

塩酸バンコマイシン (VCM) のレトロスペクティブな使用実態調査による 副作用・有効性に影響を及ぼす因子の検討

田中昌代,^{*,a} 折井孝男,^a 小林寛伊,^a 広野修一^b

NTT 東日本関東病院,^a 北里大学薬学部^b

Examination of Factors Affecting Efficacy and Adverse Effect, for the Retrospective Study of Vancomycin Hydrochloride (VCM)

Masayo TANAKA,^{*,a} Takao ORII,^a Hiroyoshi KOBAYASHI,^a and Shuichi HIRONO^b

Department of Pharmacy, Kanto Medical Center NTT EC,^a 5-9-22 Higashi-Gotanda, Shinagawa-ku,
Tokyo 141-8625, Japan and Department of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University,^b
5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8641, Japan

(Received September 25, 2000; Accepted May 11, 2001)

Vancomycin hydrochloride (VCM) is widely used for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. However, this drug can cause severe adverse reactions, such as red neck syndrome, nephrotoxicity and ototoxicity. Thus, therapeutic drug monitoring (TDM) was brought into effect for well effectiveness and to prevent side effects. In Kanto Medical Center NTT EC, TDM of VCM has been brought into effect since 1994. The data were accumulated from 200 patients. In this study, the retrospective research was carried out based on 117 cases selected from the above accumulated data, and then several factors such as VCM inducing side effect, a therapeutic effect, and the forecast of pharmacokinetic parameter using laboratory data were examined. Consequently, the high blood concentration trough level, the high value after 1 to 2 hours infusion, and the extension of $t_{1/2}$ were brought forward as a nephrotoxicity causing factor, and more over each laboratory data (BUN, Cr, GOT, GPT, γ -GTP, T-BiL, ALP, LDH) was high before infusion of VCM in patients with renal dysfunction. High value T-BiL and lower value TP were brought forward in patients with hepatic dysfunction, and high eosinophils and high blood concentration were brought forward after 1 or 2 hours infusion. In relation to side effects, it was found that the outbreak rate of side effects is high in patients with a complication of hypertension or diabetes. The administration term was considered as a factor which influences the therapeutic effects. The unchanged effect was 10.9 ± 7.9 days, the improved effect was 14.6 ± 9.3 days, the remarkably improved effect was 17.7 ± 14.1 days. As the administration term gets longer, the improvement rate was recognized to be an upward tendency. The difference in significant effects was recognized between unchanged and remarkably unchanged ($p < 0.05$) effects. As the forecast of pharmacokinetic parameter using the laboratory data, $VCM t_{1/2}$ showed a significant correlation between Cr and T-BiL, and it was $VCM t_{1/2} = 8.56Cr + 2.169T-BiL + 7.1$. This result shows that $VCM t_{1/2}$ can be estimated.

Key words—vancomycin hydrochloride (VCM); factor; efficacy; adverse effect; pharmacokinetic parameter; laboratory data

はじめに

1961年にJevonsらによってメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(以下MRSA)が報告¹⁾された。わが国でもMRSAが大きな社会問題になり、*S. aureus*の中でも約61%の率を占めると報告されている。²⁾塩酸バンコマイシン(以下VCMと略す)はグリコペプチド系抗生物質であり、好気性及び嫌気性のグラム陽性菌に対して強い抗菌力を示す。米国を初めとする諸外国では1958年から市販されており、有効

性、安全性などの評価が確立された薬剤である。³⁾我が国においても1991年よりMRSA感染症治療薬として市販され、使用されている。しかしながら、治療効果が優れている反面、red neck症候群⁴⁻⁶⁾、腎障害³⁻¹¹⁾などの副作用が報告されており、肝機能にも影響を与えるとの報告¹²⁾から、Therapeutic Drug Monitoring(以下TDMと略す)を実施することが望ましいとされている。¹³⁾TDMの目安としては、点滴終了後1から2時間値を25~40 $\mu\text{g/ml}$ に、最低血中濃度を10 $\mu\text{g/ml}$ を超えな

いように設定している。この TDM の実施により腎障害や聴覚障害などの副作用の未然防止が行われている。しかしながら、臨床では、腎障害や聴覚障害以外の副作用を経験することもある。尾熊ら¹³⁾は腎機能・肝機能検査値異常発現に影響する要因として高齢者の肝障害には 1 日投与量と重篤度と T-BiL (総ビリルビン) が、腎障害には Cr (血清クレアチニン) が有意な要因となると報告しているが、それ以外の報告はみられない。また、有効性に影響を及ぼす要因に関する研究はみられない。さらに、安原ら^{14,15)}はクレアチンクリアランスによる投与間隔の設定方法について報告しているが、臨床検査値による VCM の体内動態パラメータの予測に関する報告はみられない。そこで本研究では、VCM を使用した MRSA 感染症患者の蓄積データを基にレトロスペクティブに使用実態を調査し、①有効性に影響を及ぼす因子、②各種副作用に影響を及ぼす因子、③検査値による体内動態値の予測について検討を行った。

