

総説

小児科外来で経験した肺炎球菌 occult bacteremia 症例の臨床疫学的検討

にしむら小児科¹⁾, ふかざわ小児科²⁾, よしだ小児科クリニック³⁾, 耳原総合病院小児科⁴⁾,
くさかり小児科⁵⁾, つちだ小児科⁶⁾, 小児外来診療における抗菌薬適正使用のためのワーキンググループ⁷⁾,
北里大学北里生命科学研究所⁸⁾

西村 龍夫¹⁾⁷⁾ 深澤 満²⁾⁷⁾ 吉田 均³⁾⁷⁾ 武内 一⁴⁾⁷⁾
草刈 章⁵⁾⁷⁾ 土田 晋也⁶⁾⁷⁾ 生方 公子⁸⁾

要 旨

目的：侵襲性肺炎球菌感染症のなかで小児の外来診療で経験されることの多い occult bacteremia 症例の臨床疫学的な研究は、わが国での肺炎球菌ワクチンの導入のために重要である。

方法：2003年12月から2006年12月までの37か月間、小児の外来診療に関わる5施設（小児科診療所4施設、病院小児科1施設）で経験した肺炎球菌による occult bacteremia の50症例を対象とし、起炎菌の莢膜血清型および薬剤耐性に関係するペニシリン結合蛋白（PBPs）の遺伝子変異、さらに合併症について検討した。発症頻度は継続的に血液培養検査を施行している3施設での2003年1月から2006年12月までの4年間の54症例を対象とした。

結果：莢膜血清型は3型が1株、4型が5株、6A型が6株、6B型が14株、9型が1株、12型が1株、14型、18型がそれぞれ2株、19F型が11株、22型が1株、23A型が1株、23F型が4株、型判定不能が1株であった。薬剤耐性はgPSSPが7株(14%)、gPISPが15株(30%)、gPRSPが28株(56%)であった。初診時の合併症として7例(14%)に急性中耳炎、3例(6%)にRSウイルス感染症、3例(6%)に熱性けいれんを認めた。経過中に3例(6%)で顔面の蜂巣炎が発症した。Occult bacteremia の発症頻度は5歳未満人口100,000人あたり年間328例(249~428例：95% confidence interval [CI])であり、全国で年間18,027例(13,529~23,520例：95%CI)の発症と推定された。

結論：5施設で経験した肺炎球菌 occult bacteremia 症例における起炎菌の莢膜血清型の頻度分布は、米国、ヨーロッパ諸国、アジア諸国と異なっていたが、7価結合型肺炎球菌ワクチンに含まれる血清型株は36株(72%)であった。起炎菌の43株(86%)でPBPsの遺伝子変異がみられた。肺炎球菌 occult bacteremia の発症頻度は米国の約5倍と推測されたが、両国の医療制度の違いによるものと思われた。

キーワード：肺炎球菌, 侵襲性肺炎球菌感染症, occult bacteremia, 莢膜血清型, 耐性菌

はじめに

肺炎球菌はインフルエンザ菌b型(Hib)と並び、小児の重症細菌感染症のなかで最も重要な起炎菌である。血液、胸水、関節液、髄液など本来無菌的な部位から肺炎球菌が検出された場合は侵襲性肺炎球菌感染

症(invasive pneumococcal disease: IPD)と呼ばれ、occult bacteremia, 肺炎, 関節炎, 蜂巣炎, 髄膜炎などの疾患がある¹⁾。

Occult bacteremia は発熱を主な症状とする菌血症で、時に感冒症状や中耳炎を伴うが明らかな局所感染症状や全身状態の悪化がないものと定義されており²⁾、小児のIPDの約70%程度をしめるとされている¹⁾。Occult bacteremiaは無治療では3.9%~9.7%が細菌性髄膜炎などのより重症度の高い疾患に移行する³⁾⁴⁾ため、小児の外来診療で最も重要なIPDである²⁾⁵⁾。海外

(平成19年4月19日受付)(平成19年12月15日受理)
連絡先住所：(〒582-0021) 柏原市国分本町3-9-3

涼楓会にしむら小児科 西村 龍夫

では既に7価結合型肺炎球菌ワクチン(以下PCV-7)のIPDに対する有効性が広く認められ、WHOも2007年のposition paperでこのワクチンの導入を各国に推奨している⁶⁾。このため、肺炎球菌 occult bacteremiaの臨床疫学的な研究は、わが国での肺炎球菌ワクチン導入のためにも極めて重要である。

対象と方法

研究1

2003年12月から2006年12月までの37か月間、小児科診療所4施設(大阪府、福井県、石川県、福岡県)、病院小児科1施設(大阪府)において血液培養より肺炎球菌が検出され、occult bacteremiaと診断された全症例を対象とした。血液培養は原則としてBaraffら⁷⁾の基準(月齢3か月以上~36か月未満、最高体温39°C以上、白血球数15,000/μl以上)で行ったが、通常のウイルス疾患で説明がつかない発熱の場合には、各担当医の判断で培養検査を行った。対象症例は全例で血管確保を行い、血液培養のための採血を施行後に抗菌薬を静脈内投与した。対象症例では、初診時の月齢、白血球数、好中球数、CRP値、合併症、転帰を検討した。

