

筑波大学  
博士（医学） 学位論文

成人の肺炎球菌菌血症に関する臨床疫学研究

2013

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

鈴木広道

# 目次

第一章 市中発症の肺炎球菌菌血症を認めた成人の入院患者における morbidity 及び死亡率に関する疫学研究・・・・・・・・・・4

- I. はじめに
- II. 対象と方法
- III. 結果
- IV. 考察
- V. 結論

第二章 成人の肺炎球菌菌血症におけるパニペネム・ベタミプロンの治療効果について・・・・・・・・・・25

- I. はじめに
- II. 対象と方法
- III. 結果
- IV. 考察
- V. 結論

参考文献・・・・・・・・・・37

図表・付録・・・・・・・・・・54

学会発表・・・・・・・・・・81

参考論文・・・・・・・・・・82

謝辞・・・・・・・・・・83

# 第一章 市中発症の肺炎球菌菌血症を認めた成人の入院患者における morbidity 及び死亡率に関する疫学研究

## I はじめに

肺炎球菌菌血症は血液より肺炎球菌が検出される病態である。肺炎球菌はグラム陽性双球菌であり、肺炎(1)、髄膜炎(2)、中耳炎(3)、副鼻腔炎(4)の代表的起炎菌である。肺炎球菌感染症は小児及び65歳以上の高齢者で多く(5)、Watt らの2004年の報告によると、18-64歳の成人と比較し、65歳以上では3倍以上(56/100,000人 vs. 190/100,000人)の発症率が高い事が報告されている(6)。

肺炎球菌感染症は肺炎球菌の侵襲性と人の防御機能のバランスによって引き起こされるとされ、65歳以上の高齢者に肺炎球菌感染症が多い原因としては加齢に伴う免疫能の低下が主因とされている(7)。特に高齢者の肺炎球菌菌血症の原因としては肺炎が大部分を占めており(8)、糖尿病等の慢性疾患に伴う全身性の免疫能低下に加え、嚥下機能の低下が重要な役割を果たしていると考えられている(9)。

小児、特に2歳以下で肺炎球菌感染症が多く認められる原因として、肺炎球菌の口腔内保菌率の高さが指摘されている(10, 11)。成人の口腔内において肺炎球菌の保菌率は20%以下であり(12)、通常一過性で消失が認められる(13)。一方小児では平均保菌期間が長く(13)、Ekdahl らの1997年の報告によると保菌期間の中央値は30日であったとしている(13)。Malfroot らは2004年の報告において、ベルギーの生後3か月から3歳までの小児において21%で咽頭に肺炎球菌のコロニゼーションを認めたとしている(11)。更に Nerves らは2013年の報告において、ブラジルの6歳未満の小児の約半数(49%)で咽頭に肺炎球菌のコロニゼーションを認めたと報告している(10)。

過去の報告において肺炎球菌菌血症は予後不良の疾患とされており、近

年の抗菌薬開発、集中治療の進歩にも関わらず、死亡率は 12-34%に達する(14-24)。中でも、高齢者については予後不良のリスクファクターとされている。(19, 20)。Kalin らは全体(460名; 平均年齢 62 歳)の死亡率は 12% (53 名)であったが、その内 65 歳以上の高齢者が死亡患者の 2/3 を占めていたと報告している(19)。又、Yu らは年齢が 65 歳を超えていた場合、死亡に関連するオッズ比は 2.9 ( $p=0.0004$ )であったと報告している(20)。65 歳以上の市中発症肺炎球菌菌血症を対象にした Chi らの研究において、30 日死亡率は 11%であったが、集中治療を要した患者においては 31%であったと報告している(8)。

肺炎球菌菌血症の原因疾患としては、肺炎、髄膜炎が最も多く認められ、稀に中耳炎、蜂窩織炎、関節炎、腹膜炎が原因疾患として認められる事がある(14, 15, 17, 19, 23)。Watanakunakorn らは 1993 年の報告(14)において、米国の 2 施設の急性期病院において 1980 年より 1989 年までの間に認められた 385 名の肺炎球菌菌血症患者の内、肺炎が 292 名(76%)、髄膜炎が 14 名(4%)、上気道感染症 13 名(3%)、中耳炎 12 名(3%)、関節炎 2 名(1%)、感染巣不明が 52 名(14%)であったとしている。Mirzanejad らは 1996 年の報告(15)において、カナダの 2 施設の急性期病院において、それぞれ 1983 年から 1991 年までと 1984 年から 1993 年までに認められた 534 名の肺炎球菌菌血症患者の内、感染巣は重複症例を含み肺炎が 313 名(59%)、髄膜炎が 46 名(9%)、中耳炎 67 名(13%)、軟部組織感染症 24 名(4%)、腹膜炎 11 名(2%)、関節炎 7 名(1%)、その他 26 名(5%)、感染源不明 82 名(15%)であったとしている。Raz らは 1997 年の報告(17)で、イスラエルの 23 施設の急性期病院において 1993 年より 1995 年に認められた 608 名の肺炎球菌菌血症患者の内、肺炎が 71%、髄膜炎が 8%、中耳炎又は副鼻腔炎が 4%、原発巣不明が 18%であったとしている。Kalin らは 2000 年の報告(19)において、カナダ、米国、英国における 5 施設の急性期病院において 1993 年から 1995 年に認められた 460 名の肺炎球菌菌血症患者の内、感染巣は重複症例を含み肺炎が 375 名(82%)、髄膜炎が 34 名(7%)、関節炎が 12 名(3%)、腹膜炎が 5 名(1%)、感染性心内膜炎が 1 名、原発巣不明が 39 名(8%)であったとしている。最近では Giner らが 2011 年の報告(23)で、スイスの大学病院において 2003 年より 2009 年に認められた 102 名の肺炎球菌菌血症患者の内、感染巣は重複症例を含み肺炎が 61 名(60%)、その他の下気道感染症が 6 名(6%)、髄膜炎が 10 名(10%)、

関節炎が3名(3%)、中耳炎が4名(4%)、副鼻腔炎が1名(1%)、原発巣不明が18名(18%)であったとしている。

肺炎球菌菌血症の発生率・予後に関しては現在まで様々な視点で検討がなされてきた。現在まで肺炎球菌菌血症の発生率・予後に関する研究として、肺炎球菌ワクチンの有効性(25)、莢膜型の分布と莢膜型による重症度の相違(26, 27)、抗菌薬に対する薬剤耐性(20, 28, 29)が研究されている。肺炎球菌ワクチンに関して Jackson らは、47365名の後ろ向き観察研究において、肺炎球菌ワクチンの接種により発症率が0.56倍に低下(95%信頼区間, 0.33-0.93)と報告している(25)。一方で、Chi らは肺炎球菌菌血症患者においては肺炎球菌ワクチン接種の有無により予後の差は無かったと報告している(8)。莢膜型に関して、Jansen らは莢膜型33Fが他の莢膜型と比較し、長期入院又は死亡の割合がオッズ比1.9倍(95%信頼区間1.4-2.7)であったと報告している(27)。Harboe らは莢膜型1と比較し、31、11A、35F、17F、3、16F、19F、15B、10Aが死亡率の増加と相関していたと報告している(26)。抗菌薬に対する薬剤耐性と予後の相関に関しては、Yu らは肺炎球菌菌血症においてペニシリン感受性と死亡率については相関しなかったと報告している(20)。Daneman らは5年間の追跡調査における1696名の肺炎球菌菌血症患者の解析において、マクロライド系抗菌薬が奏功しなかった群は肺炎球菌のマクロライド耐性が64%と、非マクロライド系抗菌薬が奏功しなかった群における肺炎球菌のマクロライド耐性(22%)と比較し有意に高値であったと報告している( $p < 0.001$ ) (28)。

一方で本邦における肺炎球菌菌血症、侵襲性肺炎球菌感染症による臨床研究はわずかであり、いずれも小児患者を対象に行われていた(30-32)。佐藤らの2001年の報告によると(30)、1985年から1999年までに国保旭中央病院小児科に受診した侵襲性肺炎球菌感染症を罹患した小児33例の内、髄膜炎は11例であり、その他として肺炎、中耳炎、副鼻腔炎が原因として認め、原発巣を認めなかった例が9名であったと報告している。石和田らの2008年に報告によると(31)、2003年-2005年の間に千葉県内45病院で130名の侵襲性肺炎球菌感染症を罹患した小児例が認められ、肺炎が39名、髄膜炎が16名、蜂窩織炎が5名であった一方で原発巣を持たない菌血症は66名であり全体の半数を占めたと報告している。大石らの2011年の報告によると、小児菌血症患者16名の内、

血清型としては 6B (5 名)、19F (3 名)、23F (3 名) が多く認められたと報告している(32)。最近、本邦における侵襲性肺炎球菌感染症に関する多施設研究により血清型分布が明らかにされた(33)。同研究は小児 193 例、成人例 303 例を対象に調査されており、小児分離株では 6B、19F、14、23F 型が多く認められ、成人においては 12F、3、6B、14 型が多い事が明らかになった。この事から、小児用 PCV7 (肺炎球菌結合型ワクチン) の侵襲性肺炎球菌感染症に対するカバー率は 75%であり、成人の侵襲性肺炎球菌感染症に対する PPV23 (肺炎球菌ポリサッカライドワクチン) のカバー率は 85%であることが示された。一方で同研究は菌株解析を中心に行われており、小児例で 59%、成人例で 38%の患者において感染巣は同定されておらず、臨床的背景、予後については明らかにされなかった。

又、海外の肺炎球菌菌血症に関する先行研究において、肺炎球菌菌血症の予後に対しては主に死亡率で評価されてきた。即ち、肺炎球菌菌血症の生存例に関する morbidity における検討はなく、生存例における日常生活動作 (Activity of daily living; ADL) の変化、経口摂取の可否、在宅酸素の必要性等身体機能の低下に関して十分に検討されてこなかった。肺炎に関しては、Torres らは 2004 年の報告において、高齢者の市中肺炎 93 名の検討において、30 日死亡率は 6%であったのに対して生存者の内、23%で身体機能の低下が認められたとしている(34)。El Solh らは 2006 年の報告において、301 名の入院を要した高齢者の市中肺炎 301 名の検討において、36%で身体機能の低下が認められたとしている(35)。Morbidity に与える影響を明らかにする事により、退院時におけるケアサービスや退院後リハビリテーションの調整を早期に行う事が期待できる。従って、肺炎球菌菌血症においても死亡率のみならず morbidity について解析を行う必要がある。

今回、成人肺炎球菌菌血症における臨床的背景を明らかにし、肺炎球菌菌血症が morbidity に対して与える影響を解析する目的で、本邦の 3 つの急性期病院を対象に肺炎球菌菌血症の疫学的研究を行った。

## II 対象と方法

### II-1 対象者

本研究は成人の市中発症肺炎球菌菌血症患者に対して後ろ向き観察研究により行った。臨床データは救命救急センター、リハビリテーションセンターを有する3つの臨床研修指定病院（聖隷三方原病院 934 床、聖隷浜松病院 744 床、筑波メディカルセンター病院 413 床）を対象に 2003 年 1 月より 2010 年 12 月までの期間を対象にして収集した。

対象症例は3つの病院において入院を要し、肺炎球菌菌血症を認めた症例とした。2回目以降の再発例、17歳以下、対象3病院以外で肺炎球菌菌血症治療を行った症例、入院加療に関する臨床情報が残っていない症例、臨床研究に対して患者情報を使用する事に対して不同意の記録が診療録に記載されている症例については除外した(36)。又、入院後に肺炎球菌菌血症の症状を呈し評価を行った症例、48時間以降に血液培養を採取した症例についても除外した。

### II-2 データ収集

臨床情報は各病院の細菌検査データベースより血液より肺炎球菌が検出された患者をスクリーニングした後、医師の診療録及び退院要約、看護要約、細菌検査データベースより臨床情報・薬剤感受性情報を収集した。

背景情報として、年齢、性別、体重、入院病院、肺炎球菌発症時期、入院前生活場所（長期療養施設又は自宅）、肺炎球菌菌血症発症前の日常生活動作、経口摂取の有無について調査を行った。既存症については、Charlson's Comorbidity index (CCI) (37)で規定される合併症スケール、糖尿病、悪性腫瘍、透析治療、脾臓摘出、経口プレドニゾロン 1mg/日以上に相当する免疫抑制剤の使用、化学療法、喫煙歴、アルコール多飲、肺炎球菌ワクチン接種歴の有無について調査した。CCIは糖尿病、肝硬変、脳梗塞等の各疾病に対して疾患毎に定められたスコアリングを行い、患者毎に既存症の重症度について算定する

方式である。日常生活動作については修正 Katz Index Scale を用い、6 つの基本的日常生活動作（入浴、着衣、トイレ移動、移乗、排泄、食事摂取）についてそれぞれ評価し、各項目について 0 点（介助）又は 1 点（自立）でスコアリングを行い 0 点（全介助）から 6 点（自立）まで定量的に評価した(38-40)。

臨床情報として、来院時 37°C以上の発熱の有無、Japan Coma Scale (JCS) I-1 を超える意識低下の有無、重症度（重症敗血症、敗血症性ショック）(41)、アルブミン値、C 反応性蛋白値、白血球数、尿中肺炎球菌抗原（Binax NOW 肺炎球菌、バイナックス社、米国）結果、糸球体濾過量 (Glomerular filtration rate; GFR)、血液培養 7 日以内の CT、MRI 検査施行率、感染巣、インフルエンザ感染の有無、初期使用抗菌薬、初発症状から抗菌薬投与までの期間、免疫グロブリン、ステロイドの使用について調査した。アルブミン値、尿中肺炎球菌抗原結果については血液培養採取後 48 時間以内に測定された所見とし、その他のデータについては入院時所見とした。糸球体濾過量については Cockcroft-Gault 推算式を用いて算出し、体重が不明の症例に対しては日本人の GFR 推算式を用いて算出した(42)。修正 Katz Index Scale、CCI の詳細、アルコール多飲症、感染源、重症度の定義、本研究で用いられた抗菌薬については文末（付録）に示す。

予後については集中治療室(Intensive care unit; ICU)入室の有無、人工呼吸器装着の有無、入院期間、退院先（自宅、長期療養型施設、リハビリテーション病院）、死亡率及び morbidity について調査を行った。ICU 入室、人工呼吸器装着については入院後 1 週間以内に必要とした場合とした。Morbidity については、本研究では退院時において入院前と比較した日常生活動作の低下、新規の経腸栄養又は経静脈栄養の必要性、新規の在宅酸素療法の必要性と定義した。認知機能については本研究のデータベースにおいては発症前の認知機能が評価困難であったため含めなかった。死亡率については 14 日死亡率、30 日死亡率、入院中死亡率により評価を行った。

### II-3 微生物学的評価

肺炎球菌菌血症とは肺炎球菌が血液培養より 1 セット以上検出された症

例と定義した。抗菌薬感受性については MicroScan WalkAway（シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社、ドイツ）又はドライプレート栄研（栄研化学社、日本）による微量液体希釈法により測定された結果を用い、ディスク法による測定結果は除外した。薬剤感受性判定については Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の基準を用いて判定した(43)。

## II-4 統計学的解析

本研究においては死亡率及び morbidity に関連する因子について単変量解析を行った。カテゴリー変数については  $\chi^2$  乗検定又は Fisher の正確確率検定を用い解析を行った。連続変数については Student の t 検定を用いて解析を行った。次に、morbidity に対しては単変量解析において、年齢、性別および単変量解析で  $p < 0.10$  である変数を投入した多変量解析を行った。なお、各相関をみて共線性を認める変数については除外した。最終的に得られた変数に対して多変量ロジスティック回帰分析を行い morbidity に関する独立因子について評価を行った。

解析ソフトとしては SPSS version 20 (IBM, 米国) を用いて解析を行った。統計学的有意とは両側検定において  $p < 0.05$  と定義した。

## II-5 倫理的背景

本研究は3病院の各施設において臨床研究審査委員会において承認の上、実施された。

### III 結果

#### III-1 症例選択

経過期間中、肺炎球菌菌血症患者として 243 名が同定された (図 1)。これらの患者の内、18 歳以上の成人例は 165 名であった。このうち、院内発症症例の 16 名、診療録の診療外目的使用に不同意の症例 5 名、3 病院以外で肺炎球菌菌血症治療を行った 4 名、入院加療に関する臨床情報が残っていない 3 名、2 回目以降の再発例の 1 名、外来治療の 1 名の合計 30 名を除外し、135 名を解析対象者とした。

