

TDMによる抗菌薬の適正な使用方法

国分秀也,^{*,a} 木村利美,^b 矢後和夫^a

Appropriate Usage of Antibiotics by Therapeutic Drug Monitoring

Hideya KOKUBUN,^{*,a} Toshimi KIMURA,^b and Kazuo YAGO^a

^aDepartment of Pharmacy, Kitasato University Hospital, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara City 228-8555, Japan, and ^bDepartment of Pharmacy, Tokyo Women's Medical University Hospital, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan

(Received January 25, 2007)

Aminoglycosides are mainly distributed in the extracellular fluid, so when they are given to neonates who have a large amount of extracellular fluid, their distribution is increased. In our data, the volume of distribution (Vd) of Arbekacin in the neonates was twice that of the adults, 0.54 l/kg. Therefore, the dose per weight of aminoglycosides to the neonates should be increased more than to the adults. In the renal function of the neonates, differentiation of the nephron is completed within 36 weeks after conception, but it is functionally immature. In our data, renal drug excretion increased rapidly in the post-conceptual ages (PCAs) of 34–35 weeks. Consequently, we based the Arbekacin administration schedule for the neonates on the PCAs. There is excellent correlation between serum level of vancomycin (VCM) and dose × serum creatinine (Scr)/weight in the haemodialysis patients, suggesting that we can use weight and Scr to set the VCM administration schedule for these patients. We also established on administration schedule of Teicoplanin for the haemodialysis patients. In this article, we present the TDM analysis result of the antibiotics in our hospital.

Key words—antibiotics; neonates; therapeutic drug monitoring (TDM); haemodialysis

1. はじめに

北里大学病院では、1998年4月にTDM (Therapeutic Drug Monitoring) 部門を設立し、2名の専任薬剤師により業務を展開してきた。抗MRSA薬である塩酸バンコマイシン (Vancomycin chloride; VCM) 及びアミノ配糖体系抗菌薬を中心に薬物動態解析を開始し、現在はすべての薬物に対応している。解析対象として多い薬物は、グリコペプチド系抗菌薬、アミノ配糖体系抗菌薬及び免疫抑制薬であり、医師からの信頼も高く、臨床から高い評価を受けている。また、TDM部門の設立当初より、新生児及び腎不全患者の体内薬物動態に着目し、研究業務を行ってきた。PK-PDパラメータが重要視される抗菌薬の使用に当たって、特殊病態における薬物動態の変化を把握することは極めて重要である。今

回、これまでに蓄積された抗菌薬のTDMデータを提示し、特殊な母集団における抗菌薬の適正な用法・用量設定法について考察する。

2. 新生児における抗菌薬の適正使用

新生児における体内水分量は成人に比べ多く、成人が60%であるのに対し、低出生体重児では85%、新生児では75%程度であると言われている。体構成成分の変動は薬物の組織分布に大きな影響を及ぼすことが考えられるため、PK-PDが重要視されている抗菌薬を新生児に投与する際には1回投与量や投与間隔の調整に注意を払わなければならない。アミノ配糖体系抗菌薬は主に細胞外液に分布し、細胞外液の割合が多い新生児では大きな分布容積を示すことになり、体重当たりの投与量を成人と同じく投与した場合、成人に比べ血中濃度が上昇しないことが予想される。われわれの解析したデータにおいても新生児における硫酸アルベカシン (Arbekacin sulfate; ABK) の分布容積は、0.54 l/kgであり、成人のABK分布容積 (0.25–0.3 l/kg) の約2倍程度であった。¹⁾ アミノ配糖体系抗菌薬の有効

^a北里大学病院薬剤部 (〒228-8555 相模原市北里 1-15-1), ^b東京女子医科大学病院薬剤部 (〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1)

*e-mail: kokubun@kitasato-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第126年会シンポジウムS17で発表したものを中心に記述したものである。

性はピーク濃度に依存するため、新生児にアミノ配糖体系抗菌薬を投与する際は、体重当たりの1回量を成人より多くする必要があると考えられる。また、VCM及びパニペネム(Panipenem; PAM)の新生児における分布容積は、それぞれ0.66 l/kg及び0.53 l/kgの値が得られており、VCMに関しては成人の分布容積(0.71 l/kg)よりも小さい値を示していた。¹⁾ 今野らの報告²⁾では、新生児及び乳児におけるVCMの分布容積は0.499 l/kgと、われわれの報告よりもさらに小さい値となっている。このことから、新生児に対してVCMの投与設計をする際は、体重当たりの1回量を成人と同じにした場合、血中濃度の振れ幅が大きくなることが考えられ、ピーク濃度が副作用発現域に達しないように注意しなければならない。このように新生児における薬物動態は成人と異なる挙動を示すため、薬物毎の体内動態を把握し、投与設計を行わなければならないと考えられる。

