

総 説

慢性腎臓病 (CKD) 患者への歯科薬物療法 —薬物動態学的考察—

山 田 庄 司

要旨：慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) は罹患率が高く、薬物の重要な排泄経路である腎臓の機能が低下した患者に歯科医師が抗菌薬を処方する機会も少なくないと思われます。ペニシリン系やセフェム系などのβラクタム系抗菌薬は歯科医師が処方することが多い薬物で、アレルギー性の副作用には常に気をつけているが、βラクタム系抗菌薬の多くが腎排泄型の薬物であるため、半減期が延長しているCKD患者では減量が必要な薬物であることを認識している歯科医師は多くないと思われます。腎排泄型薬物を半減期が延長しているCKD患者に健常者と同じように反復投与すると、定常状態における平均血漿中薬物濃度 (Cssave) は高くなりすぎます。腎機能が低下したCKD患者に対しては血清クレアチニン値 (Ccr) などから腎機能を評価して、薬物動態理論に基づいた補正係数を用いることにより、患者の腎機能に応じた薬物投与計画を立てることができます。また、患者のCcr値から腎機能を評価して、腎機能状態別の腎機能低下時の抗菌薬投与量一覧表で適切な用量・用法を知ることができます。

日本腎臓学会の集計によると日本の慢性腎臓病 (CKD) 患者数は約1,330万人で、成人の8人に一人がCKDといわれています¹⁾。CKDは末期腎不全 (end-stage kidney disease : ESKD) や心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) のリスクが高く、医療経済上も大きな問題です。

歯科医師が処方する頻度の高い薬物に抗菌薬と酸性非ステロイド性抗炎症薬 (酸性NSAIDs) があります。抗菌薬には水溶性でも腎臓から排泄される腎排泄型の薬物が多く、腎機能が低下したCKD患者では適切な減量をししないと過量投与による中毒症状を引き起こすことがあります。またプロスタグランジンの生合成を阻害する酸性NSAIDsは腎臓の血流量を減少させてCKDを悪化させることがあります²⁾。

そこで歯科医師がCKD患者の治療に際して、適切な処方を書くための薬物動態理論に基づいた論理的根拠を示しEBMの実践に役立ててもらうためにまとめてみました。

CKDの定義と重症度分類

CKDとは、次の①、②のいずれか、または両方が3か月以上持続するものと定義されています¹⁾。

- ① 推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) が60 mL/min/1.73 m² 未満。
- ② 尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか。特に0.15 g/gCr以上の蛋白尿 (30 mg/gCr以上のアルブミン尿) の存在が重要。

CKDの重症度分類は腎機能 (eGFR) のみで評価していたが、CKDのリスクが原疾患で異なることから、2012年より原疾患 (cause : C), GFR (G), 尿アルブミン値 (A) のCGA分類で記載されるようになりました¹⁾ (表1)。原因疾患は、糖尿病性腎症、腎硬化症、慢性糸球体腎炎、多発性嚢胞腎、移植腎など確定した診断がついているものはそれを記載します。腎機能区分はeGFRによってG1~G5に区分し、尿アルブミン区分は24時間尿アルブミン排泄量、または尿アルブミン/クレアチニン比 (ACR) でA1~A3に分類します (日本においては、保険適用から糖尿病以外は尿蛋白で評価します)。CKDの重症度分類は、糖尿病G2A3、慢性腎炎G3bA1、腎硬化症疑いG4A1、多発性嚢胞腎G3aA1、原因不明のCKD G4A2、などのように表記します。

腎機能の評価

1. 血清クレアチニン値を用いた推算糸球体濾過量 (eGFR_{creat})

eGFR_{creat}は血清クレアチニン値、年齢、性別から推算する3項目法が一般的です³⁾。

$$eGFR_{creat} = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739 \text{ (女性)}$$

eGFR_{creat} : クレアチニン eGFR (mL/min/1.73 m²)

Cr : 酵素法で測定された血清Cr濃度 (mg/dL)

この推算式は18歳以上に適用し、小児の腎機能評価には小児の評価法を用います。eGFR_{creat}推算式は簡易法であり、75%の症例が実測GFR±30%の範囲に入る

