

原著論文

薬剤師から見た医師主導バンコマイシン 初期投与設計の評価

増田 展利^{1),3)}, 毎熊 隆誉^{1),2)}, 広本 篤²⁾, 春木 祐人⁴⁾,
杉山 哲大⁴⁾, 近藤 祥代⁴⁾, 手嶋 大輔^{1),2)} *

¹⁾ 就実大学大学院医療薬学研究科, ²⁾ 就実大学薬学部医薬品情報解析学,
³⁾ 津山中央記念病院薬剤部, ⁴⁾ 津山中央病院薬剤部

Evaluation by the Pharmacist for vancomycin initial dose planning based on doctor's leadership

Nobutoshi Masuda^{1),3)}, Takayoshi Maiguma^{1),2)}, Atsushi Komoto²⁾, Yuto Haruki⁴⁾,
Tetsuhiro Sugiyama⁴⁾, Sachiyo Kondo⁴⁾, Daisuke Teshima^{1),2)} *

¹⁾ Graduate School of Clinical Pharmacy, Shujitsu University, ²⁾ Department of Drug
Information Analyses, School of Pharmacy, Shujitsu University, ³⁾ Department of Pharmacy,
Tsuyama Chuo Memorial Hospital, ⁴⁾ Department of Pharmacy, Tsuyama Chuo Hospital

(Received 29 October 2015; accepted 16 November 2015)

Abstract: The doctors conducted the initial dose planning of vancomycin (VCM) during May 2007 to May 2015. The patients for whom the VCM dosing plan was reconsidered because the VCM trough level did not reach an appropriate range, accounted for 40% of the study population. The patients with a VCM trough level below 10 µg/mL were selected after the first therapeutic drug monitoring. The dose, frequency of administration, and trough level of VCM were retrospectively studied. During the initial dose planning, VCM was administered at a dose below 1000 mg daily to 69.2% of study patients. However, we predicted that pharmacists would administer a VCM dose of 1000-2000 mg to 60.3% of study patients. The doctors administered a uniform low dose of VCM empirically. We found that 50% of the study patients achieved an appropriate trough level of VCM with the pharmacist's intervention. On the other hand, some patients maintained a low trough level despite increasing the dose of VCM. Therefore, high doses of VCM should be administered in young elderly patients with normal renal function at the early stage of the disease.

Keywords: vancomycin; initial dose planning; doctor's leadership; pharmacist

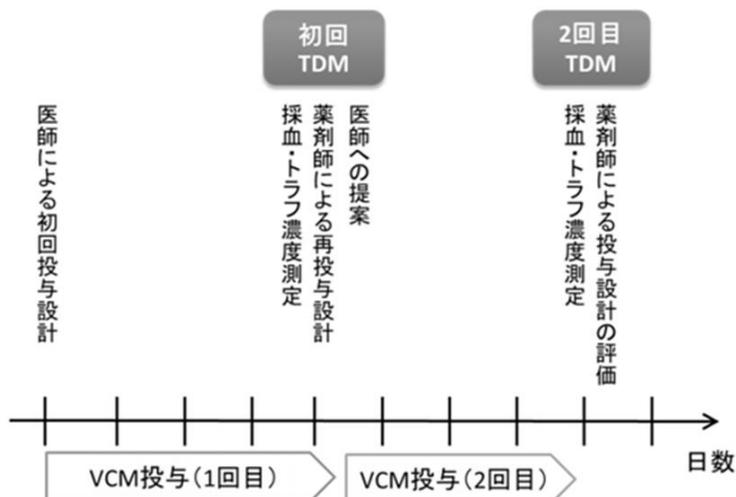


Fig. 1 TDM schedule in our hospital

緒言

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 µg/mL 以上の維持が推奨される¹⁻⁵⁾。

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 15-20 µg/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、骨髄炎、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 15-20 µg/mL が推奨されるためである⁶⁻⁸⁾。

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 µg/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。

方法

1. 対象

2007 年 5 月～2012 年 5 月の間、当院にて 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 µg/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 µg/mL 以上の患者 347 名を除き、血中 VCM トラフ値が 10 µg/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. 調査方法

