

第2回日本化学療法学会分離菌感受性調査（2007年度）
における呼吸器感染症分離菌の β -ラクタム系
抗菌薬感受性に関する解析
—PK/PD ブレイクポイントの観点から—

二木芳人

昭和大学医学部臨床感染症学

河野 茂

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学

長崎大学医学部第二内科

渡辺 彰

東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門

青木信樹

信楽園病院内科

(2009年3月9日受付)

第2回日本化学療法学会分離菌感受性調査（2007年度）において得られた成人呼吸器感染症由来の臨床分離菌を対象に、「成人院内肺炎診療ガイドライン2008」における軽症(A)群および中等症(B)群成人院内肺炎推奨初期抗菌薬のうち、 β -ラクタム系抗菌薬であるセフトリアキソン(CTRX)、スルバクタム/アンピシリン(SBT/ABPC)、パニペネム/ベタミプロン(PAPM/BP)、タゾバクタム/ピペラシリン(TAZ/PIPC)、イミペネム/シラスタチン(IPM/CS)、メロペネム(MEPM)、ドリペネム(DRPM)、ピアペネム(BIPM)の臨床的有効性を評価する目的で、最小発育阻止濃度(Minimal Inhibitory Concentration: MIC)値、MIC値とPharmacokinetics(PK)、Pharmacodynamics(PD)を組み合わせたPK/PDブレイクポイントを用いてカバー率を解析した。その結果、Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA)、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、*Moraxella catarrhalis*、*Klebsiella pneumoniae*の5菌種については、*H. influenzae*に対するBIPMとSBT/ABPC、*K. pneumoniae*に対するSBT/ABPCを除き、いずれの抗菌薬も総じてMIC₉₀が低値を示し、PK/PDブレイクポイント内に分離菌のほぼ100%が収まっていた。*Pseudomonas aeruginosa*については、分離菌カバー率が100.0%に至らず、増殖を完全には抑制しきれないことが判った。カルバペネム系抗菌薬5剤は、MIC₉₀ではいずれもTAZ/PIPCに勝る値を示しながら、PK/PDブレイクポイントに基づく分離菌カバー率に

おいてはTAZ/PIPCに劣る結果であった。この傾向は、最大殺菌作用を示す常用量および最高投与量における分離菌カバー率ではさらに顕著であった。その理由として、わが国で承認されている最高用量が欧米に比べIPM/CSで1/2, MEPMで1/3と少ない点が挙げられる。

院内肺炎は、入院後48時間以上経過した後に発症する肺炎と定義されており¹⁾、罹患者が何らかの基礎疾患を有する点が特徴的である。これに、患者の悪化した全身状態、低栄養、呼吸不全、中心静脈カテーテルの使用などが加わることから、重症化のリスクが極めて高いとされる²⁾。したがって、治療に際しては当初から広域で強力な抗菌薬を十分量、短期間に投与することが推奨され、日本呼吸器学会により2008年6月に公表された「成人院内肺炎診療ガイドライン」³⁾では、実態調査に基づき新たに設定された重症度分類に応じ、推奨抗菌薬が投与量および投与回数とともに個別名称にて明記されている。他方、原因微生物については国・地域・病院・患者集団・病棟・入院期間ごとに耐性の状況が異なることが知られている⁴⁾。米国疾病対策センター(Center of Disease Control and Prevention: CDC)は、抗菌薬を適切に選択するには病原微生物の薬剤感受性を、病院ごとあるいは患者集団ごとに把握する必要があり、そのためにアンチバイオグラムを作成し活用することを抗菌薬耐性菌のための12ステップキャンペーンの中で主張している⁵⁾ (<http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/>)。また、IDSA/SHEAは、抗菌薬管理のためのプログラム作成ガイドラインを発表し、感染症専門医などの介入、チーム医療の推進、教育、ガイドラインの活用、使用制限、de-escalationなどを挙げている⁶⁾。さらに、耐性化阻止の具体的な手段として抗菌薬のサイクリング療法やミキシング療法といった治療戦略が検討されている⁷⁻¹²⁾。

そこで、我々は先に「第2回日本化学療法学会

分離菌感受性調査(2007年度)(仮題)」¹³⁾で報告したデータに基づき、「成人院内肺炎診療ガイドライン2008」³⁾において軽症(A)群および中等症(B)群成人院内肺炎に推奨されている β -ラクタム系各種抗菌薬の臨床的有効性を評価する目的で、MICとともにPK/PDブレイクポイントを用いて分離菌カバー率を解析した。

