

診療所における小児呼吸器感染症分離菌に対する 小児用抗菌薬の薬剤感受性

平瀧洋一¹⁾・小松真由美²⁾・村谷哲郎³⁾・賀来満夫¹⁾

¹⁾ 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座

感染制御・検査診断学分野

²⁾ 宮城県医師会 検査部・検査二科

³⁾ 産業医科大学医学部泌尿器科

(2009年1月13日受付)

仙台市内の診療所で分離された小児呼吸器感染症の主要原因菌4菌種 (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*) の臨床分離株295株において、小児用抗菌薬7剤の薬剤感受性を検討した。

S. pneumoniae では、全体の55.8%がペニシリン耐性*S. pneumoniae* (PRSP-PISP) であった。ペニシリン系薬および一部のセファロsporin系薬のMIC₉₀は、0.5~1 µg/mLと良好であったが、マクロライド系薬では耐性菌の増加が顕著であった。*H. influenzae* では、全体の50.0%がampicillin中間耐性菌および耐性菌 (MIC: ≥2 µg/mL) であった。セファロsporin系薬のMIC₉₀は、0.5~8 µg/mLと薬剤間での差が大きく、その他の薬剤の抗菌活性は全体的に弱かった。*M. catarrhalis* は、ペニシリナーゼに不安定なamoxicillinに対して感受性が低かったが、他の薬剤のMIC₉₀は0.25~1 µg/mLと比較的良好であった。*S. pyogenes* は、マクロライド系薬で著明な耐性化が認められたが、ペニシリン系薬、セファロsporin系薬のMIC₉₀は0.03~0.06 µg/mLと極めて良好であった。

小児呼吸器感染症では薬剤耐性菌の抑制につながる治療が必要であり、薬剤感受性結果を基に、血中濃度、組織移行性などの体内動態も参考にしながら、適切な抗菌薬を選択することが望まれる。

小児の呼吸器感染症の治療に使用できる抗菌薬の種類は、成人の場合と比較して限られている。経口抗菌薬では、ペニシリン系薬 (β-ラクタマーゼ阻害剤配合薬を含む)、セファロsporin系薬およびマクロライド系薬が主に使用されているが、薬剤耐性菌の増加とともに有効な抗菌薬は減少しており、限られた薬剤の中から治療薬を選択しなければならない状況が続いている。小児の呼吸器

感染症において薬剤耐性菌の増加が特に問題となるのが、市中感染症の原因菌として頻度の高い*Streptococcus pneumoniae*と*Haemophilus influenzae*で、主要抗菌薬のすべてが影響を受けている。さらに小児では、低年齢児を中心に薬剤耐性菌が分離される頻度が高く¹⁾、薬剤耐性菌のリザーバーとなっている可能性も高い。そのため、市中感染症の原因菌での薬剤耐性菌対策を実施する際に、最も重視しなければならない対象が小児であり、小児での薬剤耐性菌を減少させることができれば、使用できる抗菌薬が増えるとともに、薬剤耐性菌の広範囲な拡大を抑制できる可能性も

ある。

薬剤耐性菌の抑制において重要となるのが、抗菌薬の使用法であり、まず適切な抗菌薬を選ぶことが出発点となる。その際に参考となるのが薬剤感受性の成績で、検体を採取した疾患、年齢、医療機関の形態などを考慮しながら、診療する患者に合わせて最新の薬剤感受性情報を活用することが望ましい。

今回われわれは、小児呼吸器感染症の主要原因菌について、薬剤耐性化状況および主な小児用抗菌薬に対する感受性を確認するため、一次医療機関である宮城県内の診療所において小児呼吸器感染症患者から分離された主要原因菌4菌種295株の臨床分離株を用いて薬剤感受性調査を実施した。

I. 材料および方法

1. 使用菌株

2007年に、宮城県医師会に所属する診療所において分離され、MICが測定できた4菌種295株 (*S. pneumoniae* 95株, *H. influenzae* 100株, *Moraxella catarrhalis* 50株, *Streptococcus pyogenes* 50株) を対象菌株とした。検体は、小児(15歳未満)の呼吸器感染症患者から採取した鼻汁、咽頭ぬぐい液、鼻咽頭ぬぐい液、喀痰を使用

した(表1)。

2. 使用抗菌薬

細菌の感受性測定には、ペニシリン系薬の amoxicillin (AMPC), clavulanic acid/amoxicillin 1:14 (CVA/AMPC), セファロsporin系薬の cefdinir (CFDN), cefditoren (CDTR), cefcapene (CFPN), マクロライド系薬の clarithromycin (CAM), azithromycin (AZM) の7剤を使用した。また、感受性菌、耐性菌の分類のため *S. pneumoniae* には benzylpenicillin (PCG), *H. influenzae* には ampicillin (ABPC) を追加した。

3. 薬剤感受性の測定と評価

薬剤感受性 (MIC) の測定は、薬剤感受性サーベイランス研究会 北九州研究所において、CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)^{2,3)} に準じた微量液体希釈法にて実施した。使用した培地は、*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis* では、5%馬溶血血液添加 Cation-adjusted Mueller Hinton broth を、*H. influenzae* では、Haemophilus Test Medium を用い、35°C で20時間以上培養後目視による判定を行った。

S. pneumoniae および *H. influenzae* の感受性区分は、小児呼吸器感染症診療ガイドライン2007⁴⁾ で使用されている CLSI (M7-A7) の基準²⁾ に準じ

表1. 対象菌株および採取検体

菌種	株数			
	合計	検体の種類		
		鼻汁	咽頭ぬぐい液	その他*
<i>S. pneumoniae</i>	95	60	1	34
<i>H. influenzae</i>	100	68	0	32
<i>M. catarrhalis</i>	50	32	0	18
<i>S. pyogenes</i>	50	24	25	1

