

【原著・臨床】

Therapeutic drug monitoring (TDM) による vancomycin の適正投与方法

五十嵐正博¹⁾・中谷 龍王²⁾・林 昌洋¹⁾・中田紘一郎²⁾・粕谷 泰次³⁾¹⁾虎の門病院薬剤部*, ²⁾同 呼吸器科³⁾東京薬科大学薬学部臨床薬学教室

(平成 12 年 3 月 13 日受付・平成 12 年 4 月 10 日受理)

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症に使用される vancomycin (VCM) を初期投与量から有効かつ安全に投与するために薬物動態学を用いた投与設計を行い、その臨床評価を行った。1995 年 4 月～1999 年 2 月に当薬剤部に VCM の therapeutic drug monitoring を依頼された患者 22 例を対象とした。採血は、3 回目以降の投与直前と投与終了 2 時間後に行った。非透析患者 15 例は Moellering のノモグラムによる初期投与量を投与した。この結果、中毒域に達した症例はなく、トラフ濃度は 15 例中 12 例 (80%) が、ピーク濃度は 15 例中 2 例 (13%) が有効域 (トラフ 5～15 $\mu\text{g}/\text{mL}$, ピーク 20～40 $\mu\text{g}/\text{mL}$) になった。しかし 15 例中 5 例 (33%) においては投与量を変更する必要がある、投与量の再調節には主に 2 点の血中濃度と 1-compartment model による Pryka らの母集団パラメータを用いた Bayesian 法により行った。Bayesian 法を用いて投与量を変更した 7 例中、トラフ濃度は 6 例で、ピーク濃度は 5 例で有効域になった。Bayesian 法による予測性は、トラフ濃度 (n=9) が mean prediction error (ME) = -1.83 $\mu\text{g}/\text{mL}$, mean absolute prediction error (MAE) = 2.14 $\mu\text{g}/\text{mL}$, root mean squared prediction error (RMSE) = 2.79 $\mu\text{g}/\text{mL}$, ピーク濃度 (n=9) が ME=2.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MAE=3.70 $\mu\text{g}/\text{mL}$, RMSE=5.22 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と良好な結果となった。透析患者 4 例は全員 15 mg/kg/week で投与を開始し、2 例においては Sawchuk-Zaske 法を用いて投与量を再調節した。本研究において、VCM の有効率は 83% を示し、副作用である腎障害は認められなかった。現在のところ症例数はまだ少ないが、本研究で実施した VCM の投与方法、すなわち、Moellering のノモグラムによる初期投与量の決定と Bayesian 法および Sawchuk-Zaske 法による投与量の再調節の実施は、安全かつ有効な投与方法となることが示唆された。

Key words: vancomycin, ノモグラム法, ベイジアン法, TDM, 有効率

グリコペプチド系抗生物質である vancomycin (VCM) は、すべてのグラム陽性菌に対して抗菌力を示し、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症に汎用される薬剤である¹⁾。治療の難しい重症感染症患者などで VCM による治療を成功させるためには、血中濃度を有効域に維持することが重要とされている^{1,2)}。

VCM 投与開始時の投与量 (初期投与量) を適切に決めるには、患者個々の薬物動態パラメータを推定する必要があるが、これには煩雑さを伴うことから、簡便に使用できるノモグラム法³⁻⁵⁾を用いることが多い。各種ノモグラムのうち Moellering のノモグラムは、患者の体重とクレアチニンクリアランス (Ccr) から VCM の 1 日投与量 (mg/kg/day) が算出でき、臨床医にとって使用しやすいと考えられる。

VCM の投与開始後には血中濃度を確認し、必要に応じて投与量の再調節を行うことになるが、患者個々の薬物動態パラメータを推定し、適切な投与量に再調節するには、少ない採血数で精度の高い血中濃度の予測が可能な Bayesian 法を用いることが望まれる^{6,7)}。

本研究では、VCM の therapeutic drug monitoring (TDM)

を実施するなかで、初期投与量の決定には Moellering のノモグラム³⁾を用い、投与後 VCM の血中濃度を測定し、Bayesian 法による投与量再調節を行った結果をもとに、初期投与量の算出法と治療経過中の投与量再調節法について評価した。

I. 対 象

対象となった患者は、95 年 4 月～99 年 2 月に当薬剤部に VCM の TDM を依頼された患者 22 例 (男性 14 例, 女性 8 例) である。VCM 投与開始時の年齢は 15～82 (61±15.5, mean±S.D.) 歳, 体重は 11～65 (48.1±13.3) kg, 血清クレアチニン (Srcr) は 0.5～4.0 (1.2±0.8) mg/dL, 推定 Ccr は、10.3～102 (54.5±26.4) mL/min, 透析患者 (慢性腎不全患者) 4 例であった (Table 1)。MRSA 感染症と確定診断されたのは、敗血症 7 例, 肺炎 3 例, 心内膜炎 1 例, その他 3 例の計 14 例であり、MRSA 感染症疑いと診断されたのは 8 例であった。患者の基礎疾患は、食道がん手術後 4 例, うっ血性心不全 4 例, 胃がん手術後 2 例, 糖尿病 2 例, その他 9 例であった (Table 2)。

