

## 【原著・臨床】

## Vancomycin の有効性、安全性に關与する要因の統計解析

尾熊 隆嘉<sup>1)</sup>・矢野 義孝<sup>1)</sup>・財前 政美<sup>2)</sup>・牡丹 義弘<sup>2)</sup>・伊賀 立二<sup>3)</sup>  
全田 浩<sup>4)</sup>・奥村 勝彦<sup>5)</sup>・安原 眞人<sup>6)</sup>・堀 了平<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup> 塩野義製薬新薬研究所\*

<sup>2)</sup> 塩野義製薬解析センター

<sup>3)</sup> 東京大学医学部付属病院薬剤部

<sup>4)</sup> 信州大学医学部付属病院薬剤部

<sup>5)</sup> 神戸大学医学部付属病院薬剤部

<sup>6)</sup> 東京医科歯科大学医学部付属病院薬剤部

<sup>7)</sup> 近畿大学薬学総合研究所

(平成 9 年 7 月 7 日受付・平成 9 年 10 月 21 日受理)

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症の治療時におけるバンコマイシンの有効性、安全性に關与する要因を統計的に検討する目的で、Therapeutic Drug Monitoring の対象となった患者の背景、病態、投薬履歴、血漿中濃度等の要因と、有効性、安全性の臨床評価のデータを集積した。有効性としては効果の有無を、安全性としては副作用として比較的報告例数の多かった腎機能、肝機能を対象とし、その検査値異常の発現を採用した。患者背景、病態、治療履歴、体内動態の各要因について、さらに項目ごとに有効性、安全性との関連性を直接確率計算法、ロジスティック回帰分析法にて検討した。有効性に関しては高齢患者におけるアミノグリコシドの先行投与が有効率の向上に対し、有意な関連性を示した。安全性に関しては肝機能、腎機能の検査値異常発現率に対する 1 日投与量の関連性が強いことが示された。特に、高齢患者においては血清クレアチニン値、重症度、総ビリルビン濃度が影響要因になることが明らかとなった。さらに、腎機能異常値発現率の影響要因となることが示されたトラフ濃度とその発現率についてノンパラメトリックな 2 値回帰分析により解析したところ、アミノグリコシドとの併用により発現率が高くなることが示されたが、いずれの場合においてもトラフ濃度を 10  $\mu\text{g/ml}$  以下にコントロールすることにより、発現率を 15%以下に抑制できることが示された。バンコマイシンの適正使用を推進するうえで、今回の検討において有効性、安全性に關与する要因を明らかにできたことは意義深いものと考えられるが、今回の検討によって、必ずしも十分な結論が得られたとは言い難く、今後さらに臨床データを蓄積し、より精度の高い検討をする必要があると思われる。

**Key words:** MRSA, TDM, vancomycin, 臨床評価, 要因解析

塩酸バンコマイシン（以下 VCM と略す）は好気性および嫌気性のグラム陽性菌に対し強い抗菌力を示す<sup>1)</sup> グリコペプチド系抗生物質である。日本においては 1981 年骨髓移植時の消化管内殺菌を適応症として経口用 VCM 散が発売され、1986 年にクロストリジウムディフィシルによる偽膜性大腸炎に適応が拡大された。その間に、MRSA 感染症が医療上大きな問題となり、1991 年注射用 VCM が MRSA 感染症治療薬として承認され、わが国においても汎用されるに至った。しかしながら、優れた治療効果の反面、腎障害<sup>2-5)</sup>、red neck 症候群<sup>2,3,6)</sup> などの副作用が報告されており、その使用に際しては慎重に投与することが強調され、Therapeutic Drug Monitoring (TDM) の対象とされている。VCM の

TDM の目安として、点滴終了 1~2 時間後の血中濃度が 25~40  $\mu\text{g/ml}$  を超えず、最低血中濃度が 10  $\mu\text{g/ml}$  を超えないことが望ましいとされている<sup>3,7,8)</sup>。しかしながら、これらのデータは外国での実績にもとづいて提案されたものであり、日本人におけるデータをもとにしたものではない。今回、我々はバンコマイシン TDM 研究会（以後 VCM・TDM 研究会と略す）を全国規模で組織し、血中濃度、有効性、安全性をモニターし、VCM の体内動態に関しては血中濃度の母集団解析を行い、日本人としての母集団パラメータを推定し、すでに報告した<sup>9)</sup>。本研究ではこれらの母集団パラメータを用いて症例ごとに Bayesian 解析を行い、血中濃度推移をシミュレートし、体内動態の要因を推定すると共にその他治療

に関与すると思われる要因と VCM の有効性、安全性との関連性を統計的に解析することを目的とした。

## I. 方 法

### 1. 臨床データの収集

臨床データを幅広く収集するため Table 1 に示す施設からなる VCM・TDM 研究会を全国規模で組織し、VCM が投与された MRSA 患者のうち TDM の対象になって測定された血中濃度および主治医の判定による有効性、安全性評価、さらに臨床検査値を収集した。患者背景における重症度は主治医により軽症、中等症、重症に分類された。集積症例数は小児（16 歳未満）53 例、成人（16 歳以上 65 歳未満）84 例、高齢者（65 歳以上）111 例の合計 248 例であった。臨床検査値異常に関しては化学療法学会の副作用、臨床検査値異常の判定基準案<sup>10)</sup>にしたがって評価した。

### 2. 血中濃度の解析

成人および高齢者 190 症例から得られたのべ 1,253 ポイントの血中濃度について NONMEM プログラム<sup>11)</sup>を用いて母集団解析を行い、成人患者における VCM のクリアランスはクレアチニンクリアランスに比例し、分布容積は体重とは有意に相関していないことをすでに報告した<sup>9)</sup>。今回はこれらの母集団解析で推定された母集団平均パラメータ値および個体内変動の分散を用いて、各症例ごとに Bayesian 解析を行い、血中濃度推移を推定した。

### 3. 要因の統計解析

本研究では、Fig. 1 に示す患者背景要因、病態要因、治療要因および VCM の体内動態要因と VCM の有効

性、安全性（副作用、検査値異常）との関連性を統計的に解析した。解析には、有効性として効果の有無（全般改善度での著明改善および改善を“有効”、やや改善、不変および悪化を“無効”）、安全性として肝、腎機能検査値異常の有無、VCM の体内動態値として、ピーク濃度 ( $C_{max}$ )、トラフ濃度 ( $C_{min}$ ) を用いた。ただし、肝あるいは腎機能異常症例では検査値異常が確認された直前の投与における Bayesian 解析による  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  の推定値を用いた。

最初に、Freeman-Halton の直接確率計算法<sup>12)</sup>を適用して、Fig. 1 に示す各要因の項目ごとに VCM の有効性との関連性を調べた。次に、背景要因、病態要因、VCM の体内動態要因および治療要因の各項目を説明変数として、有効性（有効または無効）を応答変数とするロジスティック回帰分析<sup>13)</sup>を適用した。VCM の安全性に関連する要因の探索については、肝機能と腎機能ごとに、それぞれの検査値異常の有無を応答変数として、有効性の場合と同様の解析を行った。さらに、腎機能の検査値異常発現の有無を応答変数、 $C_{min}$  を説明変数にしてノンパラメトリック 2 値回帰分析<sup>14)</sup>を行い、一定の発現率を惹起する  $C_{min}$  の逆推定を試みた。

## II. 結 果

### 1. 有効性、安全性評価

今回の調査の対象となった症例数は小児 53 例、成人 84 例、高齢者 111 例の合計 248 例であった。主治医から報告された副作用を Table 2 に示すが、小児での発現頻度 (4/53) が低く、成人、高齢者での発現頻度 (17/84, 24/111) はほぼ同じであった。全症例で 10 件以上の発現件数が認められたのは肝および腎機能障害であった。したがって、本試験における安全性の評価としてはこの両障害を対象とし、臨床検査値を化学療法学会の判定基準案にしたがって判定した場合の肝、腎機能検査値異常発現症例数はそれぞれ 85, 42 例であった。Table 3 に有効性の評価結果を示すが、小児、成人、高齢者の有効率はそれぞれ 82.9% (29/35),

Table 1. Institutions organizing the vancomycin-therapeutic drug monitoring study group\*

Yamagata Univ. Hosp.	Y. Nakagawa
Tohoku Univ. Hosp.	M. Mizugaki
Tokyo Univ. Hosp.	T. Iga
St. Marianna Univ. Hosp.	T. Kobayashi
Showa Univ. Hosp.	Y. Kuroiwa
Nippon Medical School Tamanagayama Univ. Hosp.	M. Murata
Chiba Prefectural Children's Univ. Hosp.	K. Mizuno
Saitama Prefectural Children's Univ. Hosp.	K. Hosoya
Shinshu Univ. Hosp.	H. Zenda
Kanazawa Univ. Hosp.	F. Ichimura
Fukui Medical School Hosp.	M. Masada
Kyoto Univ. Hosp.	K. Inui
Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health	T. Hinoue
Kobe Univ. Hosp.	K. Okumura
Hyogo Prefectural Children's Univ. Hosp.	H. Kano
Yamaguchi Univ. Hosp.	A. Kamiya
Kyushu Univ. Hosp.	R. Oishi
Fukuoka Children's Hosp.	A. Ichihana
Nagasaki Univ. Hosp.	M. Ichikawa

