薬剤師主導による抗 MRSA 薬の 初期投与量設計 TDM システムの評価 — 2 医療機関による評価 —

寺町ひとみ^{*1,2}, 安田美奈子³, 岡田美智代³, 高島英滋^{1,2},
窪田傑文^{1,2}, 今井幸夫⁴, 土屋照雄^{1,2}
岐阜薬科大学病院薬学研究室¹, 同附属薬局²
JA 岐阜厚生連西美濃厚生病院³
JA 岐阜厚生連中濃厚生病院⁴

Evaluation of TDM System for Setting of Initial Anti-MRSA Drug Dosages by Pharmacists at Two Hospitals

Hitomi Teramachi^{*1,2}, Minako Yasuda³, Michiyo Okada³, Eiji Takashima^{1,2},
Masafumi Kubota^{1,2}, Yukio Imai⁴ and Teruo Tsuchiya^{1,2}
Laboratory of Clinical Pharmacy Gifu Pharmaceutical University¹
Pharmacy Gifu Pharmaceutical University²
Department of Pharmacy Nishimino Kousei Hospital³
Department of Pharmacy Chu-nou Kousei Hospital⁴

[Received April 6, 2006
Accepted August 3, 2006]

In Chu-no Kosei hospital, the setting of the initial dosage of vancomycin (VCM) by pharmacists to optimize trough and peak VCM concentrations against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) significantly reduced the mean duration of VCM therapy, prevented renal dysfunction, and achieved high clinical efficacy and economy in treatment.

In view of this, we developed a system for setting initial dosages called "TDM system for the setting of initial anti-MRSA drug dosages by pharmacists". We also informed doctors and nurses about the basics of the system and TDM and created a TDM manual. As a result, in Chu-no Kosei hospital, the rates for attaining target VCM concentrations, and setting of initial VCM dosage by pharmacists rose significantly. In addition renal dysfunction could be prevented and high clinical efficacy achieved. Our system also enabled TDM to be conducted for all anti-MRSA drugs at Nishimino Kosei hospital, where TDM had previously not been practiced, and it produced the same clinical and economic benefits as at Chu-no Kosei Hospital. Our experience of introducing the system showed that it was very necessary to actively inform doctors and nurses concerning its use and TDM.

Key words — Anti-MRSA drugs, therapeutic drug monitoring (TDM), initial dosage setting, educational activities

緒 言

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) は、院内感染の原因となる多剤耐性菌である。MRSA 感染症の多くは易感染者であり、重症感染症であるので、速やかに短期間で治療することが重要である。塩酸バンコマイシン (VCM) は、

Streptomyces orientalis から分離されたグリコペプチド系抗生物質であり、MRSA 感染症の数少ない治療薬として臨床使用されている。しかし、VCM 耐性腸球菌 (vancomycin resistant *enterococci*; VRE) の報告により、薬剤耐性化の問題は深刻化を極めてしている。このような耐性菌を防止するために、抗 MRSA 薬をはじめとする抗菌剤の適正使用は重要であり、また院内感染対策としての対応が必要である。

* 岐阜市三田洞東 5-6-1 ; 5-6-1, Mitahora-higashi, Gifu-shi, 502-8585 Japan

現在、抗 MRSA 薬は、VCM の他に、VCM 類似のグリコペプチド系抗生物質であるテイコプラニン (TEIC) そしてアミノグリコシド系抗生物質の硫酸アルベカシン (ABK) がある。これらの薬剤は中毒濃度域を超えると腎障害、聴覚障害等の副作用¹⁾を発現しやすく、かつ治療濃度域と中毒濃度域が近接していることから、またその体内動態は個人間および個人内でも変動するため、有効かつ安全に使用するためには、薬物血中濃度モニタリング (therapeutic drug monitoring ; TDM) を行うことの重要性が指摘されている²⁾。

病院では、院内感染対策委員会が発足され、医師、看護師、薬剤師、検査技師、放射線技師、医事課事務職員など全職種による取り組みがなされてきた。そして、院内感染の取り組みで、特に、専門的な教育を受け、知識を習得した医師や看護師は、それぞれ、Infection control doctor (ICD)、Infection control nurse (ICN) として専門化されてきた。また、薬剤師もこの分野で特に、専門的な教育を受け、知識を習得した感染制御専門薬剤師が誕生しようとしている。一方、2003年1月、岐阜県病院薬剤師会による岐阜県下の病院薬剤部に対するアンケートでは、TDM 解析を実施している県内の施設は16.3% (17/104: 病院数) と低い結果を示した。このことから、院内感染対策委員会等を中心とした活発な活動や、抗 MRSA 薬の TDM 解析が実施されていないのが現状であると考えられる。

このような背景において、われわれは、JA 岐阜中濃厚生病院、西美濃厚生病院の2病院において、院内感染対策委員会のメンバーとして、委員会を活性化させ、さらに抗 MRSA 薬の初期投与量設計 TDM システムを導入し業務として定着させることができた。そこで、2医療施設における本システムの評価をしたので報告する。

方 法

1. 中濃厚生病院および西美濃厚生病院における薬剤師主導による抗 MRSA 薬の初期投与量設計 TDM システムの概要 (Fig. 1)

