

【原著・臨床】

Cockcroft 式と Moellering のノモグラムにもとづく vancomycin 投与と
血中濃度におよぼす肥満度の影響五十嵐正博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 13 年 1 月 5 日受付・平成 13 年 2 月 5 日受理)

1995 年 4 月から 2000 年 7 月までの間に Moellering のノモグラムにもとづいて vancomycin (VCM) の投与を行った 30 症例を対象に、臨床評価を行った。その結果、投与量は 160~2,000 mg/day (5.0~42.9 mg/kg/day) となり、体重あたりの投与量で 8 倍以上の開きがあった。定常状態でのトラフ濃度は 30 症例中 25 症例 (83.3%) が 5~15 $\mu\text{g/mL}$ の有効域内にあった。4 症例 (13.3%) では有効域下限の 5 $\mu\text{g/mL}$ を下回ったが、有効域上限の 15 $\mu\text{g/mL}$ を超え中毒域濃度に達したのは 1 症例のみであった。ピーク濃度については、測定した 26 症例のうち 20~40 $\mu\text{g/mL}$ の有効域内に達したのは 8 症例 (31%) のみで、他の 18 症例 (69%) では有効域下限の 20 $\mu\text{g/mL}$ を下回った。全症例の平均血中濃度は、14.5 $\mu\text{g/mL}$ とノモグラムの目標濃度 15 $\mu\text{g/mL}$ とほぼ一致した。9 例においてはノモグラムによる投与開始後の血中濃度から Bayesian 法を用いて投与量を変更した。最終的に VCM の有効率は 85.7% であり、腎障害の副作用が認められたのは過量投与となった 1 症例のみであった。過量投与の再発を防ぐ留意点を明らかにするために、患者個々の平均血中濃度と creatinine clearance (Ccr)、体重、年齢および Body mass index (BMI) との相関性を検討した。その結果、血中濃度と BMI との間に負の相関が認められた。したがって、BMI が 14 kg/m² 以上の患者に対しては、Cockcroft 式とノモグラムを用いることで VCM の初期投与設計が適切に行えるが、BMI が 14 kg/m² 未満の患者に対しては、24 時間 Ccr の実測値を用いるか、 $1/(15-\text{BMI})$ をかけて補正した体重と Cockcroft 式で算出した Ccr を用いて初期投与設計を行うべきであると考えられた。

Key words: vancomycin, TDM, ノモグラム法, 肥満度, プロトコール

グリコペプチド系抗生物質 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が、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)}。また、VCM による腎毒性と聴覚毒性は血中濃度に依存することから^{1,2)}、血中濃度が中毒域とならないよう、適切な投与設計を行う必要がある。

投与された VCM はそのほとんどが尿中へ未変化体として排泄されることから^{1,2)}、患者の腎機能に応じ投与量を調整しなくてはならない。患者のクレアチニンクリアランス (Ccr) と体重 (Wt) から VCM の 1 日投与量が算出できる Moellering のノモグラム (ノモグラム)³⁾は、臨床で使用しやすく、われわれの臨床研究からもその有用性が確認されている⁴⁾。しかし、その後の日常診療の中で、Cockcroft 式とノモグラムを用いて投与した症例の中に過量投与による腎障害を 1 例経験した。

本研究では、初期投与設計に Cockcroft 式とノモグラムを用いる場合に、過量投与を防止するための留意点を明らかにすることを目的として、ノモグラムにもとづき投与した時の患者個々の平均血中濃度と Ccr, Wt, 年齢 (Age) および肥

満度を示す Body Mass Index (BMI) との相関性について検討を行った。

I. 対 象

1995 年 4 月から 2000 年 7 月に当薬剤部に Therapeutic Drug Monitoring (TDM) の依頼があり、VCM の投与をノモグラムの投与量で開始した 30 症例 (男性 20 例, 女性 10 例) を対象とした。投与開始時の Ccr は 10.3~135 (63.1 $\pm$ 34.4, mean $\pm$ S.D) mL/min, Age は 15~89 (62.8 $\pm$ 15.5) 歳, Wt は 11~80 (47.0 $\pm$ 13.8) kg および BMI は 11.0~31.0 (18.5 $\pm$ 4.1) kg/m² であった (Table 1)。

MRSA 感染症と確定診断されたのは、敗血症 8 例, 肺炎 4 例, 蜂窩織炎 2 例, 創感染 1 例の計 16 例, 多剤耐性ブドウ球菌による敗血症が 1 例であり, MRSA 感染症疑いと診断されたのは 13 例であった。患者の基礎疾患は、食道癌手術後 5 例, うっ血性心不全 3 例, 肺気腫 3 例, 胃癌手術後 2 例, その他 17 例であった (Table 2)。

