

●はじめに

日本において、幾度となく流行した強毒病原菌による感染症（伝染病）は、抗生物質・抗菌薬の発見と開発、ワクチンの普及、経済発展における衛生環境の改善と向上、栄養状態の改善などにより激減し、死亡率は著明に減少した。一方、医療技術の進歩は、易感染性宿主（compromised host）の増加を導き、ヒト常在菌や環境常在菌などいわゆる弱毒菌でも感染を起こし、また、抗菌薬の使用量の増加は、薬剤耐性菌を選択する機会の増加となっている。このようなことが相まって病院感染が引き起こされている。とくに易感染性患者に耐性菌が定着・発症すると難治化、重篤化し、治療が困難となる。

本年4月より施行されている感染症新法を踏まえ、病院感染に関連する微生物について概説する。

●病院感染とその特徴

病院感染とは、病院内において患者が原疾患とは別に新たに罹患した感染症および医療従事者が発症した感染症をいう。一般に感染が成立するためには、①感染源（微生物）、②感受性のある宿主、③感染経路の3つの要因が必要である。これらのうち1つでも阻止できれば感染は成立しない。病院内に限らず感染対策の基本は、病原となる微生物を排除すること、感受性のある宿主をなくすこと、感染経路を遮断することである。病院感染の原因となる微生物の多くは、弱毒微生物で環境常在菌あるいはヒト常在菌である日和見感染菌である。また、病院内には、基礎疾患（悪性腫瘍、各種免疫不全、代謝不全、重症血液疾患など）を有する患者や未熟児、高齢者などが多く、それを治療するための医原的処置（抗腫瘍剤・免疫抑制剤の投与、放射線療法、カテーテル留置、手術、広域抗菌薬の連用など）などによる易感染性宿主（compromised host）が多く、弱毒微生物によっても感染を起こすのが特徴である。

● 病院感染を起こしやすい微生物

表 1 に病院感染の原因となる主要微生物を示した。

1) グラム陽性菌

① 黄色ブドウ球菌

ヒトの鼻腔、皮膚、口腔などの常在菌で、通常は無害でさほど問題とならないが、ハイリスク患者 (compromised host) に感染すると、難治性となりやすい。MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) は、多くの抗菌薬に耐性で、病院感染の最重要菌種である。1995年に稲松は全国 573 施設について、臨床分離の全黄色ブドウ球菌のうち、約 63% が MRSA で、そのうち外来患者では 28% が、入院患者は 72% であると報告している。現在、MRSA に有効な抗菌薬には、Vancomycin, Teicoplanin, Arbekacin がある。

② 表皮ブドウ球菌

ヒトの皮膚、口腔常在菌で、静脈カテーテル感染が問題である。高度薬剤耐性を示すことがあり、治療が困難になることがある。

③ 腸球菌

ヒトの腸管内および女性外陰部の常在菌で、病原性は低く、日和見菌である。臨床的には尿路感染症や胆道感染症を起こす。分離される腸球菌の約 80% は *Enterococcus faecalis* で、他は *E. faecium* である。セフェム薬、アミノグリコシド薬に耐性で、日本で分離される *E. faecalis* はペニシリン薬に感受性で、*E. faecium* はペニシリン薬に耐性である。頻度は少ないが、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) は、主として *E. faecium* より分離されている。

④ 肺炎球菌

ヒトの口腔、上気道に常在し、ときに肺炎、髄膜炎を起こすことがある。従来はペニシリン薬に感受性を有し、第一選択薬であった。1988年頃から耐性化の報告があり、ペニシリン耐性肺

炎球菌 (PRSP) の分離が約 30% にみられ、小児科領域では治療上問題となっている。PRSP とは、微量液体希釈法による PCG の MIC が $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ の菌をいう。

⑤ デイフシル菌

嫌気性菌である *Clostridium difficile* で、腸管内に極わずかに常在する。抗菌薬投与により、腸管常在菌の多くが減少し、抗菌薬に耐性である *C. difficile* が異常に増殖することにより起こる菌交代症である。産生する毒素により大腸炎を起こす。消毒薬にも抵抗性を示すため、病院感染を起こすことがある。

⑥ 結核菌

抗酸性菌で細胞壁に多量の脂質を有する。増殖が遅く、小川培地では 4 週間を要する。空気感染により感染する。日本ではまだ少ないが、多剤耐性菌 (イソニアジド、リファンピシン耐性) の動向が心配される。

2) グラム陰性菌

病院感染などで問題となる菌種は、薬剤耐性を示す腸内細菌科の菌種 (クレブシエラ、大腸菌、セラチア、エンテロバクターなど) および緑膿菌である。その他、レジオネラ菌やピロリ菌も問題となることがある。

① β -ラクタム薬耐性菌

β -ラクタム薬に耐性を示す菌の多くは、 β -ラクタム環を開裂させる酵素 (β -ラクタマーゼ) を産生する。現在 β -ラクタマーゼの種類はアミノ酸の一次配列の相同性により、クラス A からクラス D に分類されている (表 2)。そのうち、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBLs) 産生菌 (クレブシエラ、大腸菌など)、メタロ β -ラクタマーゼ産生菌 (緑膿菌、セラチアなど) が問題である。

② レジオネラ菌

土壌や河川など自然界に広く分布する。クーリングタワーの水が汚染され、霧状に散布され飛沫（空気）感染し、肺炎発症する。人工呼吸器、加湿器、ネンプライザー、シャワーなどの水環境に生息し、感染する可能性がある。エリスロマイシン、モノサイクリンに感受性であるが、 β -ラクタマーゼを産生、ペニシリン薬、セフェム薬に耐性である。

③ ピロリ菌

胃粘膜に常在し、微好気性、ウレアーゼ産生陽性のらせん状の菌である。胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の原因菌でないかと考えられている。病院感染として、内視鏡検査後の内視鏡の不十分な消毒に注意が必要である。

