

原著

保育園入園1年間での上咽頭培養の変化
—Hib抗体測定結果にも言及して*—武内 一^{1,2)} 山上佳代子¹⁾ 嶋田 聡¹⁾

要旨 入園時点で半数の児がインフルエンザ菌 (*Hi*) を保菌し、入園後1~2カ月でほとんどすべての児が *Hi* および肺炎球菌を保菌した。ウイルス性気管支炎、熱性けいれんなどの入院例はあったが、重症細菌感染症での入院例はなかった。肺炎球菌のほとんどが *pbp 2x* 遺伝子変異を有し、秋以降 *Hi* の一部はインフルエンザ菌 b 型 (*Hib*) であった。肺炎球菌は1年間で頻りに血清型が変化した。7割以上の児で自然獲得免疫として *Hib* 抗体が陽性であり、*Hib* への曝露が疑われた。

はじめに

乳幼児にみられる主な細菌感染症のうち、中耳炎の起炎菌の多くが *Hi* と肺炎球菌であり、髄膜炎の起炎菌の多くは *Hib* である^{1,2)}。一方、日常診療において、結果として細菌感染でなかった場合であっても、特に保育園児の上咽頭培養から肺炎球菌や *Hi* がしばしば分離される。そこで、保育園児の細菌保菌と感染成立の関連性を検討することを目的として、前方視的検討を行った。

I. 対象と方法

2004年4月に0歳児クラスに入園した児のなかで、本調査に同意を得られた男児11名および女児13名の合計24名を対象とした。2004年4月1日時点での平均月齢は 6.9 ± 3.0 カ月だった。1年

間を4つに分け、各シーズン1回上咽頭拭い液を保育園にて採取し、病院内細菌検査室にて培養を行った。*Hi* および肺炎球菌が培養された場合は、北里大学 生方公子教授に血清型と耐性遺伝子の解析を依頼した。*Hib* 抗体測定は2004年11月または12月に同意を得られた男児9名および女児5名の合計14名を対象に、同じく生方公子教授に依頼し実施した。対象となった児全員の家族に、事前に調査の趣旨を説明し、文書で同意を得た。調査後、2度に分けて保育園にて説明会を開催し、調査結果を報告した。

平均値の有意差の検定には、Mann-Whitney の U 検定を利用し、 $p < 0.05$ で有意差ありとした。

II. 結 果

2004年4~5月時点で、*Hi* および肺炎球菌培養

* The transition of nasopharyngeal bacteria in one year after the entrance of kindergarten —referring to the natural immunity to *Hib*—

Key words : 肺炎球菌, インフルエンザ菌 b 型, 保菌, 自然獲得免疫, *Hib* ワクチン

1) 耳原総合病院小児科 Hajime Takeuchi, Kayoko Yamagami, Satoshi Shimada
〔〒590-8505 堺市堺区協和町4-465〕

2) 小児外来診療における抗菌薬適正使用のためのワーキンググループ

表 1 細菌培養結果

	4~5月	6~8月	10~11月	1月
いずれの菌も培養されず	9/18 50.0%	0/20 0.0%	0/17 0.0%	0/20 0.0%
インフルエンザ菌のみ	4/18 22.2%	4/20 20.0%	1/17 5.9%	1/20 5.0%
肺炎球菌のみ	0/18 0.0%	0/20 0.0%	0/17 0.0%	1/20 5.0%
インフルエンザ菌+肺炎球菌	5/18 27.8%	16/20 80.0%	16/17 94.1%	18/20 90.0%

が5/18例(28%), *Hi*のみ培養が4/18例(22%), 肺炎球菌のみ培養は0例, いずれの菌も検出されずは9/18例(50%)であった。6~8月時点で, *Hi*および肺炎球菌培養が16/20例(80%), *Hi*のみ培養が4/20例(20%), 肺炎球菌のみ培養およびいずれの菌も検出されずは0例であった。10~11月時点で, *Hi*および肺炎球菌培養が16/17例(94%), *Hi*のみ培養が1/17例(6%), 肺炎球菌のみ培養およびいずれの菌も検出されずは0例であった。2005年1月時点で, *Hi*および肺炎球菌培養が18/20例(90%), *Hi*のみ培養が1/20例(5%), 肺炎球菌のみ培養が1/20例(5%), いずれの菌も検出されずは0例であった(表1)。

