抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 に基づく腎機能別 vancomycin 初期投与設計ノモグラムの臨床評価

竹内　陽亮[1)]・小松原靖二郎[1)]・竹内　祐葵[1)]・高木　明子[1)]・長島　裕樹[1)]

[1)] 吹田徳洲会病院薬剤部*

受付日：2025 年 6 月 27 日　　受理日：2026 年 1 月 22 日

抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022（以下，GL 2022）において，vancomycin（VCM）の治療薬物モニタリング（therapeutic drug monitoring：TDM）は，血中濃度-時間曲線下面積（area under the concentration-time curve：AUC）400～600 μg·h/mL を目標とすることが推奨されている。また，GL 2022 では，体重および腎機能に基づく VCM 初期投与設計ノモグラム（以下，ノモグラム 2022）も併せて提示された。

本研究では，ノモグラム 2022 に改編を加えたノモグラムを作成し，吹田徳洲会病院において当該ノモグラムに従った VCM 投与が実施された 144 例を対象に，初回 TDM 時のパラメータを用い，TDM ソフトウェア PAT により定常状態における AUC を算出した。目標とされる AUC 400～600 μg·h/mL 達成は 91 例（63.2%），非達成は 53 例であった。ロジスティック回帰分析の結果，AUC が 400 μg·h/mL を下回る有意なリスク因子として，「皮膚軟部組織感染症」および「推算クレアチニンクリアランス値（creatinine clearance：Ccr）50～59 mL/min，VCM 0.5 g 12 時間ごと投与」が抽出され，AUC 600 μg·h/mL を上回る有意なリスク因子としては，「Ccr 70～79 mL/min，VCM 1.0 g 12 時間ごと投与」のみが抽出された。AUC 600 μg·h/mL を上回るリスク因子については，ノモグラム 2022 の Ccr 表記を「70」は「70～79」，「80」は「80～89」と解釈することでリスク回避が可能であり，その他の Ccr についても同様の解釈が有用であると考えられた。これらの結果より，特に安全性の観点から，ノモグラム 2022 は幅広い患者背景に対応可能な，汎用性の高い投与設計ツールであることが示唆された。

Key words: vancomycin，therapeutic drug monitoring，area under the concentration-time curve

はじめに

Vancomycin（VCM）はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*：MRSA）をはじめとした耐性グラム陽性球菌の治療薬として広く使用されており，その有効性と副作用の観点から，治療薬物モニタリング（therapeutic drug monitoring：TDM）が必要とされている薬剤である[1)]。日本化学療法学会および日本 TDM 学会より発行された「抗菌薬 TDM ガイドライン 2016」（以下，GL 2016）では，血中濃度-時間曲線下面積（area under the concentration-time curve：AUC）/最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration：MIC）≧400 μg·h/mL が臨床的および細菌学的効果を予測する指標であるとされており，実臨床においてはその代替としてトラフ値を用いることが推奨されてきた[2)]。その後，トラフ値に基づく投与設計と比較して，AUC に基づく投

*大阪府吹田市千里丘西 21 番 1 号

DOI: https://doi.org/10.11250/chemotherapy.2026_0017

Table 1. Nomogram 2022

Ccr (mL/min)	Initial loading dose					Maintenance dose
	80 kg	70 kg	60 kg	50 kg	40 kg	
100	2 g	2 g	1.75 g	—	—	1.25 g/dose, q12h
90	2 g	2 g	1.75 g	1.5 g	—	1.0 g/dose, q12h
80	1.75 g	1.75 g	1.75 g	1.5 g	—	1.0 g/dose, q12h
70	1.75 g	1.75 g	1.75 g	1.5 g	1.25 g	0.75 g/dose, q12h
60	1.75 g	1.75 g	1.75 g	1.5 g	1.25 g	0.75 g/dose, q12h
50	1.75 g	1.75 g	1.75 g	1.5 g	1.25 g	0.5 g/dose, q12h
40	1.75 g	1.5 g	1.5 g	1.5 g	1.25 g	0.5 g/dose, q12h
30	1.75 g	1.5 g	1.5 g	1.5 g	1.25 g	0.75 g/dose, q24h
＜30	Consider alternative antimicrobials due to the increased risk of nephrotoxicity.					

与設計は腎毒性の軽減に寄与する可能性が示された[3]。トラフ値では臨床効果と安全性の双方を担保する目標値の設定が困難であることから，トラフ値は AUC の代替指標にはなり得ないと結論づけられ，GL 2016 が「抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022」（以下，GL 2022）として改訂されるにあたり，実臨床においても AUC を指標とした投与設計が推奨されるようになった[4]。GL 2022 の発行と同時期に，日本化学療法学会のホームページ上で，AUC に基づく VCM 投与設計支援ソフトウェア PAT（Practical AUC-guided TDM for vancomycin, 2025 年 1 月に名称変更し Practical Antimicrobial TDM for vancomycin）が公開され，GL 2022 においてもその使用が推奨された[4]。なお，PAT は 2025 年 1 月，ver. 4.0 への更新により，成人用母集団モデルが改訂されている[5]。また，GL 2022 では，体重および腎機能別の初回負荷量および維持投与量を示したノモグラム（Table 1, 以下，ノモグラム 2022）も併せて公開された[4]。

