

腎機能障害時における注射用塩酸バンコマイシンの 薬物体内動態およびその投与設計について

竹中 皇・渡辺 豊彦・林 俊秀・轟 和宏
小野 憲昭・公文 裕巳・大森 弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室*

(主任:大森弘之教授)

難波 克一

岡山市立市民病院泌尿器科

金重 哲三

岡山中央病院泌尿器科

大森 浩之

重井医学研究所附属病院内科

(平成5年6月10日受付・平成5年6月23日受理)

注射用塩酸バンコマイシン(以下VCM)の腎機能障害患者における投与設計につき検討を加えた。

1) 健常成人ならびに種々の程度の腎機能障害患者に対し、VCMを1回0.5g、60分間で点滴静注し、two-compartment modelを適用して薬動力学的に解析を加えた。健常成人におけるVCMの血中半減期 $T_{1/2}(\beta)$ は3.08時間、 β 相の消失速度定数 β は0.233/hであり、腎機能障害の程度に応じて $T_{1/2}(\beta)$ は延長し、 β は低下していた。また、投与開始24時間後までの累積尿中回収率は健常成人96.3%であり、腎機能障害の程度に応じて低下していた。

2) 血中濃度の解析によって得られた種々のパラメーターの中で、 β を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。この投与設計の妥当性は連続投与時の血中濃度の実測値と理論値との一致により確認され、腎機能障害の程度に応じた具体的な投与設計として有用性の高いものと考えられた。

Key words: 塩酸バンコマイシン, 腎機能障害, 投与設計, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

塩酸バンコマイシン(以下VCM)は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(以下MRSA)感染症に対し有用性の高い薬剤であるが、安全性域の比較的狭い薬剤である。また、その主たる排泄経路は腎臓であることより、腎機能障害の程度に応じた適切な投与設計が必要となる。しかし、その投与設計に関する具体的な報告はほとんどない。今回我々は、腎機能障害時におけるその投与設計について検討を加えた。

I. 対象と方法

1. 対象

本体内動態試験に対して同意の得られた健常成人4名、および種々の程度の腎機能障害を有する岡山大学

医学部附属病院泌尿器科および関連施設に入院中の患者19名。なお、クレアチニン・クリアランス(以下Ccr)値によってCcr70ml/min以上を健常成人群、50ml/min以上70ml/min未満をA群、30ml/min以上50ml/min未満をB群、15ml/min以上30ml/min未満をC群、15ml/min未満をD群とした。

2. 使用薬剤

注射用塩酸バンコマイシン(VCM)0.5g(力価)を注射用蒸留水10mlで溶解後5%ブドウ糖液250mlで希釈し、60分かけて点滴静注した。なお、VCM投与前2日間に他の抗菌薬の投与されていない症例を対象とした。

* 岡山市鹿田町2-5-1

3. 採血および採尿

血中濃度についてはVCM投与前、投与終了直前、投与終了後30分、ならびに、投与開始より2, 3, 5, 8, 12, 24時間に採血し、血清を遠心分離の後 -20°C で保存し、FPIA法(TDX-バンコマイシン「アボット」, ダイナボット社)にて濃度を測定した。尿中濃度については投与前、投与開始から2, 2~4, 4~8, 8~12, 12~24時間著尿し、尿量を測定の後、 -20°C で保存、Bioassay法にて尿中濃度を測定した。

4. 薬動学的解析

薬物体内濃度の解析にはtwo-compartment modelを用いて行った。

5. 投与设计

得られた薬動学的パラメーターとCcrとの関係を解析し、Ccrをもとにした投与设计の検討を行った。

6. 連続投与試験

MRSA感染症患者に対し、Ccrをもとに設計した投与スケジュールに従ったVCMの連続投与を行った。1, 3, 5日目に2時点ずつ血中濃度測定を行い、理論値と実測値との比較検討を行った。

7. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)のMIC測定

1989年1月から1991年6月までに岡山大学附属病院で分離された、クロキサシリンに対し、 $3.13\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを持つMRSA72株の種々の薬剤に対するMICを測定した。なお、MICの測定は日本化学療法学会標準法¹⁾にて行った。

II. 結 果

1. 血中濃度推移

塩酸バンコマイシン0.5g, 60分単回投与時の血中濃度の推移をTable 1, Fig. 1に示す。腎機能障害の程度に応じてVCMの半減期は遷延し、健常成人では $T_{1/2}(\beta)$ は3.08時間であった。腎機能障害の程度

に応じてその半減期は延長し、A群7.41時間、B群10.73時間、C群20.22時間、D群35.49時間であった。また、投与24時間後までのAUCは健常成人では $90.4\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、A群 $95.4\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、B群 $163.2\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、C群 $374.8\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、D群 $682.8\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ と腎機能障害の程度に応じて増加していた。

