

【短報】

本邦および大韓民国で分離された小児由来肺炎球菌の各種抗菌薬感受性

山田 尚¹⁾・濱田朱美子¹⁾・南 新三郎¹⁾・Lee Hoan-Jong²⁾¹⁾富山化学工業株式会社総合研究所*²⁾Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital

(平成13年11月1日受付・平成14年2月6日受理)

1995～1997年に大韓民国(韓国)国内で分離された小児科由来肺炎球菌80株に対するbenzylpenicillin(PCG),ニューキノロン3薬,経口セフェム3薬,minocycline(MINO)およびclarithromycin(CAM)の計9薬剤の抗菌活性を測定し,ほぼ同時期(1996～1998年)に日本国内で分離された小児科由来肺炎球菌53株と比較した。PCGのMICが0.125 μg/mL以上を示すペニシリン低感受性/耐性株の割合は,国内株では49.1%であったが,韓国株では日本より高く72.5%であった。経口セフェム薬に感受性(cefteramのMICが0.0313 μg/mL以下)の株は,韓国株に多かった。また,MINOに対する感受性は類似していたが,CAMに対する高度耐性株は韓国株に多かった。両国株において,ニューキノロン薬に対する耐性株は認められなかった。

Key words: 肺炎球菌, PRSP, 抗菌活性, 小児分離株, 韓国分離株

肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)は呼吸器感染症,髄膜炎,中耳炎,敗血症など種々の感染症の原因菌であり,特に乳幼児の化膿性髄膜炎や小児の中耳炎,肺炎,高齢者の肺炎など,重篤な感染症を引き起こすことが知られている¹⁾。肺炎球菌感染症に対し,ペニシリン系薬が第一次選択薬として使用されてきた。しかし,1967年にオーストラリアでbenzylpenicillin(PCG)に対し,0.6 μg/mLの高いMIC値を示す株がはじめて分離²⁾された。次いで,1977年に南アフリカのダーバンでPCGのMIC値が4 μg/mLを示す株が確認される³⁾など,1970年代には現在のペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)と同程度の耐性を獲得した肺炎球菌が各地で分離されるようになった。以降,1980年代後半には南米諸国,アジア各国,発展途上国などでもPRSPの分離が報告されている⁴⁾。わが国でもペニシリン低感受性(PISP)およびPRSPの分離頻度は40～60%に達しており⁵⁻⁶⁾,大韓民国(韓国)では約90%の肺炎球菌がペニシリンに低感受性であるとの報告がある⁷⁾。また,ペニシリンなどのβ-ラクタム薬だけでなく,マクロライドやニューキノロン耐性株,あるいは多剤耐性株の報告⁸⁻¹⁰⁾もあり,肺炎球菌における薬剤耐性化が臨床問題となっている。小児における各種感染症からもこのような薬剤耐性肺炎球菌は多く分離されている。

今回,われわれは韓国の小児科由来株を入手する機会を得たので,各種抗菌薬の抗菌活性を測定し,日本国内(富山県内)の小児由来肺炎球菌と比較したので報告する。

使用菌株として,1995年から1997年にソウル大学

病院小児科において分離された肺炎球菌80株(以下,韓国株とする)および1996年から1998年にかけて富山県内の小児科より分離された肺炎球菌53株(以下,日本株とする)を用いた。スキムミルク中に懸濁し,凍結保存した被験菌株を,使用時に5%綿羊脱繊維血液加Mueller-Hinton agar平板上(MHA; Difco)で純培養し,試験に供した。使用薬剤として,tosufloxacin(TFLX),cefteram(CFTM)は富山化学工業株式会社合成品を,sparfloxacin(SPFX),levofloxacin(LVFX),cefcapepe(CFPN),cefditren(CDTR)およびclarithromycin(CAM)は市販製剤から富山化学工業株式会社・総合研究所で抽出したものを使用した。PCGおよびminocycline(MINO)は市販薬を使用した。いずれも純度あるいは含量を確認後に使用した。

NCCLSの標準法¹²⁾に準じ,最小発育阻止濃度(MIC)を微量液体希釈法にて測定した。すなわち,5%綿羊脱繊維血液加MHA平板上にて37℃,18時間培養した被験菌体を滅菌生理食塩水に0.5 McFarlandになるよう懸濁し,さらに滅菌生理食塩水で10倍希釈したものを接種用菌液とした。これを2倍系列で希釈された薬剤を含有する2%馬溶血液加cation-adjusted Mueller-Hinton broth(MHB; Difco)に約10⁸CFU接種し,37℃で18時間培養後,MICを判定した。

