

新生児腸内菌叢に与える imipenem/ cilastatin静注投与の影響

(分担研究： 新生児の感染症に関する研究)

吉岡 一*， 藤田 晃三*， 坂田 宏*，
帰山 雅人*， 梶 仁志*

要 約

新生児 8 例に imipenem/cilastatin が静注投与された時の腸内菌叢を調べた。投与中 5 例ではビフィズス菌が検出限界以下であったが、3 例では投与中でもビフィズス菌が $10^{10}/g$ のレベルで検出された。投与中 6 例では腸内グラム陰性桿菌の菌数が減少ないし検出限界以下になり、2 例にはイーストの増加を認めた。連鎖球菌、乳酸桿菌、バクテロイデスなどでは一定の傾向を認めなかった。

見出し語： 腸内菌叢， imipenem/cilastatin

目 的

新生児敗血症・髄膜炎の治療には新しいCefalosporin系抗生物質の応用が考えられている¹⁾。Imipenem/cilastatinはcarbapenem 抗生剤である imipenem と腎尿細管にあるその代謝酵素 dehydropeptidase I を選択的可逆的に抑制する cilastatin の重量比 1 : 1 の合剤である^{2,3)}。Cilastatin は imipenem の尿中回収をよくするとともに imipenem の腎尿細管障害を防止するといわれる。本薬剤は carbapenem 系抗生剤として初めて市場に出、現在最も広い抗菌域を持ち抗菌力も優れていことから、compromised host の感染症の初期治療薬として期待されている^{2,3)}。私たちはこれまで、cefotaxime, ceftriaxone の静注、gentamicin 内服、ampicillin 単独あるいは gentamicin との併用で静注投与した時の新生児腸内菌叢への影響について検討を加えて来た。今回は imipenem/

cilastatin 静脈内投与が新生児腸内菌叢に与える影響について調べた。

対 象 と 方 法

対象は旭川医科大学小児科に入院し、治療の目的で本剤が投与された新生児で、その概要を表 1 に示す。内訳は成熟児 4 例、低出生体重児 4 例であり、imipenem/cilastatinを 5 例には体重 (kg) 当り 20mg/20mg (以下 imipenem の量だけ示す) を 1 日 3 回、1 例には 1 日 2 回、もう 1 例には 10mg を 1 日 3 回、30 分かけて静脈内投与した。その中 3 例は、生後 24 時間以内に投与が開始され、2 例では生後 8 日目、あとは生後 11 日、20 日、10カ月目に開始された。本剤投与開始前 (6 例)、投与開始後 3 ~ 7 日目、および、投与中止後 (6 例) 3 ~ 12 日目に採便し、その菌叢を調べた。糞便内菌叢の検索は前回と同様に光岡の方法 (光岡知足： 腸内菌叢の世界、叢文社、東京、1980) で行った。

* 旭川医科大学小児科学教室

結 果

表2に本剤投与前、投与中、および、投与中止後の腸内菌叢を示す。投与前については、2例では胎便で菌が検出されなかった。

投与中、腸内グラム陰性桿菌は3例で検出限界以下になり、ほかの3例でも減少したが、2例では減少を認めなかった。ビフィズス菌は5例で検出限界以下であったが、検出された3例では $10^{10}/g$ のレベルであった。乳酸桿菌のバクテロイデスはビフィズス菌が検出されなくても検出される例があった。2例ではイーストの増加を認めたが、連鎖球菌には変化を認めなかった。また、クロストリディウムとヴェイロネラは検出されなかった。ビフィズス菌が減少しなかった1例と腸内グラム陰性桿菌が減少しなかった1例は、それぞれ、本剤の体重(kg)当り投与量が10mg×3、20mg×2の症例であった。

投与中止後は、1例で腸内グラム陰性桿菌を認めない例があったが、ビフィズス菌と連鎖球菌は全例に認め、菌数も $10^{10}/g$ と $10^8/g$ であった。ブドウ球菌とイーストは6例中5例に、乳酸桿菌とバクテロイデスは6例中2例に、クロストリディウムが1例に検出された。

図1に生後まもなく本薬剤が投与され、投与前菌が検出されなかった2例の菌叢の変化を示す。症例8では投与中嫌気性菌は出現せず、投与中止後ビフィズス菌が出現した。症例7では投与中にかかわらずビフィズス菌、バクテロイデスが出現し、中止後も同様であった。2例とも中止後にイーストが出現した。

図2には生後8日目と10ヵ月目に本剤が投与された2例の菌叢の変化を示す。2例とも投与前には嫌気性菌と好気性菌が認められている。投与中は症例3ではいずれの菌も減少か検出限界以下になったが、症例5では菌数は維持され、乳酸桿菌とイーストは増加した。投与中止後は、症例3では菌叢が回復し、症例5ではそのまま維持されていた。

