

原著

小児市中肺炎に対する抗菌薬の 選択的スイッチ療法導入による入院日数短縮効果*

中 谷 圭 吾¹⁾

要旨 当院では、2007年4月以降、小児市中肺炎で細菌性が疑われた入院症例の一部に、スルバクタム・アンピシリンからアモキシシリンへのスイッチ療法を導入している。今回の検討の結果、導入以降では79%が入院4日以内に退院し、導入前の54%と比較して有意に高かったが、臨床経過や副作用発現率の悪化は認めなかった。小児市中肺炎に対する選択的スイッチ療法の導入により、安全に入院日数を短縮できる可能性が示唆された。

はじめに

小児市中肺炎に対する治療法は、「小児呼吸器感染症診療ガイドライン (GL) 2004」の発表以来、初期抗菌薬の選択など、一定の指針を得ることができている。しかし、GL2007においても、抗菌薬の投与期間に関する明確な基準はなく、“一般細菌では解熱後3日を目安に”とされているのみである¹⁾。一方、成人領域の市中肺炎では、従来の約1週間の経静脈投与に代わり、早期に経口投与に変更する方法 (スイッチ療法) の有効性を示す報告^{2,3)}が、近年多数みられ、入院期間の短縮につながるとされている。

当院では、細菌性の市中肺炎が疑われた入院症例に対する第一選択の抗菌薬を、2004年6月から現在に至るまで、GLに準じてスルバクタム・アンピシリン (SBT/ABPC) の点滴静注にしているが、2007年4月から、一部の症例にアモキシシリン

(AMPC) へのスイッチ療法を導入して、入院期間の短縮を試みている。今回、2007年4月以降とそれまでのプロトコールによる治療成績を比較し、スイッチ療法導入の有用性について検討したので報告する。

I. 対象と方法

1. 当院における市中肺炎に対する抗菌薬投与プロトコール

1) 2004年6月～2007年3月 (PR2004)

初期治療は、SBT/ABPC 40～50 mg/kg/回を8時間ごと、1時間で点滴静注を第一選択とし、解熱後2日目 (例：治療開始24時間で解熱すれば入院4日目) のCRP値が2.0 mg/dl未満なら投与終了で、2.0 mg/dl以上の症例は、翌日終了とした。退院基準は、①抗菌薬の点滴静注終了、②全身状態 (機嫌・活気・経口摂取) 良好、③咳が軽減 (睡眠障害なし)、④患者と家族の不安がなくなっ

* The efficacy of the selective antibiotics switch therapy for the hospitalization days in the children with community-acquired pneumonia

Key words : 小児市中肺炎, スイッチ療法, スルバクタム・アンピシリン, アモキシシリン

1) 宮崎市小児診療所 Keigo Nakatani

[〒880-0834 宮崎市新別府町船戸760]

表 1 対象の特性の比較

	PR2004	PR2007	
全例数	82	76	
3カ月～5歳/ 6歳以上	64/18	56/20	NS
男/女	51/31	40/36	NS
中等症/重症/ 最重症*	37/45/0	30/46/0	NS
入院時白血球数 (/mm ³)	14,338±8,746	13,698±6,954	NS
入院時好中球数 (/mm ³)	11,109±7,329	9,863±7,694	NS
CRP 最高値 (mg/dl)	8.17±4.82	6.92±5.77	NS

*小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007 の市中肺炎の重症度分類による。

NS: PR2004 群と PR2007 群間で有意差なし。

た、のすべてを満たすこととした。

2) 2007年4月～2008年9月 (PR2007)

PR2004 からの変更点は、解熱後 2 日目の CRP 値が 2.0 mg/dl 以上かつ 3.0 mg/dl 未満で、経口薬内服良好と思われる症例に対する、抗菌薬投与方法のみとした。すなわち同症例に対して、その時点で SBT/ABPC 投与終了とし、AMPC (50 mg/kg/日) の 3 日間内服に変更するスイッチ療法を行った。

2. 対 象

当院に入院した生後 3 カ月以上の肺炎患者は、PR2004 の期間が 136 名、PR2007 の期間が 118 名だったが、そのうち、① GL2007 の重症度分類¹⁾で中等度以上、② 入院中の最高 CRP 値が 3.0 mg/dl 以上の両方を満たし、以下の 4 項目のいずれかに該当するものを除外した症例を対象とした。

