

## 腎機能低下例における抗生剤使用について

Amoxicillin の体内動態から

楠 信 男

福島県立医科大学中央研究所

本 宿 尚・玉 木 重・古 山 淑 子・谷 地 功 光

公立藤田総合病院

腎機能低下例に抗生剤を使用する場合は多いが、このさい重要なことは第1には腎毒性たり得るものを極力避けることであり、第2にはその抗生剤の腎から排泄される割合と腎機能低下の度如何によって投与の量なり間隔なりを調節しなければならないことである。第1の問題点はいうをまたない。第2の問題点については、個々の抗生剤についてそれぞれ若干の記載はあるものの、充分とはいいい難くまた臨床家にとって利用の難かしいものが多く、実際の臨床例にあたっていかに処方すべきかに迷うことが少なくない。著者らは個々の症例についてなんらかの数的根拠をもって適正な使用方法を推測する手段はないかと考え、若干の腎機能低下例において行なった

amoxicillin (以下 AMPC) の体内動態の検索結果に基づいて、腎機能から半減期を推定する一般式を求めてみた。

## I. 実験の対象および方法

対象は藤田総合病院に入院中の成人の腎機能低下例、計 12 名 (食飼療法だけのもの 4 名、腎移植後食飼療法下にあるもの 1 名、慢性腎不全のために血液透析を受けているもの 7 名) および対照として腎健全な病院職員 2 名 (健康者 1 名、急性上気道炎 1 名) である。

これらの対象に原則として早朝空腹時に 250 mg の AMPC を経口投与し、投与後 1, 2, 4, 6, 12, 24 時間、場合によってはその後まで血中濃度を測定した。尿中濃度は 2, 4, 6, 12, 24 時間について測定した。

Table 1 Peak serum level and half-life in patients and control subjects

		Creatinine clearance (ml/min.)	Peak serum level (μg/ml)	Half-life (hr)	Urine volume (ml/day)
A Normal renal function	Y. F. ♀ 28		5.0	0.80	
	"		2.8	1.05	
	"		3.1	0.78	
	N. Y. ♂ 38		3.0	1.25	
			mean 3.5	mean 0.97	
B Impaired renal function	T. S. ♂ 25**	98.7	5.0	0.8	
	S. T. ♀ 55	59.9	4.7	1.2	
	T. E. ♂ 51	39.4	8.8	4.3	
	T. W. ♀ 24	38.9	3.0	2.3	
	Y. S. ♂ 46	18.0	9.0	3.1	
C Renal failure	T. S. ♂ 40	6.5*	6.7	7.7	0
	"		6.4	8.8	0
	"		7.0	18.5	0
	Y. I. ♂ 46	3.0*	10.7	18.3	100
	"		7.8	22.8	50
	Y. S. ♂ 32	2.2*	3.7	13.4	300
	M. S. ♂ 36	1.5*	7.6*	9.1*	1,300*
	"		8.9	7.4	100
	"		8.0	9.9	100
K. S. ♀ 43	1.1*	10.0	10.3	30	
			mean 7.7	mean 12.6	

After an oral dose of 250 mg amoxicillin in early in the morning.

\* Pre-dialysis period    \*\* Transplanted kidney

AMPC の血中および尿中濃度の測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を用いカップ法で行なった。血清については原血清によって計測し、尿については原液と 10 倍、100 倍希釈による計測値の平均をとった。尿の希釈および標準液作製には pH 7.0 の M/15 磷酸緩衝液を用いた。

クレアチニン・クリアランス ( $C_{cr}$ ) の測定は AMPC の血中濃度測定と同時になく、また腎不全群では透析療法に入る前に行なわれた。

血液透析は Mera-Pack 型ダイアライザーを用い 6 時間行なった。灌流液流量は 500 ml/min., 吸引圧は症例によって多少異なるが -140~-160 mmH<sub>2</sub>O, 血液流量は 280~348 ml/min. であった。

