[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
一般論文
20(4) 279-287 (1994)

点滴静注用塩酸バンコマイシンの血中濃度予測 における Bayesian 法の検討

前田頼伸*†¹, 桐林芳江†¹, 小西敏夫†¹, 横手千秋†¹, 船越幸代†¹,
仁井稚子†¹, 突合皐月†¹, 高橋 信†², 榎野 新†³, 丸橋 暉†³
中国労災病院薬剤部†¹, 同外科†², 同内科†³

Predicted Plasma Vancomycin Concentration on Intermittent Intravenous Drip Infusion of Vancomycin Hydrochloride by Bayesian Method : Effect of Population Based Initial Estimates on Predictive Performance

YORINOBU MAEDA*†¹, YOSHIE KIRIBAYASHI†¹, TOSHIO KONISHI†¹,
TIAKI YOKOTE†¹, SATIYO FUNAKOSHI†¹, KEIKO NII†¹, SATSUKI TSUKIAI†¹,
MAKOTO TAKAHASHI†², SHIN ENO†³, and AKIRA MARUHASHI†³
Department of Pharmacy†¹, Surgery†² and Internal Medicine†³, Chugoku Rosai Hospital

(Received December 1, 1993)
(Accepted February 16, 1994)

Five population parameter sets for intermittent intravenous drip infusion of vancomycin (VCM) were evaluated retrospectively to assess the effect of those on the predictive performance of the Bayesian method employing two measurements of one hour after the end of infusion and within 15 minutes of dose initiation (trough) in predicting plasma VCM concentration. Population mean values studied were taken from the literature of Moellering et al. (I), Matzke et al. (II), Uaamnuichai et al. (III), Grasela et al. (IV), and Burton et al. (V).

Root mean squared errors (RMSEs) as a composite measure of bias and precision were 8.16, 8.38, 8.42, 7.95 and 8.00 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in predicting the one-hour plasma concentration after the end of infusion, and were 5.04, 5.53, 5.32, 5.18 and 5.83 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in predicting the trough plasma concentration for the method using Is, IIIs, IVs and Vs, respectively. The mean prediction error (ME) as a measure of bias demonstrated that the predictive performance of the Bayesian method in predicting trough plasma concentration underpredicted the measured concentration significantly.

On reevaluation of Grasela's parameters in patients with different degrees of renal function, the predictive performances of the Bayesian method were more precise than those available by population parameter. The predictive performance of the Bayesian method employing two measurements using Grasela's parameters is concluded to be clinically acceptable.

Keywords—vancomycin, bayesian method, nomogram, population parameter, one-compartment model, MRSA

†¹⁻³ 広島県呉市広多賀谷1-5-1; 1-5-1, Hiro-tagaya, Kure-shi, Hiroshima, 737-01 Japan

結 言

塩酸バンコマイシン (VCM) は *Streptomyces orientalis* から分離したグリコペプチド系抗生物質で、多くの抗菌剤が無効である重症なメチシリン・セフェム耐性の黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症に対し救命的な薬剤として使用されている。

しかしながら、VCM は聴覚器毒性や腎毒性などの重篤な副作用を有しており、有効治療濃度域と中毒または無効域が近接していることから、その投与は慎重でなければならない。また、腎機能の状態によって VCM の薬物動態が大きく影響を受けることが報告されており¹⁻⁴⁾、安全かつ有効に使用するために種々検討され臨床に用いられている。

VCM は主に腎臓から排泄され、VCM の腎クリアランス (CL_{vcm}) がクレアチニンクリアランス (CL_{cr}) とよく相関するため、投与設計法には、CL_{cr} を用いて VCM 投与量を算出するノモグラム法^{1,2)}や、また、one compartment model を用いる Sawchuk-Zaske 法⁵⁾ などがある。

一方、近年、VCM の投与設計法として、Bayesian 理論に基づく population pharmacokinetics が臨床に応用されつつある⁶⁻¹⁰⁾。この方法の利点としては、初期投与設計より血中濃度の実測値を連続的にフォローアップでき、また、合理的かつ最小の実測値でも適正な臨床薬物動態値の算出および投与設計が可能な点である。欠点としては、用いる母集団パラメータにより投与設計において推定精度が影響される点で、このため適正な母集団パラメータの選択が重要である。