\*Department of Pharmacy in all institutions

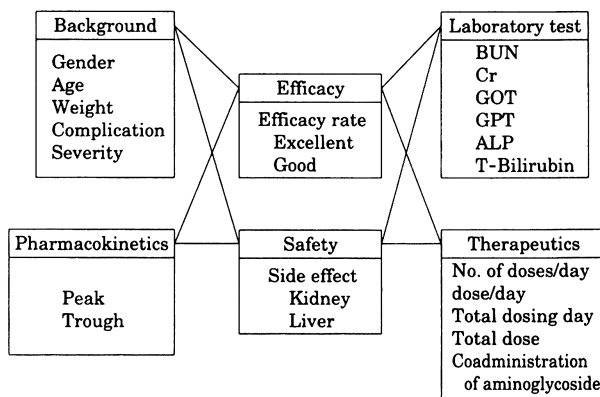


Fig. 1. Scheme of analysis of factors affecting the efficacy and safety of vancomycin.

Table 2. Incidence of adverse effects

	Children	Adults	Elderly	Total
No. of cases	53	84	111	248
Red neck syndrome	1			1
Face flush		2		2
Rash · flare · itching		2	4	6
Fever	1		1	2
Stomatitis		1		1
Gastrointestinal system disorders		2	2	4
Tinnitus		1		1
Liver function impairment		4	6	10
Kidney function impairment	1	5	10	16
Abnormal findings in hemanalysis	1		1	2
Total	4	17	24	45

70.4% (50/71), 57.6% (57/99) となり, 年齢層により改善率に違いが認められた。肝機能異常値発現率は小児, 成人, 高齢者それぞれで, 35.8% (19/53), 33.3% (28/84), 34.2% (38/111) と, 年齢層による差は認められなかった (Table 5)。しかしながら, 腎機能異常値発現率は小児, 成人, 高齢者それぞれで, 9.4% (5/53), 17.9% (15/84), 19.8% (22/111) となり, 年齢が高いほど発現率が高い傾向が伺えた (Table 7)。

## 2. 血中濃度解析

各症例ごとの血中濃度実測値を用いて, Bayesian 解析を行い, 各症例ごとの  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  を算出した。Fig. 2 にその 1 例を示す。

## 3. 有効性の要因解析

投与前の重症度, アミノグリコシド系抗生物質 (AGs) の先行投与の有無および併用投与の有無をそれぞれ独立に要因として, 有効性との関連性について Freeman-Halton の直接確率計算法にて検定した結果を Table 3 に示す。小児および成人では, これらの項

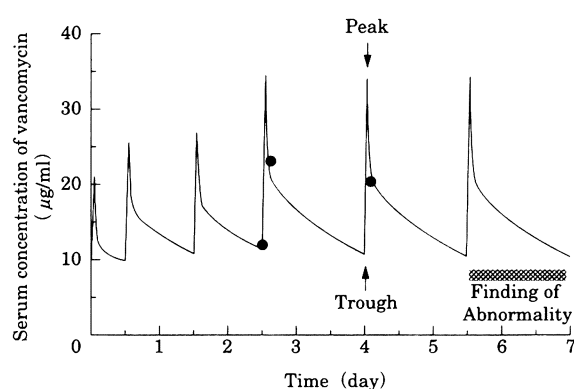


Fig. 2. Vancomycin concentrations and the concentration profil estimated by the Bayesian method in a patient.

目と有効性との間に関連性は認められなかった。高齢者では AGs の先行投与と有効性との間に関連性が認められ, “AGs の先行投与なし” での有効率 49.3% (33/67) に対して, “AGs の先行投与あり” での有効率は 75.0% (24/32) となり, AGs の先行投与の有無によって, VCM の有効率に有意差が認められた ( $p =$

Table 3. Analysis of factors affecting clinical efficacy\*

		Children		Adults		Elderly	
Clinical efficacy	effect	29/35	(82.9)	50/71	(70.4)	57/99	(57.6)
	no effect	6/35	(17.1)	21/71	(29.6)	42/99	(42.4)
Severity	mild	2/ 3	(66.7)	8/11	(72.7)	16/26	(61.5)
	moderate	11/14	(78.6)	20/28	(71.4)	20/33	(60.6)
	severe	16/17	(94.1)	22/30	(73.3)	21/36	(58.3)
	p-value	0.2439		near 1		near 1	
Aminoglycoside	pretreatment	15/17	(88.2)	16/21	(76.2)	24/32	(75.0)
	no pretreatment	14/18	(77.8)	34/50	(68.0)	33/67	(49.3)
	p-value	0.6582		0.5776		0.0177	
	cotreatment	6/ 6	(100)	10/16	(62.5)	8/13	(61.5)
	no cotreatment	23/29	(79.3)	40/55	(72.7)	49/86	(57.0)
	p-value	0.5610		0.5356		near 1	

