

原 著

一般的細菌性市中肺炎における Sulbactam/Ampicillin (SBT/ABPC：商品名ユナシン-S) の 投与による有効性の向上性に関する推計学的検討

新潟医療センター、薬剤部；薬剤師¹⁾、三条総合病院、検査部；臨床検査技師²⁾、
豊栄病院、薬剤部；薬剤師³⁾

押見 肇¹⁾、加茂 綾子²⁾、外山 芳豊³⁾

目的：Sulbactam/Ampicillin は、広く使用されているペニシリン系注射用抗菌薬である。近年、アメリカ臨床検査標準協議会 (Clinical and Laboratory Standards Institute in America) の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 基準が変更され、肺炎治療、特に肺炎球菌による肺炎の治療の原則はペニシリン系薬、SBT/ABPC の場合、投与量に関して1日総量6g、2×の高用量使用となっている。しかし、慣例的に膀胱炎治療用法1日総量3g、2×の画一的低用量投薬治療が行われている事例もあることから、肺炎、腹膜炎に関して十分な治療効果が得られていないことが危惧された。今回、高用量投与された細菌性市中肺炎症例を対象とし安全性及び有効性について実証すると共に、高用量投与の各種細菌群に対する有効性について薬物動態学・薬力学 Pharmacokinetic-Pharmacodynamic (PK-PD) ターゲット値の算出による推定検証を実施した。

方法：SBT/ABPC を投与された細菌性市中肺炎患者を対象に、CRP (C反応性蛋白) 及びWBC (白血球数) を有効性の指標、肝機能及び腎機能の検査データを安全性の指標とした。細菌性市中肺炎に関しては、菌同定・感受性検査は実施されておらず、今回は一般的な市中肺炎の主要原因菌を仮想対象として、MIC 分布を検討した。24時間の中で血中濃度がMIC を超えている時間の割合 (Time above MIC (TAM)) $\geq 50\%$ をターゲット値として、算出されたTAMの平均値と各種推定細菌群MIC分布による投与方法別ブレイクポイントの図式化を行った。

成績：治療効果の指標とした検査データは、減少傾向が見られた。副作用の評価とした検査値に大きな変動はなかった。PK-PDの推量結果として、SBT/ABPC 1日総量3g、2×の投与方法では、市中肺炎の各種主要原因菌のMIC値を部分的にしかカバーできない可能性が予測された。

結論：一般的細菌性市中肺炎に対して SBT/ABPC の高用量投与は、安全で、且つ、効果的な治療効果が期待されるので、画一的低用量用法は改善されるべきである。

キーワード：SBT/ABPC (Sulbactam/Ampicillin)、Pharmacokinetic-Pharmacodynamic (PK-PD)、細菌性市中肺炎、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)、低用量法の危険性

緒 言

Sulbactam/Ampicillin (SBT/ABPC：商品名ユナシン-S) は、わが国において1994年に承認され、現在も広く使用されているβ-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系注射用抗菌薬である。

肺炎、肺膿瘍および腹膜炎に対する承認用法・用量は1日6gを2回に分けて投与とされているが、SBT/ABPCの諸外国における1日最大用量は、諸外国では12gとされており、わが国における1日最大用量を増量する必要性が (pharmacokinetics-pharmacodynamics; PK-PD) 理論からも検討する余地があると考えられた。これを受け、日本化学療法学会において SBT/ABPC の高用量投与の臨床的な位置付けを検討¹⁾ が行われ、2012年8月にユナシン-Sの1日最大用量が12g (1回3g、1日4回) に拡大された。

しかし、一連の関連施設では、膀胱炎治療用法1日総量3g、2×の画一的低用量投薬治療が行われている事例もあることから、肺炎、腹膜炎に関して治療効果と相関する十分な Time above MIC (以下、TAM) が得られていないことが危惧された。

今回、SBT/ABPC が頻用されてきた用量より高用量 (1日総量6g) 投与された11症例を対象とし、安全性について検証するとともに、血中濃度シミュレーションを利用して臨床分離された検体でのMIC分布とTAMとの相関関係を算出・予測し、高用量投与が各種細菌群に対して有効であることを期待し得る知見を得たので報告する。

対 象

2013年6月から12月までに当院入院中で SBT/ABPC の1日総量が6g投与された肺炎患者11名を対象とした。対象症例は11名 (男性2例、女9例) で、平均年

