

原著

小児バンコマイシン投与設計支援時に用いられる血中濃度予測系の 正確度精度向上に関する検討

板垣史郎¹⁾ 工藤正純¹⁾ 新岡丈典¹⁾ 内山道子²⁾
金澤佐知子¹⁾ 細井一広¹⁾ 照井一史¹⁾ 小島佳也³⁾
保嶋実^{3, 4)} 早狩誠^{1, 5)}

抄録 小児バンコマイシン(VCM)投与設計支援時に散見される, 血中濃度予測値と実測値のずれの原因を特定し, 予測系の正確度精度向上を図った. VCM投与時にTDMが実施された16歳以下の患者のうち, クレアチニークリアランス(CL_{cr})値が推定可能であった25名を解析対象とした. 初回VCM血中濃度ならびにVCMクリアランスを成人母集団パラメータ(A-PPK)および小児母集団パラメータ(P-PPK)を用いて予測し, 実測値との差(残差)を基に予測系の正確度精度を評価した. また, 初回VCM血中濃度について残差と患者背景因子との相関性を評価した. 初回VCM血中濃度, VCMクリアランス共にA-PPK使用系の正確度精度が良好であった. A-PPK使用系の初回VCM血中濃度は年齢, 体重, 体表面積と有意に相関しており, 年齢に関するカットオフ値は6歳と推定された. 小児において CL_{cr} が推定できる場合は, 6歳以上を目安に CL_{cr} が組み込まれているA-PPKを用いることが推奨される.

弘前医学 64: 58—64, 2013

キーワード: 小児; バンコマイシン; VCM-TDM; 母集団パラメータ; クレアチニークリアランス.

ORIGINAL ARTICLE

STUDY ON IMPROVEMENT OF THE ACCURACY AND PRECISION OF PREDICTED PLASMA CONCENTRATION OF VANCOMYCIN IN THE ADMINISTRATION PLANNING SUPPORT FOR CHILDREN

Shirou Itagaki¹⁾, Masakiyo Kudo¹⁾, Takenori Nioka¹⁾, Michiko Uchiyama²⁾,
Sachiko Kanazawa¹⁾, Kazuhiro Hosoi¹⁾, Kazufumi Terui¹⁾, Keiya Kojima³⁾,
Minoru Yasujima^{3, 4)} and Makoto Hayakari^{1, 5)}

Abstract In the support to vancomycin (VCM) therapeutic drug monitoring (TDM) and dosage regimen for children, predicted serum concentration of VCM is frequently different from measured serum concentration of VCM. The aim of this study was to elucidate the gap between predicted value and measured value of serum concentration of VCM, and to improve the predictability of serum concentration of VCM. Initial serum concentration and clearance of VCM were estimated using adult population pharmacokinetic parameters of VCM (A-PPK parameters) and children population pharmacokinetic parameters of VCM (P-PPK parameters). Analysis of predictability using age differences demonstrated that mean prediction error (ME), mean absolute prediction error (MAE) and root mean squared error (RMSE) of initial serum concentration and clearance of VCM estimated by A-PPK were significantly smaller than those by P-PPK. This finding indicated that predictability of initial serum concentration and clearance of VCM using A-PPK was higher than that using P-PPK. Moreover, the optimal cutoff value of age was determined to be 6 years.

Hirosaki Med. J. 64: 58—64, 2013

Key words: children; vancomycin; VCM-TDM; population pharmacokinetic parameter; predictability.

