

【短報】

心疾患がアルベカシンの血中薬物動態に与える影響

石田 茂伸¹⁾・山崎 圭一²⁾・梅田 喜亮³⁾・前田 佳代¹⁾・大島 利夫⁴⁾・中井 由佳¹⁾¹⁾ ベルランド総合病院薬剤部*²⁾ 同 外科・乳腺外科³⁾ 同 呼吸器内科⁴⁾ 同 小児科

(平成 23 年 3 月 10 日受付・平成 23 年 6 月 7 日受理)

われわれは心疾患が Arbekacin (ABK) の薬物動態に与える影響をレトロスペクティブに検討した。当院で入院中に MRSA 感染症の治療のため ABK の投与を受けた患者 71 例を対象とした。そのうち、基礎疾患に心疾患をもたない非心疾患群は 41 例で心疾患をもつ心疾患群は 30 例であり、最小二乗法を用いて ABK の薬物動態パラメータを算出し比較検討した。非心疾患群と心疾患群とで ABK の薬物動態パラメータを比較したところ、心疾患群においては非心疾患群より ABK の消失速度定数 (0.159 ± 0.0560 vs. $0.199 \pm 0.0777 \text{ hr}^{-1}$ [平均値 \pm 標準偏差], $P < 0.05$) およびクリアランス (0.0581 ± 0.0300 vs. $0.0731 \pm 0.0304 \text{ L/hr/kg}$, $P < 0.05$) が有意に低くなった。一方、臨床検査データにおいては両群間で Ccr に有意な差はみられなかった (80.5 ± 16.0 vs. $74.7 \pm 14.6 \text{ mL/min}$, $P = 0.304$)。

本研究の結果、基礎疾患に心疾患をもつ患者では ABK のクリアランスが低下する可能性が示唆された。

Key words: arbekacin, cardiac disease, pharmacokinetics

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) は多くの抗菌薬に対して耐性化が進んでいる多剤耐性菌である¹⁾。aminoglycosides (AGs) である arbekacin (ABK) は、MRSA 感染症に有効な抗菌薬の一つであり、幅広い抗菌スペクトルを有し濃度依存的に強い短時間殺菌力を示す。

ABK は治療域が狭く、高い血中濃度が持続すると副作用発現の危険性が高くなるため、適正な投与量を決定するために TDM を実施する必要がある。特に、ABK は主として腎臓で排泄されるため、腎機能の低下した患者に対してはより注意深い血中濃度のモニタリングが必要とされる¹⁾。

また、心疾患のある場合には、一般的に心拍出量の減少に伴い腎血流量が低下し、ABK のような腎排泄型薬剤の尿中排泄が遅延する可能性が懸念されている。ABK と同様に腎排泄型薬剤である vancomycin (VCM) や gentamicin (GM) においては、心疾患の存在により薬物動態パラメータが変動する可能性があるとして報告されている²⁾。しかしながら、ABK に関しては、心疾患における薬物動態の検討は行われていない。そこで、今回、われわれは心疾患患者における ABK の薬物動態パラメータを比較検討し、その結果いくつかの興味のある知見が得

られたので報告する。

2000 年 6 月～2010 年 7 月においてレトロスペクティブに調査し、当院で入院中に MRSA 感染症の治療のため ABK の投与を受け、Ccr $\geq 60 \text{ mL/min}$ (Cockcroft-Gault 式より計算) の患者 71 例を対象とした。そのうち、心疾患をもたない非心疾患群は 41 例で心疾患をもつ心疾患群は 30 例であった。なお、基礎疾患として心不全、狭心症、心筋梗塞、心筋炎、心筋症、心膜炎、肺性心、心臓弁膜症あるいは不整脈をもつ患者を心疾患群とした。

ABK の投与は、生理食塩水 100 mL に溶解後、1 日 1 回で約 30 分の点滴静注にて行った。そして、ABK 投与 3 日目以降に TDM を実施するために採血を行った。採血は ABK の点滴終了 2 時間後および 6 時間後に行い、血中濃度は fluorescence polarization immunoassay (FPIA) を用いて測定した。なお、測定試料として血清を用いた。GOT, GPT, Cr, BUN, CRP, WBC, serum albumin (Alb) の測定は、ABK の血中濃度測定と同日に行った。

ABK の薬物動態学的パラメータ [volume of distribution (Vd), elimination rate constant (kel), total clearance (CL_{tot}), trough serum concentration (C_{min})] は薬物動態シミュレーションプログラム「ClinKinetics-K」を

