

MRSA 感染症患者における抗菌薬の血中濃度と病態との相関解析

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻 佐道 紳一

[背景・目的]

最近では、免疫抑制剤の服用や悪性腫瘍等で免疫機能の低下した患者、高度熱傷の患者、寝たきりの高齢者、未熟児などの、いわゆる日和見感染症が増加しており、さらに難治性で予後不良のため大きな社会問題となっている。院内感染の中で最も発生率の高い日和見感染症がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)である。本邦での抗 MRSA 薬は 4 種類あり、バンコマイシン (vancomycin: VCM), 硫酸アルベカシン, テイコプラニン (teicoplanin: TEIC), そしてリネゾリドである。

本研究では MRSA 患者に着目し、VCM と TEIC の血中濃度測定と病態との相関解析を行った。

[実験方法]

1. TEIC の治療効果に影響を及ぼす因子の同定

対象患者 30 名を TEIC の治療効果により有効群と無効群に分け、両群間の患者背景や TEIC のトラフ血中濃度と投与量について比較した。また、治療開始前の Alb 値の高低 (>2.5 g/dL 群と ≤2.5 g/dL 群) で分類した患者群でも同様に比較した。

2. VCM のトラフ血中濃度と薬物動態パラメータとの関連

対象患者 49 名を悪性腫瘍群 21 例と非悪性腫瘍群 28 例に分類し、両群間における患者の臨床情報や薬物動態パラメータの比較を行った。また、薬物動態パラメータの比較において有意差を認めた VCM の clearance (CL), volume of distribution (Vd), elimination half-life ($t_{1/2}$) の 3 因子について単変量ロジスティック回帰分析を行った。

3. VCM 投与患者における腎障害誘導因子の探索

対象患者 44 名を腎機能悪化群 12 例と腎機能正常群 32 例に分類し、両群間における患者の臨床情報や薬物動態パラメータの比較を行った。また、薬物動態パラメータの比較において有意差を認めた VCM のトラフ血中濃度とトラフ血中濃度/VCM の 1 日投与量 (C/D) の 2 因子について単変量ロジスティック回帰分析を行った。さらに、ROC 曲線を用いてトラフ血中濃度と C/D のカットオフ値を算出した。

4. 本研究に用いた TEIC と VCM のパラメータは、日本人の動態パラメータであり、各患者の薬物動態パラメータの解析には、各製薬会社提供の TDM 解析ソフトを使用し、2-コンパートメントモデルにおける Bayesian 法から算出した。連続変数には Mann-Whitney U-test を、2 値変数の独立性の検定には chi-square test を用い、両側危険率が 5%未満の場合を統計学的に有意と判定した。

[実験結果]

1. TEIC の治療効果に影響を及ぼす因子の同定

- (1) トラフ血中濃度のみが TEIC の治療効果の寄与因子であった。(P = 0.018; 表 1)
- (2) Alb 値と TEIC のトラフ血中濃度間に相関関係はなかった。

表 1: TEIC の治療効果による臨床病理学的因子の比較

	有効群	無効群	有意差検定
性別(男:女)	11:4	10:5	N.S. **
年齢(歳) ^{a)}	75.53 ± 10.41	76.80 ± 11.54	N.S. *
体重(kg) ^{a)}	48.00 ± 11.25	45.35 ± 12.36	N.S. *
CLcr (mL/min) ^{a)}	66.38 ± 16.81	55.02 ± 29.29	N.S. *
Alb (g/dL) ^{a)}	2.52 ± 0.61	2.41 ± 0.63	N.S. *
トラフ血中濃度(μg/mL) ^{a)}	13.49 ± 5.05	10.07 ± 2.51	p = 0.0238*
TEIC投与量(mg/kg/day) ^{a)}	7.43 ± 2.28	6.91 ± 2.30	N.S. *
CL (L/h) ^{a)}	0.56 ± 0.13	0.50 ± 0.19	N.S. *
重症度(重症:軽~中等症)	2:13	1:14	N.S. **

* Mann-Whitney U-test, ** chi-square test

a) 平均値 ± 標準偏差, N.S.: 有意差なし

2. VCM のトラフ血中濃度と薬物動態パラメータとの関連

- (1) 悪性腫瘍患者群の平均トラフ血中濃度と $t_{1/2}$ は非悪性腫瘍患者群と比較して有意に低かった。(P = 0.0012 と P = 0.0423)
- (2) 悪性腫瘍患者群の CL と Vd は非悪性腫瘍群と比較して有意に高かった。(P = 0.0213 と P = 0.0374)
- (3) VCM の CL のみが悪性腫瘍に関わる有意な危険因子であった。(P = 0.020; 図 1)

