

小児急性鼻咽頭炎での適正な抗菌薬使用のために グラム染色を用いたスコアリングの検討

大西 敏雄 おおにし内科・小児科

要旨：

小児急性鼻咽頭炎において、発熱 39 度以上と臨床所見、C 反応性蛋白検査と鼻咽腔細菌グラム染色検査を用いたスコアリングにより抗菌薬の使用が減少した。抗菌薬を使わず重症化したのは 4.3%であったが、グラム染色で起因菌の推測をして治療に活用できた。

キーワード：急性鼻咽頭炎、グラム染色、C 反応性蛋白、抗菌薬

はじめに

小児急性鼻咽頭炎では急性中耳炎を合併しやすく、抗菌薬が頻用されている。日本は抗菌薬の使用量自体は多くはないが、広域スペクトラムのセファロスポリン、ニューキノロン、マクロライドの使用が多く、抗菌薬適正使用、薬剤耐性対策アクションプランが推進されている。

目的

今回、小児急性鼻咽頭炎において、39 度以上の発熱、臨床所見と C 反応性蛋白 (CRP) 検査に加えて鼻咽腔細菌グラム染色検査を用いたスコアリングを考案して、グラム染色が抗菌薬使用に及ぼす効果を未実施の 2017 (2016 年 11 月から 2017 年 9 月) 年度と比較して検討した。

対象

図 1 のごとく、2018 年度 (2017 年 11 月から 2018 年 9 月) に急性鼻咽頭炎などの上気道感染症により 38 度以上を呈して当院を受診した 3 歳未満の小児患者 46 人を対象とした。平均年齢 1.3 歳、平均体温 38.8 度 (38 度台 11 人、39 度以上 35 人) である。CRP 陽性は 29 人であった。グラ

ム染色を 28 人に実施した。表 1 のごとく比較対象として 2017 年度 (2016 年 11 月から 2017 年 9 月) の症例数 38 人、平均年齢 1.2 歳、平均体温 38.6 度、CRP 陽性 34 人であった。

方 法

CRP 定性検査は CRP テスト A 「三和」、グラム染色液は武藤薬品のパーミー M 染色液を使用した。CRP 検査は指先穿刺血 7 μ l と試薬とを混和して 1 分後に凝集すれば陽性 (0.3 μ g/dl 以上) である。さらに CRP 陽性かつ臨床的に重症例では末梢血白血球数算定と CRP 定量検査を実施した。グラム染色は筆者が行い、可及的速やかに 1,000 倍で鏡検した。白血球の有無および分核、グラム陽性と陰性細菌の判別および菌量を調べて、細菌培養同定検査も実施した。鏡検所見について¹⁾、臨床所見と CRP 陽性を考慮して、標本上の白血球が多く多核球優位の場合や単一菌が散在し、フィブリンの析出が見られ、多核球の細胞質に貪食されていると感染が疑わしく抗菌薬の必要性が高い High possible (H と略す) と判定した。一方、扁平上皮に付着した多彩な菌種や集塊を形成する polymicrobial pattern²⁾ であれば常在細菌叢と考え、細菌数が僅少、単核球が多ければ抗菌薬の必要性が低い Low possible (L と略す) とした。本来鏡検所見のみで H および L と判定すべきであるが、疾病と重症度を考慮して抗菌薬を使用すべき場合に H 判定、また有意な菌が決定できず CRP 定量や末梢白血球数が判明するまで抗菌薬の開始を待つべき時は L 判定とした。

スコアリング：体温 39 度以上 1 点、臨床所見 (鼓膜所見、膿性鼻汁、頸部リンパ節腫脹) 1 点、CRP 陽性 1 点、そして鼻咽腔細菌グラム染色での有意所見 (連鎖状、塊状、貪食) があれば 2 点の 5 点満点とした。

