

論文の内容の要旨

論文題目 腎不全患者に対する抗菌薬の個別化投与量設計に関する研究

氏名 山本 武人

腎不全は、何らかの要因により腎機能が低下した状態であり、その臨床像から大きく急性腎障害（acute kidney injury : AKI）と慢性腎臓病（chronic kidney disease : CKD）に分類される。AKI は数時間から数日の時間スケールで進行する急激な腎機能低下が特徴であり、一般病棟では 20%、集中治療室（ICU）では 65%もの患者が AKI を発症すると報告されている。一方で、CKD は数年以上の時間スケールで進行する不可逆的な腎機能低下が特徴であり、軽症患者も含めれば我が国の患者数は約 1,300 万人に達する。重症の腎不全患者では、腎代替療法（renal replacement therapy : RRT）が必要である。特に ICU 入室患者の AKI は予後不良であり、持続血液濾過透析（continuous hemodiafiltration : CHDF）が頻用される。また最も進行した Stage G5 の CKD 患者では、腹膜透析（peritoneal dialysis : PD）や血液透析（hemodialysis : HD）が導入され、現在、我が国ではその患者数は 30 万人を超える。

これらの腎不全患者では、腎排泄型薬物の消失が遅延するため適切な投与量調整が必要である。これまでの調整方法は患者の病態の類型や施行されている RRT の種類に依存した画一的なものであり、病態の変化、あるいは RRT 実施条件の違いを考慮に入れた調節は不

可能であった。このことは、AKI 患者で頻用される抗菌薬には薬剤性腎障害のリスクが高い薬物が多く、治療中に腎機能がさらに低下するケースが少なくないこと、また、RRT の中でも特に PD や CHDF は患者の状態、あるいは必要とされる治療強度の違いから実施条件が患者毎に大きく異なる現状を考慮すると、極めて深刻な問題である。

そこで本研究では、薬物動態モデル解析をメカニズムに基づき正しく適用することで、科学的根拠に基づいた精度の高い投与量設計を実施し、これらの課題を克服することを目的とした。特に腎不全患者において理論的な投与量設計が困難であったケース、すなわち①短期間に腎機能が低下する患者、② PD 導入患者、および③CHDF 導入患者に着目して検討を行った。

まず、治療中に腎機能が低下する患者に対する投与量設計のためのモデル構築を行った。血清クレアチニン値 (S_{cr}) から Cockcroft-Gault 式により算出される推定クレアチンクリアランス (estimated creatinine clearance : eCL_{cr}) の経時的な変動を解析に組み入れた Mutable Covariates Model (MCM) を構築し、薬剤性腎障害のリスクが高く治療中に腎機能が経時的に低下することの多いバンコマイシン (vancomycin : VCM) の薬物動態解析に適用した。また、その解析結果を従来の投与期間中の腎機能を一定と仮定する Fixed Covariates Model (FCM) による解析結果と比較した。その結果、VCM 投与期間中に経時的な腎機能低下が認められた 23 名の患者における血清中 VCM 濃度の平均予測誤差率 (Mean Percentage Error : MPE) は、FCM では -19.1%であったのに対し、MCM では 2.5%と有意な改善を認めた。また、VCM のクリアランス (CL_{VCM}) と eCL_{cr} との比例定数である CL_{ratio} の MPE は FCM で 22.3%と過大評価であったのに対し、MCM では 1.3%と偏りが著しく減少した。

MCM で腎機能の評価に用いた S_{cr} の変化は、急速に腎機能が低下する場合に CL_{VCM} の変化との間にタイムラグを生ずる可能性が考えられた。そこで eCL_{cr} として 1 および 2 日後の S_{cr} より算出した eCL_{cr} を用いたモデル (それぞれ MCM_{Lag1d} および MCM_{Lag2d}) による薬物動態解析も実施した。その結果、FCM と比較して MCM、 MCM_{Lag1d} および MCM_{Lag2d} は、いずれも MPE と平方平均二乗誤差率 (Root Mean Square Percentage Error : RMSPE) を改善したが、MCM と MCM_{Lag1d} および MCM_{Lag2d} の間に有意差は認められず、本研究の対象患

者において CL_{VCM} と S_{cr} の間のタイムラグは無視できると考えられた。

これらの結果から、腎機能が経時的に低下する患者において、FCM は VCM の投与量を約 20% 過大に見積もることが示唆され、このような患者では MCM を用いることにより、より正確な薬物動態解析が可能であると考えられた。

