

耐性機構の多様性を示すマクロライド耐性肺炎球菌分離小児市中 肺炎症例に対する azithromycin の臨床効果

¹⁾横浜南共済病院小児科, ²⁾北里大学医学部微生物学

成相 昭吉¹⁾ 沖津 尚弘²⁾ 井上 松久²⁾

(平成 16 年 2 月 3 日受付)

(平成 16 年 4 月 12 日受理)

Key words : pneumonia, child, macrolide resistant *Streptococcus pneumoniae*, azithromycin, clindamycin

要 旨

マクロライド耐性肺炎球菌 (MRSP) が分離された外来小児市中肺炎例に対する azithromycin (AZM) の臨床効果を分離株の clindamycin (CLDM) 感受性と *ermB* および *mefA* 遺伝子の有無から分類した耐性機構別に検討した。2002 年 1 月から 6 月までに AZM を投与し経鼻腔上咽頭培養により肺炎球菌が分離された外来市中肺炎例のうち分離株の AZM 感受性と耐性機構を調べ得た 53 例を対象にした。AZM を基準薬に AZM 感性株をマクロライド感性 (MSSP), AZM 耐性株を MRSP とし, 分離株は MSSP 12 株, MRSP 41 株であった。MRSP 41 株は CLDM 耐性 25 株 (*ermB* + 15 株/*mefA* + 1 株/いずれも -9 株), CLDM 感性 16 株 (*ermB* + 3 株/*mefA* + 12 株/いずれも -3 株) の 6 型に分類され多様性を示した。耐性株の AZM に対する MIC₉₀ は CLDM 感性株が 8μg/ml, CLDM 耐性株が 128μg/ml で CLDM 耐性株はより高度なマクロライド耐性を示した。AZM の臨床効果は CLDM 耐性株分離例 5 例と CLDM 感性で *ermB* + 株分離例 1 例で無効であったが, MRSP 分離 41 例に対し 85.4% で有効であった。AZM の *in vitro* 抗菌活性と臨床効果は乖離し, MRSP 分離市中肺炎例に対する AZM の効果を AZM に対する薬剤感受性成績 MIC 値からは推測できない。

〔感染症誌 78 : 490~495, 2004〕

はじめに

高率にその上咽頭に一般細菌を定着させている¹⁾乳幼児市中肺炎の起炎菌として肺炎球菌が重要であることが明らかにされている^{2)~4)}。しかし, 日常診療のなかで小児市中肺炎の起炎菌特定は容易ではない。肺炎発症時の上咽頭培養分離菌は喀痰培養分離菌との一致率が高いことが報告されており⁵⁾, 我々は小児市中肺炎例に対し経鼻腔上咽頭培養を行い肺炎球菌が分離された場合には臨床

所見や抗菌薬の臨床効果をあわせ, その関与を想定するようにしている。

肺炎球菌に関してはその多剤耐性化が臨床上的の問題である。我々の検討では小児下気道感染症例上咽頭由来肺炎球菌株のマクロライド耐性率はペニシリン耐性率を凌ぎ, 80% を超える状況が続いている⁶⁾。

しかし, 成人市中肺炎のガイドラインの一つであるアメリカ胸部学会ガイドライン (ATS ガイドライン) は, 分離肺炎球菌のマクロライド耐性化率が高いにもかかわらず臨床効果が得られなかったことは稀であると報告している⁷⁾。我々もマク

別刷請求先 : (〒236-0037) 横浜市金沢区六浦東 1-21-1

横浜南共済病院

成相 昭吉

Table 1 Mechanism of macrolide resistance of *S. pneumoniae* according to susceptibilities to erythromycin, clindamycin and streptogramin B

Resistance phenotype	Resistant drugs	Presence of <i>erm</i> or <i>mef</i> genes	MIC to Macrolide
MLS _B phenotype	Macrolide (EM) Lincosamide (CLDM) Streptogramin B	<i>ermB</i> or —	> 64μg/ml
M phenotype	Macrolide (EM)	<i>mefA</i> or —	≤ 32μg/ml
MS phenotype	Macrolide (EM) Streptogramin B	—	≤ 32μg/ml

(Johnston NJ, et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1998;42:2424-2426)

ロライド耐性肺炎球菌 (MRSP) が分離された外来小児市中肺炎 8 例のうち 6 例に azithromycin (AZM) は著効し, *in vitro* 抗菌活性と臨床効果は乖離することを報告した⁸⁾.

