バンコマイシン初回投与設計時における 新規日本人向け GFR 推算式の評価 - Cockcroft & Gault 式との比較 -

高木彰紀, 永田将司, 岩切智美, 奥村 学, 有森和彦*

宮崎大学医学部附属病院薬剤部

Evaluation of Japanese GFR Estimation Equation for Setting Initial Dose of Vancomycin - Comparison with Cockcroft & Gault equation -

Akinori Takagi, Masashi Nagata, Tomomi Iwakiri,
Manabu Okumura and Kazuhiko Arimori*

Department of Pharmacy, University of Miyazaki Hospital

{ Received March 25, 2010 }
{ Accepted May 18, 2010 }

TDM based on serum vancomycin concentrations aids individual dosage design for patients with MRSA infections. In addition, the initial dose needs to be set appropriately to improve the effects of treatment and ensure safety. Since vancomycin clearance is correlated with creatinine clearance, a precise evaluation of creatinine clearance is required for setting initial doses of vancomycin. A new equation for estimated GFR (eGFR) was reported by the Japanese Society of Nephrology in 2009. In the present study, we investigated the predictability of the relationship between creatinine clearance and eGFR, initial dose setting for vancomycin using the eGFR equation, and compared the predictive performance of the vancomycin concentration estimated by the Cockcroft & Gault (CG) equation with that of the eGFR equation.

Although eGFR was well correlated with creatinine clearance, eGFR tended to be lower than the creatinine clearance as eGFR became higher. The predictive concentration of vancomycin using the eGFR equation and CG equation were biased positively in all patients. When the patients were divided into 4 groups based on age and renal function, the accuracy of prediction using the eGFR equation was significantly better than that for the CG equation in patients more than 70 years old with eGFR ≤ 60 mL/min. This result suggested that the eGFR equation would be more useful for determining the initial dose setting of vancomycin in elderly patients with a decline in renal function.

Key words therapeutic drug monitoring, vancomycin, glomerular filtration rate, creatinine clearance, initial dose setting, the Japanese Society of Nephrology

緒 言

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染症治療薬の1つであるバンコマイシンは、血中濃度の調節により有効性を確保し^{1,2)}、副作用の発現を抑えることができる³⁾ため、Therapeutic drug monitoring(TDM)の対象薬物である。通常のTDM業務は、投与開始数日後に血中濃度を測定し、その結果をもとに投与設計を行っている。そのため、初回の投与量が適切でなければ、TDMを実施するまでの間バンコマイシンの有効性および安全性を確保することができない。この問題を解決するため、特に

高齢者や腎機能低下患者ではバンコマイシン投与前に薬剤師による初回投与設計を行うことが期待されている⁴⁾。実際、田中らは薬剤師が初回投与設計を行うことで、より高い臨床効果が得られることを報告している⁵⁾。

バンコマイシンは腎排泄型の薬物であり、バンコマイシンの全身クリアランスはクレアチニンクリアランス(Ccr)に比例している⁶⁻⁸⁾ことから、バンコマイシンの初回投与設計を行う際には、Ccrを測定することが必要である。厳密なCcrの測定には24時間の蓄尿が不可欠であるが、MRSA感染症など緊急性を要する場合には利便性に欠ける。そのため、Ccrを血清クレアチニン値(Scr)から推定するさまざまな計算式が考案されてい

* 宮崎市清武町木原 5200 ; 5200, Kihara, Kiyotake-cho, Miyazaki-shi, Miyazaki, 889 1692 Japan

る⁹⁻¹¹⁾。このうち Cockcroft & Gault 式(以下, CG 式と略す)⁹⁾は最も汎用されている推定式であるが, カナダ人を対象として算出された式であるため日本人に適用できるとは限らない。また日本人を対象とした安田の式¹⁰⁾は, Scr が 1.4 mg/dL 以下で 24 時間クレアチニン排泄量が 10 mg/kg/day 以上の患者に限定されている。一方 2007 年の CKD 診療ガイドでは, 腎機能の評価に改定簡易 MDRD 式¹¹⁾を使用することが推奨されているが, 式を算出する際の対象患者に糸球体ろ過速度(GFR)が 90 mL/min 以上の患者は含まれていない。このように, これまで報告されている Scr による腎機能推定式では腎機能の推定を誤る可能性がある。

