Osaka University Knowledge Archive

Title	Effects of Continuous Venovenous Hemofiltration on the Pharmacology of Carperitide, a Recombinant Human Atrial Natriuretic Peptide
Author(s)	高橋, りょう子
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59011
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【134】

氏　　名	高　橋　りょう子（たかはし）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学 位 記 番 号	第　２５１５７　号
学位授与年月日	平成24年３月22日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学 位 論 文 名	Effects of Continuous Venovenous Hemofiltration on the Pharmacology of Carperitide, a Recombinant Human Atrial Natriuretic Peptide （持続血液濾過の遺伝子組み換えヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドであるカルペリチドの薬理に及ぼす影響）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教　授　真下　　節 （副査） 教　授　大薗　恵一　　教　授　嶋津　岳士

論 文 内 容 の 要 旨

〔　目　　的　〕

遺伝子組み換えナトリウム利尿ペプチドは、心不全、急性腎不全の治療に利用されるが、これらの患者は多臓器不全を伴うことが多く、また、重症の急性腎不全に対して血液浄化療法を要することがある。集中治療領域で行われる血液浄化療法の一つである持続静脈静脈血液濾過（CVVHF）は、300～30,000Daの中分子～大分子の溶質を効果的に除去する。本邦で使用されるαヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド（hANP）であるカルペリチドの分子量は3,080Daであり、CVVHFはその血中濃度に影響を与える可能性がある。しかし、これまでにCVVHF中におけるカルペリチドの血中濃度や薬物動態に関する研究はほとんど行われていない。このため、カルペリチド投与中にCVVHFを要する重症患者において、CVVHFのカルペリチドの薬物動態に与える影響を検討した。

〔　方法ならびに成績　〕

対象は、集中治療部入室中にカルペリチドの持続静脈内投与を受け、かつ急性腎不全のためにCVVHFを要した11症例（心臓血管手術後8症例、消化器手術後3症例）である。カルペリチドは、内頸静脈から挿入した中心静脈カテーテルから50ng/kg/minで持続投与し、CVVHFの血液流量は80ｍｌ/min、置換液量は20ml/minに維持した。CVVHF開始直前、開始1時間後、3時間後、終了時、終了1時間後の全5時点について、血漿hANP濃度及び血漿cGMP濃度を測定した。うちCVVHF中の3時点については、濾過後血漿のhANP濃度及び濾液hANP濃度を併せて測定し、これらの値からカルペリチドのクリアランスを導いた。血行動態の指標として、平均動脈血圧及び心拍数を測定した。統計解析にはSPSSを用い、分析には2-way analysis of varianceを用いた。Post-hoc分析には、Tukey’s HSDテストを用いた。

CVVHF開始前の血漿hANP濃度は、2.32±1.11ng/ml（mean±SD）であった。血漿hANP濃度は、CVVHF中の3時点において開始前に比較して低値であり、開始1時間後に20％の低下を認めて最低値を示した後に、CVVHFの経過時間と共に緩徐に上昇した。カルペリチドの血漿総クリアランスは、CVVHF開始1時間後に53.9±7.4ml/minであった。CVVHF回路内の血漿流量は56ml/min

と推定され、回路内に存在するhANPがほぼ除去されることが判明した。CVVHF開始1時間後の濾過によるクリアランスは6.1±2.1ml/min、フィルターへの吸着によるクリアランスは87.7%であったことから、クリアランスは主に吸着によることが明らかとなった。さらに、総クリアランスはCVVHFの経過時間と共に有意に低下した。濾過によるクリアランスがCVVHFの経過時間と共に増加したのに対して、吸着によるクリアランスは終了時には61.3%へと低下し、CVVHF中の総クリアランスの低下は吸着の低下によるものであった。血漿cGMP濃度はCVVHF開始前には46.0±37.6pmol/mlであって経過時間と共に低下し、終了時濃度が最低値となった。平均動脈血圧はCVVHF中に変動が認められ、CVVHF終了時に最高値となって開始前から11.2%の上昇が認められた。心拍数については、CVVHF実施中の変動は認められなかった。

〔　総　　括　〕

カルペリチドを投与中の重症患者において、CVVHFのカルペリチドの薬物動態に与える影響を検討した。カルペリチドはCVVHFにより除去され、除去は主として吸着によることが明らかになった。CVVHFによるカルペリチドの総クリアランスは、開始1時間後において53.9±7.4ml/minであり、CVVHFの経過時間と共に低下した。血漿hANP濃度はCVVHF実施中に低下し、開始1時間後に最低値となった。分子量の小さいcGMPはCVVHF終了時に血漿濃度が最低値となり、平均動脈血圧も終了時に最高値を認めた。本研究では、CVVHFによるカルペリチドの総クリアランスは、従前に報告されている健常人における代謝・排泄によるクリアランスに比較して小さいにもかかわらず、臓器不全を有する重症患者におけるカルペリチド投与中のCVVHF中には、血漿hANP濃度と血漿cGMP濃度の低下、及び平均動脈血圧の上昇が認められることを示した。肝不全や腎不全の存在下ではカルペリチドの代謝・排泄によるクリアランスが低下することが報告されており、これらの重症患者においては、CVVHFの薬物動態への影響が相対的に大きくなると考えられる。本研究は、カルペリチド投与中の重症患者におけるCVVHF中には、CVVHFのカルペリチドの薬理への影響を勘案し、血圧変動に注意する必要性を示唆するものである。

論文審査の結果の要旨

カルペリチドは、組み換え型の心房性ナトリウム利尿ペプチド（hANP）であり、心不全治療に用いられる。心不全患者は腎、肝等の臓器不全を伴うことが多く、特に重症の急性腎不全に対しては血液濾過療法を要するが、血液濾過療法は投与薬剤の薬理に影響を及ぼすことが知られている。本研究は、多臓器不全を伴う重症患者において、血液濾過がカルペリチドの薬理に及ぼす影響を、薬剤濃度、クリアランス、血行動態の観点から検討したものである。

11例の重症患者において、カルペリチド投与中の血液濾過療法により、血漿中のhANP濃度及びcGMP濃度が低下することを示し、それに伴い血圧が上昇することを明らかにした。また、血液濾過によりhANPがほぼ除去されること、及び除去が主にフィルターへの吸着によることを明らかにした。これらは、集中治療領域の臨床において、カルペリチド投与中に血液濾過療法実施の際に注意すべき新たな所見である。以上の点から、本研究は学位授与するに値するものであると考える。