表1 CKDの重症度分類

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
		尿アルブミン/Cr 比 (mg/gCr)		30 未満	30~299	300 以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
		尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分/ 1.73 m ²)	G1	正常または高値	≥90	G1A1	G1A2	G1A3
	G2	正常または軽度低下	60~89	G2A1	G2A2	G2A3
	G3a	軽度~中等度低下	45~59	G3aA1	G3aA2	G3aA3
	G3b	中等度~高度低下	30~44	G3bA1	G3bA2	G3bA3
	G4	高度低下	15~29	G4A1	G4A2	G4A3
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	G5A1	G5A2	G5A3

重症度は原疾患・GFR 区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKD の重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑■のステージを基準に、黄■，オレンジ■，赤■の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

(日本腎臓学会編：CKD診療ガイド2012)

程度の正確度です。四肢欠損、筋肉疾患など筋肉量の減少している症例では高く推算される可能性があります。また血清 Cr 値は肉類の摂取後（肉類に含まれるクレアチニンが吸収される）や尿細管分泌を抑制する薬剤（シメチジンなど）の使用時は高くなるので、eGFRcreat は低く推算される可能性があります。推算式では体表面積が 1.73 m² の標準的な体型（170 cm, 63 kg）に補正した場合の GFR (mL/min/1.73 m²) が算出されます。そのため標準的な体型と大きく異なる場合は eGFR 5 項目法が適しています。

$$eGFR_{creat} = 142 \times Cr^{-0.923} \times \text{年齢}^{-0.185} \times Alb^{0.414} \\ \times BUN^{0.233} \times 0.772 \text{ (女性)}$$

eGFRcreat：推算糸球体濾過量 (mL/min/1.73 m²)

Cr：酵素法で測定された血清 Cr 濃度 (mg/dL)

Alb：血清アルブミン (g/dL)

BUN：血液尿素窒素 (Blood urea nitrogen; BUN) (mg/dL)

2. 血清シスタチン C 濃度を用いた推算糸球体濾過量 (eGFRcys)⁴⁾

$$eGFR_{cys} = \{104 \times CysC^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times 0.929 \text{ (女性)}\} - 8$$

eGFRcys：シスタチン C eGFR (mL/min/1.73 m²)

CysC：血清シスタチン C 濃度 (mg/L)。国際的な標準物質 (ERM-DA471/IFCC) に基づく測定値を用います。

eGFRcys の正確度は eGFRcreat と同程度ですが、筋肉量や食事、運動の影響を受けにくいいため、血清 Cr 値による GFR 推算式では評価が困難な場合に有用とされます。

尿所見の評価

糖尿病性腎症の場合は微量アルブミン尿をそれ以外では蛋白尿を評価します。24 時間尿が好ましいが、随時尿を用いる場合は尿中クレアチニン量で補正する必要があります (表 2)。

腎疾患時における薬物動態

腎臓は薬物の主な排泄臓器であり、腎機能が低下すると薬物の体内動態が変化することはよく知られていますが、その程度は薬物の種類や腎疾患のタイプにより異なる

表2 蛋白尿・アルブミン尿の評価

	A1	A2	A3	
アルブミン尿	正 常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿	(ネフローゼ)
尿アルブミン排泄量 (mg/日)	<30	30~299	≥300	≥2,000
尿アルブミン/Cr 比 (mg/gCr)	<30	30~299	≥300	≥2,000
蛋白尿	正 常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿	(ネフローゼ)
尿蛋白排泄量 (g/日)	<0.15	0.15~0.49	≥0.50	≥3.5
尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)	<0.15	0.15~0.49	≥0.50	≥3.5

(日本腎臓学会編：CKD 診療ガイド 2012)

ります。ほとんどのセファロスポリン系、ペニシリン系、アミノグリコシド系の抗生物質は水溶性が高く主に腎臓から排泄されるので腎機能変化に影響されやすい性質があります。一方、脂溶性が高く肝臓などで主に代謝されるマクロライド系抗生物質はあまり影響を受けません。

