



2012 年 11 月 7 日放送

「小児呼吸器感染症 G L の検証」

くろさきこどもクリニック 院長
黒崎 知道

2011 年改訂の特徴

小児呼吸器感染症診療ガイドラインは、2007 年に引き続き 2011 年に改訂されました。特徴の一つとしては、肺炎の重症度分類が改訂され、それまで中等症、重症と判定されていた症例のうち、外来で治療できる軽症と判定される例が増えたことです。

もう一つの特徴は、耐性菌感染症対策です。

小児気管支肺感染症において、インフルエンザ菌および肺炎球菌が 2 大原因菌ですが、近年これら細菌は BLNAR、PRSP と呼称されるようなペニシリン系、セフェム系に対する多剤耐性化をきたした細菌の増加が問題になっています。そのような中、急性気管支炎で細菌感染の関与が疑われる場合や軽症肺炎の原因菌不明時の初期抗菌薬として通常は、常用量のアモキシシリン、セフカペン、セフジトレン、セフテラム等の使用が推奨されています。さらに、軽症肺炎で耐性菌感染が疑われる場合では、前述の抗菌薬の高用量とアモキシシリン・クラブラン酸が推奨されています。これは、耐性化が進む中、薬物動態と薬理学理論（以下 PK/PD と略しますが）で検討したところ、特に薬剤耐性インフルエンザ菌感染症を治療するためには、高用量の抗菌薬が必要であるということが分かったからです。

PK/PD から臨床効果が期待できる最小発育阻止濃度（以下 MIC と略します）と、臨床分離株の MIC 分布を比較してみますと、インフルエンザ菌に対してアモキシシリン常用量やセフカペン高用量でも十分な臨床効果が得られない可能性があることが分かりました。

しかし、PK/PD は、あくまで薬剤のみの理論上の値であり、実際の臨床の場で宿主側の防御システムの関与がある場合、臨床効果は異なることが容易に想定されます。

検証の概要

そこで千葉県内7施設の小児科外来に発熱、湿性咳嗽を主訴として受診した例のうち、喀痰を採取し、塗抹鏡検にて下気道由来と判定できるゲックラー分類4以上であり、グラム染色で陽性双球菌、陰性短桿菌が優位に鏡検された症例を対象とし、常用量のアモキシシリン、セフカペン、セフジトレンの経口抗菌薬の推奨は妥当であるか否かを検討しましたので、紹介させていただきます。

2008年2月から2010年8月までの2年6ヵ月間の184例中、解析不能例19例を除いた165例を対象としました。年齢分布は、男児 3.1 ± 2.6 歳、女児 3.9 ± 2.9 歳であり、低年齢層での検討です。

気管支肺感染症の診療において、原因菌検索は施設間で差が大きいことから、抗菌薬の選択、その評価は適切に行われていないのが現状であろうと思います。従来、気管支肺感染症の原因菌診断に喀痰の有用性は議論のあるところでしたが、米国感染症学会成人市中肺炎管理ガイドライン、および我が国の成人市中肺炎診療ガイドラインでは喀痰検査の意義を明確に述べており、さらに、最近公表された米国小児肺炎診療ガイドラインでも入院例での喀痰採取、グラム染色の施行を推奨しています。そこで、今回は小児でも喀痰を基にした検討を行いました。低年齢では喀痰採取が不可能であるといわれますが、小児呼吸器感染症診療ガイドラインに紹介されている喀痰採取法は、短期間で習熟できうる方法です。

疾患別・抗菌薬別有効率

さて、対象となった165例中アモキシシリンは59例、セフカペンは50例、セフジトレンは56例に投与され、診断名は、急性気管支炎127例、急性細気管支炎8例、肺炎30例でした。急性細気管支炎は本来ウイルス性のことが多いのですが、得られた喀痰の検索から細菌の2次感染例と考えています。有効率は、急性気管支炎84.3%、急性細気管支炎5/8、肺炎70.0%であり、全体として80.6%の有効率でした。

今回の検討で、原因菌として、インフルエンザ菌55例、肺炎球菌32例、モラクセラ・カタラリス7例、複数菌感染は上記3菌種の組み合わせでしたが25例の計119例で主治医が明らかに原因菌と判定していました。これら原因菌に対して各抗菌薬の有効性をみますと、インフルエンザ菌に対してはセフカペン81.3%、セフジトレン77.8%、アモキシシリン76.2%の有効率でした。インフルエンザ菌では β -ラクタマーゼ産生菌の

疾患別の有効率						
(著効症例数+有効症例数) / 合計数						
	著効	有効	やや有効	無効	合計	有効率%
急性気管支炎	47	60	10	10	127	84.3%
急性細気管支炎	2	3	0	3	8	5/8
肺炎	8	13	2	7	30	70.0%
計	57	76	12	20	165	80.6%

使用抗菌薬別の有効率						
	著効	有効	やや有効	無効	合計	有効率%
AMPC	17	32	5	5	59	83.1%
CDTR-PI	18	25	5	8	56	76.8%
CFPN-PI	22	19	2	7	50	82.0%

関与があり、アモキシシリンは β -ラクタマーゼに安定なセフカペン、セフジトレンより有効率が低いことは当初から予想されたことです。しかし昨今の BLNAR の分離率およびその関与を考えますと今回の有効性は満足のいくものと思っています。

一方、肺炎球菌に対しては全体で 90.6%の有効率であり、これまで、気管支肺感染症の原因菌としての肺炎球菌に関しては β ラクタム薬で対応可能であると報告されていましたが、今回の結果もこれまでの報告と同様の結果でした。