\* (excellent + good)/no. of cases

0.0177)。

次に、背景要因、病態要因、VCM の体内動態要因および治療要因の各項目を説明変数としたロジスティック回帰分析の結果を Table 4 に示す。高齢者では VCM の投与前の GOT ( $p=0.0324$ ) と AGs の先行投与 ( $p=0.0200$ ) について回帰係数の有意性が認められた。AGs の先行投与についての結果は上記の項目ごとの解析結果と一致していた。したがって、高齢者では、投与前の GOT 値が低く、AGs による先行治療が行われていると、有効性に改善が見られるという結果が得られた。

#### 4. 安全性の要因解析

投与前の重症度、AGs の先行投与および併用投与の項目ごとに肝機能異常値発現との関連性について検定した結果を Table 5 に示す。重症度の  $p$  値は小児で 0.0965, 成人で 0.2182, 高齢者で 0.2354 であり、有

意な関連性は認められなかったが、各年齢層共に症状が重くなる程肝機能異常値発現率が高くなる傾向にあった。

成人 73 例, 高齢者 91 例のそれぞれについてのロジスティック回帰分析結果を Table 6 に示す。成人では発現前の 1 日投与量 ( $p=0.0188$ ) と発現までの総投与量 ( $p=0.0050$ ), 高齢患者では総ビリルビン濃度 ( $p=0.0556$ ), 発現前の 1 日投与量 ( $p=0.0563$ ), 発現までの総投与量 ( $p=0.0430$ ) について回帰係数の有意性が認められた。ただし、発現までの総投与量に関してはロジスティック回帰係数が負の値として推定され、投与量が多いほど肝機能検査値異常は生じにくいと言う矛盾した結果となっており、肝機能に関して比較的影響があると思われる項目は 1 日の投与量であり、1 日の投与量が多いほど肝機能の異常発現に結びつきやすいとの結果であった。

Table 4. Logistic regression analysis of clinical efficacy

Regressor variable	Adults (n=63)			Elderly (n=78)		
	coefficient	S. D.	p-value	coefficient	S. D.	p-value
Constant	1.5133	3.5554	0.0	-7.2807	5.1467	0.0
Age	-0.0337	0.0346	0.3355	0.0794	0.0526	0.1363
BUN (Before)	0.6562	0.8386	0.4377	0.5383	0.8137	0.5106
Cr (Before)	0.1835	0.6162	0.7672	0.1750	0.7274	0.8107
GOT (Before)	-0.7609	0.7618	0.3229	-1.6034	0.7329	0.0324
GPT (Before)	0.2096	0.4502	0.6436	0.5790	0.6142	0.3495
Total bilirubin (Before)	0.0625	0.4317	0.8855	0.3504	0.4553	0.4444
Severity (Before)	-0.0093	0.5529	0.9866	0.4526	0.3747	0.2316
Maximun daily dose	0.7594	1.0200	0.4602	0.8373	0.9462	0.3796
Total dosing day	0.0175	0.0773	0.8222	-0.0515	0.0615	0.4055
Maximun No. of daily dose	0.6438	0.7717	0.4083	-0.2019	0.4598	0.6620
Total dose	-0.0169	0.0474	0.7231	0.0534	0.0514	0.3027
Aminoglycoside pretreatment	1.9068	1.1959	0.1174	2.0611	0.8634	0.0200
Aminoglycoside cotreatment	-2.3428	1.3807	0.0962	-0.9603	1.0638	0.3701
Trough concn	-0.2232	0.5231	0.6715	0.2839	0.6935	0.6837

Table 5. Analysis of factors affecting incidence of abnormal laboratory findings in liver function

		Children	Adults	Eldery
Abnormal findings	yes	19/53 (35.8)	28/84 (33.3)	38/111 (34.2)
	no	34/53 (64.2)	56/84 (66.7)	73/111 (65.8)
Severity	mild	0/ 5 (0.0)	3/13 (23.1)	6/ 27 (22.2)
	moderate	5/18 (27.8)	7/31 (22.6)	12/ 37 (32.4)
	severe	10/20 (50.0)	15/36 (41.7)	18/ 43 (41.9)
	p-value	0.0965	0.2182	0.2354
Aminoglycoside	pretreatment	11/32 (34.4)	16/59 (27.1)	28/ 76 (36.8)
	no pretreatment	8/21 (38.1)	12/25 (48.0)	10/ 35 (28.6)
	p-value	near 1	0.0791	0.5190
	cotreatment	15/45 (33.3)	21/65 (32.3)	33/ 95 (34.7)
	no cotreatment	4/ 8 (50.0)	7/19 (36.8)	5/ 16 (31.3)
	p-value	0.4363	0.7845	near 1

