

【原著・臨床】

抗 MRSA 薬における antimicrobial usage density

—自施設における使用状況の評価—

植田 貴史¹⁾・竹末 芳生¹⁾・中嶋 一彦¹⁾・一木 薫¹⁾・土井田明弘¹⁾
和田 恭直¹⁾・土田 敏恵¹⁾・高橋 佳子²⁾・石原 美佳²⁾・木村 健²⁾¹⁾ 兵庫医科大学病院感染制御部*²⁾ 同 薬剤部

(平成 26 年 7 月 7 日受付・平成 27 年 3 月 23 日受理)

近年、抗菌薬使用量の算出方法として、抗菌薬使用密度 (antimicrobial usage density : AUD (DDDs/1,000 bed days)) が一般的であり、グラム陰性菌治療薬に関しては使用比率で評価することの有用性が報告されている。しかし、抗 MRSA 薬の vancomycin (VCM) および teicoplanin (TEIC) に関しては、世界保健機構 (WHO) が設定する 1 日標準投与量 (WHO-DDD) と実際の 1 日使用量に乖離が推察され、実際の使用状況の評価するうえで 1 日標準投与量の見直しが必要と考えられる。今回、兵庫医科大学病院 (以下：当院) における 1 日標準投与量 (自施設 DDD) を算出して、WHO-DDD を用いた original AUD と自施設 DDD を用いた modified AUD との比較を行った。2012 年 4 月から 2013 年 3 月の期間での 18 歳未満、血液透析施行症例は対象外として、VCM、TEIC 使用例の総投与量 (負荷投与量や TDM 後の投与設計の変更なども含む) から 1 日平均投与量を算出し、自施設 DDD と定義した。そして、上記期間における各抗 MRSA 薬の original AUD、modified AUD および抗 MRSA 薬全体における使用比率を算出した。VCM は 114 例、TEIC は 166 例、1 日平均投与量はおおの 1,566 ± 506.3 mg、515 ± 157.3 mg であった。1 カ月ごとの Original AUD では VCM 6.5 ± 3.4 (29.4%)、TEIC 8.4 ± 1.4 (38.1%) で TEIC の使用比率が最も高率であったが、modified AUD では VCM 8.3 ± 4.4 (37.7%)、TEIC 6.5 ± 1.1 (29.7%) で VCM の使用比率が最も高率であり、modified AUD で評価することで病院全体での抗 MRSA 薬の約 4 割は VCM が選択されていることが判明した。また、当院での TEIC の高用量負荷投与 (600 mg を 1 日 2 回 2 日間、3 日目 1 回) を開始した前後 3 年間 (前期：2007 年 7 月から 2010 年 6 月、後期：2010 年 7 月から 2013 年 6 月) での使用量の評価では、前期の original AUD 4.8 ± 2.1、後期の original AUD 8.4 ± 2.2、modified AUD 6.5 ± 1.7 であり、original AUD では平均 1 日投与量の増加によるものか、使用機会の増加によるものか評価が困難であったが、実際の使用量を考慮した modified AUD を用いることで、TEIC の使用機会が増加していることが明らかになった。自施設における抗 MRSA 薬の使用比率やその推移に関する評価において、自施設 DDD と AUD 算出対象が異なる場合には、実数と推算値に乖離が生じる場合もあるが、自施設の 1 日標準投与量を用いた modified AUD の有用性が示された。

Key words: antimicrobial usage density, defined daily dose, vancomycin, teicoplanin

世界保健機構 (World Health Organization : WHO) が推奨する ATC/DDD index¹⁾を抗菌薬使用量に応用した評価方法として、近年、抗菌薬使用密度 (antimicrobial usage density : AUD) が利用されている²⁻⁵⁾。AUD (DDDs/1,000 bed days) は、それぞれの抗菌薬に規定された 1 日投与量 (defined daily dose : DDD) が定数として用いられ、 $AUD = [特定期間の抗菌薬使用量 (g) / (DDD \times 特定期間の入院患者延べ日数)] \times 1,000$ で算出される⁶⁾。WHO が設定している DDD は、体重 70 kg の成人における海外での 1 日投与量が反映されている⁷⁾。AUD は 1,000 患者入院日数あたりの抗菌薬使用量を算出し

