

原著

中等症細菌性下気道感染症に対する
tebipenem pivoxil の有用性の検討田代克弥¹⁾

要旨 経口カルバペネム抗菌薬である tebipenem pivoxil (TBPM-PI) の小児市中下気道感染症に対する有効性について単一施設で検討を行った。全身状態が保たれている中等症の細菌性下気道感染症 24 例（入院 16 例，外来 8 例）を対象とし，TBPM-PI は 4~5 mg/kg を 2 回/日で最長 7 日間投与した。2 日間の投与で効果が認めなかった 1 例を除く 23 例（95.8%）には，有効もしくは著効であった。治療前後において白血球数 $14,580/\mu\text{l} \rightarrow 7,470/\mu\text{l}$ ，好中球の割合 $64.5 \pm 18.5\% \rightarrow 39.5 \pm 18.1\%$ ，CRP $7.43 \text{ mg/dl} \rightarrow 0.43 \text{ mg/dl}$ と著明に改善した。患者より分離された肺炎球菌，インフルエンザ菌，モラクセラ・カタラーリス 31 株に対する MIC は，すべて $2 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。また，注射抗菌薬治療を受けた中等症下気道感染症例 28 例との比較検討では，治療開始 1 日後の解熱のみ注射用抗菌薬治療群で有意であった以外は，血液検査の改善いづれも両群間に差がなく，治療効果は同等であった。一方，入院期間は TBPM-PI 群において有意に短縮されていた。以上より，全身状態が比較的保たれている小児の中等症細菌性下気道感染症に対して，TBPM-PI は有用な治療選択肢の一つであることが改めて示された。

はじめに

下気道感染症（気管支炎，肺炎）は，小児科日常診療において多く遭遇する感染性疾患であり，細菌感染に起因するものも少なくない。中村¹⁾や武田²⁾らの報告によると，小児市中肺炎の約 3~4 割は細菌性であり，その起炎菌として肺炎球菌，インフルエンザ菌，モラクセラ・カタラーリスが大多数を占めるとの報告されている。したがって，これらに対して十分な抗菌力をもつ抗菌薬投与が治療の根幹である。一方，小児細菌性下気道

感染症に対して，診療と治療の質の向上ならびに耐性菌の出現を最小限にとどめるためには，年齢と重症度に基づいた適切な抗菌薬使用を心がけることが重要である^{3~6)}。このような小児細菌性下気道感染症において「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011」⁶⁾で中等症とされているような症例には，これまで注射用抗菌薬による入院治療が主体であり，外来での管理の場合でも経口抗菌薬治療の代わりに ceftriaxone (CTRX) による外来患者における非経口抗菌薬療法 (outpatient parenteral antimicrobial therapy : OPAT) がなされ

Key words : 小児，市中下気道感染症，テビペネムピボキシル

1) 佐賀大学医学部小児科

〔〒 849-8501 佐賀市鍋島 5-1-1〕

表 治療群の患者背景

	TBPM-PI 投与群	注射用抗菌薬群
例数	24	28
性別 (男:女)	14:10	13:15
年齢 (歳)	3.6±2.2 (1~12)	2.4±1.6 (0.5~6.2)
入院:外来	18:6	28:0
PCV 接種歴	12/24 (50%)	14/28 (50%)
抗菌薬前投与歴 (前投与抗菌薬の内訳)	18/24 (75%) (AMPC 5名, CAM 4名, CFDN 2名, CDTR-PI 2名, etc)	14/28 (50%) (AMPC 4名, CAM 4名, AZM 3名, etc)
治療前最高体温 (°C)	38.8±0.81	38.64±0.86
白血球数 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	14,600±6,700 (4,900~27,700)	13,000±5,200 (6,200~26,400)
好中球率 (%)	64.4±18.1 (16.4~84.9)	61.3±14.8 (29.7~88)
CRP (mg/dl)	7.4±2.7 (3.6~13)	6.6±2.1 (3.0~10.7)
有効率	95.8% (23/24)	100% (29/29)
入院日数 (日) (入院症例のみで検討)	2.94±1.09**	5.64±1.57**

