

基礎・臨床の両面からみた耐性菌の現状と対策 5

インフルエンザ菌

ひら まつ かず ふみ
平 松 和 史
Kazufumi HIRAMATSU

はじめに

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) は、肺炎球菌と同様に市中肺炎、急性中耳炎、細菌性髄膜炎などの感染症において重要な病原体として知られている。近年、各種βラクタム系抗菌薬に対する耐性化が临床上非常に重要な問題となっており、治療に難渋する場合もある。

本稿においてはインフルエンザ菌の細菌学的特徴について薬剤感受性状況、耐性機序を含めて解説し、さらに臨床における治療薬や今後のインフルエンザ菌感染症対策への展開についても述べる。

I. インフルエンザ菌の細菌学的特徴

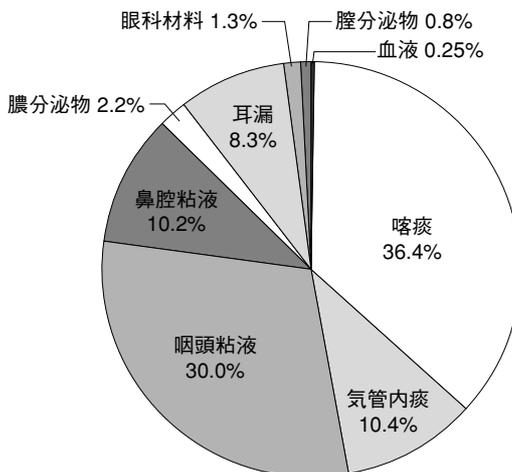
インフルエンザ菌は歴史的には1892年、当時は認知されていなかったウイルスによって引き起こされる“インフルエンザ”の病原体としてPfeifferによって報告された。インフルエンザ菌は $1 \times 0.3 \mu\text{m}$ ほどの多形性のグラム陰性短桿菌で、グラム染色によって推定可能な場合もある。培養上はヒツジ血液寒天培地での非発育、ウサギ血液寒天培地での非溶血性、X因子(ヘミン)、V因子(nicotinamide adenine dinucleotide) 要求性が、特徴的性状である。本菌の発育にはX、V因子を要求するため培地の良否により検出率に大きな差がかつて認められたが、最近では優れた培地が普及し検出上の大きな問題は改善された。

インフルエンザ菌の分類には生物型と血清型が主に用いられている。生物型としてはindol産生能、urease、ornithine decarboxylase 活性などによって

I～Ⅷ型およびaegypticusに分類される。また血清型は6種類の莢膜株(a～f型)と無莢膜株(型別不能型; nontypable)に分けられる。一般に莢膜保有株のほうが、好中球の貪食作用に抵抗性があるため、より強毒とされる。このうち髄膜炎などの全身感染症の大部分は血清型のb型によって引き起こされている。

II. インフルエンザ菌の臨床的特徴

インフルエンザ菌はヒトの上気道に常在し、その保有率は小児では50%、成人では5～10%程度であるといわれている。呼吸器系材料からの検出が多いが、まれに泌尿・生殖器材料からも検出されることがある。当院におけるインフルエンザ菌の由来材料別の割合を示した(図1)。気道材料や耳鼻科領域からの検出が圧倒的に多いが、膿分泌物、



(n = 393 株、2002～2006年、大分大学医学部附属病院検査部)

図1 各種検体からのインフルエンザ菌検出状況

眼科材料などからも検出されている。

各種市中感染症の重要な起炎菌として知られているが、市中肺炎では10%前後¹⁻³⁾、急性化膿性中耳炎27.4%⁴⁾、急性副鼻腔炎21.5%⁴⁾でインフルエンザ菌が起炎菌となっている。これら感染症の多くは無莢膜型のインフルエンザ菌によって引き起こされる。肺炎や中耳炎においてインフルエンザ菌による特徴的な臨床所見はなく、各種臨床検体からのグラム染色所見や菌の分離同定が起炎菌検索の重要な決め手となる。

