

原著

小児呼吸器感染症に対するセフトリアキソン 1日1回投与を用いた外来抗菌薬静注療法 (OPAT) からのスイッチ療法, および 小児 OPAT に関するアンケート調査*

大石 智 洋¹⁾ 松 井 亨¹⁾ 阿 部 忠 朗¹⁾
田 口 哲 夫¹⁾ 内 山 聖²⁾

要旨 小児呼吸器感染症患児 22 例に対し, セフトリアキソン (CTRX) 1日1回投与を用いた外来抗菌薬静注療法 (OPAT) およびスイッチ療法の有用性を検討した. 投与2日後までに全例解熱し, 全治療期間中の副作用は認めなかった. OPAT の受容性に関するアンケートでは, 約半数が核家族, 共働きなど現代家庭の事情を理由に「OPAT を選択」と回答した. 今後 OPAT の機会が一層増加すると予測され, 本法は小児細菌感染症の有用な治療選択肢の一つとして考えられた.

はじめに

1974年に米国ではじめて報告された外来抗菌薬静注療法 (OPAT) は, 現在, わが国でも成人市中肺炎の診療ガイドラインなどにおいて一つの治療選択肢として記載されている. 一方小児においては, 現在外来治療に適する注射用抗菌薬の承認をもされていないのが現状であるが, 小児科特有のさまざまな理由で OPAT が望まれるケースが増大している.

セフトリアキソン (CTRX) は, わが国では 1986 年に製造販売が承認された第三代注射用セフェム系抗菌薬で, グラム陽性および陰性の好気性菌から嫌気性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有

し^{1,2)}, 優れた抗菌力を示す. CTRX の最大の特徴は血中濃度半減期が長いことであり, 成人では 7~8 時間³⁾を示す. このため, 成人に対してはセフェム系注射薬で唯一 1日1回の投与が認められており, 入院はもとより OPAT にも適した注射剤と評価されている^{4~7)}.

小児においては血中濃度半減期が 5~6 時間^{8,9)}と成人に比べやや短いものの, 海外ではすでに 1日1回投与が承認されており, 有用性が報告されている^{10~12)}. わが国においては CTRX の小児に対する 1日1回投与の認可はされていないが, 豊永¹³⁾, 蓮井ら¹⁴⁾が CTRX の体内動態および 1日1回投与における高い臨床的有用性について報告している.

* Outpatient treatment of community acquired pediatric respiratory infections using intravenous once daily Ceftriaxone to oral antibiotic switch therapy and investigation of OPAT availability in pediatric

Key words : セフトリアキソン (CTRX), 1日1回点滴静注, 外来抗菌薬静注療法 (OPAT), スイッチ療法 (switch therapy), 小児呼吸器感染症

1) 新潟県立新発田病院小児科 Tomohiro Oishi, Kou Matsui, Tadaaki Abe, Tetsuo Taguchi
〔〒 957-8588 新発田市本町 1-2-8〕

2) 新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座小児科学分野 Makoto Uchiyama

近年、成人市中肺炎の入院治療において注射用抗菌薬から早期に経口抗菌薬に移行するスイッチ療法 (switch therapy) の有用性が検討され高い評価を得ている¹⁵⁾。外来での注射用抗菌薬の使用は、初期治療として十分量の抗菌薬を確実に投与できるため耐性菌防止の観点からもメリットと考えられる。したがって、外来治療でもスイッチ療法を実施することは、抗菌薬を十分量、短期間で使用することを提唱している抗菌薬の適正使用の観点からも、理に適った治療方法だと考えられる。

そこで、主に小児感染症の診療で多くみられる咽頭炎、急性気管支炎、市中肺炎などの小児呼吸器感染症患児に対し、外来治療において CTRX 1 日 1 回投与を用いたスイッチ療法における有効性および安全性についてレトロスペクティブに検討した。また、患児の保護者に対し、OPAT の受容性に関しアンケート形式で調査を行ったので併せて報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

1) 対象患児の条件

2005 年 6 月～2007 年 2 月に新潟県立新発田病院小児科を受診した小児呼吸器感染症患児のうち、臨床症状および検査所見より外来治療におけるスイッチ療法が適切と判断され、かつ治療内容について同意が得られた 22 例 (男児 10 例, 女児 12 例) を対象とした。

なお、検査所見の判断基準は「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004」に記載がある「小児市中肺炎の重症度判定」を参考とし、CRP が 3.0 mg/dl 以上、または好中球数が乳児 8,000、幼児 5,500、学童 5,000 以上を示す中等症以上の検査所見が認められることとした。

