MRSA感染症治療薬のTDM実施状況と 臨床効果に関する多施設共同調査研究

高根 浩^{*1,2}, 三好由希子¹, 堀井俊伸^{2,3}

鳥取大学医学部附属病院薬剤部¹, 鳥取県感染制御地域支援ネットワーク^{**2}, 浜松医科大学医学部感染症学講座³

A Multicenter Study of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Response for Anti-Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* Agents

Hiroshi Takane^{*1,2}, Yukiko Miyoshi¹ and Toshinobu Horii^{2,3}

Department of Hospital Pharmacy, Faculty of Medicine, Tottori University¹,

Healthcare-associated Infection Control and Teaching Network in Tottori (HACTnet)^{**2},

Department of Infection Diseases, Hamamatsu University School of Medicine³

〔 Received June 13, 2012
Accepted September 17, 2012 〕

This retrospective multicenter study was performed to determine the clinical usefulness of therapeutic drug monitoring (TDM) of vancomycin hydrochloride (VCM), teicoplanin (TEIC) and arbekacin sulfate (ABK) for antimicrobial therapy. As a project of the Tottori Antimicrobial Resistance Surveillance Network, survey forms for 2,130 patients were collected from 12 medical institutions in Tottori prefectural during the period from January 2010 to December 2011. Tolerability was examined in 2,000 patients and efficacy in 1,102 patients. The incidences of tolerable side effects of VCM, TEIC and ABK were 1.7%, 2.8% and 0.7%, respectively, and these rates were not affected by the TDM implementation. The efficacy rates of VCM, TEIC and ABK were 78.1%, 79.9% and 69.4%, respectively. The efficacy rate of VCM in patients with TDM was 81.6%, which was significantly higher than that in patients without TDM (71.9%) ($P = 0.0008$), and a significant difference was found between those with TDM (77.7%) and without TDM (62.4%) for respiratory tract infections ($P = 0.005$). The efficacy rate of TEIC in patients with TDM was 85.3%, which was significantly higher than that in patients without TDM (66.7%) ($P = 0.0141$), and a significant difference was found between those with TDM (88.9%) and without TDM (47.4%) for respiratory tract infections ($P = 0.0023$). However, no significant difference was found in the efficacy rates of ABK. Our results suggest that clinical benefits of dose adjustment based on TDM for treatment of infections were only demonstrated for VCM and TEIC.

Key words — multicenter study, therapeutic drug monitoring, clinical usefulness, vancomycin, teicoplanin, arbekacin

緒 言

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) は医療関連感染の原因菌となる多剤耐性菌であり, MRSA 対策として質の高い感染制御を推進することが重

要である. MRSA に起因する感染症を発症した場合には抗菌薬による治療が行われるが, 個別の患者背景, 感染部位, 起因菌の抗菌薬感受性成績を考慮して最も適切な抗菌薬を選択するとともに, pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) の特性に基づいて用法・用量を設定し, 適宜有効

* 鳥取県米子市西町36-1

** 鳥取県抗菌薬耐性サーベイランス (TDM部門) 参加施設: 国立病院機構米子医療センター, 鳥取県済生会境港総合病院, 鳥取県立厚生病院, 鳥取県立中央病院, 鳥取市立病院, 鳥取生協病院, 鳥取赤十字病院, 鳥取大学医学部附属病院, 南部町国民健康保険西伯病院, 博愛病院, 日野病院, 労働者健康福祉機構山陰労災病院 (事務局: 鳥取県福祉保健部健康医療局)

性評価を行いながら漫然とした長期投与を避ける必要がある。さらに、MRSA などの抗菌薬耐性菌は保菌者とともに医療機関に持ち込まれるケースが増加しており、医療機関ごとの確実な伝播防止策にくわえ、医療圏域レベルでの感染制御の推進が求められている。

MRSA 感染症治療薬のなかで、グリコペプチド系薬の塩酸バンコマイシン（VCM）¹⁾とアミノグリコシド系薬の硫酸アルベカシン（ABK）²⁾は、治療濃度域が狭く比較的副作用が起こりやすいため、治療効果を確保するとともに腎障害などの副作用を避ける目的から薬物血中濃度モニタリング（therapeutic drug monitoring: TDM）の実施下で投与することが推奨されている。一方、VCM と同じグリコペプチド系薬のテイコプラニン（TEIC）は、治療効果の面から TDM の実施を考慮する必要がある。³⁾ 実際、これらの TDM 対象抗菌薬が投与された感染症患者を対象とした研究では、TDM を行うことで治療効果の向上や副作用の発生リスクが抑えられることが複数の施設から報告されているが、^{4,5)} いずれも単施設研究である。そのような状況を踏まえ、我々は、感染症診療における TDM の実効性を示すことで TDM 実施率の向上を図ることを目的の 1 つとして、2010 年より鳥取県下の急性期医療機関を対象にサーベイランス（鳥取県抗菌薬耐性サーベイランス事業）を実施しており、質の高い感染管理ならびに適切な抗菌薬の使用を推進している。

