

シリーズ—小児感染症・小児抗菌薬療法と 薬剤師の役割 その2 小児抗菌薬療法における小児特有の注意点

昭和大学薬学部病院薬剤学講座助教

医療法人同愛会小澤病院薬局長

富家 俊弥

●はじめに●

小児科領域の感染症治療では、薬剤師として様々な点に注意して抗菌薬療法に介入していく必要があります。まず、小児は成人と異なり、発達、発育の途上にあるため、同じ抗菌薬であってもその児の年齢や月齢によって異なった薬物体内動態を示したり、出現する副作用が異なったりします。そのため、抗菌薬による治療を行う際には、児の年齢によって注意しなくてはいけない点があり、「小児」というひとくくりの言葉で抗菌薬療法における注意点や特徴を説明できないのが最大の特徴となります。

「シリーズ—小児感染症・小児抗菌薬療法と薬剤師の役割」として、今回は「小児抗菌薬療法における与薬のポイント」として苦い薬剤をどう上手に飲んでもらうかなどについてお話をしました。今回は、「小児抗菌薬療法における小児特有の注意点」と題して抗菌薬使用時における小児特有の抗菌薬選択、副作用およびアドヒアランスの重要性などの注意点について紹介したいと思います。

●小児における感染症●

小児は様々な感染症にかかる可能性があります。しかしながら一部の抗菌薬には小児に対する適応が承認されていない、小児に対する用法・用量が記載されていないという理由から、小児抗菌薬療法では限られた抗菌薬しか使用できないという小児特有の問題点があります。さらに、小児はその年齢・月齢において様々な薬物体内動態を示すので、成人と同じ体重当たりの量で用いても期待する効果が得られないことや、成人ではあまり報告されないような副作用が現れたりすることもあります。小児抗菌薬療法に介入する際には児の発

達・発育状態を考慮しながら抗菌薬の選択、用量の設定などを行っていく必要があります。

では、いくつかの具体例を示しながら、小児抗菌薬療法時に注意すべき点について説明したいと思います。

●注意すべき抗菌薬の例●

セフカペンやセフジトレン、セフテラムなどのセフェム系抗菌薬は、小児科領域では中耳炎や気管支炎等に頻用されています。これらの抗菌薬はその構造の中にピボキシル基を有しています。ピボキシル基を有する抗菌薬は、小児に対して用いると重篤な低カルニチン血症に伴う低血糖症、けいれん、脳症等を起こすことがあり、後遺症に至る症例もあります。さらに注意すべき点として、長期投与に限らず投与開始翌日に低カルニチン血症に伴う低血糖を起こした報告もあります。機序としては、ピボキシル基を有する抗菌薬は消化管からの吸収が悪く、プロドラッグ化されており、ピバリン酸というものがエステル結合されています。これらの抗菌薬が体内に入ってそのエステル結合が切れ、分離されたピバリン酸はカルニチン結合を受けて尿中に排泄されますが、その結果として血清カルニチンが消費され低下すると考えられています。このような理由から、ピボキシル基を有する抗菌薬を小児に使う場合には低カルニチン血症に伴う症状が現れていないか注意を要します。

マイコプラズマ肺炎は小児、特に学童以降に起こる肺炎として多く認められます。肺炎マイコプラズマという微生物が原因となり起こる感染症ですが、普通の細菌と違い細胞壁を有していないため、セフェム系やペニシリン系といった細胞壁合成阻害作用を持ち、一般肺炎などに頻用される抗菌薬が使えません。そこでマイコプラズマ肺炎には通常タンパク合成阻害作用を持つマクロライド系抗菌薬が用いられるのですが、近年マクロライド系に耐性を示すマイコプラズマ肺炎が増えてきており注目されています。その際にはマクロライド系と同様にタンパク合成阻害作用を持つテトラサイクリン系やニューキノロン系抗菌薬が選択されることがありますが、ここでも注意を要します。テトラサイクリン系は8歳未満の小児に投与した場合、歯牙の着色・エナメル質形成不全を起こすことがあるので、他の薬剤が使用できないか、無効の場合のみ適用を考慮することと添付文書に記載されています。服用した期間、時期にもよりますが、一般的に歯牙形成期が終了すると考えられる8歳より前にテトラサイクリン系を服用すると先程述べたような副作用が起こる場合がありますので注意を要します。

