塩酸バンコマイシンの初期投与法設定用ノモグラムの作成と有用性評価

永野桂子^{*†1}, 福永栄子^{†1}, 西 玲子^{†1}, 入倉 充^{†2}, 入江徹美^{†2}

熊本赤十字病院薬剤部^{†1}

熊本大学大学院薬学研究科^{†2}

Development and Evaluation of Nomogram of Vancomycin Hydrochloride for Determining the Initial Dosage Regimen

Keiko Nagano^{*†1}, Eiko Fukunaga^{†1}, Reiko Nishi^{†1}, Mitsuru Irikura^{†2} and Tetsumi Irie^{†2}

Department of Pharmacy, Kumamoto Red Cross Hospital^{†1}

Graduate school of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University^{†2}

[Received October 24, 2001]
[Accepted March 17, 2002]

The purpose of this study is to develop an accurate and reliable nomogram of vancomycin hydrochloride (VCM) for the treatment of patients with different renal functions.

A VCM dosage regimen was proposed based on a nomogram derived from the population pharmacokinetic parameters of VCM and the creatinine clearance function of each patient, in combination with the Bayesian method, namely, a vial of VCM (equivalent to 0.5g of VCM) was taken as a unit to determine the initial dose and the dosage interval set at a 12-hourly or daily basis.

One hundred and two patients admitted to the Kumamoto Red Cross Hospital between February, 2000 and September, 2001, who were found to have acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection, were treated with VCM. The usefulness of the proposed nomogram was then retrospectively evaluated by using the routine therapeutic drug monitoring data of these patients by assuming that the patients were treated according to the proposed regimen, and next the steady state serum concentrations of VCM were predicted by the Bayesian method. The predictability of the proposed nomogram, namely, the percentage of achieving therapeutic levels of VCM (the concentration 1 hour after infusion : 25~40 μ g/mL and the trough concentration : 5~12 μ g/mL), was significantly greater than that of commonly used Matzke's method after slight modification. Thirty-one MRSA patients were actually treated based on the proposed regimen between October, 2001 and January, 2002, and 58% of these patients' serum concentrations of VCM were found to have successfully achieved a level within the therapeutic windows of VCM.

We concluded the proposed nomogram to be useful for determining the appropriate initial dosage regimens for VCM, especially when treating MRSA infected patients with various degrees of renal function.

Keywords — vancomycin, nomogram, initial dosage regimen, creatinin clearance

緒 言

塩酸バンコマイシン (VCM) は、メチシリン耐性黄

色ブドウ球菌 (MRSA) による重症感染症治療の第1選択薬として、広く臨床使用されている。しかし、VCM はアミノ配糖体系抗生物質と同様に、血中濃度に依存し

^{†1} 熊本市長嶺南2丁目1-1; 2-1-1, Nagamineminami, Kumamoto-shi, 862-8520 Japan

^{†2} 熊本市大江本町5-1; 5-1, Oe-honmachi, Kumamoto-shi, 862-0973 Japan

た腎毒性や聴覚障害などの有害作用を惹き起こすため、適正使用にあたっては血中濃度モニタリング (TDM) が必須な薬剤である。通常、VCMの有効治療域は、1～2時間の点滴静注投与後1時間値 (C_{1h}) が25～40 $\mu\text{g/mL}$ 、トラフ値 (C_t) が10 $\mu\text{g/mL}$ 以下とされている^{1,2)}。

一方、VCMの添付文書の用法・用量欄には、「通常、成人には1日2g (力価) 6時間ごと又は1回1g (力価) 12時間毎に分割して、それぞれ60分以上かけて点滴静注する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。高齢者には、1回0.5g (力価) 12時間ごと又は1回1g (力価) 24時間毎にそれぞれ60分以上かけて点滴静注する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。」と記載されている。腎排泄型薬剤であるVCMの体内動態パラメータは、患者の腎機能により大きく変動するが、添付文書には腎機能に応じた投与量の具体的な記載がない。そこで当院では、患者ごとにVCMのTDMを行い、投与量および投与間隔を適宜調整してきた。しかし、臨床現場では採血、血中濃度の測定、動態解析の一連の操作はコストや時間を要する。特に、VCM投与患者の多くは高齢者であり、全身状態の悪い場合が多いため、採血は患者にとって大きな負担となる場合がある。患者ごとにTDMを行うことは理想であるが、TDMを行わなくても、腎機能を指標としてVCMの有効治療域を達成できる初期投与量および投与間隔を簡便・迅速に設定できれば、临床上極めて有用である。

