

## 【原著・臨床】

小児細菌感染症に対する ceftriaxone 1 日 1 回投与に  
関するアンケート調査岩田 敏<sup>1,2)</sup>・公文 裕巳<sup>2)</sup>・二木 芳人<sup>2)</sup>・青木 信樹<sup>2)</sup>・賀来 満夫<sup>2)</sup>・和田 光一<sup>2)</sup>  
河野 茂<sup>2)</sup>・砂川 慶介<sup>2)</sup>・三嶋 廣繁<sup>2)</sup>・竹末 芳生<sup>2)</sup>・後藤 直正<sup>2)</sup>・門田 晃一<sup>2)</sup><sup>1)</sup> 独立行政法人 国立病院機構東京医療センター小児科<sup>2)</sup> 社団法人 日本化学療法学会臨床試験委員会

(平成 19 年 8 月 17 日受付・平成 19 年 9 月 14 日受理)

細菌感染症の治療にあたっては優れた抗菌力、抗菌スペクトラムを有する抗菌薬の使用が求められるが、抗菌薬の投与計画は薬物動態も加味して立てられる必要がある。特に、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬においては、PK/PD の観点から“Time above MIC”を基に投与間隔を決定することが肝要である。

Ceftriaxone (CTRX) は、強い抗菌力と広範囲な抗菌スペクトラムを有するセフェム系注射用抗菌薬で、血中半減期が非常に長いという薬物動態上の特徴から、1 日 1 回の投与で十分な作用を示すと考えられ、社団法人 日本化学療法学会会員からも本用法による治療が強く望まれている抗菌薬である。

今回、各種小児細菌感染症に対する CTRX 1 日 1 回投与の現状に関する調査を実施した結果、回答医師の 51% (28/55 名) がすでに CTRX を 1 日 1 回投与で使用していた。CTRX の 1 日 1 回投与での投与量および投与日数は、入院で 50~59 mg/kg・5 日間、外来で 50~59 mg/kg・3 日間であった。

CTRX の 1 日 1 回用法が追加された場合は、外来治療の可能性、入院設備のない施設での治療の可能性、患者・家族の QOL の維持、医療費の軽減がメリットとして多く挙げられた一方、デメリットとしては、患者の緊急時の対応の困難性や薬物アレルギーへの対応リスクが多く挙げられていた。CTRX 1 日 1 回投与を使用したいとする意向は、入院では 51%、外来では 80% であった。しかし、利便性からの乱用を危惧する意見も出され、また「抗菌薬投与に実地医家が熟達していない」との意見もあるため、適正使用のための情報提供が必要と考えられた。

**Key words:** ceftriaxone, child, bacterial infection, once daily intravenous administration

細菌感染症の治療は「抗菌薬ガイドライン」も示しているように、細菌に対してのみならず付着している周辺環境の変化や宿主としてのヒトの条件によって決定する必要がある、そこに抗菌化学療法の難しさがあるとされている<sup>1)</sup>。事実、小児細菌感染症においては、成人と比べて、起炎菌の違い、抗菌薬の体内動態の違い、小児特有の副作用の発現などに加えて、小児での症状の急速な進展も考慮した治療が不可欠である。近年、細菌感染症の初期治療にあってはペニシリン系抗菌薬やセフェム系抗菌薬が、その抗菌スペクトラムの広さや抗菌力の強さから広く用いられる状況がみられるが、これら  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬の使用にあっては抗菌薬の体内動態を見極め、十分量の濃度で標的細菌を排除することが必要である。

細菌感染症の治療に関しては、小児においても外来抗菌薬静注療法 (OPAT) の考え方の普及や、入院患者に対する抗菌薬投与時の医療従事者の負担軽減の観点、受診者や医療機関の医療費削減の観点から、1 日複数回投与が必要な抗菌薬の回数減少が図れる抗菌薬の出現が待たれるところとなった。

Ceftriaxone (CTRX) は、強い抗菌力と広範囲の抗菌スペクトラムを有するセフェム系の注射用抗菌薬として 1984 年に医療の場に登場した。本薬は長時間血中濃度が保たれる特徴があり、その血中半減期は小児でも 5~6 時間と、他のセフェム系抗菌薬に比べると非常に長く、投与 24 時間後の血中濃度は 6  $\mu$ g/mL 以上を示すと報告されている<sup>2,3)</sup>。また、欧米では、CTRX の小児への用法は成人と同様 1 日 1 回投与が可能となっており、有効性および安全性が確立されている。このことから海外では、ネルソン小児科学<sup>4)</sup>、Red Book<sup>5)</sup>、CDC<sup>6)</sup>、AAP/AAFP<sup>7)</sup>、米国救急医学会<sup>8)</sup>の治療指針で、急性中耳炎・急性副鼻腔炎・フォーカス不明の発熱をはじめ小児の各種細菌感染症の治療に、CTRX の 1 日 1 回投与が推奨されている。一方、本邦では、日本外来小児科学会の治療ガイドライン<sup>9)</sup>において CTRX の小児 1 日 1 回投与が推奨されているが、各種感染症治療ガイドラインでは、本薬剤が推奨されているものの、現行の承認用法・用量に従い、CTRX の投与回数は 2 回と記載されている。

これらの状況を受け、社団法人日本化学療法学会では、CTRXの1日1回投与を望む学会員の要望が非常に多いことを考慮し、CTRXの用法の拡大も選択肢の一つとして医療現場に提供されれば、小児細菌感染症の治療にいっそう貢献できるものと判断し、「CTRXの小児に対する用法・用量（1日1回投与）の追加」に関する要望書（2005年7月）および追加要望書（2006年5月）を厚生労働大臣に提出した<sup>10)</sup>。

