救命救急センター入院患者における バンコマイシン低トラフ濃度のリスク因子解析

篠原克典^{*1}, 山口昌徳¹, 原 竜也¹, 八木啓太¹

石原智樹¹, 齋藤健一¹, 間藤 卓^{2,3}, 関 俊暢⁴, 近藤正巳¹

埼玉医科大学総合医療センター薬剤部¹, 埼玉医科大学総合医療センター高度救命救急センター²

自治医科大学医学部救急医学講座³, 城西大学薬学部薬剤学講座⁴

Analysis of Risk Factors Affecting Vancomycin Low Trough Concentrations for Emergency and Critically Ill Patients

Katsunori Shinohara^{*1}, Masanori Yamaguchi¹, Tatsuya Hara¹, Keita Yagi¹,

Tomoki Ishihara¹, Kenichi Saito¹, Takashi Mato^{2,3}, Toshinobu Seki⁴ and Masami Kondo¹

Department of Pharmacy Services, Saitama Medical Center, Saitama Medical University¹,

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Saitama Medical Center, Saitama Medical University²,

Jichi Medical University Emergency and Critical Care Medicine³,

Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Laboratory of Pharmaceutics, Josai University⁴

[Received October 1, 2019]
[Accepted May 24, 2020]

In the administration of vancomycin (VCM) for emergency and critically ill patients, insufficient VCM trough concentrations were occasionally observed. We performed this study to identify independent risk factors related to VCM low trough concentrations ($< 10 \mu\text{g/mL}$) for emergency and critically ill patients. Forty-six patients treated with VCM based on therapeutic drug monitoring guidelines between January 2013 and December 2015 were enrolled. Risk factors associated with VCM low trough concentrations were examined by comparing various factors of patients. Multiple regression analysis showed that the initial trough concentrations of VCM were related to age, body weight, estimated glomerular filtration ratio (eGFR (mL/min/1.73m^2)), presence of trauma, average urine volume, and daily dose of VCM. Additionally logistic regression analysis identified eGFR (adjusted odds ratio = 1.044, 95% confidence interval = 1.005 – 1.085, $P = 0.028$), average urine volume (adjusted odds ratio = 1.066, 95% confidence interval = 1.018 – 1.116, $P = 0.007$), and daily dose of VCM (adjusted odds ratio = 0.873, 95% confidence interval = 0.764 – 0.998, $P = 0.046$) as being an independent risk factor associated with VCM low trough concentrations. Therefore, determining the daily dose of VCM in consideration of the eGFR and the average urine volume may prevent VCM low trough concentrations. Also, it is important to actively monitor since two factors change over time.

Key words — vancomycin, low trough concentrations, emergency and critically ill patients, therapeutic drug monitoring, augmented renal clearance, urine volume

緒 言

バンコマイシン塩酸塩 (vancomycin: VCM) は、豊富なエビデンスと幅広い適応症を有することから、救急・集中治療領域における種々のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) 感染症治療の第一選択薬である

ばかりではなく、原因菌が特定できていない敗血症における経験的治療の候補薬としても頻用されている。VCMの推奨投与量や目標血中濃度については2009年に米国感染症学会、米国病院薬剤師会、感染症薬剤師会より合同で発表されたコンセンサスレビュー¹⁾や本邦において日本化学療法学会と日本 therapeutic drug monitoring (TDM) 学

*〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981

会より合同で発表された抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 (TDM ガイドライン)²⁾ などにより一定のコンセンサスが得られており、目標トラフ濃度として 10~20 µg/mL、重症例では 15 µg/mL 以上、治療の可及的早期から有効血中濃度域に達することが望ましいとされている。しかしながら、当院高度救命救急センター (救命救急センター) において VCM 投与開始 3 日目以降で、最も早期に測定したトラフ濃度 (初回トラフ濃度) が、10 µg/mL を下回る症例が散見されており、年齢や尿量などを参考に初回投与時から TDM ガイドライン²⁾ の推奨投与量以上に増量した症例も見られている。

ICU 入院患者、重症患者における VCM の血中濃度低下の原因としては、感染症、外傷、手術などによって引き起こされる全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) や血管透過性亢進による体液漏出および低アルブミン血症がもたらすタンパク結合率の低下などによる腎クリアランスの増大や分布容積の変動などが挙げられている。³⁻⁶⁾ また、腎クリアランス増大のリスク因子として若年や acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) スコア低値なども報告されている。⁷⁾ さらに近年では、臓器障害のない重症患者の一部において種々の患者背景により心拍出量、腎血流量が増加し、薬物の腎クリアランスが増大する現象として過大腎クリアランス (augmented renal clearance: ARC) が報告されている。ARC のリスク因子としては、若年、重症度スコア低値、外傷や熱傷、血管作動薬の投与など種々の報告があり、発現時には早期から腎排泄型薬物の血中濃度が大きく低下し効果

