

原著

小児における doripenem の臨床的検討

坂田 宏¹⁾

要旨 2013年2月～2014年5月までに8施設共同で、53名の小児において doripenem の臨床的評価を後方視的に検討した。患者の年齢は生後4カ月～12歳、中央値は1歳であった。3名は対象疾患外のため、有効性評価から除外した。投与期間が3日未満の児が18名、3～7日投与した児は32名であった。疾患は肺炎が27名で最も多かった。すべての例で有効性を認めた。安全性は評価対象53名中8名で下痢を認めた。

はじめに

Doripenem (DRPM) は、carbapenem 薬に属する静注用抗菌薬である。2005年に販売が開始され、小児への用法・用量の追加が2012年に行われた。Carbapenem 薬は抗菌スペクトラムが広く、殺菌力が強い薬剤である。小児では生理学的に感染防御機能が低下した状態にあるため、細菌感染症は急激に進行し、重症化することが少なくない。したがって、carbapenem 薬は有用性が高いと考えられる。実際に DRPM をはじめ imipenem cilastatin sodium (IPM/CS)、panipenem/betamipron (PAPM/BP)、meropenem (MEPM) は小児を対象とした第Ⅲ相臨床試験でも高い有効率が認められている^{1～4)}。しかし、臨床試験は極めて限られた範囲の患者における成績であり、日常診療における使用状況とは多少異なる。そのため、小児科の日常診療に即した条件で本剤の有効性と安全性を検討したので報告する。

I. 対象および方法

2013年2月～2014年5月までに旭川厚生病院小児科、旭川医科大学附属病院小児科、名寄市立総合病院小児科、広域紋別病院小児科、旭川赤十字病院小児科、遠軽厚生病院小児科、深川市立病院小児科、市立稚内病院小児科に入院した小児で、DRPM を投与した患者について後方視的に年齢、疾患、投与量、投与期間、臨床効果、安全性について検討を行った。

投与対象は、担当医が本剤の投与を必要と判断した小児である。生後28日未満の新生児と15歳を超える児は除外した。

投与量は原則的に添付文書に従って、20 mg/kg を1日3回30分以上かけて点滴静注を行った。対象とした患者はすべて血液培養を実施した。膿瘍形成例では穿刺液の培養を行った。血液、穿刺液から検出された菌は原因菌とした。肺炎では喀痰または経鼻の上咽頭スワブ、中耳炎では耳漏または経鼻の上咽頭スワブを検体とした。1日培養

Key words : doripenem, 肺炎

1) 旭川厚生病院小児科

〔〒078-8211 旭川市1条通24丁目〕

後、血液寒天培地またはチョコレート寒天培地上で菌量が2+以上（培地面積の2/3以上）、または検体のグラム染色で貪食像や多核球増加を認めた場合を推定原因菌と判定した。*Mycoplasma pneumoniae* 抗体（PA法）、*Chlamydomphila pneumoniae* 抗体（EIA法）の有意な高値を認めた例は除外した。化膿性リンパ節炎や膿瘍などの皮膚軟部組織炎では、*Streptococcus pyogenes* だけは咽頭からの検出であっても原因菌として採用した。尿路感染例では中間尿の培養を行い、 10^5 /ml以上を原因菌とした。原因微生物の分離、同定はそれぞれの施設の細菌検査室で行われた。*Streptococcus pneumoniae* と *Haemophilus influenzae* は、それぞれ penicillin G (PCG) と ampicillin (ABPC) に対する薬剤感受性は自動細菌同定感受性測定検査装置で測定し、 β -lactamase 産生能は nitrocefin を基質とした chromogenic disc method（セフィナーゼ、Becton Dickinson Microbiology Systems）を用いて判定した。*S. pneumoniae* は、2008年に改定された米国 Clinical and Laboratory Standards Institute の基準⁵⁾ではなく、それまでの PCG に対する MIC が $0.1 \mu\text{g/ml}$ 未満を penicillin susceptible *S. pneumoniae* (PSSP)、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以上 $2.0 \mu\text{g/ml}$ 未満を penicillin intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP)、 $2.0 \mu\text{g/ml}$ 以上を penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP) とする分類を用いた。*H. influenzae* は、ABPC に対する MIC が $2.0 \mu\text{g/ml}$ 未満を感受性、 $2.0 \mu\text{g/ml}$ 以上 $4.0 \mu\text{g/ml}$ 未満を中間耐性、 $4.0 \mu\text{g/ml}$ 以上を耐性とし、 β -lactamase 陰性で感受性株を BLNAS (β -lactamase nonproducing ABPC susceptible)、中間耐性株を BLNAI (β -lactamase nonproducing ABPC intermediate resistant)、耐性株を BLNAR (β -lactamase nonproducing ABPC resistant)、 β -lactamase 陽性で耐性株を BLPAR (β -lactamase producing ABPC resistant) と分類した。

