

腎機能障害患者の抗生物質療法 — β -ラクタム系薬剤の投与設計について—

公文 裕巳・大森 弘之
岡山大学医学部泌尿器科*

(平成2年7月27日受付・平成2年10月4日受理)

Cephamycin 系抗生剤のひとつである cefminox (CMNX) をモデル薬として、腎障害患者における β -ラクタム系薬剤の投与設計法を検討した。健康成人ならびに種々の程度の腎機能障害患者における CMNX 点滴静注後の血中濃度を HPLC 法で測定し、two-compartment model で解析した。得られた種々のパラメーターのなかで、 β 相の消失速度定数 (β) を腎機能 (Ccr) に応じて変化するパラメーターとして投与設計を行った。この投与設計法の妥当性は高用量投与試験ならびに連続投与 (モニタリング) 試験で確認され、腎機能障害の程度に応じた具体的な投与設計法として有用性の高いものと考えられた。

Key words : 腎機能障害, 抗生物質療法, 投与設計, β -ラクタム系薬剤

腎機能障害患者に対して各種抗菌薬を使用する場合、体内での蓄積防止のために投与量、投与間隔に注意すべきであることは諸家の報告するところである¹⁻³⁾。しかし、アミノ配糖体薬を除き、その投与設計に関する具体的な報告はほとんどない。今回、cephamycin 系抗生剤のひとつである cefminox (CMNX, メイセリン) をモデル薬として、腎障害時の投与設計について検討を加えた。

CMNX を腎機能障害患者に one shot 静注した場合、腎障害の程度に相関した血中半減期の延長、消失速度定数の低下を認めることを以前に報告した³⁾。この成績をもとに、今回、点滴静注時の血中 CMNX 濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法にて測定、two-compartment model を適用し、得られた種々のパラメーターとクレアチニン・クリアランス (Ccr) との相関を検討した。次いで、Ccr との相関関係が良好であった β 相の消失速度定数 $\cdot \beta$ を用いて投与設計を行い、実測値と理論値との一致性を高用量投与試験ならびにモニタリング試験で確認した。

1. 対象と方法

1. 試験方法

(1) 投与設計試験：健康成人3例および種々の程度の腎機能障害患者7例に対し、CMNX 1g (力価) を電解質溶液 500 ml に溶解し、1時間かけ点滴静注した。採血は点滴静注終了後 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 時間目に行い、ただちに血清を分離、 -20° で保存して濃度測定に供した。採尿は投与前、点滴開始後 0~2, 2~4, 4~6, 6~12, 12~24 時間の各時間帯に蓄尿、各時間帯における尿量を計測後、その一部を -20°

で保存して濃度測定に供した。

対象症例を Ccr の程度により、Group I (健康成人, Ccr 70 ml/min 以上) : 3 例, Group II (Ccr 50 以上 70 ml/min 未満) : 1 例, Group III (Ccr 30 以上 50 ml/min 未満) : 3 例, Group IV (Ccr 30 ml/min 未満) : 3 例の 4 Group に分けて、投与設計の検討を行った。

(2) 高用量投与試験：健康成人3例に対し、CMNX 3g を電解質溶液 500 ml に溶解し、1時間で点滴静注した。投与後経時的に血中 CMNX 濃度を測定して、理論値との一致性を検討した。なお、尿中回収率に関しても同時に検討した。

(3) モニタリング試験：腎機能障害患者3例に対し、その Ccr を基に設計した投与スケジュールに従い CMNX を連続投与した。投与5日目に2時点採血し、血中濃度の実測値と理論値を比較検討した。

2. 濃度測定

血清中および尿中 CMNX 濃度は HPLC 法⁴⁾にて測定した。

1) 試料の前処理

血清試料の 0.5 ml に内部標準 (IS) として 150 μ g/ml のトリメリット酸を含む 6% トリクロロ酢酸 0.5 ml を加え、攪拌後氷冷下に 10 分間放置、3,500rpm で 5 分間遠心して、その上清を分取した。次いで、メンブランフィルター ($\phi 0.2 \mu$ テフロン FG; テフロン社製) で濾過、濾液の 10 μ l をカラムに注入した。尿試料は適宜希釈し、メンブランフィルターで濾過、その 10 μ l

*岡山市鹿田町 2-5-1

をカラムに注入した。

2) HPLC 測定条件

ポンプ：ウォーターズ社製 510 型

カラム：YMC-Pack A303 (5 μ), ϕ 4.6 mm \times 250 mm

移動相：①血清 2%酢酸：メタノール：アセトニトリル=92：5：3

②尿 2%酢酸：メタノール：アセトニトリル=98：1：1

流速：1.0 ml/min

検出器：ウォーターズ社製 490 型, 検出波長 270nm

3. 薬動学的解析

血清中濃度の解析には two-compartment model を適用し、非線型最小二乗法 (Damping Gauss-Newton 法) により、以下の式を応用した⁵⁾。なお、腎クリアランス (Cl (r)) は 24 時間までの尿中排泄量を同時間までの血中濃度下面積 (AUC) で除して求めた。

