

本論文は、以下の報告の内容を総括したものである。

1. 片田佳希, 中川俊作, 山嶋仁実, 杉本充弘, 木全柁典, 吉田優子, 松田裕也, 高橋 悠, 糸原光太郎, 北田徳昭, 今井哲司, 深津祥央, 津田真弘, 米澤 淳, 中川貴之, 山本正樹, 松村康史, 長尾美紀, 松原和夫. 体重に応じたテイコプラニン初期投与設計の有効性と安全性に関する検討. *日本化学療法学会雑誌*. 68 (6): 608-618 (2020). [第 1 章]
2. Yuya Matsuda, Shunsaku Nakagawa, Ikuko Yano, Satohiro Masuda, Satoshi Imai, Atsushi Yonezawa, Takashi Yamamoto, Mitsuhiro Sugimoto, Masahiro Tsuda, Tetsunori Tsuzuki, Tomohiro Omura, Takayuki Nakagawa, Toyofumi Fengshi Chen-Yoshikawa, Miki Nagao, Hiroshi Date, Kazuo Matsubara. Effect of itraconazole and its metabolite hydroxyitraconazole on the blood concentrations of cyclosporine and tacrolimus in lung transplant recipients. *Biol. Pharm. Bull.* 45 (4): 397-402 (2022). [第 2 章]
3. Yoshiki Katada, Shunsaku Nakagawa, Miki Nagao, Yuko Yoshida, Yuya Matsuda, Yuki Yamamoto, Kotaro Itohara, Satoshi Imai, Atsushi Yonezawa, Takayuki Nakagawa, Kazuo Matsubara, Satona Tanaka, Daisuke Nakajima, Hiroshi Date, Tomohiro Terada. Risk factors of breakthrough aspergillosis in lung transplant recipients receiving itraconazole prophylaxis. *J Infect Chemother.* 28 (1): 54-60 (2022). [第 3 章]

## 目次

序論.....	1
第1章 テイコプラニンの個別化投与設計に関する研究：体重に応じたテイコプラニン初期投与設計の有効性と安全性.....	3
1. 緒言.....	3
2. 方法.....	5
1) 対象患者と調査期間.....	5
2) 負荷投与量と血中濃度との関連.....	5
3) 負荷投与の有効性および安全性.....	5
4) 統計解析.....	6
5) 倫理的配慮.....	6
3. 結果.....	7
1) 患者背景.....	7
2) 負荷投与量と血中濃度との関連.....	10
3) 腎機能障害および肝機能障害の発現割合.....	16
4) 菌血症患者における血液培養陰性化までの期間.....	18
4. 考察.....	22
第2章 イトラコナゾールの薬物間相互作用及び個別化投与設計に関する研究.....	24
第1節 肺移植患者におけるカルシニューリン阻害薬血中濃度に与えるイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの影響.....	25
1. 緒言.....	25
2. 方法.....	26
1) 対象患者と調査期間.....	26
2) 血中濃度データ収集方法.....	26
3) 血中濃度測定方法.....	26
4) 統計解析.....	27
5) 倫理的配慮.....	27
3. 結果.....	28
4. 考察.....	35
第2節 肺移植患者におけるイトラコナゾール予防投与下の侵襲性肺アスペルギルス発症に関連するリスク因子の探索.....	37
1. 緒言.....	37
2. 方法.....	38
1) 対象患者と調査期間.....	38

2) 臨床上の定義.....	38
3) 培養検査および同定.....	38
4) 経過観察.....	38
5) 免疫抑制療法および感染予防.....	39
6) 統計解析.....	39
7) 倫理的配慮.....	39
3. 結果.....	40
1) 患者背景.....	40
2) アスペルギルス感染症患者における臨床的特徴.....	43
4. 考察.....	47
統括.....	50
謝辞.....	54
参考文献.....	55

## 序論

医療の高度化や医薬品 modality の多様化に伴い、薬物療法の複雑化が進んでいる。安全かつ効果的な薬物療法の実践においては、薬剤師の特性を熟知した上で最適な使用方法を選択することが重要であり、薬剤師には薬の専門家として高い職能を発揮することが期待されている。医療環境の変化に伴い、薬剤師業務は医薬品の調剤・管理から医薬品の情報管理や薬物濃度測定へと広がり、現在では病棟での薬物療法管理へと拡大している。さらに病棟専任薬剤師の導入により、多職種連携によるチーム医療や、診療科横断型の専門チームへの貢献も求められている。中でも、個別化医療への対応と薬物間相互作用による副作用の回避を中心とした“医薬品の適正使用”を司ることは、医療現場における薬剤師の最も重要な責務の一つである。

薬剤師に求められる医薬品の適正使用への関与において、特に重要とされている薬剤の一つが抗微生物薬である。抗微生物薬は感染症の治癒及び患者の予後改善に大きく寄与してきた一方で、使用に伴う有害事象や副作用が存在することから、適切な場面で適切に使用することが求められている<sup>1)</sup>。近年、抗微生物薬の不適切な使用がもたらす有害事象として、薬剤耐性菌の出現とそれに伴う感染症の増加が国際社会でも大きな問題になっている<sup>1,2)</sup>。新たな抗微生物薬の開発が減少する中、このまま何も対策が講じられなければ、2050年には全世界で年間1,000万人が薬剤耐性菌により死亡すると推計されており<sup>2,3)</sup>、限りある資源である抗微生物薬を適正に使用することが薬剤耐性（Antimicrobial Resistance：AMR）対策として重要とされる。2015年の世界保健総会においてAMR対策に関するグローバルアクションプランが採択され、世界全体で取り組むべき課題として認識されている<sup>1)</sup>。本邦においても、2018年度の診療報酬改定にて抗菌薬適正使用支援加算が新設され、院内に抗菌薬適正使用支援のチームを設置し、感染症治療の早期モニタリングと主治医へのフィードバック、微生物検査・臨床検査の利用の適正化、抗菌薬適正使用に係る評価、抗菌薬適正使用の教育・啓発等を行うことが求められている<sup>4)</sup>。このチームにおいて薬剤師が果たすべき役割は大きく<sup>5)</sup>、適切な介入により薬物治療の安全性及び有効性の向上に寄与することが報告されている<sup>6-8)</sup>。

抗微生物薬の適正使用においては、薬物療法の安全性確保と同時に治療効果の向上及びそれに伴う治療期間の短縮が重要であり、そのためには患者個々に応じた抗微生物薬の個別化投与設計が求められる<sup>9)</sup>。抗微生物薬の個別化投与設計を行う上で重要となるのが、治療薬物モニタリング（Therapeutic Drug Monitoring：TDM）の活用であり、TDM業務においては、薬物動態学（pharmacokinetics：PK）及び薬力学（pharmacodynamics：PD）に基づく血中濃度解析が必要となる<sup>9,10)</sup>ことから、薬剤師の職能を発揮すべき重要な業務の一つとされる。また、薬物療法の高度化・複雑化に伴い、多種多様な薬剤が併用されることから、薬物間相互作用の影響も無視できない<sup>11)</sup>。従って、抗微生物薬の個別化投与設計にあたっては、年齢、特

定疾患への罹患の有無，併用薬などの患者情報を考慮した上で，PK-PD に基づいた TDM 解析を行う必要がある．一方で，臓器移植患者等の重症疾患を有する患者においては，感染症が重篤化しやすく，抗微生物薬の適正使用がより重要となる<sup>12,13)</sup>．しかしながら，重症疾患患者などの特定の背景を有する患者において，PK-PD のエビデンスが不足しているのが現状である．

以上の背景を踏まえ，著者は，京都大学医学部附属病院において入院加療を行っている重症疾患患者を対象とし，抗微生物薬の適正使用に関して，個別化投与設計及び薬物間相互作用に焦点を当て以下の検討を行った．第 1 章では，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症の治療をより効果的かつ安全に実施できるよう，テイコプラニン（TEIC）の負荷投与方法について検討した．第 2 章では，まず薬物間相互作用が多いイトラコナゾール（ITCZ）を安全に使用できるよう，カルシニューリン阻害薬（CNI）血中濃度への影響度について解析を行った．さらに，ITCZ の予防投与を適切に行っているにも関わらず，肺移植後に侵襲性肺アスペルギルス症を発症する症例が一定数存在することから，そのリスク因子の探索を行った．

以上の結果について，本論文では 2 章にわたり詳述する．

# 第 1 章 テイコプラニンの個別化投与設計に関する研究：体重に応じたテイコプラニン初期投与設計の有効性と安全性

## 1. 緒言

テイコプラニン (teicoplanin : TEIC) はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA) , 及びコアグララーゼ非産生ブドウ球菌 (methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci : MRCNS) を含むグラム陽性菌による感染症に対して広く使用されている<sup>14)</sup> . 定常状態における TEIC の分布容積は 0.9~1.6 L/kg と大きく, 蛋白結合率が約 90% と高い<sup>15,16)</sup> . さらに, TEIC 血中濃度半減期は約 50 時間と長く, 速やかに有効血中濃度に到達させるためには初期の十分な負荷投与が必要である<sup>17)</sup> . 特に, 投与開始後 3~5 日目の TEIC 血中濃度が治療効果と関連することから<sup>18,19)</sup> , 適切な初期投与量の設計が重要と考えられる. また, TEIC の副作用である腎機能障害や肝機能障害は, 血中薬物濃度に依存して起こるとされており, 抗菌効果発現および副作用防止の観点から治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring : TDM) の実施が推奨されている<sup>20)</sup> .

実臨床においては, TEIC の添付文書に記載された標準的な負荷投与方法である「1 回 400 mg を投与初日のみ 1 日 2 回投与」では, 投与早期に目標血中濃度である 15~30  $\mu$ g/mL に到達しない可能性が指摘されており<sup>21,22)</sup> , 通常「1 回 400 mg を 2 日間連続 1 日 2 回投与」が行われる<sup>23)</sup> . しかしながら, この 2 日間負荷投与方法においても目標血中濃度に到達しない症例が報告されており, 最近ではさらなる高用量負荷投与方法の有用性が検討されている<sup>22,24-29)</sup> . 一方, MRSA 菌血症は重症感染症の 1 つであり, 14 日死亡率は 14.6%, 90 日死亡率は 29.2% と高率であることが報告されている<sup>30)</sup> . 菌血症患者の救命には, 一刻も早い有効血中濃度の至適範囲到達が重要であるにも関わらず, 菌血症に対する TEIC の効果的な初期投与設計においては統一された見解がまだないのが現状である. さらに, グリコペプチド系抗菌薬の TDM に関する全国調査によると, 78.3% の施設において TEIC の TDM は外注検査であると報告されている<sup>31)</sup> . 外注検査の場合, 検査結果の判明に時間を要するため, 初期投与量が不足してしまうと再度負荷投与を行うまでの期間が長くなり, 結果として治療早期の血中濃度が不足し治療失敗につながると報告されている<sup>32)</sup> ことから, 初回血中濃度測定において目標濃度への到達を確実にする投与方法の確立と実施が求められている. また, TEIC を用いた治療における有効率と血中濃度の関連を調べた過去の研究では, 白血球数, C 反応性タンパク (C-reactive protein: CRP), 体温などの臨床所見<sup>26,27,30,33)</sup> や細菌学的効果を指標に検討されてきた. このうち, 細菌学的効果の指標に関しては, 治療の成功/失敗<sup>31,34)</sup> , 菌の消失/減少/不変<sup>17,29,35)</sup> , 菌量の変化<sup>33)</sup> および治癒率<sup>28)</sup> と血中濃度との相関性が検討されている. しかし, TEIC が投与された菌血症患者において血中濃度と血液培養陰性化までの期間の関連を調べた報告はない.

そこで、本検討では以下の2点を明らかにすることを目的とした。はじめに、TEICは固定用量が投与されることから体重が血中濃度に及ぼす影響が大きいと仮定し、体重に応じたTEIC投与量が投与開始初期における血中濃度に及ぼす影響を検討した。続いて、TEIC投与量および血中濃度が細菌学的効果や副作用発現に及ぼす影響を検討した。

## 2. 方法

### 1) 対象患者と調査期間

京都大学医学部附属病院に入院し、TEICを投与された18歳以上の患者を対象とした。調査期間は2016年1月から2016年12月の間とし、TEICが投与された148名のうち、3日目にTEIC血中濃度測定が行われた109名を解析対象とした。電子カルテより各患者の年齢、性別、体重、TEICの投与量および投与期間、TEIC血中濃度、TEIC投与開始から初回血中濃度測定までの総投与量、血清アルブミン値、血清クレアチニン値、推算糸球体ろ過速度（eGFR）、aspartate aminotransferase（AST）、alanine aminotransferase（ALT）、血液透析の有無、TEICを用いた治療の目的、血中濃度測定回数、培養結果を抽出した。

### 2) 負荷投与量と血中濃度との関連

TEICの血中濃度を測定した109例について、負荷投与量と血中濃度との関連を調査した。京都大学医学部附属病院では、成人患者に対してTEICを開始する場合、初期投与設計として一律に1回400mgを1日2回2日間投与（初日に1回400mgを1日2回投与することが難しい場合は、初日1回400mgを1日1回投与のみ）を行い、3日目に血中濃度の測定を行ってきた。そのため、負荷投与量は、TEIC投与開始から3日目の血中濃度測定までに投与された総量とした。体重当たりの負荷投与量により患者を3群（low-dose group： $\geq 10$ ,  $< 20$  mg/kg/2 days, moderate-dose group： $\geq 20$ ,  $< 30$  mg/kg/2 days, high-dose group： $30-50$  mg/kg/2 days）に分け、投与開始から3日目の血中濃度を比較した。また、体重当たりの1回投与量と血中濃度との関連を検討した。抗菌薬TDMガイドライン2016<sup>23)</sup>を参考に、TEIC1回投与量のカットオフを6 mg/kg, 6.7 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kgとして患者を5群に分け、血中濃度の比較を行った。さらに、腎機能による負荷投与量調節の必要性を検討するため、クレアチニンクリアランス（creatinine clearance：Ccr）に応じて患者を3群（ $Ccr \geq 50$  mL/min,  $30$  mL/min  $\leq Ccr < 50$  mL/min,  $Ccr < 30$  mL/min）に分けて、投与開始から3日目の血中濃度を比較した。なお、CcrはCockcroft-Gault式より算出した。加えて、血清アルブミン値2.5 g/dLをカットオフとして患者を2群に分け、血中濃度の比較を行った。

### 3) 負荷投与の有効性および安全性

有効性は細菌学的効果で評価し、カテーテル関連血流感染症と診断した患者のうち、MRSAおよびMRCNSが血液培養より陽性となった症例について、TEIC投与開始から血液培養陰性化までの日数を算出した。安全性に関しては、体重当たりの負荷投与量により分けた3群において、TEIC投与期間中における腎機能障害および肝機能障害の発現割合を比較した。腎機能障害の定義は、TEIC投与前の血清クレアチニン値を基準として、投与中に血清クレアチニン値の上昇が1.5倍未満の場合をGrade1、1.5倍以上、3倍未満の場合をGrade2とした。肝機能障害の定義は、TEIC投与前のASTまたはALTを基準として、投与中にASTもしくは



ALT が京都大学医学部附属病院で規定されている基準値 (AST : 13-33 U/L, ALT : 6-30 U/L) より 3 倍未満の場合を Grade1, 3 倍以上, 5 倍未満の場合を Grade2, 5 倍以上, 20 倍未満の場合を Grade3 とした.

#### 4) 統計解析

名義変数の比較には, Fisher の正確確率検定を用い, 連続変数の比較には Dunn の多重比較検定または Student の t 検定を用いた. 危険率 5%以下 ( $P < 0.05$ ) を統計学的に有意と判定した. 解析には GraphPad PRISM (GraphPad Software Inc., San Diego, CA) および SPSS ソフトウェア (version22 for MAC OS, IBM Corp., Chicago, IL) を用いた.

#### 5) 倫理的配慮

本研究は, 京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会の承認 (R0545) を得て行った.

### 3. 結果

#### 1) 患者背景

体重当たりの TEIC 負荷投与量に応じて患者を 3 群に分けたところ、low-dose group, moderate-dose group および high-dose group はそれぞれ 25 名, 64 名, 20 名となった。患者背景を比較したところ、男女比は、low-dose group, moderate-dose group および high-dose group において、それぞれ 21/4, 43/21, 5/15 であり、3 群間で有意な差が認められた ( $P < 0.001$ , Table 1-1)。体重についても、 $75.3 \pm 14.3$  kg (low-dose group),  $59.7 \pm 12.8$  kg (moderate-dose group),  $43.4 \pm 5.3$  kg (high-dose group) と 3 群間で有意な差が認められた ( $P < 0.0001$ )。これらに関しては、TEIC 負荷投与量を体重で補正したことから、有意差として検出されたものと考えられる。その他の項目においては、有意な差は認められなかった。TEIC を適用した疾患は、発熱性好中球減少症、腹腔内感染症、カテーテル関連血流感染症、呼吸器感染症、皮膚軟部組織感染症、感染性心内膜炎およびその他であった。なお、カテーテル関連血流感染症症例では、全例においてカテーテル抜去または入れ替えが行われていた。対象患者の培養検査からの検出菌を Table 1-2 に示す。MRSA は 16 名 (low-dose group : 6 名, moderate-dose group : 8 名 および high-dose group : 2 名), MRCNS は 10 名 (low-dose group : 2 名, moderate-dose group : 6 名 および high-dose group : 2 名) で検出された。発熱性好中球減少症や腹腔内感染症患者において MRCNS を治療のターゲットとした症例はいなかった。

Table 1-1. Clinical characteristics of the patients

	Low-dose Group	Moderate-dose group	High-dose group	P value
Number of patients (n)	25	64	20	-
Gender (male/female)	21/4	43/21	5/15	< 0.001
Age (years)	60.1 ± 12.6	61.5 ± 16.8	60.9 ± 17.9	0.936
Body weight (kg)	75.3 ± 14.3	59.7 ± 12.8	43.4 ± 5.3	< 0.0001
Duration of teicoplanin therapy (days)	10.0 ± 5.2	10.7 ± 10.7	12.7 ± 8.1	0.364
Loading dose for two days (mg/kg)	16.9 ± 2.3	24.3 ± 2.5	37.4 ± 4.7	< 0.0001
Albumin (g/dL)	2.7 ± 0.6	2.7 ± 0.7	2.9 ± 0.6	0.483
Serum creatinine (mg/dL)	1.7 ± 1.5	1.3 ± 1.0	1.3 ± 1.7	0.348
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	74.7 ± 122.3	67.2 ± 41.2	78.5 ± 50.6	0.782
Hemodialysis	3 (12%)	7 (11%)	4 (20%)	0.531
Type of infection				
Febrile neutropenia	3 (12%)	11 (17%)	3 (15%)	0.829
Intraabdominal	4 (16%)	9 (14%)	2 (10%)	0.928
CRBSI	8 (32%)	13 (20%)	4 (20%)	0.473
Respiratory	1 (4%)	4 (6%)	4 (20%)	0.098
Skin and soft tissue	1 (4%)	4 (6%)	3 (15%)	0.402
Infective endocarditis	1 (4%)	1 (2%)	0 (0%)	0.657
Other	7 (28%)	22 (35%)	4 (20%)	0.455

Patients were divided into three groups according to the initial dose used: low-dose group ( $\geq 10$ , < 20 mg/kg/2 days, n = 25); moderate-dose group ( $\geq 20$ , < 30 mg/kg/2 days, n = 64); high-dose group (30-50 mg/kg for 2 days, n = 20). All data, except gender, type of infection and number of patients under hemodialysis are shown as means  $\pm$  SD. Gender, hemodialysis and type of infection are presented as number of patients (percentage).

eGFR, estimated glomerular filtration rate; CRBSI, catheter-related blood stream infection.

Table 1-2. Bacteria isolated in each of the dose groups

Bacteria	Low-dose Group	Moderate-dose group	High-dose group
MRSA	6 (24%)	8 (12.5%)	2 (10%)
MSSA	1 (4%)	2 (3.1%)	2 (10%)
MRCNS	2 (8%)	6 (9.4%)	2 (10%)
MSCNS	1 (4%)	9 (14.1%)	1 (5%)
<i>E. faecium</i>	2 (8%)	5 (7.8%)	2 (10%)
<i>C. jeikeium</i>	1 (4%)	1 (1.6%)	0 (0%)
Others	4 (16%)	4 (6.3%)	2 (10%)
No growth	8 (32%)	29 (45.2%)	9 (45%)

Patients were divided into three groups according to the initial dose used: low-dose group ( $\geq 10$ ,  $< 20$  mg/kg/2 days, n = 25); moderate-dose group ( $\geq 20$ ,  $< 30$  mg/kg/2 days, n = 64); high-dose group (30-50 mg/kg for 2 days, n = 20).

Results are represented as number of patients (percentage).

MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; MRCNS, methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci; MSCNS, methicillin-sensitive coagulase-negative staphylococci; *E. faecium*, *Enterococcus faecium*; *C. jeikeium*, *Corynebacterium jeikeium*.

## 2) 負荷投与量と血中濃度との関連

体重当たりの TEIC 負荷投与量と投与開始 3 日目における血中濃度の相関を検討した (Fig. 1-1) . TEIC 投与開始から 3 日目における血中濃度は, low-dose group, moderate-dose group および high-dose group において, それぞれ  $13.6 \pm 8.2$ ,  $22.7 \pm 7.4$  および  $27.6 \pm 5.24$   $\mu\text{g/mL}$  であった. Low-dose group に比べ moderate-dose group, high-dose group で血中濃度は有意に高かった ( $P < 0.01$ ) . 3 群間において, TEIC 投与開始 3 日目の血中濃度測定が目標下限値である  $15$   $\mu\text{g/mL}$  を下回った割合, 目標上限値である  $30$   $\mu\text{g/mL}$  を超えた割合および目標範囲内である  $15 \sim 30$   $\mu\text{g/mL}$  に到達した割合を Table 1-3 に示す.  $15$   $\mu\text{g/mL}$  を下回った割合は, low-dose group, moderate-dose group および high-dose group において, それぞれ 52, 20.3 および 0% であり, low-dose group に比べ moderate-dose group, high-dose group で有意に低かった ( $P < 0.001$ ) . 一方で,  $30$   $\mu\text{g/mL}$  を超えた割合は, low-dose group, moderate-dose group および high-dose group において, それぞれ 0, 20.3 および 35% であり, low-dose group に比べ moderate-dose group, high-dose group で有意に高かった ( $P < 0.01$ ) . これらの結果は TEIC 投与開始から血中濃度測定までの投与回数による影響を受けることを考慮し, 1 回あたりの投与量による TEIC 血中濃度の比較を行った (Fig. 1-2) . 1 回あたりの TEIC 投与量が  $< 6.0$   $\text{mg/kg/time}$  であった患者群では, その他の患者群と比較して, 3 日目における TEIC 血中濃度が有意に低かった (Fig. 1-2) . TEIC 投与前の腎機能を,  $\text{Ccr} \geq 50$   $\text{mL/min}$ ,  $30$   $\text{mL/min} \leq \text{Ccr} < 50$   $\text{mL/min}$ ,  $\text{Ccr} < 30$   $\text{mL/min}$  に分けて初回血中濃度を比較したところ, 有意な差は認められなかった ( $\text{Ccr} \geq 50$   $\text{mL/min}$  :  $23.9 \pm 8.0$   $\mu\text{g/mL}$ ,  $30$   $\text{mL/min} \leq \text{Ccr} < 50$   $\text{mL/min}$  :  $23.2 \pm 7.3$   $\mu\text{g/mL}$ ,  $\text{Ccr} < 30$   $\text{mL/min}$  :  $20.5 \pm 8.7$   $\mu\text{g/mL}$ ,  $P = 0.154$ ) (Fig. 1-3) . また, TEIC 投与前の血清アルブミン値と血中濃度の相関を検討した結果, TEIC 投与前の血清アルブミン値が  $2.5$   $\text{g/dL}$  未満 ( $< 2.5$   $\text{g/dL}$ ) に比べ  $2.5$   $\text{g/dL}$  以上 ( $\geq 2.5$   $\text{g/dL}$ ) で血中濃度は有意に高かった ( $< 2.5$   $\text{g/dL}$  :  $19.4 \pm 7.9$   $\mu\text{g/mL}$ ,  $\geq 2.5$   $\text{g/dL}$  :  $22.9 \pm 8.3$   $\mu\text{g/mL}$ ,  $P < 0.05$ ) (Fig. 1-4) .

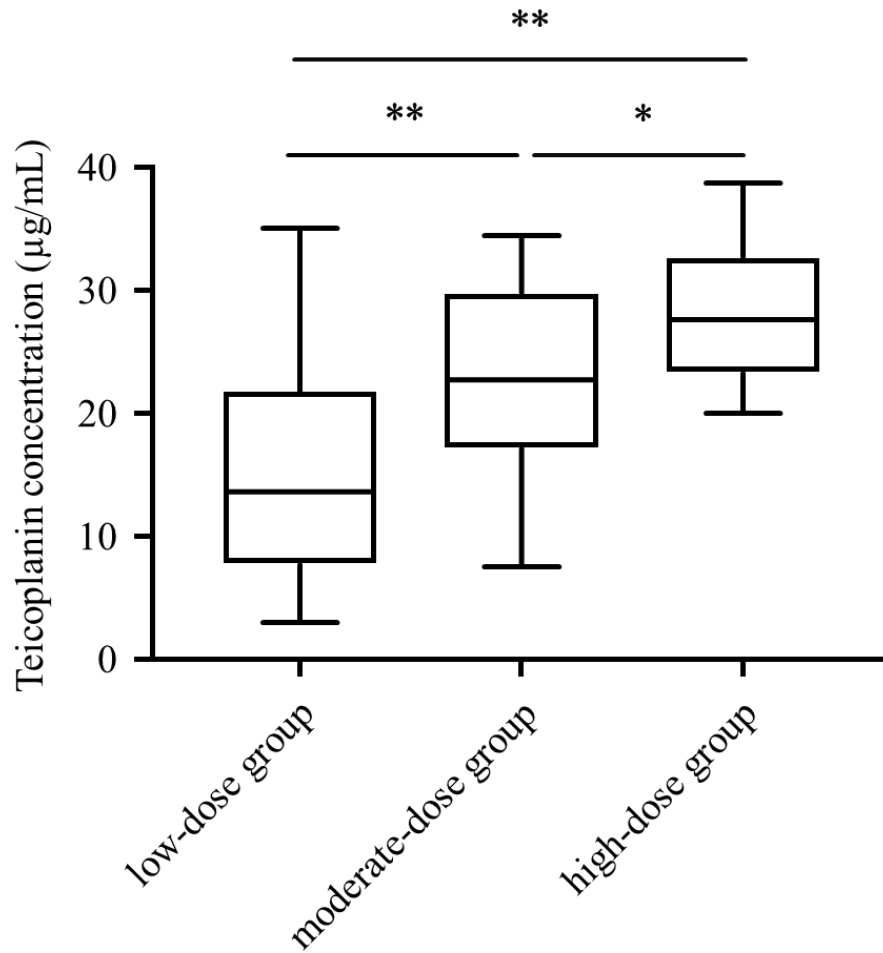


Fig. 1-1. Association between the dosing regimen and the trough concentration of teicoplanin on the third day.

Low-dose group ( $\geq 10$ ,  $< 20$  mg/kg/2 days, n = 25); moderate-dose group ( $\geq 20$ ,  $< 30$  mg/kg/2 days, n = 64); high-dose group (30-50 mg/kg for 2 days, n = 20).

\*:  $P < 0.05$ . \*\*:  $P < 0.01$ .

Table 1-3. The proportion of patients in whom teicoplanin concentrations in the target range were achieved

TEIC concentration on the 3rd day ( $\mu\text{g/mL}$ )	Low-dose Group	Moderate-dose Group	High-dose group	P value
< 15	13 (52%)	13 (20.3%)	0 (0%)	< 0.001
15-30	12 (48%)	38 (59.4%)	13 (65%)	0.505
> 30	0 (0%)	13 (20.3%)	7 (35%)	< 0.01

Patients were divided into three groups according to the initial dose used: low-dose group ( $\geq 10$ , < 20 mg/kg/2 days, n = 25); moderate-dose group ( $\geq 20$ , < 30 mg/kg/2 days, n = 64); high-dose group (30-50 mg/kg for 2 days, n = 20).

Results are represented as number of patients (percentage).

TEIC, Teicoplanin.

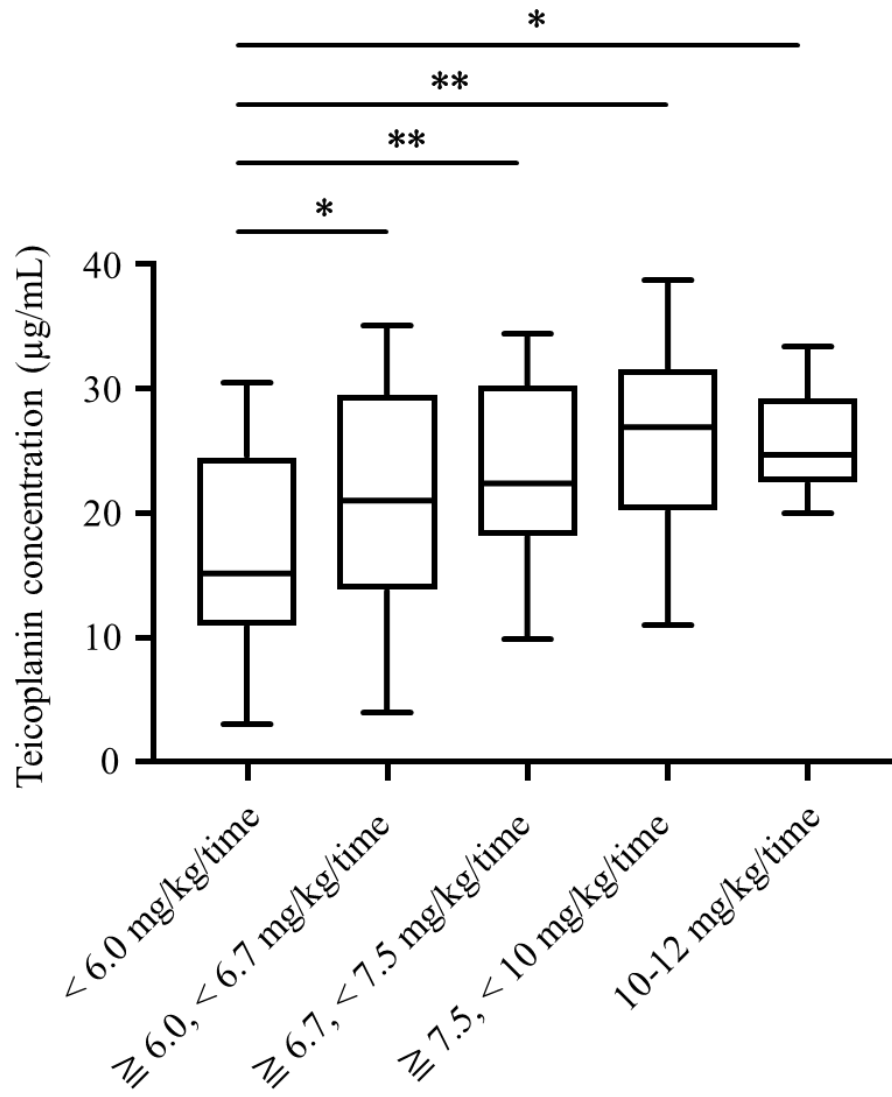


Fig. 1-2. Association between the teicoplanin dose per administration and the trough concentration of teicoplanin on the third day.

\*:  $P < 0.05$ . \*\*:  $P < 0.01$ .



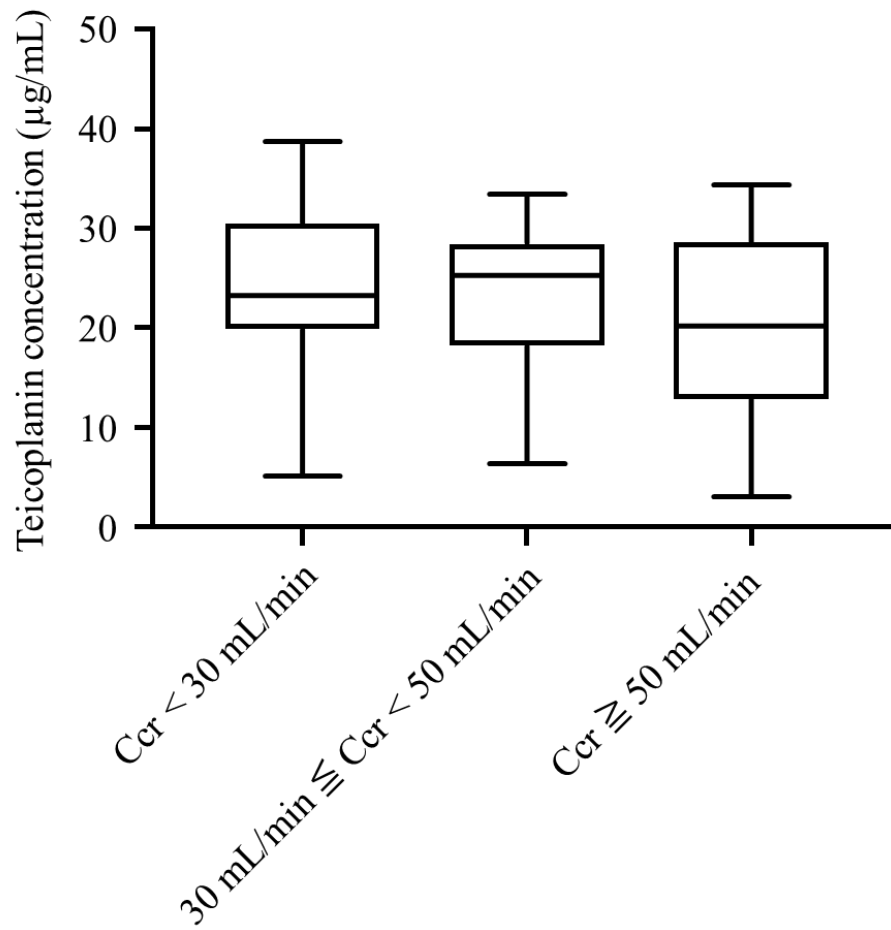


Fig. 1-3. Effect of renal function on the trough concentration of teicoplanin on the third day.  
Ccr, creatinine clearance.

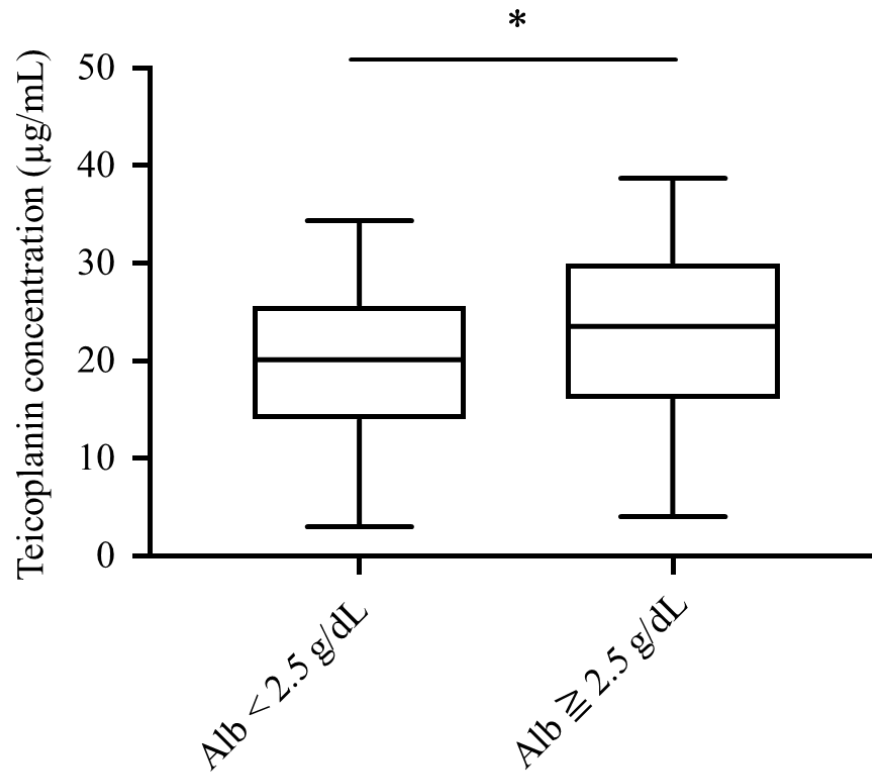


Fig. 1-4. Effect of serum albumin on the trough concentration of teicoplanin on the third day. Alb, albumin. \*:  $P < 0.05$ .

### 3) 腎機能障害および肝機能障害の発現割合

TEIC 投与期間中における腎機能障害および肝機能障害の発現頻度を Table 1-4 に示す。血清クレアチン値の上昇は、low-dose group, moderate-dose group および high-dose group において、Grade1 が 40, 50 および 55%, Grade2 が 16, 7.8 および 10% であった。AST 上昇は、low-dose group, moderate-dose group および high-dose group において、Grade1 が 12, 12.5 および 10%, Grade2 が 8, 4.7 および 0% であった。ALT 上昇は、low-dose group, moderate-dose group および high-dose group において、Grade1 が 4, 12.5 および 5%, Grade2 が 4, 3.1 および 5%, Grade3 が 4, 1.5 および 0% であった。いずれの副作用も 3 群間で有意な差は認められなかった。

Table 1-4. The incidence rates of nephrotoxicity and hepatotoxicity

	Low-dose Group	Moderate-dose Group	High-dose group	P value
Nephrotoxicity				
Creatinine increased				
Grade1	10 (40%)	32 (50%)	11 (55%)	0.721
Grade2	4 (16%)	5 (7.8%)	2 (10%)	0.455
Hepatotoxicity				
AST increased				
Grade1	3 (12%)	8 (12.5%)	2 (10%)	1.000
Grade2	2 (8%)	3 (4.7%)	0 (0%)	0.577
ALT increased				
Grade1	1 (4%)	8 (12.5%)	1 (5%)	0.522
Grade2	1 (4%)	2 (3.1%)	1 (5%)	0.812
Grade3	1 (4%)	1 (1.5%)	0 (0%)	0.657

Patients were divided into three groups according to the initial dose used: low-dose group ( $\geq 10$ ,  $< 20$  mg/kg/2 days, n = 25); moderate-dose group ( $\geq 20$ ,  $< 30$  mg/kg/2 days, n = 64); high-dose group (30-50 mg/kg for 2 days, n = 20).

