

【原著・臨床】

小児の肺炎に対する clavulanate acid/amoxicillin (1:14 製剤) の臨床効果

坂田 宏

旭川厚生病院小児科*

(平成 20 年 10 月 31 日受付・平成 21 年 1 月 29 日受理)

2008 年 1 月から 10 月までに旭川厚生病院小児科外来を受診し、胸部 X 線にて浸潤性陰影を認め担当医が肺炎と診断した児のなかで、血液検査で CRP 2.0 mg/dL 以上を示した 58 名の生後 6 カ月から 3 歳までの小児において、clavulanate acid/amoxicillin (1:14 製剤) を投与して、臨床効果を評価した。投与量は原則的に AMPC として 90 mg/kg/回を 1 日 2 回に分けて食前投与した。治療開始日に 3~5 日間処方し、内服終了時に再診して臨床効果を評価した。保護者の希望で投与 3 日以内に入院した例が 7 名おり、これらは臨床効果評価不能例とし、副作用について評価を行った。臨床効果では 51 名中 50 名 (98.0%) が 3 日以内に主要症状は改善され、有効と判定された。無効であった 1 名は ampicillin に対する MIC が 12 μ g/mL になる *Haemophilus influenzae* が検出されていた。副作用として、下痢・軟便が 26 名 (44.8%)、発疹が 1 名 (1.7%) に認められた。

Key words: pneumonia, clavulanate acid/amoxicillin, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, child

Clavulanate acid/amoxicillin (CVA/AMPC) は当初、配合比 1:2 製剤が開発されて、小児の肺炎、尿路感染症などさまざまな感染症に対して高い有効性を示していた¹⁾。しかし、近年ペニシリン耐性菌による中耳炎が増加し、有用性を維持するためにより高用量の AMPC が必要になったことと CVA/AMPC による下痢の原因の一つである CVA の含有量を減らす目的で 1:14 製剤が開発され、本邦では 2006 年から使用されている。

本邦における 1:2 製剤の適応症には中耳炎、扁桃炎や気管支炎が認められているが、肺炎は含まれておらず、実際に小児の肺炎に対する有用性を検討した成績²⁾も少ない。また、1:14 製剤では中耳炎に対しては臨床試験やその後の投与成績で優れた臨床効果が確認された^{3,4)}が、気道感染症は 1:2 製剤の後継薬として、臨床試験が行われずに承認されたことから、1:2 製剤と同様に適応症に肺炎は含まれていない。

日本小児呼吸器疾患学会および日本小児感染症学会による『小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007』⁵⁾(診療ガイドライン)に、原因菌不明の肺炎の初期抗菌薬の一つに、AMPC±CVA という形で記載されているが、前述のように CVA/AMPC には肺炎の適応症がないうえに、本邦での投与成績はきわめて少ないのが実情である。しかし、著者は本薬剤の抗菌力などから、中耳炎だけでなく肺炎にも有効な薬剤と考え、小児の肺炎を対象としてその臨床効果と安全性を評価したので報告する。

I. 対象と方法

2008 年 1 月から 10 月までに旭川厚生病院小児科外来を受診し、基礎疾患がなく、胸部 X 線にて浸潤性陰影を認め担当医が肺炎と診断した児のなかで、血液検査で CRP 2.0 mg/dL 以上を示し、細菌性肺炎と考えられた 58 名の生後 6 カ月から 3 歳までの小児において、全身状態が良好で保護者が外来での治療を希望された場合に、本試験の主旨を説明し口頭で同意を得たうえで、CVA/AMPC を投与して、臨床効果と安全性を評価した。なお、インフルエンザウイルス抗原、アデノウイルス抗原、およびマイコプラズマ IgM 抗体迅速検査陽性者は除外した。さらに、内服が困難であった 2 名は対象から除外した。azithromycin を 1 週間以内に内服した患者は除外したが、他の抗菌薬を 2 日以上内服していても症状が改善しなかった患者は対象に含めた。

対象患者は上咽頭スワブの培養とともに検体の塗抹標本を作成し、多核白血球の浸潤が多数認められた検体、および貪食像が確認された検体から検出された菌を推定原因菌とした。

投与量は原則的に AMPC として 90 mg/kg/回を 1 日 2 回に分けて食前投与した。治療開始日に再診日が病院休日と重ならないように 3~5 日間処方し、内服終了当日か 1 日後に再診して臨床効果を評価した。発熱・咳嗽など主要な症状が消失もしくは著しく軽減していた場合に、投与を中止した。保護者の希望で投与 3 日以内に、

