

【原著・臨床】

小児の呼吸器感染症に対する cefozopran の臨床成績

坂田 宏・丸山 静 男

旭川厚生病院小児科*

(平成 11 年 10 月 25 日受付・平成 12 年 1 月 25 日受理)

対象は 1999 年 1 月から 8 月までに当施設に細菌性呼吸器感染症が疑われて入院し、cefazopran (CZOP) を投与した生後 5 か月から 13 歳までの小児 87 名である。CZOP は原則的に 20 mg/kg/回を 8 時間ごとに one shot 静注投与した。87 名のうち原因菌が検出されたのは 42 名であった。42 名の疾患は全員気管支肺炎で、うち 8 名は中耳炎を合併していた。原因菌は *Haemophilus influenzae* が 21 名、*Streptococcus pneumoniae* が 16 名、*H. influenzae* と *S. pneumoniae* の両者が 5 名であった。臨床効果は著効が 12 名 (28.6%)、有効が 30 名 (71.4%) と全員有効以上の成績であった。細菌学的効果では *H. influenzae* が 26 株中 24 株 (92.3%)、*S. pneumoniae* が 21 株中 18 株 (85.7%) が除菌された。除菌されなかった 5 名のうち *S. pneumoniae* の 2 名と *H. influenzae* の 2 名は 1 から 2 週間後に再び肺炎または中耳炎を起こした。菌は検出されなかったが、臨床的に細菌感染症と考えられた 29 名の気管支肺炎では、8 名 (27.6%) が著効、21 名 (72.4%) が有効であった。最終的に本剤の適応外と考えられた 16 名も含めて CZOP を投与した 87 名中 4 名 (4.6%) で軽度の下痢・軟便がみられた。他に副作用と思われる症状の出現はなく、臨床検査値の異常も認めなかった。

Key words: cefazopran, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, 気道感染症, 小児

Cefazopran (CZOP) は 1990 年 11 月に小児科領域の臨床試験が開始され、1996 年に臨床効果と安全性に関する成績¹⁾が出されたが、実際に小児科の適応が認められたのは 1998 年 12 月であった。この約 8 年間に小児の呼吸器感染症の原因となる細菌は大きく変化し、penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) や β -lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR) *Haemophilus influenzae* が増加してきている。したがって、このような耐性菌にも開発時の有効性が保たれているかを評価した。

I. 対象と方法

対象は 1999 年 1 月から 8 月までに当施設に細菌性呼吸器感染症が疑われて入院し、CZOP を投与した小児 87 名である。年齢分布は生後 5 か月から 13 歳であった。CZOP は原則的に 20 mg/kg 回を 8 時間ごとに one shot 静注投与した。効果判定は小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準²⁾を用いた。

原因菌の検索は全員、血液と上咽頭スワブの培養を行った。上咽頭スワブについては培養の際に塗抹標本を作成し、検鏡した。塗抹標本で多核白血球が多数認められたり、細菌貪食像がみられた例から有意な菌が検出された場合に原因菌としてとりあげた。中耳炎合併例については耳漏または鼓膜穿刺液の培養も行った。検出された菌の感受性については *S. pneumoniae* は penicillin G (PCG), *H. influenzae* は ampicillin を e-test[®]を用いて検討した。その成績で PCG に対する最小発育阻止濃

度が 0.1 μ g/mL 以上の *S. pneumoniae* を PRSP とし、0.1 μ g/mL 未満を penicillin susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) とした。また ABPC に対する最小発育阻止濃度が 2 μ g/mL 以上の *H. influenzae* を ampicillin (ABPC) 耐性とし、ニトロセフィン法で β -lactamase 産生の有無を測定した。また、検出菌の CZOP に対する感受性は Kirby-Bauer 法で測定した。

臨床検査値は CZOP 投与前と投与終了時に一般末梢血・血清ビリルビン・GOT・GPT・LDH・ALP・BUN・クレアチニン・Na・K・Cl・CRP・検尿を行った。