年齢83.8±9.2歳、平均身長146.5±8.1cm、平均体重38.9±11.0kgであった。

月から2012年12月までに三条総合病院にて臨床分離された呼吸器検体(喀出痰、気管吸引痰チューブ、BAL/キュレット)を対象とした。

方 法

結 果

a. 実証的検討

1. 有効性の評価

臨床効果は、日本化学療法学会の「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」の効果判定基準を参考に、CRP (C反応性蛋白)及びWBC (白血球数)を評価項目として、11患者の投与前後の数値を比較した。同評価法の判定基準に従い、「有効」をCRPが投与前の30%以下に低下、WBCは9000/mm³以下の低下とした。

2. 安全性の評価

安全性の評価は、有害事象共通用語基準 v3.0 JCOG/JSCO 版²⁾の臨床検査値を参考に、肝機能障害評価検査値として、AST (血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)及びALT (血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)、腎機能障害評価検査値としてCRE (クレアチニン)として、11患者の投与前後の数値を比較した。同基準での各検査値と有害事象のGradeを表1に示す。

b. 推定学的検討

3. 母集団パラメータによる血漿中 ABPC 濃度推移による TAM の算出

海外での健康成人 (20-35歳) 12名に対して SBT/ABPC を投与して得られたデータを母集団 PK パラメータ³⁾とし、11名の対象患者の血漿中 ABPC 濃度推移シミュレーションを行った。シミュレーションに使用した母集団 PK パラメータを表2に示す。TDM データ薬物速度論的解析支援用ソフトウェアには、VCM-TDM E_edition on Excel Ver. 3.0x (塩野義製薬)を用い、1-コンパートメントモデルにより計算を行った。SBT/ABPC は、1.5g×2回、3g×2回、3g×3回の用法・用量で設定し、MIC 値が、<0.5、1、2、4、>4、における TAM を算出した。尚、使用した母集団 PK パラメータは、健康成人のものであり、腎機能は変動パラメータになっていないことから、対象とした患者層は全て腎機能正常者に限定した。

4. 細菌別 PK-PD ブレイクポイントの算出

ペニシリン系薬では、TAM≥50%で最大殺菌作用 (maximum bactericidal effect) を示すことが示唆されている⁴⁾。TAM≥50%をターゲット値として、方法3で算出された TAM の平均値と市中肺炎の主要原因菌の SBT/ABPC の薬剤感受性 MIC 分布により、投与方法別に PK-PD ブレイクポイントの図式化を行った。11名の細菌性市中肺炎患者に関しては、菌同定・感受性検査は不明であり、今回は一般的な市中肺炎の主要原因菌を仮想対象として、MIC 分布を検討した。菌種として、ペニシリン感受性肺炎球菌 (penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*: PSSP)、ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (penicillin-intermediate resistant *S.pneumoniae*: PISP)、ペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin-resistant *S.pneumoniae*: PRSP)、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)、モラクセラ・カタラーリス (*Moraxella catarrhalis*) の5つを対象とした。検体は、2010年1

a. 実証的検討

1. 有効性の評価

該当患者11名の投与前後の CRP 及び WBC の平均値の変動は、下記の表3のようになった。平均値での CRP については、投与前8.23mg/dl から投与後3.00mg/dl へ減少し、36.4%の低下が見られ、30%以下の有効条件を満たす結果であった。WBC も平均11070.0/mm³から8674.0/mm³に減少し、9000/mm³以下の有効条件を満たす結果となった。

2. 安全性の評価

患者11名の投与前後の AST、ALT、CRE の平均値の変動は、下記の表4のようになった。11名の患者の中で AST の上昇を認めたものは1名あったが、「有害事象共通用語基準 v3.0」の Grade1 (ULN×2.5=33×2.5=82.5IU/L) に達する値ではなかった。ALT 及び CRE において、数値の上昇が認められたものはなかった。

b. 推定学的検討

3. 母集団パラメータによる血漿中 ABPC 濃度推移による TAM の算出

11名の患者を対象に血漿中 ABPC 濃度推移シミュレーションを行い、1000mg×2回、2000mg×2回、3000mg×3回の用法・用量で設定し、MIC=0.5、MIC=1.0、MIC=2.0、MIC=4.0における TAM を算出した。結果を表5に示す。TAM (%) が50%を超える菌は、1回1000mg (SBT/ABPC 換算でユナシン-S 静注用1.5g 製品1本に相当) 1日2回では MIC=0.5µg/mL、1回2000mg (ユナシン-S 静注用3.0g 製品1本に相当) 1日2回では MIC=1.0µg/mL、1回2000mg 1日3回では MIC=4.0µg/mL までカバーすると予測された。

