

(大島一浩) 論文内容の要旨

主 論 文

Efficacy of High-Dose Meropenem (6 g/day) in the Treatment of Experimental Murine Pneumonia Induced by Meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

メロペネム耐性緑膿菌による肺炎に対する高用量メロペネム(6g/day)の効果の検討

大島一浩、中村茂樹、岩永直樹、竹本 浩司、宮崎泰可、柳原克紀、宮崎義継、迎 寛、
河野 茂、泉川公一

Antimicrobial Agents Chemotherapy • 2016年 • Epub ahead of print
原稿の枚数：39 枚

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：泉川 公一教授)

【緒言】緑膿菌は院内肺の代表的な原因菌の一つであり、緑膿菌による院内肺炎の死亡率は高い。効果的な抗菌薬開始の遅延と多剤耐性緑膿菌の感染が緑膿菌による肺炎の死亡率上昇と密接に関連していることがわかっている。そのため、緑膿菌による肺炎の死亡率を下げるためには初期治療で有効な抗菌薬を投与できるかどうか重要となる。本邦では、化膿性髄膜炎に対し高用量メロペネム(6g/day)の投与が承認されているが、細菌性肺炎に対する高用量メロペネムの効果は未だ検討されていない。メロペネムは緑膿菌に抗菌活性を持つ抗菌薬として治療の選択肢となるが、近年、メロペネム耐性緑膿菌と定義されるメロペネム耐性緑膿菌の分離頻度も高くなってきている。今回我々は、メロペネム耐性緑膿菌 (MIC=16 μ g/ml) を使用してマウスの肺炎モデルを作成し、高用量メロペネムの治療効果を検討した。

【対象と方法】緑膿菌は臨床検体から分離されたメロペネム耐性株(MIC=16 μ g/ml)を使用し、マウス (ddY、7週齢、雌) に経鼻感染させた。今回の実験では再現性を確認するために2種類の緑膿菌臨床分離株 (臨床分離株1および2) を使用した。マウスにおけるメロペネムの薬物動態データ(Harada Y, et al. Clin Microbiol Infect. 2014)から、ヒトにおけるメロペネム 3g/day および 6g/day 投与と同等の Time above MIC (TAM)となるようマウスに対するメロペネム投与量を設計した。マウスは無治療群、通常用量群 (150mg/kg \times 4/day=ヒトにおける 3g/day に相当)、高用量群 (500mg/kg \times 4/day=ヒトにおける 6g/day に相当)の3群に分けてメロペネムによる治療実験を行なった。評価項目は生存率、血中及び肺内生菌数、気管支肺胞洗浄液(BALF)中の炎症細胞数、肺の病理像、肺胞上皮粘液(ELF)中のメロペネム濃度とした。

【結果】高用量群のマウスでは無治療群と比較して有意に生存期間の延長を認めた[臨床分離株1,2ともに：高用量群vs. 無治療群, $p < 0.01$]。高用量群と通常用量群のマウスの比較では生存期間に有意差は認めなかったが高用量群において生存期間が延長する傾向が見られた。肺内生菌数は

高用量群で有意に減少していた[臨床分離株1: 高用量群vs. 無治療群= $(2.61 \pm 0.33$ vs. $5.11 \pm 0.30)$ log cfu/ml, $P < 0.001$, 臨床分離株2: 高用量群vs. 無治療群= $(3.56 \pm 0.15$ vs. $5.28 \pm 0.19)$ log cfu/ml, $P < 0.001$]、[臨床分離株1: 高用量群vs. 通常用量群= $(2.61 \pm 0.33$ vs. $4.28 \pm 0.31)$ log cfu/ml, $P < 0.01$, 臨床分離株2: 高用量群vs. 通常用量群= $(3.56 \pm 0.15$ vs. $4.41 \pm 0.15)$ log cfu/ml, $P < 0.05$]。また高用量群では無治療群と比較して、血中生菌数も有意に減少していた[臨床分離株1: 高用量群vs. 無治療群= $(1.72 \pm 0.12$ vs. $4.37 \pm 0.17)$ log cfu/ml, $P < 0.001$, 臨床分離株 2: 高用量群vs. 無治療群= $(1.97 \pm 0.23$ vs. $4.23 \pm 0.14)$ log cfu/ml, $P < 0.001$]、[臨床分離株1: 高用量群vs. 通常用量群= $(1.72 \pm 0.12$ vs. $3.27 \pm 0.32)$ log cfu/ml, $P < 0.05$]。BALF中の炎症細胞数は高用量群において無治療群と比較して有意に減少していたが[高用量群vs. 無治療群= $(5.44 \pm 0.11$ vs. $6.13 \pm 0.13)$ log cells/ml, $P < 0.01$]通常用量群と無治療群間では有意差を認めなかった。肺の病理像では用量依存性に炎症は改善傾向を認めた。ELF中のメロペネム濃度の時間推移(メロペネム投与5、15、30、60分後に測定)を測定した結果、高用量群においては、メロペネム投与後85分間 $16\mu\text{g/ml}$ 以上を維持できていたのに対し、通常用量群においては投与直後から一度も $16\mu\text{g/ml}$ を超えることはなかった。ELF中のメロペネム濃度は高用量群でTAMが23.6%、通常用量群で0%という結果であった。

【考察】メロペネムを含む β ラクタム系の薬剤の効果は感染症の原因菌のMICと細胞外液中の薬剤濃度の比較によって予測することができる。また、肺炎においては、病原菌は細胞間質だけでなく肺胞表面にも存在しているためELF中の薬剤濃度も治療効果を予測する上で重要な指標となることがわかっている。メロペネムはTAMが20-30%のとき静菌的作用を持ち、40-50%のとき殺菌的作用を持つが、メロペネムのMIC= $16\mu\text{g/ml}$ のメロペネム耐性緑膿菌を使用した今回の実験においては高用量群で血中のメロペネム濃度のTAMが24.7%、ELF中のメロペネム濃度のTAMが23.6%であり、この結果は高用量群において良好な治療効果が得られたことを支持するものである。今回の実験ではMIC= $16\mu\text{g/ml}$ のメロペネム耐性緑膿菌を使用した。日本を含む多くの国々でメロペネムのMIC₉₀は緑膿菌の場合 $16\mu\text{g/ml}$ 以下となっている。そのため、高用量メロペネム(6g/day)は多くの国々における90%以上の緑膿菌に対して治療効果が期待できることを示唆している。臨床の現場において、高用量のメロペネムは初期治療の失敗が許されない緑膿菌による重症肺炎や肺膿瘍、嚢胞線維症、特発性肺線維症など肺への薬剤移行が限られている疾患への適応が考えられる。

(備考) ※日本語に限る。2000字以内で記述。A4版。