** $p < 0.001$ (Mann-Whitney 検定)

TBPM-PI 治療群と注射用抗菌薬治療群の患者背景には、入院日数以外のすべての項目で2群間に差は認めなかった。

てきた^{7,8)}。一方、2009年に小児専用の抗菌剤として発売された経口カルバペネム製剤 tebipenem pivoxil (TBPM-PI) は、小児呼吸器感染の主な起炎菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌に対して強い抗菌力を有していることから、全身状態が保たれた症例では注射製剤の代わりになり得る可能性が示唆されてきた^{9,10)}。それを受けて、「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011」⁶⁾では、小児肺炎の耐性菌感染が疑われる場合の初期抗菌薬療法ならびに他剤無効例への TBPM-PI の使用も推奨されている。しかし、入院治療の対象となるような中等症下気道感染症に対する TBPM-PI の有効性について症例を集積した報告は多くなく、また注射用抗菌薬治療との有効性の比較検討についても、十分なされていなかった。

今回、われわれは入院治療の対象となり得る中等症の市中下気道感染症に対して TBPM-PI を投与した24例についてその臨床効果を評価し、さらに当院で注射用抗菌薬治療群と比較して、その有用性について検討したので報告する。

1. 対象と方法

1. TBPM-PI 投与群

2012年6月~2013年12月に当院で、入院もしくは外来治療を行った細菌によると推定される1歳以上の下気道感染症患者を対象とした。下気道感染の重症度については、「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011」(表)に基づき判定し、そのなかで中等症と判定した患者を投与対象とした。具体的には、①発熱、咳嗽などの呼吸器感染症症状が認められる。②循環不全を呈しておらず、 $\text{SpO}_2 > 96\%$ で人工呼吸管理を要さないもの。③胸部 X 線写真において新たな肺実質の浸潤影が認められる(肺炎)、もしくは浸潤影は乏しいが気管支壁の肥厚がみられるもの(気管支炎)、を条件とした。なお、①経口摂取ができない児、②経口剤による治療では効果が期待できない他の感染症病巣を有する患児、③感染症の発症、経過および治療効果に重大な影響を及ぼすと考えられる重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、本剤

の有効性・安全性の判定が困難な患児、④基礎疾患として、てんかんなどのけいれん性疾患を有し、バルプロ酸製剤の投与を受けている患児、⑤脂質代謝異常または先天性カルニチン欠乏症を有する患児、⑥重篤な肝または腎機能障害を有する患児、⑦β-ラクタム系抗菌薬にアレルギーの既往歴を有する患児、⑧TBPM-PI投与開始前に他の抗菌薬を投与されていた患児のうち、TBPM-PI投与開始前7日以内にazithromycin (AZM)を投与されている患児を除外した。対象患者については、治療開始前に代諾者から文書により同意を得た。患児には添付文書に記載されている4~5 mg/kgのTBPM-PIを2回/日で原則7日間投与し、投与開始時と投与終了直後に上咽頭拭い液を採取し除菌の有無を確認した。投与用量については、主治医の判断で決定した。そして、投与開始から最長14日目を最終観察日とし、臨床経過、血液生化学検査所見、胸部X線写真などを総合して日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」¹¹⁾に基づき、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階で評価し、判定不能を除く症例に対する著効例および有効例の割合を有効率とした。主要な臨床症状・所見の推移を基に、臨床効果を分類して判定した。治療中の体温、症状の推移に関する情報収集は、入院患者はカルテによる記録に基づいて行った。外来患者の体温については、4回/日体温測定を依頼し、保護者からの後日聞き取りを行い、それぞれ各病日の最高体温を採用した。体温以外の症状についても、受診時に聞き取りを行い情報を得た。

血液検査は、原則として治療開始前、治療開始3日後、治療開始7日後に行い、CBCおよび血液生化学検査を院内検査部に提出して検討した。原因微生物の検索は、全例で上咽頭拭い液を採取し原因推定菌の検出を試みた。拭い液からの菌の分離同定および薬剤感受性検査は当院細菌検査室にて行った。TBPM-PIを含んだ薬剤感受性判定(minimum inhibitory concentration: MIC)の測定には、IA20-MIC mark II (KODEN INDUSTRY CO. LTD. Japan)を使用した。なお、分離された細菌のうち肺炎球菌 *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) は、Clinical and Laboratory Stan-

