

メチシリン耐性コアグララーゼ陰性ブドウ球菌によるカテーテル関連血流感染症に対する vancomycin 治療の目標トラフ血中濃度についての検討

伊藤 拓¹⁾・小澤 純¹⁾・相馬まゆ子¹⁾・佐々木洋一¹⁾・今田 愛也²⁾・山本 浩史³⁾

¹⁾ 天使病院薬剤部*

²⁾ 北海道科学大学薬学部

³⁾ 天使病院外科

受付日：2021年10月6日 受理日：2022年1月14日

Methicillin-resistant coagulase negative *Staphylococci* (MRCNS) 感染症は医療関連感染症の原因菌の一つである。治療の第一選択薬は vancomycin (VCM) であるが、VCM の MRCNS に対する定常状態トラフ血中濃度や最小発育阻止濃度 (MIC) 値に関する報告は少ない。そこで本研究では、当院で MRCNS が起炎菌であるカテーテル関連血流感染症に対して VCM 治療が行われた症例を対象として、治療有効群と無効群の2群に分け、VCM 定常状態トラフ血中濃度と MRCNS の VCM MIC 値が治療効果に与える影響について比較検討した。

対象 35 症例中、治療有効群が 20 症例、無効群が 15 症例であった。VCM の定常状態トラフ血中濃度は、治療有効群において有意に高値 [15.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ vs. 12.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (中央値), $p=0.042$] であった。また、ROC 解析を行い、VCM による治療が有効な VCM 定常状態トラフ血中濃度のカットオフ値は 10.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と算出された。ロジスティック回帰分析の結果、「VCM の定常状態トラフ血中濃度」と「中心静脈カテーテル抜去」が統計学的に有意な治療有効の独立した因子であった ($p=0.043$, $p=0.013$)。一方、VCM MIC 値と治療効果との間に有意差は認められなかった ($p=0.341$)。本研究から、MRCNS のカテーテル関連血流感染症に対する治療を行う際、VCM の定常状態トラフ血中濃度を 10.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に維持すること、中心静脈カテーテルを抜去することの2つの要因を考慮する必要性が示唆された。

Key words: vancomycin, MRCNS, CRBSI, trough concentration

はじめに

Methicillin-resistant coagulase negative *Staphylococci* (MRCNS) は、ヒトの口腔内、皮膚、消化管などに常在し、カテーテル関連血流感染症、尿路感染症、感染性心内膜炎、皮膚軟部組織感染症の原因菌の一つである¹⁾。米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) のガイドライン

では、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) と同様に、vancomycin (VCM) が治療薬の第一選択とされている²⁾。

MRCNS 感染症治療に対する VCM の目標トラフ血中濃度に関する報告は少ない³⁻⁵⁾。Wan らは VCM の定常状態トラフ血中濃度 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ をカットオフ値にして検討した結果、臨床の有効性に有意な差は認められなかったと報告している³⁾。また、竹

*北海道札幌市東区北 12 条東 3 丁目 1-1

内らはMRCNS菌血症治療におけるVCMの定常状態トラフ血中濃度の目標値は10~18 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を推奨すると報告している⁴⁾。望月らはVCM治療の有効性をtherapeutic drug monitoring (TDM)実施の有無で検討しており、TDM実施群と非実施群の有効性は同等で、TDM実施群のトラフ血中濃度は11.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったと報告している⁵⁾。

VCMのMRCNSに対する最小発育阻止濃度(MIC)について、IDSAのガイドライン¹⁾やJAID/JSC感染症治療ガイド2019⁶⁾には、記載がない。一方で、大島らはVCM低感受性群(MIC値 $\geq 1.5 \mu\text{g}/\text{mL}$)とMIC値 $< 1.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 群との抗菌薬投与期間を比較した場合、MIC値 $\geq 1.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 群の抗菌薬投与期間が有意に長く、さらに、MRCNSのVCM低感受性株は予後不良因子であると報告している⁷⁾。また、友山らは整形外科領域感染症から分離されたMRCNSの73%においてVCMのMIC値が2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったと報告している⁸⁾。

このように、MRCNSに対するVCM治療では、VCM定常状態トラフ血中濃度の目標値やVCM MIC値と治療効果との関係についての情報は十分とはいえない。

そこで、本研究では、MRCNSによるカテーテル関連血流感染症と診断された患者に対するVCM治療の有効性と、定常状態でのVCMトラフ血中濃度やVCM MIC値がVCM治療の有効性に与える影響について後方視的に検討した。

