

## 【原著・臨床】

1998～2000年に小児急性中耳炎から検出された *Streptococcus pneumoniae* の  
抗菌薬感受性の変化

宇野芳史

宇野耳鼻咽喉科クリニック\*

(平成14年9月9日受付・平成14年10月15日受理)

1998年1月から2000年12月までに当院を受診した15歳以下の小児急性中耳炎の鼓膜切開液および耳漏から検出された *Streptococcus pneumoniae* の年次ごとの耐性化および薬剤感受性の年次変化を検討するとともに、penicillin系抗菌薬とcephem系抗菌薬のいずれの耐性化の進行が大きいかを検討した。今回の検討中に *S. pneumoniae* は710株検出され、また、年ごとの検出数にはあまり変化がなかった。内訳はペニシリン感受性肺炎球菌 (penicillin-susceptible *S. pneumoniae*: 以下PSSP) は245株 (34.5%)、ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae*: 以下PISP) は336株 (47.3%)、ペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin-resistant *S. pneumoniae*: 以下PRSP) は129株 (18.2%) であり、その内訳にもあまり変動を認めなかった。薬剤感受性の変化については、感受性が低下する傾向がある抗菌薬と改善する抗菌薬があったが、一般的にはいままで感受性が良好であった抗菌薬の感受性が低下する傾向が認められた。また、各薬剤の感受性をMIC<sub>90</sub>で比較してみると、検出菌全体で見ると1.0 μg/mL以下であったのはcefditoren (CDTR) とlevofloxacin (LVFX) のみであり、2.0 μg/mLであったものがbenzylpenicillin (PCG)、ampicillin、cefepimeであった。他の抗菌薬は4.0 μg/mL以上であり、経口抗菌薬としてはかなり耐性化を示していた。PSSP、PISP、PRSPごとに検討してみると、PSSPにおいては、cefaclor、cefdinir、erythromycin、clindamycin、minocycline 以外は良好な感受性を示していた。しかし、PISPとPRSPでは、CDTRとLVFX以外の抗菌薬ではかなり耐性化を示していた。penicillin系抗菌薬とcephem系抗菌薬では、penicillin系抗菌薬は、PCGと同様薬剤感受性に変化は認められず、cephem系抗菌薬の一部に薬剤感受性の耐性化の傾向が認められた。しかし、いずれの系統の抗菌薬の耐性化が進行しているかは明らかではなかった。今回の検討では、*S. pneumoniae* の耐性化の進行は明らかではなかったが、いままで比較的感受性が良好であるといわれていたCDTRの感受性が、PRSPのみならずPISPでも低下しており、CDTR投与で良好な結果が得られていた症例でも今後治療に難渋する可能性もあり、投与方法および投与量に注意を要するものと考えられた。

**Key words:** *Streptococcus pneumoniae*, 小児急性中耳炎, ペニシリン耐性肺炎球菌, 年次変化

*Streptococcus pneumoniae* は、*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* とともに、小児科領域においては、上気道、下気道感染症の起炎菌<sup>1)</sup>として、また、耳鼻咽喉科領域においては、急性中耳炎、急性副鼻腔炎の起炎菌として重要である<sup>2-4)</sup>といわれている。特に小児においては *S. pneumoniae* は急性中耳炎、急性副鼻腔炎の起炎菌としては特に重要であり<sup>2-4)</sup>、またその検出分離頻度も高いものであった。従来、*S. pneumoniae* は、penicillin G に対して良好な感受性を示し、その治療に難渋することはなかった。しかし、1967年の南アフリカにおける penicillin-resistant *S. pneumoniae* (以下PRSP) の報告<sup>5)</sup>以来、また、1981年の本邦におけるPRSPの報告<sup>6)</sup>以来、PRSPによる症例報告<sup>7)</sup>、また、臨床症例からの検出分離頻度の報告<sup>8-10)</sup>が多く見られ

る。また、一部では、PRSPの分離検出頻度の年次別変化の報告も見られる<sup>11,12)</sup>が、それらの大半は、大学病院あるいは総合病院などの大規模施設からの報告であり、当院のような、第一線の診療所からの分離検出頻度の報告は少なく、また、分離検出頻度の年次別変化の報告はほとんど見られない。

今回、1998年1月から2000年12月の3年間に当院で加療した小児急性中耳炎症例の耳漏および鼓膜切開液から検出された *S. pneumoniae* について、その耐性化の変化およびその薬剤感受性の年次変化を検討するとともに、benzylpenicillin (以下PCG) と penicillin系抗菌薬およびcephem系抗菌薬との耐性化の変化について検討を行ったので報告する。

\*岡山県岡山市富原3702-4

## I. 対象と方法

### 1. 対象

対象は、1998年1月から2000年12月までの3年間に当院で治療を行った小児急性中耳炎症例のうち耳漏および鼓膜切開液から *S. pneumoniae* が検出された男児369例369株、女児341例341株である。同年の間に、同一症例から複数回 *S. pneumoniae* が検出された場合には、初回に検出された *S. pneumoniae* を検討の対象とした。年度別および年齢の詳細については Table 1 に示す。

### 2. 材料と方法

細菌検査は、原則として、外耳道を消毒した後に鼓膜切開術を施行し、中耳腔から得られた貯留液を用いて行い、また、一部のすでに鼓膜穿孔があり、外耳道に耳漏が認められた症例においては、いったん外耳道を消毒した後に新たに中耳腔から得られた耳漏を用いて行った。*S. pneumoniae* のスクリーニングは、岡山医学検査センターにて行った。分離培養は、血液寒天培地およびチョコレート寒天培地を用い 35℃ 5% 炭酸ガス培養で2日間行い、検出された *S. pneumoniae* については、薬剤感受性および最小発育阻止濃度 (minimal inhibitory concentration, 以下 MIC) 測定を明治製菓中央研究所にて日本化学療法学会標準法<sup>13)</sup>にしたがい、微量液体希釈法を用いて測定した。*S. pneumoniae* の感受性株、耐性株の判定は、米国臨床検査標準委員会 (National Committee for Clinical Laboratory Standards, 以下

NCCLS) の判定基準<sup>14)</sup>に準拠した。すなわち、*S. pneumoniae* の PCG に対する MIC が、それぞれ 0.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下であるものをペニシリン感受性肺炎球菌 (penicillin-susceptible *S. pneumoniae*: 以下 PSSP), 0.125~1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  のものをペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae*: 以下 PISP), 2.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上のものをペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) と判定した。また、薬剤感受性については、経口抗菌薬のうち代表的な 10 製剤 (benzylpenicillin: 以下 PCG, ampicillin: 以下 ABPC, cefditoren: 以下 CDTR, cefpodoxime: 以下 CPDX, cefaclor: 以下 CCL, cefdinir: 以下 CFDN, erythromycin: 以下 EM, clindamycin: 以下 CLDM, levofloxacin: 以下 LVFX, minocycline: 以下 MINO) について検討を行った。MIC の測定値は、PCG, ABPC, CDTR, CPDX については、0.03  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下から 4.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を超える値まで、CCL, CFDN, EM, CLDM, LVFX, MINO については 0.125  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下から 16.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を超える値までの範囲で測定を行った。また、今回検討を行った経口抗菌薬のうち LVFX は、小児に対する適応は認められていないが、現在もっとも汎用されている経口ニューキノロン系抗菌薬として今回の検討に加えた。

### 3. PCG と penicillin 系抗菌薬および cephem 系抗菌薬との耐性化の変化

1998年から2000年までの年ごとに PCG を基準にし、PCG と penicillin 系抗菌薬の薬剤感受性の相関、PCG と cephem 系抗菌薬の薬剤感受性の相関を求め、薬剤ごとの耐性化の変化を検討し、penicillin 系抗菌薬および cephem 系抗菌薬のいずれの耐性化の進行が大きいかを検討した。

## II. 結果

### 1. 検出された *S. pneumoniae* の PCG に対する薬剤感受性分布

Table 1. Patients profiles

Year	Age range (years)	Age average (years)	Male	Female
1998	0.3-12.7	3.6	125 (51.4%)	118 (48.6%)
1999	0.5-12.8	3.7	113 (50.0%)	113 (50.0%)
2000	0.4-13.9	3.9	131 (54.4%)	110 (45.6%)

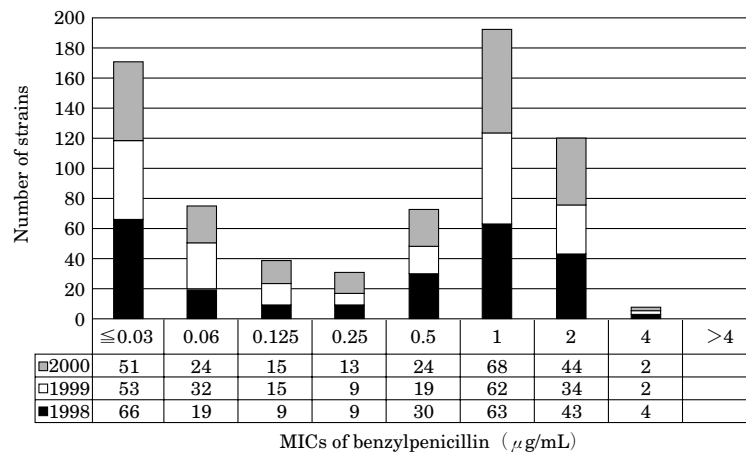


Fig. 1. Distribution of MICs of benzylpenicillin against *Streptococcus pneumoniae* isolated from acute middle-ear otitis media.

