

学位論文要旨

わが国におけるバンコマイシンの Therapeutic drug monitoring 標準化

小林 昌宏

【緒言】 バンコマイシン (vancomycin, VCM) は, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) をはじめグラム陽性菌に抗菌スペクトラムを有するグリコペプチド系抗菌薬である。1956 年に開発され, わが国では 1991 年に MRSA 感染症治療薬として承認された。医療現場においては, 体内動態に個人差が大きいこと, 薬効や副作用が血中濃度と相関し, 有効かつ安全に治療を行うことができる治療濃度域が狭いと考えられること, 血中濃度の定量方法が確立していることなどから, 投与の際は薬物血中濃度を測定し, 治療効果や副作用に関する様々な因子をモニタリングしながらそれぞれの患者に個別化した投与を行う Therapeutic drug monitoring (TDM) の実施が推奨され, 診療報酬では特定薬剤治療管理料の対象薬として指定されている。

TDM を通じて薬物投与の個別化を実践するためには, 血中濃度採血のタイミングや採血ポイント, 治療上の目標濃度域といった TDM 実施の手順や基準が確立されていることが前提となる。しかしながら, 手順が十分に整備されないまま TDM が普及し, 施設間で TDM 実施方法にばらつきが認められる状況が発生した。

近年, グラム陽性菌の VCM 低感受性化, 感染症の重症度や感染臓器を考慮した目標濃度の設定, 従来よりも高い血中濃度を維持することによる治療効果の改善と副作用増大の懸念などが報告され, VCM 投与の個別化にあたり考慮すべき事項が多様化, 複雑化していくなか, 早急に TDM 実施方法を標準化する必要がある。

今回, 全国規模の調査を通じわが国の現状と問題点を把握し, 指針の作成により VCM の TDM 実施方法を標準化した。また作成した指針の遵守と患者予後に与える影響を調査し, 指針の妥当性を検証した。

【方法】

1. 現状と問題点の調査

調査期間は, 2009 年 7 月 10 日から 8 月 10 日の 1 カ月間とした。対象は 2009 年 7 月 1 日の時点で, 日本化学療法学会の薬剤師会員が所属する全 563 施設とした。調査項目は, VCM の TDM 実施方法に関する 1) 初回の血中濃度採取の時期, 2) 2 度目の TDM 実施, 3) 1 度の TDM で採取する採血ポイント数, 4) 投

与設計のために用いる血中濃度，5) 皮膚軟部組織感染症に対する VCM 血中濃度の目標値，6) 院内肺炎に対する VCM 血中濃度の目標値とした。調査方法は，1 施設あたり 1 部の調査用紙を会員薬剤師宛に郵送した。調査は選択肢形式とし，回答は任意，郵送にて返信とした。集計は 2 名で実施し，集計値は相互に監査した。

2. VCM の TDM 実施に関する指針の作成

指針の作成にあたり，文献の検索，収集，評価作業によって指針作成を進めた。論文検索は PubMed および医学中央雑誌インターネット版を使用し，項目ごとに 2000 年 1 月～2012 年 2 月に報告された論文について調査し，必要に応じ 1999 年 12 月以前の報告を追加した。指針の構成は，1) TDM の適応，2) Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK-PD)，3) TDM の方法，4) 血中濃度の目標値，5) 初期投与設計，6) 特殊病態と小児とした。それぞれの推奨について，根拠の質を Canadian Task Force 基準，推奨度を Minds 基準に基づいて分類した。

3. 指針の妥当性の検証

対象は 2013 年 5 月～2014 年 8 月の期間に北里大学病院において VCM を 4 日間以上投与された患者とし，前向き観察研究とした。小児および腎代替療法の施行患者は除外した。2. で作成した指針の推奨について，遵守状況と患者予後に与える影響を調査した。予後の指標は 28 日以内の死亡，入院期間，菌消失，腎障害，レッドマン症候群とした。本研究は北里大学医学部・病院倫理委員会の承認を受け実施した。

