

【原著・臨床】

抗菌薬の TDM 実施に関する実態調査

—TDM 実施率と感染制御体制との関連性および TDM の実施方法の抗菌薬 TDM ガイドラインとの比較—

松元 一明・磯田 梨奈・黒田 裕子・横山 雄太・木津 純子

慶應義塾大学薬学部実務薬学講座*

(平成 28 年 7 月 14 日受付・平成 28 年 11 月 21 日受理)

2012 年に抗菌薬 TDM ガイドラインが作成された。今回、各施設の感染制御体制と抗菌薬の TDM 実施に関する相関関係を調査し、さらに、抗菌薬 TDM ガイドラインと比較検討した。

調査時期は 2015 年 4 から 5 月で、アンケートの回答は 391 施設から得た(回収率 39.1%)。TDM 実施施設は 84% であり、TDM 実施施設は感染防止対策加算取得施設、ICT または AST 設置施設、感染制御認定/専門薬剤師取得者、抗菌薬化学療法認定薬剤師取得者がいる施設で有意に多かった。各施設の VCM、TEIC の目標値はガイドラインの目標値内に 95% の施設で設定されていた。ABK、AMK、GM、TOB のピーク値はそれぞれ 88%、79%、82%、85%、トラフ値はそれぞれ 90%、75%、74%、72% が目標値内に設定されていた。TEIC の初日と 2 日目の合計投与量を 1,600 mg にしている施設は 59% あった。ABK の腎機能正常患者への 1 日 1 回量は 200 mg の固定用量が 46%、AMK は 15 mg/kg が 74%、GM/TOB は 5 mg/kg が 50%/55% であった。VCM 投与設計時に AUC₂₄を確認しない施設は 44%、毎回確認する施設は 27% であった。透析患者への VCM の初回投与量は 1 g が 31% であった。採血ポイントは透析前が 84% であった。

本研究より、感染制御体制と TDM 実施率に相関があり、抗菌薬適正使用には、薬剤師の資格取得率の向上は重要であることが示唆された。アンケートの回答の多くが抗菌薬 TDM ガイドラインで推奨されている内容と整合性が取れており、ガイドラインが浸透していることが明らかになった。一方で、TEIC のローディングドーズ、VCM の 1 日 2 回投与以外の投与設計時や無効時における AUC の確認ならびに透析時の初回投与量など、ガイドラインのさらなる周知と理解が必要であると考えられた。

Key words: TDM, guideline, glycopeptide, aminoglycoside

近年、感染制御に対する医療機関全体での取り組みが推進され、多くの施設で感染防止対策が充実してきている¹⁾。2010 年 4 月の診療報酬改定により、感染防止対策加算が新設され、感染制御チーム (Infection Control Team : ICT) を組織することが加算の要件になった。さらに、2015 年 4 月 1 日に通知された厚生労働省医政局地域医療計画課の「薬剤耐性菌対策に関する提言」では、Antimicrobial Stewardship Team (AST) の推進が提言された。ICT、AST とともに、薬剤師は抗菌薬適正使用に積極的に介入する中核的メンバーとして参画することが求められている。2008 年に抗菌薬の TDM 実施率、ICT 設置率やメンバー、感染制御専門薬剤師取得率の調査を行い²⁾、その後 7 年が経過し、2008 年に感染制御認定薬剤師、2010 年に抗菌薬化学療法認定薬剤師が認定されるようになったが、近年、感染制御体制や TDM 実施率について調査した報告はない。

2012 年 8 月にグリコペプチド系薬やアミノグリコシド系

薬の TDM 実施方法、TDM 目標値および初期投与設計等の標準化を目的に「抗菌薬 TDM ガイドライン」が作成された³⁾。現在、本ガイドラインは各施設の TDM 業務に活用されており、植田らはグリコペプチド系薬の TDM に関する全国アンケート調査を行い、初回の血中濃度の採血日や目標値が、抗菌薬 TDM ガイドラインで推奨されている内容と整合性が取れていたと報告した⁴⁾。一方、抗菌薬 TDM ガイドラインでテイコプラニン (TEIC) は、1 回 400 mg で 1 日 2 回 2 日間投与の 2 日間ローディングドーズが推奨されたが、その実施施設は 38% であったと報告した⁴⁾。この調査から 2 年が経過し、臨床現場において、2 日間ローディングドーズが、さらに浸透したかどうか調査は実施されていない。また、抗菌薬 TDM ガイドライン発行後、アミノグリコシド系薬の TDM 実施に関する実態調査の報告はない。

抗菌薬は PK/PD (pharmacokinetics/pharmacodynamics) に基づいて使用することで、有効率や生存率が改善すること

Table 1. Profiles of the institutions that responded to the questionnaire survey compared by the number of beds

