

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) に基づく抗菌薬の適正使用

森田 邦彦

Optimization of Antimicrobial Therapy Based on Therapeutic Drug Monitoring

Kunihiko MORITA

*Department of Clinical Pharmaceutics, Doshisha Women's College of Liberal Arts,
Kodo, Kyotanabe, Kyoto 610-0395, Japan*

(Received July 5, 2011)

Recently, the pharmacokinetic (PK)-pharmacodynamic (PD) theory draws attention in the therapy of the infectious disease. Although the theory was only introduced into the field of antimicrobial therapy several years ago, the foundation was in the individualization of administering design by therapeutic drug monitoring (TDM) begun 30 years ago. Although, the main purpose of TDM that had been performed so far was assumption of the evasion of the side effects caused with antimicrobials, it is difficult to say that it has been used as a tool to improve the efficacies. Furthermore, although the information described in the package inserts of antimicrobials must be important grounds to use the agents properly, it was recently recognized that there were pitfalls in PK-PD region. In this review, the following three items are described; 1) problem of dosage regimen described in package insert of antimicrobials, such as aminoglycosides and vancomycin in our country, and findings accumulated through their TDM; 2) strategy for proper use of antimicrobials based on PK-PD theory; 3) finally, the role of the pharmacist expected in the area of the infectious disease treatment.

Key words—antimicrobial; therapeutic drug monitoring; infectious disease; pharmacokinetic-pharmacodynamic theory

わが国の感染症治療の現場で、体内動態 (pharmacokinetics, PK) と薬力学 (pharmacodynamics, PD) の関係、いわゆる PK-PD 理論に基づく抗菌薬の適正使用のあり方が注目され始めたのは、今世紀に入ってからのことである。しかし、その礎ともいうべき薬物血中濃度に基づく患者個別化投与設計、すなわち治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring, TDM) が国内の医療現場に導入されたのは、今を去ること実に 30 年も前に遡る。例えば、ゲンタマイシン、トブラマイシンあるいはアミカシンといったアミノグリコシド系薬は TDM 草創期からその対象薬剤に設定され、見方によれば最も古くから PK-PD 理論に立脚した適正使用が推進されてきた感染症治療薬と位置づけられる。これら主とし

て緑膿菌による重症感染症に用いられる薬剤に加え、90 年代以降はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 感染症治療薬であるバンコマイシン、テイコプラニン及びアルベカシンが、さらに近年では深在性真菌症治療薬であるポリコナゾールが、TDM 対象薬として順次追加され、今日に至っている。

ところで、従来実施されてきた TDM は多くの場合、毒性発現の回避を主たる目的としたもので、奏効性能を高めるためのツールとして活用されてきたとは言い難いものであった。また、これら感染症治療薬の適正使用に向けた基本的かつ重要な根拠であるはずの添付文書情報に、不十分な薬効発現をもたらせる PK-PD 上の落とし穴のあることが認識され始めたのも比較的最近のことである。

本稿では、TDM で集積されてきた知見を紹介しつつ、PK-PD 理論という科学的根拠に立脚した感染症治療、特に有効性をいかに高めるかという観点での抗菌薬の適正使用のあり方を論ずる。

同志社女子大学薬学部臨床薬剤学 (〒610-0395 京都府京田辺市興戸)

e-mail: kmorita@dwc.doshisha.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 130 年会シンポジウム S01 で発表したものを中心に記述したものである。

1. TDMで集積された知見により判明した添付文書記載の用法・用量の問題点

1-1. アミノグリコシド系薬の場合 アミノグリコシド系は濃度依存的に殺菌作用を発揮することから、点滴静注終了時のピーク血中濃度 (C_{max}) を一定水準以上に高めること、すなわち1回の投与量を多くして C_{max} と最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) との比 (C_{max}/MIC) を大きくすることが有効性を確保するために重要となる。^{1,2)} また、この系統の薬剤は post antibiotic effect (PAE) を持つため、菌周辺の濃度が0になった後も数時間程度は殺菌作用が持続する。³⁾ このため、トラフ血中濃度 (C_{min}) を MIC 以上に保つ必要はなく、副作用 (腎毒性) 発現を回避する意味からできるだけ濃度0まで下げることが旨とすべきとされ、^{4,5)} TDM では Table 1 に示すような C_{max} と C_{min} の各指標濃度域が設定されている。

