

# 抗菌薬の投与時間

藤田保健衛生大学病院

作成者 救急総合内科 都築 誠一郎

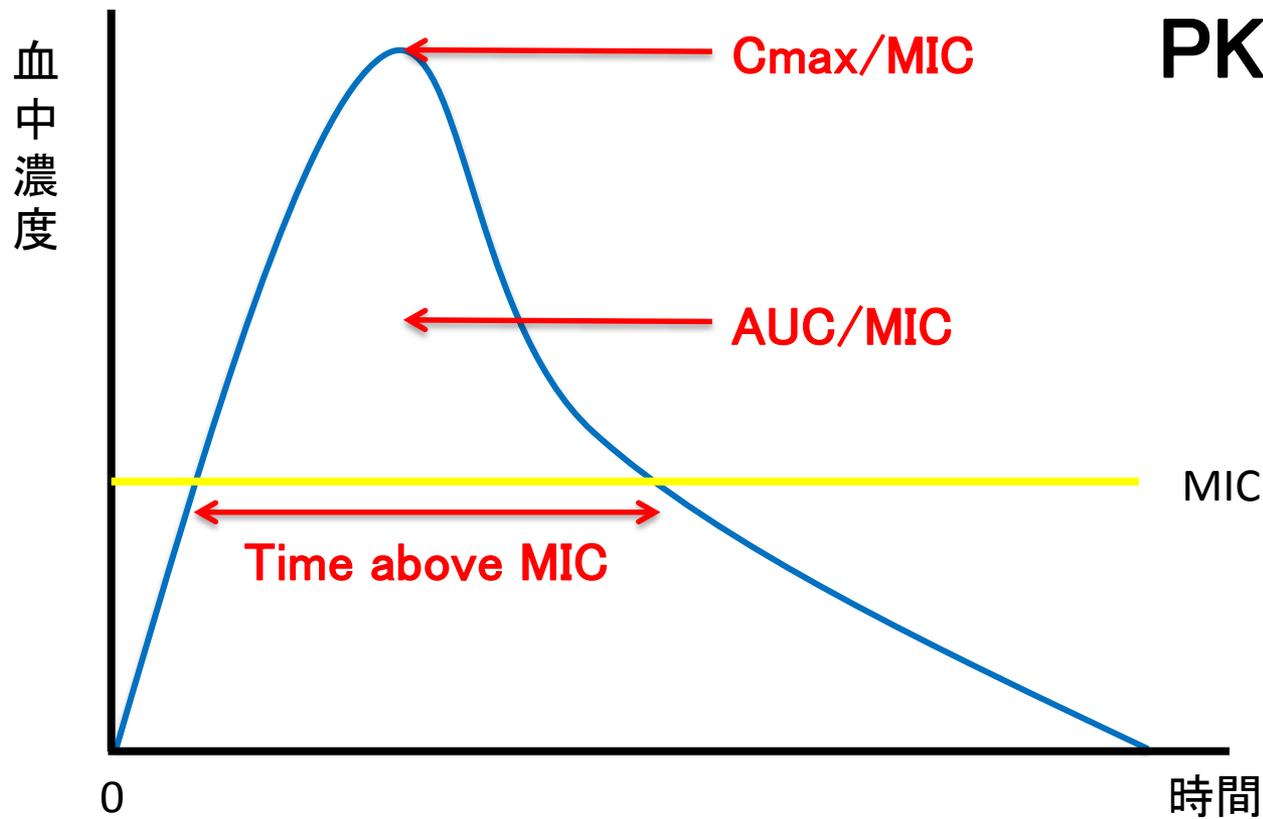
監修 救急総合内科 植西 憲達

分野：感染症  
テーマ：治療

# 症例

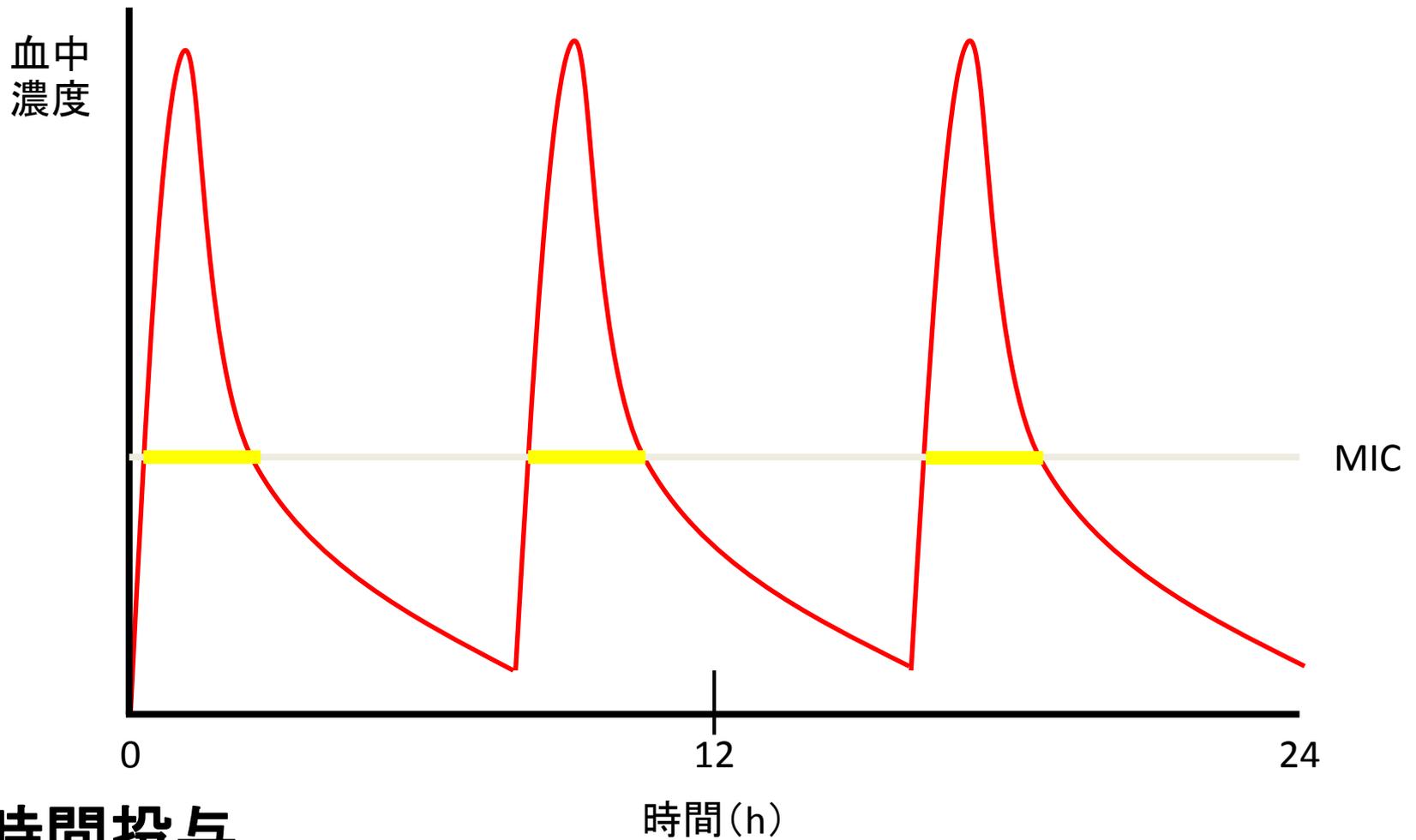
- 生来健康の68歳男性
- 外傷性くも膜下出血、多発肋骨骨折、骨盤骨折で挿管・人工呼吸器管理中の患者
- 人工呼吸器装着5日目から膿性痰が増加し、喀痰グラム染色を施行したところ小型のグラム陰性桿菌を多数認められた
- 人工呼吸器関連肺炎（VAP）と判断しPIPC/TAZで治療開始した