VCM 製剤は VCM 点滴静注用 0.5 g[®] (塩野義製

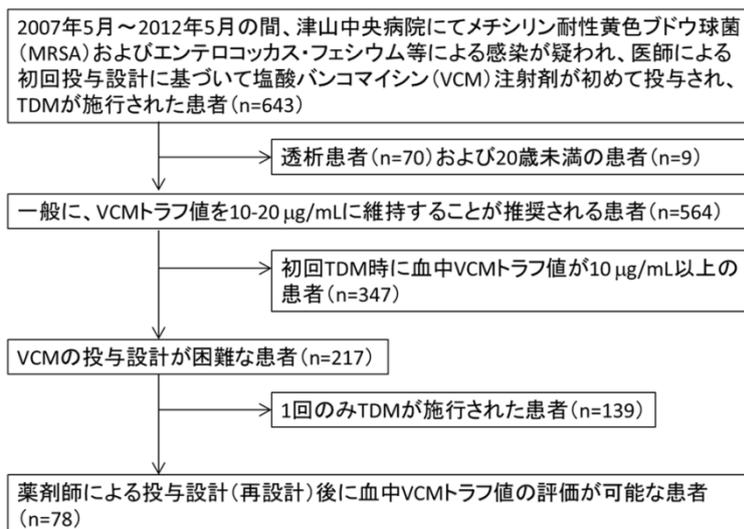


Fig. 2 Patient group of this study

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 (CLcr) は Cockcroft & Gault 式より算出した⁹⁾。

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提供された。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された。

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。

結果

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)。

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 500 mg から 1000 mg であり、1 日量としても 500 mg から 2000 mg であった。特に、形成外科では 1 回 500 mg の 1 日 2 回のみ投与方法で実施されていた。一方、薬剤師が投与設計に関与することで 1 回当りの投与量は 500

Table 1 Patient background

		n = 78
Age	mean ± SD	68.1 ± 14.5
Male sex	no. (%) of patients	60 (76.9)
体重 (kg)	mean ± SD	58.1 ± 12.4
BMI (kg/m ²)	mean ± SD	22.2 ± 3.6
CRP (mg/dL)	mean ± SD	12.1 ± 8.7
WBC (/μL)	mean ± SD	11156.4 ± 5436.6
好中球 (%)	mean ± SD	79.8 ± 9.8
体温 °C	mean ± SD	38 ± 0.7
BUN (mg/dL)	mean ± SD	16.7 ± 8.4
Scr (mg/dL)	mean ± SD	0.6 ± 0.3
CLcr (mL/min)	mean ± SD	106.3 ± 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
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)

mg から 1500 mg, 1 日投与量も 1000 mg から 3000 mg までバラエティーに富んだ投与設計が認められた (Table 2).

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 1000 mg/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 1929.5 mg/日であり, 60.3%の患者において 1000 mg/日から 2000 mg/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 2000 mg/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 1846.2 mg/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).

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⁶⁾ 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⁷⁾ では菌血症、心内膜炎、骨髄炎、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で喀痰，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

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

診療科	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)			
	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

Table 3 Comparison of VCM dose

	平均値 (SD)	VCM投与量 mg/日		
		≤1000 患者数 (%)	1000<, ≤2000 患者数 (%)	2000< 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)

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 µg/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。

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 µg/mL 未満を低濃度，10-20 µg/mL を適正域，20 µg/mL 以上を中毒域とした。Fig. 3 は，初回 TDM 及び 2 回目 TDM 後の血中

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 µg/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 µg/mL 未満であったため増量された患者 (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)。