dards Institute (CLSI) の旧基準¹²⁾に基づき benzylpenicillin (PCG) のMIC値が $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ を penicillin susceptible *S. pneumoniae* (PSSP)、MICが $0.12 \sim 1.0 \mu\text{g/ml}$ を penicillin intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP)、MIC $2.0 \mu\text{g/ml} \leq$ を penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP) に分類し、インフルエンザ菌 *Haemophilus influenzae* については、CLSI の ampicillin (ABPC) 耐性基準¹³⁾により分類し、β-lactamase 非産生かつ ABPC のMICが $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ を β-lactamase non-producing ABPC susceptible strain (BLNAS)、β-lactamase 非産生かつ ABPC のMIC $2 \mu\text{g/ml}$ を β-lactamase non-producing ABPC intermediately resistant strain (BLNAI)、β-lactamase 非産生かつ ABPC のMICが $4 \mu\text{g/ml} \leq$ を β-lactamase non-producing ABPC resistant strain (BLNAR)、β-lactamase 産生かつ amoxicillin/clavulanate (CVA/AMPC) のMICが $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ を β-lactamase producing ABPC resistant strain (BLPAR)、β-lactamase 産生かつ CVA/AMPC のMICが $8 \mu\text{g/ml} \leq$ を β-lactamase producing CVA/AMPC resistant strain (BLPACR) とした。

2. 注射用抗菌薬治療群との比較検討

2011年4月~2013年12月に、当院で入院治療を受けた中等症の下気道感染症患者28名を後方視的に抽出した(表)。症例の抽出にあたり、①「小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011」⁶⁾による判定で中等症である。②上咽頭拭い液から分離された細菌に対してTBPM-PIについての感受性検査が施行された。③化学療法後や自己免疫疾患などでステロイド投与中、先天奇形などで感染症治療へ影響があったと思われる基礎疾患を有する症例や菌血症を合併した症例は除く、を条件とした。さらに年齢、性別については、TBPM-PI治療群と一致させて症例を選んだ。いずれの症例も臨床所見、検査値および臨床経過より市中細菌感染と考えられ、注射用抗菌薬投与〔ABPC 16例、piperacillin (PIPC) 7例、sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) 5例〕により軽快した症例であった。そのうちの14例(50%)では治療開始直前まで他の抗菌剤が投与されていた。注射用抗菌剤は、それぞれABPC 90~150 mg/kg/日、PIPC

100~150 mg/kg/日, SBT/ABPC 140~160 mg/kg/日を1日3回30分間の点滴静注で投与され, 平均 4.6 ± 1.1 日間注射用抗菌薬の投与がなされていた. 抽出した症例については, 治療開始前と治療終了時の血液検査所見について検討し, 治療開始前に採取した上咽頭拭い液から分離された細菌については, TBPM-PI群と同様にIA20-MIC mark IIを用いて, TBPM-PIを含んだMICの測定を行った.

3. 統計学的検討

本検討には統計ソフトStatMateIV (ATMS社)を使用した. TBPM-PI投与群の臨床経過にWilcoxon検定を使用し, TBPM-PI投与群と注射抗菌薬投与群との検定にはMann-Whitney検定を使用した. 有意差については $p < 0.05$ を判定基準とした.

なお, この研究については佐賀大学医学部附属病院臨床研究倫理委員会承認を得て行った (承認番号2011-08-04).

II. 結 果

1. TBPM-PI投与の検討

今回の研究参加に対して, 対象選択基準に合致した患者の保護者より書面で同意を得た24例について検討を行った.

1) 患者情報 (表)

年齢 3.6 ± 2.23 歳 (1~12歳), 男性14名・女性10名を対象とし, 入院患者18名・外来患者6名 (肺炎21名, 気管支炎3名)であった. 基礎疾患としてキアリ奇形, ダウン症, 気管支喘息を有する患者がそれぞれ1名いたが, これらの基礎疾患は今回のTBPM-PI治療に影響がないと判断し検討症例に組み入れた. 12名 (50%)で肺炎球菌ワクチン (pneumococcal conjugate vaccine: PCV)接種がなされており, 18例 (75%)で本検討の直前までamoxicillin (AMPC), clarithromycin (CAM), cefdinir (CFDN), cefditoren-pivoxil (CDTR-PI)などの経口抗菌薬の投与歴があった. TBPM-PIの投与量は, 4 mg/kg/回12名, 5 mg/kg/回12名であった. 投与前の体温は $38.8 \pm 0.8^\circ\text{C}$ で, 血液検査ではWBC $14,600 \pm 6,700/\mu\text{l}$, 好中球の割合 $64.4 \pm 18.1\%$, CRP $7.4 \pm 2.7 \text{ mg/dl}$ であった. 投与

