

特殊集団におけるバンコマイシンの薬物動態／薬力学解析：
超低出生体重児と *Enterococcus faecium* 菌血症患者における検討
Pharmacokinetics / Pharmacodynamic Analysis of Vancomycin in a Special
Population: Studies in Extremely Low Birth Weight Infants and Patients
with *Enterococcus faecium* Bacteremia

平成 29 年度入学 笹野 央 (Sasano, Hiroshi)

抗菌薬を投与する際は、有効性および安全性を最大としつつ薬剤耐性菌の発生を防ぐため、薬物動態学/薬力学

(Pharmacokinetics/Pharmacodynamics : PK/PD) 理論に基づき抗菌薬の種類に応じた投与設計が必要である。バンコマイシン (VCM) は、血中濃度モニタリングを行い、治療有効域に到達・維持・継続させることが、治療の成功および有害事象と耐性菌発現防止につながる。これまでに様々な母集団において VCM の薬物動態 (PK) 解析や臨床転帰の影響因子についての検討が実施されているが、臓器の成熟が未発達な超低出生体重 (Extremely Low Birth Weight : ELBW) 児に対する薬物動態の情報やブドウ球菌属以外、*Enterococcus faecium* (*E. faecium*) を含む腸球菌菌血症の臨床転帰に対して PK/PD、併用薬や基礎疾患などの影響についての情報が不足している。本研究では、PK/PD に関する情報が不足している患者集団に対し、臨床への有用な情報を提供することを目的に研究を実施した。

1 - 1 . 超低出生体重児における VCM の母集団薬物動態解析による変動要因の探索¹⁾

【目的】近年の医療技術の進歩により 1,000 g 未満で出生する ELBW 児の生存率は向上しているが、細菌性敗血症のリスクは依然として高い。この敗血症は黄色ブドウ球菌をはじめとするグラム陽性球

菌が原因菌の 1 つであることから、VCM が第一選択薬として投与される。しかしながら、急速な生理学的変化を示し薬物動態の変動が大きいにも関わらず ELBW 児に対する薬物動態情報は限られているため、ELBW 児における個別の投与方法を提案することを目的に PK 解析を行い変動要因の探索を行

表1. ELBWの母集団薬物動態解析に用いた患者背景

患者数 (人)	19
性別 (男/女)	(13/6)
在胎週数 (GA) (日) ^a	182 (158–212)
出生後週数 (PNA) (日) ^a	28 (0–75)
妊娠後週数 (PMA) (日) ^a	213 (167–273)
出生時の体重 (g) ^a	632 (420–978)
VCM投与開始時の体重 (g) ^a	887 (448–1457)
VCM投与量 (mg/kg/回) ^a	14.03 (5.7–20.9)
血中トラフ濃度 (mg/L) ^a	15.2 (6.2–33.0)
血清クレアチニン値 (mg/dL) ^a	0.35 (0.07–2.4)
点滴輸液量 (mL/day) ^a	85.9 (7.7–222.6)
血清アルブミン値 (mg/dL) ^a	2.2 (1.4–3.2)
動脈管開存症 (有/無)	(8/11)
インドメタシン投与(有/無)	(5/14)

a: 中央値 (最小–最大)

った。【方法】順天堂大学医学部附属順天堂医院に 2009 年 12 月から 2018 年 12 月までに入院した症例で、出生時の体重 1,000 g 以下、VCM 投与時体重 1,500 g 以下、かつ 1 歳未満の患児を解析対象とした。薬物動態モデルに線形 1-コンパートメントモデルを選択し、誤差モデルとして、クリアランス (CL) の個体間変動に指数誤差、個体内変動に比例誤差を採用した。目的関数を指標として共変量の絞り込みを行い、構築した最終モデルの適格性をブートストラップ法、goodness-of-fit (GOF) で評価し、さらに PK 解析に含めなかった ELBW 児を用いて外部評価を実施した。【結果】19 名、62 点の血中トラフ濃度が解析に含まれた。患者背景の中央値はそれぞれ出生時体重 632 g、VCM 投与時の体重 (cBW) 887 g、血清クレアチニン (SCR) 0.35 mg/dl であった (表 1)。共変量の検討では、CL に SCR および cBW、分布容積 (V) に cBW を組み込んだモデル式が、目的関数を有意に減少させ

