

〈総 説〉

小児肺炎の外来治療における新規経口抗菌薬の影響

尾内一信¹⁾・砂川慶介²⁾

¹⁾ 川崎医科大学小児科学講座

²⁾ 北里大学感染制御研究機構

(2014年5月13日受付)

下気道の原因微生物データに基づき2004年11月に、世界に先駆けて「小児呼吸器感染症診療ガイドライン」(日本小児呼吸器疾患学会/日本小児感染症学会)が発行された。本ガイドラインの2011年版では最新情報に基づき更新され、肺炎においては重症度分類が大きく変更された結果、外来治療の対象となる軽症に分類される小児肺炎が大幅に増加することになった。このように外来における治療の幅が広がった背景には、テビペネム ピボキシルおよびトスフロキサシントシル酸塩水和物の2つの新規経口抗菌薬が、小児感染症の治療の場で使用が可能となったことがある。

レセプトデータの解析結果によると、両剤の発売後、年を追うごとに肺炎による入院率の低下が認められ、両剤により外来治療の幅が広がったことが示唆された。

本稿では、テビペネム ピボキシル、トスフロキサシントシル酸塩水和物発売後の肺炎治療への影響について解説する。

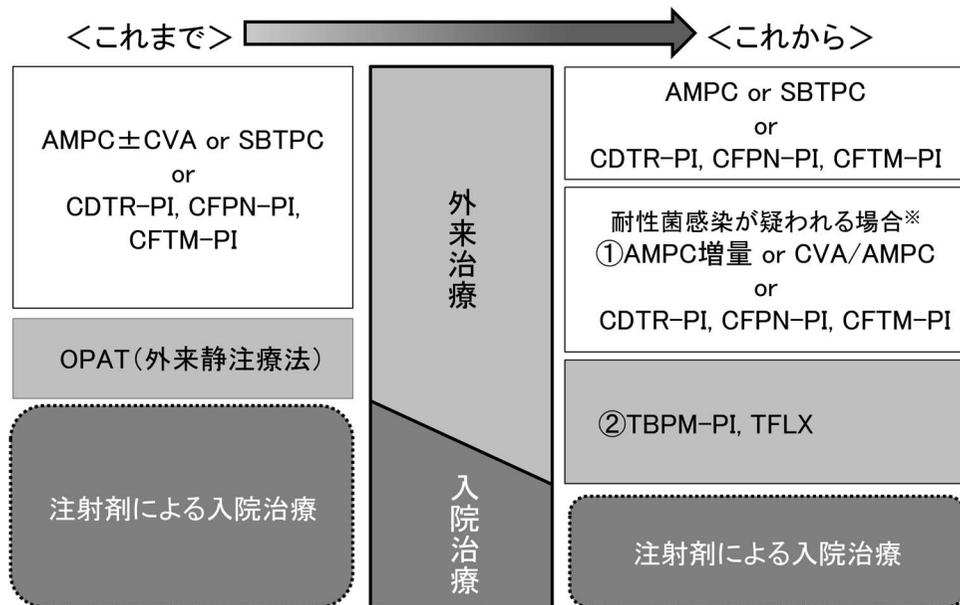
■はじめに

2004年に初版が発行された「小児呼吸器感染症診療ガイドライン」は、小児肺炎に関しては洗浄喀痰培養データ、すなわち下気道の原因微生物データに基づいた世界初のガイドラインとして注目された。本ガイドラインでは、2004年版の出版後に2007年と2011年に改訂され、耐性菌の出現や新規経口抗菌薬の発売などの臨床現場の変化に適合した最新内容に適宜アップデートされてきた。

本ガイドライン2011年版の最も大きな改訂点の1つは、小児市中肺炎の重症度分類の変更であ

る。肺炎の治療開始にあたり、治療の場を外来とするか入院とするか、また治療に際し抗菌薬を使用するかしないか、使用する場合に投与経路を経口とするか経静脈とするかを判断するうえで、肺炎の重症度を判定することは非常に重要である。本ガイドライン2011年版では、2007年版までの軽症、中等症、重症、最重症の4つのカテゴリーから、軽症、中等症、重症の3つのカテゴリーに整理統合された。これにより、2007年版の軽症のすべてと中等症の一部が軽症に、中等症と重症の多くが中等症に、重症の一部と最重症が重症にそれぞれ分類されることとなった^{1,2)}。そして、軽症

