

第30回 関西感染予防ネットワーク例会 2013/9/28

感染対策において、今後の薬剤師の役割とは何か？

～抗菌薬の適正使用への関わりを考える～

社会医療法人生長会 府中病院 薬剤部

小泉 祐一

Antimicrobial stewardship

- 抗菌薬の適正使用管理
- 抗菌薬の適正使用を推進し、耐性菌の出現防止や治療効果を高めることを目標とする手法

「抗菌薬の使用制限」
「介入とフィードバック」

抗菌薬の使用制限

平成24年度診療報酬改定や病院機能評価ver.6において、特別な抗菌薬(カルバペネム系やバンコマイシンなど)の使用状況を把握する仕組みがあるか？



抗菌薬に対して届出制・許可制を実施



処方する主治医は「その抗菌薬が本当に必要な症例かどうかについて熟考する」というのが狙い。
不適切な抗菌薬の使用量を減らせる可能性があり。

Effect of report system for carbapenem antibiotics on the restriction of its use

ABSTRACT

We designed a report system for carbapenem antibiotics at Fuchu Hospital in order to restrict their use. We examined the effect of this system on the number of antibiotic vials used from December 2002 to November 2004 and compared the total amount of antibiotics used before and after the implementation of the system. In our hospital, a large amount of panipenem is used, while the use of imipenem is limited. The antimicrobial use density (AUD) of panipenem decreased significantly from 9.85 to 7.59 due to the introduction of the report system ($p < 0.01$), while that of imipenem decreased from 0.06 to 0.04. Therefore, the introduction of the report system significantly influenced the use of panipenem but not that of imipenem. Following the introduction of the report system, the rate of the occurrence of panipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* decreased from 41.38% to 24.00% ($p < 0.001$), while that of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* decreased from 18.23% to 10.91% ($p < 0.01$). Therefore, we conclude that the introduction of the report system causes an apparent reduction in the occurrence of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

カルバペネム系 抗菌薬 使用報告書

Patient
Number
Name
Date of birth
Sex
Age
Ward
Prescription day

Director	Physician in charge
----------	------------------------

Report on the use of carbapenems

Beginning of use

Check the reason for the use of carbapenems

sepsis

other antibiotics are ineffective

Others ()

Underlying disease ()

Name of infectious disease ()

Clinical symptoms Body temperature _____°C

CRP _____mg/dl

History of antibiotic use

1. g/day / ~ /

2. g/day / ~ /

3. g/day / ~ /

4. g/day / ~ /

Report day: Name of the physician in charge

() ()

Discontinuance of use

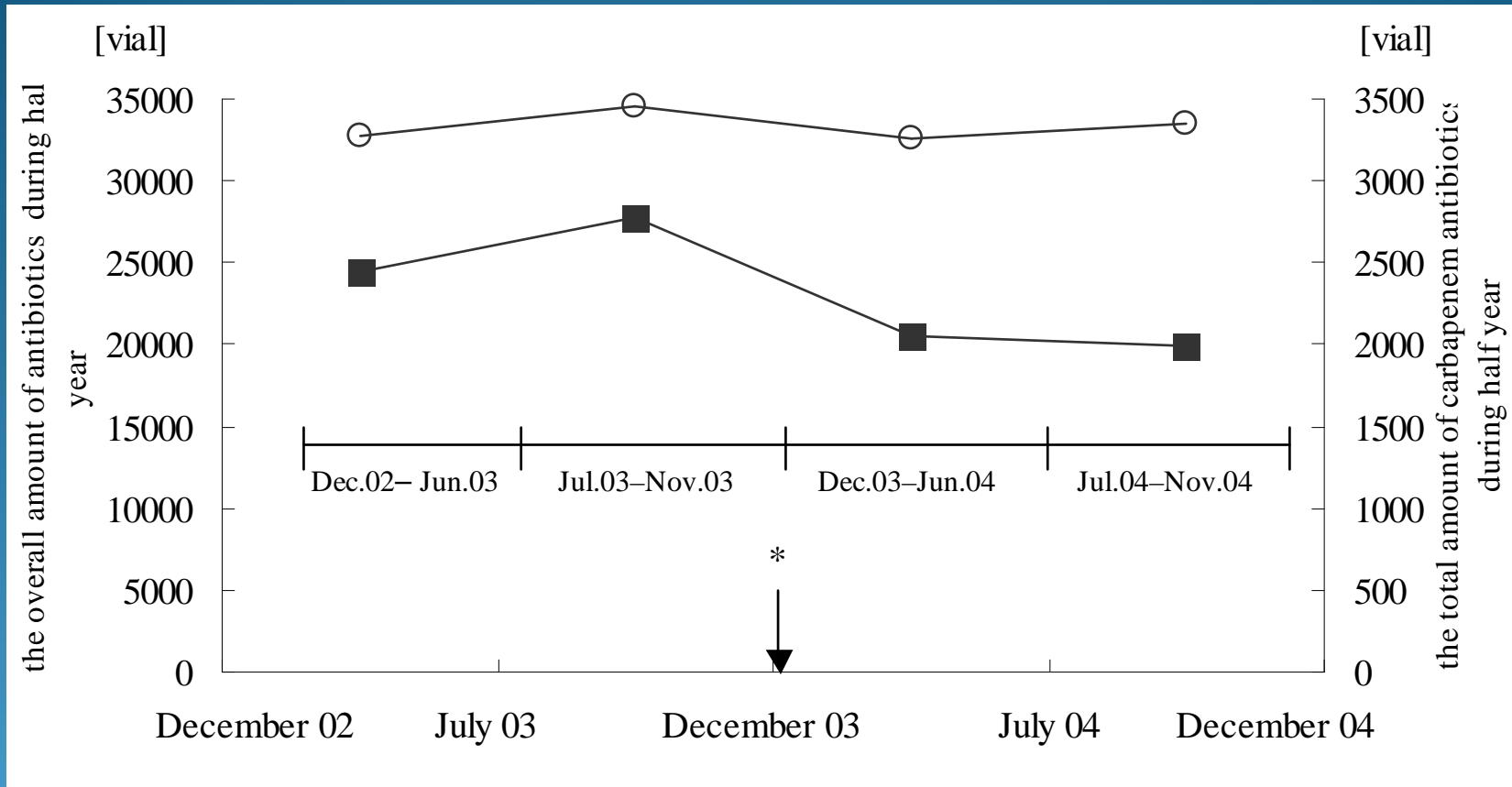
Date of discontinuance of carbapenem use

