

抗 *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* 剤の選択基準の要因解析林 宏行,^{*,a} 松崎貴志,^a 斉藤秋雄,^a 青山隆彦,^b 松本宜明^bAnalysis of Factor on Selecting Anti-Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Drugs by DoctorHiroyuki HAYASHI,^{*,a} Takashi MATSUZAKI,^a Akio SAITO,^a
Takahiko AOYAMA,^b and Yoshiaki MATSUMOTO^b^aDepartment of Pharmacy, Yokohama City Seibu Hospital, St. Marianna University, 1197-1
Yasashi-cho, Asahi-ku, Yokohama 241-0811, Japan, and ^bDepartment of Clinical
Pharmacokinetics, College of Pharmacy, Nihon University, 7-7-1,
Narashinodai, Funabashi City 274-8555, Japan

(Received April 26, 2007; Accepted September 25, 2007)

Three types of medication, Arbekacin, Vancomycin, and Teicoplanin, are used primarily to treat MRSA infections. These medications differ in their respective anti-bacterial actions, antibacterial spectrums, and pharmacokinetics. Proper use and dosage is required, and is based on patient background and the conditions of infection, among other factors. This study was conducted for a period of over one year at St. Marianna University School of Medicine, Yokohama City Seibu Hospital. It was designed to compare the conditions as they related to why doctors ordered a certain drug, the background, and their clinical examination values. The tendency to avoid selection of Arbekacin Sulfate (ABK) for patients who had kidney dysfunction was recognized, although there were a few exceptions made. Other than that, there were not any standard criteria set in selecting which medication to prescribe. Therefore, it is necessary to examine the appropriateness of the selection since ordering anti-MRSA medication seemed to depend on each doctor's own experience. Serum concentration was measured in order to avoid any side effects. Moreover, cases of young people, normal renal function and malignant tumor patients were recognized in which serum concentration of the anti-MRSA medications was not within the therapeutic range of therapeutic drug monitoring (TDM). This was to show that there is a possibility the medications involved were not sufficiently effective. Therefore, in the future it will be necessary to ensure that proper dosing instructions are followed.

Key words—*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*; arbekacin; vancomycin; teicoplanin; serum concentration; standard criteria

緒 言

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) 感染症は、院内感染起因菌として頻度が高く臨床的、社会的問題となっている。MRSA は多剤耐性菌であり抗菌活性を有する薬剤は限られ、現在臨床適応可能な薬剤は 2006 年 4 月に適応追加となったリネゾリドを除き硫酸アルベカシン Arbekacin Sulfate (ABK)、塩酸バンコマイシン Vancomycin hydrochloride (VCM)、テイコプラニン Teicoplanine (TEIC) の 3 剤である。この 3 剤は抗菌スペクト

ル、抗菌力、臓器移行性、体内動態などが異なり、それぞれの特徴をいかした適切な選択が必要と思われる。すなわち治療効果、安全性、また耐性菌の発現に留意し有効に 3 剤を使用する必要があると考えられる。一方、感染治療薬の適正使用は組織的な取り組みが必要とされ、現在多くの医療施設で ICT (infection control team) が稼動し、抗 MRSA 剤使用時の届出制や許可制の導入、^{1,2)} 薬物血中濃度モニタリング therapeutic drug monitoring (TDM) の励行などにより感染治療とともに耐性菌対策に努力が払われている。本研究は薬剤師や ICT が関与しない抗 MRSA 剤 3 剤の選択について、どのような背景から各医師が薬剤選択を行っているか実地臨床における検討を行った。いずれの薬剤も有効性、安全

^a聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院薬剤部、^b日本大学薬学部臨床薬剤学ユニット

*e-mail: hayashi8@marianna-u.ac.jp

性確保の点から TDM が推奨されている。³⁻⁷⁾ しかしすべての症例に TDM が実施されている訳ではなく、TDM は基本的に医師のオーダーにより施行されている。この点についてもどのような背景から医師が TDM を必要と判断しているか十分に明確ではない。今回、薬剤の選択基準、TDM 実施基準などの要因を明らかにすることを目的に検討を行った。

