

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

人工肝補助療法下の感染症治療

研究協力者 井上 和明 国際医療福祉大学成田病院 教授

研究要旨：急性肝不全治療において、感染症は最も重要な合併症である。血液浄化療法が不可欠のため、その影響を考慮し抗菌薬を投与する必要がある。今日まで血中薬物濃度に血液透析濾過、血漿交換の与える影響は症例報告以外、殆どない。血液浄化の性能と薬理学的特性を考えると、βラクタム系やカルバペネム系のように小分子で体内分布容積の小さな薬剤は、血液浄化終了に最大量投与することが望ましいといえる。

共同研究者
昭和大学藤が丘病院消化器内科 五味邦代

一般に入手可能な情報を用いた研究であり
倫理審査を必要としない研究である。

A. 研究目的

人工肝補助療法を行っている急性肝不全患者は、compromised host で、意識障害により経気道感染、透析カテーテルにより血流感染のリスクが高く、内科的救命する場合も移植に bridge する場合も感染症のコントロールが重要な課題である、人工肝補助療法下の感染症治療を標準化する目的で今回は既報の文献と汎用される薬剤の特性を元に現時点で標準的と考えられる投与方法について考案した。

B. 研究方法

急性肝不全を対象とした人工肝補助療法下（血液透析濾過(hemodiafiltration; HDF、及び血漿交換; plasma exchange とその組み合わせ)の薬物血中濃度についての検討は殆どない。また HDF の血中の drug level に与える影響の検討は少ないので、血液浄化の物質除去効率と抗菌薬の薬理学的特性をもとに検討を行った。
(倫理面への配慮)

C. 研究結果

HDF による物質除去

①拡散:濃度勾配による→低分子量成分の除去に有効

②限外濾過:圧力勾配による→クリアランスは対流体積の大きさに関連(分子量の影響を受けにくく中分子領域まで除去可能)

HDF 中の薬物クリアランスに影響を与える可能性のある透析特性

①透析効率 a) ダイアライザー面積, b) 血流量, c) 限外濾過係数
d) 透析膜組成

②治療時間 腎透析より長時間である。

③治療頻度 腎透析より高頻度に施行される。

HDF 中の薬物クリアランスに影響を与える可能性のある薬物特性

1. 分子量:分子量 500 以上でも high flux ダイアライザーで除去可能であり、HDF では限外濾過も加わるので大半の抗菌薬は除去可能となる。

2. 蛋白結合性:薬物の蛋白結合していない部分が除去される。

3. 分布容積: 大きな分布容積をもつ薬物は組織全体に広く分布し、血液中には少量しか存在しないので除去効率は悪い。

4. 血漿クリアランス、非腎クリアランスの大きい薬剤に HDF の効果は限定的であるが、重症肝障害の場合この影響も最小である

血漿交換による除去について

血液型不適合輸血が広まるにつれて血漿交換の除去能力が再度注目されている。

血漿交換の物質除去の特性として血液型不適合の検討から明らかにされていることは、IgG と IgM は分布に相違あり IgG は血管内 35-45% 分布するが、IgM は血管内に 75-95% 分布する。置換液等量の血漿交換で IgG は 6-7 回、IgM は 3-4 回で depletion することが明らかにになっている。

血漿交換で除去されやすい因子

1. 分布容積が小さい
2. 蛋白結合率が高い
3. 半減期が長い といえる。

各論 βラクタム

βラクタム: ペニシリン・セファロスポリン・カルバペネムは親水性で分布容積が小さく、分子量 500 以下が多い。ただし蛋白結合率は 10% 未満から 90% 以上と物質により大きく異なる。

有効性は Time over MIC で規定される

1. ピペラシリン 分子量は 517、蛋白結合率は 15-20% HDF でクリアランスは増強される。
2. セフトリアキソン 分子量 554 蛋白結合率 85~95% HDF によるクリアランスの可能性は低い
3. カルバペネム ドリペネム、メロペネム 分子量はそれぞれ 420, 383 蛋白結合率はともに 10% 以下で最も容易に除去される

各論 2 トリアゾール系抗真菌薬

フルコナゾールは分子量 306 Vd が小さく、蛋白結合率 12%、親水性化合物で容易に除去可能である。HDF 後の投与が推奨される。

一方イトラコナゾール、ボリコナゾール、ボサコナゾールは高度の蛋白結合特性を持つ親油性化合物で HDF は薬物クリアランスに限定した影響しか与えない。

ボリコナゾールは薬物動態の予測が難しいため、一部では TDM が推奨されている。

HDF と PE は抗菌薬の血中レベルに与える影響が異なる

セフトリアキソン HDF: 除去されにくい
PE: 除去されやすい

ピペラシリン HDF: 除去されやすく PE: 除去されにくい

D. 考察

急性肝不全に対する血液浄化療法は昏睡覚醒を目的として HDF、血漿蛋白補充を目的として PE を行っている。治療時間は一般の腎透析が 4 時間であるのに比べて長く、かつ 2 つの除去特性の異なる治療法を用いていることを念頭におく必要がある。HDF は蛋白結合性低い物質を除去は可能であるが、蛋白結合性の高い物質の除去は殆ど期待できない。PE はその逆であり蛋白結合性の高い物質の除去は可能であるが、水溶性物質の除去効率は極めて限定的である。両治療法ともに体内分布容積の大きな物質を除去することは困難である。現時点で感染症治療の中心である βラクタム系、カルバペネム系共に分子量が小さく、蛋白結合性が低く体内分布容積が小さいため HDF で容易に除去される。したがって体内に分布させる工夫として、投与のタイミングが重要である。血液浄化終了時に最大量の抗菌薬を投与することで、簡便に Time over MIC を最大にすることが可能である。

E. 結論

Online-HDF, PE 施行中の抗菌薬の動態について利用可能な前向き研究はほとんど存在しないが、血液浄化の特性と薬物特性を考

慮して現時点での望ましい抗菌薬投与法を考案した。また透析効率を向上させて治療時間短縮を図ることも必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

検討中

2. 学会発表

検討中

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし