

肺炎球菌結合型ワクチン導入後のペニシリン感受性肺炎球菌（PSSP）菌血症に対するβ-ラクタム系注射用抗菌薬の投与量と投与期間の検討：肺炎の有無に着目して

大石 博史¹⁾・中嶋 敏紀²⁾・片山 陽介¹⁾・田中 誠¹⁾

¹⁾ 国立病院機構小倉医療センター薬剤部*

²⁾ 同 小児科

受付日：2021年7月20日 受理日：2021年11月15日

肺炎球菌結合型ワクチン（PCV）接種歴のある小児に発症した肺炎球菌菌血症に対する抗菌薬の投与量、投与期間と治療アウトカム（30日以内死亡と侵襲性肺炎球菌感染症〔IPD, invasive pneumococcal disease〕再発）の関係を検討した。本研究は、2015年4月からの5年間で肺炎球菌菌血症を発症したPCV接種歴がある小児を対象とした単施設後方視的観察研究である。

研究対象は11例であり、10例は基礎疾患がなく、9例が全身性炎症反応症候群（SIRS, systemic inflammatory response syndrome）基準を満たし、発熱から適切な抗菌薬開始までの中央値は1日だった。また、全例で血液培養から検出されたのはペニシリン感受性肺炎球菌のみであり、投与された抗菌薬はすべて感受性が認められた ampicillin, cefotaxime, ceftriaxone, amoxicillin, clarithromycin であった。8例に対しては注射用抗菌薬のみが投与され、その他の3例には経口抗菌薬への変更がされていた。SIRSから離脱するまでの中央値は2日であり、30日以内死亡とIPD再発はなかった。肺炎を伴う群は伴わない群と比較して、195.9 mg/kg/day（IQR：152.4～209.1）vs 138.9 mg/kg/day（IQR：100.2～171.6）（ $P=0.039$ ）と有意に注射用抗菌薬の投与量が高く、投与期間は10.3日（IQR：10.3～11.8）vs 7日（IQR：7～8.2）（ $P=0.045$ ）と長期であった。

これらの結果より、基礎疾患がなくPCV接種歴のある小児において、肺炎を伴わない肺炎球菌菌血症に対するβ-ラクタム系注射用抗菌薬の標準投与量で早期に治療開始されれば、投与期間を7日にまで短縮できる可能性が示唆された。

Key words: penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*, bacteremia, antimicrobial therapy, pneumococcal conjugate vaccine, child

はじめに

肺炎球菌は敗血症、髄膜炎等の侵襲性感染症の原因として年齢層を問わず検出される重要な細菌として知られているが、特に小児感染症では発症前に無症候性のコロニーの検出頻度が高いことから、ワク

チン等による予防戦略が重要とされている¹⁾。また、公費負担に関する国別の研究報告では、肺炎球菌感染症は、生後1～59カ月の小児の全死亡におけるおよそ11%の原因であり、国連のミレニアム開発目標である「子どもたちの死亡率削減」の達成は、肺炎球菌感染症の予防と治療によって推進されるとさ

*福岡県北九州市小倉南区春ヶ丘10-1

れている²⁾。肺炎球菌は同時に、市中において生じる気道感染症の代表的原因菌となる。

近年、薬剤耐性 (AMR, antimicrobial resistance) 菌のまん延が世界的な問題となり、抗菌薬適正使用の観点から菌血症等に対する抗菌薬の投与量、投与期間の再検討が世界中で進められている。本邦においても保険診療において ICT (infection control team) による感染防止対策加算や抗菌薬適正使用支援加算が算定可能となった。抗菌薬適正使用のトレンドは新しい耐性菌の報告や新規抗菌薬の開発が報告されることに伴って常時変化するが、ICT はこのような変化の中で、有効性がある抗菌療法により生命予後を改善するという社会的信頼を守る重責を担っている。ここで、経験年数や診療環境、患者の合併症にかかわらず、定型的な抗菌薬投与期間を廃止し、細やかな検証によって「short is better」の真言をもって投与期間の短縮化を図る試みが提唱されている³⁾。他方、本邦における肺炎球菌の莢膜血清型は、肺炎球菌結合型ワクチン (PCV, pneumococcal conjugate vaccine) の導入前後である 2010 年度と 2016 年度の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD, invasive pneumococcal disease) 小児患者からの分離株の経時的な比較では、PCV13 含有血清型の割合が 89.0% から 12.1% に減少している⁴⁾。月齢 3~36 カ月の小児を対象とした潜在性菌血症 (OB, occult bacteremia) の治療に関する研究では、原因菌は 192 例中 164 例が肺炎球菌であったが、amoxicillin (AMPC) 投与群ではブレイクスルーがみられたものの、ceftriaxone (CTRX) 投与群ではブレイクスルーはみられていない⁵⁾。しかし、この報告は PCV 接種導入前の報告である⁵⁾。

