

薬剤師を目指す学生への微生物学関連教育のあり方

Practice of the microbiology related education to the students aiming at a pharmacist

もり た くに ひこ まつ もと か な
森 田 邦 彦¹⁾ : 松 元 加 奈²⁾
Kunihiko MORITA Kana MATSUMOTO

はじめに

抗菌薬に曝露された菌が、刻々と死滅していく—顕微鏡下、培地内の菌の消長を微速度撮影で捉えた映像である。40 年前、微生物学の授業で映し出されたその画像に、当時薬学部 2 年生であった筆者の一人である森田の目は釘付けになり、心が弾んだことを今もなお鮮明に覚えている。当時はおりからの抗菌薬の開発ラッシュの時代。この微生物学の授業は、受講する薬学生の多くに対して、より強力な新規薬剤の研究開発に将来なんらかの形で携わることによって人類の健康と福祉に貢献したいという夢を抱かせたものであった。一方、このころのわが国の薬学教育全体の風潮が薬剤師養成を重要視したものではなかったことに加え、薬剤師に対する医療現場のニーズも今日ほど高くはなかったこともあり、当時の薬学生に向けての微生物学教育は、「感染症の予防や治療に用いられる各種薬剤の適正使用」という薬剤師職能の真髓の意識づけには決して繋がるものではなかった。

ところが、今世紀に入ってチーム医療の中で薬の専門家としての薬剤師の職能発揮に絶大な期待が寄せられるようになってとともに、薬学部が薬剤師養成を標榜した 6 年制課程へと移行したことから、状況は一変した。6 年制課程の薬学生に向けた微生物学関連領域教育は、感染症とその予防法や治療法を理解した人材の輩出、すなわち患者個々に対する感染症治療薬や予防薬の適正使用を実践できる薬剤師の輩出を目標とすることが明確にされたのである。

本稿では、薬学部の教員として臨床薬理学、実務

実習事前学習、院内感染対策特論など、いずれも薬剤師職能に直結する教科を担当する筆者らが、薬学生に先述の目標を掲げて実施している教育内容のエッセンスを紹介する。なお、ここで論じる教育内容の対象は、あくまで“微生物学の基礎を修得済み”の 3～6 年次の薬学生であることをおことわりしておく。

I. 薬学生向け微生物学関連教育の柱とは？

2010 年 4 月に発せられた厚生労働省医政局通知¹⁾の中で、“薬剤師と医師との協働”あるいは“薬剤師から医師への提案”が望まれる項目として、

- 1) 薬剤の種類、投与量、投与方法、投与期間等の変更や検査のオーダーについて、医師・薬剤師等により事前に作成・合意されたプロトコルに基づき、専門的知見の活用を通じて、医師等と協働して実施すること。
- 2) 薬剤選択、投与量、投与方法、投与期間等について、医師に対し、積極的に処方提案すること。
- 3) 薬物の血中濃度や副作用のモニタリング等に基づき、副作用の発現状況や有効性の確認を行うとともに、医師に対し、必要に応じて薬剤の変更等を提案すること。

などが謳われた。いうまでもなくこの通知が求める行為は、あらゆる疾患領域の薬物療法に普遍的に当てはめて実施されるべきものであるが、多くの慢性疾患の場合とは異なり、きわめて短期間に成果が反映される感染症の予防や治療の領域は、薬剤師にとってその職能を如実に発揮できる格好のフィールドといえよう。このことを踏まえて職能に直結する

1) 同志社女子大学薬学部 臨床薬理学 教授
2) 同 専任講師
〒610-0395 京都府京田辺市興戸

Department of Clinical Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Doshisha Women's College of Liberal Arts
(Kodo, Kyotanabe-shi, Kyoto)

