

PK/PD 解析からみた効果的かつ安全な抗菌薬適正使用

堀 誠 治

PK/PD Analysis and Proper Dosage of Antimicrobial Agents for Effective and Safe Treatment of Infectious Diseases

Seiji HORI

*Department of Pharmacology (I), Jikei University School of Medicine,
3-25-8 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan*

(Received February 19, 2007)

The dosage of antimicrobial agents from PK/PD analysis is now considered important for using these agents effectively and safely. In this paper, I will discuss the proper dosage of antimicrobial agents from the point of PK/PD analysis. I will also discuss the correlation between the safety profile and pharmacokinetic parameters of the agents. It is my hope that all pharmacists will understand the proper use of antimicrobial agents and thus will assure the effective and safe treatment of patients with infectious diseases.

Key words—antimicrobial agent; pharmacokinetics/pharmacodynamics; adverse effect; dosage

1. はじめに

今日、抗菌薬の適正使用が、感染症治療の能率化、耐性菌発現抑制、さらには副作用発現予防の面から注目されている。従来、抗菌薬の用法・用量は、かなりの部分において、経験的に決定されてきた。この用法・用量を科学的に設定することが求められている。そこで、抗菌薬体内動態パラメータ [Pharmacokinetic (PK) パラメータ] と抗菌薬の有する抗菌作用 [Pharmacodynamic (PD) パラメータ] との組み合わせと抗菌薬薬物効果との相関性を検討する PK/PD 解析が行われつつある。そして、そこで得られた PK/PD パラメータ及びそのターゲット値から、抗菌薬の用法・用量を推定することが試みられている。ここでは PK/PD 解析を踏まえ、感染治療の能率化（治療の成功確率を上げる）の観点から、さらには、安全性（副作用を出さない）の観点から、抗菌薬の適正な使用法（用量・用法）を考えてみたい。

2. 抗菌薬と PK/PD パラメータ

抗菌薬による感染症の治療効果は、感染部位における抗菌薬濃度とその抗菌薬の感染症原因菌に対する抗菌活性とのバランスにより決定される。感染部位での抗菌薬濃度は、個々の抗菌薬の有する PK 上の性質により決まることになる (Fig. 1).^{1,2)}

抗菌薬の作用様式をみると、アミノ配糖体薬、キノロン薬のように薬物濃度とともにその効果が増大する濃度依存性殺菌作用を有するものと、 β -ラクタム薬のように作用時間を延長させることによりその効果の増大が期待できる時間依存性殺菌作用を有するものが存在する。そこで、どの抗菌薬の薬物効果が、どの PK/PD パラメータと相関が認められるかが問題となる。体内動態パラメータとしては、通常血中濃度推移のパラメータのうち最高血中濃度 (Cmax) と曲線下面積 (area under the curve, AUC) を用いており、抗菌薬の PD パラメータとしては、通常、最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) を用いている。そこで、これらの組み合わせである PK/PD パラメータとしては、AUC/MIC, Cmax/MIC, さらに、血中濃度が MIC を超えている時間 (time above MIC, TAM, T>MIC) が用いられている (Fig. 2).¹⁾ これらの PK/PD パラメータと薬物効果と相関ある抗菌薬を検討

東京慈恵会医科大学薬理学講座第1 (〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8)

e-mail: horis@jikei.ac.jp

本総説は、日本薬学会第126年会シンポジウム S17 で発表したものを中心に記述したものである。

すると、 C_{max}/AUC とよい相関のあるものにアミノ配糖体薬が、 AUC/MIC と相関のあるものにキノロン薬が認められているが、ペニシリン薬、セフェム薬、カルバペネム薬では、その薬物効果は TAM と相関することが知られている (Table 1).^{1,2,3-7)}

3. PK/PD パラメータと抗菌薬の用法・用量

これらの抗菌薬を用い感染症を効率的に治療する

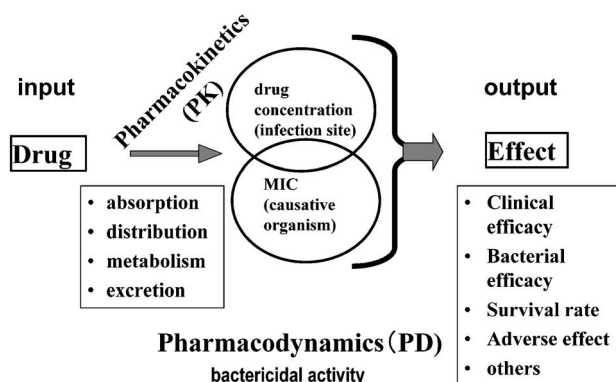


Fig. 1. Antimicrobial Agents and Their Action (Scheme)