投与前の重症度、AGs の先行投与および併用投与の項目ごとに腎機能異常発現との関連性について検定した結果を Table 7 に示す。高齢者においてのみ重症度が腎機能検査値異常発現に關与する要因として認められた ( $p=0.0039$ )。しかしながら、いずれの年齢層においても症状が重くなるにしたがい発現率は高くなる傾向があり、腎障害と重症度との関連性については例数の追加による検討が必要と思われる。一方、AGs の先行投与は腎機能異常発現にまったく關与していない

ことが示された。AGs の併用投与については、有意とはならなかったが、いずれの年齢層においても併用ありで、発現率が高くなり、AGs 併用投与が腎機能異常に關与していることが示唆された。

成人 75 例、高齢者 100 例についてのロジスティック回帰分析結果を Table 8 に示す。成人においては発現前の 1 日投与量 ( $p=0.0340$ )、 $C_{\min}$  ( $p=0.0262$ ) について、高齢者においては投与開始前の血清クレアチニン値 ( $p=0.0154$ )、重症度 ( $p=0.0039$ ) および発現ま

Table 6. Logistic regression analysis of abnormal laboratory findings in liver function

Regressor variable	Adults (n=73)			Elderly (n=91)		
	coefficient	S. D.	p-value	coefficient	S. D.	p-value
Constant	-10.3511	4.0002	0.0	-4.3412	3.9156	0.0
Age	0.0751	0.0437	0.0907	0.0316	0.0445	0.4800
Cr (Before)	-0.5295	0.4458	0.2394	0.3036	0.5221	0.5625
GOT (Before)	-0.0172	0.4421	0.9690	-0.1012	0.3303	0.7600
Total bilirubin (Before)	0.2051	0.4417	0.6441	0.7368	0.3795	0.0556
Severity (Before)	0.9542	0.5544	0.0901	0.3501	0.3264	0.2867
Aminoglycoside pretreatment	0.4984	0.8041	0.5376			
Daily dose before finding	2.0139	0.8352	0.0188	1.3126	0.6779	0.0563
Total dose	-0.1653	0.0569	0.0050	-0.0681	0.0331	0.0430
Trough concn	1.0304	0.6106	0.0965	0.2527	0.4348	0.5627

Table 7. Analysis of factors affecting incidence of abnormal laboratory findings in kidney function

		Children		Adults		Elderly	
Abnormal findings	yes	5/53	(9.4)	15/84	(17.9)	22/111	(19.8)
	no	48/53	(90.6)	69/84	(82.1)	89/111	(80.2)
Severity	mild	0/ 5	(0.0)	1/13	(7.7)	1/ 27	(3.7)
	moderate	1/18	(5.6)	5/31	(16.1)	5/ 37	(13.5)
	severe	3/20	(15.0)	9/36	(25.0)	15/ 43	(34.9)
	p-value	0.7644		0.4083		0.0039	
Aminoglycoside	pretreatment	4/32	(12.5)	11/59	(18.6)	15/ 76	(19.7)
	no pretreatment	1/21	(4.8)	4/25	(16.0)	7/ 35	(20.0)
	p-value	0.6370		near 1		near 1	
	cotreatment	3/45	(6.7)	10/65	(15.4)	17/ 95	(17.9)
	no cotreatment	2/ 8	(25.0)	5/19	(26.3)	5/ 16	(31.3)
	p-value	0.1589		0.3127		0.3055	

Table 8. Logistic regression analysis of abnormal laboratory findings in kidney function

Regressor variable	Adults (n=75)			Elderly (n=100)		
	coefficient	S. D.	p-value	coefficient	S. D.	p-value
Constant	-11.6771	4.3300	0.0	-14.9183	5.4255	0.0
Age	0.0107	0.0452	0.8137	0.0556	0.0607	0.3627
Cr (Before)	-0.9718	0.7486	0.1987	-1.9499	0.7900	0.0154
Severity (Before)	1.3622	0.8021	0.0942	1.9437	0.6556	0.0039
Aminoglycoside pretreatment	-2.3942	1.5315	0.1228	0.2448	0.7478	0.7442
Aminoglycoside cotreatment	1.9001	1.5331	0.2196	0.8588	0.9583	0.3725
Daily dose before finding	2.0800	0.9605	0.0340	0.5829	0.8364	0.4876
Total dose	-0.0514	0.0421	0.2259	-0.0962	0.0441	0.0317
Trough concn	1.8164	0.7987	0.0262	1.4167	0.7727	0.0700

での総投与量 ( $p=0.0317$ ) について回帰係数の有意性が認められた。総投与量に関しては肝機能異常発現時の場合と同様の理由で、腎機能異常発現に関与する項目としてとらえない方がよいと考えられる。