Report day: Name of the physician in charge

() ()

Please submit the upper part of the form entitled "Beginning of use" to the pharmacy after it has been completed and signed by the Director and the physician. After confirming the receipt of the report, carbapenem antibiotics will be provided to each ward based on the report. Please insert the form between the first page of the patient's clinical record as soon as it is delivered to the ward. Please submit the lower part of the form entitled "Discontinuance of use" to the pharmacy when carbapenem is no longer effective, when medication with another antibiotic has been started, or when the status of the infectious disease has improved.

抗菌薬使用量の推移



The open circle represents the overall amount of antibiotics.

The closed square represents the total amount of carbapenem antibiotics.

An arrow represents the month when for the report system was introduced.

報告書制度導入前後における カルバペネム系抗菌薬のAUDの比較

[1000 patient days]

Antimicrobial use density

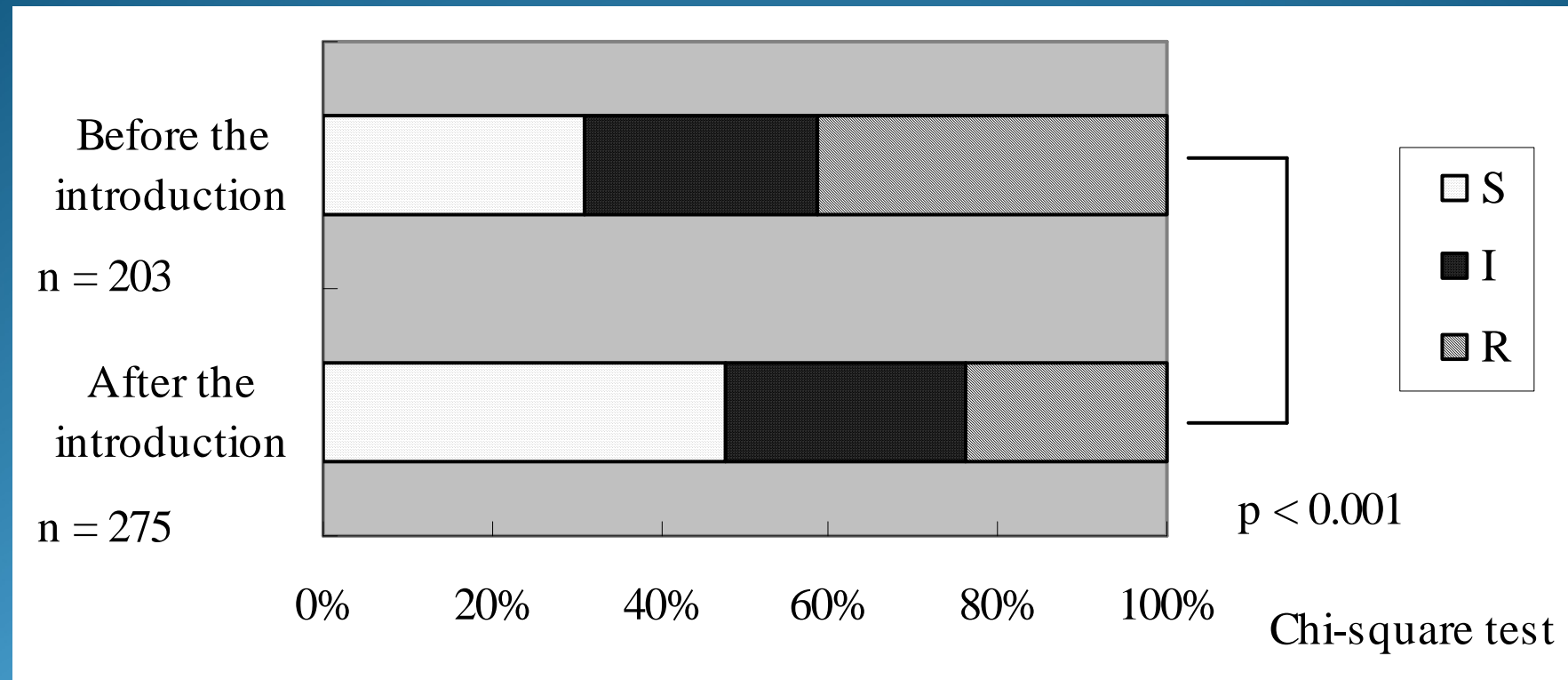
	Before the introduction	After the introduction
■ imipenem	0.06	0.04
□ panipenem	9.85	7.59

Chi-square test

N.S.