II. 成績

Table 1 に対象とした患者の概要を示した。患者の年齢は生後 5 か月から 13 歳におよんでいた。年齢分布は 1 歳未満が 20 名、1 歳が 28 名、2 歳が 11 名、3 歳が 14 名、4 歳が 7 名、5 歳が 2 名、6 歳以上 5 名であった。性別は男児 46 名、女児 41 名であった。1 日投与量は 55.0 mg/kg から 78.9 mg/kg の範囲で、全員 8 時間ごとに 1 日 3 回投与した。投与期間は 2 日が 2 名、3 日が 23 名、4 日が 22 名、5 日が 18 名、6 日が 9 名、7 日以上が 13 名で、最長投与期間は 10 日であった。

87 名のうち CRP 陽性など細菌感染症を示唆する検査所見が得られ、血液から菌が検出された児はいなかったが上咽頭スワブまたは耳漏から有意な菌が検出されたのは 42 名であった。CRP 陽性など細菌感染症を示唆する検査所見は認められたが、原因菌が検出できなかったの

*北海道旭川市 1 条通 24 丁目

Table 1. Characteristics of patients and isolated causative organisms

No. of patient	Age (year)	Diagnosis	Causative organisms	Daily dose (mg/kg)	Duration (days)	WBC on admission (/ μ L)	CRP on admission (mg/dL)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	0	bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i>	59.1	3	7,200	1.6	markedly improved	not isolated	none
2	1	bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i>	61.9	4	6,600	2.4	markedly improved	not isolated	none
3	3	bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i>	61.5	5	8,800	2.1	moderately improved	persisted	none
4	3	bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i>	61.5	6	12,500	3.5	moderately improved	not isolated	diarrhea
5	1	bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i>	57.1	7	14,700	4.0	moderately improved	not isolated	none
6	3	bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i>	64.7	4	12,200	3.1	moderately improved	not isolated	none
7	0	bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i>	60.0	3	9,400	1.0	markedly improved	not isolated	none
8	1	bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i>	57.7	5	12,700	5.1	moderately improved	not isolated	none
9	1	bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i>	65.8	7	23,700	1.6	moderately improved	not isolated	none
10	1	bronchopneumonia + AOM	<i>H. influenzae</i>	67.4	7	7,800	1.2	moderately improved	not isolated	none
11	3	bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i>	59.5	5	11,600	1.4	moderately improved	not isolated	none
12	0	bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i>	61.6	9	14,500	1.9	moderately improved	persisted	none
13	0	bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i>	63.4	10	15,100	1.6	moderately improved	not isolated	none
14	2	bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i>	65.2	4	10,000	2.2	markedly improved	not isolated	none
15	2	bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i>	63.8	4	16,600	3.1	moderately improved	not isolated	none
16	4	bronchopneumonia + AOM	<i>H. influenzae</i>	64.0	4	5,500	0.8	moderately improved	not isolated	none
17	1	bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i>	75.0	5	12,400	1.1	moderately improved	not isolated	none
18	1	bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i>	68.2	5	11,200	4.6	moderately improved	not isolated	none
19	3	bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i>	57.0	4	6,800	1.4	markedly improved	not isolated	none
20	4	bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i>	63.6	3	15,800	3.7	markedly improved	not isolated	none
21	1	bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i>	55.0	3	14,700	1.6	markedly improved	not isolated	none
22	1	bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i> + PRSP	68.2	3	7,600	3.7	markedly improved	not isolated	none
23	0	bronchopneumonia + AOM	<i>H. influenzae</i> + PRSP	56.5	6	12,600	1.7	markedly improved	not isolated	none
24	0	bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i> + PRSP	56.3	4	14,800	1.8	moderately improved	not isolated	none
25	1	bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i> + PRSP	57.1	3	10,200	1.0	markedly improved	not isolated	none
26	1	bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i> + PRSP	58.3	4	24,100	3.0	moderately improved	not isolated	none
27	3	bronchopneumonia	PRSP	62.5	3	9,700	1.6	markedly improved	not isolated	none
28	3	bronchopneumonia	PRSP	59.6	6	4,800	1.6	moderately improved	not isolated	none
29	0	bronchopneumonia + AOM	PRSP	57.0	5	12,500	1.4	moderately improved	not isolated	none
30	3	bronchopneumonia	PRSP	61.0	3	9,300	3.6	markedly improved	not isolated	none
31	1	bronchopneumonia + AOM	PRSP	62.0	6	12,100	1.5	moderately improved	not isolated	none
32	1	bronchopneumonia	PRSP	58.8	3	7,100	1.0	markedly improved	not isolated	none
33	1	bronchopneumonia + AOM	PRSP	61.9	7	12,900	8.0	moderately improved	not isolated	none
34	3	bronchopneumonia	PRSP	63.3	3	4,600	4.0	markedly improved	persisted	none
35	4	bronchopneumonia	PRSP	61.4	4	6,900	2.6	moderately improved	not isolated	none
36	0	bronchopneumonia + AOM	PRSP	69.2	5	18,700	5.9	moderately improved	not isolated	none
37	1	bronchopneumonia + AOM	PRSP	55.6	3	10,500	1.9	moderately improved	persisted	none
38	1	bronchopneumonia	PRSP	78.9	4	13,700	1.6	moderately improved	not isolated	none
39	0	bronchopneumonia	PSSP	58.3	4	10,900	2.3	moderately improved	not isolated	none
40	1	bronchopneumonia	PSSP	60.6	3	4,900	1.2	moderately improved	not isolated	none
41	0	bronchopneumonia	PSSP	57.1	5	10,300	2.1	moderately improved	not isolated	none
42	1	bronchopneumonia	PSSP	60.0	6	14,600	1.5	moderately improved	not isolated	none