そこで今回、鳥取県抗菌薬耐性サーベイランス事業における多施設共同調査を基盤に、MRSA 感染症治療薬の使用実態下における TDM の実施状況および臨床成績から感染症治療における TDM の実効性を評価し、副次的項目として TDM の有用性を感染症別および対象菌種別に評価したので報告する。

方 法

1. 対象

鳥取県下の急性期医療機関 12 施設を対象とし、調査期間は 2010 年 1 月～2011 年 12 月の 2 年間とした。対象抗菌薬は VCM、TEIC、ABK とし、

周術期の予防的投与など 2 日以下の短期間投与症例を除外するため、いずれかを 3 日間以上投与された入院患者を TDM 実施の有無にかかわらず調査対象とした。

2. 調査項目および判定方法

調査項目は、抗菌薬の使用目的、対象菌種、感染症、TDM の実施状況（薬物血中濃度測定の実施および用法・用量の変更の有無）、併用抗菌薬、有害事象、臨床効果とした。各施設の担当薬剤師に調査票を送付して回答が返送されたものについて、集計・解析を行った。なお、本調査では、連結不可能匿名化された情報のみを収集した。また、参加施設の病床数、抗菌薬採用の有無、初期投与設計の実施状況、薬物血中濃度測定および解析の実施体制、TDM 実施時の目標治療濃度はアンケート方式で調査を行った。

(1) TDM 実施の判定

薬物血中濃度測定を実施して解析を行った結果、用法・用量の変更が必要なかった、あるいは変更の必要があり解析結果に従った症例を「TDM 実施」、用法・用量の変更が必要であったが解析結果に従わなかった、あるいは薬物血中濃度測定を実施しなかった症例を「TDM 未実施」と判定した。

(2) 安全性および治療効果の判定

対象抗菌薬の投与終了またはほかの抗菌薬への変更時の担当医師による総合的な有効性および安全性に関する情報を各施設の担当薬剤師が後ろ向きに調査した。対象抗菌薬との関連性が否定できない副作用のうち、投与継続に影響を及ぼした副作用（忍容性）を安全性の評価対象（忍容性解析対象症例）とした。有効率は、有効症例数／有効性解析対象症例数×100(%)として算出した。なお、有効率の症例間または施設間比較は、有効性解析対象症例数が 10 例以上に限り対象とした。

3. 統計解析

統計解析には GraphPad Prism(version 4.0, GraphPad Software 社)を使用した。分類尺度は Fisher の直接確率検定、各施設の TDM 実施率と有効率の関連は Spearman の順位相関係数を用いて解析し、危険率 5%未満を有意差ありとした。

表 1 参加施設の概要

			全体
参加施設数, n (%)			12
病床数, n (%)			
	200 床未満		3 (25.0)
	200～399 床		6 (50.0)
	400 床以上		3 (25.0)
MRSA 感染症治療薬の採用施設数, n (%)			
	VCM		12 (100.0)
	TEIC		11 (91.7)
	ABK		10 (83.3)
初期投与設計, n (/採用している施設数 %)			
VCM	全投与患者を対象に実施している		5 (41.7)
	医師から依頼された患者を対象に実施している		5 (41.7)
	実施していない		2 (16.7)
TEIC	全投与患者を対象に実施している		4 (36.4)
	医師から依頼された患者を対象に実施している		5 (45.5)
	実施していない		2 (18.2)
ABK	全投与患者を対象に実施している		3 (30.0)
	医師から依頼された患者を対象に実施している		4 (40.0)
	実施していない		3 (30.0)
TDM 実施状況, n (/採用している施設数 %)			
VCM	実施している		10 (83.3)
	実施していない		2 (16.7)
TEIC	実施している		8 (72.7)
	実施していない		3 (27.3)
ABK	実施している		7 (70.0)
	実施していない		3 (30.0)
TDM 実施時の目標治療濃度, n (/TDM 実施施設数 %)			
VCM	トラフ濃度	5～10 µg/mL 未満	1 (10.0)
		10～15 µg/mL	8 (80.0)
		10～20 µg/mL	1 (10.0)
TEIC	トラフ濃度	10～20 µg/mL	4 (50.0)
		10～30 µg/mL	2 (25.0)
		15～25 µg/mL	2 (25.0)
ABK	トラフ濃度	2 µg/mL 未満	7 (100.0)
	ピーク濃度	9～20 µg/mL	7 (100.0)