対象者の内訳は、聖隷三方原病院は 58 名、聖隷浜松病院は 52 名、筑波メディカルセンター病院は 25 名であった。3 病院間で死亡率について有意差は認めなかった (聖隷三方原病院 ; 29%、聖隷浜松病院 ; 23%、筑波メディカルセンター病院 ; 20%、 $p=0.606$ )。

#### III-2 患者背景

患者背景について表 1 に示す。対象者の平均年齢は  $70 \pm 15$  歳 (女性 ; 38%) であり 70%の患者は 65 歳以上であった。多くの患者の日常生活動作は自立しており、日常生活動作の低下 (Katz Index Scale 5 点以下) を認めた患者は 14 名 (10%) であった。7 名 (5%) は日常生活動作において全面的に介助を必要とし (Katz Index Scale 0 点)、2 名 (2%) で経腸栄養管理を受けていた。長期療養施設からの入院患者は 10 名 (7.4%) であった。

CCI の平均値は  $1.5 \pm 2.0$  であり、糖尿病患者は 30 名 (22%)、担癌患者は 25 名 (19%)、透析患者は 5 名 (4%)、脾臓摘出患者は 2 名 (2%) であった。17 名 (13%) で免疫抑制療法又は化学療法を受けていた。対象患者において HIV 陽性例は認めなかった。

肺炎球菌ワクチンについては多くの患者で診療録に接種歴に関する記載が無く、肺炎球菌菌血症発症前に肺炎球菌ワクチンを接種したかどうかについて確認できた患者は 9 名 (7%) のみであった。この 9 名についてはいずれも肺炎球菌菌血症発症前に肺炎球菌ワクチンは接種されていなかった。血液培養

採取時に先行抗菌薬の投与を受けていた患者は 15 名 (11%) であった。喫煙歴は 68/126 名 (54%) で認め、10 名 (7.4%) でアルコール多飲者であった。

### III-3 臨床所見・検査所見

臨床所見・薬剤感受性結果について表 2 に示す。37°Cを超える発熱は 112/135 名 (83%) で認め、64/135 名 (47%) で JCS I-1 以上の意識レベル低下を認めた。発熱は肺炎を主な感染源とする肺炎球菌菌血症患者において 75/93 名 (81%) で認め、髄膜炎を主な感染源とする肺炎球菌菌血症患者では全例 (14/14 名) で認めていた。意識レベルの低下は肺炎患者では 38/93 名 (41%) で認められたのに対し、髄膜炎患者においては全例で認められた。対象者の内、75 名 (56%) で重症敗血症 (52 名; 39%) 又は敗血症性ショック (23 名; 17%) を呈していた。尿中肺炎球菌抗原は測定された 54 名中 42 名 (78%) で陽性であった。

薬剤感受性結果については髄膜炎のブレイクポイントであるペニシリンに対する最小発育阻止濃度が  $0.06 \mu\text{g/mL}$  以下の株は 115 株中 79 株 (69%) であった。全ての株についてペニシリンに対する最小発育阻止濃度が  $2 \mu\text{g/mL}$  以下であり、非髄膜炎の肺炎球菌感染症におけるブレイクポイントを下回っていた。レボフロキサシンについては 98% (113/115 株) で最小発育阻止濃度が  $2 \mu\text{g/mL}$  以下で感受性が保たれていた一方で、エリスロマイシンに対しては 114 株中 16 株 (14%) のみが感受性 (最小発育阻止濃度  $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$ ) を示した。

腰椎穿刺は 24 名 (18%) で施行され、心臓超音波検査は 38 名 (28%) で施行されていた。7 日以内に CT 検査又は MRI 検査を受けた患者は 101 名 (75%) であった。

### III-4 感染巣

感染巣としては肺炎 (93 名、69%) が最も多い主感染巣であり、髄膜炎 (14 名; 10%)、骨関節部位感染症 (11 名、8%) がその他として多く認められた (表 3)。

93 名の肺炎患者の内、4 名は膿胸の合併を認めていた。中耳炎 (4 名)、副鼻腔炎 (7 名) を認めていた患者は全ての他の臓器に感染巣を認めていた。肝

膿瘍を呈した2名の患者の内、1名では心臓超音波所見で大動脈弁の穿通を認めており明らかな疣贅は認めなかったが感染性心内膜炎の合併が示唆された。その他の合併症として1名の咽後膿瘍を呈した患者で治療経過中に頸部椎体炎の合併を認めた。

135名中3名でインフルエンザウイルス感染症を同時に合併していた。

### III-5 治療

大部分の患者(131名;97%)がβラクタム剤による治療を受けており、90名(67%)で単剤による治療であった(表4)。フルオロキノロン系で治療を受けた3名の患者とホスホマイシンで治療を受けた1名の患者はいずれも退院時生存しており、合併症を認めなかった。血液培養採取後に2名を除く133名では速やかに抗菌薬治療が行われていた。抗菌薬治療が速やかに行われなかった2名では、1名は合併症なく退院されたが、残りの1名では退院時日常生活動作の低下を認めた。

ICU入院は33名(24%)で必要とし、人工呼吸器管理は23名(17%)で必要とした。昇圧剤を必要とした患者は32名(24%)であった。ステロイドは36名(27%)の患者で用いられ、主に髄膜炎、重症敗血症、敗血症性ショックに対して用いられていた。

### III-6 予後

平均入院期間は29±27日であった。14日死亡率、30日死亡率、入院中死亡率はそれぞれ15%(20/133)、20%(26/129)、25%(34/135)であった(表5)。生存者における合併症は26%(26/101)であった。生存者101名の内、6名(5.9%)で主に肺炎合併症により新規に在宅酸素療法の導入を必要とした。又、8名(7.9%)が廃用症候群により退院時に新規に経腸栄養又は経静脈栄養を必要とした。

### III-7 Morbidity 及び死亡率に関する検討

各項目について morbidity の有無により比較検討を行った。背景データの比較について表 6 に示す。morbidity が認められた生存例においては、morbidity を認めない生存例において、高齢者の割合が多く (96% vs. 65%,  $p=0.001$ )、平均年齢も有意に高値であった ( $79.5 \pm 7.8$  vs.  $65.2 \pm 15.1$ ,  $p < 0.001$ )。morbidity が認められた生存例においては、morbidity を認めない生存例と比較し、平均体重が低かった ( $47.6 \pm 10.9$  vs.  $53.6 \pm 11.0$ ,  $p=0.026$ )。morbidity を認めた生存例においても発症前は大部分 (81%; 21/26 名) で日常生活動作は自立しており、経腸栄養を導入されていた人はおらず、長期療養施設に入所していた人は 12% (3/26 名) であった。平均 CCI は morbidity を有する生存例で morbidity を有しない生存例と比較し高く ( $1.96 \pm 2.13$  vs.  $1.13 \pm 1.84$ ,  $p=0.061$ )、7 名 (27%) で糖尿病、6 名 (23%) で悪性腫瘍を罹患しており、免疫抑制剤治療又は化学療法を受けている患者は 5 名 (19%) であった。

臨床データの比較について表 7 に示す。重症度に関して、morbidity を有する生存例では重症敗血症又は敗血症性ショックを呈した患者が 15 名 (58%) であったのに対して morbidity を有しない生存例においては 32 名 (43%) であった。腎機能に関して、morbidity を有する生存例の患者の方が morbidity を有しない患者よりも腎機能が低下していた ( $36.4 \pm 20.4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^2$  vs.  $49.6 \pm 30.3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^2$ ,  $p=0.042$ )。C 反応性反蛋白については両群で差は認めず ( $24.6 \pm 13.2 \text{ mg/dL}$  vs.  $21.4 \pm 13.8 \text{ mg/dL}$ ,  $p=0.298$ )、尿中肺炎球菌抗原の陽性率も同等であった (77% vs. 74%,  $p=0.999$ )。薬剤感受性についてはいずれの群もペニシリンに対して最小発育阻止濃度が  $2 \mu\text{g/mL}$  を超える株は検出されなかった。

感染巣の比較について表 8 に示す。morbidity を有する生存例と morbidity を有しない生存例の両群において肺炎が感染巣として最も多く (73% vs. 68%)、分布に有意差は認めなかった。

治療に関する比較については表 9 に示す。両群で  $\beta$ ラクタム剤の単剤療法が最も多く用いられており (65% vs. 65%)、次いで  $\beta$ ラクタム剤の併用療法が多く用いられていた (35% vs. 29%)。  $\beta$ ラクタム剤単剤治療と併用療法で

morbidity (26% vs. 30%,  $p=0.807$ ) 又は死亡率 (27% vs. 24%,  $p=0.833$ ) に明らかな差は認められなかった。免疫グロブリン (19% vs. 13%,  $p=0.526$ )、ステロイドの使用 (27% vs. 20%,  $p=0.461$ ) はいずれも差を認めなかった。

予後の比較について表 10 に示す。morbidity を有した生存例においては平均在院日数が長期 ( $45.0 \pm 29.5$  日) に及び、8 名 (31%) で退院時に全介助を必要としていた。又 8 名 (31%) で経腸栄養又は経静脈栄養管理を必要とし、6 名 (23%) の患者で在宅酸素療法を必要とした。退院先は 8 名 (31%) で長期療養施設、1 名 (4%) でリハビリテーション病院であった。

単変量解析において、年齢、低体重、糸球体濾過量低値が morbidity と有意に関連を認めていた ( $p < 0.05$ )。P 値が 0.10 未満を示した項目は、年齢、体重、糸球体濾過量、CCI、重症度であった。全ての変数については variance inflation factor は 5 未満であった。しかしながら糸球体濾過量については年齢、体重、クレアチニンを元に算定されており、年齢と体重についても共線性を認めたために最終モデルからは除外し年齢はモデルに残したロジスティック回帰分析を行った (表 11)。結果として、多変量解析において、75 歳以上であることが morbidity の有無と有意に関連していることが明らかとなった。(調整オッズ比 ; 16.3, 95% CI 2.0-135.9) また、敗血症性ショックも morbidity の有無と関連していた。

退院時に生存し且つ morbidity を認めなかった群と入院中に死亡した群の比較については、加齢 ( $p=0.001$ )、低体重 ( $p=0.002$ )、喫煙歴のない事 ( $p=0.032$ )、Charlson comorbidity index 高値 ( $p=0.016$ )、入院時重症例 ( $p < 0.001$ )、糸球体濾過量低値 ( $p < 0.001$ ) に有意差が認められた。

## IV 考察

2003年に行われた肺炎球菌菌血症に関する多国籍研究において14日間死亡率は16.9%であった(20)。今回の研究において、肺炎球菌菌血症における14日死亡率は15%と先行研究(20)と同等であったが、合併症率及び死亡率を合算した結果においては44%と高率であることが示された。特に、75歳以上においては退院時死亡又は合併症を認めている率は61%と、他の年齢層よりも有意に高率であった。75歳以上においては急性期感染症を乗り越え、退院した場合においても約半数(43%)で発症前と比較し日常生活動作の低下、新規経腸栄養導入、新規酸素療法の導入を必要としていた事が確認された。今回の対象患者の大部分(86%)は発症前に日常生活動作が自立されていた患者であり、75歳以上の高齢者においても83%の患者では肺炎球菌菌血症発症前に日常生活動作が自立していた。今回の研究によって、高齢者が肺炎球菌菌血症に罹患した場合、生存した場合においても、特に後期高齢者で新規に介護を必要とする割合が高い事が示され、入院時における早期のケアプランの作成に有用であると考えられる。

今回の研究においては、平均年齢が先行研究と比較して高く平均年齢が65歳を上回っていた。平均年齢が他の先行研究より高い理由については、本邦が世界において最も高齢化が進行しており、65歳以上の割合が20%を超えている事に起因すると考えられる。又、本邦においては医療制度が充実しており、高齢者における医療費負担が少ない事から、医療機関への受診、検査に対するハードルが低く高齢者における潜在的な肺炎球菌菌血症が多く診断されていた可能性についても考えられる。

### IV-1 成人の肺炎球菌菌血症における敗血症性ショック

敗血症を認め、十分な補液を行っても低血圧が遷延する場合は敗血症性ショックと定義される(44)。今回、我々の研究において加齢と共に、敗血症性ショックを呈している事が予後と有意に相関する事が示された。敗血症性ショックは感染症の中でも最も緊急を要する病態であり、初期6時間の積極的な介入による循環動態の安定化は予後改善に大きく影響し、Riversらは入院中死亡

率に 34%の改善効果があったとしている(45)。循環動態の安定のみならず、感染源の同定及びコントロール、診断後 1 時間以内の速やかな抗菌薬治療、感染対策の包括的な順守が近年ガイドラインで推奨されており(44)、順守により予後の改善が報告されている。Miller らは、11 病院 18 の集中治療室を対象とした検討において、ガイドラインの順守により重症敗血症、敗血症性ショックの死亡率が 2004 年では 21.7%であったのに対して、2010 年には 9.7%まで改善した事を報告している。速やかな抗菌薬投与については重症敗血症、敗血症性ショックのみならず、肺炎、髄膜炎においても強く推奨されている(41, 46, 47)。今回の我々の研究はいずれも救急科専門医が常勤しており、救命救急センターを併設する急性期病院で行われ、十分な初期治療が行われていたと考えられるが、順守の状況については評価できておらず、今後の課題と考えられる。

## IV-2 肺炎球菌感染症の予防

肺炎球菌菌血症が本邦においても予後不良の疾患である事が示され、改めて予防の重要性が示唆された。肺炎球菌に対するワクチンとしては国内においては成人用ワクチンとして、23 価肺炎球菌ワクチン;ニューモバックス NP(MSD、東京、日本)が市販されている。23 価肺炎球菌ワクチンは肺炎球菌莢膜に対する 93 種類の肺炎球菌莢膜の内、23 種類の莢膜型をカバーするポリサッカライドワクチンである。肺炎球菌ワクチンの侵襲性肺炎球菌感染症発症予防効果については 2008 年の systemic review において示されており(48)、本邦についても肺炎球菌感染症に対する予防効果について示されている(49-51)。23 価肺炎球菌ワクチンの接種により 89%の成人においては対応する莢膜型に対する IgG 抗体価の上昇が認められる事が示されている(52)。T 細胞非依存性抗原であることから抗体価の減弱が起りやすく(53)、特に高齢者においては 5 年後の抗体価の著しい減少がみられ予防効果が得られにくくなっている(54)。この事から初回 23 価肺炎球菌ワクチン接種後より 5 年以上経過している場合については再接種が推奨されている(46)。本邦においては 65 歳以上の高齢者、脾臓摘出の歴がある人や担癌患者、慢性時不全患者等に対して接種が推奨されている。本邦においては、再接種は 1970 年代における肺炎球菌ワクチン再接種後の副作用の報告

(55)より認められていなかったが、2009年11月より5年後の肺炎球菌ワクチンの再接種が可能となった。3回目以降の肺炎球菌ワクチン接種に関する安全性は報告されているが(56, 57)、安全性に対するデータの蓄積が求められている(46)。本邦における肺炎球菌ワクチンの接種率に関する疫学的なデータは示されていないが、低接種率であるとされている。最近の報告において、丸山らは本邦の長期療養施設入所者を対象とした23価肺炎球菌ワクチン接種に関する前向きランダム化試験を実施し、23価肺炎球菌ワクチン接種者群において肺炎の発症者数が少ない事を示した(2.8% vs. 7.3%,  $p < 0.0001$ )。今後は、現在小児で使用されている肺炎球菌結合型ワクチンの成人への認可が本邦でも検討されている。肺炎球菌結合型ワクチンは、従来の23価肺炎球菌ワクチンよりも *in vitro* において抗体保持効果が高い事が示されており(58)、米国においては肺炎の減少効果が示されている(59)。23価ワクチン球菌ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン共に、安全性に注意しつつワクチン接種を励行していく必要がある。

### IV-3 成人の肺炎球菌菌血症における原発巣

今回の臨床研究により合併症率、死亡率だけではなくいくつかの重要な知見が得られた。肺炎球菌菌血症の感染巣として肺炎、髄膜炎が主体となるが、感染部位が明確でない場合には通常、原発性菌血症として定義される。過去の先行研究においては原発性菌血症の割合は8-29%とされているが(15, 18, 19, 22-24)、本研究においては6%と低値であった。今回の研究において、肺炎、髄膜炎が主原発巣である割合は他の先行研究とほぼ同等である一方、椎体炎、深部膿瘍が多く認められた。特に椎体炎について従来極めて稀と考えられており、2012年末までの報告において26例の症例報告があるのみであり(60-78)、肺炎球菌菌血症の先行研究においては観察されていない(17, 19, 22, 23)、もしくは0.2-1.3%(21, 24, 79)の頻度とされており、他の臨床研究との相違が認められた。この理由としては画像的検索が他の先行研究より積極的に行われていた事に起因すると考えられる。近年行われた他の先行研究においてレントゲン以外の画像検索が行われた頻度は30%であったのに対して(22)、本研究においては75%の患者においてCT、MRIが入院後1週間以内に撮影されていた。肺炎球菌

