

原 著

モンテカルロシミュレーション・ソフト『オメガモン博士[®]』を利用したカルバペネム系抗生物質ピアペネムの有効性の評価

上越総合病院、薬剤部；薬剤師¹⁾、(株)中央メディカルさかえ調剤薬局；薬剤師²⁾

押見 肇¹⁾、西野 紀夫²⁾、徳間 一夫¹⁾

目的：ピアペネム (Biapenem : BIPM) は血中薬物濃度の簡易測定キットがない為即時的な Therapeutic Drug Monitoring (TDM) が行えず患者個別の薬物動態 Pharmacokinetic (PK) 的な解析は事実上不可能であった。更に、本院では、細菌検査において BIPM の感受性パネルがない為臨床分離された MIC の測定もされず、薬物力学 Pharmacodynamic (PD) 的な検証もできなかった。今回、本院にて、BIPM が投与された18症例を対象とし、臨床的有效性 (PK/PD パラメータである最小発育阻止濃度を超える濃度が維持される時間 time over minimum inhibitory concentration ; MIC T>MIC 時間%) について、モンテカルロシミュレーションを利用して統計的に検証したので報告する。

方法：本院入院中の患者で、2007年4月から2007年12月に BIPM を投与された感染症患者で、臨床分離した検体から起原因菌が同定された18症例を対象とした。モンテカルロシミュレーション・ソフト (『オメガモン博士[®] ver.2』明治製菓) を使用して、T>MIC が50%以上の達成確率を算出し、有効群と無効群での統計的検討を行った。

成績：C-reactive protein (CRP) による治療効果別の最高血中濃度 max general concentration (Cmax) との相関については、有効群は20.6±2.92μg/ml で、無効群は23.5±3.21μg/ml となり、統計的な有意差が認められなかった。同様に、治療効果別に血清濃度曲線下面積 area under the blood concentration curve (AUC) 値との相関については、有効群は80.8±23.0μg·hr/ml で、無効群は92.3±24.3μg·hr/ml となり、同じく統計的な有意差が認められなかった。そこで、カルバペネム系抗菌薬の PK-PD パラメータとされる T>MIC が50%の治療効果別の値を求めた。有効群は70.4±22.2%で、無効群は27.9±22.4% となり、統計的な有意差が認められた。

結論：BIPM の治療効果は、最高血中濃度や体内暴露量とは相関がなく、T>MIC という PK/PD パラメータが治療指標として適切であることが再認識された。併せて『オメガモン博士[®]』により薬物データの分布集団をコンピュータ処理することにより、治療における有効性の確率を予測できた。

キーワード：ピアペネム (Biapenem : BIPM)、薬物動態/薬力学的パラメーター (Pharmacokinetic/Pharmacodynamic、PK/PD)、モンテカルロシミュレーション (Monte Carlo Simulation)、最小発育阻止濃度を超える濃度が維持される時間 time over minimum inhibitory concentration (MIC)、T>MIC)

緒 言

カルバペネム系抗菌薬は、時間依存的殺菌作用を示す。ゆえに、有効性と相関する PK/PD (Pharmacokinetic/Pharmacodynamic) パラメータは、血中薬物濃度が原因菌の MIC を超えている時間、すなわち Time above MIC (T>MIC、%per24hr) と考えられている。ピアペネム (以下、BIPM) は、注射用カルバペネム系抗菌薬で、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと強い殺菌作用を示すことから、上越総合病院 (以下、本院) でも頻用されている。しかし、BIPM は血中薬物濃度の簡易測定キットがない為、TDM が行えず患者個別の薬物動態 (PK) 的な解析は事実上不可能であった。更に、本院では、細菌検査において BIPM の感受性パネルがない為、臨床分離された MIC の測定もされず薬物力学 (PD) 的な検証もできなかった。よって、BIPM を用いた治療法は、経験則に元づくエンピリック・セラピーとなっているのが実状であった。