II. 方 法

1) VCM の投与方法

Table 1. Patient Profiles and vancomycin pharmacokinetic parameters

Case	Age (yr)	wt (kg)	BMI kg/m ²	Gender	Sscr (mg/dL)	Ccr ¹⁾ (mL/min)	Initial dosage		Pharmacokinetic parameter ²⁾		Observed concentration	
							dose (mg)	interval (h)	CL (L/h)	Vd (L)	peak ³⁾ (μg/mL)	trough (μg/mL)
1	15	11.0	11.0	M	0.6	10.3 ⁴⁾	80	12	0.53	4.9	17.4	6.3
2	61	62.6	23.5	M	1.0	68.7	500	12	6.7	44.6	7.2	2.2
3	47	50.0	18.5	M	1.0	64.6	500	12	2.6	42.0	10.6	6.0
4	66	38.8	14.6	M	1.6	24.9	400	24	0.86	26.9		11.0
5	60	49.0	21.9	F	0.6	77.1	600	12	5.0	34.9	13.3	3.9
6	89	33.2	15.6	F	1.5	13.3	500	48	0.68	28.6	22.4	8.3
7	72	45.3	20.4	F	0.6	60.6	500	12	4.0	42.1	11.7	5.7
8	61	42.0	17.0	M	1.0	46.1	400	12	2.7	23.3	16.5	5.8
9	78	33.5	14.1	F	0.6	58.1 ⁴⁾	440	12	2.2	25.4	20.3	9.7
10	54	63.0	22.7	M	0.8	94.1	750	12	7.7	51.6	9.9	3.0
11	62	36.0	13.4	M	0.5	78.0	500	12	1.8	25.6		14.9
12	51	42.2	17.7	F	0.6	73.9	550	12	4.9	44.6	10.9	5.0
13	57	51.5	20.6	F	1.0	50.5	500	12	3.5	30.4	15.1	5.5
14	59	58.3	20.2	M	1.2	54.7	500	12	2.7	44.0	17.1	10.4
15	59	54.0	21.9	F	1.0	51.6	500	12	2.7	34.8	18.0	8.9
16	78	55.4	19.2	M	1.2	39.8	500	24	1.4	45.9	18.3	10.6
17	72	35.0	13.3	M	0.3	110.2	500	8	2.1	28.1	30.7	23.9
18	60	64.2	21.5	M	0.7	101.9	750	12	6.2	56.0	12.4	5.2
19	74	39.1	15.3	M	0.6	59.7	500	12	2.8	25.4	13.9	7.0
20	75	39.0	15.2	M	0.6	58.7	500	12	2.0	33.5	21.9	14.4
21	59	48.3	18.0	M	0.5	108.7	500	8	4.0	41.6	16.2	11.9
22	85	32.8	15.1	F	0.5	42.6	500	24	1.7	23.9		4.7
23	85	37.8	16.4	M	1.0	28.9	500	24	1.5	30.1	20.1	7.5
24	35	65.0	24.4	F	0.6	130.0	1,000	12	4.3	36.2	27.7	9.1
25	51	52.0	19.0	M	2.6	24.7	400	24	1.2	34.4		7.4
26	52	80.0	31.0	M	0.8	120.0	500	8	6.0	38.0	14.6	8.4
27	74	43.0	15.4	M	0.7	56.3	400	12	2.2	33.5	18.1	11.7
28	67	50.5	18.5	M	2.8	18.2	500	48	0.61	41.0	22.0	12.3
29	76	32.6	17.4	F	0.8	30.7	500	24	1.6	22.8	21.6	5.0
30	49	64.5	22.3	M	0.6	135.8	1,000	12	6.8	70.7	13.8	7.6

¹⁾ Calculated by the Cockcroft and Gault equation, ²⁾ CL: clearance, Vd: volume of distribution, ³⁾ 2 h after end of infusion,⁴⁾ Measured creatinine clearance

当薬剤部と呼吸器科では、共同で、非透析患者における VCM の投与プロトコル（プロトコル）を作成し、これにもとづき 1997 年 2 月より当院の全科を対象に VCM の TDM 業務を実施している。プロトコルでは、原則として次の 2 つの場合を想定し、VCM に対する TDM を実施する。

① 投与開始前に医師から薬剤部に TDM の依頼がある場合: VCM の初回投与量はノモグラムにもとづき、15 mg/kg（実測体重）を投与する。2 回目の投与は、初回投与日の夕方以降になるため、この日の夕方までに薬剤部で 2 回目以降の投与量、投与日時、血中濃度測定日時についての計画を立て、これについて医師と協議する。

② 投与開始後に医師から薬剤部に TDM の依頼がある場合: 処方量をノモグラムから算出した 1 日量と比較してその適正性を評価し、投与量、投与日時と血中濃度測定に関する計画を立て、これについて医師と協議する。

投与間隔の設定については、Pryka らの母集団薬物

動態パラメータの Vd=0.65 L/kg を用いると⁵⁾、VCM 15 mg/kg 初回投与直後の予測濃度は 23 μg/mL となることから、初回 15 mg/kg 投与後の 2 回目の投与は、半減期の 1~2 倍（予測濃度: 11.5 μg/mL~5.7 μg/mL）の時間経過後とすることにした。なお、半減期は、次のように導き出した式（1）を用いて算出した。

$CL=0.75 \times Ccr + 0.05$ (mL/min/kg), $Vd=0.65$ (L/kg)⁶⁾, $CL=Ke \times Vd$ より,

Ke (/h) = $0.0692 \times Ccr$ (mL/min/kg),

Half-life = $0.693/Ke$ より

Vancomycin half-life (h) = $10.0/Ccr$ (mL/min/kg)

.....式 (1)

CL: Clearance, Vd: Volume of distribution, Ke: Elimination rate constant.