4. 細菌別 PK-PD ブレイクポイントの算出

2010年1月から2012年12月までに臨床分離された呼吸器検体の SBT/ABPC に対する各種細菌群 MIC 分布と、結果3で算出された投与方法別 TAM の平均値から、TAM≥50%をターゲット値として、PK-PD ブレイクポイントを図式化した。(図1~5) 1回1000mg 1日2回投与では、分離菌を完全にカバーできるのは PSSPのみであり、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリス、PISP は部分的にしかカバーできず、PRSP については全て無効となる可能性が予測された。1回2000mg 1日2回投与では、分離菌を完全にカバーできるのは PSSP、モラクセラ・カタラーリスであり、インフルエンザ菌、PISP、PRSP は部分的に有効となる可能性が予測された。1回2000mg 1日3回投与では、分離菌を完全にカバーできるのは PSSP、モラクセラ・カタラーリス、PISP であり、インフルエンザ菌、PRSP は部分的に有効、全て無効となる株は存在しない可能性が予測された。

考 察

薬剤感受性の定義が2008年改訂され、これまでペニシリン耐性肺炎球菌と分類されてきたMIC=2までの株も、髄膜炎以外ではペニシリンで治療可能とみなされた。これにより、ペニシリン系抗菌剤であるSBT/ABPCは、今後さらに使用頻度が増すことが予想される。

ユナシン-Sの高用量承認までに行われた一般臨床試験(1日12g投与)では、なんらかの副作用(臨床検査値異常を含む)が21.3%認められ、主な副作用は、ALT・AST上昇(各10.6%)、ALP上昇(8.5%)、 γ -GTP上昇(6.4%)、下痢(4.3%)などであった。三条総合病院にて、慣例として使われていた用量(1日3g投与)より高用量で使用した(1日6g投与)患者を対象に、投与前後の肝機能及び腎機能検査値を比較・検討したが、大きな変動がみられなかった。

また、MIC毎の投与量・回数とABPCのTAM(%)の相関をシミュレーションにより検証した。当院で分離される肺炎の主要原因菌に対して、投与量・投与回数を増やす事で、多くの割合で最大殺菌作用を有する50%以上のTAMを得られることが予測された。

以上より、SBT/ABPCの高用量投与は、肺炎患者に対して安全に、且つ、より有効性の向上が期待できるものと予想されるので、画一的低用量用法は改善されるべきである。

文 献

1. 三嶋廣繁ほか. 日本化学療法学会雑誌 2011; 59: 634-641.
2. 有害事象共通用語基準 v3.0JCOG/JSCO版 2006; NCI
3. Rho, J. P. et al. JAC 1989; 24: 573.
4. Drusano GL. Clin Infect Dis 2003; 36: S42-50.

英 文 抄 録

Original article

Improved effectiveness by the increased dose of sulbactam/ampicillin with pharmacokinetic-pharmacodynamic

(PK-PD) analysis

Niigata Medical Center, Department of pharmacy; Pharmacist¹⁾, Sanjou General Hospital, Clinical laboratory; Clinical technologist²⁾, Toyosaka General Hospital, Department of pharmacy; Pharmacist³⁾
Hajimu Oshimi¹⁾, Ayako Kamo²⁾, Yoshitoyo Toyama³⁾

Objective: SBT/ABPC is antimicrobial penicillin-based injections used widely. MIC standard (CLSI) has changed, and the principle of streptococcal is treated pneumonia with high dose use of the penicillin, 6g daily. However, low dose medication of 3g daily was conventionally provided in several medical facilities. In this study, we examined the safety and effectiveness of higher-dose use in bacterial community-acquired pneumonia. Presumptive analysis was used with PK-PD.

Study design: Eleven elder cases of bacterial community-acquired pneumonia were treated with high dose SBT/ABPC therapy and analyzed. Validity and safety were evaluated by laboratory examination, used as the inspection data of CRP (C reactivity protein), WBC (white blood count), the liver function, and the renal function. Furthermore, the break point according to medication method was diagramed by various bacterial group Media Interface Connector distribution with the average value of computed TAM by making Time above Media Interface Connector (TAM) $\geq 50\%$ into a target value.

Results: Both indices of validity and safety were acquired with high-dose use therapy.

In low-dose use of SBT/ABPC, the adequate MIC level could not be established on PK-PD analysis.

Conclusion: The high-dose medication in SBT/ABPC therapy can be expected a safe and effective effect in bacterial community acquired pneumonia.

