

抗菌薬の薬物動態－薬力学にもとづく MIC ブレイクポイント (PK-PD ブレイクポイント) : 概念と意義

Minimum inhibitory concentration (MIC) breakpoint based on antibacterial pharmacokinetics – pharmacodynamics (PK-PD-based breakpoint) : concept and significance

い かわ かず ろう
猪 川 和 朗
Kazuro IKAWA

はじめに

1. ブレイクポイントとは

抗菌薬の minimum inhibitory concentration の域値 (カットオフ値) を MIC ブレイクポイント (単にブレイクポイント) という¹⁾。単純な例をあげれば、アンピシリンのブレイクポイントが $1\mu\text{g/mL}$ と設定されていた場合、微生物学的検査でアンピシリン MIC が $0.5\mu\text{g/mL}$ と判定された臨床分離菌はアンピシリンに対して感性 (よってアンピシリン治療は有効) であり、一方、アンピシリン MIC が $2\mu\text{g/mL}$ と判定された臨床分離菌はアンピシリンに対して耐性 (よってアンピシリン治療は無効) であると判定される。このようにブレイクポイントは、細菌学的に感性/耐性を判定し、臨床的に有効/無効を判断する際の基準として、医療現場で活用されてきた。

学術的には統一的・包括的な定義がないのが現状であるが、代表的なブレイクポイントとしては次の3つがあげられる。① Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の定めるブレイクポイント (<http://www.clsi.org/source/orders/> 有料販売) が、国際的に最も有名で最も利用されている。その性格は microbiological であり、被検菌を susceptible (S) か resistant (R) に区別する。毎年更新される、菌種別での詳細な設定が特長である。しかし、海外での用法用量にもとづいているため (CLSI 実施基準には用法用量自体の記載もなく)、日本国内への適用性・汎用性が問題視されてきた。この点で、国内独自に定められた②日本化学療法学会のブレイクポイント (<http://www.chemotherapy.or.jp/journal/>

reports/breakpoint_data.html 無料公開) は有用である。その性格は clinical であり、被検菌 MIC 値との大小関係から、対象抗菌薬で 80% 以上の有効率が期待できるか否かを区別する^{2,3)}。しかし、呼吸器感染症、敗血症、尿路感染症のみに限定されており、1回用量または単一投与方法のみでの値しか設定されていないという限界があった。そこで近年、③抗菌薬の薬物動態 (pharmacokinetics) - 薬力学 (pharmacodynamics) にもとづく「PK-PD ブレイクポイント」が設定されてきている⁴⁾。基本的に感染症の種類を限定せず、細菌学的・臨床的效果を定量的に予測する PK-PD 解析により、さまざまな用法用量 (投与方法) ごとにブレイクポイントを設定できる点が特長である。

2. 抗菌薬の PK-PD とは

一般に PK とは、薬物の投与方法と薬物濃度との関係性を示し、代表的な PK パラメータ例は最高薬物濃度 (C_{max}) である。一方、抗菌薬における PD とは、薬物濃度と抗菌作用との関係性を示し、代表的な PD パラメータ例は MIC である。1980 年代以降、*in vitro* や *in vivo* で PK-PD (すなわち抗菌薬投与方法と抗菌作用との関係性) が理論化されていき、2000 年代以降には臨床応用され医薬品開発にも活用されていった。PK-PD 理論においては^{5,6)}、図 1 に示すように、アミノグリコシド系薬など薬物濃度依存作用を示す抗菌薬は、 C_{max} の MIC に対する比 ($C_{\text{max}}/\text{MIC}$) に抗菌効果が相関し、カルバペネム系薬 (例えばメロペネム) など薬物暴露時間依存作用を示す抗菌薬は、薬物濃度が MIC を超えている時間の割合 (time above MIC : $T > \text{MIC}$) に効果が相関することが明らかになっている。また、折衷型の PK-PD

