

[原 著]

塩酸バンコマイシンの薬物治療モニタリング (TDM) の必要性和注意点について

佐藤正一¹⁾・斉藤佳子¹⁾・佐藤洋子²⁾¹⁾ 千葉県循環器病センター・検査部 検査科²⁾ 千葉県こども病院・検査部 検査科

(平成 16 年 12 月 1 日受付, 平成 17 年 7 月 29 日受理)

抗菌薬治療の効果を最大に上げるには、対象患者に対する最適な抗菌薬の選択、用法・用量の設定、副作用に関するモニタリングが求められる。今回、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 治療薬として使用頻度の高い塩酸バンコマイシン (VCM) について検討した。2003 年 11 月から 2004 年 10 月までに MRSA およびメチシリン耐性表皮ブドウ球菌感染症のため VCM 治療を実施した患者 34 例について、VCM 投与の治療域¹⁾であるトラフ値 5~15 $\mu\text{g/ml}$ とピーク値 25~40 $\mu\text{g/ml}$ の到達度をシミュレーション解析した結果、治療域に達している症例は 21% で多くの症例で治療域以下の濃度であった。薬物治療モニタリング (TDM) を実施することは、治療域濃度へ投与法を変更できることから有用であると思われる。また、シミュレーション解析を行う際に重要な因子となるクレアチニンクリアランス (Ccr) の推測式について検討した結果、実測値と推測値の間には乖離する例が認められた。適正使用のためには実測 Ccr によるシミュレーションが理想的であると考えられる。また、TDM 業務を院内の微生物検査室で実施することは、病原菌の検出状況や MIC などの情報も把握していることから臨床に有用な情報を迅速にフィードバックできるメリットがあると思われる。

Key words: VCM, TDM, MRSA, クレアチニンクリアランス, PK/PD

はじめに

抗菌薬の治療効果を最大に上げるためには、客観的で科学的な根拠に基づいた治療法が必要である。すなわち対象患者に薬物治療の選択と最も適した用法・用量の設定、副作用に関するモニタリングが求められる。例えば、アミノ配糖体系やグリコペプチド系抗菌薬は治療域と副作用発現域が近く、その吸収、分布、代謝、排泄の個人差が非常に大きい。適正治療には効果および副作用をモニターし、投与量をコントロールする薬物治療モニタリング (TDM; Therapeutic Drug Monitoring) を実施しながら治療することが望ましい。グリコペプチド系抗菌薬である塩酸バンコマイシン (VCM) では、薬物の糸球体ろ過量を考慮したうえで投与計画の作成や薬物の血中濃度測定により、

投与中の血中濃度が有効域に維持されるよう用法・用量を調節することが求められる。今回、当センター微生物検査室においてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 治療薬として使用頻度の高い VCM の TDM を実施し、TDM の必要性和その実施に対しての注意点について若干の知見を得たので報告する。

I. 対象および方法

1) VCM 投与患者における TDM 未実施患者の血中濃度シミュレーション

対象は 2003 年 11 月から 2004 年 10 月までに MRSA およびメチシリン耐性表皮ブドウ球菌感染症のため VCM 治療を実施した患者 34 例である。シミュレーション解析には TDM データ薬物速度論的解析支援ソフトウェアである塩野義製薬株式会社製「VCM-TDM on EXCEL」を使用し、患者の年齢、性別、体重、血清クレアチニン値から VCM-TDM 研究会で得られた母集団パラメーター値を参考に VCM の用法・用量から血中濃度のシミュレーション解析を行った。

著者連絡先: (〒290-0512) 市原市鶴舞 575
千葉県循環器病センター・検査部検査科
佐藤正一
TEL: 0436-88-3111
FAX: 0436-88-3032
E-mail: s-shouichi@icntv.ne.jp

2) クレアチニンクリアランス推測値とクレアチニンクリアランス実測値の関係

VCMは腎排泄型薬剤であるため腎機能の影響を大きく受ける。VCM血中濃度推測のためにVCM-クリアランス値が必要となるが、VCM-クリアランスを推定する方法としてクレアチニンクリアランス(Ccr)から算出する方法が用いられている²⁾。Ccrは、尿中クレアチニン値と血清クレアチニン値(Scr)から求めるクレアチニンクリアランス実測値(実測Ccr)と性別、年齢、体重、Scrから推測するクレアチニンクリアランス推測値(推測Ccr)がある。推測Ccrの算出方法は複数あることから有効な算出方法について検討した。対象は、当センターで過去2年間に得られた886名の実測Ccrおよび推測Ccrを用いた。なお推測Ccrの計算式としては、Cockcroft & Gaultの式(C&G式)³⁾、安田の式⁴⁾、折田の式⁵⁾の3式を使用した。それぞれの計算式を以下に示す。

C & G 式: 推測Ccr(男) = $(140 - \text{年齢}) / (72 \times \text{Scr})$ (ml/min/kg)

推測Ccr(女) = 推測Ccr(男) × 0.85

安田の式: 推測Ccr(男) = $[(176 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})] / [100 \times \text{Scr}(\text{mg/dl})]$

推測Ccr(女) = $[(158 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})] / [100 \times \text{Scr}(\text{mg/dl})]$