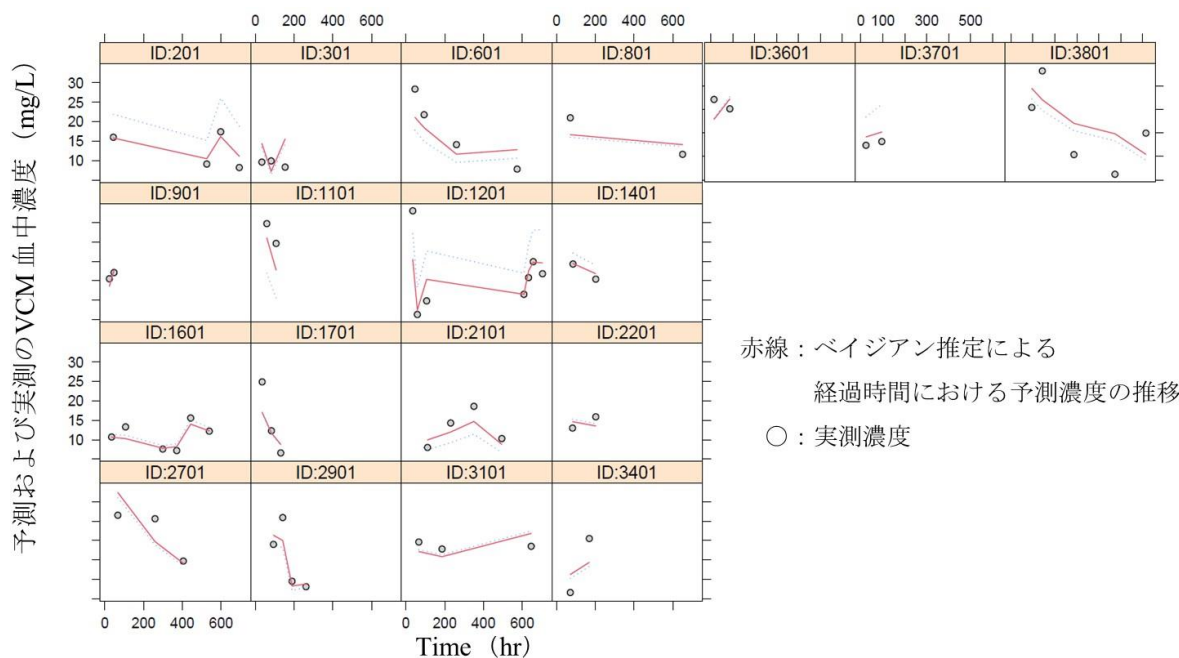


図1. 母集団解析に用いた患児別の最終モデルの予測性評価

た。最終モデルは、 $CL (L/h) = 0.056 \times (cBW/887)^{0.75} \times (0.35/SCR)^{0.539}$ 、 $V (L) = 0.827 \times (cBW/887)$ となった。最終モデルの推定値とブートストラップ法での推定値は近似しており、GOFで視覚的にモデルの改善を確認した。外部検証では予測と実測の二乗平均平方根誤差は5.5、決定係数は0.4と算出された。実測濃度と個別予測濃度が剥離している部分が一部認められたが、出生直後からVCMが投与された症例であった(図1)。**【考察】**母集団薬物動態解析による構築したモデルに体重とSCRを共変量に組み込むことで予測性が改善した。これらは出生後経過に伴う生理学的変化によって薬物クリアランスの変動因子となったと考える。ELBW児に対してVCMを投与する際は、経時的な変化のある体重とSCR濃度を考慮する必要性が明らかとなった。

1-2. 構築したモデルを用いた、新たな用法・用量の設定の提案¹⁾

【目的】新生児におけるVCMの血中タンパク非結合分率(fu)は成人と異なることから、ELBW児に対して、fuで補正した治療目標AUC値を用いる必要があると考える。そこで、先に確立した母集団薬物動態モデルを用いて、新たな用量設定を提案するためにシミュレーションを実施した。**【方法】**成人の総VCM濃度の $AUC_{24} 400 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$

