

表 題 腎障害を有する日本の成人患者におけるバンコマイシン
初期投与量の検討に関する研究

論文の区分 論文博士

著者名 牧 信行

所 属 静岡県立総合病院総合診療科

2013年9月1日申請の学位論文

紹介教員 地域医療学系専攻 生殖・発達医学分野 母子保健学
教授 松原 茂樹

目次

はじめに	2
方法	
患者	7
統計解析	8
結果	8
考察	
分割投与回数によってトラフ値に差がないこと	16
VCM トラフ値、体重、CrCl に基づいた簡単な初回	
VCM 一日投与量 (1g/日あるいは 2g/日の何れか) を	
選択する基準値の設定	17
研究のリミテーション	19
今後の展望	21
おわりに	22
引用文献	22

はじめに

感染症は人類にとって最大の脅威の 1 つであり、その克服は医学の大きな課題である。最近の統計によると、日本(1)および世界(2)のいずれにおいても肺炎ないし下気道感染症が死因の第 3 位を占めている。感染症の病原体には細菌、ウイルス、寄生虫などがあるが、このうち細菌感染症については 1911 年に Ehrlich が梅毒患者に Salvarsan を使用し(3)、また 1929 年に Fleming がペニシリンを発見して以来(4)、抗菌薬の投与が治療になくはならないものとなっている。今日では、敗血症(5)、市中肺炎(6)、尿路感染症(7)、細菌性髄膜炎(8)、手術部位感染症(9)など多くの細菌感染症で抗菌薬の投与が治療の中核とされている。

細菌感染症の治療に用いられる抗菌薬には表 1 のようなものがあるが、多くは腎排泄率が高く、腎機能に応じた用量調整が必要である(10-12)。腎障害時の抗菌薬の投与量については Principles and Practice of Infectious Diseases(13)などの成書から得ることが出来る(表 1)。しかし、こうした腎障害時の投与量調整は腎障害患者の薬物の濃度時間を健常者と一致させるように、とくに半減期やクリアランスなどの薬物動態学的パラメーターを比較することによってなされてきたが、こうした方法は抗菌薬の曝露と効果、毒性、耐性菌出現との関係を考慮しないために正確性に欠けるという批判がある(14)。また、多くの抗菌薬は日常臨床の現場では血中濃度の測定が一般的でないため、こうした用量調節が本当に正しいかどうかを検証する方法がないのが現状である。

バンコマイシン(vancomycin, VCM)はグリコペプチド系に属する抗菌薬で、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)やメチシリン耐性表皮ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*, MRSE)感染症の治療などに用いられる。VCM は腎排泄型の抗菌薬であり(15,16)、そのクリアランスはクレアチニンクリアランス(creatinine clearance, CrCl)に比例している(17-19)。このため VCM 投与時には、腎毒性をはじめとする副作用を避けるために、腎機能に応じた用量調整と、投与後血中濃度モニタリングによる再調整が行われている(16,20-22)。

腎機能に応じた VCM 投与量を決めるためのノモグラムがいくつか提案されている(17,18,23-27)が、これらのノモグラムで設定されているトラフ濃度(7.5~15 $\mu\text{g/mL}$)は、過去の推奨であり現在のものとは異なっている。かつては VCM の血中濃度としてピーク 18.0~47.0 $\mu\text{g/mL}$ 、トラフ 4.8~12.9 $\mu\text{g/mL}$ が推奨されていた(16,23)が、現在では VCM の抗菌薬としての効果は薬物濃度-時間曲

線下面積(area under the curve, AUC)と対象微生物の最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration, MIC)との比(AUC/MIC)に最もよく相関するとされており(28-31)、AUCの代替マーカーとしてピークではなくトラフの測定が推奨されている(32)。推奨されるトラフ濃度もいくつかの要因によって変化している。例えば VCM 中等度耐性黄色ブドウ球菌(*Vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus*, VISA または Glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*, GISA)等の耐性菌の出現があり(33)、菌株集団(population)のごく一部に VISA を含むブドウ球菌はヘテロ VISA(heterogenous vancomycin- intermediate *Staphylococcus aureus*, hVISA)と呼ばれる(32,34,35)。一方で 2000 年前後から VCM の MIC が徐々に上がってきている現象、MIC creep が各国から報告されており(36-38)、この MIC creep が hVISA の増加と関連しているとの報告もみられる(39,40)。また、発現調節遺伝子(agr)グループ II の変異を有する MRSA 株では低濃度の VCM 曝露によって耐性を獲得しやすく(41,42)、とくにトラフ濃度低値 (<10 $\mu\text{g/mL}$) と治療失敗やその後の MRSA 耐性化との関連が指摘されている(43-47)。我が国でもよく用いられる米国臨床検査標準協会(CLSI)の基準は 2006 年に改訂され、黄色ブドウ球菌の VCM に対する MIC \leq 2 $\mu\text{g/mL}$ が感受性、MIC=4~8 $\mu\text{g/mL}$ が中等度耐性とされている(32,39,43,48,49)が、MIC=1.5~2 $\mu\text{g/mL}$ では治療反応性が劣るとの報告が多数ある(39,47,50-58)。臨床的有用性を得るための指標として AUC/MIC \geq 350 が指摘されており(59)、MIC \leq 1 $\mu\text{g/mL}$ であれば多くの場合トラフ濃度を 15~20 $\mu\text{g/mL}$ にすることによって AUC/MIC \geq 400 を得ることが出来るとされている(32)。このように、VCM のトラフ濃度が 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上となるように保つことは、MRSA の耐性化を防ぐために重要である(41,42)。

このため米国および我が国の感染症学会を含めたコンセンサスレビュー・ガイドラインでは、VCM による治療時の血中トラフ濃度として 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上を保ち、さらに菌血症、感染性心内膜炎、骨髄炎、髄膜炎などの重症感染症では 15~20 $\mu\text{g/mL}$ のトラフ濃度が推奨されている(32,60,61)。このトラフ濃度を得るために、腎機能が正常な患者においては VCM 投与量として一回 15~20 mg/kg、8~12 時間毎が推奨されている(32,60)が、腎障害時の用量については明確に定まったものがない。我が国の MRSA 感染症治療ガイドライン(61)では腎機能低下例には投与間隔を調整することとされているが、その根拠および具体的方法に関する記載はない。加えて、我が国における VCM の保険適応量は 2 g/日(高齢者では 1 g/日)であり、上記のようなノモグラムまたは換算式を用いて VCM 初期投

与量を細かく調整することの臨床的有用性も、現在のところ十分に検証されているとはいえない。

以上のような状況から、腎障害を有する日本人成人に VCM を投与する際に目標トラフ濃度(10~20 $\mu\text{g/mL}$)を得るための具体的投与法を検討した。特に、一回投与量と投与間隔のどちらを調整すべきか、またノモグラム等を用いて投与量を細かく分けることは妥当かという 2 点を research question とし、これを明らかにすることを本研究の目的とした。

表 1 主な抗菌薬の腎障害時の用量 (文献 13 をもとに作成)

薬剤名	通常用量	腎障害時の用量*1		
		CrCl 50~80	CrCl 10~50	CrCl <10
グリコペプチド系				
バンコマイシン	15 mg/kg 12 時間毎	文献 18 のノモグラム参照		
ペニシリン系				
ペニシリン G	100~400 万単位 4~6 時間毎	4~6 時間毎		50~200 万単位 4~6 時間毎
アンピシリン	0.5~2 g 4~6 時間毎	4~6 時間毎	8 時間毎	12 時間毎
アンピシリン/スルバクタム	1.5~3 g*2 6~8 時間毎	6~8 時間毎	8~12 時間毎	24 時間毎
ピペラシリン	3~4 g 4~6 時間毎	4~6 時間毎	8 時間毎	12 時間毎
ピペラシリン/タゾバクタム	2.5~4.5 g 6~8 時間毎	6~8 時間毎	記載なし	