そこで、本学会では、学会員の要望の現状を正確に把握することを目的に、各種小児細菌感染症に対するCTRXの1日1回投与について、その現状に関するアンケート調査を実施したので報告する。

## I. 調査対象および方法

### 1. 調査対象

社団法人日本化学療法学会に所属し、15歳以下の小児感染症を診療していると思われる小児科、耳鼻咽喉科、内科、および検査科の医師179名を対象とした。

### 2. 調査方法

対象医師に調査票を郵送し、回答は原則郵送としたが、インターネットによる回答も想定してURLを調査票に記載し、郵送調査およびインターネット調査を併行して実施した。

### 3. 調査期間

2006年12月15日から2007年1月12日の4週間に実施した。

## 4. 調査項目

CTRXの使用経験、CTRXの1日1回投与の経験、診療患者数、CTRXの1日1回投与量・投与期間、CTRX 1日1回投与の用法追加時の医療現場の変化・メリット・デメリット・使用意向、回答医師の属性、の各項目について調査を実施した。

## II. 結果

### 1. 母集団と回答医師数

調査対象医師179名から得られた有効回答は55名（郵送52名、インターネット3名）で、回答率は30.7%であった。

### 2. 回答医師の所属

回答医師の所属診療科は、小児科および耳鼻咽喉科が96%と大半を占めた。年齢は、40歳代が44%と多かったものの、50歳代、30歳代、60歳以上ではおのおの20%前後に分布していた。施設形態では、病院勤務医師が75%と多かった（Table 1）。

### 3. 小児細菌感染症に対するCTRXの使用状況

1) 小児細菌感染症に対するCTRXの使用経験およびCTRXの1日1回投与の実施状況

本調査の回答医師55名のうち、小児細菌感染症にCTRXを使用した経験を有する医師は76%（42/55名）で、この経験医師中でCTRXの1日1回使用経験医師は68%（28/41名）であった（Fig. 1）。

### 2) 疾患別小児感染症診療患者数

1医師あたりの月平均小児感染症診療患者数は、入院で18.6名、外来で357.5名であった（Table 2）。

### 3) 疾患別のCTRXの1日1回投与実施率

CTRXの1日1回投与の経験を有する医師で、入院患者を診療していると回答した医師延べ47名での疾患別CTRXの1日1回投与実施率は「中耳炎、肺炎」の順に高かったが、他の疾患では1日1回投与を実施したことのある医師は少なく、全体としての入院患者における実施率は26%であった。外来を診療している医師延べ96名での実施率は「肺炎、気管支炎、中耳炎」の順で高く、肺炎では「80~89%の患者に使用する」および「100%の患者に使用する」とした医師が2名および1名みられた（Table 3）。

### 4) CTRX 1日1回投与時の投与量

CTRX 1日1回投与時の投与量を、Table 4に示した。入院例は、「上気道炎および気管支炎」では20~29 mg/

Table 1. Affiliation of doctors

Specialty	Pediatrics	69% (38/55)
	Otolaryngology	27% (15/55)
	Internal medicine	2% (1/55)
	Acute medicine	2% (1/54)
Age	30-39	17% (9/54)
	40-49	44% (24/54)
	50-59	22% (12/54)
	Over 60	17% (9/54)
Institution	University hospital	33% (17/52)
	Public hospital	23% (12/52)
	Private hospital	19% (10/52)
	Clinic	25% (13/52)
Application for ICD	Authorization doctor	56% (31/55)
	Under an application	6% (3/55)
	A non recognizing doctor.	38% (21/55)

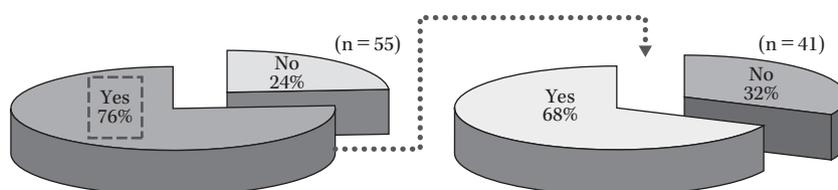


Fig. 1. Number of doctors using ceftriaxone.

Table 2. Number of pediatric patients with infectious diseases classified by diseases (Patients/Mean months)

	Inpatient		Outpatient	
	n	Mean	n	Mean
Upper respiratory tract infection	26	1.2	26	187.5
Bronchitis	25	4.1	26	45.7
Pneumonia	25	6.2	26	8.0
Otitis media	26	2.1	26	64.3
Urinary tract infection	26	0.5	26	1.7
Pyrexia of unknown origin	26	1.0	26	6.0
Others	5	3.5	6	44.3
Total	159	18.6	162	357.5

Table 3. Number and rate of doctors using once-daily treatment with ceftriaxone classified by diseases

	Inpatient			Outpatient		
	n	Number of doctors (%)		n	Number of doctors (%)	
Upper respiratory infection	5	1 (20)		20	6 (30)	
Bronchitis	9	1 (11)		17	9 (53)	
Pneumonia	10	4 (40)		16	14 (88)	
Otitis media	10	6 (60)		19	9 (47)	
Urinary tract infectious	6	0 (0)		11	0 (0)	
Pyrexia of unknown origin	7	0 (0)		13	4 (31)	
Total	47	12 (26)		96	42 (44)	