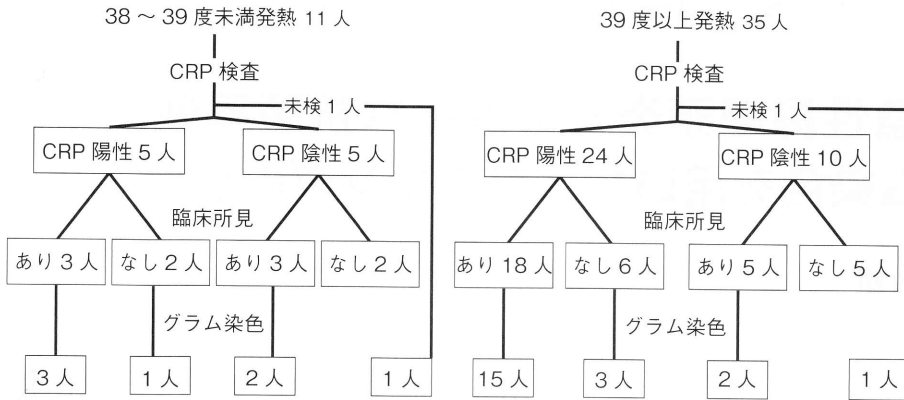


図1 2018年度のスコア分析対象者

表1 スコアリングをした2018年度としなかった2017年度との比較

	2017年度	2018年度
症例数	38人	46人
平均年齢	1.2歳	1.3歳
平均体温	38.6度	38.8度
疾患	急性鼻咽頭炎 15例 急性中耳炎 10例 扁桃炎 9例 副鼻腔炎 1例	急性鼻咽頭炎 9例 急性中耳炎 9例 扁桃炎 2例 副鼻腔炎 2例
CRP latex 検査	陽性 34人	陽性 29人
グラム染色・培養	1人 (溶連菌キット 8人)	28人
抗菌薬投与	34人 CDTR-PI 24例 CVA/AMPC 8例 AMPC 1例 CAM 1例	15人 AMPC 8例 CVA/AMPC 3例 CDTR-PI 2例 不明 2例

4点以上のハイスコア、臨床的に重症である場合には抗菌薬を投与した。一方2点以下のロースコアの場合には一部でグラム染色を実施せず、抗菌薬を投与しなかった。鼻咽腔にはインフルエンザ桿菌、肺炎球菌、連鎖球菌、黄色ブ菌が常在しており、鼻咽腔起因菌が常在細菌叢に紛れたりするので細菌培養同定が不可欠であった。

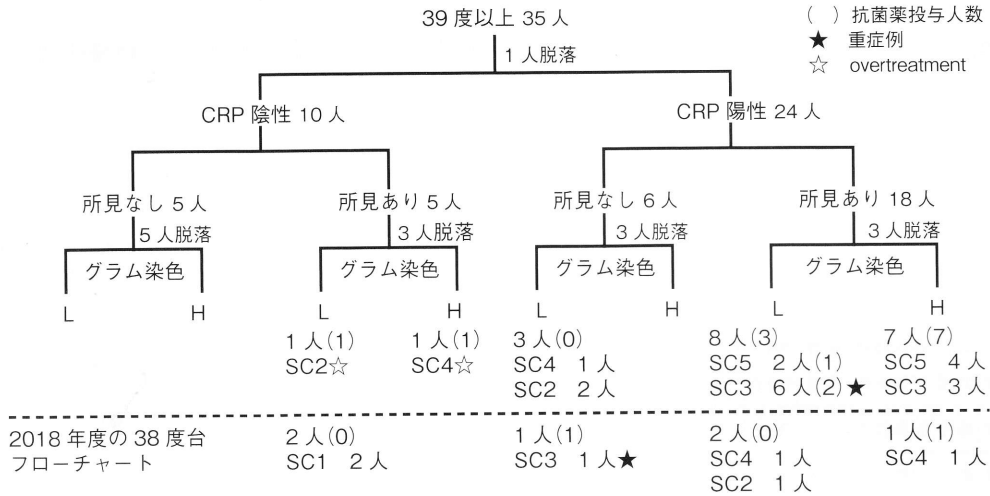
結 果

図2 では2018年度の診断フローチャートを示す。39度以上の発熱児35人のうち、CRP陽性24人、陰性10人、未検査1人であった。CRP陽性で臨床所見ありは18人、なしは6人であった。CRP陽性・所見ありの群のグラム染色H判定は7人、L判定は8人、未検3人であった。そのH

