

〈原 著〉

後期高齢者を対象としたバンコマイシン腎障害予測における
1点採血によるAUCとトラフ値の比較検討

原田紗希・羽田野励次・麻生裕規雄・山崎 悠・菅田哲治

医療法人慈恵会西田病院薬剤部

(2023年3月15日受付)

バンコマイシンは、2022年のTDMガイドライン改訂により、腎障害の観点からトラフ値ではなく、AUCに基づいた投与設計が推奨された。AUCの算出には、トラフ値に加えてピーク値の採血が必要であり、採血ポイントの増加に伴う負担が生じる。先行研究では、1点採血から算出したAUCに基づいた投与設計の有用性が示されているが、後期高齢者を対象とした報告はない。そこで、本研究では、後期高齢者における1点採血によるAUCの有用性を後方視的に検討した。対象は61名であり、そのうち腎障害が発現した患者は7名であった。腎障害リスク因子およびヘモグロビンを共変量として傾向スコアを算出し、マッチングを行った結果、腎障害発症群7例、非発症群7例であった。1点採血によるAUC ($> 600 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, および $> 450 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) は、推定定常状態トラフ値 ($\geq 15 \mu\text{g}/\text{mL}$) と比較して、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率のいずれも有意な差は認められなかった。推定定常状態トラフ値と1点採血によるAUCのAKI予測におけるROC曲線下面積にも、有意差は認められなかった (0.714 [95%信頼区間0.409–1.000] vs 0.735 [95%信頼区間0.443–1.000], $P = 0.480$)。結論として、75歳以上の後期高齢者においては、1点採血から算出したAUCに基づいた投与設計は、トラフ値に基づいた投与設計と比較して、AKI予測性能に差がなく、有用とはいえない可能性が示唆された。

序文

バンコマイシン (vancomycin: VCM) は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) 感染症の治療に広く用いられているグリコペプチド系抗生物質である。VCMは、腎臓より未変化体として排泄されるため、腎機能に応じた用量調節、測定した血中

濃度に基づいた用量調節が必要である¹⁾。VCMの薬物血中濃度モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) は、長年、血中濃度-時間曲線下面積 (area under the concentration-time curve: AUC) の代替指標としてトラフ値が用いられてきた^{2,3)}。しかし、トラフ値のみでは、AUCを過小評価することが指摘されている⁴⁾。また、AUCを指標とする投与設計 (AUCガイド) は、トラフ値による投与設計 (トラフガイド) と比較して、急性腎機能

障害 (acute kidney injury: AKI) の発生率が減少すると報告されている⁵⁾。

2022年、これまでのガイドラインが改訂され、「抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022」⁶⁾が出版された。VCMにおいては、AKI予防の観点からAUCガイドが推奨されている。AUCの算出は、トラフ値1点からでも可能であるが、トラフ値とピーク値の2点から算出した方が正確であると報告されている⁷⁾。しかし、頻回の採血は患者負担、および業務負担増加などの欠点がある。トラフ値1点から算出したAUCは、2点から算出したAUCに比べて精度は劣るが、より簡便で経済的であり、実用的な方法である。しかし、その妥当性を示した研究は少なく⁸⁾、トラフ値のみのデータを用いることの妥当性を確認することが提唱されており⁹⁾、さらなるエビデンスが必要であることが指摘されている。

先行研究では、1点採血によるAUCはVCMのAKIを適切に予測することを示しており、1点採血から算出したAUCに基づいた投与設計の有用性を報告している^{10,11)}。しかし、いずれも急性期病院の集団であり、対象患者の年齢の中央値および平均値は50~60代である。当院は、75歳以上の高齢の患者が多い中小病院であるが、後期高齢者を対象に検討した報告はなく、後期高齢者における1点採血によるAUCガイドの有用性は非常に不透明である。そこで本研究では、後期高齢者において、1点採血から算出したAUCおよびトラフ値とAKIとの関連を後方視的に調査することにより、1点採血によるAUCガイドの有用性を検討した。

材料と方法

1. 調査対象および調査期間

2012年10月1日から2021年9月30日の間に、当院においてVCM静脈内投与を受けた75歳以上

の患者のうち、血中濃度を測定した症例を対象とし、電子カルテを用いて後方視的に調査した。なお、透析、AKI発症前のトラフ値が測定されていない症例、測定したトラフ値がVCM投与2回目以前のみ症例は対象から除外した。その理由は、2023年3月現在、TDMガイドライン委員会作成のソフトウェア (practical AUC-guided TDM for vancomycin: PAT)⁷⁾は、透析症例に対応していないためである。また、AKI発症時はAKIによりトラフ値が上昇していると考えられたため、AKI発症前のトラフ値が測定されていない症例を除外した。さらに、初回TDMは最短3回目投与時に推奨されているため⁶⁾、測定したトラフ値がVCM投与2回目以前のみ症例を除外した。後期高齢者は、75歳以上と定義した (厚生労働省、生活習慣病予防のための健康情報サイト、<https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/dictionary/alcohol/ya-032.html>, 2023年3月13日)。