Table 4. Number of doctors using once-daily treatment with ceftriaxone classified by disease and dosage

	n	20-29 mg/kg	30-39 mg/kg	40-49 mg/kg	50-59 mg/kg	≥ 60 mg/kg	Average (mg/kg)		Median (mg/kg)		Minimum (mg/kg)		Maximum (mg/kg)	
In-patient	Upper respiratory infection	2	1			1	37.5	46.8	37.5	50.0	25.0	25.0	50.0	60.0
	Bronchitis	3	1			2	41.7		50.0	50.0	25.0	25.0	50.0	
	Pneumonia	5				5	50.0		50.0	50.0	25.0	25.0	50.0	
	Otitis media	7			3	3	47.1		50.0	50.0	40.0	25.0	60.0	
	Urinary tract infectious	2				2	50.0		50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	
	Pyrexia of unknown origin	2				2	50.0		50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	
Out-patient	Upper respiratory infection	13	4		3	4	41.7	43.8	45.0	50.0	20.0	20.0	60.0	90.0
	Bronchitis	12	4			7	42.1		50.0	50.0	22.5	20.0	60.0	
	Pneumonia	15	2	2		9	47.2		50.0	50.0	22.5	20.0	90.0	
	Otitis media	12	1		2	7	47.5		50.0	50.0	20.0	20.0	60.0	
	Urinary tract infectious	3	1			2	40.0		50.0	50.0	20.0	20.0	50.0	
	Pyrexia of unknown origin	7	2	1	1	2	39.3		40.0	50.0	20.0	20.0	60.0	

kgと50~59 mg/kgの二峰性に分布し、平均投与量は上気道炎および気管支炎でおのおの37.5 mg/kgおよび41.7 mg/kgであった。「肺炎、尿路感染症、原因不明熱」では50~59 mg/kgが使用され、その平均投与量はいずれも50.0 mg/kgであった。一方、「中耳炎」での平均投与量は47.1 mg/kgであったものの、その分布範囲は40~60 mg/kgであった。

外来患者は、「尿路感染症」で20~29 mg/kgと50~59 mg/kgの二峰性の分布がみられたが、他の疾患では20~90 mg/kgと広く分布しており、中でも肺炎では50~59 mg/kg投与例が60.0%、中耳炎では50~60 mg/kg投与例が75.0%にみられた。おのおの平均投与量でみると、「肺炎、中耳炎」には40 mg/kg台後半の量が、「上気道炎、気管支炎、尿路感染症」には40 mg/kg台前半の量が投与されていた。

#### 5) CTRX 1日1回投与時の投与期間

CTRX 1日1回投与時の投与期間を、Table 5に示し

た。

入院例は、「上気道炎」では全医師が5日間と回答したが、尿路感染症および原因不明熱では5~7日間、肺炎では3~7日間、中耳炎では3~6日間、気管支炎では3~5日間に分布しており、最多の分布は5.0日であった。疾患別の平均投与期間は、尿路感染症および原因不明熱が6.0日、上気道炎が5.0日、肺炎が4.8日、中耳炎が4.6日、気管支炎が4.3日の順であった。

外来例は全体的に入院例より投与期間が短く、中耳炎の3~5日を除くといずれの疾患でも1~4日に分布し、最多の分布は3.0日にみられた。各疾患の平均投与期間は、肺炎が2.9日、気管支炎が2.8日、上気道炎が2.4日、尿路感染症が2.3日、原因不明熱が2.0日の順であった。

Table 5. Number of doctors using once-daily treatment with ceftriaxone classified by disease and dosing period

		n	1 day	2 days	3 days	4 days	5 days	6 days	7 days	Average (days)	Median (days)	Minimum (days)	Maximum (days)	
In-patient	Upper respiratory infection	2					2			5.0	4.9	5.0	3.0	7.0
	Bronchitis	3			1		2			4.3				
	Pneumonia	5			2		1	1	1	4.8				
	Otitis media	7			2		4	1		4.6				
	Urinary tract infectious	2					1		1	6.0				
	Pyrexia of unknown origin	2					1		1	6.0				
Out-patient	Upper respiratory infection	13	4	1	7	1				2.4	2.8	3.0	1.0	5.0
	Bronchitis	12	2		9	1				2.8				
	Pneumonia	15	2		12	1				2.9				
	Otitis media	12			9	2	1			3.3				
	Urinary tract infectious	3	1		2					2.3				
	Pyrexia of unknown origin	7	3	1	3					2.0				

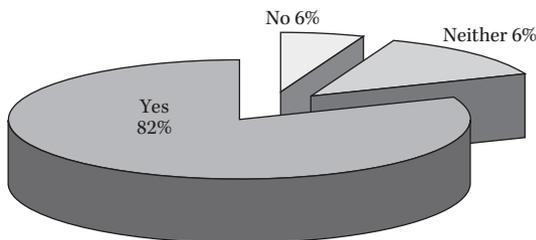


Fig. 2. Therapeutic needs for once-daily treatment with injectable antibiotic agents.

#### 4. 小児細菌感染症に注射用抗菌薬の1日1回投与の用法が追加承認された場合の変化

##### 1) 1日1回の注射用抗菌薬による選択肢の広がり

1日1回投与の注射用抗菌薬が存在した場合の小児感染症の治療について55名の医師の回答は、82%が選択肢が広がると回答した。逆に「小児感染症の選択肢を広げない」と考えている医師は、6%にすぎなかった (Fig. 2)。

##### 2) CTRX 1日1回投与の用法追加による医療現場の変化

CTRXの小児への用法で「1日1回投与が可能」となった場合の医療現場の変化についての55名の医師の回答は、「外来治療機会の拡大」が71%、「入院症例においても1回投与の機会が増大」が35%、「初期治療での経口抗菌薬からの切り替え」が27%、「他注射薬からの切り替え」が22%の順であった (Fig. 3)。