II. 方 法

1) 初期投与量の決定

患者の体重とCcrを用いるMoelleringのノモグラム(ノモグラム)³⁾により初期投与量(1日量)を15例について算出し、1日1~2回に均等分割して投与した。ノモグラムによる1日量が206 mgとなったcase 6は、1

日おきに切りのよい500 mgを投与した。透析患者4例(case 19~22)は、1週間に1回15 mg/kg³⁾とし人工透析日に投与する場合には人工透析後に投与した。CcrはSrcrをもとにCockcroftの式⁴⁾から推定した値を用いた。

2) 投与速度と採血時間

Table 1. Pharmacokinetic data of patients treated with vancomycin

Case	wt (kg)	Ccr ¹⁾ (mL/min)	Initial dosage		Observed concentration		Pharmacokinetic parameter ²⁾		Individualized dosage		Observed concentration		
			dose (mg)	interval (h)	peak ³⁾ (μ g/mL)	trough (μ g/mL)	CL (L/h)	Vd (L)	dose (mg)	interval (h)	peak ³⁾ (μ g/mL)	trough (μ g/mL)	
Initial dosage using Moellering's nomogram.													
1	11.0	10.3 ⁴⁾	80	12	17.4	6.3	0.53	4.9					
2	62.6	68.7	500	12	7.2	2.2	6.7	44.6					
3	50.0	64.6	500	12	10.6	6.0	2.6	42					
4	38.8	24.9	400	24		11.0	0.86	26.9					
5	49.0	77.1	600	12	13.3	3.9	5.0	34.9					
6	33.2	13.3	500	48	22.4	8.3	0.68	28.6					
7	45.3	60.6	500	12	11.7	5.7	4.0	42.1	700	12	18.4	9.2	
8	42.0	46.1	400	12	16.5	5.8	2.7	23.3					
9	33.5	58.1	440	12	20.3	9.7	2.2	25.4	440	12	19.3	12.4	
10	63.0	94.1	750	12	9.9	3.0	7.7	51.6	1,250	12	21.1	7.0	
11	36.0	78.0	500	12		14.9	1.8	25.6	1,000	24	32.4	18.1	
12	42.2	73.9	550	12	10.9	5.0	4.9	44.6	800	12	21.3	8.9	
13	51.5	50.5	500	12	15.1	5.5	3.5	30.4	500	12	13.7	7.7	
14	58.3	54.7	500	12	17.1	10.4	2.7	44	1,200	24	34.2	15.0	
15	54.0	51.6	500	12	18.0	8.9	2.7	34.8	500	12	18.7	12.7	
mean	44.7	55.1	481	15	14.6	6.3							
Initial dosage without using the nomogram.													
16	55.0	24.9	1,000	48	24.6	8.4	2.9	35.8	800	24	19.5	7.7	
17	65.0	27.6	1,000	48	22.1	8.2	1.4	54.5	1,500	48	27.5	11.1	
18	64.0	102	500	12	12.2	3.1	2.1	34	1,200	12	16.8	7.2	
mean	61.3	51.6	833	36	19.6	6.6							
Dialysis patients.													
19	54.0	HD ⁵⁾	800	140	21.4	10.5	0.0087	0.33	37.4	1,000	168	36.2	7.2
									(0.10 mL/min/kg)				
20	55.6	CAPD ⁶⁾	800	168	32.1	6.8	0.0031	0.22	69.6				
									(0.065 mL/min/kg)				
21	60.0	CAPD	900	168	20.5	13.0	0.0027	0.12	43.9				
									(0.033 mL/min/kg)				
22	34.6	HD ⁷⁾	500	120	6.5		0.0065	0.50	77	1,000	168	23.6	8.1
									(0.24 mL/min/kg)				
mean	51.1		750	149	20.1	10.1							

¹⁾calculated by the Cockcroft and Gault equation, ²⁾2 h after the end of infusion, ³⁾Ke: elimination rate constant, CL: clearance, Vd: volume of distribution, ⁴⁾measured creatinine clearance, ⁵⁾HD: hemodialysis, 3 times a week for 4 h, dialyzer: FB-110 U (high-performance membrane), NIPRO, ⁶⁾CAPD: continuous ambulatory peritoneal dialysis, ⁷⁾2 or 3 times a week for 3 h, dialyzer: PS-0.6 UW (high-performance membrane), FRESNIUS-KAWASUMI.

