

原著

小児科患者から分離された *Haemophilus influenzae* type b の検討*

武藤 太一郎¹⁾ 西村 直子¹⁾ 渡辺 直子¹⁾
 安 在 根¹⁾ 小山 慎郎¹⁾ 尾崎 隆男¹⁾

要旨 2004年8月～2005年7月の1年間に、当院小児科を受診した71名の咽頭または鼻腔拭い液から71株の *Haemophilus influenzae* type b (Hib) が分離された。Hib は、同期間に小児科患者から分離された *H. influenzae* の14.5% (71/489) を占めた。6歳未満が84.5%を占め、10歳以上の分離例はなかった。32.4%が ABPC 耐性株であり、その内訳は BLNAR 9株 (12.7%)、BLNAI 7株 (9.9%)、BLPAR 7株 (9.9%) であった。CTX, CTRX, CDTR, CFTM, AZM, NFLX に全株が感受性であったが、CTX の MIC は CTRX に比べ高かった。

はじめに

Haemophilus influenzae は小児の重症細菌感染症の主要な起因菌である。小児細菌性髄膜炎の起因菌として *H. influenzae* は最多であり¹⁾、その莢膜血清型は b 型 (Hib) がほとんどを占めている²⁾。近年、*H. influenzae* の抗菌薬耐性株の増加が問題となっており、最近の成績では、 β -lactamase 非産生 ABPC 耐性 (β -lactamase nonproducing ampicillin-resistant: BLNAR) の頻度は10～20%である^{3,4)}。髄膜炎由来の Hib の成績は多いが、非全身性感染症における Hib の成績は少ない。

今回、当院小児科の受診患者から分離された Hib について、臨床的および細菌学的検討を行ったので報告する。

I. 対象と方法

2004年8月～2005年7月の1年間に、発熱または気道症状を主訴に昭和病院小児科を受診し、咽頭または鼻腔拭い液から Hib が分離された71例71株 (脳脊髄液からの分離1株を含む) を対象とした。

莢膜血清型は、インフルエンザ莢膜型別免疫血清 (デンカ生研) を用いて a～f と non typeable (NT) の7種を判定した。 β -lactamase 産生試験は、セフィナーゼディスク (BBL) を用いて行った。

分離株について、微量液体希釈法により10種の抗菌薬 [ampicillin (ABPC), cefotaxime (CTX), ceftriaxone (CTRX), ceftazidime (CFTM), ceftazidime (CDTR), panipenem (PAPM), meropenem (MEPM), clarithromycin (CAM), azithromycin (AZM), norfloxacin (NFLX)] の最小発育阻止濃

* A clinical and bacteriological study of *Haemophilus influenzae* type b isolated from pediatric patients

Key words : *Haemophilus influenzae* type b, BLNAR, 抗菌薬感受性

1) 愛知県厚生連昭和病院小児科 Taichiro Muto, Naoko Nishimura, Naoko Watanabe, Jaekun Ahn, Norio Koyama, Takao Ozaki
 [〒483-8703 江南市野白町野白46]

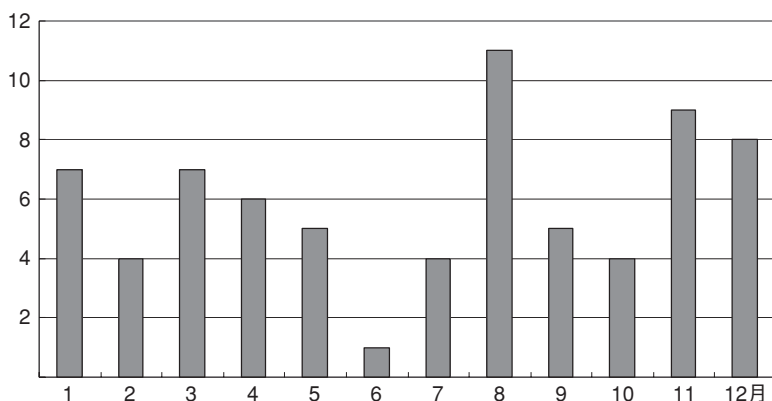


図 1 Hib の月別分離株数 (n=71)

