テイコプラニン初回投与設計における血中濃度予測の検討 —性別、年齢別、血清クレアチニン値補正、体格補正、eGFR推算式による影響—

小曳恵里子¹, 佐藤智昭², 上島 智^{2a}, 黒田真生¹, 沖野真季¹, 大西和也¹

河崎陽一², 名倉弘哲³, 松永 尚², 千堂年昭^{*2}

岡山大学薬学部¹, 岡山大学病院薬剤部², 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科医療教育統合開発センター³

Evaluation of Predictability for Determining the Initial Dosing of Teicoplanin — Influence by Gender, Age, Correction of the Serum Creatinine and Physical Constitutions and Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) Equation —

Eriko Kobiki¹, Tomoaki Sato², Satoshi Ueshima^{2a}, Naoki Kuroda¹, Maki Okino¹, Kazuya Onishi¹,
Yoichi Kawasaki², Hironori Nakura³, Hisashi Matsunaga² and Toshiaki Sendo^{*2}

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Okayama University¹,

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital²,

*Center for the Development of Medical and Health Care Education, Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences³*

[Received December 7, 2011]
[Accepted May 3, 2012]

The dosing regimen of teicoplanin (TEIC) is primarily determined by a patient's renal function. Currently, Cockcroft-Gault (CG) equation is widely used to evaluate renal function; however, a new equation for estimation of the glomerular filtration rate (eGFR) was reported by the Japanese Society of Nephrology in 2008. Accumulated evidence from recent studies suggests that correction of the serum creatinine (SCr) and physical constitutions of the pyknic body type (body mass index (BMI) ≥ 25) provides a better predictive outcome for setting the initial dosing of vancomycin. We investigated the influence of gender and age and the effect of correcting the SCr and physical constitutions parameters on the initial dosing of TEIC in conjunction with either the eGFR equation or the CG equation. As a result of this analysis, for patients under age 65 and for women, the prediction error (PE) of the eGFR equation was found to be significantly improved compared with the PE of the CG equation. By correction of the SCr, the PE of both the CG and eGFR equations was significantly improved, and by correction of the physical constitutions, the PE of the eGFR equation was significantly improved. Therefore, these results suggest that the eGFR equation would be more useful for determining the initial dose of TEIC for patients under age 65 and for female patients, and moreover, further improvements could be obtained by correction of the SCr and the physical constitutions of the pyknic body type (BMI ≥ 25) with the eGFR equation to determine the initial dosing of TEIC.

Key words — teicoplanin, initial dosing, Cockcroft-Gault equation, glomerular filtration rate equation, correction of the SCr, correction of physical constitutions

諸 言

テイコプラニン (TEIC) はバンコマイシン (VCM) 類似のグリコペプチド系抗生物質で, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対して強い抗菌力を有しており, その作用は殺

菌的である. TEIC の臨床効果はその血中トラフ濃度と深く関連することが知られていることから¹⁾, TEIC を投与する際にはその適正使用のため, 薬物血中濃度モニタリング (TDM) に基づく投与設計が多く施設で行われている. TEIC は腎排泄型薬物であり, その全身クリアランスはクレア

