

異なるバンコマイシンパラメータ間における 血中濃度予測の検討

佐野邦明*, 鈴木伸志, 齋藤光弘

獨協医科大学越谷病院薬剤部

Performance of Various Pharmacokinetic Parameters in Predicting Vancomycin Serum Concentrations

Kuniaki Sano*, Nobuyuki Suzuki and Mitsuhiro Saitoh

Department of Pharmacy,
Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital

[Received June 20, 2007
Accepted October 17, 2007]

The pharmacokinetic parameters of vancomycin have been much reported on. In order to plan initial dosage regimens precisely, we retrospectively investigated the predictive performance of pharmacokinetic parameters reported by Winter, Matzke, Grasela, Ducharme, Rodvold and Yasuhara and parameters for Japanese included in TDM analysis support software (Japanese parameters). We also investigated the propriety of amending serum creatinine concentrations (Scr). Amending Scr based on the Japanese parameters from under 0.6 mg/dL to 0.6 mg/dL gave the best predictive performance for patients overall. Regarding sex and age, amendment based on Matzke's parameters for male patients under 65 produced good predictive performance and Yasuhara's parameters achieved good predictive performance for male patients over 65. Amendment based on Rodvold's parameters for female patients under 65 and that based on the Japanese parameters for female patients above 65 gave good predictive performance. Thus in the initial dosage regimen, VCM parameters that gave good predictive performance differed by age and sex and Scr. We also showed that it was useful to amend Scr of under 0.6 mg/dL to 0.6 mg/dL in the revision. It is therefore possible to precisely plan initial dosage regimens using VCM parameters that are suitable for each patient.

Key words — vancomycin, therapeutic drug monitoring, pharmacokinetic parameter, dosage planning, serum creatinine

緒 言

塩酸バンコマイシン(VCM)はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)による感染症の治療に広く用いられているグリコペプチド系の薬剤である。VCMの臨床効果と腎毒性や聴器障害などの有害事象は、その血中濃度に依存しているため¹⁾、有効かつ適正に使用するには血中濃度モニタリング(TDM)の欠かせない薬剤である。近年、抗菌薬の臨床効果の予測法として用いられている薬物動態/薬力学理論(Pharmacokinetics/Pharmacodynamics: PK/PD)では、VCMの治療効果はTime above Minimal Inhibitory Concentration (%T>MIC)とArea Under the blood concentration Curve/MIC (AUC/MIC)に相関があると報告

されている^{2,3)}。有効性と安全性の指標は血中トラフ濃度とされ、その濃度は安全性の面から10 μ g/mL未満とされている⁴⁾。しかし最近では、10 μ g/mL未満では無効な症例が多く、治療効果を得るためにはそれ以上の高い濃度が必要と報告されている^{5,6)}。加えてVCMのMRSAに対するMICが1 μ g/mLより高い濃度へシフトすれば、%T>MICとAUC/MICの条件を満たすために必要なVCMの血中濃度は必然的に増加する。また、血中トラフ濃度は20 μ g/mLを超えると腎機能障害等の副作用の発現頻度が高くなること⁷⁾から、獨協医科大学越谷病院では有効血中トラフ濃度を5~15 μ g/mL(10 μ g/mL以上を推奨)としている。VCMによる治療を効果的に行うためには、投与初期より速やかに有効血中濃度へ到達させることが必要である。そのためには、VCMを適応さ

* 埼玉県越谷市南越谷 2-1-50; 2-1-50, Minamikoshigaya, Koshigaya-shi, Saitama, 343-8555 Japan

れる患者に対して投与開始前に初期投与設計を行うことが重要となる。

VCMにはYasuharaらの報告した日本人の動態パラメータ⁸⁾の他にもいくつかの薬物動態パラメータ(VCMパラメータ)が報告されているが、その予測性を性別等で検討した報告はない。また、報告されている日本人のノモグラム^{9,10)}は腎機能のみで分類されている。これらのことから、性別、年齢別でその予測性を検討することは有用と思われる。そこで本研究では適切な初期投与設計を行うことを目的に、いくつかのVCMパラメータによる血中濃度の予測性を詳細に調査し、患者背景毎の適切なパラメータを検討した。また、血清クレアチニン濃度(Scr)が0.6 mg/dL未満の患者では、0.6 mg/dLへ補正して初期投与設計を行うことを推奨する報告¹¹⁻¹³⁾があることから、Scrの補正の妥当性についても検討した。

方 法

1. 対象患者および調査項目

調査対象は2004年1月より2006年12月までに獨協医科大学越谷病院薬剤部で医師よりTDMの依頼を受けVCMの血中濃度を測定した患者とした。このうち小児および透析患者は除外した。調査項目は性別、年齢、体重、Scr、VCM投与履歴、VCM血中濃度(トラフ値)とした。また、クレアチニンクリアランス(CLcr)はCockcroft-Gaultの推定式¹⁴⁾を用いて投与直前のScrより算出した。患者群間の比較にはunpaired *t* testsを用い有意水準を5%とした。なお本研究は、獨協医科大学越谷病院生命倫理委員会において承認を得た。

2. VCM血中濃度測定方法

採血はVCM投与開始から3~7日目の投与直前(トラフ)で行った。VCM血中濃度の測定は蛍光偏光免疫測定法(TDxFLxアナライザー、アボットジャパン(株))を用いて行った。

3. VCM血中濃度予測方法

本研究に用いたVCMパラメータは、「ウィンターの臨床薬物動態学の基礎」の初版(W1st)¹⁵⁾、同2版(W2nd)¹⁶⁾、Matzke¹⁷⁾、Grasela¹⁸⁾、Ducharme¹⁹⁾、Rodvold²⁰⁾、Yasuharaら⁸⁾の報告したパラメータとVCM-TDM on Excel Ver.2.04(塩野義製薬(株))収載の日本人のパラメータ(Japanese)²¹⁾とした(表1)。JapaneseはYasuharaらの報告を元に行っているが、VCMクリアランスの算出方法が異なるので、それぞれ別とした。採血時のVCM予測血中濃度(予測トラフ濃度)は、対象患者のVCM投与直前の年齢、体重、CLcrより求めたそれぞれの患者パラメータおよびVCMの投与履歴より、自作の血中濃度シミュレーションソフトを用いて算出した。また、Scrが0.6 mg/dL未満の患者では0.6 mg/dLへ補正した場合も同様にした。

4. 予測性の指標

予測濃度と実測濃度の回帰式および相関係数(*r*)、また、予測の偏りの指標としてmean prediction error (ME: 偏り)、予測精度の指標としてmean absolute prediction error (MAE: 正確さ)、root mean squared error (RMSE: 精度)およびそれぞれの95%信頼区間(95% C.I.)を算出し、予測性を評価した²²⁾。特に、MEの95% C.I.が「0」を含む場合は、予測に偏りがないと判断した。

表1. 検討したVCMパラメータ

報告者	動態モデル	パラメータ値
「ウィンターの臨床薬物動態学の基礎」 初版 (W1st)	1-コンパートメントモデル	CL=0.65×CLcr Vd=0.7×Wt
「ウィンターの臨床薬物動態学の基礎」 第2版 (W2nd)	1-コンパートメントモデル	CL=CLcr Vd=0.17×age+0.22×Wt+15
G.R.Matzke et al.	1-コンパートメントモデル	CL=0.689×CLcr+0.2196 Kel=0.01383×CLcr+0.0044
T.H.Grasela et al.	1-コンパートメントモデル	CL=0.58×CLcr Vd=0.72×Wt
M.P.Ducharme et al.	1-コンパートメントモデル	CL=0.771×CLcr+1.134 Vd=0.29×age+0.32×Wt
K.A.Rodvold et al.	2-コンパートメントモデル	CL=0.75×CLcr+0.003×Wt K12=1.12 K21=0.48 Vdc=0.21×Wt
M.Yasuhara et al.	2-コンパートメントモデル	CL=0.797×CLcr (CLcr>5.1L/hr→CL=3.51L/hr) K12=0.525 K21=0.213 Vdss=60.7
VCM-TDM on Excel Ver.2.04 の日本人のパラメータ (Japanese)	2-コンパートメントモデル	CL=0.797×CLcr K12=0.525 K21=0.213 Vdss=60.7

CLcr:クレアチニンクリアランス(L/hr)、Wt:体重(kg)

予測精度の比較は、MAE, RMSE の差に相当する Δ MAE, Δ RMSE の 95% C.I. を算出し、この区間が「0」を含まなければ危険率 5% で予測精度が優位に異なると判断した。

$$ME = 1/n \sum_{i=1}^n (\text{予測値} - \text{実測値})$$

$$MAE = 1/n \sum_{i=1}^n (|\text{予測値} - \text{実測値}|)$$

$$RMSE = \sqrt{1/n \sum_{i=1}^n (\text{予測値} - \text{実測値})^2}$$

ME, MAE, RMSE はそれぞれ上記の式に従って算出した。また、上記の式で予測値と実測値の差は予測誤差 (Prediction error: PE) と呼ばれる。

