

原著

小児血液腫瘍患者における緑色連鎖球菌菌血症の臨床像

永澤 俊¹⁾ 荒木 孝太郎^{2,3)} 福岡 かほる^{2,3)}
 幡谷 浩史¹⁾ 堀越 裕歩^{2,3)}

要旨 緑色連鎖球菌 (viridans group streptococci; VGS) は病原性の低い口腔内常在菌として知られているが、好中球減少などの免疫抑制状態の児においては菌血症の重要な起因菌となり得る。小児血液腫瘍疾患における VGS 菌血症の臨床的特徴を明らかにすることを目的に後方視的検討を行った。

2010年3月～2018年12月に、東京都立小児総合医療センター血液腫瘍科で化学療法もしくは造血幹細胞移植を受け、かつ VGS 菌血症を発症した症例を対象とした。

39例を対象で基礎疾患は急性骨髄性白血病16例(41%)、前駆B細胞性急性リンパ球性白血病10例(26%)の順に多かった。好中球減少(500/ μ L未満)は37例(95%)に認め、発熱以外の症状は消化器症状9例(23%)、口腔粘膜障害6例(15%)の順に多かった。抗がん剤はシタラビン(大量療法を含む)26例(67%)が最多であった。37例(95%)で培養採取後にセフェピムが開始され、33例(85%)で血液培養陽性時にバンコマイシンが追加された。同定された菌種は *Streptococcus mitis* が19例(49%)で最多であった。7例(18%)がセフェピム耐性、全例でバンコマイシン感性だった。血液培養でグラム陽性球菌陽性が判明した時点でバンコマイシンの併用を考慮しても良いかもしれない。

はじめに

緑色連鎖球菌 (viridans group streptococci; VGS) は口腔内や腸管内、膣、上気道に常在するグラム陽性球菌である。VGS が病原体となることは少ないが、ときとして菌血症を引き起こし、感染性心内膜炎、髄膜炎や肺炎を発症させる¹⁾。

VGS は小児血液腫瘍患者における菌血症の起因菌として3番目に多いとされており²⁾、ときに低血圧や急性呼吸窮迫症候群といった毒素性ショック症候群様の病態 (viridans streptococcal shock syn-

drome; VSSS) を引き起こす^{3,4)}。VSSS の64%が集中治療室での管理を必要とし³⁾、VSSS の死亡率は0～23%と高率のため^{2,4)}、小児血液腫瘍患者では非常に重要な病原体である。

VGS 菌血症のリスク因子には、急性リンパ球性白血病の再発、急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia; AML)、造血幹細胞移植、大量シタラビン療法、重症粘膜障害、著明な発熱、好中球減少、肺炎がある⁵⁻⁷⁾。

臨床症状は発熱が最初の症状である場合が多く、他に紅斑、悪寒、腸炎、咽頭炎、口腔粘膜障害が

Key words : 緑色連鎖球菌菌血症, 菌血症, 小児血液腫瘍

1) 東京都立小児総合医療センター総合診療科 2) 同 感染症科 3) 同 免疫科

連絡先: 永澤 俊 〒183-8561 府中市武蔵台 2-8-29 東京都立小児総合医療センター総合診療科

ある。VGS の菌種は、*Streptococcus mitis* が最も多く、他に *S. sanguis*, *S. oralis*, *S. salivarius*, *S. constellatus*, *S. mutans* などが報告されている⁸⁾。

VGS の *in vitro* でのペニシリン耐性は 21～62% と報告されている⁹⁾。ペニシリン耐性を有するリスクとしてあげられているものに、成人の報告ではβラクタム系抗菌薬の予防投与、βラクタム系抗菌薬の 30 日以内の先行投与、院内感染があるが、小児の研究ではこれらは特にリスク因子としては証明されなかった¹⁰⁾。

VGS 菌血症の報告は成人で多く、小児における報告は少ない。小児専門施設における血液腫瘍患者の VGS 菌血症症例について、臨床的特徴や微生物学的特徴を明らかにすることを目的とした。

