

病態の解明に向けて

## マイコプラズマ感染時の宿主反応

田中裕士\*1 成田光生\*2

## 要 旨

マイコプラズマ肺炎では、病初期の自然免疫による防御から感染成立過程では菌自体の反応が主体で、ほぼ同時に進行する宿主細胞性免疫反応が肺炎形成に重要である。この宿主反応は個人によって異なっているため、X線像、CT像では種々の肺炎のパターンを形成しており、その反応の主な場は気管支肺動脈周囲間質と思われる。また薬剤耐性菌による感染でも、抗炎症作用のあるマクロライド系抗生物質が臨床的に有効である。

## はじめに

*Mycoplasma pneumoniae* 肺炎は、肺炎以外にも多臓器に及ぶ自己免疫反応が起こることが知られており、感染が引き金となる種々の免疫反応の亢進が起こることが言われてきた。最近の研究結果では、肺病変の病態形成に関与する種々のサイトカイン<sup>1-4)</sup>、14員環マクロライドの免疫抑制作用、自然免疫 (innate host defense) との関係<sup>5)</sup>、薬剤耐性<sup>6-9)</sup>などの分野にも新しい知見が得られている。最近、気管支喘息などの慢性気道炎症患者の一部に *M. pneumoniae* の持続感染が関与していることを示す論文<sup>9-11)</sup>が増えてきており、マクロライド系の抗生物質投与で気流閉塞が改善したとの報告もある。本稿では、*M.*

*pneumoniae* 肺炎病態解明に際しての最近の情報と我々のデータについて解説したい。

*M. pneumoniae* の病原性と自然免疫

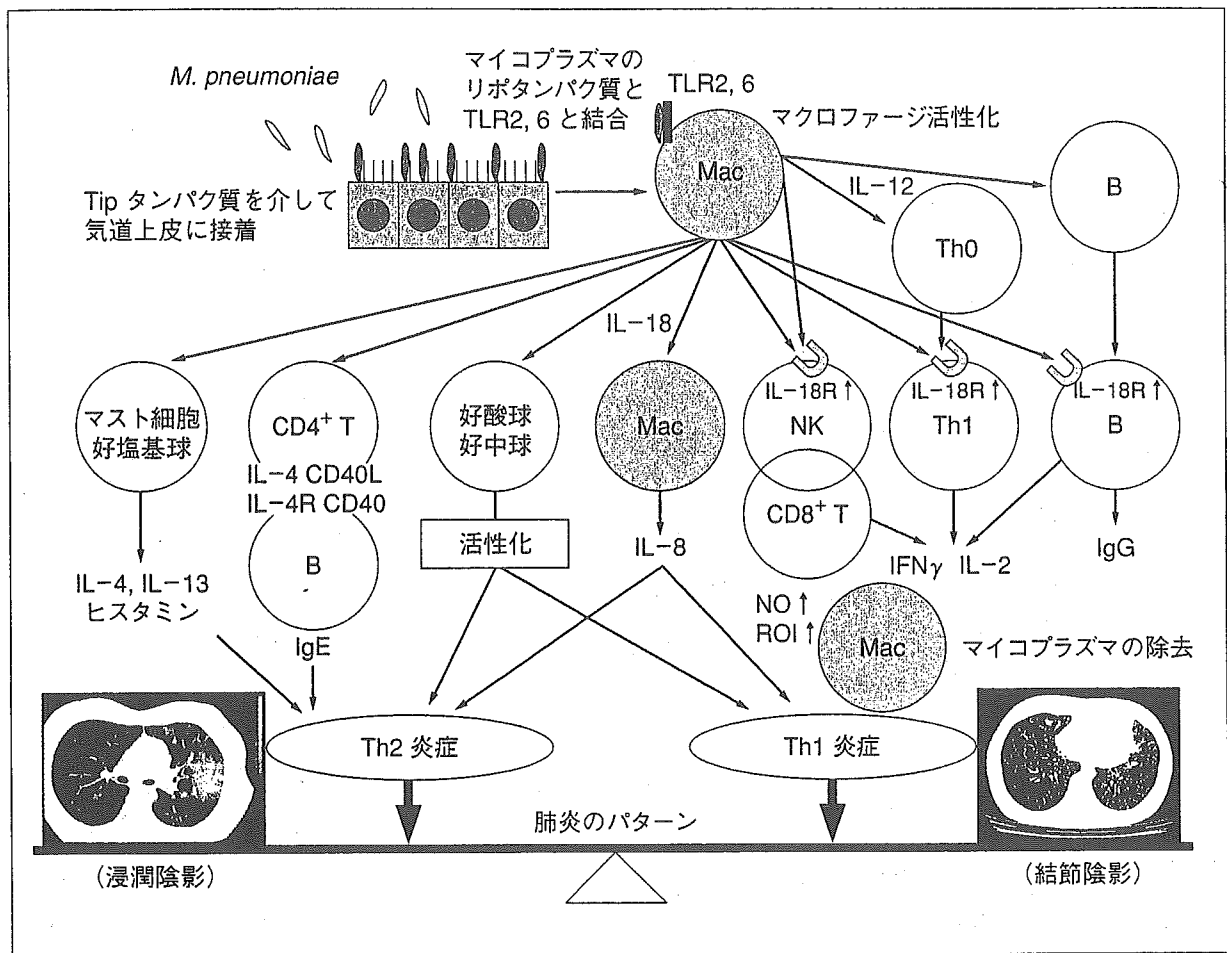
*M. pneumoniae* は細胞壁を持たないため、リポ多糖 (LPS) やペプチドグリカンなどの細胞壁成分が欠如しており、グラム染色での検出は不可能である。また、発育に際してコレステロールを要求し、ウマ血清を含む PPLO 培地を用いて培養する。図1に示すように、経気道的に侵入した *M. pneumoniae* は、気管支上皮に達すると細胞吸着器官 (tip 構造) により線毛上皮に付着する。P1 タンパク質 (170kD) および P30 タンパク質 (40kD) はこの tip の先端部に高濃度に集積し、宿主細胞に直接結合する主要接着タンパク質である。P1 タンパク質に対する抗体でこの付着は抑制され、P1 タンパク質が欠損した変異株では細胞吸着性が失われ、非病原性となる。また、*M. pneumoniae* の菌株間に病原性の差異があり、付着能が強いほど

\*1 札幌医科大学医学部 第三内科 講師

\*2 札幌 JR 病院 小児科

キーワード：マイコプラズマ肺炎、細胞性免疫、IL-18、自然免疫、14員環マクロライド系抗生物質

図1 ヒト *Mycoplasma pneumoniae* の気道感染に続発する免疫学的反応のシエーマ (仮説)



略語：巻末の「今月の略語」参照

病原性が強いことが知られている。この P1 タンパク質の遺伝子には塩基配列多型があり、それによって *M. pneumoniae* は I 型 (M129 株など) および II 型 (FH 株など) に分けられるが、明らかな病原性の強度の差はない。1983 年から 1993 年までは I 型が流行し、1991 年頃から II 型が流行し始め、1994 年以降は日本ではほとんど II 型が流行している<sup>19)</sup>。

一方、肺の表面張力を低下させる肺サーファクタントの構成成分であるサーファクタントタンパク質 A (SP-A) や SP-D には、最近の研究により種々の細菌に対する自然免疫を調節する作用があることが知られている。SP-A および SP-D が *M. pneumoniae* 自体の脂質と強く結合し<sup>9)</sup>、さらに SP-A は抗体

や炎症細胞の関与なく直接 *M. pneumoniae* 菌体に作用することにより、*M. pneumoniae* の増殖を抑制することが明らかになってきている。SP-A は、C タイプレクチンスーパーファミリーのコレクチンサブグループの 1 つであり、同様な自然免疫の機序で菌の除去を行っているコレクチンがほかにも存在することが考えられ、*M. pneumoniae* 感染の自然治癒に貢献していることが推測される：

#### *M. pneumoniae* 感染時の免疫反応

*M. pneumoniae* には菌による直接作用と間接作用がある。直接作用としては菌の増殖の過程で産生される過酸化水素 ( $H_2O_2$ ) や活性酸素による細胞障害があるが、その作用はあまり強くなく、間接作用としては菌体成

分が後述する宿主の免疫反応を惹起し細胞障害作用を起こす。以前から *M. pneumoniae* 感染により、肺炎外症状の合併、種々の血中抗体の出現、感染初期にツベルクリン皮内反応（非特異的な細胞性免疫反応として行った）が約6割の症例に認められている。我々の検討では、*M. pneumoniae* 肺炎患者においてツベルクリン皮内反応が陰性の症例では浸潤陰影が優位で、ツベルクリン皮内反応が陽性の症例では粒状陰影が優位となった<sup>13)</sup>。この解釈として、*M. pneumoniae* 感染により反応するリンパ球が肺に集積するために末梢においてリンパ球が不足し、一時的にツベルクリン反応が陰性化するが、肺病変へのリンパ球の集積が治まり、さらに *M. pneumoniae* 抗原刺激自体によるリンパ球数の増加により末梢での数が回復するに従ってツベルクリン反応が元に戻り陽性になるとすると、もともとタイプ1ヘルパーT細胞（Th1）反応が有意な宿主においては、肺病変へのリンパ球の浸潤があっても末梢にツベルクリン反応を陽性にできる程度の Th1 リンパ球が残存するため、ツベルクリン反応が陽性のまま残存すると考えている。