VCMの初期投与量および投与間隔の設定法について、これまでにいくつかの報告があるが、従来の方法では実務に合わない投与量や投与間隔を導き出す場合があり、臨床で実際に使用しづらい面があった。そこで本研究では、VCM-TDM研究会が報告した母集団薬物動態パラメータ³⁾をもとに、患者のクレアチニンクリアランス (CLcr) に応じたVCMの初期投与量および投与間隔設定のための、臨床使用に即したノモグラムの作成を試みた。さらに、当院薬剤部で測定したMRSA患者の血清中VCM濃度をもとに、今回作成したノモグラムに従って、各患者にVCMが投与された場合の定常状態における血清中薬物濃度を予測し、本ノモグラムの妥当性を評価した。なお、比較のために、従来初期投与量の設定法として用いられているMatzkeらによるノモグラム⁴⁾を用いて、同様の検討を行った。

さらに、今回作成したノモグラムに従って、VCMが投与されたMRSA患者の血中濃度と臨床効果を解析し、本ノモグラムの有用性を評価した。

対象と方法

1. VCM 初期投与法設定のためのノモグラム作成

ノモグラムの作成に当たっては、臨床での実際使用に適するように、以下の条件を設定した。1) 1回投与量は、現在わが国で使用されている製剤である注射用VCM (1バイアル中にVCMとして0.5g力価を含有) を基準として、1バイアル毎の単位とした。2) 投与間隔は、病棟での投与の便宜性を考慮して、12時間あるいは1～7日毎とした。

临床上想定される条件、すなわちVCMの初期投与量として0.5、1.0、1.5および2.0g (力価) および患者のCLcr値 (5～150 mL/min) において、VCM-TDM研究会の母集団薬物動態パラメータをもとに、TDMデータ薬物速度論的解析支援ソフトウェア Ver. 2.01 (塩野義製薬 (株) 製) を用いて、点滴時間を1時間とした場合の定常状態における C_{1h} 値および C_t 値を算出した。

なお、VCMの体内動態は、2-コンパートメントモデルに従うと仮定した。CLcr値を1 mL/min ごとに変化させた場合、定常状態における C_{1h} 値および C_t 値が、あらかじめ設定した有効濃度域に入る投与条件を選択し、ノモグラムを作成した。

2. ノモグラムの有用性評価

1) 投与方法の設定

熊本赤十字病院に入院した平成12年2月から平成13年9月までにVCM治療を受けたMRSA感染者102名 (男性62名、女性40名、平均年齢64.9±19.2歳、5～96歳) を対象とした。各患者の性別、年齢、体重、および血清クレアチニン値をCockcroft-Gault式⁵⁾に代入して、CLcr値を算出した。次に、今回作成したノモグラムを用いて、各患者のCLcr値に応じた初期投与量および投与間隔を設定した。

一方、本来のMatzkeらによる方法は、あらかじめ初回投与量および維持量を、それぞれVCMの力価として25mg/kg および19mg/kg に固定し、血中濃度を有効治療域に維持するように、患者の腎機能 (CLcr 値) に応じてノモグラムから投与間隔を設定する方法である。しかし今回の検討では、初期投与量を1バイアル (VCMの力価として0.5gを含有) 毎とし、19mg/kg (力価) に最も近い値を用い、投与間隔はCockcroft-Gault式⁵⁾から予測した各患者のCLcr値をもとに、Matzkeらのノモグラムより12時間または1～7日毎で最も近い値に設定することでわれわれが試作したノモグラムとの比較を行った。

