

バンコマイシン塩酸塩の血中濃度トラフ値が高値となるリスク要因

藤井 哲英^{1,3)}・北川 誠子^{1,3)}・萱 智史¹⁾・隅田 英幸¹⁾・土井 佳恵¹⁾

勝村登美子¹⁾・二宮 洋子¹⁾・河口 豊^{2,3)}・石松 昌己^{2,3)}

田村 昌代^{2,3)}・平田 早苗^{3,4)}・大石 智洋^{3,5)}・寺田 喜平^{3,5)}

¹⁾ 川崎医科大学附属病院薬剤部*

²⁾ 同 中央検査部

³⁾ 同 院内感染対策室

⁴⁾ 同 看護部

⁵⁾ 同 小児科

受付日：2017年12月28日 受理日：2018年7月19日

Vancomycin hydrochloride (VCM) の治療薬物モニタリング (Therapeutic drug monitoring : TDM) は安全で有効な薬物療法を行うために重要な薬剤師の業務であるが、予想外に高いトラフ値になる症例を経験する。2014年2月から2016年6月に川崎医科大学附属病院におけるVCMのTDM実施患者において、7日間以上投与したトラフ値が25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上 (高値群) と10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満 (目標値群) の患者について調査した (ともに小児患者、透析患者は除外した)。この期間において高値群は28名、目標値群は101名であった。単変量解析では腎機能悪化、投与終了後 Creatinine clearance (Cr), フロセミド、胸水、投与終了後 Creatinine (Cr), TDM シミュレーション率、投与期間、アミノグリコシド系薬、腎機能悪化に影響を及ぼす薬剤の併用、年齢で有意差を認めた。多重ロジスティック回帰分析では、統計学的に有意な因子は、「フロセミド」 $p=0.00027$ (オッズ比10.5), 「アミノグリコシド系薬」 $p=0.01$ (オッズ比7.40) であった。トラフ値に影響を与える要因としてフロセミドが特に重要でフロセミド使用患者は薬物動態も考慮してTDMを実施し、シミュレーションソフトを利用したTDMに頼るだけでなく、今回の研究を基に、フロセミドのような利尿薬使用時には頻回の血中濃度測定とともに早期に投与量の再相談をしてもらうように改善した。

Key words: vancomycin hydrochloride, trough value, risk factor, therapeutic drug monitoring, furosemide

Vancomycin hydrochloride (VCM) は治療薬物モニタリング (Therapeutic drug monitoring : TDM) を行い有効性の確保、副作用発生を抑制するために血中濃度トラフ値 (投与直前値) を10~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に保つことが抗菌薬 TDM ガイドライン¹⁾で推奨されている。また20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えると腎機能悪化等の副作用が増加するとされている¹⁾。川崎

医科大学附属病院 (以下、当院) 薬剤部でもこのガイドラインに則り TDM を行っているが、体重あたりの投与量はガイドラインにそって設定されているにもかかわらず、シミュレーションソフトで解析後についても予想外にトラフ値25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える症例を経験することがあった。また、そのことで腎機能悪化を来し、VCMによる治療が継続不可能、

*岡山県倉敷市松島 577

もしくは治療期間の延長, さらに併用されている他剤の投与量の変更や中止となる場合が認められた。このトラフ値 $25 \mu\text{g/mL}$ を超えた症例の原因を電子カルテから後方視的に調査分析し, そのリスク要因を明らかにすることによって, 今後の TDM 業務改善に活かし, より適切で安全な VCM 治療ができるようにすることを目的とした。