方 法

1. 対象及び検討項目 対象は聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院で 2003 年 4 月 1 日-2004 年 3 月 31 日までの 1 年間、抗 MRSA 剤である ABK, VCM, TEIC が投与された成人患者とした。各薬剤の使用診療科を Table 1 示す。血液腫瘍内科の使用患者数は、ABK で全体の 43.6%, VCM で 51% と高率であり、薬剤選択要因の検討は、血液腫瘍内科の処方動向が強く反映するものと考えられた。そこで抗 MRSA 剤選択要因の検討は血液腫瘍内科とそれ以外の診療科に群別し検討を行った。3 剤の選択基準、TDM 実施の有無、TDM 実施時に基準とした血中濃度が得られたかどうかを検証するため、患者背景から年齢、感染疾患、抗 MRSA 剤投与期間、中心静脈ルート Central Venous (CV) 留置、悪性腫瘍、糖尿病、抗菌薬併用、抗真菌剤併用有無を調べた。抗 MRSA 剤使用開始時の臨床検査データとして AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase), LDH (lactate dehydrogenase), 総タンパク total protein (TP), アルブミン albumin (ALB), 尿素窒素 blood urea nitrogen (BUN), クレアチニン creatinine (Cre), 血糖 blood sugar (BS), CRP, 白血球数 white blood counter (WBC), ヘモグロビン hemoglobin (Hb), 血小

板 platelet (PLT) を検討項目とした。

2. 血中濃度測定 血中濃度測定は蛍光偏光免疫測定法 (FPIA 法: TDX ダイナボット社) により測定した。peak 値は ABK, VCM は投与後 1 時間値, TEIC は投与後 2 時間値, trough 値はいずれも次回投与の直前値とした。

3. 有効血中濃度基準 TDM が実施された場合、的確な濃度であったかどうかの判定は Table 2 に従い行った。³⁻⁷⁾ すなわち基準とした血中濃度内に収まった場合を的確、これ以外はすべて非的確として、peak, trough 濃度のいずれかが非的確であったかを調べた。

4. 統計学的検討 抗 MRSA 剤の選択理由を知るため調査項目について 3 剤間の相違を、数量データは一元配置分散分析 (ANOVA) で、質的データは Chi-square test で比較した。TDM 実施有無、有効血中濃度到達有無のそれぞれ 2 群については、数量データの比較は正規性及び分散性を考慮し Student's *t*-test 又は Welch's test, Mann Whitney's U-test のいずれかの方法を選択し評価した。なお数量データの結果は平均±標準偏差で示し、統計学的検討の有意水準は危険率 5% 以下で判断した。これらの統計解析は SPSS ver 11.01 (SPSS Japan Inc.) で実施した。

Table 2. Judgment Standard on Serum Concentration of Anti-MRSA Drugs

Drugs	Ctrough	C _{max}
VCM	5-15	25-40
ABK	<2	8-15
TEIC	10<	10-70

C_{max}: µg/ml.

Table 1. The Department which Use Anti-MRSA Drugs

	ABK (n=55)	VCM (n=102)	TEIC (n=41)
Surgery (no. [%])	7 (2.7%)	5 (4.5%)	9 (22.0%)
Hematology (no. [%])	24 (43.6%)	52 (51.0%)	0 (0%)
Cardiac surgery (no. [%])	5 (9.1%)	8 (7.3%)	2 (4.9%)
Neurology (no. [%])	3 (5.5%)	6 (5.5%)	4 (9.8%)
Neuro surgery (no. [%])	0 (0%)	6 (5.5%)	7 (17.1%)
Orthopaedic Surgery (no. [%])	0 (0%)	3 (2.7%)	11 (26.8%)
Nephrology (no. [%])	0 (0%)	9 (8.2%)	0 (0%)
Others (no. [%])	16 (29.0%)	20 (18.2%)	8 (19.5%)

結 果

1. 抗 MRSA 剤の選択要因 血液腫瘍内科における抗 MRSA 剤の選択は、TEIC の使用例はなく ABK と VCM で治療されていた。この 2 剤は CV 挿入や他の抗菌薬併用例などは VCM を有意に使用していた (Table 3)。一方、血液腫瘍内科以外の診療科 (Table 4) では、患者背景は CV 挿入例で TEIC, VCM の使用例が有意に多く、また VCM は Cre 高値例や他の抗菌薬併用例、糖尿病合併例で、TEIC は白血球増加例でそれぞれ有意に選択されていた。

