

『就実論叢』第49号 抜刷

就実大学・就実短期大学 2020年2月29日 発行

薬物動態学／薬動力学(Pharmacokinetics/Pharmacodynamics)の成果に対する薬理的解釈に関する検討

**Study on Pharmacological interpretation of pharmacokinetic /
pharmacodynamic results**

柴 田 隆 司
猪 木 優 子
島 田 憲 一

薬物動態学／薬動力学(Pharmacokinetics/Pharmacodynamics)の成果に対する薬理的解釈に関する検討

Study on Pharmacological interpretation of pharmacokinetic /
pharmacodynamic results

柴田 隆 司 (就実大学薬学部薬物療法設計学研究室)¹⁾
SHIBATA Takashi

猪木 優 子 (就実大学薬学部薬物療法設計学研究室)¹⁾
IGI Yuko

島田 憲 一 (就実大学薬学部総合医療薬学研究室)²⁾
SHIMADA Kenichi

1) Department of Pharmacotherapy Design, School of Pharmacy, Shujitsu University

2) Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Shujitsu University

【要 約】

抗菌剤の使用においては、PK/PD (pharmacokinetic/pharmacodynamic) の進展と成果は著しいものがある。しかし、これらの成果は現象論的記述として報告されており、合理性をもって理解するうえで困難があった。時間依存性の薬効を示すペニシリン系、セフェム系はその作用点が細胞壁にある。一方、濃度依存性薬効を示すその他の抗菌剤は菌体内に作用点を示す。作用点の違いを以って、PK/PD の成果を理解すれば、統一的な解釈が可能となると考えられる。

キーワード：抗生物質、PK/PD、時間依存性、濃度依存性、作用点

【緒 言】

薬剤師の立場から薬効確保のための TDM (Therapeutic Drug Monitoring) による投与量設計は、合理性を持って医師に提案できるものである。抗菌剤においては PK/PD の進展と成果は著しいものがあり、それによってニューキノロン系の用法用量記載の変更がなされたものは記憶に新しい。しかし、用法用量の改訂による薬効の改善にあつて、その薬理的解釈を記載した PK/PD の報告はほとんど見受けられない。

今回、現象論的に記載されている PK/PD の報告に対し、薬理的解釈を念頭に理解の方法を調査・検討したので報告する。

【方法】

1) PK/PD の成果を総括

総説を基本に PK/PD の成果について文献調査した。邦文検索が容易な Google Scholar を用い、検索語として、PK/PD、抗生物質、抗菌薬、使用ガイドラインなどを用いた。これらについて概要を提示する。

2) 細菌側の構造に関する調査

総説を基本に細菌の構造について文献調査した。邦文検索が容易な Google Scholar を用い、検索語として、細菌、細胞壁、外膜を用いた。これらについて概要を提示する。

3) 細菌の膜透過に関する調査

総説を基本に抗生物質の膜透過について文献調査した。邦文検索が容易な Google Scholar を用い、検索語として、膜透過、外膜、細胞壁、抗生物質、抗菌薬、ポーリンなどを用いた。これらについて概要を提示する。

4) 各抗菌薬の薬学的特性の調査

総説を基本に抗生物質の薬理学的特性について文献調査した。邦文検索が容易な Google Scholar を用い、検索語として、抗生物質の薬理作用、作用点、作用機序を用いた。これらについて概要を提示する。さらに、上市されている代表的抗菌薬の添付文書やインタビューフォームに記載された物性などを調査した。

【結果】

1) PK/PD の成果を総括

抗生物質などの血中濃度の時間推移を表現した場合、最高濃度 (Cmax)、曲線下面積 (AUC)、最小有効濃度 (MIC) をキーワードとして、それぞれの数値と有効性をメルクマールにして分類している。表 1 にあるように、Cmax/MIC (最高濃度依存)、Time > MIC (MIC 以上の濃度持続時間依存性)、AUC/MIC (時間依存性) のカテゴリーを基準としている。ただし、AUC/MIC を次元解析すればわかるように、AUC/MIC も時間依存性である。Time > MIC が MIC 以上の経過時間を示し、AUC/MIC は AUC を MIC で割った商であり、MIC 以下の経過時間も考慮していることになる。