今回検出された *S. pneumoniae* は、MIC 0.03  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下から MIC 4.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  までの間に分布していたが、その感受性分布は MIC 0.03  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下の所と 1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の所に 2 峰性のピークをもつ分布を示していた。また、1998 年から 2000 年の各年度においても、感受性分布およびそのピークには変化を認めなかった。また、いずれの年度においても、MIC が 8.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の耐性を示す株は認められなかった (Fig. 1)。また、NCCLS の分類にしたがうと、PSSP は 245 株 (34.5%) PISP は 336 株 (47.3%) PRSP は 129 株 (18.2%) であった。

## 2. PSSP, PISP, PRSP の検出率の変化

PSSP, PISP, PRSP の検出率の変化を Fig. 2 に示す。1998 年から 2000 年までの、PSSP, PISP, PRSP のそれぞれの検出数と検出率は 1998 年が、85 株 (35.0%)、111 株 (45.7%)、47 株 (19.3%)、1999 年が、85 株 (37.6%)、105 株 (46.5%)、36 株 (15.9%)、2000 年が、75 株 (31.1%)、120 株 (49.8%)、46 株 (19.1%) であった。すなわち今回検討した 3 年間では、明らかな PISP および PRSP の耐性 *S. pneumoniae* の増加は認められなかったが、いずれの年も 60% 以上の耐性 *S. pneumoniae* が検出されていた。

## 3. 年齢別の PSSP, PISP, PRSP 検出率の変化

*S. pneumoniae* は、12 歳以下の小児から検出された。

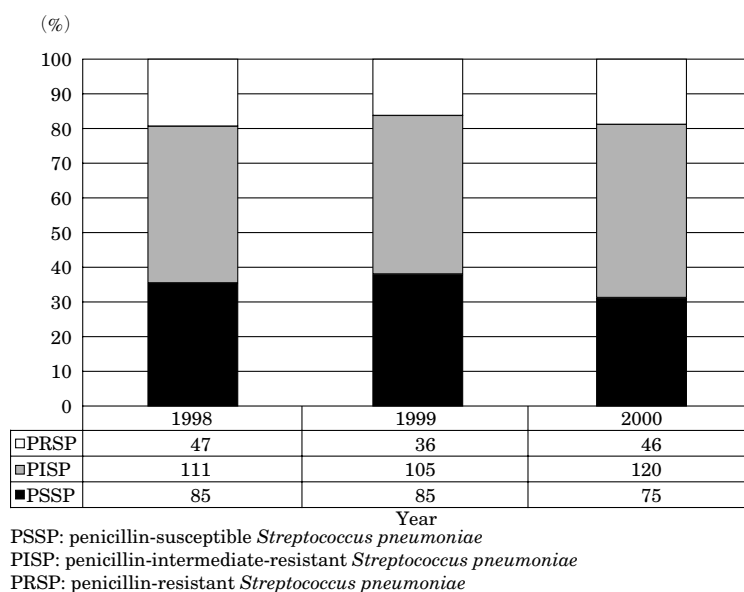


Fig. 2. Changes in benzylpenicillin susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from acute middle-ear otitis media from 1998 to 2000

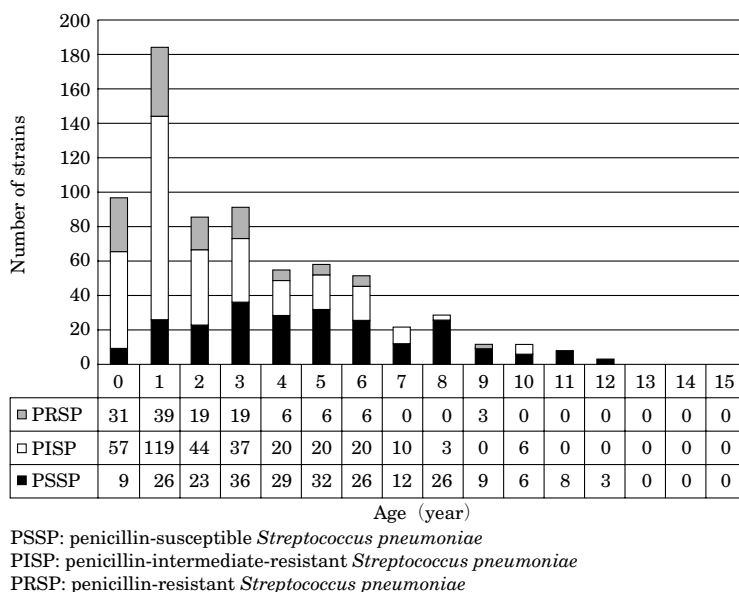


Fig. 3. Age distribution in benzylpenicillin susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* infected patients.

しかし、PRSPは、9歳の症例から3株検出された以外は、全株6歳以下の症例から検出されていた。しかしながら、1歳の症例から検出された39株をピークとして、3歳までに比較的多くの株が検出されていた。PISPは、10歳の症例から6株検出されていたが、PRSPと同じく1歳の症例で119株をピークとして、3歳までに比較的多くの株が検出されていた。PSSPは3歳と5歳と8歳に低い3峰性のピークをもつ分布を示したが、12歳までほぼ均等に検出されていた (Fig. 3)。

#### 4. 薬剤感受性結果

今回検討した各薬剤感受性の結果を Figs. 4~13 に示す。まず、penicillin系抗菌薬である、PCGとABPCであるが、ほぼ同様の結果を示した。すなわち、1998年から2000年の間ほぼ同様に、0.03  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の所と1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の所にピークをもつ2峰性の分布を示した。また、ABPCでは4.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える所に1998年と1999年に1株ずつ存在していたが、その他は、PCG、ABPCとも4.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の所に分布していた。しかし、1998年から2000年に移るにしたがって、0.03  $\mu\text{g}/$

mL以下の所にあるピークが低くなり、1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の所にあるピークが高くなるというように、その分布は右方向すなわち耐性化が進む方向に移動していた (Figs. 4, 5)。

次にcephem系抗菌薬である、CDTR、CPDX、CCLとCFDNであるが、これらの4薬剤では、かなり異なる分布を示した。まず、CDTRについてであるが、1998年には、0.03  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の所と0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の所にピークをもつ2峰性の分布を示したが、1999年と2000年には0.03  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の所のピークが低くなり、そのかわり0.125  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の所にピークが存在してきた。また、0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の所の分布も少し高くなり、それまでに存在してなかった4.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の所にも菌が検出されていた。すなわち、感受性株の部分で、耐性化が進む傾向が見られた (Fig. 6)。次に、CPDXについてであるが、各年とも0.03  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の所から4.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える所に分布していた。しかし、1998年には2.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の所にピークをもつほぼ1峰性の分布を示していたが、1999年、2000年にかけて2.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の部分のピークが低くなり、かわりに1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の所にピークが存在

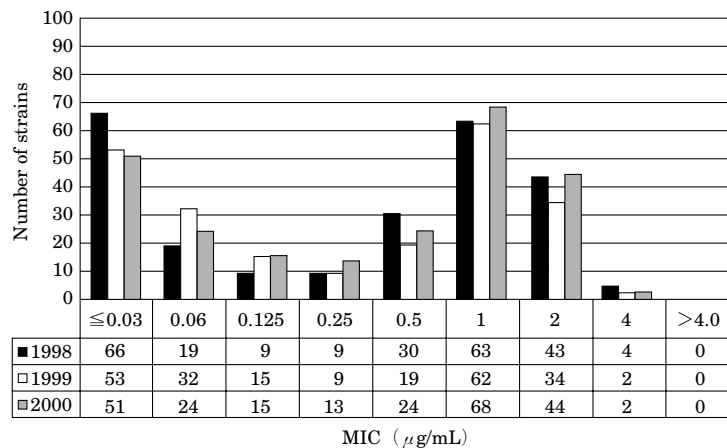


Fig. 4. Distribution of MICs of benzylpenicillin against *Streptococcus pneumoniae* isolated from acute middle-ear otitis media from 1998 to 2000.