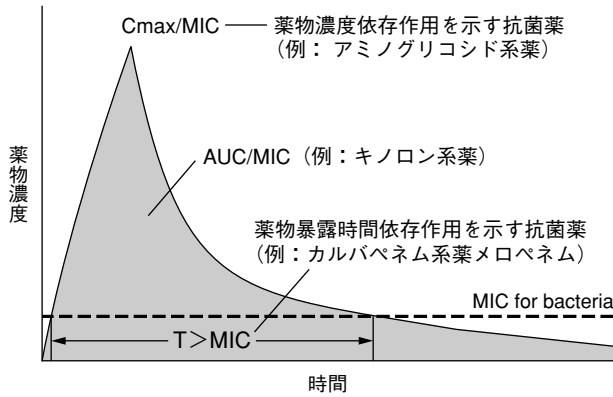


図1 抗菌薬の代表的な PK-PD パラメータ (Cmax/MIC、AUC/MIC および T > MIC)

パラメータとして、薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC)/MICがある。

I. PK-PD ブレイクポイントの設定方法と具体例

抗菌薬の PK-PD にもとづいたブレイクポイント設定の特色は、患者間での PK の変動を考慮した確率論的アプローチにより、治療効果を確率として捉える点にある。この効果予測のためのシミュレーションには、通常、モンテカルロ法によるランダムサンプリングを利用した分布推定 (いわゆる“モンテカルロシミュレーション”) が用いられている。ここでは、抗菌薬治療のなかでも重要な位置を占めるカルバペネム系薬で、事実上の標準薬となっているメロペネムを例に、一般的なブレイクポイントの設定方法を示す (図2：①-⑦)。

1. 血液における PK-PD にもとづくブレイクポイント

①血液中濃度解析の結果、点滴静注されたメロペネムは2-コンパートメントモデルに従い、母集団 PK パラメータ (CL: 全身クリアランス、Vc: 中心コンパートメントの分布容積、Q: コンパートメント間のクリアランス、Vp: 末梢コンパートメントの分布容積) の推定値は表1のとおりであった⁷⁾。

②メロペネムの投与方法を設定し、③各 PK パラメータの平均と分散で規定される正規分布にしたがって、モンテカルロ法によるランダムサンプリングを行い、PK パラメータのセット (CL、Vc、Q、Vp) を 10,000 例発生させる。④これにより 10,000 例の薬物濃度 (メロペネム蛋白結合率を 2.4% とし

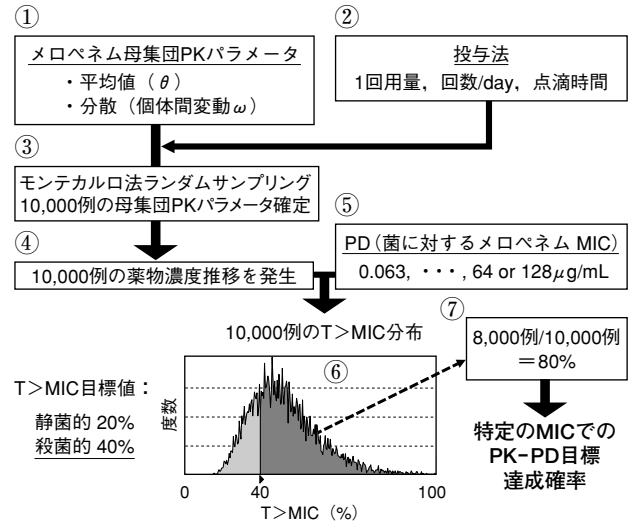


図2 確率論的アプローチによる PK-PD 目標達成率の算出 (メロペネムの場合)

た遊離型薬物濃度) の推移曲線が描かれ、⑤ MIC を 0.063 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ まで順次変更させることで、⑥各 MIC における T > MIC (10,000 例) の分布が推定される。メロペネムの殺菌的作用発現に必要な PK-PD 目標値 (40% T > MIC) を満たした例数が、例えば 8,000 例であった場合には、⑦ PK-PD 目標値を達成する確率すなわち「PK-PD 目標達成確率」は、8,000 例/10,000 例 = 80% と算出される。

このようにして得られた、特定の MIC における PK-PD 目標達成率のグラフが図3である。メロペネムの PK は、体重とクレアチニンクリアランス (CLcr) に大きく影響を受けるため (表1)、体重の大小および CLcr の大小の組み合わせにより、4つの典型患者を想定し、2回/day (bid) および3回/day (tid) の全6通りの投与方法における結果を示している。ここで「PK-PD 目標達成確率 = 有効率」とみなして、日本化学療法学会が定める有効率基準 (80%) 以上の PK-PD 目標達成確率が得られる MIC の最大値を PK-PD ブレイクポイントとして設定す

