

## 抗 MRSA 薬 TDM 解析システムにおけるパス導入と治療への影響 —院内全体としての適正使用への取り組み—

鈴木仁志<sup>\*1</sup>, 貴田岡節子<sup>2</sup>, 阿部達也<sup>3</sup>, 早川幸子<sup>1</sup>,  
木皿重樹<sup>1</sup>, 大山美和子<sup>1</sup>, 木村勝彦<sup>1</sup>  
東北厚生年金病院薬剤部<sup>1</sup>, 同小児科<sup>2</sup>, 同呼吸器内科<sup>3</sup>

### Introduction of Anti-MRSA Drug TDM Analysis Based on Clinical Pathway and its Influence on Treatment —Rationalizing Use of anti-MRSA Drugs in the Entire Hospital—

Hitoshi Suzuki<sup>\*1</sup>, Setsuko Kitaoka<sup>2</sup>, Tatsuya Abe<sup>3</sup>, Sachiko Hayakawa<sup>1</sup>,  
Shigeki Kisara<sup>1</sup>, Miwako Oyama<sup>1</sup> and Katsuhiko Kimura<sup>1</sup>

Department of Pharmacy<sup>1</sup>, Department of Pediatrics<sup>2</sup>, Department of Respiratory Medicine<sup>3</sup>,  
Tohoku Employees' Pension Welfare Hospital, Sendai

[ Received July 27, 2005 ]  
[ Accepted April 5, 2006 ]

A standardized system for the entire hospital is required for the rational use of anti-MRSA drugs, and all clinical staff should have a common understanding of it. With this in mind, we introduced a clinical pathway (CP) for anti-MRSA drug TDM analysis, aiming at both standardization and efficiency improvement throughout our hospital. Under the standardized system, initial dosages were set for all anti-MRSA drugs and for all the patients to whom they are administered. Then, after the system had been introduced, we evaluated its influence on treatment efficiency.

The number of requests for initial dosage setting submitted before prescription was only 2.5% without the CP (TDM group) but this increased to 35.0% after the introduction of the CP (TDM-PATH group). Further, mistakes in the timing of blood sampling decreased from 9 cases in the TDM group to 6 cases in the TDM-PATH group and the rate of applying initial dosage settings increased from 10.0% in the TDM group to 22.5% in the TDM-PATH group. In addition, the rate of conducting TDM analysis after setting the initial dosage increased from 55.0% in the TDM group to 72.5% in the TDM-PATH group. There was no instance of not setting initial dosages in the TDM-PATH group. In the first blood sampling, the standard blood concentration for the TDM group was established at 77.3% and at 82.8% for the TDM-PATH group. In the evaluation of the therapeutic effect, the efficiency was 43.5% in the Non-TDM group, 80.0% in the TDM group, and 75.8% in the TDM-PATH group showing a significant improvement both in the TDM group ( $p < 0.01$ ) and in the TDM-PATH group ( $p < 0.001$ ) ( $\chi^2$ -test).

**Key words** — anti-MRSA drugs, TDM, initial dosage setting, clinical pathway, vancomycin

### 緒 言

現在、MRSA の薬物治療において抗 MRSA 薬適正使用のための使用制限や TDM 解析が行われているが、バンコマイシン (vancomycin ; VCM) 耐性腸球菌 (vancomycin resistant enterococci ; VRE)<sup>①</sup>, VCM 低感受性黄色ブドウ球菌 (vancomycin-intermediate Staphylococcus aure-

eus ; VISA)<sup>②,③</sup> そして BIVR ( $\beta$ -lactam antibiotics inducible VCM-resistant MRSA ; BIVR)<sup>④</sup>などの耐性菌発現に関する報告が相次いでいることから、院内感染対策においては徹底した使用管理の強化が必要であると考えられる。このような現状への取り組みとして抗 MRSA 薬の適正使用には院内全体としての対応が必要であり、すべての医療スタッフが共通した認識を持ち、統一化されたシステムが要求される。しかし、各施設において薬剤適正使

\* 宮城県仙台市宮城野区福室一丁目12番1号；12-1, Fukumuro-1-chome, Miyagino-ku, Sendai-shi, Miyagi, 983-8521 Japan

