

原著

ガイドラインに基づいた小児の市中肺炎に対する注射抗菌薬アンピシリンによる初期治療の検証

高橋 研斗¹⁾ 大石 智洋¹⁾ 井上 智貴¹⁾ 若林 尚子¹⁾
 河野 美奈¹⁾ 加藤 敦¹⁾ 寺西 英人¹⁾ 赤池 洋人¹⁾
 田中 孝明²⁾ 宮田 一平¹⁾ 大野 直幹¹⁾ 中野 貴司²⁾
 尾内 一信¹⁾

要旨 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017 が 2016 年に改訂され (以下 GL2017), 小児市中肺炎の入院例に対する初期治療として, アンピシリン (ABPC) が推奨された. そこで, 2016 年 10 月から 2019 年 9 月までの 3 年間に当科に入院し, GL2017 によるスコアにおいて中等症以上かつ細菌性肺炎と考えられる症例を対象に, ABPC の有効性を, スルバクタム・アンピシリン (SBT/ABPC) およびセフトリアキソン (CTRX) と比較し検討した. 対象者は計 161 例 (ABPC 投与群 72 例, SBT/ABPC 投与群 46 例, CTRX 投与群 43 例) で, 平均年齢 2 歳 1 か月, 男児: 女児 96:65, 中等症 85%, 重症 15% であった. 喀痰培養では, 全体で肺炎球菌が 73 例 (うち penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) 12%), インフルエンザ菌が 84 例 (うち beta-lactamase-nonproducing ampicillin-resistant strain (BLNAR) 25%), beta-lactamase-producing ampicillin-resistant strain (BLPAR) 11%) 検出された. ABPC 投与群において, 喀痰培養で PRSP (4 例), BLNAR (5 例), BLPAR (2 例) を検出した症例を含め, 全体の 92.2% の症例で治療開始後 48 時間未満に解熱を認めた. 他群との有意な差はみられなかった. ABPC は, 小児市中肺炎の入院例に対する初期治療として妥当と思われた.

はじめに

小児市中肺炎は, 入院する小児の中でも頻度の高い疾患である. その起因菌として, 乳幼児では細菌やウイルスが多く, 細菌では特に肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*), インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*), モラキセラカタラーリス (*Moraxella catarrhalis*) が重要とされている^{1,2)}. この小児市中肺炎に対する治療指針として, 小児呼

吸器感染症診療ガイドライン初版³⁾ が 2004 年に刊行された. その後, 耐性菌動向の変化や新規抗菌薬の上市などに伴い, 第 2 版⁴⁾ が 2007 年に, 第 3 版 (以下 GL2011)⁵⁾ が 2011 年に発刊された. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017 (以下 GL2017)¹⁰⁾ では, 新たに 2013 年に定期接種化された乳幼児の肺炎球菌結合型ワクチン導入による薬剤感受性の変化⁶⁻⁹⁾ や, 近年の新たな抗菌薬の開発の減少傾向などを受け, 薬剤耐性対策アクションプランを強く意

Key words : 小児, 市中肺炎, ガイドライン, アンピシリン, 治療

1) 川崎医科大学小児科学講座, 2) 同 総合医療センター小児科

連絡先: 大石智洋 〒701-0192 倉敷市松島 577 川崎医科大学小児科学講座

識し作成されている¹¹⁻¹⁴⁾。抗菌薬の適正使用に重点が置かれ、小児市中肺炎入院患者の細菌性肺炎に対する初期選択薬として、アンピシリン (ABPC) が第一選択薬として推奨されることが明記された。これを契機に、当院においても小児市中肺炎入院患者の初期治療として、ABPC を積極的に使用することとした。そこで、我々は小児市中肺炎に対する ABPC の有効性を検証するために、これまで当院において小児市中肺炎の第一選択薬として使用してきたスルバクタム/アンピシリン (SBT/ABPC) およびセフトリアキソン (以下 CTRX) の治療成績と比較し、検討した。

