

原著

小児肺炎球菌性全身感染症の臨床的・細菌学的検討*

会 沢 治 朗^{1,2)} 石 和 田 稔 彦¹⁾ 石 川 信 泰²⁾
河 野 陽 一¹⁾

要旨 1997～2004年に入院した小児肺炎球菌全身感染症32例を対象に、分離株の抗菌薬感受性、血清型と臨床経過につき検討した。感受性はカルバペネム系ではPAPMがMEPMに比べ、グリコペタイド系ではTEICがVCMに比べ優れていた。血清型は6型>19型>4型=23型の順に多かった。治療薬剤としてはPAPM/BPが最も多く使用されており、劇症型髄膜炎の2例と敗血症性脳症の1例を除き、29例が全治した。

はじめに

肺炎球菌は小児科領域において全身感染症の主要な起炎菌の一つである。同菌は近年ペニシリン系、セフェム系薬に対する耐性化が進行している^{1,2)}。肺炎球菌全身感染症を的確に治療するためには、同菌の薬剤感受性の傾向を把握するとともに、実際に全身感染症に対して使用した抗菌薬が臨床上どのような効果を示したかということを知ることが重要である。また、今後わが国への導入が期待される肺炎球菌7価ワクチンの有効性をはかるため、血清型の分布に関する検討を行うことも大切である。以上のような背景のもと、小児全身感染症由来肺炎球菌株の抗菌薬感受性測定、血清型別を行うとともに、その臨床経過について検討した。

I. 対象と方法

対象は1997年4月～2004年3月の7年間に千

葉県内7施設の小児科で肺炎球菌性全身感染症の診断にて入院治療を受けた32症例である。疾患の内訳は、髄膜炎18例、菌血症11例、菌血症+肺炎3例であった。これら32症例の髄液あるいは血液より分離された32株を千葉大学大学院医学研究院小児病態学教室に集積し、日本化学療法学会標準法に準拠し微量液体希釈法にて抗菌薬感受性測定を行った。測定薬剤はpenicillin G (PcG)、ceftriaxone (CTRX)、panipenem (PAPM)、meropenem (MEPM)、vancomycin (VCM)、teicoplanin (TEIC)とした。また、VCMとTEICに関しては日本化学療法学会標準法³⁾に準拠し寒天平板希釈法による抗菌薬感受性測定も行った(抗菌薬原末はVCM;イーライリー株式会社、TEIC;アベンティスファーマ株式会社から供与)。また、肺炎球菌莢膜型別用免疫血清「生研」(デンカ生研)を用い、対向免疫電気泳動法と莢膜膨化試験により血清型別を行った。さらに各症例の臨床経過について、抗菌薬治療、ステロイド使

* Clinical and bacteriological study of pneumococcal systemic infection in children

Key words : 肺炎球菌, 全身感染症, 髄膜炎, 抗菌薬感受性, 血清型

1) 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 Jiro Aizawa, Naruhiko Ishiwada, Yoichi Kohno
〔〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1〕

