

【原著・臨床】

小児の細菌性呼吸器感染症に対する amoxicillin, cefcapene-pivoxil
および faropenem の多施設共同無作為比較試験

坂 田 宏

旭川厚生病院小児科*

(平成 22 年 1 月 12 日受付・平成 22 年 4 月 5 日受理)

2008 年 10 月から 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。登録患者は AMPC 68 名, CFPN-PI 68 名, FRPM 76 名であった。有効性は AMPC 64 名, CFPN-PI 65 名, FRPM 69 名で検討したが、3 群に有意差はなかった。疾患別の有効性は肺炎・気管支炎では 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%) が有効であった。咽頭炎・扁桃炎では AMPC は 27 名中 27 名 (100%), CFPN-PI は 31 名中 30 名 (96.8%), FRPM は 30 名中 29 名 (96.7%) が有効と判定された。A 群溶連菌感染症における除菌率で 4~6 日間投与例は AMPC が 15 名中 15 名 (100%), CFPN-PI が 18 名中 18 名 (100%), FRPM が 14 名中 10 名 (71.4%) と有意に FRPM の除菌率が低かった。7~10 日間投与では AMPC が 9 名中 8 名 (88.9%), CFPN-PI が 4 名中 3 名 (75.0%), FRPM が 10 名中 7 名 (70.0%) と、FRPM の除菌率が低かった。副作用は AMPC 66 名中 9 名 (13.6%), CFPN-PI 66 名中 5 名 (7.6%), FRPM 72 名中 10 名 (13.9%) に下痢が認められた。服用性では AMPC は 66 名中 41 名 (62.1%), CFPN-PI は 66 名中 24 名 (36.4%), FRPM は 71 名中 62 名 (87.3%) で服用が容易と評価され、有意に FRPM の服用性が優れていた ($p < 0.001$)。

Key words: amoxicillin, cefcapene-pivoxil, faropenem, pneumonia, child, respiratory tract infection (RTI)

近年、小児の呼吸器感染症の主要な原因菌である *Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* では、penicillin 系および cephalosporin 系薬に低感受性を示す株が増加しており、その原因の一つに抗菌薬の不適切な使用があげられている。このような耐性菌による感染症に対しての抗菌薬の選択および耐性菌の増加の防止を目的として、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』¹⁾(以下、診療ガイドライン)が作成された。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。そこで著者らは、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原因菌が不明の肺炎に使用することが推奨されている amoxicillin (AMPC) と cefcapene-pivoxil (CFPN-PI)、さら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 薬剤の有効性について、多施設共同無作為比較臨床試験を行ったので、その成績を報告する。

I. 対象と方法

2008 年 10 月から 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、血液検査で白血球数増多や CRP 陽性、あるいは咽頭の溶連菌迅速抗原検査で陽性を認め、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 薬剤のいずれかを無作為に割り当てて、3~5 日間 (溶連菌迅速抗原陽性者は 5 日以上も可とした) 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。統計学的有意差を求めるのに必要な症例を設定せず、対象期間中に集積された症例で検討するパイロット試験に準じた。試験開始にあたっては、当院の臨床試験等にかかわる委員会で検討された。また、臨床効果は自覚症状・他覚所見および検査所見の成績をもとに、日本化学療法学会の小児科領域抗

*北海道旭川市 1 条通 24

菌薬臨床試験における判定基準²⁾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。

3薬剤のいずれかを投与する前に肺炎・気管支炎の小児では喀痰もしくは上咽頭スワブを、咽頭・扁桃炎の小児は咽頭スワブ、中耳炎の小児では耳漏、耳漏がない例では上咽頭スワブを採取して培養を行った。*Streptococcus pyogenes*による咽頭炎・扁桃炎の小児は再診時に、咽頭培養を行い、除菌を確認した。治療終了後も*S. pyogenes*を検出した場合は、以前の報告³⁾と同様に*emm*遺伝子解析による型別およびPulsed-field gel electrophoresis (PFGE)で治療前の菌の同一性を検討した。

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もと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。

