

小児の市中肺炎に対する tebipenem pivoxil 3日間の 投与の有効性の検討

坂田 宏

旭川厚生病院小児科

(2016年4月12日受付)

2012年4月から2015年3月までの3年間に、胸部X線で肺炎像を認め、CRPが3.0mg/dL以上を示した34例の肺炎の小児において、tebipenem pivoxil (TBPM-PI) を4mg/kg/回、1日2回で3日間投与した患者のカルテを後方視的に検討して、臨床効果を評価した。患者の年齢は生後6か月から8歳であった。血清CRPは3.06mg/dLから14.25mg/dLの範囲であった。すべての患者で、投与開始後24時間以内に解熱を認め、呼吸器症状も3日から5日間で改善した。終了時の検査で30例中28例はCRPが陽性であったが、終了後に肺炎が悪化した患者は認めなかった。副作用として、下痢を8例(23.5%)に認めた。TBPM-PIの3日間投与は小児の肺炎に極めて有用な治療方法と考えられた。

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI) は、世界初の経口カルバペネム系抗菌薬である。消化管からの吸収を促進するためにTBPMのC2位カルボン酸をpivoxil基でエステル化されている。本剤は注射用カルバペネム系抗菌薬と同様に、小児における肺炎の主な原因菌である *Streptococcus pneumoniae* や *Haemophilus influenzae* に対して優れた抗菌力を有しており¹⁾、極めて有用な薬剤である。しかし、その使用機会の増多に伴い、カルバペネム系抗菌薬に低感受性の菌が増加し、注射用カルバペネム系抗菌薬の有効性が低下することが懸念されている。対策として、耐性化には抗菌薬の投与期間も重要な因子であるため、本剤の使用は最長7日間にとどめることが望ましいとされている。そのような状況の中で、著者は本剤の適正な使用方法を検討するために、小児の肺炎患者に本剤を3日間のみを使用した例を後方視的に集積して、有

効性を評価したので報告する。

対象と方法

2012年4月から2015年3月までの3年間に旭川厚生病院小児科外来において、胸部X線で浸潤性陰影を認め、CRPが3.0mg/dL以上を示し、臨床的に細菌性肺炎と診断され、TBPM-PIを4mg/kg/回、1日2回で投与した患者の診療録を後方視的に検討した。治療開始日に3日間処方され、内服終了日から3日以内に再診に来院した児を臨床効果評価可能であった例として、終了時の胸部X線、血液検査、培養検査の有無は問わなかった。これらの条件に該当する臨床効果評価可能例は34例であった。同期間に同様な条件で、本剤を4日以上投与した症例は6例で、最長期間は5日間であった。34例中5例に中耳炎の合併が認められ

たが、鼓膜切開を要した児はいなかった。インフルエンザウイルス抗原、アデノウイルス抗原、マイコプラズマ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。臨床症状の重症度分類は小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011²⁾にしたがった。

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³⁾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。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⁴⁾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, Becton 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。

この研究は旭川厚生病院臨床研究委員会の承認を受けている。

成績

34例の患者の年齢、治療開始前後の白血球数とCRP値を表1に示した。34例の年齢は生後6か月から8歳の範囲であり、中央値は2歳5か月であった。患者の年齢分布は1歳が10例(29.4%)で最も多く、ついで3歳が9例(26.5%)、2歳が6例(17.6%)、1歳未満が3例(8.8%)であった。2歳以下が合計で19例(55.9%)と過半数を占めていた。性別は男児20例、女児14例であった。CRP値は3.0mg/dL以上4mg/dL未満が8例(23.5%)と最も多く、4.0mg/dL以上5.0mg/dL未満が7例(20.6%)、5.0mg/dL以上6.0mg/dL未満が8例(23.5%)であった。6.0mg/dL以上は11例(32.4%)で、最高値は14.25mg/dLであった。臨床症状の重症度は中等症26例、軽症8例であった。先行抗菌薬は20例に認められ、マクロライド系抗菌薬が8例、cefdinir (CFDN) が4例、cefditoren pivoxil (CDTR-PI) が3例、cefcape pivoxil (CFPN-PI) が3例、amoxicillin (AMPC) が2例であった。

投与開始後24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、すべての患者で咳嗽・喘鳴は消失しているか、残存していても著しく減少しており、臨床効果は全例で有効と評価された。投与終了後2週間以内に肺炎を再発した例は認めなかった。投与後にもCRPを測定していた30例すべてで、CRPの低下を認めたが、陰性基準値0.3mg/dL以下になっていたのは2例のみであった。最高値は3.95mg/dLであった。

細菌検査はいずれも上咽頭スワブを検体として、*S. pneumoniae*が単独検出されたのは5例、*H. influenzae*が単独検出されたのは11例、両菌が検出されたのは4例であった。検出された*S.*