## II. 実験成績

### (1) 血中最高濃度と半減期

早朝空腹時に本剤 250 mg 内服した場合の最高血中濃度および半減期を Table 1 に示す。A 群は対照 2 名, B 群は 1 名の腎移植後の例を含む, 食餌療法下にある腎機能低下例 5 名, C 群は慢性腎不全のために血液透析を受けている 5 名で, これらの例について 1~3 回測定した結果を示す。最高血中濃度は A 群では 2.8~5.0  $\mu$ g/ml, 平均 3.5  $\mu$ g/ml, B 群では 3.0~9.0  $\mu$ g/ml, C 群では 3.7~10.7  $\mu$ g/ml であった。最高値は多くの例で服薬 2 時間後にあったが, B 群では 1 時間後にあったものもあり, C 群では 1 例において 4 時間後にあった。

半減期は A 群で 0.78~1.25 hr, 平均 0.97 hr, B 群で 0.8~4.3 hr, C 群で 7.4~22.8 hr, 平均 12.6 hr であった。

Fig. 1 は  $C_{cr}$  と半減期との関係を示したものである。この場合, 対照例の  $C_{cr}$  は測定していないので 100 ml/min. と仮定した。図に明らかなように  $C_{cr}$  と半減期の間には,  $C_{cr}$  が極めて小さい場合を除き, かなりの幅をもってではあるが, 比較的良好な相関が見られる。

### (2) 血液透析による AMPC の除去

Fig. 1 Creatinine clearance and half-life

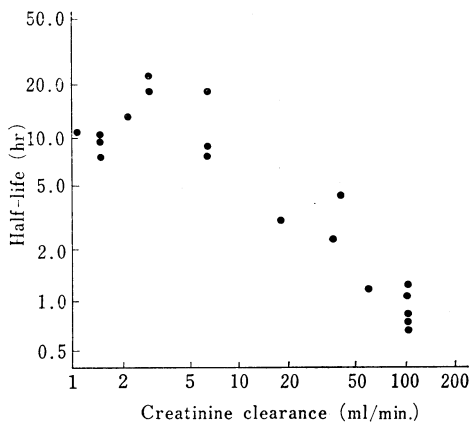
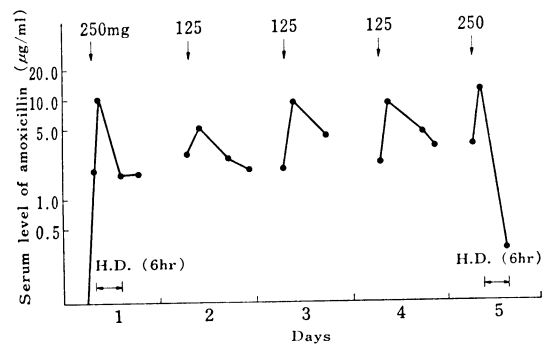


Table 2 Removal rates of amoxicillin by 6-hour hemodialysis

Patient	$C_{cr}$ (ml/min.)*	Drug removal rate (%)						mean
T. S.	♂ 40 6.5	63.6	83.1	75.2	60.0	80.0	72.4	
Y. I.	♂ 46 3.0	89.1	82.0	70.0	73.4		78.6	
Y. S.	♂ 32 2.2	93.5	92.9				93.2	
M. S.	♂ 36 1.5	88.9	84.6	94.3	81.3	77.7	85.4	
Y. T.	♂ 55 1.5	77.9					77.9	
N. S.	♀ 16 1.3	62.5	72.4	62.6	57.4		63.7	
K. S.	♀ 43 1.1	87.4					87.4	
Mean								79.8

\* Estimated in pre-dialysis period.

Fig. 2 Serum level after a 250 mg dose on dialysis day and 125 mg on every interval day



7 名について 1~5 回の血液透析のさいに実測した, 透析による本剤の血中濃度低下率, すなわち除去率は Table 2 に示すとおりである。表で明らかなように同一症例でもそのたびごとに除去率はかなり動揺し, 各例の平均値もかなりの範囲に分布している。しかし最低率の例でも平均 60% を越し, 総平均は約 80% であった。除去率は透析療法前の  $C_{cr}$  値とも, また透析開始直前の血中濃度とも無関係であった。

Fig. 2 は 1 週 2 回血液透析を行なっている C 群の 1 例にシャント化膿のために連日 AMPC を投与した場合の血中濃度経過を示す。透析日には 250 mg, 間歇日にはその半量を 1 日 1 回朝食前に投与してある。

