

【原著・臨床】

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌肺炎に対する硫酸アルベカシン治療における PK/PD 解析の臨床的有用性

谷風 尚子¹⁾・小松 方¹⁾・島川 宏一¹⁾・山本 育由²⁾

¹⁾天理よろづ相談所病院臨床病理部*

²⁾同 薬剤部

(平成 16 年 5 月 24 日受付・平成 16 年 8 月 17 日受理)

近年, pharmacokinetic(PK)/pharmacodynamic(PD)parameters が臨床効果と相関する報告が認められ, 中でもアミノ配糖体は最大血中濃度(Cmax)および MIC の比と相関するといわれている。しかし, 現行の arbekacin(ABK)の薬物血中濃度モニタリング(TDM)による投与設計において, PD の指標となる MIC は利用されていない。

今回, ABK 治療を施行した当院 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)肺炎患者 44 症例を対象に PK/PD parameters と臨床効果の関係について retrospective に検討を行った。ABK の血清濃度は“蛍光偏光免疫測定法”で測定し, 体内動態解析は 1 コンパートメントモデルにより行った。ロジスティック回帰モデルで, 有効群 26 例, 無効群 18 例の比較 [$P < 0.01$, Odds ratio = 27.1 (95% Confidential Interval = 3.1-Interval)]において Cmax/MIC が 8 以上か否かが効果決定因子であり, 除菌群 13 例, 非除菌群 31 例の比較 [$P < 0.01$, Odds ratio = 1.68(95% Confidential Interval = 1.2-2.3)]において, Cmax/MIC が除菌効果との相関を示した。

以上の結果から, ABK 治療における Cmax/MIC と臨床効果との関係が示され, 治療効果予測における TDM に MIC を含めた PK/PD parameter の導入の必要性が示唆された。

Key words: MRSA, arbekacin, PK/PD, Cmax, AUC, MIC

Arbekacin(ABK)は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)の治療薬として使用されている。本剤はアミノグリコシド系抗菌薬であり, 濃度依存性に殺菌効果を示すが, 腎障害, 聴力障害等の副作用発現防止のため, 薬物血中濃度モニタリング(TDM)を必要とする抗菌薬である。昨今, 抗菌薬の効果, 副作用, 耐性菌のいずれの発現においても, 抗菌薬の pharmacokinetic/pharmacodynamic(PK/PD)parameters との相関が報告されており¹⁻³⁾, その有用性が注目されている。特にアミノグリコシド系抗菌薬の薬物効果は最大血中濃度(Cmax)と MIC の比(Cmax/MIC), あるいは AUC (area under the curve)と MIC の比(AUC/MIC)と相関するとされている⁴⁾。

今回われわれは ABK の PK/PD parameters の臨床的有効性について検討することを目的として, ABK の TDM を実施し得た MRSA 肺炎治療例の検討および ABK の MIC の変動を評価すべく当院分離株を用いて検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. ABK の TDM 成績と臨床効果の検討

1998 年 11 月～2003 年 9 月に MRSA 肺炎の治療目的で ABK の TDM が実施された 44 例(男性 38 例, 女性 6

例, 平均年齢 71.1 ± 8.5 歳)を対象とし, retrospective にカルテ検索により, ABK の臨床効果, MRSA の除菌の有無および血清クレアチニン値を指標とした腎機能の変化について検討した。

対象症例の選定は細菌学および臨床的評価の両者を使用し, 以下の基準を必ず認める症例とした。すなわち, 細菌学的条件として, 喀痰グラム染色による炎症反応および MRSA を疑うグラム陽性球菌を認め, かつ培養法で MRSA が分離されており, 臨床的条件として, 発熱および喀痰の出現, 炎症マーカーとして CRP と WBC の上昇, および画像所見より肺炎と診断されている症例とした。44 症例のうち, 42 例(96%)に基礎疾患を認め, その内訳は慢性呼吸器疾患(33 例, 75%), 悪性腫瘍(21 例, 48%), 中枢神経疾患(15 例, 34%), であった(重複症例あり)。各症例の喀痰の分離培養から得られたグラム陽性球菌に対してマイクロキャンパネル Pos Combo 6J (DADE BEHRING, Ltd.)を用いて同定, および感受性試験を行った。その結果 MRSA の同定が得られた各分離菌の MIC 値を各症例の PD parameter として採用した。