AOM: acute otitis media, PRSP: penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, PSSP: penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*

は 29 名, 最終的にウイルス感染症であり, 本剤の適応外と考えられたのは 16 名であった。

原因菌が検出された 42 名の疾患は全員気管支肺炎で, うち 8 名は中耳炎を合併していた。原因菌は *H. influenzae* が 21 名, *S. pneumoniae* が 16 名, *H. influenzae* と *S. pneumoniae* の両者が 5 名であった。これらの菌の中で CZOP に耐性を示す株はみられなかった。

Fig. 1 に検出された *S. pneumoniae* 21 株における PCG 感受性, Fig. 2 に同じく *H. influenzae* 26 株における ABPC 感受性を示した。*S. pneumoniae* のうち 14 株 (66.7%) が 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の PRSP であったが, 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の高度耐性株はみられなかった。*H. influenzae* のうち 3 株が ABPC 耐性で, 1 株が β -lactamase 陽性であり, 2 株が BLNAR 株と考えられた。臨床的な重症度は全員中等症であり, 基礎疾患を有する児はいなかった。

臨床効果としては 42 名中著効が 12 名 (28.6%), 有効が 30 名 (71.4%) と全員有効以上の成績であった。細菌学的効果では 37 名 (88.1%) で菌が消失した。消失しなかった 5 名は 3 名は PRSP, 2 名は β -lactamase 陰性で ABPC に感受性がある *H. influenzae* であった。この 5 名のうち PRSP の 2 名と *H. influenzae* の 2 名は 1 から 2 週間後に同じ菌により肺炎または中耳炎となつて, panipenem/betamipron を投与した。

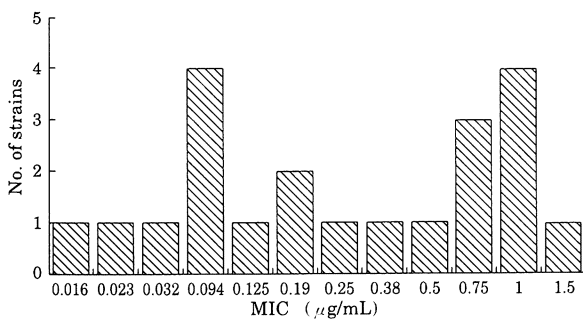


Fig. 1. Susceptibility to penicillin G of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients.