不足を引き起こす可能性がある。⁸⁻¹¹⁾ 救命救急センター入院患者の一部は、種々の疾患、様々な治療の影響から ARC を発現し、VCM の血中濃度が低下している可能性も考えられる。

現状の TDM ガイドライン²⁾ における VCM の投与設計 (TDM ガイドラインの投与設計) を表 1 に示す。TDM ガイドラインの投与設計 (表 1) では、推算糸球体濾過率 (estimated glomerular filtration ratio: eGFR (mL/min/1.73m²)) のみが体重換算 (mg/kg) の VCM1 日投与量 (VCM の 1 日投与量) の決定因子となっており、ほかに VCM の 1 日投与量決定を補うための明確な因子は存在しない。そこで、VCM の血中濃度と関連したほかの因子を明らかにし、eGFR に加えて評価することができれば、初回投与時からより系統的な治療が可能となると考えられる。このような背景から、当院救命救急センター入院患者を対象とし、種々の患者因子から VCM 初回トラフ濃度と関連した因子、および VCM 初回トラフ濃度が 10 µg/mL 未満の低濃度となる独立したリスク因子を調査・解析した。また、TDM ガイドラインの投与設計 (表 1) と解析したリスク因子を基に、初回投与時からの VCM 低トラフ濃度のリスク患者抽出および投与量修正についても考察を行った。

方 法

1. 対象

2013 年 1 月~2015 年 12 月に救命救急センターにおいて VCM が投与され、投与 3 日目以降の血中濃度測定がある患者 124 症例のうちデータ欠測

表 1 TDM ガイドラインの投与設計と研究対象の投与設計

eGFR (mL/min/1.73m ²)	負荷投与 (初回のみ) (mg/kg)	VCM の 1 日投与量 (mg/kg)	研究対象の 1 日投与量 (mg/kg)
≥ 120	30	40 ^{a)}	40.0 ~ 53.9
90 ~ 120	25	30 ^{a)}	30.0 ~ 39.9
80 ~ 90	15	25 ^{a)}	25.0 ~ 29.9
60 ~ 80	—	20 ^{b)}	20.0 ~ 24.9
50 ~ 60	—	15 ^{b)}	15.0 ~ 19.9
30 ~ 50	—	12.5 ^{b)}	12.5 ~ 14.9
< 30	適応としない		適応としない

a) 1 日 2 回投与による投与量 b) 1 日 1 回投与による投与量。TDM: therapeutic drug monitoring, eGFR: estimated glomerular filtration ratio, VCM: vancomycin.

のある患者 13 症例, 18 歳未満の患者 3 症例, 腎機能低下患者として, 投与開始 3 日目の血中濃度が定常状態に達していない可能性が高く, TDM ガイドラインの投与設計 (表 1) においても適応とされていない eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満の患者, 透析導入患者, 初回 TDM までに腎機能低下により投与量を変更した患者 30 症例, および TDM ガイドラインの投与設計 (表 1) において推奨カテゴリーから投与量が逸脱していた患者 32 症例を除いた計 46 症例を対象とした。なお, TDM ガイドラインの投与設計 (表 1) には各 eGFR の範囲に対して VCM の 1 日投与量が記載されている。実臨床では, VCM の 1 日投与量×体重から求めた投与量を参考に, 注射剤の調製が簡便となる 0.5 g のバイアル単位や 0.1 g 単位の投与量として医師から指示が出ることが多い。今回, TDM ガイドラインの投与設計 (表 1) における推奨カテゴリーを参考に, 調製による誤差も踏まえ, 各 eGFR 範囲における VCM の 1 日投与量を下限値, 各 eGFR 範囲における VCM の 1 日投与量の 1.35 倍未満かつ上位カテゴリーの VCM の 1 日投与量未満を上限値として, その範囲を逸脱した場合, 対象から除外することとした。研究対象の各 eGFR 範囲における VCM の 1 日投与量は, 表 1 に併記した。また, 本研究では TDM ガイドライン²⁾への応用を考慮し, 血清クレアチニン値 (serum creatinine: SCr), 年齢, 性別を用いた以下の日本人の推算式から計算した eGFR を採用した。

