小児の鼻汁から得られた検出菌の検討

千葉県立衛生短期大学栄養学科, *千葉県こども病院耳鼻咽喉科

工 藤 典 代, 有本 友希子*, 仲 野 敦 子*

Bacteriology of Nasal Discharge in Children

Fumiyo Kudo, Yukiko Arimoto*, Atsuko Nakano*

Department of Nutrition, Chiba College of Health Science, Chiba

*Division of Otorhinolaryngology, Chiba Children's Hospital, Chiba

Nasal discharge in 34 children under the age of 10 years was bacteriologically studied, who visited our department in 2006. Specimens were collected from middle meatus, whenever possible, for bacteriological identification and susceptibility testing.

We recovered 74 bacterial strains from 34, but no pathogens in 3 patients. The rate of strains was 31.1% (23 strains) for *H. influenzae*, 31.1% for *S. pneumoniae*, 23.0% (17 strains) for *M. catarrhalis*, 8.1% (6 strains) for *S. aureus*, and 1.4% (1 strain each) for *Pseudomonas aeruginosa* and *S. milleri*. Pathogen overlap was observed involving 1 strain in 7 patients (21%), 2 in 8 (24%), 3 in 14 (40%) and 4 in 2 (6%). At least one of such common pathogens as *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, and *M. catarrhalis* was detected in 30 patients (88.2%). In 20 patients (58.9%) at least one penicillin-resistant bacteria was detected. *M. catarrhalis* was included in penicillin-resistant bacteria because about 99% of *M. catarrhalis* may produce beta-lactamase.

According to our findings, susceptibility of *H. influenzae* was 43.0% for beta-lactamase-negative ampicillin-susceptible strain (BLNAS), 8.7% for low beta-lactamase-negative ampicillin-resistant strain (low BLNAR), 38.9% for BLNAR, and 7.5% for beta-lactamase producing ampicillin-resistant strain (BLPAR). Susceptibility of *S. pneumoniae* was 40.0% for penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP), 43.6% for penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP), and 16.4% for penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP).

Our study demonstrated the key importance of antibiotic therapy for rhinosinusitis in children due to the overlap of pathogenic bacteria and the existence of antibiotics-resistant strains.

Key words : 鼻副鼻腔炎, 細菌培養検査, 耐性菌, 薬剤感受性, 抗菌薬治療

rhinosinusitis, bacteriology culture, penicillin resistant *S. pneumoniae*,

β -lactamase non-producing ampicillin resistant *H. influenzae*, antibacterial therapy

はじめに

急性中耳炎では診療ガイドラインが公表され, 臨床症状と鼓膜所見から具体的な治療法の推奨が行われている。一方, 小児の鼻副鼻腔炎では各担当医が経験に基づき治療法を決定している。われわれは水性以外の鼻汁があれば何らかの感染症と考えてよいのか, 病原菌が検出されれば抗菌薬投与が必要になるのか否か, 日常診療上

常に治療の選択を迫られてきた。一方で, 鼻汁から検出される病原菌のうちどの菌を治療対象と考えるのか, 未解決の点が多い。今回, 鼻汁中の細菌培養検査を行うことで小児の鼻汁の実態を把握し, 今後の鼻副鼻腔炎治療のなんらかの手掛かりとなることを期待し, 鼻汁からの検出菌の検討を行ったので報告する。

図1 検出菌の内訳 (全74株。数値は検出株数と比率%を示す)

I. 対 象

対象は2006年に千葉県こども病院耳鼻咽喉科を受診した症例で、鼻内に鼻汁が認められ、細菌検査を施行した10歳以下の小児34例である。なお検体として採取した鼻汁は明らかにアレルギー性が疑われる水性鼻汁を除き、漿液性、粘性、粘膿性、膿性などすべての性質の鼻汁を対象とした。

II. 方 法

小児の鼻汁を栄研のシードスワブγ2号を用いてなるべく中鼻道から採取し、細菌検査に提出し、細菌の同定と微量液体希釈法による感受性検査を行った。また過去に1995年と2001年の2回、同様の検討を行った結果を1996年¹⁾と2003年²⁾に報告しており、その結果と比較した。

