

竹内 隆文 山川 和宣

徳島赤十字病院 薬剤部

要 旨

当院で2006年9月1日から2007年8月31日までの期間で、喀痰からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が検出された17名について、投与が中止された6名を無効群として分別し、バンコマイシン（VCM）の投与歴を基に2社の血中薬物濃度測定（TDM）ソフトで解析を行い比較した。母集団パラメータが異なることからソフト間には推定値に差がある。MEEK-TDM（明治）では最大血中濃度（Cmax）は低めに、最小血中濃度（Cmin）は高めに推定された。MEEK-TDMでは、Cmaxを40～45 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、Cminを10～15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を目標に投与計画を行った場合、安全な初期投与设计となると思われる。有効群と無効群を比較して、無効群が高齢で、24時間の血中濃度-時間曲線下面積（AUC₂₄）は平均493 $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{hr}$ と高めであり投与直前の血中濃度も平均11.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と高値であった。

キーワード：バンコマイシン，TDM，AUC，MIC

はじめに

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症に対して当院ではバンコマイシン（VCM）、テイコプラニン（TEIC）、アルベカシン（ABK）、リネゾリド（LZD）が使用されている。VCMはTEICと共にMRSA感染症に対して第一選択薬であるが、腎毒性に注意が必要で血中薬物濃度測定（TDM）が勧められる。

適切なVCMの投与设计のために、当院薬剤部では2004年12月より塩野義のVCM-TDM解析ソフト（S-TDM）を使用している。2006年4月よりVCMが明治に採用変更となり明治のソフト（MEEK-TDM）も提供された。各ソフトは各々の母集団薬物動態パラメータを基に解析しており計算値の結果には違いがある。

またMEEK-TDMでは新しく24時間の血中濃度-時間曲線下面積（AUC₂₄）が表示された。グリコペプチド系のVCMはAUC₂₄と最小発育阻止濃度（MIC）の比（AUC₂₄/MIC）が一定水準を超えていることが必要であると報告されている^{1), 2)}。

今回、当院でVCMの投与が施行された患者を対象として、喀痰からMRSAが検出された患者のカルテデータより、MEEK-TDMを使った投与设计について検討した。

対象及び方法

当院で2006年9月1日から2007年8月31日までの期間にVCMを投与された71名のうち、原疾患等による死亡、点滴以外の使用、小児、透析患者を除く31名についてカルテより調査した。そのうち喀痰からMRSAが検出された17名について、投与が中止された6名を無効群として分別し、VCMの投与歴を基に両TDMソフトで解析を行った。

患者の性別、年齢、体重、血清クレアチニン値（Scr）、AUC₂₄、最大血中濃度（Cmax）、最小血中濃度（Cmin）、採血による投与直前の血中濃度（実測トラフ）について比較した。なお当院でのVCM濃度測定は検査部経由より外注で行われている。

MEEK-TDMは表1の患者背景の100名を対象とし表2の母集団パラメータを使用している。

表1 MEEK-TDMの解析対象の患者背景

被験者数	100
男性	64
女性	36
年齢	65 \pm 15
体重(kg)	52.6 \pm 12.7
血清クレアチニン値(mg/dL)	0.79 \pm 0.40

表2 MEEK-TDMの母集団パラメータ

CL(L/hr)	=0.0322×CLcr+0.32	(CLcr<85mL/min)
CL(L/hr)	=3.83	(CLcr≥85mL/min)
V1(L)	=0.206×Wt×2.32	
Q(L/hr)	=8.81	
V2(L)	=39.4×1.537	

結 果

表3に比較結果を示した。各項目の平均値と標準偏差を算出した。母集団パラメータが異なることからソ

フト間には推定値に差がある。

両ソフトを比較すると、S-TDMに比べMEEK-TDMではCmaxは低めに、Cminは高めに推定された。有効群の平均値はCmaxで41.3μg/mL、Cminで12.5μg/mLであった。

有効群10例中、S-TDMの5例でCminが実測トラフを上回っていた。対してMEEK-TDMでは1例であった。

有効群と無効群を比較して、無効群では年齢が高かった。1000mg/日を超えての投与も3例あることから、AUC₂₄は平均493μg/mL・hrと高めであり実測トラフも平均11.5μg/mLと高値であった。