しかし、わが国で汎用されているアミノグリコシド系薬の添付文書に記載されている用法・用量通りでは、それらの C_{max} をこれらの有効濃度域に到達させることは困難であることが報告されている。⁶⁾ ここでは、アミカシンをその典型例として紹介する。

Figure 1 は、緑膿菌感染症患者に対してアミカシンの添付文書の記述「通常、1回 100–200 mg を1

日2回点滴静脈内投与」に沿って 200 mg/12 時間の投与が実施された例⁷⁾ であるが、投与開始5日目の C_{max} (Fig. 1 の P1) は有効濃度域 (20–30 $\mu\text{g}/\text{ml}$) の下限を大きく下回る 12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に留まり、炎症反応のマーカーである CRP 値は高水準を推移していた。TDM データに基づいて翌6日目からは添付文書の用量の2倍に相当する 400 mg/12 時間に増量されたところ、 C_{max} (Fig. 1 の P2) は有効濃度域内に到達するとともに、CRP 値も顕著に低下し始め、治癒するに至った。

この例のように、腎機能正常者に対してアミノグリコシド系薬はその添付文書に記載されている用量のほぼ倍量を1回量とすべきとされる。Table 2 に主だったアミノグリコシド系薬の目安とすべき用量を列挙する。アミカシンの場合は添付文書の用量の

Table 1. Therapeutic Range of Serum Concentration Range of Aminoglycosides

Drugs	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C_{min} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
amikacin	20–30	≤ 10
gentamicin	6–10	≤ 2
tobramycin	6–10	≤ 2
arbekacin	9–20	≤ 2

C_{max} , peak concentration; C_{min} , trough concentration.

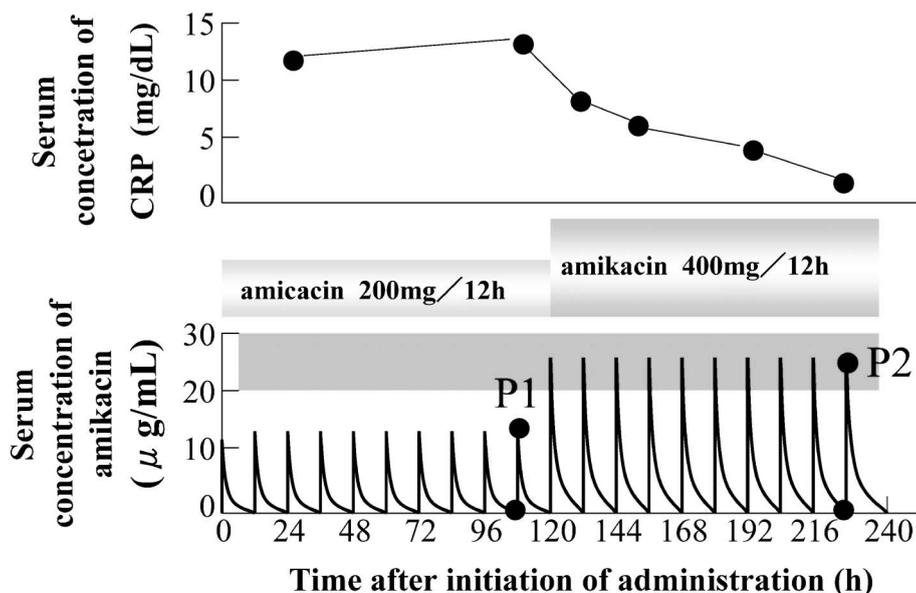


Fig. 1. Clinical Course of a Patient with Infection by *Pseudomonas aeruginosa*

Patient profile; male, 66-years old, 68 kg, creatinine clearance=92.0 ml/min, peritonitis caused by *P. aeruginosa* after the operation of all removing the stomach. P1, the first measurement of serum peak concentration of amikacin; P2, the second measurement of serum peak concentration of amikacin; CRP, C-reactive protein as a marker of inflammatory reaction.

Table 2. Optimal Dosage of Amikacin and Tobramycin Established by TDM

Drugs	Dosage described in the package insert (mg/kg)	Dosage recommended by the evidence obtained in TDM (mg/kg) ^{a)}
amikacin (adult)	2-4 ^{b)}	7.0±1.5
amikacin (infant)	2-4	9.5±3.8
tobramycin (infant)	1-1.5	3.2±0.7

^{a)} mean±S.D., ^{b)} Value in which mean body weight is calculated as 50 kg.

