

【短報】

呼吸器感染症に対する biapenem による 24 時間持続点滴における血中濃度の推移と有用性

増測 健¹⁾・石塚 隆雄¹⁾・徳江 豊²⁾・土橋 邦生³⁾¹⁾ 公立富岡総合病院内科*²⁾ 群馬大学医学部附属病院感染制御部³⁾ 群馬大学大学院保健学研究科

(平成 25 年 3 月 21 日受付・平成 25 年 9 月 9 日受理)

呼吸器感染症における biapenem (BIPM) の 24 時間持続点滴による血中濃度測定をすることにより、十分な血中濃度が得られているかどうかを検討したので報告する。20 歳以上 90 歳以下で、中等症以上と判定された呼吸器感染症を対象とし、低用量群は、BIPM を初回に 0.3 g を 1 時間で点滴した後、0.6 g を 23 時間持続点滴し、2 日目以降は、0.6 g を 24 時間持続点滴した。高用量群は、初回に 0.6 g を 1 時間で点滴した後、1.2 g を 23 時間持続点滴し、2 日目以降は、1.2 g を 24 時間持続点滴した。症例は、男性 7 例、女性 5 例で、中等症 2 例、重症 10 例であった。基礎疾患として、脳梗塞後遺症、肺癌、心不全、慢性呼吸不全が 1 例ずつ、糖尿病が 2 例、COPD、気管支拡張症が、それぞれ 3 例、1 例は基礎疾患を認めなかった。点滴開始後 12 時間以降の血漿中 BIPM 濃度は、低用量群で 0.8~2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、高用量群で 2.2~6.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

Key words: biapenem, pneumonia, efficacy, safety, continuous infusion

カルバペネム系薬は、PK-PD の理論からいくと、BIPM の $T > \text{MIC}$ は少なくとも 17% 以上、50% は確保することが重要だといわれている¹⁾。BIPM の血中濃度を維持する方法として 24 時間持続点滴法があるが、現在、臨床での BIPM の 24 時間持続点滴による血中濃度測定をしている文献は少なく、十分な血中濃度が得られているかはわかっていない。そこで、用法・用量は逸脱しているが、十分な $T > \text{MIC}$ を得られることができるか、24 時間持続点滴を臨床の場で検証した。

群馬大学を中心とした多施設共同研究でのプロトコルに基づき、公立富岡総合病院内科に入院加療を必要とし、ラインを確保している 20 歳以上 90 歳以下の中等症以上の呼吸器感染症患者を対象とした。実施にあたっては、群馬大学医学部附属病院の GCP (Good Clinical Practice) に基づき組織された臨床試験審査委員会の承認を受け、インフォームドコンセントによる承諾を得た患者を対象とした。症例の詳細は、男性 7 例、女性 5 例で、中等症 2 例、重症 10 例であった。基礎疾患として、脳梗塞後遺症、肺癌、心不全、慢性呼吸不全が 1 例ずつ、糖尿病が 2 例、COPD、気管支拡張症が、それぞれ 3 例、1 例は基礎疾患を認めなかった (Table 1)。

投与量および投与間隔は、健常成人における薬物動態パラメーターを用いて、解析ソフト WinNonlin Ver.4.1A によるシミュレーションに基づき、主要菌種の MIC_{90} を

十分超える血中濃度を検討し、低用量群および高用量群の 2 つの投与方法を選択した。低用量群は、BIPM を初回に 0.3 g を 1 時間で点滴した後、0.6 g を 23 時間持続点滴し、2 日目以降は、0.6 g を 24 時間持続点滴した。高用量群は、初回に 0.6 g を 1 時間で点滴した後、1.2 g を 23 時間持続点滴し、2 日目以降は、1.2 g を 24 時間持続点滴した。BIPM の血中濃度測定については、血中濃度が主要菌種の MIC_{90} を十分超えているかを検討するために、患者背景を考慮せずに、全 12 例について HPLC 法により測定した (Fig. 1)。各症例の点滴開始後 12 時間以降の血漿中 BIPM 濃度は、低用量群で 0.8~2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、高用量群で 2.2~6.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった (Table 1)。

検討にあたって、シミュレーションと実測の血中濃度に差が出たことについては、カルバペネム系薬の特性(血清の保存・輸送状態)により、大きく左右されるため、ピークに誤差が生じたと推測されるが、12 時間後の血中濃度を見てみると、シミュレーションと類似しており、 $T > \text{MIC}$ をキープするために十分な血中濃度が維持されたと考えられる。

さらに本試験では、Loading Dose として、0.6 g を初回時に 1 時間かけて投与しているが、12 時間後の血中濃度を見てみると、Loading Dose を実施しなくても血中濃度が維持できる可能性が示唆された。今後のさらなる検証が必要である。

