IV. 肺炎治療の進歩と実際

1. 抗菌薬療法の考え方～PK-PD理論～

藤村 茂 渡辺 彰

要 旨

抗菌薬適正使用は、副作用の軽減と最良の臨床効果を得るだけでなく、薬剤耐性菌の出現抑制や医療経済効果にも寄与するが、適正使用の実施にはPK-PD理論の活用が不可欠となる。また細菌感染症の治療では、多数の抗菌薬を効果的に使い分けることが求められることから、各薬剤の特徴や抗菌力、アンチバイオグラムによる状況把握、さらには当該薬剤の耐性化について知ることが、適正使用の実践につながる。

〔日内会誌 100 : 3533～3541, 2011〕

Key words PK-PD理論, 市中肺炎, 院内肺炎, 薬剤耐性菌

はじめに

近年、抗菌薬の適正使用というキーワードをよく耳にする。一般に感染症化学療法では、起炎菌を想定し、それに対し高い抗菌力を示す薬剤が選択されるが、こうした抗菌力は、培地上すなわちin vitroの成績である。一方、感染症の感染病巣は、呼吸器、尿路、皮膚・軟部組織など多岐にわたることから、抗菌薬には優れた組織移行性が求められる。しかしながら全ての抗菌薬で組織移行の成績が揃っているわけではない。そのため薬物血中濃度をベースに薬物体内動態と各薬剤の特徴から適切な用法・用量を考えるPharmacokinetics-Pharmacodynamics(PK-

PD)理論が、今日の抗菌薬適正使用の根幹となってきた。本稿では、呼吸器感染症に対してPK-PD理論に基づき抗菌薬をどう使っていくのかについて述べたい。

1. PK-PD理論の意義

PK-PD理論を提唱したCraig博士は、抗菌薬には、濃度を高めることで殺菌効果を示す濃度依存性タイプと菌の最小発育阻止濃度(MIC)以上を出来るだけ長い時間維持することで効果を発揮する時間依存性タイプがあることを示した(図1)。これを受けて、最適な抗菌薬治療に際し、AUC/MIC, Cmax/MIC, Time above MIC(%TAM)の3つのPK-PDパラメータを考慮する必要性を

東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門

Diagnosis and treatment of pneumonia—Progress of the guidelines for treatment of pneumonia in Japan. Topics : IV. Progress and the current status of the treatment of pneumonia : 1. Strategy of antimicrobial chemotherapy considering pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters for respiratory tract infection.

Shigeru Fujimura and Akira Watanabe : Research Division for Development of Anti-Infective Agents, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Japan.

トピックス

図 1. 各抗菌薬の抗菌力発現のタイプ¹⁾

フルオロキノロン系薬等は濃度を高くするほど殺菌効果が高い (左図)

一方、 β ラクタム系薬等は、ある一定濃度 (4MIC) 以上で殺菌効果の上昇は止まりむしろ、その濃度を維持させることで高い殺菌効果が得られる (右図)

唱えた (図 2)。前者 2 つは、濃度依存性で抗菌力を示す薬剤の関連パラメータになり、%TAM は、時間依存性すなわち 24 時間あたり最小発育阻止濃度 (MIC) を超える薬物血中濃度を出来るだけ高い割合で維持する投与法が求められる薬剤に関連する¹⁾。

これら 3 つのパラメータは、全て MIC をベースに考えられており、血中濃度のピーク値 (最高血中濃度)、MIC 以上の血中濃度を維持する時間やトラフ値、血中濃度-時間曲線下面積 (area under the curve: AUC) との関係から、抗菌薬の各系統によって、それぞれ抗菌効果を最大限発揮するために必要なパラメータが異なっている。

呼吸器感染症に汎用される薬剤としてレスピラトリーキノロン系薬やマクロライド系薬などの関連パラメータは AUC/MIC である。これらの薬剤は濃度依存性の抗菌作用を有し、かつ持続

効果が長い特徴を有する。Cmax/MIC と関連する薬剤は、呼吸器科領域では第一次選択となることは少ないアミノグリコシド系抗菌薬である²⁾。レスピラトリーキノロン系薬は、前述の AUC/MIC とともに Cmax/MIC も関連パラメータであると考えられている。一方、%TAM が関連パラメータとなるのは、ペニシリン系、セファロスポリン系、カルバペネム系などの β -ラクタム系抗菌薬である。但し、最近の研究からカルバペネム系のオラベネムだけは、その関連パラメータは %TAM ではなく、AUC/MIC であるとの報告がある³⁾。今後、用法用量と臨床効果との関係について検討されることにより、従来の関連パラメータが薬剤毎に変更されることがあるかもしれない。

