〈原 著〉

MRSA 感染症治療の臨床効果に影響を及ぼす因子と栄養摂取方法に関する検討

島崎 信夫^{1,2)}・依田 啓司¹⁾・飯田 秀夫^{2,3)}・松本 宜明⁴⁾*Relationship between Clinical Factors and Intake of Nutrition on Treatment of MRSA Infection*Nobuo SHIMAZAKI^{1,2)}, Keiji YODA¹⁾, Hideo IIDA^{2,3)} and Yoshiaki MATSUMOTO⁴⁾¹⁾Department of Pharmacy, ²⁾Department of Infection Control Team,³⁾Department of Neurosurgery and Infection Control Doctor, International Goodwill Hospital,⁴⁾Department of Clinical Pharmacokinetics, College of Pharmacy, Nihon University

要 旨

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染症の治療に抗菌薬による薬物療法を行っているにも関わらず、重症な感染症患者の多くは栄養状態などの低下があり薬物療法の効果が十分得られない症例がある。そこで本研究では効果に影響を及ぼす因子の解明のため、2003年11月から2006年3月までの期間、抗MRSA薬を投与した64症例を対象に、薬剤投与開始から終了までのCRPの変化を指標に有効群と無効群の2群に分け、生化学データ、薬剤投与状況、血中濃度、抗菌薬に対する感受性および栄養摂取方法を調査した。さらに多変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果、TDMの実施は有効群と無効群ではそれぞれ100%と71.9%であり($p=0.004$)、また多変量ロジスティック回帰分析結果では、年齢(Odds ratio (OR)=0.94)、薬剤投与期間中の血清総タンパク(TP)の増加量(OR=2.46)が有意な因子として抽出された。抗菌薬のPharmacokineticパラメータやMRSAの薬剤感受性には有意な差はなかった。さらに有効群では治療期間中のTP増加量が大きかった症例の半数以上は、栄養摂取が経口または経鼻栄養であり消化管を介した経路であった。以上より、感染症治療では適切な抗菌薬の使用だけでなく、栄養サポートチームと密接な連携を図り、栄養摂取方法や栄養状態の改善も重要であると考えられる。

Key words : MRSA 感染症, 薬物治療モニタリング, 栄養

はじめに

MRSA 感染は、慢性的疾患がある患者の入院歴や入院中の抗菌薬使用歴、または HIV 感染や透析などがリスクファクターとされ¹⁾、発症すると重症化することがあることから適切な治療が必要である²⁾。また感染経路が接触感染であることから、院内感染制御チーム(ICT)では環境整備や医療従事者への手指衛生の指導、更に発症した患者の抗菌薬の使用状況や治療経過を確認し主治医へのアドバイスなどを行っている。

治療で投与される抗MRSA薬の塩酸バンコマイシン(VCM)、硫酸アルベカシン(ABK)およびテイコプラニン(TEIC)は薬物動態学的特徴が腎排泄型薬剤であり、

治療効果と腎機能障害などの副作用が薬物血中濃度と関連し、その濃度域が狭いことから薬物治療モニタリング(TDM)を行うことが有用である。しかし、MRSA 感染症を発症している患者では栄養状態を含め全身状態が悪化している場合があり、抗菌薬による治療にも関わらず臨床症状が改善しない症例があり、治療に苦慮することがある。そこで本研究では、薬物血中濃度、生化学検査データがMRSA 感染症治療の有効もしくは無効を左右するか比較検討した。また栄養摂取法の相違が薬物療法の効果に影響を及ぼす可能性についても検討した。

対象と方法

1. 対象

2003年11月から2006年3月までの期間、国際親善総合病院(以下、当院)に入院し、点滴静注用抗MRSA

国際親善総合病院 ¹⁾薬剤部, ²⁾感染制御チーム, ³⁾脳神経外科・ICD, ⁴⁾日本大学薬学部臨床薬理学ユニット

薬(VCM, ABK 及び TEIC)が投与された症例は 137 例であった。そのうち, MRSA 未検出症例に対する投与が 38 例, MRSA の定着症例に対する投与が 15 例, 抗 MRSA 薬の局所投与が 8 例, データの欠損もしくは収集できなかった症例が 5 例あった。また抗 MRSA 薬は, 血中濃度が上昇するのに一般的に 3, 4 日間要するため投与開始 4 日未満の症例 7 例も除外した。これら以外の MRSA 感染症を発症し, その治療に抗 MRSA 薬が投与された 64 症例を本研究の対象とした。ただし, 同一患者で抗 MRSA 薬による治療が複数回実施されている場合は, それぞれ実施された治療に対して 1 症例とした。

