

## 原著

# 小児呼吸器感染症ガイドライン 2007 上の 最重症肺炎に対するわが国小児集中治療領域における 注射用抗菌薬使用状況

笠井正志<sup>1)</sup> 尾内一信<sup>2)</sup> 志馬伸朗<sup>3)</sup>  
平井克樹<sup>4)</sup> 荒畑幸絵<sup>5)</sup> 櫻井淑男<sup>6)</sup>  
吉本昭<sup>7)</sup> 国貞佳世<sup>8)</sup>

**要旨** わが国の小児重症肺炎の抗菌療法に関する知見を得るために、11の小児集中治療室を対象に後方視的調査を行い、初期抗菌薬の使用実態、死亡率を検討した。市中肺炎43例、院内肺炎40例で、死亡率は市中肺炎1例(1/43; 2.3%)、院内肺炎6例(6/40; 15%)であった。市中肺炎、院内肺炎とも最も使用されていた抗菌薬は ampicillin sulbactam (SBT/ABPC) であった。最重症肺炎83例に対して、小児呼吸器感染症ガイドライン2007(GL2007)の推奨通りにカルバペネム系薬を初期抗菌薬として処方していたのは7例(7/83; 8.4%)であった。ガイドラインを遵守した場合の死亡率は1例(14%)であり、非遵守の6例(6/83; 7.2%)と統計学的差異はなかった( $p=0.9053$ )。

## はじめに

小児肺炎の死亡率は先進国では極めて低く、米国での観察研究によると、1939~1996年までで97%死亡者が減少している<sup>1)</sup>。その理由として、抗菌薬の開発普及、ワクチン(インフルエンザ、肺炎球菌、インフルエンザ菌)や医療基盤の充実が考えられている。一方、小児の人工呼吸器関連肺炎(ventilator associated pneumonia: VAP)は入院患者の3.3%、人工呼吸器患者の5.5%に発生し<sup>2)</sup>、死亡率は20%と高率であると報告されてい

る<sup>3)</sup>。抗菌薬過剰使用に伴う耐性菌の蔓延や高度医療に伴う免疫不全者の増加により、今後小児肺炎治療が難しくなっていく可能性があり、より一層適正な抗菌薬使用が求められている。「小児呼吸器感染症診療ガイドライン2007(以下、GL2007)」では、人工呼吸管理や循環不全を伴う肺炎を「最重症」例と定義し、これに対する原因微生物不明時の初期抗菌薬としてカルバペネム系抗菌薬単独、あるいはマクロライド系抗菌薬との併用を推奨している<sup>4)</sup>。しかし、ガイドラインの普及度や有効性についての検討は行われていない。今回、

**Key words:** ガイドライン, 重症肺炎, 抗菌薬適正使用, カルバペネム系抗菌薬

- 1) 長野県立こども病院総合小児科・感染制御室  
〔〒399-8288 安曇野市豊科3100〕
- 2) 川崎医科大学小児科
- 3) 京都府立医科大学集中治療部・感染制御部
- 4) 熊本赤十字病院小児科
- 5) 国保旭中央病院小児科
- 6) 埼玉医科大学総合医療センター小児科
- 7) 奈良県立医科大学感染症センター
- 8) 倉敷中央病院小児科

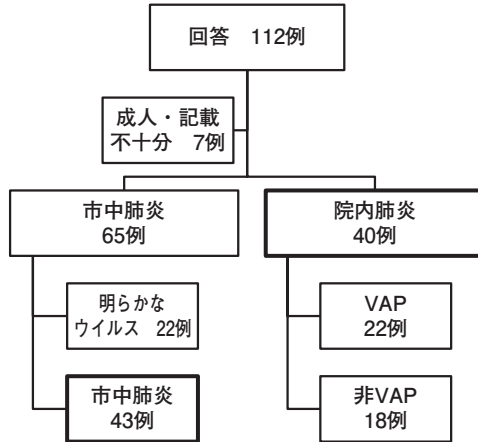


図 症例内訳

最重症肺炎例を多く扱うと予測される小児集中治療室 (pediatric intensive care unit : PICU) を対象に小児肺炎の診療内容に関しての多施設調査を行った。

