

## 高齢者におけるトブラマイシン投与のためのノモグラム

渡 辺 誠

東京厚生年金病院薬剤部

三 橋 慎 一

東京厚生年金病院泌尿器科

石 川 道 雄

東京厚生年金病院整形外科

山 岡 澄 夫・真 下 啓 明

東京厚生年金病院内科

(昭和 57 年 6 月 1 日受付)

トブラマイシンを、高齢者に安全にしかも効果的に投与する目的で、血中濃度モニタリングの結果を基にし、投与量を体重より決定し、投与間隔を腎機能に合わせて延長する方法でノモグラムを作製した。

投与量は 20 例の初回最大血中濃度と体重あたりの投与量の関係より、筋注時 1.5 mg/kg, 30 分点滴時 1mg/kg と決定した。投与間隔は半減期の 3 倍とし、半減期は血清クレアチニン値より算出したクレアチニン・クリアランス値と、腎機能と排泄速度の関係式より算出した。投与間隔はさらに 1 日 3 回, 2 回, 1 回の投与回数としたのち、投与量と体重, 投与回数と年齢および血清クレアチニン値をノモグラムとした。使用した関係式は報告により差があるため、それぞれの関係式ごとにノモグラムを作り、血中濃度モニタリングの 26 例の結果を用いて選択した結果、最も適当と思われる BECHTOL らの式を採用した。

今回作製したトブラマイシン・ノモグラムは、年齢、体重、および血清クレアチニン値という、臨床で容易に知り得る因子を用いて、加齢による腎機能の低下を反映させた上で投与法を設定できるため、特に高齢者の治療に有用と思われる。また今後このノモグラムの臨床での有効性、安全性について検討が必要と考えるが、この基本原理は他のアミノ配糖体系抗生物質や、腎排泄型の薬剤に広く応用が可能と思われる。

アミノ配糖体系抗生物質 (AGs) の投与法を腎機能に合わせて調節する方法は、すでに数多く発表されており、ノモグラムも作られている。これらは JACKSON の総説<sup>1)</sup>にも明らかなように腎機能の指標に血清クレアチニン値、または内因性クレアチニン・クリアランス値を用いる方法である。しかし、この方法を実際に高齢者の治療に用いる時、SMITH<sup>2)</sup> は血清クレアチニン値を用いる方法では、加齢による腎機能の低下が十分に反映されないために不適當であり、内因性クレアチニン・クリアランス値を用いる方法を使用すべきであると指摘しているが、クレアチニン・クリアランス値が AGs 投与開始時にすでに測定されている場合は少ないので不便であった。また、この腎機能に合わせる投与法の基礎となる腎機能と AGs 排泄速度の関係が、報告者<sup>3,4,5,6)</sup>によりそ

の関係式に差があり、臨床の場にこれらの方法を応用するにあたり、これらの関係式を選択することが必要となる。

そこで今回われわれは、従来のノモグラムを改良し、血清クレアチニン値と年齢からクレアチニン・クリアランス値を算出し、簡便に AGs の投与法を決定するノモグラムを考案した。そしてこのノモグラムをトブラマイシンについて適用するために、前報<sup>7)</sup>の血清中濃度 (以下血中濃度) モニタリング時の結果を用いて、投与量、投与間隔 (実際には 1 日の投与回数) の決定を行なった。

## I. 方 法

## 1. ノモグラム作製の目的

トブラマイシンの副作用発現の確率が高い血中濃度

(中毒域)は、投与直後のピーク時(最大血中濃度)で  $12 \mu\text{g/ml}$  以上、次回投与前(最小血中濃度)で  $2 \mu\text{g/ml}$  以上とされている<sup>8)</sup>。さらに治療に望ましい血中濃度(有効血中濃度)は最大血中濃度で  $4 \mu\text{g/ml}$  以上とされ<sup>9)</sup>、血中濃度を指標としたトブラマイシン至適投与方法とは、最大血中濃度を  $4 \mu\text{g/ml}$  以上、 $12 \mu\text{g/ml}$  以下の範囲になるように投与量を決定し、投与された後、血中濃度が  $2 \mu\text{g/ml}$  以下に減少するに必要な時間を投与間隔とするものである。このノモグラムはこれら投与量、投与間隔を簡便に決定することを目的とした。

