

## 【原著・臨床】

## 腎・肝機能障害時の抗菌薬適正使用

津川 昌也・門田 晃一・二ノ宮祐子・安東 栄一・公文 裕巳

岡山大学大学院医歯学総合研究科泌尿器病態学\*

(平成 13 年 6 月 11 日受付・平成 13 年 7 月 3 日受理)

われわれの教室ではこれまでに腎排泄型抗菌薬である  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬、アミノ配糖体薬、ポリペプチド系薬を中心に腎機能障害患者における体内動態を具体的に検討してきた。腎機能障害の程度は 24 時間クレアチニン・クリアランス (Ccr) を基準に、正常 ( $Ccr \geq 70$  mL/分)、軽度障害 ( $70 > Ccr \geq 50$  mL/分)、中等度障害 ( $50 > Ccr \geq 30$  mL/分)、高度障害 ( $Ccr < 30$  mL/分) に分け、単回投与ならびに連続投与による体内動態を検討した。その結果、 $\beta$ 相の消失速度定数  $\beta$  と Ccr の間には有意な相関関係が認められ、腎排泄型抗菌薬全般に対する Ccr 値にもとづく投与設計が可能となった。すなわち、Ccr 70 mL/分以上の場合は通常投与、Ccr 50 mL/分の場合は 1 回投与量を 1/2、ないし投与間隔を 2 倍、さらに Ccr 30 mL/分の場合は 1 回投与量を 1/3、ないし投与間隔を 3 倍にすることをめやすとして投与設計を行えば大きな問題はない。なお、vancomycin およびアミノ配糖体についても、原則的にはほぼ同様に考えて投与設計を行ってよいが、これらの薬剤は安全域が狭いため、適宜血中濃度モニタリングを併用して補正していくことが副作用防止とともに治療効果の確保にも重要である。一方、抗菌薬による肝障害にはアレルギー反応が関与することが多いため、発生時には、原則として化学構造式の異なる薬剤を選択すること、ならびに肝機能障害患者では肝排泄率の高い薬剤の使用を避けることが肝要である。

**Key words:** 抗菌薬投与設計, 腎機能障害, 肝機能障害

泌尿器科領域を含め、細菌感染症に対して施行される抗菌性化学療法は、適正に行われなければならない。この「適正」という言葉には尿路感染症の病態や尿細菌培養と薬剤感受性試験成績にもとづくという意味だけでなく、患者の状態に適合した抗菌薬の選択と投与設計という意味が当然含まれる。

抗菌薬はその主たる排泄経路により、①大部分が腎から排泄されるもの (腎排泄型)、②大部分が腎以外から排泄されるもの (腎外排泄型)、③腎および腎以外から排泄されるもので前 2 者の中間型 (腎排泄 + 腎外排泄型) の 3 群に大別される (Table 1)。しかし、実際、泌尿器科で使用する多くの薬剤は①、ないし③に分類され、しかも、ほとんどの薬剤は臨床的には腎排泄型と考えて差支えない。

泌尿器科の患者では原疾患に伴う腎機能障害に加え、加齢に伴う生理的腎機能の低下を認める<sup>1)</sup>。したがって、抗菌性化学療法を実施する場合、泌尿器科領域では各臓器の生理機能、特に腎機能に配慮した抗菌薬投与設計が必要になってくる。

一方、薬剤性肝障害における原因薬物として抗菌薬はもともと頻度が高く<sup>2,3)</sup>、当然のことながら、抗菌性化学療法を行う場合、肝機能障害にも注意を払う必要がある。

本稿では、これまで腎排泄型薬剤である  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬、アミノ配糖体薬、ポリペプチド系薬に関して、われわれの教室で腎機能障害患者における体内動態を具体的に検討してきた<sup>4-6)</sup>。その一部の結果を示し、腎排泄型薬剤全般に対する腎機能にもとづく投与設計を中心に概説する。また、肝機能障害時の抗菌薬適正使用についても述べる。

