



2023年6月26日放送

「経口ペネム薬」

札幌医科大学感染制御・臨床検査医学教授 高橋 聡

経口ペネム薬

経口ペネム薬は、カルバペネム薬と同様に広い抗菌スペクトラムを有している、ベータラクタム薬です。しかしながら、カルバペネム薬とは明確に異なります。カルバペネム薬は、天然型のベータラクタム薬であり、いわゆる、微生物から産生されており、カルバペネム骨格はベータラクタム環に炭素原子が結合しています。一方、ペネム薬は、非天然型ベータラクタム薬であり、ペネム骨格はカルバペネム骨格のメチレン基が硫黄原子で置換されています。

経口ペネム薬としては、我が国ではファロペネムナトリウム水和物（以下、ファロペネム/FRPM）が投与可能です。ファロペネムの特徴としては、ペニシリン系とセファロsporin系のハイブリッド構造により、広い抗菌スペクトラムを有し、ESBLを含むベータラクタマーゼに安定であり、偏性嫌気性菌にも有効です。ファロペネムの適応菌種は、ファロペネムに感性のブドウ球菌属、連鎖球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、アクネ菌、です。また、適応症は、皮膚・軟部組織感染症として表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、呼吸器感染症として咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、尿路性器感染症として膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎、精巣上体炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、眼感染症（眼科領域の感染症）として涙囊炎、麦粒腫、瞼板腺炎、角膜潰瘍を含む角膜炎、耳感染症（耳鼻咽喉科領域の感染症）として外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、そして歯科・口腔外科領域の感染として歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、です。ただし、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、中耳炎、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、投与が適切と判断される場合

に投与することという使用上の注意が示されています。用法用量としては、通常は、成人にはファロペネム1回150mgから200mgを1日3回経口投与とされていますが、肺炎、肺膿瘍、単純性を除く膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎、精巣上体炎、中耳炎、副鼻腔炎では、1回200mgから300mgを1日3回経口投与することとされています。併用注意薬としては、イミペネム・シラスタチン、フロセミド、バルプロ酸ナトリウムが挙げられます。ファロペネムの代謝としては、吸収された後、代謝を受けずに尿中に排泄されます。

尿路感染症への治療効果

ファロペネムについては、特に尿路感染症への治療効果に関する研究が報告されています。濱砂らの研究では、200名の膀胱炎患者を対象として、1日600mgで3日間と同じく7日間の投与における、細菌学的有効性、そして、臨床的有效性を検討しました。その結果、細菌学的有効性は、3日間投与で58.9%が除菌、一方、7日間投与では66.7%が除菌されました。また、臨床的有效性では、3日間投与で76.7%、一方、7日間投与では80.2%という結果でした。安全性に関しては、全体の7.5%に下痢が発現しました。したがって、最適治療としては、7日間投与が優れていると結論されています。次に、藤野らの研究では、ESBL産生大腸菌による単純性、もしくは、複雑性尿路感染症に対するファロペネムの有効性を検討しました。その結果、2名の単純性尿路感染症患者と8名の複雑性尿路感染症患者が対象となり、8名は7日間の投与、1名は12日間の投与、1名は14日間の投与で、いずれも、治癒と判定されました。複雑性尿路感染症では、その特性上、再発が避けられませんが、8名のうち4名が再発し、うち3名では再発時にESBL産生大腸菌が分離されました。複雑性尿路感染症については、抗菌薬が有効ではないから再発するのか、尿路や全身の基礎疾患のために再発するのか、判断が難しいところですが、一定の効果はあると考えられます。ただし、あくまで、軽症例に対する投与が安全です。

急性単純性膀胱炎に対するFRPMの有効性	
●3日間投与	
✓細菌学的有効性：	58.9%
✓臨床的有效性：	76.7%
●7日間投与	
✓細菌学的有効性：	66.7%
✓臨床的有效性：	80.2%
◆有害事象：下痢；	7.5%

Hamasuna R, et al. J Antimicrob Chemother 2014

経口ペネム薬であるファロペネムに対する関心は、むしろ、海外で出てきています。最近のファロペネムに関するsystematic reviewについて紹介します。この、systematic reviewでは、FRPMに関する臨床研究をまとめていますが、前述した研究も含めた尿路感染症、呼吸器感染症、小児の呼吸器感染症・尿路感染症・中耳炎、について、比較検討した薬剤の効果を上回るか、細菌学的有効性が高いとの結果が得られています。また、耐性率も低率であり、最小発育阻止濃度も低値であったとの報告が多かったとされています。

三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス

次に、国内での三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスの結果をまとめます。三学会とは、日本化学療法学会、日本感染症学会、日本臨床微生物学会です。三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス事業では、数年ごとに各感染症の原因微生物を分離し抗菌薬感受性試験を実施しまとめています。急性単純性膀胱炎では過去に2回報告され、最近の結果は論文の作業中です。また、複雑性尿路感染症では過去に3回報告され、最近の結果は論文の作業中です。