対象の選択にあたっては、細菌性感染を疑う根拠として、白血球数が15,000/ μ L以上もしくはCRP値が陽性、咽頭炎・扁桃炎では溶連菌迅速抗原陽性とした。患者の症状や疾患の流行状況から担当医の判断でアデノウイルス迅速診断キット、インフルエンザウイルス迅速診断キット、肺炎マイコプラズマおよび肺炎クラミジア抗体検査を用いて、適応外疾患を除外するように努めた。そして、以下の患者は除外した。①未熟児、新生児の患者、②重症感染症で経口薬による治療の対象と考えられない患者、③ β -lactam系抗生物質にアレルギーの既往歴のある患者、④azithromycinを内服後7日経過していない患者、⑤主たる疾患が中耳炎の場合、鼓膜切開された患者は脱落とする、⑥他の抗菌化学療法が施行され、すでに症状が改善しつつある患者、⑦他の抗菌薬(全身投与)の併用治療を必要とする者で、被験薬の有効性・安全性の判定が困難な患者、⑧重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、被験薬の有効性・安全性の判定が困難な患者、⑨重篤な心・肝または腎機能障害などを有する患者、⑩インフルエンザウイルス抗原、アデノウイルス抗原、肺炎マイコプラズマおよび肺炎クラミジア抗体が陽性の患者、⑪その他、担当医師が不適当と判断した患者。

患者から検出された*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*は日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法⁴⁾で薬剤感受性を測定した。 β -lactamase産生能はnitrocefinを基質としたchromogenic disc method(セフィナーゼ, Becton Dickinson Microbiology Systems)を用いて測定した。測定した薬剤は*S. pneumoniae*ではpenicillin G (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 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。

患者背景因子はデータの性質、尺度に応じて χ^2 検定、Kruskal-WallisのH検定、多重比較等により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 χ^2 検定、Kruskal-WallisのH検定、多重比較等により3群間の比較を行った。p<0.05を有意差ありとした。比較する各群の例数が10名程度以下の場合には検定を省略した。

II. 結 果

1. 患者背景

登録患者はAMPC 68名, CFPN-PI 68名, FRPM 76名であったが、再診しなかった児が6名、登録したが担当医の判断で治療方針を変更した児が2名認められたため、安全性評価対象症例はAMPC 66名, CFPN-PI 66名, FRPM 72名であった。さらに、対象疾患ではなかった児が4名、保護者からの中止の申し出が2名認められたため、臨床効果の判定はAMPC 64名, CFPN-PI 65名, FRPM 69名で行った。服用性は情報が得られたAMPC 66名, CFPN-PI 66名, FRPM 71名で評価した。

Table 1に有効性を判定した患者の背景を示したが、3群に有意な差は認めなかった。

2. 有効性

1) 肺炎・気管支炎

Table 2に肺炎・気管支炎の患者背景と投与成績を示した。有効性を評価したのはAMPC 34名, CFPN-PI 33名, FRPM 38名であった。3群の背景に有意差は認めなかった。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Table 3に示した。無効例については治療変更時に、再度各種ウイルス抗原検査、抗体検査を行ったが陽性を示すものはなかった。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

Table 1. Characteristics of the patients evaluated clinical efficacy

background factor		no. of patients				statistical test
		amoxicillin	cefcape- pivoxil	faropenem	total	
total		64	65	69	198	
gender	male	45	43	38	126	n.s.
	female	19	22	31	72	
disease	pharyngitis/tonsillitis	27	31	30	88	n.s.
	bronchitis/pneumonia	34	33	38	105	
	acute otitis media	3	1	1	5	
age (years)	< 3	29	23	27	79	n.s.
	3 ≤, < 6	23	26	25	74	
	6 ≤	12	16	17	45	
weight (kg)	< 10	9	1	11	21	n.s.
	10 ≤, < 20	43	48	43	143	
	20 ≤	12	16	15	43	

