

博士論文

薬剤師によるバンコマイシン初期投与設計の 有用性に関するレトロスペクティブ研究

平成 28 年 3 月

就実大学大学院 医療薬学研究科

疾病治療薬学専攻 最適薬物療法学分野

増田 展利

目次

序論	1
第1章 薬剤師から見た医師主導バンコマイシン初期投与設計における有効域 未到達例の評価	
1. 目的	5
2. 方法	7
2.1. 対象	7
2.2. 調査方法	7
2.3. 倫理的配慮	9
2.4. 統計解析	9
3. 結果	9
3.1. 患者背景	9
3.2. VCM 投与設計の推移.....	11
3.3. VCM 投与量の比較.....	13
3.4. 血中 VCM トラフ値 15-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を必要とする患者.....	14
3.5. 用量維持群と増量群における血中 VCM トラフ値の変動.....	15
3.6. 血中 VCM トラフ値に対する患者要因の影響.....	17
4. 考察	18
5. 小括	19
第2章 バンコマイシン初期投与設計における薬剤師の介入が与える影響	
1. 目的	20
2. 方法	21
2.1. 薬剤師の介入	21
2.2. 用語等の定義	23
2.3. 試験デザイン	23
2.4. 対象患者	24
2.5. 選択基準と除外基準	24

2. 5. 1. 選択基準	24
2. 5. 2. 除外基準	24
2. 6. 評価項目	24
2. 6. 1. 主要評価項目	24
2. 6. 2. その他の評価項目	25
2. 7. 倫理的配慮	25
2. 8. 統計解析	25
3. 結果	26
3. 1. 統計学的特性	26
3. 2. 介入群別の腎機能発現率	27
3. 3. ロジスティック回帰分析による腎毒性発現に影響を与える要因の検討	28
3. 4. 介入群別の VCM トラフ濃度の治療域への到達率.....	29
3. 5. 介入群別、腎機能発現有無別の VCM トラフ濃度.....	30
4. 考察	31
5. 小括	34
総括	35
発表論文目録	36
引用文献	37
謝辞	42

序 論

塩酸バンコマイシン（VCM）点滴静注は、グリコペプチド系の腎排泄型抗菌薬であり、主にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA 感染症）に使用される。日本では 1991 年から使用されている古い薬ではあるが、現在でも多くの疾患の抗 MRSA 薬の第一選択薬として汎用されている。疾患名を具体的に列挙すると、呼吸器感染症、菌血症、感染性心内膜炎、皮膚・軟部組織感染症、骨・関節感染症、腹腔内感染症、中枢神経系感染症、尿路感染症などがある¹⁾。これらの疾患に対して VCM の効果や副作用が血中濃度に相関することから、Therapeutic Drug Monitoring（TDM）を行うことが推奨される。

2010 年度診療報酬改訂において、「感染防止対策加算」が新設された。算定するための施設基準の中に、「院内の抗菌薬の適正使用を監視するための体制を有すること。特に、特定抗菌薬（広域スペクトラムを有する抗菌薬、抗 MRSA 薬等）については、届け出制または許可制の体制をとること。」との記載が盛り込まれ、施設内の VCM の適正使用の推進が求められた。また、2012 年度診療報酬改定においては、「病棟薬剤業務実施加算」が新設され、病棟薬剤師業務の中に医政局通知で定める「薬物療法の血中濃度や副作用モニタリングなどにに基づき、副作用の発現状況や有効性の確認を行うとともに、医師に対し、必要に応じて薬剤の変更を提案すること。」が明記され、薬剤師の VCM TDM への積極的関与が求められた。

全国の病院では、多職種による感染対策チーム Infection Control Team (ICT) の活動が活発に行われるようになってきた。ICT での薬剤師業務には、「抗菌薬適正使用への介入および TDM と結果のフィードバック」があるため、薬剤師による VCM などの抗菌薬の適正使用を目的とした介入も各施設で精力的に行われるようになったが、同時に感染対策担当の薬剤師に対して TDM を含めた感染症教育の必要性が課題となった。日本病院薬剤師会は、MRSA 感染症を代表とする院内感染の予防や治療に貢献できる専門薬剤師を育成するため、2006 年より感染制御専門薬剤師制度、2008 年度より感染制御認定薬剤師制度を発足させた。感染制御専門・認定薬剤師の主な仕事は、抗菌薬・消毒薬の適正使用、院内衛生の管理など様々であるが、特に病原菌が耐性を獲得しないように抗菌薬の適正使用を徹底することが求められている。日本化学療法学会は、2008 年より抗菌化学療法認定薬剤師制度を発足させ、抗菌薬を医師へ助言する支援的な役割から「感染症の種類や病態に応じてどの抗菌薬を選択し、どう使用すべきか」というところまで踏み込んでいく薬剤師の育成を目標と

し、ICT 中での抗菌薬使用のスペシャリストとして活躍することが期待されている。

VCM TDM の実施方法に関しては、TDM のタイミング、採血ポイント（1 点もしくは 2 点）、点滴時間、目標トラフ濃度などに違いがあり臨床現場で混乱をおこしていたため、全国共通のガイドラインの作成が望まれた。2012 年 4 月に日本化学療法学会と日本 TDM 学会の合同で抗菌薬ガイドラインドラフト版 Executive summary が発表された。これにより、目標トラフ値を $10\sim 20\mu\text{g/ml}$ に設定することが明記され、全国的な VCM TDM の「標準化」が図られた。それにより、血中濃度解析時だけでなく初期投与設計時においても、医師へガイドラインを根拠にした投与設計を提案できることとなった。

津山中央病院（以下当院）においては、2012 年 5 月末までは医師が初期投与設計を行っており、投与開始後 3 日目以降に薬剤師が TDM を行い、その後の投与計画を医師に提案するという流れであった。しかし、有効域に達しない例や中毒域になっている例が散見された。血中濃度有効域に対する添付文書の記載や論文、学会発表などは統一されておらず、医師によっても VCM TDM に対する理解度に違いがあり、低濃度のため薬剤師が増量の提案を行っても受け入れられず、そのまま同量の投与が継続される症例があった。また、腎機能が評価されず、高用量で投与量が設計された結果、TDM 後に投与中止となることも多々あった。そのため、初期投与設計から PK-PD 理論に基づき薬剤師が関与することにより、早期に有効域に到達させ、感染症の治療効果を上昇させるとともに、低濃度域による耐性菌の発現予防にも繋がることが期待された。また、TDM 後の投与設計を変更せず維持できる事が期待されるため、TDM を行う薬剤師や投与患者担当の看護師の投与設計変更に伴う負担を軽減することが出来ると思われる。また同時に腎機能を考慮して初期投与設計することにより腎機能障害の発生の可能性を減らすことにも繋がると考えられる。

上記の理由により、薬剤師による VCM 初期投与設計は、必要な業務と考えられてきたが、血中濃度の有効域や考え方、投与方法など薬剤部内における薬剤師間の共通認識の構築や医師への啓蒙が不十分なため実行できずにいた。しかし、ガイドラインが作成されたことにより、TDM の目標値、初期投与設計の投与量やローディングドーズの考え方、腎機能低下時や血液透析などの特殊病態時の対応、小児投与量などが明記され、ガイドラインの内容を理解してもらうことにより、薬剤師間の共通認識の構築が可能となった。また、ガイドラインを根拠として医師に対する TDM の提案を行うことによって理解が得られ易くなった。

VCM 点滴時間は、ガイドラインでは「レッドマン症候群を回避するため、1g では点滴時

間は1時間を超える必要があり、それ以上使用時には500 mgあたり30分以上を目安に投与時間を延長する。」との記載がある。当院では、VCM点滴時間が統一されておらず、副作用発生が懸念された。そのため、2012年3月より病院としてVCM投与速度を統一させることとした。また、血中濃度測定ポイントをトラフ値、ピーク値の2点からトラフ値1点のみへ変更することによって患者負担を減らし、医師に対してより早期に血中濃度結果を報告することが容易となり、医療安全面からも改革が行われた。

上記の条件が整った事に伴い、2012年より薬剤師による初期投与設計が開始される事となった (Fig. 1)。本研究においては、これまで医師が行ってきた初期投与設計の臨床データと薬剤師が行った初期投与設計によるデータを比較検討し、薬剤師が初期段階から治療に関与することの有用性をその治療効果、腎障害発症予防、および、医療安全の点から明らかにすることを目的として以下のような検討を行った。

