

研究

当院における抗 MRSA 薬の使用状況と VCM に対する TDM の実施状況調査

浜松赤十字病院 薬剤部
小林美絵, 村松英彰, 牧田道明

要旨

当院では2010年3月から抗MRSA薬の届出制と許可制を開始し、使用状況調査を行っている。今回、当院における抗MRSA薬の現状把握及び問題点改善のため、2011年1月から2013年12月までの同薬の使用状況と、バンコマイシン（VCM）に対する Therapeutic Drug Monitoring（TDM）の実施状況調査を行った。当院における同薬対象者として、高齢者、腎機能障害のある症例、長期使用を必要とする症例が多い傾向にあった。使用薬剤ではVCMが78%を占め、抗MRSA薬の使用実態に関するアンケート結果（2008年）³⁾よりも高頻度であった。現時点で耐性菌の増加は確認できないが、今後は患者背景に応じた他剤選択を提案する必要がある。当院におけるVCMに対するTDMの実施率は、3年間で上昇傾向だった。しかし、現状のTDM実施体制を考慮した場合、抗MRSA薬に対する有害事象の防止や治療効果の向上のためには、リアルタイムでの結果報告を可能とする体制確立が重要と考えられる。

Key words

抗MRSA薬 VCM TDM

I. 諸言

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（以下MRSA）は、医療関連感染の代表的な原因菌であり、院内で分離される耐性菌の中で高い頻度を占めている¹⁾。現在国内では、5剤の抗MRSA薬が承認されている。MRSA感染症治療において、これらの薬剤の適正使用の推進や、therapeutic drug monitoring（以下TDM）の適切な実施が、治療効果の向上と有害事象の防止のため求められている。浜松赤十字病院（以下当院）では、2010年3月から抗MRSA薬の届出制と許可制を開始し、使用状況の把握を行っている。現状における問題点を把握し改善することで、抗MRSA薬の適正使用に貢献したいと考え、同薬の使用状況調査を行った。

また、抗MRSA薬の副作用の多くは用量依存的であり、血中濃度測定後速やかに投与方法を再検討する必要がある。しかし、当院ではTDMの

血中濃度測定を外部委託にて行っているため、測定から結果報告まで最短でも2日間かかるという問題がある。そこで、当院で使用頻度の高いバンコマイシン（以下VCM）について、TDM実施状況を調査し、今後の課題を検討した。

II. 対象・方法

1. 対象

(1) 抗MRSA薬の使用状況調査

2011年1月から2013年12月の間に、当院採用の抗MRSA薬であるVCM、テイコプラニン（TEIC）、アルベカシン（ABK）、ダプトマイシン（DAP）、リネゾリド（LZD）を使用した275症例を対象とした。調査期間内に対象薬剤を投与開始から終了まで続けた症例を1症例とし、同一患者であっても1期間を1症例とした。

(2) VCMに対するTDMの実施状況調査

同期間にVCMに対するTDMを実施した215症

例を対象とした。

2. 方法

(1) 抗 MRSA 薬の使用状況調査

調査期間内の使用症例数, 使用薬剤の割合, 使用症例の年齢, 使用開始時の腎機能, 使用期間, 使用目的及び検出菌について, 診療録と抗菌薬使用届による後方視的な調査を行った。腎機能の評価は, Cockcroft-Gault の式を用いて算出したクレアチニン・クリアランス (以下 Ccr) を用いた。

(2) VCM に対する TDM の実施状況調査

調査期間内の実施率, 初回トラフ値, 初回血中濃度測定日, 使用期間と実施率の比較, MRSA の検出率, VCM に対する minimum inhibitory concentration (以下 MIC) を, 診療録及び TDM 実施記録にて後方視的に調査した。TDM の初回投与計画・最適投与計画を, TDM 解析支援ソフト SIONOGI VCM-TDM S_edition Ver2009 R2 を用いて行った。

Ⅲ. 結 果

1. 抗 MRSA 薬の使用状況調査

調査期間内の対象症例は 205 人で, 延べ 275 症例であった。各薬剤に対する使用症例数では VCM が 78% を占め, 最も多かった (Fig. 1)。年齢構成では, 60 歳以上が全症例の 85% で, 高齢者の割合が多かった (Fig. 2)。投与開始時の腎機能は, 透析を施行していない Ccr50mL/min 未満の症例が全体の 31%, 血液透析及び持続血液透析濾過法を施行している症例が全体の 29% で, 合わせて半数以上の症例に腎機能障害がみられた (Fig. 3)。全症例の平均使用期間は 13.3 日であったが, 4 週以上の使用例が 30 例 (11%) ある一方で, 1 週間未満の使用例も 95 症例 (35%) あり, バラツキが大きかった (Fig. 4)。使用目的感染症では, 肺炎 (23%), 敗血症 (16%), 皮膚軟部組織感染症 (15%) が上位を占めていた。また, 治療に長期間の投与を必要とする骨髄炎の症例が 18 例 (7%) あり, 当院における特徴と考えられ, 4 週以上の長期投与の多くを占めていた (Table1)。検出菌検査では, 201 症例で MRSA が検出されていた。一方で, MRSA, Coagulase Negative Staphy-

