

## ■ Review article

## 抗菌薬治療における PK/PD 理論の応用と実践

松元 一明

慶應義塾大学 薬学部 薬効解析学講座

## Application and Practice of PK/PD Theory in Antimicrobial Therapy

Kazuaki Matsumoto

Division of Pharmacodynamics, Keio University Faculty of Pharmacy

**要旨：**濃度依存的に効果を示すアミノグリコシド系などの薬物は、 $C_{peak}$ が高いほど効果が大きいため、1日1回投与が推奨される。一方、時間依存的に効果を示す $\beta$ ラクタム系などの薬物は、MIC以上の血中濃度を維持する時間が長いほど効果が高まる。そのため、投与回数を増やしたり、点滴時間を延長・持続投与したりすることが効果的であり、特に敗血症患者では治癒率の向上が示唆されている。バンコマイシンなどのAUC/MICに分類される薬物は、AUCとMICの比が効果に影響し、有効性と安全性の観点からAUC 400-600  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ が目標とされる。薬物療法の成功には、患者ごとの腎機能や肝機能を正確に評価し、最適な投与量を設計することが不可欠である。腎機能障害患者では血清クレアチニンや血清シスタチンCを、肝機能障害患者ではChild-Pugh分類などを活用して、投与量を慎重に調整する必要がある。

Key words：薬物動態学 / 薬力学 (PK/PD)、投与回数、長時間投与、腎機能障害、肝機能障害

## 1. 薬物動態学 / 薬力学 (PK/PD)

PK/PDとは、薬物の薬物動態 (PK) と薬力学 (PD) を関連付けて解析することで、薬物の作用をより理論的かつ合理的に解釈・説明するための方法論を総称する。具体的には、生体内における薬物の血中濃度が時間とともに変化する様子 (PK) と、薬理作用が時間とともに変化する様子 (PD) をモデル解析により関連付けて解析することである。

例えば、安全性の面では、副作用の発現 (PD) と薬物血中濃度 (PK) の関係を PK/PD 解析により明らかにすることで、副作用を回避できる血中濃度の指標を決定できる。その副作用が発現する閾値は、治療薬物モニタリング (TDM) の指標にもなる。一方、感染症の領域における有効性の面では、原因菌の薬物感受性、いわゆる最小発育阻止濃度 (MIC) が PD の指標となる。これ

を薬物動態 (PK) パラメータと組み合わせ、AUC (血中濃度 - 時間曲線下面積) / MIC 比、 $C_{peak}$  (最高血中濃度) / MIC 比、time above MIC ( $T > \text{MIC}$ ) が PK/PD パラメータと呼ばれている。表1に、PK/PDに基づいた抗菌薬の作用様式を示す。なお、薬物は蛋白質 (主にアルブミン) と結合していないフリーな薬物のみが効果を示すため、蛋白非結合型分率 ( $f$ ) を各パラメータにかけた  $f\text{AUC}/\text{MIC}$ 、 $fC_{peak}/\text{MIC}$ 、 $fT > \text{MIC}$  で表記する場合もある。 $f$ の表記がない場合は蛋白質と結合した薬物濃度も含めたトータルの濃度を指す。

Scaglione は、PK/PDに基づいて抗菌薬が投与された群と、そうではない群を比較する臨床研究を実施した<sup>1)</sup>。その結果、PK/PD解析が実施された群では、入院期間が短縮し、無効症例数および死亡症例数も減少したことから、PK/PDに基づいた抗菌薬投与が治療成績の向上につながることを明らかにした。

表 1 各種抗菌薬の PK/PD パラメータ

PK/PD パラメータ	抗菌薬
Cpeak/MIC AUC/MIC	アミノグリコシド系薬、ニューキノロン系薬、ダプトマイシン、 テイコプラニン
Time above MIC	$\beta$ ラクタム系薬（ペニシリン系薬、セフェム系薬、カルバペネム 系薬）、アズトレオナム、クリンダマイシン、エリスロマイシン
AUC/MIC	バンコマイシン、テトラサイクリン系薬、オキサゾリジノン系薬、 アジスロマイシン

PK/PD: 薬物動態学 / 薬力学、Cpeak: 最高血中濃度、AUC: 血中濃度 - 時間曲線下面積、  
MIC: 最小発育阻止濃度

## 2. 濃度依存的に効果を示す薬物の投与法

アミノグリコシド系薬、ニューキノロン系薬、ダプトマイシン、テイコプラニンなどの薬物は、濃度依存的に効果を示す。これらの薬物は Cpeak/MIC（あるいは AUC/MIC）に基づいて効果を発揮するため、1 日量が同じであれば、Cpeak がより高くなるように、分割投与よりも 1 日 1 回投与が推奨される。

