

腎機能障害患者の Sisomicin 点滴静注時の薬動力学的研究

高杉昌幸・牟田俊幸・副島正典・松尾典夫
長谷川 治・永元康夫・黒岩昭夫

産業医科大学第2内科

上 洋司・村川英雄・藤本 尚
エッセクス日本株式会社

(昭和 59 年 8 月 8 日受付)

Sisomicin (SISO) の点滴静注による有効、安全な投与を行なうために、腎機能と SISO 血中薬物動力学的パラメーターとの関係について検討した。

各種腎機能患者 23 例に SISO 1 mg/kg を 60 分間点滴静注し、点滴前、点滴の間、点滴終了直後、点滴終了後 1, 2, 3, 5, 24, 48 時間後に採血し、血中濃度を HPLC で測定した。薬物動力学的パラメーターは Sawchuk と Zaslav らの one-compartment model を使用して求め、さらに最高・最低血中濃度を定めた場合の SISO 投与量、投与間隔について計算し腎機能と比較した。

1) 血中濃度は点滴終了時に最高値を示し、腎機能正常群 (A群, n=5) では $4.7 \pm 1.4 \mu\text{g/ml}$ であった。

2) 点滴終了時の最高濃度は腎機能正常群と比較して、腎機能中等度低下群 (B群, n=6)、高度低下群 (C群, n=5)、血液透析群 (D群, n=5)、腹膜灌流群 (E群, n=2) とも有意の差を認めなかった。

3) 点滴終了後の SISO 血中濃度は、A, B, C 群で点滴終了直後では血清クレアチニン濃度と明らかな相関は示さないが、1 時間目以降はクレアチニン濃度と良い相関を示すようになり、点滴終了後 5 時間目では両者の間の相関係数 $r=0.843$ と高い相関がみられた。

4) 血中濃度半減期は腎機能の低下につれて延長し、血清クレアチニン濃度と良い相関を示し (相関係数 $r=0.918$; 回帰直線 $Y (T_{1/2} \text{時間}) = 5.18 X (\text{血清クレアチニン濃度 mg/dl}) - 2.76$)、各群の血中濃度半減期は A群 平均 2.2 時間、B群 2.1 時間、C群 12.4 時間、D群 33.9 時間、E群 11.5 時間であった。また薬剤分布容積は各群間で差を認めず、体重の約 23% 程度であった。

5) 最高・最低血中濃度を決めた SISO の投与設計では、投与量は腎機能と関係なく、投与間隔は腎機能 (クレアチニン・クリアランス Ccr) と指数関数的な関係をなし、また血清クレアチニン濃度の逆数とも同様な関係を示した。さらに投与間隔と血清クレアチニン濃度との間には直線的な関係が認められた。

アミノ配糖体系抗生剤は、本邦では筋注が一般的投与方法とされている。しかしながら、出血性素因や腎不全による血液透析中の患者などでは静注で使用せざるを得ないことも多い。われわれは Sisomicin (SISO) を選び、維持血液透析中の患者を含む、種々の程度の腎機能障害を有する患者 23 名に点滴静注を行ない、得られた血中濃度を薬動力学的に解析し、腎機能との関係を検討したので報告する。

I. 対象と方法

1. 対象および投与方法

対象 23 症例は一括して Table 1 に示した。それぞれ

の糸球体機能 (クレアチニン・クリアランス Ccr と血清クレアチニン濃度 s-cr) によって、A群 (Ccr 70 ml/min 以上: 正常~軽度低下群)、B群 (Ccr 45~69 ml/min: 中等度低下群)、C群 (Ccr 10~44 ml/min: 高度低下群)、D群 (維持血液透析群)、E群 (腹膜灌流群) に分けた。

SISO の投与は 1 mg/kg 体重とし、投与量を 200 ml の電解質輸液剤 (Solita T₉) または 5% ブドウ糖液に混じ、60 分間点滴静注した。

採血は反対側の前腕の皮静脈より、SISO 投与開始前、開始後 30 分、60 分 (点滴終了直後)、点滴終了後 60

Table 1 Background of subjects

Group A (Patients with normal and slightly decreased renal function)

Case No.	Age & Sex	Body weight (kg)	Disease	Ccr (ml/min)	Serum creatinine (mg/dl)
1. U. Y.	58 F	40	Diffuse bronchiolitis	—	0.9
2. S. K.	18 M	55	Nephrotic syndrome	125.5	1.1
3. M. S.	58 F	52	Old myocardial infarction	79.8	1.2
4. S. S.	18 M	58	Nephrotic syndrome	114.7	1.0
5. I. S.	53 F	38	Hypertensive heart disease	72.0	1.2
Mean±S.D.	41.0±21.1	48.6±9.0		98.0±26.1	1.1±0.1

Group B (Patients with moderately decreased renal function)