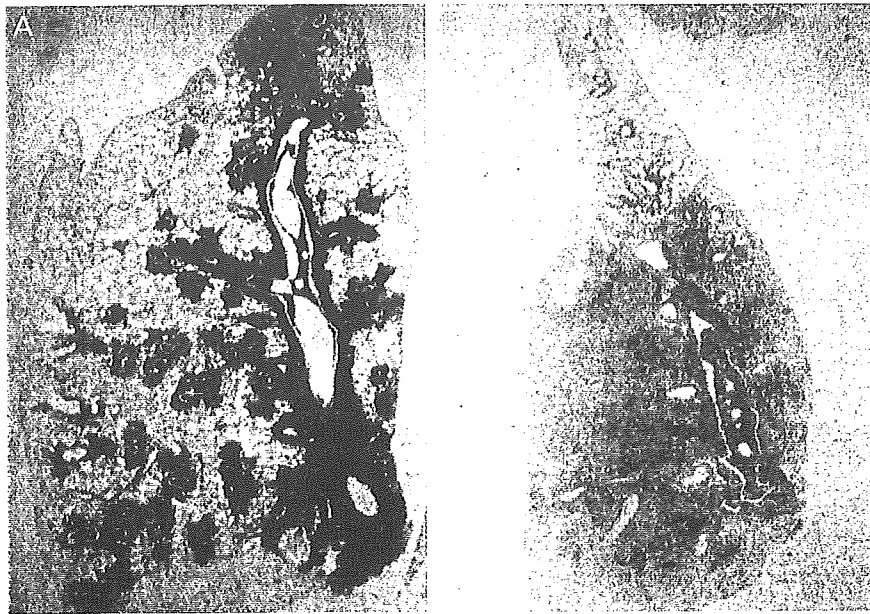
*M. pneumoniae* 感染が引き起こす免疫反応は、最近の知見ではマクロファージなどの貪食細胞上の Toll-like receptor 2 (TLR2) および TLR6 が *M. pneumoniae* 膜由来のリポタンパク質を認識し<sup>14)</sup>、この受容体を介した自然免疫 (innate immunity) 反応成立を支配していると考えられ、その後の多臓器に及ぶ IL-18, IL-8 などを介した細胞性免疫反応や炎症反応を惹起するのではないかと考えられてきている<sup>2-4)</sup> (図1)。IL-18 は当初インターフェロン  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) 誘導因子として発見されたが、IL-12 の存在下では Th1 反応を促進させ、IL-12 の非存在下ではタイプ2ヘルパーT細胞 (Th2) 反応を促進させることが *in vitro* の実験で報告されている。

IL-18 が *M. pneumoniae* 肺炎局所で増加し、肺病変の広がりや相関することを我々は報告した<sup>24)</sup>。IL-12 の低下している症例における *M. pneumoniae* 肺炎では、IL-18 が Th2 サイトカインを活性化させ喘息様病態になることが推測された。以前より *M. pneumoniae* 感染が喘息を悪化させることが知られているが、最近、喘息患者のサブグループでは *M. pneumoniae* の持続感染があり、喘息の発症に関与しているのではないかと報告され<sup>9)</sup>、さらに *M. pneumoniae* の血中抗体が存在する喘息患者に対してクラリスロマイシンを投与した結果、1秒量が増加したという続報が発表されている<sup>10)</sup>。さらに、IL-18 はマクロファージから IL-8 産生を誘導することが報告されており、IL-8 による炎症と TGF $\beta$ 1 による線維化の亢進が起こればと考えられる<sup>3)</sup>。一方、*M. pneumoniae* 膜由来のリポタンパク質はラットのマクロファージからの一酸化窒素 (NO) 産生を亢進し、IL-18 は Th1 サイトカイン、特に IL-2 の産生亢進によりマクロファージを活性化するので、NO 依存性のマクロファージによる *M. pneumoniae* の除去に関与していると考えられる。以上のことから、*M. pneumoniae* 肺炎の治癒には Th1 サイトカインによる反応が大きな役割を果たしているが、その反応の程度が強くなると細気管支周囲炎による閉塞性障害が出現し、症状が長引くことが考えられる。

#### 宿主反応の差による肺炎パターンの差？

前述した免疫反応が実際の臨床の病理像、胸部X線像、CT 像にどのような影響を及ぼすかについて検討した。まずはじめに、マウス本来の肺炎マイコプラズマである *Mycoplasma pulmonis* を経鼻感染させてその肺病理像について検討した。気管支肺動脈周囲間質の病変は、経気道的に侵入した病原体により真っ先に防御機構が働き、免疫反応の場と

図2 マウス *Mycoplasma pulmonis* 肺炎肺病理像



- A：IL-2を投与したマウスのマクロ像。気管支肺動脈周囲間質へのリンパ球浸潤が著明で、細気管支から肺胞腔へはマクロファージが集積している。
- B：シクロスポリンAを投与したマウスのマクロ像。肺胞壁および肺胞腔内には炎症細胞が浸潤しており、気管支肺動脈周囲間質へのリンパ球浸潤は少ない。

して重要であると考えられるため、我々はこの病変を中心にマウスモデルを解析した。*M. pulmonis* 感染3日後から Th1 サイトカインである IL-2 を投与して細胞性免疫を亢進させると、この気管支肺動脈周囲のリンパ球、形質細胞を中心とした炎症病変は増悪し、さらに細気管支におけるマクロファージの集積による粒状陰影が増加した(図2)<sup>1)</sup>。一方、シクロスポリンA (CsA) の投与により細胞性免疫を抑制すると、逆にこの気管支肺動脈周囲間質病変は抑制され、好中球を主体とした肺胞炎が主な病変となった(図2)<sup>1)</sup>。また、Th1 反応優位マウス (C57B/6) における *M. pulmonis* 感染では IL-2 投与と同様な病変パターンを示し、Th2 反応優位マウス (Balb/c) の感染では CsA 投与と同様の病変となった<sup>15)</sup>。以上のように、*M. pneumoniae* 肺炎の胸部X線像はさまざまな陰影のパターンを呈する。例えば、Th1 免疫反応優位疾患であるサルコイドーシスにおける *M. pneumoniae*

肺炎では粒状陰影が主体であり、免疫を抑制されている compromised host では明らかな陰影が出現しない。本肺炎に特徴的な陰影はないが、気管支肺動脈陰影の肥厚像は気管支喘息と同様に認められることが多い。これが前述した免疫反応の場である気管支肺動脈周囲間質病変を反映しており、宿主免疫反応の差が出やすい病変部位ではないかと考えている。*M. pneumoniae* 肺炎における肺病変の場を、数少ない pathological-radiological correlation の立場から図3に示す3つの病変に分けて検討した<sup>16)17)</sup>。気管支肺動脈周囲間質病変は、気管支周囲および併走する肺動脈周囲間質におけるリンパ球、形質細胞などの炎症細胞浸潤であり(図3A)、X線所見では気管支壁の肥厚像 (broncho-vascular bundle thickness または peribronchial and perivascular cuffing) として認められる(図4)。細気管支とその周囲病変は、細気管支壁への炎症細胞浸潤と細気管支内腔へのマク

図3 ヒト *Mycoplasma pneumoniae* 肺炎における病変の場を考慮したCT像のパターン

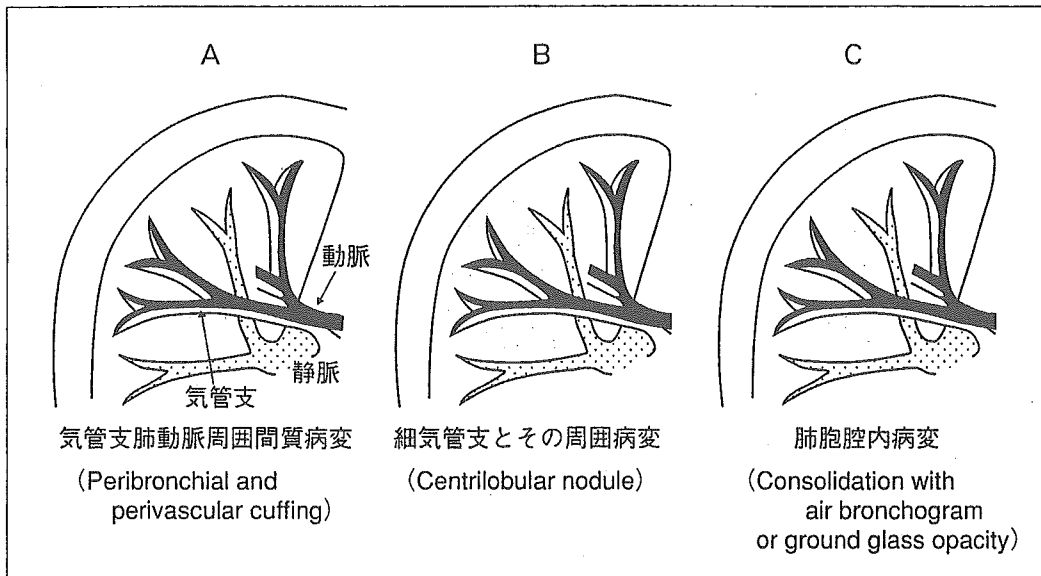


図4 ヒト *Mycoplasma pneumoniae* 肺炎のX線像 (A), CT像 (B) および生検像 (C)



