PK/PD 解析及び TDM に基づく抗菌薬療法個別化への臨床的アプローチ

佐藤雄己,* 鈴木陽介, 田中遼大, 金子哲也, 伊東弘樹

Clinical Approach to Individualization of Antimicrobial Therapy Based on Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis and Therapeutic Drug Monitoring

Yuhki Sato,* Yosuke Suzuki, Ryota Tanaka, Tetsuya Kaneko, and Hiroki Itoh

Department of Clinical Pharmacy, Oita University Hospital; 1-1 Idaigaoka,
Hasama-machi, Yufu, Oita 879-5593, Japan.

(Received October 30, 2018)

The use of a drug administration plan and therapeutic drug monitoring (TDM) based on pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) analysis is important for the effective use of antimicrobial agents to treat infections. We focused on the use of beta-lactam agents, anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) agents, and an antifungal agent as antimicrobial agents and examined their efficacy in patients under special clinical conditions from the viewpoint of safety and TDM. Our PK-PD analysis of the use of an administration plan to set an optimum serum level for beta-lactam agents or anti-MRSA drugs for the treatment of pneumonia, acute renal failure during continuous hemodialysis filtration, febrile neutropenia, or malignant tumors confirmed the necessity of managing the optimal serum level. PK-PD analysis was also useful for TDM of voriconazole and intubation administration in long-term use from the viewpoint of preventing the onset of side effects. PK-PD analysis appears to be a useful tool in antibiotic therapy and TDM for developing a pharmacokinetic “individual difference” for “individualization therapy” under special clinical conditions. PK-PD analysis utilizes the restrictive information that is obtained by a clinic to the maximum and allows coordination with the mission of hospital pharmacists to provide adequate antibiotic therapy.

Key words——anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* agent; febrile neutropenia; therapeutic drug monitoring

1. はじめに

感染症治療において、抗菌薬の therapeutic drug monitoring (TDM) は薬物血中濃度から臨床効果や副作用を評価する手段となり得る.^{1,2)} 抗菌薬を効果的に使用するためには、TDM を実施し、pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) 解析に基づく投与設計や血中濃度をモニタリングすることが重要である。しかしながら、持続透析や発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia; FN) 等の特殊病態下の患者においては、基礎疾患や投与開始前後での全身状態の変化により、血中濃度の個体差が大きく、また、抗菌効果の指標となる起炎菌が特定されないため、PK-PD 理論に基づく血中濃度の評価や投与計画に難渋することも少なくない。筆者らは、

抗菌薬の中でも、カルバペネム系薬,³⁾ グリコペプチド系薬^{4,5)} に着目し、特殊病態下の患者における有効性及び安全性の観点からの TDM の有用性を検討してきた。

血液悪性腫瘍 (hematologic malignancy; HM) は多能性造血幹細胞から各血液細胞へと分化・成熟する過程で生じた悪性腫瘍の総称であり、代表的なものとして白血病・悪性リンパ腫・多発性骨髄腫などがある。HM 治療は一部を除き、化学療法、放射線療法及び造血幹細胞移植がほとんどを占める。抗悪性腫瘍薬の中には骨髄抑制を示すものが多く、また放射線治療の代表的な有害事象にも好中球減少・貧血などが存在する。造血幹細胞移植に関しては、移植前に大量の化学療法と放射線療法を行うため、ほとんどの造血細胞、特に好中球が減少する。好中球は感染防御に機能する代表的な免疫細胞であるため、好中球が減少した HM 患者では易感染性が多く、発熱が高頻度で認められる。HM 患者の発熱の原因としては感染症以外にも、輸血による発

大分大学医学部附属病院薬剤部 (〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1 丁目 1 番地)

*e-mail: syuhki@oita-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 138 年会シンポジウム S11 で発表した内容を中心に記述したものである。

熱、腫瘍熱、薬剤熱、移植片対宿主病、リンパ腫に加え、びまん性肺胞出血など主疾患とは別の疾患の合併による発熱などが挙げられる。⁶⁾

一方、好中球数が $<500/\mu\text{L}$ 、又は $<1000/\mu\text{L}$ で48時間以内に $<500/\mu\text{L}$ に減少すると予測される状態で生じた腋窩体温 37.5°C 以上の発熱は、FNと定義される。⁶⁾ HM患者がFNを発症すると急速に重症化し死に至る危険性が高いため、重症化を回避する目的で抗緑膿菌作用を有する広域スペクトルな抗菌薬による初期経験的治療が各種ガイドラインで推奨されている。⁶⁾ FNはHM患者で生じる頻度が高いが、上述したようにHM患者では感染症以外にも様々な理由で発熱することが知られている。また、易感染性宿主であり、少量の菌量で容易に感染症を発症するため、血液培養で陰性となる場合が多く診断及び他の原因との鑑別が困難となる。そのため、発熱が長期間に及ぶ場合、漠然と抗菌薬による加療が続けられることが多い。⁷⁾