考 案

Imipenemは現在最も抗菌域が広く、また、抗菌力も優れていることから、腸内菌叢に対する影響も大きいものと予想される。しかし、今回の私たちの成績では、薬剤投与中連鎖球菌を除いて、すべての菌が減少しない検出限界以下になる例と、ビフィズス菌などの菌叢に変化のない例とにわかつた。Wexlerら⁴⁾は、成人6例に本剤500mgを1日4回投与した時の糞便内菌叢を検索し、その菌叢に与える影響は少ないと報告している。Nordら⁵⁾も成人10例に本剤500mgが1日4回投与された時の腸内菌叢を検索し、腸内グラム陰性桿菌、嫌気性グラム陽性球菌、バクテロイデスがわずかに減少したが、ビフィズス菌などに変化がなかつたと報告している。また、いずれの患者の腸管にもその抗菌活性が認められなかったという。本薬剤は腸管内に出る量がきわめて少ないか、あるいは、出たとしても安定性が悪いために壊れてしまうものと考えられる。

私たちの症例では、糞便採取時にすぐに緩衝液に混合することができず薬剤の糞便内濃度を測定できなかつたが、菌数が減少した例では薬剤の活性が残り、そうでない例では活性がなかつたものと予想される。症例の数は少ないが、私たちの例では体重(kg)当り20mg、1日3回投与した例に比べ、この量を1日2回投与した例と10mg、1日3回投与した例の変化が少なかつたことから、投与量に依存することが考えられる。しかし、個人差によることも否定できず、さらに検討が必要である。

文 献

1. Stutman HR, Marks MI : Bacterial meningitis in children ; diagnosis and treatment : a review of recent developments. *Clin Pediatr* 26 : 431-438, 1987.
2. Jacobs, R. F. : Imipenem-cilastatin ; the first thienamycin antibiotic. *Pediatr Infect Dis J* 5 : 444-448, 1986.

3. Lipman, B., Neu, H.C. : Imipenem ; a new carbapenem antibiotic. *Med Clin North Am* 72 : 567-579, 1988.
4. Wexler HM, Finegold SM : Impact of imipenem/cilastatin therapy on normal fecal flora. *Am J Med* 78 (Suppl 6A) : 41-46, 1985.
5. Nord CE, Kager L, Philipson A, Stiernstedt G : Effect of imipenem/cilastatin on the colonic microflora. *Rev Infect Dis* 7 (Suppl 3) : S 432-S 434, 1985.

表1. *Imipenem*投与症例の概要

症例	名前	性別	年齢	体重(生下時) (kg)	栄養法	病名	1日投与量 (mg/kg)
1	S.M.	男	11日	3.1 (2.9)	人工乳	急性気管支炎	20X2
2	T.M.	男	8日	2.15 (2.15)	母乳	敗血症 (<i>A. calcoaceticus</i>)	20X3
3	N.K.	女	8日	2.8 (2.9)	混合	発熱	20X3
4	T.S.	男	1日	2.2 (2.2)	人工乳	複雑心奇形	10X3
5	N.S.	男	10月	3.15 (0.65)	人工乳	白内障手術	20X3
6	M.S.	女	20日	3.3 (2.9)	母乳	敗血症 (<i>S. epidermidis</i>)	20X3
7	H.O.	女	1日	3.5 (3.5)	混合	前期破水	20X3
8	T.S.	男	1日	2.0 (2.0)	母乳	仮死、呼吸窮迫症候群	20X3

表2. Imipenem投与前、投与中、および、投与中止後の糞便内菌叢

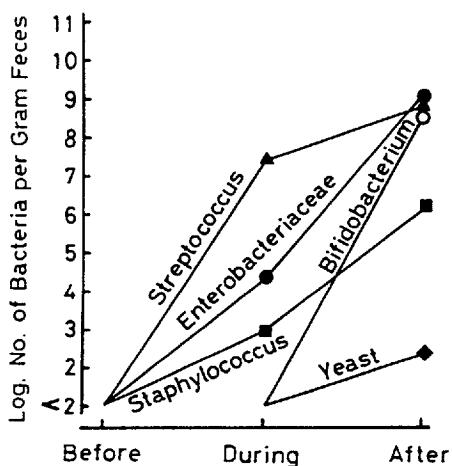
	腸内グラム陰性桿菌	連鎖球菌	アドウ球菌	イースト	ビフィズス菌	乳酸桿菌	パクテロイデス	クリティウム	ヴァエロネラ	総菌数
投与前	6.9 ± 3.6 (4/6)	7.1 ± 3.7 (4/6)	5.5 ± 2.6 (3/6)	4.2 ± (1/6)	9.9 ± 0.3 (2/6)	6.1 ± 0.2 (3/6)	8.2 ± 2.7 (2/6)	ND ± (0/6)	8.1 ± 2.5 (2/6)	8.2 ± 3.8 (4/6)
投与中	6.3 ± 3.1 (5/8)	8.1 ± 3.0 (7/8)	4.3 ± (4/8)	7.3 ± (2/8)	10.0 ± (3/8)	7.6 ± (4/8)	10.0 ± (4/8)	ND ± (0/8)	ND ± (0/8)	8.8 ± 2.4 (8/8)
投与中止後	8.1 ± 2.3 (5/6)	7.9 ± (6/6)	7.0 ± (5/6)	3.7 ± (5/6)	10.1 ± (6/6)	7.5 ± (2/6)	10.5 ± (2/6)	9.8 ± (1/6)	6.6 ± (2/6)	10.8 ± 0.9 (6/6)