2. 調査項目

(1) 患者背景

対象患者の性別、VCM治療開始時の年齢、身長、体重、血清アルブミン (Serum albumin: Alb)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (Aspartate aminotransferase: AST)、アラニンアミノ基転移酵素 (Alanine aminotransferase: ALT)、血清クレアチニン (Serum creatinine: Scr)、血清尿素窒素 (Blood urea nitrogen: BUN)、白血球数 (White blood cells: WBC)、ヘモグロビン値 (hemoglobin: Hb)、C反応性蛋白 (C-reactive protein: CRP)、集中治療室 (intensive care unit: ICU) 滞在歴、医師の診療録に記載された感染症、培養検体から検出された起病菌、培養検体、VCM初回24時間投与量、維持量、1日の投与回数、トラフ値および測定日、投与期間、Charlson comorbidity index¹²⁾に記載されている併存疾患、AKIリスクのある併用薬¹³⁾について調査した。クレアチニクリアラン

ス (creatinine clearance: Ccr) は, Cockcroft-Gault 式より算出した¹⁴⁾。VCMの推定定常状態トラフ値および1点採血によるAUCは, PAT ver.3.0 (日本化学療法学会) を用いて算出した。AKIを発症した患者では, AKI発症直前のトラフ値を用いベイズ推定し, 推定定常状態トラフ値を算出した。AKIを発症していない患者で, 複数回トラフ値が測定されている場合は, 最後に測定されたトラフ値を使用した。対象症例のVCM血中濃度測定方法は, ラテックス凝集比濁法であり, 当院は外注のため5~7日程度で測定値が判明する。したがって, トラフ値を基に用量調節が行われるのは, 測定された5~7日後である。

(2) AKIの評価

AKIは, Acute Kidney Injury Networkの分類に従い, 48時間以内にScrの0.3 mg/dL以上, またはベースラインからの50%以上の上昇と定義した¹⁵⁾。

3. 統計処理

(1) 患者背景

AKI発症群および非発症群において, 連続変数の場合はMann-Whitney *U* testを, カテゴリー変数の場合はFisher's exact testを用いて比較した。

(2) 傾向スコアマッチング法

実測トラフ値, 推定定常状態トラフ値, 1点採血によるAUC以外のAKIに影響を与える可能性がある因子を調整するため, 傾向スコア (propensity score: PS) マッチング法を用いた。AKIのリスク因子として報告されている患者背景¹⁶⁾, およびVCMのクリアランスに影響を与える要因であるHb¹⁷⁾を共変量 (実測トラフ値, 推定定常状態トラフ値, 1点採血によるAUCを除く) としてPSを算出し, マッチングを行った (Caliper係数: 0.2)。推定定常状態トラフ値は, ベイズ推定した患者PKパラメータを用いて算出した。

また, PSマッチング前後のAKI発症群および非発症群において, 連続変数の場合はMann-Whitney *U* testを, カテゴリー変数の場合はFisher's exact testを用いて比較した。さらに, 各共変量の分布バランスを確認するために標準化差スコア (standardized difference score: Std diff) を算出した。

(3) 傾向スコアマッチング後のAKI予測性能の評価

AKIのリスクとして広く知られている値であるトラフ値 $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ およびAUC $> 600 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ^{3,18)}をカットオフ値とし, AKI発現を予測した。また, 75歳以上の高齢者におけるVCMの有効性の目標として報告されているAUC 250~450 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ¹⁹⁾の上限値から, AUC $> 450 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ を用いた。PSマッチング後の推定定常状態トラフ値 ($\geq 15 \mu\text{g/mL}$) と1点採血によるAUC ($> 600 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, $> 450 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) の感度, 特異度, 陽性的中率, 陰性的中率をFisher's exact testにて比較した。さらに, 推定定常状態トラフ値と1点採血によるAUCのReceiver Operating Characteristic (ROC) 曲線下面積を比較した。

(4) 統計解析

統計学的解析には, EZR ver.1.55 (CRAN)²⁰⁾ を使用し, $P < 0.05$ を統計学的有意水準とした。

4. 倫理的配慮

本研究プロトコルは, 「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って実施し, 当院倫理審査委員会の承認 (承認番号: 202110-2) を得て実施した。

結果

1. 患者背景

解析対象は, 2012年10月~2021年9月にVCM静脈内投与を受け, 血中濃度を測定した75歳以

上の患者75例のうち、除外基準に該当する患者14例を除いた61例とした(図1)。AKI発症群7例、非発症群54例であった。患者背景を表1に示す。AKI発症群の年齢の中央値は84歳、非発症群では83歳であった。AKI発症群は非発症群と比較して、Hbが有意に低く、実測トラフ値、推定定常状態トラフ値、1点採血によるAUCが有意に高かった(Hb: 8.5 [8.4–9.1] g/dL vs 10.4 [9.0–11.9] g/dL, $P = 0.030$), (実測トラフ値: 22.3 [18.9–24.5] $\mu\text{g/mL}$ vs 13.4 [10.8–16.6] $\mu\text{g/mL}$, $P < 0.001$), (推定定常状態トラフ値: 19.6 [17.3–25.2] $\mu\text{g/mL}$ vs 12.7 [10.1–15.9] $\mu\text{g/mL}$, $P = 0.002$), (1点採血によるAUC: 655.7 [547.6–732.3] $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ vs 425.5 [346.3–537.6] $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, $P = 0.003$)。AKI発症群では、解析に使用したトラフ値判明後投与量を減量した症例が有意に多かった($P = 0.0037$)。その他の各項目には両群間に有意差は認められなかった。

