

【原著・臨床】

ベイジアン法にもとづく vancomycin の至適投与方法の設定

高橋 悟¹⁾・長山 義明¹⁾・斎藤 宣彦¹⁾・高尾 良洋²⁾
山崎 顕²⁾・佐古 兼一²⁾・小林 輝明²⁾・篠崎 公一³⁾

¹⁾ 聖マリアンナ医科大学第3内科*

²⁾ 聖マリアンナ医科大学病院薬剤部

³⁾ 北里大学薬学部臨床薬学研究センター TDM 部門

(平成10年9月3日受付・平成10年10月20日受理)

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対し抗菌力の強い塩酸バンコマイシン (VCM) を有効かつ安全に投与するため、ベイジアン法にもとづく投与設計を行い、その臨床評価を行った。1993年9月から1997年9月まで、当院第3内科に入院中のVCM適応患者23例(24コース)を対象とした。初回VCM, 500~1,000 mg/dose を1~1.5時間かけて静注し、12~48時間ごとの投与で開始した。原則として、投与開始後96時間以内に投与前および投与終了後1時間に血中濃度を測定し、投与方法の検討を行った。Two compartment model にもとづく Rodvold らの母集団パラメータ報告値を用いたベイジアン法により、血中濃度が有効治療域となるように投与設計を行った。2点のみの測定値を用いたベイジアン法により解析した場合の投与前値の予測値は実測値より若干低値を示したが、投与終了後1時間値の予測値は実測値と良く一致し、良好な血中濃度の予測性が得られた。初期投与時の投与量は9.09~27.03 (16.03±5.46, mean±SD) mg/kg/dose で、投与前値は9コース(37.5%)が、投与終了後1時間値は8コース(33.3%)が有効治療域に位置した。一方、投与設計後の最終投与量は9.73~31.58 (21.28±6.49, mean±SD) mg/kg/dose で、投与前値は18コース(75%)が、投与終了後1時間値は18コース(75%)が有効治療域に位置した。細菌学的検討では24コースから得られた30検体中18検体からMRSAが消失した。重症感染症患者を対象としており、17コースで他の抗菌薬を併用しているが、58.3%に臨床効果が得られ、腎不全に陥った症例はみられなかった。VCMを有効かつ安全に投与するためには、患者の病態によりパラメータが変動するため、血中濃度を測定し、ベイジアン法にもとづく投与設計を行うことの重要性が示唆された。

Key words: バンコマイシン, MRSA, TDM, ベイジアン法, 投与設計

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症は宿主が易感染性であったり難治性の要因を持つ患者に発症することから、重症かつ難治な感染症として大きな問題となっている。塩酸バンコマイシン (VCM) は *Amycolatopsis orientalis* から分離されたグリコペプチド薬で、特にMRSAに対し優れた抗菌力を有し、MRSA感染症に選択されている薬剤である^{1,2)}。1991年より注射用VCMは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ている。しかしながら、本剤は腎障害や聴覚器障害などの重篤な副作用を有しているため³⁻⁵⁾、その投与は慎重でなければならない。また、本剤は特定薬剤治療管理料が算定できる薬剤であり、therapeutic drug monitoring (TDM) を行うことの重要性が指摘されている⁶⁻⁹⁾。今回、われわれはVCMを有効かつ安全に投与するため、ベイジアン法にもとづく投与設計を行い、臨床効果および副作用について検討を行った。

I. 対 象

1993年9月から1997年9月まで、当院第3内科に入院中のMRSA感染症患者23名(男性14名、女性9名)で、患者の年齢は39~88 (70.0±12.5, mean±SD) 歳であった。VCMの投与は23症例に対して24コース行い、投与開始時の体重は32.0~70.0 (49.6±11.2, mean±SD) kg, Ccrは5.6~121.7 (46.6±24.6, mean±SD) ml/minであった。感染症の内訳は肺炎、敗血症、肺炎と敗血症の合併例、糖尿病性壊疽、皮下膿瘍および髄膜炎と敗血症の合併例などの重症感染症であった (Table 1)。患者の基礎疾患の主なものは、肺癌2例、食道癌1例、膵癌1例、再生不良性貧血1例、非ホジキンリンパ腫1例、骨髄異形成症候群1例、脳梗塞7例、糖尿病9例であった (Table 2)。MRSAの判定は希釈法 (米国: NCCLS 法) によりオキサシリ

