

## 日本小児感染症学会若手会員研修会第 1 回水戸偕楽園セミナー

## レクチャー 2 乳幼児の上咽頭培養からみえてくるもの —細菌ワクチンの限界と抗菌薬適正使用の重要性—

成 相 昭 吉\*

## はじめに

乳幼児期の子どもたちの多くは、インフルエンザ菌と肺炎球菌を鼻の奥、すなわち上咽頭（後鼻腔または鼻咽腔）に定着させている。両菌による肺炎や中耳炎などの局所感染症や血液培養陽性の全身感染症（侵襲性感染症）は、この「上咽頭への定着」が発端となる。

今回の若手セミナーでは、われわれがこれまで主に下気道感染症例に継続して行ってきた上咽頭培養から得た両菌に関する情報を提示し、抗菌薬の適正使用が耐性菌の選択抑止に必要であることを解説した。以下にその概略をまとめた。

## I. 1 カ月齢乳児における上咽頭への定着

新生児期から乳児期早期にどの程度、またどのような背景で上咽頭に定着していくのかを明らかにするために、われわれは当院出生児を対象に、5 日齢時（代謝異常採血時）と 1 カ月時（1 カ月健診時）に経鼻腔上咽頭培養を母親の同意を得たうえで実施した。2010 年 2 月から開始し 5 月までに登録された 158 名の調査結果では、1 カ月齢時に肺炎球菌が 8 名（5.1%）から、インフルエンザ菌が 4 名（2.5%）から分離された（表 1）。

## II. 抗菌薬療法終了時の上咽頭定着状況

以前、外来において乳幼児市中肺炎例を対象に、経鼻腔上咽頭培養を施行したうえでアジスロマイシン（AZM）3 日間またはβラクタム薬（CDTR-

表 1 1 カ月齢乳児における肺炎球菌・インフルエンザ菌保菌状況

細菌	1 カ月時	兄弟なし		兄弟あり	
		89		69	
肺炎球菌	8	0	0	8	11.6%
インフルエンザ菌	4	0	0	4	5.8%

PI または CFPN-PI）3 日間を服用してもらい、発熱を指標とした臨床効果が有効であった症例に、加療開始後 8 日目に再度上咽頭培養を施行し、加療前後での上咽頭におけるインフルエンザ菌・肺炎球菌の定着状況を調べた。その結果、約 1/2 の症例は加療後も同一菌が分離され、約 1/2 は初回分離された両菌は消失したものの、初回には分離されなかった両菌のいずれかが新たに分離された（図 1）。この結果は、乳幼児では抗菌薬療法下でも、感染症の現場ではない上咽頭から両菌は消失せず新たに定着してくることを示していると考えられた。

## III. ペニシリン耐性の高率定常化

したがって、乳児期早期から定着し、抗菌薬療法によっても消失しがたい両菌には、抗菌薬圧が容易にかかると考えられ、不要・低用量・長期間の不適切な抗菌薬の投与が乳幼児に行われると耐性菌が選択されることになる。

