

レトロスペクティブ調査から Anti-Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Agents の 適正使用を考える

—起炎菌・検査値・therapeutic drug monitoring を用いた薬剤使用前後における検討—

中村安孝,^{*,a} 横山威一郎,^a 橋本典子,^a 長谷川 敦,^a 仲佐啓詳,^a
中村裕義,^a 渡辺正治,^b 野村文夫,^b 渡邊 哲,^c 猪狩英俊,^c
佐藤武幸,^c 中澤一純,^a 有吉範高,^a 北田光一^a

Appropriate Use of the Anti-Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Agents in Retrospective Study

Yasutaka NAKAMURA,^{*,a} Ichirou YOKOYAMA,^a Noriko HASHIMOTO,^a Atsushi HASEGAWA,^a
Hiromitsu NAKASA,^a Hiroyoshi NAKAMURA,^a Masaharu WATANABE,^b Fumio NOMURA,^b
Akira WATANABE,^c Hidetoshi IGARI,^c Takeyuki SATO,^c Kazuyoshi NAKAZAWA,^a
Noritaka ARIYOSHI,^a and Mitsukazu KITADA^a

^aDivision of Pharmacy, ^bDivision of Laboratory Medicine, ^cDivision of Control and Treatment of
Infectious Disease, Chiba University Hospital, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8677, Japan

(Received December 19, 2007; Accepted March 13, 2008)

The track records of the use of anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* agents (anti-MRSA agents) in a 5-year period (2001.4–2006.3) were collected, and cases in which anti-MRSA agents were used for >4 days were selected. In each case, the results of laboratory data and bacterial examination before and after administering the anti-MRSA agents were investigated retrospectively. In addition, it was also investigated in each case whether therapeutic drug monitoring (TDM) was carried out. It was observed that the number of patients treated with anti-MRSA agents and the total dose of anti-MRSA agents used tended to increase over time, except for arbekacin sulfate. It was, however, shown that treatment with anti-MRSA agents resulted in significant decreases in body temperature, C-reactive protein, and white blood cell counts. Bacterial examination was conducted in 75.6% of the patients treated with anti-MRSA agents, with MRSA being detected in 72.4% of the cases examined. On the other hand, TDM was also conducted in 60% of the cases, but this was at a lower percentage than that of the other examinations. Quantitative bacterial examination after treatment with anti-MRSA agents indicates that TDM can be considered important for the appropriate use of anti-MRSA agents.

Key words—vancomycin hydrochloride (VCM); teicoplanin (TEIC); arbekacin sulfate (ABK); anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* agents (anti-MRSA agents); therapeutic drug monitoring (TDM)

目 的

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) はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) に対して使用される薬剤 (抗 MRSA 薬) であり, MRSA 感染症の治療において大きな役割を果たしている。しかし, VCM 耐性腸

球菌 (vancomycin-resistant *enterococcus*; VRE) が 1996 年に日本で分離され,^{1,2)} 特に *van A* および *van B* 遺伝子保有の VRE は, VCM に耐性を示すだけでなく, 菌から菌へ耐性が伝達することから院内伝播を引き起こし易い。さらに, 2002 年にはミシガン州とペンシルベニア州からバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 (vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*; VRSA) の感染例^{3,4)} が報告され, 耐性化の進行が深刻な問題となっている。

このような現状から抗 MRSA 薬の適正使用は必須であり, 病院全体として取り組む必要がある。当

^a千葉大学医学部附属病院薬剤部, ^b同 検査部, ^c同 感染症管理治療部

*e-mail: nakay@ho.chiba-u.ac.jp

院では 2002 年度に Infection control team (ICT) が発足し、以来、院内感染制御に努めている。特に MRSA に対しては、MRSA 検出患者と抗 MRSA 薬使用患者を対象とした病棟ラウンドの実施や抗 MRSA 薬に対する届出制の導入など適正使用推進のために活動している。今回、抗 MRSA 薬の適正使用をより推進するため、2001-2005 年度までの 5 年間の抗 MRSA 薬の使用実績、臨床検査値、起炎菌、TDM に関する情報を収集した。それぞれの情報から抗 MRSA 薬使用に関する問題点を整理し、適正使用をより遂行するための資料とすることを目的とした。

