

●原 著

高齢者細菌性肺炎に対するメロペネムの持続投与と 分割投与の臨床効果に関する検討

沖本 二郎 石賀 充典 難波 史代 木林 隆 岸本 道博
栗原 武幸 本多 宣裕 浅岡 直子 玉田 貞雄

要旨：高齢者細菌性肺炎に対する meropenem (MEPM) の持続投与は、分割投与に比し、より有効な臨床効果が得られるか否かを、検討した。performance status が3もしくは4の高齢者（65歳以上）で、中等症の市中細菌性肺炎患者を対象とした。MEPM 分割投与群（1日2回投与：朝0.5g, 夕0.5g）と持続投与群（1.0gを24時間持続点滴）の2群に分けて治療を行い、臨床効果を、両群間でprospectiveに比較検討した。その結果、3日目有効率は、分割投与群64.0%、持続投与群72.0%、最終有効率は分割投与群76.0%、持続投与群80.0%、有効例の投与期間は、分割投与群13.2±5.7日、持続投与群12.1±4.5日と、いずれも両群間で有意差を認めなかった。高齢者中等症市中細菌性肺炎の治療において、MEPM 持続投与は、2回投与以上の臨床効果が得られなかった。

キーワード：高齢者細菌性肺炎、メロペネム、持続投与、分割投与

Bacterial pneumonia in the elderly, Meropenem, Continuous infusion, Intermittent infusion

緒 言

カルバペネム系抗菌薬は、広域でかつ強力な抗菌力を有しており¹⁾²⁾、優れた臨床効果を示す^{3)~5)}薬剤である。Pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) からすると、カルバペネム系抗菌薬の効果は、時間依存性殺菌作用であり、Time above MICが重要なパラメーターとなる。そのため、1日の投与回数を増やすことにより、より優れた臨床効果の得られることが、婦人科領域の感染症⁶⁾や、血液疾患に併発した感染症⁷⁾において報告されている。私どもも、中等症市中細菌性肺炎を対象に、meropenem (MEPM) の投与回数を1日2回から3回に増やすことにより、3日目有効率や投与期間は、統計学には有意差を認めないものの平均値では勝っていたことを報告⁸⁾した。

さらに、1日の投与回数を限り無く増やしていくと、24時間持続点滴となる。高齢者（65歳以上）細菌性肺炎に対するMEPM24時間持続投与の臨床効果を検討した私どもの成績⁹⁾では、有効率88.5%との優れた結果であった。そこで、今回、分割投与との比較試験を行い、持続投与が分割投与に比し、より有効な臨床効果が得ら

れるか否かを、検討したので報告する。

対象と方法

1. 対象

川崎医科大学附属川崎病院呼吸器病センターで入院治療を行なったperformance status (P.S.) が3もしくは4の高齢者（65歳以上）市中細菌性肺炎で、中等症の患者を対象にした。

肺炎の重症度は、日本呼吸器学会の成人市中肺炎¹⁰⁾のガイドラインに準じた。なお、本研究は、院内の治験委員会の承認を得、研究への参加は、本人もしくは家族から、文章で同意を得た。

また、血清クレアチニン2.0mg/dl以上の症例は、対象から除外した。

2. 方法

封筒法により、患者を、MEPM（メロペン[®]）分割投与群（1日2回投与群：1回0.5gを朝、夕、1時間で点滴）と持続投与群（1日1.0gを24時間持続点滴）の2群に分け、治療を行った。

MEPMの投与期間は、原則7日間以内とし、7日間を超えてさらに本薬剤の投与の必要性を認めた場合には、最長14日間までの投与とした。治療終了の時期は、治療目的が達成されたと判断した場合、あるいは投与中止を余儀なくされた場合とした。

ついで、臨床効果、細菌学的効果、副作用等を、両群

〒700-8505 岡山市中山下2-1-80

川崎医科大学附属川崎病院呼吸器病センター

(受付日平成20年11月7日)

Table 1 Background of subjects

	Twice a day	Continuous infusion
No. Of patients	25	25
Age (years)	65-97 (79.7 ± 9.6*)	65-102 (80.9 ± 11.2*)
Gender men	14	16
women	11	9
Performance status 3	16	14
4	9	11
Underlying diseases		
COPD	5	6
Cerebrovascular disease	4	7
Parkinsonism	3	2
Old pulmonary tuberculosis	2	1
Diabetes mellitus	2	2
Hypertension	2	1
Osteoporosis	2	1
Gastric cancer	1	1
Multiple myeloma	1	
Rheumatoid arthritis	1	
Pulmonary fibrosis	1	1
Senile dementia	1	2
Bronchial asthma		1

