

接種していない成人や高齢者の急性呼吸器感染症による医療機関受診の減少が報告されている。しかし生ワクチンであるため、突然変異による病原性の復帰の懸念は残る。最もワクチン接種が望まれるはずの5歳未満の小児と高齢者に対して米国で認可されていないのも、このためと推測される。



経鼻不活化ワクチン

生ワクチンには常に安全性の不安が残る。それゆえ、経鼻不活化ワクチンの開発が進められている。しかし現行の不活化ワクチンをそのまま経鼻的に投与しても十分な免疫は誘導できない。ワクチンによる免疫を高める工夫として、①不活化全ウイルス粒子の投与、②アジュバントの併用があげられる。

1. 不活化全ウイルス粒子ワクチン

イスラエルのグループは、不活化全ウイルス粒子ワクチンの経鼻投与によって、現行の不活化ワクチン皮下注射と遜色ない血中抗体価の上昇が得られることを報告している。全粒子ワクチンにはウイルスの核酸も含まれるので、これがアジュバント効果を示しているのかもしれない。

2. アジュバント

ウイルス抗原以外のものを併用してウイルス抗原に対する免疫誘導を高めるものが探索されている。

1) 大腸菌易熱毒素(LTB)アジュバント

前述のHAとNAを含んだビロソームワクチンに、大腸菌易熱毒素(LTB)をアジュバントとして用いた経鼻ワクチンがスイスで認可を受けた。しかしその後ベル麻痺が副作用として報告され、ケースコントロールスタディの結果、ワクチン使用と有意な相関があることが示され、使用が中止されている。

2) プロテオソームアジュバント

髄膜炎菌の莢膜蛋白からなるプロテオソームを

アジュバントとして用いた経鼻ワクチンが開発されている。プロテオソーム・アジュバント・デリバリーシステムは髄膜炎菌外膜由来の疎水性ナノ粒子よりなり、疎水性ドメインを有するマクロ分子に、共有結合によらず会合する。インフルエンザの膜糖タンパクも疎水性ドメインを持っており、プロテオソームと結合させることで、粘膜免疫系での抗原提示が有効に行われる。

抗ワクチン株抗体陰性者を対象にした臨床試験で2回経鼻接種により、血中HI抗体価40倍以上の上昇が74%で認められた。また、ワクチン株と同じ株のチャレンジテストでの局所・全身症状の防御効果は71.4%と良好な成績を示している。米国で行われた健常成人を対象にした小規模ランダム化盲検試験で、単価インフルエンザA/Beijing/262/95(H1N1)のプロテオソームアジュバントワクチンの抗体誘導効果と安全性の評価が行われた。血清の赤血球凝集抑制 Hemagglutination inhibition (HAI)の上昇はワクチンの1回投与量による影響が大きく(血清HAI4倍以上の上昇:30 μ g 1回投与で、31~70%, 30 μ g 2回投与で、22~57%), これに対し、鼻汁中のインフルエンザ抗原特異的分泌型IgAの上昇はむしろ投与回数による影響が大きかった(抗原特異的分泌型IgAの基礎値からの2.3倍以上の上昇:30 μ g 1回投与で、35~40%, 30 μ g 2回投与で、66~88%)。副作用として、軽度の鼻閉と鼻汁がコントロール(生理食塩水)と比べて多かったのみで、重大な副作用は認めなかった。

3) サーファクタントアジュバント

肺サーファクタントは生理的状态下で肺胞内できわめて速いスピードでマクロファージおよび樹状細胞に取り込まれ分解を受ける。このサーファクタントの抗原提示細胞に取り込まれやすい性質に着目し、水野と木戸らはサーファクタントを基にした蛋白とリン脂質の複合体をアジュバントとして用い、マウスにおいて分泌型IgA, IgGを誘導しうることを報告している。最も強力な粘膜アジュバントであるコレラ毒素CTBが炎症反応を

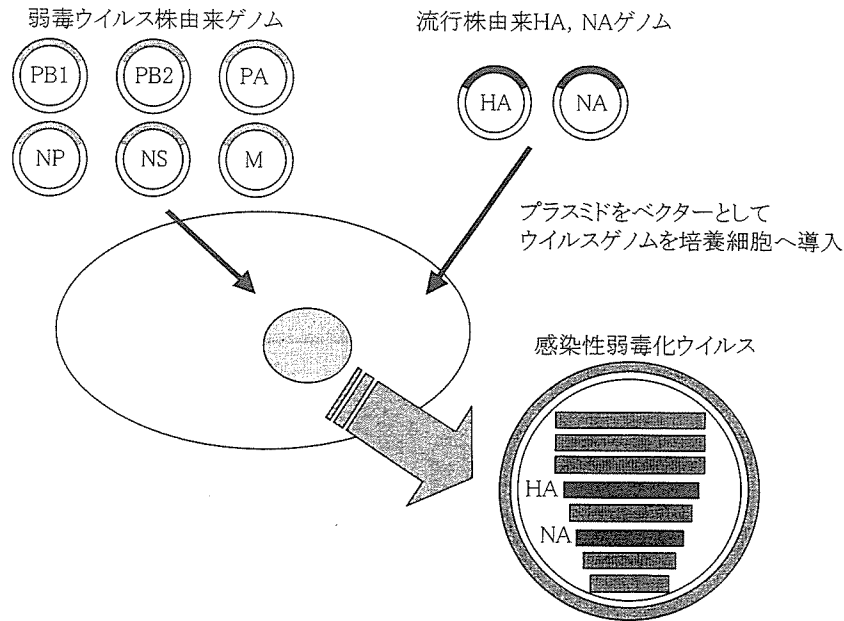


図2 リバースジェネティクス法による弱毒化流行株作成

惹起するのに対し、サーファクタントは炎症反応を惹起せずにCTBに劣らない抗体誘導効果を示したのは特筆に値する。

4) ハマグリ微粒子 Surf Clam Microparticle (SMC)

ハマグリ由来の微粒子は直径1~10 μ mで、大きさと形状から日本のグループがワクチン・キャリアーとして注目しマウスでの検討を行っている。SMCアジュバントを用いたHAワクチン、インフルエンザA/PR8(H1N1)の経鼻投与により、鼻汁中のインフルエンザ抗原特異的IgAの上昇が容量依存的に認められた。IgA誘導能としては最も強力な粘膜アジュバントとして知られるコレラトキシンB(CTB)に比べると、明らかに劣っていたが、ワクチン免疫したマウスに感染性ウイルスをチャレンジ後の鼻洗浄液では、SMCアジュバントワクチン免疫マウスはCTBアジュバントワクチン免疫マウスと同様にウイルスがクリアランスされていた。また、感染実験において、CTBアジュバントワクチン免疫マウスと同様にSMCアジュバントワクチン免疫マウスは死亡から免れた。さらに、H1N1の中では、株が異なっても交叉防御が認められた。

DNA ワクチン

タンパクとしてウイルス抗原をワクチンとして生産するためにはコスト・保存性などの問題がある。プラスミドやアデノウイルスをベクターとして、インフルエンザウイルス抗原をコードしたゲノムを投与するDNAワクチンの開発が進められている。1993年にUlmerらによって、マウスレベルにおけるヌクレオプロテイン(NP)のDNAワクチンによる致死感染防御効果が示された。日本のグループはM2タンパクのDNAワクチンを用いて同様の効果を得ている。ヨーロッパにおいては、Powdermed社がEpidermal Powder免疫法により、経皮的にHAのDNAワクチン投与の臨床試験を進めているという。

リバースジェネティクス法

流行株を弱毒化しワクチンとして使えるようにするには、前述のように流行予想株と弱毒株を同時培養することで生じるさまざまな遺伝子再集合株の中から、HAとNAだけ流行株由来で、他の遺伝子はすべて弱毒株由来のものを選定し(図

1), これをさらに培養増殖しなければならない。それゆえ、多くの時間とコストを要してしまい、急速な流行の進展に対応できない事態もありうる。

これに対して、近年開発された、リバーシジェネティクス法を用いることで、短時間・低コストに欲しいウイルス株を *in vitro* で人工的に作成できる(図2)。これは人工的に合成した遺伝子DNAを、プラスミドをベクターとして細胞に導入(transfection)する技術を応用したものである。インフルエンザウイルス遺伝子RNA分節の8つをおのおの、cDNAに逆転写してプラスミドに組み込み、これらを培養細胞に導入し、同時に、インフルエンザウイルスの遺伝子の転写・複製に必要な蛋白を発現するプラスミドも細胞に導入する。これにより、プラスミド導入培養細胞中で、感染性のウイルス粒子が形成される。あらかじめ、病原性に関与する遺伝子配列に遺伝子工学的に変異を入れておいたり、流行株のHA、NA遺伝子と弱毒株のその他の遺伝子をプラスミドに組み込めば、容易に弱毒ウイルスを作成できる(図2)。しかも、この工程はわずか2~4週間で可能である。



