

## 第 41 回日本小児感染症学会ワークショップ 1

小児の肺炎に対する amoxicillin, cefcapene-pivoxil  
および faropenem の比較試験

坂 田 宏\*

**要旨** 2008 年 10 月～2009 年 3 月までに、細菌性呼吸器感染症と考えられた 16 歳未満の患者を対象として、amoxicillin (AMPC), cefcapene-pivoxil (CFPN-PI), faropenem (FRPM) の有効性を検討する多施設共同無作為比較試験を行った。1 日投与量は AMPC が 30～40 mg/kg, CFPN-PI が 9 mg/kg, FRPM が 15 mg/kg であった。臨床効果では AMPC は 34 名中 31 名 (91.2%), CFPN-PI は 33 名中 30 名 (90.9%), FRPM は 38 名中 36 名 (94.7%) が有効であり、3 群に有意差はなかった。副作用は AMPC 20.0%, CFPN-PI 15.2%, FRPM 23.7% に下痢が認められたが、有意差は得られなかった。服用性では AMPC 62.9%, CFPN-PI 27.3%, FRPM 89.5% で有意に FRPM の服用性が優れていた ( $p < 0.001$ )。

## はじめに

日本小児呼吸器疾患学会と日本小児感染症学会の共同編集により「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007」<sup>1)</sup>(以下、診療ガイドライン) が作成されている。そのなかで、呼吸器感染症の治療に推奨される抗菌薬が記載されているが、実際に患者に使用しての有効率が明らかになっている薬剤は少ない。そこで筆者らは、小児の呼吸器感染症の治療に使用する薬剤の妥当性を検討するために、診療ガイドラインに記載されていないが適応症に肺炎を有している faropenem (FRPM) の 3 剤の有効性について、多施設共同無作為比較試験を行ったので、その成績を報告する。

## 1. 対象と方法

2008 年 10 月～2009 年 3 月までに、北海道内の 10 施設の小児科外来に発熱や咳嗽を主訴として受診し、細菌性呼吸器感染症と考えられた 16 歳未満の患者を対象とした。保護者に本試験の主旨を説明し、口頭で同意を得たうえで、封筒法によって AMPC, CFPN-PI, FRPM の 3 剤のいずれかを無作為に割りあてて、3～5 日間投与し、投与終了時に臨床効果と服用性、安全性を検討した。薬剤の 1 日投与量は、AMPC が 30～40 mg/kg, CFPN-PI が 9 mg/kg, FRPM が 15 mg/kg で 3 回に分割投与した。

臨床効果は自覚症状・他覚所見および検査所見の成績を基に、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<sup>2)</sup>に準じて以下のように判定した。

**Key words** : 肺炎, 比較試験, amoxicillin, cefcapene-pivoxil, faropenem

\* 旭川厚生病院小児科 Hiroshi Sakata  
〔〒078-8211 旭川市 1 条通 24 丁目〕

① 有効：主要症状が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。

② やや有効：主要症状は改善したが、改善に5日を超えた場合。

③ 無効：投与開始後3日経過しても主要症状が改善しない場合。

安全性は試験期間中に発生した有害事象のうち、担当医が副作用と判定した事象について調査した。下痢は水様便および泥状便をとりあげ、投薬前に比べ便性に変化のみられないものは副作用としなかった。

服用性は、保護者からの情報を基に「非常に飲みやすい」、「飲みやすい」、「普通」、「飲みにくい」、「飲めない」、の5段階または「不明」と判定した。

患者から検出された *S. pneumoniae*, *H. influenzae* は日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法<sup>3)</sup>で薬剤感受性を測定した。 $\beta$ -lactamase 産生能は nitrocefin を基質とした chromogenic disc method (セフィナーゼ, Bekton Dickinson Microbiology Systems) を用いて測定した。測定した薬剤は *S. pneumoniae* では penicillinG (PCG), AMPC, CFPN, cefdinir (CFDN), FRPM, *H. influenzae* では ampicillin (ABPC), AMPC, CFPN, CFDN, FRPM, clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), *S. pyogenes* は AMPC, CFPN, CFDN, FRPM, erythromycin (EM) であった。

*S. pneumoniae* の分類は PCG に対する MIC が  $0.1 \mu\text{g/ml}$  未満を penicillin susceptible *S. pneumoniae* (PSSP),  $0.1 \mu\text{g/ml}$  以上  $2.0 \mu\text{g/ml}$  未満を penicillin intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP),  $2.0 \mu\text{g/ml}$  以上を penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP) とした。

