

保岡 堯 堀本 厚子 組橋 由記 森井 聖二

徳島赤十字病院 薬剤部

要 旨

【目的】

バンコマイシン（Vancomycin：以下、VCM）は治療域が狭いためTherapeutic Drug Monitoring（TDM）が推奨され、私達は血中濃度を測定することで有効性、安全性を確保している。徳島赤十字病院（以下：当院）では薬剤師が投与設計を行い、投与計画を医師に提案している。薬物動態に影響を与える要因としてこれまでに様々な報告があり、腎機能低下症例、タゾバクタム・ピペラシリン併用、重症感染症、肥満、痩せの症例などが因子とされている。このほかに糖尿病も影響を与える可能性が報告されている。今回当院における初回投与事例を対象に糖尿病の併存や血糖管理状況がVCMの血中濃度に影響を与えるかについて調査した。

【方法】

後ろ向き研究とし、調査対象は2019年1月1日から2020年12月31日までの間のVCM開始使用症例で、薬剤師が初回投与設計を行った症例を対象に、糖尿病併存の有無、体格、投与開始時入院病棟と比較した。さらに一般病棟で投与開始となった症例においてHbA1cを基準に血糖管理状況がVCMの血中濃度に影響を与えるかについて調査した。

【結果】

糖尿病の併存がある場合でVCMの血中濃度が高値となることが示された。一方で体格による差はなかったが、救命センター・ICUにて投与開始となった症例はVCMの血中濃度が低くなった。また一般病棟のHbA1c6.5以上群においてVCMの血中濃度が高値となることが示唆された。糖尿病の既往、血糖管理状況による潜在的な原因がVCMの薬物動態に影響を与える可能性を見出した。

キーワード：バンコマイシン、TDM、糖尿病

I はじめに

バンコマイシン（Vancomycin：以下、VCM）はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*：以下、MRSA）による感染症治療に使われる抗MRSA薬である。特徴としてVCMは治療域が狭いため、本邦では使用時にTherapeutic Drug Monitoring（以下、TDM）が推奨されている。TDMは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薬物投与を行うことを指し、VCMにおいては主に血中濃度を測定することで有効性、安全性を確

保している。徳島赤十字病院（以下、当院）では薬剤師が体重や腎機能、投与期間前や期間中に得られた血液検査値などを基に投与設計を行い、投与計画を医師に提案することで適正使用に努めている。このとき薬剤師はVCMの薬物動態に影響を与える要因をあらかじめ把握し、早期での血中濃度確認や過量投与となるリスクを抑えた投与量での個別化した投与計画の提案、工夫を行っている。

薬物動態に影響を与える要因としてこれまでに様々な報告がある。抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022¹⁾においては腎機能低下症例、タゾバクタム・ピペラシリン（以下、TAZ/PIPC）併用、利尿薬併用、重症

感染症、肥満、痩せの症例、腎機能が不安定な症例などが因子とされている。またTreyaprasertらの報告²⁾では、糖尿病の併存が重症患者のVCMのクリアランスに影響を与えることが示唆されている。徳島県は糖尿病罹患率が全国水準より高い³⁾ことから、当院でVCM開始時に糖尿病を併存している可能性も高く、地域性からもVCMのTDMと糖尿病との関係を調査することは重要である。

今回、当院における初回投与事例を対象に糖尿病の併存や血糖管理状況がVCMの血中濃度に影響を与えるかについて調査した。

Ⅱ 対象および、方法

1. 調査対象と調査期間

後ろ向き研究とし、調査対象は2019年1月1日～2020年12月31日までの間のVCM使用症例のうち、薬剤師が初回投与設計を行った症例とした。透析・腹膜透析、小児、手術時の数回の使用、投与開始から初回血中濃度測定までの間で死亡、薬疹疑いで中止、広域抗菌薬から狭域抗菌薬への変更によりVCM再投与設計を行わなかった他剤変更症例や、VCM投与2回目以前に投与直前の血中濃度（以下、トラフ値）を測定した症例、投与設計時に血清クレアチニン値を補正した症例、

前医からの継続、トラフ値を測定せずに終了した症例を調査から除外した。調査期間中のVCM投与設計はバンコマイシン「MEEK」TDM解析ソフトVer3.3で行っており、初回投与設計ではベイズ推定を適用、最小発育阻止濃度は1 μg/mLとしていた。解析ソフトでは投与設計時に定常状態でのトラフの推定値（以下、推定トラフ値）が得られる。

2. 調査項目

調査対象とした項目を図1に示した。性別、年齢、体重、体格指数（Body mass index：以下、BMI）、投与開始前の血清クレアチニン値（Serum creatinine level：以下、Scr）、Cockcroft&Gault式より算出された投与開始前の推算クレアチニンクリアランス（Creatinine clearance：以下、CLcr）、VCM投与開始前の血液検査値からC反応性蛋白（C reactive protein：以下、CRP）、白血球数（White blood cell：以下、WBC）、投与開始時に入院していた病棟、入院時の糖尿病の併存、ヘモグロビンA1c（Hemoglobin A1c：以下、HbA1c）、投与設計時の推定トラフ値、初回投与量、初回投与量/体重、投与開始後のTAZ/PIPCまたはその他抗菌薬併用の有無、初回トラフ値測定までの投与回数、投与開始後初回の実測トラフ値、急性腎障害の発現を調査した。また実測トラフ値から推定トラフ値を引いたΔトラフ値と、初回

