

原著

小児の呼吸器感染症に対するセフトリアキソン 1日1回投与法と2回投与法の比較検討*

疋田 敏之¹⁾ 小山 哲¹⁾ 林 啓一¹⁾ 泉 陽一¹⁾
久津間 弘和¹⁾ 石川 素直¹⁾ 志賀 勝秋¹⁾ 田島 剛¹⁾
中村 明夫¹⁾ 柳川 幸重¹⁾

要旨 セフトリアキソン (CTRX) は2007年に小児への1日1回投与が認可された。しかし、1日1回投与と2回投与を比較した検討はない。そこで前方視的に呼吸器感染症症例を無作為に1日1回群と2回群に分け CTRX 50 mg/kg を1日1回、または2回に分けて点滴静注し解熱までの期間を比較した。2群間に有意な差はなかった。1回投与法は2回投与法に比較して点滴回数を減らすことができる点で優れていると考えた。

はじめに

セフトリアキソン (CTRX) は優れた抗菌活性と長い血中半減期を有する第3世代セフェム系抗生物質である^{1~3)}。わが国では1986年に製造販売が承認され、成人には1日に1~2gを1日1回または2回に分けて静脈内注射、または点滴静注するとされている。小児には1日20~60 mg/kgを1日2回に分けて静脈内注射、または点滴静注するとされていた。CTRXは小児において血中濃度半減期が5~6時間と成人に比べやや短いものの^{4,5)}、薬物動態から1日1回投与と2回投与では理論的には差はないと考えられる。海外でCTRXは以前から1日1回投与が承認されており、1日1回投与と1日2回投与で効果があるとされている⁶⁾。わが国でも2007年11月に小児への1日1回投与

が認可された。1日1回投与法は1日2回投与が困難な外来診療に適している^{7,8)}。入院診療に関しても夜間の点滴静注がなくなるという利点がある。しかし、従来の2回投与の効果が優れているのであれば入院患者では2回投与を継続する必要がある。過去に、1日1回投与と1日2回投与を直接比較した検討はないため、前方視的に呼吸器感染症症例を無作為に1日1回投与群と、1日2回投与群に振り分け、解熱までの時間を比較検討した。

1. 研究方法

対象は2008年7月~2009年3月の9カ月間に帝京大学医学部小児科に下気道感染が原因で入院が必要になり、両親ないしは本人に文書により使用法について説明し、同意が得られた22例とした。症例を封筒法にて無作為に1日1回投与群と1日

* Ceftriaxone administered once a day vs. twice a day for treatment of bacterial respiratory infection of childhood

Key words : セフトリアキソン (CTRX), 1日1回投与法, 呼吸器感染症, 肺炎球菌, インフルエンザ菌
1) 帝京大学医学部小児科 Toshiyuki Hikita, Satoshi Koyama, Keiichi Hayashi, Youichi Izumi, Hirokazu Kutsuma, Motono Ishikawa, Katsuaki Shiga, Takeshi Tajima, Akio Nakamura, Yukishige Yanagawa
〔〒173-8605 東京都板橋区加賀2-11-1〕

表 1 症例一覧

番号	投与法	月齢	性別	原疾患	重症度	初回投与 から解熱 までの時間	番号	投与法	月齢	性別	原疾患	重症度	初回投与 から解熱 までの時間
1	1回	14	女	肺炎	中	7	12	2回	10	女	肺炎	中	6
2	1回	16	女	肺炎・中耳炎	軽・軽	0	13	2回	12	男	肺炎	中	18
3	1回	16	女	肺炎	軽	30	14	2回	13	男	肺炎・中耳炎	軽・軽	12
4	1回	21	男	肺炎・中耳炎	中・軽	6	15	2回	15	女	肺炎	中	7
5	1回	24	女	急性気管支炎	中	11	16	2回	15	女	肺炎・菌血症	軽	9
6	1回	28	男	肺炎	軽	3	17	2回	15	女	肺炎	中	3
7	1回	32	女	肺炎	軽	7	18	2回	17	男	肺炎	中	14
8	1回	40	女	肺炎	中	51	19	2回	20	男	肺炎	軽	12
9	1回	66	女	肺炎	中	17	20	2回	42	男	肺炎	中	6
10	1回	83	女	肺炎	中	12	21	2回	58	女	肺炎	中	11
11	1回	133	男	肺炎	中	24	22	2回	81	男	肺炎	中	43

