

原著

喀痰より耐性菌が検出された 小児細菌性気管支肺感染症の臨床背景に関する検討

星野 直¹⁾ 石和田 稔彦²⁾ 深沢 千絵¹⁾ 永井 文栄³⁾
 阿部 克昭³⁾ 会沢 治朗⁴⁾ 石川 信泰⁴⁾ 本田 喜子²⁾
 田中 純子²⁾ 菱木 はるか²⁾ 河野 陽 一²⁾

要旨 小児細菌性気管支肺感染症 289 例を対象に、BLNAR, BLPACR, PRSP 分離例の危険因子について検討した。小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007 による肺炎重症度、発熱/咳嗽持続期間、前投与抗菌薬、中耳炎合併、集団保育のうち、前投与例、中耳炎合併例で耐性菌分離率が高かった。しかし、いずれも 50%前後分離されたにすぎず、耐性菌感染の予測は困難と思われた。抗菌薬適正使用における原因菌診断の重要性が示された。

はじめに

2009～2010 年にかけて、新たな小児用経口抗菌薬として、tosufloxacin (TFLX) および tebipenem-pivoxil (TBPM-PI) が上市された。ともにβラクタマーゼ非産生 ampicillin (ABPC) 耐性インフルエンザ菌 (BLNAR)、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) に良好な感受性を示すと同時に、肺炎に対する適応を有しており、これらの耐性菌による気管支肺感染症治療薬として期待されている。現実的な投与対象としては、他剤無効例、耐性菌感染が強く疑われる例、中等症以上の肺炎例、注射薬が使用できない例などが想定されているが¹⁾、耐性化を防ぐためには濫用を避けなくてはならない。今回、両薬剤の主な適応と考えられる耐性菌感染症の危険因子を明らかにするため、その臨床背景について検討を行った。

1. 対象と方法

対象は、千葉市内 4 施設 (千葉県こども病院感染症科、千葉大学医学部附属病院小児科、千葉市立海浜病院小児科、千葉市立青葉病院小児科) において、2010 年 1～3 月の間に喀痰からインフルエンザ菌 (Hi)、肺炎球菌 (Pn) が常在菌と同等以上に分離された、細菌性気管支肺感染症患者 253 例である。喀痰は、年長児であれば自排痰により、乳幼児で排痰が不可能であれば電灯式舌圧子を用いて咳嗽を誘発し、1 ml のディスボシリンジを用いて採取した²⁾。有意菌 1 菌株を 1 例とカウントし、2 菌種同時検出例 36 例を含む計 289 例を解析対象とした。対象症例における重症度 (肺炎例のみ)、症状持続期間 (38℃以上の発熱と咳嗽)、患者背景として前投与抗菌薬の有無と種類、中耳炎合併の有無、集団保育の有無の合計

Key words : ガイドライン, 重症度分類, 耐性菌, 危険因子, 抗菌薬適正使用

- 1) 千葉県こども病院感染症科
〔〒266-0007 千葉市緑区辺田町 579-1〕
- 2) 千葉大学大学院医学研究院小児病態学
- 3) 千葉市立海浜病院小児科
- 4) 千葉市立青葉病院小児科

表 1 小児市中肺炎重症度分類

| | 軽症 | 中等症 | 重症 | 最重症 |
|------------------|---|--------------|-----------------|------------------------|
| 全身状態 | 良好 | | 不良 | |
| チアノーゼ | なし | | あり | |
| 呼吸数 | 正常 | | 基準以上 | |
| 努力呼吸 | なし | | あり | |
| 胸部 X 線での陰影 | 一側肺の 1/3 以下 | | 一側肺の 2/3 以上 | |
| 胸水 | なし | | 多量 | |
| SpO ₂ | >96% | | <90% | |
| CRP (mg/dl) | <3.0 | | >15 | |
| 好中球数 | 乳児 4,000~8,000 幼児 2,500~5,500 学童 3,000~5,000 | | <500 or >10,000 | |
| 判定項目 | 上記すべてを満たす | 軽症でも重症でもない場合 | いずれか一つを満たす | 循環不全 (+) or 人工呼吸管理 (+) |