2) 定常状態における血清中VCM濃度の予測

今回作成したノモグラムあるいは Matzke らのノモグラムを用いて設定した初期投与量および投与間隔に従って各患者に VCM が投与されたと仮定して、定常状態における血清中 VCM 濃度を TDM データ薬物速度論的解析支援ソフトウェア Ver.2.01 (塩野義製薬 (株) 製) を用いて予測した。その際、患者データとして、年齢、体重、性別、投与歴、 C_{1h} 値および Ct 値の実測値を用いた。なお、各患者の血清中 VCM 濃度は、蛍光偏光免疫測定法 (TDX システム、ダイナボット社製) により測定した。先述と同様に、VCM の体内動態は 2-コンパートメントモデルに従うと仮定して、VCM-TDM 研究会の母集団薬物動態パラメータおよび各患者の C_{1h} 値および Ct 値の実測値をもとに、ベイジアン法により各患者の定常状態における血清中薬物濃度を推定した。

3) 予測値の適合性の比較

今回作成したノモグラムおよび Matzke らのノモグラムを用いた場合の定常状態における血清中 VCM 濃度の予測値が、あらかじめ設定した有効濃度域に適合する症例数を比較した。さらに、各患者の VCM の C_{1h} 値および Ct 値と、CLcr 値や年齢との関係を比較検討した。ここで、各患者の C_{1h} 値および Ct 値とそれぞれの設定濃度域の上限あるいは下限からの濃度差 (絶対値) を、乖離度の指標とした。統計解析には Wilcoxon の 2 標本検定とフィッシャーの直接確率法を使用し、危険率 $p < 0.05$ で有意差ありとした。

4) 本ノモグラムを用いた投与設計

平成13年6月から平成14年1月までに熊本赤十字病院に入院した MRSA 感染者26名に対して、今回作成したノモグラムに従って VCM が投与された。一方、平成10年2月から平成13年6月までに当院に入院した MRSA 患者26名に対しては、医師の指示により初期投与量や投与間隔が決められていた。本ノモグラム適用前では、血清中 VCM 濃度が定常状態に達する前に、比較的早い段階で採血が行われ、ベイジアン法による投与法の修正が行われていた。そこで、本ノモグラム適用前に関しては、初期投与量および投与間隔から、定常状態における血清中 VCM 濃度を予測した。また、本ノモグラム適用前後で、対象とした患者の背景や臨床効果をカルテから入手した。

結 果

1. ノモグラムの作成

VCM の初期投与量 (VCM の力価として 0.5, 1.0, 1.5 および 2.0g) および患者の CLcr 値を 5~150 mL/min の範囲で 1 mL/min ごとに変化させて、VCM-TDM 研究会の母集団薬物動態パラメータをもとに、点滴時間を 1 時間とした場合の定常状態における血清中 VCM 濃度の C_{1h} 値および Ct 値を算出した。表 1 は、初期投与量が VCM として 1g (力価) で、CLcr 値を 5 mL/min 単位で変化させた場合の計算結果を示す。本検討では、定常状態における血清中 VCM 濃度の有効治療域は、 C_{1h} 値を 25~40 μ g/mL、Ct 値を 5~12 μ g/mL と設定した^{6,7)}。表

表 1. 定常状態における血清中 VCM 濃度の C_{1h} 値 (μ g/mL) および Ct 値 (μ g/mL) に及ぼす CLcr 値および投与間隔の影響 (VCM (1g (力価)) を投与する場合)

