

発行：株式会社 日本医療企画
 東京都千代田区神田岩本町4-14
 神田平成ビル 〒101-0033
 phone: 03-3256-2862
 fax: 03-3256-2865
 提供：グラクソ・スミスクライン株式会社

第37回 日本耳鼻咽喉科感染症研究会

旭川グランドホテル 平成19年9月21日(金)・22日(土)

●シンポジウム 耐性菌時代の耳鼻咽喉科感染症に対する治療戦略

現在、我が国の薬剤耐性化の進行は危険水域に達している。そうした背景を踏まえ、本シンポジウムでは耳鼻咽喉科領域における上気道感染症の治療戦略をめぐって4人のエキスパートが報告・討論した。以下に各報告の要旨を紹介する。司会は和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科教授の山中昇氏が務めた。



「なぜ細菌は耐性化するのか——耐性化のメカニズムと耐性菌の現状」 薬剤耐性の現状・機序からWakayama Treatment Policy までを概観

保富宗城氏 和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 講師

pbp遺伝子変異により薬剤耐性の肺炎球菌やインフルエンザ菌が増加

保富氏はまず、薬剤耐性菌の現状について紹介した。上気道感染症からの薬剤耐性菌の分離頻度を検討した耳鼻咽喉科感染症サーベイランスの結果では、薬剤耐性肺炎球菌(PRSP+PISP)は5歳以下の乳幼児では1994年66.7%、1998年73.5%、2003年77.8%、6歳以上の幼児では94年44.2%、98年39.6%、03年50.0%と、6歳以上よりも5歳以下の乳幼児で高頻度に分離されていた。年次推移で見ると、薬剤耐性肺炎球菌の分離頻度は高い水準ながら横ばい状態にある。一方、薬剤耐性インフルエンザ菌(BLNAR+BLPAR)は5歳以下の乳幼児で98年34.7%、03年56.8%、6歳以上の幼児では98年26.4%、03年45.5%と、薬剤耐性肺炎球菌と同様に5歳以下の乳幼児で高頻度に分離され、BLNARは98年28.7%、03年56.8%と倍増していることが注目される。

本邦におけるこうした薬剤耐性のメカニズムは、ペニシリン結合蛋白(PBP)の遺伝子変異によりPBPの構造が変化し、β-ラクタム系抗菌薬の親和性が低下することによる。同氏が肺炎球菌やインフルエンザ菌におけるpbp遺伝子の変異を各々ペニシリンGとアモキシシリン感受性との関連で調べたところ、肺炎球菌ではgPRSPでpbp 1a, pbp 2x, pbp 2bの3遺伝子変異株の頻度が高く、インフルエンザ菌ではgBLNARでGroup III、次いでその準備段階とも言えるGroup I/IIの頻度が高い特徴があった。肺炎球菌ではペニシリンG(PCG)に対する感受性からは、PSSPIに分類されるもののセフェム系抗菌薬耐性に関係するpbp 2xの変異頻度が高いことも注目された。

こうした薬剤耐性菌の増加は、抗菌薬の使

用と密接に関係している。つまり進化論的な考え方では、進化の圧力(抗菌薬の圧力)に抗して淘汰から生き残る遺伝子を保持した個体(耐性菌)が、ある時期から突然急激に増加し、やがて一定の定常状態を形成し、全体としてS状曲線を描き増加する。我が国で1985年頃から始まり2000年にピークに達した薬剤耐性肺炎球菌検出率の推移は、こうした進化の圧力、すなわち抗菌薬の圧力により規定されるが、基礎実験でもそれが証明されているという。

Wakayama Treatment Policy により耐性菌変異遺伝子が減少

保富氏は和歌山県において、1999年から進化の圧力(selection pressure)の抑制というWakayama Treatment Policy (Guideline Policy: 抗菌薬治療基準)を導入した。その骨子は、①軽症例には抗菌薬を使用しない、②アモキシシリンを基準とした重症度に基づく抗菌薬治療、③排膿(鼓膜切開)による細菌量の減少、④鼻咽腔処置による薬剤耐性菌伝播の抑制——などである。その背景には、急性中耳炎を始めとする上気道感染症に対するセフェム系抗菌薬を用いた無秩序な治療による肺炎球菌におけるpbp 2x変異株(セフェム耐性株)の増加があったと同氏は指摘する。その結果、2003年の肺炎球菌の遺伝子型別分離頻度の解析では、全国(296株)と比べて和歌山県(1,076株)では3遺伝子変異株は同様であったが1~2遺伝子変異株が減少しており、逆に遺伝子変異なしは増加していた(図1)。この解析ではpbp 2x変異株の頻度は全国と和歌山県とではほぼ同じだったが、和歌山県におけるgPRSP分離頻度の年次的推移をみると、Wakayama Treatment Policy導入後は3

遺伝子変異株がほぼプラトーになっているのに対してpbp 2x変異株が減少していた(図2)。一方、2003年のインフルエンザ菌の遺伝子型別分離頻度の解析では、全国と比べて和歌山県ではgBLNARのうちGroup IIIは大幅に減少しており(34% vs 6%)、遺伝子変異なしも多かった(30% vs 57%)。また、上気道感染症より分離されたBLNASの遺伝子型分類を比較すると、全国ではCLSI分類でみたBLNASの48%にpbp遺伝子変異があり、遺伝子型としてはgBLNARに分類されたが、和歌山県ではその比率が21%に過ぎなかった。このように肺炎球菌、インフルエンザ菌ともに