なお、*Haemophilus influenzae* はアンピシリン (ampicillin: ABPC) の感受性と、β-lactamase 産生の有無、またβ-lactamase 産生株ではクラバン酸 (clavulanic acid: CVA) に対する感受性から、β-lactamase non-producing ampicillin susceptible (BLNAS), β-lactamase producing ampicillin resistant (BLPAR), β-lactamase non-producing ampicillin resistant (BLNAR), β-lactamase producing ampicillin clavulanic acid resistant (BLPACR) の4種類に分類した。なお BLNAR は ABPC の最小発育阻止濃度 (MIC: minimum inhibitory concentration) を 4μg/ml 以上、low-BLNAR は同様に 2μg/ml としている。

Streptococcus pneumoniae は penicillin G の感受性により penicillin susceptible *S. pneumoniae* (PSSP), penicillin intermediately *S. pneumoniae* (PISP), penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP) の3種に分類した。なおこれらの分類は米国 CLSI (Clinical and Laboratory Stan-

図2 複数菌検出の状況 (全34例、図の数値は症例数と比率%を占めす)

dards Institute) の基準に従った。

また、表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*), コアグラゼ陰性ブドウ球菌 (*Coagulase-negative staphylococci*, CNS), ナイセリア属, ビリダンス群は常在菌として扱い、過去の報告と同様、病原菌には含めていない。

III. 結 果

対象症例の年齢は生後1カ月から9歳11カ月で、平均年齢は3歳11カ月 (中央値3歳) であった。病原菌が検出されたのは34例中31例 (91.2%) で、残りの3例は CNS のみであった。常在菌を除く検出菌は74株検出された。菌の内訳を図1に示した。インフルエンザ菌と肺炎球菌が23例に、モラキセラ・カタラーリスが17例に、次いで、黄色ブドウ球菌, A群溶血性連鎖球菌の順に分離頻度が高かった。インフルエンザ菌, 肺炎球菌, モラキセラ・カタラーリスのいずれかが検出されたのは34例中、30例であった。他の4例中1例は生後1カ月児で黄色ブドウ球菌のみが検出された。

34例に74菌数が検出されたことは一人に複数の菌が検出されたことになる。対象症例の複数菌検出の状況を図2に示した。常在菌のみが3例 (9%), 1菌種のみが7例 (21%), 2菌種が8例 (24%), 3菌種が14例 (40%), 4菌種が2例 (6%) であった。また図3は年齢別の複数菌検出状況である。複数菌が検出されたのは、0歳と1歳の11例では5例 (46.5%) であったが、2歳以上の23例では19例 (82.6%) であり、複数菌の検出率は大きく異なっていた。この割合は χ^2 検定 ($\chi^2_{0.05(1)}$) で有意差が認められた。

検出された菌のうち感受性検査を施行できた肺炎球菌の耐性菌の状況を図4に、インフルエンザ菌の耐性の状況を図5に示した。肺炎球菌は18株のうち PSSP が7株 (38.9%), PISP が8株 (44.4%), PRSP が3株 (16.7%) であった。インフルエンザ菌は19株中 BLNAS が9株 (47.4%), low-BLNAR が3株 (15.8%), BLNAR が6株

図3 複数菌検出の年齢別状況

(31.6%), BLPARが1株(5.2%)であった。図4, 5のいずれも一番上の棒グラフは参考のため千葉県こども病院における鼻汁を含めたすべての検体の状況を示した。なお, 全検体の耐性の状況と耳漏, 鼻汁から得られた耐性菌化率は有意な差はないことを過去の検討で明らかにしている³⁾。

