

成人 MRSA 患者におけるバンコマイシンの 初期投与量推定法の比較検討

寺町ひとみ†¹, 畠山裕充†¹, 松下 良†², 今井幸夫†¹, 宮本謙一†³, 辻 彰†⁴

JA 岐阜厚生連中濃病院薬剤科†¹

金沢大学大学院自然科学研究科医療薬学専攻医療薬剤学講座†²

金沢大学医学部附属病院薬剤部†³

金沢大学薬学部薬効動態学講座†⁴

Comparative Examination of the Initial Dosage Setting of Vancomycin Therapy in the Adult MRSA Patients

Hitomi Teramachi†¹, Hiromi Hatakeyama†¹, Ryo Matsushita†², Yukio Imai†¹,

Ken'ichi Miyamoto†³ and Akira Tsuji†⁴

Department of Pharmacy, Kouseiren Chu-nou Hospital†¹

Division of Pharmacy and Health Sciences, Graduate School of Natural Science and

Technology, Kanazawa University†²

Department of Pharmacy, Kanazawa University Hospital†³

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University†⁴

{ Received March 16, 2002 }
{ Accepted August 5, 2002 }

The department of pharmacy which is a member of the Infection Control Committee in Kouseiren Chu-nou Hospital provided a systematic program of vancomycin (VCM) therapeutic drug monitoring (TDM) and consultations regarding the suitable dose and administration interval etc. of VCM for both patients and physicians. However, in many cases the initial dosage and dose interval were empirically decided by the physician.

In the present study, we retrospectively examined three nomograms that were recommended as the rough standard for determining the initial dosage and dose interval, in comparison to the Bayesian method, based on our hospital data collected from adult MRSA patients. We also compared our findings with the Moellering's method, Matzke's method, Maeda's method and the Population mean methods.

Maeda's method did not predict the serum trough and peak levels that reach poisonous ranges. Maeda's method was found to be a safe method. In addition, Maeda's method was found to reach the therapeutic ranges the most frequently of the four methods. Furthermore, the calculations for Maeda's method were simpler than the other three methods. Accordingly, it is possible to easily calculate the initial dosage and dose interval in the clinical field. The serum VCM concentrations should thus be measured for each patient, as soon as possible, to correct the dosage using the Bayesian forecasting technique, because the therapeutic ranges sometimes deviate from the predicted range.

Keywords — vancomycin, therapeutic drug monitoring, nomogram, initial dosage, dose interval

†¹ 岐阜県関市若草通り 5-1 ; 5-1, Wakakusa-dori, Seki-shi, Gifu, 501-3802 Japan

†^{2,4} 石川県金沢市宝町13-1 ; 13-1, Takara-machi, Kanazawa-shi, Ishikawa, 920-0934 Japan

†³ 石川県金沢市宝町13-1 ; 13-1, Takara-machi, Kanazawa-shi, Ishikawa, 920-8641 Japan

緒 言

塩酸バンコマイシン (VCM) は, *Amycolaptosis orientalis* から分離されたグリコペプチド系抗生物質であり, 院内感染の原因菌として最も問題となっているメチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症の数少ない治療薬として臨床使用されている. しかし, VCM の効果および聴覚器毒性や腎毒性などの重篤な副作用¹⁾ は血清中濃度との関連が深く, またその体内動態は個人間および個人内でも変動するため, 有効かつ安全に使用するためには, therapeutic drug monitoring (TDM) を行うことの重要性が指摘されている²⁾.

JA 岐阜厚生連中濃病院では, これまでに, 院内感染対策委員会のメンバーである薬剤科の活動の一つとして, 院内において, VCM・TDM をシステム化し^{3,4)} 患者に適した投与量・投与間隔等の情報を医師に提供してきた. しかし, 初期投与量は, 医師の経験により決定される場合が多かった. その結果, 血清中濃度を測定後, 投与量, 投与間隔を治療濃度域に変更するケースが多く, 投与期間が長期にわたる場合も経験した. 岐阜県では, 抗生剤の保険適用期間は原則として14日以内とされており, 特に VCM は厳しく, 15日以上投与すると全症例で査定減されるため, 適切な初期投与量から開始し, 早期から治療濃度域に到達させる必要があると考えられる. 初期投与量の決定の目安として, クレアチンクリアランス (CLCr) から投与量を決定する Moellering らによるノモグラム法⁵⁾, 固定された投与量 (初回25mg/kg, 2回目以降19mg/kg) のもとに CLCr 値に応じた投与間隔を設定できる Matzke らによるノモグラム法⁶⁾, 1回投与量は1,000mg に固定した時の投与間隔を設定する前田らによるノモグラム⁷⁾, VCM-TDM Ver. 2⁸⁾ に用いられている VCM の母集団パラメータを用いて算出する Population mean 法が提唱されている. 今回, これらの方法による初期投与量の設定における有用性を検討した.

方 法

1. 対象

JA 岐阜厚生連中濃病院に入院した1999年8月から2001年8月の期間に, 痰から MRSA が検出され MRSA 肺炎と診断された患者72名 (男性48例, 女性24例) で, 年齢は24~92 (71.3±14.6, mean±S.D.) 歳を対象とした. 体重は30.0~78.2 (51.2±11.3, mean±S.D.) kg, 血清クレアチニン値 (Scr) は0.4~8.5 (0.9±1.0, mean±S.D.) mg/dL, CLCr は7.36~151.0 (74.6±43.3, mean±S.D.) mL/min であった. なお, CLCr は Scr をもとに

Cockcroft-Gault の推定式⁹⁾を用いて算出した.

2. 投与方法および血清中 VCM 血清中濃度測定方法

VCM は500~1,500mg を生食100mL に溶解し, 1時間かけて点滴静注し, 12~48時間ごとの投与で開始した. 血清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4日目以降の投与直前 (トラフ) と投与後分布相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. なお, 測定は当院検査科にて, 採血後ただちに遠心分離された血清を蛍光偏光免疫測定 (FPIA) 法により測定した.

