

【短 報】

抗菌薬 TDM ガイドラインの導入が vancomycin の 1 日投与量、投与期間、
総投与量、および腎障害の発現率に及ぼす影響植木 哲也^{1,3)}・村上 由花¹⁾・宮崎 晶¹⁾・橋口 靖¹⁾・眞柴 晃一²⁾・中嶋 幹郎³⁾¹⁾ 北九州市立医療センター薬剤課*²⁾ 同 総合診療科³⁾ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

(平成 28 年 3 月 2 日受付・平成 28 年 7 月 13 日受理)

抗菌薬 TDM ガイドライン (以下, ガイドライン) では, vancomycin (VCM) の目標トラフ値が 10~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定されている。当院では, VCM の目標トラフ値をガイドラインの発表前は 10~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定していたが, ガイドラインの発表後は 10~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定変更した。本研究では, ガイドラインの導入が VCM の有効性と安全性に及ぼす影響を検討するため, VCM が投与された患者 171 例を対象として, ガイドラインの導入前後で VCM の 1 日投与量, 投与期間, 総投与量, および腎障害の発現率について比較した。その結果, ガイドライン導入前後の VCM の 1 日投与量は 1.5 g (中央値) と 2.0 g であり, 投与期間は 12.5 日と 10.0 日 ($P=0.042$), 総投与量は 16.25 g と 14.0 g, および腎障害の発現率は 25.2% と 23.2% であった。これらの結果は, ガイドラインに基づく VCM の目標トラフ値 10~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の設定が投与期間を有意に短くしたと腎障害発現率の増加と関連していなかったことを示しており, ガイドライン導入の有用性が示唆された。

Key words: vancomycin, therapeutic drug monitoring, guideline, blood concentration, renal dysfunction

2012 年に日本化学療法学会と日本 TDM 学会の 2 学会合同による抗菌薬 TDM ガイドライン (以下, ガイドライン) が発表された¹⁾。このガイドラインの発表によって, 本邦における TDM の標準化は大きく進展し²⁾, 北九州市立医療センター (以下, 当院) においても 2012 年 7 月よりガイドラインに基づいた投与设计を実施している。

グリコペプチド系薬の vancomycin (VCM) は有効性と安全性を高めるために TDM を実施することが必要な薬剤であり³⁾, ガイドラインでは VCM の目標トラフ値が 10~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定されている^{1,4)}。当院では, ガイドラインが発表される前までは VCM の目標トラフ値を 10~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定していたが, 現在はガイドラインに基づいて 10~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ へと設定を変更している。VCM の目標トラフ値の範囲を 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ まで広げたことにより, 有効性が高まり VCM の投与期間が短縮できる可能性がある一方で⁵⁾, 腎障害の発現率が高まる可能性も懸念される^{6~9)}。しかしながら, 本邦のガイドラインの導入によって, VCM の投与期間の短縮や腎障害の増加といった報告はみられていない。そこで本研究では, ガイドラインに基づく VCM の目標トラフ値の設定変更が

VCM の 1 日投与量, 投与期間, 総投与量, および腎障害の発現に及ぼす影響について, ガイドラインの導入前後で比較検討した。なお本研究は, 当院の倫理委員会の承認を得て実施した。

対象は当院で 2010 年 1 月から 2014 年 12 月の 5 年間に VCM が投与され TDM を実施した 18 歳以上の患者 171 例とした。患者をガイドライン導入前 115 例とガイドライン導入後 56 例の 2 群に分け, VCM の 1 日投与量 (最終的な維持量), 1 症例あたりの投与期間および総投与量, 腎障害の発現 (VCM 投与中に血清クレアチニン 0.5 mg/dL 以上の上昇または投与前の血清クレアチニンから 50% 以上の上昇と定義) の有無を 2 群間で比較した。ただし, 投与期間および総投与量については, VCM による感染症治療が完遂されなかった症例, すなわち細菌検査結果に基づき中止あるいは他剤に変更された症例, 効果不十分で他剤に切り替えられた症例, 高用量投与するも血中濃度が上がらず他剤に変更された症例, 腎障害等の有害事象発現により中止された症例, 投与中に死亡した症例, 投与中に転院した症例, 手術の予防投与の症例などの 68 例を除外した 103 例を対象とした。