## I. 腎機能障害時の抗菌薬体内動態と投与設計

## 1. 体内動態の検討

1) Vancomycin (VCM)<sup>4)</sup>

本検討に同意の得られた腎機能の正常な健常成人 ( $Ccr \geq 70$  mL/分) 4 名、ならびに種々の程度の腎機能障害を有する患者 19 名を対象に VCM 0.5 g を 60 分間で単回投与し、経時的に血中濃度の測定を行った。Fig. 1 に各群の血中濃度の推移を示す。腎機能障害、すなわち Ccr の低下に伴い、VCM の半減期 ( $T_{1/2}(\beta)$ ) は延長し、Ccr が 30 mL/分以下になると急激に延長しており、

Table 1. Classification of antimicrobial agents by excretion route

|      |   |
|------|---|
| I.   | Renal excretion   |
|      | aminoglycosides, polypeptides   |
| II.  | Renal excretion + Extrarenal excretion  |
|      | $\beta$ -lactams, fluoroquinolones, tetracyclines   |
|      | II a urinary excretion: 90~50%  |
|      | $\beta$ -lactams excluding cefoperazone and cefpiramide, levofloxacin, fleroxacin, enoxacin, tetracycline |
|      | II b urinary excretion: 50~20%  |
|      | cefoperazone, cefpiramide, norfloxacin, doxycycline   |
| III. | Extrarenal excretion  |
|      | erythromycin, minocycline, rifampicin, clindamycin, chloramphenicol                                       |

\*岡山県岡山市鹿田町 2-5-1

健常成人 3.08 時間, 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。薬動学的解析にはこれらのデータを用い, two-compartment model を適用し, 非線形最小二乗法により各種薬動学的パラメーターの算出を行った。Table 2 に各種の薬動学的パラメーターを示す。これらのうち,  $\beta$  相の消失速度定数  $\beta$ ,  $T_{1/2}(\beta)$  などが Ccr ともっともよく連動しており, Fig. 2 に示すように Ccr と  $\beta$  との関係を検討すると, 両者の間には有意の相関関係が認められ, Ccr から  $\beta$  を求める回帰式 ( $\beta = 0.00206 \cdot \text{Ccr} - 0.00024$ ) が得られた。

以上の結果から, Ccr の低下に伴う体内動態の変化は  $\beta$  とそれに関連したパラメーターのみに規定されるもの

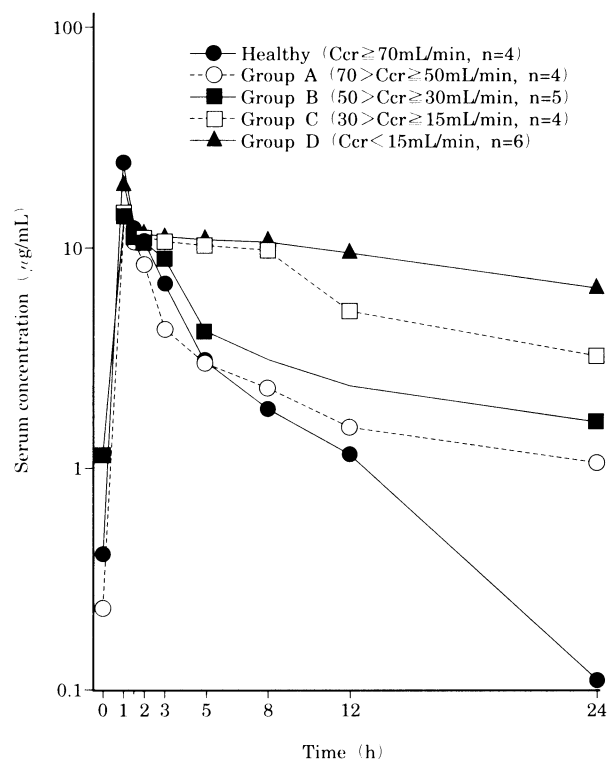


Fig. 1. Serum vancomycin after 1-h drip infusion of a 0.5 g dose.

