

## [原 著]

メロペネム、イミペネムの緑膿菌に対する  
Percent Time Above MIC (%T>MIC) の比較検討  
—モンテカルロシミュレーション法を用いた解析—

若林真理子・富永健司・坂本和美・鶴川治美  
前田沙織・田村 卓・阿部郁朗・海渡 健  
東京慈恵会医科大学附属病院中央検査部

(平成 18 年 8 月 25 日受付, 平成 18 年 12 月 18 日受理)

薬物動態や薬力学に注目した抗菌薬の使用が重要視されている。今回我々は、当院にて検出された緑膿菌を対象として、イミペネムとメロペネムの MIC を測定し、1 回投与量あるいは 1 日投与回数により三つの投与パターンを想定し、モンテカルロシミュレーションを用いて %T>MIC を求め、両薬剤の有用性の比較と最適投与方法の検討を行った。その結果、両抗菌薬を 1 回 500 mg, 1 日 2 回投与した場合 (500 mg×2) は、静菌作用を示すとされる %T>MIC: 30 達成率 (TA30%) はメロペネム 71.9, イミペネム 59.3 と高かったが、殺菌作用の目安とされる %T>MIC: 50 達成率 (TA50%) はそれぞれ 21.5, 0.1 であり、この投与方法では静菌効果は望めるものの、十分な殺菌効果は得られないと判断された。1,000 mg×2 では TA30% はそれぞれ 80.5, 68.7 であったが、TA50% は 53.2, 2.7 であり、両抗菌薬間に相違が認められた。500 mg×3 では、TA30% はそれぞれ 83.7, 73.7, TA50% はそれぞれ 68.1, 41.8 であり、両薬剤において静菌効果、殺菌効果とも最も良好な結果が得られた。以上より、当院における緑膿菌の対策として 1 回 500 mg, 1 日 3 回投与が望ましいことが判明した。このような解析は一施設での抗菌薬の有効性、投与方法を検討するうえで非常に意義があるものと思われた。

**Key words:** %T>MIC, *Pseudomonas aeruginosa*, Monte Carlo simulation, meropenem, imipenem

## 序 文

医療技術の進歩や compromised host の増加により、感染対策はますますその重要性を増してきており、最小発育阻止濃度 (MIC) のみに注目した漫然とした抗菌薬の使用ではなく、抗菌薬の薬物動態 (pharmacokinetics: PK) や薬力学 (pharmacodynamics: PD) を考慮した適切な抗菌薬や投与方法の選択が議論されるようになってきた<sup>1~5)</sup>。PK には最高血中濃度 ( $C_{max}$ )、血中濃度-時間曲線下面積 (AUC)、半減期 ( $T_{1/2}$ ) などが、PD には MIC, time-kill 曲線などが含

まれており、これらのパラメーターを総合的に判断することで細菌学的効果や臨床効果を推察することが可能となってきた。また、抗菌薬の種類によりどのパラメーターが臨床的有効性と相関するかに関する報告も多くなされ、アミノグリコシド薬やフルオロキノロン薬は  $C_{max}/MIC$  に、アジスロマイシンやケトライドは AUC/MIC に相関することが知られている。一方、カルバペネム薬、セフェロスポリン薬、ペニシリン薬などは抗菌薬濃度が MIC を超えている時間割合 Time above MIC: %T>MIC に相関し、たとえば、緑膿菌に関してカルバペネム薬は %T>MIC が約 30% で静菌作用を、約 50% で殺菌作用を示すことが基礎データで、%T>MIC が 50% 以上あれば細菌学的効果が 80% 以上に得られることが臨床データとして報告されている<sup>6~9)</sup>。

このように、PK/PD に関するパラメーターを求め、抗菌薬あるいはその投与方法を選択することが望

著者連絡先: (〒105-8471) 東京都港区西新橋 3-19-18  
東京慈恵会医科大学附属病院中央検査部  
海渡 健  
TEL: 03-3433-1111  
FAX: 03-5400-1264  
E-mail: ken.kaito@jikei.ac.jp