* 岡山県岡山市北区鹿田町2-5-1

a 現) 京都大学病院薬剤部

チニンクリアランス (CCr) に相関することから²⁾, 血中濃度推移を予測するにあたっては, 患者の腎機能を適切に把握することが重要である. 現在, 日常の診療において患者の CCr 値を恒常的に測定することは困難であり, 血清クレアチニン濃度 (SCr 値) を基に, その推算式である Cockcroft-Gault 式 (CG 式)³⁾ から算出した値が繁用されている. しかしながら, この CG 式はカナダ人のデータを対象に検討された推定式であり, 日本人のデータは対象となっていない. 加えて, CG 式は Jaffe 法で測定した SCr 値を用いているのに対し, 本邦では酵素法による測定が一般的で, Jaffe 法による SCr 値は酵素法よりも高値を示すことが報告されている⁴⁾. そこで今回, 2009 年に日本腎臓学会が公表した, CG 式より正確に日本人の腎機能を推定可能とする GFR 推算式 (eGFR) に着目した⁵⁻⁶⁾. 近年, 腎機能が低下した高齢患者に対して eGFR 式を用いることで VCM の初回投与設計での予測精度が向上したことが報告されている⁷⁾. また, 両式は SCr 値から CCr もしくは eGFR を算出するため, 筋肉量の減少による SCr 値の見かけの低下や, 体格の相違によるクレアチニンの産生量の変化により, 腎機能推算の精度が影響されることが危惧される. こうしたことから, VCM の TDM において, SCr 低値もしくは body mass index (BMI) 高値の患者における SCr 値もしくは体格補正の有用性が検討され, その結果として補正により CG 式を用いた場合の血中濃度予測精度が向上することが報告されている⁸⁻⁹⁾. 一方, eGFR 式を用いた TEIC 初回投与設計に関する詳細な検討は未だ行われておらず, SCr 値および体格補正を行った場合の血中 TEIC 濃度予測精度への影響に関しても不明な点が多い. TEIC は VCM と異なり, 半減期が約 50 時間と長い薬剤であるため¹⁰⁾, TEIC の有効血中濃度域に到達しておらず, 投与量の変更を余儀なくされる症例では, 治療期間の更なる長期化が危惧される. 従って, TEIC の初回投与設計の時点でその血中濃度を可能な限り精度よく予測することは患者の QOL 向上, 治療期間短縮の点から重要である. そこで今回, TEIC 初回投与設計における eGFR 式を用いた血中濃度の予測精度向上を目的に性別, 年齢別,

SCr 値補正および体格補正の影響を CG 式と比較検討した.

方 法

1. 解析対象患者

週及的解析は岡山大学病院において, 2003 年 9 月~2010 年 5 月に TEIC を投与された MRSA 感染症患者を抽出し, 患者の年齢, 性別, 体重, SCr 値, TEIC の投与量および投与期間を収集した (表 1). これらの患者のうち, 投与開始から 3~7 日目のトラフ値を測定している 20 歳以上の患者 75 名 (男性 52 名, 女性 23 名) を調査した. データ収集過程で TEIC 投与期間中に透析を実施した患者, 投与履歴, および採血時間が不明瞭な患者は解析対象外とした. 更に, TEIC 投与期間中に腎機能が低下した患者も除外したが, 腎機能の低下は SCr 値の上昇に基づいて判断した. 具体的には, TEIC 投与開始から TEIC の血中濃度測定までの期間を対象に, 推定 TEIC 投与開始前の SCr 値が基準値上限 (男性: 1.0 mg/dL, 女性: 0.80 mg/dL) 未満である患者の場合, 投与期間中の SCr 値の最大値が基準値上限を 50% 以上超えた場合を腎機能低下事例とした. TEIC 投与開始前の SCr 値が基準値上限以上の患者の場合, 投与期間中の SCr 値の最大値が投与開始前の SCr 値を 50% 以上超えた場合を腎機能低下例とした. なお, この上昇率 50% は, SCr 値の変動幅が 10~15% 程度であること¹¹⁻¹²⁾, 加えて Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) が提唱した急性腎障害の重症度に基づく診断基準である RIFLE (risk, injury, failure, loss, end-stage

表 1 患者背景

患者数 (男/女)	52/22
年齢 (歳)	62.5 (24.0-88.0)
体重 (kg)	54.5 (31.2-72.0)
体表面積 (m ²)	1.55 (1.19-1.84)
BMI (kg/m ²)	21.1 (11.3-27.9)
SCr 値 (mg/dL)	0.66 (0.26-2.20)
推定 CCr 値【CG 式】 (mL/min)	83.7 (23.1-220)
推定 CCr 値【eGFR 式】 (mL/min)	79.1 (23.4-234)
血中 TEIC トラフ値 (μg/mL)	9.9 (2.20-26.5)
中央値 (最小値-最大値)	

renal failure) 分類のうち、腎障害の重症度が最も軽度である RIFLE-R の診断基準を考慮した値である¹³⁾。この結果解析患者は 74 名となった。

CCr 値と eGFR 値には患者の SCr 値 (mg/dL)、体重 (BW, kg) および年齢 (AGE, y.o.) に基づき、以下に示す CG 式または eGFR 式を用いて算出した。

$$\text{CCr (mL/min)} = \frac{(140 - \text{AGE}) \times \text{BW}}{72 \times \text{SCr}} \times 0.85^F \quad (1)$$

$$\text{eGFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times \text{SCr}^{1.094} \times \text{AGE}^{0.287} \times 0.739^F \quad (2)$$

