

原著

アンケート調査による小児感染症への注射用抗菌薬の
治療実態と今後への期待*佐藤吉壮¹⁾ 豊永義清¹⁾ 砂川慶介¹⁾

要旨 小児科領域耐性菌研究会の所属医師による小児細菌感染症の治療実態を調査・検討した。

注射用抗菌薬を1日1回使用する医師は91%で、うち90%がCTR_Xであった。

1日1回投与の注射用抗菌薬が使用可能となることにより、外来治療機会の増大や耐性菌の抑制を期待する意見も多くみられ、受診者側・医療機関側ともにメリットがみられた。今後の注射用抗菌薬のさらなる適正使用の推進が、細菌感染症の治療に貢献するものと期待される。

はじめに

小児の呼吸器細菌感染症における主な起炎菌である肺炎球菌およびインフルエンザ菌は、その耐性の観点から近年大きく注目されてきている。筆者らは、小児科領域耐性菌研究会（以下、本研究会）を組織し、わが国の小児細菌感染症における肺炎球菌およびインフルエンザ菌の分離頻度ならびに各薬剤感受性の測定を経年的に検討し、2000～2001年および2004年の調査結果を公表してきた¹⁾。

また、2004年末に、「小児呼吸器感染症診療ガイドライン2004」が発表され²⁾、2007年には改訂がなされ³⁾、小児の呼吸器感染症治療にも一つの道標が示される環境に至った。

本研究会ではサーベイランス研究と併行し、耐

性菌の発現抑制および医療経済性の観点から、小児感染症に対する注射用抗菌薬の使用実態の把握ならびに、1日1回投与の必要性を明確にすることを目的に、本研究会会員を対象に研究会内の意見を調査し、今後の課題を検討した。なお、本研究会会員は、小児感染症学会、化学療法学会、感染症学会のいずれかに所属する全国の小児感染症治療の専門医師で構成されている。

I. 調査対象および方法

1. 調査対象

本研究会の所属医師27名（表）を対象とした。

2. 調査方法

第一次調査は、本研究会の世話人3名で質問内容を検討後、インターネット（一部インターネットにアクセスできない医師へは郵送）を利用した

* The actual conditions for treatment of the pediatric infection with injectable antibiotic agents by a questionnaire, and the expectation to future

Key words : 小児感染症, 治療実態, 1日1回, 注射用抗菌薬, 小児科領域耐性菌研究会

1) 小児科領域耐性菌研究会 Yoshitake Sato, Yoshikiyo Toyonaga, Keisuke Sunakawa
連絡先: 富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科 佐藤吉壮
〔〒373-8585 太田市八幡町29-5〕

表 アンケート対象の本研究会会員

代表世話人	北里大学医学部	感染症学	砂川慶介
世話人	石心会狭山病院	小児科	豊永義清
	富士重工業健保組合総合太田病院	小児科	佐藤吉壮
研究会委員	秋田医院 (聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院)	小児科	秋田博伸
	名鉄病院	小児科	岩井直一
	国立病院機構東京医療センター	小児科	岩田 敏
	埼玉社会保険病院	小児科	植野悦司
	川崎医科大学附属病院	小児科	尾内一信
	順天堂大学附属練馬病院	小児科	大友義之*
	おかだ小児クリニック (国立病院機構香川小児病院)	小児科	岡田隆滋
	新潟県立新発田病院	小児科	大石智洋
	国民健康保険富士吉田市立病院	小児科	小鹿 学
	旭川厚生病院	小児科	坂田 宏
	山梨赤十字病院	小児科	佐野友昭
	足利赤十字病院	小児科	島村泰史
	京都市立病院	感染症科/小児科	清水恒広
	横浜労災病院	小児科	城 裕之
	平塚共済病院	小児科	城崎慶治
	東北労災病院	小児科	高柳玲子
	博慈会記念総合病院	小児科	田島 剛
	福岡大学医学部	小児科	田中美紀*
	海老名総合病院	小児科	野々山勝人
	神戸市立中央市民病院	感染症科	春田恒和
	横須賀共済病院	小児科	番場正博
	千葉県こども病院	感染症科	星野 直
	森川こどもクリニック (淀川キリスト教病院)	小児科	森川嘉郎
	国立病院機構霞ヶ浦医療センター	小児科	山口真也
	福岡大学医学部	小児科	山口 覚**
	都立清瀬小児病院	新生児科	横山哲夫**

