

【原著・臨床】

小児の下気道感染症に対する azithromycin の臨床的效果

坂 田 宏

旭川厚生病院小児科*

(平成 13 年 4 月 20 日受付・平成 13 年 5 月 22 日受理)

2000 年 9 月から 2001 年 3 月までに azithromycin (AZM) を投与した生後 6 か月から 9 歳までの小児で、CRP が 0.6 mg/dL 以上で、上咽頭スワブから *Streptococcus pneumoniae* ないし *Haemophilus influenzae* が検出された 30 名の細菌性下気道感染症患者と Mycoplasma 抗体価が急性期と回復期で有意な上昇を認めた 12 名の Mycoplasma 感染症を対象として臨床効果を検討した。原則的に AZM は 10 mg/kg/回 1 日 1 回食後投与した。臨床効果は 42 名中 32 名に有効であり、有効率は 76.2% であった。細菌性下気道感染症では 30 名中 20 名 (66.7%)、Mycoplasma 感染症では 12 名中 12 名 (100%) であった。菌別の有効性は *H. influenzae* と *S. pneumoniae* 両者が検出した児 14 名中 11 名 (78.6%)、*H. influenzae* 単独検出 8 名中 5 名 (62.5%)、PRSP 単独検出 8 名中 4 名 (50.0%) であった。*H. influenzae* では 22 名中 15 名 (68.2%)、*S. pneumoniae* では 22 名中 21 名 (95.5%) に投与終了後でも上咽頭に菌が残存していた。副作用は全例で認められなかった。

Key words: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, azithromycin, *Mycoplasma pneumoniae*, 小児

Azithromycin (AZM) は 14 員環のラクトン部にメチル置換素が導入された 15 員環 macrolide 系抗菌薬である。AZM は血中半減期が長く¹⁾、白血球に取り込まれて炎症部位に運搬され²⁾、炎症部位で高濃度に達する^{3,4)}という特徴を有するため、1 日 1 回 3 日間内服という従来の経口抗菌薬とは大きく異なった投与がなされる薬剤である。近年 penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) や β -lactamase negative ampicillin resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR) など従来の抗菌薬に低感受性を示す菌が小児の下気道感染症・中耳炎の原因菌として増加している⁵⁾ので、AZM における小児期の気道感染症に対する臨床効果を検討した。

I. 対象および方法

2000 年 9 月から 2001 年 3 月までに旭川厚生病院小児科外来を受診あるいは病棟に入院し AZM を投与した下気道感染症患者のなかから CRP 値が当院の正常上限値である 0.5 mg/dL をこえ、かつ上咽頭スワブから *S. pneumoniae* や *H. influenzae* が検出された小児と particle agglutination 法で測定した血清 Mycoplasma 抗体価が急性期と回復期で 4 倍以上の上昇を認めた小児を対象とした。上咽頭スワブは培養を行うとともに塗抹標本を作成し、多核白血球の浸潤が多数認められた検体から検出された場合を原因菌とした。診断については外来患者が多く、すべての患者で胸部 X 線写真を撮影していないので気管支炎と気管支肺炎を厳密に区別できなかったため、下気道感染症に統一した。また、処方し

た薬剤の内服が困難であった例、AZM 投与前になんらかの抗菌薬を投与されていた例は除外した。

原則的に AZM は 6 歳以下は細粒製剤で 10 mg/kg を 1 日 1 回、3 日間食後投与した。7 歳以上はおおよそ 10 mg/kg になる量に錠剤かカプセル剤で設定して 1 日 1 回、3 日間食後投与した。投与開始後 3 日目か 4 日目に診察した所見で、小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準⁶⁾に従い臨床効果の判定を行った。主要な症状が改善した例を著効 (markedly improved)、改善傾向が認められ、そのまま薬剤中止して 4 日以内に改善した例を有効 (moderately improved)、症状の改善を認めず、異なる抗菌薬を内服開始あるいは入院治療した例を無効 (not improved) とした。投与後の細菌検査は投与中止時から中止後 4 日目までに行った。

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 (ABPC) 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 2.0 μ g/mL 以上の *H. influenzae* を 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。

II. 成績

H. influenzae, *S. pneumoniae* が原因である細菌性下気道感染症 30 名の概要を Table 1, Mycoplasma 感

Table 1-1. Profiles of patients with *Sterptococcus pneumoniae* and/or *Haemophilus influenzae*^{a)}