教育項目を列挙すると、

- 1) 感染症治療薬選択のあり方
- 2) 薬物血中濃度モニタリング (therapeutic drug monitoring、TDM) に基づく感染症治療薬の適正な用法用量の決定方法
- 3) 薬物体内動態 (pharmacokinetics、PK) と薬力学 (pharmacodynamics、PD) 理論に基づく感染症治療薬の適正な用法用量の決定方法
- 4) 耐性菌の蔓延防止に向けた薬物療法および患者への服薬指導のあり方

以上がその柱となるものといえよう。これら 1)～4) についての教育内容のエッセンスを次項以降に順次具体的に示す。

II. 感染症治療薬の選択のあり方

感染症の治療には、いうまでもなく起炎菌の同定が確実になされ、それに見合った的確な薬剤が選択される必要がある。その際の検体からの起炎菌の単離と同定は、微生物検査を専門とする臨床検査技師に委ねられる場合が多いが、薬剤師も検鏡画像を読み解き、選択すべき薬剤を提案する能力が求められる。特に、診察した医師の経験と勘を頼りとした薬剤の選択を余儀なくされてきた診療所など、微生物検査室を擁しない小規模な医療機関では、薬剤師

による喀痰や鼻汁のグラム染色等に基づく原因微生物の同定と、医師への選択すべき薬剤の提案が実施され始めているケースもある²⁾。この場合、実際には表 1 中の A～C に示すような 3 つのパターンの考え方を基本として、薬剤師から医師に向けて提案がなされている。すなわち、

A：白血球の集積は確認されたが、グラム染色陽性菌も陰性菌も確認されなかった場合は、細菌以外のウイルスあるいはマイコプラズマなどによる感染症、あるいはアレルギーなどの感染症以外の疾患の可能性。

B：グラム陽性菌、陰性菌あるいはそれらの混在ならびに白血球を相当数認めるも、貪食像を認めない場合は、視認された細菌は起炎菌ではなく定着菌である可能性、もしくは前項の A である可能性。

C：患者の主訴から想定される細菌の相当数のグラム染色像が認められ、かつ貪食像が確認された場合は、視認された細菌が起炎菌である可能性と推奨される抗菌薬ならびにその用法用量。

3 年次の学生には講義にてこれら 3 パターンを修得させ、6 年次生には少人数グループ制でこちらから提示する症例について薬剤師から医師へのコメント内容を考えさせる、いわゆる team-based learning にて問題解決型教育を実践している。

表 1 グラム染色像の観察と医師にフィードバックした情報の基本パターン

グラム染色顕微鏡像		A	B	C
医師へのフィードバック内容	観察結果*	白血球の集積は確認されたが、グラム染色陽性菌、陰性菌ともに確認されない(→, 白血球)。	グラム染色陽性菌、陰性菌、あるいはそれらの混在を認めるも、貪食像は確認されない(□→, 陽性菌; ■→, 陰性菌)。	グラム染色陽性菌もしくは陰性菌が相当数認められ、貪食像も確認される(→, 生菌; ▲, 貪食された菌)。
	医師へのコメント内容*	細菌以外の感染症(例えばウイルスなど)の可能性、もしくは感染症以外の疾患の可能性を提言	確認された細菌は起炎菌ではなく、単なる定着によるものに過ぎず、ウイルスなどの感染症、もしくは感染症以外の疾患の可能性を提言	確認された細菌が起炎菌である可能性と、推奨される抗菌薬およびその用法・用量を提言

※上記「観察結果」および「医師へのコメント内容」は、いずれもあくまで基本パターンを示したものである。

Ⅲ. TDMに基づく感染症治療薬の適正な用法用量の決定方法

感染症治療薬のTDMに基づく用法・用量の適正化に関する教育は、3年次生に対する講義科目（臨床薬剤学）と4年次生に対する模擬病院・薬局実習で行っている。以下にそれらの実際例を述べる。