折田の式: 推測Ccr(男) = $[33 - (0.065 \times \text{年齢}) - 0.493 \times \text{BMI}] \times \text{体重}(\text{kg}) / \text{Scr}(\text{mg/dl}) / 14.4$

推測Ccr(女) = $[21 - (0.030 \times \text{年齢}) - 0.216 \times \text{BMI}] \times \text{体重}(\text{kg}) / \text{Scr}(\text{mg/dl}) / 14.4$

3) VCM-TDM 実施例について

VCMの血中濃度コントロールに苦慮した3症例について紹介する。なお、VCM血中濃度は蛍光偏光免疫測定法(TDX; アボット・ジャパン社)を用いた。

4) MRSAのVCMに対するMIC

当センターで2004年4月から2004年10月までに臨床検体より得られたMRSA28株について、Eテ

スト(アスカ純薬)によるMIC測定を行った。Eテストを用いた理由は、日常検査に用いているバイテック2(バイオメリュウ社)用グラム陽性球菌感受性カード(AST-P525)や薬剤感受性用のドライプレート(栄研化学)では1μg/ml以下の濃度は測定できないが、Eテストでは0.013μg/mlまで測定可能なためである。

II. 結 果

1) TDM未実施例の血中VCM濃度シミュレーションによる有効性の推測

VCM治療を実施した患者34例のシミュレーションによる血中VCM濃度の治療域への到達度を表1に示す。VCMの治療域である血中谷値(トラフ値)5~15μg/mlとVCM投与終了後1時間後のピーク値25~40μg/ml¹⁾に到達しているかをシミュレーションにより推測すると、治療域のトラフ値およびピーク値に達している症例は7例21%であり、トラフ値が治療域内であったものが14例41%、ピーク値が治療域内であったものが9例27%であった。また、トラフ値とピーク値が共に治療域以下を示した症例は13例38%、共に治療域以上の症例は5例15%あり、このうち、副作用発現域といわれているトラフ値30μg/ml以上のものは3例9%であった。

2) 推測Ccrと実測Ccrの相関係数と線形関係式

各種推測Ccrと実測Ccr相関性を図1に示す。各推測式とも、推測Ccrと実測Ccrのデータ分布を正規化後、相関係数および線形関係式を求めた。なお、線形関係式はフリーソフトのSTSS/EXCEL⁶⁾を使用し求めた。それぞれの相関係数(r)と線形関係式はC&G式 $r=0.765y=1.11x-2.16$ 、安田の式 $r=0.773y=1.12x+1.89$ 、折田の式 $r=0.787y=1.01x+13.49$ であり、3種の推測Ccr間に相関係数に関する有意差は認められなかった($p>0.05$)。また、いずれの推測式でも実測値との間に乖離する例が認められた。

95%等確率楕円を基に実測Ccr 70 ml/minの推測値を算出すると、95%信頼範囲下限値30 ml/min、95%信頼範囲上限値116 ml/minとなる。このデー

表1 シミュレーションによる血中VCM濃度の治療域への到達度(括弧内は%)

		トラフ値			
		5μg/ml以下	5~15μg/ml	15μg/ml以上	計
ピーク値	25 g/ml以下	13 (38)	6 (18)		19 (56)
	25~40 μg/ml		7 (21)	2 (6)	9 (27)
	40 μg/ml以上		1 (3)	5 (15)	6 (18)
計		13 (38)	14 (41)	7 (21)	34 (100)

タを基に VCM 血中濃度シミュレーショングラフを作成した結果を図 2 に示す。Ccr 70 ml/min で適正使用 (0.75 g×2/day) されていたものが、下限値 30 ml/min で推測した場合には、VCM 濃度は上昇しトラフ値が 4 日後には中毒域に達し、上限値 116 ml/min で推測した場合はトラフ値は治療域下限となった。

3) VCM-TDM 実施患者の背景と VCM 血中濃度シミュレーション結果

症例 1: 28 歳, 女性。2004 年 2 月 16 日僧房弁形成術施行後, セファゾリン 1 g×2/day の投与を行っていたが, 2 月 21 日より 38 度の発熱とともに術創部である胸部正中創上部に発赤および白血球数 18000/μl, CRP 16.1 mg/dl であったことから, 2 月 22 日より MRSA 菌血症を疑い VCM 0.5 g×2/day (点滴速度 0.5 g/30 min) の投与を開始した (図 3)。2 月 24 日に提出された正中創浸出液および血液培養から MRSA が検出され, 2 月 25 日 CT にて胸骨裏までの胸部正中創皮下膿瘍を認めた。VCM シミュレーションより Scr が 0.44 mg/dl と腎機能が良好で, VCM クリアランス能が高いことが推定されることから, 投与量を増量して 1.0 g×2/day (点滴速度 1.0 g/60 min) とした。翌日血中濃度測定しトラフ値 6.1 μg/ml, ピーク値 25.7 μg/ml で治療域下限濃度であることを確認した。VCM による治療を行ったにもかかわらず