た値であるため、患者数の増減は補正され、規模が異なる他施設との抗菌薬使用量の比較も可能となる指標である。

施設間の比較に加え、自施設の使用状況の評価するためにも AUD は有用である。グラム陰性菌治療薬に関しては、使用比率 (%AUD) を指標に抗菌薬使用の選択圧を分散させることで、グラム陰性菌の耐性率を低下させたことが報告されている⁸⁾。一方、抗 MRSA 薬の vancomycin (VCM) および teicoplanin (TEIC) に関しては、AUD の評価においていくつかの問題点がある。まず、VCM では WHO が設定する 1 日標準投与量 (WHO-DDD) は 2 g に設定されているが、腎機能低下

時の投与量として、Vandecasteele ら¹⁰⁾は eGFR 90 mL/min/1.73 m²未満での減量投与を推奨しており、Thomson ら¹¹⁾は creatinine clearance (Ccr) 75 mL/min 未満での減量投与を推奨している。そのため、主に Ccr 50 mL/min 未満で減量投与する β -ラクタム系薬と比較して、VCM は減量投与をする機会が多く、1日標準投与量 (WHO-DDD) を 2g に設定した場合、AUD の過小評価の可能性がある。

一方、TEIC の WHO-DDD は 400 mg に設定されている。TEIC の 4 日目以降の維持投与量は腎機能正常例であれば 1日 400 mg であるが、有効血中濃度に到達させるためには、投与初期に 1日に 2回投与する負荷投与が必要であり、WHO-DDD の 400 mg ではこの負荷投与が考慮されていない。さらに、抗菌薬 TDM ガイドラインでは 400 mg 1日 2回 (1日 800 mg) の 2日連続投与が推奨されており⁹⁾、近年、さらなる高用量の負荷投与 (1日 1,200 mg) の有用性も報告されている^{12,13)}。このような高用量負荷投与を行った場合に DDD が 400 mg では、AUD の過大評価に繋がる。以上のように VCM や TEIC をはじめとして、患者背景や治療方針により WHO-DDD と実際の 1日使用量に乖離が推察され、WHO-DDD では抗 MRSA 薬の使用機会 (患者数と治療日数) を適正に評価することは困難であると考えられた。そこで、自施設での実際の抗 MRSA 薬の使用機会を簡便に評価するうえで DDD の見直しなどの工夫が必要と考え、検討を行った。

Table 1. Initial dose regimen of vancomycin in Hyogo College of Medicine

Ccr (mL/min)	Daily vancomycin dose
≥90	1,000 mg (15–20 mg/kg)/12 hr
80–90	750 mg (12–15 mg/kg)/12 hr
40–80	15–20 mg/kg/24 hr
25–40	15–20 mg/kg/48 hr
17–25	15–20 mg/kg/72 hr
12–17	15–20 mg/kg/96 hr
<12	15–20 mg/kg/120 hr

Ccr: Creatinine clearance

Table 2. Loading regimen of teicoplanin in Hyogo College of Medicine

Body weight (kg)	Ccr (mL/min)	Teicoplanin dose			
		1 st day	2 nd day	3 rd day	Total dose for initial three days
50–80	≥60	600 mg × 2	600 mg × 2	600 mg × 1	3,000 mg
	40–60	600 mg × 2	600 mg × 1	600 mg × 1	2,400 mg
	<40	600 mg × 2	400 mg × 1	400 mg × 1	2,000 mg
<50	≥60	400 mg × 2	400 mg × 2	400 mg × 1	2,000 mg
	<60	400 mg × 2	400 mg × 1	400 mg × 1	1,600 mg

The dosage was increased according to the body weight in patients whose body weight was more than 80 kg.

Ccr: Creatinine clearance

I. 材料と方法

1. 当院における VCM, TEIC の 1日平均投与量の算出

1) 対象

2012年4月から2013年3月の期間において、当院の感染制御部が初期治療から関与した VCM, TEIC 使用例を対象とした。また、18歳未満、血液透析施行、術後感染予防のための術中使用例は対象外とした。なお、当院の感染制御部では毎日抗菌薬ラウンドを行っており、抗 MRSA 薬の初期投与設計に関してもほぼ全例関与しているため、感染制御部が初期治療から関与した使用例を対象とした。

2) 投与方法

VCM, TEIC の初期投与量は当院感染制御部の治療方針に基づき、Tables 1, 2 に示す方法にて投与を行った。VCM は通常 1回 15–20 mg/kg, 1日 2回の標準投与量 (重症例では初回のみ 1回 25–30 mg/kg) で投与し、初回 TDM 時の目標トラフ値は 10–15 μ g/mL とした (Table 1)。また、初回 TDM で得られたトラフ値をもとに臨床経過を参考にして、必要と判断すれば、その時点でトラフ値 15–20 μ g/mL を狙う投与設計とした。

