

抗菌薬の薬物動態について

静岡県立静岡がんセンター RMQC室 望月 敬浩

薬物動態については、薬剤師の方以外は普段なじみが薄いと思います。薬物動態とは、薬が体内に入ってから出ていくまでの動きのことで、吸収、血中、組織への移行、肝臓や腎臓での代謝、胆汁から消化管を経て便中、また腎臓から尿中への排泄を示します。添付文書を見た時に、薬物動態についての記載はありますが、熟読する方は多くないかもしれません。抗菌薬を有効に使うために薬物動態を理解する指標について、2回に分けて情報共有をさせていただきます。

- (1) 血中濃度を表す最も基本的なパラメータ(Cmax、Tmax、AUC、t1/2、F)について
- (2) 組織移行性、分布容積について
- (3) 定常状態について
- (4) PK/PD 理論**
- (5) ピーク値・トラフ値について**

(4) PK/PD 理論

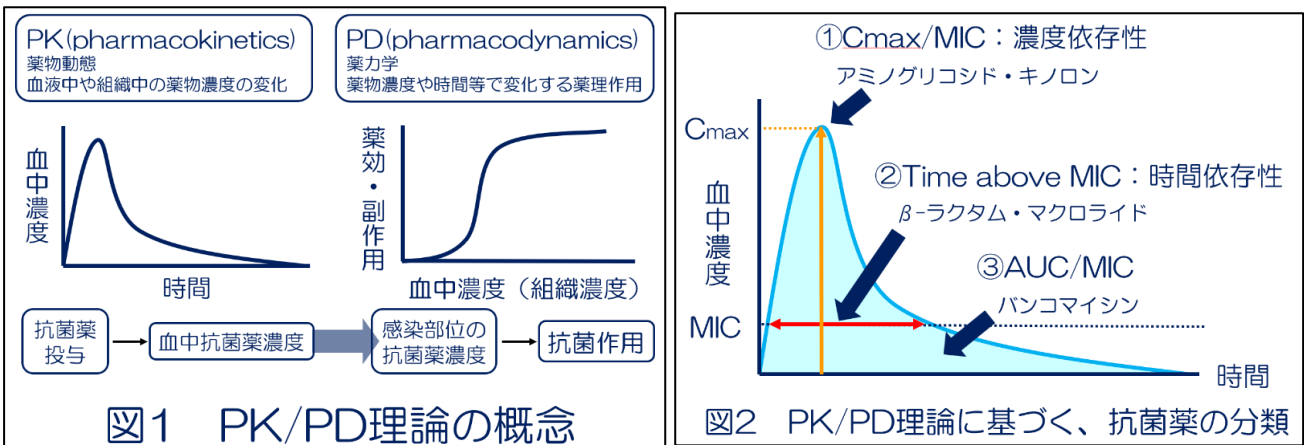


図 1 に PK/PD(pharmacokinetics/pharmacodynamics)理論の概念図を示しました。左図が薬物動態学(PK)で、時間と血中濃度の関係となります。右図は薬力学(PD)で濃度と薬理作用または副作用の関係となります。血中濃度を介して、薬物の投与方法と薬効・副作用を結びつける考え方が PK/PD 理論となります。抗菌薬に関しては、PK パラメータとして、Cmax や AUC(Area under the concentration-time curve、血中濃度-時間曲線下面積)、PD パラメータとして、MIC (minimum inhibitory concentration、最小発育阻止濃度)がよく用いられます。このような考え方をもとにした、PK/PD 理論による抗菌薬の分類が図 2 になります¹⁾。化学構造や抗菌スペクトラムによる分類を知っておくことは抗菌薬を選択する重要な知識となりますが、選択した抗菌薬の投与量を最適化するためには、PK/PD による抗菌薬の分類を知っておく必要があります。

①Cmax/MIC

濃度依存性の抗菌薬であり、MIC に対して、Cmax が高いほど、期待される薬効も大きくなります。1 回量がより多くなるように投与量を決定する必要があります。アミノグリコシド系抗菌薬やキノロン系抗菌薬が該当します。アミノグリコシド系抗菌薬の場合、ピーク値/MIC が 8~10 が有効性の指標とされています。

②Time above MIC

時間依存性の抗菌薬であり、MIC を超えている時間が長いほど期待される薬効は大きくなります。1 回量を増やすのではなく、投与回数を増やし、MIC を超えている時間が長くなるようにします。βラクタム系抗菌薬が該当します。目標値は%T>MIC(MIC を超えている時間の割合)で示され、最大殺菌作用を期待するためには、ペニシリン系抗菌薬:50%以上、セファロスポリン系抗菌薬:60~70%以上、カルバペネム系抗菌薬:40~50%以上とされています²⁾。

③AUC/MIC

AUC が薬効の指標となります。1 日当たりの投与量を増やします。バンコマイシンが該当し、近年では、有効性の指標として、AUC/MIC:400 以上、安全性の指標として、AUC:600 mg・hr/L 以下が推奨されています。

引用文献:

1) W A Craig Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men

Clin Infect Dis. 1998 26(1):1-10

2) 三嶋 廣繁 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 2007 出典 望月敬浩:薬局(増刊号 薬語図鑑), Vol.74, No.4:492-493, 2023.

