

## 2011年から2015年までの*Streptococcus pneumoniae*の 各種抗菌薬に対する感受性の変動

坂田 宏

旭川厚生病院小児科

(2016年10月7日受付)

2011年から2015年までに旭川厚生病院小児科で診療した患者から分離された*Streptococcus pneumoniae* 1578株の感受性を penicillin G (PCG), cefotaxime (CTX), ceftriaxone (CTRX), cefditoren (CDTR), meropenem (MEPM), erythromycin (EM), levofloxacin (LVFX) について測定した。有意差は得られなかったが、PCGのMICが0.1 µg/mL未満 (penicillin susceptible *S. pneumoniae*) の株が2011年の55.5%から2015年には64.0%に増加し、2 µg/mL以上 (penicillin resistant *S. pneumoniae*) の株は14.8%から9.5%に減少した。2011年から2015年にかけて0.12 µg/mL以下の株がCTXは18.9%から28.9%, CTRXは20.5%から30.2%, CDTRは29.2%から40.9%, MEPMは69.6%から80.6%に増加した。EMは毎年2 µg/mL以上の耐性株が約90%と高率であった。LVFXは8 µg/mL以上の耐性株が2013年以降に毎年1株ずつ検出された。

### はじめに

*Streptococcus pneumoniae* は小児における髄膜炎、肺炎、中耳炎などの主要な原因菌の一つである。1980年代後半より、ペニシリン耐性株が増加し、従来のペニシリン系薬やセフェム系薬では十分な効果が得られない例が少なくなかった。そのため、*Haemophilus influenzae* におけるβ-ラクタマーゼ非産生性 ampicillin 耐性株の増加とあわせて、抗菌薬適正使用の契機となった。著者は2001年から1病院ではあるが、*S. pneumoniae* の耐性頻度を追跡している<sup>1)</sup>。今回は2011年から2015年に、小児の臨床材料から分離された*S. pneumoniae* の各種抗菌薬感受性を検討したので報告する。

### 対象と方法

2011年1月から2015年12月までに旭川厚生病院小児科を受診し、細菌感染症が疑われた小児の血液、髄液、喀痰、上咽頭スワブ、耳漏から検出された*S. pneumoniae* を対象とした。細菌感染症を疑った患者ではあるが、喀痰、上咽頭スワブから分離された場合に、原因菌が保菌状態かの詳細な検討は行っていない。同一患者から複数の株が検出されている場合には以下の原則によって1人1株とした。同一人から複数回検出されている時には、当該年の中で最も早く検出された株だけを評価した。同一人から同日に分離された株では髄液、血液、喀痰、耳漏、上咽頭スワブの順で採用した。

感受性を測定した薬剤は penicillin G (PCG) 以外に、注射薬として cefotaxime (CTX),

ceftriaxone (CTRX), meropenem (MEPM), 経口薬として cefditoren (CDTR), erythromycin (EM), levofloxacin (LVFX) の計7薬剤である。これらの薬剤について日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法<sup>2)</sup>に準じ、マイクロスキャン WalkAway (ベックマン・コールター株式会社) でMIC (Minimal inhibitory concentration) を測定した。耐性の基準はCTXとCTRXは4 $\mu$ g/mL以上, CDTRは2 $\mu$ g/mL以上, MEPMは1 $\mu$ g/mL以上, EMは1 $\mu$ g/mL以上とした<sup>3)</sup>。

検討した株は2011年391株, 2012年330株, 2013年344株, 2014年271株, 2015年242株の合計1578株である。分離した患者の年齢は生後7日から14歳までで, 毎年1歳以下が約50%を占めていた。

*S. pneumoniae* の分類はPCGに対するMICが0.1 $\mu$ g/mL未満をpenicillin susceptible *S. pneumoniae* (PSSP), 0.1 $\mu$ g/mL以上2.0 $\mu$ g/mL未満をpenicillin intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP), 2.0 $\mu$ g/mL以上をpenicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP)とした。

