

児玉 光 組橋 由記 鈴江 朋子

徳島赤十字病院 薬剤部

要 旨

抗菌薬 TDM (治療薬物モニタリング) ガイドラインは、早期に血中濃度を上げるためにバンコマイシン (VCM) の負荷投与を推奨しており、重篤な感染症や複雑性感染症に対してトラフ値15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を目標としている。今回、2013年4月1日~2017年3月31日で VCM を開始した患者のうちトラフ値を測定した106名の負荷投与の有効性について検討した。目標トラフ値を達成した患者の割合は負荷投与がある群において高かった。負荷投与がない群では効果不十分として他剤へ変更となった割合が高かった。今回の結果より VCM の負荷投与は適正使用に必要であると示唆された。今後、積極的に負荷投与を取り入れ早期に適切な採血の依頼、維持投与量の再検討を提案し、患者に貢献していきたい。

キーワード：負荷投与，バンコマイシン (VCM)，トラフ値

はじめに

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) は医療関連感染を起こす代表的な菌であり、院内で分離される代表的な耐性菌の1つである。わが国で使用可能な抗 MRSA 薬はグリコペプチド系薬 (バンコマイシン (VCM), テイコプラニン (TEIC)), アミノ配糖体系薬 (アルベカシン (ABK)), オキサゾリジノン系薬 (リネゾリド (LZD)), 環状リポペプチド系薬 (ダプトマイシン (DAP)) の4系統5薬剤であり、これら抗 MRSA 薬は必ずしも MRSA 感染症に限定して使用されるものではなく、それぞれ感受性のあるグラム陽性球菌に幅広く使われている。また欧米ではリファンピシン (RFP) やミノマイシン (MINO), クリンダマイシン (CLDM), スルファメトキサゾール・トリメトプリル (ST) 合剤などの薬剤 (抗 MRSA 薬以外に感受性のある薬剤) が抗 MRSA 薬として一般的に用いられており、ガイドラインなどでもその選択基準や適応が記述されている^{1)~3)}。今回、その中でも VCM について考えてみた。VCM の血中濃度は、治療効果や副作用発現の指標となることから治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) として血中濃度測定が推奨されている⁴⁾。TDM の適応としては4日以上 VCM 治療を行う場合に実施が推

奨されている。特に VCM 高用量投与例、重症感染症例、腎機能障害例 (持続的血液ろ過透析 (CHDF) も含む)、肥満または低体重患者、分布容積が予測困難な熱傷患者など特殊病態下では TDM が必須である。血中濃度の目標値では MRSA 感染症治療の有効性を高め、また VCM 耐性株の発現を避けるために、初回目標トラフ値は10~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定することが推奨されており、トラフ値20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上は腎毒性の発現が高率となるため推奨しない⁴⁾と記載されている。近年、耐性菌の助長を防ぎ、治療効果を上げるために従来の目標トラフ値よりも高い値が推奨されている。2009年に米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America, IDSA), 米国病院薬剤師会 (American Society of Health-System Pharmacists, ASHP), および感染症薬剤師会 (Society of Infectious Diseases Pharmacists, SIDP) より合同で発表された TDM コンセンサスレビュー⁵⁾や、2012年に発表された2016年に改訂された TDM 学会と日本化学療法学会合同発表の抗菌薬 TDM ガイドライン⁴⁾では、菌血症、心内膜炎、骨髄炎、髄膜炎、肺炎、重症皮膚軟部組織感染症においてトラフ値15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を推奨している。また、腎機能正常例においては初日から高い血中濃度を得る目的ならびに定常状態における目標トラフ値達成の可能性を少しでも高めるために、初回のみ25~30 mg/kg の負荷投与を行うことが推奨されている。さらに重篤な感染症や複雑性感染症に対しても早期に

血中濃度を上げるために、VCMの負荷投与を考慮することが記載されている⁶⁾。当院ではVCMが抗MRSA薬の第一選択薬として使用されている。2006年より薬剤師が初期投与シミュレーションを本格的に開始した。緊急を要する場合に初期投与量を1000mg/bodyで開始している例もあった。2014年9月より負荷投与を考慮したシミュレーションソフトが導入された。また、同年11月より血中濃度測定が院内で実施可能となった。当院では負荷投与がどのような影響があるか薬剤師により検討する機会がなかったため、今回当院での負荷投与の有効性について検討を行った。

