

【短報】

悪性腫瘍患者におけるアルベカシンの血中動態

山崎 多江子¹⁾・石田 茂伸²⁾¹⁾ ベルランド総合病院臨床検査室*²⁾ 同 薬剤部

(平成18年12月11日受付・平成19年3月23日受理)

われわれは悪性腫瘍がアルベカシン (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。非悪性腫瘍患者 36 例と悪性腫瘍患者 20 例 (肺癌患者 14 名, その他の悪性腫瘍患者 6 名) を対象とし, one-compartment model を用いて ABK の薬物動態パラメータを算出した。

非悪性腫瘍患者群と悪性腫瘍患者群とでは ABK の薬物動態パラメータに有意な違いがみられなかった。悪性腫瘍患者を肺癌患者群とその他の悪性腫瘍患者群とで比較したところ, その他の悪性腫瘍患者群は非悪性腫瘍患者群と ABK の薬物動態パラメータにおいて有意な違いはなかったが, 肺癌患者においては ABK のクリアランスが有意に高くなった (それぞれ, 0.0648 ± 0.0355 , 0.0828 ± 0.0281 L/hr/kg [平均値 \pm 標準偏差]; $P < 0.05$)。

肺癌患者において, ABK の薬物動態が変化する可能性が示唆された。

Key words: arbekacin, clearance, lung cancer, pharmacokinetic

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) は β -ラクタム系抗菌薬のみならず, 多くのマクロライド系, アミノグリコシド系 (AGs), キノロン系抗菌薬に対しても耐性化が進んでいる多剤耐性菌である¹⁾。アルベカシン (ABK) は, 本邦でのみ承認されており, バンコマイシンとテイコプラニンと同様に MRSA 感染症に有効な抗菌薬の一つである。

ABK は治療域が狭く, 高い血中濃度が維持されると第 8 脳神経障害や腎障害等の副作用発現の危険性が大きくなる。ABK の薬物動態はさまざまな病態により影響を受けるため, ABK 適正使用のため薬物血中濃度モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) が実施されている。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²⁾。また, 血液悪性腫瘍患者では, AGs の分布容積, クリアランスおよび消失速度定数は有意に増加し, 半減期は有意に短縮することが報告されている³⁾。一方, ABK と同じ AGs であるゲンタマシ (GM) の薬物動態パラメータは悪性腫瘍患者により影響を受けないと報告されており⁴⁾, 悪性腫瘍患者における AGs の薬物動態の解析には十分な注意をしなければいけない。しかしながら, ABK に関しては, 悪性腫瘍患者における薬物動態の検討は行われていない。そこで, 今回, われわれは悪性腫瘍患者における ABK の体内動態を検討するため, ABK で治療を受けた入院患者を悪性腫

瘍患者と非悪性腫瘍患者とに分類して薬物動態パラメータを比較検討した。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~2006 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 肺炎の治療のため ABK の投与を受け, 腎機能が正常 [クレアチニン・クリアランス (Ccr) ≥ 60 mL/min (Cockcroft-Gault 式⁵⁾より計算]] な患者 56 例を対象とした。そのうち, 合併症として悪性腫瘍をもつ悪性腫瘍患者群は 20 例, 悪性腫瘍をもたない非悪性腫瘍患者群は 36 例であった。悪性腫瘍患者群における, 悪性腫瘍の種類は肺癌が 11 例, 胃癌が 2 例, 肺癌と肝臓癌の併発が 2 例, 結腸癌が 1 例, 皮膚癌が 1 例, 食道癌が 1 例, 肺癌と直腸癌の併発が 1 例, 直腸癌が 1 例であった。また, 非悪性腫瘍患者群における入院時の主病名は, 肺炎が 14 例, 脳血栓症は 4 例, 脳梗塞は 3 例, 褥創は 2 例, 閉塞性動脈硬化症は 2 例, 心不全は 2 例, そしてその他は 9 例であった。

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 の投与量の決定を目的とし血中濃度のモニタリングを行った。採血は ABK の点滴終了 2 時間後および 6 時間後に行い, 遠心分離により血清サンプルを得た。血中濃度は蛍光偏光免疫測定法 (FPIA) を用いて測定した。

血清クレアチニン (Scr), 血液尿素窒素 (BUN), C 反応性蛋白質 (CRP), 血清アルブミン (Alb) の測定は,

Table 1. Demographic and pharmacokinetic parameters in patients with no malignancy and those with malignancies