## 2. 投与量の決定

前報<sup>7)</sup>の血中濃度モニタリング時の初回最大血中濃度の実測値と、体重あたりに換算した投与量の相関を、筋注時と30分点滴時のそれぞれに求めた。この相関式より最大血中濃度が  $4 \mu\text{g/ml}$  (有効血中濃度の下限)を超えるように投与量を投与経路別に決定した。

## 3. 投与間隔の決定

トブラマイシンの最大血中濃度で、治療に必要なかつ安全な上限である  $12 \mu\text{g/ml}$  (中毒域の下限)が、理論上生物学的半減期( $t_{1/2}$ )の3倍の時間では、

$$12 \mu\text{g/ml} \times \frac{1}{2^3} \quad (1)$$

に減少し、最小血中濃度の中毒域の下限である  $2 \mu\text{g/ml}$  を十分に下回ることから、投与間隔( $\tau$ )は、

$$\tau = t_{1/2} \times 3 \quad (2)$$

とした。また生物学的半減期( $t_{1/2}$ )は、排泄速度恒数( $K_{el}$ )より

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K_{el}} \quad (3)$$

で求められ、この排泄速度恒数( $K_{el}$ )は以下の腎機能と排泄速度恒数の関係式(4)で求めることができる。

$$K_{el} = \alpha \times C_{cr} + K_{nr} \quad (4)$$

ここで  $K_{nr}$  は腎外排泄の速度恒数、 $\alpha$  は薬物の腎による排泄と、クレアチニン・クリアランス値( $C_{cr}$ )との関係を表わす定数である<sup>9)</sup>。よって投与間隔の決定に必要な生物学的半減期は、クレアチニン・クリアランス値( $C_{cr}$ )と腎外排泄速度恒数( $K_{nr}$ )、および腎排泄に関する定数 $\alpha$ で算出できる。

また、クレアチニン・クリアランス値は、JELLIFFEの式<sup>10)</sup>より患者の年齢と血清クレアチニン値( $S_{cr}$ )を用いて、

$$C_{cr} = \frac{98 - 0.8(\text{年齢} - 20)}{S_{cr}} \quad (5)$$

で求めることができ、(2)、(3)、(4)、(5)の式をまとめると、投与間隔( $\tau$ )は、

$$\tau = \frac{0.693 \times 3}{\alpha \times \left[ \frac{98 - 0.8(\text{年齢} - 20)}{S_{cr}} \right] + K_{nr}} \quad (6)$$

で算出される。

## 4. ノモグラムの作製

投与量は投与経路別に体重より読みとる形式で、体重と投与量を示した2本の目盛りを付した直線として示した。投与間隔は(6)式を

$$S_{cr} = - \left( \frac{0.8 \times \alpha}{2.079/\tau - K_{nr}} \right) \text{Age} + \frac{114 \times \alpha}{2.079/\tau - K_{nr}} \quad (7)$$

と変形し、 $\tau$ に8時間、12時間、24時間を、また $\alpha$ と $K_{nr}$ にそれぞれの報告値<sup>3,4,5,9)</sup>を代入して、各投与間隔における年齢と血清クレアチニン値の関係式を求めた。この関係式はいずれも直線で表わすことが可能で、 $\tau$ を8時間としたものを1日3回投与の上限を示す線とし、以下同様に12時間としたものを1日2回、24時間としたものを1日1回の上限の線として、3本の直線を縦軸に血清クレアチニン値、横軸に年齢を表わしたグラフ上に示した。

