

原著

骨髄炎治療における抗菌薬内服スイッチの有用性の検討

磯貝 美穂子¹⁾ 森野 紗衣子³⁾ 廣瀧 慎太郎¹⁾
森川 和彦²⁾ 伊藤 健太¹⁾ 堀越 裕歩¹⁾

要旨 当院における骨髄炎治療の抗菌薬内服スイッチプロトコルの有用性について検討した。内服スイッチの条件を、①症状の改善、②菌血症合併例では最低2週間の静注抗菌薬の投与、③内服が可能な3項目とし、2010年3月～2014年12月の骨髄炎患者46名中、新生児例を除く46名中45名(98%)がプロトコルに準じて内服スイッチが行われた。46名中26名(57%)で原因菌が同定され、そのうち81%がMSSAであった。内服薬は82%でセファレキシンを選択したが、副作用は認めず、薬剤変更を要した症例はなかった。全症例においてフォロー期間18.5カ月(中央値)での再燃・再発は認めず、当院の内服スイッチプロトコルは急性・慢性骨髄炎において有用と考えられた。

はじめに

小児の化膿性骨髄炎は、「歩きたがらない」、「腕をあげない」など、痛みによる可動域制限を主訴に来院することが多く、ときに発熱を伴う。成人の化膿性骨髄炎が外傷や手術後に発症するのに比べて、小児では血行性感染からの発症が大半を占める¹⁾。成長に伴い血流が供給される長管骨骨端では、解剖学的に血管が渦を巻くように発達しているため細菌がトラップされやすく、一時的な菌血症から同部位の骨髄に感染を起こす²⁾。Arnoldらの報告によると、化膿性骨髄炎の原因菌は、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌(methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: MSSA)が70%、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-

resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)が10%と、黄色ブドウ球菌が全体の8割を占める。次いで、*Streptococcus pyogenes* 12%、グラム陰性桿菌5%がみられる³⁾。また、3歳未満では*Streptococcus pneumoniae*や*Kingella kingae*が原因となることがある。*Haemophilus influenzae* type bは以前は10～15%を占めていたが、ワクチンの導入により先進国ではほとんど認めなくなった²⁾。

化膿性骨髄炎は4～6週間の抗菌薬治療を要し、成人では静注薬で治療が完遂されることが多い⁴⁾。それに対し、小児では骨への血流が豊富であるため、内服治療の有用性について以前より検討されており⁵⁾、静注薬から内服薬へのスイッチが可能とされている⁶⁾。日本の先行研究では、症状の改善とC-reactive protein (CRP)陰性化を

Key words : 骨髄炎, 黄色ブドウ球菌, 内服薬

1) 東京都立小児総合医療センター感染症科

2) 同 臨床研究支援センター

[〒183-8561 府中市武蔵台2-8-29]

3) 国立感染症研究所感染症疫学センター

指標とし内服薬へ変更した小児急性骨髄炎 24 例において、全例治癒している⁷⁾。

抗菌薬の静注から内服へのスイッチの条件は、症状の改善かつ CRP 低下 ($<2\sim3$ mg/dl) を指標とする方法が提案されているが^{3,6)}、慢性骨髄炎ではこれらの炎症マーカーの上昇を認めないこともあり、適応しにくい。そこで当院では、急性・慢性骨髄炎に対して、血液検査結果ではなく、臨床症状の改善 (解熱、骨圧痛の改善)、菌血症合併例では最低 2 週間の静注抗菌薬の投与、内服可能の 3 項目を条件に内服スイッチを行ってきた。そこで、当院のプロトコールの有用性を明らかにするために検討を行った。

I. 対象と方法

2010 年 3 月～2014 年 12 月に、東京都立小児総合医療センターで診療した化膿性骨髄炎の症例を後方視的に電子診療録より検討した。診療録上で骨髄炎の登録があった症例のうち、病変の骨圧痛があり、放射線科医の読影により画像検査 (単純 X 線検査, CT 検査, MRI 検査) で骨髄炎に合致する所見を認める症例を対象とした。除外基準は、治療が原則、内服のみで行われる抗酸菌性骨髄炎、発症機序や治療方針の異なる手術後の二次性骨髄炎とし、以上を症例定義とした。原因菌は、無菌部位の血液、関節液、骨組織培養により検出同定された菌とした。感受性の判定は、米国の Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI: 臨床検査標準協会) の基準を用いた。

