

第 16 回日本化学療法学会西日本支部活性化委員会特別賞受賞論文概要

タイトル：小児患者におけるスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の有効性と安全性の評価

著者名：加藤秀雄，萩原真生，浅井信博，三嶋廣繁

筆頭著者所属：三重大学医学部附属病院薬剤部

発表年月日：2024 年 11 月 15 日（第 72 回日本化学療法学会西日本支部総会）

掲載雑誌名・巻号：International Journal of Antimicrobial Agents. 2024; 63: 107151. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2024.107151

概要：

【目的】小児患者のニューモシスチス肺炎（PCP）の治療や予防にスルファメトキサゾール・トリメトプリム（ST）合剤が第一選択薬とされており¹⁾，米国移植学会によるガイドラインでは，連日，週 3 日，または週 2 日投与とさまざまな投与レジメンが推奨されている²⁾。しかし，小児患者を対象とした各投与レジメンの有効性と安全性を評価した検討はない。そこで，小児患者における各 ST 合剤投与レジメンに関連する臨床効果と有害事象の発生率を評価し，さらに，有害事象の危険因子を調査した。

【方法】2018 年 7 月から 2023 年 6 月までに ST 合剤が投与された小児患者を対象とし，PCP 悪化または発症の割合，高カリウム血症および肝機能障害の発現率について調査した。さらに，各有害事象の発現の有無に分け，危険因子を調査した。なお，有害事象の評価に関しては，1 歳未満，1～2 歳，3～7 歳，8～12 歳および 13～18 歳で群分けを行った。

【結果】治療として ST 合剤が投与された患者は 9 名で，すべての患者で ST 合剤が連日投与されていた。予防として投与された患者は 215 名であり，連日投与群は 34 名，週 3 日投与群は 13 名，週 2 日投与群は 168 名であった。ST 合剤の治療期間は，ST 合剤の治療投与を受けた患者で中央値 24 日と，ST 合剤の予防投与を受けた患者よりも短かった（連日投与群，244 日；週 3 日投与群，110 日；週 2 日投与群，197 日）。トリメトプリムの投与量は，ST 合剤の治療投与を受けた患者で中央値 6.4 mg/kg と，ST 合剤の予防投与を受けた患者よりも高用量が使用されていた（連日投与群，3.8 mg/kg；週 3 日投与群，2.4 mg/kg；週 2 日投与群，4.9 mg/kg）。有効性に関して，PCP の悪化，または，発症した患者は認められなかった。治療群では，有害事象を発現した患者は認められなかった。予防群において，高カリウム血症は，連日投与群で 14.7%，週 3 日投与群で 15.4%，週 2 日投与群で 15.5% であった。肝機能障害は，週 2 日投与群（17.9%）で最も多く，次いで週 3 日群（7.7%），連日投与群（5.9%）であった。高カリウム血症および肝機能障害は低年齢の患者で有意に発現した（高カリウム血症， $p=0.0171$ ；肝機能障害， $p=0.0489$ ）。高カリウム血症の発現率は 1 歳未満の患者で最も高く（56.5%），肝機能障害の発現率は 1～2 歳の患者で最も高かった（25.0%）。

【考察】ST 合剤による高カリウム血症は，トリメトプリムが遠位尿細管上皮細胞のナトリウム・カリウム ATPase を阻害することで発現する³⁾。このナトリウム・カリウム ATPase の活性は 1 歳未満の小児で未熟であり⁴⁾，また，1 歳前後で成人と同程度の腎機能レベルに達することが報告されている⁵⁾。したがって，カリウム排泄が未熟である 1 歳未満の患者は，ST 合剤療法中に高カリウム血症を発現する可能性が高いことが考えられた。また，ST 合剤による肝機能障害は，スルファメトキサゾールにより CYP2C9 を介して代謝されたヒドロキシルアミンが肝毒性を示すことが説明されている⁶⁾。この CYP の発現量は 2 歳以降で成人量に達し，幼児期では成人よりも発現量が高いことが報告されている⁷⁾。したがって，CYP2C9 によるスルファメトキサゾールの急速な代謝は，小児患者で観察される ST 合剤誘発性肝機能障害の発現率の高さに寄与している可能性が考えられた。

【結論】小児患者において，各 ST 合剤投与レジメンが有効であることが示唆された。ST 合剤の予防投与レジメンのいずれかを受けている小児患者において，カリウム値と肝機能をモニタリングする必要があると，特に，1 歳未満と 1～2 歳の患者は，それぞれ高カリウム血症と肝機能障害のリスクが高くなることが示唆された。

利益相反申告：申告すべきものなし。

会員外共同研究協力者：岩本卓也

【参考文献】

1. Turner D, Ruemmele F M, Orlanski-Meyer E, Griffiths A M, de Carpi J M, Bronsky J, et al: Management of paediatric ulcerative colitis, part 2: acute severe colitis-an evidence-based consensus guideline from the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67: 292-310
2. Fishman J, Gans H, AST Infectious Disease Community of Practice: Pneumocystis jiroveci in solid organ transplantation: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; 33: e13587
3. Muto S, Tsuruoka S, Miyata Y, Fujimura A, Kusano E: Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on Na and K⁺ transport properties in the rabbit cortical collecting duct perfused in vitro. *Nephron Physiol* 2006; 102: 51-60
4. Kawasaki Y, Suzuki J, Nagai M, Katayose M, Suzuki H: Transtubular potassium concentration gradient in premature neonates and full-term neonates. *Jpn J Pediatr Nephrol* 2001; 14: 129-33
5. Arant B S: Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. *J Pediatr* 1978; 92: 705-12
6. Yang J J, Huang C H, Liu C E, Tang H J, Yang C J, Lee Y C, et al: Multicenter study of trimethoprim/sulfamethoxazole-related hepatotoxicity: incidence and associated factors among HIV-infected patients treated for Pneumocystis jirovecii pneumonia. *PLoS One* 2014; 9: e106141
7. Blanco J G, Harrison P L, Evans W E, Relling M V: Human cytochrome P450 maximal activities in pediatric versus adult liver. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 379-82