

〈研究報告〉

小児発熱性好中球減少症 (FN) 患者における血液培養分離菌株の検討

廣瀬翔子^{1,2)}・深沢千絵¹⁾・奥井秀由起^{1,3)}・佐藤洋子⁴⁾・

澤田恭子^{4,5)}・佐藤万里^{4,5)}・星野直¹⁾

¹⁾ 千葉県こども病院感染症科

²⁾ 東京女子医科大学八千代医療センター小児科

³⁾ 国立病院機構下志津病院小児科

⁴⁾ 千葉県こども病院検査科

⁵⁾ 千葉県がんセンター臨床検査部

(2018年7月6日受付)

過去7年間に小児FN患者の血液から分離された細菌66株を後方視的に検討した。菌株内訳はグラム陰性桿菌 (GNR) 34株 (52%)、グラム陽性球菌 (GPC) 28株 (42%)、その他4株 (6%) であった。GNRは腸内細菌科が34株中26株 (70%) と最も多く、嫌気性菌が4株、*Pseudomonas aeruginosa* が3株、*Sphingomonas paucimobilis* が1株であった。GPCはstaphylococci 16株、streptococci 6株、enterococci 4株、*Rothia mucilaginosa* 2株と続いた。GNRにおけるTazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)、Cefepime (CFPM)、Meropenem (MEPM)、Levofloxacin (LVFX) の感性率は88.2%、94.1%、97.1%、83.3%といずれも80%以上であったが、MEPM耐性*Pseudomonas aeruginosa* 2株、extended-spectrum- β -lactamase (ESBL) 産生*Klebsiella pneumoniae* 1株を認めた。Vancomycin (VCM)、Teicoplanin (TEIC)、Linezolid (LZD)、Daptomycin (DAP) のGPCに対する感性率は、96.2%、64.3%、88.0%、96.0%であった。TEICの感性率が低く、これはcoagulase-negative *Staphylococcus* spp. への感受性低下によるものであった。FN患者の治療では、アンチバイオグラムや個々の患者のリスクや全身状態に応じた抗菌薬を選択するが、耐性菌を増やさないような抗菌薬の適正使用も重要と考えられた。

序文

化学療法や造血幹細胞移植の進歩により、小児血液・悪性腫瘍疾患の治療成績は向上してきた。一方で、原疾患による免疫抑制に加え、化学療法

に伴う好中球減少が高度かつ長期間持続することから、感染症は治療の遅れが致命的となりうる重要な問題である。1990年代には「発熱性好中球減少症 (Febrile Neutropenia: FN)」の概念が提唱され、様々なガイドラインが作成された。これらのガイドラインをもとにFNにおいて、緑膿菌をカ

パーする広域抗菌薬を速やかに投与する経験的治療が行われている。小児FN患者における分離株の報告^{1,2)}は限られていることから、今回過去7年間の当院における血液分離株に関する検討を行った。

材料と方法

当院の血液腫瘍科は、病床数は20床（うち無菌室3床）で、初発患者は造血器腫瘍が約10例/年、固形腫瘍が約5例/年であり、年間およそ10件の造血幹細胞移植を行っている。今回、2008年1月～2014年12月の7年間に採取された当院血液腫瘍科に入院中のFN患者の血液培養から分離された66株を対象とし、患者背景、菌種内訳、抗菌薬感受性について診療録をもとに後方視的に検討した。FNの定義は、日本臨床腫瘍学会FN診療ガイドライン³⁾に準じ、「好中球が500/ μ L未満または、1,000/ μ L未満で48時間以内に500/ μ L未満に減少すると予測される状態で、かつ腋窩温37.5度以上の発熱」とした。同一患者において複数回同一菌種が陽性となった場合は、微量液体希釈法による薬剤感受性試験で ± 1 管差は同一菌種と判断し、初回検出株のみを対象とした。診療医がコンタミネーションと判断したもの（感受性を有する抗菌薬の使用や中心静脈カテーテルの抜去なく解熱したものは今回の検討から除外した。検討期間中に真菌検出例を2例（*Candida parapsilosis*, *Acremonium* sp. 各1例）認めたが、今回は細菌の薬剤感受性の検討を目的とするためこれらは対象から除外した。

血液培養は全例中心静脈カテーテル留置中患者より逆流採血にて1セット採取された。消毒にはエタノールを使用、培養はバックテック9050（バックテック社）にて行い、菌種同定にはBDフェニックス（ベクトン・ディッキンソン社）、簡易同定キットやRap ID ANA II 用手法などを用い