培養は、点滴ルートから逆流させて得た0.5ml~2.0mlの血液を清潔操作によってBACTEC[®]の小児用ボトルに注入し、好気性菌のみを対象に行った。肺炎球菌が検出された場合は有意菌と考え⁸⁾、検出菌株を各医療機関が委託している検査施設からバイオハザード基準に準じた輸送方法で北里大学北里生命科学研究所に送付し、莢膜血清型および薬剤耐性機構の検査を施行した。莢膜血清型は型別用抗血清を用いて莢膜膨化試験によって判定した。血清型の分類はPCV-7に含まれる4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23Fの7種の血清型をワクチン株、その近縁の血清型6A, 9A, 9L, 9N, 18A, 18B, 18F, 19B, 19C, 23A, 23BをCross-Reactive株、いずれにも含まれない血清型を非ワクチン株とした⁹⁾。薬剤耐性機構はPCR法によりペニシリン結合蛋白(以下、PBPs)をコードする*pbp1a*, *pbp2x*, *pbp2b*の遺伝子変異を調べた。

本論文では臨床で一般的なCLSIの基準でMICによりペニシリン耐性が判定された場合はPSSP, PISP, PRSPと記載し、遺伝子変異で判定した場合にはgを付けて記載する。遺伝子解析の結果*pbp1a*, *pbp2x*, *pbp2b*のいずれにも遺伝子変異を持たない株をgPSSP, 1つないしは2つの変異を持つ株をgPISP, 3つ全てに変異を持つ株をgPRSPとした。

研究2

2002年11月から原則としてBaraffらの基準⁷⁾にしたがい、継続的に血液培養検査を施行しているにしま

ら小児科、ふかざわ小児科、よしだ小児科クリニックの3施設の症例で、2003年1月から2006年12月までの4年間で診断された肺炎球菌 occult bacteremia 症例を対象とした。2003年12月から2006年12月までの症例は研究1の対象に含まれている。発症頻度は麻疹ワクチン接種数と地域のワクチン接種率から3施設が対象としている出生数を算出し、母集団での頻度は二項分布で推定した。月別の症例数も、この間の同施設の症例を対象とした。

調査方法と内容および菌株の送付に関して保護者あるいは保護者の代理人に説明し、同意を得た。

結 果

研究1

対象症例は5医療機関で50例であった。男児27例、女児23例、月齢の平均は19.5±10.1か月(mean±SD, 4~67か月)、受診時までの最高体温は39.6±0.50°C(38.5~41.0°C)、発熱に気付かれてから検査までの時間は平均16.9±23.4時間(1~100時間)であり、抗菌薬を前投与されている症例はなかった。初診時の血液検査所見では白血球数が23,700±5,000/μl(12,800~37,400/μl)、好中球数が17,200±4,800/μl(8,800~31,800/μl)、CRP値が3.9±4.6mg/dl(0.0~16.7mg/dl)であった。43例(86%)はBaraffらの基準を満たした例であったが、7例(14%)はBaraffの基準を満たしておらず、担当医の判断で血液培養を行った症例であった。4例は月齢が37か月以上、2例は最高体温が39°C未満であったが、いずれも血液検査で白血球数が15,000/μl以上であったため調査対象とし、1例は白血球数は15,000/μl未満であったが、CRP値が14.2mg/dlと高かったために調査対象とした。

全例で血液培養施行後に抗菌薬を静脈内投与した。1例はホスホマイシン、2例はアンピシリンで、他は全例セフトリアキソン(以下、CTRX)であった。入院例は9例(18%)であり、2例は熱性けいれんの経過観察、3例はRSウイルス感染症、4例は不明熱の経過観察目的で入院したものであったが、いずれも一般状態の悪化はなかったため occult bacteremia と診断した。41例(82%)は外来で治療を行った。全例で治癒を確認した。

1. 肺炎球菌の莢膜血清型(図1)

50菌株の莢膜血清型は、ワクチン株は36株(72%)で、4型が5株、6B型が14株、14型が2株、19F型が11株、23F型が4株であった。9型が1株、18型が2株あったが、亜型が不明であり、ワクチン株かどうかは判明しなかった。Cross-Reactive株は7株(14%)で、6A型が6株、23A型が1株であった。非ワクチン株は