アルベカシンの母集団薬物動態パラメータ<sup>2)</sup>を用いたシミュレーション例を挙げる。年齢 50 歳、体重 50 kg、クレアチニンクリアランス (CLcr) 70 mL/min の敗血症患者に対し、1 回 100 mg を 1 日 2 回投与した場合の Cpeak は 6.7  $\mu$ g/mL であった。これに対し、1 日 1 回 200 mg で投与した場合は 11.4  $\mu$ g/mL となり、1 日 1 回投与の方が Cpeak は高値を示した (図 1)。アミノグリコシド系薬は、Cpeak/MIC が 8 - 10 以上で有効であるため、MIC が 1  $\mu$ g/mL の菌に対しては、Cpeak が 8 - 10  $\mu$ g/mL 以上であれば有効性が期待できる。さらに、『抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022』では、MIC が 2

$\mu$ g/mL の菌に対しても有効性を示すために、目標 Cpeak を 15  $\mu$ g/mL 以上とし、1 日 1 回 5 - 6 mg/kg の投与が推奨されている。

## 3. 時間依存的に効果を示す薬物の投与法

$\beta$ ラクタム系薬、アズトレオナム、クリンダマイシン、エリスロマイシンなどの薬物は、時間依存的に効果を示す。これらの薬物は、MIC を上回る濃度が維持される時間が長ければ長いほど効果が大きくなるため、1 日量が同じであれば、1 日 1 - 2 回よりも 3 - 4 回に分割したり、持続投与したりすることが推奨される。

たとえば、カルバペネム系薬の最大の殺菌効果を得るための  $T > MIC$  は 40 - 50% 以上である。 $T > MIC$  が 50% とは、1 日 24 時間のうち、抗菌薬の血中濃度が MIC 以上の濃度を 12 時間保てた場合を指す。メロペネムの血中濃度シミュレーションソフト (meroTam ver 4.0) を用いて、CLcr 100 mL/min の患者に対し、MIC が 2  $\mu$ g/mL の菌をターゲットとして、1 回 1 g を 1 日 2 回投与した場合、 $T > MIC$  は 34.8% となる。一方、1 回 0.5 g

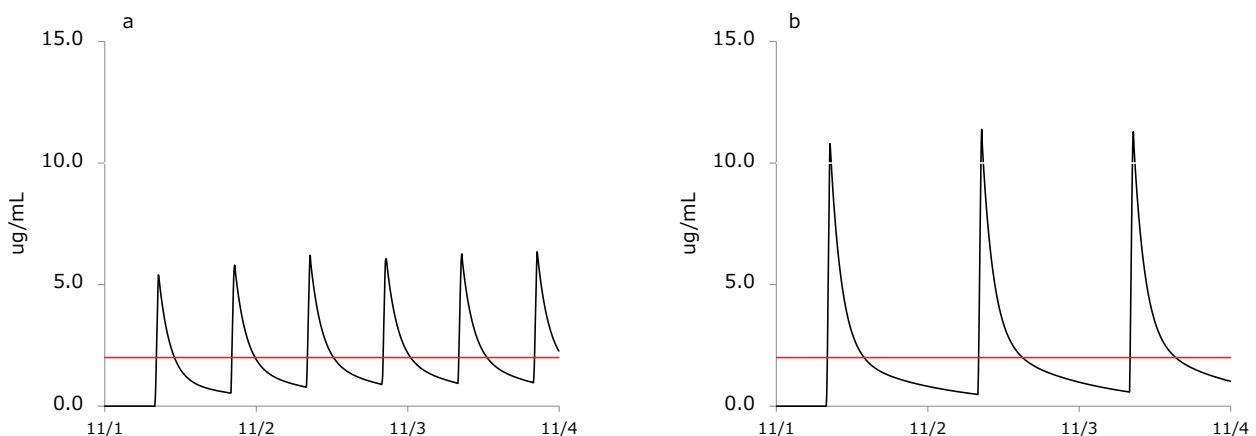


図 1 アルベカシンの Cpeak と投与法の関係 (CLcr 70 mL/min の患者)

- a. 1 回 100 mg で 1 日 2 回投与した場合
- b. 1 回 200 mg で 1 日 1 回投与した場合

を1日4回投与した場合は53.1%となり、1日量が同じであれば4分割投与の方が殺菌効果を期待できる。実際に、カルバペネム系薬は、1日投与量が同量でも投与回数を1日2回から3回に増やすことで治療効果が向上することが報告されており、さらに、ピアペネム1日1,200 mgの4分割投与法は、2分割投与法と比べて原因菌の消失率を増加させ、耐性菌の出現率を低下させることが報告されている<sup>3,4)</sup>。また、1回1gを投与する場合でも、点滴時間を0.5時間とした場合の $T > MIC$ は52.3%であるのに対し、3時間点滴とした場合は70.3%となる。1日量3gを24時間かけて持続投与すると、 $T > MIC$ は100%に達する。このように、時間依存的に効果を示す薬物は、点滴時間の延長や持続投与によって $T > MIC$ が大きくなる。

