

バンコマイシン塩酸塩の初期投与設計に対する血中濃度の評価

鈴木 絢子¹⁾・田中 広紀²⁾・並木美加子^{1,3)}
池田 裕一³⁾・向後 麻里⁴⁾・佐々木忠徳²⁾

Impact of Trough Concentration for Vancomycin Therapy with Initial Dosage

Ayako SUZUKI¹⁾, Hironori TANAKA²⁾, Mikako NAMIKI^{1,3)},
Hirokazu IKEDA³⁾, Mari KOGO⁴⁾ and Tadanori SASAKI²⁾

¹⁾Department of Pharmacy, Showa University Fujigaoka Hospital, ²⁾Hospital Pharmaceutics, Showa University School of Pharmacy,

³⁾Department of Infection Control Team, Showa University Fujigaoka Hospital,

⁴⁾Division of Pharmacotherapeutics Department of Clinical Pharmacy, Showa University School of Pharmacy

(2016年11月28日受付・2017年6月22日受理)

要 旨

バンコマイシン塩酸塩 (VCM) は薬物血中濃度モニタリング (TDM) が必要な抗菌薬である。今回、抗菌薬適正使用プログラム推進のため、体重とクレアチニンクリアランス (Ccr) から VCM の初期投与設計を行い、有用性を検討した。2013年6月～2015年7月に昭和大学藤が丘病院にて初期投与設計を行った実施群と非実施群に分けて後方視的に検討した。さらに2016年にガイドライン改訂版が発刊されたため、推定腎糸球体濾過率 (eGFR) を算出しトラフ値を比較した。

211例の対象患者のうち初期投与設計実施群は120例 (56.9%) であった。両群のトラフ到達度に差が認められ ($p < 0.001$)、10～15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に到達したのは実施群 42.5%、非実施群 14.2% であった。用量変更を要した患者はそれぞれ 30.8%、56.0% で実施群で有意に少なかった ($p < 0.001$)。ガイドライン改訂版に該当した43例のうちトラフ値が10～15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に到達した患者は27.9% であった。eGFR 80 mL/分/1.73 m^2 以上の患者における負荷投与群と非負荷投与群の到達度に差が認められ ($p = 0.005$)、非負荷投与群における10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の患者は63.5% であった。

体重と Ccr による初期投与設計は簡便であり、有用性が確認できた。また腎機能が良好な場合に特に初回負荷投与の重要性が示唆された。

Key words : バンコマイシン塩酸塩, 抗菌薬適正使用プログラム, 負荷投与, 治療薬物血中濃度

はじめに

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA) は医療関連感染の主要な原因菌の1つである¹⁾。薬剤耐性菌が増加する一方、新たな抗菌薬の開発は減少傾向にあり、国際社会でも大きな課題となっている。薬剤耐性 (Antimicrobial resistance : AMR) 対策アクションプランでも、抗微生物薬の適正使用が課題となっており、特に黄色ブドウ球菌の

耐性化率は2014年に51%と高率であるため2020年までに20%以下にすることを目標に掲げている²⁾。また、AMR対策アクションプランは抗菌薬適正使用プログラム (Antimicrobial Stewardship Program : ASP) の一環であり、抗MRSA薬の適正使用を推進することは急務である。

バンコマイシン塩酸塩 (vancomycin hydrochloride : VCM) はMRSAに対する治療薬として汎用されている。原因菌が同定されてから治療に用いられる他、初期治療にも経験的に用いられる。VCMは有効血中濃度域が狭く、腎臓より未変化体で排泄されることから、Pharmacokinetics / Pharmacodynamics (PK/PD) の特性に基

¹⁾昭和大学藤が丘病院薬局, ²⁾昭和大学薬学部病院薬剤学講座, ³⁾昭和大学藤が丘病院感染管理室, ⁴⁾昭和大学薬学部臨床薬学講座薬物治療学部門

づいた投与設計を行い、治療薬物血中濃度モニタリング (therapeutic drug monitoring : TDM) を実施する必要性が指摘されている³⁾。

日本化学療法学会と日本 TDM 学会による 2012 年発刊の「抗菌薬 TDM ガイドライン (以下, ガイドライン)⁴⁾」では初回の VCM トラフ値は 10~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を目標とし、必要に応じて 15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定することが推奨されていた。また、早期に VCM の有効血中濃度を得るために、体重と腎機能に応じた初期投与設計が推奨されていた。また、2016 年に「抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版 (以下, ガイドライン改訂版)⁵⁾」が発刊された。ガイドライン改訂版では初回の VCM トラフ値は 10~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を目標とし、初回の VCM トラフ値 15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を達成するための投与設計は安全性が検証されていないため推奨しないと改訂になった。