	No malignancy	Malignancy		
		Total	Lung cancer	Other malignancies
n	36	20	14	6
Sex	M 25 F 11	M 16 F 4	M 11 F 3	M 5 F 1
Age (yr)	72.8 ± 14.1	70.8 ± 10.5	70.1 ± 10.7	72.5 ± 11.0
Body wt (kg)	52.4 ± 13.6	51.6 ± 11.1	51.0 ± 11.5	52.8 ± 11.1
Alb (g/dL)	2.85 ± 0.572	2.67 ± 0.502	2.75 ± 0.524	2.48 ± 0.426
SCr (mg/dL)	0.539 ± 0.169	0.585 ± 0.190	0.614 ± 0.188	0.517 ± 0.194
BUN (mg/dL)	15.1 ± 9.52	16.0 ± 11.6	16.3 ± 12.5	15.4 ± 10.2
CRP (mg/dL)	7.04 ± 6.54	9.96 ± 6.47	11.3 ± 7.20 *	6.92 ± 2.87
Ccr (mL/min)	72.9 ± 20.7	72.3 ± 19.5	71.0 ± 21.2	75.3 ± 16.1
Vd (L/kg)	0.400 ± 0.153	0.411 ± 0.0883	0.418 ± 0.0882	0.392 ± 0.0940
t _{1/2} (h)	4.89 ± 1.92	4.36 ± 2.27	3.96 ± 1.68	5.31 ± 3.28
CL _{tot} (L/hr/kg)	0.0648 ± 0.0355	0.0789 ± 0.0333	0.0828 ± 0.0281 *	0.0698 ± 0.0449

Alb: serum albumin, SCr: serum creatinine, BUN: blood urea nitrogen, CRP: C-reactive protein, Ccr: creatinine clearance, Vd: distribution volume, t_{1/2}: half life, CL_{tot}: total clearance

Values are mean±SD

* $P < 0.05$ vs. the result in the no-malignancy group

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〔分布容積 (Vd), 半減期 (t_{1/2}), 全身クリアランス (CL_{tot})〕はone-compartment modelによって算出した。すなわち, ABK点滴終了後の2点の血中濃度を用いて以下の式により求めた。

$$kel = (\ln C_2 - \ln C_6) / 4, \quad t_{1/2} = 0.693 / kel, \quad C_0 = C_2 / e^{-2 \cdot kel}, \\ Vd = X / C_0 / BW, \quad CL_{tot} = Vd \cdot kel / BW$$

kel: 消失速度定数 (hr⁻¹), C₀: 0時間後の血中濃度測定値 (μg/mL), C₂: 2時間後の血中濃度測定値 (μg/mL), C₆: 6時間後の血中濃度測定値 (μg/mL), X: ABKの投与量 (mg), BW: 体重 (kg)

相対的なデータは, 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 testを用いて分析し, $P < 0.05$ で有意差ありとした。

Table 1に非悪性腫瘍患者群と悪性腫瘍患者群 (Total)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, SCr, BUN, CRP, Ccrの基礎データおよびVd, t_{1/2}, CL_{tot}の薬物動態パラメータにおいて有意な違いはみられなかった。次に, 本研究の悪性腫瘍患者群で最も多かった臓器部位は肺であり, 肺を含んだ症例は14例あったため, これを肺癌患者群とし, それ以外の6例をその他悪性腫瘍群として, これらのグループと非悪性腫瘍群との違いを比較した。その結果, その他悪性腫瘍群は非悪性腫瘍患者群とすべての項目において有意な違いがみられなかったが, 非悪性腫瘍患者群ではCRPは7.04±6.54 mg/dL, 肺癌患者群では11.3±7.20 mg/dL, 同

様にCL_{tot}においても非悪性腫瘍群では0.0648±0.0355 L/hr/kg, 肺癌患者群では0.0828±0.0281 L/hr/kgとなり, 有意に肺癌患者群の方が高値 ($P < 0.05$)を示した (Table 1)。また, t_{1/2}では肺癌患者群では非悪性腫瘍患者群より短縮する傾向がみられたが (それぞれ, 3.96±1.68, 4.89±1.92 h, $P = 0.0584$), その他の性差, 年齢, 体重, Alb, SCr, BUN, Ccr, Vdにおいては有意な違いがみられなかった。

Zeitany³⁾らは, 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, 同様にHiga⁷⁾らも悪性腫瘍患者ではAGsの分布容積およびクリアランスが増加すると報告している。本研究の結果, ABKのCL_{tot}は非悪性腫瘍群より肺癌患者群の方が有意に高い値となり, 過去の報告と同様に肺癌患者においてもCL_{tot}が増加する可能性が示唆された。