また、ネフローゼのように血漿蛋白質が大量に失われる時には血中で蛋白結合率の高い薬物の体内動態は著しい影響を受けます。

1. 血漿蛋白質濃度と薬物動態

酸性 NSAIDs や一部のセフェム系抗生物質などの酸性薬物は血中で大部分が血漿アルブミンと結合した蛋白結合型薬物として存在します。蛋白結合型薬物は正常な血管から出られないため、肝臓で代謝されたり腎臓から排泄されることがありません。しかし、腎疾患で尿中にアルブミンが排泄されてしまうと血漿アルブミンが低下して血漿中非結合型薬物量が増加するため薬物の体内動態に影響を受けます。非結合型薬物は血管外の体液や細胞内液に分布やすく、腎臓からの排泄や肝臓での代謝を受けやすくなるため、低アルブミン血漿は分布容積と全身クリアランスの増大をもたらします。Mimoz O らは手術に際して代用血漿剤（ヒドロキシでんぶん）を使用して、低アルブミン血症になっているが肝臓や腎臓の機能が正常な患者にセフトリアキソン（セフェム系抗生物質）を投与して健康なボランティアと比較しました⁵⁾。その結果セフトリアキシソンの分布容積やクリアランスは血漿アルブミン量との間に比例関係が見られました。

2. 腎排泄型薬物

薬物は、腎臓から尿中に排泄されるか、あるいは肝臓などで代謝されて薬効を失うことで有効な薬物が体内から消失します。尿中への薬物の排泄はろ過や能動的分泌によって尿細管内へ出る過程と、一度体外に出て尿細管内にある薬物が再び血中にもどる再吸収の過程があります。再吸収の過程は受動拡散の原則に従った物質移動です。受動拡散による移動には次の3つの原則があります。①脂溶性の薬物は移動しやすい。②非イオン型の薬物は

イオン型薬物よりも通過しやすい。③蛋白結合型薬物は移動できない。この受動拡散による移動原則により、歯科で頻用されるセファロスポリン系、ペニシリン系、アミノグリコシド系の抗生物質のほとんどは水溶性が高いために、尿細管から体内にもどれずに尿中に排泄されます。尿中排泄の第3の過程は能動輸送です。セファロスポリン系、ペニシリン系の薬物やループ利尿薬などの一部の薬物はトランスポーターにより尿細管中に分泌されます。したがって、腎臓から尿中への排泄速度は

$$[\text{尿中排泄速度}] = [\text{糸球体ろ過速度(GFR)}] + [\text{尿細管分泌速度}] - [\text{尿細管再吸収速度}]$$

であり、薬物の腎クリアランスが GFR と相関しない場合も考えられますが、CKD ではネフロン全体が一樣に傷害されていると考えて良いと思われます。実際に CKD 患者の腎クリアランスは GFR に相関していることが認められ、GFR は糸球体ろ過過程だけでなく、尿細管分泌過程や尿細管再吸収過程を含めた腎機能全体の機能を表していると考えても臨床的に問題はありませぬ⁶⁾。

腎排泄型薬物は吸収された薬物の70%以上が未変化対として尿中に排泄される薬物で、未変化体排泄率が30%以下の薬物は肝代謝型薬物に分類します。肝代謝型薬物は腎機能の低下に余り影響されません。その中間型である、未変化体排泄率が70%未満で30%より大きな薬物は腎・肝混合型に分類されます(表3 排泄型参照)。

腎障害性薬物

腎障害を起こす頻度が最も高いのは抗菌薬、次いで酸性 NSAIDs です⁷⁾。

1. 抗菌薬

アミノグリコシド系抗菌薬（投与患者の10~20%に急性尿細管壊死が発症します）やバンコマイシン（急性尿細管壊死や間質性腎炎）は特に腎障害性が強く、使用する場合は、薬物血中濃度モニタリング（therapeutic drug monitoring:TDM）を行うことが望ましい薬物です。

2. 酸性非ステロイド性抗炎症薬 (酸性 NSAIDs)

酸性 NSAIDs は腎血流量を維持する働きをもつプロスタグランジン (PG) の生合成を阻害して腎虚血となり腎前性急性腎不全 (ARF) を引き起こし、重症となると急性尿細管壊死をきたす危険性があるので CKD 患者では NSAIDs はできるだけ内服しないことが推奨されています¹⁾。酸性 NSAIDs を使用せざるを得ない場合には、短期投与にとどめるか、末梢の PG 合成阻害作用が弱いアセトアミノフェンの使用が推奨 (1 回 400 mg を目安に適宜増減) されています。非麻薬性鎮痛薬であるトラマドールとアセトアミノフェンの合剤 (トラムセット配合錠[®]) も腎障害は少ないと期待され、腎障害患者には腎機能正常者の半分を目安に減量します。