近年、抗菌薬の用法・用量の治療指標となる PK-PD パラメータの確率を求められるモンテカルロシミュレーション法が用いられるようになってきた。モンテカルロシミュレーションでは、薬物動態パラメータ (分布容積やクリアランスなど) と、薬物力学パラメータ (臨床分離株における抗菌薬の MIC) の2つの分布集団をコンピュータ処理して、T>MIC などの PK/PD パラメータを予測し、治療における有効性の確率を計算できる。

今回、本院にて、BIPM が投与された18症例を対象とし、臨床的有效性が、PK/PD パラメータである T>MIC (%per24hr) とどのような相関関係があるか、モンテカルロシミュレーションを利用して検証したので報告する。

方 法

1. 対象

本院入院中の患者で、2007年4月から2007年12月にBIPMを投与された感染症患者で、臨床分離した検体から起病菌が同定された18症例を対象とした。

2. モンテカルロシミュレーションによるPK/PDパラメータの算出

モンテカルロシミュレーションを搭載しているソフトとして、広島大学大学院の森川則文教授監修の『オメガモン博士[®]ver.2』(明治製菓)を使用した。各患者の体重、血清クレアチニン、用量・用法から、血清BIPMの定常状態における最高血中濃度(C_{max})、薬物クリアランス(CL)及び血中濃度時間曲線下面積(AUC)を算出した。又、BIPMに対する臨床分離株のMIC値の分布データは、山口らによるカルバペネム系薬を中心とした、全国の医療機関30施設より収集した2004年の臨床分離株2889株(グラム陽性菌1790株、グラム陰性菌907株、嫌気性菌192株)に対する最小発育阻止濃度(MIC)の結果¹⁾を使用した。

3. BIPM投与による有効性の判定基準

BIPM投与患者群において、効果の判定基準として、C-reactive protein(以下、CRP)が50%以上の減少を有効、それ以外を無効とした。尚、一時的なCRPの減少があっても、原因菌の菌量の不変や増加が認められた場合は無効とした。

4. PK/PDパラメータを指標にした有効性との比較・検証

カルバペネム系抗菌薬の場合、最大殺菌効果を得るにはT>MIC50%が必要であるとされている²⁾。為、本ソフトで得られたT>MICが50%での達成確率を算出し、有効群と無効群での相関関係の検証を行った。併せて、定常状態における最高血清濃度(以下、C_{max})及び血清濃度曲線下面積(以下、AUC)と各治療群との相関関係を求め、T>MICというPK/PDパラメータがBIPMの効果指標として適切かどうかを検証した。

5. 統計解析

有効、無効の2群での有意差検定は、Microsoft Excel[®]のF検定で等分散を確認した後、t検定(等分散を仮定した2標本による検定)により求めた。何れもp<0.05で統計的に有意と判定した。

結 果

1. 同定菌種別でのBIPMの有効性の評価

対象とした18症例の菌種別臨床有効性の評価を表1に示す。

BIPMのin vitroにおける細菌学的評価について吉田ら³⁾は、グラム陰性菌では、*X.maltophilia*や*Proteus mirabilis*、*Proteus vulgaris*、*Morganellamorganii*、*Serratia marcescens*に対しての抗菌力は弱い、それらを除くEnterobacteriaceaeの生育を阻止し、グラム陽性菌では、メチシリン耐性Staphylococci、*Enterococcus faecium*など一部の菌種を除き強い抗菌力を有していると報告している。本院での治療成績もこれに添うものであった。

2. PK/PDパラメータを指標にした有効性の比較

CRPによる治療効果別のC_{max}との相関を図1-aに示す。有効群は20.6±2.92μg/mlで、無効群は23.5±3.21μg/mlとなり、統計的な有意差が認められなかった。同様に、治療効果別のAUC値との相関を図1-bに示した。有効群は80.8±23.0μg·hr/mlで、無効群は92.3±24.3μg·hr/mlとなり、同じく統計的な有意差が認められなかった。そこで、カルバペネム系抗菌薬のPK/PDパラメータとされるT>MIC50%と治療効果の相関を求めた(図1-c)。有効群は70.4±22.2%で、無効群は27.9±24.7%となり、統計的な有意差が認められた。この結果は、BIPMのようなカルバペネム系抗菌剤の治療効果は、最高血中濃度や薬物の体内暴露量とは相関関係がなく、MICなどを取り入れたPK/PDパラメータの方が、治療指標としてより精度の高いパラメータであることを示している。