2009 年に CKD 診療ガイドが改訂され, 日本人向けの新しい GFR 推算式(以下, eGFR 式と略す)が, 2009 年に日本腎臓学会より公表された^{12,13)}。この式は日本人を対象としているため, 日本人の腎機能推定の精度が向上することが期待される。しかしながら, eGFR 式が日本人におけるバンコマイシンの初回投与設計にどの程度有用であるのかはほとんど明らかになっていない。

そこで本研究では, eGFR 式を用いてバンコマイシンの初回投与設計を行い, その血中濃度の予測精度を調べた。さらにその有用性を明らかにする目的で, 既存の推定式で最も汎用されている CG 式を用いた予測精度と比較検討した。

対象と方法

1. 患者背景

2007 年 6 月 15 日～2009 年 6 月 14 日の間に宮崎大学医学部附属病院でバンコマイシンを投与され, 血中濃度測定を行ったことのある患者を対象とした(表 1)。ただし, バンコマイシン投与開始前と比較し血中濃度測定時での Scr が 20% 以上変動していた患者, および 18 歳以下の患者は除外した。なお, データはレトロスペクティブに収集を行い, 患者個人が特定できないように編集し保存した。

2. 腎機能推定

Ccr⁹⁾および eGFR¹²⁾の推定には以下の式を使用した。

$$Ccr(mL/min) = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Weight}(kg)}{72 \times \text{Scr}(mg/dL)} \\ (\times 0.85 \text{ if patient is woman})$$

$$eGFR(mL/min) = 194 \times \text{Scr}(mg/dL)^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$$

$$\times \frac{\text{Body Surface Area}}{1.73} (\times 0.739 \text{ if patient is woman})$$

$$\text{Body Surface Area}(m^2) = \text{Weight}(kg)^{0.425} \times \text{Height}(m)^{0.725} \times 71.84$$

ただし, 患者の体重と Scr については以下の補正を行った。理想体重の 120% を超える体重の患者に対しては, すべて理想体重(Ideal body weight = Height(m)² × 22)を用いて計算した。Scr については, 0.6 mg/dL 以下の患者をすべて 0.6 mg/dL に補正することで, Rodvold らの母集団パラメータを用いたバンコマイシン血中濃度の予測性が改善したことを佐野らが報告している¹⁴⁾。この報告に基づき, Scr が 0.6 mg/dL 以下の患者に関してはすべて 0.6 mg/dL として計算した。

3. 血中バンコマイシン濃度の測定および予測値の算出

血中バンコマイシン濃度は, TDxFlx(Abbott Laboratories)を用い, 蛍光偏光免疫測定法により測定した。

血中濃度の予測値を算出するために, まず個々の患者について Ccr および eGFR を推定した。次にシミュレーションソフトである PEDAS-VB¹⁵⁾を用い, 投与量から測定点における血中濃度を population mean 法により予測した。予測値の予測精度は, 以下の式を用いて予測値と実測値との「ずれ」を算出することで評価した。