結 果

1. 参加施設の概要

参加 12 施設の概要を表 1 に示す。病床数 200 床以上の施設が全体の 75% を占めた。MRSA 感染症治療薬の採用状況は、VCM が全 12 施設で採用されており、TEIC は 91.7% (11 施設)、ABK は 83.3% (10 施設) であった。薬剤師が全投与患者を対象に初期投与設計を実施している施設は、VCM で 41.7% (5 施設/12 施設) であり、TEIC で 36.4% (4 施設/11 施設)、ABK で 30.0% (3 施設/10 施設) であった。TDM を実施している施設は、VCM で 83.3% (10 施設/12 施設) であったが、TEIC で 72.7% (8 施設/11 施設)、ABK で 70.0% (7 施設/10 施設) と、VCM より少ない傾向にあ

った。TDM 実施施設における目標治療濃度の設定は、VCM では目標トラフ濃度を 10 µg/mL 未満で設定している施設は 10 施設中 1 施設 (10.0%) であり、下限を 10 µg/mL 以上としている施設が 9 施設 (90.0%) と多数を占めた。TEIC の目標トラフ濃度は、10 µg/mL 未満で設定している施設はなく、下限を 10 µg/mL とする施設が 8 施設中 6 施設 (75.0%) と多く、次いで 15 µg/mL が 2 施設 (25.0%) であった。ABK の目標トラフおよびピーク濃度は、TDM を実施している全 7 施設でそれぞれ 2 µg/mL 未満および 9～20 µg/mL に設定されていた。

2. 症例構成

各解析対象の内訳を図 1 に示した。2,130 例の調査票が収集された。そのうち調査対象症例は

図1 本調査研究の症例構成

2,123 例であり、効果判定の記載がなかった 123 例を除いた 2,000 例を忍容性解析対象症例とした。さらに、感染症でない症例や感染症の起因菌が不明な症例などの 898 例を除く 1,102 例を有効性解析対象症例とした。

3. TDM 実施状況

TDM 実施率は、VCM で 62.6% (1,072 例/1,713 例)、TEIC で 71.4% (187 例/262 例)、ABK で 39.9% (59 例/148 例) であり、ABK が最も低率であった (図2)。TDM に基づく用法・用量の変更状況を図3に示した。実施した全症例うち、VCM では 58.7% (629 例/1,072 例) で用法・用量の変更が必要であり、うち解析結果に従ったのが 97.1% (611 例/629 例) であった。TEIC では 56.1% (105 例/187 例) で用法・用量の変更が必要であり、うち解析結果に従ったのが 97.1% (102 例/105 例) であった。一方、ABK では用法・用量の変更が必要であった症例は 33.9% (20 例/59 例) と少なく、全例が解析結果に従った (図3A)。用法・用量の変更が必要であった症例を初期投与設計の実施状況で比較した結果 (図3B)、VCM では初期投与設計を全投与患者に行っている施設で 58.5% (286 例/489 例)、実施していない施設 (医

図2 MRSA 感染症治療薬の TDM 実施率

師から依頼された患者のみに実施も含む) の 58.8% (343 例/583 例) と差異は認められなかった。一方、TEIC では初期投与設計を行っている施設が 37.1% (23 例/62 例) に対し、実施していない施設の 65.6% (82 例/125 例) と比較して変更が必要であった症例が有意に少なかった ($P = 0.0003$)。ABK は初期投与設計を行っている施設での症例が 1 例 (変更なし) であり、評価できなかった。

4. 忍容性に及ぼす TDM の影響

MRSA 感染症治療薬の投与中、副作用による投与中止または変更率は 1.8% (35 例/2,000 例) であり、そのうち、VCM は 1.7% (27 例/1,611 例)、TEIC は 2.8% (7 例/253 例)、ABK は 0.7% (1 例

A. 全TDM実施症例

B. 初期投与設計の実施状況別の比較

図3 MRSA 感染症治療薬のTDMによる用法・用量の変更状況

／136例)であった。TDM実施との関連では、VCMのTDM実施群は2.0% (21例／1,051例)、TDM未実施群で1.1% (6例／560例)であり、有意な差異は認められなかった。TEICのTDM実施群は3.3% (6例／184例)、TDM未実施群で1.4% (1例／69例)と有意な差は認められなかった。一方、ABKでは、TDM実施群で副作用による投与中止または変更がなされた症例は認められなかった。