##### 3) CTRX 1日1回投与の用法追加のメリット

CTRX 1日1回投与の用法追加のメリットを、Fig. 4に示した。

55名の医師の複数回答によるCTRXに1日1回投与の用法が追加された場合のメリットとして考えられる点

は、「外来治療が可能」が82%、「無入院施設でも感染症の治療が容易」が56%、「『医療費・特に入院費の軽減』および『患者・家族のQOLの維持』」が55%、「医療従事者の労力軽減」が38%、「『入院による患者の精神的不安軽減』および『入院病床の効率的利用』」が36%、「院内感染の危険軽減」が29%、「点滴漏れリスクの軽減」が20%、「投与回数の減少による確実な投与が可能」が16%の順であった。

この他、自由記載の34回答では、「『医療費の削減』などの『医療経済性』」が12名、「『PK/PDの観点からβ-ラクタム系抗菌薬への耐性の減少の可能性』『高血中濃度は耐性菌を誘導しにくい』などの『耐性菌の観点』」が11名、「『経口より血中濃度を上げる治療が選択可能』『投与回数の減少で安全性上昇』」などの『薬剤の有効性や安全性の観点』」が8名、「『家族の負担減少』などの『その他の観点』」が3名みられた。

##### 4) CTRX 1日1回投与の用法追加のデメリット

CTRX 1日1回投与の用法追加のデメリットを、Fig. 5に示した。

55名の医師の複数回答による、CTRXに1日1回投与の用法が追加された場合のデメリットとして考えられる点は、「抗菌薬投与に実地医家が未熟」が36%、「患者の緊急時の対応が困難」が31%、「薬物アレルギーへの対応リスク」が27%、「入院→外来治療の医療経営上デメリット」が13%、「郡部での外来通院困難」が11%、「家族介護力・居宅の問題」が6%の順であった。

この他、自由記載35回答では、「『乱用による耐性菌拡大の懸念』などの『耐性菌の観点』」が14名、「『乱用の可能性』『副作用出現時は半減期が長いことはデメリット』」などの『薬剤の有効性や安全性の観点』」が9名、「『安易な使用による医療費増大』などの『医療経済性』」が6名、「『点滴抗菌薬必要例の不適正選択』などの『その他

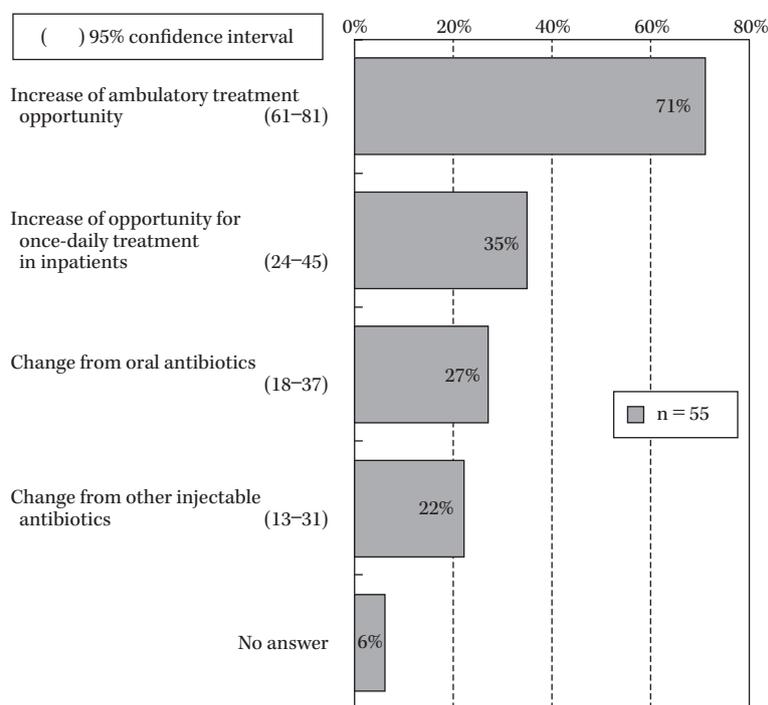


Fig. 3. Changes in administration of antibiotics for pediatric patients with bacterial infections after approval of once-daily treatment with ceftriaxone.

の観点』が6名みられた。

#### 5) CTRX 1日1回投与の用法追加時の使用意向

CTRXの1日1回投与が可能となった場合の「是非使ってみよう」と「まあ使ってみよう」の使用意向は、入院51%、外来80%で、外来使用での意向が入院より高かった (Fig. 6)。

また、CTRX使用医師とCTRX非使用医師別にCTRXの1日1回使用意向をみると、CTRX使用医師では、「入院・外来ともにCTRXを1日1回で使いたい」とする意向が41% (14/34名)、「外来ではCTRXを1日1回で使いたいが、入院では使いたくない」とする意向が35% (12/34名)で前者が約6%高率であった。一方、CTRX非使用医師では、「入院・外来ともにCTRXを1日1回で使いたい」とする意向が30% (3/10名)、「外来ではCTRXを1日1回で使いたいが、入院では使いたくない」とする意向が60% (6/10名)で後者が前者の2倍多かった。入院・外来ともに「CTRXの1日1回を使いたいとは言えない」との回答は、CTRX 1日1回投与経験医が5% (1/22名)、非経験医が32% (7/22名)と後者が約7倍高かった (Table 6)。

「是非使ってみよう」とした理由に関する自由回答では、「外来での使用可能」が11名、「重症以外の症例に使用可能」が2名、「『抗菌力の観点から有用』『医療従事者の負担軽減』『患者の負担軽減』『コンプライアンス保持可能』『血管確保可能』」がおのおの1名みられた。

