九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

第45回福岡感染症懇話会

下野，信行
九州大学病院免疫・膠原病・感染症内科

田中，正利
福岡大学医学部泌尿器科

楠原，浩一
九州大学病院小児科，感染制御部

中村，信之
福岡大学医学部泌尿器科

他

https://doi.org/10.15017/8751

出版情報：福岡醫學雜誌. 98 (11), pp.402-410, 2007-11-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：

KYUSHU UNIVERSITY

福岡医誌　98(11)：402－410，2007

集　会　報　告

第 45 回　福岡感染症懇話会

日時：平成 18 年 12 月 14 日（木）

会場：福岡第一ビル 7 階「三鷹ホール」

はじめに

九州大学病院 免疫・膠原病・感染症内科　下野　信行
福岡大学医学部 泌尿器科　田中　正利

第 45 回福岡感染症懇話会は，平成 18 年 12 月 14 日，福岡第一ビル 7 階「三鷹ホール」にて開催された．

ウイルス感染症の診断は主として血清抗体価の推移で診断し早期診断は困難であったが，近年ウイルス感染症の診断として，PCR，real time PCR，antigenemia 法，イムノクロマトグラフ法といった新しい技術の進歩によって早期診断が可能となってきた．これらの診断法によりウイルス感染の概容が明らかになりつつあり，早期の治療や対策が可能となりつつある．一般演題では，これらウイルス感染症として，サイトメガロウイルス，エコーウイルス，インフルエンザウイルス関連の演題を取り上げ，それぞれを中村信之先生，楠原浩一先生，池松秀之先生に御講演いただいた．

抗菌薬はこれまで慣習として食後 3 回とか朝夕 2 回といった使用が行われ，その投与量や方法は重視されていなかった．しかしながら投与法による体内動態の違いによってその効果が異なることが明らかになり，ひいては耐性化を防ぐためにも重要なことが分かってきた．日本での PK/PD 理論の第一人者である戸塚恭一先生に抗菌薬の適正使用に関する特別講演を頂戴した．

プログラム

Ⅰ．一般演題 『ウイルス感染症』

座長　九州大学病院 小児科　楠原　浩一

1．「サイトメガロウイルス胃炎を生じた腎移植患者の一例」
福岡大学医学部 泌尿器科　中村　信之

2．「NICU におけるエコーウイルス 18 のアウトブレイク」
九州大学病院小児科，感染制御部　楠原　浩一

3．「抗インフルエンザ薬の治療効果」
原土井病院 臨床研究部　池松　秀之

Ⅱ．特別講演（19：45～20：30）

座長　福岡大学医学部 泌尿器科　田中　正利

「抗菌薬の適正使用～PK/PD 理論から～」
東京女子医科大学 感染対策部感染症科　戸塚　恭一

|| 一般演題 ||

腎臓移植患者に生じたサイトメガロウィルス感染症

福岡大学病院 泌尿器科
中村信之，和田浩治，坪内洋明，中山一郎，松崎洋吏，古屋隆三郎，
横山 裕，入江慎一郎，中島雄一，田丸俊三，松岡弘文，田中正利

福岡大学病院では，1984 年以降，2006 年末までに生体腎移植 29 例，献腎移植 7 例の合計 36 例の腎移植を行った．

最近の腎臓移植時の免疫抑制剤のプロトコールは，タクロリムスもしくはシクロスポリン，プレドニンとミコフェノール酸モフェチールの 3 剤に加え，抗 CD25 抗体（シムレクト）を手術当日と 4 日目に投与している．免疫抑制剤は，その進歩により，より選択的で強力な薬剤が使われるようになり，現在では拒絶反応で移植臓器が廃絶することはほとんどなくなったが，移植後の感染症への対応はより重要となってきている．移植後 3 〜 4 ケ月目までに生じることが多いサイトメガロウィルス肺炎等の致死的な間質性肺炎には特に注意を要する．

[症例 1]