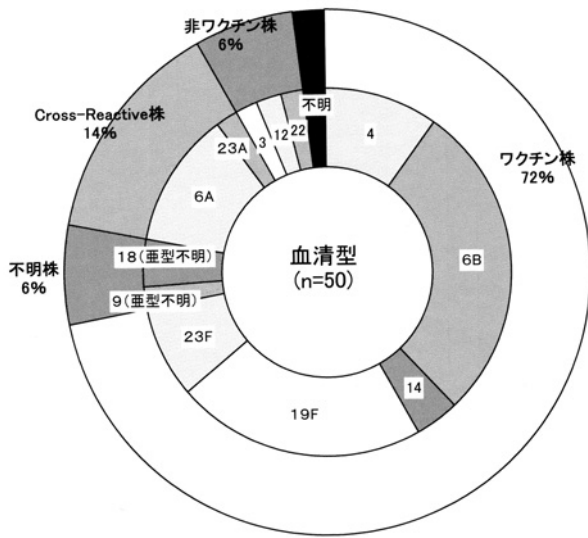


図1 血清型

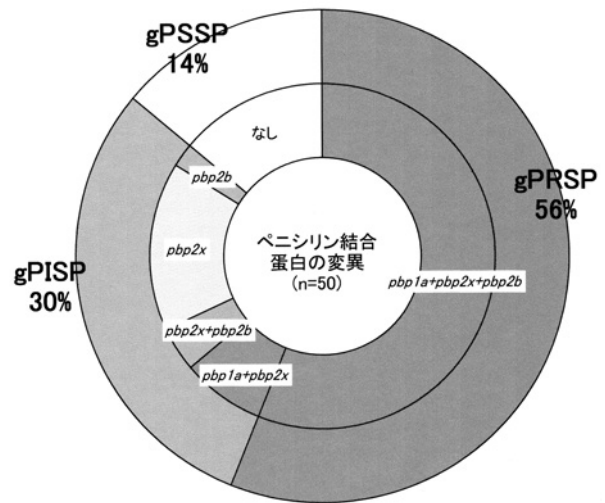


図2 ペニシリン結合蛋白の変異

3株(6%)で、3型、12型、22型が1株ずつであった。型判定不能の株が1株あった。

2. PBPs 遺伝子の解析 (図2)

検出された50菌株でPBPsの遺伝子解析を行った。3種のPBPs遺伝子のうち、*pbp1a+pbp2x+pbp2b*の3か所変異を持つgPRSPは28株(56%)であった。gPISPが15株(30%)でこのうち*pbp1a+pbp2x*の2か所変異が4株(8%)、*pbp2x+pbp2b*の2か所変異が2株(4%)、*pbp2x*の単独変異が8株(16%)、*pbp2b*の単独変異が1株(2%)であった。遺伝子変異がみられないgPSSPは7株(14%)であり、43株(86%)で3種のPBPsのいずれかに遺伝子変異がみられた。

図3に血清型別の遺伝子変異を示す。血清型4の5株と18の2株では遺伝子変異がみられなかったが、その他は全ての菌株で遺伝子変異がみられた。特に頻度の高い6B、19F、6Aでは全菌株で遺伝子変異が認められた。

3. 合併症・併発症および再発例

初診時に、7例(14%)で急性中耳炎、3例(6%)でRSウイルス感染症、3例(6%)で熱性けいれんを認めた。経過中に2例(4%)で右眼窩蜂巣炎、1例(2%)で右頬部蜂巣炎が発症したが、CTRXの静脈内投与を行った後、アモキシシリンの内服を5日間行い治癒した。4例は2名の反復例であった。

研究2

3医療機関での対象例は54例で、男児30例、女児24例、月齢の平均は19.8±10.6か月(mean±SD、7~67か月)、このうち2003年12月から2006年12月までの39症例は研究1の対象に含まれている。

1. Occult bacteremiaの発症頻度

2003年1月から2006年の12月までの4年間で、3

施設の麻疹ワクチン接種数は合計で3,167件であった。また、各地域の麻疹の接種率はそれぞれ98%、99%、95%であり、3医療機関で対象となる全出生数は3,234名と推定された。この3施設での肺炎球菌のoccult bacteremiaは2歳未満が43例、2歳から5歳未満が10例であった。10万人あたりの発症数は2歳未満は年間665例(480~895例; 95% confidence interval [CI])、2歳から5歳未満では年間103例(49.5~189例; 95%CI)、また5歳未満では年間328例(249~428例; 95%CI)であった。わが国の年間出生数は約110万人であり、全国での5歳未満の肺炎球菌occult bacteremiaの発症数は年間18,027例(13,529~23,520例; 95%CI)と推定された。

2. 季節との関係 (図4)

Occult bacteremiaは3月~6月の春から初夏および、11月~12月の秋から初冬に多かった。1月と8月には認めなかった。

考 察

肺炎球菌は菌体表面に莢膜多糖体(以下、莢膜)を持ち白血球の貪食に抵抗性を持つ。この莢膜には90種の血清型があるがIPDの起炎菌の多くは10数種の莢膜血清型に限られている。乳幼児はこれらの莢膜抗原に対する抗体を持っていないためIPDが起こりやすいとされている⁹⁾。また、IPDの起炎菌の薬剤耐性が1990年代から急増し世界中で問題となっている^{10)~12)}。海外では2000年からPCV-7が開発・導入され、その有効性は広く認められている⁹⁾。また、血清型1、5、7Fを加えた10価のワクチン、さらに血清型3、6A、19Aも加えた13価のワクチンの実用化も進んでいる⁶⁾。IPDのなかで小児の外来診療で最も頻度の高い疾患で