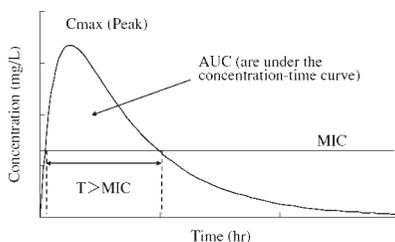


図 1 Pharmacokinetic parameters associated with antibacterial effects¹⁾

標記の分類法によれば、各抗生物質は下表に示すように分類されている。

表1 PK/PD parameters of drugs (一部を改変)

Parameter	Goal of dosing regimen	薬物
C _{max} /MIC	Maximize concentration	アミノグリコシド系, フルオノキノロン系 ケトライド系, ダプトマイシン, メトロニ ダゾール, アムホテリシンB
T > MIC	Maximize duration of exposure	β-ラクタム系, マクロライド類, クリン ダマイシン, オキサゾリジン系, フルシト シン
AUC/MIC	Optimize amount of drug	アジスロマイシン, テトラサイクリン類, バンコマイシン, フルコナゾール

マクロライド系の分類は薬物によってそれぞれの分類に分けられている。

上記の分類と薬物名を同時に記載した図が図2である²⁾。

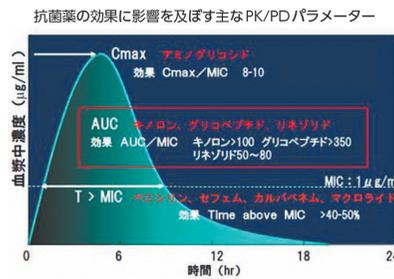


図2

さらに、上記の著者²⁾による分類では、パラメータにPAE (Post Antibiotic Effect : 持続効果) を指標に含ませている。(表2)

表2 PAEを考慮した場合のPK/PDパラメーターと該当する抗菌薬の種類

抗菌薬の特性	PK/PDパラメーター	抗菌薬の種類
濃度依存性殺菌作用と長い持続効果 (PAE)	AUC/MIC or C _{max} /MIC	キノロン系 アミノグリコシド系
時間依存性殺菌作用と短い持続効果 (PAE)	Time above MIC	ペニシリン系 セフェム系 カルバペネム系
時間依存性殺菌作用と長い持続効果 (PAE)	AUC/MIC	クラリスロマイシン アジスロマイシン テトラサイクリン系 バンコマイシン

* PAE (持続効果) とは、「MICの値より低い濃度になっても抗菌薬の作用が持続する作用」を指す。

PAEについても検討する余地が発生する。

2) 細菌側の構造に関する調査³⁾

細菌側の因子として考慮すべきものとして、菌体の膜がある。グラム陽性菌とグラム陰性

菌とは、膜の構成成分、構造、厚さにおいて図3のように異なっている。当然、薬物の透過性が異なってくることは予想される。図3に示すように、グラム陽性菌は細胞壁と細胞質膜で構成され、ペニシリンの作用点として細胞質膜上にペニシリン結合タンパクが存在する。グラム陰性菌は外膜、ペリプラズム、細胞質膜で構成され、ペニシリンの作用点として細胞質膜上にペニシリン結合タンパクが存在する。

細胞質内に作用点を有するほかの抗生物質などは、これらの膜を透過して初めて作用することになる。

透過する過程は、受動拡散、ポーリンを介した透過などがある。透過の過程については次節で記載する。

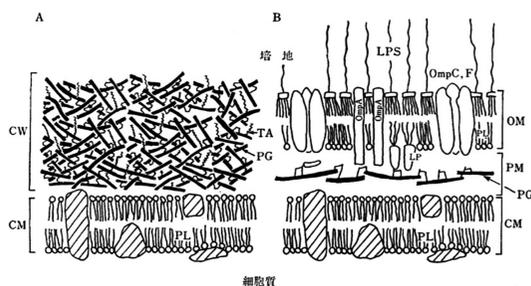


図3 グラム陽性菌 (A) とグラム陰性菌 (B) の細胞表層³⁾

図3の説明 OM：外膜、CM：細胞質膜、CW：細胞壁、PG：ペプチドグリカン層、PM：ペリプラズム、TA：タイコ酸、LPS：リポ多糖、PL：リン脂質、LP：リポ蛋白質、OmpA：外膜たんぱく質