各種経口薬に対する日本株および韓国株のMIC分布,MIC₅₀値およびMIC₉₀値をTable 1に,各菌株を国別およびPCGに対する感受性別に分類した結果をTable 2に示した。NCCLSの基準にしたがい,PCGに対する感受性が0.063 μg/mL以下の株を感受性

*富山県富山市下奥井2-4-1

Table 2. Incidence of PSSP, PISP, and PRSP in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from pediatric patients in Korea and Japan

Country	Isolation incidence (%)			No. of strains
	PSSP	PISP	PRSP	
Korea	27.5	43.8	28.8	80
Japan	50.9	41.5	7.5	53

(PSSP), 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ~1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の株を低感受性 (PISP), 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株を耐性 (PRSP) とした。両国株の PISP の分離頻度は, 41~43% と同程度であったが, 韓国株における PRSP の頻度は日本株の 7.5% より高く, 28.8% であった。すなわち, PCG の MIC が 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示すペニシリン低感受性/耐性株の割合は, 日本株では 49.1% であったが, 韓国株では 72.5% であった。

セフェム系経口薬である CFPN, CDTR, CFTM に対し韓国株は日本株より幅広い分布を示し, また, CFTM の MIC 値が 0.0313 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下のセフェム感受性株の頻度は日本株より韓国株の方が高かった。これら 3 剤の MIC₉₀ 値は日本株および韓国株ともに 1~2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で, 違いは見られなかった。MINO に対する日本株および韓国株の感受性は類似しており, MIC₉₀ 値はともに 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。CAM の MIC は日本株および韓国株ともに $\leq 0.0313 \mu\text{g}/\text{mL}$ ~ >64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に分布し, 三峰性の感受性ピークを示した。MIC が 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の高度耐性株の頻度は, 日本株 (45.3%) より韓国株 (70.0%) の方が高かった。

ニューキノロン薬である TFLX, SPFX および LVFX に対して, 日本株および韓国株ともに類似した感受性分布を示し, 耐性株は見られなかった。ニューキノロン薬 3 剤のなかでは TFLX がもっとも強い抗菌活性を示し, MIC₉₀ 値は日本株および韓国株ともに 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

本報告では, 韓国ソウル大学小児科で分離された肺炎球菌の各種抗菌薬感受性をほぼ同時期に富山県内の小児より分離された株と比較した。韓国における PISP および PRSP の分離頻度は高く, とりわけ PRSP の割合が日本と比較して高かった。日本の分離施設は一地域に限られ大学病院以外の施設も含まれていたが, この結果は, これまでに報告されている結果と同様の傾向であった^{5-7, 10)}。韓国において PISP および PRSP の分離頻度が高い要因として, 経口ペニシリンの幅広い使用が考えられる。

肺炎球菌のペニシリン高度耐性化は, 自身のペニシリン結合蛋白 (PBP) が変異して耐性化することよりも, 外来性の耐性 *pbp* 遺伝子を獲得することによって起こることが報告されている¹³⁾。韓国で分離されたペニシリン耐性株は, スペインで分離された株と遺伝学的に一致

し, 海外より持ち込まれた耐性株が韓国内に広がった可能性も示唆されている¹⁴⁾。

われわれは, オキシミノ基を 7 位に有する第三世代経口セフェム薬に特異的に低感受性化している肺炎球菌が臨床分離株中に存在することを報告している¹⁵⁾。韓国株では, これら第三世代セフェム薬低感受性株は日本株より少なかった。ペニシリン感受性および第三世代セフェム感受性の違いは, 韓国と日本における汎用 β -ラクタム薬の種類が異なることを示唆する結果と考えられた。

日本で分離された肺炎球菌のなかにニューキノロン耐性株が存在するとの報告¹⁶⁾もあるが, 今回用いた株中にニューキノロン耐性株はみられなかった。小児領域において, ニューキノロン薬が用いられる機会がきわめて少ないこともひとつの要因と考えられた。

