

【原著・臨床】

PK-PD 理論に基づく抗菌薬用法・用量設定の普及に関する実態調査

— 社団法人日本化学療法学会評議員を対象として —

木津 純子¹⁾・岩田 敏²⁾・草地 信也³⁾・佐藤 淳子⁴⁾・佐藤 吉壮⁵⁾
山藤 満⁶⁾・武田 博明⁷⁾・館田 一博⁸⁾・堀 誠治⁹⁾¹⁾ 慶應義塾大学薬学部実務薬学講座*²⁾ 国立病院機構東京医療センター小児科³⁾ 東邦大学医療センター大橋病院外科⁴⁾ 医薬品医療機器総合機構⁵⁾ 富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科⁶⁾ 同 薬剤部⁷⁾ 済生会山形済生病院内科⁸⁾ 東邦大学医学部微生物学・感染症学講座⁹⁾ 東京慈恵会医科大学薬理学講座

(平成 21 年 6 月 8 日受付・平成 22 年 4 月 13 日受理)

Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK-PD) 理論に基づいた抗菌薬投与方法設定の重要性が強調されているが、臨床現場でどの程度 PK-PD 理論に関する知識が普及しているのか、また PK-PD 理論に基づいた投与方法が行われているかについては、明らかではない。そこで、今回、社団法人日本化学療法学会評議員を対象に、PK-PD 理論に関する知識の普及および PK-PD 理論に基づく投与方法の実践に関するアンケートを実施した。

アンケートを送付した 444 名中 179 名から回答が得られた (回答率 40%)。そのうち医師は 141 名であった。医師を対象に、PK-PD に関する知識レベルを解析すると、よく知っているが 78 例であり、そのうち 52 名が PK-PD 理論が大変有用であると評価していた。投与方法において PK-PD 理論を考慮すると答えたものの割合は、カルバペネム系薬 (78%)、アミノグリコシド系薬 (77%)、注射用セフェム系薬 (75%) であり、経口キノロン系薬では 55% であった。今後、抗菌薬の適正使用を推進するためには、PK-PD 理論ならびにその実践について、広くその重要性を発信するとともに、投与方法設定に必要な情報の収集が可能となる環境の設定にも留意する必要があることが考えられた。

Key words: antimicrobial agents, PK-PD, dosage, questionnaire survey

近年、抗菌薬の適正な用法・用量は、Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK-PD) 理論に基づいて、設定されるようになった。この PK-PD 理論をふまえた用法・用量の設定は、治療効果を高めるためにも、また、耐性菌発現を抑制するためにも、重要である。社団法人日本化学療法学会では、PK-PD 検討委員会を設立し、PK-PD 理論に基づく抗菌薬投与方法の検討・情報の発信を行ってきた。

一方、抗菌薬による感染症治療は、各レベルの医療機関で、日常行われている。したがって、抗菌薬の適正使用を目標とした用法・用量の設定は、あらゆる臨床現場で常に求められるものであり、日々の診療で実践されることが重要である。そのためには、PK-PD 理論に基づく抗菌薬用法・用量設定に関する情報が、臨床現場に広く普及されることが必須である。しか

し、この PK-PD 理論に基づく用法・用量設定が、実際の臨床現場にどの程度普及しているかに関する実態調査はなされていない。

そこで、今回、臨床現場における PK-PD 理論に基づく抗菌薬用法・用量設定の普及と問題点を抽出する第一歩として、社団法人日本化学療法学会評議員を対象としたアンケート調査を実施した。

I. 対象と方法

2008 年 8 月、社団法人日本化学療法学会の評議員 444 名を対象とし、書き込み式のアンケート用紙を郵送して回答を依頼した。回答者の背景、所属施設の概要および PK-PD に関する知識および実施に関する調査を行った (表 1)。