**抗菌薬の投与時間はどのくらいかけるとよいだろうか？**



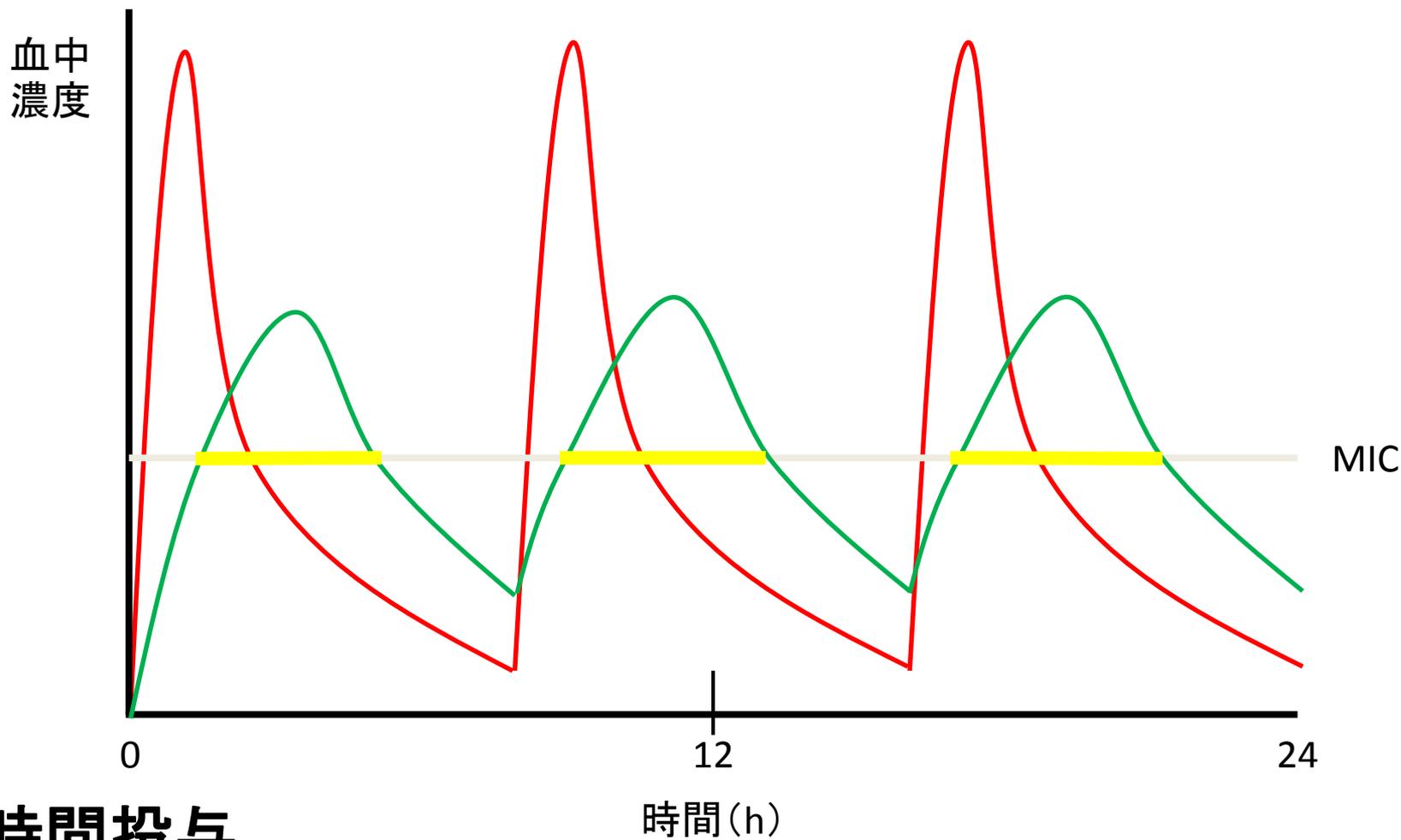
- 濃度依存性抗菌薬 ( $C_{max}/MIC$  や  $AUC/MIC$ )  
⇒ 1回で**高用量**投与が基本
- 時間依存性抗菌薬 (**Time above MIC**)  
⇒ **頻回投与**が基本