1) 経過に影響する基礎疾患 (重症心身障害、先天奇形、早産低出生体重児など) がある。

2) 経過に影響する合併症 (ステロイド剤の全身投与を要する喘息発作やクループ、重度の急性中耳炎など) がある。

3) 迅速抗原検査で、RS ウイルス、アデノウイルス、インフルエンザウイルスのいずれかが陽性。

4) 非定型菌 (マイコプラズマ・ニューモニアエまたはクラミジア・ニューモニアエ) 感染症を

強く疑い、SBT/ABPC を使用しなかった、または血清学的にこれらの感染が証明された。

3. 成績の検討

抽出した対象を、後方視的に診療録を参考にし、PR2004 群と PR2007 群の特性 (年齢、男女比、GL2007 における重症度、入院時白血球数、入院時好中球数、CRP 最高値) および治療開始後の有熱期間、入院日数を比較した。さらに、退院後経過の比較のため、退院後の咳の持続期間、下痢の合併、中耳炎の合併、退院 1 週間以内の再発熱、再入院の有無について、電話による聞き取り調査を行った (ただし、2004 年 6 月～2006 年 12 月までの入院症例は、2007 年 1 月に施行した電話調査の結果を使用した)。

両群間における統計学的有意差の検定は、数値については Mann-Whitney-U 検定を用い、比率については χ^2 検定 (ただし、一群の例数が 20 未満の場合は Fisher 直接確率検定) を用いて行った。いずれも、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

II. 結 果

1. 対象の特性 (表 1)

上述の方法により、PR2004 群 82 例 (男児 51 例、女児 31 例、月齢中央値 22.6 カ月)、PR2007 群 76 例 (男児 40 例、女児 36 例、月齢中央値 24.0 カ月) を検討対象とした。GL2007 における入院時の治療計画¹⁾で区別されている 5 歳以下と 6 歳以上の例数比は、PR2004 が 64/18、PR2007 が 56/20 と有意差を認めなかった。GL2007 における重症度については、両群とも最重症例はなく、中等症と重症の例数比も、PR2004 が 37/45、PR2007 が 30/46 と有意差を認めなかった。血液検査でも、入院時の白血球数、好中球数および経過中における CRP の最高値は、いずれも両群間で有意差を認めなかった。

2. 成 績

SBT/ABPC による治療開始 24 時間後の時点で、PR2004 群で 96%、PR2007 群では 95% の症例が解熱していた。48 時間の時点では、PR2004 群では全例解熱し、PR2007 では、2 例のみ解熱せず、抗菌薬を硫酸セフィロムに変更後は 24 時間以内に解熱した (図 1)。その結果、ほとんどの症例が、

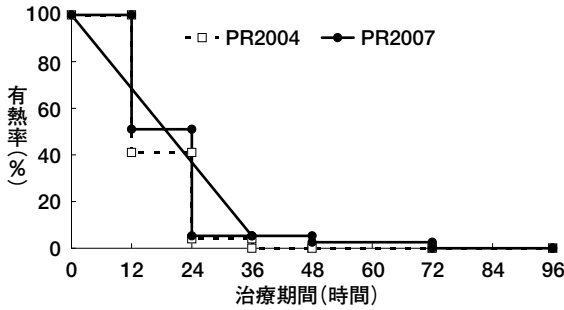


図 1 有熱期間の比較

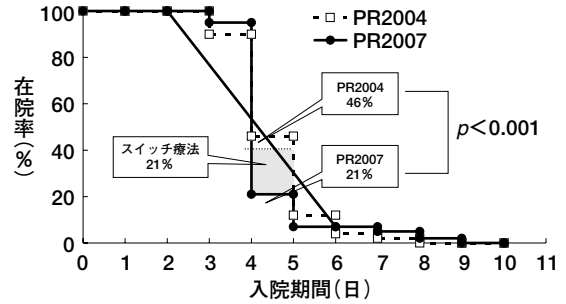


図 2 入院期間の比較

“解熱後 2 日目”となる入院 4 日目に血液検査を受けていた。この時点での CRP 値が 2.0 mg/dl 未満の症例は、PR2004 群で 54%，PR2007 群で 58% であり、2.0 mg/dl 以上かつ 3.0 mg/dl 未満の症例は、PR2004 群で 23%，PR2007 群で 25% だった。PR2007 群では、CRP 値が 2.0 mg/dl 以上かつ 3.0 mg/dl 未満の症例のうち、AMPC 内服可能と判断した 16 例（群中 21%）にスイッチ療法を適応した。その結果、入院 4 日以内に退院した症例の比率は、PR2007 群では 79% で、PR2004 群の 54% と比較して有意に高かった（図 2）。

