

## PK/PD理論に基づいたピペラシリン (PIPC) の投与量設定

鹿児島市医師会病院では2012年4月から9月までの期間に、鹿児島市医師会臨床検査センターへ2,055件の微生物検査依頼を行い、うち68件に緑膿菌が分離されました。分離された緑膿菌に対して、ピペラシリン (ペントシリン<sup>®</sup>PIPC) の感受性試験を実施したところ、最小発育阻止濃度 (MIC) の分布状況は表1のとおりとなっていました。

表1 院内で分離された緑膿菌68件に対するPIPCのMIC分布状況

MIC ( $\mu$ g/ml)		$\leq 2.0$	4	8	16	32	64	$\geq 128.0$
検体数		8	33	14	3	2	1	7
ブレイクポイントの カテゴリー分類	旧CLSI	S	S	S	S	S	S	R
	新CLSI	S	S	S	S	I	I	R

S：感性 (Susceptible) I：中等度耐性 (Intermediate) R：耐性 (Resistant)

抗菌薬の最適な投与量と投与方法を設定するための指標としてPK/PD理論に基づく方法があります。PK (pharmacokinetics) とは薬物動態学のこと、生体内での抗菌薬の濃度推移を表しており、PD (pharmacodynamics) とは薬力学のこと、生体内での抗菌薬の作用を示しています。この両者を組み合わせて抗菌薬の有効性や安全性を評価する考え方がPK/PD理論です。この理論に基づき、抗菌薬の効果と相関するPK-PDパラメーターが決められており、ピペラシリンは %T>MIC (Time above MIC) が相関しています。%T>MICとは、24時間の中で血中濃度がMICを超えている時間の割合のことです。この%T>MICには増殖抑制作用と最大殺菌作用を達成できるMICが決められており、このMICをPK-PDブレイクポイントといいます。理論的にはPK-PDブレイクポイントを下回る場合は、増殖抑制作用および最大殺菌作用が期待でき、上回る場合はその作用が期待できないと考えられています。ピペラシリンのPK-PDブレイクポイントは表2のとおりです。30%以上の増殖抑制作用および50%以上の最大殺菌作用が期待できるMICと、投与量・投与回数・点滴時間から実際の投与量・投与回数・点滴時間を設定します。表2の用法・用量は国内で承認されたものが使用されています。

当院で分離されたMICが4の緑膿菌の場合は、表2の増殖抑制作用 $\geq 30\%$ の欄より4以上の投与量・投与回数・点滴時間を選択するか、最大殺菌作用 $\geq 50\%$ の欄より4以上の投与量・投与回数・点滴時間を選択すればいいこととなります。MICが8や16の場合も同様です。増殖抑制作用 $\geq 30\%$ か、最大殺菌作用 $\geq 50\%$ かは、症状の重症度により選択します。MICの違いによる最適な投与量・投与回数・点滴時間について表3にまとめてみましたので参考にしてください。

表2 ピペラシリンのPK-PDブレイクポイント

抗 菌 薬	PK/PDブレイクポイント		1 回 量	投 与 回 数	1 日 量	点 滴 時 間
	Time above MICの目標値					
	増殖抑制作用 $\geq$ 30%	最大殺菌作用 $\geq$ 50%				
ピペラシリン (PIPC)	1	0.06	1g	1日2回	2g	0.5時間
	4	1	1g	1日4回	4g	0.5時間
	2	0.25	2g	1日2回	4g	0.5時間
	2	0.25	2g	1日2回	4g	1時間
	4	0.5	2g	1日2回	4g	2時間
	8	1	2g	1日2回	4g	3時間
	4	1	2g	1日3回	6g	0.5時間
	8	2	2g	1日3回	6g	1時間
	16	2	2g	1日3回	6g	2時間
	16	4	2g	1日3回	6g	3時間
	8	4	2g	1日4回	8g	0.5時間
	16	4	2g	1日4回	8g	1時間
	16	8	2g	1日4回	8g	2時間
	16	16	2g	1日4回	8g	3時間
16	2	4g	1日2回	8g	1時間	

表3 最大殺菌作用が50%以上となる場合の投与量・投与回数・点滴時間

抗 菌 薬	MIC	1 回 量	投 与 回 数	点 滴 時 間
ピペラシリン (PIPC)	2	2g	1日3回	1時間
	4	2g	1日4回	1時間
	8	2g	1日4回	2時間
	16	2g	1日4回	3時間

なお、MICが32もしくは64の場合は、ブレイクポイントのカテゴリー分類がS（感性）であってもPK-PDブレイクポイントが設定されていません。CLSI（Clinical and Laboratory Standards Institute：米国臨床検査標準委員会）では、2012年1月にピペラシリンのブレイクポイントが変更となり、MICが32と64の場合がI（中等度耐性）となりました。鹿児島市医師会臨床検査センターを含めた大半の施設では、まだ旧CLSIを使用しているためブレイクポイントの変更が行われておらず、MICが32と64の場合でもSで報告されています。この場合、ピペラシリンの最大投与量8gでは緑膿菌に効果が期待できない可能性が高いと考えられます。2012年3月の審査情報提供事例に、ピペラシリンは適応菌種の範囲内で現行の適応症に対し1回3gを6時間毎、静脈内に投与した場合を審査上認めると掲載され、審査上1日12gまでの投与が可能となっていることがわかりました。ピペラシリンの高用量使用に関しては、現在、治験が行われています。

【参考文献】 日常診療に役立つ抗感染症薬のPK-PD、抗菌薬のPK/PDデータブック、院内のピペラシリンに対する緑膿菌の薬剤感受性試験データ

(鹿児島市医師会病院薬剤部 高橋 武士)