* : 詳細調査回答者 ** : 第一次調査用紙配布者

アンケート方式で調査した。また、詳細調査は、第一次調査の結果を基に、内容を掘り下げて調査を実施することが妥当と考えられた項目に関し、本研究会会員全員に郵送で実施した。

3. 調査期間

第一次調査は2006年12月1日～27日、詳細調査は2007年9月10日～10月5日の期間に実施した。

4. 調査項目

第一次調査の内容は、診療している小児感染症患者数および疾患別診療患者率、1日1回使用注射用抗菌薬の種類、最頻用注射用抗菌薬（ceftri-

axone : CTRX) の1日1回投与時の投与量および投与期間、1日1回投与の注射用抗菌薬使用可能時の医療環境の変化、1日1回投与の注射用抗菌薬使用可能時のメリットおよびデメリット、1日1回投与の注射用抗菌薬使用可能時の使用意向とした。

また、詳細調査は、「最近治療が難治化していると考えられる細菌感染症」、「中耳炎・市中肺炎の初期治療における重症度別の注射用抗菌薬選択基準」、「外来治療機会増大の理由」、「経口抗菌薬からの切り替え機会増大の理由」、「外来での注射

用抗菌薬の存在意義」, 「注射用抗菌薬を経口抗菌薬と比べた際の耐性菌抑制の可能性」について回答を求めた。

II. 結 果

1. 母集団と回答医師数

第一次調査は 27 件 (web 配信 23 件, 郵送 4 件) の依頼に対し 12 件 (web 10 件, 郵送 2 件, 回収率 44.4%) から意見が寄せられた。詳細調査は, 27 件の調査に対し 27 件の回答 (回答率 100%) を得た。

2. 小児感染症診療患者数

第一次調査で得られた, 医師個人が月別に診療している小児感染症患者の実数は, 入院が平均 59.1 人 (中央値 12.0 人, 範囲 0~460 人), 外来が平均 304.5 人 (中央値 220.0 人, 範囲 1~800 人) であった。

3. 疾患別の診療患者の状況

疾患別の平均診療患者数の割合を第一次調査で検討した。回答医師数は 12 名であったが, 入院例の調査では入院患者を診療していない 5 名を除く 7 名から回答が得られた。その結果, 入院では, 上気道炎が 19.8%, 気管支炎が 28.7%, 肺炎が 38.3% (0 歳 34.2%, 1~5 歳 28.6%, 6~15 歳 50.0%) で, これらを合算した呼吸器疾患は 86.8% (0 歳 81.7%, 1~5 歳 87.4%, 6~15 歳 88.5%) であった。肺炎の年齢群では 6~15 歳が最も高率であった。また, 中耳炎の占める割合は 2.4%, 尿路感染症は 2.8%, 原因不明熱は 2.9% であり, 呼吸器感染症に比べて明らかに受診患者数は少なかった。外来でも, 呼吸器疾患で受診する患者の割合は 86.4% (0 歳 84.5%, 1~5 歳 85.4%, 6~15 歳 89.5%) と多くを占め, これらの呼吸器感染症の割合を疾患別にみると上気道炎が 51.5% と最も多く, 次いで気管支炎 23.0%, 肺炎 11.9% (0 歳 9.4%, 1~5 歳 10.8%, 6~15 歳 15.6%) の順であった。肺炎は, 年齢が高くなるにつれてやや増加していた。また, 中耳炎の占める割合は 5.0%, 尿路感染症は 1.6%, 原因不明熱は 2.9% と入院症例と同様に, 呼吸器感染症に比べて明らかに低かった。

市中肺炎あるいは中耳炎の初期治療において,

注射用抗菌薬が選択される機会を重症度別に解析した結果では, 入院では「軽症から使用する」との回答が, 市中肺炎では 50.0%, 中耳炎では 33.3% にみられた。一方, 外来では「初期治療に注射薬を使用しない」との回答が, 市中肺炎で 65.2%, 中耳炎で 68.2% にみられた。このように, 初期治療における注射用抗菌薬の選択と重症度の関係は, 疾患にかかわらず, 入院と外来で大きな違い ($p < 0.001$) が認められた。