本研究は当院の倫理委員会で承認を得た (承認番号 2489)。

2014 年 2 月 1 日~2016 年 6 月 30 日の調査期間中に, 当院において 7 日間以上 VCM が投与され, TDM が実施された患者を対象とした。この期間にトラフ値が一度でも $25 \mu\text{g/mL}$ 以上を示した患者 (高値群) と, 対照群としてトラフ値が $10 \mu\text{g/mL}$ 以上 $20 \mu\text{g/mL}$ 未満の患者 (目標値群) を抽出した (ともに小児患者, 透析患者, トラフ値が投与期間を通じて $10 \mu\text{g/mL}$ 未満の患者, 投与期間内に 1 度でも $20 \mu\text{g/mL}$ 以上 $25 \mu\text{g/mL}$ 未満の値となった患者は除外した。 $20 \mu\text{g/mL}$ 以上 $25 \mu\text{g/mL}$ 未満の値となった患者は目標値を $15\sim 20 \mu\text{g/mL}$ に設定すると初回測定時に到達する可能性があるため除外し, 余程の要因がないと到達しないと考えられる $25 \mu\text{g/mL}$ 以上の高値群と目標値群との比較を行った)。なお, 血中濃度の抽出は, 同一患者で複数回の TDM が行われており, 高値群の血中濃度トラフ値が複数回 $25 \mu\text{g/mL}$ 以上となった場合, 投与期間内において最初に $25 \mu\text{g/mL}$ 以上になった時の値を研究に用いた。また, 目標値群も同様に投与開始から最初に $10 \mu\text{g/mL}$ 以上 $20 \mu\text{g/mL}$ 未満になった値を用い, 同一患者で高値群と目標値群に同時にエントリーされないようにした。VCM 投与患者について, 患者カルテから後方視的に調査を行った。調査項目は, 体重あたりの VCM 1 日投与量, VCM 血中濃度, 年齢, 性別, 身長, 体重, Body mass index (BMI), 投与開始前クレアチニン (Creatinin : Cr), 投与終了後 Cr, 投与開始前クレアチニンクリアランス (Creatinin clearance : Ccr), 投与終了後 Ccr, アルブミン (Albumin : Alb), カリウム (Potassium : K), 熱傷, 浮腫, 胸水, 腹水, 脱水, VCM 投与期間, VCM 投与期間中の腎機能悪化, 腎機能悪化に影響を及ぼす薬剤として利尿薬, 非ステロイド性抗炎症薬 (Non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs), アミノグリコシ

ド系薬, アミオダロン塩酸塩, アムホテリシン B, ホスカルネットナトリウム水和物, プレガバリン使用の有無, 腎機能悪化に影響を及ぼす薬剤の併用の有無, VCM の TDM シミュレーション率について検討した。なお, 熱傷の程度は Burn index で 5 以上, 胸水, 腹水は X 線, CT, MRI, エコー検査で認められ胸水は 100 mL 以上ドレナージされたもの, または 100 mL 以上あると予想されたもの, 腹水は 300 mL 以上ドレナージされたもの, または 300 mL 以上あると予想されたもの, 浮腫は臨床的に所見があり, 体重が約 1 kg 以上増加したと推定できるものをそれぞれ胸水, 腹水, 浮腫ありと判断した。腎機能悪化に影響を及ぼす薬剤については各薬剤添付文書の慎重投与の欄において腎機能について記載があるものを対象とするとともに, 1 回のみ投与など頓服使用患者は除外し, Ccr は Cockcroft-Gault 式の計算式から算出した。また, Cr が投与開始前より 0.5 mg/dL 以上増加, あるいは 50% 以上の増加を腎機能悪化の定義とした。

調査項目の関連性について, 2 群間の比較には連続変数は Mann-Whitney U 検定, 2 値変数は Fisher's exact test を行った。血中濃度トラフ値に関連する因子の分析として, 年齢, 性別 (ともに交絡要因の調整), フロセミド, アミノグリコシド系薬, 腎機能悪化に影響を及ぼす薬剤の併用, Alb, 投与開始前 Ccr を説明変数 (症例数が少ないため必要最小限のパラメータとして投与開始前 Ccr は投与開始時に必須, Alb は過去の文献^{2,3)}との比較, フロセミドは単変量解析で最も有意であり, 腎機能悪化に影響を及ぼす薬剤の併用, アミノグリコシド系薬とともに新規性のある要因と考えて選択した) とし, 血中濃度トラフ値 (高値群 = 1, 目標値群 = 0) を目的変数として多重ロジスティック回帰分析を行った。この際, $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。なお, 統計学的解析にはビジュアル統計ソフト Stat-Flex Ver.6 [(株) アーテック社] を使用した。