まれるが、これらは実際には患者ごと、菌株ごとに異なり、各施設において解析可能となる大量の検体数をまとめることも事実上困難である。この問題を克服するため統計的な手法を用いたモンテカルロシミュレーション法による解析が行われるようになった<sup>10, 11)</sup>。モンテカルロシミュレーション法では薬物動態パラメーターと MIC データを関連させ、模擬的に 1,000 例、5,000 例、10,000 例といった大規模な仮想患者集団に投与したときの PK/PD パラメーターを算出することにより、%T>MIC を推察することができ、抗菌薬有効性の推測だけでなく、最適な投与方法を選択することが可能となる<sup>12~14)</sup>。

今回我々は、当院にて検出された緑膿菌を対象として、カルバペネム系抗菌薬であるイミペネム (IPM) とメロペネム (MEPM) の MIC を測定し、1 回投与量あるいは 1 日投与回数により三つの投与パターンを想定し、モンテカルロシミュレーションを用いて %T>MIC を求め、有用性の比較と最適投与方法の検討を行った。

#### 材料と方法

対象は当院中央検査部に 2005 年 10 月から 11 月の間に検査依頼のあった検体のうち緑膿菌が検出された 61 株とした。検体採取部位は、喀痰 20 件、尿 18 件、膿または分泌物 7 件、糞便 5 件、咽頭粘液 3 件、チューブ 2 件、口腔気道粘液、胃液、耳漏、胆汁、皮膚、ドレーン各々 1 件であり、依頼診療科別では泌尿器科 10 件、呼吸器内科 7 件、腎臓・高血圧内科 7 件、耳鼻咽喉科 5 件、血液内科、糖尿病内科、婦人科各々 3 件、循環器内科 2 件、神経内科、皮膚科、感染制御部、救急部、小児科各々 1 件、外科 16 件などである。

これら菌株のイミペネム、メロペネムに対する MIC を、マイクロスキャン Neg シリーズ: Neg Combo 6K (DADE BEHRING, 測定可能 MIC: 0.5~16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、MicroScan WalkAway 96SI (DADE BEHRING, CA, USA) を用いて測定した。健康成人のパラメーターでは分布容積 ( $V_d$ ) が MEPM 22.0 $\pm$ 2.98L、IPM が 16.3 $\pm$ 4.5、血中半減期 ( $T_{1/2}$ ) がそれぞれ 1.03 $\pm$ 0.13、0.79 $\pm$ 0.04 であり、測定した MIC と  $V_d$  や  $T_{1/2}$  をもとにモンテカルロシミュレーションを行い、1,000 例の血中濃度の推移を想定し、%T>MIC を求めた。モンテカルロシミュレーションは Crystal Ball 2000 (株式会社構造計画研究所: 東京) を用い、想定された投与方法は、1 回 500 mg を 12 時間ごと (500 mg $\times$ 2)、1 回 500 mg を 8 時間ごと (500 mg $\times$ 3)、ならびに 1 回 1,000 mg を 12 時間ごととし、投与 4 章時間はいずれも 30 分と設定した。%T>MIC が 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100% 得られる確率である Target Attainment% (TA%) を算出し図示した。なお、評価に際しては前述のように、%T>MIC が約 30% で静菌作用、%T>MIC が約 50% であれば殺菌作用が得られるため、TA30% と TA50% に注目して解析を行った。

#### 結 果

##### 1. メロペネム、イミペネムの緑膿菌に対する MIC

両カルバペネム薬の緑膿菌に対する MIC 別検体数を図 1 に、累積分布を図 2 に示した、最多の MIC はメロペネムでは 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (40 件)、イミペネムでは 1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (30 件) であり、累積分布では、メロペネムの 65.6% が MIC 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  に含まれていたが、イミペネムでは 18.0% と低率であった。しかし、両薬剤と