1. 方法

1. 対象患者

2013年1月から2019年10月までの期間で、天使病院(以下、当院)に入院していた患者の血液培養からMRCNSが検出された患者107症例を抽出した。107症例から血液培養が1セットのみの検出で臨床的にコンタミネーションであると主治医が判断した63症例、およびVCM以外の抗菌薬で治療を開始された9症例を除外し、最終的にカテーテル関連血流感染症と診断されVCM治療が行われた35症例を対象とした。なお、35症例中、調査期間内に2回MRCNSによるカテーテル関連血流感染症を発症した症例が3例あり、1回の入退院で1症例として集計した。

2. 調査項目

診療録から性別、年齢、体重、血清クレアチニン、

estimated glomerular filtration rate (eGFR)、白血球数、C-reactive protein (CRP)、担当既往の有無、糖尿病既往の有無、1カ月以上の継続した副腎皮質ステロイド製剤投与の有無、挿入カテーテルの種類、カテーテル抜去の有無、治療開始後の血液培養実施の有無、VCMのMRCNSに対するMIC値、1日VCM投与量、VCMのTDM採血までの日数、VCMの定常状態トラフ血中濃度、1点のトラフ血中濃度から計算されたarea under the blood concentration time curve (AUC₂₄)/MIC、抗菌薬治療期間、VCM治療開始後30日の生存有無について調査した。eGFR、白血球数、CRPはVCM投与開始時の値を用いた。また、VCMの負荷投与が行われた症例は、1日VCM投与量として負荷投与後の維持投与量を用いた。VCM投与量の変更が行われた症例は、変更後の1日VCM投与量を用いた。抗菌薬治療期間はVCM投与から他剤に変更になった場合、他剤も含めた全投与日数とした。VCMの定常状態トラフ血中濃度については、VCMの1日投与回数2回の場合、投与開始から3日目以降、1日投与回数1回の場合、投与開始から4日目以降に測定された血中濃度を定常状態のトラフ血中濃度と定義した。VCMトラフ血中濃度が複数回測定されている場合、投与期間中、最後に測定された値を用いた。なお、当院のMRCNSに対するVCM治療については、薬剤師が全例抗菌薬TDMガイドライン改訂版⁹⁾に準じた投与設計を行っており、目標トラフ血中濃度をMRSAに準じて10~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ としている。AUC₂₄の算出には、日本化学療法学会作成の「バンコマイシンTDMソフトウェアPAT ver.1.1」¹⁰⁾を用い、定常状態のトラフ血中濃度1点を使って計算した。VCM投与量の変更が行われた症例のAUC₂₄/MICは、変更後のVCM投与量を用いた。

3. VCM治療の有効性に関係した患者背景の比較

Wan³⁾および望月⁵⁾らの条件を参考に下記の①から④のうち、いずれも認められない症例を有効、1項目以上満たす場合を無効とした。判定後、有効群と無効群の2群に分け、調査項目について群間比較を行った。

- ①VCM投与開始30日以内の死亡
- ②VCM投与終了時まで38℃以上の発熱の持続
- ③VCMから他剤への変更が行われている(有害

事象による変更は除く)

④VCM投与終了後30日以内に血液培養を再検査している場合、最初に検出したものと同一菌種の再陽性

4. VCM治療の有効性に関係したVCM MIC値の比較

VCMのMRCNSに対するMIC値がVCM治療の有効性に影響するのかを評価する目的で、MIC値別の比較検討を行った。抗菌薬TDMガイドライン改訂版に記載されているMRSAに対するVCM治療でのMICカットオフ値を参考⁹⁾にMRCNSのVCM MIC値が0.5, 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (MIC 1以下群)と、2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (MIC 2群)の2群に分け、調査項目について群間比較を行った。

5. 統計解析

カテゴリー変数はFisherの直接確率法、連続変数はMann-WhitneyのU検定を使用し、危険率 $p < 0.05$ を有意差ありとした。さらに、VCM治療の有効群と無効群の2群を従属変数、単変量解析で有意差の得られた因子およびMIC値2群(MIC 1以下群、MIC 2群)を説明変数としてロジスティック回帰分析を実施した。すべての統計学的解析は、EZR Version 2.40 (EZR)を用いて行った。EZRはRおよびRコマンドの機能を拡張した統計ソフトであり、自治医科大学附属さいたま医療センターのホームページで無料配布されている¹¹⁾。