レシピエント（受腎者）は，IgA 腎症により移植手術直前に透析療法の導入になった 41 歳男性で，ドナー（腎提供者）は実の弟で 36 歳男性であり，CMV 抗体が陽性ドナーから陰性レシピエントへの移植であった．免疫抑制剤は，シクロスポリン，ミコフェノール酸モフェチール，プレドニンとシムレクトを投与して行った．術後 2 週間，CMV 予防のためにガンシクロビルを投与した．術後，感染症や拒絶反応なく，術後 42 日目に退院した．ところが移植後 58 日目の外来受診時に上腹部痛の訴えがあり，胃カメラを行った．胃カメラにて胃粘膜にアフタ様の発赤が多数見られた．（図 1 ）胃粘膜の組織標本では，血管内皮細胞，および腺上皮細胞に核周囲の halo を伴った，核内封入体が認められた．（図 2 ）

血液検査でも，CMV 抗原検査（antigenemia assay 法）で最高 38 個まで上昇したため，CMV 胃炎と診断し，ミコフェノール酸モフェチールの減量， ガンシクロビルと γ-glob を投与した．幸い間質性肺炎を生じることなく軽快した．

[症例 2]

レシピエントは 11 歳の女児で，38 才の母親から腎臓の提供を受けた．この症例も CMV 抗体陽性から陰

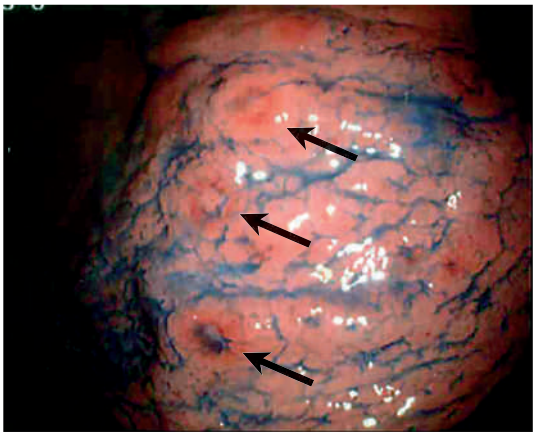

図 1 胃粘膜にインジゴカルミンを塗布すると，明瞭なアフタ様の所見が認められた．

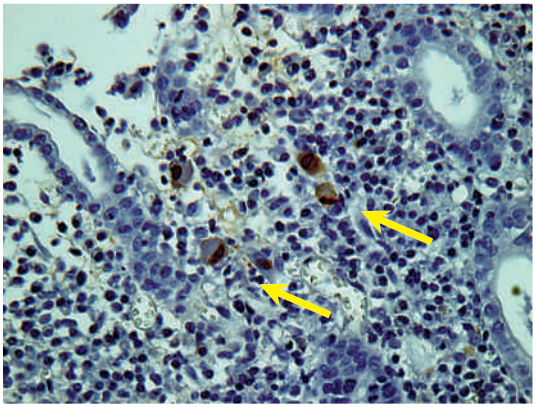

図 2 CMV 抗体による免疫染色で，明瞭に褐色の inclusion body が認めれた．

性への移植であった．免疫抑制剤は，プログラフ，ミコフェノール酸モフェチール，プレドニンに加え，シムレクトを投与した．また CMV 感染予防のため，手術後 1 週間はガンシクロビルの点滴，その後は術後 6 ケ月までバルガンシクロビルを経口投与した．この症例は，術後 膀胱周囲に漏出した尿により尿管狭窄が生じたが，拒絶反応が生じることなく退院した．維持免疫抑制剤もプログラフ 6 mg，ミコフェノール酸モフェチール 250 mg，プレドニン 5 mg 隔日と順当に減量した．術後 10 ケ月半，尿管狭窄等への処置もすべて終了して定期外来通院時，症状は全くなく，いつも通り学校に通っていた．腎機能に異常はないものの前回まで全く正常であった肝酵素が，AST394，ALT818 と突然の高度上昇が認められた．

肝酵素が上昇した当日，小児科医にコンサルトするも，ウィルス性肝炎は否定的でその原因ははっきりせず，薬剤性の肝障害を疑った．ただ肝障害を起こす可能性のある薬剤は，ミコフェノール酸モフェチールにわずかにその可能性がある程度であった．しかしながら念のために提出した CMV 抗原検査で 39 個と陽性値が得られ，ミコフェノール酸モフェチールの中止，ガンシクロビルと γ-グロブリンで治療した．この症例も幸い間質性肺炎を合併することなく軽快した．