Table 1. Demographics and pharmacokinetics parameters in patients with no cardiac disease and those with cardiac disease

	No cardiac disease	Cardiac disease	P
n	41	30	—
Sex	M 34 F 7	M 24 F 6	0.753
Age (yr)	67.4 ± 14.3	72.2 ± 10.8	0.122
Body wt (kg)	55.5 ± 11.6	55.1 ± 10.4	0.872
Alb (g/dL)	2.84 ± 0.708	2.75 ± 0.486	0.495
GOT (IU/L)	52.7 ± 51.7	34.0 ± 18.6	<0.05
GPT (IU/L)	65.0 ± 91.7	31.7 ± 25.5	<0.05
Cr (mg/dL)	0.593 ± 0.186	0.620 ± 0.179	0.537
BUN (mg/dL)	12.8 ± 7.51	19.7 ± 10.8	<0.05
Loop diuretic	Yes 4 (9.76%)	Yes 8 (26.7%)	0.0604
Malignancy	Yes 15 (36.6%)	Yes 10 (33.3%)	0.777
CRP (mg/dL)	7.73 ± 6.47	8.84 ± 7.60	0.511
WBC (× 10 ² /μL)	94.9 ± 47.3	114 ± 61.6	0.134
Ccr (mL/min)	80.5 ± 16.0	74.7 ± 14.6	0.304
Dose (mg)	160 (100 ~ 200)	167 (100 ~ 400)	0.513
C ₂ /D (mg/mL)	1.93 ± 0.783	2.19 ± 0.810	0.179
C ₆ /D (mg/mL)	0.940 ± 0.572	1.22 ± 0.576	<0.05
C _{min} /D (mg/mL)	0.0875 ± 0.140	0.138 ± 0.156	0.162
Vd (L/kg)	0.387 ± 0.145	0.364 ± 0.107	0.459
kel (h ⁻¹)	0.199 ± 0.0777	0.159 ± 0.0560	<0.05
CL _{tot} (L/hr/kg)	0.0731 ± 0.0304	0.0581 ± 0.0300	<0.05

Alb: serum albumin, Vd: distribution volume, kel: elimination rate constant, CL_{tot}: total clearance, C₂/D: C₂/(X/BW), C₆/D: C₆/(X/BW), C_{min}/D: C_{min}/(X/BW)

Values are mean ± SD

C_{min} was calculated by least-squares method

The P-values were calculated using the χ^2 -test in classification variable and Student's t-test in metric variable.

用いて³⁾, 2時間後の血中濃度実測値(C₂), 6時間後の血中濃度実測値(C₆), 投与量, 点滴時間および投与間隔から算出した。また, 心疾患群と非心疾患における ABK の血中濃度を比較するために, ABK の血中濃度を体重あたりの投与量で除した C/D を算出した。

$$C_2/D(\text{mg/mL}) = C_2/(X/BW), C_6/D(\text{mg/mL}) = C_6/(X/BW), C_{\text{min}}/D(\text{mg/mL}) = C_{\text{min}}/(X/BW)$$

X: ABK の投与量 (mg), BW: 体重 (kg)

データは, 平均値 ± 標準偏差で表した。分類別の変数はカイ二乗検定により, 連続変数は F 検定により等分散性を求め, それに基づいた Student's t-test を用いて分析し, P<0.05 で有意差ありとした。

心疾患群 30 名のうち基礎疾患として心不全をもつ患者は 17 名, 不整脈が 14 名, 狭心症が 13 名, 心臓弁膜症が 5 名, 心筋梗塞が 4 名であり, 46.7% がこれらの心疾患を複数合併していた。ただし, 他の心疾患を伴わず高血圧のみをもつ患者は非心疾患群とした。Table 1 に非心疾患群と心疾患群における, 基礎データおよび薬物動態学的パラメータの比較を示した。この 2 つの群間では, 性差, 年齢, 体重, Alb, Cr, 悪性腫瘍・ループ利尿薬の有無, CRP, WBC の基礎データにおいて有意な違いはみ

られなかった。一方, GOT, GPT は非心疾患群において有意に高くなり, BUN は心疾患群では有意に高くなった。薬物動態パラメータにおいては, 心疾患群では非心疾患群より CL_{tot} が有意に低下した (0.0581 ± 0.0300 vs. 0.0731 ± 0.0304 L/hr/kg, P<0.05)。そして, Vd は有意差がなかったが (0.364 ± 0.107 vs. 0.387 ± 0.145 L/kg, P=0.459), kel は心疾患群では非心疾患群より CL_{tot} に依存し有意に低下した (0.159 ± 0.0560 vs. 0.199 ± 0.0777 hr⁻¹, P<0.05)。また, 心疾患群と非心疾患群では C₂/D, C_{min}/D に有意な違いはみられなかったが, C₆/D においては心疾患群では有意に高くなった。