そこで今回、PCV 接種歴はあるが、市中で肺炎球菌菌血症を発症し、国立病院機構小倉医療センター (小児の一次~二次救急に対応、以下当院) で注射用抗菌薬により治療した小児を対象に抗菌療法と治療アウトカムの関係について調査した。

1. 対象と方法

1. 対象

本研究は、単施設で実施した後ろ向き観察研究である。対象は、2015 年 4 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日までの期間に当院に入院後、血液検体から 1 ボトル以上で肺炎球菌が検出された生後 3 カ月以上の PCV 接種歴がある小児を対象とした。ただし、病

日によって感染巣の評価が異なる症例、および治療途中で転院した症例は除外した。

2. 調査項目

対象の患者について、診療録から、年齢、性別、身長、体重、基礎疾患、既往歴、使用薬、PCV の種類 (7 価または 13 価) と投与回数、使用抗菌薬の種類およびその投与量、投与期間と投与経路、検出菌および検出した菌の薬剤感受性結果、肺炎球菌の莢膜血清型、血液培養で肺炎球菌が検出されるまでの時間 (TTP, time to positivity)、感染巣、血液培養再検の有無、感染巣コントロールの有無、家族内の肺炎球菌感染の有無、集団保育の有無、臨床検査値 (血清 Cr, BUN, ALT, AST, γ -GTP, T-Bil, ALP, WBC [白血球数], CRP)、体温、血圧、心拍数、呼吸回数に関して調査した。

なお、感染巣は入院期間中に医師により診療録に記載された感染巣すべてとした。

3. 評価方法

(1) 腎機能評価

腎機能の評価として推定糸球体濾過速度 (eGFR, estimated glomerular filtration rate) を入院初日の年齢、身長、血清 Cr 値と日本小児腎臓病学会が提示する式を基に算出した^{6,7)}。

(2) 重症度および治療反応性

重症度は、既報⁸⁾を基に全身性炎症反応症候群 (SIRS, systemic inflammatory response syndrome) 基準で評価した。すなわち、体温、心拍数、呼吸数、白血球数の 4 項目の中で体温または WBC の異常値のいずれかを必須とし、入院初日に合計 2 項目以上が該当する場合は SIRS とした。各値の基準値は既報⁸⁾に準じた。

また、SIRS 離脱の定義は上記の条件を満たさなくなった場合とし、SIRS 離脱までの日数をカウントし、治療反応性の指標とした。

なお、OB の定義は既報⁹⁾および感染症治療ガイド⁹⁾に準じて評価した。すなわち、入院初日において生後 3 カ月から 36 カ月、39°C 以上の発熱があり、感染巣が不明または中耳炎である非 SIRS の小児とした。

(3) 微生物検査

血液培養検査は、当院微生物検査室にて、バクテアラート 3D (バイオメリュー・ジャパン株式会社、東京) を用いて、検出菌の同定および薬剤感受性試験

はバイテック 2 ブルー（バイオメリュー・ジャパン株式会社，東京）を用いて行った。薬剤感受性試験の判定は，Clinical and Laboratory Standards Institute 公表の M100-S22 に従い，感受性有無に関して判定した。なお，penicillin G に対する MIC \leq 2 μ g/mL をペニシリン感受性肺炎球菌（PSSP，penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*）と定義した。

TTP の定義は，バクテアラート 3D（バイオメリュー・ジャパン株式会社，東京）で血液培養ボトルをインキュベートしてから陽性シグナルが出るまでの時間，すなわち，培地成分の基質を微生物が代謝することで生じる二酸化炭素量を発光ダイオードの光量に変換し，光量が規定値以上になるまでの時間とした。

肺炎球菌の莢膜血清型は，2016 年以降に当院で菌血症の治療をした小児を対象に国立感染症研究所で Statens Serum Institute 製血清を用いた膨潤法により判定した。

(4) 抗菌薬の投与量と投与期間

使用抗菌薬について，薬剤感受性試験結果の判定にて，肺炎球菌に対して感性的抗菌薬を使用した場合は有効な抗菌薬の投与と定義した。それらの中で，患者ごとの各注射用抗菌薬の投与日数は以下の式から算出した。また，経口抗菌薬の投与日数は処方日数とした。そして，それらの日数を抗菌薬の投与期間としてカウントした。ただし，注射用抗菌薬同士の併用があった場合，併用期間のみ投与した注射用抗菌薬の投与日数は投与期間としてカウントしなかった。また，経口抗菌薬の併用があった場合，併用期間のみ投与した経口抗菌薬の投与日数も投与期間としてカウントしなかった。

