

Monitoring of Serum Vancomycin Level Using  
PK/PD Parameters

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2009-03-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 塚本, 仁, 山下, 久美江, 矢野, 良一, 中村, 敏明, 飛田, 征男, 山下, 政宣, 政田, 幹夫, TSUKAMOTO, Hitoshi, YAMASHITA, Kumie, YANO, Ryoichi, NAKAMURA, Toshiaki, HIDA, Yukio, YAMASHITA, Masanori, MASADA, Mikio メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10098/1918">http://hdl.handle.net/10098/1918</a>

# PK/PDパラメータを指標とした バンコマイシンの薬物血中濃度モニタリング

塚本 仁<sup>\*†1</sup>, 山下久美江<sup>1</sup>, 矢野良一<sup>1</sup>, 中村敏明<sup>1</sup>, 飛田征男<sup>2</sup>, 山下政宣<sup>2</sup>, 政田幹夫<sup>1</sup>

福井大学医学部附属病院薬剤部<sup>†1</sup>, 福井大学医学部附属病院検査部<sup>2</sup>

## Monitoring of Serum Vancomycin Level Using PK/PD Parameters

Hitoshi Tsukamoto<sup>\*†1</sup>, Kumie Yamashita<sup>1</sup>, Ryoichi Yano<sup>1</sup>, Toshiaki Nakamura<sup>1</sup>,  
Yukio Hida<sup>2</sup>, Masanori Yamashita<sup>2</sup>, Mikio Masada<sup>1</sup>

Department of Hospital Pharmacy<sup>†1</sup>, Department of Central Clinical Laboratory<sup>2</sup>, Fukui University Hospital

[受付: 2006年8月14日 受理: 2006年9月4日]

近年の文献報告では、バンコマイシン (以下, VCM) の有効性は24時間の血清中濃度時間曲線下面積 (以下,  $AUC_{24}$ ) と最小発育阻止濃度 (以下, MIC) の比 (以下,  $AUC_{24}/MIC$ ) とよく相関し, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (以下, MRSA) 肺炎においてはその値が400以上必要と報告されている。我々は、現在のVCM治療域濃度の妥当性を評価するため、トラフ濃度と  $AUC_{24}$  との関係、さらに  $AUC_{24}/MIC$  の要素であるMICについて調査した。

福井大学医学部附属病院においてVCMが投与された成人患者188名を対象とし、ベイジアン法を用いて求めた推定動態パラメータから定常状態における  $AUC_{24}$  を算出した。その結果、トラフ濃度と算出した  $AUC_{24}$  は、 $y = 25.60x + 124.39$  の回帰式で示された。得られた回帰式、並びにMRSA臨床分離株のMIC分布 ( $MIC_{50} 1.5 \mu\text{g/mL}$ ,  $MIC_{90} 2 \mu\text{g/mL}$ ) から考えると、 $AUC_{24}/MIC > 400$  を満たすためには、トラフ濃度を15~25  $\mu\text{g/mL}$  以上に保つ必要があると考えられた。

**キーワード**—バンコマイシン, 薬物血中濃度モニタリング (TDM), ベイジアン法, pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD), 24時間の血清中濃度時間曲線下面積と最小発育阻止濃度の比 ( $AUC_{24}/MIC$ ), Etest

### 緒言

methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (以下, MRSA) 感染症治療薬として広く使用されている塩酸バンコマイシン (以下, VCM) は、有効性の確保並びに副作用を回避することを目的として薬物血中濃度モニタリング (以下, TDM) を行うことが推奨されている。これまでの文献報告から、VCMは時間依存的な作用を示し、トラフ濃度を10~15  $\mu\text{g/mL}$  に維持することが望ましいと考えられている。また、ピーク濃度は有効性、安全性を評価するうえで必ずしも直接的な指標とはならず、新生児、中枢神経系感染症、心内膜炎などの一部の患者群を除けば、ルーチンに測定する価値は低いとの意見<sup>1)</sup>があり、多くの施設ではトラフ濃度を基に投与設計が行われている。一方、近年のpharmacokinetics/pharma-