さらに, 「最近難治化していると思っている細菌感染症名」を複数回答で調査をした結果, 中耳炎をあげる医師が 96.3% と圧倒的に多く, 次いで化膿性髄膜炎 (48.1%), 皮膚・皮膚軟部組織感染症 (11.1%) の順であった (図 1)。

4. 1 日 1 回使用注射用抗菌薬の種類

第一次調査の検討から, 注射用抗菌薬を 1 日 1 回で使用すると回答した医師は 91% (10/11 医師) であった。10 医師の使用抗菌薬の第 1 位は CTRX [90% (9/10 医師)] で, すでに本薬が 1 日 1 回で使用されているという実態が明らかとなった。

5. 1 日 1 回投与で注射用抗菌薬が用いられる場合の各抗菌薬の割合

細菌感染が認められると想定した場合に, その治療として考えられる 1 日 1 回の用法で用いる注射用抗菌薬の種類を疾患別に集計した。

入院では, 上気道炎, 気管支炎, 中耳炎, 原因不明の発熱に対しては CTRX の比率が最も高く, 45.0%, 44.3%, 55.0%, 66.7% であった。一方肺炎では CTRX が 35.7%, sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) が 38.6% で, 尿路感染症では両薬剤ともに 26.0% であった。

外来では, CTRX の比率が調査した全疾患 (上気道炎 68.2%, 気管支炎 65.9%, 肺炎 66.4%, 中耳炎 75.0%, 尿路感染症 57.1%, 原因不明熱 100%) で, 他の抗菌薬より高かった。

6. 最頻用抗菌薬 (CTRX) の 1 日 1 回投与時の投与量および投与期間

第一次調査で得られた CTRX の投与量は, 入院では, いずれの疾患でも主に 30~60 mg/kg で, その中央値は各年齢とも概ね 40 mg/kg であった。また, 外来では 40~59 mg/kg に集中しており, 原因不明熱で 100 mg/kg を投与する場合はみられ

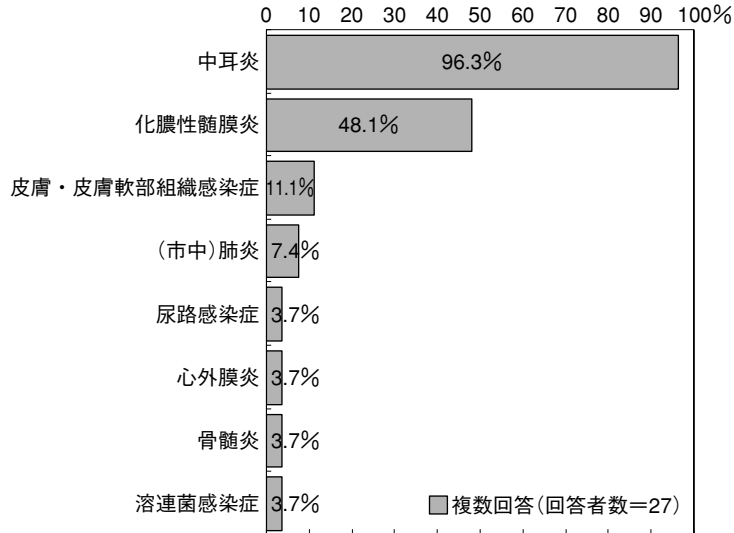


図 1 近年治療が難治化していると思われる細菌感染症

た。

投与期間については、入院は 4 日または 5 日 (平均 4.4 日) が多く、疾患間に差はみられなかった。外来では、1~3 日 (平均 2.5 日) が多く、全疾患による違いはみられなかった。

7. 1 日 1 回の注射用抗菌薬使用可能時の医療環境の変化

第一次調査の 12 医師から得られた回答では、75.0% (9/12 医師) が注射用抗菌薬の 1 日 1 回投与は、「小児感染症の治療の選択肢が広がる」との見解を示した。複数回答によるその根拠は、「外来治療機会の増加」が 9 医師 (75.0%)、「経口薬からの注射薬への切り替えの増加」が 7 医師 (58.3%)、「1 日 1 回使用注射用薬剤処方機会の増加」が 5 医師 (41.7%) の順であった。