材料と方法

2007年度に実施された第2回日本化学療法学会分離菌感受性調査において、呼吸器感染症患者から分離された起炎菌のうち、成人院内肺炎の主要原因とされるMethicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*の6菌種を対象に、各種抗菌薬のMIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀, MIC range, および日本呼吸器学会「成人院内肺炎診療ガイドライン2008」³⁾に紹介されている各抗菌薬のPK/PDブレイクポイント(Table 1, 2)に基づく分離菌カバー率について解析を行った。

検討対象とした抗菌薬は、日本呼吸器学会「成人院内肺炎診療ガイドライン2008」³⁾において軽症(A)群の治療に推奨されているセフトリアキソン(CTR), スルバクタム/アンピシリン(SBT/ABPC), パニペネム/ベタミプロン(PAPM/BP), および中等症(B)群のうちのグループ1(単剤投与による治療)に推奨されているタゾバクタム/ピペラシリン(TAZ/PIPC), イミペネム/シラスタチン(IPM/CS), メロペネム(MEPM),

Table 1. 各種抗菌薬のPK/PDブレイクポイント(常用量)

	1回投与量(g)	1日投与回数	点滴時間(hr)	PK/PDブレイクポイント($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
				増殖抑制作用	最大殺菌作用
CTRX	1	1	1	8	8
SBT/ABPC	3	2	3 min.	4	1
TAZ/PIPC	4.5	3	0.5	32	8
PAPM/BP	0.5	2	0.5	4	0.5
IPM/CS	0.5	2	0.5	4	1
MEPM	0.5	2	0.5	2	0.5
BIPM	0.3	2	0.5	2	0.5
DRPM	0.25	2	0.5	2	0.25

PK/PDブレイクポイント算出のためのTime above MICの目標値

増殖抑制作用:セフェム \geq 40%、ペニシリン \geq 30%、カルバペネム \geq 20%

最大殺菌作用:セフェム \geq 60%、ペニシリン \geq 50%、カルバペネム \geq 40%

日本呼吸器学会「成人院内肺炎診療ガイドライン」(2008年版)より

Table 2. 各種抗菌薬のPK/PDブレイクポイント(最高投与量)

	1回投与量(g)	1日投与回数	点滴時間(hr)	PK/PDブレイクポイント($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
				増殖抑制作用	最大殺菌作用
CTRX	2	2	1	32	32
SBT/ABPC	3	2	3 min.	4	1
TAZ/PIPC	4.5	4	0.5	64	16
PAPM/BP	1	2	1	8	1
IPM/CS	1	2	1	8	1
MEPM	1	2	0.5	4	1
BIPM	0.6	2	1	4	1
DRPM	0.5	3	0.5	4	1

PK/PDブレイクポイント算出のためのTime above MICの目標値

増殖抑制作用:セフェム \geq 40%、ペニシリン \geq 30%、カルバペネム \geq 20%

最大殺菌作用:セフェム \geq 60%、ペニシリン \geq 50%、カルバペネム \geq 40%

日本呼吸器学会「成人院内肺炎診療ガイドライン」(2008年版)より

ドリペネム(DRPM), ピアペネム(BIPM)の8剤である。

なお, 検討対象とした6菌種のうち, MSSA, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae*の5菌種については各薬剤の常用量で増殖抑制作用を示すPK/PDブレイクポイントを用いて, *P. aeruginosa*についてはこれに加え, 常用量で最大殺菌作用を示すPK/PDブレイクポイント, 最高用量で増殖抑制作用および最大殺菌作用を示すPK/PDブレイクポイントについても分離菌のカバー率を解析し, MIC₉₀との関連についても検討することとした。

結果

分離されたMSSA, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae*における各抗菌薬のMIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀, MIC rangeおよび常用量における増殖抑制作用を示すPK/PDブレイクポイントとその分離菌カバー率を, 菌種ごとにTable 3~Table 7に示す。

MSSA は91株が分離され, 各抗菌薬のMIC₉₀

はBIPMとDRPMが0.06 μg/mL以下, PAPM/BP, IPM/CS, MEPMがともに0.125 μg/mLとカルバペネム系抗菌薬5剤が他の3剤よりも低値を示した。TAZ/PIPC, SBT/ABPCのMIC₉₀は2 μg/mL, CTRXが4 μg/mLであったが, 分離菌カバー率はカルバペネム系抗菌薬5剤と同様に100.0%であった。