## 5. 文献より得た腎機能と排泄速度の関係式の選択

現在までに得た(4)式の定数 $\alpha$ 、および腎外排泄速度恒数( $K_{nr}$ )に関する文献値に基づき、報告<sup>3,4,5,9)</sup>ごとにノモグラムを作製した。このノモグラムに血中濃度モニタリング時の症例の年齢、血清クレアチニン値と最終投与時の最小血中濃度( $n$ th  $C_{min}$ )の値を挿入し、最も適当な文献値を選択した。

## II. 結 果

血中濃度モニタリング時の20症例(筋注6例、30分点滴14例)より求めた最大血中濃度( $C_{max}$ )と体重あたりの投与量(Dose)の関係が、筋注では $C_{max} = 4.79 \times \text{Dose} - 3.10$  ( $r = 0.78$ )となり、この式より最大血中濃度  $4 \mu\text{g/ml}$  となるのに必要な投与量は  $1.48 \text{ mg/kg}$  と計算された。よって筋注の投与量は近似的に  $1.5 \text{ mg/kg}$  と決定した。30分点滴では最大血中濃度の変動が大きく、有意な相関が得られなかった( $C_{max} = 1.73 \times \text{Dose} + 3.55$ ,  $r = 0.23$ )が、従来の  $1 \text{ mg/kg}$  を基準とする  $60 \text{ mg}$  の投与量で一例( $3.7 \mu\text{g/ml}$ )を除いて他はすべて  $4 \mu\text{g/ml}$  以上を示したため、 $1 \text{ mg/kg}$  と決定した(Fig. 1)。

投与間隔(回数)の決定に必要な腎機能と排泄速度の関係式、すなわち定数 $\alpha$ と腎外排泄速度恒数( $K_{nr}$ )の値の選択は、Fig. 2に示す4報<sup>3,4,5,9)</sup>より得た関係式((4)式)に基づいて各々ノモグラムを作製して行なった。ノモグラムには26症例の年齢と血清クレアチニン値をプロットし、個々の症例の最小血中濃度の実測値と比較検討したところ、文献6)の値を用いたノモグラムでは1日2回の投与で、投与間隔が短すぎて最小血中濃度が中毒域( $2 \mu\text{g/ml}$ 以上)に達していない症例の多くを、ノモグラムからは1日1回の投与と指示する結果と

Fig.1 TOB  $C_{max}$  vs. dose by i. v. d. or i. m. route

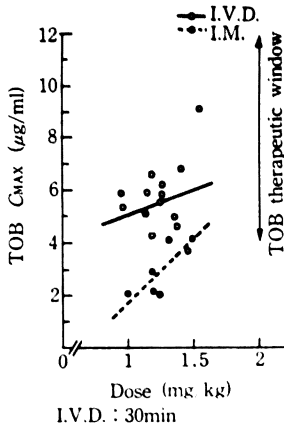
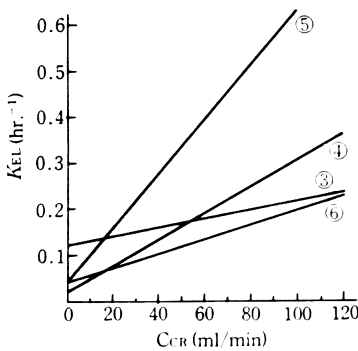


Fig.2 Relationship of tobramycin elimination constant and endogenous creatinine clearance from literatures

- ③ WESTENFELDER et al. (1974)  $K_{el} = 0.001 C_{cr} + 0.12$
- ④ BECHTOL & BLACK (1975)  $K_{el} = 0.00293 C_{cr} + 0.0186$
- ⑤ PECHERE & DUGAL (1976)  $K_{el} = 0.006 C_{cr} + 0.042$
- ⑥ SCHENTAG et al. (1978)  $K_{el} = 0.0016 C_{cr} + 0.04$