2. 尿中回収率

尿中回収率はTable 2, Fig. 2に示す通りで、腎機能障害の程度に応じて尿中回収率は低下していた。投与24時間までの累積尿中回収率は健常成人群96.3%、A群82.1%、B群63.2%、C群48.8%、D群9.3%であり、Ccrが 15ml/min 未満のD群において特に尿中回収率が低下していた。

3. 薬動学的解析

血中濃度推移の解析にはtwo-compartment modelを適用し、非線形最小二乗法(Damping Gauss-Newton法)により、以下の式を応用した。

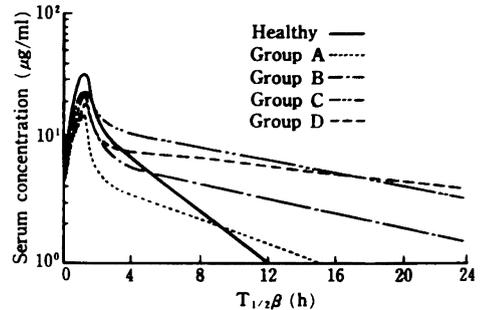


Fig. 1. Serum levels of vancomycin after 1-h drip infusion of a 0.5 g dose.

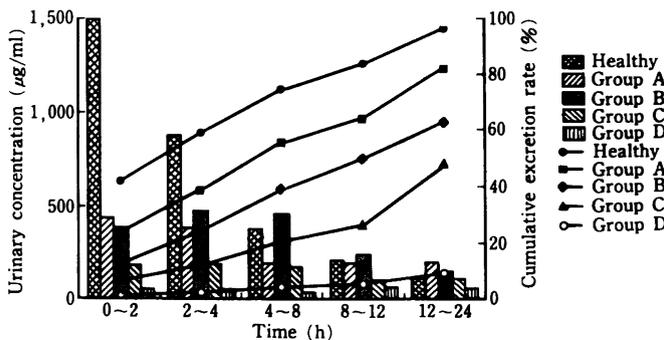


Fig. 2. Urinary excretion of vancomycin.

Table 1. Serum levels of vancomycin after 1-h drip infusion of a 0.5 g dose

Group	Case	Ccr (ml/min)	Sampling times/Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)									
			-1	0	0.5	1	2	4	6	11	23	(hours)
H	H-1	109.1	LOW	28.84	17.06	12.96	8.00	4.72	1.78	1.52	LOW	
	H-2	131.3	0.64	32.55	19.83	14.35	9.14	5.43	3.30	1.45	LOW	
	H-3	88.1	LOW	37.98	20.15	14.17	8.27	5.55	3.83	1.28	LOW	
	H-4	123.0	LOW	38.74	18.69	13.94	9.68	5.91	4.20	1.77	0.15	
	Mean	112.9	0.64	34.53	18.93	13.86	8.77	5.40	3.28	1.51	0.15	
	$\pm\text{SD}$	± 18.9	$\pm -$	4.69	1.40	0.62	0.78	0.50	1.06	0.20	-	
A	1	58.5	0.28	16.57	11.36	10.09	6.34	5.14	3.93	2.81	1.35	
	2	69.0	-	36.09	14.33	10.96	8.50	6.59	5.84	-	-	
	3	54.9	<3.0	22.20	13.00	9.50	6.20	4.40	3.30	<3.0	<3.0	
	4	60.2	0.55	15.52	10.07	7.19	6.18	3.94	3.52	2.67	-	
	Mean	60.7	0.42	22.60	12.19	9.44	6.81	5.02	4.15	2.74	1.35	
	$\pm\text{SD}$	± 6.0	± 0.16	9.46	1.86	1.61	1.13	1.16	1.16	0.08	-	
B	5	47.5	ND	18.67	16.63	9.65	9.15	6.97	5.43	3.78	2.21	
	6	46.9	1.47	11.94	ND	10.60	7.58	4.93	2.22	2.72	2.22	
	7	45.1	LOW	22.73	16.22	14.38	9.47	4.31	3.97	3.65	LOW	
	8	32.3	LOW	30.52	16.36	ND	11.94	9.20	8.44	6.93	5.02	
	9	41.0	ND	30.41	21.47	11.79	10.37	7.96	6.15	4.49	2.27	
	Mean	42.6	1.47	22.85	17.67	11.61	9.70	6.67	5.24	4.31	2.93	
	$\pm\text{SD}$	± 6.3	$\pm -$	7.95	2.46	1.98	1.61	2.05	2.34	1.59	1.35	
C	10	28.5	LOW	19.29	14.47	12.54	10.29	8.94	7.28	4.70	2.89	
	11	19.1	LOW	28.87	19.38	19.52	14.14	12.08	10.38	8.54	5.91	
	12	17.8	<3.0	28.30	19.20	16.30	14.10	10.60	10.10	8.30	6.10	
	13	16.5	<3.0	23.50	15.40	13.30	12.10	9.50	9.90	7.90	6.90	
	Mean	20.5	-	24.99	17.11	15.42	12.66	10.28	9.42	7.36	5.45	
	$\pm\text{SD}$	± 5.5	$\pm -$	4.50	2.54	3.18	1.84	1.38	1.44	1.79	1.76	
D	14	14.0	LOW	26.50	15.18	13.18	11.43	8.86	8.75	7.85	5.94	
	15	7.0	1.66	61.72	18.24	15.87	13.80	11.67	10.89	9.73	7.51	
	16	5.8	LOW	41.96	24.86	21.21	19.36	16.18	15.05	14.38	12.26	
	17	0.6	LOW	18.13	14.93	12.36	10.87	9.67	8.68	8.35	7.60	
	18	12.2	LOW	35.57	19.03	14.58	12.98	11.00	10.37	8.10	6.96	
	19	3.4	<3.0	26.90	19.50	17.20	14.10	13.20	11.30	10.50	9.30	
	Mean	5.5	-	35.13	18.62	15.73	13.76	11.76	10.84	9.82	8.26	
	$\pm\text{SD}$	± 5.1	$\pm -$	15.40	3.62	3.21	3.03	2.64	2.33	2.46	2.24	