図2. 各種抗菌薬に関連するPK-PDパラメータ

2. 臨床におけるPK-PD理論

PK-PD理論が発表された1998年の遙か以前から、抗菌化学療法は実施されてきており、PK-PD理論が無くとも多くの感染症患者を救ってきた事実がある。すなわち、これまでの抗菌薬治療で今後も同様の治療成績を保つことは可能である。しかしながらPK-PD理論は、従来の投与法で苦慮する重症感染症で、最も有効に活用される。

PK-PD理論の応用には、①起炎菌の同定、②抗菌薬のMICの測定、③抗菌薬の体内動態といった情報が必要である。これらの実施には、相当な設備と専門家の配置が不可欠であり、大学病院や基幹病院などでなければ現実には困難である。但し、こうした重症患者の多くは、前述のような病院で治療を受けることから、これらの病院では本理論の活用は必須である。

3. PK-PD理論は耐性菌を抑制する

前項で述べたようにPK-PD理論は基幹病院などで活用されるべきで医院・クリニックなどの第一次医療機関では関係ない…というわけではない。一般に一次医療機関では経口抗菌薬が汎用される。抗菌薬耐性菌は、その薬剤の至適濃度より低濃度が長い時間維持された場合に出現しやすい。これはmutant selection window (MSW) 仮説と呼ばれ、抗菌薬によって各種細菌の発育が抑制される濃度と完全に死滅する濃度に挟まれた濃度域に薬物血中濃度が比較的長時間保持されると耐性株が選択されるというものである(図3)。しかし実際には薬剤耐性菌の選択は、MICより低い濃度(1/2MIC)でも選択される⁴⁾。また最近では、更に低い濃度でも耐性菌数が感受性菌数より上回ることが報告された⁵⁾。すなわち、MICより低濃度も臨床的にMSWと考えるべきである。

トピックス

図 3. 耐性菌が選択される濃度域はMutant Selection Window (MSW) より広い

従来の抗菌薬療法は、比較的安全性を重視するあまり低用量の投与を続けることがあったが、これは副作用が少ない半面、臨床的殺菌効果も低く、結果的に抗菌薬の長期投与が必要になり、医療経済的にもマイナスとなる。これに加えて薬剤耐性菌を容易に選択してしまうのである。

今日の医療制度では、患者は、重症度に応じ一次医療機関から高次医療機関へ紹介されるシステムとなっている。高次医療機関では、MRSAや多剤耐性グラム陰性菌による院内感染が問題になっているが、こうした院内感染を減少させるためには、院内感染制御と抗菌薬適正使用による耐性菌出現抑制の両輪が軸となる。一次医療機関においても抗菌薬の適正使用が、我が国の耐性菌対策の重要なカギとなる。

4. PK-PD理論のweak point

ここ数年で我が国でもPK-PD理論が、急速に認知されるようになったが、臨床で十分に活用されているかは疑問が残る。PK-PD理論の説明として関連パラメータや効果と相関する薬剤として図2に示されるグラフがよく用いられる。

こうしたグラフは、一般に抗菌薬の開発時に検討された健常人の薬剤投与24時間の血中濃度曲線を基にしている。すなわち、患者の病態や年齢等は各自で考慮しなければならない。抗MRSA薬など一部の抗菌薬では、薬物血中濃度解析システムがあり、患者個々に合致した薬物動態を示すことが出来るが、これ以外は医師の経験によるところが大きい。1.に述べたように、PK-PD関連パラメータは全て抗菌薬の対象菌に対するMIC値がベースになっているが、実際にMIC値を測定している施設は、極めて少ないことが問題である。またクリニック等の一次医療機関の場合、自施設に検査室を持たないことから細菌検査などを外部検査機関に依頼していることが多い。従って担当医が検査成績の情報を得るまでに2~3日のタイムラグを生じてしまう。こうしたことから呼吸器感染症や尿路感染症の疑いであっても、細菌検査をオーダーすることは少ないのが現状である。薬剤耐性菌の出現抑制には、病院だけでなく日本の医療を支える一次医療機関における抗菌薬適正使用が重要であるが、こうした機関で如何にPK-PD理論を活かしていくのが今後の課題である。