*東京都港区芝公園 1-5-30

表 1. アンケートによる調査内容

回答者の背景	<ul style="list-style-type: none"> ・職業（医師・歯科医師・薬剤師・検査技師・看護師・製薬会社社員・その他） ・臨床頻度（常勤・週1回程度携わる・携わらない） ・取得資格（感染症専門医・ICD・ICN・感染制御専門薬剤師・認定臨床微生物検査技師・ICMT・取得なし）
所属施設の概要	<ul style="list-style-type: none"> ・ICT 設置の有無 ・抗菌薬・抗真菌薬の TDM 実施の有無 ・TDM を実施している抗菌薬（バンコマイシン・テイコプラニン・アルベカシン・アミカシン・ゲンタマイシン・トブラマイシン・リネゾリド）、抗真菌薬（フルコナゾール・ボリコナゾール） ・血中濃度測定部門（薬剤部・検査部・外部会社委託） ・測定結果の投与方法への反映（必ず反映・一部反映・反映しない） ・一般細菌検査の実施場所（施設内・外部会社委託） ・MIC 測定（全株測定・必要時に耐性菌を測定・測定せず・測定したいができない） ・菌別耐性菌情報（Antibiogram）の提供と活用（十分活用・必要時活用・情報は提供されているが活用せず・情報提供されない）
PK-PD について	<ul style="list-style-type: none"> ・PK-PD の認識状況（よく知っている・ある程度知っている・少し知っている・知らない） ・PK-PD の有用性（大変有用・ある程度有用・少し有用・有用でない） ・PK-PD の実臨床での考慮（十分考慮・ある程度考慮・少し考慮・ほぼ考慮せず） ・PK-PD を考慮している抗菌薬（ペニシリン系薬・セフェム系薬・カルバペネム系薬・アミノグリコシド系薬・グリコペプチド系薬・経口キノロン系薬・注射用キノロン系薬・マクロライド系薬・テトラサイクリン系薬・リネゾリド）・抗真菌薬 ・実際の投与回数（注射用セフェム系薬・カルバペネム系薬・アミノグリコシド系薬・経口キノロン系薬・注射用キノロン系薬） ・PK-PD を推進するために今後必要な情報

II. 結 果

1. 回答者の職種および取得資格

回答率は、40% (179/444)であった。回答者の職業は、医師 143 名（常勤 123 名、週 1 回程度臨床に携わっている 18 名、臨床には携わっていない 2 名）、歯科医師 5 名、薬剤師 6 名、検査技師 2 名、製薬会社社員 13 名、その他 10 名であった。年齢別では、40 歳代 53 名、50 歳代 74 名、60 歳代 37 名、70 歳以上 15 名であった。

ICD 取得者は 130 名（医師 121 名、歯科医師 5 名、薬剤師 4 名）であり、そのうち医師 75 名は感染症専門医も取得していた（表 2）。

2. 医療施設の概要

134 名の医師から勤務する医療施設についての回答が得られた。

1) 医療施設の規模と ICT 設置・TDM 実施

500 床以上の施設に勤務する者が 52% であった。ICT は 120 施設で設置されており、抗菌薬・抗真菌薬の TDM は 123 施設で実施されていたが、いずれも規模の大きい施設ほど実施率が高かった（表 3）。

2) 各抗菌薬・抗真菌薬の TDM 実施率

TDM を実施している 123 施設における抗菌薬・抗真菌薬別の実施状況を表 4 に示す。抗 MRSA 薬であるバンコマイシン、テイコプラニンおよびアルベカシンの TDM 実施率が高かった。

3) TDM における血中濃度測定部門と測定結果の投与方法への反映

血中濃度測定部門は、薬剤部 43 施設、検査部 40 施設、外部会社委託 49 施設であった（重複あり）。また、測定結果の投与方法への反映については、自施設で測定して

いる施設で必ず反映する率が高かった（表 5）。

4) 一般細菌検査の実施場所、MIC 測定、菌別耐性菌情報の提供と活用

一般細菌検査については、施設内で実施していると回答した医療施設が 105 施設（78%）であり、外部会社委託と回答したものが 29 施設（22%）であった。MIC 測定は、全株測定 52 施設（39%）、必要時耐性菌のみ測定 56 施設（42%）、測定せず 22 施設（16%）、測定したいができない 4 施設（3%）であった。Antibiogram などの菌別耐性菌情報については、十分活用している 30 施設（22%）、必要時活用している 72 施設（54%）、情報は提供されているが活用せず 9 施設（7%）、情報提供されていない 23 施設（17%）であった。

3. PK-PD 理論について

臨床に携わっている医師 141 名の回答を解析対象とした。

1) PK-PD 理論に関する知識と有用性

PK-PD に関する知識については、よく知っている 78 名（55%）、ある程度知っている 54 名（38%）であった（表 6）。

PK-PD 理論の有用性に関する認識を、その知識レベル別の解析を行った。PK-PD に関する知識レベルの高い者に、その有用性の認識が高い傾向が示された（表 7）。