時間依存性抗菌薬は短時間投与では頻回に投与したとしても半減期が短くMICを下回る時間が多くなる



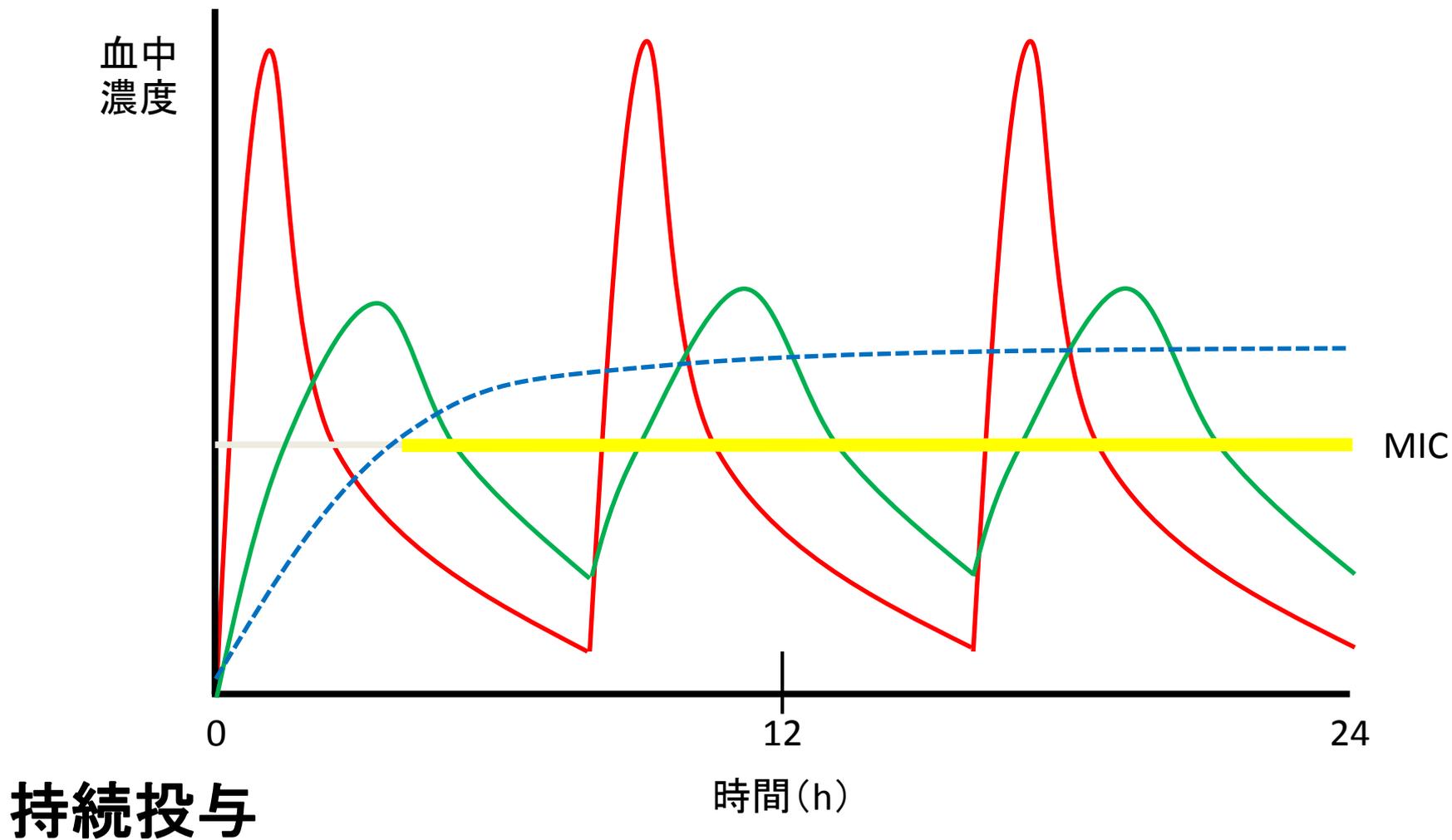
短時間投与

長時間投与ではtime above MICが長くなり  
理論上短時間投与よりも効果があると考えられる



長時間投与

# 持続投与を行えばさらに効果がよくなる可能性は？



# Clinical Question

- 時間依存性抗菌薬は投与時間を長くした方が効果がよいのか？
- 持続投与まで行った方がよいのか？

# $\beta$ ラクタム系抗菌薬の RCT のメタアナリシス

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Does prolonged  $\beta$ -lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials

Pranita D Tamma<sup>1\*</sup>, Nirupama Putcha<sup>2</sup>, Yong D Suh<sup>3</sup>, Kyle J Van Arendonk<sup>4</sup> and Michael L Rinke<sup>5</sup>

長時間投与 vs 短時間投与

長時間投与を行っても死亡率の低下は認めない  
(n = 982; RR 0.92; 95% CI:0.61-1.37)

臨床的効果も有意差なし (n = 1380; RR 1.00  
95%CI:0.94-1.06)

抗菌薬や感受性、重症度も様々であり比較が  
難しい

# A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent $\beta$ -Lactam Infusion in Severe Sepsis

Joel M Dulhunty, Jason A Roberts, Joshua S Davis, Steven A R Webb, Rinaldo Bellomo, Charles Gomersall, Charudatt Shirwadkar, Glenn M Eastwood, John Myburgh, David L Paterson, Therese Starr, Sanjoy K Paul, and Jeffrey Lipman

## 多施設のRCT

18歳以上のICU管理が必要なsevere sepsis患者で  
PIPC/TAZ, MEPM, ticarcillin-clavulanateの24時間持続  
投与 (n=212)と30分での間欠投与 (n=220)を比較

|                         | 持続投与群 (n=212) | 間欠投与群 (n=220) |
|-------------------------|---------------|---------------|