2. 有効例, 無効例の評価

薬物療法の効果判定については, 呼吸器感染症では体温, 胸部・呼吸症状, 胸部 X 線陰影, 白血球(WBC), C 反応性タンパク(CRP)などを投与開始後の指標としているが³⁾, 他の疾患では明確な基準が定められていない。CRP は急性炎症マーカーであり, 一般的に WBC に比較してやや遅れて推移するが⁴⁾, 炎症の程度を正確に反映していることから最も汎用されているマーカーである^{5,6)}。また本研究では, 感染部位が症例毎に異なることから CRP の変動を効果判定の指標とし, 治療開始から終了まで CRP が 50%以上の低下もしくは陰性化した場合を有効, それ以外を無効とした^{7,8)}。ただし MRSA の陰性化の有無については効果判定の指標にできなかった。

3. 患者背景の調査

64 症例について, 年齢, 性別, MRSA 感染症の種類, 血清生化学検査(Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT), 血清クレアチニン(Scr), 血中尿素窒素(BUN), TP 及び治療開始時の CRP), 投与薬剤の種類, 投与期間, TDM の有無, VCM については定常状態におけるトラフ濃度(Csstrough)と 1 日血中濃度曲線下面積(AUC₂₄), TEIC では Csstrough, ABK では定常状態時の最高血中濃度(Cssmax)を調査した。さらに栄養摂取方法についても調査した。

AUC₂₄ の算出法は $AUC_{24} = 1 \text{ 日投与量(mg)} \div CL_{vcm} \text{ (L/hr)}$ の式を用いた。

4. 薬剤投与と TDM

VCM および TEIC は 60 分以上, ABK は 30~60 分かけて点滴静注した。血中濃度測定のための採血は投与開始後 3~5 日目とし, VCM は投与前および投与終了 1~2 時間後の 2 ポイント, TEIC は投与直前の 1 ポイント, ABK は投与前または早朝採血および投与開始 1 時間後の 2 ポイントとした。必要と判断されたときは投与量変更後の採血も行った。薬物血中濃度の測定は, VCM と ABK は院内検査部, TEIC は外部委託とし

た。解析および投与設計は VCM と ABK では 1-コンパートメントモデル, TEIC では 2-コンパートメントモデルで行い, 目標血中濃度を VCM ではトラフ濃度域 5~15 $\mu\text{g/mL}$, ABK は最高血中濃度域 9~12 $\mu\text{g/mL}$, トラフ濃度域 2.0 $\mu\text{g/mL}$ 以下, TEIC はトラフ濃度域 10~20 $\mu\text{g/mL}$ に設定した。クレアチニンクリアランスは実測値がない場合は Cockcroft & Gault 式より算出した⁹⁾。

5. MRSA に対する抗 MRSA 薬の最小発育阻止濃度(MIC)測定

各症例について, 感染部位から分離された MRSA の各抗 MRSA 薬に対する感受性および MIC の測定を行った。MIC 測定は微量液体希釈法により MicroScan® Pos Combo Panel Type 6.1J Worksheet (DATE BEHRING 社)を用いて測定した。

6. 統計解析

統計解析として, 有意差検定は連続変数では unpaired t-検定もしくは paired t-検定により, 名義変数では χ^2 -検定もしくは Fisher's exact 検定により行った。すべての検定は両側検定で, 有意水準は 5%とし p 値が 0.05 未満を統計学的に有意とした。さらに治療効果に影響を及ぼす因子の抽出として, 年齢, 投与日数, 薬物血中濃度のコントロール状況, 同時検出菌の有無, 併用抗菌薬の有無, 生化学データ(AST, ALT, Scr, BUN, TP)の投与期間中の変化量, 治療開始時の CRP, および栄養摂取方法を因子として単変量ロジスティック回帰分析を行った。次に, これら因子相互の相関が高い場合は治療効果との相関がより高い因子を選択し, これらを組み込んだ多変量ロジスティック回帰分析を行った。モデル式の選択は AIC(赤池情報量基準)を指標とし, 繰り返し計算した。すべての統計解析およびロジスティック回帰分析は, the R for windows (ver. 2.01)を用いた。

本研究では, 院内個人情報取扱い規定および「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」¹⁰⁾を遵守し, 収集したデータから患者個人が特定できないよう管理した。