そこで、今回 VCM 投与計画に Bayesian 理論を組み込んだ各患者パラメータの推定により血中濃度を予測し、Bayesian 法の有用性および母集団パラメータの選択による血中濃度の予測性の影響について検討した。

実 験 の 部

1. 対象患者と VCM 濃度測定

対象患者は中国労災病院において MRSA 感染で VCM の治療を受けた19名の患者 (男15名、女

4名) で、平均年齢 65.8 ± 8.7 歳、平均体重 49.1 ± 8.4 kg であった。

血中 VCM 濃度測定のための採血は、点滴終了1時間後 (Cp-1) と投与前15分以内 (Cp-2) の2点で行われたもので、VCM 治療開始あるいは変更の後、個々の患者で消失半減期の4倍以上経過した定常状態と思われる時点のものをを用いた。下記に消失半減期を算出した式を示す。

$$Ke = \ln(Cp-1) - \ln(Cp-2) / \text{経過時間} \cdots (1)$$

$$T_{1/2} = 0.693 / Ke \cdots (2)$$

ここで、Ke は消失速度定数である。血液は EDTA 添加採血管に採血後、直ちに冷蔵庫に保存し6時間以内に VCM の濃度を測定した。VCM 濃度の測定は蛍光偏光免疫測定法 (FPIA 法) によるダイナボット社製 TDX アナライザーで測定した。

また、CL_{cr} が得られていないときには血清クレアチニン値 (S-Cr) から CL_{cr} の推定値を得るために、今回は Cockcroft-Gault の推定式¹¹⁾：

$$\text{男性 } CL_{cr}(\text{ml/min}) = (140 - \text{Age}) \times \text{Weight}(\text{kg}) / 72 \times \text{Scr}(\text{mg/dl}) \cdots (3)$$

$$\text{女性 } CL_{cr}(\text{ml/min}) = CL_{cr}(\text{male}) \times 0.85 \cdots (4)$$

を用いて算出した。対象患者の概要を Table 1 に示す。

2. 解析方法

血中濃度変化を表すモデル式は one compartment model を用い、母集団パラメータによる血中濃度予測と、2点の測定値を用いる Bayesian 法による血中濃度予測を行った。なお、血中濃度解析プログラムとしては、樋口の開発した PEDA¹²⁾ を用いて行った。Bayesian 法を行う際の測定値の分散は、Sheiner ら¹³⁾の報告に従い10%に設定した。また、各パラメータについての分散は、参考にすべき適当な値が得られない場合は25-50%をもたせており、Peck ら¹⁴⁾は Vd の分散はこの幅の下限、CL の分散は上限にあることを指摘しており、今回は文献がないため PEDA で汎用されている値として Vd と CL にそれぞれ20%と50%を設定した。

3. 予測精度の指標

Table 1. Details and Dosage Schedule of VCM Taken Patients in this Prediction Study