急性単純性膀胱炎患者の尿から分離された大腸菌のファロペネムの最小発育阻止濃度は、2013年の報告では、0.25 から 2 μ g/ml で MIC90 は 1 μ g/ml、2019年の報告では、0.25 から 8 μ g/ml で MIC90 は 0.5 μ g/ml でした。MIC が 4 μ g/ml もしくは 8 μ g/ml とい

う株がわずかに検出されましたが概ね感性であると考えられました。また、2013年の報告では、閉経前の急性単純性膀胱炎患者における ESBL 産生大腸菌の割合は大腸菌全体の 2.6%、2019年の報告では 4.1%で増加傾向が認められました。急性単純性膀胱炎のような外来で診療する市中感染症における ESBL 産生大腸菌分離率の増加は大変に懸念されます。ただ、いずれの報告においても、ファロペネムは感受性の低下傾向は認めませんでした。

複雑性尿路感染症患者から分離された大腸菌の最小発育阻止濃度は、2011年の報告では、0.125 から 4 μ g/ml で MIC90

は 1 μ g/ml、2015年の報告では、0.5 から 8 μ g/ml で MIC90 は 1、2020年の報告では、0.125 から 16 μ g/ml で MIC90 は 1 μ g/ml でした。全体としては大きな変化はないようでしたが、MIC が 16 μ g/ml の株が 1 株検出されていました。これらの結果から、ファロペネムの経

時的な感受性低下は認められませんでした。ただし、2020年の報告における複雑性尿

尿路分離大腸菌に対するFRPMのMIC

●単純性尿路感染症

✓2013年報告分：0.25~2 μ g/ml (MIC₉₀; 1 μ g/ml)

✓2019年報告分：0.25~8 μ g/ml (MIC₉₀; 0.5 μ g/ml)

Hayami H, et al. J Infect Chemother 2013
Hayami H, et al. J Infect Chemother 2019

尿路分離大腸菌のESBL産生率

●単純性尿路感染症（閉経前）

✓2013年報告分：2.6%

✓2019年報告分：4.1%

Hayami H, et al. J Infect Chemother 2013
Hayami H, et al. J Infect Chemother 2019

尿路分離大腸菌に対するFRPMのMIC

●複雑性尿路感染症

✓2011年報告分：0.125~4 μ g/ml (MIC₉₀; 1 μ g/ml)

✓2015年報告分：0.5~8 μ g/ml (MIC₉₀; 1 μ g/ml)

✓2020年報告分：0.125~16 μ g/ml (MIC₉₀; 1 μ g/ml)

Ishikawa K, et al. J Infect Chemother 2011
Ishikawa K, et al. J Infect Chemother 2015
Kobayashi K, et al. J Infect Chemother 2020

路感染症患者から分離された ESBL 産生大腸菌の割合は大腸菌全体の 24.3% であり、2011 年の報告の 5.1%、2015 年の報告の 15.2%と比較して増加傾向が明らかでした。

急性単純性膀胱炎は、比較的若い女性が罹患する感染症であり、免疫が正常で健康な女性であっても罹患します。市中感染症として、その主たる原因微生物は大腸菌です。

急性単純性膀胱炎患者から分離された大腸菌の抗菌薬感受性は、三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスによると、ベータラクタマーゼ配合ペニシリン薬、経口セファロsporin薬、キノロン薬、ST 合剤、など急性単純性膀胱炎の治療に用いられる抗菌薬では概ね 1 割程度の耐性率が示されています。また、前述したように、市中感染であり経口抗菌薬での治療が主となる急性単純性膀胱炎においても ESBL 産生大腸菌が低頻度ながら検出されています。急性単純性膀胱炎は、今や、抗菌薬投与で 100% 治癒する感染症ではありません。したがって、耐性菌感染症により有効な治療効果が得られない場合に備えて、培養検査が必要になります。培養検査の結果により真に適切な治療の選択ができます。例えば、有効な治療効果が得られなかった再診時に確認した尿培養検査結果が ESBL 産生大腸菌であれば、ファロペネムによる治療は有効な選択肢になります。もちろん、医療機関のローカルデータも参考にしつつ、耐性菌の存在を念頭に置いた治療の選択肢において、ペネム薬を有効に活用できることになります。

尿路分離大腸菌のESBL産生率

●複雑性尿路感染症

✓2011年報告分： 5.1%

✓2015年報告分：15.2%

✓2020年報告分：24.3%

Ishikawa K, et al. J Infect Chemother 2011
Ishikawa K, et al. J Infect Chemother 2015
Kobayashi K, et al. J Infect Chemother 2020

番組ホームページは <https://www.radionikkei.jp/kansenshotoday/> です。
感染症に関するコンテンツを数多くそろえております。