

Doripenemの膵組織移行性に関する研究, 特に膵組織内濃度/血清中濃度の比の重要性について

信岡 祐・種村彰洋・安積良紀・岸和田昌之・大澤一郎・
水野修吾・臼井正信・櫻井洋至・田端正己・伊佐地秀司
三重大学肝胆膵・移植外科

(2013年10月4日受付)

注射用カルバペネム系抗菌薬であるドリペネム (DRPM) はカルバペネム系抗菌薬のなかでも抗菌活性が強い薬剤であるが、今までヒト膵組織への移行性に関する報告はない。重症急性膵炎に対する抗菌薬として、今回、我々はDRPMの膵組織への移行性に関する検討を行った。

DRPM 0.5g点滴静注し、点滴開始1時間後に採取した6例において、血液、膵組織を採取し、血清中、膵組織内のDRPMの濃度を測定した。膵組織内濃度は0.58~5.39 μ g/g、血清中濃度は15.7~34.1 μ g/mLであった。また、膵組織内濃度/血清中濃度の比は0.02~0.24であった。

DRPMは十分な膵組織移行性があり、急性膵炎における膵感染の制御に有効な選択肢として期待できると考えられた。

急性膵炎は膵臓の急性炎症疾患であり、重症化すると予後不良となり治療に難渋することが多い。急性膵炎患者の約10~20%は壊死性膵炎であり、壊死性膵炎の30~40%で感染症を合併することが報告¹⁾されている。壊死性膵炎の非感染症例の死亡率は7%であったのに対して、感染症例では死亡率は34%であったと報告²⁾されており、急性膵炎診療における感染症治療は予後に関与する重要な因子であり、細菌学的検査の重要性が提唱されている³⁾。

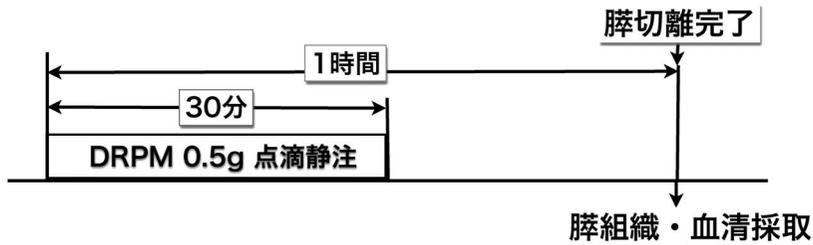
2003年日本腹部救急医学会や日本肝胆膵外科学会等の学会により急性膵炎診療ガイドラインが策定され、2010年には第3版の改訂に至っているが⁴⁾、このガイドラインにおいて、軽症例に対しての予防的抗菌薬の投与は推奨されていないもの

の、重症例においては抗菌薬の予防投与は生命予後の改善に貢献できるとして投与を推奨している。

また、壊死性膵炎で併発する細菌感染は腸内細菌叢を源とする内因性感染症 (bacterial translocation) であることが明らかにされ⁵⁾、抗菌化学療法を行う上では、これらに対する十分な抗菌スペクトルおよび抗菌力と膵組織移行の良い薬剤の選択が重要であるとされており⁶⁾、さらに緑膿菌に対する対応も必要であると明記されている。

注射用カルバペネム系抗菌薬であるドリペネム (DRPM) はカルバペネム系抗菌薬のなかでも最も緑膿菌に対する抗菌活性が強い薬剤⁷⁾であり、急性膵炎に対する抗菌化学療法への臨床適応が期待

図1. 膵組織検体の採取方法



DRPM (フィニボックス[®]点滴用) 0.5gを膵切離完了予定時刻の約1時間前に30分かけて点滴静注し、膵切離後に直ちに膵尾側の正常膵組織を約2.0g採取

されている。今まで、臨床例を用いた抗菌薬の膵組織内移行性の研究は1992年のBUCHLER以後なされておらず⁸⁾、DRPMについても実験動物を使った膵組織移行性については調べられているがヒトについての報告はない。本研究では、ヒトについてDRPMの血清中・膵組織内の濃度を測定し、移行性の検討を行った。

I. 試験方法

1. 対象

三重大学肝胆膵・移植外科にて膵疾患の膵体尾部切除を施行した成人患者6名を対象とした(2007年8月~2011年6月)。

癌化学療法などの術前加療が施行されていないことを条件とし、薬物濃度を確認するうえで影響を及ぼすと考えられる肝・腎機能に極度の異常を認める患者は対象から除外した。肝機能ではAST, ALTが当院基準上限値を超えている患者、腎機能ではクレアチニンクリアランス値が、 $<50\text{ mL/min}$ である患者を除外した。さらに糖尿病患者、腹水貯留患者なども薬物の体内動態に影響がある可能性があり対象から除外した。