I. 方 法

2010 年 3 月～2018 年 12 月に、東京都立小児総合医療センターの血液腫瘍科において、18 歳未満で化学療法もしくは造血幹細胞移植を受けた患者のうち、腋窩温で 38℃ 以上を認めかつ VGS 菌血症となったものを対象とした。菌血症の定義は末梢静脈もしくは中心静脈カテーテルから採取された血液培養が少なくとも 1 セット陽性であることとし、該当しないものは除外した。また、主治医がコンタミネーションと判断した症例も除外した。電子診療録を用いて性別、生年月、基礎疾患、発熱時の随伴症状、発熱が出る前に使用していた抗がん剤、造血幹細胞移植の有無、発熱時の白血球数・好中球数、好中球減少 (500/μL 未満) の有無、好中球減少期間 (好中球が減少してから発熱するまでの日数)、発熱時の中心静脈カテーテルの有無とその後の抜去の有無、初回抗菌薬の種類、血液培養陽性時に追加した抗菌薬の種類、同定された菌種、検出された菌の抗菌薬感受性、転帰について後方視的に検討を行った。本報告に際し、東京都立小児総合医療センターの倫理委員会の承認を得た (H31b-8)。

II. 結 果

電子診療録上、条件を満たした患者数は 34 名であった。同一患者で 2 回 VGS に罹患した者を 1 名、3 回罹患した者を 2 名に認め、症例数は計 39 件であった。

表 臨床的特徴

項目	n=39
男児	22 (56%)
年齢中央値 (四分位範囲)	9 (4.5～14.0)
基礎疾患	
AML †	16 (41%)
B-ALL ‡	10 (26%)
横紋筋肉腫	6 (15%)
その他	7 (18%)
化学療法	
シタラビン	26 (67%)
メトトレキセート	23 (59%)
エトポシド	19 (49%)
オンコピン	13 (33%)
臨床症状	
消化器症状	9 (23%)
口腔粘膜障害	6 (15%)
発熱期間中央値 (四分位範囲)	3 日 (2.0～6.0)
その他	5 (13%)
検査所見	
好中球減少	37 (95%)
白血球数中央値 (四分位範囲)	40/μL (20～205)
好中球数中央値 (四分位範囲)	0/μL (0～0.5)
好中球減少期間 (四分位範囲)	6 日 (3.0～7.0)
治療	
抗菌薬投与期間中央値 (四分位範囲)	16 日 (15.0～21.5)
転帰	
PICU 入室	0 (0%)
死亡	1 (3%)

† AML: acute myeloid leukemia

‡ B-ALL: precursor b-cell acute lymphoblastic leukemia

1. 患者背景

39 症例のうち、男児が 22 症例 (56%)、女児が 17 症例 (44%) であった (表)。背景疾患は AML が最も多く、前駆 B 細胞性急性リンパ球性白血病 (precursor b-cell acute lymphoblastic leukemia; B-ALL)、横紋筋肉腫が次いで多かった。その他の疾患では、T 細胞性急性リンパ球性白血病・ホジキンリンパ腫・血球貪食症候群・神経芽腫・髄芽腫・胚細胞腫・AML と横紋筋肉腫の併発がそれぞれ 1 例ずつみられた。B-ALL 全 10 例のうち、B-ALL の再発であった者が 3 名、再々発であった者が 2 例であった。移植を受けた症例は 2

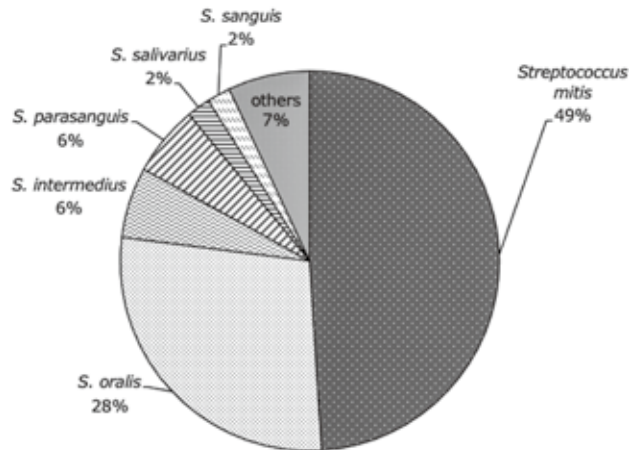


図 同定された菌種

例 (B-ALL 再発, B-ALL 再々発) であった。使用された抗がん剤はシタラピン (大量療法を含む) が最も多かった。

2. 臨床症状

発熱以外の症状は、嘔吐・悪心・腹痛といった消化器症状や口腔粘膜障害が多く認められた。その他、呼吸器症状が2例、眼瞼発赤・肛門周囲発赤・鼻出血がそれぞれ1例であった。感染性心内膜炎、髄膜炎や肺炎の合併はみられなかった。