FN患者に対して経験的治療を行う際、HMなど高リスクで、血行動態が不安定であり、さらに耐性グラム陽性菌の関与が疑われる場合には、抗緑膿菌作用を持つ β ラクタム薬に抗 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 薬を併用することが推奨されている。抗MRSA薬のうち、グリコペプチド系薬 (glycopeptides; GPs) は、FN患者に汎用され、バンコマイシン (vancomycin; VCM) 及びテイコプラニン (teicoplanin; TEIC) が含まれる。これらを有効かつ安全に使用するためには、TDMの実施が推奨されている。しかしながら、FNなどの好中球減少患者においては、GPsの薬物動態に関する報告はあるものの、好中球減少患者では健常者と比較し、分布クリアランスと消失クリアランスが増加しているという報告⁸⁾や、健常者とで薬物動態パラメーターに差がないという報告⁹⁾など、一定の見解は得られていない。さらに、GPsの薬物動態にはクレアチニンクリアランス、年齢、リンパ球数が影響するといった報告⁸⁾があるように、血行動態が不安定なFN患者では、GPsの薬物動態が容易に変化することが推定される。したがって、FN患者に対してGPsを使用する際には、TDMを実施することが重要である。本総説では、その結果のうち、HMにおけるFN患者へのGPsのTDMの最適化を図る目的で実施した、至適血中

濃度の検討結果について報告する。

2. HM患者におけるFN時のVCMの至適血中濃度

VCMを有効かつ腎障害などの副作用発現を回避するためには、TDMの実施が重要である。各種ガイドラインにおいて、VCMの投与レジメンとしては、有効性と関連のあるPK/PDパラメーターであるarea under the curve (AUC)/minimum inhibitory concentration (MIC) 比を400以上に維持するために、血中トラフ濃度を $15\text{--}20\mu\text{g/mL}$ に維持することが推奨されている。^{1,2)} 一方、最近の前向き多施設共同試験では、腎障害発症のリスク因子として、血中トラフ濃度を定常状態で $15\mu\text{g/mL}$ 以上に維持することが挙げられている。¹⁰⁾ しかし、現在までにFN患者においては、有効性及び安全性の観点から、VCMの目標血中トラフ濃度 ($C_{\min}$) に関する報告はない。筆者らはHM患者においてFN発症時のVCMの至適 $C_{\min}$ を、有効性及び安全性の点から検討した。⁴⁾ 2005年6月から2014年4月までに、大分大学医学部附属病院（以下、本院）入院中に、グラム陽性菌感染症（疑いを含む）によるFNを発症し、VCMが投与されたHM患者を対象とした。対象患者は、VCM投与開始前に、抗菌薬及び抗真菌薬の予防投与を受けていた。12歳未満の患者、透析患者及びグラム陰性菌感染が明らかな患者は対象から除外した。FNは、好中球数が $<500/\mu\text{L}$ 、又は $<1000/\mu\text{L}$ で48時間以内に $<500/\mu\text{L}$ に減少すると予測される状態で生じた腋窩体温 37.5°C 以上の発熱と定義した。⁶⁾ VCMは1時間以上かけて静脈内投与され、定常状態におけるVCM $C_{\min}$ を測定するために、採血は投与開始後2-6日後の投与前1時間以内に実施した。FNに対するVCMの有効性は、感染兆候の改善より判定した。VCM投与後144時間以内の解熱 (37.0°C 未満) を「有効」、VCM投与後144時間以上経過し、感染兆候が増悪した場合は「無効」と定義した。腎機能障害は、血清クレアチニン濃度が、VCM投与後 0.5 mg/dL の増加若しくは50%以上の増加を認めた場合とした。¹¹⁾ 有効性と腎機能障害に関連する説明因子を明らかにするために、独立因子として、患者背景、検査値及び併用薬によりロジスティック回帰分析を実施した。さらに、VCM $C_{\min}$ の正確性を評価するため、receiver operating characteristic (ROC) 曲線

Fig. 1. Trough Concentrations of Vancomycin in Response ($n=25$) and Non-response Groups ($n=38$)
Bar indicates the mean values.

