

【原著・臨床】

重症腹腔内感染症に対する doripenem の有効性・安全性の検討

草地 信也¹⁾・古川 清憲²⁾・小野 成夫³⁾・竹末 芳生⁴⁾・加藤 高明⁵⁾・畝村 泰樹⁶⁾¹⁾ 東邦大学医療センター大橋病院外科*²⁾ 日本医科大学千葉北総病院外科

(現 日本医科大学付属病院)

³⁾ 日野市立病院⁴⁾ 兵庫医科大学感染制御学⁵⁾ 日本大学医学部附属板橋病院消化器外科

(現 田中医院)

⁶⁾ 東京慈恵会医科大学附属青戸病院外科

(現 東京洪誠病院)

(平成 22 年 12 月 20 日受付・平成 23 年 3 月 10 日受理)

Doripenem (DRPM, フィニボックス点滴用 0.25 g, フィニボックスキット点滴用 0.25 g) は、2005 年 7 月に製造販売承認を取得した注射用カルバペネム系薬である。本研究は 2006 年 4 月から 2008 年 3 月に、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準 (GPSP)」に則り、重篤な腹腔内感染症に対する DRPM の有効性、安全性を確認することを目的として実施した。消化管穿孔性腹膜炎または腹腔内膿瘍に罹患し、かつ重症 (SIRS の基準に準ずる) と判定された患者を対象に DRPM を 1 回 0.5 g, 1 日 3 回投与した。

参加 33 医療機関から 119 例が登録され、安全性評価対象症例 118 例、有効性評価対象症例 89 例、細菌学的効果評価対象症例 15 例について検討した。

腹腔内感染症 89 例(消化管穿孔性腹膜炎 53 例, 腹腔内膿瘍 36 例)における DRPM の有効率は、77.5% (69 例/89 例)であった。また、副作用発現率は 18.6% であり肝機能検査値に関する副作用が最も多かった。重篤な副作用は偽膜性大腸炎 1 例, AST 増加, ALT 増加各 2 例, γ -GTP 増加, 血中ビリルビン増加, 血小板数増加, 血小板数減少各 1 例であり、偽膜性大腸炎については、塩酸バンコマイシン (VCM) の投与により回復した。以上より、重篤な腹腔内感染症に対する DRPM の有用性が確認された。

Key words: doripenem, intraabdominal infection, gastrointestinal perforative peritonitis, intraabdominal abscess, systemic inflammatory response syndrome (SIRS)

Doripenem (DRPM) は、本邦で塩野義製薬により開発されたカルバペネム系薬であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌、および嫌気性菌に対して、幅広い抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌に対しては市販のカルバペネム系薬のなかで最も強い抗菌力を有する¹⁾。重症腹腔内感染症(消化管穿孔性腹膜炎、腹腔内膿瘍)では、原因菌が緑膿菌、腸球菌、バクテロイデス属、エンテロバクター属、MRSA と多岐にわたるため、そのエンピリック治療では強い抗菌作用、特にグラム陰性菌に対して広域スペクトラムを有するカルバペネム系薬が用いられている^{2,3)}。DRPM においても、外科感染症に対して有用な薬剤であり⁴⁾、すでに腹膜炎、腹腔内膿瘍の適応を取得しているが、今回、実診療下において特に重篤な腹腔内感染症を対象として DRPM の有効性、安全性を確認することを目的とし、特定

使用成績調査を実施した。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

フィニボックス点滴用 0.25 g, フィニボックスキット点滴用 0.25 g [成分・含量: 1 瓶・キット中 DRPM 0.25 g (力価)] を使用した。

2. 対象症例

消化管穿孔性腹膜炎または腹腔内膿瘍(ただし、虫垂炎による限局性腹膜炎と急性睪炎による腹膜炎は除く)に罹患し、DRPM を 1 回 0.5 g, 1 日 3 回で投与開始され、投与開始日を含めて 3 日以内に登録された症例を対象とした。