結 果

研究対象の 64 症例は有効群 32 例, 無効群 32 例の 2 群に判別された。患者背景では, 平均年齢では有効群と無効群ではそれぞれ 71 歳と 78 歳であり, 有効群で有意に若かった($p=0.013$)(表 1-1, 1-2)。基礎疾患については, 有効群では 28 症例にあり, 呼吸器疾患が多く, 一方無効群では 29 症例にあり, 心疾患が多かった(両群重複症例あり)。また免疫能に影響するとされる糖尿病や悪性腫瘍については両群に認められたが, 糖尿病についてはインスリンもしくは内服薬によるコントロー

表 1-1 患者背景の比較

	有効群 (n=32)	無効群 (n=32)	p value
年齢(歳) [mean±SD(median)]	71±14(75)	78±10(81)	0.013
性別(男性/女性) [number]	25/7	20/12	0.273
基礎疾患			
有り [number(%)] ^a	28(87.5)	29(90.6)	1.000
中枢神経系疾患 [number]	4	7	
心疾患 [number]	3	8	
呼吸器系疾患 [number]	9	4	
消化器系疾患 [number]	5	4	
腎・泌尿器系疾患 [number]	1	2	
悪性腫瘍 [number]	3	5	
糖尿病 [number]	8	6	
MRSA 感染症 ^b			
肺炎・気管支炎 [number(%)]	21(63.6)	21(63.6)	1.000
敗血症 [number(%)]	6(18.2)	10(30.3)	0.387
術後創部感染症 [number(%)]	5(15.2)	0	0.052
熱傷・蜂窩織炎 [number(%)]	1(3.0)	2(6.1)	1.000
同時検出菌			
有り [number(%)] ^c	21(65.6)	22(68.8)	1.000
<i>Enterococcus faecalis</i> [number]	4	7	
<i>Staphylococcus aureus</i> [number]	0	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> [number]	4	5	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [number]	5	3	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> [number]	4	4	
<i>Serratia</i> [number]	1	2	
<i>Enterobacter cloacae</i> [number]	0	3	
嫌気性菌 [number]	3	1	
その他 [number]	17	19	
併用抗菌薬			
有り [number(%)] ^d	22(68.8)	17(53.1)	0.305
ペニシリン系 [number]	1	7	
セファロスポリン系 [number]	9	5	
カルバペネム系 [number]	10	5	
ニューキノロン系 [number]	3	0	
ミノサイクリン [number]	3	3	
その他 [number]	9	5	
抗 MRSA 薬の使用症例数			
VCM [number(%)]	19(59.4)	15(46.9)	0.453
ABK [number(%)]	11(34.4)	6(18.8)	0.257
TEIC [number(%)]	2(6.2)	11(34.3)	0.010
抗 MRSA 薬の 1 日投与量			
VCM(mg) [mean±SD(median)]	1352±602(1500)	1366±471(1500)	0.941
ABK(mg) [mean±SD(median)]	190±73(200)	175±41(200)	0.635
TEIC(mg) [mean±SD(median)]	300±141(—)	218±60(200)	—
投与期間(日) [mean±SD(median)]	12±5(13)	10±4(10)	0.061
VCM, ABK の PK パラメータ			
VCM C _{ss} trough (μ g/mL) [mean±SD(median)]	8.4±3.5(8.8)	9.7±3.1(8.7)	0.276
VCM AUC ₂₄ (μ g·hr/mL) [mean±SD(median)]	391±109(409)	431±67(420)	0.216
ABK C _{ss} max (μ g/mL) [mean±SD(median)]	12.1±3.4(12.3)	10.4±2.1(11.2)	0.310
TDM 実施症例数 [number(%)]	32(100)	23(71.9)	0.004
TDM を行い、目標血中濃度域にコントロールできた症例数 [number(%)]	28(87.5)	20(87.0)	1.000

^{a)} 重複症例が有効群 8 例、無効群 7 例あり ^{b)} 肺炎と敗血症が併発した症例が有効群、無効群でそれぞれ 1 症例ずつあり ^{c)} 重複症例が有効群 8 例、無効群 11 例あり

^{d)} 重複症例が有効群 8 例、無効群 6 例あり

C_{ss}trough：定常状態でのトラフ濃度、AUC₂₄：定常状態での 1 日血中濃度曲線下面積、C_{ss}max：定常状態での最高血中濃度、TDM：薬物血中モニタリング