### III. 考 察

抗菌薬が細菌感染症の治療に貢献してきた役割は大きく、1940年代のペニシリンの登場以来さまざまな細菌感染症の治療率が向上するとともに、該当抗菌薬に対する耐性菌の出現が新たな抗菌薬を輩出してきた。

小児の細菌感染症は、種々の臓器・器官で発症するが、「抗菌薬使用のガイドライン」では、主な小児細菌感染症として「咽頭・扁桃炎、中耳炎、気管支炎、肺炎、百日咳、尿路感染症、腸管感染症、皮膚軟部組織感染症、敗血症・髄膜炎」を、その原因微生物として「連鎖球菌、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、腸球菌、インフルエンザ菌、大腸菌、緑膿菌、クラミジア、マイコプラズマ、カンピロバクター属、腸炎ビブリオ、サルモネラ属、百日咳菌」を掲げている<sup>1)</sup>。今回の調査でも月平均の診療患者数からみた疾患の割合は、「肺炎を含む上気道・下気道の感染症や中耳炎」が85% (319.1/376.1名)、尿路感染症が0.6% (2.2/376.1名)で、大多数は呼吸器感染症であった。

他方、耐性度の面から最近大きく注目されている起炎菌は、*Haemophilus influenzae* および *Streptococcus pneumoniae* の2菌種である。「小児科領域耐性菌研究会」の報告によれば、2000~2001年と2004年の比較において、*H. influenzae* に関しては、 $\beta$ -ラクタマーゼ非産生アンピシリン感性インフルエンザ菌 (BLNAS) の割合は63%から34%に減少した一方、 $\beta$ -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) の割合は29%から60%に著しく増加し、ペニシリン系抗菌薬および一部の

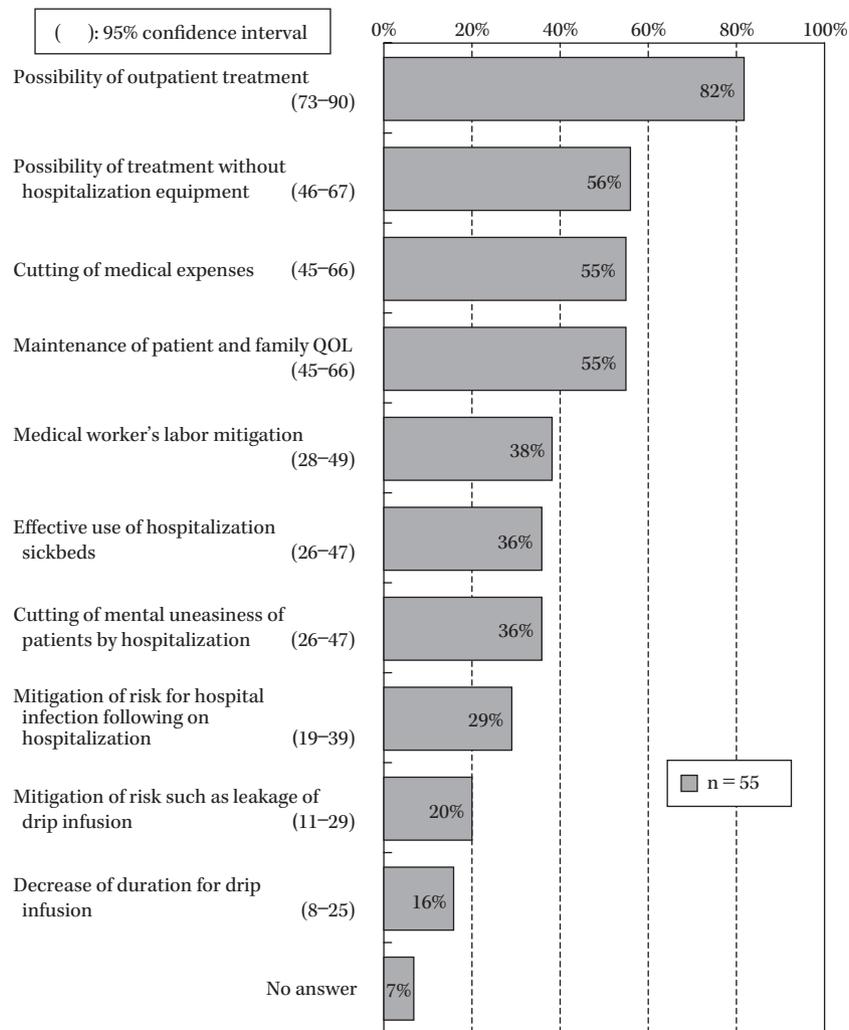


Fig. 4. Advantages of once-daily treatment with ceftriaxone for pediatric patients with bacterial infections.

セフェム系抗菌薬では抗菌力が明らかに低下していることから今後の動向に注意が必要である<sup>11)</sup>としている。また、*S. pneumoniae* に関しては、ペニシリン感受性肺炎球菌 (PSSP) の割合は 35% から 33%、ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (PISP) の割合は 35% から 37%、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) の割合は 30% から 30% で推移しており、ペニシリン耐性の割合に大きな変化はなく、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬に対する肺炎球菌の耐性化は 3 年前とほぼ同じで、急激に進行していた耐性化が落ち着いたような結果であった<sup>12)</sup>としている。

このような観点に立脚すると、*H. influenzae*, *S. pneumoniae* を含む各種小児細菌感染症治療には、予想される耐性菌を含む起炎菌に対する抗菌力の強さと、一定の抗菌スペクトルの広さが必要となり、さらにより効果的な治療を行うためには、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬の場合、PK/PD の観点から Time above MIC (TAM) を指標とした投与方法の検討が必要となる。宮崎らは、セフェム系抗