CLcr (mL/min)	投与間隔 (day)															
	0.5		1		2		3		4		5		6		7	
	C_{1h}	Ct	C_{1h}	Ct	C_{1h}	Ct	C_{1h}	Ct	C_{1h}	Ct	C_{1h}	Ct	C_{1h}	Ct	C_{1h}	Ct
5	363.8	336.8	192.8	164.5	107.4	78.4	79.0	49.8	64.9	35.6	56.5	27.1	50.9	21.4	47.0	17.5
10	189.3	162.7	105.5	77.6	63.8	35.2	50.0	21.3	43.3	14.4	39.3	10.4	36.7	7.8	35.0	6.0
15	131.0	104.8	76.3	48.9	49.2	21.1	40.4	12.1	36.1	7.7	33.7	5.3	32.1	3.7	31.1	2.7
20	101.8	76.0	61.6	34.6	41.8	14.2	35.5	7.7	32.5	4.7	30.9	3.0	29.9	2.0	29.3	1.3
25	84.1	58.8	52.7	26.2	37.3	10.2	32.5	5.3	30.3	3.0	29.2	1.8	28.5	1.1	28.1	0.7
30	72.3	47.4	46.7	20.6	34.3	7.7	30.5	3.7	28.9	2.0	28.0	1.0	27.6	0.6	27.3	0.4
35	63.8	39.3	42.3	16.7	32.1	5.9	29.0	2.7	27.7	1.4	27.1	1.0	26.8	0.4	26.6	0.2
40	57.4	33.3	39.0	13.8	30.3	4.7	27.9	2.0	26.8	0.9	26.4	0.7	26.2	0.2	26.1	0.1
45	52.4	28.7	36.4	11.7	29.0	3.7	26.9	1.5	26.1	0.7	25.8	0.5	25.6	0.1	25.5	0.1
50	48.3	25.0	34.3	9.9	27.8	3.0	26.1	1.2	25.4	0.5	25.2	0.3	25.1	0.1	25.0	0.0
55	45.0	22.0	32.5	8.6	26.8	2.5	25.4	0.9	24.8	0.3	24.7	0.2	24.6	0.1	24.5	0.0
60	42.1	19.6	30.9	7.5	26.0	2.0	24.7	0.7	24.3	0.3	24.2	0.1	24.1	0.0	24.1	0.0
65	39.7	17.5	29.6	6.5	25.2	1.7	24.1	0.6	23.8	0.2	23.7	0.1	23.6	0.0	23.6	0.0
70	37.6	15.8	28.4	5.8	24.5	1.4	23.6	0.4	23.3	0.1	23.2	0.1	23.2	0.0	23.2	0.0
75	35.7	14.3	27.4	5.1	23.8	1.2	23.1	0.4	22.8	0.1	22.8	0.0	22.8	0.0	22.8	0.0
80	34.1	13.0	26.4	4.6	23.3	1.0	22.6	0.3	22.4	0.1	22.3	0.0	22.3	0.0	22.3	0.0
85	32.6	11.9	25.6	4.1	22.7	0.9	22.1	0.2	22.0	0.1	21.9	0.0	21.9	0.0	21.9	0.0
90	31.3	10.9	24.8	3.7	22.2	0.8	21.7	0.2	21.5	0.0	21.5	0.0	21.5	0.0	21.5	0.0
95	30.0	10.0	24.1	3.3	21.7	0.7	21.2	0.2	21.1	0.0	21.1	0.0	21.1	0.0	21.1	0.0
100	28.9	9.3	23.4	3.0	21.1	0.6	20.8	0.1	20.7	0.0	20.7	0.0	20.7	0.0	20.7	0.0
105	27.9	8.6	22.7	2.7	20.8	0.5	20.4	0.1	20.4	0.0	20.3	0.0	20.3	0.0	20.3	0.0
110	27.0	8.0	22.1	2.5	20.3	0.4	20.0	0.1	20.0	0.0	20.0	0.0	20.0	0.0	20.0	0.0
115	26.1	7.4	21.6	2.3	19.9	0.4	19.7	0.1	19.6	0.0	19.6	0.0	19.6	0.0	19.6	0.0
120	25.3	6.9	21.1	2.1	19.5	0.3	19.3	0.1	19.2	0.0	19.2	0.0	19.2	0.0	19.2	0.0
125	24.5	6.5	20.5	1.9	19.1	0.3	18.9	0.0	18.9	0.0	18.9	0.0	18.9	0.0	18.9	0.0

1において、 C_{1h} 値および C_t 値のいずれかが設定濃度域に入る部分を灰色の四角で囲んだ。さらに、両予測値がともに設定濃度域に入る部分を黒色の四角で囲んだ。ここで、VCM として 1 g (力価) の場合、 CL_{cr} 値が 5 mL/min 以下および 120 mL/min 以上では、 C_{1h} 値および C_t 値がともに設定濃度域となる条件は存在しなかった。他の

図 1. CL_{cr} 値に依存した VCM 投与方法設定ノモグラム

投与量においても同様な検討を行い、それらを統合して、ノモグラム (図 1) を作成した。なお、今回の投与条件においては、投与量が VCM の力価として 0.5 g および 2.0 g の場合、 C_{1h} 値および C_t 値がともに設定濃度域となる条件は存在しなかった。2 種類以上の投与方法が存在する領域では、その範囲の中間点を境界として投与方法を変更した。