(文献 3) より引用)

表 2 患者背景と原因菌

| | 全症例 | 肺炎例 |
|----------------|----------------------------|---------------------------|
| 症例数 | 289 | 127 |
| 年齢 (中央値および分布) | 2Y0M (0M~13Y7M) | 1Y8M (0M~13Y7M) |
| 前投薬 | 128 (44.3%) | 72 (56.7%) |
| 中耳炎合併 | 45 (22.2% ^{#1}) | 27 (32.1% ^{#2}) |
| 集団保育 | 133 (71.9% ^{#3}) | 46 (69.7% ^{#4}) |
| 菌種別原因菌 (Hi/Pn) | 171/118 | 76/51 |
| 耐性度別原因菌 耐性菌 | 112 (38.8%) | 52 (40.9%) |
| | BLNAR 90 | BLNAR 44 |
| | BLPACR 9 | BLPACR 1 |
| | PRSP 13 | PRSP 7 |
| 感受性菌 | 177 (61.2%) | 75 (59.1%) |

^{#1} 合併の有無が明らかであった 203 例中の頻度^{#2} 合併の有無が明らかであった 84 例中の頻度^{#3} 集団保育の有無が明らかであった 185 例中の頻度^{#4} 集団保育の有無が明らかであった 66 例中の頻度

5つのファクターと耐性菌分離率との関係について、診療録より後方視的に検討した。肺炎重症度の判定は小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007 (GL-2007)³⁾ に準じて行った (表 1)。BLNAR (ABPC-MIC \geq 4 μ g/ml), β ラクタマーゼ産生 amoxicillin-clavulanic acid (AMPC/CVA) 耐性インフルエンザ菌 (BLPACR: AMPC/CVA-MIC \geq 8 μ g/ml), PRSP (penicillin G-MIC \geq 2 μ g/ml) を耐性菌, その他を感受性菌とした。なお, 米国臨床検査標準化委員会による肺炎球菌のペニシリン耐性基準は 2008 年に改訂されたが⁴⁾, 本検討で

は GL-2007 での表記に併せ改定前の基準⁵⁾ に従った。有意差の検定には Fisher の直接法を用い, $p < 0.05$ を有意とした。

II. 結 果

1. 患者背景と原因菌 (表 2)

全症例数は 289 例で, 年齢の中央値は 2 歳 0 カ月 (0 カ月~13 歳 7 カ月) であった。2 週間以内の抗菌薬前投与は 128 例 (44.3%) で, 中耳炎は合併の有無が明らかであった 203 例中 45 例 (22.2%) で, 集団保育はその有無が明らかであっ

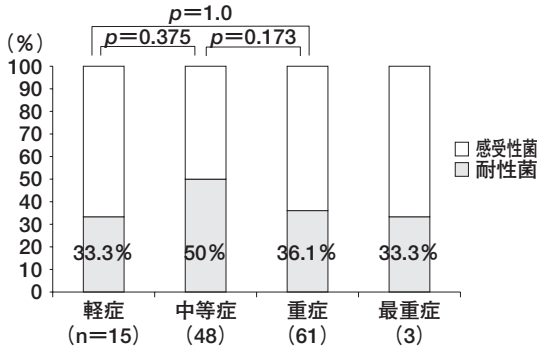


図 1 肺炎重症度別の耐性菌の比率 (肺炎例: n=127)

た 185 例中 133 例 (71.9%) で認められた。菌種別原因菌は Hi が 171 件, Pn が 118 件であり, 耐性度別には耐性菌が 112 件 (38.8%), 感受性菌が 177 件 (61.2%) であった。なお, 112 件の耐性菌のうち 90 件 (80.4%) を BLNAR が占めていた。

全症例 289 例のなかで肺炎は 127 例であり, 年齢の中央値は 1 歳 8 カ月 (0 カ月~13 歳 7 カ月) であった。菌種別原因菌は, Hi が 76 件, Pn が 51 件であり, 耐性度別には耐性菌が 52 件 (40.9%), 感受性菌 75 件 (59.1%) であった。また, 52 件の耐性菌のうち BLNAR が 44 件 (84.6%) を占めており, 全症例と同様の傾向を認めた。

