

オンライン HDF 療法における 薬剤除去率 —— 血液透析療法との比較

西 桂子^{1)*}, 小川 修¹⁾, 戸井田達典^{2),3)}, 藤元昭一²⁾

1) おがわクリニック

2) 宮崎大学医学部血液・血管先端医療学講座

3) 宮崎県立延岡病院内科

Comparison of on-line hemodiafiltration and hemodialysis on the removal rate of drugs

Keiko Nishi¹⁾, Osamu Ogawa¹⁾, Tatsunori Toida^{2),3)}, Shoichi Fujimoto²⁾

1) Ogawa Clinic

2) Department of Hemovascular Medicine and Artificial Organs, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

3) Miyazaki Prefectural Nobeoka Hospital

【要旨】

近年普及が進んでいる前希釈方式のオンライン HDF 療法 (Online-HDF) では、蛋白結合率の一時的低下により、透析膜からの薬物除去量が増加する可能性が示唆される。今回、Online-HDF と通常の血液透析療法 (HD) における薬物除去率を比較した。対象はアムロジピン、シナカルセトを内服中の各 6 名で、Online-HDF 施行中の慢性腎不全患者である。研究実施期間は 8 週間、0～3 週目は Online-HDF、4～8 週目は HD を施行し、第 1, 3, 5, 7 週目の第一治療日の治療前後で各薬剤の血中濃度を測定し、各除去率を Online-HDF と HD とで比較を行った。また、小分子量物質および低分子量蛋白の除去率についても検討した。Online-HDF と HD での平均薬物除去率は、アムロジピン $21.5 \pm 11.2\%$ vs $21.4 \pm 15.2\%$ 、シナカルセト $30.4 \pm 11.3\%$ vs $35.1 \pm 11.4\%$ と有意差は認めなかった。また、小分子量物質の除去率は Online-HDF と HD で差を認めなかったが、 $\beta 2$ ミクログロブリンの除去率は Online-HDF で有意に高かった。今回検討した 2 薬剤では Online-HDF と HD での薬物平均除去率に差は認めなかったが、治療条件の異なるオンライン HDF 療法、また異なる蛋白結合率、分子量をもつ薬剤でのさらなる検討が必要と考えられた。

key words

オンライン HDF 療法, 血液透析療法, 薬物除去率, 前希釈

I. 緒 言

2016 年末の日本透析医学会の統計では、オンライン HDF 療法 (Online-HDF) の患者は約 6 万人と増加傾向にある¹⁾。中でも普及が進んでいる前希釈方式の Online-HDF では、血液透析に比し、前希釈方式での血液希釈によると考えられる蛋白結合物質の除去量の増加が指摘されている^{2),3)}。そのため、血液中でアルブミンと結合し

ている薬剤も、前希釈方式の Online-HDF で除去量が増加する可能性が示唆される。しかし、Online-HDF と通常の血液透析療法 (HD) における薬剤除去率を比較した研究は、検索する限りほとんど見当たらない。

カルシウムチャネル拮抗薬であるアムロジピンおよびカルシウム受容体作動薬であるシナカルセトは、ともに透析療法中の慢性腎不全患者に頻用される薬剤であり、今回、Online-HDF と HD に

受付日: 2018 年 9 月 21 日 / 受理日: 2018 年 10 月 4 日

* 連絡先: 〒882-0803 宮崎県延岡市大貫町 2-1206-1 特定医療法人健腎会 おがわクリニック tel: 0982-31-3121 / fax: 0982-31-3501
keiko_nishi@med.miyazaki-u.ac.jp

おける両薬物の除去率を比較した。

II. 対象と方法

おがわクリニック外来にて前希釈 Online-HDF 施行中の慢性腎不全患者で、アムロジピン、シナカルセトを内服中の各 6 名（うち 4 名が重複）を対象とした。2 薬剤はいずれも肝代謝であり、各薬剤の蛋白結合率、分子量は、それぞれアムロジピンが 95% 以上、567、シナカルセトは 93～95%、394 である。患者の平均年齢は 54.3 ± 11.9 歳、性別は男性のみ、原因疾患は、慢性糸球体腎炎 6 名、痛風腎 1 名、腎形成不全 1 名、平均透析歴は、 11.9 ± 6.8 年であった。研究実施期間は 8 週間、0～3 週目は Online-HDF、4～8 週目は HD を施行した。Online-HDF の血流量は 200 mL/min、透析液流量は 400 mL/min、置換液量は 48 L/session、ヘモダイアフィルターは 1.9～2.5 m² の MFX-S eco を用いた。一方、HD の血流量は 200 mL/min、透析液流量は 500 mL/min、ダイアライザーは 1.9～2.5 m² の PES-S a eco を用いた。なお、同一の患者のヘモダイアフィルターとダイアライザーの膜面積は同一とした。第 1, 3, 5, 7 週目の第一治療日の治療前後（4 時間）で各薬剤の血中濃度を測定し、各除去率を Online-HDF と HD とで比較を行った。また、同様に小分子量物質である尿素窒素（分子量 60）、クレアチニン（分子量 113）、無機リン（分子量 98）、および低分子量蛋白である $\beta 2$ ミクログロブリン（ $\beta 2$ MG、分子量 11,800）および $\alpha 1$ ミクログロブリン（ $\alpha 1$ MG、分子量 33,000）の除去率の測定も行った。