男性: eGFR (mL/min/1.73m²)

$$= 194 \times \text{SCr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$$

女性: eGFR (mL/min/1.73m²)

$$= 194 \times \text{SCr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$$

2. 血中濃度測定

Dimension Xpand Plus (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス(株), 東京) によるホモジニアスエンザイムイムノアッセイ法により VCM 初回トラフ濃度を測定した。

3. 調査項目

患者背景として, 性別, 年齢, 身長, 体重, 体表面積, body mass index (BMI), 体温, SCr, eGFR,

血清アルブミン値, C 反応性蛋白 (c-reactive protein: CRP), 1 時間あたりの平均尿量 (平均尿量), 1 時間あたりの平均 IN-OUT バランス (平均 IN-OUT バランス), APACHE II スコア, 外傷の有無 (外傷重症度スコアが 0 の場合を外傷なしとした), カテコラミン投与の有無, 感染症の種類 (VCM 投与開始時に提出される抗菌薬使用患者登録書の感染症名より抽出), VCM の 1 日投与量, 初回トラフ濃度, VCM 投与開始から血中濃度測定までの日数 (投与初日を 1 日目とした) を調査した。なお, 抽出したデータは, VCM 投与開始日のデータを対象としたが, カテコラミン投与の有無, VCM の投与量に関するデータについては VCM 投与開始日から初回トラフ濃度測定日までのデータを対象とした。また, VCM の 1 日投与量は, 投与開始 2 日目の全投与量を体重で除して算出した。平均尿量, 平均 IN-OUT バランスについては, VCM 投与開始から血中濃度測定までの尿量および IN-OUT バランスを合計し, 初回投与時の評価項目として応用できるように 1 時間あたりの平均値とした。

4. 統計解析

VCM 初回トラフ濃度がどのような因子と関連しているかを調査するため, 重回帰分析を行った。まず, 予備検討として VCM 初回トラフ濃度と各患者背景因子との相関関係について調査した。また, 各患者背景因子間の多重共線性についても調査し, 強い相関関係にあると考えられた一方の因子を削除した。解析は, 初回投与時から確認が可能な因子を原則選択することとし, TDM ガイドラインの投与設計 (表 1) に必要な因子に加え, VCM 初回トラフ濃度との相関係数の絶対値が 0.3 以上の因子および先行研究にて血中濃度に影響を及ぼすと報告がある因子を用い, 変数減少法にて $P < 0.2$ を満たした因子のみでモデルを構築し評価した。続いて, VCM 低トラフ濃度のリスク因子を調査するため, ロジスティック回帰分析を行った。解析は, 初回トラフ濃度 10 μg/mL 未満を低トラフ濃度と定義し, 従属変数として初回トラフ濃度 10 μg/mL 未満と 10 μg/mL 以上を, 独立変数として重回帰分析で $P < 0.2$ を満たした因子を強制投入することで有意な因子を評価した。各

統計解析は、エクセル統計（BellCurve for Excel）で実施し、統計学的検定の有意水準は危険率 5% 未満（ $P < 0.05$ ）で判断した。

5. カットオフ値の算出

ロジスティック回帰分析により示された VCM 低トラフ濃度のリスク因子について、最適なカットオフ値を受信者動作特性（receiver operating characteristic: ROC）曲線分析から算出した。ROC 曲線は、縦軸に真陽性率（感度）、横軸に偽陽性率（1－特異度）を取り、左上隅の座標（0, 1）からの距離が最少となる点をカットオフ値とした。ROC 曲線の作成とカットオフ値、感度、特異度、ROC 曲線下面積（area under the receiver operating characteristic curve: AUC）の算出には、エクセル統計（BellCurve for Excel）を用いた。

6. 倫理規定

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に遵守し、埼玉医科大学総合医療センターにおける倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号：1392）。

結 果

1. 患者背景

解析対象とした 46 例の患者背景は、男性 37 例、女性 9 例、年齢 55.6 ± 18.4 歳、BMI 22.8 ± 4.9 kg/m² は WHO および日本肥満学会の判定基準で、普通体重に該当した。eGFR は 109.7 ± 44.1 mL/min/1.73m² であり、90～120 mL/min/1.73m² の範囲の患者が 20 例（43.5%）と最も多かった。APACHE II スコアは 27.0 ± 8.7 点と高く、重症患者が多い傾向であった。また、外傷のある患者は 30 例（65.2%）と半数以上を占めていた。カテコラミン投与にて循環管理が必要な患者は 6 例（13.0%）と少数であった。VCM 投与開始時の感染症の種類は疑い例も含んでいるが、敗血症が最も多く 25 例（54.3%）であった（表 2）。

