

## 原著

## 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の関与が想定された乳幼児市中肺炎例におけるスルバクタム・アンピシリンと硫酸セフピロムの臨床効果\*

成 相 昭 吉<sup>1)</sup>

**要旨** 小児下気道感染症例上咽頭由来インフルエンザ菌株においてアンピシリン (ABPC) の最小発育阻止濃度 (MIC) が  $4 \mu\text{g/ml}$  以上の β-ラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) の分離頻度が 2002 年から 2004 年にかけて 28.2% から 41.3% に有意に増加した ( $p < 0.001$ ). この間, BLNAR 株はすべて硫酸セフピロム (CPR) に感受性を示した.

BLNAR の関与が想定された乳幼児市中肺炎例で CPR 投与群 13 例とスルバクタム・アンピシリン (SBT/ABPC) 投与群 10 例 (いずれも平均年齢 2 歳) において, 入院後発熱期間はともに 1.3 日で臨床効果に差を認めなかった.

BLNAR の分離頻度が増加し耐性の高度化が懸念されるが, 現状では BLNAR の関与が想定される乳幼児市中肺炎例に SBT/ABPC は有用と考えられた.

### はじめに

2004 年 11 月に抗菌薬の適正使用を目的とした「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004」(以下, ガイドライン 2004)<sup>1)</sup>が発表された. ここでは洗浄喀痰培養による中村<sup>2)</sup>の成績をもとに, 乳幼児市中肺炎の原因菌としてインフルエンザ菌と肺炎球菌が重要であることが指摘され, これらの関与を想定したうえで原因不明時の初期抗菌薬療法として, 入院例に対しアンピシリン (ABPC) またはスルバクタム・アンピシリン (SBT/ABPC) あ

るいは広域セフェム薬が推奨された<sup>1)</sup>.

現在, 国内では小児気道由来のインフルエンザ菌と肺炎球菌の多剤耐性化が臨床上の問題になっており, 特にインフルエンザ菌では ABPC の最小発育阻止濃度 (MIC) が  $2 \mu\text{g/ml}$  以上の β-ラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性 (low BLNAR および BLNAR) 株の分離頻度の増加が著しく, 約 60% に達したという報告もある<sup>3)</sup>.

今回, まず 2000 年から 2004 年までに小児下気道感染症例上咽頭から分離された ABPC 耐性インフルエンザ菌株の分離頻度の推移と 2002 年度

\* The efficacy of sulbactam/ampicillin and cefpirome sulfate in the infants and young children with acute pneumonia due to β-lactamase-nonproducing ampicillin resistant *Haemophilus influenzae*

**Key words** : 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, 乳幼児市中肺炎, 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004, スルバクタム・アンピシリン, 硫酸セフピロム

1) 横浜南共済病院小児科 Akiyoshi Nariai  
〒 236-0037 横浜市金沢区六浦東 1-21-1)

以降は low BLNAR と BLNAR の分離頻度の推移を調べ、また、2004 年度に分離された ABPC の MIC が  $4 \mu\text{g/ml}$  以上の BLNAR 株の各種注射用抗菌薬に対する薬剤感受性成績も調べたうえで、BLNAR の関与が想定された乳幼児市中肺炎例における SBT/ABPC の有用性を検討した。

## I. 方 法

ABPC 耐性インフルエンザ菌株の分離頻度の推移を 2000 年 1 月から 2004 年 12 月までに小児下気道感染症例の上咽頭から分離されたインフルエンザ菌株を対象に検討した。

上咽頭培養は、トランスワブ・ネーザル® (Medical Wire & Equipment) を用いて経鼻腔的に行った。すなわち、スワブを鼻孔から鼻腔後端の上咽頭まで挿入して粘膜を擦過し、付属の輸送培地に入れた後、チョコレート寒天培地 (極東製薬株式会社) を用いて好気培養を行った。