抗菌薬の排泄経路はほとんどが腎臓であるが、新生児の腎機能はネフロン分化が在胎36週までに終了するが、機能的には著しく未熟であると考えられている。ABK, VCM, PAMの未変化体の排泄も腎臓であるが、われわれの検討ではそれぞれの総クリアランスは受胎後週数(Postconceptional age: PCA, Gestational age: GA+Postnatal age: PNA)が34-35週で急激に上昇し(Fig. 1),¹⁾ さらにABK, VCMについては、体重当たりのクリアランスが一定でなくPCA別の投与量設定が必要であることが示された(Figs. 2 and 3).¹⁾ この結果に従い、当院ではABK及びVCMにおいて、PCA毎の投与スケジュールを設定した(Fig. 4, Table 1)。これらの投与スケジュールはあくまでも標準用法であり、薬物の安全な投与を遂行するためには、定期的な血中濃度測定を行う必要があると考えられた。また、PAMにおいては、PCAが小さいほど消失半減期が延長する結果が示されている³⁾が、ABK, VCMに比較して総クリアランスが大きいことから連続投与においても高度の蓄積を認める症例はなく、⁴⁾ 新生児の免疫能を考慮すると従来の投与スケジュールの1回10-20 mg/kg, 1日2回で問題ないものと考えられ、PCA毎の投与スケジュールを設定する必要はないと考えられた。

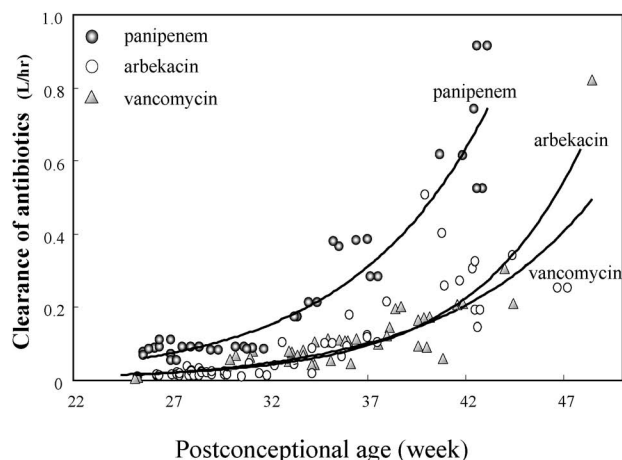


Fig. 1. Correlation between Postconceptional Age and Clearance of Arbekacin, Vancomycin, and Panipenem
Clearance of antibiotics was estimated by the Bayesian method.

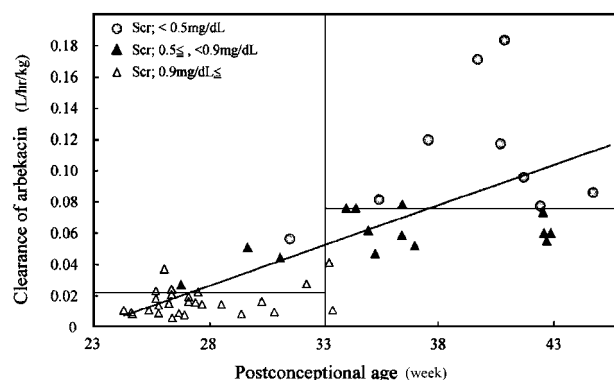


Fig. 2. Relationship between $CL_{\text{arbekacin}}$ Normalized by Weight and PCA

$CL_{\text{arbekacin}}$ was estimated by the Bayesian method. The horizontal lines show the average $CL_{\text{arbekacin}}$ for neonates with PCAs of <33 and ≥ 33 weeks. $CL_{\text{arbekacin}}$ was normalized by weight but depends on PCA and Cr (Scr).¹⁾

3. 腎不全患者における抗菌薬の適正使用

多くの抗菌薬は、腎機能低下により排泄が遅延し血中濃度が上昇することが考えられ、血液透析(Hemodialysis: HD)を行っている腎不全患者では、透析での薬物除去を考慮しながらの投与量設定を行わなければならない。一般に透析で除去される



