

小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004 に則り、 アンピシリンを主要抗菌薬として治療した 下気道感染症の治療結果

大 竹 正 俊, 佐 藤 美 佳, 阿 部 裕
森 谷 邦 彦, 木 村 武 司, 鈴 木 力 生
圓 谷 理 恵, 中 野 恭 子, 近 岡 秀 二
熊 谷 直 憲, 高 柳 勝, 山 本 克 哉

はじめに

小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004¹⁾ は本邦における小児下気道感染症の標準的治療指針となっている。本ガイドラインにおける乳幼児市中肺炎における入院治療での抗菌薬選択はアンピシリン (ABPC) またはスルバクタムナトリウム・アンピシリン (SBT/ABPC) あるいは広域セフェムとされている。本ガイドラインの発刊後、諸家の報告の多くは初期治療として SBT/ABPC を選択しており²⁾, ABPC を使用しての報告は武田ら³⁾ の学会抄録を見るのみである。今回、私たちは ABPC を主要抗菌薬として小児下気道感染症の入院治療を行ったのでその結果を報告する。

対象および方法

2006 年 3 月 1 日より 7 月 31 日の 5 カ月間に当科にて下気道感染症として入院治療を行った 255 例を対象とした。入院時の検査としては、白血球数, CRP 値, 胸部 X 線像, 鼻咽頭ぬぐい液細菌培養・薬剤感受性試験の他, 肺炎マイコプラズマ IgM 抗体 (以下 Mpn-IgM 抗体) をイムノカードマイコプラズマ抗体キットにより院内で至急検査として検査を行い, クラミジア・ニューモニエ IgM 抗体 (以下 Cpn-IgM 抗体) を EIA 法により外注検査センターにて検査を行った⁴⁾。尚, Cpn-

IgM 抗体は小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004 に準じて抗体指数 1.0 以上を陽性とした¹⁾。急性気管支炎と急性肺炎の鑑別は胸部 X 線像にて明らかな浸潤陰影を有した場合を急性肺炎とした。

治療は小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004 に則り ABPC を主要抗菌薬とし¹⁾, 入院時に Mpn-IgM 抗体陽性ないし非定型肺炎が強く疑われた場合は, ABPC にマクロライド系抗菌薬〔クラリスロマイシン (CAM) ないしロキタマイシン (RKM)] の経口投与あるいは塩酸ミノサイクリン (MINO) ないし塩酸クリンダマイシン (CLDM) の点滴静注を併用した。ABPC 以外の他の注射用抗菌薬としては, SBT/ABPC, MINO, CLDM, パニペナム/ベタミピロン (PAPM/BP), セフトリアキソンナトリウム (CTRX), 塩酸セフォチアム (CTM), セファゾリンナトリウム (CEZ) が使用された。

結 果

対象症例の臨床所見を表 1 に示した。男女比は 1.4 と男児に多く, 年齢は 2 カ月から 15 歳 (中央値 2 歳 5 カ月, 平均年齢 3 歳 9 カ月) であった。急性気管支炎と急性肺炎の比率は 2.0 であり, 白血球数および CRP 値の平均はそれぞれ 12,290/ μ l および 2.74 mg/dl であった。年齢分布としては 1 歳児が最多で, 6 歳未満が 81% を占めた (図 1)。

入院治療開始時の抗菌薬選択としては, 255 例

表1. 対象症例の臨床所見

症例数	255
男女比	149:106
年齢 (中央値と範囲)	2y5m (2m~15y)
年齢 (平均値±SD)	3y9m±3y6m
急性気管支炎/急性肺炎	170/85
WBC (/μl)	12,290±6,230
CRP (mg/dl)	2.74±3.75

中 ABPC 単独投与が 141 例, ABPC にマクロライド系抗菌薬ないし MINO を併用した症例が 62 例と ABPC が選択された症例は計 203 例 (79.6%) であった. 残りの 52 例の内訳は, ABPC 以外の注射用抗菌薬 (SBT/ABPC, MINO, CLDM, CTRX, PAPM/BP, CTM, CEZ) が選択された症例が 26 例, マクロライド系抗菌薬の経口投与が 18 例, 無投薬が 8 例であった (表 2). 尚, 入院時治療にて解熱の得られない場合は二次治療として他の抗菌薬に変更した (表 2).