中濃厚生病院および西美濃厚生病院における薬剤師主導による抗 MRSA 薬の初期投与量立案 TDM システムの概要を Fig. 1 に示す。抗 MRSA 薬投与時、医師が「初期投与量提案依頼せん (Fig. 2-①)」に年齢、体重、性別、血清クレアチニン値 (Scr) などの患者データと抗 MRSA の薬品名を記載して薬剤部へ提出する。薬剤部では、その依頼せんの患者データを基に初期投与量設計を行い、推奨投与量・投与間隔・採血日のコンサルテーションを行った。同時に医師へ「血中濃度解析依頼せん (Fig. 2-②)」を提出し、医師および看護師に採血方法および採血日・採血時刻の記載方法についての説明をし

た。血中濃度測定は、中濃厚生病院では VCM のみ臨床検査部で偏光蛍光イムノアッセイ法 (FPIA 法) を用いて行い、ABK、TEIC は (株) エスアールエルへ外注した。西美濃厚生病院では、3 剤とも (株) エスアールエルへ外注した。以上の結果を基に薬剤部で血中濃度の解析を行い、「血中濃度解析結果報告書 (Fig. 2-③)」とメーカーソフトより印刷した解析結果とともに医師へ変更、継続について報告した。

採血時期は、VCM 投与開始4日目以降の点滴開始直前 (トラフ値) と点滴終了後2時間後 (ピーク値) とし、治療濃度域はトラフ値: 5~15 $\mu\text{g/mL}$ 、ピーク値: 20~40 $\mu\text{g/mL}$ とした³⁻⁵⁾。ABK は投与開始2日目以降の点滴開始直前 (トラフ値) と点滴終了直後 (ピーク値) とし、治療濃度域はトラフ値: 2 $\mu\text{g/mL}$ 以下、ピーク値: 8~12 $\mu\text{g/mL}$ 、TEIC は投与開始4日目以降の点滴開始直前 (トラフ値) とし、治療濃度域はトラフ値: 10~20 $\mu\text{g/mL}$ とした⁶⁻⁹⁾。

初期投与量設定および血中濃度の解析方法は、製薬会社が提供している解析ソフト、VCM は「VCM-TDM Ver. 2 (塩野義製薬 (株))」、ABK は「ハベカシン TDM 解析ソフト (明治製薬 (株))」、TEIC は「テイコプラニン TDM 解析ソフトウェア (藤沢薬品工業 (株))、現在はアステラス製薬 (株)」を使用した。

VCM の初期投与量設計に関して、われわれは前田らのノモグラム¹⁰⁾の予測精度が良好であることを立証した¹¹⁾ので併用して使用した。さらに、中濃厚生病院において、院内医薬品集作成システムを構築し¹²⁾、これらのデータを院内オーダリングシステムの端末に組み込みこんだ院内電子医薬品集を構築している。このシステムにより、Cockcroft-Gault の推定式¹³⁾を用いて Scr からクレアチニクリアランス (CLcr) を算出し、前田のノモグラム¹⁰⁾から VCM の初期投与量設計を簡便にできるようにした (Fig. 3)。西美濃厚生病院は、オーダリングシステムが実施されていないので、パソコンの端末に Fig. 3-②③のファイルを組み込んで利用している。なお、高齢者や長期臥床中患者では筋肉量が減少し Scr が低い値を示すことがあるので、臨床状態を考慮した。

2. 中濃厚生病院における VCM の初期投与量設計に関する有用性の評価

中濃厚生病院に入院した1998年4月から2001年8月の期間に、喀痰から MRSA が検出され MRSA 肺炎と診断された患者88名を対象とし、VCM の初回投与量設計から薬剤師が関与して TDM を実施した群を初期 TDM 群、VCM の初回投与量設計は医師の経験により、血中濃度測定後薬剤師が TDM に関与した群を中途 TDM 群とした。

初期 TDM 群と中途 TDM 群において、初回血中濃度

Fig. 1. 薬剤師主導による抗 MRSA 薬の初期投与量設計 TDM システム

測定後の治療濃度域到達率, 臨床効果 A, 総投与日数, 総 VCM 薬品費, Scr 値の上昇率 (VCM の投与による 0.5 mg/dL 以上の上昇) について比較検討した。

松野らによる判定基準¹⁴⁾を使用し, 喀痰細菌培養で, 連続した 3 回の検査で MRSA が検出されなければ陰性化, C-reactive protein (CRP) が陰性化もしくは 50% 以下に低下すれば炎症の改善とした。臨床効果 A は, MRSA が陰性化し, かつ炎症が改善した例を著効, MRSA が陰性化するか, または炎症が改善した例を有効, それ以外を無効とした。なお, 著効と有効を合わせたものを有効以上とし, 有効率は全症例に対する有効以上の割合で

示した。ただし, この期間は, TDM の必要性・有効性に関する講義や広報活動は開始していなかった。

3. 中濃厚生病院における教育活動に対する評価

1) 教育対象および教育活動内容

教育対象は, 中濃厚生病院の全医師および全看護師とした。TDM の教育活動は, 医局会 (2001 年 7 月 4 日 17:30~18:30) にて, 医師を対象として, さらに, 看護師会の勉強会にて (2001 年 8 月 6 日 17:30~18:30), 看護師を対象として, また, おのおのの病棟に配属されている ICN の勉強会にて (2001 年 8 月 27 日 17:30~18:30),

