

## 第 37 回日本小児感染症学会シンポジウム 1

# 小児の抗菌薬療法

## —呼吸器感染症を中心に—

石和田 稔 彦\*

## はじめに

感染症の診断，治療を的確に行うためには，各感染症における原因微生物の頻度，薬剤耐性出現状況を把握しておくことが必要である。本シンポジウムでは，呼吸器感染症（咽頭扁桃炎，肺炎），尿路感染症，腸管感染症に関して耐性菌の現状と抗菌薬治療につき概説する。

呼吸器感染症

## I. 呼吸器感染症

## 1. 咽頭扁桃炎（表 1）

咽頭扁桃炎は，ウイルス性と細菌性によるものが主体であるが，原因微生物が明確でない症例も多い。しかし，抗菌薬療法の対象となる細菌性咽頭扁桃炎の中心は A 群  $\beta$  溶血性レンサ球菌 (GAS) によるものである。GAS はペニシリン系，セフェム系薬剤に対する耐性株は現在まで認められていない。一方，エリスロマイシン (EM) 耐性株が最近増加傾向にあり，臨床分離株の 15% 程度に達している<sup>1)</sup>。GAS 咽頭扁桃炎の治療には，第一選択薬として，ペニシリン系薬剤が，ペニシリンアレルギーの症例にはマクロライド系薬剤が用いられているが，EM 耐性株の増加に伴い，GAS に対するマクロライド系薬剤の使用にあたっては，注意を要する。しかし一方で，感受性良好なペニシリン系薬剤により治療を行っているにもかかわらず，GAS の除菌が困難な例に日常診療ではしばしば遭遇する。この場合の除菌失敗の原因と

表 1 咽頭炎・扁桃炎に対する抗菌薬療法

1. A 群溶連菌はペニシリン，セフェム系薬剤に対して良好な感受性を示すが，マクロライド耐性株が，最近再び増加してきている
2. A 群溶連菌の治療としてペニシリン系薬剤を用いた場合，感受性が良好にもかかわらず除菌困難な場合がある
3. 除菌困難例の A 群溶連菌の一部に，細胞内侵入能を有するものがあり，このような菌に対してはマクロライド系薬の使用効果が期待される

して，同一菌株による再感染（家族や集団生活者からの再感染）やモラキセラ・カタラーリスなど咽頭扁桃局所に共存する  $\beta$  ラクタマーゼ産生菌の影響，服薬コンプライアンスの問題などが指摘されてきた。最近，GAS の中に細胞内へ侵入能をもち， $\beta$  ラクタム系抗菌薬の影響から逃れることのできる性質をもった株（フィブロネクチン結合蛋白陽性株）が存在することが明らかになってきており，このような株による咽頭扁桃炎がペニシリン系薬剤の除菌失敗例の中に多く含まれている可能性が示唆されている<sup>2)</sup>。フィブロネクチン結合蛋白陽性株に対しては，細胞内移行の良好なマクロライド系薬剤の効果が期待されるため，除菌困難例に対しては新たな抗菌薬治療方法を検討していく必要がある。

## 2. 肺炎（表 2）

小児肺炎の原因微生物は，ウイルス，細菌，マイコプラズマ・ニューモニエ（マイコプラズマ），クラミジアなど多岐にわたる。以前のわれわれの

\* 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 Naruhiko Ishiwada  
〔〒 260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1〕

表 2 肺炎に対する抗菌薬療法

1. PISP, BLNAR の増加 (ペニシリンのみならずセフェム系薬剤への耐性化), およびマクロライド耐性マイコプラズマの出現が認められている
2. しかし, 実際には小児呼吸器感染症ガイドラインに基づいた初期治療で 90%近い症例が治癒していた
3. 治療困難例の主体は, 基礎疾患のある年長児の間質性肺炎を除くと乳幼児の BLNAR 肺炎であり, これに対しては, 抗菌薬の増量療法, 感受性良好な注射剤へのリセット療法が有効である
4. また, BLNAR の一部は細胞内に侵入したり, L 型菌化することで  $\beta$  ラクタム薬の影響を受けにくくなっている可能性があり, このような症例に対しては, マクロライド系薬剤等の併用や追加投与の有効性が示唆される
5. また, 気道の常在菌叢を考慮した抗菌薬療法のみには頼らない治療を選択することも必要である