Results are represented as number of patients (percentage).

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

#### 4) 菌血症患者における血液培養陰性化までの期間

カテーテル関連血流感染症患者 25 例のうち、MRSA および MRCNS が血液培養より陽性となった症例 19 名について、血液培養陰性化までの期間を調査した (Fig. 1-5) . 3 群間に分けて血液培養陰性化までの期間を比較したが有意な差は認められなかった (low-dose group :  $8.6 \pm 8.2$  日, moderate-dose group :  $4.1 \pm 2.0$  日, high-dose group :  $2.5 \pm 0.5$  日,  $P = 0.189$ ) . 一方, TEIC 血中濃度初回測定時における目標血中濃度への到達の有無と血液培養陰性化までの期間を比較した結果, 目標血中濃度未到達群 ( $< 15 \mu\text{g/mL}$ ) に比べて目標血中濃度到達群 ( $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ ) では, 血液培養が陰性化するまでの期間が有意に短かった ( $< 15 \mu\text{g/mL}$  :  $10 \pm 8.6$  日,  $\geq 15 \mu\text{g/mL}$  :  $2.5 \pm 0.5$  日,  $P < 0.05$ ) (Fig. 1-6) . なお, 目標血中濃度未到達群 ( $< 15 \mu\text{g/mL}$ ) において他の症例より血液培養陰性化までの期間が大きく上回った症例 (25 日間) を除外し再解析を実施したが, 結果に影響はなかった ( $< 15 \mu\text{g/mL}$  :  $5.3 \pm 0.6$  日,  $\geq 15 \mu\text{g/mL}$  :  $2.5 \pm 0.5$  日,  $P < 0.05$ ) (Fig. 1-7) .

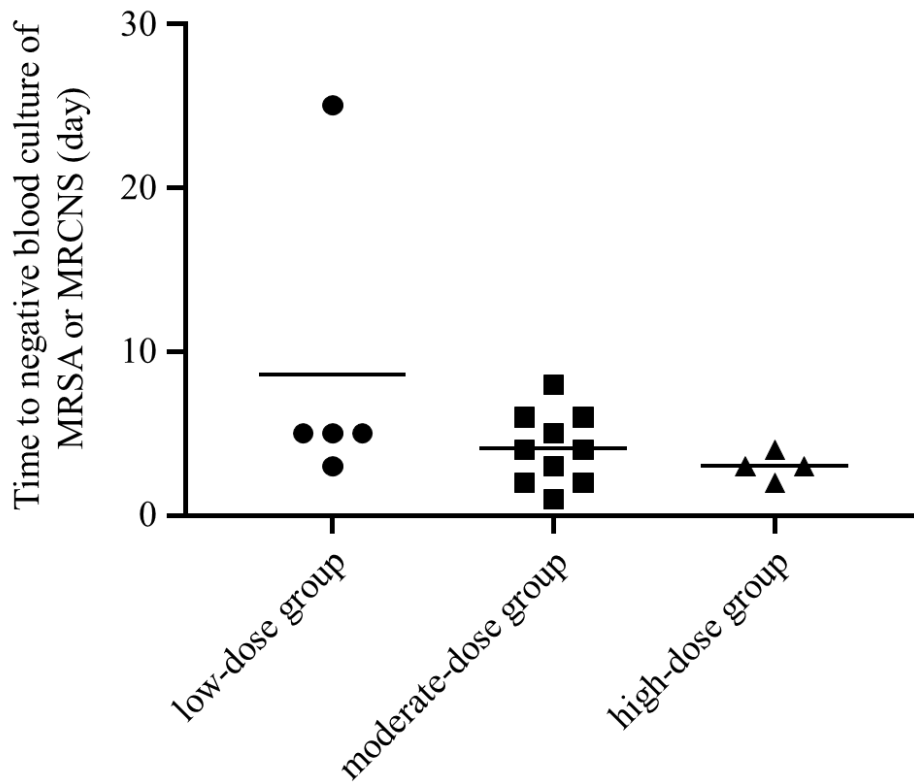


Fig. 1-5. Association between the dosing regimen and time needed to achieve a biological outcome.

MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*;

MRCNS, methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci.

Low-dose group ( $\geq 10, < 20$  mg/kg/2 days, n = 5); moderate-dose group ( $\geq 20, < 30$  mg/kg/2 days, n = 10), high-dose group (30-50 mg/kg for 2 days, n = 4).

Circles, squares and triangles denote the low-dose group, moderate-dose group and high-dose group, respectively.

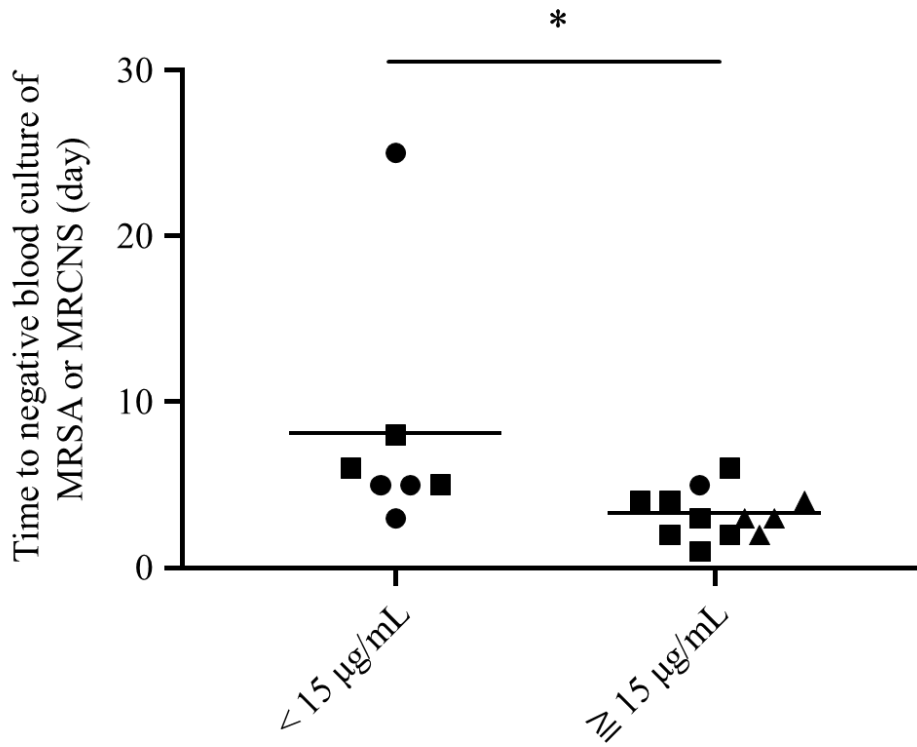


Fig. 1-6. Association between the trough concentration of teicoplanin on the third day and the time needed to achieve a biological outcome.

\*:  $P < 0.05$ .

< 15 µg/mL (n = 7), ≥ 15 µg/mL (n = 12)

Circles, squares and triangles denote the low-dose group, moderate-dose group and high-dose group, respectively.

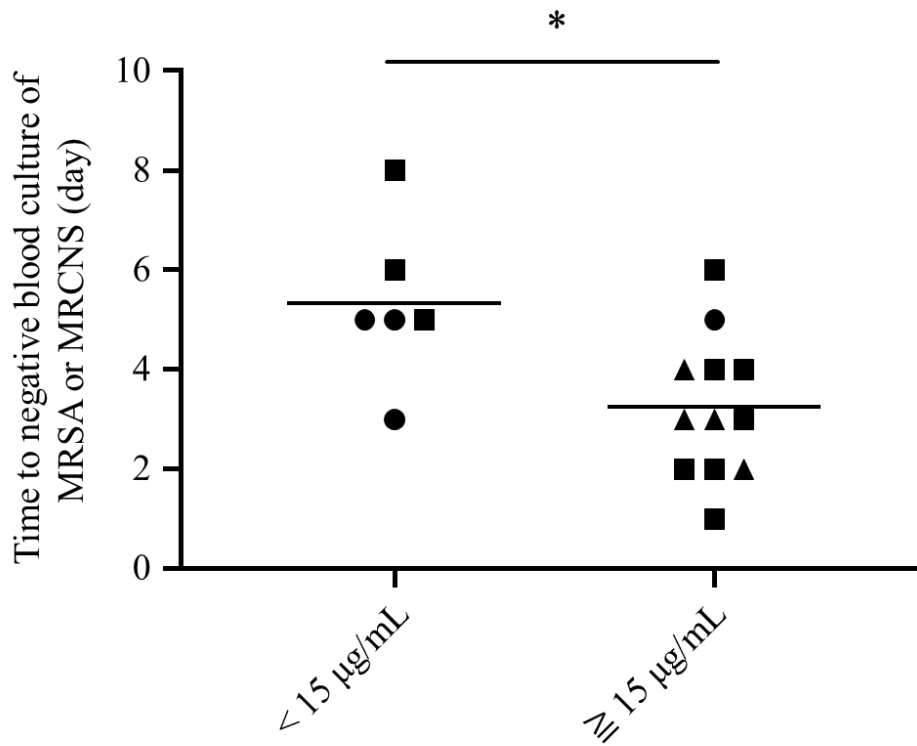


Fig. 1-7. Association between the trough concentration of teicoplanin on the third day and the time needed to achieve a biological outcome.

\*:  $P < 0.05$ .

$< 15 \mu\text{g/mL}$  ( $n = 6$ ),  $\geq 15 \mu\text{g/mL}$  ( $n = 12$ )

The excluded case (25 days) in which a longer time was needed for a negative blood culture to be achieved than in other cases.

Circles, squares and triangles denote the low-dose group, moderate-dose group and high-dose group, respectively.



#### 4. 考察

low-dose group, moderate-dose group, high-dose group のいずれの場合においても、投与開始 3 日目における目標血中濃度 15~30  $\mu\text{g/mL}$  へ到達した割合に有意な差は認められなかった。一方、目標血中濃度下限値である 15  $\mu\text{g/mL}$  に到達しなかった割合は、Table 1-3 に示すように、負荷投与量が多くなるに従ってその割合が減少した。したがって、10~20  $\text{mg/kg/2 days}$  や 20~30  $\text{mg/kg/2 days}$  の投与量では不十分であり、確実に有効血中濃度域へ到達させるためには 30~50  $\text{mg/kg/2 days}$  以上の投与量が必要であることが示唆された。

TEIC の投与初期における血中濃度に関しては、分布容積の大きさによる影響を受け、腎機能の影響は受けないと考えられている<sup>36)</sup>。そのため、TEIC の負荷投与は腎機能が低下している場合でも一般的には減量が不要とされている<sup>37)</sup>。本検討においても、腎機能別に患者群を分けて初回血中濃度を比較したが有意な差は認められなかった。これらの結果は、TEIC 投与開始 3 日目において血中濃度を 15  $\mu\text{g/mL}$  以上へ到達させるためには、腎機能にかかわらず 30  $\text{mg/kg/2 days}$  以上の投与量が必要であることを強く示すものである。

TEIC は蛋白結合率が約 90% と高く、ほとんどが血清アルブミンと結合している。そのため、血清アルブミン値が変動することで、TEIC の総濃度および遊離型濃度に影響を及ぼす可能性が考えられる。低アルブミン血症の患者では、TEIC 遊離型分率の増加が報告されている<sup>38)</sup>。特に、血清アルブミン値が 2.5  $\text{g/dL}$  未満の場合にその傾向が顕著であることが示されている<sup>39)</sup>。本検討では、TEIC 投与前の血清アルブミン値と血中濃度の相関を検討した結果、TEIC 投与前の血清アルブミン値が 2.5  $\text{g/dL}$  以上に比べ 2.5  $\text{g/dL}$  未満で血中濃度は有意に低かった ( $P < 0.05$ ) (Fig.1-4)。安井らは、低アルブミン血症の患者では、正常患者に比べて血清中における遊離型濃度の比率がより高くなるため、TEIC の組織移行性が増加し分布容積が大きくなることで、血清中の TEIC 総濃度は低値を示す傾向にあると報告している<sup>40)</sup>。このことから、TEIC 投与前の血清アルブミン値が 2.5  $\text{g/dL}$  未満の患者では、より積極的な負荷投与が必要であると考えられる。

一方で、TEIC 投与開始 3 日目の血中濃度測定において、目標上限値である 30  $\mu\text{g/mL}$  を上回った割合は、low-dose group : 0%, moderate-dose group : 20.3%, high-dose group : 35% と、負荷投与量が多くなるに従ってその割合が増加した ( $P < 0.01$ ) (Table 1-3)。TEIC 投与は血中濃度上昇に伴う腎機能障害や肝機能障害が生じ、特に血中濃度が 40~60  $\mu\text{g/mL}$  以上でそれらの発現頻度の増加が報告されている<sup>41,42)</sup>。体重当たりの TEIC 負荷投与量が 20  $\text{mg/kg/2 days}$  以上の場合において、TEIC の血中濃度が目標上限値である 30  $\mu\text{g/mL}$  を上回る症例が認められたが、TEIC 投与中における腎機能障害および肝機能障害の発現割合は 3 群間に有意な差はなかった。したがって、20  $\text{mg/kg/2 days}$  以上の負荷投与方法においても安全性は確保されると考えられた (Table 1-4)。

有効性についての検討では、MRSA および MRCNS が血液培養より陽性となったカテーテル関連血流感染症の 19 名を対象にしたが、菌血症患者の血液培養陰性化までの期間は、TEIC

負荷投与量にかかわらず3群間で有意な差が認められなかった。しかし、TEIC 初回血中濃度のカットオフ値を 15 µg/mL として調査した結果、目標血中濃度未到達群 (< 15 µg/mL) に比べて目標血中濃度到達群 (≥ 15 µg/mL) では、血液培養が陰性化するまでの期間が有意に短かった (P < 0.05) (Fig. 1-5, 1-6, 1-7) 。発熱性好中球減少症、菌血症、感染性心内膜炎、骨関節感染症などの重症感染症の場合では、TEIC 血中濃度トラフ値が 20 µg/mL 以下において治療失敗例が報告されている<sup>23)</sup>。中でも MRSA 菌血症は予後が悪く一刻も早い血液培養の陰性化が必要であり、そのためには投与初期における抗菌薬の十分な血中濃度が必要とされる。本結果は、TEIC 血中濃度 15 µg/mL 以上で血液培養陰性化までの期間の短縮を認めており、他の細菌学的効果を指標にした先行研究<sup>17,26,27,29,33-35)</sup> と一致する内容であった。

今後、以下の点について、より詳細に検討していく必要がある。

- 1) 投与 2 日目に 2 回投与を行い 3 日目に TDM を行うケースでは、最終投与から 12 時間程度しか経っておらず正確な血中濃度が評価できない可能性があり、2016 年に改訂された抗菌薬 TDM ガイドライン<sup>23)</sup> では 4 日目に TDM を実施することが推奨されている。そのため、4 日目に TDM を実施した場合の有効性および安全性についても今後検証が必要であると考ええる。
- 2) low-dose group, moderate-dose group, high-dose group 内における各血中濃度域の症例 (< 15, 15-30, > 30 µg/mL や < 15, ≥ 15 µg/mL) と血液培養が陰性化するまでの期間との関連については、症例数が少ないため統計解析が実施できていない。より正確な初期投与量を設定するためには、症例を重ね、さらなる検討が必要と考える。

以上、本検討から、成人患者での TEIC 初期投与設計においては、体重に応じた初期投与量設定の重要性が明らかとなった。早期に TEIC の目標血中濃度：15~30 µg/mL を達成するには、腎機能にかかわらず少なくとも 30 mg/kg/2 days 以上の投与量が必要であることが強く示唆された。今後さらに検討を進め、エビデンスを蓄積していくことで、より適正な TEIC 負荷投与方法の確立に貢献するものと考ええる。

## 第2章 イトラコナゾールの薬物間相互作用及び個別化投与設計に関する研究

第1章において、筆者はテイコプラニン（TEIC）の体重に応じた負荷投与量について検討した。抗微生物薬をより安全かつ効果的に投与するために個別化投与設計が重要であり、TEICについては体重を考慮した負荷投与が治療効果向上に有用であることを示した。しかし、抗微生物薬の適正使用にあたっては体重以外にも考慮すべき因子がある。薬物療法の多様化・複雑化に伴い、併用薬の種類も増えた現状においては、薬物間相互作用の影響を考慮することも重要と考えられる。第2章では、臨床において薬物間相互作用が大きな問題となるイトラコナゾール（ITCZ）を安全かつ有効に投与するため、その薬物間相互作用及び個別化投与設計に関する検討を行った。

第1節では、薬物間相互作用に焦点を当て、肺移植患者におけるITCZが及ぼすカルシニューリン阻害薬（CNI）血中濃度への影響度について解析を行った。また、第1節の検討を進める中で、ITCZの予防投与を適切に行っているにも関わらず、肺移植後にアスペルギルスのブレイクスルー感染を起こす症例を経験した。ITCZの適正使用にあたっては、血中濃度管理以外にも考慮すべきリスク因子が存在すると考えられたことから、第2節において、そのリスク因子の探索を行った。

# 第 1 節 肺移植患者におけるカルシニューリン阻害薬血中濃度に与えるイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの影響

## 1. 緒言

アゾール系抗真菌薬であるイトラコナゾール (ITCZ) は、アスペルギルス属に対する抗真菌活性を有しており、肺移植患者においては移植後のアスペルギルス感染症予防を目的に投与される<sup>43)</sup>。ITCZ 及び主活性代謝物であるヒドロキシイトラコナゾール (OH-ITCZ)<sup>44)</sup> は、薬物代謝酵素 CYP3A4 及び P 糖蛋白を阻害するため、肺移植後の免疫抑制療法において中心となるカルシニューリン阻害薬 (CNI) の薬物血中濃度を上昇させることが知られている<sup>45)</sup>。肺は 50 種類以上の細胞から構成され、抗原性も高いことから、移植後は他臓器に比べ拒絶反応が強く起こることが知られており<sup>46)</sup>、拒絶反応抑制のため CNI の血中濃度を高く維持する必要がある<sup>47,48)</sup>。さらに、肺移植に至る患者は、進行した重篤な原疾患及びその治療による生理機能の低下や低体重といった特殊な背景を有するケースが多いことから、CNI の投与量調節に難渋するケースがあるが、ITCZ の併用が術後管理をより複雑化させている。従って、CNI 血中濃度上昇に伴う免疫機能の過抑制や腎機能障害等の副作用回避のため、ITCZ 併用下においては CNI の適切な減量が必要となるが、薬物相互作用強度の個体差の要因は未だ明確ではない。また、CNI 腎症の既往があり、肺移植後の腎機能悪化が特に懸念される患者に対して、AUC に基づいた綿密な CNI 血中濃度管理を行った経験<sup>49)</sup> からも、ITCZ が与える CNI 血中濃度への影響度を明らかにすることは重要であると考えられる。