初期投与量提案依頼せん			
2004/11/24 作成			
性別	患者名 コード	生年月日	年齢 歳
			体重 kg
			身長 cm
科・病棟		依頼日	依頼医師
検査値 (月 日) BUN mg/dl 検出菌 血清クレアチン mg/d 検出部位 (喀痰 ・ 鼻腔 ・ カテ先 ・ 血液) CRP μg/dl			
使用薬剤 (該当する薬剤に○をつけて下さい。) () パンコマイシン : VCM () ハベカシン : ABK () タゴシッド : TEIC 以上の項目については、病棟で記入して下さい。			
以下の項目については、薬剤科で記入報告いたします。 推奨投与量 1回 _____ mg 推奨投与間隔 1日 _____ 回 または _____ 時間おきに投与して下さい。 推奨点滴速度 () 生食100mLで30分 () 生食100mLで1時間 () ソリタT3(200ml)などで2時間			
血中濃度測定のための推奨採血日 投与直前値 _____ 月 _____ 日 点滴終了後 _____ 時間後 _____ 月 _____ 日 *参考 : VCM投与開始より4日目頃 ABK投与開始より3回目頃 TEIC投与開始より4日～7日目頃			
*病棟担当薬剤師 まで提出して下さい。			
J A岐阜厚生連 西美濃厚生病院 薬剤科			
報告薬剤師名 _____			

Fig. 2-① 初期投与量提案依頼せん

「TDMの意義および実施に際しての注意事項に関する講義」を実施した。他方、病棟担当薬剤師、またはTDM解析担当薬剤師が薬物適正使用を目的とした薬物モニタリングを行い、薬物血中濃度測定の必要性を認めた症例を主治医に照会するとともに、主治医ならびに看護師に対して採血時の注意点等の詳細なコメントを行った。また、適正と思われる用量・用法などのコメントは、主治医に直接伝達し、かつ、その後の治療方針のディスカッションを行った。さらに、看護師に対しては、得られた結果が治療にどのように反映されたかを症例ごとに解説した。

2) 教育活動前後における医師および看護師のTDM

に関する基本的事項の理解度調査

教育活動の前後に、「TDMに関する基本的事項①～④」(Fig. 4)の理解度に関する調査を医師および看護師に対して実施した。アンケート調査対象(医師)は2001年7月において22/40名55.0%であった(アンケート回収率は100%であった)。また、看護師に対しては2001年8月において41/200名20.5%であった(アンケート回収率は100%であった)。また、看護師に対して、薬剤科へ提出された「バンコマイシン血中濃度解析依頼せん」への「実際の点滴開始時間」、「実際の点滴終了時間」、「実際の採血した時間」の記載状況について調査した。2000年

バンコマイシン血中濃度解析依頼せん									
2004/11/24 改訂									
性別	患者名	コード	生年月日	年齢	歳	体重	kg	身長	cm
科・病棟			依頼日	依頼医師					
バンコマイシン投与開始日				月	日	時	より開始		
用 量	1 回		mg、	1 日		回			
用 法	*生食100ml (1時間)			*ソリタT3 (200ml) (2時間)					
①実際の点滴開始時間				月	日	時	分		
②実際の点滴終了時間				月	日	時	分		
実際採血した時間									
①バンコマイシン投与直前 採血				月	日	時	分		
②バンコマイシン投与終了後2時間 採血				月	日	時	分		
検 査 値 (月 日) ・ BUN				mg/dl		・ 血清クレアチニン			
担当看護師									

*注意：採血時間の相違によりバンコマイシンの投与計画（投与量・投与間隔に誤差が生じる）に影響を及ぼすので、実際の時間を記載して下さい。

*病棟担当薬剤師 まで提出して下さい。

J A岐阜厚生連 西美濃厚生病院 薬剤科

Fig. 2-② 血中濃度解析依頼せん

9月から2001年8月における「バンコマイシン血中濃度解析依頼せん」は85件、2001年9月から2002年8月におけるそれらは54件であった。

3) 治療におよぼす教育効果の評価

TDM教育活動によりVCMが薬物動態学的に適正に使用されるようになったかを調査した。中濃厚生病院に入院中で喀痰からMRSAが検出されMRSA肺炎と診断された患者で、TDM教育活動前(教育前群)2000年9月～2001年8月とTDM教育活動後(教育後群)2001年9月～2002年8月について、血中VCM治療濃度域到達率および薬剤師による初期投与量設計率を比較検討した。

4. 西美濃厚生病院における薬剤師主導による抗MRSA薬の初期投与量設計 TDM システムの評価

2004年11月～2005年4月に西美濃厚生病院に入院中で、喀痰よりMRSAが検出され、抗MRSA剤(VCM, ABK, TEIC)が投与されたMRSA肺炎患者で、薬剤師により初期投与量を設計しTDM解析を実施した患者群

