《座談会》

小児感染症の外来治療が変わる！ ニューキノロン系抗菌薬をどのように使うか

砂川慶介（司会）
北里大学北里生命科学研究所特別研究部門教授

尾内一信
川崎医科大学小児科学講座教授

山崎　勉
若葉こどもクリニック院長

（発言順）

小児感染症では主要原因菌である肺炎球菌，インフルエンザ菌の耐性化が進み問題となっている。その要因の一つとして小児科領域では使用可能な抗菌薬の選択肢が少なく，同じ系統の抗菌薬を繰り返し使うことにより，耐性化を招いているといわれている。このような状況下，小児感染症治療の新たな選択肢として，耐性菌にも抗菌力の優れる小児用ニューキノロン系抗菌薬　トスフロキサシントシル酸塩水和物細粒剤（商品名：オゼックス® 細粒小児用15%）が2010年1月に発売され，その有効性への期待が高まっている。そこで，本座談会では，小児感染症治療の実態を探るとともに，実臨床での経験も踏まえ，外来治療におけるトスフロキサシンの使い方を中心に，今後の展望などについて討論した。

■これまでの小児感染症治療と問題点

【砂川（司会）】本日はお忙しい中，ご出席いただきありがとうございます。国内初の小児用ニューキノロン系抗菌薬の細粒剤であるトスフロキサシンが上市され，発売2年目を迎えています。また2011年4月には，「小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011」が発刊されました。私自身はこのガイドラインの発刊や新規の小児用経口抗菌薬の登場などにより，小児感染症の外来治療の考え方が変わろうとしていると感じています。今回改訂されたガイドラインでは，小児感染症治療における新規抗菌薬の位置づけが追記されており，新規抗菌薬が今後の外来治療において重要な役割を担うことが予測されます。そこで，このガイドラインを監修された尾内一信先生とガイドライン作成委員でもあり，臨床の現場で豊富な経験をお持ちの山崎勉先生をお迎えして議論して参りたいと

砂川慶介 博士

思います。

まずは，小児感染症治療の実態について伺っていこうと思います。われわれが2002～2003年に行った全国10病院と10の診療所でのアンケート調査では，外来初診の患者さんの約7割が感染症で，そのほとんどが呼吸器感染症であることが示されました[1)]。尾内先生は全国の施設を対象に小児肺炎や中耳炎の初期治療に用いられる抗菌薬の使用状況を調査されていますが，その結果についてご紹介いただけますでしょうか。

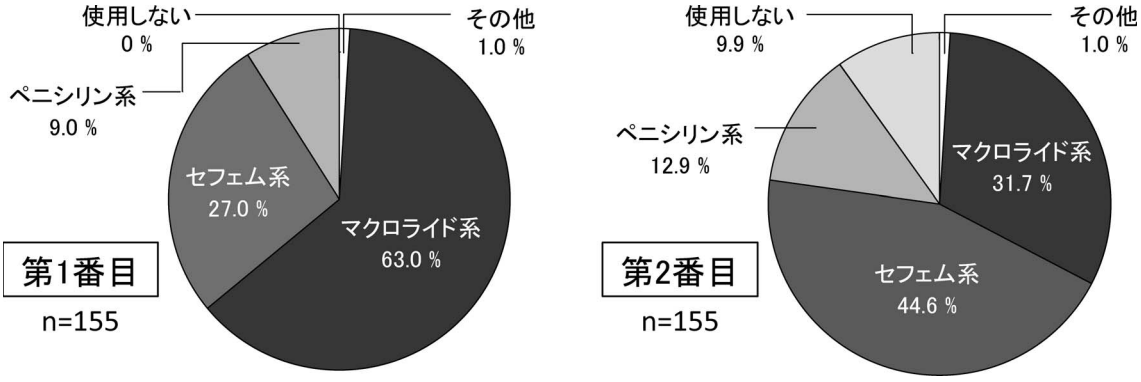
【尾内】初期治療の経口抗菌薬について調査した結果，小児肺炎ではマクロライド系をファーストチョイスとする医師が63%と最も多く，続いて，セフェム系27%，ペニシリン系9%でした[2)]（図1）。中耳炎の初期治療では，セフェム系が47%，ペニシリン系が46%と，2系統の抗菌薬を中心とした治療が行われていました[2)]。以前から成人に比べ小児では耐性菌の分離率が高いといわれてきましたが，上述のように小児に使用可能な抗菌薬がこの3系統に限られてきたため，これら3系統の抗菌薬を順にくり返し使用することによって，耐性菌の増加を招いていたと考えられます。一方，成人ではこれ以外にテトラサイクリン系，ニューキノロン系抗菌薬も使用できますので，感染症治療の選択肢が広く，耐性菌出現を抑制することができます。このため，小児に使用可能な新たな系統の抗菌薬の開発が求められていました。