腎臓移植後の CMV 感染症は，術後半年以内に生じることが多く，初感染と二次感染がある．また CMV 症候群と invasive CMV 感染があり，invasive CMV 感染のうち特に間質性肺炎を生じた場合，致死的となることがある．間質性肺炎に至る前に消化管への感染を生じることが多いため，早期に診断して治療することが重要である．CMV 陽性から陰性への移植症例での初感染例では，感染，発病率が 70〜80%，肺炎に至るものも 30%と高率との報告[1] もあり，特に用心が必要である．CMV 感染症の診断と治療は，CMV 抗原検査が重要であるが，胃炎では CMV 抗原検査の false negative も多く，積極的に胃カメラを行い，胃粘膜組織の inclusion body を見いだす事が重要である．また 肺炎では肺胞洗浄液の inclusion body で確定する．CMV 肺炎は血中の酸素分圧の低下がまず生じ，胸部 CT に浸潤影が認められる．胸部 X 線や聴診所見が得られた時点での診断では，治療はかなり厳しいと言える．治療は免疫抑制剤も減量，ガンシクロビルなどの抗ウイルス薬と γ-グロブリンが用いられる．サイトメガロウィルス感染症の診断にはウイルス抗原の検査が用いられまる．検査法にはシェルバイエル法，PCR 法，Antigenemia assay 法の 3 つがあるが，病勢を反映する Antigenemia assay 法がよく用いられる．

参考文献

1) Gabriel M. Danovitch, Handbook of Kidney Transplantation, 4th edition, p287, 2005

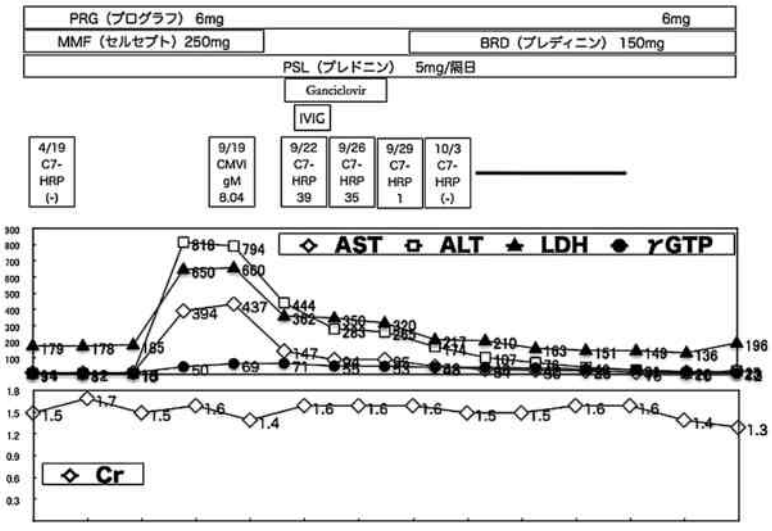

図 3　術後 10 ケ月半後に特に誘因なく，また症状もなく血清 AST，ALT の上昇が認められた．また同時に CMV 抗原検査（Antigenemia 法）で 39 個と陽性値が得られた．

新生児集中治療室（NICU）における エコーウイルス 18（Echo18）のアウトブレイク

[1] 九州大学病院 小児科，[2] 九州大学病院 小児外科
[3] 九州大学病院 感染制御部，[4] 福岡市保健環境研究所
楠 原 浩 一[1)3)]，曳 野 俊 治[1)]，齋 藤 光 正[1)]，佐々木由佳[1)]，田 口 智 章[2)]，
水 田 祥 代[2)]，林 純[3)]，若月紀代子[4)]，原 寿 郎[1)]

当院 NICU で経験したエコーウイルス 18（以下 Echo 18）のアウトブレイクを報告する．発端者（症例 1）は，院内出生の生後 3 週の女児で，11 日 3 日より発熱と発疹をみとめた．11 月 6 日，生後 3 週の男児（症例 2）に，症例 1 と同様の発疹をみとめた．症例 1，2 とも発症後ただちに個室隔離と接触感染対策を行い，またスタッフの手洗い徹底を確認した．しかし，9 日に症例 3，11 日に症例 4，5，6，7 が発熱発疹または発熱を呈し，さらに，12 日に 1 名，遅れて 24 日に 1 名，発熱発疹がみられた．発症者が NICU の特定のエリアに集積している傾向はみられなかった．

