

## バンコマイシンの血中トラフ濃度とMICによるMRSA肺炎治療の評価

阪野和重<sup>\*1</sup>, 三木康弘<sup>1</sup>, 山内悠起子<sup>1</sup>, 中西俊介<sup>1</sup>, 篝 忠宏<sup>1</sup>, 口広智<sup>2</sup>, 宮本和明<sup>3</sup>

## Evaluation of Vancomycin Associated with Trough Serum Concentration and MIC for MRSA Pneumonia

Kazushige SAKANO<sup>\*1</sup>, Yasuhiro MIKI<sup>1</sup>, Yukiko YAMAUCHI<sup>1</sup>, Shunsuke NAKANISHI<sup>1</sup>,  
Tadahiro KAGARI<sup>1</sup>, Tomokazu KUCHIBIRO<sup>2</sup>, Kazuaki MIYAMOTO<sup>3</sup>Department of Pharmacy<sup>1</sup> and Department of Clinical Laboratory<sup>2</sup>, Naga Municipal hospital, Wakayama 649-6414, Japan, Department of Microbiology School of Medicine<sup>3</sup>, Wakayama Medical University, Wakayama 641-0012, Japan

## ABSTRACT

It has been reported that the effectiveness of the anti-MRSA drug vancomycin (VCM) is correlated to the ratio of the 24-hour area under the serum concentration-time curve ( $AUC_{24}$ ) and the minimum inhibitory concentration (MIC),  $AUC_{24}/MIC$ , and that for the treatment of MRSA pneumonia this ratio needs to be 400 or more.

In this study, we examined the association between the MIC levels of isolated MRSA pneumonia strains and the rate of effectiveness of VCM for cases of MRSA pneumonia in which VCM was used during a period of 42 months from July 2006 to December 2009. The proportion of the [MIC  $\leq$  0.5] group decreased, and the proportion of the [MIC = 1] group increased. On the other hand, when trough concentrations were administered at 15–20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  in either of the groups, the rate of effectiveness increased; however, the incidence of renal dysfunction, which is an adverse effect of this therapy, also increased.

When using the regression expression obtained from estimated stationary trough concentrations and  $AUC_{24}$ , trough concentrations of 32.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  are required in order to ensure that strains are MIC = 2, namely

$AUC_{24} \geq 800$ . Based on these results, we considered that rather than increasing the dose of VCM and thereby increasing the risk of developing adverse reactions to achieve  $AUC_{24}/MIC \geq 400$ , when the MIC of the MRSA isolated  $\geq 2$ , considering a switch to other anti-MRSA drugs should lead to the effective use of anti-MRSA drugs, including VCM.

Keywords : vancomycin, MRSA, MIC, AUC

## 要 旨

抗MRSA薬バンコマイシン (VCM) の有効性は、24時間の血清中濃度時間曲線下面積 (以下、 $AUC_{24}$ ) と最小発育阻止濃度 (MIC) の比 ( $AUC_{24}/MIC$ ) と相関し、MRSA肺炎に対しては、その比が400以上必要であると報告されている。

今回、VCM使用MRSA肺炎症例について、2006年7月から2009年12月まで、分離株のMIC値とVCMの有効率との関連を検討した。【MIC $\leq$ 0.5】グループの割合は減少し【MIC=1】グループの割合は増加していた。一方、トラフ濃度を15~20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ で投与すると、いずれのグループでも有効率は向上したが、副作用である腎機能障害の発現率も増加した。

予測定常トラフ濃度と $AUC_{24}$ から得られた回帰式を用

1 Kazushige SAKANO<sup>\*</sup>, Yasuhiro MIKI, Yukiko YAMAUCHI, Shunsuke NAKANISHI, Tadahiro KAGARI  
公立那賀病院薬剤部 (〒649-6414 和歌山県紀の川市打田1282)

