
原 著

当院における抗 MRSA 薬の使用状況 ～ TDM と適正使用について～

張 仁美・田邊 嘉也・手塚 貴文

茂呂 寛・下条 文武

新潟大学大学院医歯学総合研究科
臨床感染制御学分野（第二内科）

田村 隆

新潟大学医歯学総合病院薬剤部

青木 寿成

新潟大学医歯学総合病院検査部

内山 正子

新潟大学医歯学総合病院看護部

伊藤 雅章

新潟大学医歯学総合病院感染管理部

**Anti - MRSA Drug usage in Niigata University Hospital
- Focus on TDM and proper use**

Hiromi CHO, Yoshinari TANABE, Takahumi TETSUKA

Hiroshi MORO and Humitake GEJYO

Division of Clinical Infection Control and Prevention

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Takashi TAMURA

Reprint requests to: Hiromi CHO
Division of Clinical Infection Control
and Prevention
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科臨床感染制御学分野
張 仁美

Niigata University Medical & Dental Hospital Division of Pharmacology

Toshinari AOKI

Niigata University Medical & Dental Hospital Division of Laboratory

Masako UCHIYAMA

Niigata University Medical & Dental Hospital Division of Nursing

Masaaki ITO

Niigata University Medical & Dental Hospital

Division of Infection control and Prevention

要 旨

新潟大学医歯学総合病院感染管理部では、カルバペネム系薬および抗 MRSA 薬について電子カルテを利用した届け出制の導入を予定している。中でも抗 MRSA 薬については積極的な血中濃度測定や使用量の調節について主治医に連絡していくことを計画している。そこで当院における抗 MRSA 薬の使用、TDM 実施の現状を把握する為に、2007 年 4 月 1 日から 2008 年 3 月 31 日までの抗 MRSA 薬使用状況を retrospective に調査した。1 年間で 476 (重複を含む) 例が抗 MRSA 薬を使用していたが、MRSA の検出率は全体で 30.1 %であった。またテイコプラニン、塩酸バンコマイシン、硫酸アルベカシンに対して TDM を実施している症例は各々 42.2 %、62.8 %、13.0 %と国内他施設と比較すると低い傾向にあった。テイコプラニンについては有効性を担保する意味から、より積極的な血中濃度測定や十分量を使用することを周知していくことが大切であろう。

キーワード：MRSA, 抗 MRSA 薬, テイコプラニン, TDM, 適正使用

はじめに

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) および多剤耐性緑膿菌 (MDRP) その他、耐性菌の出現が医療関連感染において問題となっている。特に MRSA は 1980 年代になって日本における医療関連感染の主要な原因菌となった。当院でも院内で検出されるブドウ球菌に占める MRSA の割合は 50 %を超えている (図 2)。しかも本来黄色ブドウ球菌はヒトの皮膚常在菌であり、MRSA も同様で健康成人から分離されることもある。したがって MRSA の存在そのものは病的意義をもたない場合も多いが、感染防御力や免疫力が低下した宿主において感染を来し発症した場合は難治性であったり、重症化することがある。的確な診断により不要な抗 MRSA 薬使用は控えること、使用

する際には十分量を使った強力な治療を行うことが重要である。

現在日本で承認されている抗 MRSA 薬は、塩酸バンコマイシン (VCM)、テイコプラニン (TEIC)、硫酸アルベカシン (ABK) およびリネゾリド (LZD) の 4 剤であるが、特に VCM, TEIC, ABK の使用に際しては有効性、安全性を確保するために血中薬物濃度モニタリング (Therapeutic Drug Monitoring; TDM) による投与量の管理が重要である¹⁾とされている。中でも TEIC は、初日に高用量ローディングを行うことにより高い有効率が得られるとされており、トラフ値が有効性と関連していることも報告されている²⁾³⁾。添付文書上は成人に対して初日 400mg または 800mg を 2 回に分けて、以後 1 日 1 回 200mg または 400mg を投与し (敗血症など重症感染症の場合は初日