た。抗菌薬感受性は、グラム陰性桿菌（GNR）ではFN治療薬として主に用いられるTazobactam/piperacillin（TAZ/PIPC）、Cefepime（CFPM）、Meropenem（MEPM）、Levofloxacin（LVFX）の4剤について、*Pseudomonas aeruginosa*では、Amikacin（AMK）についても最小発育阻止濃度（minimal inhibitory concentration: MIC）を測定した。グラム陽性球菌（GPC）ではVancomycin（VCM）、Teicoplanin（TEIC）、Linezolid（LZD）、Daptomycin（DAP）の抗MRSA薬4剤についてMICを測定した。

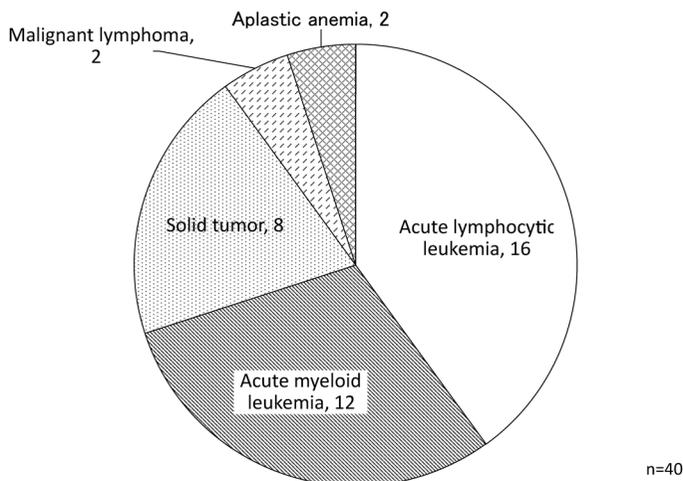
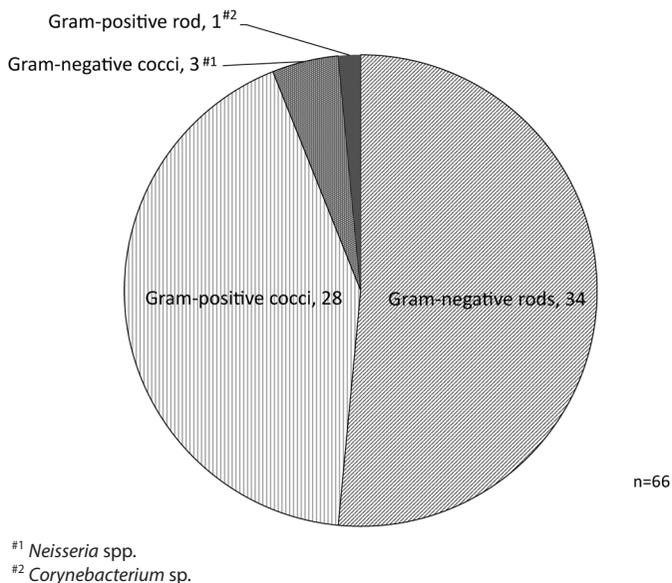
LZD, DAPを除く6剤は日本化学療法学会標準法に準拠した微量液体希釈法にて測定した。LZD, DAPの2剤は、当院採用の同定パネルに含まれていなかったため保存株でE-TEST® <http://www.biomerieux-jp.net/clinical/c015.php>を用いて測定した。これらの感受性結果をGNR, GPCに分けて検討した。感受性結果の判定には、Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）M100-S24の基準を用いた。基準の明記されていないStreptococciに関してはEuropean Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing（EUCAST）の基準を用いた。GNRでMEPM耐性を示した株については、SMAディスク法によるメタロベータラクタマーゼのスクリーニング検査を行った。

なお、本研究は千葉県こども病院倫理審査委員会の承認（審査番号：2016-02-33）を得て行った。

結果

1. 患者背景

対象患者数は40名、年齢は0～19歳（中央値11歳）、性別は男児23例、女児17例であった。全例中心静脈カテーテルが留置されており、疾患内訳は、急性リンパ性白血病16例、急性骨髄性白血病12例、固形腫瘍8例（神経芽腫6例、横紋筋肉腫、肝芽腫各1例）、悪性リンパ腫2例、再生不良性貧