I. 対象と方法

対象は、2016年10月から2019年9月までの3年間に川崎医科大学小児科に入院した市中肺炎例で、GL2017に掲載されている重症度判定により中等症以上の項目に1つ以上該当し、かつ肺炎のスコアリング項目から細菌性肺炎と考えられ、上記3剤のいずれかで治療した症例とした。抗菌薬投与量は、ABPCは30~40mg/kg/回・1日3回、SBT/ABPCは30~50mg/kg/回・1日3回、CTRXは25~30mg/kg/回・1日2回もしくは50~60mg/kg/回・1日1回とした。対象の月齢 (年齢)、性別、基礎疾患の有無、重症度、入院時の末梢血白血球数、入院時のCRP値、血液培養検査、ウイルス性呼吸器感染症迅速検査、発熱出現から入院までの日数、抗菌薬投与から解熱までの時間、抗菌薬投与期間、洗浄喀痰培養結果 (Geckler分類4~6) を後方視的に検討した。

今回、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*のみを起因菌とし、これらが分離された症例は例外なく起因菌として評価を行った。食食像の有無は評価したもののそれ以上の解析は行わなかった。解熱の定義は体温37.5℃以下が24時間以上継続することとした。解熱までの時間は、この定義を満たすことになった初めの体温測定の時刻から、抗菌薬投与を開始した時刻を差し引いたものとした。検出された*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*については、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (微量液体希釈法) に準拠して薬剤感受性を測定した。耐性の基準としては、*S. pneumoniae*は、PCGのみ米国臨

床検査標準化委員会 (CLSI) M100-S17¹⁵⁾ の break point に従い、他の抗菌薬と *H. influenzae* は CLSI M100-S26¹⁶⁾ の break point に従った。つまり、PCGのMICが0.06 µg/mL以下の*S. pneumoniae*を penicillin-sensitive *S. pneumoniae* (PSSP)、0.125 µg/mL以上1 µg/mL以下を Penicillin-intermediate-resistant *S. pneumoniae* (PISP)、2 µg/mL以上を PRSP とし、*H. influenzae* については、β-lactamase 非産生株で ABPC の MIC が 1 µg/mL 以下の株を β-lactamase negative ABPC susceptible (BLNAS)、ABPC の MIC が 2 µg/mL の株を β-lactamase negative ABPC intermediate resistant (BLNAI)、ABPC の MIC が 4 µg/mL 以上の株を BLNAR とした。β-lactamase 産生能はニトロセフィン法 Cefinase™ を用いて確認した。統計処理は、EZR (Eazy R) version 1 (神田善伸、埼玉県、日本)¹⁷⁾ を使用し、t 検定、χ² 検定において p 値 < 0.05 を統計学的有意差ありとした。なお、本研究は、川崎医科大学倫理委員会にて承認を得ている (No.2972)。

II. 結果

全体の症例数は ABPC 投与群 72 例、SBT/ABPC 投与群 46 例、CTRX 投与群 43 例の合計 161 例であった。年齢 (月齢) は 1 か月~15 歳 7 か月、平均 2 歳 1 か月で、性別は男児 96 例 (59.6%)、女児 65 例 (40.4%) と全体でも男児が多く、いずれの群でも男児が多数だった。全体の7割は基礎疾患のない児で、基礎疾患を有する例の中では気管支喘息を最も多く認めた (17%) (表1)。

GL2017 に記された重症度分類において、全体の 137 例 (85%) が中等症で、24 例 (15%) が重症に該当した。白血球数に関して、CTRX 投与群が ABPC 投与群に対して有意に高く (p=0.02)、CRP 値に関して、CTRX 投与群が ABPC 投与群と SBT/ABPC 投与群に対して有意に高い結果となった (p=0.005, p=0.03)。入院までの日数の中央値はいずれの群も 3 日で、抗菌薬投与期間の中央値はいずれの群も 5 日であった (表2)。

次に、抗菌薬投与から解熱までに要した時間であるが、各群の平均値と 48 時間未満、そして解熱前に抗菌薬を変更した症例数および割合を示した

表1 本研究において対象となった患者背景①

	ABPC 投与群	SBT/ABPC 投与群	CTRX 投与群	合計
症例数 (人)	72	46	43	161
年齢中央値 (範囲)	1 歳 (0~12)	1 歳 (0~8)	1 歳 (0~15)	1 歳 (0~15)
性別 (男:女)	43 : 29	27 : 19	26 : 17	96 : 65
基礎疾患				
なし	55	27	31	113 (70%)
気管支喘息	13	6	8	27 (17%)
心身障害児	0	3	2	5 (3%)
免疫不全	0	4	1	5 (3%)
染色体異常	1	4	0	5 (3%)
その他	3	2	1	6 (4%)