Number of hospital beds	< 50 beds	50-99 beds	100-299 beds	300-499 beds	≥500 beds	Total
Number of institutions of respondents to the questionnaire survey	7	34	90	100	160	391
Number of institutions certified for additional payment for infection prevention measures	Addition 1	0	1	23	85	260
	Addition 2	3	17	44	13	82
Number of institutions with an ICT (%)	4 (57%)	21 (62%)	69 (77%)	97 (97%)	158 (99%)	349 (89%)
Number of staff members in the ICT	9.3 ± 4.4	8.1 ± 4.2	9.6 ± 8.4	10.7 ± 7.0	14.3 ± 8.0	11.9 ± 8.0
Number of pharmacists in the ICT	1.0 ± 0.0	1.1 ± 0.2	1.3 ± 0.5	1.6 ± 0.8	2.1 ± 1.0	1.8 ± 0.9
Number of institutions with an AST (%)	0 (0%)	1 (3%)	4 (4%)	14 (14%)	30 (19%)	49 (13%)
Number (%) of Board Certified Pharmacists in Infection Control	0 (0%)	3 (9%)	8 (9%)	38 (38%)	87 (54%)	136 (39%)
Number (%) of Board Certified Infection Control Pharmacy Specialists	0 (0%)	1 (3%)	1 (110%)	17 (17%)	45 (28%)	64 (16%)
Number (%) of Infectious Disease Chemotherapy Pharmacists	0 (0%)	1 (3%)	8 (9%)	30 (30%)	84 (53%)	123 (31%)
Number (%) of institutions that implemented TDM	2 (29%)	17 (50%)	56 (62%)	93 (93%)	159 (99%)	327 (84%)

が報告されている³⁾。抗菌薬 TDM ガイドラインも PK/PD パラメータが明らかになっている薬物に関しては、PK/PD に基づいて目標ピーク値やトラフ値が設定されている。しかし、アミノグリコシド系薬が実際に腎機能正常者に 1 日 1 回量としてどの程度の量で投与されているか実態は明らかになっていない。また、抗菌薬 TDM ガイドラインに、バンコマイシン (VCM) の PK/PD パラメータについて「AUC/MIC (薬物血中濃度-時間曲線下面積/最小発育阻止濃度) ≥ 400 は臨床および細菌学的効果を予測する指標となる」と記載されている。一方で、「実臨床ではトラフ値を AUC の代替指標とする。ただし、1 日 3 回以上投与、腎機能低下例、小児においてトラフ値が AUC/MIC ≥ 400 達成の指標にならないことも多い」とあり³⁾、基本的にはトラフ値が AUC の代替指標となるが、症例によっては、トラフ値が目標値を達成しても、AUC/MIC ≥ 400 を達成できない場合があることが述べられている。VCM の適正使用の観点から、このような場合はトラフ値だけではなく、AUC の確認を考慮する必要がある。

抗菌薬 TDM ガイドラインでは、血液透析時の初回負荷投与量が、VCM で具体的に示され、さらに、採血ポイントも記載された。しかし、実際に臨床現場で、透析時に VCM の TDM がどのように実施されているか調査した報告はない。

今回、臨床現場における抗菌薬の TDM 実施に関する実態調査を行い、各施設の感染制御体制と TDM 実施率、ならびに、TDM 対象抗菌薬の初期投与と設計実施率、目標値を調査した。さらに、TEIC のローディングドーズ、アミノグリコシド系薬の腎機能正常患者への 1 日 1 回投与量、VCM 投与設計時の AUC の確認状況、透析時の初回投与量と採血ポイントについて調査した。

I. 対象と方法

1. 対象

2015 年 4 から 5 月の期間で、無作為に規模別、地域別に抽出した全国 1,000 施設の病院薬剤部にアンケートを実施した。回答はアンケート用紙に記入後、返送する方式とした。

2. 調査項目

施設情報として、病床数、感染防止対策加算の取得の有無、ICT 設置の有無、ICT 所属人数および薬剤師数、AST 設置の有無、感染制御認定薬剤師の有無、感染制御専門薬剤師の有無、抗菌化学療法認定薬剤師の有無、TDM 実施の有無を調査した。TDM を実施していると回答した施設に、各薬物 [VCM, TEIC, アルベカシン (ABK), アミカシン (AMK), ゲンタマイシン (GM), トブラマイシン (TOB)] の院内採用状況を尋ねた。さらに、院内採用している施設に、薬物ごとに TDM 実施の有無について調査した。

VCM, TEIC, ABK, AMK, GM, TOB について、初期投与設計の有無、目標値について調査した。さらに、TEIC のローディングドーズ、アミノグリコシド系薬の腎機能正常患者への 1 日 1 回投与量、VCM 投与設計時の AUC の確認状況、ならびに透析時の初回投与量と採血ポイントについて調査した。なお、回答欄に 2 個回答があった場合は、それぞれの回答を 0.5 施設として加算した。未回答の場合は除いた。

3. 統計学的解析

エクセル統計の Statcel3 を用い、 χ^2 検定と Student の t 検定を行った。P 値 < 0.05 を統計学的に有意とした。

Table 2. Infection control system and TDM implementation rate

Infection control system	Present/absent	Number of institutions that implemented TDM/Number of institutions that responded
Institutions certified for additional payment for infection prevention measures*	Certified for Addition 1	255/260 (98%)
	Certified for Addition 2	53/82 (65%)
	Not certified	15/43 (35%)
Institutions with an ICT*	Presence	314/349 (90%)
	Absence	13/41 (31%)
Institutions with an AST*	Presence	49/49 (100%)
	Absence	272/334 (81%)
Board Certified Pharmacists in Infection Control*	Presence	136/136 (100%)
	Absence	191/253 (75%)
Board Certified Infection Control Pharmacy Specialists*	Presence	63/64 (98%)
	Absence	264/325 (81%)
Infectious Disease Chemotherapy Pharmacists*	Presence	122/123 (99%)
	Absence	205/266 (77%)

