

当院消化器外科における入院患者の腎機能と 腎排泄型薬剤の使用動向との関係

新岡丈典*†¹, 竹内博行†¹, 鳴海俊治†², 川崎仁司†², 袴田健一†², 小田桐弘毅†²,
森田隆幸†², 佐々木睦男†², 佐藤淳也†¹, 菅原和信†¹

弘前大学医学部附属病院薬剤部†¹

弘前大学医学部第2外科†²

Relation between Kidney Function and Use Trend of Renal Excreted Agents on Inpatients of Digestive Organ Surgery in Hirosaki University Hospital

Takenori Niioka*†¹, Hiroyuki Takeuchi†¹, Shunji Narumi†², Hitoshi Kawasaki†², Kenichi Hakamada†²,
Hiroki Odagiri†², Takayuki Morita†², Mutsuo Sasaki†², Junya Sato†¹ and Kazunobu Sugawara†¹

Department of Pharmacy, Hirosaki University Hospital†¹

Second Department of Surgery, Hirosaki University School of Medicine†²

{ Received January 24, 2001 }
{ Accepted May 7, 2001 }

When renal excreted agents are administered to patients, it is important to understand the kidney functions of patients. We therefore investigated the use trend of renal excreted agents and the kidney function on inpatients after undergoing digestive organ surgery in order to select the most suitable agents in nephropathy. Antibiotics were most frequently used in digestive organ surgery are mostly renal excreted agents. These agents were often administered to patients whose creatinine clearance levels were less than 60 mL/min. These patients require an optimal dosage of antibiotics because most antibiotics correlate with the creatinine clearance level. The predicted creatinine clearance, as calculated by the Cockcroft-Gault formula, is often used in clinical practice to evaluate the kidney function. In this case, we must consider the difference between the observed and the predicted creatinine clearance level. If we determine the optimal dosage by the predicted creatinine clearance, the dose of flomoxef or levofloxacin were underestimated in approximately 30% of patients treated with these agents. Therefore, the creatinine clearance of patients must be assessed by evaluating such vital signs as the urine volume in addition to the serum creatinine level. In addition, pharmacists must pay careful attention to the clinical characteristics in addition to the kidney function of patients when determining the optimal dosage of renal excreted agents.

Keywords — renal excreted agents, creatinine clearance, antibiotics, Cockcroft and Gault equation

緒 言

近年、薬剤管理指導業務の実施率は確実に増加してお

り、次に問われるのはその内容、質的側面である。そのためにもわれわれ薬剤師は、ファーマシューティカル・ケアを通じて医薬品の副作用や相互作用を回避する、あ

†^{1,2} 青森県弘前市本町53; 53, Hon-cho, Hirosaki-shi, Aomori, 036-8563 Japan

るいは早期に発見, 対処するなどといったプレアボイドを意識した業務の取り組みが重要となる¹⁾. また薬剤管理指導を行うにあたり, 診療科における患者の病態や使用される薬剤の特徴を把握することも重要である.

現在, われわれは弘前大学医学部附属病院消化器外科において薬剤管理指導業務を展開しているが, 患者に使用される薬剤の排泄経路を調査したところ, 抗菌薬やH₂遮断薬, NSAIDsなどの腎排泄型薬剤が非常に多く用いられていることが判明した. これら薬剤において最も使用頻度が高かった抗菌薬の多くは, 一般的に未変化体のまま腎から排泄されることが知られており²⁾, 不十分な腎機能評価による患者への過剰投与が血中濃度上昇に伴う副作用症状を誘発したり, また投与量が少なすぎるため有効血中濃度が得られず感染症を悪化したりするなどの, 時として致命的な状態を招く可能性も考えられる. 特に当科における入院患者は高齢者が多く, 体重に占める筋肉の割合が減少しているため, 血清クレアチニン値(S-CRE)が正常であっても腎機能が低下している可能性があり^{3,4)}, 薬剤の腎クリアランスを過剰に評価する危険性があるため注意が必要である. したがって, 患者の腎機能を正しく評価し, 投与する薬剤の体内動態を十分把握したうえで適切な投与設計を行うことは副作用を未然に防ぐためにも, また医療における経済効率を高めるためにも非常に重要である.

