

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
公知申請への該当性に係る報告書  
セフォタキシムナトリウム  
小児の化膿性髄膜炎に対する用法・用量の変更

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：セフォタキシムナトリウム	
	販売名：①クラフォラン 注射用 0.5g ②クラフォラン 注射用 1g	
	会社名：①②サノフィ・アベンティス株式会社	
要望者名	社団法人日本感染症学会	
要望内容	効能・効果	小児化膿性髄膜炎
	用法・用量	小児にはセフォタキシムとして1回75mg/kgを1日4回投与する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	特になし
備考	小児の化膿性髄膜炎に対する1日最大投与量を、現行の150mg/kgから300mg/kgとする、小児用量の変更。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</p> <p>化膿性髄膜炎（以下、細菌性髄膜炎と同義）は、発症早期に適切な治療が行われないと極めて予後の悪い疾患である。適応疾病の重篤性について、細菌性髄膜炎は、世界的に死亡率が依然として10～30%と高く、また初期治療の遅れにより重篤な後遺症発現の割合も高い<sup>1)</sup>ことから、生命に重大な影響を及ぼす疾患（致死的な疾患）である。</p> <p>本邦では、小児の細菌性髄膜炎は、抗菌薬の発達とともに、その死亡率は減少してはいるものの、救命できたとしても麻痺、聴覚障害、てんかんや知能・運動発達の障害などの重篤な後遺症が残ることも稀ではない。</p> <p>本邦では、乳児・小児の細菌性髄膜炎の原因菌としてインフルエンザ菌、肺炎球菌が約75%を占めており<sup>2)</sup>、また、いずれもペニシリン耐性肺炎球菌（以下、PRSP）やβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌（以下、BLNAR）等の耐性菌の占める割合が半数以上<sup>2)</sup>を占めている。小児細菌性髄膜炎の初期治療は、耐性菌も考慮して最も効果のある抗菌</p>
---

薬が選択された上で投与される。抗菌薬の効果は脳脊髄液（以下、髄液）中濃度に左右されるため、その初期治療としては、抗菌薬の髄液中濃度を急速に上げ、髄液中濃度を維持することが必要不可欠とされ、髄液移行性を考慮しつつ常用量よりは高用量を投与する<sup>1), 2)</sup>ことが求められている。

これら重症感染症の初期治療として、セフトキシムナトリウム（以下、CTX）の髄液移行性及び耐性菌の発現比率を踏まえると、現在の承認用量の範囲では治療に難渋する可能性が高い。

## （2）医療上の有用性

ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている

CTX はセフェム系抗菌薬の中でも髄液移行性に優れ、さらに、細菌性髄膜炎の主要起炎菌であるインフルエンザ菌及び肺炎球菌にも高い感受性を示し、また、それ以外の細菌性髄膜炎の起炎菌の多くにも高い感受性を示す。

小児への CTX の国内の承認用量は 50～100mg/kg/日、最高用量は 150mg/kg/日である。しかしながら、当該感染症の初期治療として、髄液移行性や耐性菌を考慮すると、現在の CTX の国内承認用量である 150mg/kg/日では細菌学的及び臨床的に十分な効果が期待できない可能性が高い。小児の細菌性髄膜炎に対する CTX の投与量については、海外のガイドライン<sup>3), 4)</sup>では、CTX 200～300mg/kg/日を 3～4 回に分けて静脈内投与することが推奨されている。また、抗菌薬治療の標準的参考書である”THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY 2009.”<sup>5)</sup>でも細菌性髄膜炎に対しては CTX を 1 回 75mg/kg 1 日 4 回と記載され、Mandell, Douglas, and Bennett の PRINCIPLES AND PRACTICE OF INFECTIOUS DISEASES（第 7 版、2010）<sup>6)</sup>でも、CTX の 1 日投与量は、新生児（8～28 日）及び幼児・小児に、各々 150～200mg/kg 及び 225～300mg/kg を推奨することが記載されている。さらに、本邦の日本神経治療学会、日本神経学会及び日本神経感染症学会の 3 学会監修による「細菌性髄膜炎の診療ガイドライン<sup>1)</sup>」でも、これら海外の状況を踏まえて、同様に CTX 200～300mg/kg/日を 3～4 回に分けて静脈内投与することを推奨しており、実際に砂川らの「本邦における小児細菌性髄膜炎の動向（2005～2006）<sup>2)</sup>」でも、CTX 200～300mg/kg の投与が大半であることが報告されている。また、国内においても全国アンケート調査の結果<sup>2), 25), 26)</sup>より、本剤は、細菌性髄膜炎に対して多くの施設で現在の承認用量をはるかに越える投与量を使用されている実態が明らかとなっている。

以上より、CTX の小児化膿性髄膜炎に対する最大投与量を 1 日 300 mg/kg とする用法・用量の変更が必要であると考えられる。

## 3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

### （1）欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国：承認されていない（2010 年 4 月 16 日現在）

効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	
備考	
2) 英国：承認されていない（2010年4月16日現在）	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	
3) 独国：承認されていない（2010年4月16日現在）	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	
4) 仏国	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>● CTX 感受性菌による重症感染症、特に敗血症、心内膜炎、及び髄膜炎、ただしリステリア・モノサイトゲネス感染症を除く。</li> <li>● 内視鏡下前立腺切除時における感染予防</li> </ul>
用法・用量	<p>用量</p> <p>腎機能正常患者</p> <p>成人：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 平均 3g/日、感染の重症度に応じて用量を 12g まで増量できる。</li> <li>● 尿路感染症：2g/日の用量で十分な可能性がある。</li> <li>● 髄膜炎： <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 200～300mg/kg/日（24g/日を超える用量の有効性及び安全性に関するデータはない）。</li> <li>➢ 肺炎球菌性髄膜炎の初期治療 48～72 時間以内 <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 6 時間毎に 50～75mg/kg を 20 分間静脈内投与する（200～300mg/kg/日）。</li> <li>◇ 重篤な徴候がある場合またはペニシリン低感受性肺炎球菌のリスク因子が存在する場合は、バンコマイシン（以下、VCM）15mg/kg 60 分間静脈内投与（60mg/kg/日）を併用。</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

	<p>この用法は、肺炎球菌分離株の最小発育阻止濃度（MIC）により 48～72 時間以降も継続する。</p> <p><u>小児、乳児及び満期産の新生児：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 平均 50mg/kg/日を 3 分割して静脈内投与する、感染の重症度に応じて 200mg/kg/日まで増量できる。</li> <li>● <u>3 カ月を超える乳幼児及び小児：肺炎球菌性髄膜炎の初期治療の 48～72 時間：</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ <u>6 時間毎に 50～75mg/kg を 20 分間静脈内投与する（200～300mg/kg/日）。</u></li> <li>➢ VCM15mg/kg 60 分間静脈内投与（60mg/kg/日）を併用。</li> </ul> </li> </ul> <p><u>この用法は、肺炎球菌分離株の最小発育阻止濃度（MIC）により 48～72 時間以降も継続する。</u></p> <p>未熟児：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 50mg/kg/日を 2 分割して静脈内投与する。重症感染の場合は 100mg/kg/日まで増量できる。</li> </ul> <p>腎不全患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● クレアチンクリアランスが 5mL/分を超える場合、1 回量は腎機能正常患者と同じとする。クレアチンクリアランスが 5mL/分以下の場合には用量を半減する。</li> <li>● 血液透析を受けている成人患者では、各透析終了時に 1g を 1 回静脈内投与し、その後 24 時間毎に繰り返すことにより、ほとんどの感染症を有効に治療することができる。</li> </ul> <p>投与方法</p> <p>筋肉内投与: 深部筋肉内投与</p> <p>静脈内投与: 直接投与または 20～60 分の持続投与。</p> <p>使用時に調整されることが推奨される。</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	<p>CTX の最初の承認年月日：1983（昭和 58）年 7 月 7 日</p> <p>小児細菌性髄膜炎に対する最大投与量を 1 日 300mg/kg とする一変承認年月日：2000（平成 12）年 3 月 20 日</p>
備考	特になし

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

1983年7月に、フランスでCTXは重症感染症、特に敗血症、心内膜炎及び髄膜炎の効能・効果で承認され、次いで、2000年3月には小児細菌性髄膜炎に対するCTXの1日最大投与量を300mg/kg/日とする用量変更が承認された。

以下に、小児肺炎球菌性髄膜炎患者に対するCTXの1日最大投与量を300mg/kg/日とする用量の一部変更が承認された時の臨床試験<sup>7)</sup>の概略を示す。

本試験 (FR/94/756/12) は生後3カ月～18歳までの小児肺炎球菌性髄膜炎患者を対象として、1995年2月7日～1998年1月29日にフランスで実施された。

##### 治験の標題

生後3カ月～18歳の小児を対象にCTX (300mg/kg/日) とVCM (60mg/kg/日) との併用療法を肺炎球菌性髄膜炎の第1選択治療として検討する非盲検試験 (FR/94/756/12)

##### 治験目的

###### 主要目的：

以下の条件下で、CTX 300mg/kg/日 + VCM 60mg/kg/日による併用療法の細菌学的有効性の評価

- 肺炎球菌性髄膜炎と推定される小児に対する第1選択治療として (治療開始の48～72時間後まで)
- CTXに対するMIC値が高い肺炎球菌性髄膜炎の場合は、初期治療の継続として (治療開始の48時間後または72時間後～10日後まで)

###### 副次的目的：

- CTXに対するMIC値が高い肺炎球菌性髄膜炎の場合：  
治療開始から48～72時間後の評価時、治療終了時、治療終了から5～7週間後及び1年後に計画した2回の追跡調査来院時の高用量CTX+VCM併用療法の臨床有効性の評価
- CTXに対する感受性が十分にある肺炎球菌性髄膜炎の場合 (MIC < 0.5 mg/L)：  
高用量CTX+VCM併用療法及びその後の減量したCTX単剤療法から成る全体的な戦略の臨床的及び細菌学的有効性の評価
- 治療終了1年後の感覚神経後遺症の発現率の評価
- 高用量CTX+VCM併用療法の忍容性の評価
- 高用量CTX+VCM併用療法を受けた患者の髄液中の殺菌作用の評価
- 患者の髄液及び血漿からのCTX 300mg/kg/日及びVCM 60 mg/kg/日の薬物動態学的データの収集
- スクリーニングされたが治験期間中に治験に組み入れられなかった肺炎球菌性髄膜炎小児患者全症例のデータの収集
- 実施施設で治験期間中に観察された髄膜炎の疫学的特徴の検討

<p>治験対象（組み入れ基準、除外基準を含む）</p> <p>以下の基準をすべて満たす患者を本治験に組み入れた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 生後3カ月～18歳の小児</li> <li>● 以下の基準が1つ以上該当することから肺炎球菌性髄膜炎と推定される症例： <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 直接髄液検査でのグラム陽性球菌の存在</li> <li>➢ 髄液、血液、尿のうちいずれかでの肺炎球菌可溶性抗原の存在</li> <li>➢ 脾臓摘出術の既往、鎌状赤血球性貧血、髄膜断裂といった肺炎球菌感染リスク因子の存在</li> </ul> </li> <li>● 親または法的に認められた代理人による同意説明文書への署名</li> </ul>
<p>使用剤形：</p> <p>注射剤</p>
<p>投与経路：</p> <p>静脈内投与</p>
<p>試験実施国（対象の関する人種情報も含む）</p> <p>フランス（多施設共同試験：39施設）</p>
<p>試験のフェーズ</p> <p>第III相</p>
<p>試験デザイン</p> <p>非盲検による単一群での多施設共同前向き試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● CTX 75mg/kg を1日4回、20分間静脈内投与した（総投与量：300mg/kg/日）。</li> <li>● CTX 投与後に、VCM 15 mg/kg を1日4回、60分間静脈内投与した（総投与量：60 mg/kg/日）。</li> <li>● 治療開始から48～72時間後に、最初の腰椎穿刺及び血液培養の細菌学的結果に基づき、初期治療方針の修正を可能とした。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 肺炎球菌が最初の腰椎穿刺及び/又は血液培養から分離された場合、CTX に対する肺炎球菌のMIC値に応じて以下の修正案を策定した。 <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ CTXのMIC値が0.5mg/L未満：CTXの用量を200mg/kg/日（50mg/kgを1日4回、20分間静脈内投与）に減量し、VCMを中止する。</li> <li>◇ CTXのMIC値が0.5mg/L以上4mg/L未満：初期治療の変更なし。</li> <li>◇ CTXのMIC値が4mg/L以上：治療を中止し、別の適切な抗菌薬による治療を開始する。</li> </ul> </li> <li>➢ 肺炎球菌以外の細菌が分離された場合、または培養の結果が陰性であった場合、初期治療を中止した（患者は治験を中止した）。</li> </ul> </li> <li>● 患者の治療期間は10日以上。</li> </ul>

**被験者数**

肺炎球菌性髄膜炎患者約 30 例

**評価方法****有効性**

有効性の主要評価項目は、5 回以上の CTX 及び VCM 投与後の患者の細菌学的反応であり、治療開始 24～36 時間以内に行った腰椎穿刺の培養結果に基づいた。

以下の副次的有効性データを収集した。

- 治療終了時及び初回追跡調査来院時の細菌学的反応
- 治療開始から 48～72 時間後の来院時及び治療終了来院時の臨床的反応
- 治療終了から 5～7 週間後及び 1 年後の追跡調査来院時の臨床状態（患者の神経学的及び聴覚の状態に注目した）

**安全性**

- 治験責任医師から報告された有害事象
- 標準的な血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査

**薬物動態学的データ**

- CTX 投与終了の 2 時間±30 分後、かつ治療開始から 24～36 時間後に行った腰椎穿刺の際に（5 回以上の治験薬投与後に）、1mL（髄液 20 滴）又は生後 18 カ月未満の小児の場合は 0.5mL（髄液 10 滴）を取り分け、-80°C で凍結した。
- 2mL の血液検体を、治療の 48 時間前及び 24 時間後の 2 回採取した。
  - 1 回目の検体（2mL）：CTX 及び VCM 投与開始前に採取
  - 2 回目の検体（2mL）：VCM 投与の 1 時間後に採取
- 髄液中及び血漿中の CTX、デスアセチル-セフトキシム（以下、d-CTX）、VCM の分析はすべて、クレティユ地方自治体共同病院（フランス）の Filament 教授の薬理学研究室で、J. Barre 博士の監督下を実施した。

**結果****有効性：**

診断前の平均罹患期間は 20.4±16.6 時間であった。組入れ時に、痙攣が 4 例、意識障害が 17 例、神経学的徴候が 4 例に認められた。すべての患者に対して治療前に腰椎穿刺が行われた。

直接髄液検査では、28 例中 24 例（85.7%）にグラム陽性球菌が認められた。髄液培養では、24 例に肺炎球菌、1 例に髄膜炎菌の増殖が認められた。髄液培養の結果、3 例が陰性であった。

肺炎球菌の主な血清型は 6B（7 株）及び 23F（3 株）であった。髄液培養で分離された肺炎球菌 24 株のうち 13 株（54.2%）がペニシリン G に対する感受性が低く（MIC ≥0.12mg/L）、このうち 9 株はペニシリン中等度耐性肺炎球菌（以下、PISP）（0.12mg/L ≤MIC ≤1mg/L）、4 株は PRSP（MIC=2mg/L）であった。髄液培養で分離された肺炎球菌 24 株のうち 4 株（16.7%）は CTX に対し中等度耐性（MIC=1mg/L）を示した。肺炎球菌性肺炎患者 24 例中 21 例（87.5%）の血液培養から肺炎球菌が分離された。

結  
果

全体では、肺炎球菌 9 株の CTX の MIC は 0.5mg/L 以上であった。  
初期抗菌薬治療は、すべての組入れ患者 (n=28) で CTX 300mg/kg/日とその後の VCM 60mg/kg/日であった。デキサメタゾン は 1 例に投与された。

肺炎球菌性髄膜炎患者 24 例 (有効性解析対象集団) 中 17 例では、原因肺炎球菌株が CTX に対し十分な感受性を示したため、初期併用療法を二次的に CTX 単剤療法 (1 日投与量 : 16 例で 200mg/kg/日、1 例で 300mg/kg/日) に切り替えられた。肺炎球菌性髄膜炎患者 24 例中 7 例では、原因肺炎球菌株の CTX の MIC が 0.5mg/L 以上であったため、初期高用量併用療法が維持された。

有効性解析対象集団全体の CTX 治療期間は 11.9±3.6 日であった。治療開始から 37.5±21.3 時間後に肺炎球菌性髄膜炎患者全例 (24 例中 24 例) に腰椎穿刺を行ったところ、CTX の MIC が 0.5mg/L 以上の肺炎球菌を含む全例の髄液で殺菌が得られた。また、17 例から血液培養の結果が得られ、全例で陰性が確認された。

治療終了時の臨床的反応は、19 例が成功、1 例が失敗 (髄膜炎再発)、4 例が不確定と判断された。治療終了から 1 年後の来院時の生存率は 100% であった。

肺炎球菌性髄膜炎患者 24 例中 9 例で、聴覚検査が行われなかった、又は実施された検査がその年齢の小児 (3 歳未満の聴力検査) に適用していなかったことから、聴覚の状態は評価されなかった。

肺炎球菌性髄膜炎患者に対する治療終了から 1 年後の最終臨床評価の結果を以下に示す。

満 足 (神経学的及び聴覚の後遺症なし)	12 例 (50%)
不満足 (神経学的及び/または聴覚の後遺症あり)	4 例 (16.7%)
判定不能 (神経学的後遺症はないが、聴覚の状態が評価不能)	8 例 (33.3%)

安全性 :

安全性については、すべての組入れ患者 (n=28) の評価が可能であった。有害事象は 28 例中 26 例 (92.8%) に発現し、そのうち 12 例 (42.8%) に発現した有害事象は、治験責任医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断された。

治験薬との因果関係の有無を問わない重篤な有害事象は 14 例 (46.4%) に発現し、そのうち 2 例 (7.1%) に発現した重篤な有害事象は、治験責任医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断された。

重篤な有害事象の発現率が最も高かった器官は神経系であり、神経系の中で最も多い有害事象は痙攣 (7 件) であった。7 件のうち 6 件の痙攣については、治験責任医師により治験薬との因果関係の可能性は否定されたが、治験依頼者は、CTX の関与を否定できないため、7 件中 5 件の痙攣を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

