

抗MRSA薬の至適血中濃度について

2010年度の診療報酬改定では、医療機関での院内感染防止対策を強化する考えから、「感染対策防止加算」が新設されました。これを受けて鹿児島市医師会病院では、ICD (Infection Control Doctor) 2人、専従の感染管理認定看護師1人、薬剤師1人、臨床検査技師1人から成る感染制御チーム (ICT) を結成し、抗菌薬の適正使用を目的に、週1回院内ラウンドを実施することとなりました。今回は抗菌薬の適正使用に必要な「抗MRSA薬の至適血中濃度」について紹介したいと思います。

TDM (Therapeutic Drug Monitoring) とは、患者に投与された薬物の血中濃度を測定し、望ましい有効治療域濃度におさまるように用法、用量を調節することで、効果や副作用を考慮しながら、患者ごとに個別化した薬物投与を行うことです。当院では、TDMが必要な抗MRSA薬のグリコペプチド系薬やアミノグリコシド系薬などの薬剤は、腎機能に応じた至適血中濃度のシミュレーションを行い適正な初期投与量を設定し、その解析情報を医師に提供しています。投与後は、定常状態になった時点で血中濃度を測定し、至適血中濃度の範囲内にあるか再度シミュレーションを行い、投与量、投与方法の変更を含めた新しい投与計画情報を医師に提供しています。

日本化学療法学会によると、バンコマイシン (VCM) のMIC (最小発育防止濃度) が $1 \mu\text{g/mL}$ の場合は、MRSAにおけるバンコマイシンの低感受性を避けるために、トラフ値を $15 \sim 20 \mu\text{g/mL}$ に維持することが必要とされています。また、MICが $2 \mu\text{g/mL}$ の場合は、トラフ値が $20 \mu\text{g/mL}$ 以上必要ですが、トラフ値を上げることで腎障害が高率に発現するため、バンコマイシンを使用せず、他の抗MRSA薬を選択することとなっています。

表1は現在当院で使用しています「抗MRSA薬の至適血中濃度」です。日本化学療法学会の情報を基に作成しました。参考になれば幸いです。

PK : pharmacokinetics / 抗菌薬の生体内での濃度推移
PD : pharmacodynamics / 抗菌薬の生体内での作用
AUC : 体内に取り込まれた薬の総量を表す指標
Cmax : 最高血中濃度
Time above MIC : MICを越える濃度が維持される時間

表1. 抗MRSA薬の至適血中濃度

薬 剤 名		バンコマイシン	テイコプラニン	ハベカシン	ザイボックス
PK/PDパラメータ		時間依存性	時間依存性	濃度依存性	時間依存性
		AUC/MIC Time above MIC	AUC/MIC Time above MIC	C _{max} /MIC AUC/MIC	AUC/MIC Time above MIC
至適血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	ピーク値 (点滴直後)	考慮しない	考慮しない	9~20 $\mu\text{g/mL}$	考慮しない
	点滴終了1~2時間後	25~40 $\mu\text{g/mL}$		考慮しない	
	トラフ値	MIC:0.5の場合は, 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上 MIC:1の場合や菌血症, 心内膜炎, 骨髄炎, 髄膜炎, 院内肺炎は, 15~20 $\mu\text{g/mL}$ MIC:2の場合は, バンコマイシンを使用しない。	10~15 $\mu\text{g/mL}$ (重症感染症は, 15~20 $\mu\text{g/mL}$) 3~5日目にはトラフ値を15 $\mu\text{g/mL}$ を目標とする。	2 $\mu\text{g/mL}$ 以下	
副作用発現濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	点滴終了1~2時間後	60~80 $\mu\text{g/mL}$ 以上が持続する場合は腎毒性, 聴器毒性発現の可能性	副作用とは関連しない	考慮しない	考慮しない
	ピーク値 (点滴直後)	副作用とは関連しない		20 $\mu\text{g/mL}$ 以上が持続する場合は聴器毒性発現の可能性	
	トラフ値	20以上が持続する場合は腎毒性, 聴器毒性発現の可能性	20 $\mu\text{g/mL}$ 以上で一過性の肝障害発現の可能性 60 $\mu\text{g/mL}$ 以上で重篤な腎障害の発現の可能性	2以上が持続する場合は腎毒性発現の可能性	
TDM採血のタイミング		投与4回目投与直前	通常3日目投与直前 腎機能が悪い人は5回目の投与直前	投与3日目投与直前と点滴終了後30分後	必要なし
投与法変更の目安		トラフ値が20 $\mu\text{g/mL}$ を超えた場合	トラフ値が20 $\mu\text{g/mL}$ を超えた場合	有効血中濃度に達しない場合ピーク値が20 $\mu\text{g/mL}$ を超えた場合 トラフ値が2 $\mu\text{g/mL}$ を超えた場合	血小板数が減少してきた場合, 骨髄抑制が生じた場合
投与中止の目安		バンコマイシン使用后, 腎機能が著しく悪化した場合	トラフ値が30を超えた場合	SCr(血清クレアチニン値)が1週間に0.5以上上昇又はトラフ値が2倍以上になった場合	血小板数が5万/ μL を切った場合, Hb量が8g/dLを切った場合
組織移行		胸水, 腹水への移行は良好, 肺組織へは血中濃度の1/3~1/5程度, 髄液, 骨組織, 関節液にも移行	心臓, 肺組織, 骨への移行は良好, 髄液の移行は不良	胸水, 腹水, 心嚢液, 骨髄液への移行は良好, 髄液への移行は不良	肺, 骨への移行は良好
主な副作用		腎障害 第8脳神経障害 Red neck 症候群	肝障害 腎障害(VCMより少ない) Red neck 症候群	腎障害 第8脳神経障害	骨髄抑制 腎障害は少ない
その他		蛋白結合率50~55% 半減期6~12時間 1g/回を超える場合は1.5~2時間に点滴時間を延長する	血液透析で除去されない 蛋白結合率90% 半減期83~168時間	緑膿菌活性あり 蛋白結合率3~12% 半減期2.1~2.8時間 (200mg/回)	血小板数の確認を投与2週までは1回/2週, それ以降は1回/3日

【参考文献】化学療法学会 抗MRSA薬の手引き
 抗菌化学療法認定薬剤師テキスト
 日本化学療法学会雑誌
 各社添付文書

(鹿児島市医師会病院薬剤部 中木原由佳)