



2020年2月17日放送

「抗菌薬の投与設計に必要な薬物動態の基礎知識」

慶應義塾大学薬学部 薬効解析学教授 松元 一明

はじめに

今回、私は抗菌薬の投与設計に必要な薬物動態の基礎知識と題して、腎機能、肝機能に基づいた投与設計の方法について解説させていただきます。

抗菌薬・抗真菌薬の排泄経路

超高齢社会を迎え、抗菌薬の用法・用量の決定に難渋するケースが増えて来ております。その原因として、高齢者では若年者と比べ、様々な生理的因子が変動しています。中でもその影響を最も受けている臓器は腎臓です。腎血流量、腎糸球体ろ過量、尿細管分泌能を合わせるとその機能は大きく低下しています。

高齢者における薬物動態に影響を及ぼす生理的因子の変動

生理的因子	変化率	生理的因子	変化率
胃腸管血流量	20~30% ↓	Lean body mass	20~30% ↓
胃酸分泌	pH1~3 ↑	肝重量	18~36% ↓
胃内容排出速度	0~10% ↓	肝代謝酵素活性	0~15% ↓
腸管運動	10~20% ↓	肝血流速度	30~50% ↓
心拍出量	30~40% ↓	小腸酵素活性	0~10% ↓
体内水分量	10~15% ↓	小腸微小絨毛の委縮	15~20% ↓
体脂肪	20~40% ↑	腎血流量	40~50% ↓
血清アルブミン	15~20% ↓	腎糸球体ろ過量	20~30% ↓
血漿AGP	10~20% ↑	尿細管分泌能	30%

高齢者65歳以上を若年者20~30歳と比較

一方、ほとんどの抗菌薬は腎排泄です。ペニシリン系薬、セファロスポリン系薬、カルバペネム系薬、グリコペプチド系薬、キノロン系薬、アミノグリコシド系薬、アズトレオナム、テトラサイクリン、ダプトマイシン、トリメトプリルが挙げられます。抗真菌薬では唯一フルコナゾールが腎排泄です。これら腎排泄型の抗菌薬は高齢者のように腎機能が低下している場合、投与量を減らす必要があります。また、肝/胆道から排泄される抗菌薬にはβ-ラクタム系薬では唯一セフォペラゾン、キノロン系薬では2つモキシフロキサシンとラスクフロキサシン、その他、クリンダマイシン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、エリスロマイシン、アジスロマイシン、メトロニダゾール、クロラムフェニコール、リファンピシン、スルファメトキサゾールがあります。抗真菌薬ではフルコナゾール以外のイトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、カスポフ

アンギン、ミカファンギンが挙げられます。これらはもちろん腎機能低下時に減量する必要はありません。腎・肝/胆道、両方から排泄される抗菌薬には、セフトリアキソン、クラリスロマイシン、シプロフロキサシンがあります。これらは高度腎機能低下時に投与量を減らす必要があります。

抗菌薬・抗真菌薬の排泄経路

主として腎排泄(腎機能低下時投与量変更)	主として肝/胆道排泄(基本的には腎機能低下時投与量変更不要)	腎・肝/胆道両方(高度腎機能低下時投与量変更)
ペニシリン系 セファロスポリン系 カルバペネム系 グリコペプチド系 キノロン系 アミノグリコシド系 アストレオナム テトラサイクリン ダブトマイシン トリメトプリム	セフトレキサゾン モキシフロキサシン ラスクフロキサシン クリンダマイシン ドキシサイクリン ミノサイクリン エリスロマイシン アジスロマイシン メトロニダゾール クロラムフェニコール リファンピシン スルファメトキサゾール	セフトリアキソン クラリスロマイシン シプロフロキサシン
フルコナゾール	イトラコナゾール ホリコナゾール ミコナゾール カスポファンギン ミカファンギン	-