そこで、「外来治療の選択肢が広がる」と回答した上位 2 理由を詳細調査の複数回答でさらに分析した。その結果、「外来治療機会の増加」の理由は、「経口薬難治例に OPAT の可能性が広がる」が 74.1%、「外来を希望する保護者 (患児) が増えている」が 63.0%、「承認により保険適用上 OPAT の選択肢が広がる」が 44.4%、「OPAT により入院期間が短縮する」が 33.3%であった。また、「経口薬から注射薬への切り替えの増加」の理由は、「組織移行性が高いなど、PK/PD の理論上では注

射薬のほうが有利」が 74.1%、「経口薬での治療難渋例増加への対応」が 70.4%、「コンプライアンスが問題にならない」が 51.9%、「治療期間が短縮できる」が 44.4%、「経口薬の乱用による耐性菌の抑制が可能」が 40.7%であった。

8. 1 日 1 回の注射用抗菌薬使用可能時のメリット

第一次調査で得られた複数回答からみたメリットは、「外来治療が可能 (91.7%)」、「『医療費、特に入院費の軽減』および『患者・家族の QOL 維持』 (75.0%)」、「入院病床の効率的利用 (66.7%)」、「入院施設のない医療施設での治療が容易 (58.3%)」、「入院による患者の精神的不安軽減 (50.0%)」の順であった。

メリットとして最も多くあげられた「外来治療が可能になる」との回答に関し、注射用抗菌薬の存在意義を詳細調査した結果は、「病床の有無にかかわらず、治療の幅が広がる」が 37.0%、「中等度症例、経口薬難治例に対し対応が可能」が 33.3%、「受診者側、医療機関側の希望」が 25.9%の順であった (図 2)。

9. 1 日 1 回の注射用抗菌薬使用可能時のデメリット

複数回答からみたデメリットについては、「抗菌薬投与に実地医家が熟達していない (50.0%)」、

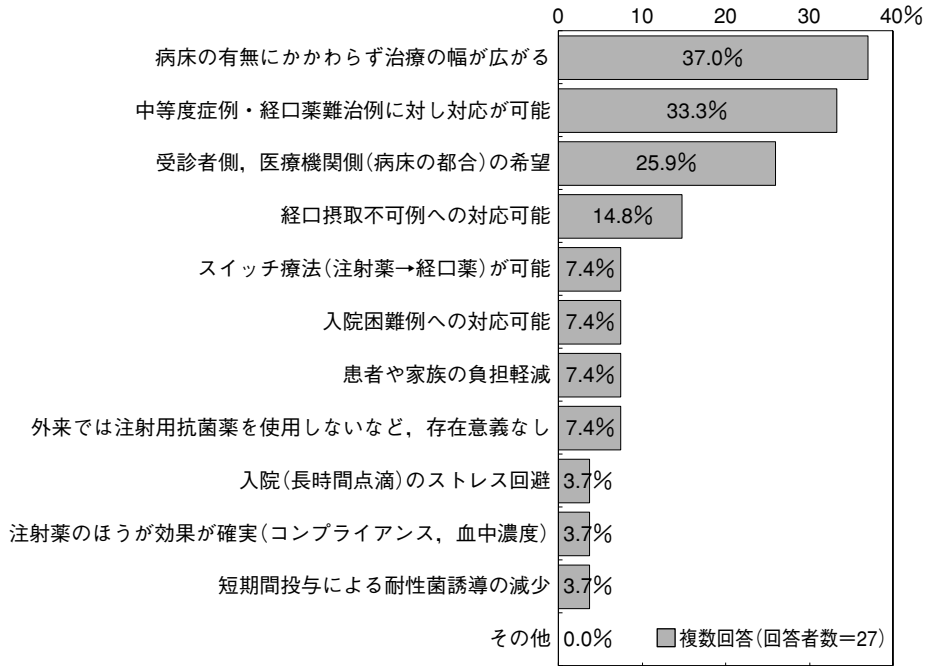


図 2 1日1回投与の注射用抗菌薬の外来使用での存在意義

「緊急時の対応が困難 (41.7%)」, 「薬物アレルギーへの対応リスク (33.3%)」の順であった。

10. 1日1回の注射用抗菌薬使用可能時の使用意向

設問で示した4種類の抗菌薬中、使用意向が最も高かったものはCTRXで、12医師の回答中、「ぜひ使ってみよう」が7医師、「まあ使ってみよう」が4医師で、両者を合わせると、91.7%の医師が使用意向を示した。逆に「あまり使いたいとは思わない」との意向が1医師にみられた。