Case No.	Age & Sex	Body weight (kg)	Disease	Ccr (ml/min)	Serum creatinine (mg/dl)
6. M. F.	25 F	47	Chronic glomerulonephritis	55.0	0.9
7. I. M.	67 F	30	{ Rheumatoid arthritis Old myocardial infarction	59.3	0.6
8. K. S.	59 F	33	Rheumatoid arthritis	55.5	1.0
9. O. K.	71 M	46	Nephrotic syndrome	46.3	1.2
10. K. N.	56 M	60	Aortic insufficiency	65.9	1.2
11. K. E.	36 F	42	Nephrotic syndrome	67.9	1.0
Mean±S.D.	52.3±18.1	43.0±10.8		58.3±7.9	1.0±0.2

Group C (Patients with severely impaired renal function)

Case No.	Age & Sex	Body weight (kg)	Disease	Ccr (ml/min)	Serum creatinine (mg/dl)
12. S. H.	38 F	41	{ Chronic glomerulonephritis Pyoderma	13.7	4.4
13. A. C.	60 F	46	Diabetic nephropathy	27.3	1.8
14. K. H.	30 F	42	{ Rheumatoid arthritis Nephrotic syndrome	29.6	1.2
15. Y. T.	71 M	65	Polycystic kidney disease	28.9	3.6
16. Y. M.	56 F	50	Polycystic kidney disease	20.1	2.8
Mean±S.D.	51.0±16.7	48.8±9.8		23.9±6.8	2.8±1.3

Group D (Patients under maintenance hemodialysis)

Case No.	Age & Sex	Body weight (kg)	Disease	Ccr (ml/min)	Serum creatinine (mg/dl)
17. Y. R.	30 F	42	Chronic glomerulonephritis	3.1	10.0
18. Y. T.	52 M	52	Diabetic nephropathy	4.7	5.6
19. N. K.	26 M	42	Chronic glomerulonephritis	0	11.3
20. Y. H.	76 M	52	Nephrosclerosis	1.2	9.3
21. I. E.	19 M	64	Chronic glomerulonephritis	1.5	17.3
Mean±S.D.	40.6±23.3	50.6±9.2		2.1±1.8	10.7±4.3

Group E (Patients under chronic ambulatory peritoneal dialysis)

Case No.	Age & Sex	Body weight (kg)	Disease	Ccr (ml/min)	Serum creatinine (mg/dl)
22. K. M.	81 F	30	Nephrosclerosis	—	5.2
23. S. R.	26 F	43	Focal glomerulosclerosis	—	9.4
Mean	53.5	36.5		—	7.3

分, 120 分, 180 分, 300 分, その後は 24, 48, 72 時間に行なった。血液は血清分離後, -20°C に測定まで保存した。血液透析患者では Hollow fiber 型透析器による 5 時間透析終了直後に採血, 直ちに SISO 点滴を開始, その後は同様に採血した。また腹膜灌流 (CAPD) 中の患者では, 灌流液交換後 60 分経過して SISO 点滴を開始した。

2. Sisomicin の濃度測定

血中 SISO 濃度の測定は高速液体クロマトグラフィー (HPLC: ウォーターズ ALC/GPC 420 型) により測定した^{1,2)}。検量線には SISO ($0.5\sim 5\mu\text{g/ml}$ serum) を添加したヒト血清を用いた。本法による測定再現性は SISO $0.5\mu\text{g/ml}$ serum で変動係数 5.7%, $5.0\mu\text{g/ml}$ serum で 5.2%, 測定感度は検出限界をノイズ幅の 2 倍として良好な再現性が得られる限界は $0.5\mu\text{g/ml}$ であった。

3. 血中濃度の薬動学的解析と投与設計

60 分点滴静注後の血中の濃度から Sawchuk と Zaslavsky^{3,4)} のモデルを使用して薬剤分布容積 (V_d), 血中半減期 ($T_{1/2}$), 消失速度定数 (K_d) を算出した。次に SISO 血中濃度の Peak 値と Trough 値が $8.0\sim 1.5\mu\text{g/ml}$; $6.0\sim 1.0\mu\text{g/ml}$ の治療域になるように各症例の投

与量 (D) および投与間隔 (τ) を計算した。

A, B, C, D 各群間の比較は t 検定によった。

II. 成績

1. 点滴静注後の血中濃度

各群とも点滴終了時の血中濃度が最高となり, 以後次第に低下してゆく。各群の血中濃度平均の時間経過を Fig. 1 と Table 1 に示した。点滴終了時の最高血中濃度平均は A 群 $4.7\mu\text{g/ml}$, C 群 $4.9\mu\text{g/ml}$, E 群 $4.4\mu\text{g/ml}$ と A 群 (腎機能正常群) と比較して各群とも有意の差を示さない。点滴終了後の血中濃度は A 群では 5 時間目に平均 $0.6\pm 0.4\mu\text{g/ml}$, B 群で 5 時間目に $0.9\pm 0.5\mu\text{g/ml}$ と $1\mu\text{g/ml}$ 以下に低下するのに対し, C 群では 48 時間目で $0.3\pm 0.3\mu\text{g/ml}$, E 群では 48 時間目で $0.8\mu\text{g/ml}$, さらに D 群では 48 時間目でも $1.3\pm 0.4\mu\text{g/ml}$ と $1\mu\text{g/ml}$ 以下に低下しない。