感染症に対して安易な CT 検査や、髄液検査等の侵襲的検査を行う事は被曝、合併症を考慮すべきであるが、今回の研究により少なくとも、成人における肺炎球菌菌血症の原因として原発性菌血症は多くない事が示唆されたと考えられる。よって成人の肺炎球菌菌血症患者において明らかな感染巣が初期評価で検出できない場合、高用量かつ長期間の抗菌薬投与が必要な深部膿瘍や椎体炎・感染性心内膜炎の潜在などに注意すべきと考えられる。

#### IV-4 肺炎球菌菌血症での尿中肺炎球菌抗原検査

尿中肺炎球菌抗原 (Binax Now 肺炎球菌) は今回肺炎球菌菌血症の 78% で陽性を認めた。本検査は尿中 C ポリサッカロイド抗原を検出する事により、15 分以内の検査時間にて簡便に肺炎球菌感染症の有無を検査する方法である。肺炎球菌感染症を早期に診断できることから有用性が報告されており (80-82)、本邦の 2007 年市中肺炎ガイドラインにおいても検査が推奨されている (83)。最近の肺炎球菌感染症 (84, 85)、最近の肺炎球菌ワクチン接種患者 (86)、*Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis* 感染症 (87, 88) では偽陽性を示す事が知られている。又、小児例では肺炎球菌の口腔内コロニゼーションに伴う偽陽性が多い事から小児において使用は推奨されていない (89, 90)。一方で成人例において偽陽性は少なく高い特異度を示す事が知られている (91, 92)。感度については肺炎球菌菌血症、侵襲性肺炎球菌菌血症において 65-92% と報告しており (80, 93-97)、今回の結果と同等であった。

#### IV-5 肺炎球菌菌血症治療におけるペニシリン感受性

2008 年以降、CLSI において肺炎球菌に対するペニシリンの薬剤感受性判定は非髄膜炎症例においては感性 (sensitive; 最小発育阻止濃度  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ )、中間 (intermediate; 最小発育阻止濃度  $= 4 \mu\text{g/mL}$ )、耐性 (resistant; 最小発育阻止濃度  $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ ) と定義され、髄膜炎症例については感性 (sensitive; 最小発育阻止濃度  $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ )、耐性 (resistant; 最小発育阻止濃度  $\geq 0.12 \mu\text{g/mL}$ ) と定義された (43)。本邦における過去の検討においては非髄膜炎基準におけるペニシリン耐性肺炎球菌 (最小発育阻止濃度  $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ ) 以上の株は極

めて稀であり、松本らは2010年の報告において1/202株(0.5%)であったと報告している(98)。2005年の小児肺炎球菌菌血症における坂田らの検討においても肺炎球菌のペニシリンに対する最小発育阻止濃度は全て $2\mu\text{g/mL}$ 以下であった。今回の研究においても分離株は全てペニシリンに対する最小発育阻止濃度が $2\mu\text{g/mL}$ 以下であり高度耐性株は認められなかった。

一方で、近年北米において肺炎球菌ワクチンでカバーされない莢膜型19Aによる多剤耐性肺炎球菌の増加が問題となっており(99)、同株においてはペニシリンに対して高度の耐性を示す事が指摘されている。アジアにおいても莢膜型19A、ST320が検出されており(100)、今後ペニシリン耐性肺炎球菌の増加に注意していく必要がある。

#### IV-6 肺炎球菌菌血症治療におけるマクロライド系抗菌薬の有用性

クラリスロマイシンを中心としたマクロライド系抗菌薬はそのバイオアベリラビリティの高さより呼吸器感染症に対して広く使われてきた。近年、胃切除後における吸収不全(101)や心臓血管死亡との関連等が報告されているが(102, 103)、抗菌活性に加え抗炎症・免疫調節作用の効果が指摘されており、びまん性汎細気管支炎、嚢胞性線維症、気管支拡張症等の慢性肺疾患の感染増悪予防に対して効果が報告されている(104-106)。

一方でマクロライド系抗菌薬の使用に伴い、マクロライド耐性が各種細菌で認められるようになった。肺炎球菌におけるマクロライド耐性は *mef* 遺伝子又は *erm* 遺伝子の存在により認められる。前者は薬剤排出ポンプ遺伝子であり、マクロライド系に対する低レベル耐性を認めるのに対し(107)、後者はリボソームRNAメチルトランスフェラーゼにより23S rRNA(A2058)がジメチル化する事によりマクロライド系に対して高度耐性を認めマクロライド耐性の主因とされている(108)。

欧州における2008年の侵襲性肺炎球菌感染症のサーベイランスでは肺炎球菌におけるマクロライド耐性株は5%とされており、イタリア等一部の国では耐性株が27%と多く、トルコにおいては2005年の10%と比較し2008年では29%と増加が懸念されているが全体としては少ない(109)。マクロライド耐性肺炎球

菌は近年東アジアで蔓延しており (24, 110)、石田らの報告によると成人市中肺炎で分離された肺炎球菌株の 80%はマクロライド耐性であった(111)。東アジアにおけるマクロライド耐性肺炎球菌株は特定の株の伝播により広まっている事が示唆されており、7 価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)の導入後は莢膜型 19 との関連が指摘されている。莢膜型 19 をカバーする 13 価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)の普及によるマクロライド耐性率の変化について今後注視していく必要がある。

我々の研究は PCV7、PCV13 が本邦で導入される前に行われているが、大部分の株 (86%) においてはエリスロマイシンに対して感受性を失っていた(最小発育阻止濃度 $\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$ )。本研究において、入院後にマクロライド系抗菌薬を用いられた患者は 4 名 (3%) のみであり、治療選択肢としてはあまり用いられていなかった。肺炎球菌菌血症に対するマクロライド系を含めた抗菌薬併用療法の有用性について、Baddour らは 2004 年の報告において(112)、肺炎球菌菌血症に対して $\beta$ ラクタム剤にマクロライド抗菌薬を併用した場合、併用しなかった場合と比較し 14 日死亡率が有意に低かったと報告している。(23% 対 55%,  $p = 0.0015$ )。しかし、マクロライド耐性肺炎球菌に対してのマクロライド系抗菌薬を含めた抗菌薬併用療法の有効性については示されていない。一方、フルオロキノロン系抗菌薬は併用療法として他の選択肢となりうるが(113)、フルオロキノロン系の頻回の使用はマクロライド系抗菌薬と同様に耐性株の蔓延を招く可能性がある。実際、本邦においてはグラム陰性桿菌を中心にフルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性が増加しており(114)、肺炎球菌に対しても散見されるようになってきている。実際、今回の研究においても 2 株を除き、レボフロキサシンに対して感受性を認めたが、9 株で最小発育阻止濃度が  $2 \mu\text{g/mL}$  を示していた。従って併用療法の有用性については耐性株の出現とも併せ、慎重に判断する必要があると考えられる。

#### IV-7 本臨床研究での制限事項

本研究に際してはいくつかの留意すべき事項がある。第一に本研究は後ろ向きの観察研究として行われていた点である。現在の指針として、米国にお

いては Infectious Diseases Society of America/America Thoracic Society による 2007 年の市中肺炎ガイドラインにおいて、慢性閉塞性肺疾患、最近の渡航歴、先行抗菌薬投与、レジジネラ尿中抗原陽性の症例については血液培養が推奨項目に入っていない(46)。一方で、European Respiratory Society、European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) のガイドラインにおいては、肺炎を疑う患者では基本的に血液培養が推奨されている(109)。従って、肺炎に対する血液培養の意義等は確立しておらず、本研究における対象病院においても発熱や感染を疑う全ての患者で血液培養が採取されてはいない。従って肺炎球菌菌血症の潜在的発症数を低く見積もっていると考えられ(115)、肺炎球菌菌血症の疫学を歪めている可能性があると考えられる。また、本研究は本邦における 3 施設のみで行われた。3 施設の共通点は救命救急センターを有する急性期病院であり、一般の肺炎球菌菌血症の母集団より重症例であった可能性がある。

第二に今回の臨床研究においては初療における診療の質、リハビリテーション、ワクチン接種歴等について明らかにされていない。前述の初療の重要性、肺炎球菌ワクチンの有効性に加え、早期のリハビリテーション療法の有用性についても先行研究において示されている(116)。従って、これらの因子の差異が予後に影響を与えていた可能性は否定できない。

第三として、本研究においては肺炎球菌の菌株が保存されておらず、細菌学的な検討ができていない。そのため、莢膜型の解析、薬剤感受性検査等の精査が施行できていない。莢膜型の分布は 23 価肺炎球菌ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチンの普及状況により異なる。海外においては、従来の肺炎球菌ワクチンにおいては含まれない莢膜型 19 における侵襲株が問題となっている(117, 118)。又、本邦においては 12F、3、6B、14 が成人の侵襲性肺炎球菌感染症と相関する事が示されているが、今回の臨床研究においては莢膜型の分布比較を示す事ができなかった。又、本研究では薬剤感受性検査において MicroScan WalkAway (シーメンスヘルス ケア・ダイアグノスティクス社、ドイツ) 又はドライプレート栄研 (栄研化学社、日本) による微量液体希釈法結果を用いた。Walkaway による prompt 法での測定法はブドウ球菌のバンコマイシンに対する最小発育阻止濃度で高めに計測される傾向があるものの(119)、一般細菌における薬剤感受

性測定における精度は高く(120)、肺炎球菌においても他測定法と比較し高い精度を示している(121)。しかしながら、より正確な測定のためには臨床研究における薬剤感受性検査法の統一が望ましい。又、今回少数ながら CLSI において推奨されていないディスク法のみで測定されていた菌株もあり(43)、今後の臨床研究の解析に際しては菌株の保存による測定法の統一を行う必要がある。

第四として、今回 morbidity の評価として、日常生活動作の低下、経腸栄養、酸素療法の新規導入により評価したが、認知能の変化については評価を行っていない。先行研究により急性期病院の入院による認知能の低下については示されており(122)、今回 morbidity を認めなかったとされた群の中に認知能の低下を認めた患者が含まれていた可能性が考えられる。加えて今回日常生活動作の評価として Katz-index scale を用いたが本評価スケールは基本的日常生活動作のみを計測する指標であり、手段的日常生活動作は測定していない。従って、今後 morbidity に対してより詳細に調査する共に長期に渡り観察を行っていく必要があると考えられる。

## VI 結論

今回の研究により肺炎球菌菌血症が成人症例において高い死亡率、合併症率を呈する事が示され、対象患者の大部分（86%）は発症前に日常生活動作が自立されていた患者であった。75 歳以上の約半数の症例については生存していた場合においても退院時に合併症を認めていた。

## 第2章 成人の肺炎球菌菌血症におけるパニペネム・ベタミプロンの治療効果について

### I. はじめに

肺炎球菌は肺炎、髄膜炎に対する代表的な起炎菌であり、抗菌薬治療としてはβラクタム剤が主に使われる。2003年に発表された侵襲性肺炎球菌感染症に関するYuらの報告においては、βラクタム剤の違いによる治療効果の差はないとされている(20)。肺炎球菌菌血症に対して初期のマクロライド系抗菌薬とβラクタム剤の併用療法が予後改善に繋がる事が報告されており(112)、肺炎球菌性肺炎に対して同様にマクロライド系抗菌薬を含む併用療法が有効であったと報告されている(123-125)。一方で、*in vitro*においてペニシリン系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬の間にアンタゴニズムが認められたとする報告や(113)、*in vivo*においても臨床効果に否定的な臨床研究結果も出ており(126)、結論は未だにでていない(127)。

パニペネム・ベタミプロンは本邦で開発された静脈注射用のカルバペネム系抗菌薬である(128)。カルバペネム系抗菌薬は放線菌の一種である*Streptomyces cattleya*より各種細菌に対して高い活性をもつチエナマイシンの発見により実用化が検討された(129)。チエナマイシンは科学的安定性が悪く、臨床的に応用は困難であったが2位側鎖を化学修飾する事により、化学的安定性が改善したイミペネムが開発された(130)。イミペネムはDHP-1による生体内加水分解により尿中回収率が悪く、又有機アニオン輸送体を介した近位尿細管上皮細胞への取り込みによる腎障害が認められたが、シラスタチンの併用によりいずれも改善が認められ診療への実用化が行われた(131)。イミペネム・シラスタチンは各種ペニシリン結合蛋白へ結合し、広域な抗菌作用を示し且つヒドロキシエチル基によりβラクタマーゼに対する安定性を確保していた(132)。一方で、イミペネム・シラスタチンは2位側鎖の強い塩基性により痙攣誘発作用が認められ中枢神経毒性が問題であった。パニペネム・ベタミプロンはイミペネム・シラスタチンに続いて開発され、抗菌力を増強する目的でピロリジン構

造が導入された。2位側鎖の強い塩基性はイミペネム・シラスタチンと同等であったがピロリジン構造によりカルボキシル基からアミノ基までの距離が緩和され中枢神経毒性が改善された(133)。パニペネムも単剤では腎毒性を示すため、有機アニオン輸送系阻害剤であるベタミプロロンが併用して用いられた(128)。

パニペネムは、in-vitro 研究において肺炎球菌に対して高い活性を示す事が示されている(134-136)。肺炎球菌の薬剤感受性はペニシリン結合蛋白(Penicillin-binding protein; PBP) 1a、2b、2xの変異により低下し(134)、3種のペニシリン結合蛋白の変異が重なる事により高度耐性となる事が示されている(98, 134, 135)。大崎らは2003年の報告において(134)、肺炎球菌328株の内、64株では1a、2b、2xのいずれの部位にも変異を認めず、同64株の中で54株はペニシリンに対する最小発育阻止濃度は $0.06 \mu\text{g/mL}$ 以下であった一方で、1a、2b、2x全てに変異を認めた100株においてはペニシリンに対する最小発育阻止濃度が $0.06 \mu\text{g/mL}$ 以下の株は0株であり、18株においてペニシリンに対する最小発育阻止濃度が $2 \mu\text{g/mL}$ 以上であった報告している。生方らは2004年の報告において(135)、219株の細菌性髄膜炎から採取した肺炎球菌の内、1a、2b、2xのいずれの部位にも変異を認めない株のペニシリンに対する最小発育阻止濃度(MIC90)は $0.031 \mu\text{g/mL}$ であったのに対して、1a、2b、2x全てに変異を認めた株のペニシリンに対する最小発育阻止濃度(MIC90)は $4 \mu\text{g/mL}$ であったと報告している。松本らは2010年の報告において(98)、ペニシリンに対する最小発育阻止濃度が $2 \mu\text{g/mL}$ 以上の63株中58株において1a、2b、2xの全てにおいて変異を認めたと報告している。

パニペネムはグラム陽性球菌に対して高い活性をもち(137)、肺炎球菌に対しては市販されている $\beta$ ラクタム剤の中で最も高い活性をもつとされている(136, 138)。Choiらの2007年の報告では(136)、ペニシリンに対する最小発育阻止濃度が $4 \mu\text{g/mL}$ の肺炎球菌220株の $\beta$ ラクタム剤での比較において、アモキシシリンの最小発育阻止濃度(MIC90)が $2 \mu\text{g/mL}$ 、セフロキシムの最小発育阻止濃度(MIC90)が $8 \mu\text{g/mL}$ 、セフトリアキソンの最小発育阻止濃度が $1 \mu\text{g/mL}$ 、メロペネムの最小発育阻止濃度が $0.25 \mu\text{g/mL}$ であったのに対し、パニペネムでは $0.125 \mu\text{g/mL}$ であったと報告している。長井らが2000年に行った報告では(138)、ペニシリンに対する最小発育阻止濃度が $2 \mu\text{g/mL}$ の肺炎球菌の

$\beta$ ラクタム剤での比較において、アモキシシリンの最小発育阻止濃度 (MIC90) が  $4\mu\text{g/mL}$ 、セフトキシム (セフトキシム) の最小発育阻止濃度 (MIC90) が  $1\mu\text{g/mL}$ 、セフトピロムの最小発育阻止濃度が  $1\mu\text{g/mL}$ 、メロペネムの最小発育阻止濃度が  $0.5\mu\text{g/mL}$  であったのに対し、パニペネムでは  $0.25\mu\text{g/mL}$  であったと報告している。生方らの研究では、ペニシリン結合蛋白 1a、2b、2x 全てに変異があった場合においても、パニペネムに対する最小発育阻止濃度 (MIC90) は  $0.125\mu\text{g/mL}$  であったと報告している (135)。髄液移行性に関して、古川らの報告によると (139)、パニペネム点滴静注射 1 時間後の髄液中濃度は  $6.84\mu\text{g/mL}$  であり良好であったと報告している。