分離されたインフルエンザ菌株の薬剤感受性試験は、MICroFAST® (DADE BEHRING) を用いて微量液体希釈法により MIC を測定し、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生能は Cefinase® discs (Becton Dickinson) を用いて判定した。すなわち、米国臨床検査標準化委員会 (NCCLS, 現 CLSI) の基準により ABPC の MIC が  $1 \mu\text{g/ml}$  以下で  $\beta$ -ラクタマーゼ産生能がない場合を  $\beta$ -ラクタマーゼ非産生 ABPC 感受性 (BLNAS), ABPC の MIC が  $2 \mu\text{g/ml}$  で  $\beta$ -ラクタマーゼ産生能がない場合を  $\beta$ -ラクタマーゼ非産生 ABPC 中間耐性 (low BLNAR), ABPC の MIC が  $4 \mu\text{g/ml}$  以上で  $\beta$ -ラクタマーゼ産生能がない場合を BLNAR, ABPC の MIC が  $2 \mu\text{g/ml}$  以上で  $\beta$ -ラクタマーゼ産生能がある場合を  $\beta$ -ラクタマーゼ産生 ABPC 耐性 (BLPAR) とした。

また、ABPC 以外の注射用抗菌薬セフォチアム (CTM), セフォタキシム (CTX), セフトリアキソン (CTRX), メロペネム (MEPM) の耐性判定基準は、CTM の MIC が  $4 \mu\text{g/ml} \geq$  を感性 (S),  $8 \mu\text{g/ml} <$  を耐性 (R), CTX の MIC が  $2 \mu\text{g/ml} \geq$  を S,  $2 \mu\text{g/ml} <$  を R, CTRX の MIC が  $2 \mu\text{g/ml} \geq$  を S,  $2 \mu\text{g/ml} <$  を R, MEPM の MIC が  $0.5 \mu\text{g/ml} \geq$  を S,  $1 \mu\text{g/ml} \leq$  を R と判定し

た。なお、硫酸セフピロム (CPR) の薬剤感受性の判定はディスク拡散法を用いて行い、阻止円直径が  $18 \text{mm} \leq$  を S,  $17 \text{mm} \geq$  を R と判定した。

また、2004 年 6 月以降 2004 年 12 月までの間に入院した 5 歳以下の乳幼児市中肺炎例のうち、上咽頭から BLNAR を分離し CPR 値が  $3 \text{mg/dl}$  以上で、点滴抗菌薬として通常量 ( $100 \text{mg/kg/日}$ , 分 3) の CPR または SBT/ABPC いずれかを 3 日間単独投与した症例におけるそれぞれの抗菌薬の臨床効果を、入院後発熱期間と入院期間を指標として後方視的に比較検討した。発熱期間は  $38^\circ\text{C}$  以上の発熱を認めた日を発熱ありとし、連続して  $37.5^\circ\text{C}$  未満の日を発熱なしとした。

2 群間の差の検討は、分離頻度の推移については  $\chi^2$  検定を、臨床効果については Student's *t*-test を用いて行い、それぞれ  $p < 0.05$  を有意差ありと判定した。

## II. 結 果

過去 5 年間のインフルエンザ菌分離株数は 309~420 株で、分離例の平均年齢は 2.4~2.8 歳であった (表 1)。

図 1a に示したように、ABPC 耐性インフルエンザ菌の分離頻度は 2002 年以降増加し、2000 年と 2004 年の比較では 41.9% から 52.1% へ有意に増加した ( $p < 0.01$ )。しかし、2002 年と 2004 年の比較では、それぞれ 51.4% と 52.1% で差を認めなかった。

2002 年以降の過去 3 年間において ABPC 耐性株を low BLNAR, BLNAR, BLPAR に分けて分離頻度の推移を見ると、図 1b に示したように low BLNAR と BLPAR の分離頻度が減少したのに対し、BLNAR は 28.2% から 41.3% に有意に増加した ( $p < 0.001$ )。