腎機能に応じた投与設計の方法

それでは実際に腎機能に応じた投与設計の方法を1つ紹介致します。各抗菌薬の尿中未変化体排泄率から考える最もシンプルな投与設計の方法です。例えば、セファゾリンの尿中未変化体排泄率は約80%です。つまり、セファゾリンは腎から80%、その他の部位から20%が排泄されると仮定できます。糸球体ろ過速度 eGFR が 100mL/分のとき正常腎機能として1回1g投与する場合、投与間隔は同じにして、腎機能の低下に伴い1回量はどのように減らせばよいか考えてみましょう。eGFR が 50 に低下した場合、腎機能は半分になりましたので、セファゾリンの腎からの排泄量は80%から40%に減ります。これにその他の部位からの排泄量20%を足すと60%となります。すなわち、eGFR が 50 の場合、全排泄量は eGFR が 100 のときの60%となりますので、 $1g \times 0.6$ で 0.6g 投与すると eGFR が 100 のとき1g投与した場合と同じ AUC 薬物血中濃度-時間曲線下面積が得られるわけです。eGFR が 25 の場合も同様で、腎機能は4分の1まで低下することになりますので、セファゾリンの腎からの排泄量は80%から20%になります。これにその他の部位からの排泄量20%を足すと40%となり、eGFR が 25 の場合、全排泄量は eGFR が 100 のときの40%となりますので、 $1g \times 0.4$ で 0.4g 投与すると、eGFR が 100 のとき1g投与した場合と同じ AUC が得られます。次に、1回量を同じにして投与間隔をかえる場合を考えてみましょう。eGFR が 100 のとき8時間ごとに投与すると仮定して、eGFR が 50 の場合、腎機能は半分になりますので、セファゾリンの腎からの排泄量は80%から40%に減ります。これにその他の部位からの排泄量20%を足すと60%となり、eGFR が 50 の場合、全排泄量は eGFR が 100 のときの60%となりますので、 $8時間 \div 0.6$ で投与間隔を13時間にすることで、eGFR が 100 のとき8時間ごとに投与した場合と同じ AUC が得られます。実臨床では13時間ごと投与は難しいので、実際には12時間ごと投与になると思います。腎機能が0になった場合は、40時間毎と計算され、48時間ごと投与になると思います。実際にはこの場合、透析になると思いますので、透析除去率も考慮する必要がありますが、今回は割愛させていただきます。また、メロペネムは尿中未変化体排泄率が約60から70%です。メロペネムの腎排泄量を60%と仮定した場合、その他の部位からの排泄量は40%となります。1回量を同じにして投与間隔をかえる場合、eGFR が 0 のとき、

メロペネムの投与間隔は20時間毎と計算され、24時間を超えることはありません。したがって、メロペネムは末期腎不全患者であっても24時間毎に投与する必要があります。まれに48時間毎に投与されるケースを見ることがありますが、用量不足となり効果が期待できないことが分かります。サンフォード感染症治療ガイドを見てもクレアチンクリアランスが10mL/分未満の患者に、セファゾリンは24時間または48時間毎に1回投与となっておりますが、メロペネムは24時間毎に1回投与となっております。このように尿中未変化体排泄率から腎機能に応じて投与設計ができますが、これはあくまで1つの方法です。

尿中未変化体排泄率から投与設計を考える		
例) セファゾリン 約80% メロペネム 約60~70%		
改訂3版 透析患者への投与ガイドブック		
排泄割合とeGFRに基づいた1回量の変化		
eGFR (mL/分)	腎：他=80：20	腎：他=60：40
100	1g	1g
50	$1g \times (40+20)/100 = 0.6g$	$1g \times (30+40)/100 = 0.7g$
25	$1g \times (20+20)/100 = 0.4g$	$1g \times (15+40)/100 = 0.55g$
0	$1g \times (0+20)/100 = 0.2g$	$1g \times (0+40)/100 = 0.4g$
排泄割合とeGFRに基づいた投与間隔の変化		
eGFR (mL/分)	腎：他=80：20	腎：他=60：40
100	8h	8h
50	$8h / [(40+20)/100] = 13h$	$8h / [(30+40)/100] = 11h$
25	$8h / [(20+20)/100] = 20h$	$8h / [(15+40)/100] = 15h$
0	$8h / [(0+20)/100] = 40h$	$8h / [(0+40)/100] = 20h$