TEIC は 4 日目の初回トラフ値 15–30 μ g/mL を目標として、負荷投与は通常は 600 mg (1回量 10–12 mg/kg) を 1日 2回、2日間連続投与し、3日目は 600 mg を 1日 1回投与 (3日間: 3,000 mg) とし、4日目のトラフ値が <15 μ g/mL の場合は再度負荷投与を行った (Table 2)。4日目以降の維持投与量は、Ccr ≥60 mL/min では 400 mg を 1日 1回、Ccr 40–60 mL/min では 200 mg を 1日 1回、Ccr <40 mL/min では 400 mg を 3日に 1回とした。

3) 1日平均投与量の算出

VCM, TEIC の各使用症例における投与期間中の総投与量 (負荷投与量や TDM 後の投与設計の変更なども含む) を投与日数で割ることで、各症例における 1日平均投与量を算出した。さらに、各症例における 1日平均投与量の合計を使用患者数で割ることで、当院における VCM および TEIC の 1日平均投与量を算出し、これを

Table 3. Patients' characteristics

Variables	Vancomycin (n = 114)	Teicoplanin (n = 166)	P-value
Male/female	70/44	106/66	0.970
Age (years)	66.0 ± 13.9	64.3 ± 16.5	0.362
Body weight (kg)	54.1 ± 13.9	55.5 ± 11.8	0.367
Ccr at the start of administration (mL/min)	110.9 ± 45.5	68.4 ± 39.8	<0.001

Data are expressed as the mean ± S.D.

Ccr: Creatinine clearance

自施設 DDD の定義とした。

2. 抗 MRSA 薬における WHO-DDD を用いた original AUD と自施設 DDD を用いた modified AUD との比較

1) 対象

2012 年 4 月から 2013 年 3 月の期間における VCM, TEIC, linezolid (LZD), arbekacin (ABK) および daptomycin (DAP) の院内での全使用量を対象とした。

2) 抗 MRSA 薬における original AUD と modified AUD の比較

VCM, TEIC, LZD, ABK および DAP の AUD (DDD_s/1,000 bed days) を算出した。AUD は [調査期間の抗菌薬使用量 (g)/(DDD × 調査期間の入院患者延べ日数)] × 1,000 により算出した⁶⁾。WHO-DDD (VCM 2 g, TEIC 0.4 g, LZD 1.2 g, ABK 0.2 g, DAP 0.28 g) を用いた original AUD と、VCM, TEIC は自施設 DDD を用いた modified AUD をそれぞれ 1 カ月ごとに算出して、調査期間における AUD を比較した。使用比率は各抗 MRSA 薬の AUD の合計を 100% とし、各抗 MRSA 薬の %AUD を算出した。

3. Original AUD と modified AUD を用いた TEIC の使用量の推移

1) 対象

2007 年 7 月から 2013 年 6 月までの 6 年間における TEIC の院内での全使用量を対象とした。TEIC の負荷投与に関して、通常負荷投与として 400 mg 1 日 2 回を 1~2 日間の投与を行った 2007 年 7 月から 2010 年 6 月の前期と、高用量負荷投与 (600 mg を 1 日 2 回 2 日間, 3 日目 1 回) を行った 2010 年 7 月から 2013 年 6 月の後期と 2 つの期間に分けた。

2) 前期、後期における TEIC の original AUD と modified AUD の比較

TEIC の使用量に関して、前期は WHO-DDD を用いた original AUD, 後期は高用量負荷投与した際の自施設 DDD を用いた modified AUD を使用した場合と、original AUD を用いた場合と比較し、使用量の推移を評価した。

4. 統計学的解析

患者背景、検討期間中における AUD の比較検討には t 検討を行い、 p 値 < 0.05 を統計学的に有意とした。

II. 結 果

1. VCM, TEIC の 1 日平均投与量の算出

対象症例は 280 例、VCM は 114 例、TEIC は 166 例であった。それぞれの男女比、年齢、体重、および投与開始時の Ccr 値は Table 3 に示した。投与開始時の Ccr は VCM で有意に高値であった ($p < 0.001$)。

VCM の 114 例のうち、初期投与量が WHO-DDD の 2 g 未満だったのは 71 例 (62.3%) であり、初回のみ 1 回 25~30 mg/kg の負荷投与は 20 例 (17.5%) であった。TDM 後の増量は 28 例 (24.6%)、減量は 17 例 (14.9%) であった (Table 4)。一方、TEIC の 166 例のうち、3 日間の初期投与量で添付文書が推奨している 1,600 mg を超える症例は 128 例 (77.1%) であり、TDM 後の再度負荷投与は 25 例 (15.1%)、維持投与量の増量は 12 例 (7.2%)、減量は 8 例 (4.8%) であった (Table 5)。VCM および TEIC の投与期間は 12.7 ± 13.2 日 (中央値: 8.5 日)、 9.7 ± 6.5 日 (7 日) であった。これらより算出した 1 日平均投与量は VCM $1,566 \pm 506.3$ mg, TEIC 515 ± 157.3 mg であり、自施設 DDD は、VCM は 1.566 g, TEIC は 0.515 g と定義した (Table 6)。

