

急性骨髄炎・化膿性関節炎の内服治療の観察研究

—2022年4月1日～2027年3月31日までに
当院において急性骨髄炎、化膿性関節炎と診断された方へ—

研究機関名：東京都立小児総合医療センター

研究責任者：感染症科 宮下 晶

研究分担者：兵庫県立こども病院 感染症内科 笠井 正志、水野 真介、佐伯 玲

1. 研究の概要

1) 研究の意義：

小児の急性骨髄炎・化膿性関節炎の内科加療は、抗菌薬投与を静脈注射（静注）で開始して、反応が良ければ内服へ移行する。静注から内服治療への移行基準は、内服可能な状態で適切な内服抗菌薬があれば移行が推奨される。米国感染症学会ガイドラインは、内服可能な状態であれば、早期に内服にすることを推奨している。欧州小児感染症学会（ESPID, European Society for Pediatric Infectious Diseases）の骨関節感染症ガイドラインは、初期治療への治療反応性がよい非複雑型骨関節感染症では菌血症の有無に関わらず、3-5日程度で内服移行を推奨している。安全に早期に内服移行を行えば、患者の利益は大きい。点滴関連の合併症リスクが減少し、静脈カテーテルがないので入浴や移動制限が少なく、静脈投与以外の入院理由がなければ、早期退院で患者や家族への負担や医療コストの軽減も期待できる。

2) 研究の目的：

急性骨髄炎・化膿性関節炎における抗菌薬の静注から内服移行を短期の静注療法（治療開始6日までを含む）と内服加療を行った群と7日間以上の長期の静注療法と内服治療を行った群を比較して、治癒率を示す。

2. 研究の方法：

1) 研究対象者：2022年4月から2027年3月の間に兵庫県立こども病院に入院したもの。選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しないものを本研究の対象とする。

2) 選択基準

2-1) 発熱、局所症状、画像所見で単一部位の急性骨髄炎、化膿性関節炎と診断された、または、急性骨髄炎と化膿性関節炎と診断されたもの

2-2) 年齢が生後1カ月以上19歳未満のもの

2-3) 初期治療への治療反応性*を治療開始**後5日以内に認めたもの

2-4) 菌血症の合併例は、治療開始**後2日を超えて陽性とならないもの

2-5) 血液、関節液、膿などから起因微生物が同定されて感受性が判明しているもの

2-6) 薬内服または経管注入が可能で、薬剤が消化管から吸収できるもの

3) 除外基準

- 3-1) 起因微生物が MRSA や PRSP などの耐性菌・抗酸菌のもの
- 3-2) 慢性骨髓炎（治療開始前の 2 週間以上前から症状がある等）と診断されたもの
- 3-3) 先天性または後天性免疫不全症候群と診断されているもの
- 3-4) 外傷、手術、異物留置後による関節炎・骨髓炎のもの
- 3-5) 一次感染巣などから直達波及による非血行性の関節炎・骨髓炎のもの
- 3-6) 本研究について公開し、拒否の意思を示したもの
- 3-7) その他、研究責任者が被験者として不相当と判断したもの

4) 研究デザイン

多施設による後方視的・前方視的観察研究

5) 評価項目

主要評価項目：治療開始から 6 か月での治癒率（急性骨髓炎・化膿性関節炎の症状や所見がなく、再燃による抗菌薬加療を要していない）

副次評価項目：治療開始から 1 年での治癒率（急性骨髓炎・化膿性関節炎の症状や所見がなく、再燃による抗菌薬加療を要していない）

治療開始から 1 年での関節および骨の後遺症（可動域制限、変形、成長障害など）

入院期間、入院中の静脈カテーテル関連合併症の有無

抗菌薬による副作用の有無

6) 調査項目：

① 治療開始前

治療実施機関 施設名

患者背景 性別、体重、生年月、既往症、発症日、入院日、先天性・後天性免疫不全症候群の有無、内服困難または注入困難の有無、消化管からの吸収障害の有無

② 治療開始時

治療開始前の発熱（体温 37.5℃以上）の有無

血液検査、血液生化学検査

白血球数（好中球の割合）、CRP、(ESR)