CDK 患者への薬剤投与計画

抗菌薬は宿主から病原微生物が消滅、あるいは少なくとも宿主の抵抗力で病原微生物を撲滅できるようになるまでの期間、有効な血漿中薬物濃度を維持するために、一定間隔で反復投与されます。図 1 に薬物を反復投与したときの血漿中薬物濃度の推移を示します。図の曲線①は健常者に 2t 時間ごとに反復経口投与した場合の血漿中薬物濃度の推移で、曲線②は腎機能が低下して尿中への排泄速度が低下して半減期が 2 倍 (2t 時間) になっている患者に、同じ用量を 2t 間隔で反復経口投与した場合の血漿中薬物濃度の推移を示します。半減期が 2 倍になっている患者に健常者と同じ用量と同じ間隔で反復投与すると定常状態における血漿中平均薬物濃度は 2 倍になってしまうため、有害作用を避けるために投与量あるいは投与間隔を調整する必要があります。

1. 投与量を調整するための補正係数

(1) 消失速度定数または半減期から推計する

1-コンパートメントモデルでは反復経口投与時の平均血漿中薬物濃度 (C_{ssave}) は次式で示されます。

$$C_{ssave} = \frac{F \times D}{Vd \times Kel \times \tau} \tag{1}$$

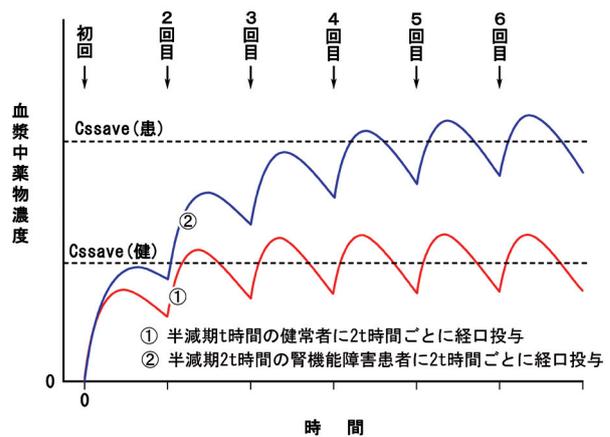
式(1) で F は吸収率、D は投与量、Vd は分布容積、Kel は消失速度定数、τ は投与間隔を示します。

Vd は腎機能障害により変化しないと仮定して、投与間隔を変えずに投与量を補正して腎機能障害患者の血中濃度を健常者と同じにするには、健常者と腎機能障害者の式(1) が等しくなるように腎機能障害者の投与量 (D(患)) を調整すればよいから、

$$\frac{F \times D(健)}{Vd \times Kel(健) \times \tau} = \frac{F \times D(患)}{Vd \times Kel(患) \times \tau} \tag{2}$$

