

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460191

研究課題名(和文)ダイアライザーの透過性に着目した血液透析による薬物除去率の定量的予測法の構築

研究課題名(英文)Quantitative prediction of drug removal by hemodialysis based on permeation clearance of hemodialyzer

研究代表者

山本 武人(YAMAMOTO, Takehito)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・講師

研究者番号：00376469

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、薬物の透析除去率(fd)の定量的予測法の構築を目的として、特にダイアライザーの透過クリアランス(KoA)に着目した解析を行った。約80薬物に関して、KoAを組み入れた予測式によるfdの予測値と文献報告値を比較したところ、両者は良好に一致した。この結果は、KoAがfdの重要な決定因子であり、in vitro実験でKoAを正しく評価することでin vivoにおけるfdを精度よく予測可能であることを示唆するものである。

今後は、in vitro透析実験を行いKoAの実測するとともに、透析導入患者の臨床検体の分析を行うことで、本予測法の臨床的有用性の検証を進める予定である。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to construct the quantitative prediction methods of drug removal by hemodialysis (fd), especially focused on the permeation clearance of hemodialyzer (KoA). The predicted fd values, which were calculated by the prediction formula incorporating KoA, are in good concordance with the observed values. This result indicates that the fd values are quantitatively predictable by evaluating the KoA values of drugs in in vitro study. In the future studies, we plan to measure the KoA values by in vitro hemodialysis experiment, and determine the in vivo fd values by analyzing the serum specimens obtained from patients receiving hemodialysis to confirm the clinical applicability of our prediction method.

研究分野：臨床薬物動態学

キーワード：薬物動態学 血液透析 投与設計 クリアランス 透析性 定量的予測

1. 研究開始当初の背景

血液透析(HD)は主に末期腎不全患者における尿毒素の除去を目的として導入される血液浄化療法であり、我が国のHD導入患者数は約30万人に達し、毎年約6~7千人のペースで増加を続けている。HD導入患者では、原疾患に加えて種々のHD合併症の治療のため多数の薬剤の投与が必要となるが、HDにより治療に必要な薬物までもが体内より除去され、適切な濃度を維持できないことも多いことから、HD導入患者においては、HDによる薬物の除去効率に応じた補充投与を行うことが重要となる。

通常、HDによる薬物の除去効率はHD導入患者のHD実施前後の血中薬物濃度低下率として算出される薬物除去率(f_d)により評価される。 f_d が文献より入手可能な薬物もあるが、血流量(Q_B)や透析液流量(Q_D)、用いるダイアライザーの性能も f_d に影響を与えることが知られている。そのため、限られたHD実施条件における f_d を一律に実臨床に当てはめることは不適切であると考えられるが、あらゆるHD実施条件下において f_d を実測することは現実的ではなく、 f_d を精度よく予測する方法論の構築が急務である。しかし、先行研究の多くはタンパク非結合型分率(f_U)や分布容積(V_d)といった薬物の動態学的性質と f_d との定性的な関連性の解析に終始し、実臨床での使用に耐えうる定量的予測は未だ達成されていないのが現状であり(文献)

HDによる薬物除去メカニズムに基づき、薬物側の要因に加えてHD実施条件をも組み入れた f_d の定量的予測法を構築することは解決すべき臨床的課題として残されていた。薬物動態理論に基づけば、HDによるクリアランス(CL_{HD})は Q_B 、 Q_D 、透析膜透過クリアランス(KoA)のいずれか最小値を上回ることはいないが、いずれが CL_{HD} の律速因子であるかは明確にされていなかった。そこで、イオヘキソールを対象とした先行研究(文献)において示されたデータを再解析したところ、図1に示すように、少なくともイオヘキソールについては KoA を律速因子と考えることで、実測データが矛盾なく説明可能であることが示唆された。

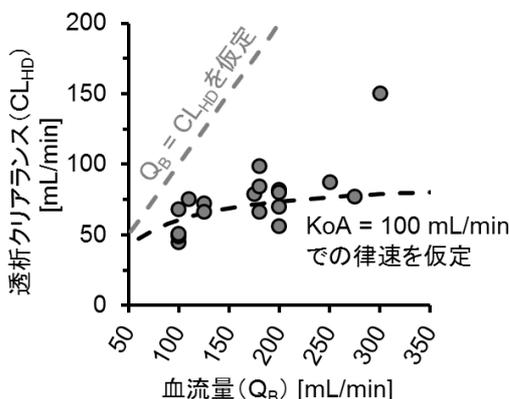


図1: CL_{HD} と Q_B の関連性と KoA の影響

これらの基礎的検討から、臨床で用いるダイアライザーの KoA が明らかとなれば *in vivo*における薬物の f_d および CL_{HD} を精度よく予測可能であることが期待された。