5. 治療効果に及ぼすTDMの影響

MRSA 感染症治療薬の有効率に及ぼすTDM実施の影響を表2に示す。有効率はVCMで78.1% (674例／863例)、TEICで79.9% (123例／154例)、ABKで69.4% (59例／85例)であった。TDM実施状況による有効率は、VCMではTDM実施群で81.6% (451例／553例)であり、TDM未実施群の71.9% (223例／310例)と比較して有意に高値であった ($P=0.0008$)。TEICの有効率は、TDM未実施群の66.7% (30例／45例)に対し、TDM実施群で85.3% (93例／109例)と有意に高値であった ($P=0.0141$)。一方、ABKの有効率は、TDM実施群では64.5% (20例／31例)、TDM未実施群では72.2% (39例／54例)とTDMによる有意な差異は認められなかった。さらに、TDM

実施の影響を感染症領域で比較した結果、VCMおよびTEICでは呼吸器系感染症において有意な差が認められ、VCMのTDM未実施群の有効率62.4% (121例／194例)と比較してTDM実施群では77.6% (194例／250例) ($P=0.0005$)、TEICのTDM未実施群で47.4% (9例／19例)と比較してTDM実施群は88.9% (32例／36例) ($P=0.0023$)と高い有効率を示した。また、対象菌種で比較した結果、VCMおよびTEICではMRSA検出例において有意な差が認められ、VCMのTDM未実施群の有効率69.8% (185例／265例)と比較してTDM実施群で81.1% (364例／449例) ($P=0.0007$)、TEICのTDM未実施群の64.9% (24例／37例)と比較してTDM実施群の84.9% (79例／93例) ($P=0.0161$)と高い有効率を示した。

6. TDM実施率と有効率の施設間比較

TDM実施状況により治療効果に差異が認められたVCMおよびTEICについて、各施設におけるTDM実施率と有効率との関連を検討した (図4)。VCM (8施設対象) およびTEIC (6施設対象) ともに統計学的な有意性は認められなかったが、TDM実施率と有効率の間に正の相関関係にある傾向が認められた (VCM, $r=0.6533$, $P=0.0791$; TEIC, $r=0.7668$, $P=0.0752$)。

表2 MRSA 感染症治療薬の有効率に及ぼす TDM 実施の影響

	有効率, % (有効症例数/有効性解析対象症例数)			
	VCM			P 値
	全体	TDM 実施	TDM 未実施	
全体	78.1 (674/863)	81.6 (451/553)	71.9 (223/310)	0.0008
感染症領域				
呼吸器系感染症	70.9 (315/444)	77.6 (194/250)	62.4 (121/194)	0.0005
全身感染症	85.8 (133/155)	83.7 (82/98)	89.5 (51/57)	0.3520
外科領域感染症	91.2 (103/113)	92.6 (87/94)	84.2 (16/19)	0.3979
整形外科領域感染症	78.4 (29/37)	75.0 (21/28)	— (8/9)	
耳鼻咽喉科領域感染症	— (7/8)	— (7/8)	— (5/8)	
尿路感染症	73.9 (17/23)	80.0 (12/15)	— (5/5)	
皮膚科領域感染症	92.9 (13/14)	— (8/9)	— (5/5)	
腸管感染症	— (8/8)	— (3/3)	— (5/5)	
産婦人科領域感染症	— (1/2)	— (1/2)	— (1/1)	
眼科領域感染症	— (1/1)	— (1/1)	— (2/4)	
肝・胆道感染症	— (1/1)	— (2/2)	— (2/2)	
腹腔内感染症	— (2/2)	— (2/2)	— (2/2)	
その他	80.0 (44/55)	76.2 (32/42)	92.3 (12/13)	0.2660
対象菌種				
黄色ブドウ球菌 (MRSA)	76.9 (549/714)	81.1 (364/449)	69.8 (185/265)	0.0007
黄色ブドウ球菌 (MSSA)	81.0 (17/21)	86.7 (13/15)	— (4/6)	
ブドウ球菌 (MRCNS)	85.6 (89/104)	83.8 (62/74)	90.0 (27/30)	0.5453
ブドウ球菌 (MSCNS)	— (5/6)	— (3/4)	— (2/2)	
腸球菌 (<i>E. faecalis</i>)	— (5/5)	— (4/4)	— (1/1)	
腸球菌 (<i>E. faecium</i>)	— (5/9)	— (3/5)	— (2/4)	
腸球菌 (その他)	— (4/4)	— (2/2)	— (2/2)	
肺炎球菌				