そこで今回われわれは, 当科において使用頻度が高い腎排泄型薬剤の使用動向および体内動態に関する情報を収集, 整理し, これらの情報を医師および患者にフィードバックするという形で今後の薬剤管理指導業務に反映させることを目的に, それら薬剤の使用頻度と実際投与された患者のクレアチニンクリアランス値(CCr)との関係を調査した.

調査方法

調査の開始にあたり, 消化器外科における薬剤の使用動向を把握するため, 2000年6月の1カ月間における注射薬, 内服薬の薬効分類別延べ処方日数を集計した. 集計結果において使用頻度が高く, 腎排泄型薬剤が最も多い薬効分類に属する薬剤を調査対象薬剤とした.

調査期間は1999年8月1日~2000年7月31日までの1年間とし, 期間内に薬剤が処方されたすべての患者を調査対象患者とし, これらの患者群において処方された各調査対象薬剤の使用人数を集計した. 各薬剤の腎排泄率はインタビューフォームを参考にした. 調査対象患者における腎機能評価には糸球体ろ過量(GFR)を反映するCCrを用い, その実測値としてはS-CRE, 尿中クレアチニン排出量, 測定開始後1時間目から2時間目までの尿

量, および体表面積より算出した術前腎機能モニタリング値を採用し, 予測値としてはCockcroft-Gault式にて求めた値を採用した⁴⁾. 各薬剤における患者のCCrに対応した投与設計は, 乾, 土井が編集した腎機能別薬剤使用マニュアルに従った⁵⁾.

結 果

1. 調査対象患者および薬剤

2000年6月の1カ月間における薬効分類別延べ処方日数の集計結果をTable 1に示した. 消化器外科における薬剤の使用動向調査ということもあり, 輸液, ビタミン剤の延べ使用日数が最も多く, 次いでH₂遮断薬, 下剤, 抗菌薬・抗ウイルス薬の順であった. これらの薬効分類において腎排泄型薬剤が最も多かったのは抗菌薬・抗ウイルス薬であったため, 各抗生物質, ニューキノロン薬, 抗真菌薬および抗ウイルス薬(以下, これらすべての薬剤を同一分類として抗菌薬と記載)を調査対象薬剤とした.

調査対象期間の1年間における患者数は481人であり, 年齢分布は65歳以上の高齢者が全体の50%を占めていた(Table 2). 男女比は6:4であった. 調査対象薬剤は計44剤で, 調査対象患者の96.7%にあたる465人に用いられていた. 剤形別延べ処方患者数を集計すると, 当科では手術前後において内服不可能な患者が多く, また抗菌薬は治療においてある程度の濃度を必要とするため, 速やかに血中濃度が上昇する注射薬が内服薬に比べ約3倍弱の頻度で用いられていた(Fig. 1).

調査対象薬剤の中で, 使用患者数が多かった上位10剤における使用状況をFig. 2に示した. 最も多く使用されていた薬剤はセファゾリンであり, 調査対象薬剤使用

Table 1. 消化器外科における1カ月間の薬効別延べ処方日数

薬効分類	延べ処方日数(日)
輸液製剤	1949
ビタミン剤	1499
H ₂ 遮断薬	587
下剤・止瀉薬	524
*抗菌薬・抗ウイルス薬	495
肝疾患治療薬	491
腸疾患治療薬	470
抗癌・免疫抑制薬	421
健胃消化薬・胃腸機能調整薬	402
非ステロイド抗炎症薬	396
その他	3633

