

## 【短報】

## 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

—実地医家を対象として—

木津 純子<sup>1)</sup>・寺島 朝子<sup>1)</sup>・前澤佳代子<sup>1)</sup>・秋田 博伸<sup>2)</sup>・堀 誠治<sup>3)</sup><sup>1)</sup> 慶應義塾大学薬学部実務薬学講座\*<sup>2)</sup> 東京都練馬区医師会<sup>3)</sup> 東京慈恵会医科大学感染制御部

(平成 24 年 12 月 11 日受付・平成 25 年 4 月 25 日受理)

Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK-PD) 理論に基づいた抗菌薬投与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設計が行われているかについては、明らかではない。今回、プライマリケアを担う実地医家を対象にアンケート調査を実施した。PK-PD 理論について、“よく知っている”あるいは“ある程度知っている”と回答した医師は 34% であり、40% は知らないと回答した。実際に抗菌薬を処方する際に PK-PD 理論を“十分”あるいは“ある程度”考慮している医師も 34% であり、42% はほとんど考慮していなかった。認識度や考慮の程度と年齢は関連していなかった。また、腎機能障害のない成人にレボフロキサシン錠を処方する際、最もよく用いる 1 日の用法・用量は、49% が“1 回 500 mg, 1 日 1 回”と回答したが、処方の際の PK-PD 理論に関する考慮が少ないほど“1 回 500 mg, 1 日 1 回”以外の処方が増えていた。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、感染症を専門としていない実地医家に対しても、さらなる啓発が重要であることが確認された。

**Key words:** antimicrobial agents, PK-PD, 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。公益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法の検討・情報の発信を行ってきた。2008 年 8 月、公益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 理論に基づく投与計画の実践などに関するアンケートを実施し報告した<sup>1)</sup>。PK-PD 理論について医師の 93% は“よく知っている”あるいは“ある程度知っている”と回答し、本学会評議員には PK-PD 理論が浸透していることが確認された。しかしながら、プライマリケアを担う実地医家において、この PK-PD 理論に基づく用法・用量設定がどの程度普及しているかについて、その実態は明らかではない。今回、実地医家を対象に、PK-PD 理論に関する認識と、実践例としてレボフロキサシン錠の処方実態についてアンケート調査を実施した。

2011 年 11 月、東京都練馬区医師会に所属する医師 456 名を対象とし、無記名選択式アンケート用紙を郵送して

回答を依頼した。質問項目は主な診療科、年齢、「PK-PD を知っていますか」、「実際に抗菌薬を処方する際に PK-PD 理論を考慮していますか」、「腎機能障害のない成人にレボフロキサシン錠を処方する際、最もよく用いる 1 日の用法・用量はどれですか」とした。

211 名から回答を得(回収率 46%)、回答者の年齢は 30 代 3 名 (1%)、40 代 47 名 (22%)、50 代 81 名 (38%)、60 代 39 名 (18%)、70 代 24 名 (11%)、80 歳以上 16 名 (8%)、回答なし 1 名であった。

「PK-PD を知っていますか」という問いに関しては、“よく知っている”が 211 名中の 17 名 (8%)、“ある程度知っている” 54 名 (26%)。“少し知っている” 54 名 (26%)、“知らない” 84 名 (40%) であった。“よく知っている”と“ある程度知っている”を併せた割合は、内科 (84 名) では 48%、整形外科 (25 名) 12%、眼科 (22 名) 4%、小児科 (18 名) 39%、耳鼻咽喉科 (18 名) 29%、皮膚科 (14 名) 28%、外科 (11 名) 35%、産婦人科 (7 名) 28%、泌尿器科 (5 名) 40%、精神科 (2 名) 100%、形成外科 (2 名) 50% であった。年齢別では、60 歳未満では 33%、60 歳以上では 35% であった。

「実際に抗菌薬を処方する際に PK-PD 理論を考慮し

\*東京都港区芝公園 1-5-30

Table 1. Knowledge of the PK-PD theory and consideration of this theory in the clinical application of antimicrobial agents

Knowledge of the PK-PD theory	Number of physicians	Consideration of the PK-PD theory in clinical practice				
		Consider this theory sufficiently	Consider this theory to some extent	Consider this theory slightly	Do not consider this theory	No response
Know well	17	11 (65%)	5 (29%)	1 (6%)	0	0
Know to some extent	54	5 (9%)	35 (65%)	14 (26%)	0	0
Know little	54	0	14 (26%)	25 (46%)	14 (26%)	1 (2%)
Do not know	84	0	0	1 (1%)	74 (88%)	8 (11%)
No response	2	0	1 (50%)	0	0	1 (50%)
Total	211	16 (8%)	55 (26%)	41 (19%)	88 (42%)	11 (5%)

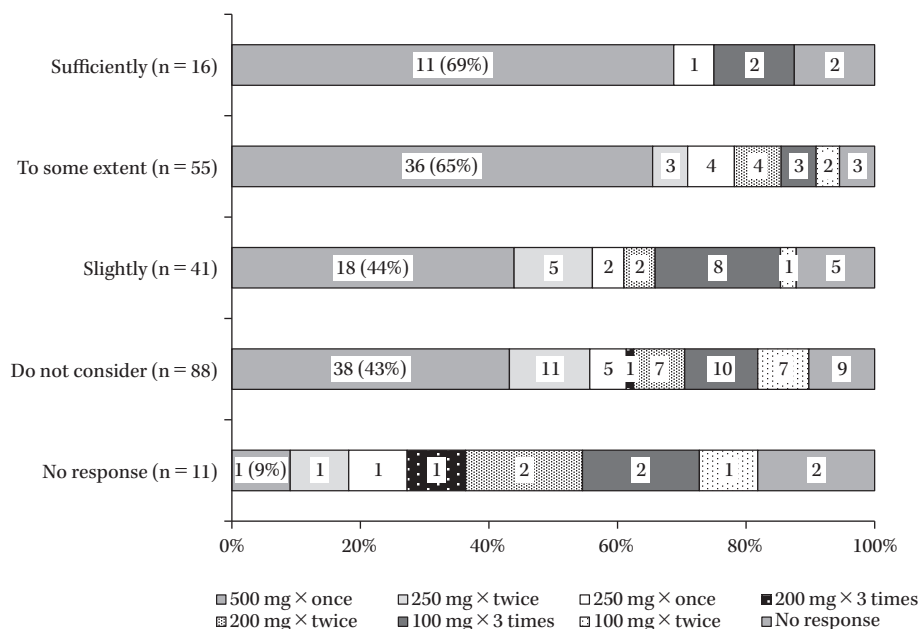


Fig. 1. Consideration of the PK-PD concept when prescribing levofloxacin tablets.

ていますか」に関しては、「十分考慮している」が211名中の16名(8%)、「ある程度考慮している」55名(26%)、「少し考慮している」41名(19%)、「ほとんど考慮していない」88名(42%)、「回答なし」11名(5%)であった。「十分考慮している」と「ある程度考慮している」を併せた割合は、内科では49%、整形外科12%、眼科9%、小児科33%、耳鼻咽喉科33%、皮膚科29%、外科36%であり、産婦人科は0%であった。年齢別では、60歳未満では33%、60歳以上では35%であった。Table 1にPK-PD理論に対する知識と、実際の抗菌薬使用におけるPK-PD理論の考慮を示した。

最もよく用いるレボフロキサシン錠の用法・用量は、「1回500mg、1日1回」が211名中103名(49%)、「1回250mg、1日2回」21名(10%)、「1回250mg、1日1回」13名(6%)、「1回200mg、1日3回」2名(1%)、「1回200mg、1日2回」15名(7%)、「1回100mg、1日3回」25名(12%)、「1回100mg、1日2回」11名(5%)、「回答なし(「使用しない」を含む)」21名(10%)

であった。実際の抗菌薬使用におけるPK-PD理論の考慮別のレボフロキサシン錠の用法・用量をFig.1に示した。

公益社団法人日本化学療法学会評議員に対するアンケート調査では、医師(141名)は、PK-PD理論について、「よく知っている」55%、「ある程度知っている」38%、「少し知っている」5%、「知らない」1%という回答であり、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。しかしながら、今回の実地医家へのアンケートでは、「よく知っている」と回答したのは8%、「ある程度知っている」も26%にとどまり、「少し知っている」は26%で、最も多いのは「知らない」の40%であり、実地医家においては、まだPK-PD理論が浸透していないことが確認された。また、評議員へのアンケート調査では、実際の抗菌薬使用におけるPK-PD理論の考慮についても、「十分考慮している」45%、「ある程度考慮している」44%、「少し考慮している」4%、「ほとんど考慮していない」3%と、多く

の医師がPK-PD理論を考慮しながら処方していたが、実地医家では、おのおの8%, 26%, 19%, 42%とPK-PD理論を考慮した抗菌薬処方には十分には浸透していなかった。PK-PD理論に関する知識と、実際の抗菌薬処方への考慮については強い関連が認められた。認識度や考慮の程度について、今回の調査では、内科、小児科、外科、耳鼻咽喉科で比較的浸透率が高かったが、今後、他地域あるいは対象医師を増やした調査が必要であろう。一方、浸透率は医師の年齢には関連がなかった。