### (3) 尿中排泄

Table 3 は A 群の 2 名, B 群の 4 名, C 群の 1 名に AMPC 250 mg を早朝空腹時に内服させた場合の尿中排泄率を示す。6 時間までの排泄率は A 群の対照では 2 名ともに約 60% に達するが, B 群の  $C_{cr}$  約 60~20 ml/min. の 4 名では約 20~35%, C 群の 1 名では 8.8% にすぎなかった。

## III. $C_{cr}$ からの半減期推定

周知のように抗生剤の血中濃度低下については, 最初

Table 3 Urinary recovery of amoxicillin

Subject Ccr (ml/min.)	Urinary recovery (cumulative %)				
	2	4	6	12	24
N. Y. ♂ 38 healthy	25.1	54.5	59.2		
Y. F. ♀ 28 "	44.3	56.5	59.6		
S. T. ♀ 55 59.9	25.6	32.1	34.6		36.7
T. E. ♂ 51 39.4	5.8	12.5	21.3		45.1
T. W. ♀ 24 38.9	17.6	45.1		54.3	54.5
Y. S. ♂ 46 18.0	11.7	20.4	32.4	45.0	
M. S. ♂ 36 1.5	1.3	5.6	8.8		

After an oral dose of 250 mg amoxicillin early in the morning.

の濃度を  $C_0$ ,  $t$  時間後の濃度を  $C_t$ , 血中消失速度定数を  $K$  とすると,

$$C_t = C_0 e^{-Kt}$$

なる関係があり, 半減期を  $T$  とすると,

$$KT = 0.693 \quad (1)$$

である。

いま,  $K$  のうち腎からの排泄による部分を  $k_1$  とし, 腎外排泄および代謝その他すべてによる部分を  $k_2$  とすると,

$$K = k_1 + k_2 \quad (2)$$

であるから(1)式は

$$(k_1 + k_2)T = 0.693 \quad (3)$$

と書き換えられる。

ここで,

$$\begin{aligned} k_1 &= pK \\ k_2 &= (1-p)K \end{aligned}$$

ただし,

$$0 \leq p \leq 1$$

とおくと, (3)式は

$$\{pK + (1-p)K\}T = 0.693 \quad (4)$$

となる。

次に,  $k_1$  項の低下は  $C_{cr}$  の低下に比例し,  $k_2$  項は  $C_{cr}$  の如何にかかわらず一定であると仮定し,  $C_{cr}$  の正常値を 100 (ml/min.) とすると, (4)式は

$$\left\{ pK \frac{C_{cr}}{100} + (1-p)K \right\} T = 0.693$$

と書き換えられ, これを整理すると,

$$\left\{ 1 - p \left( 1 - \frac{C_{cr}}{100} \right) \right\} KT = 0.693 \quad (5)$$

なる一般式が得られる。

この式において  $C_{cr}$  を 100 (ml/min.) とすれば(1)式に還元し,  $T$  に正常の半減期を与えれば正常の血中消失速度定数  $K$  の値を知ることができ, この  $K$  の値を用い,  $T$  に腎不全の場合の半減期を,  $C_{cr}$  に 0 を代入すれば,

Table 4 Calculated values of renal elimination and half-life

Half-life in renal failure (hr)	Calculated normal renal elimination (=P) (%)	Calculated half-life (hr)				
		Ccr				
		60	40	30	20	10
8	87.5	1.5	2.1	2.6	3.3	4.7
10	90.0	1.6	2.2	2.7	3.6	5.3
13	92.3	1.6	2.2	2.8	3.8	6.0
15	93.3	1.6	2.3	2.9	3.9	6.3

Normal  $C_{cr}$  = 100 ml/min.