このアウトブレイクに対して，感染対策チーム（ICT，現感染制御部）と周産母子センターで協議し，以下の追加対応策を決定した．11 日からは，1）新規入院の停止，2）おむつ換え手順の変更，具体的には，症状の有無にかかわらず入院患児全員のおむつを，予めコットの上に広げたビニール袋に入れてから廃棄する，3）面会用ガウンを共用からディスポに変更，4）密接な接触の際は各患児専用の袖付きガウンを使用，5）面会時の家族によるおむつ換えの中止，を実施した．また，原因と感染状況を把握するため，12 日に便のウイルス分離および直接 RT-PCR を提出した．さらに，1 週間後に判明した RT-PCR の結果に基づき，感染児と非感染児の分離ケアを行った．便からのウイルス分離は常法に従い，エンテロウイルス VP1 領域の RT-PCR と標準抗血清を用いた中和法で同定した（福岡市保健環境研究所）．便の直接 RT-PCR は，ピコルナウイルスの 5'-NTR および VP4 領域に設定したプライマーにより行なった（株式会社 SRL）．

ランダムに選択した無症状者 3 名を含む 10 名の便を採取してウイルス分離を行ったところ，9 名の便から Echo 18 が分離された．12 日の時点で NICU に入院中であった 25 名全員の便の直接 RT-PCR を行ったところ，有症状者 6 名全員と無症状者 19 名中 12 名がエンテロウイルス-RNA 陽性であった．うち 2 名は，検体採取時点では無症状で，その後に発症した．直接 RT-PCR 陽性であった 18 名は，同時にウイルス分離も行われた 8 名全員から Echo 18 が分離されたことから，Echo 18 感染者と判断した．12 日の時点では，保育器に収容中であるか否かにかかわらず，NICU 入院中の患児に広く Echo 18 が伝播していた．直接 RT-PCR が初回陰性でその後複数回検査された 5 名のうち，陽性に転じたのは 1 名のみであった．この 1 名と症例 1 を加えた感染者 20 名の臨床像は，急性発疹症 8 名，一過性発熱 1 名，無症状 11 名であった．翌年 1 月にはウイルス陽性者が 5 名となり，ウイルス陽性区域と陰性区域の担当スタッフを厳密に区別できるようになったため，陰性区域への新規入院受け入れを再開した．分離ケアは 2 月の RT-PCR の結果が判明するまで継続した．

面会の家族とスタッフには発熱，発疹がある状態での入室者は確認できず，Echo 18 の NICU への侵入経路は明らかにできなかった．NICU 内での伝播については，症例 1，2 が感染源であった可能性もあるが，RT-PCR の結果からは，この 2 例の発症以前に既に NICU 内で Echo 18 が拡がっていた可能性も否定できない．何れにしても感染はスタッフを介して拡がったと推測された．当初 RT-PCR 陰性で追跡検査された 5 名のうち 1 名のみしか感染しなかったことより，追加の感染防止対策は一定の効果があったと考えられた．エンテロウイルスの NICU への侵入を完全に阻むことは困難であるが，今回追加して行なった対策のいくつかを普段から行うことにより，万一 NICU にウイルスが持ち込まれても，NICU 内での伝播を抑制できる可能性がある．便の直接 RT-PCR は，5～7 日で結果が判明し，原因の特定と分離ケアの運用や中止の判断に有用であった．

抗インフルエンザ薬の治療効果

原土井病院 臨床研究部
池　松　秀　之

はじめに

抗インフルエンザ薬であるノイラミニダーゼ阻害薬の登場により，インフルエンザの診療は近年大きな変貌を遂げた．臨床現場ですぐに結果が得られる診断キットの発達も大きな役割を果たしたと考えられる．今回，抗インフルエンザ薬の効果についての最近の知見について述べる．

