

## 【原著・臨床】

# 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

稲垣 有佐<sup>1)</sup>・小松 方<sup>1)</sup>・山本 育由<sup>2)</sup>・松尾 収二<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>天理よろづ相談所病院臨床病理部\*

<sup>2)</sup>同 薬剤部

(平成 17 年 1 月 26 日受付・平成 17 年 3 月 16 日受理)

当院において vancomycin (VCM) 治療を施行した methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 肺炎患者 31 例を対象に各種 pharmacokinetic (PK) parameter と臨床効果との関係について retrospective に検討を行った。VCM 治療有効群 21 例および無効群 10 例の PK parameter をそれぞれ Mann-Whitney U-test で比較したところ、それぞれの中央値(四分位間)は Cmax で 37.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (29.9~42) および 32.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (29.5~36.1) ( $p=0.32$ )、トラフ値で 10.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (8~12.4) および 8.7  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (6.7~11.2) ( $p=0.25$ )、血中消失速度 (Ke) で 0.17/hr (0.10~0.22) および 0.15/hr (0.11~0.17) ( $p=0.67$ )、AUC で 410  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{hr}$  (349~455) および 318  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{hr}$  (302~328) ( $p<0.01$ ) と、AUC のみ有意差を示した。有効群と無効群を分けうる AUC は Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線を用いる解析より 330  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{hr}$  (感度 76.2%、特異度 80.0%) と計算された。次に当院で分離された MRSA 373 株の MIC 分布 (MIC<sub>90</sub> 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) および有効群の AUC 分布を用いて 1,000 例のモンテカルロ法を実施したところ AUC/MIC 330  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{hr}$  を満たす確率は 56.8% と計算された。

以上、VCM 治療における AUC と臨床効果との相関が示されたが、AUC/MIC 330  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{hr}$  を満たす確率は低く、VCM の治療効果をあげるには、トラフ値をモニターしたうえで、1 日投与量を増量するなどの、AUC や MIC を活用した投与設計解析手法の導入が必要である。

**Key words:** MRSA, vancomycin, AUC/MIC, Monte Carlo simulation, pneumonia

*Staphylococcus aureus* はヒト鼻前庭・皮膚の常在菌であり、特に入院患者では半数以上がメチシリン耐性株 (MRSA) として分離されている。そのうち、MRSA が原因となった肺炎は頻度としては少ないものの、誤嚥を起こしやすい高齢者、意識障害患者および気管挿管施行患者では上気道のコロニゼーションが問題となる。MRSA 肺炎治療の第一選択薬として使用される vancomycin (VCM) は臨床効果および副作用抑止を目的として TDM の適応となっているが、近年、臨床効果の予測法として pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) を用いた手法が注目されている。その中で、VCM の臨床効果は時間依存型であるとされているが、近年 24 時間 AUC および MIC の比 (AUC/MIC) と相関するとの報告がある<sup>1,2)</sup>。今回、VCM の TDM が施行された患者を対象として、MRSA 肺炎として確定された患者の PK parameter の評価および PD の指標となる VCM の MIC を用いた PK/PD パラメータの臨床効果予測について検討を行った。

### I. 材料と方法

当院で 1999 年 1 月から 2003 年 12 月までの期間に VCM の TDM が施行され、カルテ閲覧が可能であった

175 名のうち、喀痰あるいは気管分泌物から MRSA が検出された 63 名を調査した。そのうち、以下に示す MRSA 肺炎の定義を満たし、かつ VCM の薬効を評価可能であった 31 例について PK/PD パラメータを用いた臨床効果予測の解析を行った。

MRSA 肺炎の定義は、①発熱および喀痰の出現、②胸部画像上浸潤影の出現、③喀痰培養からの MRSA の検出、④末梢血 WBC および CRP の上昇の 4 つの条件が揃ったものとした。また、VCM の薬効評価基準として、有効群は、① VCM 投与 5~7 日後に発熱が 0.5 以上の低下かつ② CRP が発症時の数値より 70% 以下に低下した症例とし、これら 2 つの基準を満たさない症例を無効例とした。また以下の条件を満たした症例は除外した。すなわち、① VCM の治療前後に arbekacin (ABK) あるいは teicoplanin (TEIC) の使用があった例、②原疾患や他の感染症により病状の悪化がみられた例、および③乳児例は除外した。MRSA の同定は Micro Scan Pos Combo 6J パネル (DADE BEHRING) を用いて行った。