注射用抗菌薬の投与日数

$$= \frac{\text{総投与回数 (回)}}{\text{1 日あたりの投与回数 (回/日)}} \dots\dots (式 1)$$

患者ごとの各抗菌薬の 1 日投与量は，患者ごとの各抗菌薬の総投与量を投与日数と当該患者の体重で除して算出した。

なお，小児感染症治療ハンドブック¹⁰⁾を参考に，有効な注射用抗菌薬の投与期間が 10 日未満の有無で 2 群に分け，患者背景との関係性を評価した。

(5) 治療アウトカム

治療アウトカムとして，30 日以内死亡および IPD の再発について確認した。30 日以内死亡の定義は，有効な抗菌療法終了後 30 日以内の死亡と定義した。IPD の再発は血液検体の初回培養陽性後から 2021 年 3 月 31 日までの間に当院を受診した際に無菌部位検体で肺炎球菌が分離，または IPD 再発の既往を確認できた場合と定義した。

(6) 有害事象

有害事象については，抗菌薬投与後から退院するまでに起こった検査値異常を日本化学療法学会が提示する判定基準に準じて評価した¹¹⁾。

4. 統計解析

量的データは有意水準を 5% とし Mann-Whitney U test を用いた。質的データは有意水準を 5% とし Fisher's exact test を用いた。なお，これらの統計解析には統計ソフト EZR¹²⁾を使用した。

5. 倫理的配慮

本研究は，「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し，当院倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：2021-003，007，013）。

II. 結果

1. 患者背景

本研究の対象は 11 例であり，10 例は基礎疾患がなく，全例で eGFR は 85 mL/min/1.73 m² 以上だった（Table 1）。そして，全例で当院受診後 6 時間以内に血液培養の採取と注射用抗菌薬の投与が実施され，発熱から注射用抗菌薬開始までの期間の中央値は 1 日だった。また，当院受診までの間に抗菌薬を使用した患者はいなかった。なお，11 例中 5 例に対して，下気道症状への対応として去痰薬と気管支拡張薬の経口投与，吸入，および喀痰吸引があった。しかし，ソースコントロールとして外科的処置が実施された患者はいなかった。

2. 重症度および治療反応性

11 例中 9 例は SIRS 基準を満たした。注射用抗菌薬開始後，SIRS 離脱までの中央値は 2 日，SIRS 基準を満たさなかった 2 例は 3~4 日目には平常時の体温を維持するようになり，全患者が経時的な臨床的改善を得て退院した。なお，OB の定義に該当する症例はなかった。

3. 微生物検査

全例で血液培養から PSSP のみが検出され，9 例

Table 1. Characteristics of the patients

	The Number or Median (IQR)	(Range)
Number of cases	11	
Age (years)	1.6 (1.2-3.1)	0.67-6.9
Sex (male:female)	9:2	
Height (cm)	79.4 (75-90)	49.7-120.1
Body weight (kg)	10 (8.7-13.9)	3.8-21
Serum creatinine (mg/dL)	0.25 (0.20-0.28)	0.12-0.43
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	99.9 (95.4-135.2)	85.6-187.2
Underlying conditions (with:without)	1*:10	
Vaccine types (PCV7:PCV13)	3:8	
PCV7 dose (times)	1 (1-2.5)	1-4
PCV13 dose (times)	3 (3-4)	1-4
SIRS (with:without)	9:2	
Number of positive items in the SIRS criteria [†]	3 (3-3)	2-4
Source of infection		
Pharyngitis	1	
Otitis media	1	
Bronchitis	1	
Otitis media and Bronchitis	1	
Pneumonia	4	
Unknown	3	
Capsular serotypes of <i>Streptococcus pneumoniae</i>		
12F	4	
15A	1	
22F	1	
24B	1	
33F	1	
35B	1	
Not analyzed	2	
Time to positivity of blood culture (<= 12 hr: > 12 hr)	9:2	
Time to administration of the antibiotics from fever onset (days)	1 (0-4)	0-7
Antimicrobial therapy regimens		
Pattern of administration of the antibiotics		
ABPC only	3	
CTX only	2	
ABPC ^{††} + CTX ^{††} → ABPC	1	
ABPC ^{††} + CTX ^{††} → CTX	1	
ABPC → CTX → ABPC	1	
CTX → ABPC → AMPC	1	
CTX ^{††} + CAM ^{††} → ABPC ^{††} + CAM ^{††} → AMPC ^{††} + CAM ^{††} → AMPC	1	
CTRX → ABPC → AMPC	1	
Combined antibiotic therapy (with:without)	3:8	
Daily dosage of all injectable antibiotics (mg/kg/day)	150.1 (101.5-185.2)	95.2-214.8
ABPC (mg/kg/day)	150.1 (101.5-206.7)	95.2-214.8
CTX (mg/kg/day)	163.3 (121.5-182.2)	95.2-185.2
CTRX (mg/kg/day)	111.9**	
Daily dosage of oral AMPC (mg/kg/day)	40.5 (39.3-40.6)	38.1-40.6
Daily dosage of oral CAM ^{†††} (mg/kg/day)	15**	
Total duration of administration of the antibiotics (days)	10.3 (8.2-13.4)	7-16
Duration of administration of the injectable antibiotics (days)	8.8 (7-10.3)	6.5-16
Duration of administration of oral AMPC (days)	7 (5-7)	3-7
Time to recovery from SIRS (days)	2 (1-3)	1-4
Death within 30 days of treatment completion	0	
Recurrent invasive pneumococcal disease	0	

[†]In patients with SIRS, ^{††}Combined antibiotic therapy, ^{†††}CAM was administered for 10 days to treat mycoplasma infection. *Trisomy 18, **Data show the values in one patient.