Patient No.	Sex	Age (years)	Weight (kg)	CLcr (ml/min)	Daily dosage (mg)	infusion time (hr)	Plasma conc. (μ g/ml)	
							Cp-1	Cp-2
1 a	M	87	41.1	36.81	500,500	1	21.14	13.68
b					500	1	14.45	5.60
2 a	F	77	40.5	28.06	500,500	2	48.42	34.06
b				39.67	250,250	1.5	31.11	22.50
c					100,100	1.5	10.41	7.80
3 a	F	55	54.6	77.41	500,500,500,500	1	25.10	16.60
b					1000,1000	1.5	26.30	13.40
4 a	M	79	61.0	36.92	1000,1000	1.5	19.00	10.20
b					500,500	1	29.30	14.00
5 a	M	59	58.1	64.60	500	1	29.82	6.93
b					400	1	23.01	3.01
6 a	M	65	35.0	15.00	250,250	1	36.41	26.41
b					125,125	1	32.79	29.74
7 a	M	63	48.7	73.33	1000,1000	1.5	18.10	6.30
b					1000,1000	1.5	18.60	4.90
8 a	M	67	55.2	82.00	500,500	1.5	31.76	12.96
b				82.00	400,400	1.5	22.88	12.88
c					400,400	1.5	15.28	8.36
9 a	M	65	35.4	21.45	125,125	1	28.11	19.95
b					100,100	1.5	17.29	14.27
10 a	M	67	55.0	37.18	1000,1000	1.5	33.20	18.10
b					1000	1.5	34.60	9.40
11 a	M	65	52.0	39.83	1000,1000	2	159.67	77.07
b					500	1	29.61	16.53
12 a	M	69	48.2	59.17	1000,1000	1.5	23.20	9.00
b					1000,1000	1.5	25.90	10.10
13 a	F	55	45.8	64.51	1000,1000	1.5	37.85	11.09
b				64.51	1000,1000	1.5	32.97	14.09
c					1000,1000	1.5	38.71	15.87
14 a	M	66	53.2	136.18	500,500,500,500	1	21.90	16.90
b					1000,1000	1.5	34.00	22.40
15 a	F	71	43.5	26.84	1000	1	19.97	4.68
b					500,500	1	27.79	10.36
16 a	M	76	61.4	33.69	500,500	1	24.51	11.48
b					500,500	1	29.05	22.00
17 a	M	83	35.8	30.79	500,500,500,500	1	25.30	20.10
b					1000,1000	1.5	37.00	26.00
18 a	M	59	59.0	118.53	500,500	1	14.74	3.91
b					1000	1	26.58	5.64
19 a	M	74	48.5	82.33	500	3	12.53	4.66
b				79.39	250,250	3	14.59	6.68
c					250,250	3	18.04	9.09
mean		68.5	49.1	58.86			29.07	14.97
$\pm$ S.D.		± 8.7	± 8.4	± 30.02			± 21.95	± 12.14

Table 1 に示す個々の患者の a の状態の Cp-1 と Cp-2 の 2 点の血中濃度と母集団パラメータを用いて, b の状態の Cp-1 と Cp-2 の血中濃度を予測するという方法で実測値との一致度を検討した. 予測の偏りおよび精度の検討は, 偏りには mean prediction error (MA; 偏り) を, 精度については, mean absolute prediction error (MAE; 正確さ) と root mean squared error (RMSE; 精度) を指標とした¹⁵⁾. ME, MAE, RMSE の算出式を下記に示す.

$$ME = 1/N \sum_{i=1}^n (\text{予測値} - \text{実測値}) \dots\dots\dots(5)$$

$$MAE = 1/N \sum_{i=1}^n (|\text{予測値} - \text{実測値}|) \dots\dots\dots(6)$$

$$RMSE = [1/N \sum_{i=1}^n (\text{予測値} - \text{実測値})^2]^{1/2} \dots\dots\dots(7)$$

4. 母集団パラメータの選択が血中濃度の予測性に与える影響

本研究に用いた母集団パラメータを Table 2 に示す. 各患者ごとに 5 名(Moellering ら¹⁾(I), Matzke²⁾(II), Uaamnuichai ら⁷⁾(III), Grasela ら⁸⁾(IV), Burton ら⁹⁾(V)) の報告した母集団パラメータの CLvcm と分布容積 (Vd) と投与スケジュールを入力し予測値を算出し, 実測値と比較することで Bayesian 法の予測性および初期パラメータ選択の影響を検討した.

5. 腎機能の程度が血中濃度の予測性に与える影響

腎機能の程度が予測性に及ぼす影響は, Gra-

sela らの報告値を母集団パラメータとし検討した. 腎機能の程度は, CLcr $\geq$ 80ml/min, 40 $\leq$ CLcr<80ml/min, CLcr<40ml/min に分類し, Bayesian 法による予測性の評価を行った.

6. 統計

データは平均 $\pm$ 標準偏差で表し, 報告者間の有意差の検定は二元配置分散分析を行った後, Paired t-test で判定した. また, 腎機能の程度の異なる群間の検定は一元配置分散分析を行った. なお, いずれの場合も p<0.05 を有意とした.

結 果

1. 血中濃度の予測性に及ぼす母集団パラメータの影響

各母集団パラメータを用いた際の血中濃度の予測性を報告者別に, Cp-1 は Table 3, Cp-2 は Table 4 に示す.