ABPC 以外の注射用抗菌薬を選択した理由としては, CRP 高値 (8.0 mg/dl 以上) 6 例, Mpn-IgM 陽性で CRP 高値が 3 例, Mpn-IgM 陽性で CRP 値が 8.0 mg/dl 未満 6 例, 細菌性髄膜炎, 急性巣状細菌性腎炎, てんかん, 薬剤過敏症および劇症型溶連菌感染症などの基礎疾患に急性肺炎を合併した症例が 5 例, 特に理由なしが 6 例の計 26 例であった (表 3). 尚, ABPC を選択した症例における CRP 値は ABPC 単独投与例では 10/141

(7.5%) が 8.0 mg/dl 以上であり, ABPC にマクロライド系抗菌薬ないし MINO を併用した 62 例では CRP 値が 8.0 mg/dl 以上の症例はみられなかった. また, CAM ないし RKM を単独経口投与した 18 例中 3 例は Mpn-IgM 陽性で炎症反応が軽度の症例であり, 15 例は気管支喘息発作が主症状であった (表 2).

255 例中 212 例において施行された鼻咽頭ぬぐい液培養より分離された細菌は, *Neisseria sp.* (ナイセリア属) 28.3%, *Streptococcus pneumoniae* (肺炎球菌) 16.5%, *Haemophilus influenzae* (インフルエンザ菌) 15.6%, *Streptococcus viridans* (緑色連鎖球菌) 15.6%, その他 8.9%, 菌陰性 15.1% であった. 肺炎球菌の内訳としてはペニシリン中間耐性肺炎球菌 (PISP) 42.8%, ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 28.6%, ペニシリン感受性肺炎球菌 (PSSP) 28.6% であり, インフルエンザ菌の内訳では β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) 63.6%, β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性インフルエンザ菌 (BLNAS) 27.3%, β-ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLPAR) 9.1% であった (表 4). 従って肺炎球菌では PISP および PRSP を併せて 71% がペニシリン耐性菌であり, インフルエンザ菌では BLNAR および BLPAR を併せて 73% がアンピシリン耐性菌であった.

Mpn-IgM 抗体陽性例は 42 例 (16.5%) であり,

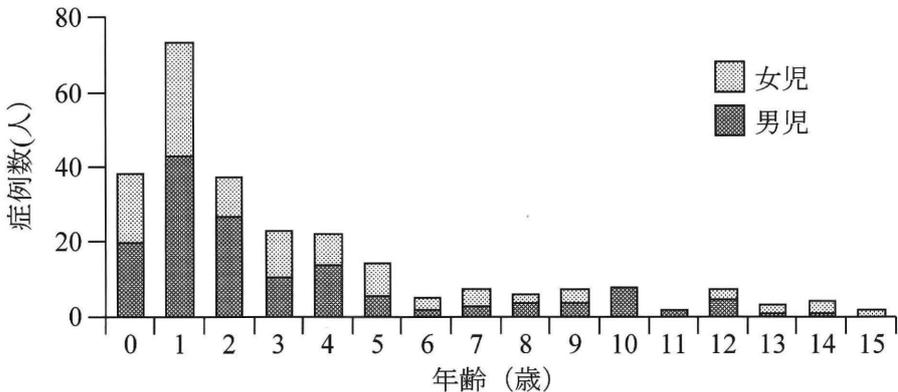


図1. 対象症例の性別・年齢別分布

表 2. 入院治療開始の抗菌薬と二次治療に使用した抗菌薬

ABPC を選択した症例			ABPC 以外の注射薬を選択した症例		
入院時治療	二次治療		入院時治療	二次治療	
ABPC		134	SBT/ABPC+MINO		1
ABPC	CTM	3	SBT/ABPC+MINO	PAPM/BP+MINO	1
ABPC	CTRX	2	SBT/ABPC+CLDM		1
ABPC	CTRX+CAM	1	CTRX		4
ABPC	PAPM/BP+MINO	1	CTRX+CAM		4
ABPC+CAM		45	CTRX+RKM		1
ABPC+CAM	CTM+CAM	2	CTRX+PAPM/BP		1
ABPC+CAM	CTM+MINO	1	CTRX+PAPM/BP+CAM		1
ABPC+CAM	CTRX+CAM	1	PAPM/BP+MINO		1
ABPC+CAM	MINO	1	PAPM/BP+MINO+CAM		1
ABPC+CAM	CLDM+RKM	1	MINO		4
ABPC+RKM		8	CTM		3
ABPC+RKM+MINO		1	CLDM		1
ABPC+MINO		2	CLDM	MINO	1
		203	CEZ+CAM		1
経口抗菌薬を選択した症例					26
入院時治療	二次治療		抗菌薬なし		
CAM		13	総計		
RKM		5	255		
		18			

表 3. ABPC 以外の注射薬を選択した理由

1) CRP 高値 (≥ 8.0 mg/dl)	6
2) Mpn-IgM 抗体陽性 (CRP ≥ 8.0 mg/dl)	3
3) Mpn-IgM 抗体陽性 (CRP < 8.0 mg/dl)	6
4) その他	11
①基礎疾患に肺炎を合併 (細菌性髄膜炎, 急性巣状細菌性腎炎, てんかん, 薬剤過敏症, 劇症型溶連菌感染症など)	5
②特に理由なし	6
	26

