

博士論文  
小児患者を対象としたピボキシル基  
含有抗菌薬による低血糖リスクの検討

令和2年3月

建部 泰尚

岡山大学大学院  
医歯薬学総合研究科  
博士課程  
生体制御科学専攻

## 参考文献

Tatebe Y, Koyama T, Mikami N, Kitamura Y, Sendo T, Hinotsu S.

Hypoglycemia associated with pivalate-conjugated antibiotics in young children: A retrospective study using a medical and pharmacy claims database in Japan.

*J. Infect. Chemother.* **26**, 86-91 (2020).

## 目次

略語表	3
序章	4
第1章：レセプトデータベースに含まれる患者背景の評価 ならびに PCAs の低血糖に対する PMDA の注意喚起が 処方行動に与える影響	13
第2章：乳幼児における PCAs の低血糖誘発リスクの検討	33
第3章：PCAs による低血糖誘発リスクの妥当性の検討	50
終章	72
謝辞	76
引用文献	77

## 略語表

略語	英語表記	日本語表記
AMR	Antimicrobial resistance	薬剤耐性
WHO	World Health Organization	世界保健機関
PCAs	Pivalate conjugated antibiotics	ピボキシル含有抗菌薬
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision	疾病及び関連保健問題の国際統計分類第10版
CI	Confidence interval	信頼区間
OR	Odds ratio	オッズ比

## 序章

小児は社会的、社会心理学的、行動面的あるいは医学的にも成人とは大きく異なる。薬物治療においても同様であり、成長の過程で吸収・分布・代謝・排泄が変化することが知られる<sup>1,2)</sup>(表1)。今より100年以上も前にドイツ人医師のAbraham Jacobiは「子どもは大人のミニチュアではない」と表現している。このことは単に体格の違いではなく、成長に伴う薬物動態を理解して小児薬物療法を実践することが重要であることを意味している<sup>1,3)</sup>。また、薬の副作用についても年齢によって異なることが指摘されている。例えば、グルクロン酸抱合酵素の活性が著しく低い新生児期にクロラムフェニコールに暴露することによりGray baby syndromeという重篤な副作用が生じることが報告されている。また、一部のフルオロキノロン系薬は幼若ラットに対する実験で関節毒性が認められたために小児に禁忌とされてきた。一方で、フルオロキノロン系薬の小児に対する安全性・有効性が近年報告されており<sup>4,5)</sup>、ヒトにおける小児でのデータが不足していたために使用が回避されてきた薬剤も存在している。つまり、小児におけるエビデンスを収集していくことが小児の安全な薬物療法を実践する上で重要であると考えられる。

小児期発症の疾患には様々なものが存在するが、発熱が医療機関を受診する最も多い原因の一つである<sup>6)</sup>。救急外来を受診する小児患者のうち10-20%は発熱を主訴とする報告があり<sup>7)</sup>、その原因の多くは細菌・ウイルスによる感染症であると考えられている。小児の感染症を考える際には年齢が非常に重要である。細菌性肺炎を例に挙げると、乳幼児期であれば肺炎球菌やインフルエンザ桿菌などが起因菌になりやすく、学童期には肺炎マイコプラズマの関与が多いとされている。しかし、小児期全体を通して感染症の原因の多くはウイルス性であり、細菌による重篤な感染症(尿路感染症、肺炎、血流感染症)は全体の7.2%のみであるという報告もある<sup>8)</sup>。また、呼吸器感染における細菌感染症の割合を調査したメタアナリシスでは細菌の関与が考えられた感染は27.4%であり、大部分の呼吸器感染症はウイルス性であるとしている<sup>9)</sup>。これらのことは発熱を主訴

とする小児患者の多くには抗菌薬処方が不要であることを示唆しているが、実臨床では不適切な抗菌薬処方が行われていることが問題となっている<sup>9,10)</sup>。

抗菌薬が細菌感染症治療において重要であることはペニシリン発見の歴史を見ても明らかである。しかし、抗菌薬使用量増加に伴う細菌の薬剤耐性 (Antimicrobial resistance, AMR) が世界各国で問題となっている<sup>11,12)</sup>。ヨーロッパにおける研究では抗菌薬耐性菌による感染が多くの死亡に関わっていることが示唆されており<sup>13)</sup>、世界保健機関 (World Health Organization, WHO) を中心に AMR 対策が行われている。日本においても厚生労働省が AMR 対策アクションプランを公表しており<sup>14)</sup>、広域抗菌薬である経口セファロスポリン系薬、マクロライド系薬およびフルオロキノロン系薬の使用を 50%削減することなどを目標としている。小児感染症では抗菌薬の中でも経口セファロスポリン系薬、特にセフカペンピボキシルといったピバリン酸を付加されたピボキシル基含有抗菌薬 (Pivalate conjugated Antibiotics, PCAs) が汎用されている。

PCAs はバイオアベイラビリティの改善を目的としてピバリン酸を側鎖に付与されている (図 1)。PCAs は体内に吸収された後に加水分解を受けてピバリン酸と抗菌活性を持つ活性代謝物となる。国内で使用可能な PCAs は広域抗菌スペクトルを有する第 3 世代セファロスポリン系薬とカルバペネム系薬で合計 4 種類存在しており、小児患者にも幅広く使用されている。しかし、多くの小児感染症では前述の通り抗菌薬は不要とされている。また、A 群レンサ球菌感染症などの抗菌薬治療が必要とされる細菌や細菌性中耳炎などにおいても狭域ペニシリン系薬の治療で十分であることが報告されており<sup>15-17)</sup>、必要以上に広い抗菌スペクトルを有する抗菌薬の使用は AMR 増加に関わりうる。加えて、PCAs から遊離したピバリン酸は体内でカルニチン抱合を受けて腎臓から排泄されるため、低カルニチン血症を惹起することが報告されている<sup>18,19)</sup> (図 2)。カルニチンは脂肪酸がミトコンドリア内膜を通過する上で重要な働きを担っていることから、 $\beta$ 酸化によるアデノシン-3-リン酸産生に重要な分子である<sup>20,21)</sup> (図 3)。そのため、カルニチンが欠乏すると脂肪酸がミトコンドリア内へ輸送されず、 $\beta$ 酸化が障害

される。β酸化が障害されるとアセチル COA の産生が低下し、アセチル COA にアロステリック制御を受けるピルビン酸カルボキシラーゼの活性は低下する<sup>22)</sup>。その結果として糖新生が障害される<sup>23)</sup>。さらに、脂肪酸をエネルギー産生に利用できないため、代償的にグルコースの消費が高まることも相まって低血糖が生じると考えられている (図 4)。実際に PCAs は低カルニチン血症から 2 次的な低血糖を誘発するという症例報告・集積が散見される<sup>24-27)</sup>。

低血糖は冷汗・動悸・振戦などの自律神経症状や脳機能障害を示唆する徴候を惹起するのに十分なほど血漿グルコースが低下した状態である<sup>28)</sup>。重度の低血糖はけいれんや昏睡をきたし、生命の危機に関わりうる。また、低血糖は血糖降下薬やインスリン製剤による糖尿病治療の副作用としてしばしば生じるが、心筋梗塞や脳卒中などの大血管イベントのリスクを高めることも知られている<sup>29,30)</sup>。小児期においても様々な要因により低血糖が生じる (表 2)。小児期の低血糖は神経学的後遺症を残す可能性を有した非常に危険な病態であることが知られている<sup>31,32)</sup>。PCAs 使用による低血糖についても低血糖性脳症を発症した症例が報告されており<sup>24-26)</sup>、医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) から PCAs による低血糖に対して注意勧告が行われている<sup>33)</sup>。従って、PCAs による低血糖の副作用は臨床的に大きな問題となる可能性がある。

しかしながら、PCAs 使用による低血糖の報告は症例報告や症例集積のみであり、対照群と比較して低血糖リスクを検討した研究はこれまでに実施されていない。小児期の低血糖は、感染症による経口摂取の低下、内分泌異常など多要因で生じうるため、個々の症例を検討したのみでは PCAs と低血糖の因果関係を示唆するようなエビデンスレベルの高いデータとは言えないと考えられる。また、基礎的検討や症例報告で認められた現象が、大規模集団においても同様に観察されるとは必ずしも限らない。医薬品開発を例に挙げても、基礎的な検討で有効性が報告されている薬剤が、第 2 相試験や第 3 相試験においてヒトに対する有効性を証明できないことはしばしば経験される<sup>34)</sup>。従って、PCAs への暴露が

集団における低血糖の発生率を高めるか、高めるとすればどの程度影響を与えるかに関しては十分に検討されていないのが現状である。実際に PCAs による低血糖は非常に稀であり、筆者が岡山大学病院で小児科臨床に携わっている 6 年間において、PCAs による低血糖を経験したことは一度もない。PCAs が低血糖を惹起する機序はすでに提唱されているにも関わらず、発生頻度が非常に少ないという事実からは、何らかの要因と重なった場合のみに低血糖を惹起する可能性も考えられる。そうであるならば、PCAs の処方のみでは低血糖リスクを上昇させないことになる。小児に対する PCAs の処方は現在でも幅広く行われていることから、PCAs と低血糖の関係性をより明確にすることは小児に安全な薬物療法を行う上で重要なデータとなると筆者は考えた。加えて、PCAs は広域な抗菌スペクトルを有しており、潜在的な副作用リスクを明らかにすることで不必要な使用を減らす動きにつながり、最終的に AMR 増加防止にもつながる重要なデータとなる可能性もある。

そこで、本研究では集団で検討した場合にも PCAs の使用は本当に低血糖リスクを上昇させるのかを検証するため、十分なサンプル数を確保することが可能な大規模レセプトデータベースを利用した疫学研究を計画した。本研究のリーディング・ケースは「PCAs の使用は実臨床においても本当に低血糖のリスク因子となるか」というものである。本研究ではまず、抗菌薬処方歴を有する小児患者集団の情報をレセプトデータベースより調査した。次に、対象期間内における PCAs の処方推移の調査を行い、PMDA が PCAs の低血糖に対する注意勧告を行った 2012 年 4 月前後での処方行動の変化を調査した。そして、PCAs による低血糖リスクを明らかにするためにピボキシル基を含まない経口  $\beta$  ラクタム薬を対照群として低血糖頻度を比較検討した。最後に、得られた結果の頑健性を検討するために、サブグループ解析と感度分析も行った。

表 1. 小児の薬物動態的特徴

小児の薬物動態的特徴	薬物動態パラメータの変化	影響を受ける薬剤
腸管通過時間が短い	$C_{max}$ , AUC の低下	難溶性薬剤
胃内 pH が高い (新生児)	弱酸性薬物は $C_{max}$ 低下 弱塩基性薬物は $C_{max}$ 増加	弱酸性薬剤 弱塩基性薬剤
腸管内胆汁濃度が低い (新生児)	$C_{max}$ , AUC の低下	難溶性薬剤
水分含量が多い (新生児)	分布容積の増加 (水溶性薬剤)	水溶性薬剤 脂溶性薬剤
血清蛋白質濃度が低値	薬物の遊離型分率上昇 分布容積増大	蛋白結合率が高い薬剤 蛋白結合率が高い薬剤
体重当たり肝臓重量が 大きい	薬物の肝クリアランス増加	肝代謝型薬剤
薬物代謝酵素の未成熟	薬物のクリアランスの低下	肝代謝型薬剤
腸内細菌叢の変化	$C_{max}$ , AUC の増減	腸管内で代謝を 受ける薬剤
体重当たりの腎臓重量が 大きい	腎クリアランス増大	腎排泄型薬剤
尿細管の成熟	腎クリアランスの増加	尿細管分泌を受ける 薬剤

$C_{max}$ , 最高血中濃度; AUC, Area Under the Curve.

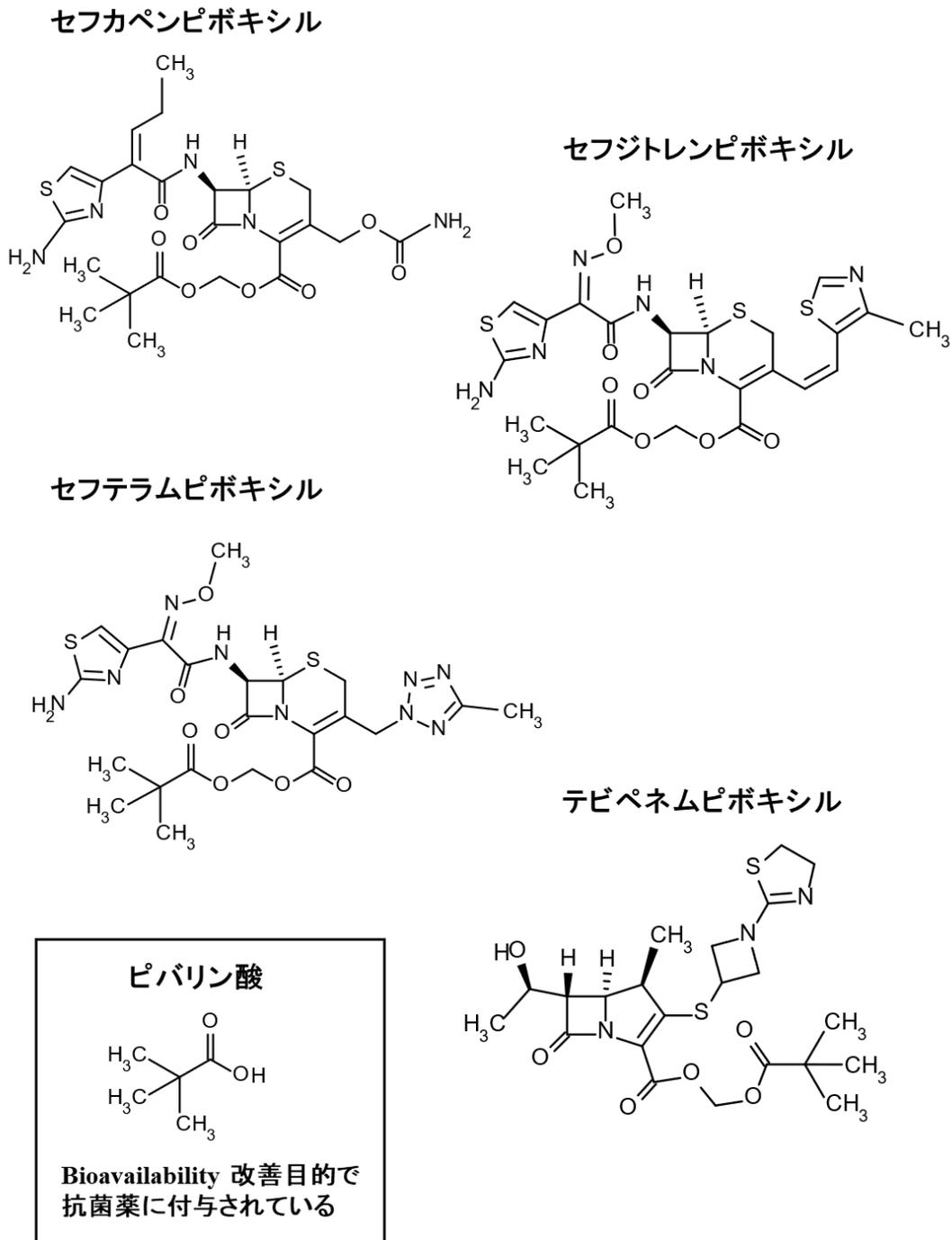


図 1. 国内で認可されているピボキシル基含有抗菌薬

ピボキシル基含有抗菌薬は経口吸収率の改善を目的にピバリン酸が側鎖に付与されている。国内では4種類の成分が保険収載されており、すべてが経口βラクタム系抗菌薬となっている。

## ピボキシル基含有抗菌薬

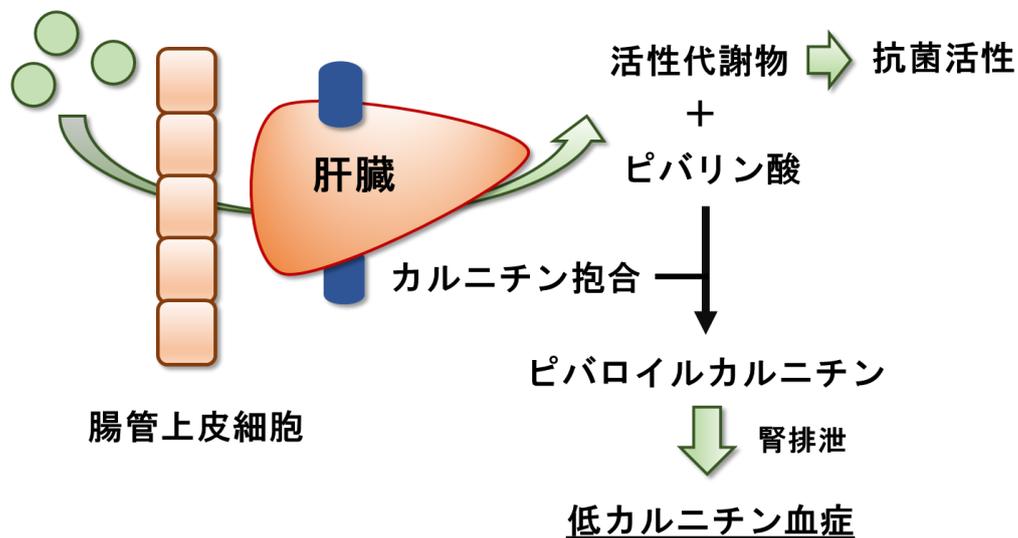


図 2. ピボキシル基含有抗菌薬による低カルニチン血症の発生機序

ピボキシル基含有抗菌薬 (pivalate-conjugated antibiotics, PCAs) は腸管より吸収され、小腸粘膜細胞内で速やかに加水分解を受けて、活性代謝物とピバリン酸に分解される。ピバリン酸は肝臓などでカルニチン抱合を受け、腎臓より排泄されることから、PCAs は低カルニチン血症を惹起すると考えられている。

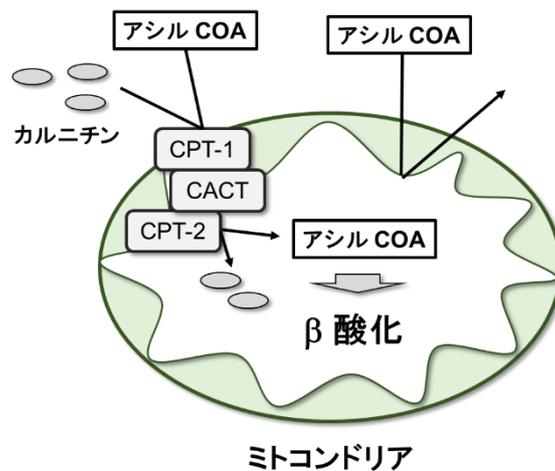


図 3.  $\beta$  酸化におけるカルニチンの生理的な役割

脂肪酸アシル COA はミトコンドリア内膜を通過できないが、Carnitine palmitoyltransferase I (CPT-1) によりアシルカルニチンとなることで Carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) の働きによりミトコンドリア内へ輸送される。その後、Carnitine palmitoyltransferase II (CPT-2) により再びアシル COA となり、 $\beta$  酸化を受ける。

