

氏名（本籍）	吉 田 省 造 （東京都）
学位の種類	博 士（医学）
学位授与番号	乙第 1490 号
学位授与日付	平成 29 年 3 月 15 日
学位授与要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	A Simplified Chart for Determining the Initial Loading Dose of Teicoplanin in Critically Ill Patients
審 査 委 員	（主査）教授 出口 隆 （副査）教授 前川 洋一 教授 清島 真理子

論 文 内 容 の 要 旨

抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（抗 MRSA）薬としてグリコペプチド系抗菌薬に分類されるテイコプラニン（Teicoplanin, TEIC）は、同系薬のバンコマイシン（Vancomycin, VCM）に比べ、有効安全域が広く、腎毒性、聴器毒性、red man 症候群などの副作用が生じにくいことが知られている。従って、救急集中治療領域における急性腎障害症例などに使用されることが多い。

TEIC の使用に際しては、TDM（Therapeutic Drug Monitoring）を実施し適切な血中トラフ値（Plasma Trough Concentration）を投与早期から維持することが必要である。早期に TEIC を目標の血中トラフ値まで投与するため様々なローディング方法が報告されているが、救急集中治療域での報告は少ない。

今回、我々は、患者毎に適切な TEIC のローディングが行える初期投与計画表を作成し、救急集中治療領域の患者を対象としてその有用性を検討した。

【対象と方法】

- ① 当救命救急センターで、2007 年 6 月から 2010 年 12 月までの解析ソフト（TEIC TDM Ver. 2.0 : アステラス製薬）で初期投与設計をした症例 39 例と、2011 年 1 月から 2014 年 12 月までの TEIC 初期投与計画表を使用した症例 41 例を比較・検討した。
- ② TEIC 初期投与計画表は、TEIC TDM Ver. 2.0 を用いて作成した。作成した投与計画表は、投与 3 日目の血中トラフ値の目標を 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上とし、投与初日から 3 日目までの投与量を記載した。腎機能を血清クレアチニンクリアランスで 3 段階（10–30 mL/min, 31–70 mL/min, 71–100 mL/min）に、体重を 5 段階（40 kg, 50 kg, 60 kg, 70 kg, 80 kg）に分け、両者を組み合わせて投与計画表を表示した。
- ③ 評価項目として、初期投与量決定までに要する時間、投与 3 日目の血中トラフ値を 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の達成率、投与 3 日目の血中トラフ値 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の達成率、細菌学的・臨床的な有効性を検討した。
- ④ 統計解析法は、解析ソフトに SPSS version 11（SPSS, Chicago, IL, USA）を使用した。パラメトリック検定に t-test を、ノンパラメトリック検定に the Mann–Whitney U-test を用いた。 p 値 < 0.05 を有意水準とした。

【結果】

- ① 両群の患者背景に有意差は認めなかった。
- ② TEIC の初期投与量決定までに要する時間は、解析ソフト群と初期投与計画表群では 29.7 \pm 13.8 min vs. 1.9 \pm 0.6 min (p 値 < 0.001) と有意差を認めた。

- ③ 解析ソフト群と初期投与計画表群との間では、平均血中トラフ濃度 10 µg/mL 以上達成率で 89.7% vs. 90.2% (p 値=0.766) と有意差が認められなかった。血中トラフ濃度が15 µg/mL以上達成率も64.1% vs. 58.5% (p 値 =0.610) と有意差が認められなかった。
- ④ 解析ソフト群と初期投与計画表群との間の細菌学的な有効性は90.9% (30/33症例) vs. 90.1% (29/32症例), (p 値 =0.649) であり、臨床的な有効性は、87.2% (34/39症例) vs. 90.2% (37/41症例) (p 値 =0.911) であった。

【考察】

我々は TEIC のローディング量を算定するコンピュータ解析ソフトウェア (TEIC TDM Ver. 2.0 : アステラス製薬) を使用し、初期投与計画を策定することにより速やかに目標血中トラフ値が得られたことを 2010 年に報告している。同ソフトウェアの解析には解析に習熟した薬剤師などが必要であり、救急集中治療領域の緊急症例に対し 24 時間、迅速に対応することは困難であった。

今回の検討では、TEIC 初期投与計画表を使用することにより、解析ソフトの使用と同等の血中トラフ値が得られることが明らかとなった。また、報告されている他の TEIC に対する投与方法と比較し、患者体重と血清クレアチニンクリアランスを元に TEIC 投与量を決定するため、安全で有効な血中トラフ値の維持ができた。

TEIC の初期投与量決定までに要する時間は初期投与計画表群で明らかに短縮されるため、より早期の抗菌薬投与開始が求められる重症感染症症例では有用であると考えられた。

ただし、救急集中治療領域で認められる多臓器不全、重症急性膵炎、重症熱傷、多発外傷などの重症例では血管透過性の亢進、Vd (Volume of Distribution) の増大などにより、TEIC の血中トラフ値が計画された予測値より低くなりやすく、今回の検討でもその傾向が認められた。そのような重症例では、有効な血中トラフ値が 20 µg/mL 以上必要であるとの研究もあり、今後、救急集中治療領域で使用するためには初期投与計画表の内容に更なる検討が必要であると考えられた。

【結論】

TEIC 初期投与計画表は、救急集中治療領域において簡便かつ迅速に使用でき、目標トラフ値を維持し、細菌学的な効果を発揮する上で、有用である。

論文審査の結果の要旨

申請者 吉田省造は、テイコプラニンの有効な血中トラフ値を早期に得るための初期投与計画表を作成し、救急集中治療領域の患者を対象としてその有用性を検討し、初期投与計画表を用いることにより、従来のコンピュータ解析ソフトウェアよりも簡便かつ迅速に初期投与量を決定できることを示した。本研究の成果は、早急な対応が求められる救急集中治療領域の重症感染症治療に対してテイコプラニンの有効で迅速な投与を可能とするものであり、救急医学の進歩に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

S. Yoshida, A. Suzuki, T. Ohmori, T. Niwa, H. Okada, K. Suzuki, R. Kobayashi, T. Doi, K. Kitaichi, K. Matsuura, N. Murakami, S. Ogura, Y. Itoh : A Simplified Chart for Determining the Initial Loading Dose of Teicoplanin in Critically Ill Patients

Pharmazie 72; 53-57. doi: 10.1691/ph.2017.6811 (2017)