用のための報告書の提出や TDM 解析などが行われているが、その組織・管理体制はまだ十分な状況とはいえない。当院薬剤部では2002年2月より、抗 MRSA 薬の適正使用を目的として院内感染対策委員会を介し、「抗 MRSA 薬使用報告書」(使用報告書)の作成および提出の義務化を行った。使用報告書の内容は CDC(Centers for Disease Control and Prevention : CDC) ガイドライン<sup>5)</sup>を基に、基礎疾患名、感染症名、使用目的、細菌検査結果(分離菌・検体の種類・感受性結果)、患者症状(発熱・白血球数・血小板数・CRP・その他)、そして使用する抗 MRSA 薬の種類などを適正使用のための記載項目とした。さらに不適切な使用防止のために、コロニゼーションの除菌、消化管除菌のための静注投与、局所投与、洗浄、予防投与などの不適正使用例を列記した。また、同年9月からは VCM 注において全投与患者を対象に、初期投与設定を前提とした VCM-TDM 解析システムを確立し、使用報告書に初期投与設定用の患者データ記入欄(年齢・体重・性別・SCr 値)を設定し、薬剤投与開始前に提出することを原則とした。薬剤部では初期投与設定後、医師へのコンサルテーション、看護師に VCM 採血時刻記録表(点滴・採血の方法、時間を記載した記録表)<sup>6)</sup>を基に、採血時間ならびに臨床検査部への提出な

どについて説明を行った。臨床検査部で血中濃度測定後、VCM 採血時刻記録表および測定結果が薬剤部へ提出されることで TDM 解析用データの収集が可能となるシステムとした。また、定例の院内感染対策委員会(月 1 回)において、全投与患者の症例報告および適正使用に関する評価を行った。しかし、薬剤の適正使用においては、全抗 MRSA 薬において全投与患者を対象とした院内全体としての取り組みが必要であることや、システムに関する認識不足などによる初期投与設定の遅れ、点滴・採血過誤などが認められたことから、2004 年 2 月より TDM 解析システムにクリニカルパス(パス)の導入を行った。本研究ではパス導入後のシステムの運用方法、およびその有用性について評価を行ったので報告する。

方 法

## I. 抗 MRSA 薬 TDM 解析パス表作成とパス導入後の TDM 解析システム

2004年2月よりクリニカルパス実行委員会を介し、「抗MRSA薬TDM解析パス表」(TDM解析パス表)(Fig. 1)の作成を行い、使用報告書、注射処方せんとともに全病棟に常備し、パス運用を義務化した。TDM解

Fig. 1. 抗 MRSA 薬 TDM 解析パス表

解析パス表は全抗 MRSA 薬に対応可能であり、使用報告書の提出時期、初期投与設定など薬剤部の業務もあわせて示し、業務過程の明確化や運用の効率化を図った。また、TDM 解析パス表は点滴・採血時刻記録表を兼ねていることから、看護師に VCM 注採血時刻記録表に代わり TDM 解析パス表を用いて説明を行い、臨床検査部より血中濃度測定結果および TDM 解析パス表が薬剤部へ搬送されることで、解析用の情報収集がすべて可能となるシステムとした(Fig. 2)。

## 2. 初期投与設定・TDM 解析

初期投与設定は原則として、注射処方せん提出前に使用報告書の患者データを基に行い、医師へ投与量・間隔などについて推奨するものであるが、すでに医師の判断により投与が開始されていた場合においても投与設定を行った。本研究では、薬剤投与開始前後に関わらず、使用報告書を基に最初に薬剤部で行われた投与設定を初期投与設定とした。初期投与設定および血中濃度の解析は、VCMにおいては VCM 解析ソフト VCM-TDM Ver. 2.01(塩野義製薬株), TEIC では TEIC-TDM 解析支援ソフトウェア Ver. 1 (アステラス製薬株), ABK はハベカシン TDM 解析ソフト Ver. 1.0(明治製薬株)を用いた。各薬剤の初期投与設定においては、「初期投与計画報告書」の作成、血中濃度測定後には TDM 解析により「血中濃度解析報告書」を作成し、医師へ推奨投与量・投与間隔などについて報告した。血中濃度測定は、VCMにおいては臨床検査部にて測定し、TEIC, ABK では外