対象症例中23例で有効であり, 有効率は23/24 (95.8%)であった. 無効であった1例は, 気管支肺炎の1歳女児例でWBC $14,200/\mu\text{l}$, CRP 7.5 mg/dl で治療を開始した. TBPM-PI 5 mg/kg/回2日間投与で解熱が得られず, 注射用抗菌剤 (PIPC) への変更を行った. 有害事象としては, 軟便が2例みられた以外はなく, 全例において服薬拒否はなく, 服薬コンプライアンスは良好であった. 同時検討した血液生化学検査ではTBPM-PI投与開始後に異常値の出現はみられなかった.

2) 体温の推移

投与開始前から投与開始3日後までの, 最高体温を検討したが, 投与翌日に $37.6 \pm 1.1^\circ\text{C}$ まで速やかに解熱が得られ ($p < 0.0002$), 2日目には $36.8 \pm 0.4^\circ\text{C}$ まで改善していた ($p < 0.003$). そして, その後も 37°C 以下で推移した.

3) 白血球数・好中球の比率の推移

投与開始前 $14,600 \pm 6,800/\mu\text{l}$ であった白血球数は, 投与3日後には $7,500 \pm 2,500/\mu\text{l}$ まで速やかに減少し ($p < 0.0001$), それと同時に好中球の割合も $64.5 \pm 18.5\%$ から $39.5 \pm 18.1\%$ に減少した ($p < 0.001$).

4) CRP値の推移

炎症のマーカーである血清CRP値も, 先に述べた他の検査所見同様, 投与全 $7.4 \pm 2.8 \text{ mg/dl}$ と比較的高値であったものが, 3日後には $2.2 \pm 1.4 \text{ mg/dl}$ ($p < 0.0001$), そして投与終了時は $0.4 \pm 0.5 \text{ mg/dl}$ と, ほぼ正常にまで戻っていた ($p < 0.0001$). このため, TBPM-PI投与終了時に23例中22例では抗菌薬の追加投与は不要であったが, 1例のみ終了時のCRPが 2.2 mg/dl とまだ高値であったため, CDTR-PIを追加処方された.

5) 細菌検査

全例で上咽頭拭い液を採取して, 21/24例 (87.5%)から計31株の推定原因菌と思われる細菌が検出された. その内訳は, 肺炎球菌11株 (PSSP 5株, PISP 6株, PRSP 0株), インフルエンザ菌16株 (BLNAS 6株, BLNAI 3株, BLNAR 5株, BLPAR 1株, BLPACR 1株), モラキセラ・カタラーリス4株であった. これらの菌のTBPM-PIに対するMICは, BLNARの1株で2

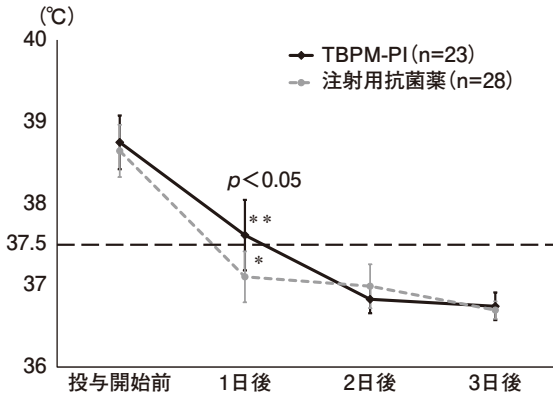


図1 TBPM-PI投与群と注射用抗菌薬群における体温の推移の比較 (平均値±95%CI)

TBPM-PI治療群と注射用抗菌薬治療群の体温を平均値±95%信頼区間 (confidence interval: CI) で表示した。両群の推移の比較では、治療開始1日後解熱 (**TBPM-PI群, *注射用抗菌薬群)のみ注射用抗菌薬群が有意な低下を示したが、その後経過を通じて両群で有意差はみられなかった。

μg/mlを示した以外は全例2μg/ml未満であった。内服終了時に上咽頭拭い液の再検査を施行できた17例のうち11例(64.7%)で、治療前に検出された推定原因菌の消失を確認した。