法により、有効性及び安全性に対して、最も高い感度・特異度を示す VCM $C_{\min}$ をカットオフ値として定義した。なお、本研究は大分大学医学部倫理委員会にて承認の後（承認番号：1006）、「臨床研究に関する倫理指針」に従い実施した。

本研究の対象患者を 63 名とした。臨床効果を認めた患者（25 名）では、効果を認めなかった患者（38 名）に比較して、VCM $C_{\min}$ が有意に高かった（Fig. 1）。ロジスティック回帰分析を実施すると、臨床効果と関連する独立因子として VCM $C_{\min}$ が同定された。オッズ比は 1.1 (1.01–1.20) であった。ROC 曲線法により、FN に対する VCM の有効性を示す VCM $C_{\min}$ のカットオフ値は $11.1\% \mu\text{g/mL}$ であった（Fig. 2）。

さらに、対象患者 63 名のうち、13 名に腎障害の発現が認められた。腎障害の発現に VCM の投与期間との関連は認められなかった（data not shown）。腎障害発現群と非発現群で比較すると、VCM $C_{\min}$ に有意な違いが認められた（Fig. 3）。そこで、ロジスティック回帰分析を実行したところ、独立因子として VCM $C_{\min}$ が同定された。オッズ比は 1.21 (1.08–1.36) であり、VCM $C_{\min}$ を利用して腎障害発現を予測する ROC 曲線法を実施したところ、腎障害を発現する VCM $C_{\min}$ のカットオフ値は $11.9\% \mu\text{g/mL}$ となった（Fig. 4）。

以上の結果から、HM 患者の FN 発症時の臨床効果及び有害事象発現は、VCM $C_{\min}$ に関連していることが明らかとなった。これまで菌血症、¹²⁾ 人工呼

Fig. 2. Receiver Operating Characteristic Curves for Predicting Clinical Efficacy Using the First Trough Concentration of Vancomycin

Fig. 3. Trough Concentrations of Vancomycin in Nephrotoxicity ($n=13$) and Non-nephrotoxicity Groups ($n=50$)
Bar indicates the mean values.

Fig. 4. Receiver Operating Characteristic Curves for Predicting Nephrotoxicity Using the First Trough Concentration of Vancomycin

吸器感染症¹³⁾及び肺炎¹⁴⁾では報告されていたが、本結果は、HM 患者の FN 発症時では初めての報告である。また ROC 曲線法を用いた検討において、臨床効果を示す VCM $C_{\min}$ のカットオフ値は $11.1 \mu\text{g/mL}$ 以上、腎障害を発現する VCM $C_{\min}$ のカットオフ値は $11.9 \mu\text{g/mL}$ となったことから、至適血中濃度として $11.5 \mu\text{g/mL}$ ($11.1\text{--}11.9 \mu\text{g/mL}$) を目標値として投与設計を行うことが重要であると考えられる。

3. HM 患者における FN 時の TEIC の至適血中濃度

TEIC は VCM に比較し、Post Antibiotic Effect を有し、腎障害並びにレッドネック症候群などの副作用の発現率が低いなど、有用な特徴を有している。¹⁵⁾ また、消失半減期が長く、投与開始後早期に血中濃度を有効域に到達させるためには、負荷投与が必要である。¹⁶⁾ 現在までに、TEIC の至適 $C_{\min}$ は、投与開始後 4–6 日目で、 $10 \mu\text{g/mL}$ 以上必要であり、また重症感染症などにおいては、 $20 \mu\text{g/mL}$ が必要とされている。¹⁷⁾ HM 患者において化学療法により FN が発症した場合に、グラム陽性菌感染症を想定して TEIC が投与されることがある。FN 発症時は、発熱等により循環動態が不安定であり、⁸⁾ また多くの抗菌薬及び抗真菌薬と併用されることから、HM 患者における FN 発症時の TEIC の至適 $C_{\min}$ を明らかにすることが必要である。筆者らは、先述した VCM と同様の手法で、HM 患者における FN 発症時の TEIC の至適 $C_{\min}$ を、有効性及び安全性の点から検討した。⁵⁾ 2009 年 1 月から 2016 年 3 月までに、本院入院中で、グラム陽性菌感染症（疑いを含む）により FN を発症し、TEIC が投与された HM 患者を対象とした。対象患者は、TEIC 投与開始前に、抗菌薬及び抗真菌薬の予防投与を受けていた。18 歳未満の患者、透析患者及びグラム陰性菌感染が明らかな患者は対象から除外した。TEIC は 30 分以上かけて静脈内投与され、定常状態における TEIC $C_{\min}$ を測定するために、採血は投与開始後 4–6 日の投与前 1 時間以内に実施した。FN に対する TEIC の有効性は、感染兆候の改善より判定した。すなわち、投与開始時の抗菌薬が変更なく投与され、感染兆候の改善を認めた場合を「有効」とし、抗菌薬の追加・変更がなされ、感染兆候の改善が認められなかった場合を「無効」と判定し

