

学位（博士）論文の要旨及び審査結果の要旨

| | | | |
|---------|---|---------|-----------|
| 学位記番号 | 乙第一号 | 学位授与年月日 | 令和3年9月30日 |
| 氏名（カナ） | 木村 博史（キムラ ヒロシ） | | |
| 論文題目（和） | バンコマイシン治療における腎機能適正評価に関する臨床薬学的研究 | | |
| 論文題目（洋） | The clinical pharmaceutical study of the appropriate evaluation on renal function in vancomycin treatment | | |
| 審査委員 | 主査： 松山大学 教授 中島 光業 副査： 松山大学 教授 酒井 郁也 副査： 松山大学 准教授 渡邊 真一 | | |
| 受理日 | 令和3年5月31日 | | |
| 公開発表日 | 令和3年6月17日 | | |
| 審査終了 | 令和3年8月3日 | | |

博士論文審査結果（要旨）

博士（薬学） 木村 博史

論文題名 バンコマイシン治療における腎機能適正評価に関する臨床薬学的研究

1. 内容の要旨

バンコマイシンはグリコペプチド系抗菌薬であり、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌による感染症の治療に広く使用されている。バンコマイシンは腎臓から排出されるが有効血中濃度域が狭く、投与直前の目標血中濃度（トラフ値）を $10\sim 20\ \mu\text{g}/\text{mL}$ とすることが推奨されている。現在、腎機能の評価にはクレアチニンが広く用いられているが、クレアチニンは筋肉量の影響を受けるため、高齢者などではしばしば腎機能を過大評価することが報告されている。患者の筋肉量に依存しない新しい腎機能の指標として、シスタチン C が注目されている。そこで、最初の検討として、バンコマイシン初期投与においてシスタチン C を用いて腎機能評価を行う患者群を選定すべく、患者の要因検索を多変量ロジスティック解析にて検討した。その結果、65 歳以上の高齢者、女性および BMI が 18.5 以下の因子に有意な関連性が認められた。次にバンコマイシンの初期投与設計の予測精度を検討した結果、腎機能過大評価群にクレアチニンを用いた場合には予測精度が有意に低下することが認められた。しかし、その予測精度の低下はシスタチン C を用いることにより改善された。これらの結果より、シスタチン C を用いてバンコマイシンの初期投与設計を行うことは、特にクレアチニンで腎機能を過大評価している患者においてより優れた方法であることが示唆された。一方バンコマイシンは注射用製剤としてだけでなく、分子量が非常に大きく、通常は消化管から吸収されないといった特徴から、感染性腸炎などの治療に内服用製剤として使用される。しかし、愛媛大学医学部附属病院において *Clostridioides difficile* 感染症治療に対し経口バンコマイシンを使用していた患者が急性腎機能障害を合併し、バンコマイシン血中濃度上昇が認められた症例を経験した。腸管に病変がある患者で、さらに高度腎機能障害患者に対してバンコマイシン散を経口投与する場合には、定期的なバンコマイシン血中濃度の測定を行っていくことが必要であると思われる。尿中アルブミンは糖尿病腎症の早期マーカーとして知られている。しかし、この尿中アルブミンと、腎排泄型薬剤の投与量推定における影響を検討した報告は無く、尿中アルブミン検出がバンコマイシン初期投与設計において及ぼす影響を、血中濃度予測性能に注目し比較検討を行った。その結果予測血中濃度と実測バンコマイシン濃度の差では、微量アルブミン尿において対照群と比較し有意に差が大きく、血中濃度予測精度が低いことが明らかとなった。次に尿中アルブミン検出患者では想定以上にバンコマイシンの血中濃度上昇が引き起こされ、その結果バンコマイシンによる腎機能障害を発症している可能性が懸念される。しかし、バンコマイシンによ

る腎機能障害の原因として尿中アルブミンを原因因子として検討された報告がないため、クレアチニンが有害事象共通用語基準 v5.0 (CTCAE v5.0)におけるグレード変化が1以上あった群を Grade(+)群として、その要因解析を行った。その結果、単変量解析では尿中アルブミンが有意な因子として抽出され、多変量解析を行った結果でも、尿中アルブミンのみが有意な因子として抽出された。したがって尿中アルブミンが検出された患者の初期投与設計を行う場合は、腎機能を過大評価している可能性を考慮し、細心の注意をもって設計する必要があると思われる。

2. 審査結果の要旨

バンコマイシンは、*Streptomyces orientalis* の培養ろ液中に発見されたグリコペプチド系抗生物質であり、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 等に対して適応がある。バンコマイシンは腎から排泄されるため、腎機能が低下している場合が多い高齢者では、投与前および投与中に腎機能検査を行い、腎機能低下の程度により投与量・投与間隔を調節し、血中濃度をモニタリングするなど、慎重な投与が求められている。バンコマイシン治療の最適化に向けて、申請者は4つの異なる視点から検討を行った。

第1の検討では、バンコマイシン治療の初期投与設計や治療薬物モニタリングの実施に際して、クレアチニンを腎機能マーカーとして用いる場合に注意すべき事項を明らかにした。特に、年齢、性別、BMI はバンコマイシン濃度予測精度に影響を与える因子であり、近年注目されているシスタチン C を腎機能マーカーに用いて予測精度を高めることが有用となるケースがあることを示した。第2の検討では、経口投与において消化管吸収が少ないため経口投与で消化管内殺菌の適用をもつバンコマイシンであるが、経口投与後に血中濃度上昇が認められた症例を紹介し、経口投与においてもバンコマイシン血中濃度のモニタリングが必要なケースがあることを示した。第3の検討では、糖尿病患者の尿中アルブミン濃度が 30mg/g クレアチニンを超える場合には、バンコマイシン血中濃度予測精度が低下することを明らかにした。最終の検討では、バンコマイシン治療における腎機能低下に係る副作用発現に関して、30mg/g クレアチニンを超える尿中アルブミンの検出が危険因子の一つであることを示した。

以上、本研究の成果は、バンコマイシン治療の適正使用に向けて、特に初期投与設計において注意すべき事項を明らかにしたものであり、医療の安全性の向上に大いに寄与する知見である。

本博士論文に係る口頭発表による公開発表会は、令和3年6月17日に松山大学で行われ、同22日には3名の審査員による面接が同大学で行われ、予備審査が終了した。引き続き博士論文の審査では、7月21日に論文内容に関する口頭試問、並びに関連分野の能力の評価が行われた。その結果、本学位論文に記載された研究成果は、学術性と実用性が高く、その内容は薬学に関連する学問領域において高く評価されることから、審査員が全員一致して、

博士（薬学）の学位を授与するに値するものと判定した。