Table 2. Outcome of patients treated with vancomycin

Case	Underlying disease	Infectious disease	Concomitant antibiotics	MRSA	Effect	
					clinical	bacteriological
1	hypoxic encephalopathy	MRSA pneumonia suspected	CAZ, PIPC	sputum	unknown	not tested
2	gastric cancer	subdiaphragmatic abscess	PAPM/BP	drain	unknown	persisted
3	post operation for gastric cancer	MRSA sepsis	SBT/ABPC	venous blood	good	eradicated
4	post mitral valve replacement	MRSA sepsis	-	venous blood	good	eradicated
5	bronchial asthma	MRSA phlegmon	PAPM/BP	skin	good	eradicated
6	congestive heart failure	MRSA pneumonia	PAPM/BP, MEPN	bronchial aspirate	poor	decreased
7	lung cancer	MRSA sepsis	-	venous blood	poor	persisted
8	post operation for esophageal cancer	MRSA pneumonia suspected	IPM/CS	bile juice	unknown	not tested
9	decubitus ulcer	MRSA sepsis suspected	SBT/ABPC	not detected	unknown	-
10	post operation for esophageal cancer	MRSA sepsis	IMP/CS, CPR	venous blood	good	eradicated
11	post operation for gastric cancer	panperitonitis	SBT/ABPC	not detected	poor	-
12	dermatomyositis	MRSA phlegmon	IPM/CS, CPR, CEPN	skin	unknown	not tested
13	mixed connective tissue disease	MRSA pneumonia suspected	-	not detected	unknown	-
14	diabetes mellitus	leg gangrene	IPM/CS, CPR	not detected	unknown	-
15	congestive heart failure	MRSA sepsis	PAPM/BP, MEPN	venous blood	good	eradicated
16	post operation for esophageal cancer	MRSA pneumonia suspected	IPM/CS + FLCZ	not detected	unknown	-
17	congestive heart failure	MRSA infective endocarditis	-	venous blood	good	eradicated
18	post operation for esophageal cancer	MRSA pneumonia	CLDM + LMOX	sputum	good	persisted
19	diabetes mellitus	MRSA sepsis	-	venous blood	good	eradicated
20	congestive heart failure	MRSA sepsis suspected	CZOP	not detected	unknown	-
21	myocardial infarction	MRSA sepsis	CLDM	venous blood	good	eradicated
22	chronic renal failure	MRSA pneumonia	SBT/ABPC, PAPM/BP	venous blood bronchial aspirate	good	eradicated (vein), decreased (sputum)

CAZ: ceftazidime, CEPN: cefepime, CLDM: clindamycin, CPR: cefpirome, CZOP: cefozopran, FLCZ: fluconazole, IPM/CS: imipenem/cislatatin, LMOX: latamoxef, MEPN: meropenem, PAPM/BP: panipenem/betamipron, PIPC: piperacillin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin

点滴時間は原則1回60分としたが、0.5 g/30 minの速度を超える⁹⁾場合には1回90分もしくは120分とした。非透析患者における血中濃度測定のための採血は、定常状態に到達したと考えられる3~4回目の投与直前(トラフ)と投与後分布層がほぼ終了したとみなせる点滴終了2時間後(ピーク)に採血した。また、透析患者における採血は、1回目の点滴終了2~4時間後および1回以上透析を実施した後となる投与3~4日後に行った。

3) 血中濃度測定

採血後ただちに遠心分離された血清を、-20℃で凍結保存し1~2日後にVCM濃度を蛍光偏光免疫測定(FPIA)法により測定した。測定は(株)エスアールエルに依頼して行った。測定限界は2 μg/mL以下、測定誤差は4%以下である((株)エスアールエル社内資料)。

4) 投与量の再調節

初期投与量では、トラフ濃度が5 μg/mLを下回る場合(case 10, 18, 22)、血中濃度が中毒域に達するおそれがある場合(case 11)、血中濃度測定日にVCMの効果を期待して増量することになった場合(case 7, 12, 14, 17)には、患者個々の分布容積(Vd)、VCMクリアランス(CL)もしくは消失速度定数(Ke)を算出し、点滴終了2時間後のピーク濃度が20~40 μg/mL、トラフ濃度が5~15 μg/mLになるように^{1,2)}、投与間隔と投

与量を調節した。

非透析患者におけるVd, CLの算出にはBayesian法を用いた。すなわち1-compartment modelにもとづくPrykaら⁹⁾の母集団薬物動態パラメータ: Vd=0.65 (L/kg), 変動係数=50%, CL=0.75×Ccr+0.05 (mL/min/kg), 変動係数=33%をBayesian法解析プログラムMULTI 2 (BAYES)¹⁰⁾に組み込み、個体内変動を10%と仮定し、患者の体重やCcrなど薬物動態に影響を与える事前情報とVCM投与量、実測濃度などの追加情報を合わせるBayesian解析を行い、患者個々の薬物動態パラメータ(Vd, CL)を推定した。コンピュータはNEC 9801, オペレーティングシステムはMS-DOSを使用した。透析患者についてはSawchuk-Zaske法¹¹⁾を用い、初回投与2~4時間後の血中濃度(C₁)からVdを算出し、C₁採血後1回以上透析を実施した後の血中濃度(C₂) (投与3~4日後)とC₁からKeを算出した。

5) Bayesian法の予測性の評価

血中濃度の予測性の評価は、予測濃度と実測濃度についての相関係数と回帰式の算出、t検定の他に、予測の偏りの指標としてmean prediction error (ME)を、予測精度の指標としてmean absolute prediction error (MAE)とroot mean squared error (RMSE)を算出して行った。ME, MAEおよびRMSEについては95%信頼区間を求めた。これらの算出方法¹²⁾を次に示す。

$$ME = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\text{予測濃度} - \text{実測濃度})$$

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |(\text{予測濃度} - \text{実測濃度})|$$

$$RMSE = \left[\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\text{予測濃度} - \text{実測濃度})^2 \right]^{1/2}$$

5) VCMの腎毒性の評価

VCM投与前後で血清クレアチニン (Srcr) が0.4 mg/dL以上上昇した例のうち、VCMが原因でSrcrが上昇したと考えられる場合をVCMによる腎障害とした。