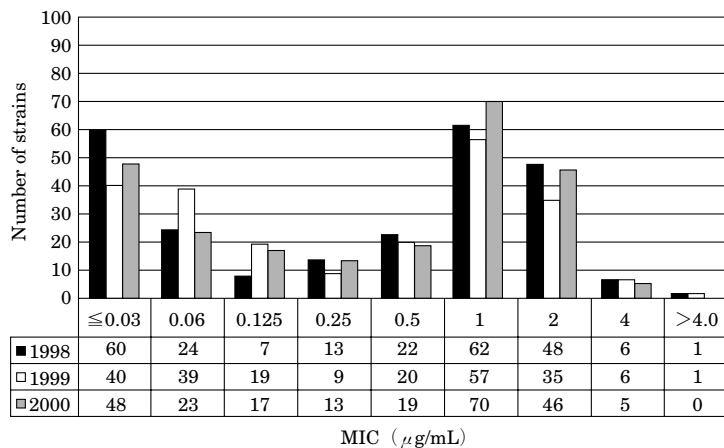


Fig. 5. Distribution of MICs of ampicillin against *Streptococcus pneumoniae* isolated from acute middle-ear otitis media from 1998 to 2000.

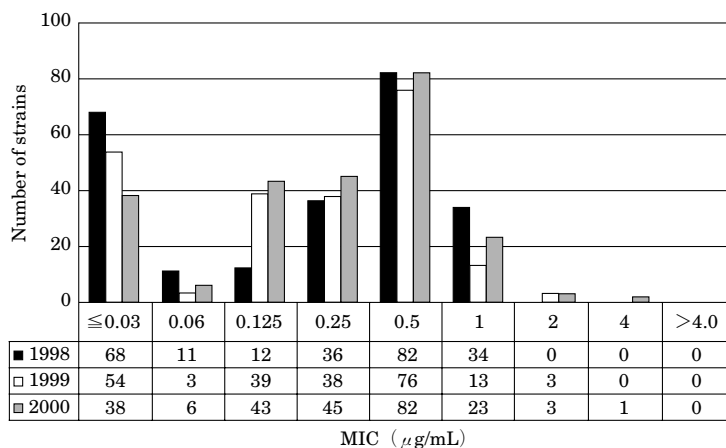


Fig. 6. Distribution of MICs of cefditoren against *Streptococcus pneumoniae* isolated from acute middle-ear otitis media from 1998 to 2000.

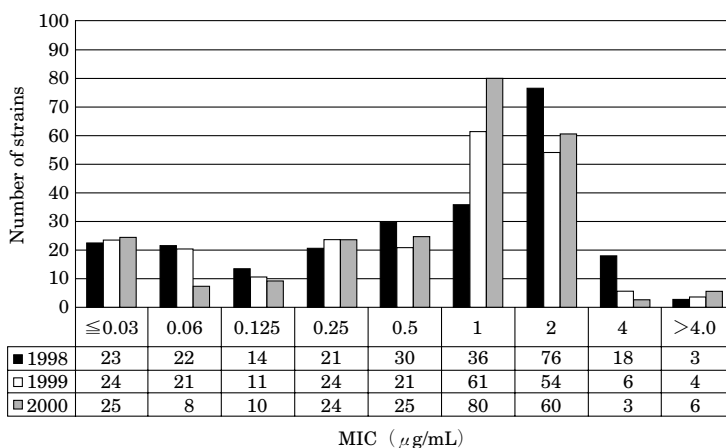


Fig. 7. Distribution of MICs of cefpodoxime against *Streptococcus pneumoniae* isolated from acute middle-ear otitis media from 1998 to 2000.

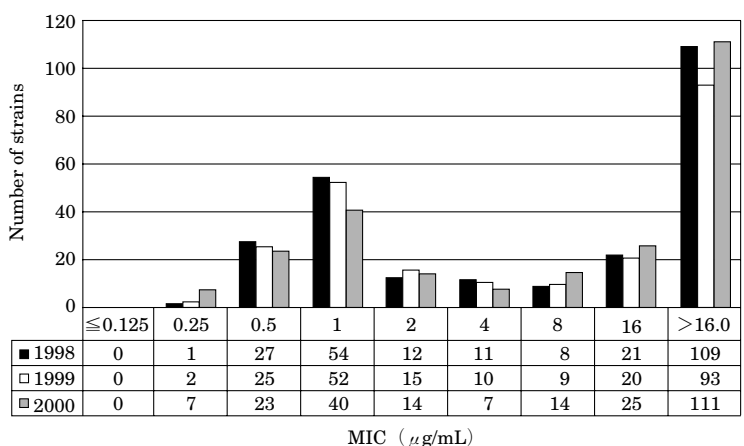


Fig. 8. Distribution of MICs of cefaclor against *Streptococcus pneumoniae* isolated from acute middle-ear otitis media from 1998 to 2000.

してきていた。すなわち、ピークの部分では、耐性化がおさまる方向に移動していた (Fig. 7)。次に CCL についてであるが、 $0.25 \mu\text{g/mL}$  から  $16.0 \mu\text{g/mL}$  を超える

所に  $1.0 \mu\text{g/mL}$  と  $16.0 \mu\text{g/mL}$  を超える所にピークをもつ 2 峰性の分布を示していた。また、1998 年と 1999 年に比較的高いピークをもっていた  $1.0 \mu\text{g/mL}$  の株数

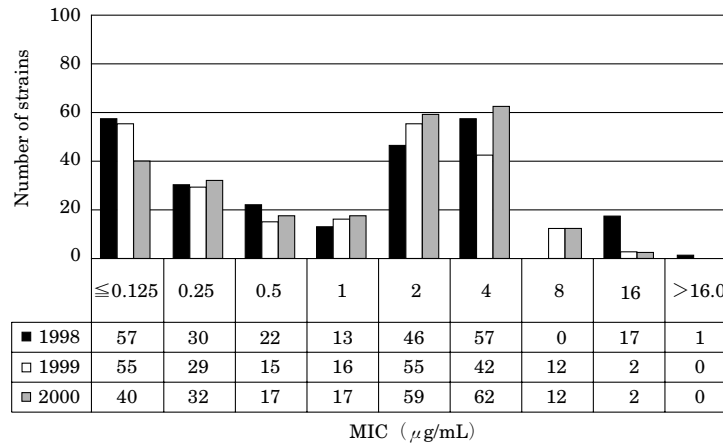


Fig. 9. Distribution of MICs of cefdinir against *Streptococcus pneumoniae* isolated from acute middle-ear otitis media from 1998 to 2000.

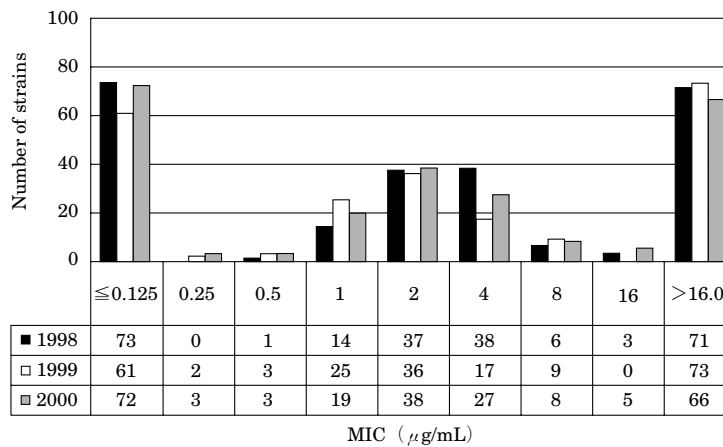


Fig. 10. Distribution of MICs of erythromycin against *Streptococcus pneumoniae* isolated from acute middle-ear otitis media from 1998 to 2000.

が減少し、 $8.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $16.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ の株数が増加しており、やや耐性化が進む傾向が見られた (Fig. 8)。最後に、CFDN についてであるが、 $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の所から  $16.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ を超える所に存在し、 $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の所と  $4.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ の所に2峰性のピークをもつ分布を示した。しかし、1998年から2000年に移るにしたがって  $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の所から  $4.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ の所までの間では、 $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の所のピークが低くなりかわりに  $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ から  $4.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ の間に分布する株が増加しており、この部分では耐性化が進行していた。しかし、 $16.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ の所と  $16.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ を超える所の分布が減少しており、かわりに  $8.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ の所の分布が増加しており、この部分では、耐性株の減少が見られた (Fig. 9)。

14印環 macrolide 抗菌薬である EM については、 $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の所から、 $16.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ を超える所に、 $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の所、 $2.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ から  $4.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ に

かけての所、そして  $16.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ を超える所に3峰性のピークをもつ分布を示した。しかし、今回検討した3年間の間では、全体的な分布の変化は認めなかった (Fig. 10)。

CLDM については、 $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の所から、 $16.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ を超える所に  $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下と  $16.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ を超える所にピークをもつ極端な2峰性の分布を示した。また、今回検討した3年間では、その分布に変化をほとんど認めなかった (Fig. 11)。

LVFX については、 $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の所から  $2.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ の間に  $1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ にピークをもつ1峰性の分布を示した。今回検討した3年間に  $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ の部分のピークが減少し、 $1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ の部分のピークがやや増加しており、やや耐性化が進む傾向が見られた (Fig. 12)。