ノモグラムを用いて決定される 2 回目以降の投与量（1 日量）は、1 回投与量が 400 mg 以上になるように 1~3 回に均等分割することとした。1 日投与量が 400 mg 未満となる場合には、たとえば 2 日ごとに 2 日分を 1

Table 2. Outcome of patients treated with vancomycin

Case	Underlying disease	Infectious disease	Concomitant antibiotics ¹⁾	MRSA	Clinical	Effect bacteriological
1	hypoxic encephalopathy	MRSA pneumonia suspected	CAZ, PIPC	sputum	unknown	not tested
2	gastric cancer	subdiaphragmatic abscess	PAPM/BP	drain	unknown	persisted
3	postoperation for gastric cancer	MRSA sepsis	SBT/ABPC	venous blood	good	eradicated
4	postmitral 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, MEPM	bronchial aspirate	poor	decreased
7	lung cancer	MRSA sepsis	-	venous blood	poor	persisted
8	postoperation for esophageal cancer	MRSA pneumonia suspected	IPM/CS	bile juice	unknown	not tasted
9	decubitus ulcer	MRSA sepsis suspected	SBT/ABPC	not detected	unknown	-
10	postoperation for esophageal cancer	MRSA sepsis	IMP/CS, CPR	venous blood	good	eradicated
11	postoperation for gastric cancer	panperitonitis	SBT/ABPC	not detected	poor	-
12	dermatomyositis	MRSA phlegmon	IPM/CS, CPR, CEPM	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, MEPM	venous blood	good	eradicated
16	myocardial infarction + gastric cancer	MRSA sepsis	CLDM	venous blood	good	eradicated
17	pulmonary emphysema	MRSA pneumonia	PAPM/BP	sputum	good	persisted
18	postoperation for esophageal cancer	MRSA pneumonia suspected	MEPM	not detected	unknown	-
19	pulmonary emphysema	MRSA sepsis	SBT/ABPC	venous blood	good	eradicated
20	pulmonary emphysema	MRSA sepsis suspected	FLCZ	not detected	unknown	-
21	postoperation for esophageal cancer	MRSA colitis + MRSA sepsis	GM	sputum	good	persisted
22	diffuse panbronchiolitis	MRSA pneumonia	VCM (po) ¹⁾	venous blood	good	eradicated
23	congestive heart failure	MRSA pneumonia suspected + MRSA colitis	VCM (po) + CTM	sputum (a few)	unknown	unevaluable
24	Behcet's disease	MRSA pneumonia	MEPM	bronchial washing	good	decreased
25	postoperation for renal pelvic cancer	MRSA sepsis suspected	PAPM/BP	not detected	unknown	-
26	postoperation for bronchiectasis	MRSA pneumonia suspected	MEPM	sputum (a few)	unknown	persisted
27	postoperation for esophageal cancer	MRSA pneumonia suspected	CAZ	sputum	unknown	not tested
28	acute myelocytic leukemia	Staphyrococcal sepsis (multiple-drug-resistant)	PIPC	venous blood ²⁾	good	eradicated
29	postoperation for urrocystic cancer	MRSA pneumonia suspected	PAPM BP	sputum	poor	not tested
30	postcoronary artery bypass graft	MRSA surgical wound infection	-	pus	unknown	eradicated

¹⁾CAZ: ceftazidime, CEPM: cefepime, CLDM: clindamycin, CPR: cefpirome, CZOP: ceftiofuran, FLCZ: fluconazole, IPM/CS: imipenem cislactate, LMOX: latamoxef, MEPM: meropenem, PAPM, BP: panipenem/betamipron, PIPC: piperacillin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, VCM: vancomycin, (po): orally

²⁾Staphyrococcal species (multiple-drug-resistant)

回で投与するという方法で、1 回投与量が 400 mg 以上になるようにした。Ccr は、信頼性が高いと評価されている Cockcroft 式を用いて算出した^{6,7)}。

2) 投与速度、採血時間、血中濃度測定、Bayesian 法による投与量の再調節

点滴時間や血中濃度測定、血中濃度を利用した Bayesian 法による投与量の再調節、投与間隔の変更については、前報の非透析患者における方法と同じである⁴⁾。

3) VCM の有効率の検討と腎毒性の評価

VCM の有効率の算出と腎障害の確認方法は、前報と同じ方法で行った⁴⁾。

4) 平均血中濃度の算出

ノモグラムにもとづき投与した時の定常状態での平均濃度は、実測血中濃度を Bayesian 法で解析して得られた各患者の CL を用いて算出した。

5) 統計処理

VCM の血中濃度は、Ccr の小さい患者や高齢者において高くなることが知られている^{1,2)}。また、投与設計に必要な Ccr の算出に用いる Cockcroft 式は、筋肉量の低下している患者では実際よりも大きな Ccr を算出してしまふことが知られている⁹⁾。そこで、Ccr, Age, Wt, BMI とノモグラムにもとづき投与した時の定常状態における患者個々の平均血中濃度との相関性について、それぞれ回帰分析を行い、危険率 5% を有意水準として検討した。