また、2004 年に分離された BLNAR 株 155 株における ABPC, CTM, CTX, CTRX, CPR および MEPM の 6 剤における薬剤感受性率を図 2 に示した。このなかで、CPR のみが BLNAR 株に 100% 感受性を保ち、CTX, CTRX, MEPM にも 90% 以上で感受性を保っていたが、CTM は 90% 以上が耐性であった。

また、2004 年 6 月以降 2004 年 12 月までの間

に、上咽頭から BLNAR のみを分離し CRP 値が 3 mg/dl 以上で通常量 (100 mg/kg/日, 分 3) の CPR または SBT/ABPC いずれかを 3 日間単独投与した乳幼児市中肺炎例は、CPR 投与群で 13 例、SBT/ABPC 投与群で 10 例であった (表 2)。各群、いずれも平均年齢は 2 歳、入院時平均 CRP 値は 9.5 mg/dl、尿中肺炎球菌莢膜抗原 (NOW®) が陰性で肺炎球菌の関与が否定された症例は CPR 投与群で 8 例中 7 例、SBT/ABPC 投与群で 7 例中 6 例であった。2 群間における入院後発熱期間はともに平均 1.3±0.3 日、入院期間はそれぞれ平均 5.8±1.3 日、5.4±1.3 日で、臨床効果に差を認めなかった。

### III. 考 察

2000 年から 2004 年の 5 年間に小児下気道感染

表 1 過去 5 年間ににおけるインフルエンザ菌分離株数と分離例平均年齢

年	分離株数	分離例	平均年齢 (歳)
2000	384		2.7±2.4
2001	389		2.8±2.4
2002	420		2.6±2.1
2003	383		2.4±2.1
2004	309		2.4±1.9

症例の上咽頭から分離されたインフルエンザ菌株において、ABPC 耐性株の分離頻度は 2002 年以降 50% を超え 2004 年は 52.1% であった。なかでも ABPC の MIC が 4 μg/ml 以上の BLNAR の分離頻度は 2002 年に 28.2% であったのが、2004 年には 41.3% に増加した。

1990 年代後半における Seki ら<sup>4)</sup>による検討では、小児気道感染症由来のインフルエンザ菌株における BLNAR の分離頻度が 44.4% であったことが報告され、1990 年代後半から BLNAR の増加が指摘されていた。ただし、この報告は

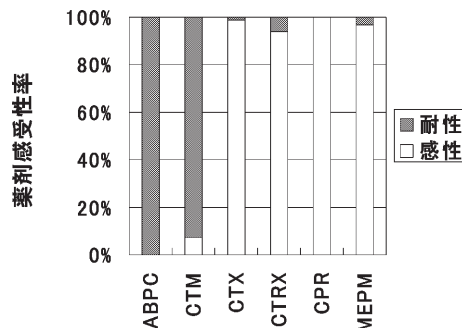
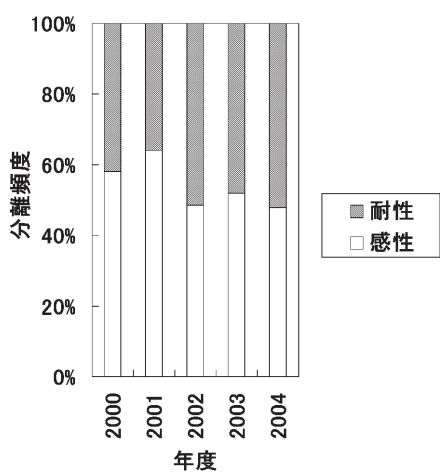
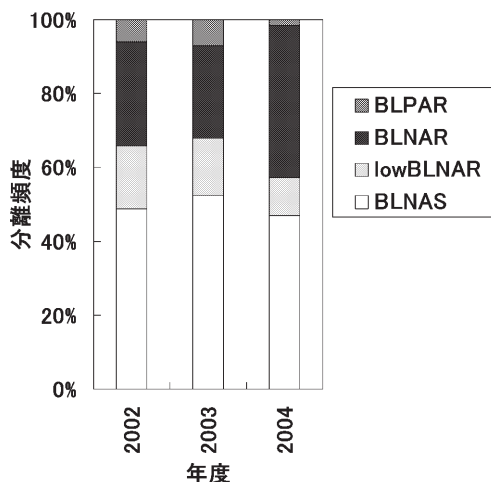