【結果】

1. 現状と問題点の調査

302 施設 (53.6%) より回答を得た。初回の血中濃度採取は VCM 投与 3 日目 が 173 施設 (57.2%) ともっとも多く，19 施設は基準なしであった。2 度目の TDM をルーチンに実施している施設は 28 施設に留まり，必要に応じた実施が 176 施設 (58.3%) であった。1 度の TDM で採取する採血ポイントは 1 ポイントが 167 施設 (55.3%)，2 ポイントが 118 施設 (39.1%) であった。投与設計のために，無回答を除くすべての施設でトラフ濃度を利用しており，ピーク濃度の利用は 114 施設，血中濃度時間曲線下面積 (area under the curve, AUC) を算出した投与設計は 92 施設であった。皮膚軟部組織感染症に対しては 167 施設 (55.3%) がトラフ濃度で $10\sim 15\ \mu\text{g/mL}$ とし， $10\sim 20\ \mu\text{g/mL}$ の範囲に 263 施設 (87.1%) が含まれた。院内肺炎に対しては 152 施設 (50.3%) がトラフ濃度で $10\sim 15\ \mu\text{g/mL}$

とし、10～20 μ g/mL の範囲に 272 施設 (90.0%) が含まれた。もっとも多く選択された回答が過半数に満たない調査項目はなかった。

2. VCM の TDM 実施に関する指針の作成

以下の 1)～6) について、推奨の根拠と推奨度が決定された。

1) TDM の適応 ; 4 日以上 VCM 治療を行う可能性のある場合に TDM を実施する (B-II)。

2) PK-PD ; AUC/最小発育阻止濃度 (minimum inhibition concentration, MIC) ≥ 400 は臨床および細菌学的効果を予測する指標となるが、一般臨床ではルーチンの AUC 評価は推奨しない (C2-III)。その他の目的で AUC を算出する場合は 2 ポイント以上採血する。実臨床ではトラフ濃度を AUC の代替指標とする (B-II)。腎毒性にはトラフ濃度を指標とし、ピーク濃度を用いない (B-II)。

3) TDM の方法 ; トラフ濃度を測定する (B-II)。ルーチンでのピーク濃度測定は推奨しない (C2-III)。腎機能正常で 1 日 2 回投与の場合、定常状態に達していると考えられる 4-5 回投与直前 (3 日目) に TDM を行う (B-II)。初回 TDM 後は 1 週間に 1 回の TDM 実施を推奨する (C1-III)。トラフ濃度は投与前 30 分以内に採血を実施する (C1-III)。

4) 血中濃度の目標値 ; 目標トラフ濃度は 10～20 μ g/mL に設定する (B-II)。MRSA 感染症治療の有効性を高め (II) また低感受性株を選択するリスクを避ける (III) ために、トラフ濃度 10 μ g/mL 以上を維持する (B)。トラフ濃度 20 μ g/mL 以上は腎毒性の発現が高率となり推奨しない (D-II)。重症・複雑感染症において、良好な臨床効果を得るためのトラフ濃度は 15～20 μ g/mL を推奨する (B-II)。

5) 初期投与設計 ; 腎機能正常例では 1 回 15～20mg/kg (実体重) を 12 時間毎に投与することを推奨する。ただし 1 日 3g 以上の投与は慎重に行い 1 日 4g を上限とする (C1-III)。持続投与は推奨しない (D-II)。レッドマン症候群を回避するために、1g では点滴時間は 1 時間を超える必要があり、それ以上では 500 mg あたり 30 分以上を目安に投与時間を延長する (B-II)。

6) 特殊病態と小児;腎機能低下時;1 回量は 15～20mg/kg (実測体重) を目安とし、投与間隔を 24 時間またはそれ以上に延長して調整する (C1-III)。小児;通常、小児 (幼児・学童) では初期に 1 回 15mg/kg を 1 日 4 回投与する。12 歳以上の青年では情報が限られているが、1 回 15mg/kg を 1 日 3 回投与する (C1-III)。初回の TDM は 4 回目の投与前 (1 日 4 回投与では投与 2 日目) に行う (C1-III)。