2) 抗菌薬投与における PK-PD 理論の考慮

臨床における PK-PD 理論の考慮については、十分考慮する 63 名（45%）、ある程度考慮する 62 名（44%）、少し考慮する 6 名（4%）、ほぼ考慮しない 4 名（3%）、無回答 6 名であった。

臨床で抗菌薬を投与する際に PK-PD 理論を考慮して

表2. 回答者の取得資格

		総人数	感染症専門医 + ICD	感染症専門医 のみ	ICDのみ	認定臨床 微生物検査 技師+ ICMT	認定臨床 微生物検査 技師	資格なし
医師	内科	44	34	2	6			2
	内科・感染症科	6	6	0	0			0
	感染症科	20	18	0	1			1
	内科・検査部	1	1	0	0			0
	小児科	15	13	1	0			1
	外科	13	0	0	11			2
	泌尿器科	25	0	0	19			6
	泌尿器科・老人科	1	0	0	1			0
	産婦人科	5	0	0	2			3
	皮膚科	4	0	0	2			2
	耳鼻咽喉科	3	0	0	2			1
	眼科	2	0	0	1			1
	乳腺頭頸部科	1	0	0	1			0
	口腔外科	1	1	0	0			0
検査部	2	2	0	0			0	
歯科医師		5	0	0	5			0
薬剤師		6	0	0	4			2
検査技師		2	0	0	0	1	1	0
製薬会社社員		13	0	0	0	0	0	13
その他		10	0	0	0	0	0	10
合計		179	75	3	55	1	1	44

表3. 医療施設の規模別 ICT 設置率と TDM 実施率

回答数	規模別 ICT 設置率 (ICT 設置施設数)	規模別 TDM 実施率 (TDM 実施施設数)
100床未満	7 29% (2)	57% (4)
100～299床	25 76% (19)	80% (20)
300～499床	32 94% (30)	97% (31)
500床以上	70 99% (69)	97% (68)
合計	134 90% (120)	92% (123)

いる抗菌薬（複数回答可）としては、78%の医師がカルバペネム系薬を挙げ、次いでアミノグリコシド系薬77%、セフェム系薬75%、ペニシリン系薬70%、経口キノロン系薬55%であった（図1）。

3) 抗菌薬の投与回数

注射用セフェム系薬、カルバペネム系薬、アミノグリコシド系薬、経口キノロン系薬、注射用キノロン系薬について、実際に投与する際の投与回数について、その抗菌薬を投与の際にPK-PD理論を考慮するとした群と、考慮するとしなかった群別に示した（図2）。注射用セフェム系薬では、考慮するとした群では1日3回以上が54%を占めたが、考慮しない群では17%であった。カルバペネム系薬ではおのおの56%、16%であった。アミノグリコシド系薬では考慮する群では1日1回が76%であったが、考慮しない群では50%であった。経口キノロン系薬では、考慮する群では1日1回（1日1～2回を含む）が62%、1日2回が27%であったが、考慮しない群ではおのおの19%、36%であった。注射用キノロン系薬

表4. 抗菌薬・抗真菌薬のTDM実施率

抗菌薬・抗真菌薬	TDM 実施率（実施施設数）
バンコマイシン	97% (119)
テイコプラニン	74% (91)
アルベカシン	73% (90)
アミカシン	32% (39)
ゲンタマイシン	28% (34)
トブラマイシン	20% (25)
リネゾリド	5% (6)
フルコナゾール	4% (5)
ボリコナゾール	8% (10)

TDMを実施している全施設数：123施設

では、考慮する群では1日1回が48%、1日2回が52%であったが、考慮しない群ではおのおの19%、36%であった。

4) PK-PD理論を推進するために必要な情報

今後、PK-PD理論を考慮した適正使用を推進するために必要な情報はなにか、という設問に対する解答としては、24名が実臨床でのPKデータ・MICデータ、臨床効果・副作用などの情報の蓄積・発信、18名がPK-PDに関するわかりやすい情報の一般臨床医への発信、8名が添付文書の投与方法との整合性を確立する活動、8名がMIC測定の実施、6名がTDMを推進（全抗菌薬血中濃度測定の実施適応、遊離薬物濃度測定、組織内濃度の測定など）を挙げている。