2. 血中濃度測定の実施・非実施の比較 血中濃度測定の実施・非実施の比較結果を Table 5 に示す。薬剤投与期間が長い場合、血中濃度測定が有意に実施されている状況にあり、患者背景では糖尿病患者で血中濃度は測定される傾向を示した。臨床検査値では CRP 値が高い場合ほど、有意に TDM が

実施されていた。このほか腎機能に関連する BUN が高い場合に TDM 実施率は高くなる傾向が認められた。

3. 血中濃度測定値の評価 基準とした血中濃度に対する評価結果を Table 6 に示す。TDM 実施率は ABK 69.1% (38 例)、VCM 72.6% (74 例)、TEIC 65.9% (27 例) であり、全体で 70.2% の実施率であった。このうち基準とした有効血中濃度が得られたのは全体で 49.6% であった。薬剤別の的確性は ABK 31.6%、VCM 64.9%、TEIC 37.0% と汎用性の高い VCM の的確性が高かった。血中濃度測定値の評価は、ABK は C_{max} が低いケースが約 6 割 (22 例) に認められた。VCM と TEIC では、trough 濃度の低い割合がそれぞれ 28% (21 例)、63% (17 例) に認められた。これらの症例については的確な血中濃度を得るため、薬剤師によりその後の投与量や投与間隔の調整を必要とした。

4. 血中濃度的確群と非的確群の比較 血中濃

Table 3. Comparison of Each Variable on Starting up Anti-MRSA Drugs in Hematology Department

Variable	Standard value	ABK (n=24)	VCM (n=52)	p-Value
Age (year)		58.58±11.66	59.72±15.88	0.73
Duration of treatment (day)		11.82±8.66	13.29±7.35	0.46
The number of day up to TDM (day)		1.95±0.86	3.34±2.93	0.04
CV catheter (no. [%])		5 (21%)	47 (90%)	<0.01
Other antibiotics (no. [%])		8 (38%)	39 (75%)	<0.01
Anti fungal (no. [%])		5 (21%)	15 (29%)	0.58
Malignancy (no. [%])		20 (83%)	51 (98%)	0.03
Diabetes (no. [%])		10 (42%)	14 (27%)	0.29
Ratio of TDM (no. [%])		21 (88%)	36 (69%)	0.44
Within the therapeutic range (no. [%])		6 (25%)	18 (35%)	0.15
Infection type				
Sepsis (no. [%])		11 (46%)	39 (75%)	
Pneumonia (no. [%])		5 (21%)	5 (10%)	0.05
Others (no. [%])		7 (33%)	7 (14%)	
AST (IU/l)	11-32	32.47±27.22	44.50±69.52	0.47
ALT (IU/l)	7-37	39.45±37.65	57.40±73.77	0.31
LDH (IU/l)	115-230	272.40±286.32	313.33±251.31	0.56
TP (g/dl)	6.7-8.3	6.16±1.39	5.82±1.09	0.29
ALB (g/dl)	4.0-5.1	3.26±0.56	3.12±0.57	0.35
BUN (mg/dl)	8.0-22.0	16.25±7.80	20.79±20.55	0.34
Cre (mg/dl)	0.47-1.04	0.77±0.35	0.87±0.97	0.67
Bs (mg/dl)	70-110	143.37±48.83	143.62±57.34	0.98
CRP (mg/dl)	<0.3	10.87±8.74	11.74±9.96	0.73
WBC ($10^2/\mu\text{l}$)	36-93	52.90±78.49	50.75±64.47	0.91
Hb (g/dl)	11.2-17.4	8.99±1.62	9.18±1.52	0.66
Plt (10^3)	12.5-37.5	9.12±10.78	6.69±7.52	0.29

CV: Central Venous.