方 法

1. 臨床データの集積 1994 年 4 月～1999 年 3 月までに関東病院において VCM 注射剤を投与され薬剤部にて TDM を実施した MRSA 感染症患者 117 例 (透析患者を除く) を対象とした。薬剤部にて蓄積したデータに基づきカルテから詳細な情報を収集した。調査項目は、患者背景として、年齢、性別、身長、体重、基礎疾患、合併症、転帰、アレルギー歴、併用薬剤、投与期間、用法・用量、VCM 総投与量、MRSA 検出状況と検出部位、細菌検査、感受性テスト、血中 VCM 体内動態パラメータ、副作用発現の有無とした。副作用及び有効性の評価のための各種検査値は、腎機能検査値 (血清尿素窒素: BUN, Cr, β_2 MG), 肝機能検査値 (GOT, GPT, LDH, ALP, T-BiL, 血清アルブミン: ALb, 総タンパク: TP), 血糖: GLU, 血液検査値 (白血球: WBC, 赤血球: RBC, 好酸球: EOSINO, ヘモグロビン: Hb, ヘマトクリット: Ht) とした。副作用の症状としては、アレルギー症状の有無、聴覚障害出現の有無を調査した。副作用、有効性の評価のための臨床検査値は各種病態による要因を極力除外するため VCM 投与前の値は VCM 投与開始 3 日以内、投与後の値は投与終了後 3 日までと

した。臨床効果の調査項目は、症状として咳、喀痰量や性状、創部の状態、X 線像の改善状況を、検査所見として体温、CRP, WBC, 細菌の検出状況とした。臨床効果の判定は、「著明改善」が体温、CRP, WBC が正常化して、臨床症状に改善が認められたもの、「改善」が CRP のみ正常化したものとした。

細菌学的評価は起炎菌である MRSA の検出状況により「消失」、「不変」、「不明」と判定した。「消失」は一般細菌検査で MRSA が陰性となったものとした。

副作用及び臨床検査値への影響は主治医の判定に、厚生省 (現厚生労働省) の副作用分類を用い VCM 投与前の臨床検査値と投与後の臨床検査値を比較してグレードが 1 ランク以上上昇したのものとして「出現」、「なし」に分類した。

2. 血中濃度の解析 各症例の血中濃度の解析は FPIA 法 (蛍光偏光免疫測定法, TDX ダイナボット) によって測定された定常状態到達後の投与前値と投与後 2 時間値を用いて行った。

個々の患者毎に Sawchuk-Zaske 法により算出した初期値を用い、PEDA (Parameter Estimation and Dosage Adjustment) 解析ソフト¹⁶⁾を用いて血中濃度を解析し、半減期、分布容積、VCM 全身クリアランスを求めた。

3. 要因の統計学的検討 各症例を副作用及び有効性に基づき分類した。副作用の出現症例と非出現症例に分類し VCM 使用前後の検査値、投与期間、血中濃度、体内動態値を Student's t-test によって比較検討した。副作用出現の有無と併用薬と疾患との関連性はカイ 2 乗検定にて評価した。有効性に影響を及ぼす因子についても副作用と同様、有効性の効果判定に基づいて各症例を著効、有効、無効に分類し、検査値及び投与期間、VCM 体内動態値との関連性を Student's t-test, 疾患と併用薬はカイ 2 乗検定にて評価した。検査値による体内動態パラメータの予測のために VCM 投与前の各種臨床検査値と体内動態パラメータの関連性を多変量解析にて評価した。検定はすべて両側検定、有意水準は $p < 0.05$ とした。

結 果

I. 使用実績調査

1. 患者背景 今回使用した症例の背景を Table 1 に示す。科別内訳は、血液内科 25 件、呼吸器科 15 件、外科 17 件、整形外科 14 件、神経内科 15 件、皮膚科 8 件、循環器内科 5 件、耳鼻咽喉科 3 件、消化器内科 4 件、心臓外科 2 件、泌尿器科 2 件、脳外科 1 件、腎臓内科 1 件であった。

男女比は男性 78 件、女性 39 件であり男性が女性の 2 倍であった。調査対象症例の性別及び年齢分布

Table 1. Description of Patient Data Used in This Study

Sex	Males 78	Females 39	
Age (years)		63.46±14.59	[20-94]
Body weight (kg)		55.89±13.87	[30-82.4]
Cr (mg/dl)		0.85±0.82	[0.2-4.8]
BUN (mg/dl)		21.9±27.2	[3.6-244.7]
GOT (U/l)		44.5±56.9	[6-317]
GPT (U/l)		43.6±53.7	[1-267]
γ-GTP (U/l)		99.1±106	[8-599]
ALP (U/l)		389±366	[127-3095]
LDH (U/l)		526±387	[179-2352]
T-BiL (mg/dl)		1.33±2.61	[0.2-16.9]
TP (g/dl)		5.65±1.14	[1.1-8.4]
Alb (g/dl)		2.79±0.82	[0.82-6.1]
Glu (mg/dl)		122.4±48.8	[79-253]
WBC (×10 ³ /μl)		8.82±6.30	[0.1-42.2]
RBC (×10 ⁶ /μl)		320±70.3	[70.3-513]
EOSiHO (%)		2.35±3.85	[0-29.1]
Hb (g/dl)		10.6±9.2	[4.8-105]
Ht (%)		30.2±6.5	[6.5-46.7]
CRP (mg/dl)		9.79±8.54	[0.1-45.6]