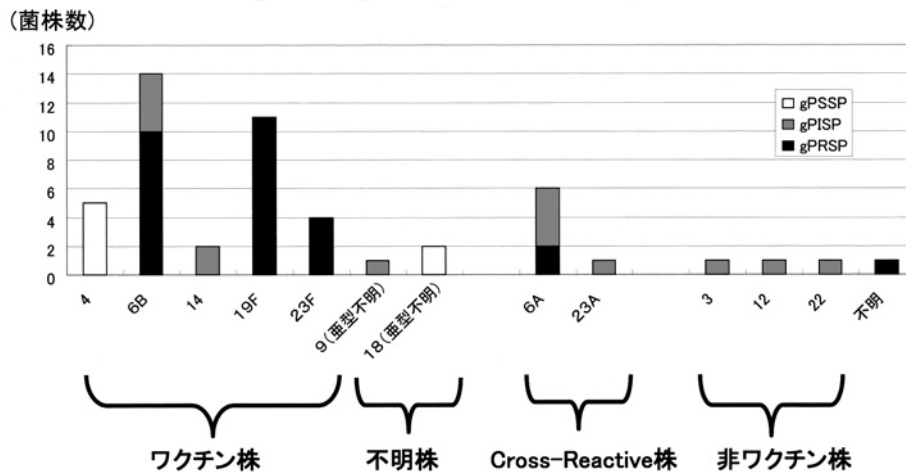


図3 血清型別の耐性遺伝子

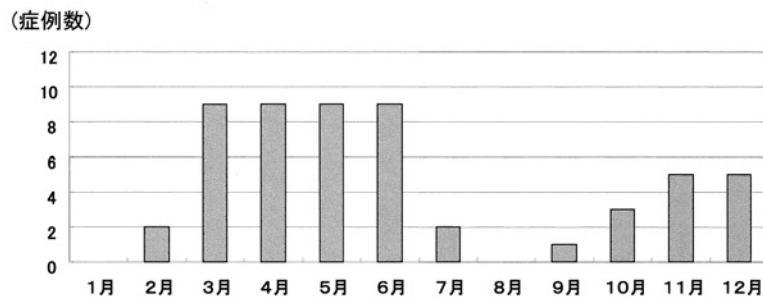


図4 月別症例数

ある occult bacteremia の臨床疫学的研究結果について考察する。

研究 1.

莢膜血清型：自験例の occult bacteremia の起炎菌となった肺炎球菌の血清型は 6B が最も多く 28% をしめ、次いで 19F (22%), 6A (12%), 4 (10%), 23F (8%), 14 (4%), 18 (4%) の順であった。過去に千葉ら¹²⁾の細菌性髄膜炎由来の肺炎球菌の調査では 6B (25%), 19F (19%), 23F (14%), 6A (10%), 14 (8%), 坂田ら¹³⁾の IPD の調査では 6B (39%), 23F (17%), 19F (9%), 6A (9%), 9 (7%), 14 (7%), 22 (7%) の順であった。重症度の違いにより血清型が異なるのではないかとする仮説もあるが¹⁴⁾、自験例の occult bacteremia では 4 型が多い以外、より重症な髄膜炎等を含む IPD での報告と大きな違いはなく、いずれも 6B, 19F, 6A, 23F の 4 種の血清型で約 70% をしめる結果であった。

PCV-7 導入前の海外からの報告では、米国の occult bacteremia 症例 88 例の報告では、14 (42%), 23F (15%), 6B (13%), 4 (9%), 18C (8%), 19F (6%), 9V (6%), 6A (2%) の順であった¹⁵⁾。西ヨーロッパの IPD 11,556 例の報告で 14, 6, 19, 23, 18 の順番であ

り¹⁶⁾(重型の記載なし)、南アメリカの 193 例では 14, 23F, 5, 7F, 1¹⁷⁾、アジアでの 265 例では 19F, 23F, 14, 6B, 9 の順であった¹¹⁾。わが国の IPD の血清型は南北アメリカや西ヨーロッパ、他のアジア諸国と異なっており、6B型が多く14型が少ないのが特徴である。

薬剤耐性：米国では 1990 年代の前半から肺炎球菌の抗菌薬耐性化が問題になった。Kaplan ら¹⁰⁾は 1993 年から 1996 年までの 1,291 株の IPD 由来の菌株を調べ、ペニシリン非感受性株が 14% から 21% と 1.5 倍に増え、セフトリアキソン(以下、CTRX)に耐性のある株も 3% から 9% へ増えたと報告している。アジアでは韓国の Song が 2000 年から 2001 年までの 11 か国のデータをまとめ、PISP が 23%、PRSP が 29.4% であり、世界的に見ても耐性菌の割合が高い地域であることを示した¹¹⁾。