6) 有効率の検討

VCMの投与によるMRSA感染症に対する有効率を、MRSAを除菌できた例と除菌の確認はできなかったものの白血球数、CRP、体温が正常化した例を有効とした。

III. 結 果

1) ノモグラムによる初期投与量と血中濃度

ノモグラム法で得られた初期投与量は7.5~27.8 mg/kg/day (160~1,500 mg/day)であり、この投与で3~4回投与(2~4日後)した後の患者VCM血中濃度は、ピーク濃度、トラフ濃度共に中毒域(ピーク40 µg/mL以上、トラフ15 µg/mL以上¹⁾)に達している例はなかった(Fig. 1)。非透析患者18例においてノモグラム法で投与量を設定した15例中12例では、トラフ濃度が有効域(5~15 µg/mL)にあったが、3例において5 µg/mLを下回った。ピーク濃度は13例が有効域(20~40 µg/mL)以下であり、有効域の下限である20 µg/mLを超える例は2例にすぎなかった。透析患者4例では

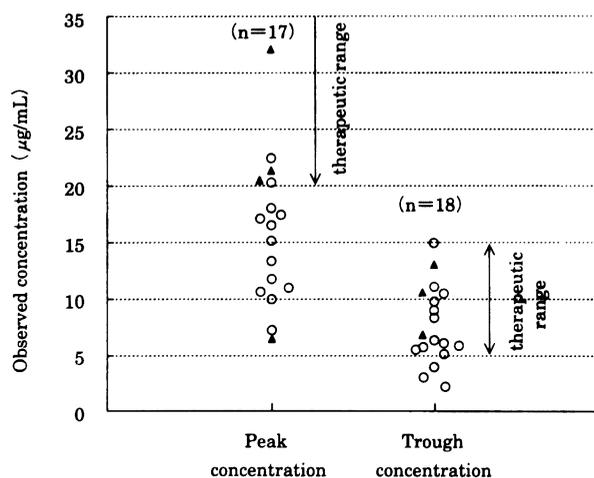


Fig. 1. Observed vancomycin concentrations with the initial dosage based on Moellering's nomogram (n=19).

○: Non-dialysis patients (n=15), vancomycin dosage: 160~1, 500 mg/day

▲: Dialysis patients (n=4), vancomycin dosage: 500~900 mg/5~7 days

全員 15 mg/kg を初回投与したが、case 22 については初回 500 mg 投与後のピーク濃度が 6.5 µg/mL と低かったため、測定後、ただちに 1,000 mg を追加投与した。他の 3 例については、ピーク濃度とトラフ濃度ともに有効域に位置した (Fig. 1)。CL については、人工透析患者 2 例が 0.10, 0.24 mL/min/kg、腹膜透析患者 2 例が 0.033, 0.065 mL/min/kg と人工透析患者の方が大きい値を示した。

2) 投与量の再調節

非透析患者で 2 回以上血中濃度を測定した 11 例中 3 例 (case 9, 13, 15) は初期投与量が継続されたが、1 例 (case 16) については血中濃度を確認しながら母集団パラメータをそのまま用いて投与量を変更した (Fig. 2)。残りの 7 例は Bayesian 法で得られた投与量 11.5~37.9 mg/kg/day (1,000~2,400 mg/day) に変更した。これら 7 例と Sawchuk-Zaske 法を用いて投与量を調節した透析患者 2 例 (case 19, 22) の投与量変更前と変更後の血中濃度測定結果を Fig. 3 に示したが、投与量変更後のトラフ濃度は、大量の消化管出血によるショックを起こしその後死亡した 1 例 (case 11) を除いた 8 例で有効域に設定することができた。ピーク濃度についても合計 9 例中 2 例について有効域の下限 20 µg/mL をわずかに下回ったにすぎなかった。なお、Fig. 4 には、Bayesian 法で投与量を調節した典型的な例 (case 17) の治療経過を示した。この例は MRSA による心内膜炎患者であり重篤な感染症だったため、初期投与量は母集団薬物動態パラメータを用いて、ピーク 30 µg/mL、トラフ 8 µg/mL になるように設定し、VCM 1g を 1 日おきに投与した。その結果、ピーク濃度 22.1 µg/mL、トラフ濃度 8.2 µg/mL とピークとトラフの両者が有効域内となり、血中から培養された MRSA の MIC (0.5 µg/mL 以下) を十分に上回った。しかし解熱はせず、血中からも菌が繰り返し検出された。①心内膜炎患者に対する抗生物質の投与では、ピーク濃度での血清殺菌価を 8 倍以上にすることが望ましいが^{5,13,14)}、MRSA の MBC は菌株によって MIC の数倍~数百倍になること¹⁵⁾、② VCM トラフ濃度を 10~15 µg/mL にする必要を指摘した報告もあることから^{1,14)}、トラフ 12.4 µg/mL、ピーク 35.4 µg/mL を目標に Bayesian 法で投与量を算出し、1 回量を 1.5 g に増量し 1 日おきの投与とした。この結果、ピーク濃度が 27.5 µg/mL、トラフ濃度が 11.1 µg/mL となり、解熱、白血球数の正常化、CRP の陰性化が得られ、血液培養でも MRSA は陰性化した。

3) Bayesian 法の予測性

非透析患者で 2 回以上採血を行った 11 例のうち、VCM 投与中に出血性ショックを起こした case 11 と VCM 投与中に敗血症ショックから回復した case 16 を除いた 9 例を対象に、Bayesian 法の予測性について検討した。初期投与量での 2 点の血中濃度をもとに