図1. 肺炎治療における新規経口抗菌薬の位置づけ (イメージ)



※耐性菌感染が疑われる場合

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

小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011 pp.35～37より引用

は外来で、中等症は入院して一般病棟で、重症は入院して主にICUで管理することを想定している。このような重症度の変更は、外来で治療可能な小児患者を増加させ、入院治療を要する小児患者を減少させることになるものと考えられる (図1)。

上述の外来治療の対象患者の拡大が可能となった背景として、薬剤耐性菌に対しても効果が期待できる初のカルバペネム系経口抗菌薬であるテビペネム ピボキシル (TBPM-PI; オラベネム[®]) が2009年8月に、初の小児用ニューキノロン系抗菌薬細粒剤であるトスフロキサシントシル酸塩水和物 (TFLX; オゼックス[®]) が2010年1月に、それぞれ小児用経口抗菌薬として発売されたことがある。これらの2剤は、従来経口抗菌薬で効果不十分である際に使用されてきた外来抗菌薬静注療法 (Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy: OPAT) に匹敵する有効性が得られることが、臨床治験

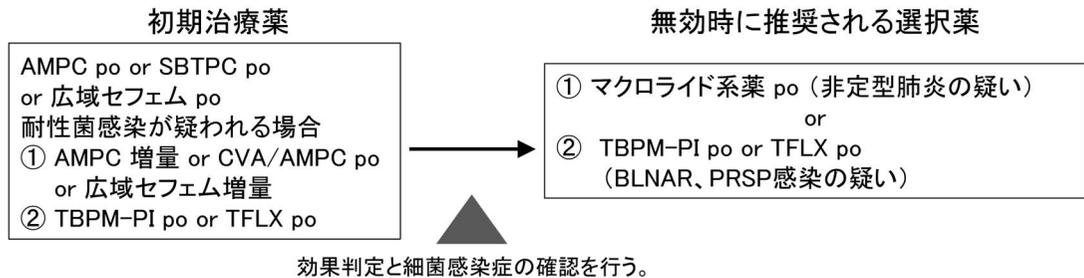
データなどから明らかになり^{3,4)}、小児感染症の外来治療の幅の拡大につながるものと考えられる。

本稿では、レセプトデータに基づく小児患者の入院率の観点から、両剤発売後の小児肺炎の外来治療への影響について解説する。

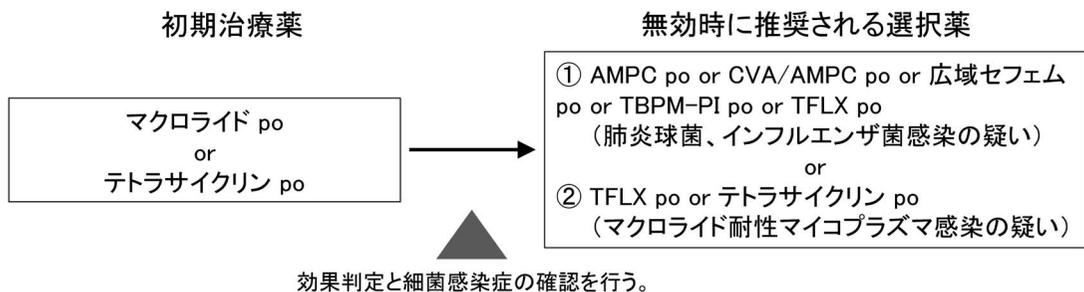
■ 「小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011」における位置づけ