前田らは先に、VCM として 1 g (力価) を基準とした臨床現場に即したノモグラムを作成し、その有用性を報告している⁸⁾。今回の検討では、VCM-TDM 研究会の母集団薬物動態パラメータをもとに解析し、血中濃度を検討した結果、 CL_{cr} 値が 78~89 mL/min および 117~150 mL/min では、VCM の力価として 1 g よりも 1.5 g を 1 日おきおよび 12 時間おきに投与する方がより適切であると考えられる。また、 CL_{cr} 値が 39~44 mL/min および 77~78 mL/min では、今回の設定条件では適合する投与方法が存在しなかった。これらの領域については、VCM の力価として 1.25 g (2.5 バイアル) を 2 日おき (CL_{cr} 値: 39~44 mL/min) および 1.25 g を 1 日おき (CL_{cr} 値: 77~78 mL/min) に投与すると、設定濃度域に適合するが、今回作成したノモグラム上では、1 バイアル単位 (0.5 g 力価) の設定で最も有効濃度域に近くなる条件を採用した。

2. ノモグラムの有用性評価

図 2 は、今回作成したノモグラムあるいは Matzke らのノモグラムを用いて、VCM の投与設計を行った場合

図 2. 今回作成したノモグラム (A) および Matzke らのノモグラム (B) を用いて投与設計を行った場合の、102 名の患者の定常状態における血清中 VCM 濃度 (C_{1h} 値および C_t 値) の予測値の適合性

の定常状態における VCM の C_{1h} 値および C_t 値の予測値の適合性を検討した結果を示す。今回作成したノモグラムを用いた場合、VCM の C_{1h} 値および C_t 値がいずれも設定濃度域に適合したのは、102症例中44症例であり、Matzke らのノモグラムを用いた場合は、102症例中27症例であった。また、VCM の C_{1h} 値および C_t 値のいずれかが適合したものまで含めると、今回作成したノモグラムでは、102症例中76症例であり、Matzke らのノモグラムでは、102症例中56症例となった。

今回検討した102症例の中で、8症例は透析患者であり、透析によって血清中のクレアチニンが除去されるために血清クレアチニン濃度から CLcr 値を予測できないため、以下の検討から除外した。また、以下に示す3症例は解析不可能であった。具体的には、1) VCM の点滴と散剤内服を併用していた患者(61歳男性)で、VCM は通常消化管から吸収されないが、偽膜性大腸炎のため消化管からの薬物吸収が疑われた症例、2) 73歳男性、血清中 VCM 濃度が予測濃度よりもかなり低く、原因として関係者の話より採血時間の間違いが疑われたが、患者がターミナル期で、状態が非常に悪く、採血のやり直しが不可能であった症例、3) くも膜下出血の患者(52

歳女性)、血清中 VCM 濃度が予測濃度よりも極端に低く、投与計画を行うと通常量よりもはるかに多くなる旨、医師に報告した結果、VCM の点滴が中止となった症例、血清中 VCM 濃度が低かった原因として、グリセオール®注などの点滴の影響が考えられた。そこで、これら透析患者8症例および解析不可能であった3症例を除外して、91症例を対象に以下の検討を行った。

図3は、今回作成したノモグラムあるいは Matzke らのノモグラムを用いて、VCM の投与設計を行った場合の定常状態における VCM の C_{1h} 値および C_t 値のベジアン法による予測値を、各患者の CLcr 値に対してプロットした結果を示す。図3から明らかなように、いずれのノモグラムを用いても、VCM の C_{1h} 値および C_t 値の設定濃度域からの乖離の程度は、患者の CLcr 値の大小に依存しなかった。ここで、Matzke らのノモグラムに比べて、今回作成したノモグラムを用いた場合は、設定濃度域からの乖離は小さかった。図4に示すように、VCM の C_{1h} 値の設定濃度域からの乖離度の平均値は、Matzke らのノモグラムに比べて、今回作成したノモグラムを用いた場合に小さな値を示した ($P < 0.0002$)。一方、VCM の C_t 値に関しては、両方法に有意な差は認

図3. 今回作成したノモグラム (A) および Matzke らのノモグラム (B) を用いて投与設計を行った場合の、91名の患者の定常状態における血清中 VCM 濃度 (C_{1h} 値および C_t 値) の予測値と CLcr 値との関係