この期間に VCM が投与された患者は 388 名で, その中で高値群は 28 名, 目標値群は 101 名であった。Table 1 に示すように, 高値群の血中濃度は $30.6 \pm 9.90 \mu\text{g/mL}$, 目標値群の血中濃度は $13.7 \pm 2.40 \mu\text{g/mL}$ であった。体重あたりの VCM 1 日投与量は高値群で $30.9 \pm 14.2 \text{ mg/kg}$, 目標値群で $33.3 \pm 14.3 \text{ mg/kg}$ であった。さらに, 高値群で, 初回の

Table 1. Univariate analysis of patient background factors. Continuous variables are expressed as means \pm S.D.

	Trough value 25 or more (n = 28)	Trough value less than 20 (n = 101)	p value
VCM daily dose per body weight (mg/kg)	30.9 \pm 14.2	33.3 \pm 14.3	0.489
Blood concentration (μ g/mL)	30.6 \pm 9.90	13.7 \pm 2.40	< 0.01
TDM simulation (Positive/Negative) [throughout]	24/4	101/0	< 0.01
Age (years)	69.8 \pm 17.4	64.0 \pm 18.8	0.047
Gender (male/female)	18/10	62/39	0.829
Height (m)	1.52 \pm 0.30	1.58 \pm 0.19	0.232
Body weight (kg)	51.9 \pm 15.6	55.0 \pm 12.2	0.579
BMI (kg/m ²)	20.9 \pm 5.79	21.7 \pm 4.16	0.679
Alb (g/dL)	2.38 \pm 0.74	2.71 \pm 0.76	0.078
K (mEq/L)	3.77 \pm 0.96	3.75 \pm 0.68	0.348
Administration period (days)	14.8 \pm 7.75	12.3 \pm 8.15	0.013
Prior to administration Ccr (mL/min)	80.4 \pm 56.4	89.7 \pm 50.4	0.227
Prior to administration Cr (mg/dL)	0.76 \pm 0.52	0.82 \pm 0.63	0.977
Furosemide (There/None)	21/7	31/70	< 0.01
Spironolactone (There/None)	3/25	12/89	1
Azosemide (There/None)	0/28	3/98	1
Tolvaptan (There/None)	1/27	3/98	1
NSAIDs (There/None)	7/21	20/81	0.602
Aminoglycosides (There/None)	6/22	5/96	0.013
Amiodarone (There/None)	1/27	2/99	0.523
Amphotericin B (There/None)	1/27	2/99	0.523
Foscarnet (There/None)	0/28	4/97	0.576
Pregabalin (There/None)	0/28	1/100	1
Combination of drugs affecting renal function (There/None)	12/16	21/80	0.027
Burn (There/None)	1/27	4/97	1
Edema (There/None)	10/18	18/83	0.067
Pleural effusion (There/None)	18/10	25/76	< 0.01
Ascites (There/None)	3/25	10/91	1
Dehydration (There/None)	3/25	4/97	0.173
After-completion-of-administration Ccr (mL/min)	51.6 \pm 34.9	98.5 \pm 58.4	< 0.01
After-completion-of-administration Cr (mg/dL)	1.26 \pm 0.96	0.73 \pm 0.53	< 0.01
Renal dysfunction (There/None)	13/15	4/97	< 0.01

BMI: Body mass index, Alb: Albumin, K: Potassium, Ccr: Creatinine clearance, Cr: Creatinine, NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs.