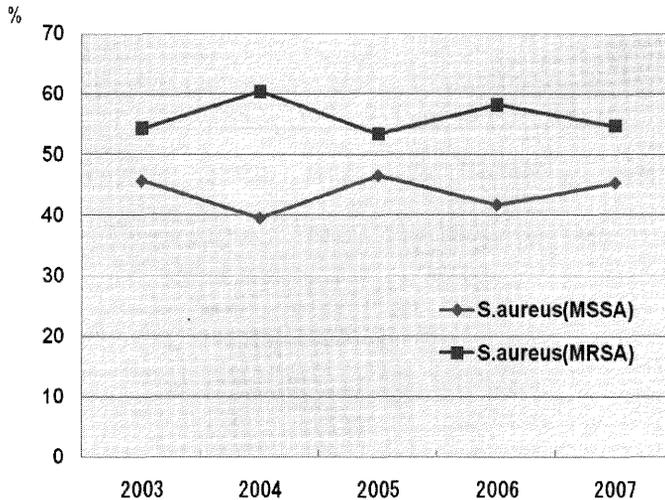


図1 MRSA, MSSA 検出率の年次推移

800mgを2回に分け、以後1日1回400mgを投与)、血中トラフ濃度を5~10 μ g/dayに保つ(敗血症など重症感染症の場合は10 μ g/day以上に保つ)と記載されている。しかし、近年、血中トラフ濃度を15~20 μ g/mlに確保するべきであると報告³⁾⁻⁵⁾されるなど、テイコプラニンのTDM検討は十分であるとは言い難い状況である⁶⁾。

そこで今回、当院におけるMRSA分離状況と抗MRSA薬の使用状況についてretrospectiveに検討し、さらにテイコプラニンについては症例の背景、血中トラフ濃度、TDMの利用について検討した。

対象および方法

抗MRSA薬の使用推移、MRSAの検出割合、感受性推移については2003年から2007年の5年間の状況を抽出した。

2007年4月1日から2008年3月31日までの観察期間に、新潟大学医歯学総合病院にて、入院中に抗MRSA薬であるテイコプラニン(以後TEIC)、塩酸バンコマイシン(以後VCM)、硫酸アルベカシン(以後ABK)、リネゾリド(以後

LZD)のいずれかを3日以上静脈内に投与した症例を検索した。さらに疾患は問わず、年齢は20歳以上に限定し、当院の電子カルテより検索可能な症例について、使用状況、TDM実施状況をretrospectiveに調査した。TEIC使用症例については臨床背景を含めた検討を行った。

結 果

1. 当院におけるMRSAの検出状況

図1にMRSA, MSSA検出率の年次推移を図2にMRSA薬の感受性分布を示す。

2003年からの経時的な変化はほとんど認めず、黄色ブドウ球菌に占めるMRSAの割合はおおむね50%から60%の間であった。抗MRSA薬の感受性率についてはABKでは98~99%で推移していたが、その他の抗MRSA薬については良好な感受性を認めた。ABKについても耐性度が経年的に増悪する傾向は認めなかった。