Table 1. Patient characteristics

Classification		Before the TDM guidelines N = 115 (Completed cases: N = 70)	After the TDM guidelines N = 56 (Completed cases: N = 33)
Age (years)		65.1 ± 14.2 (66.4 ± 13.4)	67.4 ± 14.5 (69.5 ± 13.1)
Gender (male/female)		81/34 (46/24)	37/19 (25/8)
Type of infections	Sepsis/Bacteremia	45 (30)	22 (16)
	Pneumonia (including empyema)	22 (12)	14 (8)
	Intra-abdominal infection (including liver abscess)	15 (10)	4 (1)
	Skin and soft tissue infection	12 (9)	6 (3)
	Meningitis/Brain abscess	6 (3)	1 (1)
	Febrile neutropenia	3 (2)	2 (1)
	Urinary tract infection	2 (1)	4 (3)
	Infective endocarditis	2 (0)	1 (0)
	Vertebritis	2 (1)	0 (0)
	Other	6 (2)	2 (0)
Causative organism	MRSA	49 (35)	14 (8)
	Other/Unknown	66 (35)	42 (25)
Combination therapy	No (vancomycin alone)	63 (41)	24 (14)
	β -lactams	40 (19)	27 (19)
	Quinolones	7 (7)	4 (0)
	Tetracyclines	2 (0)	1 (1)
	Lincomycins	2 (2)	0 (0)
	Aminoglycosides	0 (0)	1 (0)
	Anti-fungal agents	16 (9)	7 (1)

Completed cases are shown in the parentheses. The values of age indicate mean \pm SD. Other values indicate the number of patients.

対象となった患者の年齢、性別、感染症名、原因微生物、併用抗菌薬を Table 1 に示す。なお、体内人工挿入物を有していた症例としては、心臓ペースメーカーがガイドライン導入前 2 例（うち 1 例が完遂症例）、ガイドライン導入後 1 例（完遂症例なし）であり、人工関節を挿入していた症例はなかった。また、MRSA に対する VCM の MIC 値が $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった症例はガイドライン導入前 8 例（うち 3 例が完遂症例）、ガイドライン導入後 2 例（うち 1 例が完遂症例）であり、その他の MIC 値は $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であった。併用抗菌薬に rifampicin が使用された症例はなかった。

VCM の 1 日投与量、投与期間、総投与量、腎障害の発現率を 2 群間で比較した結果を Fig. 1 に示す。1 日投与量の中央値は、ガイドライン導入前 1.5 g でガイドライン導入後 2.0 g であった。投与期間の中央値は、ガイドライン導入前 12.5 日でガイドライン導入後 10.0 日であり、ガイドラインの導入により有意に短縮していた ($P=0.042$, Mann-Whitney U-test)。総投与量の中央値は、ガイドライン導入前 16.25 g でガイドライン導入後 14.0 g であった。一方、腎障害の発現率は、ガイドライン導入前 25.2% (29 例) でガイドライン導入後 23.2% (13 例) と同程度で