n.s.: no significant differences

Table 2. Characteristics and efficacy of the patients with pneumonia/bronchitis

Background factors and clinical efficacy		No. of patients			statistical test
		amoxicillin	cefcape- pivoxil	faropenem	
total		34	33	38	—
gender	male	23	20	21	n.s.
	female	11	13	17	
age (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	
dose (mg/kg/day)		33.3 ± 3.5	9.1 ± 0.4	14.9 ± 0.6	—
treatment duration (days)		4.6 ± 1.6	4.3 ± 1.0	4.4 ± 1.1	n.s.
laboratory findings before treatment	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.
organisms isolated from nasopharyngeal swabs or sputums before treatment	<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	
clinical efficacy	improved	31	30	36	n.s.
	slightly improved	0	0	0	
	not improved	3	3	2	
	efficacy rate	91.2	90.9	94.7	

n.s.: no significant differences

検出されていた。Table 4 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。

2) 咽頭炎・扁桃炎

Table 5 に咽頭炎・扁桃炎の患者背景と投与成績を示した。有効性を評価したのは AMPC 27 名, CFPN-PI 31 名, FRPM 30 名であった。3群の背景に有意差は認めな

かった。AMPC は 27 名中全員 (100%), CFPN-PI は 31 名中 30 名 (96.8%), FRPM は 30 名中 29 名 (96.7%) が有効と判定された。

88 名はいずれも溶連菌迅速抗原陽性者であったが、咽頭培養で *S. pyogenes* が検出されたのは AMPC が 24 名, CFPN-PI 22 名, FRPM 24 名であった。抗菌薬投与後に

Table 3. Characteristics of patients with pneumonia/bronchitis who were not improved by initial antibiotic treatment

Age	Initial treatment			WBC (/ μ L)	CRP (mg/dL)	Nasopharyngeal bacteria	secondary treatment
	drug	dose (mg/kg/day)	duration (days)				
4 years	amoxicillin	32.2	4	8,400	1.57	<i>S.pneumoniae</i> (1) <i>H.influenzae</i> (2)	admission
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	cefcape-pivoxil	9.1	3	6,800	3.88	Not isolated	admission
1 years	cefcape-pivoxil	9.2	6	8,100	2.75	<i>S.pneumoniae</i> (< 0.06) <i>H.influenzae</i> (8)	cefditoren-pivoxil
2 years	cefcape-pivoxil	9.2	5	8,700	1.20	<i>S.pneumoniae</i> (2)	admission
10 months	faropenem	15.0	3	11,500	1.28	<i>S.pneumoniae</i> (1) <i>H.influenzae</i> (0.5)	clavulanic acid/amoxicillin
11 months	faropenem	15.0	4	11,200	1.30	<i>S.pneumoniae</i> (< 0.06) <i>H.influenzae</i> (1)	cefditoren-pivoxil

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

Table 4. Efficacy rates of patients with pneumonia/bronchitis by isolated organisms

isolated organisms	antibiotics	no. of patients				total	efficacy rate (%)
		improved	slightly improved	not improved			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	amoxicillin	8	0	0	8	100.0	
	cefcape-pivoxil	9	0	1	10	90.0	
	faropenem	11	0	0	11	100.0	
<i>Haemophilus influenzae</i>	amoxicillin	7	0	2	9	77.8	
	cefcape-pivoxil	4	0	0	4	100.0	
	faropenem	7	0	0	7	100.0	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> and <i>Haemophilus influenzae</i>	amoxicillin	8	0	1	9	88.9	
	cefcape-pivoxil	8	0	1	9	88.9	
	faropenem	10	0	2	12	83.3	

Table 5. Characteristics and efficacy of the patients with pharyngitis/tonsillitis

Background factors and clinical effect		no. of patients			statistical test
		amoxicillin	cefcape-pivoxil	faropenem	
total		27	31	30	—
gender	male	20	22	16	n.s.
	female	7	9	14	
age (years)	< 3	3	2	2	n.s.
	3 \leq , < 6	12	13	13	
	6 \leq	12	16	15	
	mean	5.4 \pm 2.6	5.6 \pm 2.2	5.7 \pm 2.3	
dose (mg/kg/day)		31.3 \pm 4.2	9.3 \pm 0.5	14.9 \pm 1.2	—
treatment duration (days)		6.2 \pm 2.1	5.5 \pm 1.8	6.6 \pm 2.3	n.s.
clinical efficacy	improved	27	30	29	n.s.
	slightly improved	0	1	1	
	not improved	0	0	0	
	efficacy rate	100	96.8	96.7	

