

抗 MRSA 薬使用の手引き

- ① 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師またはその指導のもとで行うこと
- ② 原則として抗 MRSA 薬および他の抗菌薬に対する感受性（耐性）を確認すること
- ③ 投与期間は、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮して適切な時期に抗 MRSA 薬の継続投与が必要か判定し、治療上必要最小限の期間にとどめること

1. 抗 MRSA 薬使用の是非

抗 MRSA 薬使用については MRSA による感染か、保菌（単に定着しているだけで全身や局所の感染徴候がみられない）かを区別し、原則として感染症に対しては抗 MRSA 薬（他の薬剤に感受性がある場合にはその薬剤を含めて考慮）を投与し、保菌者に対しては通常使用しない。

通常、無菌の部位から菌が検出された場合には、診断は容易であるが、喀痰など常在細菌が存在する部位では臨床症状や検査所見を参考にする。

日常の診療では MRSA 感染が疑われるが、MRSA が原因菌か否かの判断が困難な場合には別添のチェックリスト*を参考にして決定する。

使用した抗 MRSA 薬の有効性ならびに安全性を確認するために、血中濃度の測定が可能なグリコペプチド系薬剤（バンコマイシン、テイコプラニン）、アミノグリコシド系薬剤（アルベカシン）では、治療薬物モニタリング（Therapeutic Drug Monitoring :TDM）を実施し、至適用法・用量を確認する。高齢者や腎障害患者、重篤な感染症患者などでも、各種抗 MRSA 薬 TDM 解析シミュレーションソフト等を活用するなど、薬物動態理論を用いた投与設計を投与開始時から行うことで、安全かつ効果的な投与が可能である。

また耐性菌発生の抑制の意味から、院内での抗 MRSA 薬の使用状況を把握し、必要に応じて抗 MRSA 薬使用の許可制、届出制を検討する必要がある。

MRSA 感染症診断チェックリスト

① MRSA が検出された場合

<input type="checkbox"/>	通常無菌の部位から検出(血液・胸水・髄液・血管内留置カテ・関節液・骨組織)	治療を開始
<input type="checkbox"/>	定着か感染か不明	②を参考に治療を決定

② 検出された MRSA が定着・感染の区別(喀痰、尿、便、分泌物、カテ先)には下記の項目を参考に判断する。チェック項目が多いほど、可能性は高くなるが、臨床経過やその他の症状を参考にする。

肺 炎	<input type="checkbox"/>	発熱、咳などの臨床症状がある
	<input type="checkbox"/>	画像で肺炎の存在を確認
	<input type="checkbox"/>	白血球数・CRP など炎症反応が陽性
	<input type="checkbox"/>	膿性喀痰、グラム染色で貪食像がある
	<input type="checkbox"/>	喀痰中に MRSA が 10^{6-7} CFU/mL 以上存在する
尿路感染症	<input type="checkbox"/>	発熱などの臨床症状がある
	<input type="checkbox"/>	膿尿の存在
	<input type="checkbox"/>	尿中に MRSA が 10^4 CFU/mL 以上存在する
	<input type="checkbox"/>	白血球数・CRP など炎症反応が陽性
腸 炎	<input type="checkbox"/>	発熱、下痢などの臨床症状がある
	<input type="checkbox"/>	白血球数・CRP など炎症反応が陽性
皮膚潰瘍、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、皮膚・軟部組織感染症	<input type="checkbox"/>	発熱、発赤・腫脹・熱感・排膿などの臨床症状がある
	<input type="checkbox"/>	白血球数・CRP など炎症反応が陽性

③ MRSA が検出されなくても、下記の項目では MRSA 感染症を考慮する

感染症が疑われる症例で、かつ以下のいずれかに該当する場合には MRSA の関与も否定出来ないため、細菌検査を再度実施する。なお、前投与抗菌薬や臨床経過、疾患の重症度を考慮して抗 MRSA 薬の使用を検討する。

- 先行抗菌薬が無効の場合
- 真菌感染症が否定された場合
- 易感染状態の宿主
- 長期入院の症例

④ 術前に MRSA が分離されている患者の手術

術前に MRSA を保菌している患者に手術を行なう場合の抗 MRSA 薬の投与については、エビデンスが確立されていない。

2. 各薬剤の特徴 (表 1,2,3 参照) *

現在 4 薬剤が使用可能である。以下に各薬剤の特徴を述べる。

① 塩酸バンコマイシン VCM

グリコペプチド系の薬剤で、抗 MRSA 薬としては最も使用経験が多い。注射剤と経口剤があり、経口投与では腸管から吸収されないため、MRSA による感染性腸炎に対して効果を示す。

有効性を確保し、副作用の発現を避けるため、血中濃度をモニタリングすることが望ましい (TDM の実施)。また、腎機能障害患者への投与は、用法・用量の調整が必要である。

副作用としては腎障害、第 8 脳神経障害 (眩暈、耳鳴り、聴力低下等)、Red neck (red man) 症候群などがある。

TDM における有効域：点滴終了後 1~2 時間後 (ピーク値)：25~40 $\mu\text{g/mL}$ 、最小血中濃度 (トラフ値) 10 $\mu\text{g/mL}$ を越えない事が望ましい。中毒域：ピーク値：60~80 $\mu\text{g/mL}$ 以上、トラフ値：30 $\mu\text{g/mL}$ 以上が継続すると、副作用が発現する可能性があると報告されている。ただし、重症例では副作用に注意しつつトラフ値を 10~15 $\mu\text{g/mL}$ のレベルに維持し、十分な血中濃度を保つことが必要と報告されている。