6. VCMトラフ血中濃度のカットオフ値

MRCNSに対するVCM治療の最適な定常状態のトラフ血中濃度を調査するため、VCMトラフ血中濃度のカットオフ値をreceiver operating characteristic (ROC) 曲線分析から算出した。ROC曲線は、縦軸に真陽性率(感度)、横軸に偽陽性率(1-特異度)を取り、左上軸の座標(0, 1)からの距離が最小となる点をカットオフ値とした。ROC曲線の作成とカットオフ値、AUC (ROC_AUC)の算出は、EZRを用いて行った。

7. 細菌検査室の体制

当院の検査体制は、院内に細菌検査室を備えており、外部業者の細菌検査技師が日勤帯に常駐している。当院では*Staphylococcus lugdunensis*が検出された場合のみ、CNSとは別に報告される運用となっており、その他のCNSは菌種の同定は行われず、*Staphylococcus* sp.として報告されている。細菌の

薬剤感受性試験は自動感受性測定器のVITEK[®] 2 (バイオメリュー・ジャパン)を用いて判定を行っている。

8. 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とした生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、個人情報保護に最大限留意したうえで、当院の倫理審査委員会の承認(承認番号:143)を得て実施した。

II. 結果

1. MRCNS感染症に対するVCM治療の結果

対象患者35症例のうち、治療有効の基準を満たしたものは20症例(以下、有効群)、満たさなかったものは15症例(以下、無効群)であった。有効群と無効群の患者背景とVCM投与データの比較をTable 1に示す。担当既往の有無、糖尿病既往の有無、1カ月以上の継続した副腎皮質ステロイド製剤投与の有無は、治療の有効性との関連は認められなかった。一方、35症例中、中心静脈カテーテル(central venous catheter, CVC)が挿入されていた30症例でみると、CVC抜去は有効群18症例中14症例、無効群12症例中4症例で、有効群で有意にCVC抜去が行われていた($p=0.032$)。治療開始後の血液培養の陰性化確認は、有効群20症例中11症例、無効群15症例中11症例で行われていた。血液培養からMRCNSが再検出していた症例は、無効群で5例だったが、全例、治療期間中の血液培養再検査で陰性化していた。VCMの定常状態トラフ血中濃度の中央値は有効群15.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、無効群12.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、有効群が有意に高値であった($p=0.042$)。抗菌薬治療期間の中央値は、有効群12.0日、無効群14.0日と統計的な有意差が認められなかったが($p=0.111$)、VCM投与開始30日後の生存には有意な差が認められた($p < 0.001$)。

2. VCM MIC値と治療の有効性との関係

対象患者をMIC 1以下群(MIC 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が3症例、MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が15症例)とMIC 2群(17症例)の2群に分けて比較した(Table 2)。患者背景、VCM開始投与量、VCMの定常状態トラフ血中濃度において両群で有意な差は認められなかった。AUC₂₄/MICは両群に有意な差が認められたが($p < 0.001$)、抗菌薬治療期間の中央値は、MIC 1以下群11.5日、MIC 2群14.0日と統計的な有意差が認められなかった($p=0.078$)。また、VCM投与開始

Table 1. Comparison of patient characteristics between therapeutic effective and ineffective groups