時間依存的に効果を示す $\beta$ ラクタム系薬は、間欠投与よりも持続投与の方がより適している可能性がある。このことを検証するため、敗血症患者を対象にピペラシリン/タゾバクタムおよびメロペネムの持続投与と間欠投与の有効性に関するRCTが実施された<sup>5)</sup>。その結果、90日死亡率は持続投与群で24.9%、間欠投与群で26.8% ( $P=0.08$ )と、持続投与で低い傾向は見られたものの、統計的な有意差は認められなかった。しかし、14日目の治癒率については、持続投与群が55.7%、間欠投与群が50.0% ( $P < 0.001$ )と、持続投与の方が有意に高いことが報告された。さらに、Abdul-Azizらは上記のRCTも含め、敗血症・敗血症性ショック患者に対する $\beta$ ラクタム系薬の長時間投与（点滴時間の延長、持続投与）と間欠投与の有効性に関するシステマティックレビュー、メタ解析を実施した<sup>6)</sup>。その結果、90日死亡率は長時間投与群で25.7%、間欠投与群で28.2%（リスク比0.86、95%信頼区間0.72-0.98）と長時間投与の方が有意に低く、治癒率も長時間投与群で57.2%、間欠投与群で50.6%（リスク比1.16、95%信頼区間1.07-1.31）と有意に高いことが示された。したがって、敗血症や敗血症性ショックの患者では、点滴時間の延長や持続投与によって有効性が改善する可能性がある。

『日本版敗血症診療ガイドライン2024』では、「敗血症に対して、 $\beta$ ラクタム系薬の持続投与または投与時間の延長を行うか？」というClinical Questionに対し、「敗血症に対する $\beta$ ラクタム系抗菌薬治療において、持続投与もしくは投与時間の延長を行うことを弱く推奨する。」

と推奨する回答が示されている。しかし、長時間投与が推奨される患者の選定や、点滴時間の延長と持続投与のどちらがより適切かといった個別化については、今後の検討課題である。

グラム陰性桿菌による敗血症・敗血症性ショック患者に対し $\beta$ ラクタム系薬を使用する際の指標として、 $40 - 100\% fT > MIC$ と、 $100\% fT > 4 \times MIC$ がある。前者は $\beta$ ラクタム系薬の一般的な目標値である一方、後者はMICの4倍以上の蛋白非結合型濃度を常に維持し続けるという、より積極的な治療を意味する。Gattiら<sup>7)</sup>は、両指標間の有効性についてシステマティックレビューとメタ解析を実施した。その結果、 $100\% fT > 4 \times MIC$ を目標とした治療は、 $40 - 100\% fT > MIC$ と比較して、治癒率と細菌学的除菌率（感染部位から検出された菌が検出されなくなった、または菌数が減少した割合）が有意に高く、耐性菌発現率が有意に低いことを報告した。一方で、致死率や生存率には改善傾向が見られたものの、有意差は認められなかった。さらに、 $100\% fT > 4 \times MIC$ を目標として投与した際の治療失敗リスク因子として、MICがブレイクポイントMICを超えていること、過大腎クリアランス（ARC）、長時間・持続点滴をしていないこと、男性、BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 超などが挙げられている。Sumiら<sup>8)</sup>は、 $\beta$ ラクタム系薬のトラフ値/MICを3.8 - 6.2にすることで、グラム陰性桿菌の耐性菌発現が抑制されることを示した。以上のことから、敗血症・敗血症性ショック患者では、持続投与や投与時間の延長により $100\% fT > 4 \times MIC$ を達成することで、治療効果が改善されると考えられる。ただし、MICが高値を示す原因菌に対して $100\% fT > 4 \times MIC$ を達成できる可能性は低い。その場合、 $40 - 100\% fT > MIC$ の治療で経過観察するか、他の薬剤への変更を検討する。

持続投与にはいくつかの問題点がある。第1に、抗菌薬を輸液に溶解した後の安定性である。セファゾリン、セフメタゾール、ピペラシリン/タゾバクタムは、輸液に溶解後24時間以上安定している。しかし、ペニシリンGカリウム、アンピシリン、カルバペネム系薬は、24時間後の残存率が90%未満となるため、1日量を数回に分けて、投与直前に溶解して投与する必要がある<sup>9,10)</sup>。第二に、持続投与は間欠投与と比べてピーク値が高くないため、抗菌薬の移行性が低い部位（例：髄膜炎）の感染症には、有効ではない可能性がある。

#### 4. AUC/MIC に分類される抗菌薬の投与方法

バンコマイシン、テトラサイクリン系薬、オキサゾリジノン系薬、アジスロマイシンなどは、AUC/MIC に基づいて効果を示す抗菌薬に分類される (表 1)。AUC は、体内に取り込まれた薬物の総量の目安であるため、これらの薬物には一律に決まった投与回数はなく、副作用を回避しつつ投与量を増やすことで有効性が期待できる。