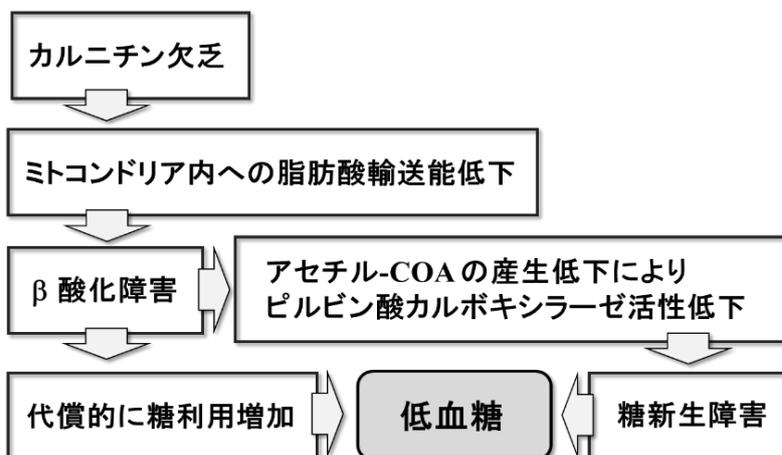


図 4. カルニチン欠乏から低血糖に至る機序

カルニチン欠乏があると脂質をエネルギー産生に利用できず、より多くの糖質がエネルギー源として消費される。また、 $\beta$  酸化が障害されることでアセチル COA の産生が低下するため、アセチル COA によりアロステリック制御を受けるピルビン酸カルボキシラーゼの活性が低下して、糖新生が障害される。

表 2. 小児低血糖の原因となる疾患

小児期の低血糖をきたす疾患の例	ICD-10 コード
ケトン性低血糖症	E161
高インスリン血症に伴う低血糖症	E161
インスリン投与(糖尿病治療)	
先天性高インスリン血症	E161
ダンピング症候群	K911
インスリン産生腫瘍	C254
内分泌異常	
原発性副腎機能低下	E271
下垂体機能低下症	E23, E893
成長ホルモン分泌不全症	E230
糖代謝異常症	E74
糖原病 (I, III, IV, IX 型)	E740
グルコース-6-ホスファターゼ欠損症	E740
フルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ欠損症	E740
脂肪酸代謝異常	E713
全身性カルニチン欠損症・カルニチン回路異常症	E713
中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症	E713
グルタル酸尿症 2 型	E713
分岐鎖有機酸血症・メープルシロップ尿症	E710
ミトコンドリア呼吸鎖複合体欠損症	E888
肝臓疾患	K70-77
感染症 (胃腸炎, 敗血症, マラリア)	A0 など
薬剤性 (血糖降下薬, $\beta$ ブロッカー, アルコール など)	

ICD-10, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems  
10th Revision.

## 第 1 章

### レセプトデータベースに含まれる患者背景の評価ならびに PCAs の低血糖に対する PMDA の注意喚起が処方行動に与える影響

#### 1. 背景

本邦では 6 歳以上の小児が罹患する肺炎の起因菌はマイコプラズマが最も多いとされており、5 歳以下では肺炎球菌やインフルエンザ桿菌の関与が大きいという報告がある<sup>35)</sup>。肺炎マイコプラズマは細胞壁を持たないことから、 $\beta$ ラクタム系薬は無効でマクロライド系薬が第一選択となる。一方で、肺炎球菌やインフルエンザ桿菌を起因菌とする小児細菌性肺炎に対しては  $\beta$ ラクタム系薬が第一選択薬であり、 $\beta$ ラクタム系薬は 5 歳以下の小児患者に対して最も頻度が高く使用される薬剤の一つである<sup>35)</sup>。これまでに発刊された国内の小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007, 2011 では、5 歳以下の起因菌不明の肺炎患者に対する経口抗菌薬の第一選択はアモキシシリンなどのペニシリン系薬あるいはセフカペンピボキシル、セフジトレンピボキシルといった広域スペクトルを有する経口セファロスポリン系薬となっていた<sup>35,36)</sup> (表 3)。最新の小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017 では、市中肺炎を経口抗菌薬で治療する場合の第一選択薬はアモキシシリンのみに変更になったが<sup>37)</sup>、アモキシシリン製剤は散薬量が多く、服薬が難しいことやアモキシシリンとセフジトレンピボキシルの臨床効果は同等であるという報告もあり<sup>17)</sup>、本邦では PCAs が汎用されている。しかし、PCAs は低カルニチン血症や続発する 2 次性低血糖を引き起こすことが報告されており、2012 年 4 月には PMDA から PCAs による低血糖への注意喚起がなされた<sup>33)</sup>。その中で PCAs による低血糖は体内のカルニチン量が低い低年齢で特に問題となることも指摘されている。しかし、PCAs による低血糖の報告は症例報告・集積のみであり、集団を対象とした比較研究はないのが現状である。序章で述べたように基礎的研究や症例報告で観察された事象が実臨床には当てはまらないことはしばしば存在する。特に PCAs による低血糖は発生頻度が非常に低いことか

ら、特定の条件を満たした場合のみ発生し、小児患者集団で検討した場合には低血糖のリスク因子とならない可能性も考えられる。大規模集団を対象として PCAs の低血糖リスクを検討した研究が過去にない理由としては、PCAs による低血糖は非常に稀であり、十分な低血糖イベントを観察するための人数を含む研究コホートが設定できなかったというものが推察される。

近年、医学的な疫学研究にも膨大な情報を含むビッグデータを活用することが増加しており、本邦の厚生労働省もその活用を推進している。国内で利用可能なデータベースはいくつか存在するが<sup>38)</sup>、その多くはレセプト情報などのリアルワールドデータをデータベース化したものであり、すでに数多くの研究に利用されている<sup>39,40)</sup>。こうしたレセプトデータベースは非常に大きな母集団数を有することから、レセプト情報を活用することで発生頻度が低い医薬品の副作用についても検討可能であると考えられる。

そこで、本章では株式会社 JMDC が有する国内最大規模のレセプトデータベースを利用し、本データベースが PCAs による低血糖リスクを検討するのに適しているかを検討した。また、現在も実臨床では PCAs は数多く処方されており、PMDA による注意勧告前後で医師の処方行動がどのように変化したのか明らかではない。そのため、本章では PMDA が低血糖の注意喚起を行った 2012 年 4 月前後での抗菌薬の処方量の推移も検討した。

表 3. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 による外来での抗菌薬治療の推奨

重症度	2 ヶ月-5 歳	6 歳以上
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アモキシシリン</li> <li>・スルタミシリン</li> </ul>	
	広域セファロスポリン系薬 (以下) <ul style="list-style-type: none"> <li>・セフカペンピボキシル</li> <li>・セフジトレンピボキシル</li> <li>・セフテラムピボキシル</li> </ul>	
軽症	耐性菌が疑われる場合 <ul style="list-style-type: none"> <li>・高用量アモキシシリン</li> <li>・アモキシシリン/クラブラン酸</li> <li>・高用量広域セファロスポリン系薬</li> <li>・テビペネムピボキシル</li> <li>・トスフロキサシン</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・マクロライド系薬</li> <li>・テトラサイクリン系薬 (8 歳以上)</li> </ul>

## 2. 方法

### 2-1. 研究デザイン・データソース

本研究は株式会社 JMDC (東京, 日本) が有するレセプト情報を用いた後ろ向きコホート研究である。JMDC は複数の健康保険組合より寄せられたレセプト (入院, 外来, 調剤) を保持しており, そのデータベースには2013年時点で約300万人が登録されている。JMDC データベースには患者 ID, 生年月, 性別, 傷病名, 疾病及び関連保健問題の国際統計分類第10版 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, ICD-10), 薬剤名, 診療行為情報などの情報が含まれている<sup>41)</sup> (図5)。また, 転院や複数の医療機関を受診していても追跡が可能であるという特徴を持ち, 抗菌薬に関連したいくつかの疫学研究にも過去に利用されている<sup>42,43)</sup>。

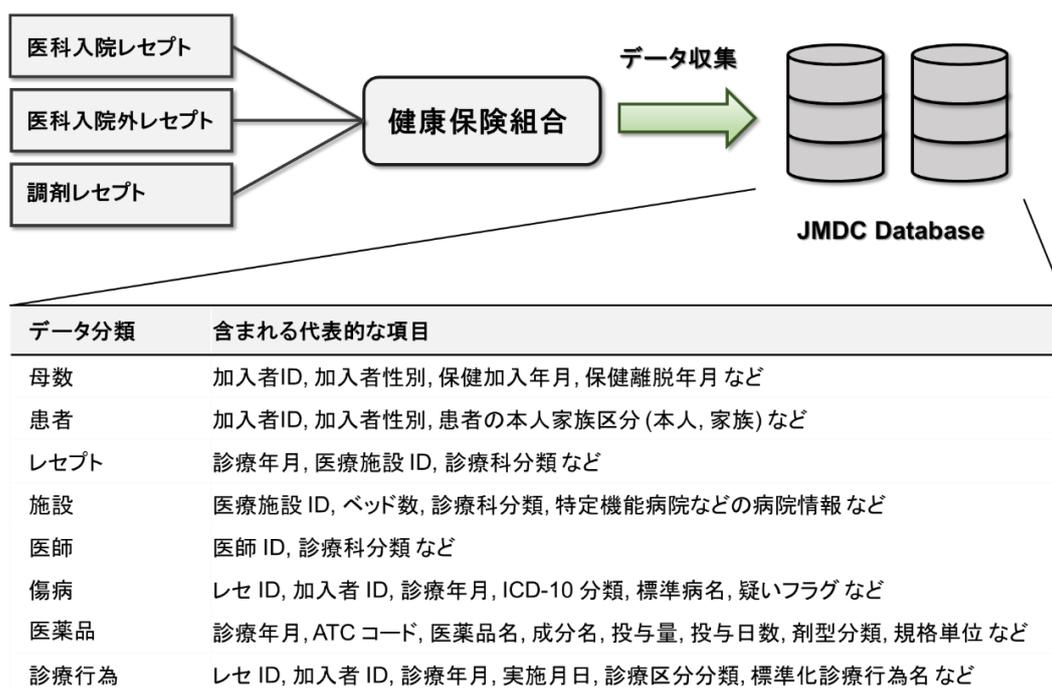


図 5. JMDC レセプトデータベースの概要

JMDC は健康保険組合より入院・外来・調剤レセプトを収集しており, データベース化している。被保険者毎に一意的な ID が付与されており, 複数の医療機関を受診しても追跡が可能であるという特徴を持つ。ICD-10, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision.

## 2-2. 対象薬剤

PCAs としてセフカペンピボキシル, セフジトレンピボキシル, セフテラムピボキシルおよびテビペネムピボキシルを対象とした. 対照の抗菌薬は経口  $\beta$  ラクタム系薬よりペニシリン系薬や各世代セファロスポリン系薬など各種類 1 つ以上を含むように選択した. 具体的にはアモキシシリン, スルタミシリン, セフジニル, セファクロル, セファレキシン, セフォチアム, セフポドキシムプロキセチル, セフロキシムアキセチルおよびファロペネムを対象とした (表 4).

表 4. 研究対象薬剤一覧

集団	薬剤名	分類
ピボキシル群	セフカペンピボキシル	第 3 世代セファロスポリン系薬
	セフジトレンピボキシル	第 3 世代セファロスポリン系薬
	セフテラムピボキシル	第 3 世代セファロスポリン系薬
	テビペネムピボキシル	カルバペネム系薬
対照群	アモキシシリン	ペニシリン系薬
	スルタミシリン	ペニシリン系薬
	セファレキシン	第 1 世代セファロスポリン系薬
	セファクロル	第 2 世代セファロスポリン系薬
	セフォチアム	第 2 世代セファロスポリン系薬
	セフロキシムアキセチル	第 2 世代セファロスポリン系薬
	セフポドキシムプロキセチル	第 3 世代セファロスポリン系薬
	セフジニル	第 3 世代セファロスポリン系薬
	ファロペネム	ペネム系薬

### 2-3. 対象患者

2011年1月から2013年12月の3年間に上記の対象薬剤が2日以上処方された5歳以下の小児患者を研究対象者とした。そのうち1) 新生児(月齢1未満), 2) 対象期間内にバルプロ酸, レボカルニチンおよびインスリン製剤の処方歴を有する患者, 3) インスリン依存性糖尿病, 糖代謝異常症, アミノ酸代謝異常症および脂肪酸代謝異常症の既往を有する患者(ICD-10コード: E10, E70, E71, E72, E74)は解析より除外した。バルプロ酸はカルニチン代謝異常を引き起こすことが知られており<sup>44)</sup>, 低カルニチン血症ならびに低血糖の原因となる可能性が考えられるため本研究より除外することとした。また, 糖代謝異常症, アミノ酸代謝異常症および脂肪酸代謝異常症は疾患による低血糖リスクを有するため本研究より除外した<sup>45)</sup>。

### 2-4. 解析

PCAsの処方を有する患者をピボキシル群(PCA group), 上述した対照の抗菌薬が処方されている患者を対照群(Control group)とした。上記の条件を満たす研究対象者数, 対象薬剤の総処方回数(対象薬剤が処方された診療年月の合計), 年齢, 性別, 処方日数, 低血糖を惹起しうる合併症(脱水症[ICD-10コード: E86], 胃腸炎[ICD-10コード: A0], 副腎機能低下症[ICD-10コード: E271, E272, E273, E274, E278, E279, E896], 下垂体機能低下症[ICD-10コード: E230, E231, E233, E236, E237, E893]および2型糖尿病[ICD-10コード: E10, E11, E12, E13, E14])の罹患患者数を調査して記述した(図6)。同一患者において, 異なる年月に両群の薬剤が処方されていた場合には別々に解析を行い, 同一年月に両群の薬が処方されていた場合には解析より除外した。また, 対象期間における各群の処方総数の推移を記述した。さらにPMDAによる注意喚起がなされた2012年4月を境界として, 注意勧告前(2011/01-2012/04)および注意勧告後(2012/05-2013/12)の平均抗菌薬処方量(件/月)を算出した。平均抗菌薬処方量はJMDCデータベースに含まれる0-5歳の患者(新生児は除く)の母数で標準化を行い,

注意勧告前後での差を解析した。本研究の解析データセットの作成は Microsoft Access<sup>®</sup> 2013 を用いて行った。

#### 2-5. 統計解析

統計解析については JMP<sup>®</sup> v.12 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) にて実施し、5%未満の危険率 ( $P < 0.05$ ) の場合に統計学的に有意差があるとみなした。両群間における平均年齢、処方日数の差についてはそれぞれ Student *t* 検定, Mann-Whitney *U* 検定を用いて統計解析を行った。PCAs の低血糖に対する PMDA の注意勧告前後での抗菌薬処方量の差については Student *t* 検定により解析した。

#### 2-6. 倫理的配慮

本研究に用いたデータは JMDC により連結不可能匿名化をされていることから、各患者に対して同意を得ることは不要とした。本研究プロトコルならびにインフォームドコンセントを取得しなくてよいことは岡山大学倫理委員会により承認を受けた (No. 1512-012)。

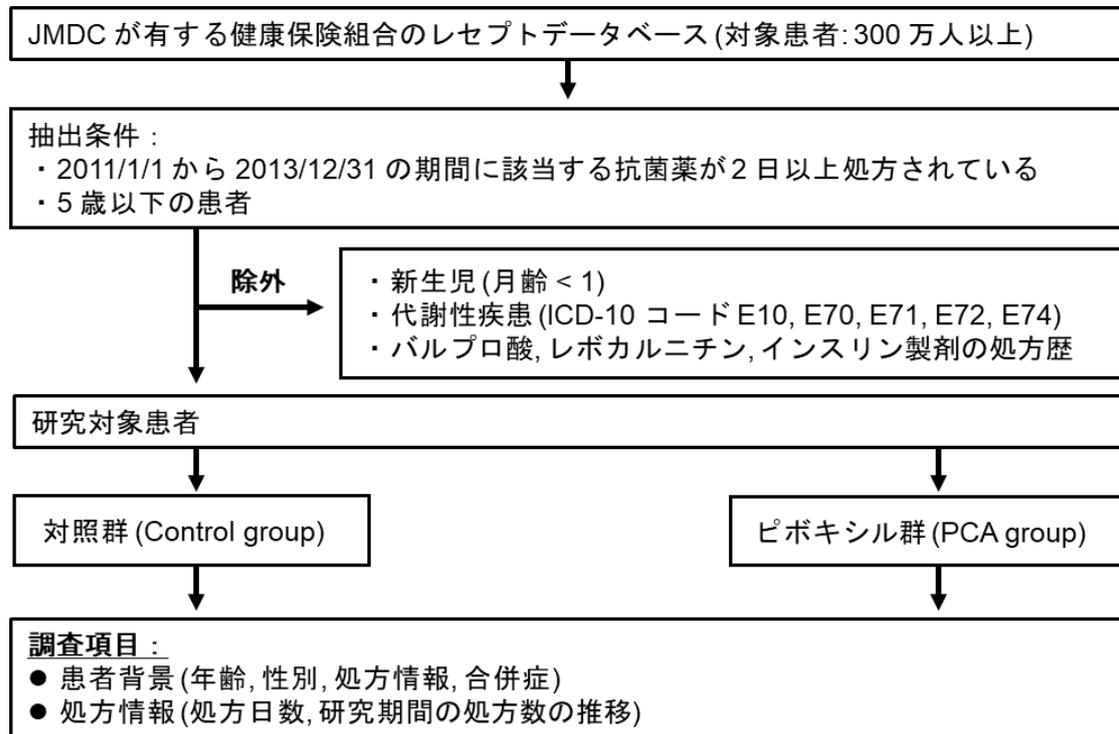


図 6. 第 1 章における研究の概略

ICD-10, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision; PCA, pivalate-conjugated antibiotic.