*: χ^2 -test ($p < 0.001$)

II. 結 果

1. 施設背景

北海道・東北地方, 関東地方, 中部地方, 近畿地方, 中国・四国地方, 九州地方のそれぞれ 140, 264, 172, 184, 110, 130 施設にアンケートを送付し, 391 施設から回答を得た(回収率 39.1%)。Table 1 に病床数ごとの各施設の感染制御体制を示す。感染防止対策加算 1 取得施設数, ICT 設置施設数, ICT における薬剤師数, AST 設置施設数, 感染制御認定/専門薬剤師数, 抗菌化学療法認定薬剤師数, TDM 実施施設数は病床数が多いほど, 多かった。また, TDM 実施施設は感染防止対策加算取得施設, ICT または AST 設置施設, 感染制御認定/専門薬剤師取得者, 抗菌化学療法認定薬剤師取得者がいる施設で有意に多かった ($P < 0.001$, Table 2)。感染防止対策加算 1 (226 施設), 加算 2 (74 施設), 未取得 (39 施設) の施設のうち, 資格を取得した薬剤師がいる施設は, それぞれ 70% (158 施設), 16% (12 施設), 5% (2 施設) と有意に差があった ($P < 0.001$)。ICT および AST はそれぞれ 89%, 13% の施設に設置されていた (Table 1)。ICT 設置率は, 資格を取得した薬剤師がいる施設では 99% (189 施設/191 施設), いない施設では 80% (160 施設/199 施設) と有意に差があり ($P < 0.001$)。AST 設置率も, 資格を取得した薬剤師がいる施設では 23% (43 施設/189 施設), いない施設では 3% (6 施設/194 施設) と有意に差があった ($P < 0.001$)。

2. TDM 実施状況

抗 MRSA 薬の VCM, TEIC, ABK の TDM 実施率は, それぞれ 99% (320 施設/324 施設), 97% (270 施設/277 施設), 93% (250 施設/268 施設) であった。AMK, GM, TOB はそれぞれ 77% (215 施設/280 施設), 78% (214 施設/276 施設), 76% (125 施設/164 施設) であった。初期投与設計を全症例実施している施設は, VCM, TEIC,

ABK において, それぞれ 41%, 36%, 32% であり, 「全症例」と「依頼があった時」を合わせると, 93%, 97%, 90% であった (Fig. 1)。AMK, GM, TOB は全症例で実施している施設はそれぞれ 11%, 11%, 8% であり, 「全症例」と「依頼があった時」を合わせると 68%, 72%, 73% であった。抗 MRSA 薬は他の薬物に比べ, 初期投与設計実施率が有意に高かった ($P < 0.05$)。

3. 目標値の比較

Table 3 に各施設における各薬物の目標値を示す。VCM の目標トラフ値を 10~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定している施設は 72% あり, 10~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が 14%, 15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が 8% であった。TEIC の目標トラフ値を 10~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定している施設は 49% あり, 15~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が 14% であった。両薬物とも 95% の施設が抗菌薬 TDM ガイドラインの目標値内に設定していた。アミノグリコシド系薬の各施設の目標トラフ値を示す。ABK の目標ピーク値を 9~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, トラフ値を 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満に設定している施設は, それぞれ 47%, 34%, 84% であった。AMK の目標ピーク値を 56~64 $\mu\text{g}/\text{mL}$, トラフ値を 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満に設定している施設はそれぞれ 74%, 75% であった。GM の目標ピーク値を 15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, トラフ値を 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満に設定している施設は, それぞれ 49%, 24%, 74% であった。TOB の目標ピーク値を 15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, トラフ値を 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満に設定している施設は, それぞれ 53%, 27%, 72% であった。ABK, AMK, GM, TOB のピーク値を抗菌薬 TDM ガイドラインの目標値内に設定していた施設はそれぞれ 88%, 79%, 82%, 85% であった。トラフ値はそれぞれ 90%, 75%, 74%, 72% であった。