2) 千葉市立青葉病院小児科 Jiro Aizawa, Nobuyasu Ishikawa

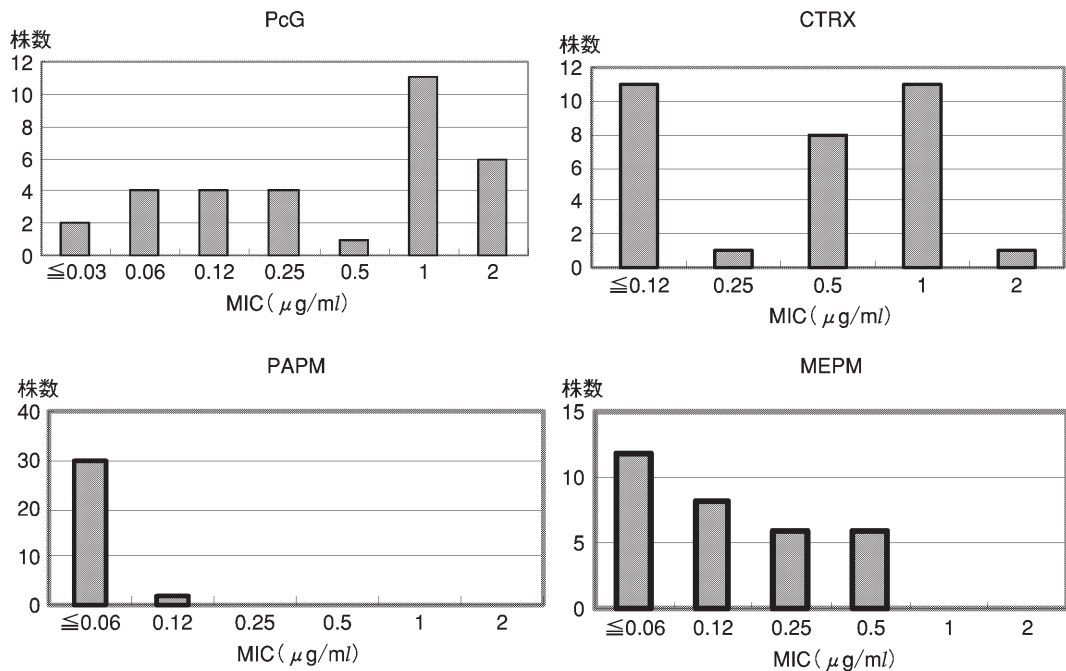


図 1 小児全身感染症由来肺炎球菌の抗菌薬感受性 (微量液体希釈法)

用の有無 (髄膜炎症例), 転帰に関して後方視的に比較検討した。

II. 結 果

微量液体希釈法による最小発育阻止濃度 (MIC)の結果を図1に示す。PcGのMICが0.06 μg/ml以下のpenicillin susceptible *Streptococcus pneumoniae* (PSSP)株は32株中6株(18.8%), 0.12~1 μg/mlのpenicillin intermediate-resistant *S. pneumoniae* (PISP)株が20株(62.4%), 2 μg/mlのpenicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP)株が6株(18.8%)であった。ただし, MIC 4 μg/ml以上の株は認めなかった。CTRXは, 0.12 μg/ml未満の株が11株(34.4%)あったが, 1 μg/mlの株も11株(34.4%)あり, 2 μg/mlの株も1株(3.1%)認めた。なお, MIC 1 μg/mlの株は1997~2003年分離株, MIC 2 μg/mlの株は2001年分離株であった。PAMPは, 30株(93.8%)が≤0.06 μg/mlであり, MEPMに比べ良好な感受性を示した。グリコペプチド系2剤に関しては, 微量液体希釈法ではVCMは全株≤0.5 μg/ml, TEIC

も全株≤0.25 μg/mlであった。寒天平板希釈法でさらに低濃度で検討を行ったが, TEICのほうがVCMに比べ良好な感受性を示した(図2)。血清型は, 32株中, 6型が10株(31.3%)と最も多く, 次いで19型が7株(21.9%), 23型と4型が各々5株(15.6%)の順であった(表1, 2)。髄膜炎症例の年齢・使用抗菌薬剤・ステロイド投与の有無・転帰を表1に示す。髄膜炎18症例の年齢は0~11歳であった。0歳代が5例, 1歳代が4例と低年齢が多かったが, 6歳以上の症例も3例認めた。初期治療としてCTRX+PAMP/betamipron (BP)が選択されていた症例が9例(50%)と最も多かった。起炎菌判明後の選択抗菌薬は18例中13例(72.2%)で, PAMP/BP単独投与となっていた。この他1症例は硬膜下膿瘍を合併したが, PAMP/BPとcloramphenicol (CP)の併用で軽快した。1症例で当初PAMP/BPを使用したと同薬によると思われる薬疹が出現し, MEPMに変更し軽快した。デキサメタゾン(DEX)は18例中17例(94.4%)で投与されていた。転帰に関しては, 18例中16例(88.9%)が後遺症を残さず治癒した。しかしながら2例の死亡例を認めた。これらのう

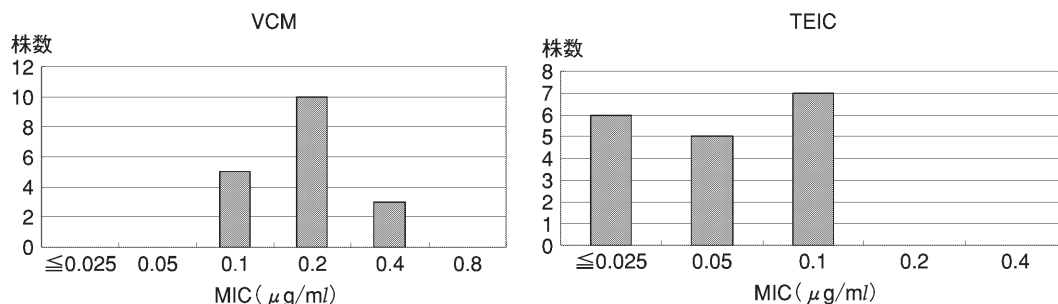


図 2 小児全身感染症由来肺炎球菌の抗菌薬感受性 (寒天平板希釈法)