方 法

1. 調査対象とデータ収集方法 2001-2005 年度の 5 年間で、VCM, TEIC, ABK の使用期間が 4 日以上 の症例を全診療科より調査した。薬剤、検査値に関するデータは病院情報システムより、菌種、菌量、検体材料といった起炎菌に関するデータとしては検査部細菌検査室より収集した。本調査により収集した情報は、連結不可能匿名化されている情報のみを用いて行った。

2. 抗 MRSA 薬使用実績と薬剤感受性試験 症例数、使用量、使用期間を年度別及び薬剤別に調査した。使用量は、実際の使用量を常用量の最大量で除した値を UNIT として集計した。常用量の最大量は VCM, TEIC, ABK それぞれ 2 g, 400 mg, 200 mg として算出した。UNIT を用いたのは、各薬剤間で使用量比較において規格や常用量による不均等を是正するためである。また、VCM, ABK に対する MRSA の薬剤感受性試験の結果を調査した。薬剤感受性試験は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) より定められた判定基準⁵⁾に基づき微量液体希釈法により行い、感性 (susceptible; S), 中間 (intermediate; I), 耐性 (resistance; R) と判定した。VCM の MIC は CLSI の基準により行い、ABK の MIC は CLSI に判定基準がないため gentamicin のブレイクポイントを代用した。TEIC は、薬剤感受性試験が実施されていないため調査できなかった。

3. 抗 MRSA 薬使用前後での臨床検査値推移 臨床検査項目として、体温、CRP、白血球数の検査値を調査した。臨床検査値の測定実施が、薬剤

使用開始日及び終了日のそれぞれ前後 3 日以内になされている場合を「検査値あり」と判断した。また、このときの検査値をそれぞれ薬剤使用前後の値とし検査値の比較を行った。ただし、体温については、2003 年 4 月から病院情報システムによる体温管理の運用が開始されたため、2003-2005 年度の調査とした。使用前後における検査値について paired *t*-test を用いて比較検討を行い、有意基準は 5% とした。

4. 起炎菌検査実施率と MRSA 検出率 起炎菌検査が、薬剤使用開始日の 5 日前から当日までになされている場合を、また薬剤使用終了日の前後 5 日以内になされている場合をそれぞれ「検査あり」と判断した。これ以外はすべて「未検査」と判断した。また、起炎菌検査のなされた群を MRSA の検出有無でそれぞれ「MRSA あり」、「MRSA なし」と分類した。これらより薬剤使用前後の起炎菌検査の実施率と MRSA 検出率を算出した。検体材料は糞便を除いたものを対象とした。

5. TDM に関する調査 調査対象は、薬剤使用期間中に TDM を実施したものとした。調査対象となった症例を使用期間別に 4, 7, 14 日以上と分類し、薬剤別に TDM 実施率を算出した。また、薬剤使用開始から TDM 実施までの期間を薬剤別に調査した。また、VCM, TEIC, ABK の推奨トラフ値は、それぞれ 5-15 $\mu\text{g/ml}$, 10-20 $\mu\text{g/ml}$, 2 $\mu\text{g/ml}$ 未満である。そこで、初回測定値を VCM は「5>」、「5~15」、「>15」に、TEIC は「10>」、「10-20」、「>20」に、ABK は「2>」と「 ≥ 2 」にそれぞれ分類し、その割合について調査した。

6. TDM 実施の有無と各薬剤別の細菌学的評価 TDM 実施の有無に対して薬剤使用前後での MRSA の菌量の変化を調査した。調査対象は、方法 4 と同様とし、さらに細菌検査室による細菌学的同定により薬剤使用前後で「MRSA あり」とされ、検体材料が同一であるものとした。薬剤使用後に細菌学的に MRSA が検出されなかったものを「消失」とし、薬剤使用前後の MRSA の菌量の変化に応じて「減少」、「増加」、「不変」と分類した。TDM の有無と菌量の変化との関連性は χ^2 独立性検定を用いて評価し、有意基準は 5% とした。

