



# 抗菌薬のPharmacokinetics/ Pharmacodynamics (PK/PD)

五味 緩子<sup>†</sup> 森 伸晃<sup>\*</sup>

IRYO Vol. 75 No. 4 (359–363) 2021

**【キーワード】 抗菌薬, PK/PD, 薬物動態, 薬力学, 薬剤耐性**

## はじめに

抗菌薬は菌の増殖抑制や破壊をする薬であるが、近年、抗菌薬が効かない薬剤耐性（Antimicrobial Resistance：AMR）をもつ細菌が世界中で増加している。2013年、AMRに起因する死亡者数は低く見積もって70万人とされているが、何も対策を講じない場合、2050年には世界で1,000万人の死亡が想定され、がんによる死亡者数を超える、とした報告もある<sup>1)</sup>。AMRは人類が対応するべき喫緊の課題であることから、世界保健機関が「薬剤耐性に関する国際行動計画」を策定し、また主要国首脳会議の議題としても取り上げられ、グローバルな対応が求められている。そのため、本邦でも2016年にAMR対策アクションプランが決定された。耐性菌への対策が重要視されている今、抗菌薬の特徴とそれに基づいた適切な使い方を理解することが必要とされている。

## 抗菌薬のPK/PDとは

PKとは、薬物動態を意味する Pharmacokinetics の略である。吸収、分布、代謝、排泄に準じて、抗菌薬を内服もしくは注射した時に、薬がどこの組織

に移行し、どのくらいの濃度になるのかといった、薬物の用法・用量と生体内での薬物濃度推移の関係を表す。PDとは、薬力学を意味する Pharmacodynamicsの略であり、体内に入った抗菌薬が細菌に対して有効か、どのような有効性や副作用を示すかといった、薬剤濃度と薬剤の薬理作用や毒性作用の関係を表す。

感染症治療をする上では、感染臓器を特定し、原因となる微生物を推定し、抗菌薬を決定して投与することが必要となる。標的となる感染臓器への移行性を考慮した上で、さらに抗菌薬の副作用を最小限にし、臨床効果を最大限に活用するための考え方として、PKとPDを組み合わせたPK/PDが臨床現場で活用されている。

## PKとPDのパラメータ

図1に代表的なPKとPDのパラメータを示した。最高血中濃度（Cmax）とは、薬が吸収されていく中で、薬の量が血中で一番多くなった時の濃度を指す。Cpeakと混同されやすいが、Cpeakは組織への分布が完了し血液と組織の間の濃度が平衡状態となった時点の濃度を指す。最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration：MIC）とは、

国立病院機構東京医療センター 薬剤部 \*総合内科・感染症内科 †薬剤師

著者連絡先：五味緩子 国立病院機構東京医療センター 薬剤部

e-mail：gomi.hiroko.ux@mail.hosp.go.jp

(2020年4月28日受付、2021年6月16日受理)

PK/PD of Antibiotics

Hiroko Gomi and Nobuaki Mori\*, Pharmaceutical Department of NHO Tokyo Medical Center, \* Department of General Internal Medicine and Infectious Diseases of NHO Tokyo Medical Center

(Received Apr. 28, 2020, Accepted Jul. 16, 2021)

Key Words：antibiotics, PK/PD, pharmacokinetics, pharmacodynamics, antimicrobial resistance