2. VCM 投与状況と血中濃度推移

VCM の 1 日投与量は、 34.6 ± 13.5 mg/kg であ

り、VCM 開始から血中濃度測定までの日数は、 3.2 ± 0.5 日であった。また、VCM 初回トラフ濃度は 10.5 ± 6.7 μg/mL であり、25 例（54.3%）が 10 μg/mL 未満であった（表 2）。

3. VCM 初回トラフ濃度の関連因子解析

重回帰分析を行う前に VCM 初回トラフ濃度と各患者背景因子との相関（表 2）および各患者背景因子間の多重共線性について調査し、SCr は eGFR と多重共線性を認めたため除外した。また、身長、体重と体表面積、体重と BMI が多重共線性を認めたこと、VCM の投与設計が体重換算で行われることから 4 因子のうち体重のみを採用することとした。解析は、TDM ガイドラインの投与設計（表 1）に必要な VCM の 1 日投与量、eGFR、体重に加え、VCM 初回トラフ濃度との相関係数の絶対値が 0.3 以上の年齢、平均尿量および先行研究⁵⁻¹¹⁾にて血中濃度に影響を及ぼす因子と報告がある性別、APACHE II スコア、外傷の有無、カテコラミン投与の有無を用いて行った。重回帰分析の結果から、年齢、体重、eGFR、外傷の有無、平均尿量、VCM の 1 日投与量が VCM 初回トラフ濃度の関連因子として示された。また、標準偏回帰係数より、年齢、体重、投与量の増加は、血中濃度を上昇させる方向に、eGFR、平均尿量の増加、外傷の存在は血中濃度を低下させる方向に影響していることが示唆された。なお、各因子の分散拡大係数（variance inflation factor: VIF）より多重共線性の影響はないことを確認した（表 3）。

4. VCM 低トラフ濃度のリスク因子解析

重回帰分析にて VCM 初回トラフ濃度の関連因子として示唆された年齢、体重、eGFR、外傷の有無、平均尿量、VCM の 1 日投与量について VCM 低トラフ濃度を従属変数としたロジスティック回帰分析を行った結果、eGFR（ $P = 0.028$ ）、平均尿量（ $P = 0.007$ ）、VCM の 1 日投与量（ $P = 0.046$ ）が低トラフ濃度に関連した因子であった。また、各オッズ比より eGFR と平均尿量の増加は VCM 低トラフ濃度のリスクを上昇させ、投与量の増加はリスクを低下させることが示唆された（表 4）。

表2 患者背景および初回トラフ濃度と各調査項目との相関関係

調査項目	(n = 46)	初回トラフ濃度との相関関係 (相関係数)
血中濃度		
初回トラフ濃度 (μg/mL)	10.5 ± 6.7	—
初回トラフ濃度 (μg/mL) (10未満: 1/10以上: 0)	25 / 21	—
身体関連情報		
性別 (男性: 1 / 女性: 0)	37 / 9	-0.172
年齢 (歳)	55.6 ± 18.4	0.334
身長 (cm)	165.4 ± 8.6	-0.284
体重 (kg)	62.3 ± 13.3	0.075
体表面積 (m ²)	1.7 ± 0.2	-0.069
BMI (kg/m ²)	22.8 ± 4.9	0.258
体温 (°C)	38.5 ± 1.2	0.014
SCr (mg/dL)	0.7 ± 0.3	0.067
eGFR (mL/min/1.73m ²)	109.7 ± 44.1	-0.037
≥ 120	13 (28.3%)	—
90~120	20 (43.5%)	—
80~90	3 (6.5%)	—
60~80	5 (10.9%)	—
50~60	2 (4.3%)	—
30~50	3 (6.5%)	—
血清アルブミン値 (g/dL)	2.4 ± 0.6	0.021
CRP (mg/dL)	10.2 ± 7.2	0.058
平均尿量 (mL/h)	70.7 ± 27.0	-0.484
平均 IN-OUT バランス (mL/h)	46.3 ± 41.2	0.176
APACHE II スコア (点)	27.0 ± 8.7	0.044
外傷 (あり: 1 / なし: 0)	30 / 16	-0.237
カテコラミン投与 (あり: 1 / なし: 0)	6 / 40	0.120
VCM 投与関連情報		
VCM の1日投与量 (mg/kg)	34.6 ± 13.5	0.176
VCM 開始から血中濃度測定までの日数 (日)	3.2 ± 0.5	-0.124
感染症の種類 (疑い含む)		
敗血症	25	—
創部感染	9	—
肺炎	9	—
髄膜炎	3	—

名義変数は数値を、連続変数は平均 ± 標準偏差で表記。VCM: vancomycin, BMI: body mass index, SCr: serum creatinine, eGFR: estimated glomerular filtration ratio, CRP: c-reactive protein, APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation II.

