

原著

小児気管支肺感染症の原因菌の推移について (2001～2006年)*

武田 紳江¹⁾ 黒崎 知道¹⁾ 河野 陽一²⁾

要旨 2001～2006年の6年間の気管支肺感染症6,520例の原因菌について洗浄喀痰培養を用いて検討した。細菌性と判断した症例は6年間全体で1,899例(29.1%)であり、6年間で変動は認めなかった。原因菌は*H. influenzae*が最も多く、*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*の順であった。*H. influenzae*はβラクタマーゼ陰性ABPC耐性菌(BLNAR)が増加し2006年は40.0%を占めた。一方*S. pneumoniae*はペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)が減少しペニシリンに対する感受性が回復してきている。

はじめに

当院では洗浄喀痰培養にて小児気管支肺感染症の原因菌診断を行い、原因菌の推移や薬剤耐性の動向を報告してきた^{1～3)}。近年全身感染症由来株や鼻咽頭からの分離菌の報告では、βラクタマーゼ陰性ABPC耐性菌(BLNAR)の増加が著しい^{4,5)}。今回当院における2001～2006年までの気管支肺感染症の患児の喀痰より分離された*Haemophilus influenzae*と*Streptococcus pneumoniae*の薬剤耐性化の動向を報告する。

I. 対象と方法

対象は2001～2006年の6年間に千葉市立海浜病院小児科を受診し気管支肺感染症と診断され、喀痰を採取した外来通院症例および入院症例を合わせた全6,520例である。原因菌の診断は洗浄喀痰培養にて原因菌が2+(菌の発育が培地の面積の

2/3)以上かつ常在菌が1+(菌の発育が培地の面積の1/3)以下、もしくは純培養で1+以上検出された症例とした。*Moraxella catarrhalis*に関しては上記基準の他、塗抹検査で食像陽性例とした。抗菌薬感受性は日本化学療法学会標準法に準拠した微量液体希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。βラクタマーゼ産生能はnitrocefin testにより判定した。米国臨床検査標準委員会(CLSI)の基準により*H. influenzae*はABPCのMICが2μg/mlを中間耐性、4μg/ml以上を耐性とし、CVA/AMPCはMIC12μg/ml以上を耐性とした。β-ラクタマーゼ非産生ABPC感受性インフルエンザ菌(ABPC-MIC≤1μg/ml)をBLNAS(β-lactamase-nonproducing ampicillin-sensitive *H. influenzae*)、β-ラクタマーゼ非産生ABPC中間耐性インフルエンザ菌(ABPC-MIC=2μg/ml)をBLNAI(β-lactamase-nonproducing ampicillin-intermediate-resistant *H. influenzae*)、β-ラクタ

* An etiological study of bronchopulmonary infection in children during 2001-2006

Key words : 気管支肺感染症, インフルエンザ菌, 肺炎球菌, BLNAR

- 1) 千葉市立海浜病院小児科 Nobue Takeda, Tomomichi Kurosaki
〔〒261-0012 千葉市美浜区磯辺3-31-1〕
- 2) 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 Yoichi Kohno