MINO については、 $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の所から、 $16.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ を超える所に  $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下と  $8.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ の所にピークをもつ2峰性の分布を示した。また、1998

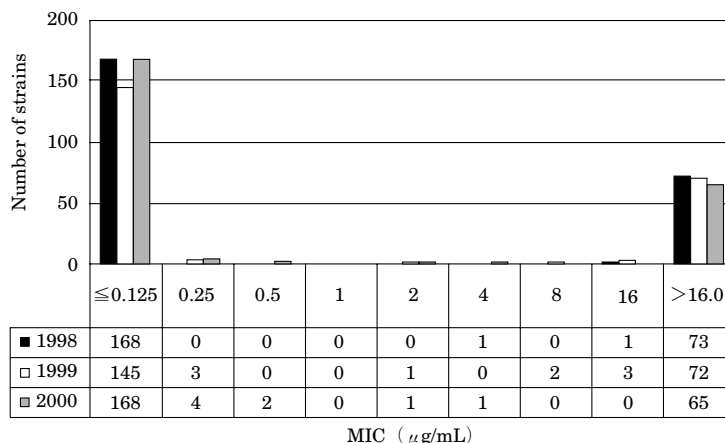


Fig. 11. Distribution of MICs of clindamycin against *Streptococcus pneumoniae* isolated from acute middle-ear otitis media from 1998 to 2000.

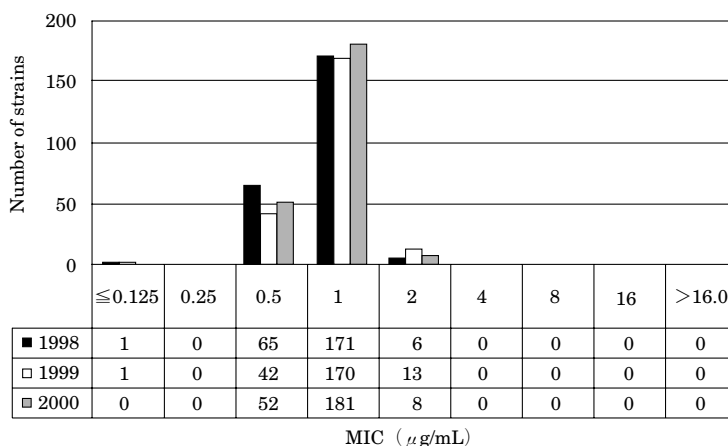


Fig. 12. Distribution of MICs of levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* isolated from acute middle-ear otitis media from 1998 to 2000.

年に 16.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の所に存在したピークが減少し、4.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の所のピークが増加し、この部分で耐性が改善する傾向が認められた (Fig. 13)。

##### 5. 薬剤感受性の変化

今回検討した薬剤感受性の変化について Tables 2~4 に年度ごとに示す。MIC<sub>90</sub> で比較すると、PSSP, PISP および PRSP をまとめた total で検討すると、変化が認められたのは、1999 年度の CDTR が 1998 年と 2000 年で MIC<sub>90</sub> が 1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であったのに対し、1999 年は 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と 1 管感受性が良好になっていた。しかし、他のすべての抗菌薬においては、検討した 3 年間で、薬剤感受性には変化を認めなかった。また、各薬剤間で検討してみると、CDTR および LVFX の感受性が MIC<sub>90</sub> において 1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  とともに良好であり、PCG, ABPC および CPDX が 2.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。他の薬剤は、4.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と感受性は不良であった。

PSSP, PISP および PRSP ごとに検討してみると、

まず、PSSP については、1998 年に CCL の MIC<sub>90</sub> が 1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であったのが、1999 年と 2000 年には 2.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1998 年の CFDN の MIC<sub>90</sub> が 0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であったのが 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  とそれぞれ 1 管感受性が悪化していた。また、LVFX においては、1998 年と 2000 年に MIC 1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であったが、1999 年には一時的に 2.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と悪化していた。PISP については、1998 年と 1999 年に MIC<sub>90</sub> が 2.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった ABPC が 2000 年に 1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と 1998 年に MIC<sub>90</sub> が 16.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった MINO が 1999 年と 2000 年に 8.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と反対に 1 管感受性が良好になっていた。また、CDTR においては、1999 年に 1998 年と 2000 年に 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった MIC<sub>90</sub> が 1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と一過性に感受性が悪化していた。PRSP においては、CPDX のみに薬剤感受性の変化が見られ、1998 年に 4.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった薬剤感受性が 1999 年と 2000 年に 4.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  より悪い感受性の位置に変化していた。

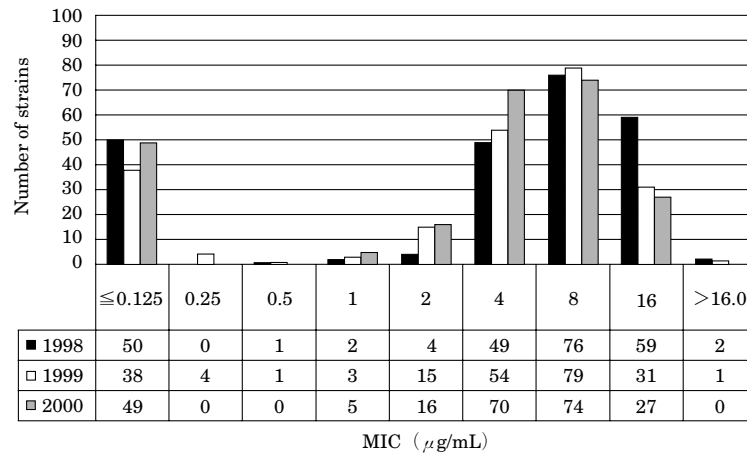


Fig. 13. Distribution of MICs of minocycline against *Streptococcus pneumoniae* isolated from acute middle-ear otitis media from 1998 to 2000.

#### 6. PCG と penicillin 系抗菌薬および cephem 系抗菌薬との耐性化の変化

Penicillin 系抗菌薬および cephem 系抗菌薬のいずれの抗菌薬の耐性化の進行が大きいかについて MIC<sub>90</sub> について PCG を基準にして検討を行った。まず、PCG は、今回検討した3年間で薬剤感受性に変化は認められず、耐性化の進行は認められなかった。今回検討した penicillin 系抗菌薬である ABPC は、PISP と PRSP の薬剤感受性がそれぞれ PCG と比較して1管低かったが、今回検討した3年間では、耐性化の進行は認められなかった。cephem 系抗菌薬は今回 CDTR, CPDX, CCL および CFDN の4剤で検討を行ったが、CPDX の PRSP, CCL の PSSP で3年間に1管ずつ薬剤感受性が低下していた。一方、CDTR では、薬剤耐性の進行は認められず、penicillin 系抗菌薬と比較しても良好な薬剤感受性を示していた。しかし、他の cephem 系抗菌薬では、薬剤耐性の進行は認められなかった (Tables 2~4)。しかし、CCL においては、PISP と PRSP に対してはいずれの年度も薬剤感受性が 16.0 μg/mL を超えるところに MIC<sub>90</sub> があり、今回の検討では、耐性化が進行していても測定できなかった可能性も考えられた。

### III. 考 察

*S. pneumoniae* は、小児の上気道感染症の起炎菌として *H. influenzae*, *M. catarrhalis* とともに重要である<sup>15)</sup>とされてきた。特に日本においては、海外と比較して *S. pneumoniae* の耐性化が著しく<sup>16,17)</sup>、それに伴って、耳鼻咽喉科領域においては小児の急性中耳炎、急性副鼻腔炎の難治化、反復化が報告されている<sup>3,4,7~10)</sup>。そのような小児の急性中耳炎、急性副鼻腔炎の難治化、反復化を防ぐためには、抗菌薬の適正使用が重要であり、そのためには抗菌薬に対する *S. pneumoniae* の薬剤感受性の検討が重要である。特に当院のような、市中感染症の

第一線にある診療所においては、治療にあたって、第一選択薬の適切な選択が重要である。しかしながら日本においては、*S. pneumoniae* に限らず、抗菌薬の薬剤感受性の検討は、全国的なサーベイランスや大学病院のような大病院においてしか行われていない<sup>11,12,17~19)</sup>。また、その検討も、単年度のものが多く、数年にわたっての抗菌薬の薬剤感受性の検討や、耐性化の頻度についての検討は少ないのが実情である。今回は、一診療所における *S. pneumoniae* の3年間にわたる耐性化の変化および抗菌薬の薬剤感受性の検討を行った。