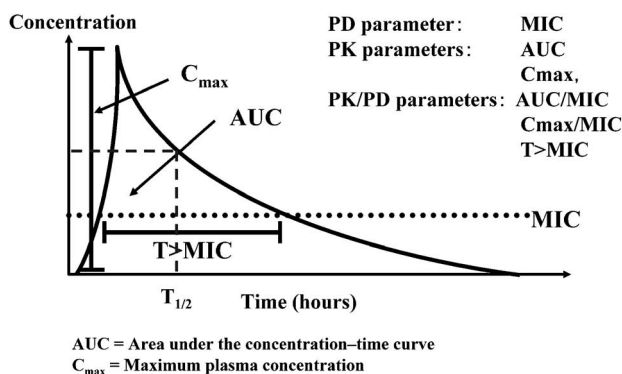


Fig. 2. Time-blood Concentration Curve and PK/PD Parameters

ためには、 C_{max}/AUC と治療効果と相関のあるアミノ配糖体薬、 AUC/MIC と相関のあるキノロン薬 (C_{max}/MIC とも相関性が認められるが AUC/MIC の方がよりよい相関性が認められている) では 1 回投与量を増大することが考えられる。一方、TAM と薬物効果との相関が認められている β -ラクタム薬では、投与間隔を調整したほうがより効率的であることが考えられている (Table 1)。抗菌薬と目標とする PK/PD パラメータを Table 2 に示す。^{1,2,3-7)} このターゲット値を超えるような用法・用量を用いた場合、80%の有効率が期待される。したがって、抗菌薬による治療効果を増大させるには、これらのターゲット値を超えるように、抗菌薬の用法・用量を考える必要がある (Tables 1 and 2)。

4. 抗菌薬副作用と PK パラメータ

抗菌薬の選択及び用法・用量を決定する上において、その治療効果を考慮することは当然であるが、副作用発現の可能性をも踏まえる必要がある。抗菌薬の副作用は、大きく、濃度 (投与量) 非依存的副作用と濃度 (投与量) 依存的副作用とに分けることができる (Table 3)。^{2,8-10)} ここで、用法・用量を決定する上で問題となるのが、濃度 (投与量) 依存的に発現すると考えられる副作用である。これらの副作用の発現を抑制するには、組織内 (血中) 濃度の上昇、つまり体内蓄積を避ける必要がある。抗菌薬の主な排泄経路は腎である。したがって、腎機能低下患者に抗菌薬を投与する際には、副作用発現に注意するとともに、腎機能に応じた投与法 (用法・用量) を考えなくてはならない。特に、安全域の狭い薬物においては、血中濃度を測定し、血中濃度が目標とする濃度に達している (かつ過剰ではない) ことを確認しながら投与法を決定していく TDM

Table 1. Antimicrobial Agents and PK/PD Parameters

	C_{max}/MIC	PK/PD parameters	
		AUC/MIC	$T > MIC$
Antimicrobial agents	Aminoglycosides (quinolones)	Quinolones Telithromycin	Penicillins Cephems Carbapenems
Bactericidal activity	Concentration-dependent	Concentration-dependent	Time-dependent
Application for therapy	dose \uparrow	dose \uparrow	Interval control

Modified from Refs. 3-8).

(Therapeutic Drug Monitoring) が必要となろう。¹¹⁾

5. カルバペネム薬とその投与法

重症感染症の治療に用いられる抗菌薬の1つとして、カルバペネム薬を上げることができる。カルバペネム薬の治療効果を上昇させるには、その用法・用量をTAMを大きくするように調整することが効果的である (Table 1)。そのためには、投与間隔を調整することが必要となる。森田らは、カルバペネム薬の1つであるメロペネムの投与間隔別にその有効率を検討している。それによれば、メロペネムを6時間間隔で投与した群の方が、12時間以上の間隔で投与した群より高い有効率が得られている。¹²⁾ カルバペネム薬の通常投与量は1日2回ないし2-3回

