

## 【総 説】

## 尿路感染症における PK-PD 理論をふまえたブレイクポイント

上 原 慎 也

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学講座\*

(平成 23 年 11 月 14 日受付・平成 23 年 11 月 28 日受理)

抗菌薬ブレイクポイントとして、尿路感染症領域では、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)ブレイクポイント<sup>1)</sup>が最も汎用されている。しかしながら、CLSIブレイクポイントは、尿路特有の抗菌薬の動態を反映しておらず、運用上大きな問題がある。また、日本化学療法学会により公表された「尿路感染症における抗菌薬のブレイクポイント」<sup>2)</sup>は、尿路の特性を加味したものであるが、投与方法変更などの柔軟な対応が困難である。近年、より科学的な抗菌薬の投与方法を目指して、薬物動態 (pharmacokinetics : PK)/薬力学 (pharmacodynamics : PD) 理論を利用したブレイクポイントが広まってきている。この PK-PD ブレイクポイントは、抗菌薬の用量・用法の変更に対応でき、柔軟かつ科学的な投与方法である。尿路感染症の領域では、PK-PD に関する知見は少ないが、今後、尿路感染症領域でのブレイクポイントは PK-PD ブレイクポイントが主流になるものと思われる。

**Key words:** urinary tract infection, breakpoint, PK-PD

日本化学療法学会により公表された「尿路感染症における抗菌薬のブレイクポイント」によれば、ブレイクポイント MIC は「その抗菌薬のブレイクポイント以下の MIC を示す菌であれば、高い割合 (例えば 80% 以上) で臨床効果が期待される MIC」と定義される<sup>2)</sup>。簡潔に言えば、ブレイクポイントとは、分離された細菌に対する当該薬の MIC とブレイクポイントとを対比し、その臨床効果を推測するための基準値である。

代表的なものとして、本邦で最も一般的に使用されている米国の CLSI や、本邦ではあまり利用されていないヨーロッパの European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)、および日本化学療法学会が提唱する抗菌薬ブレイクポイントが挙げられる<sup>1-4)</sup>。さらに最近では、抗菌薬の PK-PD 理論にもとづく PK-PD ブレイクポイントが盛んに検討されている。

PK-PD 理論は、細菌の消失つまり高い抗菌薬の有効性のみならず、耐性菌出現の予防や高い安全性を達成するための適切なパラメーターを設定するために応用されてきた。それをもとに設定された PK-PD ブレイクポイントは、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、種々の用量・用法ごとに柔軟に設定できる点が特徴である<sup>5)</sup>。

尿路感染症に対する抗菌薬の薬物動態には独特のものがああり、これらブレイクポイントを尿路感染症に臨床応用する際には、多くの注意点を有する。本稿では、各ブレイクポイントにつき概説しながら、尿路感染症におけるブレイクポイントの将来的な方向性につき考察する。

## I. 尿路における抗菌薬の特性

感染臓器によって、組織移行や代謝・排泄などの薬物動態は異なり、同じ菌種であっても、感染症の種類ごとにブレイクポイントは変化する。尿路は、抗菌薬の主要な排泄経路であり、また、抗菌薬によっては、その多くが未変化体として排泄されるなど、呼吸器や血流感染とは異なった抗菌薬の特性を有する。本項では、代表的な特徴につき概説する。

## 1. 尿中への高濃度の抗菌薬排泄とその効果

一般に、高濃度の抗菌薬が尿中に排出される。Levofloxacin (LVFX) における検討では、LVFX 500 mg 単回内服時の最高血中濃度 (Cmax) は 6.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、最高尿中濃度 (Umax) は 406  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、Umax は Cmax の約 65 倍を示していた<sup>6)</sup>。一般に、尿中の抗菌薬濃度は血中濃度の 100~1,000 倍になるとされている<sup>7)</sup>。