#### 1. *S. pneumoniae* の PCG に対する薬剤感受性の変化および耐性化率の変化について

今回検討した3年間に検出された *S. pneumoniae* においては、検出株全体および年度ごとについても PCG に対する薬剤感受性には変化を認めなかった。すなわち、いずれも、感受性分布は MIC 0.03 μg/mL 以下の所と 1.0 μg/mL の所にピークをもつ2峰性の分布を示していた。このことはすなわち、今回検討した3年間においては、*S. pneumoniae* の PCG に対する耐性化はあまり進行していないと考えられた。その理由としては、PCG という抗菌薬自体が、現在ほとんど用いられていないことがその原因のひとつであると考えられる。近年の報告では、坂田<sup>11)</sup>が、小児呼吸器感染症患者の上咽頭から検出された *S. pneumoniae* について検討を行っているが、感受性分布としては、0.064 μg/mL と 1.0 μg/mL の所にピークをもつ分布を示したと報告している。また、前花ら<sup>18)</sup>は、1996年から1998年の3年間について検討を行っているが、1996年には、0.025 μg/mL と 0.39 μg/mL の所にピークが存在していたが、1997年、1998年と低い方のピークが 0.05 μg/mL の方に移行し、高い方のピークが 0.78 μg/mL から 1.56 μg/mL と年ごとに耐性化の方向に移行していたと報告している。また、



Table 2. MIC distribution of antimicrobial agents in clinical isolated *Streptococcus pneumoniae* in 1998

Antimicrobial agent	Number of strains	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )										MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )					
		$\leq 0.03$	0.06	0.125	$\leq 0.125$	0.25	0.5	1	2	4	$> 4.0$			8	16	$> 16.0$		
Benzylpenicillin	PSSP	66	19														$\leq 0.03$	0.06
	PISP	85		9		9	30	63									1	1
	PRSP	47							43	4							2	2
	total	243	66	19	9	9	30	63	43	4							0.5	1
Ampicillin	PSSP	85			1													0.06
	PISP	111		7	12	22	56	14									1	1
	PRSP	47				6	34	6	1								2	4
	total	243	60	24	7	13	22	62	48	6	1						0.5	2
Cefditoren	PSSP	85	65	9	4	7											$\leq 0.03$	0.06
	PISP	111	3	2	8	29	60	9									0.5	0.5
	PRSP	47				22	25										1	1
	total	243	68	11	12	36	82	34									0.25	0.5
Cefepodoxime	PSSP	85	23	22	10	13	14	3									0.06	0.5
	PISP	111		4	4	8	16	27	49	5	2						2	2
	PRSP	47				6	27	6	27	13	1						2	4
	total	243	23	22	14	21	30	36	76	18	3						1	2
Cefaclor	PSSP	85			1	27	49	8									1	1
	PISP	111				5	4										$> 16.0$	$> 16.0$
	PRSP	47															$> 16.0$	$> 16.0$
	total	243				1	27	54	12	11	8	21	62	47	109		16	$> 16.0$
Cefdinir	PSSP	85			52	27	6										$\leq 0.125$	0.25
	PISP	111			5	3	16	13	45	29							2	4
	PRSP	47						1	28	17	1						4	8
	total	243			57	30	22	13	46	57	17	1					1	4
Erythromycin	PSSP	85			41		1	7	11			25					$> 16.0$	$> 16.0$
	PISP	111			25		1	10	21	18	5	2	29				$> 16.0$	$> 16.0$
	PRSP	47			7		3	9	9	1	1	17					$> 16.0$	$> 16.0$
	total	243			73		1	14	37	38	6	3	71				$> 16.0$	$> 16.0$
Clindamycin	PSSP	85			58					1		1	25				$\leq 0.125$	$> 16.0$
	PISP	111			80							31					$\leq 0.125$	$> 16.0$
	PRSP	47			30							17					$\leq 0.125$	$> 16.0$
	total	243			168							1	73				$\leq 0.125$	$> 16.0$
Levofloxacin	PSSP	85			1		10	70	4								1	1
	PISP	111					44	66	1								1	1
	PRSP	47					11	35	1								1	1
	total	243			1		65	171	6								1	1
Minocycline	PSSP	85			30		1	1	1	9		26	16	2			8	16
	PISP	111			15		1	1	3	26		41	24				8	16
	PRSP	47			5				14	19		9	16				8	16
	total	243			50		1	2	4	49		76	59	2			8	16

PSSP: penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*PISP: penicillin-intermediate-resistant *Streptococcus pneumoniae*PRSP: penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*

Table 3. MIC distribution of antimicrobial agents in clinical isolated *Streptococcus pneumoniae* in 1999

Antimicrobial agent	Number of strains	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )										MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )						
		$\leq 0.03$	0.06	0.125	$\leq 0.125$	0.25	0.5	1	2	4	$>4.0$				8	16	$>16.0$			
Benzylpenicillin	PSSP	53	32															$\leq 0.03$	0.06	0.06
	PISP	105		15		9	19	62										1	1	1
	PRSP	36							34	2							2	2	2	2
	total	226	53	32	15	9	19	62	34	2							2	2	2	2
Ampicillin	PSSP	85	40	37	8													0.06	0.06	0.06
	PISP	105	2	11	9	9	20	52	11									1	1	2
	PRSP	36						5	24	6	1						2	2	4	4
	total	226	40	39	19	9	20	57	35	6	1						2	2	2	2
Cefditoren	PSSP	85	49	2	30	3	1											$\leq 0.03$	0.125	0.125
	PISP	105	5	1	9	33	54	3										0.5	0.5	1
	PRSP	36				2	21	10	3									0.5	1	1
	total	226	54	3	39	38	76	13	3									0.25	0.5	0.5
Cefpodoxime	PSSP	85	24	21	6	1	11	1	1									0.06	0.25	0.5
	PISP	105			5	3	10	56	31									1	2	2
	PRSP	36						4	22	6	4							2	4	$>4.0$
	total	226	24	21	11	24	21	61	54	6	4							1	2	2
Cefaclor	PSSP	85				2	24	48	10	1								1	1	2
	PISP	105					1	4	5	9								$>16.0$	$>16.0$	$>16.0$
	PRSP	36																$>16.0$	$>16.0$	$>16.0$
	total	226				2	24	48	10	1								1	1	2
Ceftinir	PSSP	85				49	24	11	1									$\leq 0.125$	0.25	0.5
	PISP	105				6	5	4	15	54	21							2	2	4
	PRSP	36								1	21	12	2					4	8	8
	total	226				55	29	15	16	55	42	12	2					1	4	4
Erythromycin	PSSP	85				37		5	9	3								2	$>16.0$	$>16.0$
	PISP	105				19	2	3	14	23	11	2						2	$>16.0$	$>16.0$
	PRSP	36				5		6	4	3								4	$>16.0$	$>16.0$
	total	226				61	2	3	25	36	17	73						2	$>16.0$	$>16.0$
Clindamycin	PSSP	85				54												$\leq 0.125$	$>16.0$	$>16.0$
	PISP	105				68	3		1									$\leq 0.125$	$>16.0$	$>16.0$
	PRSP	36				23												$\leq 0.125$	$>16.0$	$>16.0$
	total	226				145	3		1									$\leq 0.125$	$>16.0$	$>16.0$
Levofloxacin	PSSP	85					5	68	12									1	1	2
	PISP	105				1	30	74										1	1	1
	PRSP	36					7	28	1									1	1	1
	total	226				1	42	170	13									1	1	1
Minocycline	PSSP	85				29	1	1	2	10								4	8	16
	PISP	105				8	3	1	1	14	31							4	8	8
	PRSP	36				1		1	13	7								8	16	16
	total	226				38	4	1	3	15	54	79	31					4	8	16

PSSP: penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*  
PISP: penicillin-intermediate-resistant *Streptococcus pneumoniae*  
PRSP: penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*

Table 4. MIC distribution of antimicrobial agents in clinical isolated *Streptococcus pneumoniae* in 2000

Antimicrobial agent	Number of strains	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )											MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )				
		$\leq 0.03$	0.06	0.125	$\leq 0.125$	0.25	0.5	1	2	4	>4.0	8			16	>16.0		
Benzylpenicillin	PSSP	51	24															0.06
	PISP	120		15		13	24	68										1
	PRSP	46							44	2								2
	total	241	51	24	15	13	24	68	44	2								2
Ampicillin	PSSP	75	48															0.06
	PISP	120		1	12	13	19	66	9									1
	PRSP	46							4	37	5							4
	total	241	48	23	17	13	19	70	46	5								2
Ceftidoren	PSSP	75	38	5	32													0.125
	PISP	120		1	11	44	59	5										0.5
	PRSP	46				1	23	18	3	1								1
	total	241	38	6	43	45	82	23	3	1								1
Cefpodoxime	PSSP	75	25	8	7	19	16											0.5
	PISP	120			3	5	9	75	27		1							2
	PRSP	46						5	33	3	5							>4.0
	total	241	25	8	10	24	25	80	60	3	6							2
Cefaclor	PSSP	75				7	23	37	7	1								1
	PISP	120						3	7	6	14	24	66					>16.0
	PRSP	46										1	45					>16.0
	total	241				7	23	40	14	7	14	25	111					16
Ceftidim	PSSP	75				39	26	10										0.5
	PISP	120				1	6	7	17	58	30	1						2
	PRSP	46							1	32	1	2						4
	total	241				40	32	17	17	59	62	12	2					2
Erythromycin	PSSP	75				43	1		3	8	2	1	17					>16.0
	PISP	120				23	2	2	12	22	15	6	3	35				>16.0
	PRSP	46				6		1	4	8	10	2	1	14				>16.0
	total	241				72	3	3	19	38	27	8	5	66				2
Clindamycin	PSSP	75				58							17					>16.0
	PISP	120				79	3	2		1	1		34					>16.0
	PRSP	46				31	1						14					>16.0
	total	241				168	4	2		1	1		65					>16.0
Levofloxacin	PSSP	75					7	62	6									1
	PISP	120					38	82										1
	PRSP	46					7	37	2									1
	total	241				52	181	8										1
Minocycline	PSSP	75				30		2	3	9		18	13					16
	PISP	120				17		3	11	43	7	39	8					8
	PRSP	46				2		2	18	7		17	7					16
	total	241				49		5	16	70	74	27	27					8