臨床効果は、8時間ごとに測定された体温や呼吸数などのバイタルサイン、1日に最低2回以上行われる担当医の診察、入院後48～72時間ごとの臨床検査成績で評価された。そして、日本化学療法学会の小児科領域抗菌薬臨床試験における判定

基準⁷⁾に準じて以下のように判定した。①有効：主要症状が3日以内に明らかな改善傾向を示し、5日以内にほとんど消失した場合。②やや有効：主要症状は改善したが、改善に5日を超えた場合。③無効：投与開始後3日経過しても主要症状が改善しない場合。なお、発熱の定義は 38.0°C 以上とし、体温が 37.5°C 未満に低下し、再び 38°C 以上に上昇しない状態を解熱とした。抗菌薬の中止の基準は、48～72時間後に行われる臨床検査と症状によって担当医が判断しており、解熱後3日といった基準は設けていない。重症度の判定は、肺炎については小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011⁶⁾に従った。他の疾患については、あくまでも担当医の印象で行われた。

通常、抗菌薬臨床試験における有効性評価は投与期間が3日以上投与した例で行われるが、今回は短期間投与の有効性も評価するために、投与3日以上群と3日未満投与群に分けて判定した。さらに、最も症例数が多かった肺炎に対する有効性を中心に検討した。

安全性は、試験期間中に発生した有害事象のうち、担当医が副作用と判定した事象について調査した。下痢は水様便および泥状便をとりあげ、投薬前に比べ便性に变化のみられないものは副作用としなかった。検査値の異常は白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、ALT、AST、LDHについて治療開始前と治療終了直前の値を検討した。

統計学的検定は StatmateV（アトムズ）を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

上記の内容は旭川厚生病院の臨床試験に関する委員会の審査を受けて、実施した。

II. 成 績

対象期間に DRPM を投与された児は53名であった。そのうち、3名は川崎病で細菌性疾患が否定されたため、有効性の評価から除外し、安全性の評価のみを行った。投与患者の年齢の分布を図1に示した。生後4カ月～12歳までで、1歳が最も多く、中央値は1歳であった。3日（9回）以上投与して有効性を評価した32名の年齢範囲は、生後5カ月～10歳であった。