3) 細菌の膜透過に関する調査

山口明人, 澤井哲夫⁴⁾によるミニレビューを中心に検討した。以下に要約を示す。

β -ラクタム抗生物質の結合部位は細胞質膜表面に存在するペニシリン結合蛋白質であり、細胞壁や外膜の透過性が律速段階となる。グラム陰性菌では、ポーリンを透過する速度は分子の親水性に比例すること、正負両荷電を持つ β -ラクタム剤は負荷電だけ持つものに比べて透過速度が大きいこと、通常はポーリン孔を通る β -ラクタム抗生物質がポーリン欠損により露出したリン脂質層を透過できるようになると考えられること、さらに、分子内にカテコールなどの鉄イオンをキレートする基を持つ β -ラクタム抗生物質は、細菌の外膜に存在するTonB蛋白を介する鉄イオンキレート体回収系によって取り込まれること、カテコール型セファロスポリン抗生物質は、CirとFiuを鉄イオンキレート体レセプターとして取り込まれるらしいことが報告された。

グラム陰性菌の外膜はリン脂質とリポ多糖からなる二重膜で、表層にリポ多糖を構成する2-ケト-3-デオキシオクトン酸やリン酸基のため負電荷状態であるが、 Mg^{2+} が荷電的に強固な構造を形成するため、荷電を持たない疎水性物質は透過しにくい。また、親水性物質

に対しては、ポーリンと呼ばれる非特異的な透過孔を作るタンパク質が存在する。この透過孔は腸内細菌などでは分子量500~600程度までの大きさの溶質分子を透過させる。排除限界以下の分子量を持つテトラサイクリン、クロラムフェニコールなどはポーリン孔をよく透過し、グラム陰性細菌に高い抗菌力を示す。一方、エリスロマイシン、グラミシジンなどのグラム陰性細菌に対する抗菌力が低いのは、これらの分子量が大きく、外膜透過性が低さに起因する。一方、アミノグリコシド系抗生物質は分子量がポーリンの排除限界に近傍かそれ以上であるが、グラム陰性細菌に極めて高い抗菌力を示す。これはアミノグリコシド系抗生物質がそのポリカチオン性性質のためにカチオン選択性の OmpF ポーリン透過孔を効率良く透過することに起因すると報告されている。

細胞質膜透過性については、天然型の抗生物質がもともと良好な透過性を有しており改めて透過性を問題にする必要がなかった。ただし、テトラサイクリンは脂溶性の分子型テトラサイクリンとして脂質二重層を単純拡散により濃度勾配に従って透過し、菌体内の pH が外部より高いとプロトンを解離して膜透過しにくいイオン型テトラサイクリンとして蓄積する。生菌体内では実際には Mg^{2+} と結合してキレートとして蓄積していると考えられる。アミノグリコシド抗生物質の作用によって誤訳によるポリアミンの輸送系が関与していると推定されている。

以上のように、物性と膜透過性についての関係が示されるとともに、膜構造への作用による透過性も配慮しなければならないことが示された。

4) 各抗菌薬の薬学的特性の調査

薬理学観点から各抗生物質を俯瞰すると、表3に示すようにまとめられる。作用点として、細胞壁合成阻害は細胞膜上であり、それ以外は細胞質内に作用点が存在する。

表3 抗生物質の作用機序のまとめ

作用機序	抗生物質
細胞壁合成阻害	ペニシリン系、セフェム系、バンコマイシン、ホスホマイシン
タンパク質合成阻害	ストレプトマイシン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、エリスロマイシン
DNA合成阻害	ナリジクス酸、ニューキノロン系、ニトロフラン系
RNA合成阻害	リファンピシン
細胞膜変質	ポリミキシンB、コリスチン、アンホテリシンB
代謝阻害	サルファ剤、PAS、トリメトプリム

薬物の化学的特性から物性を評価する場合、薬物動態に影響する因子として幾つか存在するので、一覧を表4に掲載する。なお、一般論であるが、分布容積と分布の関係性は以下の表4にまとめられている。抗生物質を検討した場合は、ペニシリン系の場合は0.2~0.5L/kg以上は必要であろう。細胞質内に作用点を有する薬物は0.5L/kg以上は必要であろう。