対象および、方法

1, 対象患者

期間：2013年4月1日～2017年3月31日までの4年間
 条件：薬剤師が投与設計に関与しVCMを開始した患者
 4日以上投与が継続されている患者
 トラフ値を測定している患者

2, 調査項目

性別、感染症の種類、原因菌、トラフ値（投与開始より3～4日後）、VCM投与終了の理由について電子カルテ記載より抽出し、調査した。

トラフ値は投与開始より3～4日後のVCM投与直前の血中濃度の値であり、VCM投与終了の理由の判定としては臨床検査値および医師の診察記事を参照としている。

負荷投与を1回でも行っている患者を負荷投与あり群、負荷投与を行っていない患者を負荷投与なし群、初回に1000mgを投与している患者を初回投与量1000mg群と3群に分けて行った。統計についてはエクセル解析を用いて行った。TDM解析ソフトはバンコマイシン MEEK TDM解析ソフト（Meiji Seika ファルマ）を使用している。

結 果

1, 患者背景

対象患者は106名、男性70名（66%）、女性36名（34%）（図1）。負荷投与あり群47名（45%）、負荷投与なし群50名（47%）、初期投与量1000mg群9名（8%）であった（図2）。

年齢の中央値は75（17-94）歳、平均体重は60.7±

16.6kg、平均血清クレアチニン値は非透析患者0.92±0.78mg/dL、透析患者6.26±2.58mg/dLであった。また、負荷投与あり群は1.15±1.15mg/dL、負荷投与なし群は0.77±0.39mg/dL、初期投与量1000mg群は0.79±0.28mg/dLであった（表1）。

年度別では、負荷投与あり群は2013年0%、2014年6%、2015年62%、2016年74%と増加傾向であり、負荷投与なし群は2013年81%、2014年71%、2015年38%、2016年26%と減少傾向であった（図3）。

各患者における感染症の種類では敗血症が一番多く28%となり、次いで創部感染20%、肺炎/肺炎疑いが10%であった（図4）。

VCM開始となった原因菌は、MRSA47.8%、MRS12%、グラム陽性球菌23.9%、起原因菌が判明するまでの投与が16.3%であった（図5）。

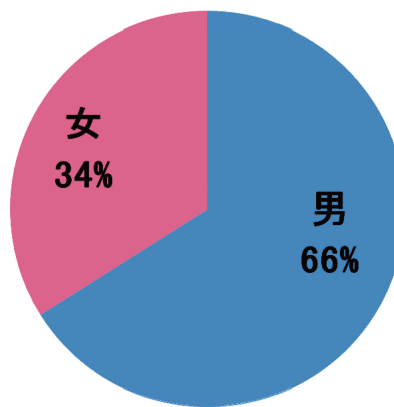


図1 男女比

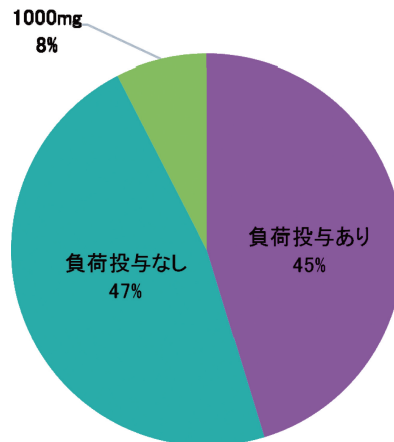


図2 人数の割合

2, トラフ値の検討

トラフ値が10~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲に入っている患者割合は、負荷投与あり群43.8%, なし群38.0%, 1000mg群62.5%であった。トラフ値10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満では負荷投与なし群が42.0%であった。目標トラフ値である15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では負荷投与あり群16.7%, なし群8%

表1 患者背景

年齢 (中央値) (歳)		75(17-94)
平均体重 (kg)		60.7 \pm 16.6
平均血清クレアチニン値 (mg/dL)	非透析患者	0.92 \pm 0.78
	透析患者	6.26 \pm 2.58
	負荷投与あり	1.15 \pm 1.15
	負荷投与なし	0.77 \pm 0.39
	1000mg	0.79 \pm 0.28
		Mean \pm SD