Patient	Age	Disease	Pathogenic organisms and MIC (μg/mL)					CRP (mg/dL)	Clinical evaluation	Residual pathogenic organisms
			β-lactamase	MIC (μg/mL) against ampicillin		MIC (μg/mL) against penicillin G	WBC (/μL)			
1	0 y 6 m	LRI	-	12			14,400	1.0	moderately improved	<i>H. influenzae</i>
2	0 y 7 m	LRI, AOM				0.19	19,600	2.8	not improved	<i>S. pneumoniae</i>
3	0 y 8 m	LRI	-	1.5		0.75	8,800	0.9	moderately improved	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i>
4	0 y 10 m	LRI, AOM	-	0.38		1	9,800	2.3	moderately improved	<i>S. pneumoniae</i>
5	1 y 2 m	LRI	-	0.38		0.75	9,000	0.8	not improved	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i>
6	1 y 4 m	LRI	+	256		0.75	20,300	3.5	moderately improved	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i>
7	1 y 5 m	LRI	-	0.19			18,200	7.7	not improved	<i>H. influenzae</i>
8	1 y 5 m	LRI				0.5	7,700	0.8	markedly improved	<i>S. pneumoniae</i>
9	1 y 6 m	LRI	-	0.25		0.064	20,800	5.1	not improved	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i>
10	1 y 8 m	LRI	-	1.5			13,800	6.6	markedly improved	none
11	1 y 10 m	LRI				0.125	9,700	1.7	not improved	<i>S. pneumoniae</i>
12	2 y 0 m	LRI, AOM	-	1.5			6,000	0.6	not improved	<i>H. influenzae</i>
13	2 y 2 m	LRI	-	1		0.5	5,900	2.2	not improved	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i>
14	2 y 3 m	LRI, AOM	-	0.25		0.125	10,900	0.6	moderately improved	<i>S. pneumoniae</i>
15	2 y 3 m	LRI, AOM				0.125	10,200	0.6	moderately improved	<i>S. pneumoniae</i>

LRI: lower respiratory tract infection, AOM: acute otitis media

^{a)}No side effects were seen

Table 1-2. Profiles of patients with *Streptococcus pneumoniae* and/or *Haemophilus influenzae*¹⁾

Patient	Age	Disease	Pathogenic organisms and MIC (μg/mL)					WBC (/μL)	CRP (mg/dL)	Clinical evaluation	Residual pathogenic organisms
			β-lactamase	MIC (μg/mL) against ampicillin		MIC (μg/mL) against penicillin G					
16	2 y 3 m	LRI	-	0.25	<i>S. pneumoniae</i>	0.19	4,300	0.8	markedly improved		<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i>
17	2 y 6 m	LRI	-	0.5	<i>S. pneumoniae</i>	0.032	8,700	0.7	markedly improved		none
18	2 y 7 m	LRI			<i>S. pneumoniae</i>	1.5	7,100	2.2	moderately improved		<i>S. pneumoniae</i>
19	2 y 8 m	LRI, AOM	-	1	<i>S. pneumoniae</i>	0.19	4,600	4.4	moderately improved		<i>S. pneumoniae</i>
20	2 y 9 m	LRI	-	1	<i>S. pneumoniae</i>	0.125	8,400	1.1	markedly improved		<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i>
21	2 y 10 m	LRI			<i>S. pneumoniae</i>	2	9,300	1.3	not improved		<i>S. pneumoniae</i>
22	3 y 1 m	LRI			<i>S. pneumoniae</i>	0.75	7,600	1.8	not improved		<i>S. pneumoniae</i>
23	3 y 2 m	LRI	-	0.25	<i>S. pneumoniae</i>	1	8,100	0.6	markedly improved		<i>S. pneumoniae</i>
24	3 y 8 m	LRI	-	0.75	<i>S. pneumoniae</i>	0.75	16,700	7.3	markedly improved		<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i>
25	3 y 11 m	LRI	-	0.19	<i>S. pneumoniae</i>	0.047	6,600	0.6	markedly improved		<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i>
26	4 y 3 m	LRI			<i>S. pneumoniae</i>	0.5	5,700	2.2	moderately improved		<i>S. pneumoniae</i>
27	4 y 4 m	LRI	-	0.38			14,100	6.3	markedly improved		<i>H. influenzae</i>
28	5 y 0 m	LRI	-	0.25			7,100	1.4	markedly improved		none
29	5 y 7 m	LRI	-	0.38			7,500	0.7	markedly improved		<i>H. influenzae</i>
30	6 y 4 m	LRI	-	3			7,400	5.7	not improved		<i>H. influenzae</i>