III. 考察

臨床現場におけるPK-PD理論の普及およびその利用

表 5. 血中濃度の測定部門と投与方法への反映

測定部門	施設数 (複数回答あり)	必ず反映する (施設数)	一部反映する (施設数)	反映しない (施設数)	無回答 (施設数)
薬剤部	43	51% (22)	33% (14)	0	(7)
検査部	40	48% (19)	33% (13)	5% (2)	(6)
外部会社委託	49	22% (11)	51% (25)	10% (5)	(8)

TDMを実施している全施設数：123施設

表 6. 臨床に携わっている医師の PK-PD に関する知識

	医師数	よく知っている (医師数)	ある程度知っている (医師数)	少し知っている (医師数)	知らない (医師数)
感染症専門医 + ICD	75	68% (51)	32% (24)	0	0
感染症専門医のみ	3	33% (1)	33% (1)	33% (1)	0
ICDのみ	45	47% (21)	51% (23)	0	2% (1)
取得なし	18	28% (5)	33% (6)	33% (6)	6% (1)
合計	141	55% (78)	38% (54)	5% (7)	1% (2)

表 7. PK-PD 理論に対する知識と有用性に関する認識

	医師数	大変有用である (医師数)	ある程度有用である (医師数)	有用ではない (医師数)	回答なし (医師数)
よく知っている	78	67% (52)	32% (25)	1% (1)	0
ある程度知っている	54	35% (19)	63% (34)	0	(1)
少し知っている	7	29% (2)	57% (4)	0	(1)
知らない	2	0	0	0	(2)
計	141	52% (73)	45% (63)	1% (1)	(4)

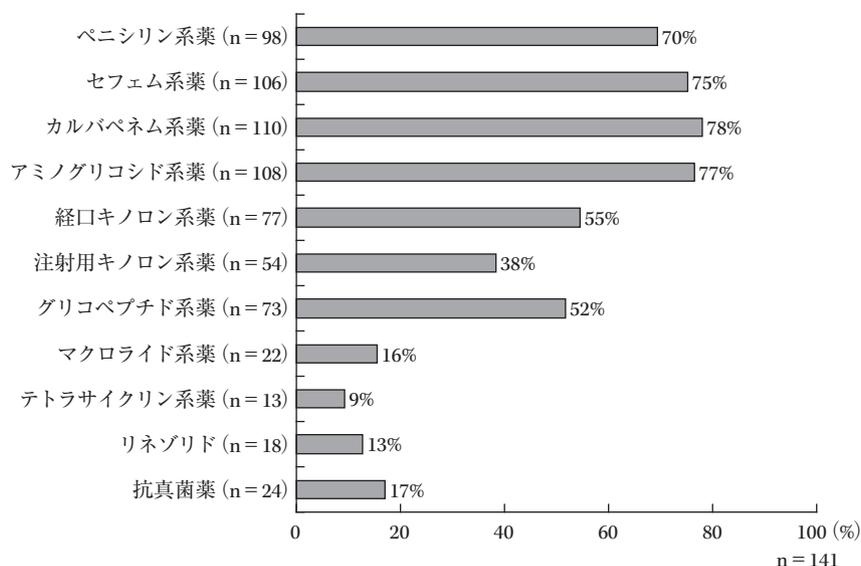


図 1. 投与の際に PK-PD 理論を考慮すると回答した抗菌薬・抗真菌薬

に関する現状把握と問題点の抽出を目的として、日本化学療法学会評議員を対象にアンケート調査を実施した。回答した医師 143 名の 85% は ICD を取得しており、その 62% は感染症専門医も取得していた。さらに、500 床以上の大規模施設に勤務している医師が過半数を占め

ていた (表 2, 3)。

抗 MRSA 薬であるバンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシンはいずれも 70% 以上の施設で TDM が実施されていたが、測定結果を投与方法に反映できていない施設も認められた (表 4, 5)。今後は、単なる血中濃度