2. 肺炎重症度と耐性菌 (図 1, 2)

肺炎 127 例を GL-2007 の重症度判定基準により分類した場合, 耐性菌分離率は軽症 33.3%, 中等症 50%, 重症 36.1%, 最重症 33.3% であった。なお, 最重症例とは循環不全を伴うか人工呼吸管理を要することで判定される特殊な例であるが (表 1), 症例数が 3 例 (2.4%) とわずかであったこともあり, 有意差の検定対象からは除外した。耐性菌は中等症で高率に分離されていたが, 軽症~重症の間で有意差は認められなかった (図 1)。また, 判定項目に含まれる血液検査所見, すなわち好中球数, CRP 値のみで重症度を分類し, 耐性菌分離率を比較した (いずれの場合も最重症例は認めず)。好中球数での分類では, 軽症 48.6%, 中等症 42.5%, 重症 31.6%, CRP 値での分類では軽症 41.7%, 中等症 41.5%, 重症 0% であり, やはり

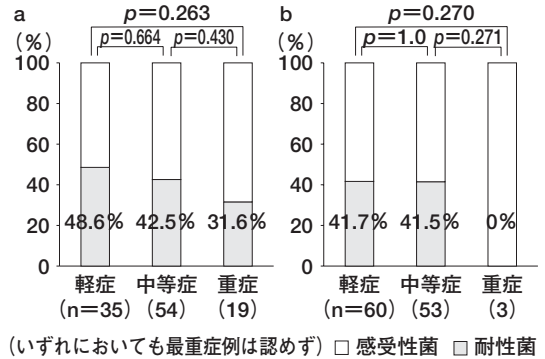


図 2 血液検査所見のみで分類した肺炎重症度別耐性菌分離率

a : 好中球数で分類 (n=108)

b : CRP 値で分類 (n=116)

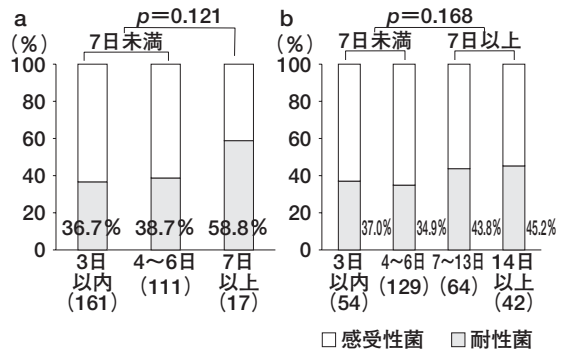


図 3 有熱期間, 咳嗽持続期間と耐性菌 (肺炎/気管支炎, n=289)

a : 有熱期間と耐性菌 b : 咳嗽持続期間と耐性菌

重症度による有意差はなかった (図 2)。

3. 症状持続期間と耐性菌 (図 3)

肺炎/気管支炎 289 例を対象に, 有熱期間, 咳嗽持続期間と耐性菌との関係について検討した。有熱期間を 3 日以内, 4~6 日, 7 日以上に分類した場合の耐性菌分離率は順に, 36.7%, 38.7%, 58.8% であり, 7 日以上で高率であった。しかし, 7 日未満との比較では有意差はなかった (図 3a)。咳嗽持続期間については, 3 日以内, 4~6 日, 7~13 日, 14 日以上に分類したところ, 耐性菌は順に, 37.0%, 34.9%, 43.8%, 45.2% 分離されていた。7 日以上での耐性菌分離率がやや高率であったが, 7 日未満との間で有意差はなかった (図 3

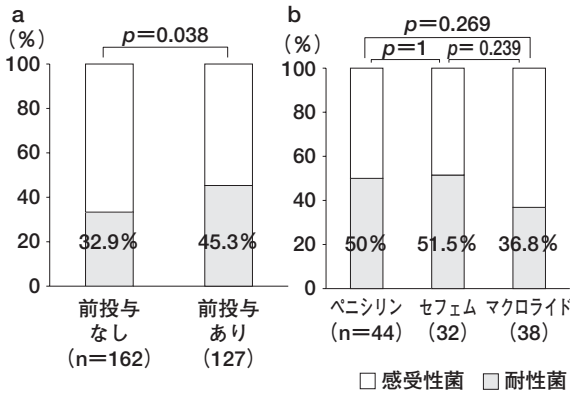


図 4 前投与抗菌薬と耐性菌 (肺炎/気管支炎, n=289)

a : 前投薬の有無と耐性菌

b : 前投薬の種類と耐性菌 (前投薬が明らかな 114 例)

b).

