

Recommended initial loading dose of teicoplanin, established by therapeutic drug monitoring, and outcome in terms of optimal trough level

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2017-01-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 佐藤, 雅樹 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/816">http://hdl.handle.net/10271/816</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 458号	学位授与年月日	平成20年10月17日
氏名	佐藤雅樹		
論文題目	Recommended initial loading dose of teicoplanin, established by therapeutic drug monitoring, and outcome in terms of optimal trough level (薬物血中濃度モニタリングにより至適トラフ濃度の観点から確立したテイコプラニンの推奨初期ローディングドーズと治療効果)		

博士(医学) 佐藤 雅樹

## 論文題目

Recommended initial loading dose of teicoplanin, established by therapeutic drug monitoring, and outcome in terms of optimal trough level

(薬物血中濃度モニタリングにより至適トラフ濃度の観点から確立したテイコプラニンの推奨初期ローディングドーズと治療効果)

## 論文内容の要旨

### [はじめに]

グリコペプチド系抗菌剤であるテイコプラニンとバンコマイシンは日本ではメチシリン耐性ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*;MRSA) 感染症に対して使用されている。テイコプラニンはバンコマイシンに比べて血中半減期が長い、腎毒性や red man 症候群の発現が少ないという特徴がある。しかし、テイコプラニンは血中濃度を治療域に上昇させるためには投与初期に投与量の増量 (ローディング) が必要である。この至適ローディングドーズについては知られていない。そこでテイコプラニンの血中濃度モニタリングを行い、ローディングドーズとその治療効果および副作用について検討した。

### [患者ならびに方法]

MRSA 肺炎患者 48 例 (男性 38 例、女性 10 例、平均年齢  $74.3 \pm 11.5$  歳) を対象とした。MRSA 肺炎の診断は  $37.5$  °C 以上の発熱、咳嗽、膿性痰の症状があり、白血球の増多、CRP 上昇、赤沈亢進を認め、胸部 X 線 で新たな浸潤影の出現、喀痰のグラム染色でブドウ球菌の貪食像、喀痰培養で MRSA の分離が観察されることによった。混合菌感染が疑われる症例は除外した。テイコプラニンを初回ローディングドーズとして 400 または 800 mg (分2) を投与し、2 日目から 200 あるいは 400 mg (分1) を投与した。テイコプラニンの血中濃度測定を 4 日目投与直前 (トラフ濃度)、4 日目投与終了 2 時間後、5 日目投与直前 (トラフ濃度) に行った。MRSA 肺炎に対するテイコプラニンの効果判定は細菌学的効果を中心に判定し、起因菌の消失、検査所見および胸部 X 線所見の改善をもって有効、起因菌量の減少、検査所見および胸部 X 線所見の改善をもって改善、起因菌の持続あるいは検査所見・胸部 X 線所見の改善なしを無効とした。

### [結果]

テイコプラニンの 4 日目投与直前のトラフ濃度と臨床効果との関係を見ると、有効 22 例の平均は  $7.9$   $\mu\text{g/ml}$ 、改善 14 例は  $8.2$   $\mu\text{g/ml}$  であり、無効 12 例は  $6.5$   $\mu\text{g/ml}$  と最も低かった。年齢によるトラフ濃度の差は認められなかった。平均ローディングドーズ (初期 3 日間の平均投与量) と 4 日目投与直前のトラフ濃度の関係を見ると平均ローディングドーズが多いほどトラフ濃度も高くなることが認められた。また治療効果においても無効群のトラフ濃度はほとんどが  $10$   $\mu\text{g/ml}$  に満たなかった。

4 日目投与直前トラフ濃度とクレアチンクリアランスとの関係については、平均ローディングドーズを 200 mg 以下、200-300 mg、300-400 mg、400-800 mg の 4 群に層別化してみると、いずれの群でもクレアチンクリアランスが低ければトラフ濃度は高くなることが認められた。

重篤な副作用の報告はなかった。臨床検査値の変動ではクレアチニン上昇 (7.3 %)、BUN 上昇 (9.1 %)、GOT・GPT・ALP のいずれかの上昇 (23.6 %)、血小板数減少 (1.8 %) が認められたが、透析の

有無で差はなかった。平均ローディングドーズと臨床検査値変動との関連は認めなかった。

#### [考察]

グリコペプチド系薬剤の血中濃度と臨床効果との関係については、トラフ濃度が有効性の指標となることが報告されている。今回MRSA肺炎に対してテイコプラニンのローディングドーズを800 mgとし2日目以降を400 mgとすると4日目のトラフ濃度が至適濃度まで上昇し肺炎の改善が認められた。無効例はトラフ濃度が10 µg/ml以下の症例が多く、初日ローディングドーズ400 mg、2日目以降200 mgの投与では、トラフ濃度が至適濃度まで到達せず不十分であると思われた。