を Fig. 1 に示す。平均年齢 63.46 歳で最低が 20 歳、最高 94 歳であった。60 歳以上の高齢者が全体の半数を占めた。

Table 2 に初回 1 日投与量と最終 1 日投与量を示す。TDM を実施後、1 g 未満が 36 件と増加、1 g が 53 件、2 g が 13 件と減少した。2 g を超える投与は 3 件であった。

VCM の投与期間を Table 3 に示す。平均 14.53 ±11.51 日で 8 日～13 日が 38 件と最も多く、最長期間は 85 日であった。

VCM 使用前及び使用中の抗生物質を Table 4 に示す。

VCM 使用中に死亡した症例はなかったが、転帰は生存例 65 件、死亡例 52 件であった。生存・死亡

Table 2. Daily Dose of VCM

Daily dose	First (case)	Final (case)
<1 g	20	36
=1 g	66	53
1 g < <2 g	6	12
=2 g	25	13
2 g <	0	3

Table 3. Duration of VCM Treatment

Duration (days)	Number of case
≤7	28
8~13	38
14~20	28
21~27	12
28≤	11

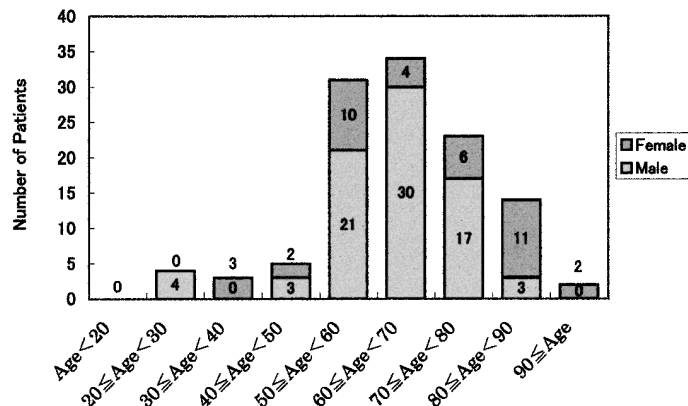


Fig. 1. Distribution of Age and Sex of Patients Studied

Table 4. The Antimicrobial Agents Previously/Concomitantly Used with VCM and Its Number of Cases

Antibiotics	No. of cases	
	Pretreatment	Concomitant
No	19	25
Yes	74	68
Penicillins	18	6
Cefazolin (1st Cephemes)	5	2
Cephotiam (2nd Cephemes)	3	2
*3rd Cephemes	12	17
Cephems (Cephamicins)	1	1
Cephems (Oxacephems)	3	5
Carbapenems	23	25
Monobactams	4	4
Aminoglycosides	24	20
Vancomycin (Oral)	1	0
Polymyxin B	2	2
Quinolones	5	5
Fosfomycin	5	6
Macrolides	1	1
Tetracyclines	10	9
Lincomycins	6	4
Anti-fungals	15	29
Others	1	1

* Cefoperazone, Ceftazidime, Cefozopran, Cefepime, Cefpirome, Cefpodoxime

Table 5. Eliminated Ratio Bacteriological Efficacy of VCM in Each Department

Department	Eliminated ratio
Neurology	86.70%
Cardiovasology-Surgery	100%
Obstetrics and Gynecology	66.70%
Dermatology	66.70%
Hematology	76.40%
Orthopedics	64.20%
Otolaryngology	33.30%
Cardiology	67%
Surgery	56.20%
Urology	50%
Pneumology	50%

例については生存例がやや多かったものの死亡例も半数近く認められ、その直接の死因は MRSA 感染症ではなく患者のもつ基礎疾患によるものであった。

2. 臨床成績 細菌学的な MRSA 消失率は全症例で 67 件/100 件 (67.0%) で、減少を含めると 84/100 件 (84.0%) であった。科別消失率を Table 5 に示す。耳鼻咽喉科、呼吸器科、泌尿器科で低い

Table 6. Eliminated Ratio of Bacteriological Efficacy of VCM of MRSA in Each Part of Detection

Sputum	66.70%
Wound	60%
Venous blood	58.30%
Pus	80%
Pharynx	92.30%
Teces	68.40%
Doren	71.40%
IVH	60%