TBPM-PIおよびTFLXは、原因微生物不明時の初期抗菌薬療法において、軽症で耐性菌感染が疑われる場合、すなわち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で他の抗菌薬による治療効果が期待できない症例に推奨されている (図1)。また、①β-ラクタム系薬を初期治療に用いた場合、②マクロライド系・テトラサイクリン系薬を初期治療に用いた場合の無効例 (軽症) におい

図2. 初期抗菌薬治療が無効の場合の抗菌薬変更例

① β -ラクタム系薬を初期治療に用いた場合(軽症)

② マクロライド系・テトラサイクリン系薬を初期治療に用いた場合(軽症)



小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011 pp. 35~37より引用

て推奨されている(図2)。さらに、全身状態に余裕がある中等症には入院やOPATの前にTBPM-PI、TFLXを試す価値があると思われると記載されており、外来での経口抗菌薬による治療の幅が広がっている。

■全肺炎の入院率と処方数の推移

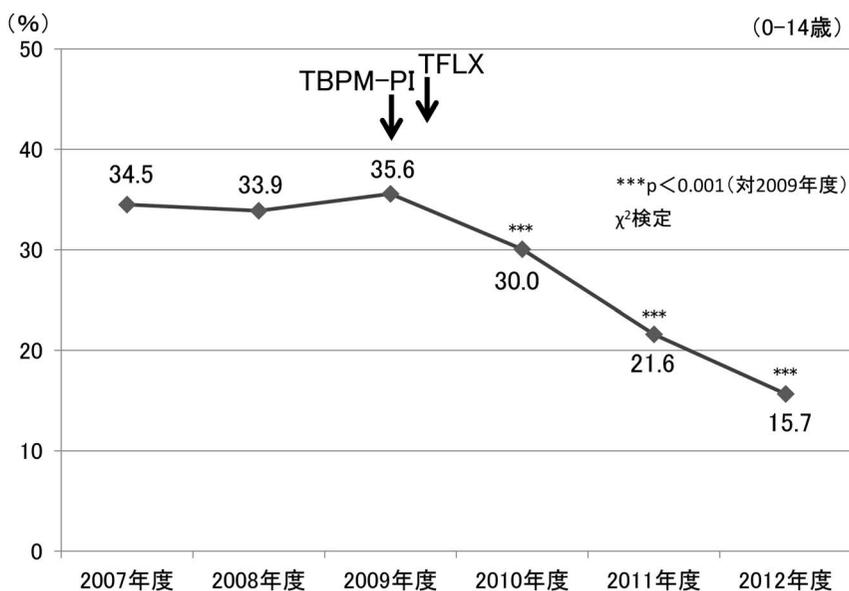
両剤市販後、実際に小児肺炎の外来治療にどのような影響を及ぼしているのか調査するため、株式会社日本医療データセンター(Japan Medical Data Center: JMDC)のレセプトデータ356,687例を用いて小児肺炎の入院率を集計した。なお、肺炎の定義は、国際疾病分類(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)第10版(ICD 10)に基づいて行った(表1)。0~14歳患者における全肺炎の入院率は、両剤発売前

後の2009年度には35.6%であったが、1年後30.0%、2年後21.6%、3年後15.7%に低下し、いずれも2009年度に比べ有意に低下した($p < 0.001$; χ^2 検定)(図3)。年齢別に入院率をみると0~7歳患者においては、2009年度には39.9%であったが、1年後33.8%、2年後24.0%、3年後17.5%に有意に低下した($p < 0.001$; χ^2 検定)。また、8~14歳患者においては、2009年度には20.1%で、1年後15.4%、2年後17.4%、3年後には12.1%に有意に低下した($p < 0.001$; χ^2 検定)(図4)。全肺炎に対する処方抗菌薬は、図5に示すように2010年度よりキノロン系抗菌薬、その他 β -ラクタム系抗菌薬が増加し始め、ガイドライン2011年版の発行年以降、特にキノロン系抗菌薬が急速に増加していた。年齢別では、特に0~7歳の小児においてその傾向が強かった(表2)。