表4 分布容積と分布の目安⁵⁾

0.05L/kg	循環系から出ない。(全身投与薬にはならない)
0.2L/kg	組織間質液に分布。(組織浸透性の悪い薬)
0.5L/kg	一部細胞内に分布。(組織浸透性も比較的良く経口投与しても吸収される)
1.0< L/kg	細胞内分布も可能, または薬が体の一部に局在
5.0< L/kg	細胞内にも分布し, 体の特定の部位に高濃度に局在

細胞質への透過性は物性によって一部規定されるであろう。以下に、抗生物質等の各カテゴリーの物性値を示す。同一カテゴリーでも、 $T > MIC$ または AUC/MIC に分類が分かれるマクロライド系や、 C_{max}/MIC または AUC/MIC に分類が分かれるキノロン系、アミノグリコシド系などの分類基準は、各薬物の $T_{1/2}$ の相違による高濃度の持続性、分子量による膜透過性の変化を考慮しなければならないようだ (PMDA から入手した各薬物の添付文書、インタビューフォームより作成)。

表5 細胞外に作用する抗生物質

		分子量	タンパク結合率	分配係数	酸塩基解離定数(pKa ₁)	T _{1/2} (hr)
βラクタム系		339.41~1059.58	2.4~96.3%	<-3.0~>3.0	-0.1~3.65	0.5~3.7
グリコペプチド系	バンコマイシン	1485.71	34.3%	0.00	2.9	4.29
	テイコプラニン	1564.25~1893.68	約90%	有機層にはほとんど分配しない	3.1	α相:0.53±0.19 β相:4.72±1.94 γ相:55.9±6.8
ホスホマイシン系		182.02 194.14	2.16%	<-3.0	6.0 5.7	1.7 4.35

表6 細胞内に作用する抗生物質

		分子量	タンパク結合率	分配係数	酸塩基解離定数(pKa ₁)	T _{1/2} (hr)
アミノグリコシド系		449~1457.38	0~13.9%	主に<-3.0	0.0461~8.4	1.59~3.31
マクロライド系		747.95~1018.4				
	エリスロマイシン	1018.4	0.645		6.9	2.8±1.6
	アジスロマイシン	785.02	12.2~20.3%	0.39	8.1~8.8	61.9
テトラサイクリン系		480.90~512.94	29~94.4	0.25~1.2	2.8~5.5	8.2~12
キノロン系		232.24~594.56	2.2~6.4%~80	0.08~6.66	1.8~6.38	1.65±0.27 ~8.48±0.97
リファンピシン		822.94	ヒトアルブミン; 27.8% 血清; 22.2%		1.7	2.26

【考察】

βラクタム系、バンコマイシンの濃度と効果の関連は、濃度依存よりも時間依存性が指摘されていた。一方、キノロン系、アミノ配糖体系は効果の濃度依存性が指摘されていた⁶⁾ (図4)。この結果は、作用点を意識した場合、細胞外に作用点を持つβラクタム系、バンコマイシンは受容体の飽和性を示しているとも考えられる。飽和以上の濃度を設定しても効果が

比例しないことを示している。濃度依存性ではなく、抗生物質に暴露された時間依存性を示している。一方、キノロン系、アミノ配糖体系は効果に濃度飽和を示していない。菌体周辺の濃度に依存せず、細胞内に透過する段階が律速となっていることを示している。したがって、高濃度であればあるほど菌体内に透過していく量が増していくため、効果が発現し易くなると考える。結果的に濃度依存性が指摘される。

ただし、同一カテゴリーの薬物でも、濃度依存性と時間依存性とを示す可能性がある。それは、作用点に移行する過程を考慮すれば、膜透過の律速性と血漿中濃度推移に規定されることが想定される。高濃度であっても半減期が短い場合、低濃度であっても半減期が長い場合、いったん作用点の存在する細胞質内に移行しても膜透過性が低い場合には細胞質内に滞留することが予想される場合などに分類されるであろう。