抗菌薬のうちTDM対象となるのは、緑膿菌やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA）などによる重篤な感染症の治療に用いられるアミノグリコシド系とグリコペプチド系である。いずれの場合も重篤な副作用である急性腎不全の発症を回避しつつ良好な抗菌効果を得るためには、その血中濃度を表2に列挙する指標域内にコントロールすることが重要となる。

アミノグリコシド系抗生物質は濃度依存的に殺菌作用を発揮することから、点滴静注終了時のピーク血中濃度が表2に示された各指標域にまで到達していることが有効性を保つ上で、また、次回投与直前値（トラフ血中濃度）は表2に示された指標域にまで低下していることが副作用発現を回避する上で、それぞれ重要となる。すなわち、ピーク血中濃度は有効性の、トラフ血中濃度は安全性の、それぞれ指標となる。一方、殺菌作用が菌との接触時間依存的に発揮されるグリコペプチド系の塩酸バンコマイシン（VCM）やテイコプラニン（TEIC）の場合は、表2に示されたそれぞれのトラフ血中濃度が有効性と安全性双方の指標となる。

アミノグリコシド系の一種でMRSA感染症治療に汎用されるアルベカシン（ABK）のTDMとそれに基づいて投与設計を行った実症例を教材とした例を図1に示す。女性患者（54歳、体重55kg）でク

表2 TDM対象に指定されている各種感染症治療薬の指標血中濃度域

薬 物	指標血中濃度域	
	ピーク ($\mu\text{g/mL}$)	トラフ ($\mu\text{g/mL}$)
アミカシン	20～30	≤ 10
ゲンタマイシン	6～10	≤ 2
トブラマイシン	6～10	≤ 2
アルベカシン	9～20	≤ 2
バンコマイシン	—	10～20
テイコプラニン	—	10～20
ポリコナゾール	—	1～5.5 (≤ 4.5)※

※（ ）内は添付文書の表現

レアチニンクリアランス（Ccr）値が 30 mL/min の中等度腎機能低下症例に、ABKの1回用量 100 mg が12時間ごとに投与された。2回目の投与後に実施されたTDMデータによると、ピーク血中濃度は有効域下限の $9\text{ }\mu\text{g/mL}$ を下回る $7\text{ }\mu\text{g/mL}$ にとどまることが実測データで確認された。さらにコンピューターシミュレーションの結果、このままの投与を続けると翌日以降にはトラフ血中濃度が $2\text{ }\mu\text{g/mL}$ の上限値を超え始め、腎毒性等の副作用に見舞われるおそれが予想された。そこで1回用量を 200 mg に増量するとともに投与間隔を48時間ごとに変更することで、トラフ値の上昇を抑制しつつピーク値だけを指標とする濃度域内（ $9\sim 20\text{ }\mu\text{g/mL}$ ）に到達させることに成功し、その後治癒に至った。

この教材ではまず、アミノグリコシド系抗生物質の投与に際しては1回用量を十分量としてピーク濃度を高め、かつトラフ濃度が十分低下するよう投与間隔をあけることが重要であることを認識させる。さらに、腎機能が正常であれば24時間間隔での投与が、また腎機能低下症例であれば36時間もしくは48時間の投与間隔をあけての投与が、それぞれ推奨されることをコンピューターシミュレーション画面でイメージづけを行っている。