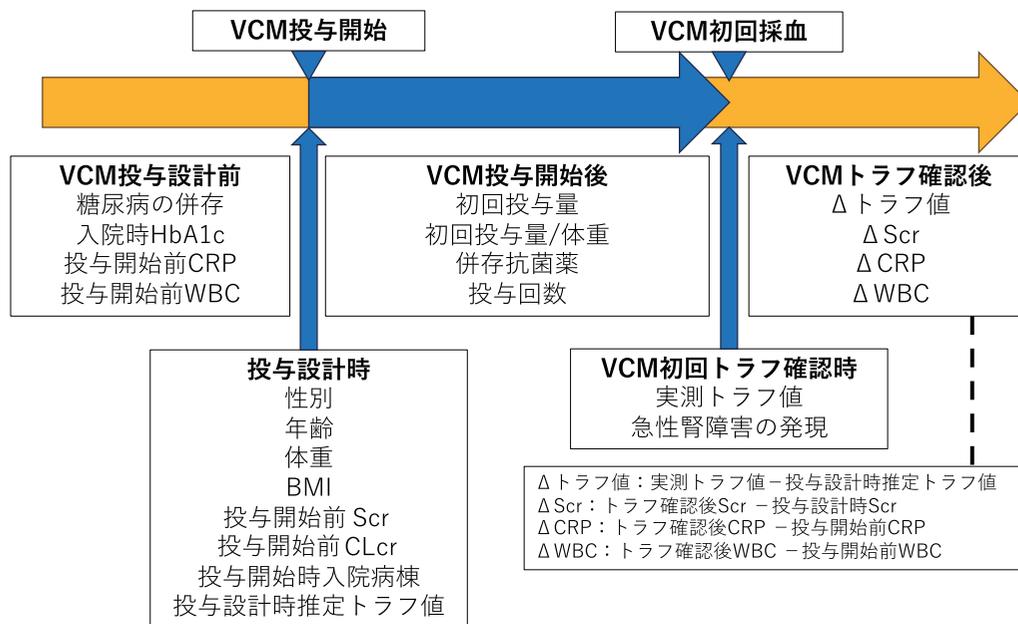


図1 調査項目と算出方法

トラフ値確認以降の血液検査値より得られたScr, CRP, WBCから投与開始前のScr, CRP, WBCを引いた Δ Scr, Δ CRP, Δ WBCを算出した。

体重は電子カルテ上で初回投与設計時に参照されたものとした。身長は投与前後の期間の値を参照し、記録のないものは身長およびBMIの調査から除した。投与開始時病棟の分類は救命救急センター（以下、救命）、ICU、それ以外の病棟は一般病棟と分類した。併用した抗菌薬の種類は初回投与設計からトラフ値確認までの投与期間中に一度でも使用した薬剤を参照した。糖尿病の併存の有無は入院時の記録を参照した。

急性腎障害の判定については「急性腎障害のためのKDIGO診療ガイドライン」⁴⁾を参照した。投与設計から初回トラフ値確認まで7日経過している症例はほとんどないため、「 Δ Scrが0.3 (mg/dL) 以上増加した場合、またはScrが投与設計時から初回トラフ値確認の間で1.5倍以上増加した場合」を急性腎障害と定義した。本調査では患者背景が多様であり、VCMが原因で急性腎障害となったかを判定するのは困難であったため、急性腎障害はすべて原因判定困難な急性腎障害とした。

3. 比較条件

調査対象を糖尿病併存の有無、体格、投与開始時病棟でそれぞれ分類、比較した。体格は日本肥満学会の基準に準拠し、BMIが18.5未満を痩せ群、18.5以上25.0未満を普通体重群、25.0以上を肥満群と分類した。

続いて一般病棟で投与開始となった症例に限定し、入院時HbA1cが ≥ 6.5 以上をHbA1c ≥ 6.5 以上群、 $6.5 < \text{HbA1c} < 6.5$ 未満をHbA1c < 6.5 未満群と分類し比較した。HbA1cの基準は糖尿病の臨床診断の指標⁵⁾を参照し定義した。入院時HbA1cは入院日、または入院日翌日の値を参照し、この2日間に測定していない症例は除した。入院時血糖は直前の食事内容など不明なため調査対象に含まなかった。