表 1-2 患者背景の比較

	有効群 (n=32)	無効群 (n=32)	p value
生化学データ			
AST (IU/L) [mean±SD(median)]			
投与開始時	51±56(29)	56±46(41)	0.686
投与終了時	131±543(26)	139±467(40)	0.948
変化量	80±538(0)	83±473(−2)	0.981
ALT (IU/L) [mean±SD(median)]			
投与開始時	64±79(38)	46±50(30)	0.272
投与終了時	121±401(32)	90±209(32)	0.696
変化量	58±381(2)	44±217(6)	0.866
Scr (mg/dL) [mean±SD(median)]			
投与開始時	1.01±1.04(0.75)	0.86±0.49(0.70)	0.479
投与終了時	1.01±0.62(0.78)	1.08±0.81(0.87)	0.697
変化量	0.01±0.77(0.08)	0.21±0.77(0.03)	0.266
BUN (mg/dL) [mean±SD(median)]			
投与開始時	27±22(18)	25±15(20)	0.800
投与終了時	24±22(16)	31±29(22)	0.275
変化量	−2±15(−3)	6±21(20)	0.079
TP (g/dL) [mean±SD(median)]			
投与開始時	5.8±0.8(5.7)	5.7±0.8(5.7)	0.536
投与終了時	6.1±0.7(6.1)	5.6±0.8(5.7)	0.010
変化量	0.3±0.9(0.5)	0.0±0.6(0.1)	0.055
CRP (mg/dL) [mean±SD(median)]			
投与開始時	10.5±5.4(10.6)	10.6±5.4(10.8)	0.936
栄養摂取方法 ^{a)}			
経口摂取 [number(%)]	17(48.6)	15(44.1)	0.810
経鼻栄養 [number(%)]	5(14.3)	8(23.5)	0.370
中心静脈栄養 [number(%)]	10(28.6)	9(26.5)	1.000
末梢静脈栄養 [number(%)]	3(8.6)	2(5.9)	1.000

^{a)} 有効群では、経口栄養と末梢栄養の併用が 1 例および経鼻栄養と中心静脈栄養の併用が 2 例、無効群では経鼻栄養と中心静脈栄養の併用が 1 例および経口栄養と中心静脈栄養の併用が 1 例あり

AST：aspartate aminotransferase、ALT：alanine aminotransferase、Scr：血清クレアチニン、BUN：血液尿素窒素、TP：血清総タンパク、CRP：C 反応性タンパク

表2 感染部位より分離された MRSA の各抗 MRSA 薬に対する MIC

	VCM	TEIC	ABK			
	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$	$\leq 1 \mu\text{g/mL}$	$2 \mu\text{g/mL}$	$4 \mu\text{g/mL}$	$8 \mu\text{g/mL} \leq$
有効群						
検体数[number(%)]	74(100)	74(100)	60(81.1)	14(18.9)	0	0
抗菌薬使用症例数[number]	19	2	9	2	0	0
無効群						
検体数[number(%)]	57(100)	57(100)	29(50.9)	25(43.9)	3(5.2)	0
抗菌薬使用症例数[number]	15	11	4	2	0	0

MIC：最小発育阻止濃度

ルが全症例で行われ、また悪性腫瘍では制癌薬による治療は MRSA 感染症発症の1ヶ月以内では実施されていなかった。また免疫抑制作用を有する副腎皮質ホルモン製剤の使用は、有効群では4例(12.5%)、無効群では3例(9.4%)であり差は認められなかった。MRSA 感染症については呼吸器系感染症が両群で最も多く、次いで敗血症が多かった。感染部位から採取された検体から MRSA と同時に検出された細菌は、有効群で21例、無効群で22例に認められ、両群でグラム陰性桿菌が多かった(重複症例あり)。また抗 MRSA 薬投与期間中の他の抗菌薬の併用は、有効群22例、無効群17例であり、3剤以上の併用は有効群4例、無効群2例、2剤併用は両群4例ずつであった。薬剤の使用頻度では両群ともに VCM が最も多く、TEIC は無効群で多かった($p=0.010$)。また、定常状態における1日の投与量では、VCM および ABK では差は認められなかった。TEIC については、有効群では2症例のみの使用のため統計学的な比較はできなかったが、無効群では11症例中10症例が1日投与量が200mgであった。Pharmacokinetic (PK)パラメータの比較では、VCM の AUC_{24} 値、ABK の C_{ssmax} は有意な差は認められなかったが、TDM の実施については有効群では100%、無効群では71.9%と有意に実施率が低かった($p=0.004$)。これは無効群での TEIC の TDM 実施が11例のうち3例のみであったことが原因であった。一方で TDM を実施したにも関わらず目標血中濃度域にコントロールできなかった症例は有効群4例(12.5%)、無効群3例(13.0%)であり、その全てが有効血中濃度域以下であった。その原因として、肝障害マーカーの緩徐な上昇傾向により増量が懸念された症例が3例、感染症が改善傾向にあったことから増量しなかった症例が2例、TDM により投与変更した後、血中濃度が上昇するまでに投与中止となった症例が2例であった。生化学的検査データでは、投与開始時と終了時の比較では AST, ALT, Scr および BUN では有意な変化は認められなかったが、TP では治療開始時は両群低タンパク傾向であるが、治療終了時