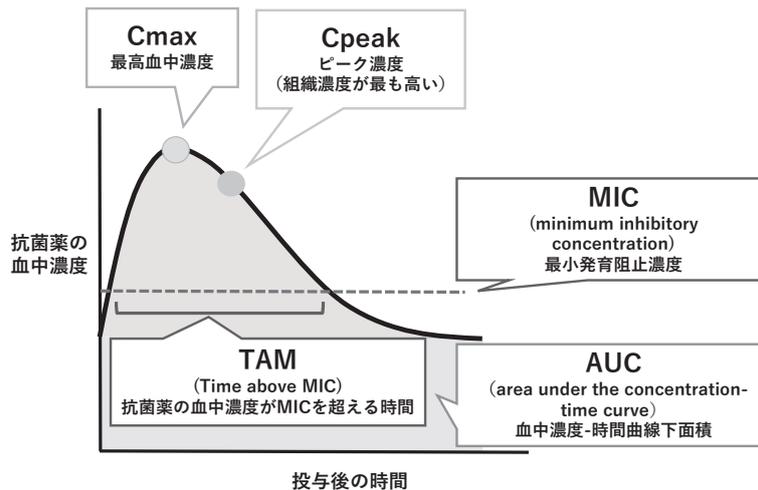


図1 PKとPDのパラメータ

菌の増殖を抑制するために必要な抗菌薬の最小濃度のことを指す。血中濃度-時間曲線下面積 (area under the concentration-time curve : AUC) とは薬物血中濃度の時間経過を表したグラフで描かれる曲線 (血中濃度-時間曲線) と、横線 (時間軸) によって囲まれた部分の面積であり、薬が体内に入ってからある時間までに体内に存在した量のことを指す。time above MICは薬剤の濃度がMICを超えている時間のことである。このうち、吸収、分布、代謝、排泄などに関係するCmax、AUCなどがPKに分類され、有効性や副作用に関係するMICなどがPDに分類される (図1)。

代表的なPK/PDパラメータには、主に①Cmax/MIC、②time above MIC (TAM)、③AUC/MICの3つがある。①Cmax/MICはCmaxとMICの比であり、濃度依存的に作用を示すキノロン系、アミノグリコシド系などの抗菌薬がこのパラメータに相関する。②time above MICはMICを超える血中濃度が維持される時間のことであり、時間依存的に作用を示すペニシリン系、セファロスポリン系、カルバペネム系などの抗菌薬がこのパラメータに相関する。最後に、③AUC/MICはAUCとMICの比であり、バンコマイシン、テトラサイクリン系の抗菌薬がこのパラメータに相関する (表1)<sup>2)</sup>。

## ● PK/PDのパラメータと効果

PK/PDは各抗菌薬の有効性の指標として用いられる。Cmax/MICに相関する抗菌薬について、Cmaxは1回の投与量と相関するため、1日用量を

分割投与するよりも1回で投与することで効果が高まる。time above MICに相関する抗菌薬については、1日量を分割して投与回数を増加させることや、点滴時間を延長することにより、MICを上回る血中濃度が長くなるようにすることで効果が高まる。AUC/MICに相関する薬剤については、AUC/MICは1日の総投与量に相関するため、1回の投与量を増やしたり、投与回数を増やすことで1日の総投与量を増加させると効果が高まる。なお、1日投与量が同じであれば、投与回数に関係なくAUCは変わらない<sup>2)</sup>。

AUC/MICに相関する薬剤としてたとえばバンコマイシンが挙げられるが、バンコマイシンはAUC/MIC $\geq$ 400が臨床および細菌学的効果を予測する指標とされている<sup>3)</sup>。しかし、AUCを日常臨床で算出することは煩雑であるため、多くの場合その代替指標としてトラフ値10-20 $\mu$ g/mlが使用されている。バンコマイシンは1回の投与量が過量となるケースなどに分割投与を行うことがあるが、その場合次回投与までの間隔が短くなるため必然的にトラフ値が上昇する。トラフ値が上昇しても1日の総投与量が変わらなければ効果も変わらないため、分割投与をする際には必ずしもトラフ値がAUC/MIC $\geq$ 400達成の指標にならないことにも留意し評価を行う必要がある<sup>3)</sup>。

その他の薬剤の具体的なPK/PDのターゲット値についても、表2に示す (表2)<sup>2)</sup>。

表 1 各抗菌薬とPK/PDパラメータ

抗菌効果	PK/PDパラメータ	抗菌薬
濃度依存性殺菌作用と長い持続効果	AUC/MIC Cmax/MIC	キノロン系薬、アミノグリコシド系薬、 ダプトマイシン、メトロニダゾール
時間依存性殺菌作用と短い持続効果	T>MIC (time above MIC)	カルバペネム系薬、セファロスポリン系薬、 モノバクタム系薬、ペニシリン系薬
時間依存性殺菌作用と長い持続効果	AUC/MIC	アジスロマイシン、クラリスロマイシン、 テトラサイクリン系薬、バンコマイシン