*H. influenzae* は MIC が  $2.0 \mu\text{g/ml}$  未満を感受性,  $2.0 \mu\text{g/ml}$  以上  $4.0 \mu\text{g/ml}$  未満を中間耐性,  $4.0 \mu\text{g/ml}$  以上を耐性とし,  $\beta$ -lactamase 陰性で感受性株を BLNAS ( $\beta$ -lactamase negative ABPC susceptible), 中間耐性株を BLNAI ( $\beta$ -lactamase negative ABPC intermediate resistant), 耐性株を BLNAR ( $\beta$ -lactamase negative ABPC resistant),  $\beta$ -lactamase 陽性で耐性株を BLPAR ( $\beta$ -lactamase positive ABPC resistant) と分類した。

患者背景因子はデータの性質, 尺度に応じて  $\chi^2$

検定, Kruskal-Wallis の H 検定, 多重比較などにより3群間を比較した。臨床効果, 安全性, 服用性, 細菌学的効果は  $\chi^2$  検定, Kruskal-Wallis の H 検定, 多重比較などにより3群間の比較を行った。 $p < 0.05$  を有意差ありとした。

## II. 結 果

登録患者は AMPC 68 名, CFPN-PI 68 名, FRPM 76 名であった。そのうち, 肺炎患者は AMPC 35 名, CFPN-PI 33 名, FRPM 40 名であったが, 再診しなかった児が2名おり, 安全性評価を行えた児は AMPC 35 名, CFPN-PI 33 名, FRPM 38 名であった。さらに, 対象疾患外の児が1名いたため, 臨床効果の判定は AMPC 34 名, CFPN-PI 33 名, FRPM 38 名で行い, その患者の概要を表1に示した。

図に有効率を示した。AMPC は34名中31名(91.2%), CFPN-PI は33名中30名(90.9%), FRPM は38名中36名(94.7%)が有効であり, 3群に有意差を認めなかった。

無効であった8名の概要を表2に示した。

8名中3名は入院, 5名は経口抗菌薬を変更した。8名のうち5名は耐性菌が検出されていた。表3に検出された菌別での有効率を示したが, 3群に有意差は認められなかった。

副作用は AMPC 35 名中7名(20.0%), CFPN-PI 33 名中5名(15.2%), FRPM 38 名中9名(23.7%)に下痢が認められたが, いずれも程度は軽く, 投与を中止した児は認めなかった。

服用性は情報が得られた AMPC 35 名, CFPN-PI 33 名, FRPM 38 名で評価した。

その成績を表4に示したが, 3群とも内服を拒否する例は認めなかった。「非常に飲みやすい」および「飲みやすい」と評価した群を合わせると AMPC が35名中22名(62.9%), CFPN-PI が33名中9名(27.3%), FRPM が38名中34名(89.5%)と FRPM が他の2剤より有意に内服性が優れていた( $p < 0.001$ )。

検出された菌の薬剤感受性を表5に示した。*S. pneumoniae* は64株が分離され, PSSP が24株(37.5%), PISP が27株(42.1%), PRSP が12株(18.8%)であった。MIC<sub>90</sub>が最も良かったのは

表 1 臨床効果进行评估した患者の概要

患者背景		患者数			有意差
		amoxicillin	cefcape-pivoxil	faropenem	
計		34	33	38	—
性別	male	23	20	21	n. s.
	female	11	13	17	
年齢 (years)	<3	25	20	25	n. s.
	3≤, <6	9	13	13	
	6≤	0	0	0	
	mean	1.9±1.3	2.3±1.5	1.9±1.5	
投与量 (mg/kg/day)		33.3±3.5	9.1±0.4	14.9±0.6	—
投与期間 (days)		4.6±1.6	4.3±1.0	4.4±1.1	n. s.
治療前の検査所見	WBC (/μl)	11,759±5,445	10,680±3,163	12,459±4,572	n. s.
	CRP (mg/dl)	2.7±1.8	2.4±1.4	3.1±2.5	n. s.
治療前に検出された菌	<i>S. pneumoniae</i>	8	10	12	n. s.
	<i>H. influenzae</i>	9	4	7	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	9	9	11	
	not isolated	8	10	8	

n. s. : no significant differences

FRPM で  $0.25 \mu\text{g/ml}$ , PRSP に対しては  $0.5 \mu\text{g/ml}$  であった。 *H. influenzae* は BLNAS 51 株 (49.5%), BLNAI+BLNAR 45 株 (43.7%), BLPAR 7 株 (6.8%) であった。 MIC<sub>90</sub> が最も良かったのは CFPN で  $0.5 \mu\text{g/ml}$  であった。