ここで、式 (1) および (2) 中のべき指数 F は男性のとき 0、女性のとき 1 となる指示変数である。ただし、eGFR 式は体表面積 (BSA, m²) で補正されていることから、本研究では患者の BW および身長 (HT, cm) に基づき、以下の式 (3) を用いて BSA を算出した。eGFR 値を mL/min 単位に換算した式を (4) に示す。

$$\text{BSA} = 0.007184 \times \text{BW}^{0.425} \times \text{HT}^{0.725} \quad (3)$$

$$\text{CCr (mL/min)} = \text{eGFR} \times \frac{\text{BW}^{0.425} \times \text{HT}^{0.725} \times 0.007184}{1.73} \quad (4)$$

2. 血中 TEIC 濃度の測定

TEIC の血中トラフ濃度測定は、TDxFlx[®] (Abbott Laboratories) を使用し、蛍光偏光イムノアッセイ法 (FPIA 法) にて行った。測定試薬はタゴシット TDM キット-IBL ((株)免疫染色研究所) を用いた。

3. データ解析

CG 式および eGFR 式の TEIC 血中濃度予測精度比較はそれぞれの式を用いて算出された TEIC 血中濃度予測値と実測値との乖離を用いた。TEIC の血中濃度推移は吸収相のない 2-コンパートメントモデルに従うと仮定し、血中 TEIC 濃度の予測値は患者の年齢、体重、腎機能、TEIC の投与履歴と以下に示す日本成人を対象とした TEIC の母集団平均値を用いて、血中薬物濃度解析プログラム「テイコプラニン TDM 解析支援ソフトウェア (TEIC TDM) Ver.2.1 (アステラス製薬)」により算出した¹⁴⁾。

$$\text{CL (L/hr)} = 0.00498 \cdot \text{CCr} + 0.00426 \cdot \text{BW} \quad (5)$$

$$\text{Vc (L)} = 10.4 \quad (6)$$

$$k_{12} (\text{hr}^{-1}) = 0.380 \quad (7)$$

$$k_{21} (\text{hr}^{-1}) = 0.0485 \quad (8)$$

ここで、式 (5)、(6)、(7)、(8) 中の CL, Vc, k₁₂, k₂₁ はそれぞれ TEIC の全身クリアランス、中枢コンパートメントの分布容積、中枢コンパートメントから末梢コンパートメントへの消失速度定数、末梢コンパートメントから中枢コンパートメントへの消失速度定数を示す。

続いて、患者 i の血中濃度データについて、実測値 (C_i) と解析プログラムにより算出された予測値 (Ĉ_i) を求めた後、実測値と予測値の乖離を偏り (prediction error: PE) とし、PE の絶対値正確性 (absolute prediction error: APE) をそれぞれ式 (9)、(10) より算出し、CG 式および eGFR 式の両式を用いて比較した。

$$\text{PE (\%)} = \frac{C_i - \hat{C}_i}{\hat{C}_i} \times 100 \quad (9)$$

$$\text{APE (\%)} = \frac{|C_i - \hat{C}_i|}{\hat{C}_i} \times 100 \quad (10)$$

4. SCr 値の補正

解析対象患者の SCr 値の補正は、男女ともに SCr 値が 0.6 mg/dL 未満の場合に 0.6 mg/dL とする方法を用いた。解析対象患者 (27 名) の未補正 SCr 値および補正 SCr 値をそれぞれ用いて、CG 式および eGFR 式による CCr 予測値を算出し、予測精度を評価した。

5. 体格の補正

解析対象患者の BMI を算出し、このうち BMI ≥ 25.0 kg/m² である患者群 (8 名) の総体重 (total body weight: TBW) を補正して CCr を算出することで、血中 TEIC 濃度予測精度に対する体格補正の影響を検討した。