4. TEIC のローディングドーズ

TEIC の初日と 2 日目の合計投与量として 1,200 mg (初日のみローディングドーズ) で投与されている施設は

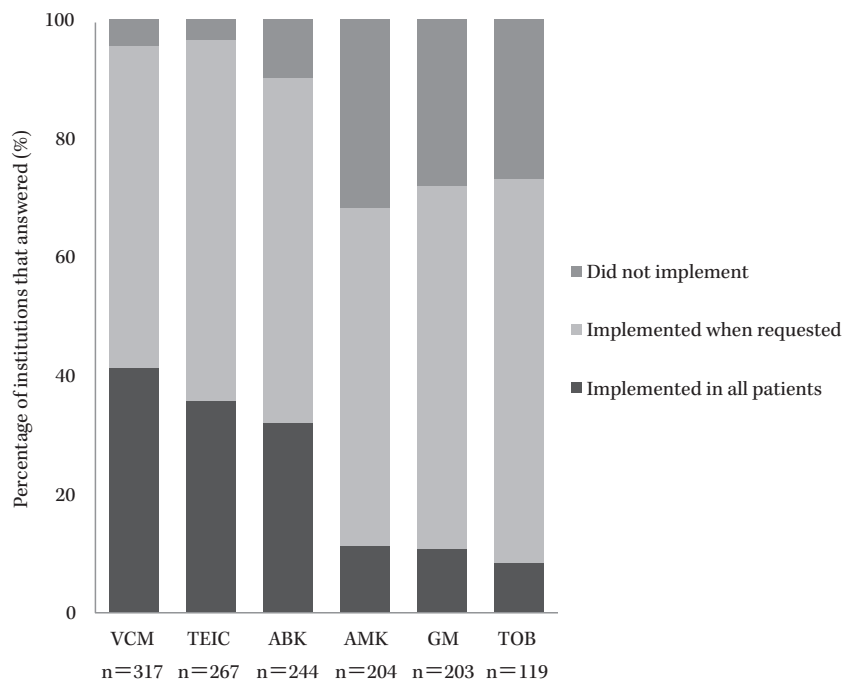


Fig. 1. Implementation rate of initial administration planning.

Table 3. Target values for various drugs at various institutions

Drugs	Number	Values recommended by the guidelines	Target value at institutions: Percentage of the institutions that answered (3 most frequent patterns)			Percentage of institutions that answered with a value recommended by the guidelines
VCM	303	Trough: 10–20 $\mu\text{g}/\text{mL}$	10–20 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 72%	10–15 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 14%	15–20 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 8%	95%
TEIC	247	Trough: 10–30 $\mu\text{g}/\text{mL}$	10–30 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 49%	15–30 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 14%	10–20 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 6%	95%
ABK	197	Peak: 9–20 $\mu\text{g}/\text{mL}$	9–20 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 47%	15–20 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 34%	10–20 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 5%	88%
	216	Trough: < 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$	< 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 84%	< 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 6%	2 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 6%	90%
AMK	134	Peak: 56–64 $\mu\text{g}/\text{mL}$	56–64 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 74%	60 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 5%	50–60 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 5%	79%
	147	Trough: < 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$	< 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 75%	< 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 9%	1 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 4%	75%
GM	133	Peak: 15–25 $\mu\text{g}/\text{mL}$	15–25 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 49%	20 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 24%	16–24 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 6%	82%
	149	Trough: < 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$	< 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 74%	< 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 16%	1 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 5%	74%
TOB	81	Peak: 15–25 $\mu\text{g}/\text{mL}$	15–25 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 53%	20 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 27%	15–20 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 5%	85%
	88	Trough: < 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$	< 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 72%	< 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 13%	1 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 7%	72%

Table 4. Doses of aminoglycosides on once-a-day administration in patients with a normal kidney function

Drugs	Number	Doses at various institutions: Percentage of institutions that answered (3 most frequent patterns)			Others
ABK	196	200 mg: 46%	6 mg/kg: 15%	5.5–6 mg/kg: 9%	300 mg: 4%, 200–300 mg: 4%, etc.
AMK	138	15 mg/kg: 74%	200 mg/kg: 4%	400 mg: 4%	400–500 mg 4%, 500–600 mg: 3%, etc.
GM	127	5 mg/kg: 50%	5–7 mg/kg: 37%	3–5 mg/kg: 2%	4–7 mg/kg: 2%, 180 mg: 2%, etc.
TOB	84	5 mg/kg: 55%	5–7 mg/kg: 32%	3–5 mg/kg: 2%	4–7 mg/kg: 2%, etc.

27% (56 施設/207 施設) あり, 1,200 mg 未満で投与されている施設は 3% (6 施設/207 施設) あった。2 日間の合計として 1,600 mg (2 日間ローディングドーズ) で投与されている施設は 59% (122 施設/207 施設) あり, 1,600 mg を超えた量で投与されている施設は 11% (23 施設/

207 施設) あった。

5. アミノグリコシド系薬の 1 日 1 回投与量

アミノグリコシド系薬の腎機能正常患者への 1 日 1 回投与量を Table 4 に示す。ABK は 200 mg の固定用量が 46% (91 施設/196 施設) と最も多く, 次いで, 6 mg/kg