2 Tomokazu KUCHIBIRO  
公立那賀病院中央検査科 (同上)

3 Kazuaki MIYAMOTO  
和歌山県立医科大学微生物学教室 (〒641-0012 和歌山市紀三井寺811-1)

受付日 : 2010. 02. 20

受理日 : 2010. 04. 23

いるとMIC = 2 の株, つまり  $AUC_{24} \geq 800$  を満たすためには, トラフ濃度  $32.1 \mu\text{g/mL}$  が必要となる。これらのことから,  $AUC_{24}/MIC \geq 400$  を目標としてVCMを増量し, 副作用発現のリスクを高めるよりも, MRSA株の  $MIC \geq 2$  と判明した時点で, 他の抗MRSA薬への変更を考慮することが, VCMを含めた抗MRSA薬の有効使用につながると考えられた。

索引用語: バンコマイシン, MRSA, MIC, AUC

## I はじめに

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は, わが国における重要な院内感染症の起原菌である。一般的にMRSA感染症は重症化しやすく, MRSA自身も多くの抗菌薬に耐性を持つことから治療が困難となる場合が多い。MRSAに対する抗菌薬には, バンコマイシン (VCM), テイコプラニン (TEIC), アルベカシン (ABK), リネゾリド (LZD) などが用いられているが, その中で一般に用いられているVCMでは, 血中濃度と治療効果・副作用発現が相関するため薬物治療モニタリング (Therapeutic Drug Monitoring 以下 TDM) を実施しながら治療に用いることが望ましいと報告されている<sup>1)</sup>。

近年, TDMを利用して臨床効果を予測する方法として, 薬物動態学/薬力学理論 (PK/PD) が用いられている。VCMについては, いくつかあるPK/PDパラメータの中で  $AUC_{24}$  と最小発育阻止濃度 (MIC) の比 ( $AUC_{24}/MIC$ ) が臨床効果と相関すると考えられている<sup>2,3)</sup>。特にMRSA肺炎においては,  $AUC_{24}/MIC$  が 400以上, 推奨治療トラフ濃度が  $15 \sim 20 \mu\text{g/mL}$  が必要であると報告されている<sup>4)</sup>。さらに, VCMに対するMRSAの感受性が年々低下しており, その結果としてVCMの治療効果が低下していることも報告されている<sup>4)</sup>。

今回は, MRSA肺炎に焦点をあて, 当院で検出されている臨床分離株のMICの上昇がVCMの治療効果におよぼす影響を検討し, PK/PDパラメータを用いてVCMによる治療を行うことが有効かどうか検討を行った。

## II 対象と方法

### 1. 対象症例

TDMを開始した2006年7月から2009年12月までの期間にMRSAが検出されVCMが投与された症例のうち, 分離株のMIC測定を行ったMRSA肺炎62例を対象とした。

### 2. VCM使用例における患者の分離株のMIC分布

MIC測定と薬剤感受性試験は, VITEC2 (シスメックス社株) を使用し, 微量液体希釈法にて行った。対象期

間に測定された分離株のMIC値は,  $MIC \leq 0.5$ ,  $MIC = 1$  のいずれかであったため, 【 $MIC \leq 0.5$ 】グループと【 $MIC = 1$ 】グループの2つのグループに分けて比較検討した。期間については, 2006年7月から2009年12月までの半年ごとに1期から7期に分けて検討した。

### 3. MICと有効率との関連

有効性の判定は, VCM投与開始前と投与開始7日目のC反応性蛋白 (CRP:  $\text{mg/dL}$ ) を用い, 投与開始前と比較してCRP値が30%以上減少している症例を“有効”とした。

【 $MIC \leq 0.5$ 】グループと【 $MIC = 1$ 】グループについて, 有効率を比較検討した。投与開始前と投与7日後の臨床検査値の比較検定は  $\chi^2$  検定を用いた。