(つづく)

表 1 主な抗菌薬の腎障害時の用量（つづき）

薬剤名	通常用量	腎障害時の用量 ^{*1}		
		CrCl 50～80	CrCl 10～50	CrCl <10
セフェム系				
セファゾリン	0.5～2 g	8 時間毎	0.5～1 g	0.5～1 g
	8 時間毎		8～12 時間毎	18～24 時間毎
セフメタゾール	1～2 g	12 時間毎	16～24 時間毎	48 時間毎
	6～12 時間毎			
セフォタキシム	0.5～2 g	8～12 時間毎	12～24 時間毎	24 時間毎
	8～12 時間毎			
セフトリアキソン	0.5～2 g	12～24 時間毎		
	12～24 時間毎			
セフトジジム	1～2 g	8～12 時間毎	12～24 時間毎	0.5 g
	8～12 時間毎			24～48 時間毎
モノバクタム系				
アズトレオナム	1～2 g	8～12 時間毎	12～18 時間毎	24 時間毎
	6 時間毎			
カルバペネム系				
イミペネム／シラスタチン	0.5～1 g ^{*3}	0.5 g ^{*3}	0.5 g ^{*3}	0.25～0.5 g ^{*3}
	6 時間毎			6～8 時間毎
メロベネム	0.5～2 g	8～12 時間毎	0.5～1 g	0.5 g
	8～12 時間毎		12 時間毎	24 時間毎
アミノグリコシド系				
ゲンタマイシン	1～1.7 mg/kg	8～12 時間毎	12～48 時間毎	48 時間毎
	8 時間毎			
トブラマイシン	1～1.7 mg/kg	8～12 時間毎	12～48 時間毎	48 時間毎
	8 時間毎			

(つづく)

表1 主な抗菌薬の腎障害時の用量（つづき）

薬剤名	通常用量	腎障害時の用量*1		
		CrCl >50	CrCl 10~50	CrCl <10
テトラサイクリン系				
ミノサイクリン	0.1g 12時間毎	用量調節不要		
ドキシサイクリン	0.1g 12時間毎	用量調節不要		
キノロン系				
シプロフロキサシン	0.2~0.4g 8~12時間毎	8~12時間毎	12~24時間毎	18~24時間毎
レボフロキサシン	0.25~0.75g 24時間毎	24時間毎	24~48時間毎	0.25g 48時間毎
マクロライド系				
エリスロマイシン	0.5~1g 6時間毎	用量調節不要		
クラリスロマイシン	0.25~0.5g 12時間毎	12時間毎	12~24時間毎	24時間毎
アジスロマイシン	0.5g 24時間毎	用量調節不要		
オキサゾリジノン系				
リネゾリド	0.4~0.6g 12時間毎	用量調節不要		
リンコマイシン系				
クリンダマイシン	0.3~0.9g 6~8時間毎	用量調節不要		

(つづく)

表 1 主な抗菌薬の腎障害時の用量（つづき）

薬剤名	通常用量	腎障害時の用量*1		
		CrCl >50	CrCl 10~50	CrCl <10
その他				
メトロニダゾール	0.5 g 6 時間毎	用量調節不要		

*1 静注時の用量のみ、複数ある場合（持続注入法など）は代表的なもののみを記載。

*2 合剤（アンピシリン/スルバクタム）の用量。アンピシリンの量はこの3分の2。

*3 イミペネムとしての量。

方法

患者

2008年4月から2010年1月までの間に、静岡県立総合病院（720床の三次市中病院）に入院しVCM点滴静注を開始された後にトラフ濃度を測定されている成人患者（16歳以上）を対象として、後ろ向き観察研究を実施した。以前のVCM投与から14日を経過せずにVCM投与が再開されている例、トラフ濃度測定のタイミングが4回目のVCM投与直前（つまり3回目のVCM投与完了）より以前である例、人工透析（血液透析または腹膜透析）実施例、トラフ測定前にVCM投与量または投与間隔が変更となっている例、および、静注以外の方法でのVCM投与を併用している例は対象から除外した。対象患者を2010年2月に選別し、年齢、性別、VCM投与開始日、トラフ濃度解析日、VCM投与方法（一回投与量および投与間隔）、投与開始日の身長、体重、血清クレアチニン値、およびVCMトラフ濃度についてカルテから情報を抽出した。投与開始日の計測値が存在しない例については、最も近い日の計測値を代用とした。一連のVCM投与で二回以上トラフ濃度を測定している例については、最初の一回のデータだけを解析対象とした。血清クレアチニン濃度は酵素法により測定された。血清クレアチニン濃度とバンコマイシン濃度はそれぞれ7600-110S (Hitachi, Com., Ltd., Tokyo, Japan)とARCHITECT® i100SR™ (Abott Laboratories, Chicago, IL, USA)によって測定され、それぞれの機器の測定精度の変動係数は0.69%、2.54%であつ

た。

VCM 投与の適応および投与方法は、いずれも主治医によって決定されていた。申請者は対象患者の基礎疾患、投与開始時に培養に提出された検体、培養された菌種と VCM の MIC についてもカルテから情報を抽出したが、これらは患者背景を記述するためだけに利用しその後の解析には含めなかった。また、VCM 投与の適否、あるいは投与後の患者の転帰についてもその後の解析には含めなかった。本研究は患者の情報を後ろ向きに個人情報保護した状態で利用するもので、患者の治療方針に何らの影響を与えないものであることから、対象患者へのインフォームドコンセントは実施されなかった。本研究は静岡県立総合病院の倫理委員会で承認後に実施された。

統計解析

VCM 投与開始時の患者データを用いて、以下に示す Cockcroft-Gault の式によりクレアチニークリアランス(creatinine clearance, CrCl)を計算し、腎機能の指標として用いた(62)。

男性:CrCl (mL/min) = (140-年齢) × 体重 (kg) / (72 × 血清 Cr (mg/dL))

女性:CrCl (mL/min) = (140-年齢) × 体重 (kg) × 0.85 / (72 × 血清 Cr (mg/dL))

VCM の 80~90 % 以上は未変化体のまま腎より排泄され、また分布容積 (volume of distribution, Vd)は 0.4~1 L/kg とされているので(18,28,63)、腎機能と体重が血中濃度に関連することが予想される。投与方法は理論上は一回投与量と投与間隔の組み合わせにより無限に考えられるが、実際に使われている組み合わせは限られているので、いくつかの主な投与方法間の違いとトラフ濃度との関連について、CrCl、体重を一般化線形モデルで調整して検討した。

患者数が 10 例を超える投与方法については CrCl とトラフ濃度とを散布図としてプロットし、ピアソンの積率相関係数(r)を計算した。回帰直線と r^2 は散布図中に示した。本研究では、トラフ濃度が $<10 \mu\text{g/mL}$ 、 $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ となる頻度がそれぞれ 30%未満であるとき、VCM 初回投与量が適切であると判断した。

結果

調査期間中に VCM を投与開始しトラフ濃度を測定した成人入院患者は 152 例であった。そのうち 46 例は以下の除外基準に該当したために除外した：トラフ

濃度測定を4回目の投与直前より以前に施行(30例)、血液透析施行(8例)、腹膜透析施行(3例)、トラフ測定前の投与量変更(3例)、投与間隔変更(1例)、およびVCM関節内投与の併用(1例)。これら46名を除外した残り106名について解析を行った。

106名の患者特性を表2に示す。年齢は16~95歳(平均67.5歳)、体重は29.0~95.6kg(平均52.5kg)、血清クレアチニンは0.22~2.81mg/dL(平均0.81mg/dL)、CrClは15.8~219.3mL/min(平均74.7mL/min)であった。VCMトラフ濃度は0.2~35.1 μ g/mL(平均12.6 μ g/mL)であり、<10 μ g/mL、10~19 μ g/mL、 \geq 20 μ g/mLであったものが各々44例(41.5%)、47例(44.3%)、15例(14.2%)であった。半数の53例において検体の培養から細菌が検出され、その中ではMRSAが40例(75%)と最も多かった。