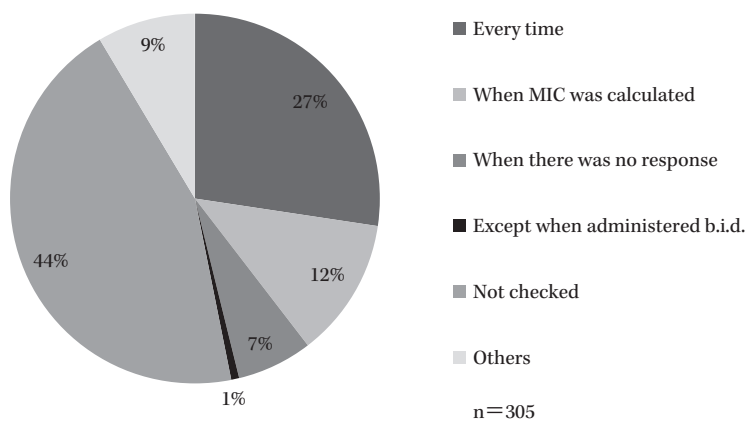
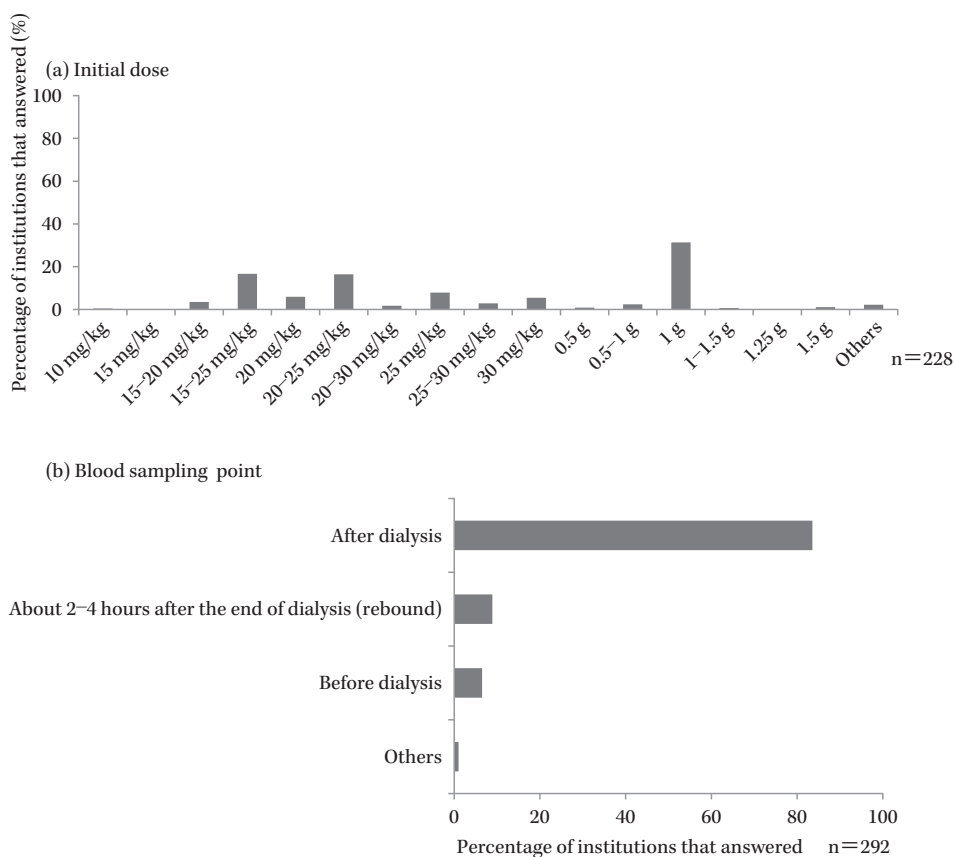
Fig. 2. State of checking of AUC₂₄ on administration planning of VCM.

Fig. 3. Initial dose of VCM and blood sampling point in dialysis patients.

(15% : 29 施設/196 施設), 5.5~6 mg/kg (9% : 18 施設/196 施設)であった。AMK は 15 mg/kg と回答した施設が 74% (102 施設/138 施設)あった。GM, TOB は 5 mg/kg と回答した施設が, それぞれ 50% (64 施設/127 施設), 55% (46 施設/84 施設)であり, 5~7 mg/kg と回答した施設は 37% (47 施設/127 施設), 32% (27 施設/84 施設)であった。

6. VCM 投与設計時の AUC₂₄ 確認状況および透析時の TDM

Fig. 2 に VCM 投与設計時の AUC₂₄ 確認状況を示す。確認しないと回答した施設が最も多く 44%, 次に, 毎回確認すると回答した施設が 27% と多かった。MIC が算出されている場合, 無効時, 1 日 2 回投与時以外の場合はそれぞれ 12%, 7%, 1% であった。

Fig. 3 に透析患者への VCM の初回投与量と採血ポイントを示す。透析患者への VCM の初回投与量を 1 g,

15~25 mg/kg, 20~25 mg/kg に設定している施設がそれぞれ 31%, 17%, 16% であった (Fig. 3a)。採血ポイントについては透析前が 84% と最も多かった (Fig. 3b)。

III. 考 察

今回、各施設の感染制御体制と抗菌薬の TDM 実施状況について、全国の薬剤師に対してアンケートを行った。病床数が多い施設のほうが、感染制御体制が整備されており、ICT に所属している総人数および薬剤師数も多かったことから (Table 1)、感染制御体制の充実および TDM 実施に際しては、マンパワーが左右する可能性が考えられた。2008 年の抗菌薬 TDM 実態調査²⁾から 7 年が経過し、TDM 実施率は 74% から 84%、ICT 設置率は 78% から 89%、感染制御専門薬剤師取得率は 9% から 16% に増加した (Table 1)。さらに、ICT 所属人数は 12.3 ± 6.8 人から 11.9 ± 8.0 人に減っていたが、薬剤師数は 1.4 ± 0.7 人から 1.8 ± 0.9 人に増えていた。薬剤師数が増加した理由として、2010 年の診療報酬改定が考えられる。また、感染制御認定薬剤師、抗菌薬化学療法認定薬剤師が新たに認定され、資格をもった薬剤師がそれぞれ 39%、31% と増加したこともその要因の一つとして考えられた。しかし、AST 設置率は 13% とかなり低かった (Table 1)。2016 年、抗菌薬の適正使用に向けた 8 学会提言「抗菌薬適正使用支援 (Antimicrobial Stewardship: AS) プログラム推進のために」が厚生労働大臣、文部科学大臣宛にだされている⁶⁾。今後、AST の中心となるべき薬剤師の資格取得率をさらに向上させる必要がある。