投与中止に至った有害事象は、静脈注入部位痛 (5 例) であった。臨床検査の検討から、予測されない異常所見は認められなかった。

結 果	<p>髄液の薬物動態</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 肺炎球菌性髄膜炎患者の髄液中 CTX 及び d-CTX 濃度： CTX 投与開始から 1.8～5.6 時間後（平均値±標準誤差：2.8±0.18 時間、中央値：2.63 時間）： <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 髄液中 CTX 濃度は 1～15.5mg/L であった（平均値±標準誤差：5.43±0.78mg/L、中央値：4.6mg/L）。</li> <li>➤ 髄液中 d-CTX 濃度は 1.21～10.71 mg/L であった（平均値±標準誤差：3.93±0.45mg/L、中央値：3.5mg/L）。</li> </ul> </li> <li>● 肺炎球菌性髄膜炎患者の髄液中 VCM 濃度： VCM 投与開始から 1.3～6 時間後（平均値±標準誤差：2.3±0.2 時間、中央値：2.1 時間）の髄液中 VCM 濃度は 0.3～3.3mg/L であった（平均値±標準誤差：1.6±0.16mg/L、中央値：1.7mg/L）。</li> </ul>
結 論	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 24 例の肺炎球菌性髄膜炎患者が本治験に組み入れられた。このうち 13 例の肺炎球菌性髄膜炎はペニシリン低感受性株によるものであった。また、4 例の肺炎球菌は CTX に対しても中等度耐性を示した。</li> <li>● CTX の MIC が 0.5mg/L 以上の肺炎球菌性髄膜炎を含む全症例の髄液から細菌が検出されなかった。スクリーニングされたが治験に組み入れられなかった患者データからも、これらの結果が確認された。</li> <li>● 治療終了から 1 年後の生存率は 100%であった。</li> <li>● 治療終了から 1 年後の来院時に、神経学的及び/または聴覚の後遺症が 4 例に確認された。</li> <li>● 忍容性の点では、患者の 25%に痙攣がみられたが、髄膜炎では痙攣が高頻度にみられるため、治験薬との因果関係を確定することは依然として困難である。</li> </ul> <p>以上より、第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬に対する感受性が低い肺炎球菌株が増加している現状では、高用量 CTX+VCM 併用療法は肺炎球菌性髄膜炎の適切な第 1 選択薬であると考えられる。</p>

## 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

Cochrane, EMBASE 及び医中誌の文献データベースを用い、無作為化比較試験、薬物動態試験等に関して、下記の検索式で検索を行った。

検索式：

(日本語) セフォタキシム、クラフォラン、細菌性髄膜炎、化膿性髄膜炎、小児、無作為化比較試験、二重盲検、

(英語) cefotaxime, Claforan, bacterial meningitis, purulent meningitis, children, pediatric,

## Randomized Controlled Trial, Double Blind Study、RCT

検索した結果、小児細菌性髄膜炎は患児の生命を脅かす重篤な疾患であり、また、臨床現場においては初期治療に強力な抗菌効果を示す化学療法施行が求められ、治療に緊急を要することが多いため、国内では、二重盲検法による無作為比較試験の臨床報告論文はなかった。しかしながら、小児細菌性髄膜炎における CTX の臨床効果を検討し、1980 年の CTX 申請時に添付された臨床試験の報告があり、さらに、一般臨床試験及び retrospective な検討の報告論文があった。海外では、高用量の CTX を対照薬とした無作為化比較試験、他の抗菌薬と併用した臨床試験及び薬物動態試験等の報告論文があった。

また、肺炎球菌以外の細菌に起因する髄膜炎に対する本剤の現行の 150mg/kg/日を超える最大 300mg/kg/日までの用量での有効性についての情報を収集する必要があると考え、さらに医中誌、PubMed のデータベースを用いて、下記の条件で臨床試験に関して文献検索を行った。

検索条件：

薬剤名及び細菌名は、タイトル/アブストラクトに含まれるものに限定。

検索対象年（検索は 2011/03/02 時点）

医中誌：1983 年～2011 年（全年）、PubMed：全年、医中誌では、学会抄録は除外

検索用語

日本語：

セフトキシム、クラフォラン

髄膜炎

インフルエンザ菌、髄膜炎菌、大腸菌、B 群レンサ球菌

小児、幼児、乳児、乳幼児、新生児、就学児、児童

英語

cefotaxime、claforan

meningitis

Haemophilus influenzae、Neisseria meningitidis、Escherichia coli、Streptococcus agalactiae

child、children、pediatric、infant、newborn

検索した文献に関する一覧表（公表論文における CTX の用法・用量、投与期間、有効性及び安全性について）を国内と海外に分けて、表 5 及び表 6 に示した。

### 1) 国内

1980 年の CTX 申請時に添付された臨床試験の報告書の中に、小児細菌性髄膜炎患者における CTX の有効性及び安全性を検討し、CTX の承認用量を超える投与例が含まれている臨床試験論文 6 報<sup>8)~13)</sup>を選択した。また、一般臨床試験として、新生児の髄膜炎症例に CTX

300mg/kg/日投与時の臨床的検討、及び新生児並びに乳児での薬物動態の検討がなされていた1報<sup>14)</sup>を選択した。retrospectiveな検討では、耐性菌の出現に伴いCTXと他の抗菌薬との併用治療の必要性が検討されていた報告論文4報<sup>15)-17), 33)</sup>を選択した。

以下に、これらの臨床論文のうち主な文献2報（文献番号17及び33）の概略を示した。

**1. 星野 直, 石和田稔彦, 阿部克昭, 荻田純子, 深沢千絵, 須藤扶佐代, 稲見由紀子, 菱木はるか, 会沢治朗, 石川信泰, 黒崎知道, 中村明, 河野陽一:小児インフルエンザ菌性髄膜炎の抗菌療法に関する検討. 感染症誌 2007 ; 81 : 51-58.<sup>17)</sup>**

近年、小児インフルエンザ菌性髄膜炎において、BLNARの分離頻度が増加している。BLNARでは、髄膜炎治療の中心であるセフトリアキソン（以下、CTRX）やCTXに対する耐性化が進行しており、治療上深刻な問題となることが懸念される。そこで、1995年1月～2005年12月までのインフルエンザ菌性髄膜炎例について、主として現行及び今後の抗菌療法に関する検討がなされた。

本調査期間のインフルエンザ菌性髄膜炎患者41例を対象に、治療内容、治療成績、起炎菌の抗菌薬感受性、CTX低感受性株分離例、合併症・後遺症併発例などについて検討した。対象例の内訳は、男児27例、女児14例で、平均年齢は2歳0カ月であり、起炎菌株は全てインフルエンザ菌b型（以下、Hib）であった。治療開始時の抗菌薬は、単剤投与が26例（CTRX 23例、CTX 2例、メロペネム（MEPM）1例）、2剤併用が15例（アンピシリン（以下、ABPC）+CTX 9例、CTRX+パニペネム/ベタミプロン（以下、PAPM/BP）5例、CTX+PAPM/BP 1例）であった。治療開始翌日の髄液培養はCTRX単独投与1例で陽性であったが（翌々日は陰性）、その他の40例は全て陰性であった。個々の症例で最も長期間投与された主要抗菌薬は、CTRXが32例、CTXが9例であった。これらの抗菌薬の投与量は、CTRX 100mg/kg/日（1例で150mg/kg/日に増量）、CTX 200mg/kg/日（1日4回分割投与）であった。全41例中9例で、延べ15件の合併症・後遺症が認められた。入院時点で頭蓋内合併症は8例（19.5%）に認められ、内訳は硬膜下水腫4例、硬膜下膿瘍3例、脳梗塞1例であった。死亡例はなかったが、後遺症は7例（17.1%）に認められ、難聴、てんかん、半身麻痺、精神発達遅滞が各1例及び硬膜下腹腔シャント残存3例であった。いずれも治療抗菌薬への感受性が良好であったにも拘わらず、合併症・後遺症を生じていた。2001年以降にCTX低感受性株（MIC 0.12～1μg/mL）5例が分離され、これらのうち3例でCTRXのMICも0.12～0.5μg/mLと高値を示した。

このように、Hibにおける第3世代セフェム系抗菌薬に対する耐性化は進行しており、今後の動向により新規併用療法や既存薬の適応拡大なども考慮する必要がある。

（本文献には、臨床効果に関する記載はなかった）。

**2. Sakata H, Sato Y, Nonoyama M, Haruta T, Ouchi K : Results of a multicenter survey of diagnosis and treatment for bacterial meningitis in Japan. J Infect Chemother 2010; 16:396-406.<sup>33)</sup>**

2004年4月～2007年1月に実施された疫学調査に参加した国内108施設での細菌性髄膜炎464例を評価するために評価委員会が組織された。当該調査では、評価可能な413例の細菌性髄膜炎患者が収集され、小児（15歳以下）は342例（82.8%）、成人は71例（17.2%）であった。小児患者の起炎菌は、インフルエンザ菌が最も多く（217例、63.5%）、次いで肺炎球菌52例（15.2%）、B群連鎖球菌23例（6.7%）、大腸菌9例（2.6%）、その他16例及び不明25例であった。

小児患者の初期治療では、カルバペネム＋セファロスポリン系抗菌薬が212例（61.9%）と最も多かった。有効性が評価された333例の小児患者のうち、320例（96.1%）は「寛解」と評価され、10例（3.0%）は「部分寛解」、3例（0.9%）は「反応不良」であった。CTXが単剤で使用された6例では「寛解」3例、「部分寛解」3例であった。MEPM+CTXでは、57例中54例が「寛解」であり、3例は「評価不能」であった。PAPM/BP+CTXでは、32例中30例が「寛解」であり、2例が「部分寛解」であった。CTX+ABPCでは、14例全例が「寛解」であった。また、CTXの投与量は、190.0～209.9mg/kg/日（1日4回分割投与）が49例と多かった。その他に150mg/kg/日以上では、150.0～169.9mg/kg/日が8例、170.0～189.9mg/kg/日が2例、210.0～229.9mg/kg/日が13例、230.0～249.9mg/kg/日が3例、250～269.9mg/kg/日が5例、270.0～289.9mg/kg/日が6例、290.0～309.9mg/kg/日が9例、310.0mg/kg/日が4例であった。なお、150mg/kg/日未満は8例であった。CTXの投与回数は、2回が2例、3回が23例、4回が87例、5回が0例、6回が1例であった。

小児患者340例のうち、273例（80.3%）は後遺症なしに治療終了時点で生存し、1例は治療終了までに死亡し、64例（18.8%）が後遺症を有した。1年間の追跡調査で小児患者211例のうち26例（12.3%）に後遺症が残存した。

## 2) 海外

### A. 無作為化比較試験等について

海外では、既に本邦でのCTXの承認用量を超える用量が医療現場で使用され、標準治療として確立している。文献検索をした結果、CTX（200～300mg/kg/日）を対照薬とした無作為化比較試験の論文4報<sup>18)～21)</sup>及び非盲検法による臨床試験の論文（VCM及びCTX（300mg/kg/日）併用）1報<sup>7)</sup>を抽出した。これらの比較試験論文は、有効性及び安全性からCTXの臨床効果について他の抗菌薬との比較検討がなされていたことから、高用量投与によるCTXの臨床的位置づけを示すために選択した。また、非盲検法による臨床試験論文はCTXとVCMとの併用による臨床効果を示すために選択した。さらに、ABPC/クロラムフェニコール（以下、CP）併用による標準治療とCTXの位置関係を示すために無作為化比較試験1報<sup>36)</sup>を選択した。なお、これらの公表文献の起炎菌は、主に髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌であったことから、腸内細菌及びブドウ球菌等の細菌に対するCTXの有効性及び安全性を示すために3報<sup>34)、35)、37)</sup>を選択した。以下に、これらの臨床論文のうち、主な文献3報（文献番号18、19及び20）の概略を示した。

**1. Scholz H, Hofmann T, Noack R, Edwards D.J, Stoeckel K, Stoeckel K : Prospective comparison of ceftriaxone and cefotaxime for the short-term treatment of bacterial meningitis in children. Chemotherapy 1998; 44:142-147.<sup>18)</sup>**

細菌性髄膜炎の短期治療での CTRX に対する CTX の有効性及び安全性が prospective な無作為化多施設試験により比較検討された。対象は細菌性髄膜炎の症状及び徴候を有する生後 6 週間～16 歳の小児患者であり、細菌感染が確認されなかった場合は除外された。

CTRX 群では 1 日目に 100mg/kg/日 (1 日最大投与量 4g)、そして 2 日目から試験終了まで 75mg/kg/日 (1 日最大投与量 3g) が、CTX 群では 200mg/kg/日が試験期間中投与された。CTRX は 1 日 1 回、CTX は 1 日 4 回投与された。投与期間は、髄膜炎菌には 4 日間、その他の細菌には 7 日間であった。投与初期に反応が得られなかった患者では、投与期間は延長された。

有効性の主要評価項目は、臨床症状の改善、発熱の寛解 (<38℃) 期間、髄液中の細菌の有無であった。有害事象は、試験期間中及び追跡観察期間 (90 日間) 観察された。

99 例が両群に割付けられ (CTRX 群 51 例、CTX 群 48 例)、17 例 (CTRX 群 7 例、CTX 群 10 例) は、髄液中の細菌が陰性のため除外された。対象は、髄液中の細菌が陽性であった 82 例 (CTRX 群 44 例、CTX 群 38 例) であった。起炎菌の内訳を下表に示した。両群ともに髄膜炎菌の占める割合が多かった。

表 1 起炎菌の内訳

	CTRX (44 例)	CTX (38 例)
髄膜炎菌	22(50.0%)	19(50.0%)
肺炎球菌	8(18.2%)	8(21.1%)
インフルエンザ菌	8(18.2%)	7(18.4%)
B 群連鎖球菌	0	1(2.6%)
不明	6(13.6%)	3(7.9%)

臨床効果は、CTRX 群で「完全回復」が 79.5% (35/44 例)、「後遺症を伴う回復」が 13.7%、CTX 群で「完全回復」が 71.1% (27/38 例)、「後遺症を伴う回復」が 23.6%であった (両群間に有意差なし)。「無効」は 82 例中 5 例 (CTRX 群 3 例、CTX 群 2 例) であった。

神経学的後遺症は、難聴 (CTRX 群 2 例、CTX 群 5 例) 及び頭蓋内又は脳波の異常所見 (CTRX 群 8 例、CTX 群 9 例) であった。臨床症状の改善までの期間 (中央値) は、CTRX 群で 3.2 日、CTX 群で 3.7 日であり、両群間に有意差はなかった (p=0.18、Lee-Desu test)。解熱までの期間は、CTRX 群で 3.2 日、CTX 群で 3.4 日であり、統計的な差はなかった (p=0.55)。再燃、発熱の持続又は臨床検査の異常所見により、投与期間が 7 日を超えた症例は 10 例 (CTRX 群 6 例、CTX 群 4 例) であった。

両群 82 例中の 1 例 (CTX 群、当該症例では 48 時間までには陰性化した) を除く全症例で、治療開始から 24 時間以内に髄液中の細菌が陰性化した。下痢が CTRX 群の 13.6%の症例に、CTX 群の 7.9%の症例にみられたが、有意な差はなかった。また、臨床的に重要な有害事象の発現率にも両群間で差異はみられなかった。

以上、CTRX と CTX は、細菌性髄膜炎の治療において、有効性は同等であり、忍容性も

同様であることが示された。

**2. Odio CM, Puig JR, Feris JM, Khan WN, Rodriguez WJ, Mccracken JGH, Bradkey JS, for the meropenem meningitis study group : Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. Pediatric Infectious Disease Journal 1999; 18: 581-590.<sup>19)</sup>**

幼児及び小児の細菌性髄膜炎患者を対象として、MEPM の有効性及び安全性が prospective な多施設共同の無作為化比較試験により単盲検下で CTX と比較検討された。対象は、細菌性髄膜炎の症状及び徴候を有する 2 ヶ月～12 歳の入院患児であった。細菌性髄膜炎は IDSA (Infectious Diseases Society of America) ガイドラインに基づき、細菌性髄膜炎の既往、複数菌感染による髄膜炎、CTX 抵抗性の細菌性髄膜炎、HIV 感染を含む重度の基礎疾患、慢性的な痙攣の既往、行動・運動・発達の異常、難聴、嚢胞性線維症、活動性のウイルス性肝炎、先天性・後天性の中樞神経系の解剖学的異常所見を有する患児は除外された。好中球減少、腎障害、重度の肝疾患、被験薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす進行性または基礎疾患を有する患児も除外された。さらに、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬に過敏性を有する、あるいは本試験の 30 日以内に被験薬が投与された患児も除外された。起炎菌は髄液及び血液検体から同定された。

対象患児は、無作為に MEPM または CTX に割付けられた。患児は治療終了時及び投与 5～7 週時点で評価され、また、治療終了の 5～7 週間後に神経学的及び感覚神経の後遺症が評価された。MEPM は 40mg/kg を 8 時間毎に、CTX は 45mg/kg (180mg/kg/日) を 6 時間毎に 30 分かけて静脈内投与された。投与期間は、髄膜炎菌 7 日間、Hib 7～10 日間、肺炎球菌 10～14 日間とされたが、感染の重症度、患児の臨床反応や微生物学的な反応により決定された。デキサメタゾン 0.15mg/kg が 6 時間毎に 4 日間静脈内投与された。患児は Glasgow Coma Score 及び Herson-Todd Score により評価され、症状や兆候が診察され、聴覚検査も実施された。有効性評価項目は、IDSA ガイドラインに基づき「治癒」、「中等度の神経学的後遺症を有する生存」、「重度の神経学的後遺症を有する生存」及び「死亡」に評価された。微生物学的効果は、IDSA ガイドラインにより「消失」、「再燃」、「遅延性消失 (2 回目の腰椎穿刺の結果、髄液が陽性、しかし、その後髄液から菌が検出されない場合)」、「存続」に評価された。全ての有害事象は報告された。

MEPM 群又は CTX 群のいずれかに割付けられた 258 例 (各 129 例) のうち、評価可能例数は 154 例であり、MEPM 群 79 例及び CTX 群 75 例であった。「治癒」、「後遺症を有する生存」または「死亡」に関して、両群間で有意差はみられなかった ( $p=0.624$ 、95%信頼区間: -4.2～7.1)。後遺症の有無によらず「治癒」した割合は、MEPM 群 97% (77/79 例)、CTX 群 96% (72/75 例) であった。また、Hib に感染した 5 例では菌消失が遅延した (その後に適切な臨床反応が得られ、髄液も陰性化した) が、全症例で細菌は投与 24～36 時間後に消失した。

死亡例が投与期間中に MEPM 群及び CTX 群で各々 2 例及び 3 例みられ、いずれも薬剤との因果関係はないと考えられ、5～7 週後 (追跡期間中) に両群で死亡例が各々 1 例認められた。

再発例は5～7週後（追跡期間中）にMEPM群で1/77例、CTX群ではみられなかった。また5～7週後の追跡期間中に、行動及び発達に関する重度の後遺症がMEPM群で8%（4/48例）の症例に、CTX群で7%（3/44例）の症例に認められ、神経学的後遺症がMEPM群で8%（6/74例）、CTX群で6%（4/69例）の症例に認められ、聴覚検査では、重度の後遺症がMEPM群で25%（19/76例）の症例に、CTX群で15%（11/68例）の症例に認められた。無作為に割付けられた症例のうちMEPM群の91例（70.5%）に249件、CTX群の85例（65.8%）に232件の有害事象が認められた。治験薬との関連性がある有害事象は、MEPM群21例（16.3%）及びCTX群16例（12.4%）で報告された。発現頻度の高い有害事象は、発疹（MEPM群5件、CTX群5件）、下痢（MEPM群9件、CTX群5件）、口腔カンジダ（MEPM群3件、CTX群2件）、舌炎（MEPM群2件）並びに頭痛（MEPM群2件）であった。痙攣はMEPM群129例のうち15例（12%）、CTX群129例のうち22例（17%）にみられ、両群間に有意差はなかった（ $p=0.28$ ）。