Wakayama Treatment Policyの好影響が示唆されたが、和歌山県におけるBLNAR分離頻度の年次的推移をみると、Wakayama Treatment Policy導入後、gBLNARのうちGroup I/IIは減少したもののGroup IIIは増加しており、肺炎球菌とインフルエンザ菌の両方に対して同時に対応することの難しさも示唆されたという。

最後に同氏は、耐性菌時代の耳鼻咽喉科感染症の治療戦略は、重症度に基づいたペニシリンが主体であり、同時に抗菌薬の使用制限も念頭に置くべきこと、外科的な局所処置(排膿ドレナージ)も重要であることなどを強調した。



「ペニシリンは耐性菌を増やすのか、減らすのか」

セフェム系抗菌薬処方により耐性菌が増加した現在の日本ではペニシリン系抗菌薬が耐性菌を減らす

林 達哉氏 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 准教授

ペニシリン系抗菌薬を第一選択とすることでセフェム系抗菌薬処方量と耐性菌がそれぞれ減少

先頃作成された「小児急性中耳炎診療ガイドライン」では、セフェム系抗菌薬の使用増加が耐性菌の増加と関連するという視点から、ペニシリン系抗菌薬を第一選択とすることが推奨されている。しかし、セフェム系抗菌薬の使用減少、あるいはそれに伴うペニシリン系抗菌薬の使用が耐性菌を減らすかどうかは定かではなかった。

そこで林氏は週2回診療を担当している北海道根室市立病院において、ペニシリン系抗菌薬AMPCを第一選択として小児急性中耳炎などを治療した際の肺炎球菌やインフルエンザ菌の動向を調査した。対象は同病院(耳鼻咽喉科および小児科)における上咽頭培養で得られた7,626検体(1999年7月~2005年5月)である。

同氏によると、ペニシリン系抗菌薬を第一選択としたことによるセフェム系抗菌薬処方量の減少に伴い、薬剤耐性肺炎球菌(PISP+PRSP)は減少した(図3)。また薬剤耐性インフルエンザ菌も、同様に減少した(図4)。図中、2002年4月から約1年間上昇傾向を示したのは、それまで協同研究を行っていた小児科医が異動になったためである。しかしその後、後任の小児科医との連携が深まった時点でまた減少し始めたという経緯があるという。

耐性遺伝子からみた解析データも紹介した。それによると2005年3月24日~2005年5月31日の検討では、肺炎球菌の耐性率は

21%と低かったにもかかわらず変異遺伝子保有率は83%と高かった。2005年11月7日~2006年1月25日の検討でも、肺炎球菌の耐性率は27%と低かったが変異遺伝子保有率は85%と高く、単純には変異遺伝子が減少しないことがわかった。なお、2005年11月7日~2006年1月25日におけるインフルエンザ菌の耐性率は45%、変異遺伝子保有率は59%で、その後の検討でも大きな変化はなかった。

同氏は、「ペニシリンは耐性菌を増やすのか?」と問われれば、「増やす」と答えることになるという。すべての抗菌薬は耐性菌の選択圧になることは事実であるからだ。しかし、「ペニシリンは耐性菌を減らすのか?」と問われれば、「ある環境においては減らす」ことは、根室市における検討からも明らかであり、このことは、セフェム系抗菌薬により耐性菌が著しく増加した特殊な環境(今日の日本)に当てはまるという。そして、「耐性菌を選択しないためには、十分な殺菌能を有する抗菌薬を選択することが重要で、そのためにはセフェム系抗菌薬よりもペニシリン系抗菌薬が望ましい」と述べた。この方針により、抗菌薬使用量の増加、耐性菌の増加、抗菌薬無効例の増加という悪循環が断ち切れ、耐性菌の減少、抗菌薬無効例の減少、抗菌薬使用量の減少という好サイクルが期待されるという。

最後に同氏は、「ペニシリン系抗菌薬を第一選択とすることは耐性菌対策の第一歩である。次なる一手は抗菌薬の総量抑制であり、そのためには抗菌薬に頼らない治療(鼓膜切開、チューブ留置、ワクチン、インフルエンザ対策)も重要である」と締めくくった。

図1 肺炎球菌の遺伝子型別分離頻度：全国と和歌山県の比較

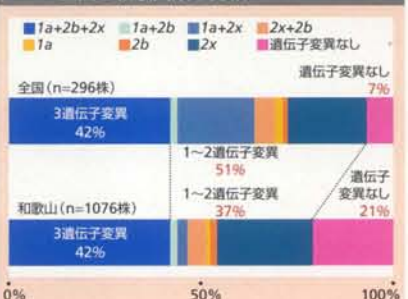


図2 和歌山県におけるgPRSPの分離頻度：1998~2005 Wakayama Treatment Policyの影響



図3 耐性肺炎球菌の推移



図4 耐性インフルエンザ菌の推移



PRSP: ペニシリン耐性肺炎球菌 PISP: ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 PSSP: ペニシリン感受性肺炎球菌 BLNAR: β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 BLNAS: β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性インフルエンザ菌 BLPAR: β-ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 DRSP: 薬剤耐性肺炎球菌 CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute g: genotype (遺伝子型) AMPC: アモキシシリン CVA/AMPC: クラバン酸/アモキシシリン PCR: Polymerase Chain Reaction (ポリメラーゼ連鎖反応) pbp: ペニシリン結合蛋白