吹田徳洲会病院（以下，当院）では，VCM の投与設計および TDM 解析を医師の依頼に基づき薬剤部が担っており，これらの業務は一部の薬剤師に限らず，すべての薬剤師が実施可能な体制としている。そのため，TDM に関する専門知識のみならず，誰が実施しても入力ミスなどによる設計エラーが生じないよう，基本的な運用環境の整備も重要である。この点において，ノモグラム 2022 はその簡便性からきわめて有用であると考えられた。GL 2022 では，ノモグラム 2022 の有用性について今後の検討課題とされているが[4]，これを用いた初期投与設計の臨床的評価に関する報告はこれまでにない。一方，ノモグラム 2022 を実臨床にそのまま用いた場合，使用者によって投与設計が異なる可能性が考えられた。そこで本研究では，ノモグラム 2022 を基に改編を加えた Modified–ノモグラム 2022（Table 2，以下，M–ノモグラム 2022）を作成し，これに従った VCM 投与が実施された患者を対象に，最新の日本人母集団モデルを搭載した PAT ver. 4.0 を用いて定常状態の AUC を算出し，目標とされる AUC 400～600 μg·h/mL の達成に影響を及ぼす因子の探索とともに，ノモグラム 2022 の解釈および有用性について検討することを目的とした。

Table 2. Modified Nomogram 2022

Ccr (mL/min)	Maintenance dose
100-109	1.25 g/dose, q12h
90-99	1.25 g/dose, q12h
90-99	1.0 g/dose, q12h
80-89	1.0 g/dose, q12h
70-79	1.0 g/dose, q12h
70-79	0.75 g/dose, q12h
60-69	0.75 g/dose, q12h
50-59	0.75 g/dose, q12h
50-59	0.5 g/dose, q12h
40-49	0.5 g/dose, q12h
30-39	0.5 g/dose, q12h
30-39	0.75 g/dose, q24h

I. 材料と方法

1. 研究対象者

当院で 2022 年 1 月 1 日から 2024 年 12 月 31 日までに VCM の血中濃度採血と TDM が実施された患者のうち，M–ノモグラム 2022 に従った VCM 初期投与が行われた患者を対象に，研究対象者の VCM 開始時から初回 TDM までを観察対象とした。

ノモグラム 2022（Table 1）におけるクレアチニンクリアランス（creatinine clearance：Ccr）は「40」「50」「60」のように 10 mL/min ごとに表記されて

おり，実臨床で使用する際には，使用者によって投与量の解釈が異なる可能性がある。例えば，Ccr 55 mL/min の場合，維持投与量は 1 回量として 0.5 g もしくは 0.75 g のいずれかに解釈され得る。本研究では，初回負荷量についてはノモグラム 2022 の推奨に従い，維持投与量については，ノモグラム 2022 に改編を加え Ccr と維持投与量の関係を明確に示した M-ノモグラム 2022（Table 2）における 12 パターンの分類のいずれかに該当する VCM 投与が行われた患者を研究対象とした。すなわち，一部の Ccr においては 2 通りの維持投与量が存在するが，それらを比較することでノモグラム 2022 の臨床使用に即して統一した解釈が与えられるかを検討することとした。

2．除外基準

体重 30 kg 以下もしくは 90 kg 以上の患者および Ccr 30 mL/min 未満もしくは 110 mL/min 以上の患者は，ノモグラム 2022 の適応範囲外と判断し，抽出対象から除外した。18 歳未満の患者については，GL 2022 において成人とは別に投与量が規定されているため除外した[4]。持続的血液濾過透析など腎代替療法を施行されていた患者は，腎機能が修飾されていることから除外した。加えて，初回 TDM が VCM 投与開始 8 日目以降に実施された患者については，治療経過中に腎機能や分布容積など，複数の薬物動態関連パラメータが変動している可能性があり，ノモグラム 2022 の妥当性を客観的に評価するうえでのバイアスとなり得ると判断し除外した。また，VCM 開始後の腎機能変動により TDM 時の Ccr に照らすと M-ノモグラム 2022 の維持投与量から逸脱していた症例も除外した。

3．調査項目

診療録（電子カルテ）を用いて，性別，年齢，体重，body mass index（BMI），血清アルブミン値（albumin：Alb），ヘモグロビン値（hemoglobin：Hb），血清クレアチニン値（serum creatinine：Scr），推算 Ccr，VCM 初期投与量（初回負荷量および維持投与量），初回 TDM までの VCM 投与回数，VCM 開始から TDM 時点までの Ccr 変動値，Scr 0.6 mg/dL 補正の有無，VCM 投与開始前 30 日以内の手術の有無，集中治療室（intensive care unit：ICU）/高度治療室（high care unit：HCU）入室の有無，ドレナージの有無，昇圧薬・tazobactam/piperacillin・アミノグリコシド系抗菌薬・利尿薬・非ステロイド性抗炎症薬併用の有無，感染症名，検出された VCM 感受性細菌名について後方視的に調査を行った。

4．TDM 解析

AUC の算出にあたっては，日本化学療法学会ホームページにて公開されている PAT ver. 4.0 を用いた。ベイズ推定により算出された定常状態での AUC が 400～600 μg·h/mL の範囲内であった症例を「至適 AUC 群」，400 μg·h/mL 未満を「未達群」，600 μg·h/mL を超えた症例を「超過群」と分類した。なお，ノモグラム 2022 は，VCM 開始 2 日目の AUC（以下，$AUC_{24\text{-}48\,h}$）500 μg·h/mL，定常状態の AUC 600 μg·h/mL 以下を目標として作成されている[4]。すべての症例において VCM 血中濃度の採血はトラフ値のみの 1 ポイント採血であり，ピーク値の採血は実施されていない。MIC は GL 2022 の推奨に従い，すべての症例において 1 μg/mL と仮定した[4]。Scr 0.6 mg/dL 未満の症例について，GL 2022 では一律に 0.6 mg/dL へ補正することは推奨されていない[4]。しかし，先行研究では一律に補正を加えている報告が多く存在し[6,7]，また，補正すべきか否かを患者個別で判断するにあたり絶対的な定義はない。これらを考慮し，本研究では Scr 0.6 mg/dL 未満の症例において全例補正を行った。また，PAT を用いた TDM 解析では，必須項目に加え Alb も入力し AUC を算出した。