2. 抗 MRSA 薬の original AUD, modified AUD の比較

2012 年 4 月から 2013 年 3 月の期間での抗 MRSA 薬の original AUD, modified AUD および %AUD を Table 7 に示した。各抗 MRSA 薬の 1 カ月ごとの AUD は、Original AUD では VCM 6.5 ± 3.4 (29.4%)、TEIC 8.4 ± 1.4 (38.1%) で TEIC の使用比率が最も高く、VCM と比較して TEIC の使用量は多い傾向が認められ ($p = 0.050$)、modified AUD では VCM 8.3 ± 4.4 (37.7%)、TEIC 6.5 ± 1.1 (29.7%) と VCM の使用比率が最も高かった。合計の AUD は original AUD 22.0 ± 4.6 と modified AUD 21.9 ± 5.0 とほぼ同等であった ($p = 0.801$)。また、1 年間全体として計算した場合、Original AUD では VCM 6.5, TEIC 8.4, modified AUD では VCM 8.3, TEIC 6.5 であった。

3. Original AUD と modified AUD を用いた TEIC の使用量の推移

2007 年 7 月から 2013 年 6 月までの TEIC の 3 カ月ごとの AUD の推移を Fig. 1 に示した。前後期とも original AUD を用いた場合は、前期 4.8 ± 2.1 , 後期 8.4 ± 2.2

Table 4. Initial and maintenance dose of vancomycin

Body weight (kg)	Ccr (mL/min)	Initial dose (mg)	No. of patients (%)	No. of patients with loading dose of 25–30 mg/kg at initial dosing (%)	Adjustment of dosage based on TDM	
					Dose increase	Dose reduction
50–80 (n = 63)	≥90	1,000 mg × 2	34 (29.8%)	4 (11.8%)	6 (17.6%)	6 (17.4%)
	80–90	750 mg × 2	13 (11.4%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	2 (15.4%)
	<80	1,000–1,500 mg × 1	16 (14.0%)	1 (6.3%)	9 (56.3%)	0 (0.0%)
<50 (n = 45)	≥90	1,000 mg × 2 500–750 mg × 2	6 (5.3%) 24 (21.1%)	1 (16.7%) 7 (29.2%)	0 (0.0%) 4 (16.7%)	2 (33.3%) 4 (16.7%)
	80–90	500–750 mg × 2	6 (5.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
	<80	1,000 mg × 1 500–750 mg × 1	3 (2.6%) 6 (5.3%)	1 (33.3%) 2 (33.3%)	2 (66.7%) 3 (50.0%)	0 (0.0%) 2 (33.3%)
≥80 (n = 6)	≥90	1,250 mg × 2	2 (1.8%)	1 (50.0%)	2 (100%)	0 (0.0%)
	80–90	1,000 mg × 2	1 (0.9%)	1 (100.0%)	1 (100%)	0 (0.0%)
	<80	1,250–1,500 mg × 1	3 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Total			114 (100%)	20 (17.5%)	28 (24.6%)	17 (14.9%)

Ccr: Creatinine clearance

Table 5. Initial and maintenance dose of teicoplanin

Body weight (kg)	Ccr (mL/min)	Loading dose for initial three days (mg)	No. of Patients (%)	Adjustment of dosage based on TDM		
				Re-loading	Maintenance dose increase	Maintenance dose reduction
50–80 (n = 104)	≥60	3,000	47 (28.3%)	10 (21.3%)	2 (4.3%)	6 (12.8%)
	40–60	2,400	40 (24.1%)	1 (2.5%)	3 (7.5%)	1 (2.5%)
	<40	2,000	17 (10.2%)	3 (17.6%)	6 (35.3%)	0 (0.0%)
<50 (n = 56)	≥60	2,000	28 (16.9%)	5 (17.9%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
	40–60	1,600	13 (7.8%)	4 (30.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	<40	1,600	15 (9.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
≥80 (n = 6)	≥60	3,000–4,000	2 (1.2%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	40–60	2,400–3,200	3 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	<40	2,400	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Total			166 (100%)	25 (15.1%)	12 (7.2%)	8 (4.8%)

Ccr: Creatinine clearance

Table 6. Daily dosage and duration of administration of vancomycin and teicoplanin

Variables	Vancomycin (n = 114)	Teicoplanin (n = 166)
Duration of administration therapy (days)	12.7 ± 13.2 (3–102)	9.7 ± 6.5 (3–34)
Daily dosage (mg)	1,566 ± 506.3 (550–3,684)	515 ± 157.3 (200–1,150)

Data are expressed as the mean ± S.D.