では有効群 6.1 g/dL 、無効群 5.6 g/dL であった($p=0.010$)。さらに有効群では治療開始前後で平均 0.3 g/dL の有意な上昇が認められたが($p=0.036$)、無効群では上昇は認められなかった($p=0.725$)。また輸液による血液希釈の可能性が考えられたため、TP をヘマトクリットで除した値を比較した結果、有効群では治療開始時 0.187 ± 0.03 、終了時 0.199 ± 0.03 と有意に増加が認められ($p=0.036$)、一方、無効群では開始時 0.187 ± 0.03 、終了時 0.192 ± 0.03 と有意な増加は認められなかった($p=0.290$)。治療期間中のアルブミンやグロブリンなどの血液製剤の投与症例数は有効群6例、無効群4例であった($p=0.732$)。

治療期間中の栄養摂取法の比較では、有効群では1例で経口と末梢静脈栄養、2例で中心静脈栄養と経鼻栄養が併用され、一方無効群では中心静脈栄養と経鼻栄養、経口と中心静脈栄養が1例ずつ併用されていたが、両群その頻度には差は認められなかった(表1-2)。

MRSA に対する抗 MRSA 薬の MIC の測定結果では、有効群32症例から74検体、無効群32症例から57検体が感染部位から採取された(表2)。VCM と TEIC については全検体で $\text{MIC} \leq 2 \mu\text{g/mL}$ であり低感受性菌は検出されなかった。ABK については、有効群では $\text{MIC} \leq 1 \mu\text{g/mL}$ が81.1%、ABK の投与が9症例あり、 $\text{MIC} 2 \mu\text{g/mL}$ が18.4%、ABK の投与が2例あった。一方無効群では、MIC は $\leq 1 \sim 4 \mu\text{g/mL}$ と範囲が広く、 $\text{MIC} 4 \mu\text{g/mL}$ を示した株も3検体あったがその症例には ABK には使用されていなかった。

次に効果に影響する因子の検索のため、TDM 未実施症例を除く55症例について単変量ロジスティック回帰分析および多変量ロジスティック回帰分析結果を示した(表3, 4)。ACI が最も小さくなるモデル式を選択した結果、年齢($\text{OR}=0.938$)、治療期間中の TP 変化量($\text{OR}=2.463$)を含むモデル式が選択され、これらが有意な因子として抽出されたことから、治療効果に影響する独立した因子であることが明らかとなった。選択されたモデル式の50%を基準とする正判別率は74.5%であった。

表3 単変量ロジスティック回帰分析結果

	Odds ratio	p value	95%CI
年齢	0.90	0.054	0.892, 1.001
薬剤投与期間	1.10	0.136	0.964, 1.306
薬物血中濃度コントロール	1.05	0.952	0.211, 5.217
同時検出菌の有無	0.67	0.513	0.207, 2.198
併用抗菌薬の有無	1.17	0.783	0.376, 3.661
AST 変化量	0.99	0.849	0.998, 1.001
ALT 変化量	0.99	0.928	0.998, 1.002
Scr 変化量	0.67	0.378	0.281, 1.618
BUN 変化量	0.97	0.125	0.943, 1.007
TP 変化量	2.06	0.062	0.963, 4.438
治療開始時 CRP	0.99	0.949	0.903, 1.100
経口栄養	1.23	0.698	0.423, 3.616
経管栄養	0.66	0.563	0.168, 2.638
経口および経管栄養	0.96	0.949	0.301, 3.073
中心静脈栄養	1.28	0.678	0.390, 4.250
末梢静脈栄養	1.08	0.931	0.167, 7.085