この MRSP の耐性機構を Johnston ら⁹⁾は Table 1 のように clindamycin (CLDM) 感受性と耐性遺伝子 *ermB*, *mefA* の有無により分類し, CLDM 感性株のマクロライド薬に対する MIC 値は 32 μg/ml 以下, 一方 CLDM 耐性株のマクロライド薬に対する MIC 値は 64μg/ml 越え, MRSP のうち CLDM 耐性株はより高度なマクロライド耐性を示すことを報告している.

今回, MRSP が分離された外来小児市中肺炎例に対する AZM の臨床効果について, 分離株を CLDM 感受性と *ermB* および *mefA* の耐性遺伝子の有無から分類し, 分離株の耐性機構別に検討したので報告する.

方 法

2002 年 1 月から 6 月までの間に AZM を投与した発熱を伴う外来市中肺炎症例で, 経鼻腔上咽頭培養により肺炎球菌が分離された 61 例を対象にした. 分離株の AZM および CLDM の薬剤感受性成績は微量液体希釈法により測定し NCCLS の基準に従い感受性を判定した. AZM は MIC が 0.5μg/ml 未満を感性 (S), 2μg/ml 以上を耐性 (R), その間を中等度耐性 (I), CLDM は 0.25μg/ml 未満を S, 1μg/ml 以上を R, その中間を I と判定した. また, 分離株の *ermB*, *mefA* 遺伝子の有無は PCR 法により検索した.

その上で今回はマクロイド薬の代表薬を AZM

とし, AZM 耐性株を MRSP として Johnston ら⁹⁾の分類に基づき耐性遺伝子の有無と CLDM 感受性により耐性機構別に分類し, AZM の臨床効果を分離株の耐性機構別に検討した. 臨床効果は日本化学療法学会小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準に準じ投与後 4 日目までに解熱した場合を有効, 4 日目に解熱していなかった場合を無効と判定した¹⁰⁾.

なお, 今回肺炎マイコプラズマ感染症および肺炎クラミジア感染症については検索を行っていない.

結 果

7 カ月から 8 歳までの男児 27 例, 女児 34 例, 平均年齢 3.3±2.2 歳のうち, 分離株の耐性機構の検討が可能であった 53 例を検討対象とした (Table 2).

Table 3-1 に, 分離株を, 耐性遺伝子, CLDM 感受性, AZM 感受性別に分類し示した. MRSP は 41 株, 77.4% であった. Table 3-2, Table 3-3 に示したように, CLDM 耐性株は 25 株 (61%) で, MLS_B phenotype と考えられる *ermB* 陽性株 15 株, 陰性株 9 株以外に *mefA* 陽性株を 1 株認めた. また, CLDM 感性株は 16 株 (39%) で, M phenotype と考えられる *mefA* 陽性株 10 株, M または MS phenotype と考えられる *mefA* 陰性株 3 株以外に *ermB* 陽性株を 3 株認めた. この結果 MRSP は耐性機構から 6 型に分類された.

Fig. 1 に 6 型に分類された MRSP 株の MIC 値の分布を示した. CLDM 耐性株は右に分布し MIC₉₀ は 128μg/ml, 一方 CLDM 感性株は左に分

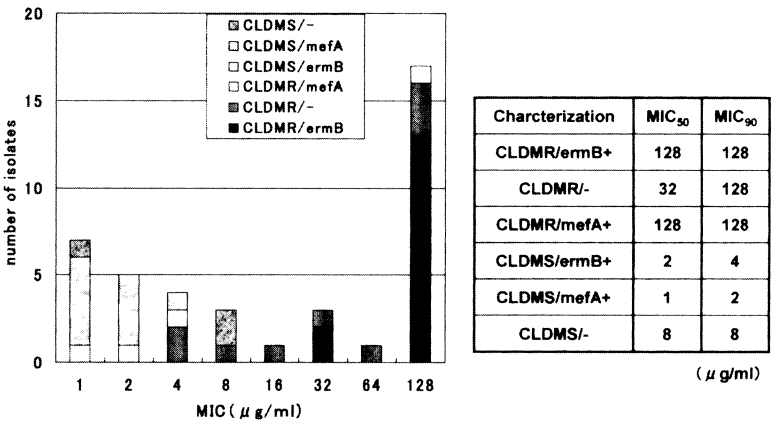
Table 2 Subjects of the study

Number of patients	Male/Female	Age (years)	Number of available isolates
61	27/34	3.3 ± 2.2	53