5．統計解析

至適 AUC 群との比較において，未達群と超過群は臨床的意義が異なるため，それぞれ独立して統計解析を実施した。調査項目の関連性について，2 値変数では Fisher の正確確率検定，連続変数では Mann-Whitney の U 検定を用いて単変量解析を行った。さらに至適 AUC 達成に関連する因子の分析のため，多変量解析として，臨床的妥当性および先行研究を考慮した変数（「性別」，「年齢」，「BMI 18.5～25」，「Alb」，「Hb 9 g/dL 以 上」）に[8～12]，単変量解析で有意であった変数（未達群との比較では「皮膚軟部組織感染症（Skin and Soft Tissue Infection：SSTI）」および「Ccr 50～59 mL/min，VCM 0.5 g 12 時間ごと投与」，超過群との比較では「Ccr 70～79 mL/min，VCM 1.0 g 12 時間ごと投与」）を加え，目的変数を至適 AUC 達成としてロジスティック回帰分析を行った。ロジスティック回帰分

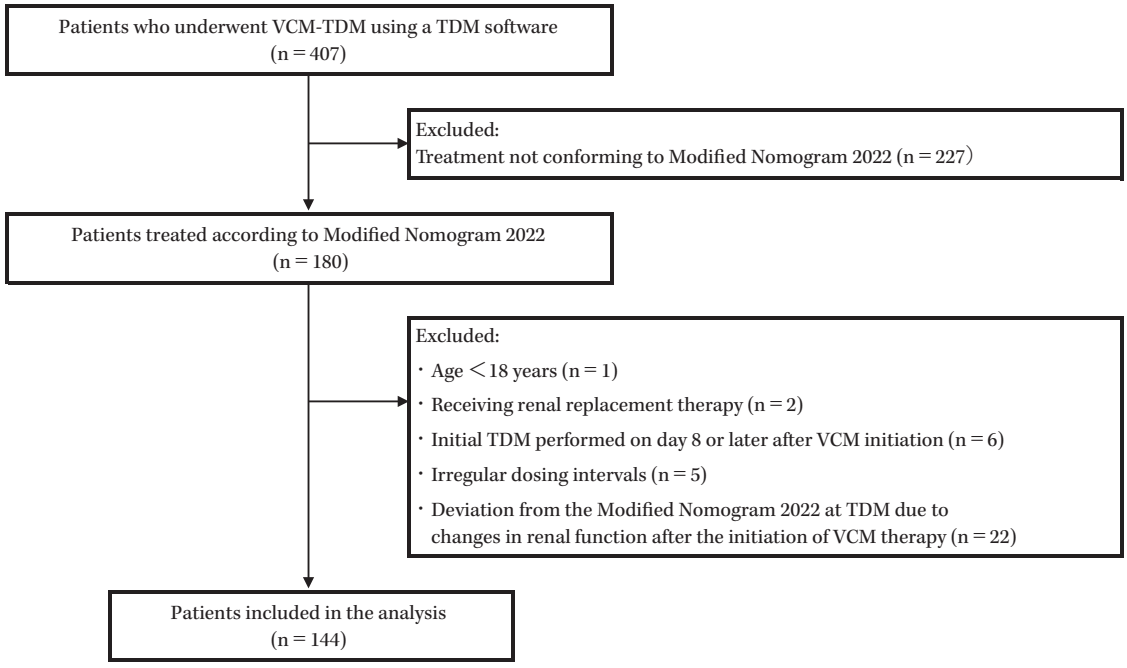


Fig. 1. Flow diagram of patient selection process
VCM: vancomycin; TDM: therapeutic drug monitoring
Patients monitored for VCM concentrations using a TDM software were included in this study.
After selecting only those who received VCM dosing based on Modified Nomogram 2022, exclusion criteria were applied.
A total of 144 patients were ultimately included in the analysis.

析は，小標本および完全分離の可能性に配慮し，Firth 補正を加えて実施した。本研究は探索的性格を有するため，多重性の補正は行っていない。

統計解析には EZR ver. 1.68 を使用し，p＜0.05 を統計学的有意水準とした。EZR は R および R コマンダーの機能を拡張した統計解析ソフトウェアであり，自治医科大学附属さいたま医療センターのホームページで無料配布されている[13]。

6. 倫理的配慮

本研究は，徳洲会グループ共同倫理審査委員会の承認（承認番号：TGE02724-071）を得て実施した。

II. 結果

1. 目標 AUC 達成率と患者背景

144 例が研究対象となり（Fig. 1），目標 AUC 400～600 μg·h/mL 達成（至適 AUC 群）が 91 例，非達成が 53 例，目標 AUC の達成率は 63.2% であった（Table 3）。

単変量解析の結果，至適 AUC 群と AUC 400 μg·h/mL 未満（未達群）との比較で有意差が認められた因子は，「Alb」（p=0.006），「Hb」（p=0.001），「推算 AUC」（p＜0.001），「皮膚軟部組織感染症」（p=0.001），「MRSA」（p=0.033），「緑色連鎖球菌」（p=0.002），「Ccr 50～59 mL/min，VCM 0.5 g 12 時間ごと投与」（p=0.007）であった（Table 3）。

至適 AUC 群と AUC 600 μg·h/mL を超えた群（超過群）との比較では，「推算 AUC」（p＜0.001），「MRSA」（p=0.032），および「Ccr 70～79 mL/min，VCM 1.0 g 12 時間ごと投与」（p=0.013）で有意差が認められた（Table 3）。