母集団パラメータによる予測は, 偏りでみた場合, Cp-1 において III P 法は血中 VCM 濃度を実測値より有意に高く予測した. また, Cp-2 においては III P 法と IV P 法で有意に高めに予測した. 一方, 精度をみた場合, RMSE が最も小さな値を示したものは, Cp-1 では II P 法で, その値は 14.97 μ g/ml であった. また, Cp-2 では VP 法で 10.07 μ g/ml を示し, VCM のトラフ値の血中濃度域 (10 μ g/ml 以下) とはほぼ同じ値を示した.

次に, Bayesian 法による予測を二元配置分散分析で検定すると ME では報告者間で有意差があったが, MAE では有意な差は認められなかつ

Table 2. Population Pharmacokinetic Parameters of VCM Used in Prediction Study

Method	Authors	CLvcm	Vd
I	Moellering et al. (1981)	CLvcm(ml/min)=0.71 $\times$ CLcr(ml/min)	Vd(I)=0.9 $\times$ Wt(kg) ^{a)}
II	Matzke et al. (1984)	CLvcm(ml/min)=3.66+0.689 $\times$ CLcr(ml/min)	Vd(L)=0.9 $\times$ Wt(kg) ^{a)}
III	Uaamnuichai et al. (1987)	CLvcm(ml/min/kg)=0.04+0.0075 $\times$ CLcr(ml/min)	Vd(L)=0.47 $\times$ Wt(kg)
IV	Grasela et al. (1988)	CLvcm(ml/min)=0.58 $\times$ CLcr(ml/min)	Vd(L)=0.72 $\times$ Wt(kg)
V	Burton et al. (1989)	CLvcm(L/hr)=0.048 $\times$ CLcr(ml/min)	Vd(L)=0.706 $\times$ Wt(kg)

a) Fixed volume of distribution assumed by the nomogram.

Table 3. Effect of Population Mean Parameters on Predictive Performance of Cp-1 Concentration

Methods	Correlation coefficient ^{c)}	ME $\pm$ S.D. ^{f)} (μ g/ml)	MAE $\pm$ S.D. ^{e)} (μ g/ml)	RMSE (μ g/ml)
Population predictor ^{a)}				
I P Moellering	0.462	1.48 $\pm$ 16.10	11.40 $\pm$ 11.46	16.16
II P Matzke	0.459	-0.72 $\pm$ 14.96	11.12 $\pm$ 10.03	14.97
III P Uaamnuichai	0.420	20.28 $\pm$ 29.90 ^{d)}	23.44 $\pm$ 27.50	36.13
IV P Grasela	0.457	7.61 $\pm$ 19.92	14.38 $\pm$ 15.75	21.33
V P Burton	0.451	0.90 $\pm$ 15.44	10.68 $\pm$ 11.19	15.47
Bayesian method ^{b)}				
I B Moellering	0.616	-2.93 $\pm$ 7.61	6.14 $\pm$ 5.37 ^{e)}	8.16
II B Matzke	0.602	-3.23 $\pm$ 7.74	6.25 $\pm$ 5.58 ^{e)}	8.38
III B Uaamnuichai	0.598	1.03 $\pm$ 8.35 ^{e)}	6.83 $\pm$ 4.92 ^{e)}	8.42
IV B Grasela	0.614	-1.81 $\pm$ 7.74 ^{e)}	6.00 $\pm$ 5.21 ^{e)}	7.95
V B Burton	0.601	-2.14 $\pm$ 7.71	5.78 $\pm$ 5.53 ^{e)}	8.00

a) Predictions by population pharmacokinetics parameter.

b) Predictions by Bayesian method with two measurement feedback.

c) Correlation coefficient between measured and predicted plasma concentrations.

d) Significantly overpredict the measured concentrations.

e) Significant reduction of prediction error was detected by Bayesian method compared with those from population parameters.

f) Significant differences were detected for the following comparisons of bias:

Population: all combinations of parameter sets.

Bayesian: all combinations of parameter sets.

g) Significant differences were detected for the following comparisons of accuracy:

Population: III P versus I P, II P, IV P, or V P.