3. 分離菌

同定された菌種を図に示す。バンコマイシンに対しては全例感性であったが、ペニシリン耐性は9例 (23%)、セフェピム耐性を7例 (18%) に認めた。セフェピム耐性の7例においてはすべてペニシリン耐性を有していた。

4. 治療と転帰

37例 (95%) で血液培養採取時にセフェピムが開始された。1例はメロペネムで開始され、残る1例は来院時に既に心肺停止状態であったため、抗菌薬投与は行われなかった。抗菌薬が投与された症例では、血液培養陽性時に33例 (85%) でバンコマイシンが追加された。対象症例は全例で中心静脈カテーテル挿入中であったが、抜去は2例 (5%) で行われた。挿管や昇圧剤といった集中治療を要した症例はなく、38例 (97%) で合併症なく抗菌薬治療を完遂した。原疾患による死亡を1例 (3%) 認めた。

III. 考 察

本研究は、日本の小児血液腫瘍患者におけるVGS菌血症の臨床的特徴を検討した初めての報告である。基礎疾患や臨床症状、使用されていた抗がん剤、分離菌種などは海外の報告とほぼ同様の結果となった。また、初回の血液培養でグラム陽性球菌が検出されたタイミングでバンコマイシンを追加した結果、重症化した症例は認めなかった。

一般に、VGSは病原性の低い口腔内常在菌として知られているが、好中球減少などの免疫抑制状態の児においては重要な起病菌となり得る¹⁾。好中球減少性発熱 (febrile neutropenia; FN) 患者における菌血症の起病菌として、かつては大腸菌・緑膿菌・肺炎桿菌などのグラム陰性桿菌が多く報告されていたが、1980年頃からグラム陽性球菌の割合が増加した¹¹⁾。その理由として、中心静脈カテーテルの使用、粘膜障害を引き起こす化学療法使用の増加、グラム陰性桿菌感染予防の発展などがあげられる¹¹⁾。VGSは黄色ブドウ球菌やコアグララーゼ陰性ブドウ球菌、腸球菌に並び頻度の高い起病菌である¹¹⁾。VGSの中で*S. mitis*が最も頻度が高く病原性が強いとされており、本研究においても最も多く検出された起病菌であった⁸⁾。

VGS菌血症発症のリスク因子は、AML、大量シタラピン療法、好中球減少、口腔粘膜障害などがある⁵⁻⁷⁾。シタラピンは抗がん剤の中でも好中

球減少や口腔粘膜障害をきたしやすい薬剤であり、VGSの発症リスクを上げていると推察されている¹²⁾。今回の研究でもAMLが基礎疾患として最も多く、化学療法ではシタラビンが最も多く使用されており、好中球減少も95%に認めていた。一方で、今回の研究では口腔粘膜障害よりも消化器症状を呈する割合が高かった。既報では、VGS菌血症の42~62%に口腔粘膜障害が合併しているとあるが^{12,13)}、本研究では15%と報告より低い数字となった。消化器症状が多いことに関しては、化学療法中の児は加療による消化管粘膜障害を防ぐため、一般的に抗ヒスタミン薬や制酸剤を使用し腸管内をアルカリ化していることが多く、連鎖球菌が発育しやすい環境となり¹⁴⁾、既報では、制酸剤やH₂ブロッカーの使用は、制酸剤やH₂ブロッカーを使用していない群と比べ、約7倍VGS菌血症発症リスクを高めると報告されている⁸⁾。成人領域ではあるが、消化管粘膜障害をVGS菌血症の重症化のリスク因子として報告しており、口腔粘膜障害と同様に消化管粘膜障害もVGS発症に関連していると指摘している報告もある¹⁵⁾。

過去の報告において、VGS菌血症は15~25%がVSSSに至ったとされているが^{1,7,12)}、本研究ではVSSS発症に至った症例はなかった。本研究でVSSS発症例がなかった理由は不明だが、初回の血液培養でグラム陽性球菌が判明した後、速やかにバンコマイシン投与が行われていた点が可能性として考えられる。なお、来院時に心肺停止であった症例に関しては、来院の1週間前より原疾患の悪化のため自宅での緩和ケアに切り替えており、心肺停止の原因がVGS菌血症によるものか原疾患によるものかは電子診療録上では判明できなかったためVSSSを発症した症例には含めなかった。