4. 解析方法

統計解析は2つの名義尺度の比較には χ^2 検定かフィッシャーの正確確率検定を、複数群間の差を見るためには差の検定を適用した。2群間の比較には事前に、Shapiro-Wilk検定で正規分布に従うかどうかを確認し、正規分布する場合はLevene検定で等分散性を確認し、その結果に応じて適切な検定を適用した。正規分布でない場合はMann-Whitneyの検定を適用した。3群間の比較においても同様に正規分布に従うか、正規分布する場合は等分散性を確認し、その結果に応じて適切な分散分析と多重比較法を適用した。使用した統計ソフトはR4.3.0 (CRAN)を使用した。すべての検定の有意水準は $p = 0.05$ とした。

III 結 果

対象期間のVCM使用症例として225例が抽出され、図2に示した症例142例を除外し、83例を調査対象とした。

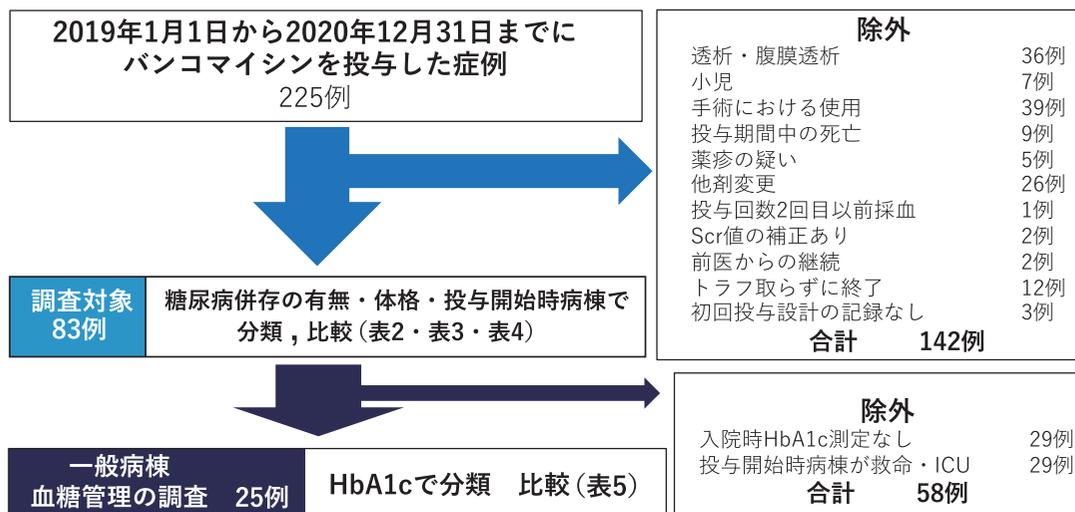


図2 調査対象症例

抽出された調査対象の症例情報を表1に示した。実測トラフ値は12.6 $\mu\text{g/mL}$ であり、初回投与設計時の推定トラフ値の17.8 $\mu\text{g/mL}$ より低くなり、 Δ トラフ値は-4.5 $\mu\text{g/mL}$ であった。投与開始前Scrは0.87mg/dL、投与開始前CLcrは53.7mg/mL、投与回数は4.0回であった。実測トラフ値測定までの期間で原因不明の急性腎障害が発現した症例は10例であった。糖尿病は併存あり33例、併存なし50例と併存なしのほうが多く、投与開始時病棟は救命23例、ICU16例、一般病棟44例であり、TAZ/PIPC併用は12例、その他抗菌薬併用は43例、併用抗菌薬なしは28例であった。

調査対象を入院時の糖尿病併存の有無で比較した結

果を表2に示した。併存あり群では Δ トラフ値が-1.90 $\mu\text{g/mL}$ であり、併存がない群の Δ トラフ値-5.05 $\mu\text{g/mL}$ と比べ、推定値と実測値の差が小さくなる傾向がみられた。また体重、BMI、初回投与量/体重、実測トラフ値に有意な差がみられた。このほか投与開始時の病棟を比較すると、救命とICU入院中に投与開始となった症例と一般病棟との間に偏りがあった。

調査対象をBMIによる分類で比較した結果を表3に示した。痩せ群13例、普通体重群43例、肥満群24例であった。身長不明のためBMI算出不能の症例は3例だった。体重、初回投与量、初回投与量/体重以外の項目に差は見られなかった。