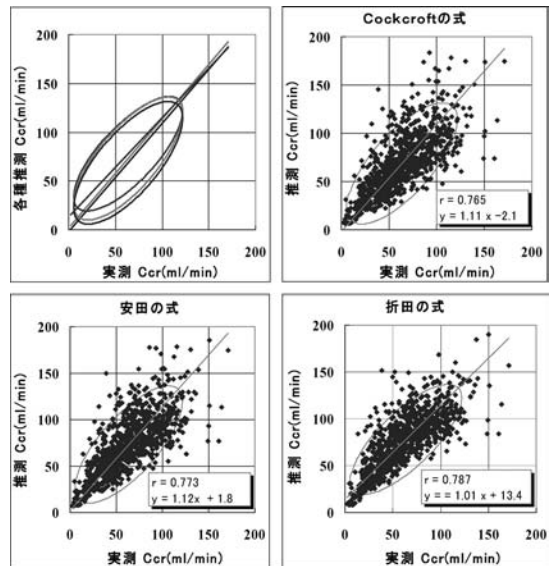


図 1 各種推測 Ccr と実測 Ccr の相関性
 左上図の直線は、三つの推測 Ccr と実測 Ccr の線形関係を示し、楕円はそれぞれの 95% 等確率楕円を示す。その他の図はそれぞれの分布図である。3 種の推測 Ccr 間に相関係数に関する有意な差は認められなかった ($p > 0.05$)。

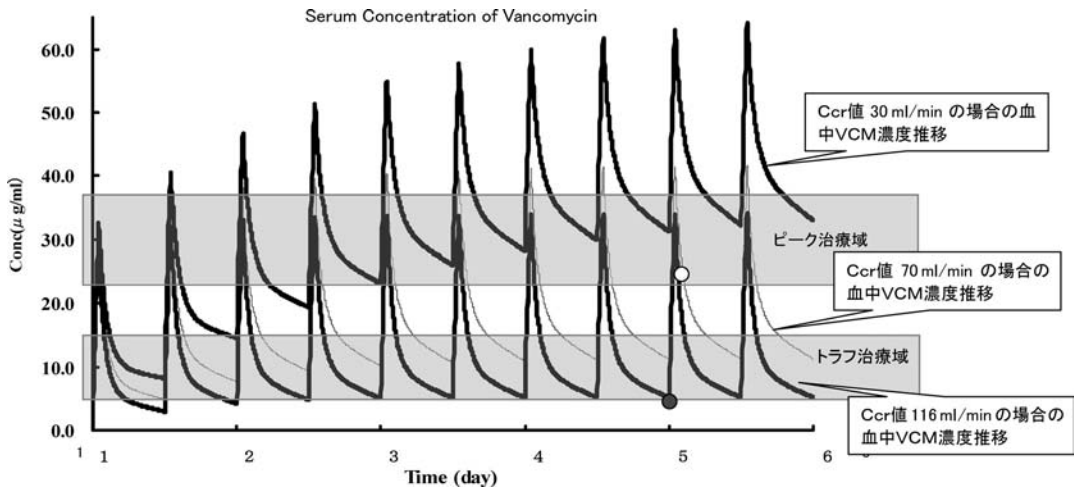


図 2 推測 Ccr の血中 VCM 濃度 95% 信頼範囲

実測 Ccr 70 ml/min の 95% 等確率楕円を基に算出した Ccr 下限値は 30 ml/min であり, Ccr 上限値は 116 ml/min となる。このデータを基にそれぞれの血中 VCM 濃度のシミュレーションを実施した。Ccr 70 ml/min で適正使用 (750 mg×2/day) されていたものが, 95% 信頼範囲下限値の 30 ml/min では, VCM 濃度は上昇しトラフ値は 4 日後に中毒域に達し, 95% 信頼範囲上限値 116 ml/min ではトラフ値は治療域下限となった。なお, VCM のトラフ値とは図中の●で示す VCM 投与直前値であり, ピーク値とは○で示した投与終了 1 時間後の血中濃度である。