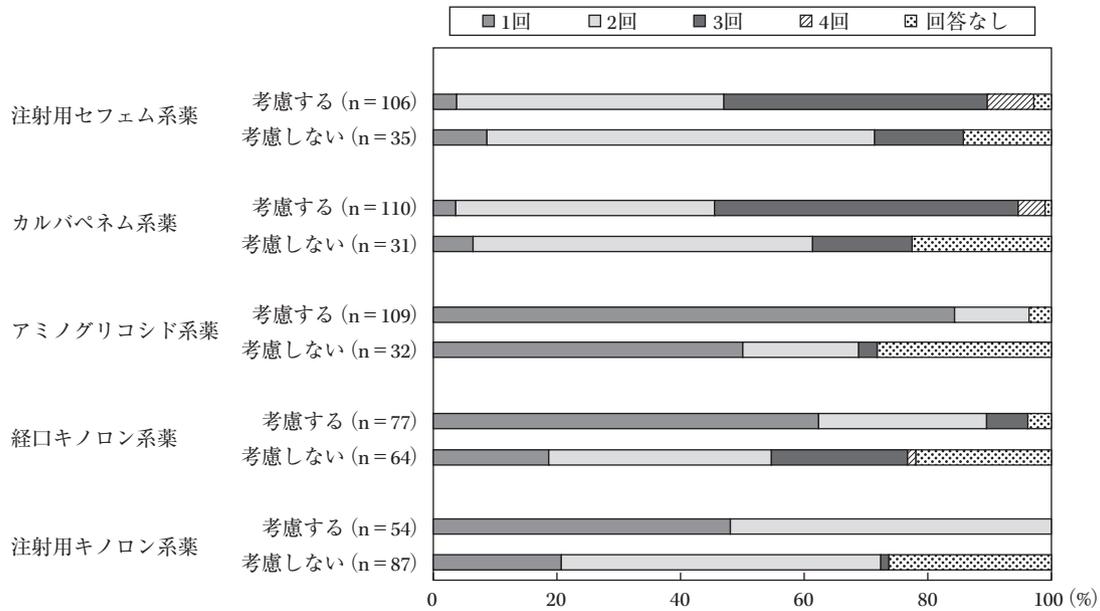


図2. PK-PD理論考慮の有無別の抗菌薬投与回数

表8. 抗菌薬の添付文書に記載されている用法

抗菌薬	1日1回	1日1～2回	1日2回	1日2～3回	1日2～4回	1日3～4回	1日4～6回
注射用セフェム系薬 (19薬剤)		1	13	1	3		1
注射用カルバペネム系薬 (5薬剤)			2	3			
注射用アミノグリコシド系薬 (点滴静注；6薬剤)	1	1	2	2			
経口キノロン系薬 (12薬剤)	2	1	2	6		1	
注射用キノロン系薬 (2薬剤)			2				

2009. 5. 現在

測定にとどまらず、得られた値の解析を行い、臨床での投与方法へのフィードバックが重要であろう。また、これらの抗菌薬のTDMは特定薬剤治療管理料として保険点数化されている。2008年4月には抗真菌薬ボリコナゾールも血中濃度のモニタリングが重要であることから追加記載されたが、今回の調査において実施率は8%であり、今後さらなる実施率の向上が望まれる。

一般細菌検査は、78%の施設が検査部で実施しているが、MIC測定は、測定できない施設が19%あった。Antibiogramなどの菌別耐性菌情報も17%の施設では提供されていなかった。PK-PD理論に基づいた用法・用量設定には原因菌の感受性に関する成績が必要であり、各施設における菌別の感受性情報が十分活用できるよう施設環境の向上が必要であろう。

PK-PD理論に関する意識調査では、よく知っている、ある程度知っているが93%(表6)、有用性についても、大変有用である、ある程度有用であるが97%(表7)を

占めた。今回のアンケートは日本化学療法学会評議員を対象としており、感染症を専門とする医師においては、PK-PD理論がよく普及していることが確認された。

実際の抗菌薬投与においては、治療効果がTAM(time above MIC；血中濃度がMICを超えている時間)と相関性が高いとされるセフェム系薬¹⁾やカルバペネム系薬^{2,3)}の投与においては、PK-PD理論を“考慮する群”と“考慮しない群”では、その投与回数に差が認められ、後者では、1日1回投与、2回投与との回答が60%以上を占めていた(図2)。注射用セフェム系薬19薬剤の添付文書には、成人への投与が1日2回と記載されているものが70%を占めている。注射用カルバペネム系薬5薬剤も1日2～3回投与が3薬剤、2回投与が2薬剤である。これらの記載が、実際の抗菌薬投与における用法・用量設定に影響を与えているものと考え(表8)。