*調査対象薬剤

Table 2. 調査内容

調査項目	調査結果
調査対象期間	1999/8/1~2000/7/31
調査対象患者数	481人
調査対象患者年齢	
平均値	60歳
最小値	3歳
最大値	88歳
年齢分布	
10代以下	1人
10代	10人
20代	20人
30代	21人
40代	46人
50代	92人
60代	150人
70代	117人
80代以上	24人
男女比	267:214
調査対象薬剤数	44剤
調査対象薬剤投与患者数	465人

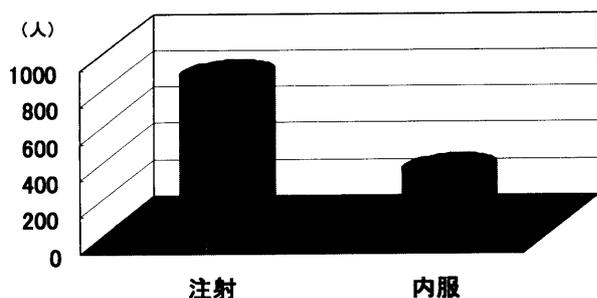


Fig. 1. 剤形別調査対象薬剤延べ処方患者数

全患者数の31%にあたる144人に用いられていた。次いでフロモキセフ、レボフロキサシンの順であった。

2. 薬剤の腎排泄率と使用頻度および患者のCCrの関係

実際に使用された抗菌薬の腎排泄率と使用頻度との関係を Fig. 3 に示した。使用頻度は各抗菌薬が投与された患者数を調査対象薬剤が投与された全患者数465人で除した値とした。使用頻度の高かった上位3剤であるセファゾリン、フロモキセフ、レボフロキサシンはいずれも腎排泄率が高く、80%以上が未変化体のまま腎臓から排泄される薬剤であった。また調査対象薬剤である抗菌薬44剤のうち、65%に相当する28剤は主排泄経路が腎であった。Fig. 4 には使用頻度の高かった上位10剤の腎排泄率とそれらの薬剤が実際に投与された患者のCCr実測値との関係を示した。CCrが60mL/min以下の患者に対し、腎排泄率が50%を超える抗菌薬を使用する場合も

あり、通常投与量から減量しなければならない患者がある程度存在していることが判明した。

3. 患者のCCrに対応した投与設計

使用頻度の高かったセファゾリン、フロモキセフ、レボフロキサシンにおいて、患者のCCrに対応した投与設計を行う場合、各設定条件における患者数を集計した結果を Fig. 5 に示した。抗菌スペクトルはやや狭いものの、治療域血中濃度上限が比較的高く、腎機能低下患者に対しても使用しやすい薬剤であるセファゾリンでは、投与設計が必要な患者は全体の2%程度であった。フロモキセフでは約25%の患者になんらかの投与設計が必要であり、常用量の50%以下に設定しなければならない患者も10%程度存在した。レボフロキサシンでも同様の結果が得られ、通常1日3回の服用を2ないし1回に減量しなければならない患者が25%程度存在した。

4. CCr実測値および予測値を用いた時の投与設定条件における患者数の差異

使用頻度の高い3剤において患者の腎機能に対応した投与設計を行う際、CCr実測値を用いた場合と予測値を用いた場合の各投与設定条件における患者数の違いを Table 3 に示した。セファゾリンでは各々の患者数に違いは見られなかったものの、フロモキセフあるいはレボフロキサシンでは投与設計を行う際にCCr予測値を用いた場合、30%前後の患者に不必要な減量を行ってしまうことになり、治療に必要な血中濃度が得られない危険性があることが確認された。またCCr予測値が正常値であっても実測値が低い患者もおり、減量せずに投与を継続すると予期せぬ副作用症状が発現する可能性があることも確認された。

考 察

本調査により当院消化器外科において最も使用頻度が高かった薬剤は抗菌薬であることが判明した。当科における患者は生体肝移植後の免疫抑制薬投与や各消化器癌における抗癌薬投与により、免疫機能が著しく低下しているだけでなく、術後のtotal parenteral nutrition (TPN) 管理やドレーン、カテーテルなどの挿入により極めて感染しやすい状態にある、いわゆるcompromised hostである。したがって、抗菌薬が治療上重要な役割を担うことは明らかである。抗菌薬が感染部位に最小発育濃度以上移行するためにも、患者はある程度の血中濃度を得る必要がある。一方、抗菌薬は高血中濃度が持続すると副作用発現の可能性が高くなるため、体内動態を予測することは重要である。抗菌薬のうち使用頻度が高かった上位