codynamics (以下, PK/PD) の検討により、VCMの有効性と関連するPK/PDパラメータは、24時間の血清中濃度時間曲線下面積 ( $AUC_{24}$ ) と最小発育阻止濃度 (MIC) の比 ( $AUC_{24}/MIC$ ) であり、MRSA肺炎においてはその値が400以上必要であると報告されている<sup>2)</sup>。そのため、VCMの有効性の指標として  $AUC_{24}/MIC$  を基に投与設計を行うことを考えた場合、患者個々についての  $AUC_{24}$  を正確に求めるためには通常、4~5点の採血が必要となる。しかし、日常診療においては多数ポイントでの採血は患者の負担も大きく、経済的な点から見ても非現実的である。現在、VCMのTDMは、わずか1点の測定値からでも母集団パラメータを用いたベイジアン法によって個人ごとの薬物動態パラメータを推定して投与設計を行うことが可能であり、その予測精度に関しての検討も報告されている<sup>3)</sup>。今回我々は、これまで行って

† 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3; 23-3, Matsuoka-Shimooizuki, Eiheiji-cho, Yoshida-gun, Fukui, 910-1193 Japan

きたTDMデータを基に、トラフ濃度とベイジアン法を用いて算出したAUC<sub>24</sub>との関係を検討した。また、AUC<sub>24</sub>/MICの要素であるMICについて、当院で臨床分離されたMRSAに対するVCMのMIC分布を調査し、現在行っているTDMの治療域濃度の妥当性を評価した。

## 方 法

### 1. 対象

2001年1月～2005年10月に福井大学医学部附属病院(以下、当院)においてVCMが投与され、TDMを実施した患者のうち以下の基準を満たした188名を対象とした。

- ① 高度腎機能低下(クレアチニンクリアランス(以下、CCr) < 30 mL/minおよび透析患者)のない成人患者
- ② 投与開始から血清中濃度測定まで血清クレアチニン(以下、SCr)の変化が0.4 mg/dL未満の患者

血清中濃度測定データは定常状態に達していると考えられ、通常、効果判定が行われる投与開始後72時間以降に行われた初回測定データを用いた。

### 2. 解析方法

解析プログラムはVCM-TDM on Excel Ver. 2.0(塩野義製薬㈱)を使用し、日本人母集団パラメータ<sup>4)</sup>を用いたベイジアン法によって個人ごとの推定動態パラメータを算出した。VCM血清中濃度は、Dimension Xpand (DADE BEHRING)でラテックス免疫凝集阻害法(PETINIA法)にて測定した。CCrは、血清中濃度測定時のSCrからCockcroft-Gault推定式を用いて算出した。

### 3. ベイジアン法による血清中濃度の予測性評価

対象患者188名のうち、ピーク濃度(点滴終了後1時間または2時間)およびトラフ濃度の2点測定を行った36名のデータを用いて、実測トラフ濃度1点からベイジアン法によって算出した予測ピーク濃度と実測ピーク濃度を比較し、ベイジアン法の予測性について検討した。予測性の評価は、Sheinerらの方法<sup>5)</sup>を用いて行い、予測の偏りの指標としてmean prediction error(以下、ME)、予測精度の指標としてmean absolute prediction error(以下、MAE)およびroot mean squared error(以下、RMSE)を算出して行った。

### 4. 血清中トラフ濃度とAUC<sub>24</sub>の関係の検討

対象患者188名の実測トラフ濃度1点からベイジアン法によって個人ごとの推定体内動態パラメータを求め、定常状態におけるAUC<sub>24</sub>を下式より算出した。

$$AUC_{24} (\mu\text{g/mL} \cdot \text{h}) = AUC_{0-\infty} \times 1 \text{ 日投与回数} = \frac{D}{CL_{\text{tot}}}$$

D: 1日投与量(mg), CL<sub>tot</sub>: VCM全身クリアランス(L/h)

得られたAUC<sub>24</sub>とトラフ濃度から回帰分析を行い、回帰式を算出した。

## 5. MRSAに対するVCMのMIC分布の調査

2005年3～10月の間に当院の入院患者の臨床材料から分離されたMRSA(同一患者を除いた)96株について、Etest(AB BIODISK)を用いてVCMの薬剤感受性試験を行った。得られた薬剤感受性試験の結果を集計し、分布並びにMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>値を求めた。