Table 2. Pharmacokinetic parameters of vancomycin after 1-h drip infusion of a 0.5 g dose

| Group | Ccr (mL/min) | $k_1$ (L/h)          | $k_2$ (L/h)          | $k_3$ (L/h)          | Vc (L)              | Vss (L)              | $\alpha$ (L/h)       | $\beta$ (L/h)               | $T_{1/2}(\alpha)$ (h) | $T_{1/2}(\beta)$ (h)        | AUC(0- $\infty$ ) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) |
|-------|--------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------|--|
| H     | $\geq 70$    | 1.036<br>$\pm 0.385$ | 0.701<br>$\pm 0.197$ | 0.750<br>$\pm 0.119$ | 7.71<br>$\pm 1.97$  | 18.76<br>$\pm 1.29$  | 2.253<br>$\pm 0.544$ | <b>0.233</b><br>$\pm 0.052$ | 0.32<br>$\pm 0.07$    | <b>3.08</b><br>$\pm 0.65$   | <b>90.4</b><br>$\pm 12.9$                                  |
| A     | 50~70        | 1.272<br>$\pm 0.955$ | 0.522<br>$\pm 0.221$ | 0.555<br>$\pm 0.448$ | 15.01<br>$\pm 8.51$ | 45.41<br>$\pm 24.58$ | 2.219<br>$\pm 1.535$ | <b>0.130</b><br>$\pm 0.080$ | 0.43<br>$\pm 0.23$    | <b>7.41</b><br>$\pm 4.59$   | <b>95.4</b><br>$\pm 20.6$                                  |
| B     | 30~50        | 0.783<br>$\pm 0.690$ | 0.360<br>$\pm 0.128$ | 0.223<br>$\pm 0.042$ | 17.39<br>$\pm 9.87$ | 43.77<br>$\pm 9.73$  | 1.297<br>$\pm 0.812$ | <b>0.068</b><br>$\pm 0.016$ | 0.70<br>$\pm 0.37$    | <b>10.73</b><br>$\pm 3.23$  | <b>163.2</b><br>$\pm 83.5$                                 |
| C     | 15~30        | 0.837<br>$\pm 0.190$ | 0.537<br>$\pm 0.098$ | 0.106<br>$\pm 0.035$ | 14.39<br>$\pm 2.94$ | 36.71<br>$\pm 4.94$  | 1.439<br>$\pm 0.186$ | <b>0.041</b><br>$\pm 0.020$ | 0.49<br>$\pm 0.07$    | <b>20.22</b><br>$\pm 10.25$ | <b>374.8</b><br>$\pm 156.4$                                |
| D     | < 15         | 1.733<br>$\pm 1.237$ | 0.453<br>$\pm 0.087$ | 0.150<br>$\pm 0.175$ | 10.14<br>$\pm 6.82$ | 36.21<br>$\pm 9.06$  | 2.313<br>$\pm 1.355$ | <b>0.022</b><br>$\pm 0.008$ | 0.38<br>$\pm 0.20$    | <b>35.49</b><br>$\pm 15.14$ | <b>682.8</b><br>$\pm 225.4$                                |

と仮定して投与設計を試みた。なお, 腎機能の影響を受けない  $\alpha$  相のパラメーターなどは健常成人のデータを用い, 投与を予定している患者の  $\beta$  の値はさきに示した回帰式に患者の Ccr を適用し求めた。Fig. 3 には Ccr 60.2 mL/分の MRSA 感染症症例に, VCM 1 回 0.5 g, 1 日 2 回, 60 分間で連続投与した場合の血中濃度推移のシミュレーションカーブと実測値 (●) を示す。計算値と実測値はほぼ一致しており, この投与設計の妥当性が確認された。