表1 血液中メロペネム濃度の母集団 PK パラメータ (2-コンパートメントモデル)

パラメータ	平均 (θ)	分散 (ω)
CL (L/h)	$0.0905 \times \text{CLcr} + 2.03$	41.1%
Vc (L)	$0.199 \times \text{体重}$	39.8%
Q (L/h)	4.02	32.8%
Vp (L)	4.55	29.9%

CL: 全身クリアランス
Vc: 中心コンパートメントの分布容積
Q: コンパートメント間のクリアランス
Vp: 末梢コンパートメントの分布容積
CLcr: クレアチニンクリアランス

る。例えば、患者D (体重 80kg, CLcr = 50mL/min) の場合、0.25g × 2回/day (図3 : ○印) のPK-PD ブレイクポイントは1μg/mLと設定されるわけである。

このようにして得られた、メロペネム投与法のPK-PD ブレイクポイント (血液中濃度ベース) の一覧を表2に示す。投与法や患者特性によって、ブレイクポイント値が0.125μg/mLから8μg/mLまで大きく変化していることがわかる。また、0.5g × 3回/day (1日総量 1.5g) のブレイクポイント値は、1g × 2回/day (1日総量 2g) の値と同一またはそれ以上となっており、薬物暴露時間依存作用を示すメロペネムでは、1日総量よりも投与間隔が、治療効果の

最大化により重要であることがわかる。

2. 感染部位におけるPK-PDにもとづくブレイクポイント

ただし、敗血症など全身性の血液感染を除いて、抗菌効果と最も相関するのは血中薬物濃度よりも、作用標的部位における薬物濃度であることに留意する必要がある。血中濃度を用いたPK-PD解析では、定常状態・平衡状態におけるシミュレーションを行い、体液中・組織中濃度が血中濃度と等しくなるとの仮定のもとで解釈されており、一定の合理性はあると考える。しかし可能ならば、抗菌薬の体液中・組織中濃度をモニターすることが、より直接かつ正