S. pyogenes を検出した児は 10 名おり、これらの児の投与前後で検出された *S. pyogenes* の相同性を検討した。Ta-

ble 6 に示したように CFPN-PI 投与の 1 名で投与前と後で菌の性状が異なることが判明したため、この例では菌

Table 6. Properties of *Streptococcus pyogenes* strains before and after treatment

case No.	treatment	dose	duration	T type		emm type		PFGE pattern
		mg/day	days	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment	
1	amoxicillin	27.6	8	25	25	75	75	coincident
2	cefcapene-pivoxil	9.3	8	4	4	4	4	coincident
3	cefcapene-pivoxil	9.3	5	12	25	12	75	no coincident
4	faropenem	15	5	25	25	75	75	coincident
5	faropenem	13.3	5	B3264	B3264	89	89	coincident
6	faropenem	15	5	25	25	75	75	coincident
7	faropenem	15	11	4	4	4	4	coincident
8	faropenem	15	10	25	25	75	75	coincident
9	faropenem	15	10	12	12	12	12	coincident
10	faropenem	14.6	4	12	12	12	12	coincident

Table 7. Eradication rates of patients with pharyngitis/tonsillitis by *Streptococcus pyogenes*

treatment duration	patients	antibiotics			statistical test
		amoxicillin	cefcapene-pivoxil	faropenem	
4-6 days	total	15	18	14	p = 0.011
	eradicated	15	18	10	
	%	100	100	71.4	
7-10 days	total	9	4	10	n.s.
	eradicated	8	3	7	
	%	88.9	75.0	70.0	

n.s.: no significant differences

Table 8. Evaluation of the ease of taking the drug

evaluation	no. of patients			statistical test
	amoxicillin	cefcapene-pivoxil	faropenem	
very easy	7	4	37	p < 0.001
easy	34	20	25	
ordinary	20	31	9	
difficult	5	11	0	
refused	0	0	0	

が消失したと判定した。Table 7 に *S. pyogenes* による咽頭炎・扁桃炎患者での除菌率を示した。4~6 日間の短期投与例は AMPC が 15 名中 15 名 (100%)、CFPN-PI が 18 名中 18 名 (100%)、FRPM が 14 名中 10 名 (71.4%) と有意に FRPM の除菌率が低かった。7~10 日間投与では AMPC が 9 名中 8 名 (88.9%)、CFPN-PI が 4 名中 3 名 (75.0%)、FRPM が 10 名中 7 名 (70.0%) と有意差はなかったが、FRPM の除菌率が低かった。

3. 安全性

副作用は AMPC 66 名中 9 名 (13.6%)、CFPN-PI 66 名中 5 名 (7.6%)、FRPM 72 名中 10 名 (13.9%) 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。

4. 服用性

服用性の成績を Table 8 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 66 名中 41 名 (62.1%)、CFPN-PI が 66 名中 24 名 (36.4%)、FRPM が 71 名中 62 名 (87.3%) と FRPM が他の 2 薬剤より有意に内服性が優れていた ($p < 0.001$)。

5. 検出菌の感受性

検出された菌の薬剤感受性を Table 9 に示した。*S. pneumoniae* は 64 株が分離され、PSSP が 25 株 (39.1%)、PISP が 27 株 (42.1%)、PRSP が 12 株 (18.8%) であった。MIC₉₀ が最も良かったのは 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