PCV7: 7-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; SIRS: systemic inflammatory response syndrome; ABPC: ampicillin; CTX: cefotaxime; CTRX: ceftriaxone; AMPC: amoxicillin; CAM: clarithromycin

の TTP は 12 時間以下だった。

血液培養採取のセット数は 11 例中 9 例が 1 セット、残りの 2 例は 2 セット採取であり、全例が小児用好気ボトル採取のみだった。なお、血液以外の無菌検体からの培養採取については、注射用抗菌薬開始前に 3 例が髄液採取された。しかし、培養はすべて陰性であり、髄液細胞数の増加はなかった。

4. 抗菌薬の投与量と投与期間

注射用抗菌薬はすべて静注投与であり、8 例に対しては注射用抗菌薬のみが投与され、その他の 3 例には経口抗菌薬への変更がされていた。内服投与した 3 例中 2 例は注射用抗菌薬から AMPC への切り替えだった。残り 1 例は注射用抗菌薬の開始とともに clarithromycin が投与され、その後、注射用抗菌薬は AMPC に切り替えられた。なお、投与した抗菌薬はすべて肺炎球菌の感受性検査で有効性が認められていた。

注射用抗菌薬の投与期間が 10 日未満の有無で 2 群間比較した結果を Table 2 に示す。肺炎を伴う群は伴わない群と比較して、195.9 mg/kg/day (IQR : 152.4~209.1) vs 138.9 mg/kg/day (IQR : 100.2~171.6) (P=0.039) と有意に注射用抗菌薬の投与量が高く、また、投与期間は 10.3 日 (IQR : 10.3~11.8) vs 7 日 (IQR : 7~8.2) (P=0.045) と長期であった。

なお、投与初日と最終日を除いて、日ごとで 1 日当たりの各注射用抗菌薬の投与回数が変わる患者はいなかった。

5. 治療アウトカム

30 日以内死亡および IPD の再発はなかった。なお、初回培養陽性後から再発評価までの中央値は 471 日 (IQR : 355.5~801) だった。また、家族内の肺炎球菌感染はなく、集団保育ありは 9 例だった。

抗菌薬開始後から退院までの間に血液培養の再検査が行われた 9 例の培養結果はすべて陰性だった。血液培養採取のセット数は 9 例中 8 例が 1 セット、残りの 1 例は 2 セット採取であり、すべて小児用好気ボトル採取のみだった。また、全例が退院後、何らかの理由で当院を受診しており、6 例で血液培養採取があったが、培養はすべて陰性だった。血液培養採取のセット数は 6 例中 4 例が 1 セット、残りの 2 例は 2 セット採取であり、すべて小児用好気ボトル採取のみだった。なお、再発評価期間中に血液以外の無菌検体からの培養採取はなかった。

6. 有害事象

抗菌薬開始後、軽度肝障害が 2 例で発現したが、軽微な上昇に留まり、抗菌薬の変更、減量、中止はなく、抗菌薬終了後には改善した。

III. 考察

本研究の抗菌療法の多くは β -ラクタム系注射用抗菌薬が選択されていた。そして、発症早期から治療を開始でき速やかな治療反応が得られ、30 日死亡率および IPD 再発率は 0% だった。

本研究において、11 例中 9 例は SIRS 基準を満たした。しかし、抗菌薬開始後、速やかな治療反応が得られ、増悪することはなかった。これは、発症早期から適切な抗菌薬治療を開始できたことが要因の一つと考えられた¹³⁾。故に、適切な抗菌薬治療を早期に開始できたことが、本研究で示した抗菌療法で死亡率 0% と良好な治療結果を得られた要因の一つになった可能性が考えられた。また、免疫機能の低下に繋がるような基礎疾患の有無は IPD による死亡率に影響するとされ¹⁴⁾、免疫抑制のある患者では肺炎球菌の TTP が 12 時間以下の場合、死亡率が高くなると報告されている¹⁵⁾。一方、本研究において抗菌療法を受けた 11 例中 10 例は基礎疾患がなく、9 例の TTP は 12 時間以下だったが、死亡率は 0% だった。これらのことから、本研究において基礎疾患のない患者が多かったことも本研究で示した抗菌療法で良好な治療結果を得られた要因の一つになった可能性が考えられた。さらに、肺炎球菌の病原性も治療結果に関係する要因の一つになる可能性が考えられる¹⁶⁾。肺炎球菌菌血症の小児において、PCV13 含有血清型である血清型 3 は重症化の要因として報告されている¹⁶⁾。一方、本研究において血清型を確認できた患者すべては、PCV13 非含有血清型だった。なお、血清型を確認できなかった 2 例はおのおの PCV13 を 3 回、および 4 回接種していた。これまでに、本邦において PCV13 を 3 回接種すると 97% 程度の小児が PCV13 含有血清型に対して有効な抗荚膜 IgG 抗体濃度を獲得することができると報告されている¹⁷⁾。このため、血清型不明の 2 例は PCV13 非含有血清型だった可能性が高いと考えられた。これらのことから、PCV13 接種導入による血清型 3 に対する個人免疫と集団免疫の獲得⁴⁾も本研究で示した抗菌療法で良好な治療結果を得られた要因の一つになった可能性が考えられた。