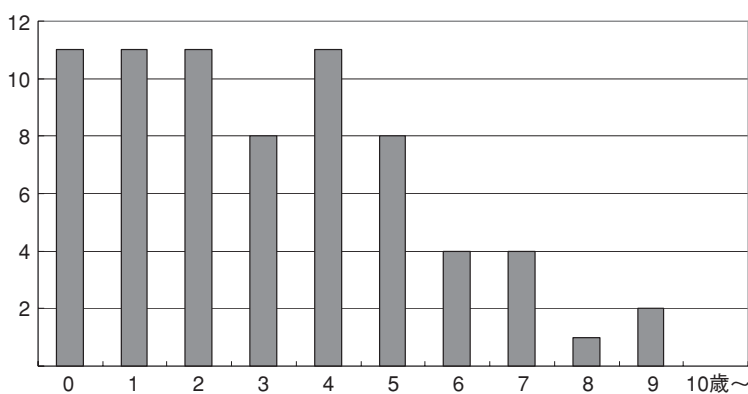


図 2 Hib 年齢別分離株数 (n=71)

度 (minimum inhibitory concentration : MIC) を測定した。

β -lactamase 産生 ABPC 耐性 (β -lactamase producing ampicillin-resistant : BLPAR) の判定は、 β -lactamase 産生かつ ABPC の MIC $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ とした。また、BLNAR の判定は、 β -lactamase 非産生かつ ABPC の MIC $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ とし、 β -lactamase 非産生かつ ABPC の MIC $2 \mu\text{g/ml}$ を β -lactamase 非産生 ABPC 中間感性 (β -lactamase non-producing ampicillin-intermediate : BLNAI) とした。

統計学的検討は *t* 検定を用いて行った。

II. 結 果

調査期間中に、発熱または気道症状を主訴に当科を受診した 440 名、のべ 489 症例から 489 株の *H. influenzae* が分離された。莢膜血清型は NT が 291 株 (59.5%) と最も多く、Hib は 71 株 (14.5%)

であった。Hib は年間を通じて分離され、8 月 11 株、11 月 9 株、12 月 8 株の順であった (図 1)。

Hib が分離された疾患の内訳は、咽頭・扁桃炎 47 例、気管支炎 12 例、肺炎 4 例、喉頭炎 1 例、髄膜炎 1 例、蜂窩織炎 1 例、その他 5 例であり、上気道感染症からの分離例が中心であった。Hib の疾患別分離率は、咽頭・扁桃炎 13.6% (47/346)、気管支炎 14.8% (12/81)、肺炎 23.5% (4/17)、喉頭炎 16.7% (1/6)、髄膜炎 100% (1/1) であった。

患者年齢の中央値は 3 歳 4 カ月で、6 歳未満からの分離が 84.5% (60/71) を占めた。10 歳以上から Hib は分離されなかった (図 2)。肺炎例は 2~5 歳が各 1 例、髄膜炎例は 9 カ月児であった。

各抗菌薬の MIC を表に示す。各薬剤の MIC₅₀/MIC₉₀ ($\mu\text{g/ml}$) は、ABPC 1/8, CTX $\leq 0.25/1$, CTRX $\leq 0.25/\leq 0.25$, CFTM $\leq 0.25/0.5$, CDTR $\leq 0.25/\leq 0.25$, PAMP 0.5/2, MEPM $\leq 0.25/\leq 0.25$, CAM

表 Hib の抗菌薬感受性 (n=71)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							MIC ₅₀ /MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)	耐性率*
	≤ 0.25	0.5	1	2	4	8	> 8		
ABPC	14	13	21	7	4	4	8 (7)	1/8	32.4%
CTX	46 (5)	16 (2)	5	4				$\leq 0.25/1$	0.0%
CTRX	69 (7)	2						$\leq 0.25/\leq 0.25$	0.0%
CFTM	54 (7)	15	2					$\leq 0.25/0.5$	0.6%
CDTR	64 (7)	7						$\leq 0.25/\leq 0.25$	0.0%
PAPM	18 (2)	26 (3)	19 (2)	4	4			0.5/2	5.6%
MEPM	67 (7)	2	2					$\leq 0.25/\leq 0.25$	2.8%
CAM					1	67 (7)	3	8/8	4.2%
AZM			11 (5)	16 (2)	2			1/2	0.0%
NFLX	71 (7)							$\leq 0.25/\leq 0.25$	0.0%