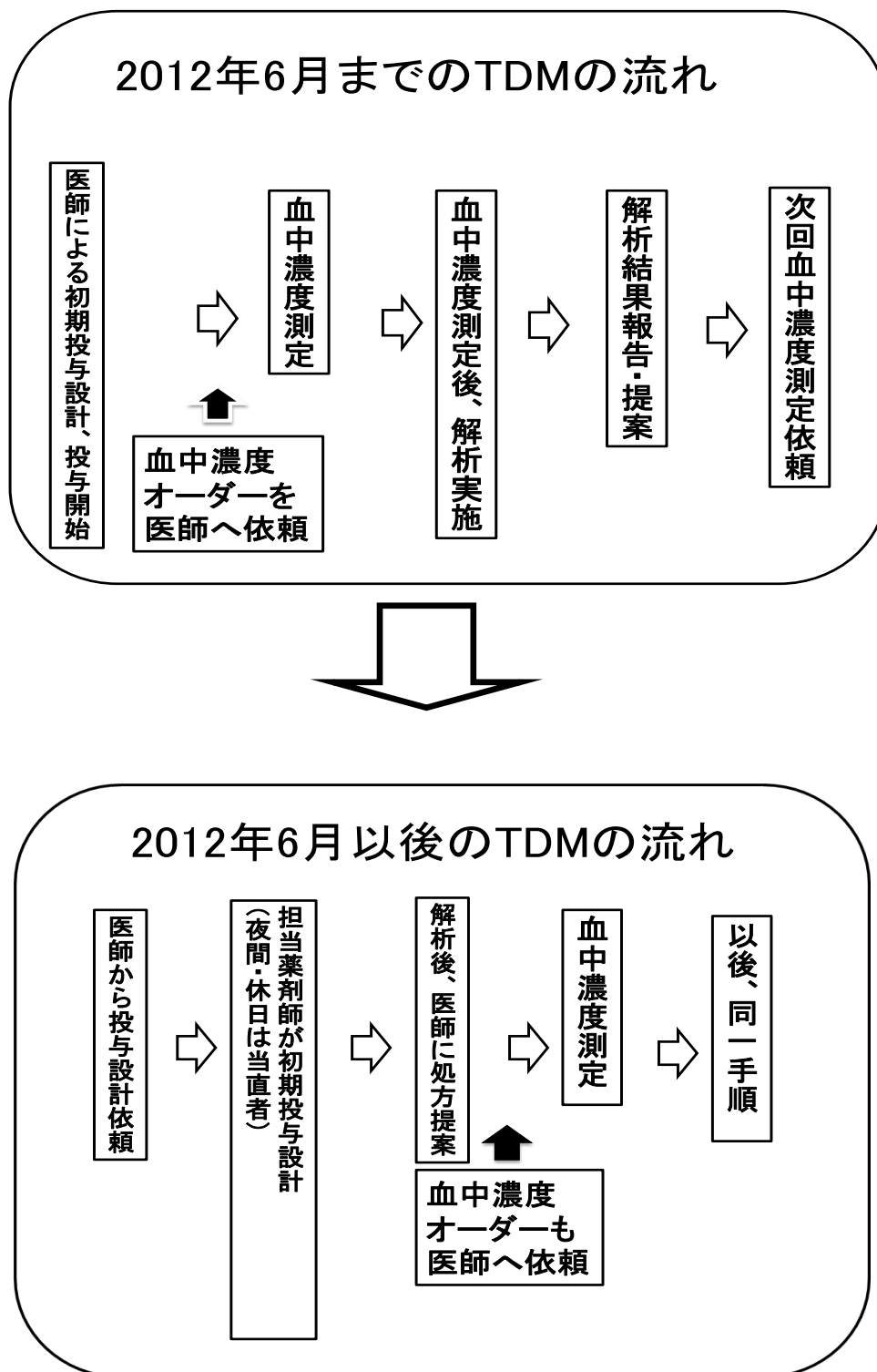


Fig. 1 The VCM initial dose planning by pharmacist

第1章 薬剤師から見た医師主導バンコマイシン初期投与設計における有効域未到達例の評価

1. 目的

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症治療の有効性を高め、また低感受性株を選択するリスクを避けるために、塩酸バンコマイシン（VCM）血中濃度トラフ値は $10\mu\text{g/mL}$ 以上の維持が推奨される²⁻⁶⁾。

初回薬物血中濃度モニタリング（TDM）の結果が得られた段階で、トラフ実測値、臨床経過や感染病巣の変化、分離MRSAの最小発育阻止濃度（MIC）値を参考に、必要と判断すれば、その段階で $15\text{--}20\mu\text{g/mL}$ を目標とした投与設計を行う。その理由としては、菌血症、心内膜炎、骨髓炎、髄膜炎、肺炎（院内肺炎、医療・介護関連肺炎）、重症皮膚軟部組織感染においては、良好な臨床効果を得るための血中VCMトラフ値は $15\text{--}20\mu\text{g/mL}$ が推奨されるためである⁷⁻⁹⁾。

津山中央病院（以下、当院）では、2012年5月末までVCM初期投与設計に薬剤師は介入しておらず、医師主導の初期投与設計に従い、投与3日目以降に初回TDMが行われた。その結果に基づいて薬剤師が再投与設計を実施し、2回目以降の投与修正案を医師に提案して、2回目の投与が行われた。その後3日目以降に2回目のTDMが実施され、薬剤師による投与設計の評価が行われた（Fig. 1）。しかし、初回TDMにおいて、適正域の $10\mu\text{g/mL}$ に到達できず、VCMの再投与設計をしなければならない患者が約4割存在していた。

そこで、医師による投与設計後、初回TDM時に血中VCMトラフ値が有効域に到達しなかった患者を対象として、薬剤師介入の影響について検討を行った。

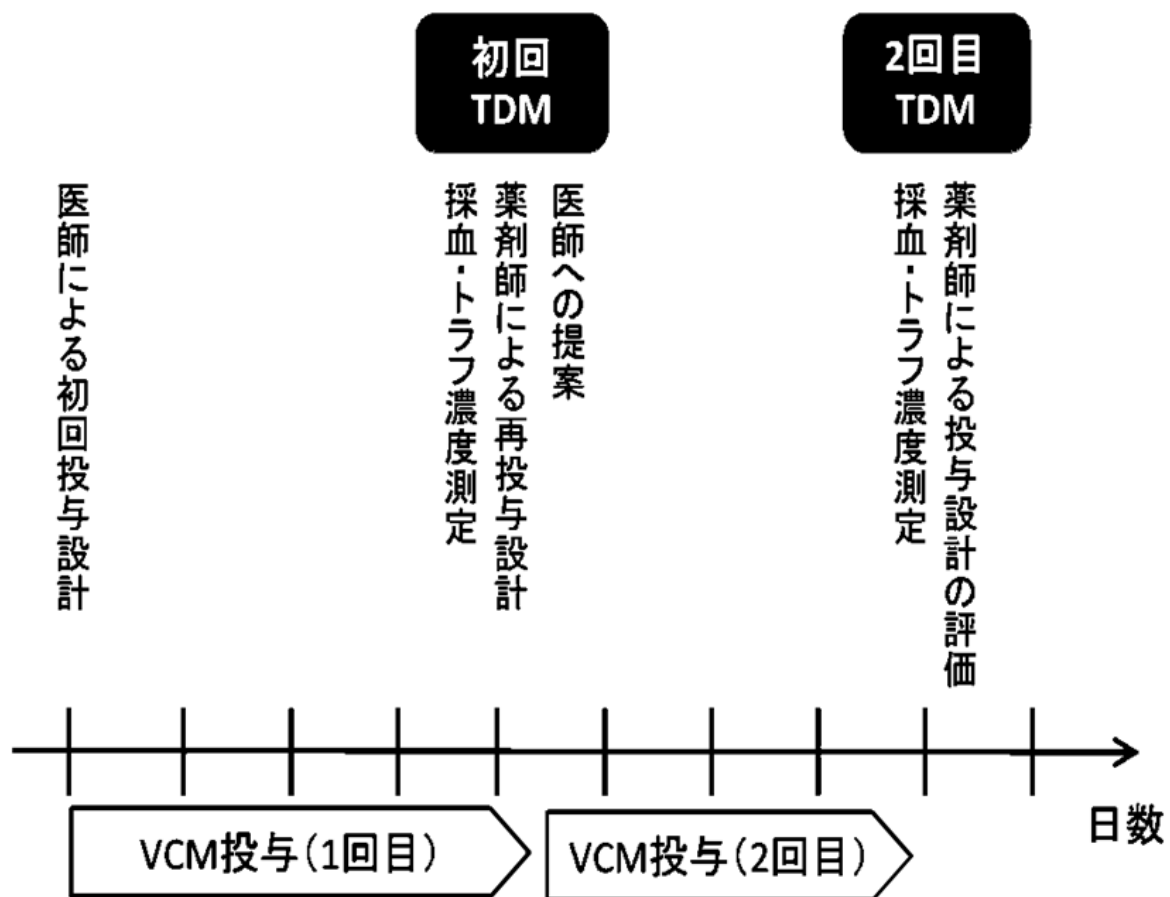


Fig.1. TDM schedule in our hospital.

2. 方法

2.1. 対象

2007 年 5 月～2012 年 5 月末の間、津山中央病院にて MRSA およびエンテロコッカス・フェシウム等による感染が疑われ、VCM 注射剤が初めて投与され、TDM が施行された患者 643 名に対して、医師主導による VCM 初期投与設計が実施された。この 643 名の患者のうち、透析患者 70 名および 20 歳未満の患者 9 名を除き、血中 VCM トラフ値を 10-20 $\mu\text{g/ml}$ に維持することが推奨される患者 564 名を選択した。そこから初回 TDM 時に血中 VCM トラフ値が 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上の患者 347 名を除き、血中 VCM トラフ値が 10 $\mu\text{g/ml}$ に達していない患者 217 名を選別した。さらに、TDM を 2 回以上実施している患者を選別するため、TDM が 1 回だけの患者を除き、最終的に 78 名を調査対象とした (Fig. 2)。

2.2. 調査方法

VCM 製剤は VCM 点滴静注用 0.5 g^{*} (塩野義製薬株式会社) を用いた。医師主導で行った VCM 投与設計における投与量と投与回数、主病名、診療科、分離菌量、分離検出部位等を電子カルテよりレトロスペクティブに調査した。医師の設計した初期投与量と薬剤師が塩野義 VCM TDM 解析ソフト^{*}を用いて予測した初期投与量について比較検討した。医師による初期投与設計後の血中 VCM トラフ値 (初回 TDM 時) および薬剤師による再投与設計後の血中 VCM トラフ値 (2 回目 TDM 時) について、VCM 投与量に着目し、増量群および用量維持群別に比較検討した。クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) は Cockcroft & Gault 式より算出した¹⁰⁾。

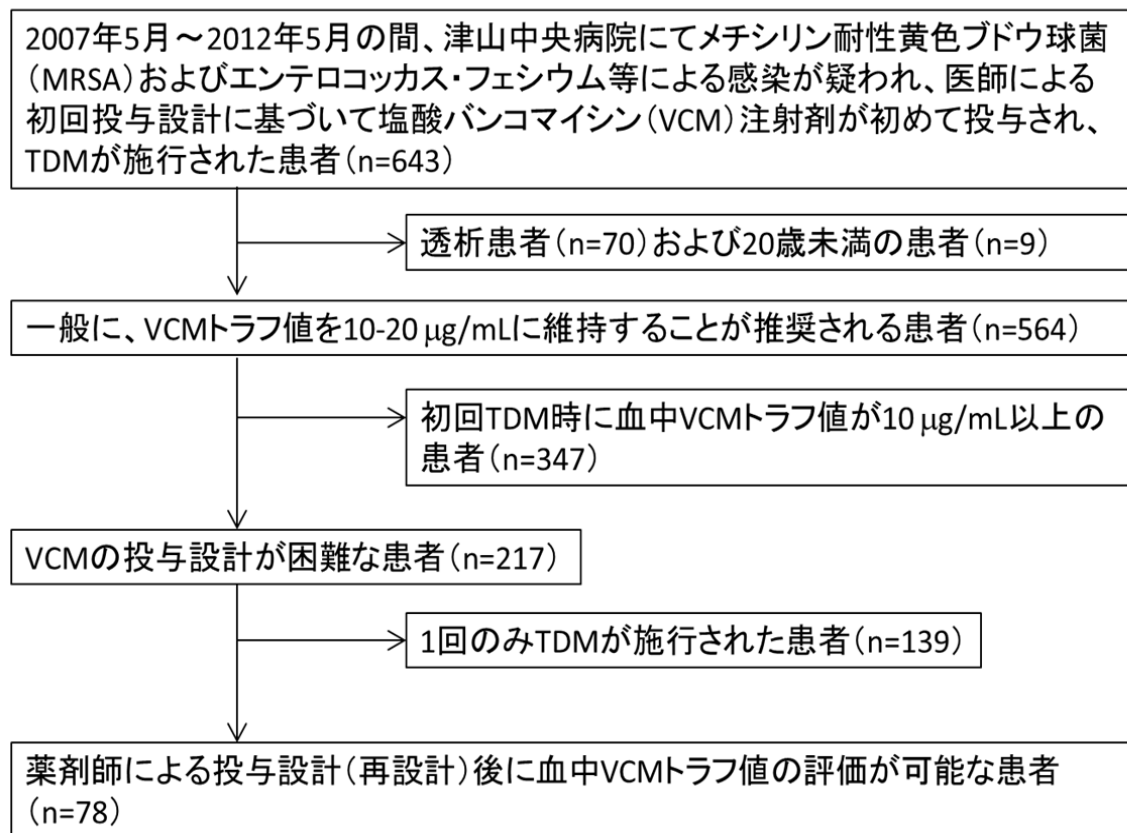


Fig. 2. Patient group of this study.