Teramachi ら²⁾は, 心不全をもつ群では心不全のないグループと比較して, VCM の Vd の個体間変動が大きくなり, ベイジアン法の予測能力に影響を与える可能性があるとして報告している。また, 福本ら⁴⁾は心疾患をもつ新生児および乳幼児ではテイコプラニンのクリアランスが低下することを示唆しており, Teramachi ら²⁾も心内膜炎による心機能低下により GM の Vd が変動する可能性があるとして報告している。しかしながら, 心疾患が AGs の薬物動態パラメータに与える影響の程度を定量的に評価した報告はない。本研究の結果, 心疾患群と非心疾患群とでは Vd に有意な差はみられなかったが, CL_{tot} は有意に心疾患群のほうが低くなった。

心疾患以外に ABK の薬物動態に影響を与える疾患として悪性腫瘍が考えられる。Zeitany ら⁵⁾は, AGs の分布容積, クリアランスおよび消失速度定数は血液悪性腫瘍患者では増加し, 以前にわれわれ¹⁾も ABK の CL_{tot} は肺癌患者においては増加することを報告した。しかし, 今回心疾患群と非心疾患群とでは悪性腫瘍を合併している割合に有意な差はないため, ABK の薬物動態に対する悪性腫瘍の影響はないと考えられた。

ABK は主として腎臓でより排泄されるため, その薬物動態は腎機能の影響を強く受けることが知られている¹⁾。そのため, 本研究では Ccr ≥ 60 mL/min の患者を抽出して検討を行った。その結果, 非心疾患群と心疾患群における Cr および Ccr に有意な違いはみられなかった。

また, Tang ら⁶⁾は, Cr だけでなく BUN も GM の kel と相関があると報告している。本研究の結果, 心疾患群では非心疾患群よりも BUN が有意に高くなり, 心疾患群における kel の低下には BUN による影響も考えられたため検討を行った。心疾患群において BUN が高値 (20 mg/dL ~) の群と低値 (0 ~ 20 mg/dL) の群とで kel を比較したところ有意な差がみられなかった (Fig. 1)。次に, BUN が正常な患者 (低値群) で心疾患群と非心疾患群との kel を比較したところ有意に心疾患群のほうが kel は低くなった (Fig. 1)。また, BUN 低値群では心疾患群のほうが非心疾患群より有意に BUN は高かったが, (13.1 ± 3.66 vs. 10.6 ± 4.34 mg/dL, P<0.05), Ccr では有意な差がみられなかった (74.4 ± 15.5 vs. 80.5 ± 15.9 mL/

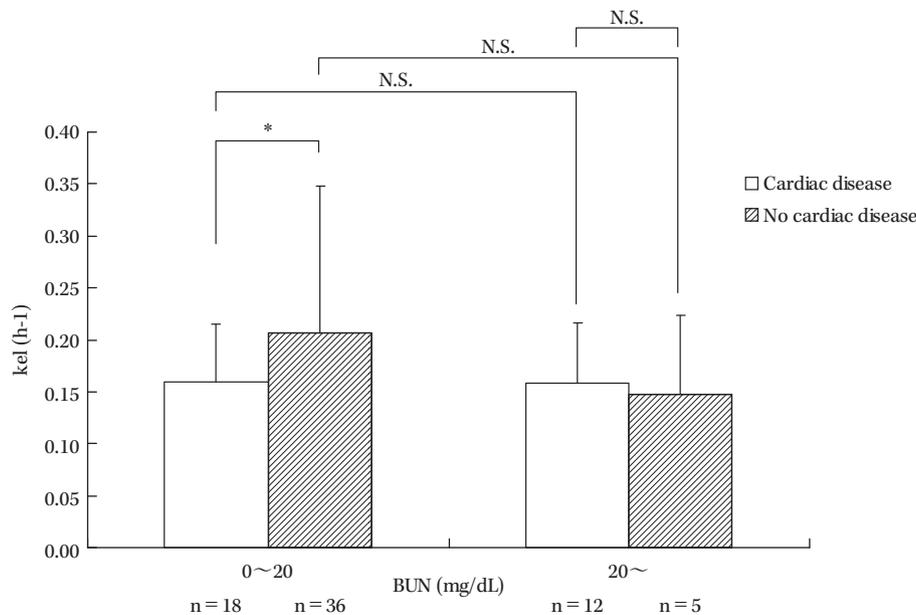


Fig. 1. Comparison of arbekacin elimination rate constant between patients with no cardiac disease and those with cardiac disease in relation to different BUN values.

