



Title	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
Author(s)	早川, 峰司
Description	博士学位論文
Citation	北海道医学雑誌, 85(2), 105-114
Issue Date	2010-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/47267
Type	journal article
File Information	85-2_105-114.pdf



論文の種類: 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

短縮題名: CHDF と抗菌薬クリアランス

著者: 北海道大学大学院医学研究科 侵襲制御医学講座救急医学分野
早川 峰司

主任教授: 丸藤 哲

原稿総頁数: 34 頁

図表の総数: 図: 8 頁 表: 7 頁

連絡先: 〒060-8638 札幌市北区北 14 条西 5 丁目
北海道大学大学院医学研究科 侵襲制御医学講座救急医学分野
早川峰司

TEL:011-706-7377 FAX:011-706-7378

e-mail: mineji@dream.com

緒言

集中治療室(intensive care unit, 以下 ICU と略す)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きている。通常の間歇的な血液透析は、1960 年代以降、多くの慢性腎不全患者に対して適応されてきた。そのため、施行条件も一定化されており、各種薬物への影響に関する知見も数多く蓄積されている。しかし、CHDF は臨床現場に導入されてからの歴史が浅く、その施行条件は施設ごとに異なっている。また、CHDF が施行される患者の腎機能は一定ではなく、無尿状態の患者から一定の腎機能を有する患者まで様々である。さらに近年、炎症物質の除去を目的とした non-renal indication として腎機能障害のない患者に、CHDF の適応が拡大され始めている[1,2]。

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[3]。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[3]。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。過去に CHDF 施行中の重症患者での抗菌薬の血中濃度測定の結果は散見されるが、限定された CHDF 施行条件下での検討であり、普遍的に臨床現場で応用できる報告ではない[4-8]。

CHDF は持続的に施行されるため、薬物クリアランスに対しても持続的な影響を与え、CHDF 施行中の患者の薬物クリアランスは、患者の生体内クリアランス(以下、 CL_{vivo} と略す)と、CHDF によるクリアランス(以下、 CL_{CHDF} と略す)を合わせた全体クリ

アランス(以下, CL_{tot} と略す)として捉えることができる[9-11](図 1). また, 患者の生体内クリアランスの中心的役割を担っている腎の排泄能を臨床的に評価する目的にクレアチンクリアランス(以下, CL_{Cre} と略す)が利用される. クレアチンクリアランスは Cockcroft & Gault 式を用いて推測する方法もあるが, 24 時間蓄尿により血清クレアチニン値と尿中クレアチニン値, 尿量を用いて計算する方法が正確である[12,13]. 通常の間歇的血液透析のように, 血清クレアチニン値が短期間で変動する場合には, CL_{Cre} の計算を行っても正確な腎機能を反映しているとはいえない. しかし, CHDF は持続的に施行されるため, 血清クレアチニン値は一定の状態を保っており, CHDF が施行されている状況下でも 24 時間蓄尿法による CL_{Cre} で, 患者の腎機能を示すことが可能である.

本研究では, ICU で使用されることの多い抗菌薬の中から, 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, 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[10,11]. また, 他の薬物に関する CL_{CHDF} を推定する方法を検討した.

対象と方法

In vitro 実験 (共通)

CL_{CHDF} を測定するため水系実験系(図 2)を作成した. 持続的血液浄化用専用装置は ACH-10(旭メディカル, 東京)を使用した. 血液ろ過透析器は UT-110(cellulose triacetate 膜, 膜面積 1.1 m^2 , ミオグロビン(分子量:17,800)に対する篩い係数=0.96, ニプロ, 大阪)を使用し, 血液回路は ACH-10 専用回路を用いた. 回路内を 5%牛血清アルブミン溶液で充填し, 貯水槽を 200 ml の 5%牛血清アルブミン溶液で満たした. 貯水槽内に薬物を一定量投入し, ろ過透析を行わない状態で 10 分間, 回路内の 5%牛血清アルブミン溶液を循環させ, 回路内と貯水槽内の薬物濃度を平衡状態にした後に CL_{CHDF} 測定を開始した. CHDF の設定は, 透析液流量(以下, Q_D と略す)とろ過量(以下, Q_F と略す)を, それぞれ 0, 1, 2 l/h で変化さ

せ、 Q_D 0 l/h かつ Q_F 0 l/h を除いた 8 通りで検討した。本実験での透析液および置換液は生理食塩水を用いた。置換液は各設定でのろ過量と等量の設定とした。検体採取は、血液ろ過透析器の入口側と出口側、ろ液側の 3 点から行った、検体採取のタイミングは、半減期などの薬物の性質から、薬物ごとに変更した。採取検体は測定まで -80°C で凍結保存とした。

In vivo 実験 (共通)

本研究は、北海道大学大学院医学研究科の医の倫理委員会の承認を得た。北海道大学病院先進急性期医療センターに入床となった患者のうち、急性腎不全に対し CHDF が施行されている患者を対象とした。本研究に関する同意は、患者本人もしくは代諾者から書面で得た。血管留置カテーテルは double-lumen catheter (10 F, Mahurkar, Quinton Instruments, Bothell, WA, USA) を大腿静脈もしくは内頸静脈に留置し使用した。CHDF では、*in vitro* 実験で使用した血液ろ過透析器と同様の UT-110 を使用した。透析液および置換液としてサブラット-A[®] (Na 140, K 2.0, Ca 1.75, Mg 0.5, Cl 111, 重炭酸 35, アセテート 3.5, ブドウ糖 5.51 mmol/l, 扶桑薬品, 大阪) を使用した。CHDF の設定は患者ごとに決定した。検体採取は、血液ろ過透析器の入口側と出口側、ろ液側の 3 点から行った。検体採取のタイミングは、半減期などの薬物の性質から、薬物ごとに変更した。検体は速やかに遠心分離を行い、測定まで -80°C で凍結保存とした。患者の CL_{cre} は 24 時間蓄尿法で算出した。本検討により、CHDF 施行中の患者全体での薬物クリアランス(以下、 CL_{tot} と略す)と CL_{CHDF} を算出した。

統計学的検討

各薬物の CL_{CHDF} と Q_D 、 Q_F の関係は、単回帰分析を用いて検討した。薬物の篩い係数(sieving coefficient, 以下 SC と略す)と分子量および蛋白結合率との関係は、重回帰分析(変数減少法)を用いて検討した。

1. Ciprofloxacin

濃度測定

Ciprofloxacin (以下, CPFX と略す)の濃度測定は表 1 に示した高速液体クロマトグラフィー法(high-performance liquid chromatography, 以下, HPLC 法と略す)を用いて測定した.

In vitro 実験

CPFX 20mg を水系実験系(図 2)の貯水槽内に投与し, 回路内の 5%牛血清アルブミン溶液を循環させ, 回路内と貯水槽内の薬物濃度を均一にした後に実験を開始した. 検体は 15 分後, 30 分後, 45 分後, 60 分後に採取した.

Shah らの報告[14]によると, 患者のクレアチニンクリアランス(以下, CL_{cre} と略す)と CPFX の生体内クリアランス(以下, CL_{vivo} と略す)は次のように示されている.

$$CPFX CL_{vivo} (l/h) = 4.83 \times CL_{cre} (l/h) + 6.41$$

このため, CPFX CL_{tot} は次の式で表される.

$$\begin{aligned} CPFX CL_{tot} (l/h) &= CPFX CL_{vivo} + CPFX CL_{CHDF} \\ &= (4.83 \times CL_{cre} (l/h) + 6.41) + CPFX CL_{CHDF} \end{aligned}$$

至適投与量の設定

CPFX の臨床的な効果は CPFX の濃度・時間曲線の曲線下面積(area under the curve 以下, AUC と略す)と対象細菌の最小阻止濃度(minimum inhibitory concentration 以下, MIC と略す)の比に依存し, $AUC_{[(mg/l) \cdot h]} / MIC_{(mg/l)} \geq 100 h$ が望ましいと示されている[15-19]. また, 多くの菌種で 90%の細菌の発育を阻止する濃度(以下, MIC_{90} と略す)は $<0.5 mg/l$ である[20]. これらの報告に基づき, 目標 AUC を $50 (mg/l) \cdot h$ とした. これを達成するための CPFX の至適投与量は $50 \times CL_{tot} (l/h) mg/day$ となる.

In vivo 実験

CHDF 施行中の患者を対象とした. 各患者で CL_{cre} と CHDF の設定から予測 CL_{tot} を算出し, その予測 CL_{tot} に基づき CPFX の投与量を決定し投与した. CPFX 濃度測定のための検体は投与直前, 投与開始 1 時間後, 1.5 時間後, 2 時間後, 6 時間後, そして, 12 時間後に採取した.