2. 薬動学的パラメーター

各症例の血中濃度曲線から得られた血中濃度半減期, 薬剤分布容積を算出し各群の平均を Table 2 に示した。分布容積の体重に対する割合は, A 群平均 22.9%, B 群 19.1%, C 群 18.3%, D 群 29.9%, E 群 25.2% で, A 群と比較して各群とも差を示さない。これに対し血中半減期は A 群平均 2.2 時間, E 群平均 11.5 時間と腎後

Fig. 1 Serum concentration of sisomicin after intravenous drip infusion one hour in each group

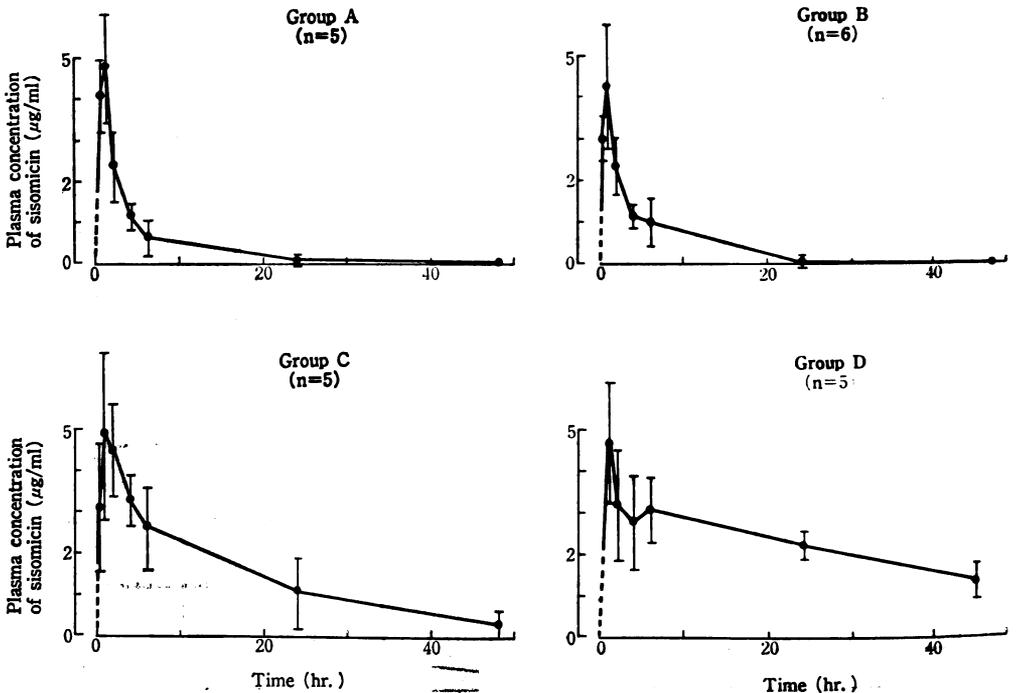


Table 2 Serum concentration of sisomicin after intravenous drip infusion
(Dosage: SISO 1 mg/kg)

	n	Serum concentration of SISO ($\mu\text{g/ml}$)			Half-life ($T_{1/2}$) (hr.)	Volum of distribution (l) (% of body weight)
		Peak level	After 5 hours	After 24 hours		
Group A	5	4.7 \pm 1.4	0.6 \pm 0.4	0.04 \pm 0.09	2.2 \pm 1.0	10.1 \pm 5.5 (22.9 \pm 16.2)
Group B	6	4.1 \pm 1.4	0.9 \pm 0.6	0.02 \pm 0.04	2.1 \pm 0.7	7.7 \pm 1.6 (19.1 \pm 7.2)
Group C	5	4.9 \pm 2.1	2.6 \pm 1.0**	1.2 \pm 0.9*	12.4 \pm 6.8**	8.7 \pm 3.9 (18.3 \pm 9.0)
Group D	5	4.5 \pm 1.5	3.1 \pm 0.8***	2.2 \pm 0.4***	33.9 \pm 19.0**	15.4 \pm 5.5 (29.9 \pm 8.0)
Group E	2	4.4	3.0	1.3	11.5	9.0 (25.2)

Mean \pm S.D., *P<0.025, **P<0.01, ***P<0.001, compared to Group A. Statistical analysis was not done for Group E.

能低下の著明な群では明らかな延長を示し、薬剤消失速度定数 K_d の平均は A 群平均 $0.41 \pm 0.27 \text{ hr}^{-1}$ 、B 群 $0.37 \pm 0.15 \text{ hr}^{-1}$ 、C 群 $0.08 \pm 0.07 \text{ hr}^{-1}$ 、D 群 $0.03 \pm 0.02 \text{ hr}^{-1}$ 、E 群 0.06 hr^{-1} であった。