2) アンケート調査の対象

アンケート調査は、2007 年 1 月に新潟県立新発田病院小児科を受診した患児の保護者 63 名に対し、同意を取得した後に行った。なお、アンケート調査の対象はこの時期に外来を受診しアンケートに協力いただけたすべての小児呼吸器感染症患児の保護者とした。

2. 投与方法

諸外国の小児に対する CTRX 1 日 1 回の投与量、および豊永らが報告した用量¹³⁾を参考として、CTRX 50 mg/kg/日 (最大量 1 g/日) と設定し、対象患児に外来で 1 日 1 回 1 時間の点滴静注を行った。

原則的に、再診日前日から再診日当日まで体温が 36.9°C 以下であることを CTRX 投与中止の目安とし、点滴静注後同系統である経口セフェム系薬の内服処方を行った。

3. 検査項目

臨床検査項目として、投与前後に白血球数、好中球数、リンパ球数、好酸球数、CRP、Hb、血小板数、s-AST、s-ALT、 γ -GTP、総ビリルビン、BUN およびクレアチニンを測定した。

4. 臨床効果

臨床効果は、解熱、臨床所見、臨床検査値をもとに「日本化学療法学会 小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」¹⁶⁾に従い、著効 (投与後 1 日で解熱した症例)、有効 (投与 3 日後までに解熱がみられた症例)、やや有効、無効の 4 段階で評価した。

また、市中肺炎に関しては「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004」の重症度判定基準に基づき重症度別有効率も評価した。

5. 安全性

投与期間中に発現した有害事象、および異常変動を示した臨床検査値を記録した。なお、CTRX またはスイッチした経口抗菌薬との関連性が否定できない有害事象は副作用とした。

6. アンケート調査内容

「小児外来における抗生剤の点滴治療に関するアンケート」の調査を無記名式で行った (表 1)。

II. 試験成績

1. 患者背景

対象症例 22 例の平均 (\pm SD) 月齢は 27.8 (\pm 31.99) カ月 (4 カ月～10 歳) であり、その内訳は乳児 2 例、幼児 18 例、学童 2 例と幼児が 81.8% と圧倒的に多く、なかでも 1 歳代が小児全体の 54.5% と約半数を占めていた。体重平均 (\pm SD) 値は 12.5 (\pm 5.26) kg (7.5～28.0 kg) であった。

表 1 「アンケート」の内容

小児科外来における抗生剤の点滴治療に関するアンケート

従来、肺炎などの病気の場合、点滴の抗生剤が必要であるという理由で、即入院となっているケースが多くあります。しかしながら、米国において、外来で抗生剤を点滴して、通院しながら治す、という治療が注目を集めるようになり、現在、日本でも、成人の肺炎治療ガイドラインにおいて、外来で注射の抗生剤を使用するという選択肢が盛り込まれています。

小児科においても、小児科特有の様々な状況や理由で、外来治療が望まれるケースがあると存じます。

そこで、小児における、今後の外来通院による抗生剤治療の開発に生かしたく、お手数とは存じますが、以下の項目につきお答えいただければ幸いに存じます。

① お子様の年齢、性別、兄弟の有無をご記入ください

年齢 () 歳、性別 (男・女)、兄弟 (有・無)

② もしあなたのお子様が、注射(点滴)の抗生剤が必要な病気にかかったとき、入院治療だけでなく、外来での治療が可能な注射の抗生剤がある場合、以下の A. B. C. のうちどの選択肢を選びますか? 該当するものに○をつけてください

A. 本日1回外来で抗生剤を注射(点滴)してもらい、後日外来を再受診する(⇒次に③の回答をお願いします)

B. 少なくとも症状が改善するまで入院して様子を見てもらう(⇒次に④の回答をお願いします)

C. その他(⇒次に⑤の回答をお願いします)

③ (A. とお答えされた方にお聞きします)

注射(点滴)の抗生剤による外来治療を選択される理由をお書きください

また、外来治療の場合、連続して何日位まで通院することが可能ですか?