Table 2. Comparison of the patient characteristics between those administered injectable antibiotics for less than/more than 10 days and between those with and without pneumonia

	< 10 days n = 6	≥ 10 days n = 5	P- value	No pneumonia n = 7	Pneumonia n = 4	P- value
Number of cases						
Age (years)	1.5 (1.4-4.9)	1.8 (1-4.5)	0.71	1.6 (1.4-3.9)	1.4 (0.92-2.4)	0.45
Sex (male:female)	5:1	4:1	1	6:1	3:1	1
Height (cm)	81 (73.5-107.3)	79.4 (78-83)	0.86	78 (75-99.5)	81.2 (74.2-86.3)	1
Body weight (kg)	10 (8.9-17.5)	10 (8.5-13.5)	0.66	10 (9.0-15.4)	11 (7.3-13.7)	0.65
Serum creatinine (mg/dL)	0.23 (0.19-0.36)	0.28 (0.28-0.28)	0.93	0.21 (0.20-0.32)	0.28 (0.28-0.28)	0.78
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	116.2 (97.3-136.5)	92.6 (85.9-118.6)	0.25	118.6 (98.2-135.2)	90.6 (85.8-111.4)	0.16
Underlying conditions (with:without)	0:6	1:4	1	0:7	1:3	0.36
Vaccine types (PCV7:PCV13)	2:4	1:4	1	2:5	1:3	1
PCV7 dose (times)	1**, 1**	4**		1**, 1**	4**	
PCV13 dose (times)	3.5 (3-4)	3 (2.5-3.3)	0.43	3 (3-4)	3 (2-3.5)	0.62
SIRS (with:without)	5:1	4:1	1	6:1	3:1	1
Number of positive items in the SIRS criteria [†]	3 (3-3)	3 (2.8-3)	0.66	3 (2.3-3)	3 (3-3)	0.76
Pneumonia (with:without)	0:6	4:1	0.015			
Capsular serotypes of <i>Streptococcus pneumoniae</i>						
12F	2	2		3	1	
15A	1	0		1	0	
22F	0	1		0	1	
24B	1	0		1	0	
33F	0	1		0	1	
35B	0	1		0	1	
Not analyzed	2	0		2	0	
Time to positivity of blood culture (≤ 12 hr: > 12 hr)	4:2	5:0	0.46	5:2	4:0	0.49
Time to administration of the antibiotics from fever onset (days)	0 (0-3)	1 (1-4)	0.50	0 (0-2.5)	2.5 (1-4)	0.28
Antimicrobial therapy regimens						
Pattern of administration of the antibiotics						
ABPC only	2	1		2	1	
CTX only	1	1		1	1	
ABPC ^{††} + CTX ^{††} → ABPC	0	1		1	0	
ABPC ^{††} + CTX ^{††} → CTX	1	0		1	0	
ABPC → CTX → ABPC	0	1		0	1	
CTX → ABPC → AMPC	1	0		1	0	
CTX ^{††} + CAM ^{††} → ABPC ^{††} + CAM ^{††} →	1	0		1	0	
AMPC ^{††} + CAM ^{††} → AMPC						
CTRX → ABPC → AMPC	0	1		0	1	
Combined antibiotic therapy (with:without)	2:4	1:4	1	3:4	0:4	0.24
Daily dosage of all injectable antibiotics (mg/kg/day)	101.5 (98.9-163.3)	182.6 (147.9-207.5)	0.030	138.9 (100.2-171.6)	195.9 (152.4-209.1)	0.039
ABPC (mg/kg/day)	101.5 (98.9-138.9)	208.3 (192.5-211.1)	0.032	120.2 (99.6-147.3)	209.8 (208.3-212.3)	0.024
CTX (mg/kg/day)	132.4 (99.9-168.5)	180 (160.7-182.6)	0.4	163.3 (101.5-180)	141.4**, 185.2**	
CTRX (mg/kg/day)	-	111.9**		-	111.9**	
Daily dosage of oral AMPC (mg/kg/day)	38.1**, 40.6**	40.5**		38.1**, 40.6**	40.5**	
Daily dosage of oral CAM ^{†††} (mg/kg/day)	15**	-		15**	-	
Total duration of administration of the antibiotics (days)	8.2 (7.2-12.3)	13.1 (10.3-13.3)	0.23	8.8 (7.3-13.3)	11.8 (10.2-14)	0.30

