

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2012年6月13日放送

「小児科領域の重症感染症」

慶應義塾大学 感染制御センター教授
岩田 敏

はじめに

小児科領域の重症感染症としては、脳炎・髄膜炎、敗血症・菌血症、肺炎、膿胸、心筋炎、好中球減少時の感染症などがあげられます。これらの疾患は、抗微生物薬の進歩した今日においても、難治性であったり予後が不良であったりすることから、そのマネジメントには苦勞するところがあります。本日はこれらの疾患のうち、いわゆる侵襲性細菌感染症といわれる、細菌性髄膜炎、敗血症・菌血症を取り上げ、これらの疾患の感染制御について述べていきたいと思ひます。

本邦における髄膜炎・菌血症の現状

まず始めに、本邦における小児細菌性髄膜炎と小児菌血症の現状について述べることにいたします。

本邦における小児細菌性髄膜炎の発生頻度については、全国規模で前方視的に実施されたサーベイランスは少ないのですが、加藤らがインフルエンザ菌による細菌性髄膜炎に関して実施した1996年～1997年の調査では、5歳未満児10万人当たりの罹患率は7.5と報告されています。もっとも新しい庵原・神谷らの調査(表1)では、2008年から2010年の5歳未満児10万人当たりの罹患率は、インフルエンザ菌による細菌性髄膜炎が7.7、肺炎球菌による細菌性髄膜炎が2.8と報告されています。

表1 小児における侵襲性細菌感染症の
全国サーベイランス調査

(7クエンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究)

2011年における侵襲性細菌感染症の減少率

侵襲性感染症	罹患率(5歳未満人口10万人当たり)		
	3年間の平均	2011年	減少率(%)
Hib髄膜炎	7.7	3.3	57.1
Hib非髄膜炎	5.1	2.8	45.1
肺炎球菌髄膜炎	2.8	2.1	25.0
肺炎球菌非髄膜炎	22.0	14.9	32.3

Hib7クエン : 2008年12月より接種開始
肺炎球菌結合型7クエン: 2010年2月より接種開始
2010年11月より公費助成開始(0-4歳児)

<http://idsc.nih.go.jp/iasr/33/385/kj3853.html>

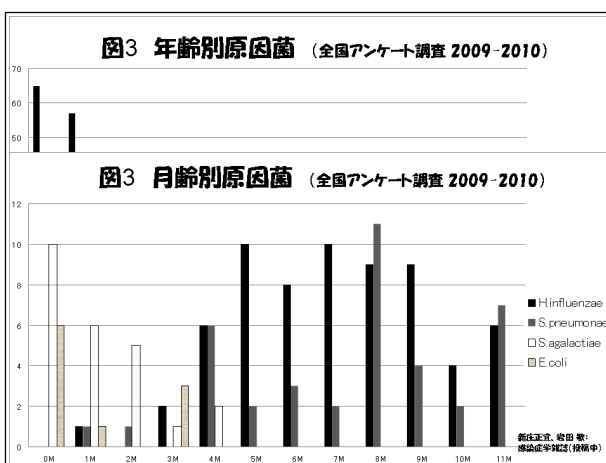
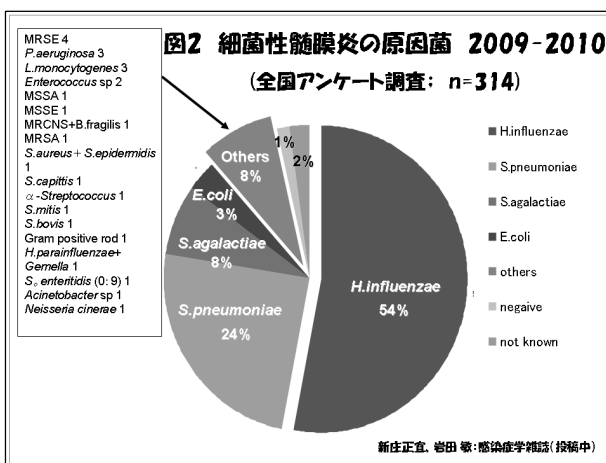
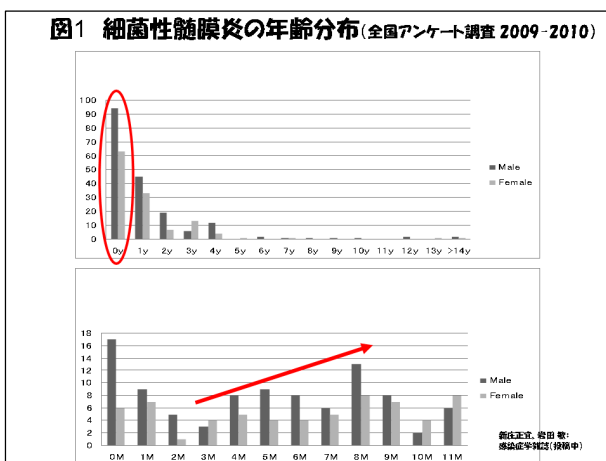
年齢分布については、半数近くが1歳未満の乳児で、生後28日以下の新生児の占める