これより

$$D(患) = D(健) \times \frac{Kel(患)}{Kel(健)} \tag{3}$$



C_{ssave}(患) : 腎機能障害患者の定常状態における血漿中平均薬物濃度
C_{ssave}(健) : 健常者の定常状態における血漿中平均薬物濃度

図 1 腎機能低下に伴う血中薬物濃度の変化

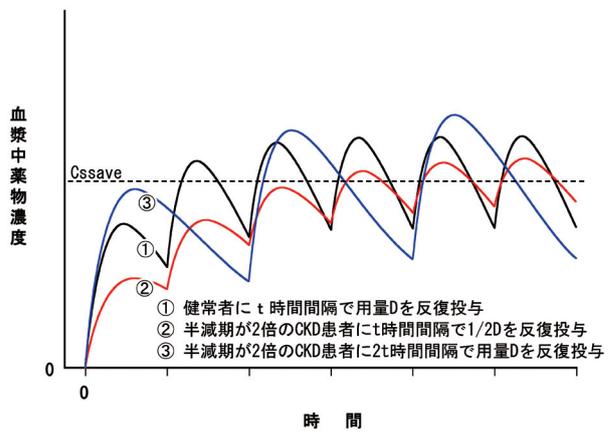


図 2 投与量の減量と投与間隔の延長

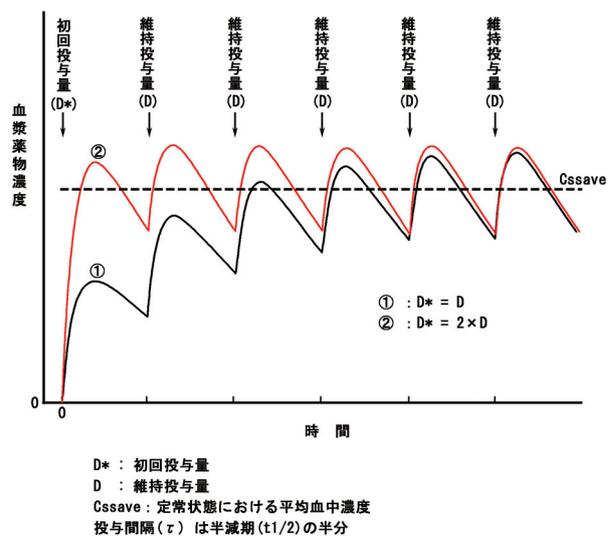


図 3 初回投与量と維持投与量

となり、健常者の投与量から腎機能障害者の投与量を求める補正係数 (G) が得られます。

$$\text{補正係数 } G = \frac{\text{Kel}(\text{患})}{\text{Kel}(\text{健})} \quad (4)$$

半減期の定義は

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{\text{Kel}} \quad (5)$$

ですから、補正係数には次式でも表すことができます。

$$\text{補正係数 } G = \frac{t_{1/2}(\text{健})}{t_{1/2}(\text{患})} \quad (6)$$

(2) クレアチニン・クリアランス値から推計する

薬物は腎臓からの尿中排泄や肝臓での代謝や胆汁中への排泄などによって消失する。薬物の全身における消失を腎臓からの消失と腎臓以外からの腎外消失に分けると

$$\text{Kel} = \text{Ku} + \text{Ko} \quad (7)$$

ここで、Kel: 全身における消失速度定数, Ku: 腎排泄による消失速度定数, Ko: 腎外消失 (代謝や胆汁中排泄) による消失速度定数を示します。

腎臓からの排泄には①糸球体ろ過, ②尿細管への能動的分泌, ③尿細管からの再吸収の3つの過程が関与していますが, 臨床的に多くの薬物の腎排泄速度は糸球体ろ過速度 (GFR) に比例することが知られています⁶⁾。また GFR はクレアチニン・クリアランス値 (Ccr) にほぼ等しいので, 健常者でも腎障害患者でも, Ku と Ccr の比は等しくなります。

$$\frac{\text{Ku}(\text{健})}{\text{Ccr}(\text{健})} = \frac{\text{Ku}(\text{患})}{\text{Ccr}(\text{患})} \quad (8)$$

これを変形して, Ku (患) を式(7) に代入して,

$$\text{Kel}(\text{患}) = \text{Ku}(\text{健}) \times \frac{\text{Ccr}(\text{患})}{\text{Ccr}(\text{健})} + \text{Ko}(\text{健}) \quad (9)$$

尿中未変化体排泄率 (Ae) は全身における消失 (Kel) に対する尿中排泄 (Ku) の割合ですから,

$$\text{Ku}(\text{健}) = \text{Ae} \times \text{Kel}(\text{健}) \quad (10)$$

腎臓以外からの腎外消失 (Ko) は,

$$\text{Ko}(\text{健}) = (1 - \text{Ae}) \times \text{Kel}(\text{健}) \quad (11)$$

Ku (健) と Ko (健) を式(9) に代入して変形すると

$$\frac{\text{Kel}(\text{患})}{\text{Kel}(\text{健})} = (1 - \text{Ae}) \times \frac{\text{Ccr}(\text{健}) - \text{Ccr}(\text{患})}{\text{Ccr}(\text{健})} \quad (12)$$

