

## 原著

## 小児における肺炎球菌尿中抗原の半定量化の試み\*

坂田 宏<sup>1)</sup>

**要旨** 2005年7月から10月に当院に入院し、入院当日の肺炎球菌尿中抗原検出キットが陽性であった生後3カ月から10歳までの肺炎球菌による感染症24名、その他の原因による感染症13名で尿を2倍階段希釈して、同キットで測定した。尿の希釈倍数は1(2<sup>0</sup>)倍から64(2<sup>6</sup>)倍に及んだ。肺炎球菌感染症は有意に希釈倍数が高かった(p<0.001)。8倍希釈を基準とした場合、感度83.3%、特異度は84.6%であった。

## はじめに

肺炎球菌は敗血症、髄膜炎、肺炎、中耳炎など様々な疾患を惹起する主要な原因菌の一つである。従来はその診断は、培養検査で菌を証明することになるため確定までには数日を要した。肺炎球菌尿中抗原検出キット(Now *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test, Binax, 以下尿中抗原検出キット)は15分で判定が可能であることから、臨床的有用性について成人領域では多くの報告<sup>1-3)</sup>がなされている。その反面、保菌者でも陽性となることがある<sup>4,5)</sup>、肺炎球菌感染が治癒してもしばらく陽性が継続する<sup>6)</sup>といったことが判明している。小児では肺炎球菌の保菌者が成人に比べて多いため有用性を疑問視する意見が少なくない。そのため、有用性を高める一つの方法として尿を階段希釈して測定を行うという半定量化することを試みたので、その成績を報告する。

## I. 対象と方法

対象は2005年7月から10月に当院に呼吸器感染症で入院し、入院当日の尿中抗原検出キットが陽性であった生後3カ月から10歳までの小児37名である。これらの小児の白血球数、CRP値、培養成績と尿中抗原検査を検討した。12名では呼吸器感染症が改善した際に、2回目の測定を行った。

脱水などで濃縮されている尿を除外するために、比重が1.010から1.020の尿を測定可能検体(2<sup>0</sup>倍)として、本来の尿中抗原検査を実施した。その中で陽性となった検体を生理食塩水で2倍階段希釈を行い、陰性となる直前の希釈倍数をその検体の値(2<sup>n</sup>倍)とした。

入院時には、全員に一般末梢血検査、CRPと血液培養・上咽頭培養を実施した。中耳炎の児では耳漏ないし鼓膜切開液の培養を行った。喀痰採取が可能な2名では喀痰の培養を行った。鼻咽頭のRSウイルス抗原検査は3歳未満の児25名全員、咽頭のアデノウイルス抗原検査は37名全員、簡易

\* Semi-quantitative analysis of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in children

**Key words** : 肺炎球菌, 尿中抗原, 迅速検査, 肺炎, 中耳炎

1) 旭川厚生病院小児科 Hiroshi Sakata  
(〒078-8211 旭川市1条通24丁目)

迅速マイコプラズマ抗体検査またはPA法による血清マイコプラズマ抗体検査は30名で測定した。肺炎球菌感染症の定義は、中耳炎では耳漏ないし鼓膜切開液にて肺炎球菌が検出されること、肺炎・気管支炎では上咽頭スワブ・喀痰で肺炎球菌が検出され、スワブのスマエの顕微鏡像で多数の多核白血球の存在、グラム陽性菌の白血球内貪食像などの炎症所見を認めることとした。

上咽頭培養の検体は鼻腔より綿棒をつきあたるまで挿入し、スワブを採取した。綿棒を培地に塗抹した部分のみにコロニーが認められた時に1<sup>+</sup>、白金耳で塗抹して培地のほぼ3分の2以下の面積にコロニーが認められた場合を2<sup>+</sup>、同じく培地のほぼ全面に認められ、純培養状態を3<sup>+</sup>とした。培地全体でも数個のコロニーしか認められない時には少量と表現した。統計的な処理を行う際には、少量を1、1<sup>+</sup>を2、2<sup>+</sup>を3、3<sup>+</sup>を4と値を与えて算定した。

有意差の検定はStatMate III for Macintosh (アトムス)により、Mann-Whitney検定あるいはカイ二乗検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