Fig. 1. Diagnosis of 40 children with febrile neutropenia**Fig. 2. Bacterial pathogen isolated from blood culture in pediatric febrile neutropenic patients**

血2例であった (Fig. 1)。このうち、造血幹細胞移植後の患者は7例、移植前処置中の患者が1例であった。

2. 分離株

対象期間に血液腫瘍科入院中の患者より血液培養は1438件提出され、うち124件が陽性で、コンタミネーションと判断した6件を除くと陽性率は

8.2%であった。

同一菌株複数回検出例、コンタミネーションと判断した症例、真菌症症例、FNでない症例を除外すると、40症例から66株の細菌が検出された。内訳はGram negative rod (GNR) 34株 (52%)、Gram positive cocci (GPC) 28株 (42%)、その他4株 (6%) であった (Fig. 2)。GNRは腸内細菌科が26株 (*Klebsiella pneumoniae* 10株, *Enterobacter*

cloacae 8 株, *Escherichia coli* 7 株, *Citrobacter freundii* 1 株) と 70% を 占め, 嫌気性菌が 4 株 (*Capnocytophaga* spp., *Fusobacterium* spp. 各 2 株), *Pseudomonas aeruginosa* が 3 株, *Sphingomonas paucimobilis* が 1 株であった。GPC は staphylococci 16 株 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA 1 株, methicillin-sensitive *S. aureus*: MSSA 1 株, methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* spp.: MRCNS 14 株) が 最 多 で streptococci 6 株, enterococci 4 株, *Rothia mucilaginosa* 2 株と続いた。その他, *Neisseria* spp. 3 株, *Corynebacterium* sp. 1 株を認めた。

3. 薬剤感受性

1) GNR (Table 1)

TAZ/PIPC, CFPM, MEPM, LVFX の感受性結果について述べる。なお, 分離数が 5 株以下であった細菌に関しては, MIC₉₀ は示さなかった。全 GNR に対する感率率は, 順に 88.2%, 94.1%, 97.1%, 83.3% であった。TAZ/PIPC は, 嫌気性菌 4 株すべて MIC ≤ 0.06 μg/mL と良好な感受性が保たれていたが, *P. aeruginosa* に対する MIC は 2 株で 8 μg/mL, 1 株で ≥ 16 μg/mL であった。CFPM, MEPM の感率率は共に 90% 以上であったが, CFPM では基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (Extended spectrum β-lactamase: ESBL) 産生 *K. pneumoniae* 1 株で耐性株 (MIC ≥ 32 μg/mL) を認めた。MEPM は, *P. aeruginosa* を除き 100% の感率率を示した。*P. aeruginosa* に対しては, 3 株中 2 株が耐性 (MIC ≥ 16 μg/mL) を示したが, メタロベータラクタマーゼのスクリーニング検査は陰性であった。LVFX の腸内細菌科に対する感率率は 76.9% に留まり (他の 3 薬剤は 95% 以上), *E. cloacae* で 1 株耐性株 (MIC ≥ 8 μg/mL) を認めた。*P. aeruginosa* に対する MIC は 2 株で 2 μg/mL, 1 株で 4 μg/mL であり耐性株は認めなかった。なお,

AMK の *P. aeruginosa* に対する MIC は 2 株で 2 μg/mL, 1 株で 4 μg/mL であり, 感率率 100% であった。AMK を加えた 5 薬剤の *P. aeruginosa* に対する感受性は Table 2 に示した。

2) GPC (Table 3)

VCM, TEIC, LZD, DAP の感受性結果について述べる。Etest での追加解析ができなかった *α*-hemolytic streptococcus 1 株と *R. mucilaginosa* 2 株は, LZD と DAP の検討からは除外した。全 GPC に対する感率率は, 順に 96.2%, 64.3%, 88.0%, 96.0% であり, TEIC の感率率が低かった。VCM の MIC₉₀ は 2 μg/mL であり, *R. mucilaginosa* 1 株, *E. garllinarum* 1 株で MIC = 8 μg/mL と高値であった。TEIC は, streptococci や enterococci の感受性は良好に保たれていたが, *R. mucilaginosa* や coagulase-negative staphylococci (CNS) に対してはいずれも MIC ≥ 4 μg/mL を示した。特に, CNS 14 株のうち感率株は 6 株のみで, 非感率株が 8 株を占め, うち 5 株が耐性株であった。その結果, 全菌株に対する MIC₉₀ は ≥ 32 μg/mL であった。LZD では, *E. faecium* 3 株いずれも非感率株で, うち 1 株が耐性株であった。DAP は, MIC = 1.5 μg/mL の *α*-hemolytic streptococcus 1 株を除きいずれも感受性を有していた。