Table 7. Comparison between original and modified AUD (DDDs/1,000 bed days) of antimicrobial agents with anti-MRSA activity

	Original AUD (%AUD)	Modified AUD (%AUD)
Teicoplanin	8.4 ± 1.4 (38.1%)	6.5 ± 1.1 (29.7%)
Vancomycin	6.5 ± 3.4 (29.4%)	8.3 ± 4.4 (37.7%)
Daptomycin	4.2 ± 2.4 (19.2%)	4.2 ± 2.4 (19.3%)
Linezolid	2.0 ± 1.0 (9.1%)	2.0 ± 1.0 (9.1%)
Arbekacin	0.9 ± 0.6 (4.2%)	0.9 ± 0.6 (4.2%)
Total	22.0 ± 4.6 (100%)	21.9 ± 5.0 (100%)

Data are expressed as the mean ± S.D.

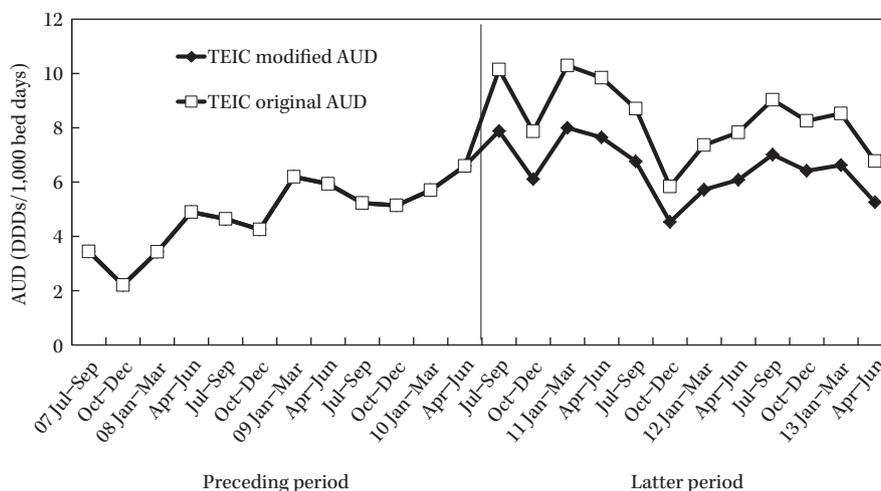


Fig. 1. Change in teicoplanin use estimated by the original and modified AUDs.

と有意に使用量の増加が認められたが ($p < 0.001$), これは後期において高用量負荷投与が行われたことのみが原因か, また使用機会が増えたのか不明である。一方, 高用量負荷投与を行った後期において, 実際の使用量を考慮した modified AUD は 6.5 ± 1.7 であり, 前期と比較して有意に高値であった ($p < 0.001$)。このことから後期において使用機会が増加したことが示された。

III. 考 察

施設間の抗菌薬使用状況の比較には, WHO-DDD を使用した AUD で評価を行う方法が知られている。ここで, 施設内での抗菌薬使用状況の評価に関して, われわれは以前より AUD は絶対値でなく, 抗菌薬の用途別の使用比率 (%AUD) で評価する必要性について報告してきた⁸⁾。WHO-DDD から求めた original AUD によるグラム陰性菌治療薬の使用状況調査に関しては, 小児や腎機能低下患者では過小評価となるが, それ以外では大きな問題は報告されていない。一方, 抗 MRSA 薬においては, original AUD を用いた評価はいくつかの問題点が考えられる。

まず, 腎機能低下時における抗菌薬投与量調節が及ぼす %AUD への影響である。グラム陰性菌治療薬は, アミノグリコシド系薬や ceftriaxone (CTRX) 以外はほぼ一律に Ccr 50 mL/min 未満で用量調節することが一般に推奨されている。もし腎機能障害例への各抗菌薬の使用に偏りがなければ, 主に使用されるグラム陰性菌治療薬においては腎機能低下症例による %AUD への影響が少ないことが推察される。一般に, アミノグリコシド系薬はグラム陰性菌治療薬における使用頻度が少なく問題とならないが, 減量による調節が不要な CTRX では, 他の抗菌薬が減量されるため, 市中感染治療を中心とする小規模病院では CTRX の比率は過大評価となることを留意する必要がある。