上記「ぜひ使ってみよう」と回答した7医師の理由は、「薬物動態から」が4医師、「すでに使用」が2医師、「『欧米での使用経験豊富』および『信頼可能な薬剤』」がおのおの1医師であった。

一方、CTM, SBT/ABPC, meropenem (MEPM) への使用意向は、「ぜひ使ってみよう」との回答は皆無で、「まあ使ってみよう」がCTM, SBT/ABPC, MEPMでおのおの1医師、3医師、1医師であり、「あまり使いたいとは思わない」および「全く使いたいと思わない」がCTM, SBT/ABPC, MEPMでおのおの11医師、9医師、11医師であった。

CTRXの今後使用されるべきと考えられる細菌

感染症を詳細調査した結果、入院では、髄膜炎 (64.0%)、(市中)肺炎 (24.0%)、中耳炎 (16.0%) の順で、外来では、中耳炎 (57.7%)、(市中)肺炎 (50.0%)、尿路感染症 (19.2%) の順であった (図3)。

III. 考 察

近年、小児科領域感染症では、呼吸器感染症や中耳炎あるいは髄膜炎の起炎菌となる肺炎球菌やインフルエンザ菌の耐性菌増加が問題となっており、これらの耐性菌の増加の状況によっては現状の抗菌薬療法を見直す必要にも迫られているといっても過言ではない。遠藤らは、2002年1月～2004年12月に受診した5歳以下の急性中耳炎500例のうち細菌性あるいは細菌・ウイルス混合感染患児299例から分離された起炎菌は、*S. pneumoniae*が152例、*H. influenzae*が134例、*M. catarrhalis*が26例でこれらが3大菌種となっているとの報告を学会で述べている⁴⁾。

