

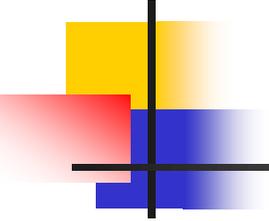
# 第12回 相模原DRIAOMS講演会

## 小児呼吸器感染症（鼻副鼻腔炎も含めて） に対する抗菌薬の適正使用

東栄病院 小児科 菊田英明

2018年5月24日

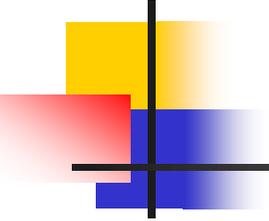
共催：日本耳鼻咽喉科学会/神奈川地方部会相模連合医会  
日本耳鼻咽喉科学会神奈川地方部会/相模原市耳鼻科医会  
相模原市小児科医会  
Meiji Seika ファルマ（株）



# 本日のお話の内容

---

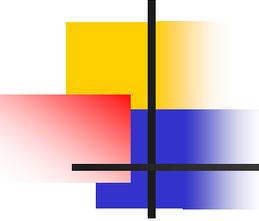
- 日本の最近の感染症に関する出来事
- A群 $\beta$ 溶血性レンサ球菌 (GABHS)による咽頭炎
- Common cold (普通感冒)
  - Human rhinovirus
- Common cold (普通感冒)の合併症
  - 急性細菌性中耳炎
  - 急性細菌性鼻副鼻腔炎
- Hibワクチン、PCV7, PCV13の効果は？
- マクロライド耐性
  - マイコプラズマ
  - A群 $\beta$ 溶血性連鎖球菌 (GABHS)
- 最近の呼吸器ウイルス感染症の話題
  - Human rhinovirus C
  - RSV/hMPV中和抗体



# 本日のお話の内容

---

- 日本の最近の感染症に関する出来事
- A群 $\beta$ 溶血性レンサ球菌 (GABHS)による咽頭炎
- Common cold (普通感冒)
  - Human rhinovirus
- Common cold (普通感冒)の合併症
  - 急性細菌性中耳炎
  - 急性細菌性鼻副鼻腔炎
- Hibワクチン、PCV7, PCV13の効果は？
- マクロライド耐性
  - マイコプラズマ
  - A群 $\beta$ 溶血性連鎖球菌 (GABHS)
- 最近の呼吸器ウイルス感染症の話題
  - Human rhinovirus C
  - RSV/hMPV中和抗体



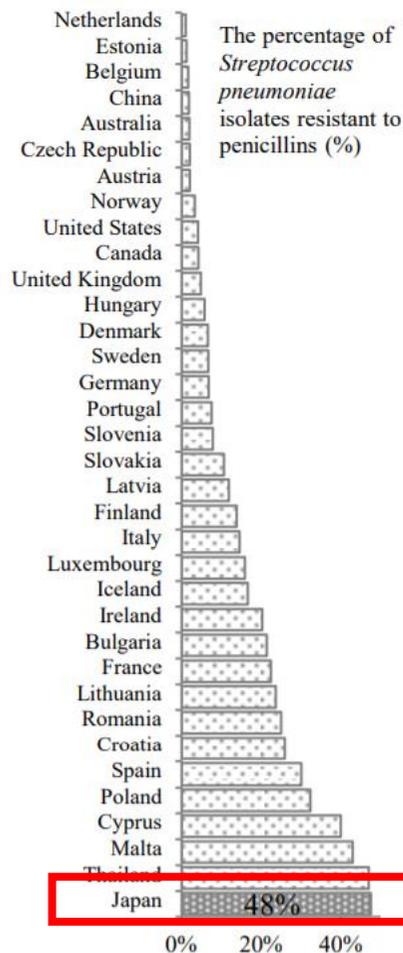
# 日本の最近の感染症に関する出来事

---

- 2つのワクチン導入
  - (2008), 2011: Hib vaccine
  - (2010), 2011, 2013: pneumococcal conjugate vaccine (PCV)-7, PCV-13
- 2つの経口抗菌薬
  - 2009年: Tebipenem pivoxil: TBPM-PI(オラペネム):【Meiji Seika ファルマ】
  - 2010年: Tosufloxacin: TFLX(オゼックス):【富山化学工業, 大正富山医薬品】
- 2016: 日本政府
  - National action plan on antimicrobial resistance (AMR) 2016-2020
- 2017: 厚生労働省
  - 抗微生物薬適正使用の手引き 2017 (乳幼児における急性気道感染症は除外)
- 2017: 日本小児呼吸器学会、日本小児感染症学会
  - 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017

# 肺炎球菌の抗菌薬耐性化率の国際比較

National Action Plan on Antimicrobial Resistance  
(AMR) 2016–2020



2020年時点までの8個の成果目標

2020年までにペニシリン耐性肺炎球菌を15%以下にする。

Antimicrobial Resistance: Global report on Surveillance 2014, World Health Organization (WHO), 2014

# 抗微生物薬適正使用の手引き 2017

- **Improper use** (不適正使用)
  - **Unnecessary use** (不必要使用): 抗微生物薬が必要でない病態において抗微生物薬が使用されている状態
  - **Inappropriate use** (不適切使用): 抗微生物薬の選択、使用量、使用期間が標準的な治療から逸脱した状態
- 急性気道感染症の原因微生物の**約 9 割**はウイルスである。
- 学童期以降の小児における急性気道感染症で抗微生物薬が必要な疾患
  - 二次性細菌性感染症
  - マイコプラズマ肺炎
  - A 群  $\beta$  溶血性連鎖球菌による咽頭炎
  - 百日咳

# 抗微生物薬適正使用の手引きで扱う 急性気道感染症の概念と区分

抗微生物薬適正使用の手引き 第一版

急性気道感染症  
Acute respiratory tract infection

ウイルス感染

細菌感染の割合

感冒  
Common Cold

急性鼻副鼻腔炎  
Acute Rhinosinusitis

急性咽頭炎  
Pharyngitis

急性気管支炎  
Acute Bronchitis

小児: 5%

小児: 15~30%

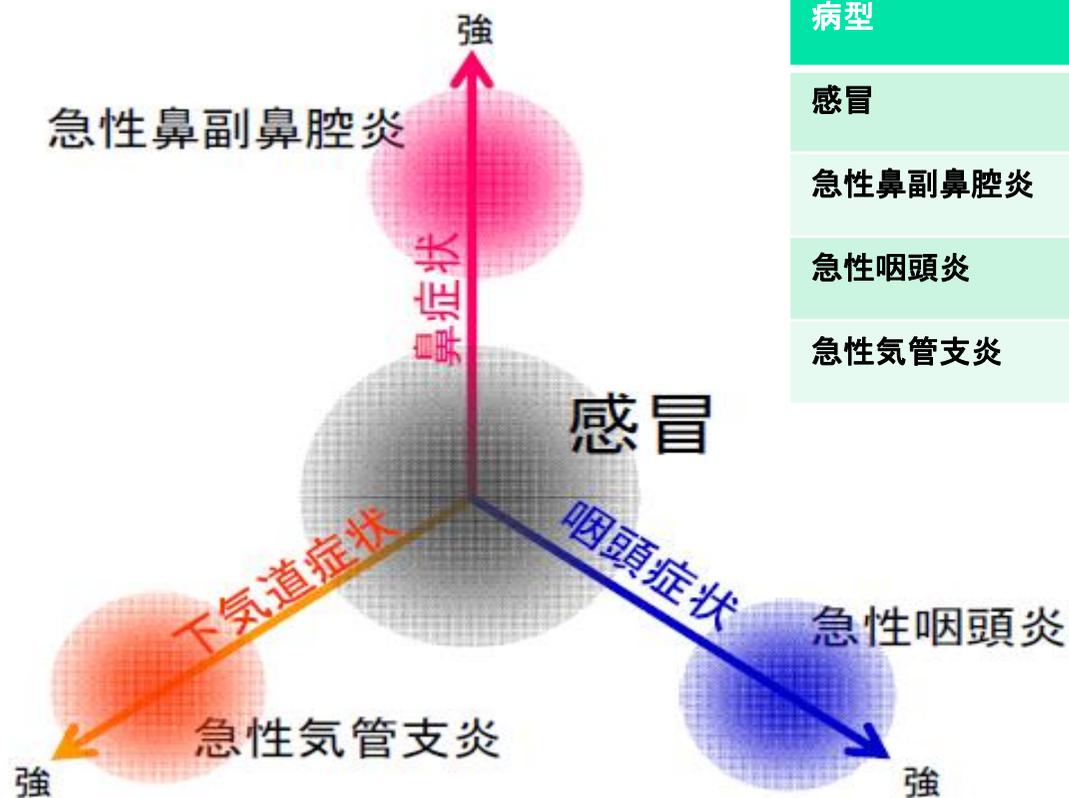
小児: 5~10%

「風邪」は、狭義の「急性上気道感染症」という意味から、「上気道から下気道感染症」を含めた広義の意味まで、様々な意味で用いられることがある。

『風邪』として受診される病態

# 急性気道感染症の病型分類のイメージ

## 抗微生物薬適正使用の手引き 第一版



病型	鼻汁・鼻閉	咽頭痛	咳・痰
感冒	△	△	△
急性鼻副鼻腔炎	○	×	×
急性咽頭炎	×	○	×
急性気管支炎	×	×	○

○: 主要症状  
 △: 際立っていない程度で他症状と併存  
 ×: 症状なし～軽度

# 普通感冒(鼻咽頭炎)

小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017

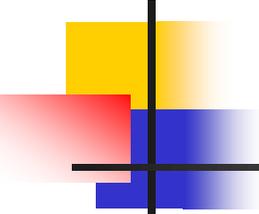
- 普通感冒とは「鼻汁と鼻閉が主症状とする**ウイルス性疾患**で、筋肉痛などの全身症状がなく、熱はないか、あっても軽度なものを指す。より正確には**rhinosinusitis (鼻副鼻腔炎)**である。」軽度の発熱とは、おおむね38.5°C未満と解釈される。

= Common Cold

日本小児呼吸器学会・日本小児感染症学会

小児呼吸器感染症  
診療ガイドライン  
2017

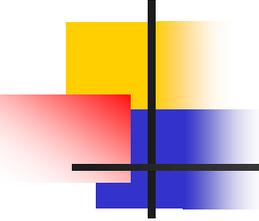
【監修】 尾内一信/岡田賢司/黒崎知道  
【作成】 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会



# Common cold (アメリカ)

---

- Common cold(普通感冒)
  - = Acute **viral** rhinosinusitis(急性ウイルス性鼻副鼻腔炎)
  - = Uncomplicated **viral** upper respiratory tract infection(合併症のないウイルス性の上気道炎)
- 治療
  - 一般的に自然に治癒する。
  - Taking antibiotics when you have a virus may do more harm than good. (不必要な抗菌薬は、かえって危険だ)
  - Taking antibiotics when they are not needed increases your risk of getting an infection later that resists antibiotic treatment. (ウイルス感染に対して抗菌薬を使用することは、後に抗菌薬に耐性の細菌感染のリスクを増すことになる) = 抗菌薬の予防投与は有効ではない。

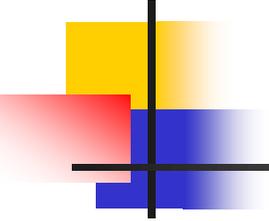


## 「ただの風邪(=普通感冒)」ですか？

- 医者：原因ウイルスを特定できない感冒を「ただの風邪」として使用。
  - 風邪と言いながら抗菌薬を投与？
- 親：「ただの風邪」なら安心と思う。
  - 抗菌薬を出されて安心して帰る。

イギリスの諺

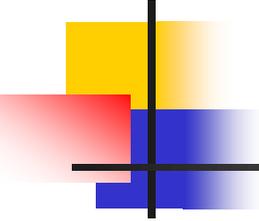
「風邪は治るのに7日もかかるが、薬を飲めば1週間で治る。」



# 本日のお話の内容

---

- 日本の最近の感染症に関する出来事
- A群 $\beta$ 溶血性レンサ球菌 (GABHS)による咽頭炎
- Common cold (普通感冒)
  - Human rhinovirus
- Common cold (普通感冒)の合併症
  - 急性細菌性中耳炎
  - 急性細菌性鼻副鼻腔炎
- Hibワクチン、PCV7, PCV13の効果は？
- マクロライド耐性
  - マイコプラズマ
  - A群 $\beta$ 溶血性連鎖球菌 (GABHS)
- 最近の呼吸器ウイルス感染症の話題
  - Human rhinovirus C
  - RSV/hMPV中和抗体



## 「のどが赤い」ですか？

---

- **親**：熱がでる子どもは皆「のどが赤い」と思っている。  
のどが赤ければ、熱が出ても納得する。  
そして、のどが赤ければ、抗菌薬を希望する。
- **医師**：「のどが、**ちょっと赤い**」と言って抗菌薬を投与する？

# 咽頭扁桃炎の中のA群β溶血性レンサ球菌 (GABHS)

## ウイルス

ライノウイルス	いわゆる風邪(鼻・副鼻腔炎)
コロナウイルス	いわゆる風邪(鼻・副鼻腔炎)
アデノウイルス	咽頭結膜熱(プール熱)
エンテロウイルス	咽頭扁桃炎、ヘルパンギーナ、手足口病
単純ヘルペスウイルス	歯肉口内炎、咽頭扁桃炎
パラインフルエンザウイルス	いわゆる風邪(鼻・副鼻腔炎)、クループ
インフルエンザウイルス	インフルエンザ
EBウイルス	伝染性単核症
サイトメガロウイルス	単核症

## 細菌

A群β溶血性レンサ球菌	咽頭扁桃炎、猩紅熱
B群、C群、G群、F群β溶血性レンサ球菌	咽頭扁桃炎
溶血性アルカノバクテリア	咽頭扁桃炎、猩紅熱様の発疹
エルシニア	咽頭扁桃炎、腸炎
黄色ブドウ球菌	扁桃炎
インフルエンザ菌	扁桃炎
リン菌	咽頭扁桃炎
ジフテリア菌	ジフテリア
コリネバクテリウム・ウルセランス	ジフテリア様
クラミジア	
クラミドフィラ・ニューモニエ	咽頭扁桃炎、気管支炎、肺炎
マイコプラズマ	
マイコプラズマ・ニューモニエ	咽頭扁桃炎、気管支炎、肺炎

咽頭扁桃炎：溶連菌以外はウイルスがほとんどである。  
小児の15～30%(成人の5～10%)はA群溶連菌が原因。

## A群溶連菌

*S. pyogenes*

*S. dysgalactiae subsp. equisimilis*

*S. anginosus*

*S. constellatus subsp. constellatus*

- M蛋白  
:120以上の血清型
- *emm* 遺伝子  
:175以上の遺伝子型

# 急性咽頭炎 Acute pharyngitis

**Red flag**  
人生最悪の痛み、唾も飲み込めない、開口障害、嘔声、呼吸困難→扁桃周囲膿瘍、急性咽頭蓋炎、咽後膿瘍など考慮

主症状：咽頭痛

ウイルス感染を示唆する症状  
(咳、鼻汁、結膜炎、下痢)

検査しないで対症療法

GABHSを示唆する症状  
(急激な発熱、咽頭痛、頸部リンパ節腫大、上気道炎症状を欠く) 嘔吐、耳痛、発疹

迅速抗原検査(または培養)

陰性

陽性

咽頭培養?

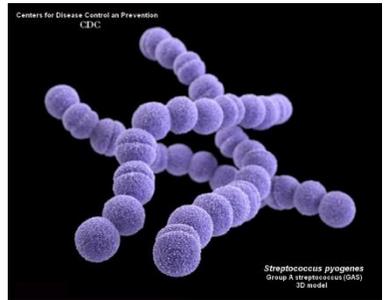
抗菌薬治療

陰性

陽性

対症療法

抗菌薬治療



# どのようなとき迅速診断を行うか？

## 迅速診断の適正使用

臨床症状：症状出現の時間経過が重要

迅速診断の必要性  
溶連菌の可能性

咽頭痛  
発熱



咽頭所見で判断

風邪のはじめのこともあるが、溶連菌を考える必要がある。

鼻水  
咳



咽頭痛  
発熱



咽頭所見で判断

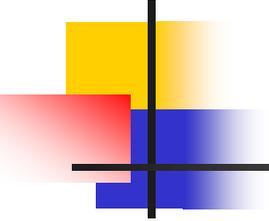
普通感冒の後、溶連菌に感染した可能性を否定できない。

咽頭痛、発熱  
鼻水、咳



ほぼ、同時に症状

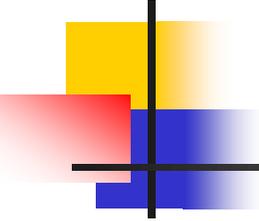
普通感冒の可能性が大きい。



# 迅速診断陽性時の注意点

---

- *S. pyogenes* 保菌者: 12%
  - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374206/> A
- 治療開始
  - 次の日は集団生活は禁止
  - 24時間以上経過し
    - 発熱など改善: 集団生活へ
    - 発熱など持続し改善がなければ、再度病院へ
- 他の疾患を見逃している。(発熱の原因が他にある)
  - 伝染性単核症
  - 川崎病
  - インフルエンザ(但し、インフルエンザを心配して受診して溶連菌の場合が多い)
  - その他



## 迅速診断陰性時の注意点

---

- 偽陰性は、どのくらいあるか？
- 「溶連菌迅速検査で陰性例の検討」: 臨床的に典型的なA群 $\beta$ 溶血性レンサ球菌による咽頭・扁桃炎であるが迅速試験で陰性であった**32例**の咽頭培養細菌の検討。

# 溶連菌迅速検査で陰性例の検討

GABHSを検出  
7/32 (22%)

偽陰性

診断に自信があれば、  
抗菌薬を使用し、細菌培養を行うべき

GABHSでない原因の可能性のある細菌を検出 16/32 (50%)  
もし、抗菌薬を使用するなら、  
**セフェム系抗菌薬**が良い。

原因と考えられる細菌は検出されず、  
ウイルス性咽頭炎。 9/32 (28%)

偽陰性-GABHS検出

Streptococcus pyogenes (Group A)	α -Streptococcus
Streptococcus pyogenes (Group A)	α -Streptococcus
Streptococcus pyogenes (Group A)	α -Streptococcus
Streptococcus pyogenes (Group A)	Acinetobacter lwoffii
Streptococcus pyogenes (Group A)	α -Streptococcus
Streptococcus pyogenes (Group A)	α -Streptococcus
Streptococcus pyogenes (Group A)	α -Streptococcus

原因細菌の可能性

Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis (Group G)	α -Streptococcus
Streptococcus agalactiae (Group B)	α -Streptococcus
Streptococcus constellatus subsp. constellatus (Group F)	Staphylococcus aureus
Haemophilus influenzae	α -Streptococcus
Haemophilus influenzae	α -Streptococcus
Haemophilus influenzae	α -Streptococcus
Haemophilus influenzae	Staphylococcus aureus
Haemophilus influenzae	α -Streptococcus
Haemophilus parainfluenzae	α -Streptococcus
Haemophilus parainfluenzae	Staphylococcus aureus
Haemophilus parainfluenzae	α -Streptococcus
Staphylococcus aureus	α -Streptococcus
Staphylococcus aureus	α -Streptococcus
Staphylococcus aureus	α -Streptococcus
Klebsiella pneumoniae	Enterobacter intermedius
Klebsiella pneumoniae	Enterobacter cloacae

原因細菌検出されず

Pseudomonas stutzeri	α -Streptococcus
α -Streptococcus	Neisseria spp

# A群連鎖球菌による咽頭・扁桃炎の内服治療

薬剤名	小児投与量	最大量	投与期間
<b>第1選択</b> アモキシシリン (AMPC) * <sup>1</sup>	30～50 mg/kg/日・分2～3	1,000 mg/日	10日間
<b>第2選択</b> セファレキシン (CEX) セフジニル (CFDN) セフジトレンピボキシル (CDTR-PI) * <sup>2</sup> セフカペンピボキシル (CFPN-PI) * <sup>2</sup> セフテラムピボキシル (CFTM-PI) * <sup>2</sup>	25～50 mg/kg/日・分2～4 9～18 mg/kg/日・分3 9 mg/kg/日・分3 9 mg/kg/日・分3 9～18 mg/kg/日・分3	1,000 mg/日 300 mg/日 600 mg/日 450 mg/日 300 mg/日	10日間 5日間 5日間 5日間 5日間
<b>ペニシリンアレルギーがある場合</b> 上記のセファロスポリン系薬 クラリスロマイシン (CAM) * <sup>3</sup> アジスロマイシン (AZM) * <sup>3</sup>  クリンダマイシン (CLDM) * <sup>4</sup>	15 mg/kg/日・分2 10 mg/kg/日・分1 20 mg/kg/日・分3	400 mg/日 500 mg/日 900 mg/日	10日間 3日間 10日間

\* 1 : 米国では50mg/kg(最大1g)の1日1回投与・10日間も推奨されている。

\* 2 : 重篤な低カルニチン血症と低血糖を起こす副作用に注意が必要である。

\* 3 : わが国ではマクロライド耐性菌が多いため注意を要する。

\* 4 : わが国ではカプセル製剤のみである(75mgまたは150mg)。クリンダマイシン耐性菌に注意する。

# 溶連菌感染症治療後の経過

再燃(relapse) = 除菌失敗(eradication failure)

再感染(re-infection)

再発 (recurrence)

完全な鑑別は困難

適切な治療

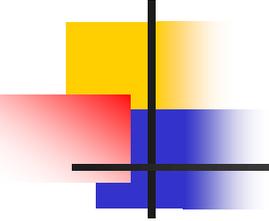
10%が  
保菌者

徐々に減少するが、保菌者の25%は1カ月以内に再発

1年以内に10~20%が再発  
(5~10名に1名は1年以内に再発)

多くは3-4カ月で菌は消失

1年



# 再発 (recurrence)児への治療

---

- 再発例でセフェム系抗菌薬はペニシリン系抗菌薬より優っている。
  - Scand J Infect Dis 1995; 27: 221-228
  - Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 39-43
- セフェム系抗菌薬はペニシリン系抗菌薬より優っている点。
  - $\beta$ -lactamase-producing *M. catarrhalis*に有効。
  - 常在菌の  $\alpha$ -streptに影響が少ない。

再発例においては、セフェム系抗菌薬5日投与で十分か？

# GABHS咽頭炎の再発症例へのセフェム系抗菌薬 5日間投与の有効性の検討

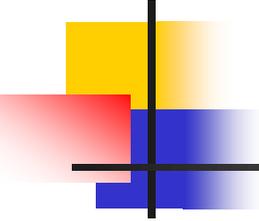
International Journal of Pediatrics  
Volume 2009, Article ID 863608



- 治癒：追跡調査期間内に溶連菌咽頭炎の臨床所見がない場合
- 再発：T血清型を問わず、追跡調査期間中に臨床的に、ならびにRADTにより確認された溶連菌咽頭炎が発生した場合

- 治療失敗は、男、若年齢、前回からの感染期間の短い児に多かった。
- 6-7歳は5歳以下、8歳以上に比べ有意に治療失敗が多かった。
- 5日間投与群で3週間以内での再発例が多い。(3週間以内ならほとんど全て同じT血清型)

GABHS咽頭炎の再発症例にはセフェム系抗菌薬の10日間投与が好ましい。



## 同胞への抗菌薬の予防投与はすべきか？

---

**溶連菌感染症と診断された患児の同胞への抗菌薬  
の予防投与(189施設)**

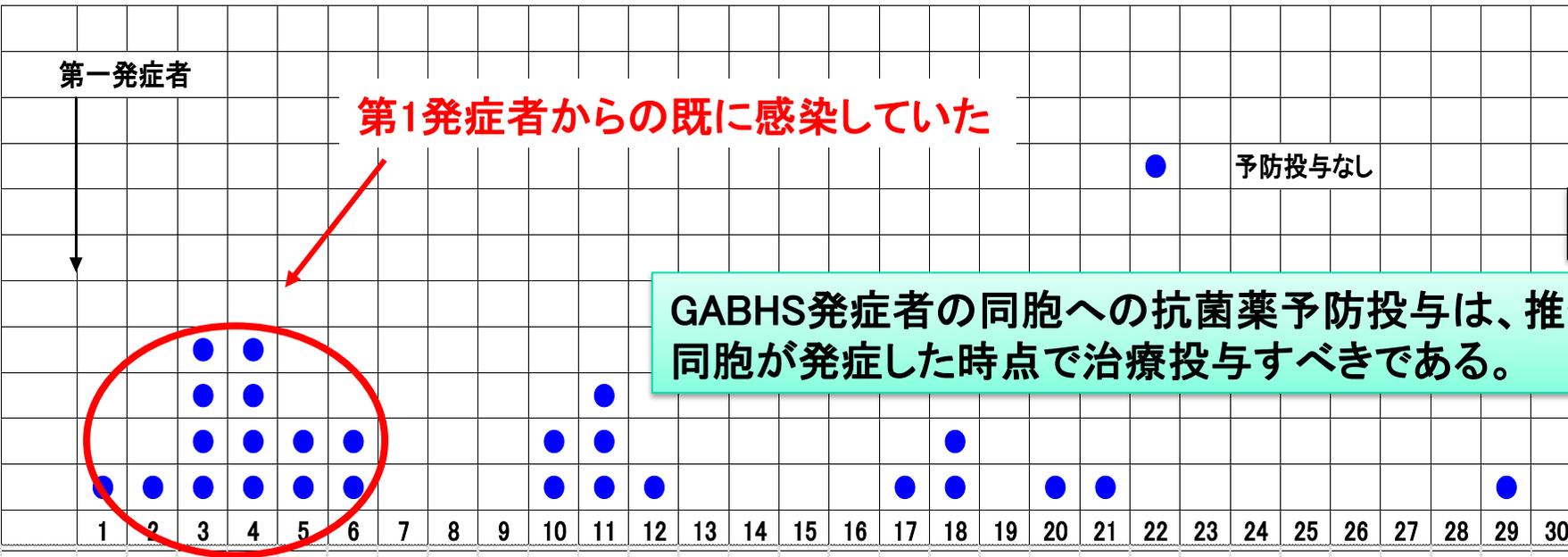
- 勧める・・・117施設(62%)
- 勧めない・・・72施設(38%)

# 予防投与と同胞発症の関連

	同胞の咽頭炎発症率 (%)		p value
	予防投与あり	予防投与なし	
全体	28/948 (3.0)	26/492 (5.3)	0.040
セフェム予防投与			
3日間	7/250 (1.7)		0.135
4日間	1/60 (0.6)		0.343
5日間	1/191 (0.5)		0.002
ペニシリン予防投与			
3日間	12/170 (7.1)		0.444
4日間	3/99 (3.0)		0.450
5日間	4/167 (2.4)		0.137

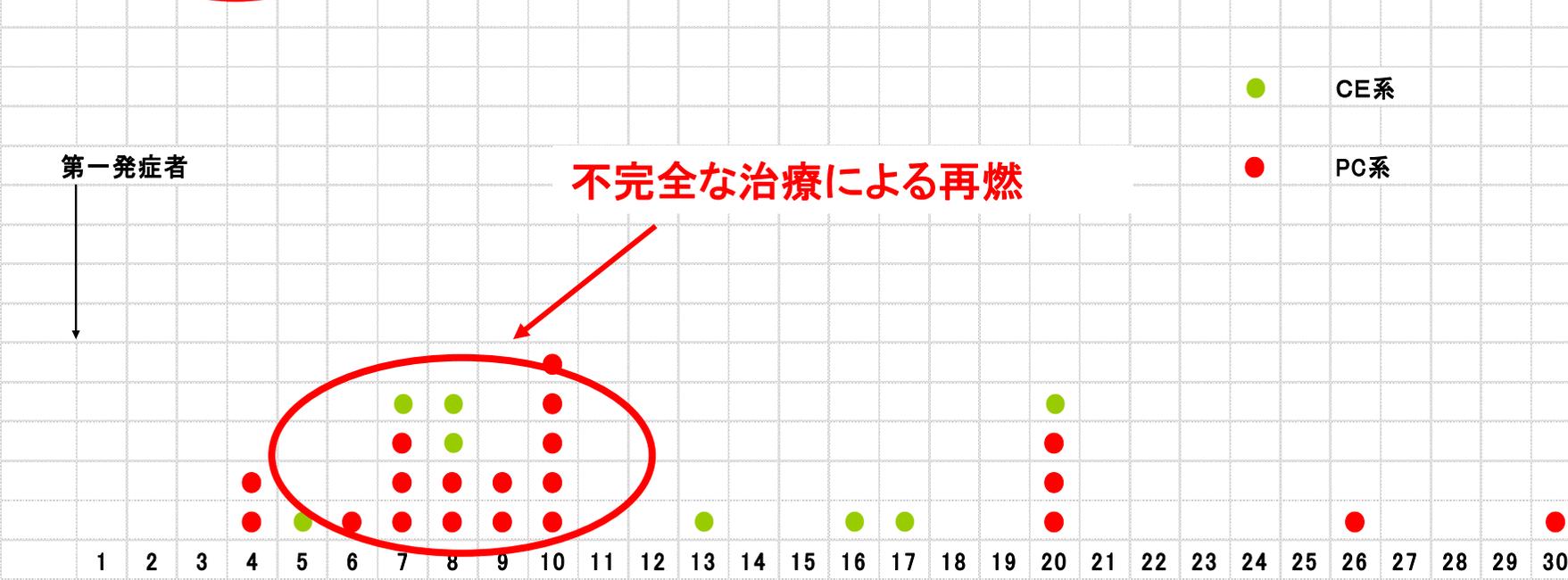
- 予防投与をしない同胞の発症率は5%程度である。→95%は不必要な予防投与をしていることになる。
- 予防投与が有効であったのは、セフェム5日間投与のみであった。(短期治療?)

