

【原著・臨床】

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織田 慶子¹⁾・沖 真一郎¹⁾・阪田 保隆²⁾¹⁾聖マリア病院小児内科*²⁾聖ヨゼフ園

(平成 15 年 11 月 19 日受付・平成 16 年 2 月 12 日受理)

2001 年に聖マリア病院小児内科もしくは久留米大学小児科を受診した患児より分離された 72 株の *Haemophilus influenzae* の薬剤感受性を検討し、血清型、 β -lactamase 産生の有無、臨床症状も合わせて検討した。 β -lactamase 産生 ampicillin (ABPC) 耐性菌 (BLPAR) は *H. influenzae* 72 株中 4 株 (6%) みられた。 β -lactamase 非産生 ABPC 耐性菌 (BLNAR, 今回は ABPC に対する MIC が 4 μ g/mL 以上の株とした) は 5 株 (7%) であった。Low-BLNAR (ここでは ABPC に対する MIC が 2 μ g/mL 以上とした) は 20 株 (28%) であった。 β -lactamase 産生 ABPC, clavulanic acid 耐性菌 (BLPACR, ここでは ABPC に対する MIC 4 μ g/mL 以上で amoxicillin/clavulanic acid に対する MIC が 8 μ g/mL 以上で sulbactam/ampicillin との MIC の差が 2 管以上のものとした) は 3 株のみであった。*H. influenzae* による重症感染症は 4 例経験したが、いずれも ABPC に対する MIC は 4 μ g/mL 以下で後遺症もなく全員治癒した。

Key words: child, *Haemophilus influenzae*, MIC

本邦において、小児の感染症の主要起炎菌のひとつである *Haemophilus influenzae* の薬剤耐性化は、特に β -lactamase 非産生 ampicillin (ABPC) 耐性菌 (BLNAR) の登場以来、声高に主張されるようになった¹⁾。今回われわれは 2001 年に小児の鼻腔、喀痰、血液、髄液より分離された *H. influenzae* の血清型、薬剤感受性、臨床型を検討したので報告する。

I. 材料と方法

2001 年に聖マリア病院もしくは久留米大学小児科を受診し、*H. influenzae* が分離された 72 例、72 株で検討した。血清型は生検の抗血清を用いた。薬剤感受性は日本化学療法学会標準法にしたがい、寒天平板希釈法で行った²⁾。今回の検討では ABPC, sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), amoxicillin/clavulanic acid (AMPC/CVA), cefaclor (CCL), cefpodoxime (CPDX), ceftoram (CFTM), cefditoren (CDTR), faropenem (FRPM), erythromycin (EM), azithromycin (AZM), piperacillin (PIPC), tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), cefotaxime (CTX), ceftriaxone (CTRX), ceftiofime (CPR), cefozopran (CZOP), aztreonam (AZT), panipenem (PAPM), meropenem (MEPM) について感受性測定を行った。 β -lactamase 産生についてはニトロセフィン法で行った。

今回 BLNAR の定義は便宜上 ABPC に対する MIC が 4 μ g/mL 以上で β -lactamase を産生しない菌とした³⁾。Low-BLNAR は ABPC に対する MIC が 2 μ g/mL

以上と同様に β -lactamase を産生しない菌とした。 β -lactamase 産生アンピシリン耐性 (BLPAR) は、AMPC/CVA に対する MIC が 8 μ g/mL 未満の株、 β -lactamase 産生 AMPC/CVA 耐性 (BLPACR) は AMPC/CVA に対する MIC が 8 μ g/mL 以上で、SBTPC と AMPC/CVA の MIC の差が 2 管以上の菌とした。上記以外は感受性菌 (β -lactamase-nonproducing ampicillin susceptible, BLNAS) とした。

II. 結果

Table 1 に患者背景を示す。年齢は生後 2 か月より 18 歳まで幅広く分離され、平均は 1.7 歳、男女比は 38 : 34 と男児にやや多かった。基礎疾患では 14 例に何らかの

Table 1. Patient profiles

N	72
Age (mean)	1 mo–20 y (1.7 y)
Male	38
Underlying disease CP, MR	4
Neoplasia disorder	3
CHD	2
Asthma	2
Metabolic disorder	2
Immunodeficiency	1
None	58
Inpatients	50