TBW の補正には、男女で推定式の異なる理想体重 (ideal body weight: IBW) と日本肥満学会が提唱する標準体重 (standard body weight: SBW) の式を用いた。

$$\cdot \text{HT} > 152.4 \text{ cm}$$

$$\text{IBW [男性] (kg)} = 50 + 0.906 \times (\text{HT (cm)} - 152.4)$$

$$\text{IBW [女性] (kg)} = 45 + 0.906 \times (\text{HT (cm)} - 152.4)$$

$$\cdot \text{HT} \leq 152.4 \text{ cm}$$

$$\text{SBW (kg)} = \text{HT (m)}^2 \times 22$$

対象患者の未補正体重および補正体重を用い

て、CG 式と eGFR 式による予測値を算出し、予測精度を評価した。

6. 統計処理

本研究では、CG 式および eGFR 式を用いて算出された PE、APE の検定において性別、年齢は Wilcoxon's signed-rank sum test を、SCr 値補正、体格補正は Friedman's test (followed by Scedge's test) を用いた。また、これら補正による腎機能(推定 CCr 値)の算出への影響において性別、年齢においては paired Student's *t*-test を、SCr 値補正、体格補正は Tukey's multiple comparison test を用い、いずれも危険率 5% を有意水準とした。

7. 倫理的配慮

本研究における研究内容や個人情報の保護に関する事項は、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の倫理委員会にて承認を得た実施計画(承認番号 368)に基づき、院内個人情報取り扱い規定に遵守した。患者への告知は、研究概要を掲示板およびホームページに掲載するなど、院内規定に基づいて対処した。カルテより収集したデータは患者個人が特定できないよう連結不可能匿名化することで管理した。

結 果

1. 血中 TEIC 濃度の予測値と実測値の相関

CG 式、eGFR 式を用いて算出した TEIC 血中濃

度の実測値と予測値の相関について検討した結果を図 1 に示す。血中 TEIC 濃度の予測値を目的変数、実測値を説明変数とする直線回帰式は CG 式では $y = 0.40x + 4.33$ (決定係数: 0.44)、eGFR 式では $y = 0.40x + 4.49$ (決定係数: 0.46) となり、ほぼ同等の結果であった。また、TEIC のトラフ濃度の有効濃度域 10~20 ($\mu\text{g/mL}$) では、ほとんどの患者が予測値よりも実測値が高くなる傾向を示した。

2. 異なる腎機能推算式による推定 CCr 値の性別、年齢別、SCr 値補正および体格補正での影響

CG 式、eGFR 式による推定 CCr 値の性別、年齢別と SCr 値、体格の補正前後における影響を比較した結果を図 2 に示す。女性、65 歳未満の患者群において eGFR 式による推定 CCr 値は CG 式による推定 CCr 値と比較して有意に低い値となった(女性; 推定 CCr 値_{CG}: 86.7 ± 49.3 mL/min, 推定 CCr 値_{eGFR}: 73.9 ± 40.0 mL/min, 65 歳未満; 推定 CCr 値_{CG}: 104.0 ± 41.7 mL/min, 推定 CCr 値_{eGFR}: 91.7 ± 39.3 mL/min)。

SCr 値補正では CG 式、eGFR 式共にどちらも補正後は推定 CCr 値が有意に減少した。(補正前; 推定 CCr 値_{CG}: 104.7 ± 44.5 mL/min, 推定 CCr 値_{eGFR}: 108.1 ± 36.2 mL/min, 補正後; 推定 CCr 値_{CG}: 76.2 ± 22.5 mL/min, 推定 CCr 値_{eGFR}: 77.4 ± 16.7 mL/min)。更に、補正前の CG 式と比較して補正後の eGFR 式においても推定 CCr 値が有意に減少した。

図 1 解析対象患者全体における TEIC 血中濃度実測値および予測値の相関グラフ中の破線は $y=x$ 、実線は回帰曲線を示す。

図2 異なる腎機能推算式による推定 CCr 値の性別、年齢別、Scr 値補正および体格補正での影響

Mean $\pm$ SD, *は $p < 0.05$, **は $p < 0.01$ を示す。

3. 男女別における異なる腎機能推算式での予測精度

性別に基づいて解析対象患者を2群(男性, 女性)に層別化して血中 TEIC 濃度の予測精度を比較した結果を図3に示す。男性のデータではCGおよびeGFR式を用いたPEの中央値はそれぞれ16.0%, 12.0%, CGおよびeGFR式を用いたAPEの中央値はそれぞれ24.7%, 22.5%であり, PEおよびAPEいずれにおいても両式間に有意な差は認められなかった。女性のデータではCGおよびeGFR式を用いたPEの中央値はそれぞれ49.1%, 44.3%となりeGFR式を用いることで, PEは有意に減少し, 血中 TEIC 濃度の予測精度の偏りが改善した。一方, CGおよびeGFR式を用いたAPEの中央値はそれぞれ54.9%, 49.5%であり, 両式間に有意差は認められずeGFR式を