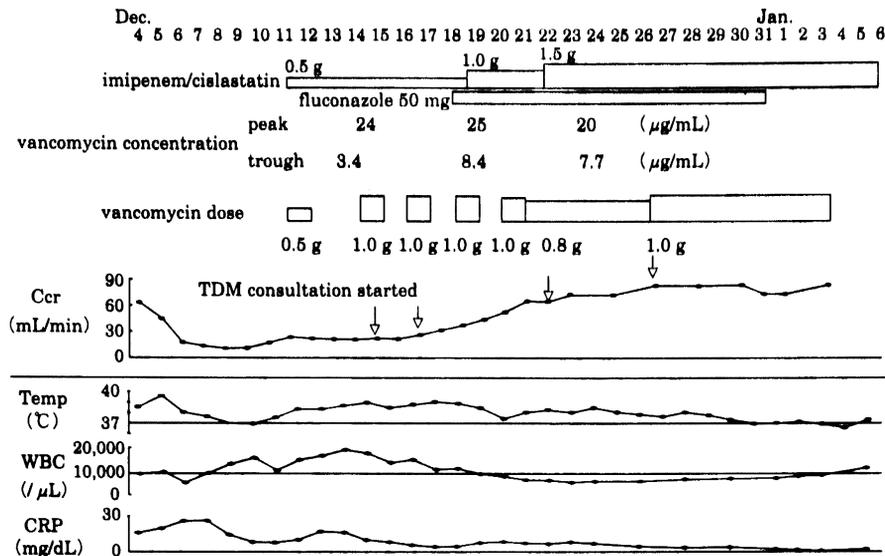


Fig. 2. Clinical course of a patient (case 16) with septic shock.

65-year-old man, weight: 55 kg, MRSA pneumonia suspected. Ccr ranged from 25 mL/min to 80 mL/min. Vancomycin dosage was changed at time points indicated with ↓. Maintenance dosage was calculated by using population pharmacokinetic parameters.

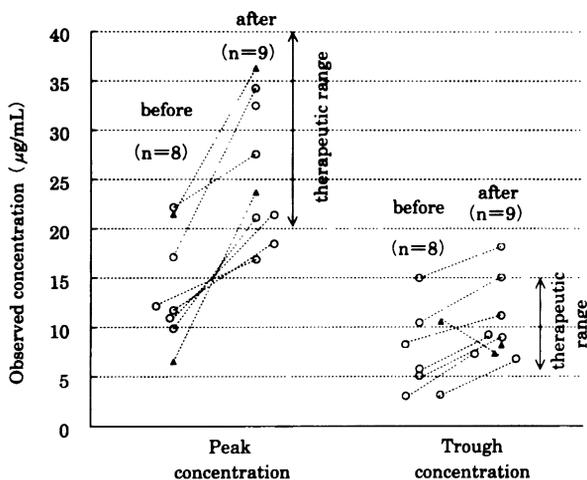


Fig. 3. Observed vancomycin concentrations before and after dosage adjustment (n=9).

○: Dosage calculated by using the Bayesian method (non-dialysis patients, n=7)

▲: Dosage calculated by using the Sawchuk-Zaske method (dialysis patients, n=2)

Bayesian法で解析して得られた患者のCL, Vdを用いて予測した2回目の予測濃度と実測濃度を比較した結果をTable 3に示した。予測濃度と実測濃度の間には、相関係数: $r=0.8830$, 回帰式: $Y=1.09x-1.31$ の直線関係が得られ予測性は良好であった (Fig. 5)。

4) VCM腎毒性の評価

対象患者のVCM投与前後のSrcrの値をFig. 6に示した。VCM投与後、2例においてSrcrが0.4 mg/dL以上上昇したが、出血性ショック (case 11)と心不全と脱水 (case 15)が原因と考えられ、VCMによる腎障

害の結果Srcrが上昇したと考えられた例はなかった。したがって、本研究の対象患者につき、VCMによる腎障害は認められないものと判断した。

4) MRSA感染症に対するVCMの有効率

MRSA感染症疑いと診断された8例 (case 1, 8, 9, 11, 13, 14, 16, 20)は、いずれも細菌培養検査の結果から、MRSA感染症と確定診断できなかった (Table 2)。MRSA感染症と確定診断された14例中 (case 2~7, 10, 12, 15, 18, 19, 21, 22), ドレナージで感染部位を洗浄したcase 2と手術で感染部位を除去したCase 12の2例については効果判定ができなかった。効果判定可能な12例中10例にて効果が得られ、MRSA感染症に対するVCM有効率は83.3%であった。

IV. 考 察

今回使用したノモグラムは、定常状態におけるVCMの平均血中濃度が15 μg/mLとなるように作成されている³⁾。本研究の非透析患者15例に対する投与結果では、ピーク濃度とトラフ濃度の実測値から求めた平均濃度は10.6 μg/mLと目標平均濃度15 μg/mLより4.4 μg/mL低かった。これは、ピーク濃度を点滴終了2時間後の採血点での濃度としていることから、低めの実測ピーク濃度となっているためであり、Bayesian法で得られた各患者のCLを用いて定常状態での平均濃度を算出すると13.5 μg/mLとなる。この値はノモグラムの目標濃度をわずかに下回るにすぎない。また、このノモグラム法で初期投与量を決定した非透析患者15例では、①有効性を確保するのに重要なトラフ濃度¹⁾が12例 (80%)で有効域となり、②血中濃度が中毒域に達した例はな

