



文献紹介

〈個々の患者におけるバンコマイシン投与の最適化に向けた新しいアプローチ〉

Title: Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patient

Authors: Manjunath P. Pai, Michael Neely, Keith A. Rodvold and Thomas P. Lodise

Journal : Advanced Drug Delivery Reviews. 77(20), 2014, 50-57.

doi: 10.1016/j.addr.2014.05.016.

<https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.05.016>

要旨：

侵襲性感染症患者の治療において個別化抗菌薬療法を行うことは極めて重要である。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染症に対する第一選択薬であるバンコマイシンは、適切な治療を行うために治療薬物モニタリング (TDM) を実施する。バンコマイシンの TDM に関する現行ガイドラインでは、液体培地微量希釈法 (BMD 法) による最小発育阻止濃度 (MIC) に対する AUC の比 (AUC/MIC_{BMD}) が 400 以上となることを目標とするが、その指標としてトラフ濃度が測定される。臨床現場ではトラフ濃度のみを指標とするモニタリングが広く普及しているが、トラフ濃度測定値と実際の AUC 値との間には大きな個人差が存在する。AUC とトラフ濃度の間に乖離が生じると、感受性の低い病原体による感染症患者で治療効果が不十分となる場合があり、あるいは他の患者では急性腎障害 (AKI) のリスクが不必要に高まる可能性がある。最適な効果を得つつ AKI を最小限に抑えるためのバンコマイシン AUC の適正範囲は狭いため、臨床家は限られた薬物動態 (PK) サンプルングから AUC を正確に予測できる「リアルタイム」のシステムが必要とされている。

本論文では、1 点または 2 点の薬物濃度測定値に基づき、臨床現場でバンコマイシンの AUC を算出する 2 つの手法について概説する。ひとつは、ベイズ推定を用いたコンピュータソフトウェアを活用し最小限の PK サンプルングでバンコマイシンの AUC 値を推定し、ベッドサイドで AUC に基づいた投与設計を提示する手法である。もうひとつの手法は、2 点 (ピークおよびトラフ) の濃度測定値と簡易な計算式を用いて AUC 値を推定するものである。いずれの手法も、トラフ濃度のみを指標とする現行のモニタリング法と比較して大幅な改善をもたらすものである。

Abstract: The delivery of personalized antimicrobial therapy is a critical component in the treatment of patients with invasive infections. Vancomycin, the drug of choice for infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, requires the use of therapeutic drug monitoring (TDM) for delivery of optimal therapy. Current guidance on vancomycin TDM includes the measurement of a trough concentration as a surrogate for achieving an AUC to minimum inhibitory concentration (MIC) by broth microdilution (AUC/MIC_{BMD}) ratio ≥ 400 . Although trough only monitoring has been widely integrated into clinical practice, there is a high degree of inter-individual variability between a measured trough concentration and the actual AUC value. The therapeutic discordance between AUC and trough may lead to



suboptimal outcomes among patients with infections due to less susceptible pathogens or unnecessarily increase the probability of acute kidney injury (AKI) in others. Given the potentially narrow vancomycin AUC range for optimal effect and minimal AKI, clinicians need a “real-time” system to predict accurately the AUC with limited pharmacokinetic (PK) sampling. This article reviews two innovative approaches for calculating the vancomycin AUC in clinical practice based on one or two drug concentrations. One such approach involves the use of Bayesian computer software programs to estimate the “true” vancomycin AUC value with minimal PK sampling and provide AUC-guided dosing recommendations at the bedside. An alternative involves use of two concentrations (peak and trough) and simple analytic equations to estimate AUC values. Both approaches provide considerable improvements over the current trough-only concentration monitoring method.

【コメント(YY)】

本論文は2014年のものでやや古い。要旨のとおり、この論文では少数の血中濃度測定値からAUCの近似値を計算する方法を解説している。その式の原点にあるのは血中濃度推移を1-コンパートメントモデルで近似するSawchuk-Zaske法で、2点の測定値から消失速度定数を求め、さらに近似的にAUCを求めている。本文の結論としては、ベイジアン法あるいは2点のデータから得るAUCを目標とするどちらも有用であるとしている。

ベイジアン法は母集団薬物動態解析と並んでVCMに限らずいろいろな薬物で古くから用いられている方法である。一方でベイジアン理論の理解や専用ソフトウェアの技能習得が難しいとの意見もあるが、それだけの理由でAUCを目標とする手法を優先する必要はなく、それぞれのアプローチについて利点・欠点を理解すべきと思う。

私見となるが思いつくままに整理してみた。

方法	利点	欠点
ベイジアン法	投与方法の変化に細かく対応できる(ただし投与履歴の設定が必要)	専用ソフトウェアが必要 用いる母集団パラメータ値に結果が依存する
AUCに基づく方法	AUCを簡便に計算できる	近似式である

患者集団としての有効率やAKI発症率を比較した論文は多くあるが、最終的には医療現場において個々の患者に対しての適切な治療を提供することである。この目的のためにこういった手法が適しているのか、さらに調査したいと思う。ベイジアン法の創成期から興味を持っていた著者としては、ベッドサイドでパソコンやiPadを用いてベイジアン計算を行い、血中濃度推移の予測グラフを確認できる体制が構築できないものかと感じる。