用いることで血中 TEIC 濃度の予測精度の正確性に明らかな向上はなかった。

4. 年齢別における異なる腎機能推算式での予測精度

患者の年齢に基づいて解析対象患者を2群(65歳未満, 65歳以上)に層別化して血中 TEIC 濃度の予測精度を比較した結果を図3に示す。65歳未満の患者データでは, eGFR式を用いた場合, PEおよびAPEの中央値はそれぞれ27.0%, 35.9%であり, CG式を用いた場合の値(PE: 36.8%, APE: 39.7%)と比較してPE, APEいずれもeGFR式を用いることで有意に減少し, 血中 TEIC 濃度予測精度の偏りおよび正確性が改善した。65歳以上の患者データにおいてはCGおよびeGFR式を用いたPEの中央値はそれぞれ8.96%,

図3 男女別、年齢別における異なる腎機能推算式での予測精度

CG式は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。**は $p<0.01$ を示す。

8.43%，CGおよびeGFR式を用いたAPEの中央値はそれぞれ22.3%，20.9%であり，両式間に有意差は認められなかった。

5. SCr値補正における異なる腎機能推算式での予測精度

SCr値が0.6 mg/dL未満の患者のSCr値を0.6 mg/dLに補正した結果を図4に示す。CG式を用いた場合のPE中央値は補正前後でそれぞれ27.7%，19.2%であった。またeGFR式を用いた場合のPE中央値は同様にそれぞれ24.2%，18.6%であり，両式ともSCr値補正によりPEは有意に減少し，血中TEIC濃度予測精度の偏りが改善した。一方でAPEの中央値に関しては，CG

式を用いた場合の補正前後でそれぞれ36.2%，25.4%，またeGFR式を用いた場合は補正前後でそれぞれ34.0%，22.6%であり，いずれの群間にも有意な差は認められなかった。

6. 体格補正における異なる腎機能推算式での予測精度

日本肥満学会が推奨する肥満度の判定基準に基づいて，BMI ≥ 25.0 kg/m²の肥満患者のデータを対象に，肥満患者の体重をIBWもしくはSBWに補正した結果を図4に示す。CG式を用いた場合のPE中央値は補正前後でそれぞれ20.2%，8.94%，またeGFR式を用いた場合のPE中央値は同様にそれぞれ7.53%，1.78%であり，補正後

図4 SCr値補正, 体格補正における異なる腎機能推算式での予測精度
CG式は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。
**は $p<0.01$ を示す。

にeGFR式を用いることで, 補正前のCG式と比較してPEは有意に減少し, 血中TEIC濃度の予測精度の偏りは改善された。一方でAPEの中央値に関しては, CG式を用いた場合の補正前後でそれぞれ21.8%, 25.1%, またeGFR式を用いた場合は補正前後でそれぞれ22.9%, 26.5%であり, いずれの群間にも有意差は認められなかった。

考 察

グリコペプチド系抗生物質であるTEICは腎排泄型の薬物であり, 半減期が長いため, 投与設計に際しては患者の腎機能を適切に把握することが必要である。腎機能を評価するにあたっては,

CCrもしくは糸球体濾過量(GFR)の実測値を用いることが理想である。しかしながら, CCrまたはGFR実測の手技は煩雑であること, 加えて, 特にGFRの実測には薬剤投与が必要であり患者の侵襲を伴うことから, 日常の診療業務においてこれらの実測を恒常的に実施することは困難である。一方で, 新規腎機能マーカーであるシスタチンCを用いることでSCr値を用いた場合と比較して腎機能推算の精度が向上することが知られている¹⁵⁾。しかし現時点においては血清シスタチンCに基づいて算出された腎機能により推定されたTEIC母集団薬物動態パラメータは未だ存在せず, TEIC初回投与設計にシスタチンCを用いる妥当性に関しては不明な点が多い。以上の点を考え合