割合が10%前後となっています。新生児期以降は、4-5ヶ月頃から頻度が増加します(図1)。

原因菌に関しては、本邦ではインフルエンザ菌が原因となる頻度が高くて、50%以上を占めています。次いで肺炎球菌が20~30%と多く、インフルエンザ菌と肺炎球菌で、原因菌の80%近くを占めています。以下B群溶血レンサ球菌、大腸菌がそれぞれ5-10%程度で続き、その他ではリステリア菌、髄膜炎菌、ブドウ球菌などが数%の頻度で認められています。髄膜炎菌の頻度が低い点は欧米との相違点となっています。この場合のインフルエンザ菌は、ほとんどが莢膜を有する株で、多くは莢膜血清型b型のtype b株です(図2)。

原因菌の頻度は年齢・月齢によって特徴があり、生後2-3ヶ月以前の新生児・乳児では、B群溶血レンサ球菌と大腸菌が主要な原因菌ですが、生後3-4ヶ月から後は、インフルエンザ菌と肺炎球菌の頻度が高くなります。インフルエンザ菌は6歳以上ではほとんどみられなくなりますが、肺炎球菌は6歳以上の年長児でも発生が認められている点が特徴的で、成人例の場合にも肺炎球菌の頻度が高いようです(図3)。

一方菌血症ですが、インフルエンザ菌および肺炎球菌による小児の菌血症等の侵襲性感染症の発生頻度は、先の庵原・神谷らの調査によれば、2008年から2010年の5歳未満児10万人当たりの罹患率は、インフルエンザ菌によるものが5.1、肺炎球菌によるものが22.0と報告されており、肺炎球菌による菌血症の頻度の高いことが分かります(表1)。これらの中には、菌血症があっても、発熱が、主な症状で、明らかな局所感染症状が見られず、全身症状にも極度の悪化が認められない、occult bacteremiaと呼ばれる病態も含まれています。



小児の菌血症（表2）の原因菌の種類は、患者の背景により多様ですが、細菌性髄膜炎の場合と同様に、頻度の高い原因菌の種類が年齢により異なっている点が特徴です。原因菌を年齢群別にみてみますと、新生児期には、グラム陽性菌ではB群溶血性レンサ球菌とブドウ球菌が、グラム陰性菌では大腸菌、クレブシエラ、エンテロバクターなどの腸内細菌、及び緑膿菌、アシネトバクターなどのブドウ糖非発酵グラム

陰性桿菌が多く、乳幼児期には、グラム陽性菌では黄色ブドウ球菌、肺炎球菌が、グラム陰性菌ではインフルエンザ菌、大腸菌、サルモネラ菌などが中心となります。乳幼児期の大腸菌による敗血症は尿路感染症に伴うurosepsis のかたちをとる場合が多いようです。学童期以降は白血病や悪性腫瘍などの基礎疾患を有するimmunocompromised hostに発症する場合が多いため、グラム陽性菌ではMRSAを含む黄色ブドウ球菌、コアグラージェ陰性ブドウ球菌が、グラム陰性菌では緑膿菌や、大腸菌、クレブシエラなどの腸内細菌が問題となります。一方カンジダをはじめとする真菌が原因となる真菌血症は、新生児及びimmunocompromised hostにおいて菌交代症として発症する場合があります。