2.3. 倫理的配慮

本研究では、津山中央病院と就実大学の双方の倫理委員会から VCM 治療におけるレトロスペクティブ研究の承認を得た。すべての患者情報は津山中央病院のカルテデータベースから抽出した。患者個人を特定できないようにするためすべてのデータは匿名化した。

2.4. 統計解析

すべての p 値は両側検定によって算出し、有意水準は 0.05 とした。多重比較には Tukey の方法を用いた。解析ソフトには JMP[®] 10 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

3. 結果

3.1. 患者背景

VCM 投与患者は一般に高齢者が多いが、本研究対象の年齢は 68.1 ± 14.5 歳で、比較的年齢が若かった。77%は男性（男性 60 人、女性 18 人）で、体重は 58.1 ± 12.4 kg であり、Body mass index (BMI) は 22.2 ± 3.6 であった。血中尿素窒素 (BUN)、血清クレアチニン値 (Scr) および CLcr の平均値は、 16.7 mg/dL、 0.6 mg/dL および 106.3 mL/min で腎機能は良好であった。

主治医の診療科として最多であったのは内科 (34/78, 44%) であり、MRSA 等の分離検出部位として喀痰 (33/78, 42.3%) および開放性膿 (16/78, 20.5%) が多かった (Table 1)。

Table 1. Patient background.

		n = 78
Age	mean \pm SD	68.1 \pm 14.5
Male sex	no. (%) of patients	60 (76.9)
体重 (kg)	mean \pm SD	58.1 \pm 12.4
BMI (kg/m ²)	mean \pm SD	22.2 \pm 3.6
CRP (mg/dL)	mean \pm SD	12.1 \pm 8.7
WBC (/ μ L)	mean \pm SD	11156.4 \pm 5436.6
好中球 (%)	mean \pm SD	79.8 \pm 9.8
体温 $^{\circ}$ C	mean \pm SD	38 \pm 0.7
BUN (mg/dL)	mean \pm SD	16.7 \pm 8.4
Scr (mg/dL)	mean \pm SD	0.6 \pm 0.3
CLcr (mL/min)	mean \pm SD	106.3 \pm 55.5
		no. (%) of patients
診療科	内科	34 (43.6)
	外科	12 (15.4)
	形成外科	11 (14.1)
	整形外科	7 (9.0)
	脳外科	6 (7.7)
	麻酔科	5 (6.4)
	循環器	1 (1.3)
	心臓外科	1 (1.3)
	皮膚科	1 (1.3)
MRSA等分離検出部位	喀痰	33 (42.3)
	開放性膿	16 (20.5)
	検出されず	8 (10.3)
	鼻腔液	6 (7.7)
	非開放性膿	3 (3.8)
	関節液	2 (2.6)
	静脈血	2 (2.6)
	胃液(胸腔内排液)	1 (1.3)
	血管留置カテ先端	1 (1.3)
	口腔ぬぐい液	1 (1.3)
	髄液	1 (1.3)
	腸骨部ドレーン排液	1 (1.3)
	動脈血	1 (1.3)
	腹腔ドレーン排液	1 (1.3)
	留置カテ尿	1 (1.3)

3.2. VCM 投与設計の推移

医師が設計した初期投与量は、いずれの診療科においても 1 回量は 500mg から 1000mg であり、1 日量としても 500mg から 2000mg であった。特に、形成外科では 1 回 500mg の 1 日 2 回のみの投与方法で実施されていた。一方、薬剤師が介入し投与設計に関与することで 1 回当りの投与量は 500mg から 1500mg、1 日投与量も 1000mg から 3000mg となり、多岐にわたる投与設計が認められた (Table 2)。

Table 2. Alteration of VCM administration design (n=78).

A. 医師の投与設計					B. 初回TDM後(薬剤師の介入)				C. 2回目TDM後(薬剤師の介入)			
診療科	VCM 投与量 mg/回	回/日	VCM 投与量 mg/日	n	VCM 投与量 mg/回	回/日	VCM 投与量 mg/日	n	VCM 投与量 mg/回	回/日	VCM 投与量 mg/日	n
内科	1000	×1	1000	3	1500	×2	3000	5	1500	×2	3000	1
	1000	×2	2000	10	1250	×2	2500	2	1250	×2	2500	1
	500	×1	500	1	1000	×2	2000	16	1000	×2	2000	12
	500	×2	1000	20	750	×2	1500	1	1000	×1	1000	1
					500	×2	1000	6	500	×2	1000	9
					500	×3	1500	4	500	×3	1500	2
									500	×4	2000	1
									中止・終了	-	-	7
外科	1000	×2	2000	3	1500	×2	3000	1	1500	×2	3000	1
	500	×2	1000	9	1000	×2	2000	9	1000	×2	2000	9
					500	×2	1000	1	500	×2	1000	1
					500	×3	1500	1	500	×4	2000	1
形成外科	500	×2	1000	11	1000	×2	2000	4	1000	×2	2000	5
					500	×2	1000	7	500	×2	1000	5
									終了	-	-	1
整形外科	1000	×2	2000	1	1500	×2	3000	1	1000	×2	2000	4
	900	×2	1800	1	1000	×2	2000	5	500	×2	1000	2
	500	×2	1000	5	500	×2	1000	1	終了	-	-	1
脳外科	1000	×2	2000	3	1500	×2	3000	2	1500	×2	3000	1
	500	×2	1000	2	1000	×2	2000	3	1000	×2	2000	3
	500	×4	2000	1	1000	×3	3000	1	1000	×3	3000	1
									終了	-	-	1
麻酔科	1000	×2	2000	3	1500	×2	3000	1	1500	×2	3000	1
	1000	×1	1000	1	1250	×2	2500	1	1000	×2	2000	3
	500	×2	1000	1	1000	×2	2000	2	終了	-	-	1
					1000	×1	1000	1				
その他	1000	×2	2000	2	1500	×2	3000	1	1500	×2	3000	1
	500	×2	1000	1	1000	×2	2000	2	1000	×2	2000	1
									500	×2	1000	1
合計			78				78					78

※その他の診療科; 皮膚科、循環器科、心臓外科、不明を含む

3.3. VCM 投与量の比較

医師が設計した初期投与量は平均 1298.7 mg/日であり、対象患者の 69.2%において VCM 投与量は 1000mg/日以下であった。初回 TDM 後に薬剤師が介入した際の VCM 投与量は平均 1929.5mg/日であり、60.3%の患者において 1000mg/日から 2000mg/日の投与量が選択されていた。この投与量は医師が設計した初期投与量の 1.57 倍であった。薬剤師の介入で 2000mg/日以上投与量も 19.2%の患者に選択されていた。また、医師が初期投与を行った患者に対して薬剤師が初回から関与したと仮定して解析ソフトを用いて初期投与量を予測したところ平均 1846.2mg/日となり、医師が処方した量よりも 1.50 倍多い投与量となることが推測された (Table 3)。

Table 3. Dose comparison of VCM.

	平均値 (SD)	VCM投与量 mg/日		
		≤1000	1000<, ≤2000	2000<
		患者数 (%)	患者数 (%)	患者数 (%)
医師による初期投与量 (A)	1298.7 (468.9)	54 (69.2)	24 (30.8)	0 (0.0)
解析ソフトによる初期投与量 (B)	1846.2 (743.2)	23 (29.5)	31 (39.7)	24 (30.8)
B/A	1.50 (0.61)	—	—	—
初回TDM後の投与量 (薬剤師介入)	1929.5 (622.8)	16 (20.5)	47 (60.3)	15 (19.2)

3.4. 血中 VCM トラフ値 15-20 μg /mL を必要とする患者

米国のTDMコンセンサスレビュー⁷⁾および米国感染症学会が発表したMRSA感染症ガイドライン⁸⁾では菌血症、心内膜炎、骨髓炎、髄膜炎、肺炎、重症皮膚軟部組織感染症において、良好な臨床効果を得るための血中VCMトラフ値は15-20 μg /mLが推奨されている。従って、下記の要件を満たした患者を調査対象とした。

菌血症；静脈血、動脈血、血管留置カテーテルより MRSA 等が分離検出

髄膜炎；髄液より MRSA 等が分離検出

肺炎；主病名が肺炎または重症肺炎、喀痰、鼻腔液より MRSA 等が分離検出

重症皮膚軟部組織感染；主病名が熱傷または交通外傷で MRSA 等が分離検出

医師主導による初期投与設計の結果、血中 VCM トラフ値が 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満となった患者のうち、57.7% (45/78) は菌血症、髄膜炎、肺炎および重症皮膚軟部組織感染に罹患し、重症もしくは複雑性感染症に該当する患者であった。

3.5. 用量維持群と増量群における血中 VCM トラフ値の変動

用量維持群と増量群は、医師主導の初期投与量から 2 回目以降、用量が変更されなかった群と増量された群である。2 回目 TDM における血中 VCM トラフ値が $10\mu\text{g/mL}$ 未満を低濃度、 $10\text{--}20\mu\text{g/mL}$ を適正域、 $20\mu\text{g/mL}$ 以上を中毒域とした。Fig. 3 は、初回 TDM 及び 2 回目 TDM における血中 VCM トラフ値の結果を、用量維持-低濃度、用量維持-適正域、用量維持-中毒域、増量-低濃度、増量-適正域、増量-中毒域の 6 条件に分けて示したものである。血中濃度が $10\mu\text{g/mL}$ 未満でも増量せず投与量を維持した患者（用量維持群）は 25 名（32.1%）で、血中濃度が $10\mu\text{g/mL}$ 未満であったので増量された患者（増量群）は 53 名（67.9%）であった。

