

Cmax/MIC からみたアルベカシンの有効性に関する検討

木村匡男^{1,2)}・山岸由佳¹⁾・川澄紀代^{1,2)}・三嶋廣繁¹⁾

¹⁾ 愛知医科大学病院感染制御部

²⁾ 愛知医科大学病院薬剤部

(2012年3月23日受付)

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 肺炎症例とグラム陽性球菌菌血症症例におけるアルベカシン (ABK) の最高血中濃度 (Cmax)/最小発育阻止濃度 (MIC) 値と臨床的効果について検討を行った。2008年8月~2011年7月の期間に愛知医科大学病院でABKが使用された肺炎22症例, 菌血症10症例を対象とした。肺炎症例におけるABKの投与量は, 臨床的有効群 4.7 ± 1.4 mg/kg/回, 臨床的無効群 4.3 ± 0.7 mg/kg/回で, Cmax/MIC値は, 臨床的有効群 16.4 ± 2.8 , 臨床的無効群 17.6 ± 4.5 と有意差は認められなかった ($p=0.8$)。臨床的有効群の細菌学的有効性は33.3%であった。菌血症症例におけるABKの投与量は, 臨床的有効群 3.4 ± 1.1 mg/kg/回, 臨床的無効群 3.0 ± 0.6 mg/kg/回で, Cmax/MIC値は, 臨床的有効群 24.2 ± 13.9 , 無効群 12.9 ± 3.9 であり, 臨床的有効群で有意に高かった ($p<0.05$)。臨床的有効群の細菌学的有効性は100%であった。今回の検討では, 肺炎症例では, 臨床的有用性とCmax/MIC値に有意差は認められなかった。ABKはCmax/MIC値が8以上で有効性が高いという報告もあるが, 本検討ではすべての症例でCmax/MIC値が8以上であったにもかかわらず, その臨床的有効性は40.9%であった。菌血症症例では, 臨床的有効群でCmax/MIC値が無効群より有意に高かったことは, 殺菌的に作用するABKの特徴を生かすためにも少なくともCmax/MIC値を14以上にする投与設計がより重要であることが示唆された。

アルベカシン硫酸塩 (arbekacin; ABK) はアミノ配糖体系抗菌薬 (aminoglycosides; AGs) の一つであり, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 治療薬の一つである。現在, ABKで承認されている効能・効果として, 適応菌種はMRSA, 適応症は敗血症, 肺炎だが, 最近では, 緑膿菌を含むグラム陰性菌への抗菌活性も強いことから, 多剤耐性グラム陰性菌の治療で, 他の薬剤との併用薬の一つとして使用されることもある。ABKは殺菌的な作用を示す薬剤で

あり, pharmacokinetics (PK)-pharmacodynamics (PD) パラメータとして有効性は最高血中濃度 (Cmax) と最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration; MIC) の比 (Cmax/MIC) に相関することが知られている^{1,2)}。一方, 近位尿管において能動的に細胞内に取り込まれ, ABKが高濃度に蓄積することにより腎機能障害を発現する。したがって, ABKを含むAGsは有効性を高め, 有害事象の発現を抑制するために薬物血中濃度モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) を

実施することが重要である。一方で、薬物の組織移行性の面から見てみると、ABKは肺への移行性が悪く、また腎排泄型薬剤であることから腎機能低下患者では使用しにくいなどの欠点もある。PK-PDパラメータと有効性の関係では、Cmax/MICを8~10以上とすることで有効性が得られるとする報告³⁾があるものの、まだ一般的な見解は得られていないのが現状である。そこで今回我々は、1日1回投与でのMRSA肺炎とMRSAを含むグラム陽性球菌菌血症でのCmax/MICからみたABKの臨床の有効性に関して検討を行った。

対象と方法

2008年8月から2011年7月の期間に、愛知医科大学病院（以下、当院）でABKが投与された症例について後方視的に調査した。対象疾患はMRSAが疑われ実際にMRSAが検出された肺炎22症例、MRSAを含むブドウ球菌菌血症10症例とした。