表3 重回帰分析による VCM 初回トラフ濃度の関連因子解析

調査項目	標準偏回帰係数	P 値	VIF
年齢 (歳)	0.319	0.035 *	1.553
体重 (kg)	0.365	0.014 *	1.470
eGFR (mL/min/1.73m ²)	-0.420	0.026 *	2.386
外傷 (あり: 1 / なし: 0)	-0.274	0.033 *	1.113
平均尿量 (mL/h)	-0.540	< 0.001 ***	1.410
VCM の1日投与量 (mg/kg)	0.760	0.001 **	3.492

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. $R^2 = 0.464$, adjusted $R^2 = 0.381$. VCM: vancomycin, eGFR: estimated glomerular filtration ratio, VIF: variance inflation factor.

表4 ロジスティック回帰分析による VCM 低トラフ濃度のリスク因子解析

調査項目	VCM 初回トラフ濃度		単変量解析	ロジスティック回帰分析		
	10 µg/mL 未満群 (n = 25)	10 µg/mL 以上群 (n = 21)	P 値	調整 オッズ比	信頼区間	P 値
初回トラフ濃度 (µg/mL) (10 未満 : 1 / 10 以上 : 0)	6.3 ± 1.7	15.8 ± 6.8	< 0.001 ^{c)} ***	—	—	—
年齢 (歳)	50.0 ± 18.1	62.2 ± 16.7	0.022 ^{b)} *	0.970	0.915 – 1.029	0.316
体重 (kg)	64.1 ± 13.8	60.2 ± 12.6	0.329 ^{b)}	1.028	0.934 – 1.132	0.576
eGFR (mL/min/1.73m ²)	121.6 ± 49.1	95.6 ± 32.9	0.038 ^{c)} *	1.044	1.005 – 1.085	0.028 *
外傷 (あり : 1 / なし : 0)	17 / 8	13 / 8	0.665 ^{a)}	1.636	0.285 – 9.398	0.581
平均尿量 (mL/h)	82.9 ± 24.4	56.1 ± 22.8	< 0.001 ^{b)} ***	1.066	1.018 – 1.116	0.007 **
VCM の 1 日投与量 (mg/kg)	36.4 ± 12.9	32.5 ± 14.1	0.339 ^{b)}	0.873	0.764 – 0.998	0.046 *

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. 名義変数は数値を, 連続変数は平均 ± 標準偏差で表記. a) Fisher's exact test, b) Student's t -test, c) Welch's t -test. VCM: vancomycin, eGFR: estimated glomerular filtration ratio.

図1 VCM 低トラフ濃度リスク因子の ROC 曲線
■ eGFR (mL/min/1.73m²), ▲ 平均尿量 (mL/h), ● VCM の 1 日投与量 (mg/kg). VCM: vancomycin, ROC: receiver operating characteristic.

5. ROC 曲線におけるカットオフ値の算出

VCM 低トラフ濃度予測のため, ROC 曲線から算出されたカットオフ値は, eGFR で 102.9 mL/min/1.73m² (感度: 0.667, 特異度: 0.680, AUC: 0.665), 平均尿量で 69.8 mL/h (感度: 0.762, 特異度: 0.720, AUC: 0.800), VCM の 1 日投与量で 37.0 mg/kg (感度: 0.761, 特異度: 0.480, AUC: 0.590) であった (図 1).

考 察

当院救命救急センターにおいて VCM が投与された患者の初回トラフ濃度は, 解析対象の約半数の 25 例 (54.3%) において, 10 µg/mL に達していなかった. これまでも単施設の研究ではあるが, TDM ガイドラインの投与設計 (表 1) と初回トラフ濃度についての検証が行われており, 中村らは 72.8%¹²⁾ が, 鈴木らは 46.5%¹³⁾ が 10 µg/mL に達しなかったと報告している. また, Ueda らは TDM ガイドラインの投与設計 (表 1) に準じて負荷投与を含む投与設計を行った場合においても 43.1% が 10 µg/mL に達しなかったと報告している.¹⁴⁾ しかしながら, いずれも重症患者についての検討は行われていない. 本研究結果は, 重症患者の多い救命救急センター入院患者を解析対象としていることから, 重症患者に対して TDM ガイドラインの投与設計 (表 1) に基づいた投与を行っても推奨血中濃度に達しない可能性があることを示唆するものと考えることができる.

