

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

坂田 宏

旭川厚生病院小児科

(2011年3月18日受付)

2009年12月から2010年11月までの1年間に、経口の β -lactam薬を通常量で3日間以上内服しても症状の改善が認められず、胸部X線で肺炎像を認め、CRPが3.0 mg/dl以上を示した30名の肺炎の小児において、tebipenem pivoxilを4 mg/kg/回、1日2回、3日間投与し、臨床効果を評価した。患者の年齢は生後8か月から5歳であった。血清CRPは3.05 mg/dlから12.9 mg/dlの範囲であった。30例中28例の上咽頭スワブまたは喀痰培養から *Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* のどちらか、もしくは両方を検出した。28例のうち、*S. pneumoniae* が耐性であったのは7例、*H. influenzae* が耐性であったのは9例、両方とも耐性菌であったのは3例であった。すべての患者で、投与開始後48時間以内に解熱を認め、投与開始後3~5日目で咳嗽・喘鳴は著しく減少し、有効と判定された。副作用として、下痢・軟便を4例(13.3%)に認めた。

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI) は、世界初の経口 carbapenem 薬である。消化管からの吸収をよくするために TBPM の C2 位カルボン酸を pivoxil 基でエステル化した薬剤であり、2009年に市販された。

本剤は注射用 carbapenem 薬と同様に、小児における肺炎の主な原因菌である *Streptococcus pneumoniae* や *Haemophilus influenzae* に優れた抗菌力を有している¹⁾。しかし、軽症の感染症に投与して使用頻度が増加すると、carbapenem 薬に低感受性の菌が増加し、現状では切り札的な存在である注射剤の carbapenem 薬の有効性が低下することが懸念されている。そのため、本剤の適応については市販される前から議論され、他剤無効例への投与が主要な適応とされている²⁾。本剤は発売されてまもない薬であるため、『小児呼吸器感

染症診療ガイドライン』(以下、診療ガイドライン)³⁾にも、まだ位置づけがされていない。そこで、著者は β -lactam薬が無効であった小児の肺炎例に本剤を投与し、本剤の有効性を評価したので報告する。

対象と方法

2009年12月から2010年11月までの1年間に旭川厚生病院小児科外来において経口の β -lactam薬を通常量で3日間以上内服しても症状の改善が認められず、胸部X線で肺炎像を認め、CRPが3.0 mg/dl以上を示し、臨床的に細菌性肺炎と考えられた30名の生後8か月から5歳までの小児を対象とした。これらの小児において、全身状態が比較的良好で保護者が外来での治療を希望した場合

に、本試験の主旨を説明の上、上咽頭スワブまたは喀痰を採取してから TBPM-PI を投与し、臨床効果と安全性を評価した。喀痰は洗浄せず、通常の培養を行った。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。

投与量は 4 mg/kg/回を 1 日 2 回で投与した。治療開始日に 3 日間処方し、内服終了日から 3 日以内に再診して、臨床症状、検査所見、胸部 X 線写真の変化を検討し、臨床効果を評価した。

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⁴⁾ 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。なお、発熱の定義は 38.0°C 以上とし、体温が 37.5°C 未満に低下し、再び 38°C 以上に上昇しない状態を解熱とした。

上咽頭スワブまたは喀痰から検出された *S. pneumoniae* と *H. influenzae* は日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法⁵⁾ 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 ampicillin (ABPC) に対する 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 nonproducing ABPC susceptible), 中間耐性株を BLNAI (β -lactamase

nonproducing ABPC intermediate resistant), 耐性株を BLNAR (β -lactamase nonproducing ABPC resistant), β -lactamase 陽性で耐性株を BLPAR (β -lactamase producing ABPC resistant) と分類した。

成績

30 例の患者の年齢、性別、治療開始前の白血球数と CRP 値、上咽頭または喀痰からの分離菌を表 1 に示した。患者の年齢分布は 1 歳未満が 5 例 (16.7%), 1 歳が 12 例 (40.0%), 2 歳が 6 例 (20.0%), 3 歳以上が 7 例 (23.3%) で、1 歳以下が 17 例 (56.7%) と過半数を占めていた。CRP 値は 3 mg/dl 以上 4 mg/dl 未満が 12 例 (40.0%) と最も多かった。診療ガイドライン³⁾ で重症の基準の一つである 15 mg/dl をこえる例はなかった。診療ガイドライン³⁾ では好中球数が重症度分類に関わるが、重症に分類される 10000/ μ l をこえる例が 4 例 (13.3%) 認められた。臨床症状は診療ガイドライン³⁾ が定義する軽症に該当した。