抗インフルエンザ薬

日本で健康保険の適応となっている抗インフルエンザ薬は，アマンタジン(シンメトレル等)，ザナミビル（リレンザ)，オセルタミビル（タミフル）の3剤である．初めに，パーキンソン病の治療薬として用いられていたアマンタジンが，抗インフルエンザ薬として保険適応が認められた．アマンタジンは，ウイルスが細胞に侵入する際に働く，ウイルスM2蛋白の機能阻害によってウイルスの増殖を抑制するとされている．A型に対してのみ有効であり，M2蛋白を持たないB型インフルエンザウイルスには効果がない．

次いで，インフルエンザに特異的な治療薬として，ノイラミニダーゼ阻害薬であるザナミビルとオセルタミビルの2剤が登場した．これらは，インフルエンザウイルスの増殖にとって不可欠な酵素であるノイラミニダーゼを選択的に阻害する．A型とB型両者に有効である．副作用として，オセルタミビルでは，下痢，嘔気，嘔吐のような消化器症状の報告があるが，その程度は軽く，頻度も1％未満であり，非常に多くの処方がなされるようになった．ザナミビルは副作用の報告はほとんどないが，使用法の説明が必要なためかその使用は多くない．

抗インフルエンザ薬の効果

抗インフルエンザ薬は，患者の苦痛は速やかに改善させ，服用後3日目には日常生活に復帰出来る症例が多い．発症から解熱までの期間を発症から投与開始までの経過時間別に解析した成績では，発症から初回内服までの時期にかかわらず，内服開始から2日目には解熱しており，早期の投与開始による発熱期間の短縮があきらかで，早期治療開始により得られる患者メリットは増加すると考えられる（図1）．

オセルタミビルのウイルス増殖抑制効果をIC 50でみると，B型インフルエンザウイルスの増殖に必要な薬物濃度はA型インフルエンザウイルスの場合に比較して高いことが報告されている．臨床症例では，

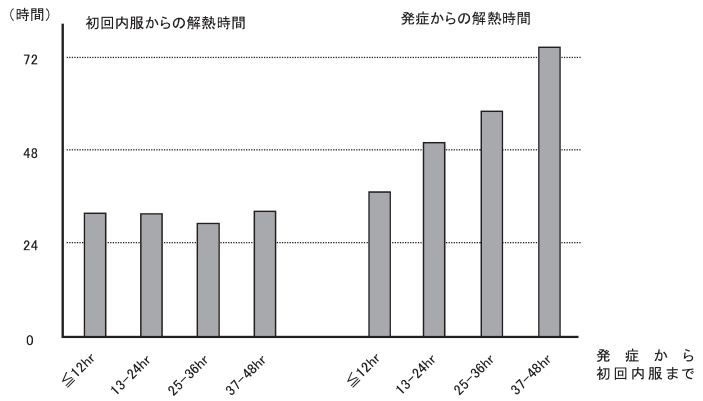

図1　オセルタミビル服用例における初回内服からと発症から解熱までの平均時間

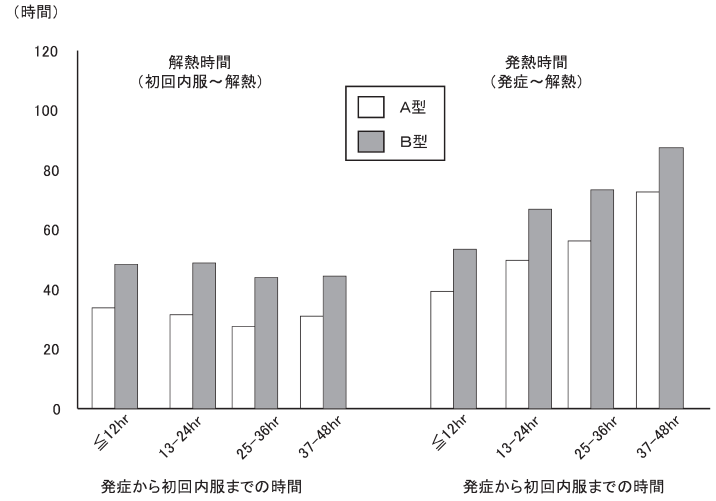

図 2 A型及びB型インフルエンザにおけるオセルタミビル投与例の平均解熱時間と平均発熱時間（2004/2005 年流行期）

発症から初回内服までの時間にかかわらず，解熱までの時間がＢ型インフルエンザの場合，Ａ型インフルエンザより長いという成績となっている(図２)．オセルタミビルは臨床的にもＡ型インフルエンザに比べてＢ型インフルエンザには効果が弱いと考えられる．