なった。また、文献5)によるノモグラムでは、72歳、血清クレアチニン値 2.7 mg/dl、実測の半減期 8.8時間の症例が、理論上(半減期の3倍)1日1回の投与範囲を超え、血中濃度モニタリングの指示の範囲(ノモグラムの範囲外)にならなければならないところ、1日2回と1回の境界に位置するために不適と判断した。Fig.3は各々のノモグラムより、1日2回の投与の上限を示す境界線を、ノモグラムと同じグラフ上に合成し、26症例をプロットしたものである。図中番号は基にした文献を示しているが、文献3)および文献4)がほぼ同一で、一応1日2回の投与で最小血中濃度が中毒域(2 µg/ml以上)に達していない症例(●○印)のほとんどを

Fig.3 Age and  $S_{cr}$  vs.  $nth C_{min}$  ( $\tau = 12$  hr.)

- $nth C_{min} < 1.0 \mu\text{g/ml}$
- $nth 1.0 \mu\text{g/ml} \leq C_{min} < 2.0 \mu\text{g/ml}$
- ×  $nth C_{min} \geq 2.0 \mu\text{g/ml}$  (toxic level)

The three oblique lines were determined from the equation 7 in this article in which  $\tau$  was defined as 12 hr.,  $\alpha$  and  $K_{el}$  were quoted from literatures 3~6 respectively.

- Sex was not corrected
- literature 3: WESTENFELDER et al. (1974)
- 4: BECHTOL & BLACK (1975)
- 5: PECHERE & DUGAL (1976)
- 6: SCHENTAG et al. (1978)

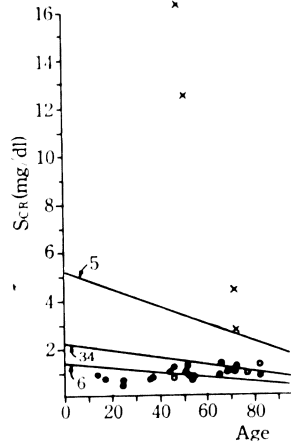


Fig.4 Tobramycin nomogram

Method of use

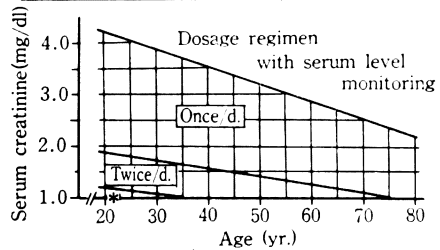
Dose: Taking the lean body weight on the upper line, the dose is determined depending on the route of administration.

Frequency of daily dosage: Find the serum creatinine on the vertical axis and the age on horizontal axis. From those points on the axes, draw straight lines to find their intersect. The area in which the intersect lines indicates the frequency of daily dosage.

Dose

Body weight	30	40	50	60	70	80	(kg)
I.M.	45	60	75	90	105	120	(mg)
I.V.D.(30min.)	30	40	50	60	70	80	(mg)

Frequency of daily dosage



\* Three times/d.

包含できることがわかる。しかし、文献3)では腎外排泄が大きく見積られているために、腎機能の低下による半減期の延長度を少なく算出する傾向となり、また先の

72歳の症例を1日1回投与と指示してしまつたために不適であるので、BECHTOL & BLACK (文献4)の値を採用した。

完成したノモグラムをFig. 4に示したが、このノモグラムでは成人(20~80歳)で1日1回投与までを読みとることが可能としてあり、この範囲外の症例では血中濃度モニタリングに基づく投与に任せた。

### III. 考 案

AGsは、その強い抗菌力、広い抗菌スペクトラムと同時に、聴器毒性、腎毒性も知られており、その至適投与方法が研究されてきた。そして今日ではAGsの体内動態を中心とする臨床薬理学的研究より、患者の腎機能に合わせる投与方法<sup>11)</sup>が良く知られている。また、近年増加する高齢患者に対しても、高齢者のAGsの体内動態は主に加齢による腎機能の低下に依存して変化するとされ<sup>12)</sup>、われわれの研究<sup>13)</sup>でも腎機能をクレアチニン・クリアランス値で把握すれば投与方法を決定することが可能であったため、今回は高齢者の治療に使用する目的で、このノモグラムを作製した。