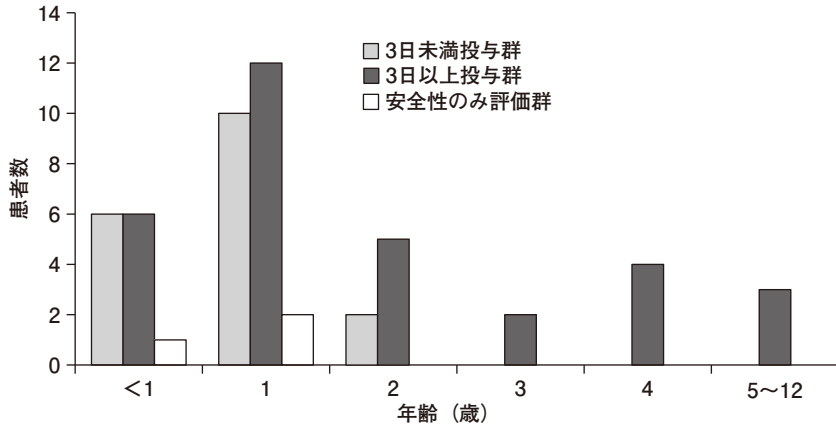


図 1 Doripenem を投与した患者 53 名の年齢分布

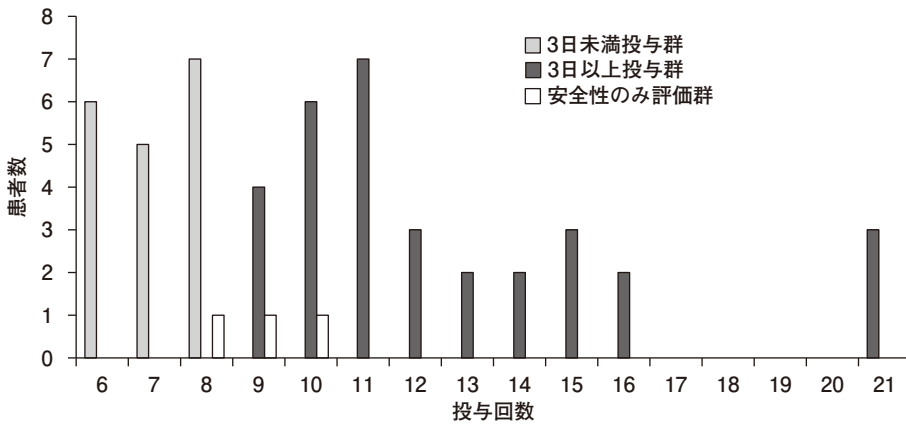


図 2 Doripenem の投与回数の分布

投与回数の分布を図 2 に示した。6~21 回の範囲にあり、中央値は 10 回であった。3 日 (9 回) 以上投与した児が 32 名、3 日未満 (6~8 回) 投与した児が 18 名であった。

1. 3 日以上投与群の解析

肺炎が 27 名、化膿性リンパ節炎が 3 名、尿路感染症が 1 名、咽後膿瘍が 1 名であった。本剤の投与目的は、担当医が患者の所見から重症と判断したのが 18 名、他の β -lactam 薬が無効あるいは中止後まもなくの再発であったのが 6 名、感染を繰り返していたのが 8 名であった。

入院時の白血球数の最高値は $40,100/\mu\text{l}$ で、中央値は $12,600/\mu\text{l}$ であった。同様に、CRP の最高値は 32.67 mg/dl 、中央値は 5.25 mg/dl であった。

肺炎における推定原因菌は *H. influenzae* 単独の児が 12 名、*S. pneumoniae* 単独の児が 9 名、両菌を分離した児が 6 名であった。化膿性リンパ節炎の原因菌は *S. pyogenes* が 2 名、methicilin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) が 1 名であり、MSSA は穿刺液から分離された。咽後膿瘍は *S. pyogenes* が原因であった。尿路感染症と診断した児からは有意な菌は検出されなかった。この児は膿尿を認めたが、入院前に経口抗菌薬を近医から 1 日投与されたため、菌を分離できなかったと判断し、原因菌不明の尿路感染症として有効性と安全性の評価を行った。