## 結 果

### 1. 対象患者背景

VCMの血清中濃度測定データを解析に使用した188名の患者背景を表1に示した。男性125名、女性63名、年齢は66.1±16.3(mean±S.D.)歳、体重54.4±11.0 kg, CCr 78.1±26.7 mL/minであった。

### 2. ベイジアン法による血清中濃度の予測性

ベイジアン法による血清中濃度予測性の評価対象とした36名の患者背景を表2に示した。

実測トラフ濃度1点から日本人母集団パラメータを用いたベイジアン法による予測ピーク濃度と実測ピーク濃度の回帰直線は、y=1.006x+1.52(切片の95% C.I.: -1.84~4.90), 相関係数r=0.921(p<0.01)と非常に良好な相関性を示した(図1)。

予測性は、ME=1.69 μg/mL(95% C.I.: 0.66~2.72), MAE=2.61 μg/mL(95% C.I.: 1.83~3.39), RMSE=3.5 μg/mLと良好な予測性を示した。

### 3. 血清中トラフ濃度とAUC<sub>24</sub>の関係の検討

得られた動態パラメータから算出した定常状態におい

表1 対象患者背景

No. of Patients	188 (M: 125, F: 63)
年齢(歳)	66.1±16.3
体重(kg)	54.4±11.0
SCr(mg/dL)	0.7±0.3
CCr(mL/min)	78.1±26.7
Alb(g/dL)	3.0±0.5
投与開始から初回測定の日数(日) <sup>#</sup>	4.3 (3.0, 6.4)
Mean±S.D., #: Median (interquartile range: 25%, 75%)	
SCr: Serum Creatinine, CCr: Creatinine Clearance, Alb: Serum albumin	

表2 Bayesian法の予測性評価の対象とした患者背景

No. of Patients	36 (M: 24, F: 12)
年齢(歳)	61.6±21.2
体重(kg)	53.0±10.8
SCr(mg/dL)	0.7±0.4
CCr(mL/min)	76.6±27.2
Alb(g/dL)	2.9±0.5
投与開始から初回測定の日数(日) <sup>#</sup>	4.8 (3.3, 6.4)
Mean±S.D., #: Median (interquartile range: 25%, 75%)	
SCr: Serum Creatinine, CCr: Creatinine Clearance, Alb: Serum albumin	