培養の検体は上咽頭スワブ 26 例、喀痰 4 例が採取された。検出菌は、28 例から原因菌と推定される菌が分離され、*H. influenzae* が 10 例 (33.3%), *S. pneumoniae* が 5 例 (16.7%), 両菌が 13 例 (43.3%) から検出された。

投与開始後 48 時間以内に全例解熱を認めた。投与開始後 3~5 日目の診察では、咳嗽・喘鳴は残存しているものの著しく減少しており、臨床効果はすべての例で有効と評価された。投与終了後 2 週間以内に、マイコプラズマ肺炎を発症した例を除き、肺炎を再発した例は認めなかった。

副作用として、下痢・軟便を 4 例 (13.3%) に認めた。1 例は止痢剤を内服したが、3 例は経過観察のみで回復し、本剤を中止した例はなかった。

検出された菌の感受性分布を、図 1 に *S. pneumoniae*、図 2 に *H. influenzae* を示した。*S. pneumoniae* 18 株では PRSP が 7 株、PISP が 8 株、

表 1. Tebipenem pivoxil 投与症例の概要

Case No.	Age	Gender	WBC (μ l)	neutrophil		CRP (mg/dl)	MIC (μ g/ml) of bacteria isolated from patient		Previous antimicrobial agents		Adverse effect
				%	/ μ l		<i>S.pneumoniae</i>	<i>H.influenzae</i>	drug	duration (days)	
1	8m	female	8900	16	1424	3.18	2	2	CFPN-PI	3	none
2	8m	male	15000	39	5850	3.17	2	2	CFPN-PI	4	diarrhea
3	8m	female	12300	34	4182	4.52	1		CDTR-PI	3	none
4	8m	male	9200	34	3128	7.32	1		CFPN-PI	3	diarrhea
5	11m	male	7400	34	2516	3.68			CDTR-PI	4	none
6	1y	female	13500	31	4185	3.30	1	0.25	AMPC	3	none
7	1y	female	11500	42	4830	3.74	4	2	CVA/AMPC	3	none
8	1y	female	19600	73	14308	3.90		2	CFPN-PI	5	diarrhea
9	1y	male	25600	57	14592	4.72	1	2	CDTR-PI	4	none
10	1y	male	11900	64	7616	10.64		2	CFPN-PI	4	none
11	1y	male	12500	46	5750	5.78	1	2	AMPC	3	none
12	1y	male	7000	11	770	4.01	<0.03	4	CDTR-PI	6	none
13	1y	male	6900	39	2691	3.05		4	CFTM-PI	3	none
14	1y	male	10400	26	2704	3.10		4	CFPN-PI	3	none
15	1y	male	12100	44	5324	4.36	1	4	CFPN-PI	3	none
16	1y	male	12800	31	3968	12.88		4	CFTM-PI	3	none
17	1y	male	16900	32	5408	6.26	0.5		CDTR-PI	5	none
18	2y	female	12700	72	9144	5.61	1	0.25	CFPN-PI	4	none
19	2y	female	16600	61	10126	3.67	<0.03	2	CFPN-PI	5	diarrhea
20	2y	female	8500	52	4420	5.31	2		CFPN-PI	3	none
21	2y	female	9000	29	2610	3.68	0.06	2	CDTR-PI	3	none
22	2y	male	6100	66	4026	4.61		4	CFPN-PI	3	none
23	2y	male	17200	70	12040	4.33	2	<0.12	CFPN-PI	3	none
24	3y	female	13800	59	8142	3.89		4	CFPN-PI	4	none
25	3y	female	13700	45	6165	4.47			CDTR-PI	4	none
26	3y	male	9600	72	6912	5.38		8	CFPN-PI	3	none
27	4y	male	12000	80	9600	6.75	2	0.25	CFPN-PI	6	none
28	4y	female	7800	70	5460	3.50		2	CDTR-PI	3	none
29	4y	female	8200	56	4592	12.52		4	CFPN-PI	5	none
30	5y	female	12900	73	9417	12.12	2		CDTR-PI	3	none