各薬剤、物質の濃度分析においては、血清を除蛋白後、高速液体クロマトグラフィーで実施、蛋白結合薬物も含めて全量濃度を評価した（株式会社 LSI メディエンス、東京）。また、除去率は既報⁴⁾に従って、低分子量蛋白および 2 薬剤についてはヘマトクリット補正を行い、以下の式にて計算した。

$$\text{除去率(\%)} = [1 - \{ \text{HTpre} (1 - \text{HTpost}/100) \\ \text{Cpost} \} / \{ \text{HTpost} (1 - \text{HTpre}/100) \text{Cpre} \}] \\ \times 100$$

Cpre：透析前の溶質濃度

Cpost：透析後の溶質濃度

HTpre：透析前のヘマトクリット値

HTpost：透析後のヘマトクリット値

除去率の比較には Student's t-test を用い、有意水準は $p < 0.05$ を統計学的に有意差有りとした。本研究は、宮崎県立延岡病院倫理委員会の承認（平成 28 年 12 月 27 日）を得て実施した。

III. 結果

Online-HDF と HD での平均薬物除去率は、アムロジピン $21.5 \pm 11.2\%$ vs $21.4 \pm 15.2\%$ 、シナカルセト $30.4 \pm 11.3\%$ vs $35.1 \pm 11.4\%$ と有意差は認めなかった（図 1）。小分子量物質である尿素窒素、クレアチニン、無機リンの Online-HDF と HD での平均除去率は、それぞれ $64.2 \pm 3.0\%$ vs $64.4 \pm 2.5\%$ 、 $59.7 \pm 2.2\%$ vs $60.5 \pm 2.6\%$ 、 $46.4 \pm 6.9\%$ vs $46.1 \pm 7.2\%$ であり、有意差を認めなかった（図 2）。また、低分子量蛋白である $\beta 2$ MG および $\alpha 1$ MG の Online-HDF と HD での平均除去率は、それぞれ $78.7 \pm 2.6\%$ vs $75.9 \pm 2.7\%$ 、 $28.6 \pm 5.4\%$ vs $30.7 \pm 5.1\%$ であり、 $\beta 2$ MG の除去率は Online-HDF で有意に高かった（図 3）。

IV. 考察

透析患者に投与される薬剤は、透析治療時に除去されるものがあり、その除去動態を把握した上で投与することが望ましい。今回の我々の検討とはダイアライザー等の条件が異なるが、HD におけるアムロジピンの除去率 14～18% であり、通常投与量で安全に降圧するという報告がある⁵⁾。しかし、普及が続く前希釈 Online-HDF での薬

