

抗 Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* 剤が長期投与となる要因の解析

林 宏行,^{*,a} 松崎貴志,^a 水野泰子,^a 川井正宏,^a
岩堀健人,^a 斉藤秋雄,^a 青山隆彦,^b 松本宜明^b

Analysis of Factors Affecting Long-term Administration of anti-Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Drugs

Hiroyuki HAYASHI,^{*,a} Takashi MATSUZAKI,^a Yasuko MIZUNO,^a Masahiro KAWAI,^a
Taketo IWAHORI,^a Akio SAITO,^a Takahiko AOYAMA,^b and Yoshiaki MATSUMOTO^b

^aDepartment of Pharmacy, Yokohama City Seibu Hospital, St. Marianna University, 1197-1 Yasashicyou, asahi-ku, yokohama 241-0811, and ^bDepartment of Clinical Pharmacokinetics, College of Pharmacy, Nihon University, 7-7-1 Narashinodai, Funabashi, Chiba 274-8555, Japan

(Received June 25, 2008; Accepted November 10, 2008)

In this study, we aimed to determine an index of anti-MRSA drugs for long-term treatment. We examined adult patients to whom the anti-MRSA drugs arbekacin sulfate (ABK), vancomycin hydrochloride (VCM), and teicoplanin (TEIC) had been administered in the St. Marianna University School of Medicine, Yokohama City Seibu Hospital, for 1, year. The number of patients treated for ≥ 14 days was 22 (31%) among 71 patients. Immunosuppressive agent positivity ($p=0.07$), albumin (ALB) level of ≤ 2.5 g/dl ($p=0.03$), and C-reactive protein (CRP) level of ≥ 10 mg/dl ($p=0.01$), %STAB $\geq 15\%$ ($p=0.11$), and the period until the blood drug level is measured ($p=0.06$) were analyzed with respect to the differences between both groups by univariate analysis. An ALB level of ≤ 2.5 g/dl was a significant factor as determined by multivariate logistic analysis ($p=0.04$). It is thought that it is necessary to base long-term administration on necessity in patients with low albumin levels in blood, to consider the appropriate treatment and nutrition management together, and to consider the appropriate treatment depending on the early stage of the blood drug level, and to promote the proper use of drugs.

Key words—anti-MRSA drug; long-term administration; albumin; period until blood drug level is measured

緒 言

Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) は病院内感染の主要な起因菌であり、その伝播予防及び治療に関する各種ガイドラインが発行されている。^{1,2)} 最近では市中感染の強毒型 MRSA の検出例も報告され、³⁾ 地域を含めた MRSA 感染対策が迫られている。院内発症の MRSA は多剤耐性菌であることから抗菌性を有する薬剤は限られている。本邦では 2007 年に日本化学療法学会及び日本感染症学会が共同で「抗 MRSA 薬使用の手引き」が発刊され、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 Teicoplanin (TEIC) の 3 薬剤を中心に使用し、2006 年に MRSA に対し新たに保険適応となったりネゾリド linezolid (LNZ) は他の抗 MRSA 剤が無効又は不耐容の場合に使用するとされている。⁴⁾ これらの薬剤は MRSA に対し感受性は保たれているが、Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) や Glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* (GISA)⁵⁾ が報告され、抗 MRSA 剤の耐性化には十分留意する必要がある。聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院薬剤部では血中濃度測定業務に積極的に取り組みその後の投与設計に係わっている。しかし血中濃度が適切な症例であっても抗 MRSA 剤投与が長期化する症例も経験する。抗生物質の長期投与は治療効果とともに薬剤耐性化の問題も懸念される。そこで本研究は抗 MRSA 剤が長期投与となる指標を見出すこ

^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物動態学ユニット

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

とを目的に検討を行った。

対 象

2006年1月-12月の1年間、聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院で抗MRSA剤（ABK, VCM, TEIC）が投与された成人患者を対象とした。このうち抗MRSA剤投与開始時にCRPの上昇が認められない非炎症例、細菌培養結果からMRSAが未検出であった例、ほかの疾患と血液像等が著しく異なる血液腫瘍疾患、抗MRSA剤の投与期間が3日以内の症例は的確な判断ができないと考え、これらの症例は除いて検討した。本研究は当施設で抗MRSA剤届出制の導入下において実施され、死亡症例は含まれていない。