臨床効果は、9 回以上投与した 32 名すべてで有効と判定された。図 3 a に初回投与から解熱まで

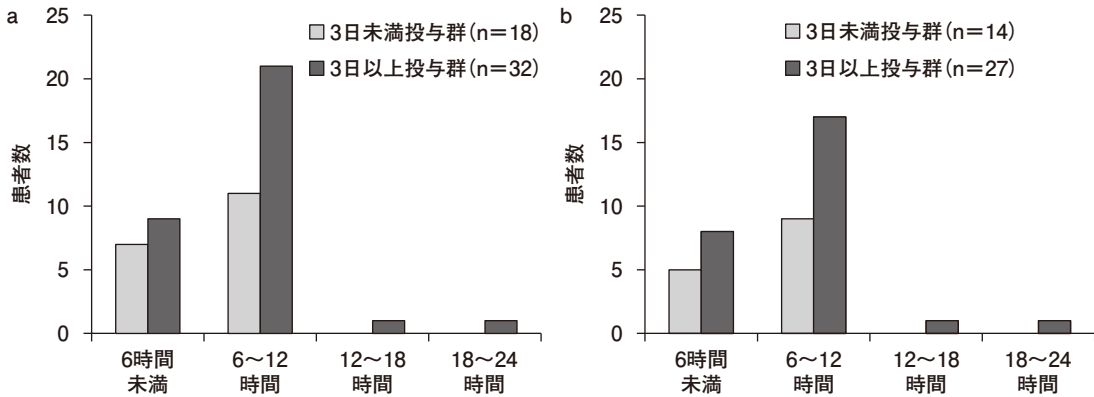


図 3 Doripenem 初回投与から解熱までの時間

a: 有効評価対象患者 b: 肺炎患者

表 1 肺炎患者における推定原因菌の検出状況

検出菌	患者数		
	3日未満投与群 (n=14)	3日以上投与群 (n=27)	合計 (n=41)
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	5	6
<i>S. pneumoniae</i> 単独	5	5	10
<i>H. influenzae</i> 単独	2	10	12
検出せず	6	7	13

の時間の分布を示した。すべての児は、入院前に38°Cを超える発熱が認められていたが、投与後6時間未満で解熱した児が9名(28.1%)、6~12時間で解熱した児が21名(65.6%)、12~18時間が1名(3.1%)、18~24時間が1名(3.1%)と、全員24時間以内の解熱を確認した。

2. 3日未満投与群の解析

18名の疾患は肺炎14名、肺炎と中耳炎の合併が4名であった。本剤の投与目的は、担当医が患者の年齢と症状から重症と判断したのが3名、他のβ-lactam薬が無効あるいは中止後まもなくの再発症であったのが9名、感染を繰り返していたのが6名であった。

白血球数の最高値は24,800/μl、中央値は13,600/μl、CRPの最高値は6.84 mg/dl、中央値2.10 mg/dlで、3日以上投与群と有意差は得られなかった。図3aに初回投与から解熱までの時間の分布を示した。18名とも初回の投与後に解熱し、咳嗽や耳痛などの症状および鼓膜を含めて他

覚所見の速やかな改善を認めたため、担当医が2日目に検査成績も確認して投与を中止した。中止後の抗菌薬投与は行わなかった。治療終了後1カ月以内での症状の悪化は認めなかった。

3. 肺炎例の解析

肺炎例は、3日以上投与群27名と、3日未満投与群14名の計41名であった。平均月齢は25.4±25.2カ月であった。肺炎の重症度は、3日以上投与群が重症10名、中等症17名であった。3日未満投与群の重症度は重症3名、中等症11名であった。3日以上投与群での平均投与日数は4.1±1.1日、3日未満投与群を含めると3.5日±1.2日であった。表1に推定原因菌の検出状況を示した。3日以上投与群で両菌が検出されたのが5名、*S. pneumoniae* 単独検出は5名、*H. influenzae* 単独検出は10名、どちらも検出されなかったのが7名であった。3日未満投与群で両菌が同時に検出されたのは1名、*S. pneumoniae* 単独検出は5名、*H. influenzae* 単独検出は2名、どちらも検出され