実際、当科で得た肺炎球菌臨床分離株のペニシリン耐性率は、2002 年の 77% から 2009 年の

\* 横浜南共済病院小児科

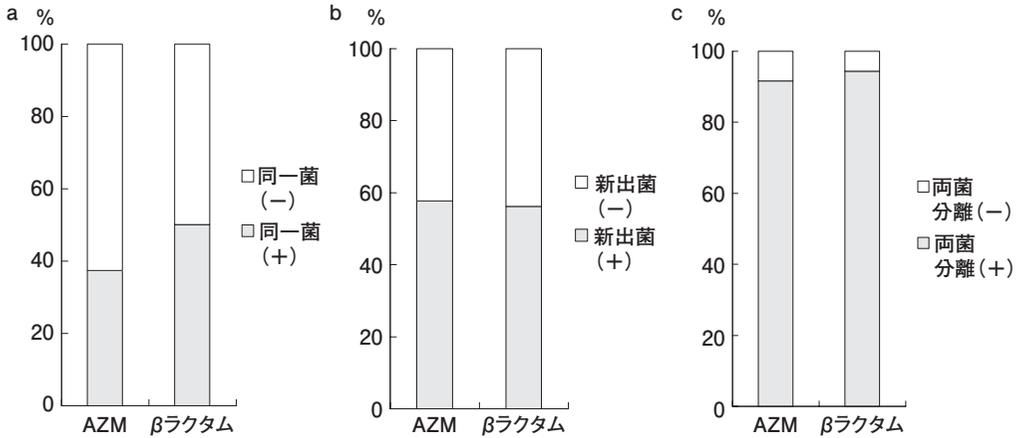


図 1 肺炎球菌，インフルエンザ菌は除菌が困難なうえに容易に定着してくる

a: 同一菌分離率 b: 新出菌分離率 c: 加療後分離率

外来乳幼児市中肺炎例（3カ月～6歳）に経鼻腔上咽頭培養施行後 AZM または βラクタム薬（CDTR-PI または CFPN-PI）を 3 日間投与し，有効例に服用開始 8 日後に再度上咽頭培養を施行，肺炎球菌・インフルエンザ菌の消失・新出状況を検討した。加療後，9 割以上に両菌が分離され，除菌されないことが判明した。