図 4. レボフロキサシンの用法用量別血中濃度推移と耐性菌選択域

5. 一次医療機関におけるPK-PD理論の活用

医院・クリニックなどの一次医療機関と二次・三次医療機関の病院との違いとして、採用されている薬品数があげられる。現在の医薬分業システムでは、患者が自由に薬局を選べることから、医師は基本的に全ての医薬品を処方することが可能である。しかしながら実際には、医院の近隣（門前）にある薬局に配置される薬剤が処方されている。一方、薬局からすると、どこかの医療機関の処方箋も受付可能であるが、近隣の医院より処方され易い薬剤以外をストックしていることは殆どない。したがって他施設から処方された薬剤は、その場で薬剤を取り寄せることになる。結果として患者を待たせることになるのである。こうしたことの無いよう医院と近隣薬局は、準備する薬剤を決めておくが、一般に選択できる抗菌薬は少ないのが現状である。すなわち、ある程度偏った抗菌薬が使用され、また外来患者であることから経口抗菌薬のコン

プライアンスが保たれているか把握することは困難となる。以上2点は耐性菌出現に関係する可能性が高いことから、一次医療機関こそ、PK-PD理論を応用し、薬用量を可能な限り高くし、対象菌を一気に叩く「高用量短期間投与」を行うことが肝要である。

経口広域抗菌薬としてフルオロキノロン系の薬剤が汎用されているが、レボフロキサシンやガレノキサシン、モキシフロキサシンなど特に呼吸器感染症に有効性が高いものはレスピラトリーキノロンと呼ばれている。これらのレスピラトリーキノロンは、PK-PD理論が考慮されており、高用量であるが、投与回数を1日1回にすることで高い有効性を示し、耐性菌の出現抑制も期待されている（図4）。このようにPK-PD理論が考慮された薬剤の使用が重要なカギとなる。

トピックス

6. PK-PD理論が考慮された抗菌薬

1) フルオロキノロン系薬(レスピラトリーキノロン)

レスピラトリーキノロンとは、呼吸器各組織への移行が高率であり、かつ呼吸器感染症の起炎菌として重要な肺炎マイコプラズマや肺炎クラミジアなどの非定型菌に加えて細菌性肺炎の起炎菌として最も高頻度で重症化し易い肺炎球菌にも有効なニューキノロン系薬である。レボフロキサシン(500 mg)、ガレノキサシン、モキシフロキサシンは特に高いCmaxを示し、血中半減期(T_{1/2})も長いことから、これらの薬剤では1日1回の投与が可能である。上記3剤に加えトスフロキサシンは、高いAUC値を示す。フルオロキノロン系薬のPK-PD関連パラメータはAUC/MICもしくはCmax/MICであることから、これらのレスピラトリーキノロンは有効性が高く、特に高用量単回投与の薬剤は、耐性菌が選択されにくくなっている。

レスピラトリーキノロンは、肺組織(肺実質)への移行性は血中の2倍以上の濃度で移行する薬剤が多く、中でもレボフロキサシン(500 mg)とモキシフロキサシンの対血清比は4倍以上を示すため、肺炎診療における適応は高い⁶⁾。

2) マクロライド系抗菌薬

従来のアジスロマイシン 500 mgに加え、2009年より2 g単回投与のドライシロップ製剤であるジスロマックSR[®](ファイザー)が使用されている。これもPK-PD理論を応用した薬剤であり、2 gを単回服用するだけで、これまでの1日1回500 mg3日間服用時と同等以上の抗菌効果が期待されている。これは投与初期より高い血中濃度を示す(フロントローディング)ことで投与初期より高い抗菌効果が得られる。すなわち急性感染症に対応可能な薬剤である。このフロントローディングにより、これまで14員環と16

員環マクロライド系薬で高頻度の耐性化が問題となっている肺炎球菌(PRSP, PISP含)やインフルエンザ菌(BLNAR含)を起炎菌とした市中肺炎の有効率が症例数は少ないものの100%を示している。本剤は組織移行性に優れて、かつ単回投与であるので服薬コンプライアンスは100%が見込める。これまでの内服薬でほとんどみられなかった白血球への移行性を従来品より2~3倍高めたことにより、組織移行性というより、むしろ感染病巣部への移行性が高い。