2. 抗MRSA薬の使用量の年次推移

当院における抗MRSA薬の使用量の年次推移(図3)を見ると、2006年より抗MRSA薬総量は

MRSAの薬剤感受性率

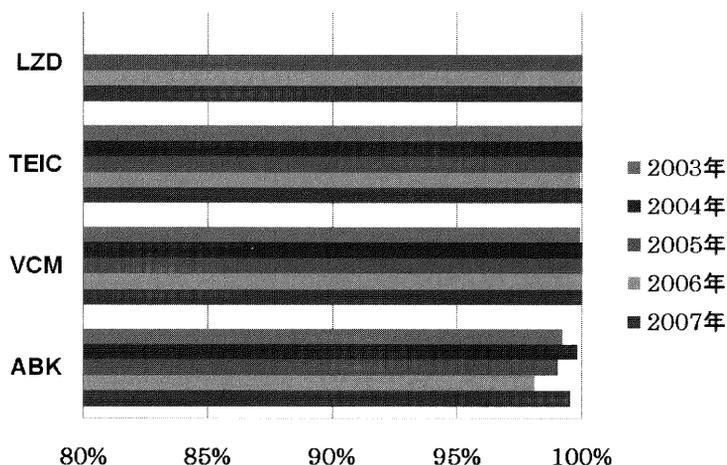


図2 当院における MRSA の抗菌力の分布

抗MRSA薬の使用状況

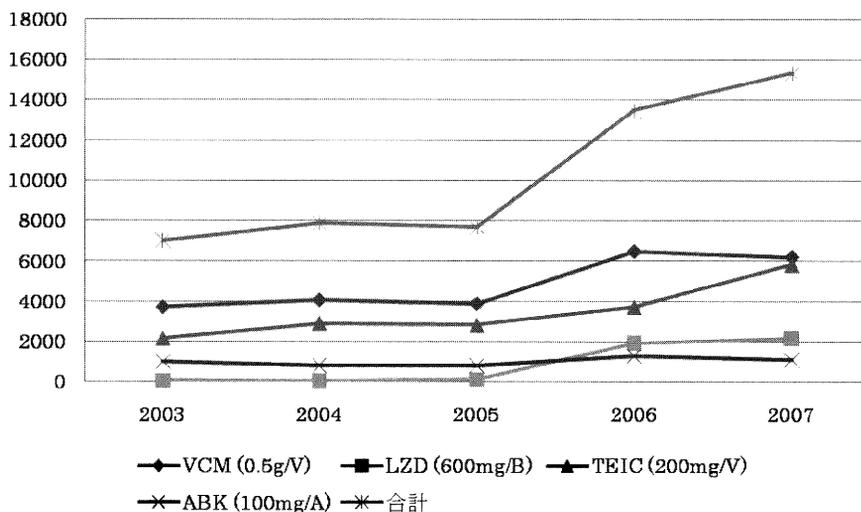


図3 抗MRSA薬の使用量の年次推移

増加傾向で、特に TEIC の使用量の増加は著しい。LZD は保険適用になった 2006 年以降の 2 年間の使用状況であるが、2006 年に比し 2007 年はわずかに上昇していた。

3. 2007 年度における抗 MRSA 薬使用症例についての検討

2007 年 4 月 1 日から 2008 年 3 月 31 日における抗 MRSA 薬の使用症例は、重複症例を含めて

表1 2007年度における抗MRSA薬使用症例

薬剤名	症例数	MRSA 検出症例数
TEIC	206(43.3%)	81(39.3%)
VCM	172(36.1%)	48(27.9%)
ABK	46(9.7%)	15(32.6%)
LZD	52(10.9%)	25(49.0%)
合計	476	145(30.5%)

*重複症例あり

476例であった(表1)。薬剤別でみると、TEIC 206例(43.3%)、VCM 172例(36.1%)、ABK 46例(9.7%)、LZD 52例(10.9%)とTEIC使用例が最も多く、次いでVCM使用例であった。また抗MRSA薬使用症例の中でMRSAが検出されている症例は145例(30.5%)と半数以下であった。薬剤別にMRSA検出症例を見てみると、LZDが25例(49.0%)と最も多く、VCMは48例(27.9%)と使用症例が多いにも関わらず最も少なかった(表1)。

TEIC、VCM、ABKにおけるTDM実施状況は、TEIC 87例(42.2%)、VCM 108例(62.8%)、ABK 6例(13.0%)で、国内他施設でのTDM実施率^{7)~11)}と比較すると低い結果であった。

4. TEIC使用症例についての検討

患者背景では、主な基礎疾患は固形腫瘍、造血器腫瘍の割合が101例(49%)と多く認められた。またTEICは半減期が長く、また蛋白結合率が高いことから早期に有効血中濃度まで血中濃度を上げるには、ローディングドーズが必要な薬剤であるが、ローディングドーズを行ったと考えられる症例は165例(80.1%)であった(表2)。そしてTEIC使用症例のなかでMRSAが検出された症例は81例(39.3%)で、内訳は膿、ドレーンからの検出が多かったが、気道分泌物・咽頭粘膜からの検出が26%認められた(図3)。