結 果

1. 患者背景

表 2 に調査を行った患者背景を示した。年齢は 65.9 ± 14.4 歳 (平均 \pm S.D.), 体重は 55.3 ± 11.3 kg, Scr は 0.79 ± 0.49 mg/dL で推定クレアチニンクリアランス (CLcr) は 86.8 ± 46.1 mL/min であった。患者の半数以上は 65 歳以上で、男女比は 2:1 と男性患者の方が多かった。男女間では体重にのみ差がみられた。また、Scr が 0.6 mg/dL 未満の患者は 77 症例 (男性患者 37 例, 女性患者 40 例) で、Scr は 0.43 ± 0.09 mg/dL であった。

2. Scr の補正の予測性への影響

Scr が 0.6 mg/dL 未満の患者 77 症例を対象に、Scr を 0.6 mg/dL へ補正した場合の各 VCM パラメータの予測性を検討した。表 3 に Scr 補正の有無による各 VCM パラメータの予測性を示した。Scr を補正しない場合に偏りのない予測を示したのは Grasela のみであった。また、その RMSE は最小値であった。Scr を補正した場合では、Grasela での予測は正に偏り、RMSE も有意に増大し予測性は悪化した。一方で、Rodvold および Japanese での予測の偏りは解消され、MAE および RMSE の値は有意に減少し予測の精度が向上した (図 1-1, 1-

2)。また、これらの MAE および RMSE は Scr を補正しない Grasela よりも低い値であった。W 2 nd および Ducharme は Scr の補正により予測の偏りは解消しなかったが、MAE および RMSE は有意に減少し予測の精度が向上した。

3. 性別の予測性への影響

Scr を補正しない場合には、Matzke のみが患者全体で偏りのない予測を示した (表 4-1, 図 2)。Rodvold および Japanese での予測は負に偏っていたが、MAE および RMSE は Matzke と同程度であった。男性患者ではすべての VCM パラメータで予測に偏りがあったが、Matzke, Rodvold, Japanese の MAE および RMSE は他の VCM パラメータより低値であった。女性患者で偏りのない予測を示したのは Matzke, W 1 st, Yasuhara で、それらのうち Matzke の MAE および RMSE が最小値であった。

Scr を補正した場合では、Matzke での予測は正に偏ったが、Japanese での予測は男性患者、女性患者および患者全体で偏りが解消された (表 4-2)。また、それぞれの患者群の Japanese の MAE および RMSE は、Scr を補正しない場合も含めたすべての VCM パラメータで最小値となり、RMSE は $4 \mu\text{g/mL}$ を下回った。さらに、患者全体の Japanese の MAE および RMSE は、Scr を補正しない場合の Matzke よりも有意に低い値であった。

4. 年齢の予測性への影響

65 歳を基準に患者を分類し、各 VCM パラメータの予測性を検討した。65 歳以上の患者では 65 歳未満の患者よりも CLcr が有意に低下していた (表 5)。Scr を補正しない場合に患者全体で良好な予測性を示した Matzke では、65 歳以上で予測に偏りはないが MAE および RMSE は 65 歳未満よりも大きく、高齢者で予測精度の低下を示した (表 6-1)。また、65 歳未満では W 1 st が、65 歳以上では Yasuhara がそれぞれ偏りのない予測を示した。

Scr を補正した場合では、65 歳以上では、Rodvold, Yasuhara および Japanese が偏りのない予測を示し、Yasuhara と Japanese の予測精度は同程度であった。Japanese は年齢別で予測性に相違は認められず、その MAE および RMSE はすべての VCM パラメータで最小値であった (表 6-2)。

5. 患者を性別と年齢で分類した予測性

Scr の補正の有無、性別、年齢別により良好な予測性を示す VCM パラメータが異なっていたため、これらを総合した VCM パラメータの予測性を検討した。表 7 には男性患者、表 8 には女性患者の予測性を示した。各

表 2. 患者背景

	患者全体	男性	女性	P値(男-女)
患者数	235	157	78	unpaired t tests
年齢(歳)	65.9 ± 14.4 (18-94)	65.4 ± 14.2 (18-94)	66.9 ± 14.9 (32-94)	0.433
体重(kg)	55.3 ± 11.3 (24.0-90.0)	56.5 ± 10.7 (24.0-83.8)	52.9 ± 12.0 (30.0-90.0)	0.020
Scr(mg/dL)	0.79 ± 0.49 (0.20-3.7)	0.83 ± 0.47 (0.30-3.7)	0.71 ± 0.51 (0.20-3.1)	0.071
CLcr(mL/min)	86.8 ± 46.1 (8.74-232.5)	84.9 ± 41.8 (12.2-214.6)	87.7 ± 48.4 (8.74-232.5)	0.640

CLcrはCockcroft-Gaultの推定式より算出
平均 \pm S.D. (Range)

表 3. Scr の補正による予測性への影響

パラメータ	Scr補正	回帰式	相関係数	ME 95%C.I. ($\mu\text{g/mL}$)	MAE 95%C.I. ($\mu\text{g/mL}$)	RMSE 95%C.I. ($\mu\text{g/mL}$)	Δ MAE 95%C.I. ($\mu\text{g/mL}$)	Δ RMSE 95%C.I. ($\mu\text{g/mL}$)
W1st	なし	$y=0.40x+3.50$	0.519	-2.12 -3.05, -1.19	3.28 2.55, 4.01	4.58 3.35, 5.55	-1.10 -2.06, -0.13	2.16i 4.09i, 2.73
	あり	$y=0.56x+7.46$	0.629	3.40 2.54, 4.26	4.38 3.79, 4.96	5.07 4.42, 5.64		
W2nd	なし	$y=0.24x+0.97$	0.500	-6.08 -6.98, -5.17	6.08 5.17, 6.98	7.25 6.04, 8.29	2.66 2.17, 3.15	5.50 4.52, 6.34
	あり	$y=0.38x+2.90$	0.580	-2.88 -3.74, -2.03	3.41 2.67, 4.16	4.72 3.62, 5.61		
Matzke	なし	$y=0.42x+3.57$	0.562	-1.84 -2.73, -0.96	3.09 2.41, 3.77	4.29 3.19, 5.15	-0.82 -1.68, 0.03	1.67i 3.52i, 2.61
	あり	$y=0.56x+6.87$	0.640	2.77 1.93, 3.61	3.91 3.36, 4.47	4.60 4.03, 5.11		
Grasela	なし	$y=0.47x+4.57$	0.526	-0.40 -1.37, 0.56	3.18 2.54, 3.83	4.24 3.15, 5.11	-3.00 -4.01, -1.99	5.62i 6.73i, 4.24i
	あり	$y=0.65x+9.09$	0.639	5.85 4.95, 6.75	6.18 5.41, 6.95	7.04 6.25, 7.76		
Ducharme	なし	$y=0.23x+1.14$	0.513	-6.02 -6.92, -5.12	6.02 5.12, 6.92	7.19 6.00, 8.21	2.24 1.87, 2.60	5.01 4.22, 5.69
	あり	$y=0.30x+2.94$	0.572	-3.54 -4.39, -2.68	3.78 2.98, 4.58	5.16 4.04, 6.07		
Rodvold	なし	$y=0.28x+2.46$	0.524	-4.29 -5.18, -3.40	4.39 3.53, 5.25	5.79 4.55, 6.81	1.67 0.98, 2.35	4.53 3.29, 5.50
	あり	$y=0.40x+5.18$	0.622	-0.43 -1.25, 0.39	2.72 2.18, 3.26	3.61 2.76, 4.29		
Yasuhara	なし	$y=0.16x+10.08$	0.185	2.26 1.01, 3.50	4.68 3.86, 5.50	5.90 4.97, 6.70	0.08 -0.33, 0.48	1.64 1.50i, 2.76
	あり	$y=0.29x+9.79$	0.358	3.14 2.06, 4.22	4.60 3.85, 5.36	5.67 4.78, 6.43		
Japanese	なし	$y=0.33x+2.93$	0.563	-3.34 -4.20, -2.48	3.67 2.88, 4.46	5.04 3.86, 6.00	0.91 0.16, 1.65	3.63 2.11, 4.67
	あり	$y=0.47x+5.39$	0.652	0.43 -0.36, 1.22	2.76 2.27, 3.25	3.50 2.74, 4.13		

(n=77)