AMPC:amoxicillin, CVA/AMPC:clavulanic acid/amoxicillin, CFTM-PI:cefteram pivoxil, CFPN-PI:cefcapene pivoxil, CDTR-PI: cefditoren pivoxil

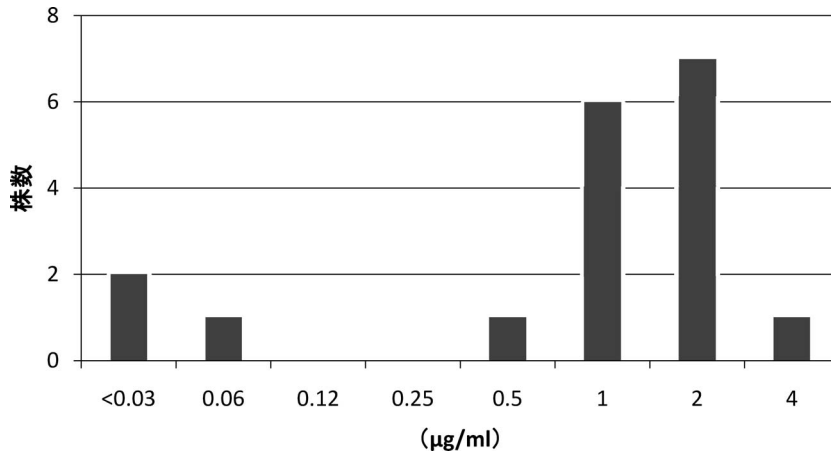
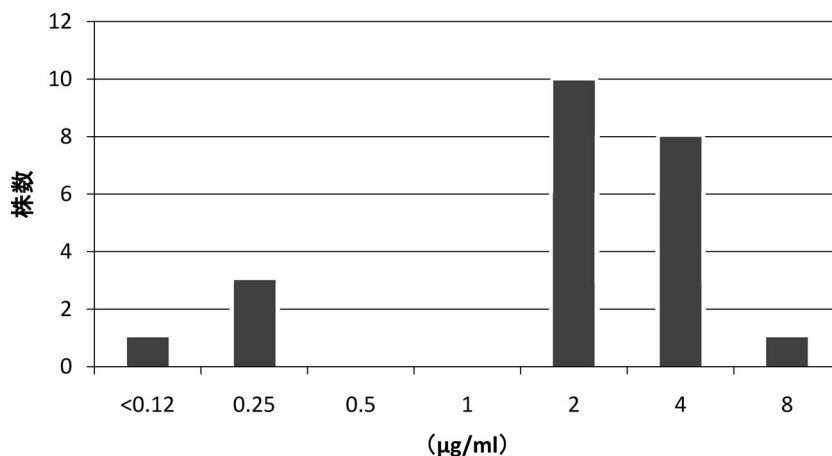
図 1. 対象患者から検出された *Streptococcus pneumoniae* 18 株の MIC 分布

図2. 対象患者から検出された *Haemophilus influenzae* 23株の MIC 分布表2. 対象患者から検出された *Streptococcus pneumoniae* と *Haemophilus influenzae* の耐性状況

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	β -lactamase nonproducing <i>Haemophilus influenzae</i>	number of patients
penicillin susceptible	none	0
	ampicillin susceptible	0
	ampicillin intermediate resistant or resistant	3
penicillin intermediate resistant	none	3
	ampicillin susceptible	2
	ampicillin intermediate resistant or resistant	3
penicillin resistant	none	2
	ampicillin susceptible	2
	ampicillin intermediate resistant or resistant	3
none	none	2
	ampicillin susceptible	0
	ampicillin intermediate resistant or resistant	10

PSSPが3株であった。*H. influenzae* 23株ではBLNASが4株, BLNAIが10株, BLNARが9株であり, β -lactamase産生株は認めなかった。表2