薬剤師が介入することで患者の 50%（39/78 名，用量維持群；11/25 名，増量群；28/53 名）が血中 VCM トラフ値が適正域に到達した。薬剤師が介入後、VCM 投与量が維持されたにも拘らず中毒域に達した患者が 1 名存在し、一方、増量したにも拘らず低濃度域に留まった患者は 14 名であった（Fig. 3）。

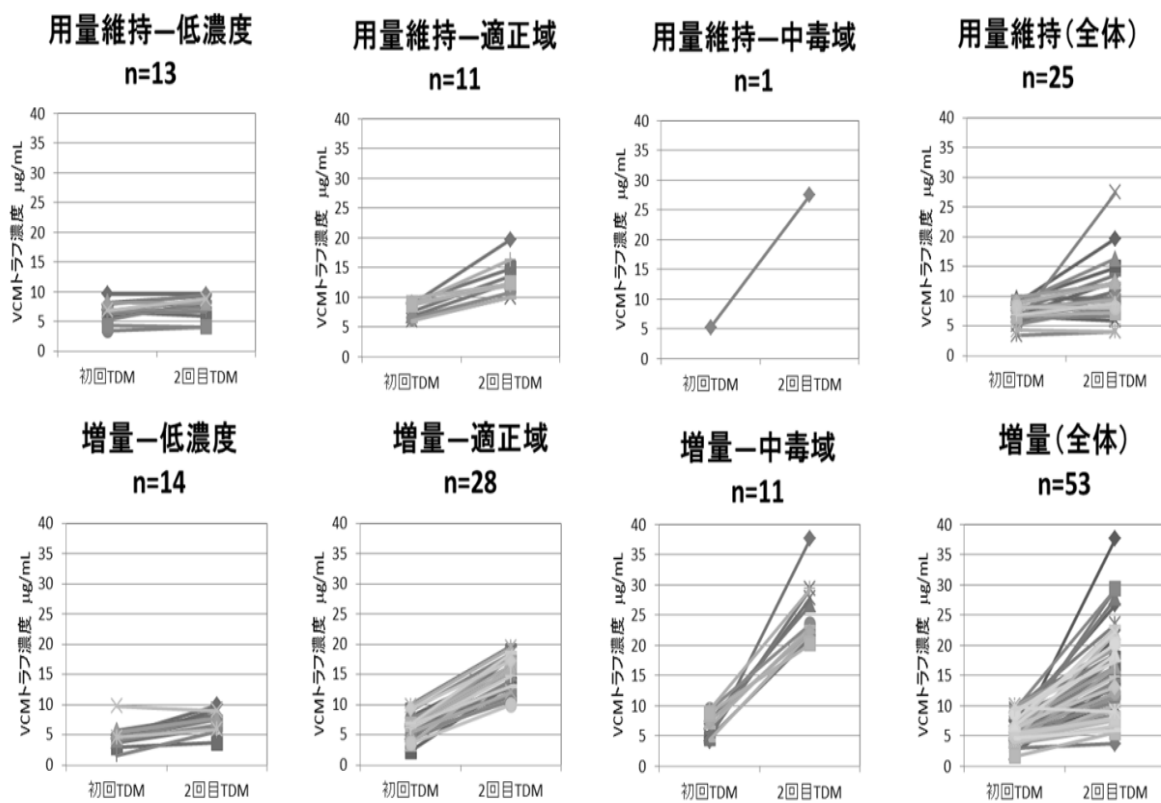


Fig. 3. Changes in VCM trough levels in both groups of increased dose and maintained dose.

3. 6. 血中 VCM トラフ値に対する患者要因の影響

薬剤師の介入後、再設計された VCM 投与量に着目して用量維持群と増量群の低濃度、適正域および中毒域における各背景因子の影響を多重比較することによって統計学的検討を行った。

有意差は認められなかったが、用量維持群と増量群は共に、血中 VCM トラフ値が適正域であった患者の特徴として、高齢かつ CLcr が低い傾向が見られた。また、VCM を増量したにも拘らず血中 VCM トラフ値が低濃度域に留まった患者の特徴として、比較的若年であり CLcr の高い患者であった (Fig. 4)。

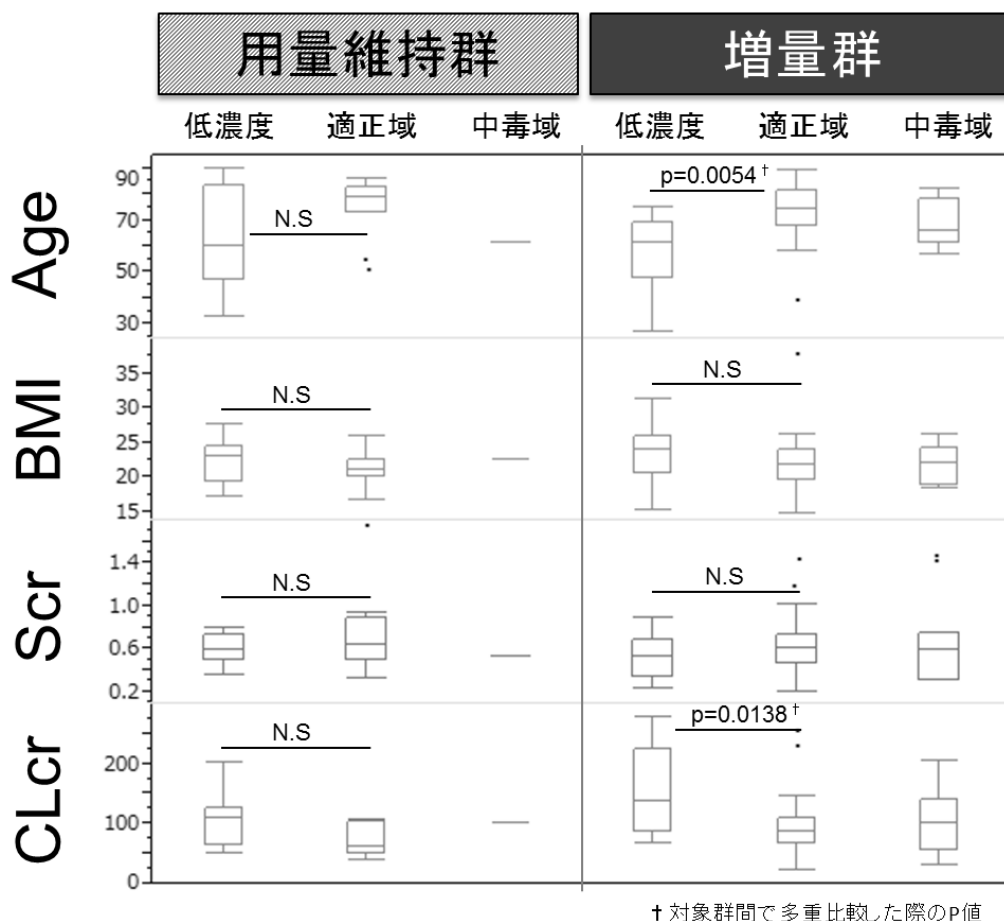


Fig. 4. Comparison of patient background focusing on the VCM dose.

4. 考察

医師が設計した VCM の 1 回量は 500mg または 1000mg であり、1 バイアルの製剤規格や投与の迅速・簡便性に重点を置いた投与方法であると考えられた。また、画一的な投与設計をしている診療科も認められ、医師の経験に基づいた投与設計が行われていると思われた。初回 TDM 後、血中 VCM トラフ値が $10 \mu\text{g/mL}$ に満たない患者群において、重症もしくは複雑性感染症が疑われ、 $15\text{--}20 \mu\text{g/mL}$ の血中 VCM トラフ値が推奨されると考えられる患者が 57.7% を占めていた。治療に必要な VCM が十分に投与されていなかった可能性があり、感染症治療の遅れや耐性菌増加が懸念された。医師の感染症治療における VCM 投与に対する認識の低さが原因と考えられるため、解析ソフトやノモグラムを用いるか、あるいは薬剤師が初期投与設計に積極的に関与することでより早期に血中 VCM トラフ値 $10 \mu\text{g/mL}$ 以上を確保することが必要であると考えられる。

初回 TDM 後、薬剤師が解析ソフトを用いて主治医に VCM 投与量の提案を行うことで、50% の患者の血中 VCM トラフ値が適正域に達した。一方、VCM を増量してもトラフ値が低値に留まる患者群の存在が明らかとなった。実際に薬剤師は初期投与量の 1.57 倍しか増量できていない。これは、医師が初回に設定した投与量が低いと、急激な血中濃度の上昇や腎機能の悪化を危惧するため、薬剤師は大幅な増量を提案しにくい状況となったことが原因であると考えられる。VCM 投与は、通常量使用でも、心疾患合併、浮腫、脱水や患者の全身状態悪化により予想外に高い血中 VCM トラフ値を呈することがあり注意が必要である¹¹⁻¹⁵⁾。加齢や長期臥床に伴う筋肉量の減少により Scr が低下し、腎機能を過大に評価してしまうことにも注意が必要となるが、同時に腎機能の保持された若年者に対しては、早期に有効域に到達させるため、投与初期から積極的に高用量投与が必要となることが考えられ (Fig. 4)、その後、臨床症状や腎機能に応じて TDM により投与量、投与間隔の調節を行うべきと考える。適切な投与量を提案するためには、初期投与設計の段階から患者状態を把握し、腎機能のリスクをふまえた上で薬剤師が積極的に関与する必要があると思われる。今後、より具体的な投与設計の方針について検討していく必要があると思われる。

5. 小括

<医師主導で行ったVCM初期投与設計の実態>

- 医師が設計したVCMの1回量は500mgまたは1000mgであり、1バイアルの製剤規格や投与の迅速・簡便性に重点を置いた投与方法であると考えられた。また、画一的な投与設計をしている診療科も認められ、医師の経験に基づいた投与設計が行われていると思われた。
- 初回TDM後、トラフ値が10 μ g/mLに達しない患者群において、重症もしくは複雑性感染症が疑われる患者がその57.7%を占めており、その治療に必要なVCMが十分に投与されていなかった可能性がある。したがって、解析ソフトやノモグラムを用いるか、あるいは薬剤師が初期投与設計に積極的に関与することでより早期にトラフ値10 μ g/mL以上を確保することが可能となると思われる。

