



2020年12月14日放送

## 「小児に対する抗微生物薬の使い方と注意点」

千葉大学 真菌医学研究センター感染症制御分野准教授 石和田 稔彦

### はじめに

小児における抗微生物薬適正使用のポイントは、まず小児の特殊性をよく理解することです。今回、小児感染症の抗微生物薬治療において留意すべき点について概説します。

### 細菌感染症に対する抗菌薬の使い方

まず、細菌感染症に対する抗菌薬の使い方について話をします。

小児では成人に比べ検体採取は容易ではありませんが、抗菌薬投与前には出来るだけ微生物検査を実施し、感染症の種類、重症度を判断した上で使用すべきです。髄膜炎が疑われる場合や乳幼児で全身状態が悪い場合には、積極的に髄液培養検査を実施します。肺炎が疑われる場合には、喀痰培養を行います。尿培養は、乳幼児では自排尿できないため、導尿カテーテルによる採取を行います。小児感染症においてはある程度原因微生物が限定されること、また髄膜炎や肺炎などでは、年齢によって原因微生物の頻度が異なることなどを知っておくと初期治療選択薬を決定する際の助けとなります。例をあげると市中肺炎の原因微生物として乳幼児では、ウイルスやインフルエンザ菌、肺炎球菌などの細菌が主体ですが、学童期になると肺炎マイコプラズマが主体となります。

抗菌薬療法の基本は、原因微生物に対し最も強い抗菌力を有する薬剤を十分量、副作用

### 小児感染症の特徴

- 診断上の特殊性
  - 臨床経過が早く、重篤化しやすい（治るのも早い）
  - 言葉で症状を訴えられないので、全身状態から把握することが必要
  - 集団生活からの感染機会が多い
  - 年齢によって、原因微生物の頻度が異なる
  - 検体採取が容易ではない

### 小児投与量と成人投与量

	小児	成人
アモキシシリン	20~40mg/kg/日 3~4回に分割して投与 最大 90mg/kg/日	250mg/回 1日3~4回
クラファン酸アモキシシリン	96.4mg/kg/日 2回に分割して投与 CVA:AMPC=1:1.4 (AMPC 90mg/kg/日)	375mg/回 1日3~4回 CVA:AMPC=1:2
アンピシリン	100~200mg/kg/日 3~4回に分割して投与 最大 400mg/kg/日	1~4g/日 1~2回に分割して投与

体重 25kgの小児のアモキシシリン投与量  
40mg/kg/日で投与すると1,000mg

の出現なく投与することです。一般に小児では体重 1kg あたりで投与量を決定するので、単純に成人量を体重で換算すると投与量が少なくなってしまう。ただし、成人の最大投与量を超えないことを原則とします。小児に抗菌薬を投与する場合には、小児・新生児に対する用法・用量を必ず確認しましょう。

また、小児では安全面から投与が制限される抗菌薬があります。ミノサイクリンなどのテトラサイクリン系抗菌薬は、骨や歯牙への沈着が問題となることから歯牙形成期にある 8 歳未満の小児に対する使用は避けることになっています。また、新生児に対するマクロライド系抗菌薬投与は、肥厚性幽門狭窄症の発症リスクを増すことが報告されており、使用適応を慎重に判断する必要があります。

第 3 世代経口セフェム系薬の一部や小児用経口カルバペネム系薬などのピボキシル基含有抗菌薬は、カルニチンを抱合し尿中へ排泄されるため、血清カルニチンが低下します。カルニチンは、食物から摂取されますが、食事摂取が不良な場合欠乏し、カルニチン欠乏状態になると糖新生が行えないため、低血糖を来します。小児は感染症に罹患すると食事摂取不良になり、カルニチン欠乏を来しやすいため、注意が必要です。ピボキシル基含有抗菌薬は、長期投与していても、短期間に繰り返し投与されることでも同じリスクが生じます。

また、小児は成人に比べ腸内細菌叢が未成熟なため、頻回の抗菌薬投与により下痢などを来しやすいことも特徴です。小児は小児科や耳鼻咽喉科など複数の医療機関を受診していることがありますので、抗菌薬投与にあたってはお薬手帳などで、薬剤投与歴を確認し、最近の抗菌薬投与の有無と種類を確認しましょう。

小児細菌感染症に対する抗菌薬の標準的な使用期間ですが、基礎疾患や合併症がない場合、気道感染症では 5～10 日間、尿路感染症で 7～14 日間となります。薬剤耐性菌による感染症の場合には、適合抗菌薬を投与された時点からの投与日数を標準的投与日数と考え治療期間を設定します。長期にわたり抗菌薬が必要な細菌感染症としては、髄膜炎や心内膜炎、関節炎・骨髄炎などがあげられます。

### 小児の抗菌薬治療効果判定

小児の抗菌薬治療効果判定についてですが、抗菌薬投与開始後は、その治療効果を正

#### 小児感染症治療上の特殊性

- 成人と投与量が異なる
  - 小児投与量を確認して使用
  - 通常/kg換算
  - 最大投与量は成人の最大投与量
- TDMが必要な薬剤では、血中濃度測定を行う(採血量も含めて相談)
- 新生児では投与間隔も異なる
- 安全面から投与が制限される薬剤がある

#### ピボキシル基含有抗菌薬

- セフテラム
- セフジトレン
- セフカペン
- テビペネム

##### 低カルニチン血症、低血糖に至る機序

- ✓ ピボキシル基含有抗菌薬は、カルニチンを抱合し尿中へ排泄される。そのため、血清カルニチンが低下する。
- ✓ カルニチンは、食物から摂取されるが、食事摂取が不良な場合欠乏する。
- ✓ また、カルニチン欠乏状態であると、糖新生が行えないため、低血糖を来す。