局所所見の有無：局所の圧痛・熱感・腫脹、発熱、可動域制限

感染部位

感染経路

外傷・手術・異物留置後の有無、一次感染巣（褥瘡や眼窩蜂窩織炎など）の有無

③ 入院期間中（治療開始 1 週間頃）

症状出現以降、発熱持続日数

菌血症の有無、有りの場合は陰性化した日

起因微生物、検体の種類、抗菌薬感受性

ICU入室の有無

手術（ドレナージ・搔爬術を含む）介入の有無、内容

④ 退院時

後遺症の有無（可動域制限、動作制限や変形など）

内服移行日、内服抗菌薬の種類・投与量

静注抗菌薬の種類・投与量、初期抗菌薬2回目投与日、投与終了日

入院中のカテーテルの種類、留置日、抜去日

入院中のカテーテル関連合併症（血栓症、CRBSI など）の有無

抗菌薬の副作用（嘔吐・下痢・CDI (*Clostridium difficile* infection) ・アレルギー症状・

アナフィラキシー・顆粒球減少・腎機能障害・肝機能障害・Stevens-Johnson 症候群、皮疹など）の

有無、それによる変更・中止の有無

再手術（ドレナージ・搔爬術を含む）の有無

（静注期間が7日以上に延長された場合）その理由

（血液検査を行った場合には）内服移行日に最も近い白血球数（分画）、CRP、(ESR)

画像所見

モダリティの種類、所見（Xp：皮膚軟部組織変化、骨透過性の低下、その他の骨皮質または骨髄の変化、関節間隙の広がりまたは狭小化、超音波：関節液貯留・滑膜肥厚、MRI・造影CT：局所的な取り込みの増強、関節液貯留・滑膜肥厚など）の有無

退院日

⑤ 治療開始6か月後

（退院時と変更あり）内服抗菌薬の種類・投与量、変更日、変更理由、投与終了日

（退院時と変更なし）抗菌薬投与終了日

抗菌薬投与の再開の有無

本疾患の症状や所見（局所の圧痛・熱感・腫脹、発熱）の有無

関節および骨の後遺症（可動域制限、変形、脚長差、ADL低下など）の有無

抗菌薬の副作用（嘔吐・下痢・CDI・アレルギー症状・アナフィラキシー・顆粒球減

少・腎機能障害・肝機能障害・Stevens-Johnson 症候群、皮疹など）の有無、それによる変更・中止の有無

怠薬の有無

怠薬：全体の20%以上内服できていないとき（目安は1週間で1.5日以上内服できていないとき）

骨関節に関する再入院、再手術の有無

⑥ 治療開始12か月後（可能な限り）

抗菌薬投与の再開の有無

本疾患の症状や所見（局所の圧痛・熱感・腫脹、発熱）の有無

関節および骨の後遺症（可動域制限、変形、脚長差、ADL低下など）の有無
骨関節に関する再入院、再手術の有無

⑦再発症例があれば追加で詳細な診療情報提供を依頼する

5) 情報の保存：

研究対象者の個人情報（個人情報を特定できないように加工を行い、その個人情報を復元できる情報（いわゆる対応表）は個人情報管理者が保管します。個人情報を特定できないように加工した情報は電子情報として保存します。この研究で得られたデータは適切に保管し、研究終了後5年または研究発表後5年のいずれか遅い日まで保管した後、個人情報が特定できないまま廃棄します。

なお、取得した試料・情報は、国立感染症研究所が指定する集荷業者が検体を回収し、国立感染症研究所に提供します。

7) 情報の保護：

研究に関わる関係者は、研究対象者の個人情報保護について、適用される法令、条例を遵守します。また、関係者は、研究対象者の個人情報およびプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を漏らすことはありません。試料・情報の管理の責任者は研究責任者です。

8) 研究への使用を希望されない場合：

あなたの試料・情報が研究に使用されることについてご了承いただけない場合には研究対象といたしませんので、下記の連絡先までお申し出ください。この場合も診療など病院サービスにおいて患者の皆様へ不利益が生じることはありません。あなたが研究を拒否された場合、これまで取得したデータは全て削除します。ただし、解析中もしくは論文執筆中のデータ、また、既に学会や論文で発表されたデータについては、削除できないことがありますことをご了承ください。拒否される場合は、お早めにご連絡をお願い致します。

<問い合わせ・連絡先>

担当者：感染症内科 水野 真介

電話：078-945-7300（平日：9時30分～17時00分） 内線：38029