

血液透析患者における vancomycin 透析除去率の検討

熊木 雄一¹⁾・荒岡 秀樹²⁾・田村 宏美¹⁾・林 昌洋¹⁾・澤 直樹³⁾・伊藤 忠明¹⁾

¹⁾ 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部*

²⁾ 同 臨床感染症科

³⁾ 同 腎センター

受付日：2021年12月7日 受理日：2022年6月10日

Vancomycin (VCM) は血液透析 (hemodialysis, HD) で一部が除去され、至適血中濃度維持のためには HD による VCM 除去率を考慮した投与設計を行う必要がある。われわれは現在国内の臨床で用いられているダイアライザーの機能分類をふまえた HD による VCM 除去率を検討した。

2010年10月から2011年9月に虎の門病院において、注射用 VCM を使用し、HD 前後に血中濃度を測定した患者を対象に、VCM 除去率を後方視的に調査した。VCM 除去率 (%) は $100 \times [\text{HD 直前血中濃度} - \text{HD 終了4時間後血中濃度}] / \text{HD 直前血中濃度} (\mu\text{g/mL})$ で算出した。

対象は19名 (男性14名, 女性5名) で、年齢は平均67.6歳、HD 時間は平均3.7時間、血液流量は平均168.9 mL/min、膜面積は平均1.39 m²であった。

全19症例での VCM 除去率は 22.9 ± 8.2 [8.8~42.6] (平均±標準偏差 [最小~最大]) %であった。ダイアライザーの機能分類別の VCM 除去率は、IV 型 (16 症例)、V 型 (3 症例) において、それぞれ 21.6 ± 7.2 [8.8~32.7] %, 29.7 ± 11.7 [19.7~42.6] %であった。

すべての症例において HD 前後の血中濃度測定が困難である現状を考慮すると、一定の範囲内での予測根拠を提示しうるデータと考えられた。しかし、ダイアライザーのタイプ、HD 導入からの期間によって、VCM 除去率にはばらつきがあることもわかった。

Key words: vancomycin, hemodialysis

Vancomycin (VCM) は、腎障害のある患者には投与量・投与間隔の調節を行い、血中濃度をモニタリングするなど慎重に投与することが添付文書に記載されている¹⁾。抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022²⁾ (以下、TDM ガイドライン) では、血液透析 (hemodialysis, HD) 患者に VCM を投与する際、初回を除き HD 終了後の投与が推奨されている。また、HD 終了直後の VCM 血中濃度はリバウンド現象があるため正確に体内薬物濃度を反映しない^{3,4)}。そのため、VCM のトラフ濃度測定は、原則 HD 前に行うとされている。

VCM は HD 患者においては、透析膜の種類によって除去率に差が生じるため、透析膜の種類による投与量の検討がされてきた。以前は、初回投与後は1週間ごとに1回の投与のプロトコルが提案されていた⁴⁻⁶⁾。現在では、目標トラフ濃度の変更や、主流となっている high-flux 膜による VCM の除去率が向上していることから、初回の負荷投与後は HD 後ごとに維持投与量を投与する方法が推奨されている。

虎の門病院 (以下、当院) では、五十嵐らの報告⁶⁾に基づき、初回 25 mg/kg を投与後、ピーク値とし

*東京都港区虎ノ門2-2-2

て投与終了4時間後の血中濃度 (C) を測定し、C に応じて追加投与を検討していた。また、C に応じて初回投与後1または2回目のHD直前、HD終了4時間後の血中濃度を測定し、分布容積と透析クリアランス、透析外クリアランスを算出してTDMを実施してきた。当院でも最近ではTDMガイドラインで推奨されているように、初回の負荷投与後はHD後ごとに維持投与量を投与する方法が主流となっているが、HDごとの維持投与量が多い症例や、逆にHDによるVCMの除去量が少ないために週1回の投与で十分な症例も経験しており、HD患者におけるVCM除去率にどのような違いがあるかを調査する必要があると考えた。