### 3. 結果

#### 3-1. 対象患者の特徴

保険加入年月ならびに離脱年月等を用いて算出した JMDC レセプトデータベースに含まれる 0-5 歳の総患者数を図 7 に示す。そのうち研究適格基準を満たした対象者の特徴を表 5 に示す。適格基準を満たした対象者は全体で 179,594 人であった。そのうち 93,743 人 (52.2%) が男性であり、平均年齢 (±標準偏差) は  $3.16 \pm 1.55$  歳となっていた。ピボキシル群は 142,065 人 (男性 74,606 人 [52.5%]) を含み、総処方回数は 454,153 件であった。対照群は 134,412 人 (男性 70,404 人 [52.4%]) を含み、総処方回数は 417,287 件であった。ピボキシル群および対照群における平均年齢 (±標準偏差) はそれぞれ  $3.21 \pm 1.55$  歳,  $3.10 \pm 1.55$  歳であった。平均年齢は両群間で統計学的に有意な差を認めしたが ( $P < 0.001$ ), その差はわずかであった。抗菌薬の処方日数の中央値 (範囲) はピボキシル群で 4 日 (2-98), 対照群で 4 日 (2-188) となっていた。処方日数は対照群で有意に長かった (図 8,  $P < 0.001$ )。しかし、全体として両群間の背景因子には大きな差は認めなかった。

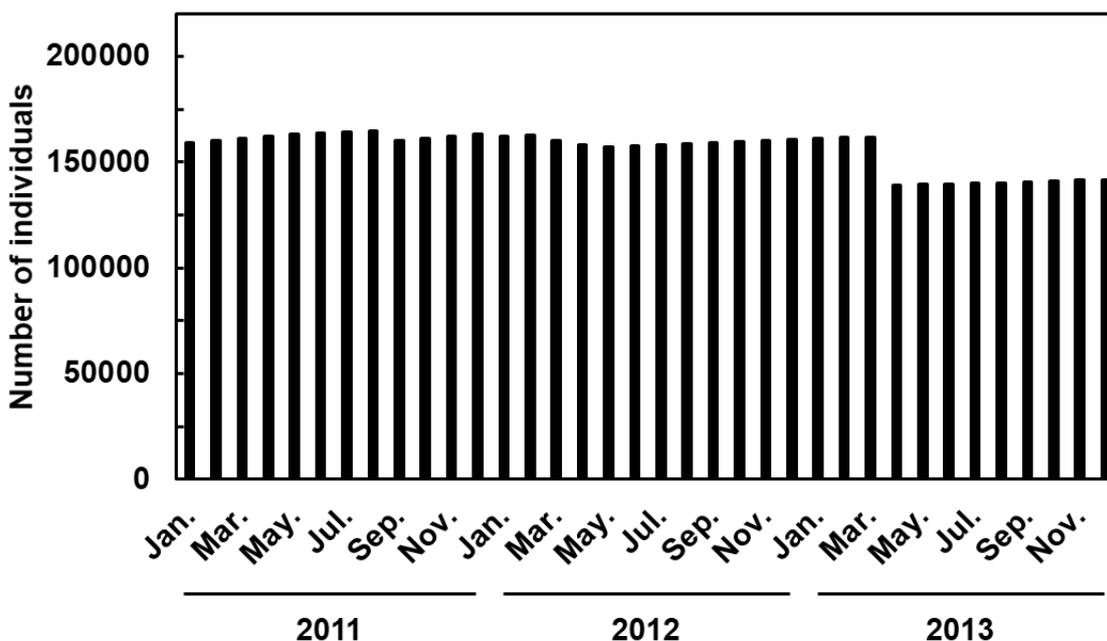


図 7. JMDC レセプトデータベースに含まれる 0-5 歳の小児患者数 (新生児を除く)

表 5. 研究適格患者の特徴

Characteristics	Control group n = 134,412	PCA group n = 142,065
Number of visits <sup>a</sup>	417,287	454,153
Age		
Mean (SD)	3.10 (1.55)	3.21 (1.55)
Infant (%)	33,569 (8.05)	31,463 (6.93)
1–2 years old (%)	162,691 (39.0)	169,619 (37.3)
3–4 years old (%)	158,426 (38.0)	176,961 (39.0)
5 years old (%)	62,601 (15.0)	76,110 (16.8)
Gender		
Male (%)	70,404 (52.4)	74,606 (52.5)
Number of days of drug supply		
Mean (SD)	5.36 (3.91)	4.90 (2.34)
≤7 days (%)	358,172 (85.8)	409,182 (90.1)
8–14 days (%)	53,106 (12.7)	42,328 (9.32)
≥15 days (%)	6,009 (1.44)	2,643 (0.58)
Comorbidities		
Dehydration (%)	6,201 (1.49)	8,680 (1.91)
Gastroenteritis (%)	87,201 (20.9)	89,593 (19.7)
Adrenal insufficiency (%)	41 (0.010)	61 (0.013)
Hypopituitarism (%)	194 (0.046)	253 (0.056)
Type 2 diabetes mellitus (%)	46 (0.011)	47 (0.010)

SD, standard deviation; PCA, pivalate-conjugated antibiotic.

<sup>a</sup> 研究対象薬の処方があった診療年月の合計.

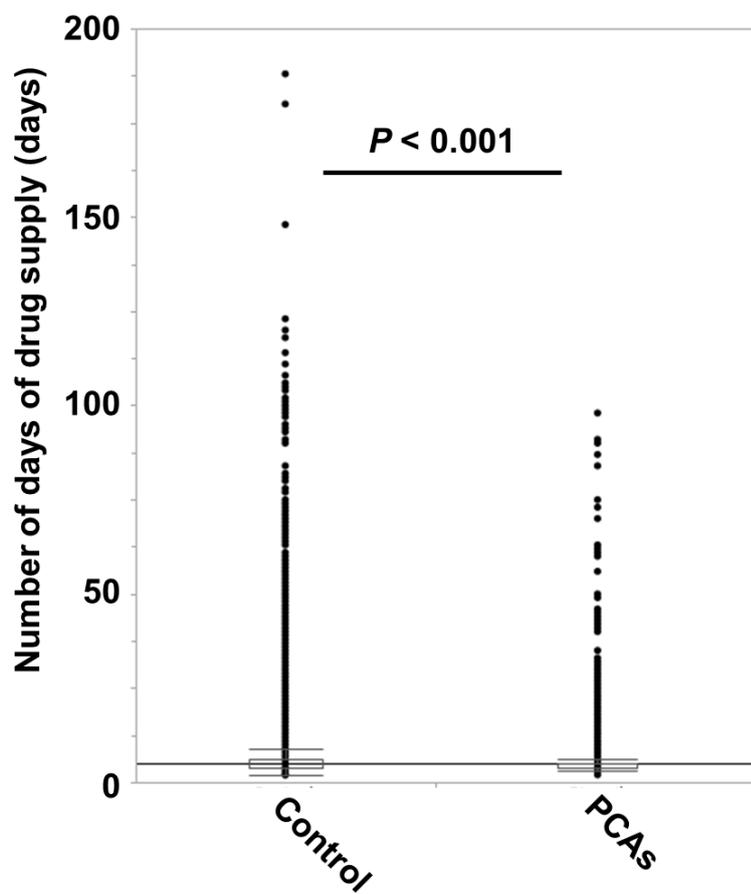


図 8. 両群における抗菌薬の処方日数

対照群 (Control) , ピボキシル群 (PCAs) の処方日数をそれぞれ調査し, 両群間の処方日数の差を解析した (Mann-Whitney  $U$  test,  $P < 0.001$ ).

PCAs, pivalate-conjugated antibiotics.

### 3-2. 対象期間内における抗菌薬処方数の推移

対象期間内の各群における抗菌薬の処方数の推移を図 9 に示す。対象期間内の各月の処方動向は両群間で類似していた。PMDA より PCAs による低血糖の注意喚起がなされた 2012 年 4 月前後で両群ともに明らかな処方パターンの変化を認めなかった。

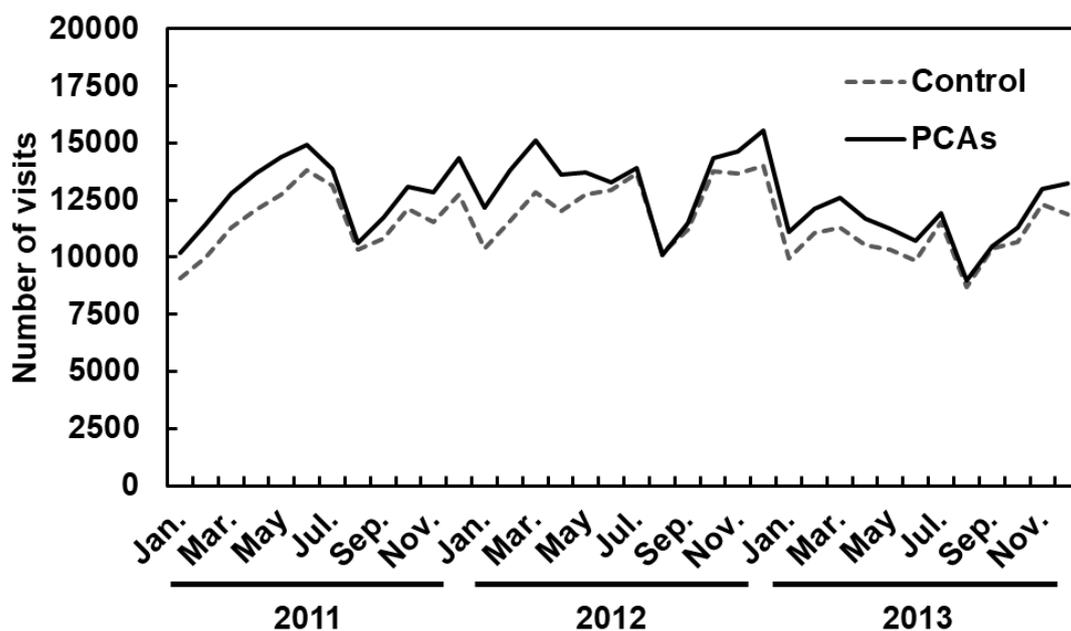
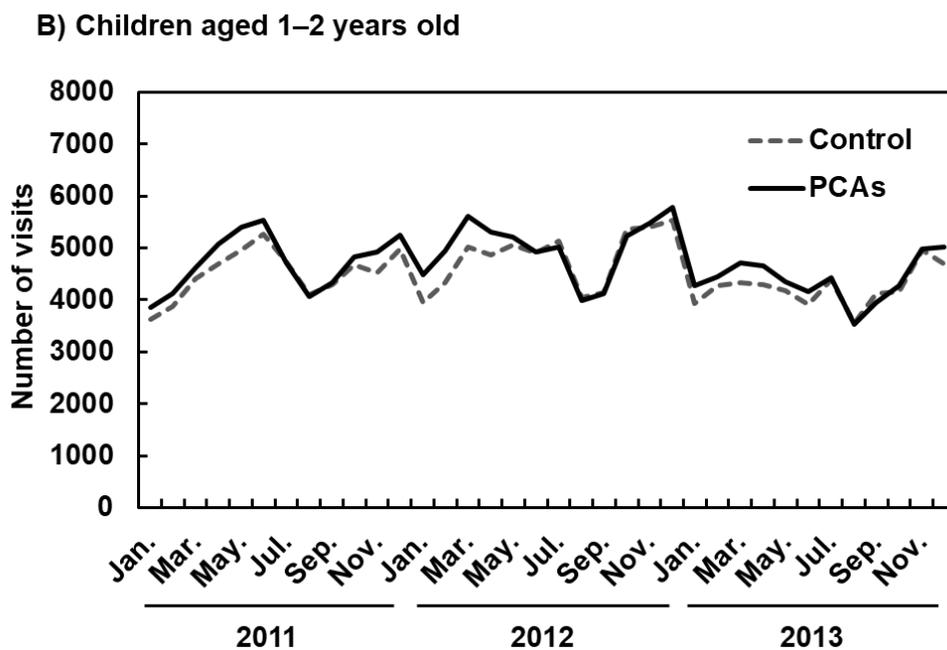
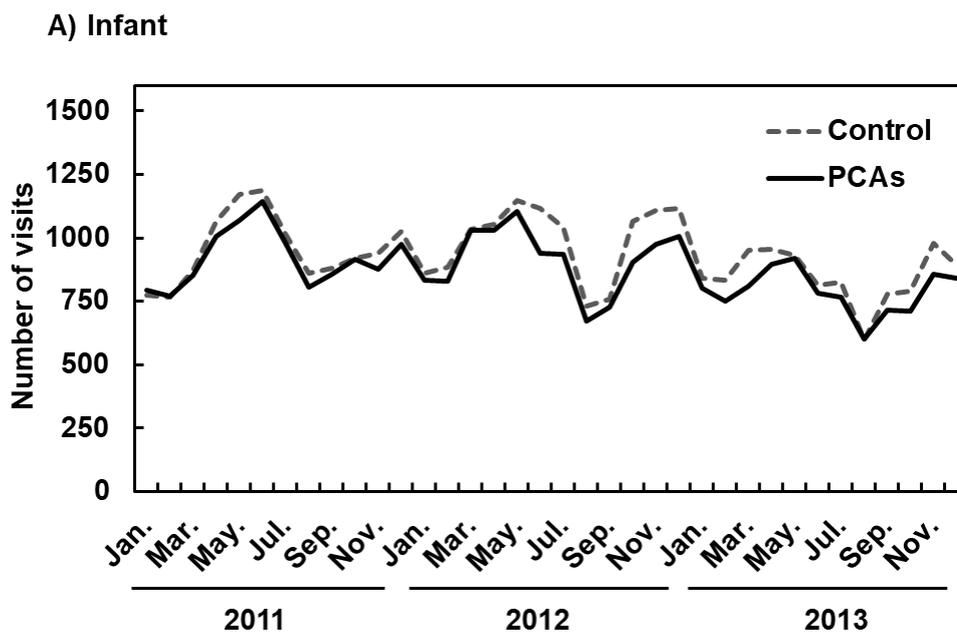


図 9. 研究期間内における対象抗菌薬の処方推移

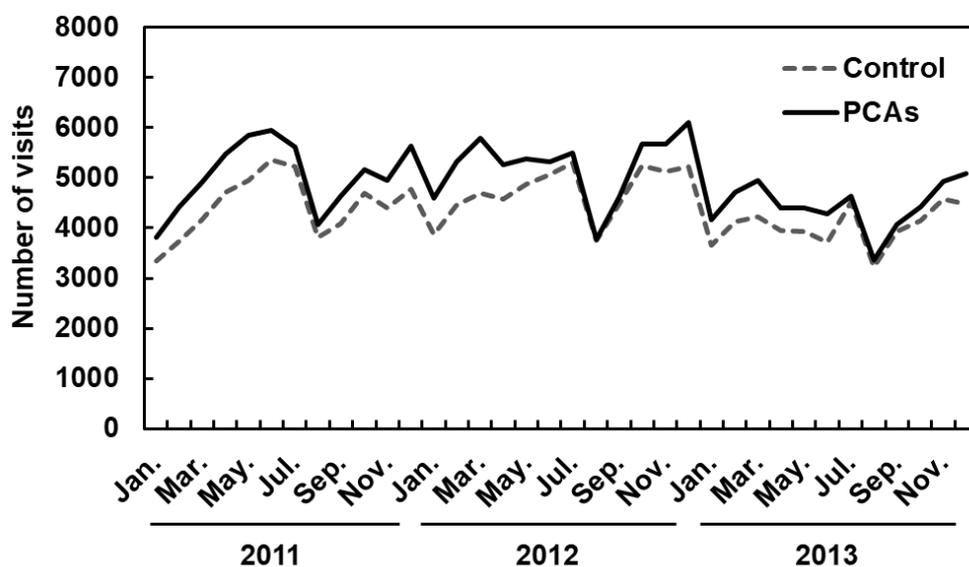
対象抗菌薬が処方された診療年月の合計（総処方数）について月毎に両群で集計した。点線は対照群（Control）、黒の実線はピボキシル群（PCAs）を示している。PCAs, pivalate-conjugated antibiotics.

### 3-3. 年齢層別の抗菌薬の処方推移

年齢層別の各群における抗菌薬の処方数の推移を図 10 に示す。各年齢層において、研究期間内の処方動向はピボキシル群と対照群で類似した傾向を示していた。また、両群ともに 2012 年 4 月前後で明らかな処方パターンの変化を認めなかった。



C) Children aged 3–4 years old



D) Children aged 5 years old

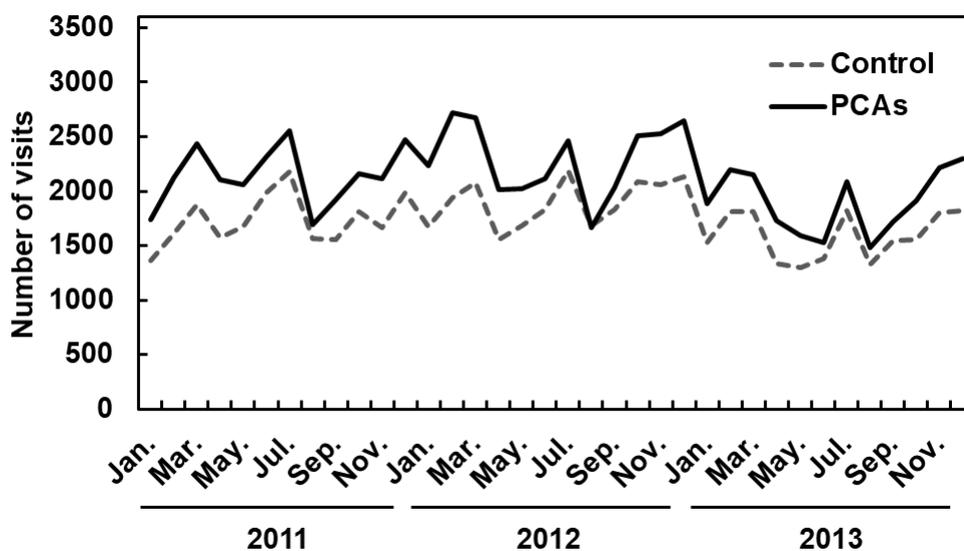


図 10. 研究期間内における対象抗菌薬の年齢別処方推移

対象抗菌薬が処方された診療年月の合計（総処方数）について月毎に両群で集計した。点線は対照群（Control）、黒の実線はピボキシル群（PCAs）を表している。図は A) 1 歳未満（乳児）、B) 1–2 歳、C) 3–4 歳、D) 5 歳における抗菌薬処方数をそれぞれ示している。PCAs, pivalate-conjugated antibiotics.