表2 本研究において対象となった患者背景②

	ABPC 投与群	SBT/ABPC 投与群	CTRX 投与群	合計
重症度分類 (GL2017)				
重症	8 (11%)	11 (24%)	5 (12%)	24 (15%)
中等症	64 (89%)	35 (76%)	38 (88%)	137 (85%)
白血球数 (/ μ L)	11,266 \pm 3,628	13,023 \pm 6,283	13,621 \pm 6,030	12,451 \pm 5,235
CRP 値 (mg/dL)	3.0 \pm 3.6	5.0 \pm 5.0	6.0 \pm 7.4	4.7 \pm 5.3
発症から入院までの日数 (日)	3 (0~13)	3 (0~11)	3 (0~15)	3 (0~15)
抗菌薬投与期間 (日)	5 (2~10)	5 (2~22)	5 (3~10)	5 (2~22)

表3 抗菌薬投与から解熱までに要した時間

	ABPC 投与群	SBT/ABPC 投与群	CTRX 投与群
平均 \pm SD	20時間18分 \pm 13時間12分	26時間42分 \pm 18時間42分	23時間48分 \pm 17時間54分
48時間未満	47 (92%)	32 (86%)	30 (88%)
(解熱前の) 抗菌薬変更	0	1 (2%)	0
計	51	37	34

(表3). なお, 抗菌薬投与時に発熱を認めていない症例は除外した. 平均値において, 各群間で統計学的な有意差はみられなかったが, ABPC 投与群において20時間18分 \pm 13時間12分と最も短い値を示す結果となった. すべての群で, およそ9割の症例で治療開始から48時間未満の解熱が得られていた.

図に, 対象となった症例における洗浄喀痰培養からの主な検出菌を示した. *S. pneumoniae* は全体の73例 (45.3%), *H. influenzae* は全体の84例 (52.2%), *M. catarrhalis* は全体の79例 (49.1%) からそれぞれ検出された. *S. pneumoniae* において, PSSPが約半数, 残りはほぼPISPで, PRSPは12.0%であった. *H. influenzae* ではBLNAIとBLNAR併

せて約半数で, さらにBLPAR (β -lactamase 産生株)も11%認められた.

表4に検出菌別の選択抗菌薬と治療開始後48時間未満の解熱率 (%) を示した. なお, 抗菌薬投与時に発熱を認めていない例は除外した. ここでは, 検出菌に対して検討するため, 複数菌検出例の場合もそれぞれの検出菌を1例ずつ数えた. ABPC 投与群, SBT/ABPC 投与群, CTRX 投与群においてそれぞれ, 96.3% (52/54), 79.5% (31/39), 89.5% (34/38)であった. 注釈の①~③は, 経過中に抗菌薬を変更した症例を各1例ずつ含んでいる. ①, ③は同一症例で, PISPが発覚したことを理由に4日目に主治医の判断でCTRXに変更した. ②は後述するが低酸素脳症を基礎疾患