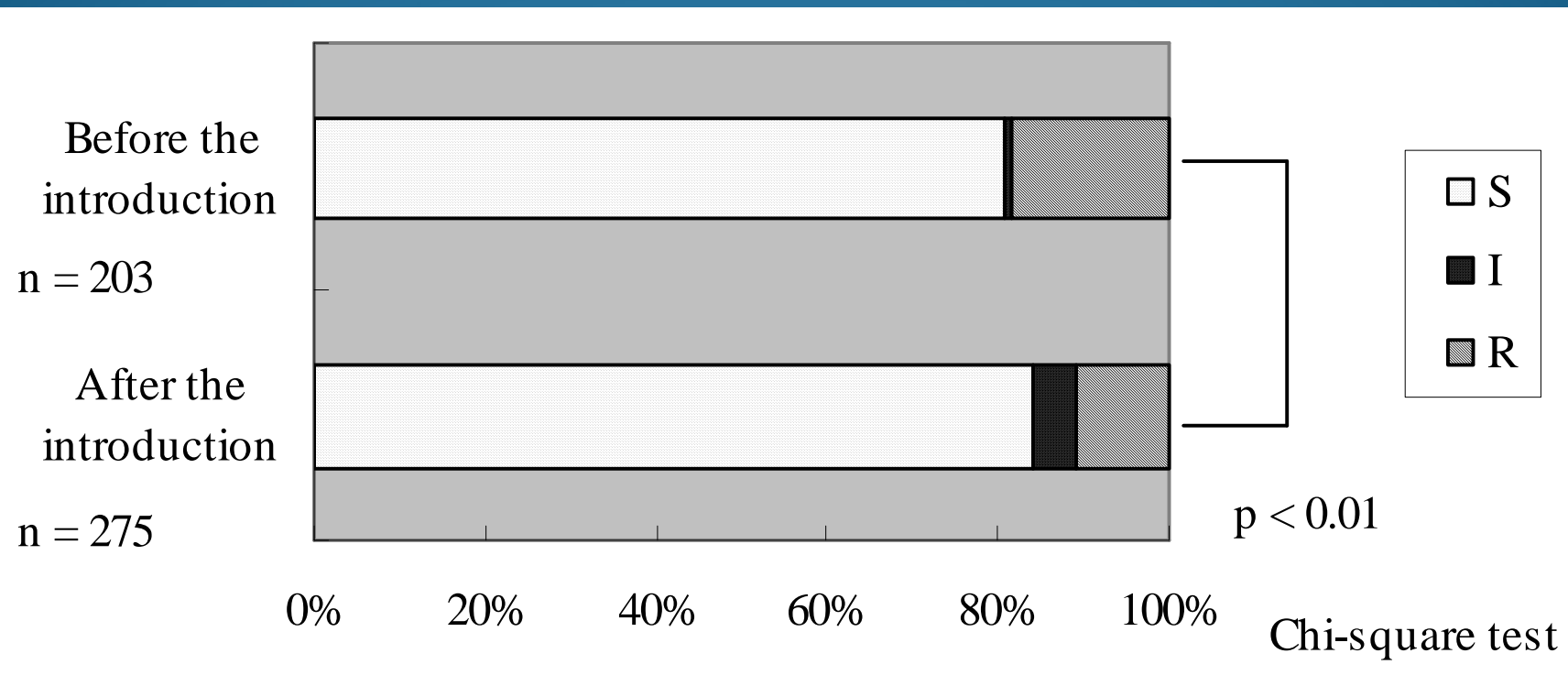
$p < 0.01$

緑膿菌に対するPAPMの感受性の変化



The susceptibility to antibiotics is classified as sensitive (S), resistant (R), and intermediate (I) based on the guidelines proposed by the National Committee for Clinical Laboratory Standards.

緑膿菌に対するIPMの感受性の変化



The susceptibility to antibiotics is classified as sensitive (S), resistant (R), and intermediate (I) based on the guidelines proposed by the National Committee for Clinical Laboratory Standards.

介入とフィードバック

ICTには医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師
が構成員として入っていることが必須



抗菌薬の選択、用法、用量、感染臓器、起因菌
などをチェック



必要に応じて主治医へフィードバック

PK / PD

PK (*Pharmacokinetics*)

薬物動態 (吸収、分布、代謝、排泄)