群のスコア5は4人、スコア3は3人で全例抗菌薬が投与された。L群のスコア5は2人、スコア3は6人であり、抗菌薬は3人に必要であった。CRP陽性・所見なし6人のうち3人のみグラム染色を行い全例L判定で抗菌薬を使用しなかった。CRP陰性は10人で、そのうち所見あり5人のうち2人にグラム染色を行いH判定(スコア4)、L判定(スコア2)に抗菌薬を使用したが発症発疹など over-treatmentであった。38度台の7人についてグラム染色を実施した結果H判定1人(スコア4)とL判定1人(スコア3)に抗菌薬が必要であったが残り5人は不要であった。スコアリングに適合(CRP, 所見, グラム染色)した38度以上の26症例のうち High possible 判定9例すべてに、一方 Low possible 判定17例の5例(29%)において抗菌薬が投与された。このことから抗菌薬の使用基準としてグラム染色の感度と特異度は高い。末梢白血球数の多い症例ではグラム染色標本上の多核球数も多かったが常在菌であった。グラム染色の白血球が少ない場合が多かった理由として多くがウイルス感染であったからであろう。

表2 に2018年度の症例についてグラム染色実施28症例と未検18症例のスコア判定内訳を示す。CRP陽性29例のうちH判定は8例、その平均スコアは4.1点、L判定は21例、その平均スコアは2.9点、重症例はグラム染色を行った群の症例13と症例18の2例でともにスコア3点・L判定であった。重症例は全症例の4.3%であり、CRP陽性例の6.9%であった。

表3 ではグラム染色を実施した28症例における、疾患名、CRP結果、体温、グラム染色結果



38 度以上 High possible 群 100% (9/9), Low possible 群 29% (5/17) に抗菌薬投与

図 2 2018 年度の 39 度以上群フローチャート

表 2 2018 年度のグラム染色を行った群のスコア分析

2018 年度のグラム染色を行わなかった群のスコア分析

No	39 度	所見			CRP 陽性	CRP 定量	WBC	グラム染色所見			スコア	抗菌判定		No	39 度	所見			CRP 陽性	スコア	抗菌判定
		OMA	鼻汁	リンパ				貪食	連鎖	塊状						OMA	鼻汁	リンパ			
1	1	1		(1)	1		2			5	H		1	1	1		1	3	L		
2	1	1	(1)		1			2		5	H		2	1		1	1	3	L		
3	1	1	(1)		1		2			5	H		3	1	1		1	3	L		
4	1	1	(1)	(1)	1		2			5	H		4	1			1	2	L		
5	1	1	(1)		1		2			5	L		5	1			1	2	L		
6	1			1	1		2			5	L		6	1	1	(1)	0	2	L		
7	38.8		1	(1)	1				2	4	L		7	1	1		0	2	L		
8	1				1				2	4	L		8	1		1	0	2	L		
9	38.8		1		1		2			4	H		9	1			1	2	L		
10	1	1	(1)		1					3	H		10	1			0	1	L		
11	1	1		(1)	1					3	H		11	1			0	1	L		
12	1			1	1					3	H		12	1			0	1	L		
13	1		1	(1)	1	19	7400			3	L	★肺炎入院	13	1			0	1	L		
14	1	1	(1)		1					3	L		14	1			0	1	L		
15	1			1	1					3	L		15				1	1	L		
16	1	1		(1)	1	1.5 (1+)	7000			3	L		16		1		0	1	L		
17	1			1	1					3	L		17				0	0	L		
18	38.7				1	6.1 (4+)	13700		2	3	L	★リンパ節炎	18				0	0	L		
19	1		1		1					3	L		2018 年度の全 46 症例のうち CRP 陽性 29 例の平均スコア High 群 (n=8) 4.1, Low 群 (n=21) 2.9 ★重症例 (n=2) 全症例の 4.3%, CRP 陽性の 6.9% ☆ overtreatment								
20	1	1			nd					2	H										
21	1				1					2	L										
22	38.5			1	1					2	L										
23	1				1					2	L										
24	1	1	(1)		0					4	H	☆突発疹									
25	1			1	0					2	L	☆									
26	38.9		1		0		15700			1	L										
27	38.4	1		(1)	0					1	L										
28	38.0		1		nd					1	L										

