

## 【原著・臨床】

## 小児入院患者における penicillin 耐性肺炎球菌感染症例の検討

坂田 宏・丸山 静 男

旭川厚生病院小児科\*

(平成 10 年 7 月 13 日受付・平成 10 年 9 月 8 日受理)

1997 年 9 月から 1998 年 4 月までに旭川厚生病院小児科に入院し、ペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*, PRSP) 感染症と診断された患者の臨床症状や検査成績を retrospective にまとめた。対象期間中に臨床材料から分離された株のうち肺炎球菌は 190 株で、そのうちの 72 株 (37.9%) が PRSP であった。入院した児の中で肺炎球菌感染症と考えられた児は 78 例で、そのうちの 38 例 (48.7%) が PRSP による感染症であった。38 例のうち 3 例は再入院例であった。年齢分布は 2 歳未満が 24 名 (63.2%) を占めていた。疾患は肺炎・気管支炎と中耳炎の合併が 17 例、肺炎・気管支炎 13 例、中耳炎 4 例、上顎洞炎 2 例、中耳炎と菌血症が 1 例、感染巣が不明な菌血症が 1 例であった。経過中の最高 CRP 値が 10 mg/dl を超えた例は 10 例みられた。入院後の初回治療は 3 例の再入院時の治療を除いて、30 例に cefotaxime (CTX), 5 例に flomoxef (FMOX) を投与した。PRSP 感染症が判明してから carbapenem 系抗生物質に変更した例が 5 例あった他は臨床症状は改善された。しかし、CTX を投与した 2 例と FMOX を投与した 1 例では抗生物質終了後 5 日から 21 日目に PRSP 感染が再燃したため、carbapenem 系抗生物質で治療を行った。Penicillin G に対する最小発育阻止濃度は 28 株が中等度耐性に属する 0.0125 から 1.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の範囲であったが、10 株が高度耐性の 2.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。そのうちの 6 株は再入院した 3 例の初回入院時と再燃時に分離された株であった。

**Key words:** 肺炎球菌, PRSP, 呼吸器感染症, 菌血症, 中耳炎

近年、ペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*, PRSP) による感染症が問題となっている。本菌による重症感染症が病初期から適切な抗生物質の使用が行われなかったために難治であったり予後不良となった例も報告<sup>1)</sup>されている。適切な抗生物質を選択するためには本菌による感染症の現況を検討する必要があると考え、著者らの施設の成績をまとめたので報告する。

### I. 対象および方法

対象は 1997 年 9 月から 1998 年 4 月までの 8 か月間に旭川厚生病院小児科に細菌感染症の治療のため入院した患者から血液、経鼻的に採取した上咽頭スワブ、鼓膜切開による排膿液、耳漏などの各種培養検体を採取した。そして、PRSP が分離された症例について、臨床症状や検査成績を retrospective にまとめた。上咽頭スワブから分離された菌が原因菌かどうかについては、臨床症状とスワブを塗抹した標本のグラム染色の成績をあわせて判断した。最小発育阻止濃度 (minimal inhibitory concentration, MIC) の測定は日本化学療法学会の標準法<sup>2)</sup>で行った。penicillin 耐性の判定は米国の National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) の基準にもとづき、penicillin G (PCG) に対する MIC が 0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上とした。さら

にその中で 0.1 から 1.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を中等度耐性、2.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上を高度耐性と分類した。MIC が 0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  未満の肺炎球菌をペニシリン感性肺炎球菌 (penicillin susceptible *Streptococcus pneumoniae*, PSSP) とした。

### II. 成 績

対象期間中に臨床材料から分離された株のうち肺炎球菌は 190 株で、そのうちの 72 株 (37.9%) が PRSP であった。入院した児の中で肺炎球菌感染症と考えられた児は 78 例で、そのうちの 38 例 (48.7%) が PRSP による感染症であった。Table 1 にその概要を示した。38 例のうち 3 例は再入院例であった。年齢分布は 1 歳以上 2 歳未満が 15 名、1 歳未満が 9 例と 2 歳未満の症例が 63.2% を占めていた。38 例中に兄弟姉妹が 3 組 6 例含まれているほか、外来で PRSP 感染症として治療された兄弟姉妹がいる例が 6 例みられた。38 例の疾患は肺炎・気管支炎と中耳炎の合併が 17 例、肺炎・気管支炎 13 例、中耳炎 4 例と気道感染症がほとんどをしめていた。他に上顎洞炎 2 例、中耳炎と菌血症が 1 例、感染巣が不明な菌血症が 1 例みられた。