2. Panipenem/betamipron

濃度測定

検体は panipenem(以下 PAPM と略す)が不安定なため、遠心分離後 1M MOPS buffer (pH7.0)を等量加えて混和し、測定まで -80°C で凍結保存とした。測定は PAPM と betamipron(以下 BP と略す)ともに HPLC 法を用いて測定を行った(表 1)。

In vitro 実験

PAPM 20mg を水系実験系(図 2)の貯水槽内に投与し、回路内の 5%牛血清アルブミン溶液を循環させ、回路内と貯水槽内の薬物濃度を均一にした後に実験を開始した。検体は 15 分後、30 分後、45 分後、60 分後に採取した。BP に関しても、同様に 20mg を水系実験系(図 2)の貯水槽内に投与し、回路内の 5%牛血清アルブミン溶液を循環させ、回路内と貯水槽内の薬物濃度を均一にした後に実験を開始した。検体は 15 分後、30 分後、45 分後、60 分後に採取した。

過去の報告によると、患者の CL_{cre} と PAPM CL_{vivo} の関係は次のように示されている[21,22]。

$$\text{PAPM CL}_{\text{vivo}} (\text{l/h}) = 1.20 \times \text{CL}_{\text{cre}} (\text{l/h}) + 3.99$$

このため、PAPM CL_{tot} は次の式で表される。

$$\begin{aligned} \text{PAPM CL}_{\text{tot}} (\text{l/h}) &= \text{PAPM CL}_{\text{vivo}} + \text{PAPM CL}_{\text{CHDF}} \\ &= (1.20 \times \text{CL}_{\text{cre}} (\text{l/h}) + 3.99) + \text{PAPM CL}_{\text{CHDF}} \end{aligned}$$

至適投与量の設定

PAPM/BP の臨床的な効果は PAPM 血中濃度が MIC を上回っている時間の割合(以下、 $\%T>\text{MIC}$ と略す)に依存することが示されている[23]。PAPM/BP などのカルバペネム系抗菌薬では、 $\%T>\text{MIC}$ が 50%以上で最大殺菌作用を示すことが報告されている[24,25]。しかし、本研究では、対象が重症患者であることなどから、 $\%T>\text{MIC} > 100\%$ を目標とした。また、米国臨床検査標準委員会は break point MIC として $4 \mu\text{g/ml}$ を定めている[26]。血中濃度解析ソフト(Qflex ver. 2.0 [27])を用いて PK シミュレーションを行い、対象菌の MIC を $4 \mu\text{g/ml}$ と仮定し、 $\%T>\text{MIC}$ を 100%以上維持できるように、PAPM CL_{tot} に基づき投与量を次のように設定した。

PAPM CL _{tot}	< 5.0 (l/h)	0.5 g を 12 時間ごと
PAPM CL _{tot}	5.0 - 7.5 (l/h)	0.5 g を 8 時間ごと
	もしくは	1.0 g を 12 時間ごと
PAPM CL _{tot}	7.5 - 10.0 (l/h)	0.5 g を 6 時間ごと
	もしくは	1.0 g を 8 時間ごと

図 3 に各閾値の PAPM CL_{tot} における PAPM 適正投与量を投与した場合の血中濃度の推移を示す。

In vivo 実験

CHDF 施行中の患者を対象とした。各患者で CL_{cre} と CHDF の設定から予測 CL_{tot} を算出し、その予測 CL_{tot} に基づき PAPM/BP の投与量を決定し投与した。PAPM/BP 濃度測定のための検体は投与直前、投与開始 1 時間後、1.5 時間後、2 時間後、4 時間後、8 時間後、そして、12 時間後に採取した。

3. Vancomycin

濃度測定

Vancomycin(以下、VCM と略す)の濃度測定は、TDX™(アボット ジャパン, 東京)を用いた蛍光偏光免疫測定法にて測定した。

In vitro 実験

VCM 20mg を水系実験系(図 2)の貯水槽内に投与し、回路内の 5%牛血清アルブミン溶液を循環させ、回路内と貯水槽内の薬物濃度を均一にした後に実験を開始した。検体は 15 分後、30 分後、60 分後、120 分後に採取した。

Ducharme らの報告によると、患者の CL_{cre} と VCM の CL_{vivo} の関係は次のように示されている[28].

$$\text{VCM CL}_{\text{vivo}} (\text{l/h}) = 0.770 \times \text{CL}_{\text{cre}} (\text{l/h}) + 1.13$$

ゆえに、VCM CL_{tot} は次の式で表される。

$$\begin{aligned} \text{VCM CL}_{\text{tot}} (\text{l/h}) &= \text{VCM CL}_{\text{vivo}} + \text{VCM CL}_{\text{CHDF}} \\ &= (0.770 \times \text{CL}_{\text{cre}} (\text{l/h}) + 1.13) + \text{VCM CL}_{\text{CHDF}} \end{aligned}$$

In vivo 実験

CHDF 施行中の患者を対象とした。検体は投与直前、投与開始 1 時間後、2 時間後、4 時間後、8 時間後、そして、12 時間後、24 時間後に採取した。

4. 各種薬物の篩い係数(SC)

水系実験系(図 2)を用いて、これまでと同様の方法で、meropenem, imipenem/cilastatin, biapenem, teicoplanin, arbekacin の SC を求めた。なお、SC と CL_{CHDF} には、 $CL_{CHDF} = SC (Q_D+Q_F)$ と示される関係がある。

結果

1. Ciprofloxacin

In vitro 実験

図 4 に CPFX CL_{CHDF} と Q_D+Q_F の関係を示す。CPFX CL_{CHDF} は、単回帰分析より次式のように示された。

$$CPFX\ CL_{CHDF} = 0.919 \times (Q_D+Q_F) \quad (p < 0.001, r^2 = 0.995)$$

以上より、CPFX CL_{tot} は次の式で表された。

$$\begin{aligned} CPFX\ CL_{tot}\ (l/h) &= (4.83 \times CL_{Cre}\ (l/h) + 6.41) + CPFX\ CL_{CHDF} \\ &= (4.83 \times CL_{Cre}\ (l/h) + 6.41) + 0.919 \times (Q_D+Q_F\ (l/h)) \end{aligned}$$

In vivo 実験

CHDF 施行中の患者 3 名を対象とした。患者背景と各患者の CL_{Cre} と CHDF の設定から算出された予測 CL_{tot} を表 2 に示す。この予測 CL_{tot} を基に、CPFX の至適投与量 $50 \times CL_{tot}\ (l/h)$ mg/day の式に当てはめ、CPFX 投与量を 600mg/day と設定した。各患者に CPFX 300mg を 12 時間ごとに 1 時間かけて投与した。表 3 に患者の薬物動態値を示す。3 名の患者とも、目標 AUC を概ね達成できていた。また、臨床的に感染症は制御された。

2. Panipenem/betamipron

In vitro 実験

図5にPAPMとBPの CL_{CHDF} と Q_D+Q_F の関係を示す。PAPMとBPの CL_{CHDF} は、単回帰分析よりそれぞれ次式のように示された。

$$PAPM CL_{CHDF} = 0.854 \times (Q_D+Q_F) \quad (p < 0.001, r^2 = 0.851)$$

$$BP CL_{CHDF} = 0.513 \times (Q_D+Q_F) \quad (p < 0.001, r^2 = 0.900)$$

以上より、PAPM CL_{tot} は次の式で表された。

$$\begin{aligned} PAPM CL_{tot} (l/h) &= (1.20 \times CL_{cre} (l/h) + 3.99) + PAPM CL_{CHDF} \\ &= (1.20 \times CL_{cre} (l/h) + 3.99) + 0.854 \times (Q_D+Q_F (l/h)) \end{aligned}$$

In vivo 実験

CHDF 施行中の患者 3 名を対象とした。患者背景と各患者の CL_{cre} と CHDF の設定から算出された予測 CL_{tot} を表 4 に示す。この予測 CL_{tot} に基づき、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。表 5 に患者の薬物動態値を示す。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(図 6)。臨床的に感染症は制御された。

3. Vancomycin

In vitro 実験

重回帰分析にて VCM の CL_{CHDF} と Q_D および Q_F の関係は次のように示された。

$$CL_{CHDF} = 0.765 \times Q_D + 0.936 \times Q_F \quad (p < 0.001, r^2 = 0.997)$$