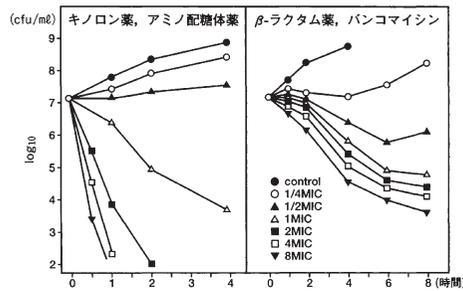


図4 各種抗菌薬の殺菌曲線⁶⁾

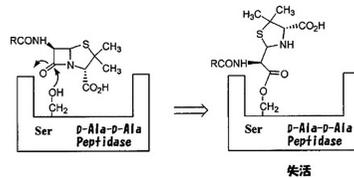
一方、分類の基準に PAE を指標として利用した分類があったので、PAE に関するまとめを表7に示す。薬物の結合部位との親和性、結合された細胞内組織の回復時間と抑制されたことにより細胞の機能が回復するまでの時間などが示されているが、それ以外にも、細胞質膜を介した薬物移行が律速段階の可能性があるので、抗生物質等が菌体内から菌体外に消失するまでの時間も考慮する必要があるだろう。さらに、細胞機能が抗生物質等で障害を受け死滅した場合、曝露以前の菌数に戻るための見かけの時間も考慮する必要があるだろう。

表7 PAE のメカニズム⁶⁾

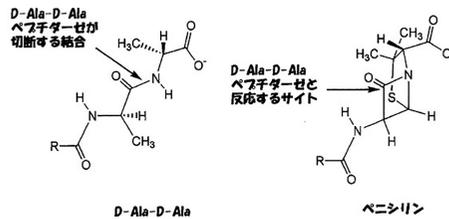
核酸・蛋白合成阻害剤	キノロン薬, マクロライド, テトラサイクリン, クロラムフェニコール	細菌の細胞内のリボゾームに結合した薬剤が解離するまでの時間
	アミノ配糖体薬	リボゾームとの結合が非可逆的かつ殺菌的な作用であることから、菌の増殖に必要な蛋白の再合成に必要な時間
細胞壁合成阻害剤	β -ラクタム薬	細胞壁合成を担うペニシリン結合蛋白 (PBP) と結合した薬剤が解離し、PBP が再活性するか、あるいは、新たに PBP が合成されるまでの時間。 グラム陽性菌とグラム陰性菌とでは PAE に差がある。

以下に、各薬物の作用点を中心にして引用していく。

- ・β-ラクタム系抗生物質とバンコマイシンとは、細胞膜上に結合部位がある。D-Ala-D-Ala ペプチダーゼに結合して細胞壁の伸長を阻害する。D-Ala-D-Ala とペニシリンの構造類似が示される。(図5)



ペニシリンによるD-Ala-D-Alaペプチダーゼの阻害機構

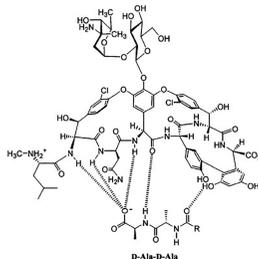


C-末端のD-Ala-D-Alaペプチドユニットとペニシリンの構造の類似性

図5 β-ラクタム系抗生物質の作用点⁷⁾

同様に、バンコマイシンは同結合部位に対して、コップが被さるように結合して阻害する。

(図6)



バンコマイシンの構造と作用機序

図6 バンコマイシンの作用点⁸⁾

- ・細胞内に作用点がある薬物は、3節で示されたような経路を介して細胞内に移行した後、RNA、DNAに影響を及ぼしてタンパク合成を阻害する。結果、細胞死を招く。(図7)

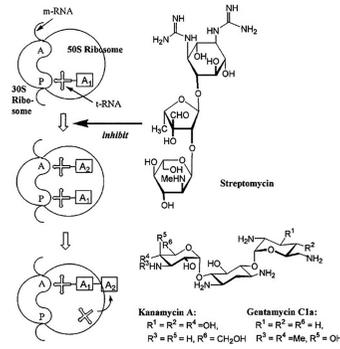


図7 アミノグリコシド系抗生物質の作用点⁹⁾

テトラサイクリンおよびマクロライド系抗生物質も同様にタンパク質への翻訳を阻害する。(図8)