3) 真菌

真核生物に属し、酵母とカビが含まれる。カンジダ症（指間びらん症、膣カンジダ症、爪周囲炎）、クリプトコッカス症（肺炎、気管支炎）、皮膚糸状菌症、アスペルギルス症（肺アスペルギルス症）などの真菌感染症は、多くは日和見感染である。

4) ウイルス

極めて微小な微生物で、核酸として RNA, DNA のどちらか 1 つからなる。蛋白合成系をもたないため、生きた細胞が必要である。ウイルスの侵入は呼吸器、消化管、皮膚などであるが、院内感染では血液を介しても重要である。院内感染の原因ウイルスとして、C型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、インフルエンザウイルスなどが重要である。

● 病院感染対策

表 3 に病院感染の感染経路別原因微生物を示した。

1) 空気感染

飛沫核による感染である。飛沫核は直径 $5\mu\text{m}$ 以下と小さく、その落下速度は $0.06\sim 1.5\text{cm/sec}$ で、長時間浮遊する。空気の流れによって広く拡散され、集団感染する危険性がある。空気感染による疾患には、結核、水痘、麻疹がある。特殊な空調（陰圧）と換気が必要である。

2) 飛沫感染

咳、くしゃみによる感染で、飛沫は直径 $5\mu\text{m}$ 以上で水分を含み、その落下速度は $30\sim 80\text{cm/sec}$ で、 1m 以上飛ぶことがない。飛沫感染による疾患には、レジオネラ症、ジフテリア、マイコプラズマ肺炎、百日咳、肺ペスト、クリプトコッカス症、ムンプス、風疹、インフルエンザなどである。空中に浮遊し続けることはないので、特殊な空調、換気の必要はない。

3) 接触感染

手指を介して直接的に伝播する場合や、器具など媒介物を通して間接的に伝播する。各種皮膚感染症や腸管感染症などを起こす。

4) 経皮感染

輸血時やカテーテルなど注射針によって感染することがある。

接触感染によって起こる疾患の原因菌の多くは、耐性菌であり、その対策として適切な消毒薬による手指消毒や器具消毒は重要である。空気感染および飛沫感染の対策には、マスクの着用、喀痰管理などが重要である。

表 1 病院感染を起こす主要原因微生物

細菌	グラム陽性菌	黄色ブドウ球菌 (MRSA) 表皮ブドウ球菌 腸球菌 (VRE) 肺炎球菌 (PRSP) 結核菌 デイフシル菌
	グラム陰性菌	緑膿菌 セラチア エンテロバクター 大腸菌 セバシア レジオネラ菌 ピロリ菌
真菌		カンジダ クリプトコッカス トリコフィトン
ウイルス		単純ヘルペスウイルス インフルエンザウイルス B型・C型肝炎ウイルス 水痘ウイルス 麻疹ウイルス 風疹ウイルス ムンプスウイルス

表2 β -ラクタマーゼの分類

種類	β -ラクタマーゼ	代表的菌種	基質
クラスA	1) 狭域 β -シリナーゼ	黄色ブドウ球菌	β -シリン
	2) β -シリナーゼ (PSE1, 3, 4)	緑膿菌	β -シリン、加 β -シリン
	3) β -シリナーゼ (TEM1, 2, SHV1)	腸内細菌科 緑膿菌	β -シリン、 第1世代セフィム
	4) 基質拡張型 β -シリナーゼ (TEM, SHVの変異)	腸内細菌科	β -シリン 第1, 2, 3世代セフィム モノバクタム
	5) 基質拡張型セファロスピリナーゼ (<i>P. vulgaris</i> 固有-染色体) (TOHO-1 - プラスミド)	<i>P. vulgaris</i> 大腸菌	β -シリン 1, 2世代セフィム 一部の第3世代セフィム
クラスB	狭域 β -ラクタマーゼ (イミ β -ラム水解型)	<i>S. maltophilia</i> <i>B. fragilis</i> 緑膿菌	β -シリン 第1, 2, 3世代セフィム モノバクタム カルバ β -ラム
クラスC	セファロスピリナーゼ	グラム陰性桿菌	第1世代セフィム
クラスD	β -シリナーゼ (OXA1-11, PSE2)	腸内細菌科 緑膿菌	β -シリン、オキサリシリン

4), 5) : ESBLs

表3 病院感染 —感染経路別原因微生物—

感染経路	細菌	真菌	ウイルス
空気感染	結核菌		麻疹ウイルス 水痘ウイルス
飛沫感染	レジオネラ菌	クリプトコッカス	インフルエンザウイルス ムンプスウイルス 風疹ウイルス
接触感染	黄色ブドウ球菌 腸球菌 緑膿菌 セバシア ピロリ菌 大腸菌* デイクシル菌*	トリコフィトン	単純ヘルペスウイルス
経皮感染	CNS		B型肝炎ウイルス C型肝炎ウイルス