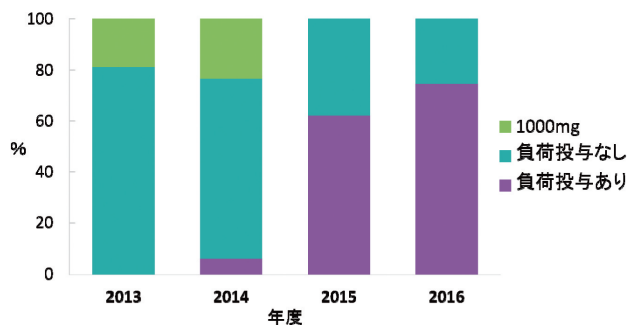


図3 年別の割合

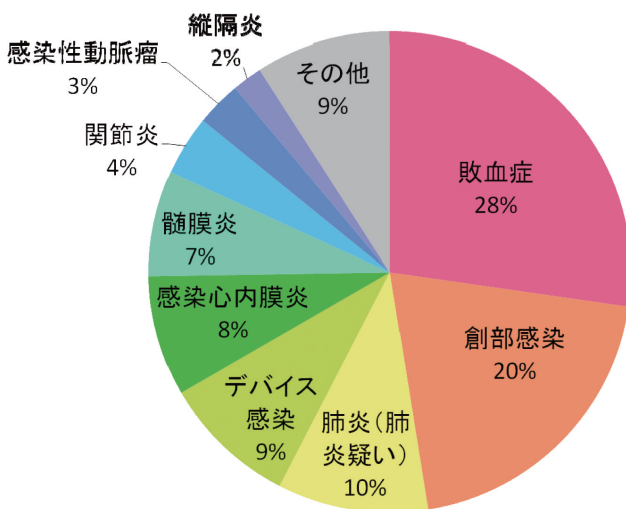


図4 感染症の種類

あった。しかし、20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ より高い例が負荷投与あり群18.8%であった(図6)。

トラフ値が20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ より高い患者については合計15名おり、その中で透析を行っている患者3名、糖尿病の既往歴のある患者4名、ベストサポータティブケアを行っている患者が2名であった。腎機能障害への影響では腎機能が悪化した患者が5名、腎機能が変化なしの患者が10名となった。15名の患者のうち14名は次の投与設計で減量となっていた。

3, VCM 投与終了の理由についての検討

負荷投与あり群で効果があったため終了した割合は59%であり、他剤へ変更した割合は8%であった。負荷投与なし群ではそれぞれ44%, 22%, 初回投与量1000mg群ではそれぞれ50%, 12%となった。その他には起因菌違い、薬疹、退院、転院、死亡などがあった(図7)。変更となった薬剤では他の抗MRSA薬へ変更が一番多く、半数以上をしめていた。薬剤としてはLZDとDAPの2剤であった。抗MRSA薬以外に感受性のある薬剤へ変更となった件数は負荷投与なし群のみで6件あり、RFPやMINO, CLDM, ST合剤があった(図8)。

考 察

MRSAの感染症は敗血症、肺炎、髄膜炎など重症感染症が多く、早期に有効血中濃度まで到達させる必要がある。2016年に改訂されたTDMガイドラインでは重篤な感染症や複雑性感染症の場合は、早期に血中濃度を上げるために初回のみ負荷投与25~30 $\mu\text{g}/\text{kg}$