| 年齢(歳)                   | 64 (54-72)    | 65 (53-72)    |
| APACHE II score         | 21 (17-26)    | 20 (16-25)    |
| 投与薬剤                    |               |               |
| PIPC/TAZ                | 147 (69.3)    | 157 (71.4)    |
| MEPM                    | 63 (29.7)     | 60 (27.3)     |
| Ticarcillin-clavulanate | 2 (0.9)       | 3 (1.4)       |

28日時点でのICUフリー期間 (Primary outcome)

18日 vs 20日 (P=0.38)

90日生存率

74.3% vs 72.5% (HR0.91 95%CI 0.63-1.31 P=0.61)

抗菌薬投与後14日目の臨床的改善

52.4% vs 49.5% (OR1.12 95%CI 0.77-1.63 P=0.56)

合併症

9.4% vs 12.7% (P=0.28)

**有意差なし**

状態悪化後最大24時間後に介入されていたり、ICU退室の  
時点で介入終了となるため過少評価されたかもしれない  
起炎菌が判明したのは19%であり感受性による違いの  
評価ができていない

Ellie J. C. Goldstein, Section Editor

# CarbapenemsとPIPC/TAZのメタアナリシス

Clinical Outcomes With Extended or Continuous Versus Short-term Intravenous Infusion of Carbapenems and Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis

Matthew E. Falagas,<sup>1,2,4</sup> Giannoula S. Tansarli,<sup>1</sup> Kazuro Ikawa,<sup>3</sup> and Konstantinos Z. Vardakas<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), <sup>2</sup>Department of Internal Medicine-Infectious Diseases, Mitera Hospital, Hygeia Group, Athens, Greece;

<sup>3</sup>Department of Clinical Pharmacotherapy, Hiroshima University, Japan; and <sup>4</sup>Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts

CarbapenemsとPIPC/TAZの長時間投与(3時間以上)/持続投与(24時間)と間欠投与(20-60分)でのClinical Outcomesを比較した14論文(n=1229)を解析

Retrospective: 8, Prospective: 3, RCT: 3

Carbapenem: 6, PIPC/TAZ: 7, Both: 1

カルバペネムは有意差ないものの死亡率が低下傾向  
(RR 0.66; 95% CI:0.34–1.30)

PIPC/TAZで有意に死亡率が低下  
(RR 0.55; 95% CI:0.34–0.89)

長時間投与で有意に死亡率が低下  
(RR 0.63; 95% CI:0.41–0.95)

持続投与で有意に死亡率が低下  
(RR 0.50; 95% CI:0.26–0.96)

RCTが少なく、併用薬剤があるものもある

短時間投与群の方が総投与量が少ない研究も  
含まれている

# まとめ

- $\beta$ -ラクタム系抗菌薬全体では長時間/持続投与は短時間投与と有意差はないとの考えが主流
- PIPC/TAZやカルバペネムは長時間/持続投与が予後を改善させる可能性がある

**どのような状況なら効果があるだろうか？**

# Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy

Thomas P. Lodise, Jr.,<sup>1,2</sup> Ben Lomaestro,<sup>3</sup> and George L. Drusano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy Practice, Albany College of Pharmacy, <sup>2</sup>Ordway Research Institute, and <sup>3</sup>Department of Pharmacy, Albany Medical Center Hospital, Albany, New York