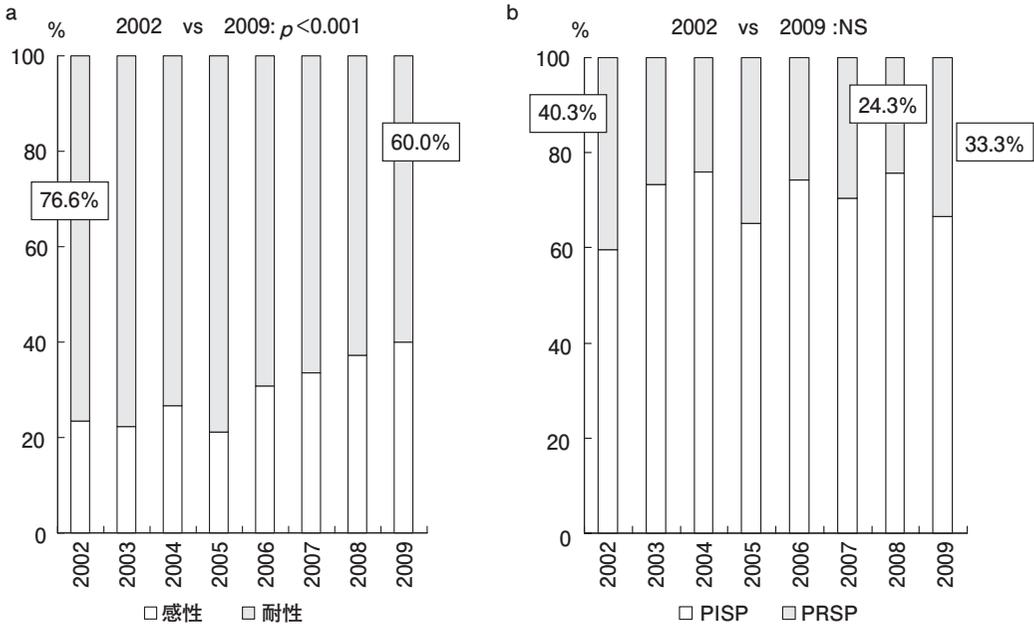


図 2 肺炎球菌分離株におけるペニシリン耐性率の推移

a: ペニシリン耐性率 b: 耐性株中の PRSP 頻度

60%と軽減したが，耐性株のうち高度耐性である PRSP 株の頻度は 30～40%で推移し変動がない（図 2）。また，当科で得たインフルエンザ菌臨床

分離株のアンピシリン（ABPC）耐性率は 2002 年以降約 50%で推移し，耐性株のほとんどが ABPC の最小発育阻止濃度（MIC）が 4μg/ml を

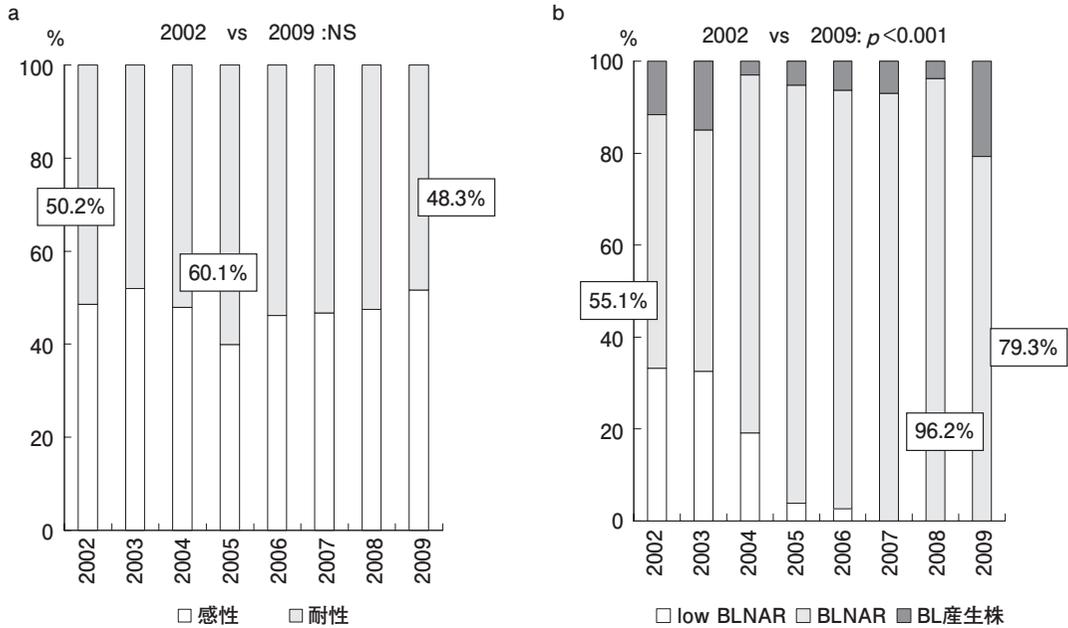


図 3 インフルエンザ菌分離株におけるアンピシリン耐性率の推移

a : アンピシリン耐性率 b : 耐性株における BLNAR の頻度

表 2 当科における Hib 株の分離頻度

年度	上咽頭培養 総提出数	インフルエンザ菌 分離株数	Hib 分離株数	インフルエンザ菌株 における Hib 株の頻度	上咽頭培養 提出中の Hib 分離頻度
2004	1,382	309	17	5.5%	1.2%
2005	1,134	258	13	5.0%	1.1%
2006	885	206	4	1.9%	0.5%
2007	1,024	216	8	3.7%	0.8%
2008	819	202	2	1.0%	0.2%
2009	521	120	2	1.4%	0.4%

超え、 $\beta$ ラクタマーゼを産生しない $\beta$ -ラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性 (BLNAR) 株となっている (図 3)。

IV. 耐性菌増加抑止対策としての細菌ワクチンへの限界と抗菌薬適正使用の重要性

このような耐性状況下においては全身感染症、特に細菌性髄膜炎が発症すると抗菌薬療法が困難になっており、耐性菌増加抑止を目指した対策が必要である。この耐性菌増加抑止対策の一つとして期待されるのが、Hib ワクチンと小児用肺炎球

菌ワクチン (PCV7) の接種である。疾患が減少すれば抗菌薬使用が間接的に減少するからである。

しかし、われわれの検討では、2004 年以降下気道感染症小児から分離されたインフルエンザ菌株のうち Hib 株は 1~5%を推移し、95%以上は非 b 型であり (表 2)、また、2010 年 1~5 月までに当科で得られた肺炎球菌臨床分離株の血清型では 6 型、19 型に続き 15 型が多く (図 4)、Hib ワクチンや PCV7 の接種を行っても非 b 型や 15 型の上咽頭への定着を抑止することはできない。すなわち、不適切な抗菌薬使用下ではワクチンでカ

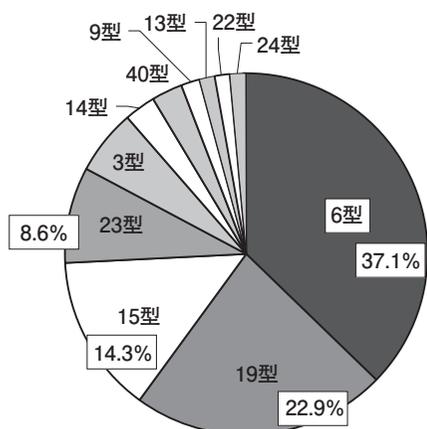


図 4 2010 年 1~5 月に当科で得た肺炎球菌 70 株の血清型

バーできない血清型株には抗菌薬圧がかかってしまうのである。ここに、耐性菌増加抑止対策における細菌ワクチンの限界がある。

したがって、耐性菌増加抑止対策としては、やはり抗菌薬の適正使用が重要である。抗菌薬を適用すべき疾患診断を的確に行い、不要・低用量・長期間の抗菌薬投与を行わないようにすることが、われわれの日々の課題である。

\* \* \*