方 法

抗MRSA剤の投与期間は14日未満を短期（以下、短期群）、15日以上を長期投与例（以下、長期群）として、この2群を目的変数として以下の項目について比較検討を行った。すなわち説明変数は、名義変数として抗MRSA剤における相違、診療科の相違、免疫抑制剤として各種ステロイド剤、シクロスポリン、タクロリムス等の併用有無、抗生物質・抗真菌剤の併用有無を調査した。このほかcentral venous catheter (C.V.)留置の有無、MRSA検出部位、培養検査時菌量は 10^4 colony forming units (CFU)/ml以上を多量、 10^4 CFU/ml未満を少量として検討した。⁶⁾ 血中濃度測定 therapeutic drug monitoring (TDM)は測定実施有無と、血中濃度の的確性はTable 1に従い判断し検討した、⁷⁻⁹⁾ その後の投与設計もこの基準に従うよう実施した。なおMRSA検出部位は喀痰、膿、胸・腹水など薬剤移行性が問題となる部位からの検出例とそれ以外の検査材料に分けて検討した。

数量データは、薬剤投与時の総ビリルビン total

bilirubin (t.bil)、総蛋白 total protein (TP)、血清アルブミン albumin (ALB)、尿素窒素 blood urea nitrogen (BUN)、血清クレアチニン creatinine (Cre)、血糖 blood sugar (BS)、CRP、白血球数 white blood counter、好中球に占める桿状核数 (STAB neutrophil (% STAB))、血小板 platelet (PLT)、血中濃度測定が実施されるまでの期間、栄養量 (Kcal/kg) を説明変数とした。数量データのうち、血清アルブミン 2.5 g/dl, CRP 10 mg/dl, % STAB 15% など臨床的に意味のある境界を名義変数として分類し検討を行った。

1. 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。

2. 統計学的検討 薬剤別及び診療科別の投与期間の相違を一元配置分散分析 (ANOVA) により検討した。抗MRSA剤の短期群及び長期群の比較を、名義データについては Fisher's exact test、数量データは分散性を考慮し Student's *t*-test 又は Welch's test により比較した。その後、有意又は有意傾向にある因子について項目間の相関性を Pearson の相関係数で確認し、相関性を認めた場合、いずれか一方の因子をロジスティック回帰分析による多変量解析に組み込み、抗MRSA剤の長期投与となる指標を検討した。解析は SPSS Ver.11.0J (SPSS INC.) で行い、統計の有意性は $p < 0.05$ で判断した。

結 果

対象症例は 71 例で抗MRSA剤の長期群は 22 例と全体の 31% を占めた。抗MRSA剤の平均投与期間±標準偏差は 12.5 ± 6.8 /d であった。薬剤毎の投与期間を Table 2 に示す。薬剤間に投与期間の差を認めなかった。診療科別の投与期間を Table 3 に示す。脳神経外科における投与期間が平均 16.3 日と最も長期間であったが、診療科別の投与期間に明らかな差は認められなかった。

名義変数について短期及び長期群を比較した結果を Table 4 に示す。免疫抑制剤が併用された場合、長期投与となる傾向が認められた。CRP が 10 mg/dl 以上、%STAB が 15% 以上と高度な炎症反応が

Table 1. Judgment Standard on Serum Concentration of anti-MRSA Drugs

Drugs	C _{trough} (μ g/ml)	C _{max} (μ g/ml)
ABK	<2	8-15
VCM	5-15	25-40
TEIC	10<	10-70

認められたケースは長期群に多い傾向が認められた。

数量データの比較結果を Table 5 に示す。総ビリルビン値は両群で差を認める結果を示した。血清アルブミン値は長期群 2.38 g/dl、短期群 2.63 g/dl であり、長期群ほど血清アルブミンが低値である傾向を認め、血清アルブミン値 2.5 g/dl を境界とした検討では、血清アルブミン低値患者の割合は、長期群が有意に高かった (Table 4)。血中濃度測定を実施

するまでの期間は長期群で平均 5.6 日、短期群では 3.5 日と差を認める傾向を示したが、血中濃度の的確性には差を認めなかった (Table 4)。

多変量解析を実施するため各項目間の相関性を確認した結果、炎症反応を示す CRP と好中球の幼稚化すなわち核の左方移動による %STAB との間には正の相関性が認められた (Fig. 1)。