ABKは主として腎臓で排泄されるため, 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²⁾。Bertino⁴⁾らは, GMのクリアランスが, 白血病患者では非悪性腫瘍患者およびその他の悪性腫瘍患者と比べて高いことを報告しているが, 白血病患者群におけるCcrが他の群よりも高く, 腎機能の影響により白血病患者群のクリアランスが増加したと考察している。そのため, 本研究では腎機能の正常な患者 (Ccr≥60 mL/min)を抽出して検討を行い, さらに非悪性腫瘍患者と肺癌患者におけるSCr (それぞれ, 0.539±0.169, 0.614±0.188 mg/dL)およびCcr (それぞれ, 72.9±20.7, 71.0±21.2 mL/min)を比較したが, 有意な違いはみられなかった。また, Tholl⁸⁾らは, 重篤な疾患のある患者では, Ccrだけでなく尿中尿素窒素もGMのクリアランスと強い相関があるといつて

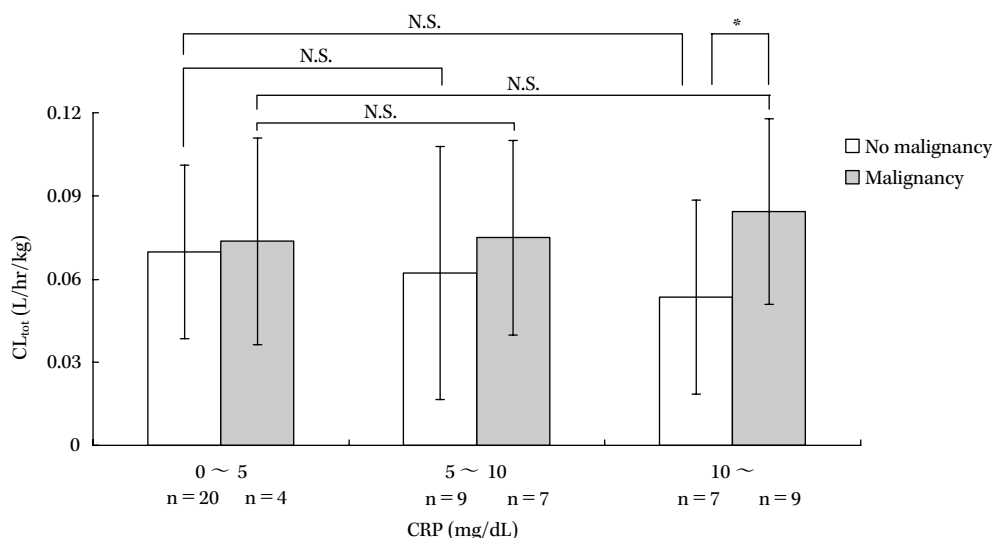


Fig. 1. Comparison of arbekacin clearance between patients with no malignancy and those with malignancies in relation to different CRP values. Data are expressed as mean \pm SD (bar). N.S.: not significant, *: $P < 0.05$.

おり、BUNもまたABKのクリアランスに影響を与える可能性が考えられる。しかしながら、今回は非悪性腫瘍患者群と肺癌患者群とではBUNに有意な違いがみられなかった(それぞれ、 15.1 ± 9.52 , 16.3 ± 12.5 mg/dL)。したがって、今回ABKの肺癌患者におけるCL_{tot}の増加には腎機能が影響している可能性は低いと考えられた。

一方、悪性腫瘍に伴う低蛋白血症によりABKの遊離型の割合が増え、ABKのVdの増加、 $t_{1/2}$ の短縮を引き起こし、本研究のようにABKのCL_{tot}が高くなる可能性も考えられる。しかしながら、非悪性腫瘍患者群と肺癌患者群とではAlbに有意な違いがなく(それぞれ 2.85 ± 0.572 , 2.75 ± 0.524 g/dL)、ABKはAlbとの蛋白結合率が3~12%と低いため⁹⁾、AlbがABKのCL_{tot}に影響した可能性は考えにくい。