<VCMトラフ値が低値の患者に対する薬剤師の介入>

- 初回TDM後、薬剤師が解析ソフトを用いて主治医にVCM投与量の提案を行うことで、50%の患者のトラフ値が適正域に達した。一方、VCMを増量してもトラフ値が低値に留まる患者群の存在が明らかとなった。実際に、薬剤師は初回投与量の1.57倍しか増量できていない。これは、医師が初回に設定した投与量が低いと、急激な血中濃度の上昇や腎機能の悪化を危惧して、薬剤師は大幅な増量を提案しにくい状況となったことが原因と考えられる。したがって、適切な投与量を提案するためには、初期投与設計の段階から薬剤師が関与する必要があると思われる。

第2章 バンコマイシン初期投与設計における薬剤師の介入が与える影響

1. 目的

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症は入院下において重篤な侵襲性感染症の原因となる。わが国で使用可能な抗 MRSA 薬は、グリコペプチド系薬（バンコマイシン（VCM）・テイコプラニン（TEIC））、アミノグリコシド系薬（アルベカシン（ABK））、オキサゾリジノン系薬（リネゾリド（LZD））、環状リポペプチド系薬（ダプトマイシン（DAP））の4系統5薬剤であり、このうち TDM の実施が必要とされるものに、VCM、TEIC、ABK がある¹⁶⁾。VCM は抗 MRSA 薬として最も早期に開発され使用経験が豊富であり、MRSA 感染症に広く使われる代表的な薬剤である^{17, 18)}。近年 VCM の代替薬もいくつか登場しているものの、現在でも VCM はさまざまな重篤 MRSA 感染症の治療薬において重要な選択肢のひとつである。

米国より発表された VCM の TDM コンセンサスレビューでは、3～5 日を超えて（4～6 日以上）投与された患者において TDM が適応となるとされている。また VCM 投与設計においては、PK/PD パラメータについて VCM 濃度を 15-20 $\mu\text{g/mL}$ の範囲内とし、AUC/MIC 比を 400 以上にすることが提案されている^{19, 20)}。感染症患者の予後を改善し有効性を確保するには十分な VCM トラフ濃度が必要であるが、同時に腎毒性発現リスクともバランスを取らなければならない。腎毒性発現は死亡率上昇や入院コスト上昇と関連があることが報告されており^{20, 21)}、慎重な腎機能の管理が必要である。Hal らは初回 VCM トラフ濃度は腎毒性発現の予後予測因子であり、初回 VCM トラフ濃度から慎重なモニタリングを必要とする患者を見い出すことができるとしている。特に 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上のトラフ値の患者では腎毒性発現リスクが高く、腎機能を注意深くモニタリングするべきと報告している²²⁾。

薬剤師は TDM に基づき患者の腎機能を注意深くモニタリングし個々の患者について最適な用量を提案する。海外では血液腫瘍患者の VCM 血中濃度モニタリングに薬剤師が介入することで腎毒性発現率を減少させたことが報告されている²³⁾。また外科手術で入院中の患者におけるアミノグリコシド系抗生物質の TDM に薬剤師が介入することで、治療成功率を高め腎毒性発現率を低下させ、さらに薬剤費を 9%減少させたことが報告されている²⁴⁾。上記以外の疾患領域においても一般に、TDM 実施時に薬剤師が初期投与設計から参画することが VCM 治療に有益であることが予想されるが、本邦においては薬剤師介入が腎毒性発現の予防に与える影響を検討した研究は少ない。そこで本研究では、薬剤師が VCM 初期投

与設計の段階から関与することで、腎毒性発現の予防にどのような影響を与えるのか検討することを目的とした。

2. 方法

2.1. 薬剤師の介入

本研究では2007年5月から2013年11月までに津山中央病院でVCM治療を受けた患者を対象として行った。当院におけるVCM治療での薬剤師介入のフローチャートをFig. 1に示した。まず医師がVCM治療の必要な患者であると判断した場合、薬剤師にコンサルテーションを行った。薬剤師は診断内容および診療科を確認し、年齢、性別、体重、身長、臨床検査値、併用薬などの患者情報を収集した。薬剤師は患者間のばらつきを考慮し、解析ソフトウェア（VCM-TDM, S-edition, 2009.）を使用してそれぞれの患者に最適な初期投与量を母集団解析により算出し、医師に提案した。VCM治療の開始後に薬剤師はTDMを行い、VCMトラフ濃度がガイドラインに定める治療域（10-20 $\mu\text{g/mL}$ ）に入っていること¹⁶⁾、また腎毒性発現の有無、併用薬との相互作用を確認した。VCMトラフ濃度が治療域を外れた場合、薬剤師は医師にVCM投与量の調整を提案した。腎毒性が認められた場合にも患者の状態に応じた投与量を提案した。その後医師と相談しながら患者モニタリングを続けた。介入フローを通して薬剤師は速やかにVCMトラフ濃度を治療域に到達させることと、VCMによる腎毒性の発現を予防することに務めた。

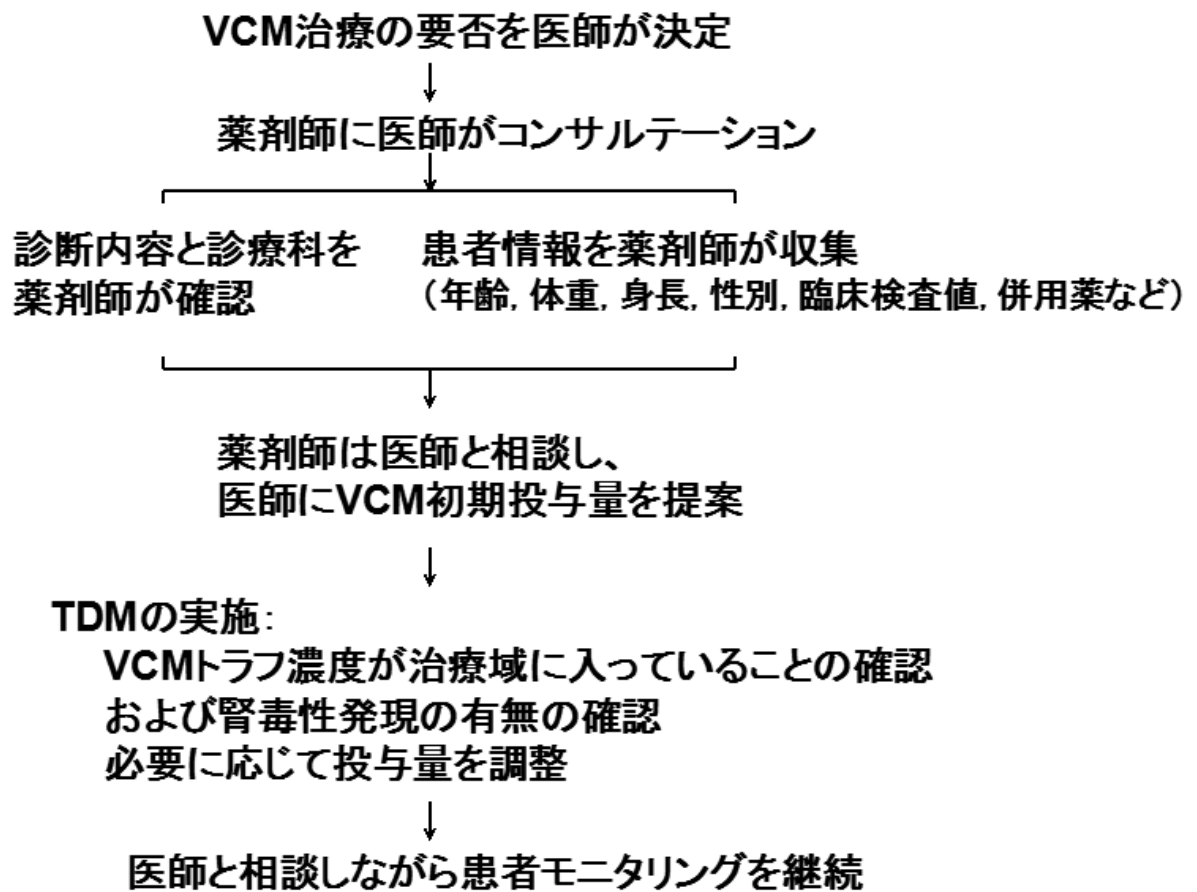


Fig. 1. Flow chart of pharmacist intervention.

2.2. 用語等の定義

クレアチニンクリアランス (CLcr) は Cockcroft-Gault の式を用いて算出した¹⁰⁾。投与前血清クレアチニン (Scr) は VCM 治療開始前の Scr 値とした。投与前 Scr が 0.6 mg/dL 以下の患者では過量投与を避けるために Scr = 0.6 mg/dL に補正して取り扱った²⁵⁾。VCM 治療開始後 72-96 時間のあいだに Scr 値が投与前値から 50%以上増加した場合に腎毒性発現ありと定義した^{26, 27)}。

2.3. 試験デザイン

2007 年 5 月から 2013 年 11 月までに津山中央病院で VCM 治療を必要とした入院患者を対象として後ろ向きコホート研究を行った。VCM 治療に薬剤師が関与することが腎毒性発現の予防に与える影響について薬剤師介入群と非介入群とで群間比較を行った。

Fig. 2 に示したように、研究期間は薬剤師非介入期間と介入期間の 2 つの時期に大別される。2007 年 5 月から 2012 年 5 月末までは VCM 初期投与設計に薬剤師が介入せず医師主導で投与設計を行った。一方で 2012 年 6 月から 2013 年 11 月までは薬剤師が初期投与設計に介入しており、患者の治療歴などの個別の患者状態に基づき薬剤師が適切な初期投与量を提案した。



Fig. 2. Initial dose planning by doctor or pharmacist.