入院前 1 週間の抗生物質投与歴をみると PRSP に対する抗菌力が劣る cefem 系経口抗生物質が 15 例、macrolide 系経口抗生物質が 5 例に投与されていた。

Table 1. Characteristics of patients with penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* infection

No. of patient	Age	Diagnosis	Therapy	WBC on admission (/ul)	CRP on admission (mg/dl)	Antibiotics administered before admission
1	5 m	pneumonia + AOM	FMOX	20,100	0.5	CCL
2	6 m	AOM	CTX	7,400	0.3	CFDN
3 <sup>†</sup>	6 m	bronchitis + AOM	CTX	13,200	11.6	CFDN
4 <sup>†</sup>	6 m	pneumonia	CTX	21,200	6.5	CFDN
5	6 m	AOM	CTX	18,500	1.4	EM
5 <sup>*</sup>	7 m	pneumonia + AOM	PAPM/BP	20,400	3.4	CAM
6	8 m	bronchitis + AOM	FMOX	12,800	0.8	none
7	8 m	bacteremia + AOM	CTX→IPM/CS	31,300	10.6	CCL
8 <sup>†</sup>	9 m	bronchitis	CTX	7,900	0.9	EM
9	1 y 0 m	bronchitis + AOM	FMOX→PAPM/BP	14,900	6.2	unknown
10	1 y 1 m	bronchitis + AOM	CTX	8,300	0.4	none
11	1 y 1 m	pneumonia	CTX	9,900	0.6	none
12 <sup>†</sup>	1 y 4 m	pneumonia + AOM	FMOX	9,300	0.6	CCL
13	1 y 4 m	pneumonia	CTX	12,500	0.1	unknown
14	1 y 5 m	bronchitis + AOM	CTX	11,500	0.4	unknown
15	1 y 6 m	pneumonia	CTX	8,500	1.0	unknown
16	1 y 7 m	pneumonia	CTX	19,900	3.0	unknown
17	1 y 7 m	pneumonia + AOM	CTX	5,500	0.1	CFDN
18	1 y 9 m	pneumonia	CTX	25,500	10.6	none
19	1 y 10 m	pneumonia + AOM	CTX	11,800	0.5	CFDN
20	1 y 10 m	AOM	CTX	12,300	9.4	CDTR-PI
21	1 y 10 m	AOM	CTX	15,900	17.1	CFDN
21 <sup>*</sup>	1 y 11 m	pneumonia + AOM	PAPM/BP	20,500	13.2	none
22	1 y 11 m	pneumonia	CTX→IPM/CS	10,200	14.1	CFDN
23	2 y 1 m	bronchitis + AOM	CTX	8,000	0.3	CFDN
24	2 y 2 m	bacteremia	CTX	18,500	15.4	CAM
25	2 y 2 m	pneumonia	CTX	21,000	9.2	CFDN
26	2 y 2 m	pneumonia + AOM	CTX	4,300	0.5	unknown
27	2 y 8 m	pneumonia	CTX	6,300	8.2	CFDN
28	3 y 3 m	bronchitis + AOM	CTX	12,900	1.7	none
29	3 y 3 m	pneumonia	CTX→IPM/CS	8,400	15.1	EM
30	3 y 4 m	bronchitis + AOM	CTX	11,200	11.9	CDTR-PI
31	3 y 7 m	pneumonia	CTX	6,700	2.7	unknown
32	3 y 10 m	maxillary sinusitis	FMOX	19,100	11.1	none
32 <sup>*</sup>	3 y 10 m	pneumonia + AOM	PAPM/BP	7,100	7.5	none
33	3 y 11 m	maxillary sinusitis	CTX→IPM/CS	12,600	7.5	CCL
34	4 y 6 m	bronchitis	CTX	10,400	3.5	unknown
35	5 y 6 m	pneumonia	CTX	9,700	5.6	CFDN

\* re-admitted patient, †recurred patient

AOM: acute otitis media, CTX: cefotaxime, PAPM/BP: panipenem/betamipron, IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium, FMOX: flomoxef, CFDN cefdinir, CCL cefaclor, EM: erythromycin, CAM: clarithromycin, CDTR-PI: cefditoren pivoxil

PRSP に抗菌力がある cefem 系経口抗生物質が 2 例、抗生物質を投与されていたが種類が不明な例が 8 例、抗生物質が投与されていない例は 8 例であった。

経過中の最高 CRP 値は 10 mg/dl 以上が 10 例、5 mg/dl 以上で 10 mg/dl 未満が 8 例、0.5 mg/dl 以上で 5mg/dl 未満が 14 例、0.5 mg/dl 未満が 6 例であった。同じく経過中の最高白血球数は 20,000/μl 以上が 7 例、15,000/μl 以上で 20,000/μl 未満が 5 例、10,000 /μl 未満が 14 例であった。