考 察 ・ 結 論

カルバペネム系抗菌剤の臨床的な治療効果は、Time above MIC (T>MIC、%per24hr)と相関していると言われているが、その情報を得る為には、薬物濃度の経時的変化と臨床分離された患者固有のMICが必要である。しかし、BIPMは血中濃度測定キットが存在せず、薬物動態の解析が不可能であった。又、カルバペネム系抗菌剤の中でも比較的新規に開発された当薬剤の場合、本院では感受性パネルがなく、MICの測定も行われていなかった。よって、BIPMのような抗菌剤の場合、経験則に元づくエンピリック・セラピーや、ブレイクポイントMICの代表値から治療効果を予測せざるを得なかった。モンテカルロシミュレーションでは、母集団パラメータから得られる薬物動態値と、サーベイランスから得られた抗菌薬のMIC分布より、未知のMICを予測し、投与方法を確立論的に決定する問題への応用が可能で、投与方法の妥当性を定量的に評価できる手段として有効性が確認されている⁴⁾。今回の検証を通して、BIPMの治療効果は、理論値ではあるが、最高血中濃度や薬物体内暴露量とは相関がなく、T>MICというPK/PDパラメータが治療指標として適切であることが再認識された。併せてモンテカルロシミュレーション法により薬物データの分布集団をコンピュータ処理することにより、治療における有効性の確率を計算・予測することが示された。近年、MRSAの感受性分布幅の増加が確認された施設⁵⁾があり、加えてMRSAに対するMICは上昇傾向という報告⁶⁾もある。今やMRSAは一般細菌化してきており、このような薬剤耐性の強い細菌群では年月と共にMICの分布幅は広がりつつあると予測される。しかるに、今後は、施設毎に臨床分離株の同定並びに抗菌剤の感受性サーベイランスを行い、統計的に感染対策を行う必要があると思われる。その際、PK/PD理論が、抗菌薬治療における意思決定ツールとなり得ることが期待される。

文 献

1. 山口恵三、石井良和、岩田守弘、他、Meropenem

を含む各種注射用抗菌薬に対する2004年臨床分離株の感受性サーベイランス. Jpn J Antibiotics 2005;58(6):655-689.

2. Kuti JL, Dandekar P, Nightingale GH, and Nicolau DP. Use of monte carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. J Clin Pharmacol 2003; 43: 1116.
3. 吉田益史、渡邊正人、三橋進：新規カルバペネム系抗生物質 biapenem の細菌学的評価. Chemotherapy 1994;42(S-4).
4. Kuti JL, Horowitz S, Nightingale GH, Nicolau DP. Comparison of pharmacodynamic target attainment between healthy subjects and patients for ceftazidime and meropenem. Pharmacotherapy 2005; 25: 935.
5. 塚本仁、山下久美江、矢野良一、他. 日病薬誌. 2006; 42(12):1597-600.
6. Kitzis.M.D, Goldstein.F.W. Monitoring of vancomycin serum levels for the treatment of staphylococcal infections. Clin Microbiol Infect, 2006; 12: 92-5.

英 文 抄 録

Original Article

Reevaluation of the software of Monte Carlo Simulation (Dr. Omegamon[®]) for infusion-designing supporting tool of Biapenem as carbapenem antibiotics

Joetu General Hospital, Pharmaceutical department; Pharmacist¹, Central Medical Sakae Dispensing Pharmacy Corporation; Pharmacist²

Hazimu Oshimi¹, Norio Nishino², Kazuo Tokuma¹

Purpose: On Biapenem (BIPM) as carbapenem antibiotic

its individual pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) could not be measured. As to 18 cases that BIPM was administered in our hospital, clinical effectiveness with time over minimum inhibitory concentration (T>MIC) as PK/PD parameter was analyzed as desk analysis with Monte Carlo simulation.

Method: With our eighteen infectious patients with identified responsible bacteria and administered BIPM from April to December, 2007, their PK/PD was analyzed with the software Monte Carlo simulation, "Dr. Omegamon ver.2" (Meiji Seika). T>MIC over 50% was calculated in both an effective group and an ineffective one, based on C-reactive protein (CRP), and furthermore statistic analysis was done between these two groups.