95%CI : 95% confidence interval, AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, Scr : 血清クレアチニン, BUN : 血液尿素窒素, TP : 血清総タンパク, CRP : C 反応性タンパク

表4 多変量ロジスティック回帰分析結果

	Odds ratio	p value	95%CI
年齢	0.94	0.041	0.882, 0.997
TP 変化量	2.46	0.044	1.023, 5.933
AST 変化量	1.00	0.172	0.999, 1.002
BUN 変化量	0.96	0.109	0.929, 1.007

95%CI : 95% confidence interval, TP : 血清総タンパク, AST : aspartate aminotransferase, BUN : 血液尿素窒素

有効群では、治療期間中に TP が平均で 0.3 g/dL の上昇が認められたことから、有効群における TP の変化量が 0.3 g/dL 以上の症例(19 症例)と 0.3 g/dL 未満であった症例(13 症例)に分け、栄養摂取法の比較した結果を示した(図 1)。TP が 0.3 g/dL 以上増加した症例では経口栄養もしくは経鼻栄養による栄養摂取の症例が多かった。

考 察

近年 Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) パラメータを考慮した抗菌薬の投与法が報告され、その導入により感染症症状悪化例の減少、入院日数の減少、死亡率の低下が認められている^{11,12)}。VCM では、その PK/PD パラメータは time above MIC と AUC₂₄ に対する MIC 比(AUC/MIC)が臨床効果に影響するパラメータであると報告され、MRSA を含む *S. aureus* 呼吸器感染症では AUC/MIC ≥ 350 や AUC/MIC ≥ 330 ^{13,14)}、高齢者 MRSA 感染症では AUC $\geq 420 \mu\text{g/mL} \cdot \text{hr}$ と報告されている¹⁵⁾。ABK については、Cmax $\geq 9 \mu\text{g/mL}$ ⁷⁾ や Cmax/MIC ≥ 8 ¹⁶⁾ で臨床効果が高いことが報告されている。本研究では、VCM については MIC 2 $\mu\text{g/mL}$ 以下の測定ができず、AUC/MIC の正確な値の算出ができなかったが、AUC₂₄ では両群で差は認められなかった。ABK についても投与した症例の MIC は ≤ 1 もしくは 2 $\mu\text{g/mL}$ であり、Cmax には両群に差は認められなかった。TEIC については有効なトラフ濃度が 10~20 $\mu\text{g/mL}$ との報告があるが¹⁷⁾、本研究では有効群でその使用頻度が少なく、さらに無効群では TEIC 使用症例 11 例中 TDM の実施が 3 例と少なかったことからトラフ濃度の比較ができなかった。しかし、本研究結果から

図1 有効群(32 例)における治療期間中の TP の増加量と栄養摂取経路の関係

治療期間中の TP 変化量が 0.3 g/dL 以上(19 例)と 0.3 g/dL 未満(13 例)に分け、経口摂取であった症例の割合を比較(A)、経口摂取または経鼻栄養であった症例の割合を比較(B)。

TDMの実施の有無が効果に影響することが示唆され、TDMが実施された症例では目標血中濃度域に達した症例の割合は両群に差はなかったことから、無効群ではTEICの投与が不適切であったことが原因と考えられる。TEICのTDM未実施症例8例中7例では投与量が初日400 mg、維持量200 mgであり、この投与量ではトラフ濃度が10~20 $\mu\text{g/mL}$ に到達しないことが報告されていることから^{17,18)}、初期投与量および維持量不足と、血中濃度の確認が実施されなかったことがTEICの治療効果が得られなかった要因の1つと考えられる。当院ではVCMとABKについてはTDMが義務となっているが、一方TEICでは使用頻度が少ない、測定が外部委託である、腎障害の副作用が比較的少ないなどの理由から全ての症例にTDMは義務付けていない。しかし新生児のMRSA感染症治療にTDMの必要性が報告され⁸⁾、本研究結果も同様にTDMの重要性が明らかとなったことから、薬剤の種類に関わらず薬剤投与時には感染症部位や重症度、MICを考慮して患者個々に目標濃度を設定し、TDMによる投与設計を行うことが必要である。また投与初期から目標血中濃度となるようノモグラムの使用や薬剤師による初期投与設計も必要と考えられる。