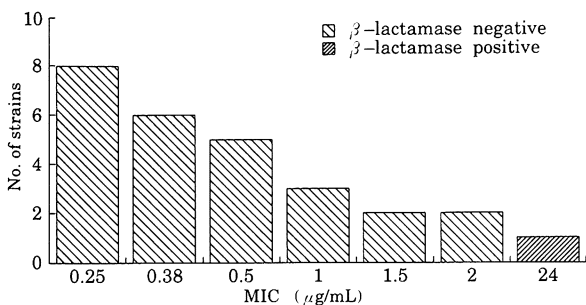


Fig. 2. Susceptibility to ampicillin of *Haemophilus influenzae* isolated from patients.

菌は検出されなかったが, 臨床的に細菌感染症と考えられた 29 名の疾患は全員気管支肺炎で, 4 名に中耳炎の合併が認められた。臨床的な重症度は全員中等症であり, 基礎疾患を有する児はいなかった。8 名 (27.6%) が著効, 21 名 (72.4%) が有効であった。

本剤の適応外と考えられた 16 名も含めて CZOP を投与した 87 名中 4 名で投与後 2 から 3 日後に軽度の下痢・軟便がみられた。他に副作用と思われる症状の出現はなく, 臨床検査値の異常も認めなかった。

III. 考 案

1990 年 11 月に全国の 28 小児医療機関で組織された CZOP 小児科領域感染症研究会に集積され, 335 例が同研究会で臨床効果を評価された¹。原因菌が判明した 201 例では 195 例が有効以上で有効率 97.0%, 原因菌が判明しなかった 134 例でも 128 例が有効以上で有効率 95.5% という高い有効率であった。このころはまだ, PRSP や BLNAR *H. influenzae* かの検討は行われていないが, 原因菌として *S. pneumoniae* は 37 例おり, これらの患者は CZOP 投与で全例除菌された。*H. influenzae* は 86 例の患者がいて 81 例が除菌され, 除菌率 94.2% であった。CZOP の検出された *S. pneumoniae* 30 株に対する MIC_{90} は 1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 同じく *H. influenzae* 75 株の MIC_{90} は 0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。副作用は 364 例で評価され, 7 例 (1.9%) に下痢, 4 例 (1.1%) に発疹がみられた。以上の成績から CZOP は小児の感染症の治療に有用な薬剤であると結論している。

CZOP の抗菌力について呼吸器感染症患者からの分離菌を毎年検討を行っている池本らの報告をみると 1990 年は *S. pneumoniae* 118 株で MIC_{90} を測定し MIC_{90} は 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, *H. influenzae* 124 株で MIC_{90} は 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ あった³。1997 年では *S. pneumoniae* 81 株の MIC_{90} は 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, *H. influenzae* 85 株の MIC_{90} は 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった⁴。対象施設が異なるので単純な比較は難しいが, *H. influenzae* の感受性が低下している可能性が疑われる。PRSP に限ると, 小栗らの報告⁵では 1994 年から 1996 年までの臨床分離 PRSP 97 株の CZOP の MIC_{90} は 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, 他の cefem 系薬剤である cefotaxime の 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ や cefpirome の 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ より高い値であった。しかし, 本剤の肺炎のブレイクポイントは 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と考えられており⁶, 現段階で本剤の有用性が臨床試験時より低下していないことは著者らの成績で高い有効率で実証されている。ただし, 最近の報告では 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上という高い MIC の株もみられている^{7,8}。今後も本剤に関しては *S. pneumoniae* や *H. influenzae* などの臨床分離菌の抗菌薬感受性の動向をモニターしていかなければならない。

本剤の小児科領域での位置づけであるが, 著者らの成績では小児の呼吸器感染症の主要な原因菌である *S. pneumoniae* や *H. influenzae* が除菌できなかった例や