Fig. 5. Initial Trough Concentration of Teicoplanin in Response ($n=32$) and Non-response ($n=20$) Groups on the 4–6th Day after Administration

た。副作用として、血清クレアチニン濃度が、TEIC 投与後 0.5 mg/dL の増加若しくは 50% 以上の増加を認めた場合を腎機能障害と判定し、⁴⁾ また AST 及び ALT が施設基準上限値の 3 倍を超えた際に肝機能障害と判定した。¹⁸⁾ 臨床効果に関連する説明因子を明らかにするために、独立因子として、患者背景、検査値及び併用薬等によりロジスティック回帰分析を実施した。さらに、TEIC $C_{\min}$ の正確性を評価するため、ROC 曲線法により、有効性に対して、最も高い感度・特異度を示す TEIC $C_{\min}$ をカットオフ値として定義した。なお、本研究は大分大学医学部倫理委員会にて承認の後（承認番号：1006）、「臨床研究に関する倫理指針」に従い実施した。

本研究の対象患者を 52 名とした。有効群 (32 名) では、無効群 (20 名) に比較して、TEIC $C_{\min}$ (4–6 日目) が有意に高かった (Fig. 5)。ロジスティック回帰分析を実行すると、有効性に関連する独立因子として TEIC $C_{\min}$ (4–6 日目) 及び治療内容が同定された。オッズ比はそれぞれ 1.54 (1.10–2.17) 及び 1.81 (1.27–11.87) であった。ROC 曲線法により、FN に対する TEIC の有効性に対する TEIC $C_{\min}$ のカットオフ値は $11.1 \mu\text{g/mL}$ であった (Fig. 6)。

対象患者 52 名には、発熱の原因が不明な患者も含まれるため、細菌感染を認めた 14 名について、TEIC 有効群 (8 名)、無効群 (6 名) について各種パラメーターの比較を行った。その結果、有効群で

Fig. 6. Receiver Operating Characteristic Curve for Predicting Clinical Efficacy Using the Trough Concentration of Teicoplanin on the 4-6th Day after Administration in Patients with Bacteremia

は、無効群に比して、TEIC $C_{\min}$ (4-6 日目) が有意に高かった。一方、発熱の原因が不明な 38 名について、同様に有効群と無効群で比較を行ったが、TEIC $C_{\min}$ (4-6 日目) に有意な差は認められなかった (data not shown)。細菌感染を認めた患者 14 名について、TEIC $C_{\min}$ (4-6 日目) を利用して有効性を予測する ROC 曲線法を実施したところ、臨床効果を認める TEIC $C_{\min}$ (4-6 日目) のカットオフ値は $15.2 \mu\text{g/mL}$ となった。さらに患者 52 名について、肝機能障害 (AST 上昇) が 1 名に認められたが、一過性であり、TEIC $C_{\min}$ (4-6 日目) との関連性は認められなかった。ロジスティック回帰分析では、造血幹細胞移植を受けた患者に比較し、化学療法のみを受けた患者では、臨床効果が高い傾向であった。これには TEIC の薬物動態が好中球減少患者では変動し、健常者に比較して全身クリアランスが増加することや、造血幹細胞移植を受けた場合、患者の水バランスが不安定であり分布容積が増加することなどが、理由として挙げられるが更なる検討が必要である。HM 患者において、TEIC を使用した際に、他の抗菌薬と併用した際の相乗効果により、TEIC $C_{\min}$ (4-6 日目) を高濃度に維持することは不要であると推測されるが、筆者らの今回の結果により、HM 患者の FN 発症時の有効性は、TEIC $C_{\min}$ (4-6 日目) に関連していることが明ら