ジスロマックSR[®]は単回高用量投与であるため、最も注意すべき点は胃腸障害の副作用であり、中でも下痢の出現頻度が16.4%と高い。この下痢は平均して2.2日で消失する。マクロライド系薬による下痢の副作用は、濃度依存性の局所作用によるものであり、他の抗菌薬にみられる腸内細菌叢の乱れに起因するものは少ないことから、整腸剤の併用で対処できるものではない。すなわち、本剤使用にあたり患者へ下痢の副作用が出現する可能性が高い旨を説明の上、投薬することが重要である。

3) 抗MRSA薬

(1) リネゾリド

リネゾリドは、腎機能障害における薬物動態の変化が少なく腎機能障害合併例であっても薬物血中濃度モニタリング(TDM)を考慮せずに投与することが可能な薬剤である。組織移行性に優れており、特に肺組織への移行性が良好であることからMRSA肺炎治療に期待が高い。

リネゾリドの主な副作用として骨髄抑制があげられ、2週間以上の投与期間で発現頻度が増加する一方、投薬を中止すると回復する。従って、リネゾリドの投与にあたっては、投与期間を最小限に留めることと週1回を目処に定期的な血液検査の実施が必要である。抗MRSA薬の中で唯一、経口投与が認められており静脈注射と比較して最高血中濃度に違いがみられるが投与2時間以降の血漿中濃度の推移は同等である。食

図5. 2010年度東北地区で分離されたMRSA121株の薬剤感受性分布

事の影響は多少あるものの、殆ど気にせず12時間毎の投与により、静脈内投与と同等の効果が期待される。

(2) 塩酸バンコマイシン

塩酸バンコマイシンは、グラム陽性菌に抗菌力を有するが、我が国の保険適用はMRSAによる各種感染症のほか、注射薬ではペニシリン耐性肺炎球菌による敗血症にも使われる。

抗MRSA薬の中で最も早くTDMが導入され、多くの医療機関でバンコマイシンのTDMが実施されている。このTDM解析によると、MICが2 µg/mlのバンコマイシン低感受性MRSAの場合、PK-PD理論から、その有効性が期待できない可能性が指摘されている⁷⁾。2010年の我々の調査では、MICが2 µg/mlを越えるMRSA臨床分離株の分離頻度が10%程度であった(図5)が、こうしたケースでは他薬を選択すべきである。

(3) テイコプラニン

テイコプラニンは、バンコマイシンより①有効治療域への到達が遅い②血中濃度半減期が約10倍長いことから、初回投与時は必ず負荷投与(ローディングドーズ)し、以降の投与は1日1回の投与で血中濃度を維持させる。

臨床的有效性は、AUC/MICとの関連性を示す報告はほとんどなく、血中トラフ値10 µg/ml

以上(重症例20 µg/ml以上)の維持が求められる。腎障害などの副作用は、60 µg/ml以上の血中トラフ値に依存すると考えられており、臨床ではこのトラフ値を示すことは考えにくく、腎機能に対する影響はバンコマイシンやアルベカシンに比して少ない。

最近、テイコプラニンの後発医薬品の中に血中動態が先発品と同等とはいえない薬品がある可能性が報告⁸⁾され、PK-PD理論に基づく抗菌薬治療において後発抗菌薬の在り方が今後の検討課題になるだろう。

(4) 硫酸アルベカシン

アルベカシンのPK-PD関連パラメータはCmax/MICであり、投与初日からすみやかに菌数を減少させ、殺菌効果が得られやすい薬剤である。副作用の発現リスクを抑えるため、血中トラフ濃度を≤2 µg/mlに設定する必要があると考えられている。また抗MRSA薬の中で唯一、グラム陽性菌のみならずグラム陰性菌にも抗菌活性を有する薬剤であり、筆者らは、in vitroの成績で緑膿菌に対しゲンタマイシンと同等でアミカシンより優れた抗菌力を示すことを報告した。さらにメタロ-β-ラクタマーゼ産生株にも比較的良好な抗菌力を示すことを確認している⁹⁾。