HDによるVCM除去率は海外においても投与量の検討などの報告の中で記載されているものがあるが、一般的に血液流量の違いや除去率の算出方法の違いなどもあり単純に比較はできない。本邦においては、VCMのHDによる除去率は当院の五十嵐らの報告⁶⁾や金岡らの報告⁷⁾、複数の学会報告^{8,9)}に記載はあるものの、現在国内の臨床で用いられているダイアライザーの機能分類をふまえたHDによるVCM除去率を複数例で解析した報告はない。今回われわれは当院で過去に実施したTDMの中で、HD前後に血中濃度を測定していた症例から、VCMのHDによる除去率と患者背景を調査したので報告する。

2010年10月から2011年9月に当院において、注射用VCMを使用した患者のうち、HD前後にVCM血中濃度を測定した患者を対象とした。

調査方法は、診療録より後方視的に行った。調査項目は、患者背景 (年齢、性別、HD前体重、HD導入後期間)、HD条件 (HD時間、血液流量、透析液流量)、ダイアライザー (品名、機能分類、膜の種類、膜面積)、VCM血中濃度 (HD直前、HD終了4時間後)、血中濃度測定タイミング (初回量投与後何回目のHDでの測定か) とした。ダイアライザーの機能分類は、調査当時の診療報酬上の分類を用いた。 β_2 -ミクログロブリンのクリアランス値により、10 mL/min未満をI型、10 mL/min以上30 mL/min未満をII型、30 mL/min以上50 mL/min未満をIII型、50 mL/min以上70 mL/min未満をIV型、70 mL/min以上をV型とした。VCM除去率 (%) は $100 \times [\text{HD直前血中濃度} - \text{HD終了}$

4時間後血中濃度]/HD直前血中濃度 ($\mu\text{g/mL}$) で算出した⁶⁾。

VCMの血中濃度は、INTEGRA[®] 400 plus (ロシュ・ダイアグノスティックス社) を用いた蛍光偏光免疫測定法により測定した。

本研究は虎の門病院倫理審査委員会において承認 (番号: 644) を得たうえで実施した。

対象は19名 (男性14名、女性5名) であった。全19症例の調査項目をTable 1に示した。19症例での年齢は 67.6 ± 11.2 [43~87] 歳 (平均 \pm 標準偏差 [最小~最大]) であった。

HD時間は 3.7 ± 0.5 [3~4] 時間、血液流量は 168.9 ± 38.7 [100~240] mL/min、透析液流量は 421.1 ± 78.7 [300~500] mL/min であった。

ダイアライザーはAPS-SAシリーズ (旭化成メディカル社製)、APS-Eシリーズ (旭化成メディカル社製)、PES-S α シリーズ (ニプロ社製)、PSシリーズ (川澄社製) が使用されていた。機能分類は19症例中16症例が機能分類IV型、3症例がV型、膜の種類は17症例がポリスルホン (polysulfone, PS) 膜、2件がポリエーテルスルホン膜 (polyethersulfone, PES) 膜であった。膜面積は 1.39 ± 0.37 [0.65~2.1] m² であった。

全19症例のVCM平均除去率は 22.9 ± 8.2 [8.8~42.6] % であった。ダイアライザーの機能分類・膜の種類・膜面積別のVCM除去率をTable 2に示した。ダイアライザーの機能分類別のVCM除去率は、機能分類IV型 (16症例)、V型 (3症例) において、それぞれ 21.6 ± 7.2 [8.8~32.7] %、 29.7 ± 11.7 [19.7~42.6] % であった。

IV型ダイアライザー使用患者におけるHD導入からの年数でのVCM除去率は、導入3カ月以内 (7症例)、導入2年以上 (9症例) において、それぞれ 17.6 ± 7.4 [8.8~27.5] %、 24.7 ± 5.6 [16.0~32.7] % であった。また、初回投与から何回目のHD時に算出した除去率かにおいて、初回投与後1回目のHD時 (5症例)、2回目以降のHD時 (11症例) で、それぞれ 23.6 ± 5.7 [13.6~27.5] %、 20.6 ± 7.9 [8.8~32.7] % であった。

全19症例でのVCM除去率は平均22.9%であり、五十嵐ら⁶⁾の5症例での平均VCM除去率20.8%と同程度であった。また、HD後の血中濃度測定時間が異なるものの、宮村⁸⁾の学会報告における17症例