国分秀也

北里大学病院薬剤部係長。1968年神奈川県生まれ。平成4年東京薬科大学卒。同年北里大学病院薬剤部入職。調剤、薬品管理、試験・TDM、製剤業務を経て、現在、臨床腫瘍グループの責任者として、がん化学療法レジメン管理、抗がん剤の調製等を行っている。

その間、平成11年からは、緩和ケアチームの薬剤師として活動し、平成17年には、日本病院薬剤師会のがん専門薬剤師の認定を受けている。

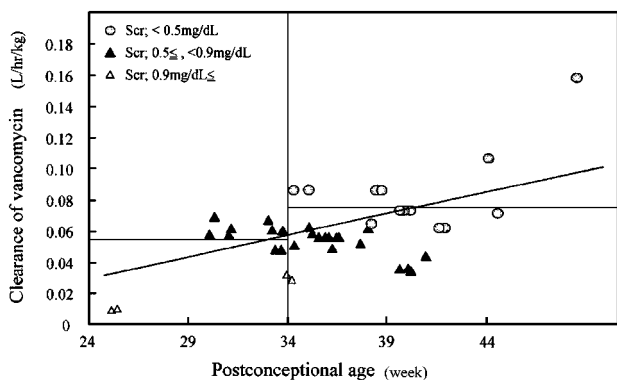


Fig. 3. Relationship between $CL_{\text{vancomycin}}$ Normalized by Weight and PCA

$CL_{\text{vancomycin}}$ was estimated by the Bayesian method. The horizontal lines show the average $CL_{\text{vancomycin}}$ for neonates with PCAs of < 34 and ≥ 34 weeks. $CL_{\text{vancomycin}}$ normalized by weight still depends on PCA and Cr (Scr).¹⁾

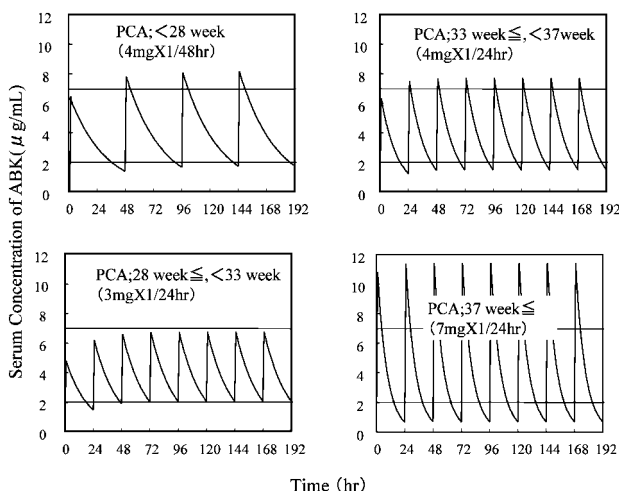


Fig. 4. New Regimen of Arbekacin in Neonates

Table 1. Administration Schedule of VCM in Neonates

Original guideline in Japan		
PNA <math>< 7</math> day	30 mg/kg/day	q 12 hr
PNA ≥ 7 day	45 mg/kg/day	q 8 hr
Our recommendation		
PCA: <math>< 27</math> week	12 mg/kg/day	q 24 hr
PCA: 27 week \le , <math>< 30</math> week	15 mg/kg/day	q 24 hr (Scr <math>< 1.0 \text{ mg/dl}</math>)
	12 mg/kg/day	q 24 hr (Scr $\ge 1.0 \text{ mg/dl}</math>)$
PCA: 30 week \le , <math>< 36</math> week	25 mg/kg/day	q 24 hr (Scr <math>< 0.6 \text{ mg/dl}</math>)
	20 mg/kg/day	q 24 hr (Scr <math>< 1.0 \text{ mg/dl}</math>)
	12 mg/kg/day	q 24 hr (Scr $\ge 1.0 \text{ mg/dl}</math>)$
PCA: 36 week \le	30 mg/kg/day	q 24 hr (Scr <math>< 0.3 \text{ mg/dl}</math>)
	25 mg/kg/day	q 24 hr (Scr <math>< 0.6 \text{ mg/dl}</math>)
	20 mg/kg/day	q 24 hr (Scr $\ge 0.6 \text{ mg/dl}</math>)$