パニペネム・ベタミプロンは 1993 年に発売が開始されて以来重症感染症に対して広く使われてきた。同抗菌薬はイミペネム・シラスチンと異なり中枢神経毒性が抑えられている事から髄膜炎に対しても使用する事が可能となり (133)、本邦における髄膜炎診療ガイドラインにおいても使用が推奨されており (140)、リステリア髄膜炎に対する有効性も報告されている (141)。しかしながら、肺炎球菌感染症に対する実際の臨床研究は少なく (142-144)、パニペネム・ベタミプロンと他剤における比較検討研究については行われてこなかった。

多剤耐性菌発生予防のため、不必要なカルバペネム抗菌薬の使用は控えるべきである (145)。カルバペネム系抗菌薬の使用は多剤耐性緑膿菌や多剤耐性アシネトバクターの発生と密接に相関しており (146, 147)、カルバペネム系抗菌薬の適正使用はこのような多剤耐性菌の減少に繋がる事が指摘されている (148)。この観点から、パニペネム・ベタミプロンが本当に他の抗菌薬と比較し肺炎球菌感染症に対して有益性があるかどうかについての検証が必要と考えられた。

本邦の日常診療において、パニペネム・ベタミプロンは他のカルバペネム系抗菌薬と共に臨床医が重症感染症と判断した場合において使用されている。今回、新規に入院を要した成人の肺炎球菌菌血症患者においてパニペネム・ベタミプロン群と他のカルバペネム系抗菌薬の治療成績を比較し、有益性について検討を行った。

## II. 対象と方法

### II-1 研究デザイン

患者データベースについては**研究 1**. 「市中発症の肺炎球菌菌血症を認めた成人の入院患者における morbidity 及び死亡率に関する疫学研究」を用いた。本データベースにおける 135 名の市中発症の成人肺炎球菌菌血症患者を初期に用いた抗菌薬により 4 群 (パニペナム・ベタミプロン群、他のカルバペナム抗菌薬群、第 3 世代セフェム系抗菌薬群、ペニシリン系抗菌薬群) に分類し、臨床背景、重症度、予後について各群で集計し、各項目の定義については研究 1. と同様の定義を用いた。

### II-2 データ収集

背景情報として、年齢、性別、体重、入院前生活場所 (長期療養施設又は自宅)、肺炎球菌菌血症発症の日常生活動作 (Katz-index scale), Charlson' s Comorbidity index (CCI) (37)、糖尿病、悪性腫瘍、透析治療、脾臓摘出、経口プレドニゾロン 1mg/日以上に相当する免疫抑制剤の使用、化学療法、発症前抗菌薬投与の有無について調査した。

臨床情報として、重症度 (重症敗血症、敗血症性ショック) (41)、アルブミン値、C 反応性蛋白値、白血球数、糸球体濾過量 (Glomerular filtration rate; GFR)、感染巣、初期使用抗菌薬、初発症状から抗菌薬投与までの期間、抗菌薬治療期間、免疫グロブリン、ステロイドの使用について調査した。

予後については入院期間、退院先 (自宅、長期療養型施設、リハビリテーション病院)、死亡率及び morbidity について調査を行った。死亡率については 14 日死亡率、30 日死亡率、入院中死亡率により評価を行った。

### II-3 抗菌薬使用量評価

今回の研究において用いられた抗菌薬の 1 日あたりの使用量について評

価を行った。腎機能が低下している患者においては GFR において補正を行った。腎機能低下時の補正量については American College of Physicians より発行されている腎機能低下時における抗菌薬使用量に関するガイドラインに基づいて決定した(149)。例として GFR が  $40 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$  でありアンピシリンが 4g/日で投与されていた場合については腎機能正常時には 8g/日で投与されたとして補正を行った。同ガイドラインに記載されていない抗菌薬については日本腎臓病学会における CKD 診療ガイド 2009 に基づき補正を行った(150)。

#### II-4 統計学的解析

今回の比較解析についてはパニペネム・ベタミプロロン群と他のカルバペネム系抗菌薬に対して背景、臨床データ、治療、予後について比較検討を行った。単変量解析としてカテゴリー変数については  $\chi^2$  乗検定又は Fisher の正確確率検定を用い解析を行った。連続変数については Student の t 検定を用いて解析を行った。多変量解析について、臨床的に重症な変数（年齢、性別、CCI、重症度、抗菌薬）についてロジスティック回帰分析による多変量解析を行い評価した。薬剤感受性については前述の肺炎球菌菌血症の疫学研究において最小発育阻止濃度が  $2 \mu\text{g/mL}$  を超える株は検出されていなかったことから考慮しなかった。解析ソフトとしては SPSS version 20 (IBM, 米国) を用いて解析を行った。統計学的有意とは両側において  $p < 0.05$  と定義した。

#### II-5 倫理的背景

本研究は 3 病院の各施設において臨床研究審査委員会において承認の上、実施された。

### III 結果

135名の市中発症成人肺炎球菌菌血症患者の内、17名(13%)が初期にパニペネム・ベタミプロンで治療を受け、34名(25%)が他のカルバペネム系抗菌薬で治療を受けた(図2)。カルバペネム系抗菌薬の内訳は27名がメロペネム、4名がイミペネム・シラスタチン、3名がピアペネムであった。初期にパニペネム・ベタミプロンを投与された1名の患者は第3病日に肝酵素上昇のため、メロペネムに変更された。一方で、初期にメロペネムを投与された1名が第2病日血液培養より肺炎球菌が検出された事を受け、パニペネム・ベタミプロンに変更された。いずれの患者についても予後は良好であった。

カルバペネム系抗菌薬は聖隷三方原病院で38%、聖隷浜松病院で37%、筑波メディカルセンター病院で40%の割合で使用されていた。死亡率については聖隷三方原病院29%、聖隷浜松病院23%、筑波メディカルセンター病院20%と有意差は認めなかった( $p=0.606$ )。パニペネム・ベタミプロンは主に研究期間の前半において、聖隷三方原病院、筑波メディカルセンター病院において使用されていたが、その他のカルバペネム系抗菌薬については治療期間を通して3病院で使用されていた。2009年-2010年の間においてパニペネム・ベタミプロンによる治療を受けていた患者はいなかった。

#### III-1 患者背景

それぞれの治療群における患者背景について表12に示す。パニペネム・ベタミプロン群とその他のカルバペネム系群を比較し、年齢( $71 \pm 13$ 歳 vs.  $70 \pm 13$ 歳)、性別(29% vs. 21%)に有意差は認めなかった。基礎疾患の重症度(CCI)について両群で有意差は認めず(1.5 vs. 1.6)、免疫抑制剤又は化学療法を受けている割合も同様であった。パニペネム・ベタミプロン群では血液培養時に先行抗菌薬の投与を受けている割合が6%であったに対して、その他のカルバペネム系抗菌薬群では21%( $p=0.24$ )であった。

#### III-2 臨床所見

表 13 に臨床所見及び検査所見を示す。パニペネム・ベタミプロン群とその他のカルバペネム系抗菌薬群で重症度に有意差は認められなかった {重症敗血症 ; 9 名 (53%) vs. 16 名 (47%)、敗血症性ショック ; 5 名 (29%) vs. 13 名 (38%)}。平均アルブミン値、C 反応性蛋白、白血球数においても有意な差は認められなかった。腎機能についてはパニペネム・ベタミプロン群では平均  $42 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^2$  であったが、他のカルバペネム系抗菌薬群では  $29 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^2$  ( $p=0.07$ ) であった。ペニシリン感受性については最小発育阻止濃度が  $0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$  を超える株についてはパニペネム・ベタミプロン群で 15%、その他のカルバペネム系抗菌薬群で 32%と高値であったが、いずれの群もペニシリンに対する最小発育阻止濃度が  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$  を超える株は認められなかった。

### III-3 感染源

感染源としては両群で肺炎が最も多く認められた (88% vs. 68%)、髄膜炎に関してはパニペネム・ベタミプロンで 1 名 (5.9%)、その他のカルバペネム抗菌薬群で 3 名 (8.8%) であった (表 14)。

### III-4 治療及び予後

パニペネム・ベタミプロン群とその他のカルバペネム系抗菌薬群において半数以上の患者 (65% vs. 62%) において単剤で治療が行われていた (表 15)。併用療法の内訳としてはパニペネム・ベタミプロン群においてはマクロライド系抗菌薬 2 名 (12%)、キノロン系抗菌薬 2 名 (12%)、アンピシリン 2 名 (12%)、ミノサイクリン 1 名 (5.9%)、その他のカルバペネム系抗菌薬群についてはミノサイクリン 6 名 (18%)、バンコマイシン 3 名 (8.8%)、クリンダマイシン 2 名 (5.9%)、マクロライド系抗菌薬 1 名 (2.9%)、アンピシリン 1 名 (2.9%) であった。

初期に使用された抗菌薬の使用量についてはピアペネム ( $0.8 \pm 0.3\text{g}$ ) を除き、同様の量を使用されていた (パニペネム・ベタミプロン  $2.0 \pm 0.7\text{g}$ 、メロペネム  $2.4 \pm 1.5\text{g}$ 、イミペネム・シラスタチン  $2.3 \pm 1.3\text{g}$ ) (表 16)。抗菌薬投与が行われるまでの時間についてはパニペネム・ベタミプロン群で有意に長かった (4.2 日 vs. 2.6 日、 $p=0.01$ )。平均在院日数については両者で同様の結果

であった ( $31 \pm 22$  vs.  $30 \pm 31$  日)。

死亡率についてはパニペネム・ベタミプロン群、その他のカルバペネム系抗菌薬群で 14 日死亡率 (5.9 vs. 29%,  $p=0.08$ )、30 日死亡率 (12 vs. 41 %,  $p=0.05$ )、入院中死亡率 (12 vs. 44%,  $p=0.03$ ) であった。年齢、性別、CCI、重症度で多変量解析を行った結果、ペニペネム・ベタミプロン群はその他のカルバペネム系抗菌薬群と比較し有意に死亡率が低かった ( $p=0.03$ ) (表 17)。パニペネム・ベタミプロン群は第 3 世代セファロスポリン群 (20%)、ペニシリン系抗菌薬群 (21%) と比較しても死亡率が低かったが、有意ではなかった (両者とも  $p=0.70$ )。

## VI 考察

今回の研究においてパニペネム・ベタミプロン群は他のカルバペネム抗菌薬と同様に重症患者に用いられる傾向にあり、カルバペネム系抗菌薬を使用した累計 51 名の患者の内、43 名 (84%) で重症敗血症又は敗血症性ショックの状態を呈していた (パニペネム・ベタミプロン群 82%、その他のカルバペネム系抗菌薬群 85%)。この比率は第 3 世代セファロスポリン群 (40% ; 14/35 名)、ペニシリン系抗菌薬群 (42% ; 14/33) よりも高かった。このようにパニペネム・ベタミプロンは主に重症患者に対して用いられたにも関わらず、死亡率についてはパニペネム・ベタミプロン群で最も低値でありその他のカルバペネム系抗菌薬群と比較し有意に死亡率が低い事が示され肺炎球菌菌血症に対してパニペネム・ベタミプロンが有用である可能性について示唆された。

### VI-1 パニペネムに関する過去の臨床研究

肺炎球菌感染症の第一選択薬は高用量のペニシリン系抗菌薬である (151)。例えばパニペネム・ベタミプロンが肺炎球菌に対して高い活性を示すとしても十分な  $\beta$  ラクタム剤が投与された場合、Time above MIC を十分期間超えている場合について治療効果は同等であると考えられている (152)。紺野、生方らの研究では、セフォタキシム等のセフェム系抗菌薬では肺炎球菌の殺菌過程においてフィラメント過程の後に脆弱部位から溶菌していくために殺菌までの時間が長いのに対し、パニペネムは球型ランセット型のままに速やかに殺菌するために殺菌時間が短いとしている (153)。このため  $\beta$  ラクタム剤の中でパニペネム・ベタミプロンは肺炎球菌に対して最も迅速な殺菌効果を示し、この効果は PBP 変異のある株に対してより顕著であることを明らかにしている (153)。2010 年の松本らの研究では、肺炎球菌分離株の 97% (196/202) はペニシリン感受性株であったのに対して、同分離株の 90% においては PBP の変異を認めていた (98)。このため、*in vitro* では肺炎球菌に対してパニペネムは  $\beta$  ラクタム剤の中で最も最小発育阻止濃度が低い事に加え (135)、殺菌速度の観点からも有用である事が示されていた。一方でこの結果については今まで臨床での有用性については明らかにされてこなかった。

パニペネムが *in vitro* 研究で肺炎球菌に対して高い有効性が示されているのに対して、*in vivo* における臨床評価は乏しい。現在まで小児例を中心に 30 件の様々な臨床研究が行われているが、いずれも小規模で大部分が他剤との比較が行われない臨床研究であった。これらの臨床研究の内、肺炎球菌感染症が 5 例以上関与する研究は 5 件行われていた(142-144, 154, 155) (表 18)。5 件の臨床研究の累計で 110 名の肺炎球菌感染症患者がパニペネム・ベタミプロンで治療を受けており、106 名で臨床的又は微生物学的改善が得られていた。しかしながら他剤との比較検討を行っていたのは 1 研究のみであった(155)。同研究は小児髄膜炎におけるパニペネム・ベタミプロンを含む抗菌薬治療に関する検討を行った論文で、パニペネム・ベタミプロン群 (2/26 名、7.7%) はメロペネム群 (6/21 名、29%) と比較し予後不良である患者の割合が少なかった。しかしこの研究においては大部分 (18/26 名、69%) でセフォタキシムやセフトリアキソン等の他の抗菌薬との併用療法が行われており、パニペネム・ベタミプロン単剤による治療効果について明らかではなかった。その他にパニペネム・ベタミプロンと他剤を比較した研究として、1 つは誤嚥性肺炎に対する研究があり(156)、もう 1 つは発熱性好中球減少症に関する研究があるが、肺炎球菌感染症について他剤と比較して有効性を明らかにした研究は認められなかった(157)。本研究においては肺炎球菌菌血症を対象としてパニペネム・ベタミプロンと他の抗菌薬との比較検討を行った。また多くの症例 (11/17 名、65%) でパニペネム・ベタミプロンの単剤治療を受けていた。従って本研究によりパニペネム・ベタミプロンは単独でも他のカルバペネム系抗菌薬より肺炎球菌菌血症に対して有効であると推測された。

## VI-2 本研究における制限事項

一方で、今回の臨床研究は小規模のサンプルを対象に行われており、その他にもいくつか留意する点がある。第一に、本研究は後ろ向きの観察研究で行われており、治療選択は主治医によって行われており両群でランダムに割り付けはなされていない。主治医の治療選択に影響した要因として、今回の対象期間の前半については、パニペネム・ベタミプロンは生方らの研究成果(153)

により肺炎球菌に対してより高い活性をもつカルバペネム系抗菌薬として重症呼吸器感染症を中心にメロペネムと同様に使用されていた。一方で、欧米で承認されていない事等からパニペネム・ベタミプロンに対する臨床データが不足しており、近年の「細菌性髄膜炎の診療ガイドライン」(158)、「成人市中肺炎診療ガイドライン」(83)においてパニペネム・ベタミプロンは他のカルバペネム系抗菌薬と同等の位置づけであり、肺炎球菌に対する優位性は示されなかった。更には 2008 年の「成人院内肺炎診療ガイドライン」(159)においては緑膿菌等への活性への懸念等から中等症以上には推奨されなかった。このため、パニペネム・ベタミプロンは肺炎球菌菌血症においても対象期間の前半に多く使用されており、研究期間の後半においていずれの病院においても使用されなくなったため研究期間において均等に用いられていない。