BC, C_{max}, AUC

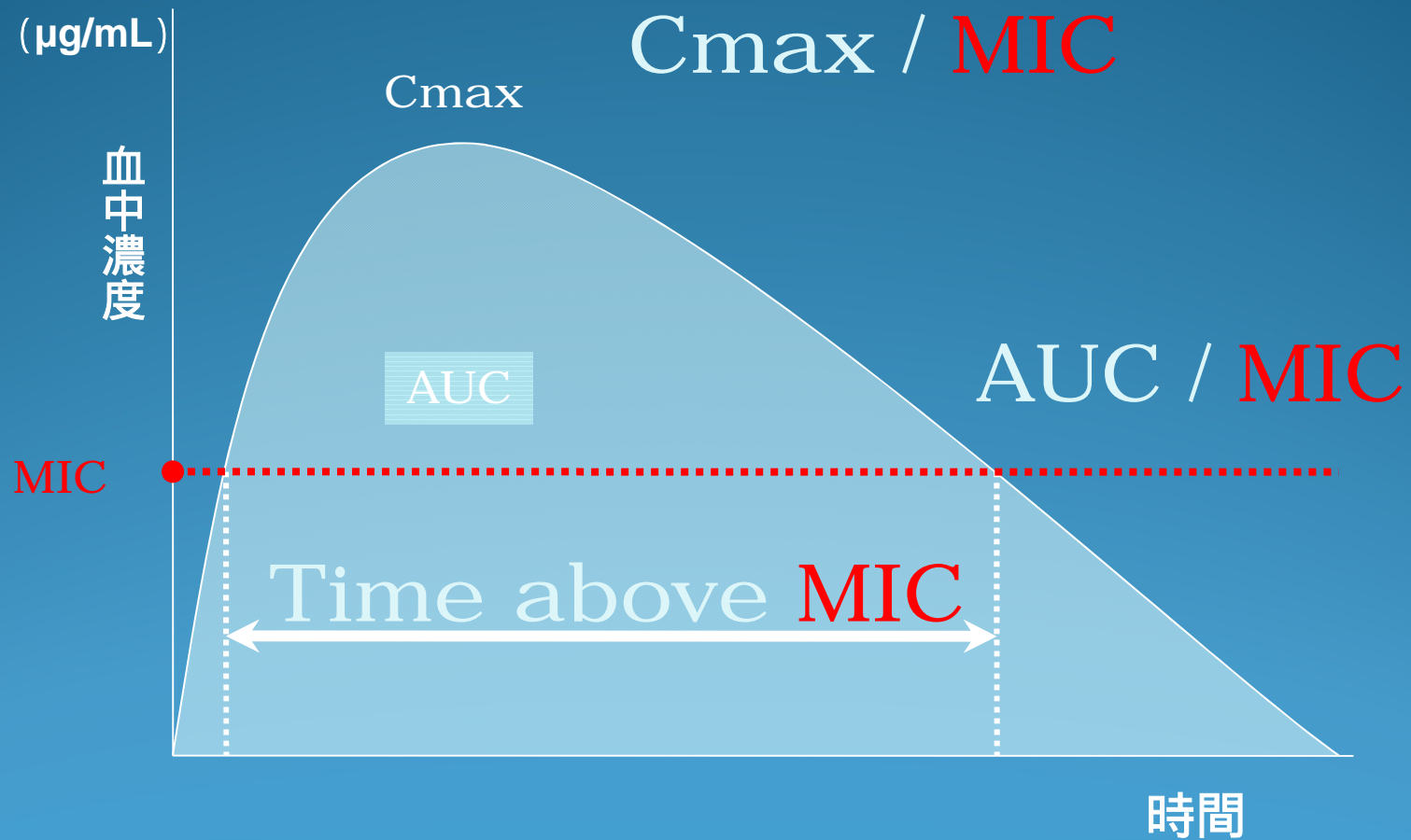
PD (*Pharmacodynamics*)

生体内における薬物の作用

抗菌薬

MIC

PK / PD parameters



抗菌薬のPK/PDパラメータ

	Cmax/MIC	AUC/MIC	Time above MIC
抗菌薬	アミノグリコシド系 ニューキノロン系	ケトライド系 ニューキノロン系 アジスロマイシン リネゾリド	セフェム系 ペニシリン系 カルバペネム系 マクロライド系
殺菌様式	濃度依存性	濃度依存性	時間依存性
治療目標	菌と高濃度で接触	菌と高濃度で接触	菌と長時間接触