H: 70 ml/min \leq Ccr, A: 50 \leq Ccr < 70, B: 30 \leq Ccr < 50, C: 15 \leq Ccr < 30, D: Ccr < 15

Table 2-1. Urinary excretion of vancomycin after 1-h drip infusion of a 0.5 g dose

Group	Case	Ccr (ml/min)		Collection times (h)					
				0~2	2~4	4~6	6~12	12~24	0~24
H	H-1	109.1	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1,480.0	528.0	332.0	190.0	126.0	
			Urinary volume (ml)	145.0	168.0	236.0	215.0	491.0	
			Excretion rate (%)	42.9	17.7	15.7	8.2	12.4	96.9
	H-2	131.3	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	639.0	891.0	295.0	255.0	111.0	
			Urinary volume (ml)	372.0	93.0	281.0	147.0	460.0	
			Excretion rate (%)	47.5	16.6	16.6	7.5	10.2	98.4
	H-3	88.1	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,340.0	1,550.0	704.0	241.0	105.0	
			Urinary volume (ml)	85.0	50.0	134.0	216.0	640.0	
			Excretion rate (%)	39.8	15.5	18.9	10.4	13.4	98.0
	H-4	123.0	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1,520.0	556.0	190.0	173.0	105.0	
			Urinary volume (ml)	127.0	154.0	315.0	271.0	697.0	
			Excretion rate (%)	38.6	17.1	12.0	9.4	14.6	91.7
	Mean \pm SD	112.9 \pm 18.9	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1,494.8 \pm 694.6	881.3 \pm 475.4	380.3 \pm 224.1	214.8 \pm 39.4	111.8 \pm 9.9	
			Excretion rate (%)	42.2 \pm 48.7	16.7 \pm 19.3	15.8 \pm 18.2	8.9 \pm 10.2	12.7 \pm 14.6	96.3 \pm 3.1
	A	1	58.5	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	623.0	525.0	174.0	168.0	101.0
Urinary volume (ml)				208.0	164.0	470.0	316.0	883.0	
Excretion rate (%)				25.9	17.2	16.4	10.6	17.8	87.9
2		69.0	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	35.2	695.0	173.0	207.0	133.0	
			Urinary volume (ml)	65.0	100.0	330.0	180.0	585.0	
			Excretion rate (%)	0.5	13.9	11.4	7.5	15.6	48.8
3		54.9	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	252.0	236.0	221.0	217.0	108.0	
			Urinary volume (ml)	455.0	247.0	393.0	170.0	785.0	
			Excretion rate (%)	22.9	11.7	17.4	7.4	17.0	76.3
Mean \pm SD		60.8 \pm 7.3	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	303.4 \pm 297.3	485.3 \pm 232.1	189.3 \pm 27.4	197.3 \pm 25.9	114.0 \pm 16.8	
			Excretion rate (%)	16.4 \pm 13.9	14.3 \pm 2.8	15.1 \pm 3.2	8.5 \pm 1.8	16.8 \pm 1.1	71.0 \pm 20.1
B		4	45.5	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1,185.0	1,147.0	801.0	386.0	285.0
	Urinary volume (ml)			77.0	62.0	74.0	146.0	276.0	
	Excretion rate (%)			18.2	14.2	11.9	11.3	15.7	71.3
	5	46.9	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	277.0	393.0	735.0	386.0	184.0	
			Urinary volume (ml)	488.0	178.0	96.0	136.0	451.0	
			Excretion rate (%)	27.0	14.0	14.1	10.5	16.6	82.2
	6	45.1	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	172.0	366.0	144.0	72.2	77.1	
			Urinary volume (ml)	445.0	170.0	525.0	601.0	995.0	
			Excretion rate (%)	15.3	12.4	15.1	8.7	15.3	66.9
	7	32.3	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	213.0	133.0	175.0	222.0	103.0	
			Urinary volume (ml)	251.0	213.0	266.0	175.0	901.0	
			Excretion rate (%)	2.9	6.7	7.5	11.8	3.6	32.4