海外では、VCM を 2000 mg/24 hr 以上で持続投与を開始した報告や、実体重による負荷投与量を推奨する報告がなされている^{6,7)}。また、Rosini JM ら⁸⁾ は 30 mg/kg の初期投与設計は 15 mg/kg のそれに比較して早期に血中濃度が 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に到達すると報告しているが、海外と日本の体格や年齢の差を考慮すると、本邦の報告はまだ少数例に限定される。高根ら⁹⁾ は、VCM 初期投与設計を全例実施している施設と実施していない施設で、再投与設計の必要性に有意な差はなかったと報告した。また中居ら¹⁰⁾ は、初期投与設計で解析ソフトを用いることで、再設計の割合が減少することを示した。しかし、初期投与設計を体重とクレアチニンクリアランス (Ccr) の両方を用いて簡便に行った報告は少ない。ガイドラインに基づく簡便な VCM の初期投与設計を実施することにより、治療初期に目標血中濃度の到達が可能となり、その後の用量変更の必要性が減少すると考えられる。そこで我々は、簡便な VCM の初期投与設計の臨床的有用性を評価するために、VCM トラフ値とその後の用量変更について検討した。

また、ガイドライン改訂版が発刊され、今後の VCM の適正使用に関与していくため、ガイドライン改訂版に該当した初期投与を行った患者の血中濃度の到達度を検討した。さらに、ガイドライン改訂版では腎機能が良好な患者に対して初回負荷投与が設計された。そのため、腎機能別に初回投与量と VCM トラフ値を調査し、初回負荷投与について腎機能が良好な患者に限定して負荷投与を検討した。

方 法

1. 対 象

2013 年 6 月~2015 年 7 月に昭和大学藤が丘病院 (以下, 当院) に入院し、MRSA 感染症の診断例、もしくは疑い例に VCM が投与され、TDM を施行した患者を

対象とした。血液透析や腹膜透析などの腎代替療法を行っている患者と他施設より継続して VCM の治療を行っていた患者は除外した。

本検討は昭和大学藤が丘病院の臨床試験審査委員会の承認を得て行った (受付番号 : 2014013)。

2. 調査項目

年齢、性別、体重、血清クレアチニン値 (SCr)、初回投与量、1 日投与量、治療開始から TDM 実施までの日数、VCM トラフ値、用量変更の有無、急性腎不全 (AKI) の有無を診療録から抽出した。AKI は SCr が前値の 150% 以上上昇、もしくは尿素窒素 (BUN) が 1 日 10 mg/dL 以上上昇した患者とした。Ccr は Cockcroft-Gault の式 (式 1) で計算し、推定糸球体濾過率 (estimate glomerular filtration rate : eGFR) は日本腎臓病薬物療法学会による Creat 式 (式 2) で計算した。

(式 1) Ccr (mL/分) =

$$\frac{(140 - \text{年齢 (歳)}) \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{SCr (mg/dl)}} (\times \text{女性 } 0.85)$$

(式 2) eGFR (mL/分/1.73m²) =

$$194 \times \text{SCr (mg/dL)}^{-1.094} \times \text{年齢 (歳)}^{-0.287} (\times \text{女性 } 0.739)$$

3. VCM の初期投与設計

2012 年発刊のガイドライン⁴⁾に基づき初期投与設計を実施するため図 1 を作成した。初回投与量が 15~30 mg/kg で開始し、その後は Ccr による腎機能に応じ、用量と投与間隔を決定した。図 1 は当院の感染対策委員会で承認され、病棟担当薬剤師が担当医師より連絡を受けて投与設計を実施し診療録に保存した。また、担当医師の判断で VCM 投与が開始された場合、病棟担当薬剤師は VCM の処方確認後、速やかに投与量の補正や TDM を実施した。

後方視的に調査し、図 1 に沿って初期投与設計を行った患者を実施群、それ以外を非実施群に分類した。SCr が 0.6 mg/dL 未満の患者は症例に応じて補正を行ったが、VCM の投与量で 250 mg/回以上の誤差を認めた患者は非実施群に分類した。

4. 評価項目

4-1 初回投与設計実施群と非実施群の比較

初回 TDM で得られた VCM トラフ値を実施群と非実施群で比較した。VCM トラフ値は 3 日目または、4~5 回目の VCM 投与前の採血ポイントを推奨した。ガイドライン⁴⁾に基づいて 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、10~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の 4 群に分類して到達度を評価した。

用量変更については、初回 TDM における血中濃度の結果に基づき、医師が臨床症状に応じて治療開始時の投与設計から用量または投与間隔を変更した割合を調査し

バンコマイシン塩酸塩ワークシート

患者ID:
氏名:
病棟: **診療科:**

(バンコマイシン選択 確認事項) 【除外患者】
抗MRSA薬使用(/) 12歳未満の小児
起病菌 MRSA CNS その他() CAPD腹膜炎
起病菌 MRSA CNS その他() CHDF

バンコマイシンのMIC=2未満 初期投与設定へ
バンコマイシンのMIC=2以上 代替療法を考慮

対象疾患 敗血症 肺炎 創傷感染 尿路感染 その他()
 目標トラフ値確認 10~15 μg/mL 15~20 μg/mL Alb値確認()