3. TDM 群と Non-TDM 群における MRSA 陰性化率

TDM により投与量・投与間隔の変更のコンサルテーションを行ったうち薬剤師による解析結果を合意後, 投与変更が実施されたかまたは, そのまま続行された症例群を TDM 群, 薬剤師による解析結果を同意できず続行されたかまたは, 医師の判断で解析結果以外に変更された症例群を Non-TDM 群とした. TDM 群と Non-TDM 群におけるトラフ値, ピーク値および MRSA 陰性化率について調査した. 細菌培養で, 連続した3回の検査で MRSA が検出されなければ陰性化とした. なお, 有効治療域をトラフ値 5~15 μg/mL, ピーク値 20~40 μg/mL とした¹⁰⁻¹³⁾. 近年の VCM の有効性や毒性発現の実態と血中濃度域に関する多くの議論を総合すると森田ら¹²⁾ はトラフ濃度を 5~15 μg/mL とすることが望ましいとしている. ピーク値においては, 当院では, 五十嵐ら¹³⁾ と同様に VCM 点滴終了後2時間としており, 20~40 μg/mL とした.

4. 初期投与量の検討

1) 初期投与量

CLCr を用いた Moellering, Matzke, 前田のノモグラム法⁵⁻⁷⁾, さらに Population mean 法より各々の患者の投与量, 投与間隔を算出した. なお, Moellering のノモグラムは1日投与量を算出する方法であり, 投与間隔は算出できないため, 24時間間隔とした. また, Population mean 法は, 目標濃度を最高血清中濃度60 μg/mL, トラフ値10 μg/mL と設定した.

2) 予測トラフ値およびピーク値

1) で算出した投与量・投与間隔と, 2) の測定値を用いた Bayesian 法により推定した薬物動態パラメータに基づき VCM-TDM Ver. 2⁸⁾ より予測される各々のトラフ値とピーク値を算出した. 予測トラフ値, 予測ピーク値ともに治療濃度域の入っている場合を良好, いずれか一方でも治療濃度域を逸脱していれば不良とし, 腎機

能, 年齢の点から各々のノモグラム法について検討した. なお, 母集団パラメータは安原らの報告値¹⁴⁾を用いた.

3) Bayesian 法より算出した投与量・投与間隔

2点の測定値を用いた Bayesian 法により推定した薬物動態パラメータに基づき, 治療濃度域となるように VCM-TDM Ver. 2⁸⁾より設計した時の投与量・投与間隔を算出し, 1) で求めた各々の方法の投与量・投与間隔との相関を検討した. さらに, 回帰のあてはまりの良さの指標として重相関係数 (R) とした時, それぞれの決定係数 (R^2) を算出し比較した. R^2 は $y=x$ の回帰式において, $R^2 = \frac{y \text{ の偏差平方和}}{x \text{ の偏差平方和}}$ より算出した. また, 偏りの指標として, 投与量と投与間隔における各々のノモグラムから算出した値と Bayesian 法より算出した投与量・投与間隔の差の平均値を比較する, mean prediction error (ME: 偏り) を, 予測精度の指標として, mean absolute prediction error (MAE: 正確さ), root mean squared error (RMSE: 精度) を算出して行った. これらの算出方法¹⁵⁾を次に示す.

$$ME = 1/n \sum_{i=1}^n (\text{予測値} - \text{実測値})$$

$$MAE = 1/n \sum_{i=1}^n (|\text{予測値} - \text{実測値}|)^2$$

$$RMSE = [1/n \sum_{i=1}^n (\text{予測値} - \text{実測値})^2]^{1/2}$$

結 果

1. TDM 群と Non-TDM 群における MRSA 陰性化率

トラフ値の平均は $12.4 \pm 8.6 \mu\text{g/mL}$, ピーク値の平均は $24.9 \pm 10.2 \mu\text{g/mL}$ で, トラフ値は 160 例中 96 例 (60.0%), ピーク値は 160 例中 104 例 (65.0%) が治療濃度域に位置した.

TDM 群の MRSA 陰性化率は 73.7% (70/95) であったのに対し, Non-TDM 群の MRSA 陰性化率は 42.9% (6/14) と低く, 両者の間に有意な差が認められた ($p < 0.05$, χ^2 検定). なお, 判定不能, 3 回目に細菌検査が実施されていない場合は除外した. なお, TDM 群のトラフ値の平均は $12.6 \pm 8.8 \mu\text{g/mL}$, ピーク値の平均は $24.9 \pm 10.4 \mu\text{g/mL}$ で, トラフ値は 146 例中 90 例 (61.6%), ピーク値は 146 例中 97 例 (66.4%) が有効治療域に位置した. Non-TDM 群のトラフ値の平均は $10.4 \pm 5.8 \mu\text{g/mL}$, ピーク値の平均は $24.8 \pm 5.8 \mu\text{g/mL}$ で, トラフ値は 14 例中 2 例 (14.3%), ピーク値は 14 例中 8 例 (57.1%) が有効治療域に位置した. ピーク値は, 両者の間に有意差が認められなかったが, トラフ値は TDM 群が

有意に高かった ($p < 0.01$, χ^2 検定).

2. ノモグラムより算出した投与量, 投与間隔および予測トラフ値, 予測ピーク値

各々のノモグラムより算出した平均 1 日投与量, 平均投与間隔, および平均予測トラフ値, 平均予測ピーク値を図 1, 2, 3, 4 に示した. Moellering 法は予測ピーク値が, $60 \mu\text{g/mL}$ を超える例もあったが, 治療濃度域に達しない例もあった (図 1). Matzke 法は, 予測トラフ値が $45 \mu\text{g/mL}$ 以上, 予測ピーク値が $60 \mu\text{g/mL}$ を超える例もあった (図 2). 前田法は, 全体的に高めの例は少なく, 予測トラフ値, 予測ピーク値ともに治療濃度域に入る例が多かった (図 3). Population mean 法は予測トラフ値が $30 \mu\text{g/mL}$ 以上, 予測ピーク値が $60 \mu\text{g/mL}$ を超える例もあった (図 4).

CLcr 値に基づいて患者を腎機能別に分類し, 各々のノモグラム法による VCM の血清中濃度コントロールの良否判定および TDM データを比較した結果を表 1 に示す. VCM の予測トラフ値および予測ピーク値が治療濃度域に適正にコントロールされ良好と判断された例は, 全症例の場合, Moellering 法が 43.8%, Matzke 法が 52.5%, 前田法が 61.9%, Population mean 法が 53.1% であり前田法が優れていた. 高度腎機能障害患者群 ($\text{CLcr} < 40$) でコントロール良好と判定された例は, Moellering 法が 12.2%, Matzke 法が 51.2%, 前田法が 56.1%, Population mean 法が 53.2% であった. 軽中等度腎機能障害患者群 ($40 \leq \text{CLcr} < 80$) では, Moellering 法が 61.1%, Matzke 法が 75.9%, 前田法が 75.9%, Population mean 法が 57.4%, 腎機能正常群 ($80 \leq \text{CLcr}$) では, Moellering 法が 47.7%, Matzke 法が 33.8%, 前田法が 53.8%, Population mean 法が 49.2% であり, 腎機能障害患者においても前田法が優れていた.