た。この結果は Bayesian 法を用いることにより予測の正確さが向上することを示していた。また、母集団パラメータによる予測値と比べると、予測値と実測値との相関は有意に上昇した。Cp-1 では、予測値は全般的に実測値と有意な差はなく、偏りは標準偏差が小さくなり、III B法とIV B法を用いたとき有意に減少した。また、Cp-2 では、予測値は全般的に血中 VCM 濃度を実測値より有意に低めに予測し、正から負への逆転がみられた。また、I B法、III B法およびIV B法では、Bayesian 法による予測の偏りが、母集団パラメータによる予測時より有意に小さくなることが確認されたが、Bayesian 法による予測値は実測値より低めに予測されることが明らかとなった。

また、実測値と予測値の絶対誤差を示す MAE をみると、Cp-1 の場合、母集団パラメータの予測で最も小さい値を示したVP法で $10.68 \pm 11.19 \mu\text{g/ml}$ を示したのに対し、Bayesian 法では最

も大きい値を示した III B法で $6.83 \pm 4.92 \mu\text{g/ml}$ と、各報告者のパラメータで Bayesian 法により有意に小さい MAE を与え、予測性の向上が見られたが、パラメータセット間において MAE の有意な差はみられなかった。

更に、Cp-2 の場合も Bayesian 法により各パラメータで有意に小さい MAE を与え、予測性の向上が見られた。

以上を総合的にみるために、各報告者別の実測値と予測値の相関係数を高い順に、ME は 0 に近い順に、MAE と RMSE は小さい順にスコア化してみると、Table 5 に示すようにIV B法すなわち Grasela のパラメータを用いる Bayesian 法により、スコアが最も小さい値を示しよい予測性 (Cp-1 ; ME = $-1.81 \mu\text{g/ml}$, RMSE = $7.95 \mu\text{g/ml}$, Cp-2 ; ME = $-2.74 \mu\text{g/ml}$, RMSE = $5.18 \mu\text{g/ml}$) を与えると考えられた。

2. 腎機能の程度が予測性に及ぼす影響

Grasela らの報告値を初期パラメータとし、腎

Table 4. Effect of Population Mean Parameters on Predictive Performance of Cp-2 Concentration

Methods	Correlation coefficient	ME $\pm$ S.D. ^{a)} (μ g/ml)	MAE $\pm$ S.D. ^{b)} (μ g/ml)	RMSE (μ g/ml)
Population predictor ^{a)}				
I P Moellering	0.521	4.03 $\pm$ 11.31	8.04 $\pm$ 8.91	12.01
II P Matzke	0.453	1.82 $\pm$ 10.46	7.77 $\pm$ 7.24	10.62
III P Uaamnuichai	0.500	13.08 $\pm$ 20.53 ^{d)}	14.90 $\pm$ 19.25	24.35
IV P Grasela	0.482	7.41 $\pm$ 14.18 ^{d)}	10.22 $\pm$ 12.31	16.00
V P Burton	0.449	0.55 $\pm$ 10.05	7.72 $\pm$ 6.46	10.07
Bayesian method ^{b)}				
I B Moellering	0.774	-2.53 $\pm$ 4.36 ^{e, f)}	3.85 $\pm$ 3.25 ^{f)}	5.04
II B Matzke	0.725	-2.83 $\pm$ 4.74 ^{e)}	4.13 $\pm$ 3.67 ^{f)}	5.53
III B Uaamnuichai	0.780	-3.10 $\pm$ 4.33 ^{e, f)}	4.22 $\pm$ 3.24 ^{f)}	5.32
IV B Grasela	0.770	-2.74 $\pm$ 4.40 ^{e, f)}	3.84 $\pm$ 3.48 ^{f)}	5.18
V B Burton	0.719	-3.31 $\pm$ 4.79 ^{e)}	4.30 $\pm$ 3.93 ^{f)}	5.83

a) Predictions by population pharmacokinetics parameter.

b) Predictions by Bayesian method with two measurement feedback.

c) Correlation coefficient between measured and predicted plasma concentrations.

d) Significantly overpredict the measured concentrations.

e) Significantly underpredict the measured concentrations.

f) Significant reduction of prediction error was detected by Bayesian method compared with those from population parameters.

g) Significant differences were detected for the following comparisons of bias: Population: all combinations of parameter sets.