血清中の VCM 濃度測定はアキシム バンコマイシン

Table 1. Univariate analysis of predictive factors for vancomycin efficacy in patients with pulmonary MRSA infection

	No. of patients (%)		P	OR	(95% CI)
	Effective (n = 21)	Not effective (n = 10)			
Gender (female/male)	6/15 (28.6/71.4)	2/8 (20/80)	0.61	1.6	(0.26-9.8)
Median age, years (IQR)	73 (62-79)	71 (67-76.5)	0.77		
Underlying disease					
COPD	8 (38.1)	1 (10.0)	0.23	5.5	(0.59-52.3)
CNS disease	8 (38.1)	3 (30.0)	0.97	1.4	(0.29-7.2)
Malignancy	7 (33.3)	6 (60.0)	0.26	0.33	(0.07-1.6)
Serum chemical variable: Median (IQR)					
Total protein (g/dL)	6.0 (5.6-6.3)	5.8 (5.3-6.6)	0.90		
Albumin (g/dL)	2.8 (2.5-3.3)	2.5 (2.3-2.7)	0.13		
Choline esterase (U/L)	2,000 (1,500-2,350)	1,975 (1,725-3,250)	0.69		
Creatinine (mg/dL)	0.7 (0.7-0.85)	0.8 (0.7-1.1)	0.35		
VCM dose given to patients					
Median dose (mg/day) (IQR)	1,000 (1,000-1,500)	1,000 (625-1,000)	0.44		
PK variable: Median (IQR)					
Cmax (µg/mL)	37.1 (29.9-42)	32.3 (29.5-36.1)	0.32		
Trough (µg/mL)	10.5 (8-12.4)	8.7 (6.7-11.2)	0.25		
Ke (/hr)	0.17 (0.1-0.22)	0.15 (0.11-0.17)	0.67		
Vd (L)	17.5 (16.9-18.1)	17.8 (17.3-18.1)	0.54		
T <sub>1/2</sub> (hr)	17.7 (14.7-26.0)	19.5 (16.1-23.9)	0.77		
CL (mL/min)	46.8 (29.0-58.0)	47.1 (33.1-55.3)	0.95		
AUC (µg/mL · hr)	<b>410 (349-455)</b>	<b>318 (302-328)</b>	<b>&lt; 0.01</b>		

IQR, interquartile range; PK, pharmacokinetic; VCM, vancomycin; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CNS, central nervous system; Vd, volume of distribution; Ke, elimination constant; CL, vancomycin clearance. Statistical significant variables (P < 0.05) are indicated in bold.

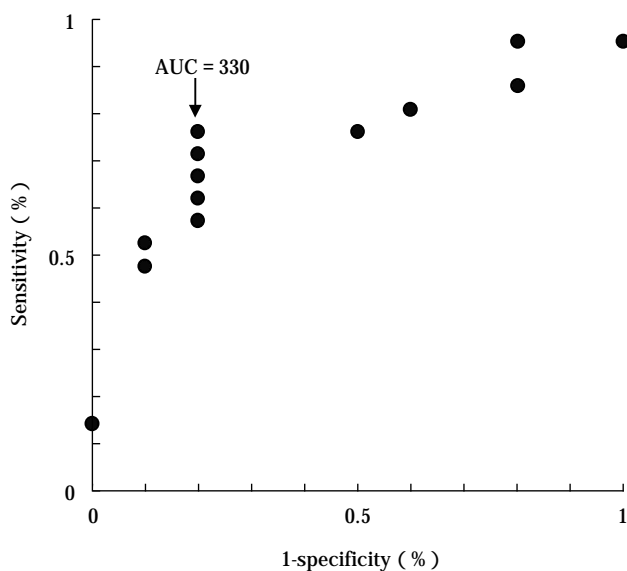


Fig. 1. Dots show AUC sensitivity and specificity of AUC used to predict clinical efficacy. Dots in the leftupper quadrant indicate high sensitivity and high specificity. AUC = 330 showed the best performance.