4. 患者背景と耐性菌 (図 4, 5)

患者背景として抗菌薬前投与, 中耳炎合併, 集団保育について, 耐性菌との関係を検討した. 抗菌薬前投与例の耐性菌分離率は 45.3%であり, 前投与がなかった例の 32.9%と比較し有意に高率であった ($p=0.038$) (図 4 a). また, 前投与抗菌薬があり, かつ投与された抗菌薬の種類が明らかであった 114 例に関して, その系統別の耐性菌分離率を比較した. 耐性菌はペニシリン系薬で 50%, セフェム系薬で 51.5%, マクロライド系薬で 36.8%から検出されており, β ラクタム系薬において高率であったが, 系統別に有意差はなかった (図 4 b). また, 中耳炎の合併の有無が明らかであった 203 例に関して, その有無により耐性菌分離率を比較したところ, 合併を認めた例で有意に高率であった (合併なし 32.3%, あり 55.6%, $p=0.005$) (図 5 a). なお, 集団保育の有無が明らかであった 185 例についても, その有無による耐性菌分離率を比較したが, 有意差はなかった (図 5 b).

III. 考 察

小児気管支肺感染症に関する診療ガイドラインとして, 2004 年に小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004 (GL-2004) が刊行され⁶⁾, 2007 年に最

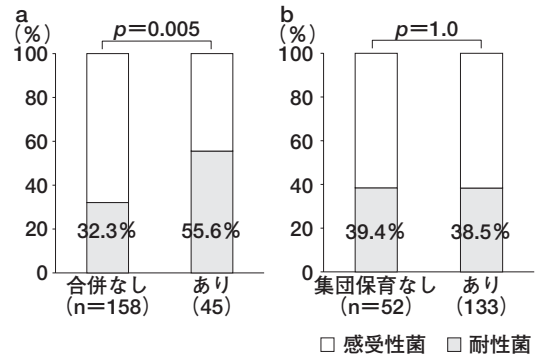


図 5 中耳炎合併, 集団保育の有無と耐性菌

a : 中耳炎合併の有無 (n=203)

b : 集団保育の有無 (n=185)

初の改訂を受けた. すでに, GL-2004 に準じた初期治療の妥当性について報告されている⁷⁾. また, GL-2004 の刊行後に処方内容の変化 (セフェム系薬が減少しペニシリン系薬が増加) がみられるなど⁸⁾, ガイドラインが抗菌薬の選択に与える影響は小さくはない. 新たに小児適応を得た TFLX と TBPM-PI であるが, 前者は小児初のレスピラトリーキノロンとして, 後者は初の経口カルバペネムとして期待されている. しかし, TFLX と同じレスピラトリーキノロンに分類される levofloxacin 耐性肺炎球菌は, その使用機会の多い 20 歳以上, 特に 65 歳以上で高頻度に分離されており⁹⁾, フルオロキノロンが制限されてきた小児においても, TFLX の使用量増加に伴い耐性化が進む恐れがある. また, TBPM-PI が濫用され, Hi や Pn のカルバペネム耐性が進行するようであれば, 侵襲性感染症の治療に難渋することになる. このような点にも配慮し, TFLX, TBPM-PI を適切にかつ有効に使用していくためには, 臨床的に耐性菌感染症を鑑別する指標が必要となる.