電子診療録を用いて、年齢、性別、初発症状、来院時の検査所見、罹患部位、原因菌、急性骨髄炎または慢性骨髄炎の診断、治療的手術の有無、治療抗菌薬、内服薬への変更の有無、治療期間、薬剤副作用、フォロー期間について検討した。急性骨髄炎は、発症から有効な治療介入まで 2 週間未満の症例のうち、画像検査で膿瘍や腐骨を認めないものとし⁶⁾、慢性骨髄炎は発症から有効な治療介入まで 2 週間以上を要した症例、または画像検査で膿瘍、腐骨などの合併を認める症例とした。統計解析は IBM SPSS Statistics 22 (IBM 社, Armonk, NY) を用いた。急性骨髄炎、慢性骨髄炎の比較は t 検定にて行い、有意水準は両側検定

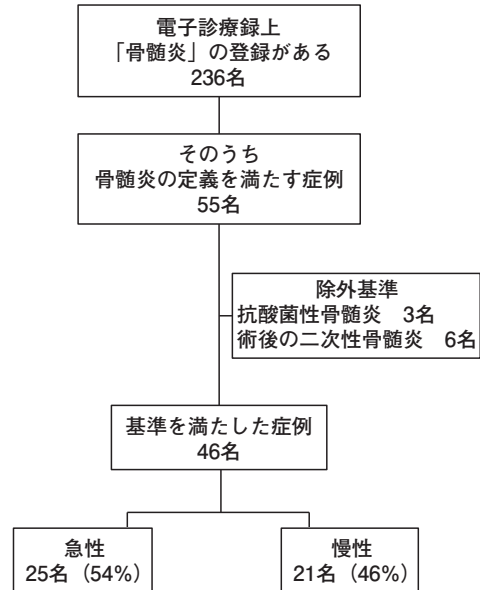


図 1 症例

で $p < 0.05$ とした。

II. 結果

1. 症例

電子診療録上で骨髄炎の登録が 236 名あり、骨髄炎の症例定義に合致したのが 55 名、抗酸菌性骨髄炎と術後骨髄炎の 9 名を除外した症例は 46 名であった (図 1)。

2. 臨床背景

急性化膿性骨髄炎が 25 名 (54%)、慢性化膿性骨髄炎が 21 名 (46%) であった。年齢の中央値は 8 歳 (0～14 歳) で、男児が 27 名 (59%) を占めた。罹患部位は、大腿骨 18 名、脛骨 8 名、踵骨・距骨 6 名、骨盤 5 名、上腕骨 2 名、鎖骨 1 名、下顎骨 1 名、頸椎 1 名、腰椎 1 名、橈骨 1 名、手 1 名、腓骨 1 名であった (表 1)。

3. 症状

来院時症状は、急性骨髄炎では罹患部位の痛みまたは可動域制限は 100% (25/25 名)、 38°C 以上の発熱は 80% (20/25 名) であった。慢性骨髄炎では罹患部位の痛みまたは可動域制限は 100% (21/21 名)、発熱は 48% (10/21 名) であった (表 1)。

表 1 患者背景

	急性骨髄炎 (n=25)	慢性骨髄炎 (n=21)	合計 (n=46)
年齢, 中央値 (歳)	6 (0~14)	7.5 (0~14)	8 (0~14)
男児 (名)	15 (60%)	12 (57%)	27 (59%)
部位			
大腿骨	13	5	18 (39%)
脛骨	4	4	8 (17%)
踵骨・距骨	5	1	6 (13%)
骨盤	1	4	5 (11%)
上腕骨	0	2	2 (4%)
鎖骨	0	1	1 (2%)
下顎骨	0	1	1 (2%)
頸椎	0	1	1 (2%)
腰椎	0	1	1 (2%)
橈骨	1	0	1 (2%)
手	1	0	1 (2%)
腓骨	0	1	1 (2%)
発熱 (名)	20 (80%)	10 (48%)	30 (65%)
可動域制限 (名)	25 (100%)	21 (100%)	46 (100%)

