

【原著・臨床】

Pharmacokinetics/Pharmacodynamics に基づく

Vancomycin 投与設計の有用性

佐藤 正一・斉藤 佳子

千葉県循環器病センター検査部検査科*

(平成 18 年 10 月 3 日受付・平成 19 年 3 月 6 日受理)

2003 年 4 月から 2006 年 3 月までに methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に塩酸バンコマイシン (Vancomycin: VCM) を投与した患者 79 例について解析を行った。Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) 理論では、VCM は抗菌薬の 24 時間暴露量と最小発育阻止濃度 (MIC) の比 (Area Under the blood concentration Curve/MIC: AUC₂₄/MIC) が臨床効果に関係するといわれる。今回調査した MRSA の VCM に対する MIC 分布をみると、VCM 非投与群の MRSA の MIC は 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を中心とする分布であるのに対し、VCM 投与群では 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示す株が 42.9% (21/49) を占め、有意に高率であった ($p < 0.05$)。また VCM 投与例の感染部位は、VCM の移行性が悪い呼吸器が 46.8% を占めていた。これらのことは PK/PD 理論からみると治療に難渋する可能性を示す結果といえる。実際に治療の有効率についてみると薬物治療モニタリング (TDM) 未実施例では、51.6% (16/31) であったのに対し、TDM 実施例では 75.0% (36/48) とその有用性は明らかであるが、PK/PD 理論を用いて投与設計を行わない場合、35.4% (17/48) の症例で十分な血中濃度が得られず、治療成績が悪くなる可能性を示唆するものであった。以上のことから、VCM の TDM を実施する際には PK/PD 理論に基づいた投与設計を行うことが安全性を確保し、有効性を高めるために必須であると思われる。また、VCM 治療成功例と不成功例の血清アルブミン値について解析した結果、治療不成功例では血清アルブミン値が治療成功例に比べ有意に低値であった ($p < 0.01$)。治療成績向上のためには、抗菌薬による治療だけでなく、栄養サポートについても同時に行う必要があると思われる。

Key words: PK/PD, Vancomycin, MRSA, TDM, AUC/MIC

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) はわが国における院内感染症の重要な原因菌であり、治療に苦渋する細菌の一つである。MRSA 感染症の治療薬として用いられる、塩酸バンコマイシン (VCM)、テイコプラニン (TEIC)、硫酸アルベカシン (ABK) は、その吸収、分布、代謝、排泄の個人差が非常に大きく、適正治療には薬物治療モニタリング (TDM) を実施しながら治療することが望ましい¹⁻³⁾。近年、臨床効果の予測法として注目されている薬物動態学/薬力学理論 (Pharmacokinetics/Pharmacodynamics: PK/PD) では、VCM の場合抗菌薬の 24 時間暴露量と最小発育阻止濃度 (MIC) の比 (Area Under the blood concentration Curve/MIC: AUC₂₄/MIC) が臨床効果と関係することが示されている⁴⁻⁶⁾。今回われわれは、PK/PD 理論に基づいた VCM の投与設計を試み、その有用性について報告する。

I. 対象と方法

1. 対象

2003 年 4 月～2006 年 3 月までに VCM の投与を行った 92 例中、以下の条件を満たす 79 例を対象として解析

を行った。①予防投与以外の VCM 投与であること、②発熱があること、③通常無菌的な材料に関しては MRSA が検出されたもの、④呼吸器材料に関しては材料からの MRSA 検出と塗抹鏡検で白血球が多数認められ、末梢血白血球数および CRP の上昇が認められるもの、⑤ VCM 単独投与例であること。

対象患者の構成は、男性 55 例、女性 24 例、平均 67.2 ± 1.9 歳 (中央値 71.0 歳) である。また、TDM 実施例は 48 例、未実施例は 31 例である。

2. 薬剤感受性試験および VCM 血中濃度測定

VCM の感受性検査は、VITEK2™ 用グラム陽性菌感受性カード (日本ビオメリュー株式会社) および E テスト™ (アスカ純薬株式会社) により MIC 測定を行った。E テスト™ を用いた理由は、低濃度まで測定可能なためである。