LRI: lower respiratory tract infection, AOM: acute otitis media

¹⁾No side effects were seen

感染症 12 名の概要を Table 2 に示した。細菌性下気道感染症患者は生後 6 か月から 6 歳 4 か月までで平均 30.6 ± 17.7 か月であった。投与開始時の白血球数は $10,277 \pm 4,743/\mu\text{L}$ 、同じく CRP は $2.5 \pm 2.3 \text{ mg/dL}$ であった。Mycoplasma 感染症患者は 2 歳 1 か月から 9 歳 9 か月までで平均 64.7 ± 26.4 か月であった。投与開始時の白血球数は $9,333 \pm 4,325/\mu\text{L}$ 、CRP は $2.5 \pm 2.1 \text{ mg/dL}$ であった。

細菌性下気道感染症患者では 30 名中 20 名 (66.7%)、Mycoplasma 感染症では 12 名中 12 名 (100%) が有効以上の臨床効果を認めた。分離された菌別で臨床効果を見ると、*H. influenzae* 単独分離例では 8 名中 5 名 (62.5%)、*S. pneumoniae* 単独分離例では 8 名中 4 名 (50.0%)、両者が検出された例では 14 名中 11 名 (78.6%) が有効以上の成績であった。効果が認められなかった 10 名のうち 6 名が cefotaxime を入院のうえ静注投与、3 名が cefditoren-pivoxil (CDTR-PI) に変更、1 名が faropenem (FRPM) に変更して治療した。

治療後の上咽頭スワブからの菌の消失率であるが、*H. influenzae* が 22 名中 15 名 (68.2%) で菌が検出された。*S. pneumoniae* では 22 名中 21 名 (95.5%) で菌

が残存した。副作用は全例で認められなかった。

III. 考 案

最近 *S. pneumoniae* では PRSP、*H. influenzae* では BLNAR というように penicillin binding protein に変異をきたして従来の抗菌薬の有効性が低下した菌種が乳幼児に髄膜炎や肺炎などの感染症をおこすことが増加している⁵⁾。そのため、小児の呼吸器感染症の適切な治療を考える場合、薬剤が開発あるいは臨床試験の段階の成績だけでなく、実際に臨床の場で用いられてから再評価することは重要と考える。著者は以上の目的でこれまで、cefcapene-pivoxil (CFPN-PI)⁷⁾、CDTR-PI⁸⁾、FRPM⁹⁾について検討を行ってきた。今回は、1994 年に小児科領域の臨床試験^{9,10)}を終え、2000 年から市販されている AZM について検討を行った。

AZM の特徴のひとつに半減期が長いことがあげられる¹⁾。AZM の小児科領域臨床試験における薬物動態の成績では、細粒製剤 10 mg/kg を内服後 2 時間で最高血中濃度 $0.29 \pm 0.24 \mu\text{g/mL}$ 、半減期が 42.0 ± 11.8 時間であり⁹⁾、CFPN-PI や CDTR-PI に比べて最高血中濃度は低い、かなり長い半減期を示した。AZM のもうひとつの特徴として血中濃度はあまり上昇しないが、白血

Table 2. Profiles of patients with mycoplasma infection¹⁾

Patient	Age	Disease	WBC (μL)	CRP (mg/dL)	Mycoplasma antibody	Clinical evaluation
31	2 y 1 m	LRI	8,500	0.3	1,280 ×	moderately improved
32	2 y 9 m	LRI	12,200	0.3	80 ×	markedly improved
33	4 y 0 m	LRI	4,300	3.6	640 ×	moderately improved
34	4 y 0 m	LRI	4,800	6.0	2,560 ×	moderately improved
35	4 y 1 m	LRI	5,300	0.8	640 ×	moderately improved
36	4 y 11 m	LRI	7,200	1.1	80 ×	moderately improved
37	5 y 11 m	LRI	17,700	5.7	2,560 ×	markedly improved
38	6 y 0 m	LRI	7,800	5.0	640 ×	moderately improved
39	6 y 4 m	LRI	9,400	2.1	640 ×	markedly improved
40	6 y 9 m	LRI	13,900	1.4	640 ×	moderately improved
41	8 y 1 m	LRI	14,600	0.8	1,280 ×	markedly improved
42	9 y 9 m	LRI	6,300	3.1	80 ×	moderately improved