Results: Between an effective group and an ineffective group, there was no statistical significance in both the maximal serum concentration of drug (Cmax) and the area under the blood concentration curve (AUC). T>MIC over 50% as PK-PD parameter was statistically significant between an effective group (70.4+/-22.2%) and an ineffective group (27.9+/-224.7%).

Conclusion: The curative effect of BIPM did not have correlation with the maximal blood concentration but with PK/PD parameter as T>MIC, calculated with a computer soft "Dr. Omegamon[®] ver 2" of Monte Carlo Simulation.

Key Words: Biapenem (BIPM), Pharmacokinetic/Pharmacodynamic parameter (PK/PD), Time over minimum inhibitory concentration (T>MIC), Monte Carlo simulation, Dr. Omegamon[®]

英 単 語		和 名
略号	正 式 名	
BIPM	Biapenem	ピアペネム (カルバペネム系抗生剤)
MRSA	Methicillin resisutant Staphylococcus aureus	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSSA	Methicillin sensibility Staphylococcus aureus	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌

表 1. 原因菌別臨床効果の評価

同 定 菌 種 名		有効例数/検出株数
GPB※	Staphylococcus epidermidis	0 / 1
	Enterococcus faecium	0 / 1
	Staphylococcus aureus (MRSA)	0 / 2
	Staphylococcus aureus (MSSA)	1 / 1
	Gram-positive rod	1 / 1
	Enterococcus faecalis	1 / 1
GNB※	Proteus vulgaris	0 / 1
	Pseudomonas aeruginosa	3 / 4
	Proteus mirabilis	0 / 1
	Stenotrophomonas (X.) maltophilia	0 / 1
	Escherichia coli	4 / 4

※GPB: グラム陽性菌、※GNB: グラム陰性菌

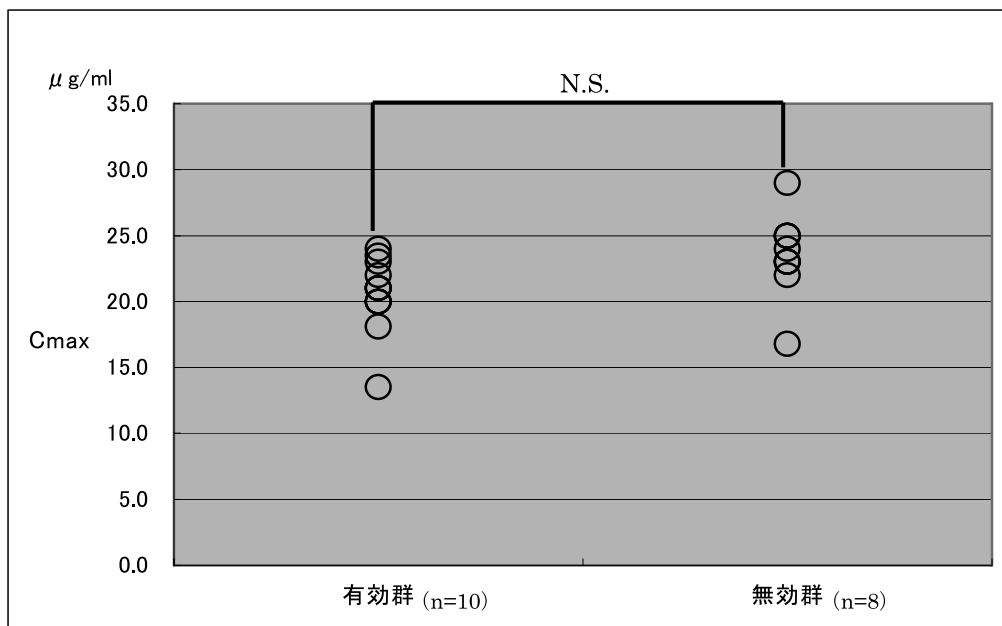


図1-a Cmax と治療効果との関係

N.S. : 非有意 (not significant)
Cmax : 最高血中濃度 (max general concentration)