*失禁状態・おむつ

院内感染対策のシステム化

山形大学医学部附属病院薬剤部

白石 正

1. 院内感染対策に関するシステム化

院内感染防止対策は、病院全ての部門に関係してくるため、一部門の医療従事者に負担をかけるのではなく、病院全体としてシステム化を計り取り組まねばならない。院内感染を防止する上で、中心となる組織が感染対策委員会である。感染対策委員会の目的は、病院内における病原微生物などの病原体による感染を防止し、患者および医療従事者の健康を守ることにある。この目的を達成するための業務として、感染の実態把握、感染防止対策の立案、感染症発生時の対策、感染対策マニュアルの作成、医療従事者をはじめとした病院職員の感染防止に対する教育などがあげられる(表1)。1999年日本病院薬剤師会が全国604医療施設を抽出し、288施設から回答を得たアンケート調査によれば、全ての病院が感染対策委員会を設置しているとの回答であった¹⁾。1990年の同調査では²⁾、感染対策委員会の設置が70.2%であることから比べると感染対策の組織化が浸透してきたと思われる。ところで、この感染対策委員会は感染対策を行う上での最終決定機関と位置づけられており、そのメンバーには病院長をはじめとして外科部長、内科部長、感染症専門医師、薬剤部長、検査部長、看護部長、細菌学者、事務部長など各部門の責任者から構成されている場合が多い。しかし、その委員会が機能確立に果たしているかとなると必ずしも十分とは言い難い現状にある。これに対して、ICT(感染対策チーム)委員会、感染制御チームが、組織化されている医療施設がある。因みに当院のICT委員会は、感染対策委員会の傘下に置かれ、院内感染の状況を把握し、迅速な対応ができる実働的役割を担う専門委員会としての権限が委ねられている。感染対策委員会が最終決定機関であるならばICTは実働機関であり、院内感染を生じうる医療現場の実情を的確に把握して迅速な対応ができる体制がとられている必要がある(表2)。そのメンバーとして感染症専門医師、特殊診療施設の医師、手術部・ICU婦長、病棟看護婦長、感染担当婦長、細菌検査室主任技師、感染対策に詳しい薬剤師、主任栄養士、事務部門など、感染防止に対し問題意識が高く、また関連深い各部門の医療従事者から構成されねばならない。当病院のICT委員会のメンバーを参考のため表3に示したが、医療従事者だけではなく、基礎講座の教官(看護学科)や医療器材係、職員係、環境整備係といった事務官もメンバーと

なってる。特記すべきことは、ICT委員会の事務局が薬剤部に置かれている点である。

ICT委員会の活動は院内感染の監視、調査、研究および教育など多岐にわたる。

以下に主な活動内容について示す。

1)定期的な病棟巡回によって感染対策の実情を把握し、不備な点については改善指導。

月1回または週1回、病棟や特殊診療施設を巡回し、マニュアルに沿った感染対策がなされているか否か、また抗生剤や消毒剤が適切に使用されているかについて監視する。

2)院内サーベイランスにより感染患者の把握。

MRSAについては感染症患者か保菌患者かを把握し、病棟毎、月毎の集計をとる。

その他の感染症についても同様に感染患者の動向を把握する。

3)医療従事者への教育。

新規採用医療従事者に対して感染対策に関するオリエンテーションを毎年開催する。

4)感染対策マニュアルの作成および改訂。

感染症の変動や新興感染症、再興感染症の出現などから、感染対策マニュアルは随時改訂が必要となってくる。この場合は、感染対策委員会の承認を得て、ICT委員会が改訂作業に当たる。

5)感染防止に関する講演会の開催。

年に2～3回程度、感染対策委員会、または医師会、薬剤師会、看護協会、検査技師会などと共催し、院内および地区内で感染防止や感染対策に関する講演会を企画し、新規の情報を修得する。

6)必要に応じた調査研究。

院内における消毒剤の適正使用に向けての消毒剤使用状況アンケート調査や手洗い励行に向けた手指消毒法に関するアンケート調査などの調査研究を実施し³⁾、その結果を病棟スタッフにフィードバックする。

このように患者および医療従事者を含む感染に関する対策全般を円滑に遂行することが主な活動となる。これらの情報は、感染対策委員長に逐次報告し、感染対策委員会とICT委員会の連絡を密にしておく必要がある。当然、これら院内活動は医療スタッフの日常業務を併任してのICT委員会活動であり、職場の理解と協力、支援が条件となる。

2. 薬剤師の役割

薬剤部の日常業務の中には、図1に示したように専門性を生かした感染防止に関する多種の業務が含まれており、これらの業務がICT委員会における薬剤師の役割と深い関係にある。

1) 抗生剤・消毒剤の使用統計と適正使用の指導

抗生剤の種類と使用量についての資料は、薬剤部から各診療科へ払い出される薬品統計から知ることができるため、薬剤部では年度ごとにその診療科別・月別の統計を集計し抗生剤の動向を把握しておくことが肝要である。感染対策委員会やICT委員会では抗生剤の使用指針を作成し、薬剤部の使用統計を基に薬剤が適正に使用されているか否かの監視をすべきと考える。消毒剤についての使用統計も抗生剤同様、適正に使用されているか否かについての貴重な資料となるため、薬剤部から各診療科に払い出される消毒剤の使用統計を作成し、使用動向を把握しておく必要がある。

図2には、当院における過去5年間のセフェム系抗生剤の使用変遷、図3には過去4年間の消毒剤使用変遷を示した。この他にも診療科ごとの抗生剤や消毒剤の使用状況の資料も作成しておく必要があり、薬剤使用実績と感受性試験、並びに感染症との関連を分析して医師・薬剤師が中心となって抗生剤・消毒剤の適正使用を指導する。

2) 感染に関わる緊急薬剤の管理

感染対策を行う上で、針刺し事故発生などの緊急医薬品を薬剤部に購入、管理しておく必要のある医薬品に抗HIV剤として逆転写酵素阻害剤のzidovudine, lamivudine プロテアーゼ阻害剤のindinavirの3剤があり、抗HBV剤としては抗ヒト免疫グロブリンがある。特に、抗HIV剤は事故発生後1～2時間以内に先ず1回分の経口投与が高い有効性であることから、緊急処置の手段を要する。これらの薬剤は、繁用される性質のものでないことや使用

期限が短いことから常備することは困難なこともある。この場合には薬剤部として事故発生後すみやかに入手できる体制を確保しておかねばならない。薬剤の購入にあたっては、感染対策委員会で予算化を行い、薬剤部で保管し、使用期限などの管理を行うべきであると考ええる。

3)血漿分画製剤の管理

平成9年の厚生省の通知において、血漿分画製剤の個人別使用に関する管理は、薬剤部で行うこととなっており、各医療施設では様々な方法によって管理がなされている。これは血友病治療薬のHIV汚染製剤事故を教訓として、実施されることとなった新しい業務である。注射剤の一元管理、患者別セット制が実施されている現在、血漿分画製剤の患者別使用状況が明確に把握されていることから、製剤および治療上に問題が生じた場合の対応は迅速、且つ的確な対処ができる体制が整えられたものと言える。