ただし、以下の選択基準を満たし、除外基準に該当し

*東京都目黒区大橋 2-17-6

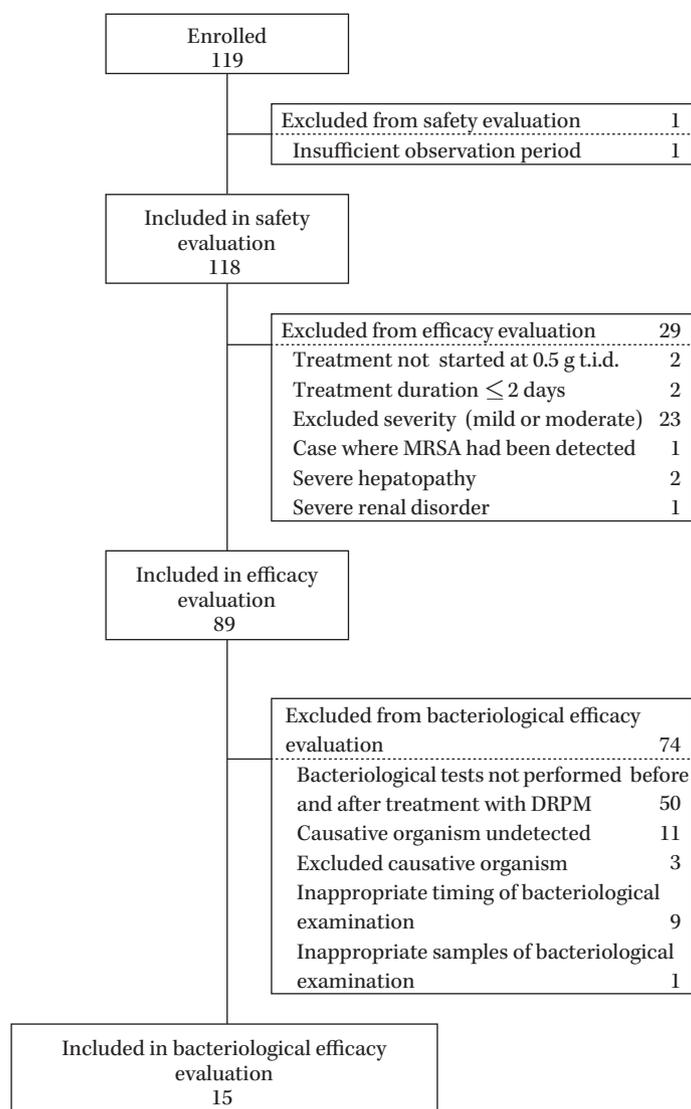


Fig. 1. Breakdown of patients showing the numbers included at each evaluation stage, the numbers excluded and the reasons for exclusion.

ないものとした。

1) 選択基準

投与開始時の症状・所見が下記に示す全身反応のうち2つ以上を満たすSIRSの概念³⁾に準じた患者を適応とした。

全身反応の基準

- ①発熱 ($>38^{\circ}\text{C}$) または低体温 ($<36^{\circ}\text{C}$)
- ②心拍数 >90 回/分
- ③呼吸数 >20 回/分あるいは $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg
- ④白血球数 $>12,000/\text{mm}^3$ または $<4,000/\text{mm}^3$ あるいは桿状核球 10% 以上の核左方移動

ただし、③については、人工呼吸器を装着している患者は当該条件を満たしているものとする。

2) 除外基準

本薬剤の成分によるショックまたは過敏症の既往歴の

ある患者、カルバペネム系、ペニシリン系、セフェム系薬に過敏症の既往歴のある患者、バルプロ酸ナトリウムを投与中の患者、高度の肝障害のある患者、高度の腎障害のある患者、本薬剤に感受性がない菌種(MRSA等)が原因菌であることがすでに判明している患者は除外した。

3. 調査期間・方法

本研究は、2006年4月1日から2009年3月31日までの3年間に100例(安全性評価対象例)を目標に中央登録方式で実施した。患者背景として年齢、性別、体重、既往歴、アレルギー歴、基礎疾患・合併症を、治療要因として先行薬、併用薬、併用療法を、検査所見として血算、生化学一般、尿検査を調査した。また、SIRS関連項目として、体温、心拍数、呼吸数、白血球数、自発痛、圧痛、筋性防禦、CRP、腹腔内浸出液の性状および量を

Table 1. Characteristics of 89 patients evaluated for the efficacy and safety of DRPM