本研究は疫学研究に関する倫理指針(平成20年改正版 文部科学省・厚生労働省告示)に従っている。有意差の検定はStatMateIII for Macintosh (アトムス)によりカイ二乗検定を行い,  $p < 0.05$

を有意差ありとした。

## 成績

Table 1にそれぞれの抗菌薬におけるMIC<sub>90</sub>の年次変動を示した。PCGは2011年が2 $\mu$ g/mLであったが, 2012年以降は1 $\mu$ g/mLであった。2013年以降CTRXは1 $\mu$ g/mLから0.5 $\mu$ g/mL, CDTRは1 $\mu$ g/mL以上から0.5 $\mu$ g/mLに低下した。

Fig. 1にPSSPの頻度の推移を示した。2011年にPSSPは55.5%であったが, 2015年に64.0%に増加していた。一方, PRSPは2011年に14.8%であったが, 2015年に9.5%に減少していた。

Fig. 2に注射薬のCTX, CTRX, MEPMの成績を示した。この3剤に耐性を示す株は認めなかった。CTXは各年ともに0.5 $\mu$ g/mLの株が最も多く, 30~40%を占めていた。0.12 $\mu$ g/mL以下の株は2011年には18.9%であったが, 2015年に28.9%と増加していた。一方, 1 $\mu$ g/mL以上の株は2011年に19.9%であったが, 2015年には9.1%と減少していた。CTRXは各年ともに0.25 $\mu$ g/mLの株が最も多く, 2011年に33.4%, 2015年に43.8%と増加していた。0.12 $\mu$ g/mL以下の株は2011年には20.5%であったが, 2015年に30.2%と増加していた。一方, 1 $\mu$ g/mL以上の株は2011年に25.3%で

Table 1. *S. pneumoniae*における各抗菌薬のMIC<sub>90</sub>( $\mu$ g/mL)の変化

	2011	2012	2013	2014	2015
PCG	2	1	1	1	1
CTX	1	1	1	1	1
CTRX	1	1	0.5	0.5	0.5
CDTR	≥1	≥1	0.5	0.5	0.5
MEPM	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
EM	≥2	≥2	≥2	≥2	≥2
LVFX	1	1	1	1	1