次に、PD 導入患者における論理的な薬物投与量設計を可能とするため、PD 実施条件を定量的に組み入れた薬物動態モデル (PD モデル) を構築し、PD 導入中に VCM の投与を受けた患者 11 症例の薬物動態解析に適用した。まず、対象患者 11 症例のうち 2 点以上の血清中 VCM 濃度測定値が入手可能であった 5 症例を対象に、血清中 VCM 濃度初回測定値を基に PD モデルを用いて最適化を行った。最適解から算出される 2 回目以降の血清中 VCM 濃度予測値と実測値を比較したところ、MPE が -18.2% とやや過小評価傾向はあるものの、実測値の 85.7% を 0.67~1.5 倍の範囲内で予測することが可能であった。続いて対象患者 11 症例の PD 実施条件および背景情報を基に算出した CL_{VCM} 予測値 ($CL_{PD,VCM,Pre}$) と対応する実測値 ($CL_{PD,VCM,Obs}$) を比較したところ、11 症例中 5 症例を 0.67~1.5 倍、11 症例全てを 0.5~2.0 倍の範囲で予測可能であった。

これらより、PD 実施条件から CL_{VCM} を予測可能であり、PD 実施条件毎に最適投与量を設定することが可能であると考えられた。そこで $CL_{PD,VCM,Pre}$ に基づき PD 実施条件に応じた VCM の推奨投与量一覧表を構築し、一般的なガイドラインでは大きな幅を持って示されている推奨投与量を、PD 実施条件に応じて明確に設定可能とした。これらの結果から、PD モデルは PD 導入患者における VCM の薬物動態解析に有用性が示され、また本研究で構築した VCM の推奨投与量一覧表と合わせて利用することで、PD 導入患者における適切な血清中 VCM 濃度コントロールが可能となった。

最後に CHDF 導入患者に対する個別化投与量設計を可能とするため、VCM、アミカシン (amikacin : AMK) およびテイコプラニン (teicoplanin : TEIC) を対象として、CHDF による各抗菌薬のクリアランスを定量的に予測するとともに、CHDF 実施条件に応じた最適投与量設計法を構築した。まず、CHDF による抗菌薬のクリアランスを正確に評価するため、5% ヒトアルブミン (human serum albumin : HSA) 溶液を用いた *in vitro* CHDF 灌流実

験を行った。その結果、AMK、VCM および TEIC のクリアランスは各薬物の 5%HSA 溶液中非結合型分率と CHDF の排液流量 (Q_{outflow}) の積と一致し、適用した速度論モデルの正しさが裏付けられた。次に、CHDF 導入中に AMK、VCM あるいは TEIC を投与された患者 16 名のクリアランス ($CL_{\text{CHDF,vivo,Obs}}$) を評価し、その値が各患者の残存クレアチニンクリアランス (residual creatinine clearance : rCL_{cr}) および Q_{outflow} の和と血清中アルブミン値で補正した血漿中非結合型分率 ($f_{\text{U,cor}}$) との積で算出される予測クリアランス ($CL_{\text{CHDF,vivo,Pre}}$) と一致することを確認した ($r^2 = 0.87$, $P < 0.01$)。さらに、各患者の $CL_{\text{CHDF,vivo,Pre}}$ を用いてシミュレーションした血清中濃度予測値と実測値は良好に一致し、全濃度データの 68% を予測値の 0.67~1.5 倍、92% を 0.5~2.0 倍の範囲内で予測可能であった。これらの知見から、CHDF 実施条件から目標血清中濃度を達成するための抗菌薬の最適投与量を算出可能であると考え、CHDF 実施条件に応じた AMK、VCM および TEIC の投与量一覧表を構築した。

その結果、一般的なガイドラインに記載された推奨投与量では CHDF 実施条件によっては目標濃度を達成できない可能性が示唆された。また、構築した投与量一覧表に従って、CHDF 導入中に AMK の投与が必要となった患者の初回投与量設計を行ったところ、血清中濃度予測値と実測値はほぼ一致した。これらの結果から、CHDF 導入患者における AMK、VCM および TEIC のクリアランスは精度よく予測可能であり、本研究で構築した CHDF 導入患者に対する投与量一覧表は実臨床において極めて有用と考えられた。

以上、本研究では腎不全患者における適切な投与量設計が達成されていなかったケース、すなわち短期間に腎機能が低下する患者、PD 導入患者、および CHDF 導入患者について、メカニズムを考慮した精密な薬物動態モデルを構築し、その正確さを臨床研究により証明することに成功した。現在、本研究の成果の実臨床への適用をさらに拡大し、多様な症例における有用性を確認している。また今後はより広範な薬物に適用し、情報を蓄積・整備することで、本研究で構築した薬物動態解析および用量設定の方法は腎不全患者に対する医薬品適正使用のための極めて有用なツールになると考えられる。