過去の報告において、ITCZ の併用がタクロリムス及びシクロスポリンの投与量に対する血中濃度の比 (C/D 比) を上昇させること<sup>50-53)</sup>、またその薬物間相互作用としてはシクロスポリンよりもタクロリムスの方が大きく影響を受けることが明らかになっている<sup>51)</sup>。また造血幹細胞移植患者においては、ITCZ の血中濃度が CNI の C/D 比変動に寄与する重要な因子であることがすでに報告されている<sup>51)</sup>。しかし、OH-ITCZ の血中濃度が CNI の C/D 比に与える影響については報告がなく、肺移植患者における ITCZ 併用時の CNI 減量基準に関しても未だ明確ではない。

そこで、本検討では、肺移植患者における CNI の血中濃度に与える ITCZ 及び OH-ITCZ の影響について解析を行った。

## 2. 方法

### 1) 対象患者と調査期間

2008年6月から2013年9月までの間に京都大学医学部附属病院において、肺移植を施行され、移植後にタクロリムスもしくはシクロスポリンを経口投与された患者のうち、ITCZ内用液を併用された症例を対象とした。ITCZ併用前にCNI血中濃度を測定していない患者、ITCZ及びCNIの血中濃度を同時に測定していない患者を除外し、最終39名（シクロスポリン群：19名、タクロリムス群：20名）で解析を実施した。

### 2) 血中濃度データ収集方法

電子カルテより、ITCZ及びCNIの血中濃度トラフ値の測定結果をレトロスペクティブに調査した。CNI血中濃度に対するITCZの影響度について解析するにあたって、すべての患者でITCZ併用直前のCNI血中濃度1点をベースラインとして抽出した。他の併用薬の影響を調査するにあたり、以下の薬剤を調査の対象とした。

CYP3A4及びP糖蛋白を誘導する薬剤<sup>54)</sup>：

リファンピシン、抗てんかん薬（フェニトイン、カルバマゼピン）、エファビレンツ、ボセンタン

CYP3A4及びP糖蛋白を阻害する薬剤<sup>55)</sup>：

アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール、ボリコナゾール、フルコナゾール）、マクロライド系抗菌薬（クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン）、カルシウム拮抗薬（ジルチアゼム、ベラパミル）、シメチジン、ラニチジン、フルボキサミン、C型肝炎ウイルス治療薬（リトナビル、グレカプレビル、ピブレンタスビル）、プロトンポンプ阻害薬（オメプラゾール、ランソプラゾール、エソメプラゾール、ラベプラゾール）

また、併用薬の影響を除外する基準としては、併用中止後7日以上経過していることとした。最終的にITCZ併用時のCNI血中濃度データは、すべての患者において少なくとも1点以上得られ、データ数の中央値としては、シクロスポリン群において1（最小1ー最大3）、タクロリムス群において2（最小1ー最大3）であった。

### 3) 血中濃度測定方法

タクロリムスの全血中濃度測定は化学発光免疫測定法（CLIA）、シクロスポリンの全血中濃度測定はカラム使用酵素免疫測定法（ACMIA）にて行った。血中濃度の検出限界は、タクロリムスで0.5 ng/mL、シクロスポリンで25 ng/mLとした。

ITCZ及びOH-ITCZの血漿中濃度測定は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）にて行った<sup>56)</sup>。HPLC装置には、島津Prominenceシステム（島津製作所、京都）を用い、データの解析はLabSolutionsソフトウェア（島津製作所）にて行った。カラムはCHEMCOSORB 5-ODS-H（5.0 µm, 50×4.6 mm I.D., ケムコプラス、大阪）を用い、カラム温度は40°Cに設定した。

移動相には 20 mM リン酸緩衝溶液:アセトニトリル =40:60 の混合液を用い, 流速 1.0 mL/min, 検出波長 254 nm の条件下で分析した. 検出限界は 50 ng/mL とした.

#### 4) 統計解析

ITCZ 及び OH-ITCZ が与えるタクロリムスまたはシクロスポリンの C/D 比に対する影響については, 下記の式に基づき線形混合効果モデルを用いて評価した.

$$C/D \text{ ratio} = \alpha + \beta \times I_{ITCZ} + \gamma + \varepsilon$$

$\alpha$ : 切片の推定値,  $\beta$ : 固定効果の推定値,  $I_{ITCZ}$ : 指標変数,  $\gamma$ : 変量効果の推定値 (平均 0, 分散  $\sigma^2_\gamma$ ),  $\varepsilon$ : 残差誤差の推定値 (平均 0, 分散  $\sigma^2_\varepsilon$ )

ITCZ の影響度は 4 つのモデルについて評価を行った. モデル 1 では,  $I_{ITCZ}$  を ITCZ の体重当たりの投与量とした. モデル 2 では,  $I_{ITCZ}$  を ITCZ 及び OH-ITCZ の血中濃度の総和とし, モデル 3, モデル 4 では,  $I_{ITCZ}$  をそれぞれ ITCZ の血中濃度, OH-ITCZ の血中濃度とした. 各モデルの予測性の良さについては, 赤池情報量規準 (AIC)<sup>57)</sup> を用いて評価し, 危険率 5%以下 ( $P < 0.05$ ) を統計学的に有意と判定した. 解析には, JMP ソフトウェア ver.14 (SAS Institute Inc., Cary, NC) を用いた.

また, ITCZ 及び OH-ITCZ の血中濃度と投与量の関連性については, Pearson の積率相関係数にて評価した.

#### 5) 倫理的配慮

本研究は, 京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会の承認 (R0012) を得て行った.

### 3. 結果

解析対象患者 39 名のうち、タクロリムス群が 20 名、シクロスポリン群が 19 名であった。それぞれの群について患者背景を Table 2-1 に示す。ITCZ の体重当たりの 1 日投与量の中央値は、タクロリムス群で 4.41 mg/kg、シクロスポリン群で 4.53 mg/kg であった。

ITCZ 併用による CNI の C/D 比の変動を Fig. 2-1 に示す。ITCZ 投与により、シクロスポリンの C/D 比の中央値は 30.9 (ng/mL)/(mg/kg/d) から 74.0 (ng/mL)/(mg/kg/d) に上昇し (Fig. 2-1A)、タクロリムスの C/D 比の中央値は 70.9 (ng/mL)/(mg/kg/d) から 338.0 (ng/mL)/(mg/kg/d) に上昇した (Fig. 2-1B)。CYP3A4 及び P 糖蛋白に影響を与える可能性がある他の併用薬については、プロトンポンプ阻害薬、マクロライド系抗菌薬、カルシウム拮抗薬のみ使用されている患者が存在したが、CNI の C/D 比に対して有意な影響は認められなかったことから、以降の検討に併用薬の影響は考慮していない。

続いて、CNI の C/D 比に対する ITCZ の影響度に関して、さらに詳細な解析を行った。CNI の C/D 比に対する ITCZ の投与量、ITCZ 及び OH-ITCZ の血中濃度が及ぼす影響について検討を行った結果を Fig. 2-2, 2-3 に示す。また、その結果、得られた解析パラメータを Table 2-2 に示す。解析により得られた AIC を用いて各モデルの予測性の良さを比較した結果、シクロスポリン群では、C/D 比に対する ITCZ もしくは OH-ITCZ の血中濃度による影響を評価したモデル 2, 3, 4 の方が、ITCZ の投与量による影響を評価したモデル 1 よりも良い予測性を示した。タクロリムス群においても、シクロスポリン群と同様に、ITCZ, OH-ITCZ の血中濃度による影響を評価したモデル 2, 3, 4 が、ITCZ の投与量による影響を評価したモデル 1 よりも良い予測性を示した。

さらに、ITCZ の投与量と ITCZ 及び OH-ITCZ の血中濃度との相関について検討した。血中濃度がより定常に近い状態での評価を行うため、得られたデータのうち最も時間が経過したときの値を採用した。その結果、Fig. 2-4A 及び Fig. 2-4B に示す通り、ITCZ の体重当たりの投与量は、ITCZ 及び OH-ITCZ の血中濃度どちらに対しても相関が見られなかった (ITCZ :  $r^2 = 0.010$ , OH-ITCZ :  $r^2 = 0.015$ )。それとは対照的に、ITCZ の血中濃度と OH-ITCZ の血中濃度には明らかな相関が見られた (Fig. 2-4C,  $r^2 = 0.93$ )。また、ITCZ の血中濃度と OH-ITCZ の血中濃度の比には、シクロスポリン群、タクロリムス群で差は見られなかった。

Table 2-1. Clinical Characteristics of Lung Transplant Recipients Taking Tacrolimus or Cyclosporine with Itraconazole (ITCZ)

Clinical characteristics		Tacrolimus	Cyclosporine
Male/Female (n)		11/9	10/9
Age (years)		44.5 (17-61)	44.0 (6-60)
Body weight (kg)		51.0 (34.7-73.3)	46.0 (12.3-82.3)
Deceased-donor LT/Living-donor LT (n)		12/8	7/12
Total sampling points (n)*		54	45
Daily dose of calcineurininhibitors (mg/kg)		0.15 (0.04-0.28)	7.54 (2.61-24.4)
Concentration of calcineurininhibitors (ng/mL)		12.2 (5.1-19.9)	253 (37-417)
Daily dose of ITCZ (mg/kg)		4.41 ± 1.11	4.53 ± 1.02
Concentration of ITCZ (ng/mL)		316 ± 194	289 ± 189
Concentration of OH-ITCZ (ng/mL)		787 ± 550	665 ± 516
Concomitant drug	Proton pump inhibitor	8	6
	Macrolide antibiotic	1	2
	Calcium channel blocker	0	2

Age, body weight, daily dose, and concentrations of calcineurin inhibitors (CNIs) are presented as median values (min-max). Daily doses of CNIs and ITCZ, and concentration of CNIs, ITCZ, and hydroxyitraconazole (OH-ITCZ) are presented as means ± standard deviation (S.D.). \*The baseline data was 1 point for all patients. The median number of data points during concomitant use of ITCZ was 2 (range, 1-3) in the tacrolimus group and 1 (range, 1-3) in the cyclosporine group. LT., lung transplantation.



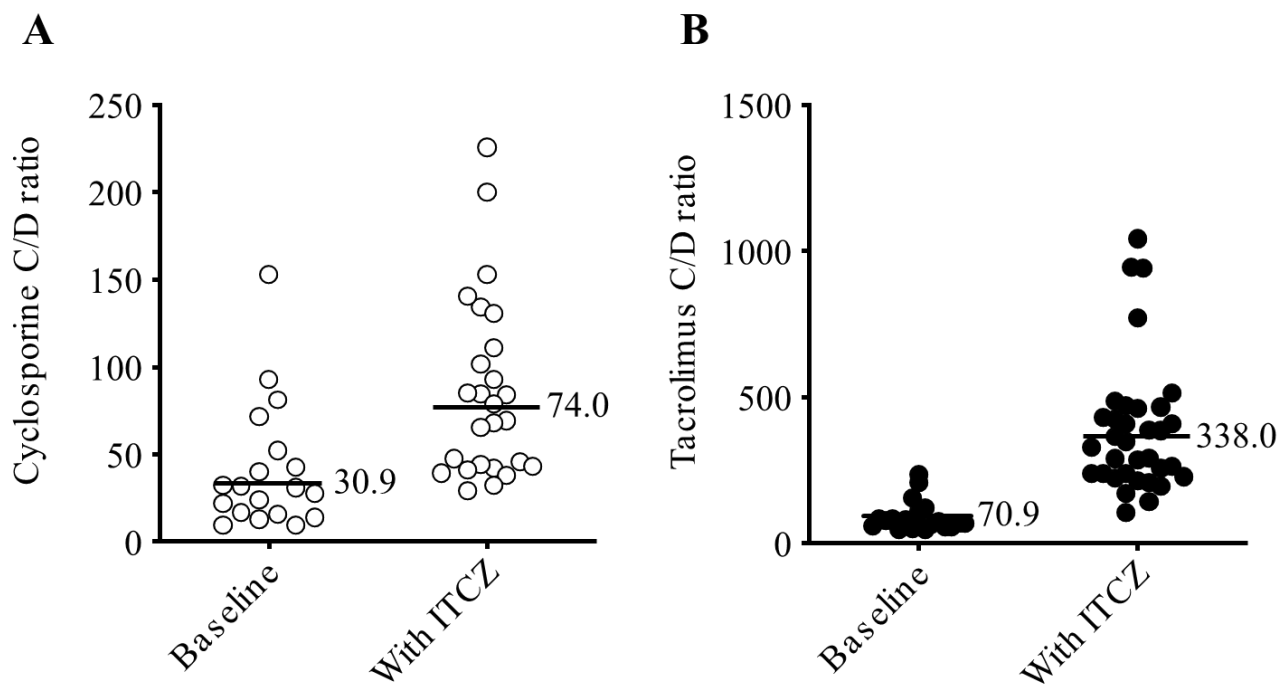


Fig. 2-1. Relationship between the Concentration/Dose (C/D) Ratio of Cyclosporine (A) or Tacrolimus (B) and Coadministration with ITCZ.

The C/D ratio of cyclosporine or tacrolimus was expressed as the blood trough concentration normalized by the last dose of cyclosporine or tacrolimus. The baseline is the concentration just before the start of the ITCZ treatment. A total of 45 and 54 data were included in cyclosporine group and tacrolimus group, respectively. The baseline data was 1 point for all patients (cyclosporine: N = 19, tacrolimus: N = 20). The median number of data points during concomitant use of ITCZ was 1 per patient (range, 1-3) and 2 per patient (range, 1-3) in cyclosporine group and tacrolimus group, respectively. Bars and numbers show the median values.

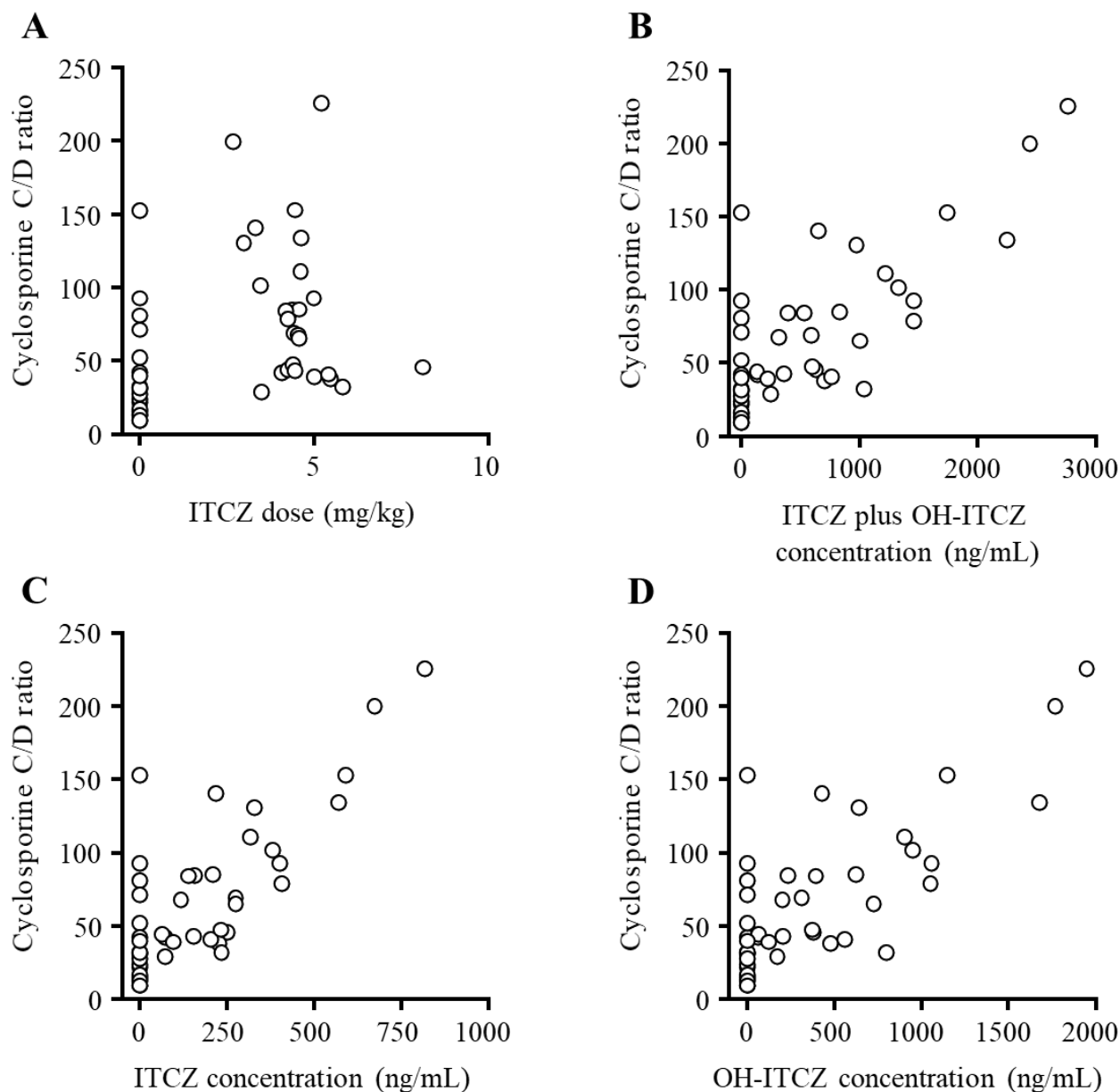


Fig. 2-2. Relationship between the Concentration/Dose (C/D) Ratio of Cyclosporine and Coadministration with Dose of ITCZ (A), and Concentration of ITCZ or OH-ITCZ (B-D).

The C/D ratio of cyclosporine was expressed as the blood trough concentration normalized by the last dose of cyclosporine. The baseline is the concentration just before the start of the ITCZ treatment. A total of 45 data were included. The baseline data was 1 point for all patients (N = 19). The median number of data points during concomitant use of ITCZ was 1 per patient (range, 1-3). The dose and plasma concentration of ITCZ at the baseline are expressed as zero.