*S. pneumoniae*は257株が分離され, 各抗菌薬のMIC₉₀はPAPM/BPが0.125 μg/mLと最も低値を示し, 次いでIPM/CS, MEPM, BIPM, DRPMがともに0.25 μg/mL, CTRXとTAZ/PIPCが1 μg/mL, SBT/ABPCは2 μg/mLであった。分離菌カバー率はSBT/ABPCの99.2%を除き, 他の7剤はいずれも100.0%であった。

*H. influenzae*は206株が分離され, 各抗菌薬のMIC₉₀はTAZ/PIPCが0.125 μg/mLと最も低値を示した。次いでMEPM, CTRXが0.25 μg/mL, その他は1 μg/mL以上であった。分離菌カバー率は, MIC₉₀が4 μg/mLであったBIPMが68.9%, MIC₉₀が8 μg/mLであったSBT/ABPCが87.4%で, IPM/CSが99.5%であり, 他の5剤はいずれも100.0%であった。

Table 3. MSSA (91株)の薬剤感受性

	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	MIC range	PK/PD ブレイクポイント	カバー率(%)
CTRX	4	4	4	2-8	8	100.0
SBT/ABPC	0.5	2	2	0.125-4	4	100.0
TAZ/PIPC	0.5	1	2	0.25-4	32	100.0
PAPM/BP	≤0.06	0.125	0.125	≤0.06-0.5	4	100.0
IPM/CS	≤0.06	≤0.06	0.125	≤0.06-0.25	4	100.0
MEPM	0.125	0.125	0.125	≤0.06-0.25	2	100.0
BIPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06-0.125	2	100.0
DRPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06-0.125	2	100.0

Table 4. *S. pneumoniae* (257株) の薬剤感受性

	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	MIC range	PK/PD ブレイクポイント	カバー率(%)
CTR _X	0.25	0.5	1	≦0.06-4	8	100.0
SBT/ABPC	0.125	1	2	≦0.06-8	4	99.2
TAZ/PIPC	≦0.06	1	1	≦0.06-4	32	100.0
PAPM/BP	≦0.06	≦0.06	0.125	≦0.06-1	4	100.0
IPM/CS	≦0.06	0.125	0.25	≦0.06-2	4	100.0
MEPM	≦0.06	0.25	0.25	≦0.06-2	2	100.0
BIPM	≦0.06	0.125	0.25	≦0.06-2	2	100.0
DRPM	≦0.06	0.125	0.25	≦0.06-1	2	100.0

Table 5. *H. influenzae* (206株) の薬剤感受性

	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	MIC range	PK/PD ブレイクポイント	カバー率(%)
CTR _X	0.125	0.25	0.25	≦0.06-0.5	8	100.0
SBT/ABPC	2	4	8	≦0.06-16	4	87.4
TAZ/PIPC	≦0.06	0.125	0.125	≦0.06-1	32	100.0
PAPM/BP	0.5	2	2	≦0.06-4	4	100.0
IPM/CS	1	2	2	≦0.06-8	4	99.5
MEPM	0.125	0.25	0.25	≦0.06-1	2	100.0
BIPM	1	4	4	≦0.06-8	2	68.9
DRPM	0.125	0.5	1	≦0.06-2	2	100.0

M. catarrhalis は120株が分離され、各抗菌薬のMIC₉₀はTAZ/PIPC, MEPM, BIPM, DRPMがともに0.06 µg/mL以下で、PAPM/BPが0.125 µg/mL, SBT/ABPCとIPM/CSが0.25 µg/mLで、CTR_Xは1 µg/mLであった。分離菌カバー率は、いずれの抗菌薬とも100.0%であった。

K. pneumoniae は122株分離され、各抗菌薬の

MIC₉₀はMEPMとDRPMが0.06 µg/mL以下、CTR_Xが0.125 µg/mL, PAPM/BP, IPM/CS, BIPMは0.5 µg/mLであった。これら6剤の分離菌カバー率はいずれも100.0%であったが、MIC₉₀が8 µg/mLであったSBT/ABPCのカバー率は68.0%、MIC₉₀が4 µg/mLであったTAZ/PIPCは97.5%であった。