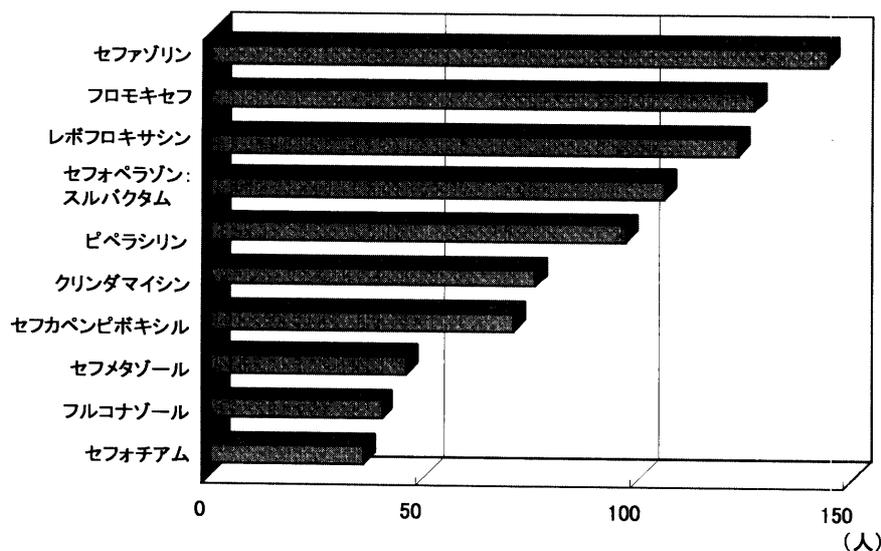


Fig. 2. 調査対象薬剤で使用頻度が高かった上位10剤における延べ処方患者数

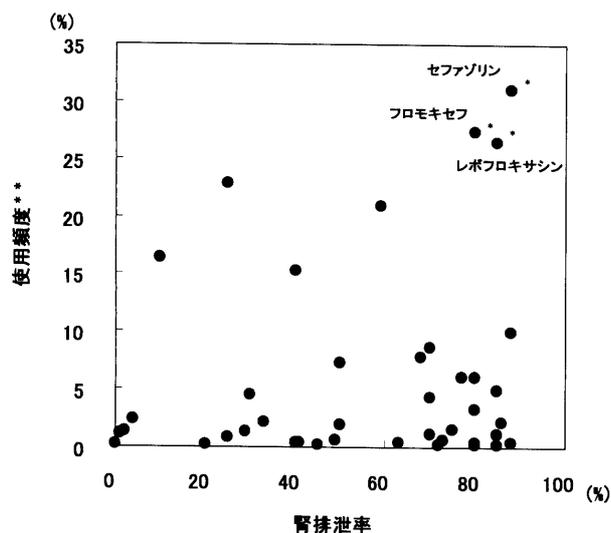


Fig. 3. 調査対象薬剤 (全抗菌薬・抗ウイルス薬) の腎排泄率と使用頻度の関係

*使用頻度が高かった上位3剤のみ Fig 中に一般名を記載

**使用頻度 = 各調査対象薬剤使用患者数 / 全調査対象薬剤使用患者数 (465人)

3剤はいずれも腎排泄率が80%を超えており、体内からの薬物の消失はCCrに相関している⁶⁻⁸⁾。したがって、患者のCCrに対応した抗菌薬の投与設計が必要である。当科においてCCrが60mL/min以下の患者は全体の10%程度であり、これらの患者に腎排泄型抗菌薬が投与される場合はなんらかの投与設計が必要となる。したがって、現在われわれはアミノグリコシド系のように

postantibiotic effectを有する薬剤が腎機能低下患者に処方された場合はその投与間隔を延長するよう、またセフェム系のように有効濃度が維持されなければ効果が示されない時間依存性の薬剤が処方された場合はその投与量を減量するよう⁹⁾、医師に情報をフィードバックしている。