2回投与群に分けた。上咽頭の培養検査を行った後に CTRX を 1日 50 mg/kg を 1回、または 2回に分けて 30分で点滴静注した。CTRX 初回投与から解熱までの期間を比較検討した〔解熱は体温が 37.5°C未満になり、かつ同一の疾患で再発熱(37.5°C以上)しない場合を解熱とした〕。入院中は解熱剤は使用しなかった。重症度分類は日本化学療法学会の小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準を用いた⁹⁾。

薬剤感受性試験は Etest (AB BIODISK, Solna, Sweden) を用いた¹⁰⁾。Haemophilus influenzae の薬剤耐性に関しては Ampicillin の minimum inhibitory concentration (MIC) が 4 µg/ml 以上で Amoxicillin-clavulanate の MIC が 8/4 µg/ml 以上を β-lactamase non-producing ampicillin resistant (BLNAR) とし、Streptococcus pneumoniae では Penicillin G の MIC が 2 µg/ml 以下を Penicillin-susceptible S. pneumoniae (PSSP), 4 µg/ml を Penicillin intermediate-resistant S. pneumoniae (PISP), 8 µg/ml 以上を Penicillin resistant S. pneumoniae (PRSP) とした¹¹⁾。左記の基準は 2008 年以降の新判定基準であり、考察で過去の報告と比較するために 2007 年以前の基準で Penicillin G の MIC が 0.06 µg/ml 以下を 2007 年以前の判定基準の PSSP, MIC が 0.12 µg/ml 以上を 2007 年以前の判定基準の PISP/PRSP とした¹¹⁾。

なお、本試験では全般にわたり、帝京大学医学部倫理委員会の指示に従い、世界医師会による

1964 年採択の「ヘルシンキ宣言」および厚生労働省による「臨床研究に関する倫理指針」を遵守した。

1日 1回投与群の CTRX 投与開始から解熱までの期間が 1日 2回投与群に比較して長くないか比較した。統計計算は Kaplan-Meier 法、ログランク検定を用いて p 値 0.05 未満を有意とした。統計ソフトは JMP 6 (SAS 社製, USA) を用いた。

II. 結 果

今回、比較検討を行った 22 例について表 1 にまとめた。1回投与群の月齢は 14~133 カ月で中央値は 28 カ月、男性 3 例、女性 8 例であった(表 2)。当院入院前に 5 例がマクロライド系、2 例がセフェム系抗菌薬を内服していた。11 例の疾患の内訳は肺炎が 10 例で急性気管支炎が 1 例であった。肺炎の 10 例中、2 例で中耳炎の合併があった。重症度分類では軽症が 4 例、中等症が 7 例であった。上咽頭培養では H. influenzae が 4 例から検出され全例が BLNAR であった。S. pneumoniae は 6 例から検出され、そのうち 2008 年以降の新基準では全例が PSSP, 2007 年以前の判定基準では PISP/PRSP が 4 例であった。Moraxella catarrhalis は 5 例で検出され、Methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) が 1 例に検出された(表 3)。CTRX の初回投与から解熱までの時間は 0~51 時間で中央値は 11 時間であった。CTRX 投与の有害事象である可能性のある症状として、1 例で

表 2 1回投与群と2回投与群の比較

	1回投与群		2回投与群	
	中央値		中央値	
月齢	14~133	28	10~81	15
男:女	3:8		6:5	
軽症:中等症	4:7		3:8	
入院時の白血球数/ μ l	6,200~24,700	12,000	13,000~23,300	17,300
入院時のCRP mg/dl	1.7~14	7.9	0.4~21	6.7
CTRXの投与日数	4~6	5	4~7	4
解熱までの時間	0~51	11	3~43	11

表 3 検出された病原細菌の内訳

	CTRX投与法		
	1日1回	1日2回	合計
単独菌検出			
<i>H. influenzae</i> BLNAR	2	1	3
PISP/PRSP	1	1	2
PSSP	2	0	2
<i>M. catarrhalis</i>	1	1	2
<i>Staphylococcus</i> species	0	1	1
MRSA	1	0	1
複数菌検出			
PISP/PRSP, <i>M. catarrhalis</i>	2	1	3
<i>H. influenzae</i> BLNAR, PISP/PRSP	0	2	2
<i>H. influenzae</i> BLNAR, <i>M. catarrhalis</i>	1	0	1
<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	0	1	1
<i>H. influenzae</i> BLNAR, PSSP	0	1	1
<i>H. influenzae</i> BLNAR, <i>S. aureus</i>	0	1	1
<i>H. influenzae</i> BLNAR, PISP/PRSP, <i>M. catarrhalis</i>	1	1	2
合計	11	11	22