(選択理由:)

(通院期間: 日間)

④ (B. とお答えされた方にお聞きします)

注射(点滴)の抗生剤による入院治療を選択される理由をお書きください

(選択理由:)

⑤ (C. とお答えされた方にお聞きします) その他とは具体的にどのようなことであるかをお書きください

()

以上です。当科は、今後も小児医療の充実に向け、特に今回のアンケートのような、患者様のご意見を元に努力していきたいと存じます。

ご協力誠にありがとうございました。

新潟県立新発田病院小児科 大石智洋 (日本感染症学会認定感染症専門医)

小児科外来スタッフ一同

なお、ご記入が終わりましたら、お手数ですが小児科スタッフにお渡しいただければ幸いに存じます。

対象疾患である呼吸器感染症の内訳は急性気管支炎が13例(59.1%)と多数を占め、市中肺炎は5例(22.7%)にみられた。集積した全症例のうち中耳炎を合併した症例は5例(22.7%)みられ、その内訳は急性気管支炎4例(18.2%)、市中肺炎1例(4.5%)であった。

CTRX投与前に抗菌薬投与が行われていたのは4例(CAM2例, RKM1例, CFPN1例)で、CTRX投与前の最高体温は平均(±SD)値38.6(±0.77)°C(38.0~40.0°C)であり、発熱からCTRX投与までの期間は平均(±SD)値2.8(±1.28)日(1.0~5.0日)であった(表2)。

細菌学的検査が実施された19例中7例(36.8%)において病原細菌が検出された。単独菌感染は4例、複数菌感染は3例であった。検出菌は、複数菌感染を合わせると、*Streptococcus pneumoniae*が7例検出され、その中でペニシリン中等度耐性肺炎球菌(penicillin intermediate resistant *S. pneumoniae*: PISP)が2例、ペニシリン耐性肺炎球菌(penicillin resistant *S. pneumoniae*: PRSP)が1例と、合計3例が耐性菌であった。3例から検出された*H. influenzae*においては、1例がβラクタマーゼ非産生アンピシリン(ABPC)耐性インフルエンザ菌(β-

表 2 全症例の患者背景

性別	男	10 (45.5%)	CTRX 投与前の 最高体温 (°C)	38°C台	12 (54.5%)
	女	12 (54.5%)		39°C台	6 (27.3%)
年齢	<1 歳	2 (9.1%)	発熱から CTRX 投与前までの期間 (日)	40°C台	4 (18.2%)
	≥1~<2 歳	12 (54.5%)		範囲	38~40
	≥2~<6 歳	6 (27.3%)		平均±SD	38.6±0.77
	≥6 歳	2 (9.1%)		1	3 (13.6%)
	範囲	4 カ月~10 歳		2	8 (36.4%)
体重 (kg)	平均±SD(カ月)	27.8±31.99	3	6 (27.3%)	
	≥5~<10	4 (18.2%)	4	1 (4.5%)	
	≥10~<15	15 (68.2%)	5	4 (18.2%)	
	≥15~<20	1 (4.5%)	範囲	1.0~5.0	
	≥20	2 (9.1%)	平均±SD	2.8±1.28	
診断名	範囲	7.5~28	検出菌 (肺炎球菌, インフルエンザ 菌の耐性別)	PSSP	2 (9.1%)
	平均±SD	12.5±5.26		PISP	2 (9.1%)
	咽頭炎	2 (9.1%)		PSSP+BLNAS	1 (4.5%)
	扁桃炎	2 (9.1%)		PISP+BLNAR	1 (4.5%)
	急性気管支炎	9 (40.9%)		PRSP+BLNAS	1 (4.5%)
	市中肺炎	4 (18.2%)		検出なし	12 (54.5%)
	急性気管支炎+中耳炎	4 (18.2%)		未検査	3 (13.6%)
市中肺炎+中耳炎	1 (4.5%)				

lactamase negative ABPC resistant *H. influenzae*: BLNAR) であった。なお、咽頭炎および扁桃腺炎と診断された症例には全例溶連菌およびアデノウイルス迅速検査を施行したがすべて陰性であった。

2. 実際の治療および臨床効果

1) CTRX の投与量

CTRX の 1 回投与量は 50 mg/kg/日を基本としたが、2 例において体重が 20 kg 以上の患児がみられたため、これらの症例には 37.8 mg/kg/日として 1 日 1 回 1 g を点滴静注した。

2) CTRX の投与日数

CTRX の投与日数は、1 日のみの投与が 22 例中 16 例 (72.7%) と大半を占め、6 例 (27.3%) が 2 日間の投与であった。全症例における CTRX の平均 (±SD) 投与日数は、1.3 (±0.45) 日であった。