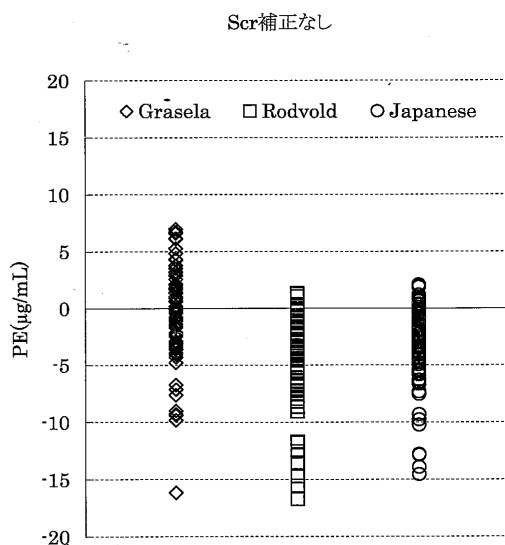
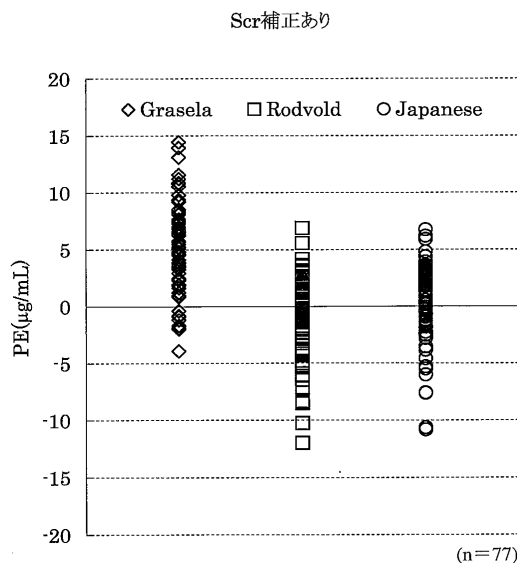
 Δ MAE = MAE(Scr補正なし) - MAE(Scr補正あり) Δ RMSE = RMSE(Scr補正なし) - RMSE(Scr補正あり)

図 1-1. Scr が 0.6 mg/dL 未満の患者で、Scr を補正しない場合の予測誤差



(n=77)

PE (Prediction Error, 予測誤差) = 予測値 - 実測値

図 1-2. Scr が 0.6 mg/dL 未満の患者で、Scr を補正した場合の予測誤差

表 4-1. Scr 補正なしでの患者全体および性別の予測性の比較

パラメータ	患者	回帰式	相関係数	ME 95%C.I. ($\mu\text{g/mL}$)	MAE 95%C.I. ($\mu\text{g/mL}$)	RMSE 95%C.I. ($\mu\text{g/mL}$)
W1st	全体	$y=0.87x+2.97$	0.670	1.51 0.82, 2.19	4.02 3.53, 4.51	5.53 4.77, 6.19
	男性	$y=0.92x+3.03$	0.698	2.10 1.30, 2.91	4.01 3.41, 4.60	5.50 4.56, 6.30
	女性	$y=0.78x+2.71$	0.634	0.30 -0.96, 1.57	4.05 3.18, 4.91	5.57 4.14, 6.71
W2nd	全体	$y=0.56x+0.41$	0.656	-4.49 -5.04, -3.94	4.97 4.49, 5.45	6.20 5.53, 6.81
	男性	$y=0.58x+0.40$	0.677	-4.23 -4.88, -3.59	4.73 4.18, 5.28	5.88 5.02, 6.63
	女性	$y=0.52x+0.38$	0.624	-5.02 -6.06, -3.98	5.45 4.54, 6.37	6.80 5.62, 7.79
Matzke	全体	$y=0.74x+3.23$	0.692	0.34 -0.24, 0.92	3.26*1 2.86, 3.65	4.48*2 3.91, 4.98
	男性	$y=0.80x+3.04$	0.719	0.84 0.16, 1.52	3.12 2.64, 3.61	4.38 3.67, 4.99
	女性	$y=0.63x+3.45$	0.655	-0.67 -1.72, 0.38	3.52 2.83, 4.22	4.67 3.61, 5.53
Grasela	全体	$y=0.98x+3.95$	0.679	3.69 2.95, 4.44	5.21 4.64, 5.79	6.87 5.99, 7.65
	男性	$y=1.04x+3.96$	0.707	4.39 3.51, 5.28	5.43 4.70, 6.15	7.11 5.99, 8.09
	女性	$y=0.87x+3.76$	0.644	2.29 0.95, 3.63	4.79 3.84, 5.73	6.34 4.83, 7.55
Ducharme	全体	$y=0.38x+1.23$	0.608	-5.59 -6.15, -5.03	5.75 5.22, 6.28	7.08 6.29, 7.80
	男性	$y=0.42x+1.22$	0.643	-5.20 -5.86, -4.55	5.35 4.72, 5.97	6.64 5.53, 7.59
	女性	$y=0.33x+1.15$	0.564	-6.35 -7.42, -5.29	6.56 5.56, 7.56	7.90 6.72, 8.92
Rodvold	全体	$y=0.62x+2.04$	0.666	-2.15 -2.71, -1.59	3.45 3.01, 3.89	4.85 4.18, 5.44
	男性	$y=0.66x+2.09$	0.695	-1.70 -2.35, -1.05	3.09 2.59, 3.60	4.44 3.57, 5.16
	女性	$y=0.56x+1.86$	0.627	-3.07 -4.13, -2.01	4.16 3.32, 5.01	5.58 4.39, 6.56
Yasuhara	全体	$y=0.44x+7.62$	0.504	1.37 0.71, 2.03	4.00 3.56, 4.45	5.31 4.76, 5.81
	男性	$y=0.48x+7.37$	0.521	1.66 0.85, 2.46	3.95 3.38, 4.52	5.35 4.61, 5.99
	女性	$y=0.35x+8.00$	0.481	0.80 -0.38, 1.97	4.12 3.39, 4.85	5.24 4.39, 5.96
Japanese	全体	$y=0.66x+2.28$	0.711	-1.51 -2.03, -0.99	3.11 2.73, 3.49	4.30 3.73, 4.80
	男性	$y=0.70x+2.16$	0.735	-1.11 -1.72, -0.51	2.87 2.43, 3.31	4.00 3.29, 4.60
	女性	$y=0.58x+2.40$	0.681	-2.30 -3.27, -1.33	3.59 2.86, 4.33	4.85 3.80, 5.71