Variable	Category	Efficacy		Safety	
		No. of cases	Percentage (%)	No. of cases	Percentage (%)
All patients		89	100.0	118	100.0
Sex	Male	61	68.5	78	66.1
	Female	28	31.5	40	33.9
Age	< 15 years	0	0.0	0	0.0
	≥ 15 years, < 65 years	43	48.3	57	48.3
	≥ 65 years, < 75 years	27	30.3	36	30.5
	≥ 75 years, < 80 years	11	12.4	14	11.9
	≥ 80 years	8	9.0	11	9.3
	Mean (year)	61.5		61.2	
	Standard deviation (year)	16.0		16.6	
	Minimum (year)	17		17	
	Median (year)	65.0		65.5	
	Maximum (year)	87		87	
Weight	< 40 kg	3	3.4	4	3.4
	≥ 40 kg, < 50 kg	17	19.1	24	20.3
	≥ 50 kg, < 60 kg	33	37.1	36	30.5
	≥ 60 kg, < 70 kg	23	25.8	32	27.1
	≥ 70 kg	10	11.2	14	11.9
	Unknown	3	3.4	8	6.8
	Mean (kg)	57.7		57.7	
	Standard deviation (kg)	12.8		12.6	
	Minimum (kg)	35.0		35.0	
	Median (kg)	54.8		55.0	
Maximum (kg)	110.0		110.0		
Diagnosis	Gastrointestinal perforative peritonitis	53	59.6	65	55.1
	Intraabdominal abscess	36	40.4	53	44.9
Number of days from onset to start of treatment	≤ 3 days	77	86.5	100	84.7
	≥ 4 days, ≤ 7 days	7	7.9	9	7.6
	≥ 8 days	5	5.6	8	6.8
	Unknown	0	0	1	0.8
	Mean (day)	1.9		1.9	
	Standard deviation (day)	4.1		3.9	
	Minimum (day)	0		0	
	Median (day)	1.0		1.0	
Maximum (day)	33		33		
History of Allergy	No	82	92.1	111	94.1
	Yes	7	7.9	7	5.9
Underlying disease · Complications	No	8	9.0	11	9.3
	Yes	81	91.0	107	90.7
Prior antibiotic	No	33	37.1	42	35.6
	Yes	55	61.8	75	63.6
	Unknown	1	1.1	1	0.8
Concomitant Drugs	No	23	25.8	34	28.8
	Yes	66	74.2	84	71.2
Concomitant Therapy	No	10	11.2	15	12.7
	Yes	79	88.8	103	87.3

(Continued)

Table 1. (Continued)

Variable	Category	Efficacy		Safety	
		No. of cases	Percentage (%)	No. of cases	Percentage (%)
Duration of Treatment	≥ 1 days, ≤ 3 days	11	12.4	17	14.4
	≥ 4 days, ≤ 7 days	47	52.8	60	50.8
	≥ 8 days, ≤ 14 days	27	30.3	37	31.4
	≥ 15 days	4	4.5	4	3.4
	Mean (day)	7.1		7.0	
	Standard deviation (day)	3.4		3.5	
	Minimum (day)	3		1	
Total Dosage	≤ 3.0 g	0	0.0	2	1.7
	< 3.0 g, ≤ 6.0 g	24	27.0	35	29.7
	< 6.0 g, ≤ 10.0 g	30	33.7	37	31.4
	< 10.0 g, ≤ 15.0 g	23	25.8	27	22.9
	> 15.0 g	12	13.5	17	14.4
	Mean (g)	9.78		9.54	
	Standard deviation (g)	4.74		4.92	
	Minimum (g)	3.50		0.50	
	Median (g)	9.00		8.63	
	Maximum (g)	25.50		25.50	

調査した。

4. 評価基準

1) 有効性

臨床効果については投与開始後3日と投与終了時に評価した。投与開始3日以内に上述のSIRS関連項目の過半数が改善し、さらに投与終了時に感染症状、所見が消失した症例を「著効」、投与終了時にSIRS関連項目の過半数が改善した症例を「有効」、それ以外の症例を「無効」と判定し、有効率を「(著効例数+有効例数)/有効性評価対象例数×100」(%)として算出した。なお、腹腔内浸出液の性状および量については、投与開始時に著しい所見がある場合のみ判定項目に加えることとした。

細菌学的検討は、本薬剤投与前に菌が検出され、効果判定時に菌検査が実施された症例もしくは治癒のため検体が採取できなかった症例を対象とした。投与前後の起炎菌の推移から主治医の判断により「消失」、「減少」、「不変」、「新たに出現」、「不明」で判定、投与前の起炎菌が症例単位で「消失」および「新たに出現」となった株を消失株とし、菌消失率を「消失株数/細菌学的効果評価対象株数×100」(%)として算出した。

2) 安全性

安全性については、本薬剤投与開始後に発現したあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候(臨床検査値の異常変動を含む)を有害事象とし、そのなかで本薬剤との因果関係が「否定できる」もの以外を副作用とし、副作用発現率を「副作用発現症例数/安全性評価対象例数×100」(%)として算出した。

5. 統計・解析方法

臨床効果の統計学的手法は、各検討事項の有効性の判定に関してはカイ2乗検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。有意性が認められ、かつ各検討事項のカテゴリー間に自然な順序関係がある項目については、その順序に伴う有効率の線形トレンドを評価するために、Cochran-Armitage検定を使用した。また、Cochran-Armitage検定の結果の解釈を容易にするために、線形トレンドモデルの適合度をカイ2乗検定で評価した。なお、検定の際には、「未記載」および「不明」の項目は除外した。