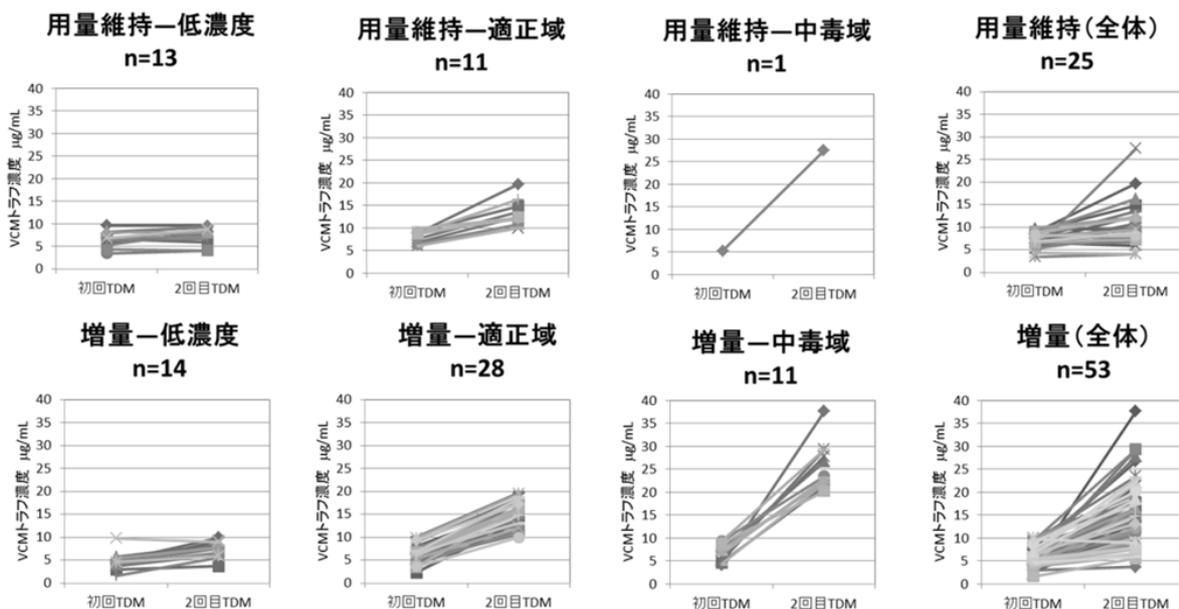


Fig. 3 Changes in VCM trough levels in both groups of increased dose and maintained dose

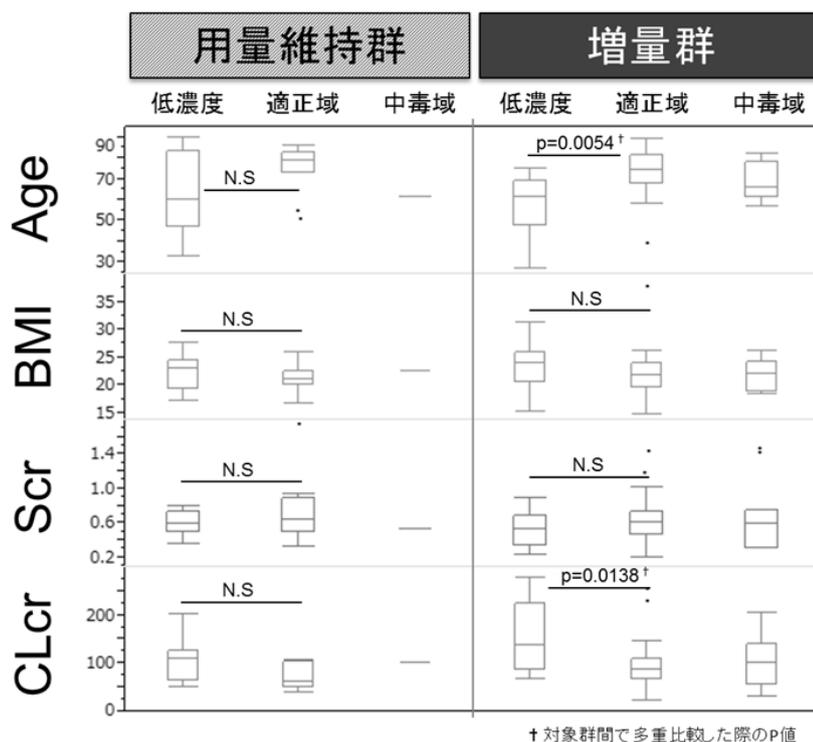


Fig. 4 Comparison of patient background focusing on the VCM dose

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有意差を求めた。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)。

考察

医師が設計したVCMの1回量は500 mgまたは1000 mg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 µg/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、15-20 µg/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 µg/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¹⁰⁻¹⁴。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、薬剤師がVCM治療の初期投与設計に直接関与できるようになれば、投与量不足の回避、重症感染症に対する適正濃度域への迅速な到達、また、患者の腎機能にも配慮したきめ細かな処方提案が可能となると考えられる。

引用文献

- 1) Mohr JF, Murray BE.: Point.: Vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus., *Clin Infect Dis.*, 44, 1536-1542 (2007).
- 2) Patel N, Pai MP, Rodvold KA, Lomaestro B, Drusano GL, Lodise TP.: Vancomycin: we can't get there from here., *Clin Infect Dis.*, 52, 969-974 (2011).
- 3) 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).
- 4) 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, 521-528 (2004).
- 5) 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, 448-451 (2004).
- 6) Rybak MLomaestro 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).
- 7) 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).
- 8) 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, 975-981 (2011).
- 9) Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine., *Nephron*, 16, 31-41 (1976).
- 10) 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, 1107-1115 (2007).
- 11) 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).
 - 12) 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, 1333-1338 (2002).
 - 13) Vandecasteele SJ, De Vriese AS.: Recent changes in vancomycin use in renal failure., *Kidney Int.*, 77, 760-764 (2010).
 - 14) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会編: 抗菌薬 TDM ガイドライン, p. 23, 協和企画, 東京, (2012).