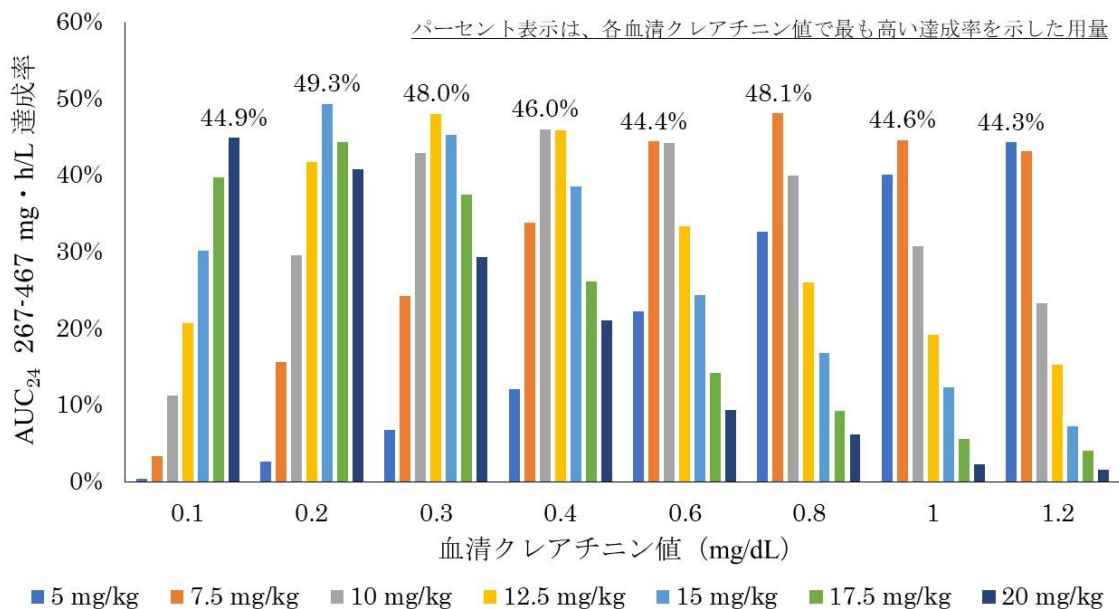


図2. モンテカルロシミュレーションによる目標AUC₂₄の達成率
体重750 gの仮患児の場合

($f_u=0.6$) に相当する新生児の目標 AUC₂₄ は、新生児の f_u を 0.9 と仮定して、267 mg·h/L に設定した。体重と SCR を組み合わせた 40 種類の仮想患者集団を作成し、各集団別に体重に基づく投与量を 12 時間毎に投与した場合のシミュレーションを 1000 回ずつ実施した。得られた血中 VCM 濃度から AUC₂₄ を算出し、目標 AUC₂₄ の達成率を調査して初期用量を評価した。【結果】体重 750 g の仮想患児におけるモンテカルロシミュレーションによる目標 AUC₂₄ の達成率は、SCR 0.1 mg/dL で最も高い達成率の用量が 20 mg/kg、SCR 1.2 mg/dL で最も高い達成率が 5 mg/kg となり、SCR を考慮すると大きく用量が異なることが示された (図 2)。【考察】ELBW 児に対する VCM の用量設定において、従来の体重のみに基づく用量設定に加え、PK パラメータの変動要因となった SCR を考慮し、また成人と f_u が異なることを考慮した目標 AUC₂₄ を設定することで個々の患児に応じた用量の提案が可能になると考える。