CP: cerebral palsy

MR: mental retardation

CHD: congenital heart disease

*福岡県北九州市八幡東区春の町 5-9-27

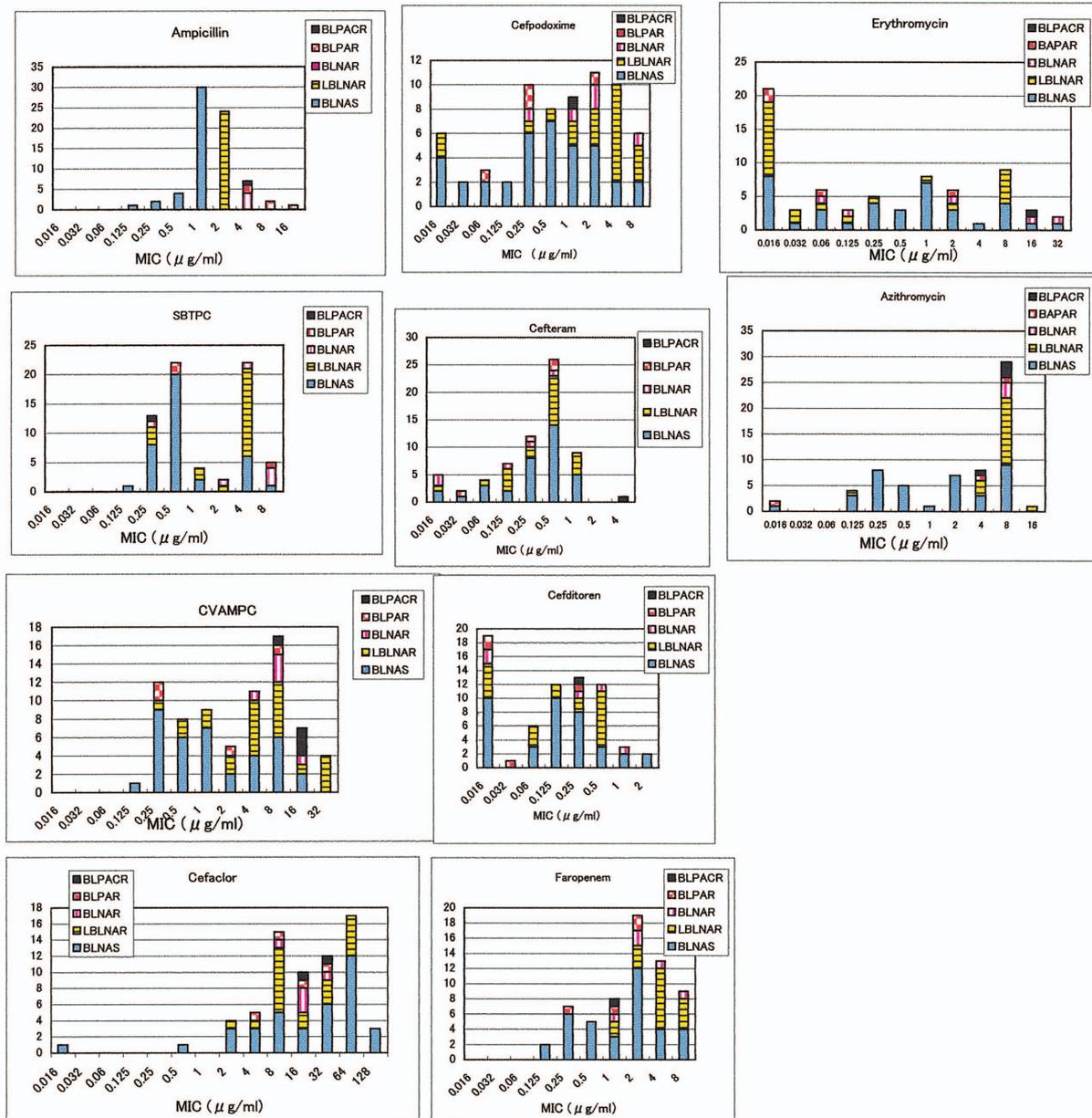
基礎疾患がみられ、脳性麻痺、精神発達遅滞が4例ともっとも多かった。

72株の内訳は鼻腔あるいは喀痰由来68株、髄液3株、血液2株であった。血清型ではB型が7株、D型、A型が各1株ずつで他の63株(88%)はすべて non-typeable であった。このうちBLPARは4株(6%)であった。BLNARは5株(7%)、low-BLNARは20株(28%)、BLPACRは3株(4%)であった。