# 同胞の発症時期

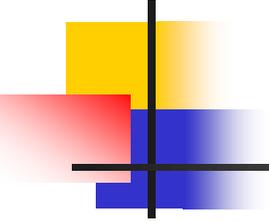


予防投与なし

GABHS発症者の同胞への抗菌薬予防投与は、推奨できない。  
同胞が発症した時点で治療投与すべきである。



予防投与あり

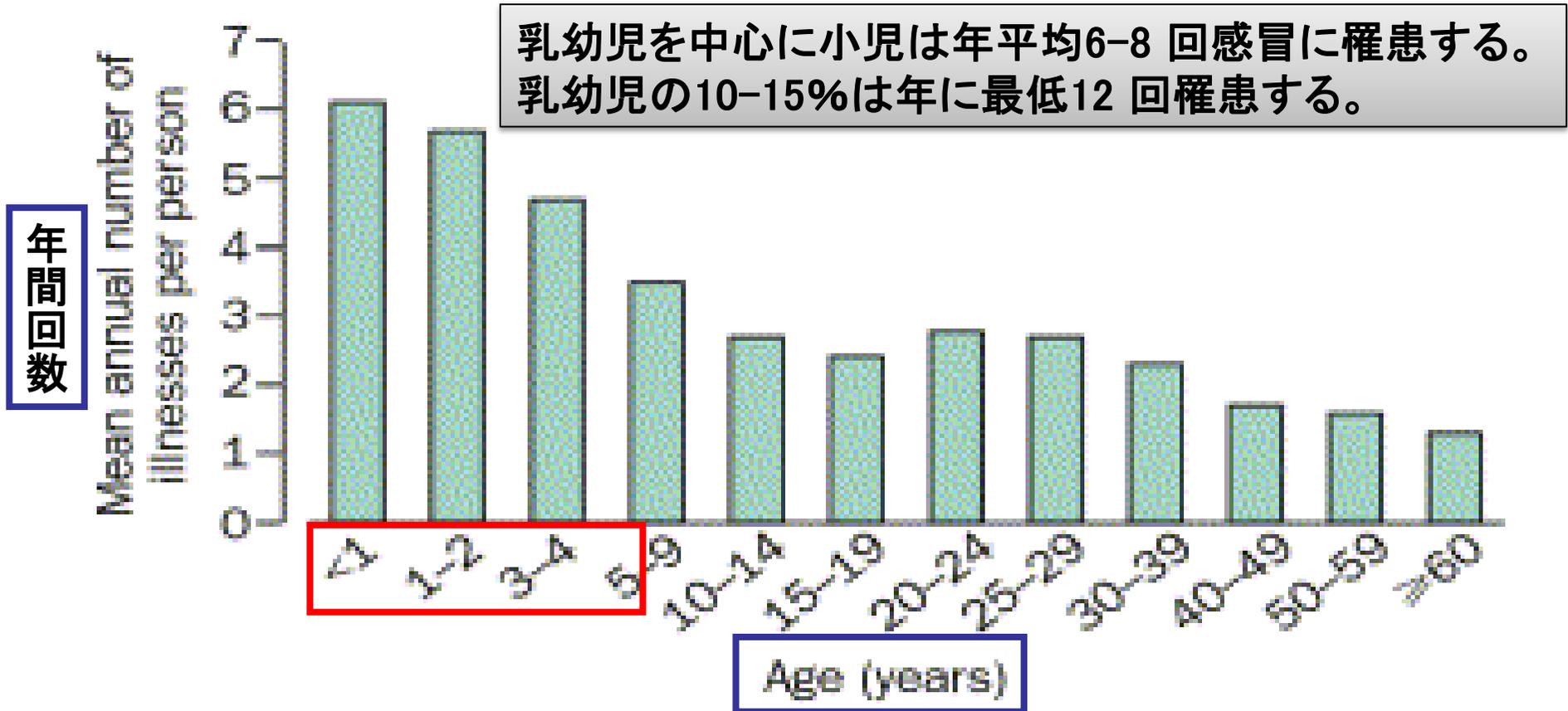


# 本日のお話の内容

---

- 日本の最近の感染症に関する出来事
- A群 $\beta$ 溶血性レンサ球菌 (GABHS)による咽頭炎
- Common cold (普通感冒)
  - Human rhinovirus
- Common cold (普通感冒)の合併症
  - 急性細菌性中耳炎
  - 急性細菌性鼻副鼻腔炎
- Hibワクチン、PCV7, PCV13の効果は？
- マクロライド耐性
  - マイコプラズマ
  - A群 $\beta$ 溶血性連鎖球菌 (GABHS)
- 最近の呼吸器ウイルス感染症の話題
  - Human rhinovirus C
  - RSV/hMPV中和抗体

# 1年間の呼吸器感染症の年齢別平均回数



Lancet 2003; 361: 51-59

Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed

急性呼吸器感染症の発生率(一人の子どもの1月のARIのエピソードの数)  
 154名の出生から2歳まで、急性呼吸器感染症を日記をつけ経時的臨床観察

Observational Research in Childhood Infectious Diseases (ORChID):

— ARI — URTI — LRTI — wheezy episodes

1,651 回の急性呼吸器感染症 (URTIs: 83%; LRTIs: 17%)のエピソード  
 一人の子どもの1月のARIの数: 0.56回(約2月に1回)

Rates of ARI per child-month

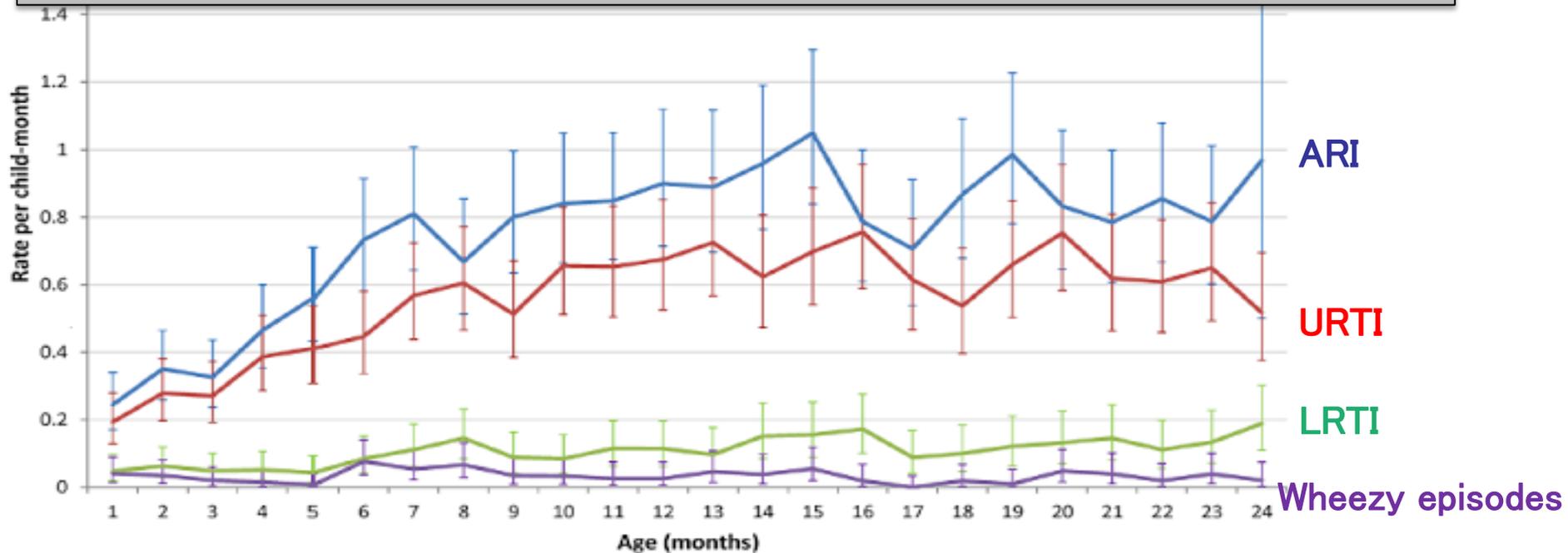


Fig. 1. Incidence rate of acute respiratory infection episodes per child-month by age and type of respiratory infection.

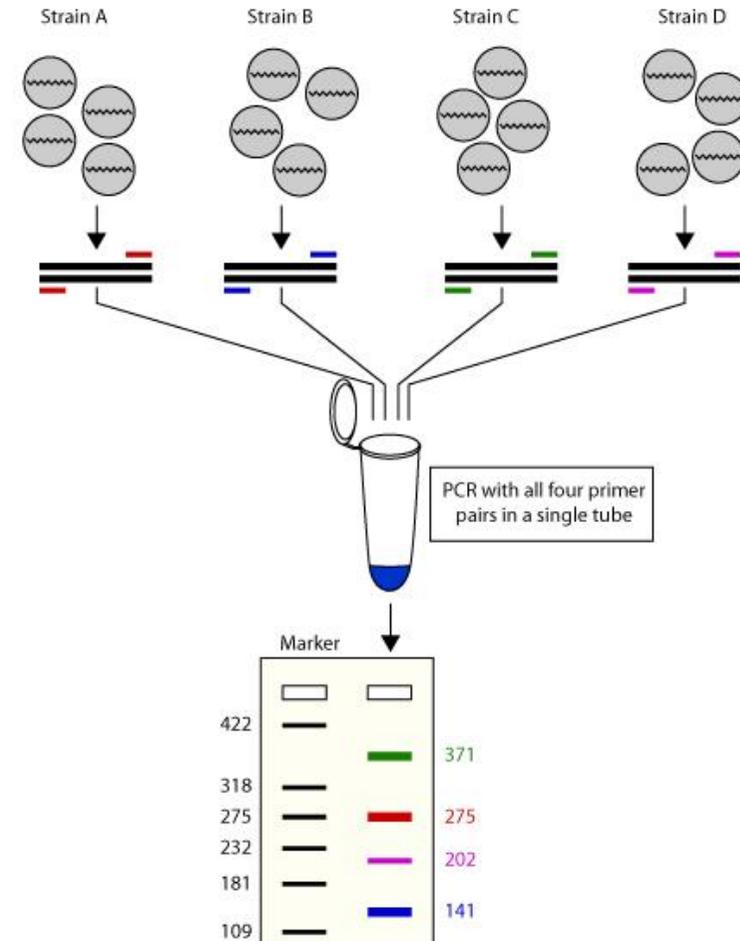
# 呼吸器感染症におけるウイルス検出

## Multiplex PCR

一つのPCR反応系に複数のプライマー対を同時に使用することで、複数の遺伝子領域を同時に増幅する方法。

### 問題点

- Multiplex PCRは全てのウイルスを検出していない。: 報告によって検出するウイルスの種類と数が異なる。
- 1度に行うため、ウイルスによって感度が違う。
- 複数のウイルスが検出された時、何が原因ウイルスか分からない。



# 急性呼吸器感染症における マルチプレックスPCRによるウイルス検出率と重複感染率

	小児		大人	
	急性呼吸器 感染症	コントロール	急性呼吸器 感染症	コントロール
ウイルス検出率 (%) (陽性数/検体数)	75±13* (41)**	37±10 (8)	31±11 (9)	10±7 (7)
重複感染率 (%) (重複感染数 /陽性数)	27±11 (37)	17±9 (8)	3±2 (9)	

\* 平均値±標準偏差

\*\* 文献数

小児の呼吸器感染症ほど大人に比べウイルス検出率、重複感染率が高い。

症状のない小児のコントロールからもウイルス検出率、重複感染率が高い。

# Viral cause of the common cold

Virus	Estimated annual proportion of cases
Rhinoviruses	30–50%
Coronavirus (229E, OC43)	10–15%
Influenza viruses	5–15%
Respiratory syncytial virus	5%
Parainfluenza viruses	5%
Adenoviruses	<5%
Enteroviruses	<5%
Metapneumovirus	Unknown (数%?) (2001)
Unknown	20–30%

HCoV-NL63 (2004)  
HCoV-HKU1 (2005)

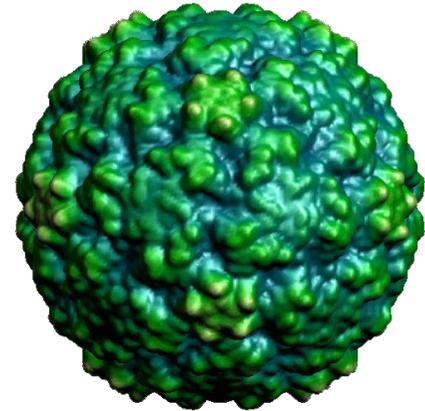
Common cold の原因としてライノウイルス、コロナウイルスが多い。

# Human Rhinovirus (HRV)

---

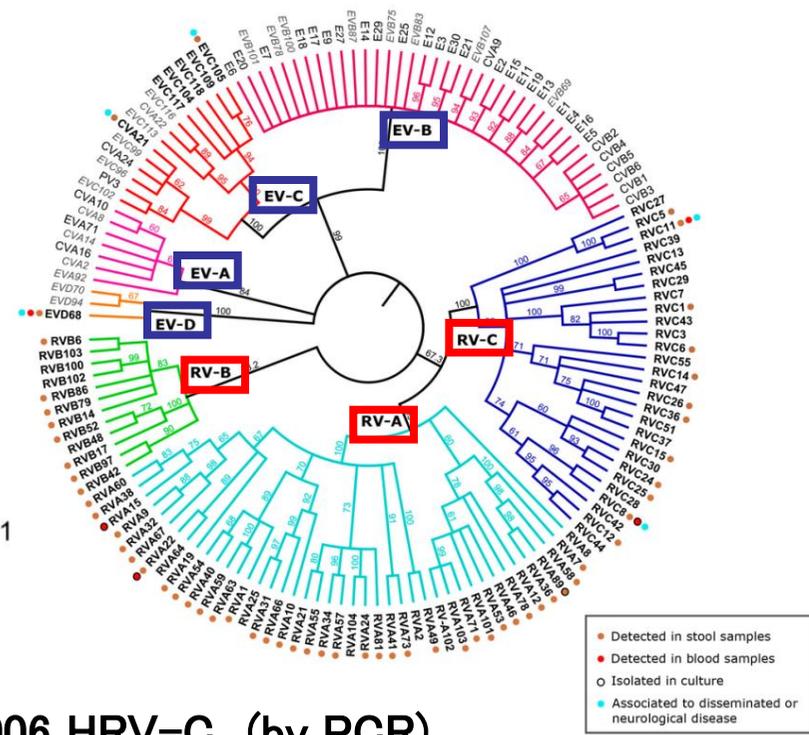
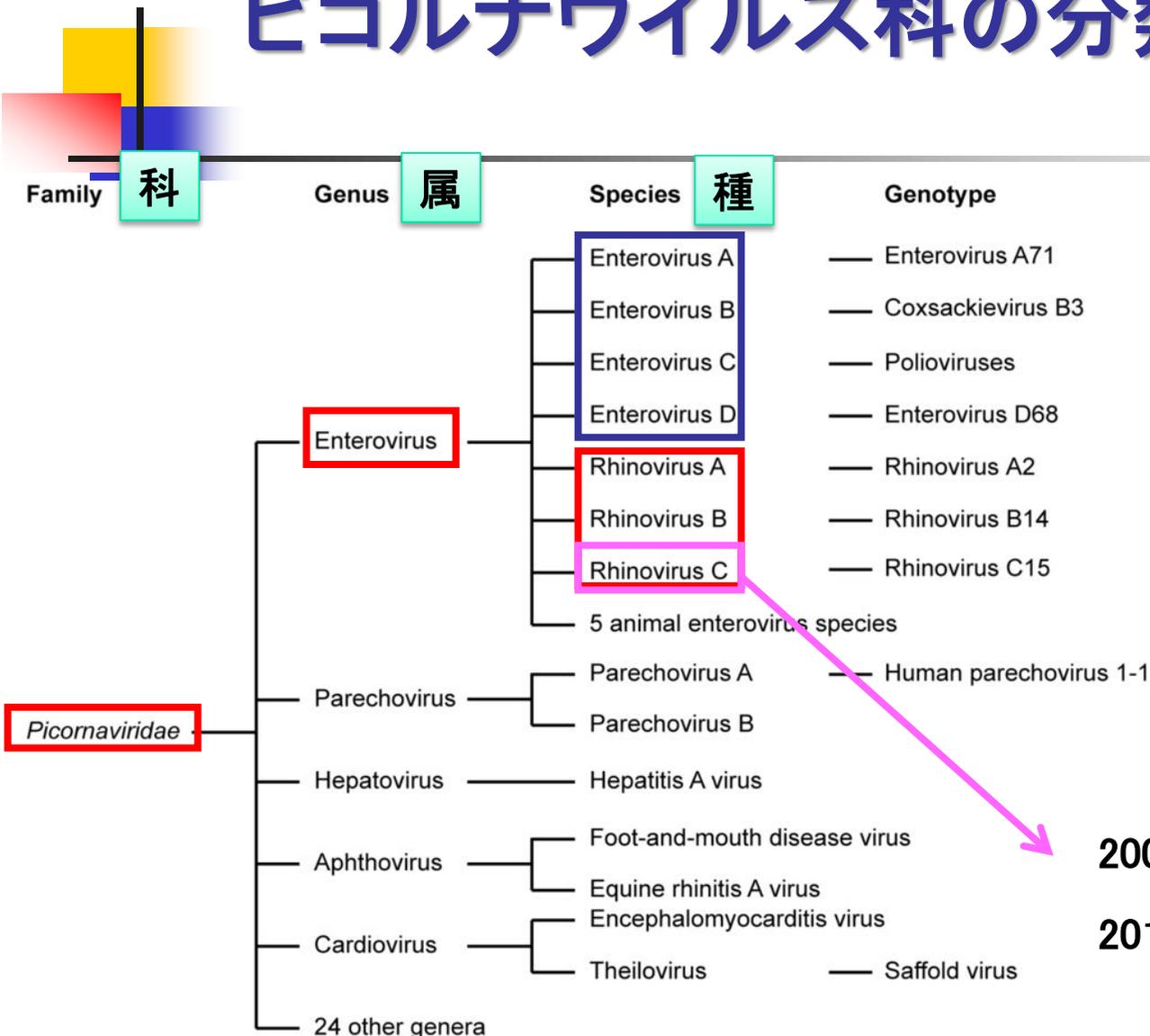
*rhino* "nose"

Common cold virus



VDU's blog

# ピコルナウイルス科の分類



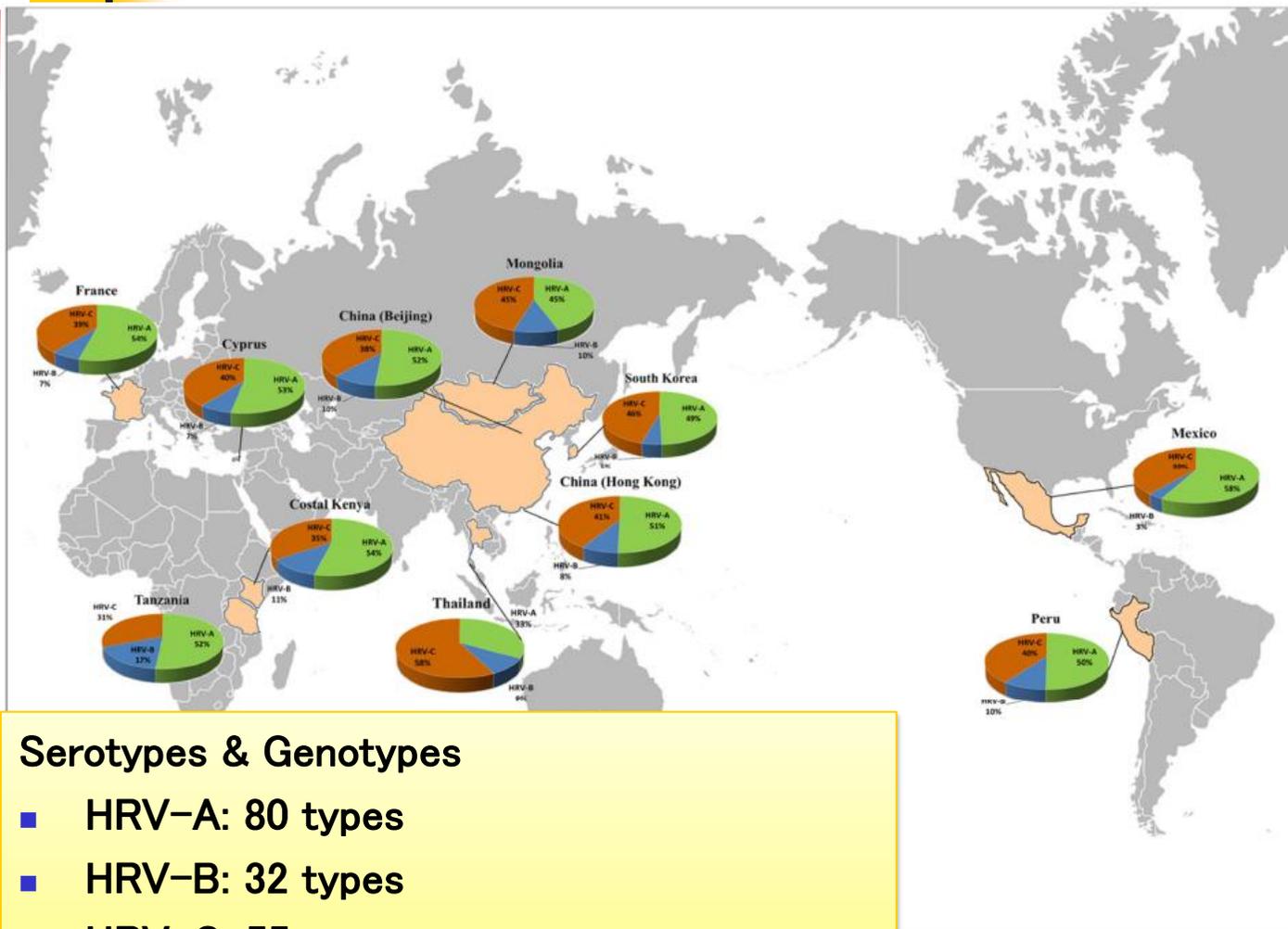
2006 HRV-C (by PCR)

2011 HRV-C (Propagation)

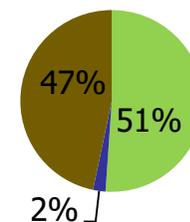
Viruses 2015; 7: 4529-4562

Viruses 2016; 8: 16-23

# 世界のライノウイルスの遺伝子群 (Genogroup) の割合



Japan



J Med Microbiol 2012; 61: 410-419



A ≥ C > B

## Serotypes & Genotypes

- HRV-A: 80 types
- HRV-B: 32 types
- HRV-C: 55 types

(Allergy Asthma Immunol Res 2018; 10: 12-17)

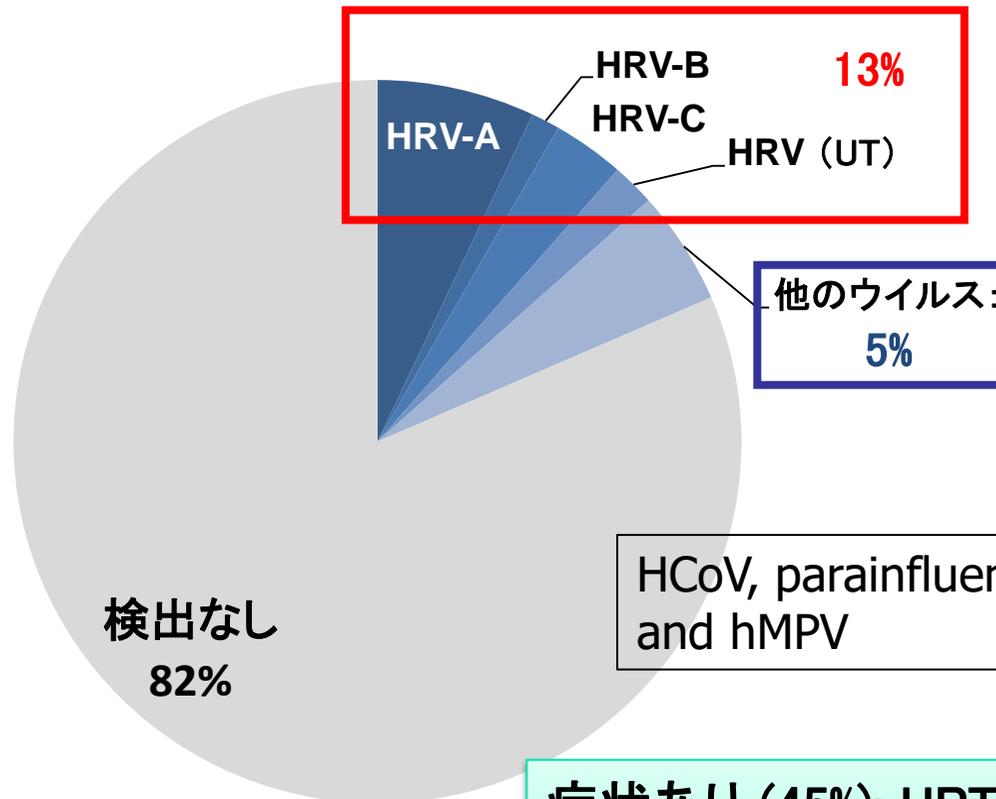
J Bacteriol Virol. 2017;47: 111-121

# 新生児期の呼吸器ウイルス感染

157名: 出生から4週までの新生児期に毎週、nasal swab (574検体)からのウイルス検出十日記

Observational Research in Childhood Infectious Diseases (ORChID):

ウイルス検出: 29/157 (18%)



HRV: 21/29 (72%)  
HRV-A: 11/18  
HRV-B: 2/18  
HRV-C: 5/18  
untypable: 3/18

HCoV, parainfluenza-3, RSV-A, influenza-B virus and hMPV

症状あり (45%): URTI (11); LRTI (2): 13例 (8例はHRV)  
無症状 (45%): 13例 (全例HRV)  
不明(10%)