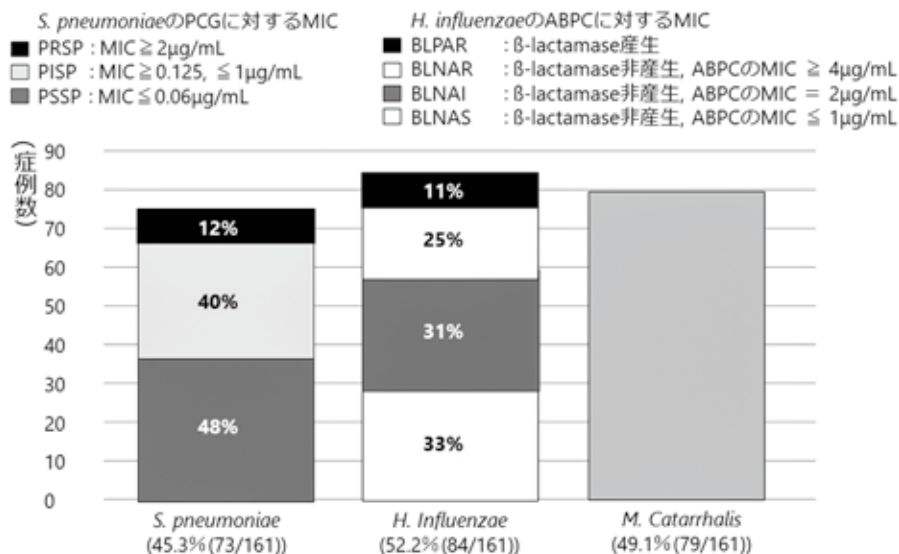


図 今回、対象となった症例における洗浄喀痰培養からの主な検出菌および耐性菌分離率

PRSP : penicillin-resistant *S. pneumoniae*

PISP : penicillin-intermediate-resistant *S. pneumoniae*

PSSP : penicillin-sensitive *S. pneumoniae*

BLPAR : beta-lactamase-producing ampicillin-resistant strain

BLNAR : beta-lactamase-nonproducing ampicillin-resistant strain

BLNAI : beta-lactamase-nonproducing ampicillin intermediate-resistant strain

BLNAS : beta-lactamase-nonproducing ampicillin-sensitive strain

M. catarrhalis : *Moraxella catarrhalis*

各検出菌の全対象における症例数とその割合を示した。複数菌検出例においてもそれぞれ数えた。

グラフ中には、各検出菌の耐性菌分離率の割合を示した (*M. catarrhalis* に関しては割愛した)。

S. pneumoniae は、PSSP と PISP 併せておよそ 9 割を占めており、*H. influenzae* は BLPAR が 11% で検出されていた。

表 4 検出菌別の選択抗菌薬と 48 時間未満の解熱率 (%)

	ABPC 投与群	SBT/ABPC 投与群	CTRX 投与群
PSSP	100% (8/8)	81% (9/11)	89% (8/9)
PISP	87.5% (7/8) ①	83% (5/6) ②	75% (6/8)
PRSP	100% (4/4)	0% (0/1)	100% (4/4)
BLNAS	100% (12/12)	67% (4/6)	83% (5/6)
BLNAI	100% (14/14)	86% (6/7)	100% (2/2)
BLNAR	83% (5/6) ③	83% (5/6)	100% (7/7)
BLPAR	100% (2/2)	100% (2/2)	100% (2/2)

PSSP : penicillin-sensitive *S. pneumoniae*

PISP : penicillin-intermediate-resistant *S. pneumoniae*

PRSP : penicillin-resistant *S. pneumoniae*

BLNAS : beta-lactamase-nonproducing ampicillin-sensitive strain

BLNAI : beta-lactamase-nonproducing ampicillin intermediate-resistant strain

BLNAR : beta-lactamase-nonproducing ampicillin-resistant strain

BLPAR : beta-lactamase-producing ampicillin-resistant strain

①~③ : いずれも、経過中に抗菌薬を変更した症例

①③ (同一症例) : 起因菌が PISP と判明したため 4 日目にセフトリアキソンに変更

② : 解熱せず、4 日目と 7 日目にそれぞれ、タゾバクタム・ピペラシリン、トスフロキサシンに変更

表5 解熱に48時間以上要した症例

選択抗菌薬	年齢	性別	起因菌	解熱時間	他の微生物検索	基礎疾患
ABPC	0歳11か月	男	PISP, BLNAR	73時間30分	-	-
	2歳0か月	女	-	50時間00分	-	-
	1歳0か月	女	-	54時間30分	-	-
	0歳11か月	女	-	48時間00分	-	-
SBT/ABPC	1歳0か月	男	PSSP, BLNAS	61時間30分	-	気管支喘息
	1歳0か月	女	PSSP, BLNAS	64時間00分	AdenoV	-
	15歳0か月	女	PISP	176時間30分	Mycoplasma 320倍 (PA法)	低酸素脳症
	3歳0か月	男	PRSP, BLNAR	56時間00分	-	精神運動発達遅滞
	1歳0か月	女	BLNAI	62時間00分	RSV	-
CTRX	0歳6か月	女	PSSP, BLNAS	77時間00分	hMPV	-
	0歳9か月	女	PISP	80時間10分	-	-
	2歳8か月	男	PISP	63時間00分	-	-
	15歳7か月	男	-	96時間00分	-	超低体重出生, 脳性麻痺, West症候群