をTDM群、医師が自らの経験により初期投与量を設計しTDM解析は実施されなかった患者群を非TDM群とした。TDM群26例は、VCMが9例、ABKが3例、TEIC14例であり、非TDM群11例は、VCMが3例、ABKが2例、TEIC6例であった。TDM群と非TDM群において、血中濃度測定後の治療濃度域到達率、臨床効果B、Scr値の上昇率(抗MRSA剤の投与による0.5mg/dL以上の上昇)について比較検討した。治療濃度域到達率は、VCM、ABKはトラフ値、ピーク値について、TEICはトラフ値で比較した。なお、非TDM群は予測値を使用した。臨床効果Bは、著効を「解熱し、CRP値も低下」、有効を「解熱またはCRP値が低下」、無効を「解熱せず、CRP値も不変」、判定不能を「投与前から平熱でCRP値も低下」とした。解熱の評価は、抗MRSA剤の投与により体温が「37℃未満を解熱」、「37℃未満にならなかった場合を不変」、「投与前より37℃未満を判定不能」とした。CRPは、抗MRSA剤の投与により「50%未満の低下を減少」、「50%未満にならなかった場合を不変」、「投

血中濃度解析結果報告書	
2004/12/27 作成	
患 者 名 _____	科・病棟 _____
依頼医師 _____	
使 用 薬 剤 ☐ パンコマイシン：VCM ☐ ハベカシン：ABK ☐ タゴシッド：TEIC	
血 中 濃 度 検 査 結 果 (月 日 採血) ト ラ フ 値 $\mu\text{g/mL}$ 点滴終了後 _____ 時間値 $\mu\text{g/mL}$	
今後の投与設計は、 ☐ 現行の投与量でお願いいたします。 ☐ 以下の投与量へ変更お願いいたします。 推 奨 投 与 量 1 回 _____ mg 推 奨 投 与 間 隔 1 日 _____ 回 または _____ 時間おきに投与して下さい。 推 奨 点 滴 速 度 ☐ 生食100mLで30分 ☐ 生食100mLで1時間 ☐ ソリタT3(200ml)などで2時間 医師へのコメント（詳細は次ページを参照して下さい。） _____ _____ _____	
J A 岐阜厚生連 西美濃厚生病院 薬剤科	
報告薬剤師名 _____	

Fig.2-③ 血中濃度解析結果報告書

与前より低値(0.2mg/dL)を判定不能」とした。なお、著効と有効を合わせたものを有効以上とし有効率は全症例に対する有効以上の割合で示した。

5. 統計学的解析

2群間の比較において、患者背景(年齢、体重およびScr)の比較には Student's *t*-test を、総投与日数および総VCM薬品費にはF検定により分散が有意に異なったため Welch's *t*-test を用いて統計学的処理を行った。上記以外の2群間の比較は、すべて Fisher's exact test を用いて統計学的処理を行った。なお、 $p < 0.05$ を統計学的に有意と判定した。解析ソフトは、JSTAT Ver.6.9を使用した。

結 果

1. 中濃厚生病院におけるVCMの初期投与量設計に関する有用性の評価

Table 1 に示すように、初期TDM群が41例(男性27名、女性14名)、中途TDM群が47例(男性33名、女性14名)、性別、年齢、体重およびScrは両群間で有意差はなかった。

治療濃度域到達率は、初期TDM群がトラフ値97.6%、ピーク値85.4%に対して、中途TDM群はトラフ値74.5%、ピーク値63.8%と、初期TDM群のほうが有意に良好であった(トラフ値： $p < 0.01$ 、ピーク値： $p < 0.05$)。臨床効果Aは、初期TDM群(92.7%)の方が中途TDM群(70.2%)より有意に有効率が高かった($p <$

①院内電子医薬品集 薬剤検索フォーム

クリックする。

② 院内電子医薬品集 ScrよりCcrを算出

年齢、体重、Scr値を入力する。

Cockcroftの推定式より
Ccrが自動計算される。

クリックする。

③院内電子医薬品集 VCMノモグラム

前フォームで計算されたCcrに該当するVCM投与量・投与間隔を決定する。

Fig. 3. 院内電子医薬品集における VCM の初期投与量設計システム

0.05). また、総投与日数は、初期 TDM 群(14.7 ± 5.9 日)の方が、中途 TDM 群(20.2 ± 14.2 日)より有意に短かった($p < 0.05$). 総 VCM 薬品費は、初期 TDM 群(169.0 ± 100.0 千円)の方が中途 TDM 群(237.2 ± 222.8 千円)より有意に少なかった($p < 0.05$). さらに、VCM 投与中に Scr 値が 0.5 mg/dL 以上上昇した例は、初期 TDM 群が 0% (0 例)で、中途 TDM 群が 4.3% (4 例)と、4 例ともトラフ値は $30 \mu\text{g/mL}$ を超えていた。

2. 中濃厚生病院における教育活動に対する評価

1) 医師・看護師の TDM に関する基本的事項の理解度に対する教育効果

TDM 教育活動の前後において、TDM に関する基本的事項を問うた時の医師および看護師の認識の変化を Fig. 4 に示す。教育活動前には、医師における「① TDM という言葉を知っている」「② 採血時間の意義について知っている」への認識度は、それぞれ 58.5%、57.6% であったのに比し、教育活動後は、78.8% ($p < 0.05$), 80.3% ($p < 0.01$)とそれぞれ TDM に対する認識は有意

Fig. 4. TDM 教育前後における医師・看護師の TDM 認識度の変化

*p<0.01, **p<0.05, (Fisher's exact test)