また、 CL_{CHDF} と Q_D+Q_F の関係は次のように示された(図 7)。

$$CL_{CHDF} = 0.851 \times (Q_D+Q_F) \quad (p < 0.001, r^2 = 0.994)$$

相関性には大きな違いがなく、小分子量の薬物とも統一性がある CL_{CHDF} と Q_D+Q_F の関係式を用いることとし、VCM CL_{tot} は次の式で表された。

$$\begin{aligned} VCM CL_{tot} (l/h) &= (0.770 \times CL_{cre} (l/h) + 1.13) + VCM CL_{CHDF} \\ &= (0.770 \times CL_{cre} (l/h) + 1.13) + 0.851 \times (Q_D + Q_F (l/h)) \\ &= 0.770 \times [CL_{cre} (l/h) + 1.11 \times (Q_D + Q_F (l/h))] + 1.13 \end{aligned}$$

ゆえに、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。

$$\text{見かけの } CL_{cre} (l/h) = CL_{cre} (l/h) + 1.11 \times (Q_D + Q_F (l/h))$$

In vivo 実験

CHDF 施行中の患者 3 名を対象とした。患者背景と各患者の CL_{Cre} と CHDF の設定から算出された予測 CL_{tot} を表 6 に示す。VCM は 1g を 1 時間かけて 24 時間ごとに投与されていた。表 7 に患者の薬物動態値を示す。各患者での 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。

4. 各種薬物の篩い係数(SC)

SC 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。

$$SC = -0.0087 \times \text{蛋白結合率} + 0.981 \quad (p < 0.001, r^2 = 0.829)$$

なお、分子量は SC に影響を与えない変数として除去された。図 8 に蛋白結合率と SC の関係を示す。CHDF での SC は分子量には関係なく、蛋白結合率に大きな影響を受けることが示された。

考察

本研究で、CHDF 施行中の患者における CPFx と PAMP/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る。また、CPFx と PAMP/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る。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。

CPFXは代表的なニューキノロン系抗菌薬の1つであり、そのスペクトラムの広さからICUなどで重症患者に対して投与されることが多い[29]。CPFXの臨床的な効果はAUCと対象細菌のMICの比に依存すると報告されている[15-19]。Forrestらは、 AUC_{24}/MIC が100 (mg/l)·hから125 (mg/l)·hの場合に、臨床的かつ細菌学的に望ましい効果が得られると報告している[18]。また、Thomasらは AUC_{24}/MIC が100 (mg/l)·h以下の場合、CPFXに対する耐性が急速に進行することを示している[19]。本研究では、対象が重症患者であることから、確実な効果を得ることを考え、目標 AUC_{24}/MIC を100 (mg/l)·hとした。また、多くの菌種の MIC_{90} が<0.5 mg/lである[20]ことから、本研究は目標AUCを50 (mg/l)·hとした。

CPFXは腎排泄が中心の薬物であり、腎機能低下に伴い排泄が低下することが報告されている[14,20]。Shahらは患者の CL_{cre} とCPFX CL_{vivo} に相関関係があることを示し、その関係式を、 $CPFX\ CL_{vivo}\ (l/h) = 4.83 \times CL_{cre}\ (l/h) + 6.41$ と報告している[14]。我々は、CHDF施行中の患者のCPFX CL_{tot} をCPFX CL_{vivo} とCPFX CL_{CHDF} に分けて考え(図1)、両者を加算することによりCPFX CL_{tot} を算出した。目標AUCが50(mg/l)·hと定まっており、各患者のCPFX CL_{tot} が CL_{cre} とCHDFの流量設定から算出されると、CPFX投与量 $mg = AUC \times CL_{tot}$ の関係があるため、CPFXの適正投与量が決定される。本研究では、実際の患者に投与した場合も、概ね目標のAUCを達成できており、CPFX CL_{tot} の予測式と投与量設定の有効性が確認された[11]。

PAPM/BPは代表的なカルバペネム系抗菌薬のひとつであり、グラム陽性球菌からグラム陰性桿菌まで幅広い強力な抗菌力をもつ[30,31]。PMPM/BPなどのカルバペネム系抗菌薬は、時間依存性の抗菌作用を示すことが示されている[23]。具体的な指標として、%T>MICが用いられることが多く、50%以上で最大殺菌作用を示すことが報告されている[24,25]。しかし、本研究では対象が重症患者であることから、%T>MIC>100%を目標とした。PAPM CL_{tot} を変更させながら血中濃度の推移をシミュレートし、%T>MIC>100%を維持できるようにPAPM/BPの適正投与量の設定を行った。そして、各患者のPAPM CL_{tot} を CL_{cre} とCHDFの流

量設定から算出し、設定された PAMP の適正投与量で治療を行い、血中濃度の推移を確認した。実際の症例における %T>MIC は 1 症例で 72%であったが、他の 2 症例は 100%を維持されており、PAMP CL_{tot} から投与量を設定する今回の方法の妥当性が確認された[10].

また、PAMP/BP に含まれる BP は抗菌作用を持たず、PAMP の腎毒性を軽減するために添加されている[30]. BP は PAMP と同様、分子量は小さいものの、蛋白結合率は PAMP の 7%に比して 73%と高い[30]. このため、PAMP は CHDF で除去されるものの BP は蓄積する[10]. しかし、BP は副作用や毒性を示さないことが報告されており[32], 本研究でも BP の蓄積によると思われる副作用は認めなかった.

VCMは抗MRSA薬の中心的な薬物である[33]. 臨床的に薬物血中モニタリングが施行されており、血中濃度測定や血中濃度シミュレーションも一般的に行われている。しかし、CHDF 施行中の患者に関する検討は、普遍性のあるものはなく、一定の CHDF 設定における報告が殆どである[4-6]. 本研究では、VCM CL_{CHDF} を患者の腎クリアランスの一部としてみなした場合、患者の CL_{cre} は $CL_{cre} (l/h) + 1.11 \times (Q_D + Q_F (l/h))$ に相当すると示された。つまり、CHDF 施行中の患者の場合、臨床で行われている血中濃度シミュレーションに使用する CL_{cre} として、 $CL_{cre} (l/h) + 1.11 \times (Q_D + Q_F (l/h))$ を代入すれば、従来から行われている血中濃度シミュレーションの応用が可能となる。

また、VCM はグリコペプチド系抗菌薬のひとつであり、その分子量は 1,486 と比較的大きい[33]. 分子量が大きい物質に関しては、CHDF の透析によるクリアランスは、ろ過によるクリアランスより低いといわれている[34]. このため、VCM CL_{CHDF} 与える影響は、 Q_D と Q_F で異なるのではないかと推測し別々に検討した。実際、透析による SC は 0.765, ろ過による SC は 0.936 と若干の異なりを示し、CHDF の透析によるクリアランスが低いことが確認された。しかし、小分子量の抗菌薬との統一性と簡便性を考慮し、 Q_D+Q_F と VCM CL_{CHDF} の関係も検討したところ、 Q_D と Q_F を別々に検討した場合と変わらず Q_D+Q_F と VCM CL_{CHDF} の相関性は高く ($r^2 = 0.994$)臨床的な差異はないと判断し、本研究結果として Q_D+Q_F に基づく VCM CL_{CHDF} の予測式を採用した。最近の報告では、今回の結果と同様に、CHDF などで使用される血液ろ過透析器の膜孔が十分大きくなったため、ほとんどの抗菌薬は透析とろ過の違いがないとの報告も散見されて

いる[17].

急性期の重症患者における抗菌薬の CL_{vivo} の予測には、予測困難な側面が多い。血管透過性の亢進を原因とする分布容積の変動、低蛋白血症の存在と酸塩基平衡の変動、胸水や腹水などへの拡散/流出、肝不全など、腎不全以外でも様々な因子が抗菌薬の PK に影響を与える。本研究では、腎排泄が中心の抗菌薬を対象に CL_{vivo} を CL_{cre} に基づき推測しているが、PK に影響を与える前述の様々な因子は考慮されておらず、 CL_{vivo} の誤差を生ずる一因である。本研究では検討していないが、蛋白結合率の高い抗菌薬では、 CL_{vivo} の推測の際に、血清アルブミン値を考慮に入れる場合もある。中山らは、teicoplanin の PK 解析において、 CL_{vivo} の予測を、血清アルブミン値と CL_{cre} を組み入れた式から予測することを報告している[35]。しかし、前述の様々な因子に関する臨床で入手可能な指標は少なく、それらと PK との関係も明らかではない。このため、本研究の結果でも CL_{CHDF} の予測精度は比較的良いが、 CL_{vivo} の予測は誤差が大きい。また、 CL_{vivo} が低下している患者が対象であるため、誤差の CL_{tot} に占める割合は大きくなる傾向がある。臨床現場では、可能な限り急性期重症患者を対象とした精度の良い CL_{vivo} の予測式を用いること、上記の変動誤差をふまえて、安全域を考慮した抗菌薬の投与設計が重要である。