II. 結果

1. 調査対象症例

33施設から119例が登録された。このうち、契約期間外に本薬剤の投与が行われた1例を除いた118例について安全性を評価した(Fig. 1)。なお、除外症例の1例において副作用の発現は認められなかった。

安全性評価対象症例のうち、本研究の選択基準に合致しない、もしくは除外基準に該当する29例を除く89例について有効性を評価した。

また、有効性評価対象症例のうち、「投与前後の細菌検査が実施されていない症例」、「原因菌が検出されていない症例」、「原因菌が適応外菌のみの症例」、「細菌検査が適当な日に実施されていない症例」および「検査材料が不適切である症例」計74例を除く、15例を細菌学的効果評価対象症例とした。

2. 患者背景

有効性評価対象症例89例において、本薬剤が使用され

Table 2. Breakdown of diagnoses

Diagnosis	Details of Diagnosis (Abscess by scheduled operation)	Cases	Total
Gastrointestinal perforative peritonitis	Upper gastrointestinal tract	20	53
	Lower gastrointestinal tract	33	
Intraabdominal abscess (Postoperative infection)	Upper gastrointestinal tract surgery	3	36
	Lower gastrointestinal tract surgery	13	
	Operation on liver, gallbladder, and pancreas	15	
	Operation on vermiform appendix	4	
	Other operations	1	

Table 3. Efficacy rates in 89 patients evaluated for the efficacy of DRPM

Variable	Category	Efficacy		
		Efficacy rate (%)	95% CI	p-value
All patients		77.5 (69/89)	(67.4, 85.7)	
Sex	Male	78.7 (48/61)	(66.3, 88.1)	p1 = 0.699
	Female	75.0 (21/28)	(55.1, 89.3)	
Age	< 15 years	—	—	p1 = 0.670
	≥ 15 years, < 65 years	81.4 (35/43)	(66.6, 91.6)	
	≥ 65 years, < 75 years	77.8 (21/27)	(57.7, 91.4)	
	≥ 75 years, < 80 years	72.7 (8/11)	(39.0, 94.0)	
	≥ 80 years	62.5 (5/8)	(24.5, 91.5)	
Weight	< 40 kg	66.7 (2/3)	(9.4, 99.2)	p1 = 0.855
	≥ 40 kg, < 50 kg	82.4 (14/17)	(56.6, 96.2)	
	≥ 50 kg, < 60 kg	75.8 (25/33)	(57.7, 88.9)	
	≥ 60 kg, < 70 kg	78.3 (18/23)	(56.3, 92.5)	
	≥ 70 kg	90.0 (9/10)	(55.5, 99.7)	
	Unknown	33.3 (1/3)	(0.8, 90.6)	
Diagnosis	Gastrointestinal perforative peritonitis	73.6 (39/53)	(59.7, 84.7)	p1 = 0.280
	Intraabdominal abscess	83.3 (30/36)	(67.2, 85.7)	
Number of days from onset to start of treatment	≤ 3 days	81.8 (63/77)	(71.4, 89.7)	p1 = 0.038
	≥ 4 days, ≤ 7 days	57.1 (4/7)	(18.4, 90.1)	p2 = 0.011
	≥ 8 days	40.0 (2/5)	(5.3, 85.3)	p3 = 0.839
Underlying disease · Complications	No	100.0 (8/8)	(63.1, 100.0)	p1 = 0.110
	Yes	75.3 (61/81)	(64.5, 84.2)	
Concomitant Drugs	No	78.3 (18/23)	(56.3, 92.5)	p1 = 0.922
	Yes	77.3 (51/66)	(65.3, 86.7)	
Concomitant Therapy	No	70.0 (7/10)	(34.8, 93.3)	p1 = 0.545
	Yes	78.5 (62/79)	(67.8, 86.9)	
Duration of Treatment	≥ 1 days, ≤ 3 days	72.7 (8/11)	(39.0, 94.0)	p1 = 0.539
	≥ 4 days, ≤ 7 days	78.7 (37/47)	(64.3, 89.3)	
	≥ 8 days, ≤ 14 days	81.5 (22/27)	(61.9, 93.7)	
	≥ 15 days	50.0 (2/4)	(6.8, 93.2)	
Total Dosage	≤ 3.0 g	—	—	p1 = 0.295
	> 3.0 days, ≤ 6.0 days	75.0 (18/24)	(53.3, 90.2)	
	> 6.0 g, ≤ 10.0 g	73.3 (22/30)	(54.1, 87.7)	
	> 10.0 g, ≤ 15.0 g	91.3 (21/23)	(72.0, 98.9)	
	> 15.0 g	66.7 (8/12)	(34.9, 90.1)	

p-value: p1 (independency), p2 (trend), p3 (compatibility)