新型高病原性鳥インフルエンザに対するワクチン

もしも、高病原性鳥インフルエンザが人から人へ高率に伝播する能力を獲得すると、世界的大流行が起こることが予想される。しかし、人への高病原性鳥インフルエンザワクチン開発には、次の3つの問題がある。

- ①発育鶏卵への病原性
- ②流行株の選定と弱毒化
- ③ヒトへの免疫原性

1. 発育鶏卵への病原性

高病原性鳥インフルエンザは発育鶏卵に対しても病原性を示し、通常の発育鶏卵を用いた培養は

困難である。また、高病原性鳥インフルエンザの大流行下では、鶏卵自体が入手困難になることも予想される。この対策として、培養細胞の利用があげられる。高病原性鳥インフルエンザウイルスはMDCK細胞、Vero細胞でも培養可能である。しかし、培養細胞は本来がん細胞であるため安全性の確認が必要であり、ワクチン製造用に認可が得られているのは、欧米のワクチンメーカーが所有するVero細胞株だけだった。そこで、わが国でも国立感染症研究所のグループがワクチン製造用の培養細胞の樹立を進めており、完成間近である。

2. 流行株の選定と弱毒化

H5N1高病原性鳥インフルエンザの流行株も時間と場所により、遺伝的差異を有している。1997年の香港のヒト分離株のHA遺伝子はclade 3に属する。2004年以降の分離株のHA遺伝子は、大きくclade 1とclade 2に分けられる。clade 1はインドシナ半島(タイ、ベトナム、カンボジア)で分離されている。clade 2は抗原的差異によってさらに分けられ、clade 2Aはインドネシア、clade 2Fは中国で分離されており、clade 2Eは中国青海湖から中近東・ヨーロッパ・アフリカへ伝播したと推測されている。

このようにH5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスも流行株は常に変化しており、世界的大流行が起こりそうな際、その流行株をいち早く選定し、さらにそれを弱毒化しなければならない。このとき、前述のリバーシジェネティクス法がその威力を発揮する。流行株のHAとNAの遺伝子配列が分かれば、その病原性関連遺伝子配列に変異を導入し、その他の遺伝子は弱毒株由来を用い、リバーシジェネティクス法により培養細胞に導入すれば、流行株と相似のHAとNAを有する弱毒化株を短期間(2~4週間)で作成することができる。

3. ヒトへの免疫原性

2005年、高病原性鳥インフルエンザ A/Vietnam/1203/04 (H5N1) の弱毒化株の不活化スプリットワクチンを用いた臨床試験では、通常量の HA 抗原の投与では十分な抗体誘導ができなかった。H5N1ウイルスのように、かつてヒトが暴露されたことのない新型ウイルスの場合、免疫記憶がないこと、また、鳥インフルエンザが元来、哺乳類に対して免疫原性が弱いことなどが、その原因として考えられている。もちろん、接種抗原量をはるかに増量すれば抗体誘導も可能である。しかし、世界的大流行の制圧のためにはわが国のみならず、途上国を含め世界中の人に十分量のワクチンを短期間に供給する必要があるため、ワクチン接種抗原量を最小限に抑えることが不可欠である。

この対策として、①アジュバントの併用、②全粒子ワクチンの使用が試みられている。インフルエンザ A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) の不活化ワクチンにアルミアジュバントを併用する場合としない場合での Phase I ランダム化臨床試験がフラ

ンスで行われ、また、同ウイルス株の不活化全粒子ワクチンにアルミアジュバントを併用した Phase I ランダム化臨床試験が中国で行われ、今年になり、相次いでその結果が発表された。両者の結果を比較すると、接種後の血清抗体陽性率をワクチン効果の指標として(フランスの研究では、血清抗体陽性の定義を Hemagglutination inhibition において titer ≥ 32 , 中国の研究では titer ≥ 40 としており、若干の違いはあるが)、スプリットワクチンで最も高い効果(血清抗体陽性率67%)を得るためにワクチン接種量30 μ g の HA にアルミアジュバント併用の2回接種を要したのに対し、不活化全粒子ワクチンでは接種量10 μ g の HA にアルミアジュバント併用の2回接種で78%の血清抗体陽性率が得られている。したがって、不活化全粒子ワクチンのアルミアジュバント併用の2回接種が、今のところ最も有望に見える。わが国でも、アルミアジュバント添加不活化全粒子ワクチンの認可取得のための臨床試験が進められている。

文 献

- 1) Meeting Report : Report of the meeting on the development of influenza vaccines that induce broad-spectrum and long-lasting immune responses, WHO, Geneva, Switzerland, 6-7 December 2005. *Vaccine* 24 : 4897-4900, 2006.
- 2) Smith NM, et al : Prevention and Control of Influenza. Recommendations of Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and Reports*. July.26.2006/55 (RR10) ; 1-42. CDC.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5510a1.htm>.2006.
- 3) Lin J, J Zhang, et al : Safety and immunogenicity of an inactivated adjuvanted whole-virion influenza A (H5N1) vaccine : a phase I randomized controlled trial. *Lancet* 368 : 991-997, 2006.
- 4) Bresson JL, C Perronne, et al : Safety and immunogenicity of inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine : phase I randomized trial. *Lancet* 367 : 1657-1664, 2006.
- 5) Salleras L, A Domingues, et al : Effectiveness of virosomal subunit influenza vaccine in preventing influenza-related illness and its social and economic consequences in children aged 3-14 years : A prospective cohort study. *Vaccine*. (in press, available on line). 2006.
- 6) Trenor J, C Nolan, et al : Intranasal administration of proteosome-influenza vaccine is well-tolerated and induces serum and nasal secretion influenza antibodies in healthy human subjects. *Vaccines* 24 : 254-262, 2006.
- 7) Ichinohe T, I watanabe, et al : Protection Against Influenza Virus Infection by Intranasal Vaccine with Surf Clam Microparticles (SMP) as an Adjuvant. *J. Med. Virol* 78 : 954-963, 2006.
- 8) Treanor JJ, M Gilbert, et al : Dose-related Safety and Immunogenicity of a Trivalent Vaculovirus-Expressed Influenza-Virus Hemagglutinin Vaccine in Elderly Adults. *J. Infect. Dis* 193 : 1223-1228, 2006.
- 9) Luke CJ, K Subbarao : Vaccines for Pandemic Influenza. *Emerg. Infect. Dis* 12 : 66-72, 2006.

- 10) Arvin AM, HB Greenberg : New viral vaccine. *Virology* 344 : 240-249, 2006.
- 11) Mizuno D, H Kido, et al : Modified pulmonary Surfactant Is a Potent Adjuvant That Stimulates the Mucosal IgA Production in Response to the Influenza Virus Antigen. *J. Immunol* 176 : 1122-1130, 2006.
- 12) WHO Global influenza program surveillance network : Evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia. *Emerg. Infect. Dis* 11 : 1515-1521, 2005.
- 13) Tamura S, T Tanimoto, T Kurata : Mechanisms of Broad Cross-Protection Provided by Influenza Virus Infection and Their Application to Vaccines. *Jpn. J. Infect. Dis* 58 : 195-207, 2005.
- 14) Fieras W, MD Filette, et al : A "universal" human Influenza A vaccine. *Virus. Res* 103 : 173-176, 2004.
- 15) Belshe RB : Current status of live attenuated influenza virus vaccine in the US 103 : 177-185, 2004.
- 16) Ulmer JB, et al : Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein. *Science* 259 : 1745-1749, 1993.
- 17) 小田切孝人 : リバースジェネティクスによる弱毒化 H5N1 鳥インフルエンザワクチンの開発と応用. *日本臨床* 64 : 1855-1864, 2006.
- 18) 井畑 淳, 渡辺節子, 奥田研爾 : DNA ワクチン. *日本臨床* 64 : 1865-1869, 2006.
- 19) 田村慎一 : 経鼻不活化インフルエンザワクチン. *日本臨床* 64 : 1871-1878, 2006.
- 20) 城野洋一郎 : 新しいインフルエンザワクチン. *VIRUS REPORT* 2 : 71-77, 2005.
- 21) 木戸 博 : 肺生体成分膜粘膜アジュバントとインフルエンザ経鼻粘膜ワクチン. *VIRUS REPORT* 2 : 63-70, 2005.
- 22) 堀本泰介, 河岡義裕 : インフルエンザワクチン : 何が求められるか? *細胞工学* 23 : 780-784, 2004.
- 23) 来海和彦, 城野洋一郎 : 新型インフルエンザ用のワクチン. *BIO Clinica* 20 : 1257-1260, 2005.

