

東京都心部におけるインフルエンザ菌の抗菌薬耐性の経年的変化 (2004年—2013年)

Changes in susceptibility to antibacterial agents of *Haemophilus influenzae* isolated in central Tokyo for 10 years (2004-2013)

小池 宙^{*1,2} 山田 邦子^{*4} 藤井幸太郎^{*4} 壁谷 悠介^{*3} 渡辺 賢治^{*1}
塚田 信廣^{*3} 三村 将^{*1,5}

Hiroshi Koike^{*1,2}, Kuniko Yamada^{*3}, Koutarou Fujii^{*3}, Yusuke Kabeya^{*2}, Kenji Watanabe^{*1},
Nobuhiro Tsukada^{*2}, Masaru Mimura^{*1,4}

要旨

目的: 東京都心部におけるインフルエンザ菌の薬剤耐性率の経年的変化を明らかにする。

方法: 東京都済生会中央病院において2004年から2013年の10年間に提出された検体から分離されたインフルエンザ菌の薬剤耐性率について調査した。

結果: ampicillin と ampicillin/sulbactam, cefditoren pivoxil への薬剤耐性率が初年度と比較し有意に増加している年度が存在した。levofloxacin と clarithromycin の耐性率は初年度と比較して有意差がある年度は存在しなかった。ampicillin と cefditoren pivoxil への耐性率は本調査期間内で有意に増加していた。小児での ampicillin/sulbactam への耐性率は全ての年度で成人の耐性率より高値を示した。levofloxacin 耐性株は成人からのみ分離され、小児からは分離されなかった。clarithromycin への耐性率は全国調査では1%程度だったが本調査では全ての年度で9%を超えていた。

結論: 東京都心部において、インフルエンザ菌の ampicillin と cefditoren pivoxil への耐性率は増加傾向にあった。全国調査よりも clarithromycin への耐性化が進行していた。

Abstract

Introduction: The purpose of this study was to clarify the antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* in central Tokyo over a ten-year period.

Methods: We investigated the susceptibility of *Haemophilus influenzae* isolated in Tokyo Saiseikai Central Hospital for 10 years from 2004 through 2013.

Results: Significant increases in the proportion of strains resistant to ampicillin, ampicillin / sulbactam and cefditren pivocil were noted for some years in comparison to the first year studied. There were no significant changes in the susceptibility to levofloxacin and clarithromycin. The proportion of strains resistant to ampicillin and cefditren pivocil showed statistically significant increases during the study period. The proportion of the strains resistant to ampicillin / sulbactam isolated from children was greater than for adults for every year studied. Levofloxacin resistant strains were isolated only from adults. The proportion of strains resistant to clarithromycin were about 1% in Japanese national surveillance data, but the proportions in this study were over 9%.

Conclusion: Over a ten-year period in central Tokyo, *Haemophilus influenzae* strains resistant to ampicillin and cefditren pivocil increased. Strains resistant to clarithromycin occurred at a higher rate than nationally.

Keywords: インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*), 薬物抵抗性 (drug resistance), β -lactamase positive ampicillin resistant (BLPAR), β -lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR), β -lactamase positive amoxicillin / clavulanate resistant (BLPACR)

*1 慶應義塾大学医学部漢方医学センター (〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 番地)

*2 東京都済生会中央病院総合診療内科 (〒108-0073 東京都港区三田 1-4-17)

*3 東京都済生会中央病院内科 (〒108-0073 東京都港区三田 1-4-17)

*4 東京都済生会中央病院臨床検査科

*5 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室

著者連絡先: 小池宙 慶應義塾大学医学部漢方医学センター [〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 番地]

email: koike-h@umin.ac.jp

(受付日: 2014年10月10日, 採用日: 2015年3月9日)