	有効率, % (有効症例数/有効性解析対象症例数)			
	TEIC			P 値
	全体	TDM 実施	TDM 未実施	
全体	79.9 (123/154)	85.3 (93/109)	66.7 (30/45)	0.0141
感染症領域				
呼吸器系感染症	74.5 (41/55)	88.9 (32/36)	47.4 (9/19)	0.0023
全身感染症	83.3 (25/30)	89.5 (17/19)	72.7 (8/11)	0.3268
外科領域感染症	77.8 (21/27)	75.0 (15/20)	— (6/7)	
整形外科領域感染症	— (4/4)	— (4/4)	— (2/2)	
耳鼻咽喉科領域感染症	— (5/5)	— (5/5)	— (1/1)	
尿路感染症	— (7/7)	— (5/5)	— (1/1)	
皮膚科領域感染症	— (7/10)	— (6/9)	— (1/1)	
腸管感染症	— (2/2)	— (1/1)	— (1/1)	
産婦人科領域感染症	— (1/1)	— (1/1)	— (3/4)	
眼科領域感染症	— (1/1)	— (1/1)	— (1/1)	
肝・胆道感染症	— (1/1)	— (1/1)	— (1/1)	
腹腔内感染症	— (1/1)	— (1/1)	— (1/1)	
その他	76.9 (10/13)	— (7/9)	— (3/4)	
対象菌種				
黄色ブドウ球菌 (MRSA)	79.2 (103/130)	84.9 (79/93)	64.9 (24/37)	0.0161
黄色ブドウ球菌 (MSSA)	— (1/2)	— (0/1)	— (1/1)	
ブドウ球菌 (MRCNS)	93.8 (15/16)	100.0 (11/11)	— (4/5)	
ブドウ球菌 (MSCNS)	— (1/3)	— (1/2)	— (0/1)	
腸球菌 (<i>E. faecalis</i>)	— (1/1)	— (1/1)	— (1/1)	
腸球菌 (<i>E. faecium</i>)	— (1/1)	— (1/1)	— (1/1)	
腸球菌 (その他)	— (1/1)	— (1/1)	— (1/1)	
肺炎球菌	— (1/1)	— (1/1)	— (1/1)	

表2 MRSA 感染症治療薬の有効率に及ぼす TDM 実施の影響

	有効率, % (有効症例数/有効性解析対象症例数)			
	ABK			P 値
	全体	TDM 実施	TDM 未実施	
全体	69.4 (59/85)	64.5 (20/31)	72.2 (39/54)	0.4737
感染症領域				
呼吸器系感染症	80.4 (45/56)	70.6 (12/17)	84.6 (33/39)	0.2796
全身感染症	— (5/10)	— (1/1)	— (4/9)	
外科領域感染症	— (3/4)	— (2/3)	— (1/1)	
整形外科領域感染症	— (2/3)	— (2/3)		
耳鼻咽喉科領域感染症	— (2/5)	— (2/4)	— (0/1)	
尿路感染症	— (1/2)	— (1/1)	— (0/1)	
皮膚科領域感染症	— (0/2)	— (0/1)	— (0/1)	
腸管感染症	— (1/1)		— (1/1)	
産婦人科領域感染症				
眼科領域感染症				
肝・胆道感染症				
腹腔内感染症				
その他	— (0/2)	— (0/1)	— (0/1)	
対象菌種				
黄色ブドウ球菌 (MRSA)	68.9 (51/74)	60.7 (17/28)	73.9 (34/46)	0.3021
黄色ブドウ球菌 (MSSA)	— (1/2)	— (1/1)	— (0/1)	
ブドウ球菌 (MRCNS)	— (4/6)		— (4/6)	
ブドウ球菌 (MSCNS)	— (1/1)	— (1/1)		
腸球菌 (<i>E. faecalis</i>)	— (2/2)	— (1/1)	— (1/1)	
腸球菌 (<i>E. faecium</i>)				
腸球菌 (その他)				
肺炎球菌				

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MRCNS: methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci, MSCNS: methicillin-sensitive coagulase-negative staphylococci, *E*: *Enterococcus*

図4 VCM および TEIC の TDM 実施率と有効率に関する施設間比較

考 察

今回の鳥取県抗菌薬耐性サーベイランス事業を基盤とした多施設共同調査の結果、薬剤師が TDM に基づく投与設計を実施することは VCM および TEIC による治療成績を高め、とくに呼吸器系感染症で大いに貢献できることが明らかになった。さらに、TDM の実施により用法・用量の