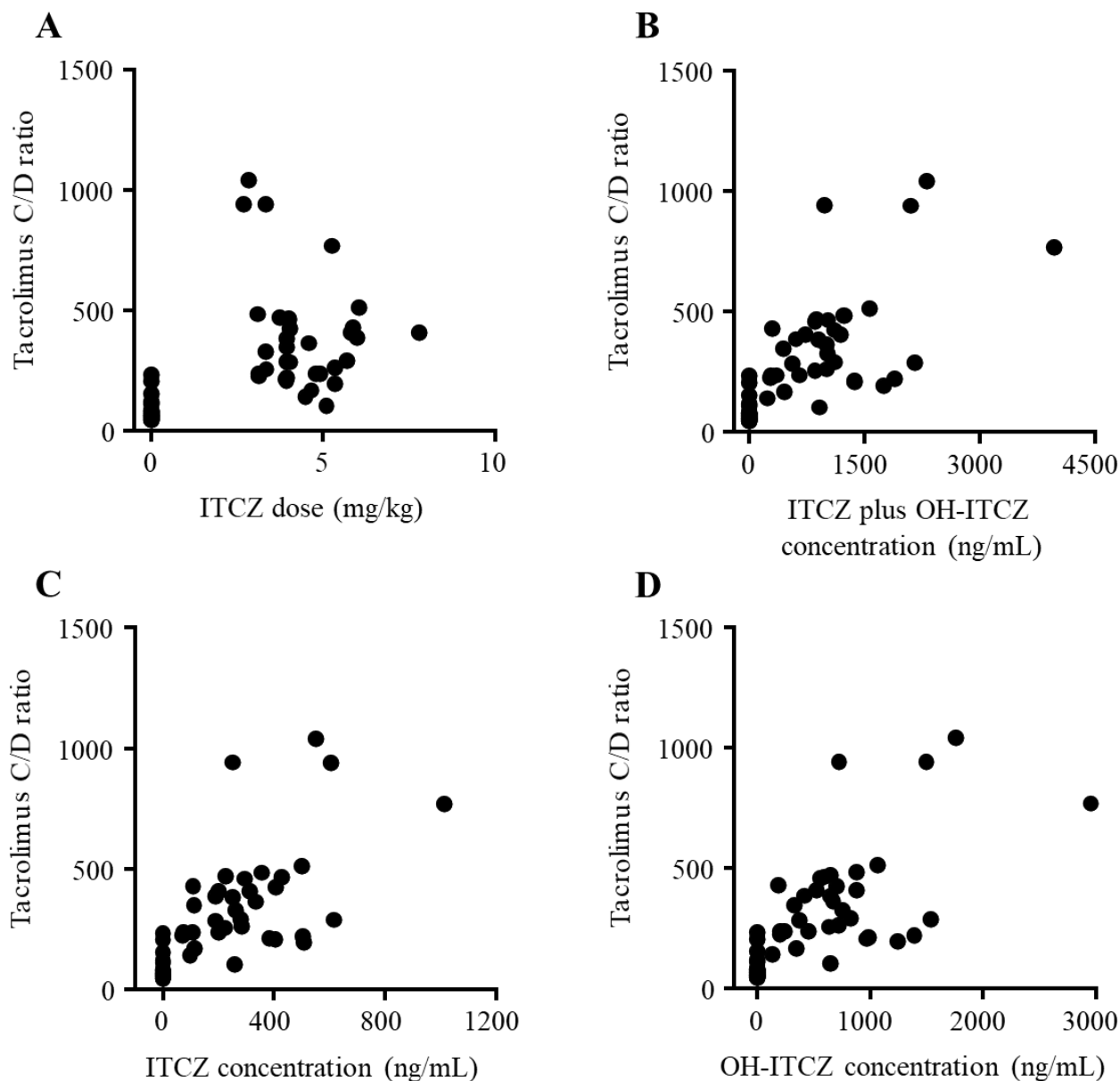


Fig. 2-3. Relationship between the C/D Ratio of Tacrolimus and Coadministration with Dose of ITCZ (A), and Concentration of ITCZ or OH-ITCZ (B-D).

The C/D ratio of tacrolimus is expressed as the blood trough concentration normalized by the last dose of tacrolimus. The baseline is the tacrolimus concentration just before the start of the ITCZ treatment. A total of 54 data were included. The baseline data was 1 point for all patients (N = 20). The median number of data points during concomitant use of ITCZ was 2 per patient (range, 1-3). The dose and plasma concentration of ITCZ at the baseline are expressed as zero.

Table 2-2. Parameters Estimated by the Regression Analysis.

Model	Intercept ( $\alpha$ )		Fixed effect ( $\beta$ )		Random effect for the intercept ( $\gamma$ )		Residual error ( $\epsilon$ )		AIC
	Estimate	S.E.	Estimate	S.E.	Variance ( $\sigma^2$ )	S.E.	Variance ( $\sigma^2$ )	S.E.	
Cyclosporine									
Model 1	45.0	11.2	8.4	2.3	1241.3	629.3	1205.5	736.1	467
Model 2	39.7	7.6	0.050	0.004	831.1	338.1	346.8	99.2	437
Model 3	38.2	7.5	0.173	0.015	782.1	323.0	349.1	100.1	434
Model 4	40.5	7.7	0.069	0.006	854.9	348.3	361.7	103.4	438
Tacrolimus									
Model 1	121.0	44.8	57.5	10.0	16178.6	8739.7	25507.0	6253.8	712
Model 2	127.9	33.7	0.217	0.024	11367.5	5614.3	15753.8	3799.9	700
Model 3	122.1	34.4	0.795	0.087	12206.7	5829.6	15368.8	3710.2	698
Model 4	131.5	33.6	0.296	0.033	11125.9	5593.2	16182.8	3901.3	701

Effects of ITCZ and OH-ITCZ on the concentration/dose (C/D) ratio of tacrolimus or cyclosporine were assessed using linear mixed-effects models. Random effects ( $\gamma$ ) were considered for assessing the variability among patients. Fixed effects ( $\beta$ ) were considered for assessing the effect of the dose of ITCZ (mg/kg; Model 1), the total concentration of ITCZ plus OH-ITCZ (ng/mL; Model 2), the concentration of ITCZ (ng/mL; Model 3), or the concentration of OH-ITCZ (ng/mL; Model 4). Akaike's information criterion (AIC) was used as a measure to compare the goodness-of-fit between competing models.

S.E., standard error.

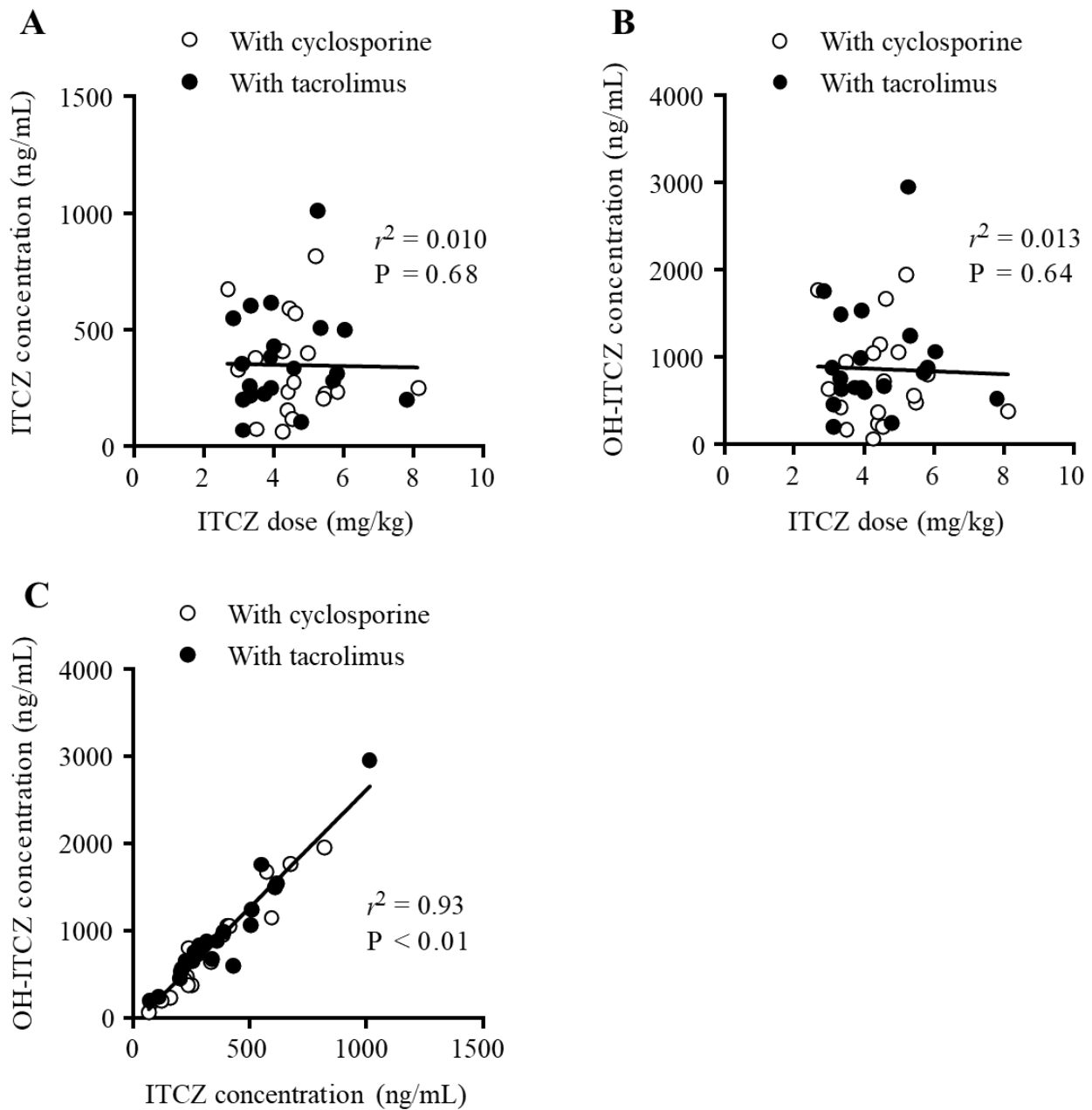


Fig. 2-4. Relationship between the Plasma Concentration of Itraconazole (ITCZ) or Hydroxyitraconazole (OH-ITCZ) and the Dose of ITCZ

(A, B) The trough plasma concentrations of ITCZ or OH-ITCZ were compared with the dose of ITCZ. The data at the latest time point for each patient were included. Squared correlation coefficients between the dose and plasma concentrations were calculated as 0.010 ( $P = 0.68$ ) for ITCZ and 0.013 ( $P = 0.64$ ) for OH-ITCZ.

(C) The plasma concentrations of ITCZ and OH-ITCZ at the same sampling points were compared. Squared correlation coefficient between the concentrations of OH-ITCZ and ITCZ was calculated as 0.93 ( $P < 0.01$ ).

Open and closed circles show the data for patients who were concomitantly administered cyclosporine ( $N = 19$ ) and tacrolimus ( $N = 20$ ), respectively.

#### 4. 考察

ITCZ と CNI の間には明らかな薬物間相互作用があり、過去の報告からも、ITCZ を併用することで、CNI の血中濃度が上昇することが知られている<sup>50-54,58,59</sup>。造血幹細胞移植患者においては、ITCZ を併用することで、タクロリムスの C/D 比が ITCZ 併用前より 1.8~5.6 倍上昇し、シクロスポリンの C/D 比は 1.8~2.7 倍上昇することが報告されている<sup>50,51,58</sup>。しかし、肺移植患者においては、ITCZ の投与量もしくは血中濃度が及ぼすタクロリムスへの影響度について検討した報告はごくわずかである<sup>52,53</sup>。さらに、シクロスポリンに至っては、肺移植患者における ITCZ との薬物間相互作用について検討した報告はない。臓器移植の種類によって CNI の目標血中濃度域が異なることから、肺移植患者での CNI の C/D 比に対する ITCZ の影響を明らかにすることは必要性が高いと考えられる。そこで本検討では、肺移植患者におけるタクロリムス及びシクロスポリンの血中濃度に及ぼす ITCZ の影響を定量的に分析することを目的とした。シクロスポリン群においては、ITCZ の併用により C/D 比の中央値が 2.4 倍に上昇し、タクロリムス群においては、4.8 倍の上昇を認めた。さらに、CNI の C/D 比への影響に関する ITCZ のパラメータ解析の結果、シクロスポリン及びタクロリムスの C/D 比に対する影響度としては、ITCZ の投与量の関与は乏しかったが、ITCZ もしくは OH-ITCZ の血中濃度、または ITCZ と OH-ITCZ の血中濃度の総和については、良好な相関関係がみられた。従って、ITCZ が及ぼす CNI への薬物間相互作用の影響度を考える上で、ITCZ 及び OH-ITCZ の血中濃度は、ITCZ の投与量に比べ、有用な因子になると考えられた。また、ITCZ の血中濃度が 250 ng/mL の時点で、シクロスポリンの C/D 比は平均 2.13 倍、タクロリムスの C/D 比は平均 2.63 倍に上昇し、アスペルギルス感染症予防に有効とされる ITCZ 及び OH-ITCZ の血中濃度の総和が 1000 ng/mL の時点では、シクロスポリンの C/D 比は平均 2.25 倍、タクロリムスの C/D 比は平均 2.70 倍に上昇していた。

ITCZ は肺移植患者において、アスペルギルス感染症予防を目的に投与される。ITCZ は肝薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝を受け<sup>45</sup>、その主活性代謝物である OH-ITCZ の血中濃度は、ITCZ と同様の推移を示すことが知られている<sup>60</sup>。本検討においては、肺移植患者における ITCZ 及び OH-ITCZ の血中濃度トラフ値を評価した。その結果、OH-ITCZ の血中濃度は ITCZ に比べ 2.5 倍高い値を示し、両者の間には良好な相関関係がみられた。しかしながら、ITCZ の投与量と ITCZ もしくは OH-ITCZ の血中濃度の間に相関がみられなかったことから、肺移植患者における ITCZ の経口投与には、バイオアベイラビリティに大きな個体差があると考えられた。ITCZ は親油性の高い化合物であり、水には溶けない。ITCZ の吸収過程において、溶解速度に制限があり、胃内 pH や食物の影響によりバイオアベイラビリティが大きく変動することが知られている<sup>61,62</sup>。さらに肺移植患者においては、手術に伴う迷走神経の切断により、胃不全麻痺等の消化管運動障害を有する患者が多い<sup>63,64</sup> ことから、ITCZ の吸収に大きな個体差が生じた可能性があると考えられる。本検討や、投与された ITCZ の抗真菌活性と ITCZ 及び OH-ITCZ の血中濃度の総和が関連していることを示した他の報告<sup>65</sup> から、肺移植

後のアスペルギルス感染症の予防または治療において、安全かつ効果的に ITCZ を投与するためには、ITCZ 及び OH-ITCZ の治療薬物モニタリング (TDM) が重要であると考えられた。

本検討の限界として、ITCZ と CNI の薬物間相互作用の影響度を評価する上で、ITCZ 及び OH-ITCZ の血中濃度よりも有用な他の因子が存在する可能性がある。ITCZ 及び OH-ITCZ はタクロリムスの薬物動態に大きく影響を及ぼす CYP3A4 及び 3A5 を阻害する<sup>59)</sup>。アジア人種において、CYP3A4 の遺伝子多型はタクロリムスの薬物動態に影響しないが<sup>66)</sup>、CYP3A5 の遺伝子多型についてはタクロリムスの C/D 比に有意に影響を与えることが知られている<sup>67)</sup>。さらに、CYP3A5 の遺伝子多型により、アゾール系抗真菌薬を併用した際のタクロリムスの C/D 比の変動率に有意な差があることが報告されている<sup>68,69)</sup>。従って、タクロリムスの C/D 比に対する ITCZ の影響度の個体差には、CYP3A5 の遺伝子多型が関与している可能性があると考えられる。

以上、本検討では肺移植患者における ITCZ と CNI の薬物間相互作用について明らかにした。さらに、ITCZ もしくは OH-ITCZ の血中濃度、または両血中濃度の総和が、CNI の減量基準を考える上で、重要な因子となる可能性が示唆された。

## 第 2 節 肺移植患者におけるイトラコゾール予防投与下の侵襲性肺アスペルギルス発症に関連するリスク因子の探索

### 1. 緒言

侵襲性肺アスペルギルス症は、肺移植後に注意すべき感染症の一つである<sup>70)</sup>。肺移植後は、拒絶反応抑制のため免疫抑制療法が実施されるが、同時に肺の構造的特徴から高い感染症リスクへの対応が必要となる。肺移植後の感染症において、アスペルギルス感染症は他の細菌やウイルスによる感染症に比べ発症頻度は低いものの、死亡率は高く、肺移植後の予後に大きく影響することが知られている<sup>70)</sup>。侵襲性肺アスペルギルス症は、早期診断が困難な病態であり、治療および予防に際して抗真菌薬の選択や投与経路、投与期間等は明確になっていない。また、予防投与されるアゾール系抗真菌薬には薬物間相互作用があり、投与継続が困難になる例もあることから、肺移植後は重篤化する可能性があり、予後を左右する因子の一つとなっている<sup>71)</sup>。最近の報告では、肺移植患者に対する抗真菌薬の予防的投与が、移植後のアスペルギルス感染症リスクを有意に減少させるとされており、アゾール系抗真菌薬が広く使用されている<sup>72)</sup>。ITCZ はアスペルギルス属に有効な抗真菌活性を有するアゾール系抗真菌薬であり<sup>73)</sup>、京都大学医学部附属病院においても、肺移植後はアスペルギルス感染症予防を目的に ITCZ が投与されている<sup>43)</sup>。しかし、アゾール系抗真菌薬の予防投与を行っていても、9.9% (9/91) の患者でアスペルギルス感染症を発症したという報告もあり<sup>72)</sup>、ITCZ 投与下におけるアスペルギルス感染症の発症リスク因子の解明が必要と考えられる。

そこで、本検討では、ITCZ を予防投与された肺移植後の患者を対象に、侵襲性肺アスペルギルス症の発症について疫学調査を行い、そのリスク因子の探索を行った。



## 2. 方法

### 1) 対象患者と調査期間

2011年1月から2016年12月の間に、京都大学医学部附属病院において肺移植を施行後、ITCZの予防投与が行われた患者を対象とし、死亡もしくは肺移植後18ヶ月が経過するまでを調査期間とした。また、何らかの理由によりITCZの予防投与が継続できなかった患者は本検討から除外した。電子カルテより各患者の年齢、性別、体重、適応疾患、ITCZ投与量・血中濃度・剤型、拒絶反応の有無、感染の種類と部位、気管切開歴、再移植歴、肺アスペルギルス症の治療歴、移植前のアゾール系抗真菌薬投与の有無、移植前のプレドニゾロン投与の有無、移植前の血清ガラクトマンナン抗原（カットオフ値0.5）、移植後に投与された免疫抑制薬の種類、集中治療室への入室期間、居住地、肺移植の様式、免疫グロブリン値をレトロスペクティブに抽出した。

### 2) 臨床上の定義

侵襲性肺アスペルギルス症は重篤なアスペルギルス感染症であり、通常は固形臓器移植または造血幹細胞移植後の免疫抑制下にある患者で発症する<sup>74)</sup>。また、微生物学的検査及び病理学的検査により同定され、欧州がん研究機関/真菌症研究グループ (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group ; EORTC/MSG)の診断基準に従って確定診断例、臨床診断例、可能性例に分類される<sup>75)</sup>。本検討では、確定診断例および臨床診断例をアスペルギルス感染症例とした。確定診断例は、症状やX線検査での所見を有し、病理組織学的検査で陽性もしくは無菌検体の培養にて陽性を示す症例とし、臨床診断例は、臨床的な感染の根拠があり、培養およびガラクトマンナン抗原のどちらか一方または両方が陽性を示す症例とした<sup>75)</sup>。診断日は、アスペルギルスが初めて検出された日もしくは病理組織学的検査で初めて陽性となった日とし、死亡後にアスペルギルス感染症と診断された症例は、死亡日を診断日とした。

### 3) 培養検査および同定

菌糸体の培養は、ポテトデキストロール寒天培地にて、35°Cで3~5日間行った。ゲノムDNAはQIAamp DNA minikitを用いて抽出し、リボソームDNAの内部転写スペーサー領域、 $\beta$ -チューブリン遺伝子、カルモジュリン遺伝子の塩基配列を決定することにより、すべての分離株の同定を行った<sup>76)</sup>。