多変量解析は単変量解析における長期、短期両群で有意な差を認めた因子及び相違傾向を認めた因子について解析を実施した。多変量解析の成績を Table 6 に示す。血清アルブミンが 2.5 g/dl と低値である場合、抗 MRSA 剤は有意に長期投与となっていることが明らかとなった。

考 察

抗生物質が長期投与となる場合、臨床的な改善と

Table 2. Administering Period of Each anti-MRSA Drugs

Variable	Mean ± S.D. (day)	(Median) (day)	p-value
ABK (n=13)	14.3 ± 9.5	(13)	0.13
VCM (n=40)	11.5 ± 5.1	(10.5)	
TEIC (n=18)	12.5 ± 7.4	(11)	

Table 3. Difference of Each Department at Administering Period of anti MRSA Drugs

Variable	Mean ± S.D. (day)	(Median) (day)	p-value
Abdominal Surgery (n=14)	10.5 ± 3.9	(9.5)	0.18
Cardiac surgery (n=7)	10.5 ± 5.2	(10)	
Brain surgery (n=10)	16.3 ± 9.1	(13)	
Internal medicine (n=40)	12.5 ± 6.9	(10.5)	

Table 4. Comparison of Each Variable Less Than 14 Days and Over 15 Days as for the Administering Period of the anti-MRSA Drugs

Variable	Over 15 days (n=22)	Less than 14 days (n=49)	p-value
	number (%)	number (%)	
ABK : VCM : TEIC	4 : 11 : 7 (18% : 50% : 32%)	9 : 29 : 11 (18% : 59% : 23%)	0.69
The immunosuppressive agent	4 (18%)	2 (4%)	0.07
Other antibiotics	10 (46%)	29 (39%)	0.39
Antifungal	1 (5%)	1 (2%)	0.53
CV catheter	13 (59%)	27 (55%)	0.48
Material of bacterium (sputume, abscess, pleural effusion, ascites)	10 (46%)	22 (45%)	0.58
Amount of bacterium (10 ⁴ ≤)	9 (41%)	12 (25%)	0.13
Ratio of TDM	20 (91%)	41 (84%)	0.71
TDM accuracy	11/20 (55%)	21/41 (51%)	0.50
ALB ≤ 2.5 g/dl	17 (77%)	21 (43%)	0.03
CRP ≥ 10 mg/dl	13 (59%)	8 (16%)	0.01
%STAB ≥ 15%	6/9 (67%)	8/23 (35%)	0.11

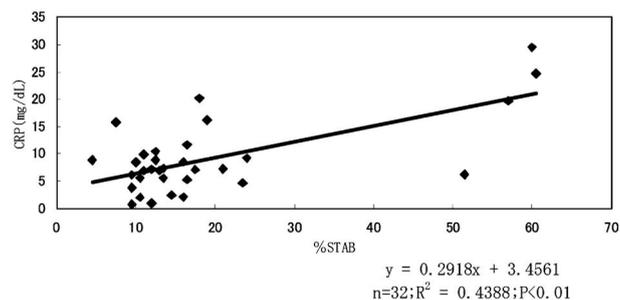


Fig. 1. Correlation between CRP and %stab

Table 5. Comparison of Each Variable Less Than 14 Days and Over 15 Days as for the Administering Period of the anti-MRSA Drugs

Variable	Unit	Over 15 days (n=22)	Less than 14 days (n=49)	p-value
T. Bil	mg/dl	0.56±0.33	1.36±2.5	0.03
TP	g/dl	5.7±0.88	5.87±0.8	0.48
ALB	g/dl	2.38±0.39	2.63±0.49	0.07
BUN	mg/dl	20.0±13.5	24.8±22.9	0.37
Cre	mg/dl	1.06±1.2	1.18±1.46	0.72
BS	mg/dl	153.0±62.3	154.1±51.5	0.95
CRP	mg/dl	10.1±7.3	8.3±2.9	0.30
WBC	10 ² /μl	115.8±53.3	123.3±46.1	0.56
%STAB	%	25.3±18.1	16.8±13.8	0.16
Platelet	10 ⁴ /μl	30.1±11.8	33.4±15.1	0.38
Period until TDM measurement	day	5.6±5.8	3.5±2.5	0.06
Total calorie	Kcal/kg	24.3±8.7	28.3±8.1	0.46

Table 6. Multivariate Analysis of Long Term Administration of anti-MRSA Drugs

Variable	Odds ratio	95% C.I.	p-value
T. Bil (mg/dl)	0.66	0.31-1.44	0.30
ALB ≤ 2.5 g/dl	5.04	1.14-22.24	0.04
CRP ≥ 10 mg/dl	0.87	0.2-3.77	0.86
The immunosuppressive agent	6.43	0.38-108.08	0.20
Period until TDM measurement (day)	0.96	0.74-1.26	0.78

multiple logistic regression by all possible combination.