¹⁾ 弘前大学医学部附属病院薬剤部
²⁾ 一般財団法人愛成会弘前愛成会病院薬剤部
³⁾ 弘前大学医学部附属病院検査部
⁴⁾ 弘前大学大学院医学研究科臨床検査医学講座
⁵⁾ 弘前大学大学院医学研究科薬剤学講座
別刷請求先: 早狩 誠
平成24年12月5日受付
平成24年12月28日受理

¹⁾ Department of Pharmacy, Hirosaki University School of Medicine & Hospital
²⁾ Department of Pharmacy, Hirosaki Aiseikai Hospital
³⁾ Department of Clinical Laboratory, Hirosaki University School of Medicine & Hospital
⁴⁾ Department of Laboratory Medicine, Hirosaki University Graduate School of Medicine
⁵⁾ Department of Pharmaceutical Sciences, Hirosaki University Graduate School of Medicine
Correspondence: M. Hayakari
Received for publication, December 5, 2012
Accepted for publication, December 28, 2012

緒 言

近年の我が国では、院内感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(以下、HA-MRSA)による感染症は珍しいものではなくなり、さらに、HA-MRSA 感染のリスクがない健常若年者においても、市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(以下、CA-MRSA)への感染例が報告されるなど、抗 MRSA 薬の使用が求められる状況は拡大の一途にある^{1,2)}。その一方で、バンコマイシン耐性腸球菌等、抗 MASA 薬に対する耐性菌の発現が報告されるようになってきている^{3,4)}。世界保健機関(以下、WHO)による、先進国での無意味な抗菌薬の使用が薬剤耐性菌の増加の一因である、との警告が表しているように⁵⁾、抗菌薬の使用に当たっては耐性菌発現の回避に最大限の注意が必要である点は論じるまでもなく、的確な鑑別に従った適正使用が何よりも肝要である。

抗 MRSA 薬の中でも、塩酸バンコマイシン(以下、VCM)は添付文書中にピーク値、トラフ値の推奨濃度域が明記されており、さらには血中濃度解析ソフトを用いた、血中濃度測定結果に基づく投与設計支援(therapeutic drug monitoring; TDM)が可能であることから、最も安心して使用できる抗 MRSA 薬であるとの認識が医療現場で浸透している。しかしながら、弘前大学医学部附属病院(以下、当院)ではこれまでに、16歳以下の小児患者における VCM 投与設計支援時に、解析ソフト(VCM-TDM, E_edition Ver.2.03, 塩野義製薬)により算出された血中濃度予測値と実測値の間に大きな差が生じ、用法用量の是正を余儀なくされるといった例をしばしば経験してきた。この事実は、現行の予測法には未だ改善すべき点が残されていること、換言すれば、予測能の向上に活用しうる何らかの因子が存在している事を示している。

そこで本研究では、本院で用いている解析ソフトに設定されている、日本人における小児母集団パラメータ(以下、P-PPK)⁶⁾および成人母集団パラメータ(以下、A-PPK)⁷⁾に着目し、小児患者への VCM 初回投与時の血中濃度について、実測値と予測値の差(残差)を評価指標として、P-PPK を用いた際の血中濃度予測能と A-PPK を用いた

表1 患者背景

患者数(男/女)	15/10
年齢(歳)	10.0(1.00-16.0)
体重(kg)	26.7(8.00-55.7)
体表面積(m ²)	0.98(0.37-1.66)
CL _{cr} 実測値(mL/min)	112(74.0-170)
S-CRE(mg/dL)	0.36(0.20-0.60)

際の血中濃度予測能のいずれが高い正確度精度を示すか検証した。続いて、残差と患者背景因子の関連性について解析し、予測値のずれの原因となっている因子の特定を試みた。

本研究は、診療に係る既存資料を用いる観察研究であることから、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。

対象と研究方法

1. 対象

診療記録の解析対象は、VCM 投与時に TDM が実施された16歳以下の小児患者61名のうち、血清クレアチニン(以下、S-CRE)値が測定された25名とした。クレアチニンクリアランス(以下、CL_{cr})値の推定は Cockcroft-Gault 式により行った。血中 VCM 濃度の測定には、AxSYM アナライザー(アボットジャパン株式会社)を用いた。解析対象患者の背景を表1に示した。

2. VCM-TDM による VCM 血中濃度推移予測

VCM 投与後、定常状態である3日目～5日目に初回 VCM 血中濃度測定を実施し、測定値を基に、VCM-TDM の自動設定2：成人母集団パラメータ(A-PPK)および自動設定3：小児母集団パラメータ(P-PPK)を用いて血中濃度推移を予測した。各設定で用いている TDM 解析モデルを表2に示した。