3) スイッチ療法に用いた経口抗菌薬と投与日数

CTRX 投与後全例で、同系統のセフェム系経口薬に切り替えスイッチ療法を行った。スイッチ療法に用いた経口抗菌薬の内訳は、CFTM が 18 例

表 3 スイッチ療法に用いた経口抗菌薬と投与日数

スイッチした経口抗菌薬	症例数 (%)	投与期間 (日)	
		範囲	平均±SD
CFTM	18 (81.8%)	3~8	5.2±1.46
CDTR	3 (13.6%)	4~6	5.0±1.0
CFPN	1 (4.5%)	6	6
合計	22 (100.0%)	3~8	5.1±1.33

(81.8%) と最も多く、CDTR が 3 例 (13.6%)、CFPN が 1 例 (4.5%) であり、全スイッチ薬の平均投与日数 (±SD) は 5.1 (±1.33) 日 (3~8 日間) であった (表 3)。

4) 全体の有効率

CTRX 投与翌日に解熱が認められた著効例が 19 例 (86.4%)、他 3 例 (13.6%) が CTRX 投与 2 日後までに解熱が認められた有効例であった。全例 22 例において有効以上の効果を認めた (22/22 例, 有効率 100%)。解熱までの期間は平均 (±SD) 値で 1.3 (±0.45) 日であった (表 4)。

CTRX 投与前に臨床症状を有した症例において、CTRX 1 日もしくは 2 日投与による各所見の

表 4 CTRX 投与による疾患別臨床効果 (CTR X 投与による解熱日数)

疾患名	臨床効果 (解熱日数*)		有効 3日	やや 有効 4日～	無効	有効率 (%) (有効以上/ 症例数)
	著効 1日	2日				
急性気管支炎	8	1	0	0	0	100 (9/9)
急性気管支炎+中耳炎	3	1	0	0	0	100 (4/4)
市中肺炎	4	0	0	0	0	100 (4/4)
市中肺炎+中耳炎	1	0	0	0	0	100 (1/1)
咽頭炎	2	0	0	0	0	100 (2/2)
扁桃炎	1	1	0	0	0	100 (2/2)
合計	19	3	0	0	0	100 (22/22)

*解熱日数平均値：1.3±0.45

表 5 CTRX 投与前後の臨床所見の改善率

臨床所見	投与前→投与後の 症状	症例数 (%)
咽頭発赤 有：18/22	有→無	3 (15.0%)
	有→有	17 (85.0%)
	無→無	2
咳嗽 有：18/22	有→無	0 (0.0%)
	有→有	18 (100.0%)
	無→無	4
湿性ラ音 有：15/22	有→無	10 (66.7%)
	有→有	5 (33.3%)
	無→無	7

改善率は、咽頭発赤 15% (3/20 例)、湿性ラ音 66.7% (10/15 例) であり、咳嗽の改善例は認められなかった (0/18 例) (表 5)。

5) 市中肺炎の重症度別有効率

市中肺炎 5 例の「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004」による重症度判定では、中等症が 4 例、重症が 1 例 (中耳炎合併例) であった。

重症度別有効率は、中等症 4 例では著効 2 例 (50%)、有効 2 例 (50%)、重症 1 例が著効であり、おのおの有効率 100% を示した。

3. 臨床検査値

CTR X 投与 2 日後に再診した 12 例、もしくは 3 日後に再診した 10 例、合計 22 例で検討した結果、好中球数は全 22 例において低下を認め、平均 (±SD) 値の推移は、8,714.3 (±2,929.0)/mm³ から 2,904.0 (±1,400.7)/mm³ に減少した。

表 6 CTRX 投与前後の臨床検査値の変動

検査項目	投与	検査値	有意差
白血球数 (/mm ³)	前	14,281.8±3,472.1	p<0.001
	後	8,595.5±2,929.0	
好中球数 (/mm ³)	前	8,714.3±2,929.0	p<0.001
	後	2,904.0±1,400.7	
リンパ球数 (/mm ³)	前	4,481.9±1,984.8	NS
	後	4,997.6±2,144.6	
好酸球数 (/mm ³)	前	123.8±148.3	NS
	後	168.5±99.7	
CRP (mg/dl)	前	3.5±2.79	p<0.001
	後	1.1±0.87	
Hb (mg/dl)	前	11.9±0.9	NS
	後	11.8±1.1	
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	前	35.9±13.7	NS
	後	34.9±10.3	
s-AST (U)	前	32.9±8.2	NS
	後	31.9±11.1	
s-ALT (U)	前	18.2±10.9	NS
	後	17.4±9.3	
γ-GTP (IU)	前	10.1±1.89	NS
	後	10.2±1.51	
T-Bil (mg/ml)	前	0.5±0.20	NS
	後	0.4±0.10	
BUN (mg/ml)	前	11.4±5.0	NS
	後	9.9±3.0	
Cre (mg/ml)	前	0.2±0.08	NS
	後	0.2±0.07	