小児の細菌性髄膜炎、菌血症の主要な原因菌であるインフルエンザ菌と肺炎球菌では、近年、治療の中心となるβ-ラクタム系薬に対する耐性化が大きな問題となっております。

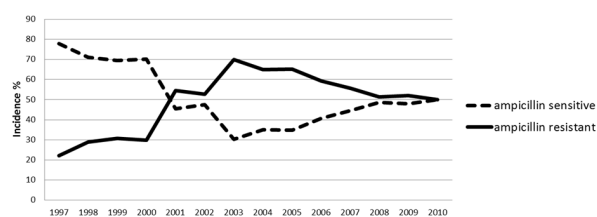
これらのうちインフルエンザ菌については、ペニシリン結合蛋白（PBP）の変異による薬剤親和性の低下により耐性化した菌株であるβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌（BLNAR）が1990年代後半になって増加してきており、小児細菌性髄膜炎由来株でも60%以上に達しています（図4）。

一方肺炎球菌についても、PBPの変異により耐性化した菌株であるペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）が1990年代に入ってから急速に増加しており、小児細菌性髄膜炎全国アンケート調査での、各施設の感受性検査をもとにした成績においても、最近ではペニシリンに対する感受性の低下した肺炎球菌の割合は、50-60%を越えています。さらに、PCR法を用いた遺伝子解析によりPBPの変異を検討した場合、現在本邦の侵襲性肺炎球菌感染症患者から分離される肺炎球菌の内、PBPに変異が認められない本来の意味での感性

表2 小児菌血症の主要な原因菌

- 新生児期
 - B群溶血性レンサ球菌、ブドウ球菌
 - 大腸菌などの腸内細菌、緑膿菌
- 乳幼児期
 - 肺炎球菌
 - インフルエンザ菌、大腸菌、サルモネラ菌
- 学童期以降（免疫能低下例）
 - ブドウ球菌
 - 緑膿菌、大腸菌などの腸内細菌

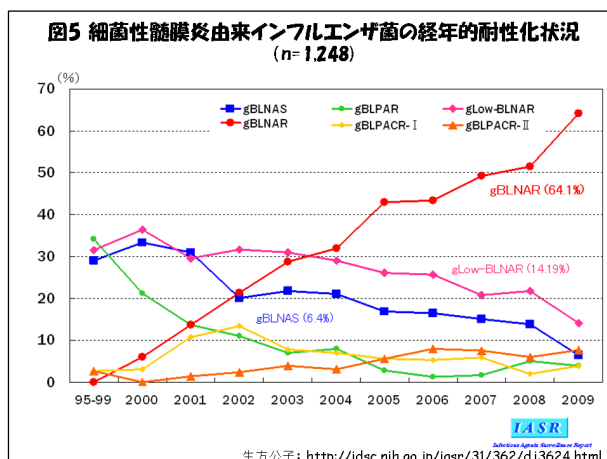
図4 細菌性髄膜炎由来インフルエンザ菌の経年的耐性化状況（全国アンケート調査 2009-2010）



新住正宣、岩田 敬: 感染症学雑誌 (投稿中)

株は14%前後しかありません（図5）。

こうしたβ-ラクタム系薬に耐性を示すインフルエンザ菌や肺炎球菌の増加は、治療上重要な問題となっており、細菌性髄膜炎や菌血症のような小児の重症感染症を治療する場合には、これらの耐性菌の存在を十分に考慮に入れた抗菌薬の選択が必要になってくるわけではあります。