腎機能評価(年 月 日時点)
 年齢: 歳 透析患者の場合
 体重: kg HD
 性別: 男・女 (月水金・火木土)

Scr: mg/dL
 CrCl: mL/min (下記計算式参照)

Cockcroft-Gaultの式
 男性: CrCl = (140 - 年齢) × 体重(kg) ÷ (72 × 血清クレアチニン値(mg/dL))
 女性: CrCl = 0.85 × [(140 - 年齢) × 体重(kg)] ÷ (72 × 血清クレアチニン値(mg/dL))

日付	バンコマイシン投与初日 (/ /)	2日目 (/ /)	3日目 (/ /)	4日目 (/ /)	5日目 (/ /)	6日目 (/ /)	7日目 (/ /)
投与量	() mg (:) () mg (:)	継続・変更 () mg (:) () mg (:)	継続・変更 () mg (:) () mg (:)	継続・変更 () mg (:) () mg (:)	継続・変更 () mg (:) () mg (:)	継続・変更 () mg (:) () mg (:)	継続・変更 () mg (:) () mg (:)
血中濃度測定							
実測トラフ値	() μg/mL	() μg/mL	() μg/mL	() μg/mL	() μg/mL	() μg/mL	() μg/mL
副作用モニタリング	投与直後: ショック、アナフィラキシー <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり ⇒ 直ちに投与中止 適切な処置を行う 投与直後: レッドマン症候群 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり ⇒ 投与時間を延長			血液データ異常、腎機能障害の有無 (/) <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり {Scrが前値の150%以上上昇 } ⇒ 急性腎障害の疑い バンコマイシン投与中止を医師と協議 {BUNが1日10mg/dL以上上昇 }			
効果判定項目	・血液データ WBC、CRP ・バイタルサイン 血圧、心拍数、体温、SpO2 ・画像所見 ・自覚症状 ・炎症所見 改善傾向 <input type="checkbox"/> あり ⇒ バンコマイシン継続 <input type="checkbox"/> なし ⇒ バンコマイシン無効 中止を医師と協議						
その他 (送新日、併用薬など)							

【初期投与設定】
 初回投与量をオーダーする場合は下記「初期投与設定」を参考にして下さい。
 初回投与量(負荷投与量)

体重(kg)	推奨投与量(mg) (15~20mg/kg)	重症感染症・複雑感染 (25~30mg/kg)	血液透析(HD) (20~25mg/kg)
30	500	1000	750
40	750	1250	1000
50	1000	1500	1000
60	1000	1750	1250
70	1250	2000	1500
80	1500	2000	1500
90	1750	2000	2000

レドマン症候群を回避するため、1000mg/回では点滴開始1時間以上
 それ以上使用時には500mgあたり30分を目安に投与時間を延長

維持投与量(2回目以降)

Scr (mL/min)	用量 (mg)	投与間隔 (時間)
<20	500	48
20~29	500	24
30~39	750	24
40~54	500	12
55~74	750	12
75~89	1000	12
>90	1250	12
HD	7.5~10mg/kg	HD日のHD後

日付	8日目 (/ /)	9日目 (/ /)	10日目 (/ /)	11日目 (/ /)	12日目 (/ /)	13日目 (/ /)	14日目 (/ /)
投与量	() mg (:) () mg (:)	継続・変更 () mg (:) () mg (:)	継続・変更 () mg (:) () mg (:)	継続・変更 () mg (:) () mg (:)	継続・変更 () mg (:) () mg (:)	継続・変更 () mg (:) () mg (:)	継続・変更 () mg (:) () mg (:)
血中濃度測定							
実測トラフ値	() μg/mL	() μg/mL	() μg/mL	() μg/mL	() μg/mL	() μg/mL	() μg/mL
副作用モニタリング	血液データ異常、腎機能障害の有無 (/) <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり {Scrが前値の150%以上上昇 } ⇒ 急性腎障害の疑い バンコマイシン投与中止を医師と協議 {BUNが1日10mg/dL以上上昇 }			血液データ異常、腎機能障害の有無 (/) <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり {Scrが前値の150%以上上昇 } ⇒ 急性腎障害の疑い バンコマイシン投与中止を医師と協議 {BUNが1日10mg/dL以上上昇 }			
効果判定項目	・血液データ WBC、CRP ・バイタルサイン 血圧、心拍数、体温、SpO2 ・画像所見 ・自覚症状 ・炎症所見 改善傾向 <input type="checkbox"/> あり ⇒ バンコマイシン継続 <input type="checkbox"/> なし ⇒ バンコマイシン無効 中止を医師と協議						
その他 (送新日、併用薬など)							

【転簿】 中止日 / 軽快 変更 その他()

