

氏名	まきのぶゆき 牧 信行
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 679 号
学位授与年月日	平成 25 年 12 月 16 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学位論文名	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
論文審査委員	(委員長) 教授 藤 村 昭 夫 (委員) 教授 安 藤 康 宏 准教授 矢 野 晴 美 教授 鶴 岡 秀 一

論文内容の要旨

1 研究目的

バンコマイシン(VCM)はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染症等に用いられる抗生剤であるが、その耐性化を防ぐために十分なトラフ濃度(10~20 $\mu\text{g/mL}$)を得ることの重要性が近年指摘されている。本研究の目的は腎障害を有する日本人成人患者において、適切な VCM 投与法を明らかにすることである。特に、一回投与量と投与間隔のどちらを調整すべきか、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二点を検討した。

2 研究方法

2008 年 4 月から 2010 年 1 月までの間に三次市中病院に入院し、VCM 投与を開始しトラフ濃度を測定された非透析成人患者を対象とした。投与開始時の患者データをカルテから抽出し、腎機能の指標としてクレアチニンクリアランス(CrCl)を計算した。VCM の適応と投与方法は主治医によって決定された。主な VCM 投与法と CrCl、体重で調整したトラフ濃度との関係を一般化線形モデルを用いて解析し、10 例を超える投与法について CrCl とトラフ濃度の相関係数を計算した。トラフ濃度が低値(<10 $\mu\text{g/mL}$)または高値(≥ 20 $\mu\text{g/mL}$)となる頻度がそれぞれ 30%未満の時、投与方法が適切と判断した。

3 研究成果

対象期間に VCM を開始しトラフ濃度を測定した 152 例のうち、トラフ濃度の信頼性の低い例や透析患者等を除外した 106 例を解析対象とした。全体のトラフ濃度は平均 12.6 $\mu\text{g/mL}$ で、<10 $\mu\text{g/mL}$, 10~19 $\mu\text{g/mL}$, ≥ 20 $\mu\text{g/mL}$ であったものがそれぞれ 41.5 %,44.3 %,14.2 %だった。VCM 投与方法は 2 g/日(1 g 12 時間毎, 0.5 g 6 時間毎)と 1 g/日(1 g 24 時間毎, 0.5 g 12 時間毎)のものが 88.7 %を占め、解析の結果一日投与量が同じであれば分割投与回数によるトラフ濃度の差はなかった。重回帰分析により VCM 一日投与量, 体重, CrCl からトラフ濃度を予測するモデルを検討したが、予測値と実測値とのばらつきが大きく良いモデルとはならなかった。

体重を 3 群(<47 kg, 47~54 kg, ≥ 55 kg)に分けて解析したところ、CrCl<30 mL/min では投与量を 1 g/日より減量する必要性が示唆されたが、正確な判断は困難であった。CrCl 30~50

mL/min ではいずれの体重群でも、1 g/日の投与が適切と考えられた。CrCl \geq 50 mL/min かつ体重 $<$ 55 kg の患者においては、CrCl \geq 70 mL/min かつ体重 47~54 kg では 2 g/日の投与でトラフ濃度が適切な分布を示したものの、その他はトラフ濃度低値または高値のいずれかが 30%を超えた。一方 CrCl \geq 50 mL/min かつ体重 \geq 55 kg の例では、2 g/日の投与でもトラフ低値となる例が 44%に上昇した。以上より CrCl \geq 50mL/min の場合には、適切な投与量の設定は血中濃度モニタリングによらなければ困難と考えられた。

4 考察

今回の研究で示された点は 2 つある。第一に VCM 一日投与量が同じであれば分割投与回数によってトラフ濃度に差がないこと、第二に VCM 投与量を体重・CrCl いずれについても層別に解析し、CrCl 50mL/min をカットオフとして設定したことである。

理論上は薬物総投与量が同じであれば、定常状態における血中濃度最小値は分割回数が多いほど高くなるはずであるが、実際には VCM の血中半減期のばらつきや体重・腎機能の影響などにより、この差は観察されなかった。また抗菌薬としての効果に関連のある AUC は理論上も分割回数にかかわらず一定である。