図 2 2004 年度分離 BLNAR 155 株における注射 β-ラクタム薬の薬剤感受性率  
CPR のみディスク拡散法による測定。



a. ABPC耐性株分離頻度の推移



b. BLNAR分離頻度の推移

図 1 インフルエンザ菌における ABPC 耐性株と BLNAR の分離頻度の推移

表 2 BLNAR の関与が想定された乳幼児市中肺炎例における CPR と SBT/ABPC の効果の比較

	CPR 投与群	SBT/ABPC 投与群
症例数 (男/女)	13 (7/6)	10 (8/2)
年齢 (歳)	2.0±1.3	2.0±1.4
CRP (mg/dl)	9.5±6.3	9.5±4.4
WBC (/μl)	12,000±5,300	11,500±5,200
肺炎球菌尿中抗原陰性例/検査施行例	7/8	6/7
入院後発熱期間 (38°C≤) (日)	1.3±0.3	1.3±0.3
入院日数 (日)	5.8±1.3	5.4±1.3

ABPC の MIC が  $1 \mu\text{g/ml}$  以下の  $\beta$  ラクタマーゼ非産生インフルエンザ菌を BLNAR と定義しており、BLNAR とされている菌株のほとんどは ABPC の MIC が  $1 \sim 2 \mu\text{g/ml}$  であった。BLNAR について検討する際には、MIC 測定方法や薬剤感受性の基準が統一されることが必要と思われる。

一方、黒崎ら<sup>5)</sup>は洗浄喀痰培養により小児気管支肺感染症例から分離されたインフルエンザ菌株において、ABPC の MIC が  $2 \mu\text{g/ml}$  の low BLNAR が 1993 年頃より認められはじめ、1993 年は 5.5% であったのが 2000 年には 15.3% に増加したことを報告している。また、2000 年度の ABPC 耐性インフルエンザ菌のうち ABPC の MIC が  $4 \mu\text{g/ml}$  以上の株は BLPAR のみで、BLNAR はすべて ABPC の MIC が  $2 \mu\text{g/ml}$  の low BLNAR であったことも報告している<sup>5)</sup>。

これらの報告と比べてわれわれの検討では、2002 年以降、小児下気道感染症例の上咽頭から分離されたインフルエンザ菌株において ABPC の MIC が  $4 \mu\text{g/ml}$  以上の BLNAR の頻度が増加しており、BLNAR の高度耐性化が懸念された。

この BLNAR の分離頻度の増加の背景は明らかでないが、BLNAR ではペニシリン結合蛋白 (PBP) のうち PBP 3 に変異の生じていることが明らかにされており、市中気道感染症に対する抗菌薬の不適切な使用がその要因と推測されている<sup>6)</sup>。今後、BLNAR の分離頻度の増加を抑止するために、どのような抗菌薬の不適切な使用がこの結果を導いているのか検討が必要と思われる。

ところで、ガイドライン 2004 では原因不明時の初期抗菌薬療法として、入院例に対し ABPC また

は SBT/ABPC あるいは広域セフェム薬を推奨している<sup>1)</sup>。黒崎ら<sup>5)</sup>は ABPC の MIC が  $2 \mu\text{g/ml}$  の low BLNAR が洗浄喀痰培養により分離された肺炎例における通常量 ( $100 \text{ mg/kg/日}$ ) の ABPC の効果を検討し、治療開始から解熱までの時間が  $16.3 \pm 5.4$  時間で全例著効であったことを報告している。しかし、BLNAR において耐性の高度化が懸念されるなか、ABPC の有用性について新たに検討することが必要になっている現状と思われた。