本研究会で小児感染症 (主に小児呼吸器感染症罹患児) から分離された肺炎球菌 (第1回2000～2001年361株、第2回2004年333株) およびイ

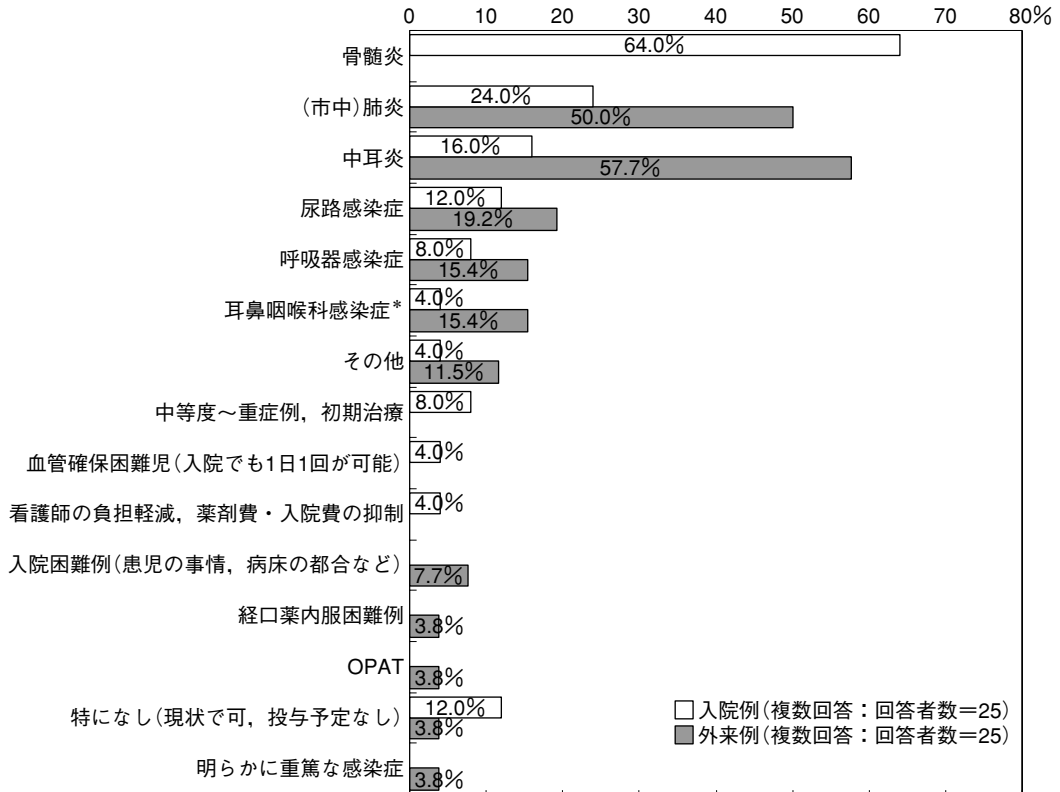


図3 今後 CTRX が使用されるべきと考えられる細菌感染症

ンフルエンザ菌(第1回448株,第2回377株)の感受性比較検討から,肺炎球菌のペニシリン耐性(PISP+PRSP)は,第1回目調査時65%および第2回目調査時67%と,この3年間で耐性化は進行していないようにみえた¹⁾。一方,インフルエンザ菌については,BLNARが3年間で29%から60%に著しく増加し,ペニシリン系抗菌薬および一部のセフェム系抗菌薬の抗菌力は明らかに低下しており,インフルエンザ菌の耐性化は明らかに進行していた¹⁾。

このような状況下において,小児細菌感染症に対する注射用抗菌薬の治療実態を調査した結果,本研究会会員にあっては,90.9%の医師が抗菌薬を1日1回で使用しており,入院・外来ともに最多の使用抗菌薬はCTRXで,外来治療においては経口抗菌薬難治例への使用,高血中濃度やPK/PDの理論から経口抗菌薬より注射用抗菌薬が優位との意見が70%以上にみられた。これは,本研究会

所属の医師が,CTRXの抗菌活性の強さや,24時間後の血中濃度が臨床分離株に対する当該薬のMIC₉₀を上回る濃度を維持している特徴を理解しつつ,日常の感染症治療にあたっていることによるものと思われた^{5~10)}。

また,75.0%の医師が1日1回の注射用抗菌薬の使用によって外来治療の機会が増大すると考えており,その存在意義は,病床の有無にかかわらず治療の幅が広がる,中等度症例,経口薬難治例に対し対応が可能,受診者側や医療機関側の希望など患者へのメリットが大きいと考える回答が多いとともに,入院病床の効率的利用や都合,医療従事者の労力軽減など医療従事者へのメリットも大きいと考えている現状がうかがわれた。一方,薬物アレルギーの出現を含む緊急時の対応や抗菌薬投与に実地医家が熟達していないことをデメリットにあげた医師もみられたが,92%の医師が1日1回の注射用抗菌薬が使用可能となった際は

