

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2012年1月4日放送

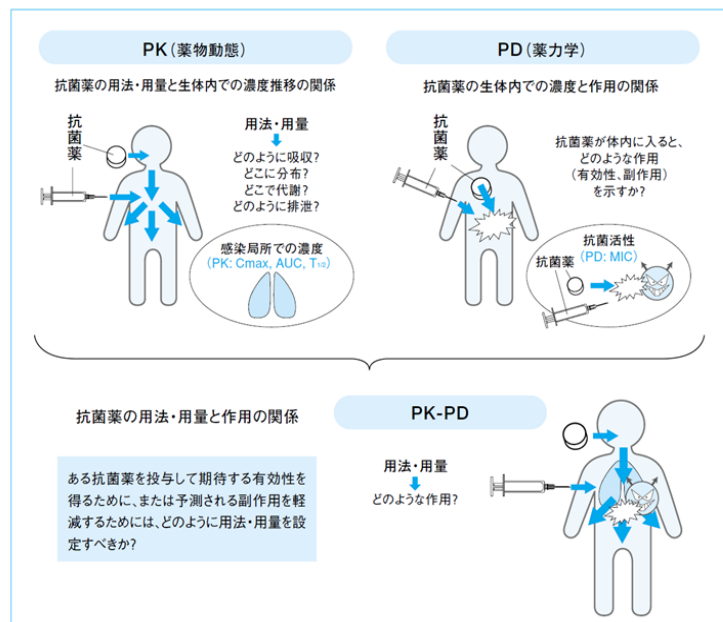
「抗菌薬のPK-PD」

愛知医科大学大学院 感染制御学教授
三嶋 廣繁

抗菌薬のPK-PDとは

薬物動態を解析することにより抗菌薬の有効性と安全性を評価する考え方は、アミノ配糖体系薬などの副作用を回避するための薬物血中濃度モニタリング（TDM）の分野で発達してきました。

近年では、耐性菌の増加、コンプロマイズド・ホストの増加、新規抗菌薬の開発の停滞などもあり、現存の抗菌薬をいかに科学的に使用するかが重要な課題となっており、その課題達成のために pharmacokinetics-pharmacodynamics、略して PK-PD 研究は重要な意義を持っています。PK とは薬物動態、生体内での抗菌薬の濃度の推移、PD とは薬力学、生体内での抗菌薬の作用のことで、PK-PD とは薬物動態と薬力学を組み合わせ、薬剤の有効性や安全性を評価する考え方です。PK-PD は、抗菌薬の臨床効果が最大限得られるように、最適な用法・用量を設定するための指標となります。

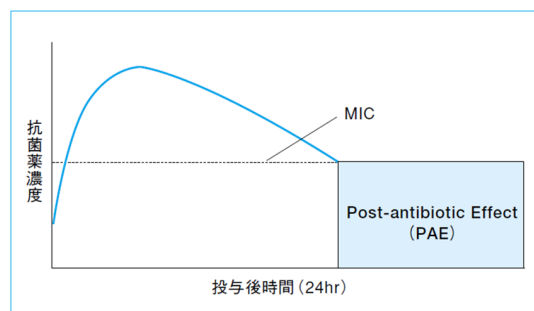


抗菌薬の殺菌作用

抗菌薬の殺菌作用には濃度依存性と時間依存性の2種類があり、抗菌薬の効果および用法・用量の設定に大きな影響を与えます。

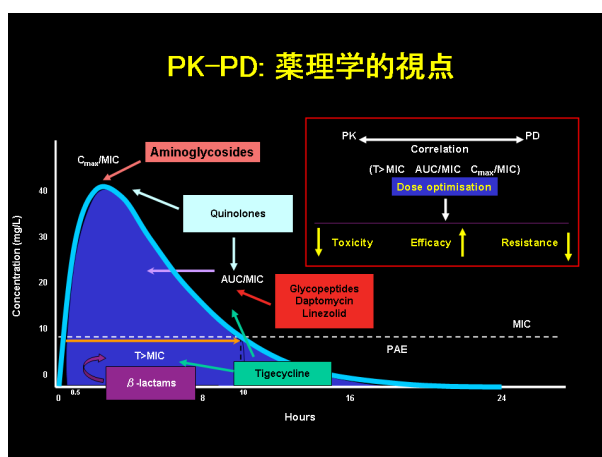
濃度依存性タイプでは、濃度を高めると濃度依存的に殺菌作用を示します。濃度依存性タイプの抗菌薬としては、キノロン系薬やアミノ配糖体系薬が挙げられます。

一方、時間依存性タイプでは、濃度を上げるよりは細菌に触れている時間が重要なタイプであり、時間の経過とともに殺菌作用を示します。時間依存性タイプの抗菌薬としては、 β -ラクタム系薬が挙げられます。