2. 傾向スコアマッチング法

実測トラフ値、推定定常状態トラフ値、1点採血によるAUCを除くAKIリスク因子、およびHb

の12項目を共変量とし算出したPSを用いてマッチングを行い、各7例で比較を行った。マッチング後では、全症例で有意差が認められたHbの項目で有意差を認めず、他の項目でも有意差は認められなかった(表2)。モデル適合度はarea under the curve = 0.825であり、望ましいとされる0.7以上であった²¹⁾。

また、Std diffは、|Std diff| < 0.1の場合、差は軽微なものとして判断される²²⁾。全症例で|Std diff|が0.1以上となった項目は、Hb, Ccr, 肝疾患, 糖尿病, ループ利尿薬, タゾバクタム/ピペラシリン(tazobactam/piperacillin: TAZ/PIPC), アミノグリコシドであり、分散バランスに偏りがあった。マッチング後では、Hb, Ccr, 糖尿病, ループ利尿薬であった。

3. 傾向スコアマッチング後のAKI予測性能の評価

PSマッチング後の1点採血によるAUC(> 600 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)は、推定定常状態トラフ値($\geq 15 \mu\text{g/mL}$)と比較して、感度(57.1% vs 100%, $P = 0.192$)、特異度(57.1% vs 42.9%, $P = 1.000$)、

