

氏 名	はせがわ とうき 長谷川 豪紀
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	乙第 742 号
学位授与年月日	平成 29 年 8 月 25 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	ファロペネムナトリウムの透析性に関する研究
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 齋 藤 修 (委 員) 教授 山 田 俊 幸 准教授 興 水 崇 鏡

論文内容の要旨

1 研究目的

血液透析（HD）患者は、細菌感染のリスクが高い免疫不全状態にあり、感染症は HD 患者の主な罹患及び死亡の原因の 1 つである。したがって、HD 患者の予後を改善するためには感染症に対する予防だけでなく、適切な治療法も重要である。

ファロペネムナトリウム（FRPM）は臨床現場で利用できる唯一の経口ペネム系抗菌薬であり、 β ラクタマーゼに対して高い安定性を示し、グラム陽性菌及び緑膿菌を除くグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を示す。FRPM はほとんど代謝されず、大部分は未変化体として尿中に排泄され、一部は腎臓で代謝される。また、FRPM は主にアルブミンに結合し、タンパク結合率は約 90%と比較的高い。しかし、HD 期間における FRPM の透析性に関する知見はない。そこで、感染症に罹患した HD 患者における FRPM の透析性プロファイルを明らかにするため、臨床研究を実施した。また、*in vitro* 及びイヌ血漿を用いた研究において FRPM の透析性に影響を与える因子についても検討した。

2 研究方法

① 臨床研究

細菌感染症と診断し、臨床研究への参加の同意を取得した 8 名の血液透析患者に 1 回 200mg、1 日 2 回の FRPM（ファロム®錠）を投与した。薬物動態試験当日には、HD 開始 1～5 時間前に FRPM 200mg を服用し、HD 開始前後及び実施中に透析膜前（動脈側）及び透析膜後（静脈側）から血液サンプルを採取した。ヘマトクリット値と高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により測定した FRPM 濃度を用いて、FRPM の透析クリアランス（ CL_{HD} ）及び除去率（ EF_{HD} ）、総投与量に対する薬物除去量を算出した。

② *in vitro* 研究

5% FRPM を含有する研究用溶液（pH 3.0～8.4、アルブミン 1.0～4.5g/dL、尿毒素（クレアチニン及び尿素）、抗凝固剤（ヘパリンもしくはナファモスタットメシル酸塩））を調製した。ポリアクリロニトリル（PAN）膜、表面改質セルロース（PC）膜もしくはポリスルホン（PS）膜と透析用監視装置を用い、研究用溶液を循環せずに 1 方向（Single pass）に流出させ、透析膜前後からサンプルを採取し、1 検体とした。HPLC により FRPM 濃度を測定し、FRPM の CL_{HD} を算出した。

また、タンパク結合率も算出した。

③ イヌ血漿を用いた研究

雄ビーグル犬にイオキシラン 20g I/kg の静脈内投与 24 時間後に採血を行い、血漿を分離した（腎不全イヌ血漿）。同様に無処置のビーグル犬からも血漿を分離した（正常イヌ）。得られた各正常イヌもしくは各腎不全イヌの血漿を混和し、混和した血漿を生理食塩水で希釈し、5% FRPM を含有する研究用溶液を調製とした。PS 膜と透析用監視装置を用い、研究用溶液を循環せずに 1 方向（Single pass）に流出させ、透析膜前後からサンプルを採取し、1 検体とした。HPLC により FRPM 濃度を測定し、FRPM の CL_{HD} を算出した。

3 研究成果

① 臨床研究

全ての被験者は問題なく試験を完了した。全ての被験者の状態は回復し、白血球数と C 反応性タンパク値も改善した。有害反応は観察されなかった。

HD 中、動脈側及び静脈側の FRPM 濃度は有意に減少した。HD 開始前の動脈側の平均血漿中 FRPM 濃度は $4.8 \pm 2.5 \mu\text{g/mL}$ 、HD 終了時では $2.8 \pm 1.0 \mu\text{g/mL}$ であった。平均 EF_{HD} と CL_{HD} は、 $20.4 \pm 9.9\%$ 、 $14.9 \pm 6.8 \text{ mL/min/m}^2$ であった。HD 中に除去された FRPM 量は、 $21.9 \pm 18.6 \text{ mg}$ （総投与量の $1.8 \pm 1.7\%$ ）であった。