グリコペプチド系の代表格であるバンコマイシン（VCM）の場合も典型的な腎排泄型薬物であり、患者腎機能に依存して血中濃度が変動することが知ら

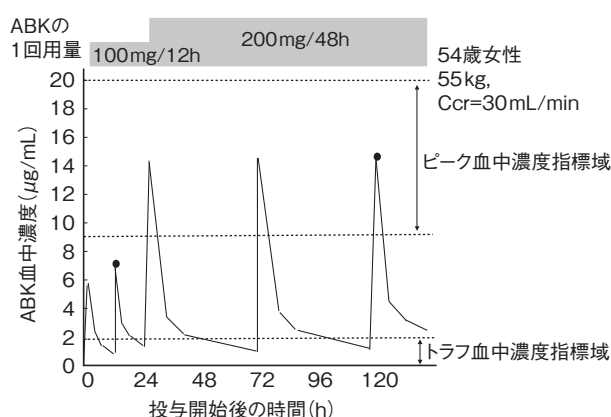


図1 アルベカシンの増量投与による血中濃度の適正化

投与開始時のアルベカシンの用法用量は $100\text{ mg}/12\text{ h}$ であったが、2回目の投与終了時（ピーク）の濃度が有効域とされる $9\text{ }\mu\text{g/mL}$ に未到達であったこと、このまま継続するとトラフ濃度が毒性発現域（ $2\text{ }\mu\text{g/mL}$ 以上）に到達するおそれがあることから、1回量を 200 mg に増量するとともに、投与間隔を腎機能に見合った48時間間隔に設定するよう薬剤師から提案された。

れている。学生には、VCM の投与対象患者の多くが高齢者、すなわち加齢にともなって腎機能が低下傾向にある症例が中心であり、トラフ血中濃度が副作用発現域 ($20 \mu\text{g/mL}$ 以上) に高まりがちである点をまず理解させている。一方、その添付文書の用法・用量の項には副作用を回避すべく「高齢者には 1 回 1 g を 24 時間間隔で投与すること」との記述がなされている³⁾ が、年齢の割に腎機能が良好である症例の場合にはこの用法・用量では有効なトラフ濃度域に到達せず、奏効が期待できないケースが少なくないことを過去の実症例を教材とした実習で修得させている。

図 2 に典型的な MRSA 肺炎の重症例 (70 歳男性、64 kg、クレアチニークリアランス = 78.8 mL/min) を示す。当初、添付文書の記述に沿って 1 g/24 時間の投与が開始されたが、トラフ濃度は $5 \mu\text{g/mL}$ の低水準にとどまり、その間の CRP 値は上昇傾向にあった。投与開始から 2 日が経過した時点で、トラフ値を $10 \mu\text{g/mL}$ 以上に高めるべく 1 回量の増量 (1 g/回 $\rightarrow$ 1.25 g/回) と投与間隔の短縮 (24 時間 $\rightarrow$ 18 時間) が実施された結果、その後のトラフ値は $10 \mu\text{g/mL}$ 付近にまで上昇するとともに、CRP 値は下降に転じ、快方に向かった。

上述のような VCM の投与設計には、塩野義製薬

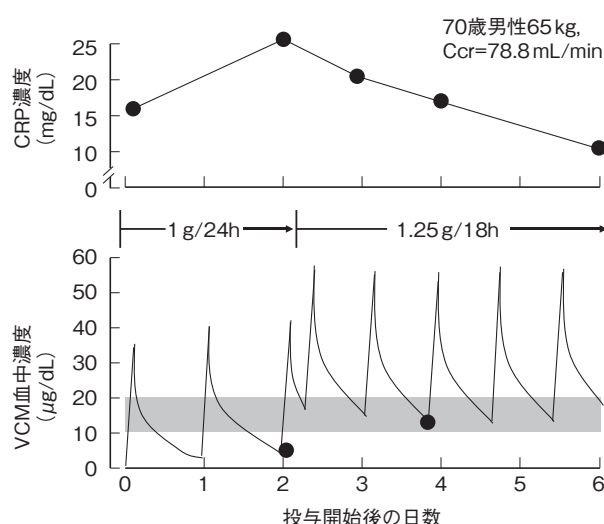


図 2 バンコマイシンの添付文書の「高齢者には 1 回 1 g を 24 時間ごとに」の記述に沿って投与された腎機能良好例における血中濃度と CRP 値の推移

当初、VCM 濃度は有効濃度域下限 ($10 \mu\text{g/mL}$) に到達せず、炎症反応のマーカーである CRP 値は上昇傾向にあった。その後の投与設計によりトラフ濃度は有効域まで上昇し、CRP 値は下降し始めた。