表2 患者特性

	計
患者数	106
年齢	67.5 \pm 15.9(16~95)
男性	70(66.0%)
身長 [cm]	159.7 \pm 10.2(130~182)
体重 [kg]	52.5 \pm 12.8(29.0~95.6)
BMI [kg/m ²]	20.5 \pm 3.9(12.9~34.9)
血清クレアチニン [mg/dL]	0.81 \pm 0.44(0.22~2.81)
CrCl [mL/min]	74.7 \pm 37.5(15.8~219.3)
VCMトラフ濃度 [μ g/mL]	12.6 \pm 6.5(0.2~35.1)
検出された細菌	
MRSA	40 ^{*1} (37.7%)
MRSE	9 ^{*2} (8.5%)
その他のコアグララーゼ陰性ブドウ球菌	2 ^{*3} (1.9%)
<i>Enterococcus faecium</i>	2 ^{*3} (1.9%)
検出されず	53(50.0%)

(つづく)

表 2 患者特性(つづき)

	計
培養検体 ^{*4}	
痰	23 (21.7 %)
血液	17 (16.0 %)
術創の膿	9 (8.5 %)
外傷の膿	2 (1.9 %)
膿瘍の膿	1 (0.9 %)
尿	2 (1.9 %)
腹水	1 (0.9 %)
基礎疾患	
悪性腫瘍	29 (27.4 %)
化学療法または免疫抑制療法	23 (21.7 %)
脳血管疾患 ^{*5}	6 (5.7 %)
集中治療室入院	16 (15.1 %)
中心静脈カテーテル留置	41 (38.7 %)

BMI : 肥満指数(body mass index; 体重[kg]/(身長[m])²、CrCl : クレアチニンクリアランス、MRSA : メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、MRSE : メチシリン耐性表皮ブドウ球菌、VCM : バンコマイシン

データは患者数(パーセント)、または平均±標準偏差 (範囲)の形式で示した。

*1 36例はVCMの最小発育阻止濃度(MIC) ≤ 1 μg/mL、4例はMIC = 2 μg/mL

*2 2例はMIC ≤ 1 μg/mL、7例はMIC = 2 μg/mL

*3 その他のコアグラールゼ陰性ブドウ球菌と *Enterococcus faecium* はすべて
MIC ≤ 1 μg/mL

*4 2例では細菌が検出された検体が複数あった。

*5 脳出血、脳梗塞、くも膜下出血からなる。

表 3 VCM の投与方法

投与方法	患者数 (パーセント)
1 g 12 時間毎	38 (35.8 %)
0.5 g 6 時間毎	6 (5.7 %)
1 g 24 時間毎	14 (13.2 %)
0.5 g 12 時間毎	36 (34.0 %)
0.5 g 8 時間毎	4 (3.8 %)
0.5 g 24 時間毎	3 (2.8 %)
0.75 g 12 時間毎	3 (2.8 %)
0.75 g 24 時間毎	2 (1.9 %)
計	106 (100 %)

VCM の投与方法では、2 g/日のもの（1 g 12 時間毎および 0.5 g 6 時間毎）と 1 g/日のもの（1 g 24 時間毎および 0.5 g 12 時間毎）が多く、これらを合計すると全体の 88.7% に達した(表 3)。その他の投与方法はいずれも少数であった。このため、主要な 4 つの投与方法（1 g 12 時間毎、0.5 g 6 時間毎、1 g 24 時間毎、および 0.5 g 12 時間毎）の違いが VCM トラフ濃度に与える影響について、体重と CrCl を一般化線形モデルで調整して解析した（表 4）。その結果、0.5 g 12 時間毎と 1 g 24 時間毎、および 1 g 12 時間毎と 0.5 g 6 時間毎にはそれぞれトラフ濃度に有意差を認めなかった(それぞれ $p=0.917$, $p=0.807$)。このため、それぞれを 1 g/日、2 g/日として同一に解析することにした。また、体重と CrCl もトラフ濃度の独立規定因子であった。

1 g/日または 2 g/日の VCM を投与された患者（94 例）を、人数が均等になるように体重別に <47 kg（30 例）、47~54 kg（30 例）、 ≥ 55 kg（34 例）の 3 群に分けた。図 1 にこの 3 群別に 1 g/日、2 g/日の VCM を投与された患者の CrCl とトラフ濃度との散布図を示した。体重 47~54 kg 群で 2 g/日を投与された患者では CrCl とトラフ濃度との相関は有意ではなかったが、その他はいずれの体重・投与量区分でも CrCl とトラフ濃度は負の相関を示し、同一の CrCl では 1 g/日よ

りも 2 g/日の方がトラフ濃度が高値に（グラフでは右上に）分布することが確認された。また体重別の 3 群のグラフの比較により、体重が軽い方が概ねトラフ濃度も上昇する傾向にあることも確認された。このため体重・VCM 投与量区分によって分けたそれぞれの層別に、CrCl のカットオフ値として 30、50、および 70 mL/min の 3 つを設定し、トラフ濃度が目標範囲（10~20 μ g/mL）に分布するための CrCl の範囲を検討した。

表 4 4 種の VCM 投与方法の違いが体重、CrCl で補正したトラフ濃度に与える影響

因子	解析 1 ^{*1} P 値	解析 2 ^{*1} P 値
VCM 投与方法		
0.5 g 12 時間毎 ^{*2}		<0.001
1 g 24 時間毎	0.917	<0.001
1 g 12 時間毎 ^{*2}	<0.001	
0.5 g 6 時間毎	0.007	0.807
体重	0.039	0.039
CrCl	<0.001	<0.001

*1 一般化線形モデルを用いて、4 種の VCM 投与方法の効果を補正した時の VCM トラフ濃度、体重、CrCl の関連を調べた。

*2 4 種の VCM 投与方法にダミー変数を割り当て、解析 1 では 0.5 g 12 時間毎、解析 2 では 1 g 12 時間毎を対照として他の 3 つを比較した。