と細菌同定結果, 判定, 抗菌薬の有無およびスコアを示す。

症例 13 は発熱のため耳鼻科から AMPC が処方されていたが, 38.5 度以上の熱が 3 日間持続す

るため当院を受診した。初診時には胸部湿性ラ音を聴取し, CRP 陽性, 膿性鼻汁, 発熱 40 度のスコア 3 点であったので前医の抗菌薬を中止した。その後も 40 度持続し, 湿性咳嗽が強まった。5

表3 グラム染色と培養結果

No	年齢	検体	疾患	CRP	体温	グラム染色	貪食	培養	possibility	抗菌薬	スコア	
1	1歳	鼻腔	中耳炎	陽性	39.0	GPC 双球	あり	S.Pneu (2+), H.InfBLNA (2+), M.Cat (2+), Coryn (1+)	H	CVA/AMPC	5	
2	1歳	咽頭	中耳炎	陽性	40.0	GPC 連鎖, GPR, GNC, GNR	なし	α Strept (3+), Neisser (2+)	H	AMPC	5	
3	0歳	鼻腔	中耳炎	陽性	39.0	GPC 双球	あり	S.Pneu (3+), H.InfBLNA (3+), M.Cat (2+)	H	AMPC	5	
4	1歳	鼻腔	中耳炎	陽性	39.0	GPC 双球, GPR, GNC	あり	S.Pneu (2+), H.InfBLNA (2+), M.Cat (2+)	H	AMPC	5	
5	1歳	鼻腔	中耳炎	陽性	39.0	GPC 双球 (1+)	あり	陰性	L	他医治療中	5	
6	1歳	鼻腔	鼻咽喉炎	陽性	39.8	GPR, GNC (3+)	あり	H.InfBLNA (2+), α Strept (1+)	L	なし	5	
7	1歳	鼻腔	鼻咽喉炎	陽性	38.8	GPC 双球, 塊状	なし	nd	L	なし	4	
8	0歳	咽頭	気管支炎	陽性	39.0	GPC 細菌, GPR, GNC	なし	α Strept (3+), Neisser (3+)	L	なし	4	
9	0歳	鼻腔	副鼻腔炎	陽性	38.8	GPC 双球, GNC	あり	G群 β Strept (3+), S.Pneu (2+), M.Cat (1+)	H	AMPC	4	
10	1歳	鼻腔	副鼻腔炎	陽性	40.0	GPC 双球 (3+) 莢膜, GNR	なし	H.InfBLNA (3+), M.Cat (2+), Coryne (1+)	H	CVA/AMPC	3	
11	2歳	鼻腔	中耳炎	陽性	39.2	GPC, GPR	なし	S.Pneu (3+), MSSA (3+), M.Cat (3+)	H	AMPC	3	
12	2歳	咽頭	中耳炎	陽性	40.0	GPC, GNC	なし	α Strept (3+), Neisser (2+)	H	CVA/AMPC	3	
13	2歳	鼻腔	肺炎	陽性	40.0	GPC, GPR, GNC, GNR	なし	H.InfBLNA (3+), S.Pneu (1+)	L	前医 AMPC ~止	★3	入院
14	1歳	鼻腔	中耳炎	陽性	39.8	GPC 連鎖, GNC	なし	S.Pneu (1+), H.InfBLNA (1+), M.Cat (1+)	L	なし	3	
15	1歳	咽頭	咽頭炎	陽性	40.7	GPC, GNC	なし	α Strept (2+), Neisser (2+)	L	なし	3	
16	2歳	咽頭	肺炎	陽性	39.1	GPC, GPR, GNC	なし	α Strept (3+), Neisser (3+)	L	なし	3	
17	2歳	咽頭	扁桃腺炎	陽性	39.2	GPC, GNC (3+)	なし	α Strept (3+)	L	なし	3	
18	0歳	咽頭	顎下リンパ	陽性	38.7	GPC 細菌, GPR	なし	α Strept (3+)	L	なし~CDTR-PI	★3	
19	1歳	鼻腔	咽頭炎	陽性	39.1	GPC 双球 (1+)	なし	M.Cat (2+)	L	CDTR-PI	3	
20	2歳	鼻腔	中耳炎	nd	39.1	GPC 双球	なし	H.InfBLNA (3+), S.Pneu (2+), M.Cat (1+)	H	他医治療中	2	
21	2歳	鼻腔	咽頭炎	陽性	39.0	GPC 双球, GNR	なし	S.Pneu (1+), コアグラセ陰性細菌 (1+)	L	なし	2	
22	1歳	咽頭	結膜炎	陽性	38.5	GPC, GPR, GNC, GNR	なし	α Strept (3+), Neisser (2+)	L	なし	2	
23	1歳	鼻腔	咽頭炎	陽性	39.9	認めずリンパ球多	なし	nd	L	なし	2	
24	0歳	鼻腔	突発発疹	陰性	39.2	GPC 塊, GNR	なし	M.Cat (1+), コアグラセ陰性細菌 (1+)	H	AMPC	☆4	
25	0歳	鼻腔	鼻咽喉炎	陰性	39.6	GPC, GPR, GNC	なし	A群 β Strept (3+), M.Cat (3+)	L	AMPC	☆2	
26	1歳	咽頭	扁桃腺炎	陰性	38.9	GPC, GPR, GNC, GNR 多核多	なし	α Strept (3+), H.InfBLNA (1+), M.Cat (1+)	L	なし	1	
27	1歳	鼻腔	中耳炎	陰性	38.4	GNC (3+), 多核多	なし	α Strept (1+), M.cat (2+)	L	なし	1	
28	1歳	鼻腔	咽頭炎	nd	38.0	GPC 双球 (2+)	なし	nd	L	なし	1	