- A・B：気管支壁の著明な肥厚像と、それに隣接する肺胞内病変が認められる。  
 C：気管支肺動脈周囲間質に著明な炎症細胞浸潤があり、壁が肥厚し、隣接する肺胞壁および肺胞腔内には炎症細胞が浸潤している。

ロフェージの集積および肉芽性病変であり(図3B),胸部X線およびCT像では細気管支陰影に連続する細葉・小葉中心性の粒状陰影(centrilobular nodule)として見られる。さらに,肺胸腔内の滲出液,炎症細胞の浸潤病変は,他の細菌性肺炎と共通な浸潤陰影(consolidation with air-bronchogram),さらにその周囲の淡い肺野濃度の上昇(ground glass opacity)として認められる(図3C,図4)。肺炎球菌による肺炎と大きく異なることは,気管支および細気管支内腔病変(いわゆる bronchiolitis obliterance with organizing pneumonia like lesion)のため容積減少を伴いやすいのが *M. pneumoniae* 肺炎の特徴であると考えられる<sup>16)</sup>。成人 *M. pneumoniae* 肺炎 95 例の CT 像を用いた解析では<sup>18)</sup>,気管支肺動脈周囲間質病変が 75% の症例に認められ,肺野浸潤陰影のない部位でも認められることが特徴である。また細葉・小葉中心性の粒状陰影は 65% に見られ,特に浸潤陰影が消失した後も CT 像で観察すると 4 週間以上残存していることがある<sup>19)</sup>。

また,初期から幾つかの葉にまたがって小葉中心性の分布を示す粒状陰影のみを呈する場合もあり(図1),呼吸機能では末梢気道閉塞所見を呈するが,これは後述するように,細気管支の病変が Th1 反応に傾いてマクロフェージの活性化により *M. pneumoniae* 自体が排除され,感染症のコントロールという立場からは改善しているが, Th1 過剰反応による細気管支閉塞が存在するものと推測している。

#### 薬剤耐性と治療効果のギャップ

*M. pneumoniae* 肺炎の治療薬は,マクロライド系,テトラサイクリン系,ニューキノロン系である。これらの中で 14 員環マクロライド系抗生物質であるクラリスロマイシンには,びまん性細気管支炎などの細気管支病

変を改善する抗炎症作用が知られている。小児の *M. pneumoniae* 肺炎症例で,臨床的にクラリダマイシン耐性と考えられ,クラリスロマイシン単独の治療を開始したところ 2 日間で著明に改善した症例を経験し<sup>6)</sup>,この症例から分離した *M. pneumoniae* を遺伝子解析したところ,クラリスロマイシン耐性株であった。菌に対する感受性がなかったのにもかかわらず肺炎が改善したことから,肺炎の自然治癒の時期に一致したか,またはクラリスロマイシンの抗炎症作用によることが推測される。14 員環マクロライド系抗生物質は抗菌作用以外にも気道上皮細胞からの IL-8 産生抑制作用を持つことから,図1に示したように IL-8 は *M. pneumoniae* 肺炎の病変形成に重要なケモカインであり,これを抑制する作用を持つことは治療薬として有利と考えられた。一方,日本での最近の *M. pneumoniae* 野生株の約 2 割がマクロライド耐性株であるにもかかわらず,耐性菌による臨床検討で必ずしも難治性ではなく,少なくとも感受性株による治癒遅延例とは判別できない<sup>7,8)</sup>。これはマクロライド系抗生物質の抗菌作用のみでなく,抗炎症作用により肺炎が改善しているのかもしれない。

我々は,この免疫反応がステロイド薬で抑制されるか否かについて,マウス *M. pulmonis* 肺炎モデルを用いて,菌に対して十分な感受性のあるミノサイクリンの単独治療群,ミノサイクリンとプレドニゾロンの併用治療群,プレドニゾロン単独治療群と比較したところ,ミノサイクリンとプレドニゾロンの併用治療群がミノサイクリン単独治療群よりも肺炎の改善率が良かった。また,プレドニゾロン単独群では *M. pulmonis* が中枢神経など全身に散布してしまったことから,プレドニゾロンの単独治療は危険であり,有効な抗生物質の併用が必須であると考えられた<sup>19)</sup>。またプレドニゾロン併用のタイミングについて

の検討では、感染3日目から使用したほうが7日目から使用するよりも病変の消失率は良かったことから、免疫抑制薬を投与する場合には感染初期のほうがより有利であることが示唆された<sup>19)</sup>。

#### 文 献

- 1) Tanaka H, et al: Effects of interleukin-2 and cyclosporin A on pathologic features in *Mycoplasma pneumoniae*. Am J Respir Crit Care Med 154 (6): 1908-1912, 1996.
- 2) Narita M, et al: Close association between pulmonary disease manifestation in *Mycoplasma pneumoniae* infection and enhanced local production of interleukin-18 in the lung, independent of gamma interferon. Clin Diagn Lab Immunol 7 (6): 909-914, 2000.
- 3) Narita M, et al: Significant role of interleukin-8 in pathogenesis of pulmonary disease due to *Mycoplasma pneumoniae* infection. Clin Diagn Lab Immunol 8 (5): 1028-1030, 2001.
- 4) Tanaka H, et al: Role of interleukin-18 and T-helper type 1 cytokines in the development of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults. Chest 121 (5): 1493-1497, 2002.
- 5) Chiba H, et al: Human surfactant protein D (SP-D) binds *Mycoplasma pneumoniae* by high affinity interaction with lipids. J Biol Chem 277 (23): 20379-20385, 2002.
- 6) 成田光生, 他: 肺炎マイコプラズマ感染症における臨床的クリンダマイシン耐性について. 臨小児医 48 (3, 4): 123-127, 2001.
- 7) 成田光生: 薬剤耐性マイコプラズマは普通に野生に存在する - 臨床と分離株の性状との discrepancy は何を意味するか -. 医のあゆみ 209 (9): 545-549, 2004.
- 8) 成田光生: マクロライド耐性マイコプラズマの最近の知見と臨床上の問題点. 小児科 45: 2004. (印刷中)
- 9) Martin RJ, et al: A link between chronic asthma and chronic infection. J Allergy Clin Immunol 107 (4): 595-601, 2001.
- 10) Kraft M, et al: *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: effect of clarithromycin. Chest 121 (6): 1782-1788, 2002.
- 11) Kraft M, et al: Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in the airways of adult with chronic asthma. Am J Respir Crit Care Med 158 (3): 998-1001, 1998.
- 12) 見理 剛: *Mycoplasma pneumoniae* の遺伝子多型と型別法. 日マイコプラズマ会誌 28: 32-36, 2001.
- 13) Tanaka H, et al: Relationship between radiological pattern and cell-mediated immune response in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Eur Respir J 9 (4): 669-672, 1996.
- 14) 審良静男: 病原体認識に関わる Toll-like receptor ファミリー. 日マイコプラズマ会誌 29: 1-7, 2002.
- 15) 田中裕士, 他: マウス *Mycoplasma pulmonis* 肺炎におけるヘルパー T細胞亜集団の肺病理像への影響. 日感染症誌 72 (4): 342-346, 1998.
- 16) 田中裕士, 他: マイコプラズマ肺病変の CT 像. 臨放 30: 979-986, 1985.
- 17) Tanaka N, et al: High resolution CT findings in community-acquired pneumonia. J Comput Assist Tomogr 20 (4): 600-608, 1996.
- 18) 田中裕士, 他: マイコプラズマ肺炎の画像診断 - 特に CT 像について. 日マイコプラズマ会誌 24 (1): 85-87, 1997.
- 19) 田中裕士, 他: マイコプラズマ肺炎における prednisolone の投与意義 - マウス感染モデルを用いて -. 日胸疾患会誌 32 (1): 42-47, 1994.

---

### Host Immune Response to *Mycoplasma pneumoniae* Respiratory Infection

Hiroshi Tanaka<sup>1</sup>, Mitsuo Narita<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University

<sup>2</sup> Department of Pediatrics, Sapporo Tetsudo (JR) Hospital

2001年から2002年に分離された *Bordetella pertussis* の  
薬剤感受性成績と分子疫学的検討

<sup>1)</sup>株式会社江東微生物研究所, <sup>2)</sup>東京女子医科大学感染症科, <sup>3)</sup>国立療養所南福岡病院小児科,

<sup>4)</sup>株式会社日研生物医学研究所, <sup>5)</sup>北里大学医学部感染症学講座

大塚 正之<sup>1)6)</sup> 菊池 賢<sup>2)6)</sup> 岡田 賢司<sup>3)6)</sup> 東出 正人<sup>1)6)</sup>

春藤 和哉<sup>4)6)</sup> 砂川 慶介<sup>5)6)</sup> 百日咳サーベランス研究会<sup>\*6)</sup>



## 2001年から2002年に分離された *Bordetella pertussis* の 薬剤感受性成績と分子疫学的検討

<sup>1)</sup>株式会社江東微生物研究所, <sup>2)</sup>東京女子医科大学感染症科, <sup>3)</sup>国立療養所南福岡病院小児科,

<sup>4)</sup>株式会社日研生物医学研究所, <sup>5)</sup>北里大学医学部感染症学講座

大塚 正之<sup>1)6)</sup> 菊池 賢<sup>2)6)</sup> 岡田 賢司<sup>3)6)</sup> 東出 正人<sup>1)6)</sup>