結果・考察

1. 抗 MRSA 薬使用実績と薬剤感受性試験 症例数, 総使用 UNIT は, 2004, 2005 年度が 5 年間で高い値を示しており, 抗 MRSA 薬の需要が高まっていると考えられた. 特に, TEIC の 2005 年度の症例数は対 2001 年度で約 2.0 倍に, 総使用 UNIT は 2004, 2005 年度が対 2001 年度でそれぞれ 3.5 倍, 2.4 倍に増加した. また, VCM の症例数も上昇傾向にあり, 総使用 UNIT も 2005 年度が対 2001 年度で 1.7 倍に増加した. ABK は, 症例数, 総使用 UNIT とともに減少傾向にあるが, ここ 3 年間の平均使用期間はほぼ変動なく推移した (Table 1). 5 年間の抗 MRSA 薬の使用実績からは, 症例数の増加に伴う総使用 UNIT の増加が考えられるが, 平均使用期間の著しい延長は認められなかった. また, MRSA に対する VCM, ABK の薬剤感受性試験の結果は, VCM が 5 年間を通して 100% 感性を示していたが, ABK は 2004 年度まで感性が 98% 以上であったのに対し, 2005 年度は感性が 90.9% まで低下し, 中間が 8.9% となった (Table 2). 耐性菌の出現率には大きな変化はみられないものの, ABK の MRSA に対する耐性化が進行している可能性があり, 今後注意深いモニタリングが必要であると考えられた.

2. 抗 MRSA 薬使用前後での臨床検査値推移 体温, CRP, WBC の薬剤使用前後での検査値推移は, すべての項目において統計学的に有意な減少が認められた (Fig. 1). 体温は, 平均 38.1°C から 37.5°C まで, CRP は平均 9.4 から 5.5 mg/dl までそれぞれ低下した. これらの結果は, 抗 MRSA 薬使用の効果と考えられるが, それぞれの症例で臨床

検査値に大きなばらつきがあり, 現疾患や感染症疾患などの患者背景の影響が推察され, 評価方法について検討する必要がある.

3. 起炎菌検査実施率と MRSA 検出率 薬剤使用前の起炎菌検査の実施率は 75.6% であり, そのうち「MRSA あり」が 54.7%, 「MRSA なし」が 20.9% であった. また, 薬剤使用後の MRSA の検出については, 薬剤使用前の「MRSA あり」の 50.2% で薬剤使用後も MRSA が検出された (Fig. 2). 一方, 「MRSA なし」における起炎菌は, *Enterococcus* が最も多く 21.7% であった. 臨床検査値等に基づいて薬剤使用の可否を判断しているため, 薬剤使用後においても MRSA が完全に除菌できない症例が多く存在することが分かった. 治療後の保菌者は発症者と比較して菌量が少なく, 菌を拡散させる可能性は低いとされているが, 患者を易感染患者から離れた位置に配置することや標準的予防策の徹底⁶⁾など, ICT を通して啓発に努める必要があると考えられた.

4. TDM に関する調査 使用期間別による TDM 実施率は, すべての抗 MRSA 薬において使

Table 2. Comparison of Change in MIC of VCM and ABK for the MRSA

| Year | n | VCM (%) | | | ABK (%) | | |
|------|-----|---------|-----|-----|---------|-----|-----|
| | | S | I | R | S | I | R |
| 2001 | 962 | 100 | 0.0 | 0.0 | 99.6 | 0.4 | 0.0 |
| 2002 | 844 | 100 | 0.0 | 0.0 | 99.4 | 0.4 | 0.2 |
| 2003 | 767 | 100 | 0.0 | 0.0 | 97.8 | 0.5 | 1.7 |
| 2004 | 782 | 100 | 0.0 | 0.0 | 99.6 | 0.1 | 0.3 |
| 2005 | 673 | 100 | 0.0 | 0.0 | 90.9 | 8.9 | 0.1 |

S: susceptible, I: intermediate, R: resistance.

