



## 感染症の話

### PRSP( penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: ペニシリン耐性肺炎球菌)

PRSPは、肺炎球菌や化膿連鎖球菌などグラム陽性球菌に有効な抗生物質であるペニシリンに耐性を獲得した肺炎球菌である。PRSPの病原性は、肺炎球菌と同等であり健常者の口腔などに定着していても、通常は無症状であるが、咽頭炎や扁桃炎などの炎症が発生した場合には、炎症部位で菌が増殖し感染症状を呈することが多い。また、乳幼児の化膿性髄膜炎や小児の中耳炎、肺炎、高齢者の肺炎などの原因菌となる。ペニシリンに対する耐性度によりペニシリン低感受性菌(PISP)とペニシリン耐性菌(PRSP)に区別される。

#### 疫学

1967年頃、オーストラリアで、無 -グロブリン血症の患者からペニシリンのMIC値が0.6 μg/mlの肺炎球菌が報告されていたが、1974年に米国内で化膿性髄膜炎の患者から、MIC値が0.25 μg/mlの肺炎球菌が分離された。1977年には、現在のPRSPと同程度のペニシリン耐性(MIC, 4 μg/ml)を獲得した肺炎球菌が南アフリカのダーバンで分離された。1970年代の後半より、この種のペニシリンに低感受性や耐性を示す肺炎球菌がスペイン、フランス、ドイツなどで徐々に問題となり始め、1980年代の後半には南米諸国やアジア各国からも分離されるようになった。PRSPの血清型としては、6、9、14、19、23型が世界的に主流となっている。1980年代の後半から欧米のみならず発展途上国などで増加し、現在、臨床分離される肺炎球菌の30～50%程度がPISP+PRSPと判定されるのが一般的となっている。我が国でも、現時点で、PISP+PRSPの分離率が50%前後を示す医療施設が多くなっている。喀痰、咽頭、鼻腔、耳漏などからの分離例が大半を占め、無症状のいわゆる「定着例」と考えられる事例も多い。

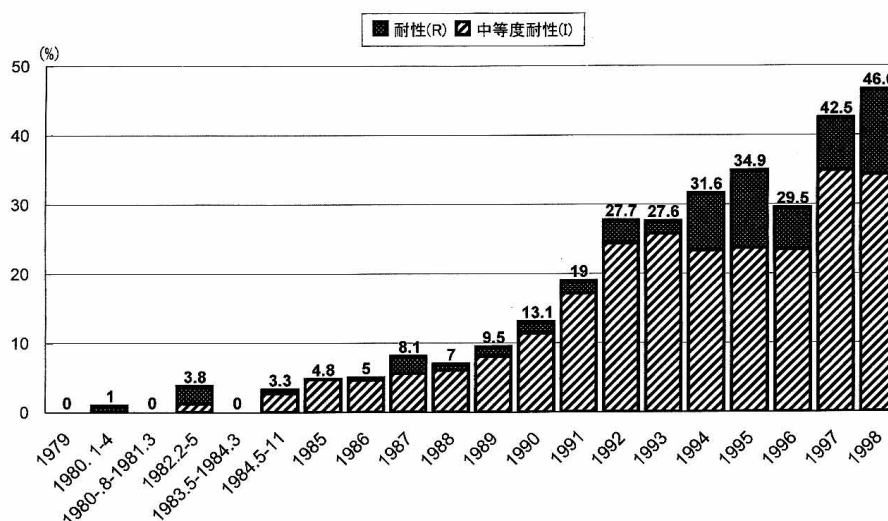


図1 ペニシリン耐性肺炎球菌の年次推移

百分率は各年度に分離された肺炎球菌の菌株数に対するペニシリン中等度耐性株および耐性株の頻度を示す。各年度の分離株数は次の通りである。1979年(106株), 1980.1～4(101), 1980.8～1981.3(78), 1982.2～5(79), 1983.5～1984.3(161), 1984.5～11(213), 1985(251), 1986(343), 1987(331), 1988(214), 1989(296), 1990(289), 1991(285), 1992(242), 1993(163), 1994(158), 1995(169), 1996(150), 1997(155), 1998(154)