Table 7. Improved Ratio of Each Region

Cardiology	100%
Pain Clinic	100%
Obstetrics and Gynecology	33.30%
Surgery	94.10%
Orthopedics	85.70%
Neurology	86.70%
Dermatology	66.70%
Pneumology	60.00%
Hematology	52.00%
Urology	0.00%

Table 8. Improvement Ratio of Each Infection Region

Detected region	Remarkably improved	Improved
Pharynx	38.5%	30.8%
Pus	55%	35%
Teces	42.1%	26.3%
Doren	60%	20%
IVH	20%	60%
Sputum	45.8%	22.9%
Wound	50%	25%
Venous blood	23.1%	38.4%

傾向が認められた。部位別消失率を Table 6 に示す。静脈や創部、IVH で低い傾向が認められた。

臨床効果は「著明改善」は 49 件/117 件 (41.9%)、
「改善」は 31 件/117 件 (26.5%) であり、改善以上が 68.4% であった。科別改善率を Table 7 に、感染部位別改善率を Table 8 に示す。静脈血、喀痰、咽頭などで低い傾向が認められた。

3. 副作用の出現率 副作用を認めなかった症例は 95 件/117 件 (81.2%)、認められた症例は延べ 22 件 (19.7%) であった。副作用の内訳は肝障害が 10 件/117 件 (8.5%)、腎障害が 9 件/117 件

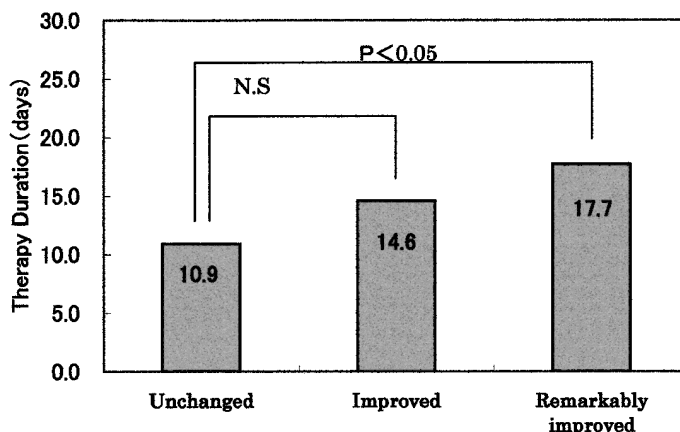


Fig. 2 The Relationship between Therapy Duration and Clinical Efficacy

(7.6%), 血液障害が3件/117件(2.6%)であった。聴覚障害, red neck 症候群などの副作用は認められなかった。

II. 有効性, 各種副作用に影響を及ぼす因子

1. 有効性に影響を及ぼす因子 投与期間は、「不変」が 10.9 ± 7.9 日, 「改善」が 14.6 ± 9.3 日, 「著明改善」が 17.7 ± 14.1 日と投与期間が長くなるにつれて改善度が上昇する傾向が認められ, 不変と著明改善に有意差 ($p < 0.05$) が認められた (Fig. 2)。

血中濃度トラフ値は, 著明改善の症例が 9.3 ± 4.9 $\mu\text{g/ml}$, 改善症例が 13.6 ± 9.0 $\mu\text{g/ml}$, 不変症例が 10.3 ± 7.7 $\mu\text{g/ml}$ で, 著効と改善で有意差 ($p < 0.05$) が認められたものの一定の傾向は認められなかった。投与後1~2時間値の血中濃度については, 不変が 20.9 ± 8.0 $\mu\text{g/ml}$, 改善が 22.6 ± 11.0 $\mu\text{g/ml}$, 著効が 22.7 ± 9.0 $\mu\text{g/ml}$ であり各々について有意差は認められなかった。しかしながら, いわゆる治療域とされる投与後1~2時間値が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上と未満に分類して改善率を比較すると 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上が 68.2% , 未満が 50.6% であり 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の方が改善率が高かった。

消失半減期は, 不変が 13.35 ± 6.45 時間, 改善が 24.96 ± 22.05 時間, 著効が 14.96 ± 7.95 時間であり, 改善と不変で有意差 ($p < 0.05$) が認められたが一定の傾向は認められなかった。分布容積は, 不変が 1.19 ± 0.41 l/kg , 改善が 1.28 ± 0.55 l/kg , 著効が 1.24 ± 0.46 l/kg であり各々について有意差は認められなかった。

先行投与薬剤・併用薬剤については, カルバペネ

ム系抗生剤の先行投与ありで 54.2% の改善率, 先行投与なしで 77.6% とカルバペネム系抗生剤先行投与なしの症例で高い改善率が得られた。その他の先行投与薬剤, 併用薬剤では改善率に有意差 ($p < 0.05$) は認められなかった。

有効性の評価項目の検査値のうち VCM 使用前後に有意な改善が認められたものはなかった。

2. 副作用に影響を及ぼす因子 副作用の出現期間は肝障害では2日~18日 (6.4 ± 5.4 日), 腎障害では5日~15日 (9 ± 2.9 日), 血液障害では3日~15日 (8.7 ± 6.0 日) であった。