図1 初期投与設計のワークシート

病棟担当薬剤師が初期投与設計より運用し、VCMの投与量、血中濃度や副作用などを管理する。2012年発刊のガイドライン⁴⁾に基づき作成された。

表1 ガイドライン改訂版における初期投与設計

eGFR (mL/分/1.73m ²)	負荷投与量 (初回のみ)	1日VCM投与量
≥120	30 mg/kg	20 mg/kg × 2回
90~120	25 mg/kg	15 mg/kg × 2回
80~90	15 mg/kg	12.5 mg/kg × 2回
60~80	—	20 mg/kg × 1回
50~60	—	15 mg/kg × 1回
30~50	—	12.5 mg/kg × 1回
<30		適応としない

た。用量の提案については、推奨されている初期投与設計に沿っているかを薬剤師が確認し、必要時はシミュレーションソフト (SHIONOGI VCM-TDM S_edition Ver.2009 R2) による解析も参考にした。

4-2 ガイドライン改訂版による検討

2016年発刊のガイドライン改訂版に該当する初期投与設計について血中濃度の到達度を以下のごとく比較した。個々の対象患者について式2より得られたeGFR

から、ガイドライン改訂版に従って初回投与量と1日投与量を算出した(表1)⁵⁾。そして実際の初回投与量、1日投与量と上記で算出した値の差を求めた。それぞれの誤差が共に250mg以下の患者を該当群、それ以外を非該当群と定義した。該当群と非該当群で初回TDM時のVCMトラフ値を4群に分類し、その到達度を比較した。

また、ガイドライン改訂版では腎機能が正常~良好の患者に対して初回負荷投与量が設定されている。そのため、eGFR別に初回投与量と初回TDMにおける血中濃度を調査した。さらに、対象患者のうちeGFRが80mL/分/1.73m²以上の患者に対して初回投与量が20mg/kg以上の負荷投与を行った患者を負荷投与群とし、それ以外の非負荷投与群について血中濃度の到達度を4群で比較した。

5. 統計解析

実施群と非実施群の患者背景の比較には独立したサンプルのt検定とPearsonのχ²検定を用いた。VCMトラフ到達度と用量変更の有無の比較にはPearsonのχ²検定を用いた。統計ソフトはSPSS(ver.14.0 J)を用いた。

表2 患者背景と初期投与設計実施群, 非実施群の比較 (n=211)

要因	全体 n=211	実施群 n=120	非実施群 n=91	p 値
開始時				
年齢 (歳)	68.2±16.2	69.1±14.8	67.0±18.0	0.375 ^a
性別 (男性)	132 (62.6)	71 (59.2)	61 (67.0)	0.254 ^b
体重 (kg)	55.4±14.0	53.4±12.8	58.2±15.1	0.014 ^a
S-Cr (mg/dL)	0.9±0.7	0.9±0.5	1.0±0.9	0.238 ^a
Ccr (mL/min)	74.2±43.0	70.3±39.7	79.4±46.6	0.137 ^a
eGFR (mL/分/1.73m ²)	77.7±40.0	77.2±41.4	78.4±38.2	0.829 ^a
初回投与量/体重 (mg/kg)	16.9±6.4	18.5±4.6	14.7±7.6	<0.001 ^a
初回 TDM 時				
TDM 施行日 (日)	4.5±1.6	4.5±1.8	4.4±1.5	0.526 ^a
VCM トラフ値 (μg/mL)	12.3±7.6	13.6±8.0	10.6±6.7	0.004 ^a
急性腎不全 (有)	17 (8.1)	7 (5.8)	10 (11.0)	0.206 ^b
用量変更 (有)	88 (41.7)	37 (30.8)	51 (56.0)	<0.001 ^b

^at-検定
^bχ²検定

n (%), average±S.D.

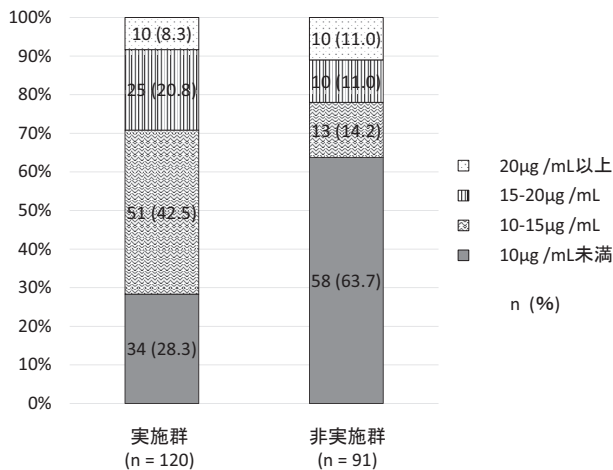


図2 初期投与設計実施群, 非実施群のVCMトラフ到達度

図1に沿って初期投与設計を行った実施群とそれ以外の非実施群における初回TDMで得られたVCMトラフ値の到達度。両群の初回TDMにおけるVCMトラフ到達度に有意差が認められた(p<0.001)。

p<0.05を有意水準とした。

結 果

1. 対象患者

対象期間中にVCMを投与しTDMを実施したのは275例であった。このうち、腎代替療法を施行していた62例(血液透析:41例, 腹膜透析:1例, 持続的血液透析濾過法:20例)と他施設で治療が開始されていた2例の計64例を除外した。調査対象となった211例の患者背景を表2に示す。年齢は平均68.2±16.2歳と高齢であり、初期投与設計は120例(56.9%)で実施された。