変更が必要と考えられた症例が TDM 実施症例の過半数を占めていたことから、有効性の確保のために、TDM を実施する必要性が示唆されると同時に、各施設における TDM 実施状況の違いが抗菌薬療法の治療成績の施設間差に影響を及ぼしていることが明らかとなった。一方、ABK については TDM の臨床的な有用性を示すことができなかった。ABK は、PK-PD 理論から 2008 年に 1 回

150~200 mg（小児では1回4~6 mg/kg）を1日1回投与する新たな用法・用量が承認され、現在ではこの1日1回投与法が浸透している。⁶⁾ TDM実施時の目標トラフ濃度は2 µg/mL未満、ピーク濃度は9~20 µg/mLであり、²⁾ 調査でもABKのTDMを実施している全施設で推奨される目標治療濃度で設定されていた。また、多くの症例で1日1回投与では目標治療濃度に達することが報告されており、⁶⁾ ABKのTDM実施率が低い一要因と考えられる。実際にABKのTDMで用法・用量の変更が必要と考えられた症例は33.9%であり、VCM（58.7%）やTEIC（56.1%）と比較して少なく、有効率はTDM実施の影響を受けなかった。しかし、重症感染症例では目標治療濃度を達するために1回200 mgを超える投与量が必要であり、⁶⁾ ABKの適切なTDM実施を推進する必要がある。

VCMの治療効果が十分に発揮されるためには血中濃度-時間曲線下面積（area under the concentration-time curve: AUC）／最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration: MIC）を400以上に保つ必要があるが、⁷⁾ 臨床ではAUCの代替指標としてトラフ濃度を用いる。¹⁾ MRSAの低感受性株の選択を避けるため目標トラフ濃度を10 µg/mL以上、^{8,9)} MRSAによる肺炎、感染性心内膜炎、骨髄炎、髄膜炎などの重症感染症では15~20 µg/mLを目標濃度とすることが推奨されている。¹⁰⁾ VCMは一般的に組織移行性が悪く、とくに肺組織には血中濃度の20%程度しか移行しない。¹¹⁾ 本調査ではVCMの血中濃度に関する情報を収集していないが、血中濃度の実測値や起因菌のMIC値に基づいた確実な投与設計の実践が呼吸器系感染症におけるTDMの高い有用性に影響した一要因と考えられる。VCMは有効治療濃度域が狭い抗菌薬であり、腎排泄型のため患者個々の腎機能に応じた投与設計が必要である。現在まで血清クレアチニン値を基にした様々な腎機能推算式が使用されているが、クレアチニンを産生する筋肉量に影響する年齢や栄養状態などの要因より患者個々の正確な腎機能を評価することが困難なのが現状である。¹²⁻¹⁴⁾ 本調査においても、VCMのTDMを実施した症例のうち、用法・用量の変更

が必要であった症例は58.7%と過半数を占めており、これは全投与患者を対象に薬剤師が初期投与設計を行っている施設と医師から依頼された患者を対象に行っている、または実施していない施設では差異は認められなかった。以上のことから、VCMのTDMは効果的かつ安全な治療を確保するうえで重要であり、投与設計など投与初期から薬剤師が関与することは適切な抗菌薬療法を推進するうえで重要と考えられる。

TEICは治療効果の面からTDMの実施が推奨される抗菌薬であり、MRSA感染症治療ではトラフ濃度は10 µg/mLを維持することが望ましく、¹⁵⁾ 感染性心内膜炎や骨髄炎などの重症感染症では20 µg/mL以上とする。¹⁶⁾ 本調査ではTEICの血中濃度に関する情報を収集していないが、TEICのTDMを実施しているすべての施設で目標トラフ濃度が10 µg/mL以上に設定されており、多くの施設で適正な目標トラフ濃度に基づいた投与設計が実践できていると考えられる。TEICは血清蛋白結合率が高く、肺組織への移行は血中濃度の30%程度であり、¹⁷⁾ VCMと同様に他臓器と比較して肺組織への移行性が劣ることが、呼吸器系感染症でTDMの有用性が高い要因の1つであると考えられる。TEICが投与される全患者に初期投与設計を行っている施設の患者群では、TDMによる用法・用量の変更率が有意に低くなることが示された。TEICは消失半減期が長く、定常状態に到達するのに長時間を要するため負荷投与が必要であり、¹⁸⁾ 早期に有効治療濃度を確保することは治療効果の向上や投与期間の短縮につながる。¹⁹⁾ しかし、TEICの初期投与設計を医師が行っている施設が少なくなく、負荷投与の実施率が必ずしも高くない現状がある。^{4,5)} また、早期に十分な血中濃度を確保するためには、一般的な負荷投与量（初日1回400 mgを2回、以後1日1回400 mg）では不十分であり、²⁰⁾ 様々な負荷投与レジメンが検討されている。^{21,22)} 本調査でも、全投与患者で初期投与設計を行っている施設の患者群の約4割で用法・用量の変更が必要と判断されていた。従って、TEICによる治療では薬剤師が適切な負荷投与を含めた初期投与設計に積極的にかかわり、かつTDMに基づいた投与設計を行うことが早期