血中濃度トラフ値は, 未発現群が 9.9 ± 6.2 $\mu\text{g/ml}$, 肝障害発現群が 7.1 ± 2.0 $\mu\text{g/ml}$, 腎障害発現群が 19.9 ± 10.0 $\mu\text{g/ml}$, 血液障害発現群が 11.0 ± 5.4 $\mu\text{g/ml}$ であり, 腎障害発現群で有意に高値であった (Fig. 3; $p < 0.01$)。

投与後1~2時間の血中濃度は未発現群 21.7 ± 9.0 $\mu\text{g/ml}$, 肝障害発現群では 19.9 ± 8.2 $\mu\text{g/ml}$, 腎障害発現群は 28.0 ± 7.9 $\mu\text{g/ml}$, 血液障害発現群は 32.2 ± 4.5 $\mu\text{g/ml}$ で, 未発現群に比較して腎障害発現群と血液障害発現群で有意に高値であった (Fig. 4; $p < 0.01$, $p < 0.01$)。

消失半減期は, 未発現群が 16.0 ± 9.9 時間, 肝障害発現群が 14.5 ± 7.3 時間, 腎障害発現群が 21.5 ± 14.9 時間, 血液障害発現群が 12.9 ± 0.6 時間で未発現群に比較して腎障害発現群で有意に延長していた (Fig. 5; $p < 0.01$)。

分布容積は, 未発現群が 1.23 ± 0.51 l/kg , 肝障害発現群が 1.26 ± 0.51 l/kg , 腎障害発現群が 1.33 ± 0.76 l/kg でいずれも有意差は認められなかった。