3. 初回 VCM 血中濃度予測能の評価

VCM 血中濃度初回測定点について、VCM-TDM による解析を実施し、実測値から予測値を差し引いた値、即ち残差を求めた。残差の平均である“prediction error (以下、ME)”，残差の絶対値の平均である“mean absolute prediction

表2 TDM解析モデル

母集団平均パラメータ		個体間変動(C.V.)
《VCM自動設定2:A-PPK》		
Two-Compartment Infusion Model		
CL (L/hr) = 0.0478 × CL _{cr} (mL/min)		38.5%
K ₁₂ (/hr) = 0.525		50.0%
K ₂₁ (/hr) = 0.213		28.6%
V _{ss} (L) = 60.7		25.4%
個体内変動		23.7%
《VCM自動設定3:P-PPK》		
One-Compartment Infusion Model		
母集団平均パラメータ		個体間変動(C.V.)
CL (L/hr) = (0.119+0.0619(Age-1)) × WT (kg) (Age≤1)		39.6%
(0.119+0.00508(1-Age)) × WT (kg) (Age>1)		
V _d (L) = 0.522 × WT (kg)		18.8%
個体内変動		34.6%

error (以下, MAE)", および全データポイントの残差の2乗平均平方根誤差“root mean squared prediction error (以下, RMSE)”を算出した。MEは予測系の偏りを, MAEはその予測系の正確度を, RMSEはその予測系の精度を意味する。MEについては95%信頼区間(confidence interval; C.I.)を算出し, この区間が0を含まなければ, 危険率5%で偏りが有意に異なると判断した。一方, 常に正の値をとるMAEならびにRMSEは, 値が0に近いほど予測正確度精度が高いと判断される。

4. VCMクリアランス予測能の評価

2回目のVCM血中濃度測定が実施された患者9名について, 2回のVCM実測値を基に, A-PPKおよびP-PPKを用いてVCMクリアランス(以下, CL_{vcm})を算出した。当該患者については, あわせて, 初回VCM測定の結果のみを用いてCL_{vcm}を推定した。2回のVCM実測値を基に算出した値と初回VCM測定の結果のみから推定した値の差を残差とした。得られた残差について, 前項と同様の統計処理を行った。

5. 初回VCM血中濃度予測能に関する単変量解析

単変量解析には, IBM SPSS21 Statistics Base (日本アイ・ビー・エム株式会社)を用いた。初回VCM血中濃度測定点の残差について, 年齢, 体重, 体表面積, CL_{cr}, S-CREとの相関をスピー

マン順位相関法により検討した。0.05未満のp値(両側)の場合に統計学的に有意とした。

6. 初回VCM血中濃度予測能に関する患者背景因子のカットオフ値

初回VCM血中濃度測定点の残差と患者背景因子の関係を検討するため, 単変量解析にて有意であった因子についてreceiver-operating characteristic(以下, ROC)曲線を描き, 感度と1-特異度を基にカットオフ値を設定した。各因子の検定に用いた階級幅は, 年齢; 1~16歳を階級幅2歳で検定, 体重; 8.0~52.0 kgを階級幅7 kgで検定, 体表面積; 0.37~1.66 m²を階級幅0.2 m²で検定, とした。

結 果

1. 初回VCM血中濃度予測能

初回VCM血中濃度の予測能に関する評価の結果を表3に示す。MEより, A-PPKを用いることで得られる予測値は実測値よりも小さい傾向にあることが示された。一方, P-PPKを用いることで得られる予測値は実測値よりも大きい傾向にあった。MAEならびにRMSEはP-PPK使用系よりもA-PPK使用系の方が小さく, 小児における初回VCM血中濃度予測能の正確度精度はA-PPK使用系の方が高いことが示された。

2. VCMクリアランス予測能

表 3 初回 VCM 血中濃度の予測正確度精度

ME ($\mu\text{g}/\text{mL}$) 95% C.I.		MAE ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		RMSE ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
(A-PPK)	(P-PPK)	(A-PPK)	(P-PPK)	(A-PPK)	(P-PPK)
2.49	-2.90	2.70	4.78	4.27	6.22
1.03 ~ 3.95					

