

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本医師会雑誌 (2008.06) 137巻3号:525～528.

特集 抗菌薬の使用と耐性菌への対応 ペニシリン耐性肺炎球菌

大崎能伸

ペニシリン耐性肺炎球菌

大崎能伸*

キーワード 肺炎球菌 PRSP PISP 薬剤耐性

I. ペニシリン耐性肺炎球菌

肺炎球菌は正常細菌叢に含まれるグラム陽性球菌であり、健常者でも口腔や鼻腔から分離されることがある。肺炎球菌はヒトの感染症で6番目に頻度が多い起因菌とされている。肺炎球菌による感染症は、肺炎、髄膜炎、敗血症、中耳炎、副鼻腔炎などが知られている。なかでも市中肺炎では最も重要な起炎菌の1つであり、インフルエンザ菌がそれに続く¹⁾。小児では中耳炎、髄膜炎、副鼻腔炎の起炎菌として頻度が高い。

ペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*; PRSP) は、ペニシリンに耐性を獲得した肺炎球菌である。1970年代に分離された肺炎球菌はβラクタム薬、特にペニシリン系薬剤に高い感受性をもっていた。しかし、1980年代に耐性化が報告され、現在ではペニシリン耐性肺炎球菌として、PRSPとペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (penicillin intermediate resistant *S. pneumoniae*; PISP) の存在が知られている。

臨床検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI) では、ペニシリンGの最小発育阻止濃度 (MIC) が $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ の肺炎球菌をペニシリン感受性肺炎球菌 (penicil-

lin sensitive *S. pneumoniae*; PSSP), $0.125 \sim 1.0 \mu\text{g/ml}$ を PISP, $\geq 2.0 \mu\text{g/ml}$ を PRSP と定めている。また、2002年のPROTEKT (Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin) study²⁾では、東アジアの肺炎球菌は80%がニューマクロライドに耐性と報告されている。

PRSPはペニシリンに耐性を獲得しているほかには、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変わりはない。

II. 肺炎球菌の抗菌薬耐性のメカニズム

肺炎球菌はPBP1A, PBP1B, PBP2A, PBP2B, PBP2Xの高分子量ペニシリン結合蛋白 (penicillin binding protein; PBP) と低分子量のPBP3の6種類のPBPをもつ³⁾。PBP2BとPBP2Xの変化がペニシリンに対する中等度耐性の獲得と関連し、PBP1Aの変化が耐性度の増強に関わると報告されている⁴⁾(表1)。

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 $1.0 \mu\text{g/ml}$ 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) のすべてに何らかの変異が同時にみられることが多い(図1)⁵⁾。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 $\geq 32 \mu\text{g/ml}$) を示すものが多い。

ニューマクロライドに対する耐性は、薬剤の

*おおさき・よしのぶ：旭川医科大学教授・呼吸器センター長。昭和59年旭川医科大学大学院修了。主研究領域／呼吸器病学。

表1 肺炎球菌の抗菌薬耐性化に関わる標的とその遺伝子

薬剤	耐性化に関わる主な標的(遺伝子)
βラクタム系薬	PBP1A (<i>pbp1a</i>) PBP2X (<i>pbp2x</i>) PBP2B (<i>pbp2b</i>) PBP2A (<i>pbp2a</i>)
マクロライド系薬	23SrRNA (<i>ermB</i>) MefA (排出蛋白) (<i>mefA</i>)
ニューキノロン系薬	DNA ジャイレース (<i>gyrA</i> , <i>gyrB</i>) トポイソメラーゼ IV (<i>parC</i> , <i>parE</i>) PmrA (排出蛋白) (<i>pmrA</i>)

(第54回日本感染症学会東日本地方会総会, 第52回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会会長講演要旨より抜粋)

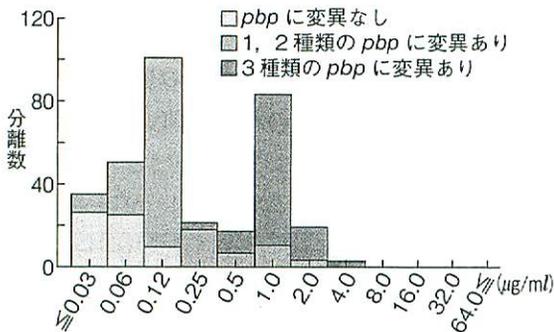


図1 旭川医科大学での328肺炎球菌臨床分離株のペニシリンG (PEN-G) のMICの分布

(Ohsaki Y, et al : *Int J Antimicrob Agents* 2003 ; 22 : 140-146 より引用, 一部改変)

菌体内への流入と流出に関する *mefA* 遺伝子と薬剤の作用点であるリボゾームをメチル化する *ermB* 遺伝子の獲得によって生ずると報告されている^{6,7)}。

mefA 遺伝子は中等度耐性(図2), *ermB* 遺伝子は高度耐性の獲得に関わる(図3)。 *pbp* 遺伝子の変異は耐性肺炎球菌やヒトに常在する連鎖球菌属の遺伝子からの組み換えによって発生すると報告されている^{8,9)}。 Livemore らは肺炎球菌の抗菌薬に対する耐性は抗菌薬, 特にβラクタム薬の使用量と関連すると報告した¹⁰⁾。

