

集中治療室における薬剤師による MRSA 感染症治療への介入効果

今浦将治,^{a,c} 木幡雄至,^a 小林光太郎,^b 高橋宏行,^b
横山晴子,^c 赤瀬朋秀,^a 山田安彦^{*,c}

Effect of Pharmacists' Intervention on the Antibiotic Therapy for the Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Infectious Diseases in the Intensive Care Unit

Masaharu IMAURA,^{a,c} Yuji KOHATA,^a Koutarou KOBAYASHI,^b Hiroyuki TAKAHASHI,^b
Haruko YOKOYAMA,^c Tomohide AKASE,^a and Yasuhiko YAMADA^{*,c}

^aDepartment of Pharmacy, ^bDepartment of Intensive Care, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital, 3-6-1 Shimosueyoshi, Tsurumi-ku, Yokohama 230-0012, Japan, and ^cDepartment of Clinical Evaluation of Drug Efficacy, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, 1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan

(Received May 19, 2010; Accepted December 8, 2010; Published online December 20, 2010)

Pharmacists are providing pharmaceutical care in general wards, but it is still not common in the intensive care unit (ICU). However, we have worked in ICU, and recommended the rational dosage regimen of the antibiotics to the physicians during the treatment period. Especially, the patients who were infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in ICU should be provided appropriate antibiotic therapy, otherwise they have a poor prognosis. The aim of this study is to evaluate usefulness of the pharmacists' intervention on the antibiotic therapy for MRSA infectious diseases in the ICU. We investigated retrospectively the period of anti MRSA drugs administration, the medical cost, which includes cost of anti MRSA drugs and hospital charge, and the initial trough concentration of vancomycin (VCM). The patients with MRSA pneumonia were classified into two groups according to the pharmacists' intervention. The number of the patients who the pharmacists performed dosage regimen of anti MRSA drug was 11 (intervention group) and that of the patients who the pharmacists performed no intervention was 47 (control group). The average period of administration of anti MRSA drugs in the intervention group was significantly decreased in 5 days. Furthermore, if the pharmacists performed dosage regimen of anti MRSA drug to the patients in control group, the medical cost of 10 million yen would be saved. The initial trough concentrations of VCM were not significantly different between two groups. However, the achievement rates are 75.0% in intervention group and 66.7% in control group, if the goal of trough level of VCM is set from 5 to 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Moreover, there are 75.0% in intervention group and 20.8% in control group, if the goal of trough level of VCM is set from 10 to 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$, which is significantly different between the two groups. Therefore, it was suggested that the pharmacists in the ICU contributed to optimize the anti MRSA therapy and reduce the medical cost.

Key words—intensive care unit; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; intervention; pharmaceutical care; duration of antibiotic therapy; medical cost

緒 言

薬剤師には処方内容を含めた治療計画への参画や適切な薬剤投与の確認など、医療安全や薬物療法の質の向上に対する一層の関与が求められている。また、平成 19 年に厚生労働省より発表された「病院における薬剤師の業務及び人員配置に関する検討会

報告書」において、病院薬剤師の果たすべき業務の 1 つとして感染制御チーム (ICT: infection control team) や栄養サポートチームなどのチーム医療への積極的な参画が挙げられており、それらに関する薬剤師の活躍が数多く報告されるようになった。¹⁻³⁾特に、感染症治療において薬物動態学 (PK: pharmacokinetics) と薬力学 (PD: pharmacodynamics) に基づく抗菌薬の適正使用が切望され、医薬品の専門家としての薬剤師の活躍が求められている。このような医療環境の変化の中で、日本病院薬剤師会で

^a済生会横浜市東部病院薬剤部, ^b同院集中治療科, ^c東京薬科大学薬学部臨床薬効解析学教室

*e-mail: yamada@ps.toyaku.ac.jp

は感染制御に関する高度な知識、技術、実践能力により適切かつ安全な薬物療法の遂行に寄与する薬剤師の育成を目的として感染制御認定・専門薬剤師制度が導入され、さらに日本化学療法学会では抗菌化学療法に専門的な知識技術を有する薬剤師の育成を目的として抗菌化学療法認定薬剤師制度が導入され、感染症領域における薬剤師への期待がさらに高まってきている。

近年、医療機関におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) や緑膿菌を代表とする多剤耐性菌による院内感染は、社会問題となっている。その中でも、MRSA 感染症は易感染者に発症し易く、重症化し易い院内感染症の1つである。特に重症患者においては、初期の適切な抗菌化学療法が予後に大きく影響するため、薬物投与設計の適正化は極めて重要である。⁴⁾ このため、多くの医療機関において、薬剤師による抗 MRSA 薬の初期投与設計や薬物血中濃度モニタリング (TDM: therapeutic drug monitoring) に基づく薬物投与設計が実施されており、治療期間の短縮や副作用防止、炎症マーカーを指標とした臨床的有用性が報告されている。⁵⁻⁷⁾ しかし、治療期間の短縮や臨床的有用性を医療経済的な観点から評価した報告はほとんどない。