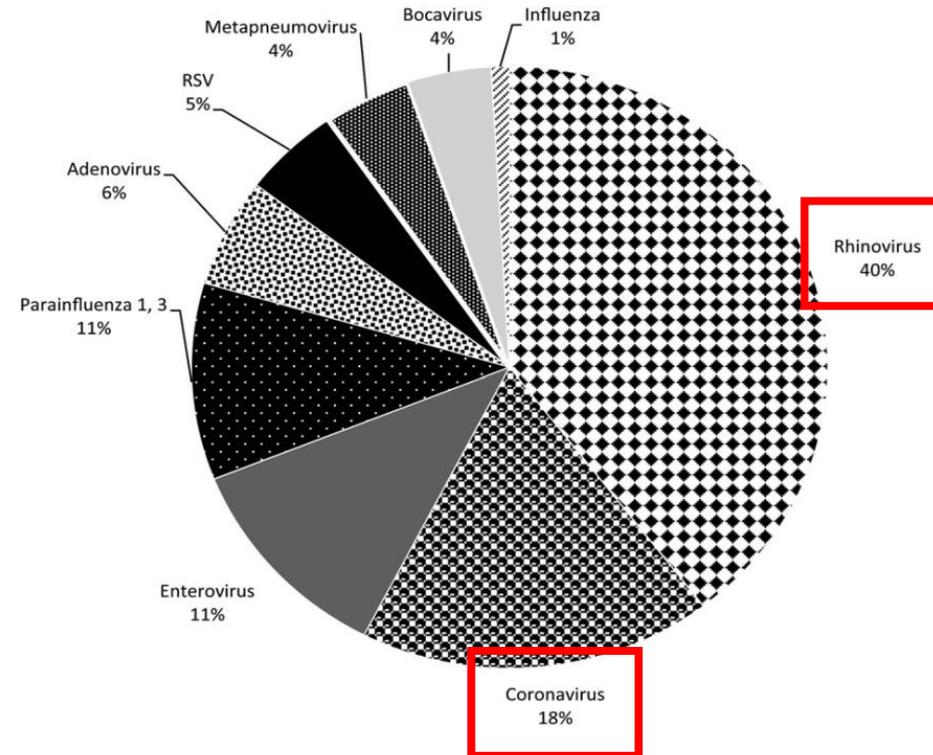
両親からの感染はなかった。

# 1歳までの呼吸器ウイルス感染

362名: 出生から1歳まで、経時的(1, 2, 3, 4, 5, 6, 9ヶ月時と上気道炎の時)な nasal swabs (2153検体)からのウイルス検出+日記

サンプリング時期	ウイルス検出率
URTI	76% (299/394)
月に1度の訪問時	
症状あり	51% (75/147)
症状なし (サンプリングの前後1週間)	28% (421/1487)

RSV, インフルエンザ, ライノウイルス, hMPV, アデノウイルス: 臨床症状との強い関連性があった。

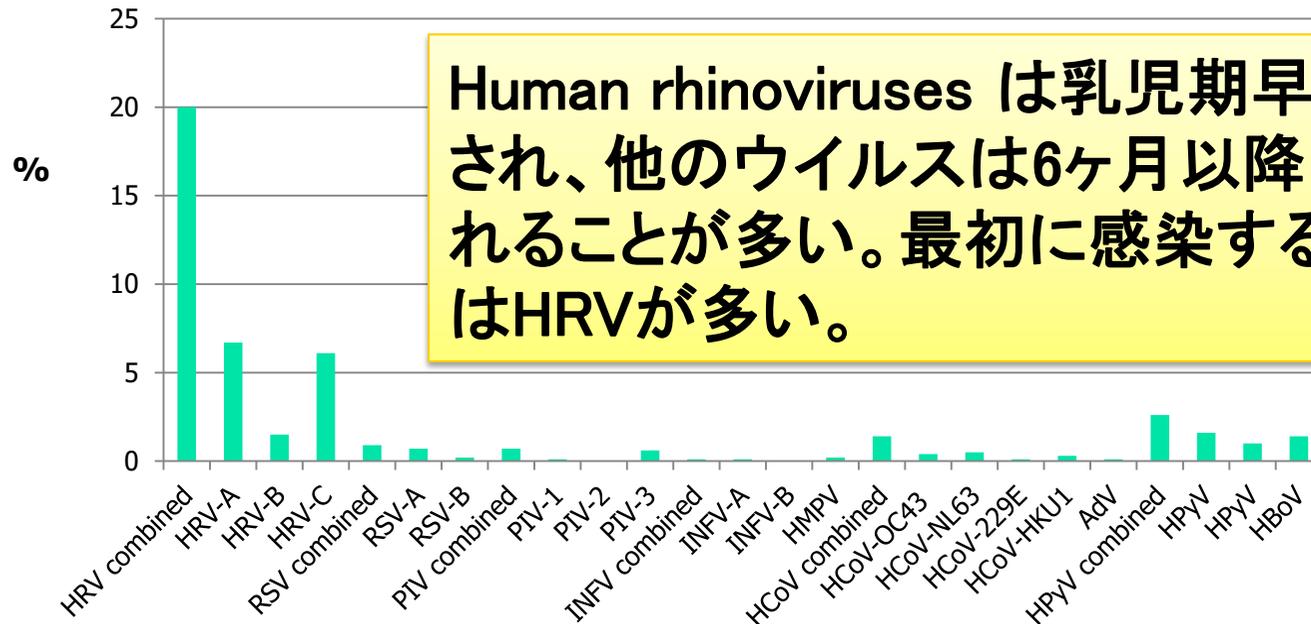


ライノウイルスが1番多く検出

2番目はコロナウイルスが検出

# 2歳までの呼吸器ウイルス感染

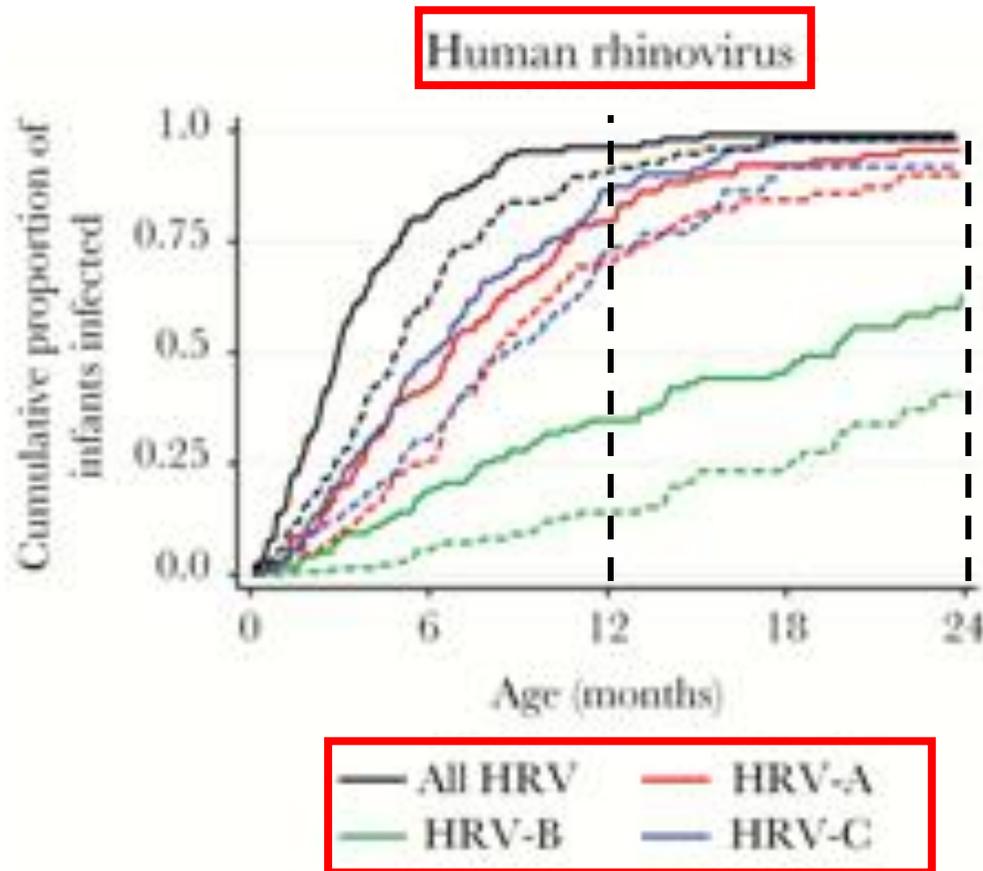
158名: 出生から2歳まで、毎週のnasal swabs (9,798検体)で最初に感染するウイルスは？



Human rhinoviruses は乳児期早期に検出され、他のウイルスは6ヶ月以降に検出されることが多い。最初に感染するウイルスはHRVが多い。

Observational Research in Childhood Infectious Diseases (ORChID):

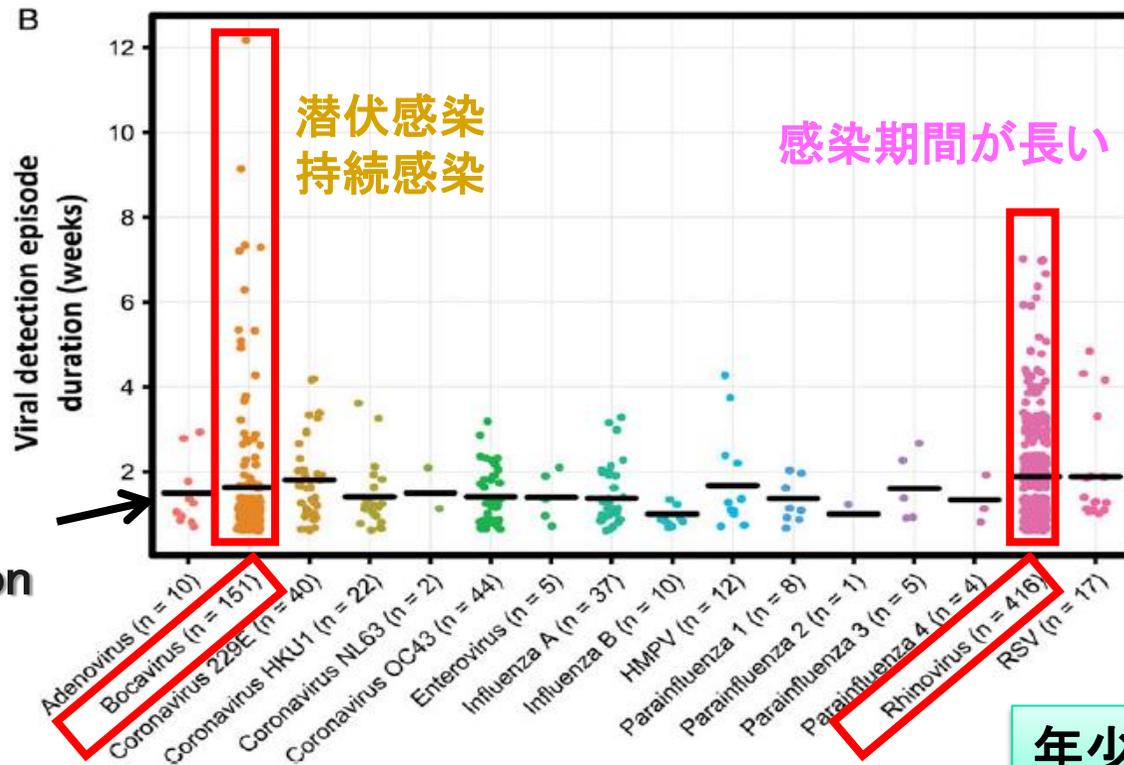
# ライノウイルスの遺伝子群 (Genogroup) 別の感染率年齢



実線: ウイルス検出  
破線: 症状ありウイルス検出

- 1歳までに1度はHRVが検出
  - 最初にHRVが検出された中央値: 2.9 月
  - HRVが検出された時の52%に症状あり。
  - HRV-A, HRV-Cは2歳までに1度は感染
- HRV以外のウイルス
  - 最初にウイルスが検出された中央値:  $\geq 13.9$  月
  - ウイルスが検出された時の57%-83%に症状あり。

# 各種ウイルスの排泄期間

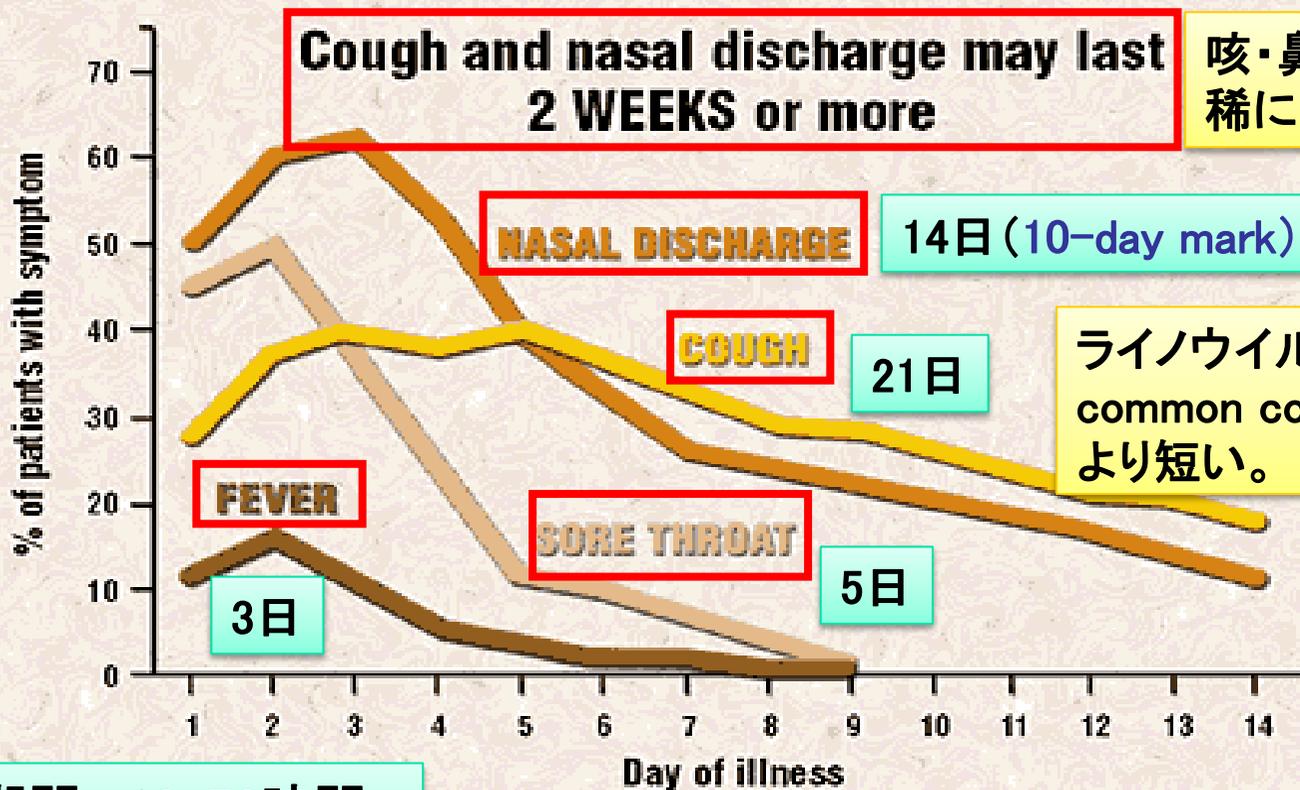


- 平均持続期間: 1.7 週
  - 5歳未満: 1.9 週
  - 5歳以上: 1.6-1.7 週 (P=.005)
- 3週以上持続するウイルスの82%はrhinovirusか bocavirus.

年少児ほどウイルス排泄期間が長い

# ライノウイルス感染症の臨床経過

## COLD SYMPTOMS



Cough and nasal discharge may last 2 WEEKS or more

咳・鼻汁は、25%は2週間持続。稀に1か月持続。

NASAL DISCHARGE

14日 (10-day mark)

COUGH

21日

ライノウイルス以外のウイルスによる common coldの症状はライノウイルスより短い。

FEVER

3日

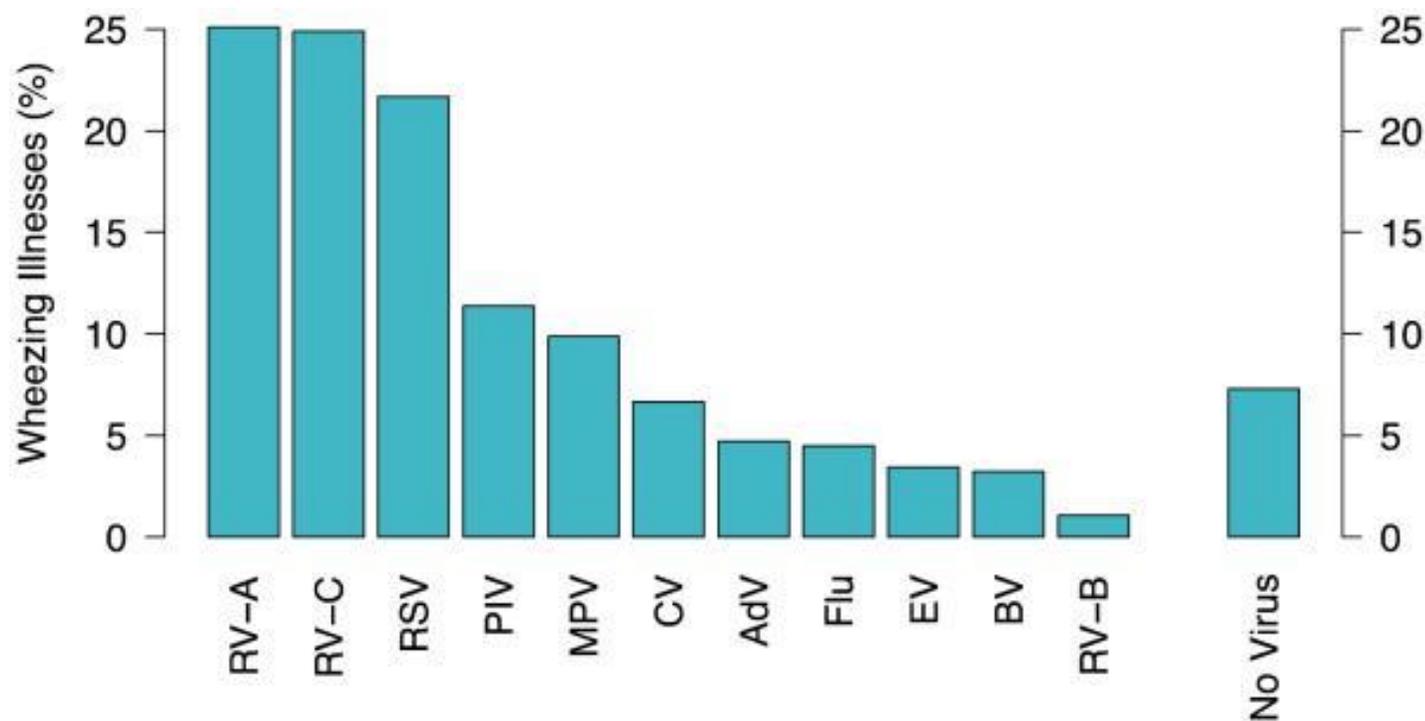
SORE THROAT

5日

潜伏期間：12-72時間  
(平均 8-16時間)

# 3歳以下の466例のWheezy Bronchitisから検出されるウイルス

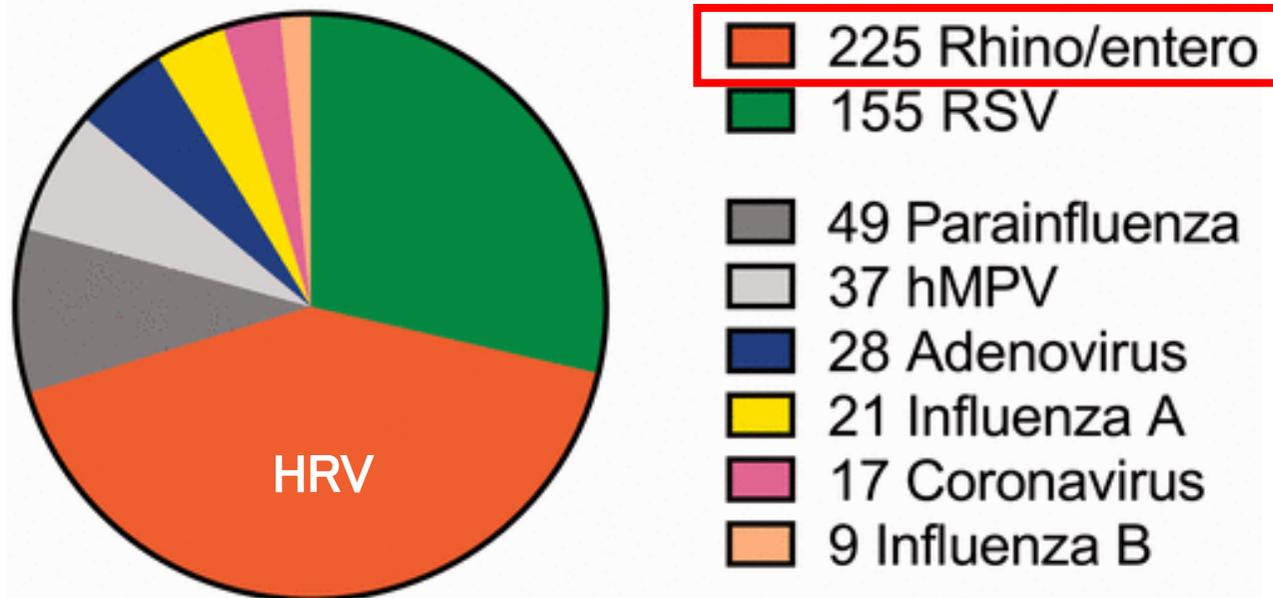
93% (432/466)ウイルス検出、rhinovirusは49% (227/466)



# Pediatric intensive care unit (PICU) の1372名の患者から検出されるウイルス

## Respiratory Virus Prevalence PICU (2004-2014)

1000名に換算して

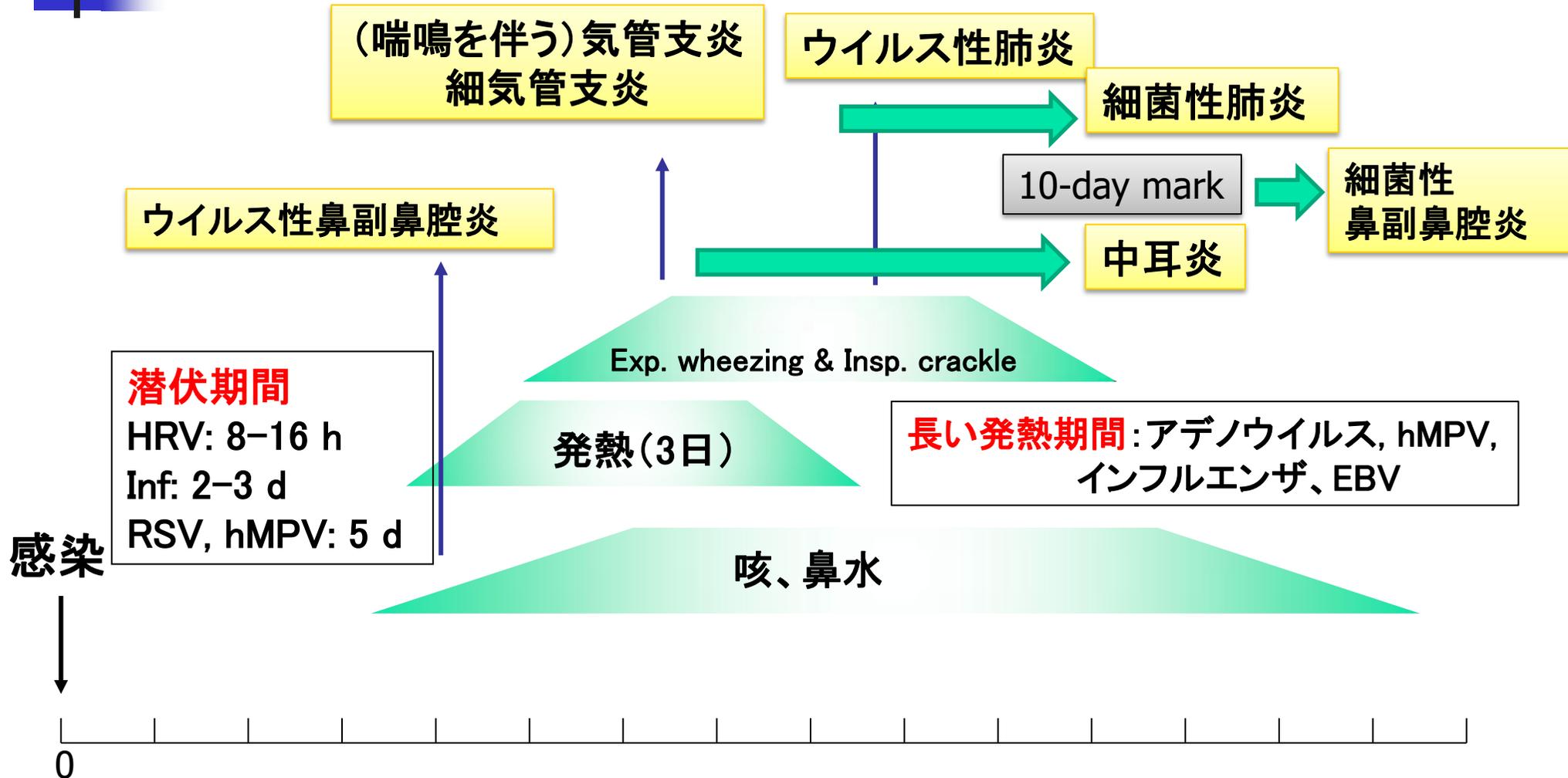


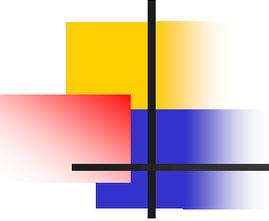
Rhinovirusは軽症だけでない。

Acta Paediatr 2018; 107: 504–510

Antiviral Chemistry and Chemotherapy 2018; 26: 1–19

# Common cold の臨床経過

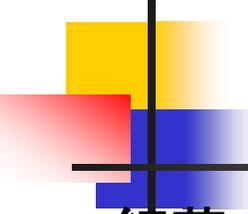




# 本日のお話の内容

---

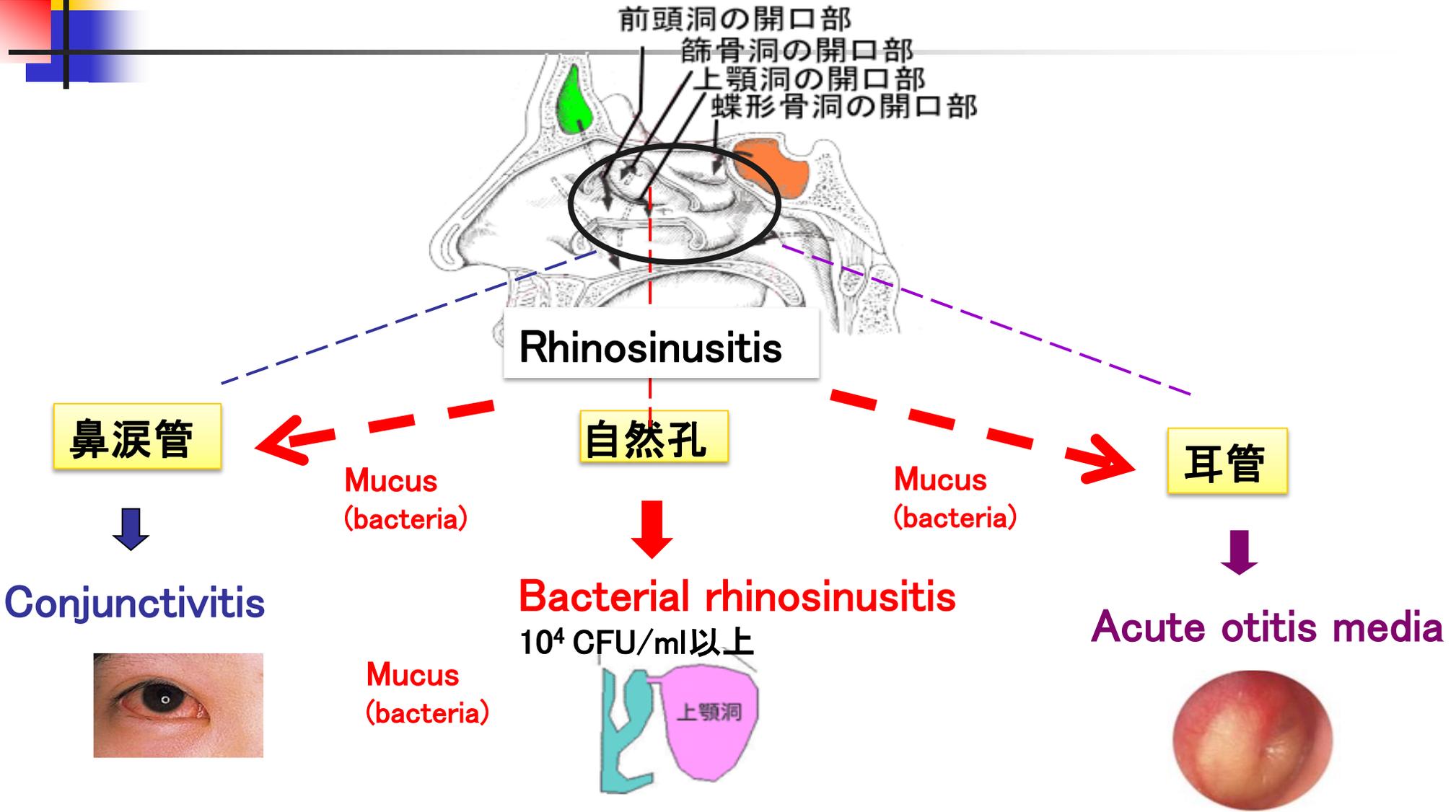
- 日本の最近の感染症に関する出来事
- A群 $\beta$ 溶血性レンサ球菌 (GABHS)による咽頭炎
- Common cold (普通感冒)
  - Human rhinovirus
- Common cold (普通感冒)の合併症
  - 急性細菌性中耳炎
  - 急性細菌性鼻副鼻腔炎
- Hibワクチン、PCV7, PCV13の効果は？
- マクロライド耐性
  - マイコプラズマ
  - A群 $\beta$ 溶血性連鎖球菌 (GABHS)
- 最近の呼吸器ウイルス感染症の話題
  - Human rhinovirus C
  - RSV/hMPV中和抗体



# Common coldの合併症

- 細菌の2次感染
  - 結膜炎
  - 中耳炎(多くは細菌性) →細菌性orウイルス性の鑑別、中耳炎の有無はWBC, CRPでは**判断不可能**。
  - 細菌性鼻副鼻腔炎(多くはウイルス性) →細菌性orウイルス性の鑑別はWBC, CRPでは**判断不可能**。(重症型以外)
  - 細菌性気管支炎、肺炎 →細菌性orウイルス性の鑑別は、ある程度WBC, CRPで**判断可能**。
- 呼吸困難
  - 気管支喘息の増悪
  - 喘鳴を伴う気管支炎
  - 細気管支炎
  - 肺炎

# 鼻腔からの副鼻腔、目、耳への細菌の感染



# 結膜炎・中耳炎症候群

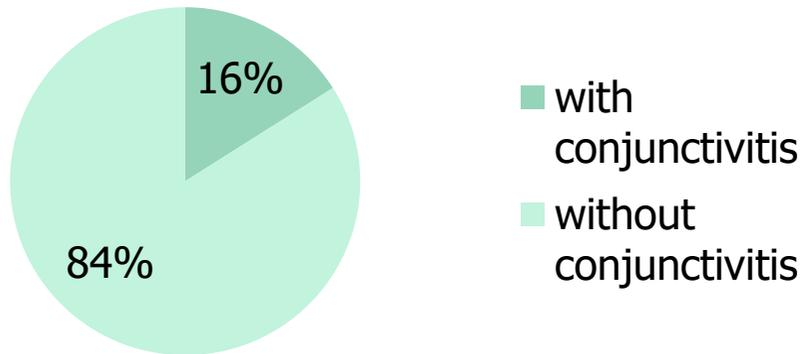
Pediatr 1966; 38; 25-32  
Pediatr 1982; 69: 695-698

## Conjunctivitis-Otitis (media) syndrome

Conjunctivitis+Wheezing?