2. DRPM投与

DRPM (フィニボックス[®]点滴用) 0.5gを膵切離完了予定時刻の約1時間前に30分かけて点滴

静注した。

3. 検体の採取

(1) 血清

DRPM投与開始1時間後に採血を行い、真空採血管を用いて約3mLを採取し、直ちに冷蔵庫で15分間静置後、3000rpmで、10分間遠心分離して得た血清1mL以上をスピッツ管に入れ、 -20°C 以下で凍結保存した。

(2) 膵組織

DRPM投与開始1時間後に膵組織を摘出、迅速に膵尾側のできる限り正常な膵組織を約2.0g採取した。採取組織はドライアイスで凍結後、 -20°C 以下で凍結保存した(図1)。

4. DRPM濃度測定

各検体は、液体クロマトグラフ/タンデム質量分析装置(LC/MS/MS)を用いてDRPM濃度を測定した。膵組織の濃度は臓器重量1g当たりに換算した。検出限界値は $0.02\mu\text{g/mL}$ ($\mu\text{g/g}$)であった。

なお、本研究は、三重大学医学部附属病院臨床研究倫理委員会の承認を得て実施した。また、本研究遂行においてCOI (Conflict of interest) に該当するものはない。

表1. 対象患者6例におけるDRPM 0.5g 静脈内点滴投与後の膵組織内濃度, 血清中濃度および膵組織内濃度/血清中濃度

症例	年齢	性別	体重 (kg)	CCr (mL/min)	疾患	膵組織の性状	採取時期 (min)	膵組織内濃度 ($\mu\text{g/g}$)	血清中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	膵組織内/血清中濃度
1	36	M	54	99	CP	硬化膵	45	0.58	27.6	0.02
2	56	F	69	99	NET	正常膵	50	3.1	29.1	0.11
3	72	M	50	64	PC	正常膵	63	1.97	17.3	0.11
4	64	F	54	73	SCN	正常膵	63	2.35	15.7	0.15
5	68	F	36	55	IPMN	正常膵	60	2.67	34.1	0.08
6	77	M	58	64	PC	正常膵	60	5.39	22.7	0.24

CCr: creatinine clearance, CP: chronic pancreatitis, NET: neuroendocrine tumor, PC: pancreas cancer, SCN: serous cystic neoplasm, IPMN: intraductal papillary mucinous neoplasm

II. 結果

対象患者6例は36～77歳であり, 男性3例, 女性3例であった。膵切除に至った原疾患は慢性膵炎1例, 膵内分泌腫瘍1例, 膵癌2例, 漿液性嚢胞腫瘍 (serous cystic neoplasm; SCN) 1例, 膵管内乳頭粘液性腫瘍 (Intraductal papillary mucinous neoplasm; IPMN) 1例であった (表1)。

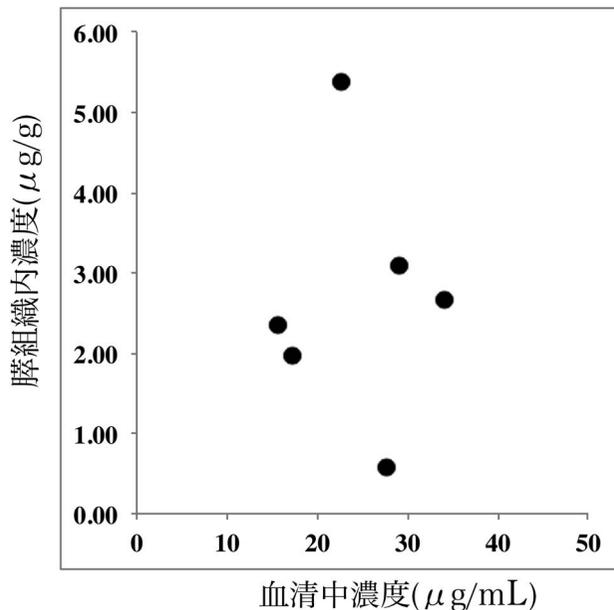
DRPM点滴開始1時間後に採取した6例における膵組織内濃度は0.58～5.39 $\mu\text{g/g}$, その際の血清中濃度は15.7～34.1 $\mu\text{g/mL}$ であった。また, 膵組織内濃度/血清中濃度の比は0.02～0.24であった (表1)。膵組織内濃度と血清中濃度をグラフにプロットして濃度の分散を見た (図2)。膵組織内濃度は症例によりかなり濃度が異なる結果であり,

とくに, 慢性膵炎症例では膵組織内濃度/血清中濃度が低値であった。

III. 考察

急性膵炎診療ガイドライン2010においては, 重症例における抗菌薬の予防投与は生命予後の改善に貢献できるとして投与を推奨している⁴⁾。また, 予防抗菌薬の選択では, 抗菌スペクトルが広く, 組織移行性が高い薬剤を選択すべきとし, イミペネム (IPM) およびメロペネム (MEPM) などのカルバペネム系抗菌薬を推奨すると共に, それらに低感受性の緑膿菌への対応には注意が必要と述べている^{4,9)}。DRPMは緑膿菌に対する抗菌活性がカルバペネム系抗菌薬の中で最も優れている薬剤であり, 急性膵炎に対する予防抗菌薬とし