検討では, 原因微生物を特定しえた入院肺炎症例の約 40% に細菌感染が関与しており, その主体はインフルエンザ菌, 肺炎球菌, モラキセラ・カタラーリスであった。また, マイコプラズマは 15% 程度の症例に関与していた<sup>3)</sup>。細菌性肺炎の原因菌としてもっとも頻度の高いインフルエンザ菌においては, ペニシリン結合蛋白 (PBP) に変異をきたした  $\beta$  ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性株 (BLNAR) と  $\beta$  ラクタマーゼ産生クラバン酸アモキシシリン耐性株 (BLPACR) が増加してきている<sup>4)</sup>。しかし, これら PBP に変異をきたした株は, 第 3 世代セフェム系薬剤にも感受性低下を認めるようになってきており, 下気道感染症患児の喀痰分離株から, セフォタキシム (CTX) の MIC が  $2 \mu\text{g/ml}$  以上を示す株も認められている。BLNAR 株は PBP のうち PBP 3A をコードしている *ftsI* 遺伝子上に変異が生じていることが明らかになっており, この *ftsI* 遺伝子上の変異の数が増えるほど耐性が進むとされる<sup>5)</sup>。そこで PCR 法により BLNAR 株を *ftsI* 遺伝子変異の数で分類し, MIC と比較してみたところ, *ftsI* 遺伝子の変異数は, ABPC の MIC より CTX の MIC と相関関係が認められ, BLNAR はセフェム耐性に大きく関わっていることが示唆された。肺炎球菌に関しては, 洗浄喀痰培養由来株に対する最近のペニシリン G (PcG) の MIC 分布をみると, ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (PISP) とペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) を合わせると全体の 80% 近くにのぼっていた。しかし, 年次推移をみ

ると, PISP の頻度は増えているものの, PRSP はむしろ減少傾向にあった<sup>6)</sup>。肺炎球菌は, 第 3 世代セフェム系薬剤もペニシリン系薬剤と同様に感受性低下を認め, マクロライド系薬剤に対しても耐性を示す株が主体となっている。PRSP に対して感受性が比較的良好で小児でも使用可能な静注薬としては, 現時点ではカルバペネム系薬剤とバンコマイシン (VCM) ということになる。学童を中心に頻度の高いマイコプラズマに関しては, 最近, マクロライド耐性株の出現が報告された。それによると急性呼吸器感染症に罹患した小児の咽頭, 鼻咽頭, 喀痰から得られたマイコプラズマ PCR 陽性の 195 検体のうち, 12 検体 (6.2%) がマクロライド耐性株であり, 耐性機序はマクロライド薬の作用標的である 23 S rRNA の塩基変異である<sup>7)</sup>。しかし, 薬剤耐性マイコプラズマ株が分離された症例の臨床経過をみると, マクロライド系薬剤が奏効している場合もあり<sup>8)</sup>。その治療方針については今後症例を集積して検討していく必要がある。肺炎の治療に関して, 小児肺炎では 5 歳以下の症例では, 細菌性, ウイルス性のものが主体であり, 6 歳以上ではマイコプラズマ性肺炎が主体となる<sup>9)</sup>。そこで「小児呼吸器感染症治療ガイドライン 2004」では小児肺炎の原因微生物不明時の初期抗菌薬療法については, 2 歳以下の症例では, 原則入院にて, ペニシリンあるいは広域セフェムにて治療, 3~5 歳児は, 外来, 入院ともペニシリンあるいは広域セフェムで, 6 歳以上は外来ではマクロライドあるいはテトラサイクリンにて治

表 3 尿路感染症の抗菌薬療法

1. 基礎疾患のない場合には大腸菌が主体であり、大腸菌を念頭においた治療を行う
2. 大腸菌に対する薬剤感受性に関して第3世代セフェム系薬剤に対しMIC 2~8  $\mu\text{g/ml}$  と高値を示した株も分離されているが、経年的な増加傾向はなかった
3. 大腸菌に対する抗菌薬治療として第2世代セフェム系薬剤と第3世代セフェム系薬剤で臨床効果に差はなかった
4. 尿路系に基礎疾患がある場合には、大腸菌以外の細菌による可能性も考慮する必要がある。この場合に、尿の塗抹検査は抗菌薬選択に有用な情報を提供する

療を開始、入院例に関しては、ペニシリンあるいは広域セフェムにマクロライドあるいはテトラサイクリンを併用することを考慮することとなっている<sup>10)</sup>。そこでこのガイドライン治療の妥当性について、入院例を対象に後方視的に検討したところ、ガイドラインに沿った治療での有効率は約90%と良好であった。なお、初期抗菌薬無効例は、乳幼児のBLNARによる肺炎と年長児の間質性肺炎が主体であった<sup>11)</sup>。BLNAR肺炎に対する治療方法としては、アモキシシリン(AMPC)、アンピシリン(ABPC)の増量療法、BLNARに対して感受性良好なピペラシリン(PIP)、タゾバクタム/ピペラシリン(TAZ/PIP)によるリセット療法などが有効な場合がある<sup>12)</sup>。しかし、BLNAR肺炎の中には、これら感受性の良い薬剤を使用しているにもかかわらず、抗菌薬投与を中止すると再燃してくる例がある。このようなBLNARはL型菌化することや、 $\beta$ ラクタム薬の影響を受けないう細胞内に侵入している可能性がある。そこで単球細胞培養液にインフルエンザ菌を接種培養後、抗菌薬(PIP、PIP+マクロライド系薬)を投与し細胞内の菌数を計測したところ、後者の方が、殺菌効果が高かった。さらに併用するマクロライドがMICを下回る量においてもBLNARの殺菌が可能であった。この実験結果からBLNAR肺炎に対して、 $\beta$ ラクタム薬にマクロライド少量療法を組み合わせることで治療し得る可能性が示唆された。なお、肺炎の治療にあたっては、抗菌薬療法のみで頼るのではなく、重曹食塩水や生理食塩水による鼻洗いや、ネブライザーなどの理学療法を併用することも大切である。