PRSP : penicillin-resistant *S.pneumoniae*

PISP : penicillin-intermediate-resistant *S.pneumoniae*

PSSP : penicillin-sensitive *S.pneumoniae*

BLPAR : beta-lactamase-producing ampicillin-resistant strain

BLNAR : beta-lactamase-nonproducing ampicillin-resistant strain

BLNAI : beta-lactamase-nonproducing ampicillin intermediate-resistant strain

BLNAS : beta-lactamase-nonproducing ampicillin-sensitive strain

に持ち解熱に176時間30分を要した症例であり、4日目と7日目にそれぞれ、タゾバクタム・ピペラシリン (TAZ/PIPC), トスフロキサシン (TFLX) に変更した。

表5には解熱までに48時間以上かかった症例の詳細を示した。本研究で、抗菌薬投与時に発熱を認め解熱の評価を行えた症例は122例 (ABPC投与群51例, SBT/ABPC投与群37例, CTRX投与群34例)で、解熱に48時間以上要した症例は、122例中13例 (10.7%)であった。内訳はABPC投与群4例, SBT/ABPC投与群5例, CTRX投与群4例であった。年齢は2歳未満が8例, 2~5歳が3例, 6歳以上が2例で。男女比は5:8でやや女児に多かった。起因菌としては *S. pneumoniae* 8例 (PSSP 3例, PISP 4例, PRSP 1例), *H. influenzae* 6例 (BLNAS 3例, BLNAI 1例, BLNAR 2例)であった。実際に、解熱に要した時間は48~72時間未満が8例, 72~96時間未満が3例, 96時間以上が2例であった。また、他の微生物を検出した症例は全4例で、アデノウイルス, RSウイルス, ヒトメタニューモウイルス, 肺

炎マイコプラズマを1例ずつ認めた。基礎疾患を認めた症例は4例で、気管支喘息, 精神運動発達遅滞, 低酸素脳症, 超低体重出生児 (脳性麻痺・West症候群) が1例ずつであった。ABPC投与群4例のうち起因菌を検出したのは1例でPISPとBLNARの両方を検出していた。SBT/ABPC投与群では全例に起因菌の検出を認めた。低酸素脳症を基礎疾患に持ち、のちに肺炎マイコプラズマ感染が判明した症例は、解熱に176時間を要した。本症例は4日目にTAZ/PIPCに変更し、7日目にTFLXに変更した。その他アデノウイルスまたはRSウイルスの感染を各1例ずつ認め、気管支喘息と精神発達遅滞を基礎疾患として有した例を各1例ずつ認めた。CTRX投与群4例のうち3例に起因菌を認めたが、耐性菌は認めておらず1例にヒトメタニューモウイルス感染を認めていた。

III. 考 察

肺炎球菌結合型ワクチン導入前においても、小児の細菌性肺炎における初期抗菌薬としてのABPCの有用性は報告されているが¹⁸⁾, GL2017

が発表されて以来、ABPCを第一選択とする治療方針がますます普及している可能性があるため、本研究のような肺炎球菌結合型ワクチン導入後の現在の状況における検討が必要である。今回、その有用性はGL2017の第二選択薬として推奨されているSBT/ABPC、CTRXに比し全く遜色のない結果となった。本研究の対象において、白血球数やCRPに関して、CTRX投与群において有意に高かったが、GL2011で肺炎の重症度分類から検査値(好中球数、CRP)項目が除外されるなど、これらの値は臨床上の重症度とは必ずしも合致しないことが指摘されている¹⁹⁾。重症度分類では明らかな差を認めておらず、今回の対象を妥当であると考えた。抗菌薬投与から解熱までに要した時間に関しては3群間で明らかな差はなかった。織田らの小児市中肺炎に対するSBT/ABPC投与群、PIPC投与群、CTX/CTRX投与群の解熱期間の調査報告²⁰⁾においても、同じく3群間で有意差は認めていなかった。閑野らの同様の報告²¹⁾においても、ABPC投与群、SBT/ABPC投与群の2群間で解熱期間に有意差は認めていない。本研究でもすべての群でおよそ9割の症例で治療開始から48時間未満の解熱が得られていた。一般的に抗菌薬の治療効果判定は48~72時間で行うとされている中で²²⁾、この結果は、過去の報告と比較しても遜色なくGL2017で推奨された治療方針が適切であることを裏付けていると考えられる。