薬剤の投与方法を腎機能に合わせて調節する方法は、従来2つの方法が知られている。一つは投与間隔を健常者と同じとし、投与量を腎機能に合わせて減量する方法で、他は投与量を変化させず、健常者と同じ投与量を用いて、投与間隔を腎機能に合わせて延長する方法である<sup>14)</sup>。今回のノモグラムは、この後者の方法を用いたが、その根拠はAGsが最大血中濃度のみならず、最小血中濃度でも中毒域の存在が知られており、最小血中濃度を一定の濃度(トブラマイシンの場合2 $\mu$ g/ml)以下にする必要があるためである<sup>15)</sup>。

また、このノモグラムでは血清クレアチニン値からクレアチニン・クリアランス値へ換算する時の性別の因子を無視したが、これはすでに投与間隔の決定時に十分な安全性を考慮してあり、加えて性差によるノモグラムの変化は少ないために、簡便性を考慮し男性の場合の換算式のみを用いた。さらに、血清クレアチニン値からクレアチニン・クリアランス値に換算する方法は数種類報告<sup>16)</sup>があり、今回用いたJELLIFFEの式より実測値との相関が良いとする方法もあるが、使用する患者側の因子が多いため、年齢と血清クレアチニン値のみを用いるこの式を採用した。

今回、われわれの作製したトブラマイシン・ノモグラムは、患者の年齢、体重、および血清クレアチニン値という一般に臨床で容易に知り得る因子を用いて、加齢による腎機能の低下を反映させた上で投与方法を決定できるため、特に高齢者の治療に有用と思われるが、以下に示す場合では血中濃度モニタリングによる投与方法の決定が

必要である<sup>17)</sup>。

- a. このノモグラムの範囲外の患者
- b. 高度の腎障害<sup>18)</sup>、または短期間での腎機能の変動が大きい患者
- c. 血清クレアチニン値に異常が予測され、腎機能を血清クレアチニン値が正しく反映していないと思われる患者
- d. AGsの体内動態が特異に変化していると予想される患者
- e. 長期間の投与の場合
- f. 相互作用を有する他剤併用を行なっている患者
- g. 熱傷などでAGsの局所投与を行なっている患者
- h. その他<sup>17)</sup>

また、今後このノモグラムについて臨床での有効性、安全性について検討が必要であると考えるが、このノモグラムの基本原理は他のAGsや腎排泄型の薬剤に広く応用が可能と思われる。

本研究は厚生科学研究補助金、および厚生団の援助を受けた。

### 文 献

- 1) JACKSON, E. A. & D. C. MCLEOD: Pharmacokinetics and dosing of antimicrobial agents in renal impairment, part i. *Am. J. Hosp. Pharm.* 31: 36~52, 1974
- 2) SMITH, C. R.: Use of drugs in the aged. *Johns Hopkins Med. J.* 145: 61~64, 1979
- 3) WESTENFELDER, S. R.; P. G. WELLING & P. O. MADSEN: Efficacy and pharmacokinetics of tobramycin in patients with chronic urinary tract infections and various degrees of renal impairment. *Infection* 2: 66~69, 1974
- 4) BECHTOL, L. D. & H. R. BLACK: Tobramycin in renal impairment. *Am. J. Med. Sci.* 269: 317~321, 1975
- 5) PECHERE, J. C. & R. DUGAL: Pharmacokinetics of intravenously administered tobramycin in normal volunteers and in renal-impaired and hemodialyzed patients. *J. Infect. Dis.* 134: S 118~S 124, 1976
- 6) SCHENTAG, J. J.; G. LASEZKAY, T. J. CUMBO, M. E. PLAUT & W. J. JUSKO: Accumulation pharmacokinetics of tobramycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13: 649~656, 1978
- 7) 渡辺 誠, 三橋 慎一, 石川道雄, 山岡澄夫, 真下啓明: トブラマイシン使用時の血中濃度モニタリングの試み. *Chemotherapy* 30: 755~759, 1982
- 8) MAITRA, S. K.; T. T. YOSHIKAWA, L. B. GUZE & M. C. SCHOTZ: Determination of aminoglycoside antibiotics in biological fluids: a review. *Clin. Chem.* 25: 1361~1367, 1979