あった。

これらの結果から、ガイドラインの導入後では、VCM のいわゆる高用量・短期間投与が進展し、1 症例あたりの投与期間が有意に短縮したことが示された。VCM の投与期間の短縮は、腎障害のリスクを低減させ⁶⁻⁹⁾、入院期間の短縮および医療費の抑制に寄与するものである。また、VCM のトラフ値 $15\sim 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ の安全性に関しては未だに議論されているが⁶⁻⁹⁾、VCM の腎障害の発現率はガイドラインの導入後も高まっていなかった。本邦のガイドラインは、米国で発表された VCM の TDM コンセンサスレビュー¹⁰⁾と同様に目標トラフ値を $10\sim 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ に設定しているが、投与設計の過程に違いがある。すなわち、本邦のガイドラインでは、まずトラフ値 $10\sim 15 \mu\text{g}/\text{mL}$ を目標とし、その後に実測のトラフ値や臨床経過、感染病巣の変化、分離 MRSA の MIC 値を参考に必要と判断すれば、その段階で $15\sim 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ を目標としている^{1,4)}。つまり、安全性に配慮をした VCM の投与設計と、前述した VCM の投与期間の短縮が、腎障害の発現率を高めなかった理由として考えられた。

以上のことから、当院でのガイドラインに基づく VCM の目標トラフ値の設定変更は、腎障害の発現率を

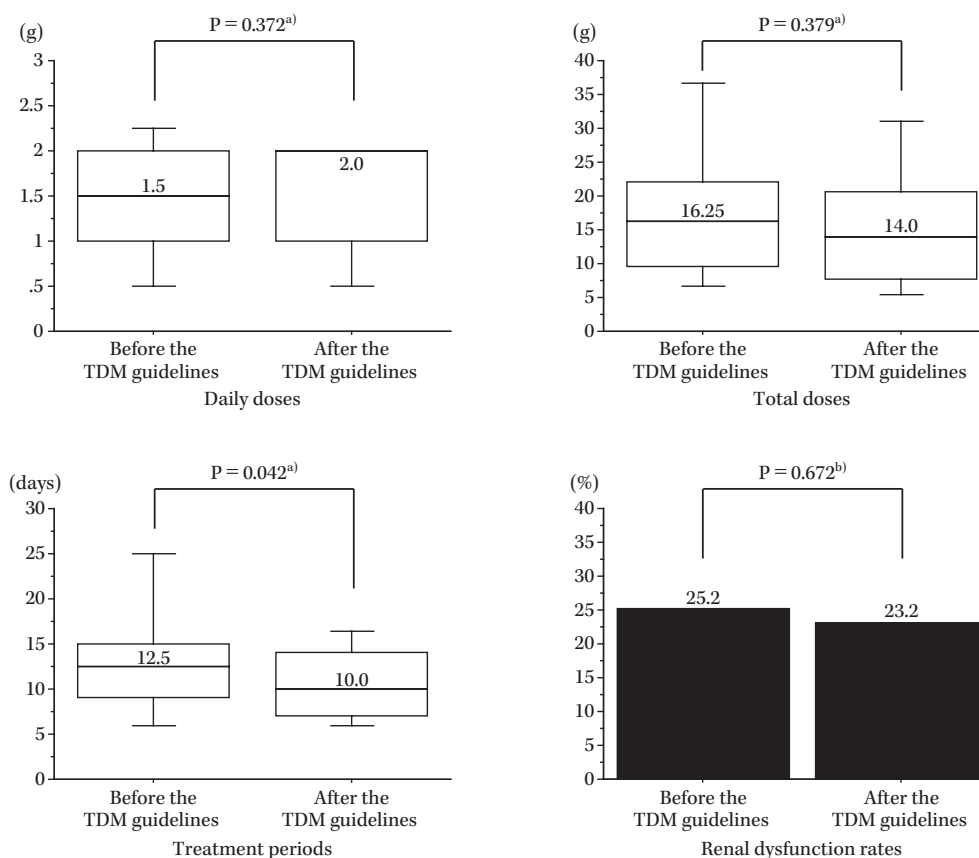


Fig. 1. Comparison before and after the introduction of the TDM guidelines regarding the vancomycin daily doses, treatment periods, total doses, and renal dysfunction rates.

The target vancomycin trough concentrations before and after the introduction of the TDM guidelines were set at 10–15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 10–20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively. The definition of renal dysfunction was any increase in serum creatinine of 0.5 mg/dL or an increase of 50% from baseline. Statistical analysis used the Mann-Whitney U-test or χ^2 -test. The boxplots show the median values of the numbers of daily doses, treatment periods, and total doses.