*鼻咽頭ぬぐい液、喀痰等

表2. 年齢別PCGに対する *Streptococcus pneumoniae* の感受性

年齢	株数 (%)			
	合計	MIC (μ g/mL)		
		≤ 0.06 PSSP	0.12 - 1 PISP	≥ 2 PRSP
0 - 2歳	50	16 (32.0)	24 (48.0)	10 (20.0)
3 - 5歳	32	18 (56.3)	12 (32.5)	2 (6.3)
6歳以上	13	8 (61.5)	5 (38.5)	0
合計	95	42 (44.2)	41 (43.2)	12 (12.6)

て行った。なお、*S. pneumoniae* に関して、CLSI は2008年に髄膜炎と髄膜炎以外の感染症に分けペニシリン感受性の基準を改定したが、従前の報告との比較のため、今回は旧基準 (M7-A7)²⁾を用い、PSSP (PCG-MIC ≤ 0.06 μ g/mL)、PISP (PCG-MIC 0.12~1 μ g/mL)、PRSP (PCG-MIC ≥ 2 μ g/mL) とした。

S. pneumoniae および *H. influenzae* における中間耐性株 (*S. pneumoniae*: PCG-MIC 0.12~1 μ g/mL, *H. influenzae*: ABPC-MIC 2 μ g/mL) の解釈について、ペニシリン系薬の場合には臨床的に感受性株の場合が多いと考えられる⁴⁾。しかし、遺伝子レベルではいずれの細菌においてもPBPの2ヵ所以上に変異が認められる菌株の割合が高いとされており⁵⁾、PBP変異による影響を受けやすく、かつ十分なPK/PDが得られにくい経口セファロスポリン系薬では臨床効果の低下につながる可能性があるため、今回は中間耐性菌を耐性菌に含めて評価を行った。

II. 結果

1. *S. pneumoniae*

S. pneumoniae は、PCGのMICに基づきpenicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP: MIC ≤ 0.06 μ g/mL)、penicillin-intermediate *S. pneumoniae*

(PISP: MIC 0.12~1 μ g/mL) および penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP: MIC ≥ 2 μ g/mL) に分類した。耐性菌 (PRSP-PISP) の割合は、全体では55.8%であったが、年齢区分別にみると、0~2歳で68.0%と他の年齢層に比べて高かった (表2)。

全体の臨床分離株95株およびPSSP42株、PISP41株、PRSP12株の各種抗菌薬に対する感受性成績を図1に示す。*S. pneumoniae* 全体でのMIC₉₀は、セファロスポリン系薬のCDTR、CFPNが0.5 μ g/mLと最も優れており、ペニシリン系薬のAMPC、CVA/AMPC (1:14) も1 μ g/mLと良好な抗菌活性を示した。PISP、PRSPのMIC₉₀も全体の成績と同じであった。耐性化が最も顕著であったのがマクロライド系薬で、CAM、AZMともにMIC₉₀は ≥ 64 μ g/mLで、23.4~31.6%の菌株でMICが ≥ 64 μ g/mLであった。

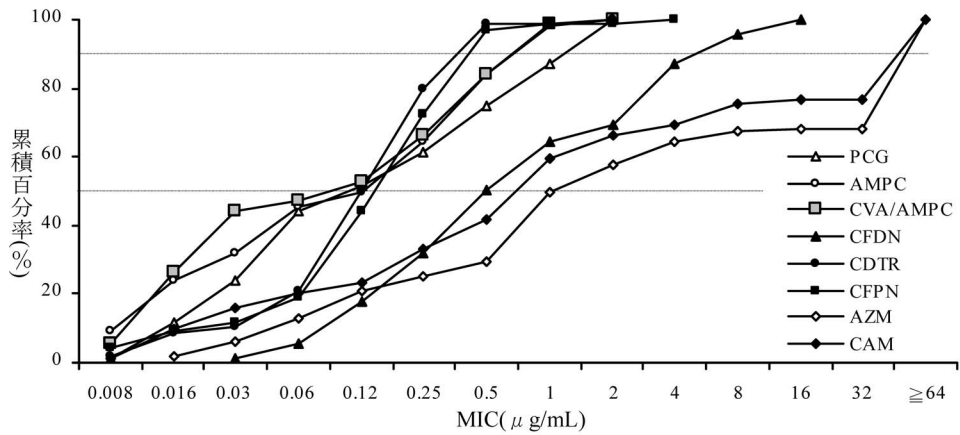
2. *H. influenzae*

H. influenzae は、ABPCのMICに基づき感受性菌 (MIC ≤ 1 μ g/mL)、中間耐性菌 (MIC 2 μ g/mL) および耐性菌 (MIC ≥ 4 μ g/mL) に分類した。中間耐性菌を含む耐性菌の割合は、今回は全体では50.0%であったが、年齢区分別にみると、0~2歳で59.1%と他の年齢層に比べて高かった (表3)。

臨床分離株100株および感受性菌50株、中間

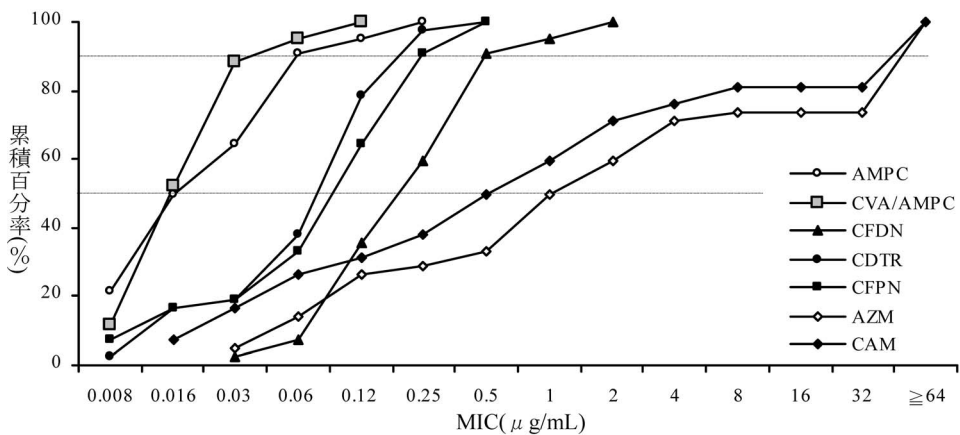
図1. *Streptococcus pneumoniae* に対する薬剤感受性

