

基礎・臨床の両面からみた耐性菌の現状と対策 3

ペニシリン耐性肺炎球菌

(penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* ; PRSP)

わた なべ ひろし おお いし かず のり
 渡 邊 浩¹⁾ : 大 石 和 徳²⁾
 Hiroshi WATANABE Kazunori OISHI

はじめに

肺炎球菌はグラム陽性双球菌であり、髄膜炎、中耳炎などの耳鼻咽喉科領域感染症および肺炎を含めた下気道感染症などの主要起炎菌である。本菌は健康人、特に小児の上気道に定着しやすく、その後の感染症発症につながるだけでなく、保育所や家庭内における兄弟間や親子間で伝播すると考えられている。また近年ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) の増加、多剤耐性化が世界的な問題となっており、本邦でも特に小児の髄膜炎や中耳炎などで PRSP による難治症例が増加している。本稿では、PRSP の細菌学的特徴について耐性機序を含めて解説し、臨床的問題点や対策についても解説する。

I. PRSP の定義

National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) の最小発育阻止濃度 (MIC) による基準ではペニシリン G に対する感受性試験結果が 0.06 μ g/mL 以下の肺炎球菌株を感受性、0.12 ~ 1.0 μ g/mL の株を中等度耐性 (PISP)、2 μ g/mL 以上の株を PRSP としているが、この PISP と PRSP を合わせて広義のペニシリン耐性株と称するが多い。ディスク法を用いた場合には、ペニシリン G の阻止円の直径が 20mm 以上の場合を感受性菌とするが、ディスク法では PISP と PRSP の区別ができないため、阻止円の直径が 20mm 未満の場合には、MIC 値を測定することが推奨されている。

1) 久留米大学医学部 感染医学講座 臨床感染医学部門
 ☎830-0011 福岡県久留米市旭町 67

2) 大阪大学 微生物病研究所 感染症国際研究センター
 ☎565-0871 大阪府吹田市山田丘 3 番 1 号

II. PRSP の耐性機序

ペニシリンに対する耐性は、細菌の外膜層を構成するペプチドグリカンの生合成に関与するペニシリン結合蛋白 (PBP) の変異による。耐性度の高い菌株では、複数のペニシリン結合蛋白の変異に集積性が認められ、MIC 値が 1 μ g/mL 以上の耐性株では、ペニシリンの標的である 3 種類の PBP (*pbp1a*, *pbp2b*, *pbp2x*) のすべてに何らかの変異が同時にみられることが多い。またペニシリン耐性菌はマクロライド耐性に関与する *erm* (B) 遺伝子あるいは *mef* (A) 遺伝子のいずれかを保有している場合が多く、時に両方を保有している場合もある。*erm* B 遺伝子は 23S rRNA methylase の methylation をコードし、*mef* (A) 遺伝子はマクロライドの排出に関与するとされている。

III. PRSP の疫学

肺炎球菌は市中感染例において髄膜炎、中耳炎や肺炎などの起炎菌として重要な細菌である。本菌は強毒性の菌であるが、以前はペニシリン剤やセフェム剤など多くの β -ラクタム剤に良好な感受性を示し、治療薬の選択に迷うことは少なかった。しかし、1967 年オーストラリアで低 γ -グロブリン血症で気管支拡張症を合併した患者よりペニシリンに対し低感受性を示す肺炎球菌が分離されたことが報告され¹⁾、1977 年には南アフリカでペニシリンのみならずセフェム剤やクロラムフェニコールにも耐性を示す肺炎球菌による髄膜炎の死亡例が報告

1) Division of Infectious Diseases, Department of Infectious Medicine, Kurume University School of Medicine
 (67 Asahi-machi, Kurume, Fukuoka)

2) Department of Special Pathogens, International Research Center for Infectious Diseases, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
 (3-1 Yamadaoka, Suita, Osaka)

された²⁾。以後、PRSPは世界中で増加し、多剤耐性化も進行して臨床上の問題となってきた^{3,4)}。

本邦においても最近報告された全国調査において肺炎球菌は乳幼児以降の小児細菌性髄膜炎の起炎菌としてはインフルエンザ菌に次いで多く、2003年は61.5%、2004年は83.0%が耐性株であったとされている⁵⁾。また中耳炎の全国調査でも分離された肺炎球菌のうち約半数が耐性株とされ、治療難治例の報告も多く、すでにPRSPはわが国でも臨床上の大きな問題となっている⁶⁾。