## II. 尿路感染症 (表 3)

小児尿路感染症の起炎菌は、尿路系の基礎疾患がない場合には、大腸菌が主体であり、基礎疾患がある場合には、これに、クレブシエラや緑膿菌、腸球菌、MRSAなどが関与ようになる。尿路感染症症例から分離された大腸菌に関しては、第1, 第2世代セフェム系薬剤に対して、MICが高値を示す株が認められるが、第3世代セフェム系薬剤低感受性株は少数であり、第4世代セフェム系薬剤耐性株はほとんど認められていない。また、第3世代セフェム系薬剤低感受性株であっても、治療上難渋する例はなかった。さらに、大腸菌性尿路感染症に対して、第2, 第3世代セフェム系薬剤の治療効果を比較したが、解熱までの期間に有意差は認めなかった<sup>13)</sup>。以上のことより、現時点では菌血症を伴うような尿路感染症を除き、大腸菌による尿路感染症においては、第2, 第3世代セフェム系薬剤いずれにおいても治療は可能と考えられた。一方、尿路系に基礎疾患を有している例や基礎疾患が疑われる例では、大腸菌以外の細菌による尿路感染症を考慮する必要がある。このような場合にはセフェム系薬剤が無効な場合があることから、尿の塗抹検査を行い、ある程度起炎菌を推定し治療を開始することが望ましい。

## III. 腸管感染症

腸管感染症に関しては、すべての原因菌に対して抗菌薬投与を行う必要はない。赤痢菌やチフス菌などの感染症法における二類感染症に対しては、常に抗菌薬投与の適応となるが、日常診療上遭遇することの多い、サルモネラ、カンピロバクター、エルシニアなどはいずれも患者の状態に

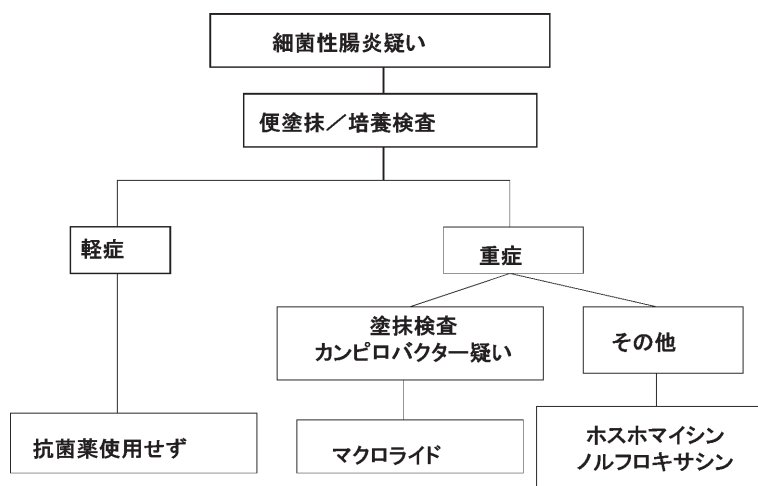


図 腸管感染症に対する抗菌薬療法

よって適応が決められる。これらの感染症で抗菌薬投与の対象となるのは、38°C以上の発熱、頻回の下痢（6回/日以上）、血便、強い腹痛・嘔吐のうち、下痢を含む2項目以上認められる場合とされる<sup>14)</sup>。また、免疫不全などの基礎疾患がある場合や菌血症が疑われる場合、二次感染を起こす可能性がある集団生活者も抗菌薬使用の対象となる。小児腸管感染症の主要な原因菌であるサルモネラ菌に関しては、アンピシリン（ABPC）耐性株は30～40%とされるが、ホスホマイシン（FOM）やノルフロキサシン（NFLX）耐性株の頻度は低い。そのため治療薬剤としてはFOMやNFLXを選択するが、除菌率に関しては、FOMで70%程度、NFLXで50%とされ使用するには注意を要する<sup>15)</sup>。カンピロバクターに関しては、ペニシリン、セフェム系薬剤に耐性を示す株は多いが、マクロライド系薬剤の感受性は良好である。また、ニューキノロン耐性株が世界的に増加している。したがって、治療薬剤としてはマクロライド系薬剤が推奨される。なお、カンピロバクターは便の直接鏡検が診断に有用であることを知っておくといふ。腸管出血性大腸菌に対する抗菌薬療法については一定の見解は得られていない<sup>16)</sup>。症状出現後1～3日以内であれば、FOM、NFLX、カナマイシン（KM）経口投与を行ってもよいが、溶血性尿毒症症候群（HUS）や脳症出現時には原則として抗