PSSP: penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*  
PISP: penicillin-intermediate-resistant *Streptococcus pneumoniae*  
PRSP: penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*

1996年単年度であるが、木村ら<sup>19)</sup>は、PSSP株では0.05 µg/mLの所にピークが、PRSP株では0.20 µg/mLと1.56 µg/mLの所に2峰性のピークが存在したとしている。海外の報告では、Tralleroら<sup>20)</sup>は0.015 µg/mL以下の所と2.0 µg/mLの所にピークをもつと報告、Jacobs<sup>21)</sup>は、0.02 µg/mLと2.0 µg/mLの所にピークをもつと報告、Fenollら<sup>22)</sup>は、0.06 µg/mL以下の所と1.0 µg/mLの所にピークをもつと報告、Fotopoulosら<sup>23)</sup>は、1995年から1997年まで年ごとに検討を行っているが、各年とも2峰性のピークをもつが、低い方のピークは0.01 µg/mLから0.03 µg/mLに移行、高い方のピークは0.5 µg/mLから2.0 µg/mLに移行したと報告している。以上のように、2峰性のピークをもつという報告が大半であるが、これは各国とも耐性菌が存在していることを示している。しかし、そのピークが移行したという報告と変化していないという報告があるが、これは、検討した時期、検討対象の検体によるものと考えられた。すなわち、今回の報告と坂田<sup>11)</sup>の報告は、耳漏と上咽頭という検体の違いはあっても、いずれも感染巣からの検体であるが、Fotopoulosら<sup>23)</sup>の報告では、いろいろな部位からの検体が混在していると同時に、一番検体数の多かったnasal secretionからの検体の3割以上はキャリアの検体であったとしている。また彼らの検討した年度も、今回の検討、坂田<sup>11)</sup>の検討した年度より、4~5年前であり、このことも結果の違いに影響しているものと考えられた。

耐性化率については、今回検討した3年間においては、ほとんど変化は認められなかった。しかしながら、いずれの年度もPISPとPRSPをあわせた耐性化率は60~65%であった。しかし、年齢別に検討してみると、PISPとPRSPは低年齢からの検出が多く、いずれも、1歳にそのピークをもっていた。一方PSSPは、3歳、5歳と8歳に低いピークをもつ3峰性の分布を示していた。坂田<sup>11)</sup>も今回の検討と同様の検討を行っているが、やはり60%以上の株がPISPとPRSPであったと報告しており、また1歳にそのピークが存在したとしている。PISPとPRSPを合わせた検出頻度は1歳未満で60.4%、1歳で63.8%、2歳で68.8%としている。遠藤ら<sup>1)</sup>は、急性中耳炎および下気道感染症を対象に検討を行っているが、1994年から1997年の検討では、年度を経るごとに耐性化が増し、最終的には、PISPとPRSPを合わせた耐性化率は80%近くにまで報告している。一方1996年以前の本邦からの報告では、PISPとPRSPを合わせた耐性化率は50%以下であり、ここ数年その耐性化率が増加していると考えられ、今後とも注意を要するものと思われた。耳鼻咽喉科領域の大規模サーベイランスとしては、1994年11月から1995年3月までの5か月間に全国の23大学病院とその関連病院において急性中耳炎と急性副鼻腔炎の両疾患について

行われたものがある<sup>17)</sup>が、その報告によると、PSSPは49.6%、PISPは36.1%、PRSPは14.3%であったとしている。また、6歳未満と6歳以上の症例にわけて検討しているが、それによると、PSSP、PISP、PRSPの順に、6歳未満では、33.3%、47.8%、18.8%であり、6歳以上では、55.8%、31.3%、12.9%と耐性化は低年齢の症例で進んでいると報告されている。この報告では、PISPとPRSPを合わせた耐性化率は、全体で50.4%、6歳未満で66.6%、6歳以上で44.2%と全体、6歳以上では耐性化率が約45~50%であるが、6歳未満では66.6%と今回の検討と同様60%を超えており、低年齢での耐性化の方が進んでいた。またその当時までに報告されている耐性化率と比較して耐性化が進んでいるとしているが、今回の検討の方がより耐性化率が高く、年々耐性化が進んでいると考えられ、今後も十分なサーベイランスを行い、注意を促す必要があると考えられた。また、以上の報告は、大学病院を含めた大規模病院からのものであるが、今回のような一診療所においても同等あるいはそれ以上の耐性化率であった。一般に急性中耳炎といった一般的な疾患は、診療所を第一に受診し、その後難治化反復化した症例が大学病院を含めた大規模病院を受診するものと考えられるが、今回の検討からは病院の規模に関係なく、また、小児科、耳鼻咽喉科といった診療科に関係なく耐性化が進んでいるものと考えられた。

## 2. 薬剤感受性の変化について

薬剤感受性の変化についてMIC<sub>90</sub>で検討してみると、まず、penicillin系抗菌薬で見ると、PCG、ABPCとも、今回検討した3年間でほとんど変化はなかった。感受性の変化について年度を追って検討した報告はあまり見られないが、そのなかで、出口ら<sup>24)</sup>は1988年と1990年で検討しているが、ABPCでは、この2年間で変化は認めなかったとしている。しかし、前花ら<sup>18)</sup>の報告では、1996年から1998年の3年間で、PCGとamoxicillin(以下AMPC)ともに、1管ずつ耐性化の方向に変化していた。海外の報告では、Jacobs<sup>21)</sup>はAMPCに対する感受性が1973年から1985年では0.03 µg/mLであったものが1985年から1997年では2.0 µg/mLとかなり耐性化が進んでいると報告している。しかしSahmら<sup>25)</sup>の報告では、1997年から1998年、1998年から1999年ではいずれも2.0 µg/mLであると報告している。これらを見ても、Jacobsの報告<sup>21)</sup>以外は、検討した年度の差はあるが、感受性にあまり変化がない。Jacobsの報告<sup>21)</sup>は検討した2つの年度でかなり差があるために耐性化が進行したという結果になったものと思われる。しかし、本邦の報告と海外の報告と比較すると、感受性にかなり差がある。特に海外では、いずれの報告でもMIC<sub>90</sub>は2.0 µg/mLであった。このことは、海外では、抗菌薬の第一選択がpenicillin系抗菌薬であることが関与しているものと考えられた。しか

し、今回の検討では、MIC<sub>90</sub>に変化は認めなかったものの、感受性分布を詳細に見ていくと、PCG、ABPCともその分布が右方移動しており、penicillin系抗菌薬の使用の少ないわが国でも、penicillin系抗菌薬に対する耐性化が進行しており注意を要するものと考えられた。

次にcephem系抗菌薬で見ると、今回の検討では、MIC<sub>90</sub>についてみてみると検討した3年間でほとんど変化は認められなかった。しかし、感受性分布を詳細に見てみると、いずれの抗菌薬もその分布が耐性化の方向に移動していた。前花らは、1996年から1998年の検討で、CPDXとCDTRがそれぞれ1管ずつ右方移動していると報告しており、出口ら<sup>24)</sup>は注射薬であるが、cefotiam (以下CTM)が1.56 µg/mLから6.25 µg/mLへと2年間で2管右方移動したと報告している。海外の報告では、Jacobs<sup>21)</sup>が、cefuroxime (以下CXM)、cefprozil、cefixime (以下CFIX)、CCLについて報告しているが、いずれも、3管から7管以上右方移動しており、かなり耐性化が進行していた。しかし、Sahmら<sup>25)</sup>はceftriaxone (以下CTRX)とCXMについて報告しているが、彼らの報告では、耐性化の進行は認められなかったとしている。Cephem系抗菌薬については、それぞれ検討している抗菌薬が異なり、一概に比較はできないが、やはりJacobs<sup>21)</sup>の報告は2つの年度にかなり差があるために耐性化が進行したという結果になったものと思われる。今回の検討でも、いずれのcephem系抗菌薬も耐性化の方向に感受性分布が移動しており、検討期間を今回よりもっと長くすると、耐性化が明らかになる可能性もあるものと考えられた。特にわが国では、小児においては、急性中耳炎を含む上気道感染症においては、cephem系抗菌薬を第一選択薬で用いることが大半であり、今後は使用頻度の高いcephem系抗菌薬で耐性化が進む可能性もあり、注意を要するものと考えられる。