腎機能を評価するための推算式

実臨床では、血清クレアチニン値、年齢、性別、体重などから腎機能を評価するための推算式を用いてクレアチンクリアランスまたはeGFRを算出して、サンフォード感染症治療ガイドを見て、クレアチンクリアランスが10から50であれば、セファゾリンは1回1gまたは2gで12時間毎と書いてありますので、それで用法・用量を決めていると思います。しかし、投与設計の基本的な考え方も知っておいて頂けたら幸いです。

腎機能を評価するための推算式	
<Cockcroft & Gault式>	
男性	$Ccr(mL/min) = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(kg) \div (72 \times \text{血清クレアチニン値}(mg/dL))$
女性	女性は男性の85%
<eGFR _{creat} 式>	
男性	$eGFR_{creat}(mL/min/1.73m^2) = 194 \times \text{血清クレアチニン値}(mg/dL)^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$
女性	女性は男性の73.9%
<eGFR _{cys} 式>	
男性	$eGFR_{cys}(mL/min/1.73m^2) = 104 \times \text{血清シスタチンC値}(mg/L)^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}-8}$
女性	$eGFR_{cys}(mL/min/1.73m^2) = 104 \times \text{血清シスタチンC値}(mg/L)^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times 0.929-8$

さて、今まで述べてきたことは、腎機能の指標として、血清クレアチニン値から算出したクレアチンクリアランスやeGFRが正しい値の場合の話になります。クレアチンは筋肉で作られる老廃物の1つです。したがって、血清クレアチニン値は腎機能障害以外でも変動することが知られています。特に、筋肉量が少なくなった超高齢者では血清クレアチニン値が低下し、クレアチンクリアランスやeGFRを算出する腎機能推算式を用いて計算すると実際の値より高値を示します。見かけ上、腎機能は良好と判断され、過量投与の危険性がでてくるわけです。この点は、超高齢者で抗菌薬の用法・用量を決定する際に難渋する1つのポイントとなります。超高齢者では筋肉量の影響を受けない、血清シスタチンC値を測定し、その値からeGFRを算出すべきです。多くの

研究で超高齢者では血清クレアチニン値より血清シスタチン C 値から算出した方が腎機能を正確に反映していることが明らかになっております。筋肉量が少ない高齢者では血清シスタチン C 値を測定することをおすすめします。一方、血清クレアチニン値が高値を示す要因にトリメトプリムがあります。クレアチニンが有機カチオントランスポーターOCT2 を介して尿細管分泌される際に、トリメトプリルは OCT2 を阻害し、血清クレアチニン値を 20%程度上昇させます。この上昇はトリメトプリルの投与中止で元に戻ります。この現象は腎障害によって起こるものではないので、トリメトプリル投与時の投与設計に用いる腎機能は、トリメトプリル投与前の血清クレアチニン値に基づいて投与設計をするか、あるいは血清シスタチン C に基づいて投与設計をしましょう。

腎機能障害以外に血清クレアチニン値を変動させる要因	
低値になる要因	高値になる要因
<ul style="list-style-type: none"> ・ クレメジン服用者 ・ 女性、小児、超高齢者(加齢に伴う腎機能低下では高値になる) ・ 極端な痩せ、栄養失調状態、長期臥床 ・ 筋ジストロフィーなどの筋萎縮性疾患 ・ 下肢切断患者など ・ 妊娠 ・ 甲状腺機能亢進症 ・ 糖尿病初期 ・ 尿崩症 ・ 過大腎クリアランス(augmented renal clearance) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬などのレニン-アンジオテンシン系阻害薬服用者 ・ トリメトプリム、シメチジンなどCrの尿細管分泌阻害薬の服用者(GFRには影響しない) ・ 筋肉量が多い(アスリート、ボディビルダーなど) ・ クレアチンサプリメント摂取後 ・ 大量の肉食後 ・ 尿路閉塞(尿管結石、前立腺肥大症) ・ Jaffe法による測定(0.2 mg/dl程度高値だが、溶血・黄疸ではさらに高値になる) ・ 先端巨大症