Table 1. The Anti-MRSA Agents Use for Five Years

| Year | n | | | | UNIT | | | | Average period of used drugs | | | |
|------|-----|------|-----|-------|-------|-------|-------|--------|------------------------------|------|------|------------------------|
| | VCM | TEIC | ABK | total | VCM | TEIC | ABK | total | VCM | TEIC | ABK | Average period of year |
| 2001 | 77 | 30 | 51 | 158 | 475.8 | 191.9 | 431.3 | 1099.1 | 12.5 | 9.9 | 10.0 | 11.2 |
| 2002 | 74 | 29 | 41 | 144 | 580.4 | 291.8 | 289.0 | 1161.1 | 13.4 | 13.9 | 9.8 | 12.5 |
| 2003 | 94 | 46 | 31 | 171 | 564.5 | 405.7 | 284.6 | 1254.8 | 11.9 | 13.0 | 10.7 | 12.0 |
| 2004 | 86 | 68 | 32 | 186 | 693.9 | 666.5 | 246.5 | 1606.8 | 14.1 | 15.0 | 13.1 | 14.3 |
| 2005 | 95 | 59 | 32 | 186 | 807.3 | 451.2 | 254.2 | 1512.7 | 16.1 | 11.7 | 9.5 | 13.5 |

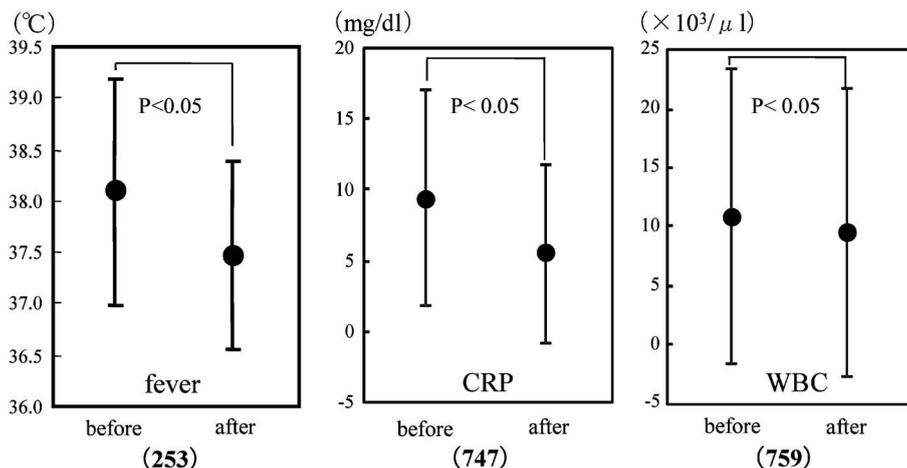


Fig. 1. The Comparison of Laboratory Data between before and after Using the Anti-MRSA Agents mean \pm S.D. (): n.

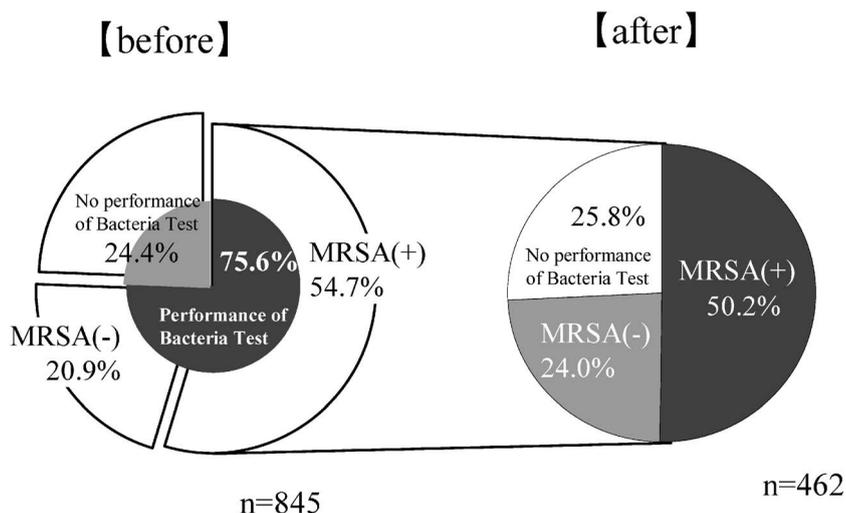


Fig. 2. Results of Bacteria Test between before and after Using the Anti-MRSA Agents

