

## 【原著・臨床】

## 小児における硫酸 arbekacin 注射液の使用実態

真山 武志・横田 正幸・小山 義之・赤嶺有希子・新井 敏美

明治製菓株式会社医薬情報センター

(平成9年7月14日受付・平成9年10月21日受理)

Post-marketing surveillance の一環として prospective な Drug Use Investigation を実施した。Arbekacin (ABK) は小児への適用はないが、小児に使用された貴重な症例が 720 例収集された。そのうち、MRSA による敗血症・肺炎の適応疾患に使用された 596 症例について解析を行い、Drug Utilization Review を行った。患者背景因子としての基礎疾患の有無を調べると、敗血症で 66.6%、肺炎で 70.9% の患者が基礎疾患を保有していた。さらに、基礎疾患を保有する敗血症 191 例、肺炎 219 例について詳細に調査した。その結果、心室中隔欠損・低酸素脳症・呼吸器窮迫症候群・壊死性腸炎・低出生体重等に代表される、重篤な疾患を複数保有していた。MRSA の検索は 596 症例全部に実施され、MRSA が検出された症例は敗血症で 83.3%、肺炎で 80.3% であった。*Pseudomonas aeruginosa* などの他菌が検出された混合感染症は敗血症で 13.8%、肺炎で 23.0% であった。ABK と他の抗菌薬との併用症例は敗血症で 90.9%、肺炎で 90.0% であった。併用抗菌剤では cephem 系、imipenem, penicillin 系がほとんどであった。有効性は敗血症で 73.5%、肺炎で 71.2% であった。安全性では副作用の発現率、副作用の種類とも成人・高齢者と同様であって、小児に特異なものはみられなかった。アミノグリコシッド系薬に共通する問題であるが、腎機能の未発達な新生児・乳児などでは投与量の設定が重要であることが示唆された。

**Key words:** MRSA, 硫酸 arbekacin 注射液, 使用実態, 使用成績調査

Arbekacin (ABK)<sup>1,2)</sup> は平成 2 年 9 月に MRSA による敗血症、肺炎を適応症として製造承認され、市販後すぐ市販後調査の一環としてプロスペクティブな全症例調査としての使用成績調査を実施した。平成 2 年 9 月から平成 6 年 9 月までに全国 5,111 施設から 32,557 症例を収集した。そのうち、小児に使用された症例が 720 症例収集された。アルベカシンは小児への適用はないが、臨床の場合において貴重な小児使用症例が収集されており、MRSA による敗血症、肺炎の小児における実態ならびにそれにもとづく ABK の使用実態を明らかにし、それらを評価・解析し、医薬品使用実態研究<sup>3)</sup> (Drug Utilization Review) としてまとめたので報告する。

### I. 使用成績調査の方法

#### 1. 手順 (全症例調査の流れ)

調査対象施設は納入施設全てとして、本剤の投与を受けた全症例の調査を行う全例調査方式で実施した。医薬情報担当者が各月に納入実績があった施設に、本剤が投与された日付、診療科、担当医師、数量等の調査を行い、「使用先チェックリスト」に記入し、登録した患者について、使用成績調査票の記入を依頼し、担当医師の承諾が得られた症例について調査票を回収した。

#### 2. 調査票記入項目

すべての項目を担当医師が原則として記入する方法を採用した。

カルテ No., 患者略名, 年齢, 性別, 体重, 入院・外来区分, 投与対象疾患 (使用理由), 重症度, 当該疾患の発症年月日, 合併症, アレルギー既往歴, 妊娠の有無, 本剤の 1 回投与量, 1 日回数, 投与期間, 投与経路, 併用薬剤, 最終全般改善度, 概括安全度, 有用度, 臨床検査値, 副作用の有無, 種類, 発現までの投与量, 発現年月日, 対症療法, 転帰, 本剤との因果関係, 死亡症例の死亡年月日, 死因, 細菌検査実施の有無, MRSA 検出の有無と確認方法, MRSA の他剤感受性, 細菌検査実施日, 菌検出の有無, 菌名, 検体, 菌の消長, 細菌学的総合効果。