春藤 和哉<sup>4)6)</sup> 砂川 慶介<sup>5)6)</sup> 百日咳サーベランス研究会<sup>\*6)</sup>

(平成 16 年 2 月 3 日受付)

(平成 16 年 3 月 1 日受理)

---

Key words : *Bordetella pertussis*, drug susceptibilities, Etest,  
pulsed-field gel electrophoresis (PFGE)

---

### 要 旨

2001年から2002年の1年間に分離された26株の *Bordetella pertussis* について、EtestによるMIC測定とpulsed-field gel electrophoresis (PFGE)によるDNA解析を試みた。

erythromycin, clarithromycin, azithromycin, clindamycin, tetracycline, minocycline, sparfloxacin, ciprofloxacin, sulfamethoxazole/trimethoprim, rifampicinのMICは全て $\leq 1\mu\text{g/ml}$ と良好な抗菌活性を示し、中でもsparfloxacinのMICは0.008~0.016  $\mu\text{g/ml}$ と最も高い抗菌活性を示した。

PFGEによる分子疫学的解析の結果、DNAの電気泳動パターンにより3タイプ(タイプI:11株(42%), タイプII:14株(54%), タイプIII:1株(4%))に型別された。また、26株の遺伝子型別と患者背景、分離された地域との間に特別な傾向は認められなかった。

今回の我々の検討においてerythromycin耐性株は検出されなかったが、今後も薬剤感受性の推移やPFGEによる分子疫学的解析により継続的な調査が必要であると考えられた。

[感染症誌 78:420~427, 2004]

### 序 文

百日咳は百日咳菌の感染によって起こる急性呼吸器感染症<sup>1)</sup>であり、特にワクチン未接種の乳幼児感染では重篤化し易く注意を要する<sup>2)3)</sup>。百日咳患者は1981年秋から導入された改良DTaPワクチンの普及に伴い激減したが、今なお、小規模な流行が本邦<sup>4)</sup>および海外でも報告されている<sup>5)6)</sup>。また、近年は成人発症事例<sup>7)</sup>、院内感染事例<sup>8)</sup>などの

報告もみられ想像以上に患者数は多いものと推定される。

百日咳治療の第一選択薬はmacrolidesであるが<sup>9)</sup>1994年以降erythromycin耐性株の報告<sup>9)10)</sup>があり、問題になりつつある。本邦における百日咳菌の臨床分離株を対象とした薬剤感受性検査の報告<sup>11)~13)</sup>は少なく種々の耐性菌が増加している今日、百日咳菌の臨床分離株における薬剤感受性調査は重要である。また、分子疫学的検討はアウトブレイクを起す感染症や流行がある病原菌の解明には欠かせない手法であり、近年はMulti-locus sequence typing (MLST)<sup>14)</sup>なども開発され他国間

---

別刷請求先：(〒305-0854) つくば市上横場 445-1  
株式会社江東微生物研究所 大塚 正之

での病原遺伝子解析も行われている。百日咳は世界的に流行がある感染症であり流行株の分子疫学的解析は発生動向を判断する上で重要である。そこで今回我々は、臨床分離 26 株を対象に薬剤感受性試験および pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) による分子疫学的検討を行った。

### 材料と方法

#### 1. 対象施設・患者背景

- ①. 全国 88 施設の小児科から成る百日咳サーベランス研究会で 2001 年 12 月から 2002 年 11 月までの 1 年間に臨床的に百日咳が疑れた患者を百日咳菌分離の対象とした。
- ②. 患者背景は培養依頼 153 件中培養陽性 26 例 (陽性率 17%) について、調査表を用いて患者年齢、性別、ワクチン接種歴、入院・外来別、末梢血白血球数およびリンパ球百分率、CRP、体温、咳の持続期間、感染経路を調査した。

#### 2. 使用菌株・同定・培養方法

菌株は、検体 (咽頭および後鼻腔) から分離された *Bordetella pertussis* を用いマイクロバンク (アスカ純薬/東京/日本) で  $-80^{\circ}\text{C}$  に保存したものを使用した。分離菌株の同定は百日咳菌検査ガイド (第 13 回日本臨床微生物学会総会ワークショップ)<sup>15)</sup> によった。

*B. pertussis* の前培養および薬剤感受性用には Bordet-Gengou agar base (DIFCO: 日本ベクトン・デッキンソン/東京/日本) にグリセリン 1% を加え、滅菌調整後にウマ脱繊維素血液 15% を添加したもの (以下 BG 寒天培地と略す) を使用した。薬剤感受性用培地については、中心部の厚さが  $4.0 \pm 0.5$  mm になるように調整し、直径 150 mm の大型シャーレ (FALCON: 日本ベクトン・デッキンソン/東京/日本) に作製し用いた。

#### 3. 薬剤

薬剤は erythromycin (EM), clarithromycin (CAM), azithromycin (AZM), clindamycin (CLDM), tetracycline (TC), minocycline (MINO), sparfloxacin (SPFX), ciprofloxacin (CPFX), quinupristin/delfopristin (QPR/DPR), sulfamethoxazole/trimethoprim (ST),

refampicin (RFP) の 11 薬剤を用いた。

#### 4. MIC の測定

MIC の測定は Etest (AB BIODISK: アスカ純薬/東京/日本) を用い測定法は Etest technical guide<sup>16)</sup> に従った。すなわち BG 寒天培地で被験菌を  $35^{\circ}\text{C}$ , 2 日間培養後, Trypticase soy broth (DIFCO) に McFarland No. 3 相当に懸濁した菌液に滅菌綿棒を浸し試験管の管壁で余分な菌液を絞りシャーレを回転 ( $60^{\circ}$ ) させながら 3 回 BG 寒天培地に塗布し, Etest ストリップを培地に配置した。培養は  $35^{\circ}\text{C}$ , 好気培養 (湿潤環境) で行い, 3 日間後に阻止帯の辺縁がストリップと交差する位置の目盛りを目視で判読し MIC とした。

#### 5. Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) による遺伝子解析

PFGE は Mooi ら<sup>17)</sup> の方法に準拠して行った。すなわち制限酵素 *Xba* I (宝酒造/東京/日本) で DNA を消化した後, 泳動用アガロースゲルには 1% アガロースゲル (PFC Agarose, BIO-RAD: 日本バイオ・ラッド ラボラトリーズ/東京/日本), 泳動装置は CHEF DR II (BIO-RAD), 泳動は 0.5XTBE (BIO-RAD) を用いて  $16^{\circ}\text{C}$ ,  $6.0\text{V}/\text{cm}$ , 泳動 22 時間 (ブロック 1, 4 to 8 sec 12 hrs; ブロック 2, 8 to 50 sec 10 hrs) の条件で実施した。PFGE パターンは菌株 No. 1 を基準にタイプ別を行った。

## 結 果

#### 1. 各種薬剤の MIC

Table 1 に各薬剤に対する  $\text{MIC}_{50}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  および MIC range を示した。macrolides の MIC range は EM で  $0.023 \sim 0.064 \mu\text{g}/\text{ml}$ , CAM で  $0.032 \sim 0.047 \mu\text{g}/\text{ml}$ , AZM で  $0.023 \sim 0.064 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。CLDM, TC, MINO, SPFX, CPFX, ST および RFP の 7 薬剤は全て  $1 \mu\text{g}/\text{ml}$  以下で優れた抗菌活性を示し, 中でも SPFX は  $\text{MIC}_{90}$  が  $0.016 \mu\text{g}/\text{ml}$  と最も高い発育阻止効果を示した。また, QPR/DPR の MIC range は  $1.5 \sim 4 \mu\text{g}/\text{mg}$  であり  $\text{MIC}_{90}$  は  $4 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

#### 2. PFGE 型別および患者背景

今回分離された 26 株の PFGE パターンを Fig. 1 に系統樹解析結果を Fig. 2 に調査表の中で報告さ

れた患者背景を Table 2 に示した. DNA のバンドパターンより大きく 3 タイプに大別された. タイプ I 11 株 (42%) の平均年齢は 13 カ月, 男女比は 3 : 8, 平均末梢血白血球数は 20,821/ $\mu$ l, 平均リンパ球百分率は 75%, 咳の持続期間の平均は 14 日であった. タイプ II 14 株 (54%) の平均年齢は 5 カ月, 男女比は 7 : 7, 平均末梢血白血球数は 23,222/ $\mu$ l, 平均リンパ球百分率は 70%, 咳の持続

期間の平均は 14 日であった. タイプ III は 1 株 (4%) で年齢 1 カ月であった. CRP, 体温については I, II 型とも上昇が見られなかった. 26 名中 24 名が DTaP ワクチン歴の調査が可能であり 19 名はワクチン接種がなかった. 一方, ワクチン接種後の発症者は 5 名でその内訳はワクチン歴 1 回 3 名, ワクチン歴 2 回 1 名, ワクチン接種回数不明 1 名であった. 感染ルートが明らかな患者は 5 名で全て家族内感染であった. また, 系統樹解析結果より菌株 14/25, 3/17, 19/22, 20/21 は DNA の完全一致をみた. これらの株の感受性成績は 11 薬剤全て 2 管差以内であった. 臨床的背景との関係については地域も異なり特別な傾向は見られなかった. 今回, 分離された 26 株の依頼地域は全国におよぶが, PFGE 型別と特定の地域流行株との間に特別な傾向は認められなかった.