2. 注射用抗菌薬治療群との比較検討

両群の比較検討では、治療開始1日後での解熱作用をみると、注射用抗菌薬群のほうが有意差をもって速やかであった(図1)($p < 0.05$)。しかし、2日目以降の体温および治療の有効率をはじめ、WBC数、好中球の比率およびCRP値の治療前後での変化には両群で有意差は認められず、内服でありながらTBPM-PIは注射用抗菌薬と同等の治療効果を示した(表, 図2)。そのうえ、TBPM-PI群の入院期間は平均2.9日と、注射用抗菌薬群の平均5.6日と比べ有意に短縮されていた(表)($p < 0.0001$)。これは治療効果の差を示すものではなく、TBPM-PI投与群では内服治療により全身状態回復後は退院し、自宅療養へ変更した結果を反映している。すなわち、TBPM-PI投与群では注

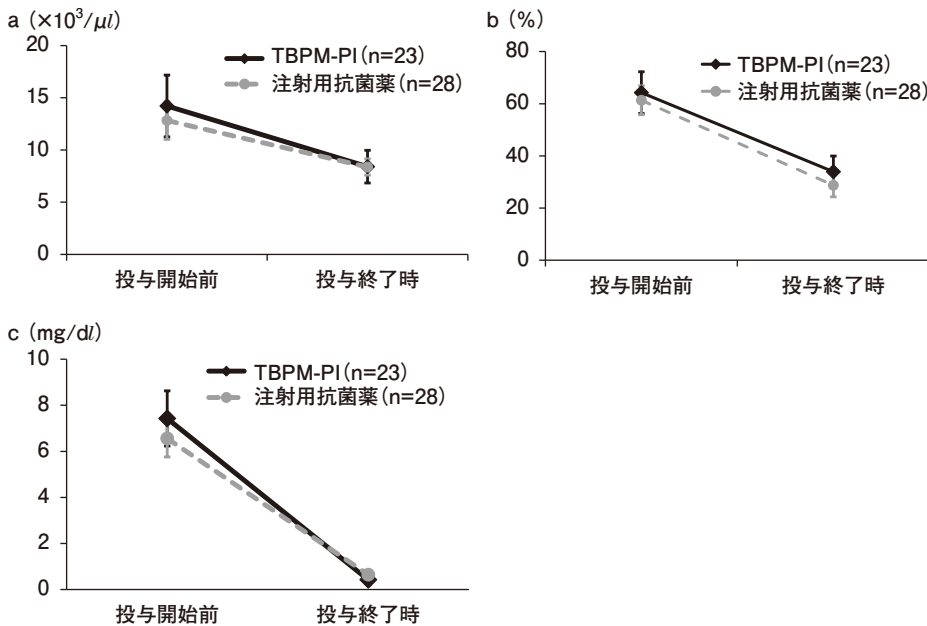


図2 TBPM-PI投与群と注射用抗菌薬群の検査データの比較 (平均値±95%CI)

a: 白血球数 b: 好中球の比率 c: CRP値

TBPM-PI治療群と注射用抗菌薬治療群の治療開始前と治療終了時における白血球数、好中球の比率とCRP値の推移を平均値±95%CIで示した。両群ともに治療終了時は正常化しており、両群間に有意差はみられなかった。

射用抗菌薬と同等の速やかな病状改善を誘導し、自宅療養へ移行可能であった。

III. 考 察

今回は佐賀大学病院単一施設で、中等症細菌性小児市中下気道感染症に対する TBPM-PI の有効性について検討した。TBPM-PI は 2009 年小児気道感染症に特化して発売された抗菌薬で、承認前の検討からその有効性については十分に示されていた^{9,10}。しかし、臨床現場での症例を集積した有効性検討は、承認販売後の報告は砂川らのものを含めて数篇^{14~16}である。特に入院治療の対象となる中等症レベルに特化した詳細な検討はなされていない。

これまでわが国では、このような症例に対して入院での注射用抗菌薬治療、もしくは外来治療として CTRX による OPAT が選択されてきた。なかでも OPAT については、入院が回避できることから保護者、患者への負担軽減になるため広く導入されている^{7,8}。しかし OPAT も基本的には従来の入院治療同様、注射用抗菌薬投与であり、連日の静脈路確保による患者への負担は決して小さくない。一方、TBPM-PI は経口抗菌薬であり、これら注射用抗菌薬治療と同等の効果をもつことを示すことができれば、小児細菌性下気道感染症治療の選択肢が広がることになり、患者にとっての恩恵は大きいと考えられる。