Table 1. Infectious diseases

Infectious disease	Course
Pneumonia	13
Pneumonia + Sepsis	1
Pneumonia + Urinary tract infection	2
Sepsis	5
Sepsis + Diabetic gangrene	1
Sepsis + Subcutaneous abscess	1
Sepsis + Meningitis	1
Total	24

Table 2. Underlying diseases of patients

Lung cancer	2
Liver cirrhosis + Esophageal cancer	1
Liver cirrhosis + Pancreatic cancer	1
Aplastic anemia	1
Non-Hodgkin lymphoma	1
Myelodysplastic syndrome	1
Cerebral infarction	3
Senile dementia	1
Diabetes mellitus	1
+ Cerebral infarction	4
+ Old myocardial infarction	1
+ Chr. obstructive lung disease	1
+ Bronchial asthma	1
+ Chr. hepatitis (type C)	1
Chr. bronchitis + Bronchial asthma	1
Complete AV block (pacing)	1
Marfan syndrome	1
Total	23

ンの MIC 値 4 $\mu\text{g/ml}$ 以上の *Staphylococcus aureus* として行った。

II. 方 法

1. 投与方法および採血法

VCM は生食 100 ml に溶解し、1~1.5 時間かけて静注した。17 コースで他の β -ラクタム薬の併用を行っており、本剤と配合変化を起こす aztreonam などの薬剤を併用する際には同時投与は行わないこととし、また、薬物相互作用による VCM 濃度測定値への影響を考慮し、VCM 投与終了後に β -ラクタム薬を投与した。採血は投与前および投与終了後 1 時間に行い、血中 VCM 濃度を測定した。なお、測定は蛍光偏光免疫法により行い、採血後ただちに測定した。

2. 投与设计法

1) 薬物動態パラメータの推定

薬物動態パラメータの推定はベイジアン法¹⁰⁾により行った。すなわち、患者の年齢、性、肝・腎・心機能などの薬物動態に影響を与える要因を事前情報として用い、薬物が投与されている患者より得られた測定値とこの事前情報を混合計算し、もっとも尤度の高い薬物動態パラメータを個々の患者について推定した。

2) 薬物血中濃度の解析

Table 3. Population pharmacokinetic parameters for vancomycin dosage regimens¹¹⁾

Relationship: $CL_{\text{tot}} = CL_{\text{non-renal}} + CL_{\text{renal}}$	
$CL_{\text{non-renal}} = 0.05$] ml/min/kg
$CL_{\text{renal}} = 0.75 \times C_{\text{cr}}$	
$V_c = 0.21 \text{ L/kg}$	C.V. = 20%
$k_{12} = 1.12 \text{ h}^{-1}$	C.V. = 33%
$k_{21} = 0.48 \text{ h}^{-1}$	C.V. = 20%
Residual variability	10%

CL_{tot} : total clearance, C.V.: coefficient variance, V_c : central volume of distribution

Table 4. Therapeutic drug monitoring guidelines of vancomycin⁶⁾

	Therapeutic range	Toxic range
Trough	5~10 $\mu\text{g/ml}$	$\geq 17 \mu\text{g/ml}$
1~2 h after the end of infusion	25~40 $\mu\text{g/ml}$	$\geq 50 \sim 60 \mu\text{g/ml}$

ベイジアン法による計算には、コンピュータとして NEC 9801 または互換機を、オペレーティングシステムとして MS-DOS を使用し、two compartment model にもとづく Rodvold らの母集団パラメータ報告値¹¹⁾を山岡ら¹²⁾が開発したベイジアン法解析プログラム MULTI 2 (BAYES) に組み込み解析した。なお、個体内・残差変動は 10%と設定した (Table 3)。

