

腹膜透析関連腹膜炎における抗菌薬腹腔内投与療法の体内動態を考慮した治療最適化の基盤構築

宮元敬天

長崎大学生命医科学域薬剤学分野

key words : 腹膜透析関連腹膜炎, バンコマイシン, 腹膜障害モデルマウス

要 旨

慢性腎不全患者の腎代替療法の一つである腹膜透析の合併症の一つである腹膜炎は腹膜透析の継続に支障を及ぼすことがある。腹膜透析患者における腹膜炎治療においては抗菌薬の腹腔内投与が推奨されているが、腹膜障害時における腹腔からの抗菌薬吸収性に関する情報は乏しく、腹膜機能に応じた抗菌薬投与量の最適化は行われていない。本研究では腹膜障害がバンコマイシンの腹腔からの吸収に及ぼす影響について評価した。

腹膜障害誘発物質であるグルコン酸クロルヘキシジンを複数の濃度で腹腔内投与することで、障害の程度が異なる腹膜障害モデルマウスを作出した。このモデルマウスにバンコマイシンを腹腔内投与し、一定時間後の腹腔内残存量を求めたところ、腹膜障害モデルマウスにおいて有意に残存量が低下した。また、血漿中バンコマイシン濃度は腹膜障害モデルマウスにおいて正常マウスの3倍近く上昇した。

以上より、腹膜障害時においてはバンコマイシンの腹腔からの吸収性が亢進し、腹腔内バンコマイシン濃度の低下や血漿中濃度の上昇が引き起こされることが示された。抗菌薬は適切な濃度を感染部位に作用させることが重要であり、本研究結果より腹膜障害の程度に応じたバンコマイシン投与の最適化が必要であることが示された。

緒 言

慢性腎不全患者の腎代替療法の一つである腹膜透析は自宅でも実施可能であり、残存腎機能の維持にも優れているが、長期間にわたる腹膜透析により腹膜の形態および機能に障害を与える¹⁾。腹膜透析の合併症に腹膜障害や腹膜炎があり^{2~4)}、腹膜透析患者における腹膜炎治療には抗菌薬の腹腔内投与が行われる。抗菌薬が十分な治療効果を発揮するためには、感染部位での濃度（治療効果）や血中濃度（副作用予防）の管理が必要となるが⁵⁾、腹膜障害時における腹腔からの抗菌薬吸収性については十分な情報が得られていない。実際に、腹膜炎治療のガイドラインにおいても腹膜機能に応じた抗菌薬の投与量は提言されておらず⁶⁾、経験的に画一的な投与が行われている。

筆者らはこれまでに腹膜障害モデル動物を用い、腹膜障害が腹腔からの薬物吸収性に与える影響について評価してきた^{7~9)}。これまでの研究において正常時には低分子の一部が腹腔から吸収されるが高分子についてはほとんど吸収されない一方で、腹膜障害時には低分子のみならず高分子においても腹腔より吸収されることを明らかにしている。このことから、腹膜障害時には腹腔内投与した抗菌薬の吸収性が変わることが予想された。そこで、本研究では腹膜障害が腹腔からの抗菌薬吸収に与える影響および吸収性の予測方法を構築した。

1 方法

① 腹膜障害モデルマウスの作出

ddY系雄性マウスに濃度の異なる(0.01~0.1%)クロルヘキシジングルコン酸塩(CG)を腹腔内投与することで、障害の程度が異なる腹膜障害モデルを作出した。腹膜障害については、腹膜のヘマトキシリン&エオジン染色による定性的評価と腹膜平衡試験(PET)による定量的評価により行った。

② バンコマイシンの腹腔からの吸収性評価

腹膜障害モデルマウスもしくは正常マウスに、腹膜透析液に溶解したバンコマイシンを20 mg/kgとなるように腹腔内投与した。投与から1, 2, 4, 6もしくは8時間後に腹腔内に残存する薬液をシリンジで回収し、さらに下大静脈から採血を行った。採取した腹腔内液および血液は直ちに遠心分離し、上清部分もしくは血漿中のバンコマイシン濃度はPlockらの報告を参考にHPLC-UV法にて定量した¹⁰⁾。

なお、すべての動物実験については長崎大学動物実験委員会による承認を得て、関係する規則を遵守して実施した。

2 結果・考察

① 腹膜障害評価

CG投与後のマウス腹膜のHE染色の結果、0.05%または0.1%CG投与群において好中球の浸潤が見られ、腹膜の炎症が生じていることが示された(図1)。また、PETによる腹膜機能評価を行ったところ、CG投与群で除水不良および腹膜機能低下が生じていることが示された(図2)。

② VCMの腹腔からの吸収性

腹膜障害モデルマウスおよび正常マウスにVCMを腹腔内投与したところ、正常群では投与6時間での吸収率が約40%であったのに対し、腹膜障害群では約80%と有意に吸収率が上昇した。また、正常マウスにおける血漿中VCM濃度は最大で5 μg/mLであった