わが国では PRSP の出現は欧米に比べて 10 年以上遅く、1988 年に有益らが β ラクタム剤が無効であった肺炎球菌髄膜炎を報告したのが最初の IPD の報告である¹⁸⁾。その後千葉ら¹²⁾は 1993 年から 2002 年の 10 年間にわたり肺炎球菌性髄膜炎の疫学調査を行い、2000 年以降の 3 年間で *pbp2x* の単独変異株や *pbp1a* + *pbp2x* の gPISP が増加したと報告している。坂田ら¹³⁾

も1998年から2005年の7年間にIPDを起こした46菌株を調べ、gPSSPが6.5%、*pbp2x*の単独変異株、*pbp2x+pbp2b*変異株、*pbp1a+pbp2x*のgPISPが、それぞれ32.6%、15.2%、6.5%であり、gPRSPは39.1%であったと報告している。我々の2003年12月から2006年12月までの集計はgPRSPが56%を占め、過去の報告よりもさらに高い結果であった。

生方ら¹⁹⁾は1998年から2000年に分離された肺炎球菌のPBPs遺伝子の変異と各薬剤のMICを比較し、*pbp2x*が主にセフェム系薬の耐性に関わることを証明している。今回の我々の検討では、検出された肺炎球菌のうち*pbp2x*の変異は84%に検出され、3つの*pbp*変異の中でもっとも高頻度に見られた。このことから、わが国の外来診療でセフェム系抗菌薬の多用が耐性菌の蔓延の原因になっていることが推測された。

合併症：自験例のoccult bacteremiaの7例(14%)で急性中耳炎がみられた。Schutzmanら²⁰⁾は1,666名の小児急性中耳炎の中で50名(3.0%)にoccult bacteremiaがみられたことを報告している。急性中耳炎がoccult bacteremiaの直接の原因となるのか、単なる併発であるのかについての詳細は不明である。ただ、高熱を伴う急性中耳炎例では、急性中耳炎を発熱の原因とみなすのではなく、occult bacteremia等の侵襲性疾患を見逃さないことは大切である²¹⁾。

RSウイルス感染症が3例(6%)にみられた。RSウイルスとoccult bacteremiaの関連を詳細に調べたデータは未だないが、Greenesら²²⁾は、細気管支炎482例中にoccult bacteremiaが1例(0.2%)でみられたことを報告している。従来からRSウイルス感染症はその経過中に細菌感染症を合併することは多いとされているが²³⁾、高熱の場合にはoccult bacteremiaの合併も鑑別しなければいけないと思われる。

経過中、顔面の蜂巣炎が3例(6%)でみられた。Givnerら²⁴⁾は、生後6週から6歳までの45例の眼窩蜂巣炎と7例の頬部蜂巣炎をまとめ、全例で血液培養から肺炎球菌が検出されたと報告している。顔面の蜂巣炎を認めたときは、肺炎球菌の菌血症を考慮する必要がある。

自験例50例のうち4例(2名)は反復例であった。1例目は生後11か月で1回目を発症し、血清型は18型であったが、生後16か月で再発し起炎菌は12型であった。2例目は生後9か月で発症し23F型の菌株が検出され、CTRXの投与後にいったん解熱したものの、23日後に再び発熱し、初発時と同様23F型の菌株が検出された。反復例の2名ともに明らかな免疫不全はなく、2例目は再発の5日後、21日後、57日後に抗肺炎球菌特異的IgG2抗体を測定したが、それぞれ1.3、1.5、1.3 μ g/mlで抗体価の上昇は認めなかった。

Matsubaraら²⁵⁾も免疫不全のない児で、生後11か月と15か月で血清型6Bの同一菌によるoccult bacteremiaを反復した症例を経験し、Wernetteら²⁶⁾の方法で6Bに対する抗肺炎球菌莢膜特異的IgG抗体を測定した結果、感染後も上昇が見られなかったことを報告している。このように低年齢児においては、自然感染では肺炎球菌の抗体が産生されないことに注意が必要である。

斉藤ら²⁷⁾は3歳9か月の膿胸を伴った肺炎球菌性肺炎の1例を報告し、感染後も抗肺炎球菌特異的IgG2抗体が低値であったが、23価肺炎球菌ワクチン(ニューモバックス[®])接種後に抗体の上昇が見られたことを報告している。なお、2歳未満であれば23価肺炎球菌ワクチンの効果はなく、結合型ワクチンでないと抗体の上昇は見られない⁹⁾。いずれにせよ、この年齢で肺炎球菌に対する抗体を獲得するにはワクチンの接種以外に方法はない。

研究2.