部委託により測定を行うものとした。また、VCM の血中濃度適正範囲については、パス導入前では添付文書に基づきピーク値: 25–40 μg/mL, ローフ値: <10 μg/mL, パス導入後においては、最近の報告<sup>7–9)</sup>に基づきローフ値: 5–15 μg/mL として情報提供を行った。

## 3. 抗 MRSA 薬 TDM 解析パス導入による適正使用および治療効果に関する評価

薬剤の使用件数ならびに適正使用に関する評価は、2002年2月から2004年7月までの期間において、使用報告書の総提出件数ならびに感染症名、使用目的、細菌検査結果、患者症状から評価した。

TDM 解析へのパス導入による有用性については、パス導入前を TDM 群(2003年2月–2004年1月), 導入後を TDM-PATH 群(2004年2月–同年7月)の2群において、使用報告書提出時期、記載方法、採血時間などに関する運用上の過誤、また、初期投与設定・TDM 解析の実施数そして血中濃度測定回数(血中濃度が前述の適正範囲外となり再測定した場合の測定回数)について、VCM 投与患者を対象に、各40症例において件数を基に評価した。また、初期投与設定・TDM 解析の実施率においては、初期投与設定もしくは TDM 解析まで行われたものを実施、それ以外を未実施とし、実施率はそれらの対象となった症例数に対する実施数の割合で示した。

初期投与設定・TDM 解析による治療に対する影響についての評価は、2002年2月より2004年7月までの期間に VCM を投与された患者(Table 1)を対象に、TDM 解

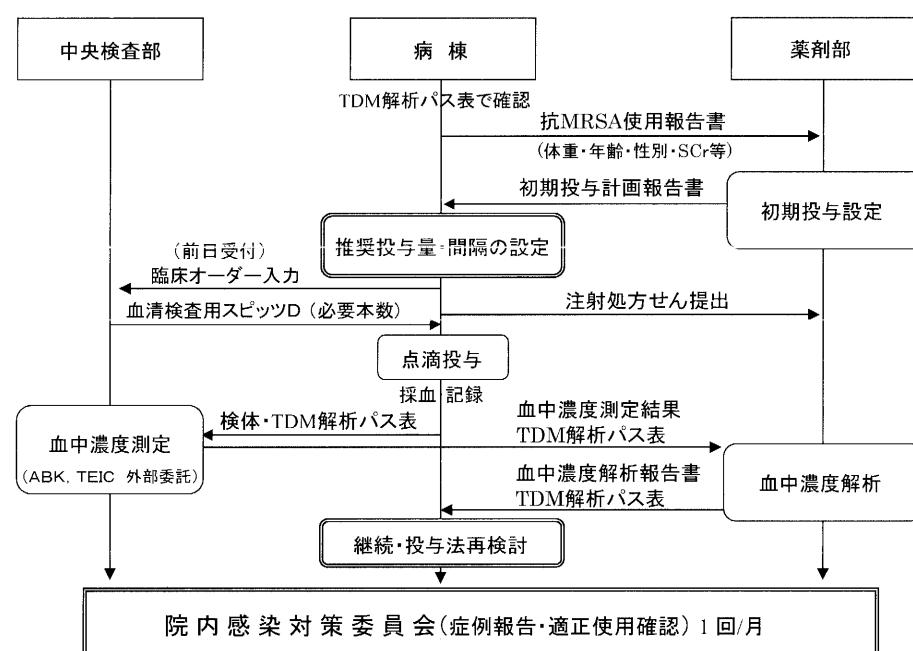


Fig. 2. 抗 MRSA 薬 TDM 解析パスフローチャート

析開始前の使用報告書提出のみの期間を Non-TDM 群(2002年2月—同年7月), 初期投与設定・TDM 解析システム開始後を TDM 群(2003年2月—同年7月), そして TDM 解析パス導入後を TDM-PATH 群(2004年2月—同年7月)の3群に分けて行った。初期投与設定・TDM 解析による治療効果への影響を検討した。すなわち前報<sup>11,12)</sup>に準じ、喀痰およびその他の検出部位において細菌培養検査で MRSA が検出されなければ陰性化、CRP 値が陰性化もしくは50%以下に低下した場合に炎症の改善と判定し、MRSA が陰性化もしくは炎症が改善した例を有効、それ以外を無効とした。有効率は、それらの対象となった症例数に対する有効数の割合で示した。副作用発現に関する評価では、腎機能への影響として薬剤投与前と終了時の SCr 値0.5mg/dL 以上の上昇を腎毒性の発現<sup>12)</sup>とした。また、薬剤投与開始時および終了時に、検査が行われていない症例はすべて対象外とした。なお、本研究は東北厚生年金病院倫理委員会の承認を得て実施した。