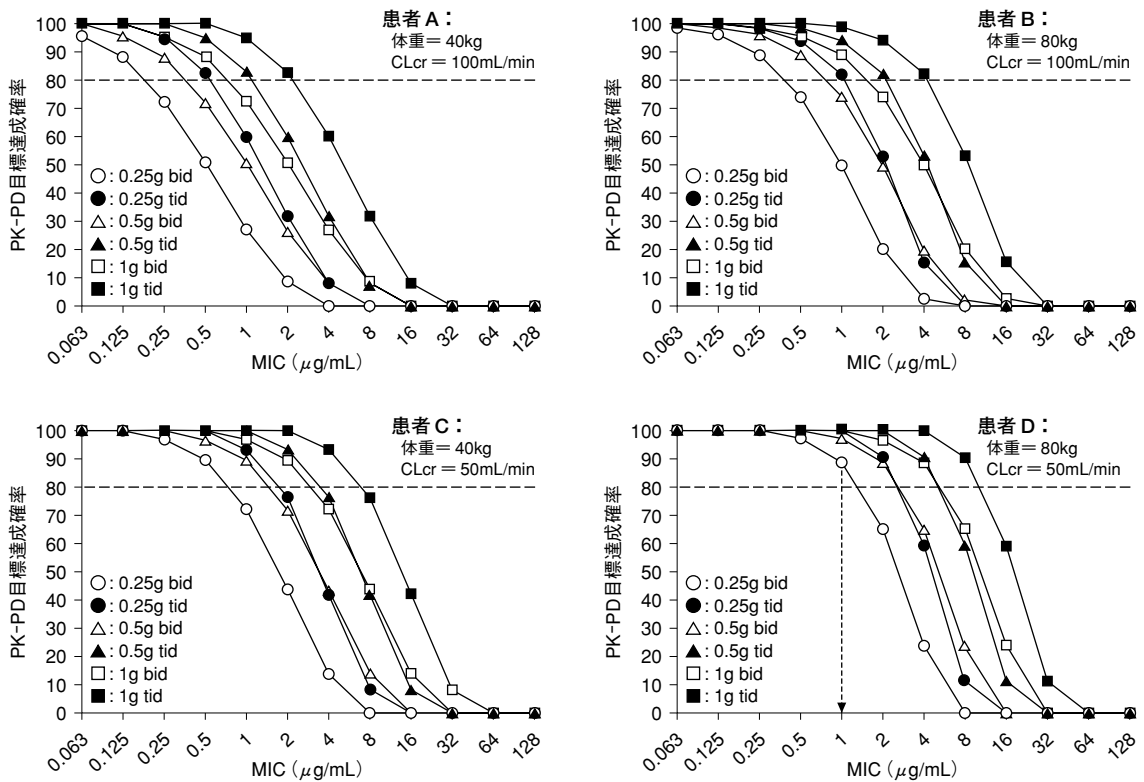


図3 PK-PD 目標達成確率にもとづいたブレイクポイントの算出
2回/day (bid)、3回/day (tid) (血液中メロペネムの場合)

表2 メロペネム投与法のPK-PD ブレイクポイント (血液中濃度ベース)

メロペネム投与法 (0.5時間点滴静注)	*PK-PD ブレイクポイント (μg/mL)			
	患者A (体重 40kg, CLcr = 100mL/min)	患者B (体重 80kg, CLcr = 100mL/min)	患者C (体重 40kg, CLcr = 50mL/min)	患者D (体重 80kg, CLcr = 50mL/min)
0.25g × 2回/day	0.125	0.25	0.5	1
0.25g × 3回/day	0.5	1	1	2
0.5g × 2回/day	0.25	0.5	1	2
0.5g × 3回/day	1	2	2	4
1g × 2回/day	0.5	1	2	4
1g × 3回/day	2	4	4	8

* PK-PD 目標値 (血液中 40% T > MIC) を達成する確率が 80% 以上となる MIC の最大値

確であり、抗菌薬の作用標的となる感染部位に特異的なPK-PDにもとづいたブレイクポイントを設定することが重要である。

図4に、メロペネム0.5g(0.5時間点滴静注)投与後の腹水および脳脊髄液における濃度推移を示す。血液、腹水、脳脊髄液では薬物挙動が大きく異なることがあらためてわかる。腹水中⁸⁾および脳脊髄液中⁹⁾の動態解析の結果、メロペネムはともに3-コンパートメントモデルに従い、6つの母集団PKパラメータ(CL、V1、Q2、V2、Q3、V3)それぞれに平均 θ と分散 ω の値が推定された(詳細は割愛する)。

続く「腹水PK-PDブレイクポイント」(腹膜炎対象)の設定は先述の手順(図2)にしたがったが、「脳脊髄液PK-PDブレイクポイント」(髄膜炎対象)の設定では、PK-PD目標値とその達成確率の基準を修正した。脳脊髄液中では最高のPK-PD目標値(100% T > MIC)が求められ、また髄膜炎は重篤な感染症であるため高い治癒率(90%以上)が求められるからである⁹⁾。このようにして設定された、メロペネム投与法の感染部位特異的PK-PDブレイクポイント(体液中濃度ベース)の一覧を表3に示す。血液PK-PDブレイクポイント(表2: 体格が類似する患者Aや患者Bでの値)と同一投与法で比較すると、腹水ブレイクポイント値は血液での値よりも高くなっており、これはメロペネムの腹水への急速・良好な移行性と高い薬物濃度維持(図4)を反映したためと考えられる。一方、脳脊髄液ブレイクポイント値は血液での値よりも低くなっているが、これは脳脊髄液への低い移行性(図4)を反映したものである。

II. PK-PD ブレイクポイントの意義

では、PK-PDブレイクポイントの抗菌薬治療における意義や役割は何であろうか。CLSIブレイクポイントは主に細菌側に視点を置いたものであり、薬剤感受性試験の結果判定として、被検菌が投与候補薬物に対して感性か耐性かを区別する基準として働く。これに対しPK-PDブレイクポイントは、抗菌薬側に視点を置いたものであり、候補投与法が原因菌に対して有効な治療法か無効な治療法かを判断する基準として働く。そしてPK-PDブレイクポイントは、日本化学療法学会ブレイクポイントに比べて設定されている抗菌薬の種類・総数が多く、しかも薬物ごとに1つの値(1回用量または単一投与法での値)として決まっているのではなく、同一薬物でも患者特性や投与法によって変化する(表2)。このため、治療対象患者の特性を踏まえ、原因菌MIC値以上のPK-PDブレイクポイント値を有する抗菌薬とその投与法を選択することで、当該患者に最も適切な抗菌薬治療を実現することが可能となる。少なくとも、なぜこの抗菌薬のこの投与法を選択したのかという意思決定の科学的根拠を示すことができる。