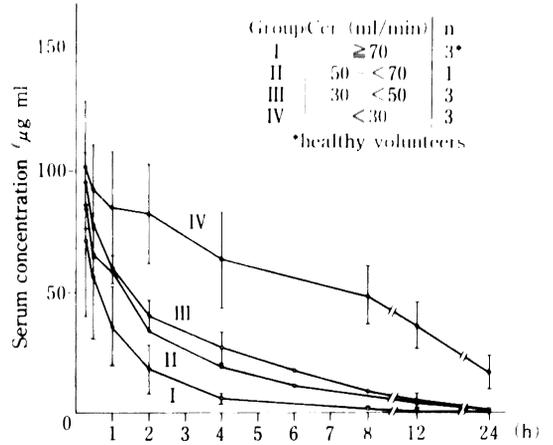


Fig. 1. Serum levels of cefminox after 1-h intravenous drip infusion of 1 g in patients with renal insufficiency

Table 1. Serum levels of cefminox after 1 h intravenous drip infusion of 1 g in patients with renal insufficiency

Group	Patient no.	Ccr (ml min ⁻¹)	Serum concentration (μ g/ml)							
			0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
I*	1	≥ 70	86.6	69.1	45.3	25.0	8.3	2.9	2.1	0.9
	2	≥ 70	91.5	72.5	44.5	24.0	5.4	1.7	0.1>	0.1>
	3	≥ 70	35.7	27.3	17.9	7.0	4.9	1.7	0.1>	0.1>
	Mean \pm SD		71.3 ± 30.9	56.3 ± 25.2	35.9 ± 15.6	18.7 ± 10.1	6.2 ± 1.8	2.1 ± 0.69	0.76 ± 1.2	0.36 ± 0.46
II	4	66.3	85.74	65.18	58.16	34.71	19.83	11.75**	4.04	1.60
III	5	42.8	97.03	65.80	59.56	33.71	22.11	7.15	3.87	0.91
	6	32.8	106.17	93.12	52.89	45.15	34.06	9.30	2.01	0.56
	7	32.7	83.12	74.52	63.73	44.14	26.60	18.07**	8.49	1.55
	Mean \pm SD		95.4 ± 11.6	77.8 ± 14.0	58.7 ± 5.5	41.0 ± 6.3	27.6 ± 6.0	8.23	4.79 ± 3.3	1.0 ± 0.5
IV	8	14.7	115.24	103.37	97.33	90.04	78.21	62.06	46.08	25.20
	9	15.3	120.29	102.76	99.96	99.01	71.40	44.62	30.38	15.71
	10	17.8	71.13	72.38	56.66	58.07	40.93	37.22	30.64	9.90
	Mean \pm SD		102.2 ± 27.0	92.8 ± 17.7	84.7 ± 24.3	82.4 ± 21.5	63.5 ± 19.9	48.0 ± 18.8	35.7 ± 9.0	16.9 ± 7.7

* healthy volunteers ** concn. at 6 h

Table 2. Urinary excretion of cefminox after 1 h intravenous drip infusion of 1 g in patients with renal insufficiency

Group	Patient no.	Ccr (ml/min)		Time (h)					
				0-2	2-4	4-6	6-12	12-24	0-24
I*	1	≥70	concentration (μg/ml)	746.9	1,710.1	584.6	97.0	44.6	
			urinary volume (ml)	640	80	136	1,030	580	
			excretion rate (%)	47.8	13.7	8.0	10.0	2.6	82.1
	2	≥70	concentration (μg/ml)	5,088.6	2,212.1	749.7	192.1	27	
			urinary volume (ml)	100	80	110	460	1,030	
			excretion rate (%)	50.89	17.70	8.25	8.84	2.78	88.46
	3	≥70	concentration (μg/ml)	2,817.2	1,786.7	688	172.8	47.7	
			urinary volume (ml)	165	70	110	480	400	
			excretion rate (%)	46.48	12.51	7.57	8.29	1.91	76.76
	Mean ± SD			urinary concentration (μg/ml)	2,884.23 ±2,171.62	1,902.93 ±270.48	674.1 ±83.4	153.97 ±50.27	39.77 ±11.16
			urinary excretion rate (ml)	48.39 ±2.26	14.64 ±2.72	7.94 ±0.34	9.04 ±0.87	2.43 ±0.46	82.44 ±5.86
II	4	66.3	concentration (μg/ml)	1,637.0	689.49	419.31	262.81	92.35	
			urinary volume (ml)	230	310	120	370	910	
			excretion rate (%)	37.65	21.37	5.03	9.72	8.40	82.17
III	5	42.8	concentration (μg/ml)	818.17	141.84	83.79	85.10	31.91	
			urinary volume (ml)	70	110	320	570	520	
			excretion rate (%)	5.73	1.56	2.68	4.85	1.66	16.48
	6	32.8	concentration (μg/ml)	490.35	290.34	171.82	77.75	21.16	
			urinary volume (ml)	130	100	170	310	480	
			excretion rate (%)	6.37	2.90	2.92	2.41	1.02	15.62
	7	32.7	concentration (μg/ml)	529.85	744.54	349.78	218.79	201.08	
			urinary volume (ml)	210	230	270	620	980	
			excretion rate (%)	11.13	17.12	9.44	13.57	19.71	70.97
	Mean ± SD			urinary concentration (μg/ml)	612.79 ±179.0	392.24 ±314.0	201.8 ±135.51	127.21 ±79.39	84.72 ±100.92
			urinary excretion rate (ml)	7.74 ±2.95	7.19 ±8.62	5.01 ±3.84	6.94 ±5.87	7.46 ±10.61	34.36 ±31.71
IV	8	14.7	concentration (μg/ml)	207.55	523.38	161.61	175.48	105.82	
			urinary volume (ml)	144	64	262	415	694	
			excretion rate (%)	2.99	3.35	4.23	7.28	7.34	24.19
	9	15.3	concentration (μg/ml)	589.51	854.08	753.59	292.23	164.83	
			urinary volume (ml)	84	80	78	392	635	
			excretion rate (%)	4.95	6.83	5.88	11.46	10.47	39.59
	10	17.8	concentration (μg/ml)	82.55	48.81	34.92	78.76	52.77	
			urinary volume (ml)	265	240	280	380	840	
			excretion rate (%)	2.19	1.17	0.98	2.99	4.43	11.76
	Mean ± SD			urinary concentration (μg/ml)	293.2 ±264.11	475.42 ±404.77	316.71 ±383.62	182.16 ±106.89	107.81 ±56.06
			urinary excretion rate (ml)	3.38 ±1.42	3.78 ±2.85	3.70 ±2.49	7.24 ±4.24	7.41 ±3.02	25.18 ±13.94