*北海道旭川市 1 条通 24

入院した例が7名認められた。これらの例は内服日数が3日に達しないため、臨床効果評価不能とし、副作用について評価を行った。

診療ガイドライン⁵⁾で定められた患者の重症度は、全身状態不良、チアノーゼ、基準以上の呼吸数、努力呼吸、胸部X線で一側肺の2/3以上の陰影、多量の胸水、経皮酸素飽和度<90%、CRP>15 mg/dL、好中球数<500または>10,000のいずれか1つを満たす例を重症としている。そして、全身状態良好、チアノーゼなし、正常呼吸数、努力呼吸あり、胸部X線で一側肺の1/3以下の陰影、胸水なし、経皮酸素飽和度>96%、CRP<3 mg/dL、好中球数4,000~8,000/ μ L(乳児)、2,500~5,500/ μ L(幼児)、3,000~5,000/ μ L(学童)のすべてを満たす例を軽症とし、重症にも軽症にも属さない例を中等症としている。

臨床効果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⁶⁾に準じて以下のように判定した。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。やや有効：主要症状は改善したが、改善に5日をこえた場合。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。

検出された菌について、*Streptococcus pneumoniae* は日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法⁷⁾、*Haemophilus influenzae* はE-testでMIC (Minimal inhibitory concentration)を測定した。 β -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。*S. pneumoniae*の分類⁸⁾はpenicillin Gに対するMICが0.1 μ g/mL未満をpenicillin susceptible *S. pneumoniae* (PSSP)、0.1 μ g/mL以上2.0 μ g/mL未満をpenicillin intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP)、2.0 μ g/mL以上をpenicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP)とした。*H. influenzae*はMICが2.0 μ g/mL未満を感受性、2.0 μ g/mL以上4.0 μ g/mL未満を中間耐性、4.0 μ g/mL以上を耐性とし、 β -lactamase陰性で感受性株をBLNAS (β -lactamase negative ABPC susceptible)、中間耐性株をBLNAI (β -lactamase negative ABPC intermediate resistant)、耐性株をBLNAR (β -lactamase negative ABPC resistant)、 β -lactamase陽性で耐性株をBLPAR (β -lactamase positive ABPC resistant)と分類した⁸⁾。

II. 結 果

患者の年齢、治療開始前の白血球数とCRP値、分離菌、投与期間をTable 1に臨床効果を認めた50例、Table 2に投与後に入院した8例にわけて示した。58名の年齢分布は1歳が33名(56.9%)と半数以上を占めていた。CRP値は2~3 mg/dLが30名(51.7%)と最も多かった。診療ガイドライン⁵⁾で中等症の基準の一つである3 mg/dL以上の児は28名(48.3%)であり、重症の基準である15 mg/dLをこえる例はなかった。診療ガイドライン⁵⁾では

好中球数が重症度分類にかかわるが、重症に分類される好中球10,000/ μ Lをこえる例が9名(15.5%)、中等症に相当する乳児で8,000/ μ L以上および幼児で5,500/ μ L以上の例が18名(31.0%)であった。CRPまたは好中球数のどちらかが中等度以上に分類されるのは38名(65.5%)であった。臨床症状からはすべて軽症と判断された。検出菌では、*H. influenzae*が16名(27.6%)、*S. pneumoniae*が17名(29.3%)、両菌が12名(20.7%)から検出された。13名(22.4%)は常在菌しか検出されなかった。

外来で治療を完遂できた50名の投与期間は3日間が12名、4日が21名、5日が17名であった。入院となった8名のうち1名は本薬剤を投与しても症状の改善を認めず、4日目に入院してcephem系抗菌薬を静注投与して治癒した。7名は1~2日間本薬剤を内服した後に、保護者の希望で入院になったが、症状は改善傾向にあり、入院時のCRP値も低下していた。3~5日間の本薬剤投与した51名中50名(98.0%)は、臨床効果は有効と評価された。投与中止後1週間で、再度肺炎症状を呈した児はいなかったが、3名が中耳炎を発症し耳鼻咽喉科にて治療を受けた。副作用として、下痢・軟便が26名(44.8%)、発疹が1名(1.7%)に認められた。しかし、薬剤を中止した例は認めなかった。下痢・軟便の頻度は年齢によって差は認められなかった。

検出された菌の感受性は、*S. pneumoniae* 30株ではPRSPが3株、PISPが8株、PSSPが19株であった。*H. influenzae* 28株ではBLNAS 9株、BLNAIが4株、BLNARが15株であり、 β -lactamase産生株は認めなかった。無効だった例から分離された菌はABPCに対するMICが12 μ g/mLの*H. influenzae*であった。