抗菌化学療法：診断と治療の進歩

III. 臓器感染症の特性と抗菌化学療法

3. 髄膜炎

渡邊 浩 土橋 佳子

日本内科学会雑誌 第95巻 第11号別刷

2006年11月10日

トピックス

III. 臓器感染症の特性と抗菌化学療法

3. 髄膜炎

渡邊 浩 土橋 佳子

要 旨

髄膜炎は細菌感染による細菌性髄膜炎とウイルス感染が主体である無菌性髄膜炎に分けられるが、細菌性髄膜炎について概説した。わが国における細菌性髄膜炎の原因菌としては、*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*の頻度が高いが、いずれも耐性菌の増加が問題となっており、そのため抗菌化学療法は耐性菌にも対応したものへと変化しつつある。既に海外でその効果が確立された*H. influenzae* type bに対する蛋白結合ワクチンなど髄膜炎予防に有効なワクチンの導入が望まれる。

〔日内会誌 95 : 2232~2237, 2006〕

Key words : 髄膜炎, 細菌性髄膜炎, ワクチン

はじめに

髄膜炎は細菌感染による細菌性髄膜炎と細菌感染以外の原因による無菌性髄膜炎に分けられる。無菌性髄膜炎はウイルス、リケッチア、肺炎マイコプラズマ、真菌、原虫などの感染および自己免疫反応などの非感染性のものである。本稿では抗菌化学療法の観点より、細菌性髄膜炎について概説した。細菌性髄膜炎は新生児、乳幼児および小児での報告が多いが、成人、高齢者でも時にみられる感染症であり、免疫不全状態や脳室シャント後の患者に起こりやすいことも忘れてはならない。細菌性髄膜炎に対する抗菌化学療法は、主要な原因菌である*Haemophilus influenzae*(インフルエンザ菌)や*Streptococcus pneumoniae*(肺炎球菌)の薬剤耐性化の問題により様変わりしつつあり、最近の治療の動向について

も述べたい。

1. 病原体の現状

細菌性髄膜炎は年齢によって好発する原因菌が異なり、最近報告されたわが国の全国調査¹⁾でも新生児を含めた低年齢では*Streptococcus agalactiae*(B群レンサ球菌)や*Escherichia coli*(大腸菌)などの頻度が高く、乳幼児期以降の小児では*H. influenzae*が最も多く、次いで*S. pneumoniae*が多かったが、*H. influenzae*が5歳までにしかみられないのに対し、*S. pneumoniae*は6歳以上の年長児にもみられた。成人では*S. pneumoniae*が最も多く、高齢者では*S. pneumoniae*とグラム陰性桿菌によるものが多くみられる。また、新生児、高齢者、免疫不全者では*Listeria*(リステリア)も原因菌となる。*Staphylococcus aureus*(黄色ブドウ球菌)や*Staphylococcus epidermidis*(表皮ブドウ球菌)による髄膜炎は比較的まれであるが、あらゆる年齢層で発症し、脳脊髄液シャントなどからの由来のものが多く、特に院内発症の髄膜炎の場合

わたなべ ひろし, つちはし よしこ:長崎大学医学部・歯学部附属病院感染症内科(熱研内科)

には考慮する必要がある。以前はわが国において細菌性髄膜炎の主要な原因菌であった *Neisseria meningitidis* (髄膜炎菌) は激減し、近年は年間10名程度の届出数にとどまっている。また現在の細菌性髄膜炎の主要な原因菌である *H. influenzae* には従来より存在する β -lactamase産生菌に加え、近年わが国においては β -lactamase-negative ampicillin-resistant (BLNAR) などの薬剤耐性菌の出現、増加が問題となり²⁾、*S. pneumoniae* においても penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) の増加、多剤耐性化が世界的に問題となっている³⁾。最近報告されたわが国の全国調査¹⁾でも小児細菌性髄膜炎患者から分離された *H. influenzae*、*S. pneumoniae* はいずれも半数以上が耐性株であり、そのことが抗菌化学療法の変化につながってきている。

2. 疫学

わが国では戦後、小児の細菌性髄膜炎の発症数は激減した。近年の小児の全国調査においても年間小児科入院1,000人あたりの細菌性髄膜炎症例数は、2003~2004年が1.13~1.6で、1997~2000年の1.1~1.7とはほぼ同様であったものの、1979~1984年の3.1~4.0に比べて減少の傾向にあった¹⁾。海外では、現在でも先進諸国を含めて髄膜炎菌髄膜炎の流行をみるが、特に途上国での大流行が国際的問題となる。アフリカ西海岸、中央部、エチオピアにかけて African meningitis belt と呼ばれる多発地帯がある。但し、AIDSの流行後、髄膜炎の発症数は8倍増加したが、その起炎菌は以前主流であった *N. meningitidis* よりも *Cryptococcus neoformans* や *S. pneumoniae* が主になっているという報告もある⁴⁾。

3. 臨床症状

多くは発熱、頭痛、嘔吐などを示し、進行すると意識障害、痙攣などがみられる。またその

ような経過を明瞭に示さずに、むしろ敗血症症状が前面にでる場合があるし、急速に悪化する電撃型をとることもある。また年齢が低いほど症状は非特異的であり、新生児や乳幼児では発熱以外の症状として不機嫌、食欲(哺乳力)の低下などが目立つこともある。髄膜刺激症状として項部硬直、Kernig徴候などがあるが、新生児や乳幼児では必ずしも明瞭ではない。感染経路は多くの場合飛沫感染であり、原因菌が上気道や呼吸器感染病巣を經由して侵入し、血行性に髄膜に到達する。新生児のB群レンサ球菌感染症の場合は産道感染も考えられているが、皮膚や粘膜に付着している *S. aureus* や *S. epidermidis* がカテーテルを介して血行性に髄膜に到達することもある。また副鼻腔由来の髄膜炎も忘れてはならない。当科では最近副鼻腔炎より波及し、髄膜炎、脳膿瘍に至ったと考えられ、かつ急速に病態が悪化し、死に至った1症例を経験したので以下に呈示する。

4. 症例

症例：29歳、男性

主訴：意識障害、発熱

現病歴：生来健康。これまで副鼻腔炎などの指摘を受けたことはなかった。2005年10月上旬頃より鼻汁などの上気道症状あり、咳嗽、膿性痰が数日続き、中旬に39.7度の高熱と悪寒、戦慄および下痢、嘔吐を認め前医入院。急性腸炎と診断され、抗菌薬投与と絶飲食で症状一旦改善し退院となった。しかし、退院後も食欲低下や全身倦怠感は継続していた。入院22日目より再び高熱出現。23日目に近医受診しファロペネム(FRPM)を処方されたが、症状改善せず頭重感、頸部痛など出現し近医再受診。意識レベル低下、項部硬直もあり髄膜脳炎の疑いにて24日目当科紹介入院となった。