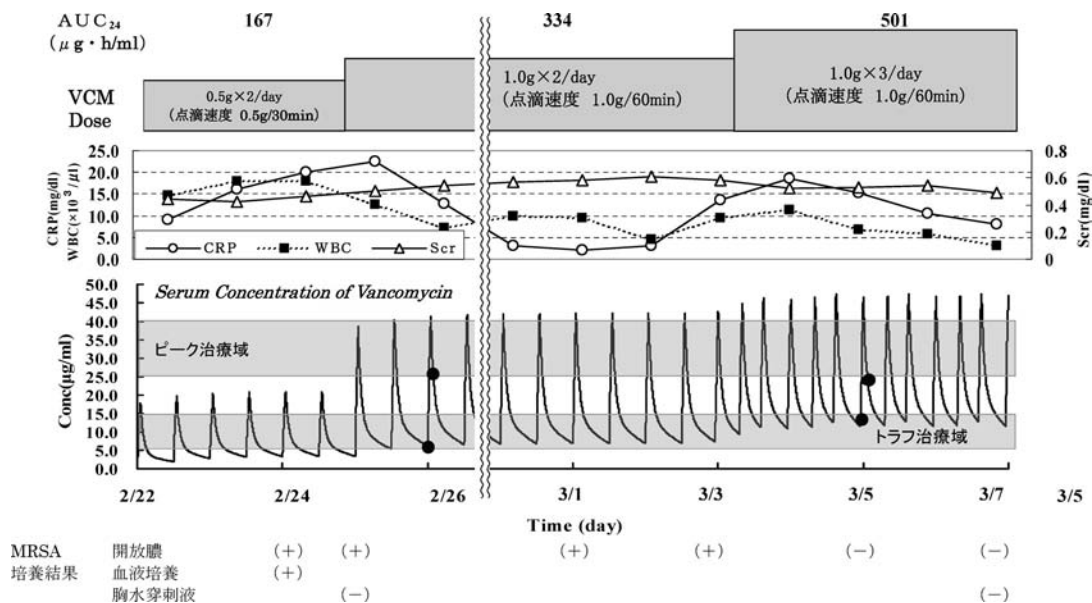


図3 症例1のVCM濃度推移シミュレーション結果

曲線はVCM血中濃度の推定推移を示す。図中の黒丸はVCM血中濃度測定値を示す。また、グラフ下段の帯はトラフ値(5~15 μg/ml)の治療域を示し、上段はピーク値(25~40 μg/ml)の治療域を示す。

らず、3月3日に感染組織郭清術施行時の術中組織培養からMRSAが検出されたことから、投与量を1.0g×3/day(点滴速度1.0g/60min)に増量したところ、その後創部培養からMRSAは検出されなかった。術後経過は良好で、3月23日にはVCM投与を中止。3月31日退院した。

症例2: 63歳, 男性。糖尿病, 右下肢深部静脈血栓, 急性腎不全, DIC疑いの患者。4月27日持続的血液ろ過透析(CHDF)開始。このときの検査値は, CK 9890 U/ml, ミオグロビン 28950 U/ml, Cre 3.66 mg/dl, CRP 39.9 mg/dl, 血小板 42000/μlであった。5月5日の吸引痰培養よりMRSAが検出され, 5月7日のCVPカテーテルからもMRSAが検出された。このことから同日VCM 0.5g×1/day(点滴速度0.5g/30min)の投与を開始した。一般的に血中濃度が定常状態となる3日後VCM血中濃度測定を実施したところトラフ値13.4 μg/ml, ピーク値18.4 μg/mlの結果を得た。この結果を基にシミュレーションを実施したところ, 今後トラフ値が高値となることを示した。高度の腎不全があり, CHDFを施行した本症例では, 通常の投与量以下の0.5g×1/dayであってもVCM血中濃度は徐々に増加し, 治療域のトラフ値を超えると推定されることから一時的に休業してトラフ値を下げた。一方, ピーク値は目標とする25~40

μg/ml以下であることから, 投与量を1.0g(点滴速度1.0g/60min)に増量し, 投与間隔を36時間に変更した。その結果, トラフ値とピーク値は治療域内に収まったが, MRSAの消失に至らないことから, 投与量を1.5g×1/投与間隔36時間ごと(点滴速度1.5g/90min)に増量することで治療域上限濃度を維持した(図4)。MRSAは消失するも多臓器不全にて7月29日死亡。

症例3: 60歳, 男性。慢性B型大動脈乖離があり, 平成16年12月1日上行弓部大動脈置換術施行。術後, X線上で血腫および無気肺が認められた。呼吸状態が悪いことからレスピレーター管理となった。12月7日から下痢が始まり, 12月12日の便培養からMRSAが検出されたことからMRSA腸炎と診断されVCMの経口投与を開始された。さらに, 12月15日に提出された吸引痰, 咽頭, 鼻腔からもMRSAが検出されたためVCMの血中投与も開始された。当初検出されたMRSAのMICが1 μg/ml以下であったこととScrが1.7 mg/dlであったことから, VCM投与量を1.0g×1/day(点滴速度1.0g/60min)で開始した。しかし, 12月20日のScrが0.9 mg/dlと改善したことから痰培養から検出されたMRSAのMICが2 μg/mlであったことから, トラフ値を治療域上限にすることを目標としてVCM投与量を1.5g×2/