② *in vitro* 研究

PAN 膜、PC 膜、PS 膜の順に FRPM の CL_{HD} は有意に増加した。また、FRPM の CL_{HD} はアルブミン濃度依存的に低下し、さらにアルブミン濃度依存的に FRPM タンパク結合率は増加した。アルブミン濃度と FRPM 透析クリアランスとの間に負の相関性が認められた。

一方、pH の変化、尿毒素の添加、抗凝固剤の添加、疑似 HD 状態（アルブミン、尿毒素及び抗凝固剤の添加）による FRPM の CL_{HD} の有意な変化は認められなかった。

③ イヌ血漿を用いた研究

腎不全イヌ血漿の FRPM の CL_{HD} は、正常イヌ血漿に比べて有意に大であった。

4 考察

① 臨床研究

FRPM の用法・用量は 1 回 150～300mg、1 日 3 回であるが、腎障害患者では FRPM の投与量を減量あるいは投与間隔を延長することが推奨されており、FRPM の過剰投与を防ぐために、1 回 200mg、1 日 2 回の用法・用量を選択した。

HD 開始前及び終了時の動脈側の平均血漿中 FRPM 濃度から、反復投与中、血漿中 FRPM は主要な病原菌に対する 50% 最小阻止濃度 ($0.015 \sim 2 \mu\text{g/mL}$) を超える濃度が維持されていた可能性が高い。また、有害反応は観察されなかった。以上より、本レジメンは HD を実施中の腎不全患者の感染症治療に対し、有効で且つ、安全であるものと考えられる。

② *in vitro* 研究

透析膜の種類により、薬物の透析性が異なることが知られている。臨床研究では、全ての被験者は PS 膜を使用しており、PAN 膜や PC 膜での FRPM の CL_{HD} を評価することができなかったが、PAN 膜や PC 膜を用いた HD 患者では、PS 膜の患者に比べて FRPM が除去されにくい可能性が示

唆された。

陰性電荷膜である PAN 膜は、塩基性薬物を吸着しやすいと報告されている。FRPM の pK_a は、3.5 であり、多くの HD 患者では種々の要因から代謝性アシドーシスの状態である。しかし、pH による FRPM のイオン型／非イオン型の比率を変化させた場合、いずれの透析膜においても pH の FRPM の CL_{HD} に及ぼす影響は小さいと考えられた。

多くの HD 患者は、低栄養や体液量増加のために血清アルブミン濃度が低い状態にある。また、一般的にアルブミンに結合する薬物は、アルブミン値が低下するとタンパク結合率が低下し、透析されやすくなる。臨床研究に参加された被験者は、軽度の低アルブミン症であったため、その相関性を正確に評価することができなかったが、血清アルブミン濃度が低下すると、FRPM が除去されやすくなる可能性が示唆された。

インドキシ硫酸を含む尿毒素物質は、薬物とアルブミンの結合を阻害し、薬物が透析されやすくなる。また、ヘパリンはリパーゼを活性化し、血液中の遊離脂肪酸濃度が上昇してアルブミンと結合するため、遊離型薬物が増加し、透析されやすくなる。しかし、本検討では、アルブミン、尿毒素及び抗凝固薬の相互作用はなく、FRPM 透析クリアランスに対する影響はなかった。その理由としては、疑似 HD 状態を作ったが、添加した尿毒素物質が尿素とクレアチニンに限られ、さらに牛由来アルブミンを用いており、生体内を再現することに限界があったためと考えられる。

③ イヌ血漿を用いた研究

腎不全イヌ血漿における FRPM の CL_{HD} の増加は、インドキシ硫酸等の尿毒素物質が増加し、FRPM のアルブミンとの結合を阻害することによって生じた可能性が示唆された。