表 1 肺炎球菌髄膜炎症例臨床経過

症例	年齢	起炎菌	初期治療	変更後治療	ステロイド投与	転帰	血清型
1	11	PRSP	CTRX+PAPM/BP	PAPM/BP	あり	治癒	23
2	2	PISP	CTRX+PAPM/BP	PAPM/BP	あり	治癒	6
3	0	PISP	CTRX+PAPM/BP		あり	死亡	6
4	2	PISP	CTRX+PAPM/BP	CTRX+PAPM/BP	あり	治癒	6
5	0	PISP	CTRX+PAPM/BP	PAPM/BP	あり	治癒	6
6	6	PISP	CTRX+PAPM/BP	MEPM	あり	治癒	34
7	1	PISP	CTRX+PAPM/BP	PAPM/BP	あり	治癒	4
8	6	PISP	CTRX+PAPM/BP	PAPM/BP	あり	治癒	19
9	1	PISP	CTRX+PAPM/BP	PAPM/BP	あり	治癒	6
10	4	PSSP	CTX+PAPM/BP	PAPM/BP	あり	治癒	19
11	5	PRSP	CTX+PAPM/BP	PAPM/BP	あり	治癒	19
12	4	PRSP	CTX+PAPM/BP	PAPM/BP	なし	治癒	4
13	1	PRSP	CTX+PAPM/BP		あり	死亡	6
14	0	PISP	PAPM/BP	PAPM/BP+CP	あり	治癒	19
15	1	PSSP	PAPM/BP		あり	治癒	4
16	0	PRSP	ABPC+CTX	PAPM/BP	あり	治癒	23
17	3	PISP	ABPC+CTX	PAPM/BP	あり	治癒	23
18	0	PISP	ABPC+CTX	PAPM/BP	あり	治癒	23

ち1症例は入院4時間後に起炎菌判明を待たずに死亡した症例であり、もう1例も入院10時間後に死亡した症例である。死亡例での初期選択薬剤はCTX+PAPM/BP, CTRX+PAPM/BPであり、2例ともデキサメタゾンは使用されていた。髄膜炎以外の全身感染症14症例の年齢・使用抗菌薬剤・転帰を表2に示す。年齢は0~7歳であった。0歳代と1歳代が5例ずつと多かった。初期治療は、7例(50%)がPAPM/BPを、5例(35.7%)がsulbactam/ampicillin(SBT/ABPC)を選択していた。薬剤感受性の結果に従い、7例(50%)が

変更を行っていた。転帰に関しては1例のみ後遺症を認め、他は全例軽快していた。後遺症例は敗血症性脳症の症例である。血液培養陽性、髄液細胞数増加なし、髄液培養陰性で、けいれんが遷延し神経学的後遺症を残した。32例全体としての転帰は、軽快29例、後遺症例1例、死亡例2例であった。

III. 考 察

肺炎球菌は、小児の化膿性髄膜炎をはじめとする全身感染症の主要な起炎菌の一つである。髄膜

表 2 肺炎球菌全身感染症例 (髄膜炎以外) 臨床経過

症例	年齢	起炎菌	診断名	初期治療	変更後治療	転帰	血清型
1	7	PISP	肺炎	PAPM/BP	ABPC	治癒	1
2	2	PSSP	敗血症	PAPM/BP	ABPC	治癒	1
3	0	PISP	敗血症	PAPM/BP	CTX	治癒	14
4	0	PISP	敗血症	PAPM/BP		治癒	6
5	1	PISP	敗血症	PAPM/BP		治癒	14
6	1	PISP	敗血症	PAPM/BP		治癒	23
7	1	PISP	敗血症	PAPM/BP		治癒	19
8	0	PISP	敗血症	SBT/ABPC		治癒	6
9	0	PISP	肺炎	SBT/ABPC	PAPM/BP	治癒	6
10	5	PISP	敗血症	SBT/ABPC	PAPM/BP	治癒	6
11	1	PSSP	肺炎	SBT/ABPC	ABPC	治癒	4
12	0	PRSP	敗血症	SBT/ABPC		治癒	4
13	3	PSSP	敗血症	ABPC		治癒	19
14	1	PSSP	敗血症性脳症	CTX	PAPM/BP	後遺症	19