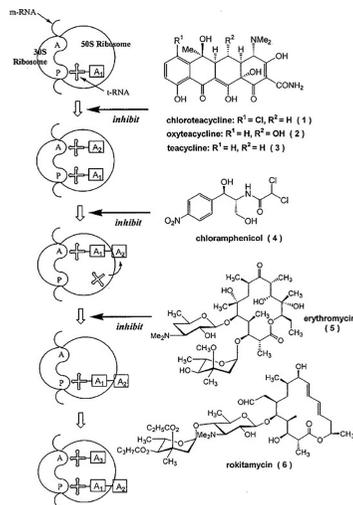


図8 テトラサイクリンおよびマクロライド系抗生物質の作用点¹⁰⁾

- ・ニューキノロンの作用機序はこのDNAジャイレースの阻害である。細菌（原核生物）のDNAの複製や転写においては、環状構造の細菌DNAを部分的に解きほぐす段階と、もとの構造に戻す段階を必要とし、DNAジャイレース（gyrase）はこの段階を触媒する酵素である。哺乳類（真核生物）のDNAは環状ではなく鎖状であり、複製や転写にはトポイソメラーゼと呼ばれる酵素が関与しており、本酵素の機能はニューキノロンによって阻害されない。そのため、本来、副作用の少ない抗生物質であると考えられる⁸⁾。

いずれの薬物にせよ、細胞質内に作用点を有する薬物では、細胞質内での薬物濃度が効果に大きく影響するであろうことは容易に推定される。

表8は、PK/PDの成果を抗結核薬に限って分類した表である¹⁾。ここでは、抗酸菌細胞壁に作用する薬物と抗酸菌体内で作用する薬物とに分類し、それぞれのパラメータとしてT

> MIC (時間依存性) および Cmax/MIC (濃度依存性) に分類している¹⁾。本報告での試案と同様な提言である。

表8 抗結核薬における PK/PD による分類

パラメータ	薬物名
Cmax/MIC	アミノグリコシド系、フルオロキノロン系、リファンピシン、ピラジナミド 抗酸菌体内で作用する薬物
T > MIC	シクロセリン、エタンプトール、エチオナミド、thiacetazone 抗酸菌細胞壁に作用する薬物

本報告においては、PK/PD の進展と成果を解釈する場合、薬物の作用点を分類基準として、細胞壁に作用する薬物には効果発現を反映する指標を T > MIC、菌体内で作用する薬物には Cmax/MIC とすることが解釈しやすいと提案する。さらに、膜の透過性を配慮し、透過性の低い薬物は透過を確保するために時間因子が関与してくることが想定される。そのため、AUC/MIC のような中間の指標が提案される。また、この透過性に関する因子は P A E にも影響する因子として寄与していると解釈するのが妥当であることを提案する。

【参考文献】

- 1) 花田和彦：PK/PD 理論に基づく抗酸菌症の治療，結核 85巻，p.853-859，2010
- 2) 京都私立病院協会 感染症対策委員会編：抗菌薬適正使用マニュアル、2016年3月版
- 3) 水島昭二：1. 外膜研究の発展、化学と生物、23巻，p.127-131，1985
- 4) 山口明人，澤井哲夫：抗生物質の細菌細胞膜透過機構、ファルマシア 28巻，p.867-871，1992
- 5) 小久江栄一：ニューキノロンの背景、動薬研究 5巻，p.37-43，1994
- 6) 高山幹子・石井哲夫：抗菌薬の postantibiotic effect，耳鼻臨床 91，p.1183-1189，1998
- 7) 梶本哲也：β-ラクタム系抗生物質 (1)，化学と教育，55巻，p.40-41，2007
- 8) 梶本哲也：抗生物質のニューフェイス-ニューキノロンとバンコマイシン-，化学と教育，55巻，p.2249-250，2007
- 9) 梶本哲也：遺伝子情報の翻訳を阻害する抗生物質 (1)-アミノグリコシド系抗生物質-，化学と教育，55巻，p.138-139，2007
- 10) 梶本哲也：遺伝子情報の翻訳を阻害する抗生物質 (2)-テトラサイクリンおよびマクロライド系抗生物質-，化学と教育，55巻，p.192-193，2007