Table 1. 中濃厚生病院の VCM 投与患者における初期 TDM 群と中途 TDM 群の比較

調査期間: 1998年4月～2001年8月	初期TDM群	中途TDM群	検定結果
人数(男性/女性)	41 (27/14)	47 (33/14)	N.S. ^{a)}
年齢	72.7±13.0*	72.7±12.4	N.S. ^{b)}
体重 (Kg)	49.5±11.1	53.2±10.3	N.S. ^{b)}
Scr (mg/dL)	0.7±0.4	0.8±0.6	N.S. ^{b)}
治療濃度域到達率(括弧内は人数)			
トラフ値 (5～15 μg/mL)	97.6% (40)	74.5% (35)	p<0.01 ^{a)}
ピーク値 (20～40 μg/mL)	85.4% (35)	63.8% (30)	p<0.05 ^{a)}
臨床効果A			
有効率: 著効+有効 (人数)	92.7% (38)	70.2% (33)	p<0.05 ^{a)}
総投与日数	14.7±5.9	20.2±14.2	p<0.05 ^{c)}
総VCM薬品費(千円)	169.0±100.0	237.2±222.8	p<0.05 ^{c)}
Scr 0.5mg/dL以上の上昇率(括弧内は人数)	0% (0)	8.5% (4)	N.S. ^{a)}

*Mean±S.D., N.S.: not significant, Scr: 血清クレアチニン

a) Fisher's exact test, b) Student's t-test, c) Welch's t-test

に向上した。「③投与時間の重要性について知っている」「④薬物による採血時間の相違について知っている」の認識度は、教育活動前から95.5%, 95.5%と高かった。看護師において、教育活動後に、TDMに関する基本的事項①～④が71.5% (p<0.01), 78.9% (p<0.01), 97.6% (p<0.05), 97.6% (p<0.05)とそれぞれ有意に向上した。

さらに、解析依頼箋への点滴開始時間、点滴終了時間、採血時間の記載率は、教育活動前はそれぞれ3.5%, 1.2%, 1.2%とほとんど記載されていなかったが、教育活動後には、94.4%, 92.6%, 92.6%と有意に著しく改善された(p<0.001)。

2) 治療効果に対する教育効果

Table 2に示すように、教育前群は85例(男性60名、女性25名)、教育後群は54例(男性44名、女性10名)であり、性別、年齢、体重およびScrは両群間で有意差はなかった。

TDM 教育活動前後の VCM 治療濃度域到達率および初期投与量設計への関与に及ぼす影響を Table 2 に示す。VCM の治療濃度域到達率は、教育活動前は20.0%, 教育活動後は81.5%と有意に向上した(p<0.001)。さらに、初期投与量設計への関与も教育活動前後で、それぞれ29.4%から72.2%と有意に向上した(p<0.001)。

3. 西美濃厚生病院における薬剤師主導による抗 MRSA 薬の初期投与量設計 TDM システムの評価

Table 3に示すように、TDM 群は26例(男性13名、女性13名)、非 TDM 群は11例(男性7名、女性4名)であり、性別、年齢、体重およびScrは両群間で有意差はなかった。TDM 実施率は、70.3%であった。当初は、システムが医師全員に浸透していなかった理由から低率であったが、現在は、全例実施されるようになった。一方、治療濃度域到達率は、Table 3に示すように、TDM 群(実

Table 2. 中濃厚生病院における VCM の治療濃度域到達率と初期投与量設計に及ぼす教育効果

調査期間	教育前群 2000年9月～ 2001年8月	教育後群 2001年9月～ 2002年8月	検定結果
人数(男性/女性)	85 (60/25)	54 (44/10)	N.S. ^{a)}
年齢	72.7±12.6*	73.0±12.7	N.S. ^{b)}
体重 (Kg)	51.5±10.8	53.9±12.2	N.S. ^{b)}
Scr (mg/dL)	0.8±0.5	0.7±0.4	N.S. ^{b)}
治療濃度域到達率(括弧内は人数)**	20.0% (17)	81.5% (44)	p<0.001 ^{a)}
初期投与量設計率(括弧内は人数)	29.4% (25)	72.2% (39)	p<0.001 ^{a)}

*Mean±S.D., **トラフ値(5～15 μ g/mL)かつピーク値(20～40 μ g/mL),
N.S.: not significant, Scr: 血清クレアチニン, a)Fisher's exact test, b)Student's t-test

Table 3. 西美濃厚生病院における抗 MRSA 薬の TDM 群と非 TDM 群の比較

*Mean±S.D., N.S.: not significant, Scr: 血清クレアチニン, **非 TDM 群のトラフ値およびピーク値は予測値, a)Fisher's exact test, b)Student's t-test