## II. 成 績

表1に対象患者の概要を示した。血液で肺炎球菌が検出された児が1名、他の23名は上咽頭・喀痰での成績に基づいた。37名のうち、肺炎球菌による肺炎・気管支炎は14名、肺炎・気管支炎と中耳炎の合併は5名、中耳炎は5名であった。その他の原因では、RSウイルスによる肺炎・気管支炎5名、アデノウイルスによる肺炎・気管支炎4名、インフルエンザ菌による肺炎2名、マイコプラズマ肺炎2名であった。その他の原因の13名のうち11名は上咽頭で肺炎球菌が検出されていたが、RSウイルス感染例5名、アデノウイルス感染例3名、マイコプラズマ肺炎2名はスワブで白血球浸潤が弱かったことと、抗菌薬を投与せずあるいは肺炎球菌に抗菌力がない抗菌薬投与で症状が改善したことから、保菌者と判断した。インフルエンザ菌肺炎の1名は強い白血球浸潤を認めたが、インフルエンザ菌の菌量がかかなり多かったため肺炎球菌は感染に関与していないと考えた。アデノウ

イルス感染の1名とインフルエンザ菌感染の1名は上咽頭から肺炎球菌は検出されなかったが検査前2週間以内に肺炎球菌の中耳炎があった児で、過去の感染を反映していると推測された。中耳炎の5名の中にRSウイルス感染例が2名、マイコプラズマ感染例1名が含まれているが、耳漏から肺炎球菌が検出されていたので重複感染と考えられ、肺炎球菌感染症に加えた。

尿の希釈倍数は1 (2<sup>0</sup>) 倍から64 (2<sup>6</sup>) 倍に及んだ。血液培養で肺炎球菌が検出された肺炎の児は8倍であった。対象の児を肺炎球菌による肺炎・気管支炎 (A) 群、肺炎球菌による中耳炎 (B) 群、その他の原因による肺炎・気管支炎 (C) 群の3群に分類した。図1~3にそれぞれの群による、尿の希釈倍数とCRP、末梢白血球数、上咽頭における肺炎球菌の菌量の関係を示す。AとBを併せた群、すなわち肺炎球菌による感染症群とC群との間で有意差を認めたのは、希釈倍数 ( $p < 0.001$ ) のみであった。A群とB群を比較すると、希釈倍数 ( $p < 0.01$ )、CRP ( $p < 0.05$ ) で、A群が有意に高かった。

表に希釈倍数が4倍以上、8倍以上、16倍以上の3つの基準で、感度・特異度を算定した結果を示す。感度・特異度ともに高かったのは8倍以上を肺炎球菌感染症の基準とした場合、感度83.3%、特異度84.6%という成績であった。

図4に、2回測定を行った12名の希釈倍数の変動を示す。全員、抗菌薬の投与後症状の改善とあわせて、希釈倍数は有意に低下した ( $p < 0.001$ )。9名は1週間以内に陰性となったが、3名は2回目の測定でも陽性であった。

図5に、約1カ月間、尿中抗原検出キットで陽性を持続した、生後4カ月の児の希釈倍数の変動を示した。この期間中に5回測定を行ったが、肺炎で入院した時には64倍であったが、14日目に2倍に低下、24日目に中耳炎となり16倍に再上昇、33日目に1倍となっていた。

