



## Characterization of plasma daptomycin in patients with serum highly glycated albumin and obesity

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2023-01-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 宮寺, 友香里 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00004259">http://hdl.handle.net/10271/00004259</a>

博士（医学）宮寺 友香里

論文題目

Characterization of plasma daptomycin in patients with serum highly glycosylated albumin and obesity

（高血清糖化アルブミン患者および肥満患者における血漿ダプトマイシンの特徴）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

ダプトマイシンは糖尿病や肥満患者をはじめ幅広い患者に用いられている、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌感染症の治療薬である。主な副作用には、クレアチニンホスホキナーゼ（CK）の上昇があり、血漿総ダプトマイシン濃度の上昇はCK上昇の発現に関連する。

ダプトマイシンは高いタンパク結合率（90-93%）を有し、そのほとんどが血清アルブミンに結合する。しかし、薬効の発現に関わる遊離形ダプトマイシンに関する報告は少ない。また、糖尿病患者において、糖化アルブミン濃度の増加が薬物の血清アルブミンへの結合に影響を与えることが報告されているが、ダプトマイシンの血清アルブミン結合と糖化アルブミン濃度の関連は明らかではない。また、肥満はダプトマイシンによるCK上昇のリスク因子とされている。ダプトマイシンは体重による用量調節が規定されているが、実測体重、調節体重または除脂肪体重を用いて投与した場合の血漿総・遊離形ダプトマイシン濃度の違いを評価した報告はない。

そこで本研究では血漿総・遊離形ダプトマイシン濃度と血清アルブミン濃度、糖化アルブミン濃度や肥満との関連性を評価することを目的とした。また、臨床において肥満患者に対するダプトマイシン投与量の最適な体重補正法を検討した。

〔患者ならびに方法〕

浜松医科大学医学部附属病院において、口頭および文書による同意を得た、ダプトマイシン投与患者70名を対象とした。採血はダプトマイシン投与開始3日目以降（定常状態）に実施した。得られた血液より、血漿総・遊離形ダプトマイシン濃度、糖化アルブミン濃度を測定した。血漿総・遊離形ダプトマイシン濃度の測定には、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を、糖化アルブミン濃度の測定は酵素法を用いた。遊離形濃度を総濃度で除した値を遊離形分率とし、血清アルブミン濃度と糖化アルブミン濃度の差を非糖化アルブミン濃度とした。また、採血時点での臨床検査値を解析に用い、BMI  $\geq$  25.0を肥満と定義した。ダプトマイシンの投与量は実測体重を用いて決定した。

本研究は本学の臨床研究倫理委員会の承認（16-295）を受け実施した。

〔結果〕

対象患者のうち、糖尿病患者は 16 名、肥満患者は 18 名であった。血清アルブミン濃度は血漿総ダプトマイシン濃度と正の相関 ( $r = 0.284, p = 0.017$ ) を示し、遊離形分率と負の相関 ( $r = -0.395, p = 0.001$ ) を示した。非糖化アルブミン濃度は血漿総ダプトマイシン濃度と正の相関 ( $r = 0.268, p = 0.028$ )、遊離形分率と負の相関 ( $r = -0.383, p = 0.001$ ) を示した。

肥満患者では非肥満患者と比較し、体重補正投与量あたりの血漿総ダプトマイシン濃度が上昇したが ( $P < 0.001$ )、血漿遊離形ダプトマイシン濃度では差を認めなかった ( $P = 0.154$ )。実測体重もしくは調節体重で投与量調節を行うと仮定した場合に、肥満患者では非肥満患者よりも血漿総ダプトマイシン濃度が高かった。一方で、除脂肪体重による投与量調節を行うと仮定した場合、肥満による血漿総ダプトマイシン濃度の上昇は見られなかった。血漿遊離形ダプトマイシン濃度はいずれの体重を想定した投与量調節においても、肥満の影響を受けなかった。

#### [考察]

本研究の結果より、非糖化アルブミンと血漿ダプトマイシンの遊離形分率の関係は、血清アルブミンと血漿ダプトマイシンの遊離形分率の関係と同様であった。このことから、血清アルブミンの糖化は血漿ダプトマイシンの血清アルブミンへの結合に影響を及ぼさないことを示唆した。したがって、血清アルブミンの糖化はダプトマイシンの薬物動態の個人差に影響しない可能性が示された。

ダプトマイシンは水溶性の高い薬物であり、主に除脂肪組織に分布する。実測体重で投与量調節を行う場合に、非肥満患者と比較して肥満患者で体重補正投与量あたりの血漿総ダプトマイシン濃度が高くなるのは、肥満患者と非肥満患者での除脂肪組織と脂肪組織の割合の違いが影響したと考えられる。また、肥満患者は除脂肪体重を用いて投与設計を行うことで、総濃度の上昇を防ぐ可能性が示された。なお、本研究では重度肥満患者 ( $BMI \geq 40.0$ ) の登録が少ないことから、本知見の重度肥満患者への適用には注意が必要であり、今後の更なる検証が必要である。

#### [結論]

本研究では、血漿遊離形ダプトマイシン濃度のモニタリングが有効かつ安全なダプトマイシンの投与管理につながる可能性を示した。糖尿病患者においてダプトマイシンの投与量を調整する場合、タンパク結合の観点から糖尿病の重症度を考慮する必要性は低いことが示唆された。また、肥満患者における実測体重と調節体重に基づくダプトマイシンの投与は、除脂肪体重を用いる投与と比較して過剰投与になる可能性があることが示された。