

## 4) ダプトマイシン

<sup>1</sup>北里大学 抗感染症薬研究センター○花木 秀明<sup>1</sup>

ダプトマイシン (DAP) は 2011 年に発売された新薬であるが、アメリカでは 10 年前から使用されている実績のある抗 MRSA 薬である。DAP の抗菌力は VCM や LZD と比べても 4 倍ほど強い。その作用機序は膜障害であるが従来の膜障害薬とは異なった独特の作用機序を有す。DAP は単剤での抗菌力は弱い。これに  $\text{Ca}^{++}$  が結合 (DAP-Ca) することで DAP-Ca のミセル体が形成される。このミセル体が膜を貫通して細胞内の  $\text{K}^+$  を体外に排出させることで死滅させる。したがって強力な殺菌力を発揮する事になるが、この機序から静菌状態の菌をも殺菌できる。ほとんどの抗菌薬は増殖時の菌にのみ作用するため、増殖が抑制された状態や静菌状態になったバイオフィーム形成時 (IE、骨感染、カテーテル感染等) の感染菌を殺菌する事は出来ないが、DAP はその作用機序から、これらの状態の MRSA も殺菌できる。さらに、溶菌することがなく菌の形態がそのまま保持されているので、発熱物質となる細胞壁成分が一度に大量に放出されない。この作用機序は非常に強力な武器になる。また、DAP の体内動態は優れており、この体内動態から耐性菌出現率を低く抑える可能性が考えられる。耐性菌出現率には MPC が大きく影響する。この MPC は耐性細胞阻止濃度を意味しており、MPC 濃度以上であれば内在する耐性細胞までも阻止する。同様の言葉として MIC (最小発育阻止濃度) と MBC (最小殺菌濃度) があるが、MIC は肉眼的に生育が確認されない最小濃度を意味するので、 $10^6$  個程度の細胞が存在していても構わない。MBC は初菌量の 1/1000 まで低下させる濃度と定義されているので、初菌量が  $10^6$  個であった場合は 1000 個の細胞が生き残っていても構わない。しかし、MPC は 1 個の細胞も生き残れない最小濃度を意味している。これを population 図からみると理解しやすい。感性菌であれば速やかに菌数は減少するが、ヘテロ耐性 (少数の耐性細胞を含む細胞集団) ではだだらと高濃度域まで菌数が残る。高度耐性では高濃度域まで菌数は減らない。このヘテロ耐性の population 図で MIC、MBC、MPC をみると MIC は初菌量 (抗菌薬が  $0\mu\text{g}/\text{mL}$  の時点) の 1/10 ( $10^6$  個)、MBC は 1/1000 なので  $10^4$  個、MPC は完全に菌数が 0 個になる濃度となる。ヘテロ耐性の MIC は感性になるが、内在する耐性細胞のために MPC は高度耐性株と同様の高濃度になる。DAP の血中濃度推移から縦軸に MIC と MPC を表示できる。この MIC と MPC の差が大きい菌株には耐性細胞 (ヘテロ耐性もしくは高度耐性株) が存在している。この MIC と MPC の間に入る血中濃度幅を mutant selection window (MSW: 耐性菌が選択されやすい濃度域)、横軸の時間を time inside MSW (TMSW: 耐性菌が選択される時間) で表示され、この面積が広いほど耐性菌が出現しやすい。DAP が比較的効きづらい VISA 株の MPC は  $5.5\mu\text{g}/\text{mL}$  であるが、この値をもってしても DAP の血中濃度以下になる。つまり、DAP の優れた体内動態 (血中濃度) が MPC を上回るために、この理論的には耐性菌が出現しにくい事になる。DAP はリン脂質に結合するので肺胞表面に産生される surfactant にも結合する。そのため肺炎には使用できない。その他の感染部位では十分な抗菌力を発揮する。特に腎障害が極めて少ないので腎機能低下患者には使いやすく、かつ皮膚軟部組織感染症には十分な実績がある。さらに、難治性に陥る感染性心内膜炎や骨髄炎にも期待できる。DAP は頻回投与/日では CPK を上昇させるので 1 日に 1 回投与を基本とする。DAP は耐性菌出現率の低い抗菌薬と考えられる。しかし、耐性菌出現率が極めて低い VCM や LZD でも耐性菌は出現してくる。その出現抑制は使用方法と密接に関連する。同一抗菌薬を長期に使えば使うほど耐性菌出現率は高まる。2 週間ほどで作用機序の異なる抗菌薬に切り替える等の「知恵」が、耐性菌出現を抑制し、ひいては抗菌薬の寿命を延ばせる事になる。今は「知恵」で耐性菌と戦う時代であると考えられる。