## III. 考 案

このような検討を行う際に、最も問題となるのが本当に肺炎球菌感染症を把握できているかである。従来から、肺炎の原因菌を確定する最良の方

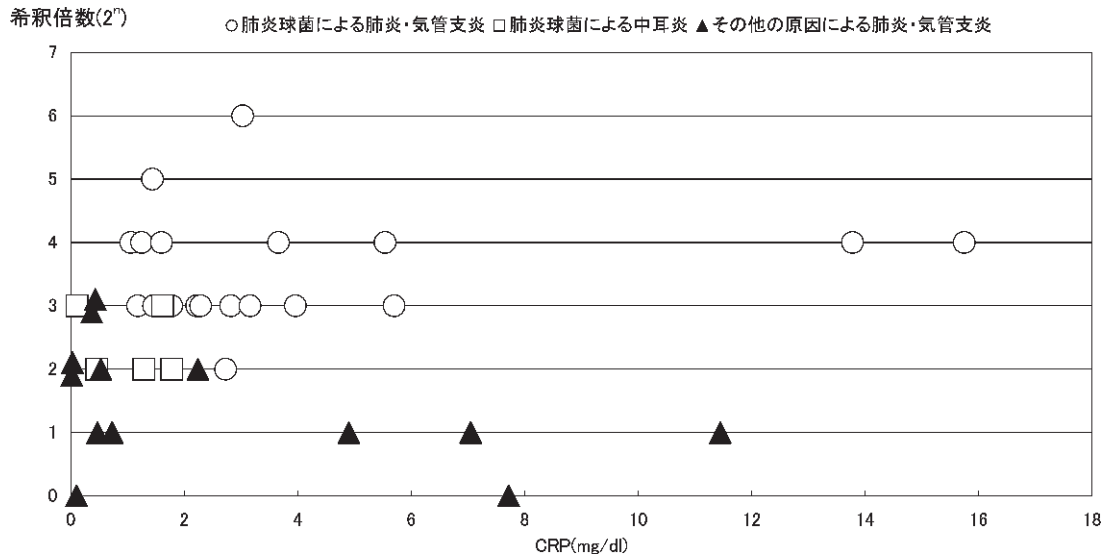


図 1 尿希釈倍数と CRP

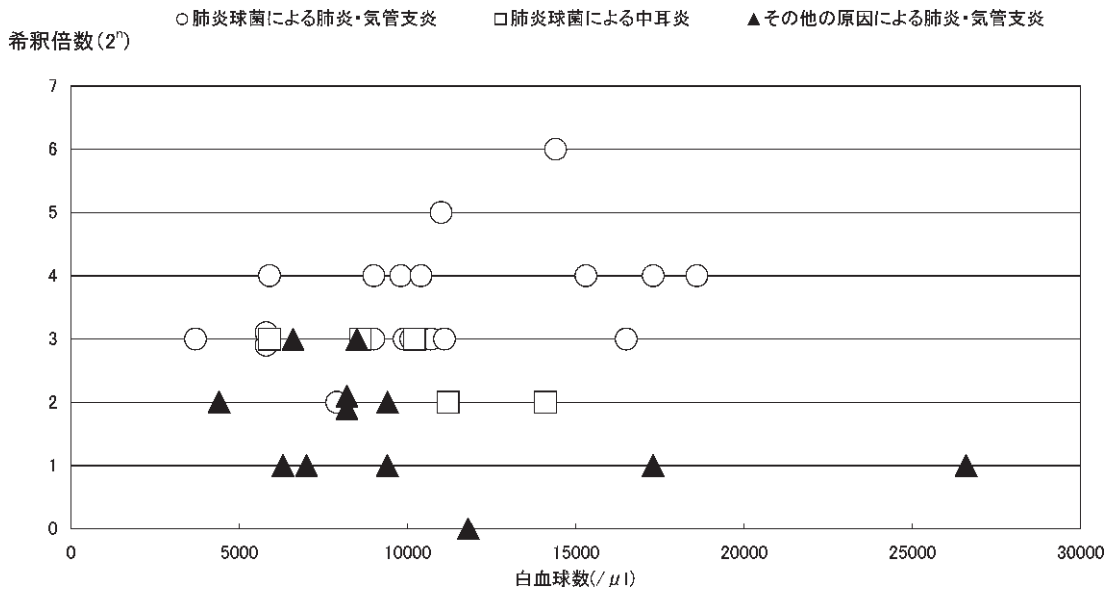


図 2 尿希釈倍数と白血球数

法は血液もしくは胸腔穿刺液から菌が検出されることである。しかし、血液からの検出する確率は高くなく、胸腔穿刺の適応は限られている。次善の方法は喀痰の採取であるが、これもすべての児で行えるわけではない。上咽頭培養は、鼻咽頭が細菌の増殖の場と考えられ、喀痰培養に近い成績が得られるので、原因菌を推定する方法として『小

児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004』<sup>7)</sup>に記載されていることから、著者として採用している。しかし、乳幼児では肺炎球菌が鼻咽頭に常在していることが少なくないことから、感染かどうかは白血球の浸潤や貪食像があるかで判定し、認められないものを保菌と判断した。また、2種以上の菌を検出した時には、菌量が優勢な菌を原因菌と推