IV. 考 察

小児の鼻汁からは主としてインフルエンザ菌, 肺炎球菌, モラクセラ・カタラーリスの3種が検出され, この3種が3大検出菌と考えられる。2001年の検討でもインフルエンザ菌が36.6%, 肺炎球菌が30.4%, モラクセラ・カタラーリスが27.8%であり, 今回の検討ではそれぞれ, 31.1%, 31.1%, 23.0%で同様の傾向を示していた。図6に1991年から過去3回にわたって調査した結果を提示したが, 過去3回ともこの3種で85%以上を占めている。また34例中, これら3種のいずれかが検出された症例は30例で88.2%を占めていた。

成人では保富ら⁴⁾が20歳以上の成人の急性鼻副鼻腔炎において, 中鼻道から採取した64例の検討では3大起炎菌のいずれかが検出されたのは25例(51.0%)と報告している。また急性鼻副鼻腔炎から検出された肺炎球菌とamoxicillin/clavulanateの治療効果について報告したAnonら⁵⁾によれば, 肺炎球菌は1156例のうち371例, 32.9%に検出されたと報告している。

USAのPayneら⁶⁾による急性鼻副鼻腔炎の検出菌のMeta-Analysisでは, 1990年から2006年までの英文論文において, 副鼻腔から採取した検体から肺炎球菌が32.7%, インフルエンザ菌が31.6%, 黄色ブドウ球菌が10.1%, モラクセラ・カタラーリスが8.8%と報告している。今回の調査結果と比較するとPayneらの報告はモラクセラ・カタラーリスが少なく, むしろ急性中耳炎の中耳貯留液⁷⁾と同様の傾向がうかがえた。しかし, Payneらの報告⁶⁾は成人の急性副鼻腔炎を対象にした副鼻腔からの検出菌であり, かつ肺炎球菌とインフルエンザ菌の検出率は, 今回の小児の鼻汁中の検出率とほぼ同

図4 鼻中から得られた肺炎球菌の耐性状況 (*2006は鼻汁を含めた全検体のデータである。
PSSP: penicillin-susceptible *S. pneumoniae*,
PISP: penicillin-intermediate *S. pneumoniae*,
PRSP: penicillin-resistant *S. pneumoniae*)

様であったことは興味深い。

鼻汁から検出される菌は一種類だけではなく複数菌が検出されることは, 以前の調査結果からも判明しており, 急性中耳炎とは異なった特徴である。2001年の66例70エピソードの調査では一菌種のみが32.8%であり, 57.1%に複数菌が検出されていた。今回は一菌種が20.6%, 複数菌が検出されたのは70.6%であった。図3に示したように, 2歳以上の23例で複数菌を持っている例は82.6%, 1歳以下の11例では45.5%で, χ^2 検定で有意差が認められた。2歳以上では複数菌の保有が0, 1歳児と比較し有意に多いと考えられる。

複数菌の検出率について, 今回の鼻汁の結果と急性中耳炎の結果とは検体採取法が異なるため, 単純に比較するのは困難である。すなわち鼻汁が中鼻道から採取されたものであり, 急性中耳炎は鼓膜切開を施行し中耳貯留液を検体としている点が異なっている。急性副鼻腔炎と急性中耳炎を対比させるならば急性副鼻腔炎は副鼻腔の穿刺液を検体として比較するのが適切であろう。

今回の検討は急性副鼻腔炎を対象としたものではなく, 鼻汁のある小児を対象としたものである。また, 鼻汁は可能な限り中鼻道から検体採取を行っているが, 乳児の場合は中鼻道からの採取は困難で総鼻道からの採取となっている。小児ではrhinosinusitis(鼻副鼻腔炎)と称されるように, 多くは鼻炎と副鼻腔炎を明確に鑑別できる病態ではなく, また特に乳幼児の副鼻腔からの採取は困難と考えている。水性以外の鼻汁の91.2%に病原菌が検出されたことは小児の鼻副鼻腔炎の実態を知る上でも重要と考える。

鼻副鼻腔炎の治療を前提に調査結果をみると, 一個人からどのような菌が検出されたか, 検出された複数菌の中ではどの菌を起炎菌と考えるか, また, 複数菌のなか

図5 鼻汁から得られたインフルエンザ菌の耐性状況 (2006は鼻汁を含めた全検体のデータである。BLNAS: beta-lactamase-negative ampicillin-susceptible, L-BLNAR: low beta-lactamase-negative ampicillin-resistant, BLNAR: beta-lactamase-negative ampicillin-resistant, BLPAR: beta-lactamase producing ampicillin-resistant, BLPACR: beta-lactamase producing ampicillin-clavulanate resistant)