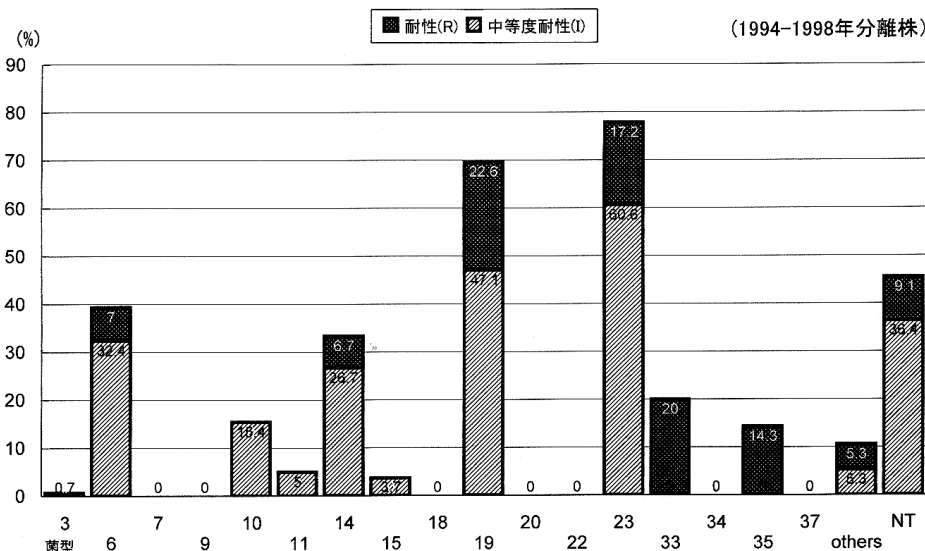


図2 菌型別にみたペニシリン耐性肺炎球菌の出現率

百分率は各菌型の菌株数に対するペニシリン中等度耐性株および耐性株の頻度を示す。各菌型の分離株数は次の通りである。3型(136株), 6(142), 7(6), 9(12), 10(13), 11(20), 14(30), 15(27), 18(12), 19(155), 20(7), 22(16), 23(99), 33(5), 34(5), 35(7), 37(8), その他(19), NT(型別不能, 88)

【図1、2. 臨床病理 111:53, 2000.( 臨床病理レビュー特集第111号 臨床検査 Year Book 2000 )より】

病原体

肺炎球菌は、健常者であっても口腔や鼻腔などに、多少の差は見られるものの必ず存在する弱毒性の常在細菌である。PRSPは、ペニシリンに耐性を獲得してはいるものの、病原性や増殖能力などの生物学的な特徴はペニシリン感受性の肺炎球菌と何ら変わりはない。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關与するペニシリン結合蛋白(PBP1A, PBP2B)の変異やPBP2Xと命名された変種のPBPの獲得による。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 μg/ml以上のPRSPでは、ペニシリンの標的である3種類のPBP(PBP1A, PBP2B, PBP2X)の全てに何らかの変異が同時に見られる事が多い。特に、これらのPRSPは、経口セフェム薬であるセファクロル(CCL)に高度耐性(MIC, 32 μg/ml)を示すものが多い。

[ 多剤耐性肺炎球菌 ]

1970年代の後半には、ハンガリーで、ペニシリン、エリスロマイシン、テトラサイクリンに同時に耐性を獲得した肺炎球菌が分離されている。今日、臨床分離されるPRSPは、既に、ミノサイクリンに対しては高い耐性率を獲得しており、しかも、それらのいくらかはermAM遺伝子などの獲得によるエリスロマイシン、クラリスロマイシンなどのマクロライド薬にも耐性を獲得している。さらに、DNAジャイレースなどの変異によるニューキノロン耐性菌も少数ではあるが分離されている。このように、肺炎球菌ではペニシリンや経口セフェム薬のみならず、テトラサイクリン、マクロライド、ニューキノロンを含む広範囲の抗菌薬に対し耐性を獲得した「多剤耐性肺炎球菌」の増加が、地球規模で問題となりはじめています。

表3 肺炎球菌の薬剤感受性(1998年分離株)

薬剤	菌株数	MIC( $\mu$ g/ml)												MIC50	MIC 90	耐性率	
		$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128				>128
PCG	154	82	5	9	13	26	18	1							$\leq 0.063$	2	46.8
CTX	154	44	41	16	36	16	1								0.125	1	11
CFPM	99	26	23	14	17	14	5								0.25	1	19.2
CDTR	150	41	39	11	33	20	5	1							0.125	1	4
CFDN	150	31	21	33	7	5	22	20	10	1					0.25	4	35.3
IPM	154	130	19	4	1										$\leq 0.063$	0.125	3.2
PAPM	154	138	16												$\leq 0.063$	0.125	0
FRPM	150	95	17	30	8										$\leq 0.063$	0.25	
EM	154	42				2	5	26	3	2	2	1	3	68	8	>128	72.7
CLDM	154	79	1					2				5	13	54	$\leq 0.063$	>128	48.1
OFLX	154	2			5	35	103	5		2	1	1			2	2	5.8
MINO	150	27	1	1	2		3	33	50	32	1				8	16	77.3
VCM	154	3		70	81										0.5	0.5	0