III. 考 察

2004年に米国小児科学会で作成された急性中耳炎のガイドライン⁹⁾では、本薬剤は主要な治療薬に位置づけられている。本邦では、2006年に急性中耳炎の臨床試験の成績をふまえて、使用が承認され、日本耳科学会、日本小児耳鼻咽喉科学会、日本耳鼻咽喉科感染症研究会から出された『小児急性中耳炎診療ガイドライン』¹⁰⁾でも使用を推奨されている。診療ガイドライン⁵⁾には、生後2カ月から5歳までの肺炎を外来で治療する時の選択すべき薬剤としてAMPC±CVAと表現されて、広域cephem系抗菌薬とともにあげられている。しかし、本邦ではAMPCは肺炎の適応症を有しているが、CVA/AMPCは適応症には含まれていない。1:2製剤での臨床試験の成績で、気管支炎に対する臨床効果は43名中37名(86.0%)が有効であったとしている¹¹⁾。黒崎らは24名の細菌性下気道炎の小児に1:2製剤を投与し、全例治癒して副作用は認めなかったと報告²⁾している。1:14製剤では中耳炎以外の疾患で具体的な有効性に関する報告がないのが現状である。したがって、この診療ガイドライン⁵⁾で肺炎の治療薬として推奨された抗菌薬が適正かどうか

Table 1. Characteristics of patients improved after treatment of CVA/AMPC

Case No.	Age	WBC (/ μ L)	CRP (mg/dL)	Neutrophil (%)	MIC (μ g/mL) of bacteria isolated from patient		Treatment (days)	Adverse effect
					<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>		
1	5 mo	15,100	2.09	34			4	diarrhea
2	6 mo	8,800	2.27	38	1	12	3	diarrhea
3	6 mo	13,900	2.97	32	< 0.03		4	diarrhea
4	6 mo	14,400	3.92	52			4	
5	7 mo	12,400	4.57	36	0.06		4	diarrhea
6	11 mo	13,600	2.04	29	2		4	
7	1 yr	9,300	2.88	63	2	0.75	4	diarrhea
8	1 yr	5,700	3.06	34		8	4	
9	1 yr	16,700	2.51	57		6	3	diarrhea
10	1 yr	12,200	2.09	79		3	5	
11	1 yr	12,100	4.11	78		12	4	
12	1 yr	12,200	2.04	51	1	0.38	4	diarrhea
13	1 yr	10,000	2.18	54			3	diarrhea
14	1 yr	4,700	2.85	32		12	5	diarrhea
15	1 yr	11,400	3.59	41			3	
16	1 yr	14,600	6.44	66	< 0.03		5	diarrhea
17	1 yr	13,500	2.57	55		0.38	4	
18	1 yr	12,500	2.73	48	1	12	5	eruption
19	1 yr	10,200	2.89	45	0.06		4	diarrhea
20	1 yr	12,700	2.58	38	1		5	diarrhea
21	1 yr	8,200	3.10	44		4	4	diarrhea
22	1 yr	15,100	2.01	19			4	diarrhea
23	1 yr	16,000	3.18	57	< 0.03		5	
24	1 yr	10,300	4.26	48	0.06	0.25	4	diarrhea
25	1 yr	11,100	8.79	43	0.06	0.25	4	
26	1 yr	11,100	8.79	43	0.06	0.25	4	diarrhea
27	1 yr	10,700	3.35	71		8	3	
28	1 yr	9,900	2.22	32	< 0.03		4	diarrhea
29	1 yr	10,200	3.00	69	1	0.38	3	
30	1 yr	8,600	2.18	43		6	4	
31	1 yr	9,300	2.01	44			4	
32	1 yr	10,900	2.56	52			4	diarrhea
33	1 yr	15,000	2.36	81			4	diarrhea
34	2 yr	12,000	3.89	69	0.06	4	3	
35	2 yr	16,100	4.57	75	0.12		5	diarrhea
36	2 yr	7,600	2.21	47	0.06		5	
37	2 yr	7,200	2.30	45		12	3	
38	2 yr	8,600	2.15	40			5	
39	2 yr	12,600	2.61	63	< 0.03		3	diarrhea
40	2 yr	8,600	5.55	60		0.25	5	diarrhea
41	2 yr	9,500	4.18	59			3	diarrhea
42	2 yr	7,000	2.18	19		4	5	
43	2 yr	9,900	2.55	55			5	diarrhea
44	2 yr	5,500	2.15	68	1		5	
45	2 yr	12,200	5.77	45		2	3	
46	2 yr	20,100	3.56	62	< 0.03		5	diarrhea
47	3 yr	8,100	3.92	48	1	12	3	
48	3 yr	16,000	4.23	66	< 0.03	4	4	
49	3 yr	7,500	2.18	80	0.06		5	diarrhea
50	3 yr	9,800	3.59	76	0.06		5	