^{a)} Mann-Whitney U-test, ^{b)} χ^2 -test

高めることなく、VCMの投与期間を有意に短縮しており、有用であることが示唆された。しかし本研究では、感染臓器や原因微生物、併用抗菌薬などの差異がVCMの有効性にどの程度影響しているのか検討できていない。また、VCMの腎障害の評価では、非ステロイド性消炎鎮痛剤、cisplatinなどの薬剤の併用や脱水の有無などの情報を組み込んでいない。したがって、ガイドラインに基づくVCMの目標トラフ値10~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の有効性と安全性に関しては、より詳細な患者背景を考慮したさらなる検討が今後必要と考えられる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会—抗菌薬領域—: 抗菌薬 TDM ガイドライン。日化療会誌 2012; 60: 393-445
- 2) 植田貴史, 竹末芳生, 中嶋一彦, 一木 薫, 土井田明弘, 和田恭直, 他: グリコペプチド系抗菌薬の TDM に関する全国アンケート調査—抗菌薬 TDM ガイド

ラインとの比較—。日化療会誌 2015; 63: 357-64

- 3) Ye Z K, Tang H L, Zhai S D: Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2013; 8: e77169
- 4) Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, Mochizuki T, Mikamo H, Seki M, et al: Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. J Infect Chemother 2013; 19: 365-80
- 5) Kullar R, Davis S L, Taylor T N, Kaye K S, Rybak M J: Effects of targeting higher vancomycin trough levels on clinical outcomes and costs in a matched patient cohort. Pharmacotherapy 2012; 32: 195-201
- 6) Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A: Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. Eur J Clin Pharmacol 2012; 68: 1243-55
- 7) Carreno J J, Kenney R M, Lomaestro B: Vancomycin-associated renal dysfunction: where are we now? Pharmacotherapy 2014; 34: 1259-68

- 8) van Hal S J, Paterson D L, Lodise T P: Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 734-44
- 9) Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, Beringer P: Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37: 95-101
- 10) Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J C, 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

Influence on vancomycin daily doses, treatment periods, total doses, and renal dysfunction rates with the introduction of the therapeutic drug monitoring guidelines for antimicrobial drugs

Tetsuya Ueki^{1,3)}, Yuka Murakami¹⁾, Aki Miyazaki¹⁾,
Yasuji Hashiguchi¹⁾, Kouichi Mashiba²⁾ and Mikiro Nakashima³⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Kitakyushu Municipal Medical Center, 2-1-1 Bashaku, Kokurakita-ku, Kitakyushu, Fukuoka, Japan

²⁾ Department of General Medicine, Kitakyushu Municipal Medical Center

³⁾ Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

Target vancomycin trough concentrations of 10–20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ are suggested in the therapeutic drug monitoring (TDM) guidelines for antimicrobial drugs. We had previously set the target vancomycin trough concentrations at 10–15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ before the announcement of the TDM guidelines, but changed them to 10–20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in our hospital after the announcement. In this study, to examine the influence on the efficacy and safety of vancomycin following the adoption of the TDM guidelines, we carried out a comparison before and after the introduction of the TDM guidelines regarding the vancomycin daily doses, treatment periods, total doses, and renal dysfunction rates in 171 patients who received vancomycin. Our results demonstrated that the vancomycin daily doses before and after the TDM guidelines were 1.5 g (median) and 2.0 g, the treatment periods 12.5 days and 10.0 days ($P=0.042$), the total doses 16.25 g and 14.0 g, and the renal dysfunction rates 25.2% and 23.2%, respectively. These results suggest that the target vancomycin trough concentrations of 10–20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ based on the TDM guidelines resulted in a significantly shorter treatment period and were not associated with any increase in renal dysfunction: thus, the introduction of the TDM guidelines may be useful.