さらには、感染部位特異的PK-PDブレイクポイント¹⁰⁻¹³⁾が今後整備されていくことで、例えば原因菌に対するメロペネムMICが同じく0.5 μ g/mLであったとしても、腹膜炎ならばメロペネム0.25g \times 2回/day、髄膜炎ならばメロペネム2g \times 3回/dayというように(表3)、感染症に応じた個別的至適投

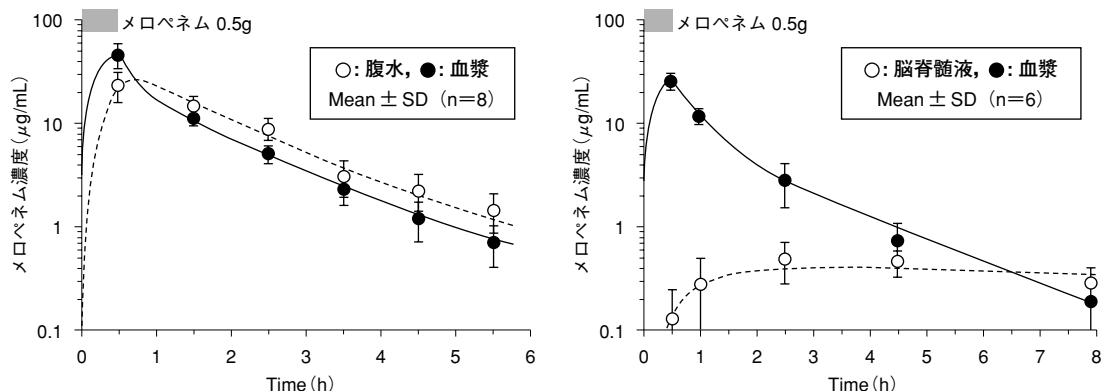


図4 腹水中および脳脊髄液中におけるメロペネムのPK
消化器外科患者8例、脳神経外科患者6例に対して
メロペネム0.5g(0.5時間点滴静注)投与

表3 メロペネム投与法の感染部位特異的 PK-PD ブレイクポイント (体液中濃度ベース)

メロペネム投与法 (0.5時間点滴注)	*腹水 PK-PD ブレイクポイント ($\mu\text{g/mL}$)	**脳脊髄液 PK-PD ブレイクポイント ($\mu\text{g/mL}$)
	消化器外科患者 (平均体重 56.2kg, 平均 CLcr = 101.4mL/min)	脳神経外科患者 (平均体重 56.8kg, 平均 CLcr = 92.6mL/min)
0.25g × 2回/day	0.5	0.031
0.25g × 3回/day	1	0.063
0.5g × 2回/day	1	0.063
0.5g × 3回/day	2	0.125
1g × 2回/day	2	0.125
1g × 3回/day	4	0.25
2g × 2回/day	4	0.25
2g × 3回/day	8	0.5

* PK-PD 目標値 (腹水中 40% T > MIC) を達成する確率が 80% 以上となる MIC の最大値

** PK-PD 目標値 (脳脊髄液中 100% T > MIC) を達成する確率が 90% 以上となる MIC の最大値

与法が選択され得る。

この PK-PD ブレイクポイントという意思決定基準は、原因菌およびその MIC が同定されている“確定的治療”の場面において最も有用性を発揮すると考えられる。しかし、実際の診療では、それらの情報が不明な“経験的治療”の場面が多い。したがって、治療対象患者からの検体採取と迅速なグラム染色により原因菌種の推定精度を高めること、培養結果を長時間待たずとも、その菌の MIC 値をより確からしく推定できることが、PK-PD ブレイクポイントの有用性をより一層高めることにつながる。そのためには、検査体制の充実や施設ごと・診療科ごとのアンチバイオグラムの作成などが重要と考えられる。

