研 究

当検査部における血中薬物濃度検査の現状

永山　円[1)]、伊藤博紀[1)]、牧　俊哉[1)]、阿知破　智[1)]、後藤眞里子[1)]

[1)]名古屋第一赤十字病院　検査部

A Survey on the Therapeutic Drug Monitoring testing in our hospital of medical laboratory

要旨

当院検査部が血中薬物濃度検査いわゆるＴＤＭ（＝治療薬物濃度モニタリング）の一端を担って５年目を迎えた．この間を振返りＴＤＭへの取り組みや経緯、依頼件数の動向と、併せて特徴的な中毒域事例を２例報告する．１例目は、抗生剤の塩酸バンコマイシン中毒症が、生化学検査成績から推測できた事例について、２例目は抗てんかん剤フェノバルビタールが中毒域濃度となった要因が、非経静脈的フェノバルビタール大量療法という治療法によるものであった事例で、検査成績の推移についても説明する．

Nagayama Madoka : ISSN 1343-2311 Nisseki Kensa 40：42－47, 2006 (2006.12.11 受理)

KEYWORDS

ＴＤＭ、塩酸バンコマイシン、フェノバルビタール、非経静脈的ＰＢ大量療法

【はじめに】

血中薬物濃度検査（以下ＴＤＭと略す＝治療薬物濃度モニタリング）が、薬物治療の一助として日常的に活用されるようになったのは、診療報酬が特定薬剤治療管理料として適応された１９８１年以降であり、ＴＤＭの考えが広く浸透したのは１９９０年代に入ってからと言われる．

現在は分析装置、測定試薬等の利便性、精確性において目覚ましい進歩があるものの、未だ、臨床側が求める精度に達していない薬物も有り、日常検査において苦慮することも少なくない．今後、改良が重ねられ更なる精度の向上を期待する一方、大規模な外部精度管理調査の実施も必要と思われる．このような状況下、当院検査部が、ＴＤＭの一端を担って５年目を迎えた．この間を振返りＴＤＭへの取り組み、経緯、依頼件数の動向と併せて、特徴的な中毒域事例２例について報告する．

【ＴＤＭの取り組み】

ＴＤＭの意義は検査結果を臨床側へ報告するだけではなく、その値に基づいて薬剤投与計画をたてて、薬剤が患者個々にとって安全で最大限の効果が得られるように行うことである．したがって検査部だけに留まらずチーム医療の一員として取り組むことが肝要である．（図１）は入院患者を例に、ＴＤＭに関する情報の流れから見た他部門との連携を示す．現在は紙ベースでの運用が主であるが将来は電子化される．

【経緯】

当院のＴＤＭは、１９８１年１２月薬剤部で、抗てんかん剤６種類（フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、プリミドン、エトサクシミド）の測定から始まった．当時の測定方法はＨＰＬＣ法が主であった．その後ニーズが高まり、