しく評価することが大切です。通常、抗菌薬が適合している場合には、すみやかに解熱し全身状態は改善します。血液培養・髄液培養等無菌部位から細菌が分離された場合には、抗菌薬投与開始 24～48 時間以内に、出来るだけ培養検査を再検します。細菌が陰性になっている場合には、使用している抗菌薬の効果があると判断してよいでしょう。経験的に、広域の抗菌薬で開始した場合には、原因菌判明後は、薬剤感受性をみて、小児でも安全に使用できる狭域の抗菌薬に変更します。一方、抗菌薬を開始しても解熱傾向が認められず、血液データでも改善が乏しい場合には、感染巣の存在、耐性菌の関与、服薬コンプライアンスの低下、基礎疾患の存在などを考えます。

耐性菌により、治療効果が認められない場合には、抗菌薬の変更や併用、増量を考慮します。抗菌薬によっては、血中濃度を参考に投与量を変更しますが、小児は、成人と体内動態が異なるため、血中濃度を成人の標準投与量から推定することは困難であり、個々の症例ごとに血中濃度モニタリングを行い、至適投与量を設定する必要があります。

なお、経口抗菌薬の場合には、服薬コンプライアンスも重要であり、治療効果が乏しい場合には、かならず服薬性を確認し、抗菌薬の飲ませ方を保護者に指導します。カプセルや錠剤などが服用出来ない小児にとって味や匂いが服薬拒否につながり、せっかく有効と考え投与した薬剤が内服出来ないということをしばしば経験します。通常は、甘い飲料を使用して飲ませます。アイスクリームやプリンなどと混ぜて服用させることも有効です。ただし、オレンジジュースやスポーツドリンクなど酸味のあるものは逆に苦味が強く出てしまうため注意が必要です。マクロライド系薬では牛乳・コーヒー牛乳も勧められます。困ったときには薬剤師さんに相談すると良いでしょう。

### 原発性免疫不全症の存在

小児において、この他に考慮すべき点としては、基礎疾患の有無があります。特に、原発性免疫不全症は、感染症を契機に発見される場合が多く、適合抗菌薬投与を行っているにもかかわらず、症状や検査値の改善がない場合には、原発性免疫不全症の存在を考慮し、鑑別を進める必要があります。原因不明で小児期に亡くなった者がいるかどうかなどの家族歴の聴取、重症感染症の反復がなかったかどうかの既往歴の聴取などの情報が診断につながる場合があります。原発性免疫不全症などの基礎疾患がある場合には、通常の治療期間より長めの抗菌薬投与が必要となります。抗菌薬投与期間については臨床症状、血液データ、画像所見を参考に総合的に中止時期を判断します。

細菌感染症と考え抗菌薬投与をしているにもかかわらず、解熱傾向や全身状態の改善が認められず、また培養検査でも原因微生物が見つからない場合には、重症ウイルス感染症、結核、川崎病、膠原病や悪性疾患などについて、改めて症状や血液データと合わせ鑑別を行う必要があります。確定診断がついた場合には、抗菌薬投与をすみやかに中止し、原疾患の治療を行うことが大切です。

## 小児に対する抗インフルエンザ薬の使い方と注意点

最後に、抗インフルエンザ薬の小児に対する使い方と注意点についてお話したいと思います。現在、小児で安全に使用可能な抗インフルエンザ薬は、ノイラミニダーゼ阻害薬の内服薬として、オセルタミビル、吸入薬として、ザナミビル、ラニナミビル、注射薬として、ペラミビルがあります。また、新しい薬剤として、インフルエンザウイルス特有の酵素であるキャップ依存性エンドヌクレアーゼの活性を選択的に阻害し、インフルエンザウイルスの増殖を抑制する新しい作用機序のバロキサビル マルボキシシルがあります。いずれの薬剤も季節性インフルエンザに対する有熱期間の短縮のほか、抗インフルエンザ薬の早期投与による重症化予防効果が期待できます。これらの薬剤の使い分けですが、1歳未満の乳児に対してはオセルタミビルを使用します。吸入薬は、5歳未満の小児ではきちんとできない可能性がありますので、確実にできるかどうかを確認してから、処方した方が良いでしょう。新しく発売されたラニナミビルの懸濁液は、ネブライザーを使用した吸入薬であり、年少児での単回吸入治療が可能になりました。静注薬であるペラミビルは、入院が必要な重症例が主な適応となります。バロキサビル マルボキシシルは経口単回治療薬ですが、成人に比べ小児では治療後に薬剤耐性ウイルスが出現する頻度が高いことが報告されていることから、小児に対する使用にあたっては耐性ウイルスの出現や伝播について注意深く観察する必要があります。

	オセルタミビル	ザナミビル	ラニナミビル	ペラミビル	バロキサビル マルボキシシル
新生児・乳児 (1歳未満)	推奨	吸入困難と 考える 懸濁液は 吸入可能 (感染対策に 注意)		左記3剤の 使用が困難な 時に考慮する	使用可能 (耐性ウイルス の出現や伝播に ついて観察が 必要)
幼児 (1歳から4歳)	推奨				
小児 (5歳から9歳)	推奨	吸入が出来ると判断された 場合に限る (感染対策に注意)			
10歳以上	推奨	推奨 (感染対策に注意)			
呼吸器症状が強い・ 呼吸器疾患のある場合	推奨	要注意			

本日、お話をさせていただいた内容が、小児に対する抗微生物薬の適正な使用につながることを期待します。