入院後の初回治療は 3 例の再入院時の治療を除いて、

30 例に cefotaxime (CTX), 5 例に flomoxef (FMOX) を 20 mg/kg を 8 時間ごとに 4 から 7 日間投与した。臨床症状が悪化してはなかったが、PRSP が分離後に抗生物質を imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) か panipenem/betamipron (PAPM/BP) を 20 mg/kg を 8 時間ごと投与に変更し、3 から 5 日間使用した例が 5 例 (CTX 4 例, FMOX 1 例) あった。

入院治療後に再入院した 3 例は Table 1 に示した 5, 21, 32 の症例で初回入院時の年齢はそれぞれ生後 6 か月、0 歳 10 か月、3 歳 10 か月であった。初回入院時

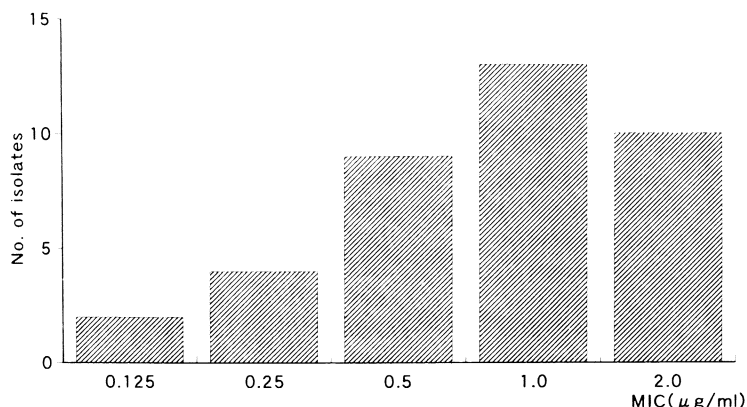


Fig. 1. Distribution of MIC of penicillin G against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates from clinical specimens.

には中耳炎のみが2例、上顎洞炎1例であったが、再入院時には3例とも肺炎に中耳炎を合併している状態で初回入院時より重症化していた。治療は初回入院時には2例にCTX、1例にFMOX投与した。臨床症状および検査所見が改善されて抗生物質投与を中止してから5日から21日目にPRSP感染が出現した。再入院しPAPM/BPで治療を行い、その後は順調に経過した。

Fig. 1に分離された38株のPCGに対するMICを示した。28株が中等度耐性に属する0.0125から1.0 μg/mlの範囲であったが、高度耐性の2.0 μg/mlの株が10株にみられた。10株のうち6株は再入院した3例の初回入院時と再燃時に分離された株であった。

### III. 考 案

本邦でPRSPの存在が確認されたのは1980年代と考えられている。小児において本菌による重症感染症の報告は1988年に有益らが報告した髄膜炎の症例<sup>9)</sup>が最初と考えられる。紺野ら<sup>5)</sup>が行った1993年から1994年までの全国調査の成績では、PRSPは肺炎球菌の中の41.8%を占めていた。

著者らの成績では48.7%と紺野らの報告<sup>5)</sup>より高い値であったが、これは対象が入院患者に限ったためと考えられる。また、紺野らが成績をまとめた時期から3年経過したので、臨床材料から分離された肺炎球菌の70%以上がPRSPであったという施設もあり、全国的にPRSPの検出率は増加している可能性がある<sup>6)</sup>。

当院ではこれまでPRSPのサーベイランスは行っていないため、分離された肺炎球菌に占める過去の比率は不明であるが、対象期間前の1991年から1996年までにPRSP感染症で入院した患者は年間0から3例であった。それが1997年1月から8月の間で8例と増加してきた印象があったため、今回の検討を行い、8か月間に38例と多数のPRSP感染症患者を認めた。PRSP感染症が急速に旭川でも増加していることを再確認させられた。

当院での気道感染症で原因菌が不明な際の抗生物質は一般にCTXかFMOXを使用することが多い。今回の成績では治療途中で抗生物質を変更した5例と3例の再入院時を除いて、CTXかFMOXで治療した30例は臨床症状と検査成績の改善を認めている。しかし、3例がPRSP感染のため再入院、さらに再入院しなかったが外来でPRSPによる中耳炎や肺炎が確認された例が4例(CTX3例、FMOX1例)あり、CTXやFMOXを投与しても再び症状が出現する例が少なくなった。これらの例で初回と2回目に分離された肺炎球菌のPenicillin Gに対するMICは同じであったが、再燃なのか再感染したのかは抗生物質終了時に除菌の確認をしていないので明らかにできなかった。