そこで本研究では、MRSA 感染症治療初期から薬剤師が薬物投与設計を実施した集中治療室 (ICU: intensive care unit) 患者と実施していなかった ICU 以外の病棟患者を対象に、薬剤師介入による治療期間への影響並びに医療経済的貢献をレトロスペクティブに調査した。

方 法

1. ICU の概要 済生会横浜市東部病院 (当院) は 554 床の急性期病院であり、ICU を 10 床有する。救急患者並びに高度の管理を必要とする手術後の患者が ICU 入室の対象となる。ICU を担当する医療スタッフは集中治療医 5 名 (すべて麻酔科医で専従医、このうち集中治療専門医 1 名、救急科専門医 2 名)、看護師 29 名、薬剤師 1 名 (担当者 2 名の交代制で、このうち 1 名が感染制御認定薬剤師) である。各診療科の医師は ICU を適宜訪室し、集中治療医とともに患者の診療を行っている。その他、管理栄養士 1 名、臨床工学技士 1 名が毎日のカンフ

ァレンス及び回診に参加している。

当院 ICU における薬剤師の業務は平成 19 年 10 月より開始され、平日の日勤帯 (8:30-17:06) に薬剤師 1 名で行っている。特に感染症治療においては、薬剤師がほぼすべての症例に対して治療初期から薬学的介入を実施しており、抗 MRSA 薬を始めとする抗菌薬の初期投与設計並びに治療期間中の投与量調節に関与している。

2. 対象患者 平成 19 年 4 月から平成 20 年 12 月の 21 ヶ月間に MRSA 肺炎と診断され、抗 MRSA 薬が投与された 58 症例を対象とし、治療初期から治療終了まで抗 MRSA 薬の投与設計を薬剤師が実施した患者を薬剤師介入群 (介入群)、薬剤師が投与設計を実施していない患者を薬剤師非介入群 (非介入群) とした。なお、両群ともに薬剤管理指導及び TDM による特定薬物治療管理は行っていた。また、血液培養で MRSA 陽性となった患者は、体内に人工物が挿入されているなどの患者背景によって治療期間が著しく延長するために除外した。さらに、透析患者においては、通常成人に比べて腎臓からの薬物排泄能が著しく低下し、投与量が通常投与量から逸脱する可能性があるために除外した。介入群と非介入群の患者背景を Table 1 に示す。介入群はすべて ICU の患者で 11 例 (男性 7 例、女性 4 例)、年齢 68 ± 15 歳、白血球数 (WBC) $13.5 \pm 3.4 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 、C 反応性タンパク (CRP) $8.4 \pm 6.6 \text{ mg/dl}$ 、血清アルブミン値 (Alb) $2.4 \pm 0.5 \text{ g/dl}$ 、血清クレアチニン値 (Scr) $0.75 \pm 0.38 \text{ mg/dl}$ 、抗 MRSA 薬の前治療なし、全患者に占める併用抗

Table 1. Characteristics of the Patients

	Intervention group	Control group	p value
Number of cases	11	47	
male : female	7 : 4	34 : 13	
Age (years)	68 ± 15	71 ± 18	0.55
WBC ($\times 10^3 / \mu\text{l}$)	13.5 ± 3.4	11.8 ± 4.8	0.10
CRP (mg/dl)	8.4 ± 6.6	10.9 ± 5.0	0.08
Alb (g/dl)	2.4 ± 0.5	2.1 ± 0.5	0.05
Scr (mg/dl)	0.75 ± 0.38	0.77 ± 0.51	0.93
Pretreatment of anti MRSA drugs	No	No	
Ratio of concomitant antimicrobial drugs (%)	50.0	44.7	

Mean \pm S.D.

菌薬の割合 50.0%であった。非介入群は薬剤師が介入していない救命病棟及び一般病棟の患者で 47 例（男性 34 例，女性 13 例），年齢 71 ± 18 歳，WBC $11.8 \pm 4.8 \times 10^3/\mu\text{l}$ ，CRP 10.9 ± 5.0 mg/dl，Alb 2.1 ± 0.5 g/dl，Scr 0.77 ± 0.51 mg/dl，抗 MRSA 薬の前治療なし，全患者に占める併用抗菌薬の割合 44.7%であった。また，基礎疾患は，介入群で循環器疾患 6 例，脳疾患 3 例，消化器疾患 1 例，呼吸器疾患 1 例であり，非介入群で循環器疾患 7 例，脳疾患 10 例，消化器疾患 5 例，呼吸器疾患 3 例，悪性腫瘍 5 例，代謝・内分泌疾患 3 例，骨・関節疾患 1 例，その他 13 例であった。