2. 目標 AUC 達成に関連する因子

至適 AUC 群と未達群との比較では，「皮膚軟部組織感染症」（オッズ比 0.02，p＜0.001），および「Ccr 50～59 mL/min，VCM 0.5 g 12 時間ごと投与」（オッズ比 0.13，p＜0.001）が有意なリスク因子として抽出された（Table 4）。

至適 AUC 群と超過群との比較では，「Ccr 70～79 mL/min，VCM 1.0 g 12 時間ごと投与」（オッズ比 0.04，p=0.013）が有意なリスク因子として抽出された（Table 5）。また，「Hb 9 g/dL 以上」（オッズ比 2.56，p=0.049）でも有意差が認められたが，95% 信頼区間は 1.00～6.61 であり，境界的有意であった（Table 5）。

Table 3. Comparison of patient background variables between the optimal and non-optimal (low and high) AUC groups

	Optimal AUC group (n = 91)	Low AUC group (n = 24)	High AUC group (n = 29)	p value (vs low AUC)	p value (vs high AUC)
Sex (Male/Female)	49/42	17/7	19/10	0.167[a)]	0.291[a)]
Age (years) **	84.00 [77.50-88.50]	85.00 [80.00-87.25]	84.00 [82.00-88.00]	0.809[b)]	0.574[b)]
BW (kg) **	45.50 [41.40-52.65]	52.00 [43.67-58.08]	47.20 [41.70-52.40]	0.079[b)]	0.550[b)]
BMI**	18.70 [16.70-20.65]	19.90 [16.85-21.22]	19.20 [16.20-22.50]	0.262[b)]	0.832[b)]
Albumin (g/dL) **	2.30 [2.00-2.70]	2.75 [2.28-3.12]	2.20 [1.80-2.50]	0.006[b)]	0.155[b)]
Hemoglobin (g/dL) **	9.90 [9.10-10.95]	11.60 [10.28-12.60]	9.30 [8.40-11.30]	0.001[b)]	0.464[b)]
Scr at VCM initiation (mg/dL) **	0.60 [0.48-0.78]	0.72 [0.54-0.95]	0.63 [0.50-0.80]	0.075[b)]	0.540[b)]
Ccr at VCM initiation (mL/min) **	48.90 [42.55-59.05]	49.60 [44.15-53.20]	47.50 [39.50-63.80]	0.964[b)]	0.802[b)]
Ccr at the initial TDM (mL/min) **	49.20 [42.60-60.55]	53.60 [48.15-57.67]	43.40 [40.10-63.80]	0.262[b)]	0.520[b)]
Estimated AUC (μg·h/mL) **	504.15 [461.99-541.40]	345.82 [322.56-380.26]	638.88 [623.95-747.28]	＜0.001[b)]	＜0.001[b)]
Number of VCM doses **	4.00 [3.00-5.00]	5.00 [3.00-6.00]	5.00 [3.00-6.00]	0.702[b)]	0.259[b)]
Ccr variability (mL/min) ** †	1.60 [0.00-4.55]	2.35 [0.60-6.32]	3.00 [0.70-5.80]	0.260[b)]	0.137[b)]
Scr corrected at 0.6 mg/dL*	52 (57.1)	11 (45.8)	15 (51.7)	0.362[a)]	0.670[a)]
Surgery within 30 days*	18 (19.8)	1 (4.2)	6 (20.7)	0.118[a)]	1.000[a)]
ICU/HCU admission*	20 (22.0)	7 (29.2)	6 (20.7)	0.588[a)]	1.000[a)]
Drainage*	12 (13.2)	1 (4.2)	1 (3.4)	0.296[a)]	0.185[a)]
Concomitant medications					
Vasopressors*	4 (4.4)	0 (0.0)	2 (6.9)	0.578[a)]	0.631[a)]
TAZ/PIPC*	6 (6.6)	4 (16.7)	0 (0.0)	0.213[a)]	0.334[a)]
Aminoglycosides*	4 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.578[a)]	0.571[a)]
Diuretics*	22 (24.2)	4 (16.7)	9 (31.0)	0.586[a)]	0.473[a)]
NSAIDs*	8 (8.8)	2 (8.3)	0 (0.0)	1.000[a)]	0.196[a)]
Infection type					
Bacteremia*	42 (46.2)	8 (33.3)	9 (31.0)	0.355[a)]	0.197[a)]
Catheter-related bloodstream infection*	15 (16.5)	2 (8.3)	3 (10.3)	0.519[a)]	0.557[a)]
Infective endocarditis*	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000[a)]	1.000[a)]
Pneumonia*	24 (26.4)	8 (33.3)	10 (34.5)	0.609[a)]	0.479[a)]
Urinary tract infection*	6 (6.6)	1 (4.2)	2 (6.9)	1.000[a)]	1.000[a)]
Skin and soft tissue infection*	1 (1.1)	5 (20.8)	2 (6.9)	0.001[a)]	0.145[a)]
Cholangitis/Cholecystitis*	1 (1.1)	1 (4.2)	0 (0.0)	0.375[a)]	1.000[a)]
Abscess-forming infection*	6 (6.6)	1 (4.2)	0 (0.0)	1.000[a)]	0.334[a)]
Osteomyelitis*	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000[a)]	1.000[a)]
Septic arthritis*	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0.209[a)]	NA
Infected thoracic aortic aneurysm*	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000[a)]	1.000[a)]
Prosthetic device-related infection*	4 (4.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	1.000[a)]	0.571[a)]
Surgical site infection*	7 (7.7)	1 (4.2)	0 (0.0)	1.000[a)]	0.193[a)]
Unknown focus*	11 (12.1)	2 (8.3)	6 (20.7)	1.000[a)]	0.357[a)]
Isolated organisms					
MRSA*	37 (40.7)	4 (16.7)	19 (65.5)	0.033[a)]	0.032[a)]
MSSA*	5 (5.5)	2 (8.3)	0 (0.0)	0.635[a)]	0.334[a)]
Coagulase-negative staphylococci*	19 (20.9)	5 (20.8)	4 (13.8)	1.000[a)]	0.589[a)]
Enterococcus spp. *	10 (11.0)	4 (16.7)	2 (6.9)	0.486[a)]	0.728[a)]
β-hemolytic streptococci*	2 (2.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0.508[a)]	1.000[a)]
Viridans group streptococci*	0 (0.0)	4 (16.7)	0 (0.0)	0.002[a)]	NA
Bacillus spp. *	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (3.4)	0.209[a)]	0.242[a)]
Corynebacterium spp. *	5 (5.5)	1 (4.2)	0 (0.0)	1.000[a)]	0.334[a)]
Others*	14 (15.4)	4 (16.7)	4 (13.8)	1.000[a)]	1.000[a)]
Renal function, classified by maintenance VCM dose, n (%)					
Ccr 100-109 mL/min, VCM 1.25 g q12h*	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0.209[a)]	NA
Ccr 90-99 mL/min, VCM 1.25 g q12h*	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA
Ccr 90-99 mL/min, VCM 1.0 g q12h*	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0.209[a)]	NA
Ccr 80-89 mL/min, VCM 1.0 g q12h*	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (6.9)	1.000[a)]	0.145[a)]
Ccr 70-79 mL/min, VCM 1.0 g q12h*	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	NA	0.013[a)]
Ccr 70-79 mL/min, VCM 0.75 g q12h*	9 (9.9)	0 (0.0)	1 (3.4)	0.200[a)]	0.448[a)]
Ccr 60-69 mL/min, VCM 0.75 g q12h*	12 (13.2)	0 (0.0)	3 (10.3)	0.069[a)]	1.000[a)]
Ccr 50-59 mL/min, VCM 0.75 g q12h*	8 (8.8)	1 (4.2)	2 (6.9)	0.682[a)]	1.000[a)]
Ccr 50-59 mL/min, VCM 0.5 g q12h*	11 (12.1)	9 (37.5)	2 (6.9)	0.007[a)]	0.732[a)]
Ccr 40-49 mL/min, VCM 0.5 g q12h*	34 (37.4)	10 (41.7)	8 (27.6)	0.814[a)]	0.379[a)]
Ccr 30-39 mL/min, VCM 0.5 g q12h*	9 (9.9)	1 (4.2)	6 (20.7)	0.685[a)]	0.193[a)]
Ccr 30-39 mL/min, VCM 0.75 g q24h*	7 (7.7)	1 (4.2)	2 (6.9)	1.000[a)]	1.000[a)]