表3 推定血中濃度の比較 2006年09月01日～2007年08月31日

	性別	年齢(歳)	体重(kg)	Scr(mg/dL)	MEEK-TDM			S-TDM		実測トラフ(μg/mL)	使用TDMソフト	投与歴 1回量(g)×間隔(hr) ×回数		投与日数(日)
					AUC(μg/mL・hr)	Cmax(μg/mL)	Cmin(μg/mL)	Cmax(μg/mL)	Cmin(μg/mL)					
有効群														
E1	男性	68	80	1.76	505	36.3	15.9	48.5	10.3	7.9	S	0.9×24×5	0.9×24×5	10
E2	女性	68	54	0.71	416	42.7	11.3	48.1	6.6	11.5	S	1.0×24×14		14
E3	男性	78	60	0.79	577	38.3	18.5	40.9	12.2	13.3	S	0.7×12×24		12
E4	男性	89	60	1.02	481	38.3	15.0	44.5	10.4		S	0.8×24×3		3
E5	男性	66	65	0.67	522	40.7	14.6	48.8	9.3	9.8	無し	1.0×12×21		10.5
E6	女性	93	35	0.64	289	41.4	7.5	38.2	5.7	3.4	S	0.75×48×4		8
E7	男性	84	55	0.90	486	42.6	14.5	47.7	9.7	4.7	S	0.9×24×7	0.7×12×12	13
E8	男性	67	55	0.65	261	35.8	5.6	44.5	4.0	3.2	S	1.0×24×4	1.0×12×14	11
E9	男性	46	50	0.35	522	46.3	14.0	39.1	3.2	8.3	M	1.0×12×16		8
E10	女性	66	50	0.65	403	44.0	10.6	47.5	6.2	4.1	M	1.0×24×7	0.75×12×14	14
E11	男性	28	80	0.76	444	48.1	10.3	64.8	1.8	2.8	M	1.7×24×8		8
平均		68.5	58.5	0.81	446	41.3	12.5	46.6	7.2	6.9				10.1
SD		17.9	12.5	0.34	94	3.8	3.7	6.8	3.2	3.6				3.1
無効群														
N1	男性	87	55	0.65	430	42.8	11.8	48.6	7.0	4.9	S	1.0×24×6	0.75×12×7	9
N2	男性	80	50	0.51	508	39.6	15.0	39.7	9.5	14.7	S	0.75×12×6	0.5×12×18	12
N3	男性	93	40	0.46	466	52.6	12.7	50.0	8.2		S	1.0×24×4		4
N4	男性	81	63	0.67	643	44.3	19.9	48.8	12.4	16.7	S	0.9×12×36		18
N5	女性	77	40	0.32	392	38.8	10.2	37.6	7.8	14.3	M	0.75×12×16		8
N6	男性	67	56	0.41	522	43.8	14.3	43.3	5.5	7.1	M	1.0×12×26		13
平均		80.9	50.7	0.50	493	43.7	14.0	44.7	8.4	11.5				10.7
SD		8.1	8.4	0.12	80	4.5	3.1	4.8	2.2	4.6				4.4

考 察

従来 S-TDM で算出された CLcr が100mL/min を超えるような場合、推奨される投与量が2000mg/日を超える時があり、経験的に補正していた。MEEK-TDM では CLcr \geq 85mL/min で CL=3.83 と固定することで全身クリアランスの過大評価を補正している。

また Cmin と実測トラフとの関連を見た場合 MEEK-TDM では傾向のばらつきが少ない (図1)。Cmax を

40~45 μ g/mL, Cmin を10~15 μ g/mL を目標に投与計画を行った場合、結果として低めの安全な初期投与設計となると思われる。

対象とした無効群は高齢者が要因となって腎機能の悪化が考えられる。実測トラフが S-TDM の Cmin を上回っていることにも現れている。5名の高齢者で3名が1000mg/日を超えていることは注意しなければならない。当院では血中濃度測定が外注のため採血結果の反映が遅くなる。採血結果が出るまでは、特に高齢者では頻回の Scr の検査を行い腎機能の悪化に注意する必要がある。

AUC₂₄/MIC $>$ 350 が VCM の有効性の指標となるという報告がされている。無効群の6名の AUC₂₄ が全て350を超えていたことは、MIC $>$ 1 μ g/mL の菌の存在が推定される。

おわりに

VCM は TEIC と比較して MIC のばらつきが少なく、蛋白結合率が低いいため遊離薬物濃度が高い。保健適応症も多く安価であり、第一選択薬として残していくことが必要である。今後も MEEK-TDM を使い、高齢者に対して安全な投与設計を行いたいと考える。