3. 初期投与方法

初回 VCM, 500~1,000 mg (9.09~27.03 mg/kg) を 1~1.5 時間かけて静注し、12~48 時間ごとの投与で開始した。原則として、投与開始後 96 時間以内に投与前および投与終了後 1 時間に血中濃度を測定し、2 点の測定値を用いたベイジアン法により推定した薬物動態パラメータにもとづき、投与前値が 5~10 $\mu\text{g/ml}$ 、投与終了後 1~2 時間値が 25~40 $\mu\text{g/ml}$ の治療域⁶⁾となるように投与设计を行った (Table 4)。

4. ベイジアン法による予測性の検討

投与设计後、再度血中 VCM 濃度を測定し、実測値とベイジアン法により推定した予測値を比較した。なお予測の評価は、1) 予測値と実測値について回帰分析と相関係数を検討する、2) 予測の偏りは投与前値と投与終了後 1 時間値における予測値と実測値の差の平均値を比較する、3) 予測精度は投与前値と投与終了後 1 時間値における予測値と実測値の差の絶対誤差を比較する、以上の 3 通りの方法で評価を行った。予測の偏りおよび予測精度の統計的検討は t 検定により行った。

III. 結 果

1. ベイジアン法による予測性

血中 VCM 濃度のベイジアン法による予測は投与前値と投与終了後 1 時間値を用いて行った。回帰式および

相関係数は、 $y = 0.889x + 0.784$ ($r^2 = 0.883$) ($n = 96$) で、予測値と実測値は良好な相関を示した (Fig. 1)。測定点別に予測性をみると投与終了後 1 時間値の予測値と実測値は良く一致したが、投与前値での予測値と実測値の平均値の差は $-1.5 \mu\text{g/ml}$ と低く予測した

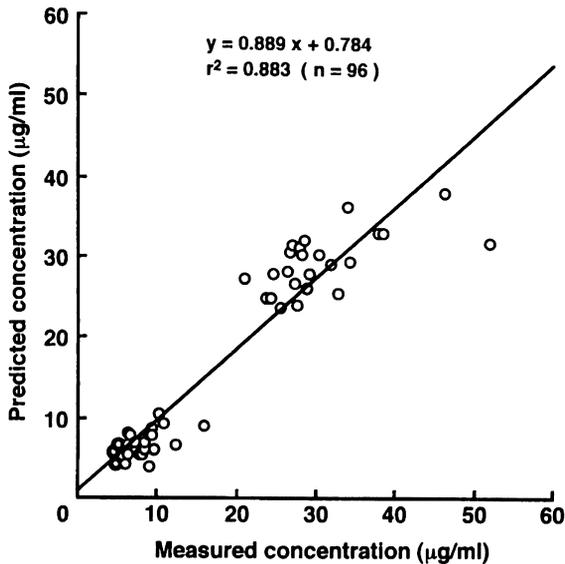


Fig. 1. Predicted versus measured vancomycin concentration.

Comparison of predicted concentrations and measured concentrations at the trough and peak (1 h after the end of infusion) after the dosage regimens by the Bayesian method.

($P < 0.05$) (Table 5)。絶対誤差は投与前値では $2.1 \pm 1.8 \mu\text{g/ml}$ 、投与終了後 1 時間値では $4.0 \pm 4.0 \mu\text{g/ml}$ であった。

2. 薬物血中濃度

初期投与時の投与量は $9.09 \sim 27.03$ (16.03 ± 5.46 , mean \pm SD) mg/kg/dose で、投与前値が $5 \sim 10 \mu\text{g/ml}$ の有効治療域に位置したのは 9 コース (37.5%) で、2 コースが $19.3 \mu\text{g/ml}$ および $26.4 \mu\text{g/ml}$ と中毒域に位置し、また、投与終了後 1 時間値が $25 \sim 40 \mu\text{g/ml}$ の有効治療域に位置したのは 8 コース (33.3%) で、1 コースが $51.3 \mu\text{g/ml}$ と中毒域に位置した。一方、投与設計後の最終投与量は $9.73 \sim 31.58$ (21.28 ± 6.49 , mean \pm SD) mg/kg/dose で、投与前値が有効治療域に位置したのは 18 コース (75.0%)、また、投与終了後 1 時間値が有効治療域に位置したのは 18 コース (75.0%) で、1 コースにおいて投与終了後 1 時間値が