IV. PRSP 感染症の現状

われわれは2001年11月より2003年8月の間に全国20施設で経験された114症例（平均年齢67.4歳）の成人における肺炎球菌性肺炎について調査した。全症例の71.9%に慢性呼吸器疾患（39.5%）、糖尿病（12.3%）などの基礎疾患が認められた。日本呼吸器学会のガイドラインによる重症度分類では、重症33.3%、中等症42.1%、軽症24.6%であり、114例中89例（78.1%）は入院し、残りの25例（29.1%）は外来で治療され、109例（95.6%）は治療により軽快したものの、5例（4.4%）は死亡した⁷⁾。

114症例中肺炎球菌は109例は喀痰、3例は血液、1例は胸水、1例は気管支肺胞洗浄液から分離され、ペニシリンGに対するMICでは26株がPRSP、40

株がPISPであり、計66株（57.9%）はペニシリンGに対して非感受性であった（表1）。またペニシリンのみならず他の抗生物質にも耐性を示す株が多く認められており、本邦における肺炎球菌の多剤耐性化傾向が示された⁸⁾。現在ほとんどの菌株に対し良好な感受性を有している薬剤はカルバペネム系やグリオペプチド系に限られている。

肺炎球菌の薬剤耐性に関与しているPBPの遺伝子変異の検討では、42株（36.8%）は*pbp1a*, *pbp2b*, *pbp2x*のすべてに変異を有し、ペニシリンGに対するMICは0.25～4.0μg/mL、MIC90が2μg/mLとペニシリン耐性を示した（表2）。また59株（51.8%）は*pbp1a*, *pbp2b*, *pbp2x*のうち1つあるいは2つの遺伝子変異を有していた。遺伝子変異を全く認めなかったのは13株（11.4%）に過ぎず、そのペニシリンGに対するMICは0.01～0.13μg/mL、MIC90が0.13μg/mLと多くの株はペニシリンに対し感受性を示した⁹⁾。またマクロライド耐性遺伝子についての検討では、114株の肺炎球菌中57株（50.0%）が*erm* (B) 遺伝子のみを有し、次いで*mef* (A) 遺伝子単独保有株26株（22.8%）、遺伝子非保有株24株（21.1%）、*mef* (A) + *erm* (B) 遺伝子保有株7株（6.1%）の順であった⁹⁾。*erm* (B) 遺伝子保有株のエリスロマイシンに対するMICは0.5～128μg/mL、MIC90は128μg/mLで、*mef* (A) 遺伝子保有株（同MIC；0.25～4.0μg/mL、MIC90；2μg/mL）に比較してエ

表1 市中肺炎症例より分離された肺炎球菌114株の各種抗生物質に対するMIC分布⁸⁾

抗生物質	MIC (μg/mL)															
	≤0.004	0.008	0.016	0.032	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	≥128
Penicillin G		1	3	26	18	11	9	5	15	25	1					
Ceftriaxone			4	6	1	22	25	23	33							
Cefditoren		1	3	9	4	26	18	40	10	3						
Imipenem	9	36	15	6	5	14	28		1							
Erythromycin				3	10	7	2	6	13	10	3	3	1			56
Clarithromycin			1	6	11	7		8	12	9	2		2			56
Azithromycin				2		14	6	8	14	3	5		2		1	59
Levofloxacin								3	50	59	1			1		
Vancomycin						1	93	20								

表2 市中肺炎症例より分離された肺炎球菌 114 株の PBP 変異とペニシリン G に対する MIC 分布⁹⁾

PBP 変異	菌株数 (%)	ペニシリン G に対する MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
		Range	MIC50	MIC90
変異なし	13 (11.4)	0.01-0.13	0.03	0.13
<i>pbp 2x</i>	32 (28.1)	0.03-0.13	0.03	0.06
<i>pbp 2b</i>	2 (1.8)	0.06-0.13	0.06	0.13
<i>pbp 2x+2b</i>	15 (13.2)	0.03-1.0	0.25	1
<i>pbp 1a+2x</i>	10 (8.8)	0.06-0.25	0.13	0.25
<i>pbp 1a+2x+2b</i>	42 (36.8)	0.25-4.0	2	2

表3 市中肺炎症例より分離された肺炎球菌 114 株のマクロライド耐性遺伝子とエリスロマイシンに対する MIC 分布⁹⁾

マクロライド耐性遺伝子	菌株数 (%)	エリスロマイシンに対する MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
		Range	MIC50	MIC90
変異なし	24 (21.1)	0.03-0.13	0.06	0.13
<i>mef (A)</i>	26 (22.8)	0.25-4.0	1	2
<i>erm (B)</i>	57 (50.0)	0.5-128	128	128
<i>mef (A) + erm (B)</i>	7 (6.1)	8.0-128	128	128