3. 対象薬剤 対象薬剤は，当院採用の抗 MRSA 薬である塩野義製薬（株）の塩酸バンコマイシン®点滴静注 0.5 g (VCM)，明治製菓㈱のハベカシン®注射液 100 mg (ABK)，ファイザー㈱のザイボックス®注射液 600 mg (LZD)，アステラス製薬㈱の注射用タゴシッド®200 mg (TEIC) とした。なお，対象患者において，注射薬から内服薬への切り替えはなかったため内服用 LZD は除外した。

4. 抗 MRSA 薬投与患者に関する調査 介入群及び非介入群における抗 MRSA 薬の平均投与期間並びに治療に要した抗 MRSA 薬の薬剤費（薬価にて算出），抗 MRSA 薬投与期間中の 1 症例あたりの医療費を調査した。また，治療が難渋し，抗 MRSA 薬を切り替えて継続投与された場合の投与期間については，すべての抗 MRSA 薬の投与が終了するまでとした。また，抗 MRSA 薬投与期間中の 1 症例あたりの医療費は，特定入院料若しくは入院基本料（ベッド代）及び抗 MRSA 薬の薬剤費を合計した金額とした。なお，抗 MRSA 薬の薬剤費は，各症例の入院当時の平成 19 年度又は平成 20 年度の薬価を基に算出した。

また，当院医事データより，平成 20 年 4-12 月（出来高算定期間）に抗 MRSA 薬を投与された非介入群 27 症例の抗 MRSA 薬投与期間中の実際に要した医療費（実医療費；ベッド代や薬剤費，食事代，検査代など入院中に実際に要した医療費）は，1 日平均 88,903 円であった。これを基に薬剤師介入による医療経済効果を検討した。

5. VCM 投与患者に関する調査 TDM 対象薬剤に指定されている抗 MRSA 薬のうち，介入群及び非介入群において使用頻度の最も高かった

VCM に関してさらに詳細な調査を行った。対象は，介入群及び非介入群において抗 MRSA 薬投与期間中に VCM が投与された患者とした。調査項目は，血中濃度測定の実施率，平均血中濃度測定回数，平均初回トラフ濃度，初回トラフ濃度測定後の用法用量変更率，処方変更までの平均日数，抗 MRSA 薬平均投与期間，平均薬剤費，平均医療費とした。当院では，VCM の血中濃度のみが検査部で測定可能（測定器：シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス㈱ デイメンション Xpand Plus-HM）であり，電子カルテを通じて即日結果が報告される。その他の抗 MRSA 薬の測定は院外発注であり，結果報告に数日間を要する。ICU 患者は，ICU 担当薬剤師が薬物血中濃度解析依頼の有無にかかわらずデータの解析並びに投与計画を立案している。一方，ICU 以外の患者は，医薬品情報室を担当する薬剤師が薬物血中濃度解析依頼のあった患者のみデータ解析し，投与計画を立案している。

VCM の推奨トラフ濃度は，森田ら⁸⁾の報告と日本感染症学会及び日本化学療法学会が発表した「抗 MRSA 薬使用の手引き」⁹⁾を参考に， $5.0-15.0 \mu\text{g/ml}$ （重症例- $20.0 \mu\text{g/ml}$ ）とした。そして，初回トラフ濃度を $4.9 \mu\text{g/ml}$ 以下， $5.0-9.9 \mu\text{g/ml}$ ， $10.0-15.0 \mu\text{g/ml}$ ， $15.1 \mu\text{g/ml}$ 以上の 4 つに分類し，初回トラフ濃度別に症例の割合を調査した。介入群における VCM の薬物投与設計は，薬剤師が 1-コンパートメントモデルに基づく血中濃度予測式¹⁰⁾並びに塩野義製薬㈱提供の TDM 解析ソフト S_edition¹¹⁾を用いて行った。

また，当院医事データより，平成 20 年 4-12 月（出来高算定期間）に VCM を投与された非介入群 20 症例の抗 MRSA 薬投与期間中の実医療費は，1 日平均 87,595 円であった。これを基に薬剤師介入による医療経済効果を検討した。

6. 統計学的処理 2 群間の比較において，カテゴリータの場合は χ^2 検定を，数値データの場合は Mann-Whitney の U 検定を用いて統計学的処理を行い，有意水準は $p < 0.05$ とした。なお，本研究は倫理委員会の承認を得て実施している。

結 果

1. 抗 MRSA 薬投与患者に関する調査 介入群及び非介入群における抗 MRSA 薬の平均薬剤

Table 2. Period of Anti MRSA Drugs Administration and Medical Cost

	Intervention group (n=11)	Control group (n=47)	p value
Average medication cost (yen) (range)	138,298±42,808 (76,102–220,602)	168,770±121,093 (32,481–581,850)	0.97
Average medical cost (yen) (range)	935,480±144,912* (737,586–1,124,552)	1,158,719±341,787 (470,481–1,971,650)	0.03

* $p < 0.05$, Mann-Whitney U Test, mean±S.D.

