



2014年3月19日放送

「抗菌薬適正使用への薬剤師の関わり」

慶応義塾大学薬学部 実務薬学教授
木津 純子

はじめに

MRSAをはじめとして、多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクター、バンコマイシン耐性腸球菌など種々の薬剤耐性菌が増加し、感染症治療の重要性は以前にも増して大きくなってきています。多くの施設で感染症をマネジメントする Infection Control Team (ICT) が組織されていますが、その中で薬の専門家としての薬剤師が果たすべき役割は益々大きくなってきています。また、医薬分業が推進される中、地域においても感染症治療への薬剤師の貢献が期待されています。

本日は、特に薬剤師の力を発揮できる分野として、「目の前の感染症患者に最適な抗菌薬を適正に使用する」、さらには、「医療施設内において薬剤耐性菌を制御する」活動についてお話ししたいと思います。

抗菌薬の用法・用量の追加・変更

現在、新規抗菌薬の開発はスピードダウンしており、既存の抗菌薬を上手に使い、寿命を延ばす使い方をすることが必須となってきています。

表に最近の抗菌薬の用法・用量の追加や変更状況をお示しました。

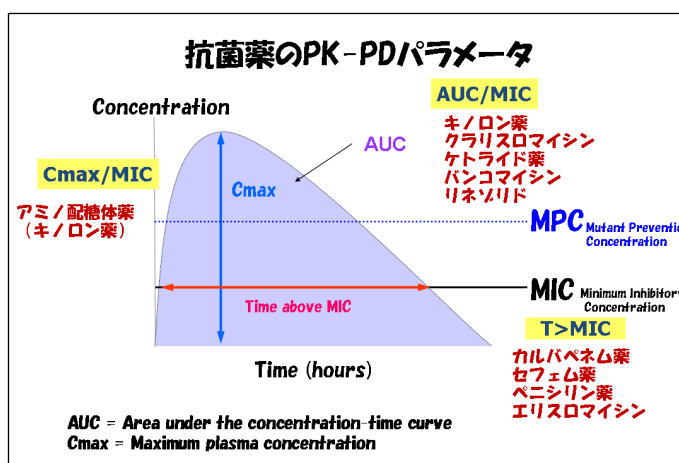
最近の抗菌薬の用法・用量の追加・変更

商品名(一般名)	系統	変更点	承認年月
ハベカシン (アムピシリン)	アミ/配糖体薬 (抗MRSA薬)	1日1回150~200mg	2008年2月
ソラン (タムバクタム・ピペラシリン 1:8)	ペニシリン薬 (配合剤)	配合比変更 1回4.5g、1日3回	2008年7月
クラビット (レボフロキサシン)	キノロン薬	100mg×2~3⇒500mg1日1回に変更	2009年7月
メロベム (メロベナム)	カルバペネム薬	発熱性好中球減少症(FN) 1日3g、3回にわけて(追加)	2010年1月
		重症・難治性感染症 1回1g、1日3gまで(追加)	2011年3月
		化膿性髄膜炎 1日6g、3回にわけて(追加)	2013年12月
パシル・バスフロス(IV) (バスフロキサシン)	キノロン薬	500mg×2⇒重症1000mg×2追加	2010年10月
フィニバックス (ドゥルベナム)	カルバペネム薬	重症・難治性感染症:1回0.5g、1日3回 1回1g、1日量として3gまで	2011年4月
グレースビット (シタフロキサシン)	キノロン薬	50mg×2⇒100mg1日1回追加	2012年1月
ユナシン-S (スルバクタム・アンピシリン1:2)	ペニシリン薬 (配合剤)	1回3g、1日4回追加	2012年8月

アミノ配糖体薬のアルベカシンは、1回 75~100mg を1日2回投与から、1回 150~200mg を1日1回投与に変更されました。また、キノロン薬については、最も使用頻度が高いレボフロキサシンの用法・用量が、1回 100mg、1日2~3回投与から1回 500mg、1日1回投与へと変更されました。その他、パズフロキサシン、シタフロキサシンの用法・用量も変更されています。さらに、カルバペネム薬のメロペネムは、2010年1月に新たな効能として「発熱好中球減少症に、1日3g」が追加され、次いで「重症・難治性感染症に1回1gを上限として、1日3gまで増量可」とされ、昨年12月には「化膿性髄膜炎に1日6g」が追加されました。このように、既存の抗菌薬の使い方が変わってきているのです。

PK-PD パラメータ

近年、抗菌薬の体内動態 Pharmacokinetics と薬力学 Pharmacodynamics の関係、いわゆる PK-PD 理論に基づく抗菌薬の適正使用の推進が叫ばれてきました。先ほどの、多くの抗菌薬の用法・用量の変更も、この PK-PD 理論が背景となっています。こちらに、PK-PD パラメータをお示しします。