重回帰分析の結果より, 初回トラフ濃度は, TDM ガイドラインの投与設計 (表 1) に必要な因子である VCM の 1 日投与量, eGFR, 体重以外に, 上昇因子として年齢 (若年と考えれば低下因子), 低下因子として平均尿量, 外傷の存在が影響していることが示唆された. 尿量は, 実測クレアチニンクリアランス測定の際に必要な項目¹⁵⁾ となっていることから薬物の排泄に関連している因子と考えることができる. また尿量は, 輸液

療法のモニター指標として臓器血流量維持の点から auto regulation 閾値が高い腎機能の評価などにも用いられている。¹⁶⁾ さらに、腎機能正常患者への輸液投与は、尿量増加と VCM のクリアランス増加に寄与するとの報告もある。¹⁷⁾ ゆえに、平均尿量の評価は単に腎機能評価の代替指標と考えるばかりではなく、輸液投与によるクリアランス増加なども加味した血中濃度低下を予測できる因子であると考えられる。一方、若年、外傷の存在は、分布容積の増大や腎クリアランスの増強による血中濃度低下のリスク因子としてこれまでも報告されており、⁶⁻¹¹⁾ 同様の結果となった。しかしながら、ほかの血中濃度低下のリスク因子である APACHE II スコア（低値ほど低下因子）や血管作動薬投与（投与群が低下因子）などについても同様に解析に組み込んだが初回トラフ濃度に影響を及ぼす因子としては示されなかった。これまでの救命救急センター入院患者を対象とした研究では、SIRS スコアの上昇とともに腎クリアランスの上昇が見られた一方で、50 歳以上の SIRS スコアの最高値群では、臓器障害を伴う敗血症（severe sepsis）の患者が多く腎クリアランスが低下していたと報告がされている。⁴⁾ 本研究では、データ不足もあり SIRS スコアについて評価は行っていないが、この結果は通常、腎クリアランスを上昇させるリスク因子でも、高度の侵襲により臓器障害が出現した状態においてはリスク因子とはならないことを示唆している。本研究において APACHE II スコアや血管作動薬投与などの血中濃度低下のリスク因子が、初回トラフ濃度に影響を及ぼす因子として示されなかったことも、本研究の母集団が APACHE II スコア 27.0 ± 8.7 と過去に報告された本邦における集中治療室入院患者のスコア分布最頻値 11~12 点に比べ高く、¹⁸⁾ 重症患者が多い傾向であったことや腎機能正常例だけでなく低下例も存在していた点から説明できる可能性がある。

ロジスティック回帰分析により eGFR、平均尿量、VCM の 1 日投与量が低トラフ濃度に関連した因子であり、各オッズ比より eGFR と平均尿量の増加は VCM 低トラフ濃度のリスクを上昇させ、投与量の増加はリスクを低下させる因子であることが示唆された。ゆえに、eGFR に加え平均

尿量进行评估し、VCM の 1 日投与量が過少とならないように検討することが、VCM 低トラフ濃度のリスク患者抽出や VCM 低トラフ濃度を回避するうえで有用であると考ええる。目的は異なるが、急性腎障害（acute kidney injury: AKI）の診断において、SCr による単独評価時よりも SCr に加え尿量の変動を評価することで、AKI 患者の同定率が上昇するとの報告がある。¹⁹⁾ 今回 VCM 低トラフ濃度のリスク因子として示された eGFR と平均尿量の評価も腎機能に関連した 2 種の因子を評価するという観点から AKI の診断に類似した評価指標であり、AKI 診断と同様に VCM 低トラフ濃度のリスク患者同定率上昇も期待できる。また、平均尿量は、eGFR では迅速にとらえることが難しい急激な腎機能の変動を評価できる因子でもあるため、平均尿量の変動から腎機能の変動を予測し適宜対応を変更することも可能となると考える。