MIC = 2 μ g/mL の菌に対して AUC₂₄/MIC $>$ 350 を確保するためには、AUC₂₄ $>$ 700 (トラフ値を20 μ g/mL) を目標にする必要がある。その場合には薬剤部での即時の TDM が必須であり今後の課題と思われる。

文 献

- 1) 稲垣有佐, 小松 方, 山本育由, 他: PK/PD パラメータおよびモンテカルロ法を用いた MRSA 肺炎に対する塩酸バンコマイシン治療の効果予測. 日本化学療法学会雑誌 53: 297-301, 2005
- 2) Moise PA, Forrest A, Bhavnavi SM et al: Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of Vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*. Am J Health-Syst Pharm 57: S4-S9, 2000

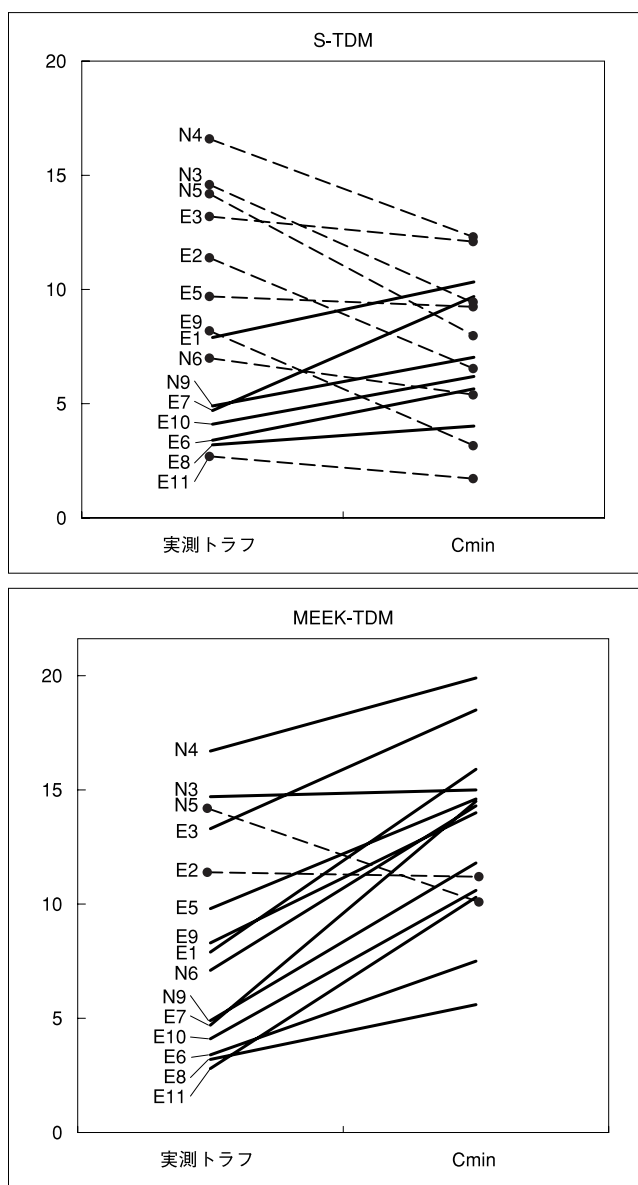


図1 実測トラフと Cmin の比較

Computer Programs for Analysis of Blood Vancomycin Level Used at Our Hospital

Takahumi TAKEUCHI, Kazunobu YAMAKAWA

Division of Pharmacy, Tokushima Red Cross Hospital

During the period from September 1, 2006 to August 31, 2007, 17 patients detected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from their sputa were treated with vancomycin (VCM). 6 treatment of them were discontinued (the resistant group). In these 17 cases, blood drug levels were analyzed on the basis of data on vancomycin (VCM) doses given, using the computer programs for blood drug level analysis (TDM) supplied by 2 companies. Because of a difference in parameters of the population, the values estimated differ between these two programs. With the MEEK-TDM (Meiji), maximum blood drug level (Cmax) tended to be underestimated and minimum blood drug level (Cmin) tended to be overestimated. When MEEK-TDM is used, safe dosing will be ensured if the dosing schedule sets a goal at achieving Cmax between 40 and 45 µg/mL and Cmin between 10 and 15 µg/mL. When compared to the patients responding to the drug, the resistant group was characterized by higher age, higher 24-hour area under curve of blood drug level (AUC₂₄; 493 µg/mL·hr on average) and a higher blood drug level immediately before the next dose (trough value; 11.5 µg/mL on average).

Key words: Vancomycin, TDM, AUC, MIC

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 13:158–161, 2008