Table 5. Comparison of predicted and measured concentrations after dosage regimens

Sampling points	N	Measured concentration ^a ($\mu\text{g/ml}$)	Predicted concentration ^a ($\mu\text{g/ml}$)	Statistical significance
Trough	24	8.3 ± 2.5	6.8 ± 1.7	$p < 0.05$
Peak ^b	24	30.6 ± 7.1	29.4 ± 3.7	NS ^c

^a expressed as mean \pm SD, ^b 1 h after the end of infusion,

^c not significant

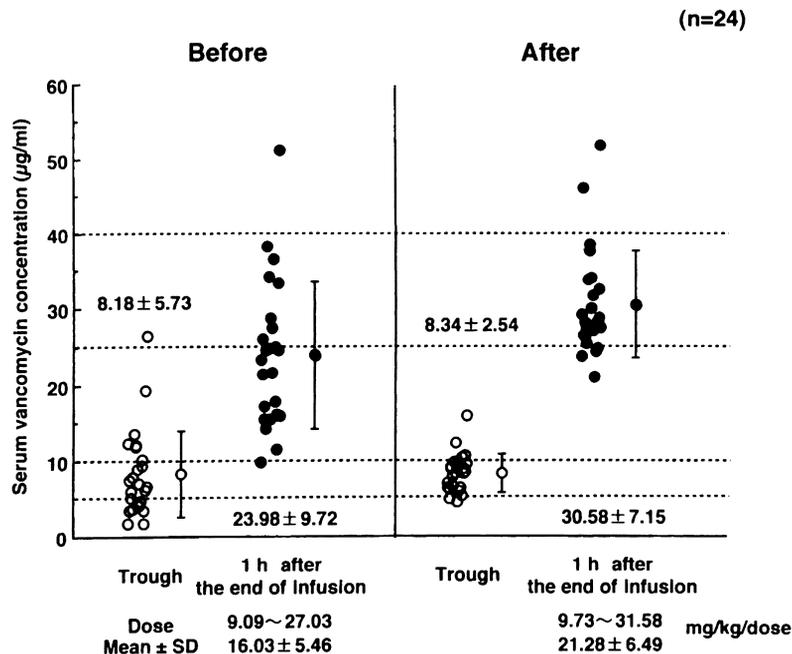


Fig. 2. Serum vancomycin concentration before and after dosage regimens.

Comparison of measured serum vancomycin concentrations at the trough and peak (1 h after the end of infusion) in the initial dosage setting (before) and after the dosage regimens (after).