められなかった。今回の検討においては、Matzke らの方法は実務に合わせて修正して用いているので、両方法を直接比較できないが、臨床上の実用性を考慮すると、今回作成したノモグラムの有用性が示唆された。

最近、佐藤らは VCM 母集団薬物動態モデル 3 種を比較した結果、80 歳以上の高齢者においては、血清中 VCM 濃度の予測が困難であると指摘しているが⁹⁾、今回の検討においては、91 症例中 80 歳以上の患者は 22 名であったが、図 5 に示すように、予測値の乖離の程度に年齢による相違は認められなかった。

3. 本ノモグラムを用いた投与設計

現在、当院では今回作成したノモグラムを用いて、VCM の投与設計を日常業務として行っている。本ノモグラムを用いて、患者の CLcr 値に対応した投与計画を立案する。医師からの依頼があった場合には、薬剤部で投与設計を行う。依頼がない場合にも、薬剤部で投与方法を確認するため再度投与設計を行い、医師の処方量では有効血中濃度に達しないと判断される場合、医師に変

図 4. 今回作成したノモグラム (A) および Matzke らのノモグラム (B) を用いて投与設計を行った場合の、91 名の患者の定常状態における血清中 VCM 濃度 (C_{1h} 値および C_t 値) の予測値の設定濃度域からの乖離度
** $P < 0.0002$

図 5. 今回作成したノモグラム (A) および Matzke らのノモグラム (B) を用いて投与設計を行った場合の、91 名の患者の定常状態における血清中 VCM 濃度 (C_{1h} 値および C_t 値) の予測値と年齢との関係

更を依頼する。その際、前田らのノモグラム⁸⁾を参考にして、患者のCLcr値の算出にCockcroft-Gault式の代わりに計算を必要としないNielsenらの方法¹⁰⁾を用い、CLcr値とVCMの投与方法・採血方法の表を組み合わせた(図6)。本シートを用いると、投与計画を簡便・迅速に行え、医師に投与量変更も依頼でき、採血ポイントも一括して連絡できるように工夫した。採血は、CLcr値が42mL/min以上の症例では定常状態に達してから(4回目投与以降)行い、設定濃度域に入っていない場合のみ、再度投与設計を行う。CLcr値が42mL/min未満の症例では投与間隔が長く、定常状態に達するのに時間を要するため、初回投与時に採血し、その時点で定常状態における血清中VCM濃度を予測し投与設計を行う。

本ノモグラム適用前に医師の指示に従って初期投与量および投与間隔が決められていた場合、MRSA患者26名中、定常状態における血清中VCM濃度(C_{1h} 値および C_t 値)が設定濃度域に適合したのは2名(8%)のみであった。ただし、 C_{1h} 値あるいは C_t 値のどちらかが適合した患者を含めると73%となった。表2は、本ノモグラムを用いて投与設計を行ったMRSA患者26名の患者背景、定常状態における血清中VCM濃度、およびMRSA培養検査の結果を示す。ここで、CLcr値が42mL/min

以下の患者は、先述したように、初回投与時に採血し、定常状態の血清中VCM濃度(表中カッコ内の数値)を予測した。本ノモグラムを用いた場合、患者26名中18名(69%)が定常状態における血清中VCM濃度(C_{1h} 値および C_t 値)が設定濃度域に適合した。さらに、 C_{1h} 値あるいは C_t 値のどちらかが適合した患者を含めると88%に達した(図7)。ここで、VCM投与後にMRSAの培養検査を行った患者10名中6名がMRSAが消失し、3名が減少した。

表3に示すように、本ノモグラム適用前後で患者背景に有意な差はなかったが、本ノモグラム適用前に比べて、適用後において血清中VCM濃度(C_{1h} 値および C_t 値)が設定濃度域に適合した割合は有意に高かった($P < 0.0001$)。以上の結果より、本ノモグラムの臨床使用上の有用性が明らかとなった。

考 察

従来、VCMの初期投与方法設定において、Matzkeらの投与間隔設定用ノモグラムによる投与設計は有用とされている^{11,12)}。しかしながら、投与量や投与間隔が実務に即した条件にならないことが多く、調整を要する。また、計算も複雑であり、多忙を極める臨床の現場には不向き