一方、40～60%の小児期の細菌性髄膜炎は、インフルエンザ菌、特に莢膜型b型により引き起こされている。インフルエンザ菌髄膜炎の好発年齢は3カ月～3歳で、5歳以降では稀となる。好発年齢の時期は莢膜多糖の抗ポリリボシルリビトールリン酸抗体価の低下している時期に当たり、菌は上気道上皮に付着、増殖して血流へ入る。さらに食菌に抵抗し、髄膜などに播種を引き起こすと考えられている。インフルエンザ菌髄膜炎の臨床症状は、発熱と中枢神経障害による易刺激性、嘔吐、けいれん、意識障害などで、通常の細菌性髄膜炎と同様である。ときに増悪し昏睡、呼吸停止が24時間以内に起こる電撃型も見られる。本菌髄膜炎においても临床上、他の細菌性髄膜炎との鑑別は困難で髄液からの菌の検出が病原体検索の重要な指標となる。

Ⅲ. インフルエンザ菌に対する 薬剤感受性と耐性機序

インフルエンザ菌感染症において最も近年問題となっているのは、その薬剤感受性変化である。2004年に実施された全国規模のサーベイランスでの各種抗菌薬に対する臨床分離1051株のMIC₅₀、MIC₉₀を図2に示した⁵⁾。

a) βラクタム系抗菌薬に対する耐性

2000年、2002年、2004年に行われた全国サーベイランスでの主な経口βラクタム系抗菌薬の薬剤感

受性率の推移を表に示す⁵⁻⁷⁾。従来よりインフルエンザ菌は10%前後の菌株でβラクタマーゼを産生し、βラクタマーゼに不安定な薬剤に対して耐性となっていた。そのため以前はβラクタマーゼ阻害薬の投与によって十分治療が可能であった。しかしながら、近年βラクタマーゼによらないβラクタム系抗菌薬耐性株の増加が顕著になっている。すなわちペニシリン結合蛋白(PBP)の変異による耐性化である。インフルエンザ菌のPBPは大腸菌などの他のグラム陰性桿菌に類似し、PBP1A、1B、2、3A、3B、4、5がある。PBP3A、3Bは隔壁合成に必要な細胞壁合成酵素と考えられ、このPBPの変異によりβラクタム系抗菌薬が作用できなくなることで耐性化する菌株がβラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性(BLNAR)と呼ばれている。こうしたBLNAR

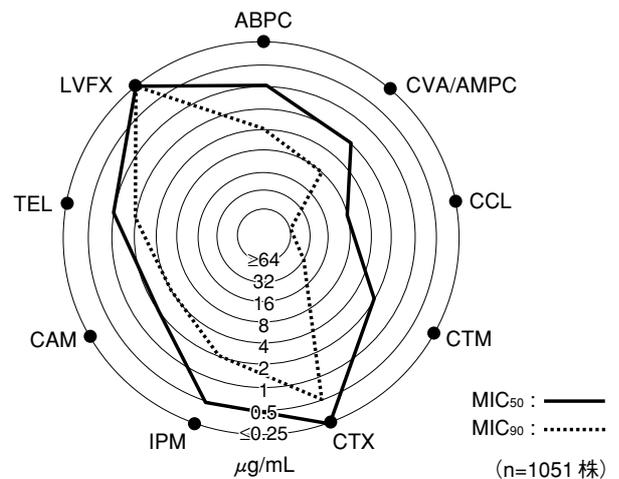


図2 全国調査におけるインフルエンザ菌の薬剤感受性状況

表 全国調査における各種βラクタム系抗菌薬に対する感受性率(%)の推移

薬剤	調査年 (株数)	2000年 (442)	2002年 (627)	2004年 (1051)
ABPC		76.2	67.0	55.4
CVA/AMPC		93.7	88.7	86.0
CCL		67.0	76.9	55.0
CTM		60.0	51.5	39.4
CFDN		76.9	55.5	53.1

の検出頻度は近年急激に増加している。図3に当院におけるBLNARの検出率とβラクタマーゼ産生インフルエンザ菌の検出率を示す。BLNARの検出率が増加する一方でβラクタマーゼ産生菌はやや減少していた。さらに最近ではβラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラブラン酸耐性 (BLPACR) 株も検出されている。