- 9) DETTLI, L.: Drug dosage in renal disease. Clin. Pharmacokinet. 1: 126~134, 1976
- 10) JELLIFFE, R. W.: Creatinine clearance: bedside estimate. Ann. Intern. Med. 79: 604~605, 1973
- 11) SCHUMACHER, G. E.: Practical pharmacokinetic techniques for drug consultation and evaluation. Am. J. Hosp. Pharm. 32: 299~308, 1975
- 12) BAUER, L. A. & R. A. BLOUIN: Influence of age on tobramycin pharmacokinetics in patients with normal renal function. Antimicrob. Agents Chemother. 20: 587~589, 1981
- 13) 山岡澄夫, 山根至二, 真下啓明, 渡辺 誠: Netilmicin の基礎的・臨床的研究. Chemotherapy 29: S-3, 175~183, 1981
- 14) FABRE, J. & L. BALANT: Renal failure, drug pharmacokinetics and drug action. Clin. Pharmacokinet. 1: 99~120, 1976
- 15) APPEL, G. B. & H. C. NEU: Gentamicin in 1978. Ann. Intern. Med. 89: 528~538, 1978
- 16) LOTT, R. & W. L. HAYTON: Estimation of creatinine clearance from serum creatinine concentration—a review. Drug Intell. Clin. Pharm. 12: 140~150, 1978
- 17) BARZA, M. & M. LAUERMAN: Why monitor serum levels of gentamicin? Clin. Pharmacokinet. 3: 202~215, 1978
- 18) 渡辺 誠, 三橋慎一, 山岡澄夫, 真下啓明: 高齢者における KW-1C70 連投時の体内動態に関する研究. Chemotherapy 29: S-2, 210~214, 1981

## TOBRAMYCIN NOMOGRAM FOR THE AGED PEOPLE

MAKOTO WATANABE\*, SHINICHI MITSUHASHI\*\*,  
MICHIO ISHIKAWA\*\*\*, SUMIO YAMAOKA\*\*\*\* and  
KEIMEI MASHIMO\*\*\*\*

Tokyo Kosei Nenkin Hospital

\* Department of Pharmacy

\*\* Department of Urology

\*\*\* Department of Orthopedics

\*\*\*\* Department of Internal Medicine

Tobramycin nomogram for the aged people which will be easy to use by clinicians as a guide of dosage regimen was prepared.

Adjustment of daily dosage in the aged people is done by a variable frequency dosage regimen. The dose at one time was fixed at 1.5 mg/kg for i. m. injection and 1.0 mg/kg for i. v. d. (30 min.) from the monitored serum levels. The average half-life of tobramycin was estimated using both calculated creatinine clearance from serum creatinine level and pharmacokinetic parameters with renal impaired patients that taken from literatures. The dose vs. body weight, the frequency of daily dosage vs. age and serum creatinine level were designed to this nomogram. We selected as the kinetic parameters, that is the value of relationship between creatinine clearance and elimination rate constant which was reported by Bechtol and Black.

Tobramycin nomogram which we have devised using factors easy to obtain clinically and easy to establish a dosage regimen based upon the decrease of renal function by aging would be very useful in performing tobramycin therapy in the geriatric patients.