#### 考 察

近年, 様々な検査法が開発され百日咳の診断率は向上したが臨床検体からの本菌の分離は難しく分離株は少ない. Lievano ら<sup>6)</sup>は New York/USA での 2 回のアウトブレイク時における診断法を比較し PCR 陽性率 34.4% (1,297/3,769), 培養陽性率 1.2% (5/415) とし培養陽性率が極めて低いと報告している.

Table 1 MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> and MIC ranges of 11 antimicrobial agents tested by Etest

Antimicrobial agent	MIC ( $\mu$ g/ml)		
	range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Erythromycin	0.023-0.064	0.032	0.032
Clarithromycin	0.032-0.047	0.047	0.047
Azithromycin	0.023-0.064	0.032	0.047
Clindamycin	0.025-0.5	0.38	0.5
Tetracycline	0.125-1	0.5	0.75
Minocycline	0.064-0.19	0.125	0.19
Sparfloxacin	0.008-0.016	0.016	0.016
Ciprofloxacin	0.016-0.032	0.023	0.023
QRP/DPR *	1.5-4	4	4
ST **	0.094-0.25	0.125	0.25
Rifampicin	0.125-0.25	0.19	0.19

\* Quinupristin/dalfopristin

\*\* Sulfamethoxazole/trimethoprim

Fig. 1 Representative PFGE results obtained for 26 clinical *B. pertussis* isolates (lanes 1 to 26) after the inclusion of 100  $\mu$ M thiourea to the electrophoresis buffer (MW = molecular weight marker, 48.5kb DNA ladders.)

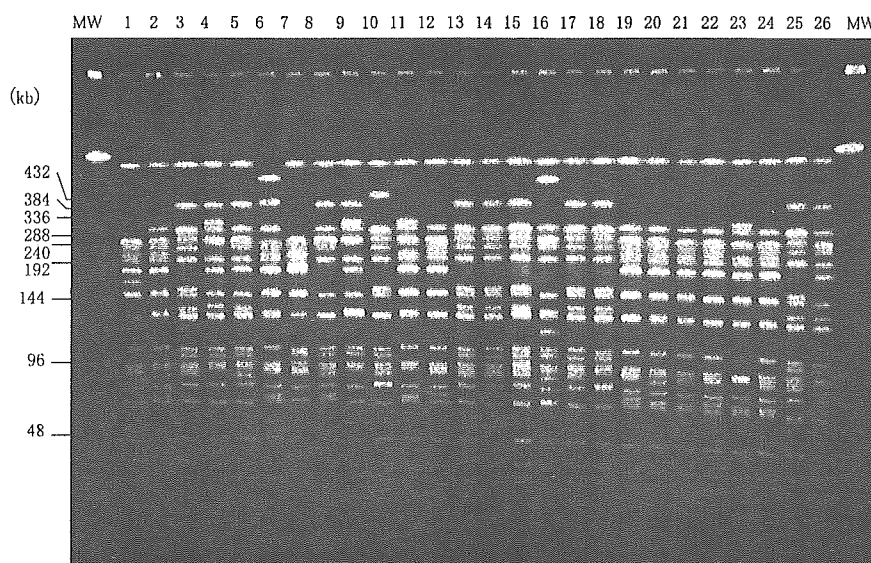
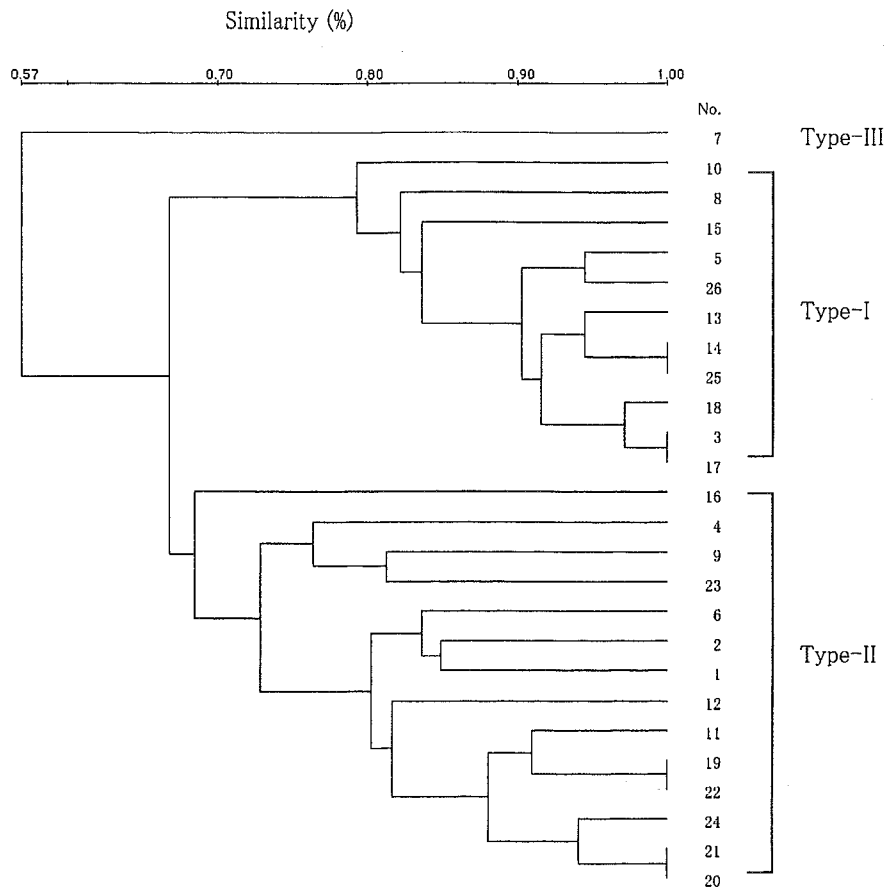


Fig. 2 Dendrogram of the cluster analysis of *Xba* I digested DNA from the strain of clinical isolation of *B. pertussis*



我が国の臨床分離株における薬剤感受性の報告は1986年の渡辺ら<sup>11)</sup>、1995年の堀川<sup>12)</sup>らや1997年の白土ら<sup>13)</sup>の報告を含め散見されるにすぎない。*B. pertussis*のMIC測定培地にはBG寒天培地が用いられることが多いが、Hoppeら<sup>18)</sup>はBG寒天培地やRegan-Lowe寒天培地よりも5%ウマ血液加Mueller-Hinton寒天培地が適していると報告している。しかしながら今回我々の予備検討で5%ウマ血液加Mueller-Hinton寒天培地は菌の発育が不良であったため、BG寒天培地を使用した。

Etestは特殊な機器を必要とせず栄養要求性や培養条件の厳しい菌種に対しても簡便にMICを測定できるため、臨床現場では大変有用である。近年、Etestによる*B. pertussis*のMIC報告<sup>19)</sup>も見られ、再現性、信頼性が確認されている。今回の我々の検討ではEM, CAM, AZMのMICがそ

れぞれ0.023~0.064  $\mu\text{g/ml}$ , 0.032~0.047  $\mu\text{g/ml}$ , 0.023~0.064  $\mu\text{g/ml}$ であり、この結果は渡辺ら<sup>11)</sup>、堀川ら<sup>12)</sup>、白土ら<sup>13)</sup>の成績とほぼ同等でMICの大きな変動はみられなかった。海外でのHoppeら<sup>18)</sup>の報告はEM 0.008~0.5  $\mu\text{g/ml}$ , CAM 0.008~0.12  $\mu\text{g/ml}$ , AZM 0.008~0.12  $\mu\text{g/ml}$ と我々の成績と比較するとやや広いMIC rangeを示したが、ほぼ同様の成績と考えられた。TC, MINO, SPFXおよびCPFVについても国内、海外のMIC値とほぼ同じ成績で差は見られなかった。

今回の感受性検討結果より我が国の*B. pertussis*の感受性成績は従来と同様にmacrolides, CLDM, TC, MINO, SPFX, CPFV, RFPおよびST合剤に対して良好な感受性を示し、米国で報告されたEM耐性株は検出されなかった。