Table 2. Patients hospitalized after CVA/AMPC* treatment

Age (years)	Before treatment				Treatment (days)	On admission				Clinical effect
	WBC (/μL)	Neutrophil (%)	CRP (mg/dL)	Nasopharyngeal bacteria		WBC (/μL)	Neutrophil (%)	CRP (mg/dL)	Nasopharyngeal bacteria	
1	16,800	70	14.88	<i>S.pneumoniae</i> (< 0.03), <i>H.influenzae</i> (3.0)	1	9,900	32	10.61	<i>H.influenzae</i> (3.0)	Unknown
1	15,100	73	3.65	<i>H.influenzae</i> (2.0)	1	15,100	62	3.05	<i>H.influenzae</i> (2.0)	Unknown
1	11,300	47	3.21	<i>S.pneumoniae</i> (< 0.03)	1	8,600	34	3.03	Not detected	Unknown
1	10,200	27	6.73	<i>S.pneumoniae</i> (< 0.03)	2	9,300	22	0.54	Not detected	Unknown
1	18,200	72	3.50	Not detected	1	10,400	58	2.39	Not detected	Unknown
1	11,800	48	2.90	<i>H.influenzae</i> (0.25)	1	8,400	34	0.94	<i>H.influenzae</i> (0.25)	Unknown
1	13,500	82	2.91	<i>S.pneumoniae</i> (2.0)	2	11,400	63	2.04	Not detected	Unknown
2	17,100	75	6.72	<i>H.influenzae</i> (12)	4	5,700	15	2.61	<i>H.influenzae</i> (12)	Poor

*: Clavulanate acid/amoxicillin

(): MIC (μg/mL) to penicillin G in *S. pneumoniae* or to ampicillin in *H. influenzae*

を検証する必要があると考え、著者は今回の検討を行った。その結果、対象とした51名中50名は本薬剤を3~5日間内服することで、肺炎の主要な症状に改善を認め、本薬剤は小児の肺炎にも有効であることを示す成績が得られた。

診療ガイドライン³⁾の記載にある、AMPC単独にするかCVAを加えた薬剤にするかについてであるが、今回は原因菌としてβ-lactamase産生菌が推定された例はなく、AMPC単独でも同程度の効果であったと予想される。しかし、β-lactamase産生の*H. influenzae*が4~8%の頻度で検出されること¹²⁾と、常在菌が産生するβ-lactamaseがpenicillin系抗菌薬を分解すると考えられていることからβ-lactamase阻害剤を有する本薬剤を用いることは、AMPC単独より有効な例が多いと考えられる。

近年、抗菌薬の有効性をpharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) から考慮することが重要とされている。AMPC単剤を空腹時に25 mg/kgで13名の小児に投与した時の最高血中濃度は投与後1時間で8.9 μg/mLとされている¹³⁾。CVA/AMPCの1:14製剤の成績で、AMPCとして45 mg/kgを18名の小児に空腹時に投与すると最高血中濃度は平均で16.5±7.1 μg/mLと25 mg/kg投与時のほぼ倍の値を示した¹⁴⁾。β-lactam薬は原因菌のMICをこえる血中濃度の時間と有効性が比例するとされている。Craigらは中耳炎の小児において、MICをこえる血中濃度を維持する時間 (time above MIC, T>MIC)が投与間隔の40~50%の場合、80~85%の細菌学的効果が得られることを報告¹⁵⁾している。CVA/AMPC 1:14製剤の投与間隔は12時間になるので、MICが4 μg/mLの場合、その46%に相当する約5.5時間にわたってMICを上回る血中濃度が維持されるので、理論的にも有効¹⁵⁾と考えられる。MICが8 μg/mL以上になると、T>MICが40%に達しないため、有効率は低下することになる。今回の症例のなかには上咽頭からの

検出菌なので、必ずしも原因菌と一致していない可能性はあるが、ABPCに対するMICが12 μg/mLの株が検出された児では、4日間投与したが症状の改善を認めず、入院治療を行った。その1例を除き、MICが8~12 μg/mLである*H. influenzae*が分離された7名では有効であった。これは少数例のための誤差によるものか、前述の理論は肺炎と中耳炎では多少異なるのかは、さらに多くの投与例の解析が必要と思われた。