#### 4. 統計処理

パス導入後の有用性および治療効果の判定には  $\chi^2$ -検定を用いて解析し、危険率5%未満のとき、その差を統計上有意であると判断した。

## 結果

### I. 抗 MRSA 薬使用件数と適正使用

使用報告書の総提出件数167件中、各抗 MRSA 薬の使用件数は、VCM131件、TEIC24件そして ABK12件であり、VCM は使用件数全体の78.4%を占めた。そのうち VCM による心内膜炎に対する予防投与、また人工物や装置移植または置換術における予防投与は、TDM 群で

は4例(20%)、TDM-PATH群では2例(5.0%)であった。

抗 MRSA 薬投与対象患者への薬剤の適正使用について評価した結果、不適切と考えられる投与は Non-TDM 群で3例認められたが、TDM 群、TDM-PATH 群ではともに認められなかった。

### 2. 抗 MRSA 薬 TDM 解析パス導入による有用性の評価

使用報告書の提出時期に関する評価では、使用報告書が注射処方せんと同時または後(医師の判断による投与量・間隔での投与開始予定または開始後)に提出される割合は、TDM 群の70.0%, 27.5%から TDM-PATH 群の47.5%, 17.5%に減少し、注射処方せん提出前に使用報告書が提出される割合は、TDM 群2.5%から TDM-PATH 群35.0%( $p<0.0001$ )と大幅な増加が認められた(Table 2)。

使用報告書の記載では、TDM 群32件、TDM-PATH 群11件( $p<0.0001$ )とパス導入後、記載不備に著しい減少が認められた。

点滴、採血に関する過誤においては、TDM 群の過誤総件数9件から TDM-PATH 群6件と減少したが、有意差は認められなかった。そのうち採血時間に関する過誤は、TDM 群で5件、TDM-PATH 群では3件となつたが、点滴終了1時間後のピーク値の採血を点滴直後に行う過誤がともに1件ずつ認められた。

TDM 解析の実施率においては、初期投与設定まで行われたものが TDM 群10.0%から TDM-PATH 群22.5%，初期投与設定後 TDM 解析まで行われたものは、TDM 群55.0%から TDM-PATH 群72.5%( $p<0.05$ )と向上が示され、パス導入後、予防投与を除くと未実施例は認められなかった(Table 3)。

すでに使用報告書提出前に、医師の判断による投与方法にて使用されていた症例に対する初期投与設定では、

Table 1. 患者背景

	年齢 [歳]	体重 [kg]	性別 [M/F]
Non-TDM 群	54- 86 (69.9±21.1)	31.6- 82.0 (53.8±13.4)	21/ 6
TDM 群	23- 88 (67.5±17.5)	37.0- 65.0 (52.0±7.4)	14/ 6
TDM-PATH 群	0.4- 91 (65.0±21.0)	6.1- 70.0 (47.3±13.5)	23/17
	SCr [mg/dl]	CLCr [ml/min] *	
Non-TDM 群	0.2- 5.4 (1.1±1.2)	5.3- 163.8 (68.8±34.7)	
TDM 群	0.2- 3.0 (0.7±0.6)	22.9- 240.3 (93.0±52.5)	
TDM-PATH 群	1.0- 5.5 (1.0±1.0)	11.0- 135.6 (70.0±34.9)	

\* CLCr: Cockcroft-Gaultの推定式より算出<sup>10)</sup>

Non-TDM 群 : (mean±S.D.), n = 27

TDM 群 : (mean±S.D.), n = 20

TDM-PATH 群 : (mean±S.D.), n = 40

Table 2. パス導入前後における報告書提出時期の比較

抗MRSA薬使用報告書提出時期	TDM 群(%) (n=40)	TDM-PATH 群(%) (n=40)
注射処方せん提出前	1 (2.5)	14 (35.0)*
注射処方せん同時提出	28 (70.0)	19 (47.5)
注射処方せん提出後	11 (27.5)	7 (17.5)