薬剤感受性を Figs. 1, 2 に示す。内服抗菌薬ではCDTRがもっとも抗菌力が良好でMIC₉₀は0.5 μg/mL

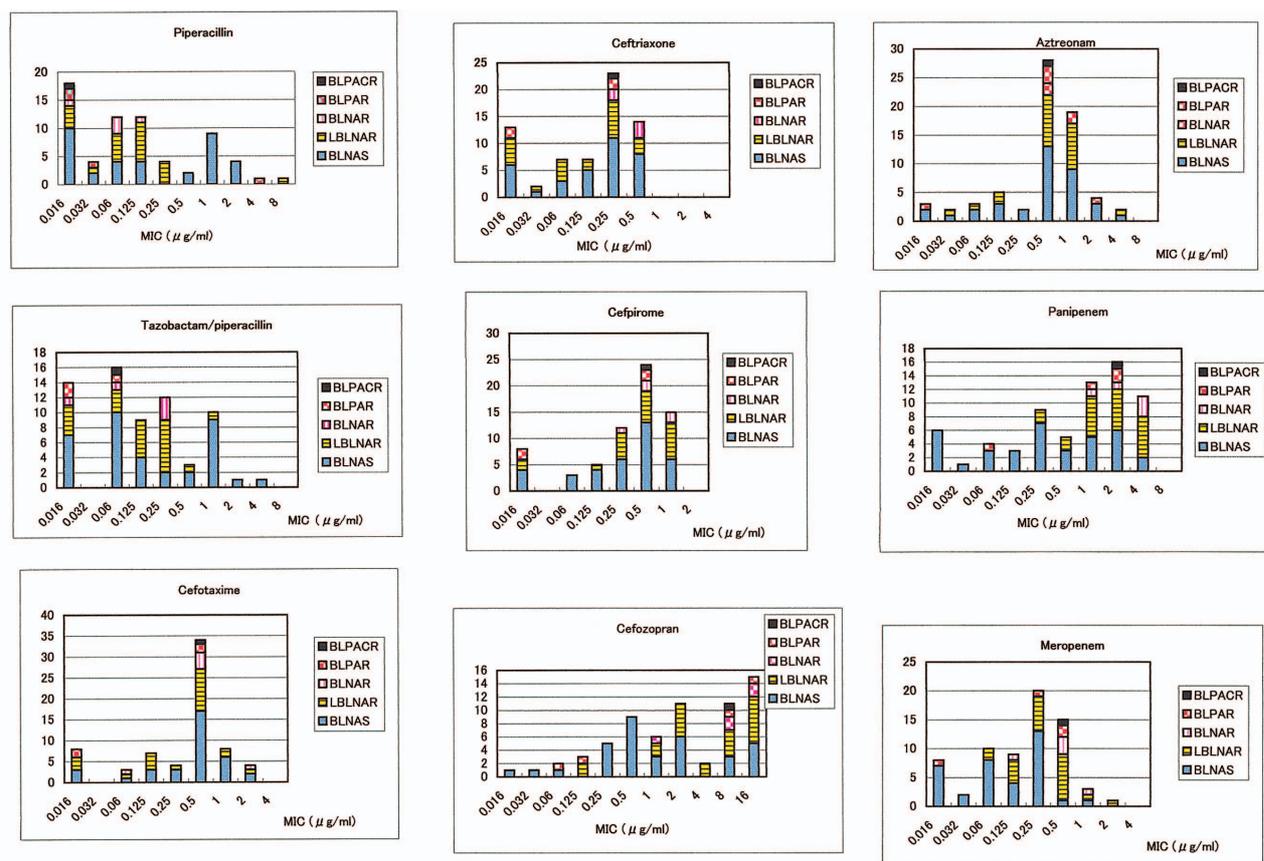
であった。次いでCFTMでMIC₉₀は1 μg/mLであった。静注抗菌薬ではセフェム系薬ではCTRXがもっとも良好でNCCLSの定めるところの耐性菌は存在しなかった。カルバペネム系薬ではMEPMが良好であったが、MIC分布をみるかぎりCTRXが良好であった。CTRX、MEPMのMIC₉₀はともに0.5 μg/mLであった。