調査期間:2004年11月～2005年4月	TDM群	非TDM群**	検定結果
人数(男性/女性)	26 (13/13)	11 (7/4)	N.S. ^{a)}
VCM (人数)	9	3	
ABK (人数)	3	2	
TEIC (人数)	14	6	
年齢	78.0±15.4*	76.6±15.0	N.S. ^{b)}
体重 (Kg)	48.9±11.8	47.9±10.3	N.S. ^{b)}
Scr (mg/dL)	1.4±1.9	0.7±0.6	N.S. ^{b)}
治療濃度域到達率(括弧内は人数)			
トラフ値	76.9% (20)	9.1% (1)	p<0.01 ^{a)}
VCM	88.9% (8)	0% (0)	
ABK	100% (3)	50.0% (1)	
TEIC	64.3% (9)	0% (0)	
ピーク値	83.3% (10)	40.0% (2)	N.S. ^{a)}
VCM	77.8% (7)	33.3% (1)	
ABK	100% (3)	50.0% (1)	
臨床効果B			
有効率: 著効+有効 (人数)	76.9% (20)	27.3% (3)	p<0.01 ^{a)}
VCM	66.7% (6)	33.3% (1)	
ABK	100% (3)	0% (0)	
TEIC	78.6% (11)	33.3% (2)	
Scr 0.5mg/dL以上の上昇率(括弧内は人数)	11.6% (3)	27.3% (3)	N.S. ^{a)}
VCM	0% (0)	33.3% (1)	
ABK	0% (0)	0% (0)	
TEIC	21.4% (3)	33.3% (2)	

測値)が,トラフ値76.9%(VCMが88.9%,ABKが100%,TEIC 64.3%),ピーク値83.3%(VCMが77.8%,ABKが100%)に対して,非TDM群(予測値)は,トラフ値9.1%(VCMが0%,ABKが50.0%,TEIC 0%),ピーク値40.0%(VCMが33.3%,ABKが50.0%)とTDM群の方が良好であった(トラフ値p<0.01).

臨床効果Bは,TDM群が,有効率76.9%(VCMが66.7%,ABKが100%,TEIC 78.6%),非TDM群は27.3%(VCMが33.3%,ABKが0%,TEIC 33.3%)であった(p<0.01).

また,腎障害の指標となるScr値の上昇率(0.5mg/dL以上の上昇)は,TDM群が,11.6%(VCMが0%,ABKが0%,TEIC 21.4%)に対して,非TDM群の方が27.3%(VCMが33.3%,ABKが0%,TEIC 33.3%)と高い傾向を示していた.

考 察

われわれは、中濃厚生病院で1991年より院内感染対策委員 (ICT のメンバー) として活動し院内感染防止対策や消毒および処理方法などの「院内感染対策マニュアル」を作成し MRSA などによる院内感染の発症を最小限にするよう活動してきた。一方、細菌感染症で最も重要なことは、*empiric therapy* のように原因菌の確定をまたずに投薬を開始する場合もあるが、起炎菌を同定し感受性試験を行って薬剤を選択すること、またその薬剤の投与量や投与期間を必要最小限にとどめることである¹⁵⁾。抗生物質を適正に使用することは、MRSA 感染症の発症防止や新たな耐性菌の出現防止に重要である。そこで、中濃厚生病院でも、抗菌薬の適正使用を推進するために、院内感染対策委員会の活動として抗菌薬の使用状況調査を行ってきた¹⁶⁾。さらに MRSA 感染症に対する効果が期待できる VCM、ABK、TEIC の投薬状況のモニターや TDM を実施してきた。特に、VCM は注射剤の採用時より、VCM・TDM をシステム化し患者に適した投与量・投与間隔等の情報を医師に提供してきた¹⁷⁾。しかし、このシステムは、薬剤師が VCM の初回投与量を設定し医師に提案する場合もあるが、医師の経験により決定され、血中濃度を測定後、投与量、投与間隔を治療濃度域に変更する場合が多く、投与期間は長期にわたっていた。薬剤師が初回から VCM の投与量を治療濃度域に到達できるように投与設計に関与した方が、投与日数を短縮し、腎障害を未然に防止できた。さらに高い臨床効果と総 VCM 薬品費を少なくすることによる国民医療費抑制の方針に寄与した点で経済効果が得られることが明らかとなった (Table 1)。鈴木らも同様に、VCM における薬剤師による初期投与設計は有用であると報告している¹⁸⁾。

この結果をふまえて、従来の VCM・TDM システムを、抗 MRSA 薬に広げ、かつ「薬剤師主導による抗 MRSA 薬の初期投与量設計 TDM システム」を構築した (Fig. 1)。このシステムを運用するためには、医師および看護師へのシステムの理解と検査技師も含めた医療チーム連携が必要である。また、TDM に関する基本的な知識と理解が大切であるので、医師および看護師に対して、TDM に関する基本的事項についてアンケート調査を行った。「TDM という言葉を知っている」「採血時間の意義について知っている」の項目についての解答は、医師および看護師ともに半数ほど知らないと答えた。このことから、TDM について基礎からの教育が必要と考え、TDM の基本事項に関する講義をはじめ TDM マニュアルの整備、病棟単位の詳細な説明会などを繰り返し実施した。また、検体の受付および検査結果の迅速な報告ができるように検査技師と連携を密にした。この教育活

動の実施後にアンケート調査を行ったところ、TDM に関する基本的事項である、「TDM について」「採血時間の意義について」「投与時間の重要性について」「採血時間の相違について」に関する認識が医師および看護師ともに有意に高くなった (Fig. 4)。また、教育活動前では、看護師のほとんどが、解析依頼箋に点滴開始時間、点滴終了時間、採血時間を記載しなかったが、教育活動後では、ほとんど記載されるようになった。一方、教育活動による、臨床効果に対する評価は、VCM の治療濃度域到達率は、教育活動前は 20.0%、教育活動後は 81.5% と有意に向上し、初回投与量設計への薬剤師の関与も 29.4% から 72.2% と有意に向上した (Table 2)。このように、薬剤師による TDM に関する情報提供および教育活動は、医師および看護師における TDM に関する基本的事項の知識習得の向上と、VCM の適正使用に貢献することができた。以上より、これら一連の教育活動が奏効したことは明らかである。