検出された *Hi* の遺伝子型の内訳は, 2004年4~5月は *gBLNAS* が2/11例(18%), *gBLNAR* が9/11例(82%), 6月は *gBLNAS* が4/20例(20%), *gLow-BLNAR* が6/20例(30%), *gBLNAR* が10/20例(50%), 10~11月は *gBLNAS* が2/17例(12%), *gLow-BLNAR* が3/17例(18%), *gBLNAR* が11/17例(65%), *gBLPACR-II* が1/17例(6%)であったのが, 2005年1月には *gBLNAS* が5/18例(28%), *gBLNAR* が13/18例(72%)となっていた。そのうち, 10~11月と1月の検体から *Hib* が1例ずつ検出され, おのおの *gBLPACR-II* と *gBLNAR* であった。その他の *Hi* は NT であった(表2)。

肺炎球菌のペニシリン結合蛋白に関する遺伝子型の内訳は, 2004年4~5月は *gPRSP (pbp1a+2x+2b)* が3/3例, 6月は *gPISP (pbp2x+2b)* が1/17例(6%), *gPRSP (pbp1a+2x+2b)* が16/17例(94%), 10~11月は *gPSSP* が3/16例

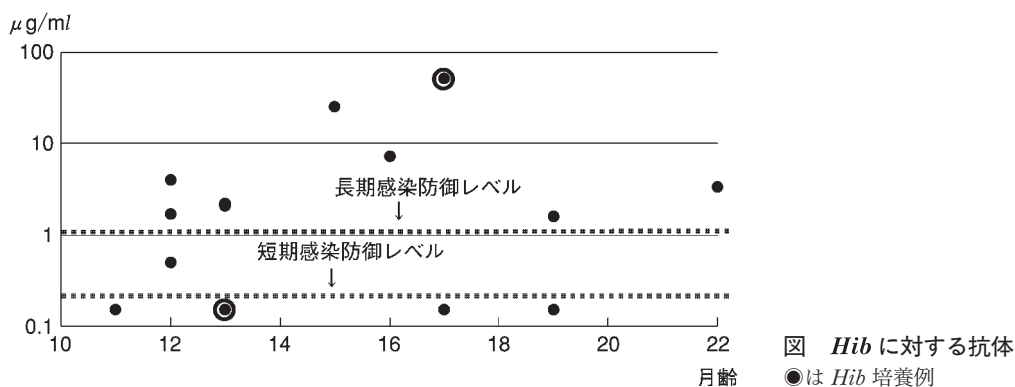
表 2 インフルエンザ菌血清型と耐性遺伝子

	4~5月	6~8月	10~11月	1月
<i>gBLNAS</i> (NT)	2	4	2	5
<i>gLow-BLNAR</i> (NT)	0	6	3	0
<i>gBLNAR</i> (NT)	9	10	11	12
<i>gBLNAR</i> (type b)	0	0	0	1
<i>gBLPACR-II</i> (type b)	0	0	1	0

(19%), *gPISP (pbp1a+2x)* が1/16例(6%) *gPRSP (pbp1a+2x+2b)* が12/16例(75%)であったが, 2005年1月には *gPSSP* が1/19例(5%), *gPISP (pbp2x)* 1/19例(5%), *gPISP (pbp2x+2b)* 2/19例(11%), *gPISP (pbp1a+2x)* 12/19例(63%), *gPRSP (pbp1a+2x+2b)* 3/19例(16%)と変化していた。マクロライド耐性に関する遺伝子型の内訳は, 2004年4~5月は遺伝子変異なしが0/3例(0%), *mefA* が1/3例(33%), *ermB* が2/3例(67%), 6月は *mefA* が3/17例(18%), *ermB* が14/17例(82%), 10~11月は遺伝子変異なしが3/16例(19%), *mefA* が1/16例(6%), *ermB* が12/16例(75%), 2005年1月には遺伝子変異なしが2/19例(11%), *mefA* が4/19例(21%), *ermB* が13/19例(68%)と変化していた。肺炎球菌の血清型は, 2004年4~5月には6Aが1/3例(33%), 23Fが2/3例(67%), 6月には6Aが2/17例(12%), 23Fが14/17例(82%), その他が1/17例(6%), 10~11月には6Bが1/15例(7%), 19Eが1/15例(7%), 23Fが11/15例(73%), その他が3/15例(20%)で