その他の抗菌薬として、EM、CLDM、LVFX、MINOについて検討を行ったが、MIC<sub>90</sub>では、いずれの抗菌薬においても耐性化は認められなかった。EMとCLDMにおいては、感受性分布も今回検討した3年間でほとんど変化を認めなかった。しかし、LVFXとMINOでは、いずれもその分布が右方移動しており、耐性化がわずかではあるが進行していると考えられた。これらの抗菌薬に対する感受性を年度を追って検討した報告は少ないが、Jacobs<sup>21)</sup>は、clarithromycin (以下CAM)とazithromycin (以下AZM)の14印環、15印環macrolide抗菌薬について検討しているが、検討した2つの期間の間で、それぞれ、0.03 µg/mLから>2.0 µg/mL、0.12 µg/mLから>4.0 µg/mLへと耐性化が進行していた。Sahmら<sup>25)</sup>はLVFXとVCMで検討を行っているが、彼らの報告では、耐性化に変化は認めていない。今回の検討では、EM、CLDMともMIC<sub>90</sub>が>16.0 µg/mLであり、仮に耐性化が進行しても、今回の測定では、表面化

しなかったものと考えられる。またMINOも16.0 µg/mLであり、同様に考えられる。したがって、もっと測定範囲を広げて検討を行えば、耐性化の進行が明らかになった可能性もある。本邦においての*S. pneumoniae*の薬剤感受性の大規模かつ詳細な検討については、生方ら<sup>26,27)</sup>が行っている。彼女らの報告によれば、まずβ-ラクタム系抗菌薬については、1993年4月から1996年3月までの3年間にわたる間の検出菌の検討<sup>26)</sup>と1998年2月から10月までの9か月にわたる間の検出菌の検討<sup>27)</sup>を比較してみると、検討したすべての抗菌薬で感受性分布のグラフは右方移動していた。また、それぞれの抗菌薬を詳細に検討してみると、ABPCを除いて、感受性分布の中間に存在していた株が減少し、感受性株と耐性株の2峰性の分布の傾向が明らかになっていた。また、β-ラクタム系抗菌薬以外の抗菌薬で見ると、vancomycin (以下VCM)とtosufloxacin (以下TFLX)を除いて、明らかに耐性株が増加し、感受性株が減少していたと報告している。今回の検討は、彼女らの後半の検討に引き続くものであるが、彼女らの検討結果ほど明らかな耐性化の傾向は認められなかったが、傾向としては類似しており、3年間の間に、感受性分布は右方移動していた。すなわち、全国的な大規模調査だけでなく、当院のような第一線の診療所でも検出される*S. pneumoniae*には耐性の傾向があり、今後注意を要するものと考えられた。

### 3. PCGとpenicillin系抗菌薬およびcephem系抗菌薬との耐性化の変化について

今回検討した結果によると、penicillin系抗菌薬は、PCGと同様薬剤感受性に変化は認められず、cephem系抗菌薬の一部に薬剤感受性の耐性化の傾向が認められた。出口ら<sup>24)</sup>は、penicillin系抗菌薬4製剤、cephem系抗菌薬1製剤で検討を行っているが、2年間の間に、penicillin系抗菌薬4製剤中2製剤でそれぞれ1管、cephem系抗菌薬1製剤中1製剤で2管感受性が低下していたと報告している。しかし、前花ら<sup>18)</sup>は、penicillin系抗菌薬、cephem系抗菌薬共に感受性の低下は認められなかったとし、一方、岡崎ら<sup>12)</sup>は、1995年から1999年の5年間の検討でPCGの感受性は低下し、またそれと同様、ABPCの薬剤感受性も低下したが、cephem系抗菌薬であるCTXの薬剤感受性の低下は見られなかったと報告している。また、生方ら<sup>26,27)</sup>の報告では、penicillin系抗菌薬であるABPCよりもcephem系抗菌薬の薬剤感受性の低下の方が大きく、特にcephem系抗菌薬のなかには、感受性分布の2極化がめだつ、すなわち感受性のある株と感受性が明らかに低下し耐性化を示す株が明らかになってきている薬剤があると報告している。海外の報告では、Sahloulら<sup>28)</sup>は、1989年から1998年の間に、PCGに対する薬剤感受性は低下したが、cephem系抗菌薬であるCCL、CTX、CXMに対する薬

剤感受性の低下の方が大きかったと、また、Sahmら<sup>25)</sup>は、PCGに対する薬剤感受性は低下したが、cephem系抗菌薬であるCTRXに対する薬剤感受性の低下の方が大きかったと報告している。このように、報告によって、PCGとpenicillin系抗菌薬およびcephem系抗菌薬との耐性化の変化の程度は異なっている。また海外の最近の報告では、penicillin系抗菌薬に対する薬剤感受性の変化の報告は少ないが、全体的に見ると、今回の検討結果と同様penicillin系抗菌薬よりもcephem系抗菌薬で薬剤感受性の低下すなわち耐性化が進行しているようである。これは、わが国における経口抗菌薬として、現在ではcephem系抗菌薬、特に飲み口のよい薬剤が小児に対して第一選択薬として多用されているからであろう。また、以前に杉田ら<sup>29)</sup>が報告しているように、現在経口cephem系抗菌薬でもっと感受性がよいとされているCDTRにおいても常用量(9 mg/kg/day)の投与で耳漏中の濃度は0.39~0.78 µg/mL(平均0.58 µg/mL)である。この濃度では、今回検討した株のなかで、いずれの年度も80%の株にしか効果が認められない。また、PRSP株に対しては、いずれの年度もMIC<sub>50</sub>でさえ1.0 µg/mLであり、これらの株に対しては臨床的効果がほとんど望められないと考えられる。それにもかかわらず現在はcephem系抗菌薬が多用されそのために臨床効果が不十分なため、使用期間が長期にわたってしまうことが多く、そのことも薬剤感受性の低下、特にcephem系抗菌薬での薬剤感受性の低下を引き起こしているものと考えられる。また、これらの株に対しては、CDTRの倍量投与(18 mg/kg/day)を行っても、十分な臨床的効果を望むのは難しいのではないかと考えられ、経口抗菌薬のみではなく注射薬を含めた投与方法および投与量について検討が必要であると考えられた。

今後ますます、S. pneumoniaeにおいては耐性化が進み、PISPおよびPRSPが増加することが考えられる。また、成人に比べ、小児においては使用できる抗菌薬、特に経口抗菌薬は限られている。そのために、まず現在使用できる経口抗菌薬のなかから、検出された細菌に対してもっとも感受性がよかつもっとも臨床効果が望めるものを選択して使用する必要がある。また、急性中耳炎や急性副鼻腔炎においては、いままでに行われていたempiric therapyでは、治療効果が望めないことが多い。そのためには、市中感染症の第一線にある診療所においても、S. pneumoniaeを含む市中感染症の起炎菌のサーベイランスを行う必要がある。しかし、一般の検査センターにおいては、現在はDisk法(K-B Disk)を用いての感受性検査が行われており、今回報告したようなMIC測定を行っている所は少ない。しかし、近年坂田<sup>31)</sup>が報告しているようにE-testはDisk法と同じ程度の設備でMIC測定も可能なため、微量液体希釈法などの方法によるMIC測定が不可能な施設においてはこの方

法の導入も考えるべきである。次に、いままでも繰り返しいわれてきたことであるが、適切な抗菌薬の使用を行う必要がある。特に、小児の上気道感染症においては、初期にはウイルス感染症が大部分であり、そのような症例に対しては抗菌薬の投与が不要である。また、ウイルス感染の2次感染の細菌感染を防ぐための抗菌薬の投与をなるべく減らす必要がある。症例によっては予防的抗菌薬の投与が必要な症例もあるため、全例で不必要とはいえないが、大部分の症例では必要ないはずである。しかし、現在の本邦では、小児科、耳鼻咽喉科においては、かなり多くのウイルス感染症に対し抗菌薬の予防的投与が行われているため、その改善が必要であろう。急性中耳炎症例においても、保富<sup>30)</sup>が示すように、リスクファクターのない軽症例では、抗菌薬の投与をしなくても自然治癒する症例もあるため、初期の数日間は経過観察のみでよい症例もあり、家族との十分なインフォームドコンセントの上、抗菌薬の投与を控えてもよく、治癒しない症例にのみ抗菌薬の投与を行うことで、抗菌薬の使用量を減らすことができるものとする。最後に、生方<sup>31)</sup>が述べているように、S. pneumoniaeの耐性菌であるPRSPの増加の理由としては、それらの細菌に対し多少のダメージは与えるが、死滅させることのできない程度の薬剤濃度の選択圧がかかると、薬剤の標的である遺伝子上に容易に変異が生じ、それが繰り返されることにより耐性レベルが上昇する可能性がある。その証拠として、MIC上は耐性化が認められない菌株においてもすでに遺伝子上では変異が生じ耐性化がはじまっていることが多い<sup>32)</sup>。今回検討したように、現在われわれが使用できる小児用経口抗菌薬においては、通常の使用量では、全薬剤において細菌学的効果、臨床的効果を望むのは困難であろう。したがって、今後は、使用方法(複数の抗菌薬の併用)、使用量(倍量、3倍量)を検討しながら、治療する必要があると考える。