表 2 肺炎患者から検出された推定原因菌の耐性頻度

<i>S. pneumoniae</i> (n=16)			<i>H. influenzae</i> (n=18)			
MIC	株数		MIC	株数		
	3日未満投与群 (n=6)	3日以上投与群 (n=10)		3日未満投与群 (n=3)	3日以上投与群 (n=15)	
<0.1 µg/ml (PSSP)	2	7	β-lactamase 陰性	<2 µg/ml (BLNAS)	2	5
0.1~1 µg/ml (PISP)	3	2		2 µg/ml (BLNAI)	1	6
≥2 µg/ml (PRSP)	1	1	β-lactamase 陽性	≥4 µg/ml (BLNAR)	0	2
				≥128 µg/ml (BLPAR)	0	2

なかったのが6名であり、その結果、*S. pneumoniae*が16株、*H. influenzae*が18株分離された。分離された*S. pneumoniae*と*H. influenzae*の耐性頻度を表2に示した。そして*S. pneumoniae*の7株(43.8%)、*H. influenzae*の11株(61.1%)が、それぞれPCGとABPCに耐性を示した。両群における菌の検出率、および耐性率に有意な差は得られなかった。

臨床効果は、3日以上投与群で著効23例、有効4例、3日未満投与群はすべて著効であった。解熱時間は図3bに示したように、投与後6時間未満で37.5°C未満に解熱した児が13名(31.7%)、6~12時間で解熱した児が26名(63.4%)であった。

4. 安全性の検討

安全性を評価した53名中8名(15.1%)に下痢・軟便を認めたが、DRPMを中止することはなかった。止痢剤の処方3名に行われていた。検査値異常は52名で検討したが、有意な変動を示した児は認めなかった。

III. 考 案

DRPMはcarbapenem薬のなかでも*Pseudomonas aeruginosa*を含めたグラム陰性桿菌に対する抗菌力が強いことから、成人領域で重症感染症の治療目的に選択されることが多い薬剤である。最近の臨床分離株における主要菌種のMIC 90はグラム陽性菌のMSSA、*S. pyogenes*、*Streptococcus agalactiae*では≤0.063 µg/mlであった⁸⁾。同様に

グラム陰性桿菌の*Escherichia coli*や*Klebsiella pneumoniae*では≤0.063 µg/ml、*Enterobacter cloacae*、*Serratia marscecens*、*Proteus vulgaris*などでは0.25 µg/mlであった⁹⁾。*P. aeruginosa*には他のcarbapenem薬やcephem薬が16~64 µg/mlであるのに対し、DRPMは4 µg/mlと抗菌力は優れていた⁹⁾。

小児の髄膜炎や肺炎などの侵襲性感染症の主要な原因菌である*H. influenzae*と*S. pneumoniae*に対する抗菌力であるが、全国の22の小児科施設で臨床材料から分離された*S. pneumoniae* 370株のうちPSSPが50.5%、*H. influenzae* 411株のうちBLNASが28.0%であった。今回の分離株は、*S. pneumoniae* 16株中PSSPは9株(56.3%)、*H. influenzae* 18株中BLNASは7株(38.9%)であり、大きな差はなかった。また、*S. pneumoniae*におけるMIC 90はDRPMが0.25 µg/ml、MEPMが0.5 µg/ml、PAPMが0.125 µg/ml、CTRX 1 µg/ml、ABPC 4 µg/mlであった¹⁰⁾。同様に、*H. influenzae*におけるDRPMが1 µg/ml、MEPMが0.5 µg/ml、PAPMが2 µg/ml、CTRX 0.5 µg/ml、ABPC 8 µg/mlであった⁹⁾。また、侵襲性感染症の小児から分離された*S. pyogenes* 12株におけるMICはすべて≤0.004 µg/mlで、PAPMやMEPM、ABPCより優れた成績であった¹¹⁾。以上の成績から、小児の侵襲性感染症において初期治療薬として選択の一つになり得る。