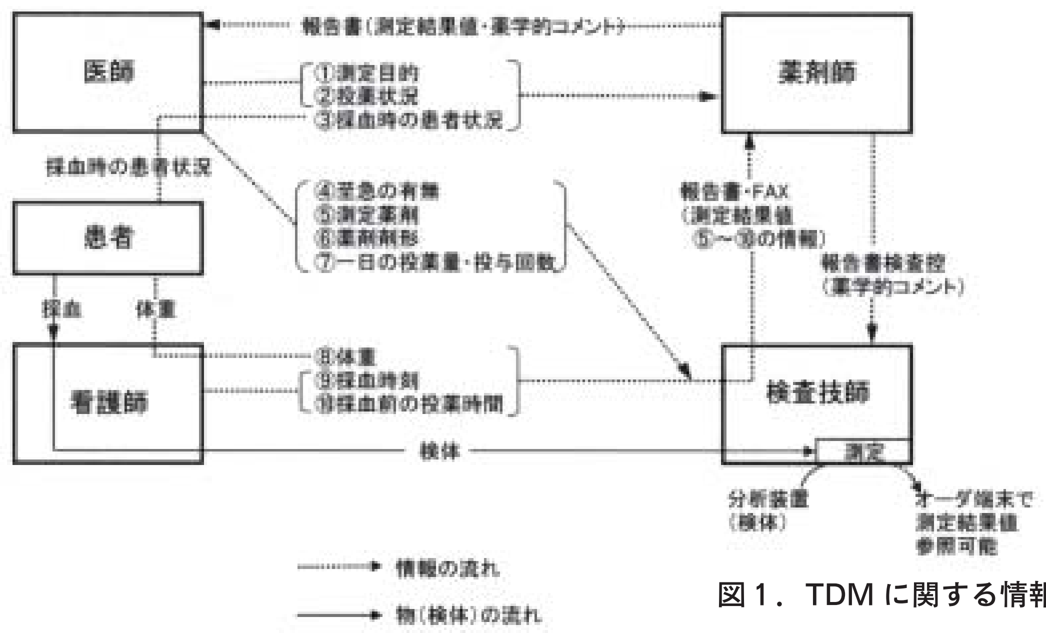


図１．TDM に関する情報の流れ

測定薬物数の増加および免疫反応を用いたＥＩＡ法やＦＰＩＡ法へ変遷し、迅速検査も可能となった．そして２００２年６月検査部へ移行されたのを機に、分析装置や測定試薬が更新された．この時から測定に関しては検査部、薬剤部は測定値を解析し、医師の投与計画の参考となる薬学的コメントの提供と役割分担がなされた．

現在の測定薬物名、試薬キット名、測定方法、分析装置を（表１）に示す．

【件数の動向】

２００３～２００５年度の３年間で依頼件数の増加が著明な薬剤種は、抗生剤と免疫抑制剤であった．なかでも抗生剤は増加率１７３％と高かった．（図２）

抗生剤の院内検査は、ＭＲＳＡ感染症で処方される塩酸バンコマイシン（以下ＶＣＭと略す）１剤だが、同目的で処方されるテイコプラニン、アルベカシンの外注検査を含めると件数増加率は更に高くなる．

【ＶＣＭのＴＤＭ】

この件数増加の要因は、ＭＲＳＡ感染症患者が増えたと言うよりも、ＶＣＭ等の抗生剤投与患者に対するＴＤＭの実施が増えたと言える．２００３年４～７月期と２００６年同期間、細菌検査室でＭＲＳＡと同定された患者数に大差がなかったのに対し、同年同期間のＶＣＭ投与患者のＴＤＭ実施率は約２．５倍の増加であった．（図３図４）

表１．当院ＴＤＭの現況

分類	測定薬物	検査キット名	測定方法	分析装置
中枢神経系薬剤（抗てんかん剤・催眠鎮静剤）	フェニトイン（PHT）	コバス試薬	FPIA法	Roche COBAS INTEGRA400
	フェノバルビタール（PB）	コバス試薬	FPIA法	
	プリミドン（PRM）	ディーアールアイプリミドン	EIA法	日立7170S
	バルプロ酸ナトリウム（VPA）	コバス試薬	FPIA法	Roche COBAS INTEGRA400
	カルバマゼピン（CBZ）	コバス試薬	FPIA法	
	ゾニサミド（ZNS）	自家調整	HPLC法	島津HPLC VP
	クロナゼパム（CZP）	自家調整	HPLC法	
呼吸器系薬剤	テオフィリン（TH）	コバス試薬	FPIA法	Roche COBAS INTEGRA400
循環器系薬剤	ジゴキシン（DGX）	コバス試薬	ラテックス凝集法	
	メチルジゴキシン（MDX）			
抗腫瘍剤	メトトレキサート（MTX）	エミットアッセイS	EIA法	日立7170S
抗生剤	塩酸バンコマイシン（VCM）	コバス試薬	FPIA法	Roche COBAS INTEGRA400
免疫抑制剤	シクロスポリン（CYA）	コバス試薬	EIA法	
	タクロリムス水和物（TC）	エミット2000	EIA法	日立7170S