一方、西美濃厚生病院は、院内感染対策委員会の実質的な活動はされておらず、抗 MRSA 薬の TDM も実施されていなかった。寺町の 2003 年 10 月 JA 岐阜厚生連の人事異動による西美濃厚生病院への転勤により中濃厚生病院で構築した「薬剤師主導による抗 MRSA 薬の初期投与量設計 TDM システム」を導入した。院内感染対策委員 (ICT) のメンバーとして、委員会を月 1 回開催するように提案し、医師および看護師に対して、薬剤師による TDM に関する情報提供および教育活動を実施した。抗 MRSA 薬の血中濃度測定は、すべて (株) エスアールエルへ外注することにしたので、迅速な結果が薬剤科に報告されるように検査技師と打ち合わせをした。中濃厚生病院は、TDM 解析担当薬剤師が、すべての症例について薬剤科で実施していたが、西美濃厚生病院は、病棟担当薬剤師が、抗 MRSA 薬の初期投与量設計から TDM 解析まで担当するシステムとした。その結果、薬剤管理指導業務の一貫として薬剤師個々の資質の向上にもつながった。また、ICT のメンバーである薬剤師は、院内感染対策委員会と、薬剤科および医療チームと、この一連のシステムをコーディネートする形をとった。このシステムの導入直後、抗 MRSA 薬の TDM が実施された症例は 70.3% であったが、現在は、このシステムが医師全員に浸透し、全例 TDM が実施されるようになった。

TDM 群でトラフ値の治療濃度域到達率が TEIC で 64.3% と他より低い値を示していた (Table 3)。これは、TEIC が 3-コンパートメントで推移する体内動態であるが、2-コンパートメントで解析し分布容積を過小に評価した結果、投与後 3～5 日後の血中濃度が予測より低く出たと考えられる¹⁹⁾。この点を考慮して初期投与設計をする必要がある。

また、TDM 群で VCM の臨床効果 B が 66.7% と他よ

り低い値を示していた。従来の抗菌薬の TDM は、毒性発現の回避を主たる目的として実施されることが多かったが、最近、抗 MRSA 薬の TDM による投与設計は、当該抗菌薬の体内動態 (Pharmacokinetics ; PK) と原因菌に対する抗菌活性 (Pharmacodynamics ; PD) による、PK/PD の概念^{20, 21)}に立脚して、なおかつ治療成績の向上を目指すことが重要であることが指摘されている⁶⁾。PK/PD パラメータによると、ABK は、点滴静注終了時のピーク濃度 (C_{max}) と最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) との比 (C_{max}/MIC) が⁸⁾、TEIC はトラフ濃度が MIC 以上保ち続ける割合 (%T>MIC) が⁸⁾、VCM は原因菌に対する抗菌薬の 24 時間暴露量すなわち血中濃度・時間曲線下面積 (Area Under the blood concentration-Curve : AUC 24) と MIC の比である AUC 24/MIC が重要である。特に、VCM は MRSA による呼吸器感染症例を対象とした成功症例 30 例の解析により、AUC 24/MIC > 345 が 78%、AUC 24/MIC ≤ 345 が 24% を示す報告がある²²⁾。これまでの投与設計では、PK/PD 理論を用いていないため、菌個別の MIC や抗菌薬の臓器移行性は考慮されていなかった。今後、早急に PK/PD 理論を取り入れた TDM システムの改訂が課題である。

全体的にみると、薬剤師が抗 MRSA 薬の初回から投与量の設計に携わることにより、早期に治療濃度域に到達することができ、臨床効果を高め、腎障害を未然に防止できることがわかった。さらに、院内感染対策に積極的に薬剤師が関わるができるようになり、また、TDM 解析業務を通じて、病棟薬剤師と連携をとることにより薬剤管理指導業務の質的向上にも貢献できたといえる。

はじめにも述べたが、岐阜県下の TDM 解析を実施している施設は 16.3% (17/104 : 病院数) と低い。西美濃厚生病院は TDM が実施されていない施設であったが、本システムが導入され 1 年ほどで全例の実施が可能となった。すなわち、院内感染対策委員会のメンバーとして薬剤師が、他の医療スタッフとの連携を密にすることで、また、薬剤師としての専門的知識の情報提供と教育活動による成果と考えられる。このように、病院内の医療チームの一員としての薬剤師が、TDM システムを定着させるためには、医療スタッフ間のコーディネートとしての役割が必要であるといえる。今後、感染制御専門薬剤師制度により、この役割を遂行することが期待される。一方、西美濃厚生病院は、院内で血中濃度の測定は不可能であるので、すべて外注しているが、このシステムを導入することができた。つまり、TDM 解析の実施率が低いことの理由のひとつにはならないことを意味している。