また、尿中細菌への抗菌薬の効果は、尿中の抗菌薬濃度に大きく依存するとされている。実験的に膀胱炎を起こしたマウスに対して、両側尿管を結紮して抗菌薬を経静脈的に投与した群と抗菌薬を直接膀胱に注入した群を比較し、抗菌薬を直接膀胱に注入した群では、膀胱内の細菌が完全に消失したのに対し、両側尿管を結紮した群では、膀胱組織内の細菌数が減少しただけで、膀胱腔内の細菌は減少しなかった結果<sup>8)</sup>や、マウスの上行性尿路感染症モデルにおいて種々の濃度の cefuroxime を投与し、血中や腎組織内では cefuroxime の濃度を検出でき

\*岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1

ない投与量でも尿中では検出でき、さらに、尿中細菌数は減少していた結果<sup>9)</sup>などから、尿中濃度の重要性は支持されている。

しかしながら、動物の膀胱炎モデルにおいて、尿路病原菌が間質さらに細胞内に浸潤していることが示され、尿中のみでなく膀胱粘膜内の抗菌薬濃度の重要性も指摘されている<sup>10)</sup>。

また、腎実質への感染に対しては、抗菌薬の尿中濃度ではなく、組織内濃度が重要とされている<sup>7,9)</sup>。

## 2. 尿中での抗菌力への尿 pH や尿中物質の影響

フルオロキノロン系薬において、尿中の抗菌力は減弱することが指摘されており、尿 pH や尿中物質、特に陽性イオンによって大きな影響を受ける<sup>11)</sup>。

## 3. 尿流による洗い流し作用

尿流は、尿路上皮表面を洗い流すことによって、細菌の侵入を防御する役目を担っており、それ自体が、病原菌の侵入に対する防御機構であるとされる<sup>12)</sup>。また、それは、多量の水分補給と膀胱炎の治癒が促進されるという事実と関連する<sup>13)</sup>。

## 4. 尿路バイオフィーム

尿路バイオフィーム感染症では、バイオフィーム内の病原菌に対する抗菌薬の感受性は、浮遊菌に比べて数倍低下するとされる<sup>14)</sup>。また、尿路バイオフィームを形成した症例に抗菌薬を投与しても、その効果は浮遊菌に対してのみ有効で、バイオフィーム深層の細菌には効果が及ばない。その結果、抗菌薬の中止とともに再燃する<sup>15)</sup>。

## II. 抗菌薬ブレイクポイントの評価

ブレイクポイントには、細菌の抗菌薬に対する感受性・耐性を判定する細菌学的ブレイクポイントと、臨床的に有効・無効を判定する臨床的ブレイクポイントがあり、それぞれ CLSI<sup>1)</sup>および日本化学療法学会<sup>2,4)</sup>の抗菌薬ブレイクポイントが該当する。EUCAST<sup>3)</sup>では、細菌学および PK-PD ブレイクポイントを併記している。従来、泌尿器科領域では、その簡便性などから、CLSI のブレイクポイントが汎用されてきた。しかしながら、尿路感染症へ CLSI ブレイクポイントを適用することが妥当かどうかについては、いろいろな議論がある<sup>16,17)</sup>。また、それぞれのブレイクポイントに関しても、臨床の現場で応用するには多くの問題を抱えている。

本項では、各ブレイクポイントの評価を行い、問題点を概説する。

### 1. CLSI ブレイクポイント

CLSI ブレイクポイントは、国際的に広く使用されている細菌学的ブレイクポイントであり、菌種ごとに詳細に設定されている。主に血流感染のデータを基準に作成され、感性 (S: susceptible)、耐性 (R: resistant)、また薬剤により中間 (I: intermediate) を加えて 2 から 3 のカテゴリーに分類し、感受性を判定する。単純で、抗菌薬感受性などのサーベイランスに利用しやすいため、