抗菌薬の有効性に関する PK/PD パラメータの決定には、*in vivo* PK/PD 解析モデルが用いられる。たとえば、バンコマイシンは好中球減少大腿部感染モデルを用いた PK/PD 試験により、黄色ブドウ球菌 (MSSA、MRSA) に対する殺菌作用が  $C_{peak}/MIC$  や  $time\ above\ MIC$  よりも AUC/MIC に最も相関することが示されている<sup>11)</sup>。一方、ラットを用いたバンコマイシンの腎毒性に関する研究では、腎毒性の早期発見に尿中 Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1: 急性腎障害の早期診断に使用されるバイオマーカー) 濃度が有用であり<sup>12)</sup>、尿中 KIM-1 濃度の上昇と AUC、トラフ値との相関係数がそれぞれ  $r^2=0.61$ 、 $r^2=0.46$  と、AUC の方が高い相関を示すことが明らかになっている<sup>13)</sup>。これらの基礎研究は、バンコマイシンの有効性と安全性が AUC に依存することを示している。

Tsutsuura らは、臨床研究を通じて、有効性および安全性と相関する AUC の閾値を検討した<sup>14)</sup>。有効性の指標である AUC/MIC 400 を境に比較したメタ解析では、 $AUC/MIC \geq 400$  で治療失敗率が有意に低くなることが明らかになった (オッズ比 0.28、95% CI 0.18-0.45)。また、腎障害発現率については、AUC 600  $\mu g \cdot h/mL$  を境に比較したメタ解析により、 $AUC > 600 \mu g \cdot h/mL$  で有意に高くなることが示された (オッズ比 2.10、95% CI 1.13-3.89)。日本で検出されるバンコマイシンの MIC はほとんどが 1  $\mu g/mL$  であることが報告されている<sup>15-17)</sup>。MIC が 1 環違うだけで目標 AUC は 2 倍 (MIC=2  $\mu g/mL$ ) または 1/2 (MIC=0.5  $\mu g/mL$ ) となるが、自動分析装置の正確性を考慮すると、有効性の指標として一律に  $AUC \geq 400 \mu g \cdot h/mL$  を設定することが現実的である。このことから、「抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022」では、バンコマイシンの目標 AUC は 400 – 600  $\mu g \cdot h/mL$  と設定された。

投与開始後 1 日目または 2 日目における AUC もしく

は AUC/MIC が 400 以上の場合、有意に治療効果が高まることが示されている<sup>18-20)</sup>、Lodise らは、有効かつ安全な 2 日目の AUC として 389.8 ~ 515.7  $\mu g \cdot h/mL$  を提案した<sup>21)</sup>。日本化学療法学会のウェブサイトでは、バンコマイシンの TDM 用ソフトウェア「practical AUC-guided TDM (PAT)」が利用可能である。初期投与設計においては、初回負荷投与量を 25 ~ 30 mg/kg とし、投与後 24 ~ 48 時間の AUC が 500  $\mu g \cdot h/mL$  を超えないように維持量を設定することが望ましい。定常状態では、500  $\mu g \cdot h/mL$  を目標に投与設計を行うのが理想的である。ただし、骨髓炎や髄膜炎といった特殊な感染症に対する AUC/MIC の閾値に関するエビデンスは限定的である。骨髓炎に関しては、Gawronski らの後ろ向き研究のみが存在する<sup>22)</sup>。この研究では、MIC が 1  $\mu g/mL$  を超える菌が 58% を占め (Etest で MIC を測定。Etest は微量液体希釈法よりも高値を示す傾向がある)、AUC/MIC の閾値として 293 が示された。このことから、微量液体希釈法における MIC を 1  $\mu g/mL$  と仮定すると、目標 AUC は 550 – 600  $\mu g \cdot h/mL$  と推定される。つまり、骨髓炎では 500  $\mu g \cdot h/mL$  後半を目標とした TDM が検討されるが、エビデンスレベルは低いのが現状である。一方、髄膜炎に対する AUC/MIC の閾値に関する論文はまだない。バンコマイシンは髄膜炎治療においてリネゾリドと並ぶ重要な薬剤であるため、AUC に基づいた TDM の有用性が証明されるまでは、腎障害に注意しながら、従来推奨されてきたトラフ値 15 – 20  $\mu g/mL$  を目標とした投与設計を考慮すべきである。

#### 5. 投与量設計時の腎機能評価

腎機能評価を誤ると、不適切な投与量となり、効果不十分、耐性菌の選択、あるいは重篤な副作用を引き起こす可能性がある。したがって、腎機能を正しく評価することは、有効性の確保と副作用の発現防止に不可欠である。通常、腎機能の評価には、 $CL_{cr}$ 、 $eGFR_{creat}$ 、 $eGFR_{cys}$  などの推算式が用いられる。

クレアチニン (Cr) は筋肉でのエネルギーの供給源となるクレアチンリン酸のもとになるクレアチンの代謝産物である。筋肉量が多いほど Cr の産生量も多くなるため、基準値には性差がある (男性: 0.6-1.1 mg/dL、女性: 0.4-0.8 mg/dL)<sup>23)</sup>。血清クレアチニン (Scr) を用いた代表的な腎機能推算式を図 2 に示す。これまで最も