VCM: vancomycin; TDM: therapeutic drug monitoring; Scr: serum creatinine; Ccr: creatinine clearance; BMI: body mass index; AUC: area under the concentration-time curve; ICU: intensive care unit; HCU: high care unit; TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs; Alb: albumin; Hb: hemoglobin; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

* : n (%), ** : median [IQR], † : absolute value

a) Fisher's exact test, b) Mann-Whitney's U test.

Table 4. Comparison between the optimal and low AUC groups (AUC＜400) by Firth's logistic regression

	odds ratio (95% CI)	p value
Sex (Male)	0.36 (0.09-1.17)	0.091
Age	1.00 (0.94-1.05)	0.983
18.5 ≤ BMI＜25	1.28 (0.39-4.41)	0.687
Alb	0.40 (0.14-1.01)	0.052
Hb ≥9 g/dL	0.41 (0.04-2.08)	0.305
Skin and soft tissue infection	0.02 (0.00-0.15)	＜0.001
Ccr 50-59 mL/min, VCM 0.5 g q12h	0.13 (0.04-0.43)	＜0.001

BMI: body mass index; Alb: albumin; Hb: hemoglobin; Ccr: creatinine clearance

Table 5. Comparison between the optimal and high AUC groups (AUC＞600) by Firth's logistic regression

	odds ratio (95% CI)	p value
Sex (Male)	0.68 (0.26-1.72)	0.424
Age	0.98 (0.92-1.03)	0.514
18.5 ≤ BMI＜25	0.97 (0.38-2.52)	0.957
Alb	1.34 (0.53-3.41)	0.533
Hb ≥9 g/dL	2.56 (1.00-6.61)	0.049
Ccr 70-79 mL/min, VCM 1.0 g q12h	0.04 (0.00-0.54)	0.013

BMI: body mass index; Alb: albumin; Hb: hemoglobin; Ccr: creatinine clearance

III. 考察

本研究では，「抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022」（GL 2022）の体重および腎機能別 VCM 初期投与設計ノモグラム（ノモグラム 2022）を基に作成した Modified–ノモグラム 2022（M–ノモグラム 2022）を実臨床で使用し，目標 AUC 400～600 μg·h/mL の達成に影響を及ぼし得る因子を検討するとともに，ノモグラム 2022 の解釈および有用性について評価した。ノモグラム 2022 は，$AUC_{24\text{-}48\,h}$ 500 μg·h/mL，定常状態の AUC 600 μg·h/mL 以下を目標として作成されたものである[4]。実臨床では VCM 初回負荷と 2 回目投与の間隔が必ずしも 12 時間または 24 時間とならないことが多く，$AUC_{24\text{-}48\,h}$ はこの影響を受ける。$AUC_{24\text{-}48\,h}$ を用いてノモグラム 2022 を評価するためには，初回負荷量，初回負荷と 2 回目の投与間隔をも加味した症例の分類が必要となり，本症例数での検討は困難と考えられた。そこで本研究では，これらの影響を受けない定常状態での AUC を指標とし，目標値を 400～600 μg·h/mL としてノモグラム 2022 の Ccr と VCM 維持投与量の関係を評価した。