表1. Tebipenem pivoxil投与症例の概要

Case No.	Age	MIC (μ g/mL) against bacteria isolated from patient		WBC (/ μ L) and CRP (mg/dL)			
				At the start of treatment		At the end of treatment	
		<i>S.pneumoniae</i> to penicillin G	<i>H.influenzae</i> to ampicillin	WBC	CRP	WBC	CRP
1	6m	0.06	1	15200	4.92	8600	1.49
2	7m	no pathogen		9500	5.60	11500	0.18
3	11m		2	9800	4.17	11700	1.67
4	1y		2	13800	3.15	12100	0.89
5	1y	1	0.5	11200	3.77	8200	0.60
6	1y	no pathogen		7100	4.33	7900	0.48
7	1y	0.25		5600	4.49	4500	1.77
8	1y	2		8000	4.55	not measured	
9	1y		2	9700	4.78	8900	1.80
10	1y	no pathogen		6900	5.17	8500	1.20
11	1y		0.25	9900	5.19	7100	2.95
12	1y		0.25	10500	5.45	5000	0.67
13	1y		4	9700	6.01	13900	3.95
14	2y		>256	7700	3.43	not measured	
15	2y	0.06	1	18900	3.67	7700	0.29
16	2y	no pathogen		8300	3.91	5400	0.33
17	2y		1	18900	5.03	7700	1.56
18	2y	no pathogen		17100	9.17	9500	1.32
19	2y		1	10200	5.38	7200	0.84
20	3y		>256	10400	3.06	10300	0.43
21	3y		0.25	6000	3.49	not measured	
22	3y	no pathogen		6900	6.04	5700	0.98
23	3y	no pathogen		16100	7.40	5300	1.20
24	3y	1		12000	7.91	7100	3.06
25	3y	no pathogen		12000	13.14	3700	2.91
26	3y	1		9200	14.25	7100	3.29
27	3y	2	2	9600	6.35	9000	1.50
28	3y	no pathogen		29100	8.60	8600	3.57
29	4y	no pathogen		7200	5.69	not measured	
30	4y	1		18900	8.02	7200	1.81
31	5y	no pathogen		8800	3.45	7200	2.33
32	6y	no pathogen		10500	5.05	7200	0.71
33	7y	no pathogen		9400	4.34	6200	1.01
34	8y	no pathogen		9000	7.14	4700	2.47

pneumoniae 9株のうち PRSPは2株, PISPは5株, PSSPは2株であった。*H. influenzae* 15株のうち BLNARは1株, BLNAIは4株, BLNASは8株, BLPARは2株であった。

副作用として, 下痢を8例 (23.5%) に認めた。3例は止痢剤を内服したが, ほかは経過観察のみで回復し, 本剤を中止した例はなかった。

4日以上投与した肺炎の6例においても, 3日間

投与例と同様に24時間以内に解熱していたが、いずれも中耳炎と合併しており、鼓膜所見の回復が遅いために1日から2日間、投与を追加していた。

考案

本剤は経口のカルバペネム系抗菌薬であるために、開発の段階から使用頻度の増加に伴い他の注射用カルバペネム系抗菌薬に低感受性の菌の発生が懸念されていた。現在の臨床の間では注射用カルバペネム系抗菌薬は、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、適応症は肺炎、中耳炎、副鼻腔炎に限定されている。

抗菌薬の効果を判定するにあたって、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はありえる。その場合、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、小児呼吸器感染症診療ガイドライン2007⁵⁾に記載されていた肺炎の重症度分類で中等症以上の定義に該当するCRP3.0mg/dL以上の患者とした。その上でTBPM-PIを4mg/kg/回で1日2回、3日間投与し、すべての肺炎の患者において臨床症状の改善を確認できた。しかも、肺炎の主要症状である発熱は24時間以内に消失したことは特記すべきことと思われる。

今回の成績では、*S. pneumoniae*と*H. influenzae*を検出した患者は少なくなかったが、いずれも上咽頭スワブからの検出であり、原因菌と確定はできないが、関与している可能性はあると考えられた。小児の肺炎の主要な原因菌である*S. pneumoniae*