## I. 調査対象および方法

### 1. 調査対象

施設は小児集中治療を専門とするスタッフが勤務しており、PICUとして独立した看護単位がある27施設を対象とした。2009年4月～2010年3月の1年間に、個々の施設に入室し肺炎と臨床診断されたすべての循環不全症例と人工呼吸器装着症例を対象とした。肺炎の診断方法は各施設の判断に委ねた。

### 2. 調査方法

対象施設に調査表を郵送し、対象患者に関するデータを、後方視的に担当者が記入する記述式観察研究とした。

患者情報は、連結可能匿名化を行い、個人情報保護を保護した。具体的には、患者氏名を削除し、代わりに施設ごとに通し番号をつけて匿名化を行った。被験者とこの番号を結びつける対応表は、ネットワークから切り離されたコンピュータを使用して、外部記憶媒体に記録させ、その外部記憶媒体は鍵をかけるなど、厳重に管理した。また、後方視的観察研究のみであること、新たな侵襲が加わらないこと、収集される情報に個人情報は含まれないことより、文部科学省・厚生労働省による疫

学研究に関する倫理指針にある「インフォームド・コンセントの簡略化等に関する細則」に従い、研究対象者からのインフォームドコンセントの取得を省略した。

抗菌薬略語は日本化学療法学会が制定した新抗菌薬略語一覧表より採択した<sup>5)</sup>。

### 3. 定義

最重症肺炎は、GL2007に則り、循環不全を伴う、あるいは人工呼吸管理が必要な場合と定義した。

院内肺炎の定義を、入院後48時間以降に新しく発生した肺炎とし、それ以外すべてを市中肺炎と定義した。また人工呼吸器管理開始48時間以降に発生した肺炎を人工呼吸器関連肺炎 (ventilator-associated pneumonia : VAP) と定義した。

選択された抗菌薬に対して、検出菌の感受性が「S (感受性)」であった場合を「適切」と規定した。

### 4. 調査項目

患者背景、ショックの有無、血液培養施行の有無、GL2007で示される「最重症」肺炎の有無、原因菌、初期抗菌薬の種類とその適切性、28日入院生命予後を検討した。

## II. 結果

### 1. 回答施設数・施設概要

11施設より回答があった (回答率40%)。回答施設の病床数は9.6床 (6～18床)、年間管理症例は平均255例 (36～488例)、PICU内での抗菌薬処方権限が主にPICU専従医にある施設が4施設 (36.3%)であった。

### 2. 症例内訳

112症例の登録があった。市中肺炎は71例で、成人症例とデータ不備症例を除くと、解析対象は65例となった。うちRSウイルス抗原陽性例やインフルエンザウイルス抗原陽性例など明らかなウイルス感染症は22例で、これを除外した市中肺炎の解析対象は43例であった。院内肺炎は41例で、データ不備症例を除くと解析対象は40例となった。院内肺炎のうちVAPは22例 (55%)であった (図)。

### 3. 患者背景

性別、年齢、死亡率、PICU 入室時のショックの有無、血液培養採取の有無などの患者背景を表 1 にまとめた。

### 4. 検出菌 (表 2)

今回の検討では、気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) などの侵襲的微生物学的診断が行われている事例はなかったため、正確な起因菌はわからない。しかし、検出された細菌のなかで、臨床医が原因菌の可能性が高いと判断した菌を「検出菌」とした。検出菌が判明したケースは、市中肺炎 16 例 (16/43 ; 37%)、院内肺炎 17 例 (17/40 ; 42%) であった。市中肺炎では *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) が 4 症例と最多であった。また、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*),

*Serratia marcescens* (*S. marcescens*) をそれぞれ 3 症例より検出した。院内肺炎では、黄色ブドウ球菌 (メチシリン感受性) が 6 症例と最も多く、*P. aeruginosa* (5 症例), *M. catarrhalis* (4 症例), *S. pneumoniae* (2 症例) が検出された。カルバペネム耐性菌は検出されなかった。検出微生物不明例は、市中肺炎で 27 件 (27/43 ; 62%)、院内肺炎 23 件 (23/40 ; 57%) であった。