表1. 肺炎の定義

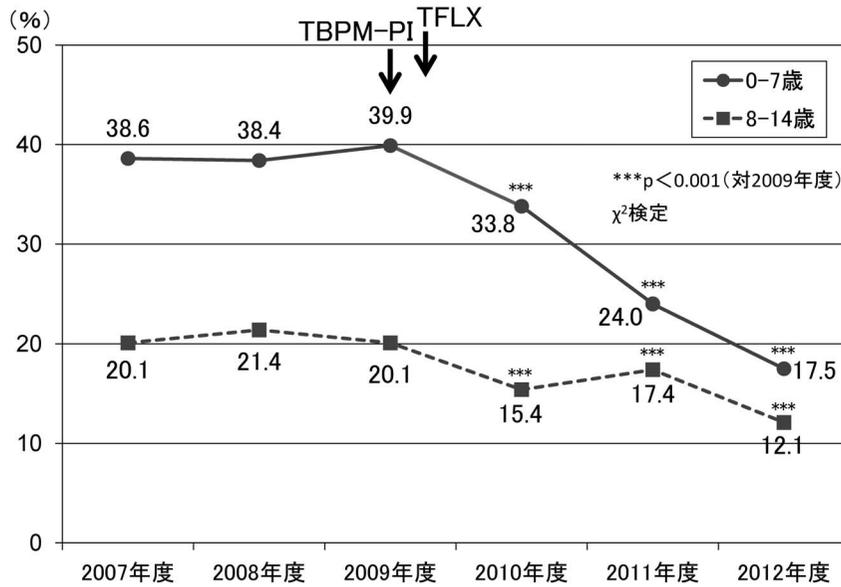
採択疾病分類 (ICD-10)		疾病定義
J12	ウイルス感染、他に分類されないもの	肺炎
J13	肺炎レンサ球菌による肺炎	肺炎
J14	インフルエンザ菌による肺炎	肺炎
J15.0	肺炎桿菌による肺炎	肺炎
J15.1	緑膿菌による肺炎	肺炎
J15.2	ブドウ球菌による肺炎	肺炎
J15.3	B群レンサ球菌による肺炎	肺炎
J15.4	その他のレンサ球菌による肺炎	肺炎
J15.5	大腸菌による肺炎	肺炎
J15.6	その他の好気性グラム陰性菌による肺炎	肺炎
J15.7	マイコプラズマ肺炎	マイコプラズマ肺炎
J15.8	その他の細菌性肺炎	肺炎
J15.9	細菌性肺炎、詳細不明	肺炎
J16	その他の感染病原体による肺炎、他に分類されないもの	肺炎
J17	他に分類される疾患における肺炎	肺炎
J18	肺炎、病原体不詳	肺炎

図3. 全肺炎の入院率



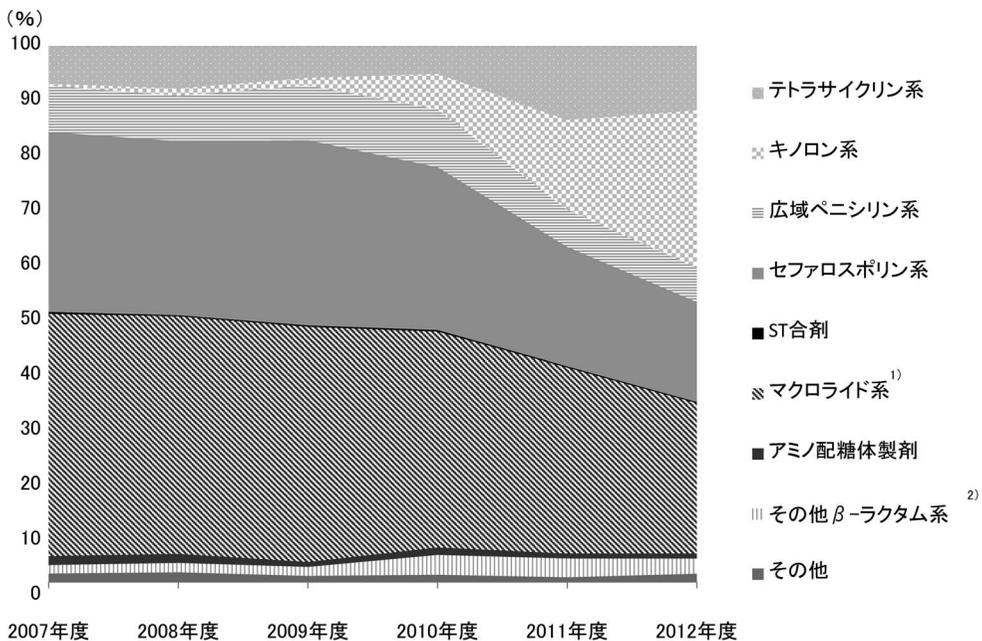
推計実患者数 (：日本人口) 2007年4月～2013年3月 (JMDC)