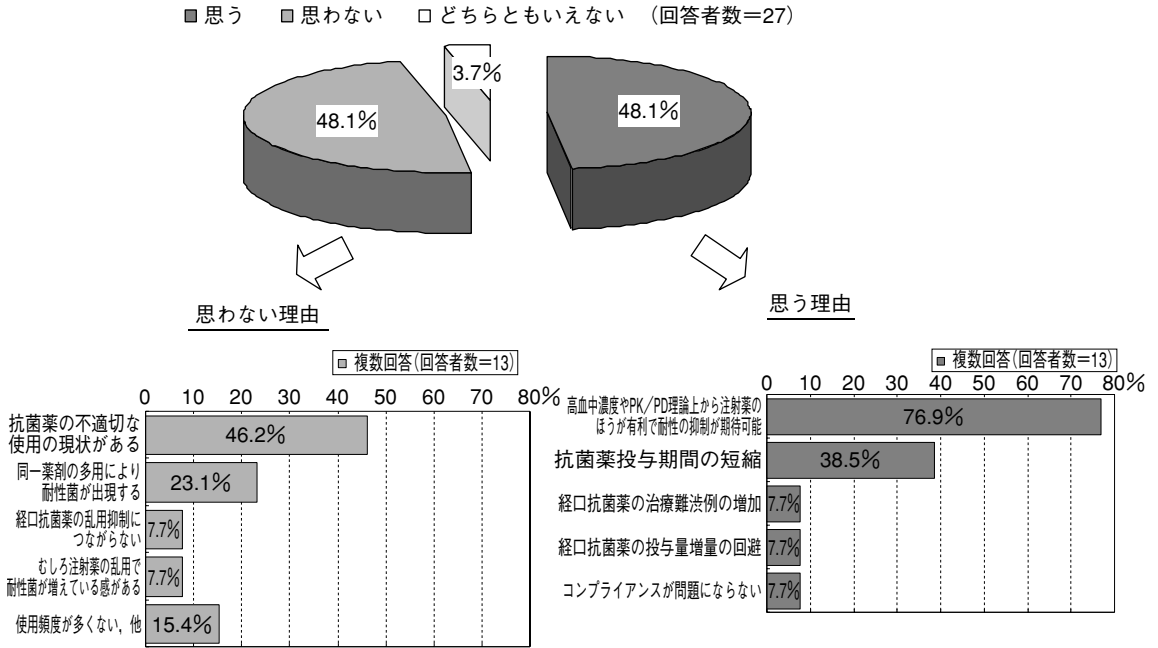


図 4 注射用抗菌薬を経口抗菌薬と比べた際の耐性菌抑制の可能性

CTRX を使用してみたいとの考えを有していた。

注射用抗菌薬が経口抗菌薬に比べて耐性菌の抑制に寄与するか否かについては、賛否半々であったものの、寄与しないと考える医師の 61.5% が「抗菌薬の不適切使用の現状」や「乱用」をあげていた (図 4)。注射用抗菌薬が耐性菌抑制に寄与するとの回答は、「高い血中濃度や、PK/PD 理論上から耐性菌抑制が期待できる」という考えに基づいた意見が多数を占めた。一方、寄与しないとの回答は、「注射用抗菌薬においても適正使用を行わず安易に使用される」という懸念に基づいたものと考えられた。これらの結果は、注射用抗菌薬についても PK/PD を考慮した適正使用がなされることで耐性菌出現の抑制が期待でき、さらに、最近の難治化症例の治療にも注射用抗菌薬が貢献可能になるものと考えられた。

1 日 1 回の注射用抗菌薬の使用は、β-ラクタム系抗菌薬にあつては、time above MIC の点から体内で十分な濃度を保持し、かつ強力な抗菌活性を有する抗菌薬を的確に使用することにより、期待した治療効果が得られるものとする。

今回の調査は、本研究会会員の現状の意見をま

とめたものであるが、今後、小児感染症専門医のみならず小児感染症非専門医の意見をも聴取するなかで、注射用抗菌薬の使用意義について考察していく必要があると考えている。また、本研究会では、第 3 回目のサーベイランスを実施中であり、今後サーベイランスを継続することによって、小児細菌感染症の起炎菌の変化を把握し、よりよい抗菌薬の使用法に示唆を与えることができるものと考えている。

謝辞：本稿を終えるにあたり、アンケート調査にご協力いただいた先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) 佐藤吉壮：小児の Common な感染症に対する院内感染対策—細菌感染について—。小児感染免疫 18：187-195, 2006
- 2) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会：小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004。協和企画、東京、2004
- 3) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会：小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007。協和企画、東京、2007

- 4) 遠藤廣子, 他: ウイルス性中耳炎と細菌性中耳炎—気炎病原体の検索経過と病状の差異について. 第 38 回日本小児感染症学会総会抄録集 2006, 181
- 5) 鈴木由美子, 他: 新鮮臨床分離株に対する Ceftriaxone (CTRX) の抗菌活性. 新薬と臨床 51: 755-766, 2002
- 6) 鈴木由美子, 他: 各種臨床分離株に対する Ceftriaxone (CTRX) の抗菌活性—1987~2001 年における抗菌活性の推移—. 新薬と臨床 51: 971-981, 2002
- 7) Tanaka M, et al: A remarkable reduction in the susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates to cephems and the selection of antibiotic regimens for the single-dose treatment of gonococcal infection in Japan. J Infect Chemother 8: 81-86, 2002
- 8) 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. JJA 58: 283-289, 2005
- 9) 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. JJA 54: 532-439, 2001
- 10) 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. JJA 52: 322-332, 1999

(受付: 2007 年 7 月 13 日, 受理: 2008 年 3 月 10 日)

* * *