から提供されているシミュレーションソフトウェア (VCM - TDM) を用いる手法のほか、Matzke らが提唱する投与間隔設定用ノモグラム⁴⁾ が比較的有效である点⁵⁾ も併せて理解させている。

IV. 薬物体内動態 (pharmacokinetics, PK) と薬力学 (pharmacodynamics, PD) 理論に基づく感染症治療薬の適正な用法用量の決定方法

まず 3 年次生に対して、図 3 に示すように抗菌薬は一般にその PK-PD の特性に基づいて次の三つのタイプに分類されることを講義にて概説している。

- 1) ピーク血中濃度と最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) との比 ($C_{\text{max}}/\text{MIC}$) の値の大きさが抗菌力に影響するタイプ。
- 2) 投与後 24 時間の血中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC_{24}) と MIC との比 ($\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$) の値の大きさが抗菌力に影響するタイプ。
- 3) 血中濃度が MIC を超えている時間が投与間隔に占める割合 (time above MIC, % T > MIC) の大きさが抗菌力に影響するタイプ。

さらに、6 年次生に対しての少人数グループ制での演習にて、いくつかの実症例について PK-PD 理

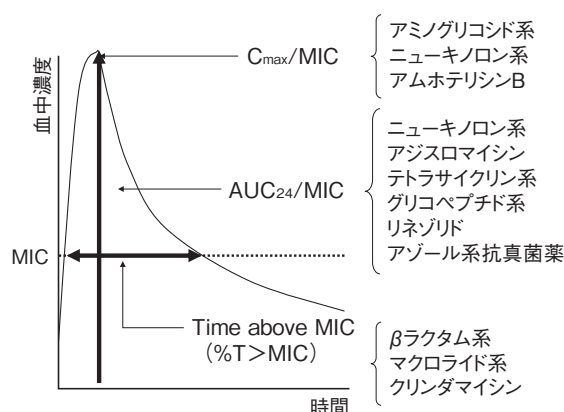


図 3 PK/PD 面からみた抗菌薬の特性

濃度依存的に殺菌作用を発揮するアミノグリコシド系は、点滴静注終了時のピーク血中濃度 (C_{max}) と最小発育阻止濃度 (MIC) の比 ($C_{\text{max}}/\text{MIC}$) の大きさが有効性指標となる。時間依存的に殺菌作用を発揮する β ラクタム系あるいはマクロライド系の場合は、トラフ血中濃度が MIC 以上を保ち続ける時間の投与間隔に占める割合 (%T > MIC) が有効性の指標となる。抗菌薬の 24 時間の曝露量 (AUC) と MIC との比 ($\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$) がある一定水準を超えているか否かが奏効性能を左右するタイプの典型例としてニューキノロン系があげられるが、近年、グリコペプチド系にもこの概念が当てはまることを見出されている。

論を当てはめて薬剤師から医師へのコメント内容を考えさせる、いわゆる team-based learning にて問題解決型教育を実践している。

一例を示すと、3) の Time above MIC タイプは菌との接触時間依存的に抗菌作用を発揮することから、1日の総投与量は同じでも分2投与よりも分3～分4投与のように投与回数をなるべく多くして% T > MIC の値をできるだけ長くする必要のある薬剤で、ペニシリン系、セフェム系あるいはカルバペネム系などの β -ラクタム系抗菌薬はその典型例である。教材として、カルバペネム系の抗菌薬の中で臨床で最も汎用されているメロペネム(MEPM)をとりあげ、**図4**のシナリオに沿ってMEPMの適正使用のあり方を演習させている。