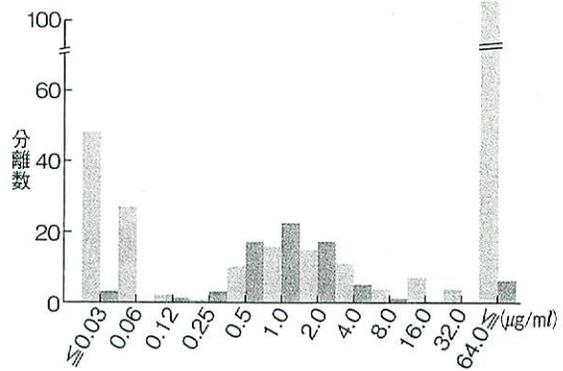


図2 旭川医科大学での328肺炎球菌臨床分離株のクラリスロマイシンのMICの分布 (■は *mefA* 陰性, ■は *mefA* 陽性)

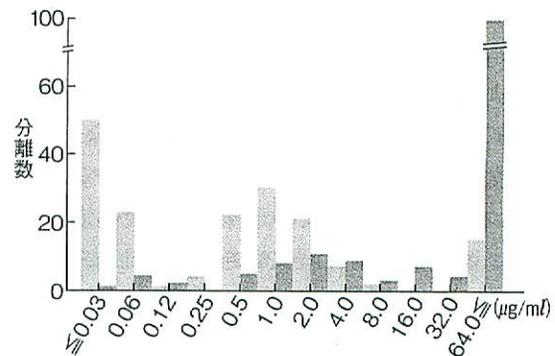


図3 旭川医科大学での328肺炎球菌臨床分離株のクラリスロマイシンのMICの分布 (■は *ermB* 陰性, ■は *ermB* 陽性)

ケトライド系抗菌薬のテリスロマイシンは変異型 *pbp* や, ニューマクロライド耐性遺伝子をもつ肺炎球菌にも抗菌作用を示す。カナダとドイツからは高度テリスロマイシン耐性臨床分離株が報告されている¹¹⁾。

これらのテリスロマイシン耐性肺炎球菌は *ermB* 遺伝子を獲得するとともに, リボゾーム L4 が変異している。テリスロマイシン耐性肺炎球菌の分離数はまだまれであるが⁵⁾ (図4)¹²⁾, 2006年にはわが国での分離が報告されており¹³⁾, 増加することが懸念されている。

フルオロキノロン耐性肺炎球菌の分離が報告されている。フルオロキノロン耐性の獲得は

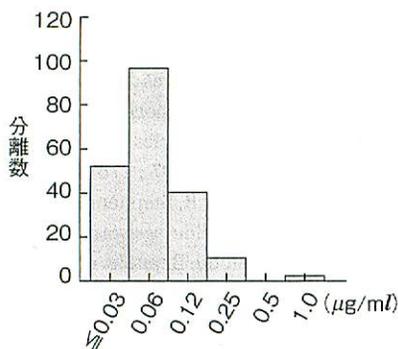


図4 旭川医科大学での200肺炎球菌臨床分離株のテリスロマイシンのMICの分布

[Ohsaki Y, et al: *Int J Antimicrob Agents* 2008 (in press) より引用, 一部改変]

DNA ジャイレースの変異によるとされている。また、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」も報告されているが¹⁴⁾、わが国での分離数は少ない。

このような高度耐性肺炎球菌を増加させないために、抗菌薬を適正に使用することが重要である。

Harakeh ら¹⁵⁾は、レバノンの海で獲れたカニや水たまりなどから肺炎球菌を分離した。カニには多くの肺炎球菌が含まれ、それらはバンコマイシン、ゲンタマイシン、オキサシリン、クリンダマイシン、エリスロマイシンのみならずテリスロマイシンにも耐性であった。Stanhope ら¹⁶⁾が連鎖球菌間の遺伝子の獲得頻度を計算しているように、肺炎球菌の遺伝子獲得は一定頻度で発生していると考えられている。

わが国でカニが漁獲される日本海、オホーツク海や竹島周辺などに高度耐性肺炎球菌が多いかどうかは不明であるが、このような環境に生息する耐性肺炎球菌が遺伝子リザーバーとなり、耐性遺伝子の供給源として機能しているのかもしれない。

Ⅲ. 肺炎球菌感染症の抗菌薬療法

肺炎球菌感染症に有効な第一選択薬は、注射薬はペニシリン、経口薬はペニシリン、レスピラトリーキノロン、テリスロマイシンである。注射用ペニシリンは常用量の2~4倍が望ましいとされる¹⁾。効果が不十分なときの注射薬は、カルバペネム系、注射用キノロンを選択する。PSSPはβラクタム薬に対する感受性が高いため、ペニシリンの通常通りの投薬で効果が得られる。