Table 3 Characterization of macrolide resistance in 53 *S. pneumoniae* isolates

3-1 Frequency and characterization of macrolide resistance in 53 <i>S. pneumoniae</i> isolates				3-2 Frequency of clindamycin resistance in MRSP isolates	
Presence of <i>mef</i> or <i>erm</i>	CLDM susceptibility	AZM resistant	AZM susceptible	CLDM susceptibility	Number (Frequency)
(-)	S	3 (M/MS)	7	R	25 (61%)
	R	9 (MLS _B)	0	S	16 (39%)
<i>mefA</i>	S	10 (M)	4	3-3 Summary of characterization in 41 MRSP isolates	
	R	1	0	Characterization of MRSP	Number
<i>ermB</i>	S	3	1	CLDMR <i>ermB</i> + (MLS _B)	15
	R	15 (MLS _B)	0	CLDMR - (MLS _B)	9
Frequency of MRSP		41 77.4%	12 22.6%	CLDMR <i>mefA</i> +	1
				CLDMS <i>ermB</i> +	3
				CLDMS <i>mefA</i> + (M)	10
				CLDMS - (M or MS)	3

Fig. 1 Azithromycin MIC distribution and MIC₅₀ and MIC₉₀ values according to mechanism of macrolide resistance in 41 MRSP isolates

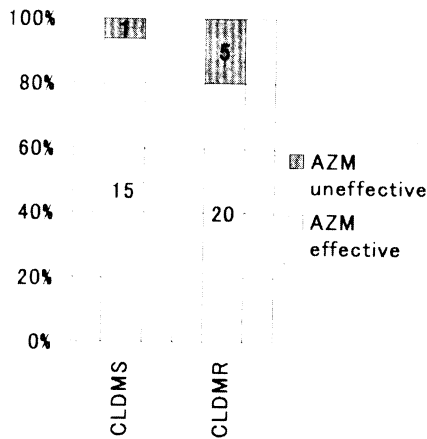


布し MIC₉₀ は 8µg/ml であった。

MRSP 分離例における AZM の臨床効果について Fig. 2 にまとめた。投与開始後 4 日目に解熱していなかった無効例は CLDM 感性株分離例 16 例

中 1 例 (5.9%) と CLDM 耐性株分離 25 例中 5 例 (20%) の 6 例のみで、MRSP 分離例 41 例に対し 85.4% に有効であった。Table 4 に無効例分離株の特性を示した。無効例のうち CLDM 感性株分離

Fig. 2 Efficacy of azithromycin in 41 MRSP isolated patients according to clindamycin resistance



例は *ermB* 陽性株が分離された1例のみであった。一方、CLDM 耐性株分離例で無効だった5例のうち3例の分離株の AZM に対する MIC 値は 128 μ g/ml 以上であった。しかし、この3例以外 CLDM 耐性で AZM に対する MIC 値が 128 μ g/ml 以上を示した MRSP 分離例 17 例中 14 例で AZM は有効であった。

なお、AZM が無効であった6例は、いずれも cefditoren-pivoxil を投与し軽快した。

考 察

今回検討した肺炎球菌分離小児市中肺炎例 53 例のうち 41 例から MRSP が分離された。この 41 株の MRSP の耐性機構は CLDM 感受性と耐性遺伝子の有無により 6 型に分類された。Johnston らの報告にない CLDM 耐性 *mecA* 陽性株と CLDM 感性 *ermB* 陽性株については、その存在について今後検討が必要と思われる。