はじめに

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) はヒトの上気道に常在するグラム陰性短桿菌である。肺炎球菌と並んで呼吸器感染症や耳鼻科領域感染症、細菌性髄膜炎の起因菌として重要な病原菌となっている¹⁾。インフルエンザ菌は、発見された当初はペニシリンが有効な病原菌 (β -lactamase negative ampicillin sensitive: BLNAS) だったが、抗菌薬使用の結果、耐性が徐々に進行した。1974年にはペニシリンを加水分解し不活化する β -ラクタマーゼの一種であるペニシリナーゼを産生するアンピシリン耐性株 (β -lactamase positive ampicillin resistant: BLPAR) が分離された²⁾。1980年代には β -ラクタマーゼを産生せずペニシリン結合タンパク (penicillin binding protein: PBP) の変異によって、ペニシリンだけでなく同じ β -ラクタム系であるセフェム系抗菌薬に対する耐性を獲得した、 β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性株 (β -lactamase negative ampicillin resistant: BLNAR) が出現した。その後さらに β -ラクタマーゼ産生能と PBP 変異をあわせもつアンピシリン耐性株 (β -lactamase positive amoxicillin/clavulanate resistant: BLPACR) が出現した¹⁾。セフェム系抗菌薬が頻用される我が国では、1997年頃から BLNAR 株の割合が急増した³⁾。BLNAR 株の増加は特に小児で問題となっている⁴⁾。それに対して成人ではニューキノロン系抗菌薬への耐性が出現しているという報告がある⁵⁾。

抗菌薬耐性の進行を防ぐためには、診療地域の薬剤耐性率を把握したうえで適切に抗菌薬を使用する必要がある。今回、地域の抗菌薬耐性の推移の1事例として、東京都港区中央部に位置する535床の病床を持つ地域医療支援病院・三次救急指定病院である東京都済生会中央病院で確認されたインフルエンザ菌の薬剤耐性率の経年的変化について報告する。

方法

1. 対象菌株

2004年から2013年の10年間に、東京都済生会中央病院細菌検査室に提出された各種臨床検体より分離培養されたインフルエンザ菌を対象とした。インフルエンザ菌はXV因子要求試験でのXV要求と、馬血液を溶血しないことによって同定した。同一患者由来の株が複数存在するときは初回分離株のみを対象とした。

2. 薬剤感受性試験と集計

薬剤感受性試験は Clinical and Laboratory Standards

Institute (CLSI) センシディスク法で行った。薬剤感受性は ampicillin (ABPC), ampicillin/sulbactam (ABPC/SBT), cefditoren pivoxil (CDTR-PI), levofloxacin (LVFX), clarithromycin (CAM) について集計した。ABPC/SBT 耐性については検査を開始した2009年から、CAM 耐性については同じく検査を開始した2010年から集計した。特に小児領域で増加が問題となっている BLNAR を主に含む ABPC/SBT 耐性と、成人でのみ報告がある LVFX 耐性については、成人と小児に分けて集計した。

3. 検定

ABPC と ABPC/SBT について、初年度と他の年度の薬剤耐性率の差の有無に関して比率の差の検定を行った。割合が小さく χ^2 分布への近似が不正確であった CDTR-PI と LVFX, CAM については Fisher の正確検定によって初年度と他の年度の耐性率の独立性を検定した。薬剤耐性率の増加・減少傾向の有無についてコ克蘭・アーミテージの傾向検定を行った。コ克蘭・アーミテージ検定で有意差を認めた抗菌薬の薬剤耐性率については散布図と回帰直線を確認し増加・減少について確認した。p値が0.05未満のものを有意な差があると判定した。統計ソフトには R version 3.0.2 を使用した。

結果

検体採取部位の集計が可能だった2009年から2013年の5年間に分離されたインフルエンザ菌株の95%は呼吸器関連検体(痰, 咽頭, 鼻腔, 口腔, 耳漏, 気管支洗浄液)から、5%は尿, 膿, 血液, 子宮内容物, 尿道, 胆汁, その他の検体から検出された。

β -ラクタム系抗菌薬である ABPC と ABPC/SBT, CDTR-PI への耐性率については初年度と比較し統計的に有意に増加している年度が存在した(表1)。ABPC 耐性株の多くは ABPC/SBT に対しても耐性を獲得していた。LVFX と CAM の耐性率については初年度と有意な差のある年度は存在しなかった。集計したすべての年度において小児の ABPC/SBT への耐性率は成人よりも高値だった。LVFX 耐性株は10年間で6株存在したがすべて成人から分離され小児由来の株は存在しなかった。傾向検定の結果では ABPC と CDTR-PI の耐性率で有意な増加傾向を認めた(表1, 図1)。