一方, 抗 MRSA 薬では用量調節のカットオフレベルが

抗菌薬ごとに異なり, VCM では軽度の腎機能障害でも減量が必要で最も影響が大きく, 次いで TEIC, DAP では中等度以上の腎機能障害 (Ccr 30 mL/min 未満), LZD では腎機能による調節は不要である。このため, 抗 MRSA 薬では腎機能低下時の使用が %AUD に少なからず影響を与えることとなる。実際, 今回の検討で, original AUD を用いた場合, 使用比率は VCM では 29.4% にとどまり TEIC に次いで 2 番目であったが, 実際の 1 日使用量を DDD とした modified AUD では 37.7% と使用比率はトップとなり, 約 4 割で VCM が病院全体で活用されていることが判明した。また, %AUD による使用比率の評価において, 後述するように TEIC では負荷投与の影響も考慮し, modified AUD による評価が有用である。

Modified AUD による評価を行うためには, 実際の 1 日平均使用量 (負荷投与や治療中における投与量の変更も含め算出) から求めた自施設 DDD を決める必要がある。今回, 当院における自施設 DDD の調査期間を 1 年と比較的長期間にしたのは, 1 カ月などの短期間より院内全体の使用量を把握するためである。その結果, 1 年間の使用量から算出された自施設 DDD は VCM 1.566 g, TEIC 0.515 g であった。Muller ら¹⁴⁾ も同様に実際の 1 日投与量と WHO-DDD を比較検討しており, 前者は VCM 1.7 g, TEIC 0.45 g であったことを報告している。自施設 DDD は, 施設における患者背景に加え, 標準的投与量, TDM による用量調節の実施状況, グリコペプチド系薬における目標トラフ値などによって施設間でも異なる。そのため, 今回の自施設 DDD を他施設で使用し, modified AUD で評価することは, 他施設の実際の 1 日投与量とも乖離があるため, あくまで自施設でのみの評価に用いるべきである。ただし, 自施設においては 1 度施設における一定期間の 1 日平均使用量を調査し, 自施設 DDD を決めておけば, 病院内において, 患者背景や抗

菌薬投与設計の方針に大きな変更がなければ、それをその後も用いて modified AUD の評価を行うことが可能である。

抗 MRSA 薬の選択に関して、当院では腎機能の不安定な症例や、中等度以上の腎機能障害症例には TEIC を第一選択としており、そのため、VCM の使用例の Ccr は 110.9 ± 45.5 mL/min、TEIC では 68.4 ± 39.8 mL/min であった。このように患者背景の異なる症例に対して設定した自施設 DDD を異なる薬剤間の使用量の比較に用いることの問題点も考えられるが、現状、抗 MRSA 薬の使い分けを考える場合、腎機能障害例に対しては VCM の腎機能障害を考慮して、TEIC を使用するため、適正に使用していれば患者背景は異なってくると考えられる。もし、今後他の薬剤で自施設 DDD を設定する場合などでは患者背景等も合わせて考慮する必要が考えられる。

また、当院の VCM における自施設 DDD は 1.566 g で、中等度以上の腎機能障害症例等には TEIC を第一選択としていたにもかかわらず、WHO-DDD の 2 g 未満は 62.3% に認められた。そのため、より広く腎機能障害患者に VCM を適応としている施設においては VCM の自施設 DDD はさらに減少する。負荷投与に関しては VCM では初回投与時のみであり、また 17.5% と症例を限定して行っており、自施設 DDD への影響は無視できると考える。

TEIC において、WHO-DDD では負荷投与は考慮されていないため、保険適応上限の初日のみ 400 mg を 2 回投与した場合は、WHO-DDD の 400 mg (3 日間: 1,200 mg) と比較して、初回分の 400 mg のみの増量となる。さらに、当院では腎機能正常者へは初期の 3 日間で 3,000 mg と積極的な高用量負荷投与を行っており、WHO-DDD の 1,200 mg と比較して、3 日分で 1,800 mg の増量となる。維持投与量は WHO-DDD と同じ 400 mg であっても、単純に計算すれば、計 10 日の治療の場合、1 日平均投与量は 180 mg の増量となる。実際、腎機能障害患者では 3 日間の負荷投与量は 1,600 mg~2,400 mg (Table 2) であり、4 日目以降の 1 日維持量は 200 mg 以下となるため、実際の 1 日平均投与量は WHO-DDD と比較して、115 mg の高値に留まった。ちなみに Muller ら¹⁴⁾と比較しても 65 mg の差を認めた。