□ intermediate, ■ resistant

*intermediate+resistant, () は β -lactamase 産生の7株

8/8, AZM 1/2, NFLX $\leq 0.25/\leq 0.25$ であった。

BLNAR, BLNAI, BLPAR, β -lactamase 非産生 ABPC 感性 (β -lactamase nonproducing ampicillin-susceptible: BLNAS) の割合は, 12.7% (9/71), 9.9% (7/71), 9.9% (7/71), 67.6% (48/71) であり, 32.4%の株が米国臨床検査標準委員会 (CLSI) の基準に従い ABPC 耐性 (intermediate+resistant) であった。4歳未満の ABPC 耐性株分離率が 41.5%と高く, 4歳以上では 20.0%であった。なお, 9カ月の髄膜炎例から分離された Hib は BLNAI であった。Hib の BLNAR+BLNAI 率 (22.5%) は, 全 *H. influenzae* (Hib を含む) の BLNAR+BLNAI 率 (210/489, 42.9%) に比べ低かった ($p=0.001$)。

CTX, CTRX, CFTM, CDTR, AZM, NFLX に全株が感受性であったが, CTX の MIC が CTRX に比べて高い株が多く存在した。MEPM には 2 株が耐性を示した。

III. 考 察

Hib は小児重症感染症の主要な起因菌である。分離状況に季節性はないといわれているが, 本調査においても年間を通じて分離された。髄液から分離された Hib に関する報告は多いが, 気道由来の Hib の報告は少ない。わが国において, Luong らの調査⁵⁾では, 気道感染症患児から分離された

H. influenzae の 2.5% (3/122) が Hib であり, 成相らの 2004 年の調査⁶⁾では, 7.1% (9/127) が Hib であった。集団保育を受けている児は Hib 感染のリスクが高いとされており⁷⁾, 保育園児の上咽頭から分離された *H. influenzae* の Hib 率は 16.7% (3/18) と高値であった⁸⁾。当院における調査成績⁹⁾では, 1999 年に 6.7% (19/282) であった Hib 率は 14.5%に増加しており, 今後の増加が懸念される。

Hib 感染症には年齢依存性があり, 移行抗体による防御がなくなる 6~7 カ月が発症のピークで, 5歳以上ではまれとなる¹⁰⁾。5~6歳児の大部分は症状なく保菌し, 免疫を獲得すると考えられている。低年齢児では感染防御レベルの抗荚膜多糖体抗体価を保有していないうえに, 1歳以下では 3歳以上に比べて十分な抗体価の上昇が得られないため重症化しやすい^{7,11)}。砂川らの報告¹²⁾では, *H. influenzae* による小児細菌性髄膜炎の 2/3 以上は 1歳以下であり, 6歳以上の症例はなかった。今回の調査期間中に経験した細菌性髄膜炎例も 9カ月児であった。また, Hib 分離例の 84.5%は 6歳未満であり, 10歳以上からは 1株も分離されなかった。われわれの成績は主に気道感染症を対象としているが, 年長児からの分離例がないという点において髄膜炎に関する疫学調査と一致してい

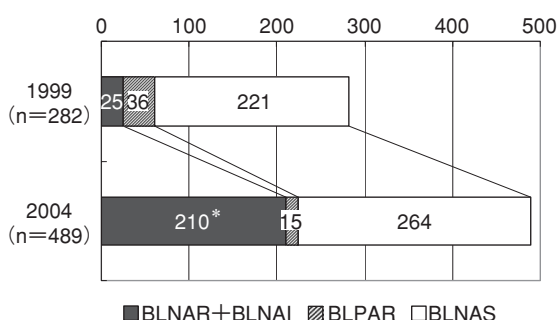


図 3 *H. influenzae* (Hib を含む) の分離株数と ABPC 感受性の推移

*BLNAR+BLNAI 率: $p < 0.01$ vs 1999 (1999 のデータは文献 9) より引用)