考察

FN 患者において, 血流感染症の頻度は 10~25% とされる⁴⁾。今回, 検討期間中血液腫瘍科で採取された 1438 検体中 124 検体 (8.7%) が陽性であった。非 FN 患者の症例も含む概算のため, 実際これまでの報告と同程度の頻度と考えられた。

血液疾患に合併する感染症の原因菌としては, 1980 年代まで *P. aeruginosa* を中心とした GNR が主体であったが, 近年 GPC が増加傾向であることが報告されている。その原因として, 血管内カ

Table 2. MIC of *P. aeruginosa* isolated from blood culture in three pediatric febrile neutropenic patients

	TAZ/PIPC	CFPM	MEPM	LVFX	AMK
1	≥16	4	≥16	2	2
2	8	8	≥16	4	2
3	8	16	0.25	2	4

テーテルの長期留置, 抗菌薬予防投与, 粘膜障害が強い化学療法レジメンの関与が推測されている⁵⁾。一方で, 抗菌薬予防投与を行っていない, あるいは使用頻度が低い成人例においては, GNRの検出頻度が高いという報告もある⁶⁾。当院では, ニューモシスチス肺炎予防にST合剤内服を行っているが, 腸管殺菌や好中球減少時の予防的抗菌薬投与は行っていない。したがって前述の諸外国の報告と同様にGNRが半数を占める結果となったと推測された。全体に占める*P. aeruginosa*の割合は4.5%と成人を対象とした既報⁷⁾と同等であった。

当院においては, FNに対する初期治療薬としてCefozopran (CZOP), MEPM,TAZ/PIPCのいずれかを使用しているが, 主にCZOPを第一選択としている。今回の検討では, 当院採用の感受性パネルにCZOPが含まれないことから, CFPMで薬剤感受性を検討した。いずれの3剤もGNRの感性率は90%以上を保持しており, 初期治療薬として適切と考えられた。ただし, ESBL産生*K. pneumoniae*が検出された症例を1例認めた。本症例では, 事前に保菌は確認されておらず, 菌血症発症時に初めて確認された。小児FN患者のESBL産生*K. pneumoniae*による菌血症は非産生菌と比較し予後不良とする報告もある⁸⁾。ESBL産生菌は本邦においても増加傾向が指摘されており, 小児科領域で日常的に遭遇する機会も増えている。市中感染例もあり⁹⁾ 十分注意する必要がある。

FN患者では, *P. aeruginosa*感染による致命率が高いことから, 従来より抗緑膿菌活性が初期治

療薬としての重要な要素とされてきた。菌株数が限られるが, 分離された*P. aeruginosa* 3株中2株がMEPM耐性株であった。いずれもフルオロキノロン系薬, アミノグリコシド系薬の感受性は保たれており, 2系統以上の耐性は示さず, メタロベータラクタマーゼのスクリーニング検査は陰性であった。また, 2症例ともあらかじめ保菌は確認されていなかった。このようなカルバペネムのみ耐性を示す*P. aeruginosa*は, その反復投与により増加することが報告されている¹⁰⁾。今回耐性株が検出された2例も, 直近3か月間に各2回のカルバペネム系薬の投与歴を認めた。Antimicrobial stewardship program (ASP) が機能することで耐性菌の減少がみられることは広く知られており¹¹⁾, 小児血液腫瘍領域での有用性についても言及されている¹²⁾。

*P. aeruginosa*菌血症や敗血症性ショックの症例を対象とした報告では抗菌薬併用療法で有意に死亡率が低く^{13,14)}, 米国感染症学会 (IDSA) や本邦のFN診療ガイドラインでもアミノグリコシドやフルオロキノロンの追加の選択肢が明記されている。今回フルオロキノロン系薬として検討したLVFXでは, *P. aeruginosa*の耐性株を認めなかった。アミノグリコシドに関しても分離された*P. aeruginosa*のAMKへの感受性は保たれていた。前述したように, カルバペネムの投与歴は耐性化のリスクファクターであり, 使用頻度が高い例においては, 耐性株である可能性を念頭において併用療法も考慮する。