★重症例 ☆ overtreatment

病日目の鼻腔細菌検査では polymicrobial pattern であった。Low possible と判定し抗菌薬を使用せず、7病日目に胸部X線で右肺炎像を認め、WBC 7,400、病院へ紹介した。CRP 定量 19mg/dl、プロカルシトニン 1.0ng/ml であり、4日間の CTRX 点滴治療で治癒した。気管吸引痰から β ラクタマーゼ陰性インフルエンザ桿菌が同定された。当院での鼻腔培養でも同一菌が同定されていたが、インフルエンザ桿菌をグラム染色で診断することは難しい。40度の発熱が5日持続すれば入院紹介が必要である。

症例18の初診時の体温は38.7度。2病日目にぐったりする訴えがあり白血球数13,700、CRP 定量 6.0mg/dl であった。3病日目に咽頭細菌グラム染色検査を行った。塊状のグラム陽性球菌で2点、CRP 陽性1点とでスコア3点のLow possible と判定し、抗菌薬を投与しなかった。しかし同日夕に再度受診されて、左顎下リンパ節の小指頭大発赤腫脹と圧痛を認めたので、グラム染色から黄色ブ菌を疑い CDTR -PI を投与した。細菌培養同定の結果は α 連鎖球菌であった。

結 論

2017年度はCRP陽性であれば抗菌薬を全例に使用していたが、2018年度はグラム染色を用いたスコアリングをすることで、CRP陽性例の半数にしか抗菌薬が使用されず、かつペニシリン系薬が主に使用されていた。

考 察

当院では2017年秋から、グラム染色を診療に取り入れた。鼻咽腔からβ溶連菌を検出することから始めた。肺炎の病原菌検査は気管支洗浄液にて、中耳炎では鼓膜穿刺液にて行うことが標準治療である。しかし鼻咽腔と中耳腔において同一細菌が存在する報告や³⁾、急性副鼻腔炎における鼻咽腔と中鼻道の病原菌の一致率が84%であり、鼻咽腔グラム染色は中等度の感度とすぐれた特異度を示した論文⁴⁾がある。今回経験した気管支肺炎の症例において、鼻咽腔から気管吸引痰と同じインフルエンザ桿菌が検出されていたので、鼻咽腔グラム染色も有用である。