以上、幼児及び小児の細菌性髄膜炎にMEPMはCTXと類似した有効性及び安全性を示した。

### 3. Klugman K.P, Dagan R and THE MEROPENEM STUDY GROUP: Randomized comparison of meropenem with cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1995; 39:1140-1146.<sup>20)</sup>

カルバペネム系抗菌薬のMEPMの安全性と有効性が小児細菌性髄膜炎患者を対象としてprospectiveな無作為化多施設試験により封筒法でCTXと比較検討された。

対象は、細菌性髄膜炎の症状及び徴候を有する入院患児で、全例を安全性評価対象とし、髄液中の細菌陽性症例は有効性評価対象とした。β-ラクタム系抗菌薬に過敏性を有する、細菌性髄膜炎の既往、48時間を越えて生存が期待できない重症疾患、腎・肝障害、先天性・後天性免疫不全、膿瘍の既往、先天性の脊椎異常、穿通創、頭蓋骨骨折または中枢神経系の異物（例：シャント）がある患者は除外された。臨床評価は、Glasgow Coma ScoreやHerson-Todd Scoreを含む神経学的検査により行われた。髄液及び血液が採取され微生物学的検査並びに臨床検査が実施された。また、聴覚検査、意識レベル、運動機能、脳神経異常、痙攣に留意しながら質問表により神経症状が評価され、神経障害を認めた患者ではCT検査も行われた。

MEPMは40 mg/kgが8時間毎に、CTXは75～100 mg/kg（225～300mg/kg/日）が8時間毎に静脈内投与され、デキサメタゾンも投与された。推奨投与期間は、髄膜炎菌7日間、Hib又は肺炎球菌10日間、グラム陰性桿菌14日間とされたが、硬膜下出血を伴うような複雑症例では、より長い投与期間を可とされた。臨床効果は、髄膜炎の症状や徴候の消失により評価された。神経学的及び聴覚的後遺症も検査された。患者は、「治癒」、「神経学的または聴覚的後遺症のいずれかを有する治癒」、「神経学的及び聴覚的後遺症を有する治癒」または「死亡」に評価された。

小児細菌性髄膜炎患者190例（3カ月～14歳）がMEPM群に98例、CTX群に92例無作為に割付けられた。投与前に痙攣のなかった症例では、MEPM群の6%（5/82例）及びCTX

群の1% (1/86例) に治験薬との関連性はないと考えられた痙攣が発現した (95%信頼区間: -0.7~10.6%)。投与前から神経学的異常がMEPM群の24例 (24%) 及びCTX群の11例 (12%) にみられた。投与前に神経学的異常がなかった症例では、投与後に神経学的異常がMEPM群の5.4% (4/74例) に、CTX群の2.5% (2/81例) に発現した (95%信頼区間: -3.2~9.1%)。治験薬に関連すると考えられる有害事象の発現率は、MEPM群5.1% (5/98例)、CTX群9.8% (9/92例) であった。MEPM群の有害事象は、血小板血症、口腔カンジダ、下痢、発疹及び発熱が各1例に認められ、CTX群では口腔カンジダ6例、下痢2例、好酸球増加1例であった。死亡例はMEPM群で投与終了後に1例、CTX群で投与中に2例報告された (いずれも治験薬との関連性はないものと判断された)。

プロトコル違反で11例が除外され、さらに40例 (MEPM群19例、CTX群21例) が髄液中の細菌が陽性ではなかった。髄液から細菌性髄膜炎が確認された症例数は139例 (MEPM群75例、CTX群64例) で、これらの症例の平均投与期間はMEPM群で9.9±2.3日、CTX群で9.7±2.7日であった。起炎菌の内訳は以下の通りであった。

表 2 起炎菌の内訳

	MEPM (75例)	CTX (64例)
インフルエンザ菌	34(45.3%)	32(50.0%)
髄膜炎菌	29(38.7%)	21(32.8%)
肺炎球菌	12(16.0%)	9(14.1%)
大腸菌	0	1(1.6%)
サルモネラ属	0	1(1.6%)

投与前の髄液中の細菌陽性例のうち、MEPM群の75例中63例に、CTX群の64例中58例に腰椎穿刺が投与18~36時間後に行われ、両群ともに全例で細菌が陰性化した。髄液中の細菌陽性例で投与前に神経学的異常がなかった症例で、「治癒」はMEPM群で79% (46/58例)、CTX群で83% (49/59例)、「聴覚障害を有した治癒」はMEPM群で16% (9/58例)、CTX群で12% (7/59例)、「神経学的後遺症を有した治癒」はMEPM群で3% (2/58例)、CTX群で2% (1/59例)、「聴覚障害と神経学的後遺症を有した治癒」は、MEPM群で2% (1/58例)、CTX群では0/59例であった。

以上のことから、小児細菌性髄膜炎の治療で、MEPMの臨床効果、微生物学的効果及び安全性は、高用量のCTXと類似しているものと考えられた。

## B. 薬物動態試験等について

文献検索した結果、CTXの血中濃度または髄液中濃度を検討した臨床報告論文3報<sup>22)~24)</sup>をCTXの抗菌力と血中濃度あるいは髄液中濃度との関係を示すために抽出し、その概略を以下に示す。

### 1. Goldwater PN: Cefotaxime and ceftriaxone cerebrospinal fluid levels during treatment of bacterial meningitis in children. International Journal of Antimicrobial Agents 2005;

## 26:408-411.<sup>22)</sup>

急性細菌性髄膜炎で入院した小児を対象に、CTX 及び CTRX の髄液への移行性並びに抗菌作用が非盲検法により比較検討された。対象は、1986～1995 年に市中感染による細菌性髄膜炎が疑われた、又は確定診断された患児で、年齢は 12 歳以下（但し、3 週間未満は除く）の試験薬に感受性の可能性のある患児であった。生後 3 週間未満又は 12 歳を超える患児、髄液から起炎菌が分離されなかった患児、セフォロスポリン系抗菌薬にアレルギーを有する患児、及び試験前に抗菌薬が静脈内投与された患児は除外された。

小児細菌性髄膜炎患児に CTRX（100mg/kg 1 日 1 回）又は CTX（50mg/kg を 6 時間毎に投与、1 日量 200mg/kg/日）が 7 日間投与された。120 例が両群に無作為に割付けられ、腰椎穿刺が 33 例（CTX 群 18 例、CTRX 群 15 例）で施行された。起炎菌は肺炎球菌、インフルエンザ菌及び髄膜炎菌であった（表 3）。

それぞれの起炎菌に対する MIC を以下に示した（表 4）。髄液中の細菌は陰性化した。CTX の最低髄液濃度は、0.45 $\mu$ g/mL で、MIC（0.01 $\mu$ g/mL）の 45 倍であり、CTRX の最高髄液濃度は、24～35 $\mu$ g/mL で MIC の 8750 倍であり、両薬剤共に広範囲な髄液濃度がみられた。

表 3 起炎菌の内訳

	CTRX (15 例)	CTX (18 例)
インフルエンザ菌	11(73.3%)	16(88.9%)
髄膜炎菌	2(13.3%)	1(5.6%)
肺炎球菌	2(13.3%)	1(5.6%)

表 4 MIC

	CTRX ( $\mu$ g/mL)	CTX ( $\mu$ g/mL)
肺炎球菌	0.01	0.01
インフルエンザ菌	0.002	0.004
髄膜炎菌	0.004	0.008

## 2. Friedland IR, Klugman K: Cerebrospinal fluid bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children with meningitis treated with high-dosage cefotaxime. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1888-1891.<sup>23)</sup>

本試験は、セファロスポリン抵抗性肺炎球菌性髄膜炎の患児を対象に、高用量の CTX の抗菌活性を検討するために行われた。細菌性髄膜炎患児 20 例 [中央値（範囲）：13.5 カ月（4～140 カ月）] に CTX（300mg/kg/日）が 8 時間毎に静脈内投与された。また、デキサメタゾン 0.3mg/kg/日が 12 時間毎に 4 日間投与された。CTX 以外の抗菌薬が投与された患児は除外された。腰椎穿刺後に、起炎菌に対する感受性があると考えられた場合、CTX は 200mg/kg/日に減量された。髄液中及び血清中の CTX 及び d-CTX の濃度が測定された。

細菌性髄膜炎患児 20 例の起炎菌は、肺炎球菌 10 例、インフルエンザ菌 7 例、髄膜炎菌 2

例であり、1例で細菌が検出されなかった（髄液中の白血球数、 $11,000/\text{mm}^3$ ）。髄液は18例から得られ、CTX及びd-CTXの最高髄液中濃度の中央値は、各々 $4.7\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び $8.1\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、最高血清中濃度の中央値は、各々 $19.7\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び $12.7\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。髄液所見の陽性例は、投与前には20例中19例、投与（投与24～48時間）後には19例中1例であった。CTX感受性株、CTX中等度耐性株（MIC： $1\mu\text{g}/\text{mL}$ ）及びCTX耐性株（MIC： $4\mu\text{g}/\text{mL}$ ）に対する*in vitro*の殺菌効果（99.9%を超える殺菌）は、各々髄液18標本中のうち17標本（94%）、13標本（72%）及び8標本（44%）で認められた。高用量のCTXの忍容性は良好であった。3例で軟便（脱水症状なし）がみられたが、治療を変更することなく24～72時間以内に回復した。また、性器カンジダ発疹（抗真菌剤で回復）が1例にみられ、17日間持続した発熱が1例みられ（フェニトイン投与中止後に回復）、3日間続いた発熱（原因不明）が1例にみられた。なお、これら2例の発熱は、CTXとの関連性はないものと考えられた。

高用量CTXは安全ではあるが、セファロスポリン非感受性肺炎球菌性髄膜炎に対して信頼できる十分な治療法ではなく、併用療法が推奨される。

### 3. Wells TG, Trang JM, Brown AL, Marmer BC, Jacobs RFl: Cefotaxime therapy of bacterial meningitis in children. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14: Suppl.B: 181-189.<sup>24)</sup>

本試験では、小児細菌性髄膜炎の標準治療（ABPC/CPの併用療法）に対するCTXの有効性及び安全性が比較検討された。

細菌性髄膜炎患児30例（生後1週間～16歳）を標準治療群又はCTX群のいずれかに無作為に割付けた。細菌性髄膜炎発症前に肝疾患、腎疾患、心血管疾患を有する患者は除外された。また、変化のない、あるいは進行性の脳障害患者、または中枢神経系の感染症を有する患者は除外された。標準治療群では、ABPC  $50\sim 100\text{mg}/\text{kg}$ が6時間毎に、またCP  $25\text{mg}/\text{kg}$ が6時間毎に静脈内投与された。診断の際に生後1カ月未満の患者2例では、CPの代わりにゲンタマイシン（以下、GM） $2.5\text{mg}/\text{kg}$ が8～12時間毎に静脈内投与された。CTXは $50\text{mg}/\text{kg}$ （ $200\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ）が6時間毎に静脈内投与された。

標準治療群は18例、CTX群は12例であった。標準治療群では、インフルエンザ菌が12例（ABPC感受性菌10例、ABPC耐性菌2例）、肺炎球菌が2例、髄膜炎菌が2例、B群連鎖球菌が2例であり、CTX群では、インフルエンザ菌が8例（ABPC感受性菌5例、ABPC耐性菌3例）、肺炎球菌が2例、髄膜炎菌が1例、腸炎菌が1例であった。30例の髄液からの分離菌は、すべてCTXに対する感受性があった。

30例の分離菌に対するCTXのMICの範囲は $0.0004\sim 0.06\text{mg}/\text{L}$ 、最小殺菌濃度（MBC）の範囲は $0.007\sim 0.12\text{mg}/\text{L}$ であった。治療2日目のCTXの平均血清中濃度は投与1時間後で $56.9\pm 28.7\text{mg}/\text{L}$ 、6時間後で $3.66\pm 5.65\text{mg}/\text{L}$ であり、d-CTXの平均血清中濃度は1時間後で $12.31\pm 7.56\text{mg}/\text{L}$ 、6時間後で $7.96\pm 8.26\text{mg}/\text{L}$ であった。投与1時間後に測定したCTX及びd-CTXの髄液中濃度は、各々 $3.72\pm 5.57\text{mg}/\text{L}$ 及び $4.35\pm 7.12\text{mg}/\text{L}$ であった。髄液中濃度はMIC及びMBCを上回ることが示された。

副作用はいずれの投与群でも認められなかった。標準治療群で重症感染症による死亡が1例

みられた。生存した 29 例のうち 7 例で後遺症がみられた。標準治療群で痙攣が 1 例、3 例が各々痙攣に水頭症、硬膜下出血、右前部梗塞を合併した。CTX 群では硬膜下出血が 2 例みられた。いずれの群でも再燃はなかった。

以上、高用量の CTX は、小児細菌性髄膜炎の治療において、MIC を上回る髄液移行性を示し、標準療法と同様に安全かつ有効であることが示された。

表 5 公表論文における CTX の用法・用量、投与期間、有効性及び安全性について（国内）

文献番号 (研究者)	目的	対象患者/ 症例数 (起炎菌)	投与量	併用抗菌薬	起炎菌ごとの 有効性 安全性
			mg/kg/日 (投与回数/日) 投与期間		
8 目黒ら	種々の小児急性感染症に対する CTX の有効性及び安全性の臨床的検討	化膿性髄膜炎 2 例 (陰性)	78mg/kg/日 (-) 7 日間	記載なし	有効 副作用なし
			182mg/kg/日 (-) 7 と 1/2 日間	記載なし	有効 副作用なし/ 好酸球増多
		非定型抗酸菌髄膜炎 1 例 (atypical-mycobacterium)	200mg/kg 日 (-) 8 と 1/4 日間	記載なし	無効 副作用なし
9 堀ら	小児科領域における CTX の基礎的・臨床的検討	化膿性髄膜炎 4 例 (パラインフルエンザ菌 1 例、肺炎球菌 1 例、インフルエンザ菌 1 例、同定せず 1 例)	300mg/kg/日 (6 回) が 3 例、 16、25、27 日間 (敗血症合併 1 例含む) 160mg/kg/日 (3 回/日) が 1 例、 9 日間	併用抗菌薬なし 3 例 不明 1 例	臨床効果 4 例有効 細菌学的効果 3 例有効 (陰性)、判定不能 1 例 (160mg/kg/日投与例、菌が同定されず) AST・ALT 増加 1 例 (インフルエンザ菌)、 硬膜下血腫 1 例 (肺炎球菌) 副作用なし 2 例
10 岩井ら	小児科領域における CTX の基礎的・臨床的検討	化膿性髄膜脳室炎 1 例 ( $\alpha$ -Streptococcus)	51.9mg/kg/回、one shot 静注を 1 日 4 回 (5/19~)、その後 5/21~5/25 まで 1 回 50 mg/kg の脳室内注入を 1 日 2 回、その後は 6/23 まで 1 日 1 回(35 日間、計 98.0g の投与)	併用抗菌薬なし	臨床効果は無効 細菌学的効果は存続 副作用なし
11 小林ら	小児科領域における CTX の臨床的検討	化膿性髄膜炎 2 例 (起炎菌は不明)	2 例とも 300mg/kg/日 (6 回/日)、各々 21 日間と 15 日間 (2 例のうち、体重が 13kg の患者での 1 日最大投与量は 3.9g であった)	併用抗菌薬なし	著効及び有効 2 例とも副作用なし 1 例で好酸球増多 (一過性) と AST 上昇、他の 1 例で好酸球増多 (一過性)

文献番号 (研究者)	目的	対象患者/ 症例数 (起炎菌)	投与量	併用抗菌薬	起炎菌ごとの 有効性 安全性
			mg/kg/日 (投与回数/日) 投与期間		
12 西林ら	小児各種感染症に対する CTX の治療効果	化膿性髄膜炎 2 例 (インフルエンザ菌及び <i>S.epidermidis</i> が各 1 例)	107mg/kg/日を 3 分割し、one shot 静注 (3 回/日)、投与期間は 9 日間 200mg/kg/日 (4 回/日) 点滴静注し、投与期間は 14 日間	併用抗菌薬なし	臨床効果は有効 (インフルエンザ菌) と無効 ( <i>S.epidermidis</i> ) が各 1 例、細菌学的効果は有効 (インフルエンザ菌) と不変 ( <i>S.epidermidis</i> ) が各 1 例、2 例とも副作用なし
13 豊永ら	小児の化膿性髄膜炎に対する基礎的・臨床的検討	化膿性髄膜炎 10 例 (インフルエンザ菌 3 例、大腸菌 2 例、パラインフルエンザ菌 1 例、肺炎球菌 1 例、不明 3 例)	9 例には 50mg/kg (6 回/日)、30 分点滴静注 (300mg/kg/日)、他の 1 例には 160mg/kg/日 (3 回/日) one shot 静注、投与期間は 9~27 日間。	併用抗菌薬なし	臨床効果は、パラインフルエンザ菌 1 例有効、インフルエンザ菌 3 例有効、大腸菌の 2 例は著効と有効、肺炎球菌 1 例有効、菌不明例 3 例は有効 細菌学的効果は、菌の判明した 7 例では有効 (菌が消失した)、菌不明例 3 例は不明、 有害事象は膿血胸 2 例 (パラインフルエンザ菌及びインフルエンザ菌)、AST,ALT 上昇 2 例 (インフルエンザ菌及び大腸菌)、硬膜下血腫 2 例 (肺炎球菌及びインフルエンザ菌)
14 中沢ら	新生児における CTX 静注療法に関する検討	化膿性髄膜炎 1 例 (敗血症及び水頭症を合併) ( <i>Enterobacter aerogenes</i> )	ミノサイクリンと CTX 25mg/kg (3 回/日) 静注が併用、CTX の投与開始 4 日目から 75mg/kg (4 回/日、300mg/kg/日) に増量され、7 日目から 25 mg/kg (4 回/日、100mg/kg/日) 静注とコリスチンが併用 (投与期間 21 日間)	ミノサイクリン コリスチン	臨床症状の改善は不良。 CTX 投与開始後 13 日目に、血液、髄液からの起炎菌は陰性化。 肝、腎機能に変化はみられなかった。
15 池田ら	当院における細菌性髄膜炎患児の臨床的検討	細菌性髄膜炎 30 例 (インフルエンザ桿菌 18 例、肺炎球菌 5 例、B 群溶連菌 3 例、リステリア菌 2 例、大腸菌 2 例)	投与量に関する記載なし	近年、CTX とピアペネム系抗菌薬の併用で治療されている	臨床効果、細菌学的効果及び安全性に関する記載なし