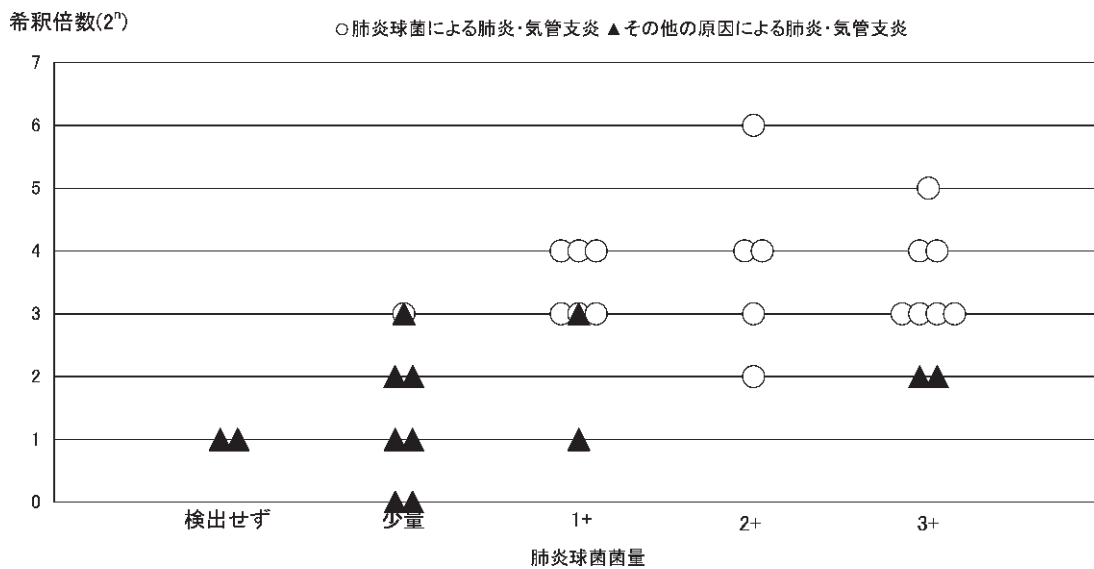


図 3 尿希釈倍数と上咽頭から検出された *S. pneumoniae* の菌量

表 尿希釈倍数の値による感度と特異度

基準	感度 (%)	95%信頼区間 (%)	特異度 (%)	95%信頼区間 (%)	疑陽性率 (%)	偽陰性率 (%)
≥4	100	86~100	53.8	29~76	46.2	0
≥8	83.3	64~93	84.6	58~96	15.4	16.7
≥16	37.5	21~57	100	77~100	0	62.5