菌薬の増殖抑制作用と最大殺菌作用を示す%TAM について、グラム陽性菌では 40~50% で最大殺菌作用を認め、グラム陰性菌では 30~40% で増殖抑制作用を、70% 以上で最大殺菌作用を認めることが示唆されると述べている<sup>13)</sup>。また、竹末は、グラム陰性桿菌での Empiric therapy も加味するならば%TAM は 40~60% を目標とすべきと報告している<sup>14)</sup>。さらに、Craig は、腸内細菌群、*Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae* を用いた検討から、セフェム系抗菌薬は TAM が 24 時間に対して 40% 以上で細菌学的効果が認められ、60~70% 以上であれば最大殺菌作用が得られると述べている<sup>15)</sup>。

CTR の各種感染症患者から収集された臨床分離株に対する抗菌活性は、グラム陽性・陰性の好気性菌・嫌気性菌に広い抗菌スペクトルを有し、小児細菌感染症の主な起炎菌および院内感染菌の大部分に対して MIC 3.13  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下の強い抗菌力を有していることが知られている<sup>16-20)</sup>。この点で、本薬剤は小児細菌感染症の初期

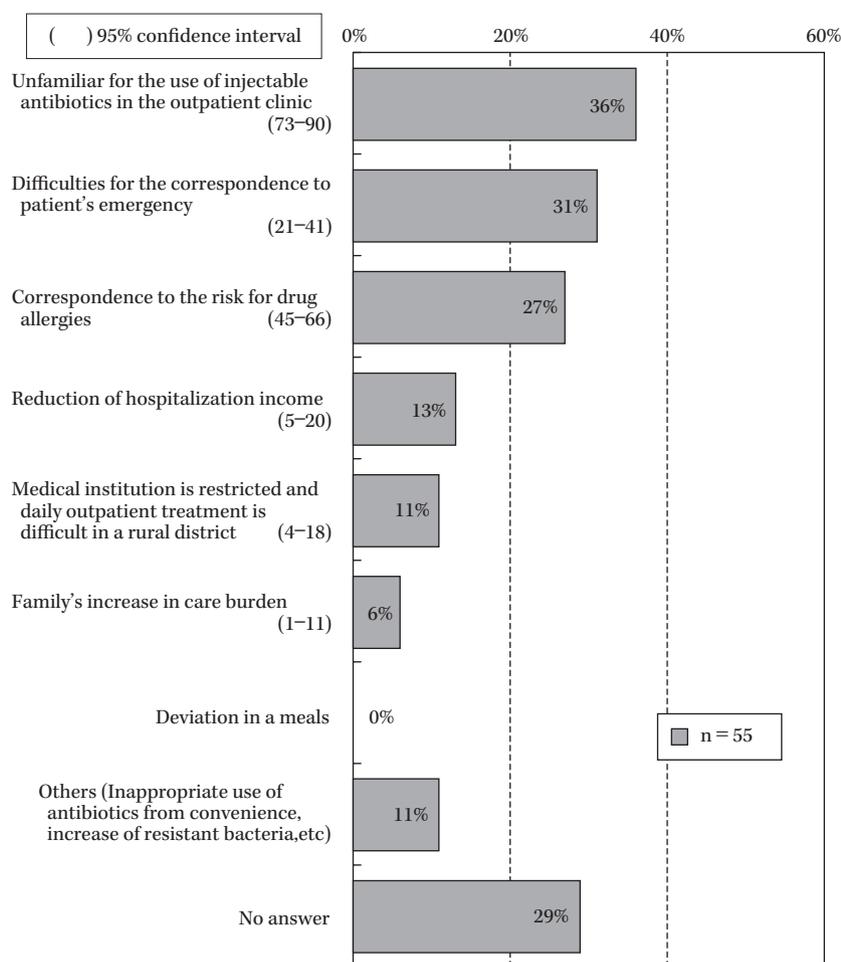


Fig. 5. Disadvantages of once daily treatment with ceftriaxone for pediatric patients with bacterial infections.

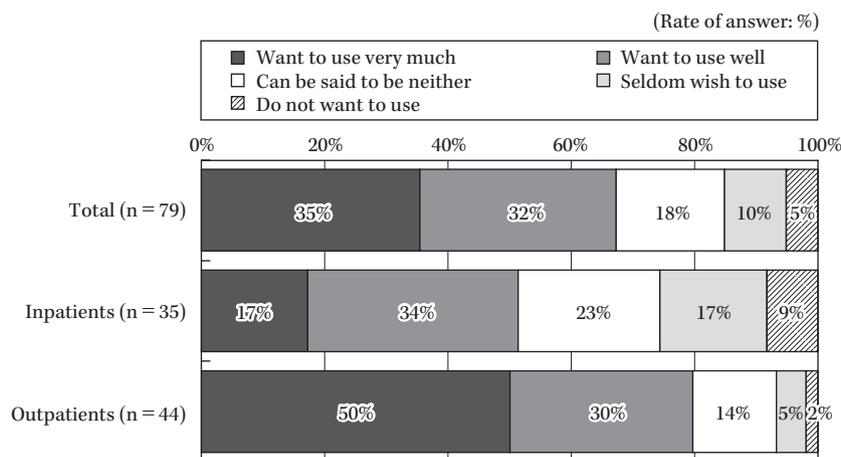


Fig. 6. Intention for once daily treatment with ceftriaxone.