$$\text{予測精度}(\%) = (1 - \frac{\text{実測値}}{\text{予測値}}) \times 100$$

なお, 母集団パラメータは Rodvold らが報告したパラメータ⁶⁾を使用した。

表 1. 患者背景

	全体	年齢 > 70		年齢 ≤ 70	
		eGFR ≤ 60 mL/min	eGFR > 60 mL/min	eGFR ≤ 60 mL/min	eGFR > 60 mL/min
患者数 (男性/女性)	72(50/22)	23(13/10)	8(8/0)	10(6/4)	31(23/8)
年齢	65 ± 15	77 ± 5	76 ± 4	61 ± 10	55 ± 14
身長 (cm)	158.9 ± 9.2	154.4 ± 9.9	161.6 ± 4.2	158.0 ± 8.3	161.7 ± 9.0
体重 (kg)	56.0 ± 11.6	51.6 ± 10.1	60.4 ± 13.9	55.0 ± 10.3	58.5 ± 11.9
体表面積 (m ²)	1.56 ± 0.17	1.48 ± 0.16	1.63 ± 0.16	1.55 ± 0.17	1.61 ± 0.16
血清クレアチニン値 (mg/dL)	0.83 ± 0.52	0.96 ± 0.63	0.72 ± 0.12	1.19 ± 0.87	0.66 ± 0.19
Ccr (mL/min)	79.3 ± 35.5	54.7 ± 26.4	74.4 ± 12.1	58.2 ± 17.5	105.6 ± 31.7
eGFR (mL/min)	72.4 ± 28.5	55.3 ± 23.1	76.7 ± 9.1	49.3 ± 14.3	91.4 ± 26.0

Ccr は Cockcroft & Gault 式で算出, eGFR は日本人向け eGFR 式で算出した。データは mean ± S.D. で示す。

4. 統計処理

2 群間の比較は Wilcoxon の符号付順位和検定を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

結 果

1. 患者背景

患者背景を表 1 に示す。対象患者 72 名中男性は 50 名、女性 は 22 名であり、平均年齢は 65 歳であった。また Ccr(CG 式で算出)および eGFR の平均はそれぞれ、79.3 mL/min、および 72.4 mL/min であった。

2. Ccr と eGFR の相関

図 1 に eGFR と Ccr の相関図を示す。相関係数 r は 0.9215 であり両者の間には良好な相関関係が認められた。しかしながら Ccr と eGFR の回帰直線は $y = 0.747x + 14.067$ であり、 $y = x$ に完全に一致していなかった。また、eGFR は大きくなるほど Ccr に比べて低い値を示す傾向がみられた。

3. 血中バンコマイシン濃度予測

血中バンコマイシン濃度の予測精度を図 2 に示す。対象患者全体において、Ccr を用いた予測と eGFR を用いた予測精度の中央値はそれぞれ 13.79% と 10.82% であり、いずれの式を用いた予測でもバンコマイシン濃度は実測値よりも高く予想されていたが、それぞれの予測精度の間に差はなかった。

次に、年齢を 70 歳以下と 71 歳以上で分類し、さらに

eGFR ≤ 60 mL/min と eGFR > 60 mL/min で振り分け、予測精度の比較を行った。その結果、70 歳以下の患者においては、腎機能にかかわらず Ccr と eGFR を比較すると Ccr の予測性が上回った。

一方、71 歳以上で eGFR ≤ 60 mL/min の患者においては、eGFR の予測性が上回った。しかし 71 歳以上で、eGFR > 60 mL/min の患者に関しては、Ccr での予測性が上回った。

考 察

図 1 に示すように、Ccr と eGFR の相関関係は良好であることがわかった。しかしながら Ccr と eGFR の回帰直線は、 $y = 0.747x + 14.067$ であり、 $y = x$ に完全に一致していないことから、バンコマイシンの初回投与と設計を行う際、用いる腎機能推定式により血中バンコマイシン濃度の予測精度が異なることが予想された。

そこで、まずは全症例を対象として Ccr および eGFR を用いたバンコマイシンの初回投与と設計の予測精度の比較を行った。その結果、バンコマイシンの血中濃度はいずれの式の場合でも正に偏って予測されていた。また Ccr から予測した場合と eGFR から予測した場合の間に有意な差はなく、全症例を対象としてバンコマイシンの初回投与と設計を行う場合、CG 式よりも eGFR 式が優れていることはないことが示唆された。この理由として、今回対象とした患者群の中にバンコマイシンの血中濃度の予測精度がよい群と悪い群が混在している可能性があり、場合わけをすることにより 2 つの式の使い分けを検