### 3-4. PCAs による低血糖に関する PMDA 注意勧告前後での処方数の変化

PMDA の注意勧告前後における両群の抗菌薬処方数を図 11 に示す。PMDA による注意勧告前後で抗菌薬処方量は両群ともに統計学的に有意な変化を認めなかった。

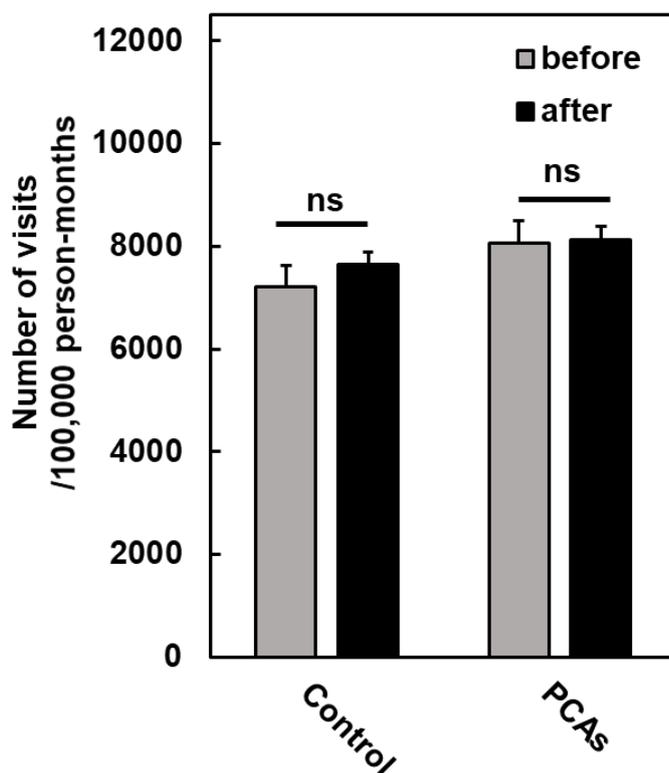


図 11. PMDA による注意勧告前後での抗菌薬処方数の変化

灰色のグラフは PCAs の低血糖に対する PMDA の注意勧告前 (2011/01–2012/04), 黒色のグラフは PMDA による注意勧告後 (2012/05–2013/12) を示している。統計解析は Student *t* 検定を用いた。エラーバーは標準誤差を示している。

ns, not significant; PCAs, pivalate-conjugated antibiotics; PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.

### 3-5. 各年齢層における PMDA 注意勧告前後での PCAs 処方数の変化

PMDA の注意勧告前後における両群の年齢層別の抗菌薬処方数を図 12 に示す。各年齢層において、PCAs の処方量は PMDA による注意勧告前後で統計学的に有意な差を認めなかった。対照群は 1-2 歳において処方数の有意な増加を認めていたが、それ以外の年齢においては統計学的に有意な差は認めなかった。

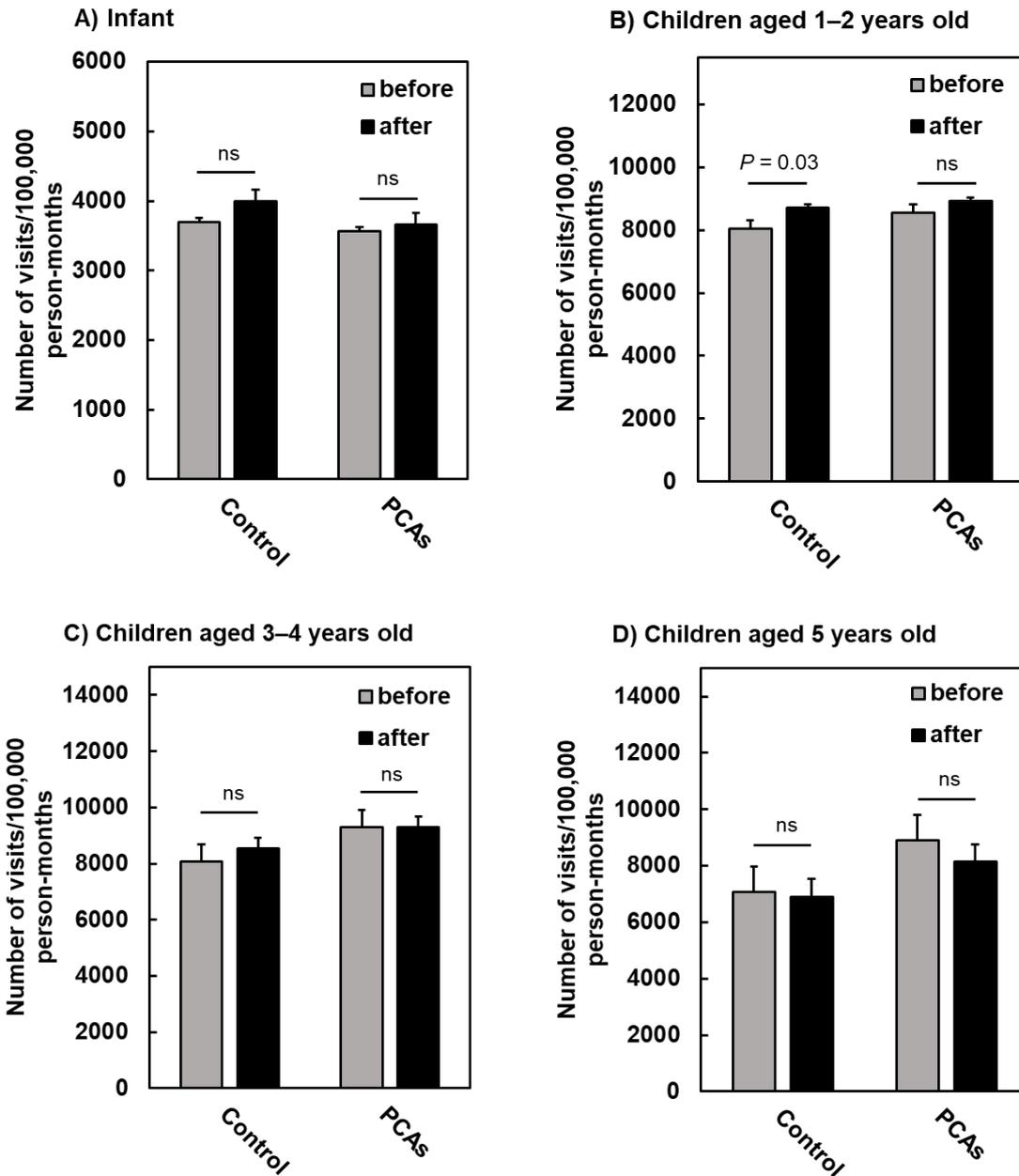


図 12. 各年齢層における PMDA 注意勧告前後での抗菌薬処方数の変化

灰色のグラフは PCAs の低血糖に対する PMDA の注意勧告前 (2011/01-2012/04), 黒色のグラフは注意勧告後 (2012/05-2013/12) を示している. 統計解析は Student *t* 検定を用いた. 図は A) 1 歳未満 (乳児), B) 1-2 歳, C) 3-4 歳, D) 5 歳における抗菌薬処方数をそれぞれ示している. エラーバーは標準誤差を示している. ns, not significant; PCAs, pivalate-conjugated antibiotics; PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.

#### 4. 考察

医薬品を安全に使用していく上では臨床効果のエビデンスのみならず、副作用についてのエビデンスの収集が重要である。医薬品の副作用情報の発信は製薬企業やPMDAが積極的に行っているが、本研究結果ではPMDAによる注意喚起後もPCAs処方の明らかな減少傾向は認めなかった(図9, 11)。PCAsによる低血糖は低カルニチン血症に続発して生じるとされている。乳幼児は体内カルニチン量が低いことからPCAsによる低血糖に特に注意するようにPMDAも指摘している。しかし、0歳や1-2歳の低年齢層においてもPMDAによる注意勧告前後で処方数の推移に明らかな変化は認めなかった(図10, 12)。1-2歳においては対照群の処方が有意な増加を認めたが、1-2歳の患者におけるPCAsの処方量は注意勧告前後で変化していなかった。そのため、本結果はPCAsの代替として対照群の抗菌薬使用が増加したものではないと考えられる。PMDAの注意勧告前後で処方動向の変化を認めなかった要因の一つとして注意喚起の効果が顕在化するには観察期間が短いという可能性が考えられる。しかし、現在でもPCAsは幅広く臨床で処方されており、十分に使用数が減少しているとは言い難いのが現状である。その他の要因としては1) PCAsによる低血糖の発生頻度が低く実臨床で経験することが少ないため、問題とならないと処方医に考えられている、2) 既報が症例報告・集積のみで対照群を設定した研究がないことから、現時点では処方を避ける必要はないと考えられているといったものが挙げられる。しかし、小児細菌感染症の治療においてPCAsに代替する薬剤は数多く存在している。また、広域抗菌スペクトルを有するPCAsの使用はAMR対策の観点からも削減すべきであり、処方量の減少を認めないというのは問題であると考えられる。

JMDCは複数の健康保険組合より収集したレセプト情報をデータベース化しており、登録患者は会社や事業所に勤務するものが大多数を占める。被扶養者を除く登録患者は就労可能な集団であるという事実から、JMDCデータベースに含まれる集団は、国民全体で考えるよりも比較的健康な集団であるというバイアスが働くと想定される。しかし、本研究で調査対象とした0-5歳の小児患者は、

通常被扶養者であるため、上記のバイアスは考慮しなくて良いと考えられる。加えて、JMDC データベースに含まれている集団は、経済的に比較的裕福である可能性もある。しかし、0-5 歳の小児期においては多くの自治体で医療費の助成があり<sup>46)</sup>、加入保険の種類により、背景疾患の違いや受けられる医療が大きく変化するとは考え難い。また、レセプト情報を扱う際の注意点として、同じ病気であったとしても医療施設毎に記載されている病名が一致しないなどの問題点が挙げられる。しかし、日本全体のレセプト情報を有しているレセプト情報・特定健診等情報データベースとは異なり、JMDC は独自の医療辞書により傷病・薬剤・診療行為などの情報に対して自動標準化処理を行っている<sup>41)</sup>。そのため、研究者により傷病名などを始めとしたデータの標準化を行う必要がなく、再現性の高いデータが提供される。今回の研究で使用した際にも、診断名や薬剤名、医療行為情報等のデータは、標準化されて記載の揺れもなく、十分なデータマネジメントが行われたデータであると考えられた。また、JMDC データベースを利用した研究報告はすでにいくつも論文化されており<sup>39,40,42,43)</sup>、疫学研究に利用する上でのデータベースの信頼度は高いと考えられる。上記を踏まえると、JMDC データベースを用いることは、本研究のリサーチクエスションを明らかにする上で問題とならないと考える。

本研究での対象集団は 2 群間で比較的類似した背景を要しており、対照群と比較して PCAs による低血糖リスクを検討することは妥当であると考えられる(表 5)。しかし、図 10 を見ると明らかなように、年齢が増加するほど PCAs の処方割合が多くなる傾向があり、解析する際には年齢の影響に考慮する必要がある。また、本研究結果では、わずかではあるが処方日数が対照群で長い傾向にあった(図 8)。この要因としては、PCAs の方が対照群の薬剤と比較して治療効果が高いために治療期間が短縮されている、あるいは A 群溶連菌の治療のように規定の治療期間が異なるなどの要因が考えられる(アモキシシリンは 10 日間、PCAs は 5 日間の内服)。一方で、この結果は対照群で感染が長期化している可能性も示唆している。感染が長期化すれば小児集団においては低血糖症を生じる

リスクは上昇すると考えられるため、両群の処方日数の違いによりバイアスが生じる可能性は否定できない。従って、低血糖リスクを解析する際には処方日数の違いも考慮して解析する必要がある。

小児期に低血糖を引き起こす疾患はいくつか存在するため (表 2), 2 群間で比較する際には交絡因子となる可能性がある。本研究では過去の報告と 2 名の小児科専門医に御助言いただき、低血糖を誘発しうる疾患として副腎機能低下症, 下垂体機能低下症, 2 型糖尿病, さらに経口摂取低下を伴っていると考えられる脱水症と胃腸炎についても調査を行うこととした。その結果, これらの疾患の罹患率は 2 群間では大きな偏りを認めなかった。しかし, 本研究における低血糖頻度が極端に低ければ, 2 群間での罹患率のわずかな違いが低血糖頻度に与える影響も十分に考慮する必要がある。第 2 章ではこのような患者背景を踏まえた上で両群の低血糖頻度を調査し, 対照群と比較して PCAs が低血糖リスクを上昇させるかを検討した。

## 第2章 乳幼児における PCAs の低血糖誘発リスクの検討

### 1. 背景

グルコースは細胞のエネルギー源として利用される最も重要な栄養素の一つで、脳を始めとする全身臓器で利用される。血漿グルコース濃度が何らかの原因で著しく低下した場合には冷汗・動悸・振戦などの交感神経症状や思考力低下・けいれんなどの中枢神経症状を呈する。低血糖は非常に危険な状態であり、時には脳機能を障害すると言われている<sup>31)</sup>。例えば、新生児期または乳幼児期に先天性高インスリン血症を原因とする低血糖を反復して経験した小児の約20–40%に精神運動発達遅滞やてんかん発症などの神経学的後遺症が生じることが報告されている<sup>47–49)</sup>。また、一過性の低血糖においても精神発達遅滞をきたす報告もあることから<sup>50)</sup>、小児の重症低血糖を予防することは臨床的に非常に重要な意味があると考えられる。特に低年齢の小児はグルコース消費量に対してグリコーゲン貯蔵が十分でないことや糖新生能の未熟性から低血糖をきたしやすいとされており注意を要する。

薬剤性低血糖を引き起こす薬剤としては $\beta$ 受容体拮抗薬、シベンゾリン、ペンタミジンおよびフルオロキノロン系薬などが報告されている<sup>51)</sup>。PCAs も低血糖を惹起することが報告されているが、上記の薬剤と比較するとデータが少ないのが現状である。その要因として PCAs による低血糖は発生頻度が低く、評価可能な人数を含むコホートを設定するのが難しいことが上げられる。しかし、第1章で明らかにしたように JMDC データベースを利用することで豊富な対象者を確保可能であり、この問題を解決できる可能性が考えられる。また、ピボキシル群および対照群の患者背景は類似していたことから、2群間の比較を行うことは妥当であると思われる。そこで、第2章では PCAs ならびに対照抗菌薬による低血糖頻度を調査し、PCAs の低血糖リスクを明らかにすることを目的とした。

## 2. 方法

### 2-1. 研究デザイン・データソース

研究デザイン・データソースは第 1 章 2. 方法 2-1. 研究デザイン・データソースと同一である.

### 2-2. 対象薬剤

対象薬剤は第 1 章 2. 方法 2-2. 対象薬剤と同一である.

### 2-3. 対象患者

対象患者は第 1 章 2. 方法 2-3. 対象患者と同一である.

### 2-4. 低血糖の定義

「ICD-10 コード (E160, E161, E162) 」あるいは「10%または 20%ブドウ糖注射液の処方」を本研究における低血糖と定義した. ICD-10 コード: E160, E161, E162 に含まれる疾患のうち明らかに PCAs と関連がないと判断した疾患, 例えば「高インスリン血症」などは低血糖イベントから除外した. ICD コードにより定義された低血糖は実臨床における低血糖をある程度反映すると過去に報告されているが<sup>52)</sup>, 低血糖の診断名がレセプトに記載されていない可能性もある. PCAs の発生頻度は低いことが予測されることから, 本研究では検出力を増加させるために小児低血糖に対する標準的治療の一つである「10%あるいは 20%ブドウ糖注射液の処方」も低血糖イベントとした. 経口ブドウ糖の使用については JMDC データベースから検出するのが困難であるのに加えて臨床的に重要でない軽度低血糖を反映している可能性が高いため, 本研究では低血糖イベントに含めなかった.

### 2-5. 解析

上記に定義した低血糖イベントを両群でそれぞれ調査した。同一患者において、異なる年月にPCAsと対照群の薬剤が処方されていた場合には別々に解析を行い、同一年月に両群の薬が処方されている場合には解析より除外した。抗菌薬と関連性が少ない低血糖を除外するため、抗菌薬処方と同月あるいは翌月に上記の低血糖が生じた場合に抗菌薬関連の低血糖として解析を行った。ICD-10コードによる病名は低血糖が改善した場合でも転帰の記載がないためにレセプト上に残っている可能性が考えられる。そのため、ICD-10コードにより定義した低血糖イベントは1患者につき一度のみをカウントした。10%または20%ブドウ糖注射液が連続した年月に処方されていた場合には低血糖とは別目的で使用されている可能性も考慮される。そのため、10%または20%ブドウ糖注射液の処方が連月行われている場合には最初の年月のみを低血糖イベントとしてカウントした。

両群における低血糖頻度をそれぞれ調査し、対照群に対するピボキシル群の低血糖頻度のオッズ比を算出した(図13)。さらに、他因子の低血糖発生への影響を可能な限り取り除くことを目的にPCAsの有無、年齢(0歳、1-2歳、3-4歳、5歳)、性別および処方日数(≤7日、8-14日、≥15日)を説明変数、低血糖を目的変数として多変量解析を行った。次に、PCAsによる低血糖が生じやすい集団の特性を検討することを目的として、年齢(0歳、1-2歳、3-4歳、5歳)または処方日数(≤7日、8-14日、≥15日)で層別化した後に、層別化に利用した変数以外を説明変数、低血糖を目的変数として同様に多変量解析を行った。

低血糖性脳症に至った症例を検出することを目的として、標準病名の「低血糖性脳症」およびICD-10コード: G92(中毒性脳症)、G934(脳症)を本研究における脳症イベントと定義した。脳症イベントは各患者につき「低血糖性脳症」の標準病名あるいはICD-10コードが初めに付与された時点のみをイベントとした。抗菌薬処方と同月および翌月に脳症が生じていた場合のみ抗菌薬関連の脳症として両群の発症率を調査した。

## 2-6. 統計解析

統計解析については JMP® v.12 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) にて実施し、5%未満の危険率 ( $P < 0.05$ ) の場合に統計学的に有意差があるとみなした。両群間の低血糖頻度の差については Fisher の正確確率検定により解析した。多変量解析にはロジスティック回帰分析を用いた。脳症については Fisher の正確確率検定により両群間の発症率の差を検討した。

## 2-7. 倫理的配慮

本研究に用いたデータは JMDC により連結不可能匿名化をされていることから、各患者に対して同意を得ることは不要とした。本研究プロトコルならびにインフォームドコンセントを取得しなくてよいことは岡山大学倫理委員会により承認を受けた (No. 1512-012)。