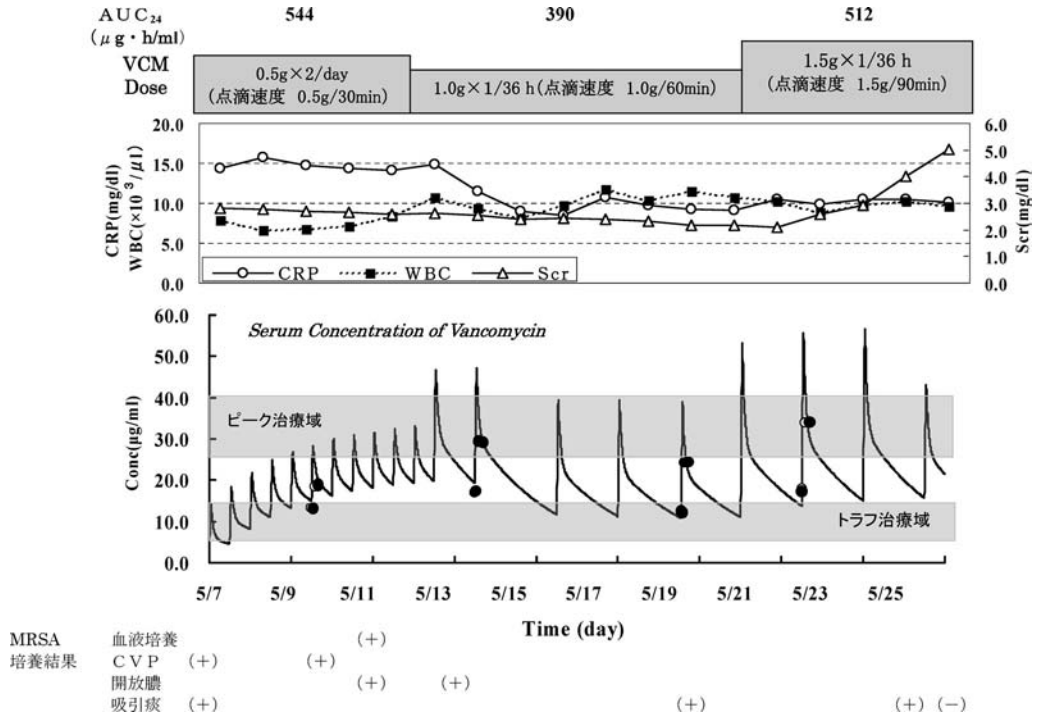


図4 症例2のVCM濃度推移シミュレーション結果

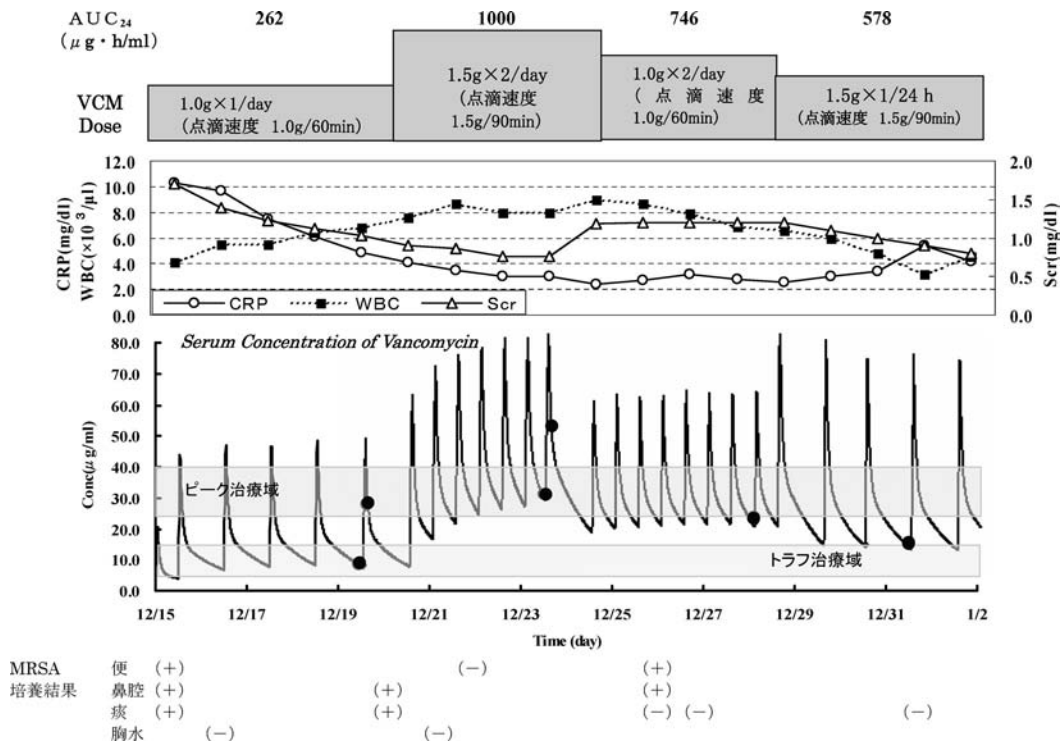


図5 症例3のVCM濃度推移シミュレーション結果

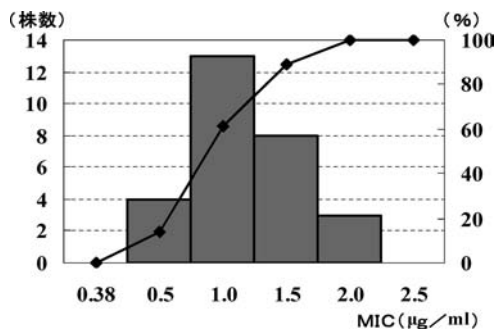


図6 MRSA28株のVCMのMIC分布図
(Eテスト結果)

day (点滴速度 1.5 g/90 min) に増量した。12月24日に血中濃度の確認を行ったところトラフ値が 25.8 µg/ml と高値であったことから 1.0 g×2/day (点滴速度 1.0 g/60 min) に減量する。12月28日に減量後の確認のためにトラフ値を測定したところ 24.5 µg/ml と依然高かったことから 1.5 g×1/day (点滴速度 1.5 g/90 min) にさらに減量し適正濃度を維持した。その後、呼吸状態が改善したことから1月3日VCM投与を終了した。

4) MRSAのVCMに対するMIC

EテストによるMRSA 28株のVCMに対するMIC値の分布を図6に示す。MICの分布は0.5~2.0 µg/mlであり、40%が1.0 µg/mlを超えるMICを示し、最も多かったMICは1.0 µg/mlであった。また、MIC₅₀=1.0 µg/ml、MIC₉₀=1.5 µg/mlであった。