アミノ配糖体薬の効果には、最高血中濃度 C_{max} と最小発育阻止濃度 MIC との比が影響します。そのため、有効性をあげるには、アルベカシンのように1回の投与量を多くする必要があります。キノロン薬やバンコマイシンなどは血中濃度時間曲線下面積 AUC と MIC との比が関連します。こちらも1回の投与量を上げて AUC を大きくするのが効果的となります。レボフロキサシンの用法・用量の変更により、AUC、 C_{max} が増大しました。これらの抗菌薬を少量ずつ頻回に投与すると、耐性菌を発現させない濃度 Mutant Prevention Concentration : MPC に達せず、耐性菌が生き残り増殖する可能性があります。耐性菌抑制の面からも1回投与量を増やし、投与回数を減らすことが重要となります。

一方で、カルバペネム薬、セフェム薬などのβラクタム系薬は MIC 以上の時間、Time above MIC : TAM と関連します。この TAM を大きくするには、1回の投与量を増やすより、投与回数を増やす方が効果的となります。このように、感染症を治療するには、抗菌薬の PK-PD のパラメータを考慮した科学的な投与方法を推進することが重要となってきました。

PK-PD 理論の認知度

こちらは日本化学療法学会の評議員を対象として、PK-PD 理論の認知度に関して行ったアンケート調査の結果になります。

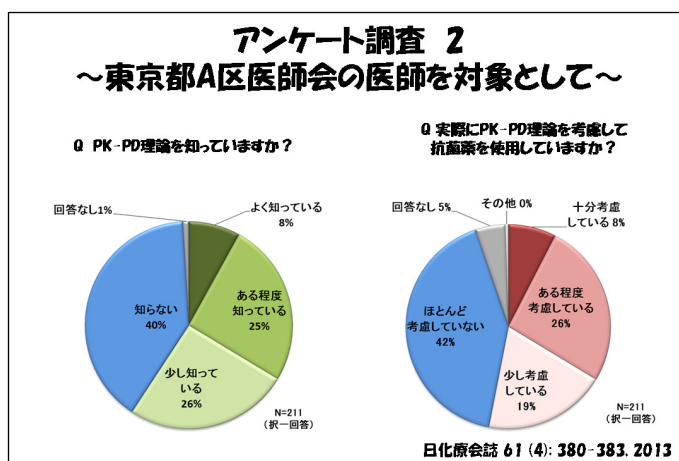
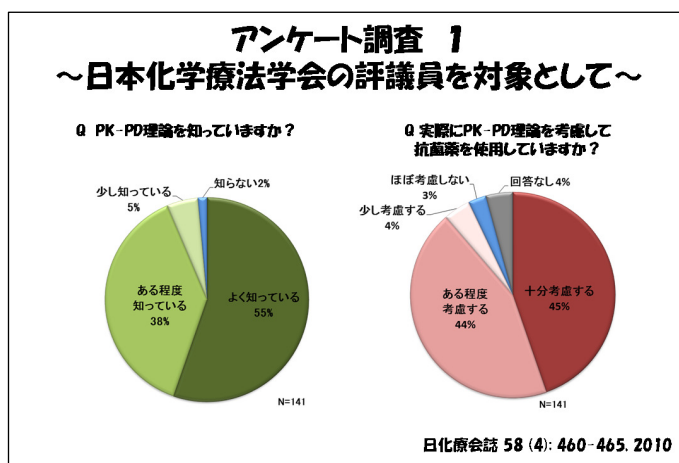
PK-PD 理論については、55%がよく知っている、38%がある程度知っている、93%が知っていると回答しました。抗菌薬を使用する際にも、89%が十分あるいはある程度考慮していると回答し、感染症専門医には PK-PD 理論が広く浸透し、実際の診療にも活かされていることがわかります。

こちらは同じ調査を東京都のある区の医師を対象として行ったものですが、よく知っている、ある程度知っているとの回答をあわせて 33%にとどまっています。また、抗菌薬使用の際も十分あるいはある程度考慮している医師は 34%と約三分の一しかいないという実態が明らかになりました。

感染症治療は病院でのみ行われるわけではありません。医薬分業が推進され、抗菌薬処方が多くが地域の保険薬局で調剤されています。抗菌薬の用法・用量が適正か、PK-PD 理論を理解した薬剤師によるチェックが重要となってくると思います。

治療薬物モニタリング

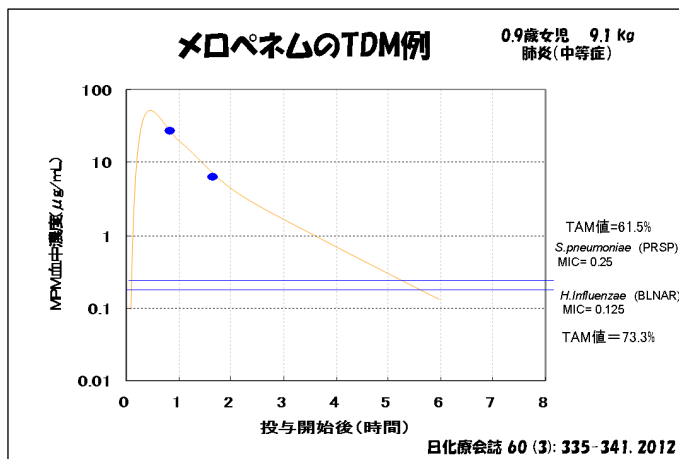
腎機能障害など色々な背景を有する患者さんに、抗菌薬を有効かつ安全に使用するには、実際に抗菌薬の血中濃度を測定し、患者個々に投与設計を行う治療薬物モニタリング TDM が重要となります。最近、日本化学療法学会と日本 TDM 学会の合同で「抗菌薬 TDM ガイドライン」が策定されました。抗菌薬の TDM 総論と、各論としてバンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン、ポリコナゾールなどについて、PK-PD、採血ポイント、目標値、初期投与設計などとともに、腎機能低下時や血液透析時、さらには小児への投与方法などについても具体的に記載されています。従来、TDM は、ともすれば毒性発現回避が中心となりがちでしたが、この TDM ガイドラインでは、有効性を高め、耐性