かとなった。さらに ROC 曲線法を用いた検討において、有効性を示す TEIC $C_{\min}$ (4-6 日目) のカットオフ値の $15.2 \mu\text{g/mL}$ 以上を目標として投与設計することが重要であることが示唆された。

4. おわりに

本総説では、「PK/PD 解析及び TDM に基づく抗菌薬療法個別化への臨床的アプローチ」と銘打って、特殊病態下、特に FN を発症した HM 患者に対する GPs の使用について、TDM を利用した至適血中濃度の探索による臨床的アプローチを中心に説明した。今回報告した方法は、後向き観察研究であることから更なる検討が必要であるものの、情報量が圧倒的に不足している FN 患者における抗菌薬、特に抗 MRSA 薬の使用について、TDM のデータを利用してアプローチをした点が注目される。本研究の結果が、FN 治療時の抗菌薬の適正使用につながると考えられる

謝辞 本総説の内容は、大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座 門田淳一教授、同呼吸器・感染症内科学講座 平松和史教授及び同腫瘍・血液内科学講座 緒方正男講師との共同研究で得られた成果によるものである。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Matsumoto K., Takesue Y., Ohmagari N., Mochizuki T., Mikamo H., Seki M., Takakura S., Tokimatsu I., Takahashi Y., Kasahara K., Okada K., Igarashi M., Kobayashi M., Hamada Y., Kimura M., Nishi Y., Tanigawara Y., Kimura T., *J. Infect. Chemother.*, **19**, 365-380 (2013).
- 2) 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).
- 3) Tanaka R., Sato Y., Goto K., Yasuda N., Ohchi Y., Suzuki Y., Ueno T., Ito K., Kaneko T., Kurogi S., Nonoshita K., Itoh H., *Biol. Pharm. Bull.*, **40**, 1226-1231 (2017).
- 4) Suzuki Y., Tokimatsu I., Morinaga Y., Sato Y., Takano K., Kohno K., Ogata M., Hiramatsu K., Itoh H., Kadota J. I., *Clin.*

- Chim. Acta*, **440**, 183–187 (2015).
- 5) Sato Y., Hiramatsu K., Suzuki Y., Tanaka R., Kaneko T., Nonoshita K., Ogata M., Kadota J. I., Itoh H., *Chemotherapy*, **63**, 29–34 (2018).
  - 6) Freifeld A. G., Bow E. J., Sepkowitz K. A., Boeckh M. J., Ito J. I., Mullen C. A., Raad I. I., Rolston K. V., Young J. A., Wingard J. R., *Clin. Infect. Dis.*, **52**, e56–e93 (2011).
  - 7) Klastersky J., *Clin. Infect. Dis.*, **39**, S32–S37 (2004).
  - 8) Lortholary O., Tod M., Rizzo N., Padoin C., Biard O., Casassus P., Guillemin L., Petitjean O., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **40**, 1242–1247 (1996).
  - 9) Kureishi A., Jewesson P. J., Rubinger M., Cole C. D., Reece D. E., Phillips G. L., Smith J. A., Chow A. W., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **35**, 2246–2252 (1991).
  - 10) Bosso J. A., Nappi J., Rudisill C., Wellein M., Bookstaver P. B., Swindler J., Mauldin P. D., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **55**, 5475–5479 (2011).
  - 11) Lodise T. P., Lomaestro B., Graves J., Drusano G. L., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **52**, 1330–1336 (2008).
  - 12) Kullar R., Davis S. L., Levine D. P., Rybak M. J., *Clin. Infect. Dis.*, **52**, 975–981 (2011).
  - 13) Moise-Broder P. A., Forrest A., Birmingham M. C., Schentag J. J., *Clin. Pharmacokinet.*, **43**, 925–942 (2004).
  - 14) Jeffres M. N., Isakow W., Doherty J. A., Micek S. T., Kollef M. H., *Clin. Ther.*, **29**, 1107–1115 (2007).
  - 15) Svetitsky S., Leibovici L., Pual M., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **53**, 4069–4079 (2009).
  - 16) Harding I., MacGowan A. P., White L. O., Darley E. S., Reed V., *J. Antimicrob. Chemother.*, **45**, 835–841 (2000).
  - 17) Sato Y., Tokimatsu I., Suzuki Y., Itoh H., Hiramatsu K., Kadota J. I., *Chemotherapy*, **60**, 274–278 (2014).
  - 18) Senior J. R., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **85**, 331–334 (2009).