### 4) 経過観察

胸部X線検査、血液検査（血糖、腎機能及び肝機能の検査）、血球検査、免疫抑制薬の血中濃度測定は、集中治療室入室期間は連日、その後は退院まで2~3日ごとに実施した。細菌および真菌の喀痰培養は、移植後2週間は連日実施し、その後は2~3日ごと、または呼吸器

症状が認められるたびに行った。サイトメガロウイルス (CMV) 抗原の測定 (CMV-C7HRP) は、入院中に関しては毎週実施した。また、 $\beta$ -D-グルカン及びアスペルギルスガラクトマンナン抗原の測定は、2週間ごとに実施した。

#### 5) 免疫抑制療法および感染予防

肺移植後の免疫抑制療法は、シクロスポリンまたはタクロリムス、アザチオプリンまたはミコフェノール酸モフェチル、および副腎皮質ホルモンの3剤併用で行われた<sup>47)</sup>。真菌感染症予防としては、ミカファンギンの点滴静注およびITCZの経口投与をすべての患者で実施した。術後にミカファンギン(100 mg/日)を投与開始し、経口摂取が可能となった時点で、ITCZ 1%経口内用液(200 mg/日)の投与を開始した。ITCZ及びハイドロキシイトラコナゾール(OH-ITCZ)の血中濃度トラフ値は、移植後少なくとも1回は測定を行った。ITCZの血中濃度が500~1000 ng/mLに到達後、ミカファンギンの投与を終了した。また、入院中はアムホテリシンBの吸入を並行して実施した。CMV感染症予防としては、ガンシクロビルの点滴静注およびバルガンシクロビルの経口投与を行った。ガンシクロビル(5 mg/kg/回, 1日2回)の投与は、移植後8日目から開始し、28日目にバルガンシクロビル(900 mg/日)に切り替え、バルガンシクロビルの投与は12ヶ月間継続した。ニューモシスチス肺炎予防としては、移植後8日目よりST合剤の経口投与を開始し、長期的に投与を継続した。

#### 6) 統計解析

データの比較、検討にはノンパラメトリックマン・ホイットニー検定を用いた。また、2群間の評価にはカイ二乗検定もしくはフィッシャーの正確確率検定を用いた。すべての解析にはGraphPad PRISM (GraphPad Software Inc., San Diego, CA)を使用し、危険率5%以下( $P < 0.05$ )を統計学的に有意と判定した。

#### 7) 倫理的配慮

本研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会の承認(R0545)を得て行った。

### 3. 結果

#### 1) 患者背景

患者の選択基準を Fig. 2-5 に示す。本検討の調査期間において、肺移植後に ITCZ の予防投与を行った患者は 130 名であった。そのうち 10 名が有害事象により ITCZ が継続できなかったため、本検討から除外した（肝機能障害：7 名，下痢：2 名，吐き気：1 名）。従って、最終的に 120 名の患者について検討を行った。その結果，アスペルギルス感染症は 12 名（10%）の患者で認められた。次に，患者をアスペルギルス感染群：12 名と非感染群：108 名に分け，比較検討を行った（Table 2-3）。その結果，年齢（ $P = 0.004$ ），間質性肺炎の既往（ $P = 0.032$ ），CMV 感染の有無（ $P < 0.001$ ），肺移植前のプロドニゾロン使用歴（ $P = 0.032$ ）で有意な差を認めた。

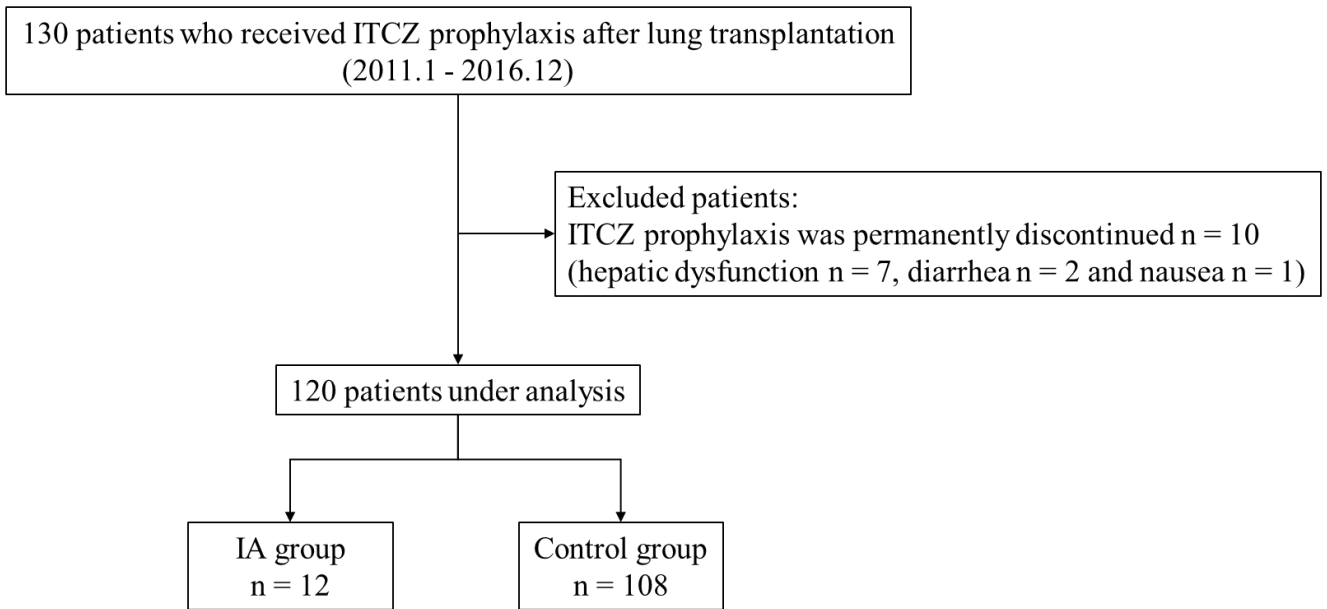


Fig. 2-5. Patient population flow diagram for this study  
ITCZ, itraconazole; IA, invasive Aspergillus infection.

Table 2-3. Patient demographics and clinical characteristics.

	IA group (n = 12)	Control group (n = 108)	P value
Age in years	52.8 ± 10.7	39.4 ± 15.3	0.004
Gender: Male	8 (67%)	61 (56%)	0.498
Body weight (kg)	53.4 ± 13.5	48.7 ± 13.5	0.259
With dialysis	0 (0%)	1 (1%)	0.737
ITCZ dose (mg/kg/day)	3.6 ± 1.0	4.1 ± 1.0	0.069
ITCZ plus OH-ITCZ concentration on first TDM (ng/mL)	1023.1 ± 530.1	770.1 ± 654.3	0.203
ITCZ plus OH-ITCZ concentration during prophylaxis (ng/mL)	1705.1 ± 371.2	1358.1 ± 73.3	0.177
Dosage form of ITCZ			
Solution	11 (92%)	103 (95%)	0.576
Capsules	1 (8%)	4 (4%)	0.446
Tablets	0 (0%)	1 (1%)	0.737
Rejection	9 (75%)	53 (49%)	0.088
CMV Infection	6 (50%)	13 (12%)	0.0006
Tracheotomy	6 (50%)	60 (56%)	0.713
Retransplantation	1 (8%)	3 (3%)	0.309
History of treatment for pulmonary aspergillosis	0 (0%)	7 (6%)	0.363
Azole antifungals use before LT			
ITCZ	1 (8%)	8 (7%)	0.908
VRCZ	1 (8%)	10 (9%)	0.916
FLCZ	0 (0%)	3 (3%)	0.558
Prednisolone use before LT	10 (83%)	55 (51%)	0.032
Pre-transplant galactomannan antigen (serum)			
Negative (< 0.5)	10 (83%)	102 (94%)	0.143
Positive	2 (17%)	6 (6%)	0.143
Total length of ICU stay (days)	9.5 ± 3.9	11.6 ± 7.3	0.346
Immunosuppressant			
CSA + MMF + steroid	3 (25%)	36 (33%)	0.558
TAC + MMF + steroid	9 (75%)	71 (66%)	0.545
Other	0 (0%)	1 (1%)	0.737
Indication for transplant			
IP	9 (75%)	46 (43%)	0.032
BO after HSCT	1 (8%)	30 (28%)	0.144
PH	0 (0%)	10 (9%)	0.271
Bronchiectasis	0 (0%)	6 (5%)	0.402
COPD	0 (0%)	3 (3%)	0.558
Other	2 (17%)	13 (12%)	0.729
Hometown			
Rural	0 (0%)	12 (11%)	0.223
Urban	12 (100%)	96 (89%)	0.223
LT type			
LDLT	7 (58%)	45 (42%)	0.269
DDLTL	5 (42%)	63 (58%)	0.269
LT type			
Single	5 (42%)	41 (38%)	0.802
Bilateral	7 (58%)	67 (62%)	0.802
Pre-transplant immunoglobulin			
IgA (mg/dL)	263.7 ± 135.2	224.6 ± 141.1	0.357
IgG (mg/dL)	1116.2 ± 367.4	1206.2 ± 681.7	0.656
IgM (mg/dL)	68.2 ± 23.7	106.1 ± 75.8	0.091
Post-transplant immunoglobulin			
IgA (mg/dL)	149.5 ± 55.0	143.1 ± 73.3	0.771
IgG (mg/dL)	747.8 ± 162.5	817.0 ± 268.3	0.386
IgM (mg/dL)	53.9 ± 27.6	99.8 ± 137.0	0.253

Results in mean ± standard deviation or n (%).

IA, invasive Aspergillus infection; ITCZ, itraconazole; OH-ITCZ, hydroxyitraconazole; TDM, therapeutic drug monitoring; CMV, cytomegalovirus; LT, lung transplantation; VRCZ, voriconazole; FLCZ, fluconazole; ICU, intensive care unit; CSA, cyclosporine; MMF, mycophenolate mofetil; TAC, Tacrolimus; IP, interstitial pneumonia; BO, bronchiolitis obliterans; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; PH, pulmonary hypertension; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LDLT, living-donor lung transplantation; DDLT, deceaseddonor lung transplantation; Ig, immunoglobulin.

## 2) アスペルギルス感染症患者における臨床的特徴

調査対象となった120名のうち、確定診断例6名及び臨床診断例6名の計12名（10%）がITCZ投与下においてアスペルギルス感染症を発症した。アスペルギルス感染症患者12名の患者背景をTable 2-4に示す。7名の患者で*Aspergillus fumigatus*が検出され、残りの患者は血清学的または病理学的所見に基づき診断された。*Aspergillus fumigatus*の最小発育阻止濃度（MIC）は、患者No.3のみ検査され、抗真菌薬の感受性試験の結果（Table 2-5）、患者No.3において検出された*Aspergillus fumigatus*については、ITCZ及びVRCZに耐性を有していた。12名のアスペルギルス感染症患者において、侵襲性肺アスペルギルス症と診断されたのは、肺移植から $272.9 \pm 114.1$ 日後であった。8名が男性、4名が女性であり、年齢は平均 $52.8 \pm 10.7$ 歳であった。肺移植に至った主病名としては、間質性肺炎が9名（75%）、造血幹細胞移植後の閉塞性細気管支炎が1名（8.3%）、閉塞性細気管支炎が1名（8.3%）、過敏性肺炎が1名（8.3%）であった。拒絶反応は9名の患者でみられ、メチルプレドニゾロンのパルス療法にて対応された。移植様式は、生体両肺移植が7名（58%）、脳死片肺移植が5名（42%）であった。脳死片肺移植患者においては、残存自己肺にアスペルギルス感染を認めた。アスペルギルス感染症患者のうち、5名が死亡に至った。死因としては、侵襲性肺アスペルギルス症が3名、アスペルギルス感染症に加え移植後リンパ腫等の他の要因が関連した患者が1名、肺移植後の拒絶反応が1名であった。アスペルギルス感染症患者12名のうち、11名の患者でITCZの1%内用液が投与され、1名はITCZのカプセル剤が投与されていた。侵襲性肺アスペルギルス症と診断される前の6ヶ月以内におけるITCZ及びOH-ITCZの血中濃度トラフ値の総和は、11名（92%）の患者が750 ng/mL以上であり、1名（8%）のみ750 ng/mL以下であった。また、8名（66.7%）の患者において、CMV感染症に対する予防策が早期に中止されていた。4名が白血球減少、4名が腎機能障害のため、CMV感染症予防を目的に投与されるバルガンシクロビルが中止され、結果的に、そのうち6名（75%）の患者において、CMV感染が認められた。

肺移植前の間質性肺炎の既往とステロイドの使用歴は関連があると仮定し、アスペルギルス感染症患者における間質性肺炎とステロイドの使用歴の影響を評価した（Table 2-6）。その結果、アスペルギルス感染群における肺移植前の間質性肺炎の既往及びステロイドの使用歴がある患者は67%であったのに対し、非感染群では22%と両群の間に有意な差が見られた。

Table 2-4. Clinical characteristics of the 12 patients with IA.

Pt. No.	Age in years/ Gender	Diagnosis	LT type	Rejection	Tracheotomy	CMV infection	Days of VGCV discontinuing VGCV	Reason for discontinuing VGCV	Dosage form of ITCZ	ITCZ plus hydroxy-ITCZ concentration before onset (ng/mL)	Onset (POD)	EORTC/MSG	Site	Species	Specimen	Treatment after IA	Survival and outcome
1	61/M	IP	Bilateral LDLT	+	+	+	33	Leucocytopenia	Solution	2933	184	probable		<i>A. fumigatus</i>	sputum	VRCZ	Alive
2	51/F	IP	Bilateral LDLT	+	-	+	103	Leucocytopenia	Solution	2156	140	proven		unknown		VRCZ	Died
3	52/F	IP	Single DDLT	-	-	+	58	Renal dysfunction	Capsules	551	415	proven	native lung	<i>A. fumigatus</i>	pathologic findings	VRCZ	Alive
4	56/M	IP	Bilateral LDLT	+	+	+	76	Leucocytopenia	Solution	2307	393	probable		unknown		VRCZ	Alive
5	43/M	HP	Single DDLT	+	+	+	51	Leucocytopenia	Solution	2417	217	proven	native lung	<i>A. fumigatus</i>	pathologic findings	VRCZ	Alive
6	22/F	BO after HSCT	Bilateral LDLT	+	+	+	112	Renal dysfunction	Solution	5161	363	proven		unknown		AMPH-B (liposomal) + CPFPG	Died
7	59/M	IP	Single DDLT	+	-	-	61	Renal dysfunction	Solution	2043	87	probable	native lung	<i>A. fumigatus</i>	bronchoalveolar lavage	VRCZ	Alive
8	57/F	BO	Bilateral LDLT	+	+	-	204	Renal dysfunction	Solution	1237	370	proven		<i>A. fumigatus</i>	pathologic findings	VRCZ	Died
9	63/M	IP	Bilateral LDLT	+	-	-	385	-	Solution	1490	328	probable		<i>A. fumigatus</i>	sputum	VRCZ + AMPH-B (liposomal)	Died
10	52/M	IP	Single DDLT	-	-	-	335	-	Solution	957	107	probable	native lung	<i>A. fumigatus</i>	sputum	VRCZ	Alive
11	60/M	IP	Bilateral LDLT	+	+	-	340	-	Solution	1971	301	proven		unknown		VRCZ + MCFG	Died
12	58/M	IP	Single DDLT	-	-	-	351	-	Solution	1624	370	probable	native lung	unknown		VRCZ	Alive

HP, hypersensitive pneumonitis; VGCV, valganciclovir; POD, postoperative day; AMPH-B, amphotericin B; CPFPG, caspofungin; MCFG, micafungin.

Table 2-5. Antifungal susceptibility results of *Aspergillus fumigatus* in patient No 3.

Patient no	Species	Antifungal MIC or MEC ( $\mu\text{g/mL}$ )				
		MCFG	CPFG	AMPH-B	ITCZ	VRCZ
3	<i>A. fumigatus</i>	$\leq 0.015$	0.12	1	> 8	> 8

MIC, minimal inhibitory concentration; MEC, minimal effective concentration.



Table 2-6. Association of post-transplant IA with pre-transplant interstitial pneumonia and prednisolone use.

		IA group (n = 12)	Control group (n = 108)	P value
Pre-transplant IP	Pre-transplant prednisolone use			
Yes	Yes	8 (67%)	24 (22%)	0.011
	No	1 (8%)	22 (20%)	
No	Yes	2 (17%)	31 (29%)	
	No	1 (8%)	31 (29%)	

#### 4. 考察

侵襲性肺アスペルギルス症は、肺移植後の主要な死因の一つである<sup>77)</sup>。しかし、最適な予防策はいまだ明確ではない<sup>78)</sup>。ITCZの投与が肺移植後のアスペルギルス感染症予防に有用<sup>48)</sup>とされているが、予防投与を行っていても一定数の侵襲性肺アスペルギルス症を認めることが報告されている<sup>79)</sup>。本検討においても、肺移植後にITCZを予防投与された患者のうち、10% (12/120) の患者で侵襲性肺アスペルギルス症を発症し、その致死率は41.6%

(5/12)であった。死亡に至った5名のうち、4名においてアスペルギルス感染症が死因に関与していると考えられた。以上の結果より、アスペルギルス感染症が肺移植後の予後に大きく影響を与えることから、肺移植後のアスペルギルス感染予防策の確立が必要であることが示唆された。さらに、高齢、間質性肺炎の既往、CMV感染が、ITCZ予防投与下にある肺移植患者の侵襲性肺アスペルギルス症のリスク因子になることが示された。

間質性肺炎を有する患者は、肺移植後に侵襲性肺アスペルギルス症を発症する可能性が有意に高いことがすでに報告されている<sup>72)</sup>。本検討においても同様の結果を示し、間質性肺炎の既往がある肺移植患者においては、他の患者よりも有意に発症リスクが高かった。また、間質性肺炎のため移植前からコルチコステロイドを使用している患者においても、他の患者に比べ、移植後の侵襲性肺アスペルギルス症のリスクが増大することを示した。この結果については、固形臓器移植患者共通の侵襲性肺アスペルギルス症のリスク因子として、環境要因や高用量ステロイド投与による免疫抑制状態が関与していることが、これまでの研究で報告されている<sup>80)</sup>。従って、重篤な間質性肺炎のために移植前からステロイドを投与されていることが、移植後の侵襲性肺アスペルギルス症のリスク因子となると言える。

肺移植患者においては、移植肺のリンパ組織に潜伏するウイルスが多いことから、他の固形臓器移植患者に比べ、移植後のCMV感染症のリスクが高いことが知られている<sup>81,82)</sup>。本検討において、肺移植後のCMV感染症が侵襲性肺アスペルギルス症のリスク因子となることが明らかになった。CMV感染症は肺移植後に注意すべき感染症の一つであり、CMV自体が免疫調整因子であることから誘発される日和見感染症である<sup>83)</sup>。CMV感染症は、ヘルパー細胞と免疫抑制細胞の逆転によるリンパ球の抑制と、ナチュラルキラー細胞の機能低下を引き起こす<sup>84)</sup>ことが知られており、最近の研究では、1年間のバルガンシクロビルの予防投与が、肺移植後のCMV感染症対策として望ましいと報告されている<sup>85)</sup>。しかしながら、本検討において、侵襲性肺アスペルギルス症感染群の8名が、移植後1年以内に、副作用のためバルガンシクロビルの予防投与を中止しており、そのうち6名(75%)の患者においてCMVの感染が認められた。CMV感染予防策の早期中止の最も大きな要因としては、白血球減少と腎機能障害であり、どちらも抗CMV薬に関連するものであった。従って、CMV感染症の既往がある患者においては、白血球減少もしくは腎機能障害によるCMV感染症予防策の中止を回避するため、バルガンシクロビルのTDMもしくは副作用モニタリングによる用量調節が、肺移植後の侵襲性肺アスペルギルス症を予防する上で重要であると考えられる。