表中のPSSP/PISP/PRSPは2007年以前の判定基準による。2008年以降の判定基準ではすべてPSSPとなる。

じん麻疹が認められた(症例5)。じん麻疹は投与開始1日後に発症し2日後には消失し、CTRXの投与は継続した。

2回投与群の月齢は10~81カ月で中央値は15カ月、男性6例、女性5例であった(表2)。当院入院前に3例がマクロライド系、2例がセフェム系、1例がテトラサイクリン系抗菌薬を内服していた。11例の疾患の内訳は全例が肺炎で、そのうち1例に中耳炎を、1例に菌血症を合併していた。重症度分類では軽症が3例、中等症が8例であった。上咽頭培養では*H. influenzae*が7例から検出され、そのうち6例がBLNARであった。*S.*

*pneumoniae*は5例から検出され、そのうち2008年以降の新基準では全例PSSP、2007年以前の判定基準ではPISP/PRSPが4例であった。*M. catarrhalis*は3例から検出され、*S. aureus*および*Staphylococcus* speciesが1例ずつから検出された(表3)。CTRXの初回投与から解熱までの時間は3~48時間で中央値は11時間であった。CTRX投与による有害事象の可能性のある症状として、1例で下痢が認められた(症例22)。同症例はミノサイクリンも併用していた。投与開始後1日後で発症し7日後まで認められた。排便回数は10回以内で便性は軟便で軽症であった⁹⁾。CTRXの投

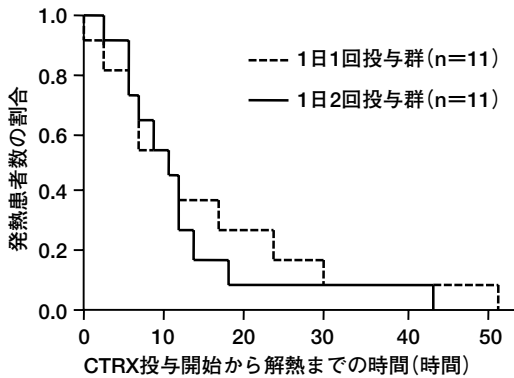


図 Kaplan-Meier 法によるあてはめ (生存分析プロット)

1日1回投与群と2回投与群間でのログランク検定で p 値=0.61と有意差はなかった(点線が1日1回投与群, 実線が1日2回投与群)。

与は継続した。

各群で1例ずつ *Mycoplasma pneumoniae* 感染症を疑い CTRX 点滴静注にミノサイクリンの点滴静注を併用した症例があった。この2例の入院時ならびに約2週間後の抗 *M. pneumoniae* 血清抗体価がCFで4未満と低値であり *M. pneumoniae* 感染症ではないと判断した(症例8, 22)。

CTRX 初回投与から解熱までの時間の中央値は1回投与群が11時間, 2回投与群も11時間で(表3), 統計学的に有意な差はなかった(p 値=0.61)(図)。

III. 考 察

小児呼吸器細菌感染症の起因菌の多くは, *S. pneumoniae* および *H. influenzae* である。本研究においても上咽頭培養から *S. pneumoniae* が11例, *H. influenzae* が10例から検出されている。近年はPISP/PRSPやBLNARの増加がみられている^{12~14)}。過去の報告で野々山は2000~2002年では *S. pneumoniae* のうち68%が耐性菌で, *H. influenzae* のうちABPC耐性菌は49%であったとしている¹⁵⁾。本研究でも2007年以前の判定基準を用いると *S. pneumoniae* の11例中8例(73%)がPISP/PRSPであり, *H. influenzae* においては10例中9例(90%)がBLNARであった。今回検討した症例は来院以前に22例中13例で経口抗菌薬が

使用されていた。経口抗菌薬が有効な症例は外来治療で治癒してしまっており今回の研究の対象となっていないため, 耐性菌の割合が高くなった可能性が考えられた。

経口抗菌薬が無効な例には抗菌薬の静脈内投与が適応となる。小児では原則的に入院による治療が行われているが, 外来抗菌薬静注療法が行われ有効であるとの報告があり, 外来抗菌薬静注療法に使用される薬剤としてはCTRXが多い^{7,8,16~18)}。これは, CTRXが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優れた抗菌力を示し, かつ血中濃度半減期が長いためである。成人での半減期の7時間程度¹⁹⁾に対して, 小児では5~6時間と短いものの^{4,5)}セフェム系注射用抗菌薬としては極めて長く, 1日1回投与による治療が可能である。