4)患者および医療従事者に対する手洗い指導

感染対策の基本は、日常の手洗い(手指消毒)にあると言われるほど身近で、重要な問題であるため、この指導は薬剤師が中心となって医療従事者に対して指導を行うべきである。スタンダード・プレコーション(標準予防策)の考え方にに基づき、リスク別に消毒剤と石鹼の使い分けを指導し、医薬品情報室が中心となって手洗い励行のポスターを作成したり、手洗い場に手洗い手順の写真を掲示するなど、工夫をこらした啓蒙に努力すべきである。また、患者に対しても薬剤管理指導業務の中に手洗い指導を組み入れることも必要である。

5)情報の収集

医薬品情報室(DI室)が中心となって、最新の情報を感染対策委員会やICT委員会だけではなく、広く医療従事者に提供することが望まれる。医薬品に関する情報を定期的に提供している薬剤部が多いに違いない。そこで、この情報誌を利用して感染対策に関する最新情報を記載する。例えば、CDCガイドライン、MMWR(CDCのウイークリーレポート)、J.Hospital.Infection, Inf.Cont.Hospital.Epi などから得られた情報が役立つ。また、都道府県病院薬剤師会誌などにも感染に関する情報を記載することも一考である。

6)薬物血中濃度測定(TDM)とその解析

患者個人個人に対する薬物血中濃度測定を実施し,患者に適切な抗生剤,免疫抑制剤の投与量,投与間隔を設定して安全でしかも効果的な薬物療法に努める.MRSA治療薬であるバンコマイシン,テイコプラニン,アルベカシンは,血中濃度を測定することによって適切な治療ができ,重篤な副作用を回避することができる.薬物血中濃度測定業務だけではなく,その解析を行い投与計画を立て,主治医に助言することまで薬剤師は関与すべきである.

7)無菌調製の実施(IVHなど)

高カロリー輸液(IVH)の無菌調製も薬剤師の拡大すべき重要な業務の1つで,IVHの調製や骨髄移植などの患者に投与する内服剤や吸入剤の無菌調剤は,専用の無菌室またはクリーンベンチを有する薬剤部ですべきである.多くの病棟では看護婦がIVHを調製している状況にあるが,病棟でIVHを調製したものと薬剤部で調製したIVH,の細菌混入率を治療後の輸液セットに装着したファイナルフィルターを用い培養によって調べたところ,薬剤部調製IVHからは全く細菌の検出が認められなかった⁴⁾.しかし,病棟でのIVH調製時と三方活栓を用いての注射剤投与後では,いずれからも細菌の混入が認められた.このようなことから極力,術後などの易感染性患者のIVHは,無菌室で薬剤師が調製し,三方活栓の消毒法を十分に指導すべきである.

3.ICT委員会における薬剤師

感染対策を院内全体の問題として捕らえ,効率的に行う上で薬剤師は各委員会に参画し,サベイランス,医療従事者への教育,感染対策マニュアル作成,および病棟巡回での抗生剤,消毒剤の適正使用の指導など薬学的知識を発揮し,院内感染防止に努めるなど薬剤師の役割は幅広い期待も大きいものとする。

文献

- 1)島田慈彦,尾家重治,太田伸,佐和章弘,白石正,安田忠司,松原肇:消毒薬使用実態アンケート調査結果報告.日本病院薬剤師会誌35,1227,1999
- 2)消毒剤の使用指針改訂版,日本病院薬剤師会編,薬事日報社,東京1994

3)白石正,丘龍祥,仲川義人:山形大学病院における医師および看護婦を対象とした手指消毒
調査と使用消毒剤の除菌効果.病院薬学22,374,1996

4)豊口義夫,仲川義人:高カロリー輸液ノ調製時およびセット交換時の細菌汚染について.
Pharmacy Today 4,27,1991

表1.感染対策委員会

感染対策委員会			
【目的】			
病院内における病原微生物などの病原体による感染を防止し、患者の安全および医療スタッフの健康を守る。			
【委員構成】			
病院長	外科系医師	内科系医師	感染症専門医師
検査部長	薬剤部長	看護部長	感染担当婦長
材料部長	事務部長		
【業務】			
☆院内感染の実態把握	☆感染対策マニュアルの作成		
☆感染防止対策の立案	☆職員の教育		
☆感染症発生時の対策	☆最終決定機関		