図6 鼻汁から検出された細菌の内訳: 過去のデータ (H.i: インフルエンザ菌, S.p: 肺炎球菌, M.c: モラキセラ・カタラーリス, GAS: A群溶血性連鎖球菌, Milleli: ミレリ菌)

に耐性菌が含まれているかどうかを重要と考える。急性中耳炎では中耳貯留液からは一種類のみ細菌が検出されることが多く、その菌に対する抗菌薬を選択する。しかし、鼻汁からは複数菌が検出されるため、どの菌を起炎菌と考えるか、それ以外の菌、たとえば β ラクタマーゼを産生するモラキセラ・カタラーリスは感染に影響を来していないのか、診療の場面では判断に苦慮しているのが現実である。

一個人が保有している菌の耐性状況をみたのが図7である。図7ではPISPとPRSPを肺炎球菌の耐性株、インフルエンザ菌ではBLNAS以外を耐性株として、いずれかの耐性菌を保有している場合を「耐性菌あり」、検出菌がすべて感性菌であれば「耐性菌なし」と分類した。モラキセラ・カタラーリスは β -lactamaseを産生していることが多いため、「耐性菌なし」の群でも同時にモラキセラ・カタラーリスが検出されていた場合は「M.cを含む」として図示した。このデータからは、34例中11例

図7 年齢別、鼻汁中の耐性菌の状況 (M.c: *M. catarrhalis*)

(32.3%)には耐性菌はなく、3例(8.8%)は常在菌のみ、14例(41.2%)が何らかの耐性菌を保有していることになる。また6例(17.4%)は耐性菌でない菌と共にモラキセラ・カタラーリスが検出されていた。図7では年齢も示しているが、「耐性菌なし」+「常在菌」群をみると、0歳児では3例中2例(66.7%)、1歳以上では31例中12例(38.7%)となる。逆に「耐性菌あり」の群+「モラキセラ・カタラーリスを含む」群をみると0歳児では33.3%、1歳以上は61.3%となった。この傾向は抗菌薬治療を考えるうえで、0歳と1歳以上では肺炎球菌とインフルエンザ菌の耐性菌とモラキセラ・カタラーリスの β -ラクタマーゼ産生について十分な配慮が必要と考える。

図4と図5は2006年の肺炎球菌とインフルエンザ菌の耐性率も示している。2000年の調査³⁾で喀痰や髄液などを含めた全検体における耐性菌の比率と鼻汁や耳漏の耐性菌の比率には χ^2 検定で有意差がなかったことから、今後鼻汁から得られた肺炎球菌やインフルエンザ菌の耐性率を考える際には他検体を含めた全検体の耐性率と同程度と考えることが可能である。今回の調査でも鼻汁から得られた肺炎球菌とインフルエンザ菌の耐性率は全検体の耐性率と同様の傾向があった。経年的には2006年の肺炎球菌ではPSSPが40%、PISPが43.6%、PRSPが16.4%と、最も耐性率の高かった2004年よりは耐性化が減少している。一方、インフルエンザ菌はBLNASが43.0%と年々、感受性菌が減少の一途をたどり、BLNARは38.9%、low-BLNAR(8.7%)も含めると47.6%がAMPCのMICが 2μ /ml以上のBLNARで上昇の一途をたどっている。

複数菌の中で感染症の原因菌はなにか、を同定することはかなり困難だと思われる。また、菌が検出されれば感染症と考え抗菌薬が必要になるかどうか、という検討も必要であり、鼻副鼻腔炎の重症度やその病態をふくめた今後の検討が必要である。しかし、このような細菌学