本邦でも広く利用されている。

しかしながら、CLSI ブレイクポイントは、米国での用量・用法に基づいて設定されており、用量・用法が大きく異なる本邦で、その値をそのまま適応することの妥当性が問題とされてきた。また、菌種別に設定されているため、呼吸器感染や尿路感染などの病態にかかわらず、同じ菌種であれば同じブレイクポイントとなってしまう。その結果、前述のような尿路における抗菌薬の特性がブレイクポイントに反映されないこととなり、尿路への適応の妥当性に疑義が生じる。

CLSI ブレイクポイントを尿路感染症に適応できるかどうかを検討した報告がいくつかある。Raz らは、女性の単純性尿路感染症を対象として ST 合剤を投与し、CLSI ブレイクポイントに則って分離菌を感性または耐性に分類、投与終了後 7 日目の時点での細菌学的効果を primary endpoint として評価している<sup>16)</sup>。ST 合剤感性群および耐性群の治癒率は、それぞれ 82%、42% であり、有意差を認めた。この報告からは、ST 合剤に関しては、CLSI のブレイクポイントは尿路感染症に適応できると考えられる。しかしながら、フルオロキノロン系薬における検討では、比較的軽度の耐性菌では、臨床的には抗菌薬の効果を期待できるとし、高い抗菌薬の尿中濃度の結果であろうと推測している。そして、尿路感染症領域におけるフルオロキノロンのブレイクポイントを別に設定すべきと結論づけている<sup>17)</sup>。

本邦の用量・用法を考慮すると、本邦でのブレイクポイントは、米国での投与法を基準とした CLSI ブレイクポイントよりも低く設定されるべきと思われる。しかしながら、尿中へは高濃度の抗菌薬が排出されることを考慮すると、血流感染を基本とした CLSI ブレイクポイントよりも高く設定するのが理論的であり、CLSI ブレイクポイントを尿路感染症に適応する際の解釈には注意を要する。つまり、CLSI ブレイクポイントは、海外のデータを元にした、あくまで細菌学的かつ血流感染を主体としたブレイクポイントであることを銘記しておくべきである。

### 2. 日本化学療法学会ブレイクポイント

日本化学療法学会による「尿路感染症における抗菌薬のブレイクポイント」<sup>2)</sup>は、本邦での複雑性膀胱炎および複雑性腎盂腎炎を対象とした抗菌薬の比較臨床試験のデータを元に設定された臨床的ブレイクポイントであり、MIC の大小により該当する抗菌薬で 80% 以上の有効率が期待できるかどうかを判定する。尿路感染症に特化したブレイクポイントで、日本の臨床用量におけるデータを元に作成されたブレイクポイント計算式を用いて設定される。

#### 1) ブレイクポイント計算式の作成手順<sup>2)</sup>

複雑性尿路感染症を対象として実施された抗菌薬の比較臨床試験の症例のうち、起炎菌の MIC 値が明らかで、

Table 1. Formula for breakpoint calculation in complicated cystitis

Items	Categories	Rounded values
T1/2 (hr)	<1	0.5
	1 ≤ <2	1.0
	2 ≤	1.5
Umax (μg/mL)	<1,000	0.5
	1,000 ≤	2.0
drug profile	quinolones	0.5
	oral cepheems	1.0
	injectable drugs	2.0
constant		12

Formula: Breakpoint = Constant × T1/2 × Umax × Drug profile

臨床効果の評価が適切になされていた複雑性膀胱炎および複雑性腎盂腎炎症例を解析した。有効性の評価指標として、細菌学的効果を選定し、抗菌薬投与前の MIC 値と細菌学的効果を解析し、細菌学的効果が 80% 以上を示した MIC 値の境界を経験的ブレイクポイントとした。