【砂川】小児感染症領域では，ペニシリン系，セフェム系，マクロライド系抗菌薬による治療に集中した結果，耐性菌を増やしてきたことが問題ということですね。年度別耐性菌分離率の調査でも，2001年から2007年に至るまで，ペニシリン中等度耐性肺炎球菌（PISP），ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）の分離率が半数以上を占めており（図2），ペニシリン耐性の肺炎球菌の出現頻度が高いことがわかります。インフルエンザ菌についても，2001年はほとんど分離されなかったβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性（BLNAR）インフルエンザ菌が2004年，2007年に増加しており，外来治療でも問題となっています（図3）。

近年はマイコプラズマ肺炎におけるマクロライド耐性菌の出現が注目されていますが，山崎先生から状況をご説明いただけますか。

【山崎】1999年以前は，マクロライド耐性マイコプラズマに関する報告はありませんでした。し

図1.　小児肺炎の初期治療における経口抗菌薬の使用頻度

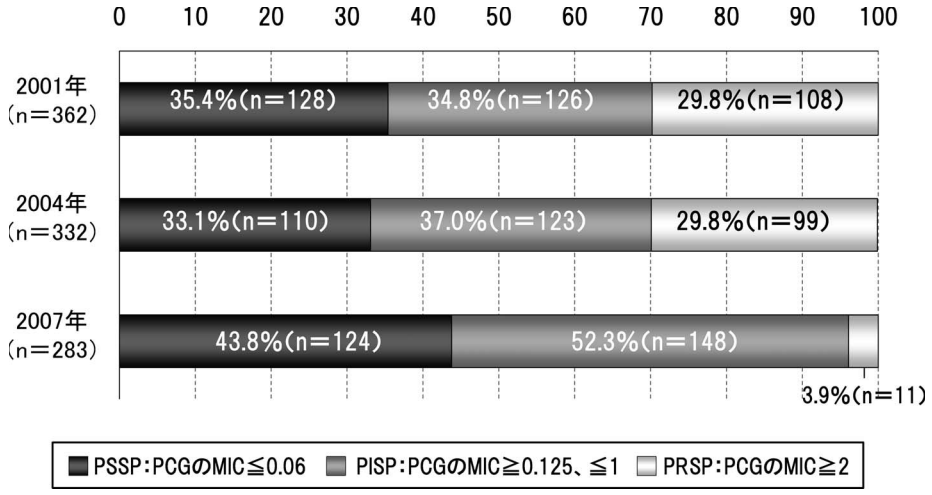


尾内一信ほか；小児感染症治療薬適正使用研究会：日本小児科学会雑誌 112(4): 736～742, 2008

かし，2000年になってからマクロライド耐性マイコプラズマが分離されるようになり，わが国では2000年以降に耐性菌の分離率が15～20%に増加したといわれており，中には30～40%を超す分離率の報告もあります。しかし，臨床現場ではマクロライド耐性菌を簡便に検査する方法がなく，耐性菌の変遷への対応が難しいのが現状です。

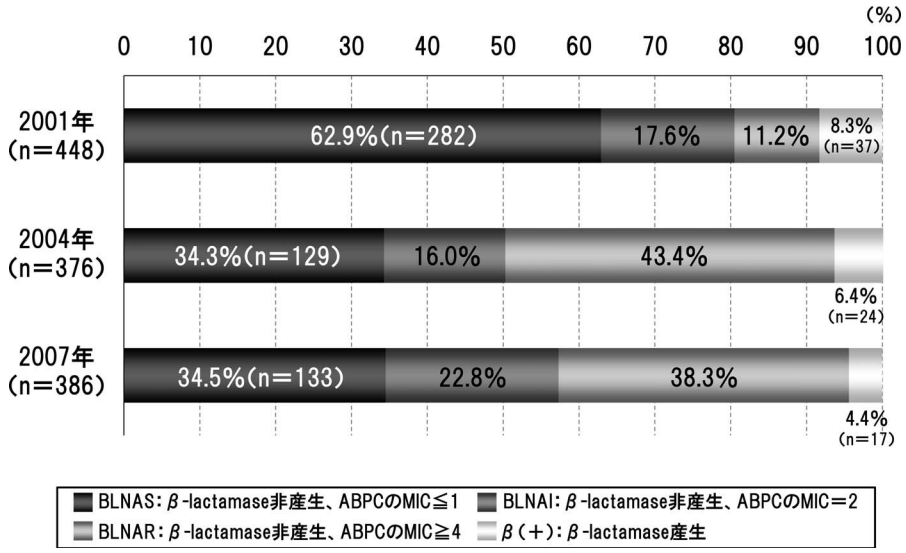
【砂川】小児科外来で診断する機会の多い呼吸

図2.　調査年度別耐性菌分離率推移（肺炎球菌）



小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011　p. 41
SATO, Y. et al.: J. Infect. Chemother. 15: 396～401, 2009より一部改変

図3.　調査年度別耐性菌分離率推移（インフルエンザ菌）



SAKATA, H., et al.: J. Infect. Chemother. 15: 402～409, 2009より一部改変

器感染症への対処は非常に重要であり，その代表的な起炎菌である肺炎球菌，インフルエンザ菌，マイコプラズマの耐性化は深刻な問題といえます。新たに小児用として開発された新規経口抗菌薬への期待も高まっていると思います。