TAZ/PIPCは, CFPM単独療法との比較試験で非劣性が証明されており¹⁵⁾, CFPMやカルバペネム系薬に加え2015年6月にFNへの保険適応が追加された。感性率は88.2%と他の薬剤との差は認められなかったが, *P. aeruginosa*に対するMICは8 µg/mLが2株, ≥16 µg/mLが1株と良好とは言えず, カルバペネム系薬と同様に, 患者の状態やriskに応じてアミノグリコシドやフルオロキノロ

Table 3. MIC distribution of gram-positive cocci isolated from blood culture in pediatric febrile neutropenic patients

	VCM			TEIC		
	n	MIC range	MIC ₉₀ breakpoints*2	MIC range	MIC ₉₀ breakpoints	S%
staphylococci	28	≤0.5-8	2	≤0.25-≥32	≥32	64.3
MRCNS	16	≤0.5-2	2	1-≥32	≥32	50
<i>S. epidermidis</i>	11	1-2	2	4-≥32	≥32	27.3
<i>S. haemolyticus</i>	3	≤0.5-2	4	4-8	8	100
MSSA	1	≤0.5	-	1	-	100
MRSA	1	1	-	1	-	100
streptococci	6	≤0.5	≤0.5	≤0.25	≤0.25	100
<i>S. sanguis</i>	2	≤0.5	-	≤0.25	-	100
<i>S. oraris</i>	1	≤0.5	1	≤0.25	2*3	100
other streptococci	3	≤0.5	-	≤0.25	-	100
enterococci	4	≤0.5-8	-	1	-	100
<i>E. faecium</i>	3	≤0.5	4	1	8	100
<i>E. galinarum</i>	1	8	-	1	-	100
<i>R. mucilaginosa</i>	2	1-8	-	16	-	-
	LZD*1			DAP*1		
	n	MIC range	MIC ₉₀ breakpoints*2	MIC range	MIC ₉₀ breakpoints	S%
staphylococci	28	2-8	4	0.032-4	3	96
MRCNS	16	2-4	4	0.25-1	1	100
<i>S. epidermidis</i>	11	2-4	4	0.25-1	1	100
<i>S. haemolyticus</i>	3	2	-	0.5-0.75	-	100
MSSA	1	4	-	1	-	100
MRSA	1	4	-	0.38	-	100
streptococci	6	1.5-4	4	0.032-1.5	1.5	80
<i>S. sanguis</i>	2	2-4	-	0.064-0.094	-	100
<i>S. oraris</i>	1	2	2	0.064	1	100
other streptococci	3	1.5-2	-	0.032-1.5	-	50
enterococci	4	1.5-8	-	3-4	-	100
<i>E. faecium</i>	3	3-8	2	3-4	1	100
<i>E. galinarum</i>	1	1.5	-	3	-	100
<i>R. mucilaginosa</i>	2	-	-	-	-	-

MRCNS, methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci; MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VCM, vancomycin; TEIC, teicoplanin; LZD, linezolid; DAP, daptomycin.

*1 One *α*-haemolytic streptococci and two *R. mucilaginosa* are not tested.

*2 MIC breakpoints were defined according to CLSI M100-S24.

*3 MIC breakpoints were defined according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

ンの併用を考慮する必要があるものと考えられた。一方で、口腔内常在嫌気性菌へのMICはいずれも $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ と非常に優れており、口腔内粘膜障害を認める症例での有用性が示唆された。

血液悪性腫瘍患者では、中心静脈カテーテル挿入患者や粘膜傷害が強くみられることから、staphylococci や streptococci, enterococci などのGPCによる敗血症を経験する。実際、今回の検討においてもこれらの菌が全体の4割を占める結果であった。

GPCに関しては抗MRSA薬4剤(VCM, TEIC, LZD, DAP)の感受性を検討した。当院では、これまで半減期が長く1日1回投与が可能であること、VCMと同等の効果を有しながら腎機能障害の頻度が少ないとされる¹⁶⁾ことなどからFN患者に対するTEICの使用頻度が高かった。しかし、TEICの感性率は他の3剤に比べ低率であった。かねてからCNSのTEIC耐性化は問題視されており、小児患者、第4世代セフェム系薬やカルバペネム系薬の使用例でTEIC耐性株が多いことが報告されている¹⁷⁾。本検討におけるGPC 28株中14株がCNSであり、CNS 14株のうち感性と判断されたのは6株(42.9%)のみであったことが感性率の低い結果に関与したものと考えられた。FN患者の血液培養分離菌としてCNSは全分離株の11.8~43.8%⁶⁾を占める重要な原因菌である。TEICを追加治療薬として用いる際には、このような点に留意する。