すなわち、MEPMが殺菌作用を発揮するための% T > MIC 値は40%以上必要とされる⁶⁾。**図4**下段のシナリオその2に示されているように、原因菌はMEPMに対してMIC = 4 $\mu\text{g/mL}$ を示す緑膿菌と同定されたことから遡って考察すると、シナリオその1でMEPMが1日1g分2で投与された場合、MICに相当する血中濃度を上回る時間が投与間隔(12時間)に占める割合(% T > MIC)が不十分で、奏効は期待できなかったものと推察される。実際、**図5A**に示すように、この場合の% T > MICは

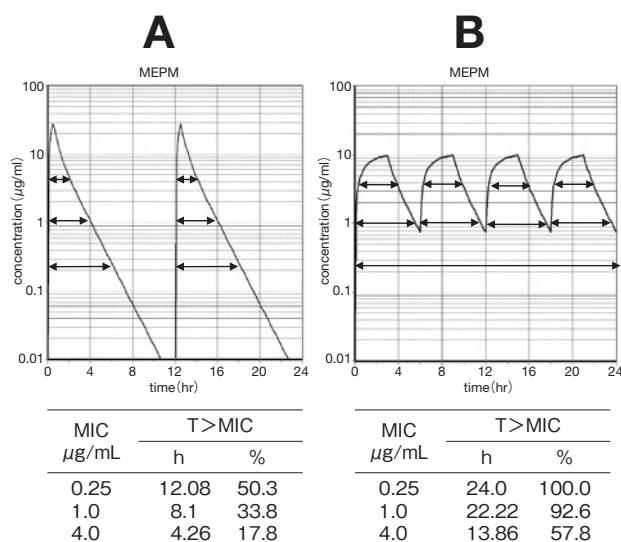


図5 緑膿菌感染症におけるMEPMのPK-PDシミュレーション

A: 0.5g/12h投与(30分点滴) **B:** 0.5g/6h投与(3時間点滴)

17.8%にとどまっていたものと判断される。一方、**図5B**に示すように同じ1回0.5gでもこれを1日4回、しかも1回の点滴時間を30分から3時間に延長して投与すると、% T > MICは57.8%に達し、奏効が期待できる。

V. 耐性菌の蔓延防止に向けた薬物療法および患者への服薬指導のあり方

近年、菌の耐性化機序をめぐって mutant selection window (MSW) 理論と呼ばれる概念が提唱されはじめた^{7,8)}。**図6**はこの理論を模式的に示したものである。細菌の薬剤感受性にはそもそも遺伝的に heterogeneity (異種性) があり、一見すると単一な感受性株だけのように見えても、そこには常に耐性株が痕跡程度混ざっている。MICをやや上回る程度の濃度(①)の抗菌薬に暴露した場合は、感受性株(□)はすべて除菌できるが一部の耐性株(■、□、■、■、■)は生き残り増殖することになる。抗菌薬の増量や投与間隔の短縮などで血中濃度を次第に高めていくと(**図6**右②~⑥)、耐性株は順次除菌(**図6**左)され、最終的には高度耐性株のみがはびこる段階に至る。この高度耐性菌株の出現を完全に抑制する濃度を mutant prevention concentration (MPC) と呼ぶ。MSWの下限はMIC、上限はMPCで、いふなれば耐性株だけが生き残れるように

シナリオその1

■第7病日目
38℃の発熱、咳、CRP=3.0mg/dL。
胸部X線像にて左下肺野に浸潤影。
メロペネム1回0.5gを朝夕2回点滴投与(点滴時間30分)開始。

■第8病日目
体温39℃に上昇。咳、CRP=9.5mg/dL。

■処方?

シナリオその2

■第9病日目
喀痰中から緑膿菌(3+)検出。メロペネムのMIC値=4.0 $\mu\text{g/mL}$ 。
体温39℃、咳、CRP=13.6mg/dL

■処方?