かどうかは分布容積が最も重要な因子となり、分布容積が大きな薬物はほとんど除去されないことが考えられ、その他の因子としては蛋白結合率及び分子量などを考慮する必要がある。近年の透析膜は従来の standard 膜よりも物質透過性を向上させたハイフラックス膜が使用されており、これまでの投与スケジュールが適応しない場合がある。われわれの臨床データでは、ハイフラックス膜を使用した透析患者において、定常状態の透析直前血中 VCM 濃度と (血清クレアチニン×投与量/体重) とで良好な相関関係を示しており、VCM の投与量は血清クレアチニンと体重によってある程度設定可能であることが示された (Fig. 5).⁵⁾ Table 2 にわれわれが設定した透析施行患者における VCM 投与スケジュールのノモグラムを示す。われわれの施設においては、このノモグラムを基本として投与スケジュールを考え、投与後 1-2 週間後に確認の血中濃度測定を行い投与量を調整している。

テイコプラニン (TEIC) は VCM と同様にほとんどが腎臓から排泄されるが、クリアランスが小さく、分布容積が大きいため、半減期が 50 時間以上と長い。さらに点滴終了後の分布・消失が α -, β - 及び γ - 相の 3 相性の薬物動態を示し、消失相を反映する血中濃度は投与開始後十数時間から 24 時間以降であることから、一投与間隔内 (腎機能正常患者では 24 時間毎) で正確な消失半減期を算出することは困難であり、簡便な投与設計法は確立されてい

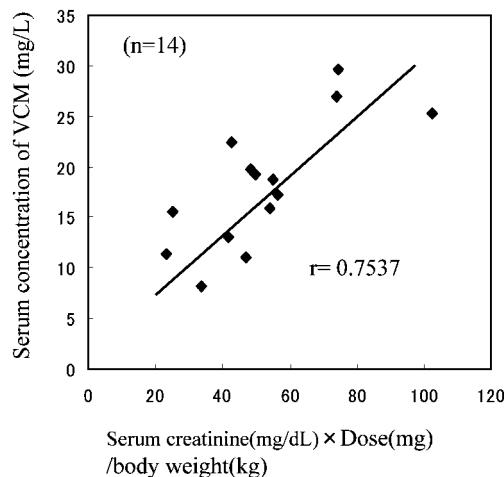


Fig. 5. Relationship between Vancomycin Concentration and (Dose×Serum Creatinine/Weight) in Hemodialysis Patients

Table 2. Dosage Recommendation of VCM in Hemodialysis Patients

Weight (kg)	Dosage of VCM after hemodialysis							
	Serum creatinine (mg/dl)							
	3	4	5	6	7	8	9	10
30-40	500 mg	350 mg	300 mg	250 mg	200 mg	150 mg	150 mg	150 mg
40-50	650 mg	450 mg	350 mg	300 mg	250 mg	200 mg	200 mg	200 mg
50-60	800 mg	600 mg	450 mg	400 mg	300 mg	300 mg	250 mg	200 mg
60-70	950 mg	700 mg	550 mg	450 mg	400 mg	350 mg	300 mg	250 mg
70-80	1000 mg	800 mg	650 mg	550 mg	450 mg	400 mg	350 mg	300 mg

Loading dose: 1000 mg \geq 40 kg weight, 500 mg<40 kg weight.

ない。クレアチンクリアランスが 10 ml/min 以下の場合、添付文書における透析患者の維持投与量は腎機能正常者の 1/5 と記載されているが、ハイフラックス膜を使用した透析患者においては、薬物の吸着などによって十分な有効血中濃度域に達しないことがある。われわれの施設においては、成人透析患者における TEIC の投与スケジュールを一律、初日 400 mg 2 回、2 日目 400 mg 1 回、3 日目 400 mg 1 回、その後は透析直後に 200 mg を投与する方法とした。この方法に従って、10 例の透析患者をモニターしたところ、投与開始早期から十分な血中濃度が維持でき、投与期間中蓄積は認められなかった (Fig. 6)。また、初日 200 mg 2 回、2 日目 200 mg 1 回、3 日目 200 mg 1 回、その後透析直後に 200 mg を投与する方法で行った 11 例の成人透析患者では、投与初期に有効血中濃度域以下の症例が多かった (Fig. 6)。TEIC の有効濃度域は 10-60 mg/l と広く、われわれが考案した透析患者における TEIC の投与スケジュールは、簡便であり、有効血中濃度域まで早急に到達できるため、有用な投与スケジュールであると考えられた。しかし、この方法においても TEIC の投与期間が 1 ヶ月を超える長期投与になった場合、定期的な血中濃度測定を行い投与量の補正を行う必要があると思われた。