Table 9. Antibiotic susceptibilities of isolated organisms

causative organisms		no. of strains	antibiotics	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
classification	range			MIC ₅₀	MIC ₉₀	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicillin susceptible strains	25	amoxicillin	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
			cefcape	$\leq 0.06 - 2$	0.25	0.5
			cefdinir	$\leq 0.06 - 1$	0.5	1
			faropenem	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	Penicillin intermediate resistant strains	27	amoxicillin	$\leq 0.06 - 1$	0.25	0.5
			cefcape	$\leq 0.06 - 1$	0.5	1
			cefdinir	$\leq 0.06 - 4$	2	4
			faropenem	$\leq 0.06 - 0.25$	0.12	0.25
	Penicillin resistant strains	12	amoxicillin	0.5 - 2	1	1
			cefcape	0.5 - 1	1	1
			cefdinir	4 - 8	8	8
			faropenem	0.25 - 0.5	0.25	0.5
	total	64	amoxicillin	$\leq 0.06 - 2$	0.12	1
			cefcape	$\leq 0.06 - 2$	0.5	1
			cefdinir	$\leq 0.06 - 8$	1	8
			faropenem	$\leq 0.06 - 0.5$	≤ 0.06	0.25
<i>Haemophilus influenzae</i>	β -lactamase positive strains	7	amoxicillin	32 - > 64	64	> 64
			cefcape	$\leq 0.06 - 2$	≤ 0.06	2
			cefdinir	0.25 - 8	0.5	8
			faropenem	0.5 - 4	0.5	4
			clavulanic acid/ amoxicillin	1 - 16	1	16
	β -lactamase negative ampicillin susceptible strains	51	amoxicillin	0.12 - 2	0.5	1
			cefcape	$\leq 0.06 - 2$	≤ 0.06	0.5
			cefdinir	0.12 - 8	0.5	2
			faropenem	0.12 - 4	0.25	2
			clavulanic acid/ amoxicillin	0.12 - 2	0.5	1
	β -lactamase negative ampicillin intermediate resistant and resistant strains	45	amoxicillin	2 - 16	4	8
			cefcape	0.12 - 4	2	2
			cefdinir	1 - 16	4	8
			faropenem	0.5 - 8	4	8
			clavulanic acid/ amoxicillin	2 - 16	4	8
	total	103	amoxicillin	0.12 - > 64	2	16
cefcape			$\leq 0.06 - 4$	0.5	2	
cefdinir			0.12 - 16	2	8	
faropenem			0.12 - 8	1	4	
clavulanic acid/ amoxicillin			0.12 - 16	1	8	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	85	amoxicillin	0.008 - 0.015	0.015	0.015	
		cefcape	0.008 - 0.015	0.008	0.008	
		cefdinir	0.008 - 0.015	0.008	0.015	
		faropenem	0.015 - 0.03	0.015	0.03	

BLNAS 51 株(49.5%), BLNAI+BLNAR 45 株(43.7%), BLPAR 7 株 (6.8%) であった。MIC₉₀が最も良かったのは CFPN で 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。*S. pyogenes* では CFPN

が 0.008 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CFDN と AMPC が 0.015 $\mu\text{g}/\text{mL}$, FRPM が 0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

III. 考 察

診療ガイドラインで推奨されている、生後2カ月から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 (SBTPC), さらに広域cephalosporin系薬としてCFPN-PI, cefditoren-pivoxil (CDTR-PI), ceftem-pivoxil (CFTM-PI)をあげている¹⁾。溶連菌感染症には原則的にAMPC 10日間投与、CFPN-PI, CDTR-PI, CFTM-PI, CFDNの5日間投与を推奨している。

診療ガイドラインでは肺炎の治療においてpenicillin系薬とcephalosporin系薬は併記され、どちらを優先すべきかは記載されていない。諸外国では、一般的にAMPCを推奨していることが多い^{5,6)}ことから、広域cephalosporin系薬は、乳幼児の肺炎の原因菌として頻度が高い*S. pneumoniae*と*H. influenzae*に優れた抗菌力を有していることから診療ガイドラインに採用されたと考えられる。しかし、本邦に限らず諸外国でも、小児の肺炎においてpenicillin系薬とcephalosporin系薬の有効性を比較検討した報告はきわめて少ない⁷⁾のが実情である。さらに、本邦の抗菌薬の臨床投与成績は、現在ほど耐性化が進んでいない時期に行われた治験時のもの⁸⁻¹⁰⁾である。そこで、現在の耐性菌が多いなかで、AMPC, CFPN-PI, FRPMの3薬剤の小児の細菌性呼吸器感染症に対する有効性を比較することを目的として、今回の試験を行った。