Fliedland<sup>8)</sup>らは髄膜炎を除いてPRSPの感染症ではペニシリン中等度耐性であれば通常のβ-ラクタム系抗生物質で、PRSPと臨床効果に差は認められなかったとしている。問題は髄膜炎と高度耐性化したPRSP感染症の治療法である。髄膜炎にはdexamethasone療法とあわせてvancomycinを使用するという意見が欧米では主である<sup>9)</sup>。本邦では市販されている抗生物質の中で最もMICが低い<sup>5)</sup>PAPM/BPを投与するという意見<sup>10)</sup>が多い。今回の成績でMICが2.0 μg/mlの株が分離された3例はCTXやFMOXで治療しても再燃していることから、PRSPでも高度耐性であり、なおかつ重篤な症状を有する症例では初回治療からPAPM/BPなどのcarbapenem系抗生物質を選択すべきと思われる。

著者らの成績では髄膜炎はなかったが、菌血症や小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準<sup>11)</sup>で重症に属するCRPが10 mg/dlを超える例が少なくなかった。このようなPRSP感染症の増加は著者らの施設に限られているのではなく、日本中で起こっている問題であり、対応が遅れたり抗生物質の選択を誤ると不幸な転帰をとることを第一線で小児の診療にあたっている医師たちに啓蒙しなければならない。さらに、より有効

でかつ耐性菌の増加をまねかない抗生物質治療方法を考えていく必要がある。

本論文の要旨は第 46 回日本化学療法学会総会（和歌山市，平成 10 年 6 月 5 日）で発表した。

#### 文 献

- 1) 諸岡達也，広田 修，大蔵美佐子，他：治療経過が遅延したペニシリン耐性肺炎球菌による急性中耳炎の 2 例。小児感染免疫 6: 7~9, 1993
- 2) 森本佳代子，五十嵐登，山上正彦，他：ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）感染症による成人呼吸窮迫症候群（ARDS）にて致死的経過をとった 1 女児例。小児科臨床 50: 1139~1143, 1997
- 3) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度（MIC）測定法改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 4) 有益 修，目黒英典，白石裕昭，他： $\beta$ ラクタム剤が無効であった肺炎球菌髄膜炎の 1 例。感染症誌 62: 682~683, 1988
- 5) 紺野昌俊，吉田 繁，井上真美子，他：全国各地で分離された肺炎球菌の疫学的研究。感染症誌 68: 1388~1351, 1994
- 6) 中村 明：小児科臨床より分離された *Streptococcus pneumoniae* のペニシリン耐性および多剤耐性化状況。感染症誌 71: 421~429, 1997
- 7) 市丸智浩，宮崎澄雄，永沢善三，他：ペニシリン耐性肺炎球菌の分離状況に関する臨床的検討。日児誌 101: 1485~1491, 1997
- 8) Frieland I R: Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis* 14: 885~890, 1995
- 9) Paris M M, Ramilo O, Mc Cracken Jr. G H: Management of meningitis caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 2171~2175, 1995
- 10) 岩田 敏：肺炎球菌の耐性化。小児科診療 60: 1263~1271, 1997
- 11) 藤井良和，小林 裕，西村忠史，他：小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準。Jap J Antibiot 46: 411~420, 1993

## Clinical study of infection due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in hospitalized children

Hiroshi Sakata and Shizuo Maruyama

Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital, 24 chome, 1 jyo-dohri, Asahikawa, Hokkaido, Japan

Between September 1997 and April 1998, 78 patients were diagnosed as having an infection caused by *Streptococcus pneumoniae* in the pediatric ward of Asahikawa Kosei Hospital. Thirty-eight of these patients had an infectious disease caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP). The age range of the patients was from 5 months to 5 years. Their diseases were: pneumonia/bronchitis with otitis media in 17, pneumonia/bronchitis in 13, otitis media in 4, maxillary sinusitis in 2, bacteremia with otitis media in 1, and bacteremia of unknown origin in 1. Three patients were rehospitalized in our hospital for treatment of a second infection episode caused by PRSP. In 10 patients, the highest CRP value was more than 10 mg/dl. Thirty-five patients in the first infection episode were treated with cephalosporins: 30 received cefotaxime and 5 flomoxef. Thirty patients showed improvement in clinical symptoms after cephalosporin therapy and in 5 cephalosporins were replaced with carbapenems because PRSP was isolated from the patients' specimens. The MICs of penicillin G against PRSP were from 0.0125 to 1  $\mu$ g/ml in 28 strains and 2  $\mu$ g/ml in 10.