Key words: Sulbactam/Ampicillin (SBT/ABPC), pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD), bacterial community-acquired pneumonia, time over minimum inhibitory concentration (MIC), (T>MIC), risk of low-dose use

略語一覧表

略語一式	英文	和文
SBT/ABPC	Sulbactam/Ampicillin	スルバクタム/アムピシリン
PK-PD	Pharmacokinetic-Pharmacodynamic	薬物動態学-薬力学
TAM	time over minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度を超える濃度が維持される時間
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
WBC	White blood cell	白血球数
AST	aspartate aminotransferase	血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ
ALT	Alanine transaminase	血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
CRE	creatinine	クレアチニン
PSSP	penicillin-susceptible Streptococcus pneumoniae	ペニシリン感受性肺炎球菌
PISP	penicillin-intermediate resistant S.pneumoniae	ペニシリン中等度耐性肺炎球菌
PRSP	penicillin-resistant S.pneumoniae	ペニシリン耐性肺炎球菌
H.influenzae	Haemophilus influenzae	インフルエンザ菌
M.catarrhalis	Moraxella catarrhalis	モラクセラ・カタラーリス
ULN	upper limit of normal	施設基準値上限
Vd	volume of distribution	分布容積
CL	Clearance	クリアランス
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度

表 1. 各検査値項目と有害事象の Grade

検査値名	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
AST	>ULN-2.5×ULN	>2.5-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—
ALT	>ULN-2.5×ULN	>2.5-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—
CRE	>ULN-1.5×ULN	>1.5×ULN-3.0×ULN	>3.0×ULN-6.0×ULN	>6.0×ULN	死亡

AST、ALT、CRE、ULN：略語一覧参照

表 2. シミュレーションに使用した母集団 PK パラメータ

PK パラメータ	平均±標準偏差 (n=12)
分布容積：Vd(L/kg)	0.59±0.29
全身クリアランス：CL(mL/min/1.73 m ²)	360.0±95.8

Vd、CL：略語一覧参照

表 3. 投与前後の CRP 及び WBC の平均値の変動
(カッコ内は標準偏差)

検査項目	投与前	投与後
CRP (mg/dl)	8.23(6.54)	3.00(2.61)
WBC ($\times 10^2/\mu\text{l}$)	110.70(45.329)	86.74(32.86)

CRP、WBC : 略語一覧参照

表 4. 投与前後の AST、ALT、CRE の平均値の変動 (カッコ内は標準偏差)

検査項目	施設基準値	投与前	投与後
AST (IU/L)	13~33 IU/L	27.64(16.45)	29.89(18.07)
ALT (IU/L)	6~27 IU/L	16.73(7.80)	17.78(6.87)
CRE (mg/dl)	0.45~0.94 mg/dl	0.59(0.25)	0.52(0.20)

AST、ALT、CRE : 略語一覧参照

表 5. MIC 毎の投与量・回数と ABPC の TAM (%) (網掛け部分は50%以上を示す。)

		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	平均値	標準偏差
1回 1000mg 1日2回	MIC=0.5	66	51	52	59	52	58	52	55	57	59	50	55.5	4.80
	MIC=1	54	44	44	50	45	50	45	46	49	50	43	47.3	3.50
	MIC=2	43	37	37	41	38	41	37	38	40	41	36	39.0	2.28
	MIC=4	31	29	29	31	30	32	29	29	31	32	29	30.2	1.25
1回 2000mg 1日2回	MIC=0.5	77	59	60	68	59	67	60	63	66	68	57	64.0	5.88
	MIC=1	66	51	52	59	52	58	52	55	57	59	50	55.5	4.80
	MIC=2	53	44	44	50	45	50	45	46	49	50	43	47.2	3.31
	MIC=4	43	37	37	41	38	41	37	38	40	41	36	39.0	2.28
1回 2000mg 1日3回	MIC=0.5	100	88	90	100	89	100	90	95	99	100	85	94.2	5.86
	MIC=1	99	77	78	88	78	88	79	82	86	89	75	83.5	7.17
	MIC=2	82	66	67	75	67	75	67	70	73	75	65	71.1	5.32
	MIC=4	65	55	55	61	56	61	56	57	60	62	54	58.4	3.59