VCMは、FNの保険適応を有する唯一の抗MRSA薬であるが、MIC=2 $\mu\text{g/mL}$ のCNSを4株認めた。MRSAにおいてMIC>1 $\mu\text{g/mL}$ の株へのVCMの臨床効果は劣るとする報告¹⁸⁾もあり、注意を要する。また、担癌患者では小児においてもVCMのクリアランスが上昇し、血中濃度が上がりやすく用量調整が必要となることが多い¹⁹⁾。適切な治療薬物モニタリング(Therapeutic Drug Monitoring: TDM)を行うとともに注意深く臨床

経過を追う必要がある。

グリコペプチドの代替薬として選択肢に上がるのがLZDとDAPである。これらの薬剤はTDMを要さない点を特徴とする。LZDは、FN患者への使用でVCMと同等の効果が得られ、解熱までの期間は短縮されたと報告されている²⁰⁾。その優れた組織移行性から深部組織や肺などに感染巣を認める症例や腎機能障害のある例での使用が考慮される。しかし、今回の検討では*E. faecium*は3株すべて非感性株であった。静菌的な作用であることに加え、好中球回復の遅延²⁰⁾、長期投与での血球減少や耐性化の観点からもFN症例での適応は限定されたものとなる。

新規抗MRSA薬のDAPは、小児の使用経験が少なく安全性が確立していないことから保険適応とされていないが、従来の抗MRSA薬と異なる作用機序²¹⁾で迅速で優れた殺菌性を有し、カテーテル感染などのバイオフィルムを形成した菌に対しても有効性を示す²²⁾ことが知られている。FN患者は多くの場合、好中球による殺菌効果がほとんど期待できない中心静脈カテーテル挿入患者であり、これらの特徴はDAPのFNへの有用性を支持するものである。実際われわれは小児FN、MRCNS敗血症症例でVCMの血中濃度が十分あがらず治療効果の得られなかった者に対しDAPを使用し良好に経過した症例を経験している²³⁾。今回の検討においてもDAPはVCMと同等のGPCへの感性率を保っていた。VCMのMIC>1 $\mu\text{g/mL}$ のMRSA菌血症における早期のDAPへの変更の有用性も報告されており²⁴⁾、VCMでのコントロールが困難な症例において重要な役割を担うものと考えられた。

本検討は単施設における検討であり、提示した結果が規模や臨床背景が異なる他の施設の診療に直接生かされない可能性はある。また、血液培養由来株に基づいた後方視的な検討であるため、薬剤による治療効果の差など、実臨床のデータを十

分に反映できなかった。しかし、前述の通り小児FNの原因菌感受性に関する検討は少なく、MEPM耐性の*P. aeruginosa*やTEIC耐性のCNSなど、多くの施設で治療上重要な問題となり得る点が認められた。個々の患者のリスクや全身状態に加え、このような点にも留意し、適切な抗菌薬を選択していくことが望まれる。

利益相反

利益相反自己申告：申告すべきものなし

謝辞

擧筆に当たり、症例の情報を提供いただきました千葉県こども病院血液腫瘍科 沖本由理先生、角田治美先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, *et al.*: A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 1296–1304.
- 2) Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava D K, Gaur A: Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009; 31: 623–9.
- 3) 日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員会編：発熱性好中球減少症 (FN) ガイドライン, 日本臨床腫瘍学会, 2012.
- 4) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, *et al.*: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011; 52: 56–93.
- 5) Zinner SH: Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: Emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis.* 1999; 29: 490–4.
- 6) Reuben R: Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 25–31.
- 7) Maschmeyer G, Braveny I: Review of the incidence and prognosis of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cancer patients in the 1990s. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000; 19: 915–25.
- 8) Ariffin H, Navaratnam P, Mohamed M, *et al.*: Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in children with febrile neutropenia. *Int J Infect Dis.* 2000; 4: 21–5.
- 9) Doi Y, Park YS, Rivera JI, *et al.*: Community-associated extended-spectrum β -Lactamase producing *Escherichia coli* Infection in the United States. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: 641–8.
- 10) Lee CH, Su TY, Ye JJ, *et al.*: Risk factors and clinical significance of bacteremia caused by *Pseudomonas aeruginosa* resistant only to carbapenems. *J Microbiol Immunol Infect.* doi:10.1016/j.jmii.2015.06.003
- 11) Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E: Systematic review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based antimicrobial stewardship programs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60: 4840–52.
- 12) 堀越裕歩：耐性菌時代の血液腫瘍領域における感染症診療. 日本小児血液・がん学会雑誌 2016; 53: 91–6.
- 13) Safdar N, Handelsman J, Maki DG: Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteremia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4: 519–27.
- 14) Kumar A, Zarhchanski R, Light B, *et al.*: Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis. *Crit Care Med.* 2010; 38: 1773–85.
- 15) Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, *et al.*: A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis.* 2006; 43: 447–