次いで、TEIC の使用量の推移における modified AUD を用いた評価に関して考察する。TEIC では 2010 年 6 月までは、当院では標準的な負荷投与を行っていたが、2010 年 7 月から高用量負荷投与 (600 mg を 1 日 2 回 2 日間、3 日目 1 回) を推奨する方針に変更した。当然 original AUD は増加したが、これは平均 1 日投与量の増加によるものか、使用症例数や投与日数などの使用状況の増加によるものか評価が困難である。高用量負荷投与を始めた後期においては、実際の使用量を考慮した modified AUD を用いることで、その使用状況の変化は、前期と比

較し若干の増加にとどまったことが示された。

以上より、自施設における抗 MRSA 薬の使用比率やその推移に関する評価において modified AUD の有用性が示されたが、グラム陰性菌治療薬の使用量に関する施設間の比較でも 1 日投与量が低用量になる小児病院や透析病院などにおいては、WHO-DDD を用いた original AUD では、使用量は過小評価に繋がる。そのため、小児における使用量の評価方法として、患者数と治療日数だけで評価する days of therapy (DOT) を推奨するとの報告もある^{15,16)}。また、抗菌薬の使用量を評価するには、使用人数や治療日数を直接算出することが最も正確であるが、直接算出する方法は煩雑であり、日常業務のなかでは難しく、上記に示した DOT においても煩雑性のデメリットが報告されている¹⁵⁾。また、本来であれば、体重別、腎機能別など患者背景を考慮した PK-PD パラメータまたは目標濃度等が達成される標準投与量の設定をすることが自施設・他施設の使用量全般を比較するために適していると考えられるが、日常の業務を行うなかでは集計が煩雑になってしまうため、現状では難しいと考えられる。そこで、自施設 DDD を用いた modified AUD では 1 日投与量の因子がすでに調節されているため、日常の業務を行ううえで期間中の使用量を集計さえすれば、特殊な患者背景の施設においても自施設での使用機会 (患者数と治療日数) を簡便に評価することが可能となる。

一方、今回の検討の限界 (limitation) として、自施設 DDD を算出する対象と AUD 算出対象の設定にあると考えられる。今回は、1 日投与量が少ない 18 歳未満および血液透析施行、投与が 1 回のみである術後感染予防のための術中使用例、そして感染制御部が初期投与設計から関与していない症例は自施設 DDD の対象外としたが、それらを含めて自施設 DDD を算出すると、modified AUD も異なってくる。このように、自施設 DDD を算出する対象と AUD を算出する対象が異なる場合には、院内全体の使用機会が実際の使用機会と乖離する問題点も抱えている。そのため、現状のところは当院における独自の取り組みであると考えている。

また、modified AUD の問題点として、original AUD で評価している他施設との使用量の比較ができない点、患者あたりの使用量の増減が把握できなくなる点、施設の使用量全体の動向が把握できなくなる点などがある。そのため、今後は自施設の使用機会もしくは使用量を評価する場合、施設間での使用量を評価する場合、それぞれの評価する際の目的に応じて DDD 設定量を変更して、抗菌薬の使用量を評価していくことが抗菌薬使用量の適正な評価に繋がると考えられる。

本論文は、第 61 回日本化学療法学会西日本支部活性化委員会特別賞一臨床一受賞論文である。

利益相反自己申告：共著者 竹末芳生は大正富山医薬品株式会社、ファイザー株式会社、塩野義製薬株式会社、

大日本住友製薬株式会社, MSD 株式会社, アステラス製薬株式会社, 第一三共株式会社, 武田薬品工業株式会社から資金援助を受けている。筆頭著者を含むその他の著者は申告すべきものはなし。