図4. 全肺炎の年齢別入院率



推計実患者数（：日本人口）2007年4月～2013年3月（JMDC）

図5. 全肺炎（0~14歳）に対する処方抗菌薬



1)リンコマイシン系含む、2)ファロペネム、カルバペネム系

推計実患者数（：日本人口）2007年4月～2013年3月（JMDC）

表2. 全肺炎に対する処方抗菌薬

(%)

	2009年度		2010年度		2011年度		2012年度	
	0-7歳	8-14歳	0-7歳	8-14歳	0-7歳	8-14歳	0-7歳	8-14歳
マクロライド系 ¹⁾	63.3	69.6	58.8	70.4	54.1	61.7	45.4	48.7
セファロスポリン系	53.9	40.9	47.8	40.1	39.8	30.6	33.2	26.0
広域ペニシリン系	17.1	7.8	18.5	8.1	14.1	6.5	13.5	4.9
テトラサイクリン系	6.2	16.5	6.3	12.7	12.7	39.4	8.2	42.3
キノロン系	1.3	5.0	10.7	7.9	31.8	19.8	55.6	35.0
その他β-ラクタム系 ²⁾	3.1	0.3	6.1	3.9	8.1	1.6	6.3	1.3
アミノ配糖体系	1.4	1.2	1.9	2.9	1.5	1.6	1.7	1.4
ST合剤	0.3	0.6	0.4	0.7	0.5	0.2	0.4	0.1
その他	1.8	1.5	2.0	2.6	1.5	1.5	2.9	1.9

1) リンコマイシン系含む、2) ファロペネム、カルバペネム系

* 処方数/全肺炎患者数 ×100

推計実患者数（：日本人口）2007年4月～2013年3月より抜粋（JMDC）

全小児肺炎患者では、両剤の処方数の増加に伴い有意に入院率の低下が認められ、両剤が寄与していることが示唆された。

■マイコプラズマ肺炎を除く肺炎の入院率と処方数の推移

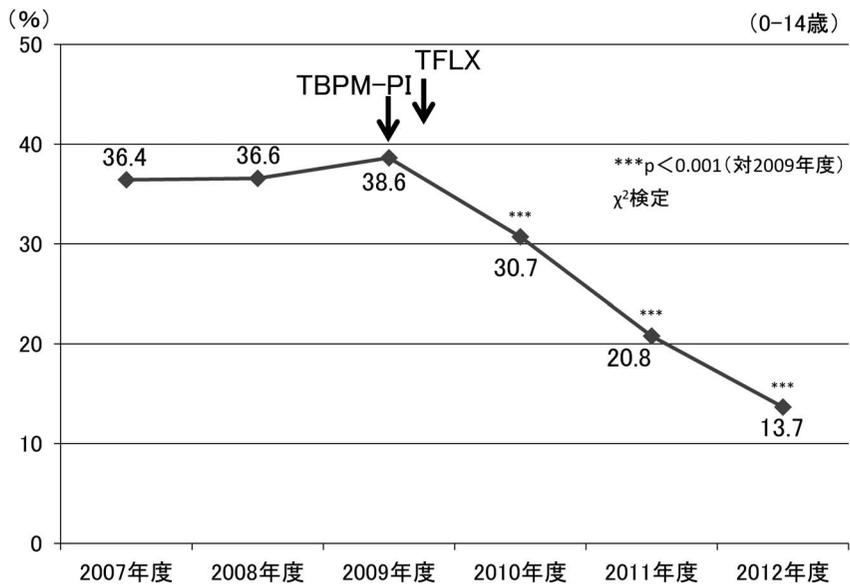
2011～2012年には、マイコプラズマ肺炎の大流行があったため、軽症肺炎が増加した可能性がある。新規小児用経口抗菌薬の肺炎治療への影響をより詳細に把握するために、マイコプラズマ肺炎を除く肺炎の入院率について検討した。0～14歳患者におけるマイコプラズマ肺炎を除く肺炎の入院率は、両剤発売前後の2009年度には38.6%であったが、1年後30.7%、2年後20.8%、3年後13.7%に有意に低下した（ $p < 0.001$ ； χ^2 検定）（図6）。0～7歳患者においては、2009年度には42.4%であったが、1年後34.6%、2年後23.2%、3年後15.8%に有意に低下した（ $p < 0.001$ ； χ^2 検定）。ま