4. 検査所見

来院時の血液検査における白血球数 (中央値) は, 急性骨髄炎では 12,370/ μ l (3,640~30,430/ μ l), 慢性骨髄炎では 7,860/ μ l (3,980~26,140/ μ l) であり, 急性骨髄炎で有意に多かった ($p=0.04$). CRP (中央値) は, 急性骨髄炎で 5.49 mg/dl (1.00~16.00 mg/dl), 慢性骨髄炎で 1.55 mg/dl (0.03~16.36 mg/dl) で有意差は認めなかった ($p=0.24$) (表 2).

5. 治療の手術

慢性骨髄炎 21 名のうち, 入院時または経過中の画像検査で膿瘍合併を認めたのは 13 名で 62% を占め, そのうち 6 名が骨搔破術の適応となった. 画像検査で膿瘍形成が疑われ前医で手術が行われた 1 例は, 手術所見で膿瘍は認めなかったため, 当院転院後に急性骨髄炎と判断した.

6. 原因菌

血液, 関節液, 骨組織培養から原因菌が判明したのは, 46 名中 26 名 (57%) であった. 46 名中

表 2 血液検査結果

		急性骨髄炎 (n=25)	慢性骨髄炎 (n=21)	p 値
白血球数 (/ μ l)	中央値	12,370	7,860	<0.05
	範囲	3,640~ 30,430	3,980~ 26,140	
CRP (mg/dl)	中央値	5.49	1.55	0.235
	範囲	1~16	0.03~ 16.36	

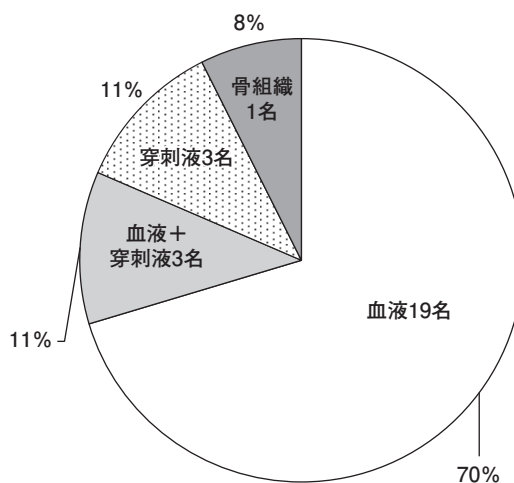


図 2 培養陽性検体

骨髄炎症例 46 名中 26 名 (57%) で原因菌が同定され, そのうち 22 名 (85%) は血液培養が陽性であった.

41 名で 2 セット以上提出され, 22 名が血液培養陽性となり, 原因菌が判明した症例の 85% を占めた (図 2). 原因菌の内訳は MSSA 22 件 (85%), MRSA 3 件 (11%), *S. pyogenes* 1 件 (4%), *Klebsiella pneumoniae* 1 件 (4%) であった (図 3). MRSA が検出された症例は, 血管内カテーテル関連感染による医療関連感染が 2 名, コントロール不良なアトピー性皮膚炎を認めていた市中感染が 1 名であった.

7. 治療

初期治療の選択は, セファゾリンを中心とする抗 MSSA 薬で開始した症例が 37 名, 抗 MRSA 薬単独または抗 MSSA 薬と抗 MRSA 薬を併用で開始した症例が 9 名であった (図 4). 抗 MSSA 薬

で治療を開始した症例のうち、セファゾリンから薬剤変更を要したのは2名で、*S. pyogenes*が検出されアンピシリン+クリンダマイシンに変更した例、*K. pneumoniae*が検出されセフォタキシムに変更した例であった。

新生児の1名を除き、46名中45名(98%)でプロトコールに準じて内服抗菌薬へスイッチし、セファレキシン 100 mg/kg/day (最高 2,000 mg/day) を選択したのは37名(82%)であった(図5)。

