

持続的血液ろ過透析施行中の患者における 抗菌薬クリアランスの算出と適正投与量の設定

学位論文内容の要旨

【背景と目的】集中治療室に入室する重症患者は、呼吸不全や循環不全、腎不全などの多臓器にわたる合併症を合併しており、人工呼吸器管理や補助循環装置の使用、血液浄化など、各種臓器サポートが行われている。腎不全に対しては、血行動態が不安定なため、通常の間歇的な血液透析は、施行困難なことが多い。そのため、持続的に血液浄化を行う continuous hemodiafiltration (以下 CHDF と略す) が施行されることが多くなっている。また、ICU に入室する重症患者は、重篤な感染症を合併することが多く、各種抗菌薬の投与を必要とする。近年、抗菌薬治療に薬物動態 (Pharmacokinetics、以下 PK と略す) と薬力学 (Pharmacodynamics、以下 PD と略す) を統合した概念が導入され、抗菌薬の有効性、安全性及び耐性菌制御の観点から、その意義が注目されている。感染をともなった重症患者では多臓器不全があり、各種臓器の支持療法が施行されている。特に合併頻度の高い急性腎不全は、抗菌薬のクリアランス低下として PK/PD に大きな影響を与える。これらの患者では、腎不全に対して支持療法として CHDF が施行されていることが多い。そのため、急性腎不全と CHDF の両者が PK に影響し、抗菌薬の適正投与量の推定は困難である。本研究では、CHDF 施行中の重症患者に投与される抗菌薬の PK/PD を検討し、腎機能と CHDF の設定条件に合わせた抗菌薬の投与方法を検討した。

【対象と方法】対象抗菌薬は、ニューキノロン系の代表として ciprofloxacin、カルバペネム系の代表として panipenem/betamipron、抗 MRSA 薬の代表として vancomycin を選定した。CHDF によるクリアランス (以下、 CL_{CHDF} と略す) を測定するため水系実験系を作成し、各抗菌薬の CL_{CHDF} の予測式を算出した。また、患者の生体内クリアランス (以下、 CL_{VVO} と略す) と、 CL_{CHDF} を合わせた全体クリアランス (以下、 CL_{tot} と略す) に基づく各抗菌薬の至適投与量を設定し、北海道大学病院先進急性期医療センターに入床中の CHDF 施行下の患者に各抗菌薬を投与し、実際の各抗菌薬の血中濃度の推移を測定した。

【結果】Ciprofloxacin (CPFX) : CPFX CL_{tot} は次の式で示された。CPFX $CL_{tot} (l/h) = (4.83 \times CL_{Cre} (l/h) + 6.41) + 0.919 \times (Q_D + Q_F (l/h))$ 、(CL_{Cre} : 24 時間蓄尿法によるクレアチニンクリアランス)。目標の濃度・時間曲線の曲線下面積 (area under the curve、以下、AUC と略す) を $50 (mg/l) \cdot h$ とし、この予測 CL_{tot} を基に、CPFX の至適投与量を $50 \times CL_{tot} (l/h) mg/day$ と設定した。本投与量を患者 3 名に投与したところ、各患者の AUC はそれぞれ、 $42.1 (mg/l) \cdot h$ 、 $54.8 (mg/l) \cdot h$ 、

67.8 (mg/l)・hであった。**Panipenem/betamipron (PAPM/BP)**: PAPM CL_{tot} は次の式で示された。PAPM $CL_{tot} (l/h) = (1.20 \times CL_{cre} (l/h) + 3.99) + 0.854 \times (Q_D + Q_F (l/h))$ 。PAPM 血中濃度が MIC を上回っている時間の割合 (以下、%T>MIC と略す) が 100%となることを目標とし、この予測 PAPM CL_{tot} に基づき投与量を設定した。患者 1 に対しては PAPM/BP 1g を 12 時間ごと、患者 2 と 3 に対しては PAPM/BP 1g を 8 時間ごとに 1 時間かけて投与した。患者 1 は %T>MIC = 72%であったが、患者 2 と 3 は %T>MIC = 100%であった。**Vancomycin (VCM)**: VCM CL_{tot} は次の式で表された。VCM $CL_{tot} (l/h) = (0.770 \times CL_{cre} (l/h) + 1.13) + 0.851 \times (Q_D + Q_F (l/h))$ 。CHDF 施行中の患者における CL_{CHDF} も含めた見かけの CL_{cre} は下記の式で表された。見かけの $CL_{cre} (l/h) = CL_{cre} (l/h) + 1.11 \times (Q_D + Q_F (l/h))$ 。患者 3 名に VCM を投与した際の CL_{CHDF} の実測値は CL_{CHDF} の予測値とほぼ同等であることが確認された。各種薬物の篩い係数: 篩い係数 (sieving coefficient、以下 SC と略す) と薬物の蛋白結合率および分子量の関係は、以下の式で示された。 $SC = -0.0087 \times \text{蛋白結合率} + 0.981$ ($p < 0.001$, $r^2 = 0.829$)