図 1. Ccr と eGFR の相関

点線は $y = x$,実線は回帰直線を示す。Ccr は Cockcroft & Gault 式で算出、eGFR は日本人向け eGFR 式により算出した。

図2. バンコマイシンの実測濃度と予測濃度の関係

CcrはCockcroft & Gault式で算出, eGFRは日本人向けeGFR式で算出した。箱内部の線および箱上部の数字が中央値, 上端が75%点, 下端が25%点, 箱の上下線は上端, 下端から(75%点 - 25%点) × 1.5の距離に最も近い中央値よりの点までの距離, が外れ値を示す。予測精度(%) = (1 - 実測値/予測値) × 100。*は, $p < 0.05$, **は, $p < 0.01$ を示す。

討する必要があると考えられた。

そこで, 年齢と腎機能の2つのパラメータで場合わけを行い, CcrおよびeGFRを用いた予測精度の比較を行った。腎機能はCKD診療ガイド2009¹³⁾に従い, 中等度以上の腎機能障害のある患者(eGFR ≤ 60 mL/min)とそれ以外で場合わけを行った。その結果, 71歳以上で腎機能障害のある患者(eGFR ≤ 60 mL/min)に対しては, eGFRを用いたバンコマイシン濃度の予測精度が優れており, 70歳以下もしくは腎機能がよい患者(eGFR > 60 mL/min)に対してはCcrを用いたバンコマイシン濃度の予測精度が優れていることがわかった。以上の結果より, 年齢と腎機能で場合わけを行うことによりバンコマイシン濃度の予測精度が向上する可能性が示唆された。

71歳以上で腎機能障害のある患者(eGFR ≤ 60 mL/min)では, Ccrを用いるよりも, eGFRを用いたバンコマイシンの濃度の予測精度が優れていた。その理由として, 腎機能低下時には真のGFRとCcrが解離していることが考えられる。Scrは一部尿細管分泌を受け, 特に腎機能が悪い患者のCcrは真のGFRよりも高値を示すことが報告されている¹⁶⁾。腎機能は, 年齢とともに低下する^{9,12,13)}ことから, 71歳以上でeGFR ≤ 60 mL/minに対してはCG式を用いるよりもeGFR式を用いたバンコマイシンの濃度の予測精度が優れていたと考えられる。

一方, 70歳以下もしくは, 腎機能がよい患者(eGFR > 60 mL/min)に対しては, Ccrを用いた予測はeGFRを用いた予測よりも優れていた。松尾らは実測したGFRが高い時には, eGFRと実測したGFRが相関せずに, 実

際よりも高くeGFRが見積もられてしまうことを報告している¹²⁾。さらに松尾らはeGFR式の係数算出時に対象となった患者のほとんどが慢性腎不全をもっていたため, eGFR式は健康な人には適していない可能性があると考えしている。今回の結果も70歳以下およびeGFR > 60 mL/minの患者は, eGFR式よりもCG式を用いた予測値の方がより実測値に近かった。このことは松尾らの考察が正しかったことを示唆している。

これまでに田尻らは, バンコマイシンのクリアランスとeGFR式を含めた各推定Ccr式の比較を行い, バンコマイシンの初回投与設計を行う際には, CG式を用いることが最も望ましいと報告している¹⁷⁾。一方われわれは, 高齢者で腎機能が悪い患者の場合には, eGFR式を使用することでバンコマイシンの初回投与設計の予測精度を向上させることができる可能性を示した。田尻らは, バンコマイシンのクリアランスと各推定Ccrの絶対誤差を用いて予測精度を評価しており, 腎機能が悪い場合の誤差が過大評価されている可能性が考えられる。われわれは, 血中濃度の予測精度の評価に相対誤差を用いており, この方法論の違いが結果の違いに反映されたものと考えられる。

以上の結果から, 多くの場合eGFR式を用いた推定よりもCG式を用いた推定のほうが優れているものの, 71歳以上でeGFR ≤ 60 mL/minの患者の場合には, CG式を用いるよりもeGFR式を用いることで優れた予測が可能になることが示唆された。しかしながら, 式を使い分けた初回投与設計を行った場合においてもバンコマイシ