(n=25)

表 4 VCM クリアランスの予測正確度精度

年齢 (歳)	性別	体重 (kg)	VCM実測値 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	A-PPK		P-PPK	
				CL_{VCM} (L/hr)	残差	CL_{VCM} (L/hr)	残差
4	F	11.5	2.7	5.8	1.2	1.6	-0.3
11	F	28.0	7.6	4.5	2.2	2.8	-0.4
13	M	32.2	2.2	5.5	-0.5	3.0	-1.0
13	F	46.0	4.8	6.4	-0.2	4.2	-2.6
13	F	32.3	4.5	4.0	-1.5	2.7	-2.7
13	M	49.4	7.5	6.3	1.5	4.5	-2.2
15	M	45.3	6.4	5.8	0.1	4.1	-3.0
16	F	41.3	4.9	5.8	0.1	3.3	-2.6
16	M	51.8	3.0	5.2	-1.2	5.0	-0.7

ME ($\mu\text{g}/\text{mL}$) 95% C.I.		MAE ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		RMSE ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
(A-PPK)	(P-PPK)	(A-PPK)	(P-PPK)	(A-PPK)	(P-PPK)
0.19	-1.71	0.95	1.71	1.20	2.00
-0.77 ~ 1.15					

(n=9)

CL_{VCM} の予測能に関する評価の結果を表4に示す。MEより、P-PPK使用系により予測される CL_{VCM} は実測値よりも大きい傾向にあることが示された。一方、A-PPK使用系により予測される CL_{VCM} の偏りは CL_{VCM} 実測値の偏りとの間に差がないことが示された。MAEならびにRMSEはP-PPK使用系よりもA-PPK使用系の方が小さく、予測能の正確度精度はA-PPK使用系の方が高いことが示された。

3. 初回 VCM 血中濃度予測能の正確度精度に影響を及ぼす患者背景因子

初回 VCM 血中濃度予測にあたり、A-PPK 使用系における残差と患者背景因子との相関につい

て評価した。結果を表5に示す。年齢、体重ならびに体表面積と残差との間に有意な相関関係が確認された。なお、表には示していないが、これらの患者背景因子はP-PPK使用系における残差との間にも有意な相関性を有していた。

続いて、A-PPK使用系における初回VCM血中濃度予測値に影響を及ぼす各患者背景因子について、最適なカットオフ値を検討した。図1にROC曲線を示す。年齢のカットオフ値は6歳から8歳、体重のカットオフ値は15 kgから22 kg、体表面積のカットオフ値は0.8 m²から1.0 m²と推定された。

表5 初回 VCM 血中濃度に関する残差と患者背景因子との相関

	A-PPK	
	<i>r</i>	<i>p</i>
年齢 (歳)	-0.6766	0.0005
体重 (kg)	-0.5685	0.0027
体表面積 (m ²)	-0.5621	0.0029
CL _{cr} 実測値 (mL/min)	0.0500	0.4032
S-CRE (mg/dL)	-0.2774	0.0871

(n=25)