インフルエンザ菌によるAOM

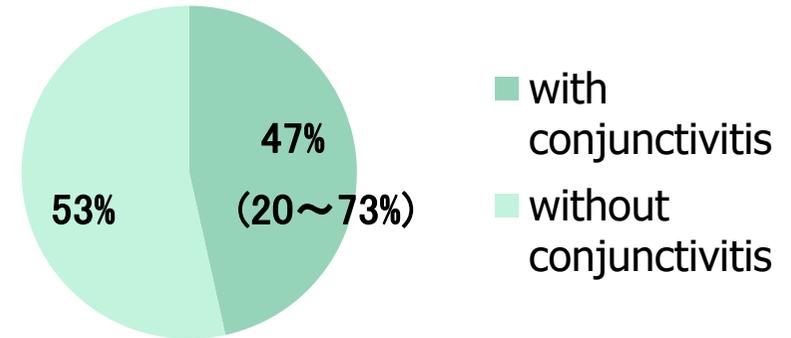
AOM (6-36 months of age)



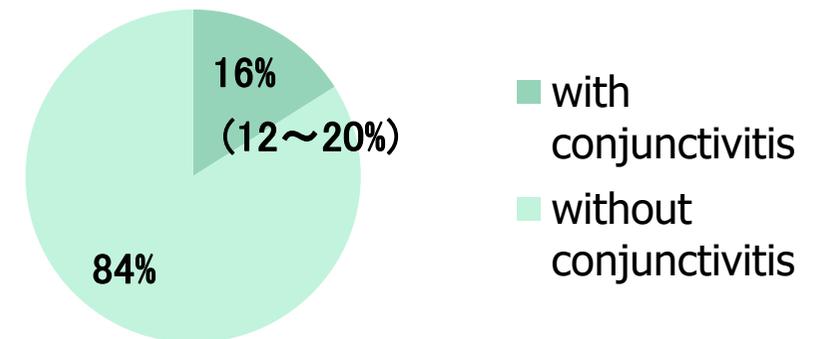
Ped Infect Dis J 2005; 24: 731-732

結膜炎から、インフルエンザ菌が最も検出される。

結膜炎の45~73%に同側のAOMを合併する。(Pediatr 1982; 69: 695-698)

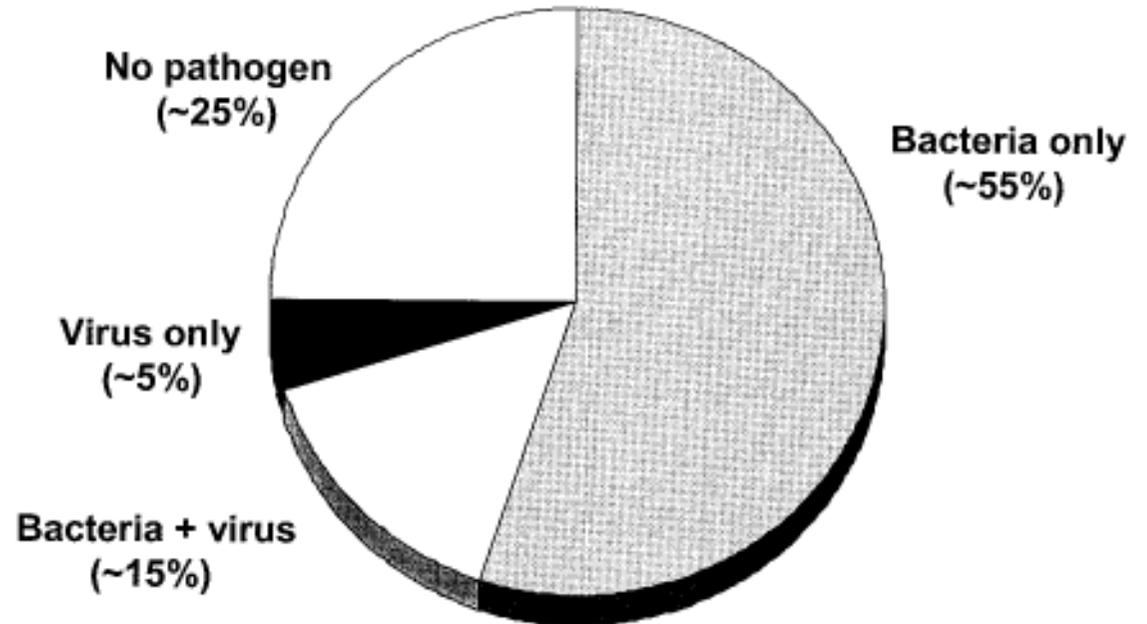


肺炎球菌によるAOM



Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:1650-1654

# 急性中耳炎



大部分は細菌が原因

# URTI後のAOMの頻度と症状の有無によるウイルス検出率

## 362名出生から1歳までの経時的な観察とウイルス検出

出生から1歳まで(1, 2, 3, 4, 5, 6, 9ヶ月時と上気道炎の時)のnasal swabs (2153検体) + 日記

Type of Viral Infection	Total	AOM (%)	Virus Detection	AOM (%)
URTI episode	394	105 (27)	+	86 (29)
			-	19 (20)
Monthly visits, symptom history	147	6 (4)	+	2 (3)
			-	4 (5)
Monthly visits, asymptomatic	1487	0 (0)	+	0
			-	0

Monthly Visit: 前後7日間、症状がない時はAOMを認めない。  
(ウイルスの不顕性感染ではAOMを発症しない)

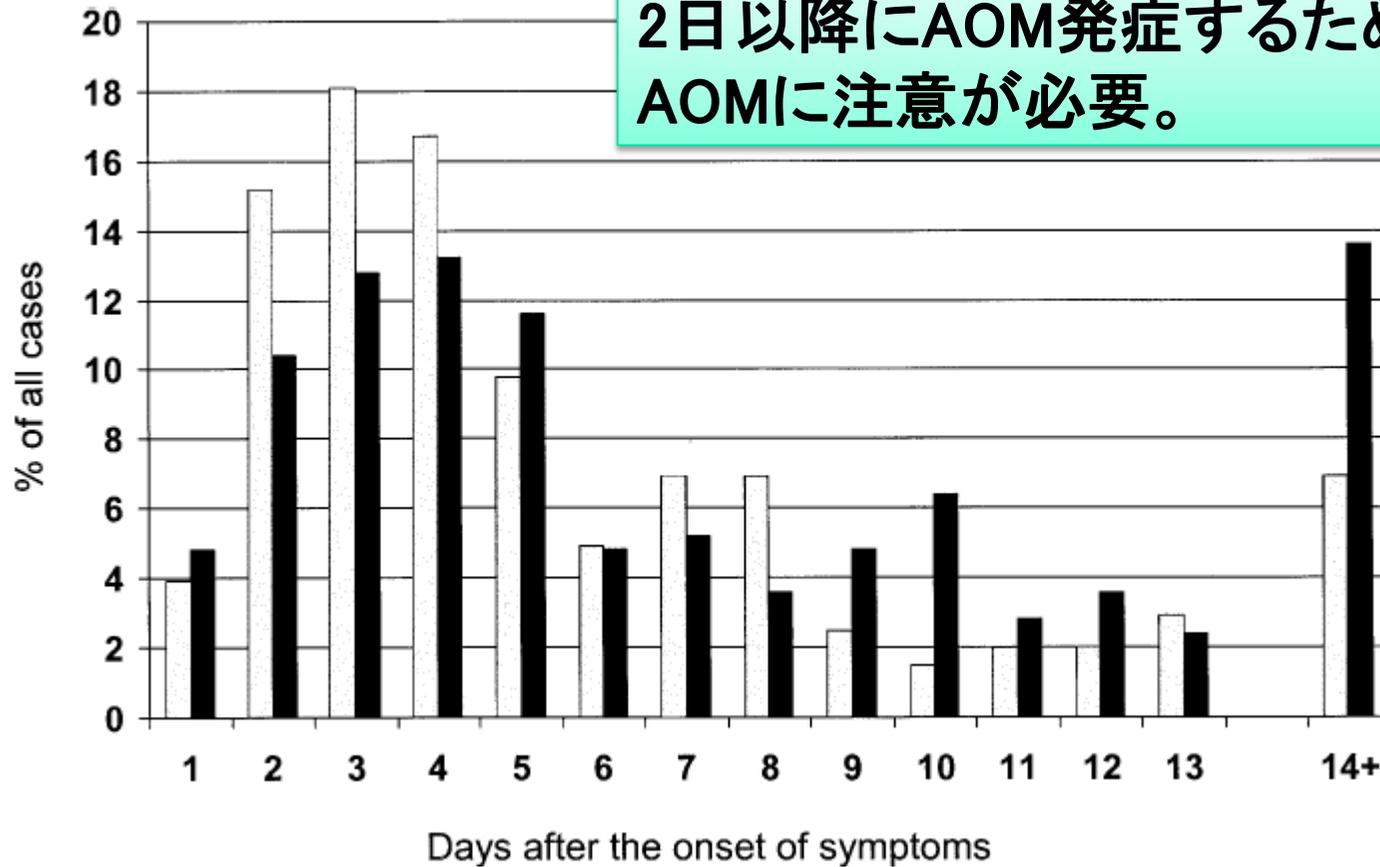
AOMはウイルス検出と相関はなかった。

Texas

Clin Inf Dis 2015; 60: 1

# URTI後の経時的なAOM発症時期

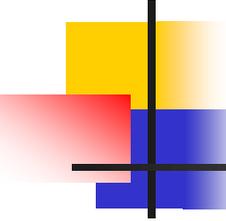
2日以降にAOM発症するため、発熱が長引く時にはAOMに注意が必要。



白: *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 659-661.

黒: *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:303-305

# ウイルス感染とAOM合併の関連



ウイルス	AOM合併(率)	Risk factor
RSV	60% “ototropic” virus	ウイルス量が多いときAOMのRisk factorとなる。 肺炎球菌が共存すると更に高いRisk factorになる。
Adenovirus	45% - 50%	Risk factorになる。
Rhinovirus	33%	
Coronavirus	40% - 50%	
Parainfluenza virus	33%	
hMPV	15 - 30%	Risk factorにならない。
hBoV	数10% (潜伏持続感染)	<i>H. influenzae</i> が存在する時のみ、AOMの発症が多くなる

全てのURTIの時、AOMへの注意が必要

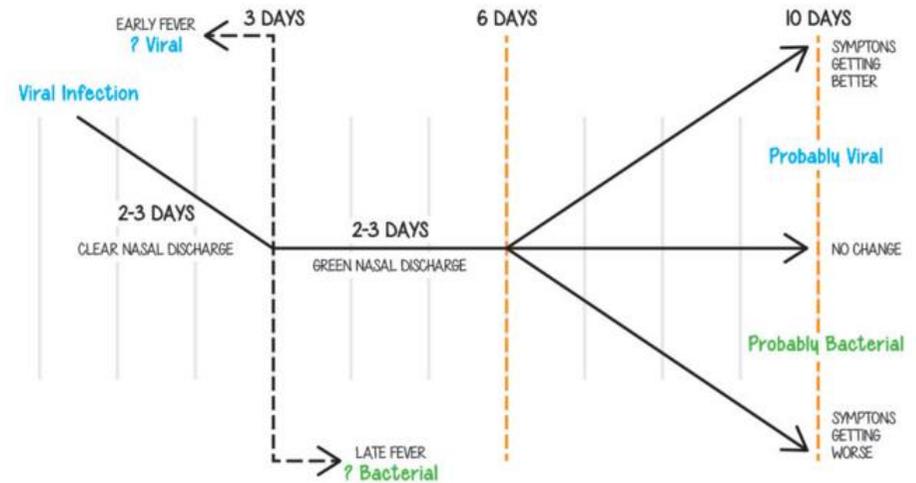
J Clin Microbiol.2011; 49: 3750-5

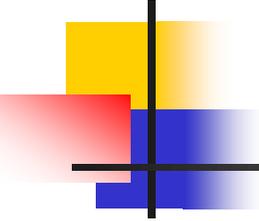
Acta Universitatis Tamperensis 2302

Curr Allergy Asthma Rep. 2012; 12: 551-558

# 急性鼻副鼻腔炎

## UPPER RESPIRATORY INFECTIONS: VIRAL VS. BACTERIAL





# 黄色い膿性の鼻汁は？（日本）

---

- 親：

黄色い鼻汁がでました。

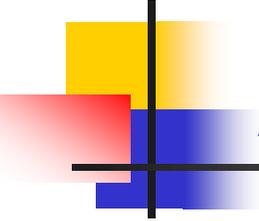
抗菌薬がほしい。

- 医師：

黄色で膿性の鼻汁は、バイ菌の感染の証拠です。

中耳炎になりやすいので、黄色い鼻汁がでたら抗菌薬をのみましょう。

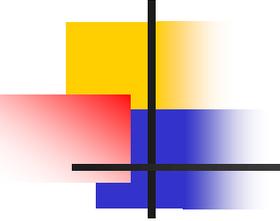
→これは正しいのか？



## A thick yellow purulent nasal discharge?(アメリカ)

---

- 黄色い鼻汁は、剥離した上皮細胞、白血球、上気道に普通に定着している細菌である。
- 合併症のないウイルス性上気道炎(普通感冒)の自然経過でもある。
- 細菌感染に特異的な徴候ではなく、細菌感染のない風邪との鑑別診断の助けにならない。→抗菌薬投与の指標にはならない。



# 日本とアメリカのGuideline

---

## ■ アメリカ

- IDSA Clinical Practice Guideline for Acute **Bacterial** Rhinosinusitis (**ABRS**) in Children and Adults (IDSA : Infectious Diseases Society of America) Clin Infect Dis. 2012; 54: e72–e112
- Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Acute **Bacterial** Sinusitis (**ABS**) in Children Aged 1 to 18 Years. Pediatrics 2013;132; e262 (American Academy of Pediatrics)

## ■ 日本

- 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン 2010年版(日本鼻科学会)
- 抗微生物薬適正使用の手引き 2017年(厚生労働省)

小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017 には、ほとんど記載がない。

# 日本とアメリカンのガイドラインの相違点

	アメリカ	日本鼻科学会
急性(鼻)副鼻腔炎	ウイルス性上気道炎の <b>延長線上</b> に、急性 <b>細菌性</b> 副鼻腔炎(以下 <b>ABS</b> )に対する診断、治療を行っている。	急性鼻副鼻腔炎を <b>独立した疾患</b> と考え、 <b>細菌性鼻副鼻腔炎</b> をいう表現は <b>見られない</b> 。
<b>細菌性</b> 急性(鼻)副鼻腔炎	<b>持続</b> : “10-day mark” <b>悪化</b> : “double sickening” <b>重症</b>	“10-day mark”を述べているが、軽症例に対しても <b>5日間</b> 経過を観察するが、5日後に改善しない場合にはAMPC使用となっている。 <b>(5日の理由がはっきりしない。)</b>
画像診断	画像検査を実施すべきではない。 眼窩あるいは中枢神経系(CNS)の合併症が疑われる場合は、造影CT/造影MRIを実施	画像検査を実施すべきではない (表現が弱い)

抗微生物薬適正使用の手引き 2017年(厚生労働省)  
はアメリカに基づいて作成されている

# 急性ウイルス性鼻副鼻腔炎と急性細菌性鼻副鼻腔炎の鑑別？

**10-day mark**

(Ped Infect Dis J 1996; 15: 576-579)

臨床症状により急性細菌性鼻副鼻腔炎と診断した症例

Maxillary sinus aspirationで70%がABS

(J Allerg Clin Immunol 1992; 90: 452-6  
Ann Otol Laryngol 1992; 155: 37-41)

Acute viral rhinosinusitis  
(急性ウイルス性鼻副鼻腔炎)

小児: 5%

?

理学的所見: 鼻甲介の発赤や腫脹は特異的な所見ではない。(Pediatrics 2013;132; e262)

鼻咽頭の培養: 上顎洞炎の細菌を反映しない(42 - 65%). (Otolaryngol Head Neck Surg 2002;127:7-12.)

画像診断: ABSの判断はできないためURIの鑑別を目的として実施すべきではない。

Acute bacterial rhinosinusitis (ABS)  
(急性細菌性鼻副鼻腔炎)

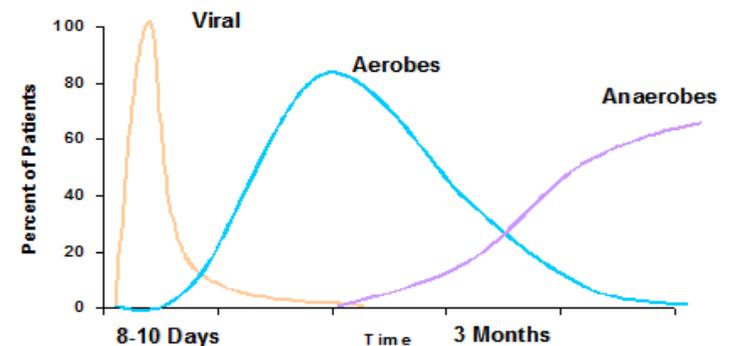
Maxillary sinus aspiration  
( $\geq 10^4$  colony-forming units/ml)

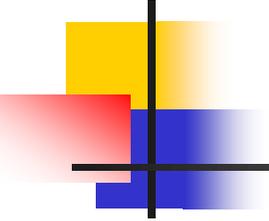
# 10-day markで急性細菌性鼻副鼻腔炎と診断した時の 自然改善率

- 自然改善率 (Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130: 1-45 )
  - 63%
- 細菌別の自然改善率 (Current Opinion in Pediatrics 2002; 14: 86-90)
  - *S. pneumoniae*: 15%
  - *H. influenzae*: 50%
  - *M. catarrhalis*: 50-75%

10-day markで急性細菌性鼻副鼻腔炎と診断しても、必ずしも抗菌薬は必要ない。

Viral and Bacterial Causes of Sinusitis





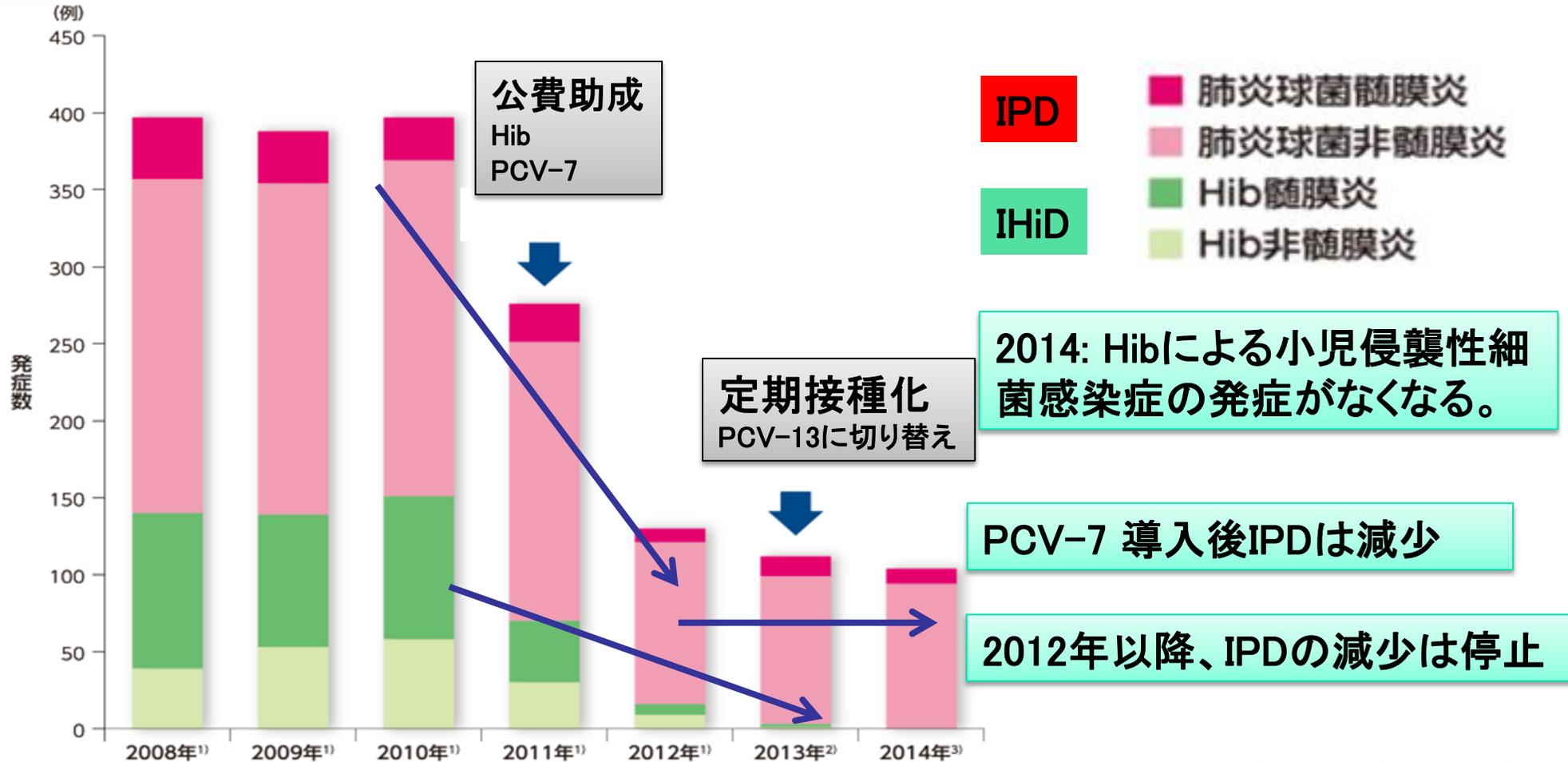
# 本日のお話の内容

---

- 日本の最近の感染症に関する出来事
- A群 $\beta$ 溶血性レンサ球菌 (GABHS)による咽頭炎
- Common cold (普通感冒)
  - Human rhinovirus
- Common cold (普通感冒)の合併症
  - 急性細菌性中耳炎
  - 急性細菌性鼻副鼻腔炎
- Hibワクチン、PCV7, PCV13の効果は？
- マクロライド耐性
  - マイコプラズマ
  - A群 $\beta$ 溶血性連鎖球菌 (GABHS)
- 最近の呼吸器ウイルス感染症の話題
  - Human rhinovirus C
  - RSV/hMPV中和抗体

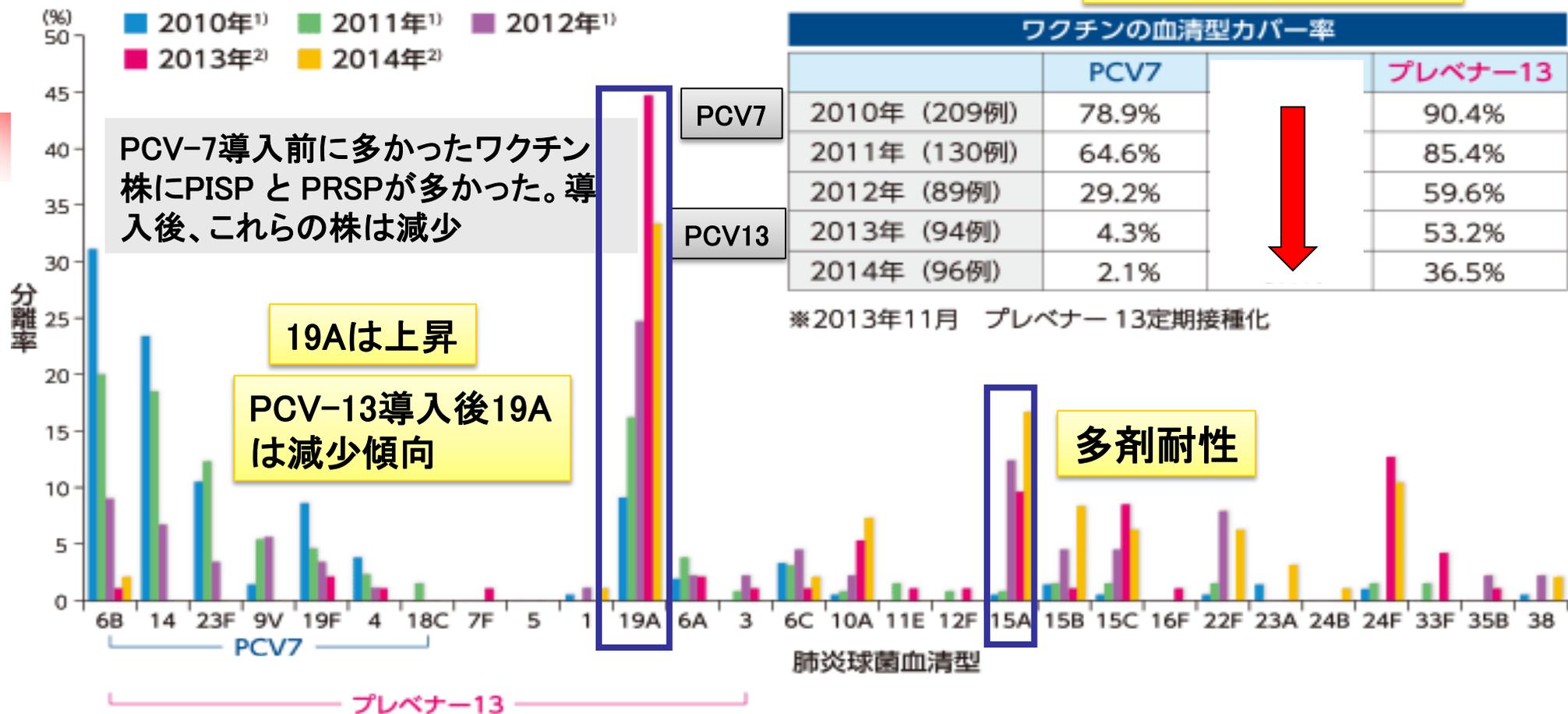
# Invasive disease in children

## 小児侵襲性細菌感染症



# 小児期侵襲性肺炎球菌感染症の年次変化

## ワクチンのカバー率



今後、注意が必要

ワクチンのカバー率が低下→非ワクチン株の増加

耐性率の低い非ワクチン株→全体の耐性率が低下

# 莢膜 Capsule: 莢膜多糖体抗原(莢膜型抗原) : 食細胞による貪食を抑制する。

莢膜は補体の結合を抑制しオプソニン化を抑制するため、無莢膜型より病原性が強い。

- *Haemophilus influenzae*
  - 6 capsular serotypes (6莢膜血清型): a~f
  - No capsule: non-typable (NT)
- *Streptococcus pneumoniae*
  - 97 capsular serotypes (97莢膜血清型)
  - No capsule: non-typable (NT)

インフルエンザ菌  
Type b: 高い病原性

肺炎球菌  
莢膜血清型で決定的な病原性の差は存在しない。(例外: 3型?)