### 4. トラフ濃度と有効率、副作用発現率との関連

#### 1) 血中トラフ濃度設定

目標トラフ濃度については, 2006年には, 添付文書の用量である  $10 \mu\text{g/mL}$  を超えない濃度で投与設計を行った。2007年からは国内のガイドラインを参考にトラフ濃度を  $10 \sim 15 \mu\text{g/mL}$  に設定し<sup>5,6)</sup>, 2009年からは米国のバンコマイシン治療ガイドラインを参考に  $15 \sim 20 \mu\text{g/mL}$  に設定した<sup>4)</sup>。

有効性の判定は, ③MICと有効率との関連と同様に, VCM投与開始前と投与開始7日目のCRPを用い, 投与開始前と比較してCRP値が30%以上減少している症例を“有効”とした。

副作用については, 投与終了時での血清クレアチニン (Scr) 値が投与開始前と比較して  $0.3 \text{ mg/dL}$  以上増加している症例を腎機能障害発現例とした。

トラフ濃度と有効率、副作用発現率比較検定はそれぞれ  $\chi^2$  検定を用いた。

#### 2) 血中トラフ濃度の測定方法

VCMは1～2時間かけて点滴投与し, 原則として投与開始3日目投与直前にVCMの血中濃度測定を行った。VCM血中濃度シュミレーションソフトはSHIONOGI-VCM-TDM (S edition) を使用し, クレアチニン・クリアランス (Ccr) はCockcroft-Gault (CG) 式により算出した。ただし, 65歳以上の高齢者でScr値は, 男性が  $0.8 \text{ mg/dL}$  以下の場合には  $0.8$ , 女性が  $0.6 \text{ mg/dL}$  以下の場合には  $0.6 \text{ mg/dL}$  と, それぞれ補正を行なった<sup>7)</sup>。

### 5. 定常トラフ濃度と定常状態における $AUC_{24}$ との関係

VCM投与開始前と比較してCRP値が30%以上減少している症例のうち, 実測トラフ濃度から予想した定常トラフ濃度と  $AUC_{24}$  との相関性を算出するために回帰分析を行い, 回帰式を算出した。

定常トラフ濃度と  $AUC_{24}$  の相関性は単回帰分析を用い

た。また、定常状態におけるAUC<sub>24</sub>は、実測トラフ濃度1点からベイジアン法によって個人ごとの推定体内動態パラメータを求め、下式により算出した<sup>7)</sup>。

AUC<sub>24</sub> (mg・hr/mL) = D/CL<sub>tot</sub> (D: 1日投与量 (mg), CL<sub>tot</sub>: VCM全身クリアランス (L/hr))

### Ⅲ 成績

#### 1. 対象症例

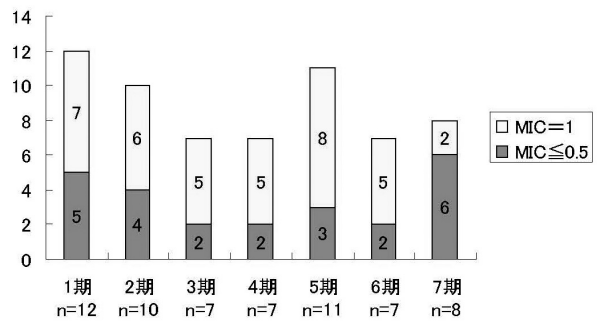
症例は、男性51例、女性11例で、平均年齢は、80.3 ± 6.8歳 (58~93歳)、平均体重は、49.4 ± 9.6 kg (30~70 kg) であった。診療科別では、呼吸器科が33例で最も多く、次いで内科が10例であった (表1)。VCMの投与日数は、7~22日 (平均12.8 ± 5.8日) であり、10日未満が21例、10~20日が35例、20日以上が6例であった。

#### 2. 全投与期間においてMIC分布

7期を除いた投与期間において、【MIC ≤ 0.5】グループより【MIC = 1】グループの症例が多く、さらに【MIC ≤ 0.5】グループの症例は減少する傾向にあった (図1)。