Table 4. Comparison of Each Variable on Stating up Anti-MRSA Drugs in Except for Hematology Department

Variable	Standard value	ABK (n=31)	VCM (n=50)	TEIC (n=41)	p-Value
Age (year)		71.40±16.50	71.00±12.40	66.60±15.80	0.90
Duration of treatment (day)		9.47±5.34	10.26±7.42	8.73±5.83	0.53
The number of day up to TDM (day)		2.41±1.28	4.53±3.35	3.89±2.06	0.03
CV catheter (no. [%])		12 (39%)	40 (80%)	41 (100%)	<0.01
Other antibiotics (no. [%])		6 (19%)	19 (38%)	8 (20%)	0.08
Anti fungal (no. [%])		1 (3%)	2 (4%)	1 (2%)	0.92
Malignancy (no. [%])		8 (26%)	10 (20%)	9 (22%)	0.83
Diabetes (no. [%])		9 (29%)	28 (56%)	14 (34%)	0.03
Ratio of TDM (no. [%])		18 (58%)	39 (78%)	27 (66%)	0.15
Within the therapeutic range (no. [%])		5 (16%)	31 (62%)	10 (24%)	<0.01
Infection type					
Sepsis (no. [%])		12 (39%)	24 (48%)	18 (44%)	
Pneumonia (no. [%])		9 (29%)	8 (16%)	9 (22%)	0.71
Others (no. [%])		10 (32%)	18 (36%)	12 (29%)	
AST (IU/l)	11-32	40.30±28.60	51.70±79.70	47.40±41.20	0.60
ALT (IU/l)	7-37	45.80±38.40	51.40±68.10	55.80±65.30	0.74
LDH (IU/l)	115-230	279.70±204.70	351.90±293.00	283.40±155.70	0.17
TP (g/dl)	6.7-8.3	6.13±1.17	5.83±0.95	5.89±0.83	0.25
ALB (g/dl)	4.0-5.1	2.99±0.62	2.98±0.61	2.77±0.64	0.37
BUN (mg/dl)	8.0-22.0	20.70±12.60	28.20±26.20	32.00±37.90	0.12
Cre (mg/dl)	0.47-1.04	0.81±0.82	1.50±2.10	1.00±1.20	0.05
Bs (mg/dl)	70-110	136.60±43.30	146.20±60.20	166.90±71.50	0.14
CRP (mg/dl)	<0.3	9.99±8.88	10.45±9.24	10.89±7.07	0.90
WBC (10 ² /μl)	36-93	84.50±71.50	75.60±63.00	124.30±47.30	0.01
Hb (g/dl)	11.2-17.4	9.70±1.81	9.46±1.84	9.61±1.89	0.75
Plt (10 ³)	12.5-37.5	19.90±16.80	13.70±12.70	32.50±17.50	0.01

Table 5. Comparison of Measurement and No Measurement on Serum Concentration

Variable	Measurement (n=141)	No measurement (n=57)	p-Value
Age (year)	65.70±15.71	65.50±15.00	0.91
Duration of treatment (day)	11.60±7.10	8.90±6.80	0.02
CV catheter (no. [%])	60/141 (43%)	22/57 (39%)	0.64
Other antibiotics (no. [%])	60/141 (43%)	20/57 (35%)	0.34
Antifungal (no. [%])	20/141 (14%)	4/57 (7%)	0.23
Malignancy (no. [%])	74/141 (53%)	24/57 (42%)	0.21
Diabetes (no. [%])	59/141 (42%)	16/57 (28%)	0.08
Infection type			
Sepsis (no. [%])	42 (30%)	22 (39%)	
Pneumonia (no. [%])	59 (42%)	17 (30%)	0.11
Others (no. [%])	40 (28%)	18 (32%)	
AST (IU/l)	49.20±69.90	43.60±32.20	0.61
ALT (IU/l)	48.60±61.20	57.04±58.60	0.42
LDH (IU/l)	329.30±271.30	283.70±162.20	0.29
TP (g/dl)	5.96±1.05	5.82±0.77	0.42
ALB (g/dl)	2.94±0.65	2.98±0.47	0.75
BUN (mg/dl)	28.96±29.50	20.90±12.90	0.08
Cre (mg/dl)	1.25±1.73	1.08±1.58	0.56
Bs (mg/dl)	151.00±64.30	134.30±32.50	0.15
CRP (mg/dl)	11.36±8.87	7.42±7.59	<0.01
WBC (10 ² /μl)	87.60±67.00	89.20±60.20	0.89
Hb (g/dl)	9.50±1.87	9.70±1.73	0.51
Plt (10 ³)	18.10±15.30	22.80±19.70	0.10

度を測定しその濃度が的確であった場合と非的確であった場合の比較結果を Table 7 に示す。年齢が高い場合ほど血中濃度は有意に的確であることが示された。患者背景要因から、悪性腫瘍患者では血中濃度が的確でない傾向が認められ、一方、糖尿病患者は的確な血中濃度が得られる傾向を示した。臨床検査値では、白血球数が高い場合、血中濃度は有意に的確であった。