■「小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011」改訂のポイント ―重症度分類の変更，新規経口抗菌薬の推奨―

【砂川】さて，小児の呼吸器感染症では喀痰を取ることが容易ではなく，起因菌を突き止めるのは難しいとされていますが，本邦では洗浄喀痰培養法による下気道感染症の原因菌データに基づいた「小児呼吸器感染症診療ガイドライン2004」が発行されました。その後，原因微生物の変遷，新規経口抗菌薬の登場に伴い，2011年にガイドラインが改訂されました。尾内先生から改訂のポイントを解説いただけますか。

【尾内】ガイドラインは，2004年に初版が発行されてから，2007年に続き，今回2回目の改訂となります。2004年版では，千葉大学グループの喀痰培養研究のおかげで，下気道感染症におけるインフルエンザ菌の重要性がわかりました。これを反映した本ガイドラインは，成人のガイドラインにも劣らないエビデンスから作成された小児用のガイドラインとして，世界にも誇れるガイドラインだと思います。

今回の改訂の最も大きなポイントは，小児市中肺炎の重症度分類が見直され，外来で治療できる症例が増えた点です。重症度判定基準から白血球数，CRPなどの検査値をなくし，医師が実際に患者さんを診たときの全身状態から判定するように変更されました（表1）。さらに，2004年までの軽症，中等症，重症，最重症の4つの重症度分類から，軽症，中等症，重症の3つに簡素化されましたが，軽症は外来で，中等症は一般病棟で，重

表1.　小児市中肺炎―身体所見・検査所見による重症度判定―

	軽症	中等症	重症
全身状態	良好		不良
チアノーゼ	なし		あり
呼吸数*1	正常		多呼吸
努力呼吸（呻吟、鼻翼呼吸、陥没呼吸）	なし		あり
胸部X線での陰影	一側肺の1/3以下		一側肺の2/3以上
胸水	なし		あり
SpO_2	＞96%		＜90%*2
循環不全	なし		あり*2
人工呼吸管理	不要		必要*2
判定基準	上記すべてを満たす	軽症でも重症でもない場合	*2いずれか1つを満たす

*1 年齢別呼吸数（回／分）：新生児＜60　乳児＜50　幼児＜40　学童＜30

小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011

症は集中治療室（ICU）で診療することを想定しています。重症度判定ではこれまで重症寄りに判定される要因となっていた検査値が加わらないことになるため，軽症の範囲が広がり，外来で診療できる症例が増えることとなります。このように外来治療が増えるように変更された背景には，トスフロキサシンなどの新たな経口抗菌薬が開発されたことがあります。

また，原因微生物不明時の小児肺炎の初期抗菌薬療法に関して，外来治療となる2ヵ月から5歳児までの軽症例を，耐性菌感染が疑われる場合と疑われない場合に分けて推奨薬が示されるようになりました（図4）。耐性菌感染のリスク因子は，2歳以下，抗菌薬の前投与（2週間以内），中耳炎の合併，肺炎・中耳炎の反復の既往歴としています。耐性菌感染が疑われない場合は，ペニシリン系あるいはセフェム系抗菌薬の常用量を推奨し，耐性菌感染が疑われる場合は，高用量のペニシリン系やセフェム系抗菌薬，さらに，過去にこれらの高用量で治療しても再発した症例や他の経口抗菌薬による治療効果が期待できない症例などには，トスフロキサシンあるいはテビペネムを推奨しています。

尾内一信 博士

【砂川】新たな経口抗菌薬の登場により，外来で治療できる症例が増えたことは重要なポイントですね。生後2ヵ月から5歳児までの軽症例にはβ-ラクタム系抗菌薬が，6歳以上ではマクロライ

図4.　小児肺炎における原因微生物不明時の初期抗菌薬療法

主な治療場所	重症度	2か月～5歳※1, 2, 7	6歳以上
外来	軽症	AMPC po or SBTPC po or 広域セフェム po※3 ---------- 耐性菌感染が疑われる場合※4 ①AMPC増量 po or CVA/AMPC po or 広域セフェム 増量 po※3 ②※5 TBPM-PI po or TFLX po	マクロライド po or テトラサイクリン po※6
入院	中等症	ABPC iv or SBT/ABPC iv or PIPC iv or 広域セフェム iv※3	①ABPC iv or SBT/ABPC iv or PIPC iv or 広域セフェム iv※3 ②マクロライド po/div or テトラサイクリン po/div※6 →①または②単独、あるいは①②併用
ICU	重症	カルバペネム div or TAZ/PIPC iv/div※8	