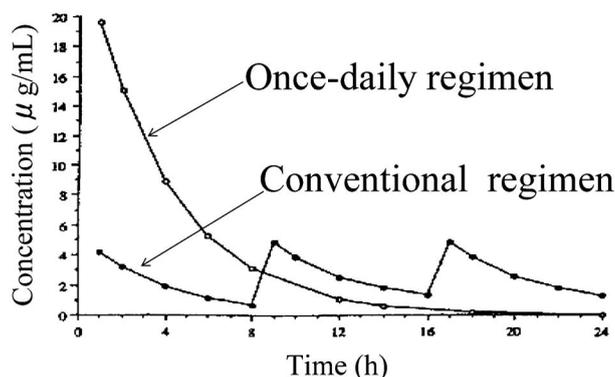


Fig. 2. Simulated Concentration-time Profile of Once-daily (7 mg/kg q24h) and Conventional (1.5 mg/kg q8h) Regimens for Patients with Normal Renal Function

ほぼ倍量に相当する 7-9.5 mg/kg を 1 回量としての投与を、またトブラマイシンの場合も添付文書の用法・用量のほぼ倍量にあたる 3 mg/kg 前後をいずれも 1 回量とすべきと言える。⁶⁾

従来、海外ではアミノグリコシド系薬を極めて高用量で 1 日 1 回で投与する、いわゆる *once daily-regimen* が臨床の場に定着している。Figure 2 にその一例を示す。ゲンタマイシンあるいはトブラマイシンの各 7 mg/kg を 1 日 1 回で投与することで、著しく高い C_{max} が得られる一方、投与間隔を 24 時間あける（腎機能正常患者の場合）ことで C_{min} はほぼ濃度 0 まで低下し、有効性と安全性の双方が確保できるとされる。³⁾

わが国では、日本呼吸器学会から 2008 年に提案された「成人院内肺炎診療ガイドライン」に上述の *once daily-regimen* が採り入れられた。⁸⁾ その概要を Table 3 に示す。

一方、アルベカシンは、アミノグリコシド系薬の中で唯一 MRSA 感染症治療に有効な薬物である

Table 3. The JRS Guidelines for the Management of Hospital-acquired Pneumonia in Adults

Drugs	Dosage recommended	Target C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	Target C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)
gentamicin	5 mg/kg (7 mg/kg when it is serious) q24h	16-24	≤ 1
tobramycin	5 mg/kg (7 mg/kg when it is serious) q24h	16-24	≤ 1
isepamicin	8 mg/kg (15 mg/kg when it is serious) q24h	unknown	unknown
amikacin	15 mg/kg q24h	56-64	≤ 1

C_{max} , peak concentration; C_{min} , trough concentration. Issued by the Japanese Respiratory Society, 2008.

が、従来活用されてきた TDM 上の指標濃度域 (C_{max} : 7-12 $\mu\text{g/ml}$, C_{min} : 2 $\mu\text{g/ml}$ 以下、いずれも旧指標) はゲンタマイシンやトブラマイシンなど先発のアミノグリコシド系薬のそれらに基づいて設定されたもので、アルベカシンそのものの知見に基づいたものではなかった。

近年、この点を明確にすべく、国内の 51 の医療機関が参画した抗 MRSA 薬 TDM 研究会で集積された有効性と安全性とに関する 300 症例を上回る PK-PD 関連データが解析された^{9,10)}結果、Fig. 3 に示すように PK-PD 面の詳細が明らかとなった。これらの知見に基づいて、アルベカシンの用法・用量は 1 日 1 回 200 mg (腎機能正常例) に、ピーク血中濃度の指標域は 9-20 $\mu\text{g/ml}$ (Table 1) に、それぞれ改められた。