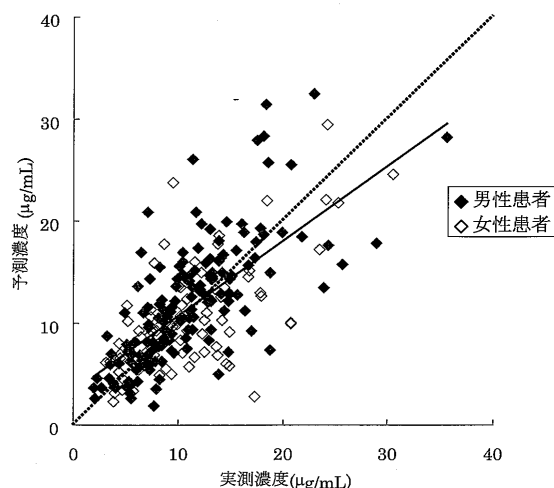
表 4-2. Scr 補正ありでの患者全体および性別の予測性の比較

パラメータ	患者	回帰式	相関係数	ME 95%C.I. ($\mu\text{g/mL}$)	MAE 95%C.I. ($\mu\text{g/mL}$)	RMSE 95%C.I. ($\mu\text{g/mL}$)
W1st	全体	$y=0.80x+5.53$	0.701	3.31 2.72, 3.91	4.38 3.92, 4.84	5.66 4.97, 6.28
	男性	$y=0.87x+4.58$	0.710	3.10 2.36, 3.84	4.21 3.62, 4.79	5.61 4.70, 6.38
	女性	$y=0.68x+7.30$	0.695	3.75 2.76, 4.75	4.72 3.97, 5.48	5.77 4.62, 6.73
W2nd	全体	$y=0.53x+1.79$	0.677	-3.45 -3.97, -2.92	4.10 3.66, 4.54	5.34 4.69, 5.92
	男性	$y=0.56x+1.22$	0.684	-3.67 -4.31, -3.04	4.24 3.70, 4.77	5.43 4.57, 6.16
	女性	$y=0.47x+2.91$	0.673	-2.99 -3.94, -2.04	3.82 3.04, 4.61	5.16 4.08, 6.05
Matzke	全体	$y=0.68x+5.37$	0.701	1.85 1.31, 2.39	3.53 3.15, 3.90	4.58 4.09, 5.03
	男性	$y=0.76x+4.37$	0.723	1.67 1.02, 2.32	3.23 2.75, 3.71	4.43 3.76, 5.01
	女性	$y=0.55x+7.24$	0.665	2.22 1.24, 3.20	4.13 3.54, 4.71	4.87 4.11, 5.53
Grasela	全体	$y=0.90x+6.86$	0.708	5.74 5.11, 6.38	6.20 5.63, 6.76	7.58 6.80, 8.29
	男性	$y=0.98x+5.73$	0.718	5.51 4.70, 6.32	5.99 5.28, 6.71	7.52 6.47, 8.45
	女性	$y=0.75x+8.97$	0.701	6.21 5.17, 7.24	6.61 5.71, 7.50	7.70 6.54, 8.71
Ducharme	全体	$y=0.35x+2.38$	0.603	-4.77 -5.34, -4.21	5.02 4.49, 5.54	6.48 5.65, 7.21
	男性	$y=0.39x+1.94$	0.638	-4.74 -5.40, -4.09	4.92 4.30, 5.54	6.30 5.16, 7.27
	女性	$y=0.28x+3.19$	0.533	-4.84 -5.93, -3.75	5.21 4.22, 6.21	6.82 5.60, 7.85
Rodvold	全体	$y=0.57x+3.82$	0.696	-0.89 -1.40, -0.37	2.90 2.53, 3.27	4.10 3.48, 4.64
	男性	$y=0.62x+3.16$	0.708	-1.00 -1.62, -0.39	2.74 2.27, 3.21	4.04 3.18, 4.74
	女性	$y=0.49x+5.06$	0.680	-0.66 -1.60, 0.29	3.23 2.61, 3.84	4.22 3.30, 4.97
Yasuhara	全体	$y=0.45x+7.78$	0.530	1.66 1.02, 2.30	3.98 3.54, 4.42	5.23 4.68, 5.72
	男性	$y=0.49x+7.46$	0.527	1.79 0.99, 2.58	3.98 3.41, 4.54	5.35 4.62, 6.00
	女性	$y=0.38x+8.33$	0.559	1.41 0.33, 2.49	3.98 3.31, 4.65	4.96 4.20, 5.62
Japanese	全体	$y=0.62x+3.96$	0.736	-0.27 -0.76, 0.21	2.81*1 2.49, 3.14	3.77*2 3.29, 4.19
	男性	$y=0.67x+3.19$	0.744	-0.45 -1.04, 0.13	2.68 2.27, 3.09	3.72 3.07, 4.27
	女性	$y=0.52x+5.40$	0.733	0.09 -0.78, 0.97	3.08 2.55, 3.61	3.86 3.14, 4.47

*1 Δ MAE = 0.44 (0.15, 0.75) *2 Δ RMSE = 2.42 (1.56, 3.05) 括弧内は95%C.I.
(男性:n=157、女性:n=78)

VCM パラメータの予測性を総合的に判断するため、相関係数を高い順に、ME は 0 へ近い順に、MAE および RMSE は小さい順にスコア化した。スコアの合計が最小となった各患者群の VCM パラメータは、男性患者の 65 歳未満(表 7-1)では Scr を補正した Matzke、65 歳以上(表 7-2)では Scr を補正しない Yasuhara で、女性患者の 65

歳未満(表 8-1)では Scr を補正した Rodvold、65 歳以上(表 8-2)では Scr を補正した Japanese であった。これらの VCM パラメータによる各患者群での予測には偏りがなく、MAE および RMSE は最小値で、RMSE は $4\mu\text{g/mL}$ を下回っていた。



直線は患者全体における実測濃度と予測濃度の近似直線を示す(破線は $y=x$)

図 2. Matzke での予測性

6. Japanese と患者背景毎の VCM パラメータでの予測性の比較

患者全体で最も良好な予測性を示した Scr を補正した Japanese と患者背景毎の VCM パラメータをそれぞれ組み合わせた患者全体(Mixed)との予測性を比較したとこ

表 5. 高齢者の患者背景

	65歳未満	65歳以上	P値
患者数(男:女)	64:25	93:53	unpaired <i>t</i> tests
年齢(歳)	51.1±11.2 (18-63)	74.9±6.6 (65-94)	<0.001
体重(kg)	58.3±11.4 (24.0-80.0)	53.5±10.8 (30.0-90.0)	0.002
Scr(mg/dL)	0.72±0.41 (0.30-2.9)	0.84±0.52 (0.20-3.7)	0.063
CLcr(mL/min)	115.8±49.0 (12.2-232.5)	69.0±33.8 (8.74-192.7)	<0.001

CLcrはCockcroft-Gaultの推定式より算出
平均±S.D. (Range)

表 6-1. Scr 補正なしでの年齢の予測性の影響

パラメータ	患者	回帰式	相関係数	ME 95%C.I. (µg/mL)	MAE 95%C.I. (µg/mL)	RMSE 95%C.I. (µg/mL)
W1st	65未満	$y=0.77x+2.66$	0.734	0.46 -0.39, 1.31	3.09 2.54, 3.64	4.04 3.26, 4.69
	65以上	$y=0.87x+3.67$	0.629	2.15 1.18, 3.11	4.59 3.89, 5.29	6.26 5.23, 7.15
W2nd	65未満	$y=0.48x-0.23$	0.736	-5.32 -6.09, -4.55	5.42 4.68, 6.16	6.45 5.39, 7.36
	65以上	$y=0.54x+1.42$	0.612	-3.99 -4.73, -3.24	4.70 4.07, 5.32	6.04 5.12, 6.84
Matzke	65未満	$y=0.68x+2.87$	0.764	-0.25 -0.99, 0.50	2.63 2.13, 3.13	3.53 2.79, 4.13
	65以上	$y=0.73x+3.86$	0.645	0.70 -0.11, 1.51	3.64 3.08, 4.20	4.97 4.20, 5.64
Grasela	65未満	$y=0.87x+3.76$	0.741	2.53 1.62, 3.44	3.99 3.36, 4.62	4.98 4.18, 5.67
	65以上	$y=0.99x+4.55$	0.640	4.40 3.35, 5.46	5.96 5.14, 6.79	7.80 6.59, 8.84
Ducharme	65未満	$y=0.35x+0.60$	0.691	-5.80 -6.65, -4.96	5.83 4.99, 6.67	7.05 5.82, 8.09
	65以上	$y=0.36x+2.07$	0.553	-5.45 -6.20, -4.71	5.70 5.00, 6.40	7.11 6.01, 8.05
Rodvold	65未満	$y=0.55x+1.80$	0.737	-2.61 -3.38, -1.85	3.25 2.60, 3.90	4.46 3.34, 5.35
	65以上	$y=0.62x+2.59$	0.622	-1.87 -2.65, -1.10	3.57 2.97, 4.16	5.07 4.18, 5.83
Yasuhara	65未満	$y=0.25x+11.16$	0.319	3.82 2.63, 5.02	5.57 4.73, 6.40	6.82 5.92, 7.61
	65以上	$y=0.62x+4.39$	0.685	-0.12 -0.80, 0.55	3.05 2.60, 3.51	4.12 3.47, 4.69
Japanese	65未満	$y=0.58x+2.13$	0.779	-2.01 -2.72, -1.30	2.88 2.31, 3.44	3.91 2.95, 4.68
	65以上	$y=0.67x+2.75$	0.673	-1.20 -1.92, -0.49	3.25 2.74, 3.77	4.52 3.77, 5.16

表 6-2. Scr 補正ありでの年齢の予測性の影響

パラメータ	患者	回帰式	相関係数	ME 95%C.I. (µg/mL)	MAE 95%C.I. (µg/mL)	RMSE 95%C.I. (µg/mL)
W1st	65未満	$y=0.70x+5.29$	0.773	2.35 1.61, 3.08	3.34 2.80, 3.87	4.18 3.49, 4.77
	65以上	$y=0.81x+6.17$	0.662	3.90 3.07, 4.74	5.02 4.36, 5.67	6.40 5.45, 7.22
W2nd	65未満	$y=0.45x+1.05$	0.753	-4.35 -5.11, -3.58	4.55 3.84, 5.26	5.65 4.60, 6.54
	65以上	$y=0.51x+2.92$	0.641	-2.90 -3.60, -2.20	3.82 3.26, 4.39	5.14 4.25, 5.89
Matzke	65未満	$y=0.62x+5.18$	0.746	1.41 0.65, 2.17	2.90 2.36, 3.44	3.85 3.14, 4.45
	65以上	$y=0.69x+5.83$	0.666	2.12 1.38, 2.86	3.91 3.40, 4.41	4.97 4.31, 5.55
Grasela	65未満	$y=0.79x+6.81$	0.773	4.72 3.95, 5.49	5.08 4.42, 5.74	5.96 5.19, 6.64
	65以上	$y=0.92x+7.34$	0.671	6.37 5.46, 7.27	6.88 6.08, 7.68	8.42 7.34, 9.38
Ducharme	65未満	$y=0.32x+1.72$	0.702	-4.99 -5.85, -4.13	5.05 4.22, 5.89	6.42 5.15, 7.48
	65以上	$y=0.33x+3.26$	0.544	-4.64 -5.39, -3.89	4.99 4.31, 5.68	6.51 5.37, 7.48
Rodvold	65未満	$y=0.50x+3.58$	0.774	-1.32 -2.06, -0.59	2.66 2.11, 3.20	3.70 2.61, 4.54
	65以上	$y=0.58x+4.37$	0.655	-0.62 -1.33, 0.08	3.05 2.55, 3.55	4.32 3.52, 5.00
Yasuhara	65未満	$y=0.25x+11.20$	0.317	3.84 2.64, 5.04	5.57 4.73, 6.41	6.83 5.93, 7.62
	65以上	$y=0.63x+4.74$	0.711	0.33 -0.31, 0.98	3.01 2.59, 3.43	3.94 3.35, 4.45
Japanese	65未満	$y=0.53x+3.92$	0.774	-0.70 -1.43, 0.02	2.57 2.07, 3.07	3.49 2.63, 4.18
	65以上	$y=0.63x+4.35$	0.712	-0.01 -0.65, 0.64	2.96 2.54, 3.38	3.92 3.32, 4.45