入院時所見：身長180cm、体重60kg、意識JCS II-10、体温38°C、血圧138/70mmHg、脈拍72/

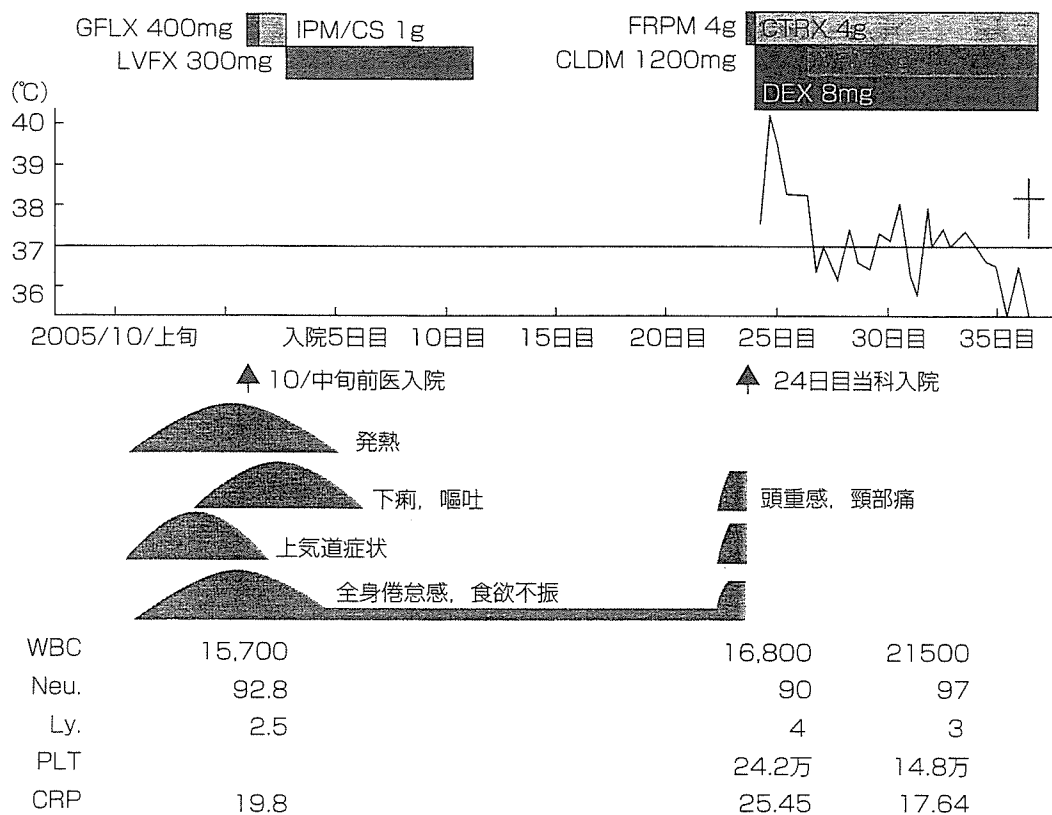


図 1. 脳膿瘍 (29 歳, 男性) 臨床経過

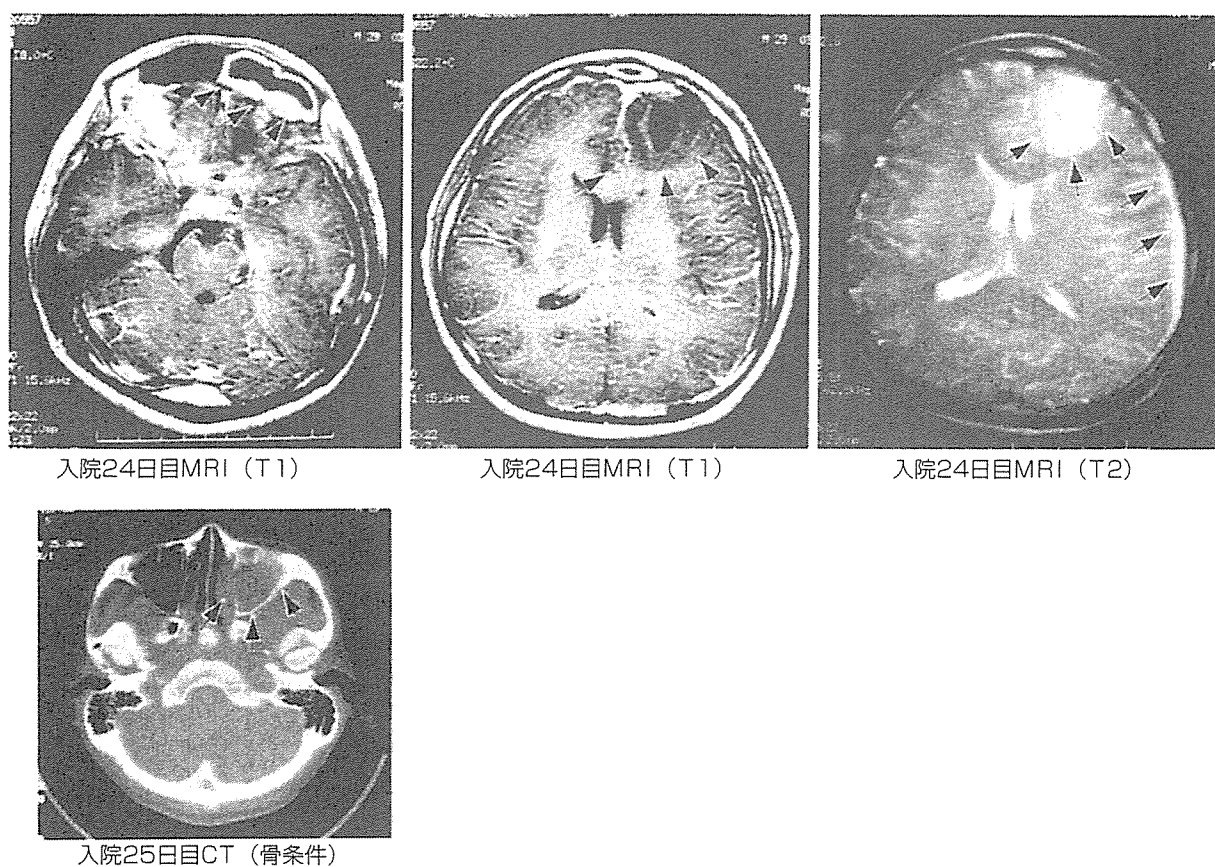
GFLX : ガチフロキサシン, IPM/CS : イミペネム / シラスタチン, LVFX : レボフロキサシン, FRPM : ファロベネム, CTRX : セフトリアキソン, CLDM : クリンダマイシン, VCM : パンコマイシン, DEX : デキサメサゾン

min整, SaO₂ 97%, 眼瞼結膜: 貧血なし, 眼球結膜: 黄疸なし, 口腔内: 咽頭発赤なし, 扁桃腫大なし, 表在リンパ節触知せず, 胸部: 呼吸音異常なし, 心音: 心雑音なし, 腹部: 平坦軟, 圧痛なし, 肝脾腫: 触知せず, 下肢: 浮腫なし

神経学的所見: 対光反射: prompt, 瞳孔: 正円 3mm大, 左右同大, 項部硬直 (++) , Kernig sign (±), 四肢筋力: 筋力低下なし, 左右差なし, 深部腱反射: 異常認めず

臨床経過: 本症例では, 入院後直ちに脳外科的手術を検討したものの, 急速に意識障害が進行し, 入院 8 時間後には脳ヘルニアに陥り, その時点で手術適応がないと判断された. 図 1 に示すような抗菌化学療法を行ったが, 37 日目, 死に至った. 25 日目の頭部CT写真では左鼻腔内

の液体貯留を認め, 24 日目の頭部MRI写真では左前頭洞内に液体貯留を認め, 左前頭葉の脳実質内に長径 2.5cm大の膿瘍を認め周囲に浮腫を認めた (図 2). 剖検所見においても前頭洞と頭蓋内間に交通を認め, 硬膜表面に膿の一部が流出したことより (図 3), 本症例は副鼻腔炎が前頭洞より頭蓋内へ波及したために髄膜炎, 脳膿瘍に陥った症例と考えられた. 本症例は急激に発症し, 重篤な転帰をたどった脳膿瘍, 硬膜下膿瘍の一例であったが, 副鼻腔炎の存在があり, 病変が前頭洞より頭蓋内へ波及したと考えられた. 本症例では副鼻腔炎症状に乏しく, 診断の遅れにつながったが, 耳鼻科的, 脳外科的なアプローチをタイミングを逸しないようにする必要があったと考えられた.



入院24日目MRI (T1)

入院24日目MRI (T1)

入院24日目MRI (T2)

入院25日目CT (骨条件)

図2. 頭部MRIおよびCT写真所見

入院24日目のMRIにて左前頭洞内に液体貯留を認め、粘膜の造影後の増強を認める。左前頭葉の脳実質内に長径2.5cm大の膿瘍を認め周囲に浮腫を認める。左側に硬膜下膿瘍を認める。入院25日目のCTにて骨条件にて副鼻腔内の液体貯留を認める。

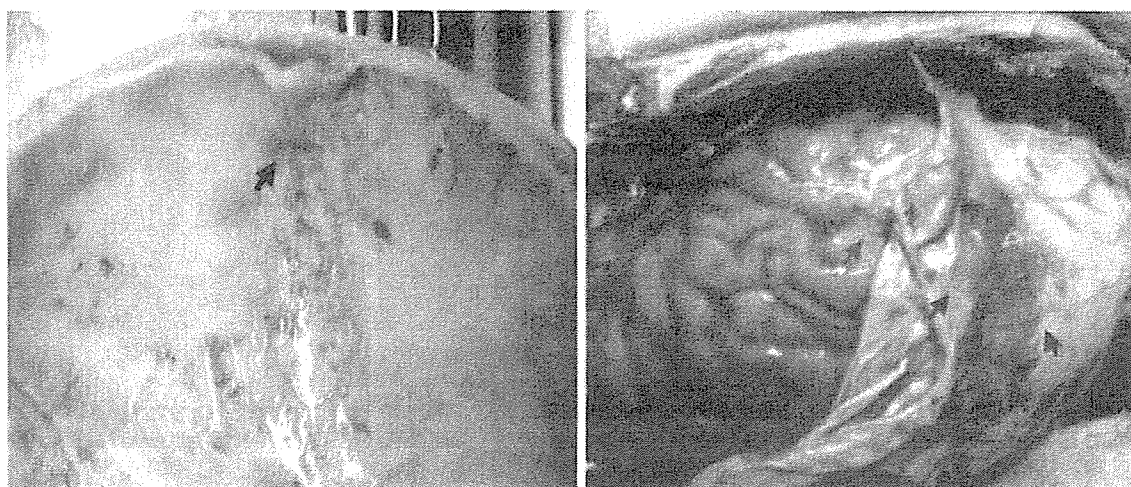
5. 検査所見および診断

髄膜炎を疑った場合は直ちに髄液検査を試行し、髄液沈渣の塗抹標本をつくりグラム染色を行う。非細菌性が疑われれば抗酸菌染色、墨汁染色なども行い、早期の病原体推定を試みる。また、この際に細胞成分の分析が診断上重要である。髄液培養は沈渣の染色所見を参考にして細菌、真菌、結核など疑わしい病原体について全て行う。髄液検査での髄液圧上昇、蛋白増加、糖減少、染色で好中球増加を認めれば細菌性髄膜炎が強く疑われ、グラム染色で起炎菌を推定できることも多い。但し、前医で適切な抗菌化