しかし、彼らの報告と同様に、MRSP 株のうち CLDM 感性株の MIC₅₀ は 8 μ g/ml であったのに対し CLDM 耐性株の MIC₅₀ は 128 μ g/ml で、CLDM 耐性株は CLDM 感性株に比べより高度な耐性を示した。この結果から日常の臨床のなかでは MRSP のマクロライド薬に対する MIC 値を想定するのに CLDM 感受性が参考になると考えられ、CLDM 耐性 MRSP はマクロライド薬に対しより強い耐性を示すことを認識しておく必要がある。

Table 4 Characterization of 6 MRSP isolates from treatment failure cases by azithromycin

No	MIC of AZM	MIC of CLDM	Presence of <i>ermB</i>
1	4	0.25	+
2	32	64	+
3	128<	128<	+
4	128<	128<	+
5	8	0.5	-
6	128<	128<	-

また、今回の検討では CLDM 耐性株の頻度は 61% を占め CLDM 感性株より多く分離されたが、今後の分離頻度の推移に注意が必要と思われる。

今回の検討では肺炎マイコプラズマ感染症と肺炎クラミジア感染症について検索は行っていない。肺炎マイコプラズマ感染症について、我々の検討では 2001 年から 2003 年にかけて 7 歳未満入院肺炎例の約 30~40% に認めていたことから¹¹⁾、今回の MRSP 分離市中肺炎例でも肺炎マイコプラズマ感染症の関与がその頻度であった可能性はある。しかし、乳幼児市中肺炎では複数の微生物が関与することが少なくないこと^{21,3)}、肺炎発症時の上咽頭培養分離菌は喀痰培養分離菌との一致率が高いことから⁵⁾、経鼻腔上咽頭培養肺炎球菌分離市中肺炎例では肺炎球菌が関与していると想定し AZM の臨床効果について検討を行った。

その結果、MRSP 分離市中肺炎例に対し AZM は 85.4% の症例に著効した。特に CLDM 耐性で AZM に対する MIC 値が 128 μ g/ml 以上であった MRSP 分離例 17 例においても AZM は 14 例、82% に効果を示した。やはり今回の結果から、ATS ガイドラインや我々が報告したように MRSP 分離市中肺炎例に対して AZM の *in vitro* 抗菌活性と臨床効果は乖離し^{7,8)}、MRSP 分離市中肺炎例における AZM の臨床効果を *in vitro* の抗菌活性、すなわち AZM に対する薬剤感受性成績から予測することはできないと思われる。

その理由を我々は AZM の特性であるファゴサイト・デリバリーによって肺組織では MIC 値を超える AZM 組織内濃度が長く維持されるためと推測している¹²⁾。Wildfeuer ら¹³⁾は、成人に AZM を 500mg/kg/日、1 日 1 回、3 日間内服させた後の好中球内薬物濃度を検討した結果、内服終了後 6 時間以降 3 日間は $119 \pm 31 \mu\text{g/ml}$ を維持し、12 日後でも $42 \pm 10 \mu\text{g/ml}$ であったと報告している。この初期の値は今回の検討で得られた CLDM 耐性 MRSP の AZM に対する MIC₉₀ 値にほぼ相当し、今回は MIC 値の最終値を測定していないが MIC 値が $128 \mu\text{g/ml}$ までの MRSP が起炎菌であれば AZM はその効果を期待できるのではないかと推測している。

ところで、今回細菌学的効果は検討していない。これは、乳幼児市中肺炎例に抗菌薬を投与し臨床効果を認めた場合でも上咽頭から肺炎球菌とインフルエンザ菌は除菌しがたく、また除菌された症例にはこの 2 菌種が速やかに新たに定着するため、乳幼児市中肺炎例における抗菌薬の有用性は臨床効果から評価せざるを得ないからである¹⁴⁾。

今回の検討から小児市中肺炎例において MRSP が起炎菌であっても AZM は 85% 以上の症例において効果が期待できると想定された。AZM が肺炎マイコプラズマ、インフルエンザ菌にも優れた抗菌力を持つことから⁶⁾¹⁵⁾、AZM は小児市中肺炎例に対して経験的治療に用いる first line の抗菌薬として、その有用性が期待できると考えられる。