Table 1. Characteristics of all the patients

Case no.	Sex	Age (years)	Post-HD body weight (kg)	Time from the start of HD	Dialysis			Dialyzer			Blood concentration of vancomycin		Vancomycin removal ratio (%) ^a	Number of HD sessions ^b	
					Duration (h)	Blood flow (mL/min)	Dialysate flow (mL/min)	Type	Functional classification	Membrane	Membrane area (m ²)	Before HD (μg/mL)			Four hours after HD (μg/mL)
1	Woman	76	37.5	1 month	3.5	100	300	PS-06UW	IV	PS	0.65	29.7	24.2	18.5	2
2	Man	87	47.9	2 months	3	130	350	APS-11SA	IV	PS	1.1	13.6	12.4	8.8	2
3	Woman	71	43.2	within 1 month	3	130	350	APS-11SA	IV	PS	1.1	18.2	13.2	27.5	1
4	Man	66	50.4	1 month	3	130	350	APS-11SA	IV	PS	1.1	16.5	14.8	10.3	2
5	Man	49	55.6	3 months	3	150	300	APS-11SA	IV	PS	1.1	27.2	19.9	26.8	1
6	Woman	76	39.4	within 1 month	3	130	300	APS-11SA	IV	PS	1.1	19.9	17.2	13.6	1
7	Man	74	50.9	1 month	4	150	400	APS-11SA	IV	PS	1.1	9.7	8.0	17.5	2
8	Woman	77	48.0	3 years	4	160	500	APS-13SA	IV	PS	1.3	23.6	17.6	25.4	1
9	Man	65	48.4	14 years	4	150	400	APS-13SA	IV	PS	1.3	33.2	24.9	25.0	1
10	Man	76	58.4	9 years	4	180	500	APS-13SA	IV	PS	1.3	15.9	12.1	23.9	2
11	Man	70	52.4	22 years	4	220	450	APS-15SA	IV	PS	1.5	15.0	12.6	16.0	2
12	Man	66	55.4	9 years	3	200	500	APS-15SA	IV	PS	1.5	17.7	14.7	16.9	2
13	Man	67	66.8	5 years	4	200	500	APS-18SA	IV	PS	1.8	11.0	7.9	28.2	2
14	Man	68	56.1	9 years	4	230	500	APS-18SA	IV	PS	1.8	26.8	20.6	23.1	3
15	Man	51	76.1	12 years	4	200	500	APS-21SA	IV	PS	2.1	15.3	10.3	32.7	2
16	Man	62	62.7	20 years	4	240	500	APS-21SA	IV	PS	2.1	15.6	10.8	30.8	2
17	Man	81	57.3	15 years	4	180	400	PES-15Sa	V	PES	1.5	12.3	9.0	26.8	2
18	Man	43	85.0	3 years	4	150	500	PES-15Sa	V	PES	1.5	23.3	18.7	19.7	2
19	Woman	59	39.7	19 years	4	180	400	APS-15E	V	PS	1.5	28.9	16.6	42.6	1

PS: polysulfone; PES: polyethersulfone; HD: hemodialysis

^aVancomycin removal ratio (%) = [(Pre-HD serum concentration) - (4 h post-HD serum concentration)] / (Pre-HD serum concentration) × 100.

^bNumber of HD sessions used to measure the vancomycin removal ratio after the first administration.

での平均 VCM 除去率 21% (HD 終了後 2 時間測定), 国分ら⁹⁾の学会報告における 3 症例での平均除去率 18.0% (HD 終了後 1 時間測定) と 10 症例での平均除去率 26.7% (HD 終了後 2 時間測定) と同程度であることが確認できた。金岡らの報告⁷⁾では, 3 症例におおの異なる 2 種類のダイアライザーを使用し, 6 例の VCM 除去率を検討している。そのう

ち 1 例が PS 膜で VCM 除去率が 62.6% と報告しているが, HD 前後の血中濃度で除去率を算出しており, リバウンドは考慮していないと考えられるため比較はできなかった。海外の報告ではあるが, Böhler らの報告³⁾の中では, HD 時間は週に 11.5 時間, 血液流量は 219 mL/min, 透析液流量は 500 mL/min, 膜面積 1.2 m² の PS 膜という今回のわれわれの報告