過去には、多くのVGSがペニシリン感受性であったが、近年ではペニシリン耐性が増加している。既報では、732件のVGS菌血症のうち、50%以上がペニシリン耐性であり、ペニシリンのMICが2 μ g/mL以上では第3、第4世代のセフェム系やメロペネムに対しても耐性を示すことが報告されている¹⁶⁾。また、Marronらもセフェピムに対

する耐性が34%の症例で認めると報告し^{17,18)}、本研究ではセフェピム耐性を18%に認めた。成人よりも小児の方がより耐性傾向が強いとの報告があり、小児における抗菌薬を使用する頻度が高いことが影響していると示唆されている¹⁹⁾。一方で、VGSのバンコマイシン耐性の報告はなく、本研究でもバンコマイシンに対する感受性は100%であった。本研究でペニシリン耐性を示した9例のうち、7例はセフェピム耐性であり、2例はセフェピム感性であった。セフェピム耐性であった全例がペニシリンにも耐性であり、セフェピム耐性のVGSが血液培養から分離された場合、バンコマイシンによる治療完遂が望ましいと考えられる。

FN患者の初期治療は、抗緑膿菌作用を示す広域の抗菌薬の使用が推奨され^{11,14,20)}、患者の状態や施設のアンチバイオグラムなどによって抗菌薬の選択は異なる。当施設ではFNの初期治療にセフェピムを選択し、血液培養でグラム陽性球菌が検出された場合は速やかにバンコマイシンの追加を推奨している。FN患者の初期治療でバンコマイシンをルーチンに投与するかは議論が残り、SteinerらはVGS菌血症を発症した造血幹細胞移植患者において、shock症状を起こす前のバンコマイシンの使用は患者の生存率に影響はなかったと報告した²¹⁾。また、European Organization for Research and Treatment of Cancerは、FN患者の初期治療にバンコマイシンを選択しても、死亡率に影響を与えなかったと報告している²²⁾。IDSAガイドラインでも、不安定な血行動態やsepsisなどの特定の状況を除いて、初期治療でバンコマイシンをルーチンに併用することは推奨していない²⁰⁾。しかし、EltingらはFN患者のVGS菌血症において、初期治療にバンコマイシンを投与した場合、投与しなかった群と比べ死亡率が低かったと報告している²³⁾。前述のようにIDSAガイドラインは、FN患者の初期治療全例でバンコマイシンを併用することは推奨していないが、血液培養でグラム陽性菌が認められた場合は起因菌の感受性が判明するまでバンコマイシン併用を推奨している²⁰⁾。本研究でも、セフェピム耐性であった7症例は血液培養でグラム陽性球菌が判明した時点で速やかにバンコマイシン追加投与が行

われ、死亡例は原疾患による1例のみであった。FN発症時に重症感染症を想起する状態でなければ、セフェピム耐性のVGS菌血症であったとしても、血液培養の陽性報告後のバンコマイシン投与で治療できる可能性がある。

FN患者の初期治療にバンコマイシンを選択した症例と比較していないことは本研究の弱みであり、セフェピム耐性VGSによる菌血症例も7例と少なく、さらなる症例の蓄積が望まれる。本研究では重症化した症例は一例も認めなかったが、血液培養陽性時点でのバンコマイシン投与で治療成績に影響がなかったと述べるには本研究のみでは根拠に乏しい。血液腫瘍患者のFNという点で倫理的に前向き比較試験を行うのは難しいため、血液腫瘍患者のFNにおける抗菌薬選択について後方視的な多施設研究を行う必要がある。