临床上、簡便性の面からCockcroft-Gault式より求めたCCr予測値を用いる場合がある。実際われわれが薬物動態のモニターとしてこの予測値を使用する場合、以下の2点に関して注意を払っている。第1に、CCr予測値はある程度実測値を反映するが⁹⁾、高齢者においては実測値と予測値が大きくかけ離れる可能性があることである^{3,4)}。本調査結果においてもCCrを低めに予測してしまう高齢患者が多かった。この理由として考えられることは、当科では手術に備えて循環動態などを輸液や利尿薬で管理している患者が多いため、尿量が通常時より安定していたためではないかと推測できる。また、フロモキシセフおよびレボフロキサシンの両薬剤においてCCrに対応した投与設計を行う場合、予測値を用いると、約30%前後の患者に不必要な投与量の減量を行ってしまう結果となった。したがって、治療上必要な血中濃度が得られない可能性があり、投与設計を行う際はこのことに十分注意を払う必要があることが示唆された。また、数名ではあるが予測値が実測値を大きく上回る患者もいたため、Therapeutic Drug Monitoring (TDM)が必要な薬剤においてはCCr予測値を投与設計に用いるべきではないことが示唆された。実際バンコマイシンの血中濃度解析においても同様の結果が報告されている¹⁰⁾。第2