LRI: lower respiratory tract infection

¹⁾No side effects were seen

球内への移行が優れ、投与 24 時間後では細胞外濃度より細胞内濃度は 200 倍以上に達する⁹⁾。そして、高濃度の薬剤をとりこんだ白血球が感染病巣に移行し高い組織内濃度を維持する^{3,4)}と考えられている。

AZM の抗菌力であるが、臨床試験開始時の成績では *H. influenzae* と *S. pneumoniae* に PRSP や BLNAR の区別がなく、*S. pneumoniae* の MIC₉₀ は 0.78 µg/mL、同様に *H. influenzae* は 3.13 µg/mL であり、他の macrolide 系より抗菌力は良好であった¹¹⁾。また、*M. pneumoniae* の MIC₉₀ は 0.00024 µg/mL で erythromycin の 0.0156 µg/mL、clarithromycin の 0.0078 µg/mL より優れていた¹²⁾。

CFPN-PI, CDTR-PI, FRPM などの抗菌薬と比較した木村と吉田らの報告^{13,14)}では、1998 年に国内の 14 施設で分離された PCG に対する MIC が 0.1 µg/mL 以上のいわゆる PRSP 37 株における AZM の MIC₉₀ は 100 µg/mL 以上であり、CDTR 0.39 µg/mL, CFPN 0.78 µg/mL, FRPM 0.39 µg/mL と比較してきわめて高かった。また、PCG 感受性 42 株でも、AZM の MIC₉₀ は 100 µg/mL 以上であり、CDTR 0.2 µg/mL, CFPN 0.2 µg/mL, FRPM 0.025 µg/mL に比べてやはり高かった。同様に全国の 14 施設で分離された、*H. influenzae* 82 株の成績では AZM の MIC₉₀ は 3.13 µg/mL, CDTR は 0.1 µg/mL, CFPN は 0.2 µg/mL, FRPM は 12.5 µg/mL であり、cephem 系薬剤の抗菌力が優れていた。

AZM の小児科領域の臨床試験は 1993 年から 1994 年にかけて細粒剤とカプセル剤について全国のそれぞれ 40 と 35 の施設が参加して行われ、1995 年にまとめの成績が報告されている^{9,10)}。その細粒剤とカプセル剤の報告を合わせると原因菌が判明した 286 名中 272 名 (95.1%) に有効以上という高い臨床効果を示した。呼吸器感染症の主な原因菌別では *Streptococcus pyogenes* が 74 例中 74 例 (100%)、*M. pneumoniae* が 14 例中 14 例 (100%)、*H. influenzae* が 38 例中 35 例 (92.1%)、*S. pneumoniae* が 11 例中 10 例 (90.9%)、*Staphylococcus aureus* が 39 例中 34 例 (87.1%) という優れた成績であった。

これまで著者が臨床効果を検討した抗菌薬の成績と今回の結果は、時期は異なるため原因菌の頻度に差はあるので単純に比較して有意差を求めることはできない。参考までに有効率は CFPN-PI 32 名中 25 名 (78.1%)⁷⁾、CDTR-PI 30 名中 26 名 (86.7%)⁸⁾、FRPM 30 名中 24 名 (80.0%)⁸⁾、AZM の成績を比較すると、他の 3 薬剤 78.1% から 86.7% の有効率に対して本剤は 66.7% と低かった。*H. influenzae* に限ると CFPN-PI 88.9%⁷⁾、CDTR-PI 100%⁸⁾、FRPM 63.7%⁸⁾に対し AZM 62.5%、PRSP では CFPN-PI 77.8%⁷⁾、CDTR-PI 75.0%⁸⁾、FRPM 100%⁸⁾に対し AZM 50.0% と有効性は低かった。臨床試験より有効率がさがった一因として、*H.*