耐性ウイルス

抗インフルエンザ薬の投与後に耐性ウイルスが患者より分離されることが注目されている．アマンタジンでは投与された患者から高率に耐性ウイルスが分離される．現在最も使用されているオセルタミビルでは当初治療後の耐性ウイルスの出現率は成人で 0.4%，小児で 4 %と報告されていたが，入院した小児において治療後 20%近くに耐ウイルスが分離されることが報告され，その臨床的意義等については現在検討されている．

おわりに

抗インフルエンザ薬は，インフルエンザ患者にとって大きなメリットとなったと考えられる．医療経済的には，抗インフルエンザ薬の費用は増加したが，治癒が早まり，受診回数，解熱鎮痛剤や抗菌剤の費用はかなり減少していると予測される．また，肺炎などの合併症が減少しているとすると，むしろ医療費は抑制されていることも考えられる．しかし，抗インフルエンザ薬が治療だけでなく予防にまで無制限に使用されるようになると，耐性ウイルスの問題を含め新たな問題が出現してくる可能性は否定できない．インフルエンザに関する適正な診断治療指針が確立されることが望まれる．

参考文献

1) Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N et al.: Factors influencing the effectiveness of oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza. A Japanese, multi-center study of the 2002/2003 influenza season. Clinical Infectious Diseases 40: 1309-1316, 2005.
2) Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N et al.: A comparison of the effectiveness of oseltamivir for the treatment of influenza A and influenza B: a Japanese multicenter study of the 2003-2004 and 2004-2005 influenza seasons. Clinical Infectious Diseases 43: 439-444, 2006.

|| 特別講演 ||

抗菌薬の適正使用
—PK/PD 理論から—

東京女子医科大学 感染対策部感染症科
戸　塚　恭　一

はじめに

近年，薬剤耐性菌の増加が病院内だけではなく，市中感染症においても問題となっていることから，抗菌薬の適正使用が叫ばれている．薬剤耐性菌は抗菌薬の使用量が増加すれば必然的に増加する傾向にあり，また，compromised host が増加すればするほど耐性菌の増加も問題になる．このような状況においては，抗菌薬を適正に使用することがまず重要となる．抗菌薬の適応をよく考慮して，その使用は，必要最小限にすることが大切であり，ウイルス感染症や術後感染予防のための抗菌薬投与では適応と投与期間，投与方法を適正に行う必要がある．さらに一旦使用するとなれば有効性と安全性の最も高い投与法で行う必要がある．そこで重要となってくるのは抗菌薬の薬物動態/薬力学（PK/PD）の考慮である．抗菌薬の PK/PD は有効性の発揮や，副作用および耐性菌の防止に直接関係する重要な事柄である[1]．

PK/PD 研究の歴史

薬物動態と効果の研究は古くは Eagle らの検討から始まっていたが，その後，Craig らにより postantibiotic effect（PAE）などとして検討が進められ，1996 年頃からは，PK/PD の検討として欧米の化学療法学会誌への投稿が増加し，注目されるに至った．抗菌薬の有効性，副作用，耐性菌の発現については抗菌薬の生体内における薬物動態（pharmacokinetics：PK）と抗菌薬の標的となる作用部位での薬力学（pharmacodynamics：PD）が関係している．その PD には殺菌作用，最小発育阻止濃度（MIC），postantibiotic effect（PAE）が含まれる．すなわち，PK は「時間」と「濃度」との関係，PD は「濃度」と「効果」との関係，PK/PD は「時間」と「効果」との関係とも言える．そして，抗菌薬の標的が病原体であれば，効果や耐性菌の出現として現れ，抗菌薬の標的が生体であれば，副作用として発現する．