<sup>\*</sup> p<0.0001,  $\chi^2$ -test

Table 3. 初期投与設定およびTDM 解析実施症例数の比較

記載項目	TDM 群(%)	TDM-PATH 群(%)
初期投与設定	4 (10.0)	9 (22.5)
TDM 解析	22 (55.0)	29 (72.5)
未実施	5 (12.5)	0
予防投与	8 (20.0)	2 (5.0)
腎透析	1 (2.5)	0

p<0.05,  $\chi^2$ -test

Table 4. 初期投与設定後の血中濃度測定回数

	TDM 群 (%)	TDM-PATH 群 (%)
血中濃度測定回数 (患者一人当たり)	初回測定 [1回目] 17 (77.3) 24 (82.8)	
	再測定 [2回目] 5 (22.7) 5 (17.2)	

両群ともに全症例が薬剤部からの推奨投与量・間隔に変更された。

初期投与設定後、1回目の血中濃度測定(ピーク値、トラフ値各1回)で適正濃度範囲内に入った投与患者割合は、TDM 群では77.3%，TDM-PATH 群では82.8%であり有意差は認められなかったが、TDM-PATH 群において再測定の割合は減少した(Table 4)。また、それ以外の症例においてはTDM 群、TDM-PATH 群とともに2回目ですべて適正範囲内となった。

### 3. CRP 値および細菌培養検査による治療効果に関する評価

Non-TDM 群、TDM 群そしてTDM-PATH 群における投与終了時のCRP 値の陰性化率または50%陰性化率は、Non-TDM 群22.7% [5/22]に対し、TDM 群60.0% [9/15]、TDM-PATH 群50.0% [16/32]となり、TDM 開始後有意な改善が認められた(p<0.01, p<0.02)。また、MRSA 陰性化率においては、Non-TDM 群の31.3% [5/16]からTDM 群66.7% [8/12]、TDM-PATH 群56.5%

[13/23]へと陰性化率の増加が認められたが、有意差は認められなかった。しかし有効率は、Non-TDM 群43.5%，TDM 群80.0%，TDM-PATH 群75.8%となり、TDM 開始後は有意な改善が示された(p<0.01, p<0.001) (Table 5)。

### 4. 腎機能への影響

腎機能への影響としてSCr 値0.5mg/dL 以上の上昇が認められた症例は、Non-TDM 群においては28例中3例であったが、TDM 群、TDM-PATH 群では各1例ずつ(TDM 群: 1/15, TDM-PATH 群: 1/28)認められ、TDM 開始前後の症例数の割合では、TDM 開始前10.7%，開始後4.7%となった。TDM 開始後にSCr 値が上昇した症例の血中濃度は、TDM 群では採血まで至らなかつたが、TDM-PATH 群の症例ではピーク値25.8 $\mu$ g/mL、トラフ値9.2 $\mu$ g/mL であった。

Table 5. 治療効果に関する評価

	CRP値の陰性化率 または50%陰性化率	細菌培養検査による MRSA陰性化率	有効率
Non-TDM群 (%)	22.7 (n=22)	31.3 (n=16)	43.5 (n=23)
TDM 群 (%)	60.0 (n=15)*	66.7 (n=12)	80.0 (n=15)*
TDM-PATH 群 (%)	50.0 (n=32)**	56.5 (n=23)	75.8 (n=33)***