PRSPやPISPによる感染症の場合も注射用ペニシリン、経口ペニシリンを第一選択薬にするが、時間依存性薬剤であるペニシリンの効果を高めるために、time above MICが十分とられるように上限量を4分割して投与する。わが国でのPRSPのペニシリンGのMICは2μg/mlをはるかに超えないものが多いので、この治療法で十分効果が期待できる。

肺炎球菌はβラクタマーゼを産生しないので、βラクタマーゼ阻害薬を併用する必要はないが、モラクセラ・カタラーリスなどのβラクタマーゼ産生の頻度が高い起炎菌も想定して、クラブラン酸などを併用する。

わが国の肺炎球菌はほとんどが高度耐性であるために、ニューマクロライドによる治療は推奨できないが、临床上は効果がみられる場合がある。マクロライド系薬剤は細胞内でも抗菌作用を示し、この効果が細菌学的な感受性検査では測定できないためと思われる。

ペニシリンで十分な効果が得られないときは、時間依存性薬剤のカルバペネム系、濃度依存性薬剤の注射用キノロンを使用する。わが国で遭遇する機会はきわめて少ないと思われるが、高度に多剤耐性化した肺炎球菌による感染症の場合は、グリコペプチド系やザイボックス[®]が使用される。重症例ではカルバペネム系とグリコペプチド系などの併用療法が試みられることがある。

小児の中耳炎ではセフトロレン ピボキシル
が有効であることが多いが、臨床分離株の感受
性試験ではセフェム系のMICがばらついてい
るために、肺炎球菌による重症感染症の第一選
択薬としてセフェム系抗菌薬は推奨できない。

..... 文 献

- 1) 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会
編：成人市中肺炎診療ガイドライン。日本呼吸器学会、
東京、2007。
- 2) Felmingham D, Reinert RR, Hirakata Y, *et al* : Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PRO-TEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. *J Antimicrob Chemother* 2002 ; 50(Suppl S1) : 25-37.
- 3) 紺野昌俊, 生方公子 : ペニシリン耐性肺炎球菌, 改訂版。協和企画通信, 東京, 1999.
- 4) Grebe T, Hakenbeck R : Penicillin-binding proteins 2b and 2x of *Streptococcus pneumoniae* are primary resistance determinants for different classes of beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1996 ; 40(4) : 829-834.
- 5) Ohsaki Y, Tachibana M, Nakanishi K, *et al* : Alterations in penicillin binding protein gene of *Streptococcus pneumoniae* and their correlation with susceptibility patterns. *Int J Antimicrob Agents* 2003 ; 22(2) : 140-146.
- 6) Trieu-Cuot P, Poyart-Salmeron C, Carlier C, *et al* : Nucleotide sequence of the erythromycin resistance gene of the conjugative transposon *Tn* 1545. *Nucleic Acids Res* 1990 ; 18(12) : 3660.
- 7) Tait-Komradt A, Clancy J, Cronan M, *et al* : *mefE* is necessary for the erythromycin-resistant M phenotype in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 ; 41(10) : 2251-2255.
- 8) Dowson CG, Hutchison A, Woodford N, *et al* : Penicillin-resistant viridans streptococci have obtained altered penicillin-binding protein genes from penicillin-

resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87(15) : 5858-5862.

- 9) Reichmann P, König A, Liñares J, *et al* : A global gene pool for high-level cephalosporin resistance in commensal *Streptococcus* species and *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1997 ; 176(4) : 1001-1012.
- 10) Livermore DM, Reynolds R, Stephens P, *et al* : Trends in penicillin and macrolide resistance among pneumococci in the UK and the Republic of Ireland in relation to antibiotic sales to pharmacies and dispensing doctors. *Int J Antimicrob Agents* 2006 ; 28(4) : 273-279.
- 11) Wolter N, Smith AM, Low DE, *et al* : High-level telithromycin resistance in a clinical isolate of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 ; 51(3) : 1092-1095.
- 12) Ohsaki Y, Tachibana M, Awaya T, *et al* : Recovery of susceptibility to penicillin in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* despite increased accumulation of *pbp* gene alterations. *Int J Antimicrob Agents* 2008 (in press).
- 13) Hirakata Y, Mizuta Y, Wada A, *et al* : The first Telithromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolate in Japan associated with *erm*(B) and mutations in 23S rRNA and riboprotein L4. *Jpn J Infect Dis* 2006 ; 60(1) : 48-50.
- 14) Chiba N, Kobayashi R, Hasegawa K, *et al* : Antibiotic susceptibility according to genotype of penicillin-binding protein and macrolide resistance genes, and serotype of *Streptococcus pneumoniae* isolates from community-acquired pneumonia in children. *J Antimicrob Chemother* 2005 ; 56(4) : 756-760.
- 15) Harakeh S, Yassine H, El-Fadel M : Antimicrobial-resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from the Lebanese environment. *Mar Environ Res* 2006 ; 62(3) : 181-193.
- 16) Stanhope MJ, Walsh SL, Becker JA, *et al* : The relative frequency of intraspecific lateral gene transfer of penicillin binding proteins 1a, 2b, and 2x, in amoxicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Genet Evol* 2007 ; 7(4) : 520-534.