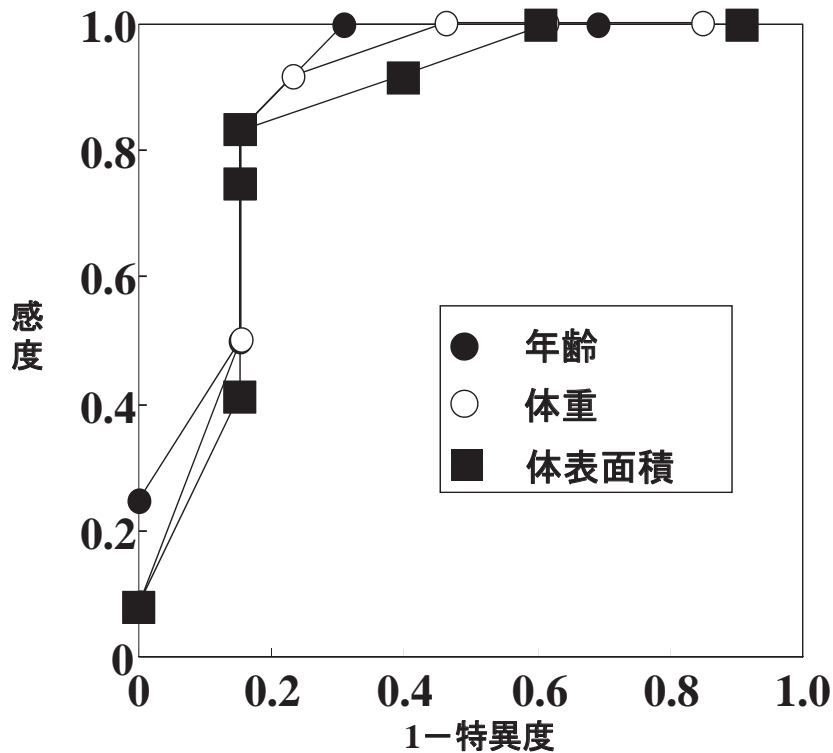


図1 A-PPK 使用系における初回 VCM 血中濃度予測値に影響を及ぼす各患者背景因子の ROC 曲線。

各因子の検定に用いた階級幅: 年齢: 1~16歳を階級幅2歳で検定, 体重: 8.0~52.0 kgを階級幅7 kgで検定, 体表面積: 0.37~1.66 m²を階級幅0.2 m²で検定.

考 察

VCMは投与対象が重篤かつ急性期の患者であることから, 投与初期から迅速に投与设计を行い速やかに奏効させることが重要である. しかしながら, VCMは治療域の狭い抗菌薬であり, 年齢, 投与期間及び血中濃度依存的に腎障害が発現することが報告されている⁸⁾. さらには, 不十分な投与量によりMRSAの低感受性化を惹起することも知られている⁹⁾. このように, VCMの適正使

用においてTDMのもつ意味は極めて大きい.

とりわけ, 小児では, 薬物の代謝排泄能や感受性が成人とは異なる場合も多いため, TDMにより薬物療法の安全性を保つことの臨床的意義は大きい¹⁰⁾. しかしながら, 筆者らは小児VCM療法において, 血中濃度予測値と実測値との間に大きな差が生じる例を少なからず経験してきた. 今回, 筆者らは, 腎排泄型薬剤というVCMの特性にもかかわらず現行の小児バンコマイシン血中濃度予測式には腎機能の要素たるCL_{cr}やS-CREが

直接反映されていない点がこの差異の原因と考え、予測法の正確度精度を高めることを目的に、種々検討を実施した。

S-CRE (or CL_{Cr})に関する情報を有する小児 VCM 療法施行患者25名を対象とした解析の結果、VCM-TDM による初回 VCM 血中濃度、 CL_{vcm} の予測能は CL_{Cr} の要素が含有されている A-PPK を利用することで正確度精度が向上することが示された。この結果は、容易に利用ができ、かつ、簡便な VCM-TDM であるが、安全かつ適正な小児 VCM 療法実施のためには、 CL_{Cr} に関する情報が必要とされることを強く示唆するものであった。実臨床の現場において、VCM 投与開始前に全症例において CL_{Cr} を実測することは困難であるが、S-CRE、性別、身長、体重、年齢など、VCM 投与前に活用できる患者情報から CL_{Cr} を推定し、VCM-TDM による VCM 血中濃度、 CL_{vcm} の予測に活用していくことで、小児 VCM 療法の適正化を図ることができると考えられる。