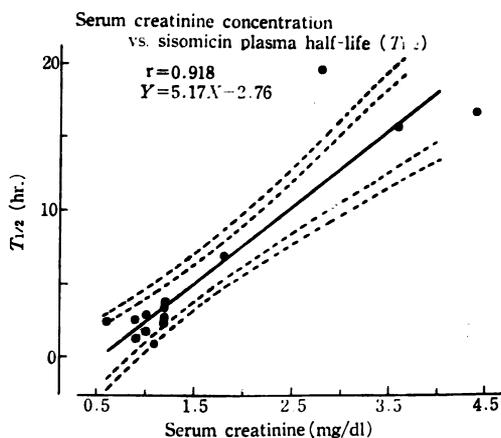
K_d と Ccr との比較では、両者の間に直線的な相関があり、相関係数 $r=0.850$ 、回帰直線 $Y=5.1 \times 10^{-3} X + 0.02$ の関係が認められた (Fig. 2)。また SISO の血中半減期 ($T_{1/2}$) と血清クレアチニン濃度 (s-cr) との間にも同様の関係が認められ、相関係数 $r=0.809$ 、回帰直線

$Y=2.88 X + 0.09$ であった。さらに透析、腹膜灌流群 (D, E 群) を除く A, B, C 群で、 K_d と Ccr を比較すると $r=0.793$ 、 $T_{1/2}$ と s-cr では $r=0.918$ と高い相関が認められ、 $T_{1/2}$ と s-cr の回帰直線は $Y=5.2 X - 2.8$ であった (Fig. 3)。

3. 血中 Sisomicin 濃度と血清クレアチニン濃度との関係

透析、腹膜灌流群 (D, E 群) を除く A, B, C 群で、点滴開始後 1, 2, 4, 6 時間後の SISO 血中濃度と血清クレアチニン濃度との関係を示したものが Fig. 4 であ

Fig. 3 Correlation between plasma sisomicin half-life ($T_{1/2}$) and serum creatinine concentration in A, B and C groups. Dotted line: 95 and 99% confidence limits.



Sisomicin elimination rate constant (K_d)
vs. creatinine clearance

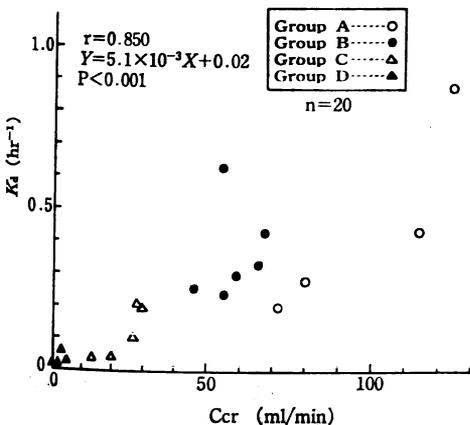


Fig. 2 Correlation between sisomicin elimination rate constant (K_d) and creatinine clearance (Ccr)

Fig. 4 Correlation between plasma sisomicin concentration and serum creatinine concentration, one, two, four, six hours after the drip infusion of 1 mg/kg of sisomicin was started in A, B and C groups. Dotted line : 95% confidence limit.

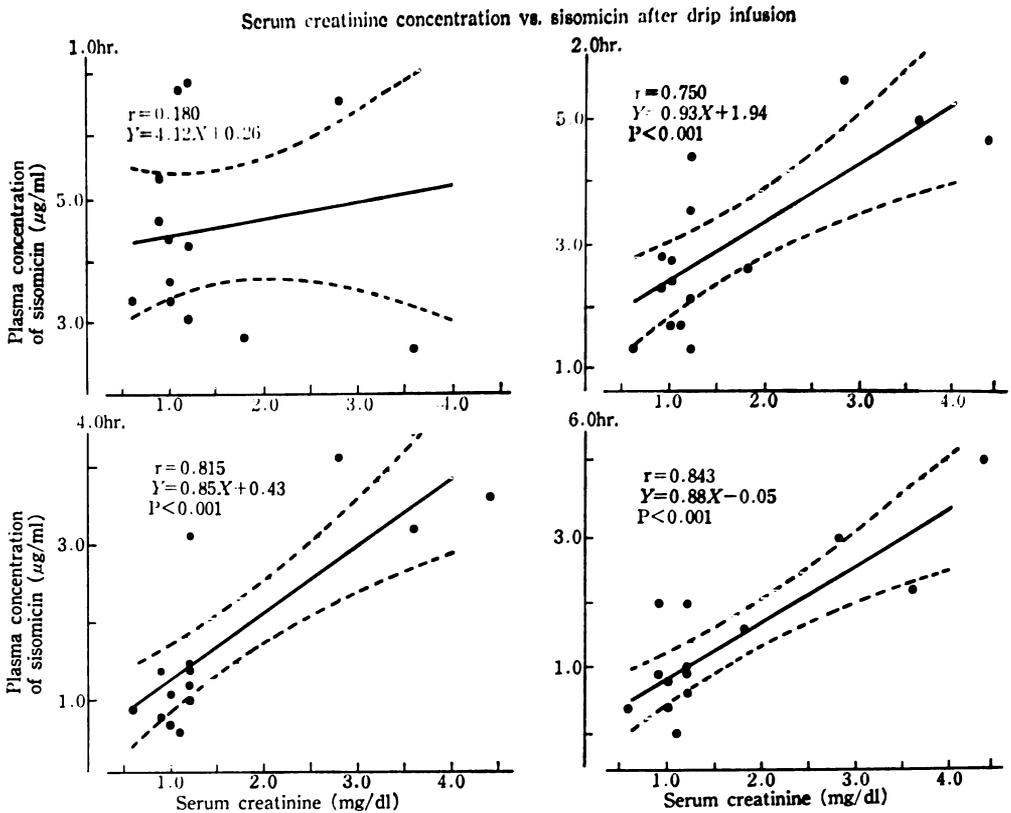


Table 3 Dosage and dosing interval for sisomicin to obtain the C_p -max & C_p -min estimated