### III. 考 察

診療ガイドラインでは、生後 2 カ月～5 歳までの外来で治療する軽症な肺炎で、原因微生物不明時の初期抗菌療法は、AMPC±clavulanic acid (CVA), sultamicillin (SBPC), さらに広域 cephalosporin 系薬として CFPN-PI, cefditoren-pivoxil (CDTR-PI), cefteteram-pivoxil (CFTM-PI) をあげている<sup>1)</sup>。

諸外国では、一般的に AMPC を推奨していることが多い<sup>4,5)</sup>。 British Thoracic Society Standards of Care Committee は小児の肺炎のガイドラインを作成し、軽症の児は抗菌薬を投与しない、AMPC は 5 歳以下の小児の経口抗菌薬として第一選択である、ことなどが記載されている<sup>4)</sup>。 WHO は原因菌を *S. pneumoniae* と *H. influenzae* を標的として抗菌薬を選択し、第一選択は AMPC とすることとして、cephalosporin 系薬は高価であることなど

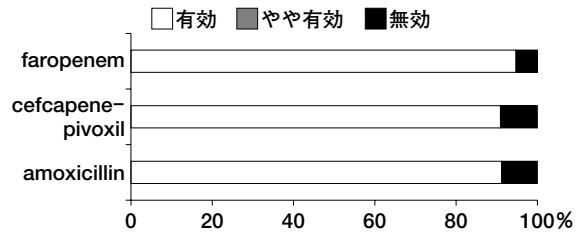


図 肺炎に対する臨床効果

を理由として推奨していない<sup>5)</sup>。

小児の肺炎に対する抗菌薬の効果を比較した試験は、諸外国でも極めて少ない。 Kabra ら<sup>6)</sup> は小児の肺炎に対する抗菌薬治療に関して、meta-analysis を試みているが、解析に用いられたのは 20 の報告にすぎなかった。 しかも、その試験の多くは、ST 合剤や macrolide 系薬と AMPC の比較であり、わが国で使用頻度が多い cephalosporin 系薬を対象とした報告は、cefepime と CVA/AMPC の試験のみであった。 この試験では、臨床効果および細菌学的効果で両薬に有意な差は得られなかった。 わが国での成績は今回の筆者らの成績が初めてと思われる。

個々の臨床投与成績に関しても、現在ほど耐性

表 2 初期治療薬が無効であった患者の概要

年齢	初期治療			WBC (/ $\mu$ l)	CRP (mg/dl)	検出された菌	変更した治療内容
	薬剤	投与量 (mg/kg/day)	投与期間 (days)				
4 years	amoxicillin	32.2	4	8,400	1.57	<i>S. pneumoniae</i> (1) <i>H. influenzae</i> (2)	入院
5 years	amoxicillin	30.0	5	11,600	2.48	<i>H. influenzae</i> (4)	cefditoren-pivoxil
1 years	amoxicillin	33.3	3	6,900	1.63	<i>H. influenzae</i> (0.5)	clavulanic acid/amoxicillin
5 years	cefcapene-pivoxil	9.1	3	6,800	3.88	Not isolated	入院
1 years	cefcapene-pivoxil	9.2	6	8,100	2.75	<i>S. pneumoniae</i> (<0.06) <i>H. influenzae</i> (8)	cefditoren-pivoxil
2 years	cefcapene-pivoxil	9.2	5	8,700	1.20	<i>S. pneumoniae</i> (2)	入院
10 month	faropenem	15.0	3	11,500	1.28	<i>S. pneumoniae</i> (1) <i>H. influenzae</i> (0.5)	clavulanic acid/amoxicillin
11 month	faropenem	15.0	4	11,200	1.30	<i>S. pneumoniae</i> (<0.06) <i>H. influenzae</i> (1)	cefditoren-pivoxil

( ) : MIC ( $\mu$ g/ml) to penicillin G in *S. pneumoniae* or to ampicillin in *H. influenzae*

表 3 検出された菌別の抗菌薬の有効性

検出された菌	薬剤	患者数				有効率 (%)	有意差
		有効	やや有効	無効	計		
<i>S. pneumoniae</i>	amoxicillin	8	0	0	8	100.0	n. s.
	cefcapene-pivoxil	9	0	1	10	90.0	
	faropenem	11	0	0	11	100.0	
<i>H. influenzae</i>	amoxicillin	7	0	2	9	77.8	n. s.
	cefcapene-pivoxil	4	0	0	4	100.0	
	faropenem	7	0	0	7	100.0	
<i>S. pneumoniae</i> and <i>H. influenzae</i>	amoxicillin	8	0	1	9	88.9	n. s.
	cefcapene-pivoxil	8	0	1	9	88.9	
	faropenem	10	0	2	12	83.3	

n. s. : no significant differences

表 4 服用性の評価

評価	患者数			有意差
	amoxicillin	cefcapene-pivoxil	faropenem	
非常に飲みやすい	7	4	37	$p < 0.001$
飲みやすい	34	20	25	
ふつう	20	31	9	
飲みにくい	5	11	0	
飲めない	0	0	0	