図1. 対象患者と除外患者の内訳

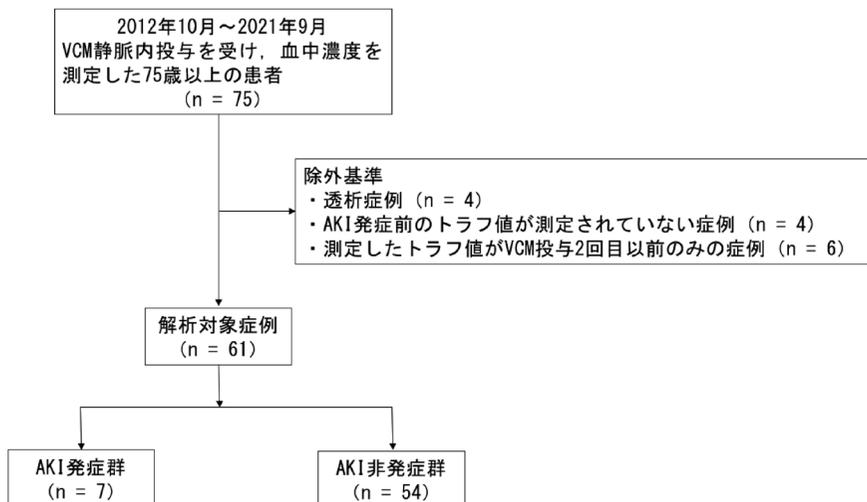


表1. 患者背景

	全症例 (n = 61)	AKI発症群 (n = 7)	AKI非発症群 (n = 54)	P値
性別 (男性/女性), n	41/20	3/4	38/16	0.203 ^{a)}
年齢 (歳)	83 (79.0–87.0)	84 (76.5–87.0)	83 (79.3–86.8)	0.847 ^{b)}
身長 (cm)	155.5 (146.0–161.4)	147.0 (144.8–158.5)	155.8 (147.6–161.9)	0.482 ^{b)}
体重 (kg)	39.2 (37.4–48.0)	39.2 (38.4–43.1)	39.4 (36.3–48.1)	0.937 ^{b)}
Alb (g/dL)	2.3 (2.0–2.7)	2.1 (2.1–2.2)	2.3 (2.0–2.7)	0.291 ^{b)}
AST (IU/L)	23.0 (18.0–35.0)	22.0 (17.0–39.0)	23.5 (18.0–34.5)	0.768 ^{b)}
ALT (IU/L)	17.0 (10.0–30.0)	17.0 (11.0–45.5)	17.0 (10.0–29.5)	0.883 ^{b)}
Scr (mg/dL)	0.67 (0.50–1.05)	0.67 (0.65–0.90)	0.64 (0.49–1.04)	0.692 ^{b)}
BUN (mg/dL)	21.0 (16.0–32.0)	22.0 (16.7–29.3)	21.0 (15.3–33.5)	0.946 ^{b)}
Ccr (mL/min)	45.1 (32.4–67.5)	40.3 (29.8–47.2)	50.6 (35.7–68.6)	0.396 ^{b)}
WBC (μL)	8810.0 (6770.0–11420.0)	9560.0 (7210.0–12090.0)	8685.0 (6785.0–11357.5)	0.795 ^{b)}
Hb (g/dL)	9.8 (8.7–11.7)	8.5 (8.4–9.1)	10.4 (9.0–11.9)	0.030 ^{b)}
CRP (mg/dL)	7.7 (4.2–11.5)	9.1 (5.3–14.2)	7.6 (4.2–11.4)	0.692 ^{b)}
ICU滞在あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}
感染症, n (%) ^{c)}				
呼吸器	37 (60.7)	3 (42.9)	34 (63.0)	0.418 ^{a)}
カテーテル関連血流感染	7 (11.5)	1 (14.3)	6 (11.1)	1.000 ^{a)}
尿路	10 (16.4)	1 (14.3)	9 (16.7)	1.000 ^{a)}
骨または軟部組織	4 (6.6)	2 (28.6)	2 (3.7)	0.061 ^{a)}
その他	3 (4.9)	0 (0.0)	3 (5.6)	1.000 ^{a)}
起因菌, n (%) ^{c)}				
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	25 (41.0)	3 (42.9)	22 (40.7)	1.000 ^{a)}
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	3 (4.9)	1 (14.3)	2 (3.7)	0.311 ^{a)}
<i>Enterococcus</i> species	4 (6.6)	1 (14.3)	3 (5.6)	0.394 ^{a)}
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	6 (9.8)	0 (0.0)	6 (11.1)	1.000 ^{a)}
その他	24 (39.3)	2 (28.6)	22 (40.7)	0.694 ^{a)}
培養検体, n (%) ^{c)}				
喀痰	34 (55.7)	2 (28.6)	32 (59.3)	0.224 ^{a)}
血液	13 (21.3)	1 (14.3)	12 (22.2)	1.000 ^{a)}
尿	7 (11.5)	1 (14.3)	6 (11.1)	1.000 ^{a)}
開放性膿	4 (6.6)	2 (28.6)	2 (3.7)	0.061 ^{a)}
カテーテル先端	3 (4.9)	1 (14.3)	2 (3.7)	0.311 ^{a)}
その他	3 (4.9)	0 (0.0)	3 (5.6)	1.000 ^{a)}
VCM				
初回24時間投与量 (mg/kg/day)	28.4 (24.6–36.4)	26.0 (25.8–33.6)	28.8 (24.5–36.4)	0.847 ^{b)}
維持量 (mg/kg/day)	19.4 (13.8–26.3)	26.0 (19.4–33.4)	19.0 (13.8–26.2)	0.353 ^{b)}
1日2回投与, n (%)	41 (67.2)	5 (71.4)	36 (66.7)	1.000 ^{a)}
1日1回投与, n (%)	20 (32.8)	2 (28.6)	18 (33.3)	1.000 ^{a)}
実測トラフ値 (μg/mL)	13.6 (11.2–17.9)	22.3 (18.9–24.5)	13.4 (10.8–16.6)	<0.001 ^{b)}
推定定常状態トラフ値 (μg/mL)	13.1 (10.5–18.4)	19.6 (17.3–25.2)	12.7 (10.1–15.9)	0.002 ^{b)}
測定日 (日)	4.0 (4.0–6.0)	6.0 (4.0–6.5)	4.0 (4.0–6.0)	0.356 ^{b)}
1点採血によるAUC (μg·hr/mL)	435.1 (352.1–565.0)	655.7 (547.6–732.3)	425.5 (346.3–537.6)	0.003 ^{b)}
投与期間 (日)	8.0 (7.0–14.0)	10.0 (7.0–14.0)	8.0 (7.0–13.8)	0.592 ^{b)}
解析に使用したトラフ値判明時には 投与終了していた症例, n (%)	37 (60.7)	3 (42.9)	34 (63.0)	0.418 ^{a)}
解析に使用したトラフ値判明後も 投与量変更なしの症例, n (%)	20 (32.8)	1 (14.3)	19 (35.2)	0.409 ^{a)}
解析に使用したトラフ値判明後減量した症例, n (%)	4 (6.6)	3 (42.9)	1 (1.9)	0.0037 ^{a)}
解析に使用したトラフ値判明後増量した症例, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}
AKI発症, n (%)	7 (11.5)			
併存疾患, n (%) ^{c)}				
心筋梗塞	3 (4.9)	0 (0.0)	3 (5.6)	1.000 ^{a)}
うっ血性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}
末梢血管疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}
脳血管障害	16 (26.2)	1 (14.3)	15 (27.8)	0.664 ^{a)}
認知症	6 (9.8)	0 (0.0)	6 (11.1)	1.000 ^{a)}
慢性肺疾患	17 (27.9)	2 (28.6)	15 (27.8)	1.000 ^{a)}
膠原病	7 (11.5)	0 (0.0)	7 (13.0)	0.586 ^{a)}
消化性潰瘍	3 (4.9)	0 (0.0)	3 (5.6)	1.000 ^{a)}
糖尿病	11 (18.0)	2 (28.6)	9 (16.7)	0.599 ^{a)}
CKD	23 (37.7)	3 (42.9)	20 (37.0)	1.000 ^{a)}
片麻痺	5 (8.2)	1 (14.3)	4 (7.4)	0.468 ^{a)}
白血病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}