Normal half-life for AMPC = 1 hr

すなわち全除去に対する腎性除去の正常の割合を知ることができる。著者らの実測した半減期の値 (正常 1hr, 腎不全 13hr) を用いて上述の計算をすると  $K$  は 0.693/hr,  $p$  は 0.923 である。すなわち AMPC の正常血中消失速度定数は約 0.7 hr, 腎性除去は総体の約 92% であった。

こうして求められた  $K, p$  の値を(5)式に代入し,  $C_{cr}$  に任意の値を与えれば, その  $C_{cr}$  に対応する半減期を算出することができる。Table 4 は AMPC の正常半減期を 1hr とし, 腎不全例における半減期の実測値を 8~15 hr とした場合に, (5)式によって計算される  $p$  のとる値およびその  $p$  の値に従って  $C_{cr}$  60, 40, 30, 20, 10ml/min. それぞれに対応する半減期の理論値を表示したものである。例えば腎不全例の半減期を 13hr とした場合に,  $C_{cr}$  の 60, 40, 20ml/min. に応ずる半減期の理論値はそれぞれ 1.6, 2.2, 3.8hr であって, Fig.1 の上にこれをプロットしてみると実例と著しく離れてはいない。なお, この表から明らかのように, 腎不全例の半減期の値がかなり違って与えられても, 算出される半減期の値は,  $C_{cr}$  が極めて小さい場合を除き, 大差を示していない。

#### IV. 考 案

腎健全者に AMPC 250 mg を空腹時内服させた場合の血中最高濃度については, 低いほうから順に上田ら<sup>1)</sup>, 原ら<sup>2)</sup>, 中川ら<sup>3)</sup>, 森田ら<sup>4)</sup>, 大久保ら<sup>5)</sup>, 伊藤ら<sup>6)</sup>, 三木ら<sup>7)</sup>の数値があり, 平均値は 2.2~4.49  $\mu\text{g/ml}$  の範囲に分布している。著者らの値は僅かの例でしかないが, 平均 3.5  $\mu\text{g/ml}$  で上記の範囲内にあった。やや高い値としては ROLINSON ら<sup>8)</sup>が記載している CROYDON らの成績 5.31  $\pm$  1.09  $\mu\text{g/ml}$  がある。

血中濃度のピークは文献上服薬後多くは 2 時間後にあるが, 一部の報告者 (中川ら<sup>3)</sup>, 大久保ら<sup>5)</sup>, 伊藤ら<sup>6)</sup>, 三木ら<sup>7)</sup>) は 1 時間後が多かったと報じている。なお中川ら<sup>3)</sup>, 三木ら<sup>7)</sup>によれば食後服用の場合には 2 時間値

が最高であった。著者らの成績では大部分2時間後および1時間後であった。

正常の血中濃度半減期は BENNETT ら<sup>9)</sup>によれば 1hr, 上田ら<sup>1)</sup>によれば 1.26 hr, 著者らの成績では 0.97 hr であったから, AMPC の正常半減期は 1hr とみてよいものと思う。

尿中排泄率の正常値についてはいずれの報告によっても個々の例の間でばらつきが大きい, 平均値は近似しており, 250mg 空腹時服用後 6~8 時間までの排泄率の平均値は三木ら<sup>7)</sup> 50.3%, 中川ら<sup>8)</sup> 55.8%, 森田ら<sup>4)</sup> 61.6%, CROYDON ら<sup>8)</sup> 62%, 大久保ら<sup>9)</sup> 69.5% で, 多くは 60% 前後であり, 著者らのそれも 6 時間までに 60% であった。

6 時間の血液透析によって AMPC の濃度は平均 80% 低下した。本来はこれをそのまま透析による除去率と称するのは粗雑であって, 透析だけによる除去を知るためには, 直接に透析によるクリアランスを測るか, あるいは間接に尿中排泄および腎外性除去を測って計算しなければならぬわけであるが, 今回の実験では少量の尿中排泄および腎外性除去を含む総体の除去としてとらえた。

AMPC の腎からの排泄の割合が大きいことから当然に腎機能低下例では半減期が著明に延長する。半減期と  $C_{cr}$  の関係を両対数的にとってみると (Fig. 1),  $C_{cr}$  の極めて小さい部分を除けばかなり明瞭な逆相関関係が見られる。 $C_{cr}$  測定が半減期測定と同時にこなされていないのであるが, それでも両者の間に密接な関係のあることが推察される。しかし  $C_{cr}$  の極めて小さい部分すなわち腎不全例では Table 1 および Fig. 1 に見られるように,  $C_{cr}$  の大小と半減期の大小は無関係であり, また同一症例でも測定の時によって半減期はかなりに動揺している。これは, 1 つには, 透析療法に入る前の  $C_{cr}$  の値はこの場合無意味であろうこと, 第 2 には  $C_{cr}$  が極めて小さい場合その僅かの動揺が半減期に比較的大きい動揺を与えることによるものであろう。