<Cockcroft-Gault式>  
 男性のCL<sub>Cr</sub> (mL/分) = (140-年齢) × 体重 (kg) ÷ [72 × 血清クレアチニン値 (mg/dL)]  
 女性は男性の85%

<eGFR<sub>creat</sub>式\*>  
 男性のeGFR<sub>creat</sub> (mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) = 194 × 血清クレアチニン値 (mg/dL)<sup>-1.094</sup> × 年齢<sup>-0.287</sup>  
 女性は男性の73.9%

<eGFR<sub>cys</sub>式\*>  
 男性のeGFR<sub>cys</sub> (mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) = 104 × 血清シスタチンC値 (mg/L)<sup>-1.019</sup> × 0.996<sup>年齢-8</sup>  
 女性のeGFR<sub>cys</sub> (mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) = 104 × 血清シスタチンC値 (mg/L)<sup>-1.019</sup> × 0.996<sup>年齢</sup> × 0.929 - 8

\*体表面積未補正eGFR (mL/分) = 体表面積補正eGFR (mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) × BSA/1.73  
 Du Bois式 BSA (m<sup>2</sup>) = 0.007184 × 身長 (cm)<sup>0.725</sup> × 体重 (kg)<sup>0.425</sup>

図2 腎機能推算式

補正体重 (BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>) = 理想体重 + 0.4 × (実測体重 - 理想体重)  
 男性の理想体重 = 52 + 0.75 × [身長 (cm) - 152.4]  
 女性の理想体重 = 49 + 0.67 × [身長 (cm) - 152.4]

男性の除脂肪体重 (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) = 1.10 × 体重 (kg) - 128 { 体重<sup>2</sup> / [100 × 身長 (m)]<sup>2</sup> }  
 女性の除脂肪体重 (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>女性) = 1.07 × 体重 (kg) - 148 { 体重<sup>2</sup> / [100 × 身長 (m)]<sup>2</sup> }

図3 Cockcroft-Gault 式に用いる補正体重, 除脂肪体重

BMI: body mass index (kg/m<sup>2</sup>) = 体重 (kg) / 身長 (m)<sup>2</sup>

広く使われてきたのは、外国人集団を基に作成された Cockcroft-Gault (CG) 式である<sup>24)</sup>。CG 式は身長を考慮せず、体重に依存するため、肥満患者で実測体重を用いると、実際の腎機能よりも CL<sub>Cr</sub> を過大評価する可能性がある。そのため、肥満患者では補正体重や除脂肪体重 (図3) を使用することが推奨される<sup>25)</sup>。2009年に日本腎臓学会から提唱された日本人集団による eGFR<sub>creat</sub> 式は、現在、日常診療で広く使われている<sup>24)</sup>。現在、日常診療で汎用されている。しかし、eGFR<sub>creat</sub> 式には体重が含まれていないため、体格差が反映されにくい。また、Scr は、高齢者、長期臥床、筋疾患 (筋ジストロフィーなど)、四肢切断患者などで筋肉量が低下する場合や、尿崩症などで尿量が増加する場合に低値を示すことがあ

る (表2)<sup>23)</sup>。この場合、腎機能を過大評価する可能性があるため、注意が必要である。

2005年に腎機能マーカーとして保険適用されたシスタチンCは、全身の有核細胞で産生される低分子タンパク質である。炎症などの影響を受けにくく、年齢によらず産生量が一定である。加齢に伴い腎機能は低下するが、筋肉量も減少するため、Scr は高齢者の腎機能低下を正確に反映しないことがある。一方、血清シスタチンC値は筋肉量の影響を受けず、加齢に伴い有意に上昇するため<sup>26)</sup>、超高齢者などの腎機能評価にはScrよりも有用である。日本腎臓学会が提唱した日本人集団による eGFR<sub>cys</sub> 式を図2に示す<sup>24)</sup>。ただし、シスタチンCにも問題点がある。末期腎不全患者では血清シスタチンC

表2 腎機能障害以外にScrを変動させる要因

低値になる要因	高値になる要因
<ul style="list-style-type: none"> <li>・クレメジン服用者</li> <li>・女性, 小児, 超高齢者 (加齢に伴う腎機能低下では高値になる)</li> <li>・極端な痩せ, 栄養失調状態, 長期臥床</li> <li>・筋ジストロフィーなどの筋萎縮性疾患</li> <li>・下肢切断患者など</li> <li>・妊娠</li> <li>・甲状腺機能亢進症</li> <li>・糖尿病初期</li> <li>・尿崩症</li> <li>・過大腎クリアランス (augmented renal clearance)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アンジオテンシン変換酵素阻害薬, アンジオテンシンII受容体拮抗薬などのレニン-アンジオテンシン系阻害薬服用者</li> <li>・トリメトプリム, シメチジンなどCrの尿細管分泌阻害薬の服用者 (GFRには影響しない)</li> <li>・筋肉量が多い (アスリート, ボディビルダーなど)</li> <li>・クレアチンサプリメント摂取後</li> <li>・大量の肉食後</li> <li>・尿路閉塞 (尿管結石, 前立腺肥大症)</li> <li>・Jaffe法による測定 (0.2 mg/dL程度高値だが, 溶血・黄疸ではさらに高値になる)</li> <li>・先端巨大症</li> </ul>