(65歳未満:n=89, 65歳以上:n=146)

表 7-1. 65 歳未満男性患者における各 VCM パラメータの予測性のスコア化
(n=64, ME の 95% C.I. が 0 を含む場合にはその ME を斜字とした)

	Scr補正なし								Scr補正あり							
	W1st	W2nd	Matzke	Grasela	Ducharme	Rodvold	Yasuhara	Japanese	W1st	W2nd	Matzke	Grasela	Ducharme	Rodvold	Yasuhara	Japanese
相関係数	0.7570	0.7730	0.7791	0.7611	0.6953	0.7569	0.2368	0.8027	0.8062	0.8115	0.8101	0.8070	0.7196	0.8052	0.2381	0.8392
ME	0.65	-5.41	-0.27	2.79	-5.88	-2.59	3.55	-2.09	1.62	-4.93	0.56	3.91	-5.44	-1.93	3.56	-1.45
MAE	2.99	5.41	2.49	4.02	5.88	3.06	5.65	2.76	2.88	4.94	2.29	4.40	5.45	2.60	5.64	2.37
RMSE	3.79	6.41	3.38	4.86	7.09	4.33	7.01	3.81	3.57	5.93	3.16	5.14	6.72	3.77	7.01	3.35
相関係数	11	9	8	10	14	12	16	7	5	2	3	4	13	6	15	1
ME	3	14	1	9	16	8	10	7	5	13	2	12	15	6	11	4
MAE	7	12	3	9	16	8	15	5	6	11	1	10	13	4	14	2
RMSE	6	12	3	9	16	8	15	7	4	11	1	10	13	5	14	2
合計	27	47	15	37	62	36	56	26	20	37	7	36	54	21	54	9
順位	7	12	3	10	16	8	15	6	4	10	1	8	13	5	13	2

表 7-2. 65 歳以上男性患者における各 VCM パラメータの予測性のスコア化
(n=93, ME の 95% C.I. が 0 を含む場合にはその ME を斜字とした)

	Scr補正なし								Scr補正あり							
	W1st	W2nd	Matzke	Grasela	Ducharme	Rodvold	Yasuhara	Japanese	W1st	W2nd	Matzke	Grasela	Ducharme	Rodvold	Yasuhara	Japanese
相関係数	0.6738	0.6483	0.6937	0.6859	0.6277	0.6718	0.7452	0.7156	0.6765	0.6489	0.6896	0.6867	0.6151	0.6775	0.7451	0.7202
ME	3.11	-3.42	1.61	5.50	-4.74	-1.08	0.35	-0.44	4.11	-2.81	2.43	6.62	-4.26	-0.37	0.56	0.23
MAE	4.71	4.26	3.56	6.40	4.98	3.11	2.77	2.95	5.12	3.75	3.87	7.09	4.55	2.84	2.83	2.89
RMSE	6.42	5.48	4.95	8.32	6.32	4.52	3.79	4.13	6.65	5.05	5.12	8.80	6.00	4.21	3.82	3.95
相関係数	11	14	5	8	15	12	1	4	10	13	6	7	16	9	2	3
ME	10	11	7	15	14	6	2	4	12	9	8	16	13	3	5	1
MAE	12	10	7	15	13	6	1	5	14	8	9	16	11	3	2	4
RMSE	13	10	7	15	12	6	1	4	14	8	9	16	11	5	2	3
合計	46	45	26	53	54	30	5	17	50	38	32	55	51	20	11	11
順位	11	10	6	14	15	7	1	4	12	9	8	16	13	5	2	2

表 8-1. 65 歳未満女性患者における各 VCM パラメータの予測性のスコア化
(n=25, ME の 95% C.I. が 0 を含む場合にはその ME を斜字とした)

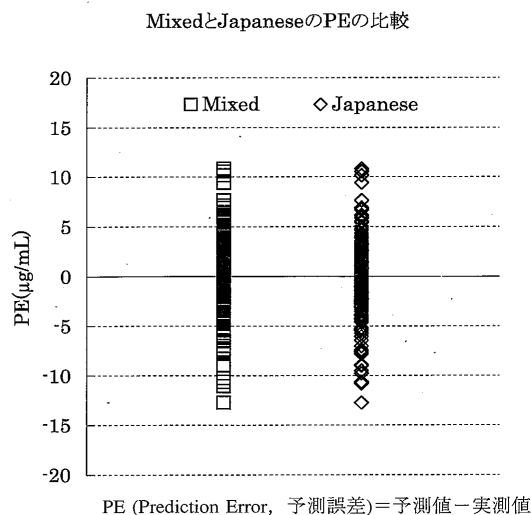
	Scr補正なし								Scr補正あり							
	W1st	W2nd	Matzke	Grasela	Ducharme	Rodvold	Yasuhara	Japanese	W1st	W2nd	Matzke	Grasela	Ducharme	Rodvold	Yasuhara	Japanese
相関係数	0.6767	0.6442	0.7202	0.6892	0.6707	0.6839	0.5860	0.7192	0.7749	0.6887	0.7165	0.7782	0.7091	0.7759	0.5756	0.7402
ME	-0.03	-5.08	-0.18	1.89	-5.61	-2.67	4.52	-1.80	4.21	-2.84	3.60	6.80	-3.83	0.22	4.55	1.20
MAE	3.34	5.45	2.97	3.92	5.70	3.74	5.34	3.18	4.49	3.56	4.45	6.80	4.03	2.81	5.39	3.10
RMSE	4.62	6.55	3.87	5.26	6.94	4.79	6.30	4.16	5.44	4.86	5.23	7.67	5.60	3.51	6.35	3.82
相関係数	12	14	5	9	13	11	15	6	3	10	7	1	8	2	16	4
ME	1	14	2	6	15	7	12	5	11	8	9	16	10	3	13	4
MAE	5	14	2	8	15	7	12	4	11	6	10	16	9	1	13	3
RMSE	5	14	3	9	15	6	12	4	10	7	8	16	11	1	13	2
合計	23	56	12	32	58	31	51	19	35	31	34	49	38	7	55	13
順位	5	15	2	8	16	6	13	4	10	6	9	12	11	1	14	3

表 8-2. 65 歳以上女性患者における各 VCM パラメータの予測性のスコア化
(n=53, ME の 95% C.I. が 0 を含む場合にはその ME を斜字とした)

	Scr補正なし								Scr補正あり							
	W1st	W2nd	Matzke	Grasela	Ducharme	Rodvold	Yasuhara	Japanese	W1st	W2nd	Matzke	Grasela	Ducharme	Rodvold	Yasuhara	Japanese
相関係数	0.5852	0.5756	0.6037	0.5958	0.4740	0.5740	0.5920	0.6385	0.6464	0.6307	0.6395	0.6579	0.4294	0.6244	0.6634	0.7164
ME	0.46	-4.99	-0.90	2.48	-6.70	-3.26	-0.96	-2.53	3.54	-3.06	1.57	5.93	-5.31	-1.07	-0.07	-0.43
MAE	4.38	5.46	3.78	5.20	6.96	4.37	3.54	3.79	4.83	3.95	3.97	6.52	5.77	3.42	3.32	3.07
RMSE	5.97	6.91	5.01	6.79	8.31	5.92	4.65	5.14	5.92	5.29	4.69	7.72	7.32	4.51	4.14	3.88
相関係数	12	13	9	10	15	14	11	6	4	7	5	3	16	8	2	1
ME	3	13	4	8	16	11	5	9	12	10	7	15	14	6	1	2
MAE	10	13	5	12	16	9	4	6	11	7	8	15	14	3	2	1
RMSE	11	13	6	12	16	9	4	7	10	8	5	15	14	3	2	1
合計	36	52	24	42	63	43	24	28	37	32	25	48	58	20	7	5
順位	9	14	4	11	16	12	4	7	10	8	6	13	15	3	2	1