さらに, 年齢別に患者を分類し, 各々のノモグラム法について検討した結果を表 2 に示す. 65 歳未満では, Moellering 法が 42.9%, Matzke 法が 45.2%, 前田法が 69.0%, Population mean 法が 50.0%, 65 歳以上では, Moellering 法が 44.1%, Matzke 法が 55.1%, 前田法が 59.3%, Population mean 法が 54.2% の症例で VCM の血清中濃度コントロール良好と判定され, 全症例群と方法間の傾向は変わらなかった.

3. Bayesian 法より算出した投与量・投与間隔

Moellering 法より求めた 1 日投与量と 2 点の測定値を用いた Bayesian 法により推定した薬物動態パラメータに基づき, 治療濃度域となるように VCM-TDM Ver. 2⁸⁾より設計した時の 1 日投与量との回帰式および相関係数

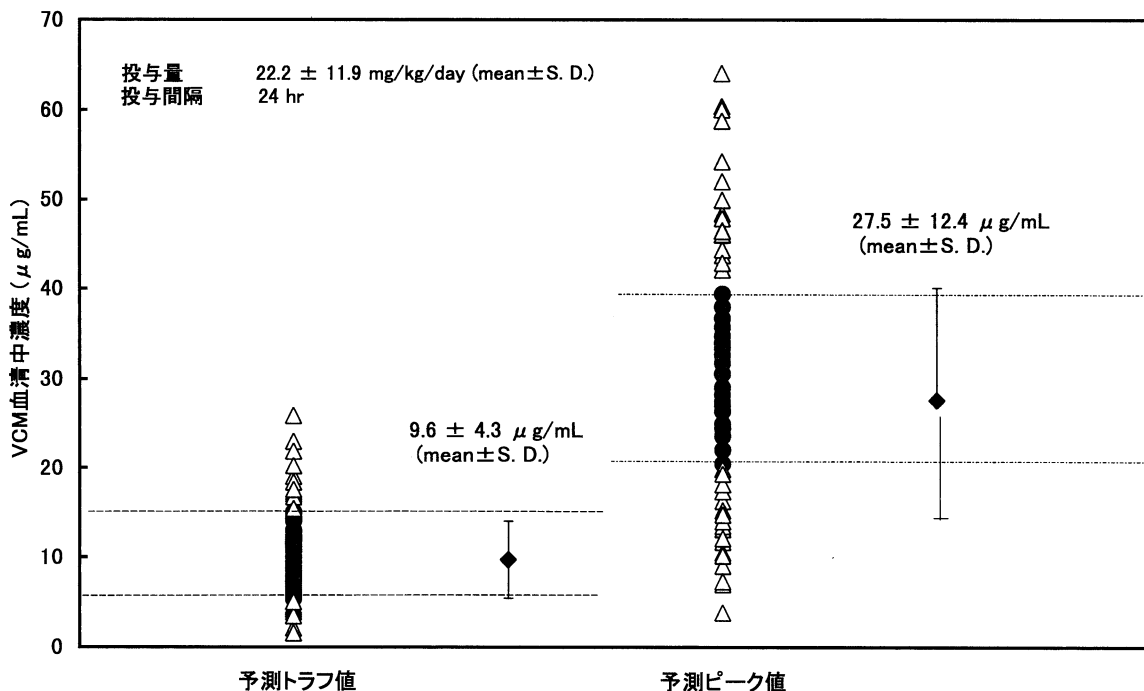


図1. JA 岐阜厚生連中濃病院における Moellering 法から求めた VCM 血清中濃度予測値：トラフ値およびピーク値

●は治療濃度域の VCM 血清中濃度予測値を, △は治療濃度域から逸脱した VCM 血清中濃度予測値を示している. ◆は予測トラフ値および予測ピーク値の平均値と標準偏差を示している. なお, 破線は VCM 治療濃度域を表している.

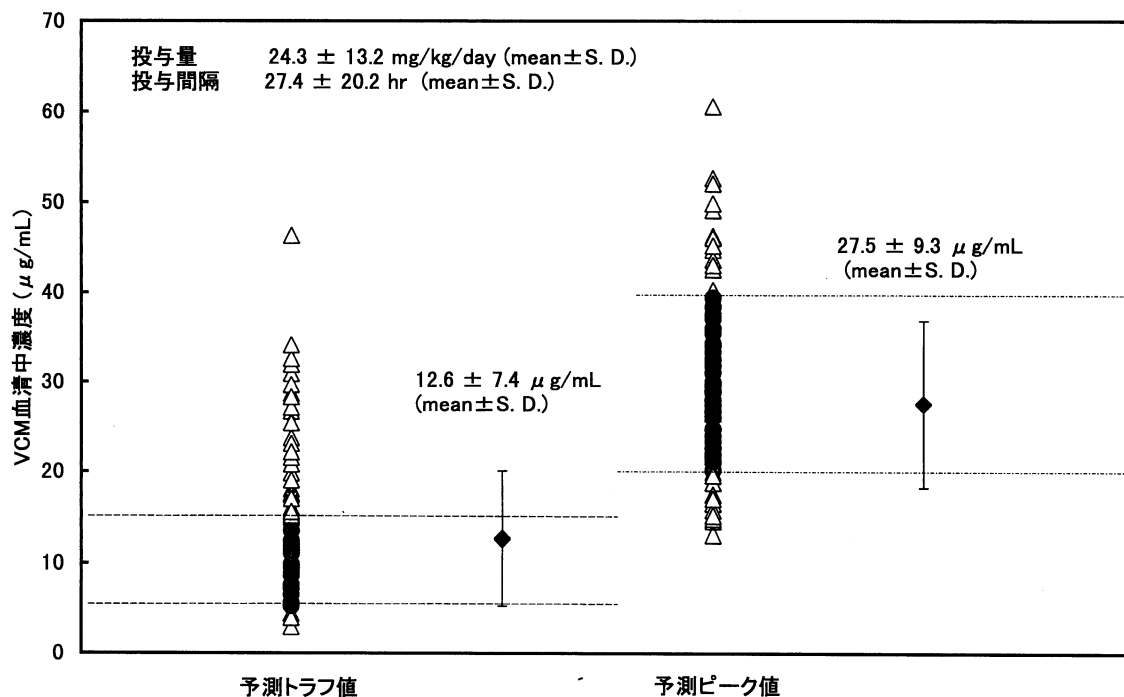


図2. JA 岐阜厚生連中濃病院における Matzke 法から求めた VCM 血清中濃度予測値：トラフ値およびピーク値

●は治療濃度域の VCM 血清中濃度予測値を, △は治療濃度域から逸脱した VCM 血清中濃度予測値を示している. ◆は予測トラフ値および予測ピーク値の平均値と標準偏差を示している. なお, 破線は VCM 治療濃度域を表している.