呼吸器感染症を起こした例の、耐性菌を分離した症例とそうでない例との臨床症状の比較を示す (Table 2)。感受性菌が分離された例のもっとも顕著な特徴は入院症例が少ない点であった(10/40, 25% vs 18/32, 56%)、



BLNAS : β -lactamase negative ampicillin-susceptible
 LBLNAR : low β -lactamase-negative ampicillin-resistance
 BLNAR : β -lactamase negative ampicillin-resistance
 BLPAR : β -lactamase-producing ampicillin-resistance
 BLPACR : β -lactamase-producing amoxicillin/clavulanic acid-resistance

Fig. 1. Susceptibility distribution of 10 oral antibiotics to 72 *Haemophilus influenzae*.



BLNAS: β -lactamase-negative ampicillin-susceptible
 LBLNAR: low β -lactamase-negative ampicillin-resistance
 BLNAR: β -lactamase negative ampicillin-resistance
 BLPAR: β -lactamase-producing ampicillin-resistance
 BLPACR: β -lactamase-producing amoxicillin/clavulanic acid-resistance

Fig. 2. Susceptibility of 9 parenteral antibiotics for *Haemophilus influenzae*.

Table 2. Clinical aspects of cases with isolated β -lactamase-negative ampicillin-susceptible or β -lactamase-negative ampicillin-resistance/low- β -lactamase-negative ampicillin-resistance

	BLNAS	BLNAR/low-BLNAR	P
N	39	27	
Admission	1	13	<0.001
Highest temperature (°C)	40 ± 3.4	39.5 ± 2.7	NS
Duration of cough (days)	7 ± 2.2	11 ± 3.4	NS
Duration of fever (days)	3 ± 4.3	6.5 ± 5.3	NS
Duration of antibiotics therapy (days)	8 ± 3.5	12.5 ± 4.2	0.1

BLNAS: β -lactamase-negative ampicillin-susceptible

BLNAR: β -lactamase-negative ampicillin-resistance

Table 3. Invasive infection caused by *Haemophilus influenzae*

Name	Gender	Age	Underlying disease	Infectious disease	Serotype	Susceptibility							Classification
						ABPC	PIPC	CTX	CTRX	CPR	PAPM	MEPM	
Y. N.	M	20	Ewing sarcoma	bacteremia	B	1	1	0.5	0.25	0.25	0.032	0.016	BLNAS
M. U.	F	1	none	meningitis	B	0.125	0.016	0.06	0.016	0.06	0.016	0.016	BLNAS
A. I.	F	1	none	meningitis	B	1	2	1	0.5	1	0.25	0.25	BLNAS
N. F.	F	1	none	meningitis	B	1	0.016	0.016	0.016	0.125	0.5	0.016	BLNAS

BLNAS: β -lactamase-negative ampicillin-susceptible

ABPC: ampicillin, PIPC: piperacillin, CTX: cefotaxime, CTRX: ceftriaxone, CPR: cefpirome, PAPM: panipenem, MEPM: meropenem

$P < 0.05$)。臨床症状の点でも耐性菌を分離した患者が咳嗽期間、発熱期間ともに長かったが、有意差はなかった。

重症感染症を起こした症例は4例で (Table 3)、菌血症1例、髄膜炎3例であった。4例中3例から検出された株に対するABPCのMICは $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、実際に投与された抗菌薬は菌血症に対してはCPRとアミカシン、髄膜炎に対してはCTXであったが、全員後遺症なく退院した。