・調査項目

性別、年齢、体重、白血球数、体温、C-反応性蛋白（CRP）、血清クレアチニン値（Scr）、培養検査、原因菌の菌量、ABK投与方法、投与期間およびABK血漿中濃度を調査した。

・臨床的効果

ABK投与終了時をもって判定した。臨床所見として体温が投与前からの低下または37.0℃以下を有効とした。臨床検査所見としてABK投与前後のCRP値が投与前値の50%以上の低下を有効、それ以外を無効とした。

・細菌学的効果

培養検査で、原因菌が消失あるいは減少、増加、判定不可能、不変に分けて評価し、消失と減少を細菌学的有効、増加を細菌学的無効とした。

・腎機能に対する影響

日本化学療法学会の「抗微生物薬安全性評価基準⁴⁾に基づき、施設基準値上限の1.5倍以上上昇したものを腎機能障害とした。

・ABKの血漿中濃度測定

原則として治療開始から3~5日目に行った。ABKを30分点滴静脈内投与しその投与終了30分後の値をピーク濃度とし、投与直前の値をトラフ濃度（Cmin）とした。血漿中濃度測定はTDx-アルベカシンキット[®]（アポットジャパン株式会社）を用い、蛍光偏光免疫測定法（Fluorescence Polarization Immunoassay）により実施した。ただし、Cmaxは採血したピーク濃度からハベカシン[®]TDM解析ソフト Ver 2.1（Meiji Seika ファルマ株式会社）を用いて算出した予測値を使用した。

・統計学的処理

年齢、体重、Cmax、Cmin、投与日数、投与量、Cmax/MICの変化にはStudent-*t*検定を行い、*p*<0.05をもって有意差ありとした。

成績

肺炎症例での検討

肺炎22症例の患者背景は、年齢74.7±13.8歳（mean±SD、以下同様に記載）、体重44.9±9.8kg、ABK投与期間10.8±5.5日、投与量4.5±1.0mg/kg/回であった。臨床的効果は有効群40.9%（9例）、無効群59.1%（13例）であった。臨床的有效群と無効群における患者背景の内訳は、それぞれ年齢75.4±20.0歳、74.2±8.1歳、体重43.0±12.0kg、46.2±8.2kgで、ABK投与期間11.2±5.7日、10.5±5.6日、投与量4.7±1.4mg/kg/回、4.3±0.7mg/kg/回、予測Cmax18.3±6.3μg/mL、17.6±4.5μg/mL、Cmin1.1±0.7μg/mL、1.2±0.7μg/mL、Cmax/MIC16.4±2.8、17.6±4.5で

あった。臨床的有効群と無効群で投与期間、投与量、Cmax, Cmin, Cmax/MICに統計学的有意差は認められなかった。臨床的無効群のうちABK

から他の抗MRSA薬へ変更した症例は61.5% (8例)であった。全体の細菌学的有効率は13.6% (3例)で、臨床的有効例100% (3例)、臨床的無効例0% (0例)であった。(Table 1, Table 2, Fig. 1)。腎機能障害は無効群で23% (13例中3例)認められ、病態の悪化によるScr上昇や長期投与、投与開始時からの腎機能低下であり、いずれもCminは1.5μg/mL以上であった。その割合は23% (13

Table 1. Cmax/MIC and clinical efficacy of arbekacin in MRSA pneumonia (n=22).