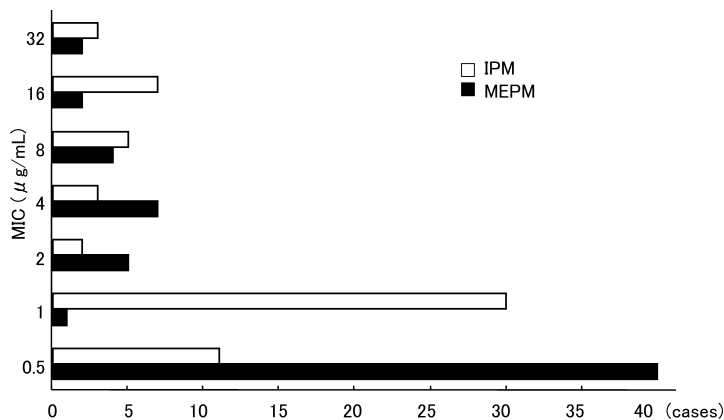


図 1. メロペネムとイミペネムの緑膿菌に対する MIC 別検体数

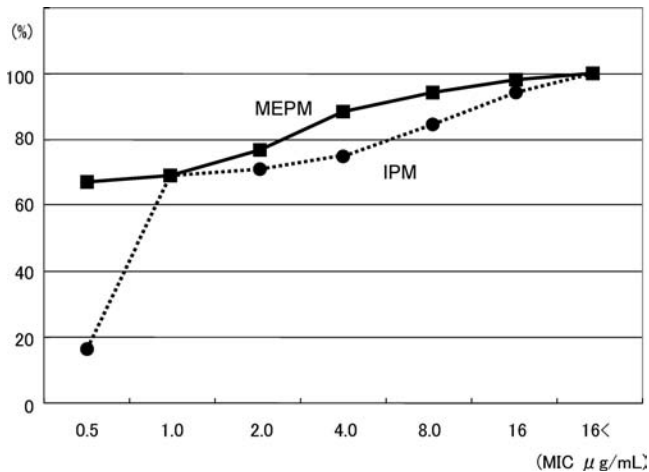


図2. メロペネムとイミペネムの緑膿菌に対するMIC累積分布

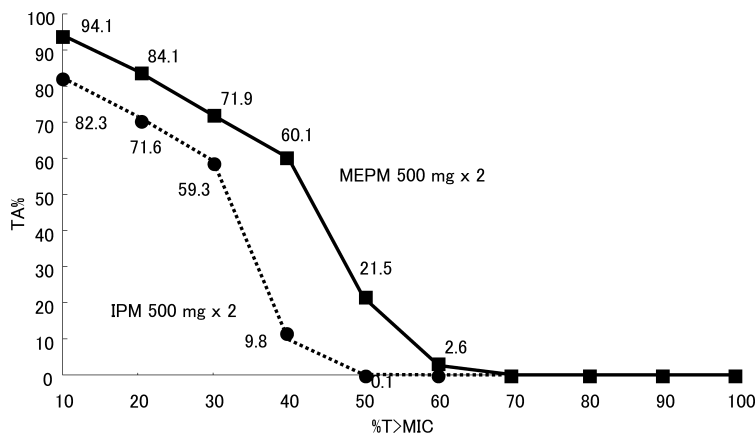


図3. メロペネム, イミペネム 1回 500 mg 12時間ごと投与時の%T>MICとTA%

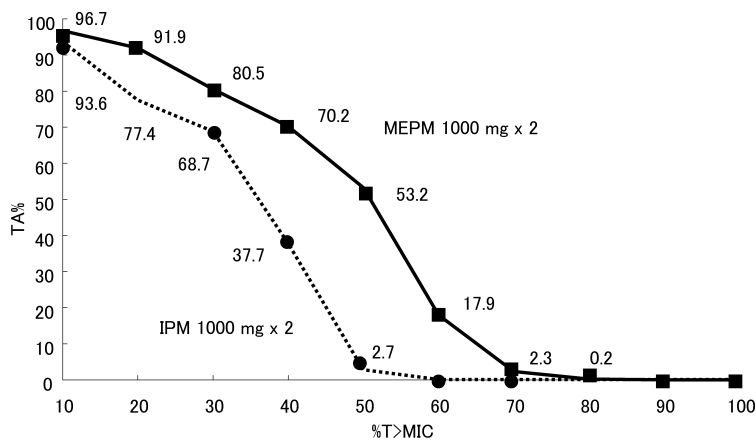


図4. メロペネム, イミペネム 1回 1,000 mg 12時間ごと投与時の%T>MICとTA%

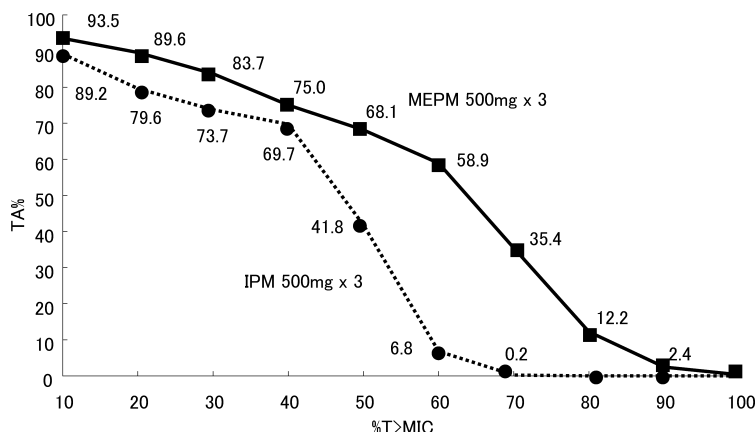


図5. メロペネム、イミペネム1回500mg8時間ごと投与時の %T>MIC と TA%

も MIC 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下に 42 件 (67.2%) が含まれ、MIC が 16  $\mu\text{g}/\text{ml}$  よりも大きい頻度はメロペネム 2 件 (3.3%), イミペネム 3 件 (4.9%) と、大部分が 16  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下であった。