52.0 $\mu\text{g/ml}$ と中毒域に位置した (Fig. 2)。

3. 臨床効果

23 症例に対して行った 24 コースの VCM 療法は、投与期間が 7~72 日 (平均 22.3 日) であった。発熱、胸部エックス線所見、細菌検査、白血球数、赤沈、CRP を主治医ならびに指導医が総合判断し、著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair)、無効 (poor) の 4 段階にわけて判定した結果、24 コース中 14 コース (58.3%) が有効であった。また、VCM 単独投与群と他の抗菌薬の併用群にわけて有効率を比較すると、前者は 7 コース中 6 コース (85.7%)、後者は 17 コース中 8 コース (47.1%) が有効であった。細菌学的検討では 24 コースから得られた 30 検体中 18 検体から MRSA が消失し、8 検体が不変、4 検体が判定不能であった。効果が得られなかった 10 コースのうち、Marfan 症候群に敗血症を合併した 1 コース (no. 7) では MRSA は消失せず、また、糖尿病性壊疽に敗血症を合併した 1 コース (no. 17) では血液および壊疽部位より MRSA は消失したが効果が得られなかった。一方、肺炎で効果が得られなかった 8 コースのうち 2 コースでは MRSA は消失したが、そのうち 1 コース (no. 13) では *Pseudomonas aeruginosa* が、1 コース (no. 15) では *Klebsiella pneumoniae* がそれぞれ喀痰から分離された。老人性痴呆に合併した肺炎 (no. 3) では効果が得られず、その後、喀痰検査が行われなかった。残りの 5 コースでは MRSA は消失せず、そのうち 1 コース (no. 16) では血液、2 コース (no. 18, 20) では喀痰より *P. aeruginosa* が検出されたが、残りの 2 コース (no. 8, 23) では MRSA 以外の菌は検出されなかった (Table 6)。

4. 腎毒性の評価

VCM の投与前後で尿中 NAG, Ccr, Scr および BUN を測定し得た症例において、尿中 NAG については 5.0 U/day 以上の増加¹³⁾、Ccr については 30% 以上の低下¹⁴⁾、Scr については 0.5 mg/dl 以上の増加¹⁴⁾、BUN については 55% 以上の増加¹⁴⁾ を基準にして検討した結果、16.7~27.8% の症例で変化がみられたが、腎不全に陥った症例はみられなかった (Table 7)。

IV. 考 察

近年、compromised host の増加に伴い治療経過中に引き起こされる感染症対策が患者の予後に大きく関わっている。なかでも、これらの患者の経過中に引き起こされる MRSA 感染症対策が重要な問題となっている。MRSA に対する VCM の MIC 分布は 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀ は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で¹⁵⁾、最近、VCM 低感受性株の報告¹⁶⁾ もみられるが、VCM は MRSA に対し強い抗菌力を有する²⁾。

VCM は腎障害や聴覚器障害などの重篤な副作用を有しており、われわれは VCM の解析に際し投与時間を 1

~1.5 時間として投与し、Rodvold らの母集団のパラメータ報告値¹¹⁾ を用いたベイジアン法により投与設計を行い、投与終了後 1 時間値が中毒域に位置した 1 コースを除き 18 コース (75%) で投与前および投与終了後 1 時間値がそれぞれ有効治療濃度域に位置した。一方、投与終了後 1 時間値が中毒域に位置した 1 コースはその後再度投与設計を行った。さらに、2 点のみの採血により得られた測定値をもとに本法による投与設計後の VCM 濃度の予測値は投与終了後 1 時間値において実測値と良く一致したが、投与前値において予測値は実測値よりやや低値を示し、その平均値の差は 1.5 $\mu\text{g/ml}$ とわずかであった。予測値と実測値の差の絶対誤差も平均 2.1~4.0 $\mu\text{g/ml}$ であり、投与設計の目標濃度を投与前値で 5~10 $\mu\text{g/ml}$ 、投与終了後 1 時間値で 25~40 $\mu\text{g/ml}$ とすれば的確に投与設計を行うことができると思われた。しかしながら、投与前値の予測値が若干低値を示したことから、今後、測定法ならびに解析法の検討が必要と思われた。

VCM 投与中の腎毒性の評価にアミノグリコシド薬の投与時と同様に尿中 NAG, Ccr, Scr および BUN の変化率を検討した。これらに変化した症例は 16.7~27.8% にみられたが、投与前の血中濃度を測定し、投与前値が 10 $\mu\text{g/ml}$ を越えた症例ではその後投与間隔の延長や投与量の調節を行って投与し、VCM の投与を中止した症例はなく、また、腎不全に陥った症例もみられなかった。ただたんに血中濃度を測定し、試行錯誤で至適投与量を決定するには採血回数が多くなり、また、時間を要する。ベイジアン法を用いて解析することは、病態の変化を考慮し、より少ない採血回数で有効かつ安全な投与を行うことが可能となる。