III. 結 果

1) VCM 投与量と血中濃度

対象 30 症例に対し、Ccr をもとに、ノモグラムから求めた初期投与量は、160~2,000 mg/day (5.0~42.9 mg/kg/day) となり、体重あたりの投与量には 8 倍以上の開きがあった。なお、case 1 は、年齢が 15 歳と Cockcroft 式の適応可能な年齢 (18 歳以上) に達しておらず^{6,9)}、Ccr の測定値が得られていたため、この実測値 (10.3 mL/min) をもとに、ノモグラムから初期投与量 160 mg/day (14.5 mg/kg/day) を求め、Wt が 11 kg と軽かったため、1 回投与量を 80 mg とした。case 9 については、投与 3 か月前の実測 Ccr にもとづき投与を行った。

ノモグラムの投与量での定常状態トラフ濃度は 30 症例中 25 症例 (83.3%) が 5~15 $\mu\text{g/mL}$ の有効域内にあった (Fig. 1)。4 症例 (13.3%) では有効域下限の 5 $\mu\text{g/mL}$ を下回る 2.2~4.7 $\mu\text{g/mL}$ となったが、有効域上限の 15 $\mu\text{g/mL}$ を超え中毒域濃度に達した (23.9 $\mu\text{g/mL}$) のは 1 症例のみであった。ピーク濃度を測定した 26 症例のうち (Fig. 1)、20~40 $\mu\text{g/mL}$ の有効域内に達したのは 8 症例 (31%) のみで、他の 18 症例 (69%) では有効域下限の 20 $\mu\text{g/mL}$ を下回った (7.2~18.3 $\mu\text{g/mL}$)。ノモグラムによる投与での全症例の平均血中濃度は 14.5 $\mu\text{g/mL}$ と、ノモグラムの目標濃度 15 $\mu\text{g/mL}$

とよく一致していた。

なお、9 例において血中濃度測定後 Bayesian 法を用いて投与量の調節を行った。そのうち、5 例においては、トラフ濃度が有効域下限以下~有効域下方であったため増量し (case 7, 10, 12, 14, 22)、4 例においてはトラフ濃度が有効域上限付近であったため、有効域中程に下げのために投与間隔を延長 (case 11, 27)、あるいは投与量を減量 (case 20, 21) した。

2) 有効性の評価

MRSA 感染症と確定診断された 16 例中 (case 2~7, 10, 12, 15~17, 19, 21, 22, 24, 30)、ドレナージで感染部位を洗浄した case 2、手術で感染部位を除去した case 12、感受性を示した gentamicin で感染部位を洗浄した case 30 の 3 例については効果判定ができなかった (Table 2)。また、MRSA 腸炎の case 23 については、VCM の経口投与を行っているため、VCM 静注投与による効果判定の対象からは除外した。MRSA 感染症疑いと診断された 13 例 (case 1, 8, 9, 11, 13, 14, 18, 20, 23, 25~27, 29) は、臨床所見から MRSA 感染症を疑い VCM による治療が開始されたが、細菌培養検査の結果から、最終的に MRSA 感染症と確定診断できなかった。

MRSA 感染症で効果判定可能な 13 症例に、VCM に感受性を示した多剤耐性ブドウ球菌による敗血症 1 例 (case 28) を加えた 14 例中、12 例に効果が得られ、VCM 有効率は 85.7% であった。

3) VCM による腎障害

対象患者の VCM 投与前後の血清クレアチニン (Scr) の値を Fig. 2 に示した。VCM 投与後、4 例において Scr

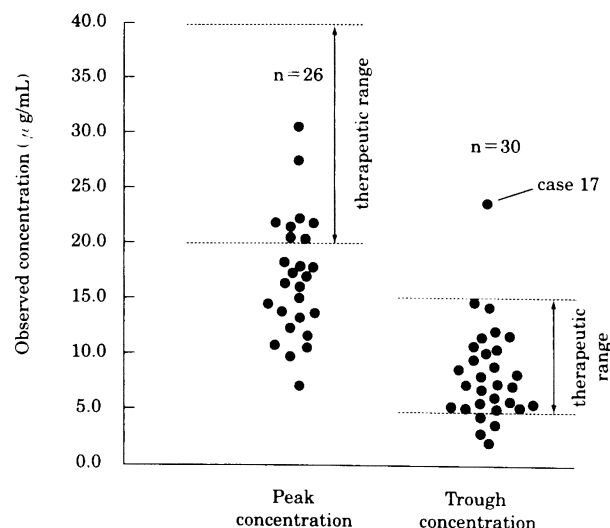


Fig. 1. Observed peak (left) and trough (right) serum concentrations of vancomycin following initial dosing based on the Moellering's nomogram (n=30). Vancomycin dosage: 160~2,000 mg/day (5.0~42.9 mg/kg/day)

The clinical course of case 17 is shown in Fig. 3.

が0.4 mg/dL以上上昇したが、このうち3例については、出血性ショック(case 11)、心不全と脱水(case 15)、脱水(case 20)が原因と考えられた。VCM投与による腎障害が問題となった症例は、初回血中濃度測定時のトラフ濃度が23.9 $\mu\text{g/mL}$ と中毒域にあったcase 17のみであった。本症例(72歳男性、身長162 cm、Wt 35 kg、

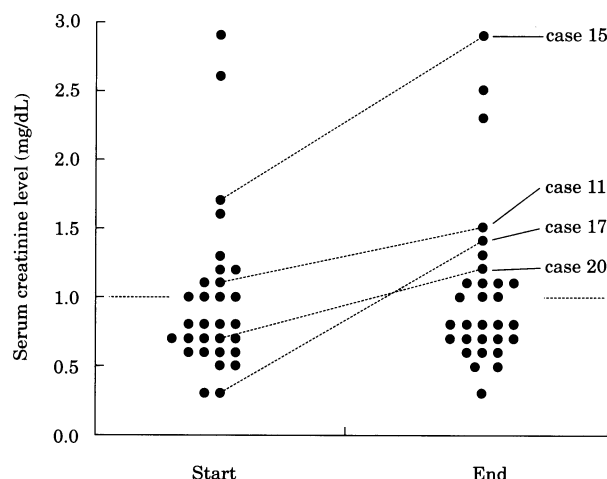


Fig. 2. Serum creatinine level at start and end of vancomycin treatment (n=30).