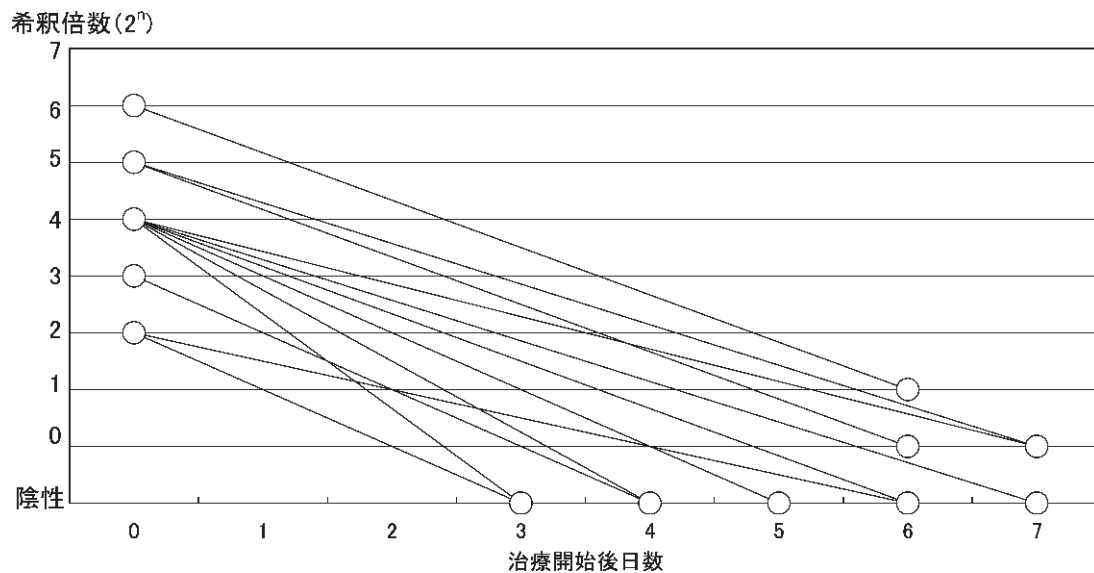


図 4 抗菌薬投与による尿希釈倍数の変化

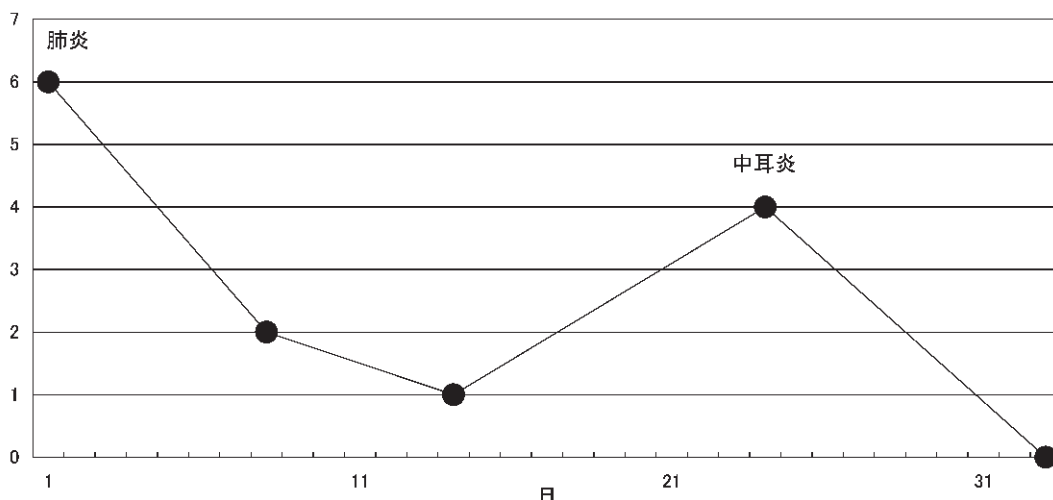
希釈倍数( $2^n$ )

図 5 1 カ月以上尿中抗原が陽性が持続した児における希釈倍数の変動

定した。中耳炎の原因菌には鼓膜穿刺で無菌的に採取した検体が最適である。ただ、鼓膜穿孔した例では耳漏の検体に外耳道の常在菌が混入する危険性があるが、肺炎球菌は外耳道の常在菌ではないので、耳漏であっても肺炎球菌が検出された場合は原因菌と判定した。

Gutierrez ら<sup>1)</sup>はこのキットを市中肺炎の成人 452 名に使用し、肺炎球菌による肺炎患者 27 名中 19 名 (70.4%)、Mycoplasma や Chlamydia などの *S. pneumoniae* 以外の原因による肺炎患者では 156 名中 16 名 (10.3%)、原因菌が判明しなかった肺炎患者では 269 名中 69 名 (25.7%) が尿中抗原陽性であったと報告している。そして感度 70.4%、特異度 89.7% であり、本検査が有用であると結論している。また、Farina ら<sup>2)</sup>も市中感染による肺炎の成人 104 名の検討で感度 77.7%、特異度 98.8% としている。Smith ら<sup>3)</sup>は成人で血液から菌が検出された患者において、肺炎球菌が検出された 107 名と他の菌が検出された 106 名について本検査は感度 82%、特異度 97% であり、さらに肺炎を伴う例での陽性率が 87% と、伴わない例での陽性率 70% より高かったと報告している。

小児では Neuman ら<sup>8)</sup>は肺炎球菌菌血症の児 24 名と対象の児 72 名で検討し、感度 95.8%、特異度 93.0% であり本検査の有用性を報告した。筆

者が実施した成績では本検査の感度は 73.1%、特異度は 96.8% であった<sup>9)</sup>。しかし、Adegbola ら<sup>4)</sup>は肺炎症状がない小児 102 名で鼻咽頭培養と本検査を行ったところ、89 名が鼻咽頭から肺炎球菌が検出され、その中の 49 名が尿中抗原陽性であったとし、本検査は保菌者でも陽性になると結論している。Hamer ら<sup>5)</sup>も健康な小児の成績で、鼻咽頭に肺炎球菌が検出された児では 138 名中 30 名、検出されない児では 71 名中 3 名で尿中抗原が陽性であったとしている。そして、栄養状態がよくない児や発展途上国の小児では肺炎球菌の保菌者が 80% 以上とかなり多いため、本キットの使用には十分な注意が必要であるが、保菌者が少ない年齢や先進国では有用な検査であることを強調している。その後も、いくつかの小児領域における本検査を評価した報告<sup>10,11)</sup>がみられるが、有用性は認められるものの感染症である児と保菌者の児との判別には注意が必要であるといった意見が多い。つまり、本検査が陽性であることは、真の肺炎球菌感染症、肺炎球菌保菌者、過去の肺炎球菌感染症のいずれかであることになる。