### 5. 選択初期抗菌薬の内容と適切率

選択された初回抗菌薬を表 3 にまとめた。市中肺炎では 13 通りの抗菌薬が選択されており、うち 5 例で 2 剤併用であった。単剤投与では、SBT/ABPC 14 例 (32%) が最も多く選択されていた。院内肺炎では、19 通りの抗菌薬が選択されており、うち 9 例で複数抗菌薬が選択された。単剤で最も多く使用された抗菌薬は、SBT/ABPC 11 例 (27%) であった。

検出菌が判明した症例で適切率を検討した。市

表 1 各群の患者背景

		市中肺炎	院内肺炎
解析対象症例数		43	40
性別	男	20	23
	女	22	17
	不明	1	0
年齢 (歳)	平均±SD (範囲)	5±4 (0~14)	5±5 (0~15)
ショック	有	15	10
	無	28	30
血液培養施行		36	35
VAP		0 (0%)	22 (55%)
死亡		1 (2.3%)	6 (15%)

VAP : ventilator associated pneumonia

表 3 初回選択抗菌薬

市中肺炎	N	院内肺炎	N
subbactam/ampicillin	14	subbactam/ampicillin	11
subbactam/ampicillin + azithromycin	3	piperacillin	4
cefotaxime	8	ampicillin	4
cefotaxime + ampicillin	2	ceftazidime	4
cefazolin	4	cefazolin	3
meropenem	3	その他	14
cefmetazole	2	Total	40
tazobactam/piperacillin	2		
その他	5		
Total	43		

表 2 検出菌

市中肺炎	検出例	院内肺炎	検出例
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	<i>Staphylococcus aureus</i>	6
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	<i>Moraxella catarrhalis</i>	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3		
<i>Serratia marcescens</i>	3		

MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

表 4 初期選択抗菌薬の適切性 (市中肺炎)

抗菌薬	適切	不適切	合計
sulbactam/ampicillin	3	1	4
piperacillin	2		2
tazobactam/piperacillin		1 (死亡)	1
cefotaxime	5	1	6
panipenem/betamipron	1		1
meropenem	1		1
合計	12	3	15

市中肺炎での全体での適切率は 80% (12/15) であった (表 4)。市中肺炎で初回抗菌薬無効例での検出菌は, *P. aeruginosa*, *M. catarrhalis* と, *H. influenzae* (BLNAR) の混合感染, MRSA であった。院内肺炎の適切率は 82% (19/23) であった (表 4)。また院内肺炎において, 抗緑膿菌作用をもつ薬剤を選択された 6 例では 6 例有効 (100%) で, 抗緑膿菌作用をもつ薬剤を選択されなかった 17 例では 13 例が有効であった (適切率 76%) (表 5)。抗緑膿菌薬作用をもつ薬剤使用と非使用で, 院内肺炎に対する適切率に統計学的な有意差を認めなかった ( $p=0.2688$ )。無効であった 4 例中 2 例より緑膿菌, 1 例より *E. cloacae*, *Acinetobacter baumannii* が検出されていた。

### 6. GL 2007 遵守状況

GL 2007 では, 最重症肺炎に対して原因微生物不明時の初期治療抗菌薬としてカルバペネム系抗菌薬単独あるいはマクロライド系抗菌薬との併用が推奨されている。初期治療薬としてカルバペネム系抗菌薬が用いられたのは 7 例 (市中肺炎 4 例, 院内肺炎 3 例) (8.4%) のみであった。カルバペネム系薬使用の内訳は市中肺炎では meropenem (MEPM) が 3 例で, うち 1 例で azithromycin (AZM) と併用された。また panipenem/betamipron (PAPM/BP) が 1 例であった。ショック症例は 2 例 (2/4; 50%) で, 全例退院した。検出菌は 2 例で判明し, *E. coli* と *H. influenzae* (感受性記載なし) であった。また院内肺炎では MEPM が 2 例 vancomycin (VCM), amikacin (AMK) と併用され, PAPM/BP が 1 例で AMK と併用されていた。ショック症例は 1 例 (最終死亡) であった。検出菌は 1 例で判明し *P. aeruginosa* (感受性不