静注期間は、急性骨髄炎で中央値14日〔interquartile range (IQR) 10~16日〕、慢性骨髄炎で中央値17日(IQR 10~21日)と差は認めず($p=$

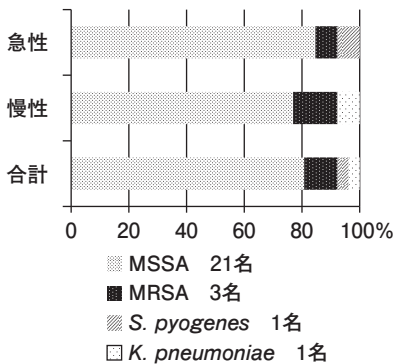


図3 原因菌

MSSA : methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

S. pyogenes : *Streptococcus pyogenes*

K. pneumoniae : *Klebsiella pneumoniae*

0.50), 内服期間はそれぞれ中央値35日(IQR 29~44日), 中央値164日(IQR 150~174日)であった。静注と内服治療を合わせた全治療期間は、急性で中央値46日(IQR 42~65日), 慢性で中央値183日(IQR 176~189日)であった(表3)。

8. 副作用

副作用により薬剤変更を要した症例はセファレキシン使用例では認めず、スルファメトキサゾール・トリメトプリムを用いた1例のみであった。症例は15歳女児のMRSAによる慢性骨髄炎で、スルファメトキサゾール・トリメトプリム内服11日目に皮疹(顔面・四肢に出現), 内服13日目に血小板減少(入院時 $20.7 \times 10^3/\mu\text{l} \rightarrow 13.4 \times 10^3/\mu\text{l}$)を認めたため、リネゾリドに変更した。リネゾリド内服21日目に好中球減少傾向($1,474/\mu\text{l}$)が出現したため、入院のうえバンコマイシン静注治療を行った。

9. 予後

2015年3月時点で、急性・慢性ともに中央値19カ月間(急性IQR 10~29カ月, 慢性IQR 9~26カ月)において骨髄炎の再燃・再発は認めていない。

III. 考 察

今回、対象となった46名の骨髄炎のうち、抗菌薬の内服および吸収が懸念された新生児症例1名を除くすべての症例で内服スイッチを行い、フォロー期間中に骨髄炎の再燃・再発は認めなかった。本研究結果により、当院の内服スイッチプロトコールは急性・慢性骨髄炎において有効な手段となり得ることが示唆された。