Cmax (μg/mL)	MIC (μg/mL)	Cmax/MIC	Clinical efficacy
11.2	1	11.2	Effective
16.0	1	16.0	Effective
19.6	1	19.6	Effective
33.4	2	16.7	Effective
14.8	1	14.8	Effective
21.1	1	21.1	Effective
17.0	1	17.0	Effective
15.4	1	15.4	Effective
16.2	1	16.2	Effective
18.8	1	18.8	Ineffective
18.4	1	18.4	Ineffective
25.1	1	25.1	Ineffective
20.2	1	20.2	Ineffective
12.1	1	12.1	Ineffective
23.3	1	23.3	Ineffective
13.1	1	13.1	Ineffective
14.2	1	14.2	Ineffective
23.3	1	23.3	Ineffective
17.8	1	17.8	Ineffective
11.4	1	11.4	Ineffective
13.6	1	13.6	Ineffective
18.0	1	18.0	Ineffective

Fig. 1. Cmax/MIC and clinical efficacy of arbekacin in MRSA pneumonia.

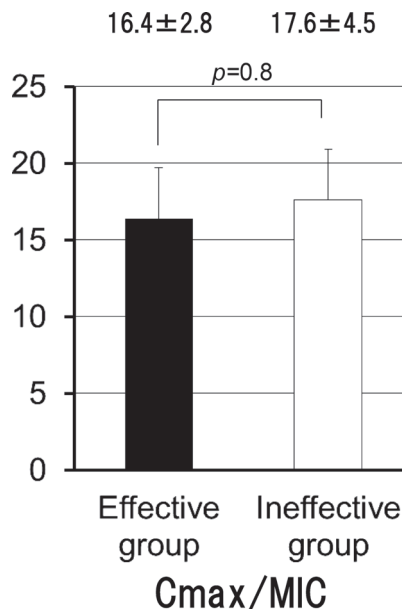


Table 2. Bacterial efficacy of arbekacin in MRSA pneumonia (n=22).

Amount of bacteria	Clinical effective group (n=9)	Clinical ineffective group (n=13)
	n (%)	n (%)
Increase	0	3 (23.1)
Eternal	5 (55.5)	10 (76.9)
Reduction	2 (22.2)	0
Disappearance	1 (11.1)	0
Judgment impossible	1 (11.1)	0
Bacteria disappearance rate	3 (33.3)	0

例中3例)であった。全例で聴覚毒性の発現例は認めなかった。

菌血症症例での検討

菌血症10症例の患者背景は、年齢67.3±22.0歳、体重75.4±45.8kg、ABK投与期間12.4±5.1日、投与量3.2±0.8mg/kg/回であった。検出菌はMRSA4例、methicillin-resistant coagulase-

negative staphylococci (MRCNS) 4例、*S. aureus* (β -ラクタマーゼ産生菌) 1例、*Staphylococcus epidermidis* (β -ラクタマーゼ産生菌) 1例であった。臨床的効果は有効群40.0% (4例)、無効群60.0% (6例)であった。臨床的有效群と無効群における患者背景の内訳は、それぞれ年齢64.8±12.6歳、69.0±27.7歳、体重89.6±72.8kg、66.0±18.3kg、ABK投与期間15.0±7.5日、10.7±2.0日、投与量3.4±1.1mg/kg/回、3.0±0.6mg/kg/回、予測Cmax 18.6±3.4 μ g/mL、14.0±2.5 μ g/mL、Cmin 2.6±2.5 μ g/mL、1.1±1.2 μ g/mL、Cmax/MIC 24.2±13.9、12.9±3.9であった。臨床的有效群は無効群と比較して、Cmax、Cmax/MICが統計学的に有意に高かった ($p<0.05$, $p<0.05$)。全体の細菌学的有効率は70.0% (7例)で、臨床的有效例100% (4例)、臨床的無効例50.0% (3例)であった (Table 3, Table 4, Fig. 2)。腎機能障害は有効群で25% (4例中1例)長期投与により発現し、無効群では16.7% (6例中1例)病態の悪化により認められた。全例で聴覚毒性の発現例は認めなかった。