又、両群において均等に割り付けされていないため、年齢、性別、CCI、重症度、感染巣、抗菌薬使用量については両群で同様である一方で、ペニシリンに対する感受性が最小発育阻止濃度 $>0.06 \mu\text{g/mL}$ 、腎機能低下の患者についてはその他のカルバペネム系抗菌薬群で多い傾向にあった。現在までの臨床研究においては肺炎球菌菌血症における肺炎球菌に対するペニシリンのブレイクポイントは最小発育阻止濃度  $2 \mu\text{g/mL}$  であり、且つペニシリン感受性は肺炎球菌感染症において予後とは相関していない(20)。又、腎機能低下が肺炎球菌菌血症において予後と相関する事について報告している先行研究はない。一方で、髄膜炎においてはペニシリンの肺炎球菌に対するブレイクポイントは  $0.06 \mu\text{g/mL}$  であり肺炎球菌菌血症の 1 割程度に髄膜炎が含まれる事から両群間の相違が予後に影響を与えた可能性は否定できない。同様にして各カルバペネム系抗菌薬における 1 患者あたりの 1 日平均抗菌薬使用量に差は認められなかったが、今回用いられた抗菌薬の 1 日使用量はいずれも主治医により規定されており、個々の患者により 1 日使用量は異なっていた。従って、今回の結果のみをもって重症肺炎球菌感染症に対してパニペネム・ベタミプロンが優れているとはいえず今後のより質の高い臨床研究が必要と考えられる。

## V. 結論

今回の我々の研究において重症の肺炎球菌菌血症に対してパニペネム・ベタミプロンが有用である可能性について示唆された。今回の臨床研究結果についてはより質の高い臨床研究を行い、検討していく必要がある。

## 参考文献

1. Musher DM, Roig IL, Cazares G, Stager CE, Logan N, Safar H. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect.* 2013;67:11-8.
2. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004;351:1849-59.
3. Ruohola A, Meurman O, Nikkari S, Skottman T, Salmi A, Waris M, et al. Microbiology of acute otitis media in children with tympanostomy tubes: prevalences of bacteria and viruses. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1417-22.
4. Sokol W. Epidemiology of sinusitis in the primary care setting: results from the 1999-2000 respiratory surveillance program. *Am J Med.* 2001;111 Suppl 9A:19S-24S.
5. 千葉菜穂子.わが国における侵襲性肺炎球菌感染症の実態とその予防としての肺炎球菌ワクチン.日本化学療法学会雑誌,2011年,第59巻:561-572.
6. Watt JP, O'Brien KL, Benin AL, Whitney CG, Robinson K, Parkinson AJ, et al. Invasive pneumococcal disease among Navajo adults, 1989-1998. *Clin Infect Dis.* 2004;38:496-501.
7. Gyetko MR, Toews GB. Immunology of the aging lung. *Clin Chest Med.* 1993;14:379-91.
8. Chi RC, Jackson LA, Neuzil KM. Characteristics and outcomes of older adults with community-acquired pneumococcal bacteremia. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:115-20.
9. Langmore SE, Terpenning MS, Schork A, Chen Y, Murray JT, Lopatin D, et al. Predictors of aspiration pneumonia: how important is dysphagia? *Dysphagia.* 1998;13:69-81.
10. Neves FP, Pinto TC, Correa MA, dos Anjos Barreto R, de Souza Gouveia Moreira L, Rodrigues HG, et al. Nasopharyngeal carriage, serotype distribution

- and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* among children from Brazil before the introduction of the 10-valent conjugate vaccine. *BMC Infect Dis.* 2013;13:318.
11. Malfroot A, Verhaegen J, Dubru JM, Van Kerschaver E, Leyman S. A cross-sectional survey of the prevalence of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage in Belgian infants attending day care centres. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:797-803.
  12. Trzcinski K, Bogaert D, Wyllie A, Chu ML, van der Ende A, Bruin JP, et al. Superiority of trans-oral over trans-nasal sampling in detecting *Streptococcus pneumoniae* colonization in adults. *PLoS One.* 2013;8:e60520.
  13. Ekdahl K, Ahlinder I, Hansson HB, Melander E, Molstad S, Soderstrom M, et al. Duration of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: experiences from the South Swedish Pneumococcal Intervention Project. *Clin Infect Dis.* 1997;25:1113-7.
  14. Watanakunakorn C, Greifenstein A, Stroh K, Jarjoura DG, Blend D, Cugino A, et al. Pneumococcal bacteremia in three community teaching hospitals from 1980 to 1989. *Chest.* 1993;103:1152-6.
  15. Mirzanejad Y, Roman S, Talbot J, Nicolle L. Pneumococcal bacteremia in two tertiary care hospitals in Winnipeg, Canada. Pneumococcal Bacteremia Study Group. *Chest.* 1996;109:173-8.
  16. Plouffe JF, Breiman RF, Facklam RR. Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae*. Implications for therapy and prevention. Franklin County Pneumonia Study Group. *JAMA.* 1996;275:194-8.
  17. Raz R, Elhanan G, Shimoni Z, Kitzes R, Rudnicki C, Igra Y, et al. Pneumococcal bacteremia in hospitalized Israeli adults: epidemiology and resistance to penicillin. Israeli Adult Pneumococcal Bacteremia Group. *Clin Infect Dis.* 1997;24:1164-8.
  18. Farinas-Alvarez C, Farinas MC, Garcia-Palomo JD, Gonzalez-Ruiz M, Fernandez-Mazarrasa C, Parra JA, et al. Prognostic factors for pneumococcal bacteremia in a university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*

- 2000 ;19:733-41.
19. Kalin M, Ortqvist A, Almela M, Aufwerber E, Dwyer R, Henriques B, et al. Prospective study of prognostic factors in community-acquired bacteremic pneumococcal disease in 5 countries. *J Infect Dis.* 2000;182:840-7.
  20. Yu VL, Chiou CC, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, Morris AJ, et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis.* 2003;37:230-7.
  21. Trampuz A, Widmer AF, Fluckiger U, Haenggi M, Frei R, Zimmerli W. Changes in the epidemiology of pneumococcal bacteremia in a Swiss university hospital during a 15-year period, 1986-2000. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:604-12.
  22. Ho PL, Que TL, Ng TK, Chiu SS, Yung RW, Tsang KW. Clinical outcomes of bacteremic pneumococcal infections in an area with high resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25:323-7.
  23. Giner AM, Kuster SP, Zbinden R, Ruef C, Ledergerber B, Weber R. Initial management of and outcome in patients with pneumococcal bacteremia: a retrospective study at a Swiss university hospital, 2003-2009. *Infection.* 2011;39:519-26.
  24. Song JS, Choe PG, Song KH, Park WB, Park SW, Kim HB, et al. Risk factors for 30-day mortality in adult patients with pneumococcal bacteraemia, and the impact of antimicrobial resistance on clinical outcomes. *Epidemiol Infect.* 2012; 149:1267-76.
  25. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2003;348:1747-55.
  26. Harboe ZB, Thomsen RW, Riis A, Valentiner-Branth P, Christensen JJ, Lambertsen L, et al. Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study. *PLoS Med.* 2009;6:e1000081.

27. Jansen AG, Rodenburg GD, van der Ende A, van Alphen L, Veenhoven RH, Spanjaard L, et al. Invasive pneumococcal disease among adults: associations among serotypes, disease characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis.* 2009;49:e23-9.
28. Daneman N, McGeer A, Green K, Low DE. Macrolide resistance in bacteremic pneumococcal disease: implications for patient management. *Clin Infect Dis.* 2006;43:432-8.
29. Schentag JJ, Klugman KP, Yu VL, Adelman MH, Wilton GJ, Chiou CC, et al. *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia: pharmacodynamic correlations with outcome and macrolide resistance--a controlled study. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30:264-9.
30. 佐藤厚夫, 北澤克彦, 本多昭仁, 前本達男, 稲川直浩, 仙田昌義, 他. 小児全身性肺炎球菌感染症 33 例の臨床的検討. *感染症学会誌*, 2001 年; 第 75 卷:1007-13.
31. Ishiwada N, Kurosaki T, Terashima I, Kohno Y. The incidence of pediatric invasive pneumococcal disease in Chiba prefecture, Japan (2003-2005). *J Infect.* 2008;57:455-8.
32. Oishi T, Wada A, Chang B, Toyabe S, Uchiyama M. Serotyping and multilocus sequence typing of *Streptococcus pneumoniae* isolates from the blood and posterior nares of Japanese children prior to the introduction of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Jpn J Infect Dis.* 2011;64:341-4.
33. Sakata H. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children in Kamikawa and Soya subprefecture, Hokkaido, Japan, 2000-2010, before the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Chemother.* 2011;17:799-802
34. Torres OH, Munoz J, Ruiz D, Ris J, Gich I, Coma E, et al. Outcome predictors of pneumonia in elderly patients: importance of functional assessment. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:1603-9.
35. El Solh A, Pineda L, Bouquin P, Mankowski C. Determinants of short and long term functional recovery after hospitalization for community-acquired

- pneumonia in the elderly: role of inflammatory markers. *BMC Geriatr.* 2006;6:12.
36. Vellinga A, Cormican M, Hanahoe B, Bennett K, Murphy AW. Opt-out as an acceptable method of obtaining consent in medical research: a short report. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11:40.
  37. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-83.
  38. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist.* 1970;10:20-30.
  39. Shelkey M, Wallace M. Katz Index of Independence in Activities of Daily Living. *J Gerontol Nurs.* 1999;25:8-9.
  40. Elsayy B, Higgins KE. The geriatric assessment. *Am Fam Physician.* 2011;83:48-56.
  41. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36:296-327.
  42. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:982-92.
  43. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Testing: Twenty-second Informational Supplement. M100-S22. Wayne, PA : CLSI ; 2012.
  44. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39:165-228
  45. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-77.
  46. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC,

- et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44:S27-72.
47. Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, Andrew Seaton R, Portegies P, Bojar M, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol*. 2008;15:649-59.
  48. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD000422.
  49. Chiba H, Ohru T, Matsui T, Fukushima T, Sasaki H. Benefits of pneumococcal vaccination for bedridden patients. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:1410.
  50. Yamaya M, Fujino N, Kubo H, Arai H. Effects of pneumococcal vaccination on hospitalization and exacerbations in elderly Japanese chronic obstructive pulmonary disease patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2009;9:206-9.
  51. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, Morser J, Kobayashi H, Kobayashi T, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ*. 2010;340:c1004.
  52. Musher DM, Groover JE, Watson DA, Pandey JP, Rodriguez-Barradas MC, Baughn RE, et al. Genetic regulation of the capacity to make immunoglobulin G to pneumococcal capsular polysaccharides. *J Investig Med*. 1997;45:57-68.
  53. Musher DM, Rueda AM, Nahm MH, Graviss EA, Rodriguez-Barradas MC. Initial and subsequent response to pneumococcal polysaccharide and protein-conjugate vaccines administered sequentially to adults who have recovered from pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis*. 2008;198:1019-27.
  54. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2002;347:1549-56.
  55. Hilleman MR, Carlson AJ, Jr., McLean AA, Vella PP, Weibel RE, Woodhour AF. *Streptococcus pneumoniae* polysaccharide vaccine: age and dose responses,

- safety, persistence of antibody, revaccination, and simultaneous administration of pneumococcal and influenza vaccines. *Rev Infect Dis.* 1981;3:S31-42.
56. Walker FJ, Singleton RJ, Bulkow LR, Strikas RA, Butler JC. Reactions after 3 or more doses of pneumococcal polysaccharide vaccine in adults in Alaska. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1730-5.
  57. Jackson LA, Nelson JC, Whitney CG, Neuzil KM, Benson P, Malais D, et al. Assessment of the safety of a third dose of pneumococcal polysaccharide vaccine in the Vaccine Safety Datalink population. *Vaccine.* 2006 Jan;24:151-6.
  58. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis.* 2012;55:e35-44.
  59. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med.* 2013;369:155-63.
  60. Schleiter G, Gantz NM. Vertebral osteomyelitis secondary to *Streptococcus pneumoniae*: a pathophysiologic understanding. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1986;5:77-80.
  61. Gelfand MS, Miller JH. Pneumococcal vertebral osteomyelitis in an adult. *South Med J.* 1987;80:534-5.
  62. Gelfand MS, Cleveland KO. Penicillin-resistant pneumococcal vertebral osteomyelitis. *Clin Infect Dis.* 1992;15:746-7.
  63. Heard SR, Pickney J, Tunstall-Pedoe DS. Pneumococcal endocarditis and disseminated infection. *J Clin Pathol.* 1992;45:1034-5.
  64. Kutas LM, Duggan JM, Kauffman CA. Pneumococcal vertebral osteomyelitis. *Clin Infect Dis.* 1995;20:286-90.
  65. Chemlal K, Trouillet JL, Carbon C, Yeni P. Vertebral osteomyelitis and meningitis due to a penicillin-resistant pneumococcal strain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996;15:893-5.
  66. Antony SJ. Multidrug-resistant *Pneumococcus* causing vertebral osteomyelitis.

- J Natl Med Assoc. 1997;89:634-5.
67. Fukutake T, Kitazaki H, Hattori T. Odontoid osteomyelitis complicating pneumococcal pneumonia. *Eur Neurol.* 1998;39:126-7.
  68. Naktin J, DeSimone J. Lumbar vertebral osteomyelitis with mycotic abdominal aortic aneurysm caused by highly penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 1999;37:4198-200.
  69. Turner DP, Weston VC, Ispahani P. *Streptococcus pneumoniae* spinal infection in Nottingham, United Kingdom: not a rare event. *Clin Infect Dis.* 1999;28:873-81.
  70. Poyanli A, Poyanli O, Akan K, Sencer S. Pneumococcal vertebral osteomyelitis: a unique case with atypical clinical course. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001;26:2397-9.
  71. Christensen SR, Hansen AB, La Cour M, Fledelius HC. Bilateral endogenous bacterial endophthalmitis: a report of four cases. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82:306-10.
  72. Englert C, Aebert H, Lenhart M, Solleder A, Nerlich M, Neumann C. Thoracic spondylitis from a mycotic (*Streptococcus pneumoniae*) aortic aneurysm: a case report. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004;29:E373-5.
  73. Forestier E, Sordet C, Cohen-Solal J, Remy V, Javier RM, Kuntz JL, et al. Bone and joint infection due to *Streptococcus pneumoniae* in two immunocompetent adults. *Joint Bone Spine.* 2006;73:325-8.
  74. Brouwer MC, de Gans J, Heckenberg SG, Kuiper H, van Lieshout HB, van de Beek D. Vertebral osteomyelitis complicating pneumococcal meningitis. *Neurology.* 2008;71:612-3.
  75. 和泉賢一, 詫間隆博, 岡田貴典, 西山政孝, 横田英介. 肺炎球菌による多発性化膿性脊椎炎・脊髄炎の1例. *感染症学会誌.* 2008年;第82巻:90-3.
  76. Nakamura A, Odaka M, Hirata K. Case of diabetes mellitus associated with cervical pyogenic spondylitis and meningoencephalitis secondary to retropharyngeal abscess caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Brain Nerve.* 2008;60:571-4.