TAM : 略語一覧参照

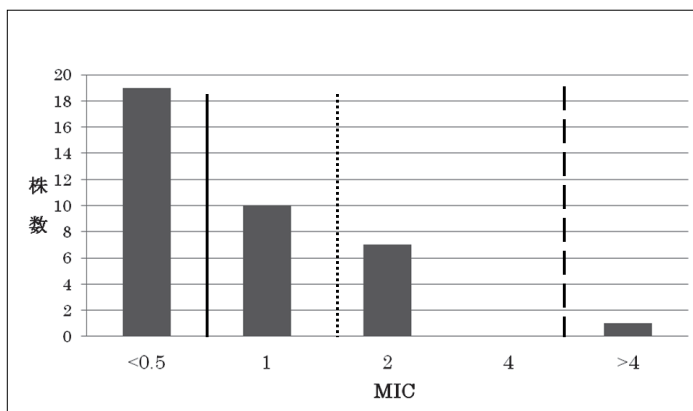


図1 H.influenzae 菌に関する投与方法別 MIC ブレイクポイント
H.influenzae：略語一覧参照

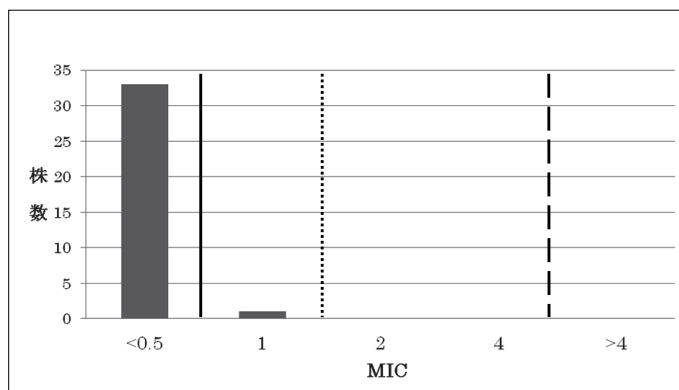


図2 M.catarrhalis 菌に関する投与方法別 MIC ブレイクポイント
M.catarrhalis：略語一覧参照

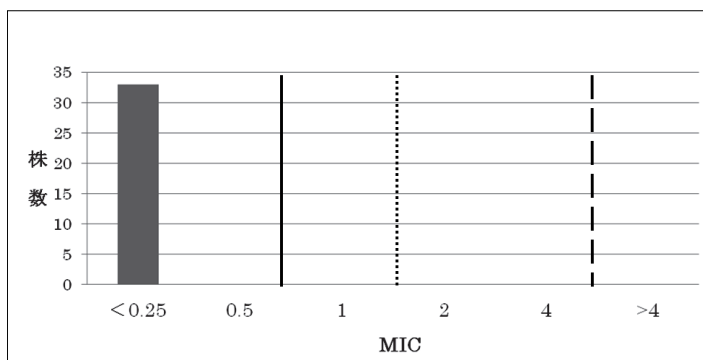


図3 PSSP 菌に関する投与方法別 MIC ブレイクポイント
PSSP：略語一覧参照

1回 1000mg
 1日 2回
 1回 2000mg
 1日 2回
 1回 2000mg
 1日 3回

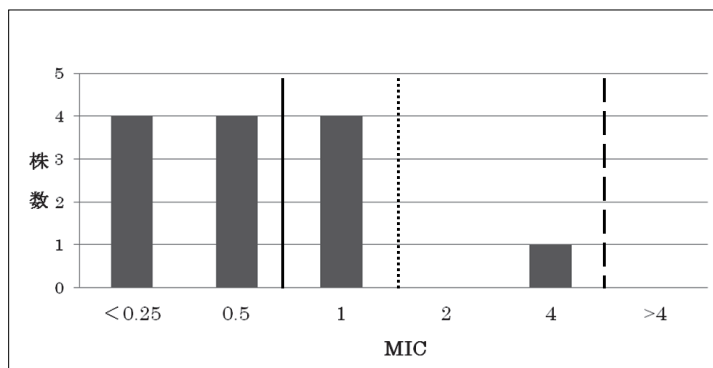


図4 PISP 菌に関する投与方法別 MIC ブレイクポイント
PISP：略語一覧参照

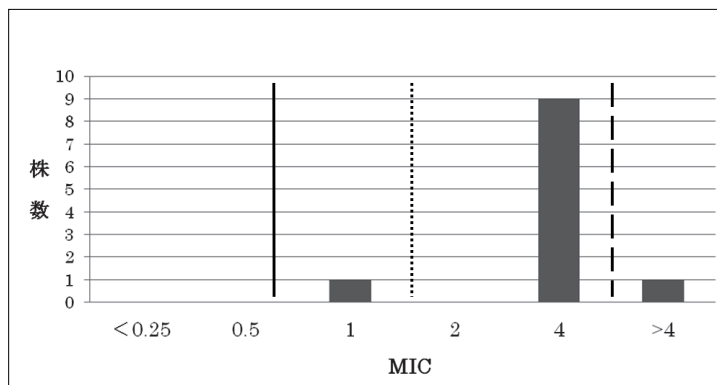


図5 PRSP 菌に関する投与方法別 MIC ブレイクポイント
PRSP：略語一覧参照

1回 1000mg
 1日 2回
 1回 2000mg
 1日 2回
 1回 2000mg
 1日 3回

(2014/10/16受付)