	Renal function		C_p max 6.0, C_p min 1.0		C_p max 8.0, C_p min 1.5	
	s-cr. (mg/dl)	Ccr (ml/min)	D (mg/kg)	τ (hr)	D (mg/kg)	τ (hr)
Group A	1.1±0.1	98.0±26.1	1.4±0.9	6.4±2.6	1.8±1.2	6.3±2.5
Group B	1.0±0.2	58.3±7.9	1.2±0.4	6.5±1.7	1.6±0.5	6.1±1.6
Group C	2.8±1.3	23.9±6.8	1.0±0.4	19.3±14.7	1.3±0.6	18.0±13.6
Group D	10.7±4.3	2.1±1.8	1.5±0.4	90.5±55.8	1.9±0.5	84.5±52.1
Group E	7.3		1.2	30.8	1.7	29.2

る。点滴終了時(点滴開始後1時間目)には明らかな相関を示さないが、2時間目では両者の間の相関係数は $r=0.750$ 、4時間目 $r=0.815$ 、6時間目 $r=0.843$ と次第に血中 SISO 濃度と血清クレアチニン濃度は密接な相関を示すようになる。

4. 最高・最低血中濃度よりの投与設計

最高と最低血中濃度がそれぞれ $8.0\sim 1.5\mu\text{g/ml}$ と $6.0\sim 1.0\mu\text{g/ml}$ になる投与量、投与間隔を各症例の薬動学的パラメーターから計算して、各群の平均を Table 3 に示し、また A, B, C 群各症例のクレアチニン・クリアランス (Ccr) と投与量、投与間隔との関係を Fig. 5 に示した。この図から明らかなように投与量と Ccr と

Fig. 5 Relationship between creatinine clearance and sisomicin dose and time schedule in A, B and C groups when sisomicin plasma concentration is set to 6.0 $\mu\text{g/ml}$ for peak concentration and 1.0 $\mu\text{g/ml}$ for trough concentration

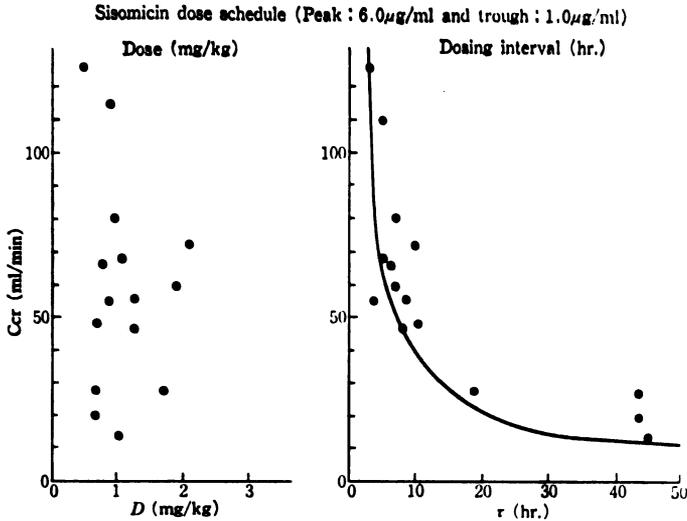
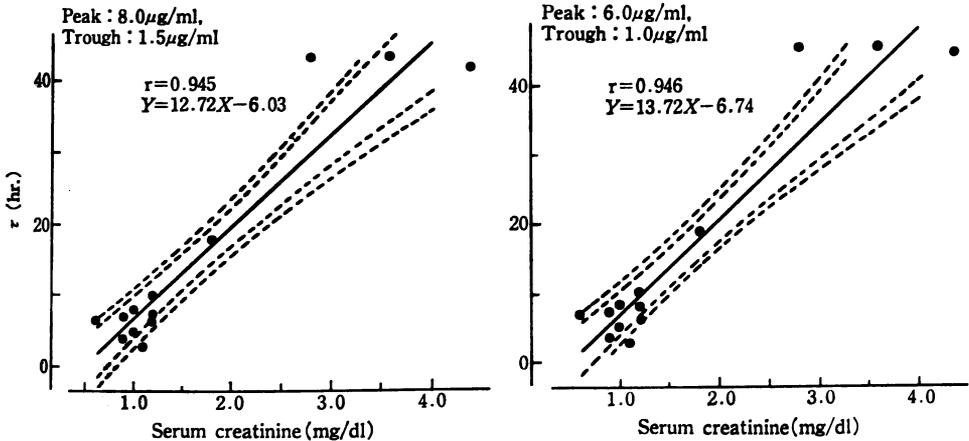


Fig. 6 Relationship between scheduled time interval (τ) of sisomicin and serum creatinine concentration in A, B and C groups when peak and trough levels of sisomicin are set to 8.0~1.5 and 6.0~1.0 $\mu\text{g/ml}$. Dotted line : 95 and 99% confidence limits.

