肝硬変のある重症患者における β-ラクタム薬血清中濃度 ― 症例対照研究

Serum β-lactam concentrations in critically ill patients with cirrhosis: a matched case-control study.
Lheureux O.et al.: Liver Int, 2015

背　景

細菌感染は、肝硬変による入院患者の死因として最も多い。通常、β- ラクタム系抗生物質が第一選択となり、その治療効果に関する最良の薬理学的予測因子は、血清中薬物濃度が最小発育阻止濃度（MIC）を上回る時間の長さである。肝硬変がβ- ラクタム系抗生物質の薬物動態に及ぼす影響はほとんど明らかになっていないが、肝硬変患者では薬物クリアランスの低下により薬物動態が変化している可能性がある。

本研究を実施した ICU では、治療薬物モニタリングが日常的に実施されている。

目　的

肝硬変のある重症患者において、広域β- ラクタム系抗生物質であるピペラシリン / タゾバクタム（TZP）またはメロペネム（MEM）の薬物動態および薬物濃度が変化するか否か、肝硬変のない重症患者と比較し、検討した。

方　法

今回の症例対照研究では、2011 年 1 月～ 2011 年 12 月にベルギー・ブリュッセルに所在する大学病院の ICU（35 床）にて、敗血症と診断され、TZP または MEM を投与された肝硬変患者の治療薬物モニタリングを再検討した。対照は、抗生物質の種類・用量、腎機能、臓器障害の程度を一致させた肝硬変のない患者とした。

治療薬物モニタリングに用いる血液検体は、薬剤投与直前および点滴開始から 2 時間後の 2 回、採取した。各治療薬物モニタリングでは、薬物濃度が緑膿菌に対する目標 MIC の 4 倍以上、8 倍未満となれば「適正」と定義した。

結　果

肝硬変患者 38 人および肝硬変のない対照患者 38 人を一致させた。肝硬変患者のうち 16 人に TZP、22 人に MEM が投与された。MEM を投与した肝硬変患者では、対照患者よりも分布容積が小さかった（P＝0.05）。TZP を投与した肝硬変患者では、対照患者よりも抗生物質クリアランスが低かった（P＝0.009）。肝硬変患者では対照患者に比較して、両剤の血清中濃度が適正よりも高濃度であった患者の割合が高く、特に TZP を投与した患者で顕著であった。

結　論

β- ラクタム系抗生物質の標準的治療により、肝硬変患者の約 3 分の 2 では、肝硬変のない患者と比較して血清中薬物濃度が上昇した。これは TZP でより顕著であり、おそらくクリアランスの低下が原因と思われる。肝硬変のある重症患者にβ- ラクタム系抗生物質を投与する場合は、全例で治療薬物モニタリングを日常的に実施すべきである。