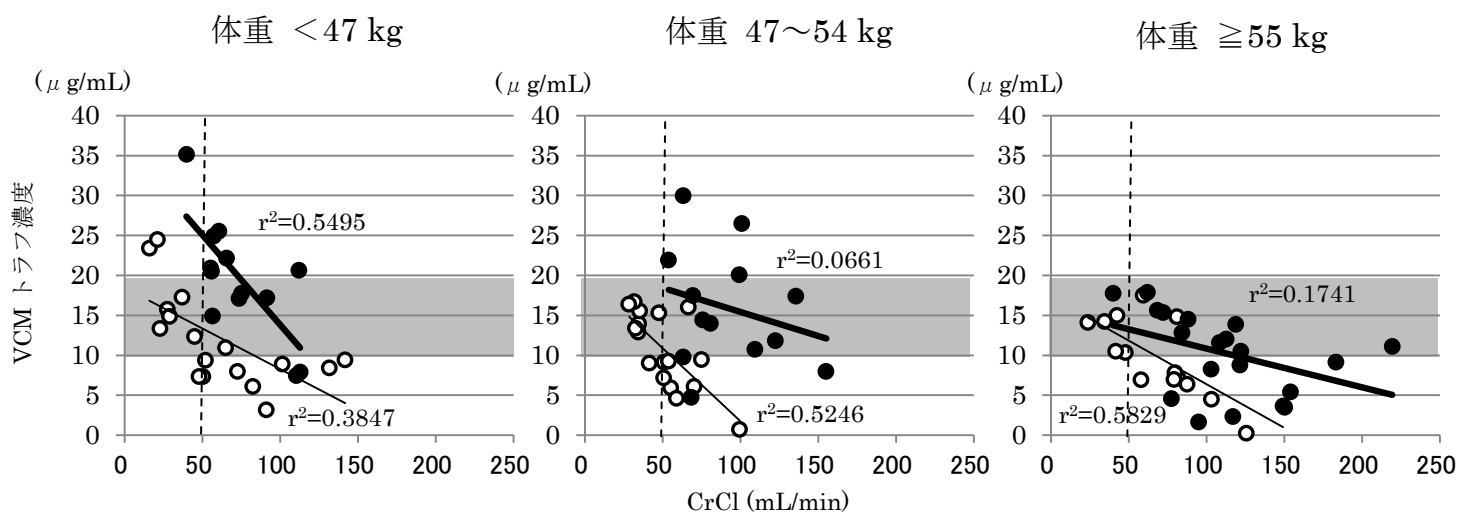


図 1 クレアチニンクリアランス(CrCl)とバンコマイシン(VCM)トラフ濃度の関係を示した散布図。白丸は初期投与量が 1 g/日、黒丸は 2 g/日であった患者で、それぞれの回帰直線を細い直線、太い直線で示す。左のグラフは患者の体重< 47 kg、中のグラフは 47~54 kg、右のグラフは ≥ 55 kg のデータを示す。表 3、4、5 の件数を数えやすくするために、破線で CrCl 50 mL/min、網掛けでトラフ濃度 10~20 μ g/mL を示す。

CrCl<50 mL/min ではいずれの体重群においてもほとんどの患者で 1 g/日が投与されており、トラフ濃度が高値($\geq 20 \mu$ g/mL)となる割合は体重<47 kg 群、47~54 kg 群、 ≥ 55 kg 群でそれぞれ 25%、0%、0%だった(表 5、6、7)。逆にトラフ濃度が低値(<10 μ g/mL)となる割合はそれぞれ 13%、13%、0%だった。このことから、CrCl<50 mL/min であればいずれの体重でも 1 g/日の投与が適切であると考えられた。

ただし CrCl<30 mL/min では、体重<47 kg 群において 1 g/日の投与でもトラフ濃度高値($\geq 20 \mu$ g/mL)となる患者が 40%存在し(表 5)、体重 ≥ 47 kg である例は 2 例しかない(表 6、7)ことから、CrCl<30 mL/min の場合には投与量を 1g/日より減量する必要性が示唆されるものの、正確な判断は本研究では困難と考えられた。

表 5 体重<47 kg 群における CrCl、VCM 投与量とトラフ濃度との関係

CrCl カットオフ (mL/min)		VCM 初期投与量							
		1 g/日 (n=18)				2 g/日 (n=12)			
		VCM トラフ濃度(μ g/mL)				VCM トラフ濃度(μ g/mL)			
		<10	10-19.9	\geq 20	計	<10	10-19.9	\geq 20	計
30	<30	0 (0%)	3 (60%)	2 (40%)	5	0	0	0	0
	\geq 30	9 (69%)	3 (23%)	1 (8%)	13	2 (17%)	4 (33%)	6 (50%)	12
50	<50	1 (13%)	5 (63%)	2 (25%)	8	0 (0%)	0 (0%)	1* (100%)	1
	\geq 50	8 (80%)	1 (10%)	1 (10%)	10	2 (18%)	4 (34%)	5 (45%)	11
70	<70	3 (25%)	6 (50%)	3 (25%)	12	0 (0%)	1 (17%)	5 (83%)	6
	\geq 70	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	6	2 (33%)	3 (50%)	1 (17%)	6

各カテゴリーに該当する患者数(カッコ内はパーセント)を示す。

* VCM トラフ濃度=35.1 μ g/mL (今回の調査患者中の最高値)

表 6 体重 47~54 kg 群における CrCl、VCM 投与量とトラフ濃度との関係

CrCl カットオフ (mL/min)		VCM 初期投与量							
		1 g/日 (n=17)				2 g/日 (n=13)			
		VCM トラフ濃度(μ g/mL)				VCM トラフ濃度(μ g/mL)			
		<10	10-19.9	\geq 20	計	<10	10-19.9	\geq 20	計
30	<30	0	1 (100%)	0 (0%)	1	0	0	0	0
	\geq 30	9 (56%)	7 (44%)	0 (0%)	16	3 (23%)	6 (46%)	4 (31%)	13
50	<50	1 (13%)	7 (88%)	0 (0%)	8	0	0	0	0
	\geq 50	8 (89%)	1 (11%)	0 (0%)	9	3 (23%)	6 (46%)	4 (31%)	13
70	<70	6 (43%)	8 (57%)	0 (0%)	14	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)	5
	\geq 70	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	3	1 (13%)	5 (63%)	2 (25%)	8

各カテゴリーに該当する患者数(カッコ内はパーセント)を示す。

表 7 体重 ≥ 55 kg 群における CrCl、VCM 投与量とトラフ濃度との関係

		VCM 初期投与量							
		1 g/日 (n=15)				2 g/日 (n=19)			
CrCl カットオフ (mL/min)	VCM トラフ濃度(μ g/mL)	VCM トラフ濃度(μ g/mL)				VCM トラフ濃度(μ g/mL)			
		<10	10-19.9	≥ 20	計	<10	10-19.9	≥ 20	計
30	<30	0 (0 %)	1 (100 %)	0 (0 %)	1	0	0	0	0
	≥ 30	8 (57 %)	6 (43 %)	0 (0 %)	14	8 (42 %)	11 (58 %)	0 (0 %)	19
50	<50	0 (0 %)	5 (100 %)	0 (0 %)	5	0 (0 %)	1 (100 %)	0 (0 %)	1
	≥ 50	8 (80 %)	2 (20 %)	0 (0 %)	10	8 (44 %)	10 (56 %)	0 (0 %)	18
70	<70	1 (14 %)	6 (86 %)	0 (0 %)	7	0 (0 %)	3 (100 %)	0 (0 %)	3
	≥ 70	7 (88 %)	1 (13 %)	0 (0 %)	8	8 (50 %)	8 (50 %)	0 (0 %)	16

各カテゴリーに該当する患者数(カッコ内はパーセント)を示す。

CrCl ≥ 50 mL/min においては、1 g/日と 2 g/日の双方の投与が行われていたが、1 g/日ではいずれの体重群でもトラフ濃度が低値となる割合が高かった(表 5、6、7)。

2 g/日の投与では、トラフ分布に体重による差異がみられた。体重<47 kg、47~54 kg 群ではトラフ濃度が高値となる割合がそれぞれ 45 %、31 %と 30 %を上回った(表 5、6)。CrCl ≥ 70 mL/min のときのみ 2 g/日を投与するようにカットオフを移動すると、トラフ濃度が高値となる割合はいずれも 30 %を下回ったものの、体重<47 kg 群ではトラフ濃度低値が 33%に上昇した。47~54 kg 群では CrCl ≥ 70 mL/min の時に 2 g/日を投与するとトラフ濃度高値、低値がそれぞれ 30 %未満で適切と考えられたが、CrCl 50~70 mL/min の部分については適切な投与法を設定することが出来なかった。一方体重 ≥ 55 kg 群では、2 g/日の投与でもトラフ濃度が低値となる割合が 44 %に上昇した(表 7)。

このことから CrCl ≥ 50 mL/min のときは、2 g/日の投与でも体重<55 kg ではトラフ濃度高値が、体重 ≥ 55 kg ではトラフ濃度低値が比較的起こりやすく、CrCl ≥ 70 mL/min の場合には 2 g/日の投与は比較的安全と考えられるものの適切な投与法の設定は投与開始後の血中濃度モニタリング等によらなければ困難であると考えられた。