感染症治療では生体防御能の向上も重要であり、その防御機構には患者の疾患の状態とそれに伴う栄養状態が関連すると考えられている。本研究では、患者の免疫機能に影響するとされる糖尿病については薬剤による血糖コントロールが行われ、また悪性腫瘍では全例でターミナル期ではなかった。年齢については、無効群では有意に高いことから、加齢による代謝機能低下やそれによる生体防御能が低下していることが推測される。また栄養状態については、血清アルブミンなどが栄養状態を反映する指標として利用されている。MRSA感染症治療の有効例では血清アルブミン値が有意に高く、栄養状態が良好であったとの報告がある⁸⁾。本研究では血清アルブミンがルーチンで測定されていない症例が多かったことから、その代替としてTPを栄養状態の指標とした。その結果、有効群では薬剤投与期間中に有意なTPの上昇が認められ、それが治療効果に影響する因子であることが明らかとなった。TPはその約60%をアルブミンが占め、次にグロブリンなどにより構成される。感染症などによる急性炎症では α グロブリンが上昇し¹⁹⁾、TP上昇はこの α グロブリンによるものと考えられるが、藤田らはMRSA感染症治療で有効であった群では血清アルブミンが2週間の治療期間中に有意に上昇したことを報告している²⁰⁾。これよりTPの増加はグロブリンやアルブミンなどが増加している可能性があり、生体防御能の向上を示唆すると考えられる。さらに、多変量ロジスティック解析では栄養摂取経路では有意な因子とならな

かったが、有効群ではTPの上昇が0.3 g/dL以上の症例は経口摂取や経鼻栄養など消化管を介した栄養摂取の割合が多かった。長期臥床状態で中心静脈栄養を受けている患者は、栄養状態が低下しており重症感染症発症の頻度が高いとの報告¹⁸⁾や、ラットでの検討では経口摂取や経胃栄養は静脈栄養よりも血清アルブミン値やアルブミンmRNAの発現レベルが高値であったとの報告²¹⁾があり、消化管を介する栄養摂取経路とTP上昇に関連性が示唆された。

現在、多くの医療機関ではICTによる院内感染症制御に対する取り組みが行われ、抗MRSA薬ではTDMの実施や院内ラウンドなどによりその適正使用が推進されている。しかし、当院では研究対象期間中、MRSAの未検出や非感染状態にも関わらず抗MRSA薬が使用された症例があった。特に未検出であった全症例では、経過および臨床状態からMRSA感染症疑いで経験的治療として使用されていた。抗菌薬使用のガイドラインでは院内肺炎では重症度別に原因菌が想定され、重症ほどMRSAを含め黄色ブドウ球菌が原因菌として挙げられている³⁾。従って、今後も臨床症状による抗MRSA薬の経験的投与が行われると思われるが、ICTでは件数の把握や症例を検討することにより不適正な使用とならないよう監視することも必要である。

以上より、本研究結果からMRSA感染症治療には、TDM実施、年齢およびTPの上昇が臨床効果に影響を及ぼす因子であることが明らかとなった。感染症治療には抗MRSA薬のTDMの完全実施や初期投与設計への介入などICTだけによる取り組みでは不十分であり、栄養サポートチームによる患者年齢や基礎疾患の状態を考慮した栄養状態の把握と栄養摂取方法の検討も必要である。すなわち、両者の密接な相互連携が感染症の治療成績の向上に重要であると考えられる。

文 献

- 1) Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology. Guide to the Elimination of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Transmission in Hospital Settings. An APIC Guide March 2007.
- 2) 本田一陽, 桜井 誠, 千田圭二, 阿部憲男, 清水博: 高齢者肺炎の重症化・難治化に関わる臨床要因. IRYO 2002; 56(4): 200-4.
- 3) 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編集: 抗菌薬使用のガイドライン. 協和企画, 東京, 2005. p. 100-21.
- 4) 稲松孝思: よく診る高齢者の感染症の特徴と対策 臨床症状の特徴. 臨床と微生物 2003; 30(6): 655-66.
- 5) Mold C, T W Du Clos: C-reactive protein increases cytokine responses to *Streptococcus pneumoniae* through interactions with Fc γ receptors. J Immunol 2006; 176: 7598-604.
- 6) Khan MH, Smith PN, Rao N, Donaldson WF: Serum C-reactive protein levels correlate with clinical response in patients treated with antibiotics for wound