髄膜炎、菌血症の診断

続いて、小児の細菌性髄膜炎や菌血症の診断のポイントについて述べることにいたします。

一般に髄膜炎を疑わせる臨床症状・臨床所見としては、発熱、頭痛、嘔吐、項部硬直・Kernig徴候などの髄膜刺激症状、などが挙げられます。乳幼児の場合には、不機嫌や哺乳力低下、普段と異なる目つきなどの症状、脳圧亢進の徴候である大泉門膨隆の所見にも注意する必要があります。また、病変が脳実質に及んで髄膜脳炎のかたちになれば、意識障害、けいれん、脳局在症状を伴うようになります。菌血症の場合は、発熱、不機嫌などの症状以外に特異的な症状がみられない場合が多いと考えられます。髄膜炎の確定診断には髄液検査が決めてとなるので、前述したような臨床症状・臨床所見から髄膜炎を疑った場合には髄液検査を行います。また髄膜炎、菌血症の確定診断には、血液培養がきわめて重要となりますので、抗菌薬を開始する前に血液培養を2セット採種することが必要です。髄液検査や血液培養により適切な病因診断を行うことにより、適切な抗菌薬を選択することが可能となります。

特に細菌性髄膜炎では、迅速な病因診断と、適切な治療の早期開始が予後を大きく左右するため、髄液検査の際には、グラム染色、ラテックス凝集反応による菌体抗原検出などの迅速診断を行うことが重要です。

髄膜炎、菌血症の治療

細菌性髄膜炎や菌血症のような重症細菌感染症の治療は、抗菌薬を用いた抗菌化学療法が中心となりますが、その基本は、耐性菌の存在も踏まえた上で、予想される原因菌に広く効果が期待できる抗菌薬を、十分な投与量で開始し、原因菌判明後に、可能であればより境域の抗菌薬にde-escalationするということだと思えます（表3）。インフルエンザ菌や肺炎球菌の耐性菌を

表3 重症感染症に対する抗菌薬使用の原則

- ・ 感染部位・原因菌の絞り込みをしたうえで可能性が否定できないいくつかの病原体に対して、それらに守備範囲を持った抗菌薬をまずは開始(経験的治療)
- ・ 追って報告される培養結果などを用いて、より守備範囲の狭い抗菌薬への変更を検討 (de-escalation)

考慮した場合、初期治療に用いる抗菌薬としては、カルバペネム系薬の高用量投与や、第3世代セフェム系薬とカルバペネム系薬の併用療法、肺炎球菌ではバンコマイシンの併用などを選択することになるかと思えます。細菌性髄膜炎の場合は、抗菌薬の髄液移行を考慮して、髄液移行の良い抗菌薬の高用量投与が必要になります。細菌性髄膜炎に対しては、カルバペネム系薬ではパニペネム・ベタミプロン、メロペネム、ドリペネムが、セフェム系薬ではセフォタキシム、セフトリアキソンが、それぞれ使用されています。

細菌性髄膜炎、菌血症の予防

最後に細菌性髄膜炎や菌血症などの小児侵襲性細菌感染症の予防について述べることに致します。インフルエンザ菌、肺炎球菌においては、前項でも少し触れたとおり、耐性菌が急速に増加している状況があること、細菌性髄膜炎では適切な治療を行っても予後不良であることから、ワクチンにより発症を予防することが重要です。

インフルエンザ菌に対してはインフルエンザ菌type bワクチン（ヒブワクチン）が、肺炎球菌に対しては7価肺炎球菌結合型ワクチンが、世界の多くの国々で使用されていますが、わが国においても、ヒブワクチンが2008年12月、肺炎球菌結合型ワクチンが2010年2月から漸く導入され、2010年10月からは公費助成が開始されたことから、接種率も高くなってきています。前述の庵原、神谷らによる調査によれば、2011年のインフルエンザ菌および肺炎球菌による侵襲性感染症の5歳未満児10万人当たりの罹患率は、2008年から2010年の3年間に較べて明らかに減少しています（表1）。今後のワクチン接種率の更なる増加により、ワクチン接種が先行している諸外国と同様に、インフルエンザ菌や肺炎球菌による侵襲性感染症が著明に減少することが期待されます。

以上、小児科領域の重症感染症のうち、細菌性髄膜炎と菌血症を取り上げ、その特徴と、診断・治療・予防の方向性についてお話をさせていただきました。