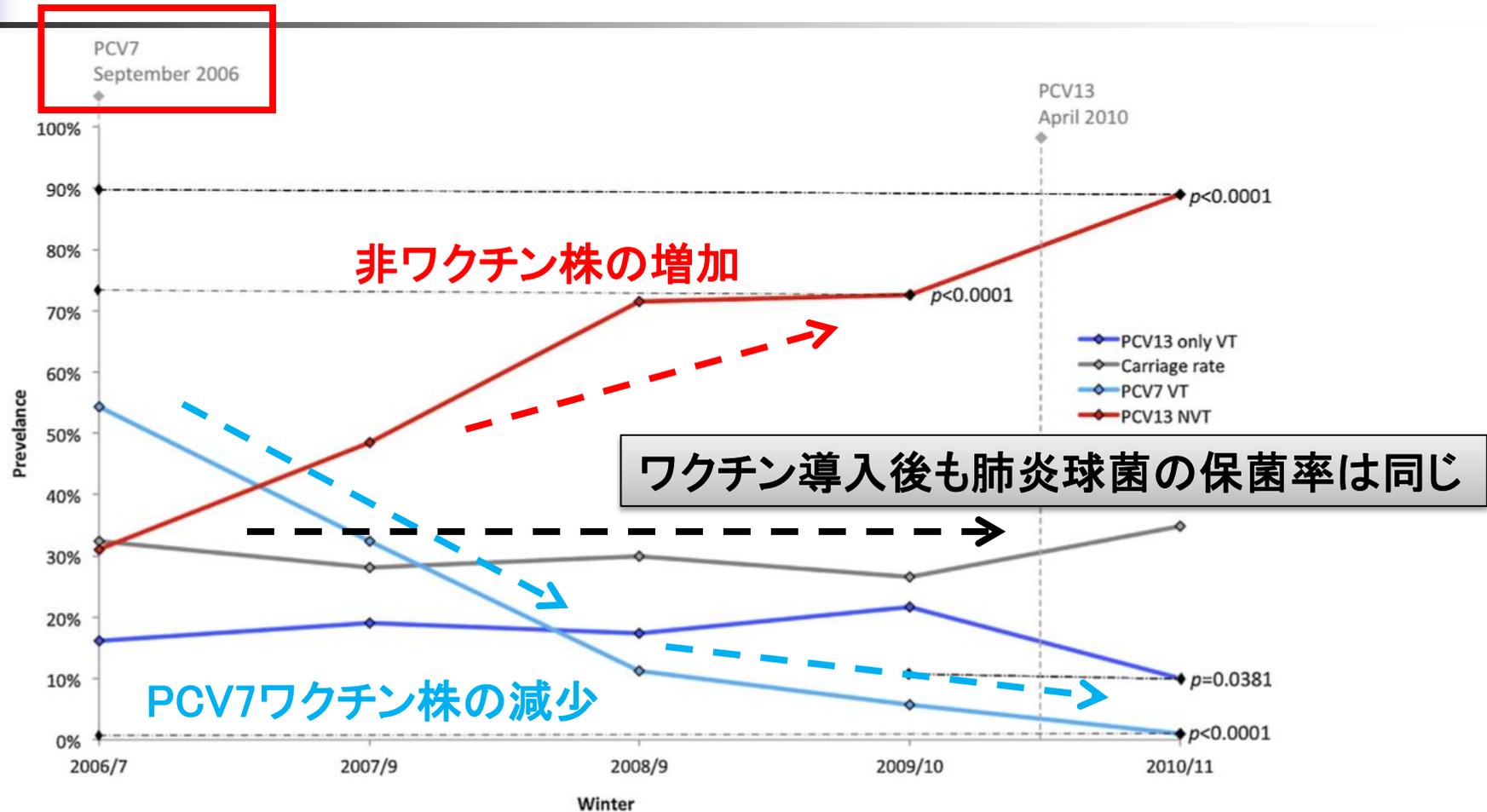
病原性の強い肺炎球菌

= IPDで多く検出される莢膜型の肺炎球菌

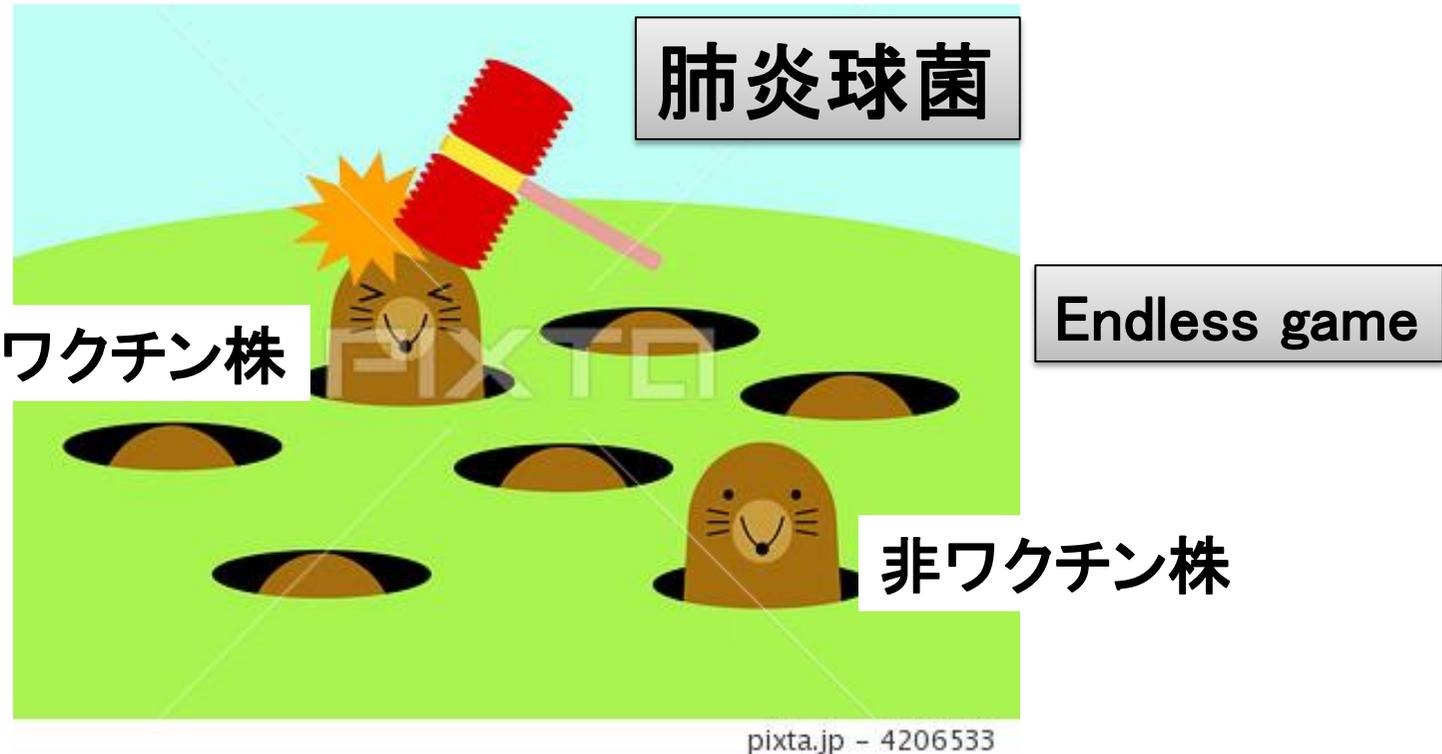
= 健康保菌者が保有する莢膜型の頻度より、IPDを起こす頻度が高い莢膜型の肺炎球菌:

国により異なる

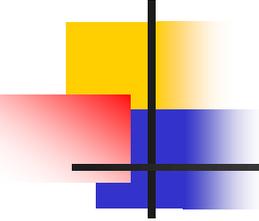
# ワクチン導入後のイギリスの4歳以下の健康小児の肺炎球菌の保菌



# モグラ たたき



インフルエンザ菌のように莢膜型による大きな病原性の違いはない。  
→ワクチン株は減少し、非ワクチン株が増加



# PCV-7, -13の効果のまとめ

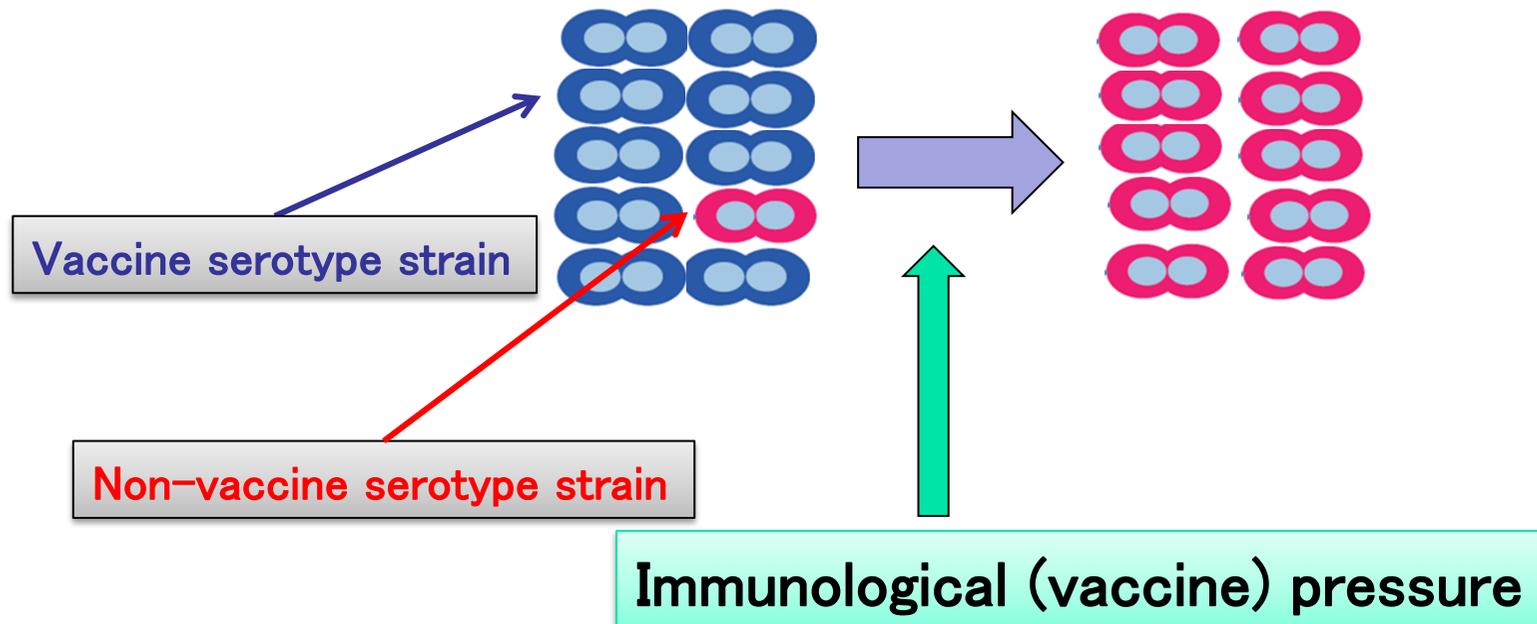
---

- 健康保菌者
  - ワクチン株が減少し、一時的に保菌率は減少。
  - 非ワクチン株が増加し、保菌率は元にもどった。
- IPD
  - ワクチン株によるIPDは減少。
  - 非ワクチン株によるIPDが増加し、IPDの減少は頭打ち。
  - ワクチン株は、非ワクチン株の薬剤耐性より高かったため、薬剤耐性率は減少。  
(但し、一時的かも? : 非ワクチン株の耐性化率が上昇してきている)
- 肺炎
  - 肺炎による入院は減少。
  - この減少は、ワクチンというよりTBPM-PI(オラペネム)、TFLX(オゼックス)による。
- 中耳炎
  - 重症(鼓膜切開、チューブ留置)は減少。

# ワクチンの圧力による荚膜血清型の変化の機序-1

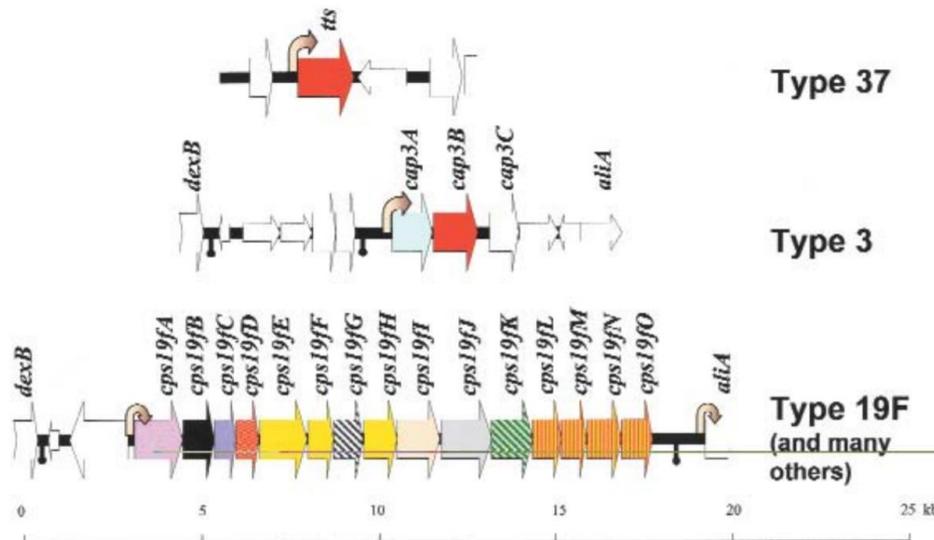
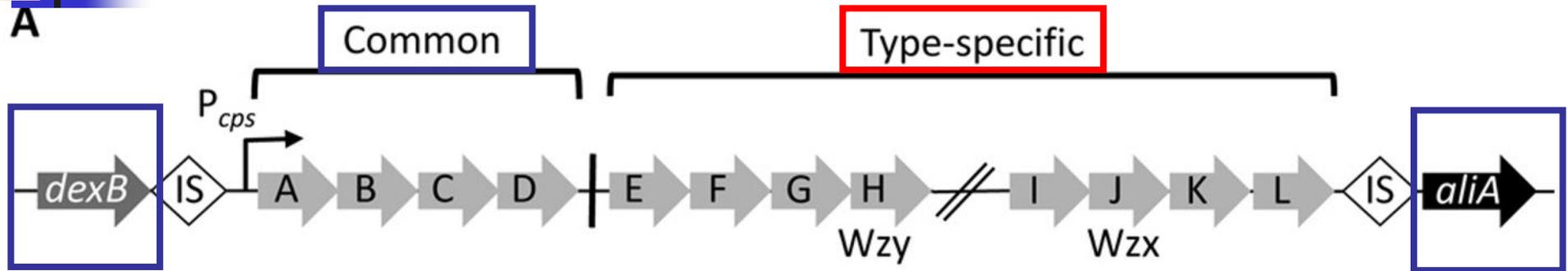
## “Serotype replacement (shift)”

Expansion of **preexisting** non-vaccine serotype strains



# *cps* (capsule polysaccharide synthesis) loci from *S. pneumoniae* serotypes

Infect Immun 2014; 82: 694–705



*cps* 3, 37は例外

*cps* 3 (Serotype 3)

ムコイド型: 高病原性?

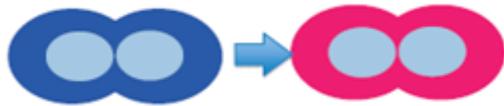
Int Microbiol 2004; 7:163–171

# ワクチンの圧力による莢膜血清型の変化の機序-2 “Serotype (Capsular) switching”

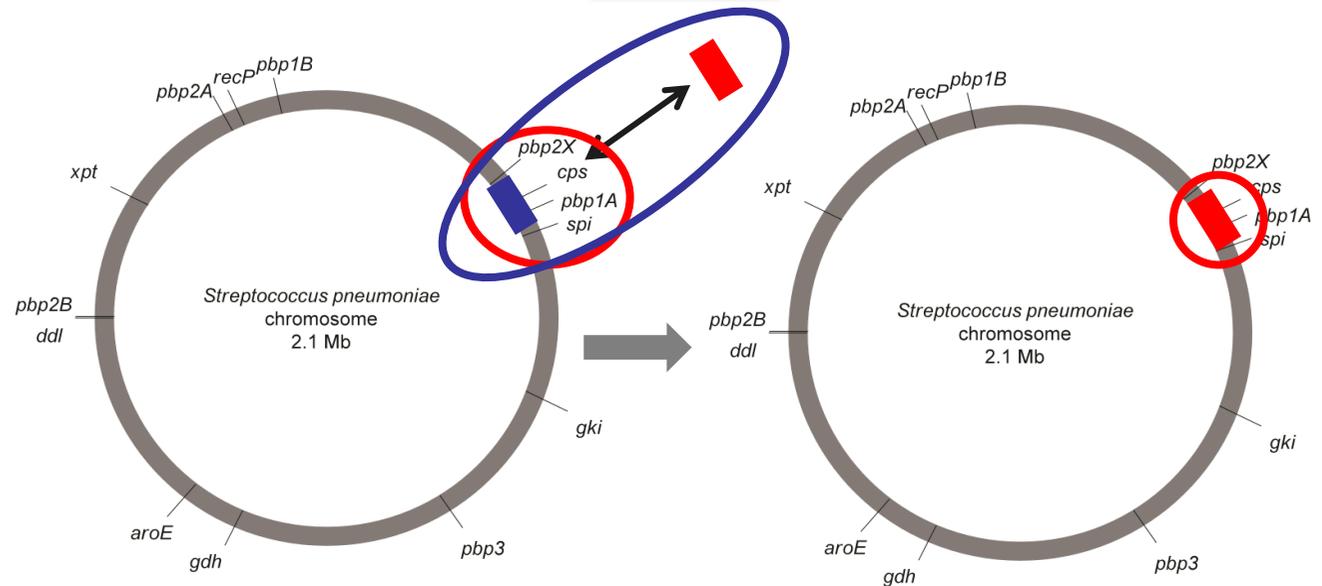
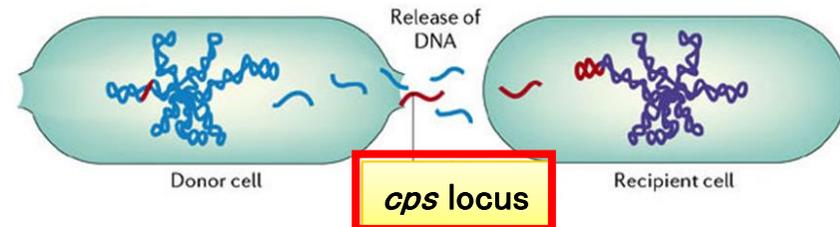
## Transformationによる *cps* locus の Recombination

**Transformation** (形質変換:  
DNA 断片の遺伝子導入)、  
肺炎球菌で発見

**Recombination** (組み換え)



**組み換えの hotspot:** 2つのペニシリン結合蛋白 (*pbp1A*, *pbp2X*) は *cps* locus に近く、同時に起きる可能性がある。(Nat Genet 2014, 46:305-309)



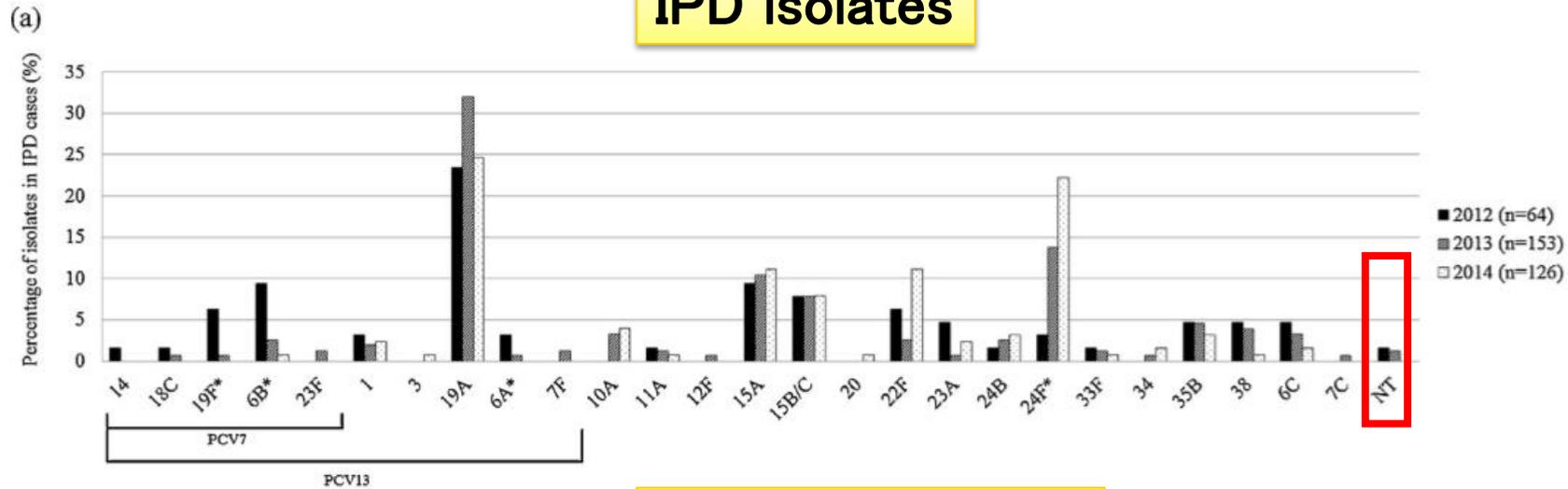
# 組み換えの起こる場所？

健康小児・鼻咽頭からの肺炎球菌の型別の検出率 (従来の方法+PCR)

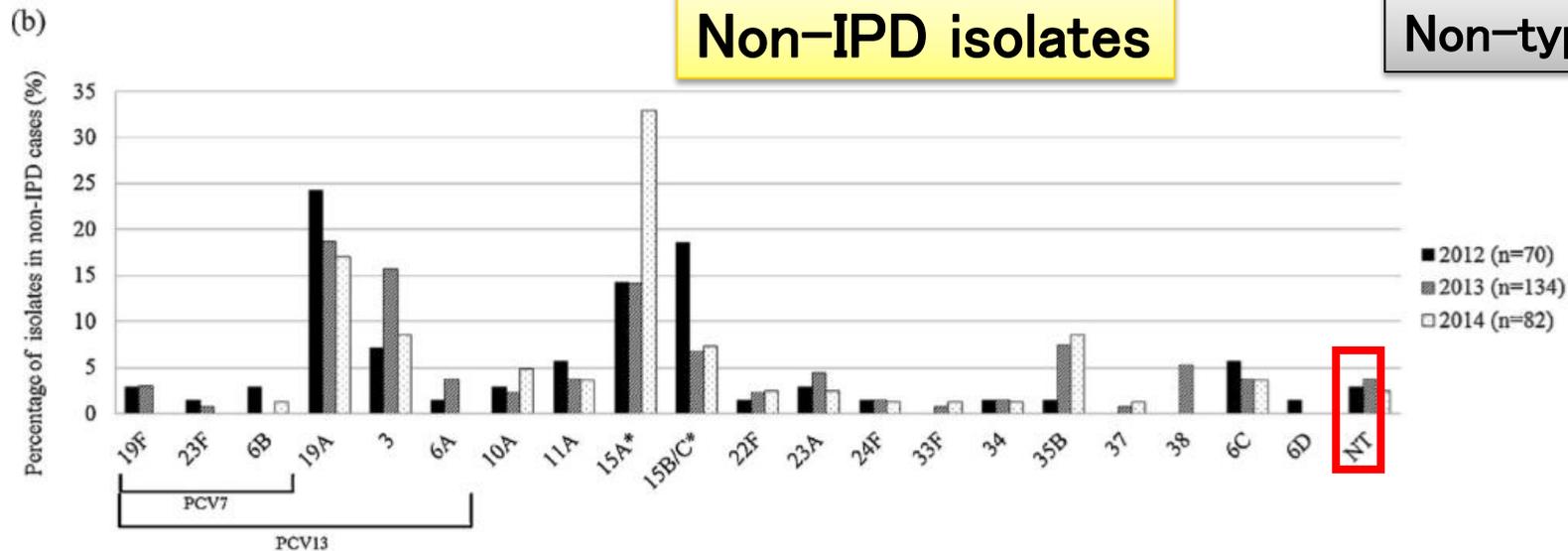
	保菌率	単一の型	複数の型
Pediatr Infect Dis J 2016;35:477-480	389/514 (75.7%)	297/514 (57.8%)	92/514 (17.9%)
BMC Infectious Diseases 2012; 12: 69	94/105 (89.5%)	53/105 (50.4%)	41/105 (39.1%)

健康保菌者で肺炎球菌を保菌している子どもの20-40%は  
**複数の莢膜型**の肺炎球菌を保菌。→組み換えの起こる**場所**

IPD isolates



Non-IPD isolates



Non-typable (NT)

# Non-typable (NT) *Streptococcus pneumoniae*

≡ Non-encapsulated *Streptococcus pneumoniae* (NESp)  
(無莢膜型肺炎球菌)

正確には

莢膜あり

今まで発見されなかった莢膜の可能性

Non-pneumococcal streptococci

*Streptococcus pseudopneumoniae*  
*Streptococcus mitis*  
*Streptococcus tigurinus*

NT “pneumococcus” は不適切

- Group I NESp = 12 *cpsA*-positive isolates
- Group II NESp = 52 *cpsA*-negative isolates
  - NNC1: 9 isolates
  - NNC2: 32 isolates
  - NNC3: 11 isolates

mBio 2012; 3: e00099-12

莢膜なし

Non-encapsulated *Streptococcus pneumoniae*  
**(NESp)**

Group I NESp  
*cps* locusあり

*cps*領域の変異や欠損により  
莢膜を産生しない。

NCC:  
null capsule clade

Group II NESp  
*cps* locusなし

別の表面蛋白遺伝子を持つ。

NCC1

*PspK*<sup>+</sup>

NCC2

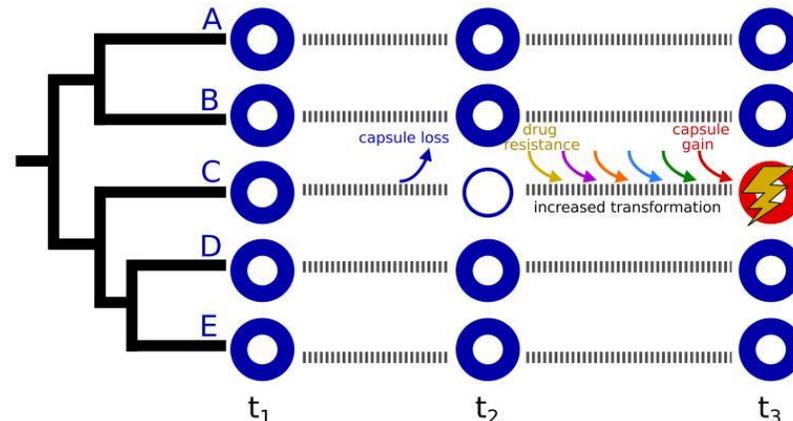
*AliC*<sup>+</sup> *AliD*<sup>+</sup>

NCC3

*AliD*<sup>+</sup>

# Non-encapsulated *Streptococcus pneumoniae* (NESp) 無莢膜型肺炎球菌の特徴

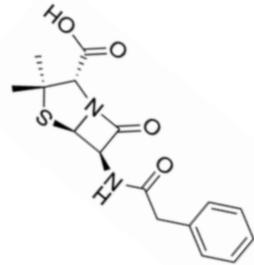
- 全身感染時の血中で補体結合性が強くオプソニン化により**貪食されやすいため、IPDは少ない。**
- 中耳炎、急性細菌性鼻副鼻腔炎、結膜炎など **non-invasive pneumococcal diseases** の原因として重要。
- 接着因子が表面に出ており、鼻咽頭の**上皮細胞に接着しやすい。**
- **バイオフィルム** 形成能の上昇。
- 形質変換による遺伝子導入の亢進。 (recombinant DNA の**受け渡しの主な貯蔵場所**)
- **多くは多剤耐性菌。**