III. 考 察

MRSAは我が国における院内感染症の重要な原因菌であり、臨床材料から分離される黄色ブドウ球菌の40~80%を占めるといわれている。当センターでは2003年度の集計で入院患者から検出された黄色ブドウ球菌のうち38%がMRSAであり、比較的低率と考えられるが、MRSA感染症例にはしばしば遭遇する。MRSA感染症の治療薬として、VCM、テイコプラニン (TEIC)、硫酸アルベカシン (ABK) が主に臨床で用いられている。これらの抗菌薬は臨床薬物動態が明らかにされ、投与设计あるいは効果・副作用の評価を行ううえでTDMが有用とされている¹⁾。

抗菌薬の薬物動態と治療効果の関係には、薬物に接触する時間と効果が比例関係を示す時間依存型のβ-ラクタム系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬、濃度が高くなるほど効果が増強する濃度依存型抗菌薬のアミノグリコシド系抗菌薬および抗菌薬の暴露量と関係する

グリコペプチド系抗菌薬、ニューキノロン系抗菌薬がある。

VCMは副作用回避のための谷値(トラフ値)が、一般に5~15 µg/ml¹⁾といわれており、30 µg/mlになると腎・肝機能障害や聴覚障害などの副作用が発現する可能性が高くなる。また、MRSA除菌に必要なピーク値は25~40 µg/mlが推奨されている。VCM投与患者におけるTDM未実施患者の血中濃度シミュレーションからトラフ値およびピーク値が治療域に達していると推測される症例は21%と低率であった。治療域に達しない原因は、1回の投与量が少ないためであることが考えられた。ただし、この検討は推測Ccrから求めたものである。

日本では、抗菌薬の投与量について年齢、体重、Ccrまで考慮していないのが現状である。VCMの医薬品添付文書上での投与量は「1日2gを2~4回に分割」となっているが、長谷川らは、添付文書に基づいた方法での有効率は、わずか31%であったと報告している^{7)~9)}。また、添付文書に記載されている投与量は腎機能が正常な成人に対する投与量であることから、老人や腎機能の低下している患者に使用する場合は過剰投与になる可能性があり、TDMを実施して腎機能に合わせた投与量を調節する必要があると考えられる。さらに、体重当たりの血漿量や細胞外液が増大している患者(著明な浮腫など)では分布容積が大きくなり、逆にそれらが減少している患者(脱水状態、高齢者など)では分布容積が小さくなるため、投与量設定においては患者背景も考慮する必要がある。

VCMの血中濃度に大きく影響する因子として、性別、年齢、体重とCcrがある。特にCcrは、腎排泄型薬剤のVCMのクリアランスを推定する際に重要な因子となる。推定Ccrの算出法としては、C&G式、安田の式、折田の式などが知られており、なかでもC&G式は最も汎用されている。しかし、実測Ccrと各推測値の相関性をみると相関係数はC&G式 $r=0.765$ 、安田の式 $r=0.773$ 、折田の式 $r=0.787$ で、生化学検査における同一項目での相関性評価 $r=0.95$ を下回っており相関性は認められない。これは体重と筋肉量が比例することを前提とした推測式であるためであり、飯島らのCcr推測性の検討においても同様な結果が得られている^{2), 10)}。

実地臨床でのCcr測定は困難な場合もあるが、図2で示した推測CcrからのVCM血中濃度予測からもわかるようにVCMの投与设计を行う際には、実測Ccrを求めることが理想的と思われる。実際にCcrから推測したCcrを用いて初期投与设计を行い定常状

態になった3日後にVCM血中濃度を測定してみると、治療域から外れていることが時折起こる。実測CcrとVCMクリアランスの相関について山本らは $r=0.97$ と報告しており¹¹⁾、このことから実測Ccrから初期投与設計をすることは有用と考えられ、当センターではVCM投与前に実測Ccr測定を実施するよう医師に依頼している。特に、ICU領域では急性腎不全管理として、しばしばCHDFが行われる。透析によりVCMも除去されるため、透析施行患者においてはCHDF廃液中のVCM濃度を測定し、VCMの総クリアランス量を求めシミュレーションを行う必要があると思われる^{11, 12)}。

VCM添付文書には腎機能障害者のため投与設計をするためにScrとVCMの投与量の関係を示したMoelleringのノモグラムが掲載されている。しかし、このノモグラムは軽度の腎障害には有効であるが、高度障害例では投与量が少なく、有効治療濃度に達すまでに時間を要することになる。また、Scrは筋肉量に比例することから高齢者や糖尿病患者で筋肉量が低下している場合には、Scrが腎機能障害の程度を表していない可能性があることから、このような患者にはノモグラムを採用すべきではないと思われる。

適切な薬物療法を行うためには、副作用に関するモニタリングも重要な役目となる。VCMの副作用としては、腎不全や肝機能障害、聴覚障害、red neck症候群などが報告されており、投与方法や血中濃度と関係することが明らかになっている。特にVCMは腎排泄型の抗菌薬なので、腎障害患者にはVCMの血中トラフ値の上昇に注意を要する。