表 4. 鼻咽頭ぬぐい液培養結果

検出菌	症例数 (人)	頻度 (%)	
<i>Neisseria sp.</i>	60	42.8	28.3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	35	28.6	16.5
PISP	15	28.6	
PRSP	10	28.6	
PSSP	10		
<i>Haemophilus influenzae</i>	33	63.6	15.6
BLNAR	21	27.3	
BLNAS	9	9.1	
BLPAR	3		
<i>Streptococcus viridans</i>	33		15.6
<i>Staphylococcus aureus</i> MRS (-)	10		4.7
<i>Staphylococcus aureus</i> MRS (+)	3		1.4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2		0.9
<i>Corynebacterium</i>	2		0.9
<i>Staphylococcus pyogenes</i>	1		0.5
<i>E. coli</i>	1		0.5
Negative	32		15.1
Total	212		100.0

表 5. ABPC から他の注射用抗菌薬への変更例 (13 例) の内訳

投与抗菌薬	年齢	CRP (mg/dl)	鼻咽頭ぬぐい液培養結果	Mpn-IgM	Cpn-IgM	ABPC 投与量 (mg/kg/日)
ABPC → CTM	1y4m	0.72	<i>Neisseria sp.</i> 1+	—	—	105
ABPC → CTM	1y7m	1.43	BLNAR 2+	—	—	100
ABPC → CTM	0y10m	8.46	<i>Streptococcus viridans</i> 1+	—	—	94
ABPC → CTRX	1y6m	5.28	BLNAR 2+	—	+	87
ABPC → CTRX	0y5m	9.23	BLNAR 3+	—	—	125
ABPC → CTRX+CAM	2y11m	5.38	BLNAR 2+	—	—	107
ABPC → PAPM/BP+MINO	0y11m	2.87	<i>Streptococcus viridans</i> 1+	—	—	112
ABPC+CAM → CTM+CAM	1y8m	1.21	NT*	—	—	100
ABPC+CAM → CTM+CAM	3y5m	3.07	NT*	—	—	115
ABPC+CAM → CTM+MINO	9y11m	2.23	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 2+	—	—	67
ABPC+CAM → CTRX+CAM	2y5m	1.43	PRSP 1+	—	+	77
ABPC+CAM → MINO	6y4m	6.78	<i>Neisseria sp.</i> 1+	+	+	118
ABPC+CAM → CLDM+RKM	1y4m	2.62	Negative	+	—	100

NT*: not tested

入院時に陰性で再検にて陽性化した症例は 3 例みられた。一方, Cpn-IgM 抗体陽性例は 78 例 (30.6%) みられたが, 結果の入手に最短 4 日間かかったため入院時の抗菌薬治療へ反映することはできなかった⁴⁾。胸部 X 線像ですりガラス状陰影を示し, 非定型肺炎を疑わせる症例は 29 例あり, うち Mpn-IgM 抗体陽性者は 9 例, Cpn-IgM 抗体陽性者は 13 例であった。このうち 4 例は Mpn-IgM および Cpn-IgM 抗体ともに陽性であり, 29 例中 Mpn-IgM 抗体か Cpn-IgM 抗体のいずれかが陽性の症例は 18 例であった。

ABPC を含んだ治療で治療を開始するも解熱が得られず治療薬を変更した症例は ABPC 単独投与群 141 例中 7 例 (5.0%), ABPC にマクロライド系抗菌薬ないし MINO を併用した群 62 例中 6 例 (9.7%), 計 203 例中 13 例 (6.4%) であった (表 2, 表 5)。この 13 例中 2 例は Mpn-IgM 抗体が陽性であり, MINO ないし CLDM に変更したことにより効果が得られたことから CAM 耐性の肺炎マイコプラズマによる下気道感染症と考えられた。他の 11 例に関しては BLNAR が分離された症例が 4 例みられ, うち 3 例においては CRP 値が 5.0 mg/dl 以上でありその関与が考えられた。尚, 肺炎球菌が分離された症例は 1 例のみであった。結果として, ABPC を主要抗菌薬とした治療により 203 例中 190 例 (93.6%) に臨床的改善が得

られた。

考 察

小児下気道感染症の病原微生物は年齢により異なるが, 関与する細菌としては細菌性肺炎においては肺炎球菌, インフルエンザ菌およびモラクセラ・カタラリスが, 非定型肺炎では肺炎マイコプラズマおよびクラミジア・ニューモニエが重要な位置を占めている¹⁾。