一方、患者背景因子と A-PPK 使用系で得られた初回 VCM 血中濃度予測値の残差に関する関連性を評価した結果、腎機能因子と残差の間に有意な相関性は認められなかった。この原因として、A-PPK で使用しているパラメータが日本人成人男性をもとに算出されたものである点があると考えられる。初回 VCM 血中濃度、 CL_{vcm} ともに、正確度の高い A-PPK 使用系で予測された値においても、実測値との間に有意な差が存在していたこと、P-PPK 使用系では過大に、A-PPK 使用系では過小に評価する傾向が認められたことから、症例を集積し、小児に VCM 療法を施行する際の適切なパラメータを創出していくことは、臨床上重要な意味を有すると考えられる。

また、A-PPK 使用系で推定された初回 VCM 血中濃度の残差と相関関係のあった患者背景因子のカットオフ値ならびに各患者背景因子の連関を踏まえると、6歳以上の患者では、 CL_{Cr} が推定可能な場合には A-PPK を用いて VCM 投与設計支援をすることが推奨されると考えられた。

近年、少子高齢化が加速的に進み国民医療費を圧迫している。加えて、医療従事者の不足、とりわけ勤務医不足は深刻な社会問題となっており、

このままでは医療崩壊の危機となることが指摘されている。こういった状況の中で医療の質を確保するため、厚生労働省は医療職種の協働に基づくチーム医療の推進を提言しており、平成22年4月には、厚生労働省医政局長より都道府県知事宛てに「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」(医政発0430第1号)が通知された¹¹⁾。その中で、チーム医療において薬剤師に期待される業務の一つとして、「薬剤の種類、投与量、投与方法、投与期間等の変更や検査のオーダーについて、医師・薬剤師等により事前に作成・合意されたプロトコールに基づき、専門的知見の活用を通じて、医師等と協働して実施すること」が提示された。TDM は、薬物療法を医学・薬学的視点からモニターし評価する科学的で有効な手段であり、チーム医療において薬学および薬剤師の能力を最も発揮できる業務の一つと言える。さらに、平成24年度の診療報酬改定において新設された病棟薬剤業務実施加算においてもこの方向性は重視されており、TDM は同加算の算定に向けて重要な位置を占めている。薬物濃度が定常状態に達した後の血中濃度コントロールについては、血中薬物濃度モニタリングの結果を基にした比例計算により、比較的容易に投与設計ができる。一方、非定常状態にある投与初期の早期血中濃度を利用した血中濃度コントロールは、年齢や筋肉量に対応した S-CRE の補正、適切な腎機能予測式の選択、理想体重の補正や厳密な投与スケジュールの管理等、細かいテクニックが必要とされる。薬剤師にはこれらの方法を駆使して、小児 VCM 療法施行患者の適切な infection control に貢献していくことが求められる。

結 語

小児において CL_{Cr} が推定できる場合は、6歳以上を目安に CL_{Cr} が組み込まれている A-PPK を用いることが推奨される。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、研究費の助成を頂きました公益財団法人臨床薬理研究振興財団に感謝いたします。

引用文献

- 1) Baba T, Takeuchi F, Kuroda M, Yuzawa H, Aoki K, Oguchi A, Nagai Y, et al. Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. *Lancet* 2002;359:1819-27.
- 2) Eady EA, Cove JH. Staphylococcal resistance revisited: community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*--an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:103-24.
- 3) Okuma K, Iwakawa K, Turnidge JD, Grubb WB, Bell JM, O'Brien FG, Coombs GW, et al. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. *J Clin Microbiol* 2002;40:4289-94.
- 4) Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, Johnson SK, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003;290:2976-84.
- 5) World Health Organization. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva: WHO, 2001. WHO document WHO/CDS/CSR/DRS/.
- 6) Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, Hori R. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese pediatric patients. *Ther Drug Monit* 1998;20:612-8.
- 7) Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, Hori R. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monit* 1998;20:139-48.
- 8) Farber BF, Moellering RC Jr. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:138-41.
- 9) Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001-05. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:788-94.
- 10) 湯川榮二. 薬物治療の患者個別化へのアプローチ－母集団薬物動態パラメータ解析の意義－. *TDM研究* 2007;24:8-16.
- 11) 厚生労働省医政局長, 医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について. 厚生労働省, 2010. 各都道府県知事宛 厚生労働省医政局長通知(医政発0430第1号).