# 肺炎球菌の生き残り戦略

Drug pressure

Immunological (vaccine) pressure



抗菌薬の適正使用

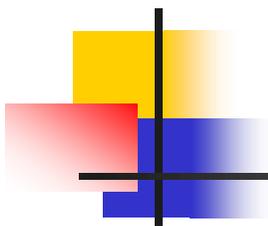


耐性化

非ワクチン株の増加

薬剤耐性の非ワクチン株が生き残る

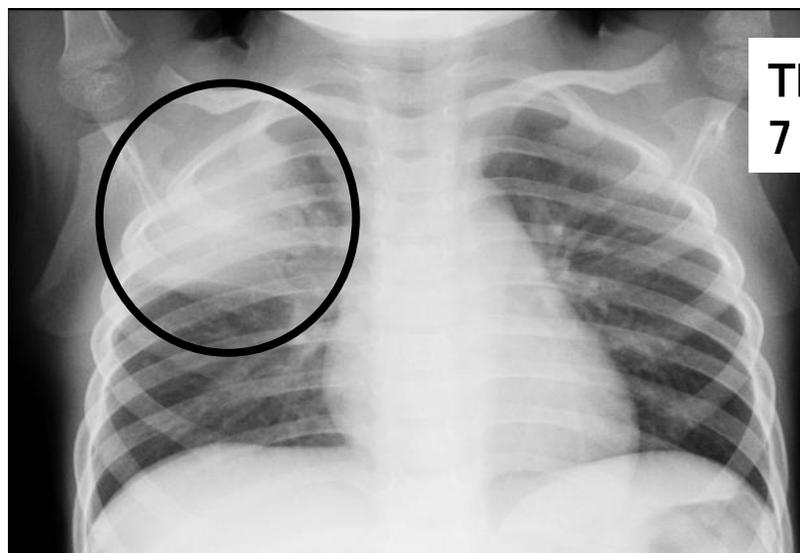
# 細菌性気管支炎と肺炎(マイコプラズマを除く)に対する抗菌薬



第1次選択薬 (細菌性気管支炎、肺炎)	第2次選択薬 (細菌性気管支炎、肺炎)	第3次選択薬 (細菌性肺炎)	入院
<p>アモキシシリン (AMPC) 30 ~ 40mg/kg/d , 分3~4</p>	<p>アモキシシリン・クラブラン酸 (AMPC・CVA), 96.4mg/kg/d, 分2</p> <p>セフジトレンピボキシル (CDTR-PI) 9~18mg/kg/d, 分3</p> <p>セフカペンピボキシル (CFPN-PI) 9mg/kg/d, 分3</p> <p>セフテラムピボキシル (CFTM-PI) 9~18mg/kg/d, 分3</p> <p>アジスロマイシン (AZM): 細菌性気管支炎のみ、10mg/kg/日, 分1, 3日間</p>	<p>上記抗菌薬の治療を過去に受けているにもかかわらず発症・再発・再燃したなど他の経口抗菌薬による治療効果が期待できない場合:</p> <p>テビヘンネムピボキシル (TBPM-PI) 8~12mg/kg/d, 分2</p> <p>トスフロキサシ (TFLX) 12mg/kg/d, 分2</p>	<p>第1次選択薬 アンピシリン (ABPC) 30~40mg/kg/shot, 3回 iv</p> <p>第2次選択薬 アンピシリン・スルバクタム (ABPC・SBT) 30~50mg/kg/shot, 3回 iv</p> <p>セフトキシム (CTX) 30~40mg/kg/shot, 3回 iv</p> <p>セフトリアキソン (CTRX) 25~30mg/kg/shot, 2回 iv 50~60mg/kg/shot, 1回 iv</p>

# EE: 2歳5カ月 男児

発熱4日目で受診 5人兄弟で入院できず



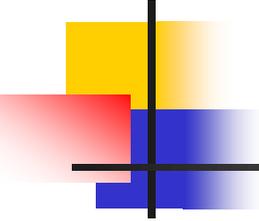
TBPM-PI (オラペネム)  
7 days

WBC: 15400; CRP: 13.4



1週間後: WBC 6400、CRP 0.2

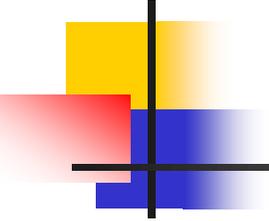
翌日から発熱なし



# TBPM治療の肺炎への適応

---

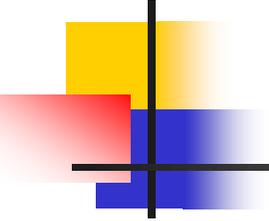
- 入院を考慮する症例
  - 高度脱水がない
  - 呼吸困難がない
- 効果は早い(多くは24時間以内に解熱)
- 効果がない時は2日目には入院



# 本日のお話の内容

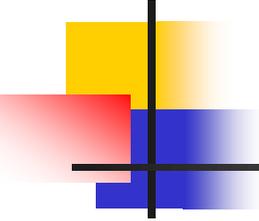
---

- 日本の最近の感染症に関する出来事
- A群 $\beta$ 溶血性レンサ球菌 (GABHS)による咽頭炎
- Common cold (普通感冒)
  - Human rhinovirus
- Common cold (普通感冒)の合併症
  - 急性細菌性中耳炎
  - 急性細菌性鼻副鼻腔炎
- Hibワクチン、PCV7, PCV13の効果は？
- マクロライド耐性
  - マイコプラズマ
  - A群 $\beta$ 溶血性連鎖球菌 (GABHS)
- 最近の呼吸器ウイルス感染症の話題
  - Human rhinovirus C
  - RSV/hMPV中和抗体



# 細菌のマクロライド耐性機序

- 外来から耐性遺伝子を獲得: GABHS
  - **e**rythromycin **r**ibosomal **m**ethylase: *ermA*, *ermB*, *ermTR*:メチル化酵素により、23S rRNA の特定のアデニンをメチル化し、立体構造を変化させ、マクロライドの50Sリボソームへの結合を阻害する。  
(plasmids, transposons, integrative and conjugative elements (ICEs))
  - **m**acrolide **e**fflux pump: *mefA*: 排出型タンパク質 (*mefA* 遺伝子保有) による薬剤の能動的汲み出し。(bacteriophage)
- 遺伝子 (DNA) の変異: rDNA (リボゾームDNA) の変異
  - 23S rRNA の点突然変異: マイコプラズマ
  - 50S リボソームタンパクの変異

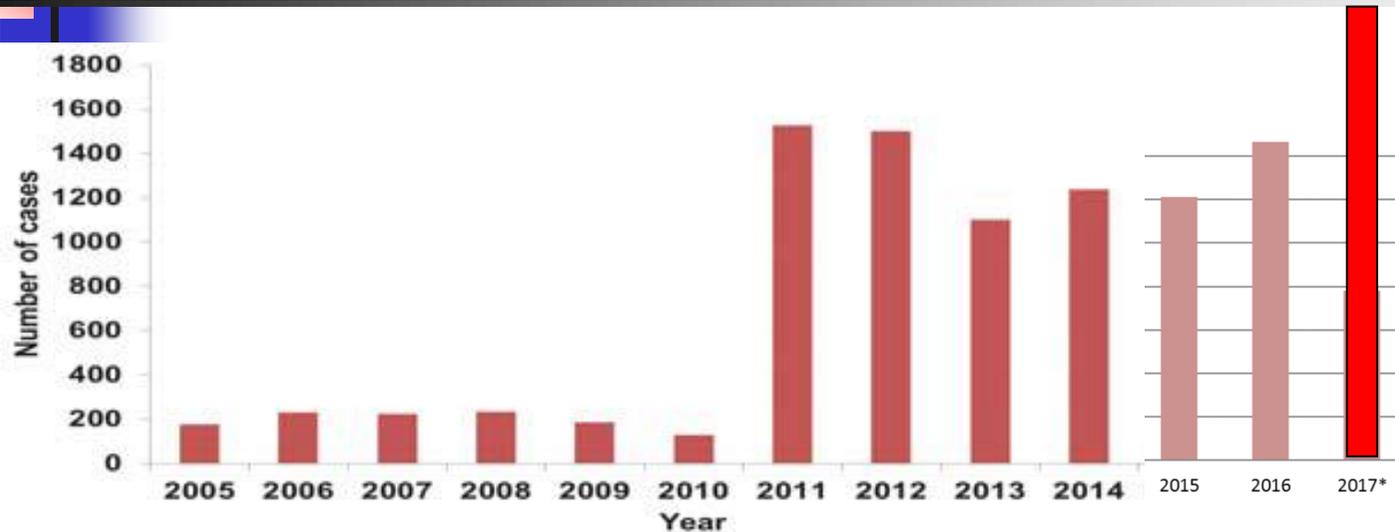


# マクロライド耐性GABHSで何が問題か？

- ペニシリン系、セフェム系抗菌薬にアレルギーがある子供にマクロライドが使用できない。
- **Clonal expansion (Outbreak)**
  - Drug-selective pressure → **Clonal expansion (Outbreak)**
    - Erythromycin-resistant group A streptococci in schoolchildren in Pittsburgh. (N Engl J Med 2002; 346: 1200–6) – **M6, *mefA***
  - Drug-selective pressure + **virulence factors** → virulenceの高いGABHSの選択 (**Outbreak**) – ***emm 12*型**
    - 香港での重症例の増加 (Nat Genet 2015; 47: 84)

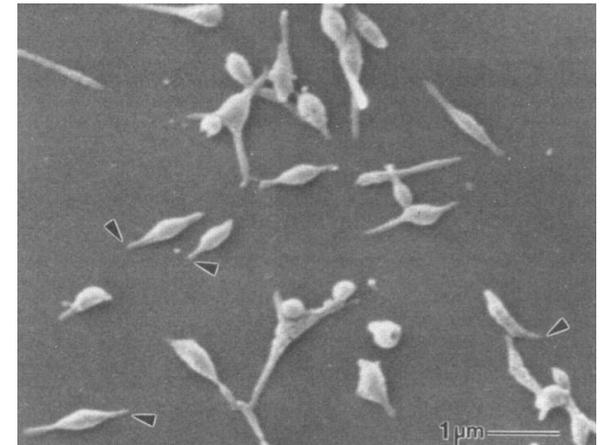
# 香港で2011年以降に重症例の猩紅熱流行

病原性の強い病原因子を保有するGABHSがマクロライドで選択され増加。

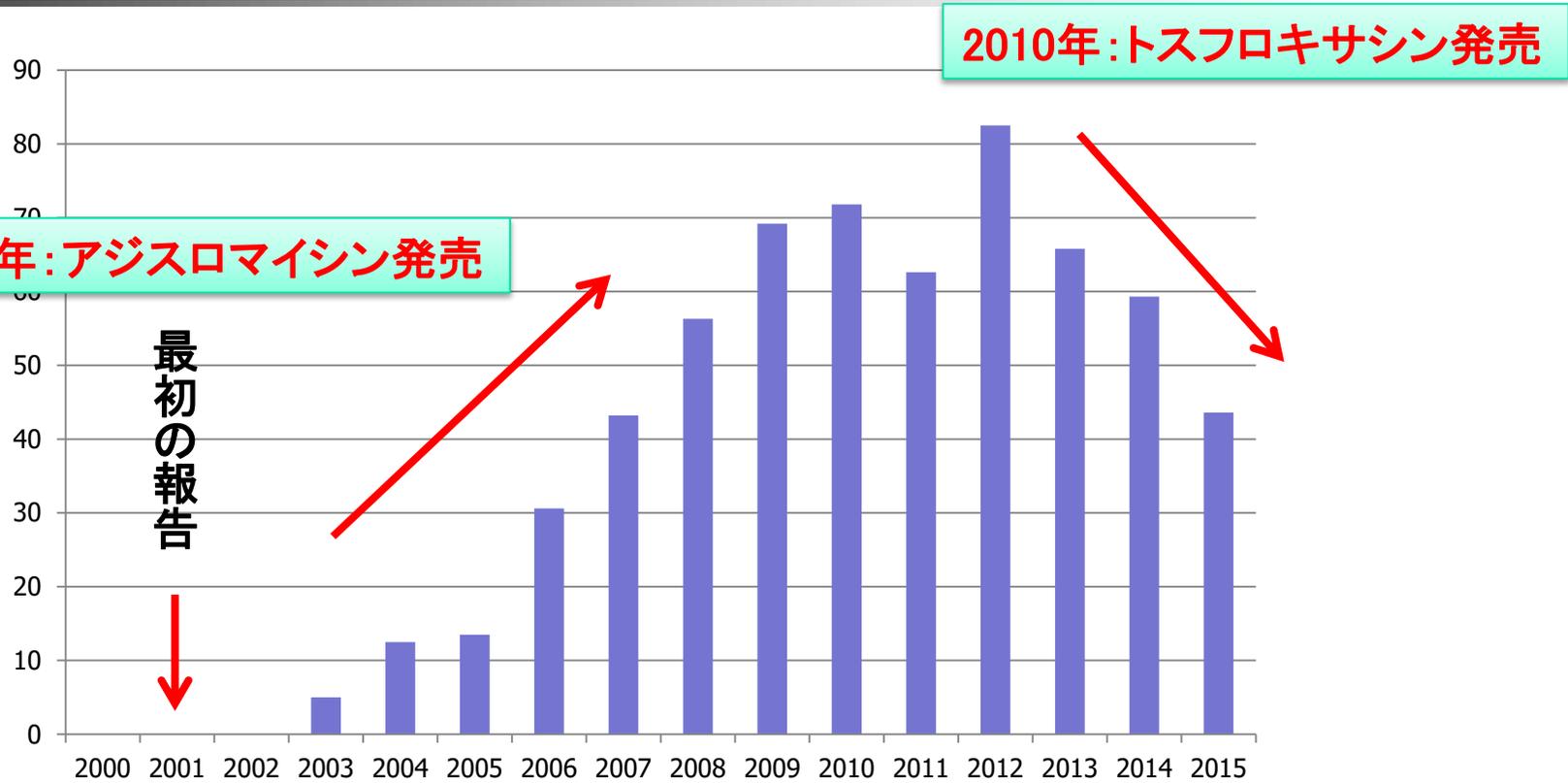


- invasive *Streptococcus pyogenes* (Streptococcal toxic shock-like syndrome, Sepsisなど)の重症のscarlet feverが流行
- 大部分がemm 12型。
- スーパー抗原のSSAおよびSpeCと、DNaseのSpdIをコード。
- テトラサイクリン(*tetO*、*tetM*)およびマクロライド(*ermB*、*ermTR*)の耐性遺伝子をコード。

# マクロライド耐性マイコプラズマ (Macrolide-resistant *M. pneumoniae*: MRMP)



# 日本の マクロライド耐性マイコプラズマ(MRMP)年次頻度



45年間検出なし

2000年: アジスロマイシン発売

2010年: トスフロキサシン発売

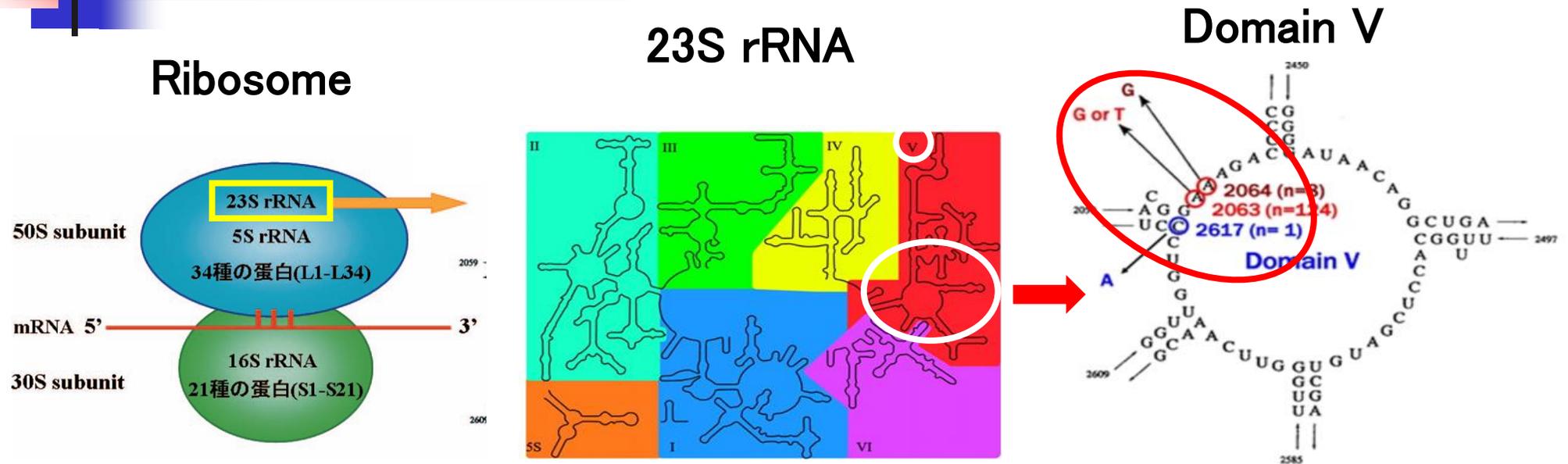
最初の報告

1955年: エリスロマイシン発売  
1991年: クラリスロマイシン発売

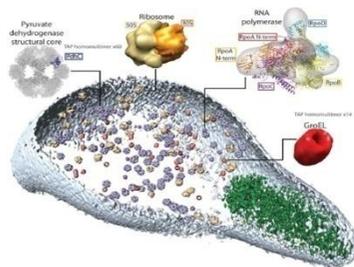
Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 348-350  
Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 4046-4049  
Emerg Infect Dis 2017; 23: 1703-1706

# マクロライド耐性マイコプラズマ(MRMP)の発生機序-1

MRMPは23S リボソームのRNAのDomain Vの点変異により起きる。



A2063G mutation: adenine(A)-to-guanine(G) transition at position 2063, A2064G, or A2064T.

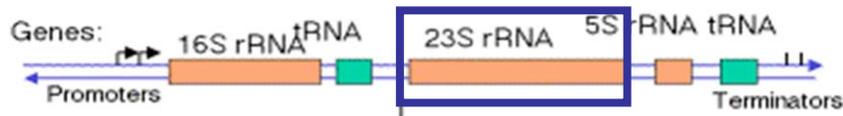


1個のマイコプラズマには300個のリボソームがあり、1個のリボソームのRNAの変異では耐性にならない。

# マクロライド耐性マイコプラズマ(MRMP)の発生機序-2

MRMPはRibosomal DNA (rDNA) (Ribosomal RNA Operon)の変異によりマクロライドの存在と関連なくat randomに起こる

Ribosomal DNA (rDNA) (Ribosomal RNA Operon) : rRNA塩基配列をコードしたDNA) : **1個存在(大腸菌は7個)**



このrDNAが変異



300個全てのrRNAが変異

MRMPが1個誕生するには少なくとも7-10日必要。

いつ起きるか？

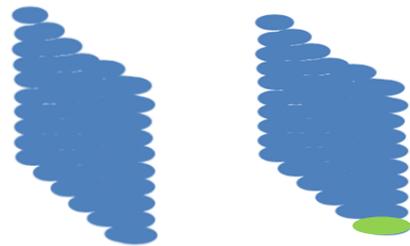
rDNAの変異はマイコプラズマのDNAの複製の時に起きる。

Doubling time : **8 hours** (*E. coli*: 0.33 h)  
(Incubation period: 1~4 weeks)  
1回の複製で $10^7 \sim 10^{11}$ 塩基の1塩基に  
at randomに変異は起きる

# マクロライド耐性MRMP誕生のまとめ

マクロライド非依存性

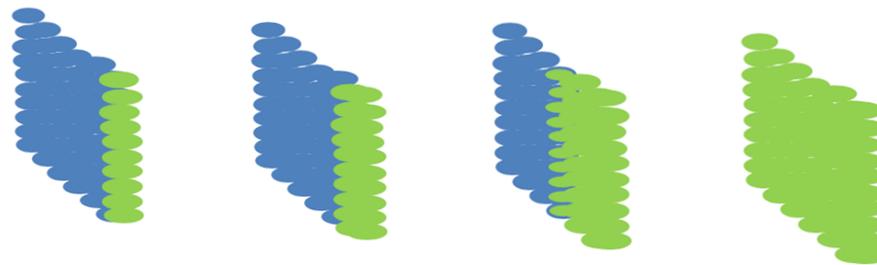
rDNA変異→rRNA変異



7-10日

マクロライド依存性

MRMPが生き残り、その割合が増えるためには、長期間のDrug pressureが必要



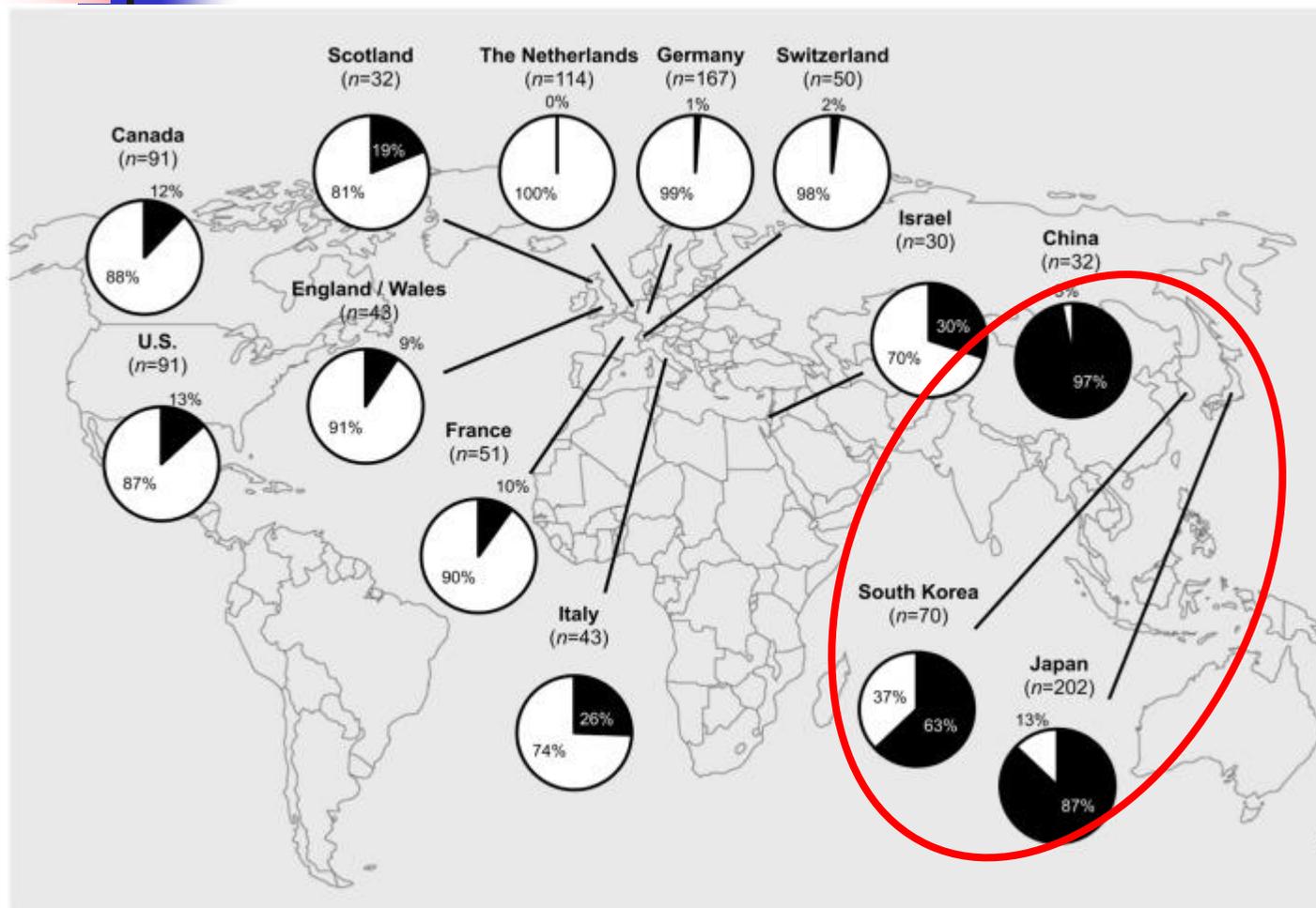
Quasispeciesが存在  
(J Clin Micro 2013; 51: 2592-2598)

● MSMP  
● MRMP

治療開始2~3日で耐性を判断できる。  
→通常の肺炎の治療により直ぐMRMP肺炎を発症したのではない。  
→MRMPの割合の多いマイコプラズマに感染している。

45年間、MRMP発生がなかったことから、耐性菌にGrowth advantageはなく、通常の1回の治療では流行につながるMRMPの発症はない。

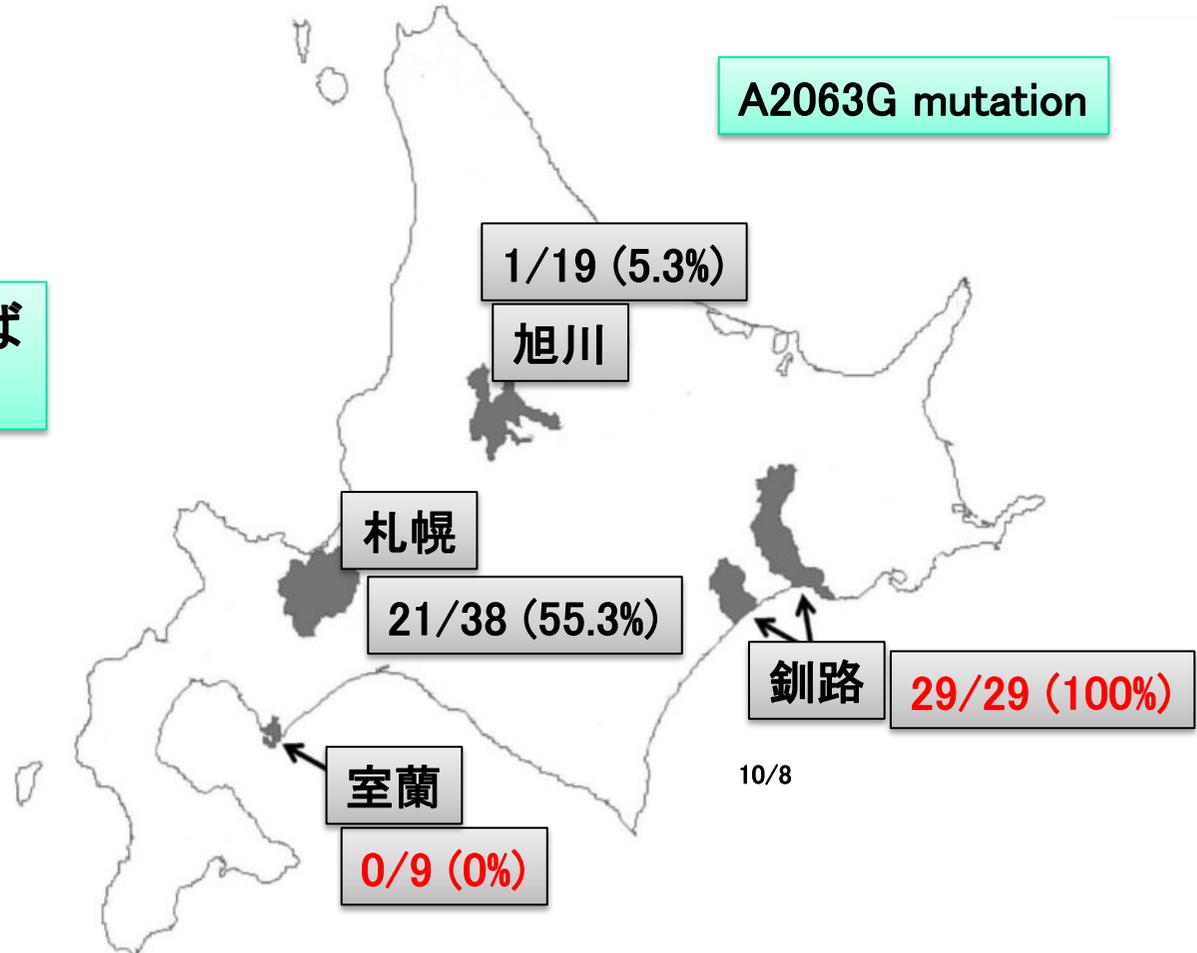
# 世界のマクロライド耐性マイコプラズマ (Macrolide-resistant *M. pneumoniae* : MRMP) の頻度