乳幼児の肺炎の主要な原因菌は、*S. pneu-*

moniae と *H. influenzae* である。そのため、原因菌が不明なときには両菌に効果が期待される抗菌薬を選択する。*S. pneumoniae* は PRSP であっても、PCG に対する MIC は $4 \mu\text{g/ml}$ 以下であり¹⁰⁾、多くの注射用の penicillin 薬や cephem 薬は有効と考えられる。しかし、*H. influenzae* では注射用であっても、penicillin 薬は BLPAR や MIC が高い一部の BLNAR には無効となる可能性がある。したがって、*H. influenzae* の耐性頻度が高い¹⁰⁾ 現状では、原因菌が不明なときに DRPM を選択することは意義があると思われる。

実際に、DRPM の第Ⅲ相臨床試験の投与成績は同薬のインタビューフォームに記載されている¹⁾。肺炎は 63 名中 61 名、尿路感染症は 11 名中 11 名、耳鼻咽喉科領域感染症は 8 名中 8 名に有効性が認められている。さらに、敗血症や髄膜炎などの重症感染症を含めて全体では、100 名中 97 名 (97.0%) と高い有効率を示している。他の carbapenem 薬の小児科領域の第Ⅲ相臨床試験の成績は、IPM/CS では原因菌判明例 187 名中 173 名が著効ないし有効の成績を示し、有効率は 92.5% であった²⁾。同様に、PAPM/BP では 221 例中 215 例に有効で、有効率は 97.3%³⁾、MEPM では 248 例中 242 例に有効で、有効率は 97.6%⁴⁾ であり、DRPM もほぼ同様の成績であった。DRPM は、IPM/CS、PAPM/BP、MEPM と同等、ないしは同等以上の有効性があると考えられる。

筆者の成績でも、有効性を評価した 50 名すべてに優れた臨床効果を示した。3 日未満の投与期間で抗菌薬の有効性を評価するための基準となるものがなく、自然軽快が紛れ込む可能性は否定できないが、3 日以上投与群と同様の成績を示していた。肺炎に限ると、その効果はより明らかであった。筆者は以前に入院治療を行った肺炎の小児に、cefotaxime、ceftriaxone (CTRX)、sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) を投与して効果を評価し、3 剤の間で有意な差を認めないことを示した¹²⁾。単純な比較は難しいが、今回の DRPM 治療肺炎例と 3 剤で治療した群を比較すると、DRPM は短期間で治療を終了していた。DRPM は抗菌薬による治療期間を短縮させる可能性を示した。

特に発熱に関しては、速やかな改善を認めた。斎藤ら¹³⁾は、肺炎の小児に対する各種静注抗菌薬の有効性を評価しているが、解熱時間が tazobactam/piperacillin 投与群は 10.2 ± 6.7 時間、piperacillin 投与群は 20.2 ± 20.2 時間、SBT/ABPC 投与群は 23.3 ± 19.9 時間、CTRX 投与群は 27.4 ± 20.9 時間としている。単純な比較はできないが、本剤は 12 時間以内に 90% 以上の児が解熱したことから、他剤よりも優れた効果と思われる。

抗菌薬の使用と耐性菌の発生には密接な関係がある。Carbapenem 薬は、その特徴から耐性菌の発生に特に注意しなければならない抗菌薬である。耐性菌の発生には、菌が長期間抗菌薬に曝露されていることが大きな因子と考えられている。今回の成績ではすべて 7 日以内に終了し、4 日以上投与したのは 15 名 (30%) にすぎなかった。3 日未満の投与で終了した児が 18 名 (36%) を占めた。これは、担当医が主要症状の改善を確認できた時点で投与を速やかに終了した結果である。初期治療を carbapenem 薬などの広い抗菌スペクトラムを有する抗菌力で開始し、菌が判明し得たときに狭域スペクトラムに変更する de-escalation がとりあげられる。今回は 3 日以内で投与を終えることができた例が多かったが、長期に及ぶときには考慮すべきと思われる。また、小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011⁶⁾には、肺炎における抗菌薬を中止の基準として、解熱後 3 日とする記載がある。筆者らの経験では、解熱後まもなく抗菌薬を中止しても問題を生じた例はないことから、解熱後 3 日以内の中止は抗菌薬使用の短期化という目的に合致している。