\*p<0.01, \*\*p<0.02, \*\*\*p<0.001,  $\chi^2$ -test

## 考 察

### 1. 抗 MRSA 薬 TDM 解析パス導入による有用性の評価

当院において使用報告書の提出遅れは、初期投与設定やTDM解析の遅れに繋がり、結果的に耐性菌増加防止など適正使用の面から好ましくない。今回の使用報告書の提出時期に関する評価では、TDM解析パス導入後、注射処方せん提出前に使用報告書を提出し、初期投与設定を依頼するケースが増加した。これは従来のVCM採血時刻記録表によるシステムと比較し、TDM解析パス表にて業務全体の流れが明確化および標準化され、使用報告書の提出時期が改善されたものと考えられる。また、休日や時間外など緊急で投与を開始する場合などは完全な運用に至らないが、注射処方せんと同時期に提出されたものにおいては、早急に投与設定を行うことから初期からの投与が可能な場合が多く、通常とほぼ同様な運用が行えている。しかし、処方せん提出後の使用報告書提出例が未だに17.5%存在することから、今後の工夫が必要であるといえる。このようなシステムの改善においては、院内感染対策に関する院内全体または病棟単位などでの勉強会や説明会を充実させ、抗MRSA薬やTDMに関する理解を深めてもらう必要があると考えている。また、初期投与設定が以前より早期に行えたことは、血中濃度測定回数の減少やTDM解析の実施率増加に繋がり、耐性菌増加防止へも影響を与える可能性が示唆される。

今回使用報告書の記載不備の大幅な減少が認められたが、これはパス導入による直接的な影響ではなく、院内全体でシステム化されたことによる業務の浸透が影響を与えた可能性が示唆される。業務上の過誤については、パス導入前に比較的多く認められていた採血時間に関する過誤が減少傾向にあったが、VCM点滴終了後の採血時間には改善が認められず、TDM解析パス表の記載方法および看護師への指導方法について検討する必要があると考えられた。

TDM群およびTDM-PATH群における実施率の比較では、TDM-PATH群において初期投与設定の未実施は認められず、全患者に対する投与設定の実施が可能と

なった。また、TDM解析まで行えなかった症例においては、死亡などによる採血不可例を除くと2例となり、95%のTDM解析実施率であった。当院でのTDM解析システムやパス作成は、各委員会を介し構築しており、委員会を通じての業務構築が院内での認識の向上に繋がった可能性が示唆される。

血中濃度測定回数に関する評価では、初回で適正濃度範囲内に入った患者の割合は、TDM群77.3%，TDM-PATH群82.8%であり、再測定の減少傾向が認められた。最近の報告では、血中濃度のピーク値の測定を省略することで患者1人当たりの平均血中濃度測定回数を6回から4.4回に減少させており<sup>13)</sup>、本研究の結果ではピーク値、トラフ値あわせて4回の測定すべて終了していることから、全患者への初期投与設定により患者負担の軽減や経済効果への影響が認められたと考えられる。

### 2. CRP値および細菌培養検査による治療効果に関する評価

薬剤投与終了時のCRP値陰性化率または50%陰性化率の比較において、Non-TDM群と比較しTDM群、TDM-PATH群とともに有意な改善( $p<0.01$ ,  $p<0.02$ )が示されたが、MRSA陰性化率ではNon-TDM群とTDM群およびTDM-PATH群に有意差は認められなかった。しかし有効率は、Non-TDM群43.5%からTDM群80.0%，TDM-PATH群75.8%( $p<0.01$ ,  $p<0.001$ )とTDM開始後の両群において改善が示され、他の報告<sup>14)</sup>とも近似する結果を示した。今回の結果より全投与患者を対象とした初期投与設定、TDM解析により、TDM群、TDM-PATH群とともに治療効果の向上が認められその有用性が示されたが、TDM-PATH群においてTDM群を上回る結果は得られず、薬剤の使用経過に伴う耐性菌増加の可能性も推察された。

### 3. 腎機能への影響

現在、薬剤部ではTDM解析時に患者の臨床検査データを参照し、炎症所見や副作用の確認を行い、医師に臨床症状を直接確認し、血中濃度と併せて投与量および間隔を決定している。また、投与終了までの継続的な臨床

検査データの確認により、副作用チェックなども合わせて行っている。VCMによる腎機能障害の発現については、トラフ値が $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上において発現する可能性<sup>7,15,16)</sup>が指摘されているが、薬剤の有効性に関する報告<sup>7-9)</sup>では、トラフ値 $5\sim15\mu\text{g}/\text{mL}$ での有用性が示されている。本研究におけるTDM-PATH群での症例の結果では、適正範囲内において腎機能への影響が認められていることから、今後は、患者毎の検査値、臨床症状などの経過観察により個別的な対応を行い、データとして集積し血中濃度の適正範囲や副作用発現に関する評価を行う必要があると考えられた。