表 5 検出された菌における amoxicillin, cefcapene, faropenem に対する薬剤感受性

検出菌		患者数	薬剤	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
分類				range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>S. pneumoniae</i>	Penicillin susceptible strains	25	amoxicillin cefcapene cefdinir faropenem	$\leq 0.06$ $\leq 0.06\sim 2$ $\leq 0.06\sim 1$ $\leq 0.06$	$\leq 0.06$ 0.25 0.5 $\leq 0.06$	$\leq 0.06$ 0.5 1 $\leq 0.06$
	Penicillin intermediate resistant strains	27	amoxicillin cefcapene cefdinir faropenem	$\leq 0.06\sim 1$ $\leq 0.06\sim 1$ $\leq 0.06\sim 4$ $\leq 0.06\sim 0.25$	0.25 0.5 2 0.12	0.5 1 4 0.25
	Penicillin resistant strains	12	amoxicillin cefcapene cefdinir faropenem	0.5 $\sim$ 2 0.5 $\sim$ 1 4 $\sim$ 8 0.25 $\sim$ 0.5	1 1 8 0.25	1 1 8 0.5
	total	64	amoxicillin cefcapene cefdinir faropenem	$\leq 0.06\sim 2$ $\leq 0.06\sim 2$ $\leq 0.06\sim 8$ $\leq 0.06\sim 0.5$	0.12 0.5 1 $\leq 0.06$	1 1 8 0.25
<i>H. influenzae</i>	$\beta$ -lactamase positive strains	7	amoxicillin cefcapene cefdinir faropenem clavulanic acid/amoxicillin	32 $\sim$ >64 $\leq 0.06\sim 2$ 0.25 $\sim$ 8 0.5 $\sim$ 4 1 $\sim$ 16	64 $\leq 0.06$ 0.5 0.5 1	>64 2 8 4 16
	$\beta$ -lactamase negative ampicillin susceptible strains	51	amoxicillin cefcapene cefdinir faropenem clavulanic acid/amoxicillin	0.12 $\sim$ 2 $\leq 0.06\sim 2$ 0.12 $\sim$ 8 0.12 $\sim$ 4 0.12 $\sim$ 2	0.5 $\leq 0.06$ 0.5 0.25 0.5	1 0.5 2 2 1
	$\beta$ -lactamase negative ampicillin intermediate resistant and resistant strains	45	amoxicillin cefcapene cefdinir faropenem clavulanic acid/amoxicillin	2 $\sim$ 16 0.12 $\sim$ 4 1 $\sim$ 16 0.05 $\sim$ 8 2 $\sim$ 16	4 2 4 4 4	8 2 8 8 8
	total	103	amoxicillin cefcapene cefdinir faropenem clavulanic acid/amoxicillin	0.12 $\sim$ >64 $\leq 0.06\sim 4$ 0.12 $\sim$ 16 0.12 $\sim$ 8 0.12 $\sim$ 16	2 0.5 2 1 1	16 2 8 4 8

化が進んでいない時期に行われた治験時のもの<sup>7,8)</sup>である。現在の耐性菌が増加した状況で、治験時と同様の有効性を維持しているか明らかにはなっていない。治験時の成績で CFPN-PI は 25 例中 23 例 (92.0%)<sup>7)</sup>, FRPM は 45 例中 41 例

(91.1%)<sup>8)</sup>と高い有効性を示した。その後も小児の肺炎に対する CFPN-PI や FRPM の臨床効果に関する報告<sup>9~11)</sup>は散見されるが、AMPC のわが国の過去 10 年以上小児の肺炎に関する報告はないのが実情である。今回の成績では 3 剤とも 90%以

上の高い有効率を示し、有意差を認めず、筆者らの試験は最近の肺炎の外來での治癒率としても貴重な成績と考えられる。

全国の 27 の小児科施設が参加している小児科領域耐性菌研究会で集積した小児の臨床材料から分離された PRSP の MIC<sub>90</sub>は FRPM では 0.5 μg/ml, CFPN では 1 μg/ml, AMPC では 4 μg/ml で、FRPM の抗菌活性は優れていた<sup>13)</sup>。同様に、BLNAI+BLNAR の MIC<sub>90</sub>は FRPM では 4 μg/ml, CFPN では 2 μg/ml, AMPC では 8 μg/ml であった<sup>14)</sup>。今回の臨床分離株では、FRPM は *S. pneumoniae* に抗菌活性が強かったが、*H. influenzae* は CFPN の抗菌活性が優れていた。