結 語

VGSはセフェピムに17%の耐性を認めた。血液培養でグラム陽性球菌陽性が判明した時点でバンコマイシンの併用が考慮される。

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。

謝 辞

本論文作成にあたりご助言をいただいた東京小児総合医療センター血液・腫瘍科 湯坐有希先生、および斎藤雄弥先生、英文校正を行っていただいた Valera James Robert 先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Tunkel AR : Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 34 : 1524-1529, 2002
- 2) Mikulska M, et al : Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect* 68 : 321-331, 2014
- 3) Ahmed R, et al : Viridans streptococcus bacteraemia in children on chemotherapy for cancer: an underestimated problem. *Pediatr Haematol Oncol* 20 : 439-444, 2003
- 4) Huang WT, et al : Clinical features and complications of viridans streptococci bloodstream infection in pediatric hemato-oncology patients. *J Microbiol Immunol Infect* 40 : 349-354, 2007
- 5) Han S, et al : Clinical characteristics and antibiotic susceptibility of viridans streptococcal bacteraemia in children with febrile neutropenia. *Infection* 41 : 917-924, 2013
- 6) Paganini H, et al : Viridans streptococci bacteraemia in children with fever and neutropenia: a case control study of predisposing factors. *Eur J Cancer* 39 : 1284-1298, 2003
- 7) Lewis V, et al : Predictors and outcomes of viridans group streptococcal infections in pediatric acute myeloid leukaemia: from the Canadian Infections in AML Research Group. *Pediatr Infect Dis J* 33 : 126-129, 2014
- 8) Elting LS, et al : Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 14 : 1201-1207, 1992
- 9) Brucker L, et al : Viridans group streptococcal infections among children with cancer and the importance of emerging antibiotic resistance. *Semin Pediatr Infect Dis* 17 : 153-160, 2006
- 10) Bochud PY, et al : Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients : a review. *Am J Med* 97 : 256-264, 1994
- 11) Philip A, et al : Infections complications in pediatric cancer patients. *Principles & Practice of Pediatric Oncology*, 7th ed. Wolters Kluwer, Alphen aan den Rijn, 2015, 1010-1057
- 12) Nielsen MJ, et al : Viridans Group Streptococcal Infections in Children After Chemotherapy or Stem Cell Transplantation: A 10-year Review From a Tertiary Pediatric Hospital. *Medicine (Baltimore)* 95 : e2952, 2016
- 13) Ruescher TJ, et al : The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer* 82 : 2275-2281, 1998
- 14) Cherry J, et al : Enterococcal and Viridans Streptococcal Infections. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, Amsterdam, 2018, 835-856
- 15) Cunha BA, et al : Antimicrobial therapy of multi-

- drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, vancomycin-resistant enterococci, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Med Clin North Am* 90 : 1165-1182, 2006
- 16) Shelburne SA, et al : Development and validation of a clinical model to predict the presence of β -lactam resistance in viridans group streptococci causing bacteremia in neutropenic cancer patients. *Clin Infect Dis* 59 : 223-230, 2014
 - 17) Marron A, et al : Serious complications of bacteremia caused by viridans streptococci in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 31 : 1126-1130, 2000
 - 18) Marron A, et al : High rates of resistance to cephalosporins among viridans-group streptococci causing bacteraemia in neutropenic cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 47 : 87-91, 2001
 - 19) Eliopoulos GM, et al : Characterization of vancomycin-resistant. *Antimicrob Agents Chemother* 42 : 1088-1092, 1998
 - 20) Freifeld AG, et al : Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 52 : e56-93, 2011
 - 21) Steiner M, et al : Viridans streptococcal shock in bone marrow transplantation patients. *Am J Hematol* 42 : 354-358, 1993
 - 22) European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group : Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 163 : 951-958, 1991
 - 23) Elting LS, et al : Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia : Observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 25 : 247-259, 1997

Clinical characteristics of viridans group streptococci bacteremia in pediatric hematology and oncology patients

Shun NAGASAWA¹⁾, Kotaro ARAKI^{2,3)}, Kahoru FUKUOKA^{2,3)}, Hiroshi HATAYA¹⁾,
Yuho HORIKOSHI^{2,3)}

- 1) *Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center*
- 2) *Department of Infection Disease, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center*
- 3) *Department of Immunology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center*

Although Viridans group streptococci (VGS) are low-virulent, normal oral microflora in humans, they can cause bacteremia in immunocompromised children. The aim of this study was to describe the clinical characteristics of VGS bacteremia in pediatric hematology and oncology patients.

Patients with VGS bacteremia, who underwent either chemotherapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at the Division of Hematology and Oncology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center between January and December 2010, were enrolled into this study.

The most common underlying disease was acute myeloid leukemia in 16 patients (41%), followed by precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in ten patients (26%). Neutropenia was present in 37 patients (95%). Besides fever, nine patients experienced gastrointestinal symptoms (23%), and six patients experienced mucositis (15%). Cytarabine, in variable dosages, was used to treat 26 patients (67%). Cefepime was administered as empiric therapy to 37 patients (95%), with vancomycin added to treat 33 patients (85%) with a positive blood culture, due to possible cefepime-resistance. The VGS strain isolated most commonly was *Streptococcus mitis* in 19 patients (49%). Seven VGS strains were cefepime-resistant. All of the isolates were susceptible to vancomycin.

Key words: viridans group streptococci bacteremia, bacteremia, pediatric hematology and oncology

(受付 : 2019 年 10 月 31 日, 受理 : 2020 年 3 月 5 日)

* * *