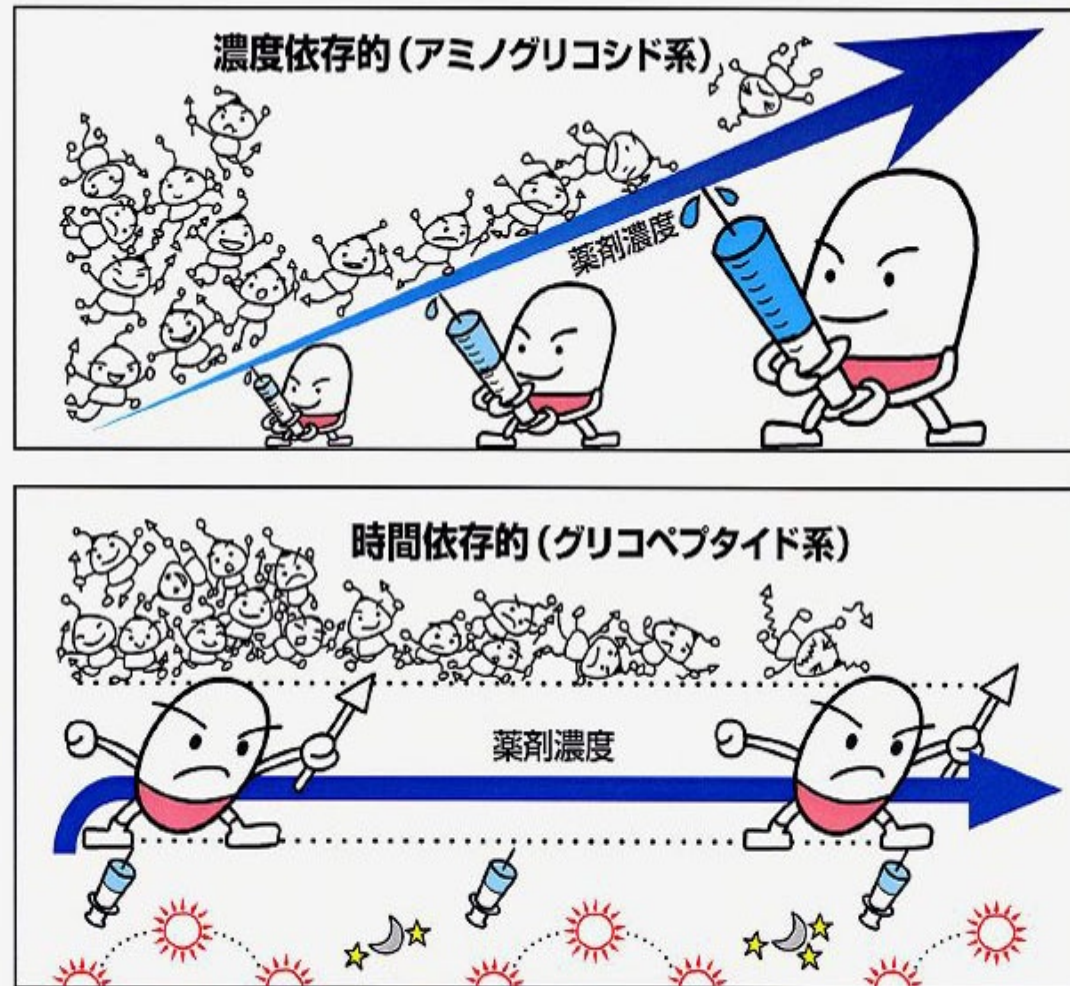
Drusano & Craig. : J Chemother : 9 : 38-44, 1997

Drusano et al. : Clin Microbiol Infect : 4(S-2) : S27-S41, 1998

Vesga et al. : 37th ICAAC, 1997

Nicolau D. P. : 日本化学療法学会雑誌 51(8) : 515-516, 2003 一部改変

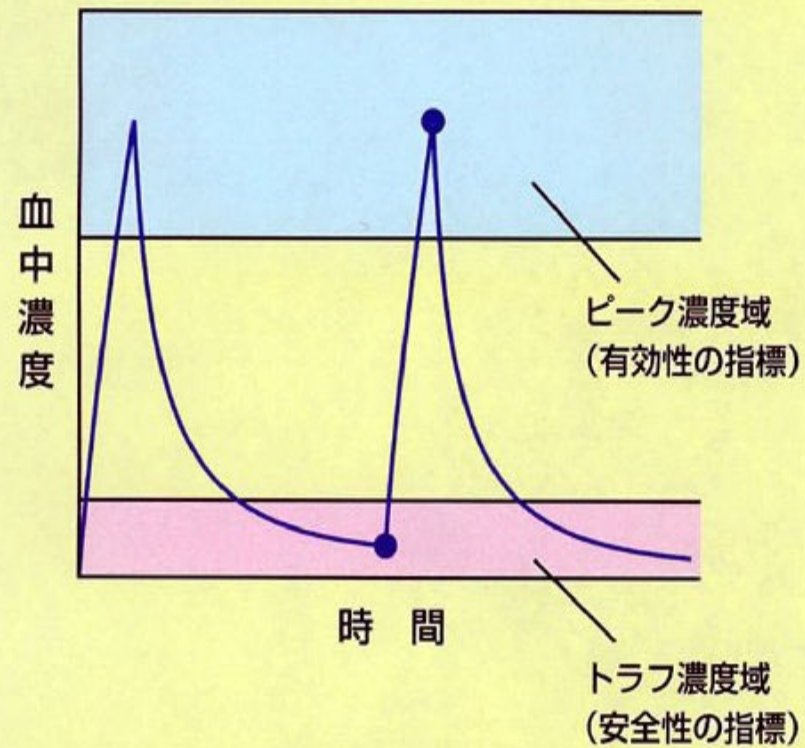
抗MRSA薬の殺菌作用



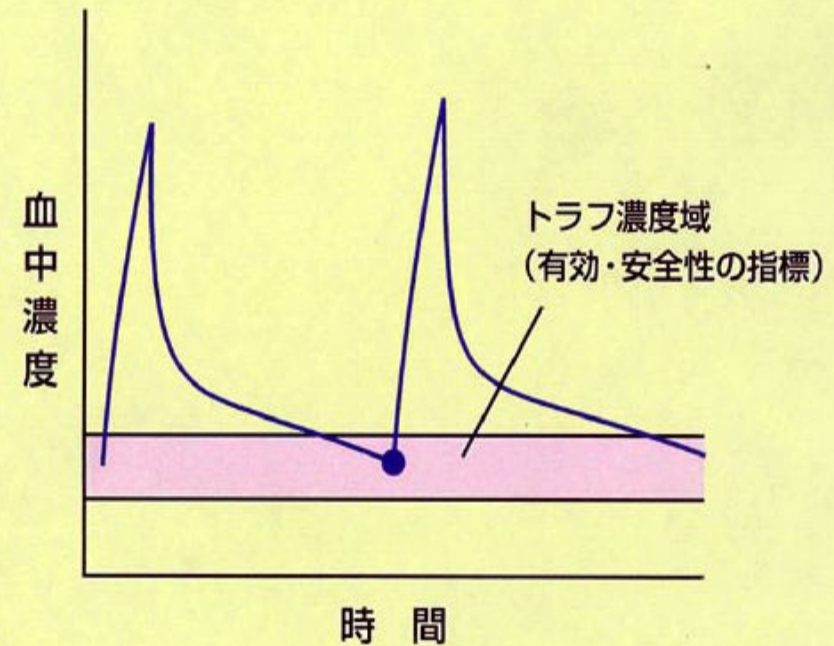
清水 喜八郎ほか：TDM物語 (Therapeutic Drug Monitoring) 2000.