考察

近年、AGsのPK-PD理論に基づいた投与方法

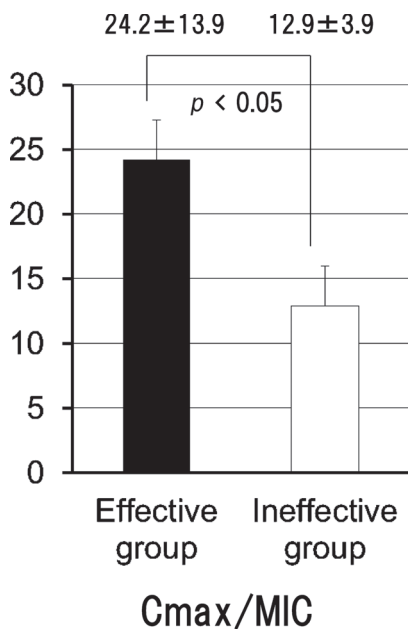
Table 3. Cmax/MIC and clinical efficacy of arbekacin in Gram-positive cocci bacteremia (n=10).

Cmax (μ g/mL)	MIC (μ g/mL)	Cmax/MIC	Clinical efficacy
14.1	1	14.1	Effective
19.2	1	19.2	Effective
18.6	1	18.6	Effective
22.4	0.5	44.8	Effective
12.3	1	12.3	Ineffective
13.1	1	13.1	Ineffective
16.3	1	16.3	Ineffective
11.1	1	11.1	Ineffective
13.7	2	6.9	Ineffective
17.7	1	17.7	Ineffective

Table 4. Bacterial efficacy of arbekacin in Gram-positive cocci bacteremia (n=10).

Amount of causative bacteria	Clinical effective group (n=4)	Clinical ineffective group (n=6)
	n (%)	n (%)
Increase		
Eternal		2 (33.3)
Reduction		
Disappearance	4 (100.0)	3 (50.0)
Judgment impossible		1 (16.7)
Bacteria disappearance rate	4 (100.0)	3 (50.0)

Fig. 2. Cmax/MIC and clinical efficacy of arbekacin in Gram-positive cocci bacteremia (n=10).



としては、1日1回投与かつ1回投与量を増量することにより臨床効果が期待でき、有害事象発現を低下させることが推奨されてきている^{5~10)}。また、AGsの治療効果を得るためにはCmax/MICが8~10以上が必要であるとの報告もあり³⁾、有効性の指標としてCmaxが9~20 μ g/mLが目安ともされている¹¹⁾。日本では欧米と比較してAGsに関する臨床的なエビデンスは少なく、添付文書通りでの投与方法では有効な治療効果が得られないことが報告されている¹²⁾。ABKは、日本で開発された薬剤であり、臨床効果に対するエビデンスも少なくかつ1日1回投与におけるPK-PDを考慮した臨床的な有効性を検討した報告は少ない^{13~15)}。以前の我々の様々な菌種での臨床効果、細菌学的効果を検討した場合においても、有効性が低く、菌消失率も低いことが明らかとなっている¹⁶⁾。今回我々は、肺炎症例、菌血症症例で、PK-PDを考慮した臨床の有効性に関して検討を行った。

今回の検討において、肺炎症例では、臨床の有

効群と無効群でCmax/MICに有意差は認められなかった。ABKのようなAGsは肺組織への移行が不良であり、さらに発熱や炎症により血管および細胞膜透過性が亢進し、薬剤の分布容積が増加するため血漿中濃度および肺の組織内濃度が上昇しにくいことも考えられる。ABKはCmax/MICが8~10以上で有効性が高いという報告³⁾もあるが、今回の検討では細菌学的効果無効が全例Cmax/MICが8以上であり、宿主の状態も関係してくるが、ABK単剤では治療効果が期待できない場合もあると推察された。

