

シリーズ—小児感染症・小児抗菌薬療法と 薬剤師の役割 その4 小児抗菌薬療法と耐性菌 その対策

東邦大学医学部微生物・感染症学

教授 館田 一博

●はじめに●

ご存じのように、1980年代後半から、臨床的に重要な細菌の耐性化が急速に進行しています。MRSAはその代表であり、最近ではカルバペネム耐性腸内細菌科細菌、マクロライド耐性マイコプラズマ、市中感染型MRSAなど、健常人にも、そして健康な子どもにも感染を引き起こす市中感染型耐性菌の増加が新たな問題としてクローズアップされてきました。この変化は、微生物が病原性を低下させずに抗菌薬耐性を獲得するという進化の方向性を示すものであり、注意しなければなりません。

以下、小児で問題となる耐性菌を中心に、いくつかの話題を取り上げて解説させていただきます。

●肺炎球菌における抗菌薬耐性の問題●

肺炎球菌は、ブドウ球菌と並びヒトに対して病原性の強いグラム陽性球菌であり、感染症起炎菌として最も頻回に分離される細菌の1つです。肺炎球菌が原因となる感染症としては、肺炎・中耳炎・副鼻腔炎などの呼吸器・耳鼻科領域感染症、髄膜炎、敗血症などの全身感染症が重要となります。特に市中肺炎では、報告地域・国にかかわらず肺炎球菌が原因菌の第1位であり、症例全体の20～40%が本菌肺炎であることが報告されています。

1980年代までは、肺炎球菌感染症に対する抗菌薬療法としてはペニシリン系薬（特にペニシリンG）が第一選択薬であったわけですが、近年、ペニシリンに低感受性を示す肺炎球菌が出現して問題となっています。いわゆるペニシリン耐性肺炎球菌（Penicillin-resistant *S. pneumoniae*: PRSP）の問題です。肺炎球菌におけるペニシリン耐性のCLSI定義の変更により2 g/ml以下が感性、4 g/mlが中等度耐性、8 g/ml以上を耐性とすることになりましたが、この変更により本邦で分離される株のほとんどが感性と判断されることになりました。し

かし、遺伝子レベルでは確実にペニシリン結合たんぱく遺伝子の変異が蓄積されていることに注意しなければいけません。また、小児においては髄膜炎患者から分離された肺炎球菌に対しては、従来の基準である0.06g/ml以下が感性、0.12～1 g/mlが中等度耐性、2 g/ml以上を耐性として判断する必要があります。

肺炎球菌における抗菌薬耐性の問題は、ペニシリン耐性からさらにマクロライド耐性、ミノサイクリン耐性、キノロン耐性に拡大しています。特にマクロライド薬に関しては、本邦で分離される70～80%の株が本剤に低感受性を示すことに注意しなければなりません。

●BLNAR株が存在するインフルエンザ菌に注意●

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) はヒトの上気道常在菌の1つであり、呼吸器感染症（肺炎、気管支炎など）、中耳炎・副鼻腔炎、喉頭蓋炎、髄膜炎などの原因となります。本菌は莢膜多糖体の抗原性からa～flに分類されておりますが、特に莢膜抗原b型を有する菌の病原性が強いことが知られており、乳幼児にみられる髄膜炎のほとんどが本莢膜型によるものです。幸い、この莢膜型bに対するワクチン、いわゆるHibワクチンの導入により、本邦においても、本菌による髄膜炎は急激に減少していることが報告されています。

インフルエンザ菌のなかにはampicillin (ABPC) などのペニシリン系抗菌薬を分解するβ-ラクタマーゼ産生株が5～10%の頻度で存在しています。さらに本邦では、β-ラクタマーゼは産生しないのですが、β-ラクタム剤の作用標的であるペニシリン結合蛋白 (PBP-3) の変異による耐性株の増加が問題となっています。いわゆるβ-lactamase negative ABPC-resistant、BLNAR株と呼ばれるものです。今日、乳幼児の髄膜炎の原因として分離されるインフルエンザ菌のなかに高頻度でBLNAR株が存在することが報告されています。また詳細な理由は不明ですが、BLNAR株は欧米に比べて日本においてその頻度が高いことが知られています。現在のところ、本菌感染症に対しては第三世代セフェム系抗菌薬であるCTX、CTRX、あるいはフルオロキノロン系抗菌薬の効果が期待できますが、注意しなければならない耐性菌の1つとなっています。