CHDF による抗菌薬のクリアランスは抗菌薬の分子量と蛋白結合率が影響を与えると考えられる[17,34]。分子量の大きな抗菌薬は拡散能が低いためクリアランスは低い[17,34]。また、血漿蛋白に結合した状態で血中に存在する蛋白結合型の薬物は、血漿蛋白の分子量が大きく血液ろ過透析器の膜孔を通過できず、CHDF では除去されない[9,17,34]。CPFX や PAPM は小分子量物質であり蛋白結合率も低いため CHDF によるクリアランスは高く、SC も高値を示した(CPFX SC = 0.919, PAPM SC = 0.854)。一方、分子量は小さいものの蛋白結合率が高い BP は CHDF では除去されにくく、SC は 0.513 と低値であった。しかし、分子量が大きく、蛋白結合率の低い VCM では、SC は 0.851 と PAPM と大きな差を認めなかった。これらの結果から SC には分子量ではなく蛋白結合率が大きな影響を与える可能性が推測された。本研究で、各種抗菌薬の分子量および蛋白結合率と SC の関係を検討したところ、分子量は SC に影響を与えず、蛋白結合率のみで SC を予測できることが明らかとなった。

結語

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 CPMX と PPM/PP, VCM の適正投与量の選択が可能となった.

謝辞

稿を終えるにあたり, 本研究の機会を与えてくださり, 御指導と御助言を賜りました北海道大学大学院医学研究科 侵襲制御医学講座 救急医学分野 丸藤 哲教授, ならびに北海道大学大学院薬学研究院 医療薬学部門医療薬学分野 臨床薬剤学研究室 井関 健教授に深くお礼申し上げます. また, 本研究に御協力頂いた北海道大学病院先進急性期医療センターの皆様, ならびに北海道大学大学院薬学研究科 医療薬学専攻 医療薬学講座臨床薬剤学分野 臨床薬学コースの修士課程の皆様にご心よりお礼申し上げます.

なお, 本研究の一部は財団法人臨床薬理研究振興財団の助成を受け, 施行しております.

文献

- 1 仲村将高 , 織田成人 , 貞広智仁 , 瀬戸口大典 , 幸部吉郎 , 立石順久 , 大島拓 , 大谷俊介 , 横井健人 , 奥怜子 , 島田忠長 , 服部憲幸: High volume hemofiltrationの可能性と限界. ICUとCCU, 31 別冊, S63-S65, 2007
- 2 中敏夫 , 篠崎正博 , 重松隆 , BellomoRinaldo: Non renal indicationの国際的位置づけ ICUとCCU, 31 別冊, S57-S59, 2007
- 3 Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. JAMA, 273, 117-123, 1995
- 4 DeIDotME, LipmanJ, TettSE: Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. Br J Clin Pharmacol, 58, 259-268, 2004
- 5 Boereboom FT, Ververs FF, Blankestijn PJ, Savelkoul TJ, van Dijk A: Vancomycin clearance during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients. Intensive Care Med, 25, 1100-1104, 1999
- 6 Santre C, Leroy O, Simon M, Georges H, Guery B, Beuscart C, Beaucaire G: Pharmacokinetics of vancomycin during continuous hemodiafiltration. Intensive Care Med, 19, 347-350, 1993
- 7 Malone RS, Fish DN, Abraham E, Teitelbaum I: Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother, 45, 2949-2954, 2001
- 8 Wallis SC, Mullany DV, Lipman J, Rickard CM, Daley PJ: Pharmacokinetics of ciprofloxacin in ICU patients on continuous veno-venous haemodiafiltration. Intensive Care Med, 27, 665-672, 2001
- 9 Bouman CS, van Kan HJ, Koopmans RP, Korevaar JC, Schultz MJ, Vroom MB: Discrepancies between observed and predicted continuous venovenous hemofiltration removal of antimicrobial agents in critically ill patients and the effects on dosing. Intensive Care Med, 32, 2013-2019, 2006

- 10 Hayakawa M, Ito Y, Fujita I, Iseki K, Gando S: Pharmacokinetics and the most suitable regimen of panipenem/beta mipron in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a pilot study. *ASAIO J*, 52, 398-403, 2006
- 11 Hayakawa M, Fujita I, Iseki K, Gando S: The administration of ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy: pilot study. *ASAIO J*, 55, 243-245, 2009
- 12 Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16, 31-41, 1976
- 13 White CA, Huang D, Akbari A, Garland J, Knoll GA: Performance of creatinine-based estimates of GFR in kidney transplant recipients: a systematic review. *Am J Kidney Dis*, 51, 1005-1015, 2008
- 14 Shah A, Lettieri J, Blum R, Millikin S, Sica D, Heller AH: Pharmacokinetics of intravenous ciprofloxacin in normal and renally impaired subjects. *J Antimicrob Chemother*, 38, 103-116, 1996
- 15 Nix DE, Spivey JM, Norman A, Schentag JJ: Dose-ranging pharmacokinetic study of ciprofloxacin after 200-, 300-, and 400-mg intravenous doses. *Ann Pharmacother*, 26, 8-10, 1992
- 16 Dan M, Poch F, Quassem C, Kitzes R: Comparative serum bactericidal activities of three doses of ciprofloxacin administered intravenously. *Antimicrob Agents Chemother*, 38, 837-841, 1994
- 17 Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M: Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet*, 46, 997-1038, 2007
- 18 Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ: Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 37, 1073-1081, 1993
- 19 Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballow CH, Schentag JJ: Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy.

- Antimicrob Agents Chemother, 42, 521-527, 1998
- 20 Davis R, Markham A, Balfour JA: Ciprofloxacin. An updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability. *Drugs*, 51, 1019-1074, 1996
 - 21 Aoki N, Usuda Y, Koda Y, Takasawa T: Clinical Pharmacology and Efficacy of Panipenem/Betamipron [in Japanese]. *Chemotherapy*, 39 S3, 372-384, 1991
 - 22 Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Tajima M: Phase I Study of Panipenem/Betamipron I -Single Dose Study-. *Chemotherapy*, 39 S3, 242-264, 1991
 - 23 Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, Schentag JJ: The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet*, 28, 143-160, 1995
 - 24 Drusano GL: Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis*, 36, S42-S50, 2003
 - 25 Andes D, Craig WA: Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. *Int J Antimicrob Agents*, 19, 261-268, 2002
 - 26 NCCLS: Performance standard for microbial susceptibility testing. Wayne, 2002, M100-S12,
 - 27 渋谷正則, 菊池有道: クロスプラットフォーム(MacOS,Windows)に対応した薬物動態シミュレーション・プログラム「Qflex」の開発 TDM研究, 20, 209-210, 2003
 - 28 Ducharme MP, Slaughter RL, Edwards DJ: Vancomycin pharmacokinetics in a patient population: effect of age, gender, and body weight. *Ther Drug Monit*, 16, 513-518, 1994
 - 29 Campoli-Richards DM, Monk JP, Price A, Benfield P, Todd PA, Ward A: Ciprofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*, 35, 373-447, 1988
 - 30 Goa KL, Noble S: Panipenem/betamipron. *Drugs*, 63, 913-925, 2003

- 31 Shimada J, Kawahara Y: Overview of a new carbapenem, panipenem/betamipron. *Drugs Exp Clin Res*, 20, 241-245, 1994
- 32 Naganuma H, Tokiwa H, Hirouchi Y, Kawahara Y: Nephroprotective Effect and its Mechanism of Betamipron (1) -Relationships of Renal Transport-. *Chemotherapy*, 39 S3, 166-177, 1991
- 33 Rybak MJ: The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis*, 42 Suppl 1, S35-S39, 2006
- 34 Bohler J, Donauer J, Keller F: Pharmacokinetic principles during continuous renal replacement therapy: drugs and dosage. *Kidney Int Suppl*, 72, S24-S28, 1999
- 35 中山貴美子 , 源馬均 , 貝原徳紀 , 丹羽俊朗: 成人におけるteicoplaninの母集団薬物動態解析 *日本化療会誌*, 54, 1-6, 2006