菌血症症例では、臨床的有效群でCmaxおよびCmax/MICが無効群より有意に高かったことは、殺菌的に作用するABKの特徴を活かすためにもCmax/MICを高くする投与設計がより重要であることが確認された。2008年2月以前まで、添付文書ではABKの目標ピーク濃度は7~12 μ g/mLとされていたが¹¹⁾、様々な検討^{14,17,18)}から、近年9~20 μ g/mLに変更された。今回の我々の検討結果から、症例数は少ないが、Cmax/MIC値で14以上が有効であったこと、ピーク濃度として15~20 μ g/mLが必要かつ、平均投与量5.8mg/kgが必要との報告¹⁹⁾や300mg以上の高用量投与が必要との報告²⁰⁾も散見されることから、Cmax/MIC値としては少なくとも14以上、投与量としては1回200mg以上を目標にする必要があると考えられる。しかしながら、無効群の中にもCmax/MIC値が14以上の症例もあり、その患者の背景や病態などにより投与量を考慮すること、さらに高用量投与についてのエビデンスの構築が必要であると考えられる。

腎機能障害に関して、今回の検討では、病態の悪化や長期投与、投与開始時より腎機能が低下している症例で認められており、いずれの症例もトラフ濃度は1.5 μ g/mL以上であった。これまでに血中トラフ濃度の上昇によりScrのリスクが上昇するとの報告もあることから¹⁸⁾、初期のトラフ濃

度を少なくとも1.5 μ g/mL以下、できれば1.0 μ g/mL以下にする必要があると考えられる。さらに、AGsの腎毒性発現のリスクファクターに累積AUCや総投与量があげられていることから^{21,22)}、長期投与や高用量投与した場合には腎機能障害の発生リスクには十分な検討が必要である。

当院では①MRSAなどによる菌血症に対しては、腎機能正常例では300~400mg/日の投与を、②多剤耐性菌感染症症例に対しては400~500mg/日の投与方法を推奨している。いずれの場合においても、ABKを含めたAGsの高用量投与の場合は聴覚障害および腎機能障害には十分注意することが重要で、今後慎重に検討していく必要があると考えられる。

文献

- 1) CRAIG, W. A.: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin. Infect. Dis.* 26: 1~12, 1998
- 2) MATTIE, H.; W. A. CRAIG & J. C. PECHERE: Determinants of efficacy and toxicity of aminoglycosides. *J. Antimicrob. Chemother.* 24: 281~293, 1989
- 3) CRAIG, W. A.: The role of pharmacodynamics in effective treatment of community-acquired pathogens. *Adv. Stud. Med.* 2: 126~134, 2002
- 4) 日本化学療法学会 抗微生物薬安全性評価基準検討委員会: 社団法人 日本化学療法学会 抗微生物薬安全性評価基準検討委員会 最終報告(確定版)「抗微生物薬安全性評価基準」。日本化学療法学会雑誌58: 484~493, 2010
- 5) 宮崎修一, 三嶋廣繁, 森田邦彦: 日常診療に役立つ抗菌薬のPK/PD。ユニオンエース: 36~37, 2006
- 6) MOORE, R. D.; P. S. LIETMAN & C. R. SMITH: Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J. Infect. Dis.* 155: 93~99, 1987
- 7) PRINS, J. M.; H. R. BULLER, E. J. KUIJPER, *et al.*: Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. *Lancet* 341: 335~339, 1993
- 8) FERRIOLS-LISART, R. & M. ALOS-ALMINANA: Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides: a meta-analysis. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 53: 1141~1150, 1996
- 9) FREEMAN, C. D. & A. H. STRAYER: Meta-analysis of meta-analysis: an examination of meta-analysis with an emphasis on once-daily aminoglycoside comparative trials. *Pharmacother.* 16: 1093~1102, 1996
- 10) ALI, M. Z. & M. B. GOETZ: A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin. Infect. Dis.* 24: 796~809, 1997
- 11) ハベカシン注射液添付文書, Meiji Seika ファルマ株式会社, 第7版, 2011
- 12) 高橋 孝: アミノグリコシド系抗菌薬。臨床と微生物 33: 493~496, 2006
- 13) 清水喜八郎, 相川直樹, 谷川原祐介, 他: 本邦における抗MRSA薬arbekacinを中心とした使用実態。日本化学療法学会雑誌51: 717~730, 2003
- 14) 相川直樹, 河野 茂, 賀来満夫, 他: MRSA感染症患者に対するarbekacin 200mg 1日1回投与の治療効果—臨床薬理試験—。日本化学療法学会雑誌56: 299~311, 2008
- 15) 谷風尚子, 小松 方, 島川宏一, 他: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌肺炎に対する硫酸アルベカシン治療におけるPK/PD解析の臨床的有効性。日本化学療法学会雑誌52: 469~473, 2004
- 16) 木村匡男, 川澄紀代, 萩原真生, 他: 薬物血中濃度モニタリング解析に基づいたアルベカシン硫酸塩投与症例における臨床的検討。日本外科感染症学会雑誌6: 67~72, 2009
- 17) 河野 仁, 谷川原祐介: 硫酸アルベカシンの薬物血中濃度モニタリング施行患者に対する特定使用成績調査。TDM研究27: 55~71, 2010
- 18) SATO, R.; Y. TANIGAWARA, M. KAKU, N. AIKAWA, *et al.*: Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of arbekacin for treatment of patients infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50: 3763~3769, 2006