	Effective (n = 20)	Ineffective (n = 15)	p value
Sex (male/female)	5/15	8/7	0.157 ^{b)}
Age (years)	81 (53-103)	81 (63-93)	0.960 ^{c)}
Body weight (kg)	47.1 (23.4-83.6)	42.2 (29.7-64.9)	0.271 ^{c)}
Scr (mg/dL)	0.63 (0.35-6.45)	0.67 (0.34-4.98)	0.641 ^{c)}
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	74.5 (6.0-132.0)	85.0 (10.0-138.0)	0.934 ^{c)}
WBC (/μL)	7,245 (230-18,300)	7,800 (430-18,590)	0.764 ^{c)}
CRP (mg/dL)	10.3 (0.3-28.66)	8.3 (1.7-39.9)	0.876 ^{c)}
Malignancy ^{a)}	7/13	4/11	0.721 ^{b)}
Diabetes mellitus ^{a)}	4/16	1/14	0.365 ^{b)}
Steroid administration ^{a)}	2/18	1/14	1.000 ^{b)}
Central venous catheter ^{a)}	18/2	12/3	0.631 ^{b)}
Catheter removal ^{a)} (30 patients with indwelling central venous catheter)	14/4	4/8	0.032 ^{b)}
VCM MIC (MIC 1 μg/mL or less/MIC 2 μg/mL)	11/9	7/8	0.738 ^{b)}
VCM daily dose (mg/kg/day)	27.0 (11.5-49.5)	18.2 (10.6-45.6)	0.202 ^{c)}
VCM trough concentration (μg/mL)	15.2 (8.6-26.4)	12.9 (7.2-19.5)	0.042 ^{c)}
Days of TDM blood withdrawal (days)	6.0 (4.0-18.0)	6.0 (4.0-13.0)	0.950 ^{c)}
AUC ₂₄ /MIC	307 (198-608)	304 (137-896)	0.494 ^{c)}
Duration of therapy (days)	12.0 (3.0-28.0)	14.0 (6.0-22.0)	0.111 ^{c)}
Survival at 30 days after VCM initiation ^{a)} (survival/death)	20/0	7/8	<0.001 ^{b)}

median (min-max)

VCM: vancomycin, Scr: serum creatinine, eGFR: estimated glomerular filtration rate, WBC: white blood cell count, CRP: C-reactive protein, VCM MIC: minimum inhibitory concentration of VCM, TDM: therapeutic drug monitoring AUC₂₄/MIC = area under the blood concentration time curve at 24 hours after the start of VCM administration/MIC value of VCM for MRCNS

^{a)}: yes/no, ^{b)}: Fisher exact test, ^{c)}: Mann-Whitney U-test

30日後の生存、VCM治療の有効性についても両群において有意な差は認められなかった(p=1.000, p=0.738)。

3. VCM治療の有効性に関連した因子の解析

Table 1における有効群と無効群で有意な差が認められたVCMの定常状態トラフ血中濃度とCVC抜去、VCMのMIC値2群(MIC 1以下群とMIC 2群)についてロジスティック回帰分析を行った結果、VCMの定常状態トラフ血中濃度、CVC抜去は統計学的に有意な治療有効の独立した因子で、そのp値(オッズ比)はそれぞれp=0.043(1.360), p=0.013(0.037)であった(Table 3)。しかし、VCM MIC値については治療有効の因子として認められなかった[p=0.341(0.346)]。

4. ROC曲線におけるカットオフ値の算出

VCMの定常状態トラフ血中濃度について治療有効の有無を分けるカットオフ値をROC解析により算出したところ、10.2 μg/mL(感度:0.467, 特異度:0.933, ROC_AUC:0.718)であった(Fig. 1)。

III. 考察

MRCNSは医療関連感染症の主な原因菌の一つとされ、血流感染症においては30%以上を占める最も多い原因菌である^{12,13)}。本研究ではMRCNSによるカテーテル関連血流感染症に対するVCMの治療について、定常状態トラフ血中濃度の目標値やMRCNSのVCM MIC値が治療効果に与える影響について検討を行った。

MRCNSはMRSAに比べて病原性が低い菌であるが、免疫能が低下した患者ほどMRCNSによる感染症が成立しやすいと考えられている¹⁴⁾。大島らも、MRCNSに対するVCMの治療効果について好中球減少患者での検討が必要だと報告している⁷⁾。本研究では好中球数の欠損データが多く検討できていないが、白血球数では両群で差が認められなかった(p=0.764, Table 1)。なお、本研究の対象者に白血球数1,000/μL以下の症例が5症例あったが、全例治療有効であり、この5症例に限り白血球の減少はVCMの治療効果に影響していないと考えられた。患者の免疫能に影響を与える背景の違いとして、担