注1: MIC分布の縦の太線はNCCLSのブレイクポイント, 細い線はブレイクポイントが設定されていないため, 類似薬のものを用いた。  
 なお, CDTR, CFDNは日本化学療法学会の呼吸器感染症のブレイクポイント(肺炎)を用いた。  
 注2: 耐性率はI(中間), R(耐性)を耐性とした。

【表3. 臨床病理 111:54, 2000.(臨床病理レビュー特集第111号 臨床検査 Year Book 2000)より】

### 臨床症状

小児の中耳炎や咽頭炎、扁桃炎などからしばしば分離される。特に0~6才児や60才以上の高齢者などで感染防御能力の減弱した患者に敗血症や髄膜炎、肺炎などを引き起こすが、それらの多くは、ウイルス性などの上気道炎に続発して発生する事が多く、青壮年の健常者に肺炎などの感染症を引き起こす事は稀である。

### 病原診断

薬剤感受性試験: 各医療施設において日常的に実施されている同定試験や薬剤感受性試験法により、肺炎球菌であって、微量液体希釈法によりペニシリンGに対する感受性試験結果が、MIC値で  $2 \mu$ g/mlと判定された株はPRSP、 $0.12 \sim 1 \mu$ g/mlと判定された場合は、PISPとする(NCCLS標準法)。

disk拡散法を用いた場合には、PCGの阻止円の直径が  $20\text{mm}$ を感受性菌(PSSP)とするが、その他の場合には、MIC値を測定し判定することが推奨されている。

### 治療・予防

PRSPが口腔や鼻腔から分離されたのみで、感染症の症状を呈さない、いわゆる「定着例」と判断される症例に対しては、除菌目的の抗菌薬投与や隔離は行わない。PRSPによる中耳炎や副鼻腔炎の場合は、外科的治療に抗菌薬治療が併用されるが、敗血症や髄膜炎、肺炎、術創感染症などの重症感染症の患者の治療には、感受性が期待できる抗菌薬の投与が必須である。カルバペネムやペニシリンの大量投与療法が一般的であるが、重症例ではカルバペネムとグリコペブタイドなどの併用療法などが試みられている。成人にはニューキノロンの投与が有効な場合も多い。

予防手段としては、通常の院内感染対策の方法により、感染者または排菌者から、免疫抑制状態の高齢者などハイリスク患者への菌の伝播を防止する対策がとられる。また、感染・発病予防法として、肺炎球菌多価ワクチン(ニューモバックス)が認可されている。

### 感染症法の中でのペニシリン耐性肺炎球菌の取扱い

ペニシリン耐性肺炎球菌感染症は第4類感染症に分類され、その発生動向は病院定点からの報告により把握される。平成11年4月～12月のPRSP感染症累計報告数は2,058、平成12年1月～7月の累計は2,529となっており、すでに昨年度の報告数を上回っている。

報告のための基準は以下の通りとなっている。

当該疾患を疑う症状や所見があり、かつ、以下のいずれかの方法によって病原体診断がなされたもの。

#### ・病原体の検出

(1) 血液、腹水、胸水、髄液など、通常は無菌的であるべき臨床検体から分離された場合(敗血症・心内膜炎、腹膜炎、胸膜炎、髄膜炎、骨髄炎など)で、以下の検査室での判断基準を満たすもの

(2) 喀痰、膿、尿、便など無菌的ではない検体からの分離では、感染症の起因菌と判定された場合(肺炎などの呼吸器感染症、肝・胆道系感染症、創傷感染症、腎盂腎炎・複雑性尿路感染症、扁桃炎、細菌性中耳炎・副鼻腔炎、皮膚・軟部組織感染症など)で、以下の検査室での判断基準を満たすもの

#### (検査室での判断基準)

ペニシリンのMIC, 0.125  $\mu$ g/ml

または、オキサシリンの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が19mm以下

(著者注:阻止円の直径が19mm以下の場合は、PISP, PRSPの可能性が高いが、確定するには、MIC値の測定を行うことが望ましい。)

(国立感染症研究所細菌製剤部 荒川宜親)