このように、本システムは、中濃厚生病院および西美濃病院と 2 施設で稼動することができ、その有用性が立

証された。鈴木らは、VCM における薬剤師による初期投与量設計の有用性の報告をしたが¹⁸⁾、われわれの報告は、さらに、抗 MRSA 薬に拡大し、2 医療施設で同時に評価した点で大変有用である。さらに、本システムを導入稼動させるためには、医師および看護師への情報提供と教育活動が重要な要因であることが示唆された。

引用文献

- 1) M.J. Rybak, L.M. Albrecht, S.C. Boike and P.H. Chandrasekar, Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside, *J. of Antimicrob. Chemother.*, **25**, 679-687 (1990).
- 2) 高橋悟, TDM の有用性と限界—抗生物質—, TDM 研究, **14**, 208-216 (1997).
- 3) 五十嵐正博, 中谷龍王, 林昌洋, 中田鉦一郎, 粕谷泰次, Therapeutic drug monitoring (TDM) による vancomycin の適正投与法, 日本化学療法学会雑誌 **48**, 545-552 (2000).
- 4) T.G. Cantu, N.A. Yamanaka-Yuen and P.S. Lietman, Serum vancomycin concentrations : Reappraisal of their clinical value, *Clin. Infect. Dis.*, **18**, 533-543 (1994).
- 5) M.E. Winter, "Basic Clinical Pharmacokinetics", ed. by M.A. Koda-Kimble, Inc., Vancouver, 1999, pp.474-499.
- 6) 森田邦彦, PK/PD からみた抗菌薬適正使用の実際, 月刊薬事, **46**, 2157-2163 (2004).
- 7) 森田邦彦, 谷川原祐介, MRSA 感染症治療に用いられる抗生物質の TDM—そのピーク値とトラフ値の意義—, 化学療法の領域, **17**, 241-247 (2001).
- 8) 柴井毅, 百地千佳子, 塩見和子, 西川義文, 治田美彦, 河野安宣, 今西正己, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌肺炎患者への硫酸アルベカシンの 1 日 1 回投与法の有効性, 日本病院薬剤師会雑誌, **39**, 179-181 (2003).
- 9) 石坂敏彦, 向井淳治, 福嶋誠, 高橋直継, 浅香清一, 血中濃度からみた抗 MRSA 薬の適正使用, 日本病院薬剤師会雑誌, **40**, 1125-1128 (2004).
- 10) 前田頼伸, 小西敏夫, 西園寺真二, 船越幸代, 中村護, 仁井雅子, 正木史子, 突合皐月, バンコマイシンの初期投与方法の検討, 病院薬学, **25**, 517-524 (1999).
- 11) 寺町ひとみ, 畠山裕充, 松下良, 今井幸夫, 宮本謙一, 辻彰, 成人 MRSA 患者におけるバンコマイシンの初期投与量推定法の比較検討, 医療薬学, **28**, 530-540 (2002).
- 12) 寺町ひとみ, 加藤文香, 森信一, 添付文書のデータベース化 (第 1 報)—院内医薬品集編集作成—, 病院薬学, **21**, 215-230 (1995).
- 13) D.W. Cockcroft, M.H. Gault, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, *Nephron*, **6**, 31-41 (1976).
- 14) 松野恒夫, 志村恵美, 伊藤功治, 韓秀妃, 水谷義勝, 藤井広久, 石津谷修, 高橋正明, 岡野善郎, 嶋烈人,

- バンコマイシン(VCM)の臨床効果と血中濃度, TDM 研究, **17**, 71-78 (2000).
- 15) 三好淳子, 本嶋世紀, 石川忠興, 家串稔, 福田保, 村瀬光春, 愛媛大学医学部附属病院における抗生物質の使用状況, 化学療法の領域, **15**, 890-900 (1999).
 - 16) 寺町ひとみ, 山下裕充, 立木智, 大塚守紀, 成橋和正, 松下良, 今井幸夫, 宮本謙一, 辻彰, JA 岐阜厚生連中濃病院における院内感染対策に対する薬剤師活動指針策定のための抗生物質使用状況調査, 医療薬学, **28**, 339-346 (2002).
 - 17) 山下裕充, 寺町ひとみ, 今井幸夫, 森信一, 投与モニタリングによるバンコマイシン投与計画への支援第3報, 東海四県農村医学会雑誌, **25**, 16-19 (1999).
 - 18) 鈴木仁志, 貴田岡節子, 抗MRSA薬の適正使用システムの構築とバンコマイシンにおける初期投与設定の有用性, 環境感染, **19**, 365-372 (2004).
 - 19) 新岡丈典, 大久保正, 川崎仁司, 柴田滋, 村田暁彦, 鳴海俊治, 袴田健一, 小田桐弘毅, 森田隆幸, 佐々木陸男, 小島佳也, 保嶋実, 菅原和信, 母集団パラメータを用いたテイコプラニン血中濃度の予測精度に関する検討, TDM 研究, **21**, 33-40 (2004).
 - 20) W.A. Craig, Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men, *Clin. Infect. Dis.*, **26**, 1-10 (1998).
 - 21) W.A. Craig, Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of β -lactams, glycopeptides, and linezolid, *Infect. Dis. Clin. N. Am.*, **17**, 479-501 (2003).
 - 22) P.A. Moise, A. Forrest, S.M. Bhavnani, M.C. Birmingham, J.J. Schentag, Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*, *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **57**, S4-S9 (2000).