文 献

- 1) Merlo J, Wessling A, Melander A: Comparison of dose standard units for drug utilisation studies. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 27-30
- 2) National Nosocomial Infections Surveillance System: National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32: 470-85
- 3) Filius P M, Liem T B, van der Linden P D, Janknegt R, Natsch S, Vulto A G, et al: An additional measure for quantifying antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 805-8
- 4) Müller-Pebody B, Muscat M, Pelle B, Klein B M, Brandt C T, Monnet D L: Increase and change in pattern of hospital antimicrobial use, Denmark, 1997-2001. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 1122-6
- 5) 室 高広, 秀島里沙, 中村権一, 神村英利: 抗 MRSA 薬および carbapenem 系抗菌薬適正化の試み。日化療会誌 2006; 54: 511-9
- 6) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology
<http://www.whocc.no/atcddd/>
- 7) Capella D: Descriptive tools and analysis. *WHO Reg Publ Eur Ser* 1993; 45: 55-78
- 8) Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishihara M, Wada Y, Takahashi Y, et al: Impact of a hospital-wide programme of heterogeneous antibiotic use on the development of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *J Hosp Infect* 2010; 75: 28-32
- 9) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会—抗菌薬領域—: 抗菌薬 TDM ガイドライン。日化療会誌 2012; 60: 393-445
- 10) Vandecasteele S J, De Vriese A S: Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int* 2010; 77: 760-4
- 11) Thomson A H, Staatz C E, Tobin C M, Gall M, Lovering A M: Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 1050-7
- 12) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Wada Y, Komatsu M, et al: High-dose regimen to achieve novel target trough concentration in teicoplanin. *J Infect Chemother* 2014; 20: 43-7
- 13) Seki M, Yabuno K, Miyawaki K, Miwa Y, Tomono K: Loading regimen required to rapidly achieve therapeutic trough plasma concentration of teicoplanin and evaluation of clinical features. *Clin Pharmacol* 2012; 4: 71-5
- 14) Muller A, Monnet D L, Talon D, Henon T, Bertrand X: Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 585-91
- 15) Polk R E, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C: Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 664-70
- 16) Kuster S P, Ruef C, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, et al: Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection* 2008; 36: 549-59

Antimicrobial usage density of anti-MRSA drugs: Evaluation of the state of use in our hospital

Takashi Ueda¹⁾, Yoshio Takesue¹⁾, Kazuhiko Nakajima¹⁾, Kaoru Ichiki¹⁾,
Akihiro Doita¹⁾, Yasunao Wada¹⁾, Toshie Tsuchida¹⁾, Yoshiko Takahashi²⁾,
Mika Ishihara²⁾ and Takeshi Kimura²⁾

¹⁾ Department of Infection Control and Prevention, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo, Japan

²⁾ Department of Pharmacy, Hyogo College of Medicine

Antimicrobial usage density (AUD (DDD/1,000 bed days)) has recently been used to calculate the amount of antimicrobial drugs used, and the usefulness of evaluating therapeutic drug use against gram-negative bacteria based on the usage ratio has been reported. However, for anti-MRSA drugs, vancomycin (VCM) and teicoplanin (TEIC), deviations have been noted between the defined daily dose established by the World Health Organization (WHO-DDD) and the actual daily amount used, suggesting the necessity of reconsidering the DDD in order to evaluate the actual state of use. In the present study, we calculated the standard daily dose administered at Hyogo College of Medicine Hospital (hospital DDD), and compared the original AUD determined using the WHO-DDD and the modified AUD using the hospital DDD. The mean daily dose was calculated from the total dose of VCM and TEIC (including cases of loading doses and with changes in the dosing schedule after TDM) administered between April 2012 and March 2013, excluding patients younger than 18 years old and hemodialysis patients, and we defined it as the hospital DDD. The original AUD, modified AUD, and usage ratio of each anti-MRSA drug among all anti-MRSA drugs during the above period were calculated. VCM and TEIC were administered to 114 and 166 patients, and the mean daily doses were $1,566 \pm 506.3$ and 515 ± 157.3 mg, respectively. The original AUDs were 6.5 ± 3.4 (29.4%) and 8.4 ± 1.4 (38.1%), and the usage ratio of TEIC was the highest, but the modified AUDs were 8.3 ± 4.4 (37.7%) and 6.5 ± 1.1 (29.7%), respectively, and the usage ratio of VCM was the highest, clarifying that VCM accounted for about 40% of anti-MRSA drugs used in our hospital based on the modified AUD. On evaluation of the amounts of TEIC used during 3-year periods before and after the introduction of high-dose loading of TEIC (600 mg twice daily for 2 days and once on the 3rd day) (pre period: from July 2007 to June 2010, post period: from July 2010 to June 2013), the original AUD was 4.8 ± 2.1 in the pre period and 8.4 ± 2.2 in the post period, while the hospital AUD in the post period was 6.5 ± 1.7 . Although it is unclear whether the increase in the original AUD was due to an increase in the mean daily dose or opportunity for use, the modified AUD, in which the actual amount used is considered, clarified a slight increase in use in the post period compared with that in the pre period. The results of this study confirm the usefulness of the modified AUD using the standard dose determined in hospital to evaluate the usage ratios of anti-MRSA drugs and their changes within the facility when such doses do not correspond to those targeted for AUD calculation, although it is necessary to consider possible differences between actual and calculated values.