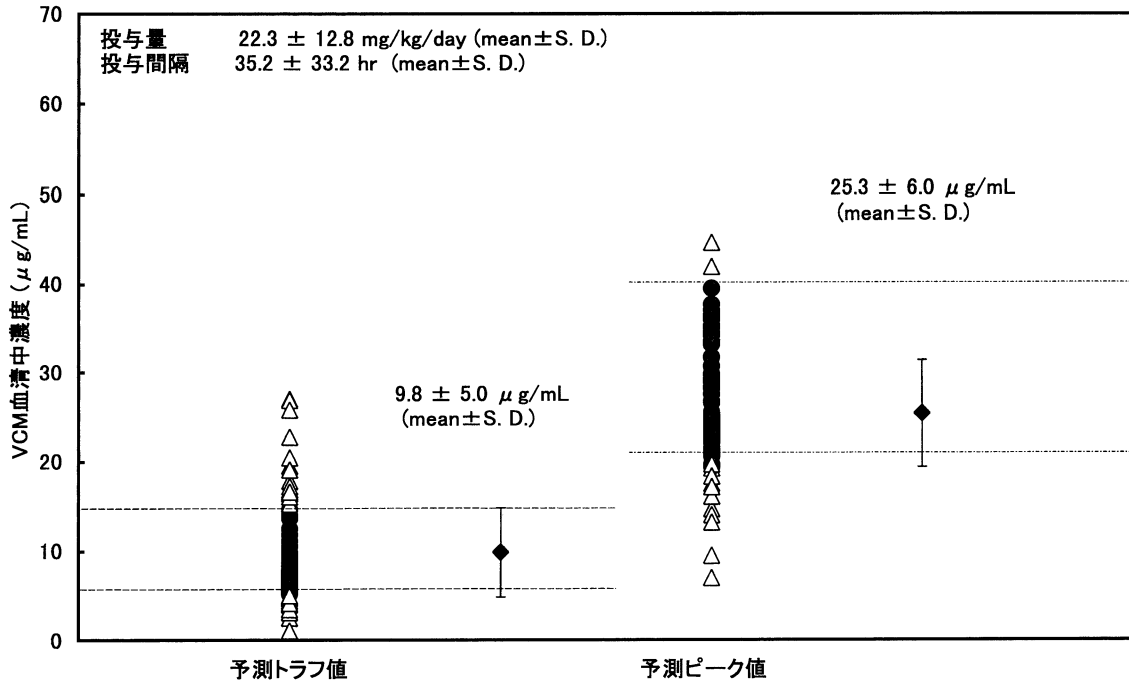


図3. JA 岐阜厚生連中濃病院における前田法から求めた VCM 血清中濃度予測値：トラフ値およびピーク値
 ●は治療濃度域の VCM 血清中濃度予測値を，△は治療濃度域から逸脱した VCM 血清中濃度予測値を示している．◆は予測トラフ値および予測ピーク値の平均値と標準偏差を示している．なお，破線は VCM 治療濃度域を表している．

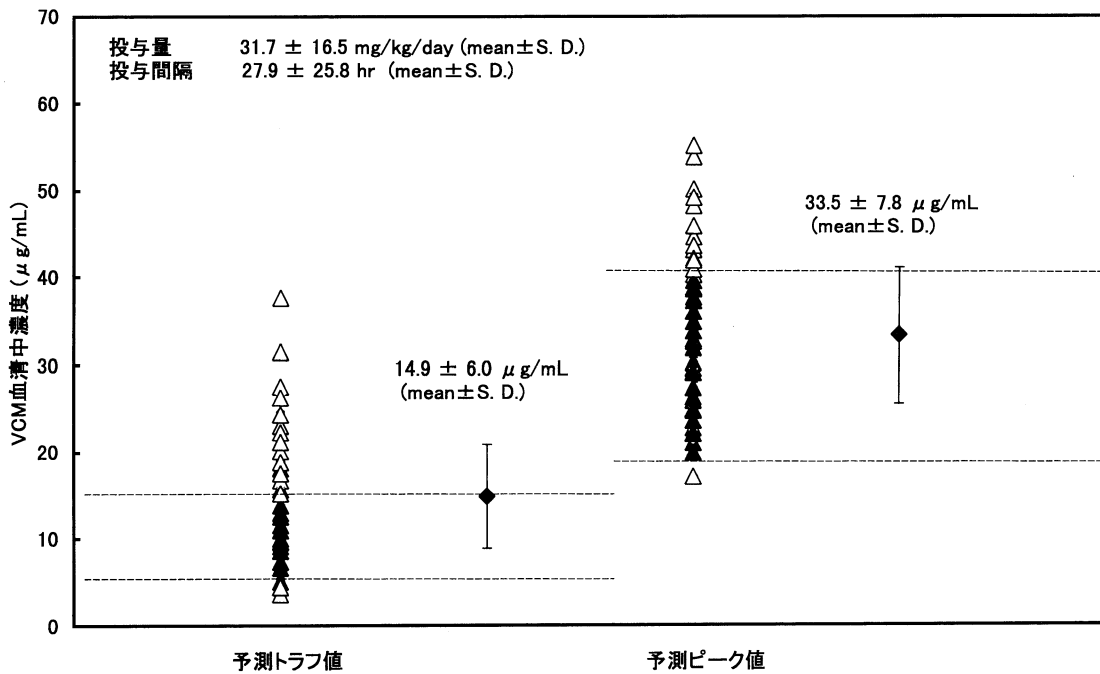


図4. JA 岐阜厚生連中濃病院における Population mean 法から求めた VCM 血清中濃度予測値：トラフ値およびピーク値
 ●は治療濃度域の VCM 血清中濃度予測値を，△は治療濃度域から逸脱した VCM 血清中濃度予測値を示している．◆は予測トラフ値および予測ピーク値の平均値と標準偏差を示している．なお，破線は VCM 治療濃度域を表している．