各施設の TDM 実施状況を抗菌薬の種類別に見ると、抗 MRSA 薬は TDM および初期投与設計実施率が、AMK, GM, TOB と比べ有意に高いことが示された (Fig. 1)。抗 MRSA 薬は使用頻度が高いこと⁷⁾や解析ソフトが普及していること⁴⁾が理由にあると考えられた。近年、ESBL (基質拡張型 β -ラクタマーゼ) 産生菌の分離頻度増加⁸⁾やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の国内での広がりもあり⁹⁾、アミノグリコシド系薬の使用機会が増えてくる可能性が考えられる。副作用発現率が高いアミノグリコシド系薬を適正に使用するためには、TDM は必須であり、TDM の実施、初期投与設計に、薬剤師はもっと積極的にかかわっていく必要がある。

Table 3 に各施設のグリコペプチド系薬とアミノグリコシド系薬の TDM 目標値を示したが、TDM ガイドラインで推奨されている内容と整合性が取れており、ガイドラインが浸透していることが推察された。

TEIC は初日のみローディングドーズを投与しても、目標トラフ値の $10 \mu\text{g/mL}$ 以上に到達しないケースがあり、2 日間ローディングドーズの必要性が報告されている^{10,11)}。今回、抗菌薬 TDM ガイドラインで推奨された 2 日間ローディングドーズを実施している施設は 59% あり、最も多かった。しかし、 $1,200 \text{ mg}$ 以下の投与が未だ 30% の施設で確認されたことから、抗菌薬 TDM ガイ

ドラインのさらなる周知が必要である。最近、TEIC はトラフ値 $15 \mu\text{g/mL}$ 以上にすることで、有効率が有意に上昇することが示され^{12,13)}、確実にトラフ値 $15 \mu\text{g/mL}$ 以上を得るためには、さらなる高用量投与が考慮されている^{13,14)}。目標トラフ値を $15\sim 30 \mu\text{g/mL}$ に設定している施設は 14% あり、2 日間ローディングドーズより高用量の投与 ($>1,600 \text{ mg}$) を実施している施設は 11% あった。

アミノグリコシド系薬の 1 日 1 回投与量について、ABK は添付文書の承認用量である 1 日 1 回 200 mg の投与が 46% を占めた (Table 4)。1 日 1 回 200 mg の投与における平均最高血中濃度は $10.3 \mu\text{g/mL}$ ¹⁵⁾、 $14.5 \mu\text{g/mL}$ ¹⁶⁾、 $16.2 \mu\text{g/mL}$ ¹⁷⁾ と報告されており、目標値を $9\sim 20 \mu\text{g/mL}$ に設定した場合 (47%, Table 3) は妥当な投与量であると考えられる。最近、MIC $2 \mu\text{g/mL}$ の株にも有効性が期待できるように、目標ピーク値を $15\sim 20 \mu\text{g/mL}$ として臨床研究がなされ^{18~20)}、その場合の投与量は 1 日 1 回 $5.5\sim 6 \text{ mg/kg}$ が必要であると報告された。そのため、目標ピーク値を $15\sim 20 \mu\text{g/mL}$ としている施設は 34% あり (Table 3)、 $5.5\sim 6 \text{ mg/kg}$ や 6 mg/kg で投与している施設は 24% あった (Table 4)。他のアミノグリコシド系薬の正常腎機能患者への 1 日 1 回量は、ほとんどの施設で、抗菌薬 TDM ガイドラインで推奨されている量で投与されていることが示唆された (Table 4)。

VCM の MRSA に対する MIC はほとんど $1 \mu\text{g/mL}$ であるため^{21~23)}、 $\text{AUC} \geq 400 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ になるように、目標トラフ値は 1 日 2 回投与を基本として設定されている²⁴⁾。しかし、1 日 2 回投与以外の投与設計の場合や無効時における AUC_{24} の確認状況は、それぞれ 7%、1% と低かった (Fig. 2)。目標トラフ値を達成するためには、1 日 2 回投与における 1 回量の増減により達成するよう抗菌薬 TDM ガイドラインには記載されている³⁾。1 日 2 回投与の場合や有効時に、AUC を毎回確認する必要はないと思うが、1 日 2 回投与以外の場合や無効時には $\text{AUC}/\text{MIC} \geq 400$ に達しているかどうか確認することにより、今後の治療計画を提案しやすくなると考えられる。実測の AUC 算出は、2 ポイント以上の採血が必要になり、実臨床では推奨できないが、各施設で汎用している解析ソフトで、AUC や CL_{total} (全身クリアランス) は算出できるので、状況に応じて確認することも重要である。

透析患者への VCM の初回投与量として、Barth らは投与 48 時間後 (透析前) の血中濃度が、 10 mg/kg 、 15 mg/kg 、 20 mg/kg 、 25 mg/kg の時に、それぞれ $8.8 \mu\text{g/mL}$ 、 $12.6 \mu\text{g/mL}$ 、 $16.3 \mu\text{g/mL}$ 、 $20.1 \mu\text{g/mL}$ になることを報告した²⁵⁾。抗菌薬 TDM ガイドラインには、 15 mg/kg の投与では、目標濃度に到達しない場合があるので、専門家は $20\sim 25 \text{ mg/kg}$ の投与を推奨していると記載されている²⁾。今回、固定用量の 1 g が 31% の施設でみられた (Fig. 3)。 1 g の投与を体重当たりに換算すると、 $20\sim 25 \text{ mg/kg}$ では $40\sim 50 \text{ kg}$ の患者になり、 50 kg より大き