Table 2. Comparison of the patient characteristics by VCM MIC value

	MIC 1 $\mu\text{g/mL}$ or less (n = 18)	MIC 2 $\mu\text{g/mL}$ (n = 17)	p value
Sex (male/female)	7/11	6/11	1.000 ^{b)}
Age (years)	78 (53-103)	81 (60-101)	0.691 ^{c)}
Body weight (kg)	49.3 (31.2-83.6)	42.0 (23.4-73.1)	0.121 ^{c)}
Scr (mg/dL)	0.64 (0.34-6.45)	0.64 (0.35-4.98)	0.831 ^{c)}
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	71.5 (6.0-138.0)	78.0 (10.0-128.0)	0.908 ^{c)}
WBC (/ μL)	7,225 (230-15,800)	7,800 (280-18,590)	0.198 ^{c)}
CRP (mg/dL)	8.33 (0.30-39.92)	9.69 (0.90-28.66)	0.744 ^{c)}
Malignancy ^{a)}	7/11	4/13	0.471 ^{b)}
Diabetes mellitus ^{a)}	3/15	2/15	1.000 ^{b)}
Steroid administration ^{a)}	3/15	0/17	0.229 ^{b)}
Central venous catheter ^{a)}	15/3	15/2	1.000 ^{b)}
Catheter removal ^{a)} (30 patients with indwelling central venous catheter)	8/7	10/5	0.727 ^{b)}
VCM daily dose (mg/kg/day)	27.0 (10.6-45.6)	23.7 (11.1-49.5)	0.857 ^{c)}
Days of TDM blood withdrawal (days)	6.5 (4.0-13.0)	6.0 (4.0-18.0)	0.629 ^{c)}
VCM trough concentration ($\mu\text{g/mL}$)	11.3 (8.6-26.4)	15.1 (7.2-21.9)	0.145 ^{c)}
AUC ₂₄ /MIC	457 (307-896)	247 (137-504)	<0.001 ^{c)}
Duration of therapy (days)	11.5 (3.0-22.0)	14.0 (6.0-28.0)	0.078 ^{c)}
Survival at 30 days after VCM initiation ^{a)} (survival/death)	14/4	13/4	1.000 ^{b)}
Effectiveness of VCM treatment ^{a)} (effective/ineffective)	11/7	9/8	0.738 ^{b)}

median (min-max)

VCM: vancomycin, Scr: serum creatinine, eGFR: estimated glomerular filtration rate, WBC: white blood cell count, CRP: C-reactive protein, VCM MIC: minimum inhibitory concentration of VCM, TDM: therapeutic drug monitoring AUC₂₄/MIC = area under the blood concentration time curve at 24 hours after the start of VCM administration/MIC value of VCM for MRCNS

a): yes/no, b): Fisher exact test, c): Mann-Whitney U-test

Table 3. Logistic regression analysis to identify factors related to the efficacy of VCM treatment

	Odds ratio	95% confidence interval	p value
VCM trough concentration ($\mu\text{g/mL}$)	1.360	1.010-1.830	0.043
Catheter removal ^{a)}	0.037	0.003-0.497	0.013
VCM MIC (MIC 1 $\mu\text{g/mL}$ or less/MIC 2 $\mu\text{g/mL}$)	0.346	0.039-3.070	0.341

VCM: vancomycin, VCM MIC: minimum inhibitory concentration of VCM

a): 30 patients with indwelling central venous catheter

がん、糖尿病、ステロイド投与の有無について検討を行ったが、両群に差は認められなかった (Table 1)。

本研究の治療開始後30日での死亡率は、22.8% (35例中8例)であり、Yamadaら¹⁵⁾のCNS菌血症における4.3%よりも高かった。理由としては、4例 (63~76歳)は担がん患者の終末期であり、CNS菌血症治療終了後に死亡していたこと、非担がんである4例 (85~92歳)は、重症肺炎2例、腸間膜動脈閉塞症でカテコラミンの投与を受けていた1例、中心静脈ポート感染1例で、重症病態を含んでいたためであると考えられた。一方、死亡した8例は、治療期間中の解熱が得られていないため、VCM治

療評価を無効に分類した。

本研究ではMRCNS感染症に対するVCM治療の有効性についてMIC 1以下群、MIC 2群の2群を比較検討した。AUC₂₄/MICに有意な差 (p<0.001)が認められ、抗菌薬治療期間について、MIC 2群がMIC 1以下群より長い傾向を示した [14.0日 vs. 11.5日 (中央値)] (p=0.078)。本研究は対象症例数が不足しており、プロペンシティスコアマッチングのような対象患者の背景をそろえた解析を行うことができていない。そのため単変量解析で有意差のあった項目である「CVC抜去」や「VCM定常状態トラフ血中濃度」に「MIC値」別の治療効果が影響を受けている可能性を検討するため、多変量解析