* healthy volunteers

$$t \leq T_F$$

$$C = \frac{D}{V_1 \cdot T_F \cdot k_3} \left(1 + \frac{\beta - k_3}{\alpha - \beta} e^{-\alpha t} + \frac{k_3 - \alpha}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} \right) \dots\dots(1)$$

$$t = t' + T_F$$

$$C = \frac{D(k_3 - \alpha)(e^{-\alpha T_F} - 1)}{V_1 \cdot T_F \cdot \alpha(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{D(\beta - k_3)(e^{-\beta T_F} - 1)}{V_1 \cdot T_F \cdot \beta(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \dots\dots(2)$$

ここで
 $\alpha + \beta = k_1 + k_2 + k_3$, $\alpha \cdot \beta = K_2 \cdot K_1$
 D = 投与量 T_F : infusion 時間

II. 結 果

1. 投与设计試験

(1) 血清中濃度

CMNX 1 g/h 投与時の血清中濃度推移を Table 1 および Fig. 1 に示した。健康成人 (Group I) の 3 例では、点滴静注終了 15 分後の血清中濃度は平均 71.3 $\mu\text{g/ml}$ で、以降速やかに減衰した。腎機能が低下するに従い、点滴終了直後の血清中濃度は上昇し、その減衰も遅延した。すなわち、Group IV (Ccr < 30) の 3 例では 15 分後の血清中濃度は平均 102.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、24 時間後にも平均 16.9 $\mu\text{g/ml}$ の残存が認められた。

(2) 尿中排泄

CMNX 1 g/h 投与時の尿中濃度と回収率を Table 2 および Fig. 2 に示した。尿中回収率にも腎機能の反映

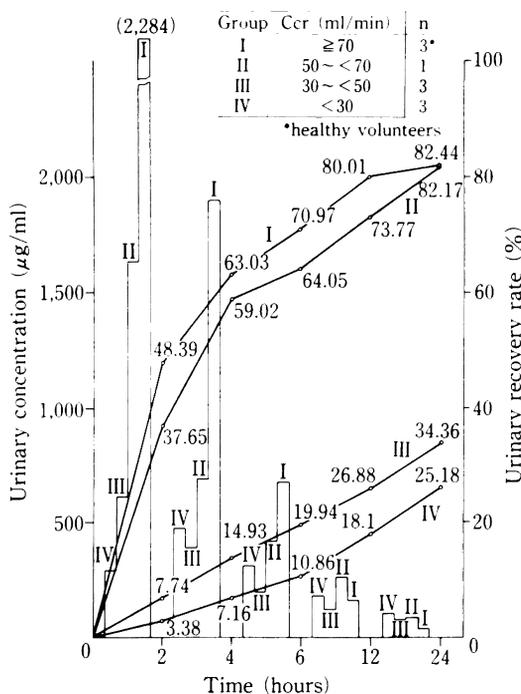


Fig. 2. Urinary excretion of cefminox after 1-h intravenous drip infusion of 1 g in patients with renal insufficiency

が見られ、Group I での 24 時間累積回収率が平均 82.44 % に対し、Group IV では平均 25.18 % と明らかな尿中回収率の低下が認められた。

(3) 薬動学的パラメーター

CMNX 1 g/h 投与時のパラメーターを Table 3 に示した。Ccr と $T_{1/2}(\beta)$ の逆数との間には有意の直線的相関関係が認められ、このことより Ccr と $T_{1/2}(\beta)$ との間には双曲線的な関係が有り、Ccr 30 ml/min 以下での急激な $T_{1/2}(\beta)$ の延長が推察された (Fig. 3)。Ccr と体クリアランス (Cl (B)) および腎クリアランス (Cl (r)) にもそれぞれ相関がみられ、CMNX が腎排泄型の薬剤であることが薬動学的にも裏付けされた。