S. pneumoniae (全体)



薬剤	株数	MIC range (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
PCG	95	0.008 - 2	0.12	2
AMPC	95	0.008 - 2	0.25	1
CVA/AMPC	95	0.008 - 2	0.12	1
CFDN	95	0.03 - 16	0.5	8
CDTR	95	0.008 - 2	0.12	0.5
CFPN	95	0.008 - 4	0.25	0.5
AZM	95	0.016 - ≥64	2	≥64
CAM	94	0.008 - ≥64	1	≥64

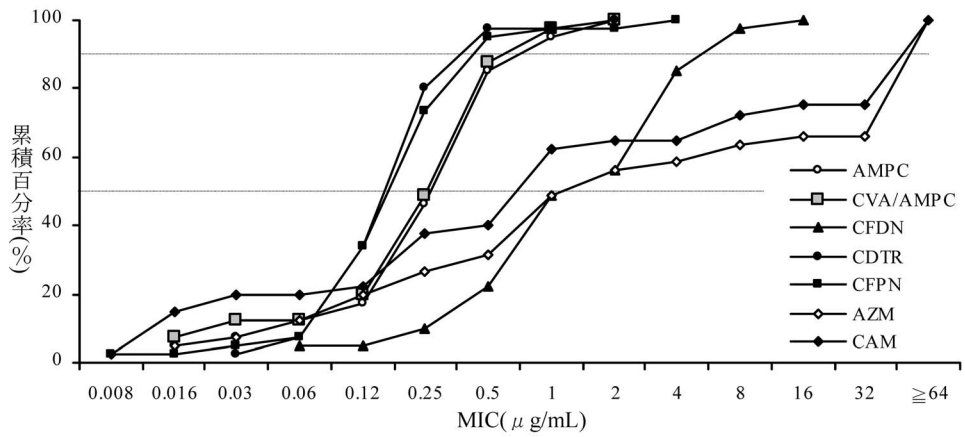
S. pneumoniae (PSSP)



薬剤	株数	MIC range (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
AMPC	42	0.008 - 0.25	0.016	0.06
CVA/AMPC	42	0.008 - 0.12	0.016	0.06
CFDN	42	0.03 - 2	0.25	0.5
CDTR	42	0.008 - 0.5	0.12	0.25
CFPN	42	0.008 - 0.5	0.12	0.25
AZM	42	0.03 - ≥64	1	≥64
CAM	42	0.016 - ≥64	0.5	≥64

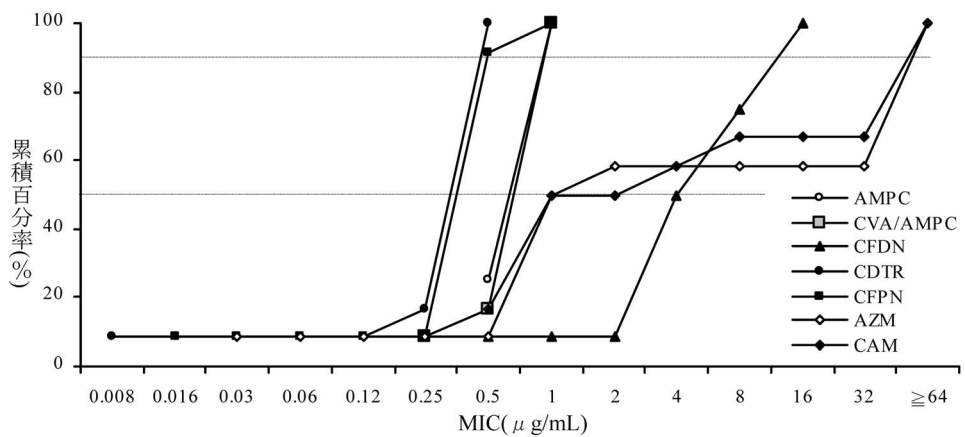
図1. 続き

S. pneumoniae (PISP)



薬剤	株数	MIC range (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
AMPC	41	0.016 - 2	0.5	1
CVA/AMPC	41	0.016 - 2	0.5	1
CFDN	41	0.06 - 16	2	8
CDTR	41	0.03 - 2	0.25	0.5
CFPN	41	0.008 - 4	0.25	0.5
AZM	41	0.016 - ≥64	2	≥64
CAM	40	0.008 - ≥64	1	≥64

S. pneumoniae (PRSP)



薬剤	株数	MIC range (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
AMPC	12	0.5 - 1	1	1
CVA/AMPC	12	0.25 - 1	1	1
CFDN	12	0.25 - 16	4	16
CDTR	12	0.008 - 0.5	0.5	0.5
CFPN	12	0.016 - 1	0.5	0.5
AZM	12	0.03 - ≥64	1	≥64
CAM	12	0.5 - ≥64	1	≥64

耐性菌を含む耐性菌 50 株の各種抗菌薬に対する感受性成績を図 2 に示す。 *H. influenzae* 全体での MIC₉₀ をみると、セファロスポリン系薬では CDTR が 0.5 µg/mL, CFPN が 4 µg/mL, CFDN が 8 µg/mL と薬剤間での差が認められた。その他の薬剤の MIC₉₀ は、ペニシリン系薬の AMPC, CVA/AMPC (1:14) が 16 µg/mL, マクロライド系薬の CAM が 8 µg/mL, AZM が 2 µg/mL であった。