緑膿菌感染に対するPIPC/TAZの長時間(4時間)投与群(n=102)と短時間(30分)投与群(n=92)を単施設で後ろ向きに解析

APACHE II  $\geq 17$ の患者では

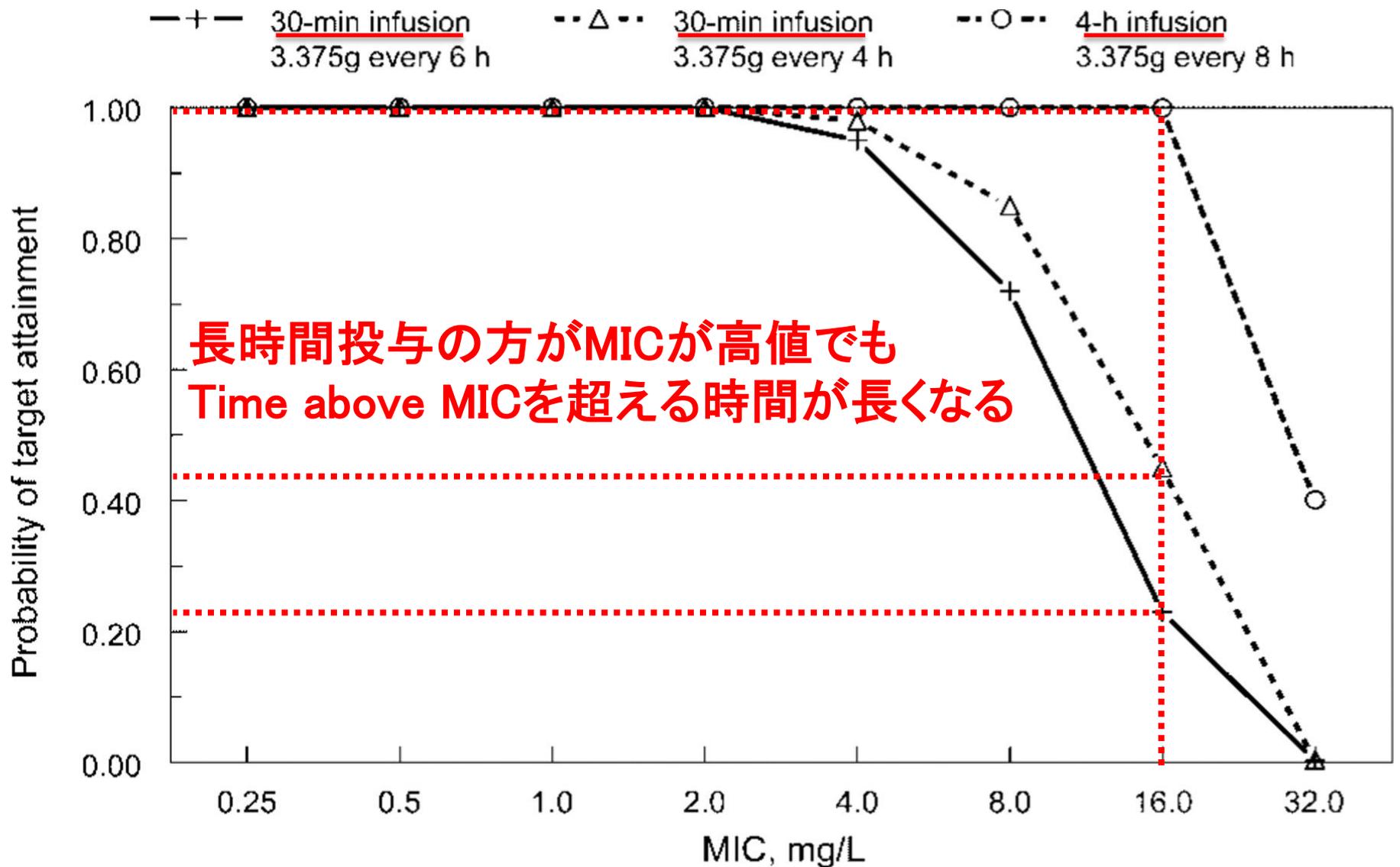
14日死亡率が長時間投与群で有意に低い

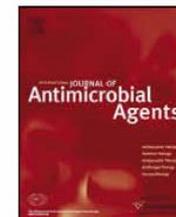
12.2% vs 31.6% (p=0.04)

平均入院日数が長時間投与群で有意に短い

21 days vs 38 days (p=0.02)

# Time above MICを超える割合





Short communication

Clinical cure of ventilator-associated pneumonia treated with piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion

Leonardo Lorente<sup>a,\*</sup>, Alejandro Jiménez<sup>b</sup>, María M. Martín<sup>a</sup>, José Luis Iribarren<sup>a</sup>, Juan José Jiménez<sup>a</sup>, María L. Mora<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Intensive Care Unit, Hospital Universitario de Canarias, Ofra s/n, La Cuesta, La Laguna 38320, Tenerife, Spain

<sup>b</sup> Research Unit, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain

ICU入室している18歳以上のPIPC/TAZに  
感受性のあるGNRによるVAP患者

PIPC/TAZの24時間持続投与群 (n=37) と30分投与群  
(n=46) を後ろ向きに検討

ICU入室時のAPACHE II スコアは  
16.1 vs 16.2 と有意差なし

| Characteristic   | Continuous infusion (n = 37) | Intermittent infusion (n = 46) | P-value |
|--|------------------------------|--------------------------------|---------|
| <u>Cure of VAP [n (%)]</u>                                     | 33/37 (89.2)                 | 26/46 (56.5)                   | 0.001   |
| Cure of VAP when MIC = 4 µg/mL [n (%)]                         | 18/20 (90.0)                 | 19/25 (76.0)                   | 0.20    |
| Cure of VAP when MIC = 8 µg/mL [n (%)]                         | 8/9 (88.9)                   | 6/15 (40.0)                    | 0.02    |
| Cure of VAP when MIC = 16 µg/mL [n (%)]                        | 7/8 (87.5)                   | 1/6 (16.7)                     | 0.02    |
| <u>Mortality rate [n (%)]</u>                                  | 8 (21.6)                     | 14 (30.4)                      | 0.46    |
| <u>Duration of mechanical ventilation [mean (S.D.)] (days)</u> | 17.97 (10.19)                | 21.65 (18.08)                  | 0.61    |
| <u>ICU stay [mean (S.D.)] (days)</u>                           | 21.81 (12.34)                | 25.61 (19.84)                  | 0.62    |