薬物の尿中未変化体排泄率 (Ae) とクレアチニン・クリアランスを使った Giusti-Hayton の補正係数 (G) が得られます。

$$G = (1 - \text{Ae}) \times \frac{\text{Ccr}(\text{健}) - \text{Ccr}(\text{患})}{\text{Ccr}(\text{健})} \quad (13)$$

どの補正係数を使っても, 腎機能が低下した患者の投与量は健常者の投与量から次式で推計できます。

$$D(\text{患}) = D(\text{健}) \times G \quad (14)$$

ただし, Giusti-Hayton の補正係数では薬物の腎排泄速度は糸球体ろ過速度 (GFR) に比例することを前提としているため, β -ラクタム系抗菌薬のように多くが糸球体ろ過以外の尿細管分泌によって排泄される薬物では誤差が生じることになります。

2. 投与間隔を調整するための補正係数

投与量ではなく, 投与間隔を調整する場合は, 式(2)において, 投与量 (D) を一定にして投与間隔 (τ) を調整するので

$$\frac{F \times D}{\text{Vd} \times \text{Kel}(\text{健}) \times \tau(\text{健})} = \frac{F \times D}{\text{Vd} \times \text{Kel}(\text{患}) \times \tau(\text{患})} \quad (15)$$

これより

$$\tau(\text{患}) = \tau(\text{健}) \times \frac{\text{Kel}(\text{健})}{\text{Kel}(\text{患})} \quad (16)$$

式(4)の補正係数 (G) を使って, 腎機能が低下した患者の投与間隔は健常者の投与間隔から次式で推計できます。

$$\tau(\text{患}) = \tau(\text{健}) \times \frac{1}{G} \quad (17)$$

3. 補正係数を使った CKD 患者の投与計画

臨床でこれらの補正係数を使って, 投与計画を立てる場合, 消失速度定数 (Kel) または半減期 ($t_{1/2}$), あるいは尿中未変化体排泄率 (Ae) とクレアチニン・クリアランス (Ccr) の値が必要になります。健常者の値はそれぞれの薬物における健康な成人の標準的な値を使うことができますが, 患者の値は実際にどの程度腎機能が低下しているかを測定する必要があります。治療薬物モニタリング (TDM) を行っている患者ではこれらの値を入手できます。また, 薬物投与計画の補正には CKD の重症度分類で使用した推算糸球体濾過量 (eGFR_{creat}: mL/分/1.73 m²) ではなく, 体表面積補正をしない GFR 値 (mL/min) または, クレアチニン・クリアランス値 (Ccr: mL/min) を使う必要があります。Ccr の測定は検査の2日ほど前から摂取タンパク質の量を一定に保ち, 尿を採取する必要があります。そこで内在性の血清クレアチニン値 (mL/dL) と年齢, 体重, 性別から Ccr (mL/min) を推測する簡便法 (Cockcroft-Gault 原法⁸⁾ を日本人用に補正した計算式) があります。

$$\text{Ccr} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}}{72 \times \text{Cr}} \times 0.789 \times 0.85 (\text{女性}) \quad (18)$$