安全性であるが、第Ⅲ相臨床試験時の成績では、107 名の安全性評価対象者のうち 30 名 (28.0%) に副作用を認めた¹⁾としており、最も多かったのが下痢で 13.1% に認め、今回の成績とほぼ同様であった。

以上の有効性と安全性の成績から、DRPM は小児の細菌感染症に有用な薬剤と考えられた。

本論文に関連し、開示すべき利益相反する関係にある企業などはありません。

謝辞：共同研究にご参加いただいた旭川医科大学附属病院小児科，市立稚内病院小児科，名寄市立総合病院小児科，広域紋別病院小児科，遠軽厚生病院小児科，深川市立病院小児科，旭川赤十字病院小児科，旭川厚生病院小児科の皆様へ感謝します。

文 献

- 1) 塩野義製薬：医薬品インタビューフォーム．フィニバックス点滴静注用 0.25 g フィニバックス点滴静注用 0.5 g フィニバックスキット点滴静注用 0.25 g
- 2) 藤井良知，他：小児科領域における Imipenem/Cilastatin sodium の基礎的・臨床的検討に関する総合評価．Jap J Antibiot 39：1913-1937，1986
- 3) 藤井良知，他：小児科領域における Panipenem/Betamipron の基礎的・臨床的検討に関する総合評価．Jap J Antibiot 45：208-227，1992
- 4) 藤井良知，他：小児科領域における Meropenem の総合的評価．Jap J Antibiot 45：697-717，1992
- 5) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)；Wayne PA：Clinical Laboratory and Standards Institute；Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M100-S18, 2008
- 6) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会：小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011．協和企画，東京，2011
- 7) 日本化学療法学会小児科領域抗菌薬感受性・臨床評価検討委員会：日本化学療法学会小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準．日化療誌 51：144-151，2003
- 8) 吉田 勇，他：各種抗菌薬に対する 2008 年臨床分離好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌の感受性サーベイランス．Jap J Antibiot 65：49-72，2012
- 9) 吉田 勇，他：各種抗菌薬に対する 2008 年臨床分離好気性グラム陰性菌の感受性サーベイランス．Jap J Antibiot 65：73-96，2012
- 10) 佐藤吉壮，他：小児科領域感染症における耐性菌に関する 2012 年度サーベイランス．日化療誌 62：118-128，2014
- 11) Sakata H：Susceptibility and emm type of Streptococcus pyogenes isolated from children with severe infection. J Infect Chemother 19：1042-1046，2013
- 12) 坂田 宏：小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004 で示された小児の肺炎に対する抗菌薬療法の評価．日小児呼吸器会誌 17：24-30，2006
- 13) 齋藤亜紀，他：入院治療を要した小児の肺炎における tazobactam/piperacillin の臨床的有効性に関する検討．日化療誌 61：421-426，2013

Clinical evaluation of doripenem in children

Hiroshi SAKATA

Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital

In this multicenter study at 8 pediatric institutions, we retrospectively evaluated the efficacy and safety of doripenem (DRPM) administered to 53 children during the period from February 2013 to May 2014. Among these 53 children, three with off-label use were excluded from the efficacy evaluation. The ages of patients receiving DRPM ranged from four months to 12 years, and the median age was one year. DRPM was administered to 18 patients for less than 3 days and 32 for 3 to 7 days. The diseases were pneumonia in 27 patients, suppurative lymphadenitis in 3, urinary tract infection in 1, and retropharyngeal abscess in 1, respectively. DRPM was clinically effective in all 32 subjects included in the efficacy evaluation. All patients achieved defervescence within 24 hours, over 90% within 12 hours. The effects of DRPM were immediately apparent. Among 53 subjects included in safety evaluation, eight (15.1%) experienced diarrhea but not of sufficient severity to require the discontinuation of the medication.

(受付：2015年1月13日，受理：2015年8月20日)

* * *