2. Enterococcus faecium による菌血症に対して VCM で治療された成人患者の転帰の評価

【目的】*E. faecium* 菌血症に対して VCM が第 1 選択薬として使用

されているにもかかわらず、治療に影響する PK/PD パラメータや併用薬や患者背景などのリスク因子について臨床転帰を評価している報告はない。そのため、*E. faecium* 菌血症に対する臨床転帰に影響する因子を明らかにすることを目的にカルテ調査を行った。【方法】2009年1月から2020年12月の間に入院した患者で、血液およびカテーテル先端培養で *E. faecium* が検出され、菌血症の診断で VCM が投与され、血中 VCM 濃度が測定された 18 歳以上の成人を対象とし、VCM 耐性の *E. faecium* が検出された患者は除外した。主要評価項目は、30 日以内死亡、副次的評価項目は微生物学的失敗および腎機能障害の有無とした。統計分析は、各項目と患者背景の二変量関連についてカテゴリ変数に Fisher の直接確率検定、連続変数の Mann-Whitney の U 検定を用いて評価し、有意水準は 0.05 未満と設定して評価した。【結果】対象症例 41 人のうち 9 人 (22%) が、*E. faecium* 菌血症と診断されてから 30 日以内に死亡した。30 日以内死亡有の群で 4 人 (44.4%)、死亡無の群で 22 人 (68.8%) にそれぞれ悪性腫瘍を合併していた。単変量解析では VCM トラフ濃度、VCM 投与中の腎機能障害の発症、昇圧剤の併用、カルバペネム薬使用歴において有意差が認められた ($P < 0.05$) (表 2)。多変量解析では、昇圧剤の併用が 30 日以内死亡の独立した危険因子となった (表 3)。【考察】*E. faecium* 菌血症により敗

表 2. 30日以内死亡における単変量解析結果

項目	30日以内死亡 無 n=32	30日以内死亡 有 n=9	P 値
悪性腫瘍	22 (68.8%)	4 (44.4%)	0.25 ^a
AUC/MIC [※]	658.5 (427.1-990.5)	852 (481.8-1558.0)	0.28 ^b
MIC [※]	1.0 (0.5-1.0)	0.5 (0.5-1.0)	0.96 ^b
血中トラフ濃度 (mg/L) [※]	9.1 (6.6-11.9)	14.9 (11.0-19.5)	0.01 ^b
VCM投与中の腎機能障害 [★]	6 (18.8%)	6 (66.7%)	0.01 ^a
昇圧剤併用	3 (9.4%)	5 (55.6%)	0.007 ^a
カルバペネム薬使用歴 ^{※※}	8 (25.0%)	6 (66.7%)	0.04 ^a

a : Fisher's exact test b : Mann-Whitney U test

※中央値 (四分位範囲)

※※血液培養陽性となった前の月に48時間以上継続して投与した割合

★各患者のVCM投与開始直前血清クレアチニン値から投与終了48時間の間にKDIGO規準でGrade1以上を示した場合を「有」として定義

表3. 30日以内死亡での多変量解析結果

項目	単変量解析			多変量解析		
	OR	95%CI	P 値	OR	95%CI	P 値
VCM投与中の腎機能障害	8.6	1.67-44.9	0.011	5.65	0.94-34.1	0.059
昇圧剤併用	12.1	2.05-71.1	0.007	7.81	1.16-52.9	0.035

血症をきたすが、宿主側に悪性腫瘍の合併による免疫機能が低下している不全状態で容易に重症化し敗血症性ショックをきたす。その治療として昇圧剤を併用するような病態では死亡率が高くなることが考えられる。2群間ともに多くの症例で $AUC/MIC \geq 400$ となっていた理由は、*E. faecium* の薬剤感受性結果が 0.5 と判定される場合、 AUC/MIC が2倍値で算出されることが影響していると考えられる。それにも関わらず死亡した症例が存在したため、*E. faecium* 菌血症では既知で言われている目標 $AUC/MIC \geq 400$ との関連性が少ないと考えられる。*E. faecium* 菌血症の場合、宿主側に免疫機能が低下している状態が存在することで、十分な VCM 暴露をさせても治療効果を見出すことは難しい可能性が示唆された。

総括

本研究では、ELBW 児において経時的変化のある体重と SCR が VCM のクリアランスの影響因子となること、個別投与設計では成人との f_u の違いに基づいた目標 AUC_{24} の設定と経時的な変化を示す PK パラメータを考慮する必要性を示すことが出来た。また *E. faecium* 菌血症では宿主の状態や併用薬が死亡リスクに影響する可能性が示唆された。本研究の成果は特殊集団に対する PK/PD の新たな情報提供をしたものであり、今後の臨床における薬物療法の実践に有用な知見と考えられる。

《参考文献》

- 1) Sasano H., Aoki K., Arakawa R., Hanada K., *Antimicrob Agents Chemother.*, 65, e02523-20 (2021).