

Q<sup>50</sup>

アミノグリコシド系薬剤は1日1回投与の方が効果が期待できると最近よく言われており、医師にもそのように提案していますが、手術後感染発症などの症例ではセフェム系薬剤と併用することがあります。その場合の投与量はどの程度がよいのか教えてください。今はセフェム系薬剤、朝夕の投与の間にアミカシン200mg 1Aを1回投与のみですが、効果は期待できますか？

## A

アミノグリコシド系薬 (AGs) は、濃度依存的な殺菌作用を示すと言われていました。ピーク濃度 ( $C_{max}$ ) をある一定水準以上に高めること、すなわち1回に高用量を投与して、 $C_{max}$  と最小発育阻止濃度 (MIC) との比 ( $C_{max}/MIC$ ) を大きくすることで、より効果的な殺菌作用が期待できます。

AGsの代表的な副作用に、聴覚毒性・腎毒性がありますが、これらは濃度依存的に発現すると考えられ、トラフ濃度がその指標になります。トラフ濃度を十分に下げることによって腎への取り込みが低下し、毒性が軽減できることが知られています。また、AGsはグラム陽性菌だけでなく、グラム陰性菌に対してもPAE (Post Antibiotic Effect) を持ち、血中濃度がMIC以下に低下しても殺菌効果が持続し、さらに  $C_{max}$  が高値であるほどPAEの持続時間は長くなると言われています<sup>1)</sup>。これらのことから、欧米では、1回に高用量の投与を行い、 $C_{max}$  を十分に高める一方、トラフ濃度をできるだけ下げる1日1回投与法が推奨されており、1日1回投与と頻回投与を比較した臨床試験やメタアナリシスが複数発表され、AGsの1日1回投与法が確立しています。

一方、セフェム系が属するβ-ラクタム系薬の殺菌作用は、投与間隔内でMICを超えている時間 (Time above MIC :  $T > MIC\%$ ) の割合と相関すると言われていました。セフェム系薬では、ペニシリン結合蛋白との親和性が効果に関連し、他のβ-ラクタム系薬より長い曝露時間が必要であると言われていました。β-ラクタム系薬は、最高血中濃度は効果に関係なく、MICの4~5倍の濃度で抗菌力は最大になり、それ以上に血中濃度を上げて効果は増強しません。また、 $T > MIC\%$  は治療期間の40~50%以上必要である、との報告があります<sup>2)</sup>。このため、投与回数を増やすことや、点滴時間を延長することが合理的です。

術後感染症の病態は、易感染性の状況下であるため容易に敗血症や多臓器障害へと進展しやすく、治療には、原因菌の分離・同定を待たず、経験的に原因菌を推定し抗菌薬の投与を行うEmpiric therapyを行う必要がありますが、原因菌は、術前に抗菌薬の予防投与を行った場合には、その薬剤に耐性を獲得しているケースもあり、菌を推定する上で、①予防投与で使用された薬剤、②手術の種類、部位による原因菌の特徴、を把握することが重要です。また、治療開始と同時に、細菌培養・感受性の測定を行い、早期に原因菌の分離・同定を行う必要性があります。術後感染の原因菌は、腸球菌属、MRSA、エンテロバクター属、緑膿菌などが挙げられます<sup>3)</sup>。これらの治療には、グラム陰性菌にも感受性をもつ広域セフェム系薬にAGsを併用することがしばしばあります。なかでもアミカシン (以下AMK) は、抗緑膿菌作用を持ち、副作用である腎毒性が他のAGsより比較的低いため、術後感染症の治療において多く使用されています。

AMKの1日1回投与法では、15mg/kg/日を30~60分かけて投与し、目標血中濃度をピーク濃度60μg/mL、トラフ濃度<1μg/mLとすることが推奨されています<sup>4)</sup>。セフェム系薬とAGsは、抗菌作用の機序が異なるため、併用時において、投与量の調節は必要ないと考えます。セフェム系薬の朝夕の投与の間にAMK200mgを1日1回投与する方法については、前述した通り、1日1回法の推奨投与量が

15mg/kg/日であることから、正常腎機能の成人患者では過小投与になり得ると考えます。

また、前述したPK/PDの観点から、さらなる効果を求めるのであれば、セフェム系薬は1日3～4回の分割投与が奨められます。耐性菌発現を回避するためにも、より効果的な投与方法で短期間の治療を行う必要があります。

AGsの1日1回投与方法に適さない例(重度の熱傷、重症感染症、好中球減少症、血液透析など)も報告されています<sup>1)</sup>。また当院では、術後感染発症の患者にAGsの1日1回投与は行われていないのが現状です。今後、投与可能な患者については、薬剤師の立場から積極的に推奨していきたいと考えています。

### 文献

- 1) Mandell GL, et al. : Principles and Practice of Infectious Disease, 5th ed. Churchill Livingstone, New York, 2000
- 2) Craig WA : Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters : rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26 : 1-12
- 3) 日本感染症学会・日本化学療法学会編：抗菌薬使用のガイドライン。協和企画，東京，2005.11
- 4) Michael EW : 改訂 ウィンターの臨床薬物動態学の基礎。じほう，東京，2005

(増原慶壮)