PAE

また、post-antibiotic effect (PAE)の有無も効果に影響を与えていると考えられています。PAEは、抗菌薬の血中濃度がMIC以下あるいは消失しても持続してみられる細菌の増殖抑制作用を言います。グラム陽性菌に対してはいずれの抗菌薬もPAEを示しますが、グラム陰性菌に対するPAEはアミノ配糖体系薬、キノロン系薬などには存在しますが β -ラクタム系薬はカルバペネム系薬を除き、ほとんど存在しません。PAEを示さない抗菌薬では常に有効濃度を維持できる投与間隔を設定する必要があります。



PK-PD パラメータ

PKパラメータとしては、薬剤を投与した後の最高血中濃度(ピーク濃度)を表す C_{max} 、薬物血中濃度の時間経過を表したグラフで薬物血中濃度-時間曲線と時間軸によって囲まれた部分の面積である「血中濃度曲線下面積」のAUC (Area Under the Curve)、血中の薬物濃度が50%に減少するのに要する時間である半減期 $T_{1/2}$ があります。

PDパラメータとしては、最小発育阻止濃度MICがあります。MIC値は、一定量の細菌に対して種々の抗菌薬を作用させて18時間以上培養した後、目視により混濁が認められない抗菌薬の最も低い濃度です。

PK-PD パラメータとしては、 C_{max}/MIC 、 AUC/MIC 、 $\%T>MIC$ があることが示されています。

$\%T>MIC$ は 24 時間の中で抗菌薬の血中濃度が MIC を超えている時間の割合をあらわします。 $\%T>MIC$ を延長させるには、1 回投与量を増やすことよりも 1 日量を分割し、投与回数を増やすことが重要となります。ただし、髄液中など抗菌薬の移行しにくい部位をターゲットとする場合は、投与回数を増やすだけでは十分ではなく、1 回投与量を増やす必要があると考えられます。

抗菌効果	PK-PDパラメータ	抗 菌 薬
濃度依存性殺菌作用と長い持続効果	AUC/MIC C_{max}/MIC	キノロン系薬、アミノグリコシド系薬
時間依存性殺菌作用と短い持続効果	$T>MIC$	カルバペネム系薬、セフェム系薬、モノバクタム系薬、ペニシリン系薬
時間依存性殺菌作用と長い持続効果	AUC/MIC	アジスロマイシン、クラリスロマイシン、テトラサイクリン系薬、バンコマイシン

1) Craig WA : Clin Infect Dis, 26 (1), 1-10, 1998より一部改変

C_{max} は、1 回投与量に相関します。アミノ配糖体系薬やキノロン系薬などの濃度依存性抗菌薬は PAE を有するため、抗菌薬が細菌と接触後に除かれても一定時間は抗菌作用が持続して細菌の増殖が抑制されます。PAE は、 C_{max}/MIC と相関するため、 C_{max} が高いほど効果が高くなります。例えば、ほとんどのアミノ配糖体系薬では添付文書に 1 日 2 回投与と記載されていますが、1 日量を 2 回に分割するよりも 1 回で投与した方が効果が高まります。

AUC/MIC は、1 日の投与量に相関します。1 日 1 回投与であれば、 AUC は C_{max} と相関するため、1 回投与量を高めることにより、 C_{max}/MIC とともに AUC/MIC も高まります。

PK-PD パラメータとターゲット値

動物感染モデルによって検討された結果では、効果を予測するいくつかの目標値が示されています。目標値としては、細菌の増殖抑制作用が得られる値である増殖抑制作用や最大の殺菌作用が得られる値である最大殺菌作用などがあります。これらの目標値は、感染症の種類や菌の種類、感染症患者の免疫状態、同系統の薬剤間などで差があることが示唆されており、現在様々な研究結果が報告されていますが、まだ一定の評価が得られていないのが現状です。しかし、多くの論文から得られる目標値を有効性の目安とすることは可能となっています。

目標値の設定にあたっては、宿主の病態レベルも重要であり、コンプロマイズド・ホストに起きた感染症では、患者自らの生体防御能で原因菌を排除できないため難治化しやすいので、治療はより強力に行う必要があるため、PK-PD パラメータの目標値は、増殖抑制作用が期待できる値ではなく最大殺菌作用が期待できる値とすることが求められています。