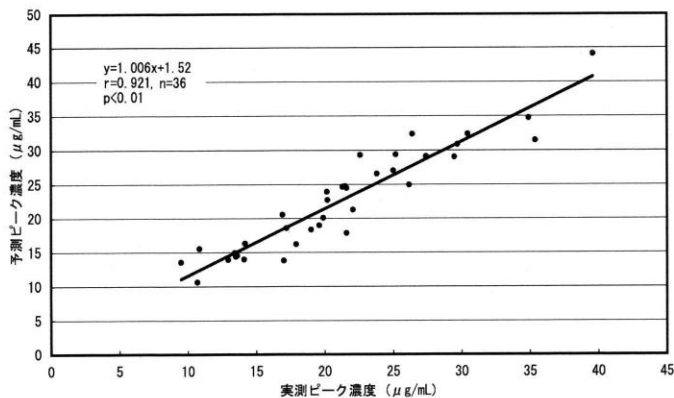


図1 Bayesian法による予測ピーク濃度と実測ピーク濃度との関係

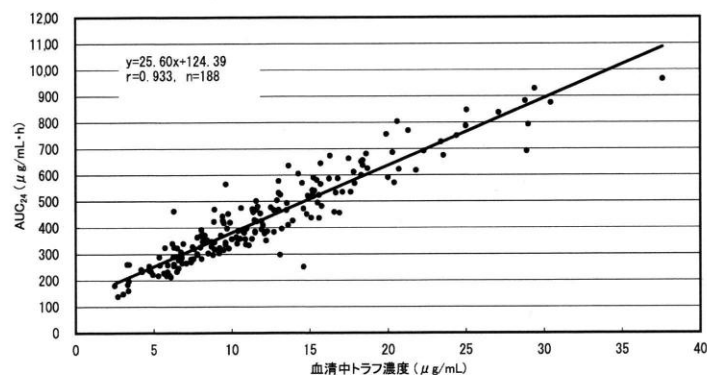


図2 Bayesian法による推定動態パラメータを用いて算出したAUC<sub>24</sub>とトラフ濃度との関係

表3 回帰直線から得られたAUC<sub>24</sub>の推定値

	VCM血清中トラフ濃度					
	5 µg/mL	10 µg/mL	15 µg/mL	20 µg/mL	25 µg/mL	30 µg/mL
AUC <sub>24</sub> 推定値 (µg/mL・h)	252.4	380.4	508.4	636.4	764.4	892.4
(95% C.I.)	(120.2~384.5)	(341.8~419.0)	(451.3~565.5)	(485.4~787.3)	(519.3~1,009.5)	(553.2~1,231.6)

表4 Etestによる本院のMRSA臨床分離株のMIC分布

MIC (µg/mL)	0.5	0.75	1.0	1.5	2	3	4	6	8	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
株数	2	6	13	29	43	3	0	0	0	—	—
割合 (%)	2	6	14	30	45	3	0	0	0	—	—
累積分布 (%)	3	8	22	52	97	100	100	100	100	1.5	2

n=96

るAUC<sub>24</sub>とトラフ濃度との関係を検討した結果、回帰直線 $y = 25.60x + 124.39$ で示された(図2)。

回帰直線を用いてVCMのトラフ濃度から定常状態におけるAUC<sub>24</sub>を推測すると10 µg/mLで380.4 µg/mL・h、20 µg/mLで636.4 µg/mLであった(表3)。

#### 4. MRSAに対するVCMのMIC分布の調査

Etestを用いた本院の臨床分離株MRSA(96株)の感受

性は、CLSI (clinical laboratory standards institute) の基準ではすべて感受性菌(≤ 4 µg/mL)であったが、その分布は0.5~3と6倍の幅が見られ、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>はそれぞれ1.5 µg/mL、2 µg/mLであった(表4)。

#### 考察

VCMの有効性、安全性と血清中濃度との関係については、現在でも多くの議論がある。Moise-Broderら<sup>3)</sup>は、これまでのVCMの効果と血清中濃度の関係を検討した文献報告は治療のターゲットとなる細菌のMICなどは全く考慮されておらず、すべての症例において目標濃度を固定して行ってきたTDMには問題があることを指摘し、MRSAのMICを考慮したPK/PDパラメータの検討を行い、MRSA肺炎に対するVCMの臨床的および細菌学的効果はAUC<sub>24</sub>/MICが400を境に分かれることを示した。しかし、臨床現場においてAUC<sub>24</sub>/MICを指標として投与設計を行うことを考えた場合、患者個々のAUC<sub>24</sub>を正確に算出するためには多数ポイントでの採血が必要となるため、日常的に用いる指標とするには問題点が多い。我々の検討では、日本人母集団パラメータを用いたベイジアン法による血清中濃度の予測性は良好で、比較

的腎機能が保たれている患者群ではトラフ濃度1点でも適切な投与設計が可能であると考えられたことから、ベイジアン法によって薬物動態パラメータを推定して定常状態におけるAUC<sub>24</sub>を算出した。しかし、ベイジアン法では、推定に用いた血清中濃度測定値の体内動態パラメータの情報量が不足している場合には十分な信頼性をもつパラメータの予測はできないことが指摘されている<sup>6)</sup>。土綿ら<sup>7)</sup>は、2-コンパートメントモデルにおけるベイジアン法による動態パラメータ推定値は定常状態のトラフ濃度1点からではCL<sub>tot</sub>は真の値に近い値が得られるものの、それ以外のパラメータは母

集団平均値とほぼ同じ値を示し、β相の測定ポイントを増やしても予測精度の向上は見られないことを報告している。そのため、今回の検討では定常状態におけるAUC<sub>24</sub>算出にはCL<sub>tot</sub>のみを利用した。

AUC<sub>24</sub>/MICの値は起炎菌のMICによる影響が大きい。VCMの治療効果は、感受性菌(MIC < 4 µg/mL)であってもMICの上昇とともに治療が失敗に終わる例が増加