実数で比較すると、２００３年のＶＣＭ投与患者は４か月間で８４名、内ＴＤＭ実施者は２６名で実施率は３１％だった．また腎機能が低下している高齢者は、ＶＣＭのＴＤＭ実施が望ましいとされるが、６５歳以上の患者のＴＤＭ実施率も３０％と低かった．これに対し、２００６年同期間のＶＣＭ投与患者は８９名、内ＴＤＭ実施者は６８名で実施率は７６％となり、６５歳以上の患者においても８４％と大幅に増加した．（表２）

このようにＴＤＭ実施率が増えた背景には、

1．ＶＣＭの適正使用、適正濃度を目的とし、薬剤部へ届出薬剤として登録された．
2．院内感染症対策委員会がＶＣＭを処方した医師に対し、薬剤耐性菌を防ぐ目的で、乱用は避けＴＤＭを実施するよう文書で注意を促すようになった．

この２点が大きく影響していると考えられる．他にも抗生剤や薬剤耐性菌に関心を持つ医師が増えてきたことや、検査部からの情報発信紙「院内ラボニュース」にＶＣＭについ

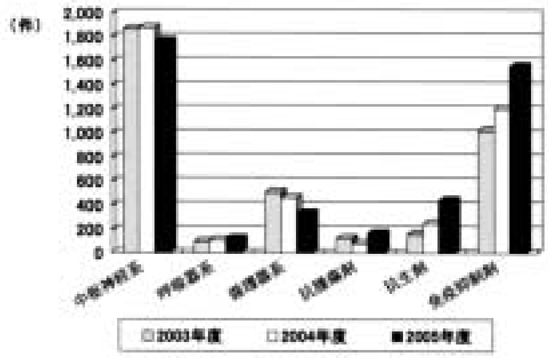


図2．薬剤種類別件数の推移

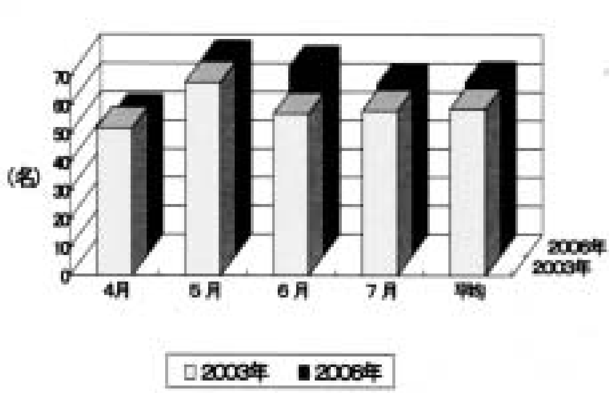


図3．ＭＲＳＡと同定された患者数（保菌者を含む）

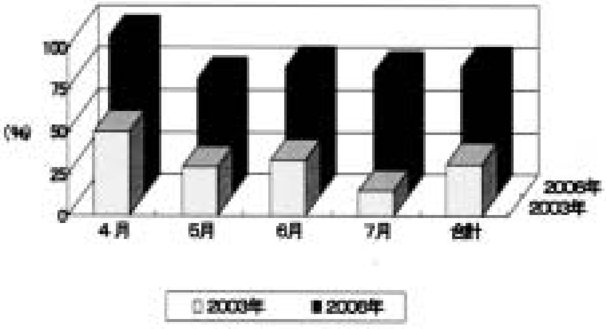


図4．ＶＣＭのＴＤＭ実施率

表２．ＶＣＭ投与患者数とＴＤＭ実施数

２００３年4～7月　　（　　）数字は６５歳以上の数値

	VCM投与患者数（人）	TDM実施数（人）	TDM実施率（%）
4月	16　（12）	8　（ 4）	50　（ 33）
5月	21　（18）	6　（ 4）	29　（ 22）
6月	27　（12）	9　（ 5）	33　（ 42）
7月	20　（ 8）	3　（ 2）	15　（ 25）
合計	84　（50）	26　（15）	31　（ 30）