Serum creatinine level was increased more than 0.4 mg/dL in 4 cases after the administration of vancomycin (dashed lines). In case 15, dehydration and congestive heart failure, in case 11, hemorrhagic shock, in case 17, nephrotoxicity of vancomycin, and in case 20, dehydration were suspected.

BMI 13.3 kg/m^2)は、MRSA肺炎のために初回量500 mg (約15 mg/kg)のVCMが投与された後、TDMの依頼があった(Fig. 3)。VCM投与開始前のSrcr 0.3 mg/dLをもとに、Cockcroft式からCcrを算出すると110 mL/minとなり、ノモグラムから500 mgを1日3回の投与にした。しかし、投与開始後4日目朝のSrcrは0.9 mg/dLに上昇しており、この日の夕方に得られた3日目朝のトラフ濃度測定値は23.9 $\mu\text{g/mL}$ と中毒域に達していることがわかった。このため5日目のVCM投与をいったん中止し、6日目に750 mg/dayを投与した後、VCM投与は中止した。投与中止4週間後には、Srcrが0.4 mg/dLとなり、腎機能は回復した。

4) 患者個々の平均血中濃度とCcr, Wt, AgeおよびBMIとの相関性

定常状態における患者個々の平均血中濃度とCcr, Wt, AgeおよびBMIとの相関性を検討した結果をFig. 4に示した。

Fig. 4から明らかなように、Ccrと平均血中濃度との関係を見ると、相関係数は $r=0.0450$ となり、相関性を示さない。また、Ageと平均血中濃度との関係についても、相関係数は $r=0.1711$ と相関は認められない。さらに、Wtと平均血中濃度との関係については(Fig. 4)、相関係数は $r=0.3294$ と、Wtが軽くなるにつれ平均血中濃度が上昇する傾向が幾分見られたが、相関は認められなかった。一方、BMIと平均血中濃度との相関性については(Fig. 4)、回帰直線 $y=-0.57x+25.1$ 、相関係

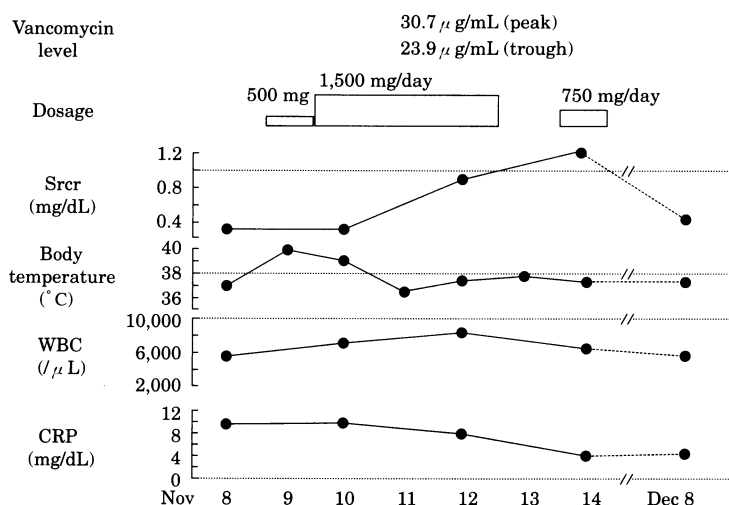


Fig. 3. Clinical course of case 17 with low serum creatinine level (Srcr).

A 72-year-old man 162 cm tall weighting 35 kg (Srcr:0.3 mg/dL) was diagnosed with MRSA pneumonia. Ccr calculated by the Cockcroft equation was 110 mL/min. The vancomycin trough with an initial daily dose of 1.5 g based on the Moellering's nomogram resulted in the toxic range (23.9 $\mu\text{g/mL}$). At the same time, Srcr increased from 0.3 mg/dL to 0.9 mg/dL. Nephrotoxicity of vancomycin was suspected, and vancomycin was discontinued. Srcr was normalized within 4 weeks.