図2. 対象患者6例におけるDRPM 0.5g静脈内点滴投与後の臍組織内濃度と血清中濃度



て期待される。しかしながら、今までにDRPMに関してヒト臍組織への移行性に関する報告はない。したがって、今回、DRPMの臍組織への移行性に関する検討を行った。慢性臍炎患者である症例1において、若干、臍組織内濃度は低かったものの、他5例では臍組織内濃度は1.97~5.39 $\mu\text{g/g}$ と十分な臍組織内濃度を得ることができた。慢性臍炎患者においては、臍の繊維化などにより、臓器内の血液循環の低下などが原因で、DRPM臍組織内濃度が低い結果になったと考えられた。

今まで、動物とヒトの臍組織移行について情報が得られているカルバペネム系抗菌薬はIPMのみである。IPMは日本人における臍液への移行も判明しており、IPM 0.5g点滴開始後30~480分に採取した臍液ではND~3.39 $\mu\text{g/mL}$ の濃度が得られている¹⁰⁾。臍組織内濃度についてはBUCHLERらの報告によると、IPM 1.0g点滴開始後120分で採取した臍組織で、1.6~9.9 $\mu\text{g/g}$ の濃度が得られたと報告している⁸⁾。今回の研究で、DRPM 0.5g点滴後60分後の臍組織内濃度は若干の個体差が認

められるものの、遜色のない臍組織内濃度であった。したがって、DRPMの良好な臍組織移行性を検証できた。

急性臍炎におけるDRPMの予防効果を推察するために、今回得られた臍組織におけるDRPM濃度を壊死性臍炎への進展の原因になる主な菌種のMIC₉₀値と比較した。吉田ら^{11,12)}によって行われた2008年サーベイランスにおける臨床分離株；*S. aureus* (MSSA: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*), *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus avium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* および *Bacteroides* sp. に対するカルバペネム系抗菌薬のMIC₉₀値ならびに本研究におけるDRPM臍組織内濃度を対比させた(表2)。この報告によると、*E. faecalis*を除くいずれの菌種においてもDRPMのMIC₉₀値はIPMより低い値であった。さらに今回得られた、臍組織内濃度と比較すると、

表2. 急性膵炎において重要な菌種に対するカルバペネム系抗菌薬のMIC₉₀値

菌名	MIC ₉₀ (μg/mL) ^{11,12)}			膵組織内濃度 (μg/g)	
	IPM	MEPM	DRPM	IPM	DRPM
<i>S. aureus</i>	≤ 0.063	0.125	≤ 0.063	(膵液) ¹⁰⁾ N.D.-3.39	(膵組織) 0.58-5.39
<i>E. faecalis</i>	4	16	8		
<i>E. avium</i>	> 64	> 64	> 64		
<i>E. coli</i>	0.25	≤ 0.063	≤ 0.063	0.5g点滴投与 30-480分後	0.5g点滴投与1h後
<i>K. pneumoniae</i>	0.25	≤ 0.063	≤ 0.063		
<i>K. oxytoca</i>	0.5	≤ 0.063	≤ 0.063	(膵組織) ⁸⁾ 1.6-9.9	
<i>P. aeruginosa</i>	32	16	4		
<i>P. mirabilis</i>	4	0.125	0.5	1g点滴投与 120分後	
<i>P. vulgaris</i>	2	0.125	0.25		
<i>E. cloacae</i>	1	0.125	0.25		
<i>E. aerogenes</i>	2	≤ 0.063	0.125		
<i>Bacteroides</i> sp.	4	1	2		

S. aureus (MSSA), *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* および *Bacteroides* sp. とほとんどの菌種においてそのMIC₉₀値を超えていた。今回検討したDRPMの投与量は0.5gであり、DRPMでは1回1.0g, 1日3回までの適応を取得していることから、更に高い膵液濃度が得られる可能性がある。従って、これらの菌種が原因菌であれば臨床効果が十分期待できることが示唆された。一方、*E. faecalis*, *E. avium*についてはDRPMの膵組織への最大移行濃度でも、そのMIC₉₀値を下回っていたため、有効性が期待できない可能性が高いと思われた。*P. aeruginosa*に対しては、他のカルバペネム系抗菌薬と比べると効果は期待できるが、場合によってはさらなる抗菌薬の追加も考慮すべきである。