また VCM 血中濃度は、VCM 投与開始後に血中濃度が定常期となる 2～4 日目にトラフおよびピークの 2 点採血を行い、TDx-バンコマイシンキット™ (アボットジャ

*千葉県市原市鶴舞 575

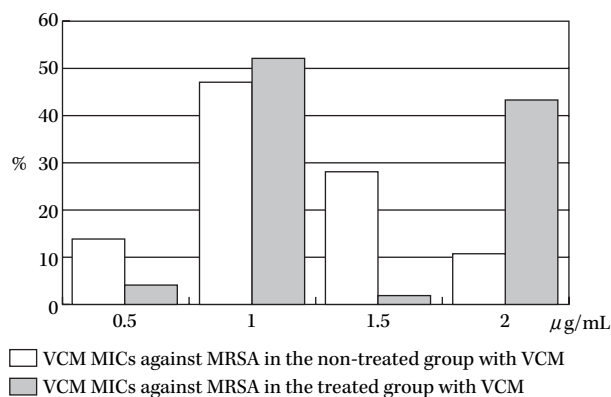


Fig. 1. VCM MICs against MRSA in the non-treated group of patients with VCM versus VCM MICs against MRSA the treated group with VCM.

パン株式会社)を用い蛍光偏光免疫測定法(Fluorescence Polarization Immunoassay)を使用して測定を行った。

3. 初期投与設計と目標 AUC_{24}/MIC の算出

初期投与設計は、TDM データ薬物速度論的解析支援ソフトウェアである VCM-TDM on EXCEL Ver.2.0™⁷⁾ (塩野義製薬株式会社・塩野義製薬株式会社新薬研究所)を利用し、患者の年齢、性別、体重、血清クレアチニン値から予測される血中濃度を2-コンパートメントモデルでシミュレーションを行う。続いて算出されたパラメーターのうち、分布容積、クリアランス、消失速度定数、体循環および末梢コンパートメント間における速度定数と投与設計を使用して、自作のシミュレーションソフトにより血中濃度推移グラフを作製し、24時間血中濃度曲線下面積(AUC_{24})を台形公式によって求め、感受性成績のMICで除算することで AUC_{24}/MIC を算出した。目標とする AUC_{24}/MIC は、Moiseらの報告を基に^{8,9)}血流感染の場合125以上、肺炎345以上、下気道感染症・創部感染症等では400以上とした。

また、VCM投与開始後に血中濃度が定常期となる2~4日目にトラフおよびピークの2点のVCM血中濃度測定を行い、ベイジアン法にて初期投与設計の再確認を実施した。 AUC_{24}/MIC が目標値と異なる場合には、用法・用量の再設定を行った。投与量を増量する際の目標値は中毒域とならないようトラフ値 $30\mu\text{g/mL}$ 以下、ピーク値 $60\mu\text{g/mL}$ 以下とした。

4. 臨床効果判定基準

臨床効果の判定基準は、「成人市中肺炎診療ガイドライン」¹⁰⁾および奥田ら¹¹⁾の判定基準を参考にして、以下の5項目(①体温の 37.0°C 以下への低下、②WBCの $9,000/\mu\text{L}$ 以下への低下、③CRPの30%以上の低下、④検体からのMRSAが減少、もしくは消失、⑤培養検査材料中のWBC数の減少)を検討し、初回投与開始7日以内を著効、投与開始7日目以降を有効とした。なお、著効、有

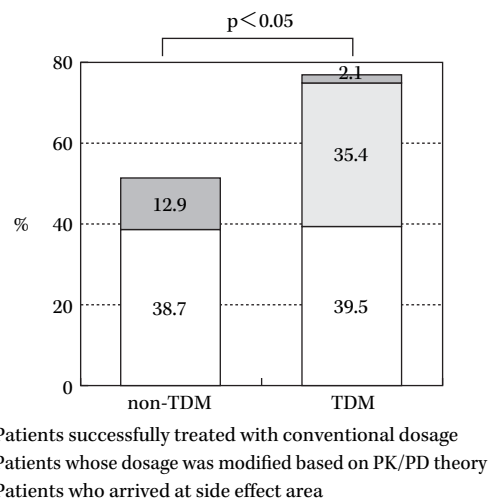


Fig. 2. Effectiveness in non-TDM versus TDM patients.