数 $r=0.4972$ と危険率5%以下で負の相関を示した。すなわち、BMIの低い(やせている)患者ほど血中濃度は高くなる傾向にあり、特にBMIが 15 kg/m^2 未満の5症例(case 1, 4, 9, 11, 17)については、実測Ccrを用いて投与量を算出したcase 1, 9を除いた3症例すべてのトラフ濃度が $11.0\text{ }\mu\text{g/mL}$ 以上($11.0\sim 23.9\text{ }\mu\text{g/mL}$)と有効域上方から中毒域に位置し、比較的高い濃度を示した(Fig. 5)。

IV. 考 察

VCM投与プロトコルを作成するにあたり、VCMの効果を期待し、また副作用の腎障害の発症を考慮すれ

ば、初回量 15 mg/kg 投与直後の血中濃度が、トラフ濃度の有効域である $5\sim 15\text{ }\mu\text{g/mL}$ まで減少した後に、2回目の投与を行うことが望ましい。VCMの半減期は、約5時間から60時間以上の広い範囲にわたることが予想され、初回から2回目までの投与間隔は、患者のCcrとWtに応じて設定する必要がある。そこで、本研究では式(1)を用いてVCMの半減期を算出し、投与間隔を設定するプロトコルを作成した。

ノモグラムを用いた初期投与量は、 $5.0\sim 42.9\text{ mg/kg/day}$ と8倍以上の幅となったが、80%以上の症例のトラフ濃度を有効域内にすることができた(Fig. 1)。こ

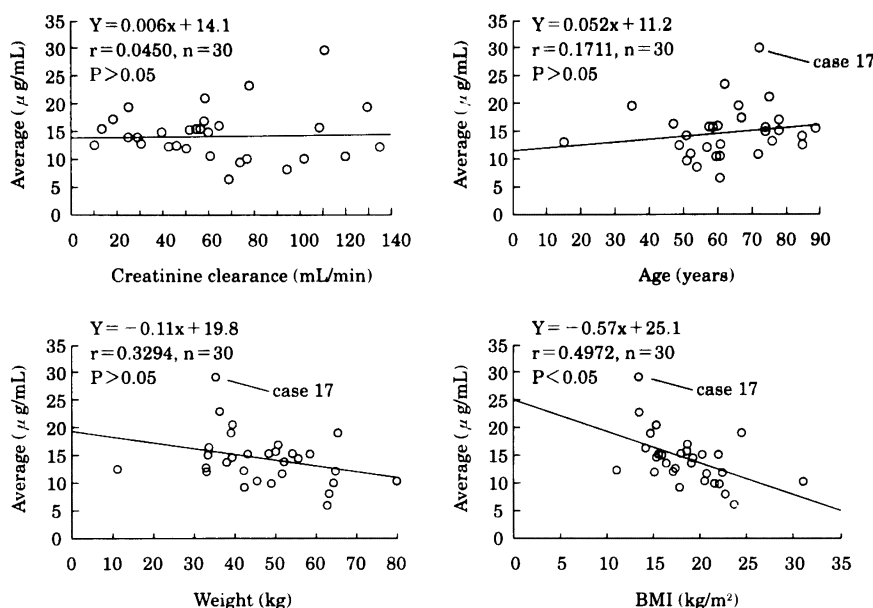


Fig. 4. Relationship between average vancomycin concentration and creatinine clearance, age, weight, and BMI.

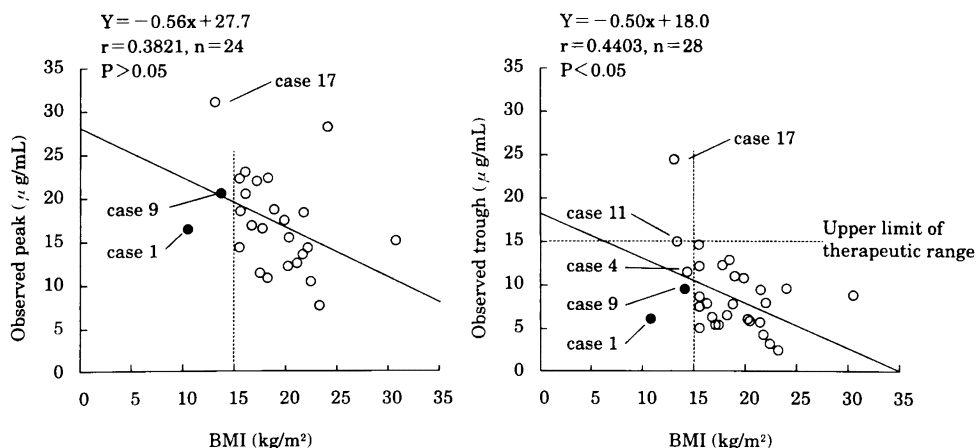


Fig. 5. Correlation between BMI and observed peak (left) and trough (right) vancomycin concentrations.

Open circles indicate concentration with dosage using creatinine clearance estimated by the Cockcroft equation. The coefficient of correlation was calculated with these data ($n=28$).

Closed circles indicate concentration with dosage using measured creatinine clearance ($n=2$).

のことは、添付文書の画一的な投与量、すなわち成人には1日2g、高齢者には1日1gでは、血中濃度を有効域に保つことが困難であることを示している。VCMの治療効果と副作用がトラフ濃度に大きく影響されることから考え^{1,2)}、簡便な方法で適切な初期投与量が算出できるMoelleringのノモグラムは、臨床上の有用性が高いといえる。

ノモグラムによる初期投与量でピーク濃度が有効域内に達した症例は30%程度にすぎなかったが(Fig. 1)、これは、ノモグラムによる投与量は平均血中濃度が15.0 $\mu\text{g/mL}$ となるよう設定されているためであり、1回の投与量が15 mg/kg以上となる症例が少ないためであると考えられる⁴⁾。したがって、ピーク濃度を有効域内とするためには、母集団薬物動態パラメータを用いた初期投与設計が必要となることも確認された。