２００６年4～7月

	VCM投与患者数（人）	TDM実施数（人）	TDM実施率（%）
4月	17　（ 7）	16　（ 7）	94　（100）
5月	29　（13）	20　（10）	69　（ 77）
6月	17　（ 9）	13　（ 8）	76　（ 89）
7月	26　（16）	19　（13）	73　（ 81）
合計	89　（45）	68　（38）	76　（ 84）

ての記事を、２度掲載したことも少なからず影響したと思われる.

【中毒域事例１】

ＶＣＭの治療域濃度は、Trough で１０μｇ／ｍｌ以下とされる.（目標濃度１０～１５μｇ／ｍｌ）また主な中毒症状は、腎障害、聴覚障害（第８脳神経障害）が知られているが、ＶＣＭの濃度上昇に伴い、腎関連の生化学項目の検査成績が急上昇し、ＶＣＭ中毒症が検査成績から推測できた特徴的な事例を経験した.

【詳細】

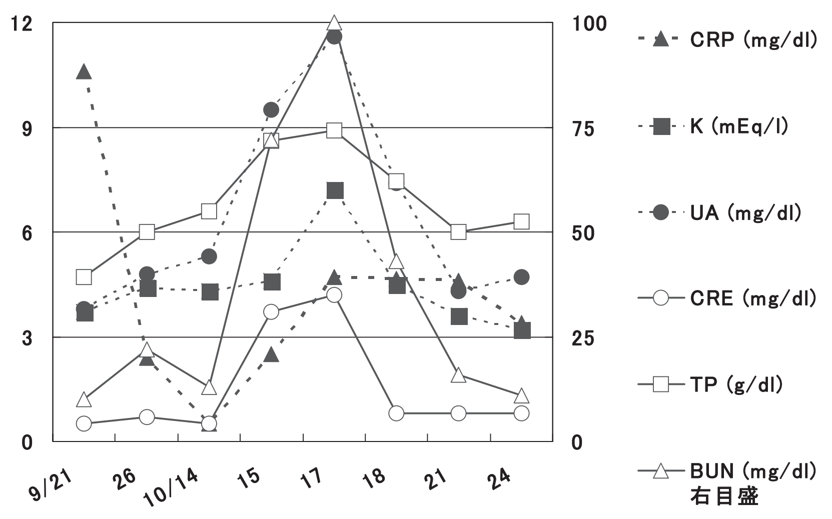
患者(６８歳、女性)は、９／１９閉鎖性膿からＭＲＳＡ（１＋)、９／３０鼻腔粘液(１＋)および喀痰(２＋)とそれぞれ血液寒天培地で同定された.ＶＣＭは９／２３より、１バイアル朝夕２回、計１０００ｍｇ／ｄａｙ点滴投与されていたが、１０／１５ の生化学検査成績から中毒の疑いで、翌日の投与は中止された．検査成績で注視すべきは、１０／１５のＢＵＮ、クレアチニン、尿酸等の腎関連項目の値の急上昇であり、１０／１７には更に上昇し、この日がピークとなった．同日のＶＣＭ濃度は３９．２μｇ／ｍｌで最終投与（１０／１５）から４０時間以上も経過していたが高濃度のままであった．これは腎障害により排泄機能が低下したと考えられる．その後１０／２１の検査成績は基準範囲内となった.（表３　図５）

同日のＶＣＭ濃度も３.３μｇ／ｍｌと低下した．また創部ガーゼや咽頭粘液の材料でＭＲＳＡ（－）となった.