治療抗菌薬として有力かつ十分な薬効を有しているものと考えられる。

松崎らは、2004年に日本国内で分離された臨床分離株に対する CTRX の MIC<sub>90</sub> は、1994~1996年に調査した結

果から抗菌活性に変化は認められず、強い抗菌活性を維持していると報告している<sup>20</sup>。また、本邦での、CTR X の血中濃度推移の検討から小児に対する投与24時間後の血中濃度を、蓮井らは  $9.4 \pm 2.8 \mu\text{g/mL}$  ( $40 \text{ mg/kg}$

Table 6. Relationship between use experience and intention of doctors for once-daily treatment with ceftriaxone

		n	Want to use in inpatients and outpatients (%)	Want to use in outpatients (%)	Want to use in inpatients (%)	Do not want to use (%)
Doctors using CTRX	Use by once daily	22	50	46	0	5
	Use by other than once daily	12	25	17	8	50
Doctors not using CTRX		10	30	60	0	10
Total		44	39	41	2	18

CTR: ceftriaxone

1時間点滴静注)<sup>2)</sup>、豊永らは  $6.6 \pm 0.9 \mu\text{g/mL}$  ( $50 \text{ mg/kg}$  1時間点滴静注)<sup>3)</sup>と報告し、いずれも臨床分離株に対する CTRX の MIC<sub>90</sub> を上回って高い濃度を維持することが明らかとなっている。

今回の調査は、社団法人日本化学療法学会会員のなかから、日常小児細菌感染症を診療していると思われる医師にアンケートを郵送で送付し、回答を求める方法で実施したため、得られた回答は小児細菌感染症治療の専門医による意見と捉えることができると考えられる。その結果として、CTR X の使用経験を有する医師が 76%、そのなかで CTR X 1 日 1 回の経験医師が 68% で、回答を寄せた全医師の 51% (28/55 名) が小児細菌感染症に CTR X を 1 日 1 回で使用している実態が明らかとなったことは、本薬剤の薬物動態特性を基にして、抗菌薬の適切な使用が実地医療の場で進んでいる実情が明らかになったものと思われる。

呼吸器感染症および中耳炎に対する CTR X の 1 日 1 回投与の実態分布をみると、入院では 50~59 mg/kg で 5 日間の使用が、外来では 50~59 mg/kg で 3 日間の使用が最も多く、各種ガイドラインに記載されている用法・用量が参考にされて、外来ではより短期間での抗菌薬の使用を志向する傾向がみられた。

CTR X の 1 日 1 回の用法が追加された場合のメリットとしては、入院設備のない施設での治療も見据えた外来治療の可能性や、患者・家族の QOL の維持、医療費の軽減が多く回答され、多様化する生活様式のなかで求められる治療の形態の変化への対応が伺われた。一方、デメリットについては、抗菌薬投与に実地医家が未熟との回答が 1/3 強を占め、また患者の緊急時の対応の困難性や薬物アレルギーへの対応リスクなど安全性への配慮懸念が多くみられた。耐性菌増加の懸念に関しては、本薬剤の薬物動態や強力かつ広範囲の抗菌活性の特徴を反映して、その懸念は少ないとしてメリットと考えている医師がいる一方、乱用による耐性菌の増加を懸念してデメリットとする医師もみられた。

しかし、CTR X のこの用法が追加された後の使用意向では、入院 51%、外来 80% で、明らかに後者での使用意

向が高く、この傾向は CTR X の使用経験をもたない医師で顕著であった。

今回の調査結果から、CTR X は当学会がすでに厚生労働省に要望したとおり、1 日 1 回の投与が可能であるとともに薬剤特性から十分な効果が得られると、臨床の現場で期待されていることが改めて明らかになったものと考えられる。しかし、その使用にあたっては、耐性菌や本薬剤の適正使用に関する情報が、適切に小児細菌感染症を診療している医師に届けられる必要がある。

#### IV. 結 論

各種小児細菌感染症に対する CTR X 1 日 1 回投与の現状に関する調査の結果、回答医師の 51% (28/55 名) がすでに CTR X を 1 日 1 回投与で使用していた。CTR X の 1 日 1 回投与での平均投与量および投与日数の分布は、入院で 50~59 mg/kg を 5 日間、外来で 20~59 mg/kg を 3 日間であった。CTR X 1 日 1 回投与の使用意向に関しては、入院では 51%、外来では 80% が CTR X の 1 日 1 回投与を実施してみたいとしており、使用意向は高かった。また、CTR X の 1 日 1 回投与の利便性から乱用を危惧する意見も出され、また「抗菌薬投与に実地医家が熟達していない」との意見もあるため、適性使用のための情報提供が必要と考えられた。

#### 謝 辞

本稿を終えるにあたり、アンケート調査にご協力いただいた先生方に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) 日本感染症学会、日本化学療法学会編、抗菌薬使用のガイドライン、協和企画、東京、2005
- 2) 蓮井正史、原田佳明、小野 厚、岡崎仁志、木野 稔、原 統子：小児呼吸器感染症に対する Ceftriaxone (CTR X) 1 日 1 回投与 (40 mg/kg/日) の検討。JJ A 2001; 54: 532-40
- 3) 豊永義清、金村英秋、北野正尚、三井弓子、石原俊秀、星野美奈子、他：小児市中肺炎に対する Ceftriaxone (CTR X) 1 日 1 回投与の臨床的・細菌学的検討。JJ A 1999; 52: 322-32
- 4) Behrman R E, Kliegman R H, Jenson H B. Nelson textbook of pediatrics, 17<sup>th</sup> ed., p.840-7
- 5) 2006 Red Book, 27<sup>th</sup> ed., American Academy of Pedi-