文 献

- 1) 伊藤真人, 古川 似: 保育園と耐性菌感染. 小児感染免疫 2003; 15: 117—23.
- 2) Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, Trujillo M, Carubelli C, McCoig C, et al.: Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 98—104.
- 3) Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, et al.: Etiology community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 293—8.
- 4) 黒崎知道: 耐性肺炎球菌感染症. 小児科臨床 2002; 55: 637—44.
- 5) 遠藤廣子: 市中感染と耐性菌—急性気道感染症と中耳炎. 小児感染免疫 2003; 15: 59—67.
- 6) 成相昭吉: 小児入院急性肺炎症例に対する硫酸セフピロムの有用性. *PTM* 2003; 10 (6) AUG.
- 7) Amerian Thoracic Society: Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730—54.
- 8) 成相昭吉, 黒住浩子, 西山嘉子, 志賀綾子, 五藤和子, 鍋木陽一: 外来での小児下気道感染症例に対する empiric therapy としての azithromycin の効果. 小児科臨床 2001; 54: 1675—82.
- 9) Johnston N, De Azavedo J, Kellner J, Low DE: Prevalence and characterization of the mechanisms of macrolide, lincosamide, and streptogramin resistance in isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2425—6.
- 10) 砂川慶介, 岩井直一, 豊永義清, 坂田保隆, 春田恒和, 佐藤吉壮, 他: 日本化学療法学会小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準. 化療会誌 2003; 51: 144—51.
- 11) 成相昭吉: 流行下での乳幼児急性肺炎症例における肺炎マイコプラズマ感染症の重要性. 感染症誌 投稿中.
- 12) Glaude RP, Bright GM, Isaacson RE, Newborg MF: In vitro and in vivo uptake of azithromycin (CP-62, 993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 277—82.
- 13) Wildfeuer A, Laufen H, Zimmermann T: Distribution of orally administered azithromycin in various blood compartments. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1994; 32: 356—60.
- 14) 成相昭吉, 横田俊平, 井上松久: 外来小児下気道感染症に対する azithromycin (AZM) および β ラクタム薬の臨床効果と細菌学的効果. 小児感染免疫 2003; 15: 227—34.
- 15) 平潟洋一: *Mycoplasma Pneumoniae* に対する新しい抗菌薬. 臨床と微生物 2003; 30: 69—73.

Efficacy of Azithromycin as the Empiric Therapy in Children with Community-acquired Pneumonia who were Isolated Macrolide Resistant *Streptococcus pneumoniae* from Nasopharynx

Akiyoshi NARIAI¹⁾, Naohiro OKITSU²⁾ & Matsuhisa INOUE²⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Yokohama Minami Kyosai Hospital

²⁾Department of Microbiology, Kitasato University School of Medicine

Identification of pathogens in childhood community-acquired pneumonia (CAP) is not easy. However, it is believed that nasopharyngeal colonization of pathogenic bacteria leads to childhood CAP, so the etiology is inferred by the isolates obtained from nasopharynx of children with CAP.

Among the pathogens of childhood CAP, *Streptococcus pneumoniae* (SP) is the most important agent and macrolides resistant SP (MRSP) is increasingly reported.

We investigated the characterization of the mechanism of macrolide resistance in isolates of MRSP by the presence of the *ermB* gene or the *mefA* gene and clindamycin (CLDM) resistance. In addition, we also assessed the efficacy of azithromycin (AZM) in children with CAP who were isolated MRSP from nasopharynx.

During a 6 month period between January and June in 2002, children with CAP who were treated with a 3 day regimen of AZM and isolated SP from nasopharynx were enrolled. Clinical outcome was based on assessment of fever on the fourth day of treatment. MIC measurements were obtained by broth microdilution and interpreted according to NCCLS criteria.

53 patients were enrolled and MRSP were isolated in 41 children. Of 41 MRSP isolates, 25 isolates were identified CLDM resistance. The AZM MIC₉₀ of CLDM resistant MRSP isolates was 128μg/ml. On the other hand, that of CLDM sensitive MRSP isolates was 8μg/ml. However, AZM was effective in 20 children isolated CLDM resistant MRSP and 15 out of 16 children isolated CLDM sensitive MRSP.

On this background, despite high rates of MRSP in Japan, AZM continues to be clinically effective for the treatment of childhood CAP.