ABPC の感受性菌と中間耐性菌を含む耐性菌に分けた場合には、薬剤感受性に明らかな差異がみられたのがセファロスポリン系薬とペニシリン系薬で、MIC₉₀ は感受性菌では全ての薬剤で 1 µg/mL 以下であったのに対し、中間耐性菌を含む耐性菌では CDTR 以外の全ての薬剤で 4 µg/mL 以上であった。

3. *M. catarrhalis*

臨床分離株 50 株の各種抗菌薬に対する感受性成績を図 3 に示す。 *M. catarrhalis* はほとんどが β-ラクタマーゼ産生菌であるため、β-ラクタマーゼに不安定な AMPC の感受性は低く、MIC₅₀, MIC₉₀ ともに 8 µg/mL であった。 *M. catarrhalis* に対する MIC₉₀ は、マクロライド系薬の CAM, AZM が 0.25 µg/mL と最も優れており、ペニシリン系薬の CVA/AMPC (1:14) およびセファロスポリン系薬 3 剤はいずれも 1 µg/mL であった。

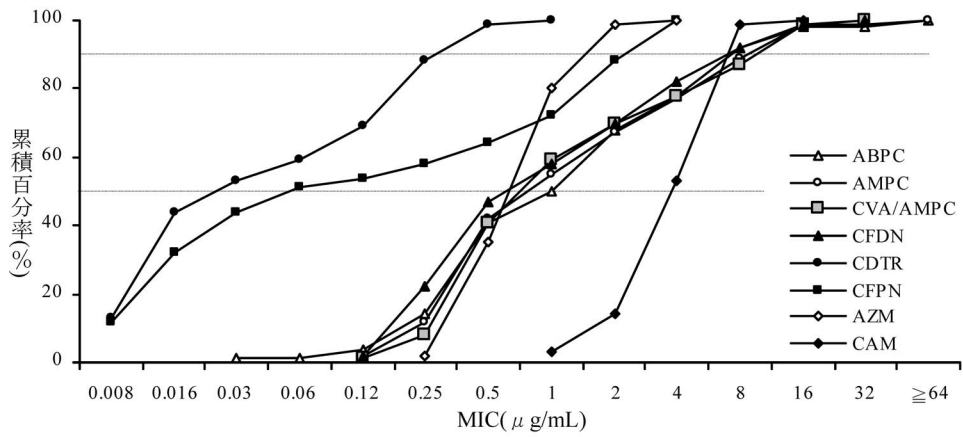
4. *S. pyogenes*

臨床分離株 50 株の各種抗菌薬に対する感受性成績を図 4 に示す。ペニシリン系薬とセファロスポリン系薬の抗菌活性は極めて良好で、MIC₉₀ は 0.016~0.06 µg/mL であった。一方、薬剤耐性化が顕著であったのがマクロライド系薬で、CAM, AZM ともに MIC₅₀ が 8 µg/mL, MIC₉₀ が ≥64 µg/mL と高く、約 40% の菌で MIC ≥64 µg/mL であった。

表 3. 年齢別 ampicillin に対する *Haemophilus influenzae* の感受性

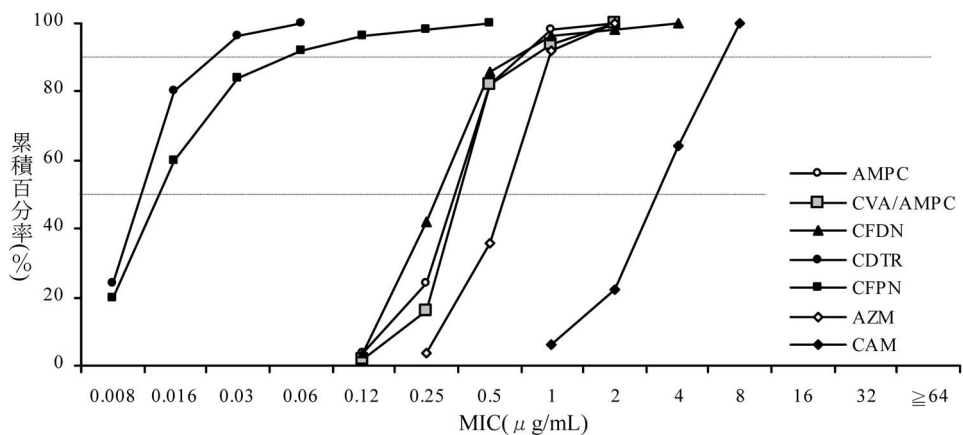
年齢	株数 (%)					
	MIC (µg/mL)			β-lactamase 陽性		
	≤0.5	1	2	β-lactamase 陰性		β-lactamase 陽性
合計				感受性		耐性
				BLNAS	BLNAR	BLPACR
0-2歳	12 (27.3)	6 (13.6)	10 (22.7)	15 (34.1)	1 (2.3)	0
3-5歳	22 (52.4)	3 (7.1)	6 (14.3)	11 (26.2)	0	0
6歳以上	7 (50.0)	0	2 (14.3)	3 (21.4)	1 (7.1)	1 (7.1)
合計	41 (41.0)	9 (9.0)	18 (18.0)	32 (32.0)		

図2. *Haemophilus influenzae* に対する薬剤感受性
H. influenzae (全体)



薬剤	株数	MIC range (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
ABPC	100	0.03 - ≥64	1	8
AMPC	100	0.12 - ≥64	1	16
CVA/AMPC	100	0.12 - 32	1	16
CFDN	100	0.12 - 32	1	8
CDTR	100	0.008 - 1	0.03	0.5
CFPN	100	0.008 - 4	0.06	4
AZM	100	0.25 - 4	1	2
CAM	100	1 - 16	4	8

