病院概要

診療科：内科・外科・消化器外科・整形外科・脳神経外科・循環器科・泌尿器科・耳鼻咽喉科・皮膚科・小児科

病床数：198床

（一般病棟106床・障害者病棟42床・回復期病棟50床）

薬剤師数：常勤13名、非常勤1名

病棟常駐薬剤師：各3名/2病棟(一般病棟)

処方箋枚数：

院内処方：内服50-60枚/日、注射40-60枚/日

入院患者数：平均172.4人/日

届出制抗菌薬：

- カルバペネム系（MEPM、DRPM）
- 注射用ニューキノロン系（PZFX）
- 抗MRSA薬（VCM、TEIC）

許可制抗菌薬：

- オキサゾリジノン系（LZD）

背景

- 2012年8月発行の「抗菌薬TDMガイドライン」（以下、ガイドライン）では、バンコマイシン（以下、VCM）のトラフ値は10-20μg/mLに設定し、初期投与設計においてはトラフ値10-15μg/mLを目標とし、1回投与量15-20mg/kgとすることが推奨されている。
- 当院は病床数198床の中規模病院であり、非常勤・新人を除く全ての薬剤師が日替わりで各病棟の薬剤管理指導業務、病棟常駐業務を行っており、VCMのTDM業務もその日の病棟担当業務を行う薬剤師が実施している。
- そのため、TDMを行う薬剤師の中にはまだ経験年数の浅い薬剤師やTDMにあまり精通していない薬剤師もおり、医師に提案されたVCM初期投与設計の中には不適切と思われる例も見受けられた。
- VCMの初期投与設計において、目標トラフ値から外れることで、高値の場合は腎機能悪化の危険性増大、低値の場合は抗菌薬の効果不十分という患者の不利益につながる。

目的

- 不適切なVCM初期投与設計が行われることを回避するために、

I. これまでに実施された、当院におけるVCMの初期投与設計についての実態調査を実施。

II. 上記の結果から、簡便、且つより精度の高いVCM初期投与設計の方法を探索する。

方法

- 2012年6月～2016年1月にVCMが投与され、薬剤師が初期投与設計を実施し、VCMトラフ値が測定された患者を対象。

① 初期投与設計での1回投与量と目標トラフ値、実測トラフ値、年齢、体重、血清Cre等について後方視的に調査を実施。

② 上記の結果をもとに、VCMトラフ値の予測精度向上の方策として、ガイドラインに基準が示されている「1回投与量」「目標トラフ値」について、必要な条件を分析した。

- 除外基準
  - VCM投与開始直前から、初回のVCMトラフ値の採血が実施された時までに、血清Cre50%以上、もしくは0.5mg/dL以上上昇した症例。
    - VCM投与開始時から血中濃度採血までに腎機能が悪化し、実測トラフ値が初期投与設計の目標トラフ値から大幅にずれることが予想されるため。
- TDMに使用したシミュレーションソフト
  - PEDA-VB®（ver.1.0.0.58）
  - 自作のExcelファイル
    - CL=CLcr×0.65、Vd=0.7L/kgを使用
      - M.E Winter "Basic Clinical Pharmacokinetics"（3rd edicion）から引用

結果①

- 対象患者：66例（5例除外）
  - 男性24例、女性42例
- 年齢中央値：86歳（40-101）
- 診療科と感染部位（疑い含む）：
  - 内科59例（肺炎29例、尿路感染症15例、敗血症14例）
  - 整形外科6例（骨髄炎2例、人工物感染2例、皮膚軟部組織感染1例、関節炎1例）
  - 脳神経外科1例（肺炎1例）
- 血清Cre中央値：0.54mg/dL（0.16-4.80）
  - 血清Creを補正した例数：40例/66例中

  （血清Cre低値の高齢者はCre0.6-1.0の間で適宜補正しTDMを実施）
- 投与開始から血中濃度採血までの日数：平均4.38日
  - 3日：5例、4日：37例、5日：19例、6日：3例、7日：2例

結果①

- 初期投与設計（目標トラフ値と1回投与量）と実測トラフ値の実態調査

目標トラフ値（μg/mL）	例数（割合:%）
＜10	5（7.6%）※1
≧10,≦15	41（62.1%）
＞15,≦20	17（25.8%）
＞20	3（4.5%）※2
計	66