Table 2-2. Urinary excretion of vancomycin after 1-h drip infusion of a 0.5 g dose

Group	Case	Ccr (ml/min)		Collection times (h)						
				0~2	2~4	4~6	6~12	12~24	0~24	
B	8	41.0	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	57.6	354.5	466.0	166.6	93.4		
			Urinary volume (ml)	120.0	120.0	300.0	370.0	690.0		
			Excretion rate (%)	1.4	8.5	28.0	12.3	12.9	63.1	
	Mean \pm SD	52.7 \pm 23.7	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	380.9 \pm 456.5	478.7 \pm 387.8	464.2 \pm 305.3	246.6 \pm 138.1	148.5 \pm 86.7		
			Excretion rate (%)	13.0 \pm 10.8	11.2 \pm 3.4	15.3 \pm 7.7	10.9 \pm 1.4	12.8 \pm 5.3	63.2 \pm 18.6	
C	9	28.5	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	158.0	217.0	115.0	28.6	53.5		
			Urinary volume (ml)	291.0	185.0	486.0	732.0	1,477.0		
			Excretion rate (%)	9.2	8.0	11.2	4.2	15.8	48.4	
	10	19.0	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	320.0	279.0	396.0	204.0	211.0		
			Urinary volume (ml)	207.0	139.0	165.0	245.0	1,202.0		
			Excretion rate (%)	13.2	7.8	13.1	10.0	50.7	94.8	
	11	17.8	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	137.0	129.0	101.0	116.0	96.7		
			Urinary volume (ml)	150.0	120.0	312.0	152.0	420.0		
			Excretion rate (%)	4.1	3.1	6.3	3.5	8.1	25.2	
	12	16.5	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	112.0	119.0	93.7	94.5	65.0		
			Urinary volume (ml)	102.0	130.0	234.0	202.0	1,010.0		
			Excretion rate (%)	2.3	3.1	4.4	3.8	13.1	26.7	
	Mean \pm SD	20.5 \pm 5.5	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	181.8 \pm 94.1	186.0 \pm 76.0	176.4 \pm 146.6	110.8 \pm 72.4	106.6 \pm 72.0		
			Excretion rate (%)	7.2 \pm 5.0	5.5 \pm 2.8	8.8 \pm 4.1	5.4 \pm 3.1	21.9 \pm 19.4	48.8 \pm 32.5	
	D	13	5.8	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	84.5	78.4	43.6	39.7	49.1	
				Urinary volume (ml)	102.0	88.0	260.0	236.0	490.0	
				Excretion rate (%)	1.7	1.4	2.3	1.9	4.8	12.1
14		0.6	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	0.0	11.2	0.0	77.7	86.3		
			Urinary volume (ml)	0.0	8.0	0.0	13.0	33.0		
			Excretion rate (%)	0.0	0.0	0.0	0.2	0.6	0.8	
15		12.2	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	113.9	80.4	88.8	119.4	75.2		
			Urinary volume (ml)	130.0	172.0	192.0	134.0	464.0		
			Excretion rate (%)	3.0	2.8	3.4	3.2	7.0	19.3	
16		3.4	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	20.1	55.2	52.2	46.1	35.5		
			Urinary volume (ml)	110.0	40.0	78.0	84.0	370.0		
			Excretion rate (%)	0.4	0.4	0.8	0.8	2.6	5.1	
Mean \pm SD		5.5 \pm 4.9	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	54.6 \pm 53.5	56.3 \pm 32.2	46.2 \pm 36.5	70.7 \pm 36.5	61.5 \pm 23.3		
			Excretion rate (%)	1.3 \pm 1.5	1.2 \pm 1.3	1.6 \pm 1.9	1.5 \pm 1.8	3.8 \pm 4.3	9.3 \pm 10.8	

$$t \leq T_F$$

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

$$t = t' + T_F$$

$$C = \frac{D(k_2 - \alpha)(e^{-\alpha T_F} - 1)}{V_1 \cdot T_F \cdot \alpha(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t'} + \frac{D(\beta - k_2)(e^{-\beta T_F} - 1)}{V_1 \cdot T_F \cdot \beta(\alpha - \beta)} e^{-\beta t'} \dots\dots\dots(2)$$

ここで

$$\alpha + \beta = k_1 + k_2 + k_3, \quad \alpha \cdot \beta = K_2 \cdot K_3$$

D = 投与量 T_F : infusion 時間

得られたパラメーターを Table 3 に示す。Ccr との関係では $T_{1/2}(\beta)$, β 相の消失速度定数 β との間に高い相関がうかがわれる結果となった。