Serum creatinine concentration vs. planned τ (Dose interval)



は全く相関を示さないが、Ccr と投与間隔 (τ) とは指数関数的な相関を示し、血清クレアチン濃度の逆数 ($1/s\text{-crr}$) との間でも同様の関係を示し、血清クレアチン濃度とは直線的な相関を示した (Fig. 6)。

III. 考 察

薬剤は腎から体外への排泄態度により、(1) ほとんどすべてが腎より排泄されるもの、(2) 主として腎以外の経路から排泄され、腎機能の変化により影響を受けないもの、(3) 前兩者の中間型の3種類に分けられる¹⁾。アミノ配糖体抗生剤の体外排泄は主として腎によ

っており、しかも血中濃度の中毒域と有効域が接近して治療域の幅が狭いため、腎機能の低下した患者に普通量を続けると、急速に中毒濃度に達して危険なことが多い。そこでこれまで、機能低下時の用量を決めるためのノモグラム、計算式やコンピュータプログラムなどが多数発表され、また薬剤の血中濃度測定による drug monitoring の必要性が強調されている⁸⁻¹⁵⁾。

Sisomicin (SISO) は *Micromonospora inyoensis* より産生されるアミノ配糖体抗生剤である。化学構造は Gentamicin (GM) C_{18} に類似するが、*in vitro* では

Pseudomonas aeruginosa のあるものやインドール産生菌には GM より強力であるとされている。また *in vivo* では腸内細菌感染に対して GM や Tobramycin (TOB) よりも強力な抗菌作用を発揮すると報告されている。SISO は他のアミノ配糖体抗生剤と同様に、生体内で代謝されず、聴覚平衡障害や腎毒性の可能性があり、体外排泄は主として腎からであるため腎機能の変化が SISO の薬物動態パラメーターに与える変化を知ることが、有効血中濃度を保ち、薬剤による副作用を防ぐ投与量や投与方法を決める上からも必要である^{17,18)}。

われわれは、透析患者を含む各種腎機能の患者に、SISO 1 mg/kg を 60 分間点滴静注し、経時的に血中濃度を測定し、実際の薬物動態パラメーターを計算し、有効血中濃度を得るための投与量、投与間隔などを求めた。SISO 血中濃度は、点滴終了時に最高値を示し、腎機能によって分けられた群間で濃度に差を認めず、また薬剤分布容積にも群間の差を認めない。これに対し血中濃度の時間的減少は腎機能正常～軽度低下の A 群では点滴終了後 5 時間目で平均 0.6 $\mu\text{g/ml}$ 、腎機能中等度低下の B 群の 5 時間目平均 0.9 $\mu\text{g/ml}$ で、いずれも 1 $\mu\text{g/ml}$ 以下となるのに対し、腎機能高度低下の C 群では 48 時間目で平均 0.3 $\mu\text{g/ml}$ 、持続腹膜透析の E 群で 48 時間目の平均 0.8 $\mu\text{g/ml}$ と、1 $\mu\text{g/ml}$ 以下となるのに 48 時間近くを要し、さらに血液透析群の D 群では 48 時間目でも平均 1.3 $\mu\text{g/ml}$ と 1 $\mu\text{g/ml}$ 以上を維持している。これに伴い血中 SISO 濃度半減期は A 群平均 2.2 時間、B 群平均 2.1 時間に対し C 群では 12.4 時間、D 群では 33.9 時間と著明な延長を示している。

さらに SISO の点滴終了後 1 時間目 (点滴開始後 2 時間目) からは、SISO の血中濃度と血清クレアチニン濃度が次第に密接な相関を示すようになった。このことは SISO が腎機能、とりわけ糸球体機能と密接な関係があり GFR 物質に近いことを示している。

最高血中濃度、最低血中濃度を設定して、実測した薬物動態パラメーターを使用し、one-compartment model に従い投与量、投与間隔を計算したものが Table 3 である。薬物分布容積は腎機能によって変化しないので、期待する最高血中濃度によって決まるが、投与間隔 (τ) は腎機能の低下につれて指数関数的に延長する。血清クレアチニン濃度と糸球体ろ過値、血中 GM 半減期と糸球体ろ過値は良く似た指数関数的相関を示すことが知られている。McHENRY ら¹⁹⁾ や CUTLER ら²⁰⁾ は血中 GM 濃度半減期と血中クレアチニン濃度は良く相関し、血清クレアチニン濃度 (mg/dl) を 4 倍したものが GM 半減期 (時間) となると報告している。われわれの成績では、血清クレアチニン濃度を 3 倍したものが SISO 半減期とな