いった抗菌剤の治療効果とともに菌交代などによる疾病の複雑化や薬剤耐性化なども問題になると考えられる。本研究は抗 MRSA 剤の長期化要因を明らかにするため検討を行い、多変量解析の結果、抗 MRSA 剤開始時の血清アルブミン値が 2.5 g/dl 以下と低値な場合は抗 MRSA 剤が長期投与となることが示された。新生児 MRSA 患者の検討では、血清アルブミンが低値であるほど治療効果が得られ難いことが報告されている。¹⁰⁾ 低アルブミンであることは抗 MRSA 剤の長期投与要因にもなっていることが同様に示された。佐藤らは VCM における MIC 分布からみた治療成功例と不成功例の血清アルブミン値の解析から、治療不成功例では血清アルブミン値が有意に低値であり、適切な血中濃度を得ても免疫能が低下した状態では治療効果に結び付かない場合もあり得る、と報告している。¹¹⁾ 藤田らは、抗 MRSA 剤が投与された患者の栄養状態を検討し、血清アルブミンが維持された栄養状態の良好な場合ほど抗 MRSA 剤の治療効果が向上したと報告している。¹²⁾ 島崎らも、MRSA 感染症の治療効果

は栄養摂取方法や栄養改善が独立した有意因子であると報告している。¹³⁾ 今回の成績はこれらの研究を支持するものであった。一般に血清アルブミン値は栄養状態の指標とされ栄養状態と感染症は密接に関連するため、日頃より適切な栄養管理を施行することが抗 MRSA 剤を長期化させないためには重要と考えられる。栄養管理の適切性については、現在多くの施設で設置されているチーム医療形態である nutrition support team (NST)¹⁴⁾などで栄養管理方法や栄養量の適切性について評価を受ける、などの必要性があると考ええる。

一方、低アルブミン患者に抗 MRSA 剤を適応する対策として、正岡らは重症感染症における静注用ヒト免疫グロブリン製剤の検討から、アルブミン低値症例におけるグロブリン製剤の併用投与の有効性を報告している。¹⁵⁾ 今後、アルブミン低値患者に抗 MRSA 剤を適応する場合、グロブリン製剤の併用投与にも配慮し治療することも考慮するべきであると考ええる。

単変量解析では、総ビリルビン値が短期群ほど高

値を示したが、この中には4例胆汁うっ滞による血清ビリルビン値の異常高値例を含んでいたためと考えている。血中濃度測定までの期間は、長期群ほど長い傾向を認めた。このことから血中濃度測定の早期実施が望まれる。当院で実際に測定された血中濃度の検討ではABKは約6割でC_{max}は十分な濃度とはいえ、VCMやTEICではtrough濃度の低いケースをそれぞれ30, 60%に認めいずれも治療濃度に達していなかった。¹⁶⁾ ATSガイドラインでは、VCMについて標準的な投与量では約40%が不適切な投与量になり、十分な治療濃度に到達しないことが懸念されている。¹⁷⁾ 抗MRSA剤は投与初期から患者毎に適切な投与量、投与間隔で用いる必要があり、これには体内動態を含めた各薬剤の特性を理解した薬剤師の初期処方設計への積極的参画が求められる。

治療薬の面では新規にMRSA感染症の適応となったリネゾリドが注目される。リネゾリドは、分子量が小さく組織への移行性も優れるとされる。^{18,19)} 肝障害や腎障害例においても特別な用量設定は不要とされ、炎症性サイトカインの抑制作用から抗菌作用の発現が速やかであると考えられている。¹⁹⁾ アメリカ胸部学会の院内肺炎ガイドラインでは、MRSA院内肺炎の第一選択薬として取り上げている。²⁾ 本邦における「抗MRSA薬使用の手引き」ではリネゾリドを他剤無効例での使用薬剤との位置付けとされているが、MRSA剤の長期化が予想される症例では、リネゾリドの適応も視野に抗MRSA剤の選択を考慮する必要があると考える。