表2.インфекション・コントロール・チーム

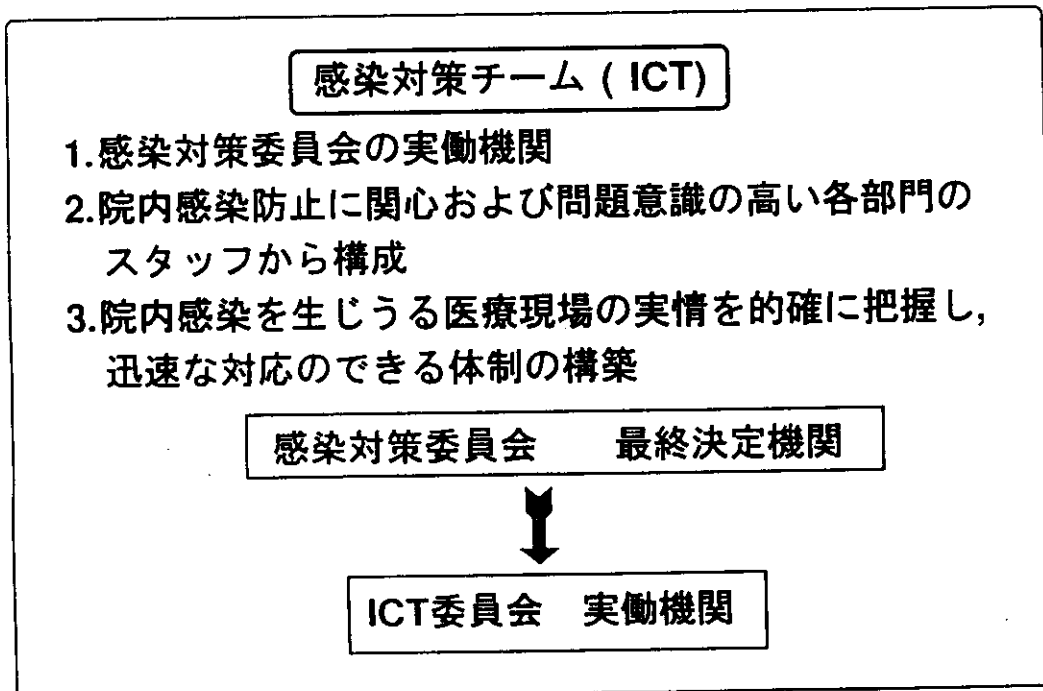
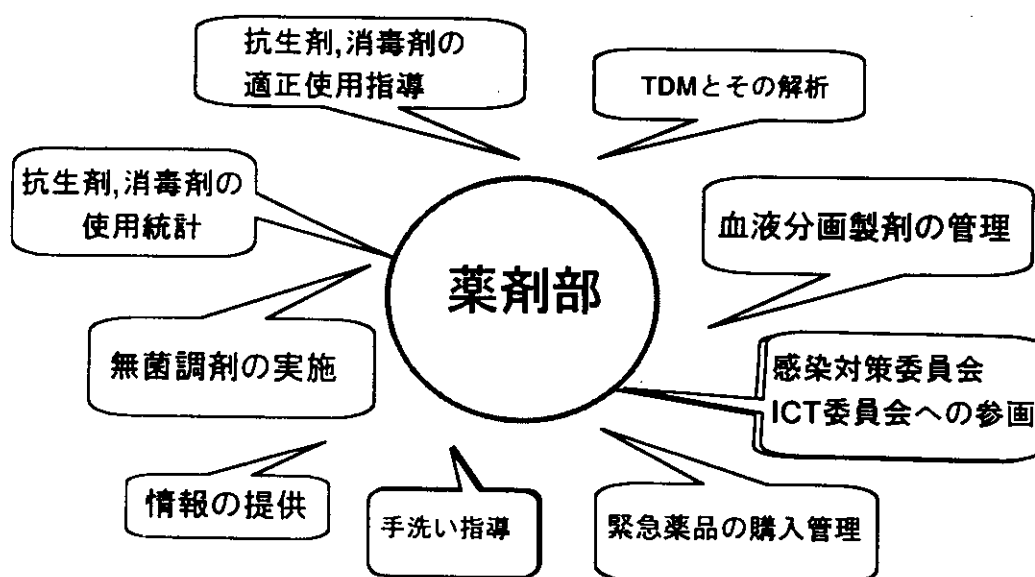


表3.ICTメンバー

ICT委員		
委員長	泌尿器科教授	検査部主任技師
副委員長	教授/薬剤部長	感染担当・材料部婦長
委員	看護学科教授	手術部婦長
	教授/検査部長	集中治療部婦長
	第二内科助教授	病棟婦長
	手術部副部長	病棟副婦長(2名)
	輸血部副部長	栄養管理室長
	第1外科講師	医療器材係長
	第1内科講師	職員係長
	薬剤部副部長(事務局)	環境整備係長