## 2. 各投与方法による %T>MIC 別の達成確率 (TA%)

500 mg $\times$ 2, 1,000 mg $\times$ 2,500 mg $\times$ 3 の投与方法ごとにモンテカルロシミュレーションを行い、導かれた %T>MIC と TA% の関連を図 3, 4, 5 に示した。500 mg $\times$ 2 では TA30% はメロペネム 71.9, イミペネム 59.3 と高い達成率が得られたが, TA50% はそれぞれ 21.5, 0.1 であり, この投与方法では静菌効果は望めるものの, 十分な殺菌効果は得られないものと判断された。1,000 mg $\times$ 2 では TA30% はそれぞれ 80.5, 68.7 であったが, TA50% はメロペネムでは 53.2 と満足できる成績が得られたが, イミペネムでは 2.7 と達成率は低く, 両者間で大きな相違が認められた。一方, 500 mg $\times$ 3 の投与方法では両抗菌薬において最も良好な成績が得られ, TA30% はメロペネムでは 83.7, イミペネムでは 73.7 と, さらに静菌効果が得られる確率が高くなり, また TA50% はそれぞれ 68.1, 41.8 に増加し, 他の 2 方法よりも殺菌効果が得られる確率が高くなること示された。

## 考 案

抗菌薬の投与は MIC のみに注目されてきたが, 近年 PK/PD 理論の発展を契機に多くのパラメーターによる選択の必要性が知られるようになってきた<sup>15)</sup>。特に抗菌薬の種類によりどのパラメーターを参考にするより良好な細菌学的効果が得られるかについても多くの報告がある<sup>6, 7, 16)</sup>。このうち, 院内感染の起炎菌と