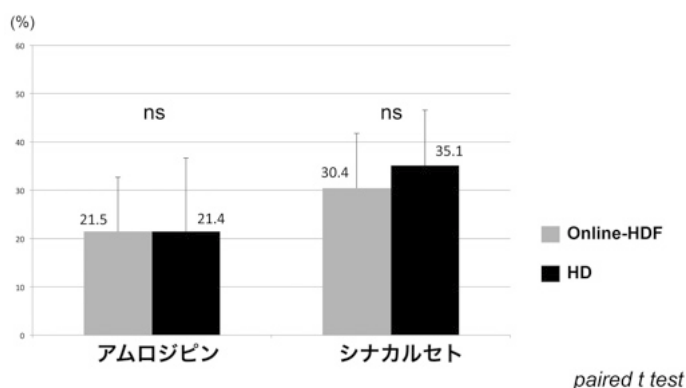


図 1 Online-HDF と HD のアムロジピンとシナカルセトの薬物除去率

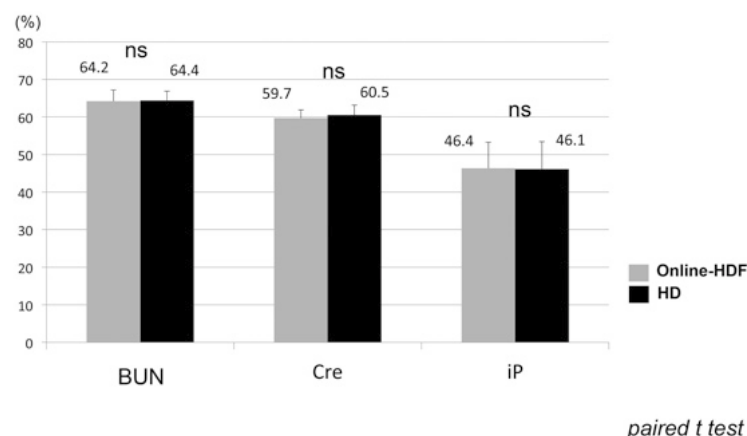


図 2 Online-HDF と HD での小分子量物質（尿素窒素、クレアチニン、無機リン）の除去率

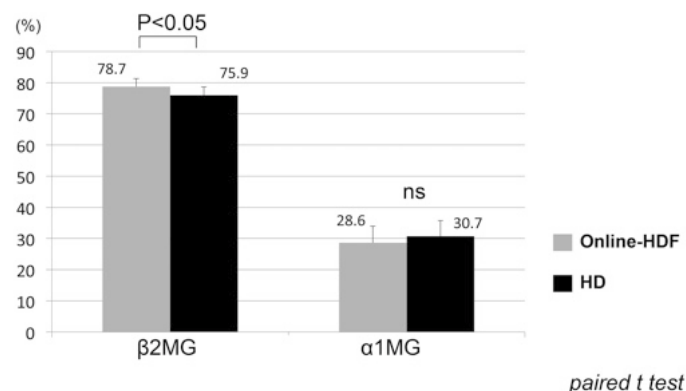


図 3 Online-HDF と HD での低分子量蛋白（β 2 MG および α 1 MG）の除去率

剤除去率の報告例はほとんどなく、補充液による血液の希釈および大量の体液濾過による薬物動態への影響の解明が必要である。

蛋白結合性尿毒素であるインドキシル硫酸は、蛋白結合率 90% 以上、分子量 213 であり今回用いた 2 薬剤とそれぞれが近似しているが、希釈効果によって比較的容易に蛋白から解離し、また希釈倍率が高いほど遊離率が増大することが報告されている⁶⁾。しかし今回の結果では、前希釈 Online-HDF と HD での平均薬物除去率に有意差を認めていない。今回我々が施行した前希釈

Online-HDF の置換液量が 48 L/session と比較的少量であったことが、薬剤と蛋白との遊離率の増大に寄与するに至らなかった可能性がある。今後、前希釈 Online-HDF の置換液量を増量したさらなる検討が必要と考えられた。さらに、今回 Online-HDF で使用したヘモダイアフィルター MFX-S21 eco は、前希釈 Online-HDF 48 L/ 4 hrs におけるアルブミン漏出量が 3.9 g と比較的 low であること⁷⁾、症例数が少なかったことも、薬物除去率に有意差を認めなかったことに影響した可能性がある。今後、ヘモダイアフィルターの

条件を考慮した検討，異なる蛋白結合率や分子量をもつ薬剤での検討も必要であると考ええる。

なお，低分子量蛋白である分子量 33,000 の α 1 MG は除去率に有意差を認めなかったが，分子量 11,800 の β 2 MG の除去率は Online-HDF で有意に高かった。この結果は， β 2 MG の除去において Online-HDF が HD に対して優位性があるという従来の報告⁸⁾ に矛盾しない。一方， α 1 MG の除去率に有意差を認めなかった点については，分子量 67,000 のアルブミン漏出量が比較的低値であるヘモダイアフィルターを使用したことが影響した可能性が考えられた。

V. 結 語

今回比較した 2 薬剤では，前希釈方式のオンライン HDF 療法と血液透析療法での薬物平均除去率に差は認めなかったが，治療条件の異なるオンライン HDF 療法での検討，また異なる蛋白結合率，分子量をもつ薬剤でのさらなる検討が必要と考えられた。

なお，本論分の主旨は，第50回九州人工透析研究会総会（2017 年 12 月，福岡）で発表した。

【利益相反】

本研究の検査費用の一部負担（ニプロ株式会社）。その他に，本研究に関して開示すべき COI はない。

参考文献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会. 図説わが国の慢性透析療法の現況（2016年12月31日現在）. 東京：日本透析医学会, 2017
- 2) Masakane I: High-quality dialysis: a lesson from the Japanese experience. *Nephrol Dial Transplant Plus* 3(Suppl 1):i28-i35, 2010
- 3) Bammerts B, Evnepoel P, Verbeke K, et al. Removal of the protein-bound solute p-cresol by convective transport: a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:278-285.
- 4) 川西秀樹, 峰島三千男, 平方秀樹, 秋澤忠男. 血液浄化器の性能評価法2012. *透析会誌* 45(5):435-445, 2012
- 5) 竜崎崇和, 松下雅博, 半田みち子, 古川智洋, 猿田享男. ベシル酸アムロジピンの透析性と血液透析患者における有用性の検討. *透析会誌* 31(1):45-51, 1998
- 6) 江口圭, 山本健一郎, 金子岩和, 峰島三千男. 希釈効果や pH 変化を利用した蛋白結合性尿毒素除去に関する基礎研究. *透析会誌* 44(3):269-271, 2011
- 7) 門崎弘樹, 藤仲正樹, 黒田典子, 他. ニプロ社製ヘモダイアフィルタ MFX シリーズの性能比較. 腎と透析75巻別冊 HDF 療法' 13:84-86, 2013
- 8) Lornoy W, Becaus I, Billiouw JM, Sierens L, Van Malderen P, D'Haenens P. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15 Suppl 1:49-54.