表 5 初期選択抗菌薬の適切性 (院内肺炎)

抗菌薬	適切	不適切	合計
sulbactam/ampicillin	6	2	8
piperacillin	1		1
cefazolin	2		2
cefmetazole		1 (死亡)	1
cefotaxime	3	1	4
ceftazidime	4		4
meropenem	1		1
vancomycin	1		1
trimethoprim-sulfamethoxazole	1		1
合計	19	4	23

明) であった。ガイドラインを遵守した場合の死亡率は 1 例 (14%) であり, 非遵守の 6 例 (7.7%) と, 差異はなかった ( $p=0.9053$ )。

もしも GL 2007 に沿ってすべての初期抗菌薬選択がなされていたと仮定した場合, 今回検出した検出菌への適切率は 82% (31/38) から 87% (33/38) へと変化するが, 統計学的には有意な上昇ではなかった ( $p=0.7531$ )。

### 7. 28 日死亡率

死亡率は, 市中肺炎 1 例 (2.3%), 院内肺炎 6 例 (15%) (VAP 13.6%) であった。小児市中肺炎死亡 1 例は重篤な基礎疾患を有していたため, 死因が直接肺炎によるものであるかどうかは, 不明であった。

## III. 考 察

PICU における抗菌薬の使用状況を, 後方視的に検討した。小児院内肺炎死亡率は 15% (VAP 13.6%) であり, 過去の報告における死亡率 10~25% と同様であった。

わが国小児市中肺炎の起因菌は, 中村<sup>6)</sup>によると, 不明が最も多く 29.3%, 細菌性 28.3%, 肺炎マイコプラズマ 22.4%, ウイルス性 17.9% といわれている。本研究では, 不明 44%, ウイルス 35%, 細菌 21% であった。ウイルスが多いのは, H1N1pdm 流行期であったためと考えられる。細菌では, *S. pneumoniae* と *H. influenzae* が 2 大起因菌である。本研究においても, *H. influenzae* と *S. pneumoniae* の検出は上位であった。しかし, MRSA, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* など, 院内肺

炎の起因菌も検出されている。今回詳細には調査できていないが、入退院を繰り返すことが多い基礎疾患を有する患者が、“市中肺炎”として PICU に入院していることが示唆される。近年、成人領域では“医療施設関連肺炎”の定義が提唱され、入退院歴のある患者群を院内肺炎と同様に取り扱う試みがある。小児領域においても同様の定義づけが必要と考えられる。

小児領域における院内肺炎の起因菌は、成人同様院内環境菌が多いとされる<sup>7)</sup>。VAP に関しては、*S. aureus* 28.4%、*P. aeruginosa* 25.2%、グラム陰性桿菌 26.6% という Babcock ら<sup>8)</sup>による報告がある。今回の検討でも *S. aureus* (MSSA)、*P. aeruginosa* が検出されることが多かった。また、初期経験的治療が適切でない 4 症例の検出菌は、抗緑膿菌作用をもつ薬剤に感受性があった。院内肺炎に対しては抗緑膿菌作用をもつ薬剤を使用することで、初期治療の適切性を高め得る可能性がある。

検出微生物不明例は、市中肺炎で 27 件 (27/43; 62%)、院内肺炎 23 件 (23/40; 57%) であった。先行抗菌薬投与の影響が推察されるが、先行抗菌薬の有無に関する検討は行っていない。また、今回の検討では BAL などの侵襲的微生物学的診断が行われている事例はなかった。検出率を高める手段として考慮する価値があると考えられる。