- atrics, 530, p.750-5
- 6) Dowell S F, Butler J C, Giebink G S, Jacobs M R, Jernigan D, Musher D M, et al: Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance—a report from the drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* therapeutic working group. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1-9
  - 7) AAP, AAFP. Diagnosis and management of acute otitis media 2004; p.1-36
  - 8) Baraff L J, Bass J W, Fleisher G R, Klein J O, Powell K R, Schringer D L, et al: Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Annals of emergency medicine* 1993; 22: 1198-210
  - 9) 草刈 章, 武内 一, 西村龍夫, 深澤 満, 吉田 均: 小児上気道炎および関連疾患に対する抗菌薬使用ガイドライン。外來小児科 2005; 8: 146-73
  - 10) 「平成 17 年 7 月 27 日付要望書」および「平成 18 年 5 月 17 日付追加要望書」。日本化学療法学会, 東京
  - 11) 坂田 宏, 大石智洋, 花木秀明, 佐藤吉壮, 豊永義清, 砂川慶介: 小児科領域における薬剤耐性化の全国調査 (3) インフルエンザ菌の薬剤感受性。第 79 回日本感染症学会総会抄録集, 2005; 187
  - 12) 豊永義清, 大石智洋, 花木秀明, 佐藤吉壮, 砂川慶介: 小児科領域における薬剤耐性化の全国調査 (1) 肺炎球菌の薬剤感受性。第 79 回日本感染症学会総会抄録集, 2005; 182
  - 13) 宮崎修一, 三鴨廣繁, 森田邦彦: 抗菌薬別の PK/PD パラメータの特徴と解説。戸塚恭一 編, 日常診療に役立つ抗菌薬の PK/PD, (株)ユニオンエース, 東京, 2006; 18-21
  - 14) 竹末芳生: 臨床医の立場から。戸塚恭一, 後藤 元監, PK/PD を考慮した TDM の実際と抗菌薬の使い方, 協和企画, 東京, 2006; 62-71
  - 15) Craig W A: Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22: 89-96
  - 16) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 鈴木由美子, 深山成美, 他: 近年に検出した臨床分離株に対する Ceftriaxone の抗菌活性。JJ A 1992; 45: 774-98
  - 17) 鈴木由美子, 西成千里, 遠藤晴美, 田村智英子, 神保桂子: 新鮮臨床分離株に対する Ceftriaxone (CTRX) の抗菌活性。新薬と臨床 2002; 51: 755-66
  - 18) 鈴木由美子, 西成千里, 遠藤晴美, 田村智英子, 神保桂子: 各種臨床分離株に対する Ceftriaxone (CTRX) の抗菌活性—1987~2001 年における抗菌活性の推移—。新薬と臨床 2002; 51: 971-81
  - 19) Tanaka M, Nakayama H, Tunoe H, Egashira T, Kanayama A, Saika T, et al: A remarkable reduction in the susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates to cepheims and the selection of antibiotic regimens for the single-dose treatment of gonococcal infection in Japan. *J Infect Chemother* 2002; 8: 81-6
  - 20) 松崎 薫, 志藤久美子, 渡部恵美子, 長谷川美幸, 佐藤弓枝, 小林寅喆, 他: 2004 年に分離された各種臨床分離株に対する ceftriaxone の抗菌活性に関する検討。JJ A 2005; 58: 283-9

## Survey on once-daily therapy with ceftriaxone for pediatric bacterial infections

Satoshi Iwata<sup>1,2)</sup>, Hiromi Kumon<sup>2)</sup>, Yoshihito Niki<sup>2)</sup>, Nobuki Aoki<sup>2)</sup>,  
Mitsuo Kaku<sup>2)</sup>, Kouichi Wada<sup>2)</sup>, Shigeru Kohno<sup>2)</sup>, Keisuke Sunakawa<sup>2)</sup>,  
Hiroshige Mikamo<sup>2)</sup>, Yoshio Takesue<sup>2)</sup>, Naomasa Gotoh<sup>2)</sup> and Kouichi Monden<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pediatrics, National Hospital Organization Tokyo Medical Center,  
2-5-1 Higashigaoka, Meguro-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup> Clinical Research Committee, Japanese Society of Chemotherapy

The use of antibacterial agents must have had a broad antibacterial spectrum and a strong antibacterial effect, and the medication plan of an antibacterial agent also considers pharmacokinetics in the treatment of bacterial infection. It is important to determine a medication interval based on "time above MIC" from a PK/PD in  $\beta$ -lactam antibacterial agents.

Ceftriaxone (CTRX), an injectable cephem antibacterial agent, has a broad antibacterial spectrum and strong antibacterial effect, and showed sufficient antibacterial effect in once-daily treatment and that the half-life in blood is very long. The Japanese Society of Chemotherapy strongly desires the approval for a once-daily dosing regimen of CTRX.

A survey on once-daily treatment with CTRX in pediatric bacterial infections yielded the following results.

Some 51% of respondents (28/55 doctors) had used CTRX in once-daily treatment. The distribution of dosage and term were 50-59 mg/kg for 5 days in inpatients and 20-59 mg/kg for 3 days in outpatients.

Advantages included outpatient use, administration without hospitalization equipment, maintenance of patient and family QOL and cutting of medical expenses after approval of once-daily CTRX treatment. Disadvantages included difficulty of the correspondence to the patients' emergency and the correspondence to adverse reactions of CTRX such as a drug allergy. The intentions to suppose that respondents want to use once-daily CTRX treatment were 80% for outpatients and 51% for inpatients respectively.

We consider that sufficient information about advantages and disadvantages of once-daily CTRX treatment should be offered to physicians for an appropriate use of this regimen.