AUC : area under the concentration-time curve (血中濃度-時間曲線下面積)

MIC : minimum inhibitory concentration (最小発育阻止濃度)

Cmax : 最高血中濃度

表 2 抗菌薬のPK/PDパラメータ目標値

抗菌薬	PK/PDパラメータ	PK/PDパラメータの目標値
$\beta$ -ラクタム系薬		
ペニシリン系薬	%TAM	30% (増殖抑制作用) 50% (最大殺菌作用)
セファロスポリン系薬	%TAM	40% (増殖抑制作用) 60-70% (最大殺菌作用)
カルバペネム系薬	%TAM	20-30% (増殖抑制作用) 40-50% (最大殺菌作用)
キノロン系薬	AUC/MIC	30 ( <i>S.pneumoniae</i> ) 125 ( <i>Staphylococci</i> 、グラム陰性菌)
	Cmax/MIC	8-12
マクロライド系薬		
エリスロマイシン	%TAM	
クラリスロマイシン	AUC/MIC	25
アジスロマイシン	AUC/MIC	25
抗MRSA薬		
バンコマイシン	AUC/MIC	400
リネゾリド	AUC/MIC	100
ダプトマイシン	AUC/MIC	666
アミノグリコシド系薬	AUC/MIC	100
	Cmax/MIC	8-10
抗真菌薬		
フルシトシン	%TAM	40%
アゾール系薬	AUC/MIC	25 (最大効果)
ポリエン系薬	Cmax/MIC	10 (最大効果)
キャンディン系薬	Cmax/MIC	10 (最大効果)

%TAM : time above MIC (薬剤の濃度がMICを超えている時間)

AUC : area under the concentration-time curve (血中濃度-時間曲線下面積)

MIC : minimum inhibitory concentration (最小発育阻止濃度)

Cmax : 最高血中濃度

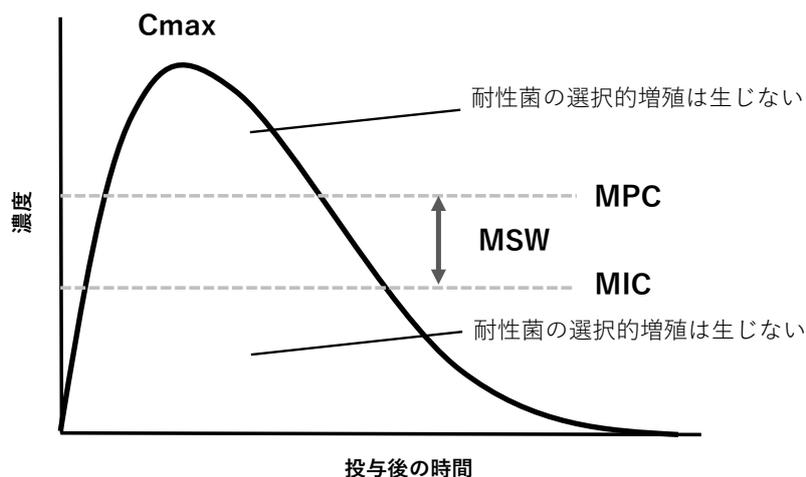


図2 抗菌薬の濃度-時間曲線におけるMSWおよびMPCの概念

Cmax：最高血中濃度

MPC：mutant prevention concentration（耐性菌発育阻止濃度）

MSW：mutant selection window（耐性変異株選択濃度域）

MIC：minimum inhibitory concentration（最小発育阻止濃度）

表3 耐性抑制のための抗菌薬のPK/PDパラメータ目標値

抗菌薬	PK/PDパラメータ	PK/PDパラメータの目標値
β-ラクタム系薬 ペニシリン系薬 セファロスポリン系薬 カルバペネム系薬	f%TAM	≥ 40 - 50%
	tMSW	≤ 40%
	f%TAM	≥ 40%
	tMSW	≤ 45%
キノロン系薬	AUC/MIC	100 - 200
	Cmax/MIC	≥ 4
	AUC/MPC	≥ 22
	tMSW	≤ 30%
抗MRSA薬 バンコマイシン ダプトマイシン	AUC/MIC	200
	AUC/MIC	200
アミノグリコシド系薬	Cmax/MIC	≥ 20