表 1. JA 岐阜厚生連中濃病院における患者の腎機能別にみた, Moellering 法, Matzke 法, 前田法, Population mean 法から求めた VCM 血清中濃度コントロールの良否判定

CLcr値による分類	血清中濃度コントロール判定*		VCM血清中濃度 (μg/mL)		1日投与量 (mg/kg/day)	投与間隔(hr)
	判定*	判定*	予測トランプ値	予測ピーク値		
全症例 160例	良好70例 (43.8%)	9.3 ± 2.6	27.8 ± 5.0	25.0 ± 14.4	24	
	不良90例 (56.2%)	9.9 ± 5.2	27.2 ± 15.9	20.1 ± 9.3	24	
Moellering法	良好84例 (52.5%)	10.2 ± 2.4	25.4 ± 4.1	19.8 ± 1.6	31.8 ± 22.9	
	不良76例 (47.5%)	15.3 ± 9.8	29.9 ± 12.4	29.4 ± 26.2	22.6 ± 19.8	
前田法	良好99例 (61.9%)	9.6 ± 2.8	25.3 ± 3.8	22.6 ± 3.4	32.0 ± 23.5	
	不良61例 (38.1%)	10.0 ± 7.2	25.0 ± 8.4	21.5 ± 16.8	40.8 ± 44.7	
Population mean法	良好85例 (53.1%)	10.7 ± 2.5	28.5 ± 3.9	29.6 ± 17.3	32.5 ± 32.2	
	不良75例 (46.9%)	19.6 ± 5.3	39.2 ± 7.2	34.2 ± 15.4	22.6 ± 14.3	
CLcr<40 41例	良好5例 (12.2%)	12.8 ± 1.1	21.9 ± 2.0	11.1 ± 1.0	24	
	不良37例 (87.8%)	9.2 ± 4.0	15.7 ± 5.7	8.4 ± 0.1	24	
Matzke法	良好21例 (51.2%)	9.6 ± 2.7	26.2 ± 5.4	8.2 ± 4.2	64.2 ± 47.5	
	不良20例 (48.8%)	10.7 ± 7.3	28.4 ± 11.8	10.5 ± 1.6	45.5 ± 6.1	
前田法	良好23例 (56.1%)	8.0 ± 2.5	27.0 ± 4.2	9.7 ± 6.4	68.9 ± 19.6	
	不良18例 (43.9%)	5.4 ± 4.4	22.9 ± 6.8	7.0 ± 2.8	91.3 ± 53.5	
Population mean法	良好22例 (53.2%)	9.6 ± 2.4	30.0 ± 3.8	10.9 ± 5.4	73.9 ± 40.2	
	不良19例 (46.3%)	20.2 ± 7.1	42.1 ± 7.6	17.2 ± 7.7	41.4 ± 14.9	
40 ≤ CLcr<80 54例	良好33例 (61.1%)	10.1 ± 2.2	25.9 ± 3.8	20.8 ± 13.4	24.0 ± 0.0	
	不良20例 (38.9%)	9.4 ± 6.2	22.8 ± 8.1	17.2 ± 1.7	24.0 ± 0.0	
Matzke法	良好41例 (75.9%)	10.1 ± 2.4	25.6 ± 3.9	19.2 ± 0.6	24.6 ± 4.7	
	不良12例 (24.1%)	9.6 ± 5.9	22.3 ± 7.9	19.4 ± 5.7	24.4 ± 5.0	
前田法	良好41例 (75.9%)	9.2 ± 2.5	25.6 ± 3.9	20.0 ± 8.3	26.7 ± 5.8	
	不良12例 (24.1%)	11.0 ± 7.6	27.9 ± 9.5	18.9 ± 5.6	30.5 ± 7.9	
Population mean法	良好31例 (57.4%)	11.1 ± 2.7	29.5 ± 3.7	26.5 ± 7.2	23.1 ± 4.8	
	不良23例 (42.6%)	20.3 ± 3.9	41.2 ± 5.9	34.0 ± 15.3	21.8 ± 5.9	
80 ≤ CLcr 65例	良好31例 (47.7%)	7.9 ± 2.4	30.9 ± 4.5	31.8 ± 14.4	24	
	不良34例 (52.3%)	10.9 ± 5.8	42.1 ± 15.0	35.1 ± 6.3	24	
Matzke法	良好22例 (33.8%)	10.9 ± 1.8	24.1 ± 2.9	31.6 ± 1.6	14.7 ± 0.8	
	不良43例 (66.2%)	19.2 ± 10.2	32.9 ± 12.8	42.1 ± 11.3	11.3 ± 3.1	
前田法	良好35例 (53.8%)	11.0 ± 2.6	24.0 ± 2.8	34.3 ± 0.8	14.1 ± 4.6	
	不良30例 (46.2%)	12.6 ± 7.4	25.4 ± 8.7	31.9 ± 16.8	14.0 ± 4.5	
Population mean法	良好32例 (49.2%)	11.2 ± 2.0	26.5 ± 3.3	45.4 ± 15.1	13.1 ± 2.2	
	不良33例 (50.8%)	18.7 ± 4.9	36.0 ± 6.7	44.0 ± 9.0	12.3 ± 1.2	

*血清中濃度コントロールの良否は, トランプ値およびピーク値のいずれか一方でも治療濃度域を逸脱していれば不良, 両方ともに各治療濃度域内であれば良好とした, 各値は mean ± S.D.を示す.