ろ、両者の予測の偏りおよび予測精度は同程度であった(図 3)。性別、年齢別で分けられた各患者群をさらに、Scr 0.6 mg/dL で分類し、それぞれの VCM パラメータと

Japanese での予測性を比較した(表 9, Japanese での予測性が良好であった 65 歳以上の女性患者は除く)。各患者群での各 VCM パラメータの予測性は Japanese よりも良



	ME 95%C.I.	MAE 95%C.I.	RMSE 95%C.I.
Mixed	0.22 -0.25, 0.69	2.71 2.40, 3.02	3.62 3.17, 4.02
Japanese	-0.27 -0.76, 0.21	2.81 2.49, 3.14	3.77 3.29, 4.19

図 3. Mixed と Japanese の予測性の比較

表 9. 各患者群での VCM パラメータと Japanese の予測性の比較

患者	Scr	パラメータ	ME 95%C.I. (μg/mL)	MAE 95%C.I. (μg/mL)	RMSE 95%C.I. (μg/mL)
男性65歳未満	0.6mg/dL未満 (n=17)	Matzke (Scr補正あり)	0.88 -0.48, 2.24	1.90 0.88, 2.93	2.71 1.09, 3.68
		Japanese (Scr補正あり)	-1.10 -2.81, 0.59	2.30 0.99, 3.61	3.38 1.67, 5.06
	0.6mg/dL以上 (n=47)	Matzke	0.44 -0.53, 1.42	2.44 1.77, 3.10	3.31 2.15, 4.14
		Japanese	-1.57 -2.45, -0.69	2.39 1.71, 3.09	3.35 1.83, 4.36
男性65歳以上	0.6mg/dL未満 (n=20)	Yasuhara (Scr補正なし)	0.51 -0.78, 1.81	2.27 1.52, 3.01	2.75 1.85, 3.42
		Japanese (Scr補正あり)	0.76 -0.77, 2.31	2.60 1.63, 3.56	3.29 1.72, 4.32
	0.6mg/dL以上 (n=73)	Yasuhara	0.31 -0.63, 1.25	2.91 2.25, 3.56	4.03 3.01, 4.84
		Japanese	0.08 -0.88, 1.05	2.98 2.31, 3.64	4.11 3.11, 4.92
女性65歳未満	0.6mg/dL未満 (n=16)	Rodvold (Scr補正あり)	0.85 -0.64, 2.34	2.44 1.65, 3.23	2.83 1.86, 3.55
		Japanese (Scr補正あり)	2.11 0.63, 3.61	2.87 1.84, 3.91	3.43 2.21, 4.33
	0.6mg/dL以上 (n=9)	Rodvold	-0.89 -4.47, 2.69	3.48 1.18, 5.78	4.48 2.40, 6.77
		Japanese	-0.43 -4.02, 3.17	3.51 1.29, 5.72	4.43 2.01, 6.58

好であった。すなわち、65歳未満でScrが0.6 mg/dL未満の男性患者では、Matzkeの方がScrを補正したJapaneseよりも予測精度が良好で、Scrが0.6 mg/dL以上では、Japaneseの予測に偏りが生じていた。また、65歳

以上でScrが0.6 mg/dL未満の男性患者では、Yasuharaの方がScrを補正したJapaneseよりも予測精度が良好であった。さらに、65歳未満でScrが0.6 mg/dL未満の女性患者では、Scrを補正したJapaneseの予測に偏りが生じていた。以上のことから、Scrを補正したJapaneseは、すべての患者群で偏りのない予測を示すと思われたが、患者背景によって予測に偏りが生じることが明らかとなった。

考 察

VCMの初期投与設計方法には1回投与量を1000 mgに固定して投与間隔を調整する前田らの方法⁹⁾、腎機能よりノモグラムを用いて投与量と投与間隔を設定する永野らの方法¹⁰⁾が提案されている。寺町らは、MoelleringとMatzke、前田のノモグラム(前田法)およびPopulation mean法(Japanese)の有用性を検討した結果、前田法が最も有用と報告している²³⁾。しかし、前田や永野のノモグラムから決定される1.5日に1回や、3日に1回などの投与間隔は現場の混乱を招きやすい。そこで、当院では、一般的な表計算ソフトであるMicrosoft® ExcelにVCM薬物動態パラメータを組み込み、投与間隔が1日1~2回もしくは2日に1回となるように設定し使用している。W1stのパラメータを組み込んで運用していたところ、実測トラフ値が予測トラフ値よりも大きくはずれ症例が散見された。加えて、計算に使用するVCMパラメータによって予測値は大きく異なることが認められた。これら各VCMパラメータによる血中濃度の予測性の報告が数少ないことから、われわれは適切な初期投与設計を行うことを目的に、いくつかのVCMパラメータによる血中濃度の予測性を患者背景毎に検討した。

Scrが低値を示す患者では腎機能を過大評価し投与量を多く見積ってしまう危険性がある。この危険性を回避するために、佐藤ら¹¹⁾と松山ら¹²⁾は、Scrが0.6 mg/dL未満の患者はScrを0.6 mg/dLへ補正し初期投与設計を行うことを推奨している。そこで、Scrの補正による各VCMパラメータの予測性への影響を調査したところ、RodvoldおよびJapaneseの予測性は改善された(表3)。このような予測の改善は、松山ら²⁴⁾と田中ら¹³⁾の報告とも一致していることから、Scrの補正は有用であるといえる。しかし、補正により予測性の悪化したVCMパラメータも認められたことから、Scrの補正は患者背景毎および使用するVCMパラメータに応じて行うべきと思われる。

W1st, W2ndはそれぞれ「ウィンターの臨床薬物動態学の基礎」の初版¹⁵⁾および第2版¹⁶⁾に記載されているパラメータで、各母集団の詳細は不明であるが、改訂によりVCMのクリアランス(CL)および分布容積(Vd)の算

出方法が変更されている。W 2 nd では CLcr の係数が W 1 st の 0.65 より 1 へ増加されている。また、W 2 nd の Vd には体重以外に年齢の項と 15 L の定数があるが、それぞれの係数が小さいため患者間での差は非常に小さい。同一患者で比較すると Vd には大きな差はみられないが、W 1 st よりも W 2 nd の方が VCM の CL が大きい。ため、消失速度定数(Kel)は W 2 nd でより大きくなった。患者全体での Kel の平均を比較すると、W 1 st では 0.088/hr であるのに対して W 2 nd では 0.14/hr で、これが W 2 nd の予測が大きく負に偏り、W 1 st よりも偏りのある予測となった原因と推測される。

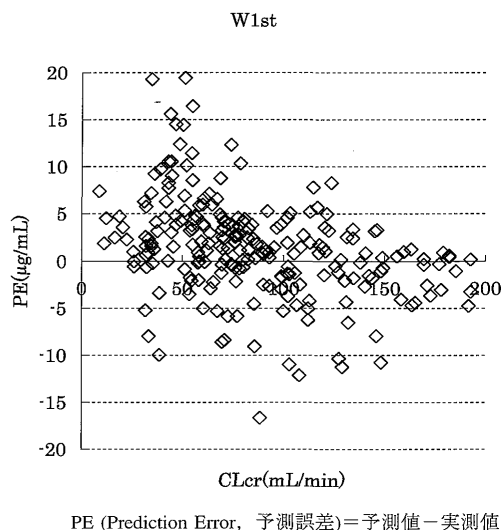
Matzke ら¹⁷⁾の母集団は、男性延べ 41 名(実人数 27 名)、女性延べ 34 名(29 名)の計延べ 75 名(56 名)の患者群で、CLcr が 10 mL/min 未満の患者が延べ 47 名(36 名、うち 34 名が透析実施)と腎機能障害患者が半数以上を占めている。平均年齢は 61.5 歳、平均体重は 63.2 kg、平均 CLcr は 18.7 mL/min で本研究の患者背景とは平均年齢が類似していた。動態パラメータは VCM 投与後の血中濃度推移より線形最小自乗法を用いて Kel を推定し決定されている。本研究では、論文中に記載されている Kel と CLcr および CL と CLcr の関係式からそれぞれのパラメータを算出し血中濃度を予測した。Matzke では W 1 st と異なり VCM の CL に腎外クリアランスの項があるが、その値は約 0.22 L/hr (3.67 mL/min)と非常に小さいため、CLcr が 20 mL/min を超えるとその影響はほぼなくなる。本研究で CLcr が 20 mL/min 未満の患者は 5 名であるため、その腎外クリアランスの血中濃度予測への影響は小さいと考えられる。本研究と Matzke の患者背景に年齢以外に類似点はみられないが、Scr を補正しない患者全体で、唯一偏りのない予測を示した。他の 1-コンパートメントモデルの VCM パラメータと異なる点は Kel が直接 CLcr より算出される点と、Vd がすべての患者で約 48.2 L の定数となる点である。Matzke と W 1 st を体内薬物量で比較すると、同一患者では Matzke の方が多い傾向にあるが、より大きな Vd で除されて血中濃度となるため、特に実測の血中濃度が高い患者では Matzke の方が予測の偏りが小さくなった。すなわち Matzke の Vd は患者背景に依らず一定で他の VCM パラメータの Vd よりも大きいために血中濃度の予測に偏りが生じにくく、良好な予測精度を示したと推測される。