Figure legends

- 図 1 CHDF 施行中の患者での薬物クリアランスの全体像
CHDF を施行されている患者の薬物クリアランスは、患者の生体内クリアランス(CL_{vivo})と、CHDF によるクリアランス(CL_{CHDF})を合わせた全体クリアランス(CL_{tot})として捉えることができる。
- 図 2 CHDF によるクリアランス測定のための水系実験系の模式図
- 図 3 各クリアランスによる PAPM 血中濃度シミュレーション
 CL_{tot} : 患者全体での PAPM クリアランス。
- 図 4 CHDF による CPF_X クリアランスと透析液流量、ろ過流量の関係
 Q_D : 透析液流量, Q_F : ろ過流量, CL_{CHDF} : CHDF によるクリアランス。
- 図 5 CHDF による PAPM および BP クリアランスと透析液流量、ろ過流量の関係
 Q_D : 透析液流量, Q_F : ろ過流量, CL_{CHDF} : CHDF による薬物クリアランス, ●と実線 : PAPM, ○と破線 : BP。
- 図 6 PAPM の血中濃度の推移 (上段 : 患者 1, 中段 : 患者 2, 下段 : 患者 3)
グラフ中の影は break point MIC である $4\mu/ml$ を示す。%T>MIC : PAPM 血中濃度が MIC を上回っている時間の割合。
- 図 7 CHDF による VCM クリアランスと透析液流量、ろ過流量の関係
 Q_D : 透析液流量, Q_F : ろ過流量, CL_{CHDF} : CHDF によるクリアランス。
- 図 8 薬物の篩い係数と蛋白結合率の関係
SC : 篩い係数, PBR (protein binding ratio) : 蛋白結合率 (%)

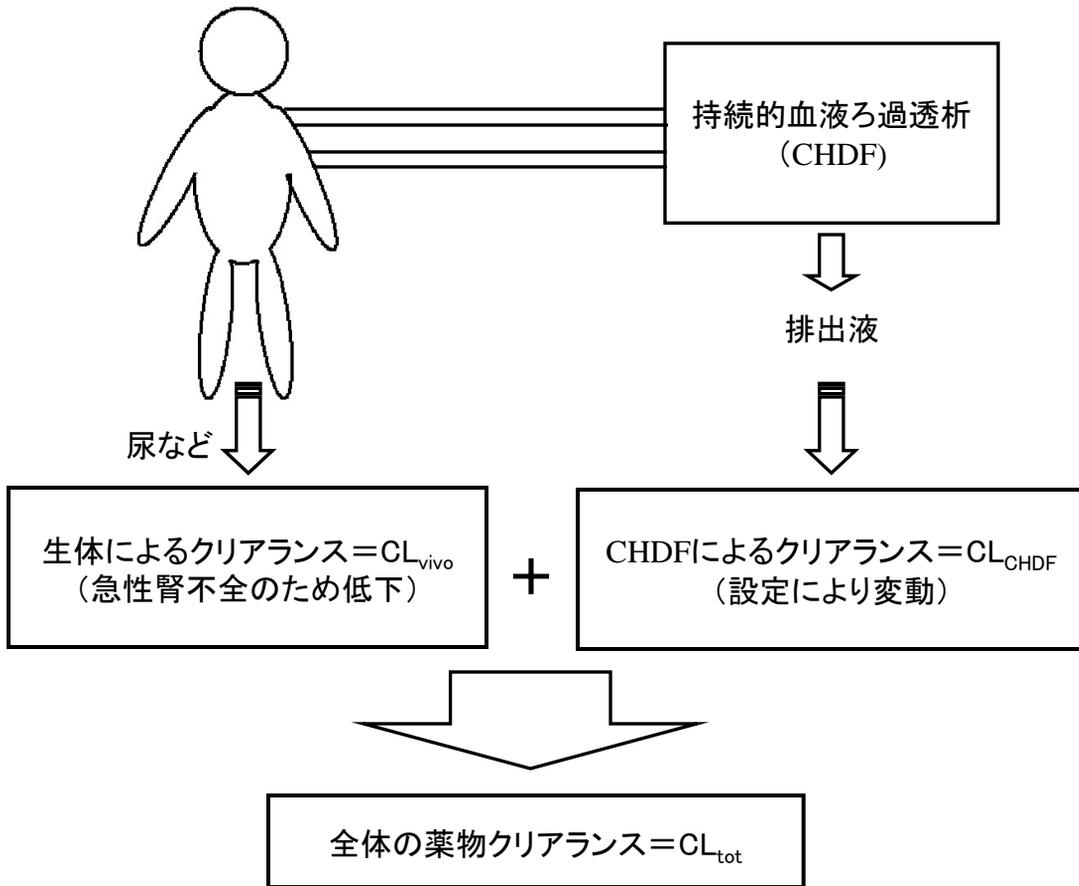


図 1

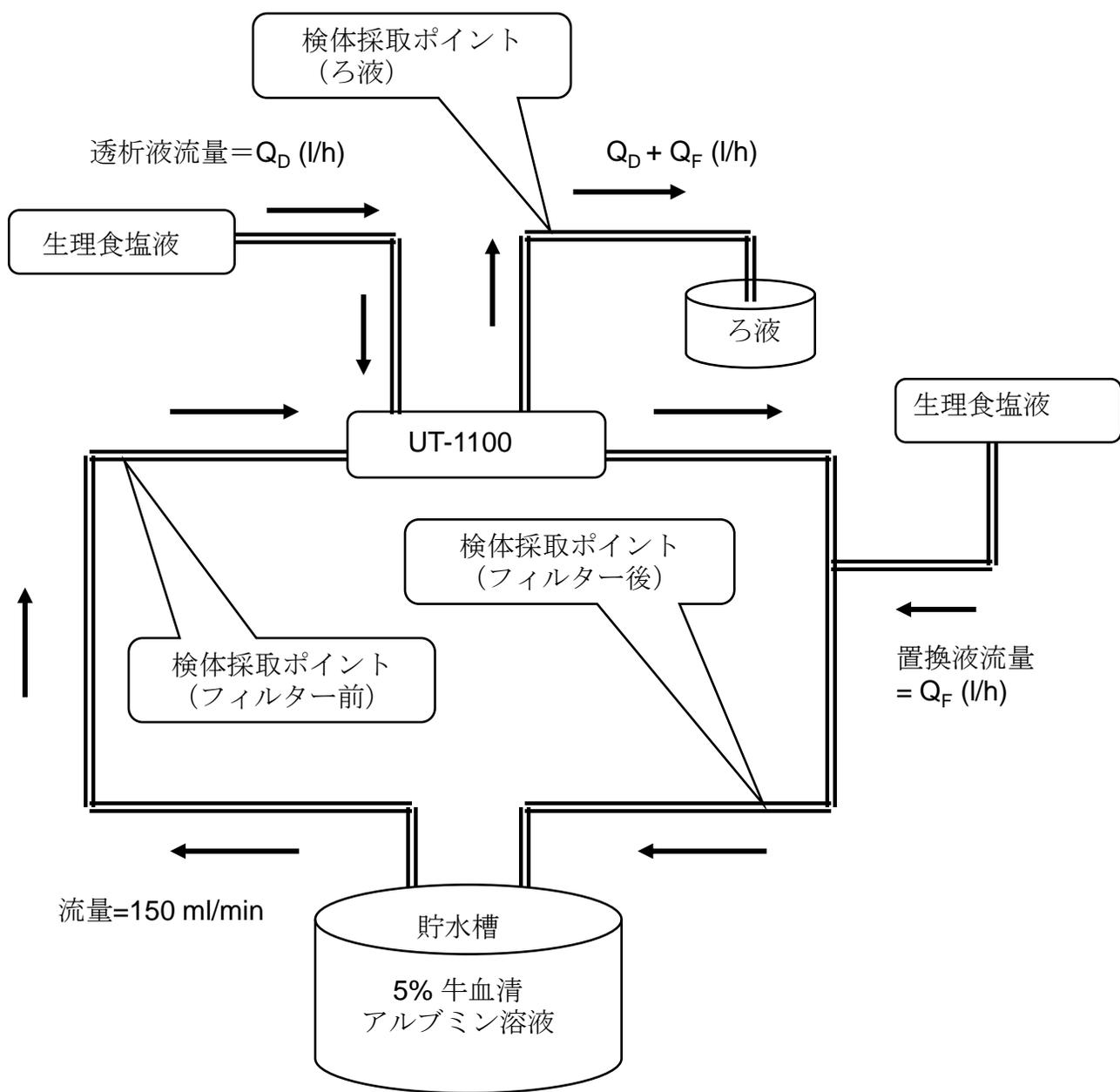
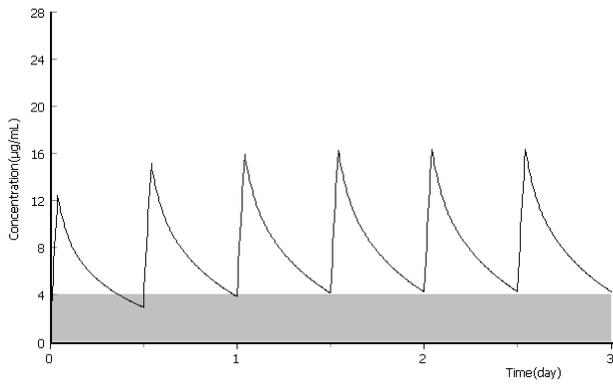
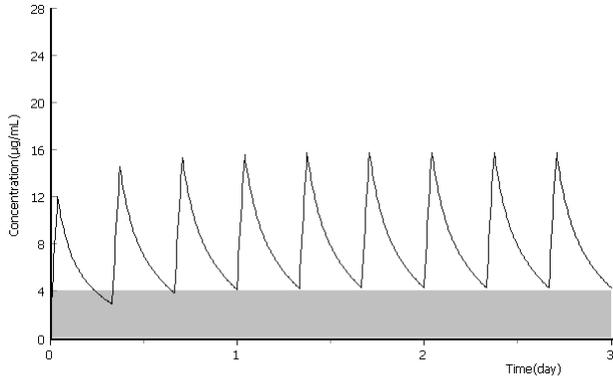