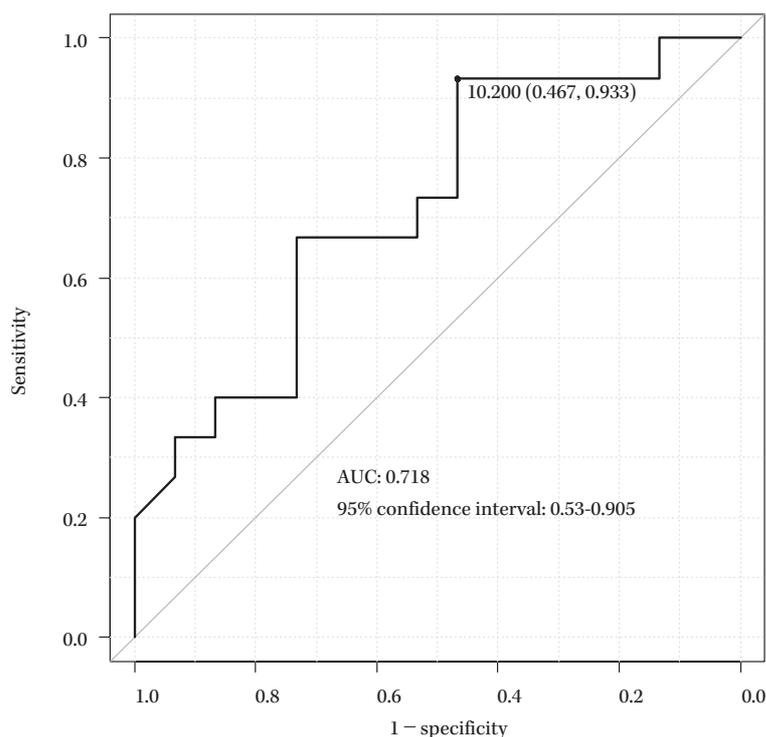


Fig. 1. ROC curve for effective concentration of VCM
 VCM: vancomycin, ROC: receiver operating characteristic, AUC: area under the blood concentration time curve

で「MIC 値」を因子として投入した。しかし、VCM の MIC 値と VCM 治療の有効性に有意差は認められなかった。

MRSA に対する VCM MIC 値が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の場合、VCM の有効性にかかわる PK/PD パラメータである $\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ を 400 以上にすることが困難なため、抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版では VCM から他剤への切り替えを考慮することと記載されている⁹⁾。大島らは、MRCNS における VCM の MIC 値 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ をカットオフ値として 2 群に分けた治療効果を検討しており、MIC 値 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の低感受性株で抗菌薬治療期間が有意に長かったと報告している⁷⁾。また、友山らは整形外科領域の MRCNS 感染において、VCM の MIC 値が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の株の分離が多かったため、VCM の使用において個々の菌株の MIC 値に注意する必要があると報告している⁸⁾。本研究の抗菌薬治療期間に有意な差が認められなかった原因として、大島らの報告⁷⁾における MIC 値測定の方法が本研究と異なっていた可能性があること、症例数が少なく検出力不足であったこと、MRCNS の感染源をカテーテル感染のみに

限定したことなどが影響した可能性がある。そのため MRCNS の MIC 値が VCM 治療の臨床効果に影響を与えるかは再検討する必要があると考えられた。

本研究では、ROC 解析による VCM 定常状態トラフ血中濃度は 10.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。竹内らは、MRCNS 菌血症に対する VCM 治療成功のカットオフ値はトラフ値 12.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったと報告している⁴⁾。また、過小投与による治療失敗や耐性菌選択のリスクを考慮してトラフ下限値は 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とすることを提案しており、本研究のカットオフ値と一致する。一方、Wan らは MRCNS を含む非深在性感染症患者に対する VCM 投与において、トラフ血中濃度を 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で管理した群と 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の 2 群で比較した結果、臨床効果および微生物学的転帰に差は認められなかったと報告している³⁾。Wan らの報告と本研究との相違は、本研究では全例が血流感染症であったのに対し、Wan らの研究では血流感染症であった症例は 1 割であったことが考えられる。なお、解析に用いた VCM トラフ血中濃度のデータについて、2 例の透析患者においては、VCM 投与開始後 7 日以上経過した時点 (day

8, day 11)のトラフ血中濃度であり、1日1回投与患者16例のうち、2例が投与開始から4日目のデータであった。そのため、今後は、腎機能正常群と低下群とを2群に分けて検討することが必要であると考えられる。