百日咳が2~5年周期で流行する<sup>20)</sup>理由は明らかではない。したがってPFGE型別による分子疫

Table 2 Clinical features of individual cases

No.	PFGE	Year/Month/Day	Age (Month)	Sex	State of patient	DTap vaccination	WBC ( $\mu$ l)	Lymphocyte (%)	Duration of cough (day)	CRP (mg/dl)	Temperature ( $^{\circ}$ C)	Possible of infectious route	District
1	I	20010117	4M	female	inpatient	no	14,100	79	16	0.03	37.6	father	Tohoku
2	I	20010123	5M	female	inpatient	no	38,200	79	30	0.05	36.7	UK	Tyubu
3	I	20010209	12M	male	inpatient	yes two	26,200	ND	ND	< 0.3	37.3	UK	Kanto
4	I	20010417	22M	female	UK <sup>2)</sup>	no	30,390	75	14	0.0	37.0	UK	Hokaidou
5	I	20010531	34M	male	UK	yes one	9,600	ND	7	0.02	37.3	UK	Kanto
6	I	20010711	7M	female	inpatient	yes one	16,200	64	ND	0.0	36.0	UK	Kanto
7	I	20010711	6M	male	UK	no	16,200	80	ND	0.0	ND	UK	Kanto
8	I	20010719	3M	female	UK	no	14,400	75	5	0.03	37.0	UK	Kinki
9	I	20010726	3M	female	inpatient	no	22,100	ND	12	0.0	37.1	grandfather	Kanto
10	I	20010805	36M	female	UK	UK	ND <sup>3)</sup>	ND	ND	ND	ND	UK	Kanto
11	I	20010918	12M	female	UK	no	ND	ND	ND	ND	ND	UK	Kanto
mean			13M	3/8 <sup>1)</sup>		20,821	75		14	0.05	37.0		
1	II	20001211	3M	female	inpatient	no	14,610	69	ND	0.1	ND	UK	Kanto
2	II	20010115	9M	male	inpatient	no	16,800	64	ND	0.1	37.4	family	Kanto
3	II	20010117	6M	male	inpatient	no	31,200	ND	10	0.24	38.0	UK	Tohoku
4	II	20010126	12M	female	UK	no	20,170	60	14	0.3	36.5	UK	Kanto
5	II	20010302	4M	male	inpatient	no	50,500	75	14	0.0	37.0	UK	Kanto
6	II	20010502	6M	female	UK	no	27,600	ND	ND	ND	ND	family	Kinki
7	II	20010520	4M	female	inpatient	no	13,500	ND	10	0.0	36.0	UK	Kanto
8	II	20010717	11M	male	UK	yes UK	6,700	70	ND	0.2	36.7	UK	Kanto
9	II	20010907	11M	male	outpatient	yes one	29,300	82	21	0.0	36.8	UK	Kanto
10	II	20010913	2M	female	inpatient	UK	21,200	75	ND	0.25	ND	UK	Kanto
11	II	20010919	4M	female	outpatient	no	35,400	ND	14	ND	37.2	family	Tyugoku
12	II	20011025	1M	male	inpatient	no	10,000	69	7	0.0	36.0	UK	Kanto
13	II	20011105	1M	female	inpatient	no	24,900	69	20	< 0.2	38.0	UK	Tyugoku
14	II	20010523	1M	male	UK	no	ND	ND	ND	ND	ND	UK	Kyusyu
mean			5M	7/7		23,222	70		14	0.12	36.9		
1	III	20010126	1M	male	UK	no	ND	ND	ND	ND	36.9	UK	Hokaidou
mean			1M	1/0							36.9		
Total			8.5M $\pm$ 9	11/15		22,239 $\pm$ 10,435	72 $\pm$ 6		14 $\pm$ 6	0.09 $\pm$ 0.1	36.9 $\pm$ 0.5		
mean $\pm$ SD													

1) male/female.

2) ND : not done.

3) UK : unknown.

学的解析や患者背景を綿密に調査検討し、その流行タイプや感染要因を明らかにしていくことは重要で意味のあることと考える。Weberら<sup>21)</sup>はフランスで分離された878株の遺伝子解析の結果、特定DNAタイプの増加を報告している。また、Moissacら<sup>22)</sup>も1989年から1991年にAlberta/Canadaで起こったアウトブレイクにおいて分離された70株について、PFGEを実施し感染源の特定を試みている。今回のPFGEパターン結果よりII型が54%と半数以上を占め白血球数、患者年齢でI型と若干違いがみられたが株数が少なく本邦における流行株の地域差や病原性を解明するには至らなかった。しかし、今後も百日咳菌の薬剤感受性の推移や分子疫学的動向を継続して調査していく必要があると考えられた。近年、MLSTなどの手法を用いて種々の病原菌の国際間における分子疫学的検討が盛んになってきている<sup>14)</sup>。百日咳についても今後PFGEに加えこのような手法を用いて世界レベルで流行株の研究やワクチンの有効性に関する情報を共有することが必要と考えられた。

謝辞：稿を終えるにあたりPFGE型別を実施して頂きました国立感染症研究所細菌第2部・蒲地一成先生に感謝致します。

#### ※研究会参加施設

<北海道>旭川医科大学小児科(室野晃一)・旭川厚生病院(坂田宏)・札幌医科大学医学部小児学教室(堤裕幸, 木下和子)・札幌社会保健総合病院小児科(宇加江進)・札幌鉄道病院小児科(平賀洋明, 成田光生)・総合病院北見赤十字病院(渡智久)・名寄市立総合病院小児科(滝本昌俊, 室野晃一, 佐藤秀幸)・北海道小児総合保健センター小児科(皆川公夫, 今野俊一)・美瑛病院(佐々木雅一)

<青森>黒石市国民健康保健黒石病院(青山隆蔵)・弘前市立病院小児科(葛西幹雄)

<宮城>東北労災病院小児科(遠藤廣子, 高柳玲子, 沼田美香)

<秋田>大館市立総合病院小児科(高橋義博, 遠野千佳子, 遠藤泰史, 太田和子, 小松和子, 和田忠士)

<山形>勝島小児科(勝島矩子), 横山小児科(横山新吉)

<福島>福島県立会津総合病院(酒井英明, 青木富美男)・福島県立医科大学医学部小児科(鈴木仁, 鈴木順造)

<群馬>希望の家療育病院(町田祐一, 田中宏子)・桐生厚生総合病院小児科(桑島信)・総合太田病院小児科(佐藤吉壮)

<埼玉>越谷市民病院(山本勉, 五十里博美)・埼玉医科大学小児科(佐々木望, 山崎勉, 上原すゞ子)・みさと健和病院小児科(長谷川裕美)

<千葉>君津中央病院小児科(田島和幸, 森淳夫)・千葉市立海浜病院小児科(黒崎知道)・千葉大学医学部小児科(黒木春郎, 石和田稔彦)・まなこどもクリニック(原木真名)・めぐろクリニック(目黒英典)

<東京>医療法人社団松緑会永寿堂医院(松永貞一)・国立病院東京医療センター小児科(岩田敏)・小城医院(小城崇弘)・昭和大学医学部小児科(飯倉洋治, 辻祐一郎)・聖路加国際病院小児科(細谷亮太, 稲井郁子)・田園調布中央病院(岡秀)・同愛記念病院小児科(青木國輝)・東京女子医科大学附属第二病院小児科(鈴木葉子)・東京通信病院小児科(保科清)・東京都立駒込病院(高山直秀)・東京都立清瀬小児病院新生児科(磯畑栄一)・博慈会記念総合病院(田島剛, 中山栄一)・慶應義塾大学医学部附属病院小児科(新庄正宣, 関口進一郎)

<神奈川>あざがみ小児科クリニック(阿座上志郎)・伊勢原協同病院小児科(木村和弘, 山本敬一)・川崎市立川崎病院小児科(長秀男, 中尾歩)・けいゆう病院小児科(木村恭子)・慈啓会大口東総合病院小児科(新納憲司, 高橋礼子, 吉野谷友香)・昭和大学藤が丘病院小児科(山田耕一郎, 池田祐一)・高宮小児科(高宮光)・帝京大学医学部附属溝口病院小児科(新保敏和, 石黒精)・平塚市民病院小児科(山田健一朗)

<新潟>佐渡総合病院小児科(岡崎実)

<福井>福井県立病院小児科(春木伸一)

<山梨>井上内科小児科医院(井上利男)・山梨赤十字病院小児科(豊永義清, 佐野正昭, 古市嘉行)

<岐阜>厚生連揖斐総合病院(日江井邦彦, 後藤加寿美)

<静岡>瀬名こどもクリニック(望月康弘)・袋井市民病院小児科(中島俊彦, 上村桂一)

<愛知>名鉄病院小児科(岩井直一)

<三重>国立療養所三重病院小児科(庵原俊昭, 中野貴司)

<大阪>PL病院小児科(加藤伴親)・大阪市立総合医療センター小児救急科(塩見正司, 外山正生)・大阪労災病院小児科(川村尚久)・森川こどもクリニック(森川嘉郎)

<兵庫>神戸市立中央市民病院小児科(春田恒和)

平成16年5月20日

- <和歌山>こばやし小児科 (小林昌和)
- <岡山>川崎医科大学小児科 (寺田喜平)・川崎医科大学小児科2講座 (尾内一信, 川崎浩三, 古村速, 竹川剛史, 福永真之介)・岡山医療センター (金谷誠久, 永礼旬)・岡山赤十字病院小児科 (国富泰二)
- <広島>県立広島病院小児科 (坂野堯)
- <山口>社会保険徳山中央病院小児科 (内田正志)・山口県立中央病院小児科 (村野一郎, 吉井英樹, 杉尾陽子)・山口赤十字病院 (山村泰一, 大淵典子)
- <香川>国立療養所香川病院小児科 (岡田隆滋, 篠原ゆかり)
- <高知>高知医科大学小児科 (脇口宏, 前田明彦, 友田隆士)
- <福岡>久留米大学医学部小児科 (津村直幹, 長井健祐, 大津寧, 升永憲治)・社会保険田川病院小児科 (佐々木宏和)・福岡市立こども病院-感染症センター (青木知信, 水野由美, 江口克彦, 渡辺高貴)・福岡大学医学部小児科学教室 (山口覚, 田中美紀)
- <佐賀>国立療養所東佐賀病院小児科 (下山孝俊, 富永薫)・やまだ小児科クリニック (山田秀二)
- <長崎>対馬いづはら病院 (沖眞一郎)
- <熊本>しまだ小児科 (島田康)
- <大分>医療法人松本小児科 (松本重孝)
- <沖縄>沖縄県立那覇病院小児科 (安慶田英樹)