文献番号 (研究者)	目的	対象患者/ 症例数 (起炎菌)	投与量	併用抗菌薬	起炎菌ごとの 有効性 安全性
			mg/kg/日 (投与回数/日) 投与期間		
16 小笠原ら	小児細菌性髄膜炎 の検討	小児細菌性髄膜炎 28 例 (インフルエンザ菌 13 例、 <i>Staphylococcus</i> 属 1 例、パラインフ ルエンザ菌 1 例、リステリア菌 1 例、 <i>Enterococcus faecalis</i> 1 例、B 群 連鎖球菌 3 例、大腸菌 1 例、MRSA 1 例、緑膿菌 1 例、原因菌不明 5 例)	28 例中 22 例 (78.6%) で CTX が使用され、最も多か った。 (投与量に関する記載な し)	CTX との併 用例のうち ABPC との併 用が最も多く 22 例中 20 例 (90.9%) であ った。	抗菌薬感受性の検討では、CTX と ABPC との併用の場合には、11 症例中 10 症例の原因菌で感受性があった。  原因菌として最も多かったインフル エンザ菌では、CTX に対して 88.9% の 症例で感受性があった。 臨床効果及び安全性に関する記載な し
17 星野ら	小児インフルエン ザ菌性髄膜炎の抗 菌療法に関する検 討	インフルエンザ菌性髄膜炎患者 41 例 (血清型 b 型 41 例)  CTX 単独投与 2 例、併用投与 10 例	200mg/kg/日 (4 回/日) 平均投与期間 (他の抗菌薬 の投与期間も含む) 13.0 日 間	ABPC 9 例 PAPM/BP 1 例	臨床効果に関する記載なし。 髄液培養は CTRX 単独投与 1 例で陽性 であったが (翌々日は陰性)、残る 40 例は全て陰性であった。 頭蓋内合併症は 8 例(19.5% : 硬膜下水 腫 4 例、硬膜下膿瘍 3 例、脳梗塞 1 例) であった。後遺症は 7 例(17.1%)で、難 聴、てんかん、半身麻痺、精神発達遅 滞が各 1 例と硬膜下腹腔シャント残存 3 例であった (CTX の安全性に関して 特定できなかった)。
32 砂川ら	本邦における小児 細菌性髄膜炎の動 向(2007~2008)	小児細菌性髄膜炎 287 症例(男児 160, 女児 127) (インフルエンザ菌が 163 例と最 も多く、次いで肺炎球菌 54 例、B 群連鎖球菌 26 例、大腸菌 9 例の順 で、B 群連鎖球菌及び大腸菌は低 年齢での発症が多かった)	投与量、投与回数に関する 記載なし	4 カ月未満で は、ABPC+セ フェム並びに セフェム+カ ルバペネムの 2 剤を併用し た症例が多か った。 インフルエン ザ菌や肺炎球 菌が起炎菌と して多くなる	有効性、安全性に関する記載なし

文献番号 (研究者)	目的	対象患者/ 症例数 (起炎菌)	投与量	併用抗菌薬	起炎菌ごとの 有効性 安全性
			mg/kg/日 (投与回数/日) 投与期間		
				4 カ月以降ではカルバペネム+セフェムの併用が多くを占めた。	
33 Sakata H ら	細菌性髄膜炎 464 例の評価	小児 (15 歳以下) : 342 例 (82.8%)、 成人 : 71 例 (17.2%) (小児患者の起炎菌は、インフルエンザ菌が最も多く (217 例、63.5%)、次いで肺炎球菌 52 例 (15.2%)、B 群連鎖球菌 23 例 (6.7%)、大腸菌 9 例 (2.6%)、その他 16 例及び不明 25 例)	CTX の投与量は、190.0～209.9 mg/kg/日 (4 回/日) が 49 例、その他に 150mg/kg/日以上では、150.0～169.9 mg/kg/日 が 8 例、170.0～189.9 mg/kg/日 が 2 例、210.0～229.9 mg/kg/日 が 13 例、230.0～249.9 mg/kg/日 が 3 例、250～269.9mg/kg/日 が 5 例、270.0～289.9mg/kg/日 が 6 例、290.0～309.9mg/kg/日 が 9 例、310.0mg/kg/日～が 4 例。 (CTX の 1 日あたりの投与回数は、2 回が 2 例、3 回が 23 例、4 回が 87 例、5 回が 0 例、6 回が 1 例)  投与期間に関する記載なし	CTX 単剤 :6 例、MEPM 併用 :57 例、PAPM/BP 併用 :32 例、ABPC 併用:14 例	CTX 単剤使用の 6 例では「寛解」3 例、「部分寛解」3 例、MEPM+CTX では、57 例中 54 例が「寛解」であり、3 例は評価不能。PAPM/BP+CTX では、32 例中 30 例が「寛解」、2 例が「部分寛解」であった。CTX+ABPC では、14 例全例が「寛解」。
38 佐々木ら	当院における乳児の化膿性髄膜炎の検討	小児細菌性髄膜炎 6 例 (生後 4 カ月から 1 歳 5 カ月) 起炎菌は 5 例がインフルエンザ菌血清型 b 型であった (1 例は不明であった)	1 例にラタモキセフ (LMOX)、残り 5 例 (起炎菌不明 1 例を含む) に CTX 200~300mg/kg/日を 12 日間から 17 日間投与した。	併用抗菌薬なし	頭部 CT 所見は硬膜下水腫を全例に認め、その他脳萎縮 2 例、脳室拡大 3 例であったが、いずれも数カ月以内に回復した。後遺症として 5 例に一過性不全麻痺を、又治療開始が遅れた 1 例に歩行開始遅延を認めたが、その後全例健常児と同様に発育した。

表 6 公表論文における CTX の用法・用量、投与期間、有効性及び安全性について (海外)

文献番号 (研究者)	目的	対象患者/ 症例数 (起炎菌)	投与量	併用抗菌薬	起炎菌ごとの 有効性 安全性																		
			mg/kg/日 (投与回数/日) 投与期間																				
18 Scholz H ら	原発性細菌性髄膜炎の短期治療における CTX に対する CTX の有効性と安全性の prospective な無作為化多施設試験による比較検討	細菌性髄膜炎 82 例 起炎菌の内訳を以下に示した。 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>CTX (44 例)</th> <th>CTX (38 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>髄膜炎菌</td> <td>22(50.0%)</td> <td>19(50.0%)</td> </tr> <tr> <td>肺炎球菌</td> <td>8(18.2%)</td> <td>8(21.1%)</td> </tr> <tr> <td>インフルエンザ菌</td> <td>8(18.2%)</td> <td>7(18.4%)</td> </tr> <tr> <td>B 群連鎖球菌</td> <td>0</td> <td>1(2.6%)</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>6(13.6%)</td> <td>3(7.9%)</td> </tr> </tbody> </table>		CTX (44 例)	CTX (38 例)	髄膜炎菌	22(50.0%)	19(50.0%)	肺炎球菌	8(18.2%)	8(21.1%)	インフルエンザ菌	8(18.2%)	7(18.4%)	B 群連鎖球菌	0	1(2.6%)	不明	6(13.6%)	3(7.9%)	CTRX : 100mg/kg/日 (1 日目) (1 回/日) 75mg/kg/日 (2 日目以降) (1 回/日)  CTX : 200mg/kg/日 (4 回/日)  髄膜炎菌には 4 日間、その他の細菌には 7 日間	併用抗菌薬なし	起炎菌ごとの記載はなかった。 臨床効果 (両群間で有意差なし) CTRX : 完全回復 79.5% (35/44 例) 後遺症を伴う回復 13.7% CTX : 完全回復 71.1% (27/38 例) 後遺症を伴う回復 23.6% 細菌学的効果、両群ともに髄液中の細菌は陰性化した。安全性、下痢が CTRX の 13.6%、CTX の 7.9%にみられた。
	CTX (44 例)	CTX (38 例)																					
髄膜炎菌	22(50.0%)	19(50.0%)																					
肺炎球菌	8(18.2%)	8(21.1%)																					
インフルエンザ菌	8(18.2%)	7(18.4%)																					
B 群連鎖球菌	0	1(2.6%)																					
不明	6(13.6%)	3(7.9%)																					
19 Odio CM ら	幼児及び小児の細菌性髄膜炎患者を対象とした MEPM の有効性及び安全性の CTX との比較検討	細菌性髄膜炎 評価可能例数 : MEPM 79 例、CTX 75 例 (起炎菌ごとに関する例数の記載なし)	MEPM : 120mg/kg/日 (3 回/日) CTX : 180mg/kg/日 (4 回/日) 投与期間は、髄膜炎菌では 7 日間、Hib では 7~10 日間、肺炎球菌では 10~14 日間とした	併用抗菌薬なし	起炎菌ごとの記載はなかった。 「治癒」、「後遺症を有する生存」または「死亡」に関して、両群間で有意差はみられなかった (p=0.624, 95%信頼区間(CI) : -4.2~7.1)。 後遺症の有無によらず「治癒」した割合は、MEPM 群が 97%、CTX 群が 96%であった。 全症例で細菌は投与 24~36 時間後に消失した。 有害事象は MEPM 群の 129 例中 91 例 (70.5%)、CTX 群の 129 例中 85 例 (65.8%) で報告された。痙攣は MEPM 群で 15 例 (12%)、CTX 群で 22 例 (17%) にみられた (両群間に有意差なし、p=0.28)。																		
20 Klugman K.P,	小児細菌性髄膜炎患者における MEPM の	細菌性髄膜炎 MEPM 群 98 例、CTX 群 92 例	MEPM 120mg/kg/日 (3 回/日) CTX 225~300mg/kg/日	併用抗菌薬なし	起炎菌ごとの記載はなかった。 臨床効果 : 髄液中の細菌陽性例のうち、投与前に神経学的異常がなかった																		

文献番号 (研究者)	目的	対象患者/ 症例数 (起炎菌)	投与量	併用抗菌薬	起炎菌ごとの 有効性 安全性																		
			mg/kg/日 (投与回数/日) 投与期間																				
	安全性及び有効性の CTX との比較検討	髄液から細菌性髄膜炎が確認された陽性の症例数は MEPM 群 75 例、CTX 群 64 例。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MEPM (75 例)</th> <th>CTX (64 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>インフルエンザ菌</td> <td>34(45.3%)</td> <td>32(50.0%)</td> </tr> <tr> <td>髄膜炎菌</td> <td>29(38.7%)</td> <td>21(32.8%)</td> </tr> <tr> <td>肺炎球菌</td> <td>12(16.0%)</td> <td>9(14.1%)</td> </tr> <tr> <td>大腸菌</td> <td>0</td> <td>1(1.6%)</td> </tr> <tr> <td>サルモネラ属</td> <td>0</td> <td>1(1.6%)</td> </tr> </tbody> </table>		MEPM (75 例)	CTX (64 例)	インフルエンザ菌	34(45.3%)	32(50.0%)	髄膜炎菌	29(38.7%)	21(32.8%)	肺炎球菌	12(16.0%)	9(14.1%)	大腸菌	0	1(1.6%)	サルモネラ属	0	1(1.6%)	(3 回/日) 推奨投与期間は、髄膜炎菌で 7 日間、Hib 又は肺炎球菌で 10 日間、グラム陰性桿菌で 14 日間。 髄液陽性例の平均投与期間は MEPM 群 9.9±2.3 日、CTX 群 9.7±2.7 日。		MEPM 群の 58 例中 46 例 (79%)、CTX 群の 59 例中 49 例 (83%) が「治癒」であった。 細菌学的効果 (投与後に腰椎穿刺が施行された症例について) : MEPM 群の 63 例中 61 例で細菌が消滅し、2 例ではインフルエンザ菌が検出された。これらのうち 1 例では陰性化し、2 例目では、腰椎穿刺は未施行であった。  CTX 群の 58 例中 57 例で細菌が消滅し、1 例では投与 36 時間以降に髄液が陰性化した。  神経学的後遺症が MEPM 群の 98 例中 12 例 (12%) に、CTX 群では 92 例中 4 例 (4.3%) にみられた。 有害事象の発現率は、MEPM 群 5.1% (5/98 例)、CTX 群 9.8% (9/92 例) であった。
	MEPM (75 例)	CTX (64 例)																					
インフルエンザ菌	34(45.3%)	32(50.0%)																					
髄膜炎菌	29(38.7%)	21(32.8%)																					
肺炎球菌	12(16.0%)	9(14.1%)																					
大腸菌	0	1(1.6%)																					
サルモネラ属	0	1(1.6%)																					
21 Saez-Llorens X ら	小児細菌性髄膜炎患者における CFPM の有効性及び安全性の CTX との比較検討	細菌性髄膜炎 CFPM 群 43 例、CTX 群 47 例 髄液から起炎菌が同定された症例数は、CFPM 群 35 例、CTX 群 41 例。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>CFPM (35 例)</th> <th>CTX (41 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>インフルエンザ菌</td> <td>18(51.4%)</td> <td>28(68.3%)</td> </tr> <tr> <td>髄膜炎菌</td> <td>9(25.7%)</td> <td>5(12.2%)</td> </tr> <tr> <td>肺炎球菌</td> <td>7(20.0%)</td> <td>3(7.3%)</td> </tr> <tr> <td>大腸菌</td> <td>0</td> <td>1(2.4%)</td> </tr> <tr> <td>B 群連鎖球菌</td> <td>0</td> <td>2(4.9%)</td> </tr> </tbody> </table>		CFPM (35 例)	CTX (41 例)	インフルエンザ菌	18(51.4%)	28(68.3%)	髄膜炎菌	9(25.7%)	5(12.2%)	肺炎球菌	7(20.0%)	3(7.3%)	大腸菌	0	1(2.4%)	B 群連鎖球菌	0	2(4.9%)	CFPM 群 : 150mg/kg/日 (3 回/日) CTX 群 : 200mg/kg/日 (4 回/日)  投与期間は CFPM 群 9.5±2.4 日、CTX 群 9.6±3.2 日	併用抗菌薬なし	起炎菌ごとの記載はなかった。 臨床効果 : 死亡例は CFPM 群 2 例 (4.7%) 及び CTX 群 4 例 (8.5%) であった (95% 信頼区間 : 2.4~20.4)。 発熱期間は CFPM 群 1.5±0.7 日、CTX 群 1.8±0.8 日、髄膜炎症状の期間は CFPM 群 4.1±1.6 日、CTX 群 3.7±0.2 日、入院期間は CFPM 群 10.8±4.6 日、CTX 群 12.3±6.6 日であり、両群間に有意差はみられなかった。 細菌学的効果 : 初回の髄液の菌培養では CFPM 群
	CFPM (35 例)	CTX (41 例)																					
インフルエンザ菌	18(51.4%)	28(68.3%)																					
髄膜炎菌	9(25.7%)	5(12.2%)																					
肺炎球菌	7(20.0%)	3(7.3%)																					
大腸菌	0	1(2.4%)																					
B 群連鎖球菌	0	2(4.9%)																					

文献番号 (研究者)	目的	対象患者/ 症例数 (起炎菌)		投与量	併用抗菌薬	起炎菌ごとの 有効性 安全性
				mg/kg/日 (投与回数/日) 投与期間		
		菌				81%、CTX 群 87%が陽性だったが、2回目（初回の髄液採取 19～36 時間後）の髄液では、いずれも菌陽性例はなく、両群の細菌学的効果は同様であった。 安全性： 痙攣は、両群ともに 6 例ずつみられ、それぞれの発現率は、CFPM 群 14%、CTX 群 13%であった。退院 2～6 カ月後の後遺症の発現率は、CFPM 群 16%、CTX 群 15%であり、有意差はなかった。 有害事象は、CFPM 群 7 例 (18%)、CTX 群 10 例 (23%) であった。
		サルモネラ属	0	1(2.4%)		
		ブドウ球菌	1(2.9%)	0		
		化膿連鎖球菌	0	1(2.4%)		
34 Lecour H,ら	小児細菌性髄膜炎患者での CTX の検討	小児細菌性髄膜炎 187 例 (髄膜炎菌 80 例、肺炎球菌 41 例、インフルエンザ菌 40 例、腸内グラム陰性桿菌 20 例、ブドウ球菌属 6 例(2.3%))		CTX150～300mg/kg/日 が投与された (3 又は 4 回/日) 投与期間： 髄膜炎菌 9 日間、肺炎球菌 14 日間、インフルエンザ菌 13 日間、腸内グラム陰性桿菌 22 日間、ブドウ球菌属 20 日間	7 例でアミノグリコシド系 抗菌薬 (GM 及びトブラマイシン) が併用された	172 例 (92.0%) が治癒した。治癒した症例では、髄液の陰性化が CTX 投与 72 時間以内に 155 例 (90.1%) で得られた。 死亡は 15 例 (8.0%) であり、これらの多くは昏睡状態にあり、2 例はショック状態にあった。また、10 例は 48 時間以内の死亡であった。 CTX の忍容性は良好であった。
35 Jacobs RF ら	グラム陰性腸内細菌性髄膜炎患者での CTX の検討	細菌性髄膜炎患者 18 例 (グラム陰性の腸内細菌)		CTX 200mg/kg/日 (4 回/日) 21 日間	併用抗菌薬なし	17 例 (94.4%) が生存し、合併症発症率は 23.5% (4/17 例)。投与 24 時間後の髄液はすべての症例で無菌化した。 CTX は乳幼児及び小児のグラム陰性腸内細菌性髄膜炎患者の治療に有効で安全であった。
36 Jacobs RF ら	小児細菌性髄膜炎患者を対象とした CTX	小児細菌性髄膜炎患者 50 例 CTX 群：23 例、標準治療 (ABPC/CP 併用) 群：27 例		CTX 200mg/kg/日 (4 回/日) 10～21 日間	併用抗菌薬なし	CTX 群と標準治療群の治癒率はほぼ同程度であった (各々 100%と 96%)。後遺症がない生存も同程度であった