また、CMV 感染症予防策を継続できるよう白血球減少や腎機能障害のリスクが低い新規薬剤の開発が望まれる。

本検討において、侵襲性肺アスペルギルス症は、ITCZ 予防投与下においても、12 名（10%）の患者で発症した。これらの患者については、肺移植前の喀痰もしくは気管支肺胞洗浄液の培養においてアスペルギルス陽性となった患者がいなかったことから、肺移植後にアスペルギルスを獲得したと考えられる。また、感染群における発症タイミングの中央値は移植後 328 日であり、他の報告<sup>86)</sup> に比べ遅れていた。ITCZ の投与にあたっては、血中濃度の治療域や安全域が比較的明確に定義されていることから、TDM を実施することが推奨されており<sup>87,88)</sup>、ITCZ と OH-ITCZ の血中濃度の総和が 750 ng/mL 以上で予防的抗真菌活性を示すことが知られている<sup>89)</sup>。本検討において、侵襲性肺アスペルギルス症を発症した 12 名の患者のうち、11 名の患者で ITCZ と OH-ITCZ の血中濃度の総和が予防に必要な濃度域に到達していたことから、侵襲性肺アスペルギルス症の発症には ITCZ の血中濃度以外の要因が関与していると考えられる。しかしながら、過去の報告<sup>89)</sup> における ITCZ 予防投与の目標血中濃度域に関する根拠については、いまだ議論の余地がある。従って、侵襲性肺アスペルギルス症のリスク因子を有する肺移植患者においては、ITCZ の目標血中濃度の再設定を含めた予防投与の最適化について、今後さらに検討していく必要があると考えられる。

ただし、その場合には以下の点に十分注意する必要がある。

- 1) 今回の検討は少人数の患者群におけるレトロスペクティブな検討であり、潜伏感染因子の影響を検討すること、またサブグループ解析や多変量解析を行うことは困難であった。間質性肺炎は 50 歳以上の患者で好発する<sup>90)</sup> ことから、高齢がリスク因子の一つであると考えられているが、症例数によっては、年齢と侵襲性肺アスペルギルス症の発症との関係を評価できない場合がある。さらに、ステロイドの投与歴、または間質性肺炎の既往、もしくはその両方が、独立した侵襲性肺アスペルギルス症のリスク因子であるかについても評価できない場合がある。
- 2) 感染群及び非感染群に関わらず、気管支鏡検査の実施件数が不明であれば、検出にバイアスがかかる可能性がある。
- 3) 侵襲性肺アスペルギルス症の遺伝的リスク因子についても検討する必要がある。
- 4) 本検討においては、1 名の患者を除いて MIC 測定を実施していない。他の報告において、長期的な ITCZ の投与がアゾール系抗真菌薬に耐性を持った *A. fumigatus* の出現につながるとされている<sup>91)</sup> ことから、*A. fumigatus* の耐性化を確認するために、肺移植患者を対象として、抗真菌薬の感受性試験を実施することが有用と考えられる。
- 5) 臓器移植には様々な倫理的問題が存在するため、特に脳死ドナーについての情報には制限があった。従って、ドナーの臨床上的情報と侵襲性肺アスペルギルス症の関係性については適正に評価する必要がある。

以上、本検討では、肺移植患者において、ITCZ の長期的な予防投与が一般的に実施されているにも関わらず、侵襲性肺アスペルギルス症が一定の確率で発症することを示した。また、CMV 感染症、高齢、間質性肺炎の既往が、ITCZ 予防投与下における肺移植患者での侵襲性肺アスペルギルス症のリスク因子となることを明らかにした。これらのリスク因子を有する患者においては、綿密なモニタリングを行い、新たな予防策を確立する必要があると考えられる。また、これらの結果は、臨床における感染予防策の最適化に有用であると考えられる。

## 統括

チーム医療の推進や医薬品 modality の多様化に伴い、現在、薬の専門家としての薬剤師には高い職能が求められている。中でも、個別化医療への対応と薬物間相互作用による副作用の回避を中心とした“医薬品の適正使用”を司ることは、医療現場における薬剤師の最も重要な責務の一つである。特に、本研究で対象とした一連の抗微生物薬は、その有効性と安全性を担保するため、患者個々に対する適正な使用法の確立が急務となっている。

近年、不適切な抗微生物薬の使用が原因で、薬剤耐性菌の出現とそれに伴う感染症の増加が国際社会でも大きな問題となっている。2050年には全世界で年間1,000万人が薬剤耐性菌により死亡すると推計されており、限りある資源として抗微生物薬を適正に使用することが、薬剤耐性対策として重要とされる。本邦においては、2018年度の診療報酬改定にて抗菌薬適正使用支援加算が新設された。院内に抗菌薬適正使用支援のチームを設置し、感染症治療の早期モニタリングと主治医へのフィードバック、微生物検査・臨床検査の利用の適正化、抗菌薬適正使用に係る評価、抗菌薬適正使用の教育・啓発等を行うことが求められている。これらの業務を実施するにあたり、病院薬剤師が関与すべき内容は多く、適切に介入することで薬物療法の安全性及び有効性の向上に寄与することが報告されている。

年齢、特定疾患への罹患の有無、併用薬などの患者情報に基づいた適正な投与設計のための治療薬物モニタリング（TDM）解析は、薬剤師が職能を発揮すべき重要な業務である。特に、臓器移植患者等の重症疾患を有する患者では、感染症が重篤化しやすく、抗微生物薬の適正な投与がより重要となる。TDM解析には、患者個々の薬物動態学（PK）的及び薬力学（PD）的な多くの情報が必要である。しかしながら、重症疾患患者などの特定の背景を有する患者において、PK-PDのエビデンスが不足しているのが現状である。

そこで本研究では、京都大学医学部附属病院において入院加療を行っている重症疾患患者を対象とし、抗微生物薬の適正使用に関して、個別化投与設計及び薬物間相互作用に焦点を当て以下の検討を行った。第1章ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症の治療をより効果的かつ安全に実施できるようテイコプラニン（TEIC）の負荷投与方法について検討した。第2章では、まず薬物間相互作用が多いイトラコナゾール（ITCZ）を安全に使用できるよう、カルシニューリン阻害薬（CNI）血中濃度への影響度について解析を行った。さらに、ITCZの予防投与を適切に行っているにも関わらず、肺移植後に侵襲性肺アスペルギルスを発症する症例が一定数存在することから、そのリスク因子の探索を行った。

### 第1章 テイコプラニンの個別化投与設計に関する研究：体重に応じたテイコプラニン初期投与設計の有効性と安全性

抗 MRSA 薬である TEIC は分布容積が大きく血中濃度半減期が長いことから、速やかに有効血中濃度に到達させるためには十分な負荷投与が必要とされる。しかし、その負荷投与量についての統一された見解は未だ明らかにされていない。そこで体重に応じた TEIC 投与量が投与開始初期における血中濃度に及ぼす影響、また投与量および血中濃度が細菌学的効果や副作用発現に及ぼす影響について後ろ向き観察研究を行った。

京都大学医学部附属病院において TEIC を投与された 18 歳以上の患者のうち、3 日目に血中濃度測定を実施した 109 名を対象とした。体重当たりの投与量により患者を 3 群 (low-dose group : 10~20 mg/kg/2 days, moderate-dose group : 20~30 mg/kg/2 days, high-dose group : 30~50 mg/kg/2 days) に分類した。投与開始 3 日目の血中濃度は、low-dose group ( $13.6 \pm 8.2 \mu\text{g/mL}$ ) に比べ moderate-dose group ( $22.7 \pm 7.4 \mu\text{g/mL}$ ) および high-dose group ( $27.6 \pm 5.24 \mu\text{g/mL}$ ) で有意に高かった。さらに、投与 3 日目の血中濃度測定において目標下限値である  $15 \mu\text{g/mL}$  を下回った割合は、low-dose group (52%) に比べ moderate-dose group (20.3%), high-dose group (0%) で有意に低かった。腎機能障害または肝機能障害が出現した割合については 3 群間で差は認められなかった。血液培養陽性患者の陰性化までの期間は、初回血中濃度目標到達群 ( $2.5 \pm 0.5$  日) に比べて未到達群 ( $10 \pm 8.6$  日) では有意に短かった。以上より、TEIC による治療において早期に目標血中濃度に到達することが重要であり、そのためには一定量ではなく、体重に応じて 30 mg/kg/2 days 以上の投与量が必要であることが強く示唆された。

## 第 2 章 イトラコナゾールの薬物間相互作用及び個別化投与設計に関する研究

### 第 1 節 肺移植患者におけるカルシニューリン阻害薬血中濃度に与えるイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの影響

アゾール系抗真菌薬である ITCZ は、薬物代謝酵素 CYP3A4 及び P 糖蛋白の阻害能を有しており、薬物間相互作用が多いことが知られている。肺移植患者においては、術後の拒絶反応抑制のため CNI の投与が必須であるが、一方で高い感染リスクに対応する必要があり ITCZ の予防的投与が行われる。ITCZ の併用により、CYP3A4 及び P 糖蛋白の基質となる CNI の血中濃度が上昇するため、免疫機能の過抑制や腎機能障害等の副作用の回避が重要となるものの、ITCZ 併用時の CNI の減量基準については未だ明確ではない。また、CNI 腎症の既往があり、肺移植後の腎機能悪化が特に懸念される患者に対して、AUC に基づいた綿密な CNI 血中濃度管理を行った経験からも、ITCZ が与える CNI 血中濃度への影響度を明らかにすることは重要であると考えられる。そこで、肺移植患者における CNI 血中濃度に与える ITCZ の影響について解析を行った。

京都大学医学部附属病院において肺移植を実施した患者のうち、ITCZ 及び CNI の血中濃度測定を行った 39 名を対象とした。CNI 血中濃度に与える ITCZ 併用の影響について評価したところ、タクロリムス及びシクロスポリンの投与量に対する血中濃度の比 (C/D 比) は、ITCZ の投与により有意に上昇した。そこで、ITCZ 及び OH-ITCZ の血中濃度が CNI の C/D 比に与

える影響度を、線形混合効果モデルを用いて評価した。その結果、ITCZ と OH-ITCZ の血中濃度の和が 1,000 ng/mL となった場合に、シクロスポリン及びタクロリムスの C/D 比は、ITCZ 併用前と比べて、それぞれ 2.25 倍、2.70 倍上昇すると推定された。また、CNI の C/D 比に与える ITCZ の影響度を予測する因子について検討を行った結果、ITCZ の投与量よりも ITCZ 及び OH-ITCZ の血中濃度がより予測性が高い因子であることが示された。さらに、ITCZ 及び OH-ITCZ の血中濃度と投与量の関係を調査したところ、両者の間に相関はみられなかった。一方、トラフ採血において OH-ITCZ の血中濃度は ITCZ 血中濃度に比べ 2.5 倍高く、両者の間には良好な相関関係が示された。これは、ITCZ 吸収過程において大きな個体差があることを反映する結果と考えられた。以上の結果より、ITCZ を安全かつ効果的に投与するためには、TDM に基づく投与量調節が重要であり、肺移植後の ITCZ 予防投与における CNI の減量基準を検討するにあたっては、ITCZ 及び OH-ITCZ の血中濃度が重要な因子となる可能性が示唆された。

## 第 2 節 肺移植患者におけるイトラコナゾール予防投与下の侵襲性肺アスペルギルス発症に関連するリスク因子の探索

ITCZ は肺移植後のアスペルギルス感染症を予防するために有用とされる。しかし ITCZ の予防投与を行っているにも関わらず、アスペルギルス感染症を発症する例が存在し、このようなブレイクスルー感染は肺移植後の予後不良因子の一つとなっている。そこで ITCZ 予防投与下にある肺移植患者において、侵襲性肺アスペルギルス発症に関連するリスク因子を明らかにすることを目的に症例対象研究を行った。

京都大学医学部附属病院にて肺移植を施行し、移植後に ITCZ の予防投与を行った 120 名を対象とした。そのうち侵襲性肺アスペルギルス発症群 12 名と非発症群 108 名に分け、年齢、性別、体重、適応疾患、移植様式、ITCZ 投与量・血中濃度・剤型、免疫抑制剤の種類、サイトメガロウイルス (CMV) 感染の有無、再移植歴、気管切開歴、居住地、免疫グロブリン値を比較した。その結果、年齢、間質性肺炎の既往、CMV 感染の有無において、両群間で有意差を認めた。また侵襲性肺アスペルギルス発症群のうち 11 名において、ITCZ 及び OH-ITCZ の血中濃度の総和が有効域にあることが確認された。侵襲性肺アスペルギルスの発症に至ったのは、移植後  $272.9 \pm 114.1$  日であり、12 名のうち 8 名が CMV 感染症に対して予防投与されるバルガンシクロビルが何らかの原因で早期に中止されていた。実際にその 8 名のうち 6 名が CMV 感染症の発症に至っていた。以上より、ITCZ 予防投与下にある肺移植患者において、高齢、肺炎の既往、CMV 感染症が侵襲性肺アスペルギルス発症のリスク因子になることが示唆された。臨床においてアスペルギルス感染症を予防するために有用な情報であり、高リスク患者に対しては ITCZ 予防投与の最適化を含めさらなる検討が必要である可能性が示された。

以上、抗微生物薬である TEIC 及び ITCZ の使用にあたり、医療現場からのニーズに基づいて実施した臨床研究の成果を 2 章にわたって示した。抗微生物薬の適正使用の推進には、個々の患者における投与設計、併用薬との相互作用の解析、さらには有効性を低減させるリスク因子の同定など、様々な角度からの研究を継続し、多くのエビデンスを集積する必要がある。本研究の成果は、患者背景を考慮した抗微生物薬の適正使用法を確立するための基礎となる重要な情報であり、今後、さらに多くのエビデンスを追加することで、抗微生物薬による薬物療法の有効性及び安全性の向上に役立つものと期待される。



## 謝辞

終わりに臨み、本研究に際して終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました京都大学医学部附属病院薬剤部 寺田智祐教授、京都大学医学部附属病院薬剤部 中川貴之准教授、京都大学医学部附属病院薬剤部 米澤淳准教授、京都大学医学部附属病院薬剤部 今井哲司講師、京都大学医学部附属病院薬剤部 中川俊作助教、現和歌山県立医科大学附属病院薬剤部（前京都大学医学部附属病院薬剤部教授）松原和夫教授、現神戸大学医学部附属病院薬剤部（前京都大学医学部附属病院薬剤部准教授）矢野育子教授、現姫路獨協大学薬学部医療薬剤学教室（前京都大学医学部附属病院薬剤部准教授）増田智先教授、現神戸大学医学部附属病院薬剤部（前京都大学医学部附属病院薬剤部助教）大村友博准教授、現神戸大学医学部附属病院薬剤部（前京都大学医学部附属病院薬剤部助教）糸原光太郎特命助教に衷心より御礼申し上げます。

また、本論文提出の機会を与えて戴くと共に、御懇意なる御指導と御鞭撻を賜りました摂南大学薬学部薬物送達学研究室 佐久間信至教授に深甚たる謝意を表します。そして、本論文の作成に際して多大な御助言を賜りました摂南大学薬学部薬剤学研究室 山下伸二教授、摂南大学薬学部薬剤学研究室 片岡誠准教授、摂南大学薬学部薬剤学研究室 南景子助教に衷心より御礼申し上げます。

さらに、多くの有益な御助言と御協力賜りました京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学 長尾美紀教授、京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学 松村康史准教授、京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学 山本正樹講師、京都大学大学院医学研究科呼吸器外科学 伊達洋至教授、京都大学大学院医学研究科呼吸器外科学 中島大輔講師、京都大学大学院医学研究科呼吸器外科学 田中里奈助教、現名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器外科学（前京都大学大学院医学研究科呼吸器外科学准教授）芳川豊史教授に深く感謝致します。

そして、本研究に多大なるご協力を賜りました京都大学医学部附属病院薬剤部 片田佳希博士をはじめ、部員諸氏に厚く御礼申し上げます。

最後に、筆者をあらゆる面でサポートしてくれた親愛なる家族達に御礼を申し述べます。誠に有難うございました。

## 参考文献

- 1) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議. 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016-2020. 2016.
- 2) The Review on Antimicrobial Resistance. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. 2016.
- 3) Ardal C, Outterson K, Hoffman SJ, Ghafur A, Sharland M, Ranganathan N, Smith R, Zorzet A, Cohn J, Pittet D, Daulaire N, Morel C, Rizvi Z, Balasegaram M, Dar OA, Heymann DL, Holmes AH, Moore LS, Laxminarayan R, Mendelson M, Rottingen JA. International cooperation to improve access to and sustain effectiveness of antimicrobials. *Lancet*. 2016; **387**: 296-307.
- 4) 中央社会保険医療協議会. 総会 (第 389 回) 議事次第. 総-1.
- 5) 門田淳一, 二木芳人. 抗菌薬適正使用に向けた 8 学会提言 抗菌薬適正使用支援 (Antimicrobial Stewardship : AS) プログラム推進のために. 日本化学療法学会雑誌. 2016; **64**: 379-385.
- 6) 宇田篤史, 木村丈司, 出田理恵, 楠木まり, 西岡達也, 八幡真理子, 矢野育子, 宮良高維. Antimicrobial Stewardship Team 専従薬剤師による抗菌薬適正使用への介入効果. 医療薬学. 2019; **45**: 460-469.
- 7) Sasano H, Yoshizawa T, Kawakami T, Takahashi T, Suzuki M, Fukui Y, Uehara Y, Arakawa R, Miida T, Hori S, Naito T. Improvements in Quality Indicators for the Treatment of Infectious Diseases with Intervention by an Antimicrobial Stewardship Team. *JHGM*. 2021; **3**: 1-10.
- 8) 尾花祥世, 吉田朱里, 地守絢子, 栗名良和, 上野一枝, 福田英克, 高島聡士, 山本光成. Antimicrobial Stewardship Team における薬剤師専従化で実践した全注射用抗菌薬使用症例に対する介入評価. 医療薬学. 2021; **47**: 192-199.
- 9) 大曲貴夫. 抗菌薬の投与量・投与方法の日米比較. 総合臨床. 2009; **58**: 1352-1358.
- 10) PK/PD 検討委員会. 抗菌薬の PK/PD ガイドライン. 日本化学療法学会雑誌. 2016; **64**: 139-151.
- 11) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課. 高齢者の医薬品適正使用の指針. 医政安発 0529 第 1 号・薬生安発 0529 第 1 号. 2018.
- 12) 飯沼由嗣. 臓器移植患者の感染制御. 日本臨床微生物学雑誌. 2015; **26**: 11-23.
- 13) 松本哲哉. 集中治療室 (ICU) における抗菌薬使用と病原菌の薬剤耐性化. 新薬と臨床. 2014; **63**: 1736-1742.
- 14) Wilson A P, Grüneberg R N, Neu H. A critical review of the dosage of teicoplanin in Europe and the USA. *Int J Antimicrob Agents*. 1994; **4**: 1-30.