学療法を受けてきた場合にはその証明が困難になる可能性があり、それ故現在実施されている *H. influenzae* type b, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *S. agalactiae* に対するラテックス凝集法による抗原検出も迅速診断として重要である。血液生化学検査では、白血球増加と核左方移動, CRP 上昇, 血沈亢進などの炎症所見がみられるが, 重症型では出血傾向, 肝・腎障害にも注意する。診断は臨床症状と検査結果を合わせて総合的に行う。

6. 治療

第1選択薬となるのは広域抗菌剤で抗菌力も



前頭洞と頭蓋内間に交通認める (↑)。
 硬膜表面に膿の一部が流出しており (↑)、矢印↑の部位に脳膿瘍を認める。
 矢印↑より膿を採取し細菌学的検査を施行。

入院37日目 膿瘍部培養結果

Propionibacterium acnes (+)

Bacteroides stercoris (+)

図3. 解剖所見 (2005年11月下旬)

強く十分量の髄液移行が期待できるものでなければならぬ。*H. influenzae*(ほとんどtype b)では先進国, 途上国を問わず, 広域ペニシリン系アンピシリン(ABPC)耐性, クロラムフェニコール(CP)耐性株が増加しており, 今日抗菌力が最も優れているのは第3世代セフェム系注射剤である。また*S. pneumoniae*ではPRSPの増加, 多剤耐性化の進行は既に世界的な問題となっており, 最早ペニシリン感受性菌と確認できない肺炎球菌性髄膜炎にペニシリンを用いることは危険である。*S. pneumoniae*は今日ペニシリンのみならず, セフェム, テトラサイクリン, マクロライド, ST合剤さらにはCPにも耐性化が進んでおり, PRSPに対して強い抗菌力を維持しているのはカルバペネム系などに限られている。細菌性髄膜炎が疑われれば, 直ちに抗菌化学療法を開始すべきであるが, 原因菌推定ができていない場合, 患者の年齢と重症度から病原体を推測す

る。これまでは広域スペクトラムで抗菌力が強く, かつ髄液移行も良好な第3世代セフェム系注射剤〔セフォタキシム(CTX), セフトリアキソン(CTRX)など〕が推奨され, 3カ月以内の乳児, 高齢者, 免疫低下が予想される基礎疾患を有する患者では*S. agalactiae*, *Listeria*感染も考慮してABPCを併用していた。しかし, 近年PRSPの増加に伴い, このABPC+CTX or CTRXでは治療に失敗する例も増加し深刻な問題となっている。最近のわが国の小児の全国調査でも, ABPC+CTX or CTRXによる併用治療は減少傾向にあり, カルバペネム系+β-lactam剤による併用治療が増加傾向であったと報告されている¹⁾。現在のPRSPやBLNARなどの耐性菌の増加を考慮すると, 今後はカルバペネム系+CTX or CTRXの併用療法がempiric therapyとしては最も適切なものかもしれない。

7. 予後

診断、治療開始の遅れは直ちに予後不良、神経学的重度の後遺症につながる。最近のわが国の小児の全国調査では小児細菌性髄膜炎の死亡率は3%であったと報告されている¹⁾。また後遺症の内容は難聴のみの例が最も多いが、てんかん、脳性麻痺などの重篤な例が少なくなく、特に新生児、乳児に発症した例では脳性麻痺、発達障害など重篤な例が多い。また起炎菌によっても予後が異なり、*S. pneumoniae*による髄膜炎は*H. influenzae*によるものよりも予後不良であるとの報告もある。

8. 予防

既に*H. influenzae* type b (Hib) に対する蛋白結合ワクチンは欧米での小児Hib髄膜炎やHib保菌者を激減させ、その有効性は確立されているが⁵⁾、残念ながら現時点でわが国では導入されていない。その他肺炎球菌多糖体23価ワクチン、肺炎球菌蛋白結合ワクチンおよび髄膜炎菌ワクチンなどが臨床応用されているが、わが国で用いることができるのは肺炎球菌多糖体23価ワクチンのみである。しかし、現実に肺炎球菌多糖体23価ワクチンがこの菌による髄膜炎をどの程度予防できるかどうかについては、わが国でのデータはなく今後の検討が望まれる。耐性菌の増加が臨床上問題となっているわが国の現状では、Hibワクチンなどの髄膜炎予防に有効なワクチンの導入が望まれる。

文 献

- 1) 砂川慶介, 他: 本邦における小児化膿性髄膜炎の動向 (2003~2004). 感染症学雑誌 80: 27-38, 2006.
- 2) Ubukata K, et al: Association of amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 with β -lactam resistance in β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. Antimicrob Agents Chemother 45: 1693-1699, 2001.
- 3) Qin L, et al: Antimicrobial susceptibility and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with community-acquired pneumonia and molecular analysis of multidrug-resistant serotype 19F and 23F pneumococci in Japan. Epidemiol Infect 2: 1-7, 2006.
- 4) Gordon SB, et al: Bacterial meningitis in Malawian adults: pneumococcal disease is common, severe, and seasonal. Clin Infect Dis 31: 53-57, 2000.
- 5) Peltola, H: Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev 13: 302-317, 2000.

「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004」
の臨床上の有用性と問題点に関する検討

千葉大学大学院医学研究院小児病態学¹⁾, 君津中央病院小児科²⁾, 千葉市立海浜病院小児科³⁾,
千葉県こども病院感染症科⁴⁾, 千葉市立青葉病院小児科⁵⁾

深沢 千絵¹⁾ 石和田稔彦¹⁾ 永井 文栄²⁾ 萩田 純子³⁾
数川 久恵³⁾ 阿部 克昭⁴⁾ 星野 直⁴⁾ 会沢 治朗⁵⁾
石川 信泰⁵⁾ 黒崎 知道³⁾ 河野 陽一¹⁾

「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004」

の臨床上の有用性と問題点に関する検討

千葉大学大学院医学研究院小児病態学¹⁾, 君津中央病院小児科²⁾, 千葉市立海浜病院小児科³⁾,
千葉県こども病院感染症科⁴⁾, 千葉市立青葉病院小児科⁵⁾

深沢 千絵¹⁾ 石和田稔彦¹⁾ 永井 文栄²⁾ 萩田 純子³⁾
数川 久恵³⁾ 阿部 克昭⁴⁾ 星野 直⁴⁾ 会沢 治朗⁵⁾
石川 信泰⁵⁾ 黒崎 知道³⁾ 河野 陽一¹⁾

要 旨

「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004」に示されている項目について、2005年1月から5月までに千葉県内の5病院で入院加療を受けた小児市中肺炎症例110例を対象に、後方視的に検討した。初期抗菌薬の選択は、ガイドラインに示された年齢ごとの抗菌薬選択指針とほぼ一致する治療が行われ、約90%が治療に成功しており、ガイドラインは有用であると思われた。改善すべき点としては、1)本ガイドラインの重症度判定基準では身体所見や胸部X線所見の項目で軽症と判定されるものの、検査結果の項目によって中等症や重症と判定される症例が多く、身体所見と検査所見との間に解離が見られたため、検査所見がなくとも入院の適否を決定できるような判定基準、2)初期抗菌薬無効例には、乳幼児のβ-lactamase-nonproducing ABPC-resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR) による肺炎があり、このような症例に対する治療法の提示、3)また無効例の中には基礎疾患をもつ年長児の間質性肺炎も含まれており、抗菌薬不応肺炎に対する補助療法、4)細菌性肺炎と非定型肺炎との鑑別法などがあげられ、これらの項目がガイドラインに記載されていると有用であると考えられた。