#### 3. 全投与期間においてMICグループと有効率との関連

【MIC ≤ 0.5】グループでは、24例中18例が有効であった (有効率75%)。一方、【MIC = 1】グループでは、38例中17例のみが有効であり (有効率44.7%)、2つのグループの間で有効率に有意な差が認められた (p < 0.05) (図2)。



1期: 2006年7月~12月 2期: 2007年1月~6月  
 3期: 2007年7月~12月 4期: 2008年1月~6月  
 5期: 2008年7月~12月 6期: 2009年1月~6月  
 7期: 2009年7月~12月

図1 MIC分布

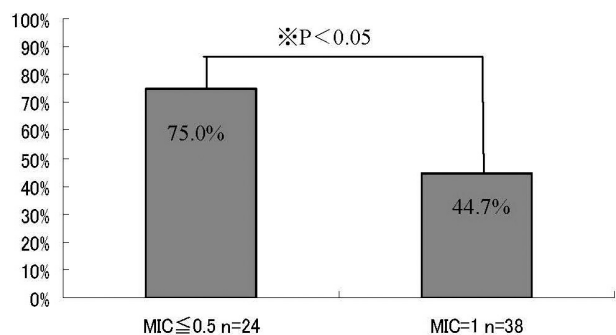


図2 MICと有効率

表1 対象症例

症例数	62例 (男性51 女性11)	
年齢 (歳)	80.3 ± 6.8 (58-93)	
体重 (kg)	49.4 ± 9.6 (30 - 70)	
平均投与日数	12.8 ± 5.8 (7-22)	
診療科	呼吸器科	33例
	内科	10例
	外科	5例
	脳神経外科	5例
	呼吸器外科	4例
	整形外科	2例
	産婦人科	1例
	耳鼻咽喉科	1例
	循環器科	1例

平均値 ± S.D. (Min-Max)