っている。したがって血清クレアチニン濃度から SISO 血中半減期を求めることは可能のほずで、理論的には正常者の血清クレアチニン濃度 1.0 mg/dl の際の SISO 血中濃度半減期を t 時間とすれば、平衡状態では糸球体ろ過値が 1/2 になれば血清クレアチニン濃度は 2.0 mg/dl、1/4 になれば 4.0 mg/dl という相関を示すことになり、 $t \times$ 血清クレアチニン濃度が、腎機能障害者の SISO 血中半減期を示すことになる。

SISO の血中濃度半減期は GM とほぼ同じ成績で、SISO の薬物動態パラメーターを使用し、血中濃度最高 6.0 $\mu\text{g/ml}$ 、最低血中濃度 1.0 $\mu\text{g/ml}$ となる投与量、投与間隔と腎機能との関係を示したものが Fig. 5 である。投与量と腎機能は相関を示さないが、投与間隔 (τ) とクレアチニン・クリアランス (Cr) との間には図に見られるような指数関数的な相関を示し、さらに血清クレアチニン濃度と投与間隔 (τ) との間には Fig. 6 に示すように直線関係がみられた。したがって、SISO の血中濃度を投与後の最高血中濃度 (体重の 23% が分布容積とすれば投与量は決まる) と最低血中濃度を決めて投与計画を設定すれば、患者の血清クレアチニン濃度が測定されている場合には血清クレアチニン濃度の約 3 倍が SISO の $T_{1/2}$ という関係が存在し、薬剤投与間隔と血清クレアチニン濃度との間にも同様の関係が認められるので、(SISO の正常人投与間隔) \times (血清クレアチニン濃度) で投与間隔が決定できることになる。

一般に腎機能低下患者にアミノ配糖体抗生剤を使用する際には、(1) 血中半減期の 2~3 倍の間隔で常用量を使用したのち、その 1/2 量を血中半減期ごとに使用、(2) 使用間隔は腎機能正常者の場合と同等であるが、患者腎機能の程度に応じて 1 回使用量を減らす方法などが行なわれている²¹⁾。しかしながら、必要な薬剤有効血中濃度を考えると、前のような方法で最高・最低血中濃度の幅を決め、投与量は最高血中濃度の分布容積から、投与間隔は血清クレアチニン濃度から推測される薬物血中濃度半減期を使用すれば簡単に安全な投与設計が可能であると思われる。

文 献

- 1) 藤本 尚, 松島宏親: 高速液体クロマトグラフィーによる血漿中ネチルマイシンの分析。薬剤学 41: 172~176, 1981
- 2) 篠崎公一, 佐々木康人, 高橋 悟, 土居真理, 田中美雄, 増原慶壮, 荒井 栄, 染谷一彦: 高速液体クロマトグラフィーによる血中アミノ糖系抗生物質測定法。臨床化学 11: 132~137, 1982
- 3) SAWCHUK, R. J. & D. E. ZASKE: Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions: Gentamicin in burn

- patients. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 4: 183~195, 1976
- 4) SAWCHUK, R. J.; D. E. ZASKE, R. J. CIPOLLE, W. A. WARGIN & R. G. STRATE: Kinetic model for gentamicin dosing with the use of individual patient parameters. *Clin. Pharmacol. Ther.* 21: 362~369, 1977
 - 5) CUTLER, R. E.; T. G. CHRISTOPHER, A. W. FORREY & A. D. BLAIR: Modification of drug therapy in chronic dialysis patients. *Kidney Int. Suppl.* 2: S 16~S 22, 1975
 - 6) CHAN, R. A.; E. J. BENNER & P. D. HOEPRICH: Gentamicin therapy in renal failure: A nomogram for dosage. *Ann. Intern. Med.* 76: 773~778, 1972
 - 7) DETTL, L.: Individualization of drug dosage in patients with renal disease. *Med. Clin. North. Amer.* 58: 977~985, 1974
 - 8) GARAGUSI, V. F.: Antimicrobial therapeutic drug monitoring. *Clinics in Laboratory Medicine* 1: 585~597, 1981
 - 9) GINGELL, J. S. & P. M. WATERWORTH: Dose of gentamicin in patients with normal renal function and renal impairment. *Brit. Med. J.* 2: 19~22, 1968
 - 10) NOONE, P.; D. F. BEALE, S. S. POLLOCK, M. R. PERERA, I. D. AMIRAK, O. N. FERNANDO & J. F. MOORHEAD: Monitoring aminoglycoside use in patients with severely impaired renal function. *Brit. Med. J.* 2: 470~473, 1978
 - 11) ZASKE, D. E.; P. IRVINE, L. M. STRAND, R. G. STRATE, R. J. CIPOLLE & J. ROTSCHAFFER: Wide interpatient variations in gentamicin dose requirements for geriatric patients. *J. A. M. A.* 248: 3122~3126, 1982
 - 12) PECHERE, J. C. & R. DUGAL: Clinical pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics. *Clin. Pharmacokin.* 4: 170~199, 1979
 - 13) SCHUMACHER, G. E.: Practical pharmacokinetic techniques for drug consultation and evaluation: Gentamicin blood level versus time profiles of various dosage regimens recommended for renal impairment. *Amer. J. Hosp. Pharm.* 32: 299~308, 1975
 - 14) SIBER, G. R.; P. ECHEVERRIA, A. L. SMITH, J. W. PAISLEY & D. H. SMITH: Pharmacokinetics of gentamicin in children and adults. *J. Infect. Dis.* 132: 637~651, 1975
 - 15) SPRING, P.: Calculation of drug dosage regimens in patients with renal disease: A new nomographic method. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 11: 76~80, 1975
 - 16) 上田 泰: アミノ配糖体系抗生剤 Sisomicin の基礎的・臨床的研究のまとめ。 *Chemotherapy* 26 (S-3): 1~17, 1978
 - 17) HUMBERT, G.; J. P. FILLASTRE, A. LEROY & G. OKSENHENDLER: Pharmacokinetics of sisomicin in the presence of normal and impaired renal function. *Infection* 4: S 393~S 402, 1976
 - 18) NEU, H. C.; G. B. APPEL, M. F. PARRY, G. J. GARVEY & G. JACOB: Pharmacokinetics of sisomicin in normal patients and those with depressed renal function. *Infection* 4: S 403~S 405, 1976
 - 19) MCHENRY, M. D.; T. L. GAVAN, R. W. JR. GIFFORD, N. A. GEURKINK, R. A. VAN OMEN, M. A. TOWN & J. G. WAGNER: Gentamicin dosages for renal insufficiency: Adjustments based on endogenous creatinine clearance and serum creatinine concentration. *Ann. Intern. Med.* 74: 192~197, 1971
 - 20) CUTLER, R. E.; A. M. GLYSELYNCK, W. P. FLEET & A. W. FORREY: Correlation of serum creatinine concentration and gentamicin half-life. *J. A. M. A.* 219: 1037~1041, 1972
 - 21) 斎藤 篤, 山路武久: 抗菌抗生物質一腎不全時におけるアミノ配糖体剤の体内動態とその適正使用方法に関する研究一。 *臨床薬理* 10: 159~162, 1979