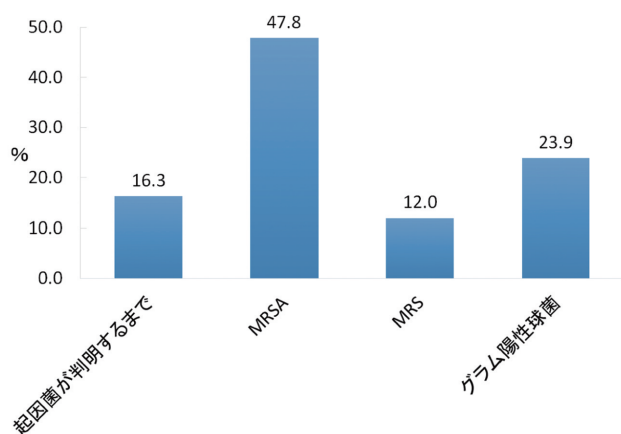


図5 開始となった原因菌

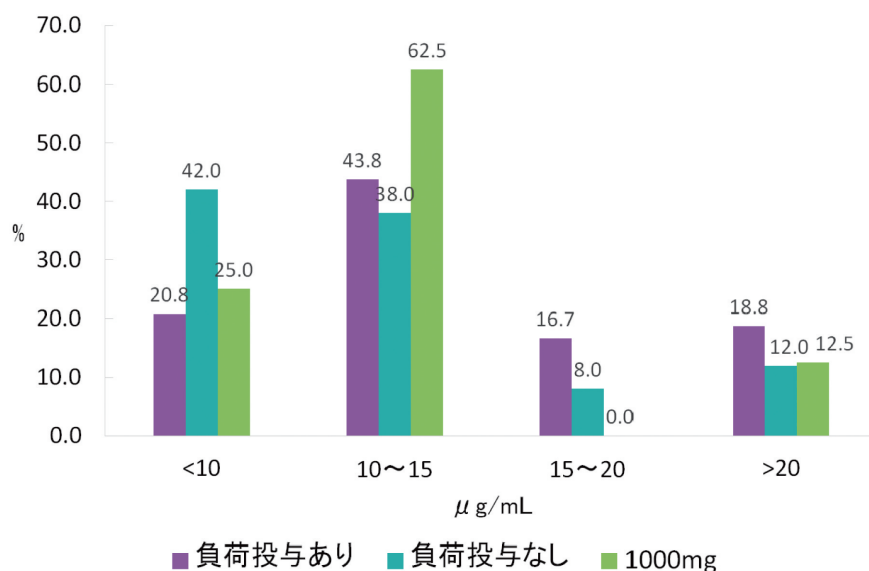


図6 トラフ値の割合

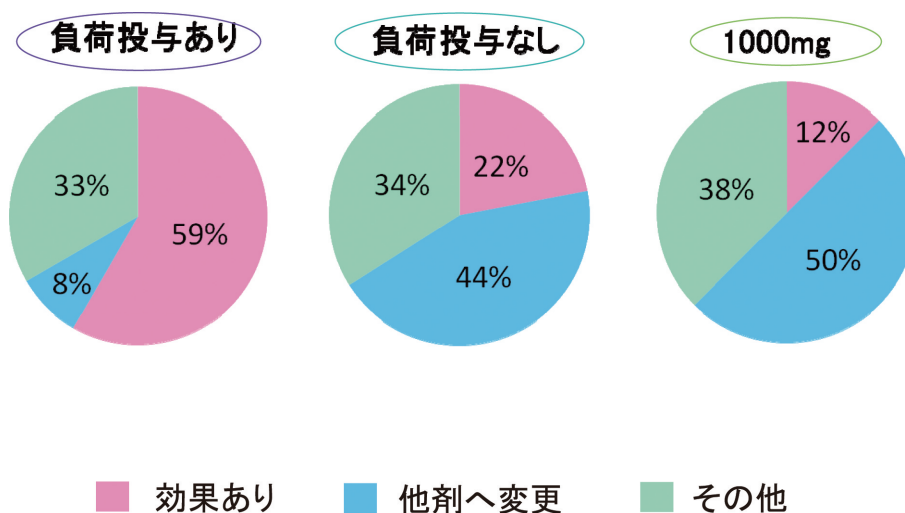


図7 VCM投与終了の理由

を考慮すると記載されている。当院は急性期病院であり、VCMを使用している患者は菌血症、心内膜炎、髄膜炎、肺炎だけでも半数以上をしめており、重症感染症が多いと思われる。また、当院でVCMを使用した患者の年齢の中央値が75歳であり、ほとんどが高齢者であった。2013年4月から2017年3月までの期間では負荷投与あり群と負荷投与なし群の患者数がほぼ同数であったが、今後負荷投与件数は増加すると思われる。また初期投与量1000mg群は2015年よりなくなっている。その理由については、治療効果を最大にするために個々の患者ごとに投与量を最適化する必要性並

びに、患者背景によりシミュレーションを行うことの重要性が周知できたからと考えられる。負荷投与なし群が2015年では38%、2016年では26%あり、減少傾向にあるが未だ全ての症例に負荷投与が行われているわけではない。シミュレーションソフト導入時にICTの薬剤師から負荷投与の必要性や、シミュレーションソフトのアドバイスなどもあったが、それぞれの薬剤師の負荷投与への認識が統一できていないためと推測される。今後、薬剤部内でも負荷投与の重要性の周知を徹底していく必要があると考える。