一方で今回の研究では、全身状態や経口摂取量の回復、SpO₂や努力性呼吸などの発熱以外の理学所見の改善についての検討を行っておらず、今後の課題となると思われる。

洗浄喀痰培養からの主な検出菌および耐性菌分離率に関して、*S. pneumoniae*は全体の73例(45.3%)、*H. influenzae*は全体の84例(52.2%)からそれぞれ検出されていた。*S. pneumoniae*はPSSPが35株(48%)、PISPが29株(40%)、PRSPが9株(12%)であり感性株が多かった。この結果は、2010年以降PRSPが減少し、PSSPが増加するという過去のサーベイランスの成績²³⁾と比較して、ややPRSPの割合が高かったものの、おおむね同様の結果であった。この傾向は、肺炎球菌結合型ワクチンが導入された影響や薬剤の適正

使用の結果が関与していると思われる。

今回は経年的評価を行うため、CLSI M100-S17に従ったが、2018年1月にCLSIの*S. pneumoniae*薬剤感受性判定基準は改定され、髄膜炎以外では、PCG-MICおよびAMPC-MIC 2 µg/mLまでは感性と規定されている²²⁾。また現在原因菌として分離される*S. pneumoniae*の感受性はほとんどPCG-MIC 2 µg/mL以下である²³⁾。Nascimento-Carvalhoらの報告²⁴⁾では、PRSPに対して、MIC 4 µg/mLまでは、ペニシリン系薬剤での治療が可能であったと述べられている。これらに加え、静注で使用するABPCであれば、経口薬に比し血中濃度が目標MICよりもはるかに高い濃度に至ることは容易に想像でき、呼吸器感染症では*S. pneumoniae*に関して、耐性があまり問題とならず、ABPCは十分に効果が期待できると思われる¹⁷⁾。

当院において検出された*S. pneumoniae*においてもほとんどの株がPCG-MIC 2 µg/mL以下であったため、2 µg/mLを超えた薬剤感受性を積極的に施行していなかった。しかしながら今後、*S. pneumoniae*におけるPCG-MIC 4 µg/mL以上の株の増加の可能性も考え、CLSIの非髄膜炎の基準に準じた判定ならびにPCG-MIC 4 µg/mL以上の薬剤感受性の測定が必要と考える。

*H. influenzae*はBLNASが28株(33%)、BLNAIが26株(31%)、BLNARが21株(25%)、BLPARが9株(11%)で、BLNAIとBLNAR併せて約半数であった。ABPCに対するMICが高値になると思われるBLPAR(β-lactamase産生)も11%認めていた。こちらも過去のサーベイランスの成績²⁵⁾と比較して、同様の結果、つまりBLNARをはじめとするABPC耐性菌株の分離頻度が高く(約70%占める)、BLPARも増加傾向にあるという結果であった²⁵⁾。ペニシリン系薬剤が多く使われている米国では、β-lactamase産生菌が多く検出されているため^{26,27)}、わが国でも今後ペニシリン系薬剤の使用数増加に伴いさらなるβ-lactamase産生菌の検出頻度が高くなることが予想される。岩田らのサーベイランスによるとBLPARはABPCに対するMIC₅₀は≧256と高い²⁵⁾。そのため静注薬であってもABPCの効果がみられないことが懸念され今後注目する必要がある。ただし、本研

究において、BLPAR 検出症例はいずれの群でも 100% の割合で 48 時間未満に解熱しており、ABPC 群と他群で差はみられなかった。

この理由として、1 つは細菌性肺炎とは言え、自己の免疫により十分に改善する可能性があることがあげられる。ほかには、後述するが原因微生物として、下気道から採取した洗浄喀痰からの検出菌が必ずしも起因菌とは限らないことなどが考えられた。BLNAR に関しては本研究でも ABPC 投与群で高い有効性を示した。これは、BLNAR は BLPAR と比べると ABPC に対する MIC が低く、注射薬の ABPC であれば極めて高い血中濃度を維持できたためと考えられる。なお、*M. catarrhalis* は大多数が β -lactamase 産生菌であるが、洗浄喀痰培養 + グラム染色での貪食像で原因微生物か否かの判断をした場合、原因微生物となる頻度は低いとされている²⁸⁾。さらに、ABPC の MIC₉₀ の値が 8 μ g/mL と ABPC に耐性²⁹⁾ とされる一方で、 β -lactamase の酵素活性は低く³⁰⁾、臨床経過を検討すると ABPC は有効である³¹⁾ とされているため、本研究では積極的に分析を行わなかった。