### II. 調査結果

#### 1. 患者背景

ABK が使用された 720 症例の小児の背景因子を Table 1 にまとめた。新生児・乳児で全体の 64.0% を含め、さらに新生児・乳児・幼児 (1~7歳未満) が 86.8% でほとんどであった。これは、小児の MRSA 感染症が特に新生児・乳児に多いことを示唆していた。重症度では重症が 42.4% であり、重症・中等度で 79.9% であり大半を占めていた。合併症の有無では

Table 1. Patients' background

Background factor		Number of cases	%
Age	newborns (younger than 4 weeks of age)	170	23.6
	infants (4 weeks-younger than 1 year)	291	40.4
	1 year-younger than 3 years	94	13.1
	3 years-younger than 7 years	70	9.7
	7 years-younger than 15 years	95	13.2
Complication	no	224	31.1
	yes	473	65.7
	unknown	23	3.2
Severity	mild	131	18.2
	moderate	270	37.5
	serious	305	42.4
	unknown	14	1.9
Concomitant drug	no	78	10.8
	yes	640	88.9
	unknown	2	0.3
Daily dose	up to 2 mg/kg	42	5.8
	2.1-3 mg/kg	43	6.0
	3.1-4 mg/kg	122	16.9
	4.1-6 mg/kg	162	22.5
	6.1-8 mg/kg	49	6.9
	8.1-12 mg/kg	54	7.5
	over 12 mg/kg	28	3.9
	unknown	220	30.6

「合併症あり」が 65.7% であり、併用薬の有無では「併用薬あり」が 88.9% を占めていた。ABK の 1 日投与量は 6 mg/kg 以下で 51.2% を占めていた。

## 2. 基礎疾患

ABK の小児に使用された 720 例のうち、本剤の適応疾患である敗血症、肺炎以外に使用された 82 例ならびに判定不能症例 42 例を除外した 596 例についてさらに詳細に解析した。

患者背景因子として基礎疾患の有無を調べると、敗血症 66.6%、肺炎 70.9% に基礎疾患を保有していた。感染症、特に MRSA に感染した場合、小児（特に新生児）においては、基礎疾患を有することが、難治性にさせている。

そこで、基礎疾患を有する敗血症 191 例、肺炎 219 例について障害部位別を Table 2 に示した。その基礎疾患自体をみると、心臓循環器系障害の心室中隔欠損、心房中隔欠損、ファロー四徴、大血管転位等の先天性心疾患が主であり、重篤な症状を呈する疾患であった。中枢神経系障害は低酸素脳症、出血性脳障害、水頭症

などであり死亡に至るものである。呼吸器系障害は新生児の臨床で多く見られ、主なものとして死亡例の多い呼吸器窮迫症候群 (RDS)、Broncho-pulmonary dysplasia (BPD)、肺出血、気管支肺形成異常である。消化器系障害は壊死性腸炎、難治性下痢などで致命的なものが多く見られる。さらに、低出生体重児（極小未熟児を含む）、その他（染色体異常など）である。基礎疾患を有する症例数と総のべ件数の差から示されるように、複数の基礎疾患を保有する患者が見られるとともに、心臓循環器系・中枢神経系・呼吸器系・消化器系障害ならびに低出生体重児などの先天性のものが大半を占めている。

## 3. MRSA の検索

菌の検索の結果を Table 3 に示す。敗血症、肺炎の全症例に菌の検索が行われていた。MRSA が検出された症例は、敗血症で 83.3%、肺炎で 80.3% であった。また、混合感染症について調べてみると、敗血症で 13.8%、肺炎で 23.0% であった。菌種別でもっとも多いものは、敗血症、肺炎ともに *Pseudomonas aerugi-*