た年齢は 17~87 歳，平均 61.5 歳であり，65 歳以上が 51.7%，65 歳未満が 48.3% であった (Table 1)。先行抗菌薬の有無については，先行抗菌薬ありが 61.8% であった。併用薬の有無については併用薬ありが 74.2%，併用療

法の有無については，併用療法ありが 88.8% であった。投与期間は 3~20 日で，平均 7.1 日であった。

また，有効性評価症例における対象疾患の内訳は消化管穿孔性腹膜炎 53 例，腹腔内膿瘍 36 例であった (Table

Table 4. Effect of prior or concomitant antibiotics on the clinical efficacy

		Concomitant antibiotics				
		No	Yes	Total	p-value	
Preliminary antimicrobial	No	93.1 (27/29)	p = 0.050	— (2/4)	87.9 (29/33)	p = 0.094
	Yes	75.5 (37/49)		— (3/6)	72.7 (40/55)	
	Unknown	— (0/1)		—	— (0/1)	
	Total	81.0 (64/79)		50.0 (5/10)	77.5 (69/89)	
	p-value	p = 0.027				p = 0.033

Table 5. Clinical efficacy of cases with/without operation or transdermal drainage

		Cases	Efficacy (%)	p-value
Operation or transdermal drainage	No	10/15	66.7	p = 0.269
	Yes	59/74	79.7	
	Before	10/13	76.9	p = 0.962
	Simultaneous	41/51	80.4	
After	8/10	80.0		

Table 6. Clinical efficacy and eradication broken down by isolated strains

Isolated strain	Efficacy (%)	95% CI	Eradication (%)	95% CI
<i>Staphylococcus</i> spp.	— (4/6)	(22.3, 95.7)	— (1/1)	(2.5, 100.0)
<i>Streptococcus</i> spp.	80.0 (8/10)	(44.4, 97.5)	— (4/4)	(39.8, 100.0)
<i>Enterococcus</i> spp. (excl. <i>Enterococcus faecium</i>)	71.4 (10/14)	(41.9, 91.6)	— (2/5)	(5.3, 85.3)
<i>Escherichia coli</i>	69.2 (9/13)	(38.6, 90.9)	— (5/6)	(35.9, 99.6)
<i>Citrobacter</i> spp.	— (3/3)	(29.2, 100.0)	— (1/1)	(2.5, 100.0)
<i>Klebsiella</i> spp.	— (4/6)	(22.3, 95.7)	— (3/3)	(29.2, 100.0)
<i>Enterobacter</i> spp.	— (3/4)	(19.4, 99.4)	— (1/2)	(1.3, 98.7)
<i>Serratia</i> spp.	— (1/2)	(1.3, 98.7)	— (1/1)	(2.5, 100.0)
<i>Proteus</i> spp.	— (1/1)	(2.5, 100.0)	— (0/1)	(0.0, 97.5)
<i>Morganella morganii</i>	— (0/1)	(0.0, 97.5)	—	—
<i>Providencia</i> spp.	— (1/1)	(2.5, 100.0)	— (1/1)	(2.5, 100.0)
<i>Haemophilus influenzae</i>	— (0/1)	(0.0, 97.5)	—	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	— (3/4)	(19.4, 99.4)	— (3/4)	(19.4, 99.4)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	— (0/1)	(0.0, 97.5)	—	—
<i>Bacteroides</i> spp.	— (3/5)	(14.7, 94.7)	— (1/1)	(2.5, 100)
<i>Prevotella</i> spp.	— (1/1)	(2.5, 100.0)	—	—

2)。

3. 有効性

1) 疾患別臨床効果

有効性評価対象例 89 例における有効率は 77.5% (69 例/89 例)であった (Table 3)。また、疾患別の有効率は、消化管穿孔性腹膜炎では 73.6% (39 例/53 例)、腹腔内膿瘍では 83.3% (30 例/36 例)であったが、両群間に有意差は認められなかった ($p = 0.280$)。背景因子では罹病期間が短いほど有効率が高かった ($p = 0.038$)。

2) 臨床効果に対する先行抗菌薬・併用抗菌薬の影響

DRPM 単独投与症例の有効率はそれぞれ、「先行抗菌薬なし」で 93.1% (27 例/29 例)、「先行抗菌薬あり」で 75.5% (37 例/49 例)であり、有意差はなかった ($p = 0.050$)

(Table 4)。

3) 手術または経皮的ドレナージの有無と有効率

手術または経皮的ドレナージの有無による有効率の差は認められなかった ($p = 0.269$) (Table 5)、またこれらの実施時期による差もなかった ($p = 0.962$)。