抗菌薬の体内動態

アミノグリコシド系の場合



グリコペプチド系の場合

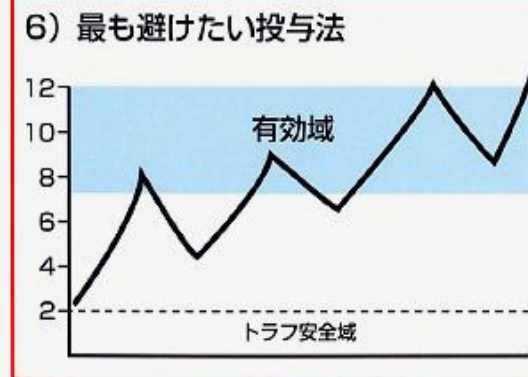
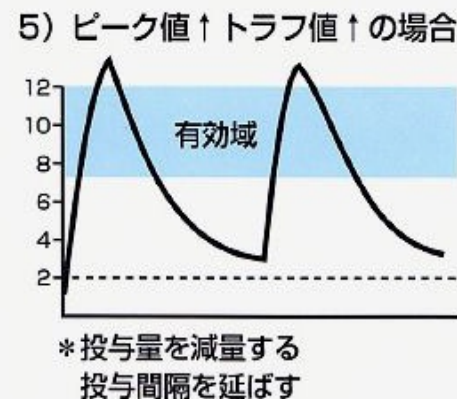
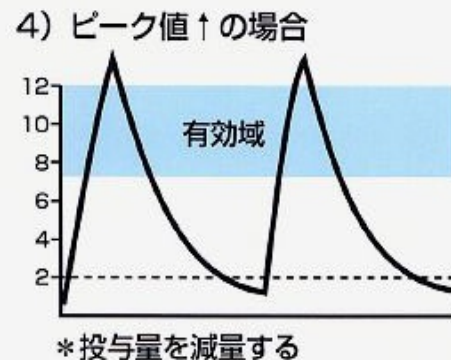
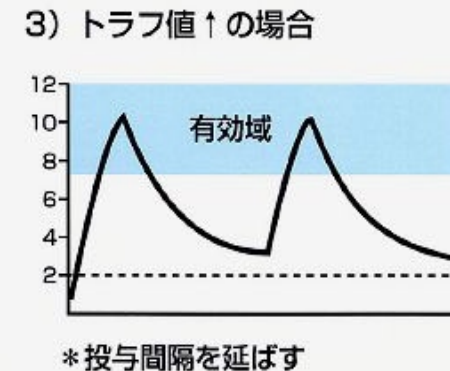
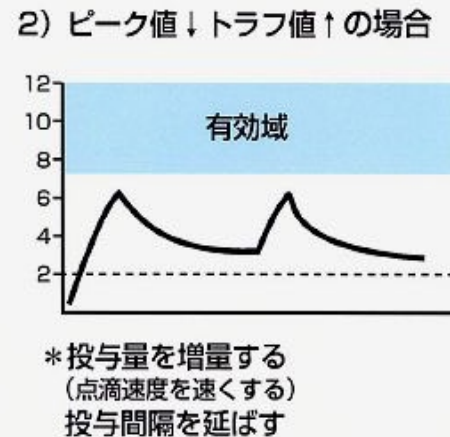
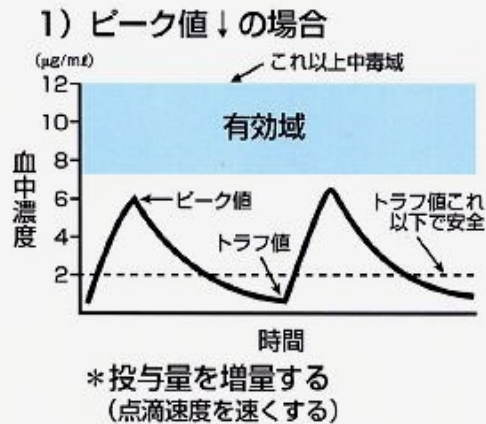


抗MRSA薬のピーク値とトラフ値

	アルベカシン	バンコマイシン	テイコプラニン
ピーク値 ($\mu\text{g/mL}$)	12~7	40~25	40~25
トラフ値 ($\mu\text{g/mL}$)	2	10	15~10

清水 喜八郎ほか：TDM物語（Therapeutic Drug Monitoring）2000.