発症頻度：自験例の肺炎球菌occult bacteremiaの発症率は、5歳未満人口100,000人あたり年間328例(249~428例；95%CI)であり、2歳未満では年間665例(480~895例；95%CI)、2歳から5歳未満では年間103例(49.5~189例；95%CI)と推定された。坂田²⁸⁾は小児IPDの病院入院例46例を対象として発症率を推測している。これによれば、小児IPDの発症率は5歳未満人口100,000人あたり年間35.5例、occult bacteremiaと推定される症例では年間17.0例となっている。このように、外来受診児を対象にした自験例の肺炎球菌occult bacteremia発症率は入院児を対象とした発症率の約20倍となっている。米国の1993年から1996年の調査では、5歳未満人口100,000人あたり年間61.7例、2歳未満では120例、2歳から5歳未満が22.8例であった¹⁾。いずれも自験例が5倍程度高い。Hausdorffら¹⁴⁾は西欧と北米での6歳未満のIPDの頻度を比較し、北米は欧州の3~8倍程度高いことを報告した。その中で、北米でIPDの診断が多いのはBaraffら⁷⁾の基準に従い血液培養をすることが標準化されているためであり、欧州ではoccult bacteremiaのような重症度の低いIPDの診断はされていないためであると考察している。

我々の研究では、北米のデータよりさらに高い発症率を示した。米国のサーベイランスのデータは主に基幹病院のemergency roomからのものであるが、個人診療所からの報告でも血液培養の陽性数は多くはない²⁹⁾。自験例は過去の報告から見ても突出して高い発症率となっているが、これは医療制度の差に起因すると考えられる。わが国では医療機関へのアクセスが容易であり、発熱後にすぐ開業医を受診することが多い。

このため、米国と同じ Baraff らの基準に従い血液培養を施行すると血液培養の対象例が非常に多くなり、さらに occult bacteremia の診断例も増加したものと思われる。

我々の調査期間中、occult bacteremia 以外の IPD を経験しなかった。この理由は、日本の小児科外来では発熱早期の受診が多く、Baraff らの基準で血液培養を施行し、抗菌薬の非経口投与を行った場合、重症の IPD に至る前の occult bacteremia の段階で治癒するためではないかと推測された。実際に対象例中 3 例で経過中に軽症の蜂巣炎を続発したが、初診時には症状は認められず occult bacteremia と診断された。

季節との関係：IPD は冬季に多く夏季には少ないが³⁰⁾、その理由は未だ明確にはなっていない。自験例では occult bacteremia は 3 月～6 月の春から初夏にかけてと、10 月～12 月の秋から初冬にかけて多かった。1 月と 8 月には認めなかった。集団保育との関連なども疑われるが、この季節変化の理由は不明である。

7 価結合型肺炎球菌ワクチン (PCV-7)：米国で 2000 年に PCV-7 が導入されて以降、欧州各国でも順次導入が進んでいる。PCV-7 には 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F の 7 種の血清型が含まれ (ワクチン株)、さらにその近縁の血清型 6A, 9A, 9L, 9N, 18A, 18B, 18F, 19B, 19C, 23A, 23B (Cross-Reactive 株) に対しても交差反応が起こるとされている⁹⁾。自験例の肺炎球菌 occult bacteremia の起炎菌のうち、ワクチン株は 72% であり、Cross-Reactive 株は 14% であった。ワクチン株のみに効果があるとしても、PCV-7 の導入により occult bacteremia の 72% が予防できると推測される。

1993 年に Baraff らは occult bacteremia の研究から、生後 3～36 か月の感染病巣不明の発熱では、全身状態の悪化がなくても体温が 39°C 以上であれば血液検査を行い、白血球数が 15,000/μl 以上であれば occult bacteremia の可能性を考えて血液培養を施行した上で CTRX50mg/Kg の筋肉内注射を行うとのガイドラインを示した⁷⁾。このガイドラインは米国の救急外来で一般的に使われていた。しかし、この基準での occult bacteremia の陽性予測率は 5～15% であるため過剰の検査や治療が避けられない²⁷⁾。Hib ワクチンと PCV-7 が導入された後には、occult bacteremia とそれに伴う重症細菌感染症が激減したために³¹⁾、このような empiric therapy の必要性は少なくなっている。

わが国は世界でも有数の肺炎球菌の耐性化が進行している国である³²⁾。自験例から推測すると、PCV-7 の導入後ワクチン株による occult bacteremia がなくなれば、gPRSP の割合は 56.0% から 21.4% まで減少する。米国と同様、ワクチン導入後には IPD の原因となる肺炎球菌の耐性化レベルが下がることが期待される³³⁾。

また、わが国で米国と同様の Baraff らの基準を採用した場合、年間の occult bacteremia 症例数 18,027 例の約 10 倍もの発熱児例で血液培養や抗菌薬の非経口投与を行わざるをえなくなる。しかし、従来のような発熱児に一律の抗菌薬投与をおこなう診療方針は耐性菌のさらなる増加をもたらすために今後は許されない³⁴⁾。このような状況を考慮すれば、わが国でも肺炎球菌ワクチンの早期導入が緊急の課題であり、早急に国家レベルでの IPD の疫学調査を行う必要があると思われた。