考察

今回の研究で2つの新規発見をした。第一にVCM一日投与量が同じであれば分割投与の回数によってトラフ値に差がないこと、第二に部分的ではあるがVCMトラフ値、体重、CrClに基づいた簡単なVCM初期投与量(1g/日あるいは2g/日の何れか)を選択する基準値を設定したことである。すなわち、CrCl 30~50 mL/minであればいずれの体重でも1g/日の投与が適切である。一方CrCl \geq 50 mL/minのときは2g/日の投与でも体重 < 55 kgではトラフ濃度高値が、体重 \geq 55 kgでは低値が比較的起こりやすく、血中濃度モニタリングによる投与法の個別設定が重要である。

分割投与回数によってトラフ値に差がないこと

薬物動態学(pharmacokinetics)の概念において、 X_0 の薬剤を投与間隔 τ で繰り返し静注し、投与した薬剤が速やかに血液・組織間での分布平衡に達するモデル(1-コンパートメントモデル)を考えると、定常状態における血中濃度の最小値 $(C_{ss})_{\min}$ (本研究のトラフ濃度に相当)は次式で表される(64)。

$$(C_{ss})_{\min} = \frac{X_0}{Vd} \cdot \left(\frac{1}{1 - e^{-k_e \tau}} \right) \cdot e^{-k_e \tau}$$

(Vd: 分布容積、 k_e : 消失速度定数)

(なお、VCMは1-コンパートメントモデルよりも2-コンパートメントモデルまたは3-コンパートメントモデルに従うとされており(24,28,65)、red man症候群と呼ばれる合併症を防ぐために少なくとも1時間以上かけて点滴する必要がある(32,33,61,66)ので、この仮定は正確性に欠ける。ただし点滴時間と分布相の半減期[30分~1時間以内](23,59)は投与間隔に比べて短いので、複雑化を避けるためにここでは消失相[β 相]だけを考える。)

正常腎機能におけるVCMの消失相の半減期 $t_{1/2}$ は3~12時間(18,28,65,67)と非常にばらつきが大きい。Rotshaferらの研究(67)でCrCl > 50 mL/minである24例の平均である5.8時間とすると、 $k_e = \ln 2 / t_{1/2} = 0.1195 \text{ h}^{-1}$ となるので、上記の式に代入して $(C_{ss})_{\min}$ を計算すると0.5g 6時間毎と1g 12時間毎では1.52倍、0.5g 12時間毎と1g 24時間毎では2.60倍それぞれ前者の方が高値となるはずである。Healyら(68)は0.5g 6時間毎と1g 12時間毎にVCMを投与した患者のトラ

フ値がそれぞれ 11.2 $\mu\text{g/mL}$ と 7.9 $\mu\text{g/mL}$ であったと報告しており、前者が 1.42 倍の高値となっている。ただし、この報告は他の報告に比べて対象患者の半減期のばらつきが少なかったとされており、また各患者間の腎機能や体重の変動の影響が考慮されていない点が、今回の研究との結果の差につながっている可能性がある。

なお、定常状態における投薬間隔 ($t=0$ から τ まで) の AUC は次式のように、一回投薬量 X_0 の一次式で表される。

$$\int_0^{\tau} C_{ss} dt = \frac{X_0}{k_e Vd}$$

例えば一回投薬量を半分にして 2 回の分割投与にすると 0 から τ までの AUC は半分になるが、単位時間あたりでは 2 回分の投薬間隔の AUC の和になるので、総投薬量 (一回投薬量と投与回数の積) が同じであればトラフ値に関わらず抗菌薬効果に関連のある AUC は一定である。Cohen ら(69)は、121 例の患者に 30 mg/kg の VCM を 1 日 1 回投与または 2 回に分割投与し、その効果や毒性に差がなかったことを報告している。

VCM トラフ値、体重、CrCl に基づいた簡単な初回 VCM 一日投与量 (1g/日あるいは 2g/日の何れか) を選択する基準値の設定

表 3 に示した通り、体重と CrCl はそれぞれトラフ濃度と有意に関連していた。このためこれらを VCM 投与量とともに独立変数として重回帰分析を行い、トラフ濃度を予測する数式をたてることを試みたが、数式による予測値と実測値とのばらつきが大きく、良いモデルにならなかった (データは割愛)。とくに体重は VCM 投与量や CrCl に比べてトラフ濃度との関連が比較的弱く、また CrCl を計算するための Cockcroft-Gault の式に体重が入っているために、体重と CrCl をともに独立変数としてこれらの変数を同時に多変量関数に投入すると多重共線性が発生してしまうことが予想されたため、これらの変数を同時に用いてトラフ濃度の予測式を作成するのは妥当でないと考えた。一方、米国感染症学会等のコンセンサスレビュー(32)にあるように体重当たりの投与量を設定すると、体重、CrCl の 2 つを考慮した計算によって臨床現場での簡便な投与量設定が妨げられ、その結果、0.5 g または 1 g ごとのバイアルないしキットで提供される VCM の一部を破棄せざるを得ないという無駄が生じたり、投与量の計算ミス、調合ミスといったインシデントの発生リスクが増大したり、といった新たな問題が

生ずると想定された。

これらの問題を考慮し、本研究では予測式ではなく体重と CrCl を層別に解析することによって目標トラフ濃度を得るための VCM 初期投与量を検討した。この方法が妥当かどうかについては別の研究によって検証する必要があるが、本研究の結果では体重や CrCl が同程度であってもトラフ濃度のばらつきが大きく、より厳密に投与区分を分けたとしてもその正確性には限界がある可能性がある。実際、トラフ濃度のばらつきは層別化によっても完全には解決できず、CrCl \geq 50 mL/min の場合には本研究では適切な初期投与法を設定できなかった。このばらつきは他の報告でもみられており、Murphy ら(70)は 7 種類の方法によるトラフ濃度の予測値と実測値を比較したうえで、最良であった Matzke らの方法(18)であっても予測値と実測値の差が 5 μ g/mL 以内であったものは 66 %に過ぎなかったとしている。このばらつきは腎機能と関連せず(71)、今回の研究で年齢別、性別に層別解析してみたが一定の傾向は見いだせなかった（データは割愛）。定常状態における分布容積($V_{d,ss}$)が投与開始時よりも変動する例ではトラフ濃度の予測値と実測値の差が大きいとする報告(72)があり、心不全や浮腫による影響も指摘されているが、この変動を正確に予測することは困難である。

以上の考察から、VCM 投与の際にはノモグラム等を用いて、投与開始時の投与量を細かく設定するのではなくて、今回示した方策で投与を開始し、その後の血中濃度モニタリングなどで、投与量を再設定する方が現実的であると考えられる。Teramachi ら(72)は、VCM 初期投与法をベイジアン法によって見直すことで、トラフ濃度のばらつきが $11.23 \pm 6.28 \mu$ g/mL から $10.52 \pm 3.29 \mu$ g/mL に改善することを報告している。より以前の報告では血中濃度モニタリングの必要性を疑問視するものもあった(73-75)が、前述のとおり MRSA の耐性化を防ぐためにより厳密なトラフ濃度の維持が求められている背景などもあり、現在ではとくにトラフ濃度 15~20 μ g/mL を要する感染症の症例、腎機能が変動する例、長期投与(概ね 5 日以上)を要する例では血中濃度モニタリングが推奨されている(32,60)。

本研究では、VCM 初期投与量としてノモグラムや予測式による細かい用量設定を行うかわりに、大枠では CrCl 50 mL/min、体重 55 kg という 2 つのカットオフポイントを設定し、これにより投与量を 1 g/日または 2 g/日の 2 つに整理した。このように簡便な投与量を用いることにより、初期投与時の計算と調剤・投与に関する手間を削減できる。とくに VCM 投与を必要とする患者はしばしば重症

な基礎疾患を有することから(表 2)、VCM 用量検討にかける手間を最小限にすることで全身管理など他の必要な治療方針検討に振り向けることが可能となる。ただし、これには血中濃度モニタリングによる投与量再設定が行われることが前提となる。