た、8～14歳患者においては、2009年度には23.5%であったが、1年後13.5%、2年後15.7%、3年後には8.5%に有意に低下した（ $p < 0.001$ ； χ^2 検定）（図7）。

全小児患者におけるマイコプラズマ肺炎を除く肺炎に対する処方抗菌薬は、表3に示すように、ガイドライン2011年版の発行年以降キノロン系抗菌薬の処方量が大幅に増加した。2012年度では、0～7歳児に処方された抗菌薬は、キノロン系、マクロライド系、セファロスポリン系、広域ペニシリン系、その他β-ラクタム系（カルバペネム系、ファロペネム）の順であった。

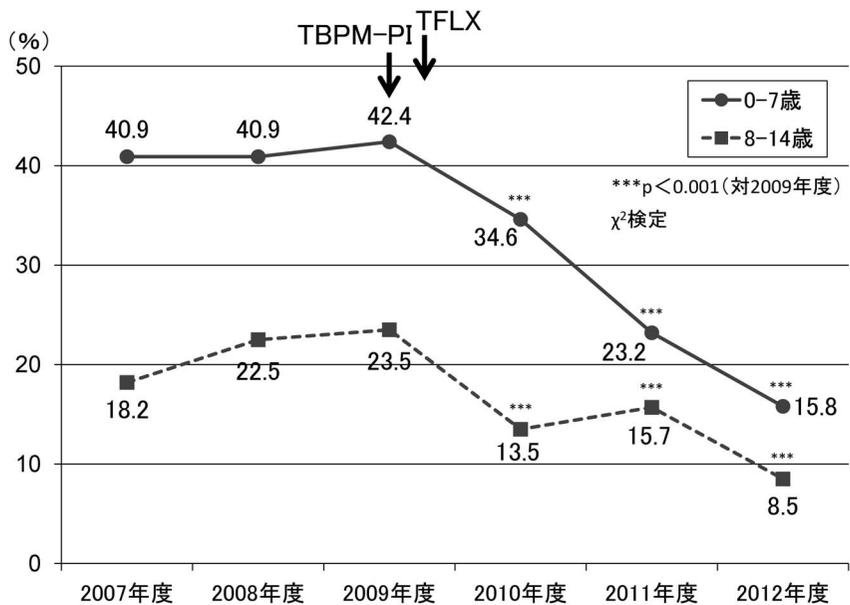
このようにマイコプラズマ肺炎を除く肺炎は、全肺炎とほぼ同様な推移を示しており、ガイドライン2011年版で期待されたように、他剤無効例や他剤では効果の期待できない軽症～中等症例にこれらの経口抗菌薬が使用され、入院に至るまでもなく治癒した小児患者が多かったものと推定さ

図6. マイコプラズマ肺炎を除く肺炎の入院率



推計実患者数 (: 日本人口) 2007年4月~2013年3月 (JMDC)