ABK 投与における有効例および無効例の判定は以下

Table 1. Univariate analysis of predicting factors for arbekacin efficacy in patients with pulmonary MRSA infection. Statistical significant variables ($P < 0.05$) are indicated in bold type

| | No. of patients (%) | | | | P | OR (95% CI) |
|---|---------------------|--------------------|------------------------|--------------------|---------------|-------------------------|
| | Effective (n = 26) | | Not effective (n = 18) | | | |
| Gender (female/male) | 2/24 | (7.7/92.3) | 3/15 | (16.7/83.3) | 0.39 | 2.4 (0.4-16) |
| Median age in years (IQR) | 76 | (70-78) | 70 | (60-74) | 0.06 | |
| <i>Underlying disease</i> | | | | | | |
| COPD | 9 | (34.6) | 2 | (11.1) | 0.16 | 4.2 (0.8-22.7) |
| CNS disease | 8 | (30.8) | 7 | (38.9) | 0.75 | 0.7 (0.2-2.5) |
| Malignancy | 13 | (50.0) | 8 | (44.4) | 0.77 | 1.3 (0.4-4.2) |
| <i>PD parameters</i> | | | | | | |
| MIC for GM ($\leq 1 \mu\text{g/mL} / > 8 \mu\text{g/mL}$) | 17/9 | (65.4/34.6) | 10/8 | (55.6/44.4) | 0.55 | 1.5 (0.4-5.2) |
| MIC distribution for ABK ($\mu\text{g/mL}$ \bar{x} IQR) | 1 | (1.0-2.0) | 1 | (1.0-2.5) | 0.18 | |
| <i>Dose of ABK given to patients</i> | | | | | | |
| Median single dose (mg \bar{x} IQR) | 200 | (150-200) | 100 | (75-181) | 0.02 | |
| <i>PK parameters</i> | | | | | | |
| Median Cmax ($\mu\text{g/mL}$ \bar{x} IQR) | 10.3 | (8.4-12.3) | 7 | (5.7-9.0) | < 0.01 | |
| Median Trough ($\mu\text{g/mL}$) (IQR) | 0.4 | (0.3-1.2) | 0.4 | (0.3-0.8) | 0.88 | |
| Median Ke (/hr \bar{x} IQR) | 0.14 | (0.1-0.2) | 0.17 | (0.1-0.2) | 0.18 | |
| Median Vd (L \bar{x} IQR) | 17.9 | (15.5-20.8) | 18.7 | (14.1-20.9) | 0.77 | |
| Median AUC ($\mu\text{g/mL} \cdot \text{hr}$) (IQR) | 76.8 | (62.8-94.6) | 60.3 | (40.5-71.3) | < 0.01 | |
| Median T _{1/2} (hr \bar{x} IQR) | 5.1 | (4.0-6.3) | 4 | (3.2-5.6) | 0.16 | |
| <i>PK/PD parameters</i> | | | | | | |
| Cmax/MIC ≥ 8 | 16 | (61.5) | 1 | (5.6) | < 0.01 | 27.2 (3.1-237.3) |
| Median Cmax/MIC (IQR) | 8.5 | (6.8-10.5) | 4.7 | (3.3-6.5) | < 0.01 | |
| Median AUC/MIC (hr \bar{x} IQR) | 72.2 | (54.8-87.4) | 38.6 | (28.0-58.5) | < 0.01 | |
| AUC/MIC (hr) ≥ 25 | 24 | (92.3) | 16 | (88.9) | 0.99 | 1.5 (0.2-11.8) |
| AUC/MIC (hr) ≥ 50 | 20 | (76.9) | 6 | (33.3) | < 0.01 | 6.7 (1.8-25.4) |

IQR, interquartile range; PK, pharmacokinetic; PD, pharmacodynamic; ABK, arbekacin; GM, gentamicin; COPD, chronic obstructive pulmonary diseases; CNS, central nervous system; Vd, volume of distribution; Ke, elimination constant