クロラムフェニコールは難治性マイコプラズマ肺炎などに用いられる場合がありますが、新生児においてはクロラムフェニコール投与によってグレイ症候群を引き起こすことがあり、注意を要します。グレイ症候群とは、腹部膨張に始まる嘔吐、下痢、皮膚蒼白、虚脱、呼吸停止などが現れる症候群のことです。クロラムフェニコールは主に肝臓で代謝されますが、新生児期は肝機能が未熟であることからクロラムフェニコールの血中濃度が高まりこの副作用が現れると考えられます。

スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤は、サルファ剤を含有しており、低出生体重児や新生児では高ビリルビン血症を起こすことがあり投与禁忌になっています。ビリ

ルビンは血中でアルブミンと結合していますが、サルファ剤を服用すると血中においてビリルビンと置換してアルブミンに結合します。その結果として、遊離したビリルビンが脳内に入って核黄疸を起こすことがあるので注意を要します。

ニューキノロン系では、非臨床試験における動物実験での成長期の関節軟骨の傷害や、海外臨床試験などで小児における関節毒性が知られており、小児に対しては原則禁忌とされてきました。しかし、近年になってトスフロキサシンが小児への適応を承認されました。根拠としては、トスフロキサシンは他のキノロン薬に比べて幼弱動物に対して関節傷害を非常に起こしにくかったこと、非臨床試験において幼弱動物に関節傷害を起こした際のトスフロキサシンの血中濃度は、小児における通常量経口投与時における血中濃度の10倍以上であったことが挙げられます。

小児領域においては、ニューキノロン薬以外にも投与適応が承認されていない抗菌薬が多く、そのため限られた抗菌薬しか用いることができず、薬剤耐性菌の増加が非常に問題となっています。たとえば、小児呼吸器感染症の原因微生物として肺炎球菌、インフルエンザ菌、マイコプラズマなどが挙げられますが、これらに対して小児科領域で用いることのできる抗菌薬としてはペニシリン系、セフェム系などのβ-ラクタム系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬に限られていました。その結果、Penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP) や Penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP)、β-lactamase-negative-ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) やマクロライド系耐性のマイコプラズマの増加が小児呼吸器感染症領域では大きな問題となっています。小児呼吸器感染症に関しては最近改定されたガイドラインの中で耐性菌感染が疑われる場合にはトスフロキサシンなどの使用を推奨しています。

また、昨年シプロフロキサシンも小児における複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、炭疽および嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善に対する適応を獲得しました。

ただし、添付文書にも「関節傷害が発現する恐れがあるので、リスクとベネフィットを考慮し、本剤の適用は、原則として他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者、重症あるいは他の抗菌剤を使用しても十分な臨床効果が得られない患者に限定すること。ただし、炭疽については、この限りではない」と記載されており、注意を要します。

その他、小児領域で頻用される薬品で注意を要する抗菌薬として、尿や便が着色するものがあります。尿が着色する抗菌薬としてはセフジニルによる赤色、ミノサイクリン塩酸塩による黄褐色から茶褐色があります。便の色を変えるものとしてはセフジニルの赤色（鉄添加物併用時）があります。これらは抗菌薬による有害作用ではなく、代謝物による着色や鉄との錯体形成によって着色されるものです。このことを本人および保護者にきちんと説明していないと、有害作用と勘違いしてアドヒアランスが低下する恐れがあります。原因微生物に対してきちんと適切な抗菌薬が選択されても、正しく服用されなくては治療効果が期待できません。小児の領域においては、アドヒアランスを保つことも非常に重要なことで、見本人および保護者に対して十分な説明をすることも注意すべき点となります。

●まとめ●

このように、小児抗菌薬療法では児の発達・発育がどの段階にあり、使用する抗菌薬にどのような影響を与えるか、小児特有の副作用などのために注意を要する抗菌薬にどのようなものがあるかなどを把握しておく必要がある、アドヒアランスが低下しないように用いる抗菌薬で起こりうることをきちんと児本人および保護者に説明しておく必要があるなど、注意すべき点がたくさんあります。薬剤師の職能を活かして、小児に抗菌薬が適切に使われるように小児抗菌薬療法に介入していくことが、我々に与えられた責務であると考えています。