キーワード：ガイドライン、小児、肺炎

はじめに

2004年11月に、日本小児呼吸器疾患学会・日本小児感染症学会より「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004」¹⁾が発表された。小児科領域における呼吸器感染症のガイドラインとしては、国際的に見てもこれらはじめてのガイドラインである。今回、本ガイドラインに示される指針の有用性と問題点を明らかにする目的で、小児市中肺炎入院症例を対象に、本ガイドラインに示されている項目について後方視的に検討したので報告する。

ガイドラインの概要

本ガイドラインには、感染症の各部位別に診断・治療の指針などが記述されている。肺炎の項では、重症度分類、入院の目安、抗菌薬療法について示されており、その内容について以下に簡単に記載する。

1. 重症度分類

肺炎の重症度は、全身状態、チアノーゼの有無、呼吸数、努力呼吸の有無といった身体所見、胸部X線での陰影の拡がり、胸水の有無に加え、酸素飽和度(SpO₂)、CRP値、好中球数といった検査所見をもとに軽症、中等症、重症の3段階に分類することになっている(表1)。判定項目のうち重症の項目が1つでもあれば重症と判定し、軽症の項目をすべて満たす場合に軽症と判定し、それ以外を中等症と判定する。

2. 入院の目安

入院治療を行う目安として、①重症度分類で中等症以上の場合、②3歳未満、③治療薬の内服ができないとき、④経口抗菌薬治療で改善が認められないとき、⑤基礎疾患があるとき、⑥脱水が認められるとき、⑦軽症でも主治医が入院を必要と考えた場合、の7項目が示されている。

3. 抗菌薬療法

初期抗菌薬療法の選択については、主要原因菌とそれに対する抗菌薬選択の考え方についての記載のほか、原因微生物不明時の初期抗菌薬療法について、年齢ごとに外来治療と入院治療において推奨される抗菌

(平成18年4月7日受付)(平成18年5月18日受理)
別刷請求先：(〒260-8670) 千葉市中央区亥鼻1-8-1
千葉大学大学院医学研究院小児病態学
深沢 千絵

表1 小児市中肺炎 一身体所見・検査所見による重症度判定—

〔小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004〕(表 9-6)

	軽症	中等症	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 (呻吟, 鼻翼呼吸, 陥没呼吸)	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
SpO2	> 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 または > 10,000 < 500 または > 10,000 < 500 または > 10,000
判定項目	すべてを満たす	軽症と重症のいずれにも該当しない	いずれか 1 つを満たす

*年齢別呼吸数 (回/分) 新生児 < 60 乳児 < 50 幼児 < 40 学童 < 30

表2 肺炎の原因微生物不明時の初期抗菌薬療法

〔小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004〕(表 9-9)

	2ヶ月~2歳	3~5歳	6歳以上
外来		AMPC +/- CVA or SBTPC _{po} あるいは 広域セフェム ^{*3} _{po}	マクロライド _{po} あるいは テトラサイクリン _{po}
入院	ABPC +/- SBTiv ^{*1} あるいは 広域セフェム _{iv} ^{*1}	ABPC +/- SBTiv ^{*2} あるいは 広域セフェム _{iv} ^{*2}	ABPC +/- SBTiv あるいは 広域セフェム _{iv} + / - マクロライド _{po/div} あるいは テトラサイクリン _{po/div}

原因菌判明時に適切な抗菌薬に変更

*1: トラコーマ・クラミジア感染が考えられるとき, マクロライド系薬を併用

*2: マイコプラズマ, 肺炎クラミジア感染症が強く疑われるとき, マクロライド系薬を併用

*3: 肺炎球菌, インフルエンザ菌に抗菌力が優れているもの

代表経口薬: CDTR-PI, CFPN-PI, CFTM-PI

代表静注薬 CTRX, CTX

薬が表として示されている (表 2).

対象と方法

対象は, 2005年1月から5月までに千葉大学医学部附属病院小児科, 君津中央病院小児科, 千葉市立海浜病院小児科, 千葉県こども病院感染症科, および千葉市立青葉病院小児科で入院加療を受けた小児市中肺炎症例のうち免疫不全のない110例とした。これら110例について診療録・看護記録をもとに, 患者背景, ガイドラインに示されている重症度判定, 入院の目安, 原因微生物と治療効果について後方視的に集計を行った。原因微生物の検討において, 細菌に関しては喀痰

培養での分離病原細菌をもとに起炎菌を推定した。ウイルスに関しては各種迅速抗原検査結果, マイコプラズマ・クラミジアに関してはガイドラインに示された血清学的診断基準によって診断した。抗菌薬の治療効果判定は, 日本化学療法学会小児科領域抗菌薬感受性臨床試験における判定基準²⁾に従い, 著効・有効・やや有効・無効の4段階に分類した。

成績

1. 患者背景

年齢は, 2カ月~12歳7カ月(平均年齢2.97歳)で, 1歳台が最も多く, ついで3歳, 0歳の順であった。6

表3 重症度判定結果

	軽症	中等症	重症	記載なし
全身状態	52	41	17	
チアノーゼ	98		4	8
呼吸数	79		29	2
努力呼吸 (呻吟, 鼻翼呼吸, 陥没呼吸)	94	1	11	4
胸部 X 線での陰影	99	9	2	
胸水	109	1	0	
SpO ₂ (mg/dl)	45	22	3	40
CRP	34	67	9	
好中球数	28	28	47	7
判定項目	1	41	68	

歳以上は、13例(11.8%)であった。性別は、男児58例、女児52例で性差はなかった。基礎疾患は38例(34.5%)であり、基礎疾患の種類としては気管支喘息が最も多く12例、呼吸器系構造異常10例、新生児期呼吸器障害3例と呼吸器系基礎疾患を有するものが25例で認められた。入院病日は、1病日~13病日(平均5.4病日)で4病日が最も多く、ついで5病日、6病日の順であった。症状出現から7日以上経過してから入院する例が24例(21.8%)を占めていた。

2. 重症度判定

本ガイドラインに示されている重症度判定基準に従い、各症例の重症度を判定し、表3に示した。CRP値の項目では3~15mg/dlの中等症が67例と最も多く、好中球数では重症と判定された症例が47例と最も多かった。それ以外の身体所見・胸部 X 線所見の項目では、いずれも軽症にあてはまる症例が多かった。しかし、総合的な判定では、軽症の項目をすべて満たす症例のみが軽症と判定されるため、軽症は1例のみで、中等症41例、重症68例という結果であった。

3. 入院の目安

診療録に記載された入院の理由をもとに、ガイドラインに示された入院の目安の項目に分類すると、「重症度分類で中等症以上の場合」が72例と最も多く、ついで「経口抗菌薬治療で改善が認められないとき」42例であった(表4)。

4. 原因微生物と治療効果

入院時に喀痰の塗抹グラム染色で原因微生物が推定可能であった症例は28例(25%)であり、72例(65%)は原因微生物不明であった。各種検査の結果、最終的に推定された原因微生物についての検査状況と結果を表5に示す。喀痰培養は81例(73.6%)で実施され、病原細菌は67例(82.7%)で検出されていた。内訳は *Haemophilus influenzae* 49例、*Streptococcus pneumoniae* 28例、*Moraxella catarrhalis* 12例であった。ウイルス抗

表4 入院の目安とした項目

	のべ症例数 (%)
・重症度分類で中等症以上の場合	72 (65%)
・3歳未満	22 (20%)
・治療薬の内服ができないとき	9 (8%)
・経口抗菌薬治療で改善が認められないとき	42 (38%)
・基礎疾患があるとき	20 (18%)
・脱水が認められる	20 (18%)
・軽症でも主治医が入院を必要と考えた場合	16 (15%)

原検査は48例(43.6%)の症例に実施されており、インフルエンザウイルス3例、アデノウイルス1例、RSウイルス1例であった。マイコプラズマ抗体検査は、62例(56.4%)で実施され、感染の疑いが強いと診断されたのは7例であった。クラミジア抗体検査は3例で実施され、1例が疑診の結果であった。

喀痰から分離された *H. influenzae* と *S. pneumoniae* のうち、それぞれ ampicillin (ABPC), penicillin G (PcG) に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を、診療録をもとに集計した。 *H. influenzae* において、 $ABPC-MIC \geq 2\mu g/ml$ (NCCLSの基準による中間耐性以上) の株は40株中25株と62.5%を占めていた。 *S. pneumoniae* に関しては、 $PcG-MIC 0.12 \sim 1\mu g/ml$ (NCCLSの基準による中間耐性) の株が24株中18株で75%を占めていたが、 $PcG-MIC \geq 2\mu g/ml$ の耐性株は認めなかった。原因微生物別の重症度は表6に示すとおりで、細菌・マイコプラズマ・ウイルスの間で重症度に差を認めなかった。