Table 1. Patient profiles, clinical summary and penetration of biapenem

Case No.	Sex	Age (y)	Pneumonia Severity	Diagnosis	eGFR	BUN	Baseline pathogen	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	Clinical outcome	Bacteriological efficacy	Dose group	Plasma concentration ($\mu\text{g/mL}$)			Pleural effusion concentration ($\mu\text{g/mL}$)
												1 hr	3 hrs	12 hrs	
1	M	80	Severe	Sequelae of brain infarction	53.3	19	MRSA		Failure	Persisted	Low dose	5.1	3.4	1.7	
2	M	68	Severe	Diabetes Mellitus	60 >	28	<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)		Cure	Eradication	Low dose	3.3	2	1.2	
3	M	73	Severe	Lung cancer	60 >	46.3	Unknown		Cure	Indeterminate	Low dose	9.3	2.4	1.4	
4	M	79	Severe	COPD	60 >	17.3	Unknown		Cure	Indeterminate	High dose	12.3	5.9	2.9	
5	M	73	Severe	COPD	60 >	20.1	Unknown		Cure	Indeterminate	Low dose			2.5	
6	M	66	Severe	Bronchiectasis, cardiac failure, Mitral stenosis	60 >	17.8	Unknown		Cure	Indeterminate	Low dose	6.7	3.2	1.8	
7	F	55	Severe	Serious pneumonia, ARDS, DIC, MOF	38.2	53.2	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	< 0.03	Failure	Decreased	High dose			2.2	6.2
8	F	83	Severe	COPD, Hypertension	59.2	30.3	Unknown		Cure	Indeterminate	High dose	11.8	5.9	3.9	
9	F	50	Moderate	Bronchiectasis	60 >	9.8	Unknown		Cure	Indeterminate	High dose	15.4	11	6.9	
10	F	38	Moderate	Bronchiectasis	60 >	9.3	Unknown		Cure	Indeterminate	Low dose			0.8	
11	F	86	Severe	Bronchiectasis, Chronic respiratory insufficiency	60 >	14.9	Unknown		Cure	Indeterminate	High dose	13.1	6.8	3	
12	M	85	Severe	Diabetes Mellitus	60 >	15	Unknown		Cure	Indeterminate	High dose	12.7	6.2	5	

起炎菌は, MSSA, MRSA, *Streptococcus pneumoniae* が, それぞれ 1 例で, 9 例は起炎菌を同定できなかった。細菌学的効果については, MSSA, *S. pneumoniae* については, 除菌された。MRSA 症例に関しては, 菌培養前に BIPM が投与され, MRSA が検出されたため, 投与を中止し, 無効とした。

また, BIPM の *in vitro* の抗菌力を見てみると, MSSA, MRSA, *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* および *Haemophilus influenzae* に対して, それぞれ, 0.12, 32, 0.25, 0.06, 4, 8 $\mu\text{g/mL}$ である²⁾。BIPM の血中濃度が菌の MIC を上回ったのは, 主要 6 菌種中, 低用量群の 0.8~2.5 $\mu\text{g/mL}$ に対して, 3 菌種 (カバー率: 50.0%), 高用量群の 2.2~6.9 $\mu\text{g/mL}$ に対して, 4 菌種 (カバー率: 66.7%) であった。

副作用は, 0.6 g/day 使用した低用量群 1 例に, AST, ALT, ALP の上昇がみられたが, 軽度であり, 12 時間後の血中濃度は, 1.8 $\mu\text{g/mL}$ と高いものではなかった。血中濃度との相関は低いものと考えられ, 治療の中断は必要とせず, 投与終了に伴い, 速やかに改善した。

さらに試験終了後, 医療従事者に今回の投与方法について, その有用性を聴取した。その結果, 投与回数が減ること, 薬剤の溶けやすさ, Na が含まれていないなど, 看護効率の簡素化や感染リスクの軽減, 医療過誤の防止が実感でき, 非常に有用性の高い投与方法であるとの評価を得た。

今回, BIPM の 24 時間持続点滴による血中濃度を測定することによって, 主要菌種の MIC 以上の濃度が, ほぼ確保できていることが確認でき, PK-PD の理論より, 今回の血中濃度が維持できれば, 十分な殺菌効果が期待できると考えられる。また, 血中濃度を持続して維持することによって BIPM の効果が高まるという報告もある³⁾。

今までに 24 時間持続点滴による血中濃度を測定しているデータはほとんどなく, 臨床上, 十分な血中濃度が得られているのかを検討することは, 有用性を図るうえで非常に重要であると考えられる。

最後に, 本稿を終えるにあたり, BIPM による 24 時間点滴の臨床研究を取り纏めいただいた, 公立富岡総合病院内科副院長 飯塚邦彦先生ならびに, ご協力いただいた諸先生方に深謝いたします。