- 19) 木村利美, 砂川慶介, 戸塚恭一, 他: 硫酸アルベカシンの至適血中ピーク濃度を達成するための用量設定試験。日本化学療法学会雑誌 59: 597~604, 2011
- 20) YAMAMOTO, Y.; K. IZUMIKAWA, K. HASHIGUCHI, *et al.*: The efficacy and safety of high-dose arbekacin sulfate therapy (once-daily treatment) in patients with MRSA infection. *J. Infect. Chemother.* 18: 241~246, 2012
- 21) MURRY, K. R.; P. S. MCKINNON, B. MITRZYK, *et al.*: Pharmacodynamic characterization of nephrotoxicity associated with once-daily aminoglycoside. *Pharmacother.* 19: 1252~1260, 1999
- 22) 松野恒夫, 鈴木成二, 河井重明, 他: アルベカシン (ABK) の有効な投与方法—2—。TDM研究 XV: 4, 309~313, 1998

Clinical investigation of arbekacin sulfate based on Cmax/MIC

MASAO KIMURA^{1,2)}, YUKA YAMAGISHI¹⁾,
NORIYO KAWASUMI^{1,2)} and HIROSHIGE MIKAMO¹⁾

¹⁾ Department of Infection Control and Prevention, Aichi Medical University

²⁾ Department of Pharmacy, Aichi Medical University Hospital

We examined the peak concentration (Cmax)/minimal inhibitory concentration (MIC) and the clinical efficacy in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pneumonia and Gram-positive cocci bacteremia. We evaluated arbekacin (ABK) on 22 cases of pneumonia and 10 cases of bacteremia in Aichi Medical University Hospital between August 2008 and July 2011, retrospectively.

In pneumonia cases, Cmax/MIC was 16.4 ± 2.8 in the effective group, and was 17.6 ± 4.5 in the not effective group, the significant differences were not accepted ($p=0.8$). The dosage of ABK was 4.7 ± 1.4 mg/kg/dose in the effective group and was 4.3 ± 0.7 mg/kg/dose in the not effective group.

In bacteremia cases, Cmax/MIC was 24.2 ± 13.9 in the effective group and 12.9 ± 3.9 in the not effective group about clinical efficacy, and the high tendency was accepted by the effective group ($p < 0.05$). The dosage of ABK was 3.4 ± 1.1 mg/kg/dose in the effective group, and 3.0 ± 0.6 mg/kg/dose in the not effective group.

In this examination, the significant difference was not observed in clinical efficacy and Cmax/MIC in the pneumonia cases. Although it was reported that clinical efficacy of ABK was given Cmax/MIC at eight or more, in this examination, all cases was eight or more at Cmax/MIC, and the clinical effect was 40.9%.

On Cmax/MIC of ABK, clinical effective group was higher than not effective group in bacteremia cases, it was suggested that the administration design should make that Cmax/MIC at least about 14 or more would be necessary.