各年齢において選択された初期抗菌薬を図1に示す。3歳未満と3~5歳では約80%の症例で ampicillin または sulbactam/ampicillin (ABPC±SBT) といったペニシリン系薬が選択されていたが、6歳以上の症例ではマクロライド系やテトラサイクリン系薬が25%

表5 推定された原因微生物

・ 病原細菌検出 <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	67 例/喀痰培養施行 81 例中 49 例 28 例 12 例
・ ウイルス抗原陽性 インフルエンザウイルス アデノウイルス RS ウイルス	4 例/抗原検査施行 48 例中 3/18 例 1/28 例 1/19 例
・ マイコプラズマ抗体陽性 IgM 抗体陽性 単一血清 IgG 抗体 (PA 法) (> 320 倍) ペア血清 IgG 抗体 (PA 法) (4 倍以上上昇)	7 例/検査施行 62 例中 1/3 例 4/39 例 2/21 例
・ クラミジア抗体陽性 (疑診)	1 例/検査施行 3 例中

表6 原因微生物と重症度判定

	軽症	中等症	重症	計
<i>H. influenzae</i>	0	23	23	46
<i>S. pneumoniae</i>	0	5	19	24
<i>M. catarrhalis</i>	0	1	10	11
マイコプラズマ	0	2	5	7
インフルエンザウイルス	0	0	3	3
アデノウイルス	0	0	1	1
RS ウイルス	0	0	1	1
原因微生物不明	0	10	6	17
計	1	41	68	110

表7 初期抗菌薬治療と効果判定

	症例数	著効	有効	やや有効	無効
ABPC	50(1)	40	4	1	5
SBT/ABPC	30	25	4	0	1
PIPC	4	4	0	0	0
TAZ/PIPC *	3	1	0	0	2
広域セフェム	7(3)	4(1)	2(2)	0	1
マクロライド・テトラサイクリン	7(2)	5(2)	1	0	1
カルバペネム	2	1	1	0	0
その他	6(2)	3	2(2)	1	0
抗菌薬投与なし	5	—	—	—	—
() 内はうち他剤との併用	114	83	14	2	10

*肺炎には保険適応外

で選択されていた。

初期抗菌薬と臨床効果は、表7に示すとおりである。全体では著効83例(76%)、有効14例(13%)で、有効以上が89%を占めていた。ガイドラインで推奨されているABPC±SBTが選択された症例では80例中73例(91%)、これに広域セフェムを含めても87例中

79例(91%)が有効以上の効果を認めた。

初期抗菌薬の治療効果が無効であった症例10例について患者背景、原因微生物、変更薬剤を表8に示す。年齢は1歳以下の症例が6例、前投薬を受けている症例は4例であった。症例1, 2では、喀痰培養は施行されておらず起炎菌は不明である。症例3, 4, 5, 6は喀

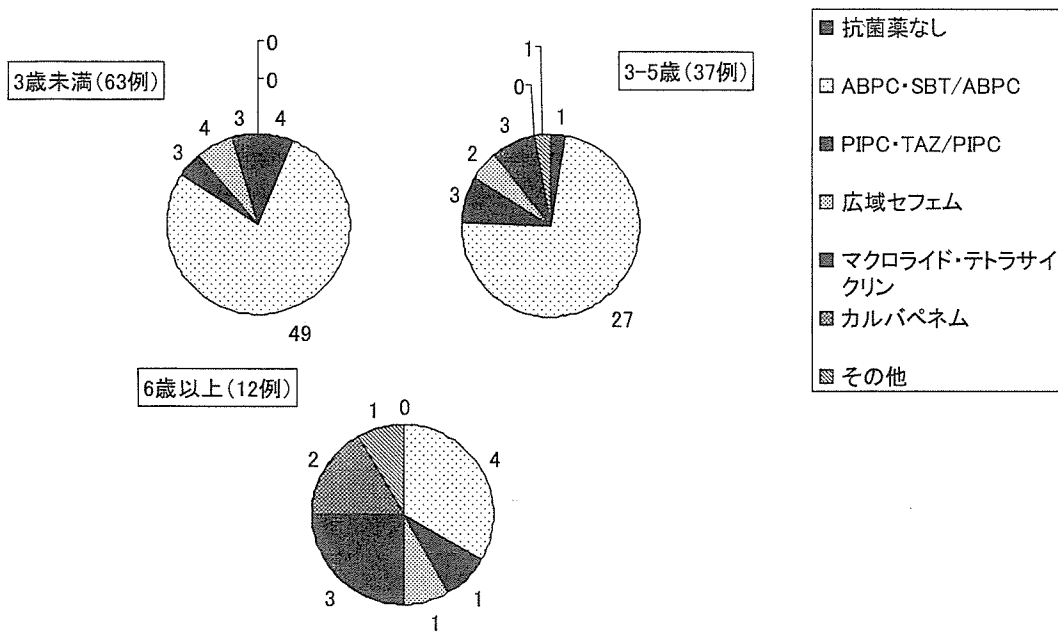


図1 年齢と初期抗菌薬選択
各年齢層において選択された初期抗菌薬の割合を示す。6歳以上においては、25%の症例でマクロライド系またはテトラサイクリン系薬が選択されていた。

表8 初期抗菌薬無効例10例の解析

	年齢 (基礎疾患)	前投薬	初期治療	変更治療 (効果)	喀痰培養における 起炎微生物 (MIC)
1	0y8m	マクロライド	ABPC	マクロライド併用 (著効)	(咽頭培養のみ)
2	0y9m	—	ABPC	広域セフェム (やや有効)	(咽頭培養のみ)
3	0y10m	—	広域セフェム	中止	MC+Hi (<常在菌)
4	1y0m (新生児期呼吸管理)	—	ABPC	その他 (ST) (やや有効)	Hi(BLNAR) (4)
5	1y1m	ペニシリン・NFLX (内服不可)	TAZ/PIPC	広域セフェム内服+ マクロライド (やや有効)	Hi(BLNAR) (4)
6	1y5m	セフェム・マクロラ イド (内服不可)	SBT/ABPC	中止	Hi(BLNAR) (4) + Pn
7	2y6m (気管支喘息)	マクロライド	マクロライド	ABPC (著効)	Pn(1)
8	3y4m (全前脳胞症)	—	TAZ/PIPC	その他 (ST) (死亡)	常在菌のみ
9	6y3m (奇形症候群)	—	ABPC	PSL 併用 (著効)	常在菌のみ
10	10y5m (奇形症候群)	—	ABPC	PSL 併用 (著効)	Hi (<常在菌)

Hi : *H. influenzae* (ABPC MIC), Pn : *S. pneumoniae* (PcG MIC)

痰培養で *H. influenzae* が検出されており、症例 4, 5, 6 は ABPC-MIC 4μg/ml の β-lactamase-nonproducing ABPC-resistant *H. influenzae* (BLNAR) であった。これらの症例は、広域セフェム・ペニシリン系薬で治療を開始され、無効のため抗菌薬を中止あるいは変更されているが、いずれも軽快までに時間を要した。症例 7 は外来で開始されたマクロライド系薬で治療継続したものの、*S. pneumoniae* が喀痰培養で検出され、ABPC

に変更後はすみやかに改善した。症例 8, 9, 10 は奇形症候群などの基礎疾患があり、間質性肺炎などの要因が影響していたと考えられた症例である。

考 察

1. 重症度判定と入院の目安

本ガイドラインの重症度判定基準に従って、市中肺炎入院例を分類すると、ほとんどが中等症以上という

結果であった。これは、中等症以上を入院の目安とする本ガイドラインの指針に一致するものであった。しかし、一方で、身体所見や胸部 X 線所見の項目では軽症と判定されるものの、好中球数や CRP といった検査結果の項目によって中等症や重症と判定される症例が多く、身体所見と検査所見との間に解離が見られた。すなわち、入院の目安としてこの重症度判定基準を用いると、血液検査データがないと入院の適否が決められないことになる。2000年に日本呼吸器学会から発表されたガイドライン「成人市中肺炎診療の基本的考え方」³⁾の重症度判定では、身体所見・胸部レントゲン所見による項目と、検査成績による項目とを分けて記載しており、「原則として肺炎の重症度は胸部レントゲン写真および身体所見によって判定するが、検査成績が判明した場合はこれらも参考にして重症度を判定する」としている。また、このガイドラインは2005年に改訂版⁴⁾が発表され、改訂版では、肺炎患者の生命予後という点から、年齢・脱水所見・SpO₂・意識障害・血圧を指標として重症度を分類し、重症度によって入院治療などの適否を決定する構図となっている。重症度判定の結果を入院の適否を決定する基準として使用する場合には、このように検査結果を待たずとも重症度を予測できる判定基準が必要と考えられる。