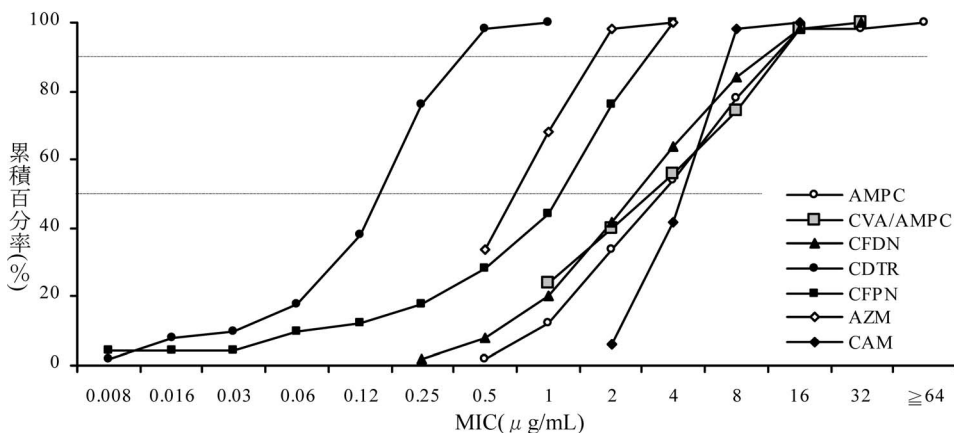
H. influenzae (ABPC MIC: ≤1 μg/mL)



薬剤	株数	MIC range (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
AMPC	50	0.12 - 2	0.5	1
CVA/AMPC	50	0.12 - 2	0.5	1
CFDN	50	0.12 - 4	0.5	1
CDTR	50	0.008 - 0.06	0.016	0.03
CFPN	50	0.008 - 0.5	0.016	0.06
AZM	50	0.25 - 2	1	1
CAM	50	1 - 8	4	8

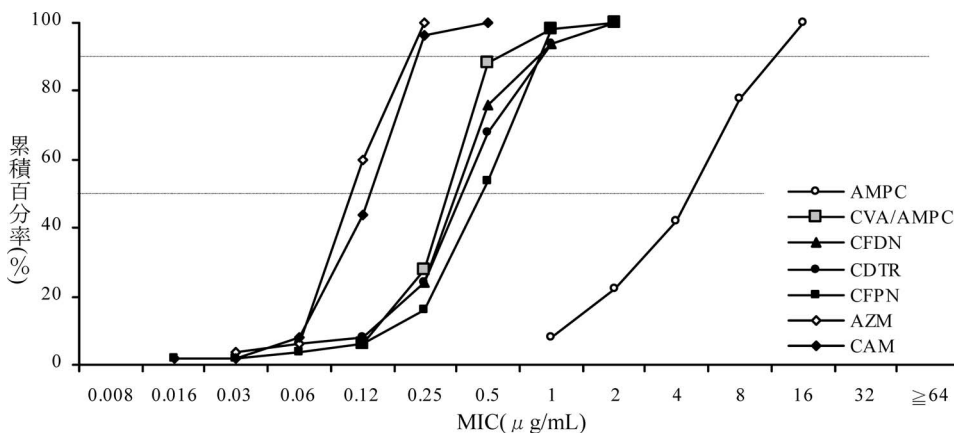
図2. 続き

H. influenzae (ABPC MIC: $\geq 2 \mu\text{g/mL}$)

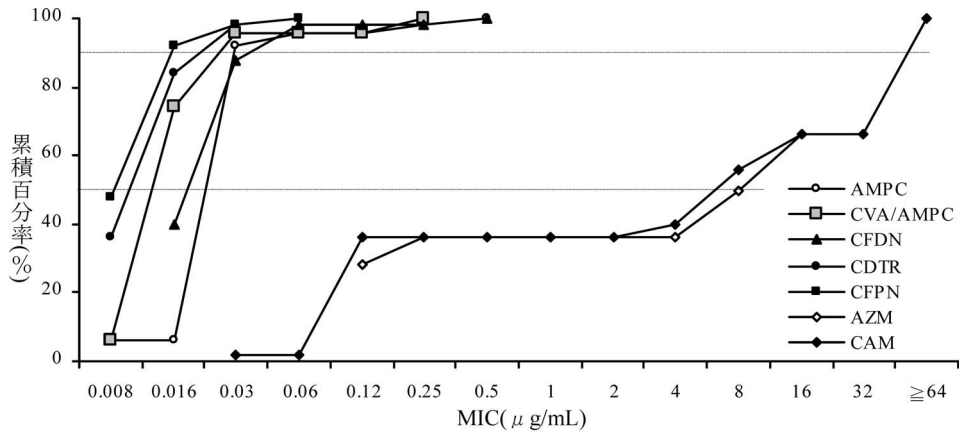


薬剤	株数	MIC range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
AMPC	50	0.5 - ≥ 64	4	16
CVA/AMPC	50	1 - 32	4	16
CFDN	50	0.25 - 32	4	16
CDTR	50	0.008 - 1	0.25	0.5
CFPN	50	0.06 - 4	2	4
AZM	50	0.5 - 4	1	2
CAM	50	2 - 16	8	8

図3. *Moraxella catarrhalis* に対する薬剤感受性



薬剤	株数	MIC range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
AMPC	50	1 - 16	8	8
CVA/AMPC	50	0.12 - 2	0.5	1
CFDN	50	0.25 - 2	0.5	1
CDTR	50	0.06 - 2	0.5	1
CFPN	50	0.016 - 2	0.5	1
AZM	50	0.03 - 0.25	0.12	0.25
CAM	50	0.016 - 0.5	0.25	0.25

図4. *Streptococcus pyogenes* に対する薬剤感受性

薬剤	株数	MIC range (μ g/mL)	MIC ₅₀ (μ g/mL)	MIC ₉₀ (μ g/mL)
AMPC	50	0.008 - 0.5	0.03	0.03
CVA/AMPC	50	0.008 - 0.25	0.016	0.03
CFDN	50	0.016 - 0.5	0.03	0.06
CDTR	50	0.008 - 0.06	0.016	0.03
CFPN	50	0.008 - 0.06	0.016	0.016
AZM	50	0.12 - \geq 64	8	\geq 64
CAM	50	0.03 - \geq 64	8	\geq 64