効の基準を満たさない症例を無効とした。

5. 臨床検査成績との関連

VCM治療成功例と不成功例を臨床検査データから解析するため、生化学項目として総蛋白、血清アルブミン(ALB)、AST、ALT、BUN、Cr、総コレステロール、コリンエステラーゼ、血液算定項目としてWBC、RBC、血小板、白血球分類について検討した。

6. 解析方法

統計学的解析はStatFlex Ver5.0 for Windows (アークテック inc)を使用し、独立2群の差の検定にはMann-Whitney検定、比率については比率の検定にて危険率5%未満を有意とした。

II. 結 果

1. 薬剤感受性試験結果

MRSAのMIC分布をFig.1に示す。日常検体から検出されたMRSA 28株のMIC分布は $1.0\mu\text{g/mL}$ を中心とする正規分布型を示しているのに対して、VCM投与例では $2.0\mu\text{g/mL}$ を示す株が42.9%(21/49)を占め、有意な差が認められた($p < 0.05$)。

2. 対象患者のMRSA感染部位

MRSAの主な感染部位としては呼吸器系が46.8%(37/79)と最も多く、つづいて心・血管系(血流感染、心内膜炎を含む)21.5%(17/79)、創部感染20.3%(16/79)の順で、全体の88.6%を占めていた。

3. 有効率

有効率をFig.2に示す。TDM未実施例で有効と判定されたものは、51.6%(16/31)であったのに対し、TDM実施例では75.0%(36/48)であった($p < 0.05$)。また、TDM未実施例では12.9%(4/31)の症例で血中トラフ値が副作用域である $30\mu\text{g/mL}$ 以上にまで達していたのに対し、TDM実施例では2.1%(1/48)であった。

TDM実施例のうちPK/PD理論を用いると、従来の投

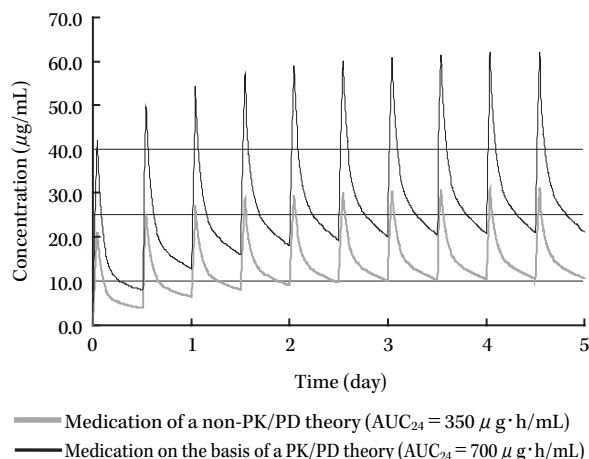


Fig. 3. Serum concentration of vancomycin.

与設計の 35.4% (17/48) の症例で目標とする AUC_{24}/MIC まで達していなかった。投与方法変更を行った患者 17 例のうち、投与量の増量を実施したのは、呼吸器感染症 42.9% (9/21)、創部感染症 44.4% (4/9)、骨髄炎 50.0% (1/2) であった。逆に投与量の減量を行った症例は、血流感染症例の 27.3% (3/11) であった。

4. 血中濃度のみを考慮した投与設計と PK/PD 理論を用いた投与設計の血中濃度推移

VCM 投与設計の変更事例として投与量の増量を実施した呼吸器感染症例について VCM 血中濃度シミュレーションを Fig. 3 に示す。この症例は、年齢 73 歳、男性、肺炎、体重 55 kg、Ccr 56 mL/min、検出された MRSA の MIC は $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ の患者である。PK/PD 理論では検出菌の MIC を考慮することから、呼吸器感染症の場合 AUC_{24}/MIC を 345 以上にする必要があるため投与量を $1,000 \text{ mg} \times 2/\text{day}$ として治療を行った。PK/PD 理論を用いない従来の投与設計の場合には、副作用を考慮して血中濃度をトラフ値 $5 \sim 15 \text{ mg}/\text{mL}$ 、ピーク値 $25 \sim 40 \text{ mg}/\text{mL}$ になるように投薬設計を行うため、投与量は半量の $500 \text{ mg} \times 2/\text{day}$ となる。