表2. JA 岐阜厚生連中濃病院における患者の年齢別にみた, Moellering 法, Matzke 法, 前田法, Population mean 法から求めた VCM 血清中濃度コントロールの良否判定

年齢による分類	血清中濃度コントロール 判定*)	VCM血清中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)		1日投与量 (mg/kg/day)	投与間隔 (hr)	
		予測トラフ値	予測ピーク値			
全症例 160例	Moellering法	良好70例 (43.8%)	9.3 \pm 2.6	27.8 \pm 5.0	25.0 \pm 14.4	24
		不良90例 (56.2%)	9.9 \pm 5.2	27.2 \pm 15.9	20.1 \pm 9.3	24
	Matzke法	良好84例 (52.5%)	10.2 \pm 2.4	25.4 \pm 4.1	19.8 \pm 1.6	31.8 \pm 22.9
		不良76例 (47.5%)	15.3 \pm 9.8	29.9 \pm 12.4	29.4 \pm 26.2	22.6 \pm 19.8
前田法	良好99例 (61.9%)	9.6 \pm 2.8	25.3 \pm 3.8	22.6 \pm 3.4	32.0 \pm 23.5	
	不良61例 (38.1%)	10.0 \pm 7.2	25.0 \pm 8.4	21.5 \pm 16.8	40.8 \pm 44.7	
Population mean法	良好85例 (53.1%)	10.7 \pm 2.5	28.5 \pm 3.9	29.6 \pm 17.3	32.5 \pm 32.2	
	不良75例 (46.9%)	19.6 \pm 5.3	39.2 \pm 7.2	34.2 \pm 15.4	22.6 \pm 14.3	
65歳未満 42例	Moellering法	良好18例 (42.9%)	8.4 \pm 2.3	31.3 \pm 4.8	31.0 \pm 14.4	24
		不良24例 (57.1%)	10.0 \pm 5.4	40.3 \pm 17.9	32.7 \pm 6.3	24
	Matzke法	良好19例 (45.2%)	11.0 \pm 2.4	26.2 \pm 5.1	25.6 \pm 1.6	24.8 \pm 25.5
		不良23例 (54.8%)	20.8 \pm 10.7	35.1 \pm 13.1	43.9 \pm 14.6	12.6 \pm 5.4
前田法	良好29例 (69.0%)	11.0 \pm 2.5	25.6 \pm 4.4	30.7 \pm 3.4	20.3 \pm 21.5	
	不良13例 (31.0%)	11.1 \pm 5.6	23.8 \pm 7.1	34.0 \pm 16.9	19.4 \pm 19.9	
Population mean法	良好21例 (50.0%)	10.9 \pm 1.5	26.9 \pm 3.3	43.7 \pm 16.6	21.0 \pm 36.4	
	不良21例 (50.0%)	19.2 \pm 3.3	38.1 \pm 6.3	40.8 \pm 15.3	18.9 \pm 18.4	
65歳以上 118例	Moellering法	良好52例 (44.1%)	9.6 \pm 2.7	26.6 \pm 4.4	22.9 \pm 0.3	24
		不良66例 (55.9%)	9.8 \pm 5.2	22.5 \pm 12.1	16.0 \pm 14.2	24
	Matzke法	良好65例 (55.1%)	10.0 \pm 2.3	25.1 \pm 3.8	18.1 \pm 9.0	33.9 \pm 2.3
		不良53例 (44.9%)	12.9 \pm 8.5	27.6 \pm 11.4	23.8 \pm 26.2	26.9 \pm 19.8
前田法	良好70例 (59.3%)	8.9 \pm 2.6	25.2 \pm 3.5	19.3 \pm 18.5	36.9 \pm 22.7	
	不良48例 (40.7%)	9.9 \pm 7.7	25.5 \pm 8.8	18.5 \pm 11.0	46.0 \pm 47.7	
Population mean法	良好64例 (54.2%)	10.7 \pm 2.7	29.0 \pm 4.0	25.0 \pm 15.0	36.3 \pm 30.1	
	不良54例 (45.8%)	19.7 \pm 5.9	39.6 \pm 7.5	31.6 \pm 14.7	24.0 \pm 12.2	

* 血清中濃度コントロールの良否は, トラフ値およびピーク値のいずれか一方でも治療濃度を逸脱していれば不良, 両方ともに各治療濃度域内であれば良好とした. 各値は mean \pm S.D. を示す.

は、 $y=0.912x+3.434$ ($r^2=0.616$, $n=160$)であった。同様に求めた Matzke 法と Bayesian 法との回帰式および相関係数は、 $y=0.639x+8.194$ ($r^2=0.368$, $n=160$)、前田法と Bayesian 法との回帰式および相関係数は、 $y=0.855x+4.627$ ($r^2=0.618$, $n=160$)であった。Population mean 法と Bayesian 法との回帰式および相関係数は、 $y=0.950x+9.210$ ($r^2=0.636$, $n=160$)であった。また Matzke 法と Bayesian 法により求めた投与間隔との回帰式および相関係数は、 $y=1.500x+3.882$ ($r^2=0.759$, $n=160$)、前田法と Bayesian 法により求めた投与間隔との回帰式および相関係数は、 $y=0.836x+7.760$ ($r^2=0.635$, $n=160$)であった。Population mean 法と Bayesian 法により求めた投与間隔との回帰式および相関係数は、 $y=0.645x+3.606$ ($r^2=0.747$, $n=160$)であった。さらに、回帰のあてはまりの良さの指標である R^2 を算出した結果を表3に示す。決定係数は、1日投与量では Moellering 法が0.740、Matzke 法が0.903、前田法が0.844、Population mean 法が0.705と、Matzke 法が良好であった。投与間隔では、Matzke 法が0.341、前田法が0.921、Population mean 法が0.557と前田法が良好であった。

各々のノモグラムから得られた投与量および投与間隔

表3. JA 岐阜厚生連中濃病院における Moellering 法, Matzke 法, 前田法, Population mean 法と Bayesian 法から求めた1日投与量・投与間隔との決定係数の比較

	Bayesian法	
	1日投与量 (mg/kg/day)	投与間隔 (hr)
	決定係数 R^2	
Moellering法	0.740	
Matzke法	0.903	0.341
前田法	0.844	0.921
Population mean法	0.705	0.557

表4. JA 岐阜厚生連中濃病院における Moellering 法, Matzke 法, 前田法, Population mean 法と Bayesian 法から求めた1日投与量の比較

160例	各々のノモグラムより算出した投与量	Bayesian法より算出した投与量	ME	MAE	RMSE
	(mean±S.D.) (mg/kg/day)	(mean±S.D.) (mg/kg/day)	(mean±S.D.) (mg/kg/day)	(mean±S.D.) (mg/kg/day)	(mean) (mg/kg/day)
Moellering法	22.2±11.9		-1.5±8.7	6.3±6.1	8.8
Matzke法	24.3±13.2		0.6±12.0	8.4±8.6	12.0
前田法	22.3±12.8	23.7±7.6	-1.4±8.8	6.6±9.3	8.9
Population mean法	31.7±16.5		8.0±15.3	9.7±8.4	12.8