II・ダイナパック® (アボットジャパン株式会社) を使用した蛍光偏光免疫測定法により実施し, PK parameter の算出は VCM-TDM on Excel Ver. 2.0 (塩野義製薬株式会社・塩野義製薬株式会社新薬研究所) を使用したページ

アン法を採用した。なお AUC の算出は  $AUC = \text{一日投与量 (mg)} \div (\text{Ke} \times \text{Vd})$  の式により行った。統計学的解析は Dr. SPSS II for Windows 11.0.1 J (SPSS Inc.) を使用し, 間隔尺度は Mann-Whitney 検定, 分類尺度は Fisher の直接確率計算法を実施し P < 0.01 をもって有意差ありとした。

また VCM の効果を予測する最適な PK/PD パラメータのカットオフ値を求めるために Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線を使用した。

さらに PK/PD パラメータを使用した VCM の有効性を算出するため, モンテカルロ法により VCM 投与が有効であった症例の PK parameter 分布と, 当院でほぼ同一時期に分離された MRSA における VCM の MIC 分布から, 1,000 例のシミュレーションを行った<sup>3-5)</sup>。MRSA の VCM に対する MIC の分布は当院で 1998 年から 2002 年に分離された 373 株の寒天平板希釈法による成績を採用した。なお使用した株の MIC 分布は, 0.5 µg/mL が 27 株 (7.2%), 1 µg/mL が 308 株 (82.6%), 2 µg/mL が 37 株 (9.0%) および 4 µg/mL が 1 株 (0.3%) であった。モンテカルロ法による解析は Crystal Ball 2000 Professional Edition (Decisioneering Inc.) を使用した。

## II. 結 果

検討した 31 例中, 有効群は 21 例 (68%), 無効群は 10 例 (32%) であった。これら 2 群の TDM 成績を含む詳細な比較成績について Table 1 に示した。統計学的な解析

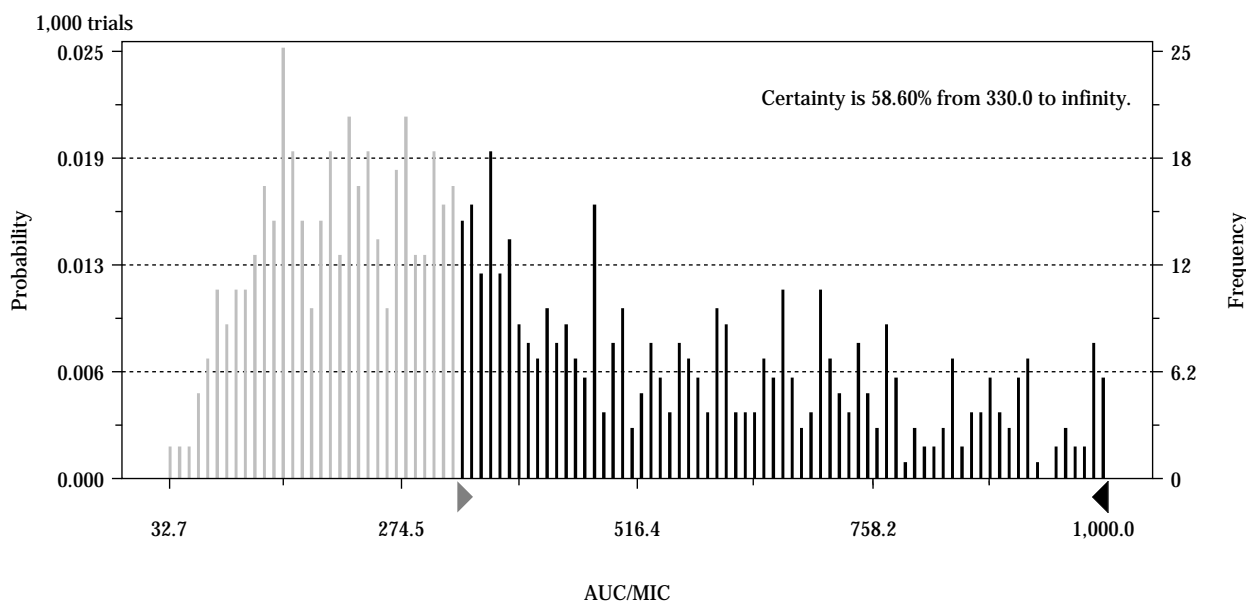


Fig. 2. Results of 1,000-patient Monte Carlo simulation on AUC/MIC from patient pharmacokinetic data reflective of a good outcome ( $n = 21$ ) and MRSA MIC ( $n = 373$ ) from a hospital survey. Light-colored bars represent numbers of patients with AUC/MIC < 330. Dark-colored bars represent numbers of patients with AUC/MIC  $\geq 330$ . The probability of attaining AUC/MIC  $\geq 330$  is 56.8%.