(4) 投与设计

前項の成績より β 相の消失速度定数 $\cdot \beta$ と Ccr との相関が推測されたのでその有意性を検討した。10 例の内、2 例 (Group I の R. N., Group IV の K. T.) は abnormal value として棄却したが、残り 8 例では Fig. 4 に示すごとく有意の相関が認められた ($r = 0.835167$, $F = 5\%$)。そこで、腎機能の低下、すなわち、Ccr の低下に伴う体内動態の変化は、 β ならびに β の変化に伴い変動するパラメーターのみに規定されるものと仮定して投与设计を試みた。つまり、腎機能の変動に直接関係しない α , V_1 , K_2 は健康成人 (Group I) でのデータからモデル・パラメーター値を設定し、個々の患者における β は Fig. 4 の回帰式に患者の Ccr を適

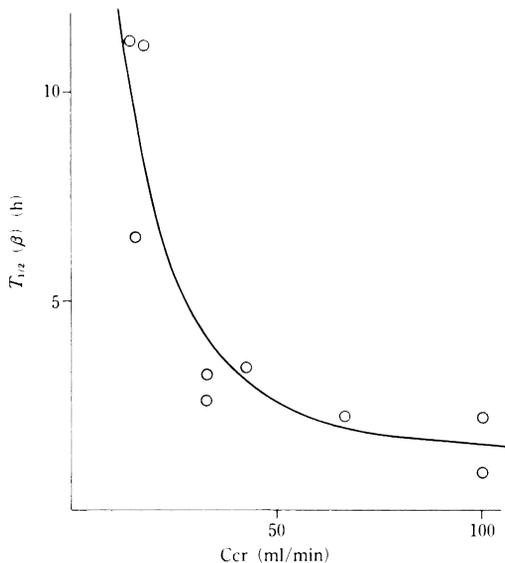


Fig. 3. Correlation between Ccr and $T_{1/2}\beta$ of cefminox in patients with renal insufficiency

Table 3. Pharmacokinetic parameters of cefminox after 1-h intravenous drip infusion of 1 g in patients with renal insufficiency

Group	Patient no.	Ccr (ml/min)	k_1 (h^{-1})	k_2 (h^{-1})	k_3 (h^{-1})	V_1 (l/man)	V_2 (l/man)	α (h^{-1})	β (h^{-1})	$T_{1/2}(\alpha)$ (h)	$T_{1/2}(\beta)$ (h)	CI (l/h)	CI (r) (l/h)	AUC (μg ml \cdot h)
I*	1	≥ 70	0.2258	0.4803	0.7322	6.1120	2.8732	1.1260	0.3123	0.62	2.22	4.4754	3.71	223
	2	≥ 70	0.1123	0.3968	0.7977	5.9313	1.6783	0.9856	0.3211	0.70	2.16	4.7313	4.67	211
	3	≥ 70	4.8268	1.6415	4.8994	1.6231	4.7725	10.6097	0.7580	0.07	0.91	7.9520	9.16	126
Mean \pm SD			1.7216 ± 2.69	0.8395 ± 0.70	2.1413 ± 2.39	4.555 ± 2.54	3.108 ± 1.56	4.2404 ± 5.52	0.4638 ± 0.25	0.46 ± 0.35	1.76 ± 0.74	5.720 ± 1.94	5.85 ± 2.91	187 ± 53.26
II	4	66.3	1.3436	1.3993	0.7033	4.6623	4.4769	3.1320	0.3142	0.22	2.21	3.2791	2.47	305
	5	42.8	0.3345	0.4881	0.4471	6.8525	4.6952	1.065	0.205	0.65	3.38	3.0634	0.51	326
III	6	32.8	0.2742	0.5988	0.3633	6.9481	3.1814	1.0237	0.2125	0.68	3.26	2.5241	0.41	396
	7	32.7	4.5448	1.810	1.0535	2.4164	6.0672	7.1413	0.2670	0.10	2.60	2.5456	1.64	392
Mean \pm SD			1.7178 ± 2.45	0.9656 ± 0.73	0.6213 ± 0.38	5.4057 ± 2.59	4.6480 ± 1.44	3.7067 ± 3.52	0.2282 ± 0.03	0.48 ± 0.33	3.08 ± 0.42	2.7110 ± 0.31	0.85 ± 0.68	372 ± 39.35
IV	8	14.7	1.2032	1.5298	0.1113	5.20	4.09	2.7832	0.6118	0.25	11.33	0.5787	0.19	1.728
	9	15.3	2.8991	2.2686	0.2456	3.5246	4.5041	5.3084	0.105	0.13	6.60	0.8656	0.37	1.155
	10	17.8	0.0688	0.3733	0.0758	13.4097	2.4720	0.4539	0.0621	1.52	11.16	1.0168	0.15	924
Mean \pm SD			1.3904 ± 1.42	1.3906 ± 0.96	0.1442 ± 0.09	7.3781 ± 5.29	3.6887 ± 1.07	2.8492 ± 2.43	0.2396 ± 0.31	0.63 ± 0.77	9.70 ± 2.68	0.8204 ± 0.22	0.74 ± 0.12	1.289 ± 389.77