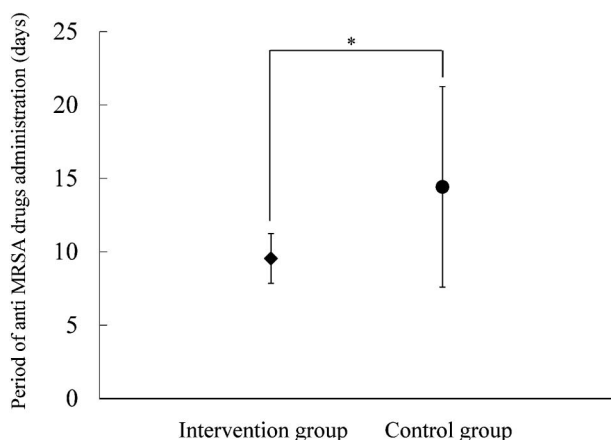


Fig. 1. Comparison of Intervention Group with Control Group about Average Period of Anti MRSA Drugs Administration

* $p < 0.05$, Mann-Whitney U Test. Symbols show mean period of anti MRSA drugs administration. Bars show standard deviation (S.D.). MRSA; Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

費、平均医療費を Table 2 に示した。さらに、両群における抗 MRSA 薬の平均投与期間を Fig. 1 に示した。平均投与期間は介入群で 9.5 ± 1.7 日間、非介入群で 14.4 ± 6.8 日間であり、介入群で投与期間が 5 日間有意に短かった ($p=0.01$)。また、平均投与期間の変動係数 (CV%) は介入群で 17.8%、非介入群で 47.4% と非介入群で変動が大きく、最長投与期間は 31 日であった。1 症例あたりの治療に要した抗 MRSA 薬の平均薬剤費は、介入群で $138,298 \pm 42,808$ 円、非介入群で $168,770 \pm 121,093$ 円であり、有意差は認められなかった。また、介入群の全症例において、比較的薬価の高い ABK を上限の用量で使用していた。さらに、最も薬価の高い LZD の使用は非介入群で 47 例中 2 例、介入群で 11 例中 2 例であった。しかし、抗 MRSA 薬投与期間中の 1 症例あたりの平均医療費は介入群で $935,480 \pm 144,912$ 円、非介入群で $1,158,719 \pm 341,787$ 円であり、介入群において医療費が約 22 万円有意に安価

であった ($p=0.03$)。また、当院医事データから抽出した 1 日平均実医療費を基に、抗 MRSA 薬の投与期間を 5 日間短縮することによる実医療費削減効果を算出すると、1 症例あたり 444,515 円 ($88,903$ 円/日 $\times 5$ 日間) であった。なお、介入群と非介入群では、年齢、WBC、CRP、Alb、Scr に有意な差は認められなかった。さらに、肺炎の重症度を分類するために、対象患者の診療録より生命予後予測因子¹²⁾を調査したところ、記載不足のために重症度の分類ができなかった。このため、肺炎重症度規定因子¹²⁾である CRP が 20 mg/dl 以上の症例を調査したところ、介入群で 1 例、非介入群で 1 例であった。

2. VCM 投与患者に関する調査 介入群及び非介入群における VCM 投与患者数、血中濃度測定の実施率、平均血中濃度測定回数、初回トラフ濃度測定後の用法用量変更率、処方変更までの平均日数を Table 3 に示した。

抗 MRSA 薬の投与期間中に VCM が投与された患者は、介入群で 10 例 (90.9%)、非介入群で 34 例 (72.3%) であった。VCM 血中濃度測定の実施率は介入群で 80.0% (10 例中 8 例)、非介入群で 70.6% (34 例中 24 例) であった。介入群では、ICU 担当薬剤師が VCM 投与患者全例の血中濃度測定を医師に依頼していたが、2 症例において血中濃度の測定が行われなかった。平均血中濃度測定回数は介入群で 1.0 ± 0.0 回、非介入群で 2.4 ± 1.3 回であった。初回トラフ濃度測定後の用法用量変更率は介入群で 12.5% (8 例中 1 例)、非介入群で 41.7% (24 例中 10 例) であった。処方変更までの平均日数は介入群で 0 日 (測定日に処方変更)、非介入群で 1.1 ± 1.4 日であった。なお、非介入群において処方変更までの最長日数は 4 日であった。すべての調査項目において、介入群の方が非介入群と比べて良好な値が示されたが、介入群と非介入群との間で有意差は認められなかった。