用期間が延びるにつれて実施率も上昇する結果となった (Table 3). 3 剤合計では抗 MRSA 薬を 14 日以上使用した群は、実施率 70% を超えていた。また、薬剤別においては 3 剤ともに使用期間の延長に伴う実施率の上昇が認められたが、ABK の TDM 実施率は全症例数を対象とすると 45.5% であり、3 剤の中で最も低い結果となった。2005 年度の MRSA に対する ABK の薬剤感受性試験の結果 (Table 2) から、さらなる耐性化の進行を抑制するために TDM に基づいた投与设计による適正使用の推進に努める必要があると考えられた。薬剤使用開始から TDM 実施までの期間は、3 日目と最も高く、ついで 4, 5 日目となった。この結果は、薬剤別でも同様であり、各薬剤ともに 3-5 日目

での実施率は 50% 以上を占めた。TDM 実施は、長期使用症例に対しては実施率が高く、実施日も薬剤使用から 3-5 日目に行われており、TDM の必要性や採血のタイミングについて一定の理解が得られていると推察された。しかし、全症例数を対象とすると実施率は 60% 程度であることから、TDM を実施して血中濃度を管理しながら投与することの重要性⁷⁻¹²⁾の教育や TDM を実施しない理由の調査といった TDM 実施率を 100% に近付けるためのさらなる啓発活動が必要である。また、初回測定値が推奨トラフ値内となったのは、VCM が 56.8%、TEIC が 31.5%、ABK が 74.7% であった。TEIC は、初回測定値が「10>」である症例が 58.5% であり、血中濃度が低い症例が多いことが分かった (Fig. 3).

Table 3. Performance Rate of TDM According to the Period of Usage of the Anti-MRSA Agents

| Period of usage | VCM | | | TEIC | | | ABK | | | total | | |
|-----------------------------|-----|------------------------------|------|------|------------------------------|------|-----|------------------------------|------|-------|------------------------------|------|
| | n | Number of performance of TDM | % | n | Number of performance of TDM | % | n | Number of performance of TDM | % | n | Number of performance of TDM | % |
| ≥4 days (all subject cases) | 426 | 271 | 63.6 | 232 | 130 | 56.0 | 187 | 85 | 45.5 | 845 | 486 | 57.3 |
| ≥7 days | 325 | 232 | 71.4 | 174 | 115 | 66.1 | 139 | 72 | 51.8 | 638 | 419 | 65.5 |
| ≥14 days | 150 | 123 | 82.0 | 78 | 60 | 76.9 | 40 | 25 | 62.5 | 268 | 208 | 77.6 |