初期投与設計実施群と非実施群の比較を表2に示す。治療開始時における体重が非実施群で有意に高値であっ

たが、他の患者背景は両群間で有意差を認めなかった。また、初回TDM時では、治療開始からTDM実施までの日数に有意差を認めなかったが、VCMトラフ値は、実施群で有意に高かった。AKIは実施群で7例(5.8%)、非実施群10例(11.0%)で実施群に比べて約2倍の差が見られたが、統計学上の有意差は認めなかった(p=0.206)。

2. 初期投与設計実施群と非実施群の比較

実施群と非実施群におけるVCMトラフ値の到達度を図2に示す。両群の初回TDMにおけるVCMトラフ到達度に有意差が認められた(p<0.001)。10~15μg/mLへの到達度は実施群51例(42.5%)、非実施群で13例(14.2%)であった。

用量変更した患者について比較した(表2)。用量変更をした患者は実施群で37例(30.8%)、非実施群で51例(56.0%)であり実施群で有意に少なかった(p<0.001)。

3. 2016年ガイドライン改訂版に対する検討

3-1 ガイドライン改訂版該当群と非該当群の比較

調査対象となった211例のうち、43例(20.4%)がガイドライン改訂版該当群に分類された。該当群と非該当群におけるVCMトラフ値の到達度を図3に示す。初回TDMにおけるガイドライン改訂版該当群と非該当群の差に有意差は認められなかった(p=0.874)。

2012年のガイドラインに対する初期投与設計実施群と非実施群の比較と、2016年のガイドライン改訂版に対する該当群と非該当群の比較は、同じ対象患者に対して検討したため、実施群と該当群には共通した患者が分類された。共通した患者は29例であり、全ての血中濃度の到達度で存在した(10μg/mL未満:8例(27.6%), 10~15μg/mL:11例(38.0%), 15~20μg/mL:5例(17.2%), 20μg/mL以上:5例(17.2%))。

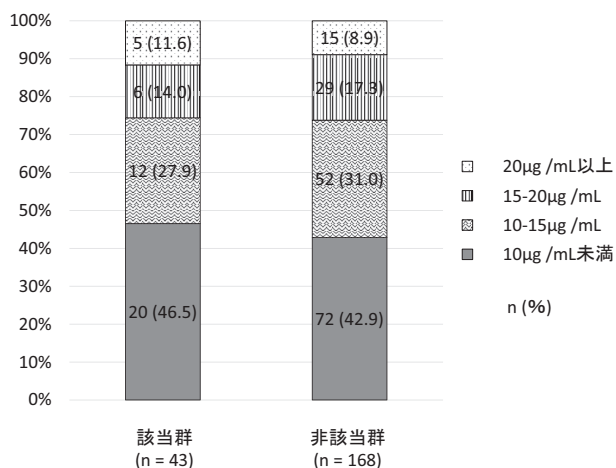


図3 ガイドライン改訂版該当群, 非該当群のVCMトラフ到達度
2016年発刊のガイドライン改訂版に当てはめたときの該当群とそれ以外の非該当群における初回TDMで得られたVCMトラフ値の到達度. 両群に有意差は認められなかった ($p=0.874$).

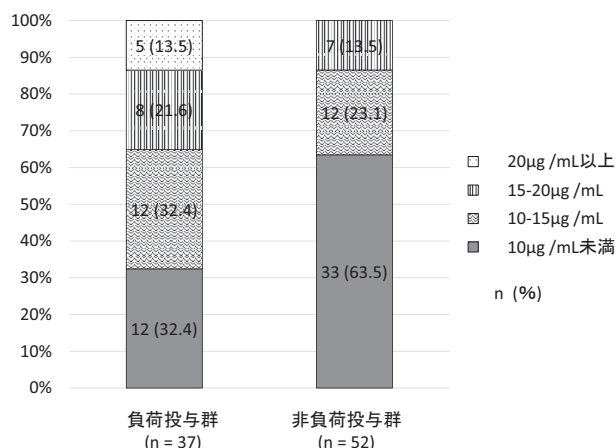


図4 腎機能良好患者に対する高負担投与
eGFR 80 mL/分/1.73m²以上の患者 (89例) に対する 20 mg/kg 以上の初回高負担投与を行った高負担投与群とそれ以外の非高負担投与群の到達度には有意差が認められた ($p=0.005$).