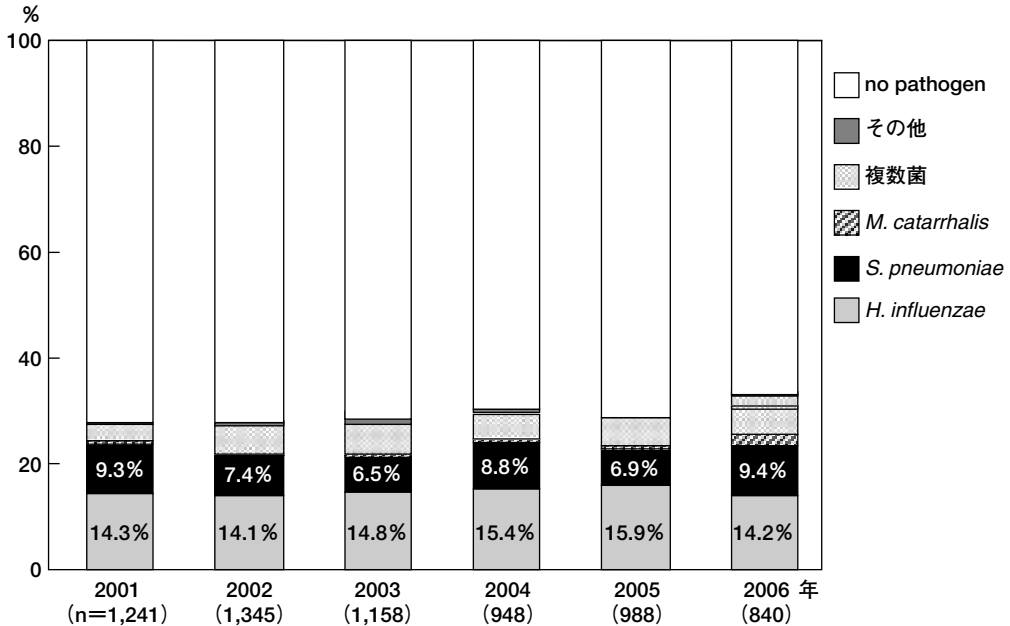


図 1 気管支肺感染症の原因菌の年次推移 (2001~2006年)

マーゼ非産生 ABPC 耐性インフルエンザ菌 (ABPC-MIC \geq 4 μ g/ml) を BLNAR (β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant *H. influenzae*), β -ラクタマーゼ産生 ABPC 耐性インフルエンザ菌を BLPAR (β -lactamase-producing ampicillin-resistant *H. influenzae*), β -ラクタマーゼ産生アモキシシリン・クラバン酸耐性インフルエンザ菌を BLPACR (β -lactamase-producing amoxicillin-clavulanate-resistant *H. influenzae*) とした. *S. pneumoniae* は 2008 年に CLSI が髄膜炎以外の非経口ペニシリンの基準を改定⁶⁾したが, 今回は 2001~2006 年に検出された原因菌の比較のため検査当時の旧基準 (M100-S16) を用い, ペニシリン感性肺炎球菌 (PCG-MIC \leq 0.06 μ g/ml) を PSSP (penicillin-sensitive *S. pneumoniae*), ペニシリン中間耐性肺炎球菌 (PCG-MIC 0.12~1 μ g/ml) を PISP (penicillin-intermediate-resistant *S. pneumoniae*), ペニシリン耐性肺炎球菌 (PCG-MIC \geq 2 μ g/ml) を PRSP (penicillin-resistant *S. pneumoniae*) とした. *H. influenzae* は BLNAS, BLNAI, BLNAR, BLPAR, BLPACR について, *S. pneumoniae* は PSSP, PISP, PRSP について 2001~2006 年までの年次推移を調査した. 検討を行った症例

の背景, すなわち抗菌薬の前投薬の種類や内服日数, 集団保育の有無については検討を行っていない.

各年の有意差は χ^2 検定を用い, $p < 0.05$ をもって有意差ありとした.

II. 結 果

6 年間に喀痰が採取できた小児気管支肺感染症 6,520 例のうち, 細菌性と判断した症例は 1,899 例 (29.1%) である. 図 1 に示すように年次推移でみると 2001 年 28.0% (347 例/1,241 例), 2002 年 27.7% (373 例/1,345 例), 2003 年 28.4% (329 例/1,158 例), 2004 年 30.3% (287 例/948 例), 2005 年 28.8% (285 例/988 例), 2006 年 33.1% (278 例/840 例) であり, 洗浄喀痰培養により判明した小児気管支肺感染症の細菌感染の割合は 6 年間で統計学的に有意差は認めず変動はみられていない. 原因菌の内訳はいずれの年も *H. influenzae* が最も多く, 次いで *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* の順であり, *H. influenzae* は例年約 14~16%, *S. pneumoniae* は約 6~9%, *M. catarrhalis* は約 1~2% であり, 毎年各原因菌の割合も統計学的に有意差は認められず, 6 年間で変動はみられなかつ