(Continued)

Table 2. (Continued)

Number of cases	<10 days n = 6	≥10 days n = 5	P- value	No pneumonia n = 7	Pneumonia n = 4	P- value
Duration of administration of the injectable antibiotics (days)	7 (7-7.5)	10.3 (10.3-13.1)	<0.01	7 (7-8.2)	10.3 (10.3-11.8)	0.045
Duration of administration of oral AMPC (days)	7** , 7**	3**		7** , 7**	3**	
Time to recovery from SIRS (days)	2 (2-3)	1.5 (1-2.3)	0.45	2.5 (2-3)	1.5 (1-2)	0.35

Data are number of patients, Median (IQR)

† In patients with SIRS, †† Combined antibiotic therapy, ††† CAM was administered for 10 days to treat mycoplasma infection.

** Data show the values in one patient.

PCV7: 7-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; SIRS: systemic inflammatory response syndrome; ABPC: ampicillin; CTX: cefotaxime; CTRX: ceftriaxone; AMPC: amoxicillin; CAM: clarithromycin

集団保育は IPD 発症のリスクファクターとされている¹⁸⁾。しかし、本研究において 11 例中 9 例は集団保育ありだったが、IPD の再発はなかった。これまでに、IPD の再発には免疫不全¹⁹⁾、解剖学的異常²⁰⁾が関係しているとされている。このため、本研究の患者背景が再発率 0% に関係した可能性が考えられた。また、PCV7 の導入に伴い IPD の再発が導入前と比べて激減したことが報告されている²¹⁾。さらに、本邦において PCV 導入に伴い小児における IPD の罹患率が導入前の 50% に低下している²²⁾ことも考慮すると、PCV による IPD 発症予防効果も再発率 0% に関係した可能性が考えられた。なお、PCV7 導入前後の報告において、抗菌療法と IPD 初発時の感染巣は不明だが、免疫正常と考えられる小児と免疫低下が考えられる小児における IPD 再発までの平均日数はおのおの、160.3 日、301 日とされている²¹⁾。一方、本研究において、初回培養陽性後から再発評価までの中央値は 471 日 (IQR : 355.5~801) だった。故に、本研究において初回培養陽性から再発評価までの期間が短いため再発率が過小評価したとは考えがたい。

以上より、PCV13 導入後において、発症早期から本研究で示した β -ラクタム系注射用抗菌薬の投与量で治療開始して反応が良好ならば、基礎疾患がなく PCV 接種歴のある小児の肺炎球菌菌血症に対して、本研究で示した抗菌療法は十分な有効性が得られる可能性が高いと考えられた。

本研究において、感染巣に肺炎がない群はある群と比べ、 β -ラクタム系注射用抗菌薬の投与量と投与期間が有意に低用量 (P=0.039) で、短かった (P=0.045)。なお、本研究における各 β -ラクタム系注

射用抗菌薬の投与量は、肺炎の有無にかかわらず添付文書または小児感染症治療ハンドブック¹⁰⁾が示す菌血症に対する投与量、すなわち、ampicillin で 100~400 mg/kg/day, cefotaxime で 50~200 mg/kg/day, CTRX で 60~120 mg/kg/day, の範囲内であった。これまでに、日本の添付文書等¹⁰⁾に示す投与量で治療中に検出された肺炎球菌の耐性化率の推移についての大規模な報告はない。また、肺炎球菌と耐性菌選択濃度域の研究はキノロン系薬を用いた検討²³⁾であり、 β -ラクタム系薬を用いた検討はない。そのため、pharmacokinetics/pharmacodynamics の観点から β -ラクタム系注射用抗菌薬の低用量に伴う耐性率の変化を推測することはできない。故に、本結果のみで肺炎を伴わない肺炎球菌菌血症に対する β -ラクタム系注射用抗菌薬の投与量が、肺炎を伴う肺炎球菌菌血症に対する投与量と比べて低用量が可能かの結論は言及できない。一方、投与期間短縮に伴う肺炎球菌の耐性化抑制²⁴⁾の報告はある。さらに、小児を含む菌血症の治療期間に関するメタアナリシスで、短期間治療 (5~7 日間) と長期間治療 (7~21 日間) とで治療結果に有意差がなかったという報告がある²⁵⁾ものの、肺炎を伴う小児菌血症の検討は含まれていない。故に、肺炎を伴う菌血症の小児において 7 日間程度の短期間治療が十分なアウトカムをもたらすかの結論は不明であるものの、本研究の結果も併せて考えると、肺炎を伴わない小児肺炎球菌菌血症に対する β -ラクタム系注射用抗菌薬の投与期間は、肺炎を伴う肺炎球菌菌血症の投与期間よりも短縮できる可能性が考えられた。