リスロマイシン耐性が顕著であった (表3)。

V. PRSP の拡大するルート

肺炎球菌は人の上気道、特に小児の上気道での定着率が高く、その定着率は年齢とともに低下する。肺炎球菌の上気道への定着は肺炎球菌性侵襲性疾患の危険因子になるとされている¹⁰⁾。本菌は保育所内での園児間で伝播していくことが知られていたが¹¹⁾、最近家庭内における兄弟間や親子間でも伝播することがあり、その中でも耐性菌の割合が高いことが報告されている^{12, 13)}

われわれが行った前述の成人における肺炎球菌性肺炎の全国調査では、国際流行株である Taiwan 19F や Taiwan 23F と同じ DNA パターンを有する多剤耐性肺炎球菌が全国各地より検出されており、すでにこのような耐性菌が全国的に広がっている現状が示唆された⁸⁾。

VI. PRSP の血清型とワクチンについて

肺炎球菌感染症の血清型分布については福見らが 1980 年代に 590 症例の肺炎球菌感染症を対象として検討し、3, 19F, 23F, 6B の順に頻度が高く、23 価肺炎球菌ワクチンのカバー率は 72.9%であったと報告している¹⁴⁾。一方、前述のわれわれの研究で市中肺炎症例 114 例より分離された肺炎球菌の血清型分布は頻度の高い順に 19F (29.1%), 23F (13.2%), 6B (12.3%), 3 (11.4%) であり、114 株中の 94 株 (82.5%) は 23 価肺炎球菌ワクチンに含有される血清型であった (図1)。

本邦において 23 価肺炎球菌ワクチンは 1988 年に承認された、肺炎球菌感染症予防に対して唯一使用可能なワクチンである。本ワクチンは免疫能正常者における菌血症を伴う肺炎や髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌性感染症に対する予防効果が報告さ

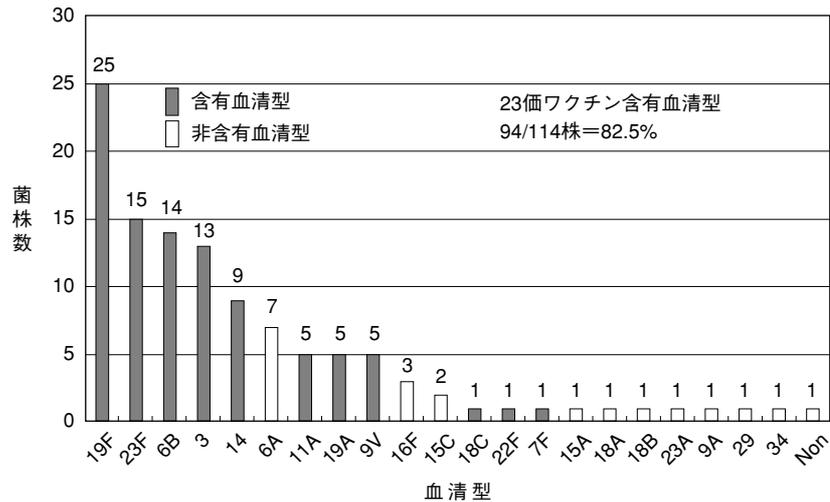


図1 市中肺炎症例より分離された肺炎球菌114株の血清型分布

れており¹⁵⁾、米国では65歳以上の高齢者、2～64歳の慢性心疾患、慢性肺疾患、糖尿病の患者、無脾状態の患者に対して確証に基づくAランクの推奨をしている。しかし、本ワクチンには菌血症を伴わない肺炎球菌性肺炎の予防効果が明らかになっていないことが問題点として残されている。肺炎球菌性肺炎はしばしばインフルエンザ感染後に発症することから、近年65歳以上の高齢者を対象としたインフルエンザワクチンと23価肺炎球菌ワクチンの併用効果についての大規模な前向き研究が行われ、両ワクチン接種群は非接種群に対してインフルエンザ感染、肺炎球菌性肺炎の発症率および死亡率の有意な減少が認められた¹⁶⁾。従って、本邦においても高齢者に対するインフルエンザワクチンと23価肺炎球菌ワクチンの併用効果が期待され、今後わが国でのデータの蓄積が望まれる。

一方、小児においては米国などにおいてすでに臨床使用され、侵襲性肺炎球菌性感染症に対する予防効果をあげている7価肺炎球菌蛋白結合ワクチンは未だわが国においては承認されていない。本邦における小児の髄膜炎や中耳炎などの起炎菌における肺炎球菌の頻度の高さより、小児においても侵襲性肺炎球菌性感染症を予防するワクチンは必要と考えられる。また本ワクチンは小児の上気