III. 考察

小児用抗菌薬は、2001年以降新たに発売された新規成分薬はなく、成分比を変更しAMPCの高用量投与を可能にした薬剤としてCVA/AMPC(1:14製剤)が2006年に発売(2007年に呼吸器感染症等の適応取得)されたのみである。小児の呼吸器感染症の治療は、限られた薬剤で対応せざるを得ない状況が長年続いており、今後薬剤耐性菌が増加し使用できる抗菌薬が減ってしまうと、治療に大きな支障をきたす危険性がある。そのため、薬剤耐性菌を減少させることが感染症治療における大きな課題となっているが、今回の調査では、*S. pyogenes*でマクロライド系薬の耐性化が進行するなど逆の結果もでており、状況が改善されているとはいえない。

*S. pneumoniae*で問題となるのは、ペニシリン耐性*S. pneumoniae*(PRSP-PISP)とマクロライド

耐性*S. pneumoniae*である。PRSP-PISPに関しては、近年減少傾向にあるとの報告もあり、呼吸器感染症患者(主に成人)からの臨床分離株で薬剤感受性を経年的に検討した後藤らの報告^{6,7)}では、2001~2005年にかけての各年のPRSP-PISPの分離頻度の推移は、59.7%、53.4%、50.6%、35.0%、36.9%となっている。今回の調査での*S. pneumoniae*に対するMIC₉₀をみると、CDTR、CFPN、AMPC、CVA/AMPC(1:14)の4剤は0.5~1 μ g/mLであり、これ以上薬剤耐性化が進行しなければ、薬剤耐性菌の存在が治療の大きな障害となる危険性は低いと考えられる。ただし、マクロライド系薬に関しては、薬剤耐性菌が増加した状態が続いており、*S. pneumoniae*感染が疑われる場合には、使用を避けるべきであろう。

*H. influenzae*で問題となるのは、主に β -ラクタマーゼ非産生ABPC耐性*H. influenzae*(BLNAR-BLNAI)である。薬剤耐性菌としては β -ラクタ

マーゼ産生菌 (BLPAR, BLPACR) もあるが、国内での分離頻度は低く、今回の調査でも分離されたのは3株 (3.0%) のみであった。*H. influenzae* に対する抗菌力が強いとされているのはセファロスポリン系薬だが、薬剤間の差が大きく、CFPNとCFDNはMIC₉₀がそれぞれ4 µg/mL, 8 µg/mLにまで上昇していた。この原因については明らかではないが、薬剤の使用頻度が影響した可能性もあり、抗菌薬の選択においては特定の薬剤に偏らないことが重要と考えられる。

M. catarrhalis は、ほとんどがβ-ラクタマーゼ産生菌であるため、β-ラクタマーゼに不安定なAMPCの抗菌力が弱かったが、それ以外の薬剤はMIC₉₀が0.25~1 µg/mLであり、薬剤耐性化の傾向は認められなかった。工藤⁸⁾は小児鼻副鼻腔炎患者の鼻汁から分離された菌の27.6%が*M. catarrhalis*であったことを報告しており、原因菌にならなくても常在菌として存在するだけでAMPCの効力は失われるため、*M. catarrhalis*を保菌している可能性の高い患者には、CVA/AMPCなどのβ-ラクタマーゼ阻害剤配合薬を優先的に使用するべきであろう。

S. pyogenes では、ペニシリン系薬、セファロスポリン系薬の抗菌活性が極めて優れていたのに対し、マクロライド系薬はCAM, AZMともにMIC₅₀が8 µg/mL, MIC₉₀が≧64 µg/mLと高く、薬剤耐性菌の増加が明らかであった。2003年の臨床分離株で検討した日本耳鼻咽喉科感染症研究会の全国サーベイランス⁹⁾では、MIC₉₀がCAM 0.125 µg/mL, AZM 0.5 µg/mLであったことを考えれば、ここ数年の間に薬剤耐性化が急速に進行した可能性が高く、本菌が原因菌となる頻度が高い咽頭炎や扁桃炎へのマクロライド系薬の投与は、β-ラクタム系薬にアレルギーを示す場合や非定型病原菌が疑われる場合以外は行うべきではないと思われる。

今回の調査結果からも明らかのように、小児では依然として薬剤耐性菌が高頻度に分離されてい

るが、これらの薬剤耐性菌の出現・増加に影響を与えていると考えられるのが抗菌薬の投与方法である。GUILLEMOTら¹⁰⁾は、3~6歳の小児を対象に抗菌薬の使用とPRSPの保菌との関連性を検討しており、PRSP保菌の危険因子として、①経口β-ラクタム系薬の使用 (オッズ比 3.0, p=0.03), ②経口β-ラクタム系薬の低用量 (臨床推奨用量以下) 投与 (オッズ比 5.9, p=0.002), ③β-ラクタム系薬の長期間 (>5日) 投与 (オッズ比 3.5, p=0.02) をあげている。また、SCHRAGら¹¹⁾は、小児呼吸器感染症患者を対象に、AMPCの高用量短期間投与群 (90 mg/kg/日, 5日間投与) と低用量長期間投与群 (40 mg/kg/日, 10日間投与) で服薬コンプライアンスとペニシリン耐性*S. pneumoniae* (PRSP-PISP) の出現頻度を比較し、高用量短期間投与群は低用量長期間投与群に比べて服薬コンプライアンスは有意に高く (82%:74%, p=0.02), 耐性*S. pneumoniae* の出現頻度は有意に低い (24%:32%, p=0.03) という成績を示している。