近年、PK-PD ブレイクポイントに関する学会発表や論文^{14~16)}が増加し、データベース的な書籍¹⁷⁾も販売されてきている。なかでも特に注目すべき点は、抗菌薬治療に大きなインパクトを与えた日本呼吸器学会『成人院内肺炎診療ガイドライン』¹⁸⁾で、従来のブレイクポイントではなく PK-PD ブレイクポイントのみを一覧表で示し、PK-PD ブレイクポイントを日常診療で活用することを推奨している点である。最終的な PK-PD ブレイクポイントの臨床的有用性については、今後、医療現場での評価を待つとしても、臨床家が PK-PD 理論を基礎としたブレイクポイントの価値を認め、その可能性に大きな期待を寄せている。さらには、日本化学療法学会(抗菌薬ブレイクポイント委員会)さえも PK-PD ブレイクポイントの価値を認め、2010年4月に「今後 PK-PD 理論を踏まえたブレイクポイントを検討していく」と表明した (http://www.chemotherapy.or.jp/journal/reports/breakpoint_data.html)。なお海

外でも 2010年4月に、European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) が“PK/PD breakpoints (non-species-related breakpoints)”の無料公開を開始している (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)。

Ⅲ. PK-PD ブレイクポイントの課題と展望

PK-PD ブレイクポイントにも課題はある。現在、議論されている点としては、次のようなものがあげられる。

①細菌学的・臨床的効果に関して：PK-PD ブレイクポイントは、CLSI ブレイクポイントのように菌種別で設定されていない。しかし、その設定根拠となる PK-PD 目標値は、菌種(グラム陽性/陰性、好気性/嫌気性など)によって、さらには菌の生態(バイオフィーム形成時や深在性など)、環境(患者の免疫状態など)によっても異なる可能性がある。また、複数の原因菌による感染症の場合や複数の抗菌薬を併用投与の場合には、PK-PD 解析の結果として複数の目標達成確率を得ることになるが、それらをどのように取り扱って解釈すればよいのか定かではない。

②副作用回避に関して：最適な抗菌薬治療では、有効性のみならず安全性も十分に確保されなければならない。この点、抗菌薬の副作用は細菌ではなく宿主(患者)に対して発現する。しかし、抗菌薬の PK-PD は細菌に焦点を当てたものであり、現段階では、薬物濃度と抗菌作用との関係(有効性)のみに関する理論である。それゆえ、宿主にも焦点を当てて、薬物濃度と副作用応答性との関係(安全性)

を明らかにする必要がある。しかし、いわゆる TDM 業務の対象となっているバンコマイシンやテイコプラニンなど一部の抗菌薬を除いて、副作用回避のためのパラメータや目標値は確立していない。

③耐性菌出現防止に関して：抗菌薬の不適正使用は細菌を耐性化させ、有効な抗菌薬治療を妨げる。それゆえ、抗菌薬治療を最適化するためには、耐性菌の出現を防止することが重要となってくる。これまでに mutation prevention concentration (MPC) や mutant selection window (MSW) などの概念が提唱されてきているが、いまだ耐性菌出現防止に関する PK-PD パラメータや目標値は定まっていない。

いずれも PK-PD 理論そのものに起因する課題であり、さらなる検討が必要である。今後は治療効果をはじめ、副作用や耐性菌の発現に関して PK-PD 理論がより体系化されれば、PK-PD ブレイクポイントの理論的根拠がより強固になると考えられる。

なお、そもそもブレイクポイントという基準自体に否定的な意見もある。そのような基準は特に考慮せず、最高用量で最短期間の抗菌薬治療を目指す、いわゆる“de-escalation therapy”を選択すればよいとの意見である。最初からすべての症例一律に、ということならば極端な考え方とも思われるが、ブレイクポイントが完全で万能な基準でないことは認めるべきである。PK-PD ブレイクポイントにおいても、その有用性と限界をよく見極めたうえでの有効活用こそが重要であると思われる。

