

抗菌化学療法認定薬剤師認定委員会報告

Vancomycin の Therapeutic drug monitoring (TDM) 実施に関する抗菌化学療法
認定薬剤師制度認定委員会ならびに抗菌薬 TDM 標準化ワーキングの見解

抗菌化学療法認定薬剤師認定委員会 TDM 標準化ワーキンググループ

竹末 芳生 兵庫医科大学感染制御部
谷川原祐介 慶応義塾大学薬剤部
小林 昌宏 北里大学薬剤部
三嶋 廣繁 愛知医科大学感染制御部
木村 利美 東京女子医科大学薬剤部
平田 純生 熊本大学薬学部
白石 正 山形大学薬剤部
柴田 敏之 京都大学薬学研究科
高倉 俊二 京都大学感染制御部

はじめに

現在抗 MRSA 薬の TDM は、各施設が独自の方法で行っている現状があります。本制度委員会では、認定試験、テキスト作成のため、抗菌薬 TDM 標準化が必要と考え、ワーキンググループを立ち上げました。その最初の仕事として日本化学療法学会に所属している薬剤師の先生方を対象として TDM 実施に関する実態調査を行いました。その結果は本学会雑誌に掲載する予定ですが、そこから見えてきた日本の現状を参考として、欧米のガイドライン、エビデンスから、バンコマイシン TDM に関する以下のような見解を示すこととしました。今後の日本における抗菌薬 TDM 標準化やガイドライン作成の第一歩になればと思っています。皆様のご意見をお待ちしています。

1. TDM 実施のタイミング

- 投与時刻、投与量と点滴時間、採血時刻は正確に把握する。
- 血中濃度は、原則として定常状態で採血する。トラフ値は投与前 30 分以内に採血を実施する。ピーク値は、組織分布が完了した時点における血中濃度とし、点滴終了後 1~2 時間で採血を行う。
- 通常、1 回の TDM で必要とする採血ポイントは、2 ポイント以下とする。原則としてトラフ値を測定し、必要に応じてピーク値を測定する。
- 定常状態に達するためには、最低 3 回投与が必要 (4 回投与直前のトラフ値) で、通常 2~3 日間使用後に TDM を行う。その後は 1 週間に 1 回の TDM 実施が推奨されている。ただし 1 回目の TDM にて投与計画を変更した場合や血行動態が不安定な症例では、より頻回の測定が必要である。

2. TDM の目標値

- MRSA における VCM 低感受性を避けるために、トラフ値 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を維持する。
- トラフ値 $20 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上は腎機能障害が高率となる。
- 腎毒性のある薬物の同時投与や高投与量でなければ、通常量の使用 (1g [$15\sim 20 \text{mg}/\text{kg}$] $\times 2$ 回/日) では腎、耳毒性の可能性はきわめて少ないが、まれに脱水や全身状態悪化により予想外に高いトラフ値を呈することがあり、患者病態の変化に注意が必要である。
- 菌血症、心内膜炎、骨髓炎、髄膜炎、院内肺炎では、良好な臨床効果を得るためにはトラフ値 $15\sim 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ が必要となることが多い。ただし臨床的重症度を考慮して目標トラフ値を決定する。
- 最小発育阻止濃度 (MIC) = $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ の場合、有効性の指標である Area under the curve (AUC)/MIC を 400 以上とするためには理論的にはトラフ値 $15\sim 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ が必要となる。しかし腎機能正常患者では通常量の使用では達成が困難である。現在多くの施設で MIC = $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 株が最も高率に分離されており、そのような施設ではルーチンに初回から常用量を超える投与が必要となってしまう。高投与量 ($\geq 4 \text{g}/\text{日}$) での安全性は十分臨床的に確認されているとは言いがたく、腎障害などの副作用が高率となることを認識したうえで、期待する臨床効果と天秤にかけて使用する。

- f. トラフ値 $10\sim 15\ \mu\text{g}/\text{mL}$ を目標として最初の投与設計を行い、感染巣、初回 TDM 実測値、臨床経過や感染病巣の変化、分離 MRSA の MIC 値を参考に、必要と判断すればその段階で $15\sim 20\ \mu\text{g}/\text{mL}$ に目標値を上げることを勧める。重篤な感染症や前述の複雑性感染の場合は、最初から $15\sim 20\ \mu\text{g}/\text{mL}$ を狙うことが必要なこともあるが、患者病態を十分把握し、腎機能障害のリスクをふまえて主治医とディスカッションしたうえで投与量を決定する。
- g. 早期に目標血中濃度に上げるためには loading dose $25\sim 30\ \text{mg}/\text{kg}$ を考慮する。
- h. MIC = $2\ \mu\text{g}/\text{mL}$ の場合は、感受性試験は S であるが、理論的にはトラフ濃度 $>20\ \mu\text{g}/\text{mL}$ が必要となり、副作用の面で实际的ではない。特に VCM 移行性の不良な肺などの感染症では代替療法を考慮する。
- i. MIC $\geq 4\ \mu\text{g}/\text{mL}$ は中等度感受性 (I) で、黄色ブドウ球菌感染に対する VCM 治療失敗は 60% に及び、他の抗 MRSA 薬を選択する。

参考文献

- 1) Steinkraus G, White R, Friedrich L: Vancomycin MIC in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001-05. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 788-94
- 2) Lodise T P, Patel N, Lomaestro B M, Rodvold K A, Drusano G L: Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospital patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 507-14
- 3) 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
- 4) Lodise T P, Lomaestro B, Graves J, Drusano G L: Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1330-6
- 5) Soriano A, Marco F, Martinez J A, Pisos E, Almela M, Dimova V P, et al: Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 193-200