2. 原因微生物

RSウイルスやインフルエンザウイルスといった季節性の強い病原体の検出率はこれまでの検討¹⁵⁾と比べ少なかったが、これは、ウイルスに関する検討が全例に行われたわけではないことと、今回の検討が1月から5月という短期間に施行されたことによると考えられる。このことはマイコプラズマに関しても同様である。また、*H. influenzae* と *S. pneumoniae* の検出率は既報¹⁵⁾に比べ高くなっている。今回は、複数施設での検討で、培養方法、判定基準が施設間で若干異なるため、洗浄喀痰のみでなく非洗浄喀痰培養結果も含めており、この中には起炎性の低いものが含まれている可能性がある。

3. 抗菌薬療法の選択と無効例の検討

初期抗菌薬の選択に関しては、ガイドラインに示された年齢ごとの抗菌薬選択指針とほぼ一致する治療が行われ、約90%が治療に成功していたという結果であった。

肺炎球菌性肺炎は、重症と判定される症例が多かったが、ペニシリン系抗菌薬を主体とした治療で苦慮した例はなかった。しかし、逆に BLNAR による乳幼児の肺炎例において、治療に難渋するケースが見られた。黒崎らは菌血症を伴わない *H. influenzae* 気管支肺感染症では、ABPC-MIC が 2 μ g/ml の中等度耐性株までは amoxicillin 内服あるいは ABPC 静注で対応可能とし

ている⁹⁾。今回の検討では、少数ながら ABPC-MIC \geq 4 μ g/ml の *H. influenzae* 検出例で治療難渋例を認めており、これらの症例に対する治療法が今後重要になってくると考えられる。本ガイドラインは BLNAR に対する選択薬として、cefotaxime (CTX), ceftriaxone (CTRX), piperacillin (PIPC) を挙げているが、これは抗菌力を基に推奨されており、これらの薬剤の BLNAR に対する臨床的効果を検討していくことが必要である。我々は最近 BLNAR を中心とした *H. influenzae* 気管支肺感染症に対する PIPC, tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) の臨床効果について検討しその有効性を報告している⁷⁾。

そのほかに、初期抗菌薬無効例としては、基礎疾患のある年長児の間質性肺炎があった。このうち2例では prednisolone (PSL) の併用が著効している。本ガイドラインには、ウイルス感染などの抗菌薬不応肺炎に対する記載が少なく、抗菌薬以外の補助療法についてほとんど記載されていない。しかし、実際に治療に難渋するのは抗菌薬不応の肺炎であり、このような症例に対する明確な指針が示されるとよいと思われた。

また、本ガイドラインには、原因微生物推定の指標として、年齢が挙げられているのみで、成人のガイドライン³⁴⁾に示されているような細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別のための基準は提示されていない。2000年発行の成人のガイドライン³⁾では、症状・所見より1. 60歳未満である、2. 基礎疾患がない、あるいは軽微、3. 肺炎が家族内、集団内で流行している、4. 頑固な咳がある、5. 比較的徐脈がある、6. 胸部理学所見に乏しい、の6項目と、検査成績より7. 末梢血白血球数が正常である、8. スリガラス状陰影または skip lesion である、9. グラム染色で原因菌らしいものがない、の3項目が設定され、これらの項目におけるスコアリングによる細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別が提示されていた。この鑑別法に関する検討³⁾によると、感度70.4%、特異度91.8%という結果であった。今回発表された改訂版⁴⁾では、これらの項目のうち1. 2. 3. 4. に、新しい項目として5. 痰がない、あるいは迅速診断法で原因菌が証明されない、6. 末梢血白血球数が10,000/ μ l未満である、の2項目が加えられ、これら6項目あるいは1から5までの5項目による基準が示され、さらに簡便で感度・特異度のすぐれる鑑別法に改訂されている。小児肺炎における細菌性肺炎とマイコプラズマ肺炎の鑑別点に関する検討においては、マイコプラズマ肺炎では細菌性肺炎に比べ、乾性咳嗽が多く、努力性呼吸・聴診上のラ音が少なく、白血球数が少なく、胸部 X 線上浸潤影が限局する傾向にある、という報告⁹⁾¹⁰⁾がある。乳幼児のマイコプラズマ感染症は、気管支炎・細気管支炎を呈することが多く、年長児に比べ

て末梢白血球数増多を認めることが多いなど、診断が難しいとされている¹¹⁾¹²⁾が、年長児の典型的なマイコプラズマ肺炎に限れば、成人のガイドラインに習い、細菌性肺炎との鑑別法を示すことができるのではないかと考えられる。

文 献

- 1) 上原すゝ子, 砂川慶介. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン2004. 東京: 日本小児呼吸器疾患学会/日本小児感染症学会, 2004.
- 2) 日本化学療法学会. 小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準. 日化療会誌 2003; 51: 144—151.
- 3) 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会. 「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療の基本的考え方. 東京: 日本呼吸器学会, 2000.
- 4) 日本呼吸器学会 呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会. 「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療ガイドライン. 東京: 日本呼吸器学会, 2005.
- 5) 石和田稔彦, 黒崎知道, 鳥羽 剛, 他. 小児肺炎の現況 第1報 起炎病原体検出状況. 感染症誌 1993; 67: 642—647.
- 6) 黒崎知道, 太田文夫, 玉井和人, 他. *H. influenzae* の ampicillin 感受性の年次別推移と ampicillin に対する最小発育阻止濃度 (MIC) 2 μ g/ml の *H. influenzae* による気管支肺感染症のペニシリン系抗菌薬の治療効果について. 日小呼誌 2001; 12: 18—23.
- 7) 須藤扶佐代, 石和田稔彦, 星野 直, 他. 小児 *Haemophilus influenzae* 気管支肺感染症に対する piperacillin, tazobactam/piperacillin の臨床効果に関する検討. 感染症誌 2005; 79: 637—643.
- 8) 石田 直, 橋本 徹, 有田真知子, 他. 日本呼吸器学会市中肺炎ガイドラインの検討: 細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別について. 日呼吸会誌 2002; 40: 929—935.
- 9) 石和田稔彦, 黒崎知道, 鳥羽 剛, 他. 小児肺炎の現況—第2報—炎症反応, 臨床症状, 理学的所見からの検討. 感染症誌 1995; 69: 284—290.
- 10) 石和田稔彦, 黒崎知道, 鳥羽 剛, 他. 小児肺炎の現況—胸部エックス線像の検討—. 日児誌 1994; 98: 2012—2016.
- 11) Kuroki H, Morozumi M, Chiba N, et al. Characterization of children with *Mycoplasma pneumoniae* infection detected by rapid polymerase chain reaction technique. J Infect Chemother 2004; 10: 65—67.
- 12) 千々松郁枝, 玉城 渉, 山本雅樹, 他. *Mycoplasma pneumoniae* 感染症の臨床的検討—乳幼児期発症例について—. 小児科臨床 2004; 57: 2072—2078.

Assessment of Clinical Usefulness of 'Guidelines for Pediatric Respiratory Infection 2004': Retrospective Analysis of Pediatric Inpatient with Pneumonia

Chie Fukasawa¹⁾, Naruhiko Ishiwada¹⁾, Fumie Nagai²⁾, Junko Ogita³⁾, Hisae Kazukawa³⁾, Katsuaki Abe⁴⁾, Tadashi Hoshino⁴⁾, Jiro Aizawa⁵⁾, Nobuyasu Ishikawa⁵⁾, Tomomichi Kurosaki³⁾ and Yoichi Kohno¹⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chiba University

²⁾Department of Pediatrics, Kimitsu Central Hospital

³⁾Department of Pediatrics, Chiba Municipal Kaihin Hospital

⁴⁾Division of Infectious Diseases, Chiba Children's Hospital

⁵⁾Department of Pediatrics, Chiba Municipal Aoba Hospital

We retrospectively analyzed 110 cases of pediatric inpatients with pneumonia concerning the contents of 'Guidelines for Pediatric Respiratory Infection 2004'. In most cases, the initial antibiotic treatments were based on the guideline. And the 90% of the cases succeeded in treatment. This result indicated that the guideline for the choice of initial antibiotics was useful. Meanwhile, we pointed out following problems which should be improved.

There was discrepancy between the severity scoring by laboratory findings and that by physical findings. In order to consider the indication for hospitalization without laboratory examinations, the severity scoring system need to be revised.

The cases which failed with the initial antibiotic treatment were mainly infant pneumonia caused by BLNAR (β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*) and interstitial pneumonia of elder patients. Indication for treatment of infant BLNAR pneumonia and supportive treatment of interstitial pneumonia should be presented as guidelines.

Also the differentiation system of bacterial and non-bacterial pneumonia should be added.