炎の原因菌としてはインフルエンザ菌に次いで高頻度を示し、インフルエンザ菌と異なり年長児にも患者がみられる^{1,2)}。同菌は抗菌薬に対する耐性化が認められる。近年 CTRX の MIC が高い報告¹²⁾もあり、今回の検討でも CTRX の MIC 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の株が 1997 年以降に、2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の株が 2001 年に認められ、趨勢に合致していた。重症感染症においては治療抗菌薬の選択に慎重を要するとともに、現行治療で難渋する症例⁹⁾がすでに報告されており、今後の抗菌薬治療についてもあらかじめ検討しておく必要がある。肺炎球菌のペニシリンに対する耐性化は 1990 年代になり急速に進行している⁹⁾。今回検討した菌株中 PISP, PRSP は計 26 株 (81.2%) であった。抗菌薬感受性は PcG を除くと、PAPM が最良であり、次いで MEPM, TEIC, CTRX, VCM の順であった。特にグリコペプチド系では VCM よりも TEIC の感受性が優れていた。現状では PRSP 全身感染症、特に髄膜炎症例の初期治療としてわが国では PAPM/BP を中心としたカルバペネム系薬が選択されるが、欧米では CTX (CTR) + VCM の併用療法が勧められている⁷⁾。CTX (CTR) + VCM 併用推奨の理由としては、VCM 単独では髄液への移行が不安定であるが⁸⁾、併用により抗菌薬の髄液中濃度が保たれ、相乗効果が認められることがあげられる^{9,10)}。実際、最近わが国において

も、VCM の PRSP 感染症に対する保険適用が認められるようになった。今回の感受性結果からみると、肺炎球菌に関しては、TEIC のほうが VCM に比べ感受性の良好な株が多かった。最近、PRSP 髄膜炎モデル家兎に対して TEIC が有効であるという報告¹¹⁾もあり、TEIC は臨床的にも比較的副作用が少ないことから、現在保険適用が認められておらず、投与量や投与方法について検討を要するものの、今後 PRSP 全身感染症に対する治療の選択肢の一つとなる可能性があると思われた。ただし、一般臨床使用にあたっては動物実験での良好な成績が今後複数報告されること、臨床的にも VCM と同等以上の成績が報告されることが前提となろう。

ところで、今回われわれは臨床での治療薬選択、変更薬剤や転帰などについても報告した。実際の臨床における経過をまとめることは、日常診療の一助になると思われる。PISP, PRSP の増加に伴い同菌を視野に入れた治療として、起炎菌不明時の化膿性髄膜炎の初期治療は PAPM/BP と CTRX (CTR) の併用が考えられるようになった^{12,13)}。実際、最近の髄膜炎初期治療に関するアンケート調査結果をみると、 β ラクタム薬 + カルバペネムの割合が増加してきている²⁾。今回のわれわれの検討結果では、髄膜炎症例における初期治療の主体は耐性菌を考慮し PAPM/BP + CTRX

であり、肺炎球菌判明後はMICをもとにPAPM/BP単剤に切り替えている症例が最も多く、良好な治療効果を示した。PSSPが分離された場合PAPM/BPを継続する必要はないかもしれないが、今回の髄膜炎症例10および症例15はMIC確認後もPAPM/BPが使用されていた。症例10でのPAPM/BP継続の理由は明らかではないが、症例15に関しては、経過から先天性免疫不全症が疑われたためPAPM/BPが継続投与されていた。初期治療で臨床的に改善がないために抗菌薬を変更した症例はなかった。また、髄膜炎以外の全身感染症においても、初期治療にはPAPM/BPを使用し、感受性が判明した時点でABPCなどに変更する方針で良好な治療効果を示していた。敗血症性脳症の1例のみは重症であったためPAPM/BPに変更されていた。