* healthy volunteers

用して求めた。モデル・パラメーターの β を患者の β 値に置換え、用法・用量を変えながら患者血清中濃度推移を外挿した。この外挿および定常状態での最高・最低濃度 [C_{ss} (max), C_{ss} (min)] の算出は、式1, 式2およびこれからの誘導式 (Fig. 5) を適用し、パーソナル・コンピュータ (PC-9801: NEC) を使用して行った。

2. 高用量投与試験

重症感染症患者に対し臨床の場で用いられている高用量, 1回3gを健康成人3例に投与した場合の血清中濃度推移, 尿中回収率を Figs. 6, 7 に示した。Fig. 6 の血清中濃度の simulation curve は, モデル・パラメーターから求めたものであるが, 3例の実測値は理

論値とはほぼ一致していた。このことは, CMNX の健康成人に於ける体内動態が, 薬動力学的には高用量でも変動しないこと, ならびに, ここに示した投与設計法

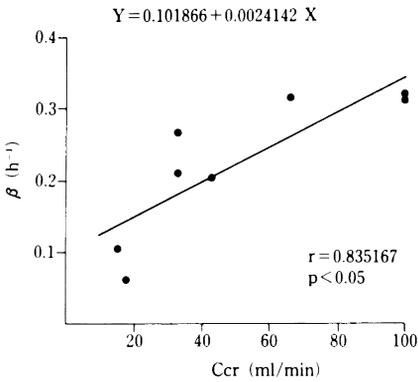


Fig. 4. Correlation between Ccr and β

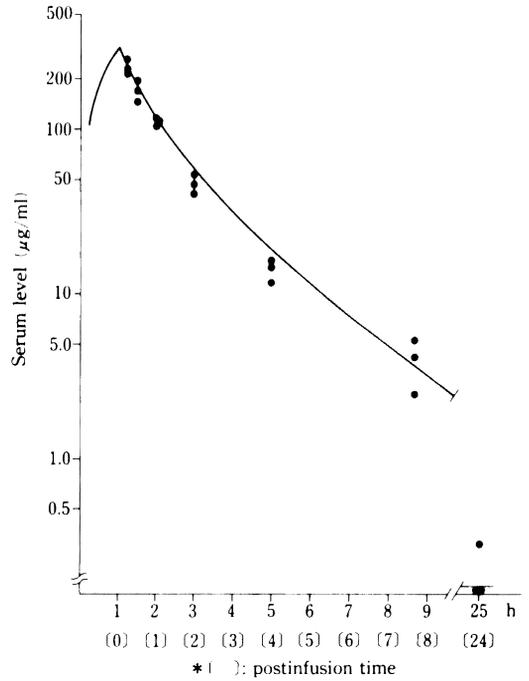
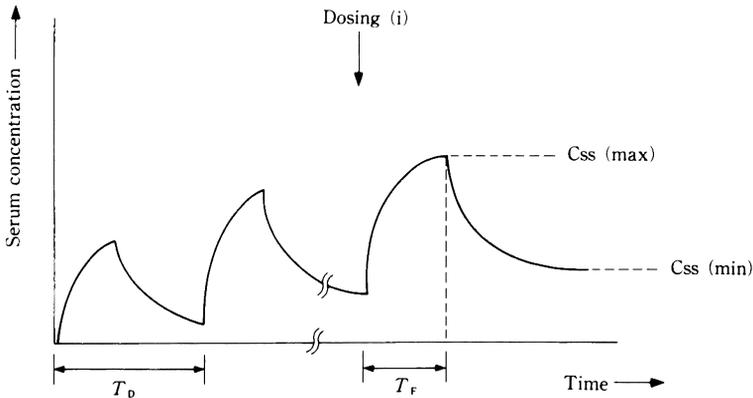


Fig. 6. Actual serum levels and simulation curve of cefminox after 1-h intravenous drip infusion of 3 g in healthy volunteers



D: dose. T_F: infusion time. T_D: dosing interval.

$$C_{ss}(\max) = \frac{D}{V_1 \cdot T_i \cdot (\alpha - \beta)} \left\{ \frac{(\alpha - k_1) (1 - e^{-\alpha T_i})}{\alpha} \cdot \frac{e^{-\beta T_i}}{e^{\alpha T_i} - 1} + \frac{(k_1 - \beta) (1 - e^{-\beta T_i})}{\beta} \cdot \frac{e^{-\beta T_i}}{e^{\beta T_i} - 1} \right\}$$

$$C_{ss}(\min) = \frac{D}{V_1 \cdot T_i \cdot (\alpha - \beta)} \left\{ \frac{(\alpha - k_1) (1 - e^{-\alpha T_i})}{\alpha} \cdot \frac{e^{-\alpha T_i}}{e^{\alpha T_i} - 1} + \frac{(k_1 - \beta) (1 - e^{-\beta T_i})}{\beta} \cdot \frac{e^{-\beta T_i}}{e^{\beta T_i} - 1} \right\}$$