Table 6. Evaluation of Serum Concentration for Anti-MRSA Drugs

Drug	Trough		Peak		Trough and peak	
	Low	High	Low	High	Low	High
ABK (n=38)	3	3	22	1	2	1
VCM (n=74)	21	4	5	1	4	1
TEIC (n=27)	17	0	0	0	0	0
Total	41	7	27	2	6	2

考 察

ABK, VCM, TEIC はいずれも MRSA に対し優れた抗菌活性を有している。各薬剤はそれぞれ固有の特徴があり、ABK は PAE (post antibiotic effect) 作用が長く、殺菌能に優れている。また MRSA との間に混合感染が懸念される⁸⁾緑膿菌などのグラム陰性桿菌に抗菌活性を示す、といった特徴を持つ。一方、腎障害や聴力障害などの重篤な副作用発現に注意する必要がある。⁹⁾ VCM は欧米において MRSA 以外にも β -ラクタム耐性やペニシリンアレルギー患者などに使用され、¹⁰⁾ 各病態下の体内動態及び臨床効果が広く検討されている。¹¹⁾ TEIC は VCM と同じグリコペプチド系の抗菌剤であるが、VCM に比較しタンパク結合率が高い、半減期が長い、腎機能への影響が少ない、¹²⁾ などの点で VCM と異なり、最近では β -ラクタム誘導性のバンコマイシン耐性株も TEIC は影響を受けない、なども報告されている。¹³⁾ 本邦における 3 剤の保険診療上の承認適応症は異なるが、各病態、疾患背景などによ

Table 7. Comparison of Serum Concentration, within the Therapeutic Range or Out of the Therapeutic Range

Variable	Within the therapeutic range (n=70)	Out of the therapeutic range (n=71)	p-Value
Age (year)	69.71±12.79	61.83±17.36	0.03
Duration of treatment (day)	11.56±7.69	11.64±6.54	0.95
CV catheter (no. [%])	26/70(37%)	34/71(48%)	0.23
Other antibiotics (no. [%])	29/70(41%)	31/71(44%)	0.87
Antifungal (no. [%])	12/70(17%)	8/71(11%)	0.35
Malignancy (no. [%])	31/70(44%)	43/71(61%)	0.06
Diabetes (no. [%])	35/70(50%)	24/71(34%)	0.06
Infection type			
Sepsis (no. [%])	25(36%)	17(24%)	
Pneumonia (no. [%])	29(41%)	30(42%)	0.14
Others (no. [%])	16(23%)	23(32%)	
AST (IU/l)	57.30±91.40	40.90±36.00	0.18
ALT (IU/l)	52.00±68.70	45.30±53.10	0.53
LDH (IU/l)	373.40±299.50	287.80±236.50	0.07
TP (g/dl)	5.88±0.88	6.04±1.21	0.40
ALB (g/dl)	2.86±0.60	3.00±0.69	0.28
BUN (mg/dl)	30.60±25.30	27.30±33.20	0.52
Cre (mg/dl)	1.36±1.68	1.15±1.80	0.48
Bs (mg/dl)	159.10±76.80	142.40±47.00	0.18
CRP (mg/dl)	10.50±9.50	12.20±8.14	0.29
WBC (10 ² / μ l)	99.47±65.30	75.91±67.06	0.04
Hb (g/dl)	9.70±1.80	9.30±1.90	0.19
Plt (10 ³)	18.40±14.80	17.80±15.80	0.80