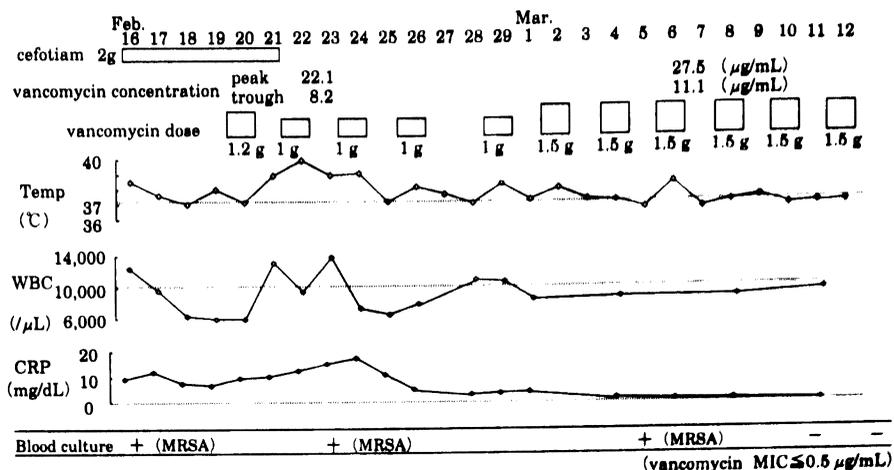


Fig. 4. Clinical course of a patient (case 17) treated with dosage individualized by using the Bayesian method.

82-year-old man, weight: 65 kg, infective endocarditis caused by MRSA. Cr: 27.6 mL/min. Initial dosage (vancomycin 1.0 g, every 48 h) based on the population pharmacokinetic parameters resulted in vancomycin concentrations within the therapeutic range but without sufficient effectiveness. The dosage (1.5 g, every 48 h) was individualized by the Bayesian method, resulting in a trough concentration of 11.1 µg/mL and a peak concentration of 27.5 µg/mL. WBC, CRP, and temperature became normal, and MRSA was eradicated.

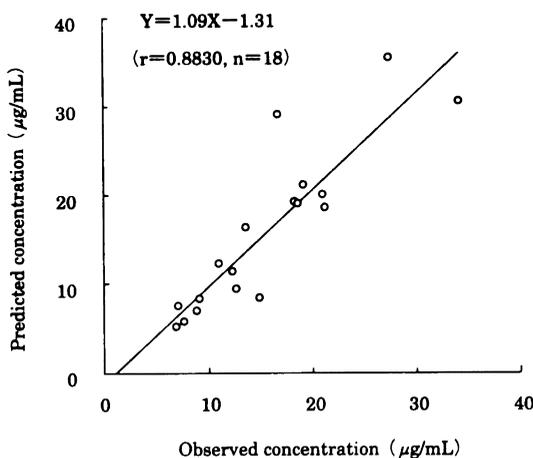


Fig. 5. Correlation between observed and predicted concentrations.

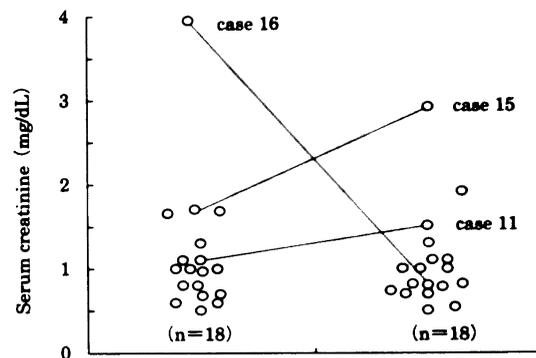


Fig. 6. Serum creatinine at the start (left) and at the end (right) of vancomycin treatment ($n=18$).

The dashed lines indicate serum creatinine changes of more than 0.4 mg/dL. In case 16, with septic shock, the value decreased from 4.0 mg/dL to 0.7 mg/dL. In case 11, with hemorrhagic shock, and case 15, with dehydration and congestive heart failure, serum creatinine increased by more than 0.4 mg/dL.

Table 3. Predicted performance by the Bayesian method

Sampling point	Predicted concentration	Observed concentration	t-test	ME	MAE	RMSE
	mean (±SD) (µg/mL)	mean (±SD) (µg/mL)		mean (95% C.I.) (µg/mL)	mean (95% C.I.) (µg/mL)	mean (95% C.I.) (µg/mL)
Peak concentration (n=9)	23.2 (±6.6)	21.2 (±6.1)	N.S.	2.01 (-1.92~5.94)	3.70 (0.70~6.70)	5.22 (1.97~8.47)
Trough concentration (n=9)	8.3 (±2.4)	10.1 (±2.8)	$p<0.05$	-1.83 (-3.54~-0.12)	2.14 (0.69~3.59)	2.79 (1.24~4.33)

N.S.: not significantly different, ME: mean prediction error (a measure of bias), MAE: mean absolute prediction error (a measure of accuracy), RMSE: root mean squared prediction error (a measure of precision). 95% C.I.: 95% confidence interval.