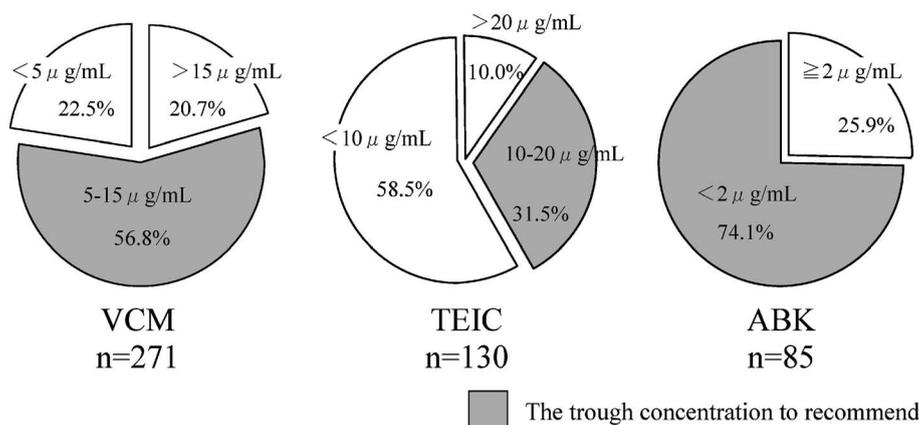


Fig. 3. Trough Concentration of Anti-MRSA Agent in Blood at First Time of TDM

TEIC は添付文書には使用量として維持量が 200 mg と 400 mg の記載があるが、維持量として 200 mg を使用する症例が多いと考えられた。

5. TDM 実施の有無と各薬剤別の細菌学的評価
 薬剤使用前後の TDM 実施有無に対する菌量の変化についての検討したところ、TEIC では統計学的に有意差が認められたが、VCM 及び ABK では認められなかった (Table 4)。

VCM は、初回測定値が推奨トラフ値の「5-15」であった症例の割合は 56.8% であり、「>15」を含めると 80% 弱が十分な血中濃度に達していた (Fig. 3)。「TDM 実施」群の初期投与量が添付文書に基づいて決定された結果であったとすると、「TDM 非実施」群においても一定の治療効果が得られた可能性がある。しかし一方で、「TDM 非実施」群においても「TDM 実施」群同様に、トラフ値が「<5」の症例が存在する可能性がある。VCM は TEIC と ABK と比較して菌数の消失と減少の合計の割合が 10% 程度低くなっている。VCM は心内膜炎や髄膜炎などの重症度の高い感染症に対して使用されているためと考えられた。また今回、副作用について

は検討していないが、VCM は血中濃度が高く維持されると腎毒性や聴力毒性の副作用が発現するという報告がある。^{13,14)} 治療効果が得られているが、適正使用を推進するために VCM 使用時には TDM の実施率の向上に努める必要があると考えられた。

TEIC の薬剤使用後の菌の消失率は、「TDM 実施」群が 54.8% に対して「TDM 非実施」群は 28.6% となった。TDM 初回測定値が推奨トラフ値内である割合は 31.5% と低値を示していたものの (Fig. 3)、その後、投与設計により適正な使用方法への変更がなされた結果であると考えられた。TEIC は、消失半減期が長く通常の投与方法では血清中トラフ濃度が定常状態に達するまでに長時間を要する。¹⁵⁾ また、この解決策として TEIC の添付文書には、初回負荷投与を実施するように記載されているが、今回の調査結果では、TEIC の初回負荷投与の実施率は 61.2% であった。さらに、初回負荷投与量は 400 mg が最も多く 43.7%、800 mg の症例は 31.0% であった。400 mg と 800 mg の症例数はそれぞれ 40 件、33 件であり TDM 初回測定値の平均値 ± S.D. はそれぞれ 8.2 ± 6.71 µg/ml、14.3 ± 10.0 µg/ml であり、

Table 4. Bacteriological Evaluation According to the Anti-MRSA Agents

| VCM | <i>n</i> | Eradicated | Decreased | No change | Increased | <i>p</i> |
|---------|----------|------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| TDM (+) | 90 (%) | 33 (36.7) | 25 (27.8) | 17 (18.9) | 15 (16.7) | 0.62 |
| TDM (-) | 34 (%) | 12 (35.3) | 10 (29.4) | 9 (26.5) | 3 (8.8) | |
| TEIC | <i>n</i> | Eradicated | Decreased | No change | Increased | <i>p</i> * |
| TDM (+) | 42 (%) | 23 (54.8) | 10 (23.8) | 6 (14.3) | 3 (7.1) | 0.049 |
| TDM (-) | 14 (%) | 4 (28.6) | 7 (50.0) | 0 (0.0) | 3 (21.4) | |
| ABK | <i>n</i> | Eradicated | Decreased | No change | Increased | <i>p</i> |
| TDM (+) | 27 (%) | 8 (29.6) | 12 (44.4) | 2 (7.4) | 5 (18.5) | 0.22 |
| TDM (-) | 19 (%) | 10 (52.6) | 4 (21.1) | 3 (15.8) | 2 (10.5) | |

TDM (+): Performance of TDM

TDM (-): Non-performance of TDM

* $p < 0.05$

800 mgの方が有意に高値 ($p < 0.05$) を示した。早期に有効濃度に達することが治療効果の向上につながるとされている¹⁶⁻¹⁸⁾ことから、薬歴のチェックを徹底し、初回負荷投与の必要性を伝えることやTDM実施により早期に適正な血中濃度域へ到達させることが重要であると考えられた。