当院で採用されている抗MRSA薬はVCM、TEIC、

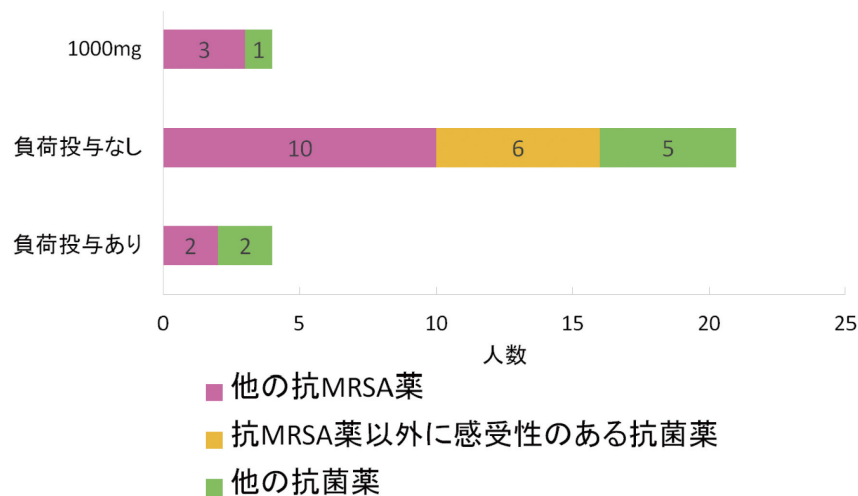


図8 変更となった薬剤

LZD, DAP の4剤である。抗MRSA薬は必ずしもMRSA感染症に限定して使用されるものではなく、それぞれ感受性のあるグラム陽性球菌に幅広く適応されていると記載されている^{1),2)}。本検討では起炎菌はMRSA,MRSを合わせるとおよそ6割あり、感受性のあるグラム陽性球菌では2割を超えていた。起炎菌が不明な場合に投与された患者ではほとんどの割合で投与中止となっている。TDMガイドラインでは初回目標トラフ値は10~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定することが推奨されており⁶⁾、トラフ値20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上は腎毒性の発現が高率となり推奨しないと記載されている。当院ではトラフ値は全体的に有効範囲内である10~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が最も多く、目標トラフ値である15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が最も少ない結果となった。その理由は10~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の有効範囲内には入っているが、負荷投与を行っても血中濃度が十分に上がっていない可能性があると考えられた。当院では重症患者が多く、シミュレーションで行った目標トラフ値よりも低く出ることもある。VCMの血中濃度が低下する理由として、腎機能亢進状態(augmented renal clearance: ARC)の可能性が報告されている⁷⁾。ARCの発現機序として、腎機能障害・肝機能障害を含む多臓器不全の合併症が無い場合において、全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome: SIRS)、血管動作薬物、および輸液の投与により心拍出量が増加し、それに伴って腎血流量が増加することにより薬物クリアランスが増大すると考えられている。さらに敗血症、外傷、外科または脳外科手術、熱傷等がARC発現因子として報告さ

れている^{7),8)}。当院などの急性期病院ではARCの可能性を考慮し、さらに目標トラフ値に上げるためには輸液や腎機能、患者の状態を把握し、各診療科と検討をかさねる必要があると考えられた。負荷投与なし群では、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満が最も多く、十分に血中濃度が上がっていないと考えられる。目標トラフ値である15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では負荷投与あり群が最も多く、それゆえ、負荷投与を行うことが目標トラフ値に早期に達成できると推測される。しかし、20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上となる例もあるため腎毒性などの副作用に注意が必要である。当院では各病棟に薬剤師が常駐しており、患者背景の把握、医師との連携を迅速に行うことができる。また、血中濃度測定も院内で実施可能になり、およそ2時間でトラフ値の結果が判明することが可能となった。これらの事からトラフ値の結果を踏まえ、次回投与量についてシミュレーションを迅速に行い、対応できるため、副作用の発現を軽減できるのではないかと考える。

トラフ値が20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上になった患者のうち腎機能が悪化した患者は3割おり、その中で腎機能悪化のため投与中止になった患者は1名であった。トラフ値は20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えた患者のうち1名以外は次の投与設計で投与量は減量となっていた。