Fig. 1. *S. pneumoniae* の penicillin G に対する感受性分布の年次推移

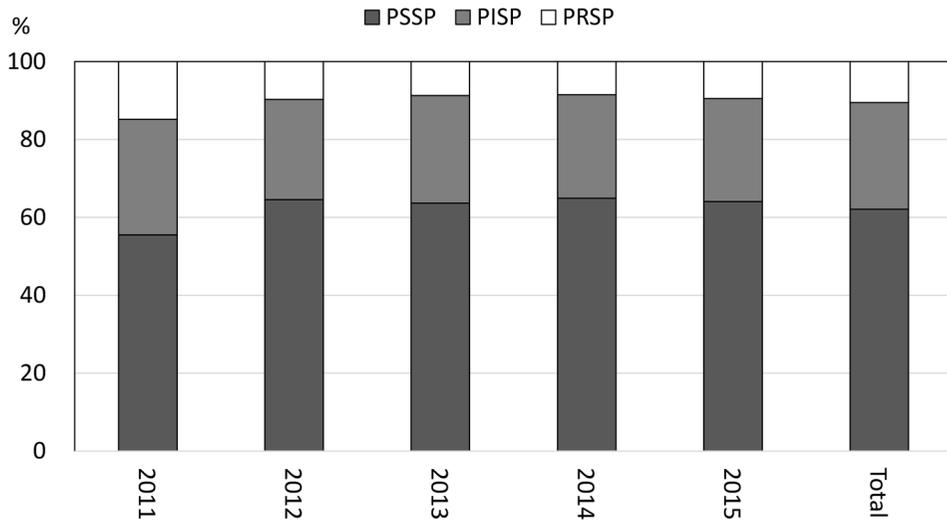
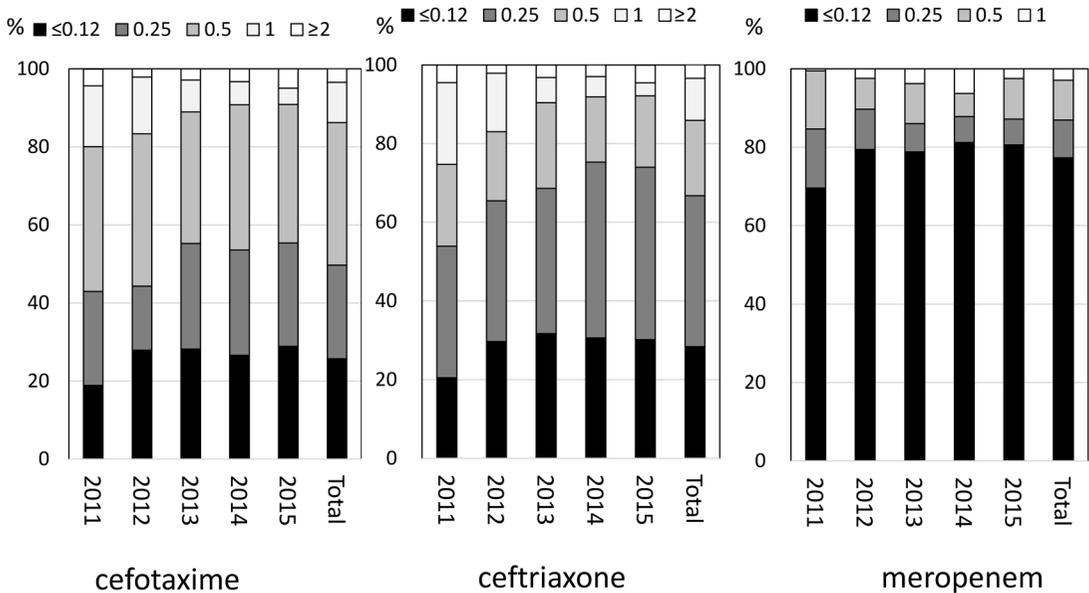


Fig. 2. *S. pneumoniae* の cefotaxime, ceftriaxone, meropenem に対する感受性分布の年次推移 (単位:  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

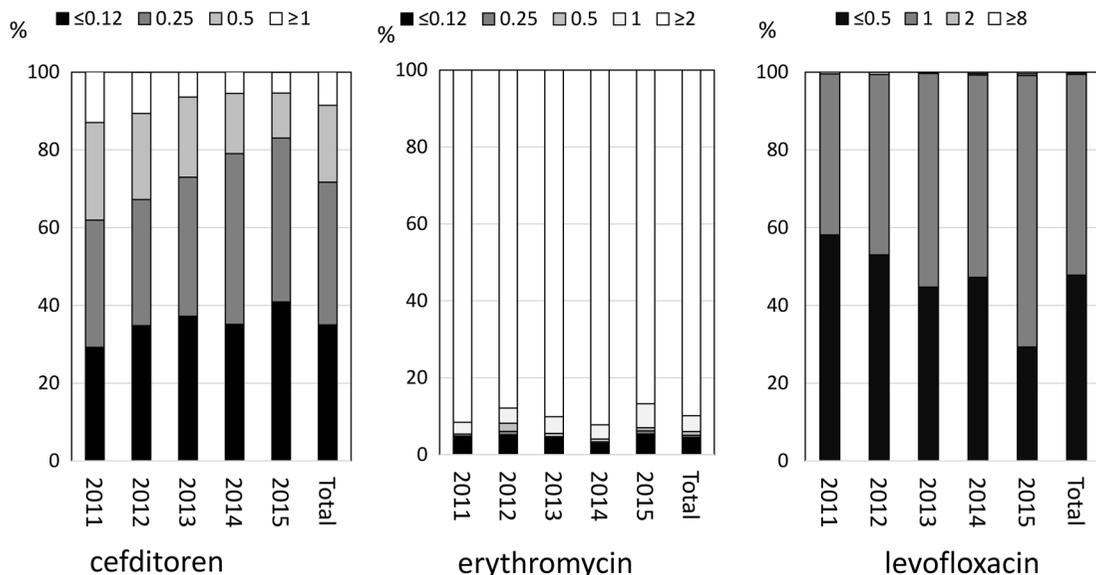


あったが、2015年には7.8%と減少していた。MEPMは0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の株は2011年69.6%、2015年に80.6%に増加した。