表1 調査対象の症例情報

	男 (n=48)	女 (n=35)
年齢 (歳)	72.0 (64.0-78.0)	79.0 (64.0-85.0)
体重 (kg)	62.0 (54.6-70.3)	50.0 (43.5-62.2)
BMI (kg/m ²)	22.7 (20.0-25.9) ^{a)}	22.6 (18.9-25.7) ^{b)}
投与開始前Scr (mg/dL)	0.87 (0.68-1.14)	
投与開始前CLcr (mL/min)	53.7 (36.4-90.3)	
投与開始前CRP (mg/dL)	6.66 (1.57-15.97) ^{c)}	
投与開始前WBC (/ μL)	10120 (6910-13495)	
初回投与量 (mg)	1000 (1000-1500)	
初回投与量/体重 (mg/kg)	20.8 (17.6-24.7)	
投与回数 (回)	4.0 (3.0-5.0)	
投与設計時の推定トラフ値 ($\mu\text{g/mL}$)	17.8 (16.3-18.4)	
実測トラフ値 ($\mu\text{g/mL}$)	12.6 (9.3-17.2)	
Δ トラフ値 ($\mu\text{g/mL}$)	-4.5 (-9.1-0.4)	
Δ Scr (mg/dL)	-0.03 (-0.14-0.06) ^{d)}	
Δ WBC (/ μL)	-1010 (-4805-765) ^{d)}	
Δ CRP (mg/dL)	-0.94 (-4.03-1.52) ^{e)}	
急性腎障害の発現 (人)	10	
投与開始時病棟 (人) 救命/ICU/一般病棟	23/16/44	
併用抗菌薬 (人) TAZ/PIPC/その他/なし	12/43/28	
糖尿病の併存 (人) あり/なし	33/50	

数値は中央値(四分位範囲)で表記。a) 身長データなし2件を除した。b) 身長データなし1件を除した。c) 当該血液検査値データなし2件を除した。d) データなく算出不能、1件を除した。e) データなく算出不能、3件を除した。

表2 糖尿病の併存とVCMの血中濃度の調査

糖尿病の併存	併存あり (n=33)	併存なし (n=50)	p値
性別 男/女 (人)	22/11	26/24	0.185 _{A)}
年齢 (歳)	75.0 (65.0-79.0)	72.0 (62.3-84.8)	0.564 _{B)}
体重 (kg)	63.0 (54.0-70.2)	55.5 (45.0-63.2)	0.013 _{C)} *
BMI (kg/m ²)	23.7 (22.5-28.3) ^{a)}	21.4 (19.0-24.0) ^{b)}	0.001 _{D)} **
投与開始前Scr (mg/dL)	0.88 (0.71-1.32)	0.81 (0.63-1.06)	0.180 _{D)}
投与開始前CLcr (mL/min)	54.2 (36.3-79.0)	50.8 (36.7-98.7)	0.959 _{D)}
投与開始前CRP (mg/dL)	6.41 (2.35-20.18) ^{c)}	7.33 (1.50-15.0) ^{c)}	0.671 _{D)}
投与開始前WBC (/μL)	10270 (6580-13860)	9560 (7575-13125)	0.911 _{D)}
初回投与量 (mg)	1000 (1000-1500)	1000 (1000-1500)	0.793 _{D)}
初回投与量/体重 (mg/kg)	20.0 (14.3-22.7)	21.6 (18.3-25.0)	0.044 _{C)} *
投与回数 (回)	4.0 (3.0-5.0)	4.0 (3.0-5.0)	0.620 _{D)}
投与設計時の推定トラフ値 (μg/mL)	17.8 (16.4-18.4)	17.8 (16.0-18.4)	0.849 _{D)}
実測トラフ値 (μg/mL)	15.1 (10.8-19.7)	11.5 (8.2-15.8)	0.023 _{D)} *
Δトラフ値 (μg/mL)	-1.90 (-6.50-1.60)	-5.05 (-9.55-1.75)	0.048 _{D)} *
ΔScr (mg/dL)	-0.03 (-0.11-0.06)	-0.03 (-0.14-0.06) ^{d)}	0.905 _{D)}
ΔWBC (/μL)	-1620 (-5190-770)	-680 (-3080-750) ^{d)}	0.100 _{C)}
ΔCRP (mg/dL)	-0.99 (-4.59-0.86) ^{d)}	-0.87 (-4.02-2.40) ^{e)}	0.403 _{D)}
急性腎障害の発現 (人)	2	8	
投与開始時病棟割合 救命+ICU/一般病棟	0.303	0.560	0.021 _{A)} *
救命/ICU/一般病棟 (人)	4 / 6 / 23	19/10/21	
併用抗菌薬 TAZ/PIPC/その他/なし (人)	5 / 15 / 13	7 / 28 / 14	

数値は中央値(四分位範囲)で表記。a) 身長データなし1件を除した。b) 身長データなし2件を除した。
c) 当該検査値なし1件を除した。d) データなく算出不能, 1件を除した。e) データなく算出不能, 2件を除した。