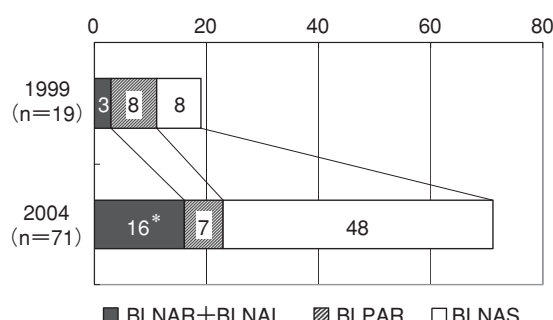


図 4 Hib の分離株数と ABPC 感受性の推移

*BLNAR+BLNAI 率: $p = 0.52$ vs 1999 (1999 のデータは文献 9) より引用)

た。気道由来の分離菌が必ずしも起原因菌とは限らないが、Hib の全身感染症の発症背景として、気道に保菌する Hib は重要と考えられる。

近年、抗菌薬耐性 *H. influenzae* の増加が問題となっている¹³⁾。呼吸器感染症や中耳炎例から耐性の明らかな BLNAR の分離が増加し始めたのは 1990 年代後半であり、その後、Hib の BLNAR による細菌性髄膜炎例の発生をみるに至った。わが国での BLNAR の増加は日常診療における経口セフェム系抗菌薬の使用量と関連があるといわれている^{14,15)}。細菌性髄膜炎例から分離された *H. influenzae* 535 株 (Hib 531 株, NT 4 株) の疫学解析において、遺伝子学的に決定した gBLNAR の分離頻度は、2000 年の 5.8% から 2003 年の 29.1% に著しく上昇した¹⁾。われわれの成績においても、*H. influenzae* (Hib を含む) の BLNAR+BLNAI 率は 1999 年の 12.8%⁹⁾ から 42.9% に著しく上昇し (図 3)、Hib の BLNAR+BLNAI 率も 1999 年の 15.8%⁹⁾ から 22.5% と増加した (図 4)。Hib 分離株の BLNAR+BLNAI 率が *H. influenzae* (Hib を含む) の BLNAR+BLNAI 率 (42.9%) より少ないことには、*H. influenzae* に BLNAR+BLNAI 率の高い NT が 59.5% と多くを占めたことが関与している。今後、Hib の BLNAR+BLNAI 率が NT と同様に上昇することが危惧されるため、継続して Hib の分離状況や抗菌薬に対する感受性の動向を調査していく必要がある。

今回分離された Hib は、全株が CTX, CTRX,

CFTM, CDTR, AZM, NFLX に感受性を示したが、同じ第 3 世代セファロスポリン系薬のなかで、CTX のほうが CTRX に比べて MIC の高い株が多かった。また、2 株ではあるが、MEPM に耐性を示す株が存在した。CTX および MEPM は *H. influenzae* による細菌性髄膜炎の治療薬として推奨されているが¹⁶⁾、今後は両薬剤を初期治療薬として使用した場合には、臨床経過と合わせ、MIC の値にも留意していくことが必要と思われた。

わが国における小児細菌性髄膜炎の起原因菌として、*H. influenzae* の頻度が最も高く、現在では約 60% を占める¹²⁾。Hib による細菌性髄膜炎の発症率は 4 歳以下 10 万人当たり 10 人以上と推計され¹²⁾、わが国では毎年 500 名以上が Hib 髄膜炎に罹患し、20 名以上が命を亡くしている計算となる。米国では 1987 年の Hib ワクチンの導入により、細菌性髄膜炎はワクチン導入前に比べ 99% の減少がみられ、4 歳以下 10 万人当たり 0.4 人と報告されている¹⁷⁾。また、英国では鼻咽頭の Hib 保菌者の減少も認めている¹⁸⁾。米国に遅れること約 20 年、2007 年 1 月にわが国において Hib ワクチンが製造承認され、2008 年には任意接種として接種可能となる予定である。Hib 全身感染症はワクチン接種により予防可能な疾患である。重症化の恐れのある乳幼児が日常的に Hib に曝されている可能性があり、Hib ワクチンの一日も早い定期接種化が望まれる。