Bayesian: I B versus II B, III B, or V B; II B versus V B; III B versus IV B.

h) Significant differences were detected for the following comparisons of accuracy:

Population: I P versus III P, or IVP; III P versus II P or IVP.

Bayesian: I B versus II B or V B; IV B versus III B or V B.

Table 5. Score of Population Mean Parameters on Predictive Performance of Cp-1 and Cp-2 Concentration

Methods	Correlation ^{a)}								Total score
	coefficient		ME ^{b)}		MAE ^{c)}		RMSE ^{c)}		
	Cp-1	Cp-2	Cp-1	Cp-2	Cp-1	Cp-2	Cp-1	Cp-2	
Bayesian									
I B Moellering	1	2	4	1	3	2	3	1	17
II B Matzke	3	4	5	3	4	3	4	4	30
III B Uaamnuichai	5	1	1	4	5	4	5	3	28
IV B Grasela	2	3	2	2	2	1	1	2	15
V B Burton	4	5	3	5	1	5	2	5	30

a) The number scored in high order of correlation coefficient between measured and predicted plasma concentration.

b) The number scored in near order from 0.

c) The number scored in small order of MAE and RMSE.

機能の程度を $CL_{Cr} \geq 80 \text{ ml/min}$, $40 \leq CL_{Cr} < 80 \text{ ml/min}$, $CL_{Cr} < 40 \text{ ml/min}$ に分類した場合の予測性の比較を Table 6 に示す。

腎機能の程度の異なる群で母集団パラメータに

よる方法と Bayesian 法を用いる方法の Cp-1 と Cp-2 の血中濃度予測において各群で有意な差は認められなかった。しかし、母集団パラメータによる予測では、腎機能の低下と共に ME, MAE,

Table 6. Accuracy and Bias Based on Renal Function in Group Patients Using the Mean Value of Grasela et al.

		Correlation ^{c)} coefficient	ME $\pm$ S.D. ^{f)} (μ g/ml)	MAE $\pm$ S.D. ^{f)} (μ g/ml)	RMSE (μ g/ml)
Population predictor ^{a)}					
CLcr $\geq$ 80ml/min	Cp-1	0.665	-4.49 $\pm$ 4.27	5.30 $\pm$ 3.21	6.20
(n=5)	Cp-2	0.800	-2.72 $\pm$ 4.55	3.42 $\pm$ 4.05	5.30
40 $\leq$ CLcr < 80ml/min	Cp-1	0.648	12.67 $\pm$ 14.29	17.02 $\pm$ 8.67	19.10
(n=7)	Cp-2	0.592	11.09 $\pm$ 9.68	12.09 $\pm$ 8.39	14.72
CLcr < 40ml/min	Cp-1	0.611	13.16 $\pm$ 22.28	15.56 $\pm$ 20.67	25.87
(n=11)	Cp-2	0.444	10.42 $\pm$ 17.30	12.96 $\pm$ 15.48	20.19
Bayesian method ^{b)}					
CLcr $\geq$ 80ml/min	Cp-1	0.606	-2.30 $\pm$ 6.19	5.52 $\pm$ 3.63	6.61
(n=5)	Cp-2	0.620	-2.30 $\pm$ 4.80	4.13 $\pm$ 3.35	5.32
40 $\leq$ CLcr < 80ml/min	Cp-1	0.880	1.39 $\pm$ 3.62	3.69 $\pm$ 1.20 ^{e)}	3.88
(n=7)	Cp-2	0.918	-0.38 $\pm$ 2.15 ^{d, e)}	1.92 $\pm$ 1.04 ^{e)}	2.18
CLcr < 40ml/min	Cp-1	0.688	-2.94 $\pm$ 4.60 ^{e)}	5.29 $\pm$ 4.92	7.22
(n=11)	Cp-2	0.789	-4.00 $\pm$ 4.63 ^{d, e)}	4.59 $\pm$ 4.05	6.12

a) Predictions by population pharmacokinetics parameter.

b) Predictions by Bayesian method with two measurement feedback.

c) Correlation coefficient between measured and predicted plasma concentrations.

d) Significantly underpredict the measured concentrations.

e) Significant reduction of prediction error was detected by Bayesian method compared with those from population parameters.

f) Not significantly different among patients with various degrees of renal function using one-way analysis of variance.