77. Rossi P, Granel B, Mouly P, Demoux AL, Le Mee F, Bernard F, et al. An atypical pneumococcal arthritis. *BMJ Case Rep.* 2010;2010.
78. Matsumura M, Ito K, Kawamura R, Fujii H, Inoue R, Yamada K, et al. Pneumococcal vertebral osteomyelitis and psoas abscess in a patient with systemic lupus erythematosus disclosing positivity of pneumococcal urinary antigen assay. *Intern Med.* 2011;50:2357-60.
79. Rueda AM, Serpa JA, Matloobi M, Mushtaq M, Musher DM. The spectrum of invasive pneumococcal disease at an adult tertiary care hospital in the early 21st century. *Medicine (Baltimore).* 2010;89:331-6.
80. Ishida T, Hashimoto T, Arita M, Tojo Y, Tachibana H, Jinnai M. A 3-year prospective study of a urinary antigen-detection test for *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia: utility and clinical impact on the reported etiology. *J Infect Chemother.* 2004;10:359-63.
81. Sopena N, Sabria M. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest.* 2005;127:213-9.
82. van der Eerden MM, Vlasplolder F, de Graaff CS, Groot T, Jansen HM, Boersma WG. Value of intensive diagnostic microbiological investigation in low- and high-risk patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:241-9.
83. The Committee for the Japanese Respiratory Society Guidelines in the Management of Respiratory Infections. The Japanese Respiratory Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Respirology* 11: S79-S133, 2006.
84. 佐藤長人, 高柳昇, 倉島一喜, 徳永大道, 松島秀和, 生方幹夫, 他.肺炎球菌尿中抗原迅速検出キットの有用性と抗原反応強度・持続期間の検討. *日本呼吸器学会誌.* 2004年;第42巻:247-52.
85. Andreo F, Prat C, Ruiz-Manzano J, Lores L, Blanco S, Cuesta MA, et al. Persistence of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen excretion after pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28:197-201.
86. Vazquez EG, Marcos MA, Vilella A, Yague J, Bayas JM, Mensa J. Assessment

- of a commercial rapid urinary antigen test to detect *Streptococcus pneumoniae* in patients who received 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:927-9.
87. Alonso-Tarres C, Cortes-Lletget C, Casanova T, Domenech A. False-positive pneumococcal antigen test in meningitis diagnosis. *Lancet*. 2001;358:1273-4.
  88. Petti CA, Woods CW, Reller LB. *Streptococcus pneumoniae* antigen test using positive blood culture bottles as an alternative method to diagnose pneumococcal bacteremia. *J Clin Microbiol*. 2005;43:2510-2.
  89. Adegbola RA, Obaro SK, Biney E, Greenwood BM. Evaluation of Binax now *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in children in a community with a high carriage rate of pneumococcus. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:718-9.
  90. Dowell SF, Garman RL, Liu G, Levine OS, Yang YH. Evaluation of Binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples, performed among pediatric patients. *Clin Infect Dis*. 2001;32:824-5.
  91. Turner P, Turner C, Kaewcharernnet N, Mon NY, Goldblatt D, Nosten F. A prospective study of urinary pneumococcal antigen detection in healthy Karen mothers with high rates of pneumococcal nasopharyngeal carriage. *BMC Infect Dis*. 2011;11:108.
  92. Palmu AA, Kaijalainen T, Saukkoriipi A, Leinonen M, Kilpi TM. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and pneumococcal urine antigen test in healthy elderly subjects. *Scand J Infect Dis*. 2012;44:433-8.
  93. Murdoch DR, Laing RT, Mills GD, Karalus NC, Town GI, Mirrett S, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2001;39:3495-8.
  94. Gutierrez F, Masia M, Rodriguez JC, Ayelo A, Soldan B, Cebrian L, et al. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis*. 2003;36:286-92.
  95. Smith MD, Derrington P, Evans R, Creek M, Morris R, Dance DA, et al. Rapid

- diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. *J Clin Microbiol.* 2003;41:2810-3.
96. Roson B, Fernandez-Sabe N, Carratala J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F, et al. Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2004;38:222-6.
  97. Selickman J, Paxos M, File TM, Jr., Seltzer R, Bonilla H. Performance measure of urinary antigen in patients with Streptococcus pneumoniae bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;67:129-33.
  98. Matsumoto A, Takeyama A, Hashimoto K, Ito M, Katayose M, Kato K, et al. The trend of drug-resistant Streptococcus pneumoniae from nasopharynx of children. *J Infect Chemother.* 2010;16:255-9.
  99. Moore MR, Gertz RE, Jr., Woodbury RL, Barkocy-Gallagher GA, Schaffner W, Lexau C, et al. Population snapshot of emergent Streptococcus pneumoniae serotype 19A in the United States, 2005. *J Infect Dis.* 2008;197:1016-27.
  100. Shin J, Baek JY, Kim SH, Song JH, Ko KS. Predominance of ST320 among Streptococcus pneumoniae serotype 19A isolates from 10 Asian countries. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1001-4.
  101. Padwal RS, Ben-Eltriki M, Wang X, Langkaas LA, Sharma AM, Birch DW, et al. Effect of gastric bypass surgery on azithromycin oral bioavailability. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:2203-6.
  102. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med.* 2012 May 17;366(20):1881-90.
  103. Svanstrom H, Pasternak B, Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2013;368:1704-12.
  104. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet.* 2002;360:978-84.
  105. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis

- bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380:660-7.
106. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309:1251-9.
  107. Tait-Kamradt A, Davies T, Appelbaum PC, Depardieu F, Courvalin P, Petitpas J, et al. Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:3395-401.
  108. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:577-85.
  109. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:E1-59.
  110. Song JH, Jung SI, Ki HK, Shin MH, Ko KS, Son JS, et al. Clinical outcomes of pneumococcal pneumonia caused by antibiotic-resistant strains in asian countries: a study by the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1570-8.
  111. Ishida T, Maniwa K, Kagioka H, Hirabayashi M, Onaru K, Tomioka H, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* isolated from adult patients with community-acquired pneumonia in Japan. *Respirology*. 2008;13:240-6.
  112. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:440-4.
  113. Drago L, Nicola L, Rodighiero V, Larosa M, Mattina R, De Vecchi E. Comparative evaluation of synergy of combinations of beta-lactams with fluoroquinolones or a macrolide in *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:845-9.

114. Shigemura K, Arakawa S, Miura T, Nakano Y, Tanaka K, Fujisawa M. Significance of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in urinary tract infections. *Jpn J Infect Dis.* 2008;61:226-8.
115. Baggett HC, Peruski LF, Olsen SJ, Thamthitawat S, Rhodes J, Dejsirilert S, et al. Incidence of pneumococcal bacteremia requiring hospitalization in rural Thailand. *Clin Infect Dis.* 2009;48:S65-74.
116. Kress JP. Clinical trials of early mobilization of critically ill patients. *Crit Care Med.* 2009;37:S442-7.
117. Tan TQ. Pediatric invasive pneumococcal disease in the United States in the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25:409-19.
118. Burgos J, Lujan M, Larrosa MN, Fontanals D, Bermudo G, A MP, et al. Risk factors for respiratory failure in pneumococcal pneumonia. The importance of pneumococcal serotypes. *Eur Respir J.* 2013. (ahead of print)
119. Rybak MJ, Vidailiac C, Sader HS, Rhomberg PR, Salimnia H, Briski LE, et al. Evaluation of vancomycin susceptibility testing for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparison of Etest and three automated testing methods. *J Clin Microbiol.* 2013;51:2077-81.
120. Chapin KC, Musgnug MC. Validation of the automated reading and incubation system with Sensititre plates for antimicrobial susceptibility testing. *J Clin Microbiol.* 2003;41:1951-6.
121. 仲宗根勇, 比嘉美也子, 古堅興子, 山根誠久. 全自動細菌検査装置, MicroScan WalkAway での Prompto 菌液調整法における接種菌液濃度と薬剤感受性成績の解析. 臨床微生物迅速診断研究会誌. 1999 年. 第 10 卷. 82-9.
122. Ehlenbach WJ, Hough CL, Crane PK, Haneuse SJ, Carson SS, Curtis JR, et al. Association between acute care and critical illness hospitalization and cognitive function in older adults. *JAMA.* 2010;303:763-70.
123. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med.* 2001;161:1837-42.

124. Weiss K, Low DE, Cortes L, Beaupre A, Gauthier R, Gregoire P, et al. Clinical characteristics at initial presentation and impact of dual therapy on the outcome of bacteremic *Streptococcus pneumoniae* pneumonia in adults. *Can Respir J*. 2004;11:589-93.
125. Martinez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, Garcia E, et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2003;36:389-95.
126. Chokshi R, Restrepo MI, Weeratunge N, Frei CR, Anzueto A, Mortensen EM. Monotherapy versus combination antibiotic therapy for patients with bacteremic *Streptococcus pneumoniae* community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:447-51.
127. Feldman C, Anderson R. Therapy for pneumococcal bacteremia: monotherapy or combination therapy? *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22:137-42.
128. Goa KL, Noble S. Panipenem/betamipron. *Drugs*. 2003;63:913-25; discussion 26.
129. Kahan JS, Kahan FM, Goegelman R, Currie SA, Jackson M, Stapley EO, et al. Thienamycin, a new beta-lactam antibiotic. I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J Antibiot (Tokyo)*. 1979;32:1-12.
130. Kahan FM, Kropp H, Sundelof JG, Birnbaum J. Thienamycin: development of imipenen-cilastatin. *J Antimicrob Chemother*. 1983;12:1-35.
131. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:4943-60.
132. Hashizume T, Ishino F, Nakagawa J, Tamaki S, Matsuhashi M. Studies on the mechanism of action of imipenem (N-formimidoylthienamycin) in vitro: binding to the penicillin-binding proteins (PBPs) in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*, and inhibition of enzyme activities due to the PBPs in *E. coli*. *J Antibiot (Tokyo)*. 1984;37:394-400.
133. 砂川 洵, 納田浩治.  $\beta$ -ラクタム系抗生剤の中樞性副作用に関する研究 : カルバペネム系化合物を中心に. *Jpn J Antibiot*. 1996年;第49巻:1-16.

134. Ohsaki Y, Tachibana M, Nakanishi K, Nakao S, Saito K, Toyoshima E, et al. Alterations in penicillin binding protein gene of *Streptococcus pneumoniae* and their correlation with susceptibility patterns. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22:140-6.
135. Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, Kobayashi R, Iwata S, Sunakawa K. Antibiotic susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for meningitis in Japan, 1999 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:1488-94.
136. Choi SH, Park SJ, Jun JB, Lee SR, Jeon MH, Kwon HH, et al. Comparative in vitro activities of carbapenem antimicrobial agents against 264 penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates from Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;58:141-3.
137. 吉田早苗, 古賀哲文, 角田正代, 松崎薫, ト部恵理子, 他. 2006 年臨床分離株に対する panipenem の抗菌力. *Jpn J Antibiot*. 2008 年;第 61 巻:1-17.
138. Nagai K, Matsuo Y, Tsumura N, Sakata Y, Kato H. Antimicrobial susceptibilities and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in southwestern Japan and correlation of penicillin-binding protein 2b and 2x mutations in susceptibilities of penicillin G and cefotaxime. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000;37:107-13.
139. 古川正強, 岡田隆滋. 小児科領域感染症に対する Panipenem/betamipron の使用成績. *Jpn J Antibiot*. 1992 年;第 45 巻:424-9.
140. 日本神経感染症学会 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会. 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. *神経治療*. 2007 年;第 24 巻:71-132.
141. Hitomi S, Ohto T, Okamoto M, Nishimura Y, Iwasaki N, Matsui A. A case of listerial meningitis treated with a regimen containing panipenem-betamipron. *J Infect Chemother*. 2004 Aug;10(4):242-4.
142. 岩井直一、中村はるひ、宮津光伸、渡辺裕美. 小児領域における Panipenem/Betamipron の基礎的、臨床的検討. *Jpn J Antibiot*. 1992 年;第 45 巻:381-97.

143. 加藤達夫, 五島敏郎, 秋田博伸豹, 水原春郎, 小板橋靖, 箕原豊, 他. 小児科領域における Panipenem/Betamipron(カルベニン(R))の臨床的,細菌学的検討. *Jpn J Antibiot.* 1998 年;第 51 卷:286-97.
144. 後藤元, 稲松孝思, 佐野靖之, 島田馨. Goto H, Inamatsu T, Sano Y, Shimada K. 高齢者呼吸器感染症に対する Panipenem/Betamipron(PAPM/BP)の有効性,安全性に関する多施設共同研究成績. *感染症学会誌.* 1999 年;第 73 卷:43-52.
145. McGowan JE. Antimicrobial stewardship--the state of the art in 2011: focus on outcome and methods. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:331-7.
146. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect.* 2006;64:7-15.
147. Nakamura A, Miyake K, Misawa S, Kuno Y, Horii T, Kondo S, et al. Meropenem as predictive risk factor for isolation of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect.* 2013;83:153-5.
148. Suzuki H, Senda J, Yamashita K, Tokuda Y, Kanesaka Y, Kotaki N, et al. Impact of intensive infection control team activities on the acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and the incidence of *Clostridium difficile*-associated disease. *J Infect Chemother.* 2013. Ahead of print.
149. Aronoff G, Bennett W, Berns J, Brier M, Kasbekar N, Mueller B, et al. *Drug Prescribing in Renal Failure : Dosing Guidelines for Adults and Children, Fifth ed.* Philadelphia, PA : American College of Physician ; 2007.
150. 日本腎臓学会編. *CKD 診療ガイド* 2009. 東京. 日本腎臓学会; 2009
151. Peterson LR. Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance really matter? *Clin Infect Dis.* 2006 Jan 15;42(2):224-33.
152. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1-10.
153. 紺野昌俊, 生方公子. *ペニシリン耐性肺炎球菌.* 東京: 協和企画; 1999 年. 84-95.

154. 藤井良知, 阿部敏明, 寺島周, 佐藤肇, 砂川慶介, 豊永義清, 他. 小児科領域における Panipenem/Betamipron の基礎的・臨床的検討に関する総合評価. *Jpn J Antibiot.* 1992 年;第 45 巻:208-27.
155. 坂田宏, 砂川慶介, 野々山勝人, 佐藤吉壮, 春田恒和, 尾内一, 他. 小児の細菌性髄膜炎における抗菌薬治療と予後. *感染症学会誌.* 2011 年;第 85 巻:150-4.
156. Kadowaki M, Demura Y, Mizuno S, Uesaka D, Ameshima S, Miyamori I, et al. Reappraisal of clindamycin IV monotherapy for treatment of mild-to-moderate aspiration pneumonia in elderly patients. *Chest.* 2005;127:1276-82.
157. Kwon KT, Cheong HS, Rhee JY, Wi YM, Ryu SY, Heo ST, et al. Panipenem versus cefepime as empirical monotherapy in adult cancer patients with febrile neutropenia: a prospective randomized trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2008;38:49-55.
158. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1267-84.
159. The committee for The Japanese Respiratory Society guidelines in management of respiratory infections. The Japanese Respiratory Society guidelines for management of hospital-acquired pneumonia. *Respirology.* 2009;14:S1-S71.
160. Kaech C, Elzi L, Sendi P, Frei R, Laifer G, Bassetti S, et al. Course and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective analysis of 308 episodes in a Swiss tertiary-care centre. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:345-52.
161. McCracken GH, Sande MA, Lentnek A, Whitley RJ, Scheld WM. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of acute bacterial meningitis. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis.* 1992;15:S182-8.
162. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet.* 2010;375:846-55.
163. Zimmerli W. Clinical practice. Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med.* 2010;362:1022-9.

表 1 患者背景<sup>1)</sup>

	累計 n=135
年齢(年)	70.4 ± 14.6
年齢<65	41 (30.4%)
65 ≤ 年齢<75	33 (24.4%)
75 ≤ 年齢	61 (45.2%)
女性	51 (37.8%)
体重(kg)	50.7 ± 11.2
ADL (Katz Index Scale) <sup>2)</sup>	5.48 ± 1.58
自立 (スコア 6)	116 (85.9%)
部分介助 (スコア 1-5)	7 (5.2%)
全介助 (スコア 0)	7 (5.2%)
ADLの記載無し	5 (3.7%)
長期療養施設	10 (7.4%)
経腸栄養又は経静脈栄養	2 (1.5%)
Charlson comorbidity index	1.53 ± 1.97
糖尿病	30 (22.2%)
悪性腫瘍	25 (18.5%)
透析	5 (3.7%)
脾臓摘出	2 (1.5%)
免疫抑制剤治療中又は化学療法中	17 (12.6%)
先行抗菌薬投与	15 (11.1%)
喫煙歴	68/126 (54.0%)
アルコール多飲	10 (7.4%)

1) 連続変数については平均値で算出した。

2) ADL; 日常生活動作

表 2 臨床所見、検査所見<sup>1)</sup>

	累計 n=135
重症度	
重症敗血症	52 (38.5%)
敗血症性ショック	23 (17.0%)
白血球数 (/ $\mu$ L)	13017 $\pm$ 7697
血清アルブミン値 (g/dL)	3.2 $\pm$ 0.6
糸球体濾過量 (GFR) (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	41.5 $\pm$ 27.8
C反応性蛋白値(mg/dL)	21.8 $\pm$ 13.7
尿中肺炎球菌抗原陽性	42/54 (77.8%)
薬剤感受性	
ペニシリンG (MIC $\leq$ 0.06 $\mu$ g/mL)	79/115 (68.7%)
ペニシリンG (MIC $\leq$ 2 $\mu$ g/mL)	115/115 (100%)
レボフロキサシン (MIC $\leq$ 2 $\mu$ g/mL)	113/115 (98.3%)
エリスロマイシン (MIC $\leq$ 0.25 $\mu$ g/mL)	16/114 (14.0%)

1) 連続変数については平均値で算出した。

表 3 主な感染源

	累計 n=135
主な感染源	
肺炎 <sup>1)</sup>	93 (68.9%)
髄膜炎	14 (10.4%)
関節炎又は椎体炎	11 (8.1%)
軟部組織感染症	3 (2.2%)
肝膿瘍	2 (1.5%)
後咽頭膿瘍	1 (0.7%)
感染性大動脈瘤	1 (0.7%)
腹膜炎	1 (0.7%)
扁桃炎	1 (0.7%)
感染源不明	8 (5.9%)