4. チーム医療の中の TDM 業務

近年、チーム医療の必要性がクローズアップされ、各施設において様々な医療チームが結成されている。その中で薬剤師の専門性を十分に発揮できる TDM の果たす役割は大きい。われわれの施設における TDM 部門は、医学部感染症部門と連携し、院内の病棟回診を週 1 回行っている。主に ICU、救急、NICU 及び小児病棟をラウンドし、感染症専門

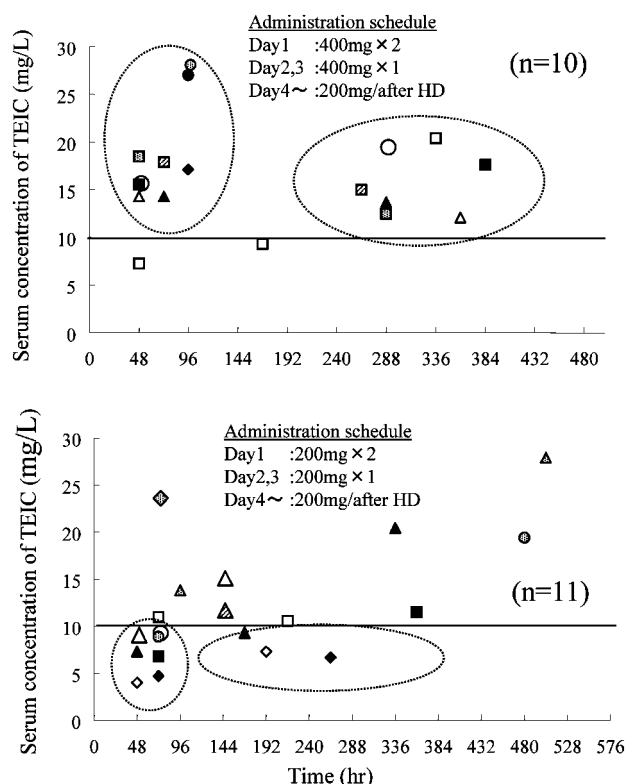


Fig. 6. Serum Concentration of Teicoplanin during Treatment for Infectious Disease in Hemodialysis Patients

医師は抗菌薬の選択を行い、TDM 専門薬剤師は抗菌薬の投与設計を行っている。また、TDM 専門薬剤師は病棟担当薬剤師と連絡を取り合い、回診で得た情報を共有し、臨床にフィードバックしている。このように専門性に基づく役割分担を明確にすることで、よりよい感染症チームができ上がったと考えている。

5. おわりに

薬物の投与スケジュールを適切に設定するためには、薬物動態学の知識を基に、患者の様々な病態を

考慮しなければならない。これは、薬剤師のみで行うことは不十分であり医師とともに患者の状態を十分に検討したのち、その患者に一番適した薬物及び投与スケジュールを決めていくことが重要である。現在、チーム医療が盛んに叫ばれ、薬剤師の専門知識をフルに発揮できる時代となってきた。薬剤師は積極的に臨床に足を運び、医師及び他の医療スタッフと患者の状態について議論することが必要であると考えらる。

REFERENCES

- 1) Kimura T., Sunakawa K., Matsuura N., Kubo H., Shimada S., Yago K., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **48**, 1159–1167 (2004).
- 2) Imano H., Ueno K., Ikura M., Yoshimura H., Mitsutake K., *Jpn. J. Chemother.*, **51**, 87–90 (2003).
- 3) Kokubun H., Kimura T., Murase S., Shimada S., Kubo H., Matsumoto M., Nowatari M., Matsuura N., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **26**, 505–509 (2000).
- 4) Kimura T., Kokubun H., Shimada S., Nishisako M., Nowatari M., Oguchi K., Matsuura N., Nonoyama M., Sunakawa K., *Jpn. J. Antibiot.*, **53**, 185–193 (2000).
- 5) Kokubun H., Kimura T., Murase S., Sagawa K., Shimada S., Takayama Y., Nonoyama M., Sunagawa K., *Jpn. J. TDM*, **20**, 173–174 (2003).