図6. 投与計画シート

表2. 今回作成したノモグラムを用いて、実際にVCMを投与した患者の背景、
血中濃度および臨床効果

患者	性別	年齢 (歳)	体重 (Kg)	Ser (mg/dL)	CLor (mL/min)	ノモグラムによる投与方法 投与量(g) 間隔(day)	C _{1h} (μg/mL)	Ct ^{*3} (μg/mL)	TDM後の投与方法 投与量(g) 間隔(day)	VCM 投与前の状態		VCM 投与後の状態	
										MRSAの検出部位	培養結果	日数 ^{*5}	培養結果
1	男	66	53	3.4	16.0	1 4	15.9 (28.0)	6.9 (7.4)	変更なし	左腋窩壊死部	+	60	—
2	男	70	72	1.0	70.1	1 1	17.8	2.4	1 0.5	腎部皮膚潰瘍濃	+		
3	男	70	63	1.6	38.3	1 2	18.9 (33.7)	5.6 (7.3)	変更なし	略痰	2+		
4	女	83	55	0.9	43.0	1 1	33.8	21.5	1 2	略痰	3+	14	喀痰少
5	男	44	61	1.1	77.5	1 1	22.2	2.2	1 0.5	肺Ca術後皮下膿瘍	3+		
6	女	88	42	0.8	33.1	1 2	23.3 (30.2)	5.8 (7.0)	変更なし	痰培	+	14	—
7	男	76	58	2.4	21.9	1 3	13.1 (22.2)	3.5 (3.4)	1.5 3	血液	+		
8	男	66	35	0.7	49.5	1 1	26.6	8.0	変更なし	略痰	2+	7	3+
9	男	79	38	1.0	32.2	1 2	23.1 (31.2)	10.4 ^{*6} (7.1)	変更なし	略痰	+	17	—
10	男	50	78	1.0	98.5	1 0.5	25.7	8.3	変更なし	皮膚膿瘍	2+	30	少
11	男	75	45	0.7	55.6	1 1	25.0	8.5	変更なし	略痰	+	13	—
12	男	69	53	1.1	47.1	1 1	31.0	8.2	変更なし	略痰	+		
13	女	78	45	0.7	55.4	1 1	27.9	10.3	変更なし	略痰	+	14	—
14	男	74	59	1.5	36.0	1 2	16.0 (26.1)	3.7 ^{*6} (2.9)	1 1	壊疽部	3+	16	—
15	男	96	50	1.2	25.3	1 2	22.5 (38.6)	5.7 (9.4)	変更なし	略痰	3+		
16	男	82	30	0.9	27.8	1 2	29.8 (36.1)	6.6 (8.1)	変更なし	略痰、壊死組織	共に3+		
17	女	68	53	1.0	43.3	1 1	39.1	11.3	変更なし	尿	3+		
18	女	34	32	1.1	35.8	1 2	30.1 (35.0)	7.3 ^{*6} (5.1)	変更なし				
19	女	78	40	0.9	32.2	1 2	34.3 (34.6)	2.7 (3.3)	0.75 1	略痰	+		
20	女	60	55	0.8	69.3	1 1	30.7	2.7	1 0.5	略痰、濃	共に2+	10	喀痰+
21	女	82	46	0.9	36.2	1 2	19.2 (30.0)	7.0 (7.3)	変更なし				
22	男	71	62	1.5	39.6	1 2	14.8 (26.0)	5.8 (6.9)	変更なし				
23	女	79	50	1.1	31.6	1 2	24.2 (36.7)	8.5 (11.6)	変更なし	略痰	3+		
24	男	67	53	3.8	14.1	1 4	24.4 (35.3)	5.9 (8.9)	変更なし	略痰	+		
25	男	74	57	4.5	11.5	1 5	22.7 (35.6)	7.9 ^{*8} (8.9)	変更なし				
26	男	67	60	0.9	65.4	1 1	27.3	4.4	1.25 1				

*1: 今回作成したノモグラムから得られた投与方法

*2: 投与終了後1時間の実測値

*3: 投与前の実測値

*4: 患者のデータ(年齢、体重、血清クレアチニン)と血中濃度をTDM薬物速度論的解析支援ソフトウェアに入力し、解析して求めた至適濃度となる投与方法

*5: 投与開始してからの日数

*6: 投与開始後24時間の値, *7: 投与開始後72時間の値, *8: 投与開始後96時間の値、但し初回投与の場合は定常状態における血中濃度の予測値を()に示した