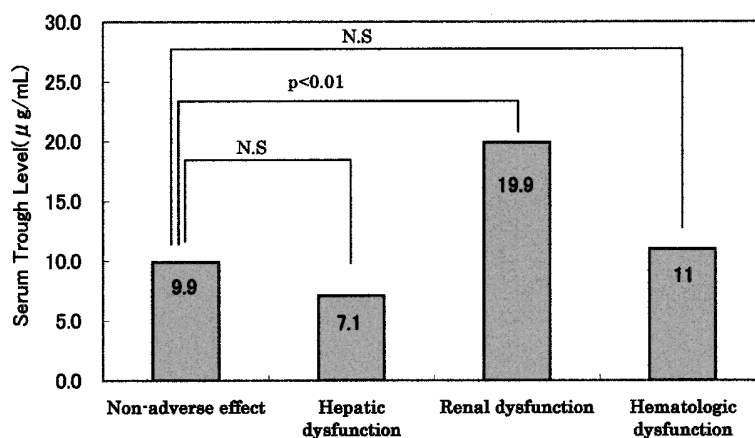


Fig. 3. The Relationship between the Serum Trough Level and the Adverse Effects

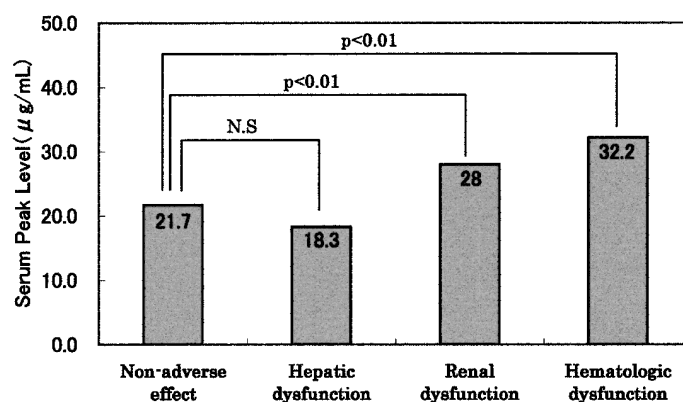


Fig. 4. The Relationship between the Serum Peak Level and the Adverse Effects

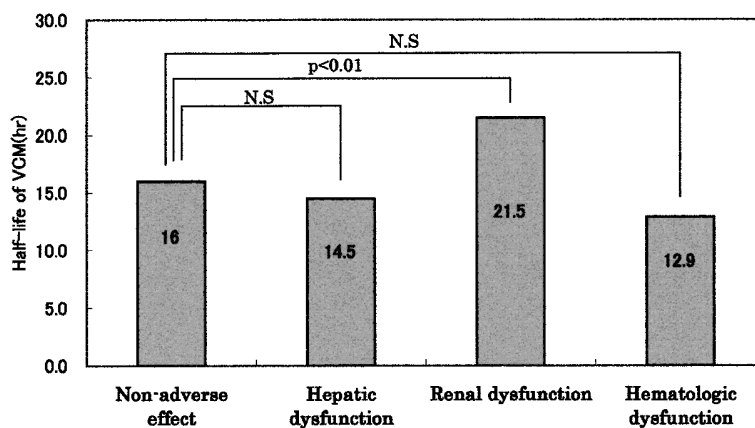


Fig. 5. The Relationship between the Half-Life of VCM and the Adverse Effect

各種副作用発現と投与前の臨床検査値との関連性を Table 9 に示す。肝障害発現群において有意差が認められたものは、T-BiL と TP であった。

腎障害発現群では BUN, Cr, GOT, GPT, γ -GTP, T-BiL, ALP, LDH に有意差が認められ、血液障害

発現群では好酸球に有意差が認められた。

疾患との関連性では、高血圧ありの症例は 34 例で副作用発現率は 70.6% で高血圧なしの症例は 73 例で 37.3% であり、高血圧ありの症例での副作用の発現率が高かった。さらに、糖尿病と高血圧症あ

Table 9. The Relationship between the Adverse Effects and Laboratory Data

Variation of adverse effects	Laboratory data	Adverse effects group	Non-adverse effects group
Hepatic dysfunction	T-Bil	2.23±4.72	0.82±0.82
	TP	4.65±1.2	5.77±1.06
Renal dysfunction	BUN	49.1±74.2	19.5±8.2
	Cr	0.92±0.32	0.83±0.81
	GOT	129±98.1	38.8±48.1
	GPT	88.7±83.1	37.6±48.1
	γ-GTP	184±207	95±94
	T-Bil	5.6±6.07	0.82±0.82
	ALP	619±935	371±280
	LDH	757±411	493±335
Hematologic dysfunction	Eosino	7.07±6.48	2.38±3.96

りの症例は 21 例で、そのうち副作用発現症例は 15 症例 71.4%，糖尿病と高血圧症のどちらか 1 つあるいは両方なしの症例は 96 例で、そのうち副作用発現症例は 41 症例 42.7%であり、糖尿病と高血圧ありの症例で発現率が高かった。

III. 検査値による体内動態パラメータ予測

半減期と有意な相関 ($p < 0.01$) が認められた検査値は Cr ($r = 0.6356$), BUN ($r = 0.4868$), T-BiL ($r = 0.6254$) であった。特に相関がよかった Cr, T-BiL と半減期について多変量解析を実施したところ $Y = 8.56Cr + 2.169T-BiL + 7.1$ という回帰式が得られた ($p = 9.23 \times 10^{-13}$)。

考 察

今回の調査では 60 歳以上の高齢者が全体の半数を占め、MRSA 感染症では患者が高齢者、あるいは重篤な基礎疾患を有する *compromised host* であることが特徴の 1 つとの報告⁴⁾と一致していた。

本調査での臨床効果は、「改善」以上が 80 件/117 件 (68.4%) であった。VCM 開発時の臨床試験³⁾の VCM の単独投与の改善率は 90.7%，VCM の市販後臨床試験⁴⁾での VCM 単独・併用投与の改善率 81.7%，清水ら¹⁷⁾は VCM 単独投与の改善率は 71.4%と報告している。これらの報告と比較すると今回の調査結果は若干低い傾向が認められた。この差は評価基準の相違と患者背景の相違に起因するものであると考えられる。科別の臨床効果を見ると呼吸器科・血液内科ではやや低い傾向が認められ、これは

呼吸器科の大部分が高齢者・肺炎患者であること、血液内科では基礎疾患の重篤性が要因であると予測された。

細菌学的な菌の消失率は本研究では 67.7%であり、VCM 開発時の臨床試験³⁾の 72.5%，VCM の市販後臨床試験⁴⁾の 66.8%，清水ら¹⁷⁾の 63.2%とほぼ同等であった。科別消失率は今回の調査では呼吸器科、泌尿器科、耳鼻咽喉科で低かった。従来の報告^{3,4,17)}及び 1995 年の全国調査報告¹⁸⁾でも MRSA 肺炎における消失率は他部位感染症より低いとされており、今回の結果も同様であった。VCM は喀痰などにおける組織移行性が低く¹⁸⁾、MRSA が鼻腔、咽頭に colonization しやすく長期にわたって除菌できない傾向にある。さらに、呼吸器科では高齢者が大部分を占め嚥下障害、気道粘膜の荒廃などの易感染要因を有し、慢性気道感染、誤嚥を繰り返す状態にあること、泌尿器科においては複合感染が多いことが要因であると考えられた。

有効性と検査値との関連性では、VCM 使用前後の検査値において、有意な改善が認められたものはなかった。一般的に用いられる感染症の評価項目である CRP や WBC は改善が認められたものの、統計的には有意差が認められなかった。したがって、薬剤師や医師が VCM の有効性を評価する場合、検査値のみでの有効性の評価は十分でないことが示唆され、体温や咳や創部の治癒状況、胸部レントゲンなどの感染症の症状のモニターが重要であることがわかった。