5. VCM 治療成功例と不成功例の臨床化学成績

VCM 治療成功例と不成功例の臨床化学データについて Mann-Whitney 検定を行い解析した。Fig. 4 に血清アルブミン値の結果について示す。治療成功例の血清アルブミン値が平均値 $2.7 \text{ g}/\text{dL}$ 、レンジ $1.4 \sim 4.1 \text{ g}/\text{dL}$ であるのに対して、治療不成功例では平均値 $2.2 \text{ g}/\text{dL}$ 、レンジ $1.1 \sim 3.9 \text{ g}/\text{dL}$ であり、有意に低値であることが認められた ($p < 0.01$)。その他の項目については、有意な差は認められなかった。

III. 考 察

わが国の 99% の臨床検査室で使用している抗菌薬感

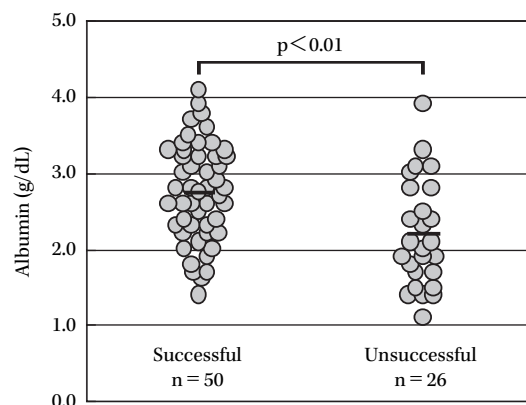


Fig. 4. Albumin in successful and unsuccessful cases of MRSA infection patients treated with VCM therapy.

受性検査成績の判定基準は米国の Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) が提唱しているブレイクポイントに準拠している。しかし、前提となる抗菌薬の用法・用量¹²⁾がわが国のものとはかけ離れていることが問題視されており、解決する方法として PK/PD 理論が近年注目され、そのエビデンスが確立されつつある。

PK/PD 理論とは、薬物動態のうち主に臓器移行性、抗菌薬の分布容積および抗菌薬のクリアランスと薬力学の MIC を考慮して臨床効果を予測するものである。PK/PD 理論を用いた投与設計は、従来からの単に VCM 血中濃度のみを考慮してコントロールする方法に、このような情報を加えてより細かに投与設計を行うもので、より治療目的にあった投与方法、すなわち目的の臓器および目的の菌に対して最適な治療を可能にするものである。

PK/PD 理論には現在、薬物濃度が MIC 以上に維持されている時間の% (Time above MIC)、最高血中濃度/MIC (C_{max}/MIC)、 AUC_{24}/MIC の 3 つのパラメーターがあり、VCM の場合 AUC_{24}/MIC が臨床効果と相関するといわれている。MRSA に対する VCM の AUC_{24}/MIC は、血流感染症の場合 125 以上、肺炎 345 以上⁸⁾、下気道感染症では 400 以上⁹⁾で効果がみられることが報告されている。このことは、呼吸器感染症では、より高い VCM 血中濃度が要求されることになる。当センターのように VCM 投与患者の多くが呼吸器感染症で MRSA の MIC が $2.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ を示す株が多い施設では、これまでの血中濃度のみでの投与設計を行うと十分な VCM 濃度が得られず、良好な治療成績が得られなくなる可能性を示唆するものである。例えば、VCM の従来からの推奨血中濃度域であるピーク値 $25 \sim 40 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、トラフ値 $5 \sim 15 \mu\text{g}/\text{mL}$ の上限に VCM 血中濃度をコントロールした場合でさえ、 AUC_{24} は約 $600 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ で、MIC が $2.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ の MRSA 治療において AUC_{24}/MIC は 300 となり目標濃度 345 には達しない。下気道感染ではもはや従来の治

