

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K20377

研究課題名(和文)重症患者におけるメロペネムの薬物動態の解明

研究課題名(英文)Pharmacokinetics of meropenem for critically ill patients

研究代表者

服部 憲幸(Hattori, Noriyuki)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50400974

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、重症患者にけるMEPMの薬物動態モデルを検討し、2-compartment modelが最も適切であるという結論に至った。さらに急性腎障害(acute kidney injury: AKI)を合併し、持続的血液濾過透析(continuous hemodiafiltration: CHDF)を受けている敗血症患者におけるMEPMの薬物動態を解析し、これらの患者群においては0.5g×8時間ごと、もしくは1g×12時間ごとの投与により、MIC 2mg/Lの細菌に対しては $T>MIC$ 100%を得ることができるとの結論を導き出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MEPMは敗血症に対し経験的に投与されることが多い広域抗菌薬であるが、重症患者では臓器不全や血液浄化療法の実施により血中濃度が不安定になりやすく、過少投与、過剰投与が懸念されていた。MEPM血中濃度を一般病院で測定することは困難であるが、本研究によりCHDF施行中の患者においても0.5g×8時間ごと、もしくは1g×12時間ごとの投与により十分な血中濃度が維持できることが確認されたため、今後TDMを施行する必要がないことが裏付けられた。同様に、治療効果が得られない場合には、MEPMを増量する意味はなく、MEPM耐性菌やMEPMが無効な病原体の関与を考え治療薬を変更すべきであることが明確となった。

研究成果の概要(英文)：In this project, we evaluated the pharmacokinetic models of meropenem among critically ill patients. The best suitable model was 2-compartment model. Furthermore, we analyzed the pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute kidney injury treated with continuous hemodiafiltration. Our results indicated that a meropenem dosage of 0.5 g every 8 hours or 1 g every 12 hours was suitable in this population. The protocol enabled to achieve 100% time above the minimum inhibitory concentration for bacteria with a minimum inhibitory concentration less than 2 mg/L.

研究分野：救急集中治療医学

キーワード：敗血症 重症感染症 メロペネム 血中濃度 TDM

1. 研究開始当初の背景

重症感染症患者に対して感受性のある抗菌薬を早期に投与することで救命率が向上することが報告されており(1),ガイドラインでも早期に広域抗菌薬を投与することが推奨されている。そのため重症感染症患者において、カルバペネム系抗菌薬が投与される頻度は高い。カルバペネム系抗菌薬の効果を最大限に引き出すためには、薬物動態学(pharmacokinetics, 以下 PK)を考慮し、血中濃度が最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration, 以下 MIC)を超えている時間(time above MIC, 以下 %T>MIC)を出来る限り長くする必要があり(2)。そのため、カルバペネム系抗菌薬の投与に際しては、適切な量を適切なスケジュールで投与しなければならない。日本の保険診療におけるメロペネム(MEPM)の承認用量は、従来 2g/日であった。しかし、特に免疫機能低下例の感染症や、緑膿菌のような幅広い MIC 分布を示す菌による重症感染症においては、より高用量での治療が必要な場合があるとの意見が多かった。そのため 2011 年 3 月に承認事項一部変更承認申請が認められ、欧米と同じ 3g/日での投与が可能となった。ところが、この投与量の妥当性の検討や、どのような症例で高用量や減量が必要かといった検討はほとんど行われていない。世界的にみても、MEPM の PK/PD に関する報告は非常に少ない。測定の手法もさまざまで、確立した方法はなく、本研究課題によって明らかになる MEPM の薬物動態や新たな投与方法の提案は、非常に重要であると思われる。

さらに、ICU 入室中の患者では、抗菌薬の血中濃度が不安定化することが報告されている(3)。その理由は複数考えられているが、third space への水分移行や血管透過性の亢進などが影響し、分布容積(Vd)が増加すること、臓器不全を合併し薬物代謝が低下していたり、逆に代謝が亢進している症例が散見されること、腎代替療法による抗菌薬の除去も %T>MIC に影響を与えること、などが挙げられる。

本研究申請者らは多くの重症感染症患者の治療をする中で、特に重症な患者や血液浄化法施行中の患者において、古典的な TDM の手法では VCM の血中濃度が頻繁に目標範囲から逸脱しやすいことを経験してきた。そこで VCM 初回投与時から薬剤の代謝速度を測定し、次回以降の投与スケジュールを決定する新たな方法を考案し、その重要性を報告した(4,5)。さらに最近では VCM 以外にも、測定可能な薬剤について同様に積極的な TDM を施行するようになった。つまるところ、重症患者においては、一般集団におけるデータをベースにした従来の TDM の手法では不十分である。しかしカルバペネム系抗菌薬については、これまで血中濃度測定法が確立されていなかったために、古典的な TDM すら行われず、経験則や海外のわずかな文献を参考にして投与方法が決定されていた。当然、それら投与方法で治療に必要な %T>MIC が得られているかを検証することも不可能であった。そこで我々は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いた MEPM の測定系を確立し、重症患者における MEPM の薬物動態を解明する研究を着想した。

(1) Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Crit Care Med 2006;34:1589-96.