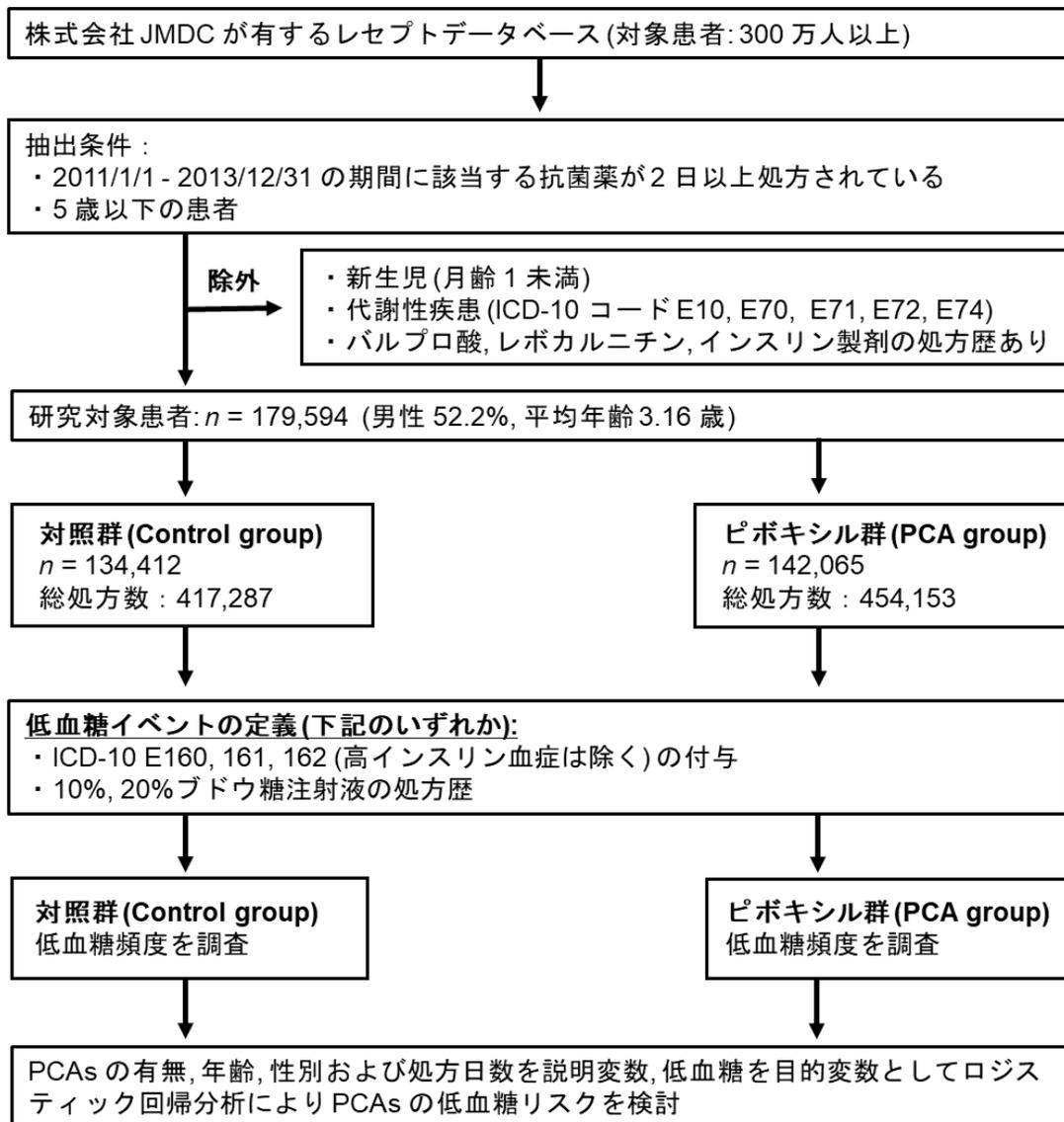


図 13. 第 2 章における研究の概略

ICD-10, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision; PCA, pivalate-conjugated antibiotic.

### 3. 結果

#### 3-1. PCAs 処方 が低血糖発生頻度に与える影響

本検討結果は表 6, 7 に示す. 本研究で定義した低血糖はピボキシル群で 3,356 件 (0.74%, 95%信頼区間 [confidence interval, CI] 0.71–0.76), 対照群で 2,605 件 (0.62%, 95% CI 0.60–0.65) 発症していた (表 6). 低血糖の頻度はピボキシル群で統計学的に有意に高かった (オッズ比 [odds ratio, OR] 1.19, 95% CI 1.13–1.25,  $P < 0.001$ , 表 7). 両群の低血糖発症率の絶対リスク差は–0.11% (95% CI –0.15– –0.08) であった. 多変量解析においても対照群と比較してピボキシル群は有意に低血糖リスクが高かった (調整 OR 1.18, 95% CI 1.12–1.24,  $P < 0.001$ , 表 7). また, 多変量解析の結果では「男性」と「3 歳以上」も低血糖のリスク因子となることが示された (表 7).

表 6. 低血糖の発生頻度

Group	Hypoglycemia	No hypoglycemia	Incidence of hypoglycemia % (95% CI)
PCAs	3,356	450,797	0.74 (0.71–0.76)
Control	2,605	414,682	0.62 (0.60–0.65)

CI, confidence interval; PCAs, pivalate-conjugated antibiotics.

表 7. 多変量解析による低血糖のリスク因子の検討

Variable	Reference	OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	<i>P</i> value <sup>a</sup>
Antibiotics				
PCAs	Control	1.19 (1.13–1.25)	1.18 (1.12–1.24)	<0.001
Gender				
Male	Female	1.14 (1.08–1.20)	1.14 (1.08–1.20)	<0.001
Age				
1–2 years old	Infant	1.00 (0.90–1.12)	1.00 (0.96–1.10)	0.938
3–4 years old	Infant	1.37 (1.23–1.53)	1.36 (1.22–1.52)	<0.001
5 years old	Infant	1.32 (1.18–1.49)	1.31 (1.17–1.48)	<0.001
Number of days drug supplied				
8–14 days	≤7 days	1.05 (0.97–1.13)	1.06 (0.98–1.15)	0.132
≥15 days	≤7 days	0.93 (0.71–1.20)	0.96 (0.75–1.28)	0.623

OR, odds ratio; CI, confidence interval; PCAs, pivalate-conjugated antibiotics.

<sup>a</sup>Logistic regression analysis.

### 3-2. 抗菌薬種類別の低血糖発生頻度

抗菌薬種類別の低血糖頻度について表 8 に示す。全体で最も多く処方されていた抗菌薬はセフトレンピボキシルであり、次いでアモキシシリンであった。ピボキシル群で最も多かった処方はセフトレンピボキシル、次いでセフカペンピボキシルであり、2 剤がピボキシル群の 85.8%を占めていた。ピボキシル群あるいは対照群ともに薬剤間で低血糖イベントの発生率に大きな差を認めなかった。

表 8. 抗菌薬別の低血糖頻度

Drugs	Total number of prescriptions	Incidence of hypoglycemia (% , 95% CI)
PCA group		
Cefcapene pivoxil	157,852	1,190 (0.75, 0.71–0.80)
Cefditoren pivoxil	231,598	1,713 (0.74, 0.71–0.77)
Cefteram pivoxil	47,517	310 (0.65, 0.58–0.72)
Tebipenem pivoxil	17,186	143 (0.83, 0.71–0.98)
Control group		
Amoxicillin	216,121	1,260 (0.58, 0.55–0.62)
Cefaclor	13,147	80 (0.61, 0.49–0.76)
Cefdinir	132,102	878 (0.66, 0.62–0.71)
Cefpodoxime proxetil	24,151	169 (0.70, 0.60–0.81)
Faropenem	27,288	183 (0.67, 0.58–0.78)
Others	4,478	35 (0.78, 0.56–1.09)

CI, confidence interval; PCA, pivalate-conjugated antibiotic.

### 3-3. PCAs 暴露による低血糖が生じやすい患者背景の探索

年齢・処方日数により層別化し, PCAs の低血糖リスクを検討した結果を表 9 に示す. 全年齢層において PCAs の処方では低血糖リスクを増加させた. その影響は低年齢 (< 3 歳) で大きい傾向が認められた. また, 処方日数が 7 日以内の短期投与の場合でも PCAs の処方は低血糖リスクを増加させていた. 処方日数が 8–14 日の場合にも同様に PCAs の処方は有意に低血糖リスクを高めたが, 処方日数が 15 日以上の場合にはその差は統計学的に有意ではなかった. しかし, 処方日数が長期化するごとに PCAs による低血糖発症の効果量は高くなる傾向を認めた.

表 9. 年齢・処方日数別の PCAs の低血糖リスク

Variable	Adjusted OR (95% CI)	<i>P</i> value <sup>a</sup>
Age		
Infant	1.32 (1.08–1.63)	0.007
1–2 years old	1.20 (1.10–1.32)	<0.001
3–4 years old	1.15 (1.06–1.24)	<0.001
5 years old	1.16 (1.03–1.31)	0.017
Number of days drug supplied		
≤7 days	1.17 (1.11–1.24)	0.007
8–14 days	1.22 (1.05–1.41)	0.011
≥15 days	1.57 (0.90–2.69)	0.11

OR, odds ratio; CI, confidence interval; PCAs, pivalate-conjugated antibiotics.

<sup>a</sup>Logistic regression analysis.

### 3-4. PCAsによる低血糖性脳症の調査

本検討結果は表 10 に示す。脳症はピボキシル群で 25 件、対照群で 28 件生じていた。脳症の発症率は両群間で統計学的に有意な差は認めなかった ( $P = 0.49$ )。低血糖イベントと同月に脳症イベントが生じている症例はピボキシル群で 2 件、対照群では 1 件であり、統計学的に有意な差は認めなかった ( $P = 1.00$ )。

表 10. 脳症の発症率

Event	Control group	PCA group	<i>P</i> value <sup>a</sup>
Encephalopathy (%)	28 (0.007)	25 (0.006)	0.49
Hypoglycemic encephalopathy	1	2	1.00

PCA, pivalate-conjugated antibiotic.

<sup>a</sup>Fisher's exact test

#### 4. 考察

本章の結果からは、PCAs の処方有意に低血糖リスクを高める可能性が示唆された (表 7). 本研究結果はこれまでに報告されている症例報告・集積とは異なり、対照群を設定して集団における PCAs の低血糖リスクを検証した世界で初めての結果である。また、PCAs による低血糖の効果量は、低年齢ほど高く、処方日数が長期化するに従い高くなる傾向があることが示唆された (表 9). 低年齢の小児は脳などでのグルコース消費量に対してグリコーゲン貯蔵量が少なく、糖新生能が未熟であるとされる。さらに、乳児期は血中カルニチン濃度が成人と比して低値であることも報告されており<sup>53)</sup>、生体内で最もカルニチンが分布している筋肉の量も少ない。ヒトのカルニチン供給源は食事由来あるいは体内での生合成に由来しているが、乳児期にはカルニチン合成に重要な酵素である  $\gamma$ -ブチロバタインジオキシゲナーゼの活性が低いことが知られている<sup>54,55)</sup>。従って、低年齢の小児は PCAs による低血糖が生じやすいことが予想され、本研究結果はそれと合致する。また、処方日数が長くなるにつれて低血糖リスクが高まる傾向にあることも本研究結果が PCAs に由来する低血糖を観察していることを示唆している。一方で、対照群においても一定頻度で低血糖を発症していた (表 6). 研究対象者のレセプト病名で多かったのは急性気管支炎などの呼吸器感染症であったが、低年齢の小児患者においては呼吸器感染症でも容易に経口摂取低下をきたすと考えられる。そのため、対照群の低血糖やピボキシル群の低血糖の一部もこうした感染症に伴う経口摂取不良に起因する低血糖ではないかと推測される。また、ピバリン酸に限らず  $\beta$  酸化により分解されない一部の有機酸はカルニチン抱合を受けて尿中に排泄され、低カルニチン血症をきたしうることが知られている<sup>20)</sup>。しかしながら、対照群の抗菌薬は未変化体で尿中排泄されるものが主であり、対照群の抗菌薬に付与されている側鎖などの影響で低カルニチン血症からの低血糖が生じた可能性は少ないと考えられる。

処方日数で層別化した解析結果では 7 日以内の PCAs の処方でも低血糖リスクが統計学的に有意に高いことが示された (表 9). 過去の症例報告によると

PCAs の長期的な処方が低血糖を引き起こすとされている<sup>24,25)</sup>。一方で、7人の女児を対象とした過去の研究では、ピボキシル基含有ペニシリン系薬の pivampicillin, pivmecillinam を7日間使用することで血清カルニチン濃度が投与前の15%にまで減少したことを明らかにしている<sup>19)</sup>。別の研究においても同様に7日間の pivmecillinam の使用で血清カルニチン濃度が投与前の30%まで低下することが報告されている<sup>56)</sup>。従って、1週間以内の PCAs 暴露でも低カルニチン血症が生じることと鑑みると PCAs の処方が1週間以内であっても低血糖が生じることには矛盾はないと考える。

多変量解析の結果では「男性」と「3歳以上」であることが低血糖のリスク因子となることが示された(表7)。しかし、本結果を臨床的に説明するのは難しい。一般的には年齢が小さいほど肝臓のグリコーゲン貯蔵量は少なく、加えて糖新生能は低いことから低血糖となりやすいと予想される。性別に関しても、成人期では低血糖に対するカテコラミン反応性に性差があることが報告されているが<sup>57)</sup>、5歳以下の小児では性ホルモンの分泌は十分でないために性差が生じるかは明らかではない。従って、本結果は検討できていない何らかの交絡因子の関与が疑われる。しかし、本研究では「男性」や「年齢」に関する低血糖リスクを明らかにすることを目的としておらず、新たな研究により詳細を明らかにすることが望まれる。

本研究では PCAs が有意に低血糖リスクを高める可能性が示唆されたが、その絶対リスク差は0.11%と非常に小さかった。小児感染症の多くはウイルスが原因のため抗菌薬の処方是不要であるが、実臨床ではしばしば処方がなされている。実際に米国の研究において、呼吸器感染症のうち細菌の関与が示唆された感染は30%未満であったにも関わらず、50%以上の症例抗菌薬が処方されていたと報告されている<sup>9)</sup>。また、レセプトデータを用いた国内の研究では乳幼児の60%以上に抗菌薬が処方されており、その大半は PCAs を含む第三世代セファロsporin系薬であることが報告されている<sup>42)</sup>。このことから PCAs は小児患者に対して最も処方されている抗菌薬の一つであり、抗菌薬処方が不要な症例にも使用

されている可能性がある。対照群と比較したPCAsによる低血糖の絶対リスク差は小さいが、一方で、理論的には100,000処方あたり110件にPCAsに関連する低血糖が生じていると言える。PCAsに代替薬がなく、唯一の治療選択肢であれば、この数値は些細なものであり、使用を控えるべきではない。しかし、多くの小児感染症患者に対して第3世代セファロスポリン系薬のような広域抗菌スペクトルを有する抗菌薬は必要なく<sup>37)</sup>、第3世代セファロスポリン系薬が必要とされる患者においてもピボキシル基を持たない抗菌薬で十分に対応は可能である。米国などの諸外国ではPCAsは臨床でほとんど使用されていないことに鑑みても、PCAsを使用しなければならない状況はほとんど想定されない<sup>15,58)</sup>。従って、低血糖頻度が110件/100,000処方と低くともPCAsの処方は可能な限り最小限にとどめるべきであると考えられる。

本研究による検討では低血糖性脳症は非常に頻度が少なく、両群間で大きな差を認めなかった(表10)。この要因としては1)実際に低血糖性脳症の頻度が非常に少ない、2)ICD-10コードにより低血糖性脳症を検出する方法が実臨床のイベントを検出するのに不適切であったなどが考えられる。しかし、重篤な低血糖から低血糖性脳症に至った報告が実際にあることや脳症に至らずとも小児期の重症低血糖は神経学的後遺症を残す可能性があることを踏まえるとPCAsによる低血糖は無視して良い副作用ではないと考える<sup>26,50)</sup>。また、PCAsは広域抗菌スペクトルを有していることから、処方頻度が高いことは副作用リスクのみならずAMR対策の観点からも好ましくない。従って、乳幼児に対してPCAsを使用するのは代替薬がない場合に限定して、低カルニチン血症や低血糖症に注意しながら使用することが望ましいと考える。

本研究では、レセプトデータベースに含まれるリアルワールドデータを用いた後ろ向き調査により、PCAsの低血糖リスクを検証した。PCAsの使用と低血糖の因果関係を証明するためには、未知の交絡因子を2群間で調整できるランダム化比較試験や予め想定される交絡因子を決定し、情報収集が可能な前向きコホート研究といった前向き研究の方が優れている。しかし、PCAsによる低血糖

は頻度が非常に少ないことが予想されるため、必要な症例数を確保するために長い年月がかかること、あるいは副作用リスクを検証することを主目的として介入試験を実施することは倫理的な問題を有することから現実的な方法ではない。また、複数施設の後向き研究を実施したとしても、調整因子の考慮が可能なだけの「低血糖イベント」を得るのは困難であると考えられた。そこで、本研究では大規模集団を含むレセプト情報を用いた観察研究を実施することとした。後ろ向き研究の中でも稀な事象の要因を検証するためには症例対照研究が優れている。一方で、小児期に生じる低血糖は決して稀な事象ではないこと、小児期の低血糖は多数の要因で生じることが知られており<sup>31)</sup>(表 2)、PCAs の使用による低血糖はその中でも少数派であると想定されることから、本研究の仮説を検証するには適したデザインではないと考えた。そのため、本研究では後ろ向きコホート研究をデザインとして採用することとした。

本観察研究で得られた「PCAs の使用は低血糖リスクを高める」という結果は必ずしも因果関係を示しているわけではない。観察研究では相関関係と因果関係を区別することが難しいので、臨床的な考察を加えて因果関係を推論することが重要である。因果関係を証明する上では理想的な状況は、検証したい暴露因子以外の背景因子が完全に一致した対照と比較することであるが、臨床研究においてはそのような状況を作り出すのは不可能である。観察研究において、原因-結果関係以外で関連を示す可能性としては、1) 偶然誤差によるもの、2) 系統誤差 (バイアス) によるもの、3) 結果-原因関係によるもの、4) 交絡によるものが挙げられる<sup>59)</sup>。本研究では症例数が非常に豊富な集団を利用していることから、本研究で得られた「PCAs の使用は低血糖リスクを高める」という結果が偶然誤差であるという可能性は限りなく少ないと考えられる。次に、系統誤差についてであるが、研究期間内で治療指針として利用されていたと思われるガイドラインでは PCAs とアモキシシリンなどの対照薬は同列に推奨されていた<sup>35,36)</sup>。このことから、2 群間における偏りは少ない可能性がある。また、対照群を設定する際にバイアスを減らす方法として、マッチングと対象者の限定という