Fig. 5. C_{ss} (max) and C_{ss} (min) at steady state

が応用性の高いものであることを意味していた。

3. モニタリング試験

本試験では腎機能低下患者3例 (Table 4) を用い、用法・用量を変えながら外挿した血清中濃度推移 (simulation curve) を、まず、ディスプレイ上に表示した。その中より患者の腎機能と病状に最適と判断された血清中濃度推移を選択し、その用法・用量にてCMNXを連日投与し、5日目に2時点採血、血清中濃度の実測値と理論値を比較検討した。

Table 4, Fig. 8 に示したように、実測値は理論値 (外挿値) に近く、投与設計の妥当性が示された。なお、症例1は、睾丸腫瘍に対する化学療法後の不明熱、症例2は前立腺術後感染症 (原因菌: *Proteus vulgaris*)、症例3は前立腺肥大症術後の嚥下性肺炎にそれぞれ使用したものであったが、3例ともに満足すべき化学療法効果が得られた。

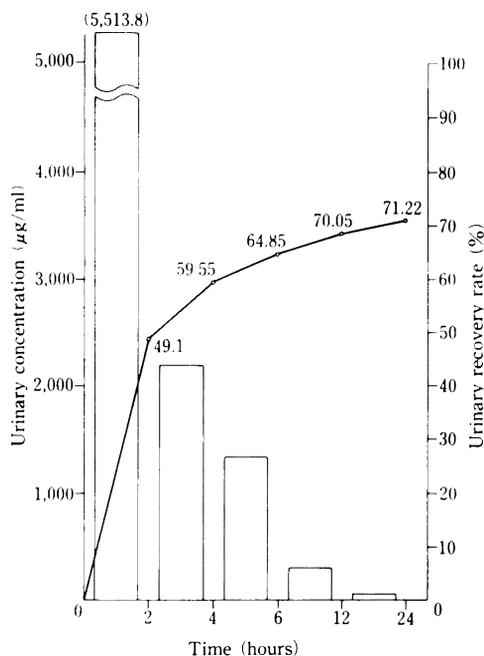


Fig. 7. Urinary excretion of cefminox after 1-h intravenous drip infusion of 3 g in healthy volunteers

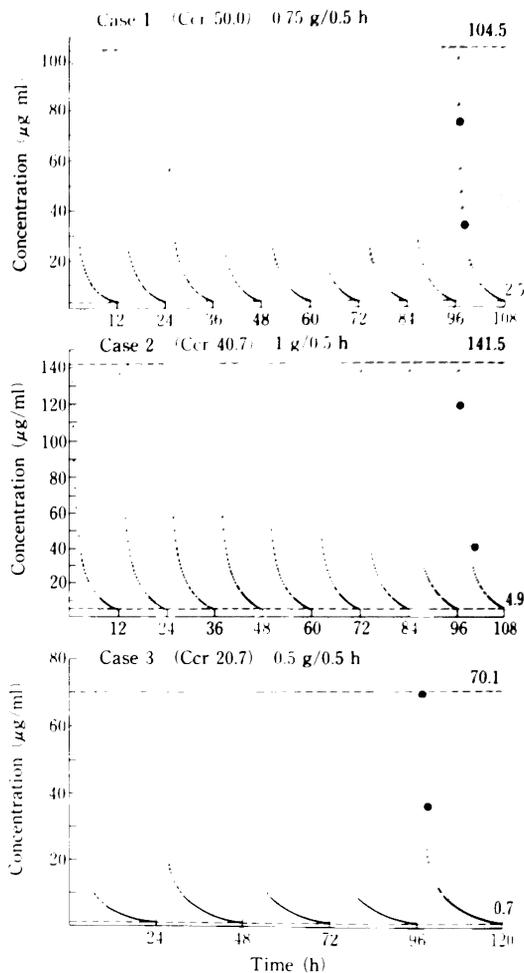


Fig. 8. Multiple-dose study in patients with renal insufficiency

Table 4. C_{ss} (max), C_{ss} (min) and time above MIC in patients with renal insufficiency

Case no. (y.o.)	Ccr (ml/min)	Dose (g)	Infusion time (h)	Dosing interval (h)	C _{ss} (max) (µg/ml)	C _{ss} (min) (µg/ml)	Time above MIC (h)				
							0.2	0.39	0.78	1.56	6.25
1. (27)	50.0	0.75	0.5	12	104.5	2.5	23.0	20.0	16.9	13.8	7.6
2. (80)	40.7	1.0	0.5	12	141.5	4.9	27.4	24.1	20.6	17.1	10.2
3. (76)	20.7	0.5	0.5	24	70.1	0.7	32.4	28.0	23.4	18.8	9.7

III. 考 察

近年、臨床薬理学の進歩に伴い、薬剤の安全かつ有効な投与方法に関する種々の方策が考案され、臨床の場に応用されている。特に、定量機器である HPLC に加え、パーソナル・コンピューターが Therapeutic drug monitoring (TDM) の場に広く活用されるようになった現在、ベッドサイドでの各種薬剤の投与設計とその有効利用は我々臨床医の今日的課題のひとつである。