PHARMACOKINETIC STUDIES OF SISOMICIN IN PATIENTS WITH RENAL IMPAIRMENT BY INTRAVENOUS DRIP INFUSION METHOD

MASAYUKI TAKASUGI, TOSHIYUKI MUTA, MASANORI SOEJIMA,
NORIO MATSUO, OSAMU HASEGAWA, YASUO NAGAMOTO,
AKIO KUROIWA, YOJI KAMI*, HIDEO MURAKAWA*
and TAKASHI FUJIMOTO*

Second Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health

* Essex Nippon K.K.

The pharmacokinetic parameters of sisomicin(SISO) were studied in total 23 patients with normal renal function and with various degrees of renal impairment including patients under maintenance hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. In all cases 1 mg/kg of SISO was intravenously administered with one hour constant infusion.

Serum concentration of SISO were determined by the high performance liquid chromatography method and pharmacokinetic parameters were obtained following the one-compartment model. The results were as follows :

1. In patients with normal renal function(mean creatinine clearance(Ccr) : 98.0 ± 26.1 ml/min), the mean peak concentration was 4.7 ± 1.4 μ g/ml and the serum half-life($T_{1/2}$) was 2.2 ± 1.0 hours. The apparent volume of distribution(V_d) was 10.1 ± 5.5 l, i.e. $22.9 \pm 16.2\%$ of body weight. In case of renal impairment, the mean peak concentration was 4.1 ± 1.4 μ g/ml in patients with Ccr of 45 to 69 ml/min and 4.9 ± 2.1 μ g/ml in patients with Ccr of 10 to 44 ml/min. $T_{1/2}$ was 2.1 ± 0.7 hours and 12.4 ± 6.8 hours, respectively. The volume of distribution(V_d) was 7.7 ± 1.6 l, i.e. $19.1 \pm 7.2\%$ of body weight and 8.7 ± 3.9 l, i.e. $18.3 \pm 9.0\%$ of body weight, respectively.

In patients under maintenance hemodialysis, the mean peak level and $T_{1/2}$ during interdialysis period were 4.5 ± 1.5 μ g/ml and 33.9 ± 19.0 hours. V_d was 15.4 ± 5.5 l, i.e. $29.9 \pm 8.0\%$ of body weight.

2. The renal insufficiency did not significantly affect the serum peak concentration and V_d . However, plasma SISO concentration at two hours after the start of SISO infusion showed a significant correlation($r=0.750$) with serum creatinine concentration. As shown in Fig.4, the correlation coefficient between plasma SISO concentration and serum creatinine concentration increased gradually and reached to 0.843 at six hours.

3. When the SISO $T_{1/2}$ was compared with serum creatinine concentration, there was a good correlation($r=0.918$; $Y(T_{1/2} \text{ in hours})=5.2 \times X(\text{serum creatinine concentration in mg/dl})-2.8$) (Fig.3).

4. For patients with impaired renal function, to obtain proper peak and trough concentration, only the prolongation of dosing intervals would be sufficient adjusting by the serum creatinine levels according to ZASKE's method.