おわりに

以上、抗菌薬の薬物動態－薬力学にもとづく MIC ブレイクポイントについて述べた。最後にまとめると、PK-PD ブレイクポイントとは、PK の変動を考慮した確率論的シミュレーションにより、治療効果を予測して算出する MIC 値であり、どの程度の感受性を有する菌に対してまで有効な治療法となるかを判定する基準として働く。日本化学療法学会ブレイクポイントに比べて設定されている抗菌薬の種類・総数が多く、しかも薬物ごとに1つ決まっているのではなく、同一薬物でも投与方法や患者の特性因子さらには感染症の種類によって変化する。このため、治療対象患者の特性を踏まえ、原因菌 MIC (測定値または推定値) 以上の PK-PD ブレイクポイント

値を有する抗菌薬とその投与方法を選択することで、当該患者に最も適切な抗菌薬治療を実現することが可能となる。

このように、PK-PD ブレイクポイントは、従来のブレイクポイントとは一線を画すものである。検討課題は残されているものの、抗菌薬治療を個別化・至適化するための新しい意思決定基準として臨床家からも大いに期待されている。今後は実地診療において、PK-PD ブレイクポイントの臨床的な有用性とその限界が検証されていくことが重要である。

文 献

- 1) Dalhoff A, Ambrose PG, Mouton JW.: A long journey from minimum inhibitory concentration testing to clinically predictive breakpoints : deterministic and probabilistic approaches in deriving breakpoints. *Infection* **37** : 296-305, 2009.
- 2) 守殿貞夫, 河田幸道, 公文裕巳ほか：日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告－呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント－. *日治療会誌* **42** : 905-914, 1994.
- 3) 斎藤厚, 稲松孝思, 岡田淳ほか：日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告 (1997 年). *日治療会誌* **45** : 711-726, 1997.
- 4) 宮崎修一, 三鴨廣繁, 森田邦彦ほか：『日常診療に役立つ抗菌薬の PK/PD』. ユニオンエース. 2006.
- 5) Craig WA.: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters : rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* **26** : 1-10, 1998.
- 6) Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, et al.: Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy : it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis* **44** : 79-86, 2007.
- 7) Ikawa K, Morikawa N, Ohge H, et al.: Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of meropenem in Japanese adult patients. *J Infect Chemother* **16** : 25-32, 2010.
- 8) Soga Y, Ohge H, Ikawa K, et al.: Peritoneal pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of meropenem in patients undergoing abdominal surgery. *J Chemother* **22** : 98-102, 2010.
- 9) Tsumura R, Ikawa K, Morikawa N, et al.: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in the cerebrospinal fluid of neurosurgical patients. *J Chemother* **20** : 615-621, 2008.
- 10) Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, et al.: Development of breakpoints of carbapenems for intraabdominal infections based on pharmacokinetics and pharmacodynamics in peritoneal fluid. *J Infect Chemother* **14** : 330-332, 2008.
- 11) Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, et al.: Development of breakpoints of cepheims for intraabdominal infections

- based on pharmacokinetics and pharmacodynamics in the peritoneal fluid of patients. *J Infect Chemother* **14** : 141-146, 2008.
- 12) Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, et al.: Considerations of meropenem dosage for bacterial meningitis based on pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. *Int J Antimicrob Agents* **32** : 96-98, 2008.
 - 13) Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of biapenem in human cerebrospinal fluid. *Int J Antimicrob Agents* **34** : 184-185, 2009.
 - 14) 小松方, 中村彰宏, 相原雅典ほか: Pharmacokinetics/pharmacodynamics parameter 算出プログラムの開発と MIC 値を活用した新しい感染症治療ガイドライン作成の試み—特に time above the MIC によって評価される抗菌薬を対象に—. *Jpn J Antibiot* **56** : 697-704, 2003.
 - 15) 笹野正明, 堀光広, 永田孝久: Pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics (PD) 理論を用いた薬剤感受性試験成績の報告について. *医学検査* **57** : 190-194, 2008.
 - 16) 二木芳人, 河野茂, 渡辺彰ほか: 第2回日本化学療法学会分離菌感受性調査(2007年度)における呼吸器感染症分離菌の β -ラクタム系抗菌薬感受性に関する解析—PK/PD プレイクポイントの観点から—. *Jpn J Antibiot* **62** : 203-213, 2009.
 - 17) 三嶋廣繁, 戸塚恭一, 山口恵三: 『抗菌薬の PK/PD データブック—投与レジメン選択の手引き—注射薬編』. ユニオンエース, 2007.
 - 18) 呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会: 『成人院内肺炎診療ガイドライン』. 日本呼吸器学会, 2008.