MRMPはアジアで多い

# 北海道の4市（2009年11月～2011年8月）の マクロライド耐性マイコプラズマ

マクロライドを長期間使用すれば  
どこでも誕生する。



# マクロライド耐性マイコプラズマが生まれる環境条件？

## ■ マイコプラズマ長期保菌者

- マイコプラズマ肺炎の流行期には、上気道炎や無症状の子どもが多く存在する。(家族内感染は小児に多く、約半数は無症状) (Scan J Infect Dis 1992; 24: 161-4; J Infect Dis 2001; 183: 675-678; PLoS Medicine 2013; 10: e1001444)
- マイコプラズマ感染後、治療の有無に関わらず長期間(保菌の中央値は発症後7週)マイコプラズマを排泄している。(BMC Microbiology 2008; 8: 93; PLoS Medicine 2013; 10: e1001444; Scan J Infect Dis 2014; 46: 315-9; Antimicrob Agents Chemother 2016; 60: 4310-4314)

## ■ 長期間のマクロライドを使用

- 鼻副鼻腔炎、中耳炎に対して、長期間マクロライドを使用する機会が増えている。

長期保菌者が多い感染症(マイコプラズマ、A群 $\beta$ 溶血性連鎖球菌、ヘリコバクターピロリ菌)にマクロライドが長期間投与された時に耐性が生まれやすい。

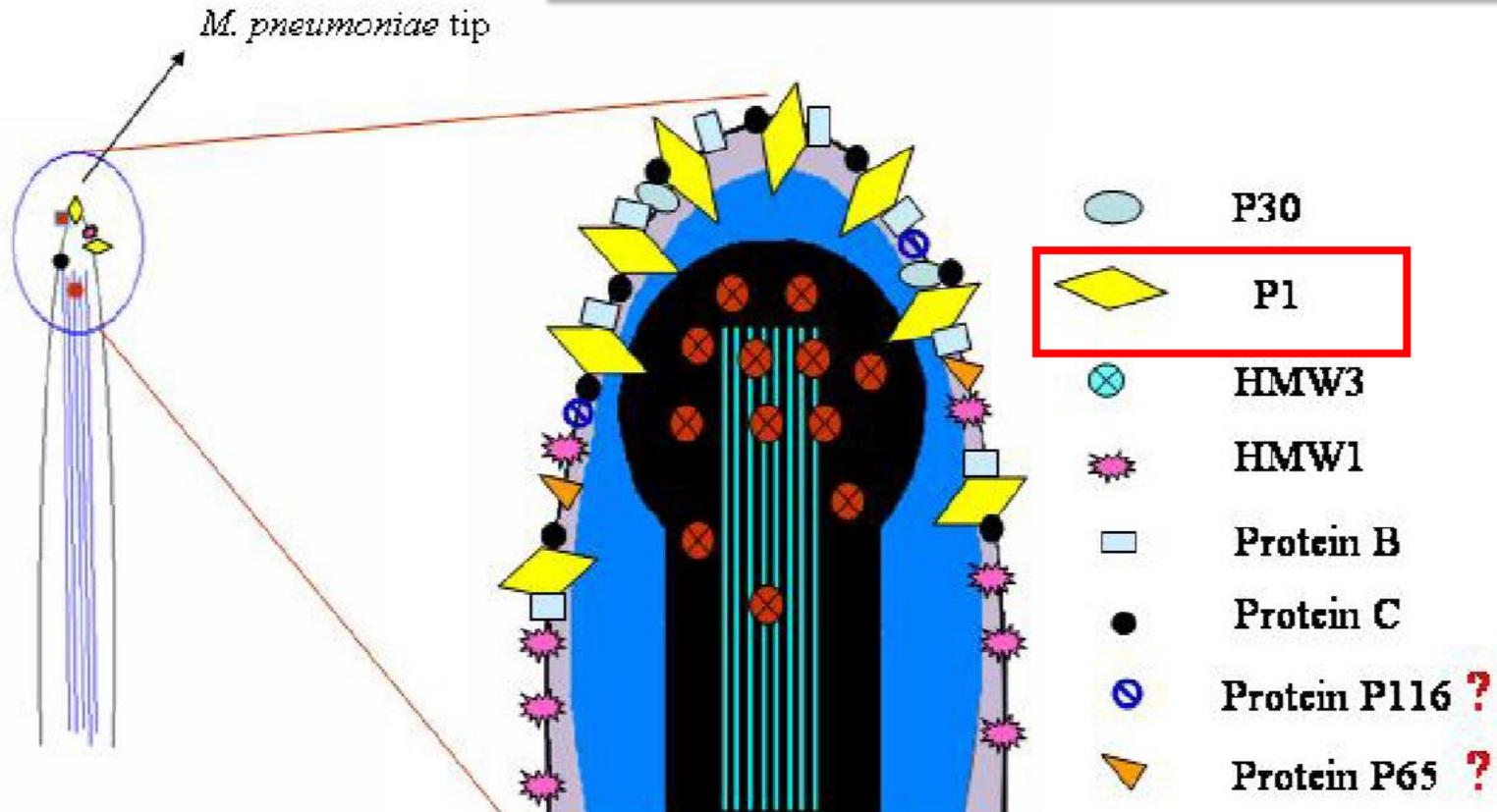
# マイコプラズマ肺炎に対する経口抗菌薬

抗菌薬	用法・用量	投与方法	投与期間
<b>第1選択薬</b>			
エリスロマイシン(EM)	25～50mg/kg/日、分4～6	経口	14日
クラリスロマイシン(CAM)	10～15mg/kg/日、分2～3	経口	10日
アジスロマイシン(AZM)	10mg/kg/日、分1	経口	3日
<b>マクロライド耐性マイコプラズマが強く疑われる場合:</b>			
トスフロキサシン(TFLX)	12mg/kg/日、分2	経口	7～14日
ミノサイクリン(MINO)	2～4mg/kg/日、分2 (8歳以上)	経口、点滴静注	7～14日

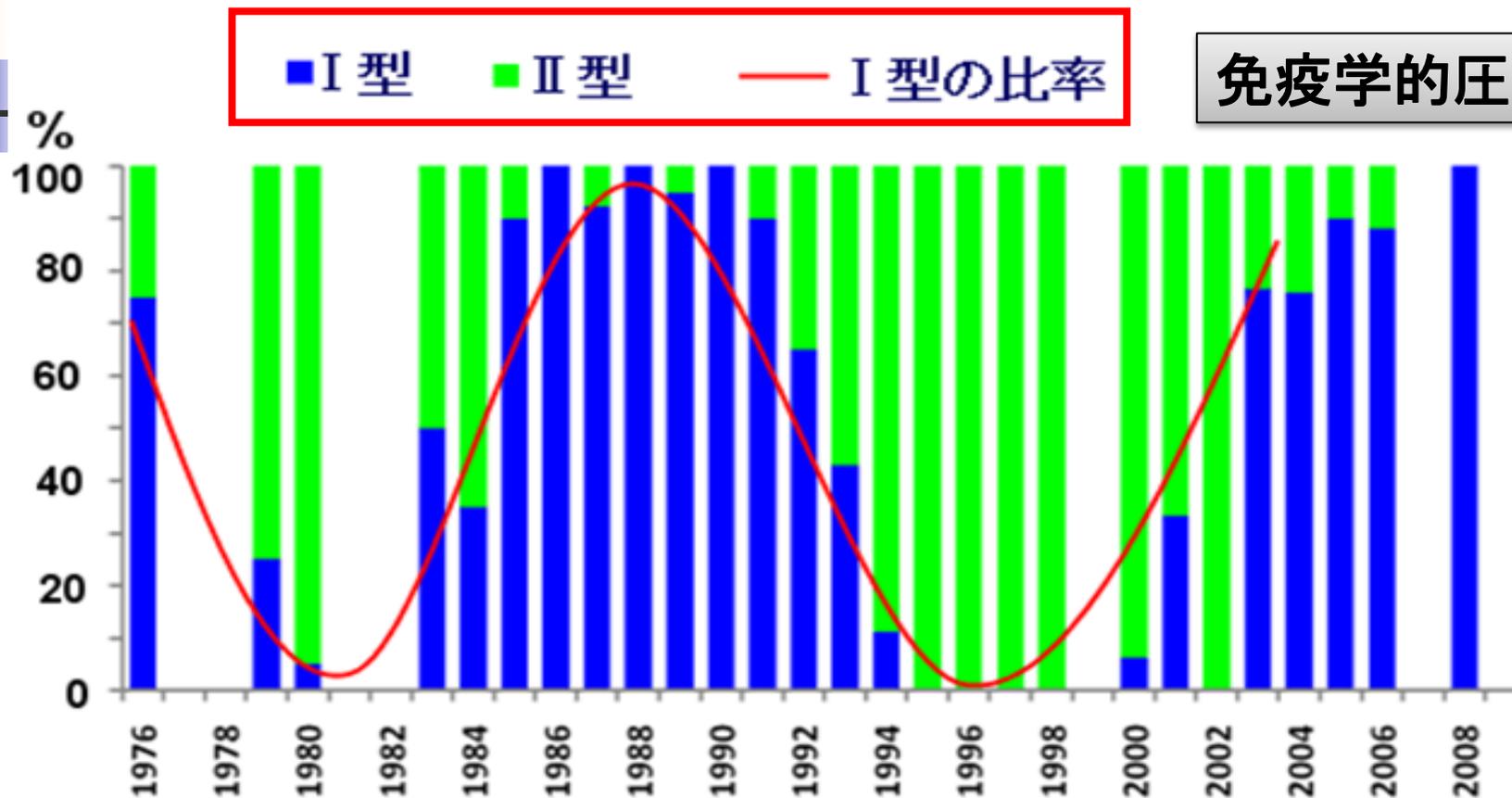
TFLXはマクロライド耐性マイコプラズマに本当に有効か？  
治療期間は長すぎないか？

# マイコプラズマは細胞との接触に多くのタンパクが関与する

**P1蛋白**: 細胞レセプターに結合する **Adhesin protein**.  
P1蛋白に対する抗体: 中和抗体  
遺伝子型: type 1 & type 2



# P1蛋白遺伝子型の推移



8~10年の間隔で比較的明瞭に I 型と II 型が入れ替わっている。

## 大阪府におけるマクロライド耐性肺炎マイコプラズマの検出率の低下傾向 肺炎マイコプラズマのP1遺伝子とマクロライド耐性率の経年変化

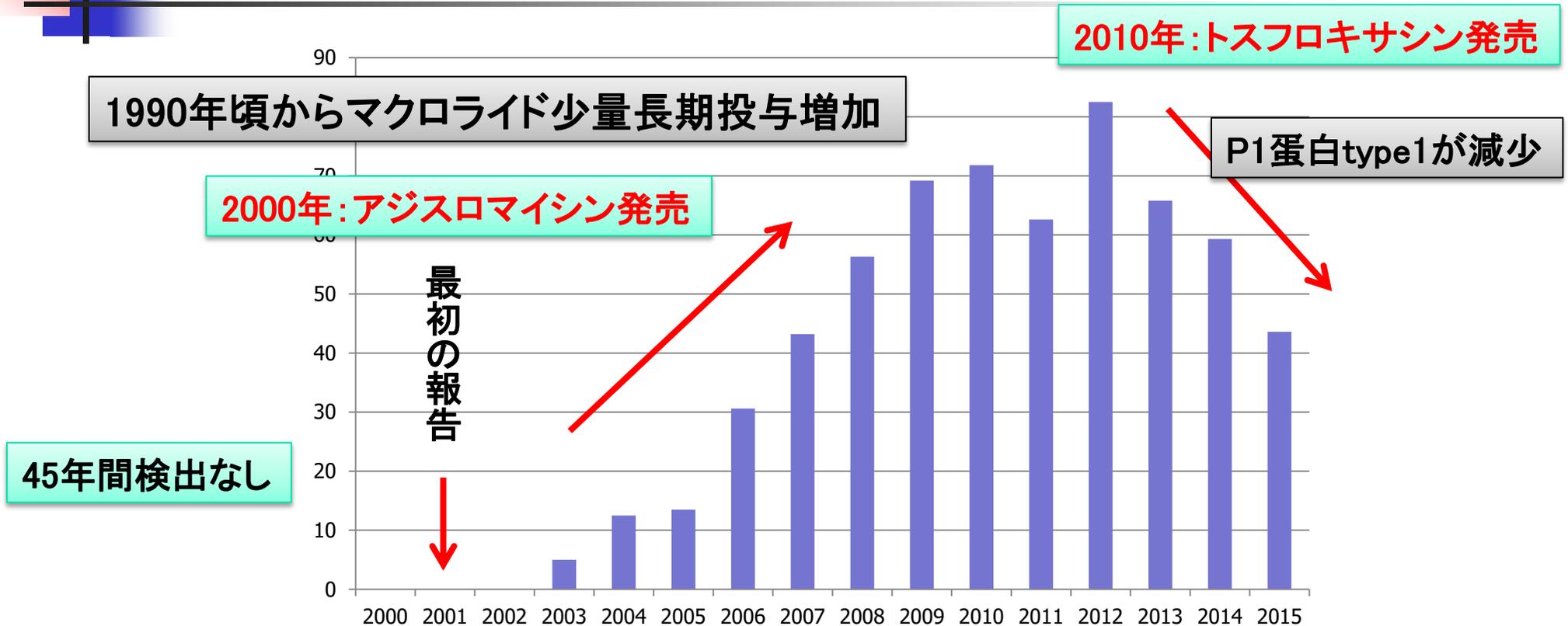
年	検出菌 株数	耐性菌 株数(%)	P1遺伝子型					
			1		2		2c	
			検出菌 株数	耐性菌 株数(%)	検出菌 株数	耐性菌 株数(%)	検出菌 株数	耐性菌 株数(%)
2013	6	4 (67%)	4	4 (100%)	0	0	2	0
2014	15	11 (73%)	11	11 (100%)	0	0	4	0
2015	158	66 (42%)	69	62 (90%)	47	0	42	5 (10%)
計	179	81 (45%)	84	77 (92%)	47	0	48	4 (9%)

最近、MRMPが減少

2015年から2型が増加し、2型は耐性菌が少ない。

MRMPの減少は抗菌薬の使用が変わったためではなく、MRMPの少ない2型が多くなってきた結果。

# 日本の マクロライド耐性マイコプラズマ(MRMP)年次頻度

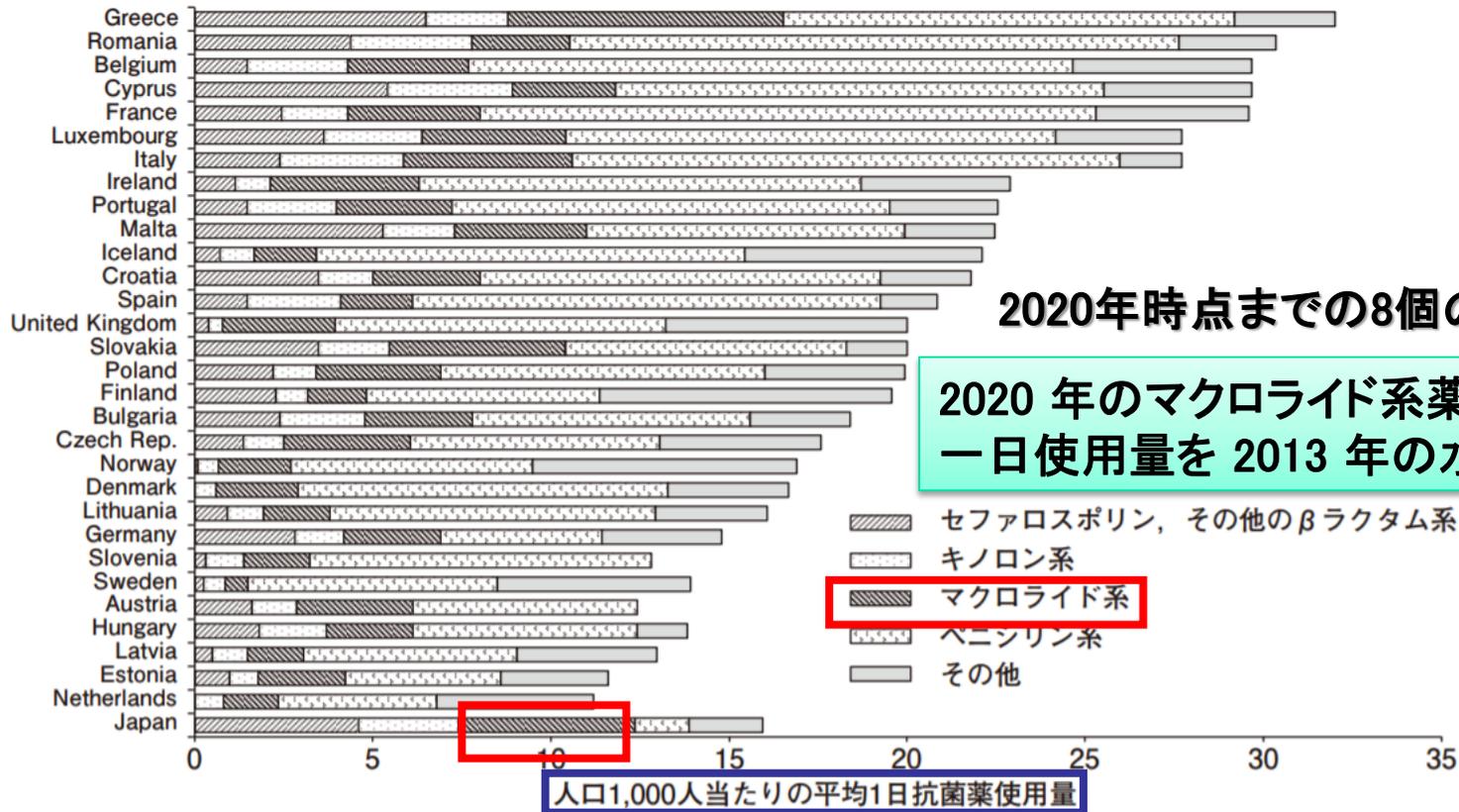


1955年: エリスロマイシン発売  
1991年: クラリスロマイシン発売

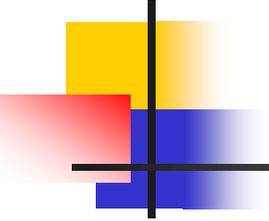
Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 348-350  
Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 4046-4049  
Emerg Infect Dis 2017; 23: 1703-1706

# 欧州および日本における抗菌薬使用量の国際比較

National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR) 2016–2020



ECDC AMR Surveillance Report 2012; Infection. 2013; 41: 415–23.  
 (EU data from 2010; Japan data from 2013)



# 本日のお話の内容

---

- 日本の最近の感染症に関する出来事
- A群 $\beta$ 溶血性レンサ球菌 (GABHS)による咽頭炎
- Common cold (普通感冒)
  - Human rhinovirus
- Common cold (普通感冒)の合併症
  - 急性細菌性中耳炎
  - 急性細菌性鼻副鼻腔炎
- Hibワクチン、PCV7, PCV13の効果は？
- マクロライド耐性
  - マイコプラズマ
  - A群 $\beta$ 溶血性連鎖球菌 (GABHS)
- **最近の呼吸器ウイルス感染症の話題**
  - Human rhinovirus C
  - RSV/hMPV中和抗体

# Human Rhinovirus C



<https://phys.org/news/2017-12-chimpanzee-deaths-uganda-pinned-human.html>

# 喘息増悪で入院した子ども(生後17-170か月) の重症度はHRVの遺伝子群で異なるか？

## Inpatients (n=143) N (%)

Severity	HRV-A (n=20)	HRV-B (n=5)	HRV-C (n=31)
Mild (n=31)	6 (19.4)	1 (3.2)	2 (6.5)
Moderate (n=76)	9 (11.8)	2 (2.6)	16 (21.1)
Severe (n=36)	5 (13.9)	2 (5.6)	13 (36.1)

喘息の入院患児はHRV-CがHRV-A、HRV-Bより多く、  
HRV-C感染患者に重症患児が多い。

# HRV Viremia (ウイルス血症)

Br Med J 1970; 4: 28-30: HRVのviremiaの最初の報告

年齢 (月)	ウイルス血症 (%) (陽性数/検体数)	
	HRV-A	HRV-C
<6	0/47 (0)	0/24 (0)
6-11	1/27 (3.7)	3/12 (25)
12-23	2/31 (6.5)	11/22 (50)
24-35	0/11 (0)	8/16 (50)
36-	1/17 (5.9)	4/9 (44.4)
Total	4/135 (3)	26/83 (31.3)

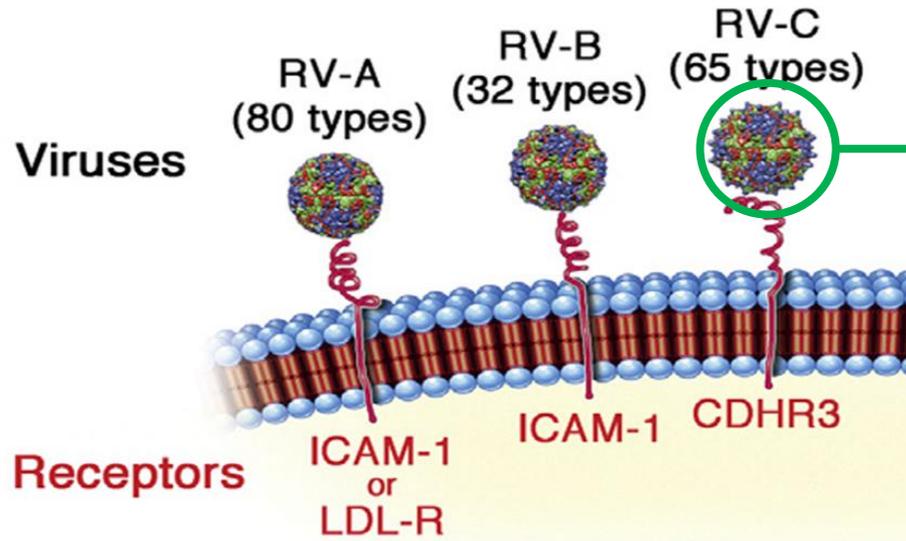
ViremiaはHRV-A (3%)、HRV-B (0%)、**HRV-C (31%)**  
生後6か月未満では見られず、  
**6か月以降**にみられた。

Viremiaは発症**2日**後が最も多く、  
その後減少。

PLoS ONE 2011; 6: e27247

Viremiaは肺炎の重要な指標になる。(J Infect Dis 2017; 216: 1104-1111)

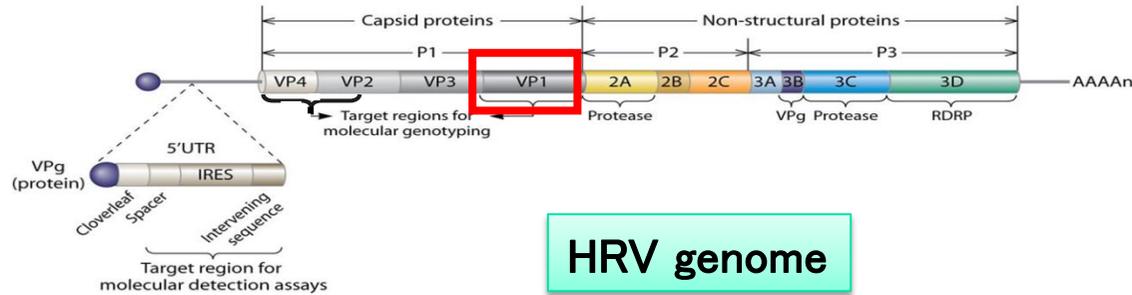
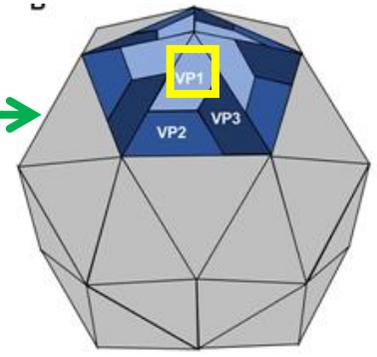
# ライノウイルスの細胞レセプター



Cell type: Ciliated epithelial cell

ICAM-1: Intercellular adhesion molecule 1  
 LDL-R: low-density lipoprotein receptor  
**CDHR3: Cadherin-Related Family Member 3**  
 (PNAS 2015; 112: 5485-5490 )

レセプター結合部位: VP1

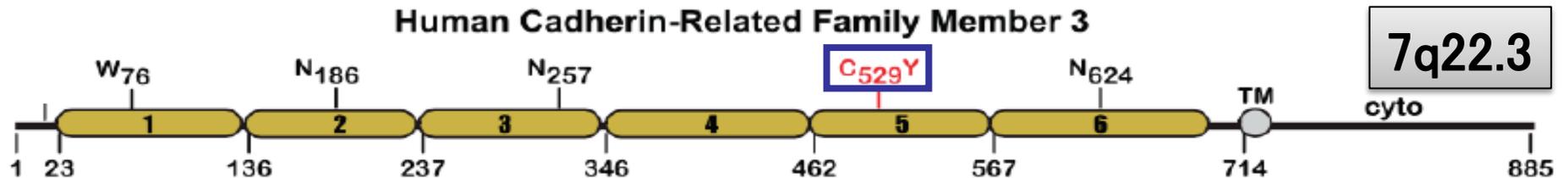


HRV genome

Clin Microbiol Rev 2013; 26: 135-162

J Allergy Clin Immunol 2017;140:895-906

# Cadherin-Related Family Member 3 (CDHR3)の変異



amino acid length of 885 and a mass of 98.0 kDa.