Table 3. The Survey Item of Therapeutic Drug Monitoring of VCM

	Intervention group	Control group
Number of patients treated VCM	10	34
Rate executed TDM (%)	80.0	70.6
Average frequency of TDM (times)	1.0±0.0	2.4±1.3
Frequency of changing the dosage (%)	12.5	41.7
Average days until the prescription is changed (days)	0	1.1±1.4

VCM, vancomycin; TDM, therapeutic drug monitoring; mean ± S.D.

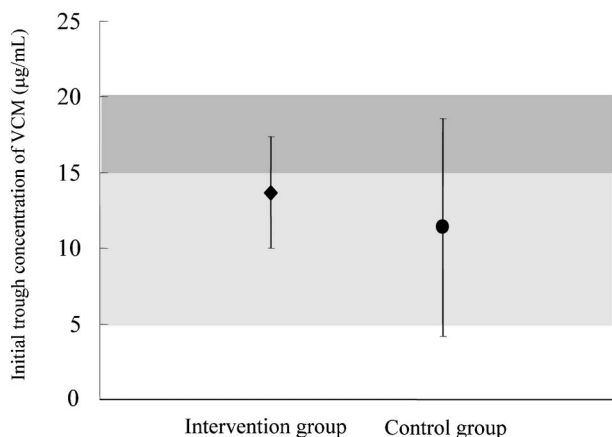


Fig. 2. Comparison of Intervention Group with Control Group about Initial Trough Concentration of VCM

Symbols show mean initial trough concentration of VCM. Bars show standard deviation (S.D.). The gray area indicates the recommended trough concentration of VCM. VCM; vancomycin.

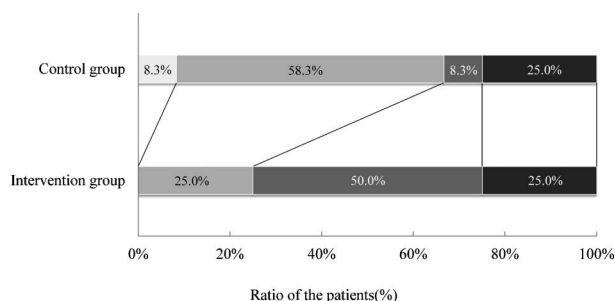


Fig. 3. Relationship between Initial Trough Concentration of VCM and Ratio of the Patients in Intervention Group and Control Group

■; ≤4.9 µg/ml, ■; 5.0-9.9 µg/ml, ■; 10.0-15.0 µg/ml, ■; 15.1 µg/ml ≤, VCM; vancomycin.

介入群及び非介入群における初回トラフ濃度を Fig. 2 に示した。また、初回トラフ濃度別の症例割合を Fig. 3 に示した。

平均初回トラフ濃度は介入群で 13.7 ± 3.7 µg/ml

(CV%: 27.0%), 非介入群で 11.4 ± 7.2 µg/ml (CV%: 63.1%) であった。VCM の推奨トラフ濃度域を 5.0-15.0 µg/ml に設定した場合、初回トラフ濃度の到達率は介入群で 75.0% (8 例中 6 例), 非介入群で 66.7% (24 例中 16 例) であった。また、初回トラフ濃度別の症例割合は、4.9 µg/ml 以下は介入群で 0%, 非介入群で 8.3%, 5.0-9.9 µg/ml は介入群で 25.0%, 非介入群で 58.3%, 10.0-15.0 µg/ml は介入群で 50.0%, 非介入群で 8.3%, 15.1 µg/ml 以上は介入群で 25.0%, 非介入群で 25.0% であった。

介入群及び非介入群における抗 MRSA 薬投与期間中に VCM を投与された患者の抗 MRSA 薬平均投与期間、平均薬剤費、平均医療費を Table 4 に示した。平均投与期間は介入群で 9.6 ± 1.8 日間、非介入群で 15.5 ± 7.1 日間であり、介入群で 6 日間有意に短縮された (p=0.01)。また、平均投与期間の CV% は介入群で 18.5%, 非介入群で 46.0% であり、非介入群で変動が大きく、最長投与期間は 31 日であった。1 症例あたりの治療に要した抗 MRSA 薬の平均薬剤費は介入群で 130,068 ± 34,760 円、非介入群で 162,010 ± 112,110 円であり、有意差は認められなかった。一方、1 症例あたりの平均医療費は介入群で 930,988 ± 151,942 円、非介入群で 1,193,034 ± 335,191 円であり、介入群で約 26 万円有意に安価であった (p=0.01)。また、当院医事データから抽出した 1 日平均実医療費を基に、抗 MRSA 薬の投与期間を 6 日間短縮することによる実医療費削減効果を算出すると、1 症例あたり 525,570 円 (87,595 円/日 × 6 日間) であった。