かつ十分な治療効果を確保するうえで重要と考えられる。

本サーベイランス事業では、TDM 実施時の目標治療濃度の統一作業は行っておらず、参加施設間でばらつきが認められており、治療成績の施設間差に影響を及ぼしている可能性がある。図 4 に示した TDM 実施率と有効率の施設間比較において、VCM では対象の全 8 施設でトラフ濃度の下限が 10 µg/mL 以上、TEIC も全 6 施設でトラフ濃度の下限が 10 µg/mL 以上となっており、一般的な目標治療濃度^{8, 9, 15)}で設定されていた。しかし、重症感染症ではより高い目標治療濃度の設定が推奨されており、^{10, 16)}治療成績の施設間差に影響を及ぼしている可能性がある。従って、本サーベイランス事業の一環として、目標治療濃度の統一作業を行うことが必要と考えられる。

今回は年齢や感染症の重症度、基礎疾患など患者背景を考慮した解析が不十分であり、これら治療成績に影響を及ぼす要因を含めて TDM の臨床的有用性を評価する必要がある。また、今回は TDM の有用性を忍容性および治療効果の側面から評価を行った。今後は、入院費や医薬品費、検査費など医療経済的な側面からの評価も行い、臨床的に意義のある TDM 実施の根拠となるエビデンスの構築が必要である。

今回の調査で、グリコペプチド系薬における TDM の臨床的有用性が示された。グリコペプチド系薬やアミノグリコシド系薬は他の TDM 対象薬と比較して TDM を実施している施設が多いが、²³⁾TDM 業務の実施状況は施設により大きく異なることが地域^{23, 24)}および全国規模²⁵⁾の調査で明らかとなっており、実施されない要因として感染管理体制や実施形態の施設間差^{24, 25)}が報告されている。本調査から、TDM 対象の MRSA 感染症治療薬を使用する上で TDM を実施してその結果を活用することは各施設における治療成績の差として良好な影響を及ぼすことが示されたことに加え、TDM の臨床応用などについての情報交換が可能な地域ネットワークを構築することの意義が示唆された。

引用文献

- 1) Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP, Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists, *Am J Health Syst Pharm*, 2009, **66**, 82-98.
- 2) Sato R, Tanigawara Y, Kaku M, Aikawa N, Shimizu K, Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of arbekacin for treatment of patients infected with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, **50**, 3763-3769.
- 3) Wilson AP, Clinical pharmacokinetics of teicoplanin, *Clin Pharmacokinet*, 2000, **39**, 167-183.
- 4) 中村安孝, 横山威一郎, 橋本典子, 長谷川敦, 仲佐啓詳, 中村裕義, 渡辺正治, 野村文夫, 渡邊 哲, 猪狩英俊, 佐藤武幸, 中澤一純, 有吉範高, 北田光一, 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 -, 薬学雑誌, 2008, **128**, 1073-1079.
- 5) 石原慎之, 西村信弘, 陶山登之, 山本 英, 玉木宏樹, 上村智哉, 磯部 威, 稲垣文子, 岩本喜久生, 直良浩司, 抗MRSA薬適正使用のための薬学的な介入とその評価, 環境感染誌, 2010, **25**, 15-21.
- 6) 河野 仁, 谷川原祐介, 硫酸アルベカシンの薬物血中濃度モニタリング施行患者に対する特定使用成績調査, TDM研究, 2010, **27**, 55-71.
- 7) Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ, Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections, *Clin Pharmacokinet*, 2004, **43**, 925-942.
- 8) Howden BP, Ward PB, Charles PG, Korman TM, Fuller A, du Cros P, Grabsch EA, Roberts SA, Robson J, Read K, Bak N, Hurley J, Johnson PD, Morris AJ, Mayall BC, Grayson ML, Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility, *Clin Infect Dis*, 2004, **38**, 521-528.
- 9) Sakoulas G, Gold HS, Cohen RA, Venkataraman L, Moellering RC, Eliopoulos GM, Effects of pro-