文献番号 (研究者)	目的	対象患者/ 症例数 (起炎菌)	投与量	併用抗菌薬	起炎菌ごとの 有効性 安全性
			mg/kg/日 (投与回数/日) 投与期間		
	と標準治療薬 (ABPC/CP 併 用)との比較検 討	(インフルエンザ菌 (29 例)、肺炎球 菌 (8 例)、髄膜炎菌 (8 例)、B 群連鎖 球菌 (3 例)、腸炎菌 (2 例))			(各々78%と 77%)。解熱期間は CTX 群 4.7 熱期間は日 (1~14 日)と標準 治療群 5.6 療期間は日 (2~17 日)で あり、いずれも同程度であった。 両群とも有害事象及び副作用を認め なかった。
37 Lecour H ら	急性細菌性髄 膜炎患者での CTX の検討	急性細菌性髄膜炎患者 160 例 (7 例が 新生児、37 例が乳幼児、43 例が小児、 19 例が青年、54 例が成人) (起炎菌は 110 例 (68.8%) で同定され た: 髄膜炎菌 42 例、肺炎球菌 36 例、 インフルエンザ菌 16 例、サルモネラ菌 7 例、黄色ブドウ球菌 2 例、Enterobacter 2 例、パラインフルエンザ菌、緑膿菌、 大腸菌、Citrobacter freundii、肺炎桿菌 各 1 例、起炎菌はすべて CTX 感受性で あった)	CTX : 100~300mg/kg/日が 点滴静注 (3~6 回/日) 治療期間は 8 日~6 週間、 平均 15 日。	CTX 単独で 治療 : 156 例 他の 4 例は CTX とアミ ノグリコシ ド系抗菌薬 の併用 3 例、 リファンピ シンの併 用 1 例	149 例の患者 (93.1%) は治癒し、その 後 2 例の患者は再発し、3 例の患者で は後遺症がみられた。 88.5%の患者は治療開始後 72 時間以内 に髄液が陰性化した。 死亡は 11 例 (6.9 %) で、その内 8 例 は 48 時間以内の死亡であった。 副作用は、一過性の軽度の好酸球増加 が数例に、また発疹、白血球減少が各 2 例に発現した。 CTX は急性髄膜炎の治療に有効である ことが示された。
39 Lecour H, ら	小児細菌性髄 膜炎患者での CTX の検討、	小児細菌性髄膜炎患者 256 例 (髄膜炎菌 108 例(42.2%)、肺炎球菌 61 例(23.8%)、インフルエンザ菌 60 例 (23.4%)、腸内グラム陰性桿菌 21 例 (8.2%)、ブドウ球菌属 6 例(2.3%))	CTX の投与量は、150~ 200mg/kg/日 (3 又は 4 回/ 日、投与期間に関する記載 なし)	新生児では、 アミノグリ コシド系抗 菌薬が併用 された。	240 例 (93.7%) の症例で治癒し、214 例 (89.0%) の症例で髄液は 48 時間以 内に陰性化した。 256 例中 16 例が死亡した (6.3%)。副 作用は軽度の好酸球増加及び発疹が 2~3 例でみられた。
40 Jacobs RF ら	グラム陰性腸 内桿菌による 小児髄膜炎患 者での CTX の検討	小児髄膜炎患者 20 例 (グラム陰性の腸内細菌)	CTX 200mg /kg/日 (4 回/日) 21 日間	併用抗菌薬 なし	投与後 24 時間に髄液での陰性化が得 られ、生存率は 95%で合併症の発症率 は 21%であった。CTX の安全性が示 された。

文献番号 (研究者)	目的	対象患者/ 症例数 (起炎菌)	投与量	併用抗菌薬	起炎菌ごとの 有効性 安全性																											
			mg/kg/日 (投与回数/日) 投与期間																													
22 Goldwater PN	細菌性髄膜炎 患児を対象に、 CTX と CTRX の髄液移行性 及び抗菌作用 の非盲検法に よる比較検討	細菌性髄膜炎 120 例 (CTRX 群 57 例、CTX 群 63 例) が無作為に割付けられ、腰椎穿刺が 33 例 (CTRX 群 15 例、CTX 群 18 例) で 施行された。髄液から起炎菌が同定さ れた症例数は、CTRX 群 15 例、CTX 群 18 例。 <table border="1" data-bbox="584 564 1032 762"> <thead> <tr> <th></th> <th>CTRX (15 例)</th> <th>CTX (18 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>インフルエンザ菌</td> <td>11(73.3%)</td> <td>16(88.9%)</td> </tr> <tr> <td>髄膜炎菌</td> <td>2(13.3%)</td> <td>1(5.6%)</td> </tr> <tr> <td>肺炎球菌</td> <td>2(13.3%)</td> <td>1(5.6%)</td> </tr> </tbody> </table>		CTRX (15 例)	CTX (18 例)	インフルエンザ菌	11(73.3%)	16(88.9%)	髄膜炎菌	2(13.3%)	1(5.6%)	肺炎球菌	2(13.3%)	1(5.6%)	CTRX 群 : 100mg/kg/日 (1 回/日) 平均投与期間 7.4 日 (3~13 日)  CTX 群 : 200mg/kg/日 (4 回/日) 平均投与期間 11.37 日 (2~16 日)	併用抗菌薬 なし	起炎菌ごとの記載はなかった。 髄液中の細菌は陰性化した。 各々の起炎菌に対する MIC は以下の 通り。 <table border="1" data-bbox="1588 472 2040 699"> <thead> <tr> <th colspan="3">MIC</th> </tr> <tr> <th></th> <th>CTRX (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</th> <th>CTX (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肺炎球菌</td> <td>0.01</td> <td>0.01</td> </tr> <tr> <td>インフルエン ザ菌</td> <td>0.002</td> <td>0.004</td> </tr> <tr> <td>髄膜炎菌</td> <td>0.004</td> <td>0.008</td> </tr> </tbody> </table> CTX の最低髄液濃度は、0.45 $\mu\text{g/mL}$ で、MIC (0.01 $\mu\text{g/mL}$ ) の 45 倍であっ た。 臨床効果は両群ともに同様であった。	MIC				CTRX ( $\mu\text{g/mL}$ )	CTX ( $\mu\text{g/mL}$ )	肺炎球菌	0.01	0.01	インフルエン ザ菌	0.002	0.004	髄膜炎菌	0.004	0.008
	CTRX (15 例)	CTX (18 例)																														
インフルエンザ菌	11(73.3%)	16(88.9%)																														
髄膜炎菌	2(13.3%)	1(5.6%)																														
肺炎球菌	2(13.3%)	1(5.6%)																														
MIC																																
	CTRX ( $\mu\text{g/mL}$ )	CTX ( $\mu\text{g/mL}$ )																														
肺炎球菌	0.01	0.01																														
インフルエン ザ菌	0.002	0.004																														
髄膜炎菌	0.004	0.008																														
23 Friedland IR ら	セファロスポ リン抵抗性肺 炎球菌性髄膜 炎患児におけ る高用量 CTX の抗菌活性の 検討	セファロスポリン抵抗性肺炎球菌性髄 膜炎 20 例  肺炎球菌感染 10 例、インフルエンザ菌 感染 7 例、髄膜炎菌感染 2 例 (1 例で 細菌が検出されなかった)	CTX : 300mg/kg/日 (3 回/日)	併用抗菌薬 なし	起炎菌ごとの記載はなかった。 最高髄液濃度及び最高血清中濃度 (中 央値) を以下に示した。 <table border="1" data-bbox="1588 959 2040 1123"> <thead> <tr> <th></th> <th>CTX (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</th> <th>d-CTX (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最高髄液濃度</td> <td>4.7</td> <td>8.1</td> </tr> <tr> <td>最高血清中濃 度</td> <td>19.7</td> <td>12.7</td> </tr> </tbody> </table> 抗菌効果 : CTX 感受性株、CTX 中等度耐性株 (MIC、1 $\mu\text{g/mL}$ ) 及び CTX 耐性株 (MIC、4 $\mu\text{g/mL}$ ) に対する <i>in vitro</i> の 殺菌効果 (99.9%を超える殺菌) は、 それぞれ髄液 18 標本のうち 17 標本 (94%)、13 標本 (72%) 及び 8 標本 (44%) で認めた。		CTX ( $\mu\text{g/mL}$ )	d-CTX ( $\mu\text{g/mL}$ )	最高髄液濃度	4.7	8.1	最高血清中濃 度	19.7	12.7																		
	CTX ( $\mu\text{g/mL}$ )	d-CTX ( $\mu\text{g/mL}$ )																														
最高髄液濃度	4.7	8.1																														
最高血清中濃 度	19.7	12.7																														

文献番号 (研究者)	目的	対象患者/ 症例数 (起炎菌)	投与量	併用抗菌薬	起炎菌ごとの 有効性 安全性
			mg/kg/日 (投与回数/日) 投与期間		
					安全性： 高用量の CTX の忍容性は良好であった。
24 Wells TG ら	小児細菌性髄膜炎の標準治療 (ABPC 及び CP の併用療法) に対する CTX の有効性及び安全性の比較検討	細菌性髄膜炎 30 例 (標準治療群 18 例、CTX 群 12 例)  標準治療群： インフルエンザ菌 12 例 (ABPC 感受性菌 10 例、ABPC 耐性菌 2 例)、肺炎球菌 2 例、髄膜炎菌 2 例、B 群連鎖球菌 2 例  CTX 群： インフルエンザ菌 8 例 (ABPC 感受性菌 5 例、ABPC 耐性菌 3 例)、肺炎球菌 2 例、髄膜炎菌 1 例、サルモネラ菌 1 例	標準治療群： ABPC 50~100mg/kg が 6 時間毎及び CP 25mg/kg が 6 時間毎に投与された (生後 1 カ月未満の患者 2 例では、CP の代わりに GM 2.5mg/kg が 8~12 時間毎に投与された)。  CTX 群：200mg/kg/日 (4 回/日)	併用抗菌薬なし	起炎菌ごとの記載はなかった。 細菌学的効果： 30 例の髄液からの分離菌は、すべて CTX に対する感受性があった。 MIC 及び MBC (最小殺菌濃度)： 30 例の分離菌に対する CTX の MIC の範囲は 0.0004~0.06mg/L、最小殺菌濃度(MBC)の範囲は 0.007~0.12mg/L 血清中濃度 (CTX 及び d-CTX)： CTX の平均血清中濃度 (治療 2 日目) は、投与 1 時間後で 56.9±28.7mg/L、6 時間後で 3.66±5.65 mg/L、 d-CTX の平均血清中濃度は 1 時間後で 12.31±7.56mg/L、6 時間後で 7.96±8.26mg/L 髄液中濃度： 投与 1 時間後の CTX 及び d-CTX の髄液中濃度は、それぞれ 3.72±5.57mg/L 及び 4.35±7.12mg/L 髄液中濃度は MIC 及び MBC を上回った。 安全性： 副作用はいずれの投与群でも認めなかった。標準治療群で重症感染症による死亡が 1 例みられた。生存した 29 例のうち 7 例で後遺症がみられた。標準治療群で痙攣が 1 例、3 例がそれぞれ痙攣に水頭症、硬膜下出血、右前部梗塞を合併した。CTX 群では硬膜下出血が 2 例にみられた。いずれの群でも

文献番号 (研究者)	目的	対象患者/ 症例数 (起炎菌)	投与量	併用抗菌薬	起炎菌ごとの 有効性 安全性
			mg/kg/日 (投与回数/日) 投与期間		
					再燃はみられなかった。
41 Bégué P ら	小児細菌性髄膜炎患者での CTX の髄液中薬物動態及び臨床効果の評価	小児細菌性髄膜炎患者 75 例 (起炎菌はインフルエンザ菌 28 例 (37%)、髄膜炎菌 27 例 (36%)、肺炎球菌 10 例 (13%)、B 群連鎖球菌 2 例 (2%)、不明 8 例) 起炎菌は、すべて CTX に感受性があった。	CTX は 200mg/kg/日 (50mg/kg、4 回/日) 静注。治療期間は 5~22 日 (平均 13.8 日)。	併用抗菌薬なし	1 日目の髄液中濃度は微生物学的測定法で 0.39~20.0mg/L (中央値 3.6)、HPLC で CTX が 0.0~17.4mg/L (中央値 2.2)、d-CTX が 0.0~11.5 mg/L (中央値 2.2)。 7 日目の CTX の髄液濃度は、微生物学的測定法で 0.3~7.0mg/L (中央値 1.1)、HPLC で CTX が 0.0~3.3mg/L (中央値 0.8)、d-CTX が 0.0~6.0mg/L (中央値 1.0) と減少していた。  患者はすべて (100%) 治癒し、CTX の効果は 72 例 (96%) で「著効」であった。

CFPM : セフェピム

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

EMBASE 及び医中誌の文献データベースを用い、Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等に関して、下記の検索式で検索を行った。

検索式：

(日本語) セフトキシム、クラフォラン、細菌性髄膜炎、化膿性髄膜炎、小児、総説、メタ・アナリシス

(英語) cefotaxime, claforan, bacterial meningitis, purulent meningitis, children, pediatric, review, meta analysis

検索した結果、本邦の小児感染症の専門医療機関で小児細菌性髄膜炎の実態や動向を疫学調査した報告論文及び国内外で薬剤耐性菌を考慮したCTXと他の抗菌薬との併用の必要性を述べた総説があり、以下にその内容を記載する。

### 1) 国内

砂川らが3回(2000～2002年、2003～2004年及び2005～2006年)にわたり、小児細菌性髄膜炎の動向を小児感染症専門医療機関にアンケートにより疫学調査した報告3報<sup>2), 25), 26)</sup>があり、国内での細菌性髄膜炎の初期治療に使用した抗菌薬の種類及び抗菌薬の1日投与量などの小児医療現場の使用実態を示すために、当該報告の概要を以下に記載する。

#### 1. 砂川慶介、生方公子、千葉菜穂子、長谷川恵子、野々山勝人、岩田 敏、秋田博伸、佐藤吉壮：本邦における小児細菌性髄膜炎の動向(2005～2006)。感染症誌 2008 ; 82 : 187-197. <sup>2)</sup>

本邦における小児細菌性髄膜炎の死亡率は、抗菌薬の発達とともに減少したものの、後遺症を伴う症例は未だ多い。また、抗菌薬耐性化の問題から初期抗菌薬の選択、用法・用量の確認など検討すべき事項も多い。今回、2005年1月以降の2年間に、本邦で発症した小児細菌性髄膜炎に関しての全国アンケート調査が実施された。全国183施設の小児科医療機関にアンケート用紙を送付し、2005年1月1日～2006年12月31日までの2年間の年間小児科入院患者数、小児細菌性髄膜炎入院症例数、性別、年齢、基礎疾患並びに合併症の有無、分離菌種、分離菌の薬剤感受性、治療に使用した抗菌薬の種類と用法・用量、ステロイド薬併用の有無、転帰、予後について回答を求め、分析を行い、種々の因子との関係について検討された。全国96施設から回答があり(回答率52.5%)、小児細菌性髄膜炎246例(男児138例、女児108例)が報告された。年齢別では28日以下が25例、1カ月～12カ月が114例、1歳以上が107例であった。死亡は6例であった。原因菌はインフルエンザ菌が136例で最も多く、次いで肺炎球菌48例、B群連鎖球菌19例、大腸菌6例の順で、B群連鎖球菌及び大腸菌は低年齢での発症が多く、インフルエンザ菌は多くは4カ月～5歳に分布していた。肺炎球菌は3カ月～12歳に分布していた。細菌性髄膜炎の初期治療に使用した抗菌薬の種類は、4カ月未満では、従来の標準的治療法(ABPC+セフェム系抗菌薬)が52%(24/46例)と多く、続いてカルバペネム+β-ラクタム系抗菌薬の2剤併用が37%(17/46例)であった。イン

フルエンザ菌や肺炎球菌が原因細菌として多くなる 4 カ月以降においては、耐性菌を考慮したカルバペネム＋セフェム系抗菌薬の併用が 73% (146/200 例) と過去の報告<sup>25)</sup> に比べ増加し、ABPC＋セフェム系抗菌薬の併用は 7.5% (15/200 例) と減少した。筆者らは、考察で耐性菌の増加を考慮すると今後はカルバペネム＋セフェム系抗菌薬の組合せが初期治療として最も適切と考えられると述べている。

また、抗菌薬の 1 日投与量は、CTX では 200～300mg/kg/日が投与され、CTX の通常用量を超える投与量が多かったと報告され、施設間に大きな差異はみられなかった。海外では既に認められた用量であるが、本邦においては承認用量を大きく上回っている現状を踏まえると、今後は投与量の検討が必要と考えられる旨を述べている。

## 2. 砂川慶介、野々山勝人、大石智洋、岩田 敏、秋田博伸、佐藤吉壮、生方公子、千葉菜穂子、長谷川恵子：本邦における小児化膿性髄膜炎の動向(2003～2004). 感染症誌 2006; 80 : 27-38.<sup>25)</sup>

小児の化膿性髄膜炎では、耐性菌の増加に伴い、従来小児領域で標準的な治療法として確立されていた ABPC＋セフェム系抗菌薬では治療に失敗する例も増加し深刻な問題となっている。今回、2003 年 1 月以降の発症例について全国アンケート調査が実施された。全国 264 施設の小児科医療機関にアンケート用紙を送付し、2003 年 1 月～2004 年 12 月までの 2 年間の年間入院患者数、小児化膿性髄膜炎症例数、性別、年齢、分離菌種、基礎疾患並びに合併症の有無、分離菌の薬剤感受性、治療に使用した抗菌薬、転帰、予後について回答を求め、分析を行い、種々の因子との関係について検討された。

2003 年 1 月～2004 年 12 月までの 2 年間に発生した小児化膿性髄膜炎 233 例(男児 132 例、女児 98 例、不明 3 例)が 116 施設(回答率 43.9%)から報告された。年齢別では 28 日以下が 20 例、1 カ月～12 カ月が 97 例、1 歳以上は 116 例であった。死亡は男児 5 例、女児 2 例であった。原因菌としてはインフルエンザ菌が 139 例と最も多く、次いで肺炎球菌 38 例、群 B 連鎖球菌 13 例、大腸菌 9 例であった。B 群連鎖球菌及び大腸菌は低年齢での発症が多く、インフルエンザ菌の多くは、4 ヶ月～5 歳に分布していた。肺炎球菌は、4 ヶ月～16 歳に分布していた。インフルエンザ菌及び肺炎球菌ともに耐性化が進み、2003 年には各々 70.4% 及び 61.5%、2004 年には 65.0% 及び 83.0% と耐性株が半数以上を占めていた。

化膿性髄膜炎の初期治療に使用した抗菌薬の種類については、原因細菌として B 群連鎖球菌及び大腸菌が多い 4 カ月未満では、従来の標準的治療法とされている ABPC＋セフェム系抗菌薬が 33% (19/44 例) 及びカルバペネム＋β-ラクタム系抗菌薬の 2 剤併用した症例が 34% (15/44 例) と多く、インフルエンザ菌や肺炎球菌が原因細菌として多くなる 4 カ月以降に関しては、耐性菌を考慮したカルバペネム＋β-ラクタム系抗菌薬の併用が 64.7% (110/170 例) と増加し、従来の標準的治療法 [ABPC＋セフェム系抗菌薬の併用 : 18.8% (32/170 例)] より多かった。

抗菌薬の 1 日投与量は、CTX では常用量を超える 200～299mg/kg/日の投与が多く、1 日体重当たりの投与量には年齢間で差異はみられなかった。薬剤の種類及び投与量による死亡・

予後の違いはみられなかった。

著者らは、考察で、1997～2000年の調査では初期治療には各年齢群ともに ABPC+セフェム系抗菌薬が最も好んで使用されていたが、PRSP や BLNAR などの耐性菌の蔓延が小児科医の間で広く認識され、これら耐性菌を念頭にカルバペネム+セフェム系抗菌薬の組合せが増加していると述べている。また、小児化膿性髄膜炎の治療としての ABPC+セフェム系抗菌薬の組合せは、本邦においても長期間に広く使用された結果、体重あたりの1日投与量についても常用量を超える投与量が主流で、施設間に大きな差異はみられず、これらの抗菌薬は承認された用量をはるかに超えている現状を考えると、今後は髄膜炎に対する投与量の検討が必要であると提言している。