表 7 OPAT の受容性に関するアンケート結果 ②—OPAT/入院別の治療理由—

OPAT 希望理由	回答数	%
兄弟（祖父母*）の世話があるため	8	27.6
	（* 2名含む）	
仕事が休めない	5	17.2
入院の付き添いが困難	4	13.8
入院は大変	3	10.3
点滴は効くので、外来でも大丈夫だと思う	2	6.9
医者の勧め	1	3.4
通院が可能	1	3.4
入院は医療費がかかる	1	3.4
未記入	4	13.8
合計	29	100.0
入院治療希望理由	回答数	%
入院のほうが安心（自宅では心配）	20	69.0
外来通院が困難	4	13.8
入院のほうが効果がありそう	3	10.3
何度も注射をするのは子どもが痛がると思う	1	3.4
未記入	1	3.4
合計	29	100.0

また、CRP 値は CTRX 投与翌日に一時的に上昇した例を 2 例認めたが、CTRX 投与 2 日あるいは、3 日後の再診時には全 22 例において低下を認め、平均（±SD）値の推移は 3.5（±2.79）mg/dl から 1.1（±0.87）mg/dl に低下した。

リンパ球数、好酸球数、ヘモグロビン数、血小板数、s-AST、s-ALT、 γ -GTP、総ビリルビン、BUN およびクレアチニンに関しては、投与前後にほとんど変動はみられなかった（表 6）。

4. 副作用および臨床検査値異常

対象症例 22 例において、試験期間中に CTRX 投与に関連する有害事象（副作用）は認めず、臨床検査値については全 22 例において異常変動を認めなかった。また、経口抗菌薬を投与した期間においても有害事象、臨床検査値の異常を認めなかった。

5. アンケート調査の結果

患児の保護者 63 名中 29 名（46.0%）が、「可能ならば OPAT を選択する」と回答した。その理由は、「兄弟/姉妹などの世話がある」、「仕事を休めない」など入院に付き添うことができない保護者の事情が主であり、それらの回答は約 6 割

（58.6%）を占めた。特に、OPAT を選択した 29 名中「患児の兄弟/姉妹あり」と回答した保護者は 23 名（79.3%）と多い傾向にあった。OPAT を希望する保護者の多くに患児以外の兄弟/姉妹などの存在がみられ、「兄弟/姉妹（祖父母）の世話があるため入院への付き添いが困難」という回答は約 3 割を占めた（表 7）。

一方、入院を選択した 29 名中 20 名（69.0%）が、兄弟/姉妹の有無にかかわらず「入院のほうが安心（自宅では心配）」などと回答した。

OPAT を選択した際の外来連続通院の許容日数の内訳は、「3 日以内」が 7 名（24.1%）、「4～5 日」が 4 名（13.8%）、「6～10 日」が 7 名（24.1%）、「上限なく何日でも」と回答された方が 5 名（17.2%）であり、4 日以上～上限なしの回答の集積は 16 例（55.2%）と、半数以上を占めた。

III. 考 察

呼吸器感染症では *S. pneumoniae* および *H. influenzae* が主要起炎菌としてよく知られているが、近年わが国では、特に小児科領域感染症において抗菌薬に対する耐性化が問題視されており、

PISP/PRSP や BLNAR の増加が報告されている¹⁷⁾。野々山¹⁸⁾は、入院症例から分離された *H. influenzae* および *S. pneumoniae* の半数以上が耐性菌であることを報告している。従来、*S. pneumoniae* および *H. influenzae* に対してはペニシリン系やセファロsporin系などの β -ラクタム系経口抗菌薬が使用されてきたが、PISP、PRSP および BLNAR などの耐性菌に対してはこれらの薬剤が効果不十分となる場合も予測される。豊永らは、PRSP および BLNAR の増加に伴い米国疾病管理センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) が発表したガイドラインにおいて、中耳炎に対する第一選択薬を使用した例でも臨床的無効例が増加傾向にあると報告している¹⁹⁾。そのため、小児呼吸器感染症を治療する際には耐性菌を念頭においた抗菌薬選択が重要と考えられる。抗菌薬の適切な選択には、MIC を指標とした抗菌活性のみではなく、各抗菌薬の効果を最大に発揮させるため薬物動態学および薬物動態学 (pharmacokinetics/pharmacodynamics : PK/PD) を考慮した抗菌薬の選択が重要である²⁰⁾。 β -ラクタム系抗菌薬は時間依存的に殺菌作用を示し、血中濃度が MIC を上回る時間が長いほど臨床効果が得られることから time above MIC が重視される。砂川²¹⁾は、経口 β -ラクタム系抗菌薬を選択する場合その最高血中濃度は $1 \mu\text{g/ml}$ 前後の薬剤が多く、*S. pneumoniae*, *H. influenzae* に対して効果が期待できないことが考えられるため注意が必要と述べている。