のごとく行った。すなわち、有効例は投薬開始から投与中止までのCRP、体温、臨床症状および画像所見を調査し、CRPの70%以下の改善あるいは体温37以下の条件を満たし、臨床症状改善により投薬中止可能であった例とし、無効例は臨床症状の改善を認めなかった症例とした。また除菌例は治療開始後の喀痰検査において、グラム染色で炎症反応が消失しかつ培養法でMRSAを分離しなかった例とした。ABK投与における腎機能悪化の判定は血清クレアチニン値(SCr)の追跡が可能であった40例について行い、悪化例は投与開始後から投与中止後1週間までにSCrが0.5 mg/dL以上の上昇を認めた例とした。

ABKの体内動態解析は1コンパートメントモデルを用い、Cmax、最小血中濃度(Cmin)、血中消失速度(Ke)、AUC、T_{1/2}および分布容積(Vd)を算出した。

統計学的解析はDr. SPSS II for Windows (SPSS, Inc.) を使用し、単項分析では、ノンパラメトリック検定としてMann-WhitneyのU検定を、また χ^2 検定としてFisherの直接確率計算法を用いた。多項分析ではロジスティック回帰モデルにより、単項分析で $P < 0.1$ を満たした因子を使用し、両側危険率 $P < 0.05$ をもって有意とした。

2. 当院分離MRSAにおけるABKのMIC推移

当院検査室で分離されたMRSAに対するABKのMICの分布を年次別に解析した。1994から1998年に分離された301株を第一期、2000年に分離された72株を第二期としてMIC分布の推移を検討した。なおMICはNCCLS準拠寒天平板希釈法⁵⁾により0.06から128 $\mu\text{g/mL}$ のレンジで測定した。

II. 結 果

1. PK/PD parameters と臨床効果との関係

44症例中有効例は26例および無効例は18例であった。無効例の内訳は、投与設計変更5例、他の抗菌薬への変更10例(VCM 8例、TEIC 1例およびTOB 1例)および死亡3例であった。有効例、無効例の2群の統計学的解析成績をTable 1に示した。有意差を認めた因子は、ABKの1回投与量、Cmax、AUC、Cmax/MIC ≥ 8 、Cmax/MIC、AUC/MICおよびAUC/MIC ≥ 50 であった。これら7因子を含み、 $P < 0.1$ を満たした計8因子を用いて多変量解析を行ったところ、Cmax/MIC ≥ 8 が臨床効果の決定因子と判定された [$P < 0.01$, Odds ratio (OR) = 27.1 (95% Confidential Interval (95% CI) = 3.1-237)]

2. PK/PD parameters と除菌効果との関係

44例中除菌例は13例および非除菌例は31例認め、これら2群の統計学的解析成績をTable 2に示した。有意

Table 2. Univariate analysis of effective eradication factors in patients with pulmonary MRSA infection. Statistically significant variables ($P < 0.05$) are indicated in bold type