ま と め

小児科患者から分離された *H. influenzae* の 14.5%が Hib であった。6 歳未満が 84.5%を占め、10 歳以上の分離例はなかった。32.4%が ABPC 耐性株であり、その内訳は BLNAR 12.7%, BLNAI 9.9%, BLPAR 9.9%であった。

謝辞：稿を終えるにあたり、ご指導いただいた当院臨床検査技術科の舟橋恵二先生、中根一匡先生、柴田康孝先生に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は第 109 回日本小児科学会学術集会（2006 年 4 月・金沢）で発表した。

文 献

- 1) 長谷川恵子, 他：化膿性髄膜炎例から分離された *Haemophilus influenzae* の疫学解析—1999 年から 2003 年の分離株—。感染症誌 78：835-845, 2004
- 2) 中村 明, 他：本邦における髄膜炎を主とする全身感染症由来のインフルエンザ菌株の性状について。日児誌 93：890-897, 1989
- 3) 松本歩美, 他：小児の上咽頭から分離された *Streptococcus pneumoniae* 及び *Haemophilus influenzae* の薬剤耐性化の現状。感染症誌 78：482-489, 2004
- 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。感染症誌 78：943-951, 2004
- 5) Luong DC, et al：Serotypes of *Haemophilus influenzae* strains isolated from pediatric patients with respiratory tract infection. Tohoku J Exp Med 202：245-254, 2004
- 6) 成相昭吉, 他：小児下気道感染症例の上咽頭由来インフルエンザ菌株における b 型の頻度。日児誌 109：726-792, 2005
- 7) 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 19：36-40, 2007
- 8) 成相昭吉, 他：インフルエンザ菌 b 型 (Hib) が上咽頭から分離された非全身感染症乳児例の通う保育園園児における Hib 保菌率。小児科臨床 59：2310-2314, 2006
- 9) 舟橋恵二, 他：当院小児科より分離された *Haemophilus influenzae* の細菌学的検討。医学検査 50：22-26, 2001
- 10) Centers for Disease Control and Prevention (CDC)：*Haemophilus influenzae* type b. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases, 8th ed. Atlanta, 2005, 101-113
- 11) 石和田稔彦, 他：*Haemophilus influenzae* type b 全身感染症患児における抗莢膜多糖体抗体価に関する検討。感染症誌 78：451-453, 2004
- 12) 砂川慶介, 他：本邦における小児化膿性髄膜炎の動向。感染症誌 80：27-37, 2006
- 13) Hasegawa K, et al：Rapidly increasing prevalence of β -lactamase-nonproducing, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b in meningitis. Antimicrob Agents Chemother 48：1509-1514, 2004
- 14) De Groot R, et al：Antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae*：mechanisms, clinical importance and consequences for therapy. Eur J Pediatr 150：534-546, 1991
- 15) Ubukata K：Problems associated with high prevalence of multidrug-resistant bacteria in patients with community-acquired infections. J Infect Chemother 9：285-291, 2003
- 16) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会：細菌性髄膜炎の診療ガイドライン。医学書院、東京、2007、52-65
- 17) Centers for Disease Control and Prevention (CDC)：Progress toward eliminating *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children United States, 1987-1995. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 45：901-906, 1996
- 18) McVernon J, et al：Long-term impact of vaccination on *Haemophilus influenzae* type b (Hib) carriage in the United Kingdom. Epidemiol Infect 132：765-767, 2004

(受付：2007 年 9 月 10 日, 受理：2007 年 11 月 26 日)

* * *