ME: mean prediction error (偏り), MAE: mean absolute prediction error (正確さ), RMSE: root mean squared prediction error (精度)

と Bayesian 法より算出した投与量・投与間隔における, ME, MAE, RMSE を表4, 表5に示した。投与量では, Population mean 法が多く見積もる傾向にあり, 投与間隔は Matzke 法, Population mean 法がより短く見積もる傾向であった。

考 察

TDM によって, どれだけ治療が改善されたかを確認することは, 日頃の TDM 業務の有用性を評価する上で重要であると考えられる。そこで, 今回 TDM 群と Non-TDM 群に分けて評価を行ったところ, TDM 群の方が Non-TDM 群より MRSA 陰性化率が有意に高く, 有効治療濃度域に入っている症例の割合は明らかに多かった。特にトラフ値が有効域に入っている割合は有意に高く, TDM の有用性が示唆された。しかし, 実際に薬剤師が TDM を行うのは, すでに初回投与が終わってからの場合が多かった。

一方, VCM の添付文書には「通常, 成人には1日2gを1回0.5gを6時間ごと又は1回1gを12時間ごとに分割して, ・・高齢者には, 1回0.5gを12時間ごと又は1回1gを24時間ごとに, ・・」と記載されている。したがって, 今回検討した VCM 投与対象患者は平均72.8歳と年齢が高く, 6時間ごとに投与できる患者はほとんどいないのが現状である。

岐阜県では, 抗生剤の保険適用期間は原則として14日以内とされており, 特に VCM は厳しく, 15日以上投与すると全症例で査定減されるため, 適切な初期投与量から開始し, 早期から治療濃度域に到達させる必要がある。しかし, 初期投与量決定時には, 個々の患者の血清中 VCM 濃度が得られておらず Bayesian 法が使用できない。そこで, 初期投与量を決定する目安として推奨されている方法としては Moellering 法, Matzke 法, 前田法, Population mean 法の方法がある。そこで, 4者の方法

表5. JA 岐阜厚生連中濃病院における Moellering 法, Matzke 法, 前田法, Population mean 法と Bayesian 法から求めた投与間隔の比較

160例	各々のノモグラムより 算出した投与間隔	Bayesian法より算 出した投与間隔	ME	MAE	RMSE
	(mean±S.D.)	(mean±S.D.)	(mean±S.D.)	(mean±S.D.)	(mean)
	(hr)	(hr)	(hr)	(hr)	(hr)
Matzke法	24.3±13.2		-10.1±19.6	12.1±2.4	22.0
前田法	35.2±33.2	37.6±1.7	-2.4±21.4	12.0±1.7	21.5
Population mean法	27.9±25.8		-9.7±17.9	11.9±16.5	12.8

ME: mean prediction error (偏り), MAE: mean absolute prediction error (正確さ), RMSE: root mean squared prediction error (精度)

のうち、いずれの方法が有用性が高いかを検討することは有用であると考え、遡及的 (retrospective) に比較検討を行った。その結果、各々の予測血清中濃度別からみると Moellering 法は、予測ピーク値が $64.0 \mu\text{g/mL}$ と中毒域に達する例があった (図1)。また、Matzke 法も、予測トラフ値が $30.0 \sim 40.0 \mu\text{g/mL}$ 、ピーク値が $60.0 \mu\text{g/mL}$ 以上と中毒域に達する例が多かった (図2)。一方、前田法は、中毒域を超える予測値はなかったが、治療濃度域より低く見積もる傾向にあった (図3)。Population mean 法は、予測トラフ値が $30.0 \mu\text{g/mL}$ を超え、ピーク値が $60.0 \mu\text{g/mL}$ 以上と中毒域に達する例があった (図4)。

各々のノモグラム法と Bayesian 法との相関係数は、1日投与量では Moellering 法、前田法、Population mean 法が良いが、あてはまりの度合いとしては、Matzke 法が、前田法の順に良かった (表3)。投与間隔では、相関係数は、Matzke 法、Population mean 法、前田法の順に良いが、あてはまりの度合いとしては前田法が良かった。今回は、治療濃度域に達するように設計した Bayesian 法より求めた1日投与量・投与間隔と一致することが重要であることを考えると、前田法が他の3つの方法より有用と考えられる。一方、投与量における各々のノモグラム法と Bayesian 法との ME, MAE, RMSE から、Population mean 法が多く見積もる傾向にあった。各々のノモグラムの投与量はばらつきが大きいことから患者個人において大きくずれる症例があると考えられる。投与間隔における各々のノモグラム法と Bayesian 法との ME, MAE, RMSE から、前田法は良好な値を示しているが他の3つの方法では投与間隔を短く見積もる傾向にあった。各々のノモグラムの投与間隔もばらつきが大きいことから患者個人において大きくずれる症例があると考えられる。

腎機能別による相違について検討すると、軽中等度腎機

能障害患者群は、4つの方法とも治療濃度域に6~7割が到達していた。高度腎機能障害患者群は、Moellering 法は、1日投与量がより少なめに設計されたため予測血清中濃度が低くなったと考えられる。Matzke 法は、1日投与量が多く投与間隔が短く設計されたため予測トラフ値が高く、予測ピーク値が高くなったと考えられる。前田法は、1日投与量がより少なめに、投与間隔が長く設計されたため予測血清中濃度が低くなったと考えられる。腎機能正常群は、Matzke 法が、投与間隔が短く設計されたため予測トラフ値が高く、Moellering 法は、1日投与量が多く設計されたため予測ピーク値が高くなったと考えられる。また、Moellering 法で求めた予測ピーク値 $64.0 \mu\text{g/mL}$ と大きくはずれた患者は、腎機能正常群であった。1つの原因として、Scr より CLcr を求める場合に誤差が生じることも考えられる。Scr が小さい患者では、値が大きくばらついており、予測値をはずれる傾向があり、その結果、血中濃度も予測より高くなることが多い。Population mean 法は腎機能別の相違にかかわらず、不良群の投与量が良好群より大きくトラフ値、ピーク値ともに高い値を示していた。