本邦の比較臨床試験のデータから導き出された経験的ブレイクポイントの設定値を元に、統計学的手法を用いてブレイクポイントの計算式を求めた。複雑性膀胱炎に対する臨床試験時に得た体内動態指標として選出した Cmax, 血中濃度の半減期 (T1/2), 血中濃度-時間曲線下面積 (AUC), 蛋白結合率 Umax, 1 日累積尿中排泄量, Umax/Cmax に、MIC<sub>80</sub> および 1 日投与量を加えた各因子のうち、経験的ブレイクポイントと関連の深いもの、および計算式に強く関連すると推測された因子を選択した。最終的に体内動態指標である Umax, T1/2, 抗菌特性である MIC<sub>80</sub> に薬剤特性を加えた 4 項目を説明変数とし経験的ブレイクポイントを応答としたカテゴリカル回帰分析を行って推定ブレイクポイントの計算式を設定した (Table 1)。Umax が体内動態指標として選択されたことが非常に興味深い。

また、複雑性腎盂腎炎のブレイクポイントは、症例数の制限から十分な解析が困難であり、経験的ブレイクポイントの詳細な検討から、最終的に、複雑性膀胱炎のブレイクポイントに対して 1 管小さく見積もることとなった。

## 2) 日本化学療法学会ブレイクポイントの評価と問題点

日本化学療法学会ブレイクポイントは、CLSI ブレイクポイントと比較して、本邦での臨床使用量によるデータを元に作成されていること、尿路感染症に特化していることに大きな特徴がある。さらに、体内動態や抗菌特性、薬剤特性を含む因子を用いたカテゴリカル回帰分析で算出された、非常に理論的な臨床ブレイクポイントである。

しかしながら、臨床使用に際してはいくつかの注意点がある。本ブレイクポイントは、臨床試験で実施された

単一の用量・用法のみのデータであり、重症感染症など投与量や投与回数の増加が必要な場合には対応できない。また、一般的な細菌感染症を主体としたデータから算出されたブレイクポイントで、菌種別にはなっていないため、バイオフィームが深く関係する緑膿菌感染症などの特殊な病態下では一律に適応できない可能性がある。また、本ブレイクポイントが公表された後、その妥当性を検討した臨床試験が行われていないこと、ブレイクポイントの設定の根拠に用いられた抗菌薬の各細菌に対する MIC の分布が、10 年以上の長い年月を経て変化しており、現状にあっていない可能性があることにも注意が必要である。

さらに、経験的ブレイクポイントの算出に使用した、有効性の評価指標である細菌学的効果の判定に関する問題点も指摘されている<sup>18)</sup>。本ブレイクポイント設定に採用した臨床試験は、UTI 薬効評価基準第 3 版<sup>19)</sup>に則って実施されているが、その有効性の評価は、抗菌薬投与終了翌日の細菌学的効果および尿中白血球数で判定されている。欧米の臨床試験では、抗菌薬の高度の尿中排泄の結果、投与翌日の判定では抗菌薬が尿中に残存し、見かけ上細菌数が減少することで、細菌学的効果が過大評価されるのを回避するため、投与終了後 5~9 日後の細菌学的効果を採用している。本ブレイクポイントは、抗菌薬投与終了翌日の細菌学的効果を用いて作成されており、それが設定値に与える影響は否定できない。また、本ブレイクポイントは、健常人の体内動態指標から導き出された計算式を使用しており、腎機能障害患者には単純に適応できないことにも留意する。

## 3. PK-PD ブレイクポイント

抗菌薬の細菌学的・臨床的効果、副作用、耐性菌の出現には、抗菌薬の薬物動態と抗菌薬の作用部位での薬力学が関与している。近年、これらの理論を応用した PK-PD ブレイクポイントが新たに注目されている。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、候補の投与法が原因菌に対して有効か無効かを判断する基準として働く。本ブレイクポイントは、用量・用法が単一に決まっておらず、用量・用法の変更や体重、腎機能の違いによって、値が変化する。このため抗菌薬の種類のみならず、その投与法を選択することができ、最も適切な抗菌薬治療を実現できる<sup>5)</sup>とされる。