Table 2. Vancomycin removal ratio according to the dialyzer characteristics

Functional classification	Membrane area (m ²)	Vancomycin removal ratio (%)					
		PS	Number of cases	PES	Number of cases	Every membrane area	Every functional classification
IV	0.65	18.5	1	—	—	18.5	
	1.1	17.4 ± 8.1 [8.8-27.5]	6	—	—	17.4 ± 8.1 [8.8-27.5]	
	1.3	24.8 ± 0.8 [23.9-25.4]	3	—	—	24.8 ± 0.8 [23.9-25.4]	
	1.5	16.5 ± 0.7 [16.0-16.9]	2	—	—	16.5 ± 0.7 [16.0-16.9]	21.6 ± 7.2 [8.8-32.7]
	1.8	25.7 ± 3.6 [23.1-28.2]	2	—	—	25.7 ± 3.6 [23.1-28.2]	
	2.1	31.7 ± 1.4 [30.8-32.7]	2	—	—	31.7 ± 1.4 [30.8-32.7]	
V	1.5	42.6	1	23.3 ± 5.0 [19.7-26.8]	2	29.7 ± 11.7 [19.7-42.6]	29.7 ± 11.7 [19.7-42.6]
Total		22.8 ± 8.6 [8.8-42.6]	17	23.3 ± 5.0 [19.7-26.8]	2	22.9 ± 8.2 [8.8-42.6]	

PS: polysulfone; PES: polyethersulfone

Vancomycin removal ratio: average ± SD [min-max]

に類似した透析条件において、HD直後には38%濃度が低下しているが、リバウンドにより5時間後には16%低下しているにすぎないとしている。海外で使用されているダイアライザーの報告においても、透析条件が近似した値であれば、その除去率も近似した値になると考えられ、付随する投与量や投与方法についても参考にできる可能性があると考えられた。

ダイアライザーの機能分類別のVCM除去率は、IV型、V型でそれぞれ平均21.6%、29.7%で、V型使用患者のほうがVCM除去率は大きく、最大で42.6%除去されていた。薬物の透析性に影響する因子として、血液流量、透析液流量、膜の種類、膜面積、膜構造などが挙げられる¹⁰⁾。今回のデータからはどの因子が影響を与えているかは解析できなかったが、一般的に公開されているIV型とV型ダイアライザーの性能を比較した場合、同じ膜面積の場合はV型のほうがクリアランスは高いため、このような差が出ると考察される。今回の報告ではV型使用症例が少数であるものの、V型使用症例ではIV型使用症例と比較してVCM除去率が高くなることを考慮して投与設計する必要があると考えられた。

IV型16症例のVCM除去率は最小値が8.8%、最大値が32.7%と3.7倍の開きがあった。HD導入からの期間を3カ月以内と2年以上で解析したところ、

HD導入3カ月以内の症例でVCM除去率が小さかった。最小値と最大値の開きは導入3カ月以内(7症例)、導入2年以上(9症例)でそれぞれ3.1倍、2倍であった。これは、HD導入間もない患者においては残存する腎機能にばらつきがあるためと推測された。

TDMガイドラインには、一般的にHD患者では定常状態に達する時期は遅延するため、明確な根拠はないが、通常投与開始後2回目のHD日にTDMを実施すると記載されている。今回、IV型16症例で初回投与から何回目のHD時に除去率を算出しているかを比較したところ、初回投与後1回目のHD時(5症例)、2回目以降のHD時(11症例)で、それぞれ23.6 ± 5.7 [13.6~27.5] %、20.6 ± 7.9 [8.8~32.7] %であった。除去率に大きな違いはなかったが、今回の報告では同一患者で複数回測定したデータを調査していないため、TDMのタイミングで除去率に差があるかは検討できなかった。

今回の研究では、詳細な患者背景とともにVCMのHDによる除去率を提示できた。国内臨床で使用されているダイアライザーにおける除去率を報告することで、今後のHD患者の投与設計において参考となるデータを提供できたと考える。除去率に影響を及ぼす因子の解析はできなかったが、HD導入間もない症例においては除去率のばらつきが大き