図4 メロペネム投与症例の容体推移に関する team-based learning 用シナリオ

6年次生を1チーム6名程度の少人数グループに分け、司会者、記録者等の役割を決めて、互いに意見交換させる。まずシナリオその1だけで議論させ、ある程度意見が出そろった段階でシナリオその2を提示し、再び議論させる。最終的には、どのような処方を提案すべきかという点について、チームとしての見解を発表させる。

選択してしまう抗菌薬の濃度範囲が MSW である。

いま仮に、抗菌薬の血中濃度がほとんどの時間帯で MIC を下回るような低濃度 (図 6 右 a) で投与し続けると、感受性株も満足に殺菌できない代わりに MSW 内を推移する時間が短くて耐性株が蔓延することもない。一方、MPC を超える血中濃度が長時間続くような投与 (図 6 右 c) をすると、MSW 内を推移する時間が短く、かつあらゆる耐性株をも殺菌できる。しかし、MSW に長時間入るような、いわば不十分な用量の投与による中途半端な濃度推移 (図 6 右 b) を続けると、投与開始から 72 時間 (3 日) 以内にたちまち耐性株だけをばびこらせてしまうことになる。

学生には、上記の MSW 理論を修得させた上で、薬剤師として患者に向けての実際の服薬指導にどう活用するかを臨場感をもって理解できるよう、まず以下のわが国の医療現場が潜在的に抱えている問題点を解説する。すなわち、抗菌薬が処方された患者に対して実施された国内の調査で、処方期間の途中で服薬を中止した理由として最も多かった回答は、「治ったから」であったとされる点⁹⁾、また、経口抗菌薬の服薬状況に関する国際比較調査結果によると、医療先進国の欧米諸国のノンコンプライアンス率は 10% 前後であるのに対し、わが国のそれは 34% と、中国の 44% に次いで世界トップクラスの高率

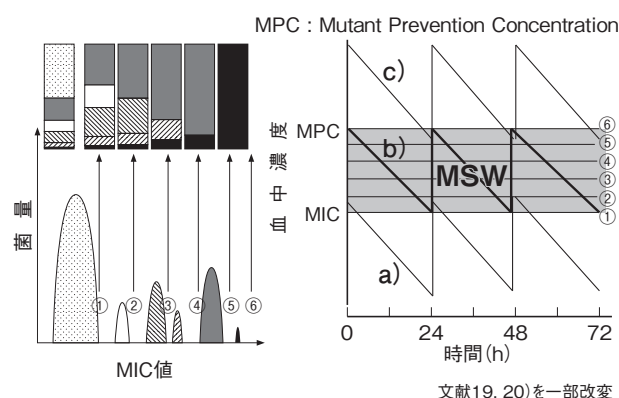


図 6 Mutant selection window 理論

MIC 値をわずかに超える水準の血中濃度で抗菌薬を推移させた場合、感受性株 (左図の□) は消滅するが、実際には感受性株以外にも heterogeneous な耐性化変異株 (左図の■、□、■、■、■) が存在しており、これらは生き残り増殖する。抗菌薬の濃度を次第に上げていく (①→⑥) と耐性化変異株も順次消滅していき、これらを完全に抑制できる濃度 (⑥) を mutant prevention concentration (MPC) と称し、MPC と MIC との間の濃度を mutant selection window (MSW) と呼ぶ。

であると報告¹⁰⁾されている点である。

服薬遵守率を高める必要性はいかなる疾患の治療薬にも当てはまることではあるが、とりわけ感染症治療の領域では経口抗菌薬の服薬遵守率と感染症治療率の間には相関性があり、服薬遵守率が低いと感染症は難治化することから、ノンコンプライアンスの問題は他の疾患領域より深刻である。特に、近年開発の盛んな PK-PD 理論に基づく高用量製剤は従来の低用量製剤よりも“キレが良い”ため、患者が自覚症状の早期の消失を実感し、処方日数の期間を通して完全に服用し切ることを怠りがちで、結果として感受性菌が耐性化し、難治化するケースが増えるおそれがあることを図 7 に示すシミュレーションによって学生たちに理解させることを旨としている。すなわち、処方された全日数を通して高用量の服用を継続すれば完全なる殺菌が期待できるはずのところが、自覚症状の消失によって患者の自己判断で早期に服薬を中止すると、抗菌薬の血中濃度が低下して MSW の濃度域を通過する期間中にまだ生き残っている耐性菌だけが再増殖し、難治化につながる。したがって、自覚症状がなくなったからといって処方期間の半ばで服用を中止しないよう、念入りの服薬指導が必要である点を学生に認識させるよう努めている。