表３．ＶＣＭ中毒事例（生化学検査成績履歴）

		9月21日	26日	10月4日	15日	17日	21日	24日
CRP	mg／dl	10.6↑	2.4	0.5	2.5	4.7	4.6	3.4
TP	g／dl	4.7	6.0	6.6	8.6	8.9	6.0	6.3
ALT	IU／l	10	7	9	9	7	8	18
Na	mEq／l	143	141	145	130	122	137	140
K	mEq／l	3.7	4.4	4.3	4.6	**7.2** ↑	3.6	3.2
BUN	mg／dl	10	22	13	**72** ↑	**100**↑	16	11
CRE	mg／dl	0.5	0.7	0.5	**3.7** ↑	**4.2** ↑	0.8	0.5
UA	mg／dl	3.8	4.8	5.3	**9.5** ↑	**11.6**↑	4.3	4.7
T-CHO	mg／dl	116	170	180	231	253	150	180

図５．
VCM の中毒域事例
（主な生化学項目成績の推移）



VCM濃度（μg／ml）	9／24	10／8	10／17	10／18	10／21
	6．5	18．8	39．2	16．3	3．3

【中毒域事例２】

抗てんかん剤のフェノバルビタール（以下ＰＢと略す）の当院の治療域濃度は１０～４０μｇ／ｍｌであるが、中毒域濃度が長期にわたり、時に１００μｇ／ｍｌを越える高濃度となった事例を経験したが、これは小児科治療の一方法によるものであった.

【詳細】

患者(７歳、男子)のＰＢ散剤の投与状況と、その時のＰＢ濃度を（表４）に示す．この患者には、非経静脈的ＰＢ大量療法といわれる治療法が施されていた．これは、MidazolamやＴhiopental等の抗けいれん剤の持続静注を中止すると、けいれん重積が再燃し、離脱できない場合に行うもので、ＰＢを初期に思い切って大量投与し、血中濃度を上げ、けいれんを早く抑制し、早く減量する方法であり、１２０μｇ／ｍｌ以上の超高濃度状態を一週間以上続けることは避けるとなっている．副作用は眠気、ふらつき、不活発はおこるが、血圧低下、呼吸抑制、腸管蠕動低下等の重篤な副作用は､超高濃度状態(１２０μｇ／ｍｌ以上）が長期間続かなければほとんど起こらないとされる．しかし心拍数、呼吸数、血圧、ＳｐＯ２ の管理は必要不可欠である．また

表４．ＰＢ投与状況と血中濃度値

日付	3／25	26	29	4／6	8	9	12
投与量	100	400	100	200	400	400	400
投与回数	1	2	1	2	2	2	2
血中濃度値	3．4	19．1	34．3	46．4	73．6	76．2	98．2

日付	4／14	16	21	26	30	5／4	10
投与量	400	300	300	300	400	400	400
投与回数	2	2	2	2	2	2	2
血中濃度値	108．0	104．0	99．6	62．0	81．0	98．4	113．0

日付	5／17	25	6／1	15	21
投与量	350	350	300	300	300
投与回数	2	2	2	2	2
血中濃度値	98．2	95．8	80．2	51．2	32．6