引用文献23)より引用改変

値が頭打ちになるため、進行した腎不全では腎機能を正確に評価できない<sup>27)</sup>。また、妊娠、HIV 感染、甲状腺機能障害などの影響を受けることや、ステロイドやシクロスポリンといった薬剤の影響も十分に解明されていないため、注意を要する。

筋肉量の少ない高齢者などでは Scr が正常値未満になることがあり、腎機能を過大評価する可能性がある。Scr が 0.6 mg/dL 未満の場合、Scr に 0.6 mg/dL を代入することで、腎機能の予測精度が向上することが示唆されている<sup>11,12)</sup>。このように、低値の Scr を一定値に切り上げて腎機能を予測する方法をラウンドアップ法という。しかし、これは科学的な根拠が十分ではないため、ルーチンでの使用は避け、患者の体格や活動度を観察して必要性を判断すべきである。より正確な腎機能評価が必要な場合は、24 時間蓄尿による実測 CLcr や、血清シスタチン C を用いた eGFR<sub>creys</sub> の算出が望ましい。

表 3 に示すように、ほとんどの抗菌薬は腎排泄型である。腎排泄型の薬物を効果的かつ安全に使用するためには、患者の腎機能を正確に把握することが極めて重要である。一方で、抗菌化学療法においては、速やかに有効血中濃度域を達成することが治療効果を高める上で重要となる。腎機能が低下している患者であっても、初期投与段階では薬物が体内に分布している最中であるため、腎クリアランスの影響はほとんど受けない。この段

階で初期投与量を減らすと、有効血中濃度に到達するまでに時間を要してしまう。したがって、初期投与量は減量せず、維持投与量のみを、正確に算出された CLcr や eGFR に基づき、腎機能別の投与量設計ノモグラムなどを参考に設定すべきである。

## 6. 肝障害時における投与量の考え方

肝機能障害のある患者に抗菌薬を投与する場合、Child-Pugh 分類（表 4）を用いて投与量を設計することがある<sup>28)</sup>。Child-Pugh 分類は、肝予備能を評価する指標であり、各スコアの合計点数によって、軽度（5～6 ポイント、Child-Pugh Grade A）、中等度（7～9 ポイント、Child-Pugh Grade B）、重度（10 ポイント以上、Child-Pugh Grade C）肝機能障害に分類される。

主に胆汁排泄によって消失するチゲサイクリンを例に挙げる。健康な成人と Child-Pugh Grade A、B、C の患者にチゲサイクリンを単回投与して比較した試験では、AUC はそれぞれ  $3.75 \pm 1.32$ 、 $3.84 \pm 1.81$ 、 $5.64 \pm 3.42$ 、 $7.66 \pm 1.53 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  であった（添付文書参照）。この結果から、チゲサイクリンの添付文書には、「高度な肝機能障害のある患者では、初回 100 mg を投与した後、12 時間後からの投与では 25 mg に投与量を減らす」と記載されている（表 5）。他にも、カスポファンギンやポリコナゾール

表 3 抗菌薬・抗真菌薬の腎排泄と肝・胆道排泄の分類

	主として腎臓排泄	主として肝・胆道排泄	腎臓、肝・胆道両方
抗菌薬	ペニシリン系 セファロスポリン系 カルバペネム系 グリコペプチド系 キノロン系 アミノグリコシド系 アズトレオナム テトラサイクリン ダプトマイシン トリメトプリム	セフォペラゾン クリンダマイシン ドキシサイクリン ミノサイクリン チゲサイクリン アジスロマイシン エリスロマイシン メトロニダゾール モキシフロキサシン ラスクフロキサシン テジゾリド クロラムフェニコール リファンピシン スルファメトキサゾール	セフトリアキソン クラリスロマイシン シプロフロキサシン ガレノキサシン
抗真菌薬	フルコナゾール	カスポファンギン ミカファンギン イトラコナゾール ポサコナゾール ポリコナゾール ミコナゾール	—

表4 Child-Pugh 分類

スコア	1 ポイント	2 ポイント	3 ポイント
脳症 (Trey 分類)	なし	I、II	III、IV
腹水	なし	軽度	中等度
ビリルビン (mg/dL)	1～2	2～3	> 3
アルブミン (g/dL)	> 3.5	2.8～3.5	< 2.8
プロトロンブン時間 (sec)	1～4	4～10	> 10