FRPMはβ-lactam系に属するpenem系薬である。診療ガイドラインではとりあげられていない薬剤であるが、肺炎の適応を有しており、治験時の成績¹¹⁾および横田らの小児細菌感染症に対する本薬剤の検討で有効率が高く¹²⁾、評価されている。

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PSSP, PISP, PRSPそれぞれのMIC₉₀はFRPMでは≤0.06 μg/mL, 0.25 μg/mL, 0.5 μg/mL, CFPNでは0.5 μg/mL, 1 μg/mL, 1 μg/mL, AMPCでは≤0.06 μg/mL, 1 μg/mL, 4 μg/mLで、FRPMの抗菌活性は優れていた¹³⁾。同様に、BLNAS, BLNAI+BLNARのMIC₉₀はFRPMでは1 μg/mL, 4 μg/mL, CFPNでは0.5 μg/mL, 2 μg/mL, AMPCでは1 μg/mL, 8 μg/mLであった¹⁴⁾。著者が行った*S. pyogenes*の成績ではFRPMとCFPNのMIC₉₀は0.008 μg/mL, AMPCでは0.015 μg/mL¹⁵⁾と3薬剤とも優れた抗菌活性を示した。

本邦における小児の肺炎に対する投与成績はAMPCの有効性に関する報告は認められなかったが、治験時の成績としてCFPN-PIは25例中23例(92.0%)⁸⁾、FRPMは45例中41例(91.1%)¹¹⁾と高い有効性を示した。今回の成績では3薬剤とも90%以上の高い有効率を示し、有意差を認めなかった。

溶連菌感染症においては多くの抗菌薬投与試験があり、Caseyらがそれらをまとめてmeta-analysisを行い、penicillin系薬よりcephalosporin系薬のほうが、除菌率が高いことを明らかにした¹⁶⁾。さらにcephalosporin系薬であれば、短期間投与でも10日間投与と同様な効果があることも報告した¹⁷⁾。著者はCFPN-PIはAMPC 10日間と比較して、5日間でも除菌率に差がないことを報告した¹⁸⁾が、本邦ではAMPC 5日間およびFRPMの溶連菌感染症への有効性を比較した報告がないため、今回併せて検討した。結果として、4~6日間投与群の比較では有意にFRPMの除菌率が低かった。また、7~10日間投与群でも有意差はなかったが、FRPMで除菌率が低かった。これまでの成績^{11,12)}で、特にFRPMの*S. pyogenes*に対する有効性が低かったという報告はなく、今回の結果となった理由は明らかではない。患者群の規模が小さいことが一因とも考えられ、FRPMの短期間投与の溶連菌感染症に対する効果は、さらに大規模な試験による評価が必要と思われる。

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。本薬剤はAMPCとCFPN-PIに比べて、服用性が有意にすぐれていたことから、抗菌薬の内服が困難で効果が期待できない児に対して、本薬剤は有用と思われる。

小児の呼吸器感染症の治療における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う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^{12,13,19)}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、本薬剤を使用することで耐性菌の動向が変化するか不明な点も多く、さらに追跡が必要である。