| Variable  | OR (95% CI)                 | P-value <sup>a</sup> |
|---|-----------------------------|----------------------|
| Type of PIP/TAZ infusion (continuous) <sup>b</sup>                            | 7.42 (1.96–37.42)           | 0.001                |
| Type of PIP/TAZ infusion (continuous) <sup>b</sup> when MIC = 4 µg/mL         | 2.78 (0.42–31.67)           | 0.41                 |
| Type of PIP/TAZ infusion (continuous) <sup>b</sup> when <u>MIC = 8 µg/mL</u>  | <u>10.79</u> (1.01–588.24)  | 0.049                |
| Type of PIP/TAZ infusion (continuous) <sup>b</sup> when <u>MIC = 16 µg/mL</u> | <u>22.89</u> (1.19–1880.78) | 0.03                 |

死亡率、人工呼吸器装着期間、ICU滞在日数は有意差なし  
**VAPの治癒**は持続投与で有意に改善

89.2% vs 56.5% P=0.001

**MIC値が高い菌ほど持続投与群の方が効果あり**  
ランダム化しておらずPIPC/TAZの血中濃度測定がなく  
腎不全患者も除いている

- **重症緑膿菌感染症**
- **耐性が疑われるGNRによるVAP**

上記の場合はPIPC/TAZの長時間投与や持続投与の方がよい可能性がある

# MEPM持続投与の有効性

RESEARCH

Open Access

Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial

Ivan Chytra<sup>1\*</sup>, Martin Stepan<sup>1</sup>, Jan Benes<sup>1</sup>, Petr Pelnar<sup>1</sup>, Alexandra Zidkova<sup>1</sup>, Tamara Bergerova<sup>2</sup>, Richard Pradl<sup>1</sup> and Eduard Kasal<sup>1</sup>

単施設のオープンラベルRCT

ICU管理が必要な敗血症患者

MEPM24時間持続投与群 (n=106) と間欠投与群 (n=108) で比較

Primary outcomes: 臨床的・微生物学的改善

臨床的改善は有意差なし

83.0% vs 75.0% (p=0.180)

**微生物学的改善**は持続群で有意に高い

90.6% vs 78.4% (p=0.020)

**腹腔内感染症**は持続投与群で高い改善傾向

83.3% vs 55.6% (p=0.063)

副作用は両群で有意差なし

**少なくとも間欠投与と同等の  
効果と安全性がある**

盲目化されていない単施設研究で約半数で抗菌薬の  
併用がされている

敗血症発症から介入開始までの時間が不明

# 長時間投与か持続投与か

長時間投与と持続投与を比較した文献は存在しない

Time above MICが以下の場合に殺菌効果が最大に近づくと言われている

- セファロスポリン > 60～70%
- ペニシリン > 50%
- カルバペネム > 40%

24時間MIC値を越えている必要はなく長時間投与と持続投与の管理しやすい方法でよいと考えられる

# 症例の経過

- 腎機能障害もないためPIPC/TAZ4.5g/回（4時間投与）1日4回で治療を開始した
- 翌日の喀痰グラム染色で菌は有意に減少していたため投与を継続した
- 後日喀痰培養から緑膿菌が発育しPIPC/TAZのMICは16であったが経過は良好であり、感受性検査をもとに抗菌薬のde-escalationを行い肺炎は改善した

# Take Home Message

- 長時間/持続投与は短時間投与と同等の安全性と効果がある
- PIPC/TAZは「重症緑膿菌感染症」や「耐性が疑われるGNRによるVAP」で長時間投与や持続投与を行ってみる価値はある
- MEPMは「腹腔内感染症」で持続投与を行ってみる価値はある
- 長時間投与と持続投与の比較はないが管理しやすい方法でよいと考えられる