小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004 ではこれらの特徴を踏まえて 2 カ月から 5 歳までの急性肺炎の入院治療薬としては ABPC ないし SBT/ABPC, あるいは肺炎球菌およびインフルエンザ菌に対して抗菌力の優れた広域セフェムを推奨している²⁾。

初期抗菌療法を考える場合, ペニシリン耐性肺炎球菌および ABPC 耐性インフルエンザ菌の扱いが問題となる。ペニシリン耐性肺炎球菌の頻度に関して佐藤³⁾ は, 2004 年 1 月から 6 月までの 6 カ月間に全国 27 の小児科施設より分離された肺炎球菌 333 株は PSSP が 33%, PISP が 37%, PRSP が 30% に分類され, PISP と PRSP を合計すると 67% を占めたとしている。一方, インフルエンザ菌に関して成相²⁾ は, 2004 年に下気道感染症患児の上咽頭より分離されたインフルエンザ菌 309 株のうち ABPC 耐性株は 52.1% であり, その

うちの約80%をABPCの最小発育阻止濃度(MIC)が4 μ g/ml以上の高度耐性のBLNARが占め、次いでABPCのMICが2 μ g/mlのlow BLNARであり、BLPARはわずかであったとしている。今回の報告では、肺炎球菌に関してはPISPとPRSPを合わせて71%とこれまでの報告に一致したが、インフルエンザ菌の内訳ではBLNARが63.6%と成相²⁾の報告より高頻度であった。この理由の一つとして、当院ではインフルエンザ菌の薬剤感受性試験に微量液体希釈法を用いておらず、正確なMIC測定が出来ていないことが考えられた。

これらのペニシリン耐性の肺炎球菌やABPC耐性のインフルエンザ菌に対しても、下気道感染症の場合は通常量のABPCやSBT/ABPCが有効であると報告されている^{2,3)}。多くの施設ではSBT/ABPCが選択されているが、武田³⁾は218例の肺炎入院症例に対してABPCで治療を開始し、196例(90%)はABPCで治癒したと報告した。今回の報告でのABPCの有効率は94%であり、武田³⁾の報告に一致した。

スルバクタムナトリウムは β -ラクタマーゼ阻害薬であり、SBT/ABPC(ユナシンS[®])の保険上の適応は β -ラクタマーゼを産生するABPC耐性菌による肺炎・肺化膿症、膀胱炎、腹膜炎とされ、急性気管支炎にはその適応はない。また小児下気道感染症の主要な病原微生物である肺炎球菌には β -ラクタマーゼ産生菌はなく、インフルエンザ菌においても β -ラクタマーゼ産生菌の頻度は低いとされ²⁾、今回の検討においても分離されたインフルエンザ菌のうち9.1%のみがBLPARであった。さらにユナシンS[®]の1バイアル当たりの容量は0.75g、1.5gおよび3.0gであり、体重10kg前後の患児が中心となる小児下気道感染症の治療には使用しづらい面もある。以上の理由からABPCとSBT/ABPCの効果が同等ならば、小児下気道感染症の初期抗菌薬療法にはより使用しや

すく安価であるABPCが推奨されるべきであると考える。

結 語

- 1) 小児下気道感染症255例を対象にABPCを主要抗菌薬とした治療を行った。
- 2) ABPC単独141例およびABPCにマクロライド系抗菌薬の経口投与ないしMINOの点滴静注を併用した62例、併せて203例での臨床的改善率は94%であった。
- 3) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン2004においては2カ月から5歳までの入院治療に際しての抗生剤選択をABPCないしSBT/ABPC、あるいは広域セフェムとしており、諸家の報告ではSBT/ABPCの使用例が多いが、ABPCで十分と考えられた。

尚、本論文の一部は第38回日本小児感染症学会(2006年11月、高知市)において報告した。

文 献

- 1) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会：小児呼吸器感染症診療ガイドライン2004。協和企画、東京、2004
- 2) 成相昭吉： β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌の関与が想定された乳幼児市中肺炎例におけるスルバクタム・アンピシリンと硫酸セフェピロムの臨床効果。小児感染免疫18：359-363、2006
- 3) 武田紳江 他：肺炎の初期抗菌薬としてのABPCは有用か。日児呼誌17：62、2006
- 4) 佐藤美佳 他：肺炎マイコプラズマIgM抗体およびクラミジア・ニューモエIgM抗体の年齢別陽性頻度について。仙台市立病院医誌27：45-50、2007
- 5) 佐藤吉壮：肺炎球菌。日常診療に役立つ小児感染症マニュアル2007、改訂第2版(日本小児感染症学会編)、東京医学社、東京、pp 37-47、2006