1-2. バンコマイシンの場合 従来、バンコマイシンの点滴静注終了後 1-2 時間目の α 相から β 相への移行点、すなわち血中と組織中の濃度が平衡に達する時点を TDM 上の C_{max} と称し、次回投与直前の C_{min} とともに有効・安全性の指標と位置づけられてきた。実際、バンコマイシンの国内添付文書には、「 C_{max} が 25-40 $\mu\text{g/ml}$, C_{min} が 10 $\mu\text{g/ml}$ を超えないことが望ましい」と明記されている。しかし、近年のバンコマイシンの毒性発現の実態と血中濃度域に関する多くの議論^{11,12)}等を総合すると、1) C_{min} が 20 $\mu\text{g/ml}$ を超えるあたりから腎毒性が発現するおそれが高まるが、 C_{max} との関係はなさそうである、2) 血中濃度と聴覚障害との関連性は定かではなく、実際にバンコマイシンの単独投与で聴覚障害が発症したとする報告はない (報告例はいずれもアミノグリコシド系と併用時のもの)、との見解

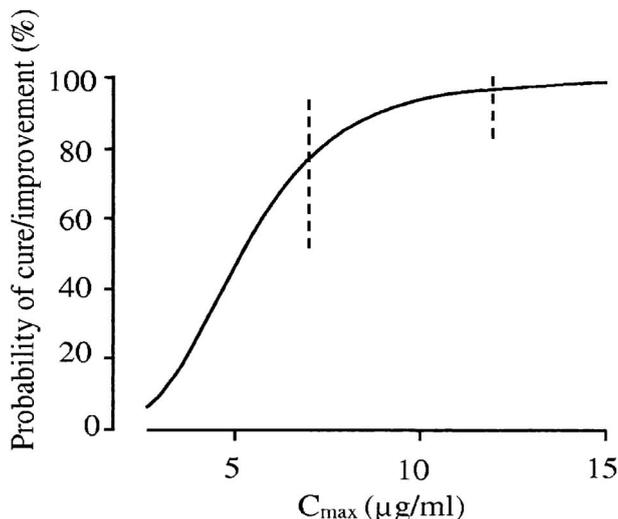


Fig. 3. Prospective Values of Probability of Clinical Cure/Improvement by Arbekacin Monotherapy as a Function of C_{max} Obtained by a Multivariate Logistic Regression Model

The value of AUC_{0-24} is set at $60 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, which corresponds to a standard dose (200 mg/day), and C_{min} is set at $1.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ for a patient 60 years old with normal renal function. The broken vertical lines represent the 95% confidence intervals.

が主流となり、バンコマイシンの有効・安全性を評価する上で直接的な指標となるのは C_{min} であり、 C_{max} は指標とはなり得ず、またバンコマイシン関連有害反応に聴覚障害は含まれないものと考えられる。

以上の点も含めて、ごく最近米国薬剤師会等によってとりまとめられたバンコマイシンの TDM に際しての血中濃度の指標等に関するコンセンサス¹³⁾を以下に示す。一部の詳細については次項でも述べるが、このコンセンサスによると、バンコマイシンの TDM では C_{min} を有効性と安全性に関する指標と位置づけられたことを始め、1) C_{min} は、バンコマイシン耐性菌の出現を抑制するためには常に $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を保つべきである、2) バンコマイシンに対する MIC が $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ の MRSA 菌株に対しては、 C_{min} は少なくとも $15 \mu\text{g}/\text{ml}$ 必要、3) 複合感染症例では、 C_{min} を $15\text{--}20 \mu\text{g}/\text{ml}$ まで高める必要性、などが推奨されている。

2. PK-PD 理論に基づく抗菌薬の適正使用のあり方

前項では、TDM で得られた知見を中心に述べてきたが、言うまでもなくこれらの知見はいずれも抗菌薬の PK データのみに焦点が当てられたものである。しかし、実際の感染症治療では PK データのみ