岩田、砂川らが記載しているように、臨床試験の結果をみると、添付文書で規定された 7 日間の投与期間の制限を考慮しても TBPM-PI は、OPAT を含む経静脈抗菌薬治療に十分対抗可能であることが想定、期待されてきた^{9,10}。しかし、注射用抗菌薬治療との比較を含めた十分な実証がこれまでなされておらず、TBPM-PI の位置づけ、使用方法、治療開始から効果発現までの時間などについて十分な情報発信がなされてきていなかった。今回のわれわれの検討は、中等症市中下気道感染症に特化した臨床研究を単一施設で行ったため、投与抗菌薬以外はほぼ同じ環境下での比較検討を行った。その結果、TBPM-PI の臨床効果は高いものであった。今回の検討では、先行投与された他の経口抗菌薬が無効であったような症例が

多く含まれていたにもかかわらず、1 日 2 回の内服で入院での 1 日 3 回の注射抗菌薬治療と全く遜色がない治療効果を示した。また、今回の検討では内服コンプライアンスに問題なく、副作用も目立ったものはみられなかったことから、投与の負担も少ない有効な治療法であることが改めて明らかになった。

また、臨床効果の裏付けになる細菌学的検討では、TBPM-PI 治療を受けた患者から分離された推定原因菌（肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリス）に対して十分な抗菌活性を示した。過去の *in vitro* での検討から、その強い抗菌活性は明らかになっていたが^{17~20}、われわれの検討でも現時点で TBPM-PI は強い抗菌力を有していた。2011~2014 年当院を受診した小児から分離されたおのおの 200 株を超える肺炎球菌とインフルエンザ菌についての検討でも、BLP-ACR の 1 株を除きすべて MIC は $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった。TBPM-PI の血行動態については過去の報告にもあるように、TBPM-PI 内服後の最高血中濃度 $3.5 \sim 5.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ とされている^{14,21,22}。一般的に下気道は血流がよく薬剤の組織移行性が高いとされており¹⁴、TBPM-PI においても下気道では十分な組織内濃度が確保されることが推定される。さらに TBPM-PI についての PK-PD 解析から、短時間殺菌力が強いことに加えて post-antibiotic effect が比較的長いという特性を有することが示唆されており、1 日 2 回の投与で血中濃度以上の抗菌効果をもつことが示唆されている^{22,23}。今回のわれわれの検討でも、TBPM-PI は市中の肺炎球菌およびインフルエンザ菌に対して、十分な抗菌力を保持していることが明らかになった。したがって、今後耐性化が進まなければ、小児細菌性下気道感染症に高い臨床効果を引き続き示すものと思われる。

本検討では、「方法」のところに述べたように上咽頭拭い液の検査と血液検査、胸部 X 線検査しか行っておらず、中村、武田ら¹²が報告しているようなウイルス感染、マイコプラズマ感染症、クラミジア感染症との重複感染の有無については不明である。しかし、TBPM-PI 群の 23 例、注射用抗菌薬群 28 例は、いずれも治療開始翌日には臨床症

状、検査値の改善がみられており、病態に細菌感染の関与があったことが強く推定される。

今回の検討では、重篤な脱水や全身状態の密な観察が必要な乳児を除いた中等症下気道感染症に対して、TBPM-PIは従来の入院治療やOPATの代わりとなり得ること明らかにした。すなわち、市中細菌による下気道感染症の治療にあたり、検討に値する抗菌薬治療の一つに位置づけることができる。特に種々の理由で入院が困難な症例やルート確保が困難な症例では、1日2回の内服で経静脈治療とほぼ同等の治療が受けられることになり、患者および家族の精神的、肉体的負担を軽減するとともに医療費の節約にも寄与する。また、内服コンプライアンスも良好であり、服薬のうでで問題が少ないことも負担軽減になると思われる。

一方、有効性の高い経口抗菌薬であることは、乱用を招く恐れがつきまとう。特に本剤のように広範囲に強力に効果を示す抗菌薬であれば、不適切な長期過剰投与が耐性菌を生み出してしまうことが容易に想像される。抗菌薬の適正使用が感染症治療ガイドラインで提唱され^{2~5)}広く浸透しつつあるとはいえ、医師にも保護者にも小児への抗菌薬使用に対する閾値が、欧米に比較してわが国では依然低いという状況がある。このため、抗菌力も内服コンプライアンスにも非常に優れた安全性の高いTBPM-PIは^{9,10,24)}、十分な投与条件の検討なしに早期から投与される可能性がある。さらに佐藤が述べているように、小児用抗菌薬の開発は成人以上にハードルが高く、臨床の現場に投入されるには成人の場合以上に時間がかかる。そのため新規に承認された薬については、その特性をよく理解して大切に使用していくことが必要である²⁵⁾。