Truongら⁹⁾の研究ではVCMの負荷投与あり群でトラフ値が20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える症例は、全体の約30%であったが当院では18.8%であった。Kullarら¹⁰⁾はトラフ値20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上での腎機能障害発現率は27%であり、20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下と比較しても有意に高率であったと報告している。トラフ値と腎機能障害には相関性

があるとされているが、今回、トラフ値 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の患者で腎機能が悪化している患者は5名(29.4%)であった。しかしながら、症例が少ないためトラフ値と腎機能障害との関連性の結果を示すことはできなかった。

VCM投与終了の理由としては、負荷投与あり群の患者では60%近く治療効果があったためであり、負荷投与なし群並びに初期投与量 1000mg 群では半数近く治療効果がないため他剤へ変更している。このことより、第一選択薬であるVCMで治療効果を示すためには負荷投与を行う事が重要であると考えられる。負荷投与の実施効果があったことは患者にとって、生存率を上げ、他剤への変更による体への負担を軽減できることが見込まれる。投与期間には有意な差はなかったが、VCM耐性株の発現を避けるため負荷投与が重要であったと考えられた。また、投与終了理由のその他に関しては同数であったが、その中の1つとして薬疹があり、負荷投与あり群に2例みられた。負荷投与との因果関係は不明であるが、今後、安全性について引き続き検討していく必要がある。

おわりに

薬剤部内でVCMの負荷投与の効果の重要性について周知を継続していき、血中濃度を早期に目標トラフ値に上げるためには患者の状態に応じた投与設計を提案していく必要がある。

またトラフ値が $20\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えると副作用発現の可能性が高まるため適切な採血の依頼を行い、その結果により維持投与量を再検討していく必要がある。

今後もさらに薬剤師による初期投与シミュレーションを周知していくことで、負荷投与を取り入れ、安全で効果的な薬物治療を通して患者に貢献していきたい。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

文 献

1) Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al: Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of met-

hicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e18–55

- 2) Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, et al: Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 589–608
- 3) MRSA感染症の治療ガイドライン作成委員会編「MRSA感染症の治療ガイドライン」, 東京: 日本化学療法学会 2013; p13
- 4) 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」, 東京: 日本化学療法学会/日本 TDM 学会 2016; p13–23, 35, 39, 40
- 5) Rybak MJ, Lomaestro B, Rotschafer JC, 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
- 6) 平野龍一, 手代森隆一, 立花直樹: 当院における Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring 実施率改善に向けた取り組みと臨床評価. *日環境感染症会誌* 2014; 29: 117–21
- 7) 島本裕子, 福田剛史, 田中一彦, 他: SIRS 患者の薬物体内動態における ARC-Augmented Renal Clearance の影響 TDM の重要性. *TDM 研究* 2014; 31: 57–61.
- 8) Udy AA, Roberts JA, Lipman J: Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 539–43
- 9) Truong J, Levkovich BJ, Padiglione AA: Simple approach to improving vancomycin dosing in intensive care: a standardised loading dose results in earlier therapeutic levels. *Intern Med J* 2012; 42: 23–9
- 10) Kullar R, Davis SL, Levine DP, et al: 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

Utility of vancomycin loading dose at our hospital

Hikari KODAMA, Yuki KUMIHASHI, Tomoko SUZUE

Department of Pharmacy, Tokushima Red Cross Hospital

The guidelines for therapeutic drug monitoring of antimicrobials recommend the use of a loading dose for vancomycin (VCM) to quickly increase its blood concentration in an effort to achieve a trough concentration of 15 to 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for serious or complicated infections. From among patients for whom VCM treatment was initiated between April 1, 2013 and March 31, 2017 at our hospital, this study investigated the utility of VCM loading dose in 106 patients whose trough concentrations were monitored. The proportion of patients who achieved the target trough concentration was higher in the loaded group than in the non-loaded group. Additionally, the proportion of patients whose treatment was switched to other drugs due to poor efficacy was higher in the non-loaded group. The results suggest that VCM loading dose is necessary for proper drug use. We plan to adopt VCM loading dose at our hospital and propose that appropriate blood sample collection and reexamination of the maintenance dose in the early phase of VCM treatment be completed, thereby, contributing to good patient outcomes.

Key words: loading dose, vancomycin (VCM), trough concentration

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 23:15–21, 2018