数字は糞便1g中の菌数の常用対数値で、平均値と標準偏差。

括弧内の数字は分母が検査症例数、分子がそれぞれの菌を検出した例数。

ND: 糞便1g中 10^2 未満。

Case 8. T.S.



Case 7. H.O.

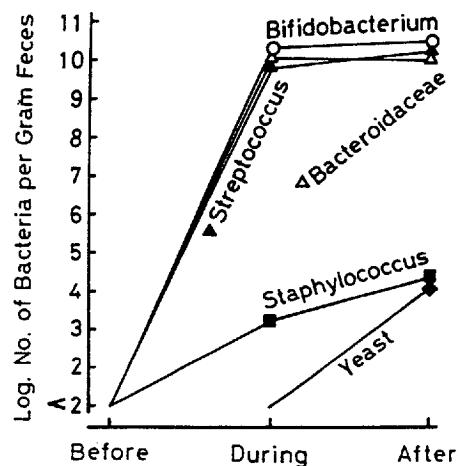


図 1. 生後 1 日目に imipenem/cilastatin が
静注投与された新生児 2 例における腸
内菌叢の変動

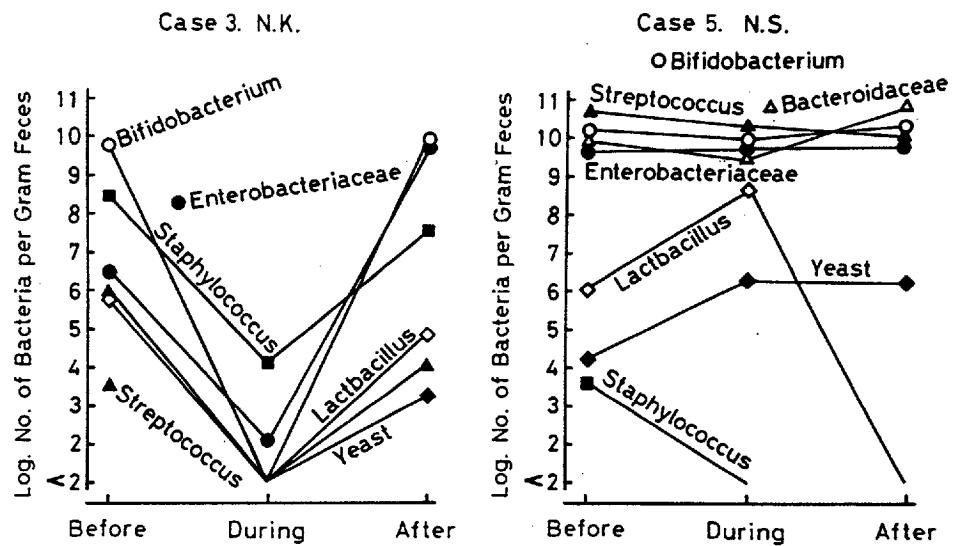


図 2. 生後 8 日 目 と 生後 10 カ 月 目 に imipenem / cilastatin が 静 注 投 与 さ れ た 新 生 児 2 例 に お け る 腸 内 菌 群 の 变 動

↓ 検索用テキスト OCR(光学的文書認識)ソフト使用 ↓
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります ↓

要約

新生児 8 例に imipenem/cilastatin が静注投与された時の腸内菌叢を調べた。投与中 5 例ではビフィズス菌が検出限界以下であったが、3 例では投与中でもビフィズス菌が 1010/g のレベルで検出された。投与中 6 例では腸内グラム陰性桿菌の菌数が減少なしの検出限界以下になり、2 例にはイーストの増加を認めた。連鎖球菌、乳酸桿菌、バクテロイデスなどでは一定の傾向を認めなかった。