Data are expressed as mean \pm SD (bar)

N.S.: not significant, * : $P < 0.05$

min, $P=0.182$)。したがって、BUN 低値群において心疾患群のほうが非疾患群より kel が低くなった要因として、Ccr では検出することができなかったが BUN では捉えることのできた腎機能低下も考えられた。Ccr の計算には血清クレアチニンを利用した Cockcroft-Gault 式が多くの研究で汎用されており、本研究でもこの式を用いた。しかし、Ccr は糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) を正確に反映しないと一般的にいわれており、クレアチニンは性差、年齢、筋肉量などの影響を受けるため、しばしば腎機能の評価で問題が発生することがある。本研究で対象となった症例では、平均年齢が 69.4 ± 13.1 歳と高齢であり、平均血清アルブミン値も 2.80 ± 0.622 g/dL と低値であるため筋肉量が低下している可能性があり、これらの因子が心疾患患者の Ccr による腎機能評価の精度に影響した可能性も考えられる。また、近年、新たな腎機能マーカーとしてシスタチン C の有用性などが報告されており、イヌリン・イオタラメートも GFR を十分に反映しているといわれているが、当院ではこれらの測定は日常的に行われておらず、今後の研究課題である。

次に、CRP 上昇に伴う強い炎症時には、細胞膜の透過性が亢進し、組織中への移行性が高まることにより ABK の薬物動態へ影響を与える可能性が考えられるが⁷⁾、本研究では、心疾患群と非疾患群とでは CRP に有意な差がみられず、炎症による影響も除去できると考えられた。

一方、ABK の薬物動態に影響を与える因子としては相互作用も考える必要がある。Ohtani ら⁸⁾のネズミを用い

た研究では、カナマイシンの血中濃度はフロセミドを併用することにより高くなり、これは腎臓からの排泄に対するフロセミドの阻害効果が主要な要因であると報告している。また、Tilstone ら⁹⁾は健常人においてフロセミド併用により、GM の全身クリアランスは 6 時間にわたって減少したと報告している。本研究では、心疾患群でループ利尿薬を使用する割合が有意ではないが高い傾向があり、当院では ABK の投与時刻とループ利尿薬の投与時刻に大きな差はないと考えられるため、ループ利尿薬の投与が ABK の薬物動態に影響している可能性は否定できない。心疾患患者ではループ利尿薬を用いて治療するケースが多いので、今後もループ利尿薬による影響は検討する必要がある。

本研究では心疾患群と非疾患群とで Vd に有意な違いはみられなかった。しかし、多くの報告でさまざまな病態での体液貯留による Vd 増加のことが述べられている¹⁰⁾。本研究では尿量、飲水量が厳密に測定されている症例は少ないため、水分バランスによる観点からは体液貯留を検討することができなかった。また、細胞外液貯留の指標の一つである血清アルブミン濃度が低下することにより、血漿膠質浸透圧の低下が起これば、水分が細胞外液に貯留し ABK の Vd が変動する可能性も考えられるが、今回は心疾患群と非疾患群における血清アルブミン濃度においても有意な違いはみられなかった。

今回は、ABK の血中濃度測定の結果をできるだけ早く臨床現場にフィードバックし、採血による患者への負担を最小限にするため、当院では血中濃度測定のための採

血を投与終了2および6時間後という短い採血間隔の2点で行っている。したがって、採血間隔が短いため、薬物動態パラメータの計算の精度が低下している可能性も否定できない。そして、点滴時間および採血時間においては現場スタッフに依存しており、必ずしも厳密でないため、この不正確さが薬物動態パラメータの計算に影響した可能性も考えられる。また、薬物動態を計算するうえで最小二乗法も有用であるが、最小二乗法は精度を高めるために1人の患者から複数の採血ポイントを必要とし、臨床現場においては患者の倫理的問題、コスト・業務負担等の問題により実施するのは困難であった。一方、薬物動態を計算する方法として母集団薬物動態解析を用いることも有用であるが、Tanigawaraらが示した予測式¹⁰⁾を用いて、ABKのクリアランスをCcr、年齢、体重より計算した結果、心疾患群では 0.0526 ± 0.00957 L/hr/kg、非心疾患群では 0.0564 ± 0.00959 L/hr/kgとなり、本研究とは異なり有意な違いはみられなかった。したがって、ABK投与前に母集団薬物動態解析によりABKの血中濃度を予測しても、心疾患患者では予測した血中濃度と実際の血中濃度が異なる可能性がある。