TEIC使用症例でTDM実施症例を見てみると、平均初回トラフ濃度は $13.4\mu\text{g/ml}$ で平均初回トラフ濃度測定日が8日目であった。初回トラフ濃度別では、血中トラフ濃度が $10\mu\text{g/ml}$ 以上であった症例は52例(59.8%)であった(表3)。また抗MRSA薬使用の手引きでは3~5日目に初回血中トラフ濃度を測定することが推奨されているが、3~5日目に初回血中トラフ濃度を測定している症例は44例(50.6%)で、平均初回トラフ濃度は $10.8\mu\text{g/ml}$ と $10\mu\text{g/ml}$ 以上であった(表4)。しかし初回トラフ濃度別でみると、 $5\mu\text{g/ml}$ 以上 $10\mu\text{g/ml}$ 未満の症例が23例(52.3%)と最も多く、 $10\mu\text{g/ml}$ 未満の症例は25例(56.8%)と半数以上認められた。 $10\mu\text{g/ml}$ 未満の症例にはTEICの投与設計の調整が必要と考えられたが、投与設計の調整を実施していると考えられた症例はごく僅かであった(表5)。

TDM実施全症例において、経過中に血中トラフ濃度が $20\mu\text{g/ml}$ 以上に達した症例18例(透析症例を除く)について、TEIC投与前後の血清クレアチニン値の推移を評価した。4症例において血清クレアチニン値の上昇が認められたが、ショックや原疾患の悪化を認め評価が困難と考えられ除外した。その他の14症例においては投与前後で血清クレアチニン値の有意な上昇は認めなかった(図4)。

表 2 TEIC 使用例の患者背景

	内訳	206 症例
性別	男:女	138:68
年齢(歳)	平均±S.D.	59.8±15.7
	Min-Max	20-87
基礎疾患	固形腫瘍	66
	造血器腫瘍	35
	心血管系	24
	呼吸器系	9
	脳神経系	6
	その他	66
平均投与日数	平均±S.D.	16.4±17.3
	Min-Max	3-121
TDM 実施症例		87(42.2%)
*LD 実施症例		165(80.1%)

*ローディングドーズ

表 3

TDM 実施症例	87 症例
平均初回トラフ濃度(μg/ml)±S.D.	13.4±7.9
Min-Max	4-41
平均初回トラフ濃度測定日±S.D.	8.0±10.2
Min-Max	2-71
初回トラフ濃度(μg/ml)	
<5	4(4.6%)
≥5 <10	31(35.6%)
≥10 <20	39(44.8%)
≥20	13(14.9%)
LD 実施症例	74(85.1%)

考 察

最近になって、MRSA に対する VCM の MIC 値が上昇していると米国を中心に報告されている¹²⁾。日本においても複雑性皮膚・軟部組織感染症由来 MRSA の臨床分離株 (2006 年度) にお

けるバンコマイシンの薬剤感受性の上昇が報告されており今後の動向に注意が必要である¹³⁾。

薬剤耐性菌による感染症は、患者の予後を不良にし¹⁴⁾、入院期間の延長、コスト増大¹⁵⁾の大きな要因の一つとなる。薬剤耐性菌の分離率と抗菌薬の使用量には関係があることが指摘されてお

表4

初回トラフ濃度測定日	3~5日	6日以上
症例数	44(50.6%)	39(44.8%)
平均初回トラフ濃度($\mu\text{g/ml}$) \pm S.D.	10.8 \pm 5.4	16.6 \pm 9.2
Min-Max	<4-30.4	4.4-41
初回トラフ濃度($\mu\text{g/ml}$)		
<5	2(4.5%)	1(2.6%)
≥ 5 <10	23(52.3%)	6(15.4%)
≥ 10 <20	15(34.1%)	23(59.0%)
≥ 20	4(9.1%)	9(23.1%)

表5 投与3~5日目に血中トラフ濃度測定を行った症例のTDM後調査

トラフ濃度 ($\mu\text{g/ml}$)			
5 $\mu\text{g/ml}$ 以下	2例中	増減なし	2例
5以上10 $\mu\text{g/ml}$ 未満	23例中	増量	5例
		減量	2例
		増減なし	16例
10以上20 $\mu\text{g/ml}$ 未満	15例中	増量	3例
		減量	2例
		増減なし	10例
20 $\mu\text{g/ml}$ 以上	4例中	増量	1例
		減量	1例
		増減なし	2例