○原因菌判明時に適切な抗菌薬に変更　　po:経口 iv:静注 div:点滴静注

※1: トラコーマ・クラミジア感染が考えられるとき、マクロライド系薬を併用
※2: マイコプラズマ、肺炎クラミジア感染症が強く疑われるとき、マクロライド系薬を併用
※3: 肺炎球菌、インフルエンザ菌に抗菌力が優れているもの
　　代表経口薬:CDTR-PI、CFPN-PI、CFTM-PI　代表注射薬:CTRX、CTX
※4: 1)2歳以下 2)抗菌薬の前投与(2週間以内) 3)中耳炎の合併 4)肺炎・中耳炎反復の既往歴
※5: 本欄①の治療を過去に受けているにもかかわらず発症・再発・再燃したなど、他の経口抗菌薬による治療効果が期待できない症例に使用
※6: 8歳未満の小児には他剤が使用できないか無効の場合に限る
※7: 原則1歳未満は入院
※8: レジオネラ症が否定できない場合はマクロライド系薬po/divを併用する

小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011　p. 42

ド，テトラサイクリン系抗菌薬が中心というのが一般的な考えでしたが，今回は耐性菌が疑われる症例というカテゴリーができ，新規経口抗菌薬の位置づけが明確にされたわけですね。

2011年版で変更された重症度分類，判定方法について，山崎先生はどのような印象をお持ちでしょうか。

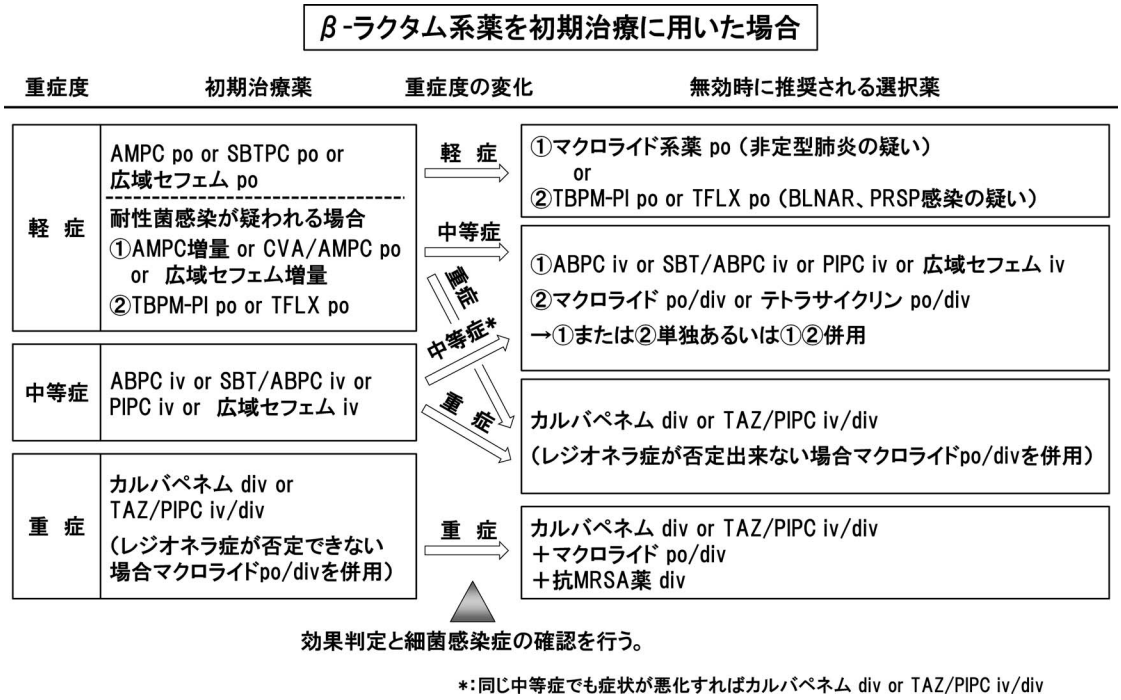
【山崎】当クリニックで，2007年版と2011年版の重症度判定を実際の症例に適応して比較してみました。その結果，検査値だけで判定すると重症例に分類される症例は15%程度多くなり，実際の臨床症状より重症度が高く判定される傾向がありました。外来治療を行う小児科医の立場から，2011年版の重症度分類は現場に即しているのではないかという印象を持っています。

【砂川】実際にトスフロキサシンの臨床試験に参加された先生方からも，CRP値や白血球数が高くても外来で治療が可能であったという声がありました。今回のガイドラインで提唱される重症度分類は実地臨床に適していると感じています。

尾内先生，初期抗菌薬療法が無効の場合にどのような抗菌薬を推奨しているのでしょうか。

【尾内】ガイドラインでは初期抗菌薬療法がうまくいかない場合の変更例に関して推奨薬を提示しており，その選択肢の一つが新規経口抗菌薬です。β-ラクタム系抗菌薬を初期治療に用いて効果不十分の場合，軽症であれば，非定型肺炎の疑いがある場合はマクロライド系薬を投与し，耐性菌であるBLNAR，PRSP感染を疑う場合には，トスフロキサシンやテビペネムを推奨しています（図5）。また，マイコプラズマ感染症が疑われる場合，クラリスロマイシンなどのマクロライド系やテトラサイクリン系抗菌薬が初期治療に用いられますが，効果が認められないときは，マイコプラ