図7. マイコプラズマ肺炎を除く肺炎の年齢別入院率



推計実患者数 (: 日本人口) 2007年4月~2013年3月 (JMDC)

表3. マイコプラズマ肺炎を除く肺炎に対する処方抗菌薬の推移

(%)

	2009年度		2010年度		2011年度		2012年度	
	0-7歳	8-14歳	0-7歳	8-14歳	0-7歳	8-14歳	0-7歳	8-14歳
マクロライド系 ¹⁾	60.7	65.0	56.3	64.9	49.2	57.0	41.7	43.8
セファロスポリン系	55.3	43.7	48.9	41.2	40.2	31.2	33.7	26.9
広域ペニシリン系	17.8	8.6	19.2	9.5	14.7	6.9	13.5	4.3
テトラサイクリン系	5.8	13.3	5.5	9.9	10.9	33.8	6.0	33.2
キノロン系	1.4	5.1	11.3	9.2	33.6	22.8	57.9	41.7
その他β-ラクタム系 ²⁾	3.1	0.4	6.3	4.0	8.7	1.4	6.7	1.5
アミノ配糖体系	1.5	1.1	2.0	2.8	1.3	1.4	1.7	1.5
ST合剤	0.3	0.8	0.4	0.8	0.6	0.2	0.5	0.2
その他	1.8	1.5	2.0	2.4	1.5	1.8	2.9	2.0

1) リンコマイシン系含む、2) ファロベナム、カルバペナム系

* 処方数/マイコプラズマ肺炎を除く肺炎患者数 ×100

推計実患者数（：日本人口）2007年4月～2013年3月より抜粋（JMDC）

れる。一方で、肺炎球菌ワクチン接種の影響も考慮する必要がある。本ワクチンの定期接種は2013年4月から実施されているが、庵原らは、2011年度より7価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）の接種率が上昇し、それに伴い5歳未満児の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の罹患率が低下していると報告している⁵⁾。ワクチンの接種率上昇により、重症化する肺炎の罹患率が低下した可能性も否定できない。しかしながら、本研究では、新規抗菌薬が発売された翌年2010年度より、その処方量増加に伴い肺炎による入院率が有意に低下していることから、両剤による肺炎治癒への寄与が大きかったものと考えられる。

■新規小児用経口抗菌薬への期待

我々は、肺炎の外来治療に対する保護者の意向を検証するため、急性肺炎に罹患した経験のある6歳以下の集団保育児を持つ保護者400人を対象

に、インターネットによる全国アンケート調査を実施した。その結果、通院治療を希望する保護者の割合は62.1%となり、入院による治療を希望する保護者よりも多かった⁶⁾。また、76.8%の保護者が「入院による治療の方が負担になる」と回答していることから、入院を負担に感じる事が外来治療を希望する保護者の割合が高いことと関連していると推察された。さらに、大石らの報告によると、病院小児科を受診した小児呼吸器感染症患者の保護者が入院ではなくOPATを選択した理由として「兄弟（祖父母）の世話があるため」「仕事が休めない」「入院の付き添いが困難」「入院は大変」などがあげられており⁷⁾、入院治療に対する保護者の負担感が大きいことがうかがえる。以上のことからガイドラインで推奨しているように、全身状態に余裕のある軽症～中等症、かつ、他剤では効果が期待できない場合には入院やOPATの前に、TBPM-PIやTFLXなど新規経口抗

表4. 小児 (0~14歳) に処方された抗菌薬 (2012年度)

全身性抗菌剤(内服薬)	処方率(%)
セファロスポリン系製剤	71.1
マクロライド系(リンコマイシン系製剤を含む)	58.2
広域ペニシリン製剤	21.5
キノロン製剤 TFLX	11.5 9.3
その他の全身性抗菌剤	8.1
その他β-ラクタム系(ファロペネム、カルバペネム系) TBPM-PI	7.6 2.6
テトラサイクリン系	5.9
中域及び狭域ペニシリン製剤	0.3
ST合剤	0.1