腎機能低下例に抗生剤を投与する場合の使用法の手引きとしては個々の抗生剤については多くの報告があるが, まとめたものとしては KUNIN<sup>10)</sup>, BENNETT<sup>9, 11, 12)</sup>, JACKSON ら<sup>13)</sup>, 山作<sup>14)</sup>の総括表がある。したがってこれら表に従えばよいわけであるが, これらの表では腎機能低下の度を分けてあったとしても 2, 3 段階でしかない, 個々の臨床例に当面していかにすべきか迷う場合が少なくない。そこで著者らは患者の  $C_{cr}$  の値からその半減期を推定する計算式として (5) 式を提示した。(5) 式が成立する条件としては (a) 腎機能が低下している場合にも腎外のすべての要素による消失速度定数は正常と変わらず一定であること, (b) 腎による薬物排泄の低

下は  $C_{cr}$  の低下の度に比例するものと設定してある。もし (a) の設定が不当だとすると計算不能になるが, 多くのこの種の計算式は (a) を認めている。(b) については多数の抗生剤について実験的に確かめられており, DETTLI ら<sup>15)</sup>は cephalosporin について, 山作<sup>14)</sup>は dibekacin について消失速度定数と  $C_{cr}$  との間に直線的順相関のあることを報じ, 消失速度定数と  $C_{cr}$  の間の直接関係ではないが, KUNIN ら<sup>10)</sup>は TC について, JACKSON ら<sup>17)</sup>は PC, CBPC, CEX, CET, TC, GM などについて半減期と  $C_{cr}$  の間に密接な関係のあることを報じている。したがって一般には腎による消失速度は  $C_{cr}$  に比例するとしてよいであろう。これを根拠として DETTLI ら<sup>14)</sup>は患者の消失速度定数と正常のそれとの比を基にして, 抗生剤の投与量, 投与間隔, 維持量などを算出する計算式を示している。しかし, この場合予め多数の種々の程度の腎機能低下例について実測した結果から消失速度定数と  $C_{cr}$  の値の間の回帰直線を求めておき, この式から当面の症例の消失速度定数を算出することが必要になっている。これが最も精確な方法であると思われるが, この式は少数の抗生剤についてしか発表されておられないので, 一般の臨床家にとっては多くは計算不可能である。また成書<sup>18)</sup>にも同様に消失速度定数の比をもって投与量, 投与間隔を加減するための計算式が記載されているが, その式中にある著者らの  $\rho$  に相当する係数が予め知られていることが前提となっている。これに対して著者らの計算式では, そのいずれも未知である場合にも, 正常および腎不全の場合の半減期 (もしくは消失速度定数) が与えられれば, 任意の  $C_{cr}$  の値に対応する半減期 (したがって消失速度定数も) をかんたんに求めうることを示した。抗生剤の正常および腎不全の場合の半減期はおおむね発表されているから, (5) 式は臨床的に大いに役立つものと思う。ただし著者らの式では, 計算の基礎となるところの正常および腎不全の場合の半減期がなるべく確かな値であることが当然に必要である。しかし, 実際には Table 4 で明らかなように, 腎不全の場合の半減期がかなりの幅でばらついていても, 算出される  $\rho$  の値およびそれを用いて計算される, 種々の  $C_{cr}$  の値に対応する半減期の値は,  $C_{cr}$  が極めて小さい場合を除いてはあまり大きく違わない。この傾向は AMPC のように  $\rho$  の値の大きい薬物において著るしいはずである。例えば, 腎不全の場合の半減期として山作ら<sup>19)</sup>の 8.9hr と著者らの 13hr (=12.6hr) を用いた場合を比較すると,  $C_{cr}$  20ml/min. に対応する半減期の計算値はそれぞれ 3.5hr, 3.8hr となり, 大差はない。