的検討は、感染症と認識していない状態でも、小児の鼻汁からは複数の病原菌が検出される、という小児の鼻汁の実態を把握するためには有用であると考ええる。また、耐性菌とモラキセラ・カタラーリスのいずれか、あるいは両方が検出率される率が0歳と1歳以上では33.3%と61.3%と大きく異なるため、抗菌薬治療を考える際に「小児急性中耳炎診療ガイドライン」を参考にすれば、0歳時にはAMPCの通常量、1歳以上には急性中耳炎の中等症以上と考え、AMPCの高用量、あるいは耐性菌を考慮した抗菌薬の選択が必要と思われる。

米国における鼻副鼻腔炎に対する治療では“Clinical Practice Guideline: Management of Sinusitis”⁸⁾が2001年に発表されている。これによると軽症、中等症、重症に分け、重症例にはhigh doseのAmoxicillin/Clavulanateを第一選択薬として挙げている。同様にNovembreら⁹⁾は鼻副鼻腔炎に対する系統的な治療を行うに当たり、3大起炎菌を挙げている。さらにインフルエンザ菌とモラキセラ・カタラーリスは β -lactamaseを産出するためにペニシリン耐性であると述べている。また、前出の“Clinical Practice Guideline: Management of Sinusitis”⁸⁾では、インフルエンザ菌の約50%が β -lactamase positiveとされており、米国ではBLPARの比率が高いことが示唆されている。このような各国の耐性菌の状況の違いから、わが国では本邦の菌の保有状態や耐性菌の状況により抗菌薬投与を含めた治療を考慮する必要があると考える。その前に鼻汁から病原菌が検出されれば、感染症と考え抗菌薬投与を行うべきかどうかの議論と病態の把握がぜひとも必要である。

ま と め

小児の鼻汁から得られた細菌の検討を行った。インフルエンザ菌、肺炎球菌、モラキセラ・カタラーリスが3大検出菌であり、同一例に複数菌が検出される例が多かった。同一例で検出された菌のいずれかが耐性菌である可能性は約6割であり、2歳以上は82.6%、1歳以下は45.5%と年代により差が見られた。鼻汁から菌が検出されれば抗菌薬が必要か、という議論は今後の検討が必要であるが、抗菌薬を投与する場合には複数菌の保有、しかもいずれかの菌が耐性化している可能性が高いことを

考慮する必要がある。

参 考 文 献

- 1) 宇田川優子, 工藤典代: 小児鼻・副鼻腔炎の細菌学的検討. 小児耳鼻咽喉科 1996; 17(1): 48-51.
- 2) 工藤典代, 留守卓也: 小児鼻・副鼻腔炎の鼻汁から得られた検出菌の検討. 日耳鼻感染症 2003; 21(1): 80-5.
- 3) 工藤典代, 小林由実, 大楠清文: 耳漏と鼻汁から検出されたインフルエンザ菌および肺炎球菌の薬剤耐性の変化. 小児耳 2000; 21(2): 47-52.
- 4) 保富宗城, 藤原啓次, 宇野芳史, 他: 急性鼻副鼻腔炎に対するgatifloxacinの有効性. 日化療会誌 2008; 56(1): 7-15.
- 5) Anon JB, Ferguson B, Twynholm M, et al: Pharmacokinetically enhanced amoxicillin / clavulanate (2,000/125mg) in acute bacterial rhinosinusitis caused by Streptococcus pneumoniae, including penicillin-resistant strains. Ear Nose Throat J 2006; 85(8): 500-2.
- 6) Payne SC, Benninger MS: Staphylococcus aureus is a major pathogen in acute bacterial rhinosinusitis: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2007; 45(10): e121-7.
- 7) 西村忠郎, 鈴木賢二, 小田 恂, 他: 第3回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告. 日本耳鼻咽喉科感染症誌 2004; 22(1): 12-23.
- 8) American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement: Clinical Practice Guideline: Management of Sinusitis. Pediatrics 2001; 108(3): 798-808.

(2008年4月2日受稿, 2008年7月8日受理)

別刷請求先: 工藤 典代

〒261-0014 千葉市美浜区若葉2-10-1

千葉県立衛生短期大学栄養学科