* 処方数 / 抗菌薬が処方された0~14歳の小児患者数 ×100

推計実患者数 (: 日本人口) 2007年4月~2013年3月より抜粋 (JMDC)

菌薬を使用することも選択肢の1つとして有用であると考えられる。

■まとめ

我々が本ガイドライン2004年版発行後に、小児呼吸器感染症の治療実態把握のため、小児科医師を対象に実施したアンケート調査の結果では、約80%の医師が本ガイドラインを「参考に行っている」と回答し、その認知度は高いものと考えられる⁸⁾。実地臨床の場合でもガイドライン2011年版を参考に、TBPM-PIおよびTFLXが初期治療薬無効例などの肺炎症例に適切に使用されているものと推察される。実際、小児肺炎においては、TBPM-PI、TFLXは急速に処方を伸ばしているが、適応症が限られていること、および主として他剤で効果が期待できない場合に推奨されていることから、0~14歳の小児に抗菌薬が処方された患者における両剤の処方数は、2012年度においてもTBPM-PI 2.6%、TFLX 9.3%であり、適応症の幅の広いセファロスポリン系薬71.1%、マクロライド系薬

(リンコマイシン系薬含む) 58.2%、広域ペニシリン系薬21.5%と比較しても妥当であると考えられる(表4)。TBPM-PI、TFLXの登場により外来における経口抗菌薬治療の幅は拡大し、ガイドラインに沿った小児肺炎治療の促進に大いに寄与しているものと考えられた。

利益相反：なし。

文献

- 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会：6. 肺炎の重症度分類と入院適応基準。小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011第1版。協和企画，東京，35~37，2011
- 尾内一信：小児呼吸器感染症ガイドライン：小児。小児感染免疫 24: 297~302, 2012
- 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/第III相試験）。日本化学療法学会雑誌 57(S-1): 125~136, 2009
- 岩田 敏，岩井直一，尾内一信，他：Tosufloxacin細粒10%の小児細菌性肺炎を対象とした非盲

- 検非対照臨床試験。日本化学療法学会雑誌58 (S-2): 32~49, 2010
- 5) 庵原俊昭, 菅 秀, 浅田和豊: ワクチン導入後の侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症の発症動向 (解説)。小児科 54: 429~436, 2013
- 6) 尾内一信: 小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011に基づく小児肺炎の治療。Pharma Medica 31: 109~114, 2013
- 7) 大石智洋, 松井 亨, 阿部忠朗, 他: 小児呼吸器感染症に対するセフトリアキソン1日1回投与を用いた外来抗菌薬静注療法 (OPAT) からのスイッチ療法, および小児OPATに関するアンケート調査。小児感染免疫 19: 239~248, 2007
- 8) 尾内一信, 石和田稔彦, 岩田 敏, 他: 小児呼吸器感染症治療の現状把握に関する検討 (第1報) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン2004について。日本小児科学会雑誌 112: 729~735, 2008

Effect of new oral antimicrobial agents in outpatient treatment of pneumonia in children

KAZUNOBU OUCHI¹⁾ and KEISUKE SUNAKAWA²⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School

²⁾ Kitasato University Research Organization for Infection Control Sciences

In November 2004, "Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan" was published ahead of the rest of the world, by Japanese Society of Pediatric Pulmonology/Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases, based on the data on causative organisms in the lower respiratory tract. In its 2011 version, classification of the severity of pneumonia was renewed based on the latest information. As a result, many types of pneumonia in children are now classified as mild or moderate. This means that many patients who might have conventionally required hospital treatment can now be managed on an outpatient basis. The reason for realization of the wider range of outpatient treatment is the availability of two new oral antimicrobial agents, tebipenem pivoxil and tosufloxacin tosilate hydrate, for the treatment of infections in children.

Analysis of data on medical expenses shows a decreased rate of hospitalization due to pneumonia year by year after launch of these two drugs, suggesting that these drugs have contributed to wider range of outpatient treatment.

This manuscript discusses the effect of tebipenem pivoxil and tosufloxacin tosilate hydrate in the treatment of pneumonia.