方法が挙げられる<sup>59)</sup>。本研究では対照群選定の際にマッチングを行っていないが、0-5歳の患者のみを適格基準として設定したことでピボキシル群と対照群の患者背景を揃えている。その結果、第1章で示したように年齢、性別など両群の患者背景は比較的類似しており(表5)、対照群と比較検討することは妥当性があると考えられる。また、小児期に低血糖の原因となる疾患に罹患していることは稀であると推測され、実際に副腎機能低下症、下垂体機能低下症および2型糖尿病に罹患している患者は少なかった(表5)。そのため、「PCAsが低血糖のリスクを高める」という結果は、低血糖リスクの因子が2群間の不均一に存在したことにより生じた結果ではない可能性が示唆される。また、本研究での対照群の薬剤は国内で認可を受けている全経口βラクタム系薬を対象としておらず、対象薬剤を広げることで結果が変わりうる可能性も考えられる。しかし、薬剤別の低血糖頻度については各群間内で大きな差を認めなかった(表8)。従って、PCAsを除くすべての経口βラクタム系薬を対照群として設定しても本研究結果には大きな影響を与えないと考える。一方で、本研究では抗菌薬暴露と低血糖発生の時間関係を詳細に検討できておらず、「PCAsの処方による低血糖頻度を高める」という関連が結果-原因関係であることは否定できない。しかし、動物実験やヒトでの検証によりPCAsに暴露することで低カルニチン血症が惹起されること<sup>24-27,60)</sup>、また、低カルニチン血症が低血糖を惹起する報告があることから<sup>31)</sup>、PCAsが低血糖の原因であるという生物学的妥当性は十分にあると考えられる(図3,4)。低血糖が生じた患者の感染症治療にPCAsが選択されるというバイアスを考えた場合、症例報告でPCAsが低血糖を惹起することが指摘されていることを踏まえれば、そのようなバイアスが働く可能性は考えづらい。しかしながら、「PCAsの処方による低血糖頻度を高める」という関連が結果-原因関係ではないことを証明する直接的なデータはなく、本研究の限界の一つであると考えられる。

因果関係を推論する上で、関連の一致性、関連の強さ、量-反応関係、生物学的妥当性を考察することが重要であるとされる<sup>59)</sup>。関連の一致性については過去の報告との合致性を意味しているが、今回は集団を対象として実施した過去の

研究が存在しないため、検討することが難しい。しかし、症例報告・集積では PCAs による低血糖が報告されていること<sup>24-27)</sup>、また、過去の報告<sup>33)</sup>と同様に本研究においても低年齢において PCAs による低血糖頻度への影響が強かったことを考慮すると、少なからず一致性を有すると考える。一方で、PCAs と低血糖の関連は非常に弱く (表 7)、関連の強さという観点からは因果関係を支持するとは言えない。次に、量-反応関係であるが、レセプト情報では体重のデータが記載されていないために各症例の投与量については検討できていない。しかし、処方日数に応じて PCAs と低血糖の関連が強くなる傾向があることから、少なからず量-反応関係はあると考えられる (表 9)。生物学的妥当性は上述の通り説明可能であるため (図 3, 4)、上記を踏まえると PCAs と低血糖の関連は原因-結果関係であることが少なからず示唆された。

### 第3章 PCAsによる低血糖誘発リスクの妥当性の検討

#### 1. 背景

第2章では、PCAsが処方された集団では対照群と比較して低血糖頻度が高い可能性が示唆された(表7)。しかし、低血糖は様々な併存疾患で惹起される可能性がある。小児低血糖の原因としてはケトン性低血糖や高インスリン血症に伴う低血糖が最も多いとされている。その他にも副腎機能低下症、成長ホルモン分泌不全症を含む下垂体機能低下症、糖・アミノ酸・脂肪酸代謝異常症、肝臓疾患、感染性胃腸炎や敗血症といった感染症、薬剤性など多数の要因が低血糖の原因として挙げられる<sup>31,51)</sup>(表2)。第2章では、目的変数が「低血糖ある/なし」の2値データであるため、多変量解析としてロジスティック回帰分析を用いた。説明因子として年齢、処方日数、性別を選択しており、これらの因子による交絡は検討している。その他にもインスリン製剤使用患者や糖・アミノ酸・脂肪酸代謝異常症の罹患者など低血糖リスクが高いと考えられる患者を対象より除外して解析しているが、まだ十分に交絡の影響を検討できているとは言い難い。加えて、レセプト情報では血漿グルコース濃度に関する情報が得られないことから、本研究では低血糖をICD-10コードあるいは10%または20%ブドウ糖注射液の処方という代替指標で定義しているという問題点も有する。ICDコードによる低血糖はある程度実臨床における低血糖を反映している可能性があるが<sup>52)</sup>、10%または20%ブドウ糖注射液は輸液の調製などを目的として処方される例も想定される。また、レセプト情報には事実とは異なるレセプト病名も含まれるため、上記の定義では真の低血糖を過不足なく検出しているわけではない。

そこで、本章では第2章で得られた「PCAsの処方が低血糖頻度を高める」という結果の確からしさを検証するために、低血糖を惹起しうる合併症や併用薬剤の有無で層別化した後に解析を行うサブグループ解析と低血糖の定義など条件を変更して解析を行う感度分析を行った。

## 2. 方法

### 2-1. 研究デザイン・データソース

研究デザイン・データソースは第1章 2. 方法 2-1. 研究デザイン・データソースと同一である。

### 2-2. 対象薬剤

対象薬剤は第1章 2. 方法 2-2. 対象薬剤と同一である。

### 2-3. 対象患者

対象患者は第1章 2. 方法 2-3. 対象患者と同一である。

### 2-4. サブグループ解析における低血糖の定義

サブグループにおける低血糖の定義は第2章 2. 方法 2-4. 低血糖の定義と同一である。

### 2-5. サブグループ解析における検討因子

糖・アミノ酸・脂肪酸代謝異常症の罹患者およびインスリン製剤・バルプロ酸・レボカルニチン処方歴を有する患者に関しては、第2章のPCAsによる低血糖リスクの解析においてすでに除外している。そのため、その他に低血糖を惹起すると考えられる疾患あるいは10%または20%ブドウ糖注射液を使用する可能性がある疾患として、脱水症 (ICD-10 コード: E86), 胃腸炎 (ICD-10 コード: A0), 副腎機能低下症 (ICD-10 コード: E271, E272, E273, E274, E278, E279, E896), 下垂体機能低下症 (ICD-10 コード: E230, E231, E233, E236, E237, E893) および2型糖尿病 (ICD-10 コード: E10, E11, E12, E13, E14]) についてサブグループ解析で検討することとした。併用薬剤の影響を調べる目的として、低血糖リスクを有すると報告されているβ受容体遮断薬 (アテノロール, ビソプロロール, ベタキソロール, メトプロロール, アセブトロール, エスモロール, セリプロロール, ソ

タロール, ナドロール, ニプラジロール, ブフェトロール, プロプラノロール, カルテオロール, ピンドロール, アモスラロール, アロチノロール, カルベジロール, ラベタロールおよびベバントロール [点眼など局所作用を期待した製剤は除く]), フルオロキノロン系抗菌薬 (点眼など局所作用を期待した製剤は除く), 抗不整脈薬 (ジソピラミドおよびシベンゾリン) およびスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤についてサブグループ解析で検討することとした。

## 2-6. 感度分析における低血糖の定義

「ICD-10 コード (E160, E161, E162) の付与」ならびに「10%または20%ブドウ糖注射液の処方」が同月に存在した場合のみを感度分析における低血糖イベントと定義した。第2章と同様に「高インスリン血症」などのPCAsに関連が乏しいと考えられる病名は低血糖イベントから除外した。

## 2-7. 解析

サブグループ解析を行う前に上述した合併症の有無と低血糖の関連について検討した。次に、サブグループ解析として上述した合併症がない集団を対象にPCAsの有無, 年齢 (0歳, 1-2歳, 3-4歳, 5歳), 性別および処方日数 ( $\leq 7$ 日, 8-14日,  $\geq 15$ 日) を説明変数, 低血糖を目的変数として多変量解析を行った。低血糖誘発リスクを有する併用薬剤に関しては各薬剤が抗菌薬と同時に処方されている診療年月を調査した。また, 低血糖誘発リスクを有する併用薬剤が処方されている診療年月のうち低血糖が生じている診療年月を調査して, 併用薬剤に関連すると考えられる低血糖の発症率を記述した。最後に, 低血糖誘発リスクを有する併用薬剤の有無で層別化を行い, 併用薬剤を使用していない集団を対象にPCAsの有無, 年齢 (0歳, 1-2歳, 3-4歳, 5歳), 性別および処方日数 ( $\leq 7$ 日, 8-14日,  $\geq 15$ 日) を説明変数, 低血糖を目的変数として多変量解析により解析した。

感度分析では上記に定義した低血糖イベントをピボキシル群および対照群でそれぞれ調査した。同一患者において、異なる年月に PCAs と対照群の薬剤が処方されていた場合には別々に解析を行い、同一年月に両群の薬が処方されている場合には解析より除外した。抗菌薬に無関係の低血糖を除外するため、抗菌薬処方と同月あるいは翌月に上記の低血糖が生じた場合に抗菌薬関連の低血糖として解析を行った。10%または20%ブドウ糖注射液が連続した年月に処方されていた場合には最初の年月のみを低血糖イベントとした。両群における低血糖頻度をそれぞれ調査し、PCAsの有無、年齢(0歳, 1-2歳, 3-4歳, 5歳)、性別および処方日数(≤7日, 8-14日, ≥15日)を説明変数、低血糖を目的変数として多変量解析を行った。また、感度分析で再定義した低血糖をイベントとして、低血糖誘発性の併存疾患・併用薬剤による層別化を行うサブグループ解析も上記と同じ手順で実施した。

これまでの検討では同一患者に対して、複数の年月で抗菌薬が処方されている場合には別々に解析を実施している。低血糖が生じやすい症例であれば毎回の抗菌薬の暴露のタイミングで低血糖を経験する可能性があり、2群間で低血糖をきたしやすい症例の割合に偏りがあることによる交絡が生じている可能性がある。そこで、本研究期間内で PCAs あるいは対照薬にそれぞれ初めて暴露した時のみを調査対象とする検討も実施した。本検討では「ICD-10 コード (E160, E161, E162) の付与」または「10%または20%ブドウ糖注射液の処方」と定義した低血糖と感度分析で再定義した低血糖の頻度をそれぞれ調査した。また、PCAsの有無、年齢(0歳, 1-2歳, 3-4歳, 5歳)、性別および処方日数(≤7日, 8-14日, ≥15日)を説明変数、低血糖を目的変数として多変量解析を行った。

第2章で考察しているように抗菌薬処方と同月に低血糖イベントが生じた場合には抗菌薬処方と低血糖イベントの時間関係が明らかではない。そこで、抗菌薬処方の翌月に低血糖が発生した場合のみを抗菌薬関連低血糖として、低血糖頻度を再度調査することとした。本検討では低血糖イベントがより少なくなることが予想されるため、第2章と同様に「ICD-10 コード (E160, E161, E162) の

付与」または「10%または 20%ブドウ糖注射液の処方」を低血糖の定義とした。10%または 20%ブドウ糖注射液が連続した年月に処方されていた場合には最初の年月のみを低血糖イベントとした。両群における低血糖頻度をそれぞれ調査し、PCAsの有無、年齢(0歳, 1-2歳, 3-4歳, 5歳)、性別および処方日数(≤7日, 8-14日, ≥15日)を説明変数、低血糖を目的変数として多変量解析を行った。

## 2-8. 統計解析

統計解析については JMP<sup>®</sup> v.12 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) にて実施し、5%未満の危険率 ( $P < 0.05$ ) の場合に統計学的に有意差があるとみなした。合併症罹患と低血糖の関連について Fisher の正確確率検定により検討した。多変量解析にはロジスティック回帰分析を用いた。

## 2-9. 倫理的配慮

本研究に用いたデータは JMDC により連結不可能匿名化をされていることから、各患者に対して同意を得ることは不要とした。本研究プロトコルならびにインフォームドコンセントを取得しなくてよいことは岡山大学倫理委員会により承認を受けた (No. 1512-012)。

### 3. 結果

#### 3-1. 合併症罹患時の低血糖リスクの検討

本検討結果を表 11 に示す。脱水症、胃腸炎、副腎機能低下症、下垂体機能低下症および 2 型糖尿病の罹患数に関しては第 1 章の表 5 に示している。各疾患を罹患している小児患者では有意に低血糖頻度が高かった。

表 11. 併存疾患による低血糖リスクの検討

Variable	OR (95% CI)	<i>P</i> value <sup>a</sup>
Dehydration	33.6 (31.8–35.6)	<0.001
Gastroenteritis	3.13 (2.97–3.30)	<0.001
Adrenal insufficiency	4.40 (1.40–13.9)	0.033
Hypopituitarism	2.65 (1.32–5.33)	0.013
Type 2 diabetes mellitus	4.84 (1.53–15.3)	0.026

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

<sup>a</sup>Fisher's exact test.

### 3-2. 合併症が PCAs の処方と低血糖の関連性に与える影響 (サブグループ解析)

サブグループ解析による検討結果を表 12 に示す. 各疾患を罹患していないいずれの集団においても, PCAs の処方は有意に低血糖増加と関連していた.

表 12. 低血糖を誘発する合併症がない集団での PCAs の低血糖リスク

Subgroup	Adjusted OR (95% CI)	<i>P</i> value <sup>a</sup>
Dehydration		
No	1.13 (1.06–1.20)	<0.001
Gastroenteritis		
No	1.13 (1.05–1.21)	<0.001
Adrenal insufficiency		
No	1.18 (1.12–1.24)	<0.001
Hypopituitarism		
No	1.18 (1.12–1.24)	<0.001
Type 2 diabetes mellitus		
No	1.18 (1.12–1.24)	<0.001

OR, odds ratio; CI, confidence interval; PCAs, pivalate-conjugated antibiotics.

<sup>a</sup>Logistic regression analysis.

### 3-3. PCAs の処方と低血糖の関連性に併用薬剤が与える影響

低血糖誘発リスクを有する併用薬剤の処方数と併用薬剤使用者における低血糖頻度は表 13 に示す。各併用薬剤の処方がない患者集団においても、PCAs の処方は低血糖頻度を有意に増加させていた (表 14)。

表 13. 低血糖が報告されている薬剤の処方数と低血糖頻度

Drug	Number of drug prescriptions	Incidence of hypoglycemia (%; 95% CI)
Beta blockers (%)	101 (0.012)	7 (6.93, 3.40–9.66)
Fluoroquinolones (%)	29772 (3.4)	361 (1.21, 1.09–1.34)
Antiarrhythmic drugs (%)	4 (0.0005)	0
TMP-SMX (%)	536 (0.062)	10 (1.87, 1.02–3.40)

CI, confidence interval; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

表 14. 低血糖誘発薬剤の併用がない集団における PCAs の低血糖リスク

Subgroup	Adjusted OR (95% CI)	<i>P</i> value <sup>a</sup>
Beta blockers		
No	1.18 (1.12–1.24)	<0.001
Fluoroquinolones		
No	1.17 (1.11–1.23)	<0.001
TMP-SMX		
No	1.18 (1.12–1.24)	<0.001

OR, odds ratio; CI, confidence interval; PCAs, pivalate-conjugated antibiotics; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

<sup>a</sup>Logistic regression analysis.

### 3-4. 低血糖の定義が PCAs の処方と低血糖の関連性に与える影響 (感度分析)

低血糖の定義を変更して実施した感度分析の結果を表 15, 16 に示す. 新たに定義した低血糖はピボキシル群において 442 件 (0.097%, 95% CI 0.089–0.107), 対照群において 314 件 (0.075%, 95% CI 0.067–0.084) 生じていた (表 15). 多変量解析において PCAs の処方は統計学的に有意に低血糖リスクを高めていた (調整 OR 1.29, 95% CI 1.11–1.49,  $P < 0.001$ , 表 16). 感度分析においても「男性」ならびに「3 歳以上の年齢」は低血糖のリスク因子であった. また, 対象薬剤別の低血糖頻度は群間内で大きな偏りは認めなかった (表 17).

表 15. 感度分析における低血糖頻度

Group	Hypoglycemia	No hypoglycemia	Incidence of hypoglycemia % (95% CI)
PCAs	442	453,711	0.097 (0.089–0.107)
Control	314	416,973	0.075 (0.067–0.084)

CI, confidence interval; PCAs, pivalate-conjugated antibiotics.

表 16. 感度分析における低血糖のリスク因子の検討

Variable	Reference	Adjusted OR (95% CI)	<i>P</i> value <sup>a</sup>
Antibiotics			
PCAs	Control	1.29 (1.11–1.49)	<0.001
Gender			
Male	Female	1.26 (1.09–1.46)	0.002
Age			
1–2 years old	Infant	1.35 (0.96–1.96)	0.085
3–4 years old	Infant	1.91 (1.37–2.76)	<0.001
5 years old	Infant	1.72 (1.20–2.53)	0.003
Number of days drug supplied			
8–14 days	≤7 days	1.14 (0.91–1.41)	0.258
≥15 days	≤7 days	1.18 (0.54–2.22)	0.645

OR, odds ratio; CI, confidence interval; PCAs, pivalate-conjugated antibiotics.

<sup>a</sup>Logistic regression analysis.

表 17. 感度分析における抗菌薬別の低血糖頻度

Drugs	Total number of prescriptions	Incidence of hypoglycemia (% , 95% CI)
PCA group		
Cefcapene pivoxil	157,852	143 (0.091, 0.077–0.107)
Cefditoren pivoxil	231,598	241 (0.104, 0.092–0.118)
Cefteram pivoxil	47,517	36 (0.076, 0.055–0.105)
Tebipenem pivoxil	17,186	22 (0.128, 0.085–0.194)
Control group		
Amoxicillin	216,121	172 (0.080, 0.068–0.092)
Cefaclor	13,147	12 (0.091, 0.052–0.160)
Cefdinir	132,102	89 (0.067, 0.055–0.083)
Cefpodoxime proxetil	24,151	16 (0.066, 0.041–0.108)
Faropenem	27,288	23 (0.084, 0.056–0.127)
Others	4,478	2 (0.045, 0.012–0.163)

CI, confidence interval; PCA, pivalate-conjugated antibiotic.