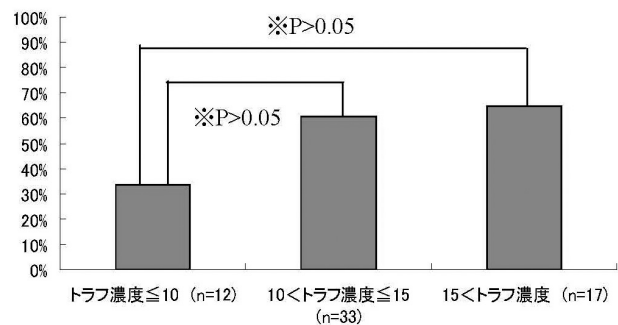


図3 トラフ値 (μg/mL) 毎の有効率

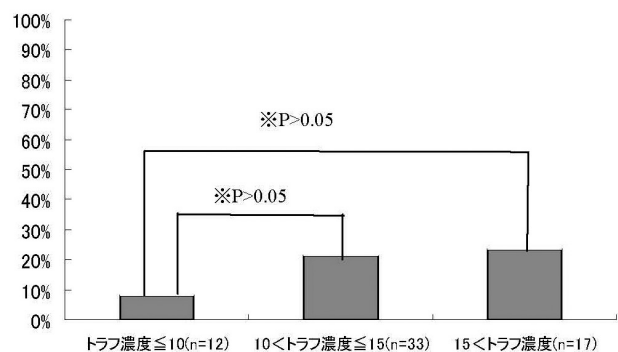


図4 トラフ値 (μg/mL) 毎の副作用発現率

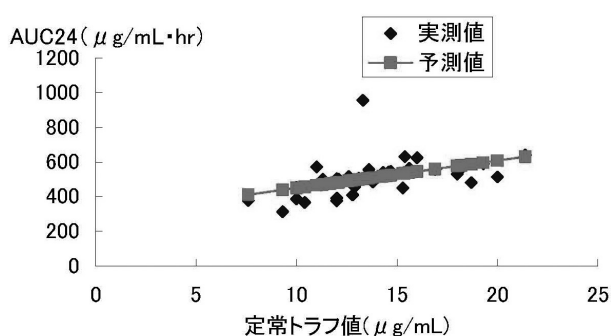


図5 有効例の定常トラフ値とAUC<sub>24</sub>との相関性

#### 4. トラフ濃度と有効率、副作用発現率との関連

トラフ濃度と有効率、副作用発現率の間ではそれぞれ有意差はみられなかったものの、トラフ濃度が10 µg/mL以下の症例は、12例中4例が有効 (33.3%)、10~15 µg/mLの症例は、33例中20例が有効 (60.6%)、15 µg/mLより大きい症例は、17例中11例が有効 (64.7%)であった (図3)。一方、副作用発現率は、トラフ濃度が10 µg/mL以下の症例は、12例中1例 (8.3%)に、10~15 µg/mLの症例は、33例中6例 (18.1%)に、15 µg/mLより大きい症例は、17例中4例 (23.5%)に認められた (図4)。

#### 5. 定常トラフ濃度と定常状態におけるAUC<sub>24</sub>との関係

定常トラフ濃度と定常状態におけるAUC<sub>24</sub>とは、回帰直線 $y=15.86x+290.87$ 、相関係数 $r=0.46$  ( $p<0.01$ )の相関性を示した (図5)。得られた回帰式に基づくと、MIC値=2 µg/mLの場合、AUC<sub>24</sub>=800となり、目標とするトラフ濃度は32.1 µg/mLを要するという結果になった。

### IV 考察

バンコマイシン (VCM) については様々なPK/PDパラメータが報告されている。例えば、血中濃度が最小発育阻止濃度以上を維持する時間の比率 (Time>MIC)、AUC<sub>24</sub>/MIC、最高血中濃度とMICとの比率 (C<sub>max</sub>/MIC) などがある。Rybak Craigらは、MRSA株に対するVCMの有効性を評価すると、薬物動態力学PK/PDパラメータのうちAUC<sub>24</sub>/MICが関係していると結論づけている<sup>2,3)</sup>。

2006年に臨床検査標準委員会 (CLSI) は、VCMの感受性および耐性のブレイクポイントについて、「感受性あり」をMIC≤4 µg/mLからMIC≤2 µg/mLに引き下げた<sup>8)</sup>。また、疾病管理予防センター (CDC) によるVCM感受性の米国サーベイランスネットワークデータ (2005年) では、黄色ブドウ球菌24,105株の16.2%が、MIC値2 µg/mLであると報告されておりMRSAのVCM

感受性は低下してきていることが考えられる<sup>9)</sup>。当院では2009年の時点でMIC値が2 µg/mLを超えるMRSA株は分離されていないが、2006年7月から2009年12月までの間にMIC値0.5 µg/mL以下のMRSA株の比率が減少している (図1)。

Sakoulasらは、VCM感受性と患者アウトカムとの有意な相関関係を報告している<sup>10)</sup>。つまり、MIC値≤0.5 µg/mLのMRSA株による感染症の治療の成功率が55.6%であるが、MIC値が1~2 µg/mLのMRSA株による感染症では、成功率が9.5%にすぎなかった<sup>10)</sup>。今回の調査では、MIC≤0.5 µg/mLのグループの治療成功率は75%であったが、MIC=1 µg/mLのグループでは、44.7% ( $p<0.05$ )であり、MIC値1~2 µg/mLのMRSA株がVCMに対し抵抗性を示していることが示唆された。