表1. 続き

	全症例 (n = 61)	AKI発症群 (n = 7)	AKI非発症群 (n = 54)	P値
悪性リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}
固形癌	11 (18.0)	2 (28.6)	9 (16.7)	0.599 ^{a)}
肝疾患	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (3.7)	1.000 ^{a)}
エイズ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}
AKIリスクのある併用薬, n (%) ^{c)}				
ループ利尿薬	23 (37.7)	3 (42.9)	20 (37.0)	1.000 ^{a)}
アシクロビル	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}
アミノグリコシド	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (3.7)	1.000 ^{a)}
アムホテリシンB	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}
昇圧剤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}
TAZ/PIPC	6 (9.8)	0 (0.0)	6 (11.1)	1.000 ^{a)}
RAS系阻害薬	5 (8.2)	1 (14.3)	4 (7.4)	0.468 ^{a)}
造影剤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}
カルシニューリン阻害薬	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (3.7)	1.000 ^{a)}
がん化学療法剤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}

結果は、特に記載がない限り中央値（四分位範囲）で示す。^{a)} Fisher's exact test, ^{b)} Mann-Whitney *U* testを用いて検定。^{c)} 重複しているものも含まれる。AKI: acute kidney injury, Alb: Serum albumin, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, Scr: Serum creatinine, BUN: Blood urea nitrogen, Cr: creatinine clearance, WBC: White blood cells, Hb: hemoglobin, CRP: C-reactive protein, ICU: intensive care unit, VCM: vancomycin, AUC: area under the concentration-time curve, CKD: chronic kidney disease, TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, RAS: renin-angiotensin system.

表2. PSマッチング前後におけるAKI発症群と非発症群のHbとAKIリスク因子

	全症例				マッチング後			
	AKI発症群 (n = 7)	AKI非発症群 (n = 54)	P値	Std dif	AKI発症群 (n = 7)	AKI非発症群 (n = 7)	P値	Std dif
Hb (g/dL)	8.5 (8.4-9.1)	10.4 (9.0-11.9)	0.030 ^{b)}	0.865	8.5 (8.4-9.1)	8.9 (8.3-9.5)	0.797 ^{b)}	0.173
実測トラフ値 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	22.3 (18.9-24.5)	13.4 (10.8-16.6)	< 0.001 ^{b)}	1.707	22.3 (18.9-24.5)	13.6 (13.2-18.7)	0.018 ^{b)}	1.369
推定定常状態 トラフ値 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	19.6 (17.3-25.2)	12.7 (10.1-15.9)	0.002 ^{b)}	1.467	19.6 (17.3-25.2)	15.1 (13.6-22.0)	0.209 ^{b)}	0.665
1点採血による AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	655.7 (547.6-732.3)	425.5 (346.3-537.6)	0.003 ^{b)}	1.371	655.7 (547.6-732.3)	466.5 (422.6-641.6)	0.165 ^{b)}	0.846
Cr (mL/min)	40.3 (29.8-47.2)	50.6 (35.7-68.6)	0.396 ^{b)}	0.261	40.3 (29.8-47.2)	26.9 (13.7-31.8)	0.053 ^{b)}	1.098
肝疾患, n (%)	0 (0.0)	2 (3.7)	1.000 ^{a)}	0.277	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}	< 0.001
うっ血性心不全, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}	< 0.001	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}	< 0.001
糖尿病, n (%)	2 (28.6)	9 (16.7)	0.599 ^{a)}	0.287	2 (28.6)	1 (14.3)	1.000 ^{a)}	0.354
ICU滞在あり, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}	< 0.001	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}	< 0.001
アムホテリシンB, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}	< 0.001	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}	< 0.001
アシクロビル, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}	< 0.001	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}	< 0.001
昇圧剤, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}	< 0.001	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}	< 0.001
ループ利尿薬, n (%)	3 (42.9)	20 (37.0)	1.000 ^{a)}	0.119	3 (42.9)	4 (57.1)	1.000 ^{a)}	0.289
TAZ/PIPC, n (%)	0 (0.0)	6 (11.1)	1.000 ^{a)}	0.500	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}	< 0.001
アミノグリコシド, n (%)	0 (0.0)	2 (3.7)	1.000 ^{a)}	0.277	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^{a)}	< 0.001

結果は、特に記載がない限り中央値（四分位範囲）で示す。^{a)} Fisher's exact test, ^{b)} Mann-Whitney *U* testを用いて検定。PS: propensity score, AKI: acute kidney injury, Hb: hemoglobin, AUC: area under the concentration-time curve, Cr: creatinine clearance, ICU: intensive care unit, TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin.