### 3-5. 感度分析におけるサブグループ解析

感度分析で新たに定義した低血糖をイベントとして、低血糖誘発性の併存疾患または併用薬剤で層別化を行い、PCAs の低血糖リスクを検討した結果を表 18, 19 に示す。脱水症、胃腸炎の罹患がない患者においては、PCAs の処方是对照群と比較して低血糖リスクを有意に高めなかった (表 18)。一方で、副腎機能低下症、下垂体機能低下症あるいは 2 型糖尿病の罹患がない患者においては有意に低血糖リスクを増加させていた (表 18)。

低血糖誘発性の各併用薬剤の処方がない患者集団において、PCAs の処方は低血糖頻度を有意に増加させていた (表 19)。

表 18. 感度分析における低血糖を誘発する合併症がない集団での PCAs の低血糖リスク

Subgroup	Adjusted OR (95% CI)	P value <sup>a</sup>
Dehydration		
No	1.12 (0.92–1.37)	0.256
Gastroenteritis		
No	1.13 (0.92–1.38)	0.261
Adrenal insufficiency		
No	1.29 (1.11–1.49)	<0.001
Hypopituitarism		
No	1.28 (1.11–1.48)	<0.001
Type 2 diabetes mellitus		
No	1.29 (1.11–1.49)	<0.001

OR, odds ratio; CI, confidence interval; PCAs, pivalate-conjugated antibiotics.

<sup>a</sup>Logistic regression analysis.

表 19. 感度分析における低血糖誘発性の併用薬がない集団での PCAs の低血糖リスク

Subgroup	Adjusted OR (95% CI)	<i>P</i> value <sup>a</sup>
Beta blockers		
No	1.28 (1.11–1.49)	<0.001
Fluoroquinolones		
No	1.32 (1.14–1.54)	<0.001
TMP-SMX		
No	1.29 (1.11–1.49)	<0.001

OR, odds ratio; CI, confidence interval; PCAs, pivalate-conjugated antibiotics; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

<sup>a</sup>Logistic regression analysis.

### 3-6. 各群における抗菌薬初回投与時の低血糖リスクの検討

両群において、それぞれの対象薬が初めて投与された時点での患者背景を表 20 に示す。ピボキシル群および対照群における平均年齢 (±標準偏差) はそれぞれ  $2.88 \pm 1.65$  歳,  $2.82 \pm 1.65$  歳であった。平均処方日数 (±標準偏差) は、ピボキシル群および対照群でそれぞれ  $4.65 (\pm 2.04)$  日,  $4.94 (\pm 2.95)$  日であり、処方日数の中央値は両群ともに 4 日だった。合併症の罹患率においても両群間で大きな違いは認めなかった。

各群の抗菌薬が初回投与された症例における低血糖頻度、ならびに対照群と比較した時のピボキシル群の低血糖リスクについて表 21, 22 に示す。抗菌薬初回投与症例に限定して解析を行った場合にも、PCAs の処方是对照群と比較して統計学的に有意に低血糖リスクを上昇させていた (表 22)。この結果は、感度分析において新たに定義した低血糖をイベントとした場合にも同様に観察された。

表 20. 各群における抗菌薬初回投与時の患者背景

Characteristics	Control group n = 134,412	PCA group n = 142,065
Age		
Mean (SD)	2.82 (1.65)	2.88 (1.65)
Infant (%)	21,622 (16.1)	20,985 (14.8)
1–2 years old (%)	49,302 (36.7)	52,184 (36.7)
3–4 years old (%)	45,648 (34.0)	48,615 (34.2)
5 years old (%)	17,840 (13.3)	20,281 (14.3)
Gender		
Male (%)	70,404 (52.4)	74,606 (52.5)
Number of days of drug supply		
Mean (SD)	4.94 (2.95)	4.65 (2.04)
≤7 days (%)	119,515 (88.9)	131,182 (92.3)
8–14 days (%)	13,944 (10.4)	10,402 (7.32)
≥15 days (%)	953 (0.71)	481 (0.34)
Comorbidities		
Dehydration (%)	2,182 (1.62)	2,893 (2.04)
Gastroenteritis (%)	26,448 (19.7)	28,681 (20.2)
Adrenal insufficiency (%)	20 (0.015)	21 (0.015)
Hypopituitarism (%)	52 (0.039)	61 (0.043)
Type 2 diabetes mellitus (%)	11 (0.008)	12 (0.008)

SD, standard deviation; PCA, pivalate-conjugated antibiotic.

表 21. 抗菌薬初回投与時における低血糖頻度

Group	Hypoglycemia (% , 95% CI)	Hypoglycemia as defined in sensitivity analysis (% , 95% CI)
PCAs	1,150 (0.81, 0.76–0.86)	143 (0.10, 0.086–0.119)
Control	986 (0.74, 0.69–0.78)	94 (0.070, 0.057–0.086)

CI, confidence interval; PCAs, pivalate-conjugated antibiotics.

表 22. 抗菌薬初回投与症例における PCAs の低血糖リスクの検討

Definition of hypoglycemia	Adjusted OR (95% CI)	<i>P</i> value <sup>a</sup>
ICD-10 codes or prescription of glucose injection	1.11 (1.02–1.21)	0.019
ICD-10 codes and prescription of glucose injection	1.46 (1.12–1.89)	0.005

OR, odds ratio; CI, confidence interval; PCAs, pivalate-conjugated antibiotics; ICD-10, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision.

<sup>a</sup>Logistic regression analysis.

3-7. 抗菌薬処方翌月に低血糖が生じた場合のみを抗菌薬関連低血糖とした時のPCAsによる低血糖リスク

抗菌薬が処方された翌月に低血糖が生じた場合のみをイベントとして、再解析した結果を表 23, 24 に示す。低血糖はピボキシル群において 1,489 件 (0.33%, 95% CI 0.31–0.34), 対照群において 1,229 件 (0.30%, 95% CI 0.28–0.31) 生じていた (表 23)。多変量解析において PCAs の処方は統計学的に有意に低血糖リスクを高めていた (調整 OR 1.12, 95% CI 1.04–1.21,  $P = 0.004$ , 表 24)。

表 23. 抗菌薬処方翌月の低血糖のみをイベントとした場合の低血糖頻度

Group	Hypoglycemia	No hypoglycemia	Incidence of hypoglycemia % (95% CI)
PCAs	1,489	452,664	0.33 (0.31–0.34)
Control	1,229	416,058	0.30 (0.28–0.31)

CI, confidence interval; PCAs, pivalate-conjugated antibiotics.

表 24. 抗菌薬処方翌月の低血糖のみをイベントとした場合のPCAsによる低血糖リスク

Variable	Reference	Adjusted OR (95% CI)	$P$ value <sup>a</sup>
PCAs	Control	1.12 (1.04–1.21)	0.004

OR, odds ratio; CI, confidence interval; PCAs, pivalate-conjugated antibiotics.

<sup>a</sup>Logistic regression analysis.

#### 4. 考察

第 3 章ではサブグループ解析や感度分析と多角的に検討を行った。その結果、多くの検討で PCAs の処方 は低血糖増加と有意に関連していた (表 12, 14, 16)。感度分析では「ICD-10 コード (E160, E161, E162) の付与」に加えて「10%または 20%ブドウ糖注射液の処方」が同月になされた場合のみを低血糖として定義した。レセプト情報における病名は不正確な可能性があるため、イベントは複数の要因で定義することが望ましいとされる。そのため、感度分析で定義した低血糖の方が、第 2 章の結果よりも実際の低血糖を反映している可能性が高い。また、臨床症状を伴わない軽度な低血糖であれば糖分の経口摂取で対応されることも多いと考えられるため、PCAs により増加した低血糖は経静脈的な介入を必要とする臨床的に重要な低血糖である可能性がある。過去の研究では PCAs で低カルニチン血症を認めた 22 例のうち 13 例が低血糖症から脳症を発症しており<sup>26)</sup>、PCAs による低血糖は発現頻度が低くとも無視すべきではない重要な副作用であると考えられる。

サブグループ解析で検討した全ての合併症は低血糖と統計学的に有意に関連していたが (表 11)、各合併症を罹患していない集団においても PCAs は統計学的に有意に低血糖と関連していた (表 12)。このことは脱水症、胃腸炎、副腎機能低下症、下垂体機能低下症および 2 型糖尿病は本研究において交絡因子ではないことを示唆している。一方で、感度分析におけるサブグループ解析では、脱水症、胃腸炎に罹患していない患者を対象に調査した場合において、PCAs の処方は統計学的に有意に低血糖を増加させなかった (表 18)。しかし、調整オッズ比の大きさは「ICD-10 コード (E160, E161, E162) の付与」または「10%または 20%ブドウ糖注射液の処方」を低血糖イベントと定義して行ったサブグループ解析で得られた結果と類似していた (表 12)。従って、低血糖の定義を変更したためにイベント数が少なかったことが、感度分析にて統計学的に有意な差が認められなかった要因であると考えられる。また、低血糖の報告がある各薬剤の処方がない集団においても PCAs の処方は同様に低血糖リスクを高めていた (表

14, 19). そのため、これらの併用薬剤も交絡因子として働いている可能性は少ないと考えられる。従って、サブグループ解析の結果も第2章で得られた結果を支持している。

第2章での検討では交絡による影響を十分に検討することができていなかったが、第3章ではいくつかの交絡因子の影響について検討を行った。その結果、いくつかの低血糖誘発性の疾患や併用薬剤は、PCAsの処方と低血糖の関連における交絡因子としては働いていない可能性が示唆された。また、低血糖の定義をより厳格にした場合や各群の抗菌薬初回投与症例のみを対象として再解析した場合にも、PCAsは低血糖のリスク因子である可能性が示唆されており、PCAsの処方と低血糖の間には因果関係がある可能性は十分あると言える。一方で、本研究にはいくつかの限界がある。第1に、多変量解析で検討した年齢、性別あるいは処方日数以外には、サブグループ解析を実施した一部の疾患と併用薬剤による影響のみしか交絡因子を検討できていない。また、交絡因子として検討した疾病はICD-10コードのみで定義しており、レセプト病名の存在などを考慮すると正確な罹患率を調査できていない可能性もある。このことは限定された情報しか含まないレセプト情報を用いた観察研究の限界と言える。しかし、低血糖を惹起するような疾患の罹患率や薬剤の使用率は小児期には少ないと考えられること、0-5歳という限定した対象より対照群を設定したために両群間の患者背景は類似していると推測されることから、検討していない疾患や併用薬剤あるいは未知の交絡因子が本研究結果に与える影響は大きくないと考える。また、第2章の考察でも述べたように研究対象期間である2011年1月から2013年12月に使用されていたと考えられる小児呼吸器感染症ガイドライン2007、2011ではPCAsとアモキシシリンの選択は同様に第一選択薬として推奨されており<sup>35,36)</sup>、併存疾患に応じて経口βラクタム系薬の使い分けを行う指針はないことから処方医の裁量で選択されていたと思われる。そのため、ピボキシル群と対照群ではある程度患者背景が共通していることが推察され、本研究で検討していない交絡因子も両群間で均一に分布している可能性がある。実際に両群間の

患者背景は低血糖リスクとなる合併症を含め類似していた (表 5). しかし, 低血糖が発生しやすい症例の数が小さいながらも 2 群間で偏っていた場合には, 同一患者で複数回低血糖イベントを検出する方法はバイアスをより大きくすることが予想される. 本研究ではこの影響を検討するために各群の抗菌薬が初回投与された時のみを解析対象とする検討も行った. その結果, これまでの検討と同様に PCAs の処方では低血糖リスクを上昇させる可能性が示唆された (表 22). 従って, 同一患者の低血糖イベントを複数回計上するという方法論に問題があったわけではないことが示唆された.

第 2 の限界として, レセプト情報からは血漿グルコース濃度を把握することができないため, 正確な低血糖を検出することが難しい点が挙げられる. しかし, 低血糖の定義をより厳格なものに変更して再解析を行った感度分析においても, PCAs の処方では低血糖リスクを増加させる可能性が示唆された (表 16). また, ICD による低血糖検出の妥当性を検証した過去の研究も存在することから<sup>52)</sup>, 本研究で定義した低血糖は血漿中グルコース濃度が不明だとしても実際の低血糖をある程度は反映していると考えられる. 特に「ICD-10 コード (E160, E161, E162) の付与」に加えて「10%または 20%ブドウ糖注射液の処方」という感度分析における低血糖イベントは, 実際の低血糖がないにも関わらず生じる可能性は臨床的に想定し難い. 従って, 「真の低血糖」ではないイベントを低血糖として抽出している可能性は高くないと推察される. しかし, 過不足なく実際の低血糖を検出しているとは言えないため, 本研究で得られた低血糖頻度については実際の低血糖頻度と乖離があると思われる. 一方で, PCAs の低血糖リスクについては同様の定義で検出した対照群と比較検証していることから, 実際の低血糖頻度を正確に検出できていなくとも PCAs の処方と低血糖の関連を否定するものではないと考えられる. また, 抗菌薬処方の翌月の低血糖のみをイベントと定義した解析においても, PCAs の処方では同様に低血糖のリスク因子となりえることが示唆された (表 24). この検討では「抗菌薬処方」が「低血糖」よりも確実に前に発生している. しかし, 本検討では低血糖が生じた月と同月に処方されて

いる抗菌薬の影響は考慮していない。そのため、前月に投与された抗菌薬以外の影響も受けている可能性はあり、交絡により生じた結果であることは否定できない。一方で、同条件で低血糖イベントを検出した対照群と比較していることを踏まえると「PCAs の処方が高血糖リスクを高める」という結果が、結果-原因関係ではないことを示唆する補助的なデータにはなりえると考える。

以上のことから、第 3 章で実施したサブグループ解析と感度分析は第 2 章で得られた「対照抗菌薬と比較して、PCAs への暴露は低血糖リスクを高める」という結果を支持するものと考えられた。

## 終章

小児期において感染症は医療機関を受診する主たる疾患の一つであり、抗菌薬は小児患者に最も多く処方される薬剤であると言える。本邦では第3世代セファロsporin系薬、特にPCAsが汎用されており、その副作用には注意を要する。グルコースは脳の栄養源として非常に重要な栄養素であり、低血糖をきたすことで脳機能障害を呈する可能性を有する。PCAsが低血糖を引き起こすという症例報告は複数なされているが、実臨床においてPCAsの低血糖を経験することはほとんどなく、集団で検討した場合にPCAsの使用が実際に低血糖のリスク因子となるかは明らかではないのが現状であった。集団を対象とした研究がこれまでに実施されていない理由として、PCAsによる低血糖は非常に頻度が少なく、検証可能な方法論がなかったという理由が考えられた。そこで、本研究ではその問題を解決するために大規模な母集団を有するレセプトデータベースを用いて、対照薬と比較してPCAsの処方が低血糖発生頻度に与える影響について研究を行った。本研究の新規性は、症例報告・集積で得られたPCAsによる低血糖の知見が、対照群を設定した大規模なリアルワールドデータで評価を行った場合にも当てはまるかを検証し、実臨床においてもPCAsの処方は低血糖のリスク因子である可能性を示したことである。

まず、第1章ではJMDCレセプトデータベースに含まれる患者集団特性を調査した。その結果、PCAsが処方されたピボキシル群と対照群の患者背景は類似しており、比較検討することは可能であることが示唆された。また、JMDCデータベースには0-5歳の小児集団も豊富に含むことを明らかにした。そして、2012年4月にはPCAsの低血糖に対してPMDAによる注意勧告が行われたにも関わらず、その後もPCAsの処方量は減少していないことも明らかにした。

次に、第2章ではPCAsの処方と低血糖の関連性を検討した。その結果、対照群として設定したピボキシル基を含まない経口 $\beta$ ラクタム系薬と比較して、PCAsの処方は低血糖頻度を高める可能性が示唆された。また、PCAsの処方が7

日以内の短期間処方でも低血糖リスクとなる可能性も示唆された。加えて、PCAs による低血糖は低年齢あるいは長期処方の場合に生じやすい可能性も示した。

最後に、第 3 章では低血糖を惹起しうる合併症・併用薬剤による交絡の影響や低血糖の定義方法などの研究方法論が結果に与える影響を検討するためにサブグループ解析・感度分析を行った。その結果、一貫して PCAs の処方は低血糖リスクを上昇させる可能性が示唆され、第 2 章の結果を支持していると考えられた。

以上より、動物実験や症例報告のみならず、ヒト集団で検証した場合にも PCAs は低血糖リスクを高める可能性が示唆された<sup>61)</sup>。本研究結果は、第 2 章の考察で述べたように、関連の一致性、量-反応関係そして生物学的妥当性のある程度満たしていると考えられる。そのため、PCAs の処方と低血糖の関連が因果関係である可能性は十分にある。また、多数の症例を対象としているために偶然誤差は生じにくく、「同系統の抗菌薬が処方された 0-5 歳の小児」という限定された集団を研究対象としたことから系統誤差も生じにくいと考えられる。第 3 章では考えられるいくつかの交絡因子による調整を行ったが、一貫して PCAs は低血糖のリスク因子である可能性が示唆された (図 14)。本研究の限界点として、レセプト情報からは真の低血糖を検出することが困難であること、抗菌薬暴露と低血糖の発生日の詳細な情報が得られていないことが挙げられる。しかし、感度分析において 2 つの因子で定義した低血糖においても一貫した結果が得られたこと、抗菌薬処方の翌月にあった低血糖イベントのみに限定して比較しても、同様に PCAs は低血糖のリスク因子であったことを踏まえると、「PCAs への暴露は低血糖リスクを高める」という結論は妥当であると考えられる。

