

第64回 日本化学療法学会東日本支部総会
第66回 日本感染症学会東日本地方会学術集会
一般演題



後期高齢者におけるノモグラムに基づいた バンコマイシン初期投与量設定に関する検討

上尾中央医科グループ 東川口病院 薬剤科
○吉田 高太郎 ・ 上原 良太

日本化学療法学会

COI開示

筆頭演者名：吉田 高太郎

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある
企業などはありません。

目的

- 2016年発行の抗菌薬TDMガイドライン改訂版には、バンコマイシン（VCM）の腎機能別の体重換算に基づいたノモグラムが提案されている。
- 一般に高齢者は腎機能が低下しており、VCMなどの腎排泄型薬物のトラフ値が上昇しやすく、腎機能障害が発現しやすい。

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	負荷投与 (初回のみ)	1日VCM投与量
≥120	30 mg/kg	20 mg/kg ×2
90~120	25 mg/kg	15 mg/kg ×2
80~90	15 mg/kg	12.5 mg/kg ×2
60~80	-	20 mg/kg ×1
50~60	-	15 mg/kg ×1
30~50	-	12.5 mg/kg ×1
<30	適応としない	

目的

- また、長期臥床の高齢者では筋肉量が減少しており、血清クレアチニン値（血清Cre値）が低値を示し、推算クレアチニンクリアランス（CLcr）が高値となり、腎機能の過大評価につながる。
- 高齢者における低い血清Cre値に対し、一定濃度以下の場合、一律に一定の値まで上乘せするround up法が行われている。
- 当院は病床数198床の中規模病院で、入院患者に75歳以上の後期高齢者が多くを占める。今回は75歳以上の高齢者におけるノモグラム適用に関する検討を行った。

方法

- 2012年6月～2017年5月にVCMが投与され、予測トラフ値10～20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲で初期投与設計を行い、トラフ値が測定された75歳以上の患者を対象
 - ✓ eGFR < 30 ($\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) の症例は除外
- ① 対象患者における、
 - 基礎データ（年齢、性別、血清Cre値）
 - 血清Cre値 < 0.6(mg/dL) の場合は、0.6 or 0.7に補正
 - VCM初期投与量
 - 定常状態における予測トラフ値
 - 実測初回採血トラフ値、および採血タイミング等を後方視的に調査

投与設計群

方法

- ② 対象患者の血清Cre値、体重をもとに、ノモグラムを用いてVCM初期投与量を設定。
- 解析ソフトの母集団パラメータを用いて、定常状態における予測トラフ値を算出
(初期投与設計を想定したシミュレーション)
 - ✓ 投与量は0.25g刻みで設定
 - ✓ ①の解析で補正Cre値を用いた場合は、同じCre値を使用

算出された1回量 (mg)	解析に用いた1回量 (mg)
≥1375, <1625	1500
≥1125, <1375	1250
≥875, <1125	1000
≥625, <875	750
≥375, <625	500
≥125, <375	250

ノモグラム群

方法

- ③ 対象患者のVCMトラフ濃度から得られた患者固有の薬物動態パラメータを用いて、各々の対象患者に対し、②のノモグラムの投与量が投与された場合における定常状態の予測トラフ値を算出

- TDMに使用した解析ソフトと使用パラメータ
 - PEDVA-VB[®] (ver.1.0.0.58)
 - Yashara M et al. *Ther Drug Monit* 20: 139-148,1998

結果①

- 対象患者：61例（男性21、女性40）
- 年齢中央値：88歳（76-101）
- 診療科と感染部位（疑い含む）：
 - 内科54例、整形外科6例、脳神経外科1例
- 血清Cre中央値：0.54mg/dL（0.16-1.95）
 - 血清Cre値<0.6mg/dL の場合は、0.6 or 0.7に補正
⇒ 血清Creを補正した例数：35例/61例中
- 投与開始から初回採血までの日数：平均4.38日（3-7）

実測トラフ値 (μg/mL)	例数 (割合:%)
> 20	4 (6.6%)
> 15, ≤20	10 (16.4%)
≥10, ≤15	31 (50.8%)
<10	16 (26.2%)