陽性的中率 (57.1% vs 63.6%, $P = 1.000$), 陰性的中率 (57.1% vs 100%, $P = 0.475$) のいずれも有意な差は認められなかった (表3)。

PSマッチング後の1点採血によるAUC ($> 450\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) は, 推定定常状態トラフ値 ($\geq 15\mu\text{g}/\text{mL}$) と比較して, 感度 (100% vs 100%,

表3. PS マッチング後の推定定常状態トラフ値 (≥ 15 μg/mL) および1点採血による AUC (> 600 μg·hr/mL) における AKI 予測性能の比較

	推定定常状態トラフ値 (≥ 15 μg/mL)	1点採血による AUC (> 600 μg·hr/mL)	P 値
感度	100.0 (7/7) (47.3–100.0)	57.1 (4/7) (18.4–90.1)	0.192
特異度	42.9 (3/7) (9.9–81.6)	57.1 (4/7) (18.4–90.1)	1.000
陽性的中率	63.6 (7/11) (30.8–89.1)	57.1 (4/7) (18.4–90.1)	1.000
陰性的中率	100.0 (3/3) (19.4–100.0)	57.1 (4/7) (18.4–90.1)	0.475

結果は, % (n/n) (95%信頼区間) で示す。Fisher's exact test を用いて検定。PS: propensity score, AUC: area under the concentration–time curve, AKI: acute kidney injury.

表4. PS マッチング後の推定定常状態トラフ値 (≥ 15 μg/mL) および1点採血による AUC (> 450 μg·hr/mL) における AKI 予測性能の比較

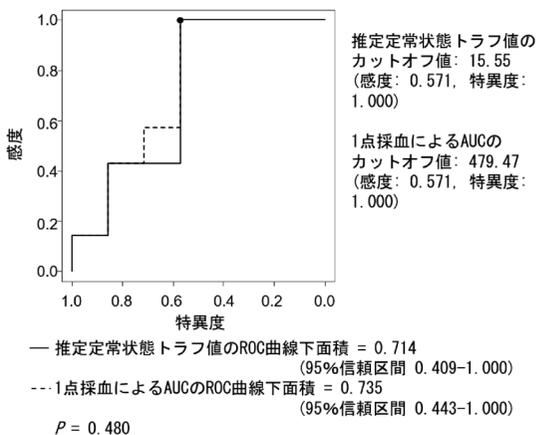
	推定定常状態トラフ値 (≥ 15 μg/mL)	1点採血による AUC (> 450 μg·hr/mL)	P 値
感度	100.0 (7/7) (47.3–100.0)	100.0 (7/7) (47.3–100.0)	1.000
特異度	42.9 (3/7) (9.9–81.6)	28.6 (2/7) (3.7–71.0)	1.000
陽性的中率	63.6 (7/11) (30.8–89.1)	58.3 (7/12) (27.7–84.8)	1.000
陰性的中率	100.0 (3/3) (19.4–100.0)	100.0 (2/2) (9.4–100.0)	1.000

結果は, % (n/n) (95%信頼区間) で示す。Fisher's exact test を用いて検定。AUC: area under the concentration–time curve, AKI: acute kidney injury.

$P = 1.000$), 特異度 (28.6% vs 42.9%, $P = 1.000$), 陽性的中率 (58.3% vs 63.6%, $P = 1.000$), 陰性的中率 (100% vs 100%, $P = 1.000$) のいずれも有意な差は認められなかった (表4)。

推定定常状態トラフ値と1点採血による AUC の AKI 予測における ROC 曲線下面積には, 有意差は認められなかった (0.714 [95%信頼区間 0.409–1.000] vs 0.735 [95%信頼区間 0.443–1.000], $P = 0.480$; 図2)。

図2. 推定定常状態トラフ値と1点採血による AUC の AKI 予測における ROC 曲線下面積の比較



AUC: area under the concentration–time curve, ROC: Receiver Operating Characteristic.

考察

本研究では, トラフ値 ≥ 15 μg/mL および AUC > 600 μg·hr/mL をカットオフ値とした。これは, いくつかのメタアナリシスにおいて, トラフ値 ≥ 15 μg/mL は < 15 μg/mL と比較して AKI 発症率が高いこと^{23,24)}, AUC > 600 μg·hr/mL は ≤ 600 μg·hr/mL と比較して AKI 発症率が高いこと¹⁸⁾ が報告されていることによる。また, Mizokami らは, 75 歳以上の MRSA 肺炎患者において, AUC 250~450 μg·hr/mL が有効性の適切な目標であることを示しており¹⁹⁾, その上限値の, AUC > 450 μg·hr/mL をカットオフ値とした。本研究では, 全症例の AKI 発症群と非発症群の患者背景において, Hb と解析に使用したトラフ値判明後減量した症例において差を認めていた。Hb については, Hb の低下が敗血症患者における VCM クリアランスに影響を与えるとの報告がある¹⁷⁾ ため, PS マッチング法を用い両群の均質化を行った。減量した症例については, 減量が行われたのが測定された

5~7日後であり、AKIへの影響は少ないと推測されるためPSに加えなかった。また、PSマッチング後のAKI発症群で投与量の変更が行われたのは7例中3例であり、いずれも測定値判明後（トラフ値採血後同投与量を継続し、定常状態に達していると考えられる時期）に減量しているが、AKIは減量直前または減量時に認められていた。そのため、推定定常状態トラフ値とAKI発現時のトラフ値が異なっている可能性は低いと予想される。