抗生剤の投与にあたっては投与の間隔だけでなく量も腎機能低下の度によって加減すべきであって, 前述のと

おり DETTLI ら<sup>14)</sup>は患者の消失速度定数と正常のそれとの比をもって加減するとしている。今回、著者らはそのような加減を行わず、AMPC 250 mg 内服によって腎不全例でも血中最高濃度は 10  $\mu\text{g/ml}$  前後までであったので、250 mg をすべての例に投与することを原則とした。投与間隔は一般に半減期の 3, 4 倍とされているので 4 倍とした。4 倍とすると、例えば  $C_{cr}$  のそれぞれ 60, 30 10 ml/min. に対応する理論的半減期は、腎不全の場合の半減期を 13 hr とすれば、Table 4 によってそれぞれ 1.6, 2.8, 5.6 hr であるから、投与間隔はそれぞれ 6.4, 11.2, 24.0 hr となり、それぞれ 1 日に 250 mg ずつ 4 回、2 回、1 回投与すればよいこととなる。しかし腎不全例では半減期 13 hr で投与間隔は 52 hr となり、血中濃度の低い時間が長すぎるので、維持量を半量の 125mg とし 1 日 1 回投与することとした。Fig. 2 はその 1 例であるが、この維持量と間隔では軽度の蓄積がみられた。透析日には初回量と同じく 250 mg を投与し、透析終了時には血中濃度は大部分 1~3  $\mu\text{g/ml}$  程度になるが、このまま翌朝の次の投与を待って多くの場合支障ないと考えた。しかしより高い濃度が望まれる場合には透析後少量を追加投与する必要がある。

#### V. 結 語

慢性腎不全例 7 名を含む腎機能低下例、計 12 名、対照 2 名に AMPC を経口投与してその体内動態を検索し、次の結論をえた。

(1) AMPC の半減期は健常者で平均 1 hr、腎不全例で平均約 13 hr であった。健常者における 6 時間までの尿中排泄率は平均約 60%、6 時間血液透析による血中濃度低下は平均約 80% であった。

(2) ある抗生剤の正常および腎不全における半減期もしくは血中消失速度定数が与えられれば、任意の  $C_{cr}$  における半減期を算出する計算式を提示した。