* : p<0.05, ** : p<0.01

A) χ²検定, B) Welchの修正による2標本t検定, C) 2標本t検定, D) Mann-Whitneyの検定

表3 痩せ, 普通体重, 肥満とVCMの血中濃度の調査

	痩せ (n=13)	普通体重 (n=43)	肥満 (n=24)	p値
糖尿病の併存 あり/なし (人)	3 / 10	14 / 29	15 / 9	
性別 男/女 (人)	6 / 7	27 / 16	13 / 11	
年齢 (歳)	79.0 (75.0-84.0)	73.0 (64.5-86.0)	66.5 (61.8-76.5)	0.067 _{A)}
体重 (kg)	40.0 (39.7-45.0)	56.0 (50.0-62.0)	72.2 (65.8-78.4)	0.000 _{B)} 瘦普** 瘦肥** 普肥**
投与開始前Scr (mg/dL)	0.78 (0.57-0.93)	0.82 (0.71-1.08)	0.99 (0.73-1.24)	0.127 _{A)}
投与開始前CLcr (mL/min)	44.2 (33.6-62.4)	53.7 (36.3-74.6)	61.6 (45.4-116.9)	0.197 _{A)}
初回投与量 (mg)	1000 (1000-1000)	1000 (1000-1500)	1500 (1000-1500)	0.009 _{A)} 瘦肥**
初回投与量/体重 (mg/kg)	25.0 (22.2-25.6)	20.8 (18.2-24.7)	18.2 (14.2-20.3)	0.001 _{B)} 瘦普* 普肥* 瘦肥**
投与回数 (回)	4.0 (3.0-5.0)	4.0 (3.0-5.0)	3.5 (3.0-6.0)	0.986 _{A)}
投与設計時推定トラフ値 (μg/mL)	16.8 (15.1-18.0)	17.9 (16.6-18.4)	17.6 (15.9-18.1)	0.173 _{A)}
実測トラフ値 (μg/mL)	11.6 (8.1-16.5)	11.8 (9.3-17.6)	14.4 (11.3-18.8)	0.236 _{A)}
Δトラフ値 (μg/mL)	-4.70 (-9.10-1.70)	-5.10 (-9.35-0.35)	-2.20 (-6.20-2.68)	0.280 _{A)}
ΔScr (mg/dL)	-0.02 (-0.11-0.01)	-0.03 (-0.15-0.05)	-0.02 (-0.11-0.15) ^{a)}	0.758 _{A)}
投与開始時病棟 (人)				
救命/ICU/一般病棟	3 / 3 / 7	17 / 8 / 18	3 / 4 / 17	

数値は中央値(四分位範囲)で表記。a) データなく算出不能, 1件を除した。

瘦普* : 痩せ群と普通体重群でp<0.05, 普肥* : 普通体重群と肥満群でp<0.05

瘦普** : 痩せ群と普通体重群でp<0.01, 瘦肥** : 痩せ群と肥満群でp<0.01, 普肥** : 普通体重群と肥満群でp<0.01

A) : Kruskal-Wallis検定, B) : 1元配置分散分析

調査対象を投与開始時病棟による分類で比較した結果を表4に示した。投与開始時病棟は、救命23例、ICU16例、一般病棟44例であった。投与開始前CLcr、投与開始前WBC、投与設計時の推定トラフ値、実測トラフ値、Δトラフ値に群間の差が見られ

た。救命ではICU、一般病棟と比較し、実測トラフ値が低く、Δトラフ値が大きくなった。またICU群では投与開始前CLcrが低く、投与開始前WBCが高い傾向がみられた。

調査対象のうち、一般病棟で投与開始し入院時ま

表4 投与開始時病棟とVCMの血中濃度の調査

	救命 (n=23)	ICU (n=16)	一般病棟 (n=44)	p値
糖尿病の併存 あり/なし (人)	4 /19	6 /10	23/21	
年齢 (歳)	72.0 (63.0-84.0)	81.5 (70.8-86.3)	72.0 (63.8-78.3)	0.226 _{B)}
体重 (kg)	55.0 (46.5-64.0)	55.0 (40.2-62.3)	61.6 (51.4-70.1)	0.114 _{B)}
BMI (kg/m ²)	21.9 (20.2-23.2)	22.9 (20.4-24.7) ^{a)}	23.2 (19.6-27.5) ^{b)}	0.260 _{B)}
投与開始前Scr (mg/dL)	0.79 (0.67-1.06)	0.95 (0.83-1.71)	0.85 (0.64-1.10)	0.112 _{A)}
投与開始前CLcr (mL/min)	61.0 (38.1-80.4)	35.7 (29.7-48.4)	59.6 (43.8-115.6)	0.011 _{A)} I般**)
投与開始前CRP (mg/dL)	3.63 (1.19-14.7)	12.1 (8.67-18.9) ^{c)}	5.60 (1.55-14.2)	0.106 _{A)}
投与開始前WBC (/μL)	11020 (8510-13075)	14640 (10270-18665)	7815 (6328-11323)	0.001 _{B)} I般**)
初回投与量 (mg)	1000 (1000-1500)	1000 (1000-1062.5)	1225 (1000-1500)	0.192 _{A)}
初回投与量/体重 (mg/kg)	21.7 (18.2-24.1)	20.4 (16.5-25.0)	20.1 (18.1-24.0)	0.821 _{B)}
投与回数 (回)	4.0 (3.0-5.5)	3.0 (3.0-4.0)	4.0 (3.0-6.0)	0.219 _{A)}
投与設計時の推定トラフ値 (μg/mL)	18.3 (17.9-18.9)	18.1 (17.4-18.8)	16.7 (15.7-17.9)	0.010 _{A)} 救般*)
実測トラフ値 (μg/mL)	9.40 (7.95-14.0)	14.1 (10.5-16.9)	13.3 (11.4-19.1)	0.016 _{A)} 救I*) 救般*)
Δトラフ値 (μg/mL)	-9.10 (-10.3--3.70)	-4.15 (-7.83-1.53)	-2.70 (-6.10-1.53)	0.003 _{A)} 救I*) 救般**)
ΔScr (mg/dL)	-0.11 (-0.19-0.05)	-0.04 (-0.17-0.27)	-0.03 (-0.11-0.07) ^{d)}	0.418 _{A)}
ΔWBC (/μL)	-2100 (-4220-890)	-2740 (-5220-1575)	-680 (-4000-290) ^{d)}	0.595 _{B)}
ΔCRP (mg/dL)	-0.96 (-6.90-0.09)	-1.00 (-4.67-0.48) ^{e)}	-0.68 (-3.66-1.82) ^{d)}	0.646 _{A)}