有効率については、重症感染症患者在対象であったにもかかわらず、85.7%と比較的高かった。VCMによる腎障害は、30症例中1例に見られたが、この腎障害は、VCM初期投与量が過量であったため発症したものと考えられた。VCMによる腎障害が問題となった本症例(case 17)は、72歳と高齢で、BMIが13.3 kg/m²(Wt 35 kg)とやせていた。本症例のS_{cr}からCockcroft式で算出されたC_{cr} 110 mL/minから求めた投与量1500 mg/dayでは、トラフ濃度が23.9 $\mu\text{g/mL}$ となり、明らかに過量投与となった。VCM投与開始6か月前の24時間C_{cr}実測値は60 mL/min(S_{cr} 0.4 mg/dL)であったことから考え、本症例では、筋肉量がかなり低下しているために、Cockcroft式を用いても正確なC_{cr}を算出できなかった可能性が高い。しかしながら、このような症例に対するCockcroft式の修正方法は未だ確立されていない⁹⁾。本研究の対象30症例のうち、60歳以上の症例は半数以上を占め、BMIが20未満のやせた症例も多かったが(Table 1)、過量投与が問題となったのはcase 17のみであった。

そこで、本研究では、プロトコル実施上の留意点を確認するため、VCMの投与開始後、定常状態における患者個々の平均血中濃度とC_{cr}、WtおよびAgeとの相関性を検討した。その結果(Fig. 4)、いずれについても相関は認められなかったが、このことは、患者ごとに異なるC_{cr}、WtおよびAgeに対応した形で投与量が設定されていることを意味する。ノモグラムによる投与量は患者のC_{cr}とWtによって決まることから、平均血中濃度とC_{cr}およびWtとの間に相関関係が認められないのは当然のことといえる。また、Ageに関しては、C_{cr}で投与量を決定すれば、加齢による腎機能の低下に対応することになるため、C_{cr}で投与量を定めるノモグラムは、Ageにも十分に対応し、相関関係が認められなかったと考えられた。

一方、BMIと平均血中濃度の間には、負の相関が見

られ(Fig. 4)、BMIが小さい(やせた)患者にVCMを投与する場合には、過量投与とならないよう注意が必要であることが明らかとなった。すなわち、BMIがかなり低い患者の場合では、Cockcroft式は高めのC_{cr}を算出してしまう可能性が高く、BMIを指標とする体重の補正方法を考慮する必要がある。なお、対象症例の中でcase 1は、BMIがもっとも小さかった(11.0 kg/m²)が、トラフ濃度は6.3 $\mu\text{g/mL}$ で、有効域の下限近くにあった(Fig. 5)。本症例では、C_{cr}の実測値(10.3 mL/min)を用いたことから、ノモグラムから求めた投与量(160 mg/day)が過量投与とはならなかったものと考えられた。

本研究におけるBMIが15 kg/m²未満の5症例につき、実測C_{cr}を用いて投与量を算出したcase 1および9を除いた3症例すべてのトラフ濃度が11.0 $\mu\text{g/mL}$ 以上(11.0~23.9 $\mu\text{g/mL}$)と比較的高い濃度を示した(Fig. 5)。BMIが15 kg/m²未満でCockcroft式の適応が可能な4症例のうち、case 9、11および17の3症例については、実測C_{cr}とCockcroft式により算出したC_{cr}との比較が可能であった(Table 3)。Case 9(BMI 14.1 kg/m²)では、実測C_{cr} 58.1 mL/min(投与4か月前、S_{cr} 0.4 mg/dL)は、Cockcroft式によるC_{cr}(61.3 mL/min)と近かったが、case 11(BMI 13.4 kg/m²)と17(BMI 13.3 kg/m²)の実測C_{cr}は、case 11で41.3 mL/min(投与開始16日後、S_{cr} 0.5 mg/dL)、case 17で60.0 mL/min(投与6か月前、S_{cr} 0.4 mg/dL)と、それぞれCockcroft式によるC_{cr}(78.0および82.6 mL/min)の52.9%、72.6%の値となっていた。このことは、BMIが14 kg/m²以上の症例では、Cockcroft式により適切なC_{cr}を算出することができるが、BMIが14 kg/m²未満の症例において、Cockcroft式からC_{cr}値を算出する場合、患者の体重に補正を加える必要性のあることを示唆している。たとえば、BMIが14未満のcase 11および17の場合、Wtに1/(15-BMI)をかけた補正体重を用いてCockcroft式でC_{cr}を算出すると、実測C_{cr}に近い値になる(Table 3)。Wtの補正係数として1/(15-BMI)が適切であるか否かについては、今後症例数を増やして検討する必要があるが、肥満患者にCockcroft式を用いるときはWtに理想体重を用いるように⁹⁾、BMIが14 kg/m²未満の患者には、体重の補正を考慮したうえでCockcroft式を用いるべきであろう。

なお、case 11および17の2症例につき、実測のトラフ濃度は、それぞれ14.9および23.9 $\mu\text{g/mL}$ であったが(Table 1)、case 11、17それぞれの投与量を、実測C_{cr}にもとづきノモグラムで求めると600および900 mg/dayとなり、これを同じ投与間隔で投与した場合の予測濃度は、それぞれ8.9および14.3 $\mu\text{g/mL}$ となり、いずれも有効域内(5~15 $\mu\text{g/mL}$)に入ることになる。

Table 3. Comparison of measured and calculated creatinine clearance values

Case	BMI (kg/m ²)	Ccr		
		using the Cockcroft's equation	Measured ¹⁾ (mL/min)	using the Cockcroft's equation with Wt $\times$ 1/(15-BMI) ²⁾
17	13.3	82.6	60.0	48.6
11	13.4	78.0	41.3	48.8
9	14.1	61.3	58.1	
4	14.6	24.9	-	

BMI: body mass index, Ccr: creatinine clearance, Wt: weight.