TDM 測定時に 25 μ g/mL を超えていたのは 4 名で、体重あたりの VCM 1 日投与量は 43.8 \pm 6.96 mg/kg と高値群の平均より高値であった。また、このうち 2/4 名 (50%) で腎機能障害を認めた。一方、塩野義製薬 (株) 制作のシミュレーションソフト (VCM-TDM S edition Ver.2009 R2) を使って 2 回目以降の血中濃度測定時に高値となったのは 24 名で、体重あたりの VCM 1 日投与量は 28.7 \pm 14.0 mg/kg で高値群の平均より低値であった。

VCM の血中濃度を測定し、その値を基に TDM を実施した患者は薬剤部において目標値群で 101/101 名 (100%)、高値群で 24/28 名 (85.7%) 行われていたが、医師の判断にてバイアル単位で投与された患者が高値群で 4/28 名 (14.3%) 存在した。

単変量解析で高値群と目標値群の特性を検討した

結果、2 群で有意差を認めたものは、p 値の小さなものから順に腎機能悪化、投与終了後 Ccr、フロセミド、胸水、投与終了後 Cr、TDM シミュレーション率、投与期間、アミノグリコシド系薬、腎機能悪化に影響を及ぼす薬剤の併用、年齢であった。また、リスク要因を検討するために多重ロジスティック回帰分析を行った (Table 2)。この結果、「フロセミド」、「アミノグリコシド系薬」が統計学的に有意な因子で、その p 値 (オッズ比) はそれぞれ p = 0.00027 (10.5), p = 0.01 (7.40) であった。腎機能悪化については投与開始前に比べて、投与終了後では高値群は 13/28 名 (46.4%)、目標値群は 4/101 名 (4.0%) に認め、血中濃度が高くなると有意に腎機能悪化を認めた。また、K 値は高値群と目標値群で有意差は認められなかったが、高値群の腎機能悪化患者にお

Table 2. Risk of high trough value (25 µg/mL or more) by multiple logistic regression analysis

factor	odds ratio	95% CI	p value
Age	1.04	1.00-1.09	0.042
Gender	0.62	0.22-1.76	0.37
Furosemide	10.5	2.96-37.2	0.00027
Albumin	0.65	0.28-1.48	0.30
Prior to administration Ccr	1.01	1.00-1.02	0.11
Combination of drugs affecting renal function	0.54	0.16-1.88	0.33
Aminoglycosides	7.40	1.62-33.8	0.01

いて9/13名(69.2%)に投与終了後のK値は低下していた。さらに、高値群は、目標値群に比べ投与終了後CcrがTable 1に示すように有意($p < 0.01$)に悪化していた。

VCM治療中に血中濃度管理が不良となり治療に苦渋する症例が存在する。今回の研究では、第1回目TDM時にVCMの血中濃度が高値となった例は体重あたりのVCM1日投与量が平均値で高値群より10 mg/kg以上高く、その理由として4/4名(100%)が体重あたりの投与量計算ではなくバイアル単位として投与されていたためと考えられた。2回目以降のTDM時にVCMの血中濃度が高値となった例は、体重あたりのVCM1日投与量は高値群のほうが目標値群より少なく単純に投与量が多いため血中濃度が高値になるわけではないことが判明した。

その他の血中濃度に影響を与える要因として、フロセミドの使用が考えられた。これまで、VCMの薬物動態に影響を与える要因には、投与前Ccrの腎機能測定値⁹⁾が報告されていた。現在は投与前Ccrの腎機能測定値を参考にして投与設計を行っており、投与量設計において重要な指標ではあるが治療中の併用薬剤も問題と考えられた。今回の検討では、腎機能悪化に影響を及ぼす薬剤の中でも、フロセミドにおいて有意差が認められた。利尿薬の中でもフロセミドが最も多く高値群では全例で使用されていた。フロセミドは心不全などでも使用されるが、心不全では心拍出量が減少することで、腎血流量も低下し、レニン・アンジオテンシン系や血管収縮物質であるエンドセリン-1の活性化により急性腎障害を起こすことが知られている⁹⁾。また、フロセミドはヘンレ上脚で塩素(Chlorine:Cl)輸送、ナトリウム(Sodium:Na)と水の再吸収も抑制し、糸球体で濾過されたNa利尿が大きく、低K血症を起こす。