influenzae や *S. pneumoniae* の耐性がさらに進んだ可能性が考えられる。

ただ、*Mycoplasma* 感染症も加えて今回のすべての例での有効性は 42 名中 32 名 (76.2%) で認められており、さきの 3 剤に比べて大きな差はみられない。3 歳未満と 3 歳以上にわけると 3 歳未満では 23 名中 15 名 (65.2%)、3 歳以上では 19 名中 17 名 (89.5%) と有効率に差がみられた。当院での 1979 年から 1998 年までの *Mycoplasma* 感染症の入院症例 598 名をまとめた成績では 3 歳未満の児は 15.9%¹⁵⁾にすぎず、*Mycoplasma* 感染症は乳幼児に少ない傾向があり、今回の検討でも 12 名中 2 名であった。反対に、*H. influenzae* と *S. pneumoniae* による感染症は 3 歳未満の児に多い¹⁶⁾とされる。これらのことから、本薬剤の第一選択剤としての適応は 3 歳以上の小児と考えるべきであり、3 歳未満では原因微生物が *M. pneumoniae* をはじめ AZM が抗菌力を有していることが判明してから投与することが望ましいと考えられた。

文 献

- 1) Foulds G, Shepard R M, Jophnson R B: The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrobial Chemother* 25 (suppl A): 73~82, 1990
- 2) Gladue R P, Bright G M, Isaacson R E, et al.: In vitro and in vivo uptake of azithromycin (CP-62,993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at site of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 277~282, 1989
- 3) Baldwin D R, Wise R, Andrews J M, et al.: Azithromycin concentrations at the sites of pulmonary infection. *Eur Respir J* 3: 886~890, 1990
- 4) Foulds G, Chan K H, Johnson J T, et al.: Concentrations of azithromycin in human tonsillar tissue. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 853~856, 1991
- 5) 紺野昌俊, 生方公子: 改訂ペニシリン耐性肺炎球菌。協和企画通信, 東京, 1999
- 6) 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
- 7) 坂田 宏, 丸山静男: 小児の *Haemophilus influenzae* および *Streptococcus pneumoniae* 感染症に対する cefcapene pivoxil の臨床効果。 *日治療会誌* 47: 201~204, 1999
- 8) 坂田 宏: 小児の下気道感染症における cefditoren pivoxil および faropenem の臨床効果の比較。 *日治療会誌* 49: 45~50, 2001
- 9) 藤井良知, 阿部敏明, 田島 剛, 他: 小児科領域における Azithromycin (細粒剤) の総合評価。 *Jap J Antibiot* 48: 1051~1073, 1995
- 10) 藤井良知, 阿部敏明, 田島 剛, 他: 小児科領域における Azithromycin (カプセル剤) の総合評価。 *Jap J Antibiot* 48: 1074~1092, 1995
- 11) 三橋 進, 井上邦雄: Azithromycin に関する細菌学的検討。 *日治療会誌* 43 (S-6): 1~7, 1995
- 12) Ishida K, Kaku M, Irifune K, et al.: In vitro and

- in vivo activities of macrolides against *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 790~798, 1994
- 13) 木村美司, 吉田 勇, 東山伊佐夫, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス—その1 1998年分離グラム陽性球菌および嫌気性菌—. *日化療会誌* 48: 585~609, 2000
- 14) 吉田 勇, 東山伊佐夫, 木村美司, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス—その2 1998年分離グラム陰性桿菌—. *日化療会誌* 48: 610~632, 2000
- 15) 坂田 宏, 白井 勝, 小久保雅代, 他: 旭川厚生病院における過去20年間の小児のマイコプラズマ肺炎の臨床的検討. *旭川厚生病院医誌* 10: 16~18, 2000

Clinical study on azithromycin in lower respiratory infections in children

Hiroshi Sakata

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

We clinically evaluated 42 patients with lower respiratory infection due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Mycoplasma pneumoniae*, who were orally administered azithromycin (AZM) at 10 mg/kg once daily for 3 days, between September 2000 and March 2001. Patients ranged from 6 months to 9 years. Clinical efficacy was 76.2%. Clinical efficacy by pathogenic organism was 100% in *M. pneumoniae*, 50.0% in penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP), 62.5% in *H. influenzae*, and 78.6% in *H. influenzae* and *S. pneumoniae*. Bacteriological efficacy was 31.8% in *H. influenzae* and 4.5% in *S. pneumoniae*. No adverse reactions were seen.