解熱に 48 時間以上要した 13 例のうち基礎疾患を認めず、他の起因微生物の検出も認めていない症例を ABPC 投与群に 4 例と CTRX 投与群に 2 例認めた。解熱に時間を要した要因として、起因菌の関与以外に、検索できていない起因微生物の影響や他の何らかの要因の可能性が考えられたが、明らかではなかった。

本研究については、以下 2 点の Limitation が考えられる。まず、本研究は、抗菌薬の選択が同時期に行われた randomized controlled trial (RCT) ではないことである。2 つ目は、病原体の検索についてである。本研究では、喀痰における Geckler 分類で 4~6 群に分類された良質な検体のみ採用したため、起因菌を想定する上で大いに参考になったと思われるが、必ずしも起因菌とは限らない。また、ほぼ全症例に行ったウイルス迅速検査以外の呼吸器感染を引き起こすウイルス (パラインフルエンザウイルス、ライノウイルスなど) を網羅できているわけではない。したがって、細菌感染と何らかのウイルス感染との合併例も少なからず存在したと考えられる。つまり、検出された起

因菌に感性を示す抗菌薬を使用したにも関わらず、発熱が遷延した症例の中には、検出できなかったウイルスが関与していた可能性を否定できない。今後、有効な抗菌薬が使用されていたにも関わらず、発熱が遷延した症例には、ウイルスの網羅的な PCR などによる検討が必要かもしれない。

今回の検討では、ABPC 投与群で、およそ 9 割の症例で治療開始から 48 時間未満の解熱が得られており、SBT/ABPC 投与群および CTRX 投与群による治療と同等の成績であった。したがって、現在の状況においても、小児市中肺炎症例における ABPC の初期治療は有効かつ妥当と思われる。しかしながら、今後、 β -lactamase 産生 *H. influenzae* のさらなる増加の可能性など、耐性菌の状況の変化等に伴う ABPC の有効性についての定期的な評価が必要と考えられる。

文 献

- 1) 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. 日本小児科学会雑誌 107: 1063-1073, 2003
- 2) McIntosh K: Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 346: 429-437, 2002
- 3) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会; 上原すゞ子, 他: 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004. 協和企画, 東京, 2004
- 4) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会; 上原すゞ子, 他: 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007. 協和企画, 東京, 2007
- 5) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会; 尾内一信, 他: 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011. 協和企画, 東京, 2011
- 6) Naito S, et al: The impact of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of childhood community-acquired pneumonia and bacteriologically confirmed pneumococcal pneumonia in Japan. *Epidemiol Infect* 144: 494-506, 2016
- 7) Okada T, et al: Nationwide survey of *Streptococcus pneumoniae* drug resistance in the pediatric field in Japan. *Pediatr Int* 58: 192-201, 2016
- 8) Kaplan SL, et al: Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the intro-