に検出された *S. pneumoniae* と *H. influenzae* の耐性株の組合せの一覧を示した。感受性株のみを検出した例は認めなかった。

表3. Tebipenemの *Streptococcus pneumoniae* と *Haemophilus influenzae* における抗菌活性

菌種	株数	薬剤	MIC(μ g/ml)	
			範囲	MIC ₉₀
penicillin susceptible <i>S.pneumoniae</i>	45	TBPM	0.002~0.008	0.004
		CDTR	0.008~0.5	0.25
		CFPN	0.015~1	0.5
		AMPC	0.015~0.12	0.06
penicillin intermediate resistant <i>S.pneumoniae</i>	44	TBPM	0.004~0.12	0.06
		CDTR	0.12~1	1
		CFPN	0.12~2	1
		AMPC	0.12~2	1
penicillin resistant <i>S.pneumoniae</i>	42	TBPM	0.03~0.12	0.12
		CDTR	0.5~16	4
		CFPN	0.5~32	16
		AMPC	1~8	2
β -lactamase nonproducing ampicillin intermediate resistant or resistant <i>H.influenzae</i>	57	TBPM	0.008~1	0.25
		CDTR	0.008~0.12	0.03
		CFPN	0.008~1	0.06
		AMPC	0.25~4	2
		CVA/AMPC	0.25~4	2
β -lactamase nonproducing ampicillin resistant <i>H.influenzae</i>	47	TBPM	0.12~2	1
		CDTR	0.03~1	0.5
		CFPN	0.06~16	8
		AMPC	4~32	16
		CVA/AMPC	4~16	16
β -lactamase producing ampicillin resistant <i>H.influenzae</i>	30	TBPM	0.03~4	1
		CDTR	0.008~0.5	0.25
		CFPN	0.008~4	4
		AMPC	2~>32	>32
		CVA/AMPC	0.5~32	16

TBPM:tebipenem, CDTR:cefditoren, CFPN:cefcape, AMPC:amoxicillin, CVA/AMPC:clavulanic acid/amoxicillin
山田恵子, 他: 日本化学療法学会雑誌57(S-1):1~14, 2009 より作成

考案

本剤は経口の carbapenem 薬であるために、開発の段階から使用頻度の増加に伴い他の注射用 carbapenem 薬に低感受性の菌の発生が懸念されていた。現在の臨床の場では注射用 carbapenem 薬は、抗菌域の広さと殺菌力の強さから、重症細菌感染症に対する切り札的な抗菌薬として位置づけられている。したがって、低感受性の菌が増加することは、臨床的に大きな問題となる。そのため、本剤の適応症は通常の経口抗菌薬と異なって、適応症に咽頭扁桃炎、気管支炎、皮膚感染症を含ま

ず、肺炎、中耳炎、副鼻腔炎に限定されている。

砂川²⁾は本剤の投与を考える具体例を示している。第一に肺炎球菌感染の確率が高い小児をあげ、その代表として2歳以下、保育園通園児、基礎疾患（免疫不全、無脾症、慢性肺疾患、他）、ステロイド長期投与、1か月以内の抗菌薬使用のある児を示している。第二に反復性・難治性の中耳炎、第三には前治療（標準治療）無効の中耳炎・肺炎例をあげている。

小児の治験での成績⁶⁾では投与症例59例中58例(98.3%)が有効と判定された。原因菌別の成績では *S. pneumoniae* が喀痰から検出された5例と

H. influenzae が喀痰から検出された9例すべてで菌の消失が確認された。このように、本剤は小児の肺炎には極めて有用性が高い薬剤と思われた。ただし、肺炎の原因としてウイルスの関与を完全に否定することは困難であり、今回の対象の一部にウイルス性肺炎が含まれていることもありえる。その場合、TBPM-PIに変更した時期と自然軽快の時期が重なったために、みかけ上TBPM-PIが有効と判定されている可能性はある。そのような紛れ込みを少なくするため、今回の検討では細菌性と判断する根拠として、診療ガイドライン³⁾に記載された肺炎の重症度分類で、軽症ではなく中等症以上の定義に該当する患者を対象とした。

今回、本剤の特徴から経口 β -lactam薬が無効であった肺炎例を検討したが、前抗菌薬として3種のcephem薬が27例に、2種のpenicillin薬が3例に投与されていた。いずれの薬剤も、診療ガイドライン³⁾に掲載されており、肺炎の初期治療薬としては妥当な薬剤であった。また、薬剤コンプライアンスは守られていた。それにもかかわらず、抗菌薬の有効性が得られなかったのは、*S. pneumoniae* および *H. influenzae* のどちらかあるいは両方の耐性菌が検出されていたことによると思われる。