4) 原因菌と有効性および菌消失率

臨床効果評価対象例 89 例において、投与前に検出された適応菌種である起炎菌 73 株の内訳は *Enterococcus* spp. (*Enterococcus faecium* を除く) が最も多く 14 株 (構成率 19.2%)、次いで、*Escherichia coli* 13 株 (同 17.8%)、*Streptococcus* spp. 10 株 (同 13.7%) 等であった (Table 6)。

適応菌種別の有効率は *Streptococcus* spp. に対して

Table 7. Incidence of adverse drug reactions, broken down by the variable

Variable	Category	Adverse Drug Reaction		
		Incidence (%)	95% CI	p-value
All patients		18.6 (22/118)	(12.07, 26.86)	
Sex	Male	18.0 (14/78)	(10.17, 28.28)	p = 0.787
	Female	20.0 (8/40)	(9.05, 35.65)	
Age	< 15 years	—	—	p = 0.326
	≥ 15 years, < 65 years	19.3 (11/57)	(10.05, 31.91)	
	≥ 65 years, < 75 years	19.4 (7/36)	(8.19, 36.02)	
	≥ 75 years, < 80 years	28.6 (4/14)	(8.39, 58.10)	
	≥ 80 years	0.0 (0/11)	(0.00, 28.49)	
Weight	< 40 kg	0.0 (0/4)	(0.00, 60.24)	p = 0.187
	≥ 40 kg, < 50 kg	4.2 (1/24)	(0.11, 21.12)	
	≥ 50 kg, < 60 kg	22.2 (8/36)	(10.12, 39.15)	
	≥ 60 kg, < 70 kg	25.0 (8/32)	(11.46, 43.40)	
	≥ 70 kg	28.6 (4/14)	(8.39, 58.10)	
	Unknown	12.5 (1/8)	(0.32, 52.65)	
Disease	Gastrointestinal perforative peritonitis	26.2 (17/65)	(16.03, 38.54)	p = 0.020
	Intraabdominal abscess	9.4 (5/53)	(3.13, 20.66)	
Number of days from onset to start of treatment	≤ 3 days	20.0 (20/100)	(12.67, 29.18)	p = 0.313
	≥ 4 days, ≤ 7 days	11.1 (1/9)	(0.28, 48.25)	
	≥ 8 days	0.0 (0/8)	(0.00, 36.94)	
	Unknown	100.0 (1/1)	(2.50, 100.00)	
Underlying disease · Complications	No	27.3 (3/11)	(6.02, 60.97)	p = 0.440
	Yes	17.8 (19/107)	(11.04, 26.33)	
Concomitant Drug	No	14.7 (5/34)	(4.95, 31.06)	p = 0.485
	Yes	20.2 (17/84)	(12.25, 30.41)	
Concomitant Therapy	No	0.0 (0/15)	(0.00, 21.80)	p = 0.485
	Yes	21.4 (22/103)	(13.90, 30.53)	
Duration of Treatment	≥ 1 days, ≤ 3 days	17.7 (3/17)	(3.80, 43.43)	p = 0.400
	≥ 4 days, ≤ 7 days	13.3 (8/60)	(5.94, 24.59)	
	≥ 8 days, ≤ 14 days	27.0 (10/37)	(13.79, 44.12)	
	≥ 15 days	25.0 (1/4)	(0.63, 80.59)	
Total Dosage	≤ 3.0 g	50.0 (1/2)	(1.26, 98.74)	p = 0.485
	> 3.0 g, ≤ 6.0 g	11.4 (4/35)	(3.20, 26.74)	
	> 6.0 g, ≤ 10.0 g	18.9 (7/37)	(7.96, 35.16)	
	> 10.0 g, ≤ 15.0 g	25.9 (7/27)	(11.11, 46.28)	
	> 15.0 g	17.7 (3/17)	(3.80, 43.43)	

80.0%, *Enterococcus* spp. (*E. faecium* を除く) に対して 71.4%, *E. coli* に対して 69.2% であった。

また、細菌学的効果評価対象症例 15 例における症例単位での菌消失率は 66.7% (10/15) であった。

4. 安全性

副作用発現率は 18.6% (22 例/118 例) であった (Table 7)。背景因子別の副作用発現率では消化管穿孔性腹膜炎症例で有意に高かった (p = 0.020)。

1) 副作用発現状況

安全性評価対象症例 118 例において発現した副作用 22 例 (42 件) 中、最も発現の多かった副作用は肝機能異常であり、18 例 (33 件) に発現し、発現率は 15.3% であった (Table 8)。