考察

本調査ではインフルエンザ菌の薬剤耐性率の東京都

表 1 インフルエンザ菌の各種抗菌薬への薬剤耐性率変化

	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	p for trend
株数	251	189	182	172	177	203	227	176	165	134	—
小児検体株数	—	—	—	—	—	106	126	72	63	43	—
ABPC	26.3%	27.5%	35.2%	43.0%	46.3%	24.1%	39.2%	36.4%	41.2%	31.3%	0.0190
ABPC/SBT	—	—	—	—	—	20.2%	33.9%	34.7%	35.8%	24.6%	0.1699
成人 ABPC/SBT	—	—	—	—	—	15.2%	29.7%	32.7%	35.6%	22.8%	0.1094
小児 ABPC/SBT	—	—	—	—	—	24.5%	38.9%	36.1%	38.1%	27.9%	0.4152
CDTR-PI	0.0%	0.0%	0.0%	0.6%	2.8%	0.5%	0.4%	1.7%	1.2%	3.0%	0.0025
LVFX	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.5%	0.0%	0.6%	1.2%	0.0%	0.0683
CAM	—	—	—	—	—	—	11.3%	9.3%	16.6%	12.1%	0.4017

東京都済生会中央病院で2004年から2013年の10年間に分離されたインフルエンザ菌の薬剤耐性の経年的変化を調べた。ampicillinはABPC、ampicillin/sulbactamはABPC/SBT、cefditoren pivoxilはCDTR-PI、levofloxacinはLVFX、clarithromycinはCAMと示した。2009年以降は小児由来の検体からの株数と、成人と小児それぞれのABPC/SBTの薬剤耐性率も示した。初年度と各年次の耐性率について比率の差の検定を行い、調査期間内の耐性率の推移についてコクラン・アーミテージの傾向検定を行った。傾向検定の結果をp for trendに示した。二つの検定でp値が0.05未満を示した数値には下線を付した。

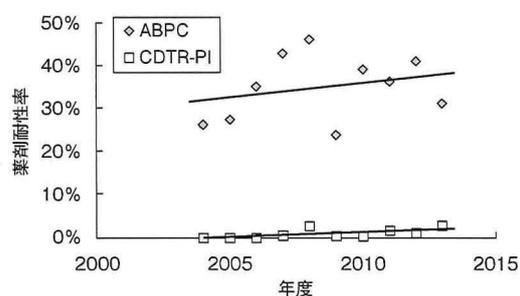


図 1 インフルエンザ菌の ampicillin と cefditoren pivoxil への薬剤耐性率の変化

傾向検定で有意な変化を認めた ampicillin (以下 ABPC) と cefditoren pivoxil (以下 CDTR-PI) についてプロットし回帰直線を確認した。ABPC、CDTR-PIともに薬剤耐性率は経年的に増加傾向を示した。

心部での経年的変化について検討した。

病原菌の抗菌薬への耐性化は世界的な問題となっている。アメリカでは Center for Disease Control and Prevention (CDC) により抗菌薬使用の減少を勧告されているが、1996年から2010年までの15年間のアメリカでの調査では、プライマリ・ケアや救急外来で気道感染症に対して抗菌薬が処方される頻度は70%を超え、さらにその割合は近年上昇傾向を示している⁶⁾。

上気道の常在菌であるインフルエンザ菌は日本では入院加療が必要な市中肺炎の起因菌で2番目に多い菌であり、また Hib (H. influenzae type b) ワクチン定期接種が開始される前は小児の細菌性髄膜炎で最も多い起因菌だった^{7), 8)}。このインフルエンザ菌の抗菌薬

耐性株の一種である BLNAR が日本国内において1990年代後半から急速に増加し大きな問題となった³⁾。

BLNAR の増加は日本に特徴的な現象である。日本で BLNAR の割合が急速に増加した1997年から2005年の間、ヨーロッパ諸国のインフルエンザ菌の薬剤耐性は、BLNAR と BLPAR はいずれも約10%前後で著変を認めなかった⁹⁾。日本では他国と比較し、ウイルス性上気道炎を含めた軽症感染症に経口セフェム系抗菌薬が頻用され、かつ抗菌薬のPK/PDを反映しない不十分な投与量が定着しているため BLNAR が増加したと言われている⁴⁾。PBPに変異を持つ BLNAR や BLPACR はペニシリン系抗菌薬やβラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系抗菌薬だけでなく、同じβラクタム系であるセフェム系の多くの抗菌薬に対し耐性を示すことが BLPAR との重要な違いである。また同じβラクタム系であるカルバペネム系抗菌薬に対しても感受性を低下させることが報告されている^{10), 11)}。東京都心部で採取されたインフルエンザ菌についての本調査では、ペニシリン系抗菌薬の ABPC への耐性株の中で、βラクタマーゼ阻害剤との合剤である ABPC/SBT に対しても耐性を獲得している株の割合が高かった。ABPC/SBT 耐性株はβラクタマーゼ以外の抗菌薬耐性機構を持つ株であり、BLNAR または BLPACR であると推定される。したがって東京都心部でも日本全国での状況と同じく BLNAR または BLPACR の割合が高いと考えられる。