電話による聞き取り調査が成功した症例は、PR2004 群で 54 例（65.8%）、PR2007 群で 56 例（73.7%）だった。咳の持続日数、下痢の合併率、中耳炎の合併率は、いずれも両群間で有意差を認めなかった。退院後 1 週間以内の再発熱は、PR2004 群で 4 例（7.4%）、PR2007 群で 5 例（8.9%）認めたが、そのうち、中耳炎によると考えられた症例が両群とも 3 例ずつで、残りはいずれも原因不明だった。原因不明症例もすべて数日で自然解熱し他院で“感冒”と診断されており、両群とも、再入院を要した症例はなかった（表 2）。なお、中耳炎合併例のうち、退院後新たに診断された症例は、PR2004 群 4 例、PR2007 群 3 例で、さらにそのうち再発熱を認めたのは、PR2004 群 2 例、PR2007 群 1 例だった。電話による聞き取りのため、いずれも起炎菌については不明だった。

III. 考 察

小児市中肺炎の治療は、2004 年に GL2004 が発

表 2 退院後経過の比較

	PR2004	PR2007	
電話聴取例数 (聴取成功率)	54 (65.8%)	56 (73.7%)	NS
咳の持続日数： 平均±SD	4.82±5.27	5.16±4.64	NS
下痢の合併例数 (合併率)	6 (11.1%)	8 (14.3%)	NS
中耳炎の治療例数 (合併率)	8 (14.8%)	7 (12.5%)	NS
1 週間以内の再発熱 (再発熱率)	4 (7.4%)	5 (8.9%)	NS
再発熱の原因疾患	中耳炎 3/ 不明 1	中耳炎 3/ 不明 2	
再入院例数	0	0	

NS：PR2004 群と PR2007 群間で有意差なし。

表されて以来、細菌性を疑った場合はペニシリン系抗菌薬を初期治療の第一選択薬とし、その有効性を示した報告^{4,5)}が散見されている。今回の検討においても、PR2004 群、PR2007 群ともに、95% 以上の症例が 24 時間以内に解熱するという良好な治療成績が得られており、最近の、βラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) の増加が懸念されているなかにおいても、SBT/ABPC は、いまだ初期治療の適正な第一選択薬の一つであると考えられた。

抗菌薬の投与期間については、GL2007 でも、概ね“解熱後 3 日間”とされているが、当院における PR2004 群の治療成績から、入院で注射剤を適切な量・間隔で投与すれば、“解熱後 2 日間”（抗菌薬投与 8～9 回）でも十分な症例が少なくないことが示唆された。また、患者の大半は、解熱

後速やかに全身状態が改善し、咳などの呼吸器症状も抗菌薬投与期間内に軽減しており、退院基準のなかで入院4日目の退院に影響したのは、同日のCRP値がほとんどだった(詳細データ示さず)。特にPR2004群において、同日のCRP値が2.0 mg/dl以上かつ3.0 mg/dl未満の症例が23%みられ、これらの症例はすべてCRP値以外の退院基準を満たしていた。そこでPR2007では、このサブグループにスイッチ療法を導入して、入院期間の短縮を試みた。今回の検討から、PR2007群における治療後の経過は、治療効果、副作用発現ともに、PR2004群と比較して有意差を認めず、市中肺炎の治療において症例を選択してスイッチ療法を導入することで、安全に入院期間を短縮できる可能性が示唆された。

市中肺炎に対するスイッチ療法は、成人領域で近年盛んにその有効性が報告されている^{2,3)}。一方、小児科領域では、外来抗菌薬静注療法におけるスイッチ療法⁶⁾の報告は認めるものの、入院症例における報告は、われわれの検索した限りでは英国におけるAtkinsonらの研究⁷⁾のみで、わが国における報告はみられなかった。しかし、小児感染症治療薬適正使用研究会によるアンケート調査⁸⁾によると、わが国における88%の小児科医師が何らかのスイッチ療法を実施していると報告されている。したがって、わが国の小児科領域では、スイッチ療法が経験的治療としてすでに多くの施設で実施されているため、改めて検討されていない可能性がある。さらに、成人領域と異なり、小児科領域では従来でも入院期間が5日間の症例が大半と思われ、スイッチ療法を導入しても、1~2日程度しか短縮できない。しかしながら、入院期間の短縮は、医療経済的なメリットのみならず、全身状態が良好な患者とその家族にとって、たとえ1日でも、十分意義のあることと思われる。

Atkinsonら⁷⁾は、小児市中肺炎の入院例を対象に、AMPCの7日間内服のみの群と、benzyl penicillinの2日間(計6回)静注後AMPCの5日間内服の群に分けて比較検討し、いずれも十分な効果を認め、両群間に有意差がなかったと報告している。これは、われわれの検討よりさらに静注投与期間を短縮できる可能性を示唆しているが、す