GL-2007 では, 理学所見 4 項目, X 線所見, SpO₂, 検査所見 2 項目によって肺炎重症度を規定している. この重症度分類の耐性菌感染鑑別における有用性を確認するために, 重症度ごとの耐性菌分離率を比較した. 耐性菌分離率は軽症, 重症に比べ中等症で高率であったが, それぞれ有意差はなく, 重症度の上昇に伴う耐性菌の増加は認められなかった. GL-2004 の重症度判定項目 (項目自体は GL-2007 と同一) のうち, 血液検査のみ

で判定した7例の重症肺炎に関する検討では、5例の喀痰より原因菌が検出され、うち4例はペニシリン感受性肺炎球菌であったと報告されている¹⁰⁾。本検討においても、CRP値、好中球数のみで重症度を判定し、耐性菌分離率を比較したところ、重症度の上昇とともにむしろ耐性菌分離率は低くなる傾向を示した(重症度ごとの有意差はなし)。すなわち、いずれの判定法を用いた場合も、重症＝耐性菌感染という関係が必ずしも成立しないことが確認された。GL-2007の重症度分類は、入院加療の要否を判断するためのものであり、耐性菌感染症の鑑別を主眼としたものではないことを認識する必要がある。

急性中耳炎¹¹⁾や急性副鼻腔炎¹²⁾では、症状の遷延と耐性菌との関連性が確認されている。一方で、喀痰あるいは鼻腔からインフルエンザ菌が検出された小児呼吸器感染症(臨床診断名の詳細は不明)に関する検討によると、ABPC中等度耐性菌を含むBLNAR検出例とβラクタマーゼ非産生ABPC感受性インフルエンザ菌(BLNAS)検出例の間で、発熱および咳嗽期間に有意差はなかったとされている¹³⁾。そこで、肺炎/気管支炎を対象を拡げ、気管支肺感染症における症状の遷延と耐性菌の関係について検討した。その結果、発熱、咳嗽が7日以上続く例では耐性菌分離率が高率であったが、7日未満の例との間に有意な差は認められなかった。データは示していないが、原因菌による違いも考慮し、Hi, Pn分離例でそれぞれ同様の比較を行ったが、やはり有意差はなかった。

今回、患者背景因子と耐性菌との関係をみるため、抗菌薬前投与、中耳炎合併、集団保育の3項目の有無による耐性菌分離率を比較検討した。抗菌薬前投与に関しては、過去3カ月間の経口βラクタムの投与が、インフルエンザ菌におけるペニシリン結合蛋白遺伝子変異をきたす危険因子であったとの報告がある¹⁴⁾。本検討では、過去2週間までの抗菌薬投与歴を確認し得たが、前投与を認めた例で有意に耐性菌分離率が高かった。抗菌薬の系統別には、ペニシリン系薬、セフェム系薬の前投与例で高率であったが、マクロライド系薬前投与例との間に有意差はみられなかった。なお、中耳炎合併例でも耐性菌を有意に高頻度で認め

た。当院のデータでは、下気道と耳漏由来株の間でBLNAR¹⁵⁾、PRSP¹⁶⁾の検出頻度に差はなかったが、中耳腔は下気道に比べ抗菌薬の移行性が悪い。ゆえに、殺菌のためには高い組織中濃度を必要とするBLNARやPRSPの分離率が、中耳炎合併例で高かった可能性はある。しかし、抗菌薬前投与例や中耳炎合併例においても、耐性菌感染は50%程度を占めたにすぎない。すなわち、患者背景のみで感受性菌による感染か耐性菌による感染かを予測することは容易ではなく、補助的な項目としての使用が適切と思われる。

以上のように、本検討では気管支肺感染症における明確な耐性菌感染の危険因子を示すことはできなかった。しかし、一部の重篤な例を除いたBLNARやPRSPによる気管支肺感染症は、amoxicillin内服やABPC静注で十分な初期治療効果が得られることがGL-2007に示されている。すなわち、多くの気管支肺感染症では、感受性検査結果の確認後に耐性菌治療の要否を判断する時間的余裕がある。新規に発売された抗菌力の強い薬剤の有効性を維持し活用していくためにも、原因菌診断を疎かにせず、抗菌薬の適正使用を心がけたい。