り¹⁶⁾、多くの医療機関が抗菌薬の届け出制、あるいは許可制を導入することで耐性菌の減少、ならびに医療経済面での効果を報告している^{17)~19)}。

さらに日本医療機能評価機構が行う病院機能評価(ver.5)においてカルバペネム系抗菌薬や抗MRSA薬について許可制や届け出制を行うように明記された²⁰⁾。

そのため当院においても抗菌薬の届け出制を導入することが決定し電子カルテでの運用を計画している。内容としては当初はカルバペネム系薬および抗MRSA薬を届け出薬剤としてその適正使用を進めていく予定である。

薬剤の適正使用とは、的確な診断に基づいて薬剤を選択し、患者各々に対して最適な用量、用法

で投与され、投与後の治療効果や副作用を評価し、必要に応じて薬剤の変更や用量、用法の調整することである。用法、用量については、近年 pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) 理論に

基づいた抗菌薬の投与設計の重要性が指摘されている¹⁷⁾。そして抗 MRSA 薬の使用の際には TDM を導入することで、副作用を軽減し、有効性を確保することが可能とされ¹⁾、さらに経験的治療から科学的根拠に基づいた治療を実践することが可能となると考えられている^{21)–23)}。

本稿においては上記、届け出制導入をふまえ、抗 MRSA 薬の当院における現状について、retrospective に調査した。

抗 MRSA 薬使用例は全体で 476 例であったが、MRSA 検出症例は少なく、保菌患者に使用している可能性も否定できないと考えられた。また抗 MRSA 薬の使用量をみると MRSA 検出頻度に年次的変化を認めないにも関わらず、2005 年より抗 MRSA 薬の使用量が増加している(図 3)。保菌症例への使用のみならず症例あたりの投与期間や投与量についても検討する必要がある。抗 MRSA 薬を使用する際にはまず MRSA により感染を起こしているのか (infection)、MRSA が定着しているだけなのか (colonization) を適格に見分ける必要がある。定着と判断された場合は原則として治療は不要とされ、感染の場合のみ治療を行う²⁴⁾ことが原則である。

MRSA 検出検体の割合

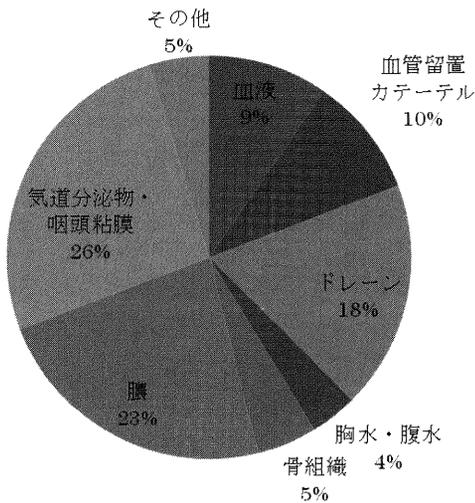


図 4 TEIC 使用症例の MRSA 検出検体の割合

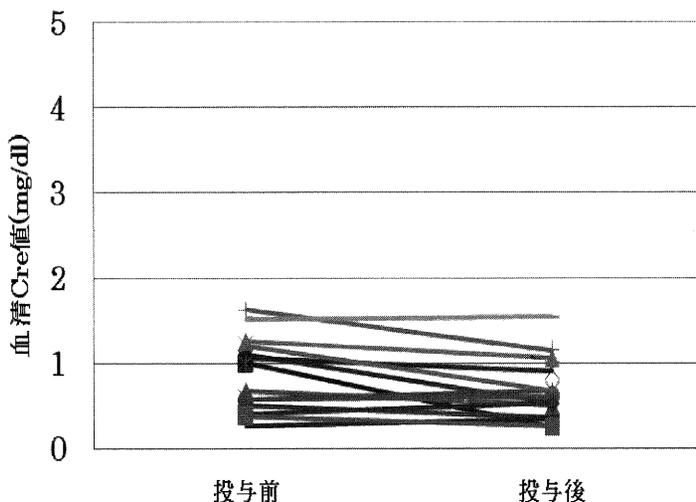


図 5 TEIC 投与前後の血清クレアチニン値の推移

しかし現実に重度の合併症を有し、重症な症例の場合は治療のおくれが致命的になることも多く、起炎菌も判明しえない症例も存在する。そういった場合における対応として広域抗菌薬の使用あるいは抗 MRSA 薬の使用が選択されることは患者の救命には必要なことである²⁵⁾。そしてひとたび、抗菌薬を使用する際には PK/PD 理論をふまえた投与設計を行い、十分な量を使用することが重要である。