り、効果、安全性さらに薬剤耐性化も考慮した上、適切に3剤を使い分ける必要があると考えられる。

本研究はこれら抗MRSA剤3剤の医師による選択要因を求めた。血液腫瘍内科の使用症例数が全体の38%を占め、血液腫瘍内科とその他の診療科を群別し検討した。血液腫瘍内科ではTEICの使用例がなくABK、VCMの2剤で治療されていた。2剤の選択は、患者背景からCV挿入、他の抗生物質併用例、悪性腫瘍患者、sepsisにおいてVCMの選択割合が有意に高かった。CV挿入例や悪性腫瘍、sepsisなどの患者背景はいずれも疾患の重篤性を示唆するものであり、VCMが選択されている背景は、使用症例数がABKの約2倍と使用経験が豊富であることや重篤な病態下でもABKに比較しVCMが選択し易い薬剤であると考えられた。一方、血液腫瘍内科以外の抗MRSA剤の選択は、Creが高い場合はVCMを選択していることが明らかとなった。筆者らは新生児領域のMRSA感染症の治療効果の検討でCreが高値であるほど、基礎疾患の重篤性から治療効果が得られ難いことを報告している。¹⁴⁾ Creは治療効果の影響要因であるとともに抗MRSA剤の選択要因として重要な指標と考えられた。この他VCMの選択は、CV挿入や糖尿病、血小板低下症例で多く、血中濃度的確性も高かった点から、血液腫瘍内科と同様、薬剤師やICTの関与しない抗MRSA剤の選択においてVCMは使用し易い薬剤と考えられる。ABKは他の2剤に比較しCreの低い腎機能が良好な症例で使用され、血中濃度測定時期も他剤に比較し早期に実施していた。これらの結果はABKの腎機能障害に配慮したものと考えられ、ABKは殺菌性に優れているといった特徴を持つが、腎機能障害ではABKを選択しない傾向にあるものと考えられた。TEIC使用例はCV挿入が100%であったほか白血球上昇など、他の2剤に比較しより感染のリスクが高く、炎症反応が亢進した病態下で選択されていた。上田らは救急領域における検討でTEICの優れた抗菌力と安全性から第一選択になり得る薬剤と報告している。¹⁵⁾ また脱水など腎機能障害発症のリスクを有する患者ではTEICを推奨するとした報告もみられる。¹⁶⁾ 今回TEICをCV挿入患者や白血球上昇など血管透過性の亢進により循環動態が不安定な症例に選択している結果は、過去の報告と一致するもので

あった。これらの成績から抗MRSA剤の選択は、基礎疾患や腎機能、循環動態などに配慮し薬剤を選択しているものと考えられた。これらのことは薬剤師の立場から医師と協議し抗MRSA剤を選択する上で参考になるものと考えられる。

医師により任意に依頼される血中濃度測定は、投与期間が長くCRPが高値である場合ほど測定率が高かった。投与期間の延長や高度の炎症を伴うケースでは、的確な血中濃度で治療を実施したい、といった医師の積極的治療を要望した結果と考えられる。現在まで抗MRSA剤の臨床効果は多数報告されている。しかしかならずしも良好な成績が得られている訳ではない。¹⁷⁾ 筆者らは、新生児MRSA感染患者の治療効果向上に血中濃度測定が有効であることを報告している。¹⁴⁾ 成人系において長谷川らは、薬剤師の適切な投与量、投与間隔への関与が抗菌薬の効果的かつ安全な使用に寄与した、と報告している。¹⁸⁾ 一方、血中濃度測定時期はVCMで平均4.5日後の測定時期であり、VCMの健常人半減期が約5時間程度であることからかならずしも治療早期に血中濃度測定が行われている訳ではない。したがって薬物動態に精通した薬剤師が、早期に血中濃度を測定し適切な血中濃度を得ることの必要性を啓蒙していく必要があるものと考えられる。

実際に測定された血中濃度測定値の評価は、いずれの薬剤も有効率に関連する薬剤濃度が十分ではなかった。すなわちABKでは C_{max} の上昇に伴い有効率が高まるとされるが、¹⁹⁾ 約6割の症例で C_{max} は十分な濃度とはいえなかった。また治療効果がTime above MICすなわちMIC以上にtrough濃度を保つ必要がある¹⁷⁾ VCMやTEICでは、trough濃度の低いケースをそれぞれ30, 60%に認められた。血中濃度的確性は高齢者や白血球増加といった、薬剤排泄能の低下及び炎症が高度な場合ほど適切であった。Creは高値であるほど血中濃度が適切である傾向が認められた。これらの要因として、抗MRSA剤は添付文書通りの投与量では過小であり、的確な血中濃度が得られなかったことが多数報告され、²⁰⁻²³⁾ 本研究結果においても初期投与設計時、若年者や腎機能正常症例では適切な血中濃度を得ることが困難であることを示したものと考えられる。今回の検討では、患者背景において悪性腫瘍患者の血中濃度的確性が低い傾向を示した。寺町らは