図5.　初期抗菌薬治療が無効の場合の抗菌薬変更例



小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011　p. 46

ズマ以外の起因菌を疑いβ-ラクタム系抗菌薬または，トスフロキサシンやテビペネムに変更すること，あるいは，マクロライド耐性マイコプラズマを疑いトスフロキサシンまたはテトラサイクリン系抗菌薬に変更することを推奨しています（図6）。

■実地医療の場における新規経口抗菌薬の特徴と使い方

【砂川】トスフロキサシンおよびテビペネムのそれぞれの特徴や，実際に使用された印象はいかがでしょうか。

【山崎】これまで小児科領域では使用できる抗菌薬が限られていましたが，トスフロキサシンとテビペネムが登場して，抗菌薬治療の選択肢が広がるという点でも小児感染症治療を大きく前進させることになると思います。さらに，マイコプラズマなどとの混合感染の懸念がある場合には，トスフロキサシンは有用な武器になると思われます。実際に，小児臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）の検討により，トスフロキサシンに関しては，小児感染症の起炎菌として重要な肺炎球菌やインフルエンザ菌の耐性菌，モラクセラ・カタラーリスに対して優れた抗菌力を示すことが報告されています[3]（図7）。

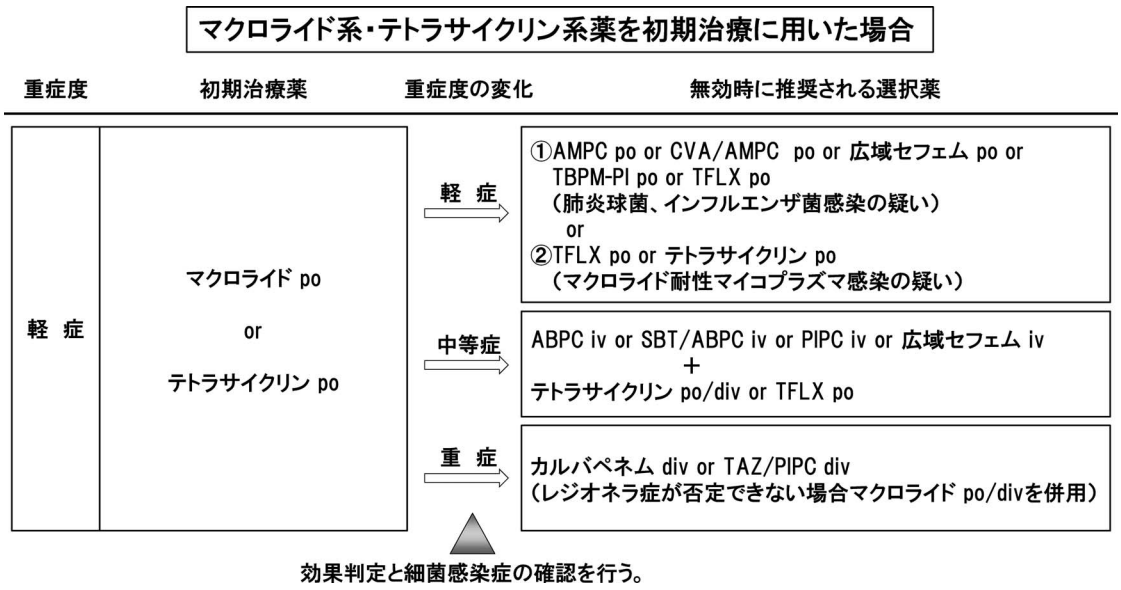
山崎　勉 博士

【砂川】成人用抗菌薬としては，トスフロキサシンは使用経験が長く，有効性，安全性は確認されていると思いますが，小児用製剤に関してはいかがでしょうか。

【山崎】市販直後調査の結果では，当初懸念されていた関節障害や骨筋肉系障害はほとんど認められず，主な副作用は消化器症状であり，重篤なものはありませんでした。

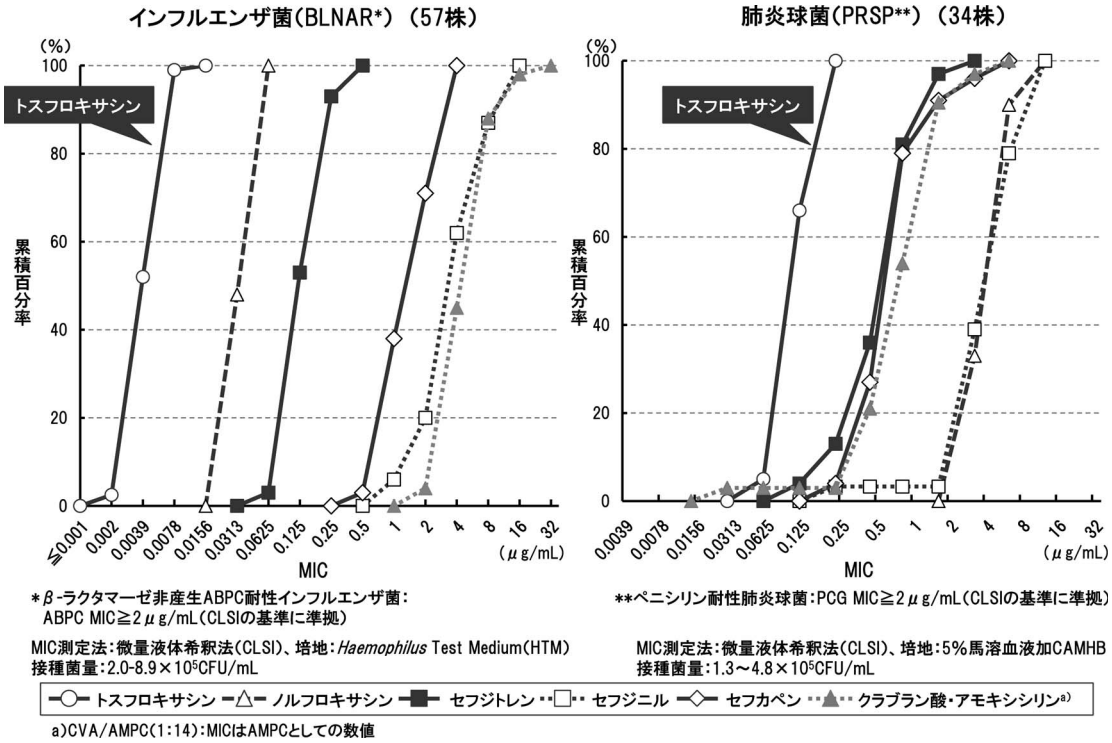