再燃した例はあるもののすべての患者で症状および検査成績に有効な改善が得られた。今回の症例では原因菌として検出されなかったが、小児の呼吸器感染症の原因菌として重要な MRSA 以外の *Staphylococcus aureus* や *Moraxella catarrhalis* にも小児科領域の臨床試験の成績¹⁾で *S. aureus* が分離された症例の CZOP の細菌学的効果は 28 例中 27 例 (96.4%)、*M. catarrhalis* が分離された例では 29 例中 29 例 (100%) が除菌されていたことから高い有用性が示唆される。したがって、小児の肺炎で原因菌が不明な際の第一選択剤とするのに適している抗菌薬の 1 つと考えられる。しかし、すべての菌に抗菌力が優れているわけではなく、実際に今回の成績でも 4 名は本剤投与後症状は改善したが除菌できず、1 から 2 週間後に症状の悪化がみられているので、当初から原因菌が判明している際にはそれらの菌に抗菌力が高い薬剤を使用すべきである。また、呼吸器感染症を反復している例や免疫能が低下している例では PRSP や薬剤感受性が低下した *H. influenzae*、*S. aureus* が原因となっていることも少なくないので、本剤の使用には注意が必要である。そして、すべての抗菌薬に共通ではあるが、無批判に原因菌が不明な際の第一選択として使用することは菌の耐性化を促進させたり、新たな耐性菌の出現を招くので、投与前に本剤の適応を十分に検討すべきである。

なお、本論文の要旨は第 47 回日本化学療法学会 (1999 年 6 月, 東京) にて口演した。

文 献

- 1) Fujii R, Abe T, Tajima T, et al.: Pharmacokinetics and clinical effects of cefazolin in pediatric patients. *Jap J Antibiot* 49: 17~33, 1996
- 2) 藤井良知, 小林 裕, 西村忠史, 他: 小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準. *Jap J Antibiot* 51: 709~719, 1998
- 3) 池本秀雄, 渡辺一功, 森 健, 他: 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について (1990 年). *Jap J Antibiot* 48: 887~920, 1995
- 4) 池本秀雄, 渡辺一功, 森 健, 他: 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について (1997 年). *Jap J Antibiot* 52: 353~397, 1999
- 5) 小栗豊子, 三澤成毅, 中村文子, 他: 耐性菌出現の背景と現状. *化学療法の領域* 14: 1327~1338, 1998
- 6) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告: 呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント—新規抗菌薬および既存抗菌薬の追加—. *日化療会誌* 45: 757~761, 1998
- 7) 吉田 勇, 長野 馨, 木村美司, 他: 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス—その 2 1996 年度分離グラム陰性菌について—. *日化療会誌* 46: 343~361, 1998
- 8) 小栗豊子, 三澤成毅, 中村文子, 他: インフルエンザ菌の薬剤感受性—年次推移を中心に—. *化学療法の領域* 14: 1147~1156, 1998

Clinical studies of cefazolin in children with acute respiratory infection

Hiroshi Sakata and Shizuo Maruyama

Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital, Asahikawa 1-24, Hokkaido 078-8211, Japan

Between January 1999 and August 1999, 87 children were treated with cefazolin (CZOP), ages ranging from 5 months to 13 years. CZOP was administered by intravenous injection every 8 hours 54.6 to 78.9 mg/kg in a daily dose for 2 to 10 days. Out of 87 patients, in 42 were detected pathogenic organisms, including 34 with bronchopneumonia and 8 with both bronchopneumonia and acute otitis media. These 42 patients were evaluated for clinical and bacteriological efficacy. The clinical efficacy rate was 100%. The bacteriological eradication rates for *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* were 92.3% (24/26) and 85.7% (18/21). Five patients had pneumonia or acute otitis media 7 to 14 days after the cessation of CZOP treatment. The clinical efficacy rate for an additional 29 patients who were suspected of bacterial infection but in whom pathogenic organisms were not detected, was 100%. Safety investigations were performed for all 87 subjects. Diarrhea was observed in 4 infants (4.6%).