となっているが、今後、血中濃度を指標に用法・用量を決定していく必要がある。

カルバペネム薬の排泄経路は腎である。そこで、腎機能低下時には体内蓄積を来し、痙攣などの副作用を発現する可能性がある。米国の報告によれば、最初に臨床応用されたカルバペネム薬であるイミペネム・シラスタチンにおいて、適正な投与量で中枢神経系及び腎に障害のない患者において、0.3%に痙攣が認められ、その発現頻度は、腎障害又は中枢神経系に既往を有する患者では高くなったことが示されている。¹³⁾ したがって、腎機能低下患者、中枢神経系に既往を有する患者での投与に関しては、中枢神経系副作用、特に痙攣の発現に注意する必要がある。一方、カルバペネム薬の痙攣誘発作用を、マウス脳室内投与法を用いて検討すると、Fig. 3に示すように薬物により差のあることが明らかとなっている。¹⁴⁾ カルバペネム薬の選択に当たっては、抗菌力のみならず、安全性の面にも注意する必要がある。

6. アミノ配糖体薬とその投与法

アミノ配糖体薬を用いて感染症を治療する際に、その治療効果を増大させるためにはC_{max}/MICを大きくするように用法・用量を調節することが考えられる (Table 1)。いま、MICは菌により決まる

Table 2. Antimicrobials and Targets of PK/PD Parameters

Antimicrobials	Target
β -Lactams	TAM 40% (max 50%)
Aminoglycosides	C _{max} /MIC 10
Quinolones	<i>S. pneumoniae</i> AUC/MIC 25
	Gram negative rods AUC/MIC 100-125
Macrolides	AUC/MIC 25

Modified from Ref. 8).

Table 3. Adverse Effect of Antimicrobial Agents and Their Possible Mechanisms

	Antimicrobials	Adverse reaction	Possible mechanism
Concentration-independent	Penicillins Cephems Carbapenems	Allergic reaction	Immunological
	Penicillins Cephems	Renal damage (interstitial nephritis)	Immunological
Concentration-dependent	Aminoglycosides	Nephrotoxicity	Binding to phospholipids
		Ototoxicity	Binding to phospholipids
	Penicillins Cephems Carbapenems Quinolones	Seizure	Inhibition of GABA receptor binding
	Cephems	Antabuse-like reaction	Inhibition of acetaldehyde dehydrogenase by methylthiotetrazole group
		Bleeding tendency	Inhibition of vitamin K-dependent coagulation factor production by methylthiotetrazole group
	Glycopeptides	Nephrotoxicity	
		Ototoxicity	
Quinolones	Hypoglycemia		

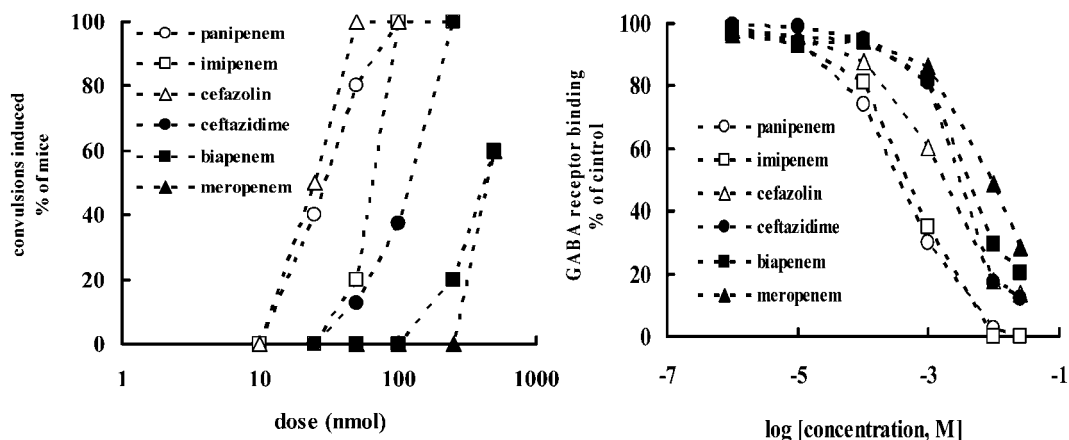


Fig. 3. Convulsant Activity of Carbapenems and Their Inhibitory Activity on GABA Receptor Binding