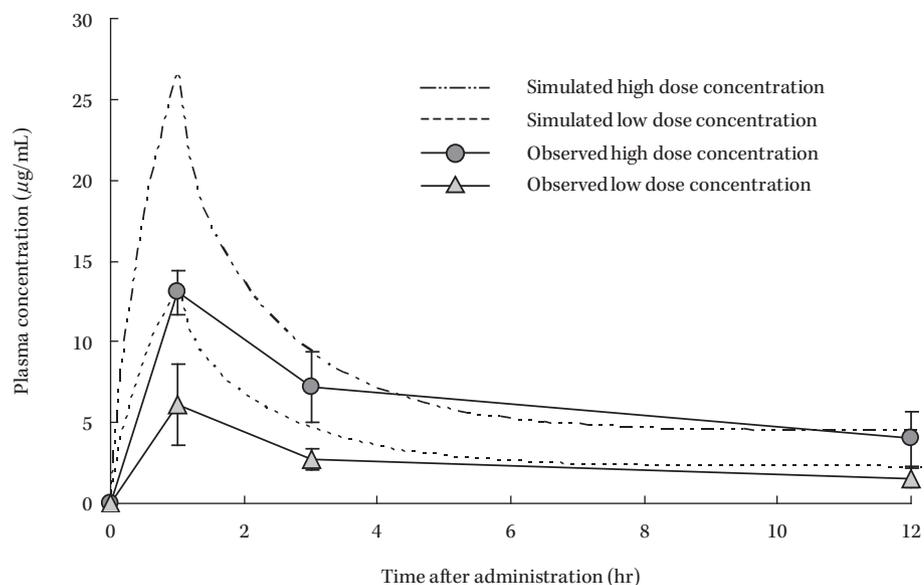


Fig. 1. Plasma concentration profiles after administration of biapenem. Open circle and square represent the observed data, high dose ($n = 6$) and low dose ($n = 6$), respectively. Broken line and dotted line represent the simulation of plasma concentration profiles, high dosage and low dosage, respectively.

文 献

- 1) Takata T, Aizawa K, Shimizu A, Sakakibara S, Watabe H, Totsuka K: Optimization of dose and dose regimen of biapenem based on pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *J Infect Chemother* 2004; 10: 76-85
- 2) 渡辺 彰, 徳江 豊, 高橋 洋, 菊池 暢, 小林隆夫, 五味和紀, 他: 1996年~1998年に分離された呼吸器由来の各種病原細菌に対する biapenem (BIPM) の in vitro 抗菌力。 *Jpn J Antibiot* 1999; 52: 690-4
- 3) Kikuchi E, Kikuchi J, Nasuhara Y, Oizumi S, Ishizaka A, Nishimura M: Comparison of the pharmacodynamics of biapenem in bronchial epithelial lining fluid in healthy volunteers given half-hour and three-hour intravenous infusions. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2799-803

Changes in blood concentration and usefulness of 24-hour continuous infusion of biapenem for treating respiratory tract infection

Ken Masubuchi¹⁾, Takao Ishizuka¹⁾, Yutaka Tokue²⁾ and Kunio Dobashi³⁾

¹⁾ Internal Medicine, Tomioka Public General Hospital, 2073-1 Tomioka, Tomioka, Gunma, Japan

²⁾ Infection Control and Prevention Center, Gunma University Hospital

³⁾ Gunma University Graduate School of Health Sciences

This study examined whether sufficient blood concentration was achieved through blood concentration measurements after a 24-hour continuous infusion of biapenem (BIPM) for respiratory tract infection. Currently, there is little information on clinical blood concentration measurements after 24-hour continuous infusion of BIPM, and it is not known if sufficient blood concentration is achieved or not. Carbapenem serves as an index for enhancing drug characteristics based on how much $t > MIC$ can be achieved. Therefore, we inspected the 24-hour continuous infusion of BIPM in a clinical setting to obtain sufficient $t > MIC$, despite the deviation in dosage and administration. We examined patients aged between 20 and 90 years admitted to the Department of Internal Medicine at Tomioka General Hospital who had been diagnosed as having moderate or severe respiratory tract infection. Patients in the low-dose group received an infusion of BIPM at an initial dose of 0.3 g for 1 hour, followed by a continuous infusion of 0.6 g for 24 hours. From the second day onward, patients received a 24-hour continuous infusion of 0.6 g. Patients in the high-dose group received an infusion of BIPM at an initial dose of 0.6 g for 1 hour, followed by a continuous infusion of 1.2 g for 24 hours. Seven men and five women were included in this study, of whom 2 had moderate respiratory tract infection and 10 had severe respiratory tract infection. There was one case each of the underlying diseases of cerebral infarction sequelae, diabetes mellitus, lung cancer, cardiac failure, and chronic respiratory failure, 3 cases each of chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis, and 2 patients with no underlying diseases. BIPM was effective in 2 of 2 patients with moderate respiratory tract infection and 8 of 10 patients with severe respiratory tract infection. One patient had side effects of increased AST, ALT, and ALP, but these reactions were mild and did not require the treatment to be discontinued. Plasma BIPM concentration from 12 hours after the start of BIPM infusion ranged from 0.8–1.8 $\mu\text{g/mL}$ in the low-dose group and 2.2–6.9 $\mu\text{g/mL}$ in the high-dose group.