数値は中央値(四分位範囲)で表記。a) 身長データなし1件を除した。b) 身長データなし2件を除した。c) 当該検査値なし2件を除した。d) データなく算出不能、1件を除した。e) データなく算出不能、2件を除した。

救I*) : 救命群とICU群でp<0.05, I般*) : ICU群と一般病棟群でp<0.05, 救般*) : 救命群と一般病棟群でp<0.05

救I**) : 救命群とICU群でp<0.01, 救般**) : 救命群と一般病棟群でp<0.01, I般**) : ICU群と一般病棟群でp<0.01

A) : Kruskal-Wallis検定, B) : 1元配置分散分析

たは入院直前にHbA1cを測定している症例に限定したのち、HbA1c6.5以上群とHbA1c6.5未満群で分類し比較した結果を表5に示した。先の調査対象83例において、一般病棟で投与開始となっており入院時にHbA1cを測定していた症例は25例であり、うち

HbA1c6.5以上群は16例、HbA1c6.5未満群は9例であった。HbA1c6.5以上群の実測トラフ値は高く、 Δ トラフ値はHbA1c6.5未満群より小さい傾向があった。その他項目に差は見られなかった。

表5 一般病棟のHbA1c \geq 6.5とVCMの血中濃度の調査

	HbA1c \geq 6.5 (n=16)	HbA1c<6.5 (n=9)	p値
性別 男/女 (人)	9/7	6/3	0.691 _{A)}
年齢 (歳)	67.0 (57.8-74.3)	75.0 (65.0-83.0)	0.182 _{B)}
体重 (kg)	65.0 (51.4-71.0)	65.0 (59.0-67.0)	0.525 _{B)}
BMI (kg/m ²)	25.6 (22.2-30.6) ^{a)}	22.9 (20.5-25.5) ^{a)}	0.211 _{B)}
投与開始前Scr (mg/dL)	0.79 (0.58-1.02)	0.98 (0.67-1.25)	0.580 _{B)}
投与開始前CLcr (mL/min)	76.7 (47.0-130.1)	45.5 (38.3-71.8)	0.167 _{B)}
初回投与量 (mg)	1150 (1000-1500)	1500 (1000-1500)	0.455 _{C)}
初回投与量/体重 (mg/kg)	20.2 (14.3-24.1)	22.2 (21.4-24.2)	0.321 _{B)}
投与回数 (回)	4.0 (3.0-5.0)	3.0 (3.0-4.0)	0.344 _{B)}
投与設計時の推定トラフ値 (μ g/mL)	17.4 (15.9-18.0)	17.9 (16.3-18.5)	0.350 _{C)}
実測トラフ値 (μ g/mL)	16.8 (12.7-22.4)	11.6 (10.8-12.8)	0.004 _{C)} **
Δ トラフ値 (μ g/mL)	-0.25 (-4.75-9.75)	-5.10 (-7.10--4.70)	0.003 _{C)} **
Δ Scr (mg/dL)	-0.02 (-0.10-0.09)	-0.07 (-0.18--0.03) ^{b)}	0.062 _{B)}
併用抗菌薬	1/6/9	1/6/2	
TAZ/PIPC/その他/なし (人)			

数値は中央値 (四分位範囲) で表記。a) 身長データなし1件を除した。b) データなく算出不能、1件を除した。

* : p<0.05, ** : p<0.01

A) フィッシャーの正確確率検定, B) 2標本t検定, C) Mann-Whitneyの検定

Ⅳ 考 察

今回、我々はVCMの初回投与設計事例を対象に糖尿病の併存、血糖管理がVCMの血中濃度に影響を及ぼすかを調査した。その結果、糖尿病併存がある症例でVCMの血中濃度が投与設計時の推測値と比較し高値となる傾向が示された。また一般病棟でVCM投与開始となった症例において、HbA1c6.5以上群でVCMの血中濃度が高値となる傾向が示唆された。糖尿病の併存のある群ではVCM血中濃度のほか、体重やBMI、投与開始時病棟に差や偏りがみられた。