TBPM-PIは投薬期間に添付文書上7日以内との規定があるものの、処方に対する医療者の意識を十分確立していなければ、非細菌感染例への拡大使用や規定を超えた長期投与につながる可能性は高い。今回のわれわれの研究は、抗菌薬の組織移行が高い細菌性下気道感染に対して、TBPM-PIの7日間で十分対処できることを示した。しかし、組織移行性が下気道よりも劣る中耳炎や副鼻

腔炎では²¹⁾、*in vitro*では有効であっても臨床効果は同等にはならないことが想像され、このような疾患への適正使用についてはさらなる検討が必要である。

今後もTBPM-PIの有効性を保持していくには、安易な病初期からの投与、非細菌性気道感染症への使用や反復投与を控えるように、厳密な投与基準が策定されることが望まれる。小児市中下気道感染症は過去の報告^{1,2)}をみても、半数以上は非細菌性とされており抗菌薬は無効である。したがって抗菌薬の使用に際しては、まず細菌性か否かの明確な識別が必須で、これをきちんと行うことがTBPM-PIを含めた抗菌薬の適正使用にもつながる。これまでの一般診療では設備や検査方法などの制約により、ともすれば症状に重きを置いて抗菌薬投与の判断されてきたように思われる。しかし、近年外来診療においても血液検査やイムノクロマト法による各種迅速検査などが可能になってきており、これまでに比して客観的判断材料が入手できる環境になりつつある。このような状況を踏まえて、TBPM-PI使用にあたっては、基礎疾患や臨床経過のみならず、投与開始前の細菌検査ならびに各種検査（血液検査・胸部X線写真・イムノクロマト法などによる迅速検査など）をできるだけ行い、そのうで細菌感染が想定され、かつ他の経口抗菌薬が有効でない症例に限定して7日以内の使用にとどめるようにすべきと考える。

この抗菌薬が、息の長い有効性の高い経口抗菌薬にできるかどうかは、ひとえにわれわれ処方する医師の心構えによって決定される。投与に際してはこれまで以上に慎重に適応を見極めることが重要と思われる。

本研究について日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

謝辞：本研究に際して協力いただいた佐賀大学小児科医局員の方々ならびに、細菌学検査に際してご協力、ご助言をいただいた佐賀大学医学部附属病院検査部 草場耕二先生、永沢善三先生（現 国際医療福祉大学）に深謝申し上げます。

