

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号： 17501  
研究種目： 奨励研究  
研究期間： 2022 ~ 2022  
課題番号： 22H04336  
研究課題名 各種hemofilterに対する吸着性を考慮した広域抗菌薬の至適投与方法の確立

## 研究代表者

甲斐 真己都 (Kai, Makoto)

大分大学・医学部・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 460,000円

研究成果の概要：持続的腎代替療法（CRRT）に用いられる血液濾過器（hemofilter）には一部の薬剤が吸着することが知られている。本研究ではin vivoでのhemofilterに対するドリペネム（DRPM）およびシプロフロキサシン（CPFAX）の吸着性を評価した。対象のhemofilterは、ATA膜、PES膜、PMMA膜およびAN69ST膜とした。対象患者は、DRPMを1.5g/日投与中の患者およびCPFAXを800mg/日投与中の患者とした。DRPMの吸着率は、膜種間で差は認めなかった（ $p=0.696$ ）。一方、CPFAXの吸着率は、膜種間で差は認めなかったが、ATA膜で吸着率が低かった（ $p=0.871$ ）。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

CRRTに用いられるhemofilterには、一部の薬剤が吸着することが知られているが、CRRT施行時の薬剤の用量は、吸着性を考慮せずに設定されているのが現状である。そのため、hemofilterの種類によっては有効な血中濃度を保てない可能性がある。本研究により、DRPMの吸着率は膜種間で差は認めず、CPFAXの吸着率はATA膜では低いことが明らかとなった。以上より、CRRT施行下においてDRPMを投与する際は、hemofilterに対する吸着性を考慮する必要がないと考えられた。一方、CPFAXを投与する際は、膜種の違いを考慮したうえで投与量を設定する必要がある可能性が示唆された。

研究分野：薬物動態学

キーワード：ドリペネム シプロフロキサシン 集中治療部 持続的腎代替療法（CRRT） 血液濾過器（hemofilter）

## 1. 研究の目的

集中治療部 (ICU) 入室中患者の重症感染症に対しては、広域抗菌薬による初期経験的治療が推奨されており、サイトカイン除去や急性腎障害に対する腎保護目的に持続的腎代替療法 (CRRT) が頻用される。CRRT が施行された場合は、低分子かつ血中タンパク結合率が低値の薬物は除去率が高く、それらの薬剤を投与する際は、残腎機能に加え CRRT によるクリアランスを考慮して用法用量を設定する必要がある。また、CRRT に用いられる血液濾過器 (hemofilter) は、サイトカイン等の吸着特性の有無から吸着膜および非吸着膜に分類されるが、吸着膜については、疎水結合やイオン結合による吸着特性を有しているため、テイコプラニンを代表とする複数の薬剤を吸着することが知られている。一方で、結合様式は不明であるものの、非吸着膜に対してもチゲサイクリン等の一部の薬剤が吸着することが報告されている。しかしながら、CRRT 施行時の薬剤の推奨用量は、hemofilter に対する薬剤の吸着性を一切考慮していない用量設定であり、hemofilter の種類によっては有効な血中濃度を保てない可能性がある。また、過去の hemofilter に対する薬剤の吸着性の報告は *in vitro* による実験系が多く、ヒトを対象とした検証はほとんどされていないのが現状である。

このような背景のもと、本研究ではドリペナム (DRPM) およびシプロフロキサシン (CPF) を対象として、*in vivo* における各種 hemofilter に対する吸着率を算出し、至適投与量を決定することを目的とした。

## 2. 研究成果

対象とする hemofilter は、非吸着膜である asymmetric cellulose triacetate (ATA) 膜、polyethersulfone (PES) 膜および吸着膜である polymethyl methacrylate (PMMA) 膜、AN69ST 膜とした。CRRT のモードは持続的血液濾過とし、濾過流量 600mL/hr、血液流量 100mL/min で治療中の患者を対象とした。対象患者は ICU 入室中に、DRPM を 1.5g/日投与中の患者および CPF を 800mg/日投与中の患者とした。DRPM および CPF 投与 1 時間後における hemofilter 前後の血液および濾液を回収し、血漿中および濾液中薬物濃度は超高速高分離液体クロマトグラフ - タンデム型質量分析を用いて測定した。DRPM の吸着率は、ATA 膜: 1.88 [-5.31-9.08] (%), PES 膜: 5.66 [0.88-10.43] (%), PMMA 膜: 0.78 [-1.82-3.39] (%), AN69ST 膜: 1.88 [-5.32-9.08] (%) で、膜種間で差は認めなかった ( $p=0.696$ )。一方、CPF の吸着率は、ATA 膜: 0.06 [-9.95-12.12] (%), PES 膜: 8.17 [11.26-34.92] (%), PMMA 膜: 10.89 [6.86-16.24] (%), AN69ST 膜: 12.53 [-1.86-14.74] (%) で、膜種間で差は認めなかったが、ATA 膜で吸着率が低かった ( $p=0.871$ )。以上より、CRRT 施行下において DRPM を投与する際は、hemofilter に対する吸着性を考慮せずに投与量を設定可能と考えられるが、CPF では膜種の違いを考慮したうえで投与量を設定する必要がある可能性が示唆された。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tanaka Ryota, Shiraiwa Ken, Takano Kuniko, Ogata Masao, Honda Shuhei, Yoshida Natsumi, Okuhiro Kazuki, Yoshida Masaki, Narahara Kumiko, Kai Makoto, Tatsuta Ryosuke, Itoh Hiroki	4. 巻 99
2. 論文標題 High-throughput simultaneous quantification of five azole anti-fungal agents and one active metabolite in human plasma using ultra-high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Biochemistry	6. 最初と最後の頁 87～96
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clinbiochem.2021.10.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka Ryota, Kai Makoto, Shinohara Saori, Tatsuta Ryosuke, Itoh Hiroki	4. 巻 219
2. 論文標題 A validated UHPLC-MS/MS method for quantification of total and free tedizolid concentrations in human plasma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis	6. 最初と最後の頁 114929～114929
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jpba.2022.114929	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kai Makoto, Tanaka Ryota, Suzuki Yosuke, Goto Koji, Ohchi Yoshifumi, Yasuda Norihisa, Tatsuta Ryosuke, Kitano Takaaki, Itoh Hiroki	4. 巻 37
2. 論文標題 UHPLC-MS/MS method for simultaneous quantification of doripenem, meropenem, ciprofloxacin, levofloxacin, pazufloxacin, linezolid, and tedizolid in filtrate during continuous renal replacement therapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Laboratory Analysis	6. 最初と最後の頁 e24815
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jcla.24815	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 甲斐 真己都、田中 遼大、篠原 沙織、龍田 涼佑、伊東 弘樹
2. 発表標題 UHPLC-MS/MSを用いた総・遊離型テジソリド濃度の高感度な同時定量法の確立
3. 学会等名 第38回日本TDM学会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 甲斐 真己都、田中 遼大、後藤 孝治、大地 嘉史、安田 則久、鈴木 陽介、龍田 涼佑、北野 敬明、伊東 弘樹
2. 発表標題 薬物動態/薬力学解析による持続的 腎代替療法施行下におけるシプロフロキサシン投与法の妥当性評価
3. 学会等名 日本集中治療医学会 第6回九州支部学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------