次に、本研究の有効群では、ロジスティック回帰分析においてCVC抜去の処置が独立したMRCNS治療の有効性に影響を与える因子であった($p=0.013$)。MRCNSは留置されたデバイス上に定着してバイオフィルムを形成するため、カテーテル関連血流感染症の主要な原因菌の一つである。IDSAのガイドライン²⁾やJAID/JSC感染症治療ガイド2019⁶⁾では、カテーテル関連血流感染症治療に対してデバイスの抜去を推奨している。本研究では薬剤投与経路の確保のためカテーテル抜去できなかった症例があり、CVC抜去率は18/30(60%)であった。CVC抜去率が低いにもかかわらず有効性に寄与する因子として抽出されたのは、カテーテル関連血流感染症治療にCVC抜去が重要であるとするガイドラインの記載^{2,6)}を反映している結果と考えられた。

本研究の限界として、症例数が少なくロジスティック回帰分析の因子に投入できる患者背景が限られていたことが挙げられる。本来は、担がん、糖尿病の既往など、免疫能に影響を与える患者背景をそろえた解析を行う必要があると考えられた。また、米国感染症学会などによるコンセンサスガイドライン¹⁶⁾では、バイズ推定においてAUC₂₄評価を行う場合、2ポイント採血が望ましいとされているが、本研究で用いたVCMのAUC₂₄は、「バンコマイシンTDMソフトウェアPAT ver.1.1」¹⁰⁾を用いた1ポイントの結果である。そのため、本研究においては、VCMの治療効果の指標であるAUC₂₄/MIC値は単変量解析の結果、統計的な有意差が認められなかった。

また、本研究では、本邦のガイドライン⁶⁾に記載されている治療期間を逸脱している症例があった。ガイドラインでは、カテーテル抜去した場合5~7日、カテーテル温存した場合14日の治療期間が推奨されている。本研究では治療期間3日の短期投与症例が1例あり、治療開始日に行われたカテーテル抜去後に解熱が得られVCM投与終了となっていた。この1例はVCM投与終了後も感染症の再燃なく退院していた。しかし、血液培養の陰性化確認はされ

ておらず、遠隔部位感染の存在は否定できない。治療期間15日以上症例は8例であった。そのうち3例はVCM治療無効として、daptomycinへの抗菌薬変更が行われていた。また、8例全例で治療期間中のcomputed tomography検査により遠隔部位感染は認めていない。治療期間中に血液培養からMRCNSが再陽性だった症例が5例あったが、全例治療終了までに陰性化していた。3例で経胸壁心臓エコー検査が行われており感染性心内膜炎の合併は除外されている。しかし、他の5例は弁膜症の既往はないが、経胸壁心臓エコー検査が行われておらず、感染性心内膜炎の合併は否定できなかった。感染性心内膜炎の併存は治療期間や治療の有効性に影響を与える因子となるため、経胸壁心臓エコー検査を必要に応じて実施するべきであると考えられた。さらに、当院では、CNSの菌種を同定できていない。CNSは40種類以上の*Staphylococcus*属の総称であり、当院の検査体制では、*S. lugdunensis*以外はすべてCNSとして報告される。CNSはheterogenousな集団であり、集団のすべてのコロニーにおけるMIC値が同一かは不明である¹⁷⁾。そのため、CNSの菌種を同定し、菌種ごとのVCM効果の検討が必要である。

結論として、本研究からMRCNSのカテーテル関連血流感染症に対するVCM治療において、CVC挿入例に対してはカテーテル抜去を行うこと、VCMトラフ濃度を10.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に維持することが治療を成功させる独立した因子である可能性が示された。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) Kloos W E, Bannerman T L: Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7: 117-40
- 2) Mermel L A, Allon M, Bouza E, Craven D E, Flynn P, O'Grady N P, et al: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1-45
- 3) Wan M, Walker S A N, Martin E, Elligsen M, Palmay L, Leis J A: The impact of vancomycin trough concentrations on outcomes in non-deep seated infections: A retrospective cohort study. *BMC Pharmacol Toxicol* 2018; 19: 47
- 4) 竹内祐介, 宮本朋佳, 小林祐一: MRCNS 菌血