Grasela ら⁸⁾は 106 名の患者から NONMEM を用いて動態パラメータを算出している。詳細な母集団は不明であるが、60 歳以上の患者の CL は CLcr より予測される値より 40% 高かったと報告している。本研究では 65 歳で区別しているが、65 歳以上の患者の Grasela での予測は 65 歳未満の患者の予測よりも大きく正に偏り、予測精度も低下していた。動態パラメータの算出方法が類似している W 1 st でも同様な傾向であった(表 6-1)。65 歳以

上の患者では CLcr が 65 歳未満の患者よりも低値であったことから、CLcr と PE の関係を調査すると、CLcr が 60 mL/min 未満の患者での W 1 st、Grasela の予測は正に偏る傾向にあった(図 4-1, 4-2)。Ducharme では患者全体の予測は負に偏っていたが、CLcr が 60 mL/min 未満でも予測傾向に変化はみられなかった(図 4-3)。Ducharme の CL には 1.134 L/hr(18.9 mL/min)の比較的大きな腎外クリアランスが設定されていることから、腎機能障害のある患者では腎外クリアランスを考慮する必要があると推察される。また、Grasela らの報告は、その腎外クリアランスの高齢者での影響を示したと考えられる。

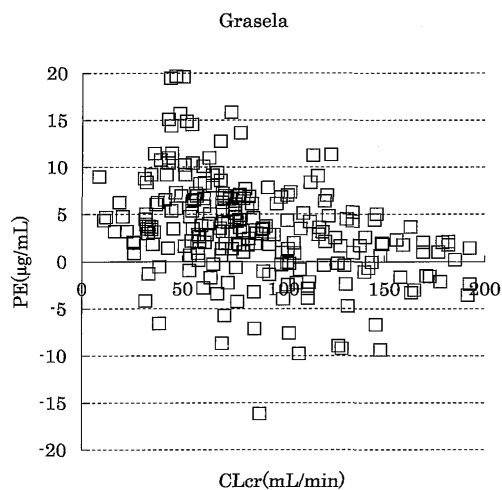
Ducharme ら¹⁹⁾の母集団は、Scr が 0.7 mg/dL 以上の 704 名(男性：497 名)の患者群で、60 歳未満の患者が全患者の 80% を占め平均年齢は 44.5 歳と非常に若いのが特徴である。また、平均実体重は 73.2 kg、平均理想体重 (IBW)は 67.8 kg、平均 CLcr (IBW より算出)は 80.2 mL/min で本研究の患者背景とは平均 CLcr が類似していた。動態パラメータは Matzke と同様の方法により算出されている。Vd は W 2 nd と同様に体重と年齢の項があり、それぞれの係数は W 2 nd よりも大きいが、15 L の定数がないため同一患者で比較すると W 2 nd より小さくなった。また、Ducharme の CLcr の係数は W 2 nd の 1 と比較すると 0.771 と小さいが、他の VCM パラメータの係数よりも大きく、さらに腎外クリアランスの項があるため患者の CL は W 2 nd と同程度となった。これらのため Ducharme の予測の偏りは W 2 nd よりも負に偏ったと考えられる。また、Ducharme の CLcr の係数が他の VCM パラメータより大きいのは、IBW を基にした CLcr が実体重を基にした CLcr よりも小さく、また、患者母集団の年齢が若いためと推測される。本研究では実体重を基にした CLcr を用い、また、Scr が 0.7 mg/dL 未満の患者と 60 歳以上の患者が多数いたことから Ducharme の CL の算出式に適合せず、CL を過大評価したと考えられる。また、腎外クリアランスは腎機能障害のある患者の血中濃度を予測する上で有用と思われるが、Ducharme の予測は患者全体で負に偏ったことから、その設定値は大きすぎ、また、腎機能が良い患者では CL を過大評価すると推測される。

Rodvold ら²⁰⁾の母集団は 25 名(男性：16 名)の患者群で、その平均年齢は 55 歳、平均体重は 72 kg、平均 CLcr は 70 mL/min で本研究の患者背景との類似点はなかった。動態パラメータは NONLIN により算出されている。Rodvold の CL の計算式には体重と関連した腎外クリアランスの項があるが、その係数は 0.003 と非常に小さいために CL への寄与はほとんどないと推測される。Rodvold らの母集団の予測は負に偏った²⁰⁾ことから、本研究の Rodvold での予測も負に偏ることが予測された。



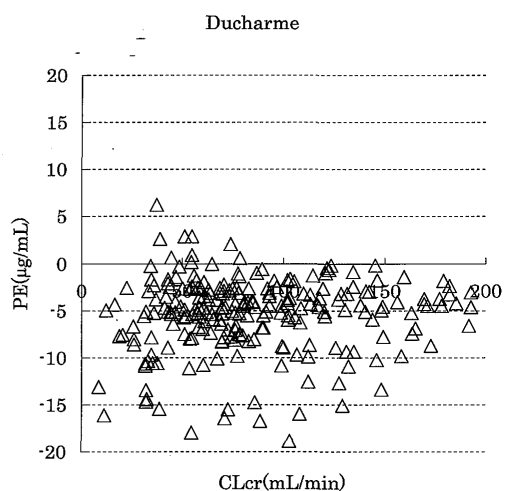
PE (Prediction Error, 予測誤差)=予測値-実測値

図 4-1. W1st での CLcr と PE の関係



PE (Prediction Error, 予測誤差)=予測値-実測値

図 4-2. Grasela での CLcr と PE の関係



PE (Prediction Error, 予測誤差)=予測値-実測値

図 4-3. Ducharme での CLcr と PE の関係

実際, Rodvold での予測は偏りの幅は大きい, 報告と同様に負に偏った. Scr を補正するとその予測性は Rodvold らの母集団と同程度になった. これは, Scr の補正により CLcr と CL の過大評価が改善されたためと推測される.

Yasuhara(Japanese)⁸⁾の母集団は 190 名(男性:131 名)の患者群で, 65 歳以上の患者が半数以上を占め平均年齢は 64.3 歳, 平均体重は 52.3 kg, 平均 CLcr は 77.1 mL/min, 平均 Scr は 1.21 mg/dL で, 本研究の患者背景とはほぼ類似していた. 体循環コンパートメントの分布容積(Vdc)は 17.52 L の定数であるため, Yasuhara (Japanese)の予測血中濃度は CLcr のみで変化する. しかし, Yasuhara らの報告では Scr が 0.6 mg/dL 未満では CLcr を過大評価し, また, CLcr が 70~90 mL/min を超えると CL と線形性が得られなかったことから CLcr の上限を 85

mL/min としている. Japanese ではこの制限がない. そこで, この制限の予測への影響を CLcr が 85 mL/min 以上の患者を年齢別に調査したところ, 65 歳以上の高齢者では Yasuhara での予測に偏りはなかったが, Japanese では大きく負に偏っていた(表 10). また, 65 歳未満では Japanese での予測は負に偏っていたが Yasuhara ではより大きく正に偏っていた. これは, Yasuhara の CLcr の制限は, CLcr が過大評価されやすい高齢者では適しているが, それ以外の患者では CLcr を過小評価し血中濃度の予測には適さないことを示している. また, Scr を補正した Japanese での血中濃度の予測には偏りがなかった(表 3-2). これは, Scr の補正が高齢者を含めた患者の腎機能を妥当に評価したこと, および患者の補正 CLcr の分布が Yasuhara らの患者の分布に近似し母集団が合致したためと推測される. 田中らは, 65 歳以上の

表 10. CLcr が 85 mL/min 以上の各年齢群における Yasuhara と Japanese の予測性の比較

患者	パラメータ	ME	MAE	RMSE
		95% C.I. ($\mu\text{g/mL}$)	95% C.I. ($\mu\text{g/mL}$)	95% C.I. ($\mu\text{g/mL}$)
65歳未満	Yasuhara	6.03 4.87, 7.19	6.50 5.51, 7.48	7.59 6.59, 8.47
	Japanese	-2.08 -2.87, -1.29	2.75 2.11, 3.40	3.76 2.60, 4.64
65歳以上	Yasuhara	0.40 -1.18, 1.98	3.52 2.51, 4.52	4.55 2.88, 5.75
	Japanese	-4.09 -5.58, -2.61	4.36 2.97, 5.75	5.91 3.91, 7.39

(65歳未満:n=64, 65歳以上:n=35)

高齢者では Scr を補正しても, Japanese による血中濃度の予測精度は低下すると報告している¹³⁾. しかし, 本研究では, Scr を補正した 65 歳以上の患者での Japanese による予測性は, 検討した VCM パラメータの中で最も良好となり, 田中らの報告とは異なった. この相違は, 田中らの 65 歳以上の患者数は 22 名, われわれの患者数は 146 名と, 観察した患者数が大きく違うことから生じたと推測される.