抗菌薬の効果と PK/PD パラメータ

Craig らによる PK/PD の検討は主に動物感染モデルを用いて，抗菌薬の PK/PD パラメータである Time above MIC，Peak/MIC，AUC/MIC をそれぞれ独立して変化させる投与法を行って，その効果とそれぞれの PK/PD パラメータとの関連性を多変量解析で検討したものである．その結果，キノロン薬，アミノグリコシド薬では AUC/MIC または Peak/MIC と関連し，β ラクタム薬では Time above MIC，マクロライド薬，グリコペプチド薬では AUC/MIC と関連することが示されている（表 1）．臨床例における検討でも裏付けられている[4]．

PK/PD 検討における注意点

PK/PD 検討において注意すべきことは，単純に投与量を増加させる方法ではすべてのパラメータが関

表 1　抗菌薬の効果と関係する PK/PD パラメータ

Antimicrobial Effect	PK/PD parameter	Antimicrobial Class
濃度依存性殺菌作用と長い持続効果	AUC/MIC or Peak/MIC	キノロン，アミノグリコシド
時間依存性殺菌作用と短い持続効果	Time of dosing interval above MIC	カルバペネム，セフェム，ペニシリン
時間依存性殺菌効果と長い持続効果	AUC/MIC	アジスロマイシン，クラリスロマイシン，テトラサイクリン，バンコマイシン

連して変化するために正確な関連性が求められないことである．例えば1日2回投与法に固定して投与量を増減させて検討を行うと，実際はAUC/MICと関連しているはずが，Time above MICと関連しているとの結果が得られる可能性がある．それは投与量を増加させればTime above MICも一致して増加するからであり，実際の関連するパラメータはAUC/MICであるにもかかわらず，Time above MICが関連すると解釈されかねないからである．一定の治療期間における総投与量と分割投与回数を変化させることにより，個々のパラメータを独立させることが重要である．しかしながら，このような検討はヒトにおいては困難であり，動物における検討が適していると言える．

PK/PDのターゲット値

各種抗菌薬において有効性と関連するPK/PDパラメータが確定したならば，そのパラメータ値としてどのくらいの値があれば有効性が保証できるかが問題となる．動物モデルにおいては有効性を示す最小の効果としてStatic effectがあり，それが得られる投与量がStatic doseである．また最大の効果，maximal effectが得られる投与量はmaximal doseである．Static doseは効果を示すための最小限の投与量として治療の指標となると考えられており，動物モデルとヒトにおける検討から，動物モデルで得られたPK/PDパラメータやターゲット値はヒトにおいてもあてはまると考えられるようになってきた[5]．

血中薬物濃度による検討

感染症の病原体が増殖をする場所は一般的には細胞外である組織間液中であり，組織間液中へは，血中遊離薬物が移行するので，血中遊離薬物濃度推移が組織間液中濃度を推定するのに重要となる．従ってPK/PDの検討において，AUC，Time above MIC，Peak/MICの値を得るためには遊離薬物濃度を基準として考える必要がある．これまでの検討では組織移行性の良い抗菌薬では血液中濃度が低くても有効性が高い傾向が認められている．

抗菌薬の適正使用とPK/PD

わが国では，多くの優れた広域抗菌薬が開発され，その使用頻度が拡大するにつれてMRSAをはじめとする多くの耐性菌が大きな問題となってきた．その結果，抗菌薬を適正に使用するとの機運が高まってきた．感染症治療に関する種々のガイドラインの公表もその一つの現れと言え，包括医療の推進などから，ますますエビデンスに基づいた抗菌薬の使い方が求められている．新たなガイドラインの中には抗菌薬使用で最も問題となっている上気道感染症や術後感染症予防のための抗菌薬の使い方なども示されてきた．さらに，抗菌薬の有効性を高め，副作用や耐性菌の防止ができる抗菌薬の使い方を科学的理論に基づいて行う必要があるとの観点から，PK/PDに基づいた抗菌薬の使い方も適正使用の重要な課題である．