MRSA 感染症に対する VCM の臨床成績について、島田ら¹⁷⁾ は併用抗菌薬の有無による改善率には差がないと報告しているが、今回の検討では症例数は少ないが、VCM 単独投与群において 85.7% と高い有効率が得られた。VCM はグラム陰性菌に対し抗菌力がなく、特に、グラム陰性桿菌との複数菌感染症対策も臨床効果に関係するものと思われる。効果が得られなかった肺炎の 5 コースから分離された菌は *P. aeruginosa* と *K. pneumoniae* で、*K. pneumoniae* が分離された 1 コースは VCM 単独投与例であった。また、*P. aeruginosa* が分離された 5 コースのうち isepamicin を 1 週間併用された 1 コースにのみ効果が得られたが、 β -ラクタム薬が併用された 4 コースでは全例効果が得られなかった。アミノグリコシド薬と VCM の併用で腎毒性が増強されるとの報告¹⁸⁾ もあり、特に複数菌感染のなかでも *P. aeruginosa* に対する抗菌薬の選択に注意が必要と思われた。VCM の投与に際し、血中濃度をほぼ細菌学的な有効治療域に管理したにもかかわらず、島田ら¹⁷⁾ の報告より優れた有効率が得られなかったのは、MRSA

Table 6. Clinical courses of patients treated with vancomycin

Case no.	Ccr (mg/ml)	Duration* (day)	Initial dose**		Final dose**		Concomitant use of antibiotics	MRSA***	Efficacy
			(mg)	(mg/kg)	(mg)	(mg/kg)			
1	28.7	23	500	10.64	1,000	21.28	CZOP+ST	S: -	good
2	14.3	46	600	9.09	900	13.64	-	S: ×, B: -	good
3	29.4	30	1,000	21.74	1,300	28.26	CAZ+MCZ	S: ×	fair
4	38.3	22	1,000	27.03	1,000	27.03	IPM/CS	S: -	good
5	69.0	13	500	10.20	750	15.31	FLCZ	B: -	good
6	46.7	15	500	15.63	1,000	31.25	-	S: +	good
7	61.3	10	1,000	17.86	1,250	22.32	CEZ, CAZ	B: +	poor
8	16.8	29	1,000	15.87	1,000	15.87	PIPC, ST+PL-B	S: +	fair
9	55.0	15	1,000	26.32	1,200	31.58	CAZ+MINO+FLCZ	S: -, U: -	good
10	121.7	13	750	15.63	750	15.63	-	B: -	good
11	72.1	7	750	15.79	1,250	26.32	ISP	S: +	good
12	39.0	16	1,000	15.87	1,000	15.87	-	S: -	good
13	5.6	30	500	12.02	1,000	24.04	PIPC+MCZ, CAZ+MCZ	S: -	poor
14	53.1	19	800	13.11	1,200	19.67	ATZ	B: -	good
	52.3	29	1,000	16.39	1,000	16.39	-	B: -	good
15	58.3	8	1,000	15.87	1,000	15.87	-	S: -	fair
16	66.9	25	750	23.44	750	23.44	PIPC+MCZ, CAZ, PAMP/BP	S: +, U: -	poor
17	54.7	16	800	11.43	800	11.43	CAZ+FLCZ	B: -, G: -	poor
18	18.5	59	500	11.11	1,000	22.22	FOM+FLCZ, AZT+MCZ	S: +	poor
19	39.7	24	500	14.29	800	22.86	-	S: ×	good
20	46.0	31	500	9.73	500	9.73	IPM/CS, AZT	S: +	fair
21	66.3	72	1,000	25.64	1,200	30.77	IPM/CS, CAZ, PAMP/BP	B: -, A: -	good
22	41.2	17	1,000	20.00	1,500	30.00	IPM/CS, SPFX	B: -, L: ×	good
23	23.0	14	500	10.00	1,000	20.00	IPM/CS, CPZ	S: +	fair