トピックス

4) βラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬
(1) タゾバクタム/ピペラシリン

β-ラクタム系抗菌薬のPK-PD関連パラメータは時間依存性であることから、最適な抗菌作用と関連するパラメータは適応菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）以上の薬剤濃度を示す時間（time above MIC：TAM）であり、24時間の中で薬物血中濃度がMICを超えている時間の割合が%TAMと定められている。ペニシリン系薬が各種細菌に対し、臨床的に有効な抗菌力を示す%TAMの目標値として30%以上で増殖抑制作用があり、50%以上で最大殺菌作用を示す。ピペラシリンでは緑膿菌や*Acinetobacter*属に対して%TAMが目標値より低値を示すが、タゾバクタム/ピペラシリンのMICが各菌に対して32μg/ml, 8μg/mlのとき、いずれも目標値の30%を超え、4.5g×4回投与では、50%以上を示し臨床的効果が期待できる。一方、小児への投与に関する%TAMなどの成績は報告されていないが、小児の各年齢群におけるAUCは成人と同等以上であることから、小児における%TAMの値も成人の1日3回投与と同程度に設定できると予想される。

5) カルバペネム系薬

(1) メロペネム・ドリペネム

2011年にメロペネム（3月）とドリペネム（4月）の1日最大投与量3g（重症感染症）が承認された。前述のようにβ-ラクタム系薬のPK-PD関連パラメータはTAMであり、テビペネムを除くカルバペネム系薬も同様である。高い%TAM値を得るためには、1日の投与回数を出来るだけ増やす、もしくは持続点滴による投与が望ましいが、1日最大投与量が低いままであれば、薬物血中濃度がMSWを通過する時間が長くなることから、結果的に耐性菌を選択しやすい。カルバペネム系薬は広域スペクトルであり抗菌力も強いことから、我が国では汎用されていることから、その耐性菌の出現に注意しなければならない。

い。これら2剤の主な副作用としてASTおよびALTの検査値上昇など肝機能異常が認められるが、これは3gの増量に伴い増加する。しかし、これらの事象については、いずれも程度は軽度又は中等度であり、非重篤である。

高用量カルバペネム系薬は、重症・難治性感染症の場合に選択されるが、Empiricalな投与では3日目を目安に、薬剤効果を判定し、継続の可否を考えるべきである。効果がみられない場合、耐性菌や薬剤の感染巣移行が低い可能性があげられるため、薬剤の変更を考慮すべきであり、漫然と使用すべきではない。

おわりに

PK-PD理論は、血中濃度ベースで考えられているが、実際の感染病巣は各臓器にあり、抗菌薬の実力は組織移行性によるところが大きい。今後PK-PD理論を臨床でより有効活用するためには、組織中濃度レベルでの議論が必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：藤村 茂：寄付講座（杏林製薬、塩野義製薬、第一三共、大正製薬、大日本住友製薬、大鵬薬品工業、富山化学工業、Meiji Seikaファルマ）、渡辺 彰：講演料（MSD、塩野義製薬、第一三共、大正富山医薬品、ファイザー）、寄付金（アステラス製薬）、寄付講座（杏林製薬、塩野義製薬、第一三共、大正製薬、大日本住友製薬、大鵬薬品工業、富山化学工業、Meiji Seikaファルマ）

文 献

- 1) Craig WA: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 26: 1-10, 1998.
- 2) Mattie H, et al: Determinants of efficacy and toxicity of aminoglycosides. J Antimicrob Chemother 24: 281-293, 1989.
- 3) 戸塚恭一, 他: 小児患者におけるtebipenem pivoxil細粒のPK-PD解析. 日化療誌 57 (S-1): 186-191, 2009.
- 4) Fujimura S, et al: Isoleucyl-tRNA synthetase mutations in *Staphylococcus aureus* clinical isolates and *in vitro* selection of low-level mupirocin-resistant strains. Antimicrob Agents Chemother 47: 3373-3374, 2003.
- 5) Liu A, et al: Selective advantage of resistant strains at

trace levels of antibiotics: a simple and ultrasensitive color test for detection of antibiotics and genotoxic agents. *Antimicrob Agents Chemother* 55:1204-1210, 2011.

- 6) 藤村 茂, 渡辺 彰: 第5章 レスピラトリーキノロン系薬の特性比較, レスピラトリーキノロン系薬最前線, 改訂版, ユニオンエース, 東京, 2011, 50-63.
- 7) 富田隆志, 他: Therapeutic drug monitoring (TDM) に基づく抗菌薬の適正使用. *日本外科感染症誌* 3:547-552,

2006.

- 8) Fujimura S, et al: Antibacterial effects of brand-name teicoplanin and generic products against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Chemother* 17:30-33, 2011.
- 9) 藤村 茂, 他: 臨床分離された *Pseudomonas aeruginosa* に対する arbekacin の抗菌力 (2003 年~2007 年). *日治療誌* 57:91-96, 2009.