2) 重篤な副作用

重篤な副作用は 118 例中 4 例 (9 件) に発現し、発現率

は 3.4% であった。その内訳は、偽膜性大腸炎が 1 件、AST 増加、ALT 増加が各 2 件、 γ -GTP 増加、血中ビリルビン増加、血小板増加、血小板減少が各 1 件であった。偽膜性腸炎の 1 例は vancomycin (VCM) の投与により治癒し、その他の症例は本薬剤投与中止とともに軽快した。

III. 考 察

今回、われわれは重症感染症での DRPM の有効性および安全性を検討することを目的に、外科感染症のなかでも重篤な疾患である消化管穿孔性腹膜炎と腹腔内膿瘍を対象として、重症腹腔内感染症に対する有効性・安全性を検討した。

重症腹腔内感染症における検討の結果、疾患別では消化管穿孔性腹膜炎 73.6%、腹腔内膿瘍 83.3% であり、全体での有効率は 77.5% であった。重症腹腔内感染症に対

Table 8. Adverse drug reactions

Number of cases evaluable for safety	Cases			Incidence (%)
	118			
Type of adverse drug reaction	Non serious	Serious	Total	
Liver-related side effects	16	2	18	15.3
Cholestasis	1	0	1	0.8
AST increased	11	2	13	11.0
ALT increased	11	2	13	11.0
Blood lactate dehydrogenase increased	2	0	2	1.7
γ -GTP increased	7	1	8	6.8
Blood alkaline phosphatase increased	1	0	1	0.8
Blood bilirubin increased	1	1	2	1.7
Blood albumin increased	4	0	4	3.4
Hyperbilirubinaemia	1	0	1	0.8
White blood cell count increased	1	0	1	0.8
Platelet count increased	2	1	3	2.5
Platelet count decreased	0	1	1	0.8
Pseudomembranous colitis	0	1	1	0.8
Superinfection	1	0	1	0.8
Diarrhoea	1	0	1	0.8
Drug eruption	1	0	1	0.8

する治療成績としては、clindamycin + gentamicin⁶⁾、piperacillin/tazobactam^{6,7)}、imipenem/cilastatin^{7,8)}、meropenem⁸⁾等での報告があり、その有効率は69%~93.8%であった。しかしこれらの報告は、対象疾患に虫垂炎^{6,7)}や憩室炎⁸⁾といった比較的軽症例が多い。今回、本研究では腹腔内感染症のなかでも、穿孔性腹膜炎、腹腔内膿瘍でSIRSの基準で重篤に準ずるものを対象としており、上記の報告とは対象疾患が一部異なり、また、判定基準も同一ではない。このため、有効率を直接比較することは困難であるが、これらの報告に比べても劣るものではなかった。

本研究においては「罹病期間（本薬剤投与開始までの期間）」の要因において有効率に有意差がみられ、本薬剤投与開始までの期間が短いものほど有効率が高い傾向が認められた。

また、本研究は実臨床に即した検討であり、先行/併用薬、先行/併用療法に関して特別の制限を設けなかった。そこで、先行/併用薬および先行/併用療法に関して、その有無の影響について検討した。その結果、「併用抗菌薬なし」症例における先行抗菌薬の有無による有効性には統計学的には有意な差はなかった ($p=0.050$) が、先行抗菌薬なしで有効率が高い傾向にあった。また、併用抗菌薬の使用がない症例では併用抗菌薬のある症例よりも有効率が有意に高かった。このことから、罹病期間が長かった症例では先行抗菌薬によって耐性菌が出現し、また、併用薬を必要とした症例においても耐性菌のために有効率が低下したと考えられた⁹⁾。これは、術後感染巣の分離菌のうち、早期に分離された菌は耐性菌が少ないとする報告¹⁰⁾と一致している。以上より、重症腹腔内感染症に対する発症早期からのDRPM単独治療の有用性が示唆さ

れた。また、罹病期間が長い症例では耐性菌の出現に対処する目的から、さらに高用量投与による治療が必要であると考えられた。

安全性については、本研究におけるDPRMの副作用発現率は18.6%であり、主な副作用は肝機能に関するものであった。副作用発現率は、「消化管穿孔性腹膜炎」の症例で高かったが、ほとんどが臨床検査値異常であった。重篤な副作用としては偽膜性大腸炎1件、AST増加、ALT増加各2件、 γ -GTP増加、血中ビリルビン増加、血小板数増加、血小板数減少各1件が発現した。いずれも β -ラクタム系薬での発現が知られているものであり、特に新たに問題となる副作用の発現はなかった。偽膜性大腸炎についても、VCMの投与により12日後には回復しており、本薬剤の有用性に問題はないものと考えられた。なお、*Clostridium difficile*による腸炎は前述の報告でもみられており、主な副作用についても、他の薬剤と大きな違いはなかった。