Table 6. *M. catarrhalis* (120株) の薬剤感受性

	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	MIC range	PK/PD ブレイクポイント	カバー率(%)
CTR	0.5	1	1	≤0.06-4	8	100.0
SBT/ABPC	0.25	0.25	0.25	≤0.06-0.5	4	100.0
TAZ/PIPC	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	32	100.0
PAPM/BP	≤0.06	0.125	0.125	≤0.06-0.25	4	100.0
IPM/CS	≤0.06	0.25	0.25	≤0.06-0.5	4	100.0
MEPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	2	100.0
BIPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06-0.25	2	100.0
DRPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	2	100.0

Table 7. *K. pneumoniae* (122株) の薬剤感受性

	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	MIC range	PK/PD ブレイクポイント	カバー率(%)
CTR	≤0.06	0.125	0.125	≤0.06-8	8	100.0
SBT/ABPC	4	8	8	0.5-128	4	68.0
TAZ/PIPC	2	4	4	0.25-≥256	32	97.5
PAPM/BP	0.25	0.5	0.5	≤0.06-1	4	100.0
IPM/CS	0.25	0.5	0.5	≤0.06-1	4	100.0
MEPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06-0.125	2	100.0
BIPM	0.25	0.5	0.5	≤0.06-1	2	100.0
DRPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06-0.25	2	100.0

P. aeruginosa は171株が分離された。各抗菌薬のMIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀, MIC rangeをTable 8に示す。MIC₉₀は、MEPMとDRPMが8 µg/mL、次いでIPM/CSとBIPMが16 µg/mL、PAPM/BPはカルバペネム系抗菌薬の中では最も高値で32 µg/mL、TAZ/PIPCは64 µg/mLであった。MIC₈₀でみると、DRPMが4 µg/mLと最低値を示し、次いでMEPM

とBIPMが8 µg/mL、TAZ/PIPCはPAPM/BPおよびIPM/CSと同じ16 µg/mLを示した。

PK/PDブレイクポイントおよび分離菌カバー率をTable 9に示す。いずれの抗菌薬とも、最高投与量であっても分離された*P. aeruginosa*株の増殖抑制作用のPK/PBブレイクポイントに対するカバー率が100.0%に至っておらず、増殖を完全に

Table 8. *P. aeruginosa* (171株) の MIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀, MIC range

	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	MIC range
CTRX	64	≥256	≥256	0.5-≥256
SBT/ABPC	-	-	-	-
TAZ/PIPC	4	16	64	≤0.06-≥256
PAPM/BP	8	16	32	0.25-≥256
IPM/CS	2	16	16	0.25-≥128
MEPM	1	8	8	≤0.06-≥256
BIPM	0.5	8	16	≤0.06-128
DRPM	0.5	4	8	≤0.06-≥128

Table 9. *P. aeruginosa* (171株) に対する各種抗菌薬の PK/PD ブレイクポイントおよびカバー率

	常用量				最高投与量			
	増殖抑制作用		最大殺菌作用		増殖抑制作用		最大殺菌作用	
	PK/PD BP	カバー率(%)						
CTRX	8	12.3	8	12.3	32	33.9	32	33.9
SBT/ABPC	4	-	1	-	4	-	1	-
TAZ/PIPC	32	88.3	8	71.9	64	90.6	16	80.7
PAPM/BP	4	33.3	0.5	1.8	8	62.0	1	9.9
IPM/CS	4	71.3	1	31.6	8	77.8	1	31.6
MEPM	2	71.9	0.5	49.1	4	77.2	1	62.6
BIPM	2	71.9	0.5	55.0	4	76.6	1	67.8
DRPM	2	76.0	0.25	39.8	4	86.5	1	70.2

は抑制しきれないことが判った。最高投与量において最も分離菌カバー率の高かった抗菌薬は TAZ/PIPC で 90.6%、次いで DRPM の 86.5%、以下 IPM/CS, MEPM, BIPM, PAPM/BP の順であっ

た。常用量においてはさらにカバー率が低下し、最も高い分離菌カバー率を示した抗菌薬は TAZ/PIPC で 88.3%、次いで DRPM の 76.0%、以下 MEPM, BIPM, IPM/CS の順で、PAPM/BP は

