

【短 報】

当院におけるメロペネム大量投与の有効性と安全性に関する症例集積

中村 正樹^{1,2)}・高山 陽子²⁾・近藤留美子³⁾・中崎 信彦⁴⁾・二本柳 伸⁴⁾・佐藤 千恵⁵⁾
角田 裕子⁶⁾・藤木くに子²⁾・高城由美子²⁾・平田 泰良²⁾・花木 秀明⁷⁾・砂川 慶介^{2,8)}

¹⁾ 北里大学医学部臨床検査診断学*

²⁾ 北里大学病院感染管理室

³⁾ 同 薬剤部

⁴⁾ 同 臨床検査部

⁵⁾ 北里大学医学部救命救急医学

⁶⁾ 同 輸血細胞移植学

(現 福島県立医科大学輸血移植免疫学講座)

⁷⁾ 北里生命科学研究所抗感染薬研究センター

⁸⁾ 北里大学感染制御研究機構

(平成 24 年 8 月 23 日受付・平成 25 年 7 月 8 日受理)

Meropenem (MEPM) は重症・難治性感染症を中心に使用されているが、日本国内における承認用量は最大 3 g までと諸外国に比べて少ない。日本国内においても化膿性髄膜炎などの重症・難治性感染症に対しては組織移行を考慮すると MEPM を 1 日 6 g 投与する必要性があると考えられている。そこで今回、北里大学病院において 2009 年 1 月から 2010 年 12 月までに髄膜炎の診断で MEPM が 1 日 6 g 投与されていた症例のうち、髄液から原因菌が分離され細菌性髄膜炎と確定した症例を対象として、患者背景、有効性、安全性に関して後ろ向きに調査を行った。

その結果、対象は 9 症例で投与期間の平均日数は 21.4 日であった。髄液から分離された原因菌はすべての症例で 14 日以内に消失を認めた。副作用として肝機能障害を認めたが、いずれも軽度から中等度であった。また、痙攣等の重篤な副作用は認められなかった。

細菌性髄膜炎の診療ガイドラインに従い MEPM が 1 日 6 g 投与されている症例は近年増加してきているが、本邦における有効性と安全性に関するエビデンスは未だ少ないのが現状である。今回、対象となった症例に関しては有効性および安全性に概ね問題なく治療が行われていたが、今後、MEPM の高用量投与に関するさらなる検討が必要であると考えられる。

Key words: meropenem, high dose therapy, safety, effectiveness

Meropenem (MEPM) はカルバペネム系の抗菌薬で、重症・難治性感染症を中心に使用されている。日本国内における承認用量は、成人では通常、1 日 0.5 g~1 g で、重症・難治性感染症に対しては最大 3 g まで増量可能となっている。しかし「細菌性髄膜炎のガイドライン」¹⁾では MEPM 1 日 2 g×3 の使用法が推奨されており、小児においても細菌性髄膜炎に対しては 120 mg/kg が一般的な投与量¹⁾であり、これを 50 kg の成人に換算すると 6 g 相当で承認容量を超える投与量となる。実際、化膿性髄膜炎やその他の難治性感染症においては、成人に対する承認容量では十分な治療効果が得られないと考えられる症例が存在し、諸外国においては化膿性髄膜炎および嚢胞性腺維症に対しては 6 g/日の投与が承認されて

いる²⁾。日本国内においても、化膿性髄膜炎などの重症・難治性感染症に対する 6 g/日の投与は臨床の場で必要性があると考えられている。しかし、わが国では大量投与時の有効性や安全性に関する報告は少ない。そこで今回、北里大学病院において ICT のコンサルテーションの結果、髄膜炎に対して MEPM を 6 g/日で使用していた症例を後ろ向きに調査し、患者背景、有効性および安全性に関する検討を行った。

対象は 2009 年 1 月から 2010 年 12 月までの期間に、北里大学病院において感染症治療の目的で ICT のコンサルテーションを受け、髄膜炎に対して MEPM を 1 日 6 g が投与されていた症例を調査し、このうち髄液から原因菌が検出され確定診断された症例を対象とした。これ