Table 2. Underlying diseases

	Representative diseases	Total number of cases (%)	
		per 191 cases of septicemia	per 219 cases of pneumonia
Cardiovascular system disorder	Ventricular septal defect, atrial septal defect, ectopia of large blood vessels, Fallot's tetralogy	30 (13.6)	42 (13.8)
Central nervous system disorder	Hypoxic encephalopathy, hemorrhagic encephalopathy, hydrocephaly, epilepsy	23 (10.4)	67 (22.0)
Respiratory system disorder	RDS, BPD, pulmonary hemorrhage, bronchopulmonary malformation, pneumothorax	36 (16.3)	74 (24.3)
Digestive system disorder	Necrotic enteritis, intractable diarrhea, meconium ileus	23 (10.4)	12 (3.9)
Blood disorder	DIC, ALL, AML	13 (5.9)	1 (0.3)
Low birth-weight infant	Ultra-immature infant, immature infant	43 (19.5)	71 (23.3)
Others	Chromosomal abnormality, Down's disease, burn	53 (24.0)	38 (12.5)
Total number of cases		221 (100)	305 (100)

Table 3. Examination for MRSA

Disease	Number of cases (%)	
	MRSA (+)	MRSA (-)
Septicemia	239 (83.3)	48 (16.7)
Pneumonia	248 (80.3)	61 (19.7)
	single infection	mixed infection
Septicemia	206 (86.2)	33 (13.8)
Pneumonia	191 (77.0)	57 (23.0)

Table 4. Concomitant drugs

Concomitant drug	Total number of cases (%)	
	Septicemia	Pneumonia
Cephems, oxacephems	117 (31.8)	146 (44.6)
Imipenem	72 (19.6)	46 (14.1)
Penicillins	46 (12.5)	56 (17.1)
Fosfomycin	46 (12.5)	40 (12.2)
Minocycline	29 (7.9)	14 (4.3)
Vancomycin hydrochloride for iv drip infusion	19 (5.2)	9 (2.8)
Amikacin	5 (1.2)	4 (1.2)
Antifungal agents	22 (6.0)	9 (2.8)
Others	12 (3.3)	3 (0.9)

nosa であり、以下、敗血症では、*Serratia*, *Escherichia coli*, 肺炎では、*Klebsiella pneumoniae*, *Serratia*, *E. coli*, *Acinetobacter*, *Candida* であった。今回の市販後調査では、MRSA 単独による感染症が多いが、肺炎において敗血症より混合感染症が明らかに多かった。

Table 5. Drug use by degree of severity

	Number of cases (%)			
	Serious	Moderate	Mild	Unknown
Septicemia	158 (55.0)	101 (35.2)	26 (9.1)	2 (0.7)
Pneumonia	105 (34.0)	130 (42.1)	73 (23.6)	1 (0.3)

Table 6. Efficacy

	Severity	Number of cases (%)		
		Effective	Ineffective	Total
Septicemia	serious	107 (68.2)	51 (31.8)	158
	moderate	82 (81.4)	19 (18.6)	101
	mild	19 (75.2)	7 (24.8)	26
	unknown	2 (100)	0	2
	total	210 (73.5)	77 (26.5)	287
Pneumonia	serious	69 (65.7)	36 (34.3)	105
	moderate	96 (73.9)	34 (26.1)	130
	mild	54 (74.0)	19 (26.0)	73
	unknown	1 (100)	0	1
	total	220 (71.2)	89 (28.8)	309



Table 8. Development of ADRs by patient's background factor (children)