したがって、抗菌薬を使用する場合には十分量を短期間投与することが、薬剤耐性菌防止のためには有効な方法であるが、現行の用法・用量の範囲内では、それが難しい場合も多い。確かに今回の感受性成績も、MICだけで評価すれば、一部のセファロスポリン系薬のように抗菌活性が良好な薬剤もあるが、実際の臨床においては、抗菌力の強さがそのまま臨床効果に反映されるわけではない。近年、抗菌薬の臨床効果や投与方法を評価するための方法としてPK/PD理論に基づく検討が行われており、β-ラクタム系薬では、Time above MIC (以下TAMと略) が臨床効果と相関するPK/PDパラメータになる。TAMにおける効果の目標値として、ペニシリン系薬では増殖抑制作用が30%TAM, 最大殺菌作用が50%TAM, セファロスポリン系薬では増殖抑制作用が40%TAM, 最大殺菌作用が60%~70%TAMとされており¹²⁾, 新生児や乳児など免疫学的に未熟な場合もあるもの

の、患者の多くは免疫機能が正常なため、細菌増殖抑制作用の30%ないし40%TAMが臨床効果を期待できる目安となる。

PK/PDの観点から小児用抗菌薬の効果を検討してみると、用法・用量に問題があると考えられるのがセファロスポリン系薬である。CDTRとCFPNを例にあげると、小児の1日投与量は、どちらも9 mg/kg (3回に分けて投与) と少ないため、血中濃度のCmaxもCDTRが1.54 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (3 mg/kg単回, 21例の平均値)¹³⁾, CFPNが1.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (3 mg/kg単回, 5例の平均値)¹⁴⁾と低く、目標値である40%TAMが得られる細菌のMIC値は0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 程度になってしまう。セファロスポリン系薬は呼吸器系組織への移行性も悪く、扁桃組織内濃度(成人)はCDTRが0.16~0.68 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (200 mg単回, 4例)¹⁵⁾, CFPNが0.09~0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (100 mg単回, 15例)¹⁶⁾である。そのため、PRSP, BLNAR, *M. catarrhalis*などMICが比較的高い菌では、1管MICが上昇するだけでも有効性に大きな影響を与えることになり、用法・用量の範囲内で対応することが難しくなってくる。

逆に組織移行性が良いのがマクロライド系薬で、CAM, AZMは扁桃組織内濃度が血中濃度以上に上昇するため¹⁷⁾, 比較的MICが高い菌であっても臨床的に有効性を示す場合も多い。ただ、組織移行性の良さでカバーできる範囲には限界があり、*S. pneumoniae*や*S. pyogenes*で高頻度に認められるMIC \geq 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の高度耐性菌まで除菌することは難しいと考えられる。マクロライド系薬は、 β -ラクタム系薬が無効な*Mycoplasma*や*Chlamydomphila*などの非定形病原菌に有効であることから、呼吸器感染症の治療には必須の薬剤であるが、現状での薬剤耐性化状況を考えれば、有効性が期待できる範囲を見極め、投与対象を選んで使用する必要があり、安易にエンピリック治療の第一選択薬とすることは危険である。

一方、薬剤耐性菌対策ということで考えた場合

に注目されるのがペニシリン系薬のCVA/AMPC (1:14)である。CVA/AMPC (1:14)は、CVAを配合することで*M. catarrhalis*などの β -ラクタマーゼ産生菌に有効性を示すことに加えて、AMPCの1日投与量が90 mg/kgと多いため、AMPC単剤の1日投与量である20~40 mg/kgに比べて倍量以上の投与が可能である。そのため、CVA/AMPC (1:14)ではAMPCのCmaxも16.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (AMPCとして45 mg/kg単回, 19例の平均値)¹⁸⁾と高くなり、MIC 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の細菌であれば、確実に目標値の30%TAMが期待できることになる。組織移行性に関しても、呼吸器系組織に比べて薬剤移行が悪いとされる中耳分泌液中の濃度が1.03~18.45 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (平均5.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$)¹⁸⁾であることから、 β -ラクタム系薬の中では良好な部類に入る。そのため、セファロスポリン系薬に比べて有効性が期待できるMICの範囲が明らかに広く、特に*S. pneumoniae*に対しては、小児用抗菌薬の中では最も確実な効果が期待できると考えられる。ただし、高用量投与の場合に注意しなければいけない副作用は下痢で、CVA/AMPC (1:14)の最新の特定使用成績調査の成績¹⁹⁾では12.1%に発現している。ただ、下痢により投与を中止したのは4.2%のみであり、下痢の副作用が原因で治療に支障をきたすケースは少ないとされている。

抗菌薬を使用する場合には、年齢による薬剤耐性化率の違いについても知っておく必要がある。今回の調査でも、0~2歳での*S. pneumoniae*, *H. influenzae*の薬剤耐性菌の割合は、3歳以上に比べて高いことが確認されている。また、以前われわれが2004~2005年にかけて宮城県内の診療所と大学病院における臨床分離株で薬剤感受性を比較検討した際にも、診療所における*S. pneumoniae*の0~2歳での薬剤耐性菌(PRSP-PISP)の割合は77.3%で、3~14歳の58.3%に比べて高かったという結果を得ている¹⁾。低年齢児で薬剤耐性菌の分離頻度が高い背景には、幼稚園や保育園な

どの集団保育が関係すると考えられており、低年齢からの集団保育が一般化したことで、薬剤耐性菌が小児間を容易に伝播し、幼稚園児、保育園児に高頻度に PRSP などが常在菌として定着していることが報告されている^{20~22)}。こうした低年齢児は、薬剤耐性菌のリザーバーとなっている可能性が高く、薬剤耐性菌対策の最重要ターゲットと考えられるため、抗菌薬を投与する際には、最初から薬剤耐性菌を想定した薬剤選択を行うことも考慮すべきであろう。

小児の呼吸器感染症に使用できる抗菌薬は限られており、引き続きその有効性を維持していくことが重要である。そのためには、抗菌薬全体で薬剤耐性菌を増加させない投与方法を考える必要があり、それぞれの抗菌薬の特徴を十分に理解した上で、特定の薬剤に偏ることなく、最新の感受性情報に基づき疾患や年齢など状況に応じて、適切な抗菌薬を上手に使い分けていくことが望まれる。