(1) Ccr と $T_{1/2}(\beta)$

Fig. 3 に Ccr と $T_{1/2}(\beta)$ との相関を示す。Ccr と $T_{1/2}(\beta)$ との間には双曲線的な関係が認められ、Ccr が 15 ml/min 以下になると $T_{1/2}(\beta)$ は著明に延長する傾向を示した。

(2) Ccr と β

Fig. 4 に Ccr と β 相の消失速度定数 (β) との関係を示す。両者の間には $r=0.884$ ($p<0.001$) の高い相関関係を認めた。

4. 投与設計

前項の結果より Ccr と β 相の消失速度定数 β との間に相関が認められたので、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

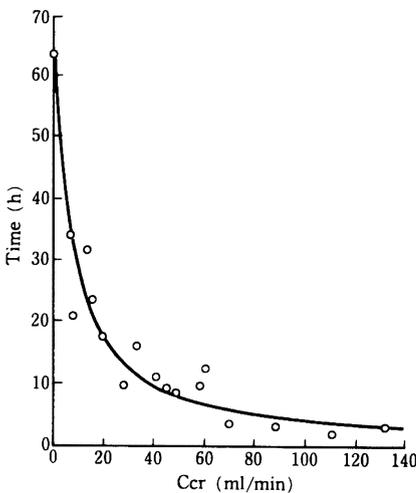


Fig. 3. Correlation between creatinine-clearance and $T_{1/2}(\beta)$ of vancomycin.

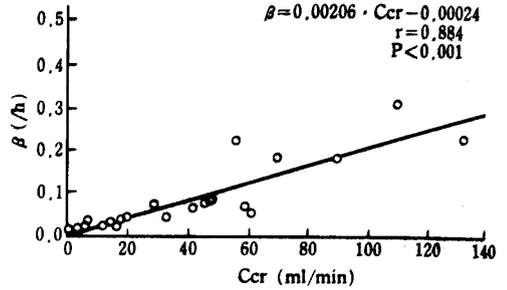


Fig. 4. Correlation between creatinine-clearance and elimination rate constant in the β phase of vancomycin.

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設計を試みた。

患者の腎機能には直接関係しない α , V_1 , K_{21} は健康成人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 に示す回帰式に患者の Ccr を適用して求めた。モデルパラメーターの β を患者の β 値に置き換え、投与量、投与間隔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、最低濃度の算出は式(1), (2), およびそれよりの誘導式 (Fig. 5) を適用し、パーソナルコンピューター (PC-9801: NEC) を使用して行った。

5. 連続投与試験

腎機能障害を有する MRSA 感染患者 (Ccr 60.2 ml/min) に対し、用法、用量を変えながら患者の腎機能に最適と判断された血中濃度推移を選択し、その用法、用量にて VCM を連日投与し、理論値と実測値との比較検討を行った。

Fig. 6 に VCM 1 回 0.5 g 1 日 2 回投与時の血中濃度推移のシミュレーションカーブを示す。定常状態における実測値と比較したところ、実測値は理論値とほぼ一致した値であり、この投与設計が妥当であるものと思われた。

6. MRSA に対する MIC 累積分布

MRSA 72 株の各種薬剤の MIC の分布を Table 4 に示す。VCM の、MRSA に対する MIC_{50} は $0.78 \mu\text{g/ml}$, MIC_{100} は $3.13 \mu\text{g/ml}$ と minocycline には 3 管、arbakacin には 2 管程度劣るものの、ofloxacin, flomoxef, imipenem/cilastatin に比べ良好な結果を示した。

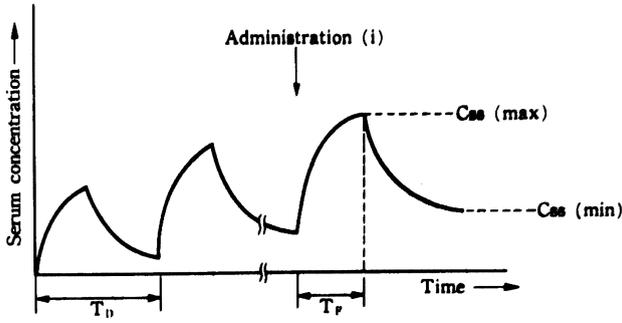
III. 考 察

近年、MRSA による院内感染、特に compromised host に対する感染が問題となっている。VCM は重症

Table 3. Pharmacokinetic parameters of vancomycin after 1-h drip infusion of a 0.5 g dose