【砂川】有効性に関しても，肺炎，中耳炎に対

図6.　初期治療が無効の場合の抗菌薬変更例



小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011　p. 47

図7.　トスフロキサシンの抗菌力



承認時社内集計

して優れた臨床効果が得られたことが報告されています（図8）。また，前投与抗菌薬無効例であっても有効性が認められています（図9）。

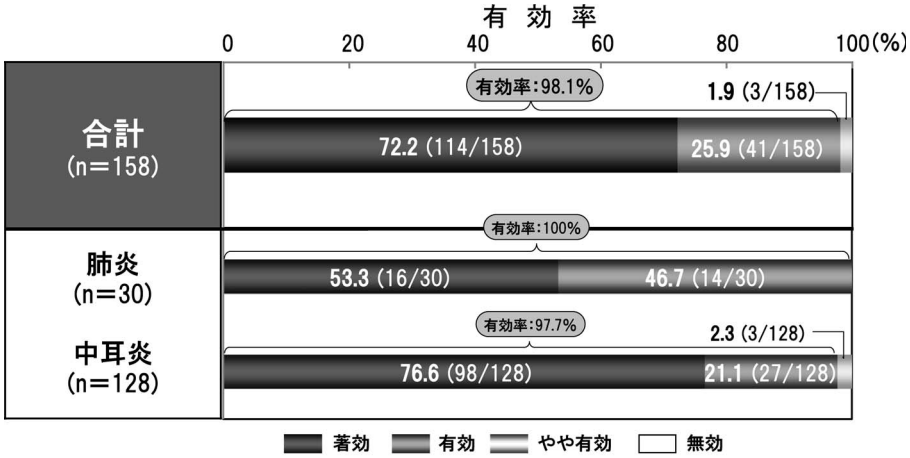
さらに，服用性に関する調査では，味がよく，飲みやすいという評価を得ており，「非常に飲みやすい」「飲みやすい」を合わせた回答率は99.4%に達しています（図10）。治療を継続する上で，特に小児では服用性が重要となるため，トスフロキサシンは有効性，安全性に加え，服用性でも優れた抗菌薬であると評価できます。尾内先生はいかがでしょうか。

【尾内】トスフロキサシンとテビペネムは，肺炎はもちろん組織への薬剤移行性の悪い中耳炎に対しても，十分な効果が期待できます。強いて両剤の違いをあげるとすれば抗菌力だと思います。PRSPに対する抗菌力（MIC_{90}）はトスフロキサシン0.5 μg/mL，テビペネム0.12 μg/mLであり[3] BLNARに対する抗菌力（MIC_{90}）はトスフロキサシン0.015 μg/mL，テビペネム1 μg/mL[3]であることから，トスフロキサシンは耐性インフルエンザ菌に，テビペネムは耐性肺炎球菌に優れた抗菌活性を有することであると思います[4]。

実際の使用感は，両剤ともキレがよいという印象です。自験例では，再燃を繰り返し，以前は入院し注射剤による治療が必要であった難治性中耳炎症例に対しても，トスフロキサシンやテビペネムは有効性を示しました。これら2剤は，小児の感染症を速やかに治療できる優れた薬剤であると思います。