3. 砂川慶介、野々山勝人、大石智洋、岩田 敏、秋田博伸、佐藤吉壮、生方公子、千葉菜穂子、長谷川恵子：本邦における小児化膿性髄膜炎の動向(2000～2002). 感染症誌 2004; 78 : 879-890. <sup>26)</sup>

小児の化膿性髄膜炎では、耐性菌の増加に伴い、従来小児領域で標準的な治療法として確立されていた ABPC+セフェム系抗菌薬では治療に失敗する例も増加し深刻な問題となっている。今回、全国 305 施設の小児科医療機関にアンケート用紙を送付し、2000年7月以降の発生した症例について全国アンケート調査を実施した。小児科の年間入院患者数、小児化膿性髄膜炎症例数、性別、年齢、分離菌種、基礎疾患並びに合併症の有無、分離菌の薬剤感受性、治療に使用した抗菌薬、デキサメタゾン併用の有無、転帰、予後について回答を求め分析し、種々の因子との関係について検討された。

2000年7月～2002年12月までの2年6カ月間に発生した小児化膿性髄膜炎 316 例（男児 182 例、女児 134 例）が 126 施設（回答率 41.3%）から報告された。

年齢別では、28日以下が 29 例、1カ月～12カ月が 117 例、1歳以上は 170 例であった。死亡は男児 2 例、女児 4 例であった。原因菌としてはインフルエンザ菌が 172 例で最も多く、次いで肺炎球菌 67 例、B 群連鎖球菌 22 例、大腸菌 11 例であった。インフルエンザ菌及び肺炎球菌ともに耐性化が進み、2002 年には各々 53.7% 及び 67.7% と耐性株が半数以上を占めていた。化膿性髄膜炎の初期治療に使用した抗菌薬の種類については、4 カ月未満では、従来の標準的治療法とされている ABPC+セフェム系抗菌薬を組み合わせた使用が 58%（37/63 例）と多く、インフルエンザ菌や肺炎球菌が原因細菌として多くなる 4 カ月以降に関しては、PRSP を考慮したカルバペネム+セフェム系抗菌薬の併用が 38%（95/249 例）と増加し、従来の標準的治療法 [ABPC+セフェムの併用：35%（88/249 例）] を若干上回る成績であった。

著者等は考察で、4 カ月以上の症例に対する第一選択薬が大きく変化し、1997～2000 年の調査では、初期治療には各年齢群ともに ABPC+セフェムが最も好んで使用されていたが、今回の調査では、PRSP の蔓延が小児科医の間で広く認識され、4 カ月以上ではカルバペネム+セフェム系抗菌薬の組合せによる使用がペニシリン+セフェム系抗菌薬を上回った。PRSP や BLNAR などの耐性菌の増加を考慮すると今後はカルバペネム+セフェム系抗菌薬の組合せが初期治療として最も適切と考えられる旨を述べている。また、小児化膿性髄膜炎の治療

としての ABPC+セフェム系抗菌薬の組合せは、本邦においても長期間にわたり広く使用された結果、体重あたりの 1 日投与量についても常用量を超えて、CTX では 200mg/kg/日が主流で、施設間にも大きな差異はみられなかったとし、承認された用量を超えているので髄膜炎時の投与量の変更が必要であると述べている。

## 2) 海外

細菌性髄膜炎治療の中での CTX の使用実態、その臨床用量並びに CTX の位置づけを示すために、抽出された総説<sup>27)~31)</sup>の概要を以下に示す。

### 1. Sarlangue J, Castella C, Lehours P: First and second antibiotic therapy for bacterial meningitis in infants and children. *Medecine et maladies infectieuses* 2009; 39:521-530.<sup>27)</sup>

重症化しやすい幼児及び小児の髄膜炎は、髄液検査に基づいた最適な初期の経験的治療及び起炎菌の同定と感受性に応じた迅速な治療を必要とする。肺炎球菌による髄膜炎が想定される場合には、CTX (300 mg/kg/日) 又は CTRX (100 mg/kg/日) と VCM (60 mg/kg/日) の併用療法が標準的な一次治療である。第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬による単独療法が髄膜炎菌性髄膜炎やインフルエンザ菌性髄膜炎に対しては使用されるが、腸内細菌の場合、主として生後 3 カ月前の患児にはアミノグリコシド系抗菌薬を加えなければならない。抗菌薬による二次治療は、2 日目の臨床症状や細菌学的反応に応じて適応される。また、肺炎球菌の MIC が 0.5 mg/L 未満の場合、第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬のみが計 10 日間投与される。それ以外の場合は、2 回目の腰椎穿刺が必要であり、リファンピシンを併用あるいは非併用による初期治療が 14 日間行われる。

髄液検査が未実施、またはその結果が陰性、あるいはグラム陽性球菌の存在が判明した場合、CTX または CTRX 及び VCM の 2 剤併用療法が必須である。第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬に低感受性が確認された場合 (MIC $\geq$ 0.5 mg/L) あるいはデキサメタゾンが使用されている場合、髄液が無菌化されたことを確認する必要がある。一般に髄液検査による確認が不要な髄膜炎菌感染またはインフルエンザ菌感染の場合、CTX 又は CTRX の単剤療法で十分である。

### 2. Aronin S.I, Current pharmacotherapy of pneumococcal meningitis. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3:121-129.<sup>28)</sup>

ペニシリン耐性肺炎球菌の出現に応じて、第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬である CTX または CTRX が肺炎球菌性髄膜炎が疑われる患者の治療として使われるようになってきた。これらの薬剤は、安全で、髄液への移行性が良く、中等度あるいは完全なペニシリンに対する耐性を示すほとんどの形質転換肺炎球菌の変化したペニシリン-結合蛋白に良く結合する。そのため、これらの抗菌薬は、PRSP による髄膜炎の治療の選択枝と考えられている。しかしながら、セファロスポリン耐性肺炎球菌の出現及びセファロスポリン系抗菌薬による治療の失敗により、National Committee for Clinical Laboratory Standards の改訂に至った。現在、CTX

又は CTRX に中等度の耐性を示す肺炎球菌の髄液中の菌株は、MIC > 0.5µg/mL の菌株と定義されている。この傾向を考慮して、これらの薬剤耐性肺炎球菌に対する高用量のセファロスポリン系抗菌薬の有効性と他の抗菌薬の有効性が評価されてきた。高用量のセファロスポリン系抗菌薬 (CTX 300mg/kg/日) は、セファロスポリン耐性肺炎球菌の治療に有効であったとの報告があるが、無効の報告もあり、その治療の信頼性が問われている。

現在、最適な治療法について、以下のように記載されている。

市中感染型の細菌性髄膜炎が疑われる患者に対しては、患者の年齢及び合併症並びに髄液のグラム染色の結果に基づく経験的な抗菌薬による治療法が選択される。肺炎球菌性髄膜炎 (以下、PM) が疑われるまたは確定症例に推奨される抗菌薬の治療法を示した (表 7)。疑いのある症例については、β-ラクタム耐性株を網羅できるだけの広範な経験的療法が必要である。現時点では、標準用量の CTRX (又は CTX) と VCM の併用療法が推奨されている。

表 7 肺炎球菌性髄膜炎に推奨される抗菌薬の治療法

疑いのある症例	VCM (6 時間毎に 15 mg/kg 静注、2 g/日) + CTRX 又は CTX	
確定例	感受性	抗菌薬
	ペニシリンの MIC < 0.1mg/L	ペニシリン G 300,000 U/kg/日 (2400 万 U/日)
	ペニシリンの MIC 0.1-1.0mg/L	CTX 又は CTX
	ペニシリンの MIC > 2.0mg/L	CTX 又は CTX
	CTRX の MIC > 0.5mg/L	CTRX 又は CTX+VCM

乳児に推奨されるセファロスポリン系抗菌薬である CTX の投与量: 50mg/kg を 6 時間毎に静注、CTRX は、小児に 50~100mg/kg を 12 時間毎に静注、成人には 2 g を静注。

New perspectives on pneumococcal meningitis. Hosp. Pract. (2001)を改変

肺炎球菌が同定された段階では、標準的な感受性試験を実施し、それに応じて抗菌薬を変更する。すべての肺炎球菌分離株でペニシリンに対する MIC を測定し、すべてのペニシリン耐性株で CTRX に対する MIC を測定する。ペニシリン感受性株に感染している患者にはペニシリン G を用いる。ペニシリン耐性、CTRX 感受性株には標準量の CTRX (又は CTX) を用いる。ペニシリン及び CTRX のいずれにも耐性を示す株には、患者の年齢及びデキサメタゾン併用の有無に応じて標準量の CTRX (又は CTX) と VCM 又はリファンピシンのいずれかを用いる。すべての PM 症例での治療期間は 10~14 日とする。

### 3. Bourrillon A, Doit C, Bingen E: Childhood bacterial meningitis: Antibiotic strategy. Presse Medicale 1998; 27: 1183-1186.<sup>29)</sup>

インフルエンザ菌による髄膜炎は、フィンランドや米国では、Hib ワクチン接種の導入により、インフルエンザ菌による全身感染の有病率が低下し、髄膜炎症例も減少した。フランスでも同様の状況が確認されており、インフルエンザ菌によるものと確認された髄膜炎はほぼ完全に消失したため、当該髄膜炎は、ワクチン未接種の小児が発症する例外的な疾患である。この髄膜炎の治療には、髄液中で 500 程度の IQ (Inhibitory quotient: 菌のピーク生体内濃度を MIC 値で除した値) が > 10 であることが、最大殺菌効果を確保するための前提条件であ

る)を有する第3世代セファロスポリン系抗菌薬(CTRX及びCTX)が適応となっている。第3世代セファロスポリン系抗菌薬のIQはアモキシシリンより高いため、菌株がアモキシシリンに感受性を示す場合であっても、治療中は第3世代セファロスポリン系抗菌薬投与を維持することが望ましい。現在推奨されている用量は、以下の通りである。

- CTXの場合：200mg/kg/日、4回の分割静注投与
- CTRXの場合：50～80mg/kg/日、1回～2回の分割静注投与

非経口投与期間は10日である。アミノグリコシド系抗菌薬の髄膜透過量はわずかであるが、投与開始から数日中のアミノグリコシド系抗菌薬の併用が推奨されている。アミノグリコシド系抗菌薬を追加することにより、患者によっては、CTX単独投与に比べて殺菌速度を高めることができる。

肺炎球菌性髄膜炎に罹患した小児28例(平均月齢10カ月)を対象に、CTX(300mg/kg/日)とVCM(60mg/kg/日)の併用療法の有効性が多施設共同prospective試験により評価された。この試験では、副腎皮質ホルモン療法は使用しなかった。投与24～36時間後に、全症例で髄液が無菌化した。短期及び中期の忍容性は良好であった。これにより、我々が1996年に最初に提唱した仮説と勧告が妥当であることが、改めて確認された。この勧告では、肺炎球菌性髄膜炎が疑われる月齢3カ月以上の小児に対し、第一選択として、高用量CTX(200～300mg/kg/日、点滴静注4回)又はCTRX(100mg/kg/日、注射1回又は2回)とVCM(40～60mg/kg/日、1時間以上の点滴静注4回又は初期投与量15mg/kgにて持続点滴)の併用療法を推奨している。また、投与開始の36～48時間後に、臨床データ並びに腰椎穿刺の検査結果に基づき、この抗菌薬療法の再評価を実施することを推奨している。経過が良好な場合、その後の治療は、使用するセファロスポリン系抗菌薬のMICに応じて異なる。

- 肺炎球菌が正常な感受性を呈する場合(すなわちペニシリンGのMICが<0.1mg/L)、アモキシシリン(150～200mg/kg/日)という一般的な処方に戻るのが妥当である。
- B-ラクタム系抗菌薬に低感受性の肺炎球菌に対する第3世代セファロスポリン系抗菌薬のMIC値が<0.5mg/Lの場合、VCMの投与を中止し、場合によっては第3世代セファロスポリン系抗菌薬の用量を減量することが推奨される。
- 肺炎球菌に対する第3世代セファロスポリン系抗菌薬のMICが>0.5mg/Lの場合、CTXとVCMの併用療法の継続が合理的であると考えられる。

10日より短い治療期間で無効であったことが報告されていることから、投与期間は10日以下にすることはできない。この治療方針決定のためには、ペニシリン感受性の有無を早期に知ること、特に、第3世代セファロスポリン系抗菌薬に対するMICを得ることが必要である。

**4. Aujard Y, Bedu A, Baumann C, Bingen E: Bacterial meningitis in newborn and children: Rev Prat 1994; 44:2157-2162.<sup>30)</sup>**

CTX または CTRX のような第3世代セファロスポリン系抗菌薬は、抗菌薬治療の代表的な選択肢であり、投与期間は単独投与で7～10日間である。

新生児の細菌性髄膜炎の起炎菌は、B群連鎖球菌（35%）、大腸菌（30%）及びその他の腸内細菌である。早期発症の場合、リステリア菌による髄膜炎も認められるが、極めて稀（6.5%）である。これらの起炎菌は、ABPCのみに感受性を示すリステリア菌及びD群連鎖球菌によるものを除き、第3世代セファロスポリン系抗菌薬に感受性を示す。

ただし、エンテロバクター・クロアカ及びクレブシエラ属はセファロスポリナーゼを分泌するため、第3世代セファロスポリン系抗菌薬に対し耐性を示す。

新生児髄膜炎の初期治療における抗菌薬の選択は、発現状況により異なる。母子感染及び院内感染以外の二次性髄膜炎は、ABPC（又はアモキシシリン）、CTX 及びアミノグリコシド系抗菌薬の3剤で治療される。

CTRX では、胆泥、下痢がみられ、特にビリルビンのアルブミンとの結合部位での競合を生じる可能性があるため、新生児には使用を避ける。β-ラクタム系抗菌薬の用量（表8）は全身感染のときの2倍とするが、アミノグリコシド系抗菌薬の用量は変えない。

起炎菌が特定できない場合、院内感染による新生児髄膜炎に対してはセフトラジジムのような第3世代セファロスポリン系抗菌薬またはイミペネムとアミノグリコシド系抗菌薬を併用投与する。ブドウ球菌が除菌されない場合、特に中心静脈カテーテル又は脳室シャントが存在する例では、VCM 点滴静脈内投与を行うか、CTX 及びホスホマイシンの併用投与を行う。

乳幼児及び小児髄膜炎の初期治療の抗菌薬の選択では、Hib、髄膜炎菌、肺炎球菌について考慮する。

抗菌薬の髄液中濃度は起炎菌のMICの10倍以上でなければならない。第3世代セファロスポリン系抗菌薬は、この基準に合致しているため、CTX 及びCTRX は最もよく使用されている。肺炎球菌感染の疑いがある場合（直接的検査でグラム陽性球菌を認めた場合）、セファロスポリン系抗菌薬が増量される（例えば、CTX 300mg/kg/日の4回分割投与又はCTRX 150mg/kg/日の2回分割投与）。

ペニシリンに対する感受性が中等度である場合、用量が継続される。ペニシリンに対し抵抗性が認められる場合、VCM（60mg/kg/日を2～4時間で点滴投与）を使用し、場合によりCTX 又はCTRX が併用される。

表8 小児の細菌性髄膜炎治療に使用される主な抗菌薬（CTXに関する部分のみ抜粋）

抗菌薬 (国際一般名)	用量 (mg/kg/日)	注射回数	薬効範囲
CTX	200	4	グラム陽性球菌
CTRX	80～100	1～2	グラム陰性桿菌

5. Jacobs RF : Efficacy and safety of cefotaxime in the management of pediatric infections : Infection 1991; 19:330-336.<sup>31)</sup>

重篤な小児細菌感染症でのセファロスポリン系抗菌薬の使用は、過去5年間に小児感染症

専門医により広く受け入れられ、セファロスポリン系抗菌薬の使用は、経験的抗菌薬治療において広く普及してきている。新生児、幼児及び小児の年齢特異的な病原菌はセファロスポリン系抗菌薬のみ又は ABPC との併用により有効に治療され得るという認識が高まったことにより広く普及したものとされている。この総説では、経験的治療時のセファロスポリン系抗菌薬の使用を検討し、特定のセファロスポリン系抗菌薬の有効性及び安全性について検討された。

グラム陰性腸内細菌による細菌性髄膜炎が確認された新生児及び幼児（生後 1 週～3 カ月）20 例を対象として、1983 年 5 月～1987 年 5 月に最初の経験的療法が行われ、ABPC 300mg/kg/日及び CTX 200mg/kg/日（6 時間毎に投与）が静脈内投与された。また、1983 年 5 月～1984 年 8 月に細菌性髄膜炎が確認された 50 例（生後 1 週～16 歳）の小児細菌性髄膜炎を対象に、CTX 50mg/kg を 6 時間毎に、又は ABPC（50～100mg/kg）/CP（25mg/kg）を 6 時間毎に無作為に静脈内投与された。CTX 群は 23 例、ABPC/CP 群は 27 例であった。これらの 2 試験から、CTX は有効かつ安全であり、CTX の主代謝物である d-CTX の病原菌に対する抗菌活性が示された。また、CTX 及び d-CTX はグラム陰性腸内細菌性髄膜炎及び小児病原菌患者において、迅速な髄液からの起炎菌の陰性化を示した。臨床試験における死亡率は 5%、後遺症の発現率は 21.1%であった。細菌性髄膜炎での CTX による治癒率は 100%で、殺菌効果は遅延することなく、再燃もみられず、CTX の合併症率も ABPC/CP 群と類似していた。

MaCracken らは、小児細菌性髄膜炎患者に CTX 75mg/kg を 8 時間毎に投与した結果、殺菌効果の遅延は 2%であり、治癒は 100%であった。CTX による臨床効果と微生物学的効果は、以前に著者らが実施した抗菌薬の臨床試験成績と類似するか、それらよりも良かったと報告している。また、著者らは CTX 75mg/kg を小児細菌性髄膜炎患者（20 例）及び重篤な感染症の小児患者（25 例）に投与し、全例での細菌の滅菌が示され、臨床的治癒率は 100%で、髄膜炎症例での後遺症は 20 例中 4 例にみられた。なお、CTX の投与間隔は、分離菌の MIC<sub>90</sub> を超える血清及び髄液中の CTX と代謝物の濃度を考慮して設定された。

以上、入院を要する小児の重篤な感染症で重要な点は、年齢に特異的な病原菌を考慮して経験的治療方針を立て対処することである。臨床医は、常に変化する抗菌薬の感受性、毒性及び安全性について新たな情報の動向に留意する必要がある、髄膜炎患者に CTX 75mg/kg を 8 時間毎に投与することにより、CTX をより有効に、かつ安全に使用できる可能性がある。