2009年に発行された「成人患者におけるバンコマイシンの治療的モニタリング」で、アメリカ病院薬剤師会 (ASHP)、米国感染症学会 (IDSA)、および感染症専門薬剤師 (SIDP) の合同声明では、VCMの治療トラフ濃度を15~20 µg/mLに維持することを推奨している<sup>4)</sup>。MIC≤1 µg/mLの菌株による感染症でこのトラフ濃度であれば、AUC<sub>24</sub>/MIC≥400を達成できるとしている<sup>4)</sup>。今回の調査で2009年から治療トラフ濃度を15~20 µg/mLに設定した結果、有効率はトラフ濃度を10 µg/mL以下に設定した当初の33.3%と比べ64.7%に向上した。しかし、MohrとMurryは、MRSA肺炎患者を対象にし、VCMの薬物動態データを用いたモンテカルロ・シミュレーションによるAUC<sub>24</sub>/MIC≥400達成率を計算した。すると、MIC値≤0.5 µg/mLの場合は、100%になるが、MIC値2 mg/mLの場合は、0%となることを示した<sup>11)</sup>。アメリカ病院薬剤師会 (ASHP) も、MIC値≥2 µg/mLで、腎機能正常例 (C<sub>cr</sub>が70~100 mL/min) では、従来の投与方法でAUC<sub>24</sub>/MIC≥400を達成することはできないため、他の抗MRSA薬への変更を考慮すべきであると報告している<sup>4)</sup>。今回の検討でも、MIC値≥2 µg/mLの場合、得られた回帰式からAUC<sub>24</sub>≥800を満たすためには、トラフ濃度が32.1 µg/mL必要となり、現在の目標トラフ濃度15~20 µg/mLとした投与設計では、十分なAUC<sub>24</sub>/MICが得られないと考えられた。

重症感染症に対しては、早期に抗菌力を有する抗菌薬を十分量投与する必要があると考えられている。しかし、自動機器による迅速法を用いても、24時間以内にMIC値を決めることは難しく、通常2日を要する<sup>12)</sup>。これらの理由でエンピリックセラピーを有効的に行うには、まずMIC分布の現状を把握するための感受性サーベイランスを行い、その結果を参考に初期投与量の設定を行う必要がある。しかしながら、今回の調査では、治療開始後に各々の分離株のMIC値に基づいて投与量を見直した場合、トラフ濃度を上げることが必要となり腎機能障害の

発現頻度は、23.5%（治療トラフ濃度15~20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）より高率になることが考えられる。VCMのAUC<sub>24</sub>/MIC $\geq$ 400を目標として投与量を増量し、副作用発現のリスクを高めるよりも、分離株がMIC $\geq$ 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であることが判明した時点でTEIC, ABK, LZDなどの他の抗MRSA薬への変更することが、VCMを含めた抗MRSA薬を効果的に使用することにつながると考えられる。

#### 引用文献

- 1) 石坂敏彦, 向井淳治, 福島誠, 高橋直継, 浅香清一. 血中濃度からみた抗MRSA薬の適正使用. 日病薬誌 2004 ; 40 (9) : 1125-1128.
- 2) Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. Clin Infect Dis 2006 ; 42 (suppl) : S35-39.
- 3) Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. Infect Dis Clin North Am 2003 ; 17 : 479-501.
- 4) MICHAEL RYBAK, BEN LOMAESTRO, JOHN C. ROTSCHAFER et al. 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.
- 5) 抗MRSA薬使用の手引き. (社)日本感染症学会, (社)日本化学療法学会編 2008 ; 4 - 5.
- 6) 成人院内肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会編. 2008 ; 47-48.
- 7) 西 恵子, 高田加壽代, 浅野聡美ら. 塩酸バンコマイシンの初回投与設計における血清クレアチニン値の影響. 日病薬誌 2005 ; 41 (12) : 1535-1538.
- 8) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance for antimicrobial susceptibility testing. Eighteenth informational supplement. Standard M100-S18. Wayne PA : Clinical and Laboratory Standards Institute 2008.
- 9) Tenover FC, Moellering RC Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis 2007 ; 44 : 1208-1215.
- 10) Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J et al. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. J Clin Microbiol 2004 ; 42 : 2398-2402.
- 11) Mohr JF, Murray BE. Point : vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis 2007 ; 44 : 1536-1542.
- 12) 小栗豊子. 薬剤感受性測定法の現状と将来展望. 化学療法領域 2007 ; 23 (7) : 1113-1125.