トラフ濃度を上昇させるための投与量については、1日200 mg投与では7日間投与してもトラフ濃度が10 µg/mlに到達しないが、1日400 mg投与すると6-7日目にはトラフ濃度は9-17 µg/mlに達するとの報告がある。本報告においては4日目のトラフ濃度と3日間の投与量を比較し検討した。早期にトラフ濃度を上げて治療効果を高めるために投与量を800-400-400 mgとすべきであると考えられた。また平均ローディングドーズを上げて臨床検査値変動の頻度は変化なく、重篤な副作用もみられず安全性の高い投与方法であると思われた。

#### [結論]

MRSA肺炎に対するテイコプラニン投与量は初日800 mg、2日目以降400 mgとする方法が至適トラフ濃度に達するために安全で有用であると考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

グリコペプチド系抗菌剤であるテイコプラニンとバンコマイシンは、日本ではメチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA) 感染症に対して使用されている。テイコプラニンはバンコマイシンに比べて、腎毒性やred man症候群の発現が少ない特徴がある。一方、テイコプラニンは血中からの消失半減期が長いと、血中濃度を治療域にすみやかに上昇させるためには投与初期に増量（ローディング）が必要である。しかし、このローディングの至適用量については、まだ結論づけられていない。

そこで、申請者は、テイコプラニンが投与されたMRSA肺炎患者48例における血中薬物濃度モニタリング (TDM) のデータを用いて、平均ローディングドーズ（初期3日間の平均投与量）とその治療効果及び副作用との関係について検討した。テイコプラニンは初日に400または800 mg (分2)、2日目から200あるいは400 mg (分1) で投与された。MRSA肺炎に対する効果判定は、細菌学的効果を中心に、有効（起因菌の消失、検査所見及び胸部X線所見の改善）、改善（起因菌量の減少、検査所見及び胸部X線所見の改善）、および無効（起因菌の持続あるいは検査所見・胸部X線所見の改善なし）と判定した。

結果の概要を以下に示す。

#### 1. テイコプラニンのトラフ濃度と臨床効果との関係

4日目投与直前の血中濃度（トラフ濃度）を解析したところ、有効22例の平均は7.9 µg/ml、改善14例は8.2 µg/mlであり、無効12例は6.5 µg/mlと最も低かった。年齢によるトラフ濃度の差は認められなかった。

#### 2. 平均ローディングドーズとトラフ濃度の関係

平均ローディングドーズが多いほどトラフ濃度も高くなることが認められた。また治療効果においても無効群のトラフ濃度はほとんどが10 µg/mlに満たなかった。

### 3. トラフ濃度とクレアチニンクリアランスとの関係

平均ローディングドーズを200 mg以下、200-300 mg、300-400 mg、400-800 mgの4群に層別化してみると、いずれの群でもクレアチニンクリアランスが低ければトラフ濃度は高くなることが認められた。

### 4. 副作用・臨床検査値異常

重篤な副作用の報告はなかった。臨床検査値の変動ではクレアチニン上昇 (7.3 %)、BUN上昇 (9.1 %)、GOT・GPT・ALPのいずれかの上昇 (23.6 %)、血小板数減少 (1.8 %) が認められたが、透析の有無で差はなかった。平均ローディングドーズと臨床検査値変動との関連は認めなかった。

これらの結果より、MRSA肺炎に対してテイコプラニンのローディングドーズを800 mgとし、2日目以降を400 mgとすると4日目のトラフ濃度が至適濃度まで上昇し肺炎の改善が認められた。無効例はトラフ濃度が10 µg/ml以下の症例が多く、初日ローディングドーズ400 mg、2日目以降200 mgの投与では、トラフ濃度が至適濃度まで到達せず不十分であると思われた。トラフ濃度を上昇させるための投与量については、4日目のトラフ濃度と3日間の投与量を比較した結果、800-400-400 mgとすべきであると考えられた。また、ローディングドーズを上げても、臨床検査値変動の頻度は変化なく、重篤な副作用もみられず、安全性の高い投与方法であることが分かった。

申請者は、以上の知見から、MRSA肺炎に対するテイコプラニン投与量は初日800 mg、2日目以降400 mgとする方法が至適トラフ濃度に達するために安全で有用であると報告した。審査委員会は、添付文書では「初日は400 mg又は800 mg、以後1日200 mgまたは400 mg」と用量に幅のあるテイコプラニンについて、申請者が診療において至適トラフ濃度を得るために必要な初日と2日目以降の用量を明確に設定できた点を高く評価した。

審査の過程において、審査委員会は、次のような質問を行った。

- 1) 本薬物の用法・用量とTDMでの目標血中濃度について
- 2) 本薬物の血中トラフ濃度とMICとの関係について
- 3) 対象患者の性別や年齢等の背景と結果との関係について
- 4) 作業仮説と検証に基づく結論の導き方について
- 5) 投与量を体重で補正した場合の解析や結果について
- 6) 本研究における効果判定法の妥当性について
- 7) 本研究で設定した目標トラフ濃度の理由について
- 8) トラフ濃度と効果との関係および解析法について
- 9) 平均ローディングドーズの概念の妥当性について
- 10) 臨床検査値異常に関する本研究と市販後調査結果との比較について

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士（医学）の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	川上 純一	
	副査	上田 啓次	渡邊 裕司