日本呼吸器学会の「成人院内肺炎診療ガイドライン」<sup>20)</sup>では、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採用している。尿路感染症領域での検討は少なく、まだまだこれからの域を出ていないが、現在までに蓄積された知見を元に考察する。

PK-PD ブレイクポイントを設定する際には、まず、その薬剤の PK-PD パラメーター、そのターゲット値を決めることが必須である。呼吸器感染領域では、Cmax/MIC, AUC/MIC や %T > MIC が PK-PD パラメーターと

して認知され、それぞれのターゲット値も設定されている。しかしながら、臓器にはそれぞれの特性があり、他疾患のパラメーターやターゲット値を尿路感染症にそのまま応用するのは妥当かどうか検討する必要がある。

Frimodt-Møller らの報告<sup>7)</sup>では、抗菌薬の血中濃度の推移は、腎組織中の抗菌薬濃度の surrogate marker になり、また、抗菌薬の尿中消失率(尿中濃度)の surrogate marker にもなり、血中の PK-PD パラメーターは尿路感染症に応用できるとしている。

また、複雑性尿路感染症患者を対象に、LVFX の PK-PD ターゲット値を求めた検討では、全菌株で AUC/MIC 14.65 · Cmax/MIC 1.22, グラム陰性菌で AUC/MIC 31.46 · Cmax/MIC 2.74, グラム陽性菌で AUC/MIC 4.85 · Cmax/MIC 0.39 であった<sup>21)</sup>。呼吸器・血流感染の領域では、AUC/MIC が肺炎球菌で 30, グラム陰性菌やブドウ球菌で 100, Cmax/MIC は、グラム陰性菌およびブドウ球菌で 8~10 とされており<sup>22)</sup>、尿路感染症では PK-PD ターゲット値が呼吸器・血流感染領域に比べ低く、感染症別にターゲット値を設定する必要性を示している。これは、高濃度の尿中抗菌薬濃度が影響している可能性があると考えられている。日本化学療法学会の各感染症間でのブレイクポイントを比較しても、尿路感染症のブレイクポイントは、呼吸器感染症や血流感染症と比べ高く設定されており、尿路感染症におけるターゲット値が低いことと整合する。

今後、新たな尿路特有の PK-PD パラメーターの検索や、抗菌薬の各系統における尿路感染症領域での PK-PD ターゲット値の設定を検討していく必要がある。

### III. おわりに

抗菌薬の使用に際し、高い有効性が求められるのは言うまでもないが、耐性菌の出現防止および副作用の回避も重要な要素である。これら抗菌薬の適正使用に加え、近年では、オーダーメイド医療、つまり、個々の患者に適した個別医療が求められている。PK-PD 理論を応用した PK-PD ブレイクポイントを用いた抗菌薬の投与法の決定プロセスは、これらのニーズを満たしうる。現存するブレイクポイントは複数存在するが、尿路感染症の領域においても、呼吸器感染症と同様に、PK-PD ブレイクポイントに移行していくものと思われる、知見の集積が求められる。

### 文 献

- 1) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-first Informational Supplement. Vol. 31. M100-S21. CLSI, Wayne, Pennsylvania, 2011
- 2) 守殿貞夫, 公文裕巳, 河田幸道: 尿路感染症における抗菌薬のブレイクポイント。日化療会誌 1997; 45: 712-26
- 3) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: Breakpoint tables for interpretation of

MICs and zone diameters. Version 1.3, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Munich and Basel, 2011