急性鼻咽頭炎での鼻咽腔グラム染色では多くの場合は常在細菌叢であった。しかし肺炎球菌やインフルエンザ桿菌をグラム染色で確認することは重要である。

前田ら⁵⁾は過去7年間鼻咽腔グラム染色を診療に取り入れた結果、以前と比べて中耳炎例では抗菌薬処方率が7分の1に減ったという。

子供が39度の熱発、膿性鼻汁や鼓膜発赤を呈して受診されると、抗菌薬が使用されやすい。CRP陰性であればウイルス感染を考えるが、微妙に遅れて陽性になったりするとウイルス感染か細菌か判断し兼ねる。炎症初期にはCRP検査より白血球数が早期に増加するので草刈⁶⁾は白血球15,000以上で血液培養してから抗菌薬を投与する、CRP 4mg以上なら抗菌薬を考えると述べている。

急性鼻咽頭炎の9割はウイルス感染であり、3日で解熱することが多いので、全身状態が重篤な場合のみ抗菌薬を投与すべきである。しかし症状だけでは不安があり血液検査が施され、筆者はCRP検査およびグラム染色の結果を抗菌薬使用の判断に用いた。鼻咽腔細菌検査を行って、スコ

ア4～5点の10例のうち7例に抗菌薬を使用した。一方スコア2点以下の6例のうち5例に抗菌薬が使用されなかった。39度の熱、膿性鼻汁や中耳炎、CRP陽性のスコア3点ではどうするか。グラム染色を行ってもHとLが拮抗していた。スコア3・L判定で抗菌薬を使用せず、後日経過で抗菌薬治療を要した肺炎とリンパ節炎の重症例が全CRP陽性例の6.9%に潜んでいた。抗菌薬を使用しないと重症化懸念があり丁寧な説明と経過観察がなされてグラム染色と細菌同定結果がでてから治療しても遅くはなかった。武内⁷⁾は「起原因菌不明のまま細菌感染症を疑って治療をすることは起原因菌を不明にするリスクを負う。勇気をもって抗菌薬を使わない、その代わりにいねいに必要なら朝夕二度診療する、そういった診療姿勢が重要である」と述べている。

結 語

急性鼻咽頭炎など上気道疾患の4.3%に抗菌薬を初期治療に用いず重症化した症例が存在した。グラム染色を用いて、数日経過をみて必要な時点で抗菌薬の選択と治療につなぐことができた。グラム染色の感度と特異度が高く、費用対効果もすぐれており有用であった。

この論文の要旨は第32回日本臨床内科医学会（神奈川県、平成30年（2018年）9月16日）において発表した。平成30年度大阪府内科医会樋口学術奨励賞を賜った。

文 献

- 1) 高橋幹夫, 他: 治療に役立つグラム染色. メジカルビュー, 東京, 2017
- 2) 田里大輔, 他: できる! 見える! 活かす! グラム染色からの感染症診断. 羊土社, 東京, 2014
- 3) Gehanno P, et al: Evaluation of nasopharyngeal cultures for bacteriologic assessment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*, 15 (4): 329-332, 1996
- 4) Lee S, et al: Use of nasopharyngeal culture to determine appropriateness of antibiotic therapy in acute bacterial rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 3 (4): 272-275, 2013
- 5) 前田雅子, 他: 耳鼻咽喉科診療所でのグラム染色検査によってもたらされた抗菌薬の選択使用の変化. *日本プライマリ・ケア連合学会誌*, 38 (4): 335-339, 2015
- 6) 草刈 章: こどものかぜ 上・下気道症状の目立たないかぜの診断と治療. *JOHNES*, 33 (1): 102-105, 2017
- 7) 武内 一: Hib感染症とHibワクチン徹底解説ガイドブック: 潜在性菌血症. 文光堂, 東京, 2009, pp8-10