Cr: 血清クレアチニン値

0.789 は日本人のための補正係数

0.85 は女性の場合の補正係数

しかし, Ae の値は入手が困難です。そこで, 表3に歯

表3 腎機能低下時の抗菌薬投与量

腎機能低下時に調整が必要な歯科適用のある抗菌薬を示します。*はインタビューフォームのデータです。

薬物名	排泄型 Ae(%)	正常時の用量	Ccr(mL/min)			透析患者	透析性
			50-90	10-50	<10		
ペニシリン(ペナム)系							
アスポキシシリン(注射)	腎排泄型 (79.2)	2~8gを 分2~4	2~8gを 分2~4	1回1gを 12hごと	1gを24hごと	1gを24hごと, 透析後	○
アモキシシリン	腎排泄型 (86)	250~500 mg 8hごと	250~500 mg 8hごと	250~500 mg 8~12hごと	250~500 mg 24h ごと	透析後	○
アンピシリン	腎排泄型 (82)	250~2000 mg 6hごと	250~2000 mg 6hごと	250~2000 mg 6~12hごと	250~2000 mg 12~24hごと	透析後	○
ペナム系							
ファロペナム	?	150~200 mg 分3	正確なバイオアベイラビリティ不明			—	×
カルバペナム系							
ドリペナム(注射)	腎排泄型 (75)*	500 mg 8hごと	500 mg 8hごと	250 mg 8hごと	250 mg 12hごと	透析後	○
パニペナム・ベタ ミプロン(注射)	?	1~2 g 分2	1~2 g 分2	0.5~1 g 分2	0.25~0.5 g 分1~2	透析後	○
メロペナム(注射)	混合型 (60-65)*	1 g 8hごと	1 g 8hごと	1 g 12hごと	0.5 g 24hごと	透析後	○
セフェム系							
セファクロル	混合型 (52)	500 mg 8hごと	500 mg 8hごと	500 mg 8hごと	500 mg 12hごと	500 mg 12hごと, 透析後	○
セファレキシン	腎排泄型 (91)	500 mg 6hごと	500 mg 12hごと	500 mg 12hごと	250 mg 12hごと	500 mg 透析後	○
セフジニル	肝排泄型 (18)	300 mg 12hごと	300 mg 12hごと	300 mg 12hごと	300 mg 24hごと	300 mg 24hごと, 透析後	○
セフトリアキソン (注射)	混合型 (49)	1~2 g 静注 24hごと	調整なし	調整なし	調整なし	調整なし	×
セフポドキシムブ ロキセチル	腎排泄型 (81)	200 mg 1日2回	200 mg 1日2回	200 mg 1日2回	200 mg 24hごと	透析後 200 mg	○
セフロキシムア キセチル	腎排泄型 (96)	500 mg 8hごと	500 mg 8hごと	500 mg 12hごと	500 mg 24hごと	透析後 750 mg	○
セフォゾラン (注射)	腎排泄型 (82-94)*	1~4 g 分2~4	1~4 g 分2~4	0.75~1 g 分1~2	0.5 g 分1	0.5 g 分1, 透析後	○
セファゾリン(注 射)	腎排泄型 (80)	1~2 g 8hごと	1~2 g 8hごと	1~2 g 12hごと	1~2 g 24~48hごと	透析後 2 g	○
セフメタゾール (注射)	腎排泄型 (80)	1~2 g 分2	1~2 g 分2	1回1g 24hごと	1回1g 24~48hごと	1回1g 24~48h ごと, 透析後	○
ニューキノロン系							
シタフロキサシン	腎排泄型 (70)*	100~200 mg 分2	100~200 mg 分2	50 mg 24~48hごと	50 mg 24~48hごと	50 mg 48hごと	×
オフロキサシン	混合型 (64)	200~400 mg 12hごと	200~400 mg 12hごと	200~400 mg 24hごと	200 mg 24h ごと	100~200 mg 透析後	○
トスフロキサシン	?	450 mg 分3	450 mg 分3	150~300 mg 分1~2	150 mg 分1	150 mg 分1	×
レボフロキサシン	腎排泄型 (74)	750 mg 24hごと	50<Ccr<90: 750 mg 24hごと	20<Ccr<50: 750 mg 48hごと	Ccr<20: 初回 750 mg, 以後 500 mg 48hごと	初回 750 mg, その後 500 mg 48hごと	△

(日本語版サンフォード感染症治療ガイド⁹⁾, 書籍^{10,11)}, 添付文書やインタビューフォームから引用)

科適用があり, 腎機能低下時に調整が必要な薬物について入手できた値を示します。

4. 抗菌薬の特性と投与計画

ペニシリン系やセフェム系などのβラクタム系抗菌薬およびグリコペプチド系抗菌薬は, 最小有効血中濃

度 (MIC) 以上の濃度において、濃度を上げても抗菌作用が頭打ちになるため、薬物療法期間中できるだけ長く MIC 以上の濃度を保つことが重要となります。このような薬物を時間依存性薬物といいます。これに対して、アミノグリコシド系抗菌薬やニューキノロン系抗菌薬は MIC 以上の濃度で濃度依存性の抗菌作用を示し、MIC 以下の濃度に低下してもなお細菌の増殖を一定の時間抑制し続ける性質 (Post antibiotic effect; PAE) があるため、濃度依存性薬物といわれます。時間依存性薬物の抗菌効果は MIC 以上の濃度を保つ時間と投与間隔の比 (%T > MIC) に相関するといわれます。一方アミノグリコシド系抗菌薬やニューキノロン系抗菌薬は最大血中濃度 (Cmax) および薬物血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) と抗菌効果が相関するといわれます。