- 4) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定・臨床評価委員会: 呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント: 新規抗菌薬の追加 (2005年)。日化療会誌 2005; 53: 557-9
- 5) Ikawa K, Morikawa N, Uehara S, Monden K, Yamada Y, Honda N, et al: Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of doripenem in infected patients. Int J Antimicrob Agents 2008; 33: 276-9
- 6) Wagenlehner F M, Kinzig-Schippers M, Sörqel F, Weidner W, Naber K G: Concentrations in plasma, urinary excretion and bactericidal activity of levofloxacin (500 mg) versus ciprofloxacin (500 mg) in healthy volunteers receiving a single oral dose. Int J Antimicrob Agents 2006; 28: 551-9
- 7) Frimodt-Møller N: Correlation between pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters and efficacy for antibiotics in the treatment of urinary tract infection. Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 546-53
- 8) Frimodt-Møller N, Maigaard S, Madsen P O: Effect of urine concentration versus tissue concentration of ampicillin and mecillinam on bacterial adherence in the rat bladder. Invest Urol 1981; 18: 322-5
- 9) Hvidberg H, Struve C, Kroqfelt K A, Christensen N, Rasmussen S N, Frimodt-Møller: Development of a long-term ascending urinary tract infection mouse model for antibiotic treatment studies. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 156-63
- 10) Mulvey M A, Schilling J D, Hultgren S J: Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. Infect Immun 2001; 69: 4572-9
- 11) Naber K G: Antibacterial activity of antibacterial agents in urine: overview of applied methods. In Bergan T (ed.), Urinary tract infections and infectiology, Karger, Basel, 1997; 74-83
- 12) O'Grady F, Pennington J H: Bacterial growth in an in vitro system simulating conditions in the urinary bladder. Br J Exp Pathol 1966; 47: 152-7
- 13) Andriole V T: Urinary tract infections in the 90s: pathogenesis and management. Infection 1992; 20 (suppl 4): S251-6
- 14) Costerton J W: Introduction to biofilm. Int Antimicrob Agents 1999; 11: 217-22
- 15) Kumon H: Pathogenesis and management of bacterial biofilms in urinary tract. J Infect Chemother 1996; 2: 18-28
- 16) Raz R, Chazan B, Kennes Y, Colodner R, Rottenstreich E, Dan M, et al: Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. Clin Infect Dis 2002; 34: 1165-9
- 17) Miller L G, Mehrotra R, Tang A W: Does *in vitro* fluoroquinolone resistance predict clinical failure in urinary tract? Int J Antimicrob Agents 2007; 29: 605-7

- 18) 日本化学療法学会臨床評価法制定委員会泌尿器系委員会：UTI薬効評価基準（第4版暫定案）。日化療会誌 1997; 45: 204-47
- 19) UTI研究会：UTI薬効評価基準（第3版）。Chemotherapy 1986; 34: 401-41
- 20) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会：日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人院内肺炎診療ガイドライン，日本呼吸器学会，東京，2008
- 21) Deguchi T, Nakane K, Yasuda M, Shimizu T, Monden K, Arakawa S, et al: Microbiological outcome of complicated urinary tract infections treated with levofloxacin: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. Int J Antimicrob Agents 2010; 35: 573-7
- 22) Craig W A: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antimicrobial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-10

## Breakpoints based on pharmacokinetics-pharmacodynamics theory in urinary tract infections

Shinya Uehara

Department of Urology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, 2-5-1 Shikata, Kita-ku, Okayama, Japan

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) breakpoints are the most commonly used MIC breakpoints for antimicrobial agents in urinary tract infections. However, CLSI breakpoints do not reflect antimicrobial pharmacokinetic characteristics of the urinary tract. Thus, the use of these breakpoints becomes problematic. The Japanese Society of Chemotherapy has published “Breakpoints of Antimicrobial Agents in Urinary Tract Infections.” These breakpoints take into account the characteristics of the urinary tract, but they lack flexibility such as when the administration method is changed. In recent years, it is becoming more prevalent to use breakpoints based on pharmacokinetics (PK)-pharmacodynamics (PD) theory to provide a more scientific method of antimicrobial administration. These PK-PD breakpoints enable flexible and scientific administration which takes into account changes in dose and administration of antimicrobial agents. There have not been many findings regarding PK-PD in urinary tract infections. However, the use of PK-PD breakpoints should become mainstream practice in urinary tract infections.