腎機能検査値異常発現率と、 $C_{min}$  の関係をノンパラメトリックな 2 値回帰法で検討した結果を Fig. 3 に示す。Fig. には VCM 単独投与、AGs 併用投与および単独投与の中等症と重症の各患者群についての解析結果を示す。いずれも  $C_{min}$  の上昇に伴い、発現率が上昇することが示された。これらの患者ごとにあてはめたノンパラメトリックな 2 値回帰曲線にもとづいて、発現率を 10%, 15%, 20% としたときの  $C_{min}$  の推定値を Table 9 に示す。所与の発現率について、重症患者の  $C_{min}$  は中等症患者より低く、AGs が併用投与されている患者の  $C_{min}$  は単独投与患者よりも低く推定された。

### III. 考 察

VCM は MRSA 感染症の治療薬として汎用されているが、副作用発現の問題があり、慎重に投与することが望ましく、TDM の対象とされ、適正使用を目的とした血中濃度のコントロールが試みられている。しかしながら、日本人において血中濃度と有効性および安全性の関係に関して検討されておらず、外国の成績をもとに目的とする血中濃度を設定しているのが現状である。著者らは日本人における血中濃度と有効性・安全性の関係を明らかにすることを目的として、すでに報告した日本人における母集団解析のパラメータ推定値を用いて TDM の対象になった個々の症例について Bayesian 解析法により血中濃度推移を予測し、その要約値である  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  と有効性、安全性との関係を検討した。

今回の調査においては有効性、安全性の評価を 248

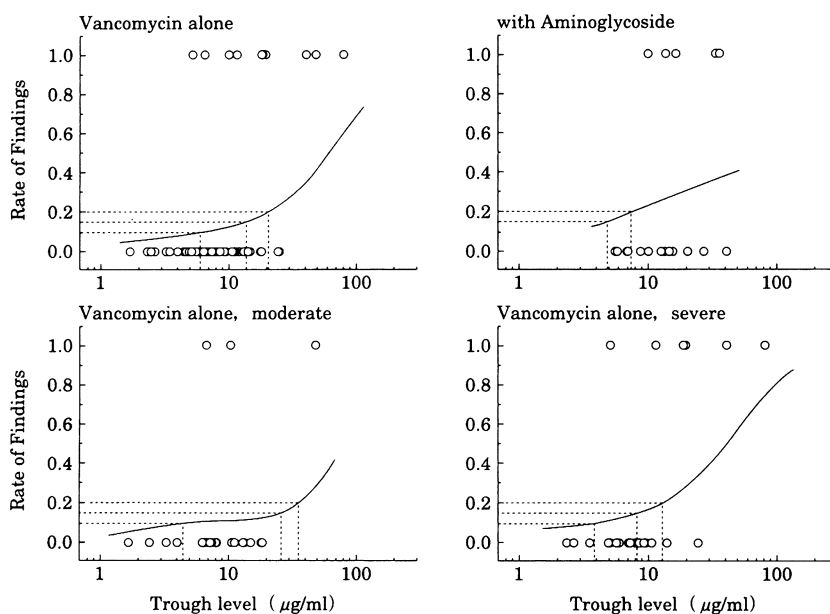


Fig. 3. Estimation of the rate of incidence of abnormal laboratory findings in kidney function using nonparametric binary regression analysis.

Table 9. Estimated trough concentrations\* corresponding to the given rate of incidence of abnormal laboratory findings in kidney function

	Incidence rate	All cases	Vancomycin alone			with aminoglycoside
			severity		total	
			moderate	severe		
Adults	(no. of cases**)	81	22	27	63	18
	10%	5.0	4.2	3.8	6.6	—
	15%	10.4	24.9	8.6	13.9	4.9
	20%	16.5	34.8	12.9	20.9	8.0
Elderly	(no. of cases**)	107	31	33	92	15
	15%	6.8	—	—	11.9	—
	20%	20.7	—	3.5	37.4	—

\*  $\mu\text{g/ml}$ , \*\*Estimation was based on these cases

例において行ったが、小児、成人患者での有効率はそれぞれ 83%, 70% と過去の報告値とはほぼ一致していたが、高齢患者での有効率が 60% 弱とやや低い結果であった<sup>15, 16)</sup>。VCM の抗菌特性は濃度依存性ではなく、時間依存性である<sup>17)</sup> ため、また、 $C_{max}$ 、 $C_{min}$  とに相関性が認められたため、最終的に有効性に関しては  $C_{min}$  との関連性を評価したが、有効性に対して、 $C_{min}$  は有意な影響要因として認められなかった。これは本研究のすべての患者が TDM の対象患者であるため、血中濃度の不足による無効症例が少なかったためと考えられる。一方、重症度に関しては有効性に影響をおよぼさないことが示されたが、これは TDM などによって、適切な投与設定が行われていれば症状の程度にかかわらず、高い有効率が得られると言うことを意味していると思われる。また、AGs が先行投与された時の有効率は先行投与されていない場合よりも高い傾向にあり、その傾向は特に高齢者で明確であった。AGs としてはアルベカシン、トブラマイシン、アミカシンが主に用いられていたが、高齢患者においては抵抗力が弱く、これらの先行薬がある程度病原菌に作用していたために VCM の効果が現れやすかったものと考えられる。さらに、高齢患者では投与前の GOT が高いと有効率が低くなることが示唆されたので、このような高齢患者の治療には特に注意を払う必要があると思われる。