わせると、TEIC の投与設計では、既存の腎機能推算式を患者背景に基づいて使い分けること、並びに患者の身体的特徴に由来する腎機能推算精度低下を是正する目的で補正を行ったうえで腎機能推算式を使用することは、TEIC の投与期間の短縮、耐性菌発現の防止、医療費削減といった点において最良の手法と考える。腎機能は今回、CG 式と eGFR 式によって算出し、これを基に血中濃度予測値を算出した。中山らは日本の成人を対象に TEIC の母集団薬物動態解析が実施され、TEIC の全身クリアランスにおいて CCr 値と体重を共変量とするモデル式とこれら 2 項目に加え血清アルブミン濃度を共変量とするモデル式を報告している¹⁴⁾。しかし、この報告において TEIC の血中濃度のデータ適合性や血中濃度の予測精度は上述の 2 種類のモデル式間で差が認められないこと、加えて、健常日本人における TEIC の全身クリアランス (13.7~14.4 mL/hr/kg) は低アルブミン血症患者と同等 (15.9 mL/h/kg) であったことから、TEIC の全身クリアランスに対する血清アルブミン濃度の寄与は小さいと考えられる¹⁶⁻¹⁷⁾。更に、血清アルブミン濃度は患者の栄養状態を管理しながら MRSA 感染症を治療するうえで重要な指標であるが、診療科によっては必ずしも血清アルブミン濃度を測定していないのが現状である。こうしたことから、本研究では TEIC の全身クリアランスの母集団平均値は簡便でアルブミン濃度の影響を考慮しない CCr 値と体重を共変量とするモデル式を用いて解析した。

解析対象全データを対象に CG 式と eGFR 式を用いて TEIC の血中濃度の予測値と実測値の相関を検討したところ、予測値と実測値の回帰曲線が $y = x$ と大きく乖離しており、なかでも血中濃度が 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上のデータでは予測値が実測値よりも低くなる傾向となった (図 1)。中山らは TEIC の血中濃度の測定誤差を含む変動 (個体内変動) は血中濃度に依存せず、一定の割合を示すモデル (相対誤差モデル) で母集団解析しているため¹⁴⁾、得られた母集団薬物動態パラメータを用いる場合、血中濃度が高くなるに伴って予測値に対する実測値の絶対誤差は大きくなることが推察される。加えて、本研究における解析対象患者の

CCr 値は中央値で 83.7 mL/min (平均値: 88.6 mL/min) であり、母集団薬物動態解析に用いた対象患者 (CCr 値の平均値: 49.7 mL/min) と比較して全体的に高値であったことから¹⁴⁾、TEIC の全身クリアランスの推定値は実測値よりも高く算出された可能性が考えられる。こうした母集団解析モデルの特性や解析対象患者と母集団解析対象患者間における腎機能の相違が TEIC の血中濃度が 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上において予測値と実測値の乖離が大きくなることを反映したと考えられる。以降では、TEIC の血中濃度の予測精度を向上することを目的に、年齢別、性別、SCr 値補正および体格補正、並びに CG 式、eGFR 式での TEIC 初回投与設計について検討した。

まず、患者全データを対象に TEIC の母集団薬物動態パラメータの平均値を用いて算出した血中 TEIC 濃度の予測精度を評価したところ、65 歳未満または女性において eGFR 式を用いることで、血中 TEIC 濃度の予測精度が改善した (図 3)。65 歳未満の患者と女性の推定 CCr 値の平均値は CG 式による値と比較して eGFR 式による値が小さいことより (図 2)、eGFR 式を用いた TEIC 濃度の予測精度の改善は、TEIC の全身クリアランスの推定値と実測値の乖離が小さくなったことに起因すると考えられる。また、本研究において用いた母集団薬物動態パラメータは平均年齢 75.5 歳、男性 84 名、女性 36 名を対象に作成されており、対象患者の推定 CCr 値は全て CG 式によって算出されている。従って、推定された母集団パラメータは腎機能が比較的低下している男性の高齢者のデータに大きく依存していると推察される。更に、推定 CCr 値は、eGFR 式が日本人の患者を対象に作成した推算式であり、これから得られる推定値は CG 式より正確に腎機能の評価していると考えられる。以上より、本研究で用いた TEIC の母集団薬物動態パラメータの平均値は男性や高齢者の TDM データに適合しやすく、これらの患者群においては血中 TEIC 濃度の予測精度は eGFR 式を用いても改善しなかったものと考えられる。これに対して、女性や 65 歳未満患者では TDM データに比較的適合しにくいものの、より日本人の腎機能を反映した eGFR 式を TEIC の