VCM の適正な投与設計を考える場合, 安全性と有効性の両面から血中濃度を 3.13  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上, 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下に維持することが勧められている<sup>9)</sup>。Table 3 には, このような条件下での Ccr 別の VCM の投与設計を示

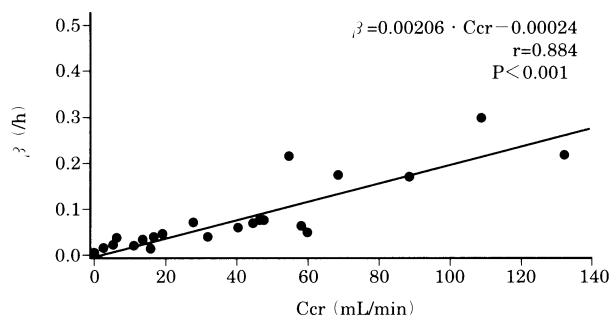


Fig. 2. Correlation between creatinine clearance and elimination constant in the  $\beta$  phase of vancomycin.

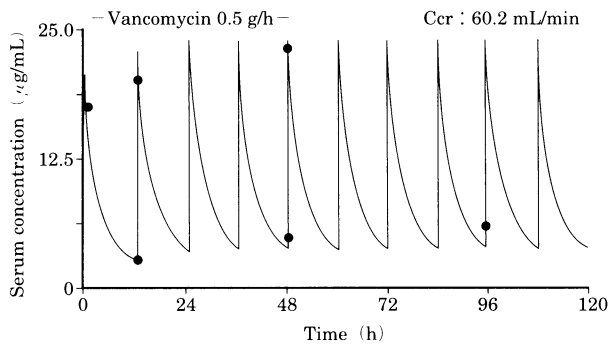


Fig. 3. Multidose study in a patient with renal insufficiency.

す。健常人での標準的投与法は1回1g, 1日2回あるいは, 1回0.5g, 1日4回の投与であるが, 腎機能障害患者ではCcrの低下に応じて投与量, 投与間隔の変更が必要である。

なお, この投与设计は必ずしも多数例での検討結果ではないため, Ccrが30 mL/分未満の高度腎機能障害例では, 実際の投与にあたっては適宜血中濃度モニタリング (therapeutic drug monitoring; TDM) による補正が必要と考える。

2) Cefozopran (CZOP)<sup>5)</sup>

VCMと同様に本検討に同意の得られた健常成人3名と種々の程度の腎機能障害を有する患者13名を対象とした。CZOP 1gを30分間で単回投与し, 経時的に血中濃度測定を行った。VCM同様, CZOPにおいてもCcrの低下に伴いT<sub>1/2</sub>(β)が延長している (Fig. 4)。薬動学的パラメーターの算出をtwo-compartment modelを用いて行ったところ, CZOPでもCcrとβとの間に高い相関関係を認め, Ccrからβを求める計算式が得られた (β = 0.00302 · Ccr + 0.00982, r=0.909)。VCMと同様の仮定のもとに, 腎機能障害患者での血中濃度推移のシミュレーションを行ったところ, CZOPでの投与设计の妥当性が確認された。

以上の結果より, Table 4にCcr別のCZOPの投与设计を示す。実際の投与にあたっては腎機能のみならず, 原因菌に対するMIC, さらには有効性を想定したtime above MICを考慮し, Table 4のなかで強調した投与法が推奨される。

3) Cefclidin (CFCL)<sup>6)</sup>

CFCLにおいてもVCM, CZOPと同様の検討を行った結果, 理論上Table 5に示すようにCcrと投与量, 投

与間隔の関係が得られた。すなわち, Ccr 100 mL/分の場合の1回投与量, 投与間隔を1.00とすると, Ccr 50 mL/分の患者では1回投与量を1/2ないし投与間隔を2倍, また, Ccr 30 mL/分の高度腎機能障害患者では1回投与量を1/3ないし投与間隔を3倍にする必要がある。