Group	Case	Ccr (ml/min)	K12 1/h	K21 1/h	K10 1/h	Vc l	Vss l	α 1/h	β 1/h	$T_{1/2}(\alpha)$ h	$T_{1/2}(\beta)$ h	AUC (0- ∞) $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$
H	H-1	109.1	0.869	0.944	0.715	9.64	18.52	2.224	0.303	0.31	2.28	72.5
	H-2	131.3	0.710	0.639	0.614	9.07	19.14	1.737	0.226	0.40	3.07	89.8
	H-3	88.1	0.974	0.474	0.770	6.62	20.23	2.040	0.179	0.34	3.87	98.0
	H-4	123.0	1.589	0.748	0.899	5.49	17.15	3.012	0.223	0.23	3.11	101.4
	Mean \pm SD	112.9 \pm 18.9	1.036 \pm 0.385	0.701 \pm 0.197	0.750 \pm 0.119	7.71 \pm 1.97	18.76 \pm 1.29	2.253 \pm 0.544	0.233 \pm 0.052	0.32 \pm 0.07	3.08 \pm 0.65	90.4 \pm 12.9
A	1	58.5	0.542	0.336	0.208	22.22	58.01	1.017	0.069	0.68	10.08	108.2
	2	69.0	2.737	0.685	1.157	4.25	21.24	4.399	0.180	0.16	3.85	101.7
	3	54.9	1.015	0.739	0.636	12.14	28.81	2.173	0.216	0.32	3.20	64.8
	4	60.2	0.795	0.327	0.218	21.45	73.58	1.285	0.055	0.54	12.49	107.0
	Mean \pm SD	60.7 \pm 6.0	1.272 \pm 0.955	0.522 \pm 0.221	0.555 \pm 0.448	15.01 \pm 8.51	45.41 \pm 24.58	2.219 \pm 1.535	0.130 \pm 0.080	0.43 \pm 0.23	7.41 \pm 4.59	95.4 \pm 20.6
B	5	47.5	0.562	0.465	0.196	19.06	42.07	1.143	0.080	0.61	8.70	134.0
	6	46.9	0.233	0.280	0.173	32.84	60.21	0.606	0.080	1.14	8.67	87.9
	7	45.1	0.308	0.204	0.252	17.35	43.54	0.689	0.075	1.01	9.29	114.4
	8	32.3	1.932	0.513	0.217	7.68	36.62	2.619	0.042	0.26	16.32	300.0
	Mean \pm SD	41.0 \pm 4.3	0.881 \pm 0.690	0.336 \pm 0.128	0.277 \pm 0.042	10.04 \pm 9.87	36.40 \pm 9.73	1.429 \pm 0.812	0.065 \pm 0.016	0.49 \pm 0.37	10.65 \pm 3.23	179.7 \pm 83.5
C	10	28.5	0.709	0.679	0.149	18.63	38.08	1.468	0.069	0.47	10.06	180.1
	11	19.1	0.666	0.464	0.104	12.95	31.56	1.194	0.040	0.58	17.16	371.0
	12	17.8	0.894	0.481	0.108	11.98	34.24	1.448	0.036	0.48	19.23	385.0
	13	16.5	1.080	0.523	0.063	14.01	42.94	1.647	0.020	0.42	34.41	562.9
	Mean \pm SD	20.5 \pm 5.5	0.837 \pm 0.190	0.537 \pm 0.098	0.106 \pm 0.035	14.39 \pm 2.94	36.71 \pm 4.94	1.439 \pm 0.186	0.041 \pm 0.020	0.49 \pm 0.07	20.22 \pm 10.25	374.8 \pm 156.4
D	14	14.0	1.629	0.524	0.126	9.99	41.05	2.250	0.029	0.31	23.54	396.0
	15	7.0	4.045	0.323	0.499	2.04	27.59	4.834	0.033	0.14	20.77	490.7
	16	5.8	1.683	0.563	0.083	6.37	25.41	2.309	0.020	0.30	34.32	948.0
	17	0.6	0.545	0.417	0.026	21.73	50.13	0.976	0.011	0.71	62.91	891.8
	Mean \pm SD	18 12.2 19	1.700 0.794	0.414 0.478	0.117 0.047	7.34 13.37	37.51 35.59	2.208 1.301	0.022 0.017	0.208 0.53	31.66 39.76	582.7 787.3
	Mean \pm SD	5.5 \pm 4.9	1.733 \pm 1.237	0.453 \pm 0.087	0.150 \pm 0.175	10.14 \pm 6.82	36.21 \pm 9.06	2.313 \pm 1.355	0.022 \pm 0.008	0.38 \pm 0.20	35.49 \pm 15.14	682.8 \pm 225.4

H: 70 ml/min \leq Ccr, A: 50 \leq Ccr < 70, B: 30 \leq Ccr < 50, C: 15 \leq Ccr < 30, D: Ccr < 15



D: dose T_F: infusion time T_D: dose interval
 C_{ss}: serum concentration at steady state

$$C_{ss}(\max) = \frac{D}{V_1 \cdot T_F(a-\beta)} \left\{ \frac{(a-k_1)(1-e^{-a \cdot T_F})}{a} \times \frac{e^{a \cdot T_D}}{e^{a \cdot T_D}-1} + \frac{(k_2-\beta)(1-e^{-\beta \cdot T_F})}{\beta} \times \frac{e^{\beta \cdot T_D}}{e^{\beta \cdot T_D}-1} \right\}$$

$$C_{ss}(\min) = \frac{D}{V_1 \cdot T_F(a-\beta)} \left\{ \frac{(a-k_1)(1-e^{-a \cdot T_F})}{a} \times \frac{e^{-a \cdot T_F}}{e^{a \cdot T_D}-1} + \frac{(k_2-\beta)(1-e^{-\beta \cdot T_F})}{\beta} \times \frac{e^{\beta \cdot T_F}}{e^{\beta \cdot T_D}-1} \right\}$$

Fig. 5. Maximum and minimum serum concentrations at steady state.