*Duration of vancomycin therapy

**Dosing intervals were from 12 to 48 h

***Final detection of MRSA, +: persisted, -: eradicated, ×: not tested

S: sputum, B: blood, U: urine, G: gangrene, A: abscess, L: liquor

CZOP: cefozopran, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim, CAZ: ceftazidime, MCZ: miconazole, IPM/CS: imipenem/cilastatin, FLCZ: fluconazole, CEZ: cefazolin, PIPC: piperacillin, PL-B: polymyxin B, MINO: minocyclin, ISP: isepamicin, AZT: aztreonam, PAMP/BP: panipenem/betamipron, FOM: fosfomycin, SPFX: sparfloracin, CPZ: cefoperazone

Table 7. Evaluation of renal function tests during vancomycin treatment

	No. of abnor.	Ratio of abnor. (%)
Urinary NAG (>5.0 U/day increase)	4 (n=18)	22.2
24 h Ccr (>30% decrease)	5 (n=18)	27.8
S-creatinine (≥0.5 mg/dl increase)	4 (n=24)	16.7
BUN (>55% increase)	5 (n=24)	20.8

abnor.: abnormality

感染症を引き起こした患者背景が compromised host で、かつ重症感染症であったためと考えられる。今後、より適切に抗菌薬を使用し、MRSA 感染症の発生防止と院内感染症対策に務めなければならない。

各種癌、血液疾患、糖尿病などの患者が引き起こした MRSA 感染症に対し、ベイジアン法にもとづく投与設計は、投与前値および投与終了後 1 時間値はほぼ有効治療域に位置し、投与終了後 1 時間値が中毒域に位置した症例は 1 コースみられたが、その後再度投与設計を行って投与し、VCM の投与を中止しなければならない副作用はみられなかった。以上より、患者の病態によりパラメータが変動し血中濃度が変化するため、病態に合わせて血中濃度を測定し、ベイジアン法にもとづく投与設計を行うことの重要性が示唆された。

本研究の要旨は第46回日本化学療法学会総会において発表した。

文 献

- 1) Kirby W M M, Perry D M, Bauer A W: Treatment of staphylococcal septicemia with vancomycin. *N. Engl. J. Med.* 262: 49~55, 1960
- 2) Sorrell T C, Packham D R, Shanker S, et al.: Vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann. Intern. Med.* 97: 344~350, 1982
- 3) Rybak M J, Albrecht L M, Boike S C, et al.: Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J. Antimicrob. Chemother.* 25: 679~687, 1990
- 4) Traber P G, Levine D P: Vancomycin ototoxicity in a patient with normal renal function. *Ann. Intern. Med.* 95: 458~460, 1981
- 5) Ahmad R, Raichura N, Kilbane V: Vancomycin: a reappraisal. *Br. Med. J.* 284: 1953~1954, 1982
- 6) Matzke G R, Zhanel G G, Guay D R P: Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clin. Pharmacokinet.* 11: 257~282, 1986
- 7) Matzke G R: Chapter 15, Vancomycin, In the Applied Pharmacokinetics, Principles of Therapeutic Drug Monitoring, 3rd ed. (Evans W E, Schentag J J, Jusko W J, ed) p. 1~31 of Chapter 15, Applied Therapeutics Inc. Vancouver, W. A., 1992
- 8) 八田重雄, 篠崎公一, 高尾良洋, 他: バンコマイシンの TDM へのベイジアン法の応用. *TDM 研究* 11: 189~190, 1994
- 9) 羽田昭彦, 高橋 悟, 長山義明, 他: バンコマイシンの TDM を行った MRSA による皮下膿瘍と敗血症の 1 症例. *臨薬理* 26: 449~450, 1995
- 10) Kelman A W, Whiting B, Bryson S M: OPT: a package of computer programs for parameter optimization in clinical pharmacokinetics. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 14: 247~256, 1982
- 11) Rodvold K A, Pryka R D, Garrison M, et al.: Evaluation of a two-compartment Bayesian forecasting program for predicting vancomycin concentrations. *Ther. Drug Monit.* 11: 269~275, 1989
- 12) Yamaoka K, Nakagawa T, Tanaka H, et al.: A nonlinear multiple regression program, MULTI2 (BAYES), based on Bayesian algorithm for microcomputers. *J. Pharmacobiodyn.* 8: 246~256, 1985
- 13) 金 衡仁, 秋吉龍二, 大橋正治, 他: 尿中 NAG 活性測定の基礎的検討および腎疾患, 糖尿病, ならびに肝疾患における変動. *臨病理特集* 56: 102~110, 1983
- 14) Frimodt-moeller N: Comparative nephrotoxicity of aminoglycosides and beta-lactam antibiotics. Educational objectives: assessment of aminoglycoside toxicity. New Orleans, Louisiana April 8, 1980
- 15) 佐々木繁, 長野 馨, 木村美司, 他: 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. *日化療会誌* 43: 12~26, 1995
- 16) Hiramatsu K, Hanaki K, Ino T, et al.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J. Antimicrob. Chemother.* 40: 135~136, 1997
- 17) 島田 馨, 小林寛伊, 砂川慶介, 他: MRSA 感染症に対する注射用塩酸バンコマイシンの臨床成績 (第 2 報). *日化療会誌* 43: 1048~1061, 1995
- 18) Wood C A, Kohlhepp S J, Kohnen P W, et al.: Vancomycin enhancement of experimental tobramycin nephrotoxicity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 30: 20~24, 1986