3. 指針の妥当性の検証

対象患者は 98 名 (男性 63 名, 女性 35 名), 平均年齢 64.7 歳であった。菌血

症、心内膜炎、骨髓炎、髄膜炎、肺炎（院内肺炎、医療・介護関連肺炎）、重症皮膚軟部組織感染は 62 名 (63.2%)、グラム陽性菌の分離患者は 61 名 (62.2%) であった。28 日以内の死亡は 9 名 (9.1%)、腎機能障害発現患者は 14 名 (14.3%)、レッドネック症候群は 2 名 (2.0%) が疑いとされた。各推奨の遵守率は 3) TDM の方法 (61.0~96.9%)、4) 血中濃度の目標値 (67.7~85.7%)、5) 初期投与設計 (70.4~100%) であった。38 名 (38.8%) において、該当する推奨がすべて遵守された。各推奨の遵守と予後との間に関連性は認められなかったが、すべての推奨が遵守された場合に菌消失率と腎機能障害発現の両者が高い傾向が認められた。

【考察】

わが国の VCM の TDM 標準化にあたり、予備調査、指針の作成（標準化）、検証という手順を踏んだ。指針を作成する際に、Eddy はその適用範囲を 60~95% に想定するとし、われわれの作成と検証作業においても 60% 以上の事例にあてはまる、または遵守されることを目標とした。TDM の実施方法に関する全国規模の実態調査はわが国初の試みであり、標準化の根拠として重要な情報源になるものと考えられた。各施設における TDM 実施方法の推奨にはばらつきが認められたが、もっとも多く選択された回答はすべて過半数を上回っており、標準化は可能であることが示唆された。しかしながら、もっとも多く実施されている方法が必ずしも適切であるとは限らず、改めて文献の検索、収集、評価作業を行い科学的根拠に基づいた判断による指針の作成が必要と考えられた。

指針では、推奨の根拠に 3 段階の Canadian Task Force 基準を採用した。ただし Canadian Task Force 基準は推奨度が根拠のレベルに応じて決められており、十分な根拠はないが推奨する事項が少なくない TDM では、適切に推奨度を示すことが困難と判断し、推奨度は Minds 基準を用いた。実際に、半数以上の推奨が根拠Ⅲ：専門家の意見、臨床経験、記述的研究、推奨度 C1：科学的根拠は無いが行うように勧められる、と判定され、根拠Ⅰ：一つ以上の無作為化比較試験による証拠、推奨度 A：強い科学的根拠があり、行うように勧められる、に分類された推奨はなく、TDM 領域でもっとも情報が豊富な薬剤のひとつとされる VCM でも十分な科学的根拠が存在しないことが明らかとなった。

作成された指針については、推奨の適用可能性や、適用した際の予後改善効果を追跡することが推奨を支持する新たな根拠となるため、検証の実施が重要である。主な検証項目として予後改善効果、患者数、費用対効果、標準化が挙げられ、今回われわれは推奨の遵守率を指標とし、多様な患者への適用可能性（標準化）と予後改善効果について検討した。各推奨の遵守率は Eddy の水準を満たしており、単一施設における標準化は確認された。一方、指針の遵守によ

る予後改善効果は認められなかった。残念なことに、指針を遵守した TDM が非遵守の TDM と比較し予後を改善したという報告は、世界的にも見当たらない。TDM は VCM 適正使用において極めて重要な医療行為であるが、予後改善のためには抗菌薬の選択や感染巣の除去などを含め、一連の感染症診療を適切に行うことが必要と考えられる。

今回、科学的根拠に基づいた指針の作成により、わが国における VCM の TDM を標準化した。今後、予備調査と同様に多施設における調査を実施し、指針の効果を広く検証する必要がある。