

インフルエンザ菌に選択する抗菌薬

本康医院 本康宗信・静岡薬剤耐性菌制御チーム
静岡県立静岡がんセンター 感染症内科 倉井華子

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) は、上気道に常在しており、外来の呼吸器検体で比較的良く検出される細菌です。グラム染色では、グラム陰性の小型の球杆菌で、背景色に紛れることがあるので、慎重に観察する必要があります。抗原の異なる a~f の多糖体莢膜を有する菌株は、病原性が強く、定着した上気道から血中に侵入して菌血症や髄膜炎となる侵襲性インフルエンザ菌感染症を起こすことがあります。多くは b 型で Hib ワクチン導入前には小児の喉頭蓋炎、髄膜炎の起因菌として有名でした。現在は、莢膜を有さない non-typeable の菌株が気道感染症の主因となっています。小児の中耳炎、副鼻腔炎、成人での COPD 合併気管支炎、気管支肺炎では起因菌として考慮されるところです。

喀痰グラム染色や患者背景から、起因菌をインフルエンザ菌と推定した場合、抗菌薬の選択はどうされるでしょうか。機序の異なる耐性機構があるので、それを考慮して選択することが必要です(表 1)。

表 1 インフルエンザ菌の耐性機序と抗菌薬の例

	β-ラクタマーゼ産生	PBP変異	推奨抗菌薬	
			経口	静注
BLNAS	なし	なし	AMPC	ABPC
BLPAR	あり	なし	CVA/AMPC	SBT/ABPC
low-BLNAR	なし	あり	AMPC高用量	ABPC 高用量
high-BLNAR	なし	あり	LVFX	CTX
BLPACR	あり	なし	LVFX	CTX

インフルエンザ菌のアンピシリン耐性の機序の多くは TEM 型 β ラクタマーゼですが、本邦では BLNAR (β-lactamase 陰性で、ampicillin 耐性 $\geq 4\mu\text{g/ml}$)のインフルエンザ菌が半数以上と多くなっており、経験的治療の際に、考慮する必要があります¹⁾。培養結果で low BLNAR と表示されていることがあります。BLNAR では隔壁合成酵素の PBP3 遺伝子(ftsI)上に変異があり、その内の 3ヶ所の変異が耐性に関与しているとされています。1 か所のみ変異した株では耐性化が低いことから“low BLNAR”と分類されています²⁾。2 か所に変異が挿入されると耐性レベルが上昇するとされています。これらは遺伝子型から区別されますが、薬剤感受性結果からは判別困難です。low BLNAR の感受性で ABPC の MIC $2\mu\text{g/ml}$ で中間(I)と表される場合があります。軽症例では AMPC 高用量で対応可能と思われますが、患者背景、臨床症状から判断することになります³⁾。

経験的治療では low BLNAR を考慮することはなく、感受性結果が判明してから抗菌薬の狭域化、広域化を考慮することになります。外来で診療する場合には、抗菌薬の選択をどうしたらよいか考えてみましょう。

2024 年静岡県のアнтиバイオグラムを参照すると CVA/AMPC の感受性が 78.5% です(図 1)。軽症の場合、経口薬で対処するならば選択可能と思われます。入院では第 3 世代セフェムの点滴静注がされると思います。

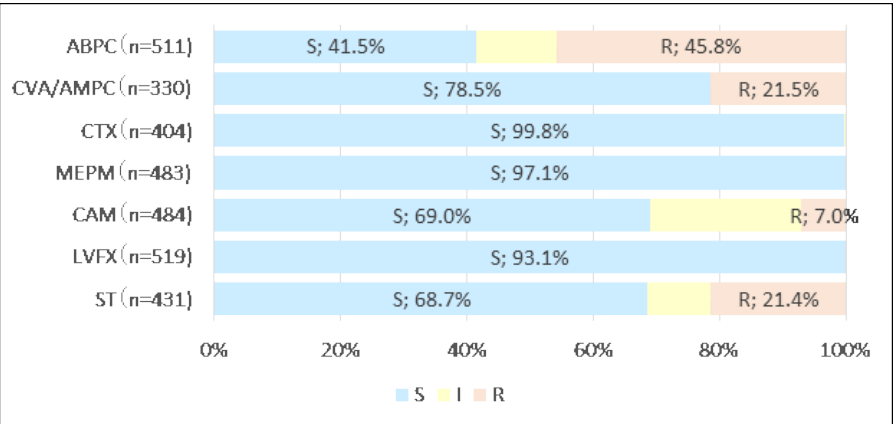


図 1 2024 年インフルエンザ菌の静岡県における感受性

(https://www.pref.shizuoka.jp/res/projects/default_project/page/001/024/250/250327kinshu.pdf)

当診療所において 2011-2025 年に検出されたインフルエンザ桿菌の感受性を見ると BLNAR が 43%で結果的に AMPC+CVA/AMPC で経験的治療可能であったのは 73%でした(表 2)。静岡県のアンチバイオグラムと照会してもほぼ同様です。外来で対応できる軽症例では、AMPC 高用量あるいは CVA/AMPC 併用で治療を開始することは可能と考えられますが、感受性結果により広域化をする場合があると思います。LVFX のような広域抗菌薬で治療を開始した場合には、感受性結果をもとに狭域化することを忘れないようにします。

表 2 当診療所において検出されたインフルエンザ菌の内訳

	BLNAS	BLNAR(low-BLNAR)	BLPAR
検出数	28	26 (10)	6

感染症診療の原則では、起因菌を推定することが大切です。グラム染色ができない状況では、患者背景から推定することがほとんどだと思います。静岡県のアンチバイオグラムを参考に推定された起因菌に対する治療を行い、感受性結果を確認することが重要です。

- 1) 中浜 力、村谷哲郎: 外来診療における耐性菌問題と経口抗菌薬の適正使用. 日化療会誌 66 (2): 185-202, 2018
- 2) 生方公子ほか: 薬剤耐性機構からみたベータラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌(BLNAR)の特徴. 日本臨床微生物学雑誌 9: 22~29, 1999
- 3) 黒崎知道ほか: *H.influenzae* の ampicillin 感受性の年次別推移と ampicillin に対する最小発育阻止濃度(MIC)2μg/me の *H.influenzae* による気管支肺感染症のペニシリン系抗菌薬の治療効果について. 日本呼吸器疾患学会雑誌. 12(1) 18-23,2001