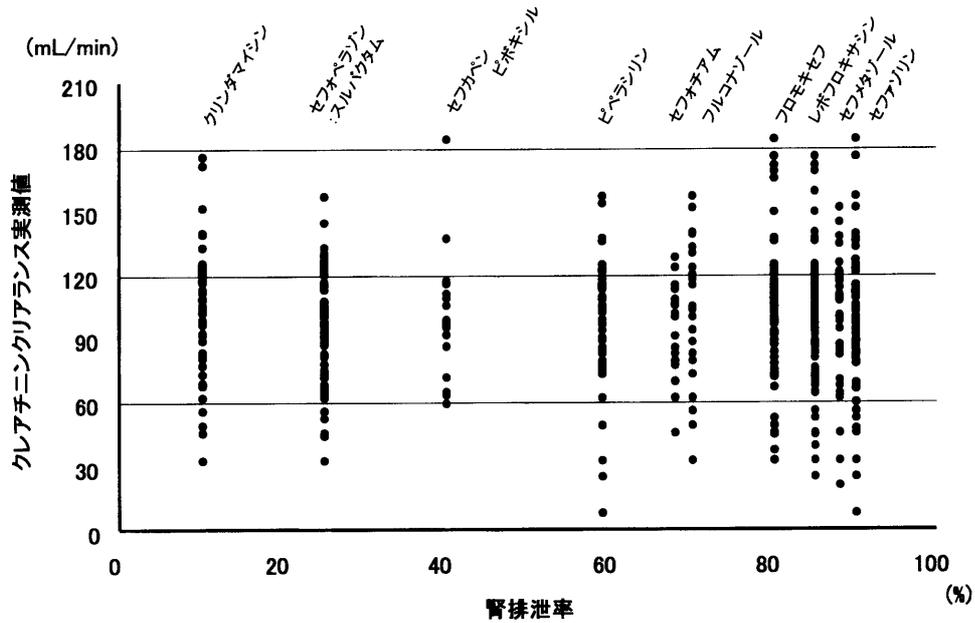


Fig. 4. 使用頻度が高かった上位10剤の腎排泄率と実際に投与された患者のクレアチニンクリアランス実測値との関係

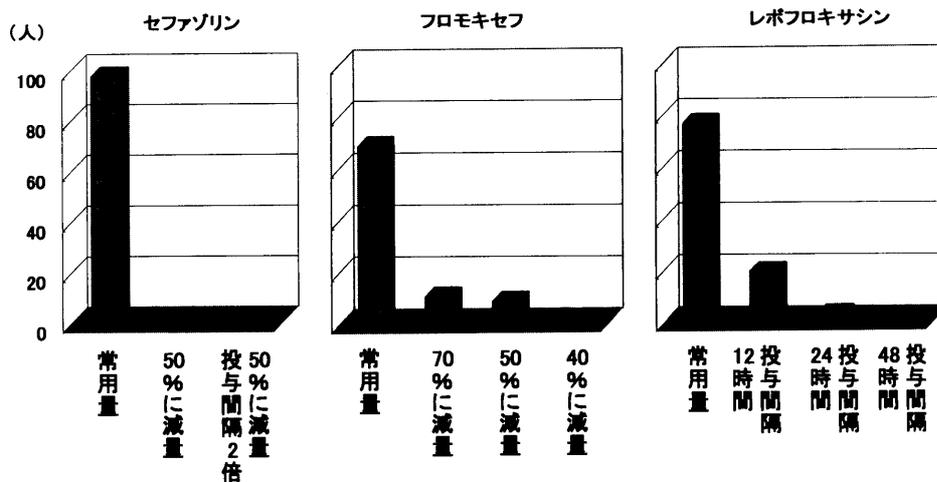


Fig. 5. クレアチニンクリアランスに対応した各投与設定条件における患者数

に、腎障害時には薬物の排泄だけでなくタンパク結合率および分布容積も変動する可能性があることである。この点についてもバンコマイシン投与患者において同様の報告がなされている^{11,12)}。したがって、投与設計前後の白血球数やC-reactive protein (CRP)、尿量、体温などの情報も把握したうえで、現在の投与量で患者の症状が改善していることを確認しながら最適投与量を決定していく必要があることも示唆された。

本調査結果をふまえ、われわれが行っている業務の現状を記載した。本業務を円滑に行うため、Microsoft Access[®]を用いて薬歴を入力している。Fig. 6にはシステ

ムの1部である注射薬歴入力画面を示した。画面上部の検査値時系列にて患者のS-CRE情報を把握し、画面下のCCr変換ボタンによりCockcroft-Gault式にてCCrを自動的に予測し、さらにCCr実測値が測定されている場合にはその値と比較しながら、薬歴入力を行っている。この際、CCr実測値が不明で、S-CREからの予測値が処方薬剤の投与設定条件ギリギリにあり、その必要性を医師に伝えるべきか否かを迷う場合においては、対象患者にあらかじめ服薬指導を行い予期される副作用症状を伝え、もし副作用初期症状を患者が訴えたならば、これらの情報を積極的に医師に伝え投与設計を行うべきか否か

Table 3. 投与設計の際に用いる CCr の違いによる各設定範囲における患者数の比較

薬剤名	設定範囲	設定条件	CCr実測値採用		CCr予測値採用	
			患者数	%	患者数	%
セファゾリン	CCr \geq 30	常用量	98	98.0	98	98.0
	10 \leq CCr<30	50%に減量	1	1.0	1	1.0
	CCr<10	50%に減量 投与間隔2倍	1	1.0	1	1.0
フロモキシセフ	CCr \geq 80	常用量	69	75.8	47	51.6
	60 \leq CCr<80	70%に減量	11	12.1	26	28.6
	40 \leq CCr<60	50%に減量	9	9.9	14	15.4
	CCr<40	40%に減量	2	2.2	4	4.4
レボフロキサシン	CCr \geq 70	常用量	77	76.2	46	45.5
	40 \leq CCr<70	投与間隔12h	20	19.8	51	50.5
	20 \leq CCr<40	投与間隔24h	3	3.0	4	4.0
	CCr<20	投与間隔48h	1	1.0	0	0.0