また、蛋白と結合していない遊離型薬物のみが細胞膜を通過して作用部位に達し薬理効果（抗菌作用）を発現するため、PK-PD パラメータの値を算出する際には基本的には

遊離型濃度で検討することが重要です。

ペニシリン系薬、セフェム系薬、カルバペネム系薬は、時間依存的な殺菌作用を示し、 $\%T > MIC$ が効果と相関します。

ペニシリン系薬では、 $\%T > MIC$ が 30%以上で増殖抑制作用、50%で最大殺菌作用、セフェム系薬では、 $\%T > MIC$ が 40%以上で増殖抑制作用、60~70%で最大殺菌作用、カルバペネム系薬では、 $\%T > MIC$ 20~30%で増殖抑制作用、 $\%T > MIC$ 35~50%で最大殺菌作用が得られることが報告されています。グラム陽性菌とグラム陰性菌では目標値が異なる報告もあり、ペニシリン系薬やセフェム系薬を使用した場合、PAEを示さないグラム陰性菌では、 $\%T > MIC$ が 30~40%で増殖抑制作用、70%以上で最大殺菌作用を示すことが示唆されています。これに対して、PAEを有するグラム陽性菌では、ペニシリン系薬やセフェム系薬では $\%T > MIC$ が 40~50%で最大殺菌作用を示すことが示唆されています。

また、 β -ラクタム系薬では、十分な $\%T > MIC$ を確保する手段の一つとして点滴時間を延長させるという方法があります。しかし、24 時間持続点滴では、安全性や原因菌の MIC を考慮して行う必要があります。例えば 24 時間点滴を行った場合、血中濃度が上がりやすく、MIC 値以上の血中濃度に到達させるためには1日の用量を多くする必要があります。MIC 値が高い場合には保険適応で認められている1日投与量以上の量が必要となるケースもでてくるため、効果および安全性の面から慎重に実施する必要があります。

キノロン系薬は濃度依存的な作用を示し、効果と相関する PK-PD パラメータは、AUC/MIC や C_{max}/MIC であることが報告されています。肺炎球菌感染症患者に対して効果が期待できる目標値は少なくとも AUC/MIC が 30 以上、グラム陰性菌やブドウ球菌感染症患者では AUC/MIC が 100~105 以上および C_{max}/MIC が 8~10 以上であることが報告されています。

各種抗菌薬のPK-PDパラメータとターゲット値

抗菌薬の種類	PK-PDパラメータ	ターゲット値
ペニシリン系薬	Time above MIC	$\geq 30\%$ (増殖抑制作用) $\geq 50\%$ (最大殺菌作用)
セフェム系薬	Time above MIC	$\geq 40\%$ (増殖抑制作用) $\geq 60\sim 70\%$ (最大殺菌作用)
モノバクタム系	Time above MIC	不詳
カルバペネム系薬	Time above MIC	$\geq 20\sim 30\%$ (増殖抑制作用) $\geq 35\sim 40\sim 50\%$ (最大殺菌作用)
キノロン系薬	AUC/MIC	≥ 30 (肺炎球菌) ≥ 125 (ブドウ球菌、グラム陰性菌)

三輪廣繁, ほか・PK/PD理論の応用と限界. 臨床と微生物 2009; 36: 291-297より一部改変

T > MIC値を最大化するために

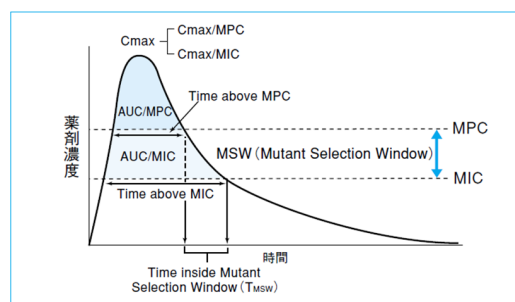
- 1 最も抗菌力の強い抗菌薬を選択する
- 2 投与回数を増やす
- 3 1回量を増加する
- 4 点滴時間を延長する(限定使用)

Mikamo H, et al. Jpn J Antibiot 58:159-167, 2005
Mikamo H, et al. Jpn J Antibiot 58(3):359-367, 2005

塩酸バンコマイシンについては、AUC/MIC が効果と相関するとされており、AUC/MIC が 400 を境として細菌学的効果が顕著に分かれることが示されています。

PK-PD パラメータと耐性菌の抑制

近年、PK-PD に基づいた細菌の薬剤耐性に対する解析も試みられています。耐性菌の出現を防ぐ抗菌薬の使用法を考える上で、抗菌活性の指標として MIC の他に、MPC (Mutant Prevention Concentration) という概念が提唱されている。MPC とは耐性菌を選択しないための濃度で、耐性菌の発現阻止濃度といわれています。また、MPC と MIC の間の範囲を MSW (Mutant Selection Window)、耐性菌選択域と呼びます。この MSW の範囲内では、耐性菌を発現させる可能性が高くなることが報告されており、MSW の範囲内にある時間の割合 (%)、が短いほど耐性菌の発現が少ないとされています。



PK-PD 研究は、基礎的検討および新規薬剤の開発段階における検討は進んできていますが臨床的検討は少ないため、今後の検討が必要であると考えます。