薬剤間に多少の差異は認められるが, β-ラクタム系抗菌薬の広い安全域を考えると, これを標準的めやすと

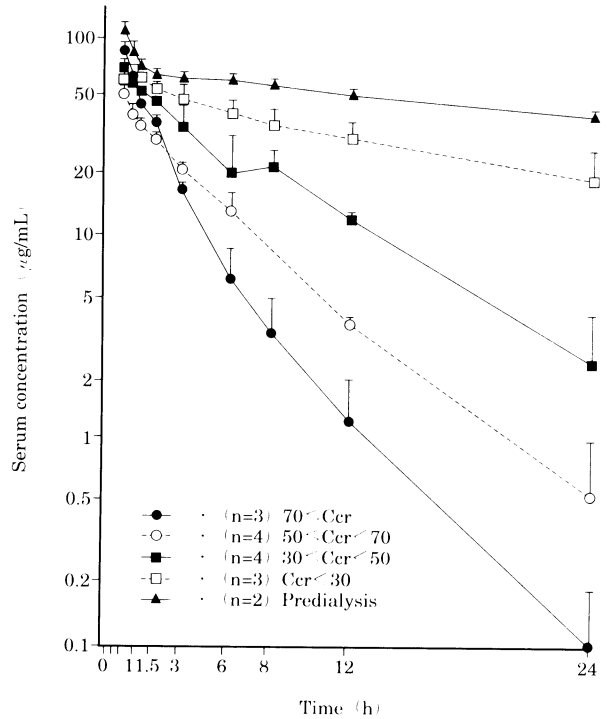


Fig. 4. Serum cefozopran after 0.5-h drip infusion of a 1.0 g dose.

Table 3. Dosage regimens of vancomycin

| Ccr (mL/min) | Dose (g) | Infusion time (h) | Dose interval (h) | C <sub>ss</sub> (max) (μg/mL) | C <sub>ss</sub> (min) (μg/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 |
|              | 0.5      | 1                 | 12                | 24.4                          | 3.4                           | ◎                       | ◎    | ◎    | 13.8 |
| 40           | 1.0      | 1                 | 24                | 47.7                          | 3.4                           | ☹                       | ☹    | ☹    | 17.5 |
|              | 0.5      | 1                 | 12                | 28.3                          | 6.5                           | ◎                       | ◎    | ◎    | ◎    |
|              | 0.5      | 1                 | 24                | 23.2                          | 1.6                           | ☹                       | ☹    | 17.5 | 8.7  |
| 20           | 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 |

\*μg/mL. ◎: more than 24 h. Ccr: creatinine clearance. C<sub>ss</sub>: serum concentration at steady state