われわれの施設では乳幼児市中肺炎例に対する原因微生物不明時の初期抗菌薬療法として SBT/ABPC を中心に選択してきた。そこで、本来はガイドライン 2004 に示されたように洗浄喀痰培養を用いた原因菌診断による検討が望ましい<sup>1)</sup>が、今回は上咽頭から ABPC の MIC が  $4 \mu\text{g/ml}$  以上の BLNAR のみが分離され CRP 値が  $3 \text{ mg/dl}$  以上で一部は肺炎球菌尿中抗原が陰性であった入院乳幼児市中肺炎例を対象に、SBT/ABPC の効果を CPR 投与例を対照に検討した。

CPR はわれわれの 2002 年度におけるディスク拡散法による検討では小児下気道感染症例上咽頭から分離された BLNAR を含むインフルエンザ菌およびペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) を含む肺炎球菌株すべてに感受性を示したことから<sup>7)</sup>、われわれはインフルエンザ菌または肺炎球菌の関与が想定される細菌感染症に対し有用な抗菌薬であると位置づけてきた。今回もディスク拡散法による検討ではあるが、CPR は 2004 年度に分離された BLNAR 株すべてに感受性を示した。

通常量 ( $100 \text{ mg/kg/日}$ , 分 3), 3 日間の投与に

よる CPR 投与群 13 例と SBT/ABPC 投与群 10 例における入院後発熱期間はともに 1.3 日、入院期間は約 5 日で、2 剤の臨床効果に差を認めなかった。残念ながら、今回これらの 23 例の上咽頭から分離された BLNAR 株における ABPC の MIC の最終値は検討していないが、BLNAR の増加と耐性の高度化が懸念される中においても、現状ではガイドライン 2004 の指針通り、SBT/ABPC は乳幼児市中肺炎に対し有用と考えられた。一方で、今後は BLNAR の関与が特定あるいは想定され SBT/ABPC を投与したにもかかわらず臨床効果が認められない乳幼児市中肺炎例の出現に、注意を払っていく必要があると考えられた。

以上、小児下気道感染症例上咽頭由来インフルエンザ菌株における ABPC の MIC が  $4 \mu\text{g/ml}$  以上の BLNAR の分離頻度の増加と BLNAR が関与すると想定される乳幼児市中肺炎例に対する SBT/ABPC の有用性について報告した。臨床の場において、入院乳幼児市中肺炎例に対しガイドライン 2004 に沿った初期抗菌薬療法を行っていく一方で、BLNAR の増加と耐性の高度化を抑止するために BLNAR をはじめとした耐性菌の分離頻度を監視しつつ、外来入院を問わずどのような抗菌薬の不適切な使用がこの結果を導いているのか、広く連携した検討が必要と思われる。

## 文 献

- 1) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会：小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004. 協和企画，東京，2004
- 2) 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. 日児誌 107:1067-1073, 2003
- 3) 坂田 宏，他：小児科領域における薬剤耐性化の全国調査(3) インフルエンザ菌の薬剤感受性. 感染症誌 79 (臨時増刊号 187)：2005 (学術講演抄録)
- 4) Seki H, et al：Increasing prevalence of ampicillin-resistant, non- $\beta$ -lactamase-producing strains of *Haemophilus influenzae* in children in Japan. Chemotherapy 45：15-21, 1999
- 5) 黒崎知道，他：*H. influenzae* の ampicillin 感受性の年次別推移と ampicillin に対する最小発育阻止濃度 (MIC)  $2 \mu\text{g/ml}$  の *H. influenzae* による気管支肺感染症のペニシリン抗菌薬の治療効果について. 日小児呼吸器会誌 12：18-23, 2001
- 6) Ubukata K, et al：Association of amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 with  $\beta$ -lactam resistance in  $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. Antimicrob Agents Chemother 45：1693-1699, 2001
- 7) 成相昭吉：小児入院急性肺炎例に対する硫酸セフピロムの有用性. 最新の疾患別治療マニュアル (PTM) 10(6)AUG, 2003

(受付：2006 年 1 月 30 日，受理：2006 年 8 月 28 日)

\* \* \*