- 症患者に対するバンコマイシン治療による臨床的改善およびAKI発症にかかわる因子の検討。日病薬誌 2021; 57: 70-8
- 5) 望月敬浩, 佐藤智明, 冲中敬二, 岸田直樹, 藤田崇宏, 上田晃弘, 他: Coagulase negative *Staphylococcus* (CNS) による catheter-related bloodstream infection (CR-BSI) における vancomycin の有効性・安全性。日化療会誌 2010; 58: 233-8
 - 6) JAID/JSC 感染症治療ガイド委員会 編: JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019, 日本感染症学会, 日本化学療法学会, 東京, 2019; 11-21
 - 7) 大島久美, 繁本憲文, 大毛宏喜, 一戸辰夫: メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌 (MRCNS) による血流感染症の予後にバンコマイシン感受性が与える影響。無菌生物 2016; 46: 95-100
 - 8) 友山瑛人, 小林直実, 稲葉 裕, 川村正樹, 崔賢民, 荏原 茂, 他: 整形外科領域感染において分離された *Staphylococcus* 属の最小発育阻止濃度の検討: 他科分離株との比較。日骨関節感染会誌 2017; 31: 96-101
 - 9) 日本化学療法学会/日本 TDM 学会 抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会 編: 抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版, 日本化学療法学会, 日本 TDM 学会, 東京, 2016; 35-58
 - 10) 日本化学療法学会: バンコマイシン TDM ソフトウェア PAT Practical AUC-guided TDM for vancomycin AUC-guided dosing & monitoring 普及を目指して [cited 2021 May 26] http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/tdm_vancomycin.html
 - 11) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software "EZ" for medical statistics. Bone Marrow Transplant 2013; 48: 452-8
 - 12) Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent S M, Seifert H, Wenzel R P, Edmond M B: Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004; 39: 309-17
 - 13) Richards M J, Edwards J R, Culver D H, Gaynes R P: Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. Crit Care Med 1999; 27: 887-92
 - 14) Becker K, Heilmann C, Peters G: Coagulase-negative staphylococci. Clin Microbiol Rev 2014; 27: 870-926
 - 15) Yamada K, Namikawa H, Fujimoto H, Nakaie K, Takizawa E, Okada Y, et al: Clinical characteristics of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococcal bacteremia in a tertiary hospital. Intern Med 2017; 56: 781-5
 - 16) Rybak M J, Le J, Lodise T P, Levine D P, Bradley J S, Liu C, et al: Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm 2020; 77: 835-64
 - 17) Archer G L, Climo M W: Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 2231-7

Assessment of vancomycin trough concentration and minimum inhibitory concentration on vancomycin treatment for catheter-associated bloodstream infections caused by methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococci*

Taku Ito¹⁾, Jun Ozawa¹⁾, Mayuko Soma¹⁾,
Yoichi Sasaki¹⁾, Ainari Konda²⁾ and Hiroshi Yamamoto³⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Tenshi Hospital, N12-E3-1-1 Higashi-ku, Sapporo, Hokkaido, Japan

²⁾ Faculty of Pharmacy, Hokkaido University of Science

³⁾ Department of Surgery, Tenshi Hospital

Methicillin-resistant coagulase negative *Staphylococci* (MRCNS) infections are one of the most common causes of healthcare-associated infections. Although vancomycin (VCM) is the first-line drug for treatment, few reports have investigated the therapeutic effect of VCM in terms of the VCM minimum inhibitory concentration (MIC) for MRCNS and the target trough blood concentration of VCM. This retrospective study analyzed the patient backgrounds and therapeutic effectiveness of VCM treatment performed for catheter-related bloodstream infections in which MRCNS was detected in blood cultures, dividing the patients into 2 groups according to therapeutic effectiveness. Thirty-five patients were examined: 20 in the therapeutic effective group and 15 in the therapeutic ineffective group. The VCM trough concentration was significantly higher in the therapeutic effective group (median 15.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ vs. 12.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $p=0.042$). The cutoff value for a therapeutically effective VCM trough concentration was calculated to be 10.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ using an ROC analysis. A logistic regression analysis showed that a “steady-state trough blood concentration of VCM” and “central venous catheter removal” were statistically significant independent factors of treatment effectiveness ($p=0.043$ and $p=0.013$, respectively). However, no significant relationship between the VCM MIC for MRCNS and therapeutic effectiveness was seen. Thus, this study suggested 2 factors relevant to the treatment of catheter-related bloodstream infections with MRCNS.