今回最も頻用された初期経験的抗菌薬は SBT/ABPC で、約 1/3 の症例で使用された。SBT/ABPC はペニシリン系薬で、肺炎の起因として代表的な肺炎球菌、インフルエンザ菌、MSSA をカバーする。嫌気性菌もカバーするため、誤嚥性肺炎に対しても有効である。また小児適応もあるため使いやすいことが、頻用されている理由であると考えられる。一方、市中・院内を合わせて 36 通りの抗菌薬処方例があった。GL 2007 の遵守率は 7 例 (8.4%) のみであった。これらの結果は、わが国の小児集中治療現場における肺炎診療において、GL 2007 が十分に利用されていない可能性を示唆する。

呼吸不全を伴う重症肺炎では、ウイルス感染症と初期に判断しても細菌混合感染を考え、抗菌薬投与は必須である。解析対象外であるがウイルス感染 22 例に対して、全例で抗菌薬が使用されて

いた。その内訳としては SBT/ABPC が 8 例 (8/22; 36%)、cefotaxime (CTX) が 6 例 (6/22; 27%) であり、カルバペネム系薬の使用はなかった。重要なことは細菌感染の関与がないと判断された場合の抗菌薬中止であるが、それに関しては検討していない。

GL 2007 では、患者の急性期重症度 (人工呼吸管理およびショック) を重症度分類に使用し、これにより経験的抗菌薬の選択を行う仕組みとなっている。GL 2007 の「最重症肺炎」の対象は、頻度は少ないが市中発症でかつ生来健康な児であっても重症化してしまう、高度ペニシリン耐性肺炎球菌 *S. pneumoniae*、*H. influenzae* type b やレジオネラ、あるいは代表的な院内感染起因菌としての緑膿菌などの起因菌が想定され、これらに伴う重症敗血症や敗血症性ショックの初期治療として「カルバペネム系抗菌薬単独あるいはマクロライド系抗菌薬との併用」が推奨されている。今回の結果は、PICU の肺炎患者に対し上記推奨薬を使用することで、初期治療の適切性を高め得る可能性が示唆されており、考慮に値する。

しかし、経験的治療の選択は急性重症度のみならず慢性併存病変や抗菌薬治療歴、保菌歴なども含めて総合的に判断する必要がある。とりわけ今回の対象患者は PICU で管理される複雑な背景をもつ患者も多く含んでおり、個別の保菌状況や抗菌薬治療歴を勘案したうえでの個別治療が優先されていた可能性がある。重症感染症において初期抗菌薬の不適切さは予後に直結する。適切な初期抗菌薬を選択することが重要であるが、初期抗菌薬が不適切になる一番の理由は耐性菌である。今回の検討では、検出された原因菌で抗菌薬感受性のある市中肺炎起因菌が少なくなかったが、一部に緑膿菌や MRSA などの耐性菌も含まれていた。成人領域で一般的にいわれている多剤耐性菌のリスク因子 (例; 90 日以内の抗菌薬治療、5 日以上の最近の入院歴、など) を評価できるほどの症例数はなかった。今後、より適切な初期治療薬を選択するためには前向き研究が必要であると考えられた。また、ガイドライン遵守の有無と最終転帰である生命予後間には統計学的有意差を検出できなかった。

以上より、PICU の患者群において GL 2007 の適用が真の患者転帰に及ぼす影響については、より大規模な疫学調査あるいは前向き検討により評価される必要があると考えられる。

### 結 語

今回の報告は後方視的観察研究であるが、わが国における人工呼吸器管理や循環不全を伴う小児肺炎に関する現状を知ることができた。今後は、小児の重症肺炎に対して適切な初期抗菌薬に指針を示すためにも、症例・重症定義や効果判定基準を明確にし、より大規模な前向き観察研究を行う必要がある。

謝辞：非会員協力者として、自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児手術・集中治療部 永野達也先生、東京都立小児総合医療センター集中治療科 新津健裕先生、神奈川県立こども医療センター集中治療科 林拓也先生、大阪府立母子保健総合医療センター麻酔集中治療科 竹内宗之先生、済生会横浜市南部病院小児科 山崎博子先生にはデータの提供など、論文作成にご協力いただきました。ここに謝意を述べさせていただきます。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