考 察

感染症治療において、早期に適切な抗菌化学療法を施行することは、患者予後に影響を与えることが報告されており^{13,14)} そのためには、感染症専門医並びに感染症に関する教育を受けた臨床薬剤師の介入が推奨されている。⁴⁾ 今回、MRSA 肺炎に対する抗 MRSA 薬の使用状況をレトロスペクティブに調査し、ICU 担当薬剤師が MRSA 感染症治療初期から介入したことによる治療期間への影響並びに医療経済的貢献を検討した。

抗 MRSA 薬の平均投与期間は、非介入群に比較して介入群では約 5 日間短かった。これは介入群に

Table 4. Period of Anti MRSA Drugs Administration and Medical Cost in the Patients Treated with VCM

	Intervention group (n=10)	Control group (n=34)	p value
Average period of administration (days) (range)	9.6±1.8* (7-12)	15.5±7.1 (5-31)	0.01
Average medication cost (yen) (range)	130,068±34,760 (76,102-190,620)	162,010±112,110 (32,481-581,850)	0.75
Average medical cost (yen) (range)	930,988±151,942* (737,586-1,124,552)	1,193,034±335,191 (470,481-1,971,650)	0.01

* $p < 0.05$, Mann-Whitney U Test, mean \pm S.D. MRSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VCM, vancomycin.

において、治療初期から患者の検査データ及び細菌学的データなどを考慮してICU担当薬剤師が抗菌化学療法の薬学的妥当性を評価したことや、治療初期から薬剤師が薬物投与設計を行い、投与期間中も臨床データに応じた用量調節や抗菌薬変更の提案などを行ったことが要因として考えられた。一方、非介入群では抗MRSA薬の投与期間が症例間で異なっており、PK-PDに基づく抗菌薬の選択並びに各症例に合わせた薬物投与設計がなされていない可能性や抗菌薬を終了するための判断基準が医師の間で異なっている可能性が示唆された。

抗MRSA薬投与期間中の1症例あたりの医療費削減効果より非介入群47例に対する担当薬剤師の治療初期介入効果を算出すると、約1,000万円(約22万円/症例 \times 47症例)の医療費を削減できた可能性が示唆された。同様に、1症例あたりの実医療費削減効果より薬剤師の治療初期介入効果を算出すると、約2,100万円(444,515円/症例 \times 47症例)の実医療費を削減できた可能性も示唆された。さらに、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業(JANIS)が発表した2006年の年報¹⁵⁾から1施設あたりの年間MRSA肺炎患者数を算出すると22症例である。これを基にMRSA肺炎患者に対する薬剤師の治療初期介入効果を算出すると、当院では年間約1,000万円(444,515円/症例 \times 22症例/年)の実医療費削減効果を期待できる。

抗MRSA薬の平均薬剤費に有意差はみられなかったが、介入群で約30,000円安価であった。これは、薬剤師の介入により治療期間が短縮され、薬剤費が全体的に圧縮されたためと考えられた。また、介入群の全症例において、比較的薬価の高いABKを上限の用量で使用したことや、最も薬価の高いLZDの使用頻度が高かったことが薬剤費に有意差

が生じなかった要因として考えられた。

VCMの血中濃度測定の実施率は、介入群及び非介入群のいずれにおいても既存の報告¹⁶⁻¹⁸⁾にある10-50%よりも高値であった。これは、ICTによる院内ラウンドやICTの薬剤師による抗MRSA薬の適正使用に関する勉強会の開催等が要因として挙げられ、VCMのTDMが臨床医に根付いたことを示唆している。介入群において、血中濃度が測定されなかった2症例は、VCMの投与期間が3日及び4日と短期間であり、患者の病態が改善傾向にあったことから、測定されなかったと考えられた。しかし、2症例とも投与期間中に血中濃度が定常状態に達することが予測されたため、薬学的な有効性及び安全性を評価するためには、血中濃度測定が必要であったと考えられた。

非介入群では、介入群に比べて平均血中濃度測定回数は約2.4倍、用法用量変更率は約3.3倍、処方変更までの平均日数も長い傾向が認められた。これらの要因として、介入群では、薬剤師がPK-PDに基づいて初期薬物投与設計を行っているため、治療初期から薬物血中濃度を有効濃度域内で推移させることが可能となり、その結果用法用量変更率が低く、薬物血中濃度の測定回数も少ないと考えられた。一方、非介入群では、患者の腎機能や体重など薬物血中濃度に影響する因子を考慮せずに医療用医薬品添付文書の用法・用量に基づいて投与量が決定される傾向があり、その結果薬物血中濃度の変動が大きく、用法用量変更率も高くなり、再設定した投与量を確認するために血中濃度測定回数が増加したことが考えられた。また、処方変更までの平均日数が介入群と比較して長いことは、適切な抗菌化学療法の遅れにつながり、投与期間を延長させる要因の1つとして示唆された。