く、③15例中10例(67%)で投与量を変更する必要はなかった。したがって、初期投与量を算出するにあたりMoelleringのノモグラムは日本人の患者においても安全に適用できるものと考えられ、簡便な方法として臨床で使用できることが確認された。ただし、本研究で初期投与量の投与でピーク濃度が有効域に達した症例は15例中2例(13%)にすぎず、他の3例においてはトラフ濃度が有効域以下となり、15例中5例(33%)においては投与量の変更が必要であった。

Fig. 7には体重あたりの初期投与1回量と定常状態のピーク濃度との関係を示したが、15 mg/kg以上の投与量では3例中3例がピーク濃度の有効域に位置したが、これ以下の投与量では13例中1例(8%)だけが有効域に位置したに過ぎなかった。すなわち、定常状態でのピーク濃度が有効域に達する率を改善するには、1回投与量を15 mg/kg以上にする必要があることが示唆された。しかし、1回15 mg/kg以上で投与するには、患者のCcrに合わせ投与間隔を調節して過量投与を防ぐ必要がある。ただし、投与を連日同じ時刻に行うためには、適切な投与間隔を決める必要があり、さらにこの投与間隔に合わせて1回投与量を再調節しなければならず、計算が煩雑となる。そこで、非透析患者における初期投与量に関しては、基本的には初回15 mg/kgの投与を実施し、特に患者のCcrに注意を払いながら、次回投与までにより適切な投与量を計算することで、血中濃度が有効域になるような方法も検討すべきであると考えられた。

非透析患者の血中濃度確認後のBayesian法による投与量再調節では、トラフ濃度で7例中6例(86%)、ピーク濃度で7例中5例(71%)を有効域に設定することができた。このことから、Bayesian法はトラフ濃度とピーク濃度の両者を有効域に設定できる有用な方法で

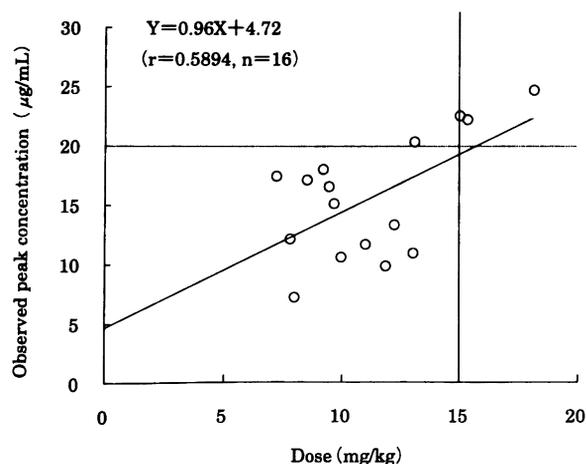


Fig. 7. Relationship between observed peak concentrations and the initial dose.

あること⁷⁾が確認された。また、有効濃度域の幅がトラフ10 µg/mL、ピーク20 µg/mLに対して、本研究の結果から、予測の誤差であるRMSEの平均はトラフ2.8 µg/mL (95%信頼区間: 1.24~4.33 µg/mL)、ピーク5.2 µg/mL (1.97~8.47 µg/mL)であり (Table 3)、Bayesian法は高い予測性をもってVCMの血中濃度を有効域内に設定することができるといえる。MRSAのMBCは菌株によりMICの数倍~数百倍になることから考え¹⁰⁾、十分な効果を期待するうえで、ピークとトラフ濃度の両者を有効濃度になるように投与することは重要となる。

一方、透析患者4例では、初回投与量として用いた15 mg/kgの投与では血中濃度が低かったため追加投与が必要だった例が1例存在した。また、Sawchuk-Zaske法により投与量を再調節した例数は2例と少ないが、この方法による予測値と実測値の差は、ピーク濃度で-1.2, -4.0 µg/mL、トラフ濃度で0.4, -1.5 µg/mLであり、透析患者の投与量調節方法として有用であると考えられた。透析患者では2回目の投与までの投与間隔が1週間程度と長く、さらに透析膜の種類によってVCMの透析率が異なるため¹⁰⁾、初回投与後にまずピーク濃度を確認し、その上でSawchuk-Zaske法を用いてトラフ濃度も予測する必要がある。なお、人工透析患者は2例ともhigh performance membraneを用いて人工透析しているため透析によりVCMが除去され¹⁰⁾、腹膜透析患者より大きなCLになったと考えられる。

本研究で対象となった患者のMRSA感染症に対するVCM有効率は83%であり、VCM投与が原因でS_{cr}が上昇する腎障害は認められなかった。現在のところ症例数はまだ少ないが、本研究で実施したVCMの投与方法、すなわち、Moelleringのノモグラムによる初期投与量の決定とBayesian法およびSawchuk-Zaske法による投与量の再調節の実施は、安全かつ有効な投与方法となることが示唆された。しかし、初回の投与からピーク濃度とトラフ濃度が有効域となるように初回量を設定するためには、Moelleringのノモグラム法によるよりも母集団薬物動態パラメータを用いて初期投与量を算出する有用性についても検討すべきであろう。

本研究の要旨は第47回日本化学療法学会総会(東京)において発表し、座長推薦を受けたものである。

文 献

- 1) Winter M E: Vancomycin. In Basic Clinical Pharmacokinetics, p.474~499, Applied Therapeutics, Vancouver, WA, 1994
- 2) Cantu T G, Yamanaka-Yuen N A, Lietman P S: Serum Vancomycin Concentrations: Reappraisal of Their Clinical Value. Clinical Infectious Diseases.18: 533~543, 1994
- 3) Moellering R C, Krogstad D J, Greenblatt D J: Vancomycin Therapy In patients with Impaired