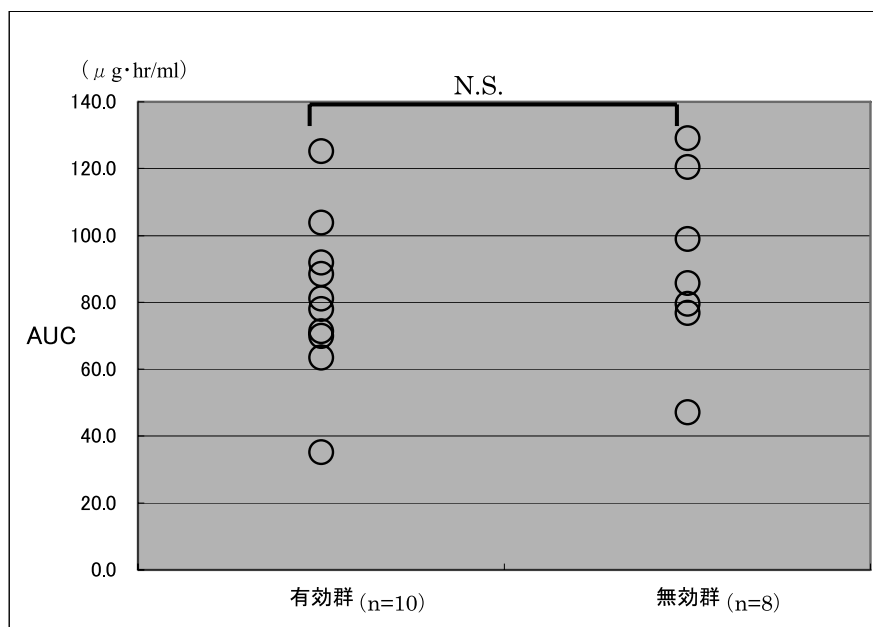
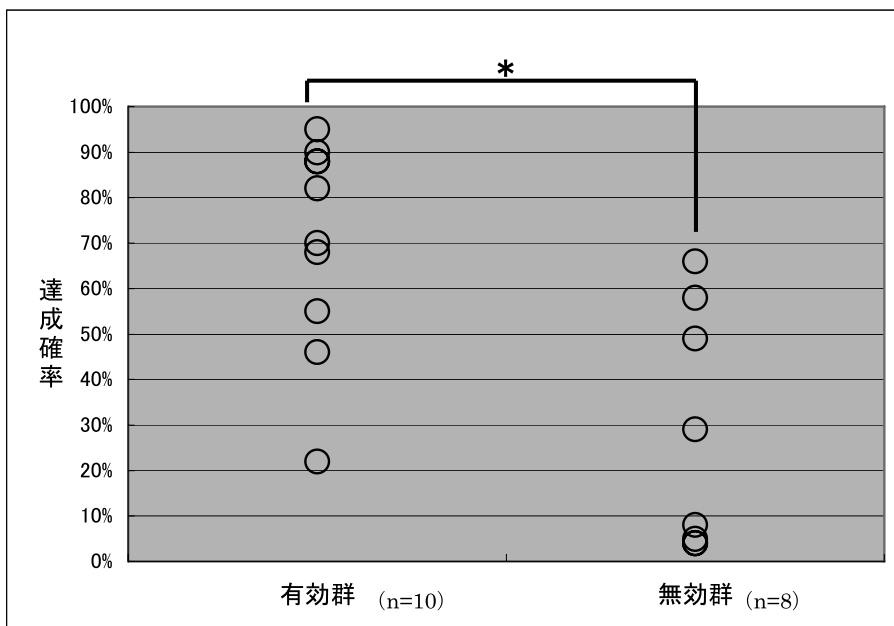


図1-b AUC と治療効果との関係

AUC : 血清濃度曲線下面積 (aria under the blood concentration curve)



* p<0.05

図1-c T > MIC50%の達成確率と治療効果との関係

T > MIC50% : 最小発育阻止濃度を超える濃度が維持される時間 (time over minimum inhibitory concentration)

2009/11/07 受付 (2009-12)