株式会社南山堂の許諾を得て掲載。無断転載禁止。

(5) ピーク値、トラフ値について

TDM では、有効性・安全性の指標として、ピーク値やトラフ値を使用します。バンコマイシンではトラフ値(および必要に応じてピーク値も加えた 2 点)から算出した AUC (Area under the concentration-time curve、血中濃度-時間曲線下面積)が有効性・安全性の指標となります。以前はトラフ値が有効性・安全性の指標とされていましたが、近年では、AUC 中心の TDM に変わりつつあり、AUC 算出のためにピーク値の意義が見直されてきています。アミノグリコシド系抗菌薬では、ピーク値が有効性・トラフ値が安全性の指標と考えられています。このため、目的に応じて、ピーク値、トラフ値を測定します。

まず、トラフ値とは最低血中濃度のことであり(図 1)、基本的には、定常状態と考えられるタイミングでの投与直前に採取します。抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 では、トラフ値は投与前 30 分以内に採取するように記載しています¹⁾。運用上、30 分程度前からの採血を許容するこ

とは、妥当なところですが、半減期が短く、消失が速いほど、30分での変化も大きいことは知っておく必要があります。具体的には、半減期が2～3時間程度のアミノグリコシド系抗菌薬では10～20%程度、6～10時間程度のバンコマイシンでは5%程度の変動となります。当然のことですが、腎機能が低下し、半減期が延長しているほど、その変動は小さくなります。

基本的に投与直前～30分前に採取するトラフ値と異なり、ピーク値はやや複雑です。というのも、ピーク値は最高血中濃度(Cmax)とは限らないからです。表1にTDMが有用とされる抗菌薬のピーク値の採取タイミングについて示しました。この表を見てわかるように、いずれも投与終了直後ではありません。投与終了直後では組織への移行が不十分のため、組織への分布が完了し血液-組織間濃度が平衡状態となった時点の濃度であるピーク値での評価が推奨されています(図1)。また、点滴終了からピーク値となる時間は、抗菌薬によって異なり、点滴時間も影響します。

採血データは、トラフ値・ピーク値として採取されたものは、そのままトラフ値・ピーク値として結果が返されますが、それが、本当に評価に値するものか(適切なタイミングで採取されたものか、採取方法は妥当か)、正しく評価したうえで、TDMを行っていくことが重要です。そのためにも、採血時刻を確実に把握するための運用や採血方法に関する看護師への教育が必要です。

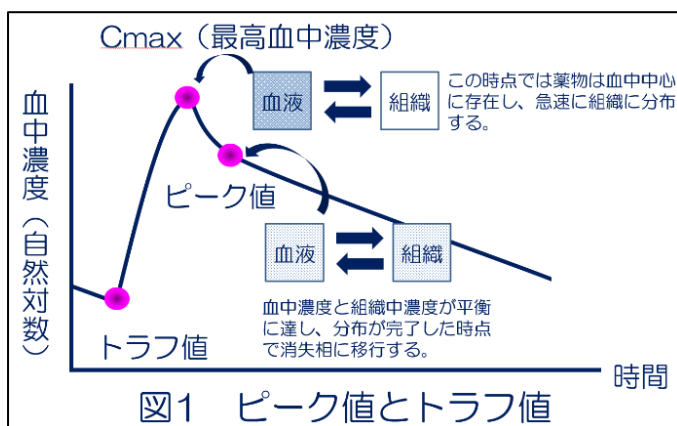


表1 ピーク値・トラフ値採取のタイミング

	ピーク値 ($\mu\text{g/mL}$)	トラフ値 ($\mu\text{g/mL}$)
バンコマイシン	投与終了から 1～2時間後	投与直前 (投与前30分以内)
アミノグリコシド	点滴開始から 1時間後(※)	投与直前 (投与前30分以内)

※点滴開始から1時間後：30分点滴であれば点滴終了30分後、1時間点滴であれば、点滴終了直後

引用文献:

1) 公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本TDM学会抗菌薬TDMガイドライン作成委員会 抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン 2022

出典 望月敬浩:薬局(増刊号 薬語図鑑), Vol.74, No.4:496-497, 2023.

株式会社南山堂の許諾を得て掲載。無断転載禁止。