33.3%にとどまっていた。ここで検討対象としたカルバペネム系抗菌薬5剤は、MIC₉₀ではいずれもTAZ/PIPCに勝る値を示しながら、PK/PDブレイクポイントに基づく分離菌カバー率においてはTAZ/PIPCに劣る結果であった。この傾向は、最大殺菌作用を示す常用量および最高投与量における分離菌カバー率においてより顕著であった。

考察

今日では、院内肺炎の原因微生物の耐性の状況が国・地域・病院・患者集団・病棟・入院期間ごとに異なることが知られており⁴⁾、抗菌薬療法においてはその状況を把握した上で、当該病原微生物が感受性を示す薬剤を、最大の有効性が発揮できる方法で分量を必要最小限で短期間に投与することが求められている。

近年、病原微生物の薬剤感受性を測る指標として、生体が薬物に与える影響を表す薬物動態(PK)と薬剤が生体に与える影響を表す薬力学(PD)をMICと組み合わせるPK/PDパラメータを活用することで、治療効果予測が可能となった。CRAIG¹⁴⁾は、動物実験から抗菌薬療法の有効性を保証する①Time above MIC% (TAM%)、②血中濃度下面積(AUC)とMICの比(AUC/MIC)、そして③最高血中濃度C_{max}とMICの比(C_{max}/MIC)の3種のPK/PDパラメータを算出している。抗菌薬は、これらのPK/PDパラメータと有効性の関係から、時間依存的殺菌作用を有するものと濃度依存的殺菌作用を有するものとに分けられ、β-ラクタム系抗菌薬は時間依存的殺菌作用を有することから、有効性を評価するPK/PDパラメータには、投与された抗菌薬の血中濃度が標的病原菌のMIC値を上回る時間の割合であるTAM%を用いる。その際、日本呼吸器学会「成人院内肺炎診療ガイドライン2008」³⁾では、ペニシリン系抗菌薬、セフェム系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬の増殖抑

制作用については、それぞれ30%以上、40%以上、20~30%、最大殺菌作用は同様に50%以上、60~70%、40~50%以上がTAM%のターゲット値になるとしている。こうして得られたPK/PDブレイクポイントをMIC値が下回る場合には、増殖抑制または殺菌作用が理論的には期待できるとされる。しかし、MIC₉₀が高値であっても分離菌のMIC値がこれより低い比率も高く、MIC₉₀のみの参照は臨床成績と乖離する危険性が指摘されている。

このような背景から、第2回日本化学療法学会分離菌感受性調査(2007年度)¹³⁾において得られた成人呼吸器感染症由来の新鮮臨床分離菌につき、「成人院内肺炎診療ガイドライン2008」³⁾において軽症(A)群および中等症(B)群成人院内肺炎に推奨されているβ-ラクタム系抗菌薬の臨床の有効性を評価する目的で、各種抗菌薬のMIC₅₀、MIC₈₀、MIC₉₀、MIC rangeおよびPK/PDブレイクポイントを用いてカバー率を解析した。その結果、MSSA、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. cattarrhalis*、*K. pneumoniae*の5菌種については、*H. influenzae*に対するBIPMとSBT/ABPC、*K. pneumoniae*に対するSBT/ABPCを除き、いずれの抗菌薬も総じてMIC₉₀が低値を示し、PK/PDブレイクポイント内に分離菌のほぼ100%が収まっていた。

ガイドラインでは、軽症(A)群に対しては*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*K. pneumoniae*を主たる原因菌と想定し、初期抗菌薬としてCTR、SBT/ABPC、PAPM/BPを推奨している。CTRとPAPM/BPは、今回分離された上記3菌種の菌株に対し100.0%のカバー率を示しその妥当性が検証されたが、SBT/ABPCの分離菌カバー率が*K. pneumoniae*で68.0%にとどまったことには注意が必要である。一方、中等症(B)群には原因菌に*P. aeruginosa*あるいは耐性菌を想定し、初期抗菌薬にTAZ/PIPC、IPM/CS、MEPMの単剤投与を推奨

している。また、IPM/CSおよびMEPMの代替薬としてDRPMあるいはBIPMを投与量増加の必要性とともに記載している。*P. aeruginosa*に対する常用量では、増殖抑制作用のカバー率は、PAPM/BPの33.3%以外は、TAZ/PIPCが88.3%、カルバペネム系抗菌薬が70%以上を示している。