2. 研究の目的

本研究では、先行研究においてほとんど検討されていなかったファクターである KoA に着目し、 KoA を組み入れた f_d および CL_{HD} の定量的予測法を構築することを目的として検討を行った。

3. 研究の方法

研究開始当初は、*in vitro*透析実験を中心に研究を進める計画であったが、研究開始後に更なる文献精査を行ったところ、多数の薬物について Q_B 、 Q_D 、 f_d 、 CL_{HD} 、透析時間(T_{HD})透析膜の種類といった情報が記載されていることが判明した。そのため、後述の予測式による f_d の予測精度を検証する上で文献情報は有用と判断し、*in vitro*透析実験と並行して既報文献の検索・再解析も行うこととした。

(1) 文献情報の検索・再解析

Drug Prescribing in Renal Failure (改訂第5版)に記載された薬物のうち、文献より V_d および f_U が入手可能であった249薬物を調査対象薬物とした。PubMedを利用して CL_{HD} あるいは f_d 、 Q_B 、 Q_D 、透析膜の種類、 T_{HD} が記載された文献を検索した。

KoA を含む CL_{HD} 予測式(式1)および CL_{HD} を用いた f_d 予測式(式2)を利用して、 V_d 、 f_U 、 Q_B 、 Q_D 、 T_{HD} から CL_{HD} および f_d の予測値を算出し、報告値と比較した。なお、 KoA は文献の再解析から算出した推定値である100 mL/minに設定した。

$$\text{予測}CL_{HD} = Q_B \times f_U \times \frac{(Q_B/Q_D) - \exp\{KoA \cdot [1 - (Q_B/Q_D)/Q_B]\}}{1 - \exp\{KoA \cdot [1 - (Q_B/Q_D)/Q_B]\}} \quad (\text{式 1})$$

$$\text{予測}f_d = 1 - \exp\{-\text{予測}CL_{HD} \times (T_{HD}/V_d)\} \quad (\text{式 2})$$

予測精度の評価指標としては Mean error (ME)および Root mean square error (RMSE)を用いた。

(2) *In vitro* 透析実験

ペリスティックポンプおよび医療用ダイアライザーを用いて、図2に示す透析回路を組み立てた。

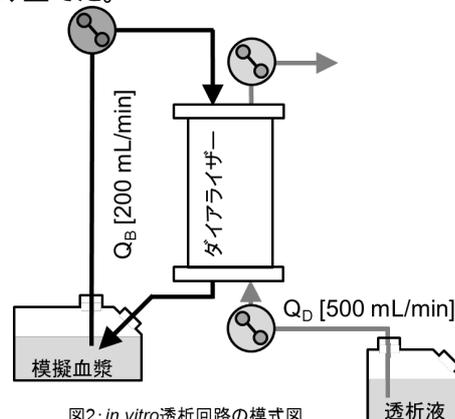


図2: *in vitro*透析回路の模式図

模擬血漿として 5%牛アルブミン水溶液、透析液としてリン酸緩衝生理食塩水を用い、血流量 200 mL/min、透析液流量 500 mL/min、除水量 0 mL/min として透析回路を灌流させた。模擬血漿中にバンコマイシン等の薬物を添加し、経時的に模擬血漿および透析液をサンプリングし、薬物濃度を測定することで、 CL_{HD} および KoA の実測を試みた。

4. 研究成果

(1) 文献情報の再解析

PubMed による文献精査の結果、249 薬物中 82 薬物について解析に必要なデータが入手可能であった。記載されたデータを式 1 および式 2 に代入することで f_d 予測値を算出し、文献に記載された実測値と比較した結果、図 3 に示すように 47 薬物が予測値の 0.67~1.5 倍の範囲に、66 薬物が 0.5~2 倍の範囲に含まれていた。

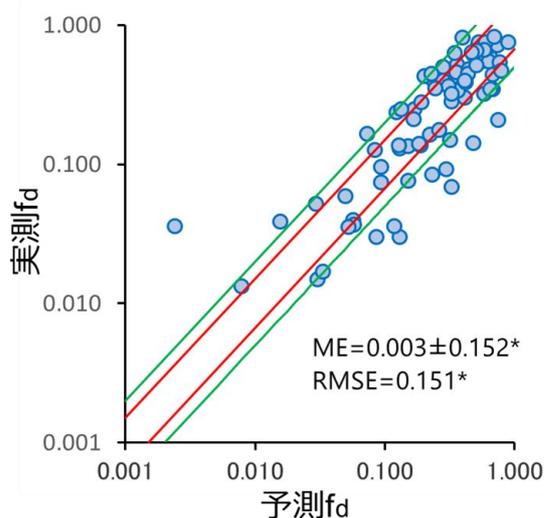


図3: f_d の予測値と実測値の関係

また、算出された ME は 0.003、RMSE は 0.151 と良好であったことから、 KoA を律速因子に組み入れた本予測手法により f_d を精度よく予測可能であることが示唆された。