引用文献 28) より引用改変

表5 添付文書に記載された肝機能障害時の投与方法

薬物名	肝機能正常患者	肝機能障害患者
チゲサイクリン	初回 100mg を投与、以後 12 時間ごとに 50mg を投与する。	高度な肝機能障害のある患者：初回 100mg を投与、以後 12 時間ごとに 25mg を投与する。
カスポファンギン *	食道カンジダ症の場合、1 日 1 回 50mg を投与する。 侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症の場合、投与初日は 1 日 1 回 70mg 投与し、投与 2 日目以降は 1 日 1 回 50mg を投与する。	Child-Pugh 分類クラス A：通常量を投与する。 Child-Pugh 分類クラス B：食道カンジダ症の場合、1 日 1 回 35mg を投与する。 侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症の場合、投与初日は 1 日 1 回 70mg 投与し、投与 2 日目以降は 1 日 1 回 35mg を投与する。
ポリコナゾール *	投与初日は 1 回 6mg/kg で 1 日 2 回投与し、投与 2 日目以降は 1 回 3～4mg/kg で 1 回 2 回投与する。	Child-Pugh 分類クラス A、B：投与初日は 1 回 6mg/kg で 1 日 2 回投与し、投与 2 日目以降は 1 回 1.5～2mg/kg で 1 回 2 回投与する。

\*Child-Pugh 分類クラス C の患者に対しては両剤共に安全性が確立されていない。

表6 肝機能障害と肝クリアランス

肝クリアランス	肝機能障害により低下しやすい	肝機能障害により低下しにくい
代謝酵素	CYP3A4/5、CYP2C19、CYP1A2	CYP2D6、CYP2C9、抱合反応
肝血流速度	肝血流速度依存	肝血流速度非依存

ルが Child-Pugh 分類に基づいた投与量が添付文書に記載されている (表 5)。

肝臓の代謝酵素活性は、急性肝障害では重症でない限りあまり低下しないが、慢性肝疾患では肝硬変が進行するにつれて低下する<sup>29)</sup>。肝臓には多くの異なる代謝酵素が存在し、その発現量は個々で大きく異なる<sup>30)</sup>。一般的に、CYP3A4/5、CYP2C19、CYP1A2 の活性は肝機能障害により低下しやすい傾向にある。一方、グルクロン酸抱合、硫酸抱合、アセチル抱合、グルタチオン抱合、アルコール酸化にかかわる酵素の活性低下は比較的軽度である (表 6)<sup>30)</sup>。また、代謝酵素には遺伝子多型が存在するため、poor metabolizer (遺伝的に薬物を代謝する能力が低い、または代謝できない) の患者では肝機能障害がなくても薬物血中濃度が上昇することがある。さらに、酵素活性が低下していなくても、血流律速性の薬物の場合、慢性肝疾患による肝血流量の低下がクリアランスの低下を引き起こすこともある。このように、肝疾患時に

は代謝酵素活性以外にも、肝固有クリアランスの減少、肝血流量の減少、肝細胞への薬物取り込みの減少、酸素供給量の減少、肝細胞数の減少、蛋白結合率の低下など、さまざまな要因が薬物動態に影響を及ぼす。これらの影響は患者や薬剤ごとに異なるため、肝疾患時の投与設計は非常に難しいのが現状である。薬物の有効性および安全性を高めるためには、その薬の特性を十分に理解し、投与開始後は患者の状態を注意深くモニタリングしながら、投与量を決定していく必要がある。