薬物の消失速度が低下して薬物半減期が2倍になった CKD 患者に、薬用量を減量した場合と、投与間隔を延長した場合の血中薬物濃度-時間曲線の違いを図2に示します。健常者に4時間間隔で薬用量Dを反復投与したときの血中薬物濃度の変化を示す曲線①に対して、薬物半減期が2倍になった CKD 患者の薬用量を式(14)に従って1/2にした場合の血中薬物濃度の変化は曲線②、投与間隔を式(17)に従って2倍にした場合の血中薬物濃度の変化は曲線③で示しています。いずれの場合も定常状態での平均血中薬物濃度 (Cssave) は同じですが、投与量を減量した曲線②では定常状態に達するのが健常者 (曲線①) より遅いけれども、最高血中濃度が低く上下の振れ幅が少なくなっています。したがって、CKD 患者に投与量を減量した処方をする場合、初回投与量は減量せず、2回目以後を減量するのが一般的です (図3)。これに対して投与間隔を延長した曲線③では、初回投与

から最高血中濃度は高めですが、上下の振れ幅が大きく、定常状態になってからの最高血中濃度も健常者より高くなっています。

腎機能が低下している患者に対して推奨されている抗菌薬の投与量を表3に示します。

文 献

- 1) 日本腎臓学会編：CKD 診療ガイド2012
- 2) Whelton A: Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med*, **106**: 13S-24S, 1999
- 3) 今井圓裕：日本人に適合した GFR 推算法. *日本臨床*, **66**: 1725-1729, 2008
- 4) 堀尾 勝：新しい eGFR の設定と臨床利用への展開. *日臨検自動化会誌*, **37**: 383-383, 2012
- 5) Mimoz O, Soreda S, Padoin C, Tod M, Petitjean O, Benhamou D: Ceftriaxone pharmacokinetics during iatrogenic hydroxyethyl starch-induced hypoalbuminemia. *Anesthesiology*, **93**: 735-743, 2000
- 6) Giusti DL, Hayton WL: Dosage regimen adjustment in renal impairment. *Drug Intel Clin Pharmacy*, **7**: 382-387, 1973
- 7) 大園恵幸, 前田隆浩, 松下哲朗, 宮崎正信：薬剤性腎障害. *日本臨床*, **60**: 493-500, 2002
- 8) Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, **16**: 31-41, 1976
- 9) 日本語版サンフォード感染症治療ガイド (アップデート版) : <http://lsp-sanford.jp/>, ライフサイエンス出版
- 10) 平田純生：CKD の治療と薬 Q&A. 東京, 2010, じほう
- 11) 平田純生：腎不全と薬の使い方 Q&A. 東京, 2011, じほう

Drug Treatment of Chronic Kidney Disease in Dental Office

Shoji YAMADA

*Department of Pharmacology, Showa University School of Dentistry
1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo, 142-8555 Japan*

(Received February 18, 2013 ; Accepted for publication February 18, 2013)

Abstract : Chronic kidney disease (CKD) is one of the wide prevalent disease, and it is not negligible that a dentist have a chance to prescribe an antibiotics for a CKD patient with a low kidney function. Beta-lactam antibiotics, such as penicillin antibiotics or cephem antibiotics, are most frequently prescribed drugs in dental office. Most dentists will be careful about allergic adverse effects of beta-lactam antibiotics, but only a few dentists will recognize that beta-lactam antibiotics are excrete mainly from kidney, and that these drugs are recommended to adjust the dosing schedule for the patient with a low kidney function. If you administer a renally-eliminated drug repeatedly for the CKD patient with an elongated half-life, the mean plasma drug concentration in stable phase will increase to toxic concentration. Pharmacokinetically-guided correction coefficient will be helpful to get an adequate dosing schedule for the patient with a low kidney function. The reference chart of recommended dosing schedule for the CKD patients will also be helpful.

Key words : CKD, drug treatment, pharmacokinetically-guided, antibiotics.