表3 腎機能別初回投与量とVCMトラフ値 (n=211)

eGFR (mL/分/1.73m ²)	n	初回投与量 (mg/kg)	VCMトラフ値 (μg/mL)
≥120	26	19.5±6.0	11.9±5.8
90~120	42	17.9±7.7	11.2±11.2
80~90	22	17.9±6.9	11.7±4.9
60~80	47	16.1±5.9	12.8±6.2
50~60	29	14.6±4.7	12.2±6.0
30~50	27	16.0±5.1	13.1±8.1
<30	18	15.8±7.1	14.1±7.8

3-2 eGFR別の検討

各eGFRにおける初回投与量と初回TDMにおけるVCMトラフ値を表3に示す. 全てのeGFR群において平均初回投与量は10~20 mg/kgであり, 初回TDMにおける平均トラフ値は10~15 μg/mLに到達していた.

3-3 腎機能良好な患者に対する高負担投与

eGFR 80 mL/分/1.73 m²以上の患者は89例であった. そのうち20 mg/kg以上の高負担投与は37例 (41.6%)で実施していた. 初回TDMにおけるVCMトラフ値の到達度を図4に示す. 高負担投与群と非高負担投与群の到達度には差が認められた ($p=0.005$). 非高負担投与群においては10 μg/mL未満であった患者が33例 (63.5%)に認められ, 目標血中濃度に到達していなかった.

考 察

今回, 我々は初期投与設計の有効性について診療録を用いて後方視的に検討した. 体重と腎機能からガイドラインに沿って簡便に初期投与設計を行うことにより, 初回TDMにおけるVCMトラフ値が10~15 μg/mLの目

標血中濃度に到達する割合が有意に高かった. また, 初期投与設計を実施した群では, 用量変更を要した患者が有意に少なかった. 以上の結果より, VCMの初期投与設計を簡便に行うことは適正使用を推進し早期の目標血中濃度の取得を計画できるため, MRSA感染症の治療に有用であることが示唆された. ガイドライン改訂版と比較することにより, 腎機能が良好な患者では高負担投与の必要性が示唆された.

今回の初期投与設計は対象期間である2013年6月に当院で図1を導入し, 120例の患者で実施できた. 他施設においても, 手順書, クリニカルパスやプロトコル (protocol-based pharmacotherapy management: PBPM) を用いた介入効果が報告されている¹⁰⁻¹³. また, ASPの一環として多職種連携により抗菌薬適正使用が実施できた例も報告されている¹⁴. 当院でも病棟担当薬剤師が図1を用いることで個々の患者背景を考慮して介入することができ, 簡易にガイドラインに沿った用量を提示することができた. また, 視覚的に多職種と協議することが定着し, ASPとして抗菌薬の適正使用を推進できた.

患者背景では初期投与設計の非実施で体重が高値であった. VCMの初回投与量は一般に実体重で計算されるが¹⁵, 初回投与量が2gを超えていた場合, 1回投与量が2gを超えないよう, 個々の患者について調整していた可能性が考えられた. 体重に応じた初期投与設計は米国においても推奨されている^{16,17}. Mohammedi Iら¹⁸は初回500 mg/回よりも15 mg/kgを投与された場合は, 有意に血中濃度が上昇したと報告している. また, Truong Jら¹⁹は15 mg/kgよりも2g/回の初回投与で, 速やかに有効血中濃度に到達させることができたことを報告している. 非実施群の減量調整による用量不足の原因は,

トラフ値上昇による AKI を懸念したためと考えられた。トラフ値が高値の患者では副作用の発生が高率になることが知られており、特に、VCM トラフ値が 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上では AKI のリスクが高まると報告されている²⁰⁻²⁴⁾。しかし、今回、実施群と非実施群において AKI の発症に有意差が認められなかったことから、今回の初期投与設計が AKI に影響していないと思われた。米国でも、負荷投与の有無で AKI や死亡率に差がないことが報告されている⁷⁾。初期投与量を減量調整する場合は初回血中濃度が目標血中濃度に到達していない可能性を考慮し、早期に血中濃度の確認や投与計画の見直しを実施することが望ましいと考えられた。

2012 年発刊のガイドラインで体重と腎機能による初期投与設計が推奨されるようになり、実際の患者にて血中濃度の評価を行った。図 1 による簡便な初期投与設計によって 63.3% の患者が初回 TDM で 10~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に到達した。大谷ら²⁵⁾の報告において、体重による負荷投与と解析ソフトによる維持投与からなる初期投与を実施した 53.1% で 10~20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ に到達していたことから、本検討と類似した結果が得られていた。

初期投与設計の有用性を検討する上で患者個別性を重視し、トラフ値の客観的評価の他に、用量変更の有無を評価した。初回 TDM で 10~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に到達した割合よりも用量変更しなかった割合が大きかった。その理由として、初回 TDM で 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満であっても治療効果が得られていたために投与方法を変更しなかった患者がいたためと考えられた。石原ら²⁶⁾は、2005 年に 57.9%、2006 年に 65.8% の用量変更が必要であったと報告した。我々も、非実施群で 56.0% が用量変更を実施しており類似した結果が得られた。実施群では 30.8% に減少させることができ、2012 年のガイドラインに基づく初期投与設計が有用であることが示唆された。