菌の出現をできるだけ回避する投与法が推進されています。TDM にかかわる薬剤師にとって大変有用性の高いガイドラインだと思います。

一方、抗 MRSA 薬やアミノ配糖体薬以外の抗菌薬は TDM が大変困難なのが実状です。

これは私どものデータですが、0.9 歳児にメロペネムを、体重あたり 20mg を 1 日 3 回 30 分かけて点滴静注した際の血中濃度です。この患者からは MIC 0.25 の肺炎球菌、0.125 のインフルエンザ菌が分離され、TAM はそれぞれ 61.5%、73.3% となります。カルバペネム薬は TAM が 40% 以上で最大殺菌作用が得られると報告

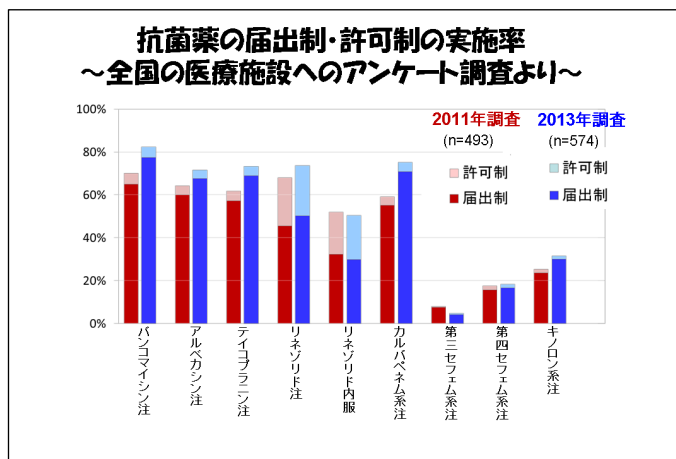


されており、この症例も著効しました。しかしながら、近年の報告では、メロペネムに対し MIC90 が 8.0 のアシネトバクターや 4.0 の肺炎桿菌の分離が報告されており、原因菌によっては、より高用量の投与が必要となります。薬剤師と協力し、カルバペネム薬やキノロン薬の TDM を実施し、個々の患者の PK-PD パラメータを求めることなども検討していただければと思います。また、最近では抗菌薬も多くのジェネリック医薬品が発売されていますが、先発品と同じ PK-PD プロファイルを示すか否かは今後の検討課題の一つと言えましょう。

抗菌薬の管理コントロール

また、医療施設内における薬剤耐性菌の制御に関しても薬剤師の活躍が期待されます。

私どもは、全国の医療施設を地域別、病床数別の 2 段階サンプリング法により抽出した 1,000 施設を対象に、薬剤部門宛にアンケート調査を行いました。1 回目の調査は、医療安全対策推進の一環として「感染防止対策加算」が新設された後の 2011 年 1 月に、2 回目は、2012 年に算定要件が改定された後の 2013 年 8 月に行いました。ICT は 1 回目の調査時には設置率 77% でしたが、2 年半後の 2 回目には 88% に上昇し、とくに、300 床以下の施設で 45% から 72% に上昇し、ICT による感染制御が推進されていることがわかりました。抗菌薬の管理についても、このグラフにありますよう



に、バンコマイシンなどの抗 MRSA 薬やカルバペネム薬は届け出制あるいは許可制が増え、70%以上の施設で導入されていることが明らかとなりました。多くの施設では、ICT の薬剤師が管理に関与していると思いますが、単に数量を管理するだけでなく、検査部と連携し、自施設内で検出された薬剤感受性成績をもとにアンチバイオグラムを作成し、情報提供することが重要となります。さらに、抗菌薬の使用量と薬剤耐性菌の出現頻度などをモニターし解析していくことで、施設全体の抗菌薬使用量の管理コントロール、すなわち Antibiotic Pressure Control を図り、施設全体の薬剤耐性菌の増加を抑制していくことが薬剤師には期待されていると言えます。

日本病院薬剤師会では、感染制御の専門薬剤師制度を創設し、専門薬剤師 242 名、認定薬剤師 805 名を認定しています。また、日本化学療法学会は抗菌化学療法認定薬剤師制度を創設し、現在 423 名が認定されています。日々大きな変貌をとげる感染症治療に、このような専門的知識を備えた薬剤師が活躍することを期待しています。