### （3）教科書等への標準的治療としての記載状況

#### 1) THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY 2009 ; 39,178. <sup>5)</sup>

CTX の細菌性髄膜炎の用量については、生後 28 日を超える小児に対して 1 回 75mg/kg 、 1 日 4 回投与する旨記載されている。

#### 2) Mandell, Douglas, and Bennett's PRINCIPLES AND PRACTICE OF INFECTIOUS DISEASES, seventh edition. 2010; 1189-1229. <sup>6)</sup>

起炎菌が分離され、感受性が確認された場合には、最適な抗菌薬治療に変更する（表 9）とあ

り、起炎菌の感受性に応じた CTX の使用が記載されている。

表 9 細菌性髄膜炎のための具体的な抗菌薬治療 (CTX に関する部分のみ抜粋)

細菌	標準治療	代替治療*
インフルエンザ菌 β-ラクタマーゼ陰性	ABPC	CTR <sub>X</sub> 、CT <sub>X</sub> 、CFPM、CP、アズトレオナム、フルオロキノロン
β-ラクタマーゼ陽性	CTR <sub>X</sub> 、CT <sub>X</sub> 、	CFPM、CP、アズトレオナム、フルオロキノロン
髄膜炎菌 ペニシリン MIC < 0.1 μg/mL	ペニシリン G 又は ABPC	CT <sub>X</sub> 、CTR <sub>X</sub> 、CP
ペニシリン MIC 0.1-1.0 μg/mL	CTR <sub>X</sub> 、CT <sub>X</sub>	CP、フルオロキノロン、MEPM
肺炎球菌 ペニシリン MIC < 0.1 g/mL	ペニシリン G 又は ABPC	CTR <sub>X</sub> 、CT <sub>X</sub> 、 CP
ペニシリン MIC 0.1-1.0 g/mL <sup>a</sup>	CTR <sub>X</sub> 、CT <sub>X</sub>	MEPM、CFPM
ペニシリン MIC ≥ 2.0 μg/mL	VCM <sup>b</sup> +CTR <sub>X</sub> <sup>a</sup> 又は CT <sub>X</sub> <sup>a</sup>	CTR <sub>X</sub> 又は CT <sub>X</sub> +フルオロキノロン <sup>c</sup>
CTR <sub>X</sub> 又は CT <sub>X</sub> MIC > 1.0 μg/mL	VCM <sup>b</sup> +CTR <sub>X</sub> 又は CT <sub>X</sub>	フルオロキノロン <sup>c</sup>
腸内細菌 <sup>d</sup>	CTR <sub>X</sub> 又は CT <sub>X</sub>	アズトレオナム、フルオロキノロン、トリメ トプリム-スルファメトキサゾール、MEPM、 ABPC
B 群連鎖球菌	ABPC 又は ペニシリン G <sup>d</sup>	CTR <sub>X</sub> 、CT <sub>X</sub>

原著を一部改変

\* : 細菌性髄膜炎の代替治療のための推奨を支持する臨床データがすべて存在している訳ではないが、特定の抗菌薬は、実験動物モデルの髄液移行性及び *in vitro* の抗菌活性に基づいて提言されている。

a: CTR<sub>X</sub>/CT<sub>X</sub> 感受性菌の分離、b: リファンピシンの追加が考慮される。c: 肺炎球菌に対しては、その優れた髄液移行性及び *in vitro* の抗菌活性から、モキシフロキサシンが推奨されるが、肺炎球菌性髄膜炎患者での有用性を支持するデータはない。使用の場合には、多くの専門家はモキシフロキサシンと VCM または第 3 世代セファロスポリン (CTR<sub>X</sub>、CT<sub>X</sub>) を併用する d: アミノグリコシドの追加が考慮される。

CTX の 1 日投与量並びに投与間隔は、新生児 (0~7 日)、新生児 (8~28 日) 及び幼児・小児に、各々 100~150mg/kg (投与間隔 : 8~12 時間)、150~200mg/kg (投与間隔 : 6~8 時間) 及び 225~300mg/kg (投与間隔 : 6~8 時間) が推奨されている。

### 3) Red Book 2009, 28th edition 744-748<sup>42)</sup>

小児に対する CTX の用量について、下記のように記載されている。

- ・ 重症感染症 150~200mg/kg/日 (1 日 3~4 回分割投与)、ただし、髄膜炎患者に対しては、300mg/kg/日 (1 日 3~4 回分割投与) も可能。

### 4) Nelson Textbook of Pediatrics, 18<sup>th</sup> edition. 2007 Part XXVI 2518 Table 602-4<sup>43)</sup>

小児の細菌性髄膜炎に対する CTX の推奨用量として、下記の記載がある。

- ・ 新生児（生後 0～7 日）：100mg/kg/日 （投与間隔：12 時間）  
（生後 8～28 日）：150～200mg/kg/日 （投与間隔：6～8 時間）
- ・ 幼児及び小児：200～300mg/kg/日 （投与間隔：6～8 時間）

**5) HARRISON'S Principles of Internal Medicine 17<sup>th</sup> edition. 2008 Prat7 Chapter 139** <sup>44)</sup>

第 139 章 *Haemophilus* Infections の項には、インフルエンザ菌 b 型による小児髄膜炎患者に対して、CTX を 200mg/kg/日、6 時間間隔で 1 日 4 回分割投与することが記載されている。

**(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況**

**1) 抗菌薬使用のガイドライン** （編集 日本感染症学会、日本化学療法学会）**2005 II-2-2 章 94-96** <sup>45)</sup>

小児の化膿性髄膜炎に対する CTX の推奨用量は下記のように記載されている。

1 回 50mg/kg を 1 日 4 回、静注

なお、原因菌が不明な場合の初期治療及び原因菌がインフルエンザ菌または大腸菌であることが判明した場合には、CTX の投与が推奨されている。

**2) 日本神経感染症学会診療ガイドライン. 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. 神経治療 2007; 24: 11-64.** <sup>1)</sup>

本邦の細菌性髄膜炎の診療ガイドラインでの CTX に関する記載を以下に示す。

● **抗菌薬の投与量：(CTX に関する記載のみ抜粋)**

小児の細菌性髄膜炎に対する抗菌薬の至適投与量については十分なエビデンスはないが、各種のガイドライン <sup>3), 4)</sup> が推奨する投与量と同様に、本ガイドラインの CTX の推奨投与量を以下のように設定した。

CTX：200～300mg/kg/日 3～4 回/日 分割投与 静注

なお、起炎菌が想定された場合の抗菌薬の標準的選択について、CTX に関する記載を表 10 に抜粋してまとめた。

表 10 起炎菌が想定された場合の抗菌薬の標準的選択 (CTX に関する部分を抜粋)

グラム染色	想定される起炎菌	治療
グラム陽性球菌	肺炎球菌 (PISP や PRSP を含む)	カルバペネム系抗菌薬[PAPM/BP V-C1 又は MEPM IV -B] 又は第 3 世代セフェム系抗菌薬 [CTX 又は CTRX]+VCM V-C1
	B 群連鎖球菌	第 3 世代セフェム系抗菌薬[CTX 又は CTRX]+ABPC V-C1
	ブドウ球菌 (MRSA を含む)	VCM 又は第 3・4 世代セフェム系抗菌薬[セフトジジム、セフォゾプラン] 又はカルバペネム系抗菌薬 V-C1 ただし、MRSA が想定される状況の場合には、VCM を選択し、感受性結果が確定したら、それに従い変更する
グラム陰性球菌	髄膜炎菌	第 3 世代セフェム系抗菌薬[CTX 又は CTRX] V-C1
グラム陰性桿菌	インフルエンザ菌 (BLNAR,BLPAR,BLPACR を含む)	第 3 世代セフェム系抗菌薬[CTX 又は CTRX]又は MEPM 又は両者の併用 V-C1
グラム陰性桿菌	緑膿菌	第 3・4 世代セフェム系抗菌薬[セフトジジム、セフォゾプラン] V-C1 又はカルバペネム系抗菌薬[PAPM/BP 又は MEPM] V-C1
	大腸菌群	第 3・4 世代セフェム系抗菌薬[CTX、CTR X、セフトジジム、セフォゾプラン] 又はカルバペネム系抗菌薬 V-C1

注) : PISP:ペニシリン中間型肺炎球菌、PRSP : ペニシリン耐性肺炎球菌、MRSA : メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、BLNAR:  $\beta$  ラクタマーゼ陰性 ABPC 耐性インフルエンザ菌、BLPAR:  $\beta$  ラクタマーゼ産生 ABPC 耐性インフルエンザ菌、BLPACR :  $\beta$  ラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラバン酸耐性インフルエンザ菌

なお、表中の [ ] は、エビデンスレベル及び推奨度を示す。

エビデンスレベルの分類 : IV 分析疫学的研究 (コホート研究や症例対照研究) による、V 記述研究 (症例報告やケースシリーズ) による

推奨度の分類 : B 行うよう強く勧められる (少なくともレベルIV以上のエビデンスがある)、C1 行うよう勧められる (レベルIV以上のエビデンスがないが、一定の医学的根拠がある)

### 3) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al: Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. Clin Infect Dis 2004 ; 39 : 1267-1284. <sup>3)</sup>

#### ● 髄膜炎の細菌学的診断がされた場合の抗菌薬の選択

細菌性髄膜炎患者での役割が検討された抗菌薬を分類ごとに評価し、抗菌薬使用のためのエビデンスに基づく推奨を以下に記載した (第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬について示した)。

インフルエンザ菌 (b 型) 性髄膜炎では、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌と CP 耐性菌の出現が、感受性が判明するまで、第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬をインフルエンザ菌性髄膜炎の経験的治療の選択薬としてきた。臨床試験から第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬は CP やセフロキシム (第 2 世代セファロスポリン) より優れることを示し、小児細菌性髄膜炎の治療として推奨されている (A - I\*)。

\*:A Good evidence to support a recommendation for use: should always be offered

\*:I Evidence from >>>1 properly randomized, controlled trial

肺炎球菌性髄膜炎及び髄膜炎菌性髄膜炎では、ペニシリンに対する感受性がない菌 (MIC<sub>50</sub> ≥ 0.1µg/mL) により生じた髄膜炎に、第3世代セファロsporin系抗菌薬が推奨されている (A - III\*)。

\*:A Good evidence to support a recommendation for use: should always be offered

\*:III Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

第3世代セファロsporin系抗菌薬は、嫌気性グラム陰性桿菌 (大腸菌、クレブシエラ属) による髄膜炎にも有効で、78~94%の治癒率が報告されている。また、CPとの併用又は非併用下でのアミノグリコシド系抗菌薬を含めた以前の治療法での死亡率は、40~90%であったと報告されている (A - II\*)。グラム陰性桿菌でも耐性菌が、特に入院中に増加しており、分離菌の感受性の確認が抗菌薬治療を行う際に重要である。

\*:A Good evidence to support a recommendation for use: should always be offered

\*:II Evidence from >>1 well designed clinical trial, without randomization; from cohort or case controlled analytic studies (preferably from >1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments

- 乳幼児及び小児へのCTXの投与量は次のように推奨されている。

CTX :

新生児 : 0~7<sup>a</sup>日 100~150mg/kg/日 (8~12時間毎の投与)

: 8~28<sup>a</sup>日 150~200mg/kg/日 (6~8時間毎の投与)

小児 : 225~300mg/kg/日 (6~8時間毎の投与)

a: 体重 2000 mg 未満は投与量または投与間隔の調整も考慮する。

#### 4) Bashir H El, Laundry M, Booy R: Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. Arch Dis Child 88:615-620, 2003.<sup>4)</sup> (CTXに関する記載のみ抜粋)

細菌性髄膜炎の場合、広い抗菌スペクトラムを有するセファロsporin系抗菌薬 (CTX又はCTR) は、生後3カ月以上の小児に対して最も適切な経験的な選択である。これらの抗菌薬は、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌に効果を示し、髄液移行性も良好である。グラム陰性菌による髄膜炎の治療には、基本的にはCTX又はCTRが選択される。時に、アミノグリコシド系抗菌薬が追加使用されることもあるが、しばしばグラム陰性菌に対してMICを超えず、殺菌が成功しないので、単独使用されることはない。CTXの投与量についてはCTX 50mg/kgを1日4回 (200mg/kg/日)、最大1日投与量 3g/bodyと記載されている。また、ペニシリン及びセファロsporinに耐性を示す肺炎球菌が欧米、南アフリカ、アジアで世界的に増加していることが報告されている。米国では、American Academy of Pediatricsが細菌性髄膜炎と診断された、またはその可能性のある生後1カ月以上の小児に対しては、VCM及びCTX又はCTRによる初期の併用療法を推奨している。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

CTX の臨床開発は 1978 年から、健康成人を対象に第 I 相臨床試験が開始された。次いで成人及び小児を含む 2,226 例の感染症患者を対象に臨床試験が行われた。対象とした感染症の内訳は、敗血症、亜急性細菌性心内膜炎、浅在性化膿性疾患群、深在性化膿性疾患群、呼吸器感染症、胆道感染症、肝膿瘍、腹膜炎、腹腔内膿瘍、腸炎、尿路感染症、男性性器感染症、淋疾患、女性性器感染症、髄膜炎、眼科感染症、耳鼻咽喉科感染症、口腔外科感染症、各種術後の感染症及びその他の感染症（不明熱、川崎病、伝染性単核症）であった。15 歳以下の小児の感染症例は 277 例であった。

これらの小児感染症例のうち、小児細菌性髄膜炎の症例は 18 例であった。細菌性髄膜炎の検討は、本疾患が重篤であり、強力で最善の化学療法を早期に開始することが必要であるため、比較試験は施行されずに、非盲検法による臨床試験 6 試験<sup>8)~13)</sup>が行われた。これらの臨床試験での有効性評価対象例数は 18 例であり、そのうち有効以上は 15 例で有効率 83.3%であった（豊永ら<sup>13)</sup>の臨床論文には、堀ら<sup>9)</sup>の論文の症例が含まれているため重複している、これらの重複例を除き有効性評価対象例数は 18 例であった）。承認申請時の概要書には、「18 例中 16 例が 150mg/kg/日以上であった。また 300mg/kg/日投与例が 7 例あり、全例有効とされている。」と記載されている。

なお、小児感染症の 1 日投与量については「1 日投与量は、30mg/kg から最高 414mg/kg と広範囲にわたっているが、静注及び点滴静注とも 50~100mg/kg 投与例が最も多かった。」と記載され、「投与量と各疾患の関係についてみると、150mg/kg/日以上の投与例は敗血症、浅在性化膿性疾患群、呼吸器感染症（重篤な肺炎など）、肺化膿症、膿胸、髄膜炎などの重篤な感染症にみられた。」とし、特に髄膜炎では、150mg/kg/日以上の投与例が多かったとしている。また、1 日最大投与量は 3.9g であった。

これらの臨床試験成績<sup>8)~13)</sup>を基に、1980 年に CTX は承認申請され、1981 年に化膿性髄膜炎を含む感染症に対する適応症の承認を取得した。用法及び用量については、「通常小児には、セフトキシムとして 1 日 50~100mg（力価）/kg を 3~4 回に分けて静脈内に注射する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1 日量を小児では 150mg（力価）/kg まで増量し、3~4 回に分割投与する。」とされた。

### （2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

本邦での臨床試験成績として、当時の申請概要書に添付された臨床試験<sup>8)~13)</sup> 6 報の概略を「1) 本邦での臨床試験成績について」の項並びに臨床使用実態の概略を「2) 臨床使用実態について」の項に示す。

なお、本項に示した論文は、「5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項（表 5）に示した。

#### 1) 本邦での臨床試験成績について

国内 6 試験の臨床試験成績<sup>8)~13)</sup>報告論文の小児細菌性髄膜炎の症例は 18 例(堀ら<sup>9)</sup>と豊永ら<sup>13)</sup>の臨床報告の重複例を除いて)であり、国内承認用量の 150mg/kg/日を超える用量が 18 例中 16 例で投与されていた。これら 18 例のうち 15 例が臨床効果の点で有効、3 例が無効であり、臨床効果が有効な症例のうち起炎菌が検出された症例では細菌学的効果も有効であった。有害事象としては、好酸球増多、AST 上昇、ALT 上昇、硬膜下血腫、膿血胸がみられ、副作用とされた AST・ALT 上昇の 1 例を除き、その他は原疾患に関連すると考えられる有害事象であり、安全性が特に懸念される事象はみられなかった。

## 2) 臨床使用実態について

臨床使用実態に関しては、砂川ら<sup>2), 25), 26)</sup>が本邦の小児細菌性髄膜炎の 2000 年から 2006 年までの動向を過去 3 回に渡り、小児感染症専門医療機関へ大規模アンケートにより調査し、小児細菌性髄膜炎の治療に使用された抗菌薬の種類や抗菌薬の 1 日投与量が報告された。

2000~2002 年の調査<sup>26)</sup>によれば、4 カ月未満では ABPC+セフェム系抗菌薬の組み合わせ例が多く、4 カ月以降では PRSP を考慮したカルバペネム+セフェム系抗菌薬の併用が増加し、従来の標準的治療の ABPC+セフェム系抗菌薬の併用を超えた。CTX の 1 日投与量は、承認用量を超えて 200mg/kg が主流であり、施設間に大きな差異はなかった。

2003~2004 年の調査<sup>25)</sup>では、4 カ月未満では ABPC+セフェム系抗菌薬並びにカルバペネム+β-ラクタム系抗菌薬の 2 剤併用例が多く、4 カ月以降では耐性菌を考慮したカルバペネム+セフェム系抗菌薬の併用が増加し、従来の標準治療の ABPC+セフェム系抗菌薬を大きく上回った。CTX の 1 日投与量は、承認用量を超える 200~299mg/kg/日であり、施設間にも大きな差異はみられず、今後髄膜炎に対しては投与量の検討が必要であると考察された。

2005 年~2006 年の調査<sup>2)</sup>では、初期治療に使用された抗菌薬は、4 カ月未満では ABPC+セフェム系抗菌薬並びにカルバペネム+β-ラクタム系抗菌薬の 2 剤併用が多く、4 カ月以降の小児では耐性菌を考慮したカルバペネム+セフェム系抗菌薬の併用が増加し、ABPC+セフェム系抗菌薬の使用は減少した。CTX の 1 日投与量は、承認用量を超える 200~300mg/kg/日の投与が多かったとし、前報に続き早急な投与量の検討が必要であるとされた。

さらに、Sakata らの報告<sup>33)</sup>では、2004 年 4 月~2007 年 1 月に実施された疫学調査に参加した国内 108 施設での小児細菌性髄膜炎 342 例を対象とした調査では、CTX の投与量は、150mg/kg/日未満は 8 例であったのに対して、150mg/kg/日以上は 99 例でそのうち 190.0~209.9mg/kg/日(1 日 4 回分割投与)が最も多かったとされている。

以上より、国内では、CTX の承認用量である 150mg/kg/日を超えて投与された症例の臨床試験 6 試験の報告論文から、臨床的な有効性及び細菌学的有効性が示され、安全性でも懸念されることはなかった。また、本邦の小児細菌性髄膜炎の動向に関するアンケート調査<sup>2), 25), 26)</sup>及び Sakata らの報告<sup>33)</sup>から、小児細菌性髄膜炎患者に既に高用量(200~300mg/kg/日)の CTX が施設間の差異もなく一般的に投与されているという医療実態が明らかになった。