今回の検討ではCTRXの血中濃度ならびにCTRXに関する薬剤感受性試験は行っていないが, 豊永らの報告によるとCTRX 50 mg/kgを1時間点滴静注すると静注終了時および投与開始後24時間の血中濃度は $89.7 \pm 25.2 \mu\text{g/ml}$, $6.6 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$ であった。この研究は1998年に行われ, この研究時の MIC_{90} は *H. influenzae* で $0.2 \mu\text{g/ml}$, PRSPで $0.39 \mu\text{g/ml}$ であった¹⁶⁾。また蓮井らの報告によるとCTRX 40 mg/kgを1時間点滴静注すると投与24時間後の平均血中濃度は $9.4 \pm 2.8 \mu\text{g/ml}$ で, この研究は1999~2000年に行われ, この研究時の MIC_{90} は *H. influenzae* BLNARで $0.25 \mu\text{g/ml}$, PRSPで $1.0 \mu\text{g/ml}$ であった²⁰⁾。これらに対して吉田らの報告では2004年の MIC_{90} は *H. influenzae* BLNARで $0.25 \sim 0.5 \mu\text{g/ml}$ ²¹⁾, 藤村らの報告では2004年の MIC_{90} はPRSPで $1 \mu\text{g/ml}$ であり²²⁾, おのおの MIC_{90} は年々上昇している印象を受ける。現時点の耐性度ならば, CTRXの体内動態から組織移行の優れた肺感染症ならば十分な効果が得られると考える。しかし, より高度の耐性を獲得する可能性もあり, 今後も注目していく必要があると考えている。

CTRXは新生児・未熟児においても有効とされている²³⁾。しかし, 低アルブミン血症などでは高用量のCTRXで遊離ビリルビン濃度を上昇させる可能性があるため²⁴⁾, 今回は新生児領域での検討

は行わなかった。

過去の検討で1回投与法が有効であることは示されていた⁶⁾。しかし、今回の検討は前方視的検討で、無作為に1回投与群と2回投与群に分けてCTRXを投与した。このような無作為化比較対照試験(randomised controlled trial: RCT)の報告は海外を含めても過去にない。2群間のCTRX投与から解熱までの期間を比較したところ、2回投与群に比較して1回投与群でCTRX投与開始から解熱までの期間が長いということはなく、1日2回投与法が優れているとはいえなかった。化学療法学会の小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準では抗菌薬開始日を0日として開始後1日以内に明らかな改善傾向を示し3日以内にほとんど消失した場合を著効、開始後3日以内に明らかな改善傾向を示し5日以内にほとんど消失した場合を有効、主要症状が改善したが、改善が有効に定めた日数以上を要した場合をやや有効、改善しないか悪化した場合を無効としている⁹⁾。直接あてはめることはできないがCTRX投与開始から解熱までの時間では、19例が24時間以内に解熱し、3例が72時間以内に解熱している。全例が著効ないしは有効以上と考えられた。症例8および症例22は解熱までの期間が51時間、43時間と比較的長かった。血液検査と上咽頭培養の結果は症例8の白血球数が12,200/ μ l、CRPは12.74 mg/dl、PSSPで、症例22は白血球数が17,300/ μ l、CRP 21.07 mg/dl、*S. aureus*+*H. influenzae* BLNARで細菌感染が考えられた。しかし、小児ではウイルスと細菌の重複感染による肺炎もまれではない²⁵⁾。今回の研究ではウイルス学的検索は行っていないが重複感染であった可能性もある。両症例で*M. pneumoniae*感染症を疑い入院時ならびに約2週間後の抗*M. pneumoniae*血清抗体価を測定したが抗体価の上昇はなく*M. pneumoniae*感染症ではないと判断した。

今回の検討は短期間であったため症例数が少ないことから、副作用など安全性に関しては検討できていない。今後1日1回投与法が広く行われるようになり、大規模な検討が行われることを期待している。

入院患者での1日1回投与が有用な点として、夜

間の静注を回避できることがあげられる。夜間の静注の不利な点としては、①寝ている患児を起こしてしまう可能性がある。②皮疹などの副作用が生じたとしても昼間に比較して確認が困難である。③点滴ラインが閉塞した場合には点滴ラインを刺し直さなくてはならず患児にとって負担である。さらに医療従事者にとっても、①夜間は人手が少なく点滴の調整は負担である。②夜間の小児科の当直医がいない、ないしは忙しい場合などは点滴ラインの穿刺も回避できたほうが負担は少ない。今回の検討はRCTであるが同毒性試験ではないため、2群に差がないとはいえない。症例数が多くなれば2回投与のほうが優れている可能性は残る。しかし、22例の検討では解熱までの時間において統計学的有意差はなく、大きな副反応の差も認められなかったので2回投与のコストや1回投与法の有利な点を考慮すれば外来のみならず入院治療においても1回投与法を選択し得ると考えた。