本検査は免疫クロマトグラフィー法を利用して、尿中に排泄された肺炎球菌の荚膜多糖抗原を検出している。筆者はこの判定に立ち会う機会をしばしば得たが、その時に判定時間の 15 分で陽性

のラインがうすく認められる例や反対に数分で判定が可能になる例があった。これは、尿に含まれる莢膜多糖抗原の量が反映していると考え、今回の検討を行った。その結果として、もともとの尿、すなわち1倍から64倍希釈まで陽性となる検体が得られた。成績で示したように、肺炎球菌による感染症と考えられた例はすべて4倍以上に希釈しても検出が可能であった。

館田<sup>11)</sup>は成人で尿中抗原検出キットを用いて同様の検討を行っている。その希釈範囲は1倍から4,096倍であり、重症例では64倍以上の高値を示す例が多かった。小児では血液から菌が検出されていたり、CRPが10 mg/dlをこえても、8~16倍であり成人ほど抗原量が増加しない可能性がある。

また、肺炎球菌感染症の既往があると、陽性が長期間続く<sup>6)</sup>という本検査の問題点では、本邦での肺炎球菌による肺炎後1カ月経過しても尿中抗原が陽性であったという報告<sup>13)</sup>が認められる。32倍以上に希釈を要しても陽性であった例では治療してほぼ1週間経過しても陽性であった。16倍以下では1週間以内には検出できなくなっていた。やはり、希釈倍数が高いということは抗原量が多いことであり、抗原量が減少するには最低でも1週間以上を要すると考えられた。今回は1名だけの患者であったが、約1カ月陽性が続いている例を追跡できた。この患者では、通常の検査では陽性とされているだけだが、実際には感染を反復して希釈倍数が変化していた。長期間陽性が続いている場合には、保菌と感染を反復している可能性が示唆され、希釈倍数が高い時には感染と考えられた。館田<sup>12)</sup>は成人の成績で尿中抗原の半減期は1.0~3.4週としている。

今回検討した症例数が少ないため、断定することは難しいが、本検査は尿を階段希釈して用いることで、その有用性を高める可能性を伺わせた。しかし、通常保険診療では1回の検査しか認めておらず、1回の検査で複数のキットを消費することは経済的ではない。可能であれば、5倍ないしは10倍と一度のみ希釈して有意な判定ができることが望ましいと思われる。

## 文 献

- 1) Gutierrez F, et al : Clin Infect Dis 36 : 286-292, 2003
- 2) Farina C, et al : New Microbiol 25 : 259-263, 2002
- 3) Smith MD, et al : J Clin Microbiol 41 : 2810-2813, 2003
- 4) Adegbola RA, et al : Pediatr Infect Dis J 20 : 718-719, 2001
- 5) Hamer DH, et al : Clin Infect Dis 34 : 1025-1028, 2002
- 6) Marcos MA, et al : Eur Respir J 21 : 209-214, 2003
- 7) 上原すゞ子, 砂川慶介監修 : 小児呼吸器感染症診療ガイドライン2004. 協和企画, 2004, 東京.
- 8) Neuman MI, et al : Ann Emerg Med 40 : 399-404, 2002
- 9) 坂田 宏 : 感染症誌 77 : 606-610, 2003
- 10) Esposito S, et al : Pediatr Infect Dis J 23 : 365-367, 2004
- 11) Dominguez J, et al : J Clin Microbiol 41 : 2161-2163, 2003
- 12) 館田一博 : モダンメディア 51 : 129-132, 2005
- 13) 吉田佳成子, 他 : 日本呼吸器学会雑誌 41 : 521-525, 2003

(受付 : 2005年12月20日, 受理 : 2006年2月2日)

\* \* \*