Fig. 3に経口薬のCDTR, EM, LVFXの成績を示した。CDTRは各年ともに0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の株が最も多く、2011年には32.7%であったが、2015年に

42.1%と増加していた。0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の株は2011年に29.2%であったが、2015年には40.9%と増加していた。EMは毎年2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株が90%前後という高率のままで、大きな変動を認めなかった。LVFXは2011年と2012年は0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の株が最も多かったが、2013年以降は

Fig. 3. *S. pneumoniae* の cefditoren, erythromycin, levofloxacin に対する感受性分布の年次推移 (単位:  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )



1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の株が最多となり、8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の耐性株が2013年以降毎年1株ずつ検出された。

### 考案

著者は2001年から2010年にほぼ同様な方法で、4581株の*S. pneumoniae*のPCG, CTX, CTRX, MEPMに対する感受性を測定した<sup>1)</sup>。その中の2006年から2010年までの合計の成績と今回の2011年から2015年の合計の成績を比較すると、PSSPが45.1%から62.1%に有意に増加していた ( $p < 0.05$ )。CTXでは0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の株が32.2%から49.7%に、MEPMは0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の株が60.3%から77.3%に、それぞれ有意に増加していた ( $p < 0.05$ )。

EMは耐性株が90%前後と多くを占めており、この5年間で大きな変化は認めなかった。LVFXでは、最多のMICが0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下から1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に上昇したことで8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上という明らかな耐性株が2013年以降毎年1株ずつであるが計3株検出されたことが注目される。

著者の別の研究で、2001年から2015年まで、毎年1~2か月間に小児の臨床材料から分離された*S. pneumoniae*についてMICとペニシリン結合蛋白(PBP)遺伝子変異を測定し、MICではPSSPが増加しているが、その多くは1箇所 $pbp2x$ の変異を有している株であることを示した<sup>4)</sup>。今回の成績でも、PSSPは増加しているが、PRSPが出現する以前のPSSPとは異なった耐性遺伝子変異を有している株と推測された。

著者の成績とほぼ同時期に、臨床材料から分離された*S. pneumoniae*の感受性を測定した報告としては千葉県における2012年から2013年の成績<sup>5)</sup>があるが、著者の成績と同様にPSSPの増加と $\beta$ -ラクタム系薬に対する感受性株の改善が認められた。2011年から2012年の岐阜県と愛知県における成績では、MICと耐性遺伝子を測定し、2008年から2009年の成績と比較してPSSPは増加しているが、遺伝子変異を認めないPSSPは変わらなかったことを報告している<sup>6)</sup>。

全国の22の小児科施設が参加する小児科領域耐性菌研究会が調査した2012年に集積した370

株の成績<sup>7)</sup>でも、PSSPが50.5%、PISPが39.2%、PRSPが10.3%とPRSPが減少し、PSSPが過半数を占めており、PSSPの増加は全国的な傾向と考えられた。その他の薬剤についても著者の成績とほぼ同様であった。

2010年に小児用のキノロン系薬として tosylloxacin が市販され、その使用量が増加している。小児におけるキノロン薬耐性菌についての報告は認められないが、成人では2.7%と報告<sup>8)</sup>されており、今後、小児科領域でさらに増加する危険性があるので、注意して追跡することが必要である。