ンの濃度を完全に予測することは困難である。そのため、バンコマイシン療法を行う際には、必ず血中濃度を測定し、TDM を行うべきであると思われる。

引用文献

- 1) W.A. Craig, Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid, *Infect. Dis. Clin. North Am.*, **17**, 479 501 (2003).
- 2) P.A. Moise-Broder, A. Forrest, M.C. Birmingham, J.J. Schentag, Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections, *Clin. Pharmacokinet.*, **43**, 925 942 (2004).
- 3) 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, 化学療法の領域, **17**, 241 247 (2001).
- 4) 竹松芳生, “PK/PD を考慮した TDM の実際と抗菌薬の使い方”, 協和企画, 東京, 2006, pp.62 71.
- 5) 田中亮裕, 秋月亮介, 大塚尚, 稲見有, 松本早苗, 萩森美幸, 八木祐助, 多田耕司, 梅田賢太, 松原常起, 井上智喜, 出口順子, 濱田清, 浅川隆重, 岡部泰男, 末丸克矢, 荒木博陽, バンコマイシン投与設計への薬剤師の関与と臨床効果に関する多施設共同研究, 日本病院薬剤師会雑誌, **45**, 777 780 (2009).
- 6) K.A. Rodvold, R.A. Blum, J.H. Fischer, H.Z. Zokufa, J.C. Rotschafer, K.B. Crossley, L.J. Riff, Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **32**, 848 852 (1988).
- 7) 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).
- 8) G.R. Matzke, G.G. Zhanel, D.R. Guay, Clinical pharmacokinetics of vancomycin, *Clin. Pharmacokinet.*, **11**, 257 282 (1986).
- 9) D.W. Cockcroft, M.H. Gault, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, *Nephron*, **16**, 31 41 (1976).
- 10) 安田兵衛, 腎機能の年齢的变化に関する研究 - 糸球体ろ過値を求める式およびノモグラムの人種差 -, 医学と生物, **101**, 83 86 (1980).
- 11) E. Imai, M. Horio, K. Nitta, K. Yamagata, K. Iseki, S. Hara, N. Ura, Y. Kiyohara, H. Hirakata, T. Watanabe, T. Moriyama, Y. Ando, D. Inaguma, I. Narita, H. Iso, K. Wakai, Y. Yasuda, Y. Tsukamoto, S. Ito, H. Makino, A. Hishida, S. Matsuo, Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease, *Clin. Exp. Nephrol.*, **11**, 41 50 (2007).
- 12) S. Matsuo, E. Imai, M. Horio, Y. Yasuda, K. Tomita, K. Nitta, K. Yamagata, Y. Tomino, H. Yokoyama, A. Hishida, Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR, Revised equation for estimated GFR from serum creatinine in Japan, *Am. J. Kidney Dis.*, **53**, 982 992 (2009).
- 13) 日本腎臓学会, “CKD 診療ガイド 2009”, 日本腎臓学会編, 東京医学社, 東京, 2009, pp.1 129.
- 14) 佐野邦明, 鈴木伸志, 齋藤光弘, 異なるバンコマイシンパラメータ間における血中濃度予測の検討, 医療薬学, **34**, 1 12 (2008).
- 15) 大本まさのり, 岡本佳菜美, 川寄博文, 北原隆志, 佐々木均, 富山直樹, 流矢規子, 西方真弓, 樋口駿, 平井正巳, 松山賢治, 宮崎長一郎, 安田典子, 龍恵美, “PEDA による TDM の実際 薬物治療の個別化に向けて”, 松山賢治, 樋口駿, 佐々木均, 宮崎長一郎, じほう, 東京, 2004, pp.1 342.
- 16) A.S. Levey, Measurement of renal function in chronic renal disease, *Kidney Int.*, **38**, 167 184 (1990).
- 17) 田尻千春, 湯浅周, 壁谷めぐみ, 青木由香里, 河合優, 深草裕光, 塩酸バンコマイシン初期投与計画における腎機能の推定式: Cockcroft & Gault 式, Horio 式および日本人の GFR 推算式の比較, TDM 研究, **26**, 103 110 (2009).