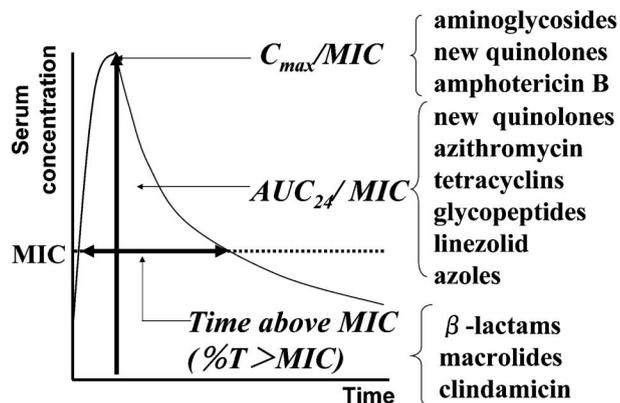


Fig. 4. Classification of Antimicrobials Based on PK-PD Theory

ならず、原因菌の当該抗菌薬に対する感受性、すなわち MIC 値が大きく影響する要素として横たわっている。感染症治療の領域での PK-PD 理論とは、この MIC 値をも考慮した概念であり、感染症治療薬の多くは Fig. 4 に示すように、1) C_{max} と MIC との比 (C_{max}/MIC) の値の大きさが抗菌力に影響するタイプ、2) 投与後 24 時間の血中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{24}) と MIC との比 (AUC_{24}/MIC) の値の大きさが抗菌力に影響するタイプ、3) 血中濃度が MIC を超えている時間が投与間隔に占める割合 (time above MIC, %T > MIC) の大きさが抗菌力に影響するタイプ、の 3 つに大きく分類される。

TDM の対象となる感染症治療薬のうち、1) の C_{max}/MIC タイプにはアミノグリコシド系薬が、また、2) の AUC_{24}/MIC タイプにはバンコマイシン、テコプラニン及びボリコナゾールが、それぞれ含まれる。ここでは、アミノグリコシド系薬とバンコマイシンに焦点を当てて論ずる。

ゲンタマイシンあるいはトブラマイシンによる治療が実施されたグラム陰性菌による院内肺炎患者 78 例を対象とした検討により、治療 7 日間の有効率は $C_{max}/MIC > 4.7$ ならば 89% で、 $C_{max}/MIC > 4.5$ ならば 86% であることが示された。また、これらのアミノグリコシド系薬治療開始 48 時間以内に $C_{max}/MIC \geq 10$ が得られた場合の 7 日目までの解熱率及び白血球数改善率は 90% であることが示された。¹⁴⁾

上記とは別に、グラム陰性菌による尿路、下気道あるいは皮膚などの各種感染症におけるアミノグリコシド系薬 (ゲンタマイシン、トブラマイシン及び

アミカシン) の C_{max}/MIC と臨床効果の関係について解析された結果¹⁵⁾を Fig. 5 に示す. C_{max}/MIC 値が上昇するにつれ有効率も上昇し, C_{max}/MIC 値が 10 付近に到達すると 90% 程度の有効率が期待できることがわかる.

従来バンコマシンの殺菌作用は時間依存型, すなわちその血中濃度が相手菌株の MIC を超える水準を維持する時間に依存して奏効するタイプ (%T > MIC) に属するとされてきたが, 比較的長い消失半減期を持つため, 通常の投与間隔では血中濃度が

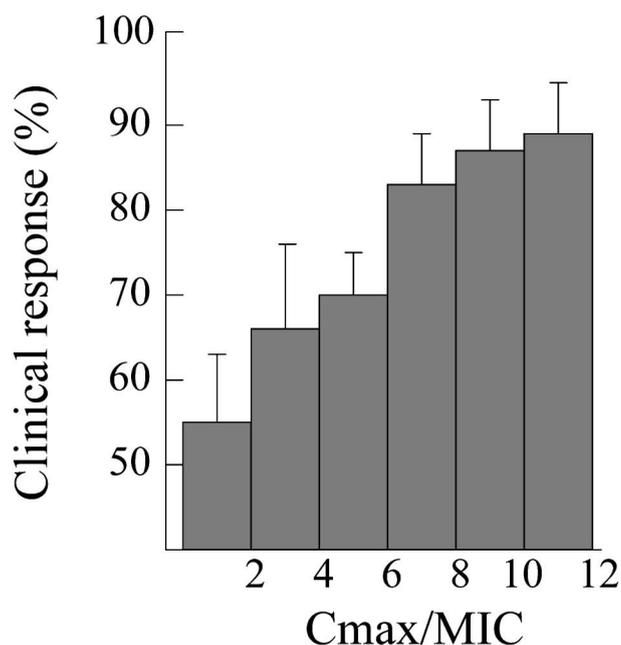


Fig. 5. Relationship between Maximal Peak Concentration/MIC Ratio and Clinical Response of Aminoglycosides