単位：投与量（mg／day）　　血中濃度値（μg／ml）

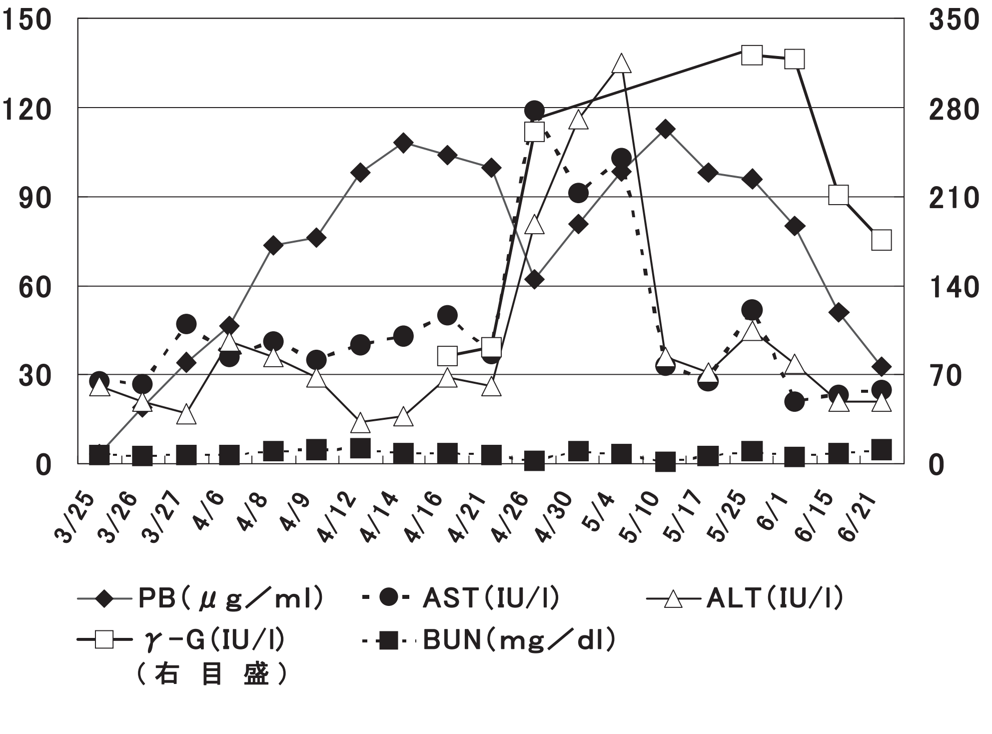


図６．
ＰＢ中毒域事例
（主な項目成績の推移）

ＡＳＴ、ＡＬＴ、γ－ＧＴＰの上昇に伴う肝機能障害の危険性があるため、これらの検査成績も注視する必要がある．

３／２５～６／２１までのＰＢ 濃度とＡＳＴ、ＡＬＴ、γ－ＧＴＰそれに腎機能の指標としてＢＵＮの検査成績の推移を見ると、ＰＢ投与開始後１か月位からＡＳＴ、ＡＬＴ、γ－ＧＴＰの上昇を認め、ピークの値はＡＳＴが１１９（ＩＵ／ℓ）、ＡＬＴ１３５（ＩＵ／ℓ）、γ－ＧＴＰ３２１（ＩＵ／ℓ）であったが、同３か月後（退院前）にはＡＳＴ、ＡＬＴは基準範囲内に戻った．γ－ＧＴＰは若干高いものの低下傾向にある．ＢＵＮは大きな変動がなく基準範囲内で推移した．（図６）

この非経静脈的ＰＢ大量療法が長期に及んだのは、けいれん発作が抑え切れなかったためと推測できる．その後患者は寛解し無事退院した．

【まとめ】

当院のＴＤＭはチーム医療として、測定は検査部、薬学的コメントは薬剤部と役割分担が明確であり、ＴＤＭの意義に沿う形で運用している．

３年間で依頼件数の増加が著明だったのは抗生剤のＶＣＭで、投与患者に対するＴＤＭの実施が増えたことが要因であった．

ＶＣＭ中毒域事例において、ＶＣＭの血中濃度上昇に伴い、腎関連の生化学項目の検査成績が急上昇し、ＶＣＭ中毒症が検査成績から推測できた事例を経験した．

ＰＢ中毒域事例において、中毒域濃度となった要因が非経静脈的ＰＢ大量療法といわれる治療法のためであった．また副作用の１つにＡＳＴ、ＡＬＴ、γ－ＧＴＰの上昇に伴う肝機能障害の危険性があり、これらの検査成績を注視する必要がある．

文献

１）篠崎　公一：ＴＤＭハンドブック、１、デイドベーリング、東京、２００３
２）篠崎　公一：ＴＤＭの実践、１版、５３－５５、テクノミック、東京、２００３
３）須貝　研司：てんかん重積発作の治療、小児内科、３４：７７１－７７６、２００２