の結果、2群の男女比、年齢、基礎疾患、血清生化学検査所見について差は認めなかった。また PK parameterのうち、 $C_{max}$ 、トラフ値、 $K_e$ および分布容積 (Vd) に差は認めなかったが、AUC ( $\mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{hr}$ ; 中央値、[四分位間])の比較において、有効群では  $410 \mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{hr}$  (349 ~ 455)、無効群は  $318 \mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{hr}$  (302 ~ 328) と有意差を示した ( $p < 0.01$ )。また有効群と無効群を最も効果的に分けうる AUC のカットオフ値を、ROC 曲線を用いた解析により、 $240 \sim 520 \mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{hr}$  の間を  $10 \mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{hr}$  の間隔で変化させて求めたところ  $330 \mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{hr}$  であった (Fig. 1)。その時の感度は 76.2%、特異度は 80.0% であった。

次に当院で分離された MRSA 373 株の MIC および VCM 有効群の AUC 分布を用いて 1,000 例のモンテカルロ法を使用した解析を施行し、AUC/MIC が  $330 \mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{hr}$  以上を満たす確率を求めたところ、56.8% と算出された (Fig. 2)。

### III. 考 察

抗菌薬の PK/PD 特性から、 $C_{max}/\text{MIC}$ 、time above MIC および AUC/MIC の PK/PD パラメータは抗菌薬の有効性に密接に関係するとされている<sup>1)</sup>。国内における TDM を用いた VCM の投与設計方法はトラフ値が  $10 \mu\text{g}/\text{mL}$  以下および  $C_{max}$  値が  $25 \sim 40 \mu\text{g}/\text{mL}$  とするのが一般的となっている<sup>6)</sup>。VCM は時間依存型抗菌薬として位置づけられているものの、VCM 濃度が MIC より低下した後も post antibiotic effect (PAE) を有することから、AUC/MIC も臨床効果と相関するとの報告もみられ

る<sup>7)</sup>。マウスの腹膜炎モデルを使用した Knudsen らの実験では、AUC/MIC は  $C_{max}/\text{MIC}$  とともに生存率に影響を与える因子として同定された<sup>8)</sup>。さらに、Moise らの MRSA 肺炎 53 例の検討では、VCM 投与後の AUC/MIC が 345 を超える例では有効率が 78% であったのに対し、AUC/MIC が  $345 \mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{hr}$  以下では有効率 24% と差を認めたと報告した<sup>9)</sup>。この数値はわれわれが ROC 曲線分析で算出した VCM の有効群と無効群を切り分ける指標となった AUC  $330 \mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{hr}$  に近似していた。今回の研究で AUC が VCM の臨床効果と関係することを見いだしたが、VCM の MIC 分布は ABK や TEIC と異なり MIC が  $1 \mu\text{g}/\text{mL}$  を中心とした  $\pm 1$  管の狭い分布をたどる一峰性をとることが知られている<sup>10-12)</sup>。当院の MIC 分布も  $1 \mu\text{g}/\text{mL}$  を示す株が全体の 83% を占めた。この分布は各種サーベイランスの成績と一致しており、VCM が 1991 年に上梓されて以来変動を認めていない<sup>10-12)</sup>。MRSA の VCM に対する MIC はほぼ一様で、 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$  に収束することを前提とすれば、VCM の MIC が判明しない段階においても、AUC を指標とした効果予測が TDM で計算された AUC のみで代用できることを示唆する。

モンテカルロ法は感染症を有する十数例の患者から得られた抗菌薬の体内動態パラメータと臨床分離株の MIC 分布を組み合わせ、PK/PD パラメータの条件を満たす確率が算出することができる<sup>3-5)</sup>。われわれはこの概念を採用することで、AUC/MIC が  $330 \mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{hr}$  以上を達成することが可能な確率を算出した。その結果、

1,000 例中 56.8% が AUC/MIC > 330  $\mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{hr}$  を満たす集団であると算出された。つまり国内で汎用されている TDM 計算プログラムで計算された投与設計では, Cmax, トラフ値は適切にコントロールされていたにもかかわらず, 約半数が有効性の指標である AUC/MIC が 330  $\mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{hr}$  以下となった。

今回検討に供した 31 例はいずれも TDM が施行され, Cmax およびトラフ値も適切にコントロールされていたものの無効例が 10 例と, 全体の 3 分の 1 を占めていた。このことから VCM の効果をより高い確率で望むためには, 副作用の出現に考慮しつつ, AUC を高くする投与設計が必要となると考えられる。つまり, AUC 算出に影響するパラメータとして安全性, 特にトラフ値に配慮しながら一日投与量増加を取り入れる必要があると考えられた。