MIC 値を下回ることがなく, その PK-PD 特性はむしろ濃度依存型の特徴として表現される AUC_{24}/MIC 値と相関し, Fig. 6 に示すようにバンコマシン投与症例の MRSA の消長は, AUC_{24}/MIC 値が 400 を境として顕著に分かれることが示された.¹⁶⁾

いま仮に, 腎機能正常な患者にバンコマイシンを投与した場合の定常状態での血中濃度と AUC_{24}/MIC 値との関係をシミュレートすると, Fig. 7 のようになる. すなわち①のように, C_{max} として 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が, また C_{min} として 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が, それぞれ得られたとすると, このときの AUC_{24} 値は概算で約 420 ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) となる. 当該患者の MRSA 菌株のバンコマシンに対する MIC 値が 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であれば AUC_{24}/MIC 値は 420 となり, 400 を超えることから, この濃度推移のまま治療を継続すれば治癒が期待できることになる. しかし, ②のように MRSA 菌株の MIC 値が 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であれば, バンコマシンの C_{max} 及び C_{min} をそれぞれ 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 及び 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで上昇させても, 得られる AUC_{24}/MIC 値は 400 を下回り, 奏効し難いことが予想される. この場合, AUC_{24}/MIC 値を治癒が期待できる水準である 400 以上にするためには, ③のように AUC_{24} 値を 840 にまで高めること, すなわち C_{max} を 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 付近に, また C_{min} を 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に, それぞれ上昇させることが必要となろう.¹⁷⁾ この場合, バンコマイシンの C_{min} が腎毒性発症の確率が高まるおそれのある 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を超えないよう TDM を怠りなく実施しつつ, できるだけ短期間の投与で治癒をめざすべきであろう.

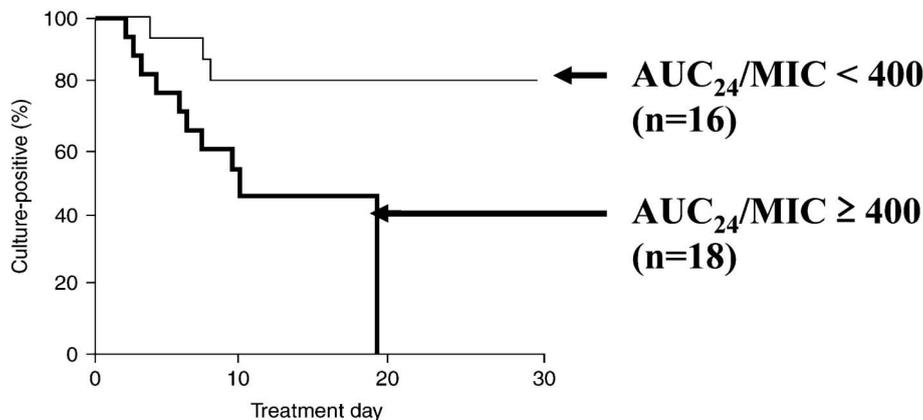


Fig. 6. Time (days of therapy) to Bacterial Eradication vs. Vancomycin $AUC_{24}/MIC < 400$ and $AUC_{24}/MIC \geq 400$ Illustrated by a Kaplan-Meier Survival Plot of Day of Therapy vs. the Percentage of Patients Remaining Culture-positive on That Day

The two AUC_{24}/MIC groups differed significantly ($p=0.0402$). AUC_{24}/MIC =steady-state 24-hour area under the concentration-time curve divided by MIC.