母集団平均値に用いることで予測精度が向上したと推察された。

次に SCr 値が低値 (0.6 mg/dL 未満) を示す患者における SCr 値の補正が両式に及ぼす影響について検討した。日本人において SCr 値が 0.6 mg/dL 未満では CCr 値の推定値と実測値の乖離が大きくなると報告がある¹⁸⁾。また、近年の VCM の研究では、SCr 低値の高齢者や女性では推定 CCr 値が過大に評価されるという報告が多数ある^{19~20)}ことから、本研究においても VCM の初回投与設計で推奨されている SCr 値補正方法を適用した。その結果として、CG 式、eGFR 式いずれも推定 CCr 値が有意に減少し、これに伴い血中 TEIC 濃度の予測精度が向上した (図 2 and 4)。MRSA 感染症例では長期臥床の筋肉量の少ない症例が多く、SCr 低値の患者が数多く存在する²¹⁾。このような患者に対して SCr 値を補正することで腎機能の過大評価が改善され、初回投与設計時における TEIC の過量投与を未然に回避できると考えられる。また、今回は SCr 値を補正する基準値を男女共に 0.6 mg/dL とする方法を選択したが、男女でクレアチニンの排出量が異なることから⁵⁾、男性 0.8 mg/dL、女性 0.6 mg/dL に補正する研究も報告されている²²⁾。よって、今後更なる予測精度向上のために身長、体重、年齢および性別などの患者のパラメータを考慮した SCr 値の補正法の検討が必要と考える。

酵素法を用いて測定された SCr 値を適用して CG 式により算出された CCr は肥満患者において過大評価される傾向にあること²³⁾、BMI 値が 25 kg/m² 以上の肥満患者に対して、体重を補正することで、血中 VCM 濃度予測精度が有意に改善すること⁹⁾が知られていることから、本研究においては肥満患者 (BMI $\geq$ 25 kg/m²) における体格補正が CG 式、eGFR 式両式における血中 TEIC 濃度の予測精度に及ぼす影響について検討した。その結果、体格未補正の場合、eGFR 式における予測精度は、CG 式における予測精度と比較して良好であったが、これらの予測精度は体重を IBW もしくは SBW とすることで補正前と比較し、より向上した (図 4)。eGFR 式より推算される GFR は体表面積 1.73 m² あたりの値であり、本研

究ではこの GFR 値から患者個々の BSA あたりの CCr に換算して血中 TEIC 濃度を算出した。こうしたことから、eGFR 式を用いて算出された血中 TEIC 濃度予測値は体格未補正の段階から患者の体格が考慮されており、結果として肥満患者における血中 TEIC 濃度予測精度が CG 式と比較して良好であったものと考えられる。一方で、VCM においては、VCM のクリアランスに対する両式による推定 CCr 値の絶対誤差は、BMI の増大に伴い大きくなることが報告されている¹³⁾。従って、肥満の患者において CG 式による推定 CCr 値は eGFR 式による推定 CCr 値と比較して、過大評価されやすい傾向にあると考えられるが、本研究より、IBW もしくは SBW に補正することで腎機能の過大評価を改善することができると考える。

以上の結果から、日本人を対象とした TEIC 初回投与設計において、女性、65 歳未満および肥満の患者においては eGFR 式を用いることで血中 TEIC 濃度予測精度が向上すること、加えて、SCr 値が 0.6 mg/dL 未満の患者の SCr 値を 0.6 mg/dL に、肥満患者の体重を IBW もしくは SBW に補正することで血中 TEIC 濃度予測精度が更に向上することが明らかとなった。

これからの薬剤師には、多くの施設で病棟常駐化が望まれており、薬剤管理指導のみならず、病棟での DI 業務、TDM における安全かつ効果的な薬物投与設計といった業務が期待されている。それら観点からも、今回の結果は薬剤師が薬物療法に積極的に参加するうえで重要なエビデンスとなり、患者の個別化治療に大きく貢献できるものと考ええる。

引用文献

- 1) MacGowan AP, White LO, Reeves DS, Harding I, Retrospective review of serum teicoplanin concentrations in clinical trials and their relationship to clinical outcome, *J Infect Chemother*, 1996, **2**, 197-208.
- 2) Domart Y, Pierre C, Clair B, Garaud J, Regnier B, Gibert C, Pharmacokinetics of Teicoplanin in Critically Ill Patients with Various Degrees of Renal Impairment, *Antimicrob Agents Chemother*, 1987, **31**,