*mean ± SD

Table 2 Causative organisms

Microorganism	Twice a day	Continuous infusion
Penicilline-sensitive <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PSSP)	3	1
Penicilline-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PRSP)	1	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1
<i>Proteus mirabilis</i>	2	
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1
<i>Streptococcus milleri</i>	1	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2
<i>Escherichia coli</i>	1	1
Unknown	8	13

間で、prospective に比較検討した。

臨床効果の判定は、日本化学療法学会の判定基準¹¹⁾に従った。なお、有効率の検定には、Fisher's exact test を用い、投与日数の検定には、unpaired t-test を用いた。

起炎菌の同定は、膿性痰の培養で 10^7 /ml 以上検出された場合とし、投与終了時に、細菌学的効果を判定した。

結 果

1. 症例 (Table 1)

2 回投与群、持続投与群とも、25 例がエントリーされた。

2 回投与群の年齢は、65~97 歳 (79.7 ± 9.6 歳) で、基礎疾患としては、慢性閉塞性肺疾患 5 例、脳血管障害 4 例、パーキンソン病 3 例の頻度が高かった。

持続投与群の年齢は、65~102 歳 (80.9 ± 11.2 歳) で、基礎疾患としては、脳血管障害 7 例、慢性閉塞性肺疾患 6 例の頻度が高かった。

2. 起炎菌 (Table 2)

2 回投与群では、25 例中 17 例 (68%) に 17 株が検出された。内訳は、penicilline-sensitive *Streptococcus pneumoniae* (PSSP) 3 株、*Staphylococcus aureus*、*Haemophilus influenzae*、*Klebsiella pneumoniae*、*Proteus mirabilis* が 2 株

Table 3 Clinical efficacy

	Twice a day	Continuous infusion	P value
Efficacy rate (third day)	16/25 (64.0%)	18/25 (72.0%)	P = 0.76
Efficacy rate (final)	19/25 (76.0%)	20/25 (80.0%)	P = 1.00
Administration period (days)	13.2 ± 5.7* (7-25)	12.1 ± 4.5* (7-22)	P = 0.64

*mean ± SD

Table 4 Bacteriological efficacy (Eradication rate)

	Twice a day	Continuous infusion
PSSP	3/3	1/1
PRSP	1/1	1/1
<i>S. aureus</i>	2/2	2/2
<i>H. Influenzae</i>	2/2	2/2
<i>K. pneumoniae</i>	2/2	1/1
<i>P. mirabilis</i>	1/2	
<i>E. faecalis</i>	1/1	1/1
<i>S. milleri</i>	1/1	1/1
<i>M. catarrhalis</i>	1/1	
<i>P. aeruginosa</i>	0/1	1/2
<i>E. coli</i>	1/1	1/1
Total	15/17 (88.2%)	11/12 (91.7%)

ずつ, penicilline-resistant *S. pneumoniae* (PRSP), *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus milleri*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* が 1 株ずつであった。

持続投与群では, 25 例中 12 例 (48%) に 12 株が検出された。内訳は, *S. aureus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* が 2 株ずつ, PSSP, PRSP, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *S. milleri*, *E. coli* が 1 株ずつであった。

3. 臨床効果 (Table 3)

3 日目有効率は, 2 回投与群 64.0%, 持続投与群 72.0%, 最終有効率は 2 回投与群 76.0%, 間欠投与群 80.0% と, いずれも両群間に有意差を認めなかった。

有効例の投与期間は, 2 回投与群では, 13.2 ± 5.7 日, 持続投与群では, 12.1 ± 4.5 日と, やはり両群間で有意差を認めなかった。

4. 細菌学的効果 (Table 4)

2 回投与群の PSSP 3 株, *S. aureus*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* の各々 2 株, *P. mirabilis* の 2 株中 1 株, PRSP, *E. faecalis*, *S. milleri*, *M. catarrhalis*, *E. coli* の各々 1 株は除菌されたが, *P. aeruginosa* の 1 株は存続した (除菌率 88.2%)。

持続投与群の *S. aureus*, *H. influenzae* の各々 2 株, *P. aeruginosa* の 2 株中 1 株, PSSP, PRSP, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *S. milleri*, *E. coli* の各々 1 株は除菌された (除菌率 91.7%)。