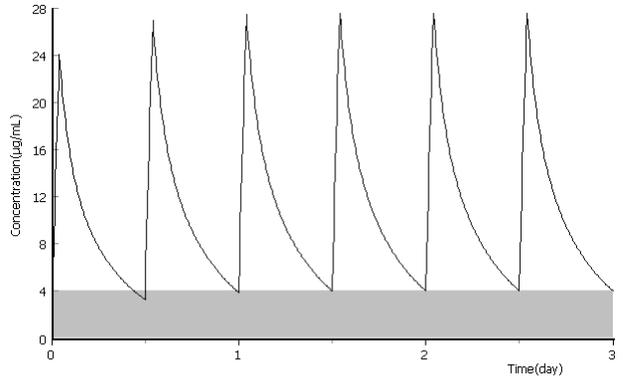
図 2



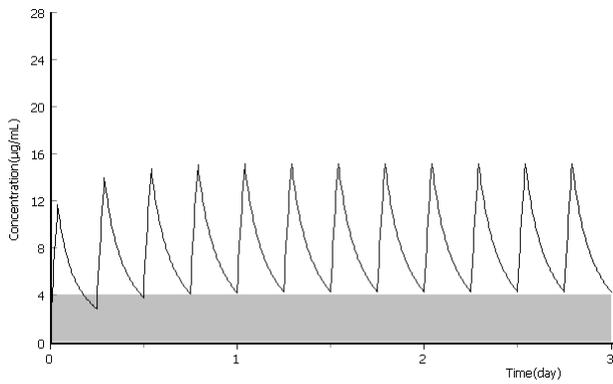
$CL_{tot} = 5.0 \text{ l/h}$ PAPM 0.5g/12h



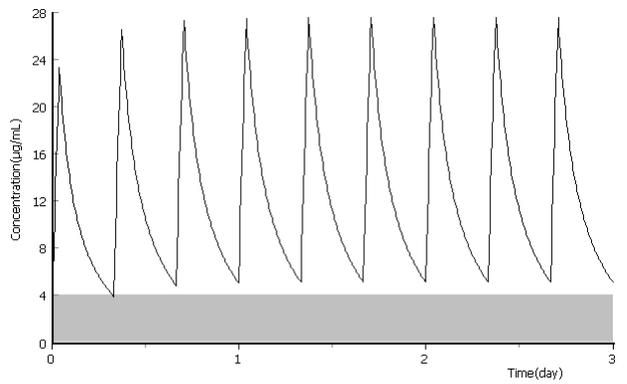
$CL_{tot} = 7.5 \text{ l/h}$ PAPM 0.5g/8h