### 文 献

- 1) Dowell SF, et al : Mortality from pneumonia in children in the United States, 1939 through 1996. *N Engl J Med* 342 (19) : 1399-1407, 2000
- 2) Richards MJ, et al : Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. *Pediatrics* 103 (4) : e39, 1999
- 3) Elward AM, et al : Ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients : risk factors and outcomes. *Pediatrics* 109 (5) : 758-764, 2002
- 4) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会 : 原因微生物不明時の初期抗菌薬療法. 小児呼吸器感染症ガイドライン 2007. 協和企画, 東京, 2007
- 5) 日本化学療法学会略語集 (<http://journal.chemotherapy.or.jp/abbrev.pdf>)
- 6) 中村 明 : 気管支肺感染症病因診断の問題点—EBM の時代を迎えて—. *日小児会誌* 107 : 1067-1073, 2003
- 7) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会 : 院内肺炎. 小児呼吸器感染症ガイドライン 2011. 協和企画, 東京, 2011
- 8) Babcock HM, et al : Ventilator-associated pneumonia in a multi-hospital system : differences in microbiology by location. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24 (11) : 853-858, 2003

### Antimicrobial therapy of severe childhood pneumonia in pediatric intensive care units in Japan

Masashi KASAI<sup>1)</sup>, Kazunobu OUCHI<sup>2)</sup>, Nobuaki SHIME<sup>3)</sup>, Katsuki HIRAI<sup>4)</sup>, Sachie ARAHATA<sup>5)</sup>, Yoshio SAKURAI<sup>6)</sup>, Akira YOSHIMOTO<sup>7)</sup>, Kayo KUNISADA<sup>8)</sup>

- 1) *Department of General Pediatrics and Infection Control, Nagano Children's Hospital*
- 2) *Department of Pediatrics, Kawasaki Medical school*
- 3) *Department of Anesthesiology and Intensive Care, University Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine*
- 4) *Department of Pediatrics, Kumamoto Red Cross Hospital*
- 5) *Department of Pediatrics, Asahi Chuo Hospital*
- 6) *Department of Pediatrics, Saitama Medical University Hospital*
- 7) *Center for Infectious disease, Nara Medical University*
- 8) *Department of Pediatrics, Kurashiki Central Hospital*

A retrospective investigation was conducted in 11 Japanese pediatric intensive care units to evaluate current practice for the diagnosis and treatment severe pediatric pneumonia. For-

ty-three community-acquired pneumonia cases, and 40 cases of nosocomial pneumonia were enrolled over a 12 month period. Mortality in the community-acquired pneumonia and the nosocomial pneumonia were 2.3% and 15%. The most frequently used initial antimicrobial agent was ampicillin-sulbactam. Initial appropriate treatment was performed in 82% of the patient. Only seven patients (8.4%) prescribed with carbapenems, which were recommended as the initial treatment for severe pneumonia according to the Japanese guidelines published in 2007 for the management of respiratory infection. The differences in mortality were statistically insignificant between patients who adhered to the guideline 14% and those who did not 7.2%.

(受付：2012年8月1日，受理：2012年11月20日)

\* \* \*

## 機関誌「小児感染免疫」第24巻査読者一覧

第24巻は下記の先生方に査読をお願いいたしました。  
ご協力に心よりお礼申しあげます。

編集委員長 牛島廣治

青木知信	秋田博伸	石和田稔彦	市山高志	岩田 力	牛島廣治
江下優樹	奥田真珠美	小倉英郎	尾崎隆男	小田 慈	片寄雅彦
狩野博嗣	城 宏輔	新庄正宜	田島 剛	堤 裕幸	寺井 勝
中野貴司	西 順一郎	沼崎 啓	原 寿郎	星野 直	細矢光亮
前田明彦	松永健司	松原知代	室野晃一	森 雅亮	森口直彦
山岸義晃	山本威久				

(敬称略，あいうえお順)