Items		No. of patients surveyed (A)	Incidence of ADRs			Statistical Anal.
			no. of patients (B)	no. of episodes of ADRs	A/B (%)	
Total		720	46	61	6.39	
Sex	men	397 (55.1)	24	34	6.05	N. S.
	women	322 (44.7)	22	27	6.83	
	not recorded	1 (0.1)	0	0	0.00	
Daily dose (mg/kg)	up to 2 mg/kg	42 (5.8)	3	7	7.14	N. S.
	2.1- 3 mg/kg	43 (6.0)	4	4	9.30	
	3.1- 4 mg/kg	122 (16.9)	7	7	5.74	
	4.1- 6 mg/kg	162 (22.5)	10	15	6.17	
	6.1- 8 mg/kg	49 (6.9)	5	6	10.20	
	8.1-12 mg/kg	54 (7.5)	5	5	9.26	
	over 12 mg/kg	28 (3.9)	0	0	0.00	
	not recorded	220 (30.6)	12	17	5.45	
Duration of treatment (days)	3 days	710 (98.6)	15	20	2.11	— (cumulative)
	4- 7 days	647 (89.9)	11	13	1.70	
	8-14 days	423 (58.8)	8	14	1.89	
	15 days-1 month	154 (21.4)	8	8	5.19	
	over 1 month	25 (3.5)	2	2	8.00	
	not recorded	10 (1.4)	2	4	20.00	
Severity of infection	slight	131 (18.2)	6	8	4.58	N. S.
	mild	270 (37.5)	15	17	5.56	
	serious	305 (42.4)	24	35	7.87	
	not recorded	14 (1.9)	1	1	7.14	

効率は 71.2% であった。

### 7. 安全性

安全性の解析には、ABK が小児に使用された 720 症例の全症例を対象とした。Table 7 に年齢別副作用症状一覧を示した。Table 7 の成人・高齢者は今回の使用成績調査における成人・高齢者の結果を意味し、比較のため併記した。小児での副作用発現率は、成人あるいは高齢者の症例と同様の傾向であった。また、患者背景別の副作用発現率を Table 8 に示した。性別、1 日投与量（体重当たり）、重症度の各要因区分について  $\chi^2$  検定を実施したが、有意差は認められなかった。重篤な副作用として小児で 6 件の報告がある。その内容を Table 9 に示した。いずれも小児に特異的に見られるものではなかった。小児に ABK が使用された理由を担当医師などに聞くと、他のアミノグリコシッド系薬の使用経験から、安全性を考慮し、比較的使用しやすいとの理由が多かった。

### III. 考 察

硫酸 ABK 注射液は小児適用を持っていないが、市販後の使用成績調査から 720 症例の貴重な症例が収集された。特にそのうち、本剤の適応疾患である敗血症、肺炎について解析をしてみると、小児における MRSA

感染症の実態が明らかとなった。敗血症では 66.6%、肺炎では 70.9% に基礎疾患が保有されており、特に新生児において顕著であり、それら基礎疾患を障害部位別に分類すると、心臓循環器では心室中隔欠損など、中枢神経系では低酸素脳症など、呼吸器系では RDS など、消化器系では壊死性腸炎などに代表される重篤な疾患であった。これらのことから、小児の MRSA 感染者の背景因子はハイリスクであると言える。したがって難治性でハイリスクなため、本剤と他の抗菌薬との併用が敗血症で 90.9%、肺炎で 90.0% に行われており、併用薬剤の大半が cephem 系に代表される  $\beta$ -ラクタム剤であった。臨床上也併用効果が認められているアミノグリコシッド系薬と  $\beta$ -ラクタム剤の併用療法であり<sup>4)</sup>、ABK と  $\beta$ -ラクタム剤の併用効果についても報告されているとおりに有用であった<sup>5)</sup>。小児における MRSA による敗血症、肺炎は多くの場合、MRSA による単独感染症であったが、若干ではあるが *P. aeruginosa* などによる混合感染症も見られた。客観的な判定基準による有効性ではなく、主治医判定であることならびに MRSA が検出されていない症例が敗血症 16.7%、肺炎 19.7% それぞれ含まれていることから、正確な有効性判定にはならないが、使用実態下での主治医判定によ