¹⁾Ccr was measured 6 months before (Case 17), 16 days after (case 11), and 4 months before (case 9) the first dose of vancomycin. In case 4, Ccr was not measured.

²⁾For the patients with BMI less than 14 kg/m², Ccr was estimated using the Cockcroft's equation after modifying the weight multiplied by a factor of 1/(15-BMI).

以上のことから、今後、BMI が 14 kg/m² 未満と非常にやせた患者を対象に VCM の初期投与量を決定するに際しては、24 時間 Ccr の実測値を用いてノモグラムの投与量を設定すべきであるといえる。しかしながら、24 時間 Ccr の実測値が得られない場合には、補正係数 1/(15-BMI) をかけた補正体重を用いて Cockcroft 式で Ccr を算出することで、ノモグラムにより過量投与を防ぎながら、トラフ濃度を有効域に保つ投与量を設定できる可能性があり、今後さらに検討する必要がある。

BMI が 14 kg/m² 以上の患者を対象とする場合には、Cockcroft 式とノモグラムを用いることにより、VCM の初期投与設計が適切に行えるといえるが、重篤な感染症や合併症のため、患者の腎機能が変化する可能性も考慮し、VCM 血中濃度と Ccr を注意深くモニタリングしつつ治療を進めることが重要である。

文 献

- 1) Winter M E: Vancomycin. In Basic Clinical Pharmacokinetics, 3rd ed, (Koda-kimble M A, Young L Y, ed.) p.474~499, Applied Therapeutics, Vancouver, WA, 1994
- 2) Matzke G R: Vancomycin. In Applied Pharmacokinetics, 3rd ed, (Evans WE, Schentag J J, Jusko W J, ed.) p. 15-1~15-31, Applied Therapeutics, Vancouver, WA, 1992
- 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) 五十嵐正博, 中谷龍王, 林 昌洋, 他: Therapeutic Drug Monitoring (TDM) による Vancomycin の適正投与法. *日化療学会誌* 48: 545~552, 2000
- 5) 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
- 6) Cockcroft D W, Gault M H: Prediction of creatinine clearance from serum creatine. *Nephron.* 16: 31~41, 1976
- 7) Young L Y, Smith G H: Interpretation of clinical laboratory tests. In *Applied Therapeutics*, 5th ed, (Koda-kimble M A, Young L Y, ed.) p.3-1~3-17, Applied Therapeutics, Vancouver, WA, 1992
- 8) Yamaoka K, Nakagawa T, Tanaka H, et al.: A non-linear multiple regression program, MULTI 2 (BAYES), based on bayesian algorithm for microcomputers. *J. Pharmacobio-Dyn.* 8: 246~256, 1985
- 9) Winter M E: Creatine clearance. In Basic Clinical Pharmacokinetics, 3rd ed, (Koda-kimble M A, Young L Y, ed.) p.93~103, Applied Therapeutics, Vancouver, WA, 1994

Initial vancomycin therapy using Moellering's nomogram and Cockcroft's equation: Effect of body mass index on serum vancomycin concentration

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

Serum concentrations produced from initial dosing of vancomycin (VCM) using Moellering's nomogram were studied retrospectively using data collected in routine therapeutic monitoring in 30 patients (April 1995–July 2000). Creatinine clearance (Ccr) was estimated by the Cockcroft–Gault (C–G) equation. Steady-state troughs were within the therapeutic range of 5–15 $\mu\text{g/mL}$ in 25 patients (83.3%), while 4 (13.3%) showed troughs below 5 $\mu\text{g/mL}$. Only 1 patient had a trough was in the toxic range (23.9 $\mu\text{g/mL}$). Peaks were within the therapeutic range of 20–40 $\mu\text{g/mL}$ in 8 patients (31%) and below the minimum of 20 $\mu\text{g/mL}$ in 18 (69%). Mean average concentration in all patients was 14.5 $\mu\text{g/mL}$, agreeing well with the desired mean steady-state concentration of 15 $\mu\text{g/mL}$ based on Moellering's nomogram. 9 patients needed to have initial VCM dosage adjusted for effective treatment. VCM treatment was effective in 85.7%. Nephrotoxicity was observed in 1 patient who showed a toxic trough caused by overdosing. The C–G equation apparently overestimated Ccr for this patient. Our study on the effect of body mass index (BMI) to the serum VCM concentration showed the C–G equation overestimates Ccr for patients with BMI less than 14 kg/m^2 . Patients with BMI of less than 14 kg/m^2 should have 24-h Ccr measured for safe and effective initial dosing. If clinical data on measured Ccr is limited, appropriate Ccr is estimated using the C–G equation after modifying the patient's weight multiplied by a factor of $1/(15-\text{BMI})$.