TDMを利用した投与法再設計の考え方

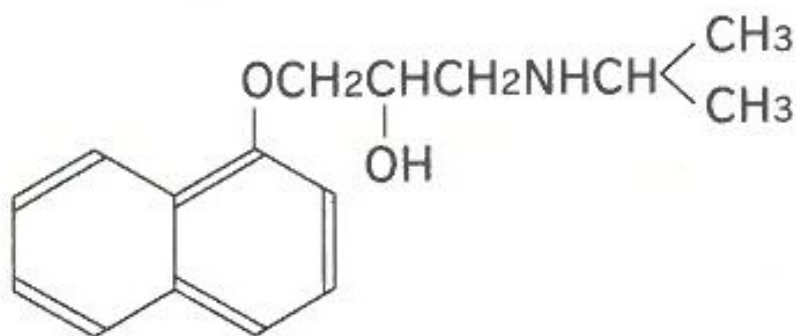


清水 喜八郎ほか：TDM物語（Therapeutic Drug Monitoring）2000.

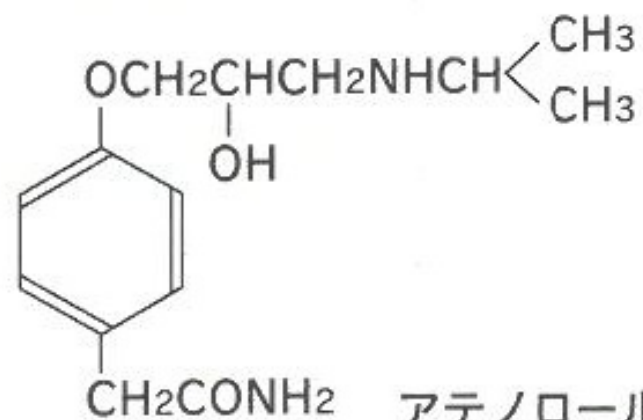
腎不全患者の 薬物療法の注意点

～抗菌薬の適正量を求めるには
どのようにすればいいのか？～

プロプラノロールとアテノロールの違い



プロプラノロール



アテノロール



各種β遮断薬のn - オクタノール / 水(pH7.4) 分配係数



成分名	商品名	n - オクタノール / 水(pH7.4) 分配係数
カルベシロール	アーチスト	184(pH7.1)
プロプラノロール	インテラル	20.2
ラベタロール	トランデート	11.5
アルプレノロール	アプロハール	3.27
オキシプレノール	トラサコール	2.28
ビスプロロール	メインテート	1.09
メトプロロール	セロケン	0.98
ピントロール	カルビスケン	0.82
アセブトロール	アセタノール	0.7
ブニトロロール	ベトリロール	0.16(pH6.8)
セリプロロール	セレクトール	0.23
ナドロール	ナディック	0.07
アテノロール	テノミン	0.02



腎不全患者の投与設計について

CCrを用いた投与設計

CCrを用いた投与設計



クレアチンクリアランス (CCr) とは？

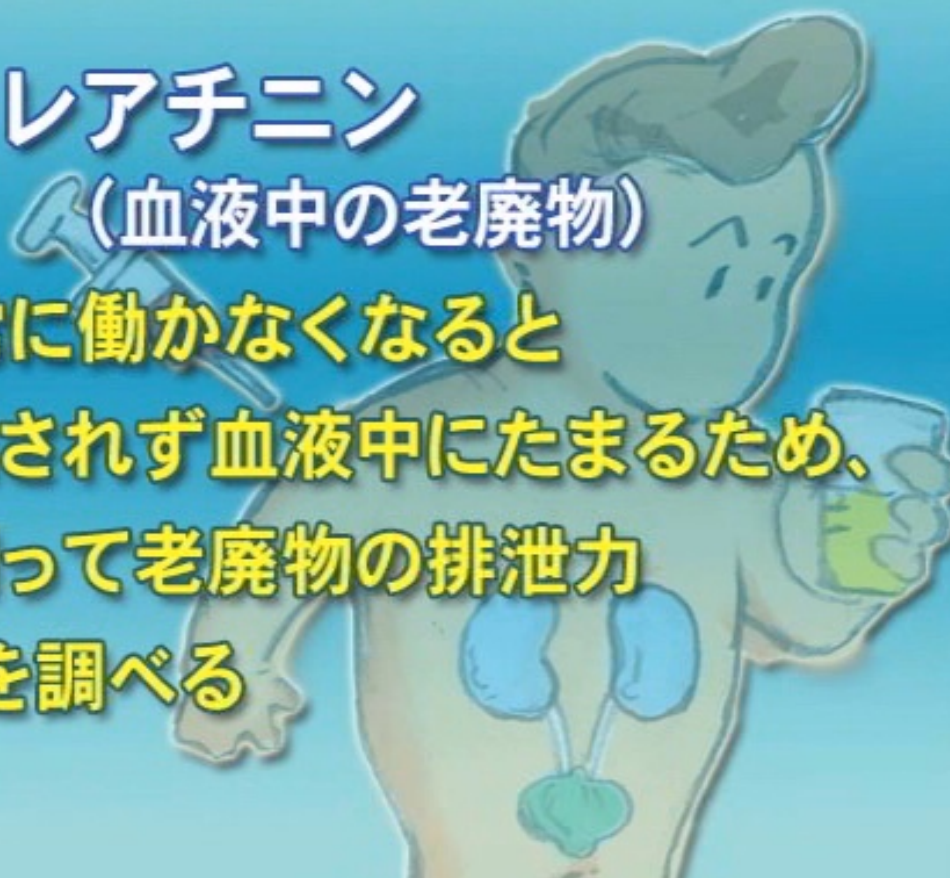
- 血中と尿中のクレアチン量を比較して、どれだけクレアチンが排泄されたかを検査するものです。
- Ccrは、通常24時間の蓄尿を使い検査します。同時に採血し、両方のCRE量を検査して、次の計算式を使って求めます。
- $$\left[\frac{\text{尿中CRE(mg/dl)} \times \text{蓄尿量(ml/min)}}{\text{血清CRE(mg/dl)}} \right] \times \left[\frac{1.73}{\text{体表面積(m}^2\text{)}} \right]$$
- 男性...90 ~ 120ml/min
- 女性...80 ~ 110ml/min