Table 9. Outline of cases of serious adverse reactions

Age, sex	Diagnosis ----- Complication	Type of adverse reaction	Treatment Outcome	Causal relation	Concomitant drug	Course	Comments on adverse reaction by physician-in-charge
A 2-month-old F	Septicemia ----- After operation for aortic stenosis, ven- tricular septal defect, atrial septal defect	Renal dys- function	Discontinued/ Recovered	Probably related	CEZ Digoxin, furosemide, spironolactone	On September 27, administration of the present drug and CEZ was started, On October 14, renal dysfunction developed, and administration was discontinued. GOT, 84; LDH, 3112; BUN, 27.2; creatinine, 1.4; urinary protein, + urinary glucose, + + urinary $\beta$ -microglobulin, 88200.	There may be Bartter's syndrome in the background. Therefore, the remaining disorder of renal tubules may not necessarily be due to the present drug.
A 12-day-old M	Septicemia ----- None	Renal failure	Discontinued/ Recovered	Probably related	CMZ	On March 7, administration of the present drug was started. On March 9, renal failure developed, and administration of the present drug was discontinued. BUN, 25→31; cratinine, 1.0→1.7; total protein, 4.1→4.9; urine volume, 80 ml→31 ml.	A dose of 3-4 mg/kg/day may have been a little high. Renal dysfunction that appeared obviously attributable to the present drug was observed. Administration to immature infants should be performed with caution. Although CMZ was administered concomitantly, it seems unlikely that the adverse reaction was caused by CMZ.
A 1-year-old M	Wound infection ----- After Blalock-Tauss- ing shunt opera- tion for pul- monary arterial occlusion	Decreased urine volume	Discontinued/ Recovered	Probably related	AMK, MINO, IPM/CS	The present drug was administered from August 24 to 28. From October 1 to 23, the present drug was administered again. On October 7, decreased urine volume was found.	From the second week of administration, urine volume decreased. Since the amount of milk ingested was not constant, its causal relation was not clear. However, urine volume gradually increased after discontinuation of administration.
A 1-year-old F	Septicemia ----- Disseminated intravascular coagulation syn- drome	Hematuria	Continued/ Unchanged	May be related	VCM	On February 14, administration of the present drug and VCM was started. On February 15, hematuria was found. On February 18, administration of VCM was discontinued but that of the present drug was continued.	Although MRSA was not found by bacterial examination after administration of the present drug (February 18), CRP and systemic conditions were aggravated. The dose of the present drug was increased without effect.
A 1-year-old M	Septicemia ----- None	Fever, exanthema, diarrhea	Discontinued/ Not recovered	Clearly related	FOM, MINO	On January 28, administration of MINO was started. On January 29, administration of the present drug was started. On February 7, administration of FOM was started. On February 9, fever, exanthema and diarrhea developed. Administration of these 3 drugs was discontinued. On February 10, fever and exanthema disappeared, and diarrhea subsided. On February 19, the present drug was administered again, and fever developed. On February 20, administration of the present drug was discontinued.	After the start of Habekacin therapy, fever at a level of 39°C continued. On February, 9, body temperature exceeded 40°C, small exanthema spread over the body trunk, and watery diarrhea was observed 9 times.
A 34-day-old F	Pneumonia ----- Respiratory dis- tress syndrome of newborns	Low auditory, brainstem response	Discontinued/ Not recovered	Probably related	CMZ, dried sulfonated human immuno- globulin	On April 15, administration of the present drug and two other drugs was started. On April 22, administration of the present drug was discontinued. On July 25, low auditory brainstem response developed	Hearing ability was judged to be retained partially. However, accurate examination of auditory response is difficult at this age of the patient.

CEZ: cefazolin, CMZ: cefmetazole, AMK: amikacin, MINO: minocycline, IPM/CS: imipenem/cilastatin, VCM: vancomycin, FOM: fosfomicin

る ABK の有効率は敗血症で 73.5%，肺炎で 71.2% であり、一定の評価ができるものと考えられた。なお、使用実態下での市販後調査においては、主治医が感染症の専門家でないため、客観的基準に資するデータの充実が今後の市販後調査の大きな課題である。特徴的なことは肺炎において、軽症に ABK が使用された症例が 23.6% もあったことである。肺炎は重症化すると病巣への薬剤移行が悪くなるのが良く知られており、さらに感染病巣が酸性に傾き<sup>6)</sup>、アミノグリコシッド系薬の抗菌力の低下がみられることから、早期に治療が開始されていると考えられた。安全性については基本的には、成人・高齢者と副作用発現率、副作用の種類とも同様の傾向であった。重篤な副作用としては 1 例に発熱・発疹・下痢・他に聴覚障害、血尿、腎機能障害、腎不全、尿量減少の各 1 例であり、アミノグリコシッド系薬にみられるものであるが、小児、特に新生児・乳児は腎機能が未発達であり、十分に注意する必要がある。血中濃度モニタリングを行い、慎重に投与量の設定が行われるべきであろう。なお、安全性の面からみて、併用抗菌薬の中にアミノグリコシッド系ならびにテトラサイクリン系抗生物質があることは、それらの小児に対する安全性情報から避けなければならないと思われた。いままで述べてきた結果から、本調査において 1 日投与量 4~6 mg/kg が一番多く、副作用