## 7. 公知申請の妥当性について

### (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

本邦の承認用量（150mg/kg/日）を超える用量を用いて、国内外で CTX の臨床試験が実施され、CTX が有効であったという臨床試験成績<sup>7), 8)~13), 18)~21)</sup>が得られている。また、海外の標準的教科書<sup>5), 6), 42) ~44)</sup>及び国内外の細菌性髄膜炎のガイドライン<sup>1), 3), 45)</sup>でも、髄液内の濃度を高めるために承認用量を超える CTX の用量が推奨されている。また、本邦における小児細菌性髄膜炎の動向に関するアンケート調査<sup>2), 25), 26)</sup>及び Sakata らの報告<sup>33)</sup>から、小児細菌性髄膜炎患者に既に高用量の CTX がごく一般的に投与されているという医療実態が明らかになった。さらに、国内外の細菌性髄膜炎のガイドライン<sup>1), 3), 4), 45)</sup>でも、国内承認用量を超える CTX の投与（最大投与量 300 mg/kg/日）が推奨されていることから医療現場で CTX の高用量投与の必要性は十分に認識されている。

これらの国内外のエビデンスに基づき、小児細菌性髄膜炎患者に対する CTX の高用量投与による有効性が期待できると判断した。

### (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

本邦の承認用量（150mg/kg/日）を超える用量（最大 300mg/kg/日まで）を用いた CTX の臨床試験が国内<sup>8)~13)</sup>及び国外<sup>7), 18)~21)</sup>で行われ、これらの臨床試験成績が報告されている。

海外臨床試験<sup>7), 18)~21)</sup>でみられた主な有害事象は、下痢、発疹、口腔カンジダ、舌炎、頭痛、好酸球増加、斑状皮疹、カンジダ重複感染、痙攣などであった。また、死亡例もみられたが、薬剤との関連性は否定されている。これらの臨床試験は比較試験であり、有害事象の発現頻度に両群間で差はみられず、CTX に特異的な有害事象は認められなかった。CTX の承認申請時に用いられた国内臨床試験<sup>8)~13)</sup>でみられた有害事象は、好酸球増多、AST 上昇、ALT 上昇、硬膜下血腫、膿血胸などであった。痙攣、硬膜下血腫、膿血胸などのように細菌性髄膜炎に関連すると考えられる有害事象がみられたものの、他に特に安全性が懸念される有害事象はなかった。

CTX の承認申請時の概要書では、細菌性髄膜炎患者を含む小児感染症の例数は 277 例で、これら小児感染症例（～15 歳まで）の副作用発現率は 2.53%（7/277 例）、小児以外の感染症例の年齢別の副作用発現率は 16～30 歳で 1.91%（5/262 例）、31～50 歳で 3.23%（15/434 例）、51～70 歳で 2.33%（17/730 例）、71～94 歳で 2.10%（13/618 例）であり、年齢別の副作用発現率に違いはみられなかった。小児感染症例の 1 日投与量は 30mg/kg から最高 414mg/kg と広範囲に渡り、1 日投与量別の副作用発現率は 30～59mg/kg で 3.33%、60～79mg/kg で 1.85%、80～99mg/kg で 0%、100～149mg/kg で 4.00%であり、150～414mg/kg で 0%であった。150mg/kg を超える投与例数は 35 例であり副作用の発現はなく、投与量が増えても、副作用の発現率が増加する傾向はみられなかった。なお、成人の感染症例では、CTX が 0.5～4g/日の範囲で投与されていた。小児感染症例の副作用は、発疹・掻痒感、嘔吐・嘔気、静脈炎であり、小児

以外の感染症例の副作用は、発疹・掻痒感、発熱・悪寒、嘔吐・嘔気、尿量減少、血尿、黄疸、手足のしびれ感、指先違和感、視力障害、呼吸困難、頭重感、筋注部位の硬結であり、小児に特有の副作用はみられなかった。

以上のように、小児細菌性髄膜炎症例で特に問題となるような有害事象の発現もなく、また、当該症例を含む小児感染症例で投与量の増加に伴い有害事象の発現率が増加する傾向もみられなかったことから、CTX の高用量投与により小児に特異的な有害事象が発現する懸念はないものと考えられた。

したがって、小児細菌性髄膜炎患者に対して国内承認用量である 150mg/kg/日を超えて 1 日最大 300mg/kg まで CTX を投与しても、安全性は忍容可能であると判断した。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

フランスにおいて既に小児肺炎球菌性髄膜炎に対して CTX 300mg/kg/日までの投与が承認され、国内外の小児化膿性髄膜炎の治療に対するガイドライン及び国際的に評価されている教科書等における記載、国内外の公表論文、さらに国内使用実績があることを踏まえて、CTX の現行承認用量を超える 1 日最大投与量 300mg/kg までの投与による小児化膿性髄膜炎に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断した。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

今回の開発要望は、小児の化膿性髄膜炎に対する CTX の 1 日最大投与量を 150mg/kg から 300mg/kg とする用量の変更に関するものであり、効能・効果についての変更はない。

### (2) 用法・用量について

開発要望に基づき、以下の下線部の内容を「用法又は用量」として追加することが適切であるとする。

通常小児には、セフトキシムとして 1 日 50～100mg (力価) /kg を 3～4 回に分けて静脈内に投与する。

なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1 日量を成人では 4g (力価) まで増量し、2～4 回に分割投与する。また小児では 150mg (力価) /kg まで増量し、3～4 回に分割投与する。なお、小児の化膿性髄膜炎では 300mg (力価) /kg まで増量できる。

#### 設定根拠

フランスでは、小児の肺炎球菌性髄膜炎患者対象に CTX (300mg/kg/日) と VCM (60mg/kg/日) との併用療法の有用性が非盲検下に第Ⅲ相臨床試験<sup>7)</sup>により検討され、高用量 CTX と VCM との併用投与は肺炎球菌性髄膜炎の適切な第 1 選択薬であることが示された。この試験成績に基づいて、フランスでは用量の一部変承認がなされ、添付文書に「小児肺炎球菌性髄膜炎に対する投与量を 1 日 200～300mg/kg/日とする。」と記載されている。

また、海外臨床試験<sup>18)~21)</sup>では、小児細菌性髄膜炎患者を対象として高用量 CTX (180、200、225~300mg/kg/日) を対照薬にして CTRX、MEPM 又は CFPM の有効性と安全性が二重盲検法により比較検討され、CTX の有効性及び安全性はこれらの抗菌薬と同等であったと報告されている。

海外の総説<sup>4)</sup>でも、小児細菌性髄膜炎に対して、現行の国内用量を超える用量 (最大投与量 300mg/kg/日) の CTX の投与が推奨され、また耐性菌を考慮して VCM との併用が推奨されている。

国内では、CTX の申請時に小児細菌性髄膜炎患者を対象とした臨床試験成績<sup>8)~13)</sup>で、現行の国内用量を超える用量 (最大投与量 300mg/kg/日) が投与され、有効性が示され、安全性の点でも懸念される問題はなかった (なお、申請概要書によれば、細菌性髄膜炎以外の小児感染症例での最高投与量は 414mg/kg/日)。

本邦での細菌性髄膜炎に関する動向調査<sup>2)</sup>によれば、CTX の 1 日投与量は、承認用量を超える 200~300mg/kg の投与が多く有効であったと報告され、また本邦においては CTX 190.0~200.9mg/kg/日、1 日 4 回分割投与が化膿性髄膜炎の治療において多く実施されているという報告<sup>33)</sup>もあることから、CTX の承認用量と臨床使用実態が乖離していることが明らかになった。

標準的な教科書である Nelson Textbook of Pediatrics (第 18 版、2007)<sup>43)</sup>、HARRISON'S Principles of Internal Medicine (第 17 版、2008)<sup>44)</sup>、及び Red Book (第 28 版、2009)<sup>42)</sup>においても幼児・小児の細菌性髄膜炎では 200~300mg/kg/日までの投与が推奨されており、Mandell, Douglas, and Bennett の PRINCIPLES AND PRACTICE OF INFECTIOUS DISEASES (第 7 版、2010)<sup>6)</sup>でも、小児化膿性髄膜炎に対する CTX の 1 日投与量は、新生児 (8~28 日) 及び幼児・小児に、各々 150~200mg/kg/日及び 225~300mg/kg/日が推奨されている。さらに“THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY 2009”<sup>5)</sup>には、CTX 1 回 75mg/kg を 1 日 4 回と記載され、海外ガイドラインである”Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis”<sup>3)</sup>にも、新生児には 150~200mg/kg/日を小児には 225~300mg/kg/日を各々 6~8 時間毎に投与すると記載され、また“Diagnosis and treatment of bacterial meningitis”<sup>4)</sup>には、3 カ月以上の小児には 200mg/kg/日を 1 日 4 回分割投与すると記載され、国内の「抗菌薬使用のガイドライン<sup>45)</sup>」及び「細菌性髄膜炎の診療ガイドライン<sup>1)</sup>」でも、各々、CTX 1 回 50mg/kg を 1 日 4 回または CTX 200~300mg/kg/日を 3~4 回/日分割投与すると記載されている。

以上から、海外添付文書の記載、国内外の論文報告、医療実態及び代表的な教科書・ガイドライン等から総合的に CTX の用量を勘案し、CTX を小児の化膿性髄膜炎では 1 日用量 300mg/kg まで増量することが適切であると判断した。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

- (1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

国内外の各種ガイドライン及び成書において小児の細菌性髄膜炎に対する推奨用量として

国内既承認用量を超える CTX 300mg/kg/日までの用量が推奨されており、既に国内外において小児の細菌性髄膜炎の治療に CTX 高用量投与が行われている実情を鑑みると、今回新たに調査を実施する必要はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

上記(1)を鑑みると、臨床使用実態下における新たな使用実態調査は不要と考える。

(3) その他、市販後における留意点について

特になし

## 10. 備考

特になし

## 11. 参考文献一覧

- 1) 日本神経感染症学会治療指針作成委員会(日本神経治療学会、日本神経学会、日本神経感染症学会監修). 日本神経感染症学会診療ガイドライン. 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. 神経治療 2007;24:11-64.
- 2) 砂川慶介、生方 公子、千葉 菜穂子、長谷川恵子、野々山勝人、岩田 敏、秋田博伸、佐藤吉壮：本邦における小児細菌性髄膜炎の動向（2005-2006）. 感染症誌 2008 ; 82 : 187-197.
- 3) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL et al: Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. Clin Infect Dis 2004; 39: 1267-1284.
- 4) Bashir HEI, Laundry M, Booy R: Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. Arch Dis Child 2003; 88: 615-620.
- 5) Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY 2009. Antimicrobial Therapy, Inc. 2009; 39: 178.
- 6) Tunkel AR, BEEK DVD, Scheld WM: Acute Meningitis. Mandell, Douglas, and Bennett's PRINCIPLES AND PRACTICE OF INFECTIOUS DISEASES, seventh edition. ELSVIER CHURCHILL LIVINGSTONE: 2010; 1189-1229.
- 7) Bourrillon A et al: Open label, non-comparative study of cefotaxime (300mg/kg/day) plus vancomycin (60mg/kg/day) combination as first line treatment of pneumococcal meningitis in children aged from 3 months to 18 years. 1999; 社内資料(CSR No. FR/94/756/12).
- 8) 目黒英典、藤井良知：小児科領域における Cefotaxime の臨床的検討. CHEMOTHERAPY 1980; 28:455-461.
- 9) 堀 誠、豊永義清、黒須義宇：小児科領域における Cefotaxime の基礎的・臨床的研究. CHEMOTHERAPY 1980; 28: 479-499.

- 10) 岩井直一、佐々木 明、宮津光伸、大須賀 民子、猪熊和代：小児科領域における Cefotaxime の検討. CHEMOTHERAPY 1980 ; 28 : 509-534.
- 11) 小林 裕、森川 嘉郎、春田恒和、藤原 徹：小児科領域における Cefotaxime の臨床的検討. CHEMOTHERAPY 1980 ; 28 : 548-555.
- 12) 西林洋平、浜脇光範、尾崎 寛、喜多村 勇：小児各感染症に対する Cefotaxime の治療効果. CHEMOTHERAPY 1980 ; 28 : 560-569.
- 13) 豊永義清、黒須義宇、熊谷公明、堀 誠：小児期化膿性髄膜炎に対する Cefotaxime(HR756) の使用経験. 小児科臨床 1981 ; 34 : 225-234.
- 14) 中沢 進、佐藤 肇、平間裕一、近岡秀次郎：新生児における cefotaxime 静注療法に関する検討.The Japanese journal of antibiotics 1982 ; 1761-1766.
- 15) 池田友美、中村常之、山村淳一、高橋弘昭：感染症 当院における細菌性髄膜炎症例の臨床検討. 小児科臨床 2005; 58 : 2263-2271.
- 16) 小笠原奈緒子、市橋いずみ、辻祐一郎、古荘純一、小田嶋安平：1988年から2002年迄の小児細菌性髄膜炎 28 症例の検討.感染症誌 2004; 78 : 253-261.
- 17) 星野 直、石和田稔彦、阿部克昭、荻田純子、深沢千絵、須藤扶佐代、稲見由紀子、菱木はるか、会沢治朗、石川信泰、黒崎知道、中村明、河野陽一：小児インフルエンザ菌性髄膜炎の抗菌療法に関する検討. 感染症誌 2007; 81 : 51-58.
- 18) Scholz H, Hofmann T, Noack R, Edwards D.J, Stoeckel K, Stoeckel K : Prospective comparison of ceftriaxone and cefotaxime for the short-term treatment of bacterial meningitis in children. Chemotherapy 1998; 44:142-147.
- 19) Odio CM, Puig JR, Feris JM, Khan WN, Rodriguez WJ, Mccracken JGH, Bradkey JS, for the meropenem meningitis study group : Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. Pediatric Infection Disease Journal 1999; 18:581-590.
- 20) Klugman K.P, Dagan R and THE MEROPENEM STUDY GROUP: Randomized comparison of meropenem with cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1995; 39:1140-1146.
- 21) Saez Llorens X, Castano E, Garcia R, Baez C, Perez M, Tejeira F, McCracken JR: Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1995 39:937-940.
- 22) Goldwater PN: Cefotaxime and ceftriaxone cerebrospinal fluid levels during treatment of bacterial meningitis in children. International Journal of Antimicrobial Agents 2005; 26:408-411.
- 23) Friedland IR, Klugman K: Cerebrospinal fluid bactericidal activity against cephalosporin-resistant Streptococcus pneumoniae in children with meningitis treated with high-dosage cefotaxime. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:1888-91.
- 24) Wells TG, Trang JM, Brown AL, Marmer BC, Jacobs RFl: Cefotaxime therapy of bacterial

- meningitis in children. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14: Suppl.B: 181-189.
- 25) 砂川慶介、野々山勝人、大石智洋、岩田 敏、秋田博伸、佐藤吉壮、生方公子、千葉菜穂子、長谷川恵子：本邦における小児化膿性髄膜炎の動向(2003～2004). *感染症誌* 2006; 80 : 27-38.
- 26) 砂川慶介、野々山勝人、大石智洋、砂川慶介、野々山勝人、大石智洋、岩田 敏、秋田博伸、佐藤吉壮、生方公子、千葉菜穂子、長谷川恵子：本邦における小児化膿性髄膜炎の動向(2000～2002). *感染症誌* 2004; 78 : 879-890.
- 27) Sarlangue J, Castella C, Lehours P: First and second antibiotic therapy for bacterial meningitis in infants and children. *Medecine et maladies infectieuses* 2009; 39:521-530.
- 28) Aronin S.I, Current pharmacotherapy of pneumococcal meningitis. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3:121-129.
- 29) Bourrillon A, Doit C, Bingen E: Childhood bacterial meningitis. Antibiotic strategy. *Presse Medicale* 1998; 27: 1183-1186.
- 30) Aujard Y, Bedu A, Baumann C, Bingen E: Bacterial meningitis in newborn and children. *Rev Prat* 1994; 44:2157-2162.
- 31) Jacobs RF : Efficacy and safety of cefotaxime in the management of pediatric infections. *Infection* 1991; 19:330-336.
- 32) 砂川慶介、酒井文宜、平尾百合子 他：本邦における小児細菌性髄膜炎の動向(2007～2008). *感染症誌* 2010;84 : 33-41.
- 33) Sakata H, Sato Y, Nonoyama M, Haruta T, Ouchi K : Results of a multicenter survey of diagnosis and treatment for bacterial meningitis in Japan. *J Infect Chemother* 2010; 16:396-406.
- 34) Lecour H, Seara A, Cordeiro J, Miranda M.: Treatment of childhood bacterial meningitis. *Infection*. 1989 Sep-Oct; 17 :343-346.
- 35) Jacobs RF.: Cefotaxime treatment of gram-negative enteric meningitis in infants and children. *Drugs*. 1988; 35: Suppl 2;185-189.
- 36) Jacobs RF, Wells TG, Steele RW, Yamauchi T.: A prospective randomized comparison of cefotaxime vs ampicillin and chloramphenicol for bacterial meningitis in children. *J Pediatr*. 1985; 107: 129-133.
- 37) Lecour H, Seara A, Miranda AM, Cordeiro J, Sarmiento J: Treatment of 160 cases of acute bacterial meningitis with cefotaxime. *J Antimicrob Chemother*. 1984; 14 Suppl B: 195-202.
- 38) 佐々木明、原謙治：当院における乳児の化膿性髄膜炎の検討. *岐阜県医師会医学雑誌* 1991 ; 4 : 377-383.
- 39) Lecour H, Miranda AM, Nogueira JA, Abreu C: Update on the use of cefotaxime for pediatric meningitis in Portugal. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1995; 22: 125-127.
- 40) Jacobs RF, Kearns GL: Cefotaxime and desacetylcefotaxime in neonates and children: a review of microbiologic, pharmacokinetic, and clinical experience. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1989; 12: 93-99.

- 41) Bégué P, Floret D, Mallet E, Raynaud EJ, Safran C, Sarlangues J, Teyssier G.: Pharmacokinetics and clinical evaluation of cefotaxime in children suffering with purulent meningitis. J Antimicrob Chemother. 1984 ; 14 Suppl B:161-165.
- 42) Pickering LK et al: RED BOOK 2009. Report of the committee on infectious diseases 28<sup>th</sup> ed. American Academy of Pediatrics. 2009; 744-748.
- 43) Kliegman RM et al: Nelson Textbook of Pediatrics, 18<sup>th</sup> ed. ELSEVIER 2007; Part XXVI :2518.
- 44) Fauci AS et al: HARRISON'S Principles of Internal Medicine 17<sup>th</sup> ed. (2008). McGraw Hill 2008 ;Part7 Chapter139 :923-926.
- 45) 日本感染症学会、日本化学療法学会編：抗菌薬使用のガイドライン. 協和企画 2005;94-96.