(3) この式によって計算すると、AMPC の血中消失の 90% 前後は腎性であるとみられる。

(4) 腎機能低下例における AMPC 使用のスケジュールについて若干考察した。

本論文の要旨の一部は 1976 年 8 月 29 日、第 3 回東北腎不全研究会で発表した。

#### 文 献

- 1) 上田泰, 松本文夫, 齊藤篤, 嶋田甚五郎, 小林千鶴子, 大森雅久, 柴孝也, 山路武久, 三枝幹文: Amoxycillin に関する研究. *Chemotherapy* 21 : 1446~1453, 1973
- 2) 原耕平, 齊藤厚, 中富昌夫, 岩永正男, 那須勝, 猿渡勝彦, 林愛, 餅田親子: Amoxycillin にかんする基礎的研究ならびに呼吸器感染症への応用. *Chemotherapy* 21 : 1522~1534, 1973
- 3) 中川圭一, 渡辺健太郎, 可部順三郎, 鈴木達夫, 福井洗, 横沢光博: Amoxycillin の基礎的臨床的研究. *Chemotherapy* 21 : 1455~1462, 1973
- 4) 森田繁二, 宇佐美元章: Amoxycillin の基礎的臨床的研究. *Chemotherapy* 21 : 1493~1496, 1973
- 5) 大久保混, 岡本緩子, 右馬文彦, 牧野純子: Amoxycillin にかんする基礎的臨床的研究. *Chemotherapy* 21 : 1497~1503, 1973
- 6) 伊藤章, 田中一男, 田端忠夫, 栗原牧夫, 小田切繁樹: Amoxycillin の内科領域における基礎的ならびに臨床的検討. *Chemotherapy* 21 : 1471~1476, 1973
- 7) 三木文雄, 尾崎達郎, 羽田回, 浅井俱和, 川合道英, 久保研二: Amoxycillin にかんする基礎的ならびに臨床的研究. *Chemotherapy* 21 : 1504~1517, 1973
- 8) ROLINSON, G. N.; Laboratory evaluation of amoxycillin. *Chemotherapy (Internat. J. of Exper. & Clin. Chemother.)* 18 : Suppl., 1~10, 1973
- 9) BENNETT, W. M.; I. SINGER & C. J. GOGGINS : A guide to drug therapy in renal failure. *JAMA* 230 : 1544~1553, 1974
- 10) KUNIN, C. M.: A guide to use of antibiotics in patients with renal disease. *Ann. Intern. Med.* 67 : 151~158, 1967
- 11) BENNETT, W. M.; I. SINGER & C. H. COGGINS : A practical guide to drug usage in adult patients with impaired renal function. *JAMA* 214 : 1468~1475, 1970
- 12) BENNETT, W. M.; I. SINGER & C. H. COGGINS : Guide to drug usage in adult patients with impaired renal function. A supplement. *JAMA* 223 : 991~997, 1973
- 13) JACKSON, E. A. & D. C. MCLEOD : Pharmacokinetics and dosing of antimicrobial agents in renal impairment, Part II. *Amer. J. Hosp. Pharm.* 31 : 137~148, 1974
- 14) 山作房之輔: 腎機能障害時の感染症に対する抗生剤の使用法. *臨床成人病* 6 : 95~104, 1976
- 15) DETTLI, L.; P. SPRING & S. RYTER : Multiple dose kinetics and drug dosage in patients with kidney disease. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 29 Suppl. 3 : 211~224, 1971
- 16) KUNIN, C. M. & M. FINLAND : Restrictions imposed on antibiotic therapy by renal failure. *Arch. Intern. Med.* 104 : 1030~1050, 1959
- 17) JACKSON, E. A. & D. C. MCLEOD : Pharmacokinetics and dosing of antimicrobial agents in renal impairment, part I. *Amer. J. Hosp. Pharm.* 31 : 36~52, 1974
- 18) ANDERSON, R. J.; J. G. GAMBERPOGLIO & R. W. SCHREIER : The Kidney. Edited by B. M. BRENNER & F. C. RECTOR, Vol. II, 1915. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1976
- 19) 山作房之輔, 武田元, 庭山昌俊, 川島士郎, 木下

康民, 関根理, 薄田芳丸, 渡部信: Amoxicillin  
の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 21

: 1477~1481, 1973

## USE OF AMOXICILLIN IN THE PATIENTS WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION

NOBUO KUSUNOKI

Fukushima Medical College

TAKASHI HONSHUKU, SHIGERU TAMAKI,  
YOSHIKO FURUYAMA and NORIMITSU YACHI  
Fujita General Hospital

From the investigation made on the pharmacokinetics of amoxicillin in 12 cases with impaired renal function (including 7 cases of renal failure) and in 2 normal subjects, following results were obtained.

(1) Mean half-life of amoxicillin was 1 hour in normal subjects and 13 hours in renal failure. Urinary recovery of the drug within 6 hours in normal subjects was about 60 per cent on the mean. Serum level of the drug was lowered by 6-hour-hemodialysis by 80 per cent on the mean.

(2) If the values of half-life or elimination rate constant of an antibiotic in normal subjects and renal failure are given, the following equation is useful for assuming the half-life for the patient with any value of creatinine clearance.

$$\left\{1-p\left(1-\frac{C_{cr}}{100}\right)\right\} KT=0.693$$

Here,  $T$  is half-life,  $K$  is normal elimination rate constant, and  $p$  is a constant denoting the ratio of renal elimination rate to overall elimination rate in the normal.

The value of  $K$  is obtained on substituting 100 (ml/min.) for  $C_{cr}$  and the value of normal half-life (hours) for  $T$ . With this value of  $K$  and on substituting 0 for  $C_{cr}$  and the value (hours) of half-life in renal failure for  $T$ , the value of  $p$  is obtained.

Then, patient's  $T$  is to be calculated on putting patient's  $C_{cr}$  in the equation.

(3) The value of  $p$  of amoxicillin calculated by above equation is 0.923, which means that normally about 90 per cent of the elimination is renal.

(4) The schedule of amoxicillin administration in the cases with impaired renal function was discussed.