K欠乏の持続により、近位尿細管の上皮細胞で空泡が多くなり、間質の線維化と尿細管の巣状萎縮がみられる。この時にバソプレッシン作用に対する抵抗性も生じ、尿濃縮力が低下する。腎髄質にトロンボキサンA2が増加し、組織障害を生じやすくなる。また、口渴による多飲で多尿となり、K欠乏によるアンジオテンシンIIを増加させ、イヌリンクリアランスや腎血流量の低下を引き起こすことで腎機能悪化に関与することが報告^{6,7)}されている。今回、腎機能悪化患者においてフロセミド投与により9/13名(69.2%)にK値の低下が認められ、このことによる腎機能悪化を認めたと考えられた。通常、VCM投与を開始する場合、Ccrなどの腎機能を用いて投与量を計算する。ただ単にCcrなどの腎機能の測定値で評価するだけでなく、特にフロセミドの使用の有無を今後使用する可能性に配慮して投与量を推奨しなくてはならないと考えられた。

腎機能悪化の報告を調べてみると、Kullarらは実測トラフ値が20 µg/mLを超える症例では有意に腎機能低下が生じたという報告⁸⁾や、Lodiseらは腎機能障害の発現率が、トラフ値10 µg/mL未満で5%、10~15 µg/mLで21%、15~20 µg/mLで20%、20 µg/mLを超える濃度では33%であったという報告⁹⁾をしている。VCMの血中濃度が高値になると腎機能障害の発現率が上昇するが、今回の研究では、高値群は46.4%に、目標値群は3.96%に腎機能障害を認め、腎機能障害は血中濃度高値に影響していた。また、高値群では全症例でVCM投与中に抗菌薬が併用[β-ラクタム系薬25/28名(89.3%)、アミノグリコシド系薬6/28名(21.4%)、キノロン系薬6/28名(21.4%)、テトラサイクリン系薬4/28名(14.3%)]されており、そのことも腎機能障害に影響を与えたと考えられた。その中でアミノグリコシド系薬のような腎機能障害に影響を与

え、TDMが必要な薬剤で今回有意差が認められたため、抗菌薬の併用時はより血中濃度や腎機能障害に注意する必要があると考えられた。

他にもう一つ血中濃度の変動要因として Alb に関しては有意差が認められなかった。佐藤らは VCM の治療成功例と不成功例の Alb について、治療不成功例は成功例に比べて低値であったと報告¹⁰⁾しているが、今回の研究では高値群と目標値群で Alb が 2.38 ± 0.74 g/dL と 2.71 ± 0.76 g/dL で有意差が認められなかった。また、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の中でも VCM が投与されるような感染症例は、易感染性宿主となりやすく、低栄養状態を来している場合が多いとの報告²⁾や Alb が低いと抗 MRSA 薬が長期投与となったとの報告がある³⁾。栄養状態の低下が血中濃度高値に影響を与えることが示唆された報告があるが、当院では栄養サポートチーム (Nutrition support team : NST) が栄養状態不良患者への早期介入を行っており、その結果、今回の統計解析では有意差が認められなかったのではないかと考えられた。

最後に、高値群の中で初期投与を医師の判断で開始し、血中濃度が高くなってしまった4名が存在したが、血中濃度を測定し、その値を基に薬剤師が TDM を実施することは欠かせないことが示唆された。また、2回目以降の血中濃度測定でも高値になってしまった例が24名認められたが、この症例はすべてシミュレーションソフトを使って TDM の解析をしたものであった。シミュレーションソフトを利用した TDM の実施だけでは不十分で、今回投与量の減量基準は設定できなかったが、抗菌薬 TDM ガイドラインに照らした適正投与量の範囲内で減量することを考慮している。また、バイアル投与では投与量を体重あたり投与量に処方監査し、フロセミド使用中の患者や使用開始時は腎機能障害のリスクが上昇するため、VCM 投与開始時には投与量の過量

に注意するとともに投与開始3日目までに必ず血中濃度を測定し、腎機能障害の発現を最小限にするため投与量の再相談をしてもらえるように TDM 結果に記載することとした。