同様に、治療効果がCmax(maximum concentration；最高血中濃度)とMICの比Cmax/MICと相関性が高い

とされるアミノグリコシド系薬⁴⁾、AUC (area under the time-concentration curve; 曲線下面積) と MIC の比 AUC/MIC (次いで Cmax/MIC) と相関性が高いとされるキノロン系薬^{2,3)}の投与においても、PK-PD 理論に基づいた投与回数を考慮していない医師がいることが認められた。2008年4月には、アルベカシンの用法が1日1回投与とされ、2009年5月にはレボフロキサシン 500 mg 1日1回投与が承認された。他の抗菌薬も PK-PD 理論に基づいた用法・用量への添付文書の早期改訂が望まれている (表 8)。

今回は、日本化学療法学会評議員という専門家へのアンケート調査であり、PK-PD 理論に基づいた投与方法が浸透しつつあることが確認されたが、抗菌薬の適正使用を推進するには、感染症を専門としていない一般臨床医や、抗菌薬適正使用を支援する薬剤師への啓蒙が重要である。社団法人日本化学療法学会も、学術集会におけるシンポジウムの開催、抗菌薬適正使用生涯教育セミナーの開催、抗菌薬適正使用認定薬剤師の育成など、多くの活動を展開しているが、より多くの医師、薬剤師の積極的な参加が望まれる。

今後 PK-PD 理論に基づいた抗菌薬の適正使用を推進するためには、多くの医師が望むように、実際の臨床データを蓄積し、公表していくことが最も重要である。その

ためには、抗菌薬の投与方法設定に必要な情報の収集が可能となるような環境を整備していくことも重要であろう。さらに、得られたデータに基づく具体的な投与方法に関する情報を、より多くの一般臨床医に発信していくことが PK-PD 理論に基づいた抗菌薬投与の浸透につながるものと考えられる。また、臨床における投与方法決定の指標となっている添付文書の用法・用量の早期改訂を推進していく必要もあると考える。

文 献

- 1) Dagan R, Klugman K P, Craig W A, Baquero F: Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 129-40
- 2) Andes D, Craig W A: Understanding pharmacokinetics and pharmacodynamics. *In* Owens, Ambrose, Nightingale (eds.), *Antibiotic optimization*. Marcel Dekker, New York. 2005; p. 65-88
- 3) Nicolau D P: Optimizing outcomes with antimicrobial therapy through pharmacodynamic profiling. *J Infect Chemother* 2003; 9: 292-6
- 4) Kashuba A D, Nafziger A N, Drusano G L, Bertino J S Jr: Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 623-9

Do doctors know of and use PK-PD-based antimicrobial agent dosage?

Junko Kizu¹⁾, Satoshi Iwata²⁾, Shinya Kusachi³⁾,
Junko Sato⁴⁾, Yoshitake Sato⁵⁾, Mitsuru Sandoh⁶⁾,
Hiroaki Takeda⁷⁾, Kazuhiro Tateda⁸⁾ and Seiji Hori⁹⁾

¹⁾ Department of Practical Pharmacy, Keio University Faculty of Pharmacy, 1-5-30 Shibakoen, Minato-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Pediatrics, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

³⁾ Department of Surgery, Toho University Ohashi Medical Center Hospital

⁴⁾ Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

⁵⁾ Department of Pediatrics, Fuji Heavy Industries Ltd. Health Insurance Society General Ota Hospital

⁶⁾ Department of Pharmacy, Fuji Heavy Industries Ltd. Health Insurance Society General Ota Hospital

⁷⁾ Department of Respiratory Medicine, Yamagata Saisei Hospital

⁸⁾ Department of Microbiology, and Infectious Diseases, Toho University School of Medicine

⁹⁾ Department of Pharmacology, Jikei University School of Medicine

Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) analysis is important in selecting the antimicrobial agent dosage for appropriate use. No information on the spread of dosage determination based on PK-PD analysis has, to our knowledge, been reported. We studied how the PK-PD concept spread in the clinical field. Among respondents, 55% of doctors knew of the PK-PD concept, which 66% evaluated as very useful. They determined the dosage of carbapenems (78% of doctors), aminoglycosides (77%), and injectable cepheems (75%) based on the PK-PD concept. Of these doctors, however, 55% determined the dosage of quinolones based on this concept. We suggest that training in PK-PD analysis and dosage determination based on PK-PD is important and urgent in appropriate antimicrobial agent use.