BLNARのなかで当院に保存されていた株を用い、遺伝子変異の状況をPCR法⁸⁾で検索した。1993～1998年の間に分離された15株ではPBP3の526番目のアミノ酸のアスパラギンのみが変異している株が60%を占めているのに対し、1999～2004年に分離された菌株では526番目のアミノ酸変異に加えて385番目のセリンも変化している菌株が90%と多数を占めるようになっていた(図4)。こうした変異数の増えた菌株の増加は、各種βラクタム系抗菌薬の高度耐性化に関与していることが考えられる。インフルエンザ菌感染症に対するβラクタム系抗菌

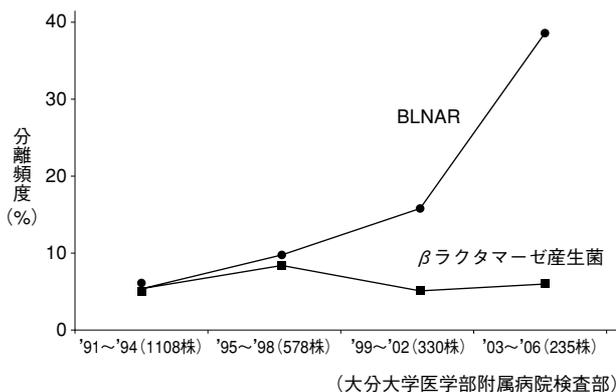


図3 βラクタマーゼ産生菌とBLNARの検出状況

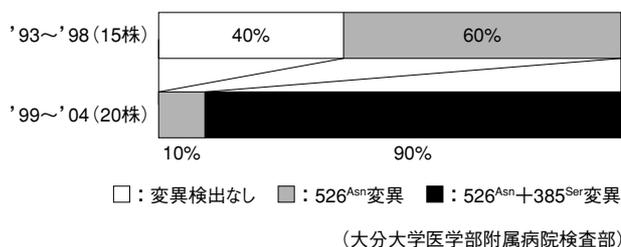


図4 当院におけるBLNAR株の遺伝子変異の年次推移

薬、特に血中濃度や組織内濃度が上昇しにくい経口βラクタム系抗菌薬での治療は困難な状況になりつつある。

b) ニューキノロン系抗菌薬に対する耐性

βラクタム系抗菌薬の耐性化が進むなか、ニューキノロン系抗菌薬のインフルエンザ菌感染症に対する重要性が増加してきている。しかしながら、近年ニューキノロン耐性インフルエンザ菌が認められている。ニューキノロン系抗菌薬はグラム陰性菌に対し強い抗菌力を有していたが、その使用頻度の増加とともに耐性菌が各種細菌において問題となっている。特に淋菌、大腸菌、緑膿菌においてその感受性は低下してきている。また最近のニューキノロン系抗菌薬はグラム陽性菌である肺炎球菌に対しても抗菌力を有するようになってきているが、ニューキノロン耐性肺炎球菌の出現も重大な問題となってきた。

インフルエンザ菌のニューキノロン系抗菌薬に対する耐性メカニズムも他の菌種と同様、標的蛋白であるジャイレースやトポイソメラーゼの変異によるものが重要である⁹⁾。ニューキノロン系抗菌薬は各種感染症に対する治療薬として、近年中心的役割を果たしており、本薬に対するインフルエンザ菌の耐性動向には十分に留意する必要がある。

IV. インフルエンザ菌に対する抗菌薬療法

前述したような各種抗菌薬に対する耐性化は、インフルエンザ菌感染症に対する抗菌薬療法を困難なものとしつつある。こうした耐性化のなかで適切な抗菌薬の選択が最も重要である。そのためにはグラム染色による起炎菌の推定や薬剤感受性試験の実施とその正確な評価を行う必要がある。また抗菌薬の特徴を理解した薬剤投与も重要であろう。βラクタム系抗菌薬へのインフルエンザ菌の耐性化を考慮した抗菌薬投与方法としては、投与量回数を多くしMIC値を上回る濃度を維持する時間 (time above MIC) を長くする必要がある。またニューキノロン