(2) Póvoa P. Curr Opin Infect Dis 2008;21:157-62.

(3) Mehrotra R, De Gaudio R, Palazzo M. Intensive Care Med 2004;30:2145-6.

(4) 大網毅彦, 織田成人, 服部憲幸, 他. 日本外科感染症学会雑誌 2012;9:83-9.

(5) Yamazaki S, Nakamura H, Hattori N, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2009;47:701-6.

2. 研究の目的

重症感染症はすべての診療領域で発生し、頻度も高いが、死亡率は依然として高い。救命にはメロペネム(MEPM)などの広域抗菌薬を速やかに投与することが重要で、現在は既定のプロトコールに基づき投与されている。重症患者では臓器不全などのため抗菌薬の血中濃度が不安定になりやすく、プロトコールベースの投与方法では過少投与、過剰投与が起きている懸念があるが、MEPMは血中濃度測定ができないため、個々の患者の薬物動態を評価しないまま治療が行われてきた。本研究は個々の患者でMEPMの薬物動態を明らかにして既存のプロトコールの有効性や安全性を評価し、適切なプロトコールやtherapeutic drug monitoring(TDM)の方法を新規に確立することを目的とした。

3. 研究の方法

千葉大学医学部附属病院ICUに入室した敗血症患者のうちMEPMを投与した症例を対象とした。CHDFを施行した症例では、従来のプロトコールに基づいて1g×12時間ごとにMEPMを投与した。MEPM投与前、投与1時間、2時間、6時間、9時間、12時間(次回投与前)の血中濃度を最初の3回の投与時および5日目の投与時に測定した。血清は測定まで-80℃で凍結保存した。

4. 研究成果

(1) MEPMの薬物動態モデルの検討

MEPMの薬物動態モデルを解析し、その特徴を報告した(右表)。

MEPMの最適な薬物動態モデルについて赤池情報量規準(Akaike Information Criterion value)を用いて評価したところ、1-コンパートメントモデルのAICは2243.6、2-

コンパートメントモデルのAICは2164.1であり、2-コンパートメントモデルの方がすぐれていると評価した。

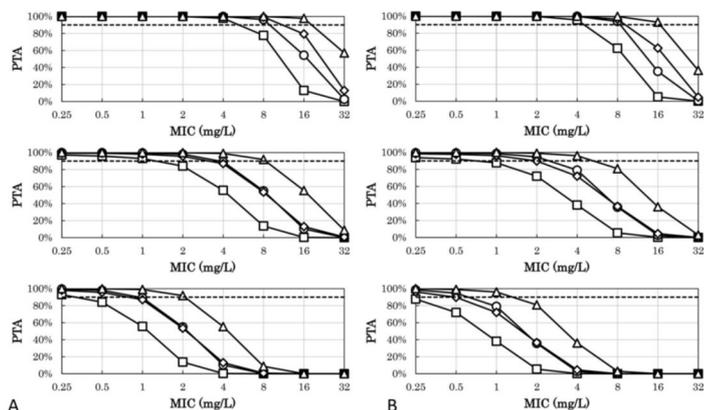
TABLE 2. Final Estimates for Population PK Parameters of Meropenem

Parameter	Units	Final Model		Bootstrap	
		Estimate	RSE %	Median	95% CI
Fixed effects					
$CL = \theta_{CL} \times (eGFR/26.1)^{0.698}$					
θ_{CL}	L/h	4.22	6.8	4.09	3.50-4.91
θ_{eGFR}		0.25	29.7	0.25	0.11-0.45
Q	L/h	7.84	9.5	7.86	5.87-10.61
V_1	L	14.82	6.7	14.71	12.55-16.98
V_2	L	11.75	14.3	11.79	9.13-16.22
Interindividual variance					
ω_{CL}	%	26.75	7.5	25.28	17.53-32.65
ω_{V_1}	%	27.33	14.1	25.98	10.68-39.33
ω_{V_2}	%	57.05	24.9	52.78	22.37-77.57
Intraindividual variance					
Additive error	$\mu\text{g/mL}$	1.08	47.3	1.07	0.36-1.84
Proportional error	%	18.39	2.2	18.22	13.73-21.88

Q, inter-compartmental clearance; RSE, relative standard error; V_1 , distribution volume of the central compartment; V_2 , distribution volume of the peripheral compartment.

(2) MEPMのPopulation Based Pharmacokinetic Analysis

モンテカルロシミュレーションにより、eGFRが25 mL/min/1.73m²(右図A)および50 mL/min/1.73m²(右図B)の仮想患者1000例に対して、0.5g×12時間ごと(□)、0.5g×8時間ごと(○)、1g×12時間ごと(△)、1g×8時間ごと(◇)の4種類の異なる投与スケジュールでMEPMの投与設計を行った場合の薬物動態をシミュレートした。