抗菌薬はその主要排泄経路により、I 群：腎排泄型、II 群：腎排泄＋腎外排泄型、III 群：腎外排泄型に大別され、 β -lactam 薬は II 群の中に分類される¹⁾。しかし、今回の薬動学的解析からも分かるように、健康成人における尿中回収率が 70% を越える CMNX を始めとする多くの β -lactam 薬は臨床的には I 群として扱うべきであり、有効性、安全性の両面から腎機能に立脚した具体的な投与設計が臨床の場で行われるべき薬剤群と考えられる。

従来より、投与設計に関しては one-compartment

model が適用されている例が多い。今回、予備実験として one-compartment model と two-compartment model の両者を用いて比較検討したが、理論値と実測値 (TDM 値) との相関性は明らかに後者の方が良好であり、今回の投与設計にはもっぱら two-compartment model を適用することとした。

一方、腎機能を反映する薬動学的パラメーターとして、通常、排泄速度定数 K_{10} ($=K_1$) が用いられることが多い。Ccr と K_1 との相関は、Ccr と β との相関と同様に abnormal value の 2 例を棄却すると、 $r=0.923162$ ($p<0.05$) の高い相関性が得られた。そこで、実際の投与設計において、Ccr から回帰式を用いて求めた K_3 値と β 値をそれぞれ別個に用いて、TDM 値を比較検討した。その結果、 β を基にした場合の方が、高濃度部分において実測値により近い値であった。これは、 $\alpha+\beta=K_1+K_2+K_3$ 、 $\alpha\cdot\beta=K_2\cdot K_3$ より、 α に K_3 の寄与があり、したがって K_3 を変動させると β 相のみならず α の寄与が大きい α 相、すなわち投与終了直後の比較的濃度が高い領域での濃度変動するためと考えられた。

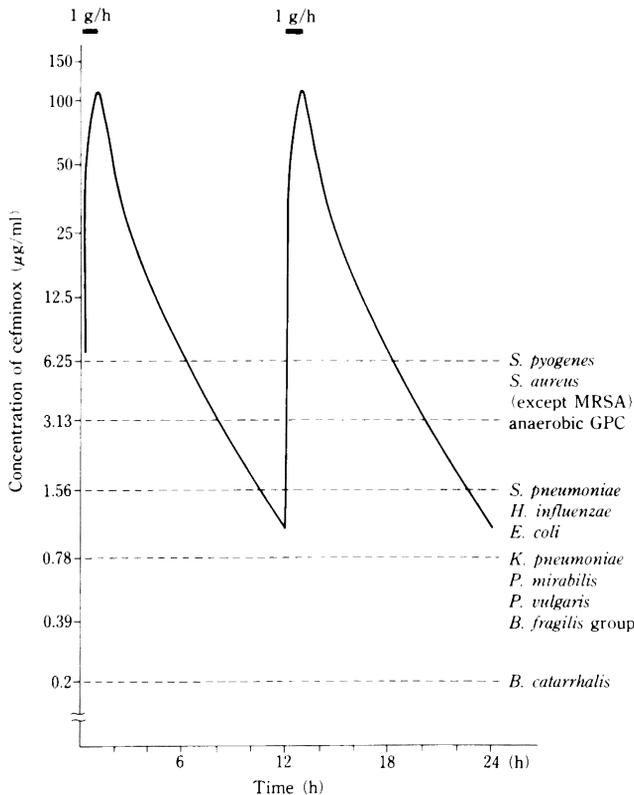


Fig. 9. Serum levels of cefminox in patients with Ccr 80 and MIC_{80} against various clinical isolates

Table 5. Dosing regimens for patients with renal insufficiency

Group	Ccr (ml/min)	Dose (g)	Infusion time (h)	Dosing interval (h)	C _{ss} (max) (μ g/ml)	C _{ss} (min) (μ g/ml)	Time above MIC (h)/24h					AUC ₀₋₂₄ [(μ g/ml)h]
							0.2*	0.39	0.78	1.56	6.25	
I	80	1.0	1.0	12	111.2	1.1	⊙	⊙	⊙	21.4	12.3	465.8
II	60	1.0	1.0	12	115.1	2.4	⊙	⊙	⊙	⊙	15.9	551.2
		0.75	0.5	12	103.1	1.7	⊙	⊙	⊙	⊙	13.3	413.6
III	40	1.0	1.0	12	120.3	5.2	⊙	⊙	⊙	⊙	21.6	671.0
		0.75	1.0	12	90.2	3.9	⊙	⊙	⊙	⊙	18.7	503.2
		0.75	0.5	12	106.3	3.7	⊙	⊙	⊙	⊙	18.1	504.0
IV	20	1.0	1.0	24	120.4	1.6	⊙	⊙	⊙	⊙	14.7	450.1
		0.75	1.0	24	90.3	1.2	⊙	⊙	⊙	22.0	12.8	337.6
	15	0.5	0.5	12	74.5	5.4	⊙	⊙	⊙	⊙	20.6	425.1
		0.75	1.0	24	91.3	1.7	⊙	⊙	⊙	⊙	14.0	363.8
		0.5	1.0	24	60.8	1.1	⊙	⊙	⊙	21.2	11.1	242.6
	0.4	0.5	12	60.7	5.3	⊙	⊙	⊙	⊙	19.7	363.2	