山田ら¹⁾は本剤の薬剤感受性を測定し、他の抗菌薬と比較している。今回、前治療に使用した抗菌薬のMIC₉₀を表3に示す。*S. pneumoniae* ではTBPMのMICが最も低く、PRSPにも優れた抗菌力を示した。*S. pneumoniae* が検出された例で、他の β -lactam薬が無効であっても本剤が有効であったのは、この抗菌力による差によると思われる。

H. influenzae ではcefditoren (CDTR) が最も抗菌力が優れ、TBPMはそれに次ぐ成績であったが、CDTR無効で本剤で改善した症例が4例認められた。この理由として、cefditoren pivoxil (CDTR-PI) は3 mg/kg投与で最高血中濃度が $1.45 \pm 0.68 \mu\text{g/ml}$ ⁷⁾に対して、TBPM-PIは血中濃度が4 mg/kgで

$3.72 \pm 1.75 \mu\text{g/ml}$ ⁶⁾まで上昇することと、血清蛋白結合率がCDTRは91.5%⁸⁾と高く、本剤は67%⁹⁾であることから、本剤はCDTRより原因菌のMICを十分に上回る有効な抗菌薬濃度に達していることによると推測された。

副作用は治験の時には440名中101名(23.0%)に認められたと報告¹⁰⁾されている。最も、多かったのが下痢・軟便で86名(19.5%)であったが、重篤な例は認めなかった。今回の成績でも重篤な症状はなく、下痢・軟便が4例(13.3%)に認めただけであった。

文献

- 1) 山田恵子, 菅野利恵, 馬場信吉, 他: Tebipenemの *in vitro* 抗菌活性. 日本化学療法学会雑誌 57(S-1): 1~14, 2009
- 2) 砂川慶介: 医師の立場から. 臨床と微生物 37: 3~7, 2010
- 3) 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
- 4) 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. 日本化学療法学会雑誌 51: 144~151, 2003
- 5) 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 38: 102~105, 1990
- 6) 岩田 敏, 尾内一信, 岩井直一, 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(第II/III相試験). 日本化学療法学会雑誌 57(S-1): 137~150, 2009
- 7) 藤井良知, 吉岡 一, 奥野晃正, 他: 小児科領域におけるcefditoren pivoxil粒剤の総合評価. Jpn. J. Antibiotics 46: 95~114, 1993
- 8) 松元 隆, 岡本淳一, 斉藤光一, 他: 新経口セフェム剤, ME1207の実験動物における体内動態. Chemotherapy 40: 120~130, 1992
- 9) SATO, N.; K. KIJIMA, T. KORESAWA, *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

10) 堀 誠治, 砂川慶介: Tebipenem pivoxil 細粒の小児臨床試験における安全性の検討。日本化学療法学会雑誌 57(S-1): 192~204, 2009

Clinical efficacy of tebipenem pivoxil treatment in children with pneumonia, who had no relief despite having administered oral β -lactam antibiotics

HIROSHI SAKATA

Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital

We assessed the clinical efficacy of tebipenem pivoxil (TBPM-PI) in 30 children with pneumonia who, despite having received oral administration of β -lactam antibiotics at the standard dose for at least 3 days, had no relief of symptoms and showed an abnormal shadow on the chest X-ray and elevated serum CRP levels of 3.0 mg/dl or more between December 2009 and November 2010. TBPM-PI was administered at a single dose of 4 mg/kg twice a day for 3 days. The children ranged in age from 8 months to 5 years. The serum CRP level ranged from 3.05 to 12.9 mg/dl. In 28 of the 30 children, either *Streptococcus pneumoniae* or *Haemophilus influenzae* or both were detected. Of the 28 children, 7 carried penicillin resistant *S. pneumoniae*; 9 carried β -lactamase nonproducing ampicillin resistant *H. influenzae*; and 3 carried both. In all children, defervescence was observed within 48 hours of the start of TBPM-PI administration, and the severity of coughing/wheezing reduced significantly by the 3rd to 5th day. Thus, TBPM-PI was determined to be effective. Diarrhea or loose stool was observed as an adverse reaction in 4 children (13.3%).