文 献

- 1) 二木芳人, 河野 茂, 渡辺 彰, 青木信樹: 第2回日本化学療法学会分離菌感受性調査(2007年度)における呼吸器感染症分離菌の β -ラクタム系抗菌薬感受性に関する解析—PK/PDブレイクポイントの観点から—. 日化療誌 2009; 62: 203-13
- 2) Mazuski J E, Sawyer R G, Nathens A B, Dipiro J T, Schein M, Kudsk K A, et al: The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: an executive summary. Surg Infect (Larchmt) 2002; 3: 161-73
- 3) Solomkin J S, Mazuski J E, Baron E J, Sawyer R G, Nathens A B, DiPiro J T, et al: Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. Clin Infect Dis 2003; 37: 997-

- 1005
- 4) 谷村 弘, 相川直樹, 炭山嘉伸, 横山 隆: 外科感染症における doripenem の体内動態と臨床効果。日化療会誌 2005; 53 (S-1): 260-72
 - 5) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guideline for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-74
 - 6) Investigators of the Piperacillin/Tazobactam Intra-abdominal Infection Study Group: Results of the North American trial of piperacillin/tazobactam compared with clindamycin and gentamicin in the treatment of severe intra-abdominal infections. Eur J Surg 1994; Suppl 573: 61-6
 - 7) Brismar B, Malmborg A S, Tunevall G, Wretling B, Bergman L, Mentzing L O, et al: Piperacillin-tazobactam versus imipenem-cilastatin for treatment of intra-abdominal infections. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 2766-73
 - 8) Zanetti G, Harbarth S J, Trampuz A, Ganev M, Mosimann F, Chautemps R, et al: Meropenem (1.5 g/day) is as effective as imipenem/cilastatin (2 g/day) for the treatment of moderately severe intra-abdominal infections. Int J Antimicrob Agents 1999; 11: 107-13
 - 9) Colardyn F: Appropriate and timely empirical antimicrobial treatment of ICU infections—a role for carbapenems. Acta Clin Belg 2005; 60: 51-62
 - 10) Kusachi S, Sumiyama Y, Arima Y, Yoshida Y, Tanaka H, Nakamura Y, et al: Isolated bacteria and drug susceptibility associated with the course of surgical site infections. J Infect Chemother 2007; 13: 166-71

An investigation of the efficacy and safety of doripenem for the treatment of severe intraabdominal infection

Shinya Kusachi¹⁾, Kiyonori Furukawa²⁾, Shigeo Ono³⁾,
Yoshio Takesue⁴⁾, Komei Kato⁵⁾ and Yasuki Unemura⁶⁾

¹⁾ Department of Surgery, Toho University Medical Center Ohashi Hospital, 2-17-6 Ohashi, Meguro-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Surgery, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital
(Present: Nippon Medical School Hospital)

³⁾ Hino Municipal Hospital

⁴⁾ Department of Infection Control and Prevention, Hyogo College of Medicine

⁵⁾ Department of Digestive Surgery, Nihon University Itabashi Hospital
(Present: Tanaka Hospital)

⁶⁾ Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine Aoto Hospital
(Present: Tokyo Kousei Hospital)

Doripenem(DRPM, Finibax 0.25 g IV Solution, Finibax 0.25 g IV Kit) is an injectable carbapenem antibiotic for which manufacturing and marketing approval was obtained in July 2005. In accordance with the provisions of Good Post-Marketing Study Practice(GPSP), we conducted the present study between April 2006 and March 2008 to elucidate the efficacy and safety of DRPM administered at 0.5 g 3 times/day for treatment of severe gastrointestinal perforative peritonitis or intraabdominal abscess (severity graded according to the SIRS criteria). One hundred-nineteen patients were enrolled from 33 medical centers, with 118 patients evaluated for safety, 89 evaluated for efficacy, and 15 evaluated for bacteriological efficacy.

The efficacy rate for DRPM among 89 cases of gastrointestinal perforative peritonitis (53 cases) and intraabdominal abscess (36 cases) was 77.5% (69/89). The incidence of adverse drug reactions (including abnormal changes in laboratory values) was 18.6%. Adverse drug reactions concerned with the hepatic function test values were most common. Serious adverse drug reactions noted were pseudomembranous colitis reported in 1 patient; increased AST and increased ALT in 2 patients each; and increased γ -GTP, increased blood bilirubin, increased platelet count and decreased platelet count in 1 patient each. The case of pseudomembranous colitis recovered following treatment with vancomycin hydrochloride(VCM). These results provided evidence for the usefulness of DRPM for severe intraabdominal infection.