療域を超えた濃度域まで投与せざるをえない状況となる。

清水らの行った実態調査では、TDMを行ったうえでのVCMの臨床的有効率は64.3%であり、対象患者の多くは肺炎(62.2%)であると報告している¹³⁾。今回のわれわれが行ったPK/PD理論を用いた治療成績では75.0%(36/48)と良好であった。これは、PK/PD理論を用いた成果であり、実際にTDM実施例中、臓器移行性やMICを考慮しないで投与設計した場合、35.4%(17/48)の症例でMRSAに対する至適血中濃度が得られない可能性があった。

VCM治療成功例と不成功例の血清アルブミン値について解析した結果、治療不成功例では血清アルブミン値が治療成功例に比べ有意に低値であることがわかった。血清アルブミン値は、臨床的には全身栄養状態や肝機能障害の検査として利用されるが、手術によるストレスや発熱、重症感染症では蛋白異化亢進により低値となる。また、蛋白崩壊によって平常時と全く異なったアミノ酸代謝動態が惹起され、免疫能に關与する必須アミノ酸であるグルタミン、アルギニンなどの低下と芳香族アミノ酸とアンモニアの上昇が認められる¹⁴⁾。特にグルタミンは免疫応答細胞にとって重要な栄養源であることから、血清アルブミン値が低下した状況下の患者では、免疫能が落ちていることが想像できる。このことは、PK/PD理論による投与設計を行っても、患者自身の免疫能が低下した状態により治療効果に結びつかない場合もありえることが示唆される。単に抗菌薬による治療だけでなく、栄養サポートも同時に行う必要があると思われる。なお、抗菌薬の薬理効果は蛋白と結合していない遊離抗菌薬によるものである。一般に遊離薬物濃度が問題となるのは蛋白結合率が80%を超える場合であり¹⁵⁾、VCMの場合蛋白結合率は約50%と低率であるため、タンパク濃度による影響は考慮しなくとも良い。しかし同系統の抗MRSA薬であるテイコプラニン(TEIC)の場合90%の高率で蛋白と結合するため、血中蛋白濃度の影響を受ける。結合率の高い薬物では、低蛋白血漿時に薬理作用ばかりではなく副作用を配慮する必要がある。

IV. ま と め

VCM使用患者の多くは、高齢で易感染宿主(compromised hosts)である。このような患者にMRSAなどの耐性菌が感染すると、重篤で難治性となることから適切な治療が望まれる。PK/PD理論に基づいた投与設計は、検出された菌のMICや抗菌薬の臓器移行性およびクリアランスなどの体内動態を考慮した投与設計が行えることから、従来の画一的な血中濃度を基準とした投与設計では不十分な症例に対して、より臨床効果の高い投与設計が行える。EBMが普及されつつある今日、TDMは薬物の適正使用に欠かせない存在であり、PK/PD理論を採用し栄養サポート面も考慮することで、より質の

高い医療に貢献できると考える。

さらに、PK/PD理論は有用なTDM手法であり、微生物検査室の新しい取り組みとして有益なものと思われる。患者の背景や病状などを勘案し、シミュレーション結果を基に投与設計を薬剤部と協力して医師へ直接伝達するなど、今後のチーム医療の貢献にも繋がるものと期待される。