国内の薬剤感受性試験の有効性を示す指標のほとんどが米国のCLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) のブレイクポイントに準拠している。しかし、前提となる抗菌薬の用法・用量が日本のものとはかけ離れていることが問題視されている。この問題を解決する方法として、薬物動態 (Pharmacokinetics; PK) と薬力学 (Pharmacodynamics; PD) が近年注目され、そのエビデンスが確立されつつある^{15, 16)}。PK/PDの重要な因子には、感染部位での薬物濃度と原因菌のMICである。VCMに関しては、抗菌薬の24時間暴露量とMICの比 AUC_{24}/MIC (Area Under the blood concentration Curve/MIC: 血中濃度-時間曲線下面積/MIC) が臨床効果と相関することが明らかとなってきた^{15, 16)}。VCMでは少なくとも125以上の AUC_{24}/MIC ratioが必要とされており、Moiseらは、VCMの移行性の悪い下気道感染症例では AUC_{24}/MIC ratioを345以上にすることで78%が

有効であったと報告している¹⁷⁾。MRSAのMICが $1\mu\text{g/ml}$ であれば治療下限値であるトラフ値 $5\mu\text{g/ml}$ 、ピーク値 $25\mu\text{g/ml}$ の投与でも AUC_{24}/MIC ratioは270程度に達し、移行性のよい感染部位であれば効果は期待できる。しかし、MICが高い場合や移行性の悪い感染部位では、効果が認められない可能性がある。今回、MRSAのVCMに対するMICを調査した結果では、MRSAの40%が $1.0\mu\text{g/ml}$ を超えるMICを示したことから投与方法に対する注意が必要である。

PK/PDを用いない投与設計ではVCMの血中濃度のみが重要視され、MRSA個別のMICや抗菌薬の臓器移行性および抗菌剤のクリアランスは考慮されていない。抗菌薬の治療成績を向上させ副作用発現を回避するための方策として、患者の状態や臓器移行性、MICを加味した抗菌薬の有効な用法が臨床側に提供できれば、TDMの臨床的意義がさらに高まるものと思われる¹⁴⁾。現在、 AUC_{24}/MIC と臓器移行性について臨床へ報告する試みを行い、MICが高いMRSAについてはVCMの用法・用量について検討を加えている。

今回示した3症例は、いずれも頻回の投与変更が行われた例である。症例1は、MRSAによる縦隔炎の患者で、年齢が若くCcrが良好であったため、投与量を徐々に増やし治癒した例である。なお、この症例では終盤、投与量を $1.0\text{g}\times 3/\text{day}$ (点滴速度 $1.0\text{g}/60\text{min}$) までに増量したが、PK/PDの観点から AUC_{24}/MIC が重要なパラメーターであることから考えると、 1.0g の分割投与ではなく $1.5\text{g}\times 2/\text{day}$ (点滴速度 $1.5\text{g}/90\text{min}$) でも同様な効果が得られた可能性がある。投与回数を減らすことで看護管理も軽減されることから投与回数の少ない方法を選ぶべきであった。症例2は、腎機能が悪くCHDF実施患者であったため、少量投与であったにもかかわらずトラフ値が治療域を超えてしまった例である。症例3は、血清クレアチニン値が大きく変動した症例で、MRSA感染症が腎機能に複雑に影響したと思われる症例である。さらに、本症例から検出されたMRSAはMICが $2.0\mu\text{g/ml}$ であったため、トラフ値を高めに設定した頻回のTDMを行った。

腎機能が低下するとVCM血中濃度の上昇が起こる。逆に炎症メディエーターによる細胞間液の増加によってVCMの分布容積が増大しVCM血中濃度は低下する。また、治療によって炎症が改善しCcrが良くなってもVCM血中濃度は低下する。TDMを実施する際には、患者の腎機能の変化に対して迅速にTDMを行うことで、VCM血中濃度を適切に維持できると

思われる。

IV. ま と め

現在、検査室ではアミノ配糖体系やグリコペプチド系抗菌薬の血中濃度測定は比較的容易にできるようになっているが、単に測定するだけに終わっていることが多いと思われる。抗菌薬の適正使用には TDM は欠かせないものである。今回、TDM 未実施例での有効性の推測では、79%が目標とする治療域ではなかったことから、TDM の有効性を臨床側に理解してもらう努力が必要であると思われた。TDM 用のソフトを用いれば、血中濃度測定を基にコンピュータによる解析計算を行い、薬物動態の概念をわかりやすく視覚的にとらえられるように模式図化した報告が可能となっている。

推測 Ccr と実測 Ccr の関係では乖離する例が多いことから、VCM の初回投与設計における適正使用のためには実測 Ccr を求めたうえでシミュレーションを行うことが理想的である。また、抗菌薬の TDM を院内検査として行うことは、各種検査結果特に病原菌の検出状況がリアルタイムで把握できるため、その時点で臨床側と薬物治療の評価についてディスカッションが可能となる。さらに、微生物検査室では個別の菌株の MIC 値情報などをもっているため、PK/PD 解析などのより詳細な情報提供ができ、臨床に迅速にフィードバックが可能となる。