以上, 韓国および日本で分離された肺炎球菌の薬剤感受性が異なっており, その要因の調査とともに感受性調査継続の必要性が示唆された。

文 献

- 1) 紺野昌俊: 感染症学 基礎と臨床 (上田 泰 編) p.1000~1007, メジカルビュー社, 東京, 1982
- 2) Hansman D, Bullen M M: A resistant pneumococcus. *Lancet* 2: 264~265, 1967
- 3) Jacobs M R, Koornhof H J, Robins-Browne R M, et al.: Emergence of multiply resistant pneumococci. *N. Engl. J. Med.* 299: 735~740, 1978
- 4) 桑原正雄: 世界の耐性肺炎球菌感染症の現状。化学療法法の領域 10: 87~95, 1994
- 5) Ubukata K, Asahi Y, Okuzaki K, et al.: Incidence of Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Japan, 1993-1995. *J Infect Chemother.* 1: 177~184, 1996
- 6) 前花淳子, 安念直子, 北山理恵子, 他: 富山県内より分離された呼吸器感染症主要起因菌の経口 β ラクタム剤感受性。臨床と微生物 27: 567~573, 2000
- 7) Choi E-H, Lee H-J: Clinical outcome of invasive infections by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Korean children. *Clinical Infections Diseases* 26: 1346~1354, 1998
- 8) 中村 明: 小児科臨床より分離された *Streptococcus pneumoniae* のペニシリン耐性および多剤耐性化状況。感染症学雑誌 71: 421~429, 1997
- 9) 藤上良寛, 桑原正雄, 室木邦生, 他: 広島市内 8 施設より分離された臨床分離株のニューキノロン剤を中心とした主要経口抗菌剤に対する薬剤感受性成績。The Japanese Journal of Antibiotics 53: 409~421, 2000
- 10) 山口恵三, 大野 章, 榎谷総子, 他: 日本国内 24 施設から分離された臨床分離 4,993 菌株のフルオロキノロン系抗菌薬を中心とした各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。The Japanese Journal of Antibiotics 52: 75~92, 1999
- 11) 有益 修, 目黒英典, 白石裕昭, 他: β -ラクタム剤が無効であった肺炎球菌髄膜炎の一例。感染症学雑誌 62: 682~683, 1988
- 12) National Committee for Clinical laboratory standard. 1997. Methods for Dilution Antimicrobial

- Susceptibility tests for Bacteria. M 7-A 4. Vol.17. No.2
- 13) Coffey T J, Dowson C G, Daniels M, et al.: Horizontal transfer of multiple penicillin-binding protein genes, and capsular biosynthetic genes, in natural populations of *Streptococcus pneumoniae*. Mol. Microbiol. 9: 2255~2260, 1991
- 14) McGee L, Klugman K P, Friedland D, et al.: Spread of Spanish multi-resistant serotype 23 F clone of *Streptococcus pneumoniae* to Seoul, Korea. Microb Drug Resist. 3: 253~257, 1997
- 15) Kitayama R, Minami S, Mitsuyama J, et al.: Classification of *Streptococcus pneumoniae* based on in-vitro susceptibility to oxyminocephalosporins. J Antimicrob Chemother 43: 162~164, 1999
- 16) 福田秀行: *Streptococcus pneumoniae* におけるキノロン系薬の作用機序関する遺伝学的解析。日治療会誌 48: 243~250, 2000

Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from pediatric patients in the Republic of Korea and Japan

Hisashi Yamada¹⁾, Sumiko Hamada¹⁾, Shinzaburo Minami¹⁾,
and Lee Hoan-Jong²⁾

¹⁾Research Laboratories, Toyama Chemical Co., Ltd. 2-4-1 Shimookui, Toyama, Japan

²⁾Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, Seoul, Korea

Antimicrobial susceptibility of 80 clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* isolated from pediatric patients in the Republic of Korea (Korea) from 1995 to 1997 was evaluated and compared to that of 53 Japanese strains isolated from 1996 to 1998 using benzylpenicillin, quinolones, oral cepheps, minocycline, and clarithromycin. The rate of penicillin-intermediately resistant/-resistant strains with MICs exceeding 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for benzylpenicillin in Korean strains was 72.5%, that was greater than that in Japanese strains (49.1%). Oral cephem-susceptible strains (MIC for cefteram < 0.0313 $\mu\text{g}/\text{mL}$) were found more frequently in Korean than Japanese strains. Minocycline susceptibility of strains from both countries was similar. There were more strains with high resistance to clarithromycin in Korea than in Japan. Neither country had fluoroquinolone-resistant strains.