* μ g/ml, ⊙ more than 24 h, ■ regimen recommended

β のみを変動させた場合には、式(1)、(2)の α 項の変動は起こらず、かえって高濃度領域での誤差が小さくなるという結果であった。

近年、アミノ配糖体薬においては、谷間濃度のほうが耳毒性等の副作用により強く関与することが明らかとなったことから、モニタリングにおいても低濃度領域を重視すべきと考えられている⁶⁾。しかし、 β -lactam薬に関する投与設計において低濃度領域をことさら重視する理由はなく、高濃度領域での一致性の高い β による投与設計のほうがより実際的であると判断した。つまり、今回の投与設計には腎機能を最も良好に反映するパラメーターとして β 相の消失速度定数 $\cdot\beta$ を用い、 K_3 は β の変化に伴って変動するパラメーターのひとつとして取り扱った。

β に基づく今回の投与設計の妥当性は、高用量投与試験、ならびに、モニタリング試験で確認することとしたが、ほぼ意図したとおりの成績が得られた。なお、高用量投与試験において、CMNXの健康成人における体内動態が、薬動学的に変動しなかったことは、常用量投与が相対的な高用量投与となる腎障害患者においても、個々のパラメーターが適用可能であること裏付ける結果と解釈される。また、モニタリング試験における個々の患者の至適用法・用量は、腎機能正常

者にCMNX 1 g/h投与した際のC_{ss}(max)、C_{ss}(min)およびMIC以上の保持時間(time above MIC)を勘案し、安全性のみならず有効性を考慮に入れて決定した。Fig. 9は、出口らの報告⁷⁾による臨床分離株に対するCMNXのMIC₉₀と腎機能正常者(Ccr: 80 ml/min)にCMNX 1 g/h投与した際のsimulation curveを同時に示したものであるが、simulation curveを個々の患者のものに変更することで、原因菌の種類に基づくtime above MICを考慮した投与設計が容易に可能であることが分かる。なお、Table 4に今回のモニタリング試験における、個々の患者のデータを示した。

以上のように、今回の投与設計は安全面だけでなく薬効面を重視しようとした設計法であると言える。このことは、安全域の広い β -lactam薬に対する投与設計であることを考えるとむしろ当然であり、今後は体内動態より臨床効果を規定する因子、ならびに、治療効率(cost effectiveness)を考慮するために利用していくべきであろう。Table 5に、今回の投与設計法に基づくCcr別の至適投与モデルと血中濃度推移の要点を示した。少ない症例からの試算であり、若干の誤差が生じる可能性は歪めないもので、臨床場において利用される際にはモニタリングにより補正されるよう希望

する。なお、今回の投与設計において患者個々の体重は、体重差による影響が比較的少なかったこともあり、あえて考慮に入れなかった。体重別の投与設計は β -lactam薬の広い安全域を考えると、かえって現実的でないと考えたからでもあるが、今後さらに検討すべき課題であろう。

稿を終えるにあたり、データの解析に多大の協力を頂いた明治製薬(株)薬品開発部の門澤弘行博士に深謝致します。

文 献

- 1) Bennett W M, et al.: Drug Therapy in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults. *Ann Intern Med* 93: 62~83, 1980
- 2) 山路武久: 腎障害患者における抗生剤の体内動態に関する研究。慈医誌91: 576~605, 1976
- 3) 富田和豊, 古川正隆, 沖宗正明, 石川則孝, 赤沢信幸, 公文裕巳, 大森弘之: 複雑性尿路感染症におけるMT-141の基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 32(S-5): 454~463, 1984
- 4) 小宮 泉, 他: イヌおよびラットにおけるMT 141の腎排泄機構に関する研究。 *Chemotherapy* 32 (S-5): 81~86, 1984
- 5) Gibaldi M: Estimation of the pharmacokinetic parameters of the two-compartment open model from post-infusion plasma concentration data. *J pharm Sci* 58: 1133~1159, 1969
- 6) Goodman E L: Prospective comparative study of variable dosage and variable frequency regimen. *Antimicrob Agents Chemother* 8: 58~62, 1975
- 7) 出口浩一, 他: 新鮮臨床分離株に対するCefminoxの抗菌力。基礎と臨床 23: 253~270, 1989

ANTIBACTERIAL CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH RENAL INSUFFICIENCY: A DOSAGE PLANNING FOR β -LACTAM ANTIBIOTICS

Hiromi Kumon and Hiroyuki Ohmori

Department of Urology, Okayama University Medical School, 2-5-1, Shikatacho, Okayama 700, Japan

We investigated β -lactam antibiotic regimens in patients with renal insufficiency using cefminox (CMNX) as a model. Plasma levels of CMNX after a single administration were assayed by HPLC in healthy volunteers and patients with varying degrees of impaired renal function, and pharmacokinetic parameters were determined using a two-compartment model. To plan a regimen, β was selected as the parameter which varied in accordance with the degree of impaired renal function as measured by creatinine clearance. The applicability of this regimen was confirmed in subsequent high-dose and multiple-dose studies.