【砂川】新規経口抗菌薬が登場する以前には，

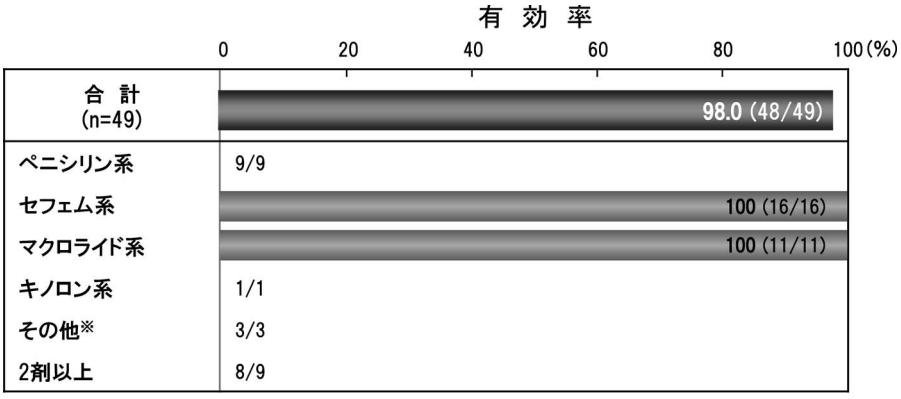
図8. トスフロキサシン（細粒小児用）における疾患別有効性



対　　象：1歳以上15歳以下の細菌性肺炎患者(軽症～中等症)および急性細菌性中耳炎患者(中等症以上)
投与方法：トスフロキサシン(細粒小児用)6mg/kg×2回/日
投与期間：最長14日間
有効率(%)：(著効および有効患者数/対象患者数)×100

承認時社内資料

図9. 前投与抗菌薬無効例の有効率



対　　象：1歳以上15歳以下の細菌性肺炎患者(軽症～中等症)および急性細菌性中耳炎患者(中等症以上)
投与方法：トスフロキサシン(細粒小児用)6mg/kg×2回/日
投与期間：最長14日間
有効率(%)：(著効および有効患者数/対象患者数)×100

※上記系統、カルバペネム系、アミノグリコシド系、およびテトラサイクリン系以外の系統

承認時社内資料

外来で注射用抗菌薬を投与するOPAT（外来抗菌薬静注療法）を選択する機会も多かったのでしょうか。

【尾内】OPATは常用されていなくても，いざというときに使っている施設は多いと思います。われわれは，家庭の事情で入院が困難な場合にも選

図10.　服用性

	非常に飲みやすい	飲みやすい	ふつう	飲みにくい	飲めない
全体 (n=172)	91	80	1	0	0
肺炎 (n=38)	13	25	0	0	0
中耳炎 (n=134)	78	55	1	0	0

対　　象：肺炎（軽症・中等症）および中耳炎（中等症・重症）に罹患した小児患者172例（肺炎38例／中耳炎134例）

投与方法：トスフロキサシン（細粒小児用）を1回6mg/kg ×2回/日

投与期間：最長 14日間

判定基準：「小児科領域抗菌薬臨床試験における臨床効果判定基準」に準じて、下記の5段階で投与終了時または中止時に判定

「非常に飲みやすい」患者がよろこんで服用した場合
「飲みやすい」問題なく全部服用した場合
「ふつう」時に服用をいやがったが、全部服用可能の場合
「飲みにくい」服用をいやがったが大部分服用できた場合
「飲めない」服薬拒否や服用後毎回はいてしまう場合

承認時資料

択していましたが，OPATに匹敵する効果が新規経口抗菌薬には期待できると考えています。

【山崎】私の地域では小児科が少なく，小児科の入院施設が少ないため，OPATは積極的に行ってきました。しかし，新規経口抗菌薬が登場してからは，OPATを行う機会が少なくなったという印象です。今後，これらの2剤がOPATに代わる治療選択となることが期待されます。

【砂川】それでは実際に，これらの2剤をどのように使っていけばよいのでしょうか。

【尾内】臨床現場では入院治療と判断するか迷う症例も少なくありませんが，現在は，全身状態が許すなら外来でトスフロキサシン，テビペネムを使うことを選択しています。これら2剤の登場後は，入院症例が減ったという印象です。

【砂川】そうですね。これまで外来治療か入院治療かの判断に迷っていた症例で，これらの2剤は有用性が期待できますね。患児が入院すると，家族の負担が大きくなりますから。また，入院患者数の抑制という点からの寄与も期待できる，優れた抗菌薬だと言えるでしょう。

【山崎】原因微生物不明時に耐性菌感染が疑われる場合，原則はβ-ラクタム系抗菌薬の増量であるとガイドラインで推奨されています。一方，通院歴が長く，気道感染症の既応があり，PRSPやBLNARを気道に保有していることが判明している児がおります。このような患者さんでは，最初からトスフロキサシンを投与する場合があります。さらに，マイコプラズマなど非定型菌との混合感染の可能性がある場合には，どちらの起因菌にも効果が期待できるトスフロキサシンが理に適った選択であると思います。PRSPに対してはこれら2剤のどちらを選択してもよいと考えています。