抗 MRSA 薬の TDM 実施率は国内他施設での報告^{7) - 11)}と比較すると低い。しかし当院においては VCM の TDM 提出率が相対的に高くなっていて他の薬剤が低かった。これは VCM 血中濃度測定が院内検査で当日中に結果のフィードバックが可能であるのに対して、TEIC、ABK が院外検査で、結果報告には土日をはさまった場合は1週間弱の期間を要しており、このことが大きく影響している可能性が示唆される。そこでより迅速なフィードバックが必要であると考え、現在は検査会社から FAX を感染管理部に送っていただいて主治医への報告を行うことも行っている。ただ、全例で実施することは困難なため、トラフ値が適正でないと考えられる症例のみに行っている。一方、投与開始時に各薬剤の血中濃度解析ソフトを用いて初期投与設定を実施することにより、血中濃度の推測がある程度は可能になると考えられるため、今後はシュミレーションソフトの活用も必要であろう。

TEIC 使用症例では、平均初回血中トラフ濃度は $13.4 \mu\text{g/ml}$ と $10 \mu\text{g/ml}$ 以上を超えていたが、初回トラフ濃度が $10 \mu\text{g/ml}$ 以上に到達していない症例については、その後の投与設計の調整が行われている症例が少なく、投与設計の調整を行っている症例においても、TDM の結果をもとに調整しているのではなく、臨床症状、炎症所見をもとに調整している印象が強く、TDM の本来の目的が果たせていない可能性が考えられた。今回の検討では TDM 測定日、投与方法などが多岐にわたっており有効性の評価は困難であったが、今後の抗 MRSA 薬の適正使用、TDM に関する課題が明確になったと思われる。今後、各主治医への連

絡を行う際に TDM の役割を周知徹底する必要があると考えられた。特に TEIC については、重症例において血中トラフ濃度を $20 \mu\text{g/ml}$ 以上に維持するように、ローディング投与量の変更、TDM の実施の推進、TDM 結果の迅速なフィードバック、TDM 後の解析ソフトを用いた投与設計の調整を行う方針である。そしてそのデータをもとに、テイコプラニンの有効性・安全性、血中トラフ濃度との相関性を検討し、適正な投与量、有効な血中濃度を明確にすることで、適正な感染症治療と MRSA 感染症の早期解決に貢献したいと考えている。

結 論

抗 MRSA 薬は投与前の TDM 解析ソフトを用いた初期投与量設定、TDM の実施、TDM 後にも解析ソフトを用いた投与設計の調整を行うことでより有効にかつ安全に使用できる抗菌薬である。今回の検討では当院において TDM の実施率も低く改善の余地があると思われた。

特にテイコプラニンについては有効性を担保する意味から、より積極的な血中濃度測定や十分量を使用することを周知していくことが大切であろう。

謝 辞

日頃から感染管理活動に対してご理解とご協力をいただいている新潟大学医歯学総合病院職員の方々に感謝いたします。抗菌薬の使用に関しては今後さらに活動をひろげていき、各主治医団と一緒に治療について検討していきたいと考えておりますのでよろしくお願いいたします。

引用文献

- 1) 松本慶蔵：MRSA 感染症一序論。化学療法の領域 22: 18-22, 2006.
- 2) 富田隆志, 竹末芳生, 木平健治：TDM に基づく抗菌薬の適正使用。日本外科感染症学会雑誌 3: 547-552, 2006.
- 3) 上田康晴, 野口周作, 牧 真彦, 上 笹 宙, 望月