実際の抗菌薬投与においては、2009年7月にPK-PD理論に基づいて用法・用量が“1回100mgを1日2~3回投与。効果不十分と思われる症例には1回200mgを1日3回投与”から、“1回500mgを1日1回投与”に変更されたレボフロキサシン錠を例として調査した。レボフロキサシンは、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である<sup>2-5)</sup>。レボフロキサシン1回100mg1日3回投与時のAUC<sub>0-24h</sub>は41.04 μg·h/mL, Cmaxは2.11 μg/mLであるが、1回500mg1日1回投与では、おのおの68.41 μg·h/mL, 6.09 μg/mL<sup>4)</sup>と大きな値を示し、効果的かつ耐性菌の発現を抑制できる投与法は“1回500mg, 1日1回”である<sup>2-5)</sup>。しかしながら、今回の調査でPK-PD理論を“十分考慮している”と回答しながらも、レボフロキサシン錠の用法・用量として“1回500mg, 1日1回”を挙げた医師は16名中11名(69%), “ある程度考慮している”医師55名においても36名(65%)にとどまっており、PK-PD理論を正しく理解し、臨床に反映しているとは言いがたい結果であった。抗菌薬の適正使用を推進するうえでは、PK-PD理論の普及とともに、具体

的なPK-PD理論に基づいた用法・用量の徹底が望まれる。

さらに、医薬分業が推進され院外処方せんの発行率は全国平均64.6%に達し、実地医家が発行する処方せんを保険薬局で調剤する機会が増えている。プライマリケアにおける抗菌薬適正使用を推進するうえでは、実地医家とともに、地域の保険薬局で薬物療法を支援する薬剤師に対しても、さらなる啓発活動をしていくことが重要であろう。

謝辞

アンケート調査にご協力賜り、貴重なデータをご提供いただきました練馬区医師会の先生方に厚くお礼申し上げます。

#### 文 献

- 1) 木津純子, 岩田 敏, 草地信也, 佐藤淳子, 佐藤吉壮, 山藤 満, 他: 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—. 日化療会誌 2010; 58: 460-5
- 2) Andes D, Craig W A: Understanding pharmacokinetics and pharmacodynamics. In Owens R C, Ambrose P G, Nightingale C H (eds.), Antibiotic optimization, Marcel Dekker, New York, 2005; 65-88
- 3) Nicolau D P: Optimizing outcomes with antimicrobial therapy through pharmacodynamic profiling. J Infect Chemother 2003; 9: 292-6
- 4) 戸塚恭一, 河野 茂, 松本哲朗, 砂川慶介, 柴 孝也: Levofloxacin 500 mg 1日1回~新用法・用量~. 日化療会誌 2009; 57: 411-22
- 5) 堀 誠治, 内納和浩, 山口広貴, 松本卓之, 畔柳肇子, 吉田早苗, 他: Levofloxacin 500 mg 1日1回投与の安全性・有効性. 日化療会誌 2011; 59: 614-33

## Are doctors aware of the PK-PD-based antimicrobial agent dosage and how to apply it?

—Involving clinicians/practitioners—

Junko Kizu<sup>1)</sup>, Tomoko Terajima<sup>1)</sup>, Kayoko Maezawa<sup>1)</sup>,  
Hironobu Akita<sup>2)</sup> and Seiji Hori<sup>3)</sup>

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

<sup>2)</sup> Nerima Medical Association

<sup>3)</sup> Department of Infectious Diseases and Infection Control, Jikei University School of Medicine

Performance of a pharmacokinetic-pharmacodynamic(PK-PD) analysis is important to select the appropriate antimicrobial agent dosage. No information on the spread of dosage determination based on a PK-PD analysis has, to our knowledge, been reported. We studied how the PK-PD concept has spread among clinicians/practitioners responsible for primary care. Among the respondents, 34% of the physicians selected “know well” or “know to some extent”, whereas 40% selected “do not know”. Furthermore, 34% of the physicians reported that they considered the PK-PD concept “sufficiently” or “to some extent” when prescribing antimicrobial agents, whereas 42% did not consider this concept at all. The results suggest that the level of recognition or consideration shows no association with age. With respect to the daily dose most frequently used when prescribing levofloxacin tablets to adults without kidney dysfunction, 49% of the physicians reported “500 mg, once a day”. When the level of consideration of the PK-PD theory for prescription was markedly lower, the number of prescriptions other than “500 mg, once a day” was greater. In the future, it may be important to educate non-infectious-disease-specialized clinicians/practitioners with respect to the PK-PD analysis and its practical application in order to promote the appropriate use of antimicrobial agents.