Table 4. Sensitivity distribution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

$\mu\text{g/ml}$	<0.05	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
Drugs														
VCM					4 (5.6)	40 (55.5)	26 (36.1)	2 (2.8)						
FMOX						1 (1.4)	3 (4.2)	2 (2.8)		7 (9.7)	19 (26.4)	16 (22.2)	23 (31.9)	1 (1.4)
IPM/CS			1 (1.4)	3 (4.2)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)		6 (8.3)	11 (15.3)	34 (47.1)	11 (15.3)	2 (2.8)
ABK		1 (1.4)	19 (26.4)	37 (51.3)	13 (18.1)	2 (2.8)								
MINO		3 (4.2)	61 (84.6)	4 (5.6)	4 (5.6)									
OFLX							22 (30.6)	10 (13.9)	12 (16.7)	28 (38.8)				

VCM: vancomycin, FMOX: flomoxef, IPM/CS: imipenem/cilastatin, ABK: arbekacin, MINO: minomycin, OFLX: ofloxacin.

のMRSAに対する治療薬として現在注目を浴びている。しかし、VCMはその安全性域が比較的狭い薬剤であることより、その投与方法、投与量については考慮されるべきである。特にVCMの主たる排泄経路は腎であることを鑑みると、腎機能障害患者における投与についてはより慎重な投与が必要となってくる。欧米では、腎機能障害時における薬物体内動態および投与方法の検討がなされているが²⁻⁵⁾、本邦ではその検討

はなされているとは言い難いのが現状である。

我々はこれまで、cefminox, cefepime, cefclidinを用いて、 β -ラクタム剤の腎機能障害患者における投与設計を行い、その投与設計の有用性につき検討を加えてきたが⁶⁻⁷⁾、今回、種々の程度の腎機能障害患者におけるVCMの薬物体内動態を検討し、その腎機能障害時における投与設計を行った。

塩酸バンコマイシンの適切な投与設計を考える時、

安全性の面からは投与終了後 1～2 時間の血中濃度が 25～40 $\mu\text{g/ml}$ 、次回投与直前の血中濃度が 10 $\mu\text{g/ml}$ 未満とすること、一方、有効性の面からは 1～2 MIC 値以上の血中濃度が 24 時間持続することが文献上勧められている³⁾。

MRSA に対する VCM の MIC₁₀₀ は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、反復投与、定常時において最低血中濃度が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上、10 $\mu\text{g/ml}$ 未満であることが条件となる。

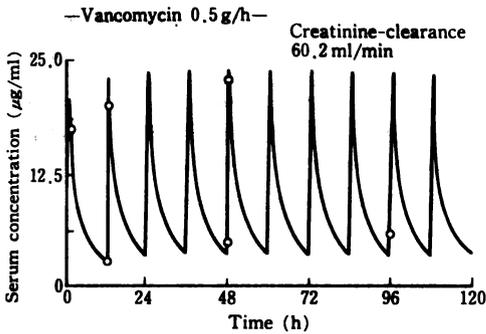


Fig. 6. Multiple-dose study in patients with renal insufficiency.

健康成人における VCM の尿中排泄を見ると、24 時間までの累積尿中排泄率は 96.3% と VCM は腎排泄型の薬剤である。two-compartment model を用いて得られた種々のパラメーターにおいて、患者の腎機能を正確に反映すると思われる Ccr との関係を見ると、 β 相の消失速度定数 β と Ccr との間には高い相関関係が認められた。そこで、患者の体内動態の変化は β に伴って変動するものとして投与設計を行い、この投与設計の妥当性を検討するため連続投与時の理論値と実測値との比較を行った結果、定常状態における理論値と実測値とはほぼ一致し、VCM の、Ccr をもとにした投与設計の有用性が確認された。

Table 5 に、こうして行った腎機能障害時における VCM の投与設計を示す。健康人における VCM の標準投与法は 1 回 1 g、1 日 2 回または 1 回 0.5 g、1 日 4 回投与であるが、腎機能障害患者に対する投与に際しては腎機能障害の程度に応じた投与量、投与間隔の変更が必要になることがわかる。

また、少ない症例からの解析であるため、Ccr が 30 ml/min 未満の高度腎機能障害症例においては、実際の使用にあたっては血中濃度のモニタリングによって補正する必要があると思われる。