悪性腫瘍患者で抗 MRSA 剤の体内動態が異なる可能性を報告している。²⁴⁾ これらの成績は、抗 MRSA 剤が有効血中濃度で治療されないことから期待する治療効果が得られないばかりか耐性菌出現も危惧される。今後、薬剤師が患者個々に抗 MRSA 剤の初期投与設計に係わる必要があると考えられる。

以上、本研究より、抗 MRSA 剤選択は、腎機能低下例で ABK の選択割合は低いことが明らかとなった。医師による血中濃度測定目的は積極的治療の要望があるものの実際に測定された血中濃度の的確性は低く、その非的確例は若年者や腎機能正常例、悪性腫瘍患者などでの的確な血中濃度に到達・維持されていない可能性があることが示唆された。これらの点に配慮し、抗 MRSA 剤の体内動態を含めた各薬剤の特性を理解した薬剤師が血中濃度の的確性の到達・維持などの処方設計に積極的に参画することが必要と考える。

REFERENCES

- 1) Noguchi H., Tanimura H., Tazawa Y., Nishioka M., Okada J., *Clin. Microbiol.*, **28**, 709-713 (2001).
- 2) Sasano H., Tanaka S., Ito H., Katsuya H., *ICU to CCU*, **30**, 47-52 (2006).
- 3) Begg E. J., Barclay M. L., Kirkpatrick C. M., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **52**, 35-43 (2001).
- 4) Hughes W. T., Armstrong D., Bodey G. P., Brown A. E., Edwards J. E., Feld R., Pizzo P., Rolston K. V., Shenep J. L., Young L. S., *Infect. Dis. Soc. Am. Clin. Infect. Dis.*, **25**, 551-573 (1997).
- 5) Freeman C. D., Quintiliani R., Nightingale C. H., *Ann. Pharmacother.*, **27**, 594-598 (1993).
- 6) Malcolm R., *Clin. Clin. Pharmacokinet*, **18**, 184-209 (1990).
- 7) Matzke G., Zhanel G., Guay d., *Clin. Pharmacokinet.*, **11**, 257-282 (1986).
- 8) Washio M., Kiyohara C., Arai Y., *Public Health*, **112**, 415-417 (1998).
- 9) Shimizu K., Aikawa N., Tanigawara Y., *Jpn. J. Chemother.*, **51**, 717-730 (2003).
- 10) Aoki Y., *Med. Drug J.*, **37**, 91-96 (2001).
- 11) MacGowan A. P., *Ther. Drug Monit.*, **20**, 473-477 (1998).
- 12) Wood M. J., *J. Chemother.*, **12**, 21-25 (2000).
- 13) Hanaki H., Yamaguchi S., Sunagawa K., *J. Chemother.*, **84**, 2459-2464 (2002).
- 14) Hayashi H., Matsuzaki T., Saito A., Shimizu M., Matsumoto Y., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **43**, 311-317 (2005).
- 15) Ueda Y., Noguchi S., Maki M., Kamisasa H., Mochizuki T., Unemoto K., Kurokawa A., *Jpn. J. Chemother.*, **55**, 8-15 (2007).
- 16) Niki Y., *Clin. Microbiol.*, **34**, 11-16 (2007).
- 17) Niioka T., *Antibiot. Chemother.*, **20**, 76-83 (2004).
- 18) Hasegawa A., Watabe M., *Jpn. Soci. Hosp. Pharm.*, **35**, 955-958 (1999).
- 19) Morita K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **36**, 186-190 (2005).
- 20) Teramachi H., Hatakeyama H., Matsushita R., Imai Yu., Miyamoto K., Tsuji A., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **28**, 530-540 (2002).
- 21) Matsuno T., Mizutani Y., Ishizuya O., *Jpn. J. Chemother.*, **42**, 1285-1292 (1994).
- 22) Ueda Y., Shibata Y., Ogawa F., Harada N., Yamamoto Y., *Jpn. J. Chemother.*, **51**, 490-496 (2003).
- 23) Senda K., Muramatsu H., Suzuki Y., Hasimoto Y., *Med. Drug J.*, **37**, 98-103 (2001).
- 24) Teramachi H., Matsusita R., Tsuji A., *Jpn. J. Chemother.*, **53**, 357-363 (2005).