具体的に本研究の ROC 曲線から算出されたカットオフ値、VCM の 1 日投与量 37.0 mg/kg、eGFR 102.9 mL/min/1.73m²、平均尿量 69.8 mL/h の評価基準を TDM ガイドラインの投与設計（表 1）に組み合わせて考えてみると、感度、特異度、AUC が高値であり予測能が最も高いと考えられる平均尿量 69.8 mL/h 以上を各 eGFR 範囲においてリスク因子として評価することや、限定的ではあるが eGFR 90 mL/min/1.73m² 以上の範囲において、eGFR 102.9 mL/min/1.73m² 以上をリスク因子として評価することで、VCM 低トラフ濃度のリスク患者を抽出し、早期の TDM 実施による投与量修正により低トラフ濃度の回避に繋がる可能性がある。TDM の実施については、その頻度にもよるが、投与開始 24 時間以内の頻回な測定と投与量の変更で目標血中濃度到達率が向上したとの報告がある。²⁰⁾ 頻回な TDM を適応することは難しいが、VCM 低トラフ濃度のリスク患者については、より早期に TDM を行い、維持量を必要に応じて修正しておくことも重要であると考ええる。一方、VCM の 1 日投与量については、カットオフ値として 37.0 mg/kg 以下が示されたが特異度が低く、特に eGFR が低値の患者群においては評価を誤る可能性がある。この結果からも、VCM の 1 日投与量は、各 eGFR 範囲の投与量として考

える必要があり、今回の結果では初回投与時から推奨できる投与量の提案はできない。しかしながら、TDMガイドラインの投与設計（表1）では投与量不足となる症例も多く存在すると考えられるため、VCM低トラフ濃度のリスク患者に対する各eGFR範囲の投与量については今後さらに検討していく必要がある。また、eGFR 90~120 mL/min/1.73m²の範囲については、eGFRに30 mL/min/1.73m²の幅があるにもかかわらず、VCMの1日投与量の推奨は30 mg/kgと一定であったため、実臨床においてeGFRが120 mL/min/1.73m²に近い値であれば、40 mg/kgが考慮されるなど取り扱いに不便な点もあった。eGFR 90~120 mL/min/1.73m²の範囲の投与量は、現状よりもさらに細分化するなど今後さらなる検討も必要であると考ええる。

本研究の対象患者は、APACHE IIスコアの平均が27.0 ± 8.7と高く、重症患者が多い傾向であった。これまでの報告では、APACHE IIスコアなどの重症度がより低い場合において血中濃度の低下が報告されているため、⁷⁻¹¹⁾ APACHE IIスコアの低い母集団においても今回の結果を検証する必要がある。また、本研究では、TDMガイドラインの投与設計（表1）で推奨されている負荷投与の有無に関して検証を行っていない。しかしながら負荷投与に関しては、48時間後の血中濃度には影響を与えないことが報告されているため、^{14, 21)} 負荷投与の有無にかかわらずVCM低トラフ濃度のリスク患者の抽出を行い、早期TDM実施と必要に応じた維持量修正を検討することが必要であると考ええる。本研究は単施設の後ろ向き研究であるため、除外症例が多く、少ない症例を対象に検討を行わなければならなかった。今後、前向きの試験として実施することでより多くの症例を対象とした解析が可能となると考える。

本研究は、当院救命救急センターにおいてVCMが投与された患者を対象とし、VCM投与開始3日以降の低トラフ濃度と関連した独立したリスク因子を明らかにすることで、初回投与時からのVCM低トラフ濃度のリスク患者抽出を検討し、また投与量修正について考察を行った。結果として、eGFRと平均尿量の増加はVCM低トラ

フ濃度のリスクを上昇させ、VCMの1日投与量の増加はリスクを低下させる因子であることが示唆された。また、求められたカットオフ値からTDMガイドラインの投与設計（表1）への応用を考えると、平均尿量69.8 mL/h以上やeGFR 102.9 mL/min/1.73m²以上を評価することで、初回投与時からVCM低トラフ濃度のリスク患者を抽出し、早期TDM実施による投与量修正に繋がる可能性があり、救命救急センターにおけるVCM低トラフ濃度回避の一助となると考える。またeGFRや平均尿量は、病態とともに継時的に変化をしていく因子でもあるため、VCM投与開始後も2因子の変動を積極的にモニタリングし、初回トラフ濃度への影響を常に考慮していくことも重要である。しかしながら今回の検討では、VCMの1日投与量の増加がリスクを低下させる因子と示されたものの、明確な投与量の提案には至らなかったため、今後、VCM低トラフ濃度のリスク患者を対象としたVCMの高用量投与についても前向きの試験を検討していきたい。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、ご協力を賜りました埼玉医科大学総合医療センター薬剤部の諸氏に深謝致します。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP, Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists, *Am J Health Syst Pharm*, 2009, **66**, 82-98.
- 2) 抗菌薬TDMガイドライン2016, 日本化学療法学会雑誌, 2016, **64**, 387-477.