初期投与量における体重・CrCl の影響については、ノモグラム等により初期投与量を細かく設定することを推奨する意見もあるが、実際にはトラフ濃度の予測値と実測値のばらつきのために、投与開始時の VCM 投与量設定の正確性には限界があり、開始後の血中濃度モニタリングによる再設定の方が重要である。

CrCl $<$ 30mL/min および CrCl \geq 50mL/min の例は今回の研究では推奨できる VCM 投与量が決められず、さらに他の研究での検討が必要である。

5 結論

腎障害を有する患者の VCM 初期投与量として、CrCl 30~50mL/min では 1g/日の投与量が推奨される。一方 CrCl \geq 50mL/min では投与開始時の投与量設定には限界があり、開始後の血中濃度モニタリングによる個別設定が重要である。

論文審査の結果の要旨

バンコマイシン(VCM)はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症等の治療に用いられる抗菌薬であるが、その 70-80%は尿中に未変化体として排泄され、さらに治療域は狭い(トラフ濃度として 10-20 μ g/mL)。したがって、腎機能障害患者では血中薬物濃度が治療域を超えやすく、腎機能に応じた適切な投与法が望まれる。VCM 反復投与中は、適正に使用することを目的に血中薬物濃度を測定し、それにもとづいて薬物投与法が変更されることがある。一方、腎機能に応じた VCM の初期投与量を決めるためにいくつかのノモグラムが考案されたが、これらはいずれも適切なトラフ濃度を 7.5-15 μ g/mL として決めたものであり、現状にそぐわないことが考えられる。そこで本研究は、入院時の体重と腎機能をもとに、トラフ濃度 10-20 μ g/mL を得るため必要な VCM の初期投与量の目安を見出すことを目的に行なった。

本研究は後ろ向き検討であり、VCM が 1 日 1 g 投与された患者 (24 時間毎に 1 g、あるいは

12時間毎に0.5g)、および1日2g投与された患者(12時間毎に1g、あるいは6時間毎に0.5g)を対象にした。これらの患者の中から初期投与量が3回目投与時まで変更されなかったものを選び、4回目(あるいは投与量に変更されなかった時には5回目以降)の投与直前値をトラフ濃度とした。さらに得られた薬物濃度を、体重(kg)は <47 、 $47 \leq$ <55 、 $55 \leq$ 、腎機能(Ccr, ml/min)は30、50、70に分けて解析した。また、トラフ濃度が $<10 \mu\text{g}$ 、 $\geq 20 \mu\text{g}$ となる頻度がそれぞれ30%未満であるとき、VCMの初期投与量は適切であると判断した。その結果、以下の知見が得られた。1) 1日の投与回数はトラフ濃度に影響しないが、1日投与量、体重および腎機能はトラフ濃度に影響を与える。2) Ccr <50 ml/minの場合は、体重は問わずVCM1日1g投与が適切である(ただし、体重 <47 kgかつCcr <30 ml/minの場合は除く)。3) Ccr ≥ 70 ml/min、体重 $47\text{kg} \leq$ $<55\text{kg}$ の場合は、VCM1日2gが適切である。以上より、一部の患者に対して体重および腎機能をもとに、適正なトラフ濃度を得るためのVCMの初期投与量の目安を見出すことが出来た。

審査の結果、研究方法の記載、研究成果の解析および提示に問題のあることが明らかになり、申請者に再検討を求めた。これらの知見はVCMの適正使用の推進に貢献するものと期待され、学位を授与するに値すると全員一致して判断した。

試問の結果の要旨

申請者は、本研究の背景やその意義は十分理解していた。しかし、研究項目の測定、解析および解釈に関して理解不足の点があった。さらに、本研究に関する知識は十分であったが、論文発表にやや論理に欠ける点があり、今後のさらなる努力が必要と考えられた。

以上より、申請者は学位を授与するに値すると全員一致して判断した。