

氏名（本籍）	吉田隆浩	（岐阜県）
学位の種類	博士	（医学）
学位授与番号	乙第1503号	
学位授与日付	令和2年5月20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	Risk Factors for Decreased Teicoplanin Trough Concentrations during Initial Dosing in Critically Ill Patients	
審査委員	（主査）教授	土井 潔
	（副査）教授	秋山 治彦 教授 道上 知美

論文内容の要旨

【目的、緒言】

テイコプラニン (TEIC) はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対して優れた抗菌活性を有するグリコペプチド系の抗菌薬である。TEIC は、同系薬のバンコマイシンと比べ腎機能障害などの重篤な副作用が少なく腎機能の低下した症例が多い救急集中治療領域においても比較的安全に使用できる。しかし TEIC の使用に際しては薬物血中濃度モニタリング (Therapeutic Drug Monitoring; TDM) を実施し、適切な血中トラフ濃度を早期から維持することが必要である。また TEIC の消失半減期は3日以上と長く、早期に目標トラフ濃度に到達させるためには負荷投与が必要となる。先行研究において我々は体重やクレアチンクリアランスを指標とした TEIC 初期投与計画表を作成し、TEIC の負荷投与設計を短時間で行うことができることを報告した。しかし症例の中には初回トラフ濃度の実測値が予測値と比較し低値に乖離する症例が約30%に認められた。本研究では重症感染症に伴う救急集中治療症例において TEIC の初回トラフ濃度の実測値が予測値と比較して低値となる要因を検討した。

【対象と方法】

当院救命センターで2007年7月から2015年3月までに TEIC を投与された症例80人を対象とした。TEIC の初期負荷投与設計は投与72時間後の目標トラフ濃度を10 µg/mL以上と設定し、解析ソフト TEIC TDM Ver. 2.0 (アステラス製薬)、または TEIC 初期投与計画表を用いて行った。TEIC 投与72時間後の初回トラフ濃度が予測値と比較して30%以上低値となる要因として、年齢・性別・体重・血清アルブミン値・血清クレアチニン値・クレアチンクリアランス・血液浄化施行の有無・血中トラフ濃度・SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score・薬剤実投与量・治療有効例割合・感染経路・培養結果 (菌種) などについてロジスティック解析を用いて比較検討した。

【結果】

TEIC 投与72時間後における予測値と実測値の平均乖離率は、-12.6% (95%CI -55.0%~ 75.0%) であった。そこで初期トラフ濃度が初期投与設計による予測値と比較し30%以上低値となった群 (乖離群; n = 26) と低値にならなかった群 (非乖離群; n=54) の背景を比較した。初回トラフ濃度の予測値は両群に有意な差を認めなかったが、実測値は乖離群で 10.3±2.2 µg/mL であり非乖離群の 19.9±5.6 µg/mL に比べて有意に低かった ($p < 0.010$)。さらに非乖離群では初回トラフ濃度が10 µg/mL以上の症例割合が有意に高かった (乖離群 42.3% vs 非乖離群 100%, $p < 0.010$)。また両群間において血清アルブミン値 (乖離群 2.33±0.61 g/dL vs 非乖離群 2.62±0.48 g/dL, $p = 0.026$) および SOFA score (乖離群 8.0 vs 非乖離群 5.0, $p = 0.011$) に有意な差が認められた。その他の背景因子については有意差を認めなかった。

次に、初回トラフ濃度が予測値と比較し 30%以上低値となる要因をロジスティック回帰分析により検討した。要因には両群の患者背景に差が認められた血清アルブミン値・SOFA score を用いた。その結果、血清アルブミン値低下 (≤ 2.2 g/dL) (OR3.003, 95%CI:1.072–8.408, $p = 0.036$) および SOFA score 高値 (≥ 9) (OR : 3.498, 95%CI:1.171–10.450, $p = 0.025$)が要因として見出された。SOFA score の項目別検討を行うと、循環機能の score 3 点以上が独立した因子であった (OR : 4.875, 95%CI 1.298–18.308, $p = 0.019$)。さらに、乖離する症例の割合はリスク要因の数を多く有しているほど有意に高くなった (当該因子なし/1 因子該当症例/2 因子該当症例:17.4%/44.4%, $p < 0.001$ /85.7%, $p < 0.001$)。

【考察】

本研究では TEIC の初回トラフ濃度が予測値と比較し低値となる要因をロジスティック回帰分析により検討し、血清アルブミン値低下 (≤ 2.2 g/dL) および SOFA score 高値 (≥ 9) が TEIC 血中トラフ濃度を低下させる要因として見出された。

重症感染症症例で認められる臓器障害では全身の炎症による血管透過性亢進と結果としての血漿成分の血管外漏出によって薬物の見掛け上の分布容積を増大させ血中濃度を低下させることが知られている。SOFA score は多臓器障害の指標であり、その初期値や変動が致死率の指標となりうることが報告されており、救急集中治療領域において症例の全身状態把握に汎用されている。今回、我々は SOFA score が 9 点以上の症例では TEIC の血中トラフ濃度がより上がりやすく、更なる TEIC の負荷投与が必要となる場合が有意に多いことを明らかにしたが、このような症例ではより TEIC 血中濃度に注意し更なる負荷投与への配慮が必要であると考えられた。

また、血清アルブミン値が 2.2 g/dL 以下の症例では TEIC の初回トラフ濃度が予測値と比較して低値となる要因であった。TEIC は蛋白結合率の高い薬剤であるため、重症感染症症例においては血管透過性亢進状態であり、アルブミン透過性や遊離 TEIC の間質への漏出もあいまって、血清アルブミン値が低下すると薬物分布容積の増大及び腎排泄量が増加すると考えられる。したがって、2.2 g/dL 以下の低アルブミン症例では負荷投与量を増やす必要性を認識すべきであると考えられた。

【結論】

救急集中治療患者において、血清アルブミン値低下 (≤ 2.2 g/dL) および SOFA score 高値 (≥ 9) が TEIC 初回トラフ濃度を低下させる要因として見出された。これらのリスク要因を有している症例では TEIC の負荷投与量を増やす必要があることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

申請者 吉田隆浩は、集中治療領域における重症症例においてテイコプラニンの薬物血中濃度が上昇しない要因が SOFA score 9 点以上、血清アルブミン値 2.2 g/dL 以下であることを明らかにした。この結果は、薬物血中濃度が維持できず治療に難渋する重症症例の管理において、極めて重要な知見であり、救急・集中治療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]

Takahiro Yoshida, Shozo Yoshida, Hideshi Okada, Akio Suzuki, Takashi Niwa, Keiko Suzuki, Tomofumi Ohmori, Ryo Kobayashi, Hisashi Baba, Kodai Suzuki, Nobuo Murakami, Yoshinori Itoh, Shinji Ogura : Risk Factors for Decreased Teicoplanin Trough Concentrations during Initial Dosing in Critically Ill Patients. *Die Pharmazie* 2019; 74:120-124.