| | No. (%) of patients | | | | P | OR (95% CI) |
|--|-----------------------------------|--------------------|---------------------------------------|--------------------|------------------|------------------------|
| | Eradicated ¹⁾ (n = 13) | | Not eradicated ²⁾ (n = 31) | | | |
| Gender (female/male) | 2/11 | (15.4/84.6) | 4/27 | (12.9/87.1) | 0.99 | 0.8 (0.1-5.1) |
| Median age in years (IQR) | 76 | (66-80) | 72 | (66-76) | 0.35 | |
| <i>Underlying disease</i> | | | | | | |
| COPD | 6 | (46.2) | 5 | (16.1) | 0.06 | 4.5 (1.0-19.0) |
| CNS disease | 3 | (23.1) | 12 | (38.7) | 0.49 | 0.5 (0.1-2.1) |
| Malignancy | 8 | (61.5) | 13 | (41.9) | 0.33 | 2.2 (0.6-8.3) |
| <i>PD parameters</i> | | | | | | |
| MIC for GM ($\leq 1 \mu\text{g/mL} / > 8 \mu\text{g/mL}$) | 9/4 | (69.2/30.8) | 18/13 | (58.1/41.9) | 0.74 | 1.6 (0.4-6.4) |
| MIC distribution for ABK ($\mu\text{g/mL}$ \bar{x} IQR) | 1 | (1.0-1.0) | 1 | (1.0-2.0) | 0.07 | |
| <i>Dose of ABK given to patients</i> | | | | | | |
| Median single dose (mg \bar{x} IQR) | 200 | (175-200) | 150 | (100-200) | 0.02 | |
| <i>PK parameters</i> | | | | | | |
| Median Cmax ($\mu\text{g/mL}$ \bar{x} IQR) | 10.8 | (8.7-13.5) | 7.9 | (6.5-10.7) | 0.01 | |
| Median Trough ($\mu\text{g/mL}$ \bar{x} IQR) | 0.4 | (0.2-1.4) | 0.4 | (0.3-0.8) | 0.63 | |
| Median Ke (/hr \bar{x} IQR) | 0.14 | (0.13-0.17) | 0.14 | (0.11-0.2) | 0.84 | |
| Median Vd (L \bar{x} IQR) | 18.1 | (15.5-20.9) | 18.5 | (15-20.5) | 0.97 | |
| Median AUC ($\mu\text{g/mL} \cdot \text{hr}$ \bar{x} IQR) | 75.3 | (65.7-88.3) | 62.5 | (54.7-88.5) | 0.04 | |
| Median T _{1/2} (hr \bar{x} IQR) | 4.9 | (4.15-5.45) | 4.8 | (3.4-6.1) | 0.8 | |
| <i>PK/PD parameters</i> | | | | | | |
| Cmax/MIC ≥ 8 | 10 | (76.9) | 7 | (22.6) | < 0.01 | 11.4 (2.5-53.3) |
| Median Cmax/MIC (IQR) | 9.0 | (8.0-11.6) | 5.7 | (3.3-7.9) | < 0.01 | |
| Median AUC/MIC (hr \bar{x} IQR) | 75.3 | (65.7-88.3) | 40.7 | (28.2-62.8) | < 0.01 | |
| AUC/MIC (hr) ≥ 25 | 13 | (100) | 27 | (87.1) | 0.3 | |
| AUC/MIC (hr) ≥ 50 | 13 | (100) | 13 | (41.9) | < 0.01 | |

¹⁾MRSA eradicated

²⁾MRSA not eradicated

IQR, interquartile range; PK, pharmacokinetic; PD, pharmacodynamic; ABK, arbekacin; GM, gentamicin; COPD, chronic obstructive pulmonary diseases; CNS, central nervous system; Vd, volume of distribution; Ke, elimination constant

差を認めた因子は、ABK の 1 回投与量、Cmax、AUC、Cmax/MIC ≥ 8 、Cmax/MIC、AUC/MIC および AUC/MIC ≥ 50 であった。これらの 7 因子を含み、 $P < 0.1$ を満たした計 8 因子を用いて多変量解析を行ったところ、Cmax/MIC が除菌効果の相関因子として判定された [$P < 0.01$, OR = 1.68 (95% CI = 1.2-2.3)]

3. 腎機能に及ぼす影響についての検討

SCr の追跡可能であった 40 症例について検討した。SCr が 0.5 mg/dL の上昇を認めた例は 9 例、認めなかった例は 31 例であった。ABK の投与前の SCr に両群で有意差は認めなかった。また副作用に關与するとされる Cmax、Cmin および総投与量について検討を行ったがいずれも有意差を認めなかった。副作用域とされる Cmax 12 $\mu\text{g/mL}$ および Cmin 2 $\mu\text{g/mL}$ を満たした症例について SCr の上昇の有無を検討したところ、Cmax 12 $\mu\text{g/mL}$ を満たす症例は SCr 上昇群で 3 例、SCr 非上昇群で 8 例であった ($P = 0.69$)。同様に、Cmin 2 $\mu\text{g/mL}$ を満たす症例はそれぞれ 2 例および 1 例であった ($P = 0.12$)。なお ABK 投与有効群と無効群との間で Cre 上昇には有意差は認めなかった ($P = 0.72$)。

4. ABK の MIC 分布の年次推移 (Fig. 1)

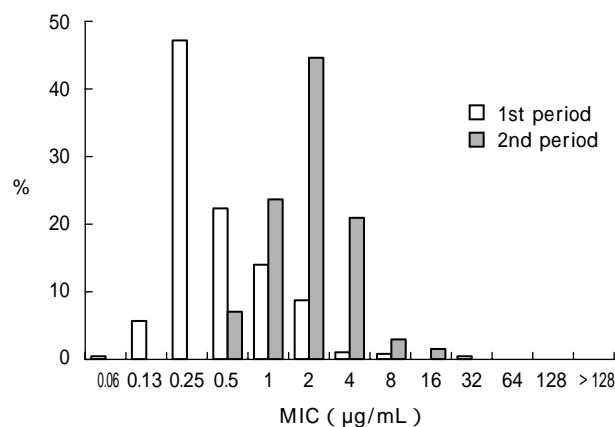


Fig. 1. Change in MICs of arbekacin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

First periods:1994-1998 (301 isolates), Second periods: 2000 (72 isolates)

MIC 分布は、第一期(1994年から1998年)で $\leq 0.06 \sim 32 \mu\text{g/mL}$ 、第二期(2000年)で $0.5 \sim 16 \mu\text{g/mL}$ であった。ピーク、MIC₅₀ および MIC₉₀ は、第一期でそれぞれ 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 、0.25 $\mu\text{g/mL}$ および 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 、第二期でそれぞれ 4 $\mu\text{g/mL}$ 、2 $\mu\text{g/mL}$ および 4 $\mu\text{g/mL}$ であった。

III. 考 察

今回われわれが検討した MRSA 肺炎は臨床的に頻度が高く重要な疾患であるが、治療薬として選択可能な抗菌薬は数少なく、ABK はその一つとして重要な抗菌薬である。

添付文書によれば ABK の投与方法は 1 日 150 ~ 200 mg 分 2 を筋注あるいは点滴静注としているが、市販後、TDM のデータと臨床効果の検討がなされ、副作用の低減、高い効果発現を目的に 1 日 2 回投与を、1 回投与へ変更する考え方が提案されている⁶⁾。本検討でも 44 症例中 31 例 (70%) は 1 日 1 回投与による治療法が選択されていた。今回の副作用の検討においては、PK parameter と SCr 上昇との関係は明らかではなかった。現在 TDM から計算される投与設計は Cmax が 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下および Cmin が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を指標に設定されるが、この指標は dibekacin (DKB) の中毒域から推測された経緯がある。しかし、昨今 ABK の 1 日 1 回投与方法が定着する中で、この投与方法に関する副作用の検討が十分行われていないのも現状である。1 日 1 回投与方法における至適 Cmax の設定も望まれる。

今回の検討では、ABK の臨床効果および MRSA の細菌学的な消失と Cmax/MIC との相関関係の結果が得られた。これは、従来の TDM のデータだけではなく、MIC 値を加味した PK/PD parameter を用いた投与設計が必要であることを示している。

ABK において、TDM と MIC 値の双方の考慮が臨床効果の重要な決定因子となったのは現状の ABK の MIC 値の特徴に起因するものと考えられる。ABK は DKB の 1 位に (S)-4-amino-2-hydroxybutyryl (AHB) 基を結合させることによって不活化酵素による修飾を阻害することを目的とした薬剤である。ABK は gentamicin (GM) 耐性株に対しても多くの株で 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の MIC を示し⁷⁾、NCCLS⁵⁾による GM の感性的ブレークポイント (4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を参考にした場合、これらは感性株として臨床へ報告がなされている。しかし、ABK 感受性株の中でも GM 感性株の MIC 分布におけるピーク値と比較して、GM 耐性株のピーク値はおよそ 8 倍までの MIC 上昇をきたすとの報告がある⁷⁾。そのため、ABK の MIC は他のアミノグリコシド系抗菌薬に比べ、はっきりとした二峰性となりにくい特徴を有する。当院の年度別の MIC 分布 (Fig. 1) においても、ABK に中等度の MIC 上昇をきたす株を認め、そのピークは第二期調査で 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に到達している。現在、多くの検査室で使用されている ABK 感受性測定用キットの多くは希釈法およびディスク拡散法とも感性ブレークポイントが 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と設定されているが、こ