渡辺ら¹⁵⁾が、院内肺炎に関する多施設共同調査研究において、入院期間長期群の推定原因菌に占める*P. aeruginosa*の比率が短期群に比べ有意に高く、一方*S. pneumoniae*の比率は低い傾向にあったと報告していることから、軽症(A)群、中等症(B)群に推奨された初期抗菌薬は妥当であると思われた。

しかしながら、本解析結果においてIPM/CSおよびMEPMは、*P. aeruginosa*に対するMIC₉₀こそTAZ/PIPCより低値を示したが、最高投与量における最大殺菌作用でみた分離菌カバー率がTAZ/PIPCの80.7%に対しIPM/CS 31.6%、MEPM 62.6%にとどまる成績であった。その理由には、欧米における投与量に比べわが国において承認されている用量が、最高投与量であってもIPM/CSは1/2、MEPMは1/3と少ない点が挙げられる。

ところで、近年カルバペネム系抗菌薬に対する耐性も獲得したMultidrug-resistant *P. aeruginosa* (MDRP)の増加が懸念されている。OHMAGARIら¹⁶⁾は、その危険因子としてカルバペネム系抗菌薬の長期使用を挙げており、LEPPERら¹⁷⁾は、IPM/CSの使用量と病院内でのカルバペネム系抗菌薬およびβ-ラクタム系抗菌薬耐性*P. aeruginosa*の出現との間に有意な相関があったとしている。このような状況に対し、まず、カルバペネム系抗菌薬の適応症例か否かを的確に判断すること、適応ならば十分量を投与すること、投与開始前後で評価しながら可能であれば狭域スペクトラムの抗菌薬に積極的に変更するなど、濫用を極力避ける努力が重要とされ^{18,19)}、耐性化阻止の具体的な手段として抗菌薬のサイクリング療法やミキシング療法と

いった治療戦略が検討されている^{7~12)}。三嶋ら¹⁰⁾は、TAZ/PIPCおよび注射用フルオロキノロン系抗菌薬を代替薬とした半年間のサイクリング療法を行い、2004年1~6月に28.4%あったカルバペネム耐性*P. aeruginosa*の分離率を8.9%まで低下させたとしている。竹末ら²⁰⁾は、TAZ/PIPC、第4世代セフェム系抗菌薬、注射用フルオロキノロン系抗菌薬をカルバペネム系抗菌薬の代替薬として同様の成績を報告しており、抗菌薬のサイクリング療法やミキシング療法といった治療戦略の有用性が示唆されている。

抗菌薬の適正使用を考える上で、耐性化防止に対する新しい取り組みが行われ一定の成果を挙げているが、個々の患者を確実にかつ安全に治療することも必須のことであり、そのためには原因菌の的確な推定とそれに適した抗菌薬の選択が重要となる。抗菌薬の選択には薬剤感受性のみならずPK/PDブレイクポイントを用いたカバー率にも注意が必要で、さらに用法・用量にも配慮が必要である。いずれにしても、これらの根幹となることの一つに分離菌感受性サーベイランスがあり、その継続的な検討が益々重要となってくると言える。

文献

- 1) CRAVEN, D. E.: Preventing nosocomial pneumonia: state of art and perspective for the 1990's. *Am. J. Med.* 91(3B): 44~53, 1991
- 2) 小橋吉博, 他: 市中総合病院における院内肺炎の現状. *感染症学雑誌* 72: 1253~1260, 1998
- 3) 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. 成人院内肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会 2008
- 4) MCGOWAN, J. E. Jr.: Strategics for study of the role of cycling on antibiotic use and resistance. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 21: S36~S43, 2000 (suppl.)
- 5) CDC 12 steps campaign homepage (<http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/>)
- 6) DELLIT, T. H.; R. C. OWENS, J. E. MCGOWAN,