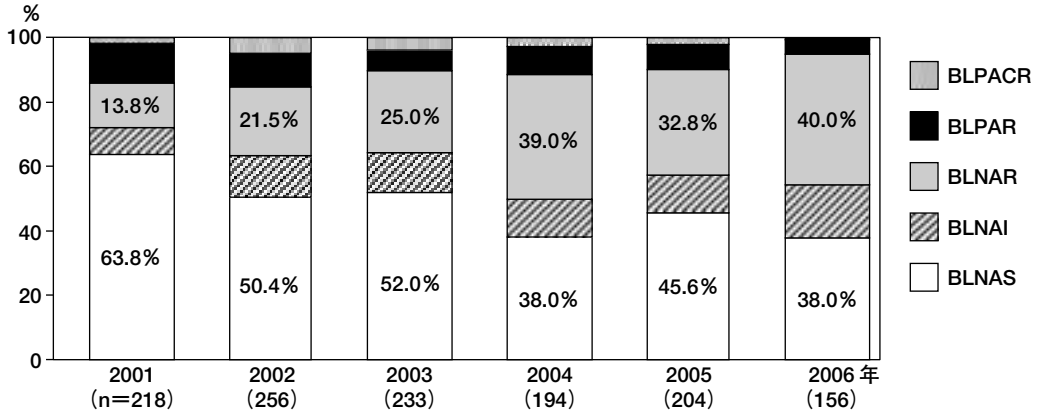


図 2 *H. influenzae* ABPC 感受性の推移 (2001~2006 年)

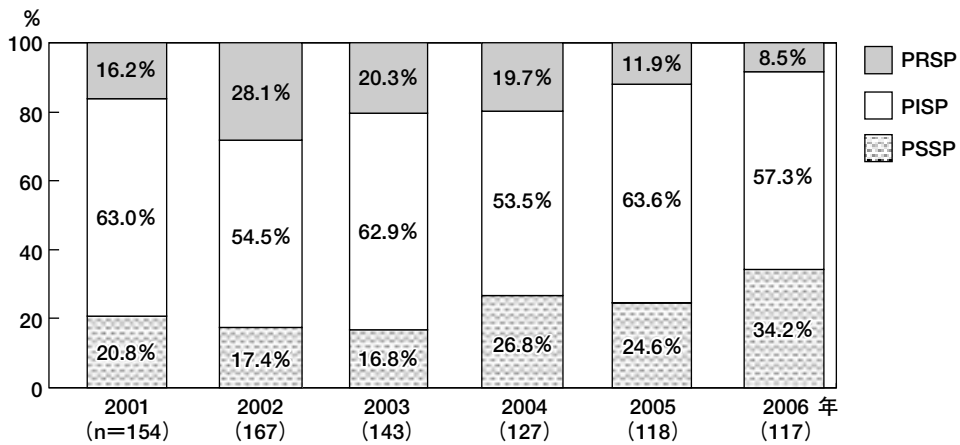


図 3 *S. pneumoniae* PCG 感受性の推移 (2001~2006 年)

た。

H. influenzae の ABPC 感受性の検討 (図 2) では、2001 年は BLNAS 63.8%であったが 2006 年は 38.0%に減少しており、ABPC-MIC 4 μ g/ml 以上の ABPC 耐性菌 (BLNAR, BLPAR, BLPACR) は 2001 年 27.0%から 2006 年 45.5%に増加していた。このうち BLNAR の増加が著しく、2001 年 13.8%から 2006 年は 40.0%にまで増加している。一方 BLPAR は減少傾向であり 2001 年は 12.4%を占めていたが 2006 年は 4.0%に減少していた。

S. pneumoniae の PCG 感受性の推移 (図 3) は、2002 年に PRSP が 28.1%を占めたのをピークに、以後減少傾向が続き 2006 年は 8.5%まで減少した。このうち PCG-MIC 4 μ g/ml 以上は 2001 年 0 例、

2002 年 7 例 (4.2%)、2003 年 2 例 (1.4%)、2004 年 1 例 (0.7%)、2005 年 4 例 (3.4%)、2006 年 2 例 (1.7%)であった。一方 PSSP が 2002 年 17.4%から 2006 年 34.2%に増加している。

III. 考 察

今回の検討では 2001~2006 年の間に気管支肺感染症の細菌感染の割合、原因菌の種類およびその割合に変動はみられなかった。細菌感染の割合は毎年 30%前後であり 6 年間全体で 29.1%であった。当院の 1986~1995 年の肺炎の検討ではウイルスとの混合感染例も含め細菌が関与した割合は 27.5%¹⁾であり、1985~1995 年と 2001~2006 年の間で小児気管支肺感染症における細菌感染の割合