道のワクチン含有血清型の肺炎球菌の定着をも減少させるという報告もあり¹⁷⁾、前述のように小児を介して保育所や家庭内で伝播していくという事実からも感染予防と上気道への定着防止を合わせ持つワクチンの導入が望まれる。但し、本ワクチン導入後ワクチン含有血清型の肺炎球菌による感染症は減少したものの、非含有血清型株による感染症の増加や非含有血清型における耐性株の増加を指摘する報告もあり¹⁸⁾、7つの血清型をカバーする現行のワクチンで十分であるかどうかについては検討を要すると考えられる。

おわりに

肺炎球菌は小児においても、成人、高齢者においても髄膜炎、中耳炎および肺炎を含めた下気道感染症の起炎菌として主要な細菌である。本菌には耐性菌の問題があり、耐性菌感染症の場合の抗菌剤の選択や耐性菌の増加を防ぐための抗菌剤の適正使用などが重要であるが、さらに感染予防の方策として、本菌の上気道への定着を防ぐ必要があり、うがいの励行とともに小児や高齢者に対する有効なワクチンの導入および普及、またさらに有効性の高いワクチンの開発も今後の重要な課題であると考えられる。

文 献

- 1) Hansman D, Bullen MM.: A resistant pneumococcus [letter]. *Lancet* **2** : 264-265, 1967.
- 2) Appelbaum PC, Bhamjee A, Scragg JN, et al.: *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. *Lancet* **2** : 995-997, 1977.
- 3) Appelbaum, PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* : An overview. *Clin Infect Dis* **15** : 77-83, 1992.
- 4) Linares J, Pallares R, Alonso T, et al.: Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1979-1990) . *Clin Infect Dis* **15** : 99-105, 1992.
- 5) 砂川慶介、野々山勝人、大石智洋、他：本邦における小児化膿性髄膜炎の動向(2003～2004)．*感染症学雑誌* **80** : 27-38, 2006.
- 6) Suzuki, K., T. Nishimura, S. Baba.: Current status of bacterial resistance in the otolaryngology field : results from the Second Nationwide Survey in Japan. *J Infect Chemother* **9** : 46-52, 2003.
- 7) 大石和徳：肺炎球菌性肺炎とその対策．*臨牀と研究* **82** : 93-96, 2005.
- 8) Qin L, Watanabe H, Yoshimine H, et al.: Antimicrobial susceptibility and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with community-acquired pneumonia and molecular analysis of multidrug-resistant serotype 19F and 23F pneumococci in Japan. *Epidemiol Infect* **2** : 1-7, 2006.
- 9) Oishi K, Yoshimine H, Watanabe H, et al.: Drug-resistant genes and serotypes of pneumococcal strains of community-acquired pneumonia among adults in Japan. *Respirology* **11** : 429-436, 2006.
- 10) Faden, H, Duffy L, Wasielewski R, et al.: Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. *J Infect Dis* **175** : 1440-1445, 1997.
- 11) Yano H, Suetake M, Kuga A, et al.: Pulsed-field gel electrophoresis analysis of nasopharyngeal flora in children attending a day care center. *J Clin Microbiol* **38** : 625-629, 2000.
- 12) Shimada J, Yamanaka N, Hotomi M, et al.: Household transmission of *Streptococcus pneumoniae* among siblings with acute otitis media. *J Clin Microbiol* **40** : 1851-1853, 2002.
- 13) Hoshino K, Watanabe H, Sugita R, et al.: High rate of transmission of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* between parents and children. *J Clin Microbiol* **40** : 4357-4359, 2002.
- 14) 福見秀雄、金子義徳、縣 俊彦、他：肺炎球菌ワクチンの臨床応用に関する研究－わが国における血清型分布－．*感染症学雑誌* **58** : 39-52, 1984.
- 15) Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al.: The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* **325** : 1453-1460, 1991.
- 16) Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, et al.: Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older : a prospective study. *Lancet* **357** : 1008-1011, 2001.
- 17) Kyaw MH, Jones IG, Campbell H.: Prevention of pneumococcal disease in children. Pneumococcal conjugate vaccines : their use globally could have a major impact on public health. *Acta Paediatr* **90** : 473-476, 2001.
- 18) Farrell DJ, Klugman KP, Pichichero M.: Increased antimicrobial resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in the pediatric population after the introduction of 7-valent pneumococcal vaccine in the United States. *Pediatr Infect Dis J* **26** : 123-128, 2007.