Table 4. Dosage regimens of cefozopran

| Ccr<br>(mL/min) | Dose<br>(g) | Infusion<br>time (h) | Dosing<br>interval (h) | C <sub>ss</sub> (max)<br>(μg/mL) | C <sub>ss</sub> (min)<br>(μg/mL) | Time above MIC (h)/24 h |      |      |      | AUC <sub>0-24</sub><br>(μg/mL/h) |
|-----------------|-------------|----------------------|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|------|------|------|----------------------------------|
|                 |             |                      |                        |                                  |                                  | 0.2                     | 1.56 | 3.13 | 6.25 |                                  |
| 100             | 1           | 0.5                  | 12                     | 77.5                             | 1.4                              | ◎                       | 23.3 | 18.7 | 14.2 | 331.0                            |
|                 | 1           | 0.5                  | 24                     | 76.4                             | 0.0                              | 18.2                    | 11.5 | 9.2  | 7.0  | 165.5                            |
| 60              | 1           | 0.5                  | 12                     | 82.5                             | 7.0                              | ◎                       | ◎    | ◎    | ◎    | 433.2                            |
|                 | 1           | 0.5                  | 24                     | 77.0                             | 0.7                              | ◎                       | 19.5 | 15.7 | 11.9 | 216.6                            |
|                 | 0.75        | 0.5                  | 12                     | 61.9                             | 5.2                              | ◎                       | ◎    | ◎    | 21.6 | 325.0                            |
|                 | 0.75        | 0.5                  | 24                     | 57.8                             | 0.5                              | ◎                       | 17.9 | 14.2 | 10.3 | 162.5                            |
|                 | 0.5         | 0.5                  | 12                     | 41.3                             | 3.5                              | ◎                       | ◎    | ◎    | 17.0 | 216.8                            |
| 40              | 1           | 0.5                  | 12                     | 93.3                             | 7.0                              | ◎                       | ◎    | ◎    | ◎    | 899.4                            |
|                 | 1           | 0.5                  | 24                     | 79.9                             | 3.8                              | ◎                       | ◎    | ◎    | 19.4 | 449.7                            |
|                 | 0.75        | 0.5                  | 12                     | 70.0                             | 13.7                             | ◎                       | ◎    | ◎    | ◎    | 674.6                            |
|                 | 0.75        | 0.5                  | 24                     | 60.0                             | 2.9                              | ◎                       | ◎    | 23.0 | 16.8 | 337.3                            |
|                 | 0.5         | 0.5                  | 12                     | 46.7                             | 9.1                              | ◎                       | ◎    | ◎    | ◎    | 449.8                            |
| 20              | 1           | 0.5                  | 24                     | 87.2                             | 11.3                             | ◎                       | ◎    | ◎    | ◎    | 687.2                            |
|                 | 0.75        | 0.5                  | 12                     | 84.1                             | 28.1                             | ◎                       | ◎    | ◎    | ◎    | 1,030.8                          |
|                 | 0.75        | 0.5                  | 24                     | 65.4                             | 8.5                              | ◎                       | ◎    | ◎    | ◎    | 515.4                            |
|                 | 0.5         | 0.5                  | 12                     | 56.1                             | 18.7                             | ◎                       | ◎    | ◎    | ◎    | 687.2                            |
|                 | 0.5         | 0.5                  | 24                     | 43.6                             | 5.6                              | ◎                       | ◎    | ◎    | 22.4 | 343.6                            |

\*μg/mL. ◎: more than 24 h. (k<sub>el</sub>: 1.37/h, V<sub>d</sub>: 9.861, α: 2.78/h, β=0.00302·Ccr+0.00982)

Table 5. Reduced dosage with constant dosage interval to variable creatinine clearance and dosage interval prolongation with constant dosage to variable creatinine clearance

| Ccr (mL/min) | Reduced dosage | Dosage interval prolongation |
|--------------|----------------|------------------------------|
| 100          | 1.00           | 1.00                         |
| 90           | 0.9            | 1.11                         |
| 80           | 0.81           | 1.24                         |
| 70           | 0.71           | 1.40                         |
| 60           | 0.62           | 1.62                         |
| 50           | 0.52           | 1.92                         |
| 40           | 0.43           | 2.35                         |
| 30           | 0.33           | 3.02                         |
| 20           | 0.24           | 4.25                         |
| 15           | 0.19           | 5.34                         |

して投与設計を行えば大きな問題はないものと考えられる。また、VCM およびアミノ配糖体薬に関しても、原則的にはほぼ同様に考えて投与設計を行ってよいが、前述したようにこれらの薬剤では安全域が狭いので、症例に応じて TDM を併用して補正することが望ましい。