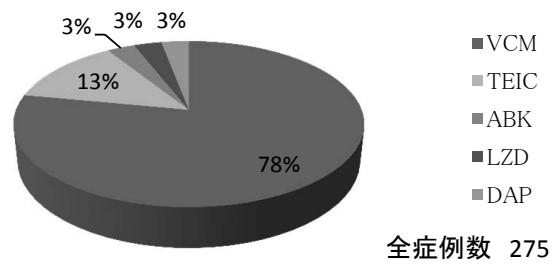


Fig. 1 当院における抗 MRSA 薬の各薬剤ごとの使用症例数割合

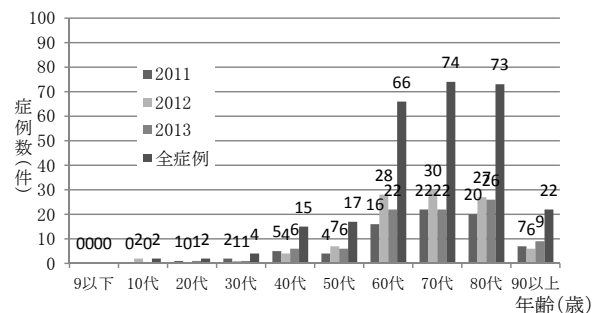


Fig. 2 当院における抗 MRSA 薬使用症例の年齢構成
最低年齢: 11 歳 最高年齢 99 歳
平均年齢: 72.3 歳 中央値: 75 歳

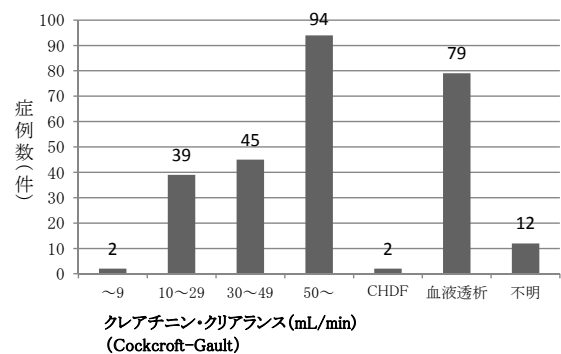


Fig. 3 抗 MRSA 薬使用開始時の腎機能
※ CHDF: 持続血液透析濾過法

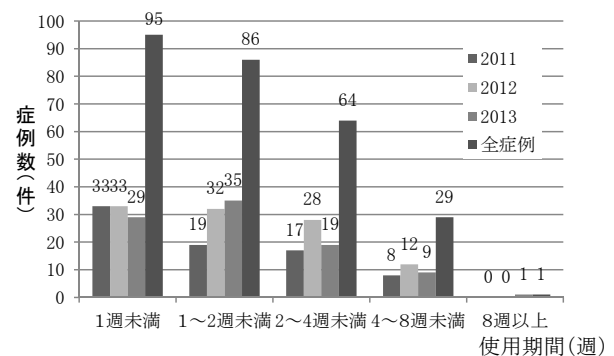


Fig. 4 当院における抗 MRSA 薬の使用期間
最長使用期間: 159 日
平均使用期間: 13.3 日

Table 1 当院における抗 MRSA 薬の使用目的感染症

感染症名	症例数	感染症名	症例数
肺炎	63	腹膜炎	2
敗血症	43	尿路感染症	2
皮膚軟部組織感染	41	細菌性髄膜炎	2
外傷・熱傷及び手術創等の2次感染	40	シャント感染	1
		腎盂腎炎	1
深在性皮膚感染症	27	蜂窩織炎	1
骨髄炎	18	化膿性関節炎	1
感染性心内膜炎	11	褥瘡感染	1
関節炎	7	人工血管感染	1
左感染性頸骨偽関節	4	ペースメーカー感染	1
慢性呼吸器2次感染	3	左感染性頸骨偽関節	1
グラフト感染	3	カテーテル周囲膿瘍	1

Table 2 当院における抗 MRSA 薬使用症例の検出菌

	2011年	2012年	2013年	全症例
MRSA	57	72	72	201
CNS	2	8	4	14
E. Faecium	1	1	0	2
MSSA	4	3	1	8
その他細菌	3	10	5	18
検出なし	6	8	5	19
検査なし	3	3	5	11
不明	1	0	1	2