1) 4名で膿胸を合併していた。

表4 治療<sup>1)</sup>

	累計 n=135
抗菌薬	
βラクタム剤単剤	90 (66.7%)
βラクタム剤併用療法	41 (30.4%)
フルオロキノロン	3 (2.2%)
他の抗菌薬	1 (0.7%)
症状から抗菌薬使用までの日数	3.4 ± 2.3
抗菌薬治療期間	23.2 ± 33.5
免疫グロブリン	24 (17.8%)
ステロイド	36 (26.7%)
集中治療室	33 (24.4%)
人工呼吸器	23 (17.0%)
昇圧剤	32 (23.7%)

1) 連続変数については平均値で算出した。

表5 予後<sup>1)</sup>

	累計 n=135
入院日数	28.7 ± 26.7
退院時ADL (Katz Index Scale)	5.03 ± 1.96
自立(スコア 6点)	71/101 (70.3%)
部分介助(スコア 1-5点)	17/101 (16.8%)
全介助(0点)	9/101 (8.9%)
ADL記載無し	4/101 (4.0%)
経腸栄養又は経静脈栄養	9/101 (8.9%)
在宅酸素療法	6/101 (5.9%)
退院先	
長期療養施設	13/101 (12.9%)
リハビリテーション施設	4/101 (4.0%)
14日死亡率	20/133 (15.0%)
30日死亡率	26/129 (20.2%)
入院中死亡率	34/135 (25.2%)
Morbidity <sup>2)</sup>	26/101 (25.7%)

1) 連続変数については平均値で算出した。

2) Morbidityは発症前と比較したADLの低下、新規経腸栄養又は経静脈栄養の導入、新規在宅酸素療法の導入により評価した。

表 6 比較検討(患者背景)<sup>1)</sup>

	退院時生存且つ morbidity <sup>2)</sup> 無し	退院時生存したが morbidity有り	入院中死亡	<i>p</i> 値	<i>p</i> 値
	n=75 (a)	n=26 (b)	n=34 (c)	(a) vs. (b)	(a) vs. (c)
年齢(年)	65.2 ± 15.1	79.5 ± 7.8	74.9 ± 12.7	<0.001	0.001
年齢<65	26 (34.7%)	1 (3.8%)	6 (17.6%)	0.001	0.049
65≤年齢<75	25 (33.3%)	7 (26.9%)	9 (26.5%)		
75≤年齢	24 (32.0%)	18 (69.2%)	19 (55.9%)		
女性	27 (36.0%)	12 (46.2%)	12 (35.3%)	0.359	0.943
体重(kg)	53.6 ± 11.0	47.6 ± 10.9	46.2 ± 10.1	0.026	0.002
ADL (Katz Index Scale) <sup>3)</sup>	5.74 ± 1.05	5.20 ± 1.91	5.09 ± 2.15	0.162	0.114
自立 (スコア 6)	68 (90.6%)	21 (80.8%)	27 (79.4%)		
部分介助 (スコア 1-5)	4 (5.3%)	2 (7.7%)	1 (2.9%)		
全介助 (スコア 0)	1 (1.3%)	2 (7.7%)	4 (11.8%)		
ADLの記載無し	2 (2.7%)	1 (3.8%)	2 (5.9%)		
長期療養施設	3 (4.0%)	3 (11.5%)	4 (11.8%)	0.175	0.201
経腸栄養又は経静脈栄養	1 (1.3%)	0 (0%)	1 (2.9%)	0.999	0.529
Charlson comorbidity index	1.13 ± 1.84	1.96 ± 2.13	2.09 ± 1.96	0.061	0.016
糖尿病	14 (18.7%)	7 (26.9%)	9 (26.5%)	0.371	0.355
悪性腫瘍	12 (16.9%)	6 (23.1%)	7 (20.6%)	0.416	0.559
透析	3 (4.0%)	0 (0%)	2 (5.9%)	0.567	0.646
脾臓摘出	1 (1.3%)	0 (0%)	1 (2.9%)	0.999	0.529
免疫抑制剤治療中又は化学療法中	6 (8.0%)	5 (19.2%)	6 (17.6%)	0.145	0.136
先行抗菌薬投与	6 (8.0%)	5 (19.2%)	4 (11.8%)	0.145	0.499
喫煙歴	43/71 (60.6%)	14/25 (56.0%)	11/30 (36.7%)	0.690	0.032
アルコール多飲	7 (9.3%)	2 (7.7%)	1 (2.9%)	0.999	0.431

1) 連続変数については平均値で算出した。

2) 発症前と比較したADLの低下、新規経腸栄養又は経静脈栄養の導入、新規在宅酸素療法の導入で評価

3) ADL: 日常生活動作

表 7 比較検討(臨床所見、検査所見)<sup>1)</sup>

	退院時生存且つ morbidity <sup>2)</sup> 無し n=75 (a)	退院時生存したが morbidity有り n=26 (b)	入院中死亡 n=34 (c)	$\rho$ 値 (a) vs.(b)	$\rho$ 値 (a) vs. (c)
重症度				0.082	<0.001
重症敗血症	28 (37.3%)	10 (38.5%)	14 (41.4%)		
敗血症性ショック	4 (5.3%)	5 (19.2%)	14 (41.4%)		
白血球数 (/ $\mu$ L)	13777 $\pm$ 7243	14570 $\pm$ 7329	10153 $\pm$ 8399	0.633	0.023
血清アルブミン値 (g/dL)	3.3 $\pm$ 0.6	3.1 $\pm$ 0.7	3.1 $\pm$ 0.6	0.140	0.067
糸球体濾過量 (GFR) (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	49.6 $\pm$ 30.3	36.4 $\pm$ 20.4	27.5 $\pm$ 19.5	0.042	<0.001
C反応性蛋白値 (mg/dL)	21.4 $\pm$ 13.8	24.6 $\pm$ 13.2	20.6 $\pm$ 13.8	0.298	0.794
尿中肺炎球菌抗原陽性	23/31 (74.2%)	10/13 (76.9%)	9/10 (90.0%)	0.999	0.410
薬剤感受性					
ペニシリンG (MIC $\leq$ 0.06 $\mu$ g/mL)	42/64 (65.6%)	16/21 (76.2%)	21/30 (70.0%)	0.429	0.674
ペニシリンG (MIC $\leq$ 2 $\mu$ g/mL)	64/64 (100%)	21/21 (100%)	30/30 (100%)	N/A	N/A
レボフロキサシン (MIC $\leq$ 2 $\mu$ g/mL)	64/64 (100%)	21/21 (100%)	28/30 (93.3%)	N/A	0.100
エリスロマイシン (MIC $\leq$ 0.25 $\mu$ g/mL)	10/63 (15.9%)	2/21 (9.5%)	4/30 (13.3%)	0.721	0.999

1) 連続変数については平均値で算出した。

2) 発症前と比較したADLの低下、新規経腸栄養又は経静脈栄養の導入、新規在宅酸素療法の導入で評価

表8 比較検討(主な感染源)

	退院時生存且つ morbidity <sup>1)</sup> 無し	退院時生存したが <sup>δ</sup> morbidity有り	入院中死亡	p 値	p 値
	n=75 (a)	n=26 (b)	n=34 (c)	(a) vs. (b)	(a) vs. (c)
主な感染源					
肺炎	51 (68.0%)	19 (73.1%)	23 (67.6%)	0.806	0.999
髄膜炎	9 (12.0%)	2 (7.7%)	3 (8.8%)	0.724	0.750
関節炎又は椎体炎	6 (8.0%)	3 (11.5%)	2 (5.9%)	0.691	0.999
軟部組織感染症	3 (4.0%)	0 (0%)	0 (0%)	N/A	N/A
肝膿瘍	2 (2.7%)	0 (0%)	0 (0%)	N/A	N/A
後咽頭膿瘍	0 (0%)	1 (3.8%)	0 (0%)	N/A	N/A
感染性大動脈瘤	1 (1.3%)	0 (0%)	0 (0%)	N/A	N/A
腹膜炎	1 (1.3%)	0 (0%)	0 (0%)	N/A	N/A
扁桃炎	1 (1.3%)	0 (0%)	0 (0%)	N/A	N/A
感染源不明	1 (1.3%)	1 (3.8%)	6 (17.6%)	0.405	0.004

1) 発症前と比較したADLの低下、新規経腸栄養又は経静脈栄養の導入、新規在宅酸素療法の導入で評価

表9 比較検討(治療)<sup>1)</sup>

	退院時生存且つ morbidity <sup>2)</sup> 無し	退院時生存したが morbidity有り	入院中死亡	<i>p</i> 値	<i>p</i> 値
	n=75 (a)	n=26 (b)	n=34 (c)	(a) vs. (b)	(a) vs. (c)
抗菌薬				<i>0.668</i>	<i>0.591</i>
βラクタム剤単剤	49 (65.3%)	17 (65.4%)	24 (70.6%)		
βラクタム剤併用療法	22 (29.3%)	9 (34.6%)	10 (29.4%)		
フルオロキノロン	3 (4.0%)	0 (0%)	0 (0%)		
他の抗菌薬	1 (1.3%)	0 (0%)	0 (0%)		
症状から抗菌薬使用までの日数	3.5 ± 2.6	3.4 ± 1.9	3.0 ± 1.9	<i>0.909</i>	<i>0.252</i>
抗菌薬治療期間	26.5 ± 41.1	23.7 ± 22.5	15.5 ± 17.8	<i>0.748</i>	<i>0.140</i>
免疫グロブリン	10 (13.3%)	5 (19.2%)	9 (26.5%)	<i>0.526</i>	<i>0.094</i>
ステロイド	15 (20.0%)	7 (26.9%)	14 (41.2%)	<i>0.461</i>	<i>0.020</i>
集中治療室	12 (16.0%)	7 (26.9%)	14 (41.2%)	<i>0.219</i>	<i>0.004</i>
人工呼吸器	7 (9.3%)	5 (19.2%)	11 (32.4%)	<i>0.288</i>	<i>0.003</i>
昇圧剤	12 (16.0%)	6 (23.1%)	14 (41.2%)	<i>0.416</i>	<i>0.004</i>

1) 連続変数は平均値で算出した。

2) 発症前と比較したADLの低下、新規経腸栄養又は経静脈栄養の導入、新規在宅酸素療法の導入で評価

表10 比較検討(予後)<sup>1)</sup>

	退院時生存且つ morbidity <sup>2)</sup> 無し	退院時生存したが morbidity有り	入院中死亡	<i>p</i> 値 <sup>3)</sup>
	n=75	n=26	n=34	
入院日数	28.2 ± 26.2	45.0 ± 29.5	17.2 ± 18.8	0.008
退院時ADL (Katz Index Scale)	5.76 ± 1.05	3.04 ± 2.46		
自立(スコア 6点)	67/75 (89.3%)	4/26 (15.4%)		
部分介助(スコア 1-5点)	3/75 (4.0%)	14/26 (53.8%)		
全介助(0点)	1/75 (1.3%)	8/26 (30.8%)		
ADL記載無し	4/75 (5.3%)	0/26 (0%)		
経腸栄養又は経静脈栄養	1/75 (1.3%)	8/26 (30.8%)		
在宅酸素療法	0/75 (0%)	6/26 (23.1%)		
退院先				0.007
長期療養施設	5/75 (6.7%)	8/26 (30.8%)		
リハビリテーション施設	3/75 (4.0%)	1/26 (3.8%)		

1) 連続変数は平均値で算出した。

2) 発症前と比較したADLの低下、新規経腸栄養又は経静脈栄養の導入、新規在宅酸素療法の導入で評価

3) Morbidity有り患者群 対 morbidity無し患者群により検討

表11 生存者におけるmorbidity<sup>1)</sup>の有無に関する多変量ロジスティック回帰分析

	p値	オッズ比	オッズ比の95%信頼区間	
			下限	上限
年齢<65		1.000		
65≤年齢<75	0.075	7.417	0.814	67.560
75≤年齢	0.010	16.301	1.956	135.861
男性	0.163	0.456	0.152	1.375
Charlson comorbidity index高値	0.083	1.256	0.971	1.624
敗血症		1.000		
重症敗血症	0.451	1.517	0.513	4.480
敗血症性ショック	0.030	6.929	1.200	40.012

1) 発症前と比較したADLの低下、新規経腸栄養又は経静脈栄養の導入、新規在宅酸素療法の導入で評価

表12 患者背景<sup>1)</sup>

	カルバペネム系抗菌薬		p 値 <sup>2)</sup>	その他	
	パニペネム・ベタミブロン	他のカルバペネム		第3世代セフェム	ペニシリン
	(n=17)	(n=34)		(n=35)	(n=33)
年齢	70.8±13.1	70.3±12.9	0.909	68.1±16.9	75.4±11.6
女性	5 (29.4%)	7 (20.6%)	0.484	15 (42.9%)	16 (48.5%)
体重 (kg)	51.9±9.2	52.3±11.3	0.897	51.0±12.6	48.4±11.3
日常生活動作低下 <sup>3)</sup>	1 (5.9%)	5 (15.2%)	0.650	1 (2.9%)	6 (20.0%)
長期療養施設	1 (5.9%)	2 (5.9%)	0.999	0 (0%)	7 (21.2%)
経腸栄養又は経静脈栄養	0 (0%)	1 (2.9%)	0.999	1 (2.9%)	0 (0%)
Charlson comorbidity index	1.5±1.8	1.6±2.1	0.961	1.3±1.8	1.7±2.1
糖尿病	4 (23.5%)	6 (17.6%)	0.714	7 (20.0%)	10 (30.3%)
悪性腫瘍	4 (23.5%)	6 (17.6%)	0.714	5 (14.3%)	6 (18.2%)
透析	1 (5.9%)	1 (2.9%)	0.999	2 (5.7%)	0 (0%)
脾臓摘出	0 (0%)	1 (2.9%)	0.999	1 (2.9%)	0 (0%)
免疫抑制剤治療中又は化学療法中	4 (23.5%)	6 (17.6%)	0.714	4 (11.4%)	2 (6.1%)
先行抗菌薬投与	1 (5.9%)	7 (20.6%)	0.242	4 (11.4%)	3 (9.1%)

1) 連続変数については平均値で算出した。

2) パニペネム・ベタミブロン vs. 他のカルバペネム系抗菌薬

3) ADLはKatz index scaleにより測定された。

表13 臨床所見<sup>1)</sup>

	カルバペネム系抗菌薬		p 値 <sup>2)</sup>	その他	
	パニペネム・ベタミプロン (n=17)	他のカルバペネム (n=34)		第3世代セフェム (n=35)	ペニシリン (n=33)
重症度			0.822		
重症敗血症	9 (52.9%)	16 (47.1%)		9 (25.7%)	13 (39.4%)
敗血症性ショック	5 (29.4%)	13 (38.2%)		4 (11.4%)	1 (3.0%)
白血球数 (/μ L)	12702±9041	11702±9503	0.720	12667±5062	14533±7609
血清アルブミン値 (g/dL)	3.2±0.6	3.2±0.6	0.854	3.4±0.7	3.1±0.5
糸球体濾過量 (mL・min <sup>-1</sup> ・1.73 m <sup>-2</sup> )	42.4±30.9	28.7±21.9	0.074	45.5±29.0	41.1±20.1
C反応性蛋白 (mg/dL)	25.5±14.6	24.7±12.4	0.832	18.6±14.4	21.4±14.0
薬剤感受性					
ペニシリン (MIC ≤0.06μ g/mL)	11/13 (84.6%)	19/28 (67.9%)	0.451	23/32 (71.9%)	18/30 (60.0%)
ペニシリン (MIC ≤2μ g/mL)	13/13 (100%)	28/28 (100%)	N/A	32/32 (100%)	30/30 (100%)
レボフロキサシン (MIC ≤2μ g/mL)	13/13 (100%)	28/28 (100%)	N/A	32/32 (100%)	28/30 (93.3%)
エリスロマイシン (MIC ≤0.25μ g/mL)	0/13 (0%)	4/28 (14.3%)	0.288	8/32 (25.0%)	3/30 (10.0%)