いことやIV型に比べV型で除去率が大きい症例が確認できたため、これらの症例においてはVCMの除去率に差が出る可能性を意識し個別に投与設計をすべきと考える。現在、ダイアライザーの機能分類は β_2 -ミクログロブリンのクリアランスにより、今回の報告のI~IV型がI型、V型がII型と分類が変更されている。さらに、アルブミンの漏出量を示すふるい係数により、I型はI-a型とI-b型に、II型はII-a型とII-b型に分類されている。a型とb型の違いによる除去率への影響は今回の報告では言及できないが、ダイアライザー自体の機能が変更になったわけではないため、現在のI型、II型という分類全体において今回得られたデータを活用できると考える。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) 塩野義製薬：塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5g添付文書（2019年3月改訂第17版）
- 2) 日本化学療法学会抗菌薬TDMガイドライン作成委員会，日本TDM学会TDMガイドライン策定委員会抗菌薬小委員会 編：抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022。日化療会誌 2022; 70: 1-92
- 3) Böhler J, Reetze-Bonorden P, Keller E, Kramer A, Schollmeyer P J: Rebound of plasma vancomycin levels after haemodialysis with highly permeable membranes. Eur J Clin Pharmacol 1992; 42: 635-9
- 4) Pollard T A, Lampasona V, Akkerman S, Tom K, Hooks M A, Mullins R E, et al: Vancomycin redistribution: dosing recommendations following high-flux hemodialysis. Kidney Int 1994; 45: 232-7
- 5) 平田純生, 濱澤三恵子, 松月奈美, 小泉恩伶, 杉下進一, 和泉 智, 他：透析症例におけるバンコマイシン投与マニュアル。TDM研究 1997; 14: 95-6
- 6) 五十嵐正博, 中谷龍王, 香取秀幸, 原 茂子, 中田紘一郎, 林 昌洋, 他：血液透析症例における vancomycin の適正投与方法の検討。日化療会誌 2003; 51: 693-702
- 7) 金岡泰行, 兵藤 透, 近藤光洋, 赤石 仁, 本間 崇, 山本スミ子, 他：MRSA 感染症治療薬バンコマイシンおよびアルベカシンの血液透析ダイアライザー別の血中除去能の比較。消化器外科 2005; 18: 817-23
- 8) 宮村重幸：透析患者への抗菌薬の適正使用—第52回日本透析医学会コメディカルシンポジウムより—。日透析医学会誌 2008; 41: 172-4
- 9) 国分秀也, 木村利美, 村瀬勢津子, 佐川賢一, 島田慈彦, 高山陽子, 他：ハイフラックス膜を使用した血液透析患者における塩酸バンコマイシンの投与設定。TDM研究 2003; 20: 173-4
- 10) Lee C S, Marbury T C: Drug therapy in patients undergoing haemodialysis. Clinical pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet 1984; 9: 42-66

Vancomycin removal ratio in patients on hemodialysis

Yuichi Kumaki¹⁾, Hideki Araoka²⁾, Hiromi Tamura¹⁾,
Masahiro Hayashi¹⁾, Naoki Sawa³⁾ and Tadaaki Ito¹⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Toranomon Hospital, 2-2-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Infectious Diseases, Toranomon Hospital

³⁾ Department of Nephrology Center, Toranomon Hospital

The aim of this study was to determine the vancomycin (VCM) removal ratio in patients on hemodialysis (HD). Data of 19 patients (14 men, 5 women) on HD who were treated with VCM between October 2010 and September 2011 at Toranomon Hospital (Tokyo, Japan) were retrospectively evaluated. The median age was 67.6 (range, 43-87) years. The HD conditions were as follows: membrane area, 1.39 m²; blood and dialysate flow rate, 168.9 mL/min; and dialysis time, 3.7 h. The VCM removal ratio was defined as follows: VCM removal ratio (%) = [(Pre-HD serum concentration) - (4 h post-HD serum concentration)] / (Pre-HD serum concentration) × 100. In the 19 patients, the mean VCM removal ratio was 22.9% ± 8.2% (range, 8.8-42.6%). The ratio was 21.6% ± 7.2% (range, 8.8-32.7%) in the 16 patients treated with a type IV dialyzer (β_2 -microglobulin clearance, 50-70 mL/min) classified in Japan, and 29.7% ± 11.7% (range, 19.7-42.6%) in 3 patients treated with a type V dialyzer (β_2 -microglobulin clearance ≥ 70 mL/min). In conclusion, our study showed that the VCM removal ratio varied according to type of dialyzer used and the dialysis vintage. Therefore, the administration should be designed individually in consideration of the differences in the dialyzer and dialysis conditions.