- infection after spinal surgery. *Spine J* 2006; 6(3): 31-315.
- 7) 松野恒夫, 鈴木成二, 河井重明, 韓 秀妃, 水谷義勝, 藤井広久, 他: アルベカシン(ABK)の有効な投与方法-2-. *TDM 研究* 1998; 15(4): 309-13.
 - 8) Hayashi H, Matsuzaki T, Saito A, Shimizu M, Matsumoto Y. Factors influencing neonatal therapeutic effect of anti-MRSA drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43: 311-7.
 - 9) Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31-41.
 - 10) 厚生労働省「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/12/dl/s1224-11a.pdf>. 平成 16 年.
 - 11) Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS, Jr: Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(3): 623-9.
 - 12) Scaglione F: Can PK/PD be used in everyday clinical practice. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 349-53.
 - 13) 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(13): 925-42.
 - 14) 稲垣有佐, 小松 方, 山本育由, 松尾収二: PK/PD パラメータおよびモンテカルロ法を用いた MRSA 肺炎に対する塩酸バンコマイシン治療の効果予測. *日化療会誌* 2005; 53(5): 297-301.
 - 15) 辻 泰弘, 溝口晶子, 玉嶋史朗, 神村英利: MRSA 感染症高齢患者を対象としたバンコマイシンの PK/PD パラメータに関する考察. *医療薬学* 2006; 32(11): 117-123.
 - 16) 谷風尚子, 小松 方, 島川宏一, 山本育由: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌肺炎に対する硫酸アルベカシン治療における PK/PD 解析の臨床的有用性. *日化療会誌* 2004; 52(9): 470-3.
 - 17) 早川太郎, 岸本仁文, 瀧野敦子, 中山英夫, 芝田信人, 高田寛治, 他: MRSA 感染症治療におけるテイコブラニン投与設計の留意点. *TDM 研究* 2001; 18(4): 328-36.
 - 18) 中山貴美子, 源 馬均, 上村桂一: 高齢者 MRSA 呼吸器感染症におけるテイコブラニン TDM の臨床. *TDM 研究* 2004; 21(4): 291-300.
 - 19) 伊藤 啓, 片山善章, 長村洋一: 新版臨床化学. 講談社, 東京, 2004. p. 65-79.
 - 20) 藤田征志, 東口高志, 安井美和, 水谷英夫, 奥村聖子, 別所誠次, 他: 難治性 MRSA 感染症に対する栄養管理の有用性. *静脈経腸栄養* 2001; 16(4): 67-70.
 - 21) 辻仲利政, 矢野雅彦, 森本 卓, 小川淳宏, 門田守人: 肝アルブミン合成と栄養投与方法. *静脈経腸栄養* 2000; 15(3): 3-9.
- [連絡先: 〒245-0006 神奈川県横浜市泉区西が岡 1-28-1
国際親善総合病院薬剤部 島崎信夫
E-mail: pharm@shinzen.co.jp]

Relationship between Clinical Factors and Intake of Nutrition on Treatment of MRSA Infection

Nobuo SHIMAZAKI^{1,2)}, Keiji YODA¹⁾, Hideo IIDA^{2,3)}, Yoshiaki MATSUMOTO⁴⁾

¹⁾*Department of Pharmacy, ²⁾Department of Infection Control Team,*

³⁾*Department of Neurosurgery and Infection Control Doctor, International Goodwill Hospital,*

⁴⁾*Department of Clinical Pharmacokinetics, College of Pharmacy, Nihon University*

Abstract

Some cases of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) infection are not resolved effectively despite the administration of anti-MRSA drugs, because patients with severe MRSA infection may have poor nutrition and body condition. To identify the factors influencing the therapeutic effect of anti-MRSA drugs, clinical data, sensitivity of MRSA to anti-MRSA drugs, and drug concentration were investigated in 64 cases from November 2003 to March 2006 by multivariate logistic regression analysis. As a result, 32 cases in the efficacious group and 32 cases in the non efficacious group were identified. Therapeutic drug monitoring (TDM) of anti-MRSA drugs found 100% vs. 71.9%, respectively ($p=0.004$). Age (Odds rate (OR)=0.94), and increased serum total protein (TP) during treatment of anti-MRSA drugs (OR=2.46) were found to be significant factors. Pharmacokinetic parameters of anti-MRSA drugs and sensibility of MRSA were not significant. Serum TP amount increased during treatment in many patients in the efficacy group, in whom the nutrition had been taken by oral or nasogastric tube. Increased serum TP and feeding *via* gastrointestinal tract may be related. Therefore, treatment of MRSA infection requires administration of anti-MRSA drugs using TDM, and improvement of nutrition and the route of feeding, together with close cooperation with the nutrition support team.

Key words : MRSA, therapeutic drug monitoring, nutrition