1) 連続変数については平均値で算出した。

2) パニペネム・ベタミプロン vs. 他のカルバペネム系抗菌薬

表14 主な感染源

	カルバペネム系抗菌薬		p 値 <sup>1)</sup>	その他	
	パニペネム・ベタミプロン	他のカルバペネム		第3世代セフェム	ペニシリン
	(n=17)	(n=34)		(n=35)	(n=33)
肺炎	15 (88.2%)	23 (67.6%)	0.175	15 (42.9%)	32 (97.0%)
髄膜炎	1 (5.9%)	3 (8.8%)	0.999	10 (28.6%)	0 (0%)
関節炎又は椎体炎	0 (0%)	2 (5.9%)	N/A	5 (14.3%)	0 (0%)
軟部組織感染症	0 (0%)	0 (0%)	N/A	1 (2.9%)	0 (0%)
肝膿瘍	1 (5.9%)	0 (0%)	N/A	1 (2.9%)	0 (0%)
咽後膿瘍	0 (0%)	0 (0%)	N/A	1 (2.9%)	0 (0%)
感染性大動脈瘤	0 (0%)	0 (0%)	N/A	0 (0%)	0 (0%)
腹膜炎	0 (0%)	0 (0%)	N/A	0 (0%)	0 (0%)
扁桃炎	0 (0%)	1 (2.9%)	N/A	0 (0%)	0 (0%)
感染源不明	0 (0%)	5 (14.7%)	N/A	2 (5.7%)	1 (3.0%)

1) パニペネム・ベタミプロン vs. 他のカルバペネム系抗菌薬

表15 治療及び予後<sup>1)</sup>

	カルバペネム系抗菌薬		p 値 <sup>2)</sup>	その他	
	パニペネム・ベタミブロン	他のカルバペネム		第3世代セフェム	ペニシリン
	(n=17)	(n=34)		(n=35)	(n=33)
抗菌薬			<i>0.838</i>		
単剤	11 (64.7%)	21 (61.8%)		19 (54.3%)	28 (84.8%)
併用療法	6 (35.3%)	13 (38.2%)		16 (45.7%)	5 (15.2%)
症状から治療までの日数	4.2±3.2	2.6±1.1	<i>0.009</i>	3.4±2.6	3.6±2.1
抗菌薬治療期間 <sup>3)</sup>	21.9±10.8	18.0±16.2	<i>0.366</i>	34.5±60.1	16.4±10.7
免疫グロブリン	2 (11.8%)	13 (38.2%)	<i>0.060</i>	5 (14.3%)	0 (0%)
ステロイド	8 (47.1%)	14 (41.2%)	<i>0.689</i>	9 (25.7%)	4 (12.1%)
在院日数	31.0±22.4	29.5±30.6	<i>0.861</i>	33.1±33.3	18.6±12.7
生存者におけるmorbidity	5/15 (33.3%)	7/19 (36.8%)	<i>0.832</i>	8/28 (28.6%)	5/26 (25.7%)
14日間死亡率	1/17 (5.9%)	10/34 (29.4%)	<i>0.075</i>	5/35 (14.3%)	3/31 (9.7%)
30日間死亡率	2/15 (11.8%)	13/34 (40.6%)	<i>0.052</i>	6/34 (17.6%)	4/31 (12.9%)
入院中死亡率	2/17 (11.8%)	15/34 (44.1%) <sup>4)</sup>	<i>0.028</i>	7/35 (20.0%)	7/33 (21.2%)

1) 連続変数については平均値で算出した。

2) パニペネム・ベタミブロン vs. 他のカルバペネム系抗菌薬

3) 他の抗菌薬の治療期間を含む

4) メロペネム (12/27; 44.4%), イミペネム・シラスタチン (2/4; 50%), ピアペネム (1/3; 33.3%)

表16 各抗菌薬の初期治療量

	抗菌薬	使用患者数	初期治療量 (非髄膜炎)(g)	初期使用量 (髄膜炎)(g)
パニペネム・ベタミブロン	パニペネム・ベタミブロン	n = 17	2.00±0.68	2.00
その他のカルバペネム系抗菌薬	メロペネム	n = 27	2.44±1.53	2.92±1.12
	イミペネム・シラスタチン	n = 4	2.25±1.30	N/A
	ビアペネム	n = 3	0.80±0.28	N/A
第3世代セファロスポリン	セフトリアキソン	n = 32	2.23±0.90	4.00±1.55
	セフォタキシム	n = 1	6.00	N/A
	セフトキシム	n = 1	3.00	N/A
	セフォゾプラン	n = 1	2.00	N/A
ペニシリン系	アンピシリン	n = 29	7.69±3.17	N/A
	ピペラシリン	n = 3	14.67±6.80	N/A
	ペニシリン	n = 1	1067万単位	N/A

表17 入院中死亡率に対する多変量ロジスティック回帰分析

	p値	オッズ比	オッズ比の95%信頼区間	
			下限	上限
年齢	0.765	0.992	0.938	1.048
男性	0.890	0.888	0.164	4.795
Charlson comorbidity index高値	0.253	1.204	0.876	1.657
敗血症		1.000		
重症敗血症	0.811	0.780	0.102	5.966
敗血症性ショック	0.154	4.474	0.571	35.049
他のカルバペネム系抗菌薬 <sup>1)</sup>	0.033	6.922	1.171	40.920

1) パニペネム・ベタミプロン vs. 他のカルバペネム系抗菌薬

表18 肺炎球菌感染症に関するパニペネム・バタミプロンの臨床研究

対象	患者数 <sup>1)</sup>	予後	参考文献
小児細菌性髄膜炎 (n=339)	26	臨床効果: 良好 (24/26) 不良(2/26) 殆どの患者では併用療法で治療を受けていた。 13名; パニペネム・ベタミロン+セフトリアキソン 5名 ; パニペネム・ベタミロン+セフォタキシム	[155]
高齢者呼吸器感染症 (n=86)	11	微生物学的評価; 菌消失(11/11)	[144]
小児感染症 (n=188)	33	微生物学性評価; 菌消失 (30/33) 減少 (1/33), 不明 (2/33) 肺炎球菌感染症の感染部位については記載されていない。	[143]
小児感染症 (n=47)	10	臨床効果; 著効 (7/10) 良好(3/10) 肺炎 (8/10), 中耳炎 (1/10) 扁桃炎 (1/10)	[142]
小児感染症 (n=374)	30	臨床効果: 著効(19/30) 良好(11/30) 肺炎球菌感染症の感染部位については記載されていない。	[154]

1)パニペネム・ベタミプロンで治療した肺炎球菌感染症の患者数

図 1. 症例選別のフローチャート

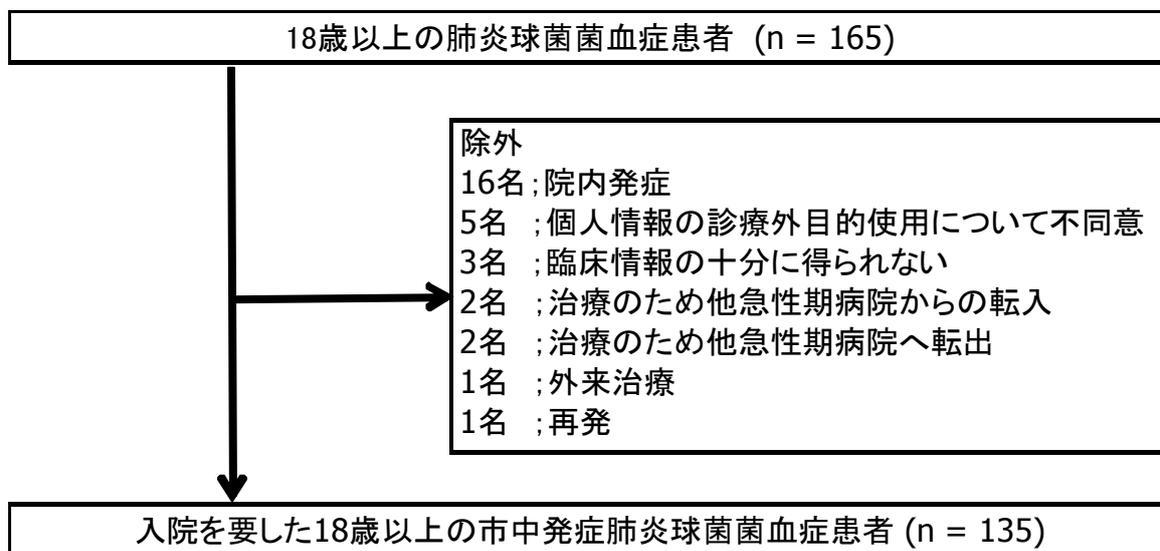
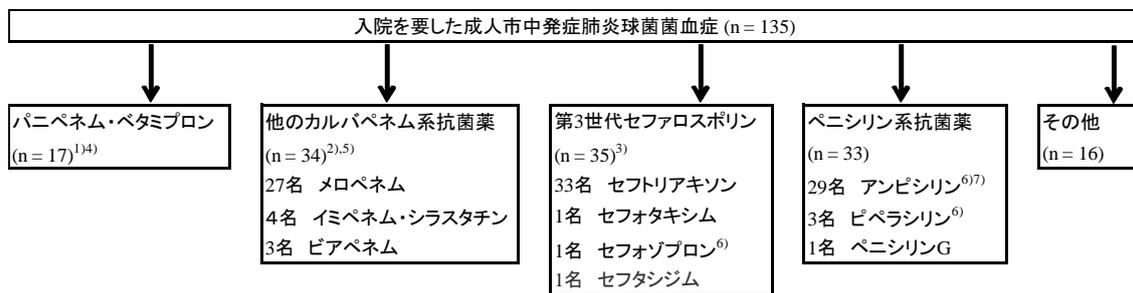


図2 症例選択のフローチャート



- 1) 1名はアンピシリンと併用使用していた。
- 2) 1名はアンピシリンと併用使用していた。
- 3) 6名はアンピシリンと併用使用していた。
- 4) 1名パニペネム・ベタミブロン使用患者の1名が第3病日よりメロペネムに変更した。
- 5) 1名メロペネム使用患者が第2病日よりパニペネム・ベタミブロンに変更した。
- 6) βラクタマーゼ阻害剤併用群を含む。
- 7) 入院前に1gメロペネムを投与された患者1名を含む。

## 付録 各項目に関する定義の詳細

- I 修正 Katz Index Scale
- II Charlson's Comorbidity index
- III アルコール多飲
- IV 感染源
- V 重症度（重症敗血症又は敗血症性ショック）
- VI 肺炎球菌菌血症の初期治療で用いられた抗菌薬

## I 修正 Katz Index Scale

以下の基準に用いてそれぞれ6項目の基本的日常生活動作に関する評価を行う。1項目毎に0点又は1点で採点し、0点（全介助）から6点（自立）まで定量的に評価を行う。

### 1. 入浴

自立；背部、陰部、障害のある側の足の清拭を除き、入浴が自立している。  
介助；上記に該当せず、入浴やシャワーで介助を必要とする。

### 2. 着衣

自立；靴の着脱を除き、衣類の出し入れ、着脱が自立している。  
介助；上記に該当しない。

### 3. トイレ

自立；トイレに自力で行くことができ、陰部清拭が自立している。  
介助；上記に該当しない。カモードの使用を含む。

### 4. 移乗

自立；ベット、椅子への移動が自立している。  
介助；上記に該当しない。

### 5. 排泄

自立；排尿、排便を自身でコントロールできる。  
介助；上記に該当しない。

### 6. 食事摂取

自力；配膳を除き、摂食が自立している。  
介助；上記に該当しない。

## II      **Charlson's Comorbidity index**

各併存疾患をスコア化し、患者毎に定量的に併存症の重症度を評価する方法であり、以下の様にスコアリングを行う。

### 1: 心筋梗塞

うっ血性心不全、末梢血管障害

脳血管疾患、認知症

慢性肺疾患、膠原病、胃潰瘍

軽度の肝疾患；門脈圧亢進のない肝硬変又は慢性肝炎

糖尿病；経口糖尿病薬又はインスリンを必要とした場合

### 2: 半身麻痺

中等度以上の腎疾患；血清クレアチニン 3mg/dL を超える。

末期臓器障害を伴う糖尿病

悪性腫瘍、白血病、悪性リンパ腫

### 3: 中等度以上の肝疾患

### 6: 転移を伴う固形癌、AIDS

### III アルコール多飲

以下のアルコール量を摂取していた場合、アルコール多飲と定義した。  
摂取の期間については定義には含めなかった。

- ・アルコール換算で 80g/日を超える場合

ビール 3 本

ウイスキー 1/4 本

日本酒 3 合

## IV 感染源

各感染源については以下に定義した。

### 1. 髄膜炎

米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America; IDSA）において1992年に定められた定義に基づいた(161)。即ち(i) 髄液細胞数の上昇を伴い、髄液培養から肺炎球菌が検出された場合、若しくは(ii) 髄液細胞数の上昇を伴い血液培養より肺炎球菌が検出された場合とした。

### 2. 肺炎

胸部レントゲン若しくは、胸部 CT 検査において肺炎に矛盾しない新規の浸潤影を認めた場合とした。

### 3. 感染性関節炎又は椎体炎

感染性関節炎とは関節液より肺炎球菌が検出される若しくはグラム染色において肺炎球菌に矛盾しないグラム陽性球菌が検出された場合とした。片側性の急性関節炎で MRI 検査において、関節炎の存在が確認された場合についても感染源に含めた(162)。椎体炎も同様に放射線科専門医の診断において椎体に矛盾しない炎症性変化を認め、血液より肺炎球菌が検出された場合と定義した(163)。

## V 重症度（重症敗血症又は敗血症性ショック）

重症敗血症又は敗血症性ショックとは敗血症診療ガイドラインに基づき本研究において以下に定義を行った(41)。

1. 敗血症性ショックとは 2 時間以上の敗血症に伴う低血圧症（収縮期血圧 90mmHg 未満、平均血圧 70mmHg 未満若しくは昇圧剤を必要とした場合）を認めた場合と定義した。
  
2. 重症敗血症とは臓器障害を伴う敗血症と定義した。各臓器障害は以下に示す。
  - (i) 敗血症に伴う低血圧症（2 時間未満）
  - (ii) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> が 250 未満（非肺炎）
  - (iii) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> が 200 未満
  - (iv) 血清クレアチニン値>2.0mg/dL
  - (v) 血清ビリルビン値>2.0mg/dL
  - (vi) 血小板数<100,000 / $\mu$  L
  - (vii) PT-INR (international normalized ratio)>1.5

後ろ向き研究であり、尿量及び乳酸アシドーシスについては、今回重症敗血症の基準として用いなかった。

## VI 菌血症の初期治療で用いられた抗菌薬（一般名）

### 1. $\beta$ ラクタム剤

ペニシリン G

アンピシリン、アンピシリン/スルバクタム

ピペラシリン、ピペラシリン/タゾバクタム

セファゾリン

セフォタキシム、セフトリアキソン

セフトキシム、セフトキシム/スルバクタム

セフノミクス、フロモキシム

セフェピム、セフトゾラン

イミペネム/シラスチン、パニペネム/ベタミプロン

メロペネム、ビアペネム

### 2. その他の抗菌薬

ミノサイクリン

アミカシン、ゲンタマイシン

クリンダマイシン

シプロフロキサシン、レボフロキサシン、パズフロキサシン

ガレノキサシン、モキシフロキサシン

ホスホマイシン

エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン

バンコマイシン

学会発表

**Suzuki H, Tokuda Y, Shichi D et al.** Effectiveness of Panipenem/Betamipron for Adult Pneumococcal Bacteremia: A Retrospective Cohort Study at 3 Teaching Hospitals in Japan, ID week, San Diego, 2012

## 参考論文

**Suzuki H, Tokuda Y, Shichi D et al.** Morbidity and mortality among newly hospitalized patients with community-acquired pneumococcal bacteremia: A retrospective cohort study in three teaching hospitals in Japan. *Geriatr Gerontol Int.* 2013; 13: 607-15

**Suzuki H, Tokuda Y, Shichi D et al.** A retrospective cohort study of panipenem/betamipron for adult pneumococcal bacteremia at three teaching hospitals in Japan. *J Infect Chemother.* 2013; 19 :607-14

## 謝辞

本論文の作成に当たり、御指導・御校閲を賜りました指導教官前野哲博教授に深謝いたします。また臨床を含め公私にわたって御指導・御助言・御協力いただいた副指導教官徳田安春教授、聖隷浜松病院呼吸器内科中村秀範先生、同細菌検査室高須光世様、聖隷三方原病院志智大介先生、同細菌検査室积悦子様、筑波メディカルセンター病院石川博一先生、同検査科山下計太様、筑波大学附属病院感染症科人見重美先生に深謝いたします。また、リサーチミーティングを通して御指導を頂きました筑波大学人間総合科学研究科疾患制御医学地域医療教育学スタッフの皆様方に感謝致します。

## 参 考 論 文