MSSAやその他の細菌が検出された症例は26例。その内17症例は他剤へ変更, 4症例は使用継続, 5症例は判明前に終了。
 CNS:Coagulase Negative Staphylococcus
 MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

lococus (CNS), *E. faecium* 以外の細菌が検出された症例が26例あった。その内17症例は抗 MRSA 薬以外へ変更となり, 4症例は投与継続, 5症例は結果判明前に使用終了となっていた (Table2)。

2. VCM に対する TDM の実施状況調査

調査期間内において, VCM は215症例で使用されていた。TDM は, その内の156症例 (73%) で実施されていた。TDM の実施率は, 調査期間内で年ごとに上昇していた (Fig. 5)。VCM 使用症例のうち, MRSA は155症例で検出されていた。代替療法²⁾を考慮する必要がある MIC = 2の株は

9症例あったが, 毎年3症例で検出数は横ばいであった (Table3)。TDM の実施割合と使用期間の比較では, 投与期間が長いほど TDM の実施例が未実施例に対して多くなり, 投与期間が実施の有無に大きく影響していた。TDM 未実施症例の大部分は, 投与7日以内の症例だった。また, TDM 未実施で15日以上使用した症例は8症例だった (Fig. 6)。血中濃度測定方法の異なる透析症例46例を除外した110症例における TDM の初回血中濃度測定日は, 投与3日目から4日目に多く設定されていた (Fig. 7)。トラフ値不明の3症例と血中濃度測定ポイントの異なる透析症例46例を除

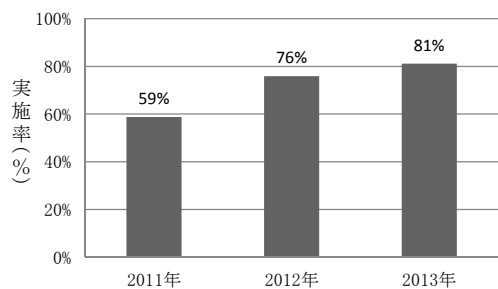


Fig. 5 当院におけるVCMに対するTDMの年ごとの実施率

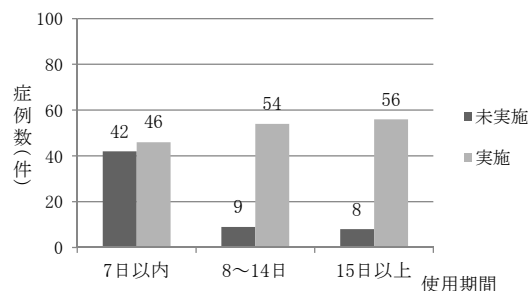


Fig. 6 当院におけるVCMに対するTDMの実施件数と使用期間の比較

Table 3 当院におけるMRSAに対するVCMのMIC

MIC	2011年	2012年	2013年	全症例
≤0.5	3	27	35	65
≤1	28	23	12	28
1	6	23	12	41
2	3	3	3	9
不明	8	4	0	12

215症例中155症例でMRSAを検出

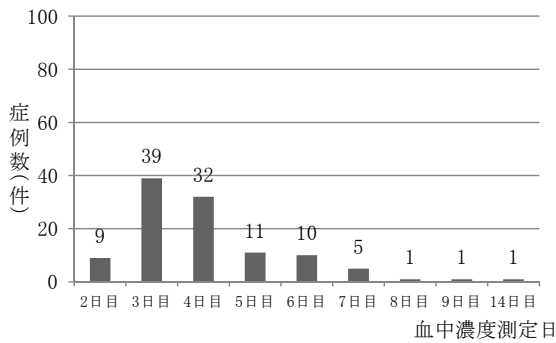


Fig. 7 当院におけるVCMに対するTDMの初回血中濃度測定日

VCMのTDMを実施した156症例中、血中濃度の測定方法の異なる透析症例46症例を除外した。

外した107症例に解析ソフトによる初回投与計画を行っていたが、初回トラフ値が有効域(10~20 $\mu\text{g/mL}$)²⁾を外れる症例が多かった(有効域以下である10 $\mu\text{g/mL}$ 未満が31症例で29%、腎機能障害の可能性がある20 $\mu\text{g/mL}$ 以上が27症例で25%) (Fig. 8).