図1.感染対策における薬剤部の業務



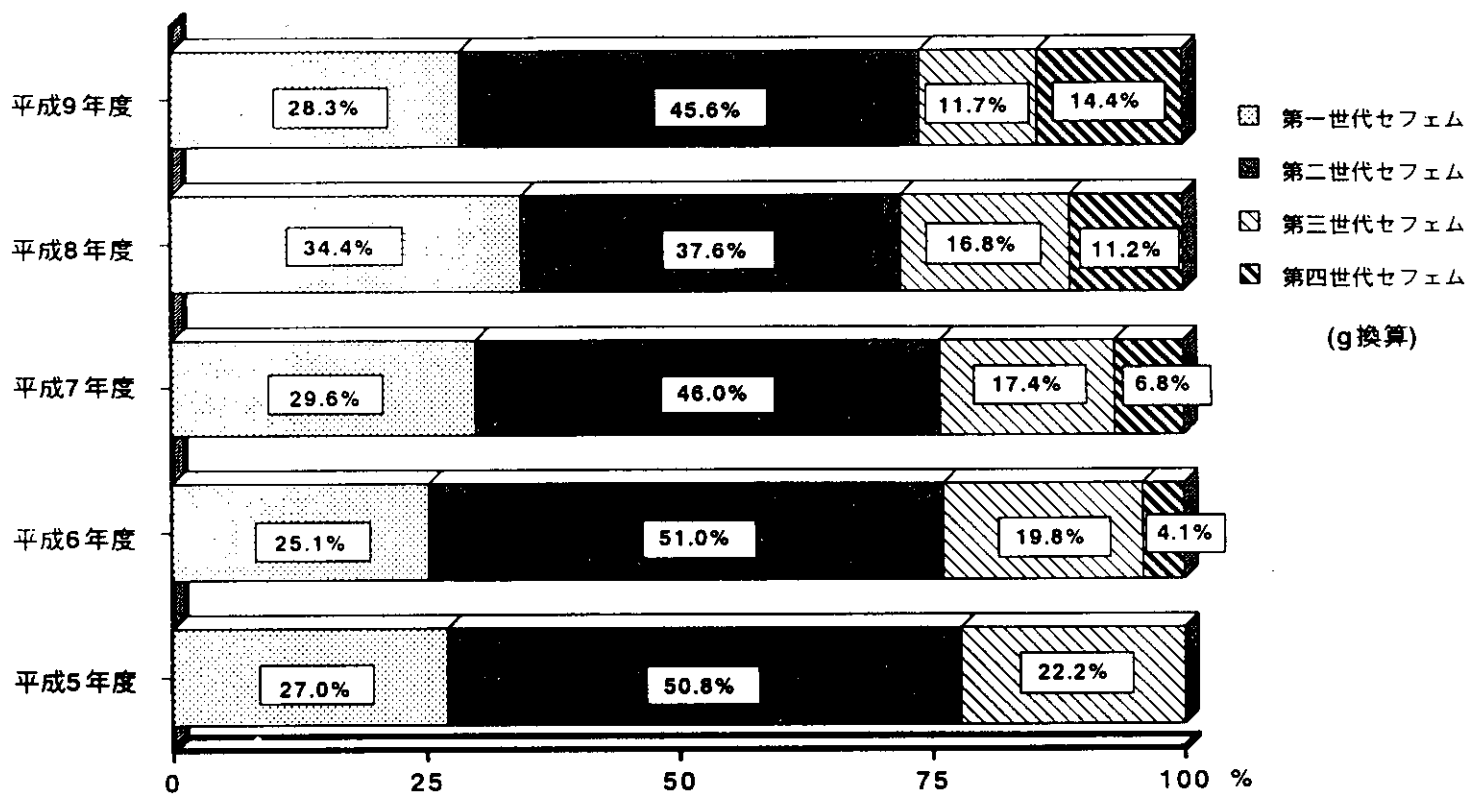


図2.山形大学病院におけるセフェム系抗生物質5年間の使用変遷

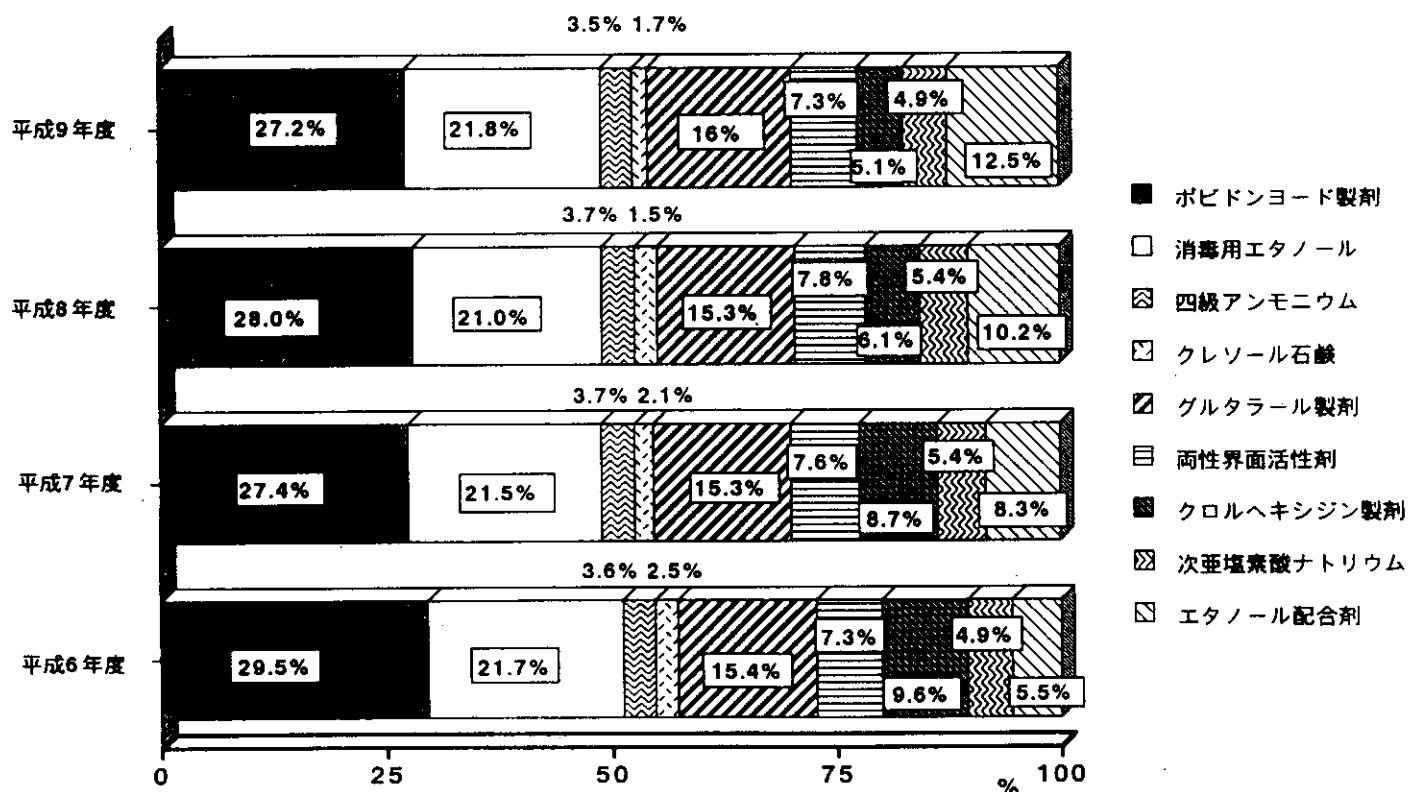


図3.山形大学病院における消毒剤4年間の変遷

MRSA 感染症と薬物投与設計

武庫川女子大学 薬学部 臨床薬学講座 教授 松山 賢治

1) はじめに

第三世代のセフェム剤の乱用によるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の発生は院内感染症として重要な問題を提起している。特に、近年、MRSA 感染症に関する医療訴訟も頻発しており、インフェクションコントロールと合理的治療法の早急な確立が望まれているところである。