- 15) Assandri A, Bernareggi A. Binding of teicoplanin to human serum albumin. *Eur J Clin Pharmacol.* 1987; **33**: 191-195.
- 16) Rowland M. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin Pharmacokinet.* 1990; **18**: 184-209.
- 17) 野口周作, 上田康晴, 渋谷正則, 此松晶子, 伊藤淳雄, 島田慰彦, 片岡博邦, 望月徹, 畝本恭子, 黒川顯他. 救命救急医療におけるテイコプラニン (TEIC) 高用量投与設計法の検討. *医療薬学.* 2008; **34**: 662-670.
- 18) Harding I, MacGowan A P, White L O, Darley E S, Reed V. Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2000; **45**: 835-841.
- 19) Pea F, Viale P, Candoni A, Pavan F, Pagani L, Damiani D, Marco C, Mario F. Teicoplanin in patients with acute leukaemia and febrile neutropenia: a special population benefiting from higher dosages. *Clin Pharmacokinet.* 2004; **43**: 405-415.
- 20) Nathwani D, Barlow G D, Ajdukiewicz K, Gray K, Morrison J, Clift B, France A J, Davey P. Cost-minimization analysis and audit of antibiotic management of bone and joint infections with ambulatory teicoplanin, in-patient care or outpatient oral linezolid therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2003; **51**: 391-396.
- 21) Kanazawa N, Matsumoto K, Ikawa K, Fukamizu T, Shigemi A, Yaji K, Shimodozono Y, Morikawa N, Takeda Y, Yamada K. An initial dosing method for teicoplanin based on the area under the serum concentration time curve required for MRSA eradication. *J Infect Chemother.* 2011; **17**: 297-300.
- 22) Brink A J, Richards G A, Cummins R R, Lambson J. Gauteng Understanding Teicoplanin Serum levels (GUTS) study group: Recommendations to achieve rapid therapeutic teicoplanin plasma concentrations in adult hospitalised patients treated for sepsis. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; **32**: 455-458.
- 23) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会. 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会—抗菌薬領域—編: 抗菌薬 TDM ガイドライン 2016. *日化療会誌.* 2016; **64**: 387-477.
- 24) Kato H, Hamada Y, Hagihara M, Hirai J, Nishiyama N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Matsuura K, Mikamo H. Retrospective study of teicoplanin loading regimen that rapidly achieves target 15-30 µg/mL serum trough concentration. *J Infect Chemother.* 2016; **22**: 308-313.
- 25) Nakamura A, Takasu O, Sakai Y, Sakamoto T, Yamashita N, Mori S, Morita T, Nabeta M, Hirayu N, Yoshiyama N, Moroki M, Tashiro K, Kannae M. Development of a teicoplanin loading regimen that rapidly achieves target serum concentrations in critically ill patients with severe infections. *J Infect Chemother.* 2015; **21**: 449-455.

- 26) Matsumoto K, Kanazawa N, Watanabe E, Yokoyama Y, Fukamizu T, Shimodozono Y, Maeda C, Yasuda T, Kakihana Y, Ikawa K, Morikawa N, Takeda Y. Development of initial loading procedure for teicoplanin in critically ill patients with severe infections. *Biol Pharm Bull.* 2013; **36**: 1024-1026.
- 27) 上田康晴, 野口周作, 牧真彦, 上笹宙, 望月徹, 畝本恭子, 黒川顕. Teicoplanin 高用量投与の有用性と血中濃度. *日化療会誌.* 2007; **55**: 8-16.
- 28) Seki M, Yabuno K, Miyawaki K, Miwa Y, Tomono K. Loading regimen required to rapidly achieve therapeutic trough plasma concentration of teicoplanin and evaluation of clinical features. *Clin Pharmacol.* 2012; **4**: 71-75.
- 29) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichki K, Wada Y, Komatsu M, Tsuchida T, Takahashi Y, Ishihara M, Kimura T, Uchino M, Ikeuchi H. High-dose regimen to achieve novel target trough concentration in teicoplanin. *J Infect Chemother.* 2014; **20**: 43-47.
- 30) Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, Fowler VG Jr, Hellmich M, Hopkins S, Kern WV, Llewelyn MJ, Rieg S, Rodriguez-Bano J, Scarborough M, Seifert H, Soriano A, Tilley R, Torok ME, Weiß V, Wilson AP, Thwaites GE. Staphylococcus aureus bloodstream infection: A pooled analysis of five prospective, observational studies. *J Infect.* 2014; **68**: 242-251.
- 31) 植田貴史, 竹末芳生, 中嶋一彦, 一木薫, 土井田明弘, 和田恭直, 土田敏恵, 高橋佳子, 石原美佳, 木村健. グリコペプチド系抗菌薬の TDM に関する全国アンケート調査—抗菌薬 TDM ガイドラインとの比較—. *日化療会誌.* 2015; **63**: 357-364.
- 32) Pea F, Brollo L, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. *J Antimicrob Chemother.* 2003; **51**: 971-975.
- 33) 町田聖治, 羽生道弥, 富田敏章, 福島将友, 増田和久. 心臓血管手術後の MRSA 感染症に対するテイコプラニン高用量負荷投与後の有効性, 安全性および血漿中濃度について. *TDM 研究.* 2011; **28**: 51-59.
- 34) Lee C H, Tsai C Y, Li C C, Chien C C, Liu J W. Teicoplanin therapy for MRSA bacteraemia: a retrospective study emphasizing the importance of maintenance dosing in improving clinical outcomes. *J Antimicrob Chemother.* 2015; **70**: 257-263.
- 35) 満田正樹, 野口恵子, 小浴貴子, 辻直子, 野際俊希, 松原史典, 細隆信. テイコプラニン高用量負荷投与の有効性について. *TDM 研究.* 2009; **26**: 14-20.
- 36) 田久保慎吾, 竹末芳生, 高橋佳子, 中嶋一彦, 植田貴史, 木村健. 高トラフ値に達した症例における腎障害発現に関する teicoplanin と vancomycin の比較検討. *日化療会誌.* 2013; **61**: 157-161.

- 37) Mercatello A, Jaber K, Hillaire-Buys D, Coronel B, Berland J, Despaux E. Concentration of teicoplanin in the serum of adults with end stage chronic renal failure undergoing treatment for infection. *J Antimicrob Chemother.* 1996; **37**: 1017-1021.
- 38) Brink A J, Richards G A, Lautenbach E E G, Rapeport N, Schillack V, van Niekerk L, Lipman J, Roberts J A. Albumin concentration significantly impacts on free teicoplanin plasma concentrations in non-critically ill patients with chronic bone sepsis. *Int J Antimicrob Agents.* 2015; **45**: 647-651.
- 39) 矢野良一, 中村敏明, 脇屋義文, 政田幹夫. Teicoplanin 投与時の負荷投与量の評価—遊離型 Teicoplanin 濃度を考慮に入れたアプローチ—. *臨床薬理.* 2004; **35**: 9-14.
- 40) 安井友佳子, 藤本卓司, 阿南節子, 安井裕之. 低アルブミン血症患者を対象とした遊離型薬物濃度にもとづく Teicoplanin 負荷投与量の提案. *環境感染誌.* 2008; **23**: 19-26.
- 41) Wilson A P. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents.* 1998; **10**: 143-152.
- 42) Yoshida M, Matzno S, Namba H, Nishikata M, Matsuyama K. Statistical analysis of the adverse effects of glycopeptide antibiotics, based on pharmacokinetics and toxicokinetics (PK/TK). *J Infect Chemother.* 2006; **12**: 114-118.
- 43) Kato K, Nagao M, Nakano S, Yunoki T, Hotta G, Yamamoto M, Matsumura Y, Ito Y, Takakura S, Chen F, Bando T, Matsuda Y, Matsubara K, Date H, Ichiyama S. Itraconazole prophylaxis for invasive Aspergillus infection in lung transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2014; **16**: 340–343.
- 44) Odds FC, Bossche HV. Antifungal activity of itraconazole compared with hydroxy-itraconazole in vitro. *J Antimicrob Chemother.* 2000; **45**: 371–373.
- 45) Isoherranen N, Kunze KL, Allen KE, Nelson WL, Thummel KE. Role of itraconazole metabolites in CYP3A4 inhibition. *Drug Metab Dispos.* 2004; **32**: 1121–1131.
- 46) 伊達洋至. 肺移植と免疫抑制剤. *移植.* 2010; **45**: 30-34.
- 47) Date H, Aoe M, Sano Y, Nagahiro I, Miyaji K, Goto K, Kawada M, Sano S, Shimizu N. Improved survival after living-donor lobar lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; **128**: 933–940.
- 48) Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, Khush KK, Meiser B, Potena L, Rossano JW, Toll AE, Singh TP, Sadavarte A, Zuckermann A, Stehlik J. The international thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation report—2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 2019; **38**: 1042–1055.
- 49) Matsuda Y, Chen F, Miyata H, Date H. Once-daily oral administration of cyclosporine in a lung transplant patient with a history of renal toxicity of calcineurin inhibitors. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014; **19**: 171-173.

- 50) Mori T, Aisa Y, Kato J, Nakamura Y, Ikeda Y, Okamoto S. Drug interaction between oral solution itraconazole and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: an association with bioavailability of oral solution itraconazole. *Int J Hematol.* 2009; **90**: 103–107.
- 51) Nara M, Takahashi N, Miura M, Niioka T, Kagaya H, Fujishima N, Saitoh H, Kameoka Y, Tagawa H, Hirokawa M, Sawada K. Effect of itraconazole on the concentrations of tacrolimus and cyclosporine in the blood of patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; **69**: 1321–1329.
- 52) Shitrit D, Ollech JE, Ollech A, Bakal I, Saute M, Sahar G, Kramer MR. Itraconazole prophylaxis in lung transplant recipients receiving tacrolimus (FK506): efficacy and drug interaction. *J Heart Lung Transplant.* 2005; **24**: 2148–2152.
- 53) Kramer MR, Amital A, Fuks L, Shitrit D. Voriconazole and itraconazole in lung transplant recipients receiving tacrolimus (FK506): efficacy and drug interaction. *Clin Transplant.* 2011; **25**: E163–E167.
- 54) Ohno Y, Hisaka A, Suzuki H. General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the AUC increase by coadministration of standard drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2007; **46**: 681–696.
- 55) Ohno Y, Hisaka A, Ueno M, Suzuki H. General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 induction from in vivo information. *Clin Pharmacokinet.* 2008; **47**: 669–680.
- 56) Mino Y, Naito T, Watanabe T, Yamada T, Yagi T, Yamada H, Kawakami J. Hydroxy-itraconazole pharmacokinetics is similar to that of itraconazole in immunocompromised patients receiving oral solution of itraconazole. *Clin Chim Acta.* 2013; **415**: 128–132.
- 57) Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automat Contr.* 1974; **19**: 716–723.
- 58) Togashi M, Niioka T, Komatsuda A, Nara M, Okuyama S, Omokawa A, Abumiya M, Wakui H, Takahashi N, Miura M. Effect of CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms on the interaction between tacrolimus and itraconazole in patients with connective tissue disease. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015; **71**: 1091–1097.
- 59) Dai Y, Hebert MF, Isoherranen N, Davis CL, Marsh C, Shen DD, Thummel KE. Effect of CYP3A5 polymorphism on tacrolimus metabolic clearance in vitro. *Drug Metab Dispos.* 2006; **34**: 836–847.
- 60) Mikami Y, Sakamoto T, Yazawa K, Gonoi T, Ueno Y, Hasegawa S. Comparison of in vitro antifungal activity of itraconazole and hydroxy-itraconazole by colorimetric MTT assay. *Mycoses.* 1994; **37**: 27–33.

- 61) Miller DA, DiNunzio JC, Yang W, McGinity JW, Williams RO 3rd. Enhanced in vivo absorption of itraconazole via stabilization of supersaturation following acidic-to-neutral pH transition. *Drug Dev Ind Pharm.* 2008; **34**: 890–902.
- 62) Barone JA, Koh JG, Bierman RH, Colaizzi JL, Swanson KA, Gaffar MC, Moskovitz BL, Mechlinski W, Van de Velde V. Food interaction and steady-state pharmacokinetics of itraconazole capsules in healthy male volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; **37**: 778–784.
- 63) Berkowitz N, Schulman LL, McGregor C, Markowitz D. Gastroparesis after lung transplantation. Potential role in postoperative respiratory complications. *Chest.* 1995; **108**: 1602–1607.
- 64) Kayawake H, Chen-Yoshikawa TF, Motoyama H, Hamaji M, Nakajima D, Aoyama A, Date H. Gastrointestinal complications after lung transplantation in Japanese patients. *Surg Today.* 2018; **48**: 883–890.
- 65) Leather H, Boyette RM, Tian L, Wingard JR. Pharmacokinetic evaluation of the drug interaction between intravenous itraconazole and intravenous tacrolimus or intravenous cyclosporin A in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006; **12**: 325–334.
- 66) Uesugi M, Hosokawa M, Shinke H, Hashimoto E, Takahashi T, Kawai T, Matsubara K, Ogawa K, Fujimoto Y, Okamoto S, Kaido T, Uemoto S, Masuda S. Influence of cytochrome P450 (CYP)3A4\*1G polymorphism on the pharmacokinetics of tacrolimus, probability of acute cellular rejection, and mRNA expression level of CYP3A5 rather than CYP3A4 in living-donor liver transplant patients. *Biol Pharm Bull.* 2013; **36**: 1814–1821.
- 67) Uesugi M, Masuda S, Katsura T, Oike F, Takada Y, Inui K. Effect of intestinal CYP3A5 on postoperative tacrolimus trough levels in living-donor liver transplant recipients. *Pharmacogenet Genomics.* 2006; **16**: 119–127.
- 68) Kuypers DR, de Jonge H, Naesens M, Vanrenterghem Y. Effects of CYP3A5 and MDR1 single nucleotide polymorphisms on drug interactions between tacrolimus and fluconazole in renal allograft recipients. *Pharmacogenet Genomics.* 2008; **18**: 861–868.
- 69) Yamashita T, Fujishima N, Miura M, Niioka T, Abumiya M, Shinohara Y, Ubukawa K, Nara M, Fujishima M, Kameoka Y, Tagawa H, Hirokawa M, Takahashi N. Effects of CYP3A5 polymorphism on the pharmacokinetics of a once-daily modified-release tacrolimus formulation and acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016; **78**: 111–118.
- 70) Arthurs SK, Eid AJ, Deziel PJ, Marshall WF, Cassivi SD, Walker RC, Razonable RR. The impact of invasive fungal diseases on survival after lung transplantation. *Clin Transplant.* 2010; **24**: 341–348.

- 71) Cassie CK, Raymund RR. Fungal infections after lung transplantation. *Clin Chest Med.* 2017; **38**: 511–520.
- 72) Pearlie PC, Cassie CK, Matthew AH, Walter KK, Raymund RR. Epidemiology of invasive fungal infections in lung transplant recipients on long-term azole antifungal prophylaxis. *Clin Transplant.* 2015; **29**: 311–318.
- 73) David WD, Richard MT, Linda HH, David AS. Treatment of invasive aspergillosis with itraconazole. *Am J Med.* 1989; **86**: 791–800.
- 74) Centers for Disease Control and Prevention. National center for emerging and zoonotic infectious diseases (NCEZID), division of foodborne, waterborne, and environmental diseases (DFWED). [Accessed 26 February 2021].
- 75) De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Munoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the National institute of Allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin Infect Dis.* 2008; **46**: 1813–1821.
- 76) Samson RA, Visagie CM, Houbraeken J, Hong SB, Hubka V, Klaassen CH, Perrone G, Seifert KA, Susca A, Tanney JB, Varga J, Kocsube S, Szigeti G, Yaguchi T, Frisvad JC. Phylogeny, identification and nomenclature of the genus *Aspergillus*. *Stud Mycol.* 2014; **78**: 141–173.
- 77) Singh N, Husain S. *Aspergillus* infections after lung transplantation: clinical differences in type of transplant and implications for management. *J Heart Lung Transplant.* 2003; **22**: 258–266.
- 78) Patel TS, Eschenauer GA, Stuckey LJ, Carver PL. Antifungal prophylaxis in lung transplant recipients. *Transplantation.* 2016; **100**: 1815–1826.
- 79) Sol'e A, Salavert M. Fungal infections after lung transplantation. *Transplant Rev.* 2008; **22**: 89–104.
- 80) Gavalda J, Len O, San JR, Aguado JM, Fortun J, Lumbreras C, Moreno A, Munoz P, Blanes M, Ramos A, Rufi G, Gurgui M, Torre-Cisneros J, Montejo M, Cuenca-Estrella M, Rodriguez-Tudela JL, Pahissa A, RESITRA (Spanish Network for Research on Infection in Transplantation). Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis.* 2005; **41**: 52–59.
- 81) Ramanan P, Razonable RR. Cytomegalovirus infections in solid organ transplantation: a review. *Infect Chemother.* 2013; **45**: 260–271.



- 82) Zamora MR. Use of cytomegalovirus immune globulin and ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in lung transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2001; **3**: 49–56.
- 83) Husni RN, Gordon SM, Longworth DL, Arroliga A, Stillwell PC, Avery RK, Maurer JR, Mehta A, Kirby T. Cytomegalovirus infection is a risk factor for invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 1998; **26**: 753–755.
- 84) Grundy JE. Virologic and pathogenetic aspects of cytomegalovirus infection. *Rev Infect Dis.* 1990; **12**: S711–719.
- 85) Ohata K, Chen-Yoshikawa TF, Takahashi K, Aoyama A, Motoyama H, Hijiya K, Hamaji M, Menju T, Sato T, Sonobe M, Takakura S, Date H. Cytomegalovirus infection in living-donor and cadaveric lung transplantations. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017; **25**: 710–715.
- 86) Neoh CF, Snell G, Levvey B, Morrissey CO, Stewart K, Kong DC. Antifungal prophylaxis in lung transplantation. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; **44**: 194–202.
- 87) Lewis Russell E. Antifungal therapeutic drug monitoring. *Current Fungal Infection Reports.* 2010; **4**: 158–167.
- 88) David A, Andres P, Oscar M. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; **53**: 24–34.
- 89) Poirier JM, Cheymol G. Optimisation of itraconazole therapy using target drug concentrations. *Clin Pharmacokinet.* 1998; **35**: 461–473.
- 90) Lynch 3rd JP, Huynh RH, Fishbein MC, Saggarr R, Belperio JA, Weigt SS. Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiology, clinical features, prognosis, and management. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016; **37**: 331–357.
- 91) Tashiro M, Izumikawa K, Hirano K, Ide S, Mihara T, Hosogaya N, Takazono T, Morinaga Y, Nakamura S, Kurihara S, Imamura Y, Miyazaki T, Nishino T, Tsukamoto M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Tashiro T, Kohno S. Correlation between triazole treatment history and susceptibility in clinically isolated *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; **56**: 4870–4875.