RMSE は高くなる傾向が認められたが, Bayesian 法を用いることにより腎機能の程度に関係なく予測性の向上がみられた. 特に CLcr < 40ml/min の群で偏りの有意な減少と, 正から負への逆転が認められた. 絶対誤差をみた場合も, 腎機能の低下した群の母集団パラメータによる予測の MAE は大きいにもかかわらず, Bayesian 法を用いることにより減少した. RMSE でも同様に Bayesian 法を用いることで減少した. その中でも 40 $\leq$ CLcr < 80ml/min の群の Bayesian 法による予測精度が最も良好であり Cp-1 の RMSE = 3.88 μ g/ml, Cp-2 の RMSE = 2.18 μ g/ml を示し, 実測値と予測値の相関は, Cp-1 で 0.880, Cp-2 で 0.981 と最も良好であった. これらのことより, Grasela らの報告値を用いれば Bayesian 法で比較的良好な予測性を与え, 臨床の場で適応できることが推察された.

考 察

VCM の投与設計法としては, 本来最もよく

フィットする two または three compartment model での解析を用いるべきであるが, 個々の患者で十分な数の血中濃度を採取することは, 通常の臨床現場では実際的ではない. そのため, 本試験においては臨床応用可能な方法として, 分布相 (α 相) が終了したと考えられる点滴終了 1 時間後と投与前の 2 点の血中濃度を用いて母集団パラメータを利用し, one compartment model での予測と Bayesian 法を用いる血中濃度の予測性を検討した. VCM の Bayesian 法による血中濃度の予測性は, III B 法, すなわち Uaamnuichai らが報告した母集団パラメータ⁷⁾を用いて検討したものが多^{6,7,9)}. Bayesian 法の最大の特徴は 2 点の測定値からでも良好な予測精度が得られることである. しかし Bayesian 法による予測性に影響を与える要因として, 使用する母集団パラメータの選択, sampling time, および速度論パラメータや測定値の分散などが考えられる. そこで, 本研究では母集団パラメータの選択による影響について検討した.

Table 3 と Table 4 に示すように、いずれの母集団パラメータを使用しても、Bayesian 法を用いることにより予測性の向上が得られたが、同時に母集団パラメータの選択が VCM の血中濃度の解析結果を左右する重要な要因であることも認められた。

まず母集団パラメータでの予測をみた場合、汎用されているノモグラム法には Moellering¹⁾ と Matzke²⁾ の報告したものがある。Raybak¹⁶⁾ はこの 2 つのノモグラムの予測性を比較検討し、Moellering ノモグラムは Matzke ノモグラムより精度に欠けることを報告している。その理由として Moellering ノモグラムは平均定常状態が $15\mu\text{g/ml}$ の血中濃度に達するように計算されているために、患者の中には腎機能障害によりトラフ値が $10\mu\text{g/ml}$ 以下にならない場合等いろいろな状況が考えられ非現実的な数値となることを報告している。一方、Matzke ノモグラムは最高と最低血中濃度が、それぞれ 30 と $7.5\mu\text{g/ml}$ に達するようデザインされたゆえに臨床的に重要であると報告している。実際、我々の検討した結果も I P 法で Table 3, 4 に示すように RMSE は大きい値を示したのに対し、II P 法で予測性の向上が認められ、Raybak¹⁶⁾ の報告と一致した。しかし、VCM のトラフ値の血中濃度域 ($10\mu\text{g/ml}$ 以下) とほぼ同じ値を示し、トラフ値 (Cp-2) は中毒域を含むことになり臨床で用いるには注意が必要であることが示唆された。また、III P 法を用いた予測は他のパラメータと比べ予測性に欠けていた。それは他と比べ母集団パラメータの Vd が $0.471/\text{kg}$ と小さいことが影響しているものと考えられた。一般に、Vd は血中 VCM のピーク濃度により決定されるが、固定した Vd を利用する母集団パラメータによる予測では有用性に欠けることが示唆された。