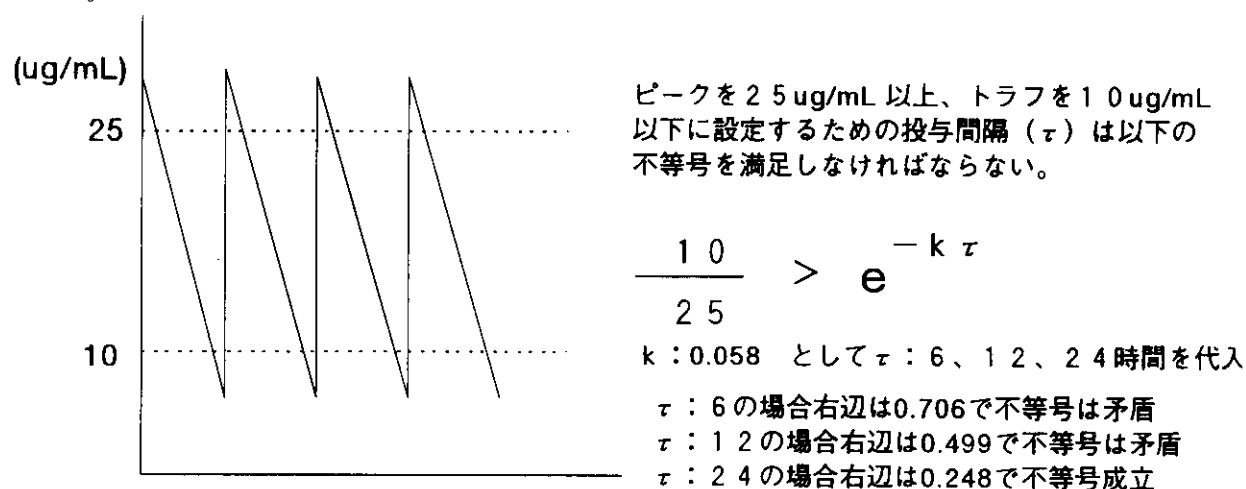
この様な状況下、演者は本学薬学部内に 蛍光偏光イムノアッセイ機器 (TDxアナライザー) を準備し、近畿圏の中小病院から、薬剤師が持参したMRSA 患者のバンコマイシン (VCM)、アルベカシン (ABK)、テイコプラニン (TEC) の血液サンプルを測定し、その血中薬物濃度を基に、コンピューターによる薬物速度論的解析を実施し、個々の患者に応じた最適の投与量、投与間隔を設定して MRSA を陰性化してきたので報告したい。

2) 添付文書の投与量、投与間隔は正しいか？

添付文書における VCM の投与量として、腎機能正常の場合、1 回 1 0 0 0 mg を 1 2 時間毎 1 日 2 回、または 1 回 5 0 0 mg を 6 時間毎 1 日 4 回投与することとなっている。この投与方法について日本人において正しいか否かを検証してみる必要がある。

既に、安原ら¹⁾ は VCM に関する日本人の平均的パラメータとして、腎機能正常者 ($CL_{cr} > 85 \text{ mL/min}$) ではクリアランスが 3.51 L/hr 、分布容積が 60.7 L と報告している (平均体重: 52 kg)。

ところで、VCM は図 1 に示すようにピーク濃度を $25 - 40 \text{ ug/mL}$ に設定することで MRSA を陰性化することができ、トラフ濃度を 10 ug/mL 以下におとすことで腎障害を回避できる。日本人の平均的消失速度定数 (0.058 h^{-1}) から投与間隔 (τ) を求めてみる。



VCM の日本人における投与間隔は 24 時間毎にすべき

図 1 日本人の VCM に関する平均的パラメーターから求めた最適投与間隔

計算の結果、VCMの添付文書にある6時間毎あるいは12時間毎の投与間隔は、日本人の場合、どのように投与量を工夫してもピークを25 ug/mL以上、トラフを10 ug/mL以下に設定することは不可能であることが判明した。次に、日本人のVCMに関する平均的パラメーターから最適投与量を計算してみる。間欠点滴投与を行なった場合の定常状態における最高血中濃度(Cmax)は以下の(1)式で表せる。

$$C_{max} = \frac{R_0}{K \cdot V_d} (1 - e^{-k t_0}) \frac{1}{1 - e^{-K \tau}} \dots (1)$$

t₀ : 点滴時間、R₀ : 点滴速度、τ : 投与間隔、K : 消失速度定数、V_d : 分布容積

この(1)式に定常状態における最高血中濃度をMRSAを陰性化し得る28 ug/mLに設定した場合、投与間隔を24時間として、日本人の平均パラメーターを代入して点滴速度(R₀)を求めてみると、図2に示す様に約1300 mg/hrである。同様にして定常状態における最低血中濃度(Cmin)を腎障害を回避するための濃度; 7 ug/mLで(2)式を使用して点滴投与速度を計算すると、同様に1300 mg/hrとなる。

$$C_{min} = \frac{R_0}{K \cdot V_d} (1 - e^{-k t_0}) \frac{e^{-K \tau}}{1 - e^{-K \tau}} \dots (2)$$