表 3 肺炎球菌血清型と耐性遺伝子

(<i>pbp</i> 変異) (マクロライド耐性) 血清型	4~5月	6~8月	10~11月	1月
PSSP (マクロライド耐性なし) poly (+)	0	0	3	0
PSSP (<i>mefA</i>) NT	0	0	0	1
PISP (<i>pbp2x</i>) (<i>mefA</i>) 6 B	0	0	0	1
PISP (<i>pbp2x+2b</i>) (<i>mefA</i>) NT	0	1	0	0
PISP (<i>pbp2x+2b</i>) (マクロライド耐性なし) 6 A	0	0	0	2
PISP (<i>pbp1a+2x</i>) (<i>ermB</i>) 6 B	0	0	1	12
PRSP (<i>mefA</i>) 6 A	1	2	1	0
PRSP (<i>mefA</i>) 19 E	0	0	0	1
PRSP (<i>mefA</i>) NT	0	0	0	1
PRSP (<i>ermB</i>) 23 F	2	14	11	1



あったのが、2005年1月には6Aが2/18例(11%)、6Bが12/18例(67%)、19Eが1/18例(6%)、23Fが1/18例(6%)、その他が2/18例(11%)と変化していた(表3)。

保育園で把握している情報に基づくと、2004年4月からの1年間で対象児のoccult bacteremiaを含む重症細菌感染症による入院例はなかった。

入園当初のHiあるいは肺炎球菌の保菌状況と年間を通しての病気による欠席日数の関係について検討した。その結果、Hiあり(11例)が25.1±22.7日、なし(7例)が23.0±14.2日で有意差はなく($p=0.7859$)、肺炎球菌あり(3例)が45.0±28.2日、なし(15例)が20.1±15.2日で有意差はなかった($p=0.0858$)。

Hiあるいは肺炎球菌の年間を通しての耐性化状況と病気による欠席日数の関係について検討した。全経過でHiの非感受性菌を検出できなかった例はなく、肺炎球菌の非感受性菌を検出できなかったのは1例のみで、感受性菌例との間での比較検

討はできなかった。Hiで*gBLNAR*を検出したのが19例、検出しなかったのが3例で、欠席日数は24.5±19.8日および18.7±11.0日で有意差はなかった($p=0.9618$)。肺炎球菌で*gPRSP*を検出したのが18例、検出しなかったのが4例で、欠席総日数は25.3±19.7日および16.3±12.6日で有意差はなかった($p=0.3946$)。また、HiのうちHibの有無でみた場合、Hibを検出した2例の欠席総日数は8.5±0.7日、検出しなかった20例では25.2±19.0日で有意差を認めなかった($p=0.1891$)。

自然獲得免疫としてのHib抗体を14例で測定した。対象の検査時の月齢は15.9±3.3カ月で、抗体価は7.1±14.2 μg/mlであった。月齢別では、11カ月児1名で0.15 μg/ml、12カ月児3名で0.5/1.7/4.0 μg/ml、13カ月児3名で0.15/2.1/2.2 μg/ml、15カ月児1名で25.1 μg/ml、16カ月児1名で7.2 μg/ml、17カ月児2名で0.15/25.1 μg/ml、19カ月児2名で0.15/51.2 μg/ml、

22カ月児1名で $3.4 \mu\text{g/ml}$ であった。このうち、*Hib*の保菌が確認された2名は、13カ月で検査した男児で $<0.15 \mu\text{g/ml}$ 、17カ月で検査した女児で $51.2 \mu\text{g/ml}$ であった(図)。

III. 考 察

わが国での健康乳幼児の肺炎球菌および*Hi*の保菌状況について、小児科領域から、上原らと寺嶋は、大学病院健康児外来を受診した児に咽頭培養を行い、2歳未満の乳児でヘモフィルス属が乳児で2.1ないし7.9%、肺炎球菌が12.7ないし13.5%で、ヘモフィルス属の約9割が*Hi*であったと報告している^{3,4)}。会議録では、秋田らは、0および1歳の保育園児84名の上咽頭培養を行い、*Hi*が39.3%、肺炎球菌が95.2%であったと報告し、そのなかで*Hi*の45%、肺炎球菌の86%は非感受性菌であり、特に肺炎球菌の65%はPRSPであったと述べている⁵⁾。同じく増田らは、0~5歳児で肺炎球菌の保菌が60.3%で、そのうち0および1歳児のPISPおよびPRSPが69.2%と高率である点を指摘している⁶⁾。

耳鼻科領域からは、伊藤らが、1999年に保育園児0~3歳児31名の上咽頭培養から*Hi*を87%、肺炎球菌を87%で検出し、そのうちほとんどが非感受性菌であったと述べている⁷⁾。橋田らは、2004~2005年にかけて複数の保育園で1~3歳児の上咽頭培養を行い、*Hi*を50%、肺炎球菌を47%で検出し、そのうちおのおの42%および41%が耐性菌であったと述べている⁸⁾。

しかし、いずれも入園時からの継続した検討ではなく、また、欠席状況などとの関連性についての言及はない。そういう点では、前方視的な研究として、わが国では初めての検討と思われる。