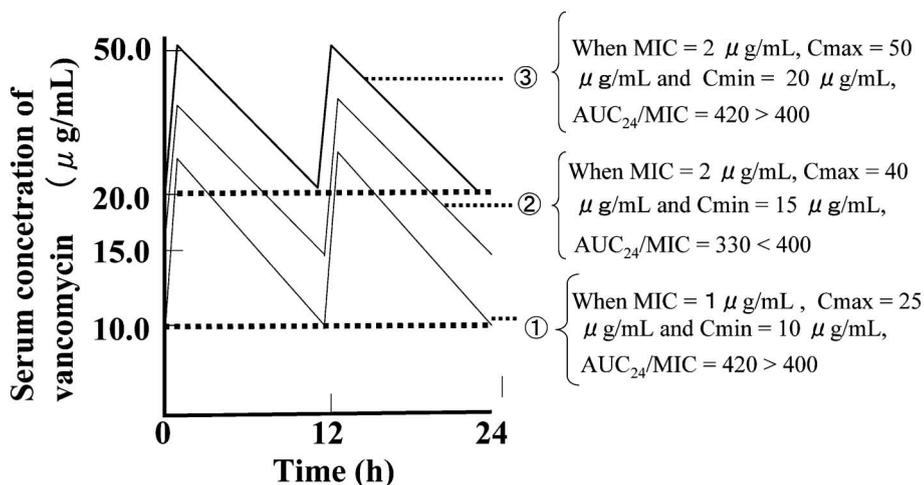


Fig. 7. Simulation of Serum Concentration of Vancomycin Based on AUC_{24}/MIC Divided by MIC
The data were simulated based on the theory.¹⁷⁾

3. 感染症治療の領域で今後期待される薬剤師の役割

前項までに述べてきたように、今日までの TDM で集積された知見や PK-PD 理論の登場によって、感染症治療薬の投与設計といえ、従来ともすれば薬剤の毒性発現回避に主眼が置かれがちであった風潮から、近年では有効性を高め、耐性菌の蔓延を阻止するための方略の模索へと、医療現場の意識改革がなされ始めたように感じられる。しかし、その一方で、当該領域の TDM といえ抗 MRSA 薬にのみ目が向けられる傾向が医療現場には根強く、MRSA と同様に院内感染原因菌として注視すべき緑膿菌感染症や、最近特に増加傾向にある真菌感染症に対する治療薬の投与設計については、依然として十分な対応がなされているとは言えない状況にある。また近年、感染症治療薬にも多種類の後発品が登場し始めているが、これら後発品が果たして先発品と同等な PK-PD プロファイルを示すか否かの検証も課題として残されている。

今後、これらの課題の解明、解決に向けての薬剤師の努力を願ってやまない。

REFERENCES

- 1) Gilbert D. N., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **35**, 399–405 (1991).
- 2) Prins J. M., Buller H. R., Kuijper E. J., Tange R. A., Speelman P., *Lancet*, **341**, 335–339 (1993).
- 3) Nicolau D. P., Freeman C. D., Belliveau P. P., Nightingale C. H., Ross J. W., Quintiliani R., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **39**, 650–655 (1995).
- 4) Bailey R. R., *Drugs*, **22**, 321–327 (1981).
- 5) Carlier M. B., Laurent G., Tulkens P., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **23**, 440–449 (1983).
- 6) Takeda K., Iketani O., Yamayoshi Y., Hayakawa T., Aoyagi S., Morita K., Tanigawara Y., *TDM Kenkyu*, **25**, 180–186 (2008).
- 7) Morita K., *Gekkan Yakuji*, **46**, 2157–2163 (2004).
- 8) “The JRS Guidelines for the Management of Hospital-acquired Pneumonia in Adults,” The Japanese Respiratory Society, Tokyo, 2008, p. 36.
- 9) Tanigawara Y., Sato R., Morita K., Kaku M., Aikawa N., Shimizu K., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **50**, 3754–3762 (2006).
- 10) Sato R., Tanigawara Y., Kaku M., Aikawa N., Shimizu K., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **50**, 3763–3769 (2006).
- 11) Shalansky S., *Can. J. Hosp. Pharm.*, **48**, 17–24 (1995).
- 12) MacGowan A. P., *Ther. Drug Monit.*, **20**, 473–477 (1998).
- 13) Rybak M., Lomaestro B., Rotschafer J. C., Moellering R. Jr., Craig W., Billeter M., Dalovisio J. R., Levine D. P., *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, **66**, 82–98 (2009).

-
- 14) Kashuba A. D., Nafziger A. N., Drusano G. L., Bertino J. S. Jr., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **43**, 623–629 (1999).
- 15) Moore R. D., Lietman P. S., Smith C. R., *J. Infect. Dis.*, **155**, 93–99 (1987).
- 16) Moise-Broder P. A., Forrest A., Birmingham M. C., Scentag J. J., *Clin. Pharmacokinet.*, **43**, 925–942 (2004).
- 17) Schentag J. J., *Crit. Care Med.*, **29** (Suppl. 4), N100–N107 (2001).