TAM：time above MIC（薬剤の濃度がMICを超えている時間）

f%TAM：フリー濃度のTAM

MSW：mutant selection window（耐性変異株選択濃度域）

tMSW：time within the mutant selection window（抗菌薬がMSWに入る時間）

AUC：area under the concentration-time curve（血中濃度-時間曲線下面積）

MIC：minimum inhibitory concentration（最小発育阻止濃度）

MPC：mutant prevention concentration（耐性菌発育阻止濃度）

Cmax：最高血中濃度

## ● PK/PDと耐性機序

細菌の薬剤耐性獲得にはいくつかのメカニズムがある。たとえば、細菌が自身の外膜を変化させて薬剤の流入を防ぐ「外膜変化」、細菌内に入ってきた薬剤を外に出してしまう「排出ポンプ」、抗菌薬の作用点を変化させる「DNA・RNAの変異」、化学反応で分解してしまう「 $\beta$ -ラクタマーゼ」、細菌が生体膜を作ることで抗菌薬が浸透しないようにする「バイオフィルム」などが挙げられる。広域の抗菌薬を使用し薬剤耐性のない細菌のみが死滅することで、薬剤耐性を獲得した細菌が生き残り、その割合が増加してしまう（選択的増殖）ことも問題となる。

先ほど各抗菌薬のPK/PDについて述べたが、耐性菌の出現を抑制するために必要なPK/PDパラメータの目標値と有効性に必要な目標値は異なる場合があり、前者の目標値の方が高いとされている。

抗菌薬の濃度と耐性獲得の関係について、図2に、抗菌薬の血中濃度-時間曲線における耐性変異株選択濃度域（mutant selection window：MSW）および耐性菌発育阻止濃度（mutant prevention concentration：MPC）の概念を示した（図2）<sup>2)</sup>。MICより低濃度では、感受性株も耐性変異株も抗菌薬の影響を受けないため、耐性変異株の選択的増殖は生じない。MSWでは、感受性株は抗菌薬の効果により阻害されるが、耐性変異株は影響を受けないため、耐性変異株のみが選択的に増殖する。MPCを超える濃度では感受性株も耐性変異株も抗菌薬の効果により阻害されるため、耐性変異株の選択的増殖は生じない（図2）。

さらに、具体的な、耐性抑制のための抗菌薬のPK/PDパラメータ目標値を表3に示した（表3）<sup>2)</sup>。

たとえばキノロン系薬の場合、効果と同様に耐性

抑制の面でもCmax/MICが重要な指標となり、より高値のCmax/MICが必要となる。また、耐性変異株の増殖抑制には抗菌薬がMSWに入る時間（time within the mutant selection window：tMSW） $\leq 30\%$ が目標値とされる。

## ● 最後に

薬剤耐性菌が増加すると、これまではできた感染症の治療が難しくなる可能性が高まることになる。薬剤耐性が拡大する要因の一つに、抗菌薬投与の不適正使用があり、われわれ医療従事者は抗菌薬のPK/PDを理解し、抗菌薬を適正に使用することで引き続き今ある抗菌薬の温存に努めていくことが求められている。

**著者の利益相反：**本論文発表内容に関連して申告なし。

### [文献]

- 1) Jim O'Neill. AMR Review Paper-Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations ; UK, 2014.  
[https://amr-review.org/sites/default/files/AMR\\_Review\\_Paper-Tackling\\_a\\_crisis\\_for\\_the\\_health\\_and\\_wealth\\_of\\_nations\\_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR_Review_Paper-Tackling_a_crisis_for_the_health_and_wealth_of_nations_1.pdf).
- 2) 公益社団法人日本化学療法学会 抗菌化学療法認定医認定制度審議委員会. 抗菌化学療法生涯教育テキスト. 第3版, 2020.
- 3) 公益社団法人日本化学療法学会 一般社団法人日本TDM学会. 抗菌薬TDMガイドライン作成委員会. 抗菌薬TDMガイドライン 2016.