以上より、PCV13 接種導入により、基礎疾患がなく PCV 接種歴のある小児において、肺炎球菌菌

血症に対する β -ラクタム系注射用抗菌薬の標準投与量を早期に開始すれば、肺炎を伴わない場合に限っては抗菌薬の投与期間を7日にまで短縮できる可能性が考えられた。ただし、本研究において、肺炎を伴わない7例の患者の中で、総投与期間が10日未満だった4例すべては、約7日間の注射用抗菌薬投与で良好な治療結果を得た一方、総投与期間が10日を超えた残りの3例中2例は、約7日間の注射用抗菌薬投与後に経口抗菌薬の7日間投与が必要であった。今後は、肺炎を伴わない小児肺炎球菌菌血症の治療指針として、注射用抗菌薬からの経口抗菌薬への追加投与の基準について、有効性及安全性に加えて耐性菌抑制の観点から、さらなる検討が必要である。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究は11例と小規模な探索的検討である。次に、治療終了後の患者を長期間にわたって定期的にフォローしていない。また、抗菌療法に伴う肺炎球菌の耐性化についても検討できていない。故に、抗菌薬の投与量、投与期間、および治療結果に影響を与える因子の検討や再発の評価が不十分だった可能性はある。したがって、小児の肺炎球菌菌血症に対する抗菌療法の最適化のためには今後症例を増やし、上述した問題のさらなる検討が必要であると考えられる。

結論として、本研究は、PCV13接種が導入され、基礎疾患がなくPCV接種歴のある小児において、菌血症に対する β -ラクタム系注射用抗菌薬の標準投与量で早期に治療を開始でき速やかな治療反応が得られれば、肺炎を伴わない肺炎球菌菌血症では、肺炎を伴う肺炎球菌菌血症と比べて β -ラクタム系注射用抗菌薬の投与期間を7日にまで短縮できる可能性を示唆した。注射用抗菌薬の投与期間短縮は、医療費の削減だけでなく、患者が早く退院でき、入院治療に関連した合併症を発症する可能性が低くなり、患者および家族の精神的、経済的負担が軽減されるというメリットがある²⁶⁾。ただし、注射用抗菌薬の投与期間短縮に伴い内服抗菌薬の投与期間が長くなった場合、耐性率が上昇する可能性²⁷⁾を認識しておく必要があると考える。今後実臨床において、本研究が小児の肺炎球菌菌血症の治療を最適化する一助になることを期待する。

謝 辞

肺炎球菌の莢膜血清型を判定していただいた国立

感染症研究所細菌第一部 常 彬先生に深謝いたします。

利益相反自己申告：報告すべきものなし。

文献

- 1) Bogaert D, Groot R D, Hermans P W M: Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 144-54
- 2) O'Brien K L, Wolfson L J, Watt J P, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al: Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009; 374: 893-902
- 3) Wald-Dickler N, Spellberg B: Short-course Antibiotic Therapy-Replacing Constantine Units With "Shorter Is Better". *Clin Infect Dis* 2019; 69: 1476-9
- 4) Ubukata K, Takata M, Morozumi M, Chiba N, Wajima T, Hanada S, et al: Effects of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Genotypic Penicillin Resistance and Serotype Changes, Japan, 2010-2017. *Emerg Infect Dis* 2018; 24: 2010-20
- 5) Fleisher G R, Rosenberg N, Vinci R, Steinberg J, Powell K, Christy C, et al: Intramuscular versus oral antibiotic therapy for the prevention of meningitis and other bacterial sequelae in young, febrile children at risk for occult bacteremia. *J Pediatr* 1994; 124: 504-12
- 6) Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, et al: Creatinine-based equation to estimate the glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 626-33
- 7) Uemura O, Ishikura K, Gotoh Y, Honda M: Creatinine-based estimated glomerular filtration rate for children younger than 2 years. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22: 483-4
- 8) Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus, Conference on, Pediatric Sepsis: International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2-8
- 9) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 編：JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019, 日本感染症学会・日本化学療法学会, 東京, 2019
- 10) 尾内一信, 石和田稔彦, 岩田 敏 編：小児感染症治療ハンドブック 2020-2021, 診断と治療社, 東京, 2020
- 11) 砂川慶介, 岩井直一, 豊永義清, 阪田保隆, 春田恒和, 佐藤吉壮, 他：日本化学療法学会小児科抗菌薬臨床試験における判定基準. *日化療会誌* 2003; 51: 144-51
- 12) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452-8
- 13) Launay E, Guen C G L, Martinot A, Assathiany R, Martin E, Blanchais T, et al: Why children with severe bacterial infection die: a population-