研究のリミテーション

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、研究デザインが後ろ向き観察研究であり、VCM 投与法が主治医によって決定されており任意に介入できなかったことである。このため $\text{CrCl} \geq 50 \text{ mL/min}$ かつ体重 $< 55 \text{ kg}$ の場合には、 1 g/日 の投与ではトラフ濃度低値が多く、 2 g/日 の投与ではトラフ濃度高値の割合が 30% を超えた。中間的な投与量(例えば 1.5 g/日)を設定することによりこの問題を解決できるかどうかは本研究では明らかにすることが出来なかった。また、本研究では上述のように同程度の腎機能・体重であってもトラフ濃度のばらつきが大きかったためにノモグラムや予測式による投与量設定の正確性には限界があると考えたが、これはあくまで後ろ向き研究で得られた結果であり前向き研究によって確かめられたわけではない。こうした問題点については、今後の前向き研究によって解決すべきである。

第二に、本研究は単一施設で実施されたもので症例数が限られており、体重・ CrCl 別の層別化によって各カテゴリー内の症例数はさらに少なくなり、このためカテゴリー内の割合に占める一例の影響が極めて大きくなった。とくに体重 $< 47 \text{ kg}$ かつ $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ であったのは 5 例しかなく、体重 $\geq 47 \text{ kg}$ かつ $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ に至っては 2 例のみと極めて少数であったために、 $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ の場合は本研究では初期投与量は決定困難であった。VCM の半減期は CrCl 低下に伴って最大 146.7 時間($\text{CrCl} < 10 \text{ mL/min}$ のとき)まで著明に延長し(18,65,67)、VCM クリアランスが CrCl に比例する(17,18)ことから高度腎障害の時も直線的に投与法を設定したノモグラムを提案する報告がある(17,18,24)。しかしながら、 CrCl を層別に解析した報告(18,65,67)ではいずれも CrCl 低下による半減期の平均値延長にともなってそのばらつき(標準偏差)も増大していることから、こうした腎機能の患者に VCM を使用するとトラフが目標範囲に分布する割合が低下する懸念が残る。ただ実際のトラフ濃度分布は、症例数を集めた研究によって確認されるべきである。また、今回の研究の目的から外れるために、透析患者を解析に入れなかった。実際には透析患者にも VCM は広く使われているが、血液

透析時の用量設定は投与と透析のタイミング、フィルターの種類、透析の長さをはじめとして多くの因子の影響を受けるため単一の用量を設定することは難しく(76,77)、3つの因子(透析前トラフ濃度、ドライウェイト、次の透析までの期間)からの投与量計算法が提案されている(78)一方でメチシリン感受性ブドウ球菌(MSSA)に対する治療効果は第一世代セファロスポリンであるセファゾリンより劣るという報告(79)もある。また、持続腹膜透析(CAPD)の時には初回投与量 23 mg/kg の後 17 mg/kg の維持量を7日おきに投与することが推奨されている(80)。

第三に、体重 \geq 55 kg かつ CrCl \geq 50 mL/min の場合にも、妥当な初期投与量を設定できなかった。本研究で示されたのと同様、Vance-Bryan らの報告(81)でも肥満患者では 2 g/日の投与ではトラフ濃度が治療域に達しないことが観察されており、実測体重をもとに一日 20~30 mg/kg(82)ないし 40 mg/kg 以上(32)の投与が推奨されている。しかしながら、肥満患者における VCM の薬物動態は蛋白結合量やクリアランスの変化などの複合要因が関与する割合が大きくなり(83)、正常体重に比べてクリアランスが増加するという報告(84)と減少するという報告(81)が混在しているように、いくつかの要因では相反する結果が報告されており結論が出ていない。田尻ら(85)は日本人患者についての検討で BMI \geq 25 の患者では BMI $<$ 18.5 の患者に比べ VCM クリアランスのばらつきが大きくなることを報告しており、十分なトラフ濃度を得るために 2 g/日を超える VCM の投与を行うと腎毒性が増加する懸念もある(86)。このように、体重の重い患者ではトラフ濃度が低値になるとともにばらつきも増大しており、より大量の VCM 投与が適切かどうか判断するためにはさらに別の研究が必要である。

第四に、本研究では VCM の投与量として初回の負荷投与量(loading dose)と2回目以降の維持投与量(maintenance dose)を分けず、すべて一定とした。これは今回の研究が後ろ向きの観察研究であり、主治医の判断による投与量設定の大半がこのようになっていたためである。しかし初回に負荷投与量を設定することによって早期に十分な血中濃度を得ることが可能となり(87)、Mohammedi ら(88)は集中治療室の入院患者について十分量(15 mg/kg)の負荷投与を行うことにより臨床的治癒率が改善したと報告している。米国感染症学会等のコンセンサスレビュー(32)では重症例について 25~30 mg/kg の負荷投与が検討されうるとしているが、この臨床的有用性についてはさらなる研究による検証が必要と思われる。

最後に、今回の研究ではアウトカムとしてトラフ濃度のみを設定し、治療予後や腎障害などの有害事象発生率を考慮に入れなかった。これは、表 2 に示したように VCM 投与の適応となる患者には悪性腫瘍などの重篤な基礎疾患を有したり、集中治療室入室、中心静脈カテーテル留置などの侵襲的な治療が行われたりしている割合が高く、患者の予後を左右しているのが VCM の治療効果または有害事象であるのか、あるいは基礎疾患そのものなのかの区別が困難であるからである。MRSA 感染症の VCM による治療成績を調査した中にはトラフ濃度と治療成績とは関連しないという報告が複数あり(39,89,90)、むしろ年齢(39,51)、基礎疾患(51,89,90)、臓器障害スコア(39,52,57,89)、感染部位(心内膜炎、下気道、腹腔内、中枢神経など)(47,51,89,90)などが関連するとされている。しかしながら、hVISA などの耐性菌増加の懸念から VCM 投与時に十分なトラフ濃度が必要とされていることは前述のとおりである。

今後の展望

現在でも VCM は MRSA 感染症の標準的な治療薬の一つと考えられている(33,45,47)が、耐性菌と他の抗 MRSA 薬の出現によって現在の相対的評価は議論を呼んでいる(91,92)。日本感染症学会・日本化学療法学会の MRSA 感染症治療ガイドライン(61)ではほぼすべての部位の MRSA 感染症の第一選択薬の一つとして VCM が推奨されているが、例えば下気道分泌液には VCM の分布に変動が大きい(93)ために、MRSA 肺炎における VCM の治療効果に疑問を呈する意見もある(94-97)。しかしながら、9 件の院内肺炎に関するランダム化比較試験についてのメタアナリシス(98)では、VCM またはリネゾリドによる治療の間に死亡率、臨床的および細菌学的奏効率に差はなかったとしている。

種々の抗菌薬の中で、VCM が今後どのような位置付けになっていくのか、不明な点は残る。が、VCM は臨床医が使い慣れた抗菌薬の 1 つであり、日常臨床では当分の間、重要な抗菌薬の 1 つであり続けると予想される。今回示したように、体重と CrCl に応じて、VCM 初期投与量を決定し、そのうえで血中濃度を測定してその後の投与量を調整する方策が現実的である。今回のデータは、その点で有用である。他の抗菌薬についても、新規の抗菌薬研究・開発は将来的に限界を迎える可能性があり(99,100)、既存の抗菌薬をより有効かつ安全に使用すること、またその具体的方法について検討する研究の重要性が増していくと考えられる。

おわりに

本研究で腎障害を有する患者の VCM 初期投与量について検討し、一日投与量が同じであれば分割回数によってトラフ濃度に差がないこと、十分なトラフ濃度を得るための初期投与量として、CrCl 30~50 mL/min では 1 g/日の投与が推奨されるが、CrCl \geq 50 mL/min の場合はトラフ濃度のばらつきが大きく適切な血中濃度モニタリングにより投与法を個別に設定する必要があることを示した。抗菌薬適正使用の方法を検討するための研究は続けられるべきであり、特に症例数を増やした前向き研究が必要であろう。