本研究対象 144 例における目標 AUC 達成率は 63.2%（91 例）であった。ノモグラム 2022 の臨床的評価に関する報告は本研究の他にないが，GL 2022 の前身である GL 2016 で公開されたノモグラムを臨床評価した先行研究では，当初の評価指標であった VCM トラフ値 10～20 μg/mL の達成率は 23.9～41.9% と報告されている[14～16]。これらと比較すると，ノモグラム 2022 において VCM 初期投与設計ツールとしての有用性が向上したことは明らかである。一方で，本研究対象のうち 53 例（36.8%）は目標 AUC を逸脱していた。VCM の薬物動態には，性別，体格，腎機能などの患者パラメータに加え，感染症の種類や病態，併用薬，外科的介入なども影響することが知られており[4,17]，本研究ではこれらの因子が目標 AUC 達成に及ぼす影響について検討を行った。

至適 AUC 群（AUC 400～600 μg·h/mL）と未達群（AUC＜400 μg·h/mL）の比較において，「皮膚軟部組織感染症」が目標 AUC を達成できない有意なリスク因子として抽出された（Table 4）。SSTI と VCM との関係については，治療成功に寄与する目標 AUC の設定や，VCM の組織移行性に関する検討の報告が存在する[18,19]。しかし，SSTI が VCM 血中濃度そのものに影響を及ぼすことを明確に示した先行研究はない。本研究では感染症の種類による投与設計の差異は存在しないにもかかわらず，SSTI においては他の感染症と比較して VCM の AUC が低下する傾向が認められ，この結果は，SSTI に特有の薬物動態的要因が関与している可能性を示唆する。1 つの仮説として，SSTI 患者では病変部の炎症により末梢血管透過性が亢進するため[20]，水溶性薬剤である VCM は分布容積が増加しやすい可能性が考えられる。また，本研究における SSTI 症例の多くは重度の下肢壊死性病変・切断後症例であった。こうした症例では末梢循環動態の変化に加え，体重に基づいて算出される Ccr が正しく腎機能を反映できない可能性も考えられる。

M–ノモグラム 2022 による投与設計において，至適 AUC 群と未達群を比較した結果，「Ccr 50～59 mL/min，VCM 0.5 g 12 時間ごと投与」が目標 AUC を逸脱するリスク因子として抽出された（Table 4）。M–ノモグラム 2022 では，Ccr 50～59 mL/min の

患者群において VCM 0.5 g 12 時間ごと投与および 0.75 g 12 時間ごと投与の 2 通りの投与設計を示している（Table 2）。これら 2 群を比較したところ，目標 AUC 達成率に有意差は認められなかった（p=0.278）。したがって，「Ccr 50～59 mL/min，VCM 0.5 g 12 時間ごと投与」は目標 AUC を下回る有意なリスク因子であるものの，Ccr 50～59 mL/min の患者において 0.75 g 12 時間ごと投与を推奨する根拠とはならない。Oda らは，GL 2022 発行以降の報告において，PAT を通じて日本全国から収集されたリアルワールドデータを基に作成された新たなノモグラムを公開しており，そのノモグラムでは Ccr 50～59 mL/min における VCM 維持投与量として 1.0 g/日が推奨されている[5]。VCM は，投与開始早期の薬物動態と臨床結果との関連性が報告されており，VCM 投与初日または 2 日目から AUC ≧400 μg·h/mL を目指すことが推奨されているため[4]，投与開始時の過少投与は回避すべきである。そこで，Ccr 50～59 mL/min の患者に VCM を使用する際は，維持投与量を 0.5 g 12 時間ごととし，初回 TDM を投与開始 2 日目など早期に実施することで，より安全かつ効果的な VCM 投与が可能になると考えられる。次に，至適 AUC 群と超過群（AUC ＞600 μg·h/mL）との比較では，「Ccr 70～79 mL/min，VCM 1.0 g 12 時間ごと投与」が目標 AUC を上回る有意なリスク因子として抽出された（Table 5）。M-ノモグラム 2022 において，Ccr 70～79 mL/min の患者群は維持投与量により 2 群に分かれており（Table 2），1.0 g 12 時間ごと投与の 3 例はすべて目標 AUC を超過していた一方，0.75 g 12 時間ごと投与では 10 例中 9 例が目標 AUC 達成，1 例が超過であった（Table 3）。両者の比較において有意差が認められ（p=0.014），0.75 g 12 時間ごと投与がより適当である可能性が示唆された。Oda らが報告した新たなノモグラムにおいても，Ccr 70～79 mL/min における推奨投与量は 0.75 g 12 時間ごと投与であり[5]，既報に合致する結果となった。腎機能別の投与量について，M-ノモグラム 2022 では，Ccr 30～39 mL/min，90～99 mL/min においても 2 通りの維持投与量が存在する（Table 2）。Ccr 90～99 mL/min については，症例が 1 例のみであり，比較できなかった。Ccr 30～39 mL/min では，有意差はないものの，0.75 g 24 時間ごと投与で目標 AUC 達成率が高く，かつ AUC＞600 μg·h/mL となる割合が低かった（Table 3）。以上，M-ノモグラム 2022 を用いた解析結果から，実臨床においてノモグラム 2022 を使用する際には，各 Ccr の表記について「50」を「50～59」，「60」を「60～69」のように解釈し投与設計を行うことが望ましい可能性が示唆された。なお，この解釈に基づいた場合，本研究における目標 AUC 達成率は 64.9%（114 例中 74 例）であった（Table 3）。