*神奈川県相模原市南区北里 1-15-1

Table 1. Clinical efficacy of high dose MEPM therapy

Elimination of pathogen	within 3 days	2 cases out of 8 (25%)
	within 7 days	4 cases out of 8 (50%)
	within 14 days	8 cases out of 8 (100%)
Laboratory data		
	Before treatment	After treatment
CSF cell count (/μL)	10,633 ± 13,721	271 ± 537
WBC (/μL)	14,156 ± 9,682	8,211 ± 4,921
CRP (mg/dL)	13.5 ± 10.8	1.9 ± 2.6

Data are presented as the means ± SD.

らの症例はいずれも投与に先立ち主治医から感染治療に関する説明を十分に受け同意が得られた症例である。ただし、同一患者が異なる時期に新たに感染症を発症し、複数の期間にわたり MEPM 6 g/日を投与されていた場合には、初回投与の期間のみを調査対象とした。

調査項目は性別、年齢、診療科、髄膜炎の原因となる基礎疾患の有無、髄液からの分離菌、前治療薬の有無および種類、用法・用量、投与日数、併用抗菌薬・抗真菌薬の有無と種類について診療録より後ろ向きに調査した。なお、後ろ向き調査の実施にあたっては北里大学病院倫理委員会の承認を受けた後に開始した。

有効性の検討を目的として MEPM 投与開始から髄液中の原因菌消失までの日数を調査した。また、MEPM 投与開始時および投与終了時の髄液細胞数、白血球数および CRP 値を調査し、投与前後の平均値の比較を行った。

安全性に関しては MEPM 6 g/日による治療期間中に担当医が MEPM による副作用ありと明記した内容について調査した。また、MEPM 6 g/日による治療前後の臨床検査値（アスパラギン酸アミノ基転移酵素：AST，アラニンアミノ基転移酵素：ALT，BUN，Cr）を調査し、MEPM 高用量投与による肝機能障害および腎機能障害の有無を厚生省「副作用の重篤度分類基準」で判定し、Grade 1（軽度）、Grade 2（中等度）、Grade 3（重度）に分類した³⁾。

倫理基準に関して、本研究は後ろ向き症例集積であり、北里大学医学部・病院 B 倫理委員会の承認のうえ、診療データの収集および解析を行った。

調査期間中に髄膜炎に対して MEPM が 1 日 6 g 使用されていた症例は 18 症例であり、このうち髄液から原因菌が分離され細菌性髄膜炎の確定診断にいたったのは 9 症例であった。残りの症例は細菌性髄膜炎の疑いが 4 例、ウイルス性髄膜炎が 3 例、癌性髄膜炎が 1 例、マラリア脳症が 1 例であった。

確定診断にいたった 9 症例の平均年齢は 60.7 ± 18.5 歳（平均 ± SD）で年齢の中間値は 64 歳であった。性別は男性 5 名、女性 4 名であった。診療科は、救命救急 4 例、

神経内科 2 例、血液内科 1 例、脳神経外科 1 例、婦人科 1 例であった。髄膜炎の原因となる疾患は脳外科手術後 3 例（視床出血、くも膜下出血、外傷 各 1 例）、他の部位の感染症 3 例（感染性心内膜炎、上顎洞炎、肝膿瘍 各 1 例）、悪性腫瘍 1 例（子宮体癌）、血液疾患 2 例（自己免疫性溶血性貧血、形質細胞異常増殖症 各 1 例）であり、基礎疾患をもたない症例は認められなかった。髄液から分離された原因菌は、*Staphylococcus aureus* 2 例、*Streptococcus pneumoniae* 2 例、*Pseudomonas aeruginosa* 2 例、*Klebsiella pneumoniae* 1 例、*Enterobacter cloacae* 1 例、*Listeria monocytogenes* 1 例であった。他の抗菌薬による前治療を行っていた症例は 5 例で ceftazidime (CAZ) 1 例、linezolid (LZD) 1 例、CAZ + LZD 1 例、cefotaxime + vancomycin (VCM) 1 例、penicillin G + gentamicin + VCM 1 例であった。初期治療から MEPM 1 日 6 g 投与を行っていた症例が 4 例であった。用法・用量は全症例で 1 回 2 g を 1 日 3 回投与しており、1 回 1.5 g を 4 回投与していた症例はなかった。投与日数は平均 21.4 ± 15.8 日（3～57）で中間値は 20 日であった。治療終了まで MEPM を使用していた症例は 3 例で、治療中に他剤に変更した症例は 6 例であった。変更した理由として「原因菌の判明による de-escalation」2 例、「長期投与のため」2 例、「他の感染症を考慮して」1 例、「副作用のため」1 例であった。他の抗菌薬・抗真菌薬を併用していた症例は 4 例で、併用薬の内容は抗 MRSA 薬が 3 例（VCM 1 例、LZD 2 例）、抗真菌薬 1 例（voriconazole）であった。併用薬を使用していない症例は 5 例であった。