ことを考えると、 C_{max} を増大させるように投与することが期待される。一方、アミノ配糖体のPKパラメータと副作用発現の関連性が指摘されている。アミノ配糖体による腎障害と同薬のトラフレベルとの関連性及び、耳障害と累積投与量・投与期間との関連性が指摘されている。^{15,16}アミノ配糖体薬は、腎から排泄される薬物であり、かつ安全域の狭い薬物であるので、腎機能に応じた投与方法を用いることが必要である。

アミノ配糖体薬の1つであるアルベカシンについてみると、1日200mgの投与でも、12時間毎に100mg(100mg×2/day)を投与したのでは血中濃度が有効域に達していないことが示されている。アルベカシンの投与方法を、1回投与量を200mgとし、1日1回の投与としたところ、そのピーク値は有効域に入っている。¹⁷また、副作用に関しても、トラフレベルの上昇に伴って、腎関連副作用の推定発現率が上昇している。トラフレベルが1μg/mlでは2.8%であった腎関連副作用の発現率が、5μg/mlになると11.8%に上昇したとの報告がある。^{18,19}アミノ配糖体薬を1日1回投与すると、トラフ値が低下することが期待され、腎障害発現頻度も低下することが期待される。もちろん、上述のように、腎機能に応じた投与方法を用いることが前提となるが、

7. キノロン薬とその投与方法

キノロン薬を用いた感染症治療の効果を増大させようとする場合には、 AUC/MIC を増大させるのがよいと考えられる(Table 1)。 MIC は原因菌の有するパラメータであるので、 AUC を増大させることを考える必要がある。また、キノロン薬の薬物

効果は、 AUC/MIC よりその相関性は低いものの、 C_{max}/MIC とも相関が認められている。 AUC 及び C_{max} を増大させるためには、1日投与量を一定とした場合、1回投与量を増大し、投与回数を減少させることが望ましい。2-3のキノロン薬を除き、大部分のキノロン薬では、1日2-3回投与となっている。今後、用法・用量を AUC/MIC を大きくする点から、見直しつつ決めていく必要がある。

キノロン薬の排泄臓器が腎であり、一般に腎機能低下時にはキノロン薬の体内蓄積に伴う副作用発現に注意することが指摘されている。^{2,8-10}今日、本邦で使用可能なキノロン薬の腎機能低下時の体内蓄積の危険性を推測する目的で、腎機能低下者における血中半減期(添付文書に記載されている中で最も腎機能の低い場合の半減期)が健常成人におけるものに比べ、どの程度延長しているか(何倍になっているか)を添付文書より算出した。Table 4に示すように、キノロン薬により、腎機能低下時の半減期延長率に差のあることが分かる。

また、キノロン薬の副作用のうち、濃度依存的に発現すると考えられているものに痙攣誘発作用がある。マウス脳室内投与方法により、キノロン薬の痙攣誘発作用を検討すると、Fig. 4に示すように、投与量依存的に痙攣が誘発されるが、その強さにはキノロン薬により差のあることが分かる。²⁰

さらに、キノロン薬による低血糖が、臨床的に報告されている。^{21,22}血糖低下作用をマウスを用いて検討すると、Fig. 5に示すように血糖値を低下させるものと、させないもののが存在することが分かる。この血糖低下作用は、投与量依存性が認められ

Table 4. Half Lives of Quinolones in Healthy Volunteers and Patients with Compromised Renal Functions (from Package Inserts)

	Dose (mg)	Healthy volunteers	Patients with compromised renal functions		Prolongation of half life
		Half life (h) = A	Ccr (ml/min)	Half life (h) = B	B/A
Norfloxacin	200	2.74	<30	Remarkable decrease in urinary excretion	
Enoxacin	200	5.91 64% (urinary recovery)	<20	6.4% (urinary recovery)	10
Ofloxacin	200	4.5	<30	12.6	2.8
Levofloxacin	100	5.12	<20	28.2	5.5
Ciprofloxacin	200	3.68	<10	9.56	2.6
Lomefloxacin	200	8.48	9.8	20.84	2.5
Tosufloxacin	150	4.85	<20	10.5	2.2
Fleroxacin	100	10.6	<30	21.9	2.1
Sparfloxacin	200	15.8	<20	17.3	1.1
Gatifloxacin	100	6.9	10-30	30.2	4.4
Purlifloxacin	264.2	8.9	<20	33.7	3.8
Pazufloxacin	300	1.65	13.6	7.36	4.5
Moxifloxacin	400	14.9	≤30	14.5	0.97