文 献

- 1) 中村 明：小児市中肺炎の起炎病原体についての検討. 日小児呼吸器会誌 13 : 13-19, 2002
- 2) 武田伸江, 他：小児気管支肺感染症の原因菌の推移について (2001~2006 年). 小児感染免疫 20 : 465-468, 2008
- 3) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会呼吸器感染症 WG : JAID/JSC 感染症治療ガイドライン—呼吸器感染症—. 日化療会誌 62 : 1-109, 2014
- 4) 尾内一信：小児呼吸器感染症ガイドライン. 小児感染免疫 24 : 297-302, 2012
- 5) 尾内一信, 他：小児肺炎の外来治療における新規経口抗菌薬の影響. Jpn J Antibiot 67 : 157-166, 2014
- 6) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会 : 肺炎. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011, 協和企画, 東京, 29-49, 2011
- 7) 砂川慶介, 他：外来診療における OPAT の有用性. 小児の肺炎, 医薬ジャーナル社, 大阪, 123-130, 2004
- 8) 佐藤吉壮, 他：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. 小児感染免疫 20 : 115-122, 2008
- 9) 岩田 敏, 他：Tebipenem pivoxil 細粒の小児細菌性肺炎を対象とした非盲検非対照臨床試験. 日化療会誌 57 (S-1) : 137-150, 2009
- 10) 砂川慶介：新規経口カルバペネム系抗菌薬「テビペネムピボキシル」(オラペネム[®] 小児用細粒 10%) の薬理学的特性と臨床成績. 日化療会誌 57 : 279-294, 2009
- 11) 砂川慶介, 他：小児科領域後期薬臨床試験における判定基準. 日化療会誌 51 : 144-151, 2003
- 12) Clinical and Laboratory Standards Institute : Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. Approved Standards Fifth Edition, 2001, M100-S10
- 13) Clinical and Laboratory Standards Institute Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically ; Approved Standard—Seventh Edition. 2006, M7-A7.
- 14) 砂川慶介, 他：ガイドラインに基づき重症度分類された小児肺炎に対するテビペネム-ピボキシルの治療効果. 日小児会誌 117 : 75-81, 2013
- 15) 坂田 宏 : β -lactam 薬が無効であった小児の肺炎例に対する Tebipenem pivoxil の臨床投与成績. The Japanese Journal of Antibiotics 64 : 171-177, 2011
- 16) 渡部 達 : 当院における tebipenem pivoxil 使用実態. 小児臨 66 : 2229-2232, 2013
- 17) 菅野利恵, 他 : Tebipenem の *Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* に対する作用機序. 日化療会誌 57 (S-1) : 15-29, 2009
- 18) 山田恵子, 他 : Tebipenem の in vitro 抗菌活性. 日化療会誌 57 (S-1) : 1-14, 2009
- 19) Kobayashi R, et al : In vitro activity of tebipenem, a new oral carbapenem antibiotic, against penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 49 : 889-894, 2005
- 20) 菅野利恵, 他 : Tebipenem pivoxil の *Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* に対する抗菌活性とマウス大腿感染モデルを用いた PK-PD 解析. 日化療会誌 57 (S-1) : 38-48, 2009
- 21) 馬場駿吉, 他 : Tebipenem pivoxil の組織および耳漏移行性. Jpn J Antibiot 62 : 127-135, 2009
- 22) 戸塚恭一, 他 : 小児患者における tebipenem pivoxil 細粒の PK-PD 解析. 日化療会誌 57 (S-1) : 186-191, 2009
- 23) Sato N, et al : Population pharmacokinetics of Tebipenem Pivoxil (ME1211), a novel oral carbapenem antibiotic, in pediatric patients with otolaryngological infection or pneumonia. Drug Metab Pharmacokinet 23 : 434-446, 2008
- 24) 堀 誠治, 他 : Tebipenem pivoxil 細粒の小児臨床試験における安全性の検討. 日化療会誌 57 (S-1) : 192-204, 2009
- 25) 佐藤淳子 : 小児抗菌薬の開発について. 臨と微生物 37 : 55-60, 2010

Efficacy of tebipenem pivoxil for moderate community-acquired lower respiratory tract infections in children

Katsuya TASHIRO¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Saga University*

This single-institute study clarified the efficacy of tebipenem pivoxil (TBPM-PI), an oral carbapenem antibiotic, in 24 children with moderate community-acquired lower respiratory tract infections. Before the administration of TBPM-PI, we assessed whether the patients were complicated with severe dehydration and evaluated their general condition. The enrolled subjects consisted of 18 inpatients and six outpatients who were administered TBPM-PI orally twice a day at a dose of 4~5 mg/kg. In 23 of 24 cases (95.8%), principal symptoms, such as fever, coughing and a poor general condition, resolved within three days after starting treatment with TBPM-PI. Furthermore, the average white blood cell (WBC) count, the percentage of neutrophils and C-reactive protein (CRP) value markedly improved (WBC : from 14,580/ μ l to 7,470/ μ l, The percentage of neutrophils : from 64.5% to 39.5%, CRP : from 7.43 mg/dl to 0.43 mg/dl, respectively) after TBPM-PI administration. TBPM-PI exhibited strong antimicrobial activity against all of the 31 isolated bacterial strains of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*, at a concentration of 2 μ g/ml or less. The clinical effectiveness of TBPM-PI was equivalent to that of parenteral antibiotics and the length of hospital stay was significantly shorter for inpatients treated with TBPM-PI than those administrated parenteral antibiotics (2.94 ± 1.09 days vs. 5.64 ± 1.57 days, $p < 0.001$). The results of this study strongly suggest that oral TBPM-PI is a potent therapeutic choice for treating children with moderate community-acquired lower respiratory infections.

(受付 : 2016 年 10 月 7 日, 受理 : 2016 年 7 月 26 日)

* * *