MEPM 高用量投与の治療効果を Table 1 に示す。髄液からの原因菌は、フォローアップの検査をしていない 1 症例を除く、全 8 例で MEPM 投与終了時までには消失が確認された。消失の時期は投与開始 3 日以内が 2 例、4 日以降 7 日以内が 2 例、8 日以降 14 日以内が 4 例であった。髄液細胞数の変化は投与開始時、10,633 ± 13,721/μL（平均 ± SD）であり、投与終了時は 271 ± 537/μL であった。また、白血球数は投与開始時、14,156 ± 9,682/μL であり、投与終了時は 8,211 ± 4,921/μL で、CRP 値は投与開始時、13.5 ± 10.8 mg/dL であり、投与終了時は 1.9 ±

Table 2. Adverse reaction to high dose MEPM therapy

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Total (% of all 9 cases)
Liver disorders	1	2	0	3 (33.3)

2.6 mg/dLであった。

副作用を来した症例数および重症度を Table 2 に示す。肝機能障害は 9 例中 3 例に認められ、Grade 1 (軽症) が 1 例、Grade 2 (中等症) が 2 例であった。その症例の併用抗菌薬および抗真菌薬を調査したところ、VCM および LZD を併用していた症例が各 1 例あり、MEPM 単独例は 1 例であった。また、治療経過中に劇症肝炎や痙攣などの重篤な副作用は認められなかった。

今回、北里大学病院において細菌性髄膜炎に対して MEPM 6 g/日の投与がなされた症例について後ろ向き調査を実施した。髄液から原因菌が分離され確定診断にいたった症例は 9 症例あったが、いずれの症例も細菌性髄膜炎の原因となる基礎疾患を有していた。基礎疾患を有する細菌性髄膜炎に対しては MEPM 高用量投与を選択する傾向にあると考えられる。MEPM は広域抗菌薬であり、長期間にわたる使用は耐性菌出現の観点から好ましくないと考えられ¹⁾、避けることが望ましい。今回の 9 症例のうち 6 症例が経過途中で抗菌薬の変更を行っており、主な変更理由としては原因菌の判明による de-escalation や長期間投与を避けるためであった。併用薬としては主に抗 MRSA 薬が使用されているが、病院内での重症・難治性感染症においては、MRSA の分離頻度が高い⁵⁾ため、エンピリック治療として広域抗菌薬である MEPM に加えて、抗 MRSA 薬を併用することが必要であることが窺える。

有効性に関しては、7 日以内に半数が原因菌の消失を認めており、14 日以内では全例で原因菌が消失した。また髄液細胞数も MEPM 投与開始前の平均値が 10,633/ μ L であったものが、MEPM 投与終了時には平均値が 271/ μ L と大幅に低下していたことから有効性は十分なものと考えられる。白血球数および CRP 値も同様の変化を認めている。

高用量投与に際して懸念される点は、痙攣などの副作用の頻度の増加である。今回の調査では痙攣などの重篤

な副作用はみられなかったが、肝機能障害が 33% (3 例/9 例) とやや目立った。併用していた VCM および LZD が原因の可能性も否定できないが、注意を要すると考えられる。