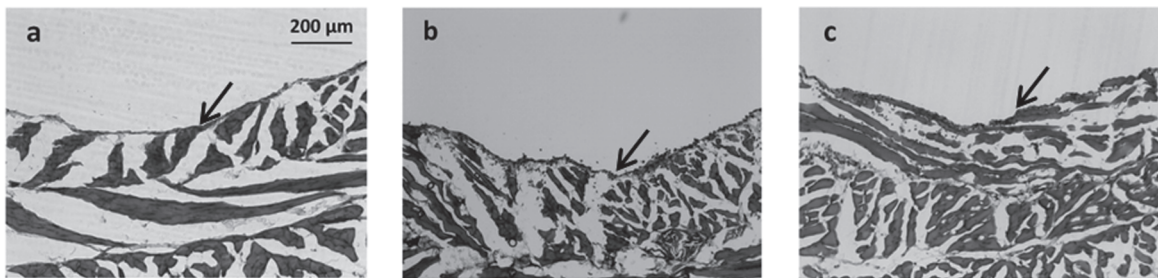


図1 CG処理マウスにおける腹膜の形態的变化

溶媒もしくはCGで1日処理したマウスより腹膜を採取しヘマトキシリン-エオジン染色を行った。矢印は腹膜を示す。

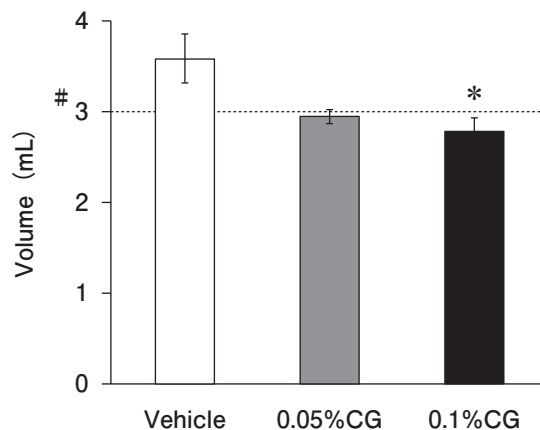


図2 CG処理マウスにおける除水能の評価

溶媒もしくはCGで1日処理したマウスに透析液を腹腔内投与し2時間後の腹腔内残存液量を測定した。データは平均値±標準誤差で表している。*p<0.05 vs. vehicle, #, 初期投与容量(3 mL)

のに対し、腹膜障害群では最大で $15\mu\text{g}/\text{mL}$ と 3 倍近く増大した。これらの結果より、腹膜障害時には腹腔からの物質吸収が亢進し、正常時には吸収が乏しい高分子であっても吸収されてしまうことが示唆された。また、腹膜障害の指標の一つである D/D0 グルコースと腹腔内 VCM 残存率の間に良好な相関関係が見られた。このことから、PET 試験を行うことで腹腔内投与した VCM の吸収率を予測することが可能であると考えられた。

3 結論

本研究では腹膜障害が腹腔内投与した VCM の吸収性に与える影響について評価するために、障害の程度が異なる腹膜障害モデルマウスを作出し、腹腔からの VCM 吸収について評価をした。腹膜の形態的变化を伴わず、腹膜機能が低下した条件下において、正常時には 40% 程度の吸収率である VCM が 2 倍以上吸収されることを明らかにした。また、腹腔からの VCM 吸収と PET 試験より得られる D/D0 グルコースの値の間に良好な相関関係が認められたことから、本検査を行うことで VCM の腹腔からの吸収性のある程度予測可能であると考えられた。

VCM は代表的な MRSA 治療薬であり、治療効果の向上および耐性菌出現予防のために適正な使用が求められる抗菌薬である。本研究より、腹膜障害時には腹腔からの VCM 吸収が亢進することが明らかになり、腹膜透析に関連する腹膜炎の治療時に VCM を用いるさいには吸収性を予測し、至適濃度を維持するよう投与量・投与間隔を設定する必要があることが示された。

以上、本研究結果は、腹膜透析関連腹膜炎治療時における VCM 腹腔内投与を最適化するうえで有益な情報が得られ、治療最適化に向けた基盤構築を行ううえで有用であると考えられる。

平成 28 年度日本透析医会公募助成研究により得られた成果は、原著論文として投稿準備中のため、二重投稿になることを避け、本報告書ではその概要を総説的に記載した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 2009 年版日本透析医学会「腹膜透析ガイドライン」透析会誌 2009; 42, 285-315.
- 2) Hamada C, Honda K, Kawanishi K, et al. : Morphological characteristics in peritoneum in patients with neutral peritoneal dialysis solution. *J Artif Organs* 2015; 18 : 243-250.
- 3) Ha H, Lee HB : Effect of high glucose on peritoneal mesothelial cell biology. *Perit Dial Int* 2000; 20 : S15-18.
- 4) Sitter T, Sauter M : Impact of glucose in peritoneal dialysis : saint or sinner? *Perit Dial Int* 2005; 25 : 415-425.
- 5) 抗菌薬の PK/PD ガイドライン日本化学療法学会雑誌 2016; 64 : 139-151.
- 6) Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. : ISPD Peritonitis Recommendations : 2016 Update on Prevention and Treatment *Perit Dial Int* 2016; 36 : 481-508.
- 7) Hirata H, Fumoto S, Miyamoto H, et al. : Evaluation for Peritoneal Injury at an Early Stage Using Dual Macromolecular Markers *Biol Pharm Bull* 2016; 39 : 1581-1587.
- 8) Hirata H, Miyamoto H, Shimokawa K, et al. : Novel diagnostic method of peritoneal injury using dual macromolecular markers *Biol Pharm Bull* 2014; 37 : 262-267.
- 9) Fumoto S, Nakashima Y, Nishida K, et al. : Evaluation of enhanced peritoneum permeability in methylglyoxal-treated rats as a diagnostic method for peritoneal damage *Pharm. Res.* 2007; 24 : 1891-1896.
- 10) Plock N, Buerger C, Kloft C : Successful management of discovered pH dependence in vancomycin recovery studies : novel HPLC method for microdialysis and plasma samples *BMC* 2005; 19 : 237-244.