性別について，Ducharme らは，女性で VCM の分布容積が大きくその予測がしやすいなど，薬物動態に性差が影響する可能性を示唆している[8]。アルブミンについては，低 Alb 群でトラフ値および AUC が上昇したとする先行研究が存在する一方で，低 Alb 群では VCM 血中濃度が低下するという報告や，Alb と VCM 血中濃度には影響がなかったとする報告もある[9～11]。ヘモグロビンについては，Hb 9 g/dL 以上で Ccr と VCM クリアランスは相関し，9 g/dL 未満では相関が認められないとの報告があるものの[12]，血中濃度や AUC との直接的な相関を示唆する先行研究は存在しない。これらを考慮し，本研究では「性別」，「Alb」および「Hb 9 g/dL 以上」をロジスティック回帰分析の説明変数に設定した。「性別」および「Alb」では，未達群，超過群いずれとの比較においても有意差は認められなかった（Tables 4，5）。「Hb 9 g/dL 以上」では超過群との比較においてのみ目標 AUC を達成しやすい傾向が認められたが，境界的有意と判断すべき結果であり（オッズ比 2.56，95% 信頼区間 1.00～6.61，p=0.049，Table 5），目標 AUC 達成に関連する因子であるとはいい切れない。利尿薬は，急性腎障害のリスクとなり VCM 血中濃度にも影響を与える重要な因子であることが報告されているが[4,11]，本研究では目標 AUC 達成において利尿薬併用との相関はみられなかった（Table 3）。これは，本研究では腎機能変動の大きい症例の多くが除外されていることに起因すると考えられる。すなわち，本研究においては，利尿薬をはじめ腎機能に影響を及ぼす薬剤について十分に検討することは困難である。実際に，本研究における利尿薬併用群と非併用群を比較すると，VCM 開始から TDM 時点までの Ccr 変動値に有意差は認められなかった（利尿薬併用群 2.10［0.30～6.13］，非併用群 2.00［0.00～5.10］，p=0.576）。30 日以内の

手術，ICU/HCU 入室，ドレナージ，昇圧薬併用など，VCM の分布・代謝・排泄過程への影響を懸念した項目や，腎機能の正確性に影響する可能性を考慮し調査項目に組み入れた Scr 0.6 mg/dL 補正については，いずれも目標 AUC 達成における有意差を認めなかった（Table 3）。

本研究の限界について述べる。本研究で用いたノモグラム 2022 および M–ノモグラム 2022 は，Ccr に基づき維持投与量を決定する設計となっているが，対象とした 144 例の Ccr の分布はノモグラム全体に対して均等ではなく，おおむね Ccr 40～60 mL/min の範囲に症例が集中しており，それ以外の腎機能を有する症例は限られていた。また，腎機能において，Scr 0.6 mg/dL 未満の症例で一律 0.6 mg/dL へ補正している点は，腎機能評価における限界と考える。さらに，すべての症例において VCM の血中濃度測定は，トラフ値のみの 1 ポイント採血で実施されている。1 ポイント採血では，2 ポイント採血と比較し算出される AUC の精度が低下することが報告されており[21]，本研究においても 2 ポイント採血のほうが望ましかったことは否定できない。併用薬については，いずれの薬剤においても有意差は認められなかったものの，併用症例数が少なく，十分な統計学的検討を行うには症例数が不十分であった可能性がある。腎機能に影響を及ぼす薬剤については，研究対象から腎機能変動の大きい症例の多くが除外されているため，十分な検討ができていない。

おわりに

本研究により，抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 で公開されたバンコマイシン初期投与設計ノモグラムが，実臨床において一定の有用性を示すことが明らかとなった。目標 AUC の達成に有意な影響を及ぼす因子として，AUC＜400 μg·h/mL との比較では「皮膚軟部組織感染症」および「Ccr 50～59 mL/min，VCM 0.5 g 12 時間ごと投与」が，AUC＞600 μg·h/mL との比較では「Ccr 70～79 mL/min，VCM 1.0 g 12 時間ごと投与」のみが抽出された。AUC＞600 μg·h/mL となるリスクを有意に増加させた因子については，ノモグラム 2022 の Ccr を読み替えることによりリスク回避が可能である。本研究では，ノモグラム 2022 に改編を加えた M–ノモグラム 2022 を用いて評価を行うことで，ノモグラム 2022 の実臨床における具体的な使用方法を提案することができた。ノモグラムのように簡便さを特長とし，広く利用され得るツールにおいて，一定の根拠に基づく共通認識を組み込むことは，実臨床における適切な投与設計に資する点で，きわめて有用である。さらにこれらの結果は，特に安全性の観点から，ノモグラム 2022 が幅広い患者背景に対応可能な，汎用性の高い投与設計ツールであることを示唆している。今後は，SSTI など一部の例外的な病態に対する補正や注意点を明確化しつつ，ノモグラム 2022 を用いた VCM 投与設計の臨床現場での定着が進むこと，さらには実臨床に基づく大規模なデータの蓄積が期待される。

謝　辞

本研究を進めるにあたり，日々多忙な中でも変わらぬ支えと理解を示してくれた家族に，心より感謝します。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

1) Ye Z K, Tang H L, Zhai S D: Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2013; 8: e77169
2) 日本化学療法学会/日本 TDM 学会 抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会，編：抗菌薬 TDM ガイドライン 2016。日化療会誌 2016; 64: 387-477
3) Tsutsuura M, Moriyama H, Kojima N, Mizukami Y, Tashiro S, Osa S, et al: The monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analyses of area under the concentration-time curve-guided dosing and trough-guided dosing. BMC Infect Dis 2021; 21: 153
4) 日本化学療法学会/日本 TDM 学会 抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会/TDM ガイドライン策定委員会抗菌薬小委員会，編：抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022（Executive summary）。日化療会誌 2022; 70: 1-72
5) Oda K, Matsumoto K, Shoji K, Shigemi A, Kawamura H, Takahashi Y, et al: Validation and development of population pharmacokinetic model of vancomycin using a real-world database from a nationwide free web application. J Infect Chemother 2024; 30: 1244-51
6) Mizuno S, Noda T, Mogushi K, Hase T, Iida Y, Takeuchi K, et al: Prediction of vancomycin-associated nephrotoxicity based on the area under the concentration-time curve of vancomycin: a machine learning analysis. Biol Pharm Bull 2024; 47: 1946-52