重症急性膵炎の予防的抗菌薬投与については、2011年にWITTAU, M.らが14件のRCTについて

のmeta-analysisでmortality, 感染性膵壊死の発生, 非膵感染症の発生, 外科的治療を有したかの点で、有用性は認められなかったと報告¹³⁾し、IAP/APAのガイドライン2012においては予防的抗菌薬投与を推奨しないとされている。なぜ予防的抗菌薬の有用性が得られなかったかについては、明らかとなっていないが、今回の我々の研究にて、同程度の抗菌薬血中濃度が得られても、症例によって組織内濃度の差が大きくなる場合があることがわかった。この結果より、症例によって急性膵炎の時期(浮腫性, 壊死性)に、血中濃度が十分に得られても、膵組織への抗菌薬の移行が悪い症例もあると思われた。こうしたことが、急性膵炎, 特に重症急性膵炎(壊死性膵炎)に対する抗菌薬の予防的投与のRCTで感染予防に寄与しない一因となっている可能性があると考えられた。

膵感染の制御においては、膵感染を疑った場

合、感染巣の培養結果がでるまで、empiricにDRPM等の抗菌薬投与を開始し、その後、細菌の菌種を同定し、感受性に合った抗菌薬の選択をすることが重要である。

DRPMの膵組織への移行性は他のカルバペネム系抗菌薬と比較して遜色のない結果であった。このため、急性膵炎における膵感染の制御に有効な選択肢として期待できると考えられた。

文献

- 1) PEREZ, A.; E. E. WHANG, D. C. BOOKS, *et al.*: Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? *Pancreas* 25: 229~233, 2002
- 2) 小川道夫, 広田昌彦, 跡見 裕, 他: 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究。平成12年度 総括・分担研究報告書, 2001
- 3) 中村雄太, 乾 和郎, 芳野純治, 他: 膵液・膵嚢胞の細菌学的検査。胆と膵29: 745~747, 2008
- 4) 急性膵炎診療ガイドライン2010改訂出版委員会編, 急性膵炎診療ガイドライン2010 [第3版], 金原出版株式会社, 2010
- 5) ISAJI, S.; S. MIZUNO, M. TABATA, *et al.*: Bacterial analysis of infected pancreatic necrosis and its prevention (Symposium 8: Pancreatobiliary infection (IHPBA)). *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 10: 419~424, 2003
- 6) 品川長夫: 外科医のための抗菌薬療法。医薬ジャーナル社, 2011
- 7) KEAM, S. J.: Doripenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 68: 2021~2057, 2008
- 8) BUCHLER, M., *et al.*: Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterol.* 130: 1902~1908, 1992
- 9) BASSI, C.; M. FALCONI, G. TALAMINI, *et al.*: Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis. *Gastroenterol.* 115: 1513~1517, 1998
- 10) 谷村 弘, 落合 実, 杉本恵洋, 他: 外科領域におけるpanipenem/betamipronの体内移行濃度と臨床効果。Chemotherapy 39 (S-3): 585~595, 1991
- 11) 吉田 勇, 山口高広, 工藤礼子, 他: 各種抗菌薬に対する2008年臨床分離好気性グラム陰性菌の感受性サーベイランス。Jpn. J. Antibiotics 65: 73~96, 2012
- 12) 吉田 勇, 山口高広, 工藤礼子, 他: 各種抗菌薬に対する2008年臨床分離好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌の感受性サーベイランス。Jpn. J. Antibiotics 65: 49~72, 2012
- 13) WITTAU, M.; B. MAYER, J. SCHEELE, *et al.*: Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 46: 261~270, 2011

Studies on the distribution of doripenem in pancreatic tissues, especially on the importance of the ratio in pancreatic tissue concentration of doripenem/serum concentration of doripenem

YU NOBUOKA, AKIHIRO TANEMURA, YOSHINORI AZUMI, MASASHI KISHIWADA,
ICHIRO OSAWA, SHUGO MIZUNO, MASANOBU USUI, HIROYUKI SAKURAI,
MASAMI TABATA and SHUJI ISAJI

Department of Hepatobiliary-Pancreatic and Transplant Surgery,
Mie University Graduate School of Medicine

Doripenem (DRPM) which is injectable carbapenem antimicrobial agent is a compound with high antimicrobial activity against severe acute pancreatitis in carbapenem agents. It does not have a report of the distribution in human pancreatic tissue until now. This time, we performed examination about the distribution in pancreatic tissue of DRPM.

Blood and pancreatic tissues were collected from six patients who were administered DRPM intravenously at a dose of 0.5 g after 1 hour from the start of injection. The concentration of DRPM in the serum and pancreatic tissues were measured. The concentrations of DRPM in the pancreatic tissues and serum were 0.58~5.39 $\mu\text{g/g}$ and 0.02~0.24 $\mu\text{g/mL}$, respectively.

DRPM distributed in pancreatic tissues sufficiently, and we could expect that DRPM was useful agent of pancreas infection in acute pancreatitis.