- 59.
- 16) Svetitsky S, Leibovici L, Paul M: Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: Systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53: 4069–79.
- 17) 中村竜也, 高橋伯夫: 血液培養から分離されたコアグララーゼ陰性ブドウ球菌の薬剤感受性と teicoplanin 耐性について. *感染症学会雑誌* 2004; 78: 46–53.
- 18) Soriano A, Marco F, Martinez JA, *et al.*: Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2008; 46:193–200.
- 19) Donald C: Influence of malignancy on the pharmacokinetics of vancomycin in infants and children. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14: 667–73.
- 20) Jaksic B, Martineli G, Perez-Oteyza J, Hartman CS, Leonard LB, Tack KJ: Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2006; 42: 597–607.
- 21) Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP: Daptomycin: A lipopeptide antibiotic for the treatment of serious gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 55: 283–8.
- 22) Raad I, Hanna H, Jiang Y, *et al.*: Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus* bacteremic isolates embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 1656–60.
- 23) 奥井秀由起, 深沢千絵, 徳武翔子, 星野直: 当院での小児におけるダプトマイシン使用経験. *小児感染免疫* 2015; 27: 127–33.
- 24) Murray KP; Zhao JJ, Davis SL, *et al.*: Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration >1 mg/L: a matched cohort study. *Clin Infect Dis.* 2013; 56:1562–9.
-

Analysis of clinical strains isolated from blood cultures of febrile neutropenic pediatric patients

Shoko Hirose^{1,2)}, Chie Fukasawa¹⁾, Hideyuki Okui^{1,3)}, Hiroko Sato⁴⁾,
Kyoko Sawada^{4,5)}, Mari Sato^{3,4)} and Tadashi Hoshino¹⁾

¹⁾ Division of Infectious Disease, Chiba Children's Hospital

²⁾ Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University
Yachiyo Medical Center

³⁾ Department of Pediatrics, Shimoshizu National Hospital

⁴⁾ Division of Clinical Laboratory, Chiba Children's Hospital

⁵⁾ Department of Clinical Laboratory, Chiba Cancer Center

We retrospectively reviewed the susceptibility of bacterial pathogens isolated from blood cultures of pediatric febrile neutropenic patients during a 7-year period. In total, 66 microorganisms were isolated; 34 (52%) Gram-negative bacteria, 28 (42%) Gram-positive bacteria, and four others (6%). The most common Gram-negative isolates were members of the Enterobacteriaceae family (26 strains), followed by anaerobic bacteria (four strains), and *Pseudomonas aeruginosa* (three strains). Among the Gram-positive bacteria, staphylococci constituted the majority (16 strains), followed by streptococci (six strains), enterococci (four strains), and *Rothia mucilaginosa* (two strains). The antibiotic susceptibilities of the Gram-negative bacteria to tazobactam/piperacillin, cefepime, meropenem, and levofloxacin were 88.2%, 94.1%, 97.1%, and 83.3%, respectively. Two meropenem-resistant *P. aeruginosa* and one extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* were also isolated. The antibiotic susceptibilities of the Gram-positive bacteria to vancomycin, teicoplanin, linezolid, and daptomycin were 96.2%, 64.3%, 88.0%, and 96.0%, respectively; the susceptibility to teicoplanin was significantly lower among coagulase-negative staphylococci because of reduced susceptibility.

Although most strains were sensitive to the empirical antibiotics for febrile neutropenia, some were resistant to these antibiotics, thereby indicating the need to use antibiotics empirically, according to the antibiograms and condition of the patients with febrile neutropenia. The appropriate use of antibiotics to minimize antibiotic resistance is also very important.