- duction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 32 : 203-207, 2013
- 9) 佐藤吉壮, 他 : 小児科領域感染症における耐性菌に関する2012年度サーベイランス. *日本化学療法学会雑誌* 62 : 118-128, 2014
 - 10) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会 ; 尾内一信, 他 : 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017. 協和企画, 東京, 2017
 - 11) “Tackling a Crisis or the Future Health and Wealth of Nations”. Review on Antimicrobial Resistance. https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf, (参照 2020/6/26)
 - 12) “国政的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議, 薬剤耐性アクションプラン”. 首相官邸. http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kokusai_kansen/pdf/yakuzai_honbun.pdf (参照 2020/6/26)
 - 13) 門田淳一, 他 : 抗菌薬の適正使用に向けた 8 学会提言「抗菌薬適正使用支援 (Antimicrobial Stewardship : AS) プログラム推進のために」. *日本化学療法学会雑誌* 64 : 379-385, 2016
 - 14) 舘田一博 : わが国の“薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016~2020”. *日本臨床微生物学会雑誌* 28 : 12-15, 2018
 - 15) Clinical and Laboratory Standards Institute 2007. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement. M100-S17, CLSI, Wayne, USA
 - 16) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 2016. CLSI Document M100-S26. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA
 - 17) Kanda Y : Investigation of the freely-available easy-to-use software “EZR” (Easy R) for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation* 48 : 452-458, 2013
 - 18) 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. *日本小児科学会雑誌* 112 : 1081-1087, 2008
 - 19) 深沢千絵, 他 : 「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004」の臨床上の有用性と問題点に関する検討. *日本小児科学会雑誌* 110 : 1256-1262, 2006
 - 20) 織田慶子, 他 : 小児市中肺炎に対するピペラシリンの有用性. *日本小児科学会雑誌* 113 : 688-693, 2009
 - 21) 閑野将行, 他 : 小児科気道感染症に対するアンピシリンとスルバクタム/アンピシリンの治療効果の比較. *日本小児科学会雑誌* 114 : 1041-1047, 2010
 - 22) Clinical and Laboratory Standard Institute : Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing 18th Informational Supplement. 28 (1) : 2008
 - 23) 静野健一, 他 : 小児用肺炎球菌ワクチン普及後, 千葉県内で分離された *Streptococcus Pneumoniae* の薬剤感受性. *感染症学雑誌* 89 : 437-444, 2015
 - 24) Nascimento-Carvalho CM, et al : Penicillin/ampicillin efficacy among children with severe pneumonia due to penicillin-resistant pneumococcus (MIC=4 microg ml (-1)). *J Med Microbiol* 58 (Pt 10) : 1390-1392, 2009
 - 25) 小児用キノロン薬適正使用推進委員会 : 小児感染症分離株における感受性サーベイランス. *日本化学療法学会雑誌* 66 : 341-350, 2018
 - 26) 山本磨知子, 他 : 小児科患者における鼻汁培養について 第 1 報 *Haemophilus influenzae* の抗菌剤耐性について. *医学検査* 56 : 1211-1215, 2007
 - 27) Heilmann KP, et al : Decreasing prevalence of beta-lactamase production among respiratory tract isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 49 : 2561-2564, 2005
 - 28) 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
 - 29) 西村直子, 他 : *Moraxella catarrhalis* の臨床的および細菌学的検討. *小児感染免疫* 14 : 324-330, 2002
 - 30) 大嶋寛子, 他 : *Moraxella catarrhalis* による小児下気道感染症の臨床的検討 (第 2 報). *Moraxella catarrhalis* の indirect pathogenicity について. *日本小児科学会雑誌* 102 : 131-134, 1998
 - 31) 大嶋寛子, 他 : *Moraxella catarrhalis* による小児下気道感染症の臨床的検討 (第 1 報). *日本小児科学会雑誌* 102 : 23-28, 1998

Evaluation of ampicillin as first-line treatment for pediatric community-acquired pneumonia based on the Japanese Guideline for the Management of respiratory infectious diseases in children

Kento TAKAHASHI¹, Tomohiro OISHI¹, Tomoki INOUE¹, Shoko WAKABAYASHI¹,
Mina KONO¹, Atsushi KATO¹, Hideto TERANISHI¹, Hiroto AKAIKE¹, Takaaki TANAKA²,
Ippei MIYATA¹, Naoki OHNO¹, Takashi NAKANO², Kazunobu OUCHI¹

1) *Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School*

2) *Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School General Medical Center*

The Japanese guideline for the management of respiratory infectious diseases in children was revised in 2016 (GL2017). In GL2017, ampicillin (ABPC) was recommended as the first-line antibiotic for the treatment of community-acquired pneumonia in children. This study compared the efficacy of ABPC with that of sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) and cefotaxime (CTX) against community-acquired pediatric pneumonia. In total, 165 children were recruited. The number in each cohort was 72 (ABPC), 46 (SBT/ABPC) and 43 (CTX). The average age of the patients was 2 years and 1 month; and the ratio of boys to girls was 96 : 65. Moderate and severe cases, according to severity diagnostic scores in GL2017, were 85% and 15% of the total, respectively. Seventy-three strains of *Streptococcus pneumoniae* and 84 of *Haemophilus influenzae* were isolated from the children. The rate of Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) among patients with *S. pneumoniae* was 25%; and that of beta-lactamase-nonproducing ampicillin-resistant strain (BLNAR) and beta-lactamase-producing ampicillin-resistant strain (BLPAR) among those with *H. influenzae* was 25% and 11%, respectively. Furthermore, 92.2% of the cases treated with ABPC were cleared within 48 hours after initiation of therapy. However, this result was not significantly different from that of patients treated with SBT/ABPC or CTX. In conclusion, ABPC was found to be an appropriate first-line antibiotic for treating pediatric community-acquired pneumonia.

Key words: children, community-acquired pneumonia, guideline, ampicillin, treatment

(受付 : 2020 年 3 月 13 日, 受理 : 2020 年 9 月 15 日)

* * *