PSマッチング後の1点採血によるAUC ($> 600 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) は、推定定常状態トラフ値 ($\geq 15 \mu\text{g}/\text{mL}$) と比較して、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率のいずれも有意差は認められず、75歳以上の後期高齢者においては、1点採血によるAUCガイドの有用性は確認できなかった。また、1点採血によるAUC ($> 450 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) と推定定常状態トラフ値 ($\geq 15 \mu\text{g}/\text{mL}$) との比較においても同様の結果であった。しかし、本研究では、PSマッチング後の|Std diff|が0.1以上となった項目は、Hb, Ccr, 糖尿病, ループ利尿薬であり、マッチング後も分散バランスに偏りがあった。Ccrは、AKI発症群に比べ非発症群で低いため、AKIへの影響は少ないと考えられるが、その他3項目の交絡の可能性は否定できない。

PSマッチング後の推定定常状態トラフ値と1点採血によるAUCのROC曲線下面積にも、有意差は認められなかった。したがって、AKI予測において差がない可能性が示唆された。本研究でのAKI予測における1点採血によるAUCのカットオフ値は $479.47 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ (感度: 0.571, 特異度: 1.000) であり、AKIの指標であるAUC $600 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ を下回っていた。我々の知る限り75歳以上におけるAKIリスクのAUCのカットオフ値を検討した報告はなく、さらなる研究が必要である。

Niwaらは、年齢の中央値68歳（四分位範囲：

56~76歳）の症例において、1点採血によるAUC ($> 600 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) のAKI予測は、特異度、陽性的中率ともにトラフ値 ($\geq 15 \mu\text{g}/\text{mL}$) よりも優れていることを示している¹⁰⁾。また、Makmor-Bakryらは、年齢 55.92 ± 16.74 歳、および 62.07 ± 12.60 歳の重篤なMRSA感染症患者において、1点採血によるAUCはVCMのAKIをより適切に予測することを示している¹¹⁾。本研究結果は、これらの先行研究の結果とは異なっていた。しかし、いずれも対象患者の年齢の中央値および平均値は50~60代であり、本研究の対象年齢より若いことが指摘できる。

高齢者には、VCMの分布や排泄に影響を与える生理学的側面が複数ある。75歳以上のMRSA肺炎患者におけるVCMに対するAlbの影響を評価した研究では、重度の低Alb血症 ($< 2.5 \text{g}/\text{dL}$) は、28日死亡率の上昇、およびVCMの半減期延長と関連があった²⁵⁾。1点採血によるAUCの有用性を示した先行研究のうち、一つはAlb $3.2 \pm 0.7 \text{g}/\text{dL}$ ¹⁰⁾ であり、もう一つは記載がなかった。本研究の患者背景はAlb 2.3（四分位範囲2.0-2.7）g/dLと低Alb血症を認めていた。また、Sánchezらは、高齢者では若年者よりもVCMの分布容積が大きく、クリアランスが減少していることを報告している²⁶⁾。そのような要因もあり、1点採血によるAUCの有用性を示した先行研究とは異なる結果となったのではないかと考える。また、1点採血から算出したAUCによるAKI予測とトラフ値による予測に差が認められない原因として、ベイズ推定による患者PKパラメータの推定は母集団薬物動態パラメータの影響があるため、後期高齢者では1点採血では正確なAUCの予測が行えていない可能性が考えられる。後期高齢者では、薬物動態が変化しており、1点採血によるAUCの安全性や有効性に関するデータが少ないため、さらなる研究が必要である。

本研究の限界としては、単独施設での小規模な

コホート研究であり、症例数が少ないことである。また、AUCを推定するために利用できたのがトラフ値のみでありピーク値は不明であったことから、2点から算出したAUCとの比較を行うことができなかったことである。さらに、AKIの評価はScrの上昇に合わせて尿量の低下を評価に加えることが望ましいが今回は用いていない。高齢者においては体液量が少ないことや動脈硬化などにより腎血流が限定されていることから、脱水などがAKIの発現に関連した可能性も否定できない。本邦ではScr 0.6 mg/dLを閾値とすることが一般的であり⁶⁾、本研究では全症例の約半数である26例がScr 0.6 mg/dL未満であったため、腎機能を高く見積もっている可能性も考えられる。

結論として、75歳以上の後期高齢者においては、1点採血から算出したAUCに基づいた投与設計は、トラフ値に基づいた投与設計と比較して、AKI予測性能に差がなく、有用とはいえない可能性が示唆された。後期高齢者において、1点採血によるAUCの有用性を検討した報告はなく、本研究で得られた知見は臨床的に有用であると考えられる。今後は、2点採血によるAUCとの比較などさらなる研究が必要である。