●マクロライド耐性を示すマイコプラズマの問題●

マイコプラズマ感染症のなかでは、*Mycoplasma pneumoniae*が原因で発症する肺炎が最も重要であり、それ以外の呼吸器感染症としては咽頭炎・気管支炎などがあります。血清抗体価を指標にした調査では、1歳の誕生日までに40%、5歳までに65%の子どもがマイコプラズマによる感染を受けていると考えられています。流行は、若年者に多くみられ、学校、幼稚園などでの集団感染もみられます。マイコプラズマ肺炎は、若年者にみられるいわゆる異型肺炎の代表であり、臨床的には発熱や頭痛、乾性咳嗽が特徴であり、中耳炎・鼓膜炎、筋肉痛、関節痛、発疹などが合併症として重要となります。特に持続する咳は高率にみられ、また臨床症状や胸部X線所見に比して全身状態が良いことも特徴となります。

マイコプラズマ肺炎の治療薬としては、成人であればキノロン系、テトラサイクリン系、マクロライド系抗菌薬が利用可能ですが、小児の場合には副作用などの問題からマクロラ

イド系抗菌薬が第一選択薬となります。しかし近年、マクロライド剤に耐性を示すマイコプラズマが分離され問題となっており、国立感染症研究所に集積された分離株の成績では、2011年に分離された株の約90%がマクロライド耐性であったことが報告されています。その耐性機構としては、マクロライド系抗菌薬の作用点である23S rRNA遺伝子の変異が関与していることが報告されています。現時点では、たとえマクロライド耐性であったとしても、マクロライドによる治療効果が期待できることから、本剤が第一選択薬として推奨されています。しかし、症例によってはマクロライド投与にもかかわらず咳嗽・発熱などの症状の遷延がみられることもあり注意して観察していく必要があります。

●今後注意を要する市中感染型MRSA●

最近になって健常人や健康な子どもにも感染を起こす、いわゆる市中感染型MRSA (CA-MRSA) の出現と増加が欧米において大きな問題となっています。1990年代の後半からその存在は確認されていましたが、近年、本邦においても小児科領域・皮膚科領域においてその蔓延が問題となっています。CA-MRSAは、これまでの院内感染型のMRSAが多剤耐性を特徴としていたのと異なり、 β -ラクタム系薬にのみ耐性を示す株が多いことが特徴です。ただし、最近では多剤耐性を獲得したCA-MRSAの出現も報告されています。そして、院内感染型MRSAが少数の高伝播性クローンの全世界的な広がりによって説明されるのに対し、CA-MRSAは次々に新しいクローンが我々の身近なところで出現していることが特徴です。

市中感染型MRSAは、皮膚の接触などによって感染が拡大すると考えられており、特に小児や若年者の感受性が高く、皮膚や軟部組織感染症、まれに壊死性肺炎や骨髄炎の原因としても報告されてきます。本菌の病原因子としては白血球破壊毒素 (Panton-Valentine Leucocidine)、表皮ブドウ球菌に由来すると考えられる皮膚付着機構の獲得などが報告されており、最近ではCA-MRSAの院内環境への逆伝播も報告されています。本邦においては本菌による重症例が多発するという欧米のような状態はみられていませんが、今後の症例数の推移、疫学情報には注意していかなければいけない感染症の1つです。

以上、市中感染型耐性菌として注目される病原体のなかで、特に小児において問題となる感染症について概説させていただきました。

●参考文献●

- 1) レボフロキサシン感受性調査2002年株の成績報告会：第6回抗菌薬感受性年次別推移の検討, 2003年11月29日, 東京.
- 2) <http://idsc.nih.gov/iasr/32/381/pr3814.html>
- 3) 前田 正. 市中感染型MRSA：外来で遭遇する日和見感染症・耐性菌感染症, 医薬ジャーナル社, 2014.