菌薬は使用しない。小児細菌性腸管感染症の治療フローチャートを示す（図）。

#### おわりに

抗菌薬治療にあたっては、原因菌の耐性状況を把握するのみでなく、実際の臨床効果を検証することが必要である。そのためには、積極的に原因菌検索を行い、使用した抗菌薬の治療効果に関するデータを経時的に集積、解析することが大切である。

〔本シンポジウムで発表した内容は、以下の施設の先生方との共同研究によるものである。数川久恵、荻田純子、黒崎知道（千葉市立海浜病院小児科）、阿部克昭、須藤扶佐代、星野直（千葉県こども病院感染症科）、会沢治朗、石川信泰（千葉市立青葉病院小児科）、永井文栄（君津中央病院小児科）、深沢千絵、稲見由紀子、菱木はるか、武田紳江（千葉大学医学部附属病院小児科）（敬称略）〕

#### 文 献

- 1) 荻田純子，他：最近10年間のA群溶血性連鎖球菌における薬剤感受性，とくにマクロライド耐性の年次推移について．感染症学雑誌79：871-876，2005
- 2) Neeman R, et al：Prevalence of internalization-associated gene, prtF 1, among persist-

- ing group-A streptococcus strains isolated from asymptomatic carriers. *Lancet* 352: 1974-1977, 1998
- 3) 石和田稔彦, 他: 小児肺炎の現況 (第1報) 起炎病原体検出状況. *感染症学雑誌* 67: 642-647, 1993
  - 4) 星野 直, 他: 小児臨床検体由来 *Haemophilus influenzae* の抗菌薬感受性に関する検討. *感染症学雑誌* 78: 943-951, 2004
  - 5) Ubukata K: Problems associated with high prevalence of multidrug-resistant bacteria in patients with community-acquired infections. *J Infect Chemother* 9: 285-291, 2003
  - 6) 石川信泰, 他: 2004年度に喀痰より分離されたインフルエンザ菌, 肺炎球菌の感受性. 第38回日本小児呼吸器疾患学会総会口演, 新潟, 2005
  - 7) Morozumi M, et al: Emergence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* with a 23 S rRNA gene mutation. *Antimicrob Agent Chemother* 49: 2302-2306, 2005
  - 8) 成田光生: 耐性菌の分子メカニズム 薬剤耐性マイコプラズマは普通に野生に存在する—臨床と分離株の性状との discrepancy はなにを意味するのか. *医学のあゆみ* 209: 545-549, 2004
  - 9) 中村 明: 気管支肺感染症病因診断の問題点—EBMの時代を迎えて. *日本小児科学雑誌* 107: 1067-1073, 2003
  - 10) 上原すゝ子, 砂川慶介監修: 肺炎. *小児呼吸器感染症診療ガイドライン* 2004, 協和企画, 東京, 2004, 36-54
  - 11) 深沢千絵, 他: 「小児呼吸器感染症ガイドライン2004」の臨床上の有用性に関する検討—肺炎症例を中心に. 第37回日本小児感染症学会総会口演, 三重, 2005
  - 12) 須藤扶佐代, 他: 小児 *Haemophilus influenzae* 気管支肺感染症に対する piperacillin, tazobactam/piperacillin の臨床効果に関する検討. *感染症学雑誌* 79: 637-643, 2005
  - 13) 星野 直, 他: 小児尿路感染症の検討—大腸菌の抗菌薬感受性に関して. 第16回日本臨床微生物学会総会口演, 京都, 2005
  - 14) 日本感染症学会編集: 腸管感染症. 抗菌薬使用のガイドライン, 日本化学療法学会, 協和企画, 東京, 2005, 129-133
  - 15) 竹内直子, 黒崎知道: 感染性胃腸炎—サルモネラ感染症. *小児科* 43: 305-312, 2002
  - 16) 相楽裕子, 菅沼明彦 青木 眞: 抗菌薬 UPDATE—抗菌薬をめぐるコントラバーシ 腸管感染症に対する抗菌薬投与の是非 O157を含んで. *医学のあゆみ* 209: 640-644, 2004

\*

\*

\*