して非常に重要な緑膿菌に対し頻繁に用いられるカルバペネム薬に関しては, %T>MIC が重要であり, %T>MIC が約 30% で静菌効果が, 約 50% で殺菌効果が得られることも報告されている<sup>8)</sup>。そのため, より満足いく臨床的效果を得るためには, %T>MIC が 50% 以上になるような抗菌薬を選択し, また, その投与用量・方法を検討することが非常に重要である<sup>17)</sup>。Kuti らは複数菌種を対象にメロペネムの PK/PD を検討し, 緑膿菌に対しては TA30% あるいは TA50% を得るには 1,000 mg $\times$ 3, 2,000 mg $\times$ 3 などの高用量の投与が必要であると報告している<sup>18)</sup>。それに対して, 三嶋, 戸塚らは 5,00 $\times$ 2 あるいは 1,000 mg $\times$ 2 に比較し 500 mg $\times$ 3 や 1,000 mg $\times$ 3 のほうが, より高い TA30%, TA50% が得られたと報告している<sup>19)</sup>。我々の検討結果でも TA30% はいずれの薬剤・投与方法でも 60~80% の達成が可能であったが, 殺菌効果の指標とされる %T>MIC50% は, 投与方法により, あるいは投与薬により大きな相違が見られた。つまり, 総じてイミペネムよりもメロペネムのほうが TA50% は高く, 最も良好であったのはメロペネム 500 mg $\times$ 3 の 68.1%, つづいてメロペネム 1,000 mg $\times$ 2 の 53.2%, IPM 500 mg $\times$ 3 の 41.8% であった。

今回の検討では投与量・投与回数と比較は行ったが, 投与所要時間に関する検討は行っていない。メロペネムに関しては 1,000 mg を 0.5, 1, 2, 3 時間かけて 8 時間ごとに投与した場合の %T>MIC が 40% 得られる TA% を検討し, 1 回投与所要時間が長いほど TA% が高くなることが報告されており<sup>6, 20)</sup> 今後はこの点の検討も必要である。また, 緑膿菌に限って解析を行ったが, このモンテカルロシミュレーションを多

くの菌種に広げて解析することで、菌数の少ない一施設においても、検出菌に対する適切な抗菌薬の選択や投与方法の決定が可能となり、ひいては耐性菌の予防にもつながることが期待されるため、積極的に導入されるべき解析方法であると考えられた。