肝機能に応じた投与設計

次に肝機能に応じた投与設計を考えます。抗菌薬、抗真菌薬の中で肝機能障害時の用法・用量が示されている薬物はチゲサイクリン、カスポファンギン、ポリコナゾールの3つです。Child-Pugh 分類に従い肝機能を評価し、軽度肝機能障害はクラス A、中等度はクラス B、重度はクラス C として、肝機能正常者と肝機能障害者の薬物動態を比較して、用法・用量が決まっています。感染症治療において、投与初期は通常量を投与し、その後は減量して投与します。すなわち、チゲサイクリンでは、初回は 100mg を投与しますが、その後は肝機能正常者では 50mg 投与、Child-Pugh 分類で重度肝機能障害のクラス C では半分の 25mg 投与することになっています。ちなみに、肝機能正常者の AUC は 3.75 μ g*h/mL でクラス C では 7.66 と 2 倍になりますので、半量投与が最適な投与量であることが分かります。カスポファンギンは中等度肝障害のクラス B の患者には 50mg を 35mg に減量して投与することが推奨されています。ポリコナゾールは軽度、中等度肝機能障害のクラス A、B の患者には、肝機能正常者の半量投与することになっています。しかし、その他の薬物では、肝機能に応じた投与設計法は確立されていません。肝臓は代謝酵素の遺伝子型の

添付文書に記載された肝機能障害時の投与方法		
薬物名	肝機能正常患者	肝機能障害患者
チゲサイクリン	初回 100mg を投与、以後 12時間ごとに 50mg を投与する。	Child-Pugh分類 クラスC ：初回100mgを投与、以後12時間ごとに 25mg を投与する。
カスポファンギン*	食道カンジダ症の場合、1日1回50mgを投与する。 侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症の場合、投与初日は1日1回70mg投与し、投与2日目以降は1日1回50mgを投与する。	Child-Pugh分類 クラスA ：通常量を投与する。 Child-Pugh分類 クラスB ：食道カンジダ症の場合、1日1回 35mg を投与する。 侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症の場合、投与初日は1日1回70mg投与し、投与2日目以降は1日1回 35mg を投与する。
ポリコナゾール*	投与初日は1回6mg/kgで1日2回投与し、投与2日目以降は1回3~4mg/kgで1日2回投与する。	Child-Pugh分類 クラスA、B ：投与初日は1回6mg/kgで1日2回投与し、投与2日目以降は1回 1.5~2mg/kg で1日2回投与する。

*Child-Pugh分類クラスCの患者に対しては安全性が確立していない。

違い、発現量など個体差が大きく、投与設計のための指標はありません。ただし、肝機能障害時に活性が低下しやすい代謝酵素として CYP3A4/5、CYP2C19、CYP1A2 があり、低下しにくい代謝酵素として CYP2D6、CYP2C9、抱合酵素があります。CYP3A4/5、CYP2C19、CYP1A2 で代謝される薬物は、肝機能障害時に血中濃度が上昇するおそれがありますので、そのような薬物が肝機能障害患者に投与される場合は、より入念に副作用発現モニタリングを実施しましょう。

加齢に伴い肝クリアランスが低下しやすい薬物と低下しにくい薬物

代謝に関する因子	低下しやすい薬物	低下しにくい薬物
代謝の種類	CYPによるもの	抱合によるもの
代謝に関与するCYP	CYP3A4/5、CYP2C19、CYP1A2	CYP2D6、CYP2C9
肝血流速度	肝血流速度依存性	肝血流速度非依存性

以上、抗菌薬の投与設計に必要な薬物動態の基礎知識について話をさせていただきました。明日からの診療のお役に立てて頂ければ幸いです。