については基本的に成人の場合と同じで特別な副作用はなく、重篤な副作用として腎障害、聴器障害などがあげられる。小児においては特に血中濃度は個体差が大きいことが知られており、投与量を設定するには血中濃度モニタリングが必須であると考えられ、モニタリングにより投与量の調節をし使用期間は最小限にとどめるべきであると考えられた。

#### 謝 辞

稿を終えるにあたり、使用成績調査にご協力いただきました各施設の先生方に深く謝意を表します。

#### 文 献

- 1) 横田 健: MRSA にも抗菌力を示す薬剤。MRSA 感染症の現状と対策 (横田 健編), p.9~21, メディカルレビュー社, 東京, 1990
- 2) 出口浩一, 鈴木由美子, 石原理加, 他: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する Arbekacin の経年的抗菌活性。Jap. J. Antibiotics 50: 1~11, 1997
- 3) 佐野修一: 医薬品使用実態研究。薬剤疫学 (清水直容, 楠 正, 藤田利治, 他監訳), p.359~368, 篠原出版, 1995
- 4) 加藤康道: 併用療法。アミノ配糖体薬 (上田 泰編), p.222~230, 南江堂, 東京, 1985
- 5) 中澤 靖, 酒井 紀, 他: Arbekacin 単独と他薬剤との併用による殺菌効果に関する検討。日本化学療法学会雑誌 45: 9~13, 1997
- 6) 原 耕平: 肺実質の感染症。アミノ配糖体薬 (上田 泰編), p.254~263, 南江堂, 東京, 1985

## Drug utilization review of arbekacin sulfate injection in children

Takeshi Mayama, Masayuki Yokota, Yoshiyuki Koyama,  
Yukiko Akamine and Toshimi Arai

Pharmaceutical Information Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd.,  
2-4-16 Kyobashi Chuo-ku, Tokyo 104 Japan

As a part of post-marketing surveillance, a prospective drug use investigation was conducted. Although application children is not included in the indications, administration of arbekacin (ABK) to 720 evaluable cases was found in children. Among them, 596 children were suffering from septicemia or pneumonia caused by MRSA, the indicated illnesses. Drug utilization in these cases was analyzed. Underlying diseases were examined as background factors in patients: 66.6% of patients with septicemia and 70.9% of those with pneumonia had underlying diseases. Details of the underlying diseases were examined in 191 patients with septicemia and 219 patients with pneumonia. These patients were found to have multiple serious underlying diseases represented by ventricular septal defect, hypoxic encephalopathy, respiratory distress syndrome, necrotic enteritis, and low birth weight. All of the 596 patients were examined for MRSA, and MRSA was isolated from 83.3% of the septicemia cases and 80.3% of the pneumonia cases. Mixed infection of MRSA and *Pseudomonas aeruginosa* or other organisms was found in 13.8% of the septicemia cases and 23.0% of the pneumonia cases. Concomitant use of ABK with other antibiotics was found in 90.9% of the septicemia cases and 90.0% of the pneumonia cases. Concomitantly used antibiotics were cephems, imipenem and penicillins in most cases. The efficacy was 73.5% for septicemia and 71.2% for pneumonia. Regarding safety, the prevalence and the types of adverse reactions were similar to those observed in adults and the elderly. No child-specific symptoms were found. The results suggested the importance of appropriate dose adjustment for newborns and infants whose renal function is not well developed, as a problem common to all aminoglycosides.