### まとめ

本システム導入により抗MRSA薬の適正使用が行え、院内全体としての業務構築が可能となった。また、システムの浸透により使用報告書提出時期が改善し、初期投与設定の依頼は増加傾向にあり、業務の標準化、効率化にも繋がった。最近の抗MRSA薬TDM解析の導入に関する報告<sup>13,17)</sup>では、薬剤投与開始早期でのTDM実施の必要性が述べられており、今回のパス導入では結果として患者への適正使用、安全確保、採血に伴う侵襲軽減などにおいて有用性が示された。しかし、治療効果における評価では、耐性菌増加の可能性も考えられ、院内における細菌分離状況との比較、検討をあわせて行う必要があると考えられた。また、パス導入により運用上のほとんどの評価項目において改善が認められたが、一部採血に関する過誤の減少が認められず、この過誤を改善するための運用方法見直しも検討する必要があると考えている。今後は、本システムに加え他の抗生素の適正使用においてもエビデンスに基づく投与理論などを基に、総合的な抗菌薬適正使用システムの構築ならびに院内ガイドライン改訂の必要性があると考えている。

### 引用文献

- 1) A.H.C. Uttley, C.H. Collins, J. Naidoo, R.C. George, Vancomycin-resistant Enterococci, *Lancet*, JAN, 2/9, 57-58 (1988).
- 2) K. Hiramatsu, N. Aritaka, H. Hanaki, S. Kawasaki, Y. Hosoda, S. Hori, Y. Fukuchi, I. Kobayashi, Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin, *Lancet*, **350**, 1670-1673 (1997).
- 3) 黒田誠、平松啓一、多剤耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)のバンコマイシン耐性機構、蛋白質核酸

酵素, **45**, 1329-1338 (2000).

- 4) H. Hanaki, Y. Inaba, K. Sasaki, K. Hiramatsu, A novel method of detecting *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin (hetero-VRSA), *J. J. Antibiot.*, **51**, 521-530 (1998).
- 5) Centers for Disease Control and Prevention : Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance ; MMWR, **44** (No. RR-12) 1-13 (1994).
- 6) 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).
- 7) S. Shalansky, Rationalization of vancomycin serum concentration monitoring, *Can. J. Hosp. Pharm.*, **48**, 17-24 (1995).
- 8) 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).
- 9) A.P. MacGowan, Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring of glycopeptides, *Ther. Drug. Monit.*, **20**, 473-477 (1998).
- 10) D.W. Cockcroft, and M.H. Gault, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, *Nephron*, **16**, 31-41 (1976).
- 11) 松野恒夫、志村恵美、伊藤巧治、韓秀妃、水谷義勝、藤井広久、石津谷修、高橋正明、岡野善郎、嶋赳人、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).
- 12) 松野恒夫、鈴木成二、河井重明、韓秀妃、水谷義勝、藤井広久、高橋正明、アルベカシン(ABK)の有効な投与法—2—、TDM研究, **15**, 309-313 (1998).
- 13) 奥田敏勝、阿曾沼和代、板野雅子、高尾正義、木邑道夫、MRSA感染症治療薬のTDM業務(第2報)—治療開始後の早期TDMの有用性—、日本病院薬剤師会雑誌, **40**, 1153-1156 (2004).
- 14) 五十嵐正博、中谷龍王、林昌洋、中田紘一郎、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).
- 15) M.J. Rybak, L.M. Albrecht, S.C. Boike, P.H. Chandrasekar, Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside, *J. Antimicrob. Chemother.*, **25**, 679-687 (1990).
- 16) M.A. Cimino, C. Rotstein, R.L. Slaughter, L.J. Emrich, Relationship of serum antibiotic concentrations to nephrotoxicity in cancer patients receiving concurrent aminoglycoside and vancomycin therapy, *Am. J. Med.*, **83**, 1091-1097 (1987).
- 17) 奥田敏勝、板野雅子、阿曾沼和代、荻田展代、高尾正義、木邑道夫、MRSA感染症治療薬のTDM業務—現状と今後の展望—、日本病院薬剤師会雑誌, **40**, 553-556 (2004).