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/日本 TDM 学会 抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会 編：抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版, 日本化学療法学会/日本 TDM 学会, 2016; 10-58
- 2) 秋月亮介, 田中亮裕, 大塚 尚, 稲見 有, 松本早苗, 梅田賢太, 他：MDRD 式, MDRD 簡易式, Cockcroft-Gault 式を用いた塩酸バンコマイシン初回投与血中濃度予測精度の比較。日病薬誌 2010; 46: 518-22
- 3) 永田佳子, 田中久美子, 岡村和彦, 池本雅章, 佐々木雄啓：MRSA 感染症に対する注射用塩酸バンコマイシンの使用量と患者背景の検討。日病薬誌 2010; 46: 1269-72
- 4) Rodvold K A, Blum R A, Fischer J H, Zokufa H Z, Rotschafer J C, Crossley K B, et al: Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 848-52
- 5) 内田啓子：心疾患で生じる急性腎不全。日内会誌 2010; 99: 950-6
- 6) 森 建文, 矢花郁子, 衣笠哲史, 佐藤真一, 岩倉芳倫：腎保護をめざした腹水管理。肝臓 2017; 58: 78-84
- 7) 齋藤 昇：薬剤性腎障害。医薬ジャーナル 1993; 29: 274-8
- 8) Kullar R, Davis S L, Levine D P, Rybak M J: Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: Support for consensus guidelines suggested targets. Clin Infect Dis 2011; 52: 975-81
- 9) Lodise T P, Patel N, Lomaestro B M, Rodvold K A, Drusano G L: Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. Clin Infect Dis 2009; 49: 507-14
- 10) 佐藤正一, 齊藤佳子：Pharmacokinetics/Pharmacodynamics に基づく Vancomycin 投与設計の有用性。日化療会誌 2007; 55: 220-4

Risk factors for high trough values of vancomycin hydrochloride

Akihide Fujii^{1,3)}, Seiko Kitagawa^{1,3)}, Satoshi Kaya¹⁾, Hideyuki Sumida¹⁾,
Yoshie Doi¹⁾, Tomiko Katsumura¹⁾, Youko Ninomiya¹⁾, Yutaka Kouguchi^{2,3)},
Masami Ishimatsu^{2,3)}, Masayo Tamura^{2,3)}, Sanae Hirata^{3,4)},
Tomohiro Oishi^{3,5)} and Kihei Terada^{3,5)}

¹⁾ Department of Pharmacy, Kawasaki Medical School Hospital, 577 Matsushima, Kurashiki, Okayama, Japan

²⁾ Department of Central Laboratory, Kawasaki Medical School Hospital

³⁾ Division of Infection Control and Prevention, Kawasaki Medical School Hospital

⁴⁾ Department of Nursing, Kawasaki Medical School Hospital

⁵⁾ Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School Hospital

Therapeutic drug monitoring (TDM) of vancomycin hydrochloride (VCM) is an important task of pharmacists to ensure safe and effective pharmacotherapy, and there are often cases with unexpectedly high trough levels. From February 2014 to June 2016, patients who underwent TDM for VCM at Kawasaki Medical School Hospital showed trough values of more than 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (high value group; n=28) or more than 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, but less than 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (target value group; n=101) for 7 days or more (pediatric patients and dialysis patients were excluded). Univariate analysis revealed significant differences between the two groups in the degree of renal dysfunction, after-completion-of-administration creatinine clearance (Ccr), use/non-use of furosemide dose, presence/absence of pleural effusion, after-completion-of-administration creatinine (Cr), TDM simulation rate, administration period, use/non-use of aminoglycosides, concomitant administration of drugs affecting renal function, and age. Multiple logistic regression analysis identified “use/non-use of furosemide” p=0.00027 (odds ratio 10.5) and “use/non-use of aminoglycosides” p=0.01 (odds ratio 7.40) as statistically significant factors. “Use/non-use of furosemide” is a particularly important factor influencing the trough values, and patients taking “furosemide” should also receive TDM in consideration of the pharmacokinetics not only relying on the implementation of TDM using simulation software but also refer to this study, that when diuretics such as furosemide were used, we began measuring blood concentration more frequently and also have dosage consultation earlier than before.