5. 副作用 (臨床検査値異常: Table 5)

2 回投与群では, BUN の上昇 2 例, GOT, GPT, γ -GTP, ALP の上昇が 1 例, GOT, AIP の上昇が 1 例, GPT, BUN の上昇 1 例, ALP の上昇が 1 例にみられた (副作用発現率: 24.0%)。

持続投与群では, BUN の上昇 2 例 GOT, GPT, ALP の上昇が 1 例, ALP の上昇 1 例, 好酸球増多が 1 例に見られた (副作用発現率: 20.0%)。

しかし, いずれも, 程度は軽度であり, 治療の中断や副作用に対して治療を要した患者はいなかった。

考 察

抗菌薬の持続投与が, 分割投与に比べより有効であるとの報告は, カルバペネム系抗菌薬と同様に Time above MIC が重要なセフェム系薬においてみられる。Daenen ら¹²⁾は, *P. aeruginosa* 感染をきたした好中球減少患者で, ceftazidime (CAZ) の分割投与では効果が得られなかったが, 持続投与に変更したところ有効であった 2 例を報告した。Nicolau ら¹³⁾は ICU で治療された院内肺炎患者を対象に, CAZ 1 回 2.0g, 8 時間毎の分割投与 18 例と, 1 日 3.0g の持続投与 17 例を比較検討したところ, 分割投与の有効率 83%, 持続投与の有効率 94% と, 持続投与が優れていたと報告している。

Joseph ら¹⁴⁾は, カルバペネム系抗菌薬の場合, %Time above MIC/24h が 30% では細菌の増殖を抑制するレベルであり, 最大殺菌効果を得るには 50% が必要であるとしている。

MEPM の予想される %Time above MIC/24h は, 2 回投与では, MIC1.56 μ g/ml でも 29.2% にすぎないのにもかかわらず, 持続投与では, MIC2.83 μ g/ml で 100% となり, 持続投与は最も理にかなった投与方法と考えられた。

そこで, 臨床的にも, MEPM の 24 時間持続投与が, 従来の分割投与 (1 日 2 回投与) に比し, 優れた効果が得られるか否かを検討したのが, 今回の研究である。

本研究の対象を, 中等症肺炎とし, MEPM の投与量を, 1 日 1g とした理由は, ①重症肺炎を対象にすると, 宿主の状態が極めて不良な症例がエンリーされる可能性があり, 宿主の状態に治療効果が影響を受けること, ②重症肺炎では, 死亡例の出る可能性があり, 臨床研究

Table 5 Side effects (abnormal laboratory findings)

Twice a day		Continuous infusion	
BUN ↑	2	BUN ↑	2
GOT ↑, GPT ↑, γ-GTP ↑, AIP	1	GOT ↑, GPT ↑, AIP ↑	1
GOT ↑, AIP ↑	1	AIP ↑	1
GPT ↑, BUN ↑	1	Eosinophil ↑	1
AIP ↑	1		
(24.0%)		(20.0%)	

には相応しくないこと、③1日投与量を1.0gと常用量にすることで、本研究が読者の日常診療に応用されやすいことを考慮したからである。

しかし、今回の結果、3日目有効率は、2回投与群64.0%、持続投与群72.0%、最終有効率は、2回投与群76.0%、持続投与群80.0%と、両群間に有意差を認めなかった。また、有効例の投与期間も、2回投与群では、 13.2 ± 5.7 日、持続投与群では、 12.1 ± 4.5 日と、やはり両群間で有意差を認めなかった。

その理由として、MEPMの強力な抗菌力¹⁵⁾のため、今回の起炎菌の主なものである*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*に対するMIC₉₀が、0.39μg/ml以下と推察され、2回投与でも、十分なTime above MICが得られたためと考えられた。

事実、細菌学的にも、2回投与群で、*P. mirabilis*の2株中1株、*P. aeruginosa*の1株、持続投与群で*P. aeruginosa*の2株中1株を除くすべての起炎菌が除菌されている。

臨床検査値異常は、従来の報告⁵⁾と同様に、重篤のものは経験されず、2回投与群での副作用発現率24.0%、持続投与群では、20.0%と、持続投与群で増加することもなく、持続投与は、安全な投与方法であると思われた。