#### 文 献

- 1) 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児急性中耳炎, 下気道炎の検討。日化療会誌 47: 30~34, 1999
- 2) 杉田麟也, 市川銀一郎, 後藤重雄, 他: 急性中耳炎の起炎菌。日耳鼻 82: 568~573, 1979
- 3) 宇田川優子, 工藤典代, 中村 明: 小児鼻, 副鼻腔炎の細菌学的検討。小児耳 17: 48~51, 1996
- 4) 杉田麟也: 中耳炎, 副鼻腔炎。化学療法の領域 14: 1365~1374, 1998
- 5) Hansoman D, Bullen M M: A resistant pneumococcus. Lancet 2: 264~265, 1967
- 6) 小栗豊子, 小酒井望: 臨床材料から分離した肺炎球菌の血清型別と抗生物質感受性。Jap J Antibiotics 34: 95~105, 1981
- 7) 杉田麟也: ペニシリン中等度耐性肺炎球菌による難治性中耳炎の治療経験。感染症 19: 241~243, 1989
- 8) 杉田麟也, 深本克彦, 小栗豊子, 他: 1歳未満の難治性急性中耳炎。日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 8:

- 58~63, 1990
- 9) 宇野芳史: Penicillin 耐性肺炎球菌による小児急性中耳炎の臨床的, 細菌学的検討。日化療会誌 46: 396~403, 1998
  - 10) 宇野芳史, 渡辺信介, 二木芳人, 他: 肺炎球菌による小児急性中耳炎の細菌学的, 疫学的臨床的検討。日化療会誌 47: 387~395, 1999
  - 11) 坂田 宏: 小児呼吸器感染症患者の上咽頭から分離された *Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* の検討。小児感染免疫 14: 17~23, 2002
  - 12) 岡崎充宏, 江上照夫, 内村英正: 本院の過去5年間における患者の臨床材料から分離された主要な菌種の抗生物質感受性の年次別動向調査 (1995年—1999年)。杏林医会誌 31: 609~614, 2000
  - 13) 日本化学療法学会: 微量液体希釈による MIC 測定法—日本化学療法学会標準法。Chemotherapy 38: 103~105, 1990
  - 14) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically Forth edition, Approved standard M7-A4, NCCLS., Villanova, Pa., 1997
  - 15) 西岡きよ, 萩原央子, 大野 勲, 他: 呼吸器感染症起炎菌の動向と *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* 及び *Moraxella catarrhalis* の抗生物質感受性。Jap J Antibiotics 50: 768~775, 1997
  - 16) Appelbaum P C: Resistance among *Streptococcus pneumoniae*: Implications for Drug Selection. Clin Infect Dis 34: 1613~1620, 2002
  - 17) 馬場駿吉, 大山 勝, 形浦昭克, 他: 中耳炎・副鼻腔炎臨床分離菌全国サーベイランス 第2報 —経口抗菌薬に対する分離菌の感受性—。日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 14: 84~98, 1997
  - 18) 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炎菌の経口  $\beta$ -ラクタム剤感受性。臨床と微生物 27: 567~573, 2000
  - 19) 木村美司, 吉田 勇, 東山伊佐夫, 他: 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。日化療会誌 46: 324~342, 1998
  - 20) Trallego P E, Mazarrasa C F, Rey C G, et al.: Antimicrobial Susceptibilities of 1684 *Streptococcus pneumoniae* and Their Ecological Relationships: Results of a 1-Year (1998–1999) Multicenter Surveillance Study in Spain. Antimicrob Agents Chemother 45: 3334~3340, 2001
  - 21) Jacobs M R: Increasing antibiotic resistance among otitis media pathogens and their susceptibility to oral agents based on pharmacodynamic parameters. Pediatr Infect Dis J 19: S 47–56, 2000
  - 22) Fenoll A, Jada I, Vicioso D, et al.: Evolution of *Streptococcus Pneumoniae* Serotype and Antibiotic Resistance in Spain: Update (1990 to 1996)
  - 23) Fotopoulou N, Tsiplakou S, Maniatis A N, et al.: Gradual increase in the minimum inhibitory concentration of penicillin among both susceptible and resistance *Streptococcus pneumoniae* isolates from Greek children during 1995–1997
  - 24) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 他: 近年に分離した市中感染症由来臨床分離株に対するペニシリン系薬剤の抗菌活性。化学療法の領域 8: 2029~2039, 1992
  - 25) Sahm D F, Karlowsky J A, Kelly L J, et al.: Need for Annual Surveillance of Antimicrobial Resistance in *Streptococcus pneumoniae* in the United States: 2-Year Longitudinal Analysis
  - 26) 生方公子: 各種抗菌薬に対する感受性。ペニシリン耐性肺炎球菌 (紺野昌俊, 生方公子 編), p.41~54, 株式会社協和企画通信, 東京, 1997
  - 27) 生方公子: 各種抗菌薬に対する感受性。改訂ペニシリン耐性肺炎球菌 (紺野昌俊, 生方公子 編), p.45~63, 株式会社協和企画通信, 東京, 1999
  - 28) Sahloul R T, Stanek R J, Mufson M A: Surveillance of Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in One American Metropolitan Area, 1989–1998
  - 29) 杉田麟也, 出口浩一, 木村 繁, 他: PC 低感受性肺炎球菌による小児急性中耳炎に対する Cefditoren pivoxil 粒剤の臨床効果と細菌学的検討。Jap J Antibiotics 49: 386~398, 1996
  - 30) 保富宗城: 中耳炎のリスクファクターと治療ガイドライン。変貌する急性中耳炎—ペニシリン耐性肺炎球菌性中耳炎の現状と対策 (山中 昇 編)。p.169~185, 金原出版, 東京, 2000
  - 31) 生方公子: 肺炎球菌等による市中感染症研究会速報 (紺野昌俊 編) p.1~12, 肺炎球菌等による市中感染症研究会, 東京, 2001
  - 32) 宇野芳史, 生方公子: PCR 法による小児急性中耳炎症例の上咽頭からの *Streptococcus pneumoniae* の検出。日化療会誌 47: 701~711, 1999

## Surveillance of susceptibility to antibacterial agents of *Streptococcus pneumoniae* isolated from middle-ear acute otitis media in infants and children

Yoshifumi Uno

Uno ENT Clinic, 3702-4 Tomihara, Okayama 701-1153, Japan

We surveyed the susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to antibacterial agents isolated from acute middle-ear otitis media in infants and children between January 1998 and December 2000. A total of 710 strains were isolated during these periods. Penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) accounted for 245 strains (34.5%), penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP) for 336 strains (47.3%), and penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) for 129 strains (18.2%). The rate of certain resistance did not change during this period. The sensitivity to antimicrobial agents tended to deteriorate, but other antimicrobial agents tended to improve. In general, we found that antimicrobial agents had previously been good but had generally fallen during these periods. Sensitivity to individual drugs at MIC<sub>90</sub> in all detected bacteria strains was as follows: only cefditoren (CDTR) and levofloxacin (LVFX) showed less than 1.0 µg/mL, while other antimicrobial agents benzylpenicillin (PCG), ampicillin, cefpodoxime showed 2.0 µg/mL. Other antimicrobial agents showed more than 4.0 µg/mL, demonstrating considerable resistance by *S. pneumoniae* to oral antimicrobial agents. In PSSP, antimicrobial agents besides cefaclor, cefdinir, erythromycin, clindamycin and minocycline showed good sensitivity. However, in PISP and PRSP, *S. pneumoniae* showed considerable resistance to antimicrobial agent except CDTR and LVFX. Comparing PCG and penicillins antimicrobial agents and cephem antimicrobial agents, the resistance of *S. pneumoniae* to penicillins antimicrobial agents did not change, the same as PCG, by chemical sensitivity, but 1 component of cephem antimicrobial agents showed increased resistance rates among *S. pneumoniae*. However, it was not clear whether resistance to antimicrobial agents among *S. pneumoniae* has changed or not in recent years. This study showed that the progression in the resistance of *S. pneumoniae* is not clear, but the sensitivity to CDTR that was excellent a few years ago against PRSP has decreased in PRSP and PISP. We emphasize that we must reconsider the method (triple or twice) and dosage of CDTR for acute otitis media caused by *S. pneumoniae* in infants and children.