と*H. influenzae*の抗菌薬感受性について、全国多施設の小児科が参加している耐性菌研究会における2012年のサーベイランス成績¹⁾では、*S. pneumoniae*に対する抗菌力が最も優れた経口薬はTBPMであり、MIC₉₀は0.06μg/mL以下、ついでtosufloxacin (TFLX)が0.25μg/mL、faropenem (FRPM)とcefditoren (CDTR)が0.5μg/mLであった。小児肺炎の第一選択薬とされることが多いAMPCは1μg/mLであった。*H. influenzae*に対する抗菌力が最も優れた経口薬はTFLXであり、MIC₉₀は0.06μg/mL以下、ついでCDTRが0.25μg/mL、TBPMが1μg/mLであった。小児肺炎の治療に推奨されることが多いclavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC)は16μg/mLであった。この成績から、TBPM-PIは*S. pneumoniae*、*H. influenzae*どちらにも効果が期待される。実際、小児の臨床試験での成績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。以前に著者が行った、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なかった肺炎例にTBPM-PIを投与し、すべての児で改善したことを報告した⁷⁾。また、全国多施設共同で行われた試験でも有効性が確認されている⁸⁾。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。

しかし、濫用につながらないように、本剤の開発に携わった砂川⁹⁾は本剤の投与を考える具体例として、第一に肺炎球菌感染の確率が高い小児をあげており、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、第三に前治療(標準治療)無効の中耳炎・肺炎例をあげている。それを踏まえて、小児

呼吸器感染症診療ガイドライン2011²⁾では、原因微生物不明の時に選択すべき経口抗菌薬は、2か月～5歳ではAMPC, sultamicillin (SBTPC), 広域セフェム系抗菌薬 (CDTR-PI, CFPN-PI, ceftoram pivoxil) のいずれかを選択することになっている。その中で耐性菌のリスク (2歳未満, 2週間以内に抗菌薬前投与, 中耳炎の合併, 肺炎・中耳炎反復の既往歴) がある場合の選択肢の中に、AMPC高用量, CVA/AMPCおよび本剤などが選択肢とされている。

適正な投与期間について言及した報告は少ない。これまで、AMPC 3日投与では5日, 10日より治癒率が低かったという報告¹⁰⁾はあるが、小児の肺炎の経口抗菌薬治療に、明らかな投与期間を定めたガイドラインは存在しない。小児呼吸器診療ガイドライン2011²⁾でも、投与期間の記載はおおむね解熱後3日間とされている。今回の成績は、解熱して2日以内で中止したことになり、CRPが陽性の児も少なくなかったが、中止後に悪化した例はなく、投与期間は3日間で十分な効果が得られた。症例数が少なく、限定的ではあるが、TBPM-PIを3日間に限定して使用することは不要な長期投与を避けることができ、耐性化を抑制できる有用な治療方法と考えられる。

副作用は臨床試験時には440例中101例 (23.0%) に認められたと報告¹¹⁾されている。最も、多かったのが下痢・軟便で86例 (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、下痢が8例 (23.5%) に認めただけであった。

利益相反自己申告

Meiji Seika ファルマより資金提供を受けている。

文献

- 1) 佐藤吉壮, 豊永義清, 花木秀明, 他: 小児科領域感染症における耐性菌に関する2012年度サーベイランス。日本化学療法学会雑誌62: 118~128, 2014
- 2) 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2011。協和企画, 東京, 2011
- 3) 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
- 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 38: 102~105, 1990
- 5) 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
- 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) 坂田 宏: 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。Jpn. J. Antibiotics 64: 171~177, 2011
- 8) 砂川慶介, 尾内一信, 岩田 敏, 他: ガイドラインに基づき重症度分類された小児肺炎に対するテビペネム-ピボキシルの治療効果。日本小児科学会雑誌117: 75~81, 2013
- 9) 砂川慶介: 医師の立場から。臨床と微生物 37: 3~7, 2010
- 10) GREENBERG, D.; N. GIVON-LAVI, Y. SADAKA, *et al.*: Short-course antibiotic treatment for community-acquired alveolar pneumonia in ambulatory children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Pediatr. Infect. Dis. J. 33: 136~142, 2014
- 11) 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 evaluation of 3-day tebipenem pivoxil therapy in children with community-acquired pneumonia

HIROSHI SAKATA

Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital

A 4 mg/kg dose of tebipenem pivoxil (TBPM-PI) was administered twice daily for 3 days to 34 pediatric patients with pneumonia who had chest X-ray findings indicative of pneumonia and CRP values of at least 3.0 mg/dL. The clinical effects of this regimen were evaluated by retrospectively examining medical charts for the period from April 2012 to March 2015. The patients were 6 months to 8 years old, with serum CRP values ranging from 3.06 to 14.25 mg/dL. Fever resolved within 24 hours and respiratory symptoms improved within 3 to 5 days after the start of treatment in all 34 patients. Although CRP was positive in 28 of 30 patients at the end of the treatment period, none of these children showed worsening of pneumonia. Eight patients (23.5%) experienced adverse drug reactions including diarrhea. These results indicate that a 3-day course of TBPM-PI is useful for treating pediatric pneumonia.