い患者に 1 g の固定用量では、血中濃度が低くなる可能性が考えられた。採血ポイントは抗菌薬 TDM ガイドラインで推奨されている透析前が 84% であったが、透析後に測定している施設が 7% あった (Fig. 3)。抗菌薬 TDM ガイドラインでは、透析後は血中濃度のリバウンドが 20~40% 程度起こるため、HD 後の血中濃度は正確に体内の薬物濃度を反映していないので推奨されていない²⁾。リバウンド後に採血している施設もあったが (9%, Fig. 3)、透析終了 2~4 時間後になるため、臨床現場では採血、血中濃度測定が時間外になる可能性がある。さらに、リバウンド後の血中濃度と有効性や安全性に関する論文はなく、どの程度の血中濃度が適切であるか不明であり、推奨されていない。

本研究の限界は、回収率が 39.1% と低かったことと、病床数が多い施設からの回答が多かったことである。回答が得られた施設は TDM を実施しているから回答した可能性、さらに、病床数が多い施設は薬剤師数も多く、さまざまな業務を実施している可能性がある。実際に、病床数が多いほど回答施設数も多く、TDM 実施施設数は多かった (Table 1)。したがって、今回の TDM 実施率は、現状と比べ、高く算出されている可能性が考えられる。

本研究で行った実態調査より、感染制御体制と TDM 実施率に相関があり、抗菌薬適正使用には、薬剤師の資格取得率の向上は重要であることが示唆された。さらに、アンケートの回答の多くが抗菌薬 TDM ガイドラインで推奨されている内容と整合性が取れており、ガイドラインが浸透していることが明らかになった。一方で、TEIC のローディングドーズ、VCM の 1 日 2 回投与以外の投与設計時や無効時における AUC の確認ならびに透析時の初回投与量など、ガイドラインのさらなる周知と理解が必要であると考えられた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 前澤佳代子, 寺島朝子, 黒田裕子, 堀 誠治, 木津純子: 診療報酬改定による医療施設の感染防止対策の変化。環境感染誌 2014; 29: 429-36
- 2) 鈴木佳奈子, 前澤佳代子, 寺島朝子, 堀 誠治, 木津純子: 抗菌薬・抗真菌薬の TDM に関する実態調査。環境感染誌 2009; 24: 353-7
- 3) 竹末芳生, 大曲貴夫, 笠原 敬, 関 雅文, 高倉俊二, 高橋佳子, 他: 抗菌薬 TDM ガイドライン。日化療会誌 2012; 60: 393-445
- 4) 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
- 5) Scaglione F: Can PK/PD be used in everyday clinical practice. Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 349-53
- 6) 抗菌薬の適正使用に向けた 8 学会提言「抗菌薬適正使用支援 (Antimicrobial Stewardship: AS) プログラム推進のために」。日化療会誌 2016; 64: 379-85

- 7) Muraki Y, Kitamura M, Maeda Y, Kitahara T, Mori T, Ikeue H, et al: Nationwide surveillance of antimicrobial consumption and resistance to *Pseudomonas aeruginosa* isolates at 203 Japanese hospitals in 2010. Infection 2013; 41: 415-23
- 8) Chong Y, Yakushiji H, Ito Y, Kamimura T: Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a long-term study from Japan. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011; 30: 83-7
- 9) Hagiya H, Ogawa H, Takahashi Y, Yamamoto A, Otsuka F: *Klebsiella oxytoca*-producing IMP-1 Detected as the First Strain of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Our Hospital. Intern Med 2015; 54: 2939-41
- 10) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichki K, Wada Y, Tsuchida T, et al: Evaluation of teicoplanin dosing designs to achieve a new target trough concentration. J Infect Chemother 2012; 18: 296-302
- 11) Yamada T, Nonaka T, Yano T, Kubota T, Egashira N, Kawashiri T, et al: Simplified dosing regimens of teicoplanin for patient groups stratified by renal function and weight using Monte Carlo simulation. Int J Antimicrob Agents 2012; 40: 344-8
- 12) Matsumoto K, Kanazawa N, Ikawa K, Fukamizu T, Shigemi A, Yaji K, et al: Determination of teicoplanin trough concentration target and appropriate total dose during the first 3 days: a retrospective study in patients with MRSA infections. J Infect Chemother 2010; 16: 193-9
- 13) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichki K, Wada Y, Komatsu M, et al: High-dose regimen to achieve novel target trough concentration in teicoplanin. J Infect Chemother 2014; 20: 43-7
- 14) Matsumoto K, Kanazawa N, Watanabe E, Yokoyama Y, Fukamizu T, Shimodozono Y, et al: Development of initial loading procedure for teicoplanin in critically ill patients with severe infections. Biol Pharm Bull 2013; 36: 1024-6
- 15) 谷風尚子, 小松 方, 島川宏一, 山本育由: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌肺炎に対する硫酸アルベカシン治療における PK/PD 解析の臨床的有用性。日化療会誌 2004; 52: 469-73
- 16) 河野 仁, 谷川原祐介: 硫酸アルベカシンの薬物血中濃度モニタリング施行患者に対する特定使用成績調査。TDM 研究 2010; 27: 55-71
- 17) 相川直樹, 河野 茂, 賀来満夫, 渡辺 彰, 山口恵三, 谷川原祐介: MRSA 感染患者に対する arbekacin 200mg 1 日 1 回投与の治療効果—臨床薬理試験—。日化療会誌 2008; 56: 299-312
- 18) 木村利美, 砂川慶介, 戸塚恭一, 松本哲哉, 花木秀明, 相馬一玄, 他: 硫酸アルベカシンの至適血中ピーク濃度を達成するための用量設定試験。日化療会誌 2011; 59: 597-604
- 19) Yamamoto Y, Izumikawa K, Hashiguchi K, Fukuda Y, Kobayashi T, Kondo A, et al: The efficacy and safety of high-dose arbekacin sulfate therapy (once-daily treatment) in patients with MRSA infection. J Infect Chemother 2012; 18: 241-6
- 20) Matsumoto T, Hanaki H, Kimura T, Nemoto M, Higashihara M, Yokota H, et al: Clinical efficacy and