TDM は抗菌薬の治療成績を向上し、最小限の投与量で副作用を軽減する。また、入院期間の短縮化、抗 MRSA 薬の特定薬剤治療管理料など経済面でも有用な方法であり、チーム医療へ貢献する項目として積極的に実行されるべきである。

謝 辞 稿を終えるにあたり御指導いただきました、千葉県東金病院薬剤部の向後謙二氏、当センター薬剤部の加藤裕美子氏に深謝いたします。

文 献

- 1) 篠崎公一. 2003. 治療域, 中毒域および主な副作用. p. 2-5. だれでもできる TDM の実践 (篠崎公一監修), テクノミック, 東京.
- 2) 菊地春人. 2004. クレアチニンクリアランス短時間法. 検査と技術 32(1): 59-63.
- 3) Cockcroft, D. W., M. H. Gault, 1976. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-41.
- 4) 安田兵衛. 1980. 医学と生物学 101(2): 83.
- 5) 折田義正, 他. 1996. Ccr の測定法による差の補正法と Scr よりの換算式について. 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班平成 7 年度研究業績. 54-57.
- 6) 佐藤正一. 2002. 比較対象法と比較実験による方法 STSS/EXCEL Ver4.5. 社団法人千葉県臨床衛生検査技師会千臨技会誌 87(3): 34-62.
- 7) 勝山義彦, 大森 栄. 2003. 血中薬物濃度測定. 検査と技術 31(12): 1279-1283.
- 8) 長谷川 敦, 渡辺多真紀, 木村真春. 1999. 当院における塩酸バンコマイシンの現状と評価. *JJSHP* 35: 955-958.
- 9) 高嶋孝次郎, 佐野正毅, 水野賀夫. 1999. 臨床薬剤師業務の客観的評価 [I]-MRSA 肺炎患者における TDM (ABK・VCM) の有用性の検討. *JJSHP* 36: 311-315.
- 10) 飯島 肇, 他. 2002. 健常人におけるクレアチニンクリアランスの予測性. *臨床薬理* 33(1): 191-192.
- 11) 山本 彩, 副島由行, 立石彰男. 1999. 持続血液浄化施行中のバンコマイシン薬物動態および投与方法の検討. *ICU と CCU* 23: 371-375.
- 12) 平田純生. 2001. 腎不全患者の薬物投与設計の実践. *薬事新報* 2169: 718-722.
- 13) 河合 忠, 屋形 稔. 2001. 尿中 *N*-アセチルグルコサミニダーゼ. p. 269-272. 異常値の出るメカニズム, 医学書院, 東京.
- 14) 森田邦彦, 谷川原祐介. 2004. TDM に基づく抗 MRSA 薬と VRE 薬の適正使用とその PK/PD 上のエビデンス. *化学療法の領域* 20: 1158-1163.
- 15) 小松 方, 相原雅典. 2004. PK/PD 理論に基づく新しいブレイクポイントの提案 (DRG/PPS 時代に求められる感受性成績の出し方). p. 27-40. より良い感染症治療をめざして (菅野治重, 相原雅典監修), ライフ・サイエンス, 東京.
- 16) 小松 方, 中村彰宏. 2003. Pharmacokinetics/pharmacodynamics parameter 算出プログラムの開発と, MIC 値を活用した新しい感染症治療ガイドライン作成の試み. *The Japanese Journal of Antibiotics* 56: 697-704.
- 17) Moise, P. A., A. Forrest, S. M. Bhavnani, et al. 2000. Area under the inhibitory curve and pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 57(Suppl. 2): S4-S9.

The Need for Therapeutic Drug Monitoring (TDM) When Treating Patients with Vancomycin Hydrochloride: Points to Consider

Shouichi Sato,¹⁾ Yoshiko Saito,¹⁾ Hiroko Sato²⁾

¹⁾ Department of Clinical Laboratory, Chiba Cardiovascular Center

²⁾ Department of Clinical Laboratory, Chiba Children's Hospital

To maximize the efficacy of antimicrobial agents, it is necessary to select the most suitable antimicrobial agent for the patient, establish the most suitable dosage regimen, and monitor the patient for adverse effect of drug. We have performed the therapeutic drug monitoring (TDM) of vancomycin (VCM), which is frequently used to treat methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. TDM has been performed on 34 patients with MRSA, together with methicillin resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) infection. They were treated with VCM between November 2003 and October 2004. The computer-simulation analysis showed that the rate of achieving the therapeutic range of VCM (trough values of 5 to 15 $\mu\text{g/ml}$ and peak values of 25 to 40 $\mu\text{g/ml}$), was only 21%. Most cases of VCM blood concentration levels were found to be below the therapeutic range. When TDM was performed by measuring the blood concentration levels of VCM, it was possible to change the dose and interval of the drug for the most suitable blood concentrations that are within the drug's therapeutic range, thus TDM was considered to be useful. We also evaluated the formula used to calculate creatinine clearance (Ccr), an important element of simulation analysis. The correlation coefficient with observed values was approximately $r=0.76$, which is unacceptable for practical application. Therefore, it is necessary to measure the actual Ccr, followed by establishing dose regimen. The performance of TDM of VCM in a microbiology laboratory is suggested to contribute to the feedback of the clinically useful information, as it informs the detection of causative bacteria, the MIC of the bacteria, etc.