なお、肺炎球菌性の髄膜炎におけるステロイドの使用に関しては、肺炎球菌髄膜炎家兎モデルにおいて、デキサメタゾンはVCMの髄液中濃度を下げ、髄液からの除菌を遅らせるという報告があり¹⁴⁾、米国の髄膜炎治療ガイドラインにおいても、結論はでていない¹⁵⁾。今回検討した症例ではβラクタム薬と併用するかたちでデキサメタゾンはほぼ全例に使用されていたが、後遺症を残したものはなかった。カルバペネム系薬剤が肺炎球菌性髄膜炎治療の主体であるわが国におけるステロイド併用の是非については、今後検討すべき課題であると考えている。また、血清型別に関しては、32株中27株(84.4%)が4, 6, 9, 18, 19, 22, 23の血清型であった。デンカ生研製の抗血清を用いたため、6Aと6Bの判別などはできなかったため、少なくとも12.5%、多くて84.4%が7価ワクチンに含まれる血清型と考えられた。しかし、肺炎球菌菌蛋白結合型7価ワクチンに含まれる血清型(4, 6B, 9V, 18C, 19F, 22, 23F)のうち、全身感染症由来株における6Bや19F, 23Fなどの高頻度を示す他の報告⁴⁾を考慮すると、わが国でのこれまでの報告(Ubukataら76.2%;坂田ら73.9~80.4%)と同様広くカバーできるのではないかと考えられた^{4,16)}。なお後遺症例・死亡例3例とも血清型6型と19型であり、特に髄膜炎の2例は入院後短時間で死亡しており、これらの症例に

ワクチンが接種されていたならば、不幸な転帰をたどらずにすんだ可能性は高い¹⁷⁾。以上のような背景より、今後わが国での肺炎球菌結合型ワクチンの早期導入を期待したい。

謝辞：今回貴重な菌株をご提供くださった下記諸施設の先生方に深謝いたします。

君津中央病院, 組合立国保成東病院, 帝京大学医学部附属市原病院, 国立病院機構千葉医療センター, 松戸市立病院, 船橋二和病院(順不同)

また、肺炎球菌血清型を測定してくださった千葉市立海浜病院検査科 牧野巧先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 砂川慶介, 他: 本邦における小児化膿性髄膜炎の動向(2000~2002). 感染症誌 78: 879-890, 2004
- 2) 砂川慶介, 他: 本邦における小児化膿性髄膜炎の動向(2003~2004). 感染症誌 80: 27-38, 2006
- 3) 五島瑛智子, 他: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改定について. Chemotherapy 29: 76-79, 1981
- 4) Ubukata K, et al: Antibiotic susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for meningitis in Japan, 1999 to 2002. Antimicrob Agents Chemother 48: 1484-1494, 2004
- 5) 田中 文, 他: 脊髄硬膜外膿瘍を合併したペニシリン耐性肺炎球菌による化膿性髄膜炎の1例. 日児誌 103: 1139-1142, 1999
- 6) 岩田 敏: 各種感染症, 病態に対する最適な抗菌薬療法 細菌性髄膜炎. 臨床と微生物 28: 505-510, 2001
- 7) 米國小児科学会編, 岡部信彦監修: 肺炎球菌感染症. Red Book 2000 日本版 小児感染症の手引き, 日本小児医事出版社, 東京, 2002, 452-460
- 8) Paris MM, et al: Management of meningitis caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 39: 2171-2175, 1995
- 9) Friedland IR, et al: Evaluation of antimicrobial regimens for treatment of experimental penicillin and cephalosporin-resistant

- pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 37 : 1630-1636, 1993
- 10) Klugman KP, et al : Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 39 : 1188-1192, 1995
 - 11) Fernandez A, et al : Experimental study of teicoplanin, alone and in combination, in the therapy of cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother* 55 : 78-83, 2005
 - 12) 森川嘉郎 : 化膿性髄膜炎の最近の治療. *小児感染免疫* 13 : 177-187, 2001
 - 13) 会沢治朗, 他 : 細菌性髄膜炎の初期治療における臨床細菌学的検討. *日化療会誌* 51 : 115-119, 2003
 - 14) Cabellos C, et al : Influence of dexamethasone on efficacy of ceftriaxone and vancomycin therapy in experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 39 : 2158-2160, 1995
 - 15) Tunkel AR, et al : Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 39 : 1267-1284, 2004
 - 16) 坂田 宏, 他 : 侵襲性肺炎球菌感染症の小児から分離された *Streptococcus pneumoniae* の血清型と耐性遺伝子の検討. *感染症誌* 80 : 91-96, 2006
 - 17) Black SH, et al : Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 19 : 187-195, 2000

(受付 : 2006 年 8 月 14 日, 受理 : 2007 年 1 月 30 日)

* * *