引用文献

1. 厚生労働省 性別にみた死因順位(第 10 位まで)別 死亡数・死亡率(人口 10 万対)・構成割合
http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei11/dl/10_h6.pdf (accessed August 14, 2013)
2. World Health Organization. The top 10 causes of death.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html> (accessed August 14, 2013)
3. Sepkowitz KA. One hundred years of salvarsan. *N Engl J Med* 365: 291-293, 2011
4. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation on *B. influenzae*. *Rev Infect Dis* 2: 129-139, 1980
5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R, and the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41: 580-637, 2013

6. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr., Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG. Infectious Disease Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 44 Suppl 2: S27-72, 2007
7. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Disease. *Clin Infect Dis* 52: e103-120, 2011
8. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 39: 1267-84, 2004
9. Leaper D, Burman-Roy S, Palanca A, Cullen K, Worster D, Gautam-Aitken E, Whittle M, on behalf of the Guideline Development Group. Prevention and treatment of surgical site infection: summary of NICE guidance. *BMJ* 337: a1924, 2008
10. Faulkner CM, Cox HL, Williamson JC. Unique aspects of antimicrobial use in older adults. *Clin Infect Dis* 40: 997-1004, 2005
11. McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. *J Antimicrob Chemother* 66 Suppl 2: ii25-31, 2011
12. Bonapace CR, White RL, Frich LV, Bosso JA. Differences in antimicrobial drug exposure in patients with various degrees of renal function based on recommendations from dosing references. *Pharmacotherapy* 22: 1097-1104, 2002
13. Amsden GW. Tables of Antimicrobial Agent Pharmacology. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases* 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, pp 705-761, 2010
14. Patel N, Scheetz MH, Drusano GL, Lodise TP. Determination of antibiotic dosage adjustments in patients with renal impairment: elements for success. *J Antimicrob Chemother* 65: 2285-2290, 2010
15. Geraci JE, Heilman FR, Nichols DR, Wellman EW, Ross GT. Some Laboratory and

- Clinical Experiences with a New Antibiotic, Vancomycin. In: Welch H, Marti-Ibanez F (eds) *Antibiotics, Annual*. Medical Encyclopedia Inc., New York, pp 90-106, 1956-1957
16. Geraci JE. Vancomycin. *Mayo Clin Proc* 52: 631-634, 1977
 17. Moellering RC Jr., Krogstad DJ, Greenblatt DJ. Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. *Ann Intern Med* 94: 343-346, 1981
 18. Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, Keane WF. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 25: 433-437, 1984
 19. Llopis-Salivia P, Jiménez-Torres NV. Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients. *J Clin Pharm Ther* 31: 447-454, 2006
 20. Cook FV, Farrar WE Jr. Vancomycin revisited. *Ann Intern Med* 88: 813-818, 1978
 21. Moellering RC Jr. Vancomycin: a 50-year reassessment. *Clin Infect Dis* 42(suppl 1): S3-4, 2006
 22. Bailie GR, Neal D. Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. a review. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 3: 376-386, 1988
 23. Maeda Y, Omoda K, Fukuhara S, Ohta M, Ishii Y, Murakami T. Evaluation of clinical efficacy of Maeda's nomogram for vancomycin dosage adjustment in adult Japanese MRSA pneumonia patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 21: 54-60, 2006
 24. 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* 20: 139-148, 1998
 25. Yoshida M, Yasuda N, Nishikata M, Okamoto K, Uchida T, Matsuyama K. New recommendations for vancomycin dosage for patients with MRSA pneumonia with various degrees of renal function impairment. *J Infect Chemother* 11: 182-188, 2005
 26. Lake KD, Peterson CD. A simplified dosing method for initiating vancomycin therapy. *Pharmacotherapy* 5: 340-344, 1985
 27. Pryka RD, Rodvold KA, Erdman SM. An updated comparison of drug dosing methods. part IV: vancomycin. *Clin Pharmacokinet* 20: 463-476, 1991
 28. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis* 42(suppl 1): S35-39, 2006

29. Craig WA. 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.
30. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamics parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 26: 1-10, 1998
31. Rybak MJ. Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. *Am J Med* 119(6 Suppl 1): S37-44, 2006
32. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr., Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 66: 82-98, 2009
33. Levine DP. Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis* 42(suppl 1): S5-12, 2006
34. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, Fukuchi Y, Kobayashi I. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 350: 1670-1673, 1997
35. Liu C, Chambers HF. *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. *Antimicrob Agents Chemother* 47: 3040-3045, 2003
36. 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* 60: 788-794, 2007
37. Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *J Clin Microbiol* 44: 3883-3886, 2006
38. Kehrmann J, Kaase M, Szabados F, Gatermann SG, Buer J, Rath PM, Steinmann J. Vancomycin MIC creep in MRSA blood culture isolates from Germany: a regional problem? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 30: 677-683, 2011
39. Musta AC, Riederer K, Shemes S, Chase P, Jose J, Johnson LB, Khatib R. Vancomycin MIC plus heteroresistance and outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: trends over 11 years. *J Clin Microbiol* 47:

- 1640-1644, 2009
40. Rybak MJ, Leonard SN, Rossi KL, Cheung CM, Sadar HS, Jones RN. Characterization of vancomycin-heteroresistant *Staphylococcus aureus* from the metropolitan area of Detroit, Michigan, over a 22-year period (1986 to 2007). *J Clin Microbiol* 46: 2950-2954, 2008
 41. Tshuji BT, Rybak MJ, Lau KL, Sakoulas G. Evaluation of accessory gene regulator (agr) group and function in the proclivity towards vancomycin intermediate resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobiol Agents Chemother* 51: 1089-1091, 2007
 42. Sakoulas G, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr., Novick RP, Venkataraman L, Wennersten C, DeGirolami PC, Schwaber MJ, Gold HS. *Staphylococcus aureus* accessory gene regulator (agr) group II: is there a relationship to the development of intermediate-level glycopeptide resistance? *J Infect Dis* 187:929-938, 2003
 43. Lubin AS, Snyderman DR, Ruthazer R, Bide P, Golan Y. Predicting high vancomycin minimum inhibitory concentration in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 52: 997-1002, 2011
 44. Charles PG, Ward PB, Johnson PD, Howden BP, Grayson ML. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 38: 448-451, 2004
 45. Sakoulas G, Gold HS, Cohen RA, Venkataraman L, Moellering RC, Eliopoulos GM. Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 57: 699-704, 2006
 46. Howden BP, Ward PB, Charles PG, Korman TM, Fuller A, du Cros P, Grabsch EA, Roberts SA, Robson J, Read K, Bak N, Hurley J, Johnson PD, Morris AJ, Mayall BC, Grayson ML. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis* 38: 521-528, 2004
 47. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis* 52: 975-981, 2011

48. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. In: CLSI approved standard M100-S16. Wayne, PA: CLSI 2006
49. Tenover FC, Moellering RC Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 44: 1208-1215, 2007
50. Lodise TP, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, Lomaestro BM, Stellrecht K. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 52: 3315-3320, 2008
51. Soriano A, Marco F, Martinez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, Alamo D, Ortega M, Lopez J, Mensa J. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 46: 193-200, 2008
52. Choi EY, Huh JW, Lim CM, Koh Y, Kim SH, Choi SH, Kim YS, Kim MN, Hong SB. Relationship between the MIC of vancomycin and clinical outcome in patients with MRSA nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 37: 639-647, 2011
53. Takesue Y, Nakajima K, Takahashi Y, Ichiki K, Ishihara M, Wada Y, Tsuchida T, Uchino M, Ikeuchi H. Clinical characteristics of vancomycin minimum inhibitory concentration of 2µg/ml methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with bacteremia. *J Infect Chemother* 17: 52-57, 2011
54. Jacob JT, DiazGranados CA. High vancomycin minimum inhibitory concentration and clinical outcomes in adults with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 17: e93-e100, 2013
55. Tenover FC, Biddle JW, Lancaster MV. Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 7: 327-332, 2001
56. Kollef MH. Limitations of vancomycin in the management of resistant staphylococcal infections. *Clin Infect Dis* 45 Suppl 3: S191-195, 2007
57. Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Schentag JJ, Forrest A, Moellering RC Jr. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis* 38: 1700-1705, 2004
58. van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin

- minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 54: 755-771, 2012
59. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 43: 925-942, 2004
60. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwits RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, Rybak MJ, Talan A, Chambers HF. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 52: e18-55, 2011
61. 日本化学療法学会・日本感染症学会 MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会 MRSA 感染症の治療ガイドライン
http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/guideline_mrsa.pdf (accessed August 16, 2013)
62. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-41, 1976
63. Matzke GR, Zhanel GG, Guay DR. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clin Pharmacokinet* 11: 257-282, 1986
64. 金尾善治：繰り返し投与．金尾善治著．入門薬物動態学．京都，京都廣川書店，p92-107，2008
65. Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH, Zokufa HZ, Rotschafer JC, Crossley KB, Riff LJ. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 848-852, 1988
66. Sivagnanam S, Deleu D. Red man syndrome. *Crit Care* 7: 119-120, 2003
67. Rotshafer JC, Crossley K, Zaske DE, Mead K, Sawchuk RJ, Solem LD. Pharmacokinetics of vancomycin: observations in 28 patients and dosage recommendations. *Antimicrob Agents Chemother* 22: 391-394, 1982
68. Healy DP, Polk RE, Garson ML, Rock DT, Comstock TJ. Comparison of steady-state pharmacokinetics of two dosage regimens of vancomycin in normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 393-397, 1987
69. Cohen E, Dadashev A, Drucker M, Samra Z, Rubinstein E, Garty M. Once-daily versus twice-daily intravenous administration of vancomycin for infections in

- hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother* 49: 155-160, 2002
70. Murphy JE, Gillespie DE, Bateman CV. Predictability of vancomycin trough concentrations using seven approaches for estimating pharmacokinetic parameters. *Am J Health Syst Pharm* 63: 2365-2370, 2006
71. Ohnishi A, Yano Y, Shimamura K, Oguma T. Evaluation of Bayesian predictability of vancomycin concentration in patients with various degrees of renal function. *Biol Pharm Bull* 24: 1446-1450, 2001
72. Teramachi H, Hatakeyama H, Matsusita R, Imai Y, Miyamoto K, Tsuji A. Evaluation of predictability for vancomycin dosage regimens by the Bayesian method with Japanese population pharmacokinetic parameters. *Biol Pharm Bull* 25: 1333-1338, 2002
73. Edwards DJ, Pancorbo S. Routine monitoring of serum vancomycin concentrations: waiting for proof of its value. *Clin Pharm* 6: 652-654, 1987
74. Freeman CD, Quintiliani R, Nightingale CH. Vancomycin therapeutic drug monitoring: is it necessary? *Ann Pharmacother* 27: 594-598, 1993
75. Saunders NJ. Why monitor peak vancomycin concentrations? *Lancet* 344: 1748-1750, 1994
76. Castellano I, González Castillo PM, Covarsí A, Martínez Sánchez J, Suárez Santisteban MA, Gallego S, Marigliano N. Dosificación de vancomicina en pacientes en hemodiálisis. *Nefrología* 28: 607-612, 2008
77. Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Vancomycin dosing in patients on intermittent hemodialysis. *Semin Dial* 24: 50-55, 2011
78. Vandecasteele SJ, De Bacquer D, De Vriese AS. Implementation of a dose calculator for vancomycin to achieve target trough levels of 15-20 µg/mL in persons undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis* 53: 124-129, 2011
79. Stryjewski ME, Szczech LA, Benjamin DK Jr, Inrig JK, Kanafani ZA, Engemann JJ, Chu VH, Joyce MJ, Reller LB, Corey GR, Fowler VG Jr. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 44: 190-196, 2007
80. Blevins RD, Halstenson CE, Salem NG, Matzke GR. Pharmacokinetics of vancomycin in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis.

- Antimicrob Agents Chemother* 25: 603-606, 1984
81. Vance-Bryan K, Guay DR, Gilliland SS, Rodvold KA, Rotschafer JC. Effect of obesity on vancomycin pharmacokinetic parameters as determined by using a Bayesian forecasting technique. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 436-440, 1993
 82. Wurtz R, Itokazu G, Rodvold K. Antimicrobial dosing in obese patients. *Clin Infect Dis* 25: 112-118, 1997
 83. Grace E. Altered vancomycin pharmacokinetics in obese and morbidly obese patients: what we have learned over the past 30 years. *J Antimicrob Chemother* 67: 1305-1310, 2012
 84. Blouin RA, Bauer LA, Miller DD, Record KE, Griffen WO Jr. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 21: 575-580, 1982
 85. 田尻千晴, 湯浅周, 壁谷めぐみ, 青木由香里, 河合優, 草深裕光. 塩酸バンコマイシン初期投与計画における腎機能の推定式: Cockcroft&Gault 式, Horio 式および日本人の GFR 推算式の比較. *TDM 研究* 26: 103-110, 2009
 86. Hazlewood KA, Brouse SD, Pitcher WD, Hall RG. Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? *Am J Med* 123: 182.e1-7, 2010
 87. Wang JT, Fang CT, Chen YC, Chang SC. Necessity of a loading dose when using vancomycin in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 47: 246, 2001
 88. Mohammedi I, Descloux E, Argaud L, Le Scanff J, Robert D. Loading dose of vancomycin in critically ill patients: 15 mg/kg is a better choice than 500mg. *Int J Antimicrob Agents* 27: 259-262, 2006
 89. Moore CL, Lu M, Cheema F, Osaki-Kiyon P, Perri MB, Donabedian S, Haque NZ, Zervos MJ. Prediction of failure in vancomycin-treated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a clinically useful risk stratification tool. *Antimicrob Agents Chemother* 55: 4581-4588, 2011
 90. Walraven CJ, North MS, Marr-Lyon L, Deming P, Sakoulas G, Mercier RC. Site of infection rather than vancomycin MIC predicts vancomycin treatment failure in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Antimicrob Chemother* 66: 2386-2392, 2011
 91. Wong SS, Ho PL, Woo PC, Yuen KY. Bacteremia caused by staphylococci with

- inducible vancomycin heteroresistance. *Clin Infect Dis* 29: 760-767, 1999
92. Liñares J. The VISA/GISA problem: therapeutic implications. *Clin Microbiol Infect* 7 Suppl 4: 8-15, 2001
93. Stein GE, Wells EM. The importance of tissue penetration in achieving successful antimicrobial treatment of nosocomial pneumonia and complicated skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vancomycin and linezolid. *Curr Med Res Opin* 26: 571-588, 2010
94. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 124: 1789-1797, 2003
95. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, McGee WT, Reisman A, Chastre J. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 54: 621-629, 2012
96. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 30: 388-394, 2004
97. Moise PA, Schentag JJ. Vancomycin treatment failures in *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 16 Suppl 1: S31-S34, 2000
98. Kalil AC, Klompas M, Haynatzki G, Rupp ME. Treatment of hospital-acquired pneumonia with linezolid or vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 3: e003912, 2013
99. Zinner SH. Antibiotic use: present and future. *New Microbiol* 30: 321-325, 2007
100. Spellberg B, Barlett JG, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance. *N Engl J Med* 368: 299-302, 2013