5 結論

臨床研究の結果から、FRPM の CL_{HD} と EF_{HD} 値は相対的に小さく、総投与薬物の約 2% が 1 回の HD 中に体内から除去されたものと考えられる。HD 患者において、FRPM の 1 回 200mg、1 日 2 回投与は HD 終了後に薬物の追加投与なしで、有効で安全な投与レジメンである可能性がある。

in vitro 研究の結果から、PAN 膜及び PC 膜を用いた HD 患者では、PS 膜に比べて FRPM が除去されにくい可能性が示唆された。また、血清アルブミン濃度が低い患者ほど、FRPM が除去されやすい可能性が示唆された。

また、イヌ血漿を用いた研究の結果から、尿毒素物質は FRPM の CL_{HD} に影響を及ぼす可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本学位論文は透析患者におけるファロペネムナトリウムの透析性を実際に投与された透析患者の検査結果を基に検討している。臨床での使用が可能となっている薬剤は、そのほとんどが腎機能障害時の血中濃度の測定がされているが、その場合に検討される被験者は糸球体濾過率 (GFR) が 30ml/min 前後の保存期腎不全患者がほとんどである。この結果を基に透析患者への投与の妥当性が検討されるが、透析患者の場合、透析での除去能が問題になり、ほとんどの薬剤はこの点についての検討がなされていないのが現状である。本研究は国内で唯一使用可能である経口ペネ

ム製剤であるファロペネムナトリウムが実際の透析患者に投与された際に、その血中濃度の推移を詳細に検討している。また、患者での検討を元に追加実験が行われており、透析膜による差異やアルブミン濃度による影響について検討された。追加実験のうち、最後に行われた腎不全モデルのビーグル犬実験では、尿毒症モデルでのファロペネムナトリウムの透析性が著しく亢進していた。この結果は非常に興味深い現象であるが、残念なことに、今回の実験モデルは血液を1回透析装置に流した際のクリアランスしか求められていない。このようなモデルの場合、血液を再循環させ少なくとも1時間以上透析を行う必要がある。その上で、経時的なクリアランスの変化を求め、透析が進むほどファロペネムナトリウムのクリアランスが低下するようであれば、尿毒症性物質の除去がファロペネムクリアランスに影響を与えたと結論できる。また、本人が考察でも述べているようにインドキシル硫酸等の尿毒症物質の濃度を同時に測定することで、より具体的な機序を推察することが可能になると思われる。

今後はこのような観点から、引き続き腎不全の薬物クリアランスへの影響について検討を重ねることを期待する。

上記のような改善点はあるが、主論文の完成度は十分合格レベルに達しており、審査員3名とも合格との結論で一致した。

試問の結果の要旨

口頭試問では、まず主論文に対する説明が行われ、次に主論文の結果を *in vitro*, *in vivo* の各モデルで行った追加実験の結果が説明された。主論文の実験結果や測定項目は明確に説明されており特に問題点はなかった。

その次に行われた *in vitro* の実験ではアルブミン濃度や尿素窒素濃度等を変えた溶液を用いた検討がなされているが、その際の溶媒についての説明が不十分であり審査員からの質問が出た。

ビーグル犬を用いた *in vivo* 実験の考察では、インドキシル硫酸について述べられているが、*in vitro* の実験では尿毒症物質として尿素を用いておりインドキシル硫酸についての検討がなされていないことが研究全体の整合性に欠けるとの指摘があった。また、ビーグル犬から得られた血漿を全て混和して複数回ファロペネムナトリウム濃度を測定している計測方法についても混和して使用する意義が説明不十分であった。さらに透析モデルとして混和血漿を透析装置に流しているが、1回の灌流で透析前後の濃度測定をしている実験方法では、透析の効果を証明するには不十分な実験モデルではないかとの指摘があった。透析装置を介した薬物濃度の変化については、本来、再循環するような閉鎖回路を用い、透析時間による薬物濃度の変化を測定することが一般的であるが、本研究ではそのような手法がとられておらず、その理由に対する説明が不十分であった。

in vitro, *in vivo* の追加実験については不十分であるとの意見が多く出たが主論文である臨床データについては、信頼性の高いデータを元に構成されており、研究内容も臨床データとして有用な結果であることから、全体としては合格レベルに到達しているとの結論で審査員一同合意した。