細菌性髄膜炎に対してはガイドラインに基づき MEPM の大量療法が行われている症例も増えてきているが、本邦における有効性と安全性に関するエビデンスは少ないのが現状である。当院においては、主治医と院内感染対策チームおよび病院薬剤部との討議のもと、十分なインフォームドコンセントのうえ、MEPM 大量投与による治療を行っている。重症・難治性感染症に対する機会の多い高度医療機関においては MEPM 大量投与のニーズは高く、今後、国内における MEPM 6 g/日投与の承認が期待されるため、さらなる MEPM 6 g/日投与の有効性と安全性に関する検討が必要であると考えられる。

利益相反自己申告：報告すべきものなし。

文 献

- 1) 日本神経感染症学会：細菌性髄膜炎の診療ガイドライン，2007
<http://www.neuroinfection.jp/pdf/guideline101.pdf>
- 2) Gilbert D N, Moellering R C, Eliopoulos G M, Chambers H F, Saag M S: The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2011, 41st ed. Antimicrobial Therapy, 2011; 4-62
- 3) 厚生省薬務局安全課長通知：医薬品等の副作用の重篤度分類基準について。薬安第 80 号，1992
- 4) Shlaes D M, Gerding D N, John J F Jr, Craig W A, Bornstein D L, Duncan R A, et al: Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. Clin Infect Dis 1997; 25: 584-99
- 5) 吉田 勇, 杉森義一, 東山伊佐夫, 木村美司, 山野佳則：各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス—2000 年分離グラム陽性球菌および嫌気性菌に対する抗菌力。日治療会誌 2003; 51: 179-208

Accumulation of cases of high dose meropenem in our hospital

Masaki Nakamura^{1,2)}, Yoko Takayama²⁾, Rumiko Kondo³⁾, Nobuhiko Nakazaki⁴⁾,
Shin Nihonyanagi⁴⁾, Chie Sato⁵⁾, Yuko Tsunoda⁶⁾, Kuniko Fujiki²⁾,
Yumiko Takagi²⁾, Yasuyoshi Hirata²⁾, Hideaki Hanaki⁷⁾ and Keisuke Sunakawa^{2,8)}

¹⁾ Department of Laboratory Medicine, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitasato, Minami, Sagami-hara, Kanagawa, Japan

²⁾ Department of Infection Control & Prevention, Kitasato University Hospital

³⁾ Department of Pharmacy, Kitasato University Hospital

⁴⁾ Department of Medical Laboratory, Kitasato University Hospital

⁵⁾ Department of Emergency and Critical Care Medicine, Kitasato University School of Medicine

⁶⁾ Department of Transfusion and Cell Transplantation Medicine, Kitasato University School of Medicine
(Present: Department of Blood Transfusion and Transplantation Immunology, Fukushima Medical University)

⁷⁾ Kitasato Research Center for Anti-infection Drugs

⁸⁾ Kitasato University Research Organization for Infection Control Sciences

Meropenem(MEPM) is used widely for severe or refractory infectious diseases. The approved daily dose of MEPM is up to 3 g in Japan, despite approval for 6 g in Europe and the United States. For severe infectious diseases such as meningitis, in Japan it is also believed necessary to administer MEPM 6 g daily. So we retrospectively investigated the cases who received MEPM 6 g daily for bacterial meningitis in our hospital, and examined the patient background, effectiveness, and safety of high dose MEPM therapy.

Our final study subjects comprised 9 cases, and the treatment period was 21.4 days on the average. In all cases, the isolated pathogens from cerebrospinal fluid were eliminated within 14 days by administration of high dose MEPM. Liver dysfunctions (mild to moderate) were observed in some cases, but severe adverse effects such as convulsion were not observed.

The number of cases with high dose MEPM therapy for bacterial meningitis is increasing in Japan. However, the evidence for the efficacy and safety of high dose MEPM therapy remains insufficient. It is thought that further studies for the efficacy and safety of high dose MEPM therapy are needed.