次に、Bayesian 法での予測性をみると、Table 3, 4 に示すように IV B 法によりよい予測性を与え、母集団パラメータによる予測と比べると、MAE および RMSE は約 2 分の 1 となり Bayesian 法の有用性が示唆された。また、IV B 法の Grasela らの報告したパラメータは、腎機能の異

なる 106 人を対象とし NONMEM を用いて one compartment model で解析しており推計学的にも信頼性は高いものと思われる。一方、今回得られた IV B 法の予測性の値は Garrelts⁶⁾ が報告している III B 法の予測性 (Cp-1 : $\text{ME}=1.73\pm 7.33\mu\text{g/ml}$, $\text{RMSE}=7.40\mu\text{g/ml}$, Cp-2 : $\text{ME}=-0.67\pm 3.34\mu\text{g/ml}$, $\text{RMSE}=0.30\mu\text{g/ml}$) と比べ若干劣るものの、我々が検討した III B 法の予測精度より良好な値を示していた。これは、Garrelts⁶⁾ の報告と対象患者数はほぼ同じにもかかわらず、平均年齢 39 歳と年齢層が違うことや平均体重 70kg や人種差によるものと考えられ、より偏りのないよい予測性を与える日本人の母集団パラメータの算出を期待する。

更に、Grasela らの報告した母集団パラメータを用い、腎機能の程度が予測性に与える影響について検討した結果、母集団パラメータによる予測では、腎機能の程度を 3 つのグループにすることでその予測性は大きく変化した (Table 6)。しかし、Bayesian 法を用いることで予測精度は良好な値を示し、2 点からでも血中濃度解析や投与量設定等、臨床の場合への応用が可能であることが示唆された。

今回は定常状態からの予測性を検討したが、MRSA 感染症では速やかに有効濃度に達し、短期間で治療を終了させることが耐性菌出現や副作用発現を防ぐために必要であると考えられる。今後、IV B 法を用い非定常状態での投与初期の測定値から迅速に体内動態パラメータを求め予測性を検討する必要があると思われる。

引用文献

- 1) R. C. Moellering, D. J. Krogstad, and D. J. Greenblatt, *Annals of Internal Medicine*, **94**, 343 (1981).
- 2) G. R. Matzke, R. W. McGory, C. E. Halstenson, and W. F. Keane, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **25**, 433 (1981).
- 3) G. R. Matzke, G. G. Zhanel, and D. R. P. Guay, *Clinical Pharmacokinetics*, **11**, 257 (1986).
- 4) D. L. Brown, and L. S. Mauro, *American Journal of Kidney Diseases*, **11**, 15 (1988).
- 5) R. J. Sawchuk, D. E. Zaske, R. J. Cipolle, W.

- A. Wargin, and R.G. Strate, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **21**, 362 (1977).
- 6) J.C. Garrelts, P.J. Godley, M.W. Horton, and J.A. Karboski, *Clin. Pharm.*, **6**, 759 (1987).
- 7) B.M. Uaamnuichai, R.B. Day, and D.C. Bratter, *Am. J. Med. Sci.*, **294**, 100 (1987).
- 8) T.H. Grasela, D.R. Guay, W. M. Awni, and G. R. Matzke, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **43**, 132 (1988).
- 9) M.E. Burton, D.L. Gentle, and M.R. Vasko, *DICP Ann. Pharmacother.*, **23**, 294 (1989).
- 10) M.K. Ito, L.L. Duren, J.S. Simonian, S. D. Dreyfus-Vigil, T.L. Cookson, *Clin. Pharm.*, **12**, 126 (1993).
- 11) D.W. Cockcroft, and M. H. Gault, *Nephron*, **16**, 31 (1976).
- 12) S. Higuchi, T. Aoyama, and M. Horioka, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **10**, 703 (1987).
- 13) L. B. Sheiner, B. Rosenberg, and K. L. Melmon, *Comp. Bio. Res.*, **5**, 441 (1972).
- 14) C.C. Peck, W.D. Brown, L.B. Sheiner, Proceedings of the 4th Annual Symposium on Computer Application in Medical Care, **4**, 988 (1980).
- 15) L. B. Sheiner, and S. L. Beal, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **9**, 503 (1981).
- 16) M. J. Raybak, and S. C. Boike, *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **20**, 64 (1986).