2.4. 対象患者

本研究の期間中に津山中央病院でVCM治療を受けた患者のうち、選択基準を満たし除外基準に抵触しなかった610名を対象として行った。

2.5. 選択基準と除外基準

データの適合性を担保するために選択基準と除外基準を設定した。

2.5.1. 選択基準

- (1) 20歳以上であること
- (2) 少なくとも48時間はVCM治療を受けていること
- (3) 定常状態（治療後3-4日）におけるVCMトラフ濃度値が少なくとも1つあること

2.5.2. 除外基準

- (1) VCM治療中に腎毒性を有する薬剤（昇圧剤、アミノグリコシド系、アムホテリシンB、シクロスポリンおよびタクロリムス）を併用した患者
- (2) 人工透析の患者

2.6. 評価項目

2.6.1. 主要評価項目

主要評価項目は安全性評価項目として腎毒性発現率を設定した。

2.6.2. その他の評価項目

その他の評価項目としてVCM トラフ濃度の治療域 ($10\text{--}20\ \mu\text{g/mL}$) への到達率を設定した。また VCM 治療に関する情報として VCM 投与開始日、投与終了日、投与量、投与間隔を測定した。基準日 (Day1) は VCM 投与開始日とし、Day1 以前の治療期間中には VCM 投与を受けていないことを確認した。背景因子として入院時の年齢、性別、臨床検査値、併用薬 (薬剤名、投与量、投与経路、投与間隔、投与開始日と終了日) にも着目した。

2.7. 倫理的配慮

本研究では、津山中央病院と就実大学の双方の倫理委員会から VCM 治療における薬剤師の介入に関する研究の承認を得た。すべての患者情報は、津山中央病院のカルテデータベースから抽出した。患者個人を特定できないようにするためすべてのデータを匿名化した。

2.8. 統計解析

同一患者で複数の VCM トラフ値がある場合には、初めに測定されたデータのみを採用した。ベースラインの背景因子、VCM 有効域到達率および腎毒性発現率を薬剤師介入群と非介入群ごとに算出し、群間比較を行った。群間比較には連続変数では student's t-test を用い、カテゴリ変数では chi-square test を用いた。ただし各セルの期待度数が 5 未満であったときには Fisher's exact test を用いた。腎毒性発現に影響を与える要因を詳細に検討するためロジスティック回帰分析を行った。モデルに含めた共変量は臨床的に意味のある項目として 7 項目：薬剤師介入の有無、年齢、BMI、投与前 CLcr、VCM 投与日数、VCM トラフ濃度、性別を事前に設定した。モデル中では VCM トラフ濃度は $0\text{--}10\ \mu\text{g/mL}$ 、 $10\text{--}15\ \mu\text{g/mL}$ 、 $15\text{--}20\ \mu\text{g/mL}$ および $20\ \mu\text{g/mL}$ 以上の 4 カテゴリに分類して取り扱った。介入群別、腎毒性発現有無別の VCM トラフ濃度の解析においては二元配置分散分析を用いた。すべての p 値は両側検定によって算出し、有意水準は 0.05 とした。信頼区間は 95%信頼区間を構成した。解析ソフトには R software, version 3.02 を用いた²⁸⁾。

3. 結果

3.1. 統計学的特性

薬剤師介入群 102 名と非介入群 508 名の患者の統計学的特性を Table 1 に示した。すべての項目において群間に有意差は認められなかった。

Table 1. Baseline characteristics.

項目	薬剤師介入群 (N = 102)	薬剤師非介入群 (N = 508)	p 値
性別(男性%) (人)	73 (71.9%)	343 (67.5%)	0.494
年齢 (歳)	75.5 ± 10.9	72.7 ± 13.4	0.054
身長 (cm)	159.0 ± 9.60	159.0 ± 9.10	0.995
体重 (kg)	54.2 ± 12.00	53.7 ± 12.00	0.701
BMI	21.3 ± 3.90	21.1 ± 4.00	0.660
投与前 SCr (mg/dL)	0.80 ± 0.460	0.73 ± 0.270	0.160
投与前 CLcr (mL/min)	75.2 ± 42.3	72.7 ± 34.2	0.575
投与前 BUN (mg/dL)	21.4 ± 14.7	19.3 ± 11.8	0.169

※連続値については平均±標準偏差で示した。

3. 2. 介入群別の腎毒性発現率

介入群別に腎毒性発現率を Table 2 に示した。非介入群では 7.1%、介入群では 4.9%であった。両群間に有意差はなかった (p=0.557)。

Table 2. Incidence of nephrotoxicity when pharmacists intervened or not.

介入	腎毒性あり	腎毒性なし	合計	p 値
非介入群	36 (7.1%)	472 (92.9%)	508	0.557
介入群	5 (4.9%)	97 (95.1%)	102	
合計	41	369	610	

3.3. ロジスティック回帰分析による腎毒性発現に影響を与える要因の検討

腎毒性発現に影響を与える要因を詳細に検討したロジスティック回帰分析の結果を Table 3 に示した。薬剤師非介入群に対する介入群のオッズ比は 0.55 (95%信頼区間、0.189-1.592; $p=0.269$) であった。腎毒性発現率に有意に関連した因子は投与前 CLcr、VCM トラフ濃度と性別であった。投与前 CLcr のオッズ比は 1.21 (95%信頼区間、1.093-1.338; $p<0.001$)、VCM トラフ濃度のオッズ比は 10-15 $\mu\text{g/mL}$ のオッズを 1 としてそれぞれ、0-10 $\mu\text{g/mL}$ で 0.27 (95%信頼区間、0.051-1.187; $p=0.084$)、15-20 $\mu\text{g/mL}$ で 2.19 (0.619-7.940; $p=0.220$)、20 $\mu\text{g/mL}$ 以上で 12.41 (4.623-40.000; $p<0.001$)、性別は女性に対する男性のオッズ比が 0.46 (0.221-0.959; $p=0.038$) であった。

Table 3. Logistic regression model for the incidence of nephrotoxicity.

項目	オッズ比	95%信頼区間	p 値
薬剤師の介入(介入群)	0.55	(0.189, 1.592)	0.269
年齢 ^a	1.37	(0.943, 2.003)	0.098
BMI	1.09	(0.995, 1.188)	0.065
投与前 CLcr ^b	1.21	(1.093, 1.338)	<0.001
VCM 投与日数 ^c	0.95	(0.895, 1.013)	0.124
VCM トラフ濃度 ^d			
10 $\mu\text{g/mL}$ 未満	0.27	(0.051, 1.187)	0.084
10-15 $\mu\text{g/mL}$	1.00	-	-
15-20 $\mu\text{g/mL}$	2.19	(0.619, 7.940)	0.220
20 $\mu\text{g/mL}$ 以上	12.41	(4.623, 40.000)	<0.001
性別(男性)	0.46	(0.221, 0.959)	0.038

a. 年齢は、10 歳増えるとそのオッズ比は 1.37 倍になる。

b. 投与前 CLcr は、10mL/min 上昇するとそのオッズ比は 1.21 倍になる。

c. VCM 投与日数は、1 日増すとそのオッズ比は 0.95 倍になる。

d. VCM トラフ濃度のオッズ比は、10-15 $\mu\text{g/mL}$ のオッズ比を 1 として計算した。

3. 4. 介入群別の VCM トラフ濃度の治療域への到達率

VCM トラフ濃度がそれぞれ 0-10 $\mu\text{g/mL}$ 、10-15 $\mu\text{g/mL}$ 、15-20 $\mu\text{g/mL}$ 、20 $\mu\text{g/mL} \leq$ に達した患者の割合を介入群別に Fig. 3 に示した。10-15 $\mu\text{g/mL}$ に達した患者の割合は非介入群で 25.4%、介入群で 39.2%、15-20 $\mu\text{g/mL}$ に達した患者の割合は非介入群で 16.3%、介入群で 23.5%であり、治療域である 10-20 $\mu\text{g/mL}$ に達した患者の割合は介入群で有意に高かった ($p=0.0015$)。

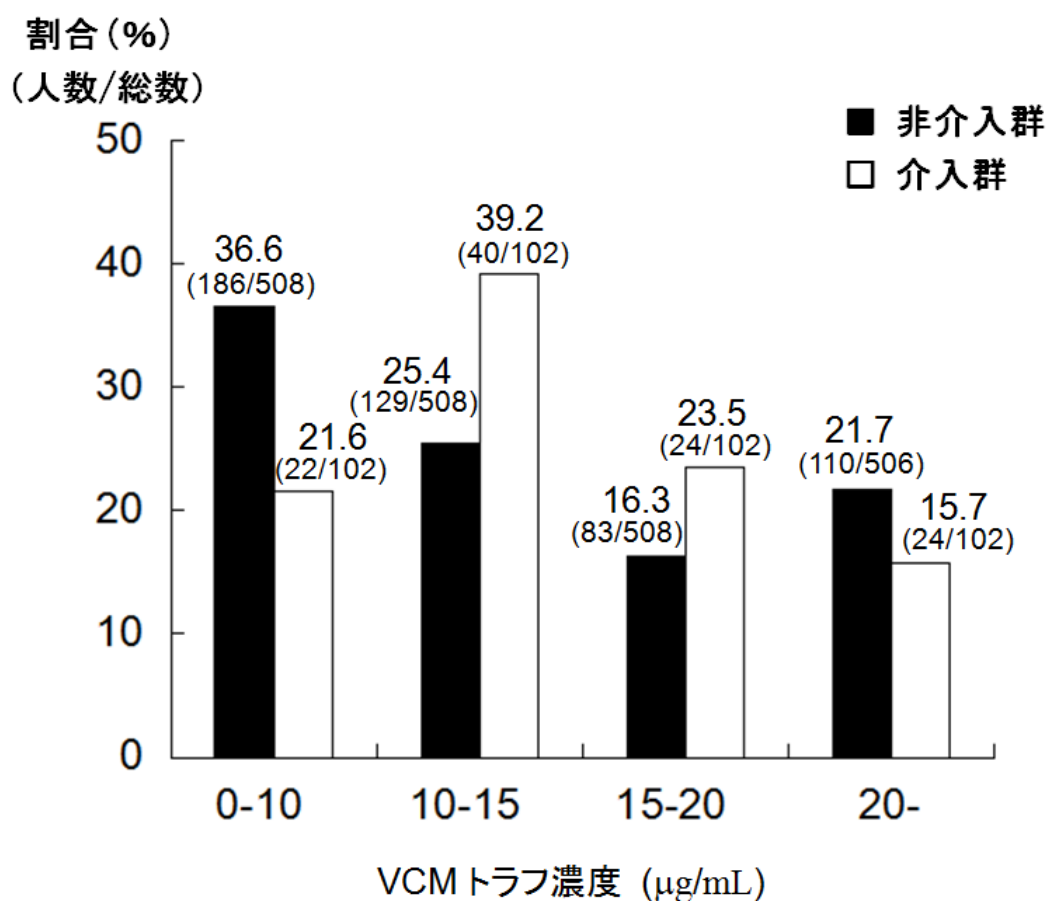


Fig. 3. Percentage of patients according to stratification of VCM trough concentrations when pharmacists intervened or not.