## II. 肝機能障害時の抗菌薬適正使用

肝機能障害時の抗菌薬適正使用に関しては、抗菌薬による薬剤性肝機能障害発生時の対応と肝硬変などの肝機

能障害の存在する患者に対する抗菌薬適正使用の 2 点が重要と考える。

### 1. 抗菌薬による薬剤性肝障害発生時の対応

薬剤性肝障害はその発症機序により、中毒性肝障害と薬剤アレルギー性肝障害に大別されるが、抗菌薬による肝障害はアレルギー性を中心と考えられている。また、薬剤性肝障害の原因薬剤のうち、抗菌薬は 20~40% を占め、第 1 位であった<sup>2,3)</sup>。しかし、2000 年の抗菌薬市場で上位を占めた注射用抗菌薬と経口抗菌薬<sup>10)</sup>の肝機能検査値異常の発生頻度を承認申請時のデータから調査し、他の系統の薬剤と比較したところ、抗菌薬による薬剤性肝障害の発症頻度は必ずしも高率ではなかった。したがって、薬剤性肝障害の原因薬剤の第 1 位を抗菌薬が占めたことは日常の臨床で抗菌薬の使用頻度がきわめて高いことを反映した結果と考える。

以上より、抗菌薬を含む薬剤投与時には内服歴、アレルギー歴などに注意を払う必要があり、肝障害の発症が疑われる場合は薬剤の中止、あるいは変更を行う。この場合、変更薬としては化学構造式の異なる薬剤の選択を原則とする。ただし、使用頻度の高いβ-ラクタム系抗菌薬はペニシリン系、セフェム系、モノバクタム系、カルバペネム系に大別され、β-ラクタム環を有するグループであるが、グループ内の薬剤間で確実に交差免疫反応が出現するとは限らない。したがって、仮にペニシリン系が原因薬剤の場合は他の 3 系統のいずれかに変更

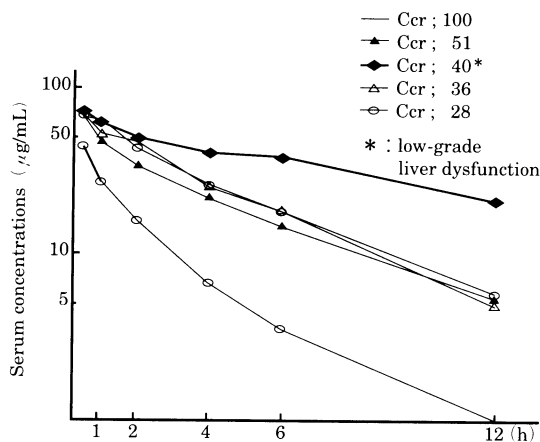


Fig. 5. Serum cefoperazone after intravenous injection of a 0.5 g dose.

し、慎重に投与してもよいといわれている<sup>11)</sup>。

## 2. 肝機能障害時の投与设计

一般に、肝硬変などの肝機能障害の抗菌薬体内動態に対する影響としては、①肝血流量の低下に伴う半減期の延長、②低アルブミンによる遊離型抗菌薬の増加に伴う薬理作用の増加、③肝排泄型抗菌薬の血中濃度の上昇と半減期の延長、④腹水貯留時の血中濃度低下と半減期の延長などが挙げられ<sup>11)</sup>、抗菌薬毒性を含む副作用の増加が危惧される。しかし、実際にはこのような影響は中等症以上の肝機能障害患者に肝排泄型薬剤が投与された場合に問題となる。一方、肝機能異常が存在しても腎機能が正常で、腎排泄型の抗菌薬を使用する場合は大きな問題とはならない。したがって、肝機能障害がすでに認められる患者に対する抗菌性化学療法においては腎排泄型の薬剤を選択すべきである。

## 3) 肝・腎機能障害合併例での問題

Fig. 5 に健常成人、ならびに腎機能障害患者における cefoperazone (CPZ) 0.5 g 静注時の血中濃度推移を示す。CPZ は胆汁排泄と尿中排泄が 7:3 で胆汁排泄が多い薬剤である。腎機能障害に伴い  $T_{1/2}(\beta)$  の延長を認めるが、軽度肝機能障害合併例を除く腎機能障害患者では  $T_{1/2}(\beta)$  の延長も軽度であり、血中濃度推移にも

差異を認めない。したがって、投与量、投与間隔の調整は不要である。一方、軽度ながら肝機能障害合併例では  $T_{1/2}(\beta)$  が著明に延長し投与方法の調整が必要と考える。