#### 文 献

- 1) Scott A. Halperin : 百日咳および他の *Bordetella* 感染症. ハリソン内科学, 株式会社メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2003 ; p. 983—7.
- 2) 加藤達夫, 徳竹忠臣, 松宮千春, 本庄綾子 : 第二種伝染病と危機管理—百日咳—. 臨床と微生物 2002 ; 29 : 473—6.
- 3) 岡田賢司 : 百日咳. 開業医の外来小児科学, 南山堂, 2002 ; 4 : p. 200—7.
- 4) 大塚正之, 浦山 修, 東出正人 : 百日咳の新潟地域における流行. 日本臨床微生物学雑誌 2002 ; 4 : 229—32.
- 5) KK Hardin, K Burnette, C Lohff, A Houston : Iowa *Bordetella pertussis* trend data—1991—2001. In program and abstracts of the 103<sup>rd</sup> General Meeting. American Society for Microbiology, Washington, D.C. 2003 ; abstr. Y-014 : p. 93.
- 6) Fabio A Lievano, Meredith A Reynolds, Alfred L Waring, Joel Ackelsberg, Kristine M Bisgard, Gary N Sanden, *et al.* : Issues associated with and recommendation for using PCR to detect outbreaks of pertussis. J Clin Microbiol 2002 ; 40 :

- 2801—5.
- 7) Chrry JD : The role of *Bordetella pertussis* infections in adults in epidemiology of pertussis. Dev Biol Stand 1997 ; 89 : 181—6.
- 8) 狩野孝之, 大崎幸七, 中野英二, 沖本二郎 : 重症心身障害児・者病棟で発生した百日咳集団感染についての検討. 感染症学雑誌 2001 ; 75 : 916—22.
- 9) KE Wilson, PK Cassiday, T Popovic, GN Sanden : *Bordetella pertussis* isolates with a heterogeneous phenotype for erythromycin resistance. J Clin Microbiol 2002 ; 40 : 2942—4.
- 10) E Kent korgenski, Judy A Daly : Surveillance and detection of erythromycin resistance in *Bordetella pertussis* isolates recovered from a pediatric population in the intermountain west region of the United States. J Clin Microbiol 1997 ; 35 : 2989—91.
- 11) 渡辺 満, 原口怡子, 権田隆明, 青山辰夫, 小沢広子, 村瀬雄二, 他 : 1975年から1985年にかけて分離した百日せき菌およびパラ百日せき菌の血清型別ならびに薬剤感受性. 感染症誌 1987 ; 61 : 79—86.
- 12) 堀川和美, 岡田賢司, 石橋哲也, 村上光一, 大淵典子, 植田浩司 : 福岡における百日咳の流行 : 分離状況およびMIC分布 (1990—1993). 感染症誌 1995 ; 69 : 878—83.
- 13) 白土佳子, 橋口佳代子, 高木妙子, 秋田博伸 : 1989年から1996年にかけて分離された百日咳菌の血清型と薬剤感受性. 日本臨床微生物学雑誌 1997 ; 7 : 205—9.
- 14) Rachel Urwin, Martin CJ Maiden : Multi-locus sequence typing : a tool for global epidemiology. Trends in Microbiol 2003 ; 11 : 479—87.
- 15) 三澤成毅, 打田孝枝, 川村千鶴子, 郡 美夫, 霜島正治, 高市文佳, 他 : 2002. 百日咳菌検査ガイド. 第13回日本臨床微生物学会総会ワークショップ p. 86—106.
- 16) AB BIODISK : Etest technical guide 1~13 1997.
- 17) Mooi FR, Hallander H, Wirsing von Konig CH, Hoet B, Guiso N : Epidemiological typing of *Bordetella pertussis* isolates : recommendations for a standard methodology. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000 ; 19 : 174—81.
- 18) Hoppe JE : State of art in antimicrobial susceptibility of *Bordetella pertussis* and antibiotic treatment of pertussis. Infection 1998 ; 26 : 242—6.
- 19) C Wirsing V Konig, M Riffelmann, C Vahrenholz : Antimicrobial sensitivities as measured by Etest among *Bordetella pertussis* isolates in Germany. In program and abstracts of the 103<sup>rd</sup> General Meeting. American Society for Microbiol-

- ogy, Washington, D.C. 2003 ; abstr. C-081 : p. 75.
- 20) 横浜市衛生研究所：感染症・疫学情報課ホームページ, 百日咳について. <http://www.eiken.city.yokohama.jp/infection-inf/whoop1.htm>.
- 21) Christian Weber, Caroline Boursaux-eude, Gilberte Coralie, Valerie caro, Nicole GuisoLynne : Polymorphism of *Bordetella pertussis* isolates circulating for the last 10 year in France, where a single effective Whole-Cell Vaccine has been used for more than 30 years. J Clin Microbiol 2001 ; 39 : 4396—403.
- 22) Yvon R Moissac, Shery L Ronald, Mark S Peppler : Use of pulsed-field gel electrophoresis for epidemiological Study of *Bordetella pertussis* in a whooping cough outbreak. J Clin Microbiol 1994 ; 32 : 398—402.

Susceptibility Testing and Molecular Epidemiology of Clinical Strains of  
*Bordetella pertussis* Isolated in Japan from 2001 to 2002

Masayuki OHTSUKA<sup>1)6)</sup>, Ken KIKUCHI<sup>2)6)</sup>, Kenji OKADA<sup>3)6)</sup>, Masato HIGASHIDE<sup>1)6)</sup>,  
Kazuya SHUNDO<sup>4)6)</sup>, Keisuke SUNAKAWA<sup>5)6)</sup> & Japanese Pertussis Surveillance Group<sup>\*6)</sup>

<sup>1)</sup>Kotobiken Medical Laboratories Inc.

<sup>2)</sup>Department of Infectious Disease Tokyo Women's Medical University

<sup>3)</sup>Department of Pediatrics National-Minami Fukuoka Chest Hospital

<sup>4)</sup>Nikken Bio Laboratories Inc.

<sup>5)</sup>Department of Infectious Disease Kitasato University School of Medicine

We determined antimicrobial susceptibilities and analyzed molecular epidemiology of 26 strains of *Bordetella pertussis* clinically isolated and then performed pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) in Japan (Japanese Pertussis Surveillance Group Participants), from 2001 to 2002.

The MICs of erythromycin, clindamycin, tetracyclines, fluoroquinorones, trimethoprim-sulfamethoxazole and rifampicin of all isolates against these showed 1 µg/ml or less. Sparfloxacin is the most potent agent, of which the MICs showed 0.008–0.016 µg/ml.

Results of DNA fingerprinting by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) differentiated three types (Type I ; 11 strains (42%), type II ; 14 strains (54%) and type III ; 1 strains (4%)). However, no relation between regions and identical PFGE patterns was found in this study.

Further, surveillance of the antimicrobial susceptibilities and molecular epidemiology of *B. pertussis* will be required.



# Medical Practice

2005 vol. 22 no. 12 別冊

## 小児に対する抗菌薬投与の注意点

山崎 勉

東京 文光堂 本郷

## 小児に対する抗菌薬投与の注意点

山崎 勉

埼玉医科大学小児科/やまざき・つとむ

## 小児感染症の特徴 ●

一般に、empiric に抗菌薬療法を行う場合は、その感染症の原因微生物を想定して抗菌薬を選択する。小児科領域における感染症は、対象年齢が新生児～中学生にわたり、感染症の原因となる微生物が多岐にわたる。表1に、小児の感染症の原因細菌を示す<sup>1)</sup>。呼吸器感染症は、日常診療する機会の多い感染症であるが、この原因微生物も年齢により多様である。図1に、年齢別の肺炎の原因微生物を示す<sup>2)</sup>。乳幼児では細菌性やウイルス性肺炎が多いが、6歳以上では肺炎マイコプラズマによるものが多数を占める。薬剤耐性菌の検出状況についても、留意する必要がある。これらの原因菌の中で、近年は特にペニシリン耐性肺炎球菌 penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP)、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌 beta-lactamase-producing ampicillin resistant (BLPAR)、 $\beta$ -ラクタマーゼ

非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌 beta-lactamase-nonproducing ampicillin resistant (BLNAR)などが臨床上の問題となっており、抗菌薬の選択にあたっては、念頭におく必要がある。また、マクロライド系薬耐性肺炎マイコプラズマの出現も指摘されており、今後の監視が必要とされる。

また、未熟児・新生児や乳児においては、病勢の進展も早いものが多く、迅速な対応が求められる。新生児感染症は、敗血症などの全身感染症を念頭において治療にあたるべきであり、抗菌薬療法は通常は静脈内投与の適応となる。新生児期以降においても、細菌性髄膜炎や急性喉頭蓋炎など、治療開始の遅れが生命予後に影響する感染症が存在する。

抗菌薬の薬物動態<sup>3,4)</sup> ●

抗菌薬が投与されると、体内で急速に分布する容積(Vd値)に応じて薬剤が分布するが、成人よりVd値の大きい小児では、ピーク値(Cmax)が低くなる。そのため、成人より小児では、体重あたりの投与量が多くなり、この傾向は年齢が低くなるほど、明らかとなる。新生児では、抗菌薬の体内動態が日齢とともに変化し、特に未熟児では日齢は抗菌薬の半減期に影響する。したがって、児の日齢に応じて1回投与量、投与回数を決定する必要がある。生後3日以内の児では、Cmaxが低く、腎機能の未熟性も加わって、半減期(T<sub>1/2</sub>)が延長している。そこで、生後3日以内の新生児の抗菌薬治療にあたっては、有効な血中濃度を得るために、1回投与量を多くして、投与回数は減らしたほうがよい。T<sub>1/2</sub>が長い抗菌薬では、1日1回またはそれ以上の間隔をあけた投与を行うことになる。