- 1600-1604.
- 3) Cockcroft DW, Gault MH, Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine, *Nephron*, 1976, **16**, 31-41.
- 4) Horio M, Orita Y, Comparoson of Jaffé rate assay and enzymatic method for the measurement of creatinine clearance, *Nippon Jinzo Gakkai shi*, 2001, **38**, 296-299.
- 5) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hisida A, Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR, Revised equation for estimated GFR from serum creatinine in Japan, *Am J kidney Dis*, 2009, **53**, 982-992.
- 6) 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.1-29.
- 7) 高木彰紀, 永田将司, 岩切智美, 奥村 学, 有森和彦, 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–, *医療薬学*, 2010, **36**, 587-591.
- 8) 佐野邦明, 鈴木伸志, 齊藤光弘, 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*, 2008, **34**, 1-12.
- 9) 八木祐助, 田中亮裕, 末丸克矢, 大塚 尚, 井上智喜, 荒木博陽, 塩酸バンコマイシン初回投与設計における体重補正の検討, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2008, **44**, 132-135.
- 10) Rowland M, Clinical pharmacokinetics of teicoplanin, *Clin Pharmacokinet*, 1990, **18**, 184-209.
- 11) Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, Hostetter T, Levey AS, Panteghini M, Welch M, Eckfeldt JH, Recommendations for improving Serum Creatinine Measurement : A Report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program, *Clin Chem*, 2006, **52**, 5-18.
- 12) Gosling P, Shearman CP, Beevers DG, “Kidney, Proteins and Drugs, Contributions to Nephrology”, Vol.83, eds. by Bianchi C, Bocci V, Carone FA, Rabkin R, Karger, Basel, 1990, pp.151-155.
- 13) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup, Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group, *Crit Care*, 2004, **8**, 204-212.
- 14) 中山貴美子, 源馬 均, 貝原徳紀, 丹羽俊朗, 成人におけるteicoplaninの母集団薬物動態解析, *日本化学療法学会雑誌*, 2006, **54**, 1-6.
- 15) Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G, Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis, *Am J kidney Dis*, 2002, **40**, 221-226.
- 16) 中島光好, 金丸光隆, 沢居米市, 橋本泰行, Teicoplanin の臨床第 I 相試験および histamine 遊離に関する検討, *Chemotherapy*, 1993, **41**, 88-102.
- 17) Barbot A, Venisse N, Rayeh F, Bouquet S, Debaene B, Mimoz O, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous teicoplanin in critically ill patients without vasopressors, *J Intensive Care Med*, 2003, **29**, 1528-1534.
- 18) Yukawa E, Hamachi Y, Higuchi S, Aoyama T, Predictive Performance of Equations to Estimate Creatinine Clearance From Serum Creatinine in Japanese Patients With Congestive Heart Failure, *Am J Ther*, 1999, **6**, 71-76.
- 19) 齊藤 武, 新岡丈典, 工藤正純, 細井一広, 小島佳也, 保嶋 実, 早狩 誠, 高齢者におけるクレアチニククリアランス予測精度とトラフ濃度予測精度との関係, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2007, **43**, 1373-1376.
- 20) 矢野義孝, 尾熊隆嘉, 安原真人, 伊賀立二, 全田浩, 奥村勝彦, 堀 了平, バンコマイシンTDMにおける母集団薬物速度論的解析と評価, *TDM研究*, 1997, **14**, 231-236.
- 21) 新留将吾, 草野充裕, 狩野美香, 陣上祥子, 福永栄子, 宮村重幸, 入江英治, 門脇大介, 平田純生, バンコマイシン投与設計における各種腎機能推算式の体格補正の必要性についての検討, *TDM研究*, 2011, **28**, 92-101.
- 22) 奥村勝彦, 平田純生, 古久保拓, “Q&Aで学ぶTDM活用ガイド”, 南山堂, 東京, 2004, pp.137-140.
- 23) Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, Cailar G, Mimran A, Estimation of Renal Function in Subjects With Normal Serum Creatinine Levels : Influence of Age and Body Mass Index, *Am J kidney Dis*, 2005, **46**, 233-241.