ABKは、「TDM実施」群で菌量の増加した症例の割合が高くなった。MRSAに対するABKの薬剤感受性試験からも一部耐性化が認められており (Table 2)、これらの症例について詳細な検討が必要であると考えられた。ABKはPK/PDの観点から1日1回投与を推奨する報告があり、十分なピーク値を得ることが治療効果につながる事が示されている。¹⁹⁻²¹⁾しかし、ABK使用時にTDMが実施された全85症例中ピーク値が7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を超えた症例は19症例 (22.4%)であった。「TDM実施」群において十分な治療効果が得られなかった要因と考えられた。今後、ABKについての使用方法やトラフ値とともにピーク値のモニタリングが必要であると考えられた。

結 語

今回5年間のレトロスペクティブな調査により、抗MRSA薬に対する需要の増加、治療終了後も保菌状態であること、MRSA以外の起炎菌に対して使用されていることが確認された。また、TDM実施有無に対しての細菌学的評価から薬剤毎に問題点が明確となり、TDMにより適正な治療域へ早期に

導く必要性があると推察された。今回の集積された情報は、今後の抗MRSA薬の適正使用に向けての重要な資料であり、MRSA治療に対する勧告や院内のマニュアル作成に積極的に取り入れていく予定である。しかし、本研究はレトロスペクティブな調査であったことから、患者背景や感染症の均等性について十分とは言えず、今後さらにこのような点にも配慮したプロスペクティブな研究が必要であると考えている。

REFERENCES

- 1) Ishii Y., Ohno S., Kanshitani S., Iwata M., Yamaguchi K., *J. Infect. Chemother.*, **2**, 102-105 (1996).
- 2) Fujita N., Komori T., Tanimoto M., Yoshimura M., Ike Y., *Infecti. Control*, **6**, 242-243 (1997).
- 3) CDC., Staphylococcus aureus resistant to vancomycin., United States., *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, **51**, 565-567 (2002).
- 4) CDC., Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus., Pennsylvania., *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, **51**, 902 (2002).
- 5) Clinical and Laboratory Standards Institute; Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Seventeenth Informational Supplement M100-S17. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa. (2007).
- 6) CDC., Guideline for isolation precautions in

- hospitals (1996).
- 7) Kokubo H., Kimura T., Yago K., *Yakugaku Zasshi.*, **127**, 925–929 (2007).
 - 8) Hasegawa A., Watanabe T., Kimura M., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pham.*, **35**, 955–958 (1999).
 - 9) Sato S., Saito Y., Sato H., *J. Soc. Microb. Ecol.*, **15**, 111–119 (2005).
 - 10) Tanihara K., *Jpn. J. TDM*, **18**, 85–86 (2001).
 - 11) Kaku M., *Jpn. J. TDM*, **18**, 79–80 (2001).
 - 12) Craig W. A., *Clin. Inf. Dis.*, **26**, 1–10 (1998).
 - 13) Matzke G. R., Zhanel G. G., Guay D. R., *Clin. Pharmacokinet.*, **11**, 257–282 (1986).
 - 14) Rybak M. J., Albrecht L. M., Boike S. C., Chandrasekar P. H., *J. Antimicrob. Chemother.*, **25**, 679–687 (1990).
 - 15) Rowland M., *Clin. Pharmacokinet.*, **18**, 184–209 (1990).
 - 16) Arakawa S., Yamashita K., Li M., *Kankyo-Kansen*, **21**, 17–23 (2006).
 - 17) Ueda Y., Noguchi S., Maki M., *Jpn. J. Chemother.*, **55**, 8–16 (2007).
 - 18) Sato M., Chida K., Suda T., *J. Infect. Chemother.*, **12**, 185–189 (2006).
 - 19) Sakai T., Momochi C., Shiomi K., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pham.*, **39**, 51–53 (2003).
 - 20) Nambara M., Ikeue H., Kawasaki E., *Jpn. J. TDM*, **20**, 241–248 (2003).
 - 21) Kobayashi M., Saikyo A., Soma K., *Jpn. J. Chemother.*, **54**, 18–24 (2006).