



## 重症患者に対するピペラシリン/タゾバクタムおよびメロペネムの長時間投与は薬物動態・薬力学および患者転帰の改善をもたらすか？ — DALI 試験の解析

Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort. Abdul-Aziz MH.et al.: J Antimicrob Chemother, 2015

### 背景

集中治療室（ICU）でβラクタム系抗生物質の投与を受けている重症患者において、薬物動態（PK）/薬力学（PD）に関する最も重要な指標は、非結合型薬物濃度が最小発育阻止濃度（MIC）を上回っている時間である。シミュレーション試験では、間欠的ボーラス投与（IB）に比べて、長時間投与（持続投与または extended infusion）により至適曝露量を達成できることが示されている。前臨床の PK/PD データにもかかわらず、臨床比較試験では、IB 投与に対する長時間投与の利点は明確には示されていない。最近実施されたメタアナリシス 4 件において、長時間投与による臨床的治癒率および生存率の改善が報告されているが、この併合分析にはレトロスペクティブ研究と非無作為化研究が含まれている。

### 目的

本研究では、DALI（Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients）試験のデータを用いて、ピペラシリン/タゾバクタムおよびメロペネムの長時間投与と IB 投与の間で、最適な PK/PD アウトカムの達成能力を比較した。副次的目的として、臨床転帰および 30 日生存率を比較した。

### 方法

DALI 試験は、重症患者を対象にβラクタム系抗生物質の濃度を検討するプロスペクティブ、国際共同、PK、時点有病率試験であった。本研究では DALI 試験の事後分析を実施した。長時間投与または IB 投与によりピペラシリン/タゾバクタムまたはメロペネムを投与された患者を対象とした。ICU 滞在中に体外式の腎補助を受けた患者は除外した。

### 結果

DALI 試験の被験者 211 例のうち、182 例が組み入れ基準を満たした。115 例で IB 投与が行われ、残りの患者では長時間投与が行われた。患者の 70% が呼吸器感染の治療を受けていた。非結合型薬物濃度が MIC を上回った時間が 50% 以上であった患者は、全体で 89% であった。

いずれの PK/PD 指標に関しても、全般的に、長時間投与を受けた患者における目標達成率は、IB 投与を受けた患者よりも高かった。呼吸器感染の治療を受けた患者では、長時間投与による 30 日生存率が、IB 投与と比較して有意に優れていた（86.2% 対 56.7%、マン・ホイットニーの U 検定、 $P=0.012$ ）。Sepsis-related Organ Failure Assessment（SOFA）スコアが 9 以上の患者では、長時間投与を受けた患者のほうが、IB 投与を受けた患者よりも臨床的治癒率が高かった（73.3% 対 35.0%、同、 $P=0.035$ ）。

### 結論

ICU でピペラシリン/タゾバクタムおよびメロペネムのβラクタム系抗生物質による治療を受ける重症患者においては、長時間投与のほうが IB 投与よりもベネフィットが高いと考えられる。特に、呼吸器感染の治療を受ける患者ではこのベネフィットが高い。本研究は、重症患者に対する長時間投与を支持するさらなる PK/PD データおよび臨床転帰データを提供するものである。