図 7. 今回作成したノモグラム適用前後の定常状態における血清中バンコマイシン濃度 (C_{1h} 値および C_t 値) の適合性
図中の数字は患者数を示す。

表 3. 患者背景

項目	適用前	適用後
性別 女 (人数)	10	9
男 (人数)	16	17
年齢 (歳) *	68.5±13.5	71.0±13.2
体重 (kg) *	52.7±11.7	51.7±11.5
Scr (mg/dL) *	1.5±1.7	1.4±1.0
CLcr (mL/min) *	49.4±25.7	42.6±20.7

* 平均値±SD .

である。一方、今回新たに VCM-TDM 研究会の母集団薬物動態パラメータにより作成したノモグラムは、患者の CL_{cr} 値のみをパラメータとし、実務に即した投与設計が可能となり、さらに投与計画に関する全体情報を 1 枚のシートで他の医療スタッフと共有できる利点がある。しかしながら、 CL_{cr} 値の算出における誤差や個体差は回避できないことから、あくまでも初期投与法設定の目安として用い、個々の患者の TDM を行うことが望ましいと思われる。

謝辞 VCM-TDM 研究会の母集団薬物動態パラメータを用いた定常状態における VCM の C_{1h} 値および C_t 値の算出にあたり、ご協力いただきました塩野義製薬・新薬研究所臨床薬理研究部門 石橋徹氏に深謝いたします。

引用文献

- 1) 塩酸バンコマイシン添付文書, 塩野義製薬株式会社, 1999年3月改訂.
- 2) N.J. Downs, R.E. Neihart, J.M. Dolezal, G.R. Hodges, Child Nephrotoxicity Associated with Vancomycin Use, *Arch. Int. Med.*, **149**, 1777-1781 (1989).
- 3) M. Yasuhara, T. Iga, H. Zenda, K. Okumura, T. Oguma, Y. Yano, R. Hori, Population Pharmacoki-

netics of Vancomycin in Japanese Pediatric Patients, *Therapeutic Drug Monitoring*, **20**, 139-148 (1998).

- 4) G.R. Matzke, R.W. McGory, C.E. Halstenson, W.F. Keane, Pharmacokinetics of Vancomycin in Patients with Various Degrees of Renal Function, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **25**, 433-437 (1984).
- 5) D.W. Cockcroft, M.H. Gault, Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine, *Nephron*, **16**, 31-41 (1976).
- 6) 田原裕尚, MRSA 感染症に対する塩酸バンコマイシンの投与設計をした例, *TDM 研究*, **10**, 283-285 (1993).
- 7) 松野恒夫, 志村恵美, 伊藤功治, 韓秀妃, 水谷義勝, 藤井広久, 石津谷修, 高橋正明, 岡野義郎, 嶋剋人, VCM の臨床効果と血中濃度, *TDM 研究*, **17**, 71-78 (2000).
- 8) 前田頼伸, 小林敏夫, 西園寺真二, 船越幸代, 中村護, 仁井稚子, 正木史子, 突合皐月, バンコマイシンの初期投与法の検討, *病院薬学*, **25**, 517-524 (1999).
- 9) 佐藤美紀, 篠崎公一, 小島章嗣, 佐古兼一, 厚田幸一郎, バンコマイシン母集団薬物動態モデル 3 種の比較検討—高齢者における問題点—, *TDM 研究*, **18**, 286-290 (2001).
- 10) K. Siersbaek-Nielsen, J.M. Hansen, J. Kampmann, M. Kristensen, Rapid Evaluation of Creatinine Clearance, *Lancet*, **7709**, 1133-1134 (1971).
- 11) 森田邦彦, 小西廣己, 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).
- 12) 森田邦彦, 松橋彩子, 小西廣己, 山路昭, 萬代良一, 江口豊, 千野佳秀, 佐井義和, 野坂修一, 佐藤隆司, 投与間隔法によるバンコマイシンの血中濃度コントロールと奏効状態の改善, 日本薬学会第118年会 [京都] 講演要旨集, **4**, 196 (1998).