Fig. 6. Microsoft Access®を用いた注射薬歴入力画面

を決定している。TDM 対象薬剤以外は実際投与された抗菌薬の血中濃度を測定しているわけではないので、Pharmacokinetics の予想から得られる情報からだけでは投与設計を行うにあたり限界がある。したがって、服薬指導を通して患者から得られる Pharmacodynamics な情報も加味しながら行うようにしている。CCr を10mL/min 刻みで正確に予測することにより得られるデータ

からは臨床上有益な情報が得られないことがあるため、最終的に必ず医師の判断のもとに投与設計を行うことが重要であると思われる。実際われわれはこれらの業務を行うことで、上昇傾向にあった S-CRE が抗菌薬の減量により正常値まで回復した症例や、減量した場合でも感染症状に十分効果を示した症例を経験することができた。

本調査結果から、消化器外科においては腎排泄型抗菌薬が非常に高い頻度で用いられていること、また入院患者の10人に1人はこれら薬剤に対しなんらかの投与設計を必要とするCCrであることを再確認した。薬剤師は薬歴管理、服薬指導、TDMなどのファーマシューティカル・ケアを通じて、医薬品の適正使用に必要な情報を提供する業務展開を行わなければならない。したがって、投与された薬剤の排泄経路を把握し患者の排泄臓器の機能に応じた投与量を設計し、その情報を医師および患者にフィードバックすることは、今後の業務に反映させる重要な事項の1つであると考えられる。

引用文献

- 1) 全田浩, 林昌洋, 小池香代, 小林道也, プレアボイドの推進, 日病薬誌, **36**, 1055-1067(2000).
- 2) 和泉智, 平田純正, 大年辰幸, 田中一彦, 透析と薬物療法, 月刊薬事, **40**, 3273-3285(1998).
- 3) R.W. Jelliffe, Creatinine clearance: bedside estimate, *Ann. Intern. Med.*, **79**, 604-605(1973).
- 4) D.W. Cockcroft, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, *Nephron*, **16**, 31-41(1972).
- 5) 乾賢一, 土井俊夫, “腎機能別薬剤使用マニュアル”, 薬業時報社, 東京, 1999, pp. 108-141.
- 6) 木下康民, 山作房之助, 土田亮, 武田元, 薄田芳丸, 貝沼知男, 関根理, Cefazolinの基礎的ならびに臨床的研究, *Chemotherapy*, **18**, 604-611(1970).
- 7) 中村光男, 中畑久, 平井裕一, 熊坂義裕, 猪岡元, 武部和夫, 腎機能障害患者における Flomoxef (6315-S) の体内動態, 最新医学, **42**, 1715-1721(1987).
- 8) 斉藤昭弘, 小口健一, 原田吉将, 篠田育男, 米田尚生, 岡野学, 伊藤康久, 藤広茂, 兼松稔, 坂義人, 河田幸道, 蟹本雄右, 岡田謙一郎, 西古靖, 斎藤功, 腎機能障害患者における Levofloxacin の体内動態の検討, *Chemotherapy*, **40**, 188-195(1992).
- 9) 齋藤玲, 各種抗菌薬の基本的な使い分け, 臨床と薬物治療, **15**, 286-288(1996).
- 10) M. Yasuhara, T. Iga, H. Zenda, K. Okumura, T. Oguma, Y. Yano, R. Hori, Population pharmacokinetics of vancomycin in japanese adult patients, *Ther. Drug. Monit.*, **20**, 139-148(1998).
- 11) E. Polard, Vincent, V.L. Bouquin, P.L. Corre, C. Kerebel, H. Trout, A. Feuillu, R.L. Verge, Y. Malledant, Non steady state and steady state PKS bayesian forecasting and vancomycin pharmacokinetics in ICU adult patients, *Ther. Drug. Monit.*, **21**, 395-403(1999).
- 12) K. Morita, A. Yamaji, Changes in the serum protein binding of vancomycin in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: the role of serum alpha 1-acid glycoprotein levels, *Ther. Drug. Monit.*, **17**, 107-112(1995).