体格がVCMの薬物動態に影響を与えるという報告は様々あり、特に肥満においては分布容積の変化により血中濃度が影響を受けることが知られている⁶⁾。そこで本調査においても体格による影響があったのかを検証するため、糖尿病併存の有無の区別をなくしBMIに基づいて痩せ、普通体重、肥満で比較を行った(表3)。しかしVCMのトラフ値には体格に依存した差が見られなかった。この理由としては本調査の肥満群の体重が中央値72.2kgと極度の肥満でなく、標準体重に近いことが原因と考えられる。よって、糖尿病併存時のVCMトラフ値の差は、体格による影響ではない別の因子による影響を受けていた可能性が考慮できる。

次に投与開始時の入院病棟について、救命で投与開始となった群は、一般病棟で投与開始となった群より投与設計時推定トラフ値が高めに設定されていたにも関わらず、実測トラフ値が低くなる傾向がみられた(表4)。過去の報告で炎症や感染による重症病態においては腎血流量の増加、糸球体ろ過量の増加などによる過大腎クリアランスが生じ、腎排泄型薬剤のクリアランスが増大することや、胸水や腹水の貯留、炎症性サイトカインによる血管透過性の亢進、分布容積の増大が起こることがいわれている⁷⁾。本調査においても救命・ICUで投与開始となった症例は重症病態で、これらの要因が寄与してVCMの血中濃度が低くなりやすく、投与開始時病棟の偏りが糖尿病併存時のVCMトラフ値の結果に影響を与えた可能性が考慮できる。

そこで我々はこれらの要因を低減する目的で、一般病棟での投与開始事例に着目した。また糖尿病の併存でなく、より客観的な数値指標である入院直前または入院時のHbA1cを基準にし、血糖管理状況の

影響を評価した。その結果HbA1c6.5以上群では体重や腎機能指標に差がなく、実測トラフ値が高くなる傾向がみられた(表5)。

VCMはインタビューフォーム⁸⁾において、水溶性薬物で代謝物は確認されておらず、点滴静注後72時間以内に90%以上が尿中未変化体として糸球体ろ過により排泄されると記載がある。よってVCMの血中濃度が高くなる背景に代謝の影響はなく、分布や排泄の影響、すなわち糸球体でのVCMのクリアランスの低下が生じているか、分布容積が小さくなっている、もしくは血中から組織への移行性に変化が生じVCMが血中に滞留している可能性などが考慮できる。

VCMのクリアランスについて、表2の糖尿病の併存での比較や、表5の一般病棟での血糖管理に関する比較で投与開始前の推算CLcrや投与期間中のScrに差はなかった。クレアチニンクリアランスとVCMのクリアランスは相関している⁹⁾ことから、両群のVCMの排泄速度に差はなかったと考えられる。糖尿病患者の血漿と組織間でのVCM薬剤移行性について、症例数は少ないがSkhirtladzeらは糖尿病患者のVCM組織濃度は非糖尿病患者よりも低く、血中から組織へのVCMの浸透が大幅に損なわれており、糖尿病に伴う毛細血管の密度と透過性の変化により間質腔への浸透が低下する可能性を報告している¹⁰⁾。本調査の糖尿病症例においても血管の物理的要因で、血中のVCMが組織に十分移行せず、結果として高い血中濃度となった可能性がある。

そのほか薬物の組織分布の程度は血漿タンパク質との結合の度合いによる影響も受けることが知られている¹¹⁾。VCMの血漿タンパク結合率は30%という報告⁸⁾があり高くはない一方で、VCMのタンパク結合率はアルブミンと相関がなかったが α 1酸性糖たんぱく質(Alpha 1 acid glycoprotein: 以下、AAG)値に相関があり、患者の血清中のAAG値の上昇がVCMの蛋白結合に有意な影響を及ぼしているという報告¹²⁾がある。また日本人の糖尿病予備軍症例でAAG値が上昇するという報告¹³⁾があり、本調査におけるHbA1c6.5以上群でも同様にAAGが上昇し、VCMの血漿タンパクに結合する割合が増加した可能性がある。ただし今回我々はAAGを測定しておらず、VCMと血漿タンパク質の関係は解明されていない部分が多いため、影響は不明である。

本調査の限界について、後ろ向き研究では情報収集

に限りがあり，併用薬の影響，入院前の服薬状況を考慮できていない点がある．またn数は少なく，投与设计時から初回トラフ値のVCM血中濃度確認までの短期間での調査となっており， Δ Scr, Δ WBC, Δ CRPに関しては投与期間をまたぐ2時点間で評価している．初回の血液検査とトラフ値確認後の血液検査の間隔が一貫した日数ではなく，その後の経過など長期的な影響は評価できていない．