今回の検討では、入園時点で半数の児は、*Hi*と肺炎球菌のいずれも保菌していなかったにもかかわらず、わずか1~2カ月後には80%で*Hi*および肺炎球菌を保菌し、入園後1年間を通してこれら2つの菌の保菌状態が、ほとんどの児で持続することが明らかとなった。

*Hi*の場合、基本の血清型はNTであったが、秋以降異なる例で1例ずつ*Hib*の保菌が確認された。幸い、*Hib*を検出した2例の欠席総日数は平

均8.5日で、非検出例との間に差異はなく、重症細菌感染の既往もなかったが、17カ月で検査した*Hib*保菌歴のある女児の*Hib*抗体は $51.2 \mu\text{g/ml}$ と極めて高値であった。もう1例の13カ月で検査した*Hib*保菌歴のある男児の*Hib*抗体は $<0.15 \mu\text{g/ml}$ であった。自然獲得免疫としての*Hib*抗体は、 $0.15 \mu\text{g/ml}$ 以下と短期防御抗体価に相当する基準に達しない児が4/14例(28.6%)みられた一方で、長期防御抗体価である $1 \mu\text{g/ml}$ 以上が8/14例(57.1%)でみられた。以前、保育園児を対象とした自然獲得免疫としての*Hib*抗体について、1歳児32名において $0.90 \pm 2.59 \mu\text{g/ml}$ であることを報告した⁹⁾。この論文で対象となった1歳児のうち、保育園児のみに限ると $1.6 \pm 4.3 \mu\text{g/ml}$ で、今回の検討例のうち11カ月の1例を除いた13例の1歳児での*Hib*抗体は $7.7 \pm 14.7 \mu\text{g/ml}$ と相対的に高値であった。このことから、今回対象の保育園児は以前まとめた複数の保育園以上に*Hib*への曝露が疑われ、重症*Hib*感染症が発生する危険性をもっていたと推測された。

一保育園での検討であるが、集団生活を送る児の多くは重症*Hib*感染に罹患し得る状況にあると推測される今回の結果から、*Hib*ワクチンの普及は重要である。

ま と め

集団生活を開始すると*Hi*および肺炎球菌をほとんどすべての保育園児が保菌するようになっていた。肺炎球菌の多くが*pbp2x*遺伝子変異を有していたが、1年間で頻繁に血清型が変化した。秋以降*Hi*の一部は*Hib*であった。7割を超える園児で、自然獲得免疫としての*Hib*抗体が陽性であったことから、*Hib*への曝露が疑われた。

謝辞：*Hi*および肺炎球菌の莢膜型および血清型と耐性遺伝子解析、さらに*Hib*抗体測定は北里大学北里生命科学研究所感染情報学研究室 生方公子教授に依頼しました。生方教授とスタッフの皆さまに心から感謝いたします。

本論文の要旨は、第38回日本小児感染症学会(2006年11月10~11日、高知)にて発表した。

文 献

- 1) 日本耳科学会, 日本小児耳鼻咽喉科学会, 日本耳鼻咽喉科感染症研究会: 9. 本邦における小児急性中耳炎症例からの検出菌と抗菌活性. 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2006 年版, 金原出版, 東京, 2006, 12-17
- 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). 感染症学雑誌 80 (1): 27-38, 2006
- 3) 上原すゞ子, 他: 小児咽頭細菌叢とその問題点. 小児科 8 (11): 1090-1101, 1967
- 4) 寺嶋 周: 小児期咽頭細菌叢に関する研究. 日児誌 81 (8): 692-704, 1977
- 5) 秋田博伸, 他: 保育園 0, 1 歳児の PRSP, BLNAR 蔓延状況. 感染症学雑誌 74 (臨増): 206, 2000
- 6) 増田佳織, 他: 保育園児の後鼻咽腔における MRSA とペニシリン耐性肺炎球菌の検出頻度. 小児感染免疫 12 (3): 275, 2000
- 7) 伊藤真人, 他: 特集・反復性中耳炎 集団保育との関わり. MB ENT 56: 22-28, 2005
- 8) 橋田光一, 他: 保育施設園児における鼻咽腔インフルエンザ菌と肺炎球菌の検討. 日耳鼻 109: 821-829, 2006
- 9) 武内 一: 0~5 歳児におけるインフルエンザ菌 b 型に対する抗体保有状況. 小児感染免疫 19 (1): 36-40, 2007

(受付: 2007 年 8 月 1 日, 受理: 2007 年 9 月 6 日)

* * *