このように、肝・腎機能障害の両者が存在する場合には、その障害の程度が重症でなくとも、抗菌薬の排泄経路に十分配慮した抗菌薬選択が必要である。

## 文 献

- 1) 那須良次, 津川昌也, 公文裕巳, 他: 泌尿器科領域における  $\alpha_1$ -microglobulin (AMG) の臨床的意義。日泌尿会誌 79: 1078~1084, 1988
- 2) 塩崎安子, 鮫島美子: 薬剤性肝障害—日本における過去 80 年間の薬剤性肝障害—。日本臨牀 50: 624~633, 1992
- 3) 阿部真寿美, 原 景子, 森川いずみ, 他: 薬剤性肝障害の原因薬剤と薬剤師のかかわり。医薬ジャーナル日本臨牀 33: 2232~2236, 1997
- 4) 竹中 皇, 公文裕巳, 大森弘之, 他: 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设计について。日化療会誌 41: 1079~1089, 1993
- 5) 竹中 皇, 公文裕巳, 大森弘之, 他: 腎機能障害患者における cefozopran 点滴静注時の薬物体内動態および投与设计について。日化療会誌 41 (S-4): 147~153, 1993
- 6) 公文裕巳, 大森弘之, 難波克一, 他: 腎機能障害患者の抗生物質療法—Cefclidin の投与设计について—。日化療会誌 40 (S-4): 245~252, 1992
- 7) 石戸則孝, 公文裕巳, 大森弘之, 他: 腎障害時における化学療法剤の体内動態。Chemotherapy 31: 815~822, 1983
- 8) 公文裕巳, 津川昌也, 大森弘之, 他: Arbekacin の健康成人並びに腎機能障害患者における薬動学的検討。Japanese Journal of Antibiotics 42 (1): 200~207, 1989
- 9) Daniel L B, Laurie S M: Vancomycin Dosing Chart for Use in Patients with Renal Impairment. American J. Kidney Diseases 11: 15~19, 1988
- 10) 武田正一郎: 医療と医薬品市場。薬事ハンドブック 2001. p.215~308, じほう, 東京, 2001
- 11) 斧 康雄: 特集抗菌化学療法—薬剤の変更・追加を考慮するとき 治療中に患者の肝機能が悪化した場合。臨床と薬物治療 15: 315~318, 1996

## Antibacterial chemotherapy in patients with renal insufficiency and liver dysfunction

Masaya Tsugawa, Koichi Monden, Yuko Ninomiya,  
Eiichi Andoh and Hiromi Kumon

Department of Urology, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry,  
2-5-1 Shikata, Okayama 700-8558, Japan

The pharmacokinetics of renally excreted  $\beta$ -lactams, aminoglycosides, and glycopeptides were studied in patients with renal dysfunction classified into 4 categories by 24-hour creatinine clearance (Ccr): (1) normal function ( $Ccr \geq 70$  mL/minute), (2) minimum dysfunction ( $70 > Ccr \geq 50$  mL/minute), (3) moderate dysfunction ( $50 > Ccr \geq 30$  mL/minute), and (4) severe dysfunction ( $30$  mL/minute  $> Ccr$ ). A significant correlation was seen between  $\beta$  and Ccr, generally implying that dosage regimens for renally excreted drugs can be determined based on Ccr. In Ccr 50 mL/minute, a half dosage at regular intervals or regular dosage at double intervals is recommended. In Ccr 30 mL/minute, one third dosage at regular intervals or regular dosage at triple intervals is recommended. For drugs with narrow safety windows such as vancomycin and aminoglycosides, similar dosage regimens are apply, but doses carefully adjusted based on therapeutic drug monitoring is essential to ensure therapeutic effects and the prevention of side effects. Hepatic dysfunction induced by antimicrobial agents is often attributed to an allergic reaction. In such cases, antimicrobial agents with a different structural formula should be selected. For patients with hepatic dysfunction, agents with high bile excretion should be avoided.