以上より、P.S.が3もしくは4の高齢者(65歳以上)中等症市中細菌性肺炎患者を対象にしたMEPM持続投与は、2回投与以上の臨床効果を得ることができなかった。

しかし、今回の検討では、3日目有効率は、2回投与群64.0%、持続投与群72.0%と、平均値では、持続投与群が勝っていた。そのため、実際の臨床の場では、急性期には、高用量の持続投与を行い、肺炎が改善に向かえば、常用量の分割投与に切り替える方法も、考慮に値すると考えられた。

文 献

- 1) 生方公子, 千葉菜穂子, 小林玲子, 他. 緑膿菌に対するbiapenem, meropenemおよびceftazidimeの抗菌作用の比較. 日化療会誌 2002;50:1—10.
- 2) 千葉菜穂子, 小林玲子, 長谷川恵子, 他. 肺炎球菌

に対するカルバペネム系薬の抗菌作用の比較. 日化療会誌 2002;50:161—169.

- 3) Urabe A, Takaku F, Mizoguchi H. Imipenem-Cilastatin monotherapy in severe infections accompanying hematological malignancies. Jpn J Med 1991;30:420—423.
- 4) 藤 篤彦, 菅沼秀基, 妹川史朗, 他. 重症呼吸器感染症におけるimipenem/cilastatin sodium(4回分割投与)の体内動態の評価および早期治療効果に関する臨床的検討. 日化療会誌 1993;41:774—783.
- 5) 河野 茂, 渡辺 彰, 松島敏春, 他. 全国多施設での院内肺炎の実態と初期治療におけるmeropenemの位置づけ. 日化療会誌 2006;54:453—464.
- 6) 三鴨廣繁, 二宮望祥, 玉舎輝彦. カルバペネム系抗菌薬の投与方法に関する検討. Jap J Antibiotics 2002;55:875—881.
- 7) 大槻 剛, 山田 治, 井上孝文, 他. 血液疾患に併発する重症感染症に対するimipenem/cilastatin sodiumの臨床的評価—投与方法の比較を含めて—. 化学療法の領域 1992;8:151—159.
- 8) 沖本二郎, 大和健司, 栗原武幸, 他. 中等症市中細菌性肺炎に対するカルバペネム系抗菌薬の投与回数と臨床効果に関する検討. 日呼吸会誌 2004;42:871—874.
- 9) 沖本二郎, 木林 隆, 三村公洋, 他. 高齢者細菌性肺炎に対するメロペネムの持続投与の臨床効果. 日呼吸会誌 2006;44:431—435.
- 10) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会. 成人市中肺炎診療ガイドライン. 杏林舎, 東京, 2007;9—12.
- 11) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会. 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案). 日化療会誌 1997;45:762—778.
- 12) Daenen S, Vries-Hospers H. Cure of *Pseudomonas aeruginosa* infection in neutropenic patients by continuous infusion of ceftazidime. Lancet 1988;349:937.
- 13) Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK, et al. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneu-

- monia. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 497—504.
- 14) Joseph LK, Pharn D, Prachi K, et al. Use of monte carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 1116—1123.
- 15) 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. *Jap J Antibiotics* 2005; 58: 167—201.

Abstract

Clinical effects of continuous infusion and intermittent infusion of meropenem on bacterial pneumonia in the elderly

Niro Okimoto, Mitsunori Ishiga, Fumiyo Nanba, Takashi Kibayashi, Michihiro Kishimoto, Takeyuki Kurihara, Yoshihiro Honda, Naoko Asaoka and Sadao Tamada
Center of Respiratory Diseases, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital

We compared the clinical effects of continuous infusion and intermittent infusion of meropenem (MEPM) on bacterial pneumonia in the elderly. The subjects were elderly patients (over 65) with moderate community-acquired bacterial pneumonia whose performance status was 3 or 4. They were randomly divided into an intermittent group (0.5 g MEPM was infused morning and evening) and a continuous infusion group (1.0 g/day over 24 hours was infused continuously), and the clinical effects were reviewed prospectively. Clinical efficacy on the third day was 64.0% in the intermittent infusion group and 72.0% in the continuous infusion group, and the overall clinical efficacy was 76.0% in the intermittent infusion group and 80.0% in the continuous infusion group. Administration periods were 13.2 ± 5.7 days in the intermittent infusion group and 12.1 ± 4.5 days in the continuous infusion group. These results show no statistically significant difference, and suggest that continuous infusion of MEPM did not have better clinical effect than intermittent administration twice a day in the treatment of elderly patients with moderate community-acquired bacterial pneumonia.