野々山¹⁸⁾は、PRSP や BLNAR などによる呼吸器感染症では、抗菌力が劣る薬剤を使用すると投与終了後に再び菌数が増加し再燃する場合があります。耐性菌に対しては注射用抗菌薬投与後に抗菌力の優れた経口薬を継続使用することを推奨している。また、注射用抗菌薬を投与後その血中濃度があまり低下しないうちに経口抗菌薬にスイッチすることで、耐性菌選択を防止することもできると報告している。なお、今回は概ね解熱確認後にスイッチ療法を開始した。経口抗菌薬の投与期間については「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004」における肺炎の抗菌薬投与中止の目安である概ね解熱後 3 日を参考とし、入院例よりも静注

の投与期間が短いことから概ね 5 日間としたが、今後症例を重ねさらに検討する必要があると思われる。

各小児細菌感染症に対し CTRX は国内外のガイドラインで推奨されており、選択されるべき薬剤と考えられる。外来治療において選択した理由は、起炎菌に対して強い抗菌力を有すること、血中濃度半減期が長いことによる投与回数の少なさがあげられる。保富ら²²⁾は難治性中耳炎におけるスイッチ療法において OPAT を選択肢の一つとしており、CTRX は静注用抗菌薬の第一選択薬と考えると述べている。

松崎ら²³⁾は 2004 年に日本国内で分離された臨床分離株に対する CTRX の MIC₉₀ は、1994~1996 年に調査した結果と比較して抗菌活性に変化は認められず強い抗菌活性を維持していると報告している。また、BLNAR に対し CTRX は $0.5 \mu\text{g/ml}$ 以下ですべての菌株の発育を阻止するため、小児呼吸器感染症の起炎菌として急増している BLNAR 感染症に有用であると報告している。しかしながら CTRX の 1 日 1 回投与は成人に対してのみの適応であり、現状において小児に対しては 1 日 2 回投与である。

わが国において小児を対象とした CTRX 1 日 1 回投与の薬物動態に関する臨床研究の結果、豊永ら¹³⁾は CTRX 50 mg/kg の 1 時間点滴静注による 24 時間後の血漿中濃度を $6.6 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$ 、また蓮井ら¹⁴⁾は CTRX 40 mg/kg の 1 時間点滴静注による 24 時間後の平均血中濃度を $9.4 \pm 2.8 \mu\text{g/ml}$ と報告しており、いずれも 24 時間後においてもなお、経口 β -ラクタム系薬剤内服時の最高血中濃度と比較してもより高い濃度を維持しているといえる。

したがって感受性および体内動態の結果から、小児においても CTRX 1 回投与は耐性菌を含む市中感染症の起炎菌の MIC₉₀ を 24 時間にわたって十分上回ると考えられた。

小児細菌感染症において CTRX 1 日 1 回投与を用いた OPAT は、生活環境維持による QOL 向上 (家族との生活・睡眠・食事など)、誤投与・処置時のリスク軽減、点滴ラインからの感染症のリスク軽減、院内感染などの回避、医療費の軽減、

医療従事者の労力軽減、重症患児への入院病床の効率的利用など多くのメリットが考えられ、患者側(患児とその保護者)と医療従事者の双方にとってその利便性がもたらす貢献度の高さは計り知れない。

実際に、外来において注射用抗菌薬の使用に関する受容性を知る目的で、患児の保護者に対し OPAT に対するアンケート調査を行った。

その結果、実に半数近くの保護者が可能なら OPAT を選択すると回答した。さらに OPAT を選択した際の外来連続通院の許容日数を調査した結果は、「3 日以内」が 7 名 (24.1%)、「4 日以上～上限なし」が 16 例 (55.2%) であり、これは成人市中肺炎のスイッチ療法における注射用抗菌薬の投与期間目安である 3 日間²⁴⁾と大きく異なる。このように、小児の外来治療の場合に患児の保護者が通院期間にかかわらず OPAT を希望する理由は「兄弟/姉妹などの世話がある」、「仕事を休めない」などの核家族化、かつ共働きの家庭の増加を反映したものが考えられ、子をもつ現代の家庭にとってはまさに切実な問題といえる。