目標トラフ値設定の時点で不適切な濃度設定のものが存在。

※1：TDM担当者が目標トラフ値を≧5μg/mLと認識して初期投与設計を実施。
※2：一過性の腎機能悪化、もしくは腎機能改善傾向と判断し、過量での投与設計を実施。
→上記※1･2共に、以降の解析には除外

1回投与量（mg/kg）	例数（割合:%）
＜15	1（1.5%）※3
≧15,＜20	15（22.7%）
≧20,＜25	17（25.8%）
≧25,＜30	22（33.3%）
≧30	11（16.7%）
計	66

ガイドラインの推奨より1回投与量が多いもの多数。

※3：腎機能悪化症例（血清Cre4.8）
→以降の解析には除外

実測トラフ値（μg/mL）	例数（割合:%）
＜10	16（24.2%）
≧10,≦15	33（50.0%）
＞15,≦20	9（13.6%）
＞20	8（12.1%）
計	66

計42例/66例中（63.6%）

結果②

1）1回投与量による比較

①1回投与量：≧15,＜20mg/kg	
実測トラフ値（μg/mL）	例数（割合:%）
＜10	3（23.1%）
≧10,≦20	9（69.2%）
＞20	1（7.7%）
計	13

②1回投与量：≧20,＜25mg/kg	
実測トラフ値（μg/mL）	例数（割合:%）
＜10	2（12.5%）
≧10,≦20	13（81.3%）
＞20	1（6.3%）
計	16

②1回投与量：≧25,＜30mg/kg	
実測トラフ値（μg/mL）	例数（割合:%）
＜10	4（20.0%）
≧10,≦20	14（70.0%）
＞20	2（10.0%）
計	20

③1回投与量：≧30mg/kg	
実測トラフ値（μg/mL）	例数（割合:%）
＜10	4（50.0%）
≧10,≦20	4（50.0%）
＞20	0
計	8

ガイドラインの推奨とは異なり、
1回投与量20mg/kg以上、25mg/kg未満の群で、
トラフの目標範囲に入る割合が高かった。
また、1回投与量30mg/kg以上の投与設計は、
目標範囲を外れる確率が増加した。

結果②

2）目標トラフ値による比較

※1回投与量＞30mg/kgは除外

目標トラフ値：≧10,≦15μg/mL				
実測トラフ値（μg/mL）	1回投与量：≧15,＜20mg/kg	1回投与量：≧20,＜25mg/kg	1回投与量：≧25,＜30mg/kg	計
＜10	2（25.0%）	1（8.3%）	3（21.4%）	**6（17.6%）**
≧10,≦20	5（62.5%）	11（91.7%）	10（71.4%）	**26（76.5%）**
＞20	1（12.5%）	0（0.0%）	1（7.1%）	**2（5.9%）**
計	8	12	14	34

目標トラフ値：＞15,≦20μg/mL				
実測トラフ値（μg/mL）	1回投与量：≧15,＜20mg/kg	1回投与量：≧20,＜25mg/kg	1回投与量：≧25,＜30mg/kg	計
＜10	1（20.0%）	1（25.0%）	1（16.7%）	**3（20.0%）**
≧10,≦20	4（80.0%）	2（50.0%）	4（66.7%）	**10（66.7%）**
＞20	0（0.0%）	1（25.0%）	1（16.7%）	**2（13.3%）**
計	5	4	6	15

目標トラフ値≧10,≦15μg/mLの群で、トラフの目標範囲に入る割合が
高かった。また、目標トラフ値＞15,≦20μg/mLでは、実測トラフ値
＞20μg/mLとなる割合が高かった。

結論・考察

- 目標トラフ値はガイドラインで推奨している10-15μg/mLに設定していた例が多く、予測精度も同範囲の方が高かった。
- 1回投与量はガイドラインの推奨量を上回る例が多数あり、20-25mg/kg/回投与群の予測精度が高かったが、30mg/kg/回を超えると予測精度は低下した。
  - 1回投与量がガイドライン推奨量を上回った原因として、体重が軽い高齢者では投与量設定の範囲が狭くなるため、15-20mg/kg/回の投与量範囲では投与設計が困難となることが挙げられる。
  - 1回投与量が多くなると投与間隔が広くなり、腎機能の見積もり誤差によるトラフ値への影響が大きくなることが予想される。
- 以上より、VCM初期投与設計を行う際は、目標トラフ値はガイドライン推奨通り<u>10-15μg/mL</u>と設定し、1回投与量は<u>15-30mg/kg/回</u>までは許容出来る。上記2点の指標に準じることで、初期投与設計の精度向上が可能と考える。