VCM の推奨トラフ濃度は医療用医薬品添付文書上、「10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を超えないこと」と記載されている。しかし、VCM の推奨トラフ濃度については、有効性及び安全性の面で多くの報告がなされている。例えば、日本化学療法学会及び日本感染症学会が発表した「抗 MRSA 薬の使用の手引き」⁹⁾では、「10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を超えないことが望ましい。ただし、重症例では副作用に注意しつつ 10–15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のレベルに維持する」旨の記載があり、日本呼吸器学会が発表した「成人院内肺炎診療ガイドライン」¹²⁾では、「5–10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となるように調節し、重症例や MIC の上昇した株では 10–15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に上げる」と記載されている。また、谷川原ら¹⁹⁾は、5–15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のトラフ濃度を推奨し、感染症の種類や起病菌、標的部により 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 程度で使用することもあると報告している。今回の調査において、平均初回トラフ濃度は介入群で高い傾向にあり、CV% も小さかったが、推奨トラフ濃度を 5.0–15.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に設定した場合、介入群及び非介入群において到達率に有意差はなかった。しかし、推奨トラフ濃度を 5.0–9.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の低濃度域及び 10.0–15.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の高濃度域に分けた場合、介入群は高濃度域の症例割合が高く、非介入群は低濃度域の症例割合が高かった。すなわち、非介入群では推奨トラフ濃度域に到達していても低濃度域の症例割合が高いために介入群に比べて治療効果が低下する可能性が示唆された。また、介入群はすべて ICU 入室の重症症例であったため、トラフ濃度の目標値を 10–15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (重症例–20.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$) に設定して薬物投与設計を行ったために非介入群に比べて高値となった可能性が考えられた。トラフ濃度が 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の症例割合は、介入群及び非介入群で同等であった。しかし、それらの症例のトラフ濃度の平均値は介入群で 18.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (17.1–19.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、非介入群で 22.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (15.5–32.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) であり、聴覚障害及び腎障害のリスク因子である 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上のトラフ濃度を有する症例が非介入群で 1 例認められたことから、非介入群において副作用の発現リスクが高いことが示唆された。

2009 年に米国でバンコマイシンに関するコンセンサス・レビューが発表され、²⁰⁾ 有効性を得るためにはトラフ濃度を 15–20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に設定すること、バンコマイシン耐性を抑制するためにはトラフ濃度を

10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上にすることが推奨された。この報告を基に、推奨トラフ濃度を 10–20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に設定した場合、到達率は介入群で 75.0% (8 例中 6 例)、非介入群では 20.8% (24 例中 5 例) であり、両群間に有意差が認められた ($p=0.0015$, χ^2 検定)。また、初回トラフ濃度が 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満の症例割合は介入群で 25.0% (8 例中 2 例)、非介入群では 66.7% (24 例中 16 例) であり、介入群に比べて非介入群で MRSA の VCM 耐性化の危険性が示唆された。

VCM の使用状況を調査した結果、臨床医にとって VCM が TDM 対象薬剤であるという認識は高かった。しかし、薬物血中濃度測定後の用法用量の変更率が高いことから薬物投与設計に関する知識不足が示唆され、治療早期に適切な抗菌化学療法が施行されていない可能性が考えられた。このため、非介入群においては、適切な抗菌化学療法の遅れによる治療期間の延長並びに患者予後への影響が示唆された。したがって、治療初期から適切な抗菌化学療法を施行するためには、早期からの薬剤師の介入が必要であることが考えられた。

VCM を投与された患者の抗 MRSA 薬の平均投与期間は、非介入群に比べて介入群で有意に短縮し、1 症例あたりの平均医療費も安価であった。VCM の使用状況調査から推察すると、薬剤師の介入により治療初期から適切な抗菌化学療法が施行されたことにより治療期間が短縮され、余剰の医療費が抑制できたと考えられた。また、1 症例あたりの医療費削減効果より非介入群 34 例に対する担当薬剤師の治療初期介入効果を算出すると、約 900 万円 (約 26 万円/症例 \times 34 症例) の医療費を削減できた可能性が示唆された。同様に、1 症例あたりの実医療費削減効果より担当薬剤師の治療初期介入効果を算出すると、約 1,800 万円 (525,570 円/症例 \times 34 症例) の実医療費を削減できた可能性も示唆された。さらに、JANIS の報告を基に、MRSA 肺炎患者に対する担当薬剤師の治療初期介入効果を算出すると、当院では年間約 1,200 万円 (525,570 円/症例 \times 22 症例/年) の実医療費削減効果が期待できる。