VCM の体重あたりの Vd は男性で 0.63 L/kg, 女性で 0.70 L/kg と異なる報告¹⁹⁾があることから, 患者を性別にて分類し, 各 VCM パラメータの予測性を検討した. 女性患者の予測血中濃度はすべての VCM パラメータで男性患者よりも低値を示す傾向にあった(表 4-1). 特に W 1 st, Grasela における ME で差が大きく生じ, 女性患者の W 1 st での予測には偏りがなかった. W 1 st, Grasela の体重あたりの Vd は, それぞれ 0.7 L/kg と 0.72 L/kg と報告された女性の値と同等であった. 一方, 男性ではその係数は報告値よりも大きいため, 実際の Vd よりも大きく見積もったと予測される. このため, 男性患者での予測が女性患者よりも高くなったと推測される. また, 男性患者の Vd に女性患者との差 $0.9 (=0.63/0.70)$ を掛けて Kel を算出すると同一となることから, その Vd は男性患者では大きかったと考えられる. 女性の CL は CLcr に性差を補正する係数 0.85 が掛かるが, Vd にはないことから, 体重より推定される Vd へも性差を補正する係数が必要と思われる.

患者全体では, 母集団が近似した Scr を補正した Japanese での予測性が最も良好であったが, 患者背景毎(性別, 年齢, Scr の補正の有無)に良好な予測性を示す VCM パラメータは異なっていることが明らかとなった(表 7~9). これは, 各 VCM パラメータはその母集団の患者全体に平均的に当てはまる VCM の CL や Vd の計算式を導き出しているためと思われる. 本研究では患者を細かく分類したために, 各患者群での予測に相違がみられたと推測される. そうして一方で患者背景毎に良好な予測性を示す VCM パラメータが異なると考えられる.

今回, 正確な初期投与設計を行うことを目的にいくつかの VCM パラメータの予測性を患者背景毎に検討した. 患者全体では VCM-TDM on Excel Ver. 2.04(塩野義製薬(株)提供)収載の日本人のパラメータ(Japanese)で Scr を補正した場合が良好な予測性を示していた. しかし, 詳細に検討すると, Japanese より精度の良い VCM パラメータが患者背景毎で異なっていることが明らかとなった. 患者毎に複数の VCM パラメータから適当なパラメータを用いて投与設計を行うことは, 前田や永野らのノモグラムを用いる方法より複雑である. しかし, コンピュータを用いることでノモグラムと同様に簡単に投与設計を行うことが可能である. 実際にわれわれは Microsoft® Excel で患者背景毎に VCM パラメータを選択し初期投与設計を行うソフトを作成し使用している. これにより感染症毎に異なる目標トラフ濃度に合わせた投与設計を自在に計画することができる. また, VCM の投与初期より目標トラフ濃度へ到達させるための負荷投与量を計算することも可能である.

以上のことより, 患者背景毎に異なる VCM パラメータを適用することで, 精度の高い初期投与設計を行うことができ, 早期から VCM を奏効させることが可能と思われる.

引用文献

- 1) M.J. Rybak, L.M. Albrecht, S.C. Boike, P.H. Chandrasekar, Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside, *J. Antimicrob. Chemother.*, **25**, 679-687 (1990).
- 2) W.A. Craig, Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid, *Infect. Dis. Clin. North Am.*, **17**, 479-501 (2003).
- 3) 佐藤正一, 斉藤佳子, Pharmacokinetics/Pharmacodynamics に基づく Vancomycin 投与設計の有用性, 日本化学療法学会雑誌, **55**, 220-224 (2007).
- 4) 塩酸バンコマイシン点滴静注用添付文書, 塩野義製薬株式会社, 2004 年 10 月改訂.
- 5) L.K. Hidayat, D.I. Hsu, R. Quist, K.A. Shriner, A. Wong-Beringer, High-Dose Vancomycin Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections, *Arch. Intern. Med.*, **166**, 2138-2144 (2006).
- 6) 辻泰弘, 溝口晶子, 玉嶋史朗, 神村英利, MRSA 感染症高齢者患者を対象としたバンコマイシンの PK/PD パラメータに関する考察, 医療薬学, **32**, 1117-1123 (2006).
- 7) 森田邦彦, 谷川原祐介, MRSA 感染症治療に用いられる抗生物質の TDM, 化学療法の領域, **17**, 241-246 (2001).
- 8) M. Yasuhara, T. Iga, H. Zenda, K. Okumura, T. Ogunuma, Y. Yano, R. Hori, Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients, *Ther. Drug*

- Monit.* **20**, 139–148 (1998).
- 9) 前田頼信, 小西敏夫, 西園寺真二, 船越幸代, 中村護, 仁井雅子, 正木史子, 突合皐月, バンコマイシンの初期投与方法の検討, 病院薬学, **25**, 517–524 (1999).
 - 10) 永野桂子, 福永栄子, 西玲子, 入倉充, 入江徹美, 塩酸バンコマイシンの初期投与設定用ノモグラムの作成と有用性の評価, 医療薬学, **28**, 216–224 (2002).
 - 11) 佐藤美紀, 篠崎公一, 小島章嗣, 佐古兼一, 厚田幸一郎, バンコマイシン母集団薬物動態モデル3種の比較検討, TDM研究, **18**, 286–290 (2000).
 - 12) 松山進, VCM-TDMにおける血清クレアチニン値の補正方法について, TDM研究, **22**, 228–232 (2004).
 - 13) 田中亮裕, 末丸克矢, 荒木博陽, Population mean法によるバンコマイシン初回投与方法の血中濃度予測性の評価, TDM研究, **23**, 221–225 (2006).
 - 14) D.W. Cockcroft, M.H. Gault, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, *Nephron*, **16**, 31–41 (1976).
 - 15) M.E. Winter, “ウィンターの臨床薬物動態学の基礎”, 樋口駿監訳, 篠崎公一, 平岡聖樹, 椎名宏吉編集, テクノミック, 1999, pp. 381–401.
 - 16) M.E. Winter, “改訂ウィンターの臨床薬物動態学の基礎”, 樋口駿監訳, 篠崎公一, 平岡聖樹, 川崎まさ江編集, テクノミック, 2005, pp. 419–441.
 - 17) G.R. Matzke, R.W. McGory, C.E. Halstenson, W.F. Keane, Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **25**, 433–437 (1984).
 - 18) T.H. Grasela, D.R. Guay, W.M. Awni, G.R. Matzke, Population pharmacokinetic parameter of vancomycin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **43**, 132 (1988).
 - 19) M.P. Ducharme, R.L. Slaughter, D.J. Edwards, Vancomycin pharmacokinetics in a patient population: Effect of age, gender, and body weight, *Ther. Drug Monit.*, **16**, 513–518 (1994).
 - 20) K.A. Rodvold, R.D. Pryka, M. Garrison, J.C. Rotschaffer, Evaluation of a two-compartment Bayesian forecasting program for predict vancomycin concentrations, *Ther. Drug Monit.*, **11**, 269–275 (1989).
 - 21) 矢野義孝, 尾熊隆嘉, Visual Basicによるページアン法に基づくTDM支援のための体内動態解析ソフトウェアの開発, TDM研究, **14**, 179–188 (1997).
 - 22) L.B. Sheiner, S.L. Beal, Some suggestion for measuring predictive performance, *J. Pharmacokinet. and Biopharm.*, **9**, 503–512 (1981).
 - 23) 寺町ひとみ, 畠山裕充, 松下良, 今井幸夫, 宮本兼一, 辻章, 成人MRSA患者におけるバンコマイシンの初期投与量推定法の比較検討, 医療薬学, **28**, 530–540 (2002).
 - 24) 松山進, 平田裕子, 異なるVCMパラメータ間におけるScr補正值の互換性の評価, TDM研究, **23**, 238–241 (2006).