- et al.*: Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin. Infect. Dis.* 44: 159~177, 2007
- 7) GRUSON, D.; G. HILBERT, F. VARGAS, *et al.*: Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162: 837~843, 2000
- 8) GRUSON, D.; G. HILBERT, F. VARGAS, *et al.*: Strategy of antibiotic rotation: Long-term effect on incidence and susceptibilities of Gram-negative bacilli responsible for ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med.* 31: 1908~1914, 2003
- 9) HUGHES, M. G.; H. L. EVANS, T. W. CHONG, *et al.*: Effect of an intensive care unit rotating empiric antibiotic schedule on the development of hospital-acquired infection on the non-intensive care unit ward. *Crit. Care Med.* 32: 53~60, 2004
- 10) 三嶋廣繁, 田中香お里, 渡邊邦友: 耐性化防止のための抗菌薬使用: 抗菌薬サイクリング療法。薬事48: 1521~1527, 2006
- 11) MARTINEZ, J. A.; J. M. NICOLAS, F. MACRO, *et al.*: Comparison of antimicrobial cycling and mixing strategies in two medical intensive care units. *Crit. Care Med.* 34: 329~336, 2006
- 12) SANDIUMENGE, A.; E. DIAZ, A. RODRIGUEZ, *et al.*: Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 57: 1197~1204, 2006
- 13) NIKI, Y.; H. HANAKI, M. YAGISAWA, *et al.*: Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japan Society of Chemotherapy in 2007. A general view on antimicrobial susceptibility. *J. Infect. Chemother.* 15: 156~167, 2009
- 14) CRAIG, W. A.: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin. Infect. Dis.* 26: 1~12, 1998
- 15) WATANABE, A.; K. YANAGIHARA, S. KOHNO, T. MATSUSHIMA & HAP study group: Multicenter survey on hospital-acquired pneumonia and the clinical efficacy of first-line antibiotics in Japan. *Internal. Med.* 47: 245~254, 2008
- 16) OHMAGARI, N.; H. HANNA, L. GRAVISS, *et al.*: Risk factors for infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cancer. *Cancer* 104: 205~212, 2005
- 17) LEPPER, P. M.; E. GRUSA, H. REICHL, *et al.*: Consumption of imipenem correlates with β -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46: 2920~2925, 2002
- 18) 上田晃弘, 大曲貴夫: カルバペネム系抗菌薬に対する欧米の考え方。感染と抗菌薬 11: 189~193, 2008
- 19) 齋藤 崇, 一山 智: カルバペネム系抗菌薬の適正使用。化学療法の領域 24(S-1): 250~255, 2008
- 20) 竹末芳生, 末光浩也: 外科医による全病院的な感染制御への挑戦。島根医学 28: 183~184, 2008

Analysis on the sensitivity to β -lactam antibiotics of
respiratory-infectious isolates on the second survey
on the sensitivity of isolates conducted by
the Japanese Society of Chemotherapy in 2007
—Concerning the aspect of PK/PD break points—

YOSHIHITO NIKI

Department of Clinical Infectious Diseases, School of Medicine,
Showa University, Tokyo

SHIGERU KOHNO

Department of Molecular Microbiology and Immunology,
Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki
The Second Department of Internal Medicine,
Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki

AKIRA WATANABE

Research Division for Development of Anti-Infective Agents, Institute of
Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai

NOBUKI AOKI

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital, Niigata

Sensitivity to β -lactam antibiotics of isolates clinically obtained from respiratory infection sites in adults on the second survey on sensitivity of isolates conducted by the Japanese Society of Chemotherapy in 2007 was investigated according to the classification of the “Guideline for treatment for adult nosocomial pneumonia in 2008”. Among the primary antibacterial drugs for mild (A) and moderate (B) nosocomial pneumonia in adults, β -lactam antibiotics; ceftriaxone (CTRX), sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), panipenem/betamipron (PAPM/BP), tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), imipenem/cilastatin (IPM/CS), meropenem (MEPM), doripenem (DRPM), biapenem (BIPM) were studied to evaluate their clinical efficacy. The covering rate was analyzed using the minimal inhibitory concentration (MIC) and break point of pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD).

Consequently, the results with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Klebsiella pneumoniae* revealed the MIC₉₀ of all antibacterial drugs to be at low levels, while almost 100% of isolates were within the range of PK/PD break points except BIPM and SBT/ABPC to *H. influenzae*, and SBT/ABPC to *K. pneumoniae*. However, the analysis of *P. aeruginosa* didn't reach 100% for the covering rates of isolates, indicating that these drugs did not have a complete inhibitory action to restrict bacterial proliferation. The analysis of all 5 carbapenem drugs showed superiority to TAZ/PIPC in MIC₉₀ while covering rates of isolates at PK/PD break points showed inferiority to TAZ/PIPC.

This tendency was found to be more significant in covering the rates of isolates on the regular dose with maximal bactericidal action and on the maximum dose. This is because the maximum dose approved in Japan is as low as half that in IPM/CS and 1/3 that in MEPM in Western countries.