利益相反

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

引用文献

- 1) 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.* 2004; 43: 925–42.
- 2) Matsumoto K, Takasue Y, Ohmagari N, *et al.*: Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother.* 2013; 19: 365–80.
- 3) Ye ZK, Chen YL, Chen K, *et al.*: Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71: 3020–5.
- 4) Neely MN, Youn G, Jones B, *et al.*: Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58: 309–16.
- 5) Finch NA, Zasowski EJ, Murray KP, *et al.*: A quasi-experiment to study the impact of vancomycin area under the concentration–time curve-guided dosing on vancomycin-associated nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61: e01293–17.
- 6) 公益社団法人日本化学療法学会／一般社団法人日本TDM学会：抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022。日本化学療法学会誌，2022；70：10–32.
- 7) Oda K, Hashiguchi Y, Kimura T, *et al.*: Performance of area under the concentration–time curve estimations of vancomycin with limited sampling by a newly developed web application. *Pharm Res.* 2021; 38: 637–46.
- 8) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, *et al.*: Validation of vancomycin area under the concentration–time curve estimation by the bayesian approach using one-point samples for predicting clinical outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Antibiotics (Basel)* 2022; 11: 96.
- 9) Rybak MJ, Le J, Lodise TP, *et al.*: Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American society of health-system pharmacists, the infectious diseases society of America, the pediatric infectious diseases society, and the society of infectious diseases pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2020; 77: 835–64.
- 10) Niwa T, Yasue M, Harada S, *et al.*: Comparison of single trough-based area under the

- concentration-time curve versus trough concentration for the incidence of vancomycin-associated nephrotoxicity. *J Infect Chemother.* 2022; 28: 923–8.
- 11) Makmor-Bakry M, Ahmat A, Shamsuddin A, Lau CL, Ramli R: Association between single trough-based area under the curve estimation of vancomycin and treatment outcome among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia patients. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2019; 51: 218–23.
 - 12) Moltó A, Dougados M: Comorbidity indices. *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32 (5 Suppl 85): S-131-4.
 - 13) Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL: The nephrotoxicity of vancomycin. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 102: 459–69.
 - 14) Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.
 - 15) Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, *et al.*: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
 - 16) Kim JY, Yee J, Yoon HY, Han JM, Gwak HS: Risk factors for vancomycin-associated acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2022; 88: 3977–89.
 - 17) Chuma M, Makishima M, Imai T, *et al.*: Relationship between hemoglobin levels and vancomycin clearance in patients with sepsis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019; 75: 929–37.
 - 18) Tsutsuura M, Moriyama H, Kojima N, *et al.*: The monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analyses of area under the concentration–time curve-guided dosing and trough-guided dosing. *BMC Infect Dis.* 2021; 21: 153.
 - 19) Mizokami F, Shibasaki M, Yoshizue Y, Noro T, Mizuno T, Furuta K: Pharmacodynamics of vancomycin in elderly patients aged 75 years or older with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired pneumonia. *Clin Interv Aging* 2013; 8: 1015–21.
 - 20) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48: 452–8.
 - 21) 大林 準: ロジスティック回帰分析と傾向スコア (propensity score) 解析. *天理医学紀要,* 2016; 19: 71–9.
 - 22) Austin PC: An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res.* 2011; 46: 399–424.
 - 23) Tongsai S, Koomanachai P: The safety and efficacy of high versus low vancomycin trough levels in the treatment of patients with infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis. *BMC Res Notes* 2016; 9: 455.
 - 24) van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP: Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 734–44.
 - 25) Mizuno T, Mizokami F, Fukami K, *et al.*: The influence of severe hypoalbuminemia on the half-life of vancomycin in elderly patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired pneumonia. *Clin Interv Aging* 2013; 8: 1323–8.
 - 26) Sánchez JL, Dominguez AR, Lane JR, Anderson PO, Capparelli EV, Cornejo-Bravo JM: Population pharmacokinetics of vancomycin in adult and geriatric patients: comparison of eleven approaches. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010; 48: 525–33.
-

Comparison of trough-only-based area under the concentration–time curve and trough levels in predicting vancomycin nephrotoxicity in late elderly

Saki Harada, Reiji Hadano, Yukio Aso, Yu Yamasaki and Tetsuji Sugata

Department of Pharmacy, Nishida Hospital

The guidelines for TDM of vancomycin was updated in 2022, and AUC-guided dosing is more strongly recommended than conventional trough-guided dosing, to decrease the risk of vancomycin-associated nephrotoxicity. The calculation of AUC requires a peak level in addition to the trough level, creating a burden associated with increased blood sampling. Prior studies have shown the usefulness of Trough-only-based AUC, but none have been reported in the late elderly. In this study, we retrospectively examined the usefulness of trough-only-based AUC in the late elderly. Sixty-one patients were included, and seven of whom developed acute kidney injury. Patients were matched by calculating a propensity score using risk factors for acute kidney injury and hemoglobin as covariates. After propensity score matching, 7 patients were in the group with acute kidney injury and 7 were in the group without acute kidney injury. Trough-only-based AUC ($> 600 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, and $> 450 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) was not significantly different in sensitivity, specificity, positive predictive value, or negative predictive value compared to estimated steady-state trough level ($\geq 15 \mu\text{g}/\text{mL}$). Area under the ROC curve predicting acute kidney injury was not significantly different between estimated steady-state trough level and trough-only-based AUC (0.714 [95% confidence interval 0.409–1.000] vs 0.735 [95% confidence interval 0.443–1.000], $P = 0.480$). In conclusion, AUC-guided dosing did not differ in acute kidney injury predictive performance compared with trough-guided dosing in patients aged 75 years or older, suggesting that it may not be useful.