また、心疾患群と非心疾患群における平均投与量に差はみられず、 C_2/D においても有意な差がみられなかった。しかしながら、 C_6/D では有意に心疾患群のほうが値は高くなり、 C_{min}/D においても有意ではないが心疾患群のほうが値は高くなる傾向がみられた。したがって、本研究では腎機能が正常な症例を対象としているが、特に腎機能が低下している心疾患患者では、予測よりも最低血中濃度が上昇している可能性があり、最低血中濃度増加による副作用の発現を予防するためにも、TDMを行い投与間隔を調節するなどの投与設定が必要だと考えられる。

文 献

- 1) 山崎多江子, 石田茂伸: 悪性腫瘍患者におけるアルベカシンの血中動態。日化療会誌 2007; 55: 274-7
- 2) Teramachi H, Hatakeyama H, Matsushita R, Imai Y, Miyamoto K, Tsuji A: Evaluation of predictability for vancomycin dosage regimens by the Bayesian method with Japanese population pharmacokinetic parameters. *Biol Pharm Bull* 2002; 25: 1333-8
- 3) 木村利美, 国分秀也, 村瀬勢津子, 島田慈彦: 薬物動態シミュレーションプログラム ClinKinetics-K の開発。TDM 研究 2000; 17: 30-6
- 4) 福本恭子, 島本裕子, 土下善正, 楠本正明, 上野和行: 心臓血管手術後の新生児および乳幼児におけるテイコプラニン体内動態の評価。TDM 研究 2007; 24: 128-31
- 5) Zeitany R G, El Saghir N S, Santhosh-Kumar C R, Sigmon M A: Increased aminoglycoside dosage requirements in hemotologic malignancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 702-8
- 6) Tang G J, Tang J J, Lin B S, Kong C W, Lee T Y: Factors affecting gentamicin pharmacokinetics in septic patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 726-30
- 7) 石田茂伸, 楠本茂雅, 酒井正容, 中井由佳: アミノ配糖体で治療を受けた入院患者における体内動態の個体内変動とC反応性蛋白質との相関性。医療薬学 2003; 29: 756-9
- 8) Ohtani I, Ohtsuki K, Omata T, Ouchi J, Saito T: Potentiation and its mechanism of cochlear damage resulting from furosemide and aminoglycoside antibiotics. *ORL* 1978; 40: 53-63
- 9) Tilstone W J, Semple P F, Lawson D H, Boyle J A: Effects of furosemide on glomerular filtration rate and clearance of practolol, digoxin, cephaloridine, and gentamicin. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 389-94
- 10) Tanigawara Y, Sato R, Morita K, Kaku M, Aikawa N, Shimizu K: Population pharmacokinetics of Arbekacin in patients infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3754-62

Arbekacin serum pharmacokinetics in patients with cardiac disease

Shigenobu Ishida¹⁾, Keiichi Yamasaki²⁾, Nobuaki Umeda³⁾,
Kayo Maeda¹⁾, Toshio Ohshima⁴⁾ and Yuka Nakai¹⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Bell Land General Hospital, 500-3 Higashiyama, Naka-ku, Sakai, Osaka, Japan

²⁾ Department of Surgery/Mammary Gland Surgery, Bell Land General Hospital

³⁾ Department of Pulmonary Medicine, Bell Land General Hospital

⁴⁾ Department of Pediatrics, Bell Land General Hospital

This study retrospectively evaluated the influence of cardiac disease on the pharmacokinetics of arbekacin in 30 patients with cardiac disease as compared with that in 41 patients without cardiac disease. The pharmacokinetic parameters of arbekacin were estimated by the least-squares method. In the pharmacokinetic parameters of arbekacin, significant differences in elimination rate constant (0.158 ± 0.0575 vs. 0.199 ± 0.0777 hr⁻¹ [mean \pm standard deviation], $P < 0.05$) and total serum clearance (0.0598 ± 0.0344 vs. 0.0769 ± 0.0342 L/hr/kg, $P < 0.05$) were found between patients without cardiac disease and those with cardiac disease. On the laboratory data, no differences in Ccr were seen in patients without cardiac disease as compared with that in those with cardiac disease (80.5 ± 16.0 vs. 74.7 ± 14.6 mL/min, $P = 0.304$).

Our data suggested that a decreased total serum clearance exists for arbekacin in patients with cardiac disease.