ABKの薬物動態を変動させる因子としてCRPが考えられる。CRP上昇に伴う炎症時には、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Vdが増加し、腎血流量の増加により $t_{1/2}$ が短縮すると考えられる⁶⁾。本研究では、肺癌患者群は非悪性腫瘍患者群より有意にCRPが高かったため、CRPによる影響を考慮する必要があった。その結果、非悪性腫瘍患者群および悪性腫瘍患者群両者において、CRPの増加に伴うCL_{tot}の変動はみられなかった(Fig. 1)。しかしながら、CRP ≥ 10 mg/dLの時は悪性腫瘍群が非悪性腫瘍群よりも有意にCL_{tot}が高くなった($P < 0.05$)。過去の報告⁶⁾では、CRPが高値を示す時は低値の時よりもABKのCL_{tot}は高い値を示しているが、両者の間ではSCrに有意な差はみられなかった。よって、感染症に伴う炎症反応に悪性腫瘍による炎症反応が加わることにより、ABKのCL_{tot}に何らかの影響を与えたのではないと思われるが、現

在はそのメカニズムについては明らかでなく、今後も症例数を蓄積し調査していく必要がある。

また、Zeitany³⁾らは、急性白血病では重症度あるいはStageの進行度がクリアランスの増加に関連している可能性を示唆している。しかし、本研究では症例数が少ないため、悪性腫瘍の種類あるいは重症度の違いによるABKの薬物動態パラメータの変動を比較することができず、今後の研究課題の一つである。

次に、感染症の種類がABKの薬物動態に影響を与える可能性もあり、Tang¹⁰⁾らは、GMの薬物動態は敗血症患者では変動することを報告している。本研究では、MRSA肺炎の疾患名がついている症例のみを抽出したが、すべての症例で血液培養が実施されているわけではなく、敗血症例を十分に除外できていないと考えられる。したがって、敗血症をもつ症例がABKの薬物動態に影響している可能性も否定できない。

今回は、AGs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たいという理由により、採血は投与終了2および6時間後という短い採血間隔の2点で行った。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正確性が減少した可能性も否定できない。また、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。

本研究の結果、肺癌患者ではABKのクリアランスが増大する可能性が示唆された。

謝辞

本稿を終えるにあたり、多大なる御助力を賜りました薬剤部科長 中井由佳先生に心から深謝いたします。

文 献

- 1) 藤村亨滋, 吉田 勇, 地主 豊, 東山伊佐夫, 杉森義一, 山野佳則: 各種抗菌薬に対する 2002 年臨床分離好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌の感受性サーベイランス。日治療会誌 2006; 54: 330-54
- 2) 公文裕巳, 水野全裕, 那須良次, 津川昌也, 岸 幹雄, 大森弘之: Arbekacin の健康成人並びに腎機能障害患者における薬動学的検討。Jap J Antibiotics 1987; XLII: 200-7
- 3) 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
- 4) Bertino J S, Booker L A, Franck P, Rybicki B: Gentamicin pharmacokinetics in patients with malignancies. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 1501-3
- 5) Cockcroft D W, Gault M H: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31-41
- 6) 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
- 7) Higa G M, Murray W E: Alterations in aminoglycoside pharmacokinetics in patients with cancer. Clin Pharm 1987; 6: 963-6
- 8) Tholl D A, Shikuma L R, Miller T Q, Woodward J M, Cerra F B, Zaske D E: Physiologic response of stress and aminoglycoside clearance in critically ill patients. Crit Care Med 1993; 21: 248-51
- 9) ハベカシン注射液インタビューフォーム, 明治製菓株式会社, 1999
- 10) 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

Arbekacin serum pharmacokinetics in patients with malignancies

Taeko Yamazaki¹⁾ and Ishida Shigenobu²⁾¹⁾ Department of Clinical Laboratory, Bell Land General Hospital, 500-3 Higashiyama, Naka-ku, Sakai, Osaka, Japan²⁾ Department of Pharmacy, Bell Land General Hospital

This study retrospectively evaluated the influence of malignancy on the pharmacokinetics of arbekacin in 20 patients with malignancies (including 14 patients with lung cancers and 6 patients with other malignancies) as compared with that in 36 patients without malignancy. The pharmacokinetic parameters of arbekacin were estimated by the one-compartment model. No differences in arbekacin pharmacokinetics were seen in patients with malignancies as compared with that in those with no malignancy. No differences in arbekacin pharmacokinetics were seen in patients with one type of malignancy as compared with that in those with other types of malignancies. However, significant differences in arbekacin clearance were found between patients with no malignancy and those with lung cancers (0.0648 ± 0.0355 versus 0.0828 ± 0.0281 L/hr/kg [mean \pm standard deviation], respectively; $P < 0.05$).

Our data suggest that a pharmacokinetic difference exists for arbekacin in patients with lung cancer.