## 文 献

- 1) Craig, W. A. 1998. Choosing an antibiotic on the basis of pharmacodynamics. *Ear Nose Throat J.* 77(Suppl. 6): 7-11.
- 2) Craig, W. A. 2001. Does the dose matter? *Clin. Infect. Dis.* 15(Suppl. 3): 233-237.
- 3) Jacobs, M. R. 2001. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin. Microbiol. Infect.* 7: 589-596.
- 4) Toutain, P. L., J. R. del Castillo, A. Bousquet-Melou. 2002. The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. *Res. Vet. Sci.* 73: 105-114.
- 5) Mattoes, H. M., J. L. Kuti, G. L. Drusano, et al. 2004. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem. *Clin. Ther.* 26: 1187-1198.
- 6) Drusano, G. L., W. A. Craig. 1997. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. *J. Chemother.* 9(Suppl. 3): 38-44.
- 7) Craig, W. A. 1998. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin. Infect. Dis.* 26: 1-10.
- 8) Walker, M. R., W. A. Craig. 1994. Pharmacodynamic activities of meropenem in animal infection model. ICAAC abstract: A-91.
- 9) Craig, W. A., D. Andes. 1996. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect. Dis. J.* 15: 255-259.
- 10) Kuti, J. L., C. H. Nightingale, D. P. Nicolau. 2004. Optimizing pharmacodynamic target attainment using the MYSTIC antibiogram: data collected in North America in 2002. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 48: 2464-2470.
- 11) Kuti, J. L., C. Ong, M. Lo, et al. 2006. Comparison of probability of target attainment calculated by Monte Carlo simulation with meropenem clinical and microbiological response for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 28: 62-68.
- 12) el-Tahtawy, A. A., A. J. Jackson, T. M. Ludden. 1994. Comparison of single and multiple dose pharmacokinetics using clinical bioequivalence data and Monte Carlo simulations. *Pharm. Res.* 11: 1330-1336.
- 13) Ambrose, P. G., D. M. Grasela. 2000. The use of Monte Carlo simulation to examine pharmacodynamic variance of drugs: fluoroquinolone pharmacodynamics against *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 38: 151-157.
- 14) Chabaud, S., P. Girard, P. Nony, et al. 2002. Therapeutic Modeling and Simulation Group. Clinical trial simulation using therapeutic effect modeling: application to ivabradine efficacy in patients with angina pectoris. *J. Pharmacokin. Pharmacodyn.* 29: 339-363.
- 15) 戸塚恭一. 2003. PK/PD の概念を導入した抗菌化学療法. *日本内科学会雑誌* 92: 2187-2191.
- 16) Smith, P. F., C. H. Ballow, B. M. Booker, et al. 2001. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam and tobramycin in hospitalized patients. *Clin. Ther.* 23: 1231-1244.
- 17) Turnidge, J. D. 1998. The pharmacodynamics of  $\beta$ -lactams. *Clin. Infect. Dis.* 27: 10-22.
- 18) Kuti, J. L., P. K. Dandekar, C. H. Nightingale, et al. 2003. Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. *J. Clin. Pharmacol.* 43: 1116-1123.
- 19) 三嶋廣繁, 戸塚恭一. 2005. モンテカルロシミュレーション法によるメロペネムの最適な投与方法の検討. *Jap. J. Antibiotics* 58: 159-167.
- 20) Jaruratanasirikul, S., S. Sriwiriyan. 2003. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in healthy volunteers following administration by intermittent infusions or bolus infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 52: 518-512.

Comparison of the Percent Time above MIC (%T>MIC) of  
Meropenem and Imipenem for *Pseudomonas aeruginosa*  
by Monte Carlo Simulation

Mariko Wakabayashi, Kenji Tominaga, Kazumi Sakamoto, Harumi Tsurukawa,  
Saori Maeda, Taku Tamura, Ikurou Abe, Ken Kaito  
Central Clinical Laboratory, Jikei University Hospital

It is very important to pay attention to the pharmacokinetic and pharmacodynamic of antibiotics in the management of infection. We measured the MIC for *Pseudomonas aeruginosa* of meropenem and imipenem, and analyzed the optimal dose and optimal mode of administration of these drugs by Monte Carlo simulation. Percent time above the MIC (%T>MIC) exposures for 500 mg q12h, 500 mg q8h, and 1,000 mg q12h were simulated for 1,000 subjects, and the target attaining rates of bacteriostatic exposure (%T>MIC: 30%) and bacteriocidal exposure (%T>MIC: 50%) were calculated. The probability of attaining %T>MIC: 30% (TA30%) of two drugs by the 500 mg q12h dosage regimen was high enough (71.9 for meropenem and 59.3 for imipenem), while the probability of attaining %T>MIC: 50% (TA50%) was low (21.5 and 0.1, respectively). The 1,000 mg q12h dosage regimen provided the better TA30% (80.5 and 68.7, respectively) and better TA50% (53.2 and 2.7, respectively). The 500mg q8h dosage regimen provided the highest TA30% (83.7 and 73.7, respectively) and highest TA50% (68.1 and 41.8, respectively), indicating that the 500 mg q8h dosage regimen would provide the most satisfactory bacterial effect. Monte Carlo simulation is thought to be very beneficial in choosing the antibiotics and its style of administration.