さらに、併用薬剤では、*in vitro* においては imipenem/cilastatin (IPM/CS) を初めとするカルバペネム系抗生剤との併用で相乗効果の得られることが報告されている¹⁹⁾が実際の臨床で併用による効果が認められたという報告は少なく^{20,21)}、今回の調査結果から得られた改善率は、カルバペネム系抗生剤の先行投与ありで 54.2%の改善率、先行投与なしで 77.6%とカルバペネム系抗生剤先行投与なしのほうが高い改善率であり、併用でも改善率は上昇していない。このことから、併用による効果は臨床では必ずしも高くはないと考えられる。さらに、治療効果は VCM 静注後 1~2 時間値の濃度に基づく²²⁾との報告があるが、今回の調査では有効性と投与後 1~2 時間値との明確な関連性は認められなかった。Thomas ら²³⁾によると抗菌作用として最小発育阻止

濃度 (minimum inhibitory concentration : 以下 MIC と略す) を維持するのに必要なトラフ濃度は 1~2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であると報告されている。また、長谷川ら²⁴⁾は VCM の MRSA に対する MIC は 1~2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 程度であり、VCM は 4~16MIC で殺菌作用を示すと報告している。今回の MRSA の VCM の MIC は 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ あるいは 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったことから、4~16MIC を越えた血中濃度がほとんどの症例で維持されているため、改善の状況で分類した場合には有意差がなかったものと考えられる。一方、投与後 1~2 時間値の血中濃度が 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上と未満で比較した場合、25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の方が改善症例の率が高いことから、効果を高めるには、適正な治療域に保ち、14 日~17 日程度の使用期間が必要であると考えられた。使用期間がある程度必要であるという結果は長谷川ら²⁵⁾の MIC 以上の VCM の殺菌作用は濃度依存性ではなく時間依存性に増強する傾向を示したとの報告に裏付けられる。

副作用の発現率は、本研究では 19.65% であり、VCM 開発時の臨床成績³⁾の副作用及び臨床検査値異常発現率は 13.7%、VCM の市販後臨床試験⁴⁾では 20.0%、清水ら¹⁴⁾の報告では 11.2% であり、これらの報告と同等と考えられる。

副作用の発現と VCM 投与前の臨床検査値について、尾熊ら¹³⁾は高齢者の肝障害は T-BiL と 1 日投与量、腎障害は Cr が有意な要因となると報告している。今回の我々の調査結果では、肝障害の発現については T-BiL で同様の結果が確認されたが、肝障害と 1 日投与量については関連性は認められなかった。本研究では、むしろ TP の低値、T-BiL の高値が有意な要因になると考えられた。腎障害と肝障害を持つ患者では VCM の半減期が極めて延長するとの報告があり²⁶⁾、肝臓の機能が低下している症例では、腎機能の状態にかかわらず VCM が体内に長時間とどまっている可能性や VCM の肝臓への取り込みが変化するなど、何らかの影響により副作用が引き起こされた可能性があるが詳細は不明である。腎障害については副作用発現群と未発現群において検査値で有意差が認められたものは VCM 投与前の BUN, Cr, GOT, GPT, γ -GTP, T-BiL, ALP, LDH の高値であった。腎障害は、もともと腎機能が低下しており、さらに肝臓の機能も低下している症例で生じやすい可能性が高い。血中濃度トラフ値と投与

後 1~2 時間値は未発現群と比較して腎障害発現群で有意に高値を示した ($p < 0.01$)。最も関与度が大きかったのは従来からの報告^{3~11)}にみられるように血中濃度トラフ値であった。血液障害発現群では投与後 1~2 時間値が未発現群と比較して有意に高値 ($p < 0.01$) であった。したがって、腎障害や血液障害は、投与後 1~2 時間値の高値でも引き起こされる可能性は否定できないと考えられる。

副作用の発現期間は、腎障害発現群ではアミノ配糖体系の 7 日以上投与で生じやすいとの報告と、ほぼ同様の結果が得られたことから、投与初期よりもむしろ 5 日から 1 週間以上の使用で発現する傾向が認められた。血液障害や肝障害については副作用発現期間、発現までの投与量に一定の傾向が認められなかったことからアレルギーによる可能性が高いものと予測された。

疾患との関連性では、高血圧ありでの副作用発現率は 70.6% で高血圧なしの症例では 37.3% であり、高血圧ありの症例での副作用の発現率が高かった。さらに、糖尿病と高血圧ありの副作用発現率は 71.4%、糖尿病と高血圧なしの症例では 43.1% であり、糖尿病と高血圧を合併している患者で発現率が高かった。したがって、VCM 使用時の副作用発現の危険因子として糖尿病と高血圧の合併が上げられる。この結果は、糖尿病を有する患者において VCM の腎毒性出現の危険性が高くなるという報告²⁷⁾、VCM 及びフロモキシセフの大量長期投与中に急性腎不全が出現した糖尿病患者の報告²⁸⁾、さらに、Mahmood ら²⁹⁾により動物実験において糖尿病と高血圧を同時に合併しているラットでは糖尿病あるいは高血圧のどちらか一方を有するラットより腎損傷を受けやすいという報告に裏づけられる。