文献

- 1) 賀来満夫, 金光敬二, 國島広之, 他: 肺炎球菌およびインフルエンザ菌における薬剤耐性の検討—開業医および大学病院臨床分離株での比較—. 化学療法の領域 23: 1318~1326, 2007
- 2) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard. CLSI document M7-A7. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA., 2006
- 3) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Seventeenth informational supplement. M100-S17 Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA., 2007
- 4) 日本小児呼吸器疾患学会・日本小児感染症学会: 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007, 協和企画, 東京, 2007
- 5) 生方公子: 呼吸器感染症原因微生物の質的変化による薬剤耐性化. 日本化学療法学会雑誌 54: 69~94, 2006
- 6) 後藤 元, 武田英紀, 河合 伸, 他: 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について (2004年). Jpn. J. Antibiotics 59: 323~354, 2006
- 7) 後藤 元, 武田英紀, 河合 伸, 他: 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について (2005年). Jpn. J. Antibiotics 61: 209~240, 2008
- 8) 工藤典代: 上気道薬剤耐性菌感染症に対する治療戦略 B-1 鼻副鼻腔炎 小児鼻副鼻腔炎の治療の実際. 薬剤耐性菌による上気道・下気道感染症に対する治療戦略—私の治療戦略—. pp. 70~79, 金原出版, 東京, 2002
- 9) 西村忠郎, 鈴木賢二, 小田 恂, 他: 第3回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 22: 12~23, 2004
- 10) GUILLEMOT, D.; C. CARBON, B. BALCAU, *et al.*: Low dosage and long treatment duration of β -lactam. JAMA 279: 365~370, 1998
- 11) SCHRAG, S. J.; C. PENA, J. FERNANDEZ, *et al.*: Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage. JAMA 286: 49~56, 2001
- 12) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会: 成人院内肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 東京, 2007
- 13) ME1207 小児科領域研究会: 小児領域における Cefditoren pivoxil 粒剤の総合評価. Jpn. J. Antibiotics 46: 95~114, 1993
- 14) 藤井良知, 他: 小児科領域における S-1108 細粒剤の基礎的・臨床的総合評価. Jpn. J. Antibiotics 48: 921~941, 1995
- 15) 馬場駿吉, 他: 副鼻腔炎に対する ME 1207 の基礎的および臨床的検討. 耳鼻と臨床 38: 663~680, 1992
- 16) 宮本直哉, 他: S-1108 の耳鼻咽喉科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 41 (S-1): 656~670, 1993
- 17) 宮崎康博, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する TE-031 の基礎的・臨床的研究. Chemotherapy 36(S-3): 926~934, 1988
- 18) 杉田麟也, 岩田 敏, 馬場駿吉: 高用量アモ

- キシリン／クラブラン酸製剤の有用性—小児中耳炎を対象とした多施設共同臨床試験—。新薬と臨牀 54: 1056~1072, 2005
- 19) 尾内一信, 岩田 敏, 岡野英幸, 他: 小児感染症患者を対象としたクラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物配合剤 (クラブモックス小児用ドライシロップ) の有効性, 安全性の検討。新薬と臨牀 57: 1805~1826, 2008
- 20) 遠藤廣子, 末武光子, 入間田美保子: 入院加療を必要とした乳幼急性中耳炎, 下気道炎の検討—1994~1997年, ペニシリン耐性肺炎球菌感染の増加—。日本化学療法学会雑誌 47: 30~34, 1999
- 21) 伊藤真人: 急性中耳炎—耐性菌と反復性中耳炎—。日本耳鼻咽喉科学会会報 107: 500~503, 2004
- 22) 山中 昇, 保富宗城: 難治化する急性中耳炎—難治化の要因とその対策—。感染症学雑誌 77: 596~605, 2003

Drug susceptibility of bacteria isolated from pediatric respiratory infections at general practitioners' clinics to pediatric antibiotics

YOICHI HIRAKATA¹⁾, MAYUMI KOMATSU²⁾,
TETSURO MURATANI³⁾ and MITSUO KAKU¹⁾

¹⁾Department of Infection Control and Laboratory Diagnostics,
Internal Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

²⁾Miyagi Medical Association

³⁾Department of Urology, School of Medicine,
University of Occupational and Environmental Health

Four major causative bacteria (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*) of pediatric respiratory infections, 295 clinical isolates in total, were isolated at general practitioners' clinics in Sendai city, and evaluated the drug susceptibility to seven antibiotics for pediatric.

Penicillin-resistant *S. pneumoniae* and penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PRSP-PISP) were 55.8% of all *S. pneumoniae* isolates. The MIC₉₀ of penicillin and cephalosporin antibiotics in *S. pneumoniae* were good, 0.5~1 µg/mL, however, macrolide-resistant strains remarkably increased. As for *H. influenzae*, 50.0% of all isolates were ampicillin-intermediate and -resistant (MIC: ≥2 µg/mL), the MIC_{90s} of cephalosporin antibiotics had large differences between 0.5 to 8 µg/mL, and generally less susceptibility was shown to other antibiotics. *M. catarrhalis* showed less susceptibility to amoxicillin which behaved unstably to penicillinase, on the other hand, the MIC_{90s} of other antibiotics were relatively good, 0.25~1 µg/mL. *S. pyogenes* remarkably tend to be resistant to macrolide antibiotics, however, the MIC_{90s} of penicillin and cephalosporin antibiotics were very good, 0.03~0.06 µg/mL.

Pediatric respiratory infections are required a treatment which results in inhibition of drug-resistant bacteria. Based on the results of drug susceptibility testing, we should make a proper selection of antibiotics by reference to disposition such as drug concentration in serum and transfer into cells.