アンケートの結果から、われわれ小児科医は単に治療の場を入院だけに絞らず、患児の状態によっては外来治療を一つの選択肢として提供することが必要であると考えられた。また、外来治療の場合においても、患児およびその保護者は治療期間、および通院日数の短縮を希望する傾向がある。OPAT からのスイッチ療法では、通院日数が短縮され、患児の QOL 低下などを減らせる可能性があるなどのメリットをもたらすことはいうまでもない。

ただし、安易に OPAT を行うことにより患児の経過観察が不十分になる危険性があり、治療期間をかえて長引かせることにもなりかねない²⁵⁾。OPAT および OPAT からのスイッチ療法を行う際は、医療従事者と保護者の相互信頼のもと、外来・入院治療の判断、注射用抗菌薬から経口抗菌薬への切り替えや経口抗菌薬投与期間の判断を慎重に行う必要がある。

また保護者に対し、解熱がみられない場合や咳嗽などの症状が改善しない場合は必ず早急に来院するよう、インフォームドコンセントを徹底する

ことも重要と考えられる。

今回の試験では細菌学的効果に関する検討は特に行っていないが、すべての例において CTRX 投与前の好中球数が高値を示し、CTRX 投与後に著明に低下していた。このことから、細菌感染症と判定するには、「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004」における「小児市中肺炎の重症度判定」の、CRP または好中球数の項目を引用したことは妥当であったと考えられる。

安全性についてみると、今回の試験においては副作用を含む有害事象は 1 例も認められなかった。上述した小児に対する 1 日 1 回投与の有効性の報告^{13,14)}においても、副作用および臨床検査値の異常変動は認められておらず、小児に対する CTRX 1 日 1 回投与は安全性の高い治療方法と考えられた。CTRX の主な副作用として、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、発疹および下痢があげられているが、今回の症例に下痢の副作用がみられなかったのは、経口投与でなかったことや、1 回のみ投与が多かったためと考えられる。

今回の検討結果から、耐性菌が検出された症例を含め中等症程度の小児呼吸器感染症に対して、本法は有効率 100% という優れた臨床効果を示した。また、経口抗菌薬変更後も再燃を認めないという良好な成績を示した。

また、OPAT のメリット、患児の保護者における OPAT の受容性の調査結果を鑑み、従来入院が必要とされた小児細菌感染症において、CTRX 1 日 1 回投与を用いた OPAT からのスイッチ療法は有用だと考えられた。今後さらに外来治療における経口抗菌薬へのスイッチの基準などの検討がなされ、小児において、本法が広く用いられることを期待してやまない。

ま と め

小児呼吸器感染症に対する CTRX 1 日 1 回投与を用いた外来でのスイッチ療法について報告した。

外来治療では経口抗菌薬のみの治療が多いと思われるが、耐性菌抑制、抗菌薬の適正使用などの観点から、初期治療で注射用抗菌薬を十分量・短

期間使用し、その後経口抗菌薬に変更するスイッチ療法が主流になるべき治療方法と考えられる。

さらに、外来治療が可能にもかかわらず入院せざるを得なかった従来の治療法に加え、本法のような外来治療の選択肢が増えることで、患者側(患児の保護者)にも治療の選択肢を与えることが可能になる。各患者、現代の家庭のニーズを考慮した治療を行うことにより、患者満足度をより一層充足させ得る医療に貢献できると考えられる。有効性および安全性において優れた本法は、小児呼吸器感染症における OPAT の一つの可能性を示唆しているものと思われた。

以上のことから、小児における CTRX の 1 日 1 回投与の一日も早い承認と、CTRX を用いた OPAT、および OPAT からのスイッチ療法に関する今後一層の研究、検討が望まれる。