検査値による体内動態パラメータの予測は今回の結果から、VCM 半減期はその患者の T-BiL と Cr から予測可能であると考えられた。この半減期を用いて、初期投与量を Moellering のノモグラム³⁰⁾にて設定した後の投与間隔の設定が可能であり、VCM による副作用の未然防止に役立つものと考えられた。

今回我々は、VCM の有効性と副作用に影響を及ぼす因子について検討を行った。本研究の結果を当院における VCM 使用マニュアルに盛り込み、改良を重ね、使用基準を確立することにより、臨床にお

ける EBM に基づいた VCM の適正使用に貢献したいと考える。

REFERENCES

- 1) Jevons M. P., *Br. Med.*, 124–125 (1961).
- 2) “The Investigation of State of Antibiotic Sensitivity, 1–4, 1995,” ed. by Yakugyojishousya, 1995.
- 3) Shimada K., Kobayashi H., *Chemotherapy*, **42**, 192–201 (1994).
- 4) Shimada K., Kobayashi H., Sunakawa K., Inamura T., Yamaguchi K., *The Science Therapy Society of Japan*, **43**, 1048–1061 (1995).
- 5) Leader W. G., Chandler M. H., Castiglia M., *Clin. Pharmacokinet.*, **28**, 327–342 (1995).
- 6) Matzke G. R., Zhanel G. G., Guay D. R., *Clin. Pharmacokinet.*, **11**, 257–282 (1986).
- 7) Nancy J. D., Robert E. N., Jeanette M. D., Glenn R. H., *Arch. Intern. Med.*, **149**, 1777–1781 (1989).
- 8) Ryback M. J., *J. Antimicrob. Agents Chemother.*, **25**, 679–687 (1990).
- 9) Michael A. C., Coleman R., Richard L. S., Lawrence J. E., *Am. J. Med.*, **83**, 1091–1097 (1987).
- 10) Phillippa N., Michal F. R., *Ann. Intern. Med.*, **91**, 581 (1979).
- 11) Healy D. P., Polk R. E., Garson M. L., Rock D. T., Comstock T. J., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **31**, 393–397 (1987).
- 12) Nita B., Dah H. B., Kei-Lai I. F., Laurie B., Andrew M., Ricardo B., Victor F. K., Gerald P. B., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **23**, 603–609 (1983).
- 13) Ogura T., Yano Y., Zaizen M., Botan Y., Iga T., Zenda H., Okumura K., Yasuhara M., Hori R., *The Science Therapy Society of Japan*, **42**, 192–201 (1997).
- 14) Yasuhara M., Iga T., Zenda H., Okuhara K., Oguma T., Yano Y., Hori R., *Ther. Drug Monit.*, **20**, 139–148 (1998).
- 15) Yasuhara M., Iga T., Zenda H., Okuhara K., Oguma T., Yano Y., Hori R., *Ther. Drug Monit.*, **20**, 612–618 (1998).
- 16) Higuchi S., Aoyama T., Horioka M., *J Pharmacobiodynam.*, **10**, 703–718 (1987).
- 17) Shimizu K., Orizu M., Kanno H., Kitamura S., Kinishi T., Soma K., Nishitani H., Noguchi Y., Hasegawa S., Hasegawa H., Wada K., *The Japanese Journal of Antibiotics*, **49**, 782–799 (1996).
- 18) Hiramatsu K., *The American Journal of Medicine*, **104**, 7S–10S (1998).
- 19) Hasegawa H., *Chemotherapy*, **41**, 465–476 (1993).
- 20) Fukahori T., *The Japanese Journal of Antibiotics*, **50**, 299–305 (1997).
- 21) Sakamoto M., Saaruta K., Nakazawa Y., Shindo N., Maezawa H., Yoshikawa K., Yoshida M., Shida K., Sakai O., *Infectious Diseases*, **70**, 490–495 (1996).
- 22) Banner W., Ray C. G., *American Journal of Disease of Children*, **138**, 14–16 (1984).
- 23) Thomas G., *Clinical Infectious Diseases*, **18**, 533–543 (1994).
- 24) Hasegawa H., *A Clinician*, **18**, 286 (1992).
- 25) Hasegawa H., *Chemotherapy*, **41**, 329–337 (1993).
- 26) Rovert E. P., Frederick W., *Clin. Pharm.*, **10**, 297–300 (1991).
- 27) Timothy E. W., Alan K. C., *The Annals of Pharmacotherapy*, **28**, 1335–1339 (1994).
- 28) Miyashita K., *Clinical Body Fluid*, **22**, 5–10 (1995).
- 29) Mahmood S. M., Saowalak J., Michael W., *J. Exp. Path.*, **72**, 655–664 (1991).
- 30) Robert C. M., Donald J. K., Dabid J. G., *Ann. Intern. Med.*, **94**, 343–346 (1981).