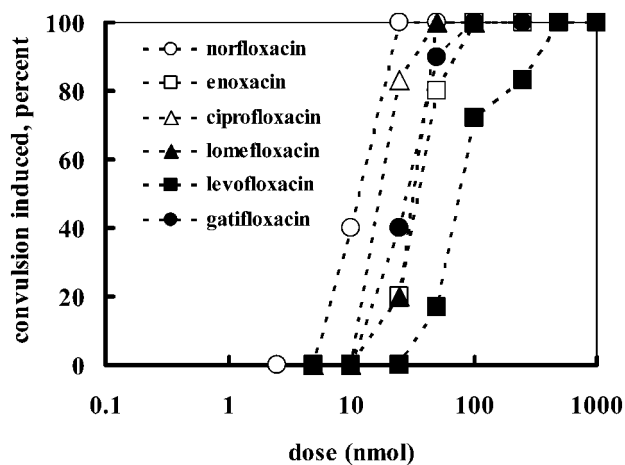


Fig. 4. Convulsant Activity of Quinolones mouse intraventricular injection.

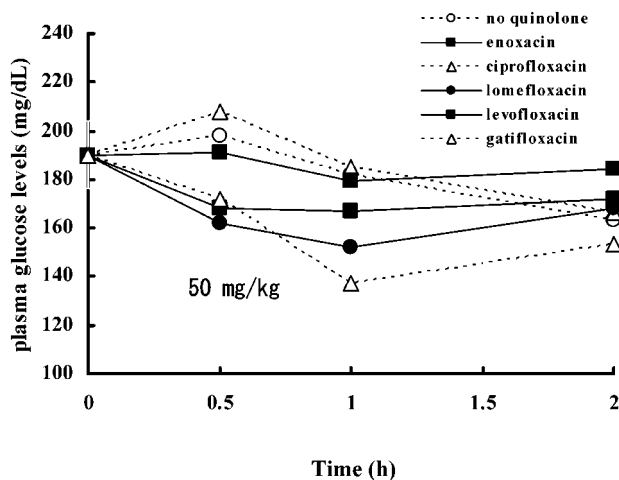


Fig. 5. Effect of Quinolones on Plasma Glucose Levels

ている。²³⁾したがって、キノロン薬を投与する際には、個々の薬物の性質を把握しておく必要がある。

8. PK/PD 解析の問題点

抗菌薬の用法・用量を決定する上において、PK/PD 解析が有用であることはすでに述べた。しかし、いくつかの問題点も含んでいる。1) 抗菌薬はたんぱく質と結合している場合があるが、薬物濃度は全濃度を用いるのか遊離体の濃度を用いるのか、

2) 抗菌薬が実際に作用をしている部位は感染部位であるのに、PK パラメータとして血中での PK パラメータを用いているがよいのか、3) PD パラメータとして、MIC を用いているが MBC (minimal bactericidal concentration) 及び MPC (mutant prevention concentration) との関係はどうなるのか、などの問題点がある。今後、PK/PD パラメータを用い、効果的・安全な感染症治療を考える上に