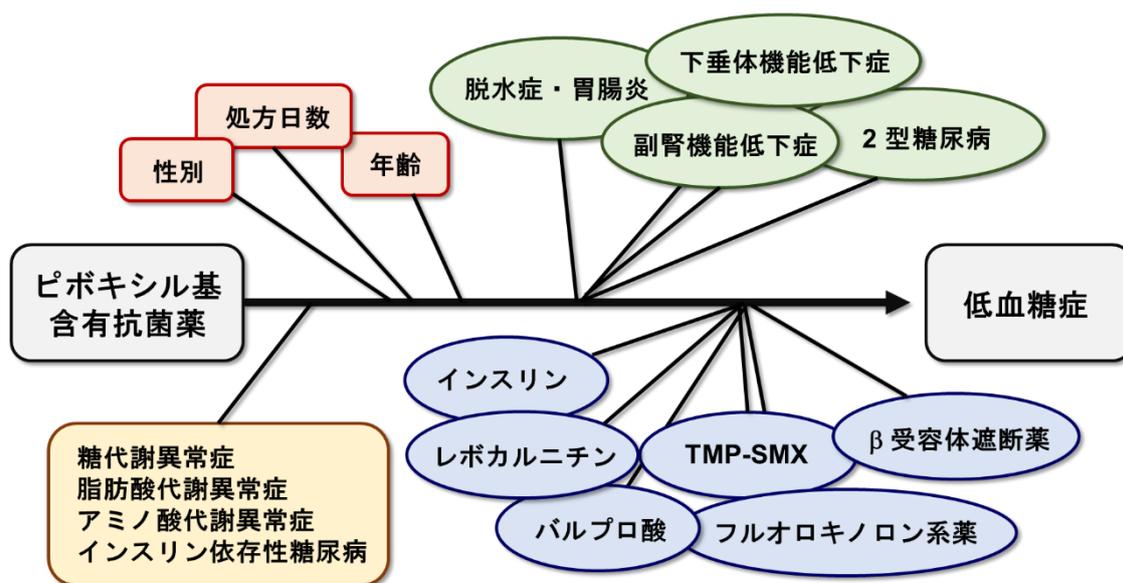
本研究で得られた結果は日本国民の 0-5 歳の小児集団に一般化できる可能性をある程度有していると考えられる。JMDC は複数の健康保険組合より収集したレセプト情報をデータベース化しており、全国から得た情報を含んでいる。また、2013 年時点での登録患者数は約 300 万人と非常に規模が大きい。0-5 歳の小児患

者においても、研究期間内には約 26 万人のレセプト情報が含まれており、豊富な症例数を含んでいた。一方で、対象は健康保険組合加入者に限定されているため、JMDC に含まれる患者集団は経済的には比較的裕福である可能性はある。しかし、第 1 章の考察で論じたように経済的に豊かであったとしても、0-5 歳の小児であれば様々な医療助成が得られる可能性が高く、受けられる医療に大きな違いは生じないと予想される。また、経済状況が低血糖頻度に影響を与える可能性を有する因子として栄養状態が挙げられるが、経済的に豊かであれば低血糖が生じにくい方にバイアスが働きやすいと想定される。従って、全国から得られた症例が含まれていること、多数の症例を含むこと、健康保険組合加入者であることにより低血糖が生じやすいというバイアスが働くとは考え難いことから、本結果を 0-5 歳の日本人全体に一般化できる可能性はあると考える。一方で、JMDC に含まれる 0-5 歳の患者数は、総務省統計局のデータを参考にする と日本全体の約 2.2%程度と少数であり、加えて、健康保険組合加入者という偏りがあるため、「経済的に比較的裕福」である以外にもサンプリングバイアスがある可能性は否定できない。そのため、本研究結果の一般化可能性をより高めるためには別のコホートでのさらなる検証が必要であると思われる。また、6 歳以上の小児は研究対象としておらず、PCAs による低血糖のリスクは低年齢ほど大きい可能性も示唆されていることから (表 9)、本研究で得られた知見は小児集団全体に当てはまるとは言えない。従って、小児患者全体を対象とした場合にも PCAs の処方が低血糖のリスク因子となるかどうかを検証することは今後の課題の一つである。

本研究で得られた対照群とピボキシル群の低血糖の絶対リスク差は 0.11%と非常に小さいため、この結果から PCAs で治療することを避けた方が良いと結論付けるべきではない。PCAs の処方が必要と判断された場合には、低カルニチン血症や低血糖に注意しながら使用するべきである。しかし、PCAs が絶対適応となる症例は非常に限られているにも関わらず、国内での処方量が多いという点が問題である。AMR 対策を踏まえても広域抗菌スペクトルを有する PCAs では

なく、アモキシシリンなどの比較的狭域な抗菌スペクトルを有する抗菌薬の使用が望まれる。臨床薬剤師は不必要な PCAs の処方を少しでも減らすためにも、可能な限り代替薬を使うように医師に働きかけていくことが望まれる。PCAs を乳幼児に使用する場合には、低カルニチン血症や低血糖に注意する必要があることを医師に情報提供するとともに、低血糖性脳症を防止するためにも低血糖に早期に対応できるように患者ならびに御家族に服薬指導を実施すべきである。今後は本研究結果が一人でも多くの小児患者を医薬品の副作用から守るエビデンスとして臨床に役立つことを期待する。

図 14. 本研究で検討した交絡因子の概略図



TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

## 謝辞

本研究をまとめるにあたり，非常に熱心なご指導とご鞭撻を賜りました札幌医科大学医学部 樋之津 史郎 教授に深く感謝申し上げます。

また，大変有意義なご助言を賜りました岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 北村 佳久 准教授，小山 敏弘 助教に心より感謝申し上げます。

本論文の審査にあたり，御精読，有益なる御助言を賜りました岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 有吉 範高 教授，狩野 光伸 教授，須野 学 准教授に深謝致します。

本研究を遂行するにあたり，小児科医の立場より非常に有意義な助言をいただきました岡山大学病院小児科 長谷川 高誠 先生，野坂 宜之 先生に厚く御礼申し上げます。

最後に博士課程修了に向けて，御力添えをいただきました岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 上原 孝 教授，千堂 年昭 教授ならびに学生生活を支え続けてくれた家族に感謝の意を表します。

## 引用文献

1. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--Drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N. Engl. J. Med.* **349**, 1157–1167 (2003).
2. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: Key considerations. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **79**, 395–404 (2015).
3. Mahmood I. Dosing in children: A critical review of the pharmacokinetic allometric scaling and modelling approaches in paediatric drug development and clinical settings. *Clin. Pharmacokinet.* **53**, 327–46 (2014).
4. Bradley JS, Arguedas A, Blumer JL, Sáez-Llorens X, Melkote R, Noel GJ. Comparative study of levofloxacin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **26**, 868–78 (2007).
5. Bradley JS, Kauffman RE, Balis DA, Duffy CM, Gerbino PG, Maldonado SD, Noel GJ. Assessment of musculoskeletal toxicity 5 Years after therapy with levofloxacin. *Pediatrics* **134**, e146-53 (2014).
6. Hay AD, Heron J, Ness A; ALSPAC study team. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): A prospective cohort study. *Fam. Pract.* **22**, 367–74 (2005).
7. Nelson DS, Walsh K, Fleisher GR. Spectrum and frequency of illness presenting to a pediatric emergency department. *Pediatrics* **90**, 5–10 (1992).
8. Craig JC, Williams GJ, Jones M, Codarini M, Macaskill P, Hayen A, Irwig L, Fitzgerald DA, Isaacs D, McCaskill M. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ.* **340**, c1594 (2010).
9. Kronman MP, Zhou C, Mangione-Smith R. Bacterial prevalence and antimicrobial prescribing trends for acute respiratory tract infections. *Pediatrics* **134**, e956–65 (2014).

10. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, File TM Jr, Finkelstein JA, Gerber JS, Hyun DY, Linder JA, Lynfield R, Margolis DJ, May LS, Merenstein D, Metlay JP, Newland JG, Piccirillo JF, Roberts RM, Sanchez GV, Suda KJ, Thomas A, Woo TM, Zetts RM, Hicks LA. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among us ambulatory care visits, 2010-2011. *JAMA*. **315**, 1864–1873 (2016).
11. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect. Dis.* **14**, 13 (2014).
12. Vihta KD, Stoesser N, Llewelyn MJ, Quan TP, Davies T, Fawcett NJ, Dunn L, Jeffery K, Butler CC, Hayward G, Andersson M, Morgan M, Oakley S, Mason A, Hopkins S, Wyllie DH, Crook DW, Wilcox MH, Johnson AP, Peto TEA, Walker AS. Trends over time in Escherichia coli bloodstream infections, urinary tract infections, and antibiotic susceptibilities in Oxfordshire, UK, 1998–2016: a study of electronic health records. *Lancet Infect. Dis.* **18**, 1138–1149 (2018).
13. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotinat M, Kretzschmar ME, Devleeschauwer B, Cecchini M, Ouakrim DA, Oliveira TC, Struelens MJ, Suetens C, Monnet DL; Burden of AMR Collaborative Group. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect. Dis.* **19**, 56–66 (2019).
14. Ministry of Health, Labour and Welfare. National Action Plan on Antimicrobial Resistance. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>; 2016. accessed 17 December 2019.
15. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, Joffe MD, Miller DT, Rosenfeld RM, Sevilla XD, Schwartz RH, Thomas PA, Tunkel DE. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* **131**, e964–99

- (2013).
16. Gerber JS, Ross RK, Bryan M, Localio AR, Szymczak JE, Wasserman R, Barkman D, Odeniyi F, Conaboy K, Bell L, Zaoutis TE, Fiks AG. Association of broad- vs narrow-spectrum antibiotics with treatment failure, adverse events, and quality of life in children with acute respiratory tract infections. *JAMA*. **318**, 2325–2336 (2017).
  17. Ozaki T, Nishimura N, Suzuki M, Narita A, Watanabe N, Ahn J, Koyama N, Ushida H, Nakane K, Yasuda N, Funahashi K. Five-day oral cefditoren pivoxil versus 10-day oral amoxicillin for pediatric group A streptococcal pharyngotonsillitis. *J. Infect. Chemother.* **14**, 213-8 (2008).
  18. Melegh B, Kerner J, Bieber LL. Pivampicillin-promoted excretion of pivaloylcarnitine in humans. *Biochem. Pharmacol.* **36**, 3405–9 (1987).
  19. Holme E, Greter J, Jacobson CE, Lindstedt S, Nordin I, Kristiansson B, Jodal U. Carnitine deficiency induced by pivampicillin and pivmecillinam therapy. *Lancet*. **2**, 469–73 (1989).
  20. Rebouche CJ, Paulson DJ. Carnitine metabolism and function in humans. *Annu. Rev. Nutr.* **6**, 41–66 (1986).
  21. Foster DW. The role of the carnitine system in human metabolism. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1033**, 1–16 (2004).
  22. Jitrapakdee S, St Maurice M, Rayment I, Cleland WW, Wallace JC, Attwood PV. Structure, mechanism and regulation of pyruvate carboxylase. *Biochem. J.* **413**, 369–87 (2008).
  23. Ratheiser K, Schneeweiss B, Waldhäusl W, Fasching P, Korn A, Nowotny P, Rohac M, Wolf HP. Inhibition by etomoxir of carnitine palmitoyltransferase I reduces hepatic glucose production and plasma lipids in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* **40**, 1185–90 (1991).
  24. Makino Y, Sugiura T, Ito T, Sugiyama N, Koyama N. Carnitine-associated encephalopathy caused by long-term treatment with an antibiotic containing pivalic

- acid. *Pediatrics* **120**, e739–41 (2007).
25. Okumura A, Morita M, Ikeno M, Abe S, Shimizu T. Acute encephalopathy in a child with secondary carnitine deficiency due to pivalate-conjugated antibiotics. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **30**, 92 (2011).
  26. Kobayashi H, Fukuda S, Yamada K, Hasegawa Y, Takahashi T, Purevsuren J, Yamaguchi S. Clinical Features of Carnitine Deficiency Secondary to Pivalate-Conjugated Antibiotic Therapy. *J. Pediatr.* **173**, 183–7 (2016).
  27. Nasu T, Suzuki M, Uetake K, Kubota M. Newborn hypocarnitinemia due to long-term transplacental pivalic acid passage. *Pediatr. Int.* **56**, 772–4 (2014).
  28. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **94**, 709–28 (2009).
  29. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, Dudl RJ, Ismail-Beigi F, Kimel AR, Hoogwerf B, Horowitz KR, Savage PJ, Seaquist ER, Simmons DL, Sivitz WI, Speril-Hillen JM, Sweeney ME. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: Retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* **340**, b4909 (2010).
  30. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ.* **347**, f4533 (2013).
  31. Ghosh A, Banerjee I, Morris AAM. Recognition, assessment and management of hypoglycaemia in childhood. *Arch. Dis. Child.* **101**, 575–580 (2016).
  32. Kerstjens JM, Bocca-Tjeertes IF, de Winter AF, Reijneveld SA, Bos AF. Neonatal Morbidities and Developmental Delay in Moderately Preterm-Born Children. *Pediatrics* **130**, e265–72 (2012).
  33. Pharmaceutical and Medical Devices Agency. PMDA alert for proper use of drugs.

- <http://www.pmda.go.jp/files/000153551.pdf#page=1>; 2012. accessed 17 December 2019.
34. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, Schacht AL. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **9**, 203–14 (2010).
  35. Uehara S, Sunakawa K, Eguchi H, Ouchi K, Okada K, Kurosaki T, Suzuki H, Tsutsumi H, Haruta T, Mitsuda T, Yamazaki T. Japanese Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children 2007 with focus on pneumonia. *Pediatr. Int.* **53**, 264–76 (2011).
  36. Committee to Prepare the Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children. Upper respiratory tract inflammation. The guidelines for the management of respiratory infectious diseases in children in Japan 2011. Tokyo: Kyowa Kikaku Ltd.; 2011.
  37. Committee to Prepare the Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children. Pneumonia. Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2017. Tokyo: Kyowa Kikaku Ltd.; 2016.
  38. Tanaka S, Seto K, Kawakami K. Pharmacoepidemiology in Japan: medical databases and research achievements. *J. Pharm. Health Care Sci.* **1**, 16 (2015).
  39. Murata K, Hinotsu S, Hamada S, Ezoe Y, Muto M, Kawakami K. The changing patterns of dispensing branded and generic drugs for the treatment of gastroesophageal reflux disease between 2006 and 2011 in Japan: A retrospective cohort study. *BMC Health Serv. Res.* **15**, 76 (2015).
  40. Katada H, Yukawa N, Urushihara H, Tanaka S, Mimori T, Kawakami K. Prescription patterns and trends in anti-rheumatic drug use based on a large-scale claims database in Japan. *Clin. Rheumatol.* **34**, 949–56 (2015).
  41. Kimura S, Sato T, Ikeda S, Noda M, Nakayama T. Development of a database of health insurance claims: Standardization of disease classifications and anonymous

- record linkage. *J. Epidemiol.* **20**, 413–9 (2010).
42. Yoshida S, Takeuchi M, Kawakami K. Prescription of antibiotics to pre-school children from 2005 to 2014 in Japan: A retrospective claims database study. *J. Public Health (Oxf)* **40**, 397–403 (2018).
43. Teratani Y, Hagiya H, Koyama T, Adachi M, Ohshima A, Zamami Y, Tanaka HY, Tatebe Y, Tasaka K, Mikami N, Shinomiya K, Kitamura Y, Kano MR, Hinotsu S, Sendo T. Pattern of antibiotic prescriptions for outpatients with acute respiratory tract infections in Japan, 2013–15: a retrospective observational study. *Fam. Pract.* **36**, 402–409 (2019).
44. Coppola G, Epifanio G, Auricchio G, Federico RR, Resicato G, Pascotto A. Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. *Brain Dev.* **28**, 358–65 (2006).
45. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, Levitsky LL, Murad MH, Rozance PJ, Simmons RA, Sperling MA, Weinstein DA, White NH, Wolfsdorf JJ; Pediatric Endocrine Society. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J. Pediatr.* **167**, 238–45 (2015).
46. 厚生労働省. 平成 30 年度「乳幼児等に係る医療費の援助についての調査」について. [https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000213116\\_00001.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000213116_00001.html), 最終閲覧日: 2020 年 2 月 2 日.
47. Steinkrauss L, Lipman TH, Hendell CD, Gerdes M, Thornton PS, Stanley CA. Effects of hypoglycemia on developmental outcome in children with congenital hyperinsulinism. *J. Pediatr. Nurs.* **20**, 109–18 (2005).
48. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigné C, Barbier V, Nihoul-Fékété C, Saudubray JM, Robert JJ. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* **107**, 476–9 (2001).
49. Muukkonen L, Männistö J, Jääskeläinen J, Hannonen R, Huopio H. The effect of

- hypoglycaemia on neurocognitive outcome in children and adolescents with transient or persistent congenital hyperinsulinism. *Dev. Med. Child Neurol.* **61**, 451–457 (2019).
50. Avatapalle HB, Banerjee I, Shah S, Pryce M, Nicholson J, Rigby L, Caine L, Didi M, Skae M, Ehtisham S, Patel L, Padidela R, Cosgrove KE, Dunne MJ, Clayton PE. Abnormal Neurodevelopmental Outcomes are Common in Children with Transient Congenital Hyperinsulinism. *Front. Endocrinol (Lausanne)*. **4**, 60 (2013).
51. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB, Erwin PJ, Montori VM. Drug-induced hypoglycemia: A systematic review. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **94**, 741–5 (2009).
52. Ginde AA, Blanc PG, Lieberman RM, Camargo CA Jr. Validation of ICD-9-CM coding algorithm for improved identification of hypoglycemia visits. *BMC Endocr. Disord.* **8**, 4 (2008).
53. Schmidt-Sommerfeld E, Werner D, Penn D. Carnitine plasma concentrations in 353 metabolically healthy children. *Eur. J. Pediatr.* **147**, 356–60 (1988).
54. Vaz FM, Wanders RJ. Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem. J.* **361**, 417–29 (2002).
55. Rebouche CJ, Engel AG. Tissue distribution of carnitine biosynthetic enzymes in man. *Biochim. Biophys. Acta.* **630**, 22–9 (1980).
56. Abrahamsson K, Holme E, Jodal U, Lindstedt S, Nordin I. Effect of short-term treatment with pivalic acid containing antibiotics on serum carnitine concentration-- A risk irrespective of age. *Biochem. Mol. Med.* **55**, 77–9 (1995).
57. Amiel SA, Maran A, Powrie JK, Umpleby AM, Macdonald IA. Gender differences in counterregulation to hypoglycaemia. *Diabetologia* **36**, 460–4 (1993).
58. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, Kaplan SL, Mace SE, McCracken GH Jr, Moore MR, St Peter SD, Stockwell JA, Swanson JT; Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants

- and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* **53**, 617–30 (2011).
59. Stephen B Hulley, Steven R Cummings, Warren S Browner, Deborah G Grady, Thomas B Newman. 医学的研究のデザイン 研究の質を高める疫学的アプローチ 第4版 (木原雅子, 木原正博訳). メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2014.
60. Bianchi PB, Davis AT. Sodium pivalate treatment reduces tissue carnitines and enhances ketosis in rats. *J. Nutr.* **121**, 2029-36 (1991).
61. Tatebe Y, Koyama T, Mikami N, Kitamura Y, Sendo T, Hinotsu S. Hypoglycemia associated with pivalate-conjugated antibiotics in young children: A retrospective study using a medical and pharmacy claims database in Japan. *J. Infect. Chemother.* **26**, 86-91 (2020).