文 献

- 1) 岩田 敏：新しい小児用経口抗菌薬をめぐって。小児科臨床 63：1681-1684, 2010
- 2) 久保政次(編)：新しい考え方による小児気道疾患の日常診療。南山堂、東京、1982、12-38
- 3) 日本小児呼吸器疾患学会、日本小児感染症学会(編)：小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007。協和企画、東京、2007
- 4) Clinical and Laboratory Standards Institute：Performance standards for antimicrobial susceptibility testing：Eighteenth informational supplement 2008：M100-S18, 2008
- 5) National Committee for Clinical Laboratory Standards：Performance standards for antimicrobial susceptibility testing；Sixth information supplement 2003：M100-S13, 2003
- 6) 日本小児呼吸器疾患学会、日本小児感染症学会(編)：小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004。協和企画、東京、2004

- 7) 深沢千絵, 他: 「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004」の臨床上的有用性と問題点に関する検討. 日児誌 110: 1256-1262, 2006
- 8) 五百井寛明, 他: 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007 の問題点について. 小児科臨床 62: 132-135, 2009
- 9) Yokota S, et al: Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains occur frequently in elderly patients in Japan. Antimicrob agents chemotherapy 46: 3311-3315, 2002
- 10) 石川信泰, 他: 血液検査結果より重症例と判定された肺炎の検討. 日小呼誌 18: 78-81, 2007
- 11) Hotomi M, et al: Factors associated with clinical outcome in acute otitis media. Ann Otol Rhinol Laryngol 113: 846-852, 2004
- 12) 保富宗城, 他: 薬剤耐性菌による副鼻腔炎遷延化・難治化とその対策. 日本鼻科学会誌 48: 29-32, 2009
- 13) 織田慶子, 他: 小児由来の *Haemophilus influenzae* の各種抗菌薬に対する薬剤感受性と臨床的検討. 日化療法誌 52: 182-185, 2004
- 14) 松本歩美, 他: 分子遺伝学的にみた小児における耐性インフルエンザ菌保有の危険因子に関する検討. 感染症学雑誌 79: 249-253, 2005
- 15) 澤田恭子, 他: 2004 年から 2008 年の小児由来 *Haemophilus influenzae* の抗菌薬感受性に関する検討. 感染症学雑誌 84: 441-448, 2010
- 16) 星野 直, 他: 過去 11 年間の小児臨床検体由来 *Streptococcus pneumoniae* の抗菌薬感受性の動向. 日化療法誌 56 (Suppl A): 155, 2008

Clinical analysis of pediatric bacterial bronchopulmonary infection in which β -lactam-resistant strains were isolated from sputum

Tadashi HOSHINO¹, Naruhiko ISHIWADA², Chie FUKASAWA¹, Fumie NAGAI³,
Katsuaki ABE³, Jiro AIZAWA⁴, Nobuyasu ISHIKAWA⁴, Yoshiko HONDA²,
Junko TANAKA², Haruka HISHIKI², Yoichi KONO²

- 1) *Division of Infectious Diseases, Chiba Children's Hospital*
 2) *Department of Pediatrics, Chiba University Graduate School of Medicine*
 3) *Department of Pediatrics, Chiba Municipal Kaihin Hospital*
 4) *Department of Pediatrics, Chiba Municipal Aoba Hospital*

We retrospectively analyzed 289 cases of pediatric bacterial bronchitis/pneumonia to make clear the risk factor of β -lactamase-non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*, β -lactamase-producing amoxicillin-clavulanic acid-resistant *H. influenzae* and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* infection. Correlation between the rate of β -lactam-resistant strain and five factors; 1) severity of pneumonia classified by scoring system presented in guideline for management of respiratory infectious disease in children in Japan 2007, 2) duration of fever and cough, 3) premedication of antibiotics, 4) complication of otitis media and 5) group nursing, were evaluated. Statistical analysis revealed a high rate of resistant strain in the patients with premedication or otitis media. However, in these patients, the resistance rate was only about 50%. Hence, it seemed to be difficult to select the patient infected with a resistant strain by such factors. Results of this study indicate the significance of identification of causative bacteria for prompt usage of antimicrobial agents.

(受付: 2011 年 4 月 25 日, 受理: 2011 年 6 月 13 日)

* * *