本研究の血清アルブミン値はbromcresol green (BCG)法により測定されている。BCG法は炎症程度すなわちCRPの陽性例などにおいてアルブミン値を過大評価することが指摘されていることから、アルブミン値の正確な評価にはbromcresol purple (BCP)法も考慮し今後検討する必要がある。しかしBCG法の一般普及率は90%前後とされ、²⁰⁾ 本研究結果は測定法自体の問題を含むものの結果の普遍性は高いと考えられる。

抗MRSA剤毎の長期指標については症例数の関係から十分に検討できなかった。今回検討した抗MRSA剤3剤は抗菌作用や薬物動態が異なり、それぞれ固有の特徴を有するため、¹⁶⁾ 今後、薬剤毎の長期投与要因についても検討すべきと考える。

以上、本研究は抗MRSA剤の投与期間の相違に影響を及ぼす指標を検討し、初期投与時の血清アルブミン値が長期間投与の重要な要因であることが示唆された。今後、低アルブミン血症の患者では長期投与を余儀なくされる点を踏まえ、栄養管理の適切性やグロブリン製剤の併用、血中濃度の早期適切性などに配慮しさらに薬剤適正使用を推進していく必要があると考える。

謝辞 細菌検査評価につきまして貴重なご助言を賜りました聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院臨床検査部宮本豊一氏、田中洋輔氏に深く感謝いたします。本研究の一部は日本大学薬学部共同研究助成金(2006-2008)を受けた。

REFERENCES

- 1) Michael S., Lionel A., Antonio A., John B., William A., Douglas C., Nathan D., Thomas F., Michael J., Peter A., Fernando M., Thomas J., Joseph F., Julio R., George A., Antonio T., Robert W., Victor L., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 171, 388-416 (2005).
- 2) Curtis G., David I., Adam P., Kate F., Geoff L., Rod E., *J. Antimicrob. Chemother.*, 57, 528-608 (2006).
- 3) Scott F., Jeffrey H., *N. Engl. J. Med.*, 352, 1436-1444 (2005).
- 4) Yamamoto T., Taneike I., Nakagawa I., Iwakura N., *Jpn. J. Chemother.*, 52, 635-653 (2004).
- 5) Tenover F. C., Biddle J. W., Lancaster M. V., *Emerg. Infect. Dis.*, 7, 327-332 (2001).
- 6) Kusano N., *Infect. Technol.*, 2, 7 (2001).
- 7) Hughes W., Armstrong D., Bodey G. P., Brown A. E., Edwards J. E., Feld R., Pizzo P., Rolston K. V., Shenep J. L., Oung L. S., *Clin. Infect. Dis.*, 25, 551-573 (1997).
- 8) Freeman C. D., Quintiliani R., Nightingale C. H., *Ann. Pharmacother.*, 27, 594-598 (1993).
- 9) Rowland M., *Clin. Pharmacokinet*, 18, 184-209 (1990).
- 10) Hayashi H., Matsuzaki T., Saito A., Shimizu M., Matsumoto Y., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 43, 311-317 (2005).
- 11) Satou S., Saitou K., *Jpn. J. Chemother.*, 55, 220-224 (2007).

- 12) Fujita M., Higashiguchi T., Yasui M., Mizutani H., Okumura S., Bessyo S., Shimizu A., *J. J. P. E. N.*, **16**, 67–70 (2001).
- 13) Shimazaki N., Yoda K., Iida H., Matsumoto Y., *Kankyou Kansen*, **23**, 27–33 (2007).
- 14) Hayashi H., Komoriya H., Suzuki H., *St. Marianna Med. J.*, **35**, 151–161 (2007).
- 15) Masaoka T., Hasegawa H., Takaku F., *Jpn. J. Chemother.*, **48**, 199–217 (2000).
- 16) Hayashi H., Matsuzaki T., Saito A., Aoyama T., Matsumoto Y., *Yakugaku Zasshi*, **128**, 81–87 (2008).
- 17) Conte Jr. J. E., Golden J. A., Kipps J. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **46**, 1475–1480 (2002).
- 18) Lamer C., Beco V., Soler P., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **37**, 281–286 (1993).
- 19) Wunderink R. G, Rello J., Cammarata S. K., Croos-Dabrera R. V., Kollef M. H., *Chest*, **124**, 1789–1797 (2003).
- 20) Maruyama T., Odagiri T., Ooi K., *Med. Drug J.*, **37**, 98–103 (2001).