## ■利益相反

松元一明は、Meiji Seika ファルマから講演料を受けた。また、Meiji Seika ファルマ、杏林製薬、アース製薬、健栄製薬から研究費を受けた。

## ■引用文献

- 1) Scaglione F. Can PK/PD be used in everyday clinical practice. *Int J*

- Antimicrob Agents* 2002; 19: 349-53.
- 2) Tanigawara Y, Sato R, Morita K, Kaku M, Aikawa N, Shimizu K. Population pharmacokinetics of Arbekacin in patients infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3754-62.
  - 3) 三嶋廣繁, 二宮望祥, 玉舎輝彦. カルバペネム系抗菌薬の投与方法に関する検討. *Jpn J Antibiotics* 2002; 55: 875-81.
  - 4) 荒田慎寿, 高山和久, 森脇義弘, 岩下真之, 馬場紀行, 鈴木範行. 敗血症に対する PK/PD 理論に基づくピエペネムの 4 分割投与方法に関する前向き検討. *日救急医学会誌* 2009; 20: 772-80.
  - 5) Dulhunty JM, Brett SJ, De Waele JJ, Rajbhandari D, Billot L, Cotta MO, et al. Continuous vs Intermittent  $\beta$ -Lactam Antibiotic Infusions in Critically Ill Patients With Sepsis: The BLING III Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2024; 332: 629-37.
  - 6) Abdul-Aziz MH, Hammond NE, Brett SJ, Cotta MO, De Waele JJ, Devaux A, et al. Prolonged vs Intermittent Infusions of  $\beta$ -Lactam Antibiotics in Adults With Sepsis or Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA* 2024; 332: 638-48.
  - 7) Gatti M, Cojutti PG, Pea F. Impact of attaining aggressive vs. conservative PK/PD target on the clinical efficacy of beta-lactams for the treatment of Gram-negative infections in the critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2024; 28: 123.
  - 8) Sumi CD, Heffernan AJ, Lipman J, Roberts JA, Sime FB. What Antibiotic Exposures Are Required to Suppress the Emergence of Resistance for Gram-Negative Bacteria? A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet* 2019; 58: 1407-43.
  - 9) Nakamura T, Enoki Y, Uno S, Uwamino Y, Iketani O, Hasegawa N, et al. Stability of benzylpenicillin potassium and ampicillin in an elastomeric infusion pump. *J Infect Chemother* 2018; 24: 856-9.
  - 10) Akahane M, Enoki Y, Saiki R, Hayashi Y, Hiraoka K, Honma K, et al. Stability of antimicrobial agents in an elastomeric infusion pump used for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Int J Infect Dis* 2021; 103: 464-8.
  - 11) Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis* 2006; 42 Suppl 1: S35-9.
  - 12) Pais GM, Avedissian SN, Nicholas O' Donnell JN, Rhodes NJ, Lodise TP, Prozialeck WC, et al. Comparative performance of urinary biomarkers for vancomycin-induced kidney injury according to timeline of injury. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63:e00079-19.
  - 13) Avedissian SN, Pais GM, O' Donnell JN, Lodise TP, Liu J, Prozialeck WC, et al. Twenty-four hour pharmacokinetic relationships for intravenous vancomycin and novel urinary biomarkers of acute kidney injury in a rat model. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 2326-34.
  - 14) Tsutsuura M, Moriyama H, Kojima N, Mizukami Y, Tashiro S, Osa S, et al. Target trough concentrations associated with the effectiveness and safety of vancomycin and assessment of the usefulness of AUC-guided or trough-guided monitoring strategy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2021; 21: 153.
  - 15) Yanagihara K, Watanabe A, Aoki N, Matsumoto T, Yoshida M, Sato J, et al. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2012: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother* 2017; 23: 587-9.
  - 16) Takesue Y, Kusachi S, Mikamo H, Sato J, Watanabe A, Kiyota H, et al. Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from surgical site infections in Japan: Comparison of data from nationwide surveillance studies conducted in 2010 and 2014-2015. *J Infect Chemother* 2017; 23: 339-48.
  - 17) Hanaki H, Cui L, Ikeda-Dantsuji Y, Nakae T, Honda J, Yanagihara K, et al. Antibiotic susceptibility survey of blood-borne MRSA isolates in Japan from 2008 through 2011. *J Infect Chemother* 2014; 20: 527-34.
  - 18) Shime N, Kosaka T, Fujita N. The importance of a judicious and early empiric choice of antimicrobial for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 1475-9.
  - 19) Lodise TP, Drusano GL, Zasowski E, Dihmess A, Lazariu V, Cosler L, et al. Vancomycin exposure in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: how much is enough? *Clin Infect Dis* 2014; 59: 666-75.
  - 20) Casapao AM, Lodise TP, Davis SL, Claes KC, Kullar R, Levine DP, et al. Association between vancomycin day 1 exposure profile and outcomes among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 2978-85.
  - 21) Lodise TP, Rosenkranz SL, Finnemeyer M, Evans S, Sims M, Zervos MJ, et al. The Emperor's New Clothes: Prospective observational evaluation of the association between initial vancomycin exposure and failure rates among adult hospitalized patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections (PROVIDE). *Clin Infect Dis* 2020; 70: 1536-45.
  - 22) Gawronski KM, Goff DA, Brown J, Khadem TM, Bauer KA. A stewardship program's retrospective evaluation of vancomycin AUC24/MIC and time to microbiological clearance in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and osteomyelitis. *Clin Ther* 2013; 35: 772-9.
  - 23) 平田純生, 柴田啓智, 宮村重幸, 門脇大介. 患者腎機能の正確な評価の理論と実践. *日腎臓病薬物療法会誌* 2016; 5: 3-18.
  - 24) 日本腎臓病薬物療法学会編. 腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師テキスト. 東京: じほう 2013; 189-247.
  - 25) 日本化学療法学会 / 日本 TDM 学会 / 抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会編. 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022. 東京: 日本化学療法学会 2022; 149-189.
  - 26) Tanaka A, Suemaru K, Araki H. A new approach for evaluating renal function and its practical application. *J Pharmacol Sci* 2007; 105: 1-5.
  - 27) 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2012. 東京: 東京医学社 2012; 18-21.
  - 28) Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649.
  - 29) Atkinson AJ Jr, Huang SM, Lertora JJ, Markey SP editor. Principles of clinical pharmacology, 3<sup>rd</sup> ed. Elsevier 2012; 81-96.
  - 30) 加藤隆一. 臨床薬物動態学 改訂第 5 版. 東京: 南江堂 2017; 293-309.