

Q52

日本で耐性菌が多いのは用法・用量が適正でないことと関係あるのでしょうか。例えばレボフロキサシン3T/分3という用法・用量やβ-ラクタム系薬、アミノグリコシド系薬も総じて用量が少ないのでは、と思うのですが耐性獲得と関係ないですか？ 不適切な用量が変異を誘導しないのか？

また多剤耐性緑膿菌 (MDRP) に対するピペラシリンの最大量とは8g/分4のことですか？ それとももっと多い量のことですか？

A

抗菌薬の使用が耐性菌の出現を選択・誘導することは、これまでの歴史が物語っているところです。耐性菌の出現には、抗菌薬の投与量や投与方法以外にも、投与される頻度、投与期間、宿主の免疫状態、微生物の持つ耐性機序など様々な要因が関係しています。したがって、ご質問の、日本で耐性菌が多いのは保険診療で認められている用法・用量が適正でないことと関係ないのか？ 不適切な用量が耐性を誘導しないのか？ という点については、一つの要因にはなり得ますが、それがすべてではないということになります。

近年、感染症の分野においても、抗菌薬の効果を、薬物動態 (Pharmacokinetics : PK) と薬力学 (Pharmacodynamics : PD) の関係から理解しようとする考え方が導入されるようになり、感染症治療や薬剤の開発に応用されるようになってきました。抗菌薬は、直接人体に作用して薬効を発揮する薬剤とは異なり、人体に感染している病原微生物に作用して薬効を発揮する薬剤であるため、PK/PD解析から求められる各種パラメータとの相関が得られやすいことも、この分野での応用が積極的に推進されている理由のひとつになっていると思われまます (表)。こうした考え方は、耐性菌の出現や副作用の発現を最小限に抑えて、より効果的な治療を行うという抗菌薬適正使用の観点からきわめて重要視されています。

Dongらは、*Mycobacterium bovis* と *Staphylococcus aureus* を種々の濃度に調整したキノロン系薬を含む寒天平板培地に塗布し、耐性菌出現頻度を調べる実験で、MIC以上のある一定以上の濃度になると、菌が全く発育しない濃度があることを発見し、この濃度を mutant prevention concentration (MPC) と名付けました。キノロン系薬に対する細菌の耐性機序としては、作用点であるDNAジャイレースやト

表 抗菌薬の薬効と相関すると考えられているPK/PDパラメータ

PK/PDパラメータ	抗菌薬の種類
Cmax/MIC	アミノ配糖体系薬 ニューキノロン系薬
AUC/MIC	ニューキノロン系薬 ケトライド系薬 グリコペプチド系薬 アゾール系抗真菌薬
Time above MIC (TAM)	β-ラクタム系薬 マクロライド系薬

ポイソメラーゼの変異，プラスミド性のQnr蛋白質によるDNAジャイレースやトポイソメラーゼの保護作用が知られていますが，MPC以上の濃度では，こうした耐性機序による耐性菌のMICを培地中の薬剤濃度が上回るため，変異した耐性菌も発育が阻止されることとなります。また，耐性菌はMICとMPCの間の濃度域で高率に選択されるとの考え方から，この濃度域はmutant selection window (MSW)と呼ばれています(図)。MPCとMSWを従来のPK/PDパラメータと組み合わせることで，抗菌薬耐性化に関連するいくつかのパラメータが考案されていますが，キノロン系薬の場合，MSW内の濃度を薬剤が推移する時間を表すTime inside MSW (T_{MSW})とAUC/MICが耐性化と関連するのではないかと考えられています。一方，キノロン系薬の薬効と関係するPK/PDパラメータは C_{max}/MIC とAUC/MICであることから，MPCを越える十分に高い血中濃度が得られ，なるべく短い T_{MSW} とするためには，理論的に適切な用法・用量として，高用量単回投与が推奨されると思われます。

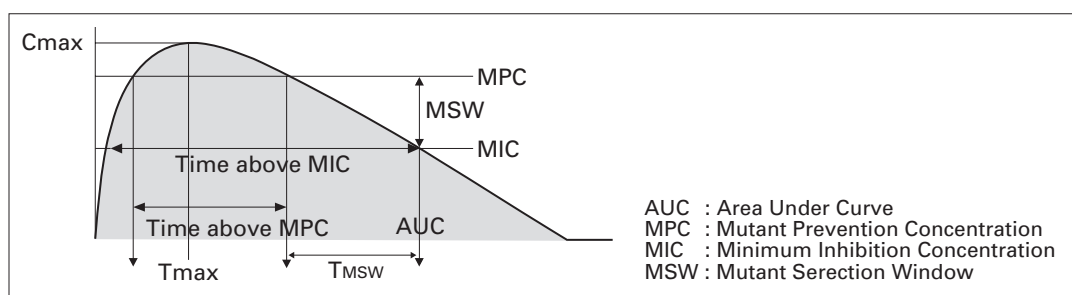


図 抗菌薬の薬効と相関する薬物動態パラメータ

MDRPに対してピペラシリンが必ずしも有効とは限りませんが，ピペラシリンの米国における通常の投与量は小児100～150mg/kg 分4，成人6～8g 分4，重症感染症に対する増量投与量は小児200～300mg/kg 分4～6，成人12～18g 分4～6となっております。本邦では成人の投与量の上限は8g(小児200mg/kg) 分2～4ですが，この用法・用量でピペラシリンに対して感性を示す緑膿菌や他のグラム陰性菌を治療した場合，得られているPK/PDパラメータから求めた計算では十分なTime above MIC (TAM)%が得られず，米国の用法・用量で投与した場合と比べて大きな差が出る事が報告されています。

文献

- 1) Dong Y, et al. : Effect of fluoroquinolone concentration on selection of resistant mutants of *Mycobacterium bovis* BCG and *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1756-1758
- 2) MacGowan AP, et al. : Activities of moxifloxacin against, and emergence of resistance in, *Streptococcus pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacokinetic model. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1088-1095
- 3) 満山順一：抗菌薬治療における副現象とPK/PD. 1.耐性菌の出現. 臨床検査 2006; 50: 23-31
- 4) 塚本 仁, ほか：抗菌剤感受性試験結果の解釈と投与方法の問題点. 医療薬学 2005; 31: 900-905

(岩田 敏)