謝辞：論文作成にあたりご高聞いただきました帝京大学病院中央検査部の川上小夜子氏に深謝いたします。

本研究は、平成20、21年度文部科学省科学研究費補助金「小児のヘパリン起因性血小板減少症に関する抗複合糖質抗体の研究」研究代表者：疋田敏之(研究課題番号20790748)の一部として実施された。

文 献

- 1) Neu HC, et al: Antibacterial activity of ceftriaxone (Ro 13-9904), a beta-lactamase-stable cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 19: 414-423, 1981
- 2) Cleeland R, et al: Antimicrobial activity of ceftriaxone: a review. *Am J Med* 77: 3-11, 1984
- 3) McNamara PJ, et al: Pharmacokinetics of ceftriaxone following intravenous administration of a 3 g dose. *Eur J Clin Pharmacol* 22: 71-75, 1982
- 4) 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 Antibiot* 39: 1988-2008, 1986
- 5) 豊永義清, 他: 小児科領域における Ceftriaxone の基礎的・臨床的検討. *Jpn J Antibiotics* 37: 2060-2082, 1984

- 6) 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
- 7) 大石智洋, 他 : 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. *小児感染免疫* 19 : 239-248, 2007
- 8) 豊永義清 : 小児細菌感染症に対する ceftriaxone 1 日 1 回投与による抗菌薬静注療法の有用性の検討. *化学療法の領域* 23 : 1145-1153, 2007
- 9) 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
- 10) Jorgensen JH, et al : Quantitative antimicrobial susceptibility testing of *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* by using the E-test. *J Clin Microbiol* 29 : 109-114, 1991
- 11) Clinical and Laboratory Standards Institute : Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing : Eighteenth Informational Supplement. Wayne, PA, USA : CLSI. M100-S118, 2008
- 12) 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
- 13) 吉田 勇, 他 : 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス 2000 年分離グラム陽性球菌及び嫌気性菌に対する抗菌力. *日本化学療法学会雑誌* 51 : 179-208, 2003
- 14) 吉田 勇, 他 : 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス 2000 年分離グラム陰性菌に対する抗菌力. *日本化学療法学会雑誌* 51 : 209-232, 2003
- 15) 野々山勝人 : 【呼吸器感染のそこが知りたい】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
- 16) 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 Antibiot* 52 : 322-332, 1999
- 17) 山中 昇, 他 : 耳鼻咽喉科および小児科感染症に対する外来抗菌薬静注療法の使用に関する検討. *化学療法の領域* 23 : 617-628, 2007
- 18) 岩田 敏, 他 : 小児細菌感染症に対する ceftriaxone 1 日 1 回投与に関するアンケート調査. *日本化学療法学会雑誌* 55 : 463-472, 2007
- 19) Pollock AA, et al : Pharmacokinetic characteristics of intravenous ceftriaxone in normal adults. *Antimicrob Agents Chemother* 22 : 816-823, 1982
- 20) 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 Antibiot* 54 : 532-540, 2001
- 21) 吉田 勇, 他 : 各種抗菌薬に対する 2004 年臨床分離好気性グラム陰性菌の感受性サーベイランス. *日本化学療法学会雑誌* 56 : 562-579, 2008
- 22) 藤村享滋, 他 : 各種抗菌薬に対する 2004 年臨床分離好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌の感受性サーベイランス. *日本化学療法学会雑誌* 56 : 543-561, 2008
- 23) 藤井良知, 他 : 新生児・未熟児における Ceftriaxone (CTRX) の薬動学的並びに臨床的総合評価. *Jpn J Antibiot* 41 : 1237-1250, 1988
- 24) 宮本聡美 : 蛋白結合率の異なるセフェム系抗菌薬のビリルビンアルブミン複合体に対する結合阻害の検討 Cefotaxime と Ceftriaxone における遊離ビリルビン濃度の比較. *日本未熟児新生児学会雑誌* 19 : 225-231, 2007
- 25) Tajima T, et al : Etiology and clinical study of community-acquired pneumonia in 157 hospitalized children. *J Infect Chemother* 12 : 372-379, 2006

(受付 : 2009 年 6 月 3 日, 受理 : 2009 年 7 月 22 日)

* * *