- 徹, 畝本恭子, 黒川 顕: teicoplanin 高用量投与の有効性と血中濃度. 日本化学療法学会雑誌 55: 8-15, 2007.
- 4) 矢野良一, 中村敏明, 脇屋義文, 政田幹夫: teicoplanin 投与時の負荷投与量の評価 遊離型 teicoplanin 濃度を考慮に入れたアプローチ. 臨床薬理 35: 9-14, 2004.
- 5) 笠原 敬, 村川幸市, 宇野健司, 善本英一郎, 古西 満, 前田光一, 三笠桂一: MRSA 感染症治療におけるテイコプラニン TEIC のトラフ濃度と有効率の検討. 日本化学療法学会雑誌 54: SUPPLA, 97, 2006.
- 6) 菅原 満, 山澤裕司, 斎藤嘉津彦, 小林道也, 田中寛之, 唯野貢司: MRSA 感染症治療における teicoplanin の投与設計の検討. TDM 研究 25: 28-36, 2008.
- 7) 窪田敏夫, 野中敏治, 矢野貴久, 住村智子, 林純, 伊藤善規, 大石了三: 抗 MRSA 薬の適正使用を目指した薬物血中濃度モニタリング実施率向上への取り組み. 日病薬誌 44: 277-280, 2008.
- 8) 林 宏行, 松崎貴志, 斎藤秋雄, 青山隆彦, 松本宜明: 抗 methicillin-resistant staphylococcus aureus 剤の選択基準の要因解析. 薬学雑誌 128: 81-87, 2008.
- 9) 中村安孝, 仲佐啓詳, 山形真一, 北田光一: 千葉大学医学部付属病院における注射用抗菌薬の使用状況. 化学療法の領域 22: 987-994, 2006.
- 10) 寺田久仁子, 金田典子, 奥村治代, 河合佐起子, 中島典史, 寺田順子, 辻野政司, 前田頼伸: 抗 MRSA 薬の血中濃度解析による臨床効果. 大阪労災病院医学雑誌 30: 20-24, 2007.
- 11) 西川靖之, 堀内あす香, 上田和正, 三上 正, 小野 保, 森下ひろえ, 山本博美, 下間正隆: 当院における抗 MRSA 薬の TDM 実施状況. 京都第二赤十字病院医学雑誌 28: 47-51, 2007.
- 12) Steinkraus G, White R and Friedrich L: Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant S. aureus (MRSA) blood isolates from 2001-05. J Antimicrob Chemothera 60: 788-794, 2007.
- 13) 三鴨廣繁, 山岸由佳: 新規 MRSA 薬開発の現状と展望. 感染症 38: 22-28, 2008.
- 14) Kollef MH, Sherman G, Ward S and Fraser VJ: Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest 115: 462-474, 1999.
- 15) Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW and Samore MH: Health and economic outcomes of antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa. Arch Intern Med 159: 1127-1132, 1999.
- 16) 古川恵一: 抗菌薬の適正使用のための病院としてのコントロール. Medical Practice 20: 86-92, 2003.
- 17) 庄野文章, 西岡安彦, 清水一郎, 田代征記, 濱佳子, 伊東 進, 水口和生: 徳島大学医学部附属病院における抗菌薬適正使用の取り組みと使用状況. 医療薬学 29: 611-615, 2003.
- 18) 藤田芳正, 山崎芳郎: 特定抗菌薬使用許可制の導入に関する臨床的検討. 環境感染 20: 31-36, 2005.
- 19) 喜古康博, 郡司恵美子, 野崎俊行, 新井秀宜, 日野治子: カルバペネム系抗菌薬届け出制導入にともなう効果. 環境感染 23: 13-18, 2008.
- 20) 財団法人日本医療機能評価機構・病院機能評価体系, 統合版評価項目概要 Ver. 5.0; 2005.
- 21) 戸塚恭一: 抗菌薬の適正使用 内科系. 臨床と微生物 31: 705-708, 2004.
- 22) 柴田敏之: 抗菌薬の適正使用と TDM ~ 抗 MRSA 薬を中心として ~. 化学療法の領域 22: 44-51, 2006.
- 23) 清水喜八郎, 相川直樹, 谷川原祐介, 賀来満夫, 今栄雅文, 西澤宣典, 中村 洋: 本邦における抗 MRSA 薬 arbekacin を中心とした使用実態. 日本化学療法学会雑誌 51: 717-730, 2003.
- 24) 日本感染症学会, 日本化学療法学会編集: 抗 MRSA 薬使用の手引き. 共和企画, 東京, 2007.
- 25) 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, 東京, 2008.

(平成 20 年 10 月 2 日受付)