で *Haemophilus influenzae* type b ワクチンが普及している英国と異なり⁹⁾、わが国においては、現在でもBLNARを含めたインフルエンザ菌が市中肺炎の主要な起炎菌の一つであり¹⁰⁾、この報告の成績をわが国における小児市中肺炎の治療にあてはめることには、慎重を要する。今回の検討でも、PR2007群で、2例(2.6%)のみがSBT/ABPC不応例がみられた。したがって、今後も今回の検討のような有効性が維持できるかどうか、注意深い観察が必要である。

さらに、抗菌薬療法後の中耳炎合併については、両群間に有意差はなく頻度も低かったものの、再発熱例のなかでは無視できない比率だった。今回の検討では、重度の中耳炎例は対象から除外しており、退院までに中耳炎を認めた例は、退院後も耳鼻科での管理を受けさせているが、入院時までに中耳炎を認めなかった例は、退院時に鼓膜の鏡検をしておらず、中耳炎の残存を見逃している可能性は否定できない。今後は、全例で退院時に中耳炎の有無を確認し、疑わしい例は耳鼻科での管理を行うとともに、今後、中耳炎合併例の比率が増加しないか監視していく必要があると思われる。

当院では、市中肺炎患者の入院時に、ほとんどの症例で血液培養を施行しているが、その陽性率は各群2例ずつしかなく、いずれもペニシリン感受性肺炎球菌だった。今回は、気道培養検査の施行例が少なく、十分な検討ができなかった〔すべて鼻咽腔培養で、PR2004群で5例(normal flora 3例, BLNAR 2例)、PR2007群で3例(normal flora 2例, ペニシリン感受性肺炎球菌 1例)のみ〕。今後は、鼻咽腔培養や洗浄喀痰培養をルーチンに施行して、肺炎球菌やインフルエンザ菌を中心に薬剤感受性の推移を監視しながら、臨床的効果を定期的に再検討していく予定である。

ま と め

以上、小児市中肺炎に対する初期治療としてのSBT/ABPCの有用性と、一部の症例にAMPCへのスイッチ療法を導入することによる入院日数短縮効果について報告した。初期抗菌薬としてのSBT/ABPCは、2007年以降も良好な成績を維持することができていた。解熱後2日目のCRP値

を参考に、一部の症例に AMPC へのスイッチ療法を導入することで、SBT/ABPC の投与期間を短縮し、その結果入院日数の短縮を図れる可能性が示唆された。

本論文の要旨は、第 40 回日本小児感染症学会学術集会 (2008 年, 名古屋) で発表した。

文 献

- 1) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会：小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007, 協和企画, 東京, 2004
- 2) Oosterheert JJ, et al : Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia : multicentre randomised trial. *BMJ* 333 : 1193, 2006
- 3) 内山 伸, 他 : 本邦における市中肺炎入院例での Switch Therapy の有用性. *日本呼吸器学会雑誌* 41 : 261-267, 2003
- 4) 成相昭吉 : β -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の関与が想定された乳幼児市中肺炎例におけるスルバクタム・アンピシリンと硫酸セフピロムの臨床効果. *小児感染免疫* 18 : 359-363, 2006
- 5) 武田紳江, 他 : 小児肺炎における初期抗菌薬としての Ampicillin の有効性について. *日児誌* 112 : 1081-1087, 2008
- 6) 大石智洋, 他 : 小児呼吸器感染症に対するセフトリアキソン 1 日 1 回投与を用いた外来抗菌薬静注療法 (OPAT) からのスイッチ療法, および小児 OPAT に関するアンケート調査. *小児感染免疫* 19 : 239-248, 2007
- 7) Atkinson M, et al : Comparison of oral amoxicillin and intravenous benzyl penicillin for community acquired pneumonia in children (PIVOT trial) : a multicentre pragmatic randomised controlled equivalence trial. *Thorax* 62 : 1102-1106, 2007
- 8) 尾内一信, 他 : 小児呼吸器感染症治療の現状把握に関する検討 (第 1 報) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004 について. *日児誌* 112 : 729-735, 2008
- 9) Drummond P, et al : Community acquired pneumonia : a prospective UK study. *Arch Dis Child* 83 : 408-412, 2000
- 10) 武田紳江, 他 : 小児気管支肺感染症の原因菌の推移について (2001~2006 年). *小児感染免疫* 20 : 465-468, 2008

(受付 : 2009 年 4 月 13 日, 受理 : 2009 年 8 月 19 日)

* * *