7） Takigawa M, Tanaka H, Kinoshita M, Ishii T, Masuda M: Retrospective study of factors affecting the accuracy of predicting vancomycin concentrations in patients aged 75 years and above. Medicina 2024; 60: 1273
8） Ducharme M P, Slaughter R L, Edwards D J: Vancomycin pharmacokinetics in a patient population: effect of age, gender, and body weight. Ther Drug Monit 1994; 16: 513-8
9） Kovacevic T, Miljkovic B, Mikov M, Stojisavljevic Satara S, Dragic S, Momcicevic D, et al: The effect of hypoalbuminemia on the therapeutic concentration and dosage of vancomycin in critically ill septic patients in low-resource countries. Dose Response 2019; 17: 1559325819850419
10） Alzahrani A M, Hakami A Y, AlAzmi A, Karim S, Ali A S, Burzangi A S, et al: Augmented renal clearance and hypoalbuminemia-induced low vancomycin trough concentrations in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. Cureus 2022; 14: e29568
11） 藤井哲英，北川誠子，萱　智史，隅田英幸，土井佳恵，勝村登美子，他：バンコマイシン塩酸塩の血中濃度トラフ値が高値となるリスク要因。日化療会誌 2017; 67: 51-6
12） Chuma M, Makishima M, Imai T, Tochikura N, Suzuki S, Kuwana T, et al: Relationship between hemoglobin levels and vancomycin clearance in patients with sepsis. Eur J Clin Pharmacol 2019; 75: 929-37
13） Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplant 2013; 48: 452-8
14） 中村安孝，原林六華，櫻井紀宏，矢野　翼，山田康一，永山勝也，他：抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版の発刊によるバンコマイシンの使用動向の変化とその効果に関する検討。医療薬学 2019; 45: 576-83
15） 鈴木絢子，田中広紀，並木美加子，池田裕一，向後麻里，佐々木忠徳：バンコマイシン塩酸塩の初期投与設計に対する血中濃度の評価。環境感染誌 2017; 32: 250-7
16） 粟屋真理子，田中広紀，鈴木絢子，市川　剛，楠裕美子，内田　展，他：腎機能障害患者におけるバンコマイシン初期負荷投与の検討。日病薬誌 2019; 55: 197-202
17） Alqahtani S A, Alsultan A S, Alqattan H M, Eldemerdash A, Albacker T B: Population Pharmacokinetic Model for Vancomycin Used in Open Heart Surgery: Model-Based Evaluation of Standard Dosing Regimens. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62: e00088-18
18） Alosaimy S, Murray K P, Zasowski E J, Morrisette T, Lagnf A M, Lodise T P, et al: Vancomycin area under the curve to predict timely clinical response in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* complicated skin and soft tissue infections. Clin Infect Dis 2021; 73: e4560-7
19） Hamada Y, Kuti J L, Nicolau D P: Vancomycin serum concentrations do not adequately predict tissue exposure in diabetic patients with mild to moderate limb infections. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 2064-7
20） Stevens D L, Bisno A L, Chambers H F, Dellinger E P, Goldstein E J C, Gorbach S L, et al: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2014; 59: e10-52
21） Oda K, Hashiguchi Y, Kimura T, Tsuji Y, Shoji K, Takahashi Y, et al: Performance of area under the concentration-time curve estimations of vancomycin with limited sampling by a newly developed web application. Pharm Res 2021; 38: 637-46

Clinical evaluation of a nomogram for initial vancomycin dosing recommended in the 2022 Clinical Practice Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Antimicrobials

Yosuke Takeuchi[1)], Seijiro Komatsubara[1)], Yuki Takeuchi[1)], Akiko Takagi[1)] and Hiroki Nagashima[1)]

[1)] Department of Pharmacy, Suita Tokushukai Hospital, 21–1 Senrioka-Nishi, Suita, Osaka, Japan

The 2022 Clinical Practice Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Antimicrobials (GL 2022) recommend targeting a vancomycin (VCM) area under the concentration-time curve (AUC) of 400-600 μg·h/mL. The GL 2022 also provides a nomogram (Nomogram 2022) for determining the initial VCM dose based on the body weight and renal function.

In this study, we developed a modified nomogram based on Nomogram 2022. A total of 144 patients at Suita Tokushukai Hospital who received VCM dosing according to this modified nomogram were included. Steady-state AUC was calculated with the TDM software PAT using parameters obtained at the initial TDM. The target AUC of 400-600 μg·h/mL was achieved in 91 patients (63.2%), but not in the remaining 53 patients. Logistic regression analysis identified "skin and soft tissue infection" and a "creatinine clearance (Ccr) value of 50-59 mL/min with VCM 0.5 g administered every 12 h" as significant risk factors for an AUC below 400 μg·h/mL, and only a "Ccr value of 70-79 mL/min with VCM 1.0 g administered every 12 h" as a significant risk factor for an AUC above 600 μg·h/mL. The latter risk could be mitigated by interpreting the Ccr values in Nomogram 2022 such that 70 and 80 correspond to ranges of 70-79 and 80-89, respectively; similar interpretations may also be applicable to other Ccr values. These findings suggest that, particularly from a safety perspective, Nomogram 2022 is a highly versatile dosing tool applicable to a broad range of patient characteristics.