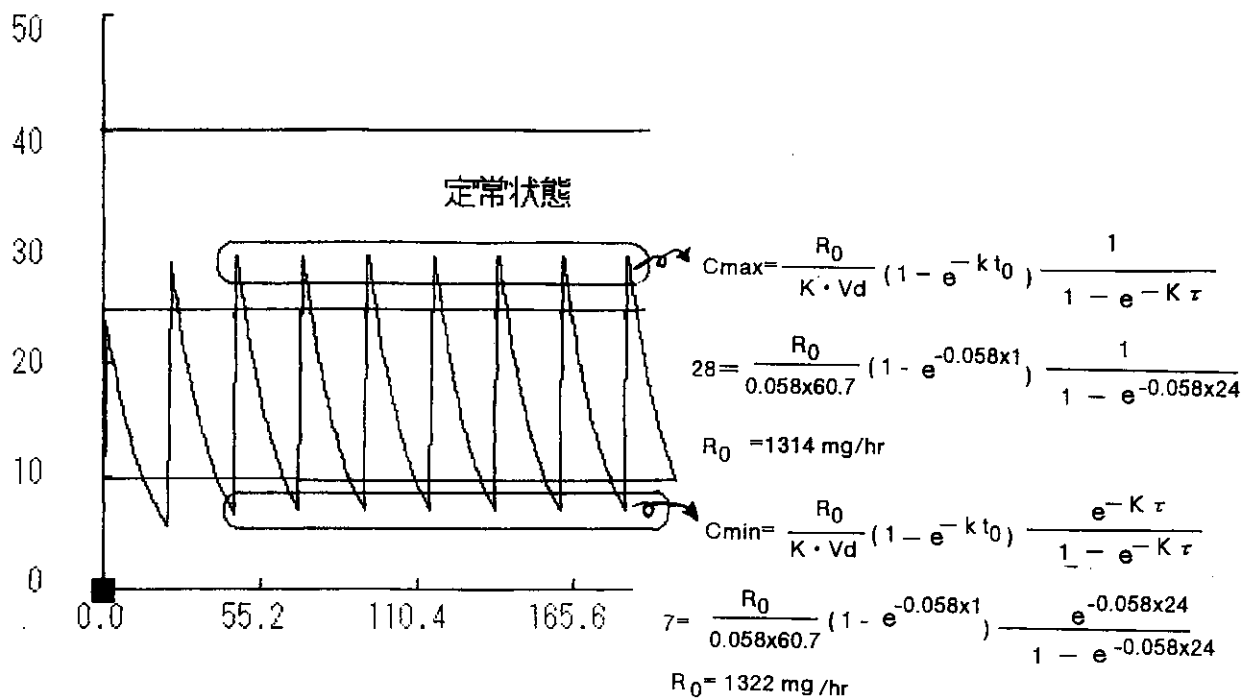


図2 VCMの定常状態における最高血中濃度を28 ug/mL、最低血中濃度を7 ug/mLとした場合の点滴速度(R₀)の求めかた

以上のシュミレーション計算は、腎機能正常な平均体重52kgの日本人におけるVCMの平均的パラメーターから得られた値である。従って体重を換算したより普遍化された投与計画は以下のとおりである。

● 腎機能正常の場合

- 1) 一回の投与量：1300mg × BW / 52 (25mg / kg)
- 2) 投与間隔：24時間毎
- 3) 点滴時間：1時間 (レッドネック症候群が発現したら1.5時間)

ところで、VCMに関する腎機能異常患者の場合、メーカーの添付文書には図3のノモグラムを用いて投与量を計算する方法を推奨している。演者が長崎大学で経験したことであるが、クレアチニンクリアランスが0.1 mL/min/kgの透析患者(体重40kg)に、このノモグラムを参考に60mgが投与されていたケースでは、8ug/mLのピーク濃度しか得られず、このノモグラムの不合理さを実感した。VCMの場合、腎機能正常者も腎機能異常者も分布容積には有意差がない^{1, 2)}。従って、VCMの場合、腎機能の異常如何に拘わらず、投与量は一定にして、投与間隔で調節しなければならない。

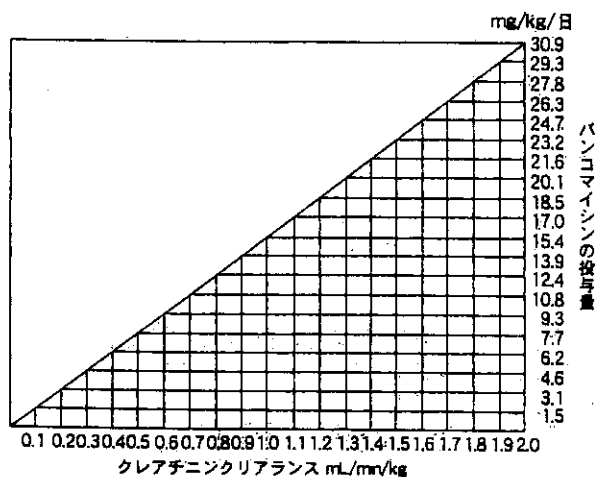


図3 メーカー記載のクレアチニンクリアランスと投与量のノモグラム

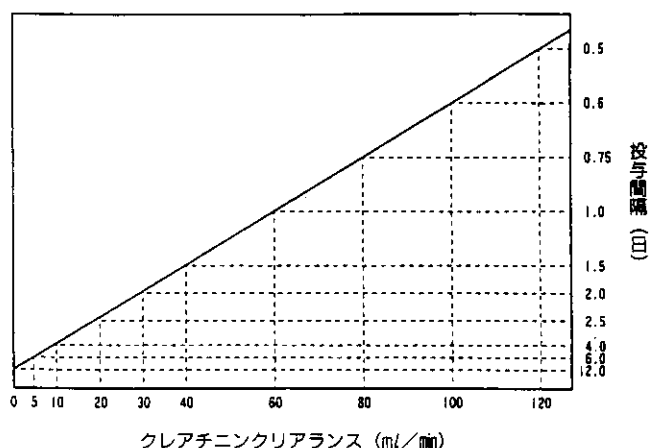


図4 Matzke GRらのクレアチニンクリアランスと投与間隔のノモグラム

このような観点からMatzke GRらは、クレアチニンクリアランスとVCMの投与間隔の関係を示す図4のノモグラムを提唱しており、ここでは初回投与量25mg/kgとし、以後19mg/kgの維持量でピーク値30ug/mL、トラフ値7.5ug/mLに保つ投与間隔を求めるように推奨している。しかし、このノモグラムから計算した投与間隔は端数が出てきて数回投与しているうちに真夜中となり、患者にも医療スタッフにも煩雑である。投与間隔は、数回投与しても端数がでない、12の倍数が望ましいものである。

演者は、 $CL_{cr} \leq 85$ mL/min以下の日本人のクリアランスに関する平均的パラメーター式(3式)より、それぞれの消失速度定数を計算し、投与間隔を12の倍数で表現してみたので参照されたい(表1)。