3.5. 介入群別、腎毒性発現有無別の VCM トラフ濃度

介入群別、腎毒性発現有無別に VCM トラフ濃度の要約統計量を Fig. 4 に示した。薬剤師非介入群では腎毒性を発現しなかった患者のトラフ濃度は $13.9 \pm 8.75 \mu\text{g/mL}$ 、発現した患者では $23.4 \pm 10.40 \mu\text{g/mL}$ であった（平均値 \pm 標準偏差）。一方、薬剤師介入群では腎毒性非発現患者では $14.1 \pm 5.80 \mu\text{g/mL}$ 、発現患者では $27.7 \pm 8.13 \mu\text{g/mL}$ であった。腎毒性ありと腎毒性なしの間では有意差が見られたが ($p < 0.001$)、非介入群と介入群の間では有意差は認められなかった ($p = 0.694$)。

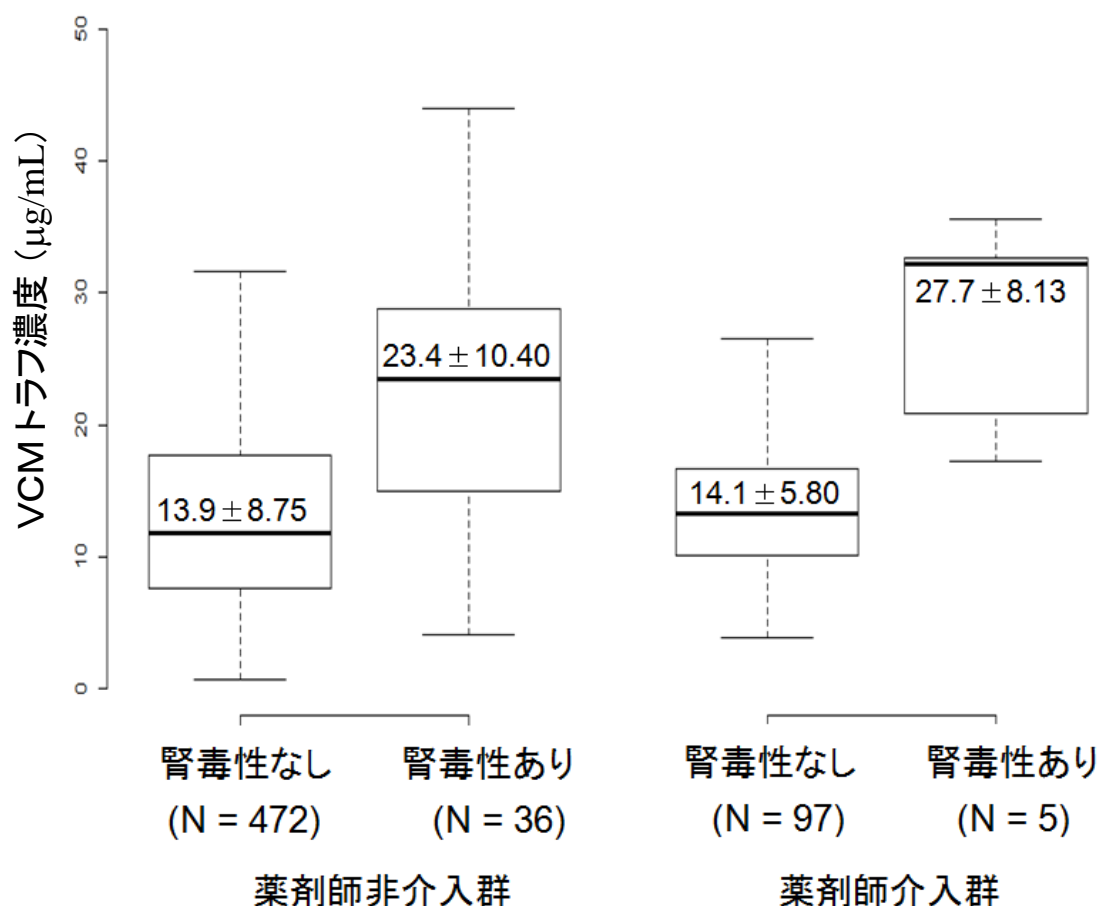


Fig. 4. Relationship between VCM trough concentration and incidence of nephrotoxicity when pharmacists intervened or not.

4. 考察

アミノグリコシド系またはアムホテリシン B の併用治療は VCM 単独治療と比べてより腎毒性を発現しやすいことが報告されている¹⁰⁾。同様に昇圧剤、シクロスポリンおよびタクロリムスと VCM の併用も腎毒性発現に影響を与えることが知られている^{29,30)}。このためこれらの薬剤を併用している患者は本研究の対象から除外した。一方で Horey らの報告にあるように利尿薬の併用は腎毒性発現の有意な因子とはなっていなかったことから²⁹⁾、本研究では利尿薬併用患者は除外しなかった。

Table 1 に示したように、すべてのベースライン時の背景因子項目で介入群と非介入群の間で有意な差はみられなかった。投与前 CLcr (mL/min) は非介入群で 72.7 ± 34.2 mL/min (平均値 \pm 標準偏差)、介入群で 75.2 ± 42.3 mL/min であったが、CLcr の基準範囲は 90~110 mL/min であることから、本研究の対象者は腎機能の若干の低下が見られる高齢者が多かったことが示唆された。

Table 2 に示したように、腎毒性発現率は薬剤師非介入群では 7.1%、介入群では 4.9%であり、介入群で低い傾向が見られた。ただし群間で有意差はなかった。Fig. 3 に示したように、VCM トラフ濃度が $20 \mu\text{g/mL}$ 以上に逸脱した症例が薬剤師介入群では 15.7%であったのに対し非介入群では 21.7%であり、介入群では少なかったことから、薬剤師の適切な VCM トラフ濃度管理が腎毒性発現の予防に寄与していた可能性が考えられた。

Table 3 に示したように、ロジスティック回帰分析から非介入群に対する介入群の腎毒性発現のオッズ比は 0.55 倍であった。ただし群間で有意差はなかった。共変量で調整したロジスティック回帰の結果から、VCM トラフ濃度の影響を考慮してもなお、薬剤師が介入すること自体が腎毒性発現のリスクを低下させることが示唆された。初期投与設計において薬剤師は投与前 Scr などの単純な腎機能パラメータと TDM の結果だけから投与量を提案しているのではなく、患者の病態や疾患の重篤度を考慮したうえで腎機能の予後を推測しながら投与量を提案している。薬剤師の介入は腎毒性発現の予防において、単純な VCM トラフ濃度の管理以上の貢献をしているものと考えられた。

また VCM トラフ濃度が 10-15 $\mu\text{g/mL}$ における腎毒性発現リスクを 1 とした場合、15-20 $\mu\text{g/mL}$ ではオッズ比 2.19 倍、20 $\mu\text{g/mL}$ 以上では 12.41 倍であった。Bosso らは 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上の VCM トラフ濃度で腎毒性のリスクは 3 倍に高まると報告している²⁶⁾。また Hal らは初回 VCM トラフ値は腎毒性発現の予測因子であると報告しているほか²²⁾、1 日量が 4g を越

える VCM 投与、または 15-20 $\mu\text{g/mL}$ 以上のトラフ濃度は腎毒性発現の増加と関連するという報告もある³¹⁾。20 $\mu\text{g/mL}$ より高濃度の VCM でのリスクを検討した研究は少ないが、本研究の結果からトラフ濃度の増加にしたがって腎毒性発現のリスクは指数関数的に急激に高まることが示唆された。実際に、Fig. 4 に示したように腎毒性が発現した患者の平均 VCM トラフ濃度は介入群で 27.7 $\mu\text{g/mL}$ 、非介入群で 23.4 $\mu\text{g/mL}$ と高値であったのに対し、発現しなかった患者では介入群で 14.1 $\mu\text{g/mL}$ 、非介入群で 13.9 $\mu\text{g/mL}$ と低値であり、腎毒性が発現した症例では VCM トラフ濃度が高かった。腎毒性発現を予防するためには VCM トラフ濃度を治療域に維持しつつも、可能な限り低い濃度に維持することが重要であると考えられた。

一方、分離菌の MIC 値については、エンテロコッカス・フェシウムなど MRSA 以外の投与目的の分離菌も含まれていたため、研究期間中における検討は行わなかった。VCM の PK/PD を考える上で、腎機能、組織移行性と共に同時に MIC 値の検討が重要である。PK/PD 理論において MRSA に対しての VCM は、臨床および細菌学的効果を予測する指標である $\text{AUC/MIC} \geq 400$ を得る必要があり、 $\text{MIC} = 2 \mu\text{g/mL}$ 以上であれば、血中濃度を有効域に保たせたとしても効果が期待できない可能性がある^{15,16)}。2015 年現在、当院ではアンチバイオグラム（種々の細菌に対して、当院採用の抗菌薬がどれくらいの確率で効果を示すかを一覧表にしたもの）を作成しており、MRSA の VCM の MIC 分布についても調査を行っている。それによると、2014 年に当院で分離された MRSA のうち、MIC が 2 $\mu\text{g/mL}$ となった株は全体の 5.4%であり、94.6%が 1 $\mu\text{g/mL}$ であったため、MRSA に関して当院の VCM 投与患者では、PK/PD 理論から考えても有効血中濃度を確保できれば臨床効果は期待できるものと考えられる。

また初回トラフ濃度の治療域（10~20 $\mu\text{g/mL}$ ）への到達率については、Fig. 3 に示したように、薬剤師介入群では 62.7%の患者で治療域に達し、非介入群の 41.7%よりも高い割合を示した。Blot らは重症感染症患者においては治療早期から十分量の VCM の投与が必要であると推奨しており³²⁾、そのためには初期投与設計後の初回投与で治療域に到達させることが望ましい。本研究の結果から、初期投与設計から薬剤師が介入することで非介入群に比べて高い割合で VCM トラフ濃度を治療域に到達させることができ、適切な感染症治療のためより早く VCM を治療域に達成させることに貢献していることが示唆された。また治療域に達しなかった患者（<10 $\mu\text{g/mL}$ ）については介入群では 21.6%、非介入群では 36.6%で介入群のほうが少なかった。医師単独で投与設計を行った場合には十分な量の

VCM が投与されていなかった可能性があり、医師と薬剤師が協働して投与設計を行うことで十分な量が投与されたと考えられた。

しかしながら、本研究は後ろ向き研究であるため交絡因子の影響を排除することに限界がある。対象患者は軽度の腎機能障害のある高齢者が多く、より重度の腎機能障害患者やより若年層の患者については検討できていない。また介入群における症例数も非介入群に比べて少なく十分ではなかった。今後の課題として十分な症例数を確保した上で、より広い患者集団に対して前向き研究による検討が必要と考えられた。