まとめ

我々のデータでは、肺炎球菌 occult bacteremia の起炎菌の荚膜血清型の頻度分布は、海外諸国と異なっていたが、7 価結合型肺炎球菌ワクチンに含まれる血清型株は 72% であった。起炎菌の 86% で薬剤耐性がみられ、特に gPRSP は従来の報告より増加して 56% であった。肺炎球菌 occult bacteremia の発症頻度は米国の約 5 倍であり、わが国全体でも同様の症例数が存在する可能性があると思われた。

以上のことから、外来診療で抗菌薬の使用制限を安全に実行するには肺炎球菌ワクチンの導入以外に方法はない。

文 献

- 1) Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, et al. Epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae infections in the United States, 1995-1998 : Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. JAMA 2001 ; 285 : 1729-1735.
- 2) 西村龍夫, 吉田 均, 深澤 満, 他. 小児科外来における occult bacteremia の前方視的調査. 日児誌 2004 ; 108 : 620-624.
- 3) Bratton L, Teele DW, Klein JO. Outcome of unsuspected pneumococemia in children not initially admitted to the hospital. J Pediatr 1977 ; 90 : 703-706.
- 4) Rothrock SG, Harper MB, Green SM, et al. Do oral antibiotics prevent meningitis and serious bacterial infections in children with Streptococcus pneumoniae occult bacteremia? A meta-analysis. Pediatrics 1997 ; 99 : 438-444.
- 5) 西村龍夫, 吉田 均, 深澤 満, 他. 小児科開業医で経験した occult bacteremia 23 例の臨床的検討. 日児誌 2005 ; 109 : 623-629.
- 6) World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization - WHO position paper. 2007 ; 82 : 93-104.
- 7) Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, et al. Practice Guideline for the Management of Infants and Children 0 to 36 Months of Age With Fever Without Source. Pediatrics 1993 ; 92 : 1-12.
- 8) Weinstein MP. Blood culture contamination :

- persisting problems and partial progress. *J Clin Microbiol* 2003 ; 41 : 2275—2278.
- 9) Peters TR, Edwards KM. The pneumococcal protein conjugate vaccines. *J Pediatr* 2000 ; 137 : 416—420.
 - 10) Kaplan SL, Mason EO Jr, Barson WJ, et al. Three-Year Multicenter Surveillance of Systemic Pneumococcal Infections in Children. *Pediatrics* 1998 ; 102 : 538—545.
 - 11) Song J-H, Jung S-I, Ko KS, et al. High Prevalence of Antimicrobial Resistance among Clinical *Streptococcus pneumoniae* Isolates in Asia (an ANSORP Study). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2004 ; 48 : 2101—2107.
 - 12) 千葉菜穂子, 長谷川恵子, 小林玲子, 他. 化膿性髄膜炎例から分離された *Streptococcus pneumoniae* の疫学解析. *日治療法会誌* 2003 ; 51 : 551—559.
 - 13) 坂田 宏, 生方公子, 千葉菜穂子. 侵襲性肺炎球菌感染症の小児から分離された *Streptococcus pneumoniae* の血清型と耐性遺伝子の検討. *感染症誌* 2006 ; 80 : 91—95.
 - 14) Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet* 2001 ; 357 : 950—952.
 - 15) Alpern ER, Alessandrini EA, McGowan KL, et al. Serotype prevalence of occult pneumococcal bacteremia. *Pediatrics* 2001 ; 108 : E23.
 - 16) Jefferson T, Ferroni E, Curtale F, et al. *Streptococcus pneumoniae* in western Europe : serotype distribution and incidence in children less than 2 years old. *Lancet Infect Dis* 2006 ; 6 : 405—410.
 - 17) Zemlickova H, Crisostomo MI, Brandileone MC, et al. Serotypes and clonal types of penicillin-susceptible streptococcus pneumoniae causing invasive disease in children in five Latin American countries. *Microb Drug Resist* 2005 ; 11 : 195—204.
 - 18) 有益 修, 目黒英典, 紺野昌俊, 他. β -ラクタム剤が無効であった肺炎球菌性髄膜炎の1例. *感染症誌* 1988 ; 62 : 682—683.
 - 19) 生方公子, 千葉玲子, 千葉菜穂子, 他. 本邦において1998年から2000年の間に分離された *Streptococcus pneumoniae* の分子疫学解析. *日治療法会誌* 2003 ; 51 : 60—70.
 - 20) Schutzman SA, Petrycki S, Fleisher GR. Bacteremia with otitis media. *Pediatrics* 1991 ; 87 : 48—53.
 - 21) 西村龍夫. 発熱を伴う急性中耳炎症例における occult bacteremia の発症頻度. *小児耳* 2006 ; 27 : 273—278.
 - 22) Greenes DS, Harper MB. Low risk of bacteremia in febrile children with recognizable viral syndromes. *Pediatr Infect Dis J* 1999 ; 18 : 258—261.
 - 23) 小口 学, 栗谷敬之, 渡辺晴子, 他. RS ウイルス感染症例における細菌感染症の合併. *小児科* 2003 ; 44 : 242—248.
 - 24) Givner LB, Mason EO Jr, Barson WJ, et al. Pneumococcal facial cellulitis in children. *Pediatrics* 2000 ; 106 : E61.
 - 25) Matsubara K, Fukaya T, Ubukata K, et al. Recurrence of occult pneumococcal bacteremia by an identical strain in an apparently healthy child. *J Infect* 2007 ; 54 : e87—90.
 - 26) Wernette CM, Frasch CE, Madore D, et al. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Quantitation of Human Antibodies to Pneumococcal Polysaccharides. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003 ; 10 : 514—519.
 - 27) 斉藤多賀子, 三浦克志, 今井孝成, 他. 抗肺炎球菌特異的 IgG2 抗体低値を認めた膿胸を伴った肺炎球菌性肺炎の1例. *日児誌* 2003 ; 107 : 623—629.
 - 28) 坂田 宏. 小児における *Streptococcus pneumoniae* 菌血症の臨床疫学的検討. *感染症誌* 2005 ; 79 : 1—6.
 - 29) Baron MA, Fink HD, Cicchetti DV. Blood cultures in private pediatric practice : an eleven-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 1989 ; 8 : 2—7.
 - 30) Dowell SF, Whitney CG, Wright C, et al. Seasonal patterns of invasive pneumococcal disease. *Emerg Infect Dis* 2003 ; 9 : 573—579.
 - 31) Klein JO. Management of the febrile child without a focus of infection in the era of universal pneumococcal immunization. *Pediatr Infect Dis J* 2002 ; 21 : 584—588.
 - 32) 生方公子. 呼吸器感染症原因微生物の質的変化による薬剤耐性化. *日治療法会誌* 2006 ; 54 : 69—94.
 - 33) Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1455—1463.
 - 34) 草刈 章, 武内 一, 西村龍夫, 他. 小児上気道炎および関連疾患に対する抗菌薬使用ガイドライン—私たちの提案—. *外来小児科* 2005 ; 8 : 57—84.