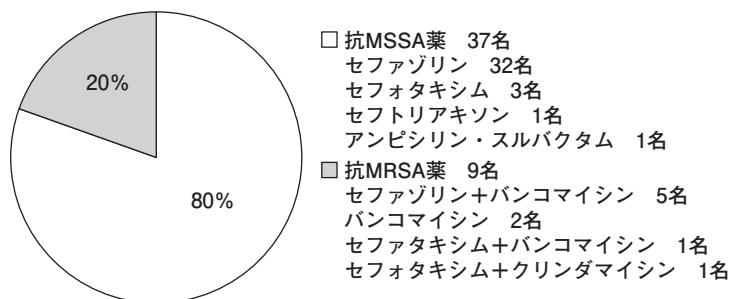


図4 静注薬の選択

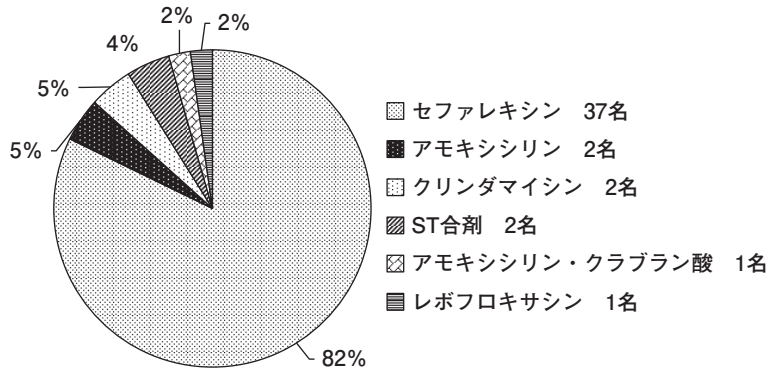


図 5 内服薬の選択

骨髄炎症例 46 名中 45 名 (98%) で内服スイッチを行い、セファレキシシンが 82% を占めた。

表 3 治療・フォロー期間

	急性骨髄炎 (n=25)		慢性骨髄炎 (n=21)		p 値
	中央値	IQR	中央値	IQR	
静注 (日)	14	10~16	17	10~21	0.495
内服 (日)	35	29~44	164	150~174	—
合計 (日)	46	42~65	183	176~189	—
フォロー 期間 (月)	19	10~29	19	9~26	—

静注治療期間 (中央値) は、急性で 14 日、慢性で 17 日であった。これは、血液培養陽性例が多く、最低 2 週間の静注治療を行ったことや、手術を要した慢性例の 5 名において症状の改善を確認するまでに時間を要したこと、手術介入しなかった症例においては膿瘍の消失を画像で確認したうえで内服スイッチを行ったことによると考える。全治療期間は急性骨髄炎を 6 週間、慢性骨髄炎を 6 カ月に設定し、画像評価で骨髄の炎症が残存していると考えられた症例に関しては治療期間の延長を行った。その結果、急性で 46 日、慢性で 183 日 (いずれも中央値) とほぼ設定した期間で治療終了可能であった。抗菌薬内服終了後も、2015 年 3 月時点で 18.5 カ月 (中央値) のフォロー期間中に骨髄炎の再燃・再発は認めていない。

骨髄炎の治療は長期となるため、原因菌同定が重要である。そのため、当院では抗菌薬開始前に

血液培養を原則 2 セット以上提出し、入院時に手術が予定された場合には術前に抗菌薬投与は行わず、関節液や骨組織培養の提出を優先している。その結果、高率に 2 セット提出され、46 名中 26 名 (57%) において原因菌が同定された。血液培養の陽性率は 48% であり、陽性率を 20~30% とする既報と比較し高かった^{8,9)}。骨髄炎を疑った症例において、複数セットの血液培養を提出することが重要であることが示された。

原因菌のうち MSSA が 81% を占め、先行研究と比較するとその頻度が高かった⁶⁾。初期治療は、8 割がセファゾリンなどの抗 MSSA 薬で開始した。セファゾリンから薬剤変更を要したのは 2 名で、原因菌 (*S. pyogenes* 1 名, *K. pneumoniae* 1 名) に合わせて変更した。原因菌不明であった症例のうち、抗 MSSA 薬で治療開始し、治療経過中に症状が増悪したために薬剤変更を要した症例は認めなかった。なお、抗 MRSA 薬を単独または併用で開始した症例は、血液培養陽性または関節液・骨組織のグラム染色でグラム陽性球菌が観察された場合か、前医において抗 MSSA 薬により症状の改善が得られなかった症例であった。

内服薬の選択は、MSSA の多くがペニシリナーゼ産生菌であったため、セファレキシシン 100 mg/kg/day を選択した。セファレキシシン内服症例において薬剤変更を要した症例は認めなかった。これはセファレキシシンの安全性を示す先行研究と矛盾しない結果であった¹⁰⁾。薬剤副作用に関しては、

スルファメトキサゾール・トリメトプリムとリネゾリドを使用した MRSA による慢性骨髄炎の 1 例において、それぞれ皮疹と 2 系統の軽度血球減少を認めた。再入院、静注での治療再開を要したが、慢性骨髄炎として 6 カ月間の治療を終了し日常生活に支障なく過ごしている。

ま と め

① 症状の改善, ② 菌血症合併例では最低 2 週間の静注抗菌薬の投与, ③ 内服が可能な 3 項目を満たした場合に内服スイッチは可能であった。内服スイッチ後の経口抗菌薬として最も多く使用されたセファレキシンは有用であり、長期にわたり副作用なく内服可能であった。全症例でフォロー期間 (中央値 18.5 カ月) 中の再燃や再発は認めていないことから、当院の内服スイッチプロトコールは急性、慢性骨髄炎の両者に適応できると考えられた。