耐性菌とPK/PD

耐性菌の多くは，抗菌薬に暴露されることにより選択されて増加する．今までのPK/PDの検討によると，抗菌薬が低濃度で持続すると耐性菌を選択されやすいとの結果が示されていた．キノロン薬による治療が行われた臨床例では，グラム陰性菌に対して，24-hrAUC/MICが100以上[6]，*in vitro*の検討では，Peak/MICが8以上であれば耐性菌の出現率が低くなることが示されている[7]．また肺炎球菌に対しては*in vitro*試験において，AUC/MICが20以上であれば耐性菌が少ないことが示されている．さらに，MIC以上の濃度では殺菌作用が示されるが，一方で耐性菌が選択される可能性があり，さらに濃度をあげて行くと耐性菌が選択されなくなる濃度が存在し，mutant prevention concentration（MPC）といわれている（図1）．個々の症例においてこのようなことも考慮した治療が重要となってきた．

副作用とPK/PD

PK/PDの検討におけるPDは通常，抗菌薬と病原体との関係を扱っているが，抗菌薬の生体組織への

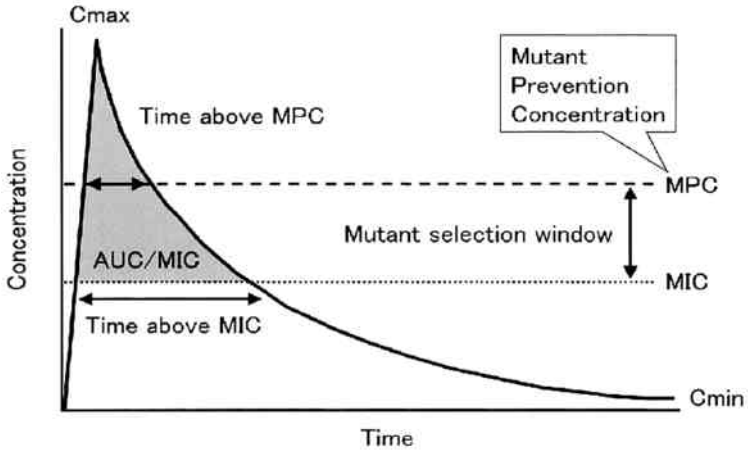

図1　キノロン：耐性菌出現と薬物動態

作用も副作用として現れ，PD の一部と解釈され，PK/PD として検討できる．すでに示した如くに，アミノグリコシド薬は濃度依存性殺菌作用や PAE を有することから，その効果は AUC/MIC ないしは Peak/MIC と関係し，すでに 1 日 1 回 (OD) 投与法の有効性は 1 日 2 ― 3 回投与法と同等であることが示されている．腎毒性の面から見ると OD の方がむしろ少ないことが示されている[8]．OD 療法では従来の安全域以上のピーク濃度を示しているはずであるが，副作用の増加はなく，むしろやや頻度が少ないとの結果が示されている．これはアミノグリコシドの腎皮質への取り込みには域値があるために，高濃度となってもそれほど取り込みの増加を認めないためと解釈されている．このように，抗菌薬の副作用の発現についても PK/PD の観点から再検討する必要がある．

おわりに

抗菌薬の適正使用は，抗菌薬の有効性を高め，副作用を軽減し，耐性菌を抑制することにある．PK/PD に基づいて抗菌薬療法を科学的に行うことが重要である．

参考文献

1) 戸塚恭一：体内動態および PK/PD に基づいた投与計画　化学療法の領域　19：523-527，2004．
2) 戸塚恭一：体内動態から見た抗菌薬の特徴と使い方　診断と治療　90：2143-2151，2002．
3) Craig WA : Re-evaluating antibiotic therapy. Respiratory Medicine 95 (suppl A) : 12-19, 2001.
4) Forrest, A et al. : Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. Antimicrob Agents Chemother 37 : 1073-1081, 1993.
5) Andes D and Craig WA : Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics : a critical review. Int J Antimicrob Agents 19 : 261-268, 2002.
6) Thomas JK et al. : Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in actely ill patients during therapy. Antimicrob Agents Chemother 42 : 521-527, 1998.
7) Blaser J et al. : Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bacterial activity and emergence of resistance. Antimicrob Agents Chemother 31 : 1054-1060, 1987.
8) Prince JM et al. : Once versus Thrice daily gentamicin in patients with serious infections. Lancet 341 : 335-339, 1993.