文 献

- 1) 五島 瑛智子, 他: 新 Cephem 系抗生物質 Ceftriaxone (Ro 13-9904) の細菌学的評価. *Chemotherapy* 32 (Suppl 7): 39-61, 1984
- 2) 西野 武志, 他: 新しいセフェム系抗生物質 Ceftriaxone (Ro 13-9904) に関する細菌学的評価. *Chemotherapy* 32 (Suppl 7): 62-76, 1984
- 3) 新薬シンポジウム Ro 13-9904 (Ceftriaxone). 第 29 回日本化学療法学会東日本支部総会, 1982
- 4) 石岡 伸一, 他: 呼吸器感染症に対する Ceftriaxone 2 g 1 日 1 回投与の臨床効果及び体内動態の検討. *Jpn J Antibiotics* 44: 605-613, 1991
- 5) 滝沢 茂夫, 他: 高齢者呼吸器感染症に対する Ceftriaxone 1 日 1 回投与の有用性について. *Jpn J Antibiotics* 45: 681-686, 1992
- 6) 島田 馨, 他: 呼吸器感染症に対する Ceftriaxone の臨床的検討. *Jpn J Antibiotics* 46: 184-191, 1993
- 7) 菊池 典雄, 他: 市中感染肺炎に対する ceftriaxone 1 日 1 回投与の臨床効果. *Chemotherapy* 42: 1066-1073, 1994
- 8) 豊永 義清, 他: 小児科領域における Ceftriaxone 基礎的・臨床的検討. *Jpn J Antibiotics* 37: 2060-2082, 1984
- 9) 藤井 良知, 他: 小児科領域における Ceftriaxone の基礎的, 臨床的総合評価. *Jpn J Antibiotics* 39: 1988-2008, 1986
- 10) Higham M, et al: Ceftriaxone administered once or twice a day for treatment of bacterial infections of childhood. *Pediatr Infect Dis* 4: 22-26, 1985
- 11) Leibovitz E, et al: Once-daily intramuscular ceftriaxone in the outpatient treatment of severe community-acquired pneumonia in children. *Clin Pediatr* 29: 634-639, 1990
- 12) Amir J, et al: Comparative evaluation of cefixime versus amoxicillin-clavulanate following ceftriaxone therapy of pneumonia. *Clin Pediatr* 35: 629-633, 1996
- 13) 豊永 義清, 他: 小児市中肺炎に対する Ceftriaxone (CTRX) 1 日 1 回投与の臨床的・細菌学的検討. *Jpn J Antibiotics* 52: 322-332, 1999
- 14) 蓮井 正史, 他: 小児呼吸器感染症に対する Ceftriaxone (CTRX) 1 日 1 回投与 (40 mg/kg/日) の検討. *Jpn J Antibiotics* 54: 532-539, 2001
- 15) 内山 伸, 他: 本邦における市中肺炎入院例での Switch Therapy の有効性. *日本呼吸器学会雑誌* 41: 261-267, 2003
- 16) 砂川 慶介, 他: 日本化学療法学会 小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準. *日本化学療法学会雑誌* 51: 144-151, 2003
- 17) 砂川 慶介, 他: 本邦における小児化膿性髄膜炎の動向 (2000~2002). *感染症学雑誌* 78: 879-890, 2004
- 18) 野々山 勝人: 肺炎球菌, インフルエンザ菌の耐性状況. *小児内科* 36: 46-49, 2004
- 19) 豊永 義清: 小児感染症—小児呼吸器感染症における耐性菌の現状と抗菌薬の適正使用. *医薬ジャーナル* 37: 122-131, 2001
- 20) 戸塚 恭一: I-3. 抗菌薬の投与計画と血中薬物濃度モニタリング, 抗菌薬使用のガイドライン (日本感染症学会・日本化学療法学会). 協和企画, 東京, 2005, 10-14
- 21) 砂川 慶介: 全国小児科外来初診の呼吸器感染症患児より分離された *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* の検討 (2002~2003 年)—耐性株の割合および経口抗菌薬に対する薬剤感受性について—. *感染症学雑誌* 79: 887-894, 2005
- 22) 保富 宗城, 他: 難治性中耳炎における second line failure への対応—スイッチ療法. *小児内科* 37: 252-258, 2005

- 23) 松崎 薫, 他 : 2004 年に分離された各種臨床分離株に対する ceftriaxone の抗菌活性に関する検討. *Jpn J Antibiotics* 58 : 283-289, 2005
- 24) Bartlett JG, et al : Community-acquired pneumoniae in adults : guidelines for management. *Clin Infect Dis* 26 : 811-838, 1998
- 25) 豊永義清 : 急性肺炎の重症度と治療法の選択. *小児内科* 36 : 86-90, 2004

(受付 : 2007 年 3 月 30 日, 受理 2007 年 6 月 15 日)

* * *