血液検査

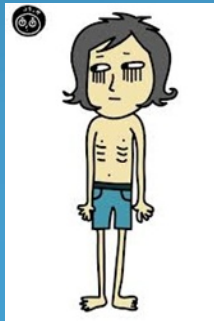
- 血清クレアチニン
(血液中の老廃物)

腎臓が正常に働かなくなると
尿中に排出されず血液中にたまるため、
その量を測って老廃物の排泄力
(腎機能)を調べる



クレアチニンとは？？

クレアチニンとは、筋肉運動のエネルギーとして代謝される「クレアチン」の代謝後に残る老廃物のことです。



BUNとは？？

- 尿素窒素とは、血液中に含まれる尿素です。
- 尿素は、体内で蛋白質が分解されてできる最終代謝産物です。
- 蛋白質は、体内で分解されるとアンモニアが発生します。
- このアンモニアは、人体には有毒なため、肝臓で代謝されて、無毒な尿素になります。
- 尿素は腎が主な排泄経路



Cockcroft-Gaultの式

男性: $C_{cr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$

女性: $C_{cr} = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$



腎不全患者の投与設計は難しい！



腎不全患者の投与設計は難しい。そのわけは、

腎から排泄されることによって消失する薬物は、腎機能が同じなら至適投与量の個人差が少ないこと。

腎機能を表す糸球体濾過率GFRはクレアチニンクリアランスあるいは血清クレアチニン値でほぼ代用できること。2点によって説明できる。

一方、肝で消失する薬物は代謝能力の個人差による影響を受けやすい。このことは肝の代謝能力が肝血流量だけでなく、薬物代謝酵素にも依存していることによると考えられる。そして、各個人の代謝能力を的確に表すマーカーは残念ながらない。

CCrを求めてみよう！

49歳男性、身長155cm、体重50kg、
血清Cr値は1.8mg/dLである。



肥満患者に注意！

肥満患者は理想体重 (IBW) を用いるべき！



男性 $IBW(kg) = 50 + (\text{身長}cm - 152.4) \times 0.89$

女性 $IBW(kg) = 45 + (\text{身長}cm - 152.4) \times 0.89$



適正量を求めてみよう！(1)

ゾビラックス錠(400mg) 10錠 分5 7日分

帯状疱疹と診断

60歳女性、身長150cm、体重45kg、
血清Cr値は1.5mg/dLである。



適正量を求めてみよう！(2)

クラビット錠(250mg) 2錠 分1 7日分

感染症治療

80歳女性、身長150cm、体重40kg、
血清Cr値は0.3mg/dLである。



腎機能の評価法

eGFRについて

eGFR (推算GFR)

GFR推算式は簡易法であり、75%の症例が実測GFR \pm 30%の範囲に入る程度の正確度である。より正確な腎機能評価を要する場合には、イヌリンクリアランスやクレアチニンクリアランス検査を行うことが望ましい。小児の腎機能評価には、日本人のGFR推算式は使用しない。

GFR推算式では体表面積が1.73m²の標準的な体型(170cm, 63kg)に補正した場合のGFR(mL/min/1.73m²)が算出される。

投薬量の設定など、患者個々のeGFRが必要な場合は、体表面積(BSA)補正をしないで評価する必要がある。

体表面積を補正しないeGFR = eGFR \times BSA / 1.73

慢性腎臓病患者の投与設計

Point !

腎不全患者の至適投与量・投与間隔は患者の腎機能(クレアチニンクリアランスまたは血清クレアチニン値)と薬物の活性体(ほとんどの場合親化合物)の尿中排泄率によって算出することができる。

薬物の尿中未変化体排泄率および患者の腎機能から、至適投与量を求めるのに、Giusti-Hayton法がある。

< Giusti-Hayton法 >

$$\text{投与補正係数}(R) = 1 - \text{尿中排泄率} \times (1 - \text{腎不全患者のCLCr}/100)$$

(ただし、CLCrは患者のクレアチニンクリアランスを示し、正常値を100mL/minとしている。)

腎障害患者への投与量 = 常用量 \times Rにより投与間隔を変えずに1回投与量を減量する方法と、投与間隔 = 通常投与間隔 \times 1 / Rの式によって1回投与量を変えず投与間隔のみを延長する方法がある。

ただし、Giusti-Hayton法は、1)尿中排泄率が信頼できるデータでないと正確な投与設計は不可能である。 2)親化合物以外にも活性代謝物がある薬物では利用しにくいこと 3)腎障害時に腎外クリアランスと分布容積が変化しないと過程したときに成立することに留意する必要がある。

今後の薬剤師の方向性

感染症専門医もしくは感染症トレーニングを受けた薬剤師による処方医への介入・フィードバックにより不適切な抗菌薬使用が減少する

薬剤師本来の専門領域を極める！

チーム医療につながる！