$CL_{tot} = 7.5 \text{ l/h}$ PAPM 1.0g/12h



$CL_{tot} = 10.0 \text{ l/h}$ PAPM 0.5g/6h



$CL_{tot} = 10.0 \text{ l/h}$ PAPM 1.0g/8h

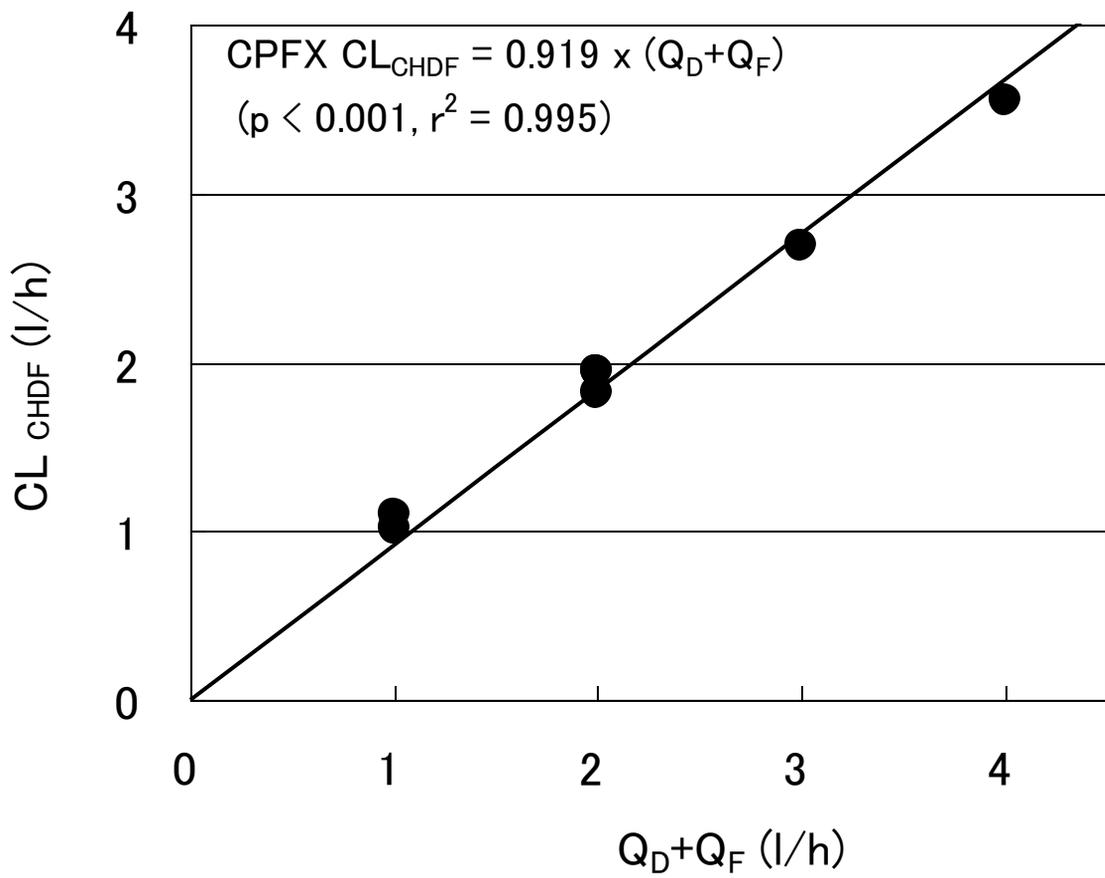


图 4

早川峰司

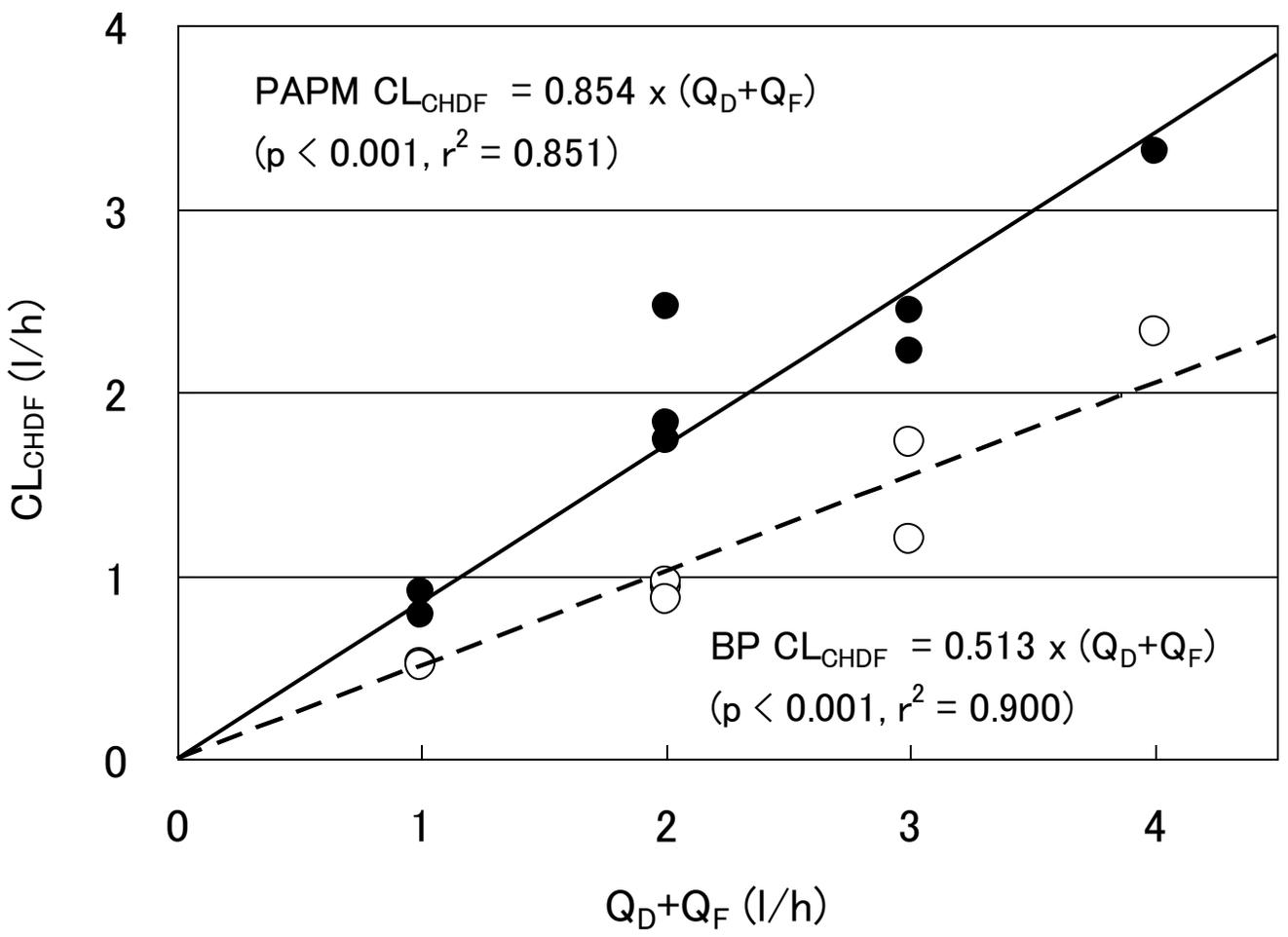


图 5

早川峰司

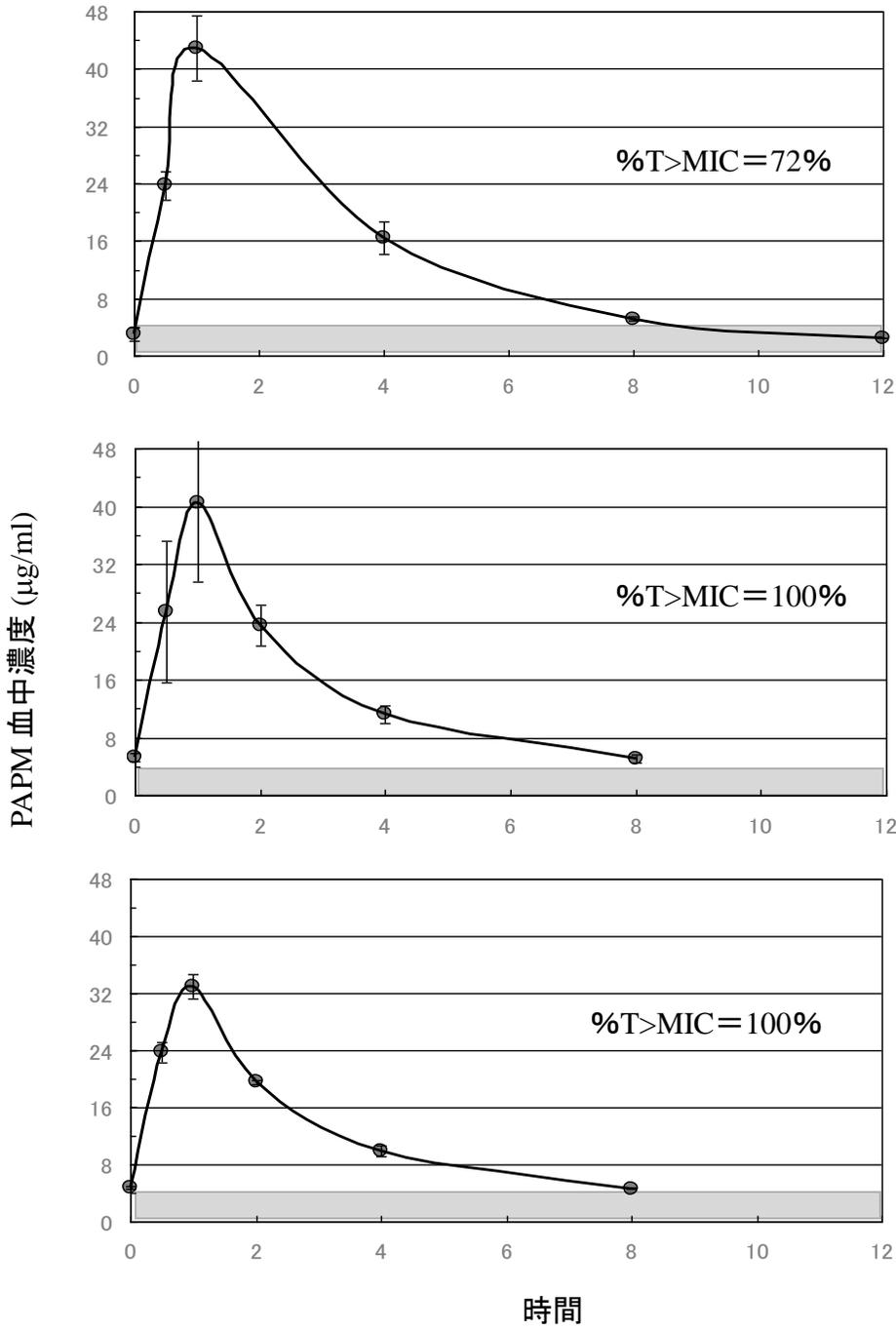


図 6

早川峰司

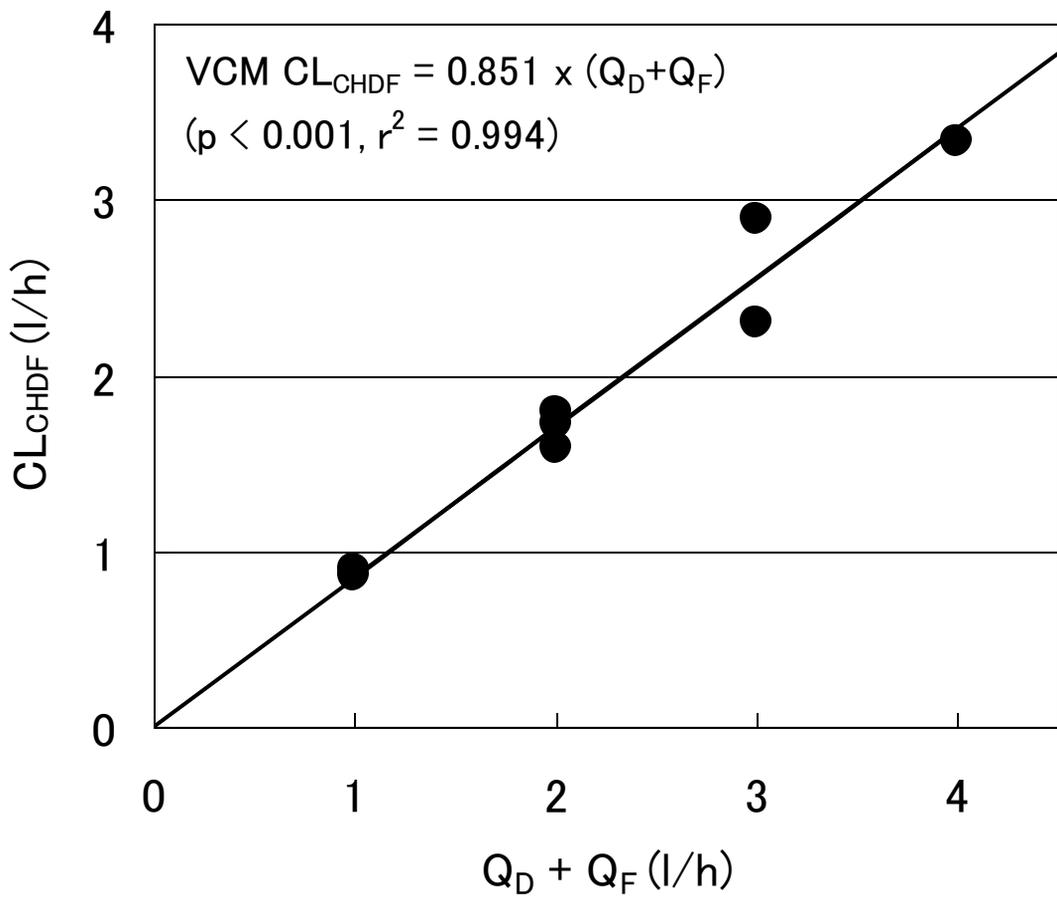


图 7

早川峰司

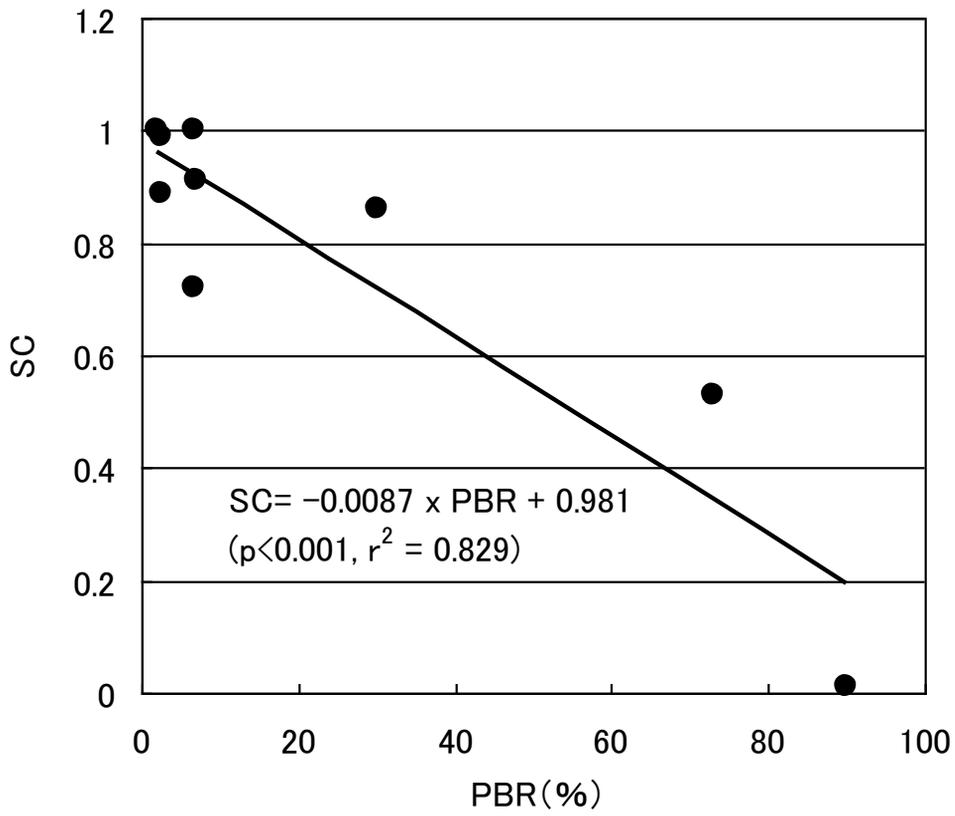


图 8

早川峰司

表1. High-performance liquid chromatographyの施行条件

	CPFX	PAPM	BP
カラム	YMC-Pack Pro C 18 4.6x150 mm	ODS 4.6x150 mm	ODS 4.6x150 mm
カラム温度 (°C)	50	40	35
流速 (ml/min)	1.0	0.8	1.0
移動相	50mM KH ₂ PO ₄ 2% Acetate acid/MeOH=8:2	35% MeOH, 5mM SDS 5 mM Sodium phosphate buffer (pH 5.8)	CH ₃ CN/CH ₃ COOH/H ₂ O = 18:1:81
検出 (nm)	280	296	240
チャート速度 (mm/min)	4	5	5
注入量 (μl)	40	20	20
算出	Peak height (cm)	Peak height (cm)	Peak height (cm)
保持時間 (min)	8.9	3.0	5.2

CPFX: ciprofloxacin, PAPM: panipenem, BP: betamipron

表2 Ciprofloxacinを投与した患者の背景

患者	性別	年齢 (歳)	体重 (kg)	APACHEII	BUN (mmol/l)	24-hour CL _{cre} (l/h)	予測CL _{CHDF} (l/h)	予測CL _{tot} (l/h)	投与量 (mg/day)
1	男性	75	59	36	38	1.68	1.84	16.4	600
2	男性	77	64	42	19	0.86	1.84	12.4	600
3	男性	41	65	19	29	0	1.84	8.3	600

APACHEII: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, CL_{cre}: クレアチニンクリアランス, CL_{CHDF}: CHDFによるクリアランス, CL_{tot}: 全体クリアランス.

表3 Ciprofloxacinの薬物動態

患者	CL _{CHDF} (l/h)	CL _{tot} (l/h)	t _{1/2} (h)	V _{ss} (l/kg)	AUC [(μg/ml)·h]	AUC/MIC (h)
1	1.78	14.6	4.93	1.68	42.1	84
2	1.81	6.3	9.74	1.34	54.8	109
3	1.75	5.4	10.9	1.27	67.8	135

CL_{CHDF}: CHDFによるクリアランス, CL_{tot}: 全体クリアランス; t_{1/2}: 半減期, V_{ss}: 分布容積, AUC, Area under the concentration-time curve.