- Renal Function. *Ann. Intern. Med.* 94: 343~346, 1981
- 4) Matzke G R, Zhanel G G, Guay D R P: Clinical Pharmacokinetics of Vancomycin. *Clin. Pharmacokinet.* 11: 257~282, 1986
 - 5) Yasuhara M, Iga T, Zenda H, et al.: Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Japanese Adult Patients. *Ther. Drug. Monit.* 20: 139~148, 1998
 - 6) 高橋 悟, 長山義明, 斎藤宣彦, 他: ベイジアン法にもとづく vancomycin の最適投与法の設定。 *日化療会誌* 46: 491~497, 1998
 - 7) Peck C C, Argenio D Z D, Rodman J H: Analysis of Pharmacokinetic Data for Individualizing Drug Dosage Regimens. In *Applied Pharmacokinetics*, 3rd ed. (Evans W E, Schentag, J J, Jusko W J, ed.) p.3-1~3-31, Applied Therapeutics, Vancouver, WA, 1992
 - 8) Cockcroft D W, Gault M H: Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatine. *Nephron.* 16: 31~41, 1976
 - 9) Pryka R D, Rodvold K A, Garrison M, et al.: Individualizing Vancomycin Dosage Regimens: One-Versus Two-Compartment Bayesian Models. *Ther. Drug. Monit.* 11: 450~454, 1989
 - 10) Yamaoka K, Nakagawa T, Tanaka H, et al.: A NONLINEAR MULTIPLE REGRESSION PROGRAM, MULTI 2 (BAYES), BASED ON BAYESIAN ALGORITHM FOR MICROCOMPUTERS. *J. Pharmacobio-Dyn.* 8: 246~256, 1985
 - 11) Sawchuk R J, Zaske D E: Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 4: 183~195, 1976
 - 12) Sheiner L B, Beal S L: Some suggestions for measuring predictive performance. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 9: 503~512, 1981
 - 13) Bisno A L, Dismukes W E, Durack D T, et al.: Antimicrobial Treatment of Infective Endocarditis due to Viridans Streptococci, Enterococci, and Staphylococci. *JAMA.* 261: 1471~1477, 1989
 - 14) Karchmer A W: Staphylococcal Endocarditis, Laboratory and clinical basis for antibiotic therapy. *Am. J. Med.* 78 (suppl 6 B): 116~127, 1985
 - 15) May J, Shannon K, King A, et al.: Glycopeptide tolerance in *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 42: 189~197, 1998
 - 16) 南方 保, 河野啓子, 山中 宏, 他: Vancomycin の各種 dialyzer における除去と, MRSA 感染症透析患者における血中動態。腎と透析 別冊: 118~119, 1991

Individualization of vancomycin therapy

Masahiro Igarashi¹⁾, Tatsuo Nakatani²⁾, Masahiro Hayashi¹⁾,
Koichiro Nakata²⁾ and Yasuji Kasuya³⁾

¹⁾Department of Pharmacy, Toranomon Hospital, ²⁾Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital, 2-2-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-8470, Japan

³⁾School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science

This study describes a pharmacokinetic approach to safe and effective treatment with vancomycin (VCM), an antibiotic used for infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Therapeutic drug monitoring was performed in 22 patients (April 1995–February 1999) with various degrees of renal functional impairment. The serum concentrations of VCM were measured at steady state, immediately before (trough), and 2 hours after (peak), intravenous infusion. The initial VCM doses for 15 non-dialysis patients were determined by using Moellering's nomogram. At these initial doses, none of the patients had VCM levels in the toxic range. Among these 15 patients, the trough levels of 12 patients and the peak levels of 2 patients were within the therapeutic range (trough: 5~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$, peak: 20~40 $\mu\text{g}/\text{mL}$). There were 5 patients whose initial VCM dosage needed to be adjusted for effective treatment. Pryka's population pharmacokinetic parameters and a simple one-compartment model were used to calculate the patients' pharmacokinetic parameters by the Bayesian method to adjust the dosage. The dosage was appropriately, adjusted 4 patients had trough levels, and 4 patients had peak levels, within the therapeutic range. The Bayesian method accurately predicted the actual VCM concentrations. At the trough level (n=9) the mean prediction error (ME) was -1.83 $\mu\text{g}/\text{mL}$, the mean absolute prediction error (MAE) was 2.14 $\mu\text{g}/\text{mL}$, the root mean squared prediction error (RMSE) was 2.79 $\mu\text{g}/\text{mL}$, and at the peak level (n=9) the ME was 2.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$, the MAE was 3.70 $\mu\text{g}/\text{mL}$, and the RMSE was 5.22 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Four patients on dialysis received an initial VCM dose of 15 mg/kg/week, and the dosage of two patients was adjusted by using the Sawchuk-Zaske method. Efficacy of VCM treatment was recognized in 83% of the patients, and there was no renal impairment caused by VCM. The results of the present study suggest that safe and effective dosage regimens can be identified by determining the initial dosage by using Moellering's nomogram followed by individual dosage adjustment by the Bayesian or the Sawchuk-Zaske method.