謝辞：本研究症例において外科治療およびフォローアップして下さった東京都立小児総合医療センター整形外科の下村哲史先生、太田憲和先生、丹治敦先生、北野牧子先生、統計解析について助言して下さった臨床研究センターの金子徹治先生に深謝いたします。

なお、本稿の要旨は第 46 回日本小児感染症学会 (2014 年 10 月 18 日, 19 日, 東京都新宿区) で報告した。

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) Berbari EF, et al : Osteomyelitis. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed (Bennett JE, et al eds). Elsevier/Saunders, Philadelphia, 2010, 1457-1467
- 2) Gutierrez K : Osteomyelitis. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th ed (Long SS, et al eds). Elsevier/Saunders, Philadelphia, 2010, 469-477
- 3) Arnold JC, et al : Acute bacterial osteoarticular infections : eight-year analysis of C-reactive protein for oral step-down therapy. Pediatrics 130 (4) : e821-828, 2012
- 4) Muldoon EG, et al : A national survey of infectious disease practitioners on their use of outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT). Infect Dis 47 (1) : 39-45, 2015
- 5) Zaoutis T, et al : Prolonged intravenous therapy versus early transition to oral antimicrobial therapy for acute osteomyelitis in children. Pediatrics 123 (2) : 636-642, 2009
- 6) Peltola H, et al : Acute osteomyelitis in children. N Engl J Med 370 (4) : 352-360, 2014
- 7) 小野山陽祐, 他 : 小児急性骨髄炎における治療経過と抗菌薬内服移行. 日小児会誌 119 (3) : 581-588, 2015
- 8) Russell CD, et al : Microbiological characteristics of acute osteoarticular infections in children. J Med Microbiol 64 (Pt 4) : 446-453, 2015
- 9) Mitha A, et al : Community-acquired bone and joint infections in children : a 1-year prospective epidemiological study. Arch Dis Child 100 (2) : 126-129, 2015
- 10) Autmizguine J, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral cephalexin in children with osteoarticular infections. Pediatr Infect Dis J 32 (12) : 1340-1344, 2013

- 1) Berbari EF, et al : Osteomyelitis. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of

Review of oral switch for treatment of osteomyelitis in children

Mihoko ISOGAI¹⁾, Saeko MORINO³⁾, Shintaro HIROTAKI¹⁾,
Yoshihiko MORIKAWA²⁾, Kenta ITO¹⁾, Yuho HORIKOSHI¹⁾

- 1) *Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics Tokyo Metropolitan Children's Medical Center*
- 2) *Clinical Research Support Center, Department of Pediatrics Tokyo Metropolitan Children's Medical Center*
- 3) *National Institute of Infectious Diseases*

The aim of this study was to evaluate the protocol on switching an antibiotic agent from parenteral therapy to oral therapy in suppurative osteomyelitis. This study included pediatric patients with osteomyelitis in Tokyo Metropolitan Children's Medical Center from March 2010 to December 2014. The protocol for switching to an oral agent is : 1) pain is resolved, 2) at least 2 weeks of parenteral antibiotic therapy is completed for patients with a positive blood culture, and 3) oral administration is feasible.

Total of 46 patients were identified with 25 (54%) and 21 (46%) having acute and chronic osteomyelitis respectively. The most affected bone was femur. Pathogens were identified in 26 patients (57%) of which 22 (81%) with positive cultures had methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA). Blood cultures became positive in 48% of the patients. A total of 45 patients (98%) received oral antibiotic therapy following parenteral antibiotic therapy according to the switching protocol. Cephalexin was chosen for 82% of the patient cohort with no significant adverse effects or recurrence being observed.

The protocol of this study was successful in switching to an oral antibiotic agent without recurrence of suppurative osteomyelitis.

(受付 : 2015 年 5 月 13 日, 受理 : 2015 年 11 月 11 日)

* * *