最近では、有用な抗菌薬療法を決定する上で科学

表1 小児の感染症の原因細菌

	疾患	原因菌	
新生児期	敗血症 髄膜炎 肺炎 尿路感染症	B群レンサ球菌, ブドウ球菌, 大腸菌 腸内細菌, 緑膿菌	
	上気道炎		A群レンサ球菌
	気管支炎		肺炎球菌, インフルエンザ菌
	肺炎		ブドウ球菌, 肺炎球菌, インフルエンザ菌, マイコプラズマ
小児期	中耳炎	肺炎球菌, インフルエンザ菌	
	尿路感染症	大腸菌	
	腸管感染症	サルモネラ, カンピロバクター, 大腸菌	
	敗血症・髄膜炎	肺炎球菌, インフルエンザ菌	

(文献1)より引用)

- 小児科領域の感染症は、年齢が新生児～中学生にわたり、原因微生物が多様である。
- 未熟児・新生児の感染症は、全身感染症を念頭において治療にあたるべきである。
- 乳児期以降でも、細菌性髄膜炎や急性喉頭蓋炎などは、特に迅速な対応が必要である。

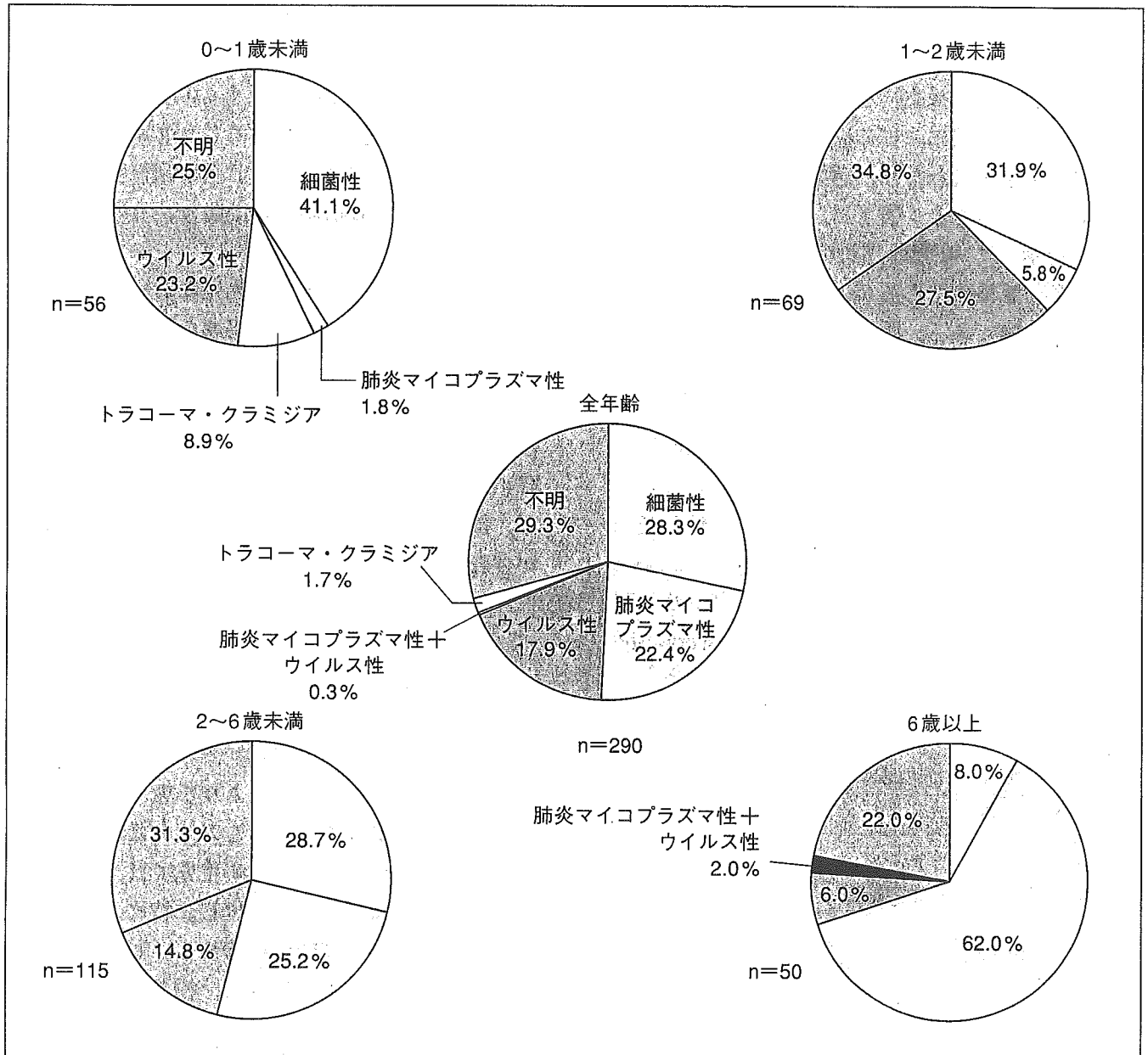


図1 小児市中肺炎の原因微生物年齢分布 (文献2)より抜粋

的根拠の一つとして、薬物動態 pharmacokinetics (PK) と薬力学 pharmacodynamics (PD) を統合して用法・用量と効果との関連を予測する PK/PD 解析が行われている。この場合、PK/

PD 理論を考慮して therapeutic drug monitoring (TDM) に基づく抗菌薬の投与が行われる。一方で小児においては、予測値に頼って投与量を設定することは不確実な場合があり、小児を母集団と

表2 小児科領域：呼吸器感染症に適応を有する抗菌薬の用法・用量一覧(2004年10月)  
(日本抗生物質学術協議会：八木澤守正)

【β-ラクタム系①：セフェム系抗生物質】

抗菌薬名(略号)(主な製品名)	小児常用量(分割)	成人常用量(分割)	備考 (増量1日最大量)
セファレキシン(CEX)[ケフレックス, ラリキシ]	25~50 mg/kg(2回, 4回)	1 g(4回)	小児増量 100 mg/kg
セファトリジンプロピレングリコール(CFT)[タイセファコール]	30~50 mg/kg(4回)	1 g(4回)	
セファクロル(CCL)[ケフラール]	20~40 mg/kg(3回)	0.75 g(3回)	成人用徐放剤は2回に分割
セフロキサジン(CXD)[オラスポア]	30 mg/kg(3回)	—	小児用ドライシロップのみ
セファドロキシル(CDX)[サマセフ]	20~40 mg/kg(3回)	0.75 g(3回)	
セフィキシム(CFIX)[セフスパン]	1.5~3 mg/kg(2回)	0.1~0.2 g(2回)	小児増量 6 mg/kg
セフテラムピボキシル(CFTM-PI)[トミロン]	9~18 mg/kg(3回)	0.15~0.3 g(3回)	
セフボドキシムプロキセチル(CPDX-PR)[バナン]	6~9 mg/kg(2~3回)	0.2 g(2回)	小児増量 13.5 mg/kg
セフジニル(CFDN)[セフゾン]	9~18 mg/kg(3回)	0.3 g(3回)	
セフジトレンピボキシル(CDTR-PI)[メイアクト]	9 mg/kg(3回)	0.3 g(3回)	
セフカペンピボキシル(CFPN-PI)[フロモックス]	9 mg/kg(3回)	0.3 g(3回)	

【β-ラクタム系②：ペナム系・ペネム系抗生物質】

抗菌薬名(略号)(主な製品名)	小児常用量(分割)	成人常用量(分割)	備考 (増量1日最大量)
アンピシリン(ABPC)[ピクシリン, ソルシリン, アミペニックス]	25~50 mg/kg(4回)	1~3 g(4~6回)	
塩酸タランピシリン(TAPC)[ヤマシリン]	15~40 mg/kg(3~4回)	0.75~1 g(3~4回)	
塩酸バカンピシリン(BAPC)[ベングッド]	15~40 mg/kg(3~4回)	0.5~1 g(3~4回)	
シクラシリン(ACPC)[バストシリン]	25~50 mg/kg(3~4回)	0.75~2 g(3~4回)	
アモキシシリン(AMPC)[パセトシン, サワシリン, ワイドシリン]	20~40 mg/kg(3~4回)	0.75~1 g(3~4回)	
アモキシシリン・クラブラン酸カリウム(AMPC・CVA)[オーグメンチン]	30~60 mg/kg(3~4回)	1.125~1.5 g(3~4回)	
トシル酸スルタミシリン(SBTPC)[ユナシン]	15~30 mg/kg(3回)	0.75~1.125 g(2~3回)	
ファロペナムナトリウム(FRPM)[ファロム]	15 mg/kg(3回)	0.45~0.9 g(3回)	小児増量 30 mg/kg

【アミノグリコシド系抗生物質】

抗菌薬名(略号)(主な製品名)	小児常用量(分割)	成人常用量(分割)	備考 (増量1日最大量)
硫酸カナマイシン(KM)[カナマイシン]	50~100 mg/kg(4回)	2~4 g(4回)	
硫酸フラジオマイシン(FRM)[フラジオ]	40~50 mg/kg(4~6回)	1.5~3 g(4~6回)	