- longed vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia, *J Antimicrob Chemother*, 2006, **57**, 699-704.
- 10) Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA, Chambers HF, Infectious Diseases Society of America Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children, *Clin Infect Dis*, 2011, **52**, e18-55.
- 11) Lamer C, de Beco V, Soler P, Calvat S, Fagon JY, Dombret MC, Farinotti R, Chastre J, Gibert C, Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients, *Antimicrob Agents Chemother*, 1993, **37**, 281-286.
- 12) 田中亮裕, 末丸克矢, 荒木博陽, Population mean法によるバンコマイシン初回投与法の血中濃度予測性の評価, TDM研究, 2006, **23**, 221-225.
- 13) 宮部裕子, 今村大輔, 桑名利津子, 高松宏治, 尾花祥世, 服部順一, 南波勝栄, 鈴木芳郎, 渡部一仁, バンコマイシンクリアランスを算出する際に用いる血清クレアチニン値とクレアチニンクリアランスの補正方法に関する検討, TDM研究, 2011, **28**, 29-33.
- 14) 新留将吾, 草野充裕, 狩野美香, 陣上祥子, 福永栄子, 宮村重幸, 入江英治, 門脇大介, 平田純生, バンコマイシン投与設計における各種腎機能推算式の体格補正の必要性についての検討, TDM研究, 2011, **28**, 92-101.
- 15) Harding I, MacGowan AP, White LO, Darley ES, Reed V, Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome, *J Antimicrob Chemother*, 2000, **45**, 835-841.
- 16) Gemmell CG, Edwards DI, Fraiese AP, Gould FK, Ridgway GL, Warren RE, Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK, *J Antimicrob Chemother*, 2006, **57**, 589-608.
- 17) Mimoz O, Rolland D, Adoun M, Marchand S, Breilh D, Brumpt I, Debaene B, Couet W, Steady-state trough serum and epithelial lining fluid concentrations of teicoplanin 12 mg/kg per day in patients with ventilator-associated pneumonia, *Intensive Care Med*, 2006, **32**, 775-779.
- 18) Pea F, Brollo L, Viale P, Pavan F, Furlanut M, Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose, *J Antimicrob Chemother*, 2003, **51**, 971-975.
- 19) 北原隆志, 中嶋幹郎, 小嶺嘉男, 嶺 豊春, 本多令奈, 平湯洋一, 上平 憲, 一川暢宏, 佐々木均, MRSA感染症治療におけるテイコプラニン療法の実態調査と投与方法の評価, 日本病院薬剤師会雑誌, 2004, **40**, 1269-1272.
- 20) 菅原 満, 山澤裕司, 齋藤嘉津彦, 小林道也, 田中寛之, 唯野貢司, MRSA感染症治療におけるteicoplaninの投与設計の検討, TDM研究, 2008, **25**, 28-36.
- 21) Matsumoto K, Kanazawa N, Ikawa K, Fukamizu T, Shigemi A, Yaji K, Shimodozono Y, Morikawa N, Takeda Y, Yamada K, Determination of teicoplanin trough concentration target and appropriate total dose during the first 3 days: a retrospective study in patients with MRSA infections, *J Infect Chemother*, 2010, **16**, 193-199.
- 22) Hagihara M, Umemura T, Kimura M, Mori T, Hasegawa T, Mikamo H, Exploration of optimal teicoplanin dosage based on pharmacokinetic parameters for the treatment of intensive care unit patients infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J Infect Chemother*, 2012, **18**, 10-16.
- 23) 滝 雪歩, 玉木宏樹, 西村信弘, 興倉奈美, 樋野玲子, 安食健一, 新宮行雄, 平野栄作, 小玉博正, 直良浩司, 鳥根県内の病院におけるTDMの実施状況～アンケート調査(平成19年度実績)より～, TDM研究, 2010, **27**, 130-135.
- 24) 浦田元樹, 太田美由希, 北村芳子, 濱口良彦, 田中義人, 寺沢匡史, 岡西康治, 池田久雄, 藤田敬子, 小平いく子, 河原宏之, 北尾善信, 大阪地区における抗MRSA薬のTDM業務の実態, TDM研究, 2010, **27**, 16-24.
- 25) 鈴木佳奈子, 前澤佳代子, 寺島朝子, 堀 誠治, 木津純子, 抗菌薬・抗真菌薬のTDM実施に関する実態調査, 環境感染誌, 2009, **24**, 353-357.