以上の成績から, 今後国内の TDM 手法に AUC や MIC も導入した新しい投与設計法についての考案が必要であると考えられる。

#### 文 献

- 1) Craig W A: Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of  $\beta$ -lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin N Am* 17: 479 ~ 501, 2003
- 2) Schentag J J: Antimicrobial management strategies for Gram-positive bacterial resistance in the intensive care unit. *Crit Care Med* 29: N100 ~ N107, 2001
- 3) Ambrose P G, Grasela D M: The use of Monte Carlo simulation to examine pharmacodynamic variance of drugs: fluoroquinolone pharmacodynamics against *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 38: 151 ~ 157, 2000
- 4) Kuti J L, Nightingale C H, Quintiliani R, et al: Pharmacodynamic profiling of continuously infused piperacillin/tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* using Monte Carlo analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 44: 51 ~ 57, 2002
- 5) Ambrose P G, Owens R C, Garvey M J, et al: Pharmacodynamic considerations in the treatment of moderate to severe pseudomonal infections with Cefepime. *J Antimicrob Chemother* 49: 445 ~ 453, 2002
- 6) Matzke G R, Zhanel G G, Guay D R P: Clinical pharmacokinetics of Vancomycin. *Clin Pharmacokinet* 11: 257 ~ 282, 1986
- 7) Craig W A, Gudmundsson S: Postantibiotic Effect. *In Antibiotics in Laboratory Medicine* 4th ed. (Victor L ed), p. 296 ~ 329, Williams and Wilkins, Baltimore, 1996
- 8) Knudsen J D, Fuursted K, Raber S, et al: Pharmacodynamics of Glycopeptides in the mouse peritonitis model of *Streptococcus pneumoniae* or *Staphylococcus aureus* infection. *Antimicrob Agent Chemother* 44: 1247 ~ 1254, 2000
- 9) Moise P A, Forrest A, Bhavnavi S M, 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
- 10) Fluit A C, Wielders C L C, Verhoef J, et al: Epidemiology and susceptibility of 3,051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY Study. *J Clin Microbiol* 39: 3727 ~ 3732, 2001
- 11) Diekema D J, Pfaller M A, Schmitz F J, et al: Survey of infectious due to *Staphylococcus* Species: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 32 ( Suppl 2 ) S114 ~ S132, 2001
- 12) 島田 馨, 中野邦夫, 岡田正彦, 他: 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について (2002 年). *Jpn J Antibiot* 57: 213 ~ 245, 2004

## Clinical significance of pharmacokinetic/pharmacodynamic variables using Monte Carlo simulation in vancomycin treatment of pulmonary methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection

Yusuke Inagaki<sup>1)</sup>, Masaru Komatsu<sup>1)</sup>, Ikuyoshi Yamamoto<sup>2)</sup> and Shuji Matsuo<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Departments of Clinical Pathology and <sup>2)</sup>Pharmacy, Tenri Hospital, 200 Mishima, Tenri, Nara, Japan

In studying the relationship between pharmacokinetic variables for serum vancomycin (VCM) and therapeutic outcome, we analyzed data from 31 patients with pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). VCM was effective in 21. Comparing pharmacokinetic variables between the 21 responders and 10 nonresponders yielded the following median (interquartile range) within 1-2 hours after VCM administration was stopped: C<sub>max</sub>, 37.1 μg/mL (29.9-42) vs. 32.3 μg/mL (29.5-36.1) (P = 0.32), trough, 10.5 μg/mL (8-12.4) vs. 8.7 μg/mL (6.7-11.2) (P = 0.25), elimination constant (K<sub>e</sub>) 0.17/h (0.10-0.22) vs. 0.15/hr (0.11-0.17) (P = 0.67), and area-under-the-concentration curve (AUC) 410 μg · h/mL (349-455) vs. 318 μg/mL · hr (302-328) (P < 0.01). AUC was the only statistically significant pharmacokinetic variable. Receiver operating characteristic curve analysis showed AUC cutoff of 330 μg/mL · hr (sensitivity, 76.2%; specificity, 80.0%). AUC distribution for the 21 responders and MIC distribution for VCM of 373 MRSA strains isolated at Tenri Hospital were integrated over 1,000 Monte Carlo simulation trials. The probability of attaining an AUC/MIC of ≥ 330 was 56.8%. These results indicate that AUC reflected VCM clinical efficacy for MRSA pneumonia, and the AUC cutoff was 330 μg/mL · hr. Monte Carlo simulation also indicated a low probability of attaining an AUC/MIC ratio ≥ 330. We therefore suggest that the AUC/MIC ratio be adopted as an index for VCM treatment.