モラクセラ・カタラリスに対しても全体で 76.0%の有効率であり、各菌種に対する各抗菌薬の有効性はほぼ満足のいくものでした。

各薬剤の MIC

抗菌薬選択に際し、感受性検査は不可欠です。今回臨床分離されたインフルエンザ菌、肺炎球菌の感受性検査結果をみますと、インフルエンザ菌に対して 90%の株の発育を阻止しうる MIC₉₀ はセフジトレン 0.25 μ g/ml、セフカペン 4 μ g/ml、アモキシシリン >16 μ g/ml で、肺炎球菌に対する MIC₉₀ も同様であり、いずれもセフジトレンの感受性が最も良好でした。インフルエンザ菌に対してセフジトレンは、セフカペンと比較して4管、アモキシシリンと比較すると6管以上感受性が良好であったにもかかわらず、臨床的有效率はセフカペン 81.3%、セフジトレン 77.8%、アモキシシリン 76.2%と感受性検査結果との乖離がみられました。

この原因として、抗菌薬の効果は、血液中の蛋白非結合型の薬物のみが抗菌活性を有するとされています。各薬剤の蛋白結合率をみますと、アンピシリン 8~20%、クラブラン酸/アモキシシリン 20%であるのに対し、セフカペン 45.5%、セフジトレン 91.5%とペ

ニシリン系抗菌薬と比較しセフェム系抗菌薬の蛋白結合率は高値であり、セフジトレンの蛋白結合率は特に高値であります。インフルエンザ菌を通常の培地で測定した MIC₉₀ と 4.5%アルブミン加培地で測定した MIC₉₀ を比較しますと、アンピシリンで 2 倍、ク

臨床分離菌に対する各薬剤の MIC

肺炎球菌 109株

	MIC ₅₀	MIC ₉₀
PCG	0.25	1
AMPC	0.25	1
CDTR-PI	0.25	0.5
CFPN-PI	0.25	1

インフルエンザ菌122株

	MIC ₅₀	MIC ₉₀
ABPC	2	16
AMPC	4	>16
CDTR-PI	0.12	0.25
CFPN-PI	0.5	4

肺炎球菌・インフルエンザ菌の耐性化

	AMPC	AMPC/CVA	CDTR-PI	CFPN-PI	CFTM-PI
PK/PD目標	%T>MIC=30		%T>MIC=40		
常用量 目標MIC	5.3	8.2	0.88	0.5	0.67
高用量 目標MIC	8.2		1.6	1	1.6
肺炎球菌 MIC ₉₀	2	2	0.25	0.5	0.5
PISP+PRSP MIC ₉₀	2	2	0.5	1	1
インフルエンザ菌 MIC ₉₀	4	4	0.25	2	1
BLNAI+BLNAR+BLPAR MIC ₉₀	8	8	0.25	2	1

(Sakata H. et al. J Infect Chemother 15:402, 2009を基に尾内一信作表、一部改変)

ラブラン酸/アモキシシリンで4倍、セフカペンで2倍のMIC上昇をきたしたのに対し、セフジトレンは8倍以上のMIC上昇をきたしたという報告がございます。

さらに、常用量投与した場合得られる血中濃度をみるとアモキシシリンはセフカペン、セフジトレンと比較し数倍高い血中濃度が得られます。

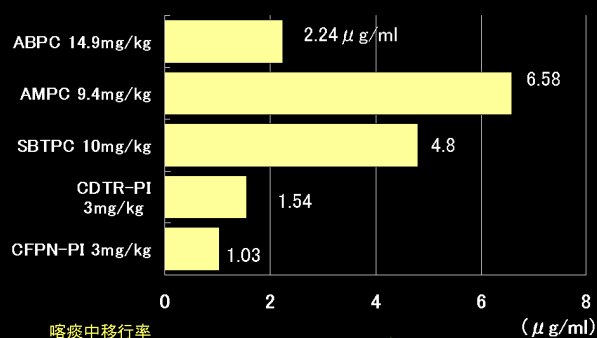
今回の検討でみられました臨床的有効率と感受性結果との乖離は、抗菌薬の蛋白結合率、得られる血中濃度、さらには、PK/PDにおいてペニシリン系とセフェム系では目標とする%Time above MICが異なり、その増殖抑制作用のターゲット値は、ペニシリン系では30%であるのに対しセフェム系では40%を必要とすることなどが要因と考えています。

アルブミン添加による 抗*H.influenzae* 活性への影響

抗菌薬	蛋白結合率 (%)	MIC ₉₀ (μ g/ml)		低下率 (倍)
		通常培地	Alb加培地	
ABPC	8~20	64	128	2
CVA/AMPC	20	1	4	4
CDTR	91.5	≤ 0.06	0.5	$8 \leq$
CFPN	45.5	1	2	2

(坂田 宏: Jap J Antibiotics 59:373, 2006)

抗菌薬内服後の小児における最高血中濃度



おわりに

いずれにしても、急性気管支炎で細菌感染の関与が疑われる場合や軽症肺炎の原因菌不明時の初期抗菌薬として通常は、常用量のアモキシシリン、セフカペン、セフジトレンを使用するという小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 の推奨は妥当であり、感受性検査結果、PK/PDなどの理論値ばかりではなく、可及的に原因菌検索を行うなどの臨床的有効性の検討も必要と考えます。