Clinical evaluation of vancomycin dosage regimens based on the Bayesian method

Satoru Takahashi¹⁾, Yoshiaki Nagayama¹⁾, Nobuhiko Saito¹⁾,
Yoshihiro Takao²⁾, Akira Yamazaki²⁾, Kenichi Sako²⁾,
Teruaki Kobayashi²⁾ and Kimikazu Shinozaki³⁾

¹⁾ Third Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine,
2-16-1, Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki, 216-8511, Japan

²⁾ Pharmacy Department, St. Marianna University School of Medicine and Hospital

³⁾ Center for Clinical Pharmacy and Clinical Sciences, Kitasato University,
School of Pharmaceutical Sciences

Vancomycin hydrochloride (VCM) has the highest antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). The clinical usefulness of the dosage regimens based on a two compartment model and the Bayesian method were evaluated to establish a safe and effective VCM treatment for infections caused by MRSA. The subjects were 23 patients (24 courses) treated with VCM from September 1993 to September 1997. VCM (500-1,000mg/dose) was administered by intravenous infusion over 1.0 to 1.5 hours and dosing intervals were from 12 to 48 hours. Serum VCM concentrations at the trough and 1 hour after the end of infusion (peak) were measured until 96 hours from the onset of therapy. Pharmacokinetic parameters were calculated for VCM dosage regimens based on a two compartment model and the Bayesian method by Rodvold's population pharmacokinetic parameters. The prediction of serum VCM concentrations and the dosage regimens were analyzed. The dosage and the predicted serum VCM concentration were calculated by the programs using two points of serum VCM concentrations. Although predicted values were slightly lower than measured values at the trough, the predictability of serum VCM concentrations was good. In the initial dosage setting, VCM doses of 9.09-27.03 (16.03 ± 5.46 , mean \pm SD) mg/kg/dose were administered and serum VCM concentrations at the trough and peak were achieved within a therapeutic range in 9 courses (37.5%) and 8 courses (33.3%), respectively. After the dosage regimens, VCM doses became 9.13-31.58 (21.28 ± 6.49 , mean \pm SD) mg/kg/dose and serum VCM concentrations achieved within a therapeutic range at the trough and peak were similar in 18 courses (75%), respectively. The rate of bacterial eradication (MRSA) was 60% (18/30). Although other antibiotics or β -lactam antibiotics were used in 17 courses concomitantly, the efficacy rate was 58.3%. No case developed into renal failure due to VCM treatment. These data indicate that the Bayesian method is useful for interpreting patient pharmacokinetics and conducting a safe and effective treatment with VCM.