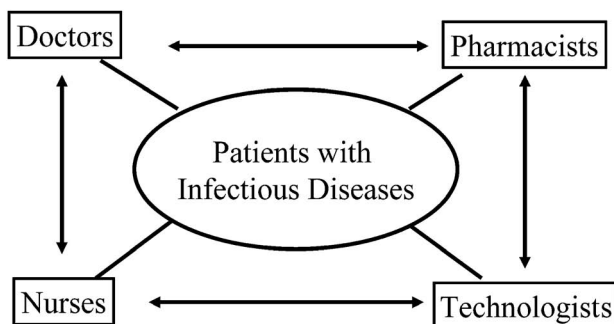


Fig. 6. Patients with Infectious Diseases and Medical Staffs

は、これらの問題点を整理・解決する必要がある。

9. おわりに

抗菌薬を効果的にかつ安全に投与するには、患者状態（感染部位、全身状態、腎機能など）を把握することはもちろんであるが、使用する抗菌薬の特徴を理解する必要がある。どの PK/PD パラメータと薬物効果との間で相関が認められるのか、言い換えればどの PK/PD パラメータを指標として用法・用量を決める必要があるのかを知っておく必要がある。その上で、用法・用量を決定する訳であるが、われわれが調節可能なのは投与量・投与間隔である。使用する抗菌薬とその効果に相関のある PK/PD パラメータが大きくなるように調節するが、その際に必要となる成績として菌に対する感受性（通常 MIC）に関する成績が必要である。そのようなサーベイランス成績、検査成績などの情報は、患者を中心とした医療チームで共通に持っている必要がある。医療チームに属するメンバーの各立場から患者を中心に検討を加え、感染症を効果的に、かつ安全に治療していく必要がある（Fig. 6）。今後、感染症患者の治療に当たって、薬剤に関する情報の中心としての薬剤師の役割は大きくなる。今後の活躍が期待される。

REFERENCES

- 1) Nicolau D. P., *J. Infect. Chemother.*, **9**, 292–296 (2003).
- 2) Hori S., *Antibiot. Chemother.*, **19**, 528–538 (2003).
- 3) Vogelmann B., Gudmundsson S., Leggett J., Turnidge J., Ebert S., Craig W. A., *J. Infect. Dis.*, **158**, 831–847 (1988).
- 4) Drusano G. L., Craig W. A., *J. Chemother.*, **9** (Suppl 3), 38–44 (1997).
- 5) Andes D., Craig W. A., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **46**, 1665–1670 (2002).
- 6) DeRyke C. A., Lee S. Y., Kuti J. L., Nicolau D. P., *Drugs*, **66**, 1–14 (2006).
- 7) Andes D., Craig W. A., “Understanding Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Application to the Antimicrobial Formulary Decision Process. Antibiotic Optimization,” eds. by Owens Jr. R. C., Ambrose P. G., Nightingale C. H., Marcel Dekker, New York, 2005.
- 8) Hori S., “Koukinyaku Touyo no Kagaku,” eds. by Sunakawa K., Totsuka K., Medicine and Drug Journal Co., Ltd., Osaka, 1998, pp. 58–72.
- 9) Hori S., *Jpn. J. Chemother.*, **52**, 293–303 (2004).
- 10) Hori S., Ogino H., *J. Med. Technol.*, **50**, 23–39 (2006).
- 11) Horioka M., “Principles and Practice of Dispensing Pharmacy,” 5th ed., by Nanzando Co., Ltd., Tokyo, 2001.
- 12) Morita K., Shimada M., Ikeya O., Yamayoshi Y., Tanigawara Y., Kobayashi Y., Sugita K., *Jpn. J. Ther. Drug Monit.*, **20**, 189–190 (2003).
- 13) Shimada J., Hori S., Kanemitsu K., Shoji Y., Nakashio S., Yanagawa A., *Drugs Exptl. Clin. Res.*, **18**, 377–381 (1992).
- 14) Calandra G., Lyock E., Carrigan J., Weiss L., Guess H., *Am. J. Med.*, **84**, 911–918 (1988).
- 15) Gilbert D. N., “Aminoglycosides, Mandell, Douglas, and Bennett’s Principle and Practice of Infectious Diseases,” eds. by Mandell G. L., Bennett J. E., Dolin R., Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000, pp. 307–336.
- 16) Quintiliani Jr. R., Quintiliani R., Nightingale C. H., “Aminoglycosides, Infectious Diseases 2nd,” eds. by Cohen J., Powderly W. G., Mosby, Edinburgh, 2004, pp. 1809–1818.
- 17) Shimizu K., Aikawa N., Tanigawara Y., Kaku M., Imae M., Nishizawa N., Nakamura H., *Jpn. J. Chemother.*, **51**, 717–730 (2003).
- 18) Sato R., Tanigawara Y., Morita K., Kaku M., Aikawa N., Shimizu K., *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **35**, 91S–92S (2004).
- 19) Morita K., *Pharmac. Monthly*, **46**, 2157–2163 (2004).

-
- 20) Horii S., Kizu J., Kawamura M., *J. Infect. Chemother.*, **9**, 314–320 (2003).
- 21) Ministry of Health, Labour and Welfare, Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information No. 188, 10–16 (2003).
- 22) Tamayama T., Tanaka Y., Saito A., *Jpn. J. Chemother.*, **52**, 521–529 (2004).
- 23) Horii S., Kizu J., Kawamura M., *J. Infect. Chemother.*, **12**, 109–111 (2006).