投与設計群

結果②

- ノモグラムを用いたVCM初期投与量
→母集団パラメータを用いた予測トラフ値の算出

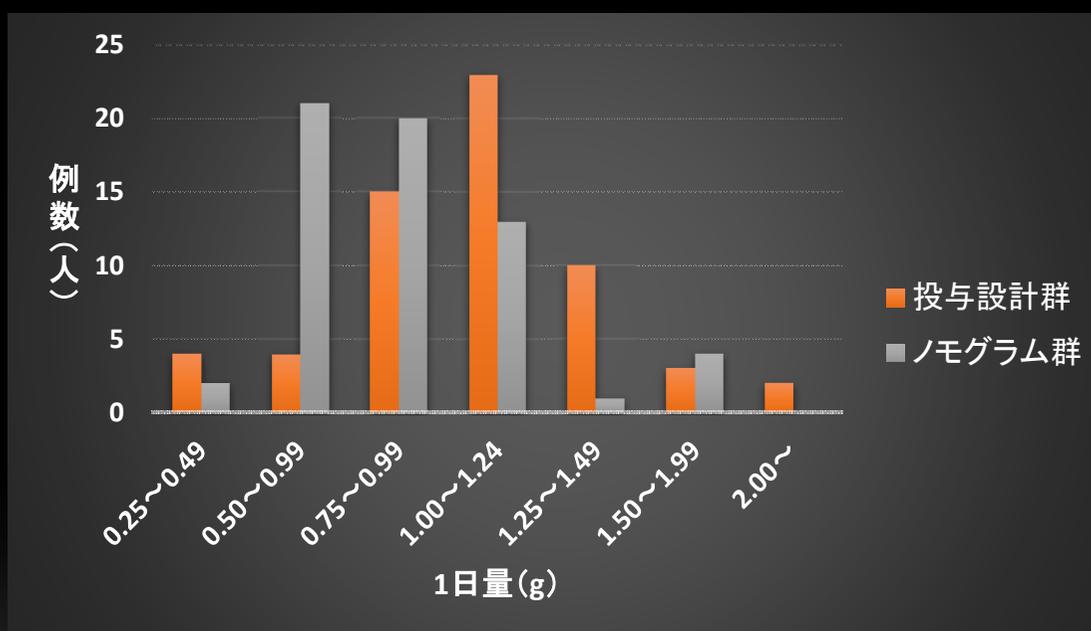
定常状態予測トラフ値 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	例数 (割合:%)	ノモグラム群
> 20	3 (4.9%)	
> 15, \leq 20	6 (9.8%)	
\geq 10, \leq 15	35 (57.4%)	
<10	17 (27.9%)	

- 予測トラフ値が $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満となった例が17例 (27.9%) 存在
- 一方、予測トラフ値が $20\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上となったものが3例

結果②

■ VCM初期投与量の比較

VCM1日量 (g)	例数 (人)	
	投与设计群	ノモグラム群
2	2	0
1.5	3	4
1.25	10	1
1	23	13
0.75	15	20
0.625 (1.25g q 48hr)	1	0
0.5	3	21
0.375 (0.75g q 48hr)	4	0
0.25	0	2



	1日量平均 (g)	p-value
投与设计群	0.965	p<0.01*
ノモグラム群	0.758	

*paired t-test

結果②

- 予測トラフ値が20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上となった3例

症例 No.	年齢	性別	体重 (kg)	血清 Cre (mg/dL)	推算 CLcr (mL/min)	eGFR (mL/min/1.73m ²)	投与設計群		ノモグラム群	
							VCM初期投与設計	予測トラフ値 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	VCM初期投与設計	予測トラフ値 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
1	88	M	41	1.70	17.4	30.0	0.75g \times 1 q 48hr	13	0.5g \times 1 q 24hr	21
2	100	F	37	1.14	15.3	33.1	0.75g \times 1 q 48hr	14	0.5g \times 1 q 24hr	24
3	101	F	33	1.03	14.8	36.9	0.75g \times 1 q 48hr	16	0.5g \times 1 q 24hr	25

➤ 3例すべてeGFR:30(mL/min/1.73m²)付近の腎機能が悪い症例

- ✓ 投与設計群：48時間毎での投与設計
- ✓ ノモグラム群：24時間毎での投与設計

結果③

- 患者固有の薬物動態パラメータを使用した予測トラフ値

定常状態予測トラフ値 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	例数 (割合:%)
> 20	6 (9.8%)
> 15, \leq 20	13 (21.3%)
\geq 10, \leq 15	15 (24.6%)
<10	27 (44.3%)

予測トラフ値 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Cre中央値 (mg/dL)	男女比 (M/F)	平均体重 (kg)	年齢中央値	VCM1日量平均 (g)
\geq 10	0.73 (0.33-1.95)	12/22	39.6	89 (79-101)	0.75
<10	0.43 (0.16-0.86)	9/18	38.3	86 (76-96)	0.769
p-value	$p < 0.01^*$	$p = 1^{**}$	$p = 0.58^{***}$	$p < 0.01^*$	$p = 0.81^{***}$

- 予測トラフ値 < 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の症例は、
 - ✓ 血清Cre値が低い (= 血清Cre値が補正されている)
 - ✓ 比較的低い年齢に多い

* Mann-Whitney U test

** Fisher's exact test

*** Student's t-test

まとめ・考察

- 75歳以上の高齢者では、ノモグラムを適用した場合、初回採血時点で血中濃度が $10\mu\text{g}/\text{mL}$ に到達しない可能性が高くなることを示唆。
 - ✓ 血清Cre値が低く、補正が必要な症例
 - ✓ 比較的低年齢の症例
 - 初回負荷投与の考慮、投与3日目でのトラフ濃度採血の実施が必要
- 一方、 $\text{eGFR}:30$ ($\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) 付近の症例では、予測トラフ濃度が $20\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える可能性がある。
 - 48時間毎の投与、3日目でのトラフ濃度採血、他剤への変更の考慮