感受性菌が増加している理由として抗菌薬使用の適正化が進んだことが考えられるが、大きな要素として、結合型肺炎球菌ワクチン(PCV)の普及がある。本邦における耐性株の頻度は、7価結合型肺炎球菌ワクチンに含まれる血清型の株において高いことをCHIBAら<sup>9)</sup>が報告している。そして、PCVの普及によって、ワクチン含有血清型が著しく減少し、耐性菌の低下につながったと考えられる。しかし、耐性遺伝子を有している株が少ないことが推測されることから、今後耐性化を促進する圧力とならないよう、抗菌薬の適正使用に配慮が必要である。

## 謝辞

*S. pneumoniae*の集積と解析に多大な御協力をいただいた2011年から2015年までに、旭川厚生病院小児科に勤務された医師、および旭川厚生病院臨床検査技術部門細菌検査室の臨床検査技師の皆さまに深謝いたします。

## 利益相反

Meiji Seika ファルマ株式会社から講演料をうけている。

## 文献

- 1) 坂田 宏：2001～2010年までの*Streptococcus pneumoniae*の $\beta$ -lactam抗菌薬に対する感受性の変動。小児感染免疫23: 395～400, 2012
- 2) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会：微量液体希釈によるMIC測定法（微量液体希釈法）—日本化学療法学会標準法—。Chemotherapy 38: 102～105, 1990
- 3) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 24<sup>th</sup> informational Supplement M100-S24, 2014
- 4) 坂田 宏：2001年から2015年までの小児呼吸器感染症患者から分離された*Streptococcus pneumoniae*と*Haemophilus influenzae*における抗菌薬感受性およびpenicillin-binding-protein遺伝子変異の変動。日本化学療法学会雑誌64: 76～81, 2016
- 5) 静野健一, 高橋弘志, 村田正太, 他：小児科領域における薬剤耐性化の2007年全国調査—肺炎球菌の感受性—。感染症学雑誌89: 437～444, 2015
- 6) 舟津桃李, 水永真吾, 福田淑子, 他：岐阜及び愛知県内で分離された肺炎球菌の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス (2011年～2012年)。Jpn. J. Antibiotics 68: 225～242, 2015
- 7) 佐藤吉壮, 豊永義清, 花木秀明, 他：小児科領域感染症における耐性菌に関する2012年度サーベイランス。日本化学療法学会雑誌62: 118～128, 2014
- 8) SHOJI, H.; T. TAKUMA & Y. NIKI: Molecular analysis of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Japan. Showa Univ. J. Med. Sci. 26: 181～190, 2014
- 9) CHIBA, N.; M. MOROZUMI, M. SHOUJI, *et al.*: Changes in capsule and drug resistance of Pneumococci after introduction of PCV7, Japan, 2010–2013. Emerg. Infect. Dis. 20: 1132～1139, 2014

## The change of susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from pediatric patients at Asahikawa Kosei Hospital between 2011 and 2015

HIROSHI SAKATA

Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital

The susceptibility of 1578 *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from pediatric patients at Asahikawa Kosei Hospital between 2011 and 2015 was tested to penicillin G (PCG), cefotaxime (CTX), ceftriaxone (CTRX), cefditoren (CDTR), meropenem (MEPM), erythromycin (EM) and levofloxacin (LVFX). Although no significant differences were observed, the percentage of strains with a minimal inhibitory concentration (MIC) of PCG of  $<0.1\mu\text{g/mL}$  increased from 55.5% (2011) to 64.0% (2015), whereas that of strains with MIC of  $\geq 2\mu\text{g/mL}$  decreased from 14.8% to 9.5%. From 2011 to 2015, the percentage of strains with MIC  $\leq 0.12\mu\text{g/mL}$  increased from 18.9% to 28.9% for CTX, from 20.5% to 30.2% for CTRX, from 29.2% to 40.9% for CDTR, and from 69.6% to 80.6% for MEPM. EM-resistant strains with MIC  $\geq 2\mu\text{g/mL}$  accounted for as much as approximately 90% each year. One LVFX-resistant strain with MIC  $\geq 8\mu\text{g/mL}$  has been detected each year since 2013.