謝 辞

本研究に御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, 協和企画, 東京, 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。日化療会誌 2003; 51: 144-51
- 3) 坂田 宏：溶連菌感染症を反復した児から検出された A 群溶血連鎖球菌における *emm* 型別と PFGE パターン解析。感染症誌 2009; 83: 647-51
- 4) 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
- 5) British Thoracic Society Standards of Care Committee: British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood. Thorax 2002; 57 (suppl 1): i1-24
- 6) Grant G B, Campbell H, Dowell S F, Graham S M, Klugman K P, Mulholland E K, et al: Recommendations for treatment of childhood non-severe pneumonia. Lancet Infect Dis 2009; 9: 185-96
- 7) Kabra S K, Lodha R, Pandey R M: Antibiotics for community acquired pneumonia in children. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD004874
- 8) 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
- 9) 藤井良知, 吉岡 一, 奥野晃正, 藤田晃三, 丸山静男, 室野晃一, 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
- 10) 坂田 宏, 梯 仁志, 藤田晃三, 吉岡 一, 井関憲一, 室野晃一, 他：小児科領域における Ceftoram pivoxil 細粒の基礎的並びに臨床的検討。Jpn J Antibiot 1989; 42: 1727-34
- 11) 藤井良知, 阿部敏明, 田島 剛, 寺嶋 周, 目黒英典, 佐藤 肇, 他：ファロペネ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。日化療会誌 1997; 45: 872-90
- 12) 横田隆夫, 阿座上志郎, 安倍 隆, 尾崎 亮, 小島正, 小泉友喜彦, 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。Jpn J Antibiot 2008; 61: 366-78
- 13) 田島 剛, 佐藤吉壮, 豊永義清, 花木英明, 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—肺炎球菌の感受性—。日化療会誌 2008; 56 (suppl A): 155
- 14) 星野 直, 佐藤吉壮, 豊永義清, 花木英明, 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—。日化療会誌 2008; 56 (Suppl A): 154
- 15) 坂田 宏：旭川市における小児の咽頭・扁桃炎から分離された A 群溶連菌の T 血清型と薬剤感受性。Jpn J Antibiot 2008; 61: 359-65
- 16) Casey J R, Pichichero M E: Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. Pediatrics 2004; 113: 866-82
- 17) Casey J R, Pichichero M E: Metaanalysis of short course antibiotic treatment for group A streptococcal tonsillopharyngitis. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 909-17
- 18) Sakata H: Comparative study of 5-day cefcapenepivoxil and 10-day amoxicillin or cefcapenepivoxil for treatment of group A streptococcal pharyngitis in children. J Infect Chemother 2008; 14: 208-12
- 19) 小林寅喆, 中川直子, 卜部恵理子, 松崎 薫, 佐藤弓枝, 砂川慶介：ファロペネムおよび経口抗菌薬の各種臨床分離株に対する抗菌活性の比較。化学療法の領域 2007; 23: 75-88

Clinical efficacy of amoxicillin, cefcapene-pivoxil, or faropenem for treatment respiratory infection in children: a multicentric randomised controlled trial

Hiroshi Sakata

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

In order to compare bacteriological and clinical efficacies, ease of drug ingestion and the safety of amoxicillin (AMPC) 30–40 mg/kg/day, cefcapene-pivoxil (CFPN-PI) 9 mg/kg/day, and faropenem (FRPM) 15 mg/kg/day for the treatment of bacterial respiratory infections in children, a prospective multicenter randomized open-label comparative study was performed in 10 pediatric clinics in Hokkaido between October 2008 and March 2009. Out of 212 children enrolled in this study, 198 including 105 with pneumonia/bronchitis, 88 with pharyngitis/tonsillitis, and 5 with acute otitis media were evaluated for clinical efficacy. Efficacy rates for pneumonia/bronchitis were 91.2% in the AMPC group, 90.9% in the CFPN-PI group, and 94.7% in the FRPM group and those for pharyngitis/tonsillitis were 100%, 96.8% and 96.7%, respectively. For streptococcal infection, the AMPC, CFPN-PI and FRPM groups showed bacteriological eradication rates at the end of 4 to 6 day treatment of 100%, 100% and 71.4%, respectively ($p = 0.011$). Eradication rates with 7 to 10 day treatment were 88.9%, 75.0% and 70.0%, respectively. The rate of ease of FRPM ingestion was significantly higher than those of AMPC and CFPN-PI ($p < 0.001$). The adverse effects were diarrhea in all three groups; 13.6% in the AMPC group, 7.6% in the CFPN-PI group, and 13.9% the FRPM group.