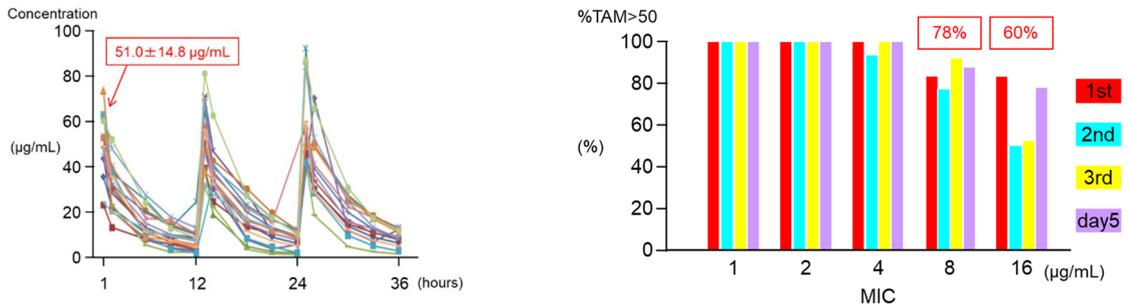


本シミュレーションから、
 0.5g × 12 時間ごとでは %TAM > 100% を
 達成するには不十分であり、0.5g × 8 時
 間ごと、または 1g × 12 時間ごとであれ
 ば目標血中濃度を十分な時間維持可能なことが明らかとなった。

(上段) %TAM > 40% の割合
 (中段) %TAM > 100% の割合
 (下段) MIC の 4 倍の濃度を 100% 達成した割合

(3) CHDF を施行した症例における MEPM の血中濃度の推移の検討

CHDF を施行した敗血症症例 18 例において、MEPM 1g を 12 時間ごとに投与し、MEPM の薬物動態を検討した。CHDF の浄化量は $22.5 \pm 6.0 \text{ mL/kg/h}$ であった。これは国際的なガイドライン上は標準的な浄化量であるが、本邦の保険診療で認められている範囲で滅菌重炭酸補充液を使用した場合の倍の浄化量に相当する。MEPM 投与終了時の血中濃度は平均 $51.0 \mu\text{g/mL}$ であり十分な濃度であった。血中濃度は経時的に低下するが、大部分の症例で最小発育阻止濃度 (MIC) を超える血中濃度が長時間維持できていた。MIC が $2 \mu\text{g/mL}$ 以下の菌に対する %TAM > 50 を全症例で達成されていた。逆に MIC が $8 \mu\text{g/mL}$ を上回る耐性菌に対しては、20-40% の症例で %TAM > 50 が得られないことが確認された。



(4) 本プロジェクトの結論

MEPM は敗血症に対し経験的に投与されることが多い広域抗菌薬であるが、重症患者では臓器不全や血液浄化療法の実施により血中濃度が不安定になりやすく、過少投与、過剰投与が懸念されていた。MEPM 血中濃度を一般病院で測定することは困難であるが、本研究により CHDF 施行中の患者においても $0.5\text{g} \times 8$ 時間ごと、もしくは $1\text{g} \times 12$ 時間ごとの投与により十分な血中濃度が維持できることが確認されたため、今後 TDM を施行する必要がないことが裏付けられた。同様に、治療効果が得られない場合には、MEPM を増量する意味はなく、MEPM 耐性菌や MEPM が無効な病原体の関与を考え治療薬を変更すべきであることが明確となった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Niibe Y, Suzuki T, Yamazaki S, Suzuki T, Takahashi N, Hattori N, Nakada TA, Oda S, Ishii I	4. 巻 -
2. 論文標題 Population Pharmacokinetic Analysis of Meropenem in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury Treated With Continuous Hemodiafiltration.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ther Drug Monit.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/FTD.0000000000000741	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 服部憲幸, 高橋希, 中田孝明, 新部陽子, 鈴木達也, 山崎伸悟, 鈴木貴明, 石井伊都子, 竹内純子, 織田成人
2. 発表標題 持続的血液濾過透析（CHDF）施行中のメロペネム血中濃度の動態
3. 学会等名 第63回日本透析医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hattori N, Takahashi N, Nakada TA, Niibe Y, Suzuki T, Yamazaki S, Suzuki T, Ishii I, Oda S
2. 発表標題 Pharmacokinetics of Meropenem during continuous renal replacement therapy
3. 学会等名 39th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine (ISICEM) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部憲幸, 織田成人
2. 発表標題 急性血液浄化の最近の問題点と対策 - 重症例に対する我々の工夫 -
3. 学会等名 第28回日本急性血液浄化学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 新部陽子, 鈴木達也, 山崎伸悟, 高橋希, 服部憲幸, 中田孝明, 鈴木貴明, 織田成人, 石井伊都子
2. 発表標題 持続血液濾過透析施行患者におけるメロベネム薬物動態評価の試み
3. 学会等名 第34回日本TDM学会・学術大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	織田 成人 (Oda Shigeto)		
研究協力者	中田 孝明 (Nakada Taka-aki)		
研究協力者	高橋 希 (Takahashi Nozomi)		
研究協力者	石井 伊都子 (Ishii Itsuko)		
研究協力者	鈴木 貴明 (Suzuki Taka-aki)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	山崎 伸悟 (Yamazaki Shinogo)		
研究協力者	鈴木 達也 (Suzuki Tatsuya)		
研究協力者	新部 陽子 (Niibe Yoko)		