- based study of determinants and consequences of suboptimal care with a special emphasis on methodological issues. *PLoS One* 2014; 9: e107286
- 14) Yildirim I, Shea K M, Pelton S I: Pneumococcal Disease in the Era of Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Infect Dis Clin North Am* 2015; 29: 679-97
 - 15) Li Q, Li Y, Yi Q, Suo F, Tang Y, Luo S, et al: Prognostic roles of time to positivity of blood culture in children with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019; 38: 457-65
 - 16) Asner S A, Agyeman P K A, Gradoux E, Posfay-Barbe K M, Heininger U, Giannoni E, et al: Burden of *Streptococcus pneumoniae* Sepsis in Children After Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines: A Prospective Population-based Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2019; 69: 1574-80
 - 17) Togashi T, Yamaji M, Thompson A, Giardina P C, Aizawa M, Patterson S, et al: Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 984-9
 - 18) Takala A K, Jero J, Kela E, Rönnerberg P R, Koskeniemi E, Eskola J: Risk factors for primary invasive pneumococcal disease among children in Finland. *JAMA* 1995; 273: 859-64
 - 19) Ingels H, Schejbel L, Lundstedt A C, Jensen L, Laursen I A, Ryder L P, et al: Immunodeficiency Among Children with Recurrent Invasive Pneumococcal Disease. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 644-51
 - 20) Ingels H, Lambertsen L, Harboe Z B, Marquart H V, Konradsen H, Christensen J J, et al: Recurrent invasive pneumococcal disease in children: epidemiological, microbiological, and clinical aspects from a Danish 33-year nationwide survey (1980-2013). *Scand J Infect Dis* 2014; 46: 265-71
 - 21) Mason E O, Wald E R, Tan T Q, Schutze G E, Bradley J S, Barson W J, et al: Recurrent systemic pneumococcal disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 480-4
 - 22) 菅 秀, 富樫武弘, 細矢光亮, 石和田稔彦, 齋藤昭彦, 小田 慈, 他: 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) 導入後の小児侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の現状. *IASR* 2018; 39: 112-4
 - 23) Nakai H, Sato T, Uno T, Furukawa E, Kawamura M, Takahashi H, et al: Mutant selection window of four quinolone antibiotics against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *J Infect Chemother* 2018; 24: 83-7
 - 24) Ruhe J J, Hasbun R: *Streptococcus pneumoniae* bacteremia: duration of previous antibiotic use and association with penicillin resistance. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1132-8
 - 25) Havey T C, Fowler R A, Daneman N: Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011; 15: R267
 - 26) Schroeder A R, Ralston S L: Intravenous antibiotic durations for common bacterial infections in children: when is enough enough? *J Hosp Med* 2014; 9: 604-9
 - 27) Schrag S J, Peña C, Fernández J, Sánchez J, Gómez V, Pérez E, et al: Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. *JAMA* 2001; 286: 49-56

Dosage and duration of injectable β -lactam antibiotic treatment for penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* (PSSP) bacteremia after introduction of pneumococcal conjugate vaccine: Focusing on the presence/absence of pneumonia

Hirofumi Oishi¹⁾, Toshinori Nakashima²⁾, Yosuke Katayama¹⁾ and Makoto Tanaka¹⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, National Hospital Organization Kokura medical Center, 10-1 Harugaoka Kokura Minami-ku, Kitakyushu, Fukuoka, Japan

²⁾ Department of Pediatrics, National Hospital Organization Kokura medical Center

We investigated the relationship of the dosage of antibiotics and duration of antibiotic therapy with the treatment outcomes (death within 30 days and recurrent invasive pneumococcal disease [IPD]) in children with pneumococcal bacteremia with a history of having received vaccination with the pneumococcal conjugate vaccine (PCV). This study was a single-center retrospective study, conducted in children with a history of PCV vaccination who developed pneumococcal bacteremia over 5-year period beginning April 2015.

Eleven patients were included in the study, 10 had no underlying conditions, 9 met the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria, and the median time from fever to initiation of appropriate antimicrobial therapy was 1 day. Only penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* strains were isolated in blood cultures in all patients, and the isolates were found to be susceptible to ampicillin, cefotaxime, ceftriaxone, amoxicillin, and clarithromycin, which were the antibiotics administered in the patients. Eight patients received injectable antibiotics throughout the treatment course, while the remaining 3 were eventually switched to oral antibiotics. The median time to recovery from SIRS was 2 days, and there were no deaths within 30 days and no recurrence of IPD. The dosage and duration of injectable antibiotics were significantly higher (195.9 mg/kg/day [IQR: 152.4-209.1] vs. 138.9 mg/kg/day [IQR: 100.2-171.6] [P=0.039]) and longer (10.3 days [IQR: 10.3-11.8] vs. 7 days [IQR: 7-8.2] [P=0.045]), respectively, in the group with pneumonia than in the group without pneumonia.

These results suggest that the duration of administration of injectable β -lactam antibiotics for pneumococcal bacteremia without pneumonia in children with no underlying disease and a history of PCV vaccination may be shortened to 7 days if treatment with injectable β -lactam antibiotics for bacteremia is started at the standard doses early in the disease course.