ガイドライン改訂版が発刊されて、VCM のトラフ高値に対するリスクが考慮された。初期投与設計や目標血中濃度の変更があり、初回 TDM 時の VCM トラフ値は 10~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定された⁵⁾。今回は 2012 年のガイドラインに従った検討を行ったが⁴⁾、今後の適正使用を検討するため 2016 年のガイドライン改訂版に外挿した。その結果、初期投与設計実施群では血中濃度の到達度に差が認められたが、ガイドライン改訂版では認められなかったため、目標血中濃度の到達度を上げるためには、体重による初期投与設計も必要に応じて検討すべきと考えられた。また、初期投与設計実施群 120 例のうち 2016 年ガイドライン改訂版に分類されたのは 29 例であり、約 25% はガイドラインの改訂による投与方法の変更が不要であった。初期投与設計実施群とガイドライン改訂版該当群は全ての血中濃度群に分布し、10~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に約 4 割が分類されていることから初回投与設計において

ガイドラインでの投与量とガイドライン改訂版での投与量がどちらで計算しても同じ投与設計になる場合には目標血中濃度への到達度が高くなる可能性が考えられた。

eGFR 別の初回投与量、VCM トラフ値との関係については eGFR が良好である程、初回投与量が高値、VCM トラフ値は低値になっている傾向が示唆された。しかし、各 eGFR におけるトラフ値が全て 10~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に到達したことから今後はガイドライン改訂版に沿った投与設計を行うことで目標血中濃度への到達度を上昇させることができるのではないかと考えられた。特に、eGFR 80 mL/分/1.73 m^2 以上の腎機能良好例については、負荷投与の有無で VCM トラフ到達度に差が認められ、負荷投与群で血中濃度が高い傾向にあった。一方、非負荷投与群においては 63.5% で初回 TDM における VCM トラフ値が 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に到達しなかった。そのため、特に腎機能良好例においてはガイドライン改訂版に準じた初回負荷投与の重要性が確認できた。

本検討の限界として、今回は後方視的検討であるため、感染症の部位や重症度、詳細な臨床検査値の推移などは調査が不十分であった。今回は 2012 年ガイドラインをもとに図 1 の初期投与設計を定義した。初回投与量が平均 16.9 mg/kg であることを考慮すると、全体に占める重症の割合は多くなかったと考えられた。対象患者は院内全体としたため、今後は重症度による影響を検討すべきと考えられた。ガイドライン改訂前のデータが含まれるにも関わらず、ガイドライン改訂版にあてはめて検証を行ったため、今後はガイドライン改訂版に沿った検討を行う必要があると考えられる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 公益社団法人日本化学療法学会，一般社団法人日本感染症学会：MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版，2014。
- 2) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議：薬剤耐性 (AMR) アクションプラン 2016-2020：http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000120172.html：2017 年 3 月 10 日現在。
- 3) Winter ME：ウィンターの臨床薬物動態学の基礎。篠崎公一，平岡聖樹，川崎まさ江編，テクノミック，東京，2005。p. 419-41。
- 4) 公益社団法人日本化学療法学会，日本 TDM 学会：抗菌薬 TDM ガイドライン，2012。
- 5) 公益社団法人日本化学療法学会，日本 TDM 学会：抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版，2016。
- 6) De Waele JJ, Danneels I, Depuydt P, Decruyenaere J, Bourgeois M, Hoste E: Factors associated with inadequate early vancomycin levels in critically ill patients treated with continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41: 434-8.
- 7) Hall RG 2nd, Blaszczyk AT, Thompson KA, Brouse SD, Giuliano CA, Frei CR, *et al.*: Impact of empiric weight-based vancomycin dosing on nephrotoxicity and mortality in geriatric patients with methicillin-resistant *Staphylococ-*