し、MICが重要な危険因子であることが報告されている<sup>8)</sup>。国内のVCMのMRSAに対するMIC分布は、文献報告されているサーベイランス結果<sup>9,10)</sup>を基にすると、2002年以前の臨床分離株では1 µg/mLを中心とした±1管の狭い一峰性の分布を示し、AUC<sub>24</sub>/MIC>400を満たすための目標トラフ濃度は10~15 µg/mL程度と考えられ、これまで目標としてきた値とほぼ一致する結果が得られた。しかし、今回のEtestを用いた本院の分布は0.5~3と6倍の幅が見られ、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>がそれぞれ1.5 µg/mL、2 µg/mLと従来から指標とされてきた目標トラフ濃度では十分な効果を示さない例が存在し、その場合、15~25 µg/mL以上のトラフ濃度が必要と考えられた。Goldsteinら<sup>11)</sup>は、VCMのMRSAに対するMICは近年上昇しており、fully susceptible strain (MIC 1~2 µg/mL) に対してはトラフ濃度が15~25 µg/mL、GISA (Glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*: MIC ≥ 4 µg/mL) に対しては持続点滴で30~40 µg/mLを維持することが必要との知見を述べている。この見解は、AUC<sub>24</sub>/MIC>400を指標とした場合の我々の検討結果と一致する。

従来のVCMのTDMはすべての症例において目標トラフ濃度を固定して行ってきたが、今回の我々の検討結果、並びに本院のMIC分布から考えると、現在のトラフ濃度10~15 µg/mLを目標とした投与設計は多くの症例に不適切であり、投与期間の長期化さらに治療の失敗を招いている可能性が示唆された。

重症感染症治療においては、早期に起炎菌に抗菌力を有する抗菌薬を十分量投与する必要がある。しかし、検体採取から起炎菌の分離、同定、さらにMICが判明するまでには2日以上必要なことから、適切なempiric therapyを行うためには、まず各施設のMIC分布を把握するための感受性サーベイランスを行い、そのデータを基に各施設に適した初期投与量の設定を行う必要がある。また、全例にTDMを行い、MICに基づいた投与量の見直しを行うことで、患者の予後の改善だけでなく、コスト削

減にもつながる可能性があると考えられる。

## 引用文献

- 1) N.J. Saunders: Why monitor peak vancomycin concentration?, *Lancet*, **345**, 646-647 (1995).
- 2) P.A. Moise-Broder, A. Forrest *et al.*: Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections, *Clin. Pharmacokinet.*, **43**, 925-942 (2004).
- 3) I. Andres, R. Lopez *et al.*: Vancomycin monitoring: one or two serum levels?, *The Drug Monit.*, **19**, 614-619 (1997).
- 4) M. Yasuhara, T. Iga *et al.*: Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients, *The Drug Monit.*, **20**, 139-148 (1998).
- 5) L.B. Sheiner, S.L. Beal: Some suggestions for measuring predictive performance, *J. Pharmacokinetic Biopharm.*, **9**, 503-512 (1981).
- 6) 三原 潔, 土綿慎一ほか: ベイジアン法による体内動態パラメータ推定の評価, TDM研究, **16**, 103-104 (1999).
- 7) 土綿慎一, 式井利樹ほか: ベイジアン法による薬物体内動態パラメータ推定値の評価バンコマイシンについて, 臨床薬理, **30**, 243-244 (1999).
- 8) P.A. Moise-Broder, G. Sakoulas *et al.*: Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy, *Clin. Infect. Dis.*, **38**, 1700-1705 (2005).
- 9) 山口恵三, 大野 章ほか: 2000年に全国37施設から分離された臨床分離株8,474株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス, *Jpn. J. Antibiotics*, **56**, 341-364 (2003).
- 10) 山口恵三, 大野 章ほか: 2002年に全国52施設から分離された臨床分離株11,475株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス, *Jpn. J. Antibiotics*, **58**, 17-43 (2005).
- 11) M.D. Kitzis, F.W. Goldstein: Monitoring of vancomycin serum levels for the treatment of staphylococcal infections, *Clin. Microbiol. Infect.*, **12**, 92-95 (2006).