謝 辞

稿を終えるにあたり御指導いただきました、当センター薬剤部の加藤裕美子氏に深謝いたします。

文 献

- 1) 篠崎公一：治療域、中毒域および主な副作用。篠崎公一 監修、だれでもできるTDMの実践、テクノミック、東京、2003; 2-5
- 2) 森田邦彦、谷川原祐介：今日のMRSAとその感染症
- 3) MRSA感染症治療に用いられる抗生物質のTDM—そのピークとトラフ値の意義—。化学療法の領域 2001; 17: 241-7
- 3) 薬物血中濃度測定と最適投与計画—PEDA—。樋口駿、松山賢治、宮崎長一郎 編、卓上計算機からコンピュータまで使えるPEDAによるTDMの実際、じほう、東京、2001; 115-97
- 4) Craig W A: State-of-the-art clinical article pharmacokinetics/pharmacodynamics parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clinical Infectious Diseases 1998; 26: 1-10
- 5) 小松 方、相原雅典：PK/PD理論に基づく新しいブレイクポイントの提案(DRG/PPS時代に求められる感受性成績の出し方)。菅野治重、相原雅典 監修、より良い感染症治療をめざして、ライフ・サイエンス、東京、2004; 27-40
- 6) 小松 方、中村 彰宏：Pharmacokinetics/pharmacodynamics parameter 算出プログラムの開発と、MIC値を活用した新しい感染症治療ガイドライン作成の試み。The Japanese Journal of Antibiotics 2003; 56: 697-704
- 7) 点滴静注用塩酸バンコマイシンTDMデータ薬物速度論的解析支援ソフトウェアVCM-TDM on EXCEL Ver.2.01。塩野義製薬株式会社・塩野義製薬株式会社新薬研究所、大阪、2001; 1-1-1-14
- 8) Moise P A, Forrest A, Bhavnani S M, Birmingham M C, Schentag J J: Area under the inhibitory curve and pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*. Am J Health-Syst Pharm 2000; 57 (Suppl 2): S4-9
- 9) Moise P A, Forrest A, Birmingham M C, Schentag J J: Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. Clin Pharmacokin 2004; 43: 925-42
- 10) 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会：日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療ガイドライン、日本呼吸器学会、東京、2005; 38-9
- 11) 奥田敏勝、板野雅子、赤木晋介：当院のMRSA感染患者における薬物血中濃度モニタリングの現状と有用性の評価。倉敷中央病院年報 2003; 65: 151-5

- 12) Gilbert D N, Moellering R C, Sande M A : 日本語版 サンフォード感染症治療ガイド 2002 (第 32 版)。ライフサイエンス出版株式会社, 東京, 2004; 146-7, 240-1
- 13) 清水喜八郎, 相川直樹 : 本邦における抗 MRSA 薬 arbekacin を中心とした使用実態。日化療会誌 2003; 51: 717-30
- 14) 伊東彰博, 東口高志, 飯田俊雄 : 栄養管理と感染症。救急・集中治療 2004; 16: 1063-6
- 15) 丸山 徹, 小田切優樹 : 蛋白結合率の変動する薬物。奥村勝彦 監修, Q&A で学ぶ TDM 活用ガイド, 南山堂, 東京, 2004; 85-8

Evaluation of the usefulness of vancomycin dosage design based on pharmacokinetics/pharmacodynamics theory

Shoichi Sato and Yoshiko Saito

Clinical Laboratory Department, Chiba Cardiovascular Center, 575 Turumai, Ichihara, Chiba, Japan

We analyzed 79 patients administered vancomycin hydrochloride (Vancomycin: VCM) to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from April 2003 through March 2006. In Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) theory, the ratio of the area under the concentration-time curve over 24 hours to the minimum inhibitory concentration (AUC_{24}/MIC) of VCM is related to clinical outcome. According to MIC distributions for VCM against MRSA in this study, MICs in the non-treated group of patients with VCM were $1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$, whereas nearly half of the patients treated group with VCM showed MIC of $2.0 \mu\text{g}/\text{mL}$. Among those treated with VCM, the respiratory tract, a difficult-to-reach site for VCM, accounted for 46.8% of all infection sites. In PK/PD theory, these results indicate that patients may possibly be difficult to treat. In fact, effectiveness was 51.6% (16/31) in non-TDM patients and 75.0% (36/48) in TDM patients. Despite its apparent usefulness, 35.4% (17/48) of TDM patients whose dosage was not adjusted based on PK/PD theory did not achieve sufficient blood levels, suggesting the possibility of poor therapeutic outcome. In TDM of VCM, dosage adjustment based on PK/PD theory thus appears vital to ensure safety and enhanced effectiveness. Serum albumin analyzed between successful and unsuccessful cases in patients treated with VCM therapy was significantly lower in unsuccessful than successful cases ($p < 0.01$). To achieve better therapeutic outcome, both treatment with antimicrobial agents and nutritional support thus appear necessary.