これらの成果は、既に複数の学会において公表されている。今後は、一部の予測精度の不良であった薬物について、分子量の影響や透析膜の種類の影響等に関して考察を加え、論文報告を行う予定である。

(2) *In vitro* 透析実験

一方で、*in vitro* 実験については、限外濾過が起こらないペリスタリックポンプの設定に難渋したため、再現性の高いデータを得るには至っていない。現在は、同様の実験の経験がある国内研究者の研究室を訪問し、実験手技に関する指導を受けるなどして、実験系の設定は改善に向かって進んでいる。今後、さらに実験系の改良し、 KoA 、 CL_{HD} を実測することで、*in vitro* データから *in vivo* の f_d を予測する手法の構築を進める予定である。

<引用文献>

古場清貴 他、日本透析医学会雑誌。42(S1): 347、2009
Seong SM et al, Nephron. 70: 430、1995
Obach RS et al, Drug Metabolism and Disposition. 36: 1385、2008

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計4件)

山本武人、透析導入患者における薬物投与設計の考え方、日本病院薬剤師会雑誌(査読無)、52(7): 865-870、2016

山本武人、特殊病態下における薬物動態—Q.透析患者における薬物動態の考え方について教えてください—、月間薬事(査読無)、58(4): 727-730、2016

山本武人、メカニズムに基づく薬物動態モデルの構築と臨床応用・腎機能障害時における理論的な抗菌薬投与設計、医薬ジャーナル(査読無)、51(5): 1373-1378、2015

山本武人、樋坂章博、鈴木洋史、クリアランス理論に基づく持続的腎代替療法(CRRT)施行時の薬物投与設計の考え方、日本腎臓病薬物療法学会誌(査読有)、3(1): 3-19、2014

[学会発表](計5件)

荻上尚樹、宮田優希、**山本武人**、鈴木洋史、透析膜透過クリアランスに着目した透析除去率の定量的予測、第10回日本腎臓病薬物療法学会学術集会・総会(2016年11月19~20日、神奈川県横浜市)

山本武人、薬剤師のルーティン・腎機能評価—残存する腎機能評価・RRTのルーティン—、第10回日本腎臓病薬物療法学会学術集会・総会(2016年11月19~20日、神奈川県横浜市)

山本武人、薬物投与設計における腎機能評価とTDMの有用性—血液浄化療法導入患者の投与量設計におけるTDMの活用法—、第33回日本TDM学会・学術大会(2016年5月28~29日、栃木県宇都宮市)

山本武人、今から始める腎臓病薬物療法シリーズ: 仙台版 よくわかる透析による薬物除去の考え方・クリアランスに着目して理解しよう、第9回日本腎臓病薬物療法学会学術集会・総会(2015年10月14~25日、宮城県仙台市)

山本武人、血液浄化法による薬物除去について徹底討論する この薬物は除去されるのか、どれだけ補充すればよいのか? 持続的血液浄化法(CAPD、CRRT)施行時の薬物除去を科学する、第59回日本透析医学会学術集会・総会(2014年6月12~15日、兵庫県神戸市)

[図書](計4件)

山本武人、第 11 章：血液透析から持続血液濾過透析に移行した患者へのバンコマイシンの投与設計、平田純生（監）腎臓病薬物療法トレーニングブック、pp140-150、じほう（東京）、2015

山本武人、総論 Q3：持続的血液濾過透析を行う場合の薬物動態と薬剤の使い方について教えてください、加藤明彦（編著）いまさら訊けない透析患者の薬剤の考え方、使い方、pp16-23、中外医学社（東京）、2015

山本武人（Q96～99、101、102、108 およびコラム 11、12、15、17 を分担執筆）、平方秀樹（監）平田純生（編）ここが知りたい慢性腎臓病（CKD）薬物療法の疑問点～原則と例外で極める適正使用～、pp230-245、247-251、264-268、医薬ジャーナル（大阪）、2015

山本武人、10：腎臓病薬物療法、澤田康文（編）臨床現場で実践する薬学研究のススメ、pp80-89、南山堂（東京）、2014

〔産業財産権〕
該当無し。

〔その他〕
発表論文等を掲載したホームページ
<http://plaza.umin.ac.jp/~todayak/>

6．研究組織

(1)研究代表者

山本 武人（YAMAMOTO Takehito）
東京大学・大学院薬学系研究科（薬学部）・
講師
研究者番号：00376469