また，両剤とも飲みやすく，服薬コンプライア

ンスが良好に保てることも選択するポイントになっています。

■小児用ニューキノロン系抗菌薬への今後の展望

【砂川】小児呼吸器感染症治療において新規経口抗菌薬は重要な役割を担っており，大きな期待が寄せられていますが，トスフロキサシンの今後の展望についてコメントいただけますか。

【山崎】トスフロキサシンは，今後エビデンスを蓄積することにより，さらに多くの病原微生物に対する有効性が確認されていくのではないかと思います。小児感染症におけるトスフロキサシンの新たな可能性が広がっていくことを期待しています。

【尾内】従来，小児科領域では使用可能な抗菌薬が限られ，同じ系統の抗菌薬をくり返し使うことによる耐性菌の連鎖により，成人領域よりも小児科領域で耐性菌が多くなってきたと推定されます。今回，新規経口抗菌薬が登場し，小児に使用可能な抗菌薬が増えました。これらをうまく使っていくことで，耐性菌の連鎖が断ち切られ，耐性化を抑制できると期待しております。

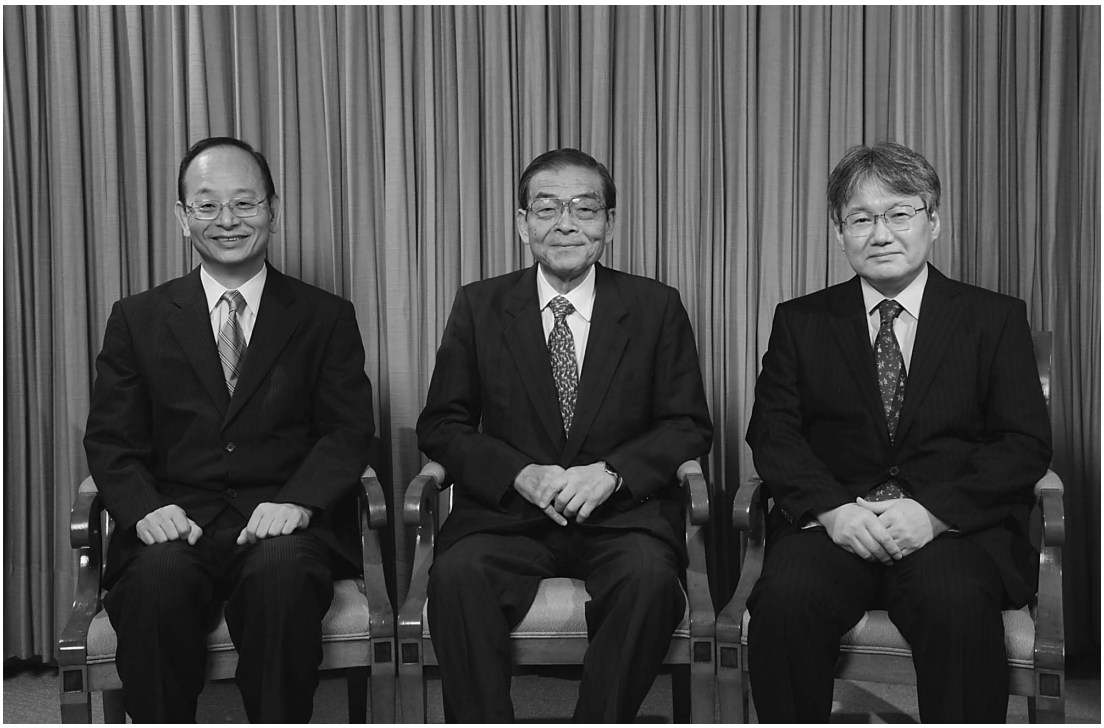
具体的には，マクロライド系抗菌薬が無効な例にトスフロキサシンが投与され，耐性菌の連鎖が断ち切られて，マクロライド耐性菌が減少していくことが期待されます。実際に，川崎医科大学での調査では，マクロライド耐性マイコプラズマの分離率は，2000年以降増加し，2009年に60%，2010年に70%となっていましたが，2011年には耐性化率が約40%にまで減少しています。

【砂川】尾内先生のおっしゃるとおり，小児感染症領域で抗菌薬の新しい選択肢が増え，治療の幅が広がることにより，耐性菌が減少していくことが期待できます。このような観点からもトスフロキサシンは，将来の可能性を秘めている抗菌薬であると考えます。今後，市販後調査を継続し，有効性・安全性を確認しながら使っていかなければいけないと思いますが，優れた薬剤を上手に使って，長期にわたり小児感染症治療に役立てていければと思っております。

本日は，実地臨床で参考になるお話がうかがえました。ありがとうございました。

引用文献

1) 砂川慶介：第52回日本化学療法学会西日本支部総会平成16年12月2日
2) 尾内一信，他：小児感染症治療薬適正使用研究会：日本小児科学会雑誌 112(4): 736～742, 2008
3) 山田恵子，他：日本化学療法学会雑誌57 (S-1): 1～14, 2009



2011年7月15日フォーシーズンズホテル椿山荘 東京にて開催

（左より尾内先生，砂川先生，山崎先生）