表4 Panipenem/betamipronを投与した患者の背景

患者	性別	年齢 (歳)	体重 (kg)	APACHEII	BUN (mmol/l)	24-hour CL _{cre} (l/h)	予測 CL _{CHDF} (l/h)	予測CL _{tot} (l/h)	投与量 (g/day)
1	男性	18	40	32	72	0.9	1.8	6.9	2.0
2	女性	16	50	36	27	1.9	1.7	8.0	3.0
3	男性	78	65	47	7	2.3	1.7	8.5	3.0

APACHEII: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, CL_{cre}: クレアチニンクリアランス, CL_{CHDF}: CHDFによるクリアランス, CL_{tot}: 全体クリアランス.

表5 Panipenem/betamipronの薬物動態

	患者	CL _{CHDF} (l/h)	CL _{tot} (l/h)	t _{1/2} (h)	V _{ss} (l/kg)	AUC [(μg/ml)·h]	%T>MIC(%)
Panipenem	1	2.0	7.3	2.37	0.63	147	72
	2	2.0	8.1	4.60	0.84	124	100
	3	1.8	9.4	4.32	0.74	106	100
Betamipron	1	1.4	2.4	10.2	0.39	426	-
	2	1.2	4.2	4.14	0.42	241	-
	3	1.2	1.9	15.8	0.2	536	-

CL_{CHDF}:CHDFによるクリアランス, CL_{tot}:全体クリアランス, t_{1/2}:半減期, V_{ss}:分布容積, AUC:Area under the concentration-time curve, %T>MIC:Panipenem血中濃度がMICを上回っている時間の割合.

表6 Vancomycinを投与した患者の背景

患者	性別	年齢 (歳)	体重 (kg)	APACHEII	BUN (mmol/l)	24-hour CL _{cre} (l/h)	予測CL _{CHDF} (l/h)	予測CL _{tot} (l/h)	投与量 (g/day)
1	男性	70	54	31	36	0.52	1.70	3.23	1
2	女性	35	49	36	22	0.12	0.85	2.07	1
3	女性	50	54	28	35	0.67	0.85	2.49	1

APACHEII: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, CL_{cre}: クレアチニンクリアランス, CL_{CHDF}: CHDFによるクリアランス, CL_{tot}: 全体クリアランス.

表7 Vancomycinの薬物動態

患者	CL _{CHDF} (l/h)	CL _{tot} (l/h)	t _{1/2} (h)	V _{ss} (l/kg)	AUC [(μg/ml)·h]
1	1.45	3.14	13.3	35.9	319
2	0.79	4.25	5.5	18.7	236
3	0.74	1.45	14.2	16.7	690

CL_{CHDF}: CHDFによるクリアランス, CL_{tot}: 全体クリアランス; t_{1/2}: 半減期, V_{ss}: 分布容積, AUC, Area under the concentration-time curve.