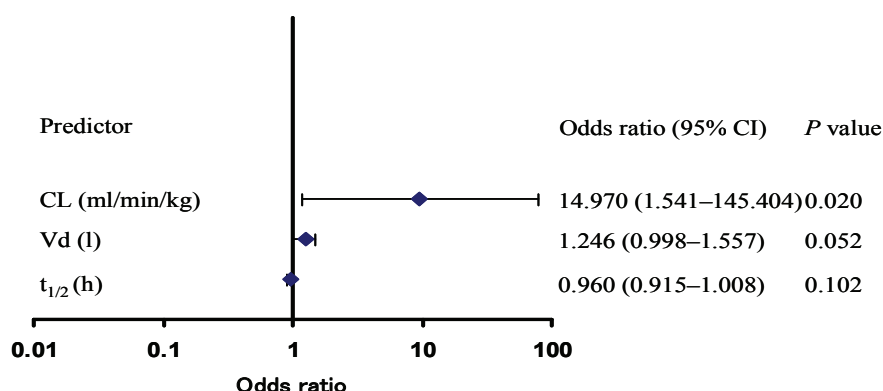


図 1: 悪性腫瘍に関わる VCM の 3 因子のフォレストプロット

3. VCM 投与患者における腎障害誘導因子の探索

- (1) VCM のトラフ血中濃度と C/D が腎障害誘導因子であった。(P = 0.009, odds ratio (OR) = 1.152 と P = 0.016, OR = 26.445)

(2) 腎機能の悪化を予測するための VCM のトラフ血中濃度のカットオフ値は 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。(感度= 83.3% 特異度= 68.8%; 図 2)

(3) 腎機能の悪化を予測するための C/D のカットオフ値は 0.65 であった。(感度= 58.3% 特異度= 78.1%)

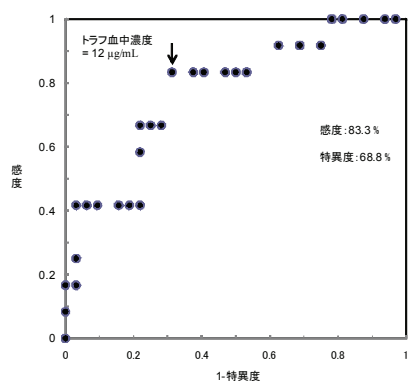


図 2: ROC 曲線を用いた VCM のトラフ血中濃度の
カットオフ値の算出

[考 察]

今回の解析で、TEIC の治療効果は、MRSA 感染症の重症度に関係なく、TEIC のトラフ血中濃度と相関していた。しかも、TEIC による治療効果を得るためには、添付文書に記載された目標血中濃度よりも高いトラフ血中濃度を設定することが重要であった。

本研究で、VCM 療法を行う高齢者で悪性腫瘍患者の CL の変動に腹水や胸水あるいは浮腫の影響は少なく、高用量の VCM 療法が必要であることが示唆された。また、VCM による腎機能の悪化に関与する危険因子は VCM のトラフ血中濃度と C/D であった。逆に、両因子を測定することで VCM 投与患者の腎機能の悪化あるいは腎障害を予測することができる指標になると考えられる。

今後も、抗 MRSA 薬の TDM を実施し、患者個々について、各々の治療効果や副作用の出現に関与する因子を追求していくことで、医薬品の適性使用や薬物治療の個別化に貢献していきたい。

[基礎となった学術論文]

1. Sadoh S, Tsuji Y, Tsukamoto K. Correlation of pharmacokinetic parameters with serum vancomycin concentration in elderly patients with malignancies. YAKUGAKU ZASSHI 130: 69-73, 2010.
2. Tsuji Y, Hiraki Y, Mizoguchi A, Sadoh S, Sonemoto E, Kamimura H, Karube Y. Effect of various estimates of renal function on prediction of vancomycin concentration by the population mean and Bayesian methods. J Clin Pharm Ther 34: 465-472, 2009.
3. 佐道紳一, 辻泰弘, 玉嶋史朗, 神村英利, 塚元和弘. 高齢者におけるテイコプラニンの臨床効果に影響を及ぼす因子 —トラフ血中濃度と血清アルブミン値に関する検討—. 日本病院薬剤師会雑誌 44, 401-403 (2008).
4. Sadoh S, Tsuji Y, Tsukamoto K. Search for the factor on the attraction of renal dysfunction in the patient treated with vancomycin. In preparation.