CVA/AMPC 1:14製剤の副作用として、下痢・軟便の頻度が高かった。中耳炎の臨床試験の際には107例中36例(33.6%)に下痢・軟便が認められた³⁾。今回の検討では重篤な症状ではなかったが、下痢・軟便が58例中26例(44.8%)と、中耳炎の臨床試験における成績より高かった。これは今回対象とした年齢が3歳以下であり、臨床試験より低年齢の児が多かったためと思われる。しかし、本薬剤の投与を中止するほどの重症例は認めず、20例は止痢剤を使用せずに回復した。

CVA/AMPC 1:14製剤は乳幼児の肺炎に対する有効性は高く、広域cephem薬であるcefditoren-pivoxilやcefcapene-pivoxilなどのこれまでに報告^{16,17)}された抗菌薬の成績と大きな差は認められなかった。したがって、小児の肺炎で原因菌が不明な際に投与される抗菌薬として適切な薬剤と考えられた。しかし、下痢・軟便の頻度が高いため、原因菌のMICが2 μg/mL以下の菌であれば、多少減量して投与することも考慮すべきと思われた。

文 献

- 1) Todd P A, Benfield P: Amoxicillin/clavulanic acid. An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1990; 39: 264-307
- 2) 黒崎知道, 鳥羽 剛, 斉藤能厚, 池上 宏, 太田文夫, 森 淳夫: 小児下気道感染症における起炎菌の実態とオーグメンチン小児用顆粒の臨床効果の検討。小児科臨床 1989; 42: 1175-81
- 3) 岩田 敏, 馬場駿吉: 高用量アモキシシリン/クラブ

- ラン酸製剤の有用性。新薬と臨床 2005; 54: 1056-72
- 4) 杉田麟也, 山中 昇, 工藤典代, 伊藤理恵, 川合基司, 大脇一郎, 他: 小児中耳炎患者を対象としたクラバン酸・アモキシシリン配合剤(クラバモックス[®])小児用ドライシロップの有効性, 安全性の検討。Jpn J Antibiot 2007; 60: 221-41
 - 5) 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
 - 6) 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。日化療会誌 2003; 51: 144-51
 - 7) 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—。Chemotherapy 1990; 38: 102-5
 - 8) National Committee for Clinical Laboratory Standards: MIC testing supplemental tables; M100-S13 (M7), 2003
 - 9) Subcommittee on Management of Acute Otitis Media: Clinical practice guideline. Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2004; 113: 1451-65
 - 10) 日本耳科学会・日本小児耳鼻咽喉科学会・日本耳鼻咽喉科感染症研究会: 小児急性中耳炎診療ガイドライン。小児耳鼻咽喉科 2006; 27: 71-107
 - 11) 藤井良知: 最新の抗菌薬(19) クラバン酸カリウム・アモキシシリン小児用顆粒。Jpn J Antibiot 1987; 40: 933-45
 - 12) 星野 直, 佐藤吉壮, 豊永義清, 花木秀明, 砂川慶介: 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—。第 56 回日本化学療法学会総会, 2008
 - 13) McCracken G M Jr: A comparison of the pharmacokinetics of bacampicillin, ampicillin, amoxicillin, and cyclacillin: oral administration in infants and children. Bull N Y Acad Med 1983; 59: 468-76
 - 14) クラバモックス[®]小児用ドライシロップインタビューフォーム, グラクソ・スミスクライン
 - 15) Craig W A, Andes D: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 255-9
 - 16) 藤井良知, 吉岡 一, 奥野晃正, 藤田晃三, 室野晃一, 丸山静男, 他: 小児科領域における cefditoren pivoxil 粒剤の総合評価。Jpn J Antibiot 1993; 46: 95-114
 - 17) 藤井良知, 阿部敏明, 田島 剛, 寺嶋 周, 目黒英典, 森 淳夫, 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。Jpn J Antibiot 1995; 48: 921-41

Clinical studies of clavulanate acid/amoxicillin (1 : 14 ratio) in children with pneumonia

Hiroshi Sakata

Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital, 1-24 Asahikawa, Hokkaido, Japan

Between January 2008 and October 2008, 58 children with pneumonia with CRP exceeding 2 mg/dL were treated with clavulanate acid/amoxicillin(CVA/AMPC) as outpatients and evaluated for clinical efficacy. Patients were 6 months to 3 years old. CVA/AMPC was administered orally at a daily dose of 90 mg/kg as AMPC 2 times a day before meals for 3 to 5 days. The clinical efficacy of 7 patients could not be evaluated because they were hospitalized within 3 days after CVA/AMPC treatment. Clinical efficacy rate 98.0% (50/51). The patient evaluated as poor was infected with *Haemophilus influenzae* (MIC to ampicillin: 12 μ g/mL). Adverse effects were diarrhea or loose stool observed in 26 patients (44.8%) and rash in 1 (1.7%).