BLNAR や BLPACR の割合は2005年頃までは急速に増加するが、それ以降の増加速度は遅くなる^{10), 12), 13)}。西川らによる2005年～2010年に大阪の1施設で採取

表2 全国サーベイランスによるインフルエンザ菌の各種抗菌薬への薬剤耐性率変化

	1994年	2004年	2007年	2010年
株数	292	1051	675	660
ABPC	15.8%	14.7%	36.7%	43.9%
AMPC/CVA	0.0%	14.0%	32.9%	31.1%
CFDN	0.0%	46.9%	54.1%	60.9%
LVFX	0.0%	0.1%	0.1%	0.0%
CAM	1.4%	0.2%	1.9%	1.7%

山口らの全国サーベイランスより、インフルエンザ菌の薬剤耐性の経年的変化について整理した¹²⁾⁻¹⁵⁾。ampicillinはABPC、amoxicillin/clavunateはAMPC/CVA、cefditorenはCFDN、levofloxacinはLVFX、clarithromycinはCAMと示した。

されたインフルエンザ菌株の解析では耐性率の明らかな上昇傾向は見られていない¹⁴⁾。しかし全国サーベイランスによれば、インフルエンザ菌のβラクタム系抗菌薬への耐性は年々進行している(表2)¹⁵⁾⁻¹⁸⁾。本調査でも全国サーベイランスと同様にβラクタム系抗菌薬への耐性には上昇傾向が見られた。特に小児ではABPC/SBT耐性株の割合が成人よりも高かった。小児では成人と比較し抗菌薬耐性を獲得したインフルエンザ菌が残存・定着しやすい可能性がある。小児での抗菌薬の使用には特に注意が必要だと考えられる。

ニューキノロン系抗菌薬に対する耐性もβラクタム系抗菌薬への耐性と同時に進行している。2002年～2004年に北海道で採取されたインフルエンザ菌株の解析では、2.6%の株がニューキノロン系抗菌薬に対して耐性を獲得していた⁵⁾。それらのニューキノロン耐性株はいずれも成人から分離され、小児からは分離されなかった。この調査でも同様にニューキノロン耐性株は成人検体のみに存在した。ニューキノロン系抗菌薬はTosufloxacin以外は小児に対して禁忌となっているため使用されることは少ない。それに対して成人ではニューキノロン系抗菌薬は頻用されるため成人でのみ耐性化が進行していると考えられる。

マクロライド系抗菌薬であるCAMへの耐性については、全国サーベイランスでは1%前後であるのに対し、本調査では10%前後と高い耐性率を認めた。マクロライド系抗菌薬は一般的にインフルエンザ菌の治療には使われないためマクロライド系抗菌薬耐性に関する他施設の報告も少なく原因は不明瞭だが、東京近郊の医療機関では細菌感染を否定できない呼吸器感染症については、非定型肺炎を目標としたマクロライド系抗菌薬の使用頻度が全国平均よりも高く結果として

マクロライド耐性率が増加している可能性が考えられる。地域ごとに医師の診療行動に違いがある可能性はあり、そういった違いは抗菌薬耐性の違いにつながる可能性があるため、人口あたりの抗菌薬の使用量の地域差の検討など今後必要と考えられる。またインフルエンザ菌という菌種以外、CAMという抗菌薬以外にも、地域の病原菌の薬剤耐性率は全国のものとは違う可能性がある。全国サーベイランスの結果や他国のデータをもとにつくられた感染症治療マニュアルは、地域医療には直接使用できない可能性が存在することを臨床現場では意識する必要があると考えられる。

病原菌が抗菌薬への耐性を獲得する能力をもつ中で感染症治療を持続的にやり続けるためには、薬剤耐性率は可能なかぎり低値に維持することが必要である。そのためには抗菌薬の使用は適切な症例に限定することと、可能な範囲で狭域抗菌薬を使用することが必要である。そのためには、その診療地域の病原菌の薬剤耐性率を臨床家が確認できる必要がある。また地域の薬剤耐性率は変化しうるものであるため、臨床家の努力を評価するためにも地域の薬剤耐性率と全国サーベイランスの薬剤耐性率とが比較可能であることが望まれる。本研究のような1施設の細菌検査室からの調査では病院に集まる患者層による偏りは避けられないという前提が必要ではあるが、地域の病原菌の実際の薬剤耐性率と相関性は高いと考えられる。地域医療支援病院などの基幹病院とプライマリ・ケア医の間で、薬剤耐性率の情報を共有・確認する機会を持つことが今後必要と考えられる。