【考察】本研究で、CHDF 施行中の患者における CPFX と PAPM/BP、VCM の予測 CL_{tot} 式を確立した。この予測 CL_{tot} は容易に入手可能な CL_{cre} と CHDF の設定値からなっており、臨床現場で算出が可能であった。また、CPFX と PAPM/BP に関しては、予測 CL_{tot} に基づく適正投与量を示した。これにより、臨床的に血中濃度測定が施行されていない両薬物に関しても、 CL_{cre} と CHDF の設定値から、適切な投与量を選択することが可能となった。VCM に関しては、従来から、薬物血中濃度モニタリングも施行されており、 CL_{cre} に基づく薬物血中濃度シミュレーションが臨床的に利用されている。本研究では、CHDF 施行中の患者における CL_{CHDF} も含めた見かけ上の CL_{cre} を算出した。これにより、従来行われている CL_{cre} に基づく薬物血中濃度シミュレーションに当てはめることが可能となった。また、他の薬物に関しても CL_{CHDF} の推定を行うために、CHDF による SC の推定式を構築した。SC は薬物の分子量ではなく、蛋白結合率に大きな影響を受けることが示された。これにより、ある薬物の蛋白結合率が明示されれば、推定の SC が算出され、 CL_{CHDF} の予測式が推測可能となった。

【結論】臨床現場で容易に入手可能な CL_{cre} と CHDF の設定値からなる CHDF 施行中の患者における予測 CL_{tot} 式を確立した。この予測 CL_{tot} に基づき CPFX と PAPM/BP、VCM の適正投与量の選択が可能となった。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 丸 藤 哲

副 査 教 授 吉 岡 充 弘

副 査 教 授 森 本 裕 二

副 査 教 授 井 関 健

学 位 論 文 題 名

持続的血液ろ過透析施行中の患者における 抗菌薬クリアランスの算出と適正投与量の設定

本研究では、多臓器不全を合併している感染症患者の Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) に着目し、continuous hemodiafiltration (CHDF)を施行中の患者における ciprofloxacin, (CPFX) と panipenem/betamipron (PAPM/BP)、vancomycin (VCM)の予測 CL_{tot} 式を確立した。この予測 CL_{tot} は容易に入手可能な CL_{cre} と CHDF の設定値（透析液流量とろ過流量）からなっており、臨床現場で算出が容易に可能であった。CPFX と PAPM/BP に関しては、予測 CL_{tot} に基づく適正投与量を示した。これにより、臨床的に血中濃度測定が施行されていない両薬物に関しても、 CL_{cre} と CHDF の設定値から、適切な投与量を選択することが可能となった。VCM に関しては、従来から、薬物血中濃度モニタリングも施行されており、 CL_{cre} に基づく薬物血中濃度シミュレーションが臨床的に利用されている。本研究では、CHDF 施行中の患者における CL_{CHDF} も含めた見かけ上の CL_{cre} を算出した。これにより、従来行われている CL_{cre} に基づく薬物血中濃度シミュレーションに当てはめることが可能となった。また、今回検討した薬物以外に関しても CL_{CHDF} の推定を行うために、CHDF による篩い係数の推定式を構築した。篩い係数は薬物の分子量ではなく、蛋白結合率に大きな影響を受けることが示された。これにより、抗菌薬の蛋白結合率が明示されれば、推定の篩い係数が算出され、 CL_{CHDF} の予測式が推測可能となった。臨床現場で容易に入手可能な CL_{cre} と CHDF の設定値（透析液流量とろ過流量）からなる CHDF 施行中の患者における予測 CL_{tot} 式を確立した。この予測 CL_{tot} に基づき CPFX と PAPM/BP、VCM の適正投与量の選択が可能となった。

公開発表において、副査の吉岡充弘教授から、抗菌薬の生体クリアランスと血中アルブミン値の関係に関して質問があった。蛋白結合率の高い抗菌薬では、低蛋白血症などの血中アルブミン値の変動が PK に大きな影響を与える可能性がある。そのような抗菌薬の場合は、生体クリアランスの予測式に血中アルブミン値などを組み込むことで対応可能である。実際、teicoplanin のように生体クリアランスの予測式にクレアチンクリアランスと血中アルブミン値が組み込まれている報告も存在する、との回答であった。次いで、副査の森本裕二教授から、CHDF 施行中のクレアチンクリアランスによる腎機能の推定につ

いて質問があった。CHDF 施行中の 24 時間蓄尿によるクレアチニンクリアランスの算出は、血清クレアチニン値が安定している状態で、実際に腎から排出されたクレアチニン量に基づき算出されるもののため、実際の腎機能を反映している、との回答であった。次いで、副査の井関健教授から、panipenem/betamipron 投与時の betamipron 蓄積による副作用について質問があった。Betamipron は蛋白結合率が高いため、CHDF による除去効率は低く、蓄積傾向を認める。しかし、毒性をほとんど認めないため、副作用を認めたことはない、との回答であった。また、主査の丸藤哲教授から、本研究の他の抗菌薬への応用に関して質問があった。抗菌薬の蛋白結合率が示されれば、その値から CHDF クリアランスの篩い係数が推測することが可能であり、本研究のように水系実験を行うことなく CHDF クリアランスを推測することができる。この CHDF クリアランスと、既知の生体クリアランスを合わせることで、合計クリアランスが予測可能となるため、この予測された合計クリアランスを基に適切な抗菌薬の投与量の推定が可能となるとの回答であった。

この論文は、従来、明らかにされていなかった CHDF 施行中の患者における抗菌薬クリアランスを明らかにし、薬物血中濃度測定が施行されていなくとも抗菌薬の至適投与量を設定することを可能とした。この結果は、さらに検討した薬物以外への応用を可能としたものであり、今後の臨床現場における有効利用が十分に期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判断した。