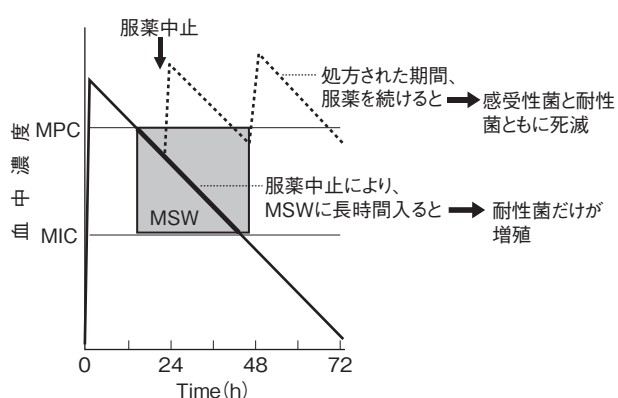


図 7 MSW 理論に基づく抗菌薬のコンプライアンスと耐性菌増殖の関係

処方された全日数を通して高用量の服用を継続すれば完全なる殺菌が期待できるはずのところが、自覚症状の消失によって患者の自己判断で早期に服薬を中止すると、抗菌薬の血中濃度が低下して MSW の濃度域を通過する期間中にまだ生き残っている耐性菌だけが再増殖し、その後難治化する。

おわりに

本稿では、あくまで微生物学の基礎を2年次までに修得済みの薬学生に対する3年次以降の臨床薬学教育の中で求められる微生物学“関連教育”という観点から、現在、筆者が教鞭をとる同志社女子大学薬学部での実践状況を論じたものである。その根幹は、院内感染はもとより、市中感染における耐性菌の蔓延も危惧される今日、抗菌化学療法の成否はひとえに、いかに科学的根拠に基づいた感染症治療薬の投与設計をなし得るか、という点にかかっているとの信条にある。科学的根拠を背景にいかに感染症治療薬の適正使用を推進できるかは、次世代の薬剤師の双肩にかかっているわけである。

文 献

- 1) 厚生労働省医政発0430第1号, 2010.
- 2) 前田雅子、前田稔彦、松元加奈、森田邦彦：耳鼻咽喉科領域の感染症例における薬剤師のグラム染色への関与による抗菌薬適正使用の向上と、その臨床的ならびに医療経済的効果. 投稿準備中.
- 3) 塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5g添付文書2013年4月改訂版.
- 4) Matzke GR *et al.*: Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984 ; **25** : 433-437.
- 5) 森田邦彦、小西廣己、山路 昭：投与間隔設定用ノモグラムを利用したバンコマイシンの処方適正化と添付文書記載内容の検討. *病院薬学.* 1997 ; **23** : 231-238.
- 6) Drusano GL : Clin Infect Dis 36 (S-1): S42-50 (2003).
- 7) Martinez JL *et al.*: Mutation frequencies and antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 ; **44** : 1771-1777.
- 8) Firsov AA, Vostrov SN, Lubenko IY *et al.*: In vitro pharmacodynamic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 ; **47** : 1604-1613.
- 9) 垣木由子ほか. 日本病院薬剤師会誌. 1997 ; **33** : 41.
- 10) Pechere JC, Hughes D, Kardas P *et al* : Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections : a global survey. *Int J Antimicrob Agents.* 2007 ; **29** : 245-253.