- safety of arbekacin sulfate in patients with MRSA sepsis or pneumonia: a multi-institutional study. *J Infect Chemother* 2013; 19: 128-37
- 21) Watanabe A, Yanagihara K, Matsumoto T, Kohno S, Aoki N, Oguri T, et al: Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Surveillance Committee of Japanese Society of Chemotherapy, Japanese Association for Infectious Diseases, and Japanese Society for Clinical Microbiology in 2009: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother* 2012; 18: 609-20
- 22) Takesue Y, Watanabe A, Hanaki H, Kusachi S, Matsumoto T, Iwamoto A, et al: Nationwide surveillance of antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from surgical site infections (SSI) in Japan. *J Infect Chemother* 2012; 18: 816-26
- 23) Hanaki H, Cui L, Ikeda-Dantsuji Y, Nakae T, Honda J, Yanagihara K, et al: Antibiotic susceptibility survey of blood-borne MRSA isolates in Japan from 2008 through 2011. *J Infect Chemother* 2014; 20: 527-34
- 24) Patel N, Pai M P, Rodvold K A, Lomaestro B, Drusano G L, Lodise T P: Vancomycin: we can't get there from here. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 969-74
- 25) Barth R H, DeVincenzo N: Use of vancomycin in high-flux hemodialysis: experience with 130 courses of therapy. *Kidney Int* 1996; 50: 929-36

National survey of therapeutic drug monitoring (TDM) of antimicrobial drugs

—Comparison with the TDM guidelines for antimicrobial drugs—

Kazuaki Matsumoto, Rina Isoda, Yuko Kuroda,
Yuta Yokoyama and Junko Kizu

Division of Practical Pharmacy, Keio University Faculty of Pharmacy, 1-5-30 Shibakoen, Minato-ku, Tokyo, Japan

The therapeutic drug monitoring (TDM) guidelines for antimicrobial drugs were prepared in 2012. We carried out a fact-finding survey concerning the infection control systems and implementation of TDM of antimicrobial drugs at various institutions and compared the findings with the TDM guidelines for antimicrobial drugs.

Responses to our questionnaire survey were obtained from 391 institutions. TDM was implemented at 84% of the institutions, and it was implemented significantly more frequently at institutions that had been certified for additional payment for infection prevention measures, institutions with an ICT or AST, and institutions with Board Certified Pharmacists in Infection Control, Board Certified Infection Control Pharmacy Specialists, or Infectious Disease Chemotherapy Pharmacists. The target values of VCM and TEIC were set as recommended by the TDM guidelines for antimicrobial drugs at 95% of the institutions. Concerning ABK, AMK, GM, and TOB, the peak values were set as recommended at 88, 79, 82, and 85% of the institutions, and the trough values were set as recommended at 90, 75, 74, and 72% of the institutions, respectively. The total dose of TEIC on the first and second days was set at 1,600 mg at 59% of the institutions. The dose on once-a-day administration to patients with a normal kidney function was fixed at 200 mg for ABK at 46% of the institutions, 15 mg/kg for AMK at 74%, and 5 mg/kg at 50/55% and 5-7 mg/kg at 37/32%, respectively, for GM/TOB. On the planning of VCM administration, the AUC₂₄ was not checked at 44% and checked each time at 27% of the institutions. The initial dose of VCM for dialysis patients was 1 g, 15-25 mg/kg, and 20-25 mg/kg at 31, 17, and 16%, respectively. The blood sampling point was before hemodialysis at 84%.

The results of this study suggest that the infection control system is correlated with the TDM implementation rate, and that an improvement in the percentage of certified pharmacists is important for the proper use of antimicrobial drugs. Many of the answers to the questionnaire were consistent with recommendations in the TDM guidelines for antimicrobial drugs, and the guidelines are considered to have sufficiently permeated to medical institutions. However, it is considered necessary to make the contents of the guidelines including the loading dose of TEIC, checking of the AUC on the planning of VCM administration, and the initial dose of VCM for dialysis patients better known.