系抗菌薬は濃度依存性殺菌作用であるため1回投与量を多くし、血中濃度を上昇させる必要がある。こうした抗菌薬投与法の改善は、薬剤耐性の進んできているインフルエンザ菌感染症に対して重要である。

近年の新しい抗菌薬もまたインフルエンザ菌感染症に対して有用である。15員環系マクロライド薬のアジスロマイシンやケトライド系抗菌薬のテリスロマイシンもインフルエンザ菌感染症に対して有用であり、こうした新しい薬剤も選択肢として考慮する必要がある。

V. 耐性菌蔓延防止のために

インフルエンザ菌蔓延の防止策として髄膜炎等の全身感染症に対しては、ワクチン投与が待望されている。多くの国でインフルエンザ菌b型に対するワクチンプログラムが導入され、その髄膜炎は激減している^{10, 11)}。わが国においても本ワクチンの導入が待ち望まれていたが、2007年1月アクトヒブ[®]が承認された。2008年から市場供給が開始される予定である。また無莢膜型のインフルエンザ菌に対するワクチンもさまざまな動物実験がなされ、その臨床試験、応用が待たれる。

さらに耐性菌拡散防止策の実践も重要である。インフルエンザ菌の家族内での拡散が証明され¹²⁾、こうした環境での菌の伝播を防止することが大切である。そのためには病院などの医療従事者だけでなく、一般市民への手洗いなどの感染対策の啓発活動が求められている。

おわりに

各種抗菌薬に対する耐性化はブドウ球菌、緑膿菌、肺炎球菌とさまざまな細菌で臨床上重大な問題となってきた。インフルエンザ菌もまた例外ではなく、耐性化が問題となっている。インフルエンザ菌は常

在菌の一部であり、本菌の特徴を十分理解し、今後耐性菌をこれ以上増加させないためにワクチン療法、抗菌薬療法、感染対策といった私たちが選択可能な最善の方法を選択し対峙していく必要がある。

文 献

- 1) Miyashita N et al.: Etiology of community-acquired pneumoniae requiring hospitalization in Japan. *Chest* **119**: 1295-1296, 2001.
- 2) Ishida T et al.: Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. A 3-year prospective study in Japan. *Chest* **114**: 1588-1593, 1998.
- 3) Saito A et al.: Prospective multicenter study of the causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. *J Infect Chemother* **12**: 63-69, 2006.
- 4) 西村忠郎他：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, *日耳鼻感染症誌* **22**: 12-23, 2004.
- 5) 山口恵三他：2004年に全国77施設から分離された臨床分離株18639株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス, *Jpn J Antibiot* **59**: 428-451, 2006.
- 6) 山口恵三他：2002年に全国52施設から分離された臨床分離株11475株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス, *Jpn J Antibiot* **58**: 17-44, 2005.
- 7) 山口恵三他：2000年に全国37施設から分離された臨床分離株8474株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス, *Jpn J Antibiot* **56**: 341-364, 2003.
- 8) Hasegawa K et al.: Diversity of ampicillin-resistance genes in *Hamophilus influenzae* in Japan and the United States. *Microbiol Drug Resistance* **9**: 39-47, 2003.
- 9) Georgiou M et al.: Ciprofloxacin-resistant *Hamophilus influenzae* strains possess mutations in analogous positions of *gyrA* and *parC*. *Antimicrob. Agent Chemother.* **40**: 1741-1744, 1996.
- 10) Adams WG et al.: Decline of childhood *Hamophilus influenzae* type b disease in the Hib vaccine era. *JAMA* **269**: 221-226, 1993.
- 11) Von Kries R et al.: Preventing *Hamophilus influenzae* meningitis: Germany's experience. *Lancet* **344**: 469, 1994.
- 12) Watanabe H et al.: Possible high rate of transmission of nontypable *Haemophilus influenzae*, including β -lactamase-negative ampicillin-resistant strains, between children and their parents. *J Clin Microb* **42**: 362-365, 2004.