V おわりに

今回，筆者らは糖尿病がVCMの薬物動態に影響を与える可能性を調査した．その背景に糖尿病の併存，特に血糖管理状況による潜在的な原因が影響している可能性を見出した．2022年にTDMガイドラインの改定がなされ，現在VCMはPAT (practical AUC-guided TDM for vancomycin) というソフトウェアを用い，トラフ値のみでなく薬物血中濃度-時間曲線下面積での投与设计が推奨されており，当院もこれに準じ投与设计手法を切り替えている．このPATによる投与设计もトラフガイド時と同様に肥満，重症症例など特定の背景がある症例において血中濃度の推定が困難となることが指摘されている．本調査でみられた糖尿病の併存や血糖管理状況も，AUCによる投与设计に影響を与える可能性がある．今後精査，解析し影響が確認できた場合は，そのような症例では投与设计開始後早期でのAUC評価や補正を行うなど臨床上の工夫をし，有効性と安全性の確保をはかっていきたい．

VI 利益相反

本論文に関して，開示すべき利益相反なし．

VII 引用文献

- 1) 日本化学療法学会，日本TDM学会抗菌薬TDMガイドライン作成委員会編「抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022 (Executive summary)」，東京：日本化学療法学会 2022；p10-32
- 2) Gawmahanil P, Chatharit P, Bunupuradah P, et al : Population pharmacokinetics analysis of vancomycin in critically ill patients. Thai Journal

of Pharmaceutical Sciences 2018；42：102-109

- 3) 厚生労働省：令和4年(2022)人口動態統計月報年計(概数)の概況 [Internet] . <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai22/index.html> [accessed 2023-10-07]
- 4) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International supplements* 2, 2012；p1-138.
- 5) 清野裕，南條輝志男，田嶋尚子，他：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告(国際標準化対応版)(解説)．*糖尿病* 2012；55：494
- 6) Grace E : Altered vancomycin pharmacokinetics in obese and morbidly obese patients : what we have learned over the past 30 years. *J Antimicrob Chemother* 2012；67：1305-10
- 7) Chen IH, Nicolau DP : Augmented Renal Clearance and How to Augment Antibiotic Dosing. *Antibiotics (Basel)* 2020；9：393
- 8) Meiji Seika ファルマ株式会社「バンコマイシン塩酸塩点滴静注用1.0g「MEEK」」医薬品インタビューフォーム第12版(2015年12月改訂)
- 9) Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH, et al : Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 1988；32：848-52
- 10) Skhirtladze K, Hutschala D, Fleck T, et al : Impaired target site penetration of vancomycin in diabetic patients following cardiac surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 2006；50：1372-75
- 11) 原島秀吉編：新薬剤学。「薬物のタンパク結合」 「正常時・病態時における薬物のタンパク結合」，東京：南江堂 2011
- 12) Morita K, Yamaji A : Changes in the serum protein binding of vancomycin in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection : the role of serum alpha 1-acid glycoprotein levels. *Ther Drug Monit* 1995；17：107-12
- 13) Tsuboi A, Kitaoka K, Yano M, et al : Higher circulating orosomucoid, an acute-phase protein, and reduced glucose-induced insulin secretion in middle-aged Japanese people with prediabe-

tes. BMJ Open Diabetes Res Care 2020 ; 8 :
e001392

Relationship between vancomycin dosing design and diabetes mellitus

Takashi YASUOKA, Atsuko HORIMOTO, Yuki KUMIHASHI, Seiji MORII

Department of Pharmacy, Japanese Red Cross Tokushima Hospital

Objectives

Vancomycin (VCM) is recommended for therapeutic drug monitoring because of its narrow therapeutic range, and we measure serum levels to ensure efficacy and safety. Pharmacists design dosages and propose dosing schedules to physicians at the Japanese Red Cross Tokushima Hospital. Several factors affect pharmacokinetics, including renal impairment, tazobactam/piperacillin combination, severe infections, obesity, and thinness. Diabetes mellitus has also been reported as a possible risk factor. In this study, we aimed to investigate whether the coexistence of diabetes mellitus and glycemic control affect serum VCM levels in patients receiving the first dose of VCM at our hospital.

Methods

In this retrospective study, the participants were VCM use cases initiated between January 1, 2019, and December 31, 2020, in which the pharmacist planned the first dose. The participants were compared by diabetes comorbidity, body size, and inpatient ward at the time of administration. In addition, we investigated whether poor glycemic control based on hemoglobinA1c affected the serum levels of VCM in cases where dosing was initiated in the general ward.

Results

Serum VCM levels were higher in patients with comorbid diabetes mellitus. In contrast, serum VCM levels were lower in patients who started treatment in the emergency department or intensive care unit. However, there was no difference according to the body mass index. In addition, serum VCM levels were higher in patients with glycemic control in the general ward.

Conclusions

We observed that the potential causes of pre-existing diabetes and glycemic control may affect the pharmacokinetics of VCM.

Keywords : Vancomycin, therapeutic drug monitoring, diabetes mellitus

Japanese Red Cross Tokushima Hospital medical journal 29 : 1-11, 2024