- cus aureus bacteraemia. *J Clin Pharm Ther* 2014; 11: 653-7.
- 8) Rosini JM, Laughner J, Levine BJ, Papas MA, Reinhardt JF, Jasani NB: A randomized trial of loading vancomycin in the emergency department. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 6-13.
 - 9) 高根 浩, 三好由希子, 堀井俊伸: MRSA 感染症治療薬の TDM 実施状況と臨床効果に関する多施設共同調査研究. *医療薬学* 2012; 38(12): 785-94.
 - 10) 中居 肇, 松田俊之, 工藤香澄, 吉田泰憲, 佐藤幸緒, 中村一成: MRSA 感染症治療プロトコルに基づく薬物治療管理の検討. *日本病院薬剤師会雑誌* 2015; 51(3): 325-9.
 - 11) 林 寛子, 丹羽 隆, 竹市朱里, 今西義紀, 外海友規, 岡安伸二, 他: 夜勤時におけるバンコマイシン初期投与設計体制の確立とその成果. *医療薬学* 2014; 40(2): 85-93.
 - 12) 鈴木仁志, 貴田岡節子, 阿部達也, 早川幸子, 木皿重樹, 大山美和子, 他: 抗 MRSA 薬 TDM 解析システムにおけるバス導入と治療への影響 院内全体としての適正使用への取り組み. *医療薬学* 2006; 32(6): 541-7.
 - 13) 片田佳希, 中川俊作, 田上裕美, 津田真弘, 都築徹教, 端幸代, 他: プロトコルに基づいた薬物治療管理の臨床アウトカム評価 TDM オーダを含めたバンコマイシン処方設計支援. *医療薬学* 2016; 42(1): 14-22.
 - 14) 枡倉尚広, 中馬真幸, 今井 徹, 菊池憲和, 小林広和, 伊藤美和子, 他: 当院における antimicrobial stewardship program の取り組み 多職種連携による抗 MRSA 薬適正使用の推進. *日本環境感染学会誌* 2015; 30(1): 56-62.
 - 15) Bauer LA, Black DJ, Lill JS: Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 621-5.
 - 16) Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, *et al.*: Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 82-98.
 - 17) Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, *et al.*: Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e18-55.
 - 18) Mohammadi I, Descloux E, Argaud L, Le Scanff J, Robert D: Loading dose of vancomycin in critically ill patients: 15 mg/kg is a better choice than 500 mg. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 259-62.
 - 19) Truong J, Levkovich BJ, Padiglione AA: Simple approach to improving vancomycin dosing in intensive care: a standardised loading dose results in earlier therapeutic levels. *Intern Med J* 2012; 42: 23-9.
 - 20) Kane-Gill SL, Sileanu FE, Murugan R, Trietley GS, Handler SM, Kellum JA: Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness, a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: 860-9.
 - 21) Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH: A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther* 2007; 29: 1107-15.
 - 22) Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ: Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 975-81.
 - 23) Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, *et al.*: Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 621-9.
 - 24) Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL: Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 507-14.
 - 25) 大谷美奈子, 小野雄一郎, 伊藤 岳, 垣尾尚美, 兵頭純子, 松本敏明, 他: 治療薬物モニタリングへの薬剤師の積極的介入とその効果 バンコマイシン投与量決定プロトコル導入前後の比較. *日本臨床救急医学会雑誌* 2014; 17(4): 497-503.
 - 26) 石原慎之, 西村信弘, 陶山登之, 山本 英, 玉木宏樹, 上村智哉, 他: 抗 MRSA 薬適正使用のための薬学的な介入とその評価. *日本環境感染学会誌* 2010; 25(1): 15-21.

〔連絡先: 〒225-8501 神奈川県横浜市青葉区藤が丘 1-30
 昭和大学藤が丘病院薬局 鈴木絢子
 E-mail: ayasuzuki@cmcd.showa-u.ac.jp〕

Impact of Trough Concentration for Vancomycin Therapy with Initial Dosage

Ayako SUZUKI¹⁾, Hironori TANAKA²⁾, Mikako NAMIKI^{1,3)},
Hirokazu IKEDA³⁾, Mari KOGO⁴⁾ and Tadanori SASAKI²⁾

¹⁾Department of Pharmacy, Showa University Fujigaoka Hospital, ²⁾Hospital Pharmaceutics, Showa University School of Pharmacy,

³⁾Department of Infection Control Team, Showa University Fujigaoka Hospital,

⁴⁾Division of Pharmacotherapeutics Department of Clinical Pharmacy, Showa University School of Pharmacy

Abstract

Vancomycin (VCM) is considered to be effective for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Since VCM has narrow therapeutic index, therapeutic drug monitoring (TDM) is helpful for the optimal management of VCM therapy. Because we need to support the Antimicrobial Stewardship Program, we assessed the effect of the VCM therapy with initial dosage calculated using the actual body weight and the creatinine clearance (Ccr). We analyzed dosing methods and outcomes of 211 cases that received VCM therapy from June 2013 to July 2015. We compared with trough level between initial dose setting group and non-setting group retrospectively. Subsequently, we compared this method and revised edition of TDM guideline of 2016 with estimate glomerular filtration rate (eGFR) related to initial dose setting.

Execution rate of setting dose of VCM was 56.9%. Achievement rate of 10-15 µg/mL at the 1st TDM in setting group was 42.5%, which was significantly higher than that in non-setting group (14.2%) ($p < 0.001$). We changed the dosage of setting group (30.8%) was significantly lower than that of non-setting group (56.0%) ($p < 0.001$). 43 cases corresponded to the revised guideline. 27.9% had reached 10-15 µg/mL trough levels of VCM. We also compared with trough level between setting group and non-setting group for the patients of good renal function ($eGFR \geq 80$ mL/min/1.73 m²). We found the 63.5% patients of non-setting group could not reach 10 µg/mL of VCM trough concentration at the 1st TDM.

In this study, we identified that the VCM therapy with initial dosage setting by using the actual body weight and Ccr followed by TDM guideline is a simple and easy method. Especially, we need the loading dose for good renal function. This therapy is also supposed to be available for the initial dosage setting.

Key words: vancomycin, Antimicrobial Stewardship Program, initial dosage setting, therapeutic drug monitoring