安全性に関しては Table 2 に示すごとく副作用発現率は比較的 low、10 例以上の副作用が報告されたのは腎および肝機能異常だけであった。したがって、比較的例数の多かった腎、肝機能について、その臨床検査値より日本化学療法学会の判定基準にしたがって異常値発現の有無を判定し、肝、腎機能の異常値発現に影響をおよぼす要因の検討を行った。肝、腎機能に関して共に異常値発現の要因になりやすいのは 1 日の投与量であり、投与量を適切にコントロールすることの重要性が示された。なお、総投与量に関しては投与量が多いほど異常値発現が少ないという結果であったが、これは副作用が発現しない患者では VCM が継続的長期にわたり投与できたことを意味し、TDM が的確に実施されたことの反映と思われる。

高齢患者に限って評価すると、肝機能に関しては総ビリルビン濃度が、腎機能に関しては投与前の血清クレアチニン値および重症度が有意な要因となることが示された。したがって、高齢患者を対象に VCM での治療を実施する際にはこれらの検査値を参考にして慎重な投与が必要と思われる。

腎機能検査値異常発現に対し  $C_{min}$  は成人患者においては有意な要因となり、 $C_{min}$  が高い時、あるいは AGs が併用される時に腎機能障害が発現しやすいとの報告<sup>2-5, 18)</sup> と一致した結果が得られた。高齢患者に関しては TDM の結果として、 $C_{min}$  が比較的良くコントロール

されていたため、腎機能異常値発現と  $C_{min}$  の間にある程度の関係 ( $p=0.0700$ ) は認められたが、有意な関係は見いだされなかった。腎機能障害発現に対する  $C_{min}$  あるいは AGs 併用の影響をより具体的に検討することは実際の治療を行ううえで有用な情報になると思われるので、VCM 単独投与、AGs 併用投与および単独投与の中等症と重症の各患者群ごとに腎機能異常値発現率と  $C_{min}$  の関係をノンパラメトリックな 2 値回帰法で検討した。いずれも発現率は  $C_{min}$  の上昇に伴って、上昇することが示された。また、Table 9 に示すごとく、同程度の発現率を示す  $C_{min}$  は重症患者では中等症患者より低く、AGs が併用投与されている患者では単独投与患者よりも低いことが推定され、過去の報告と類似した結果が得られた。いずれの患者群においても  $C_{min}$  を  $10 \mu\text{g/ml}$  以下にコントロールすることによって、腎機能の異常値発現率を 15% 以下に抑制できることが示唆された。

以上、TDM が実施された患者を対象にし VCM の有効性、安全性に影響をおよぼす要因を統計的に解析し以下の結論が得られた。

1. 有効率に対し、有意に影響する要因を明らかにできなかったが、高齢患者では AGs を適切に使用することの重要性が示唆された。
2. 肝、腎機能の検査値異常発現率に影響する要因は 1 日投与量であり、特に、高齢者においては血清クレアチニン値、重症度および総ビリルビン濃度も影響要因になる。
3.  $C_{min}$  は腎機能異常値発現率に影響を与える要因であり、 $C_{min}$  を  $10 \mu\text{g/ml}$  以下にコントロールすることによりその発現率を 15% 以下に抑制できる。

上記の知見は今後、VCM を用いて MRSA 感染症治療をより安全に行うためには重要な情報となり得るものと思われる。今回の解析においては必ずしも十分な結論が得られなかったところもあり、今後さらにより多くの症例を対象とし、有効性、安全性に対する要因の解析を行い、VCM の適正使用を推進させていくことが必要と思われる。

#### 文 献

- 1) 永田 弘, 東山伊佐夫, 近藤理枝, 他: Vancomycin の *in vitro* 抗菌力の検討. *Chemotherapy* 40: 581~591, 1992
- 2) Leader W G, Chandler M H H, Castiglilia H: Pharmacokinetic optimization of vancomycin therapy. *Clin. Pharmacol.* 28: 327~342, 1995
- 3) Matzke G R, Zhanel G G, Guay D R P: Clinical Pharmacokinetics of vancomycin. *Clin. Pharmacokinetics*. 11: 257~282, 1986
- 4) Ryback M J, Albercht L M, Boike S C, et al.: Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J. Antimicrob. Agents Chemother.* 25: 679~687, 1990
- 5) Cimino M A, Rotstein C, Slaughter R L, et al.:

- Relationship of serum antibiotic concentrations to nephrotoxicity in cancer patients receiving concurrent aminoglycoside and vancomycin therapy. *Am. J. Med.* 83: 1091~1097, 1987
- 6) Newfield P, Roizen M F: Hazards of rapid administration of vancomycin. *Ann. Intern. Med.* 91: 581, 1979
  - 7) Healy D P, Polk R E, Garson M L, et al.: Comparison of steady-state pharmacokinetics of two dosage regimens of vancomycin in normal volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31: 393~397, 1987
  - 8) Downs N J, Neihart R E, Dolezal J M, et al.: Mild Nephrotoxicity associated with vancomycin use. *Arch. Intern. Med.* 149: 1777~1781, 1989
  - 9) 矢野義孝, 尾熊隆嘉, 安原真人, 他: バンコマイシン TDM における母集団薬物速度論的解析と評価。TDM 研究。14: 13~18, 1997
  - 10) 国井乙彦: 抗菌薬による治験症例における副作用臨床検査値異常の判定基準案。Chemotherapy 39: 687~689, 1991
  - 11) Beal S L, Sheiner, L B: NONMEM Users' Guides (Beal S L, Sheiner L B ed. NONMEM Project Group UCSF, 1992
  - 12) Freeman G H, Halton J H: Note on an exact treatment of contingency, goodness of fit and other problems of significance. *Bicometrika.* 38: 141~149, 1951
  - 13) Cox D R: The analysis of binary data. Chapman and Hall, London, 1970
  - 14) Copas J B: Plotting p against x. *Appl. Statist.* 32: 25~31, 1983
  - 15) 藤井良知, 砂川慶介, 横田隆夫, 他: 小児における MRSA 感染症に対する vancomycin の臨床効果に関する検討。Chemotherapy 42: 863~870, 1994
  - 16) 島田 馨, 山口恵三, 尾熊隆嘉, 他: 第 2 回日米バンコマイシン・フォーラム。Jap. J. Antibio. 49: 825~848, 1996
  - 17) 長谷川裕美, 清水喜八郎: MRSA 感染症に対する Vancomycin の使い方—in vitro 実験における投与法の検討。臨床医 18: 286~292, 1992
  - 18) Wold J S, Turnipseed S A: Toxicology of vancomycin in laboratory animals. *Rev. Infect. Dis.* 3: S224~S229, 1981

## Statistical analysis of factors affecting efficacy and safety of vancomycin

Takayoshi Oguma<sup>1)</sup>, Yoshitaka Yano<sup>1)</sup>, Masami Zaizen<sup>2)</sup>, Yoshihiro Botan<sup>2)</sup>,  
Tatsuji Iga<sup>3)</sup>, Hiroshi Zenda<sup>4)</sup>, Katsuhiko Okumura<sup>5)</sup>,  
Masato Yasuhara<sup>6)</sup> and Ryohei Hori<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup> Developmental Research Laboratories, Shionogi and Co., Ltd., 5-12-4, Sagisu, Fukushima-ku, Osaka, Japan

<sup>2)</sup> Biometric Analysis Department Shionogi and Co., Ltd.

<sup>3)</sup> Department of Pharmacy, Tokyo University Hospital

<sup>4)</sup> Department of Pharmacy, Shinshu University Hospital

<sup>5)</sup> Department of Pharmacy, Kobe University Hospital

<sup>6)</sup> Department of Pharmacy, Tokyo Medical and Dental University Hospital

<sup>7)</sup> Pharmaceutical Research and Technology Institute, Kinki University

Factors affecting the efficacy and safety of vancomycin, which was given for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, were investigated. The factors of patient background, vancomycin concentration, laboratory findings, and treatment by vancomycin were obtained from patients who were therapeutically monitored and what were statistically analyzed in relation to the clinical results. The rates of abnormal laboratory findings in regard to liver and kidney functions were chosen as the safety index because adverse effects on liver and kidney functions were most frequently observed. Only pretreatment with an aminoglycoside was found to significantly affect the efficacy in elderly patients. The daily dose was found to be significantly related to the incidence of abnormal laboratory findings in liver and kidney. The same relation between trough concentration and that in kidney was observed. For elderly patients, severity and total bilirubin concentration are useful warning signals for prevention of kidney and liver impairment, respectively. Nonparametric binary regression analysis of the relationship between trough concentration and the rate of incidence of the abnormality in the kidney showed that the rate increased with coadministration of aminoglycoside. It is possible to reduce the rate to less than 15% as long as the trough concentration is kept below 10 µg/ml.