に変化がないことがわかる。また原因菌は *H. influenzae* が最も多く、次いで *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* の順であり、この順位も当院の 1986 年からの報告²⁾と比較しても変化はない。

H. influenzae の薬剤感受性の推移は BLNAR が 2001 年 13.8% から年々増加し 2006 年は 40.0% を占めた。逆に BLPAR は減少傾向であり 2001 年 12.4% をピークに 2006 年は 4.0% まで減少した。当院の報告では洗浄喀痰培養由来の BLNAR の占める割合は 2000 年がわずかに 2.2%³⁾ であることから 2001 年から急激に増加していることがわかる。この傾向は他の報告でも同様であり、星野らは喀痰、鼻汁、耳漏、咽頭・鼻咽腔粘液拭い液、眼脂、血液・髄液など小児臨床検体より分離された *H. influenzae* では BLNAR が 2001 年 12.7% から 2003 年 22.1% に増加していることを報告している⁴⁾。また砂川は 2002 年 11 月～2003 年 6 月までの期間に鼻腔や鼻咽頭、咽頭などの部位より検出された BLNAR (ABPC-MIC \geq 2 μ g/ml) は 35% と報告⁵⁾している。

S. pneumoniae は、2002 年 PSSP 17.4%, PRSP 28.1% と PRSP が PSSP を上回っていたが、以後 PRSP の割合が減少し 2006 年は PSSP 34.2%, PRSP 8.5% と PSSP が PRSP を上回り 2002 年以降 *S. pneumoniae* の PCG に対する感受性が回復してきていることがわかった。

肺炎の初期抗菌薬を考えるにあたって、細菌の virulence を考慮しどの菌をカバーすべきかという点について考察すると、われわれの報告⁷⁾では *S. pneumoniae* が分離された症例は 60% が肺炎で、残る 40% は気管支炎であった。一方 *H. influenzae* では 24.3%, *M. catarrhalis* は 16.7% が肺炎例からの分離であり、*S. pneumoniae* の virulence が最も強いと考えられた。さらに *S. pneumoniae* の ABPC の臨床の有効率は 91.9% であり⁸⁾、ABPC 無効例は PCG-MIC 4 μ g/ml の 1 症例のみで PCG-MIC \leq 2 μ g/ml までは全例有効であった^{2,8)}。このような臨

床的検討のもと当科では virulence の強い *S. pneumoniae* をカバーできる ABPC 静注を第一選択薬としているが大過はない⁸⁾。*S. pneumoniae* の感受性判定は従来より CLSI の基準が髄膜炎を想定した基準になっており、呼吸器感染症にはそのまま当てはまらないことが議論されていた。2008 年になり CLSI は髄膜炎以外の非経口ペニシリンの基準を改定し、感性を MIC 2 μ g/ml 以下、中間耐性を 4 μ g/ml、耐性を 8 μ g/ml 以上⁶⁾とした。新基準はわれわれの ABPC の臨床効果の検討^{2,8)}の報告と合致していた。

文 献

- 1) 黒崎知道, 他: 起炎病原体別からみた小児肺炎. 日小呼誌 9: 124-134, 1998
- 2) 黒崎知道: 耐性肺炎球菌感染症. 小児科臨床 55: 637-644, 2002
- 3) 牧野 巧, 他: 小児の洗浄喀痰培養にて分離された *Haemophilus influenzae* の各種抗菌薬感受性の年次推移. 感染症誌 80: 147-148, 2006
- 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) 砂川慶介: 全国小児科外来初診の呼吸器感染症患児より分離された *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* の検討 (2002 年～2003 年) —耐性株の割合および経口抗菌薬に対する薬剤感受性について—. 感染症誌 79: 887-894, 2005
- 6) Clinical Laboratory Standards Institute: CLSI Standard M100-S18 Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth informational supplement 28: 126, 2008
- 7) 黒崎知道: 非ウイルス性気管支肺感染症 e. モラキセラ・カタラーリス肺炎. 日胸 59: S222-S227, 2000
- 8) 武田紳江, 他: 小児肺炎における初期抗菌薬としての Ampicillin の有効率について. 日児誌 112: 1081-1087, 2008

(受付: 2008 年 11 月 4 日, 受理: 2008 年 12 月 3 日)