III. 考 案

近年特に本邦においてBLNARの増加が深刻になっている¹⁾。今回の検討では対象が2001年であるためか、BLNARの占める割合 (MICは $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上) は7%とそれほど高くなかったが、low-BLNARは28%を占めている。ABPCのMIC分布でも $1 \sim 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ に集中しており、今後の耐性化の進行が憂慮される。

今回は単にABPCに対するMICのみで分類を行ったが、生方らはBLNAR、もしくはBLPACRに關与する遺伝子を検討しない限り、真のBLNAR、BLPACRとはいえないとしている⁴⁾。しかし、実際の臨床研究として、BLNARを分離した患者とそうでない患者との臨床的な違い、たとえば肺炎例での臨床経過、入院率、抗菌薬に対する反応といった検討は行われておらず、今後の検討課題と思われる。今回のわれわれの検討では耐性菌を分離した症例で、発熱、咳嗽期間が長く (発熱期間 3 ± 4.3 日 vs 6.5 ± 5.3 日, 咳嗽期間 7 ± 2.2 日 vs 11 ± 3.4 日), 入院症例も多かったが ($1/39$, 3% vs $13/27$, 48%, $P < 0.001$), これは耐性菌であるがゆえに内服の抗菌薬では除菌できず、入院にいたったものと思われた。

またMICの値だけでなく、PBP遺伝子の検討も行った上でBLNARやBLPACRなどの報告を行い、髄膜炎

などの場合それに応じて治療も考慮すべき、という主張も一部にある⁵⁾。具体的にはBLNAR、BLPACRの遺伝子異常がある菌による髄膜炎の場合、MIC上はBLNASに分類される起炎菌でも第一選択薬としてMEPMを投与すべき、とする意見もある⁶⁾。しかし実際には、一般の市中病院では培養と同時にPCRを患者受診時に行うのは困難であり、何らかの簡易キットなどの迅速診断の開発が望まれるとともに、インフルエンザ菌による髄膜炎とそれ以外の感染症でのEBMにもとづく抗菌薬の治療指針を示す必要があると思われる。

文 献

- 1) 生方公子, 千葉菜穂子, 小林玲子, 他: 本邦において1998年から2000年の間に分離された *Haemophilus influenzae* の分子疫学的解析—肺炎球菌等による市中感染症研究会収集株のまとめ—日化療会誌 50: 794~804, 2002
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法, 再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 坂田 宏: 小児の呼吸器感染症患者から分離された *Haemophilus influenzae* の注射用抗菌薬に対する薬剤感受性。日化療会誌 51: 569~573, 2003
- 4) Ubukata K, Shibasaki Y, Tamamoto K, et al.: Association of amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 with beta-lactam resistance in beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. Antimicrob. Agents Chemother. 45: 1693~1699, 2001
- 5) 野々山勝人: 小児感染症の問題点と新しい治療戦略—化膿性髄膜炎—。第52回日本感染症学会東日本地方会, 第50回日本化学療法学会東日本支部会合同学術集会, ワークショップ 16, 東京, 2003
- 6) 生方公子: 急性上気道感染症・化膿性髄膜炎の原因菌の疫学—PRSP, BLNARが臨床にもたらすもの—。第8回九州化学療法研究会, 福岡, 2003

Drug susceptibility, serotype, and clinical aspects of *Haemophilus influenzae* infection in children

Keiko Oda¹⁾, Shinitirou Oki¹⁾ and Yasutaka Sakata²⁾

¹⁾Department of Pediatrics, St. Mary's Hospital, 422 Tubuku-Honmachi, Kurume, Fukuoka, Japan

²⁾St. Joseph's institution

We analyzed drug susceptibility of 72 strains of *Haemophilus influenzae* isolated from children during 2001. β -lactamase positive ampicillin (ABPC)-resistant strains accounted for 4 (5.6%), β -lactamase-negative ABPC-resistant strains for 5 (BLNAR, MIC $> 4 \mu\text{g}/\text{mL}$) 7%, low BLNAR for 22 (31%), and β -lactamase-positive AMPC/CVA-resistant strains for 1 (1.4%). Cefditoren was the most effective oral antimicrobial agent. Among parenteral antimicrobial agents, ceftriaxone was most effective. Although 5 cases contracted invasive diseases, no deaths nor sequelae were reported.