IV. 考 察

1. 抗MRSA薬の使用状況

当院における抗MRSA薬の使用割合はVCMが78%で、対象疾患は肺炎、敗血症、皮膚軟部組織感染の順であった。これを2008年に抗MRSA薬適正使用委員会により行われたアンケート調査³⁾と比較すると対象疾患の上位はほぼ同様で、VCMの使用割合(48%)は当院の方が多かった。当院においてVCMが多く選択される理由として、当院の上位を占める対象疾患をはじめ多くの疾患において第一選択薬であること¹⁾、使用経験から医師のVCMに対する形式的第一選択とその後の継続使用が多いことが挙げられる。また血液透析症例(29%)の割合が多く、皮膚軟部組織感染(15%)の頻度が高い要因として、当院血管外科で糖尿病関連創傷ケアを受けている患者が多いことが考えられた。

当院の抗MRSA薬の平均投与期間に関しては、上位を占める対象疾患が治療ガイドライン¹⁾においても2週間以上の投与を考慮する疾患が多いこ

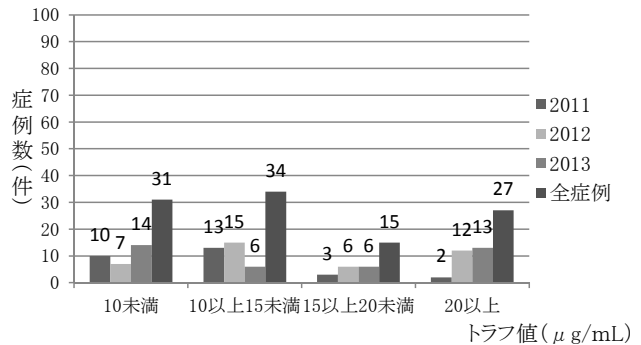


Fig. 8 当院におけるVCMに対するTDMの初回トラフ値

VCMに対するTDMを実施した156症例中、トラフ値不明の3症例、透析患者の46症例を除外。透析患者は、初回血中濃度測定の採血ポイントが異なるため、除外した。

とから、ほぼ適切であると考えられた。

細菌検査結果判明前に開始された症例が少なくないが、同症例に対するMRSAの検出歴や先行抗菌薬が無効であったことからMRSA感染の可能性が疑われたことが要因として挙げられた。この場合、治療開始が遅れないよう、de-escalationを行うことを前提として投与が開始されたと考えられた。また、細菌検査の結果からMRSAが起原因菌でないと判断された場合は他剤変更となる例が多く、概ね適切な抗菌薬が投与されたと考えられた。

その一方で、調査期間内にMRSAのVCMに対する耐性化は見られていない。しかし、同薬の使用頻度が高く使用期間が長いことは、今後耐性菌の出現を引き起こす可能性があり、注意を払う必要がある。

2. VCMに対するTDM実施状況

TDMの実施率は、調査期間内で上昇しているが、未実施症例も2割程度あった。当院では、血中濃度測定が外部委託であり、結果報告まで最低2日を要するため、TDM対象症例は1週間以上の使用が予測される症例と考えられた。TDM未実施症例の大部分が7日以内の症例であったのは、短期投与が予測される症例に依頼が少なかったことが考えられた。

初回血中濃度測定日は、投与3日目が多かった。腎機能障害患者では、半減期の延長により、投与

3日目でも定常状態に達していない可能性が指摘されている²⁾。最適な測定日の設定には測定日を遅らせる必要があり、迅速な結果報告を行う体制が望まれる。

腎機能障害を有する透析患者を除いた症例での解析結果では、初回トラフ値が有効域を外れる症例が54%で、多数を占めた。これは初回投与計画を修正する機会が多いことを表しているが、TDMが有用であることを示している。

V. 結 語

現在当院の抗MRSA薬の使用に対する大きな問題は指摘しえない。しかしVCMの使用頻度が高い状況にあり、耐性菌出現防止のため、今後は患者背景に応じVCM以外の薬剤選択の提案をしていきたい。

当院におけるTDM実施体制は、結果報告体制の他、夜間休日の体制が不十分であり、解析が担当者のみ限定される人的問題を有している。また現状の体制では、初回投与計画の役割が大きく、

治療効果や副作用のモニタリングが不十分である。このため、人的問題の解消や、夜間休日や同モニタリング体制の充実、リアルタイムでの結果報告が可能なTDM実施体制を整えることが必要と考えられる。

VI. 文 献

- 1) 日本化学療法学会・日本感染症学会：MRSA感染症の治療ガイドライン-改訂版-2014
- 2) 日本化学療法学会. 抗菌薬 TDM ガイドライン Executive summary [2015. 2. 14]. http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/tdm_executive-summary.pdf
- 3) 草地 信也, 戸塚 恭一, 柴 孝也. 抗MRSA薬の使用実態に関するアンケート結果 (2008年). 日本化学療法学会雑誌2011; 59(2) : 197-204