MRSA の院内感染が問題となっている現在、

Table 5. Dosage regimens of vancomycin

Ccr (ml/min)	Dose (g)	Infusion time (h)	Dose interval (h)	C _{ss} (max) ($\mu\text{g/ml}$)	C _{ss} (min) ($\mu\text{g/ml}$)	Time above MIC (h)/24 h			
						0.78*	1.56	3.13	6.25
100	1.0	1	12	43.8	2.3	⊙	⊙	21.1	14.5
	0.5	1	6	25.0	4.5	⊙	⊙	⊙	18.2
60	1.0	1	12	49.4	6.8	⊙	⊙	⊙	⊙
	1.0	1	24	44.3	1.1	⊙	22.5	16.7	11.3
40	0.5	1	12	24.4	3.4	⊙	⊙	⊙	13.8
	1.0	1	24	47.7	3.4	⊙	⊙	⊙	17.5
20	0.5	1	12	28.3	6.5	⊙	⊙	⊙	⊙
	0.5	1	24	23.2	1.6	⊙	⊙	17.5	8.7
10	0.5	1	12	36.9	12.5	⊙	⊙	⊙	⊙
	0.5	1	24	27.8	5.1	⊙	⊙	⊙	21.1
10	0.5	1	24	33.5	11.4	⊙	⊙	⊙	⊙
	0.25	1	24	17.0	5.7	⊙	⊙	⊙	22.5

* $\mu\text{g/ml}$, ⊙: more than 24 h

Ccr: creatinine-clearance C_{ss}: serum concentration at steady state

MRSA に対して強い抗菌力をもつ VCM は今後使用頻度が増えていくものと推察されるが、その安全性域は比較的狭く、また、臨床の場において、MRSA 感染をおこしている患者の多くは腎機能障害を伴っていることが多いため、腎機能障害の程度に応じた投与設計を行うことが必要である。

我々の行った投与設計はパーソナルコンピューターを用いており、実際の臨床の場面において個々の患者に適用可能であり、VCM の体内動態を考慮に入れたより適切な投与が可能であると思われた。

今後、人工透析患者での透析時と非透析時における体内動態とその投与設計を含め、さらに検討を行っていく予定である。

文 献

- 1) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 2) Robert C M Jr., Donald J K, David J G: Vancomycin Therapy in Patients with Impaired Renal Function: A Nomogram for Dosage. Ann Intern Med 94: 343~346, 1981
- 3) Daniel L B, Laurie S M: Vancomycin Dosing Chart for Use in Patients With Renal Impairment. American J. Kidney Diseases 11: 15~19, 1988
- 4) Cunha B A, Quintiliani R, Deglin J M, Izard M W, Nightingale C H: Pharmacokinetics of Vancomycin in Anuria. Rev Infectious Diseases 3: 269~272, 1981
- 5) Gary R M, Robert W M, Charles E H, William F K: Pharmacokinetics of Vancomycin in Patients with Various Degrees of Renal Function. Antimicrob. Agents Chemother. 25: 433~437, 1984
- 6) 公文裕巳, 大森弘之: 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—。Chemotherapy 39: 20~29, 1991
- 7) 公文裕巳, 大森弘之, 難波克一, 大森浩之, 金重哲三: 腎機能障害患者の抗生物質療法—Cefclidinの投与設計について—。Chemotherapy 40: 245~252, 1992

Pharmacokinetics of vancomycin and dosage planning
in patients with renal insufficiency

Tadasu Takenaka, Toyohiko Watanabe, Toshihide Hayashi,
Kazuhiro Hata, Noriaki Ono, Hiromi Kumon
and Hiroyuki Ohmori

Department of Urology (Director: Prof. Ohmori), Medical School, Okayama University,
2-5-1, Shikatacho, Okayama 700, Japan

Tetsuzou Kaneshige

Department of Urology, Okayama Central Hospital

Katsuichi Nanba

Department of Urology, Okayama City Hospital

Hiroyuki Omori

Department of Internal Medicine, Shigei Research Institute of Medicine

We assessed the pharmacokinetics and dosage regimen of vancomycin in patients with renal insufficiency.

1) Vancomycin (VCM), 500 mg, was administered to healthy volunteers and patients with varying degrees of impaired renal function by 60-minute drip infusion. Serum levels of VCM after a single dose were assayed by FPIA and urinary levels by bioassay. Pharmacokinetic parameters were determined using a two-compartment model. In healthy volunteers, mean $T_{1/2}(\beta)$ was 3.08 h and mean β was 0.233/h. As the degree of renal insufficiency became more severe, $T_{1/2}(\beta)$ became more prolonged and β decreased. The mean 24-h urinary excretion rate was 96.3% in the healthy volunteers and decreased in accordance with the severity of the renal insufficiency.

2) To plan the dosage regimen, β was selected as a parameter which varied in accordance with the degree of impaired renal function as determined on the basis of creatinine clearance. The appropriateness of this regimen was confirmed in a multiple-dose study.