文 献

- 1) 岩田敏：【その治療、耐性菌誘発の原因になっていませんか？ 耐性菌呼吸器感染症の予防と治療の最新動向】病原体別にみた薬剤耐性の現況と対応 インフルエンザ菌。分子呼吸器病。2009；13（1）：34-40。
- 2) 石井良和，山口恵三：【その治療、耐性菌誘発の原因になっていませんか？ 耐性菌呼吸器感染症の予防と治療の最新動向】わが国の呼吸器感染症主要病原細菌における薬剤耐性の現状はどうなっているか。分子呼吸器病。2009；13（1）：9-14。
- 3) 生方公子，千葉葉穂子，小林玲子，他：本邦において1998年から2000年の間に分離されたHaemophilus influenzaeの分子疫学解析 肺炎球菌等による市中感染症研究会収集株のまとめ。日本化学療法学会雑誌。2002；50（11）：794-804。
- 4) 生方公子：【細菌感染症】憂慮される耐性菌の増加。小児科診療。2005；68（12）：2319-25。

- 5) Yokota S, Ohkoshi Y, Sato K, et al : Emergence of fluoroquinolone-resistant *Haemophilus influenzae* strains among elderly patients but not among children. *J Clin Microbiol.* 2008 ; 46 (1) : 361-5.
- 6) Barnett ML, Linder JA : Antibiotic prescribing for adults with acute bronchitis in the United States, 1996-2010. *JAMA.* 2014 ; 311 (19) : 2020-2.
- 7) Saito A, Kohno S, Matsushima T, et al : Prospective multicenter study of the causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. *J Infect Chemother.* 2006 ; 12 (2) : 63-9.
- 8) 長谷川恵子, 千葉菜穂子, 小林玲子, 他 : 化膿性髄膜炎例から分離された *Haemophilus influenzae* の疫学解析 1999 年から 2003 年の分離株について. *感染症学雑誌.* 2004 ; 78 (9) : 835-45.
- 9) Jansen WTM, Verel A, Beitsma M, et al : Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother.* 2006 ; 58 (4) : 873-7.
- 10) 澤田恭子, 佐藤洋子, 有馬聖永, 他 : 2004 年から 2008 年の小児由来 *Haemophilus influenzae* の抗菌薬感受性に関する検討. *感染症学雑誌.* 2010 ; 84 (4) : 441-8.
- 11) 山口史博, 黒田高明, 安原努, 他 : 昭和大学病院における β -lactamase 非産生 ampicillin 耐性 *Haemophilus influenzae* の検出状況および PBP3 遺伝子解析. *臨床病理.* 2008 ; 56 (8) : 662-70.
- 12) 平松和史 : . 耐性菌シリーズ 基礎・臨床の両面からみた耐性菌の現状と対策 インフルエンザ菌. *Mod Media.* 2007 ; 53 (7) : 186-9.
- 13) 舟橋恵二, 中根一匡, 河内誠, 他 : 当院小児科において分離された *Haemophilus influenzae* の莢膜血清型と抗菌薬感受性. *医学検査.* 2012 ; 61 (4) : 705-10.
- 14) 西川宏一, 光野典子, 藤川康則, 他 : 肺炎球菌とインフルエンザ菌の薬剤耐性における経年的検討 (2005~2010 年). *医学検査.* 2012 ; 61 (3) : 534-40.
- 15) 山口恵三, 大野章, 樫谷総子, 他 : 日本国内 24 施設から分離された臨床分離 4,993 菌株のフルオロキノロン系抗菌薬を中心とした各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. *Jpn J Antibiot.* 1999 ; 52 (2) : 75-92.
- 16) 山口恵三, 大野章, 石井良和, 他 : 2004 年に全国 77 施設から分離された臨床分離株 18,639 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. *Jpn J Antibiot.* 2006 ; 59 (6) : 428-51.
- 17) 山口恵三, 大野章, 石井良和, 他 : 2007 年に全国 72 施設から分離された臨床分離株 12,919 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. *Jpn J Antibiot.* 2009 ; 62 (4) : 346-70.
- 18) 山口恵三, 大野章, 石井良和, 他 : 2010 年に全国 72 施設の臨床材料から分離された 12,866 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. *Jpn J Antibiot.* 2012 ; 65 (3) : 181-206.