- 3) Blot SI, Pea F, Lipman J, The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient - Concepts appraised by the example of antimicrobial agents, *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, **77**, 3-11.
- 4) Shimamoto Y, Fukuda T, Tanaka K, Komori K, Sadamitsu D, Systemic inflammatory response syndrome criteria and vancomycin dose requirement in patients with sepsis, *Intensive Care Med*, 2013, **39**, 1247-1252.
- 5) Monteiro JF, Hahn SR, Gonçalves J, Fresco P, Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations, *Pharmacol Res Perspect*, 2018, **6**, e00420. doi: 10.1002/prp2.420.
- 6) Medellín-Garibay SE, Ortiz-Martín B, Rueda-Naharro A, García B, Romano-Moreno S, Barcia E, Pharmacokinetics of vancomycin and dosing recommendations for trauma patients, *J Antimicrob Chemother*, 2016, **71**, 471-479.
- 7) Del Mar Fernández de Gatta Garcia M, Revilla N, Calvo MV, Domínguez-Gil A, Sánchez Navarro A, Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients, *Intensive Care Med*, 2007, **33**, 279-285.
- 8) Udy AA, Roberts JA, Shorr AF, Boots RJ, Lipman J, Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: Identifying at-risk patients, *Crit Care*, 2013, **17**, R35. doi: 10.1186/cc12544.
- 9) Hobbs AL, Shea KM, Roberts KM, Daley MJ, Implications of augmented renal clearance on drug dosing in critically ill patients: A focus on antibiotics, *Pharmacotherapy*, 2015, **35**, 1063-1075.
- 10) Mahmoud SH, Shen C, Augmented renal clearance in critical illness: An important consideration in drug dosing, *Pharmaceutics*, 2017, **9**, 36. doi:10.3390/pharmaceutics9030036.
- 11) Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, Pimentel JM, Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimization, *Int J Antimicrob Agents*, 2012, **39**, 420-423.
- 12) 中村安孝, 原林六華, 櫻井紀宏, 矢野 翼, 山田康一, 永山勝也, 掛屋 弘, 抗菌薬TDMガイドライン改訂版の発刊によるバンコマイシンの使用動向の変化とその効果に関する検討, *医療薬学*, 2019, **45**, 576-583.
- 13) 鈴木絢子, 田中広紀, 並木美加子, 池田裕一, 向後麻里, 佐々木忠徳, バンコマイシン塩酸塩の初期投与設計に対する血中濃度の評価, *日本環境感染学会誌*, 2017, **32**, 250-257.
- 14) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishikawa K, Takai Y, Yamada K, Wada Y, Tsuchida T, Otani N, Takahashi Y, Ishihara M, Shibata S, Ikeuchi H, Uchino M, Kimura T, Vancomycin Loading Dose Is Associated With Increased Early Clinical Response Without Attainment of Initial Target Trough Concentration at a Steady State in Patients With Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Infections, *J Clin Pharm Ther*, 2020. doi: 10.1111/jcpt.13144.
- 15) 岩田博文, 上原健司, 松山 薫, 寺田統子, 鷹取誠, 多田恵一, ICUにおけるクレアチニン・クリアランス-24時間蓄尿と1時間蓄尿の比較, *日本集中治療医学会雑誌*, 2015, **22**, 247-252.
- 16) 宮尾秀樹, すぐに役立つ輸液の知識, *日本臨床麻酔学会誌*, 2010, **7**, 917-924.
- 17) 島本裕子, 福本恭子, 上野和行, 田中一彦, 矢倉裕輝, 小森勝也, 白阪琢磨, 血清クレアチニン値低値を示す患者における輸液量とバンコマイシンクリアランスとの関係, *TDM研究*, 2009, **26**, 72-78.
- 18) 今中雄一, 林田賢史, 村上玄樹, 松田晋哉, わが国集中治療室の現状調査 - 松田班調査結果報告 -, *日本集中治療医学会雑誌*, 2010, **17**, 227-232.
- 19) MacEdo E, Malhotra R, Claire-Del Granado R, Fedullo P, Mehta RL, Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients, *Nephrol Dial Transplant*, 2011, **26**, 509-515.
- 20) 大網毅彦, 織田成人, 貞広智仁, 仲村将高, 立石順久, 服部憲幸, 北田光一, 山形真一, 詳細なTherapeutic Drug Monitoring (TDM) に基づいた塩酸バンコマイシン投与スケジュール設計法の臨床的効果, *日本外科感染症学会会誌*, 2012, **9**, 83-89.
- 21) Rosini JM, Laughner J, Levine BJ, Papas MA, Reinhardt JF, Jasani NB, A Randomized Trial of Loading Vancomycin in the Emergency Department, *Ann Pharmacother*, 2015, **49**, 6-13.