- Single-nucleotide polymorphism (SNP): rs6967330-A (Tyrosine) allele
- Nucleotide: G (Cysteine) allele → A (Tyrosine) allele
- Amino acid: C529Y (529: Cysteine → Tyrosine)
  - Cysteine: asthma-protective protein: only homo sapiens (現生人類)
  - Tyrosine: asthma susceptibility protein

- 細胞の表面の CDHR3 蛋白の発現が増加
  - HRV-Cと細胞との結合が10倍以上高まり、ウイルス産生が増加する。
- 小児の気管支喘息患者の入院のリスクが高まる。

# CDHR3 rs6967330-A (tyrosine) allele と呼吸器感染症、HRV-Cの感染リスクとの関連 (Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood 2010)

**COPSAC<sub>2010</sub>** : 700 名の子どもの生後～3年間経時的に観察

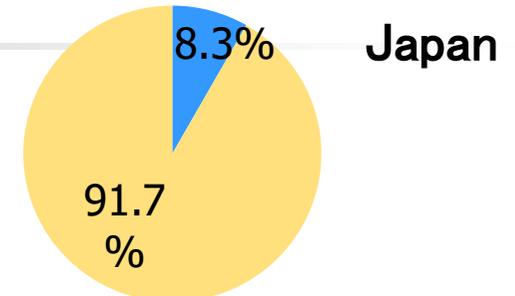
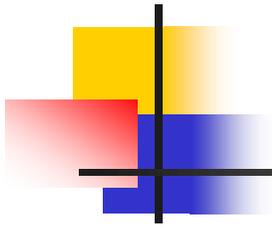
IRR: incidence risk ratio

	年間発症数	IRR (95% CI)	P Value
呼吸器感染症 (total)	5.35	1.14 (1.05–1.23)	<b>0.003</b>
普通感冒	4.9	1.14 (1.04–1.25)	<b>0.005</b>
下気道炎	0.25	1.30 (1.00–1.66)	<b>0.048</b>
胃腸炎	1.54	1.05 (0.92–1.20)	0.452
発熱のエピソード	4.6	1.02 (0.93–1.10)	0.711
CDHR3 asthma risk allele (rs6967330-A)は呼吸器感染症の増加と関連。			
	検出数	IRR (95% CI)	P Value
HRV-C	57	1.89 (1.14–3.05)	<b>0.01</b>
他のウイルス	372	1.08 (0.81–1.41)	0.6

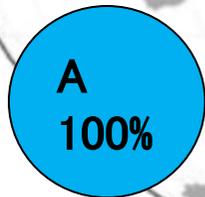
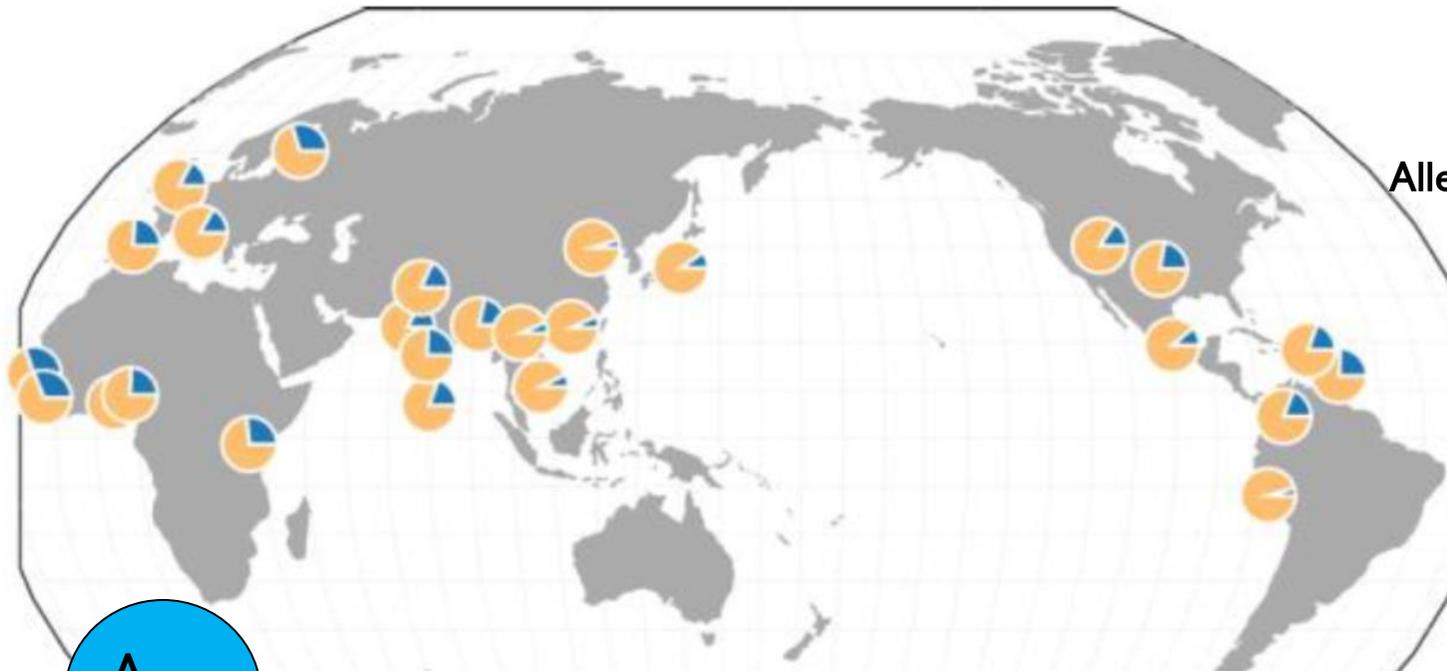
rs6967330-A はHRV-Cによる呼吸器感染症と関連。(他のウイルスとの関連はない)

免疫が正常でもcommon coldにかかりやすい子どもがいる。

# rs6967330-A (tyrosine) allele 頻度の世界の分布

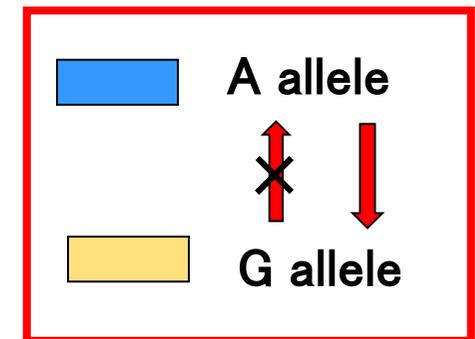


Allerg Intern 2017; 66: 563-567



Chimpanzee

**Lethal** Respiratory Disease Associated with Human Rhinovirus C in Wild **Chimpanzees**, Uganda, 2013. Emerg Infect Dis 2018; 24: 267-274



bioRxiv September 8, 2017

# Association of the CDHR3 SNP (rs6967330) with early-onset asthma (onset at $\leq 10$ years)

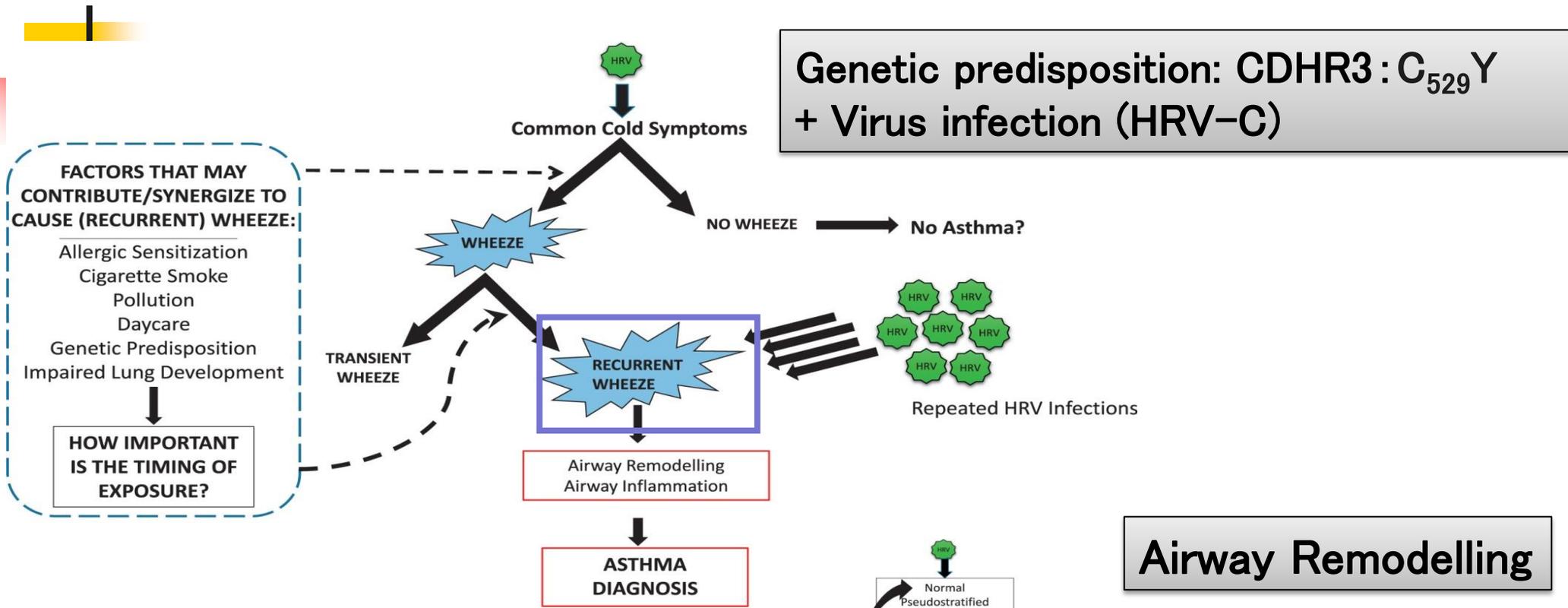
日本

"Tsukuba cohort," and "Hokkaido cohort,"

rs6967330	A (AA/AG)	G (GG)	Total	p value
<b>All participants</b>				
健康成人	324 (8.3%)	3598	3922	0.004
早期発症喘息患者 (10歳以前に発症)	56 (12.1%)	408	464	
<b>Atopic individuals * 14の抗原に対して少なくとも1個IgE抗体保有</b>				
健康成人	151 (7.1%)	1965	2116	0.00015
早期発症喘息患者 (10歳以前に発症)	44 (13.4%)	284	328	

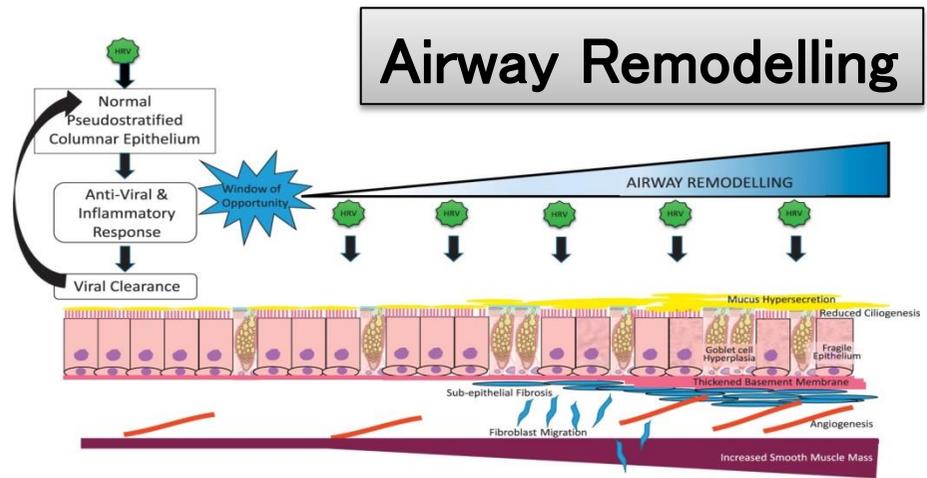
rs6967330と早期発症喘息 (**特にAtopyのヒト**) に強い関連性があり、早期発症喘息発症のRisk factorとなっている。  
但し、rs6967330とatopyに関連性はない

# Role of HRV infections in asthma development



rs6967330 may be genetic risk factor for **chronic rhinosinusitis**.  
(J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 1991)

Chest 2015; 148: 1508 – 1516



# RSV/hMPV 中和抗体

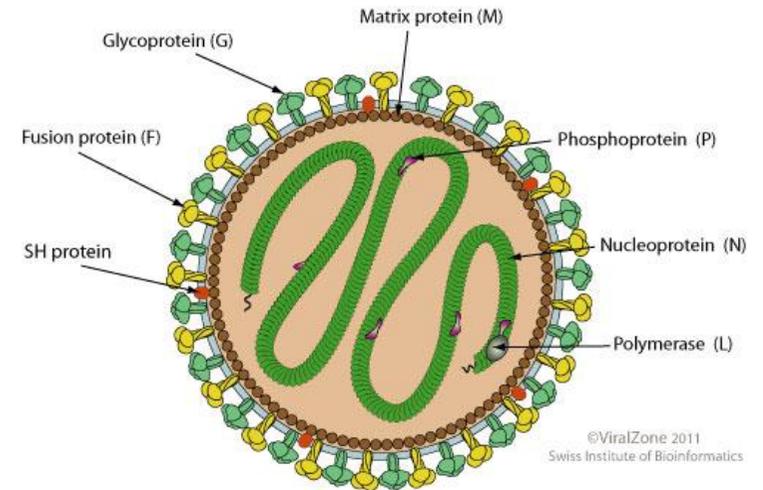
**Orthopneumovirus** - human respiratory syncytial virus A2 (15,222 nt)



**Metapneumovirus** - human metapneumovirus A1 (13,330 nt)

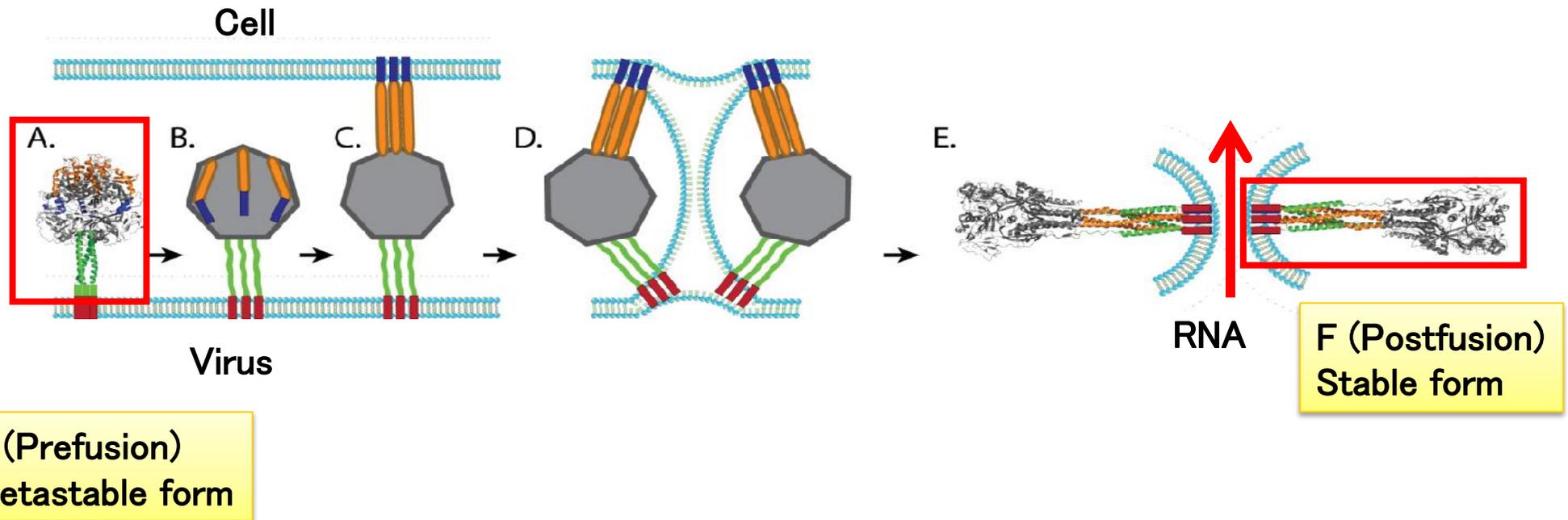


ICTV



ViralZone

# RSV F protein: Fusion (融合)



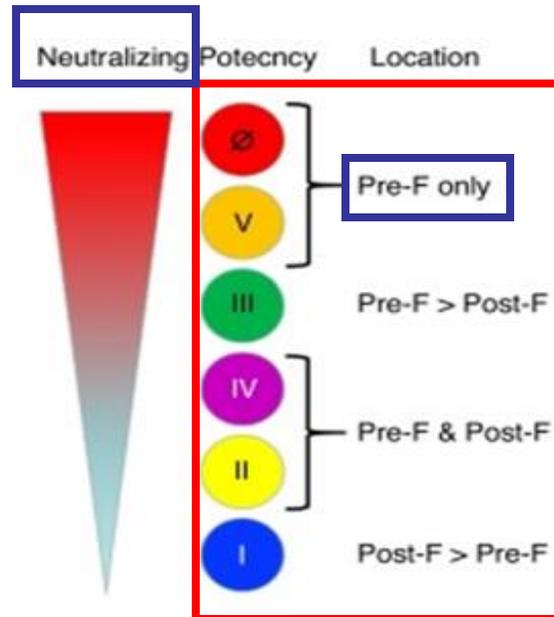
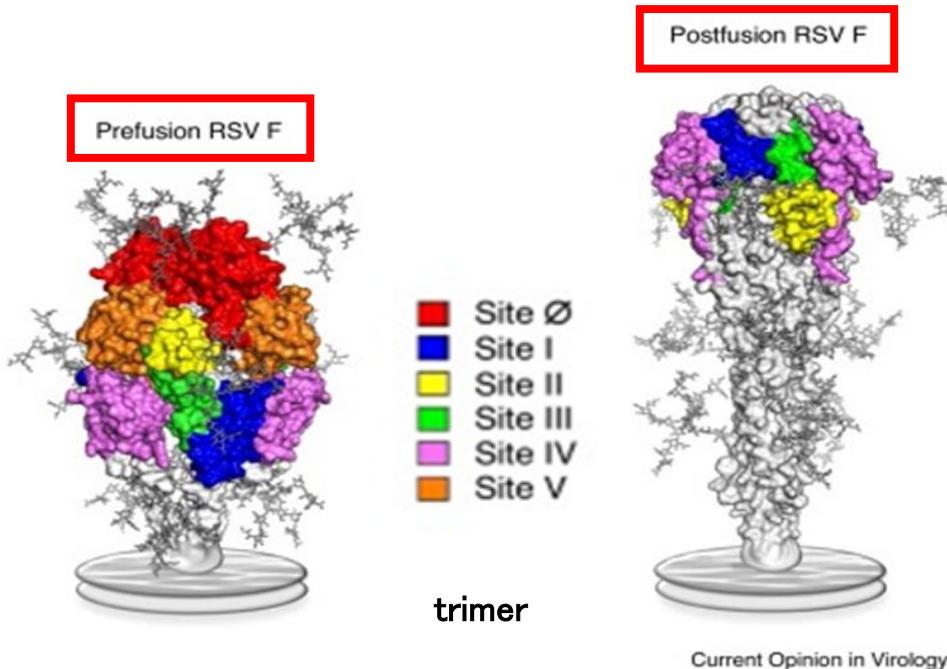
# RSVのPrefusion F と Postfusion Fの構造と中和活性

Prefusionの時しか表面に出ているエピトープがある。

血清中に存在する中和抗体の主なエピトープ

→ Prefusion Fに存在する。

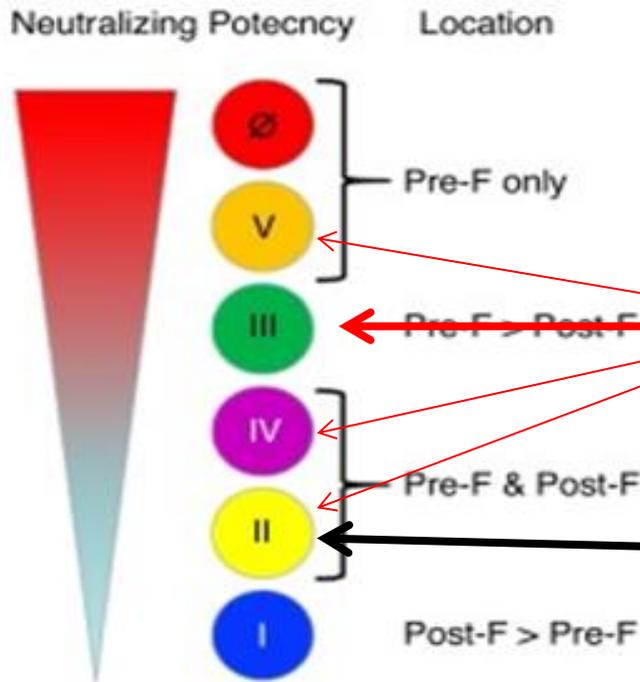
- Sci Trans Med 2015; 7: 309ra162: Site  $\emptyset$
- Sci Immunol. 2016; 1: eaaj1879: Sites  $\emptyset$ , III and V
- Immunity 2018; 48: 339–349: Sites  $\emptyset$ , III and V



Red: site  $\emptyset$   
 Blue: site I  
 Yellow: site II  
 Green: site III  
 Magenta: site IV  
 Orange: site V

Prefusion Fに対する抗体が中和活性を持つ。

# 中和活性をもつ単クローン抗体のエピトープ



MPE8

Palivizumab  
(Synagis)

MPE8: Nature 2013: 501; 439-443

- 完全ヒト型単クローン抗体
- hRSVに対してpalivizumab より 27-132倍強い中和活性
- Escape mutantができにくい。
- hMPVも中和

Site IV: hMPV F蛋白と交差中和するエピトープが存在する。

(PLoS Pathog. 2018; 14: e1006837)

hMPV F蛋白に対する完全ヒト型単クローン抗体にもRSVを中和する抗体が存在する。

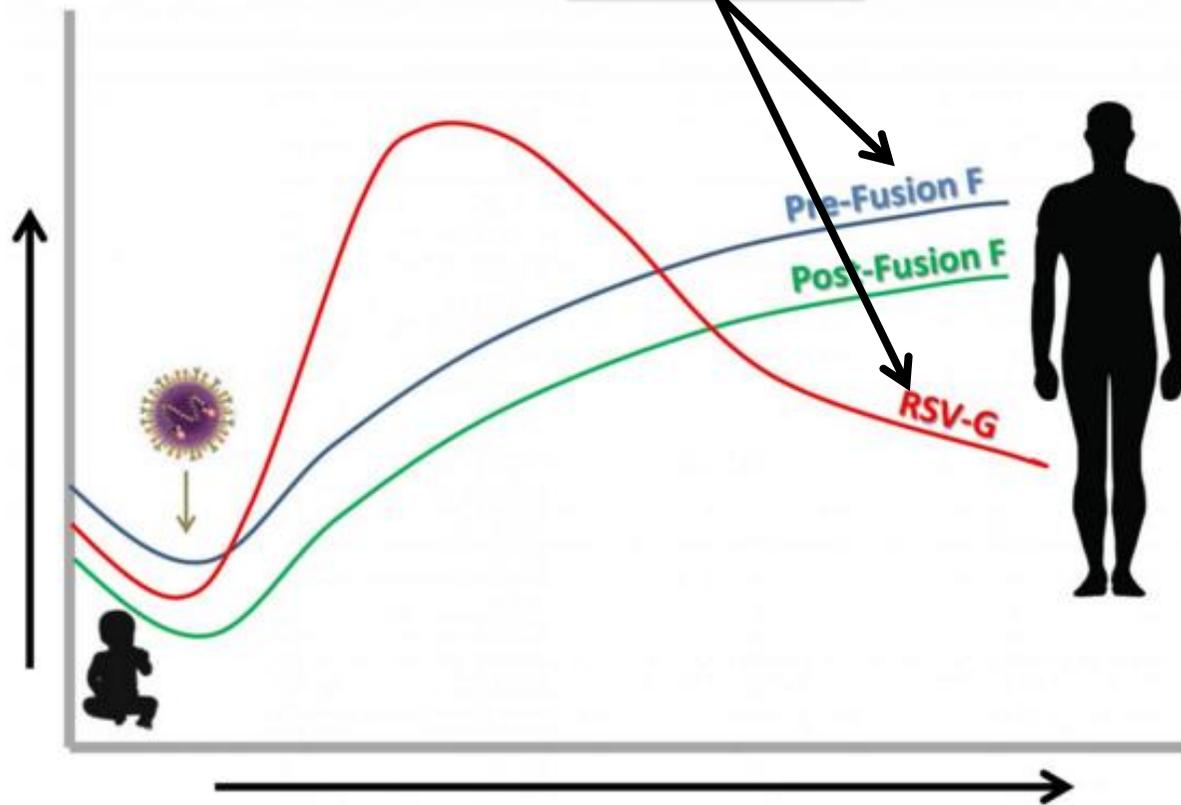
Stabilization of prefusion RSV F  
(Nat Commun 2015; 6: 8143)

Prefusionワクチン開発

Prefusionに対するヒト型単クローン抗体開発

# RSV 感染に対する抗体反応

中和活性

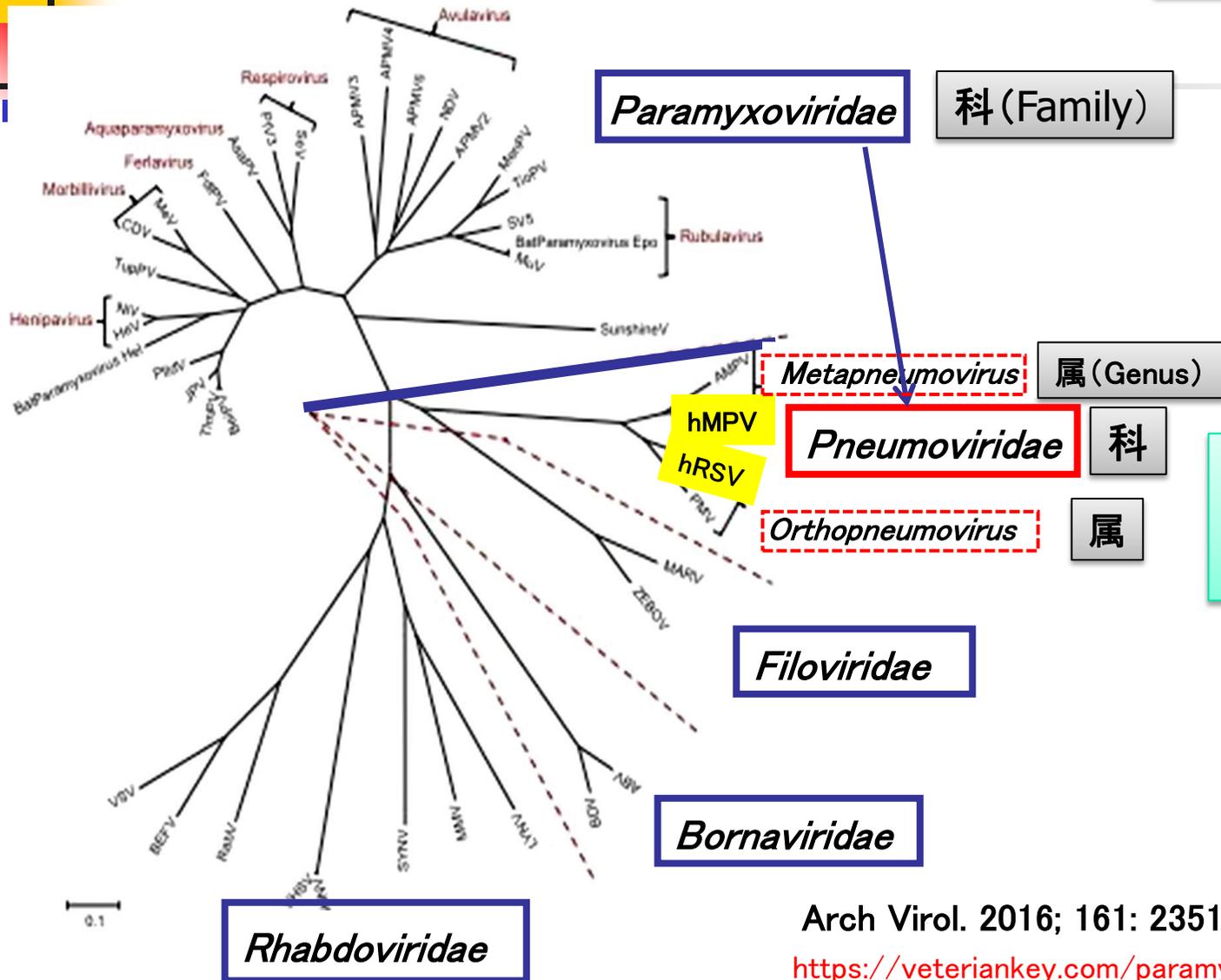


**F protein:** highly conserved across RSV strains.

**G protein:** a high degree of genetic variability between RSV subgroups

# The order *Mononegavirales* (モノネガウイルス目)

非分節マイナス鎖RNA



hMPV:  
ニューモウイルス科、  
メタニューモウイルス属

hRSV:  
ニューモウイルス科、  
オルソニューモウイルス属

Arch Virol. 2016; 161: 2351-2360

<https://veteriankey.com/paramyxoviridae-and-pneumoviridae/>

# 小児のhMPV感染症とRSV感染症の比較

臨床的に鑑別は困難

	hMPV	RSV
流行時期	3月～6月 (RSV流行後)	10月～3月
初感染の時期	2歳までに約50% 5歳までに75%が初感染 (RSVより遅い)	1歳までに70% 2歳までにほとんどが初感染 3歳までにすべての小児
頻度	小児の呼吸器感染症の3～17%	乳幼児における肺炎の約50% 細気管支炎の50～90%
呼吸器感染症の中で占める順位	2～5位 (RSVの10-70%)	1～2位
重症例	1～3歳 (生後6か月前は軽症)	1歳以下 (生後6か月前は重症)
高熱(平均)	5日 (RSVより長い)	3日
両親への感染	多い	少ない

# hMPV抗原定性の保険適応が拡大 2018年4月より

## 改定前

以下のいずれにも該当する患者

- ・当該ウイルス感染症が疑われる6歳未満の患者
- ・画像診断により肺炎が強く疑われる患者

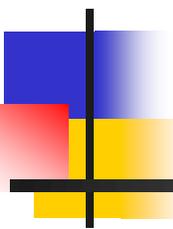


## 改定後

以下のいずれにも該当する患者

- ・当該ウイルス感染症が疑われる6歳未満の患者
- ・画像診断 **又は胸部聴診所見** により肺炎が強く疑われる患者

小児の集団生活をする場所での感染防御に検査は有効でなく、hMPVの重症患者の診断に重要である。



# 「小児科の話題」に戻る

---

<https://doctor.99soudan.net/index5.htm>