小児にとって、服用性は大きな意味を有する。経口の cephalosporin 系薬は血中濃度がそれほど高くない薬剤が多いため、処方された薬剤を全量内服できなければ、有効性は当然低下する。本剤は AMPC と CFPN-PI に比べて、服用性が有意に優れていたことから、抗菌薬の内服が困難で効果が期待できない児に対して、本剤は有用と思われる。

小児における FRPM の位置づけであるが、肺炎での有効性は広域 cephalosporin 系および AMPC と有意差がなかったことから、原因微生物が不明時に選択し得る薬剤の一つと考えられる。また、今回の感受性の成績および多くの報告で PRSP を含めて *S. pneumoniae* に対する抗菌活性が他の抗菌薬より優れている<sup>12)</sup>ことから、PRSP が原因と考えられる場合の外來治療に適する薬剤である。また、服用性が良好なので penicillin 系薬や cephalosporin 系薬の内服困難な児にも有用と思われる。しかし、本剤を使用することで耐性菌の動向が変化するのか不明な点も多い。さらに、小規模な臨床試験で抗菌薬の有効性を検討するには限界がある。今後、学会が主導して、ガイドラインで推奨されている治療方法の検証を行うことを期待したい。

なお、本稿の内容は細菌呼吸器感染症を対象として行った試験の成績から肺炎だけをとりあげたものである。全体については別稿<sup>14)</sup>を参照してほしい。

謝辞：本研究にご協力いただいた以下の皆さまに深謝いたします。せせらぎ通りクリニック 小倉克彦、カケハシ小児科医院 梯仁志、豊岡小児クリニック 金竜一、丘のうえこどもクリニック 坂田葉子、土田こどもクリニック 土田晃、とびせ小児科 飛世千恵、ながのこどもクリニック 長野奈緒子、はやし内科胃腸科こども医院 林朋子、道立紋別病院小児科 須貝理香、旭川厚生病院小児科 沖潤一、白井勝、高瀬雅史、梶野真弓、土田悦史、五十嵐加弥乃（敬称略）

## 文 献

- 1) 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, 東京, 協和企画, 2007
- 2) 日本化学療法学会小児科領域抗菌薬感受性・臨床評価検討委員会：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. 日化療誌 51 : 144-151, 2003
- 3) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会：微量液体希釈による MIC 測定法 (微量液体希釈法) — 日本化学療法学会標準法一. Chemotherapy 38 : 102-105, 1990
- 4) British Thoracic Society Standards of Care Committee : British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood. Thorax 57 (suppl 1) : i1-24, 2002
- 5) Grant GB, et al : Recommendations for treatment of childhood non-severe pneumonia. Lancet Infect Dis 9 : 185-196, 2009
- 6) Kabra SK, et al : Antibiotics for community acquired pneumonia in children. Cochrane Database Syst Rev 3 : CD004874, 2006
- 7) 藤井良知, 他 : 小児科領域における S-1108 細粒剤の基礎的・臨床的総合評価. Jap J Antibiot 48 : 921-941, 1995
- 8) 藤井良知, 他 : ファロペナムドライシロップの小児科領域における基礎的臨床的検討. 日化療誌 45 : 872-890, 1997
- 9) 坂田 宏, 他 : 小児の *Haemophilus influenzae* および *Streptococcus pneumoniae* 感染症に対する cefcapene pivoxil の臨床効果. 日化療誌 47 : 201-204, 1999
- 10) 坂田 宏 : 小児の下気道感染症における cefditoren pivoxil 及び faropenem の臨床的効果の比較

- 検討. 日化療誌 49 : 45-50, 2001
- 11) 横田隆夫, 他 : 小児細菌感染症に対する faropenem の有効性および安全性の検討. Jap J Antibiotics 61 : 366-378, 2008
  - 12) 田島 剛, 他 : 小児科領域における薬剤耐性化の2007年全国調査—肺炎球菌の感受性—. 日化療誌 56 (suppl. A) : 155, 2008
  - 13) 星野 直, 他 : 小児科領域における薬剤耐性化の2007年全国調査—インフルエンザ菌の薬剤感受性—. 日化療会誌 56 (Suppl. A) : 154, 2008
  - 14) 坂田 宏 : 小児の細菌性呼吸器感染症に対する amoxicillin, cefcapene-pivoxil および faropenem の臨床効果に関する多施設共同無作為比較試験. 日化療会誌 (投稿中)

\* \* \*