Clinical Epidemiological Study of Occult Pneumococcal Bacteremia in a Pediatric Outpatient Setting

Tatsuo Nishimura¹⁾⁷⁾, Mitsuru Fukazawa²⁾⁷⁾, Hitoshi Yoshida³⁾⁷⁾, Hajime Takeuchi⁴⁾⁷⁾,
Akira Kusakari⁵⁾⁷⁾, Shinya Tsuchida⁶⁾⁷⁾ and Kimiko Ubukata⁸⁾

¹⁾ Nishimura Pediatric Clinic

²⁾ Fukazawa Pediatric Clinic

³⁾ Yoshida Pediatric Clinic

⁴⁾ Department of Pediatrics, Mimihara General Hospital

⁵⁾ Kusakari Pediatric Clinic

⁶⁾ Tsuchida Pediatric Clinic

⁷⁾ Working Group for the Judicious Use of Antibiotics in Pediatric Ambulatory Practice

⁸⁾ Kitasato Institute for Life Science and Graduate School of Infection Control Science, Kitasato University

Objective :

Because Occult Pneumococcal Bacteremia is an invasive pneumococcal infection that is often encountered in pediatric outpatient clinics, clinical epidemiological study of such cases is important for the induction of pneumococcus vaccine in our country.

Methods :

Fifty cases of Occult Pneumococcal Bacteremia attended by four general pediatric practitioners and one hospital pediatrician involved in primary care were collected. These cases were investigated to identify serotypes and genotypes of penicillin-binding proteins (PBPs) related to drug resistance, and complications. The incidence of Occult Pneumococcal Bacteremia was estimated based on 54 cases attended by three general pediatric practitioners who continuously monitored its occurrence between January 2003 and December 2006.

Results :

Twelve pneumococcal serotypes were detected : one strain of 3, five strains of 4, six strains of 6A, fourteen strains of 6B, one strain of 9, one strain of 12, two strains of 14, two strains of 18, eleven strains of 19F, one strain of 22, one strain of 23A, four strains of 23F. We could not identify serotypes of one strain. Gene analysis detected gPSSP in seven strains (14%), gPISP in fifteen strains (30%) and gPRSP in twenty-eight strains (56%). Otitis media, RS virus infection, and febrile convulsion were complications at the time of initial diagnosis in seven cases (14%), three cases (6%) and three cases (6%), respectively. Phlegmon of face developed in 3 cases (6%) during the clinical course. The incidence of Occult Pneumococcal Bacteremia was estimated to be 328 cases (95% confidence interval [CI] : 249—428 cases) per 100,000 children under 5 years and 18,027 cases (95% CI : 13,529—23,520) per year in Japan.

Conclusions :

Although serotype prevalence of Occult Pneumococcal Bacteremia in five institutes differed from that in the U.S.A., European countries and other Asian countries, seven-valent pneumococcal conjugate vaccine covered 36 isolates (72%). PBPs gene mutations were detected in 43 strains (86%) of causative bacteria. The frequency of Occult Pneumococcal Bacteremia was estimated about 5-fold greater than that in the U.S.A. However, the difference in the detection rate was supposed to be due to differences in the medical systems of the two countries.