以上のことから、当院 ICU において、MRSA 肺炎治療初期から担当薬剤師が介入したことにより抗 MRSA 薬の投与期間を有意に短縮させ、さらに、治療期間の短縮による医療経済効果も示唆された。よって、患者予後を向上させるためには薬剤師の積

極的な早期介入が必要であることが考えられた。しかし、本研究は薬剤師が治療初期から抗菌薬の薬物投与設計に介入できた限られた症例をレトロスペクティブに調査した研究であるため、プロスペクティブ研究と比較すると結果の精度が劣る。このため、今後は MRSA 肺炎全症例に対する薬剤師の治療初期介入効果をプロスペクティブに検討する必要があると考えられる。また、本研究では、医療経済効果を特定入院料若しくは入院基本料と抗 MRSA 薬の薬剤費の合計でのみ評価したが、厳密には人件費や特定薬物治療管理料、TDM に要する経費など様々な収支を考慮する必要があり、今後検討していく予定である。

謝辞 医療費削減効果を算出するにあたり、診療報酬データの抽出及び解析にご助言を頂きました当院医事課の岡田美菜子氏に心より御礼申し上げます。

REFERENCES

- 1) Kitamura M., Kawai T., Kikuno F., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **29**, 485–490 (2003).
- 2) Shiraishi T., *Biomedicine & Therapeutics*, **40**, 134–136 (2006).
- 3) Hori K., *J. Practical Pharmacy*, **56**, 3093–3099 (2005).
- 4) Dellit T. H., Owens R. C., McGowan J. E. Jr., Gerding D. N., Weinstein R. A., Burke J. P., Huskins W. C., Paterson D. L., Fishman N. O., Carpenter C. F., Brennan P. J., Billeter M., Hooton T. M., *Clin. Infect. Dis.*, **44**, 159–177 (2007).
- 5) Tanaka A., Suemaru K., Moriguchi T., Araki H., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **42**, 759–761 (2006).
- 6) Okuda T., Asonuma K., Itano M., Takao M., Kimura M., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **40**, 1153–1156 (2004).
- 7) Funakoshi S., Yamasaki M., Yamato H., Nakamura M., Kugaya Y., Ohno S., Watanabe Y., Kiribayashi Y., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **33**, 571–577 (2007).
- 8) Morita K., Tanigawara Y., *Antibiot. Chemother.*, **20**, 1158–1163 (2004).
- 9) The Japanese Association for Infectious Diseases: http://www.kansensho.or.jp/topics/pdf/mrsa_tebiki.pdf, cited 13 August, 2010.
- 10) Winter M. E., “Basic Clinical Pharmacokinetics 4th Edition,” eds. by Shinozaki K., Hiraoaka K., Kawasaki M., Technomics, Inc., Tokyo, 2005, pp. 419–423.
- 11) SHIONOGI-VCM-TDM S_ edition ver.1.03.
- 12) “The JRS Guidelines for the Management of Hospital-acquired Pneumonia in Adults,” ed. by the Committee for the JRS Guidelines in Management of Respiratory Infections, The Japanese Respiratory Society, 2008.
- 13) Kumar A., Roberts D., Wood K. E., Light B., Parrillo J. E., Sharma S., Suppes R., Feinstein D., Zanotti S., Taiberg L., Gurka D., Kumar A., Cheang M., *Crit. Care Med.*, **34**, 1589–1596 (2006).
- 14) Ibrahim E. H., Sherman G., Ward S., Fraser V. J., Kollef M. H., *Chest*, **118**, 146–155 (2000).
- 15) Japan Nosocomial Infections Surveillance: <http://www.nih-janis.jp/report/season/nenpou/2006/zen02.html>, cited 13 August, 2010.
- 16) Ishizaka T., Mukai J., Fukushima M., Takahashi N., Asaka K., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **40**, 1125–1128 (2004).
- 17) Itoh H., Sato Y., Katagiri F., Otsuka M., Inoue S., Arao K., Takeyama M., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **43**, 1669–1672 (2007).
- 18) Oishi Y., Otake H., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **44**, 1383–1385 (2008).
- 19) Tanigawara Y., *J. Jpn. Medical Association*, **135**, S390–S393 (2006).
- 20) Rybak M., Lomaestro B., Rotschafer J. C., Moellering R. Jr., Craig W., Billeter M., Dalovisio J. R., Levine D. P., *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **66**, 82–98 (2009).