の“感性域”として注目されないレンジでの MIC 値の上昇が認められている。

実際にこの MIC 値を導入して、PK/PD parameter を活用した場合、臨床効果予測において変化が生じてくる。たとえば ABK の MIC が 1 ~ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示す株の場合、現行では微生物検査室は感性株と報告する。しかし Cmax を上限の 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ として投薬設計した場合 Cmax/MIC が 8 以上を有効域とした際の理論上の PK/PD ブレークポイントは 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (12/8) と計算され理論上は 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MIC を示す菌は治療効果が望めない。一方で当院の ABK の MIC 分布からも明らかのように MIC 分布は耐性側にシフトし、そのピーク値は 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に到達している。つまり感性株と判定された株の多くは Cmax/MIC が 8 に到達しない無効域に存在することになる。

現在多くの検査室が使用している MIC 測定のためのキットは、測定下限値が 1 から 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定されている。しかし、今回の検討の結果、より適正な投与計画を行うためには、ABK においては、MIC 測定レンジの引き下げが必要となることが示唆された。

PK/PD parameter の観点から ABK の臨床効果の検討を行うことで、より臨床効果予測に役立つ情報を提供することが可能となった。今後より多くの薬剤での PK/PD parameter の検討を行っていくことで、臨床予測をより適切なものとしていくことが望ましいと思われた。

文 献

- 1) Jacobs M R: Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect* 7: 589 ~ 596, 2001
- 2) Fridmolt-Moller N: How predictive is PK/PD for antibacterial agents? *Int J Antimicrob Agents* 19: 333 ~ 339, 2002
- 3) Nicolau D P: Optimizing outcomes with antimicrobial therapy through pharmacodynamic profiling. *J Infect Chemother* 9: 292 ~ 296, 2003
- 4) Lacy M K, Nicolau D P, Nightingale C H, et al: The pharmacodynamics of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 27: 23 ~ 27, 1998
- 5) National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) Approved standard-Sixth Edition M7-A6, Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. NCCLS, Wayne, 2003
- 6) Mattie H, Craig W A, Pechere J C: Determinants of efficacy and toxicity of aminoglycosides. *J Antimicrob Chemother* 24: 281 ~ 293, 1989
- 7) 小栗豊子, 林 康之: 臨床材料分離株に対する HBK の抗菌力について. *Chemother* 34: 41 ~ 57, 1986

Study of clinical significance of PK/PD (pharmacokinetic/ pharmacodynamic) parameters after administering arbekacin to patients with pulmonary methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection

Naoko Tanikaze¹, Masaru Komatsu¹, Kouichi Shimakawa¹ and Ikuyoshi Yamamoto²

¹Department of Clinical Pathology, Tenri Hospital, 200 Mishima, Tenri, Nara, Japan

²Department of Pharmacy, Tenri Hospital

Pharmacokinetic/ pharmacodynamic (PK/PD) parameters are useful predictors of clinical efficacy and bacterial eradication. Aminoglycosides have concentration-dependent antibacterial activity and the C_{max}/MIC ratio of aminoglycosides correlates with clinical efficacy.

We retrospectively studied 44 cases of pulmonary MRSA infection treated with arbekacin (ABK) to determine the significance of PK/PD parameters. The ABK serum concentration was determined by FPIA, PK parameters were calculated, and 1-compartment model simulation was done. C_{max}/MIC of 8 or more was statistically shown to be predictive for clinical efficacy [$P < 0.01$, odds ratio (OR) = 27.1 (95% confidential interval (CI) = 3.1-237)] and the correlation of C_{max}/MIC with bacterial eradication [$P < 0.01$, OR = 1.68 (95% CI = 1.2-2.3)] was also statistically predictive. These results suggest that the C_{max}/MIC ratio correlates with clinical efficacy and bacterial eradication, and thus PK/PD parameters integrating ABK MIC as a PD parameter covariate for the PK parameter C_{max} should be estimated to optimize MRSA treatment.