年齢別の比較では、特に大きな相違はみられなかった。

結論として、Moellering 法、Matzke 法、前田法、Population mean 法の4つ方法のうち、前田法は、中毒域に達するトラフ値、ピーク値を予測しなかったことから安全な方法であるといえる。また、前田法は、4つ方法で一番治療濃度域に達する例が多かった。さらに、前田のノモグラム法は、他の2つの方法と比較すると算出方法が簡便であることから診療現場で容易に初期投与量を算出することが可能であると考えられる。初期投与量について、森田らは¹⁶⁾、Matzke 法と Moellering 法と比較し Matzke 法の有用性を示した。今回、われわれの解析での Matzke 法と Moellering 法の比較では、同様に Matzke

法の方法が優れていた。Moellering 法は定常状態での15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の平均血中濃度になるように計算されているため、高度の腎障害がある場合1回投与量が少ないために定常状態に達するまでに時間がかかり、トラフ値とピーク値が接近している。それを改善するために、前田法は腎機能に応じたVCMの1日必要量をMoellering法で算出し、1回投与量は1,000mgに固定した時のVCMの投与間隔を算出する方法を採択している。Matzke法は維持量を19mg/kgとし、投与間隔をノモグラムより算出するという点では、前田法と同じであるが、投与間隔が非実用的な値も得られることがある。Population mean法は症例によって過大に見積もる傾向にあった。それについては、Moellering法は平均血清中濃度を15.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ としているが、Population mean法は最高血清中濃度を60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、トラフ値を10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と目標濃度をきびしく設定しているため、比較的悪い傾向を示したことが一因と考えられる。今回の解析結果から4種類のノモグラム法の比較では、前田の方法が優れていると考えられる。しかし、Scrが低い場合は、誤差があるので、高いトラフ値を予測する結果を誘発するので注意する必要がある。また、今回のような、体重の変動の少ない成人の症例では、前田らの方法が有用であると考えられるが、体重の少ない小児の場合は、1回投与量を1,000mgに固定する方法よりMatzke法の維持量を19mg/kgとする方法が有用である場合もあるのではないかと考えられる。いずれにせよ、治療濃度域を逸脱する場合も考えられるので、初期投与量・投与間隔を算出し、早期にTDMを実施し治療濃度域になるよう投与設計することが必要であることが示唆された。

今回は、日常利用しているTDMのデータよりBayesian法により推定した各患者の体内動態パラメータから算出した初回投与量および投与間隔を最も理想的な初回投与量と考えた。用いたBayesian法の推定精度については、すでに評価を行い、有用であることを確認している¹⁷⁾。本来は、投与方法を比較するためには、あらかじめ各投与方法で得られた投与量と投与した結果をクロスオーバー法等を用いて比較する必要があるが、その方法を実施する前段階としては、本方法のような比較も有用ではないかと考える。前田らが評価している系より、より多くの患者でかつ、腎機能の幅広い変動のある患者群で、今回検討したことは、実際の前田法を利用する上で有用な知見が得られたと考えられる。

今回の検討により、当院全体として、VCMの初期投与量・投与間隔を前田のノモグラムから算出し開始することになった。院内の医師に理解を深めるために、医局会でVCM初期投与量・投与間隔の算出方法についての

説明会を実施した。また、各々の病棟に配属されているInfection Control Nurse (ICN)により構成されているICN委員会においても同様な説明会を実施した。今後、前田の方法による初期投与量の設定の有用性についてprospectiveな検討をしていきたいと考えている。

引用文献

- 1) M.J. Rybak, L.M. Albrecht, S.C. Boike and P.H. Chandrasekar, Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside, *J. of Antimicrob. Chemother.*, **25**, 679-687(1990).
- 2) 高橋悟, TDMの有用性と限界—抗生物質—, TDM研究, **14**, 208-216(1997).
- 3) 寺町ひとみ, 近澤豊, 森信一, 投与量モニタリングによるバンコマイシン投与計画の支援, 日本農村医学会雑誌, **44**, 40-46(1995).
- 4) 山下裕充, 寺町ひとみ, 今井幸夫, 森信一, 投与モニタリングによるバンコマイシン投与計画への支援 第3報, 東海四県農村医学会雑誌, **25**, 16-19(1999).
- 5) R.C. Moellering, D.J. Krogstad, and D.J. Greenblatt, Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage, *Ann. Intern. Med.*, **94**, 343-346(1981).
- 6) G.R. Matzke, R.W. McGory, C.E. Halstenson, and W.F. Keane, Pharmacokinetics of Vancomycin in patients with various degrees of renal function, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **25**, 433-437(1984).
- 7) 前田頼伸, 小西敏夫, 西園寺真二, 船越幸代, 中村護, 仁井雅子, 正木史子, 突合皐月, バンコマイシンの初期投与方法の検討, 病院薬学, **25**, 517-524(1999).
- 8) 矢野義孝, 尾熊隆嘉, Visual Basicによるベイジアン法に基づくTDM支援のための体内動態解析ソフトウェアの開発, TDM研究, **14**, 179-188(1997).
- 9) D.W. Cockcroft and M.H. Gault, Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine, *Nephron*, **16**, 31-41(1976).
- 10) M.E. Winter, "Basic Clinical pharmacokinetics", ed. by M.A. Koda-Kimble, Inc., Vancouver, 1994, pp.474-499.
- 11) T.G. Cantu, N.A. Yamanaka-Yuen and P.S. Lietman, Serum Vancomycin Concentrations: Reappraisal of Their Clinical Value, *Clinical Infections Diseases*, **18**, 533-543(1994).
- 12) 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—, 化学療法領域, **17**, 241-247(2001).
- 13) 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).
- 14) M. Yasuhara, T. Iga, H. Zenda, K. Okumura, T. Oguma, Y. Yano, R. Hori, Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Japanese Adult Patients, *Ther. Drug Monit.*, **20**, 139-148(1998).
 - 15) L.B. Sheiner and S.L. Beal, Some Suggestions for Measuring Predictive Performance, *J. Pharmacokinet. and Biopharm.*, **9**, 503-512(1981).
 - 16) 森田邦彦, 小西廣巳, 山路昭, 投与間隔設定用ノモグラムを利用したバンコマイシンの処方適正化と添付文書記載内容の検討, 病院薬学, **23**, 231-238(1997).
 - 17) H. Teramachi, H. Hatakeyama, R. Matsushita, Y. Imai, K. Miyamoto, A. Tsuji, Evaluation of Predictability for Vancomycin Dosage Regimens by the Bayesian method with Japanese population pharmacokinetic parameters, *Biol. Pharm. Bull.*, **25**, 1333-1338(2002).