5. 小括

- 多重ロジスティック回帰分析により、初回VCMトラフ血中濃度15-20 $\mu\text{g/mL}$ 並びに20 $\mu\text{g/mL}$ 以上での腎毒性発現リスクの有意な増加が認められた。
- 薬剤師の初期投与設計への介入によって、腎毒性の発現が45%減少傾向にあったが、薬剤師の介入群と非介入群における比較検討では有意な差は認められなかった。
- 薬剤師の初期投与設計への介入によって、初回VCMトラフ血中濃度は、速やかに治療濃度域である10-20 $\mu\text{g/mL}$ に収束し、低濃度域10 $\mu\text{g/mL}$ 未満あるいは腎毒性発現のリスクの高い20 $\mu\text{g/mL}$ 以上に達することを回避した。
- 薬剤師はVCMトラフ血中濃度と日々変化する腎機能を同時に注意深く監視することができるので、薬剤師の初期投与設計への介入には、腎毒性発現を未然に防止し、速やかにより有効なVCM治療濃度に到達させることができる可能性がある。

総 括

VCM 治療においては、VCM トラフ濃度を早期に有効域 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上に到達させ、維持・継続させることが、耐性菌発現防止と共にその成功の鍵となる。しかし、VCM は腎排泄型薬物のため患者個々の腎機能評価をした後に投与設計を行う必要がある。

今回の研究では、第 1 章において、医師が行った初期投与設計で有効域に達しなかった症例を選択し、その原因や薬剤師介入の影響について検討を行った。その結果、医師の投与設計は 1 バイアルの製剤規格や投与の迅速・簡便性に重点を置いた投与方法であると考えられた。また、トラフ値が 10 $\mu\text{g/mL}$ に満たない患者群には、重症もしくは複雑性感染症が疑われる患者が 57.7%含まれていた。薬剤師が初期投与設計から関与することにより、早期に有効域に到達させられる可能性が推測された。一方、腎機能の保持された比較的若年患者に対しては、増量したにも関わらず有効な VCM トラフ濃度に到達させられない可能性があることから、より早期に VCM の高用量投与を行う必要があると考えられた。

第 2 章において、実際に薬剤師が初期投与設計から関与した症例と関与しなかった症例について比較検討した。その結果、初回 VCM トラフ値で薬剤師介入群では 62.7%の患者で治療域に達し、非介入群の 41.7%よりも高い割合を示した。同時に腎毒性発現率は薬剤師介入群では 4.9%、非介入群では 7.1%であり、薬剤師が介入することによって腎毒性発現が抑制される傾向が見られた。また、VCM トラフ濃度が 20 $\mu\text{g/mL}$ 以上に逸脱した症例が薬剤師介入群では 15.7%であったのに対し非介入群では 21.7%であり、薬剤師の適切な VCM トラフ濃度管理が腎毒性発現の予防にも寄与していた。これらのことより、薬剤師の初期投与設計により、VCM トラフ濃度を早期に有効域に到達させ、同時に腎機能障害の副作用も低下させられる可能性が示唆された。今回の研究では、薬剤師介入群は 102 名で、非介入群 508 名に比べて少なかった。現在も当院の取り組みとして薬剤師の初期投与設計は継続中であり、今後介入群を増やしてさらに検討を加える予定である。

医政発「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」にも明記されている通り、薬剤師による処方提案等の積極的な関与体制が整備されれば、VCM 初期投与設計への薬剤師の関与が定着し、より迅速に、そして、着実に VCM 有効濃度域に到達させられるようになるものと大いに期待される。

発表論文目録

本学位論文は、以下の発表論文をまとめたものである。

(主論文)

N. Masuda, T. Maiguma, A. Komoto, Y. Haruki, T. Sugiyama, S. Kondo, D. Teshima, Impact of pharmacist intervention on preventing nephrotoxicity from vancomycin., *International Journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 53(4), 284-291(2015).

(副論文)

増田展利, 毎熊隆誉, 広本篤, 春木祐人, 杉山哲大, 近藤祥代, 手嶋大輔, 医師主導バンコマイシン初期投与設計の評価, 就実大学薬学雑誌, 3, 62-70(2016).

引用文献

- 1) 日本化学療法学会・日本感染症学会: MRSA 感染症の治療ガイドライン, 14-15, 杏林舎, 東京, 2013.
- 2) Mohr JF, Murray BE.: Point: Vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Clin Infect Dis.*, 44, 1536-42, 2007.
- 3) Patel N, Pai MP, Rodvold KA, Lomaestro B, Drusano GL, Lodise TP.: Vancomycin: we can't get there from here, *Clin Infect Dis.*, 52, 969-74, 2011.
- 4) Sakoulas G, Gold HS, Cohen RA, Venkataraman L, Moellering RC, Eliopoulos GM.: Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia, *J Antimicrob Chemother.*, 57, 699-704, 2006.
- 5) Howden BP, Ward PB, Charles PG, Korman TM, Fuller A, du Cros P, Grabsch EA, Roberts SA, Robson J, Read K, Bak N, Hurley J, Johnson PD, Morris AJ, Mayall BC, Grayson ML.: Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility, *Clin Infect Dis.*, 38, 521-8, 2004.
- 6) Charles PG, Ward PB, Johnson PD, Howden BP, Grayson ML.: Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*, *Clin Infect Dis.*, 38, 448-51, 2004.
- 7) Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP.: 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.*, 66, 82-98, 2009.
- 8) Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL,

- Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA., Chambers HF.; Infectious Diseases Society of America. 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., 52, e18-55, 2011.
- 9) 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., 52, 975-81, 2011.
 - 10) Cockcroft DW, Gault MH.: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, Nephron, 16, 31-41, 1976.
 - 11) 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., 29, 1107-15, 2007.
 - 12) Hazlewood KA, Brouse SD, Pitcher WD, Hall RG.: Vancomycin-Associated Nephrotoxicity: Grave Concern or Death by Character Assassination ?, Am J Med., 123 (2), 182.e1-7, 2010.
 - 13) Teramachi H, Hatakeyama H, Matsushita R, Imai Y, Miyamoto K, Tsuji.: A. Evaluation of predictability for vancomycin dosage regimens by the Bayesian method with Japanese population pharmacokinetic parameters, Biol Pharm Bull., 25, 1333-8, 2002.
 - 14) Vandecasteele SJ, De Vriese AS.: Recent changes in vancomycin use in renal failure, Kidney Int., 77, 760-4, 2010.
 - 15) 日本化学療法学会：抗菌薬 TDM ガイドライン，日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会，23-26，杏林舎，東京，2012.

- 16) 日本化学療法学会：抗菌薬 TDM ガイドライン，日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会，21-22，杏林舎，東京，2012.
- 17) 日本化学療法学会・日本感染症学会：MRSA 感染症の治療ガイドライン，12-17，杏林舎，東京，2013.
- 18) Gould FK, Brindle R, Chadwick PR, Fraise AP, Hill S, Nathwani D, Ridgway GL, Spry MJ, Warren RE on behalf of the MRSA Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy.: Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom, *J Antimicrob Chemother.*, 63: 849-861, 2009.
- 19) Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, Rybak MJ, Talan DA, Chambers HF.: 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.*, 52, 285-292, 2011.
- 20) Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, McKinnon PS, Ritchie DJ, Micek ST, Kollef MH.: Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care associated pneumonia, *Chest.*, 130, 947-955, 2006.
- 21) Kullar R, Davis SL, Taylor TN, Kaye KS, Rybak MJ.: Effects of targeting higher vancomycin trough levels on clinical outcomes and costs in a matched patient cohort, *Pharmacotherapy.* 32, 195-201, 2012.
- 22) Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP.: Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain trough between 15 and 20 milligrams per liter, *Antimicrob Agents Chemother.*, 57, 734-744, 2013.
- 23) Fernandez G, Calvo MV, Hernandez JM, Caballero D, San Miguel JF, Dominguez-Gil.: A.

Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies, *Clin Pharmacol Ther.*, 60, 332-340, 1996.

24) Ariano RE, Demianczuk RH, Danzinger RG, Richard A, Milan H, Jamieson B.: Economic impact and clinical benefits of pharmacist involvement on surgical wards, *Can J Hosp Pharm.*, 48: 284-289, 1995.

25) 新留将吾, 草野充裕, 狩野美香, 陣上祥子, 福永栄子, 宮村重幸, 入江英治, 門脇大介, 平田純生: バンコマイシン投与設計における各種腎機能推算式の体格補正の必要性についての検討, *TDM研究*, 28(4), 92-101, 2011.

26) Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, Wellein M, Bookstaver PB, Swindler J, Mauldin D.: Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective, multicenter trial, *Antimicrob Agents Chemother.*, 55, 5475-5479, 2011.

27) 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.*, 49, 507-514, 2009.

28) R Core Team. R: a Language and Environment for Statistical Computing. Vienna: R foundation for Statistical Computing, 2013, <http://www.R-project.org>. (2014.7.28.)

29) Horey A, Mergenhagen KA, Mattappallil A.: The relationship of nephrotoxicity to vancomycin trough serum concentrations in a veteran's population: a retrospective analysis, *Ann Pharmacother.*, 46, 1477-1483, 2012.

30) McKamy S, Hernandez E, Jahng M, Moriwaki T, Deveikis A, Le J.: Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children, *J Pediatr.*, 158, 422-426, 2011.

- 31) Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL.: Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increases incidence of nephrotoxicity, *Antimicrob Agents Chemother.*, 52, 1330-1336, 2008.
- 32) Blot S, Koulenti D, Akova M, Bassetti M, Waele JJD, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J, Roberts JA.: Dose contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critical ill patients? Data from the multinational DAKI Study, *Critical Care*, 18: R99, 2014.

謝 辞

本論文の作成に際し、本研究の機会を与えていただき、その遂行に当たっては多大なるご指導とご鞭撻を頂いた就実大学大学院医療薬学研究科長 手嶋大輔教授、薬物療法解析学 毎熊隆誉講師、並びに、薬学部医薬品情報解析学 6 年 広本篤様に深謝の意を表します。また、本論文のご検閲とご助言を賜りました就実大学大学院医療薬学研究科 臨床医薬品評価学 末丸克矢教授、薬物療法解析学 小野浩重教授に感謝の意を表します。

本研究を支持し、ご協力およびご指導をいただきました財団法人津山慈風会 津山中央病院 藤木茂篤病院長、近藤祥代薬剤部長、杉山哲大副薬剤部長、春木祐人様をはじめ薬剤部の皆様に心より感謝致します。また本研究を遂行するに当たり、終始暖かく見守って下さった財団法人津山慈風会 津山中央記念病院 和仁孝夫病院長、薬剤課 西崎文祥様、森藤みどり様に感謝致します。

最後に、大学院博士課程 4 年間という長期間に渡って支えてくれた妻、両親、兄弟に感謝します。