② テイコプラニン TEIC

VCM と同様グリコペプチド系の薬剤である。初日の投与量を多くして早期に定常状態となるよう投与設定されている。腎機能低下時には用法・用量の調整が必要である。副作用として肝障害、腎障害、耳 (第 8 脳神経) 障害などがあるが、腎障害は VCM より少ないとの報告もある。有効性確保のため、投与開始後 3~5 日目 (定常状態) のトラフ値 (最小血中濃度) を測定することが望ましい。

TDM における有効域：最小血中濃度 (トラフ値) 5~10 $\mu\text{g/mL}$ (敗血症で 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上) を目安にするが、10~20 $\mu\text{g/mL}$ 以上必要との報告がある。中毒域：トラフ値 60 $\mu\text{g/mL}$ を超えると血清クレアチニン値の変動が報告されている。

③ 硫酸アルベカシン ABK アミノグリコシド系の薬剤で、保険適用上は抗 MRSA 薬となっているが、アミカシンと類似の抗菌活性を示す。PK/PD 理論に基づいた投与方法である 1 日 1 回投与が、2008 年 2 月 29 日に承認された。胸水、腹水、心嚢液、滑膜液への移行良好であるが髄液、疣贅へは移行不良である。腎障害のある患者に対しては、投与量は変更せず、投与間隔をあけることで対処できるが、TDM を行なえば、さらに詳細な対応が可能である。副作用として腎障害、第 8 脳神経障害などがある。

TDM における有効域：薬効は最高血中濃度ともっとも相関するとされていることから、その標準的な目安は 9~20 $\mu\text{g/mL}$ と考えられている。中毒域：最小血中濃度 (トラフ値) 2 $\mu\text{g/mL}$ を越えると腎機能障害の発生頻度が上昇するとの報告がある。

④ リネゾリド LZD

抗 VRE、抗 MRSA 薬として承認されたオキサゾリジノン系の薬剤である。注射剤と経口剤がある。

数少ない VRE 用薬剤でもあるため慎重な使用が望まれる。他の抗 MRSA 薬が無効な場合あるいは不耐容の場合に使用することを原則とするが、重症感染症 (敗血症、肺炎、皮膚・軟部組織感染症、腹腔内膿瘍、膿胸など) や、腎機能障害患者に対して選択される。また、骨への移行が良好との報告もある。

副作用として骨髄抑制が報告されているので、投与期間に配慮する必要がある。血小板減少などの骨髄抑制が見られることもあるので、週 1 回を目処に血液検査をすることが推奨されている。投与期間は 14 日以内が望ましい。経口剤の bioavailability は 100% であり、早期の注射剤から経口剤へのスイッチが可能である。

抗MRSA薬の特徴

分類	グリコペプチド		アミノグリコシド	オキサゾリジノン
一般名	塩酸バンコマイシン VCM	テイコプラニン TEIC	硫酸アルベカシン ABK	リネゾリド LZD
作用メカニズム	細胞壁合成阻害	細胞壁合成阻害	蛋白合成阻害	蛋白合成阻害
PK/PD	AUC/MIC Time Above MIC	AUC/MIC Time Above MIC	Cmax/MIC AUC/MIC	AUC/MIC Time Above MIC
組織移行	○	○	○	◎
グラム陽性菌	○	○	○	○
グラム陰性菌	×	×	○	×
副作用	腎障害 第8脳神経障害 Red neck (red man) 症候群	肝障害 腎障害 第8脳神経障害	腎障害 第8脳神経障害	骨髄抑制

承認された適応症

	VCM	TEIC	ABK	LZD(注)	LZD(経口)
敗血症	○	○	○	○	○
感染性心内膜炎	○				
深在性皮膚感染症 慢性膿皮症		○		○	○
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	○	○		○	○
骨髄炎 関節炎	○				
肺炎 肺膿瘍 膿胸	○	○	○	○	○
慢性呼吸器病変の二次感染		○			
腹膜炎	○				
化膿性髄膜炎	○				

各薬剤の標準的用法・用量

	VCM	TEIC	ABK	LZD(注)	LZD(経口)
用量(成人)	2g/日 分2~4	初日 400-800 mg 分2 以後 200-400 mg 分1*	150~200mg/日 分1**	1回 600mg 1日2回	1200mg/日 分2
用量(高齢者)	1g/日 分1~2				
用量(小児)	40mg/kg/日 分2~4	10mg/kg 12時間毎3回 以後1日1回	4~6mg/kg/日 分1**		
用量(新生児)	1回 10~15mg/kg 2~3回	初回 16mg/kg 以後8mg/kg 24時間毎	TDMにより 投与間隔調整		
投与時間	1時間以上	30分以上	30分~2時間	30分~2時間	

* 初日 800mg 分2、以降 400mg 分1が必要との報告がある

** 必要に応じ、2回に分けて点滴静注することもできる