

腎機能低下と副作用の発現（４）

昨年の終盤に腎障害時の薬物投与を話題にして、いくつかの薬局で、その話をした際に、腎障害時の薬物投与の予測を立てる際に使用した投与量補正指数 G の概念が分かりにくいという話がありました。G というのは下記のように、腎障害時の投与量を簡単に予測できる指数でした。

$$\text{「腎障害時の投与量」} = G \times \text{「健常時の投与量」}$$

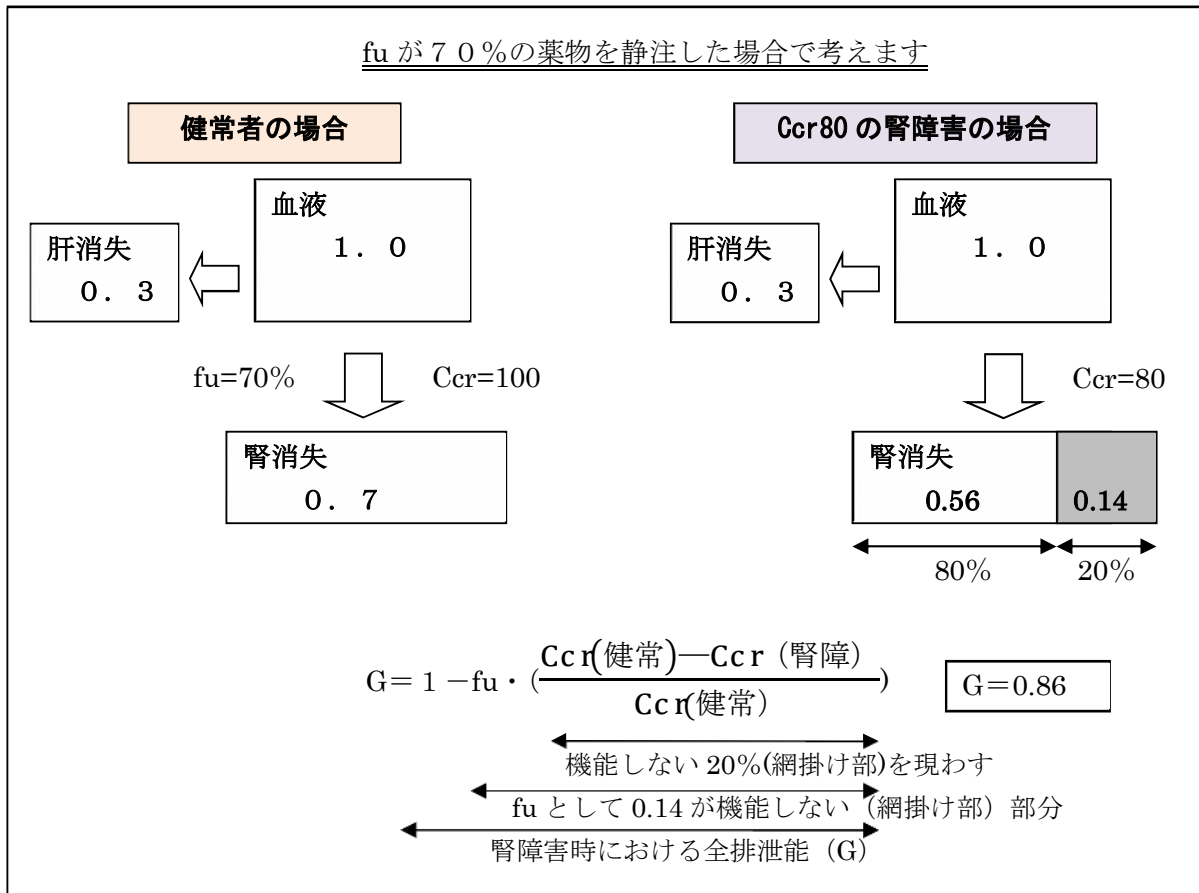
ところが、その G の内容が、

$$G = 1 - fu \times \left(\frac{Ccr(\text{健常者}) - Ccr(\text{腎障害})}{Ccr(\text{健常者})} \right)$$

fu：尿中未変化体排泄率、Ccr：クレアチニンクリアランス

というちょっと見ただけで触りたくないという式が出てきたので、閉口したのでした（前回と少し形を変えています但本質的に同じ式です）。

そこで、今回は分かりやすいようにと次のような図を設定してみました。



左が健常者の場合で、尿中未変化体排泄率が 70% の薬物を静注した場合を考えてみます。血液中

回覧

に1.0という量の薬物量があったとすると、70%の0.7が腎消失し、残りの0.3が肝消失をします。この時の腎機能は正常なので、Ccrを100とします。右にはCcrが80の腎機能がやや低下した人の場合を考えます。肝で消失する割合は0.3と変わらないのですが、腎で消失する割合は腎機能が低下していますので、減ってきます。どの程度減ってくるかを示したのが次の式になります。

$$\left(\frac{\text{Ccr}(\text{健常}) - \text{Ccr}(\text{腎障})}{\text{Ccr}(\text{健常})}\right) \Rightarrow (100 - 80) / 100 = 0.2 \text{ これは前図の網掛け部分の20\%に相当しま}$$

す。つまり腎排泄できなくなった分の20%を現わします。

この値に尿中未変化体排泄率 f_u を掛けると f_u として機能しなくなった率を現わします。図中0.7の20%で0.14となり、 f_u が70%だったものが、その内の14%が排泄できないという意味になります。したがってCcr:80の人の f_u は56%という意味でもあります。

で、話を元に戻しますが、Ccr;100の健常者の排泄能が肝消失0.3+腎消失0.7の合わせて1.0になっていました。これが式中の1となります。Ccr80%の腎機能障害の人では0.14が体から排泄できなくなったので、全体として1-0.14が排泄できる能力を示します。つまり、肝消失分0.3と腎消失0.56(網掛けでない部分)を合せた0.86となります。これがGの意味するところです。

ちなみに腎消失できなかった0.14の部分はそのまま血液中にとどまり血中濃度が高くなる原因となるわけです。それでも、いつか遅れては消失できると考えましょう。

さらに、107号で紹介しましたが、Gは「 $G = \frac{\text{Kel}(\text{腎})}{\text{Kel}(\text{健})}$ (腎:腎障害時、健:健常時)」というも

う一つの形になることが分かっています」とした件ですが、下記のように証明ができます。

107号で紹介した定常状態における平均血中濃度の式がありましたが、腎障害時であっても健常時の平均血中濃度と同じであれば安全な投与となります。つまり、下記の関係があります。

$$\text{定常状態の平均血中濃度}(C_{ss}) = \frac{F \cdot \text{Dose}(\text{健})}{V_d \cdot \text{Kel}(\text{健}) \cdot \tau(\text{健})} = \frac{F \cdot \text{Dose}(\text{腎})}{V_d \cdot \text{Kel}(\text{腎}) \cdot \tau(\text{腎})}$$

ここでDose;投与量、F;吸収率、 V_d ;分布容積、 τ ;投与間隔、Kel;消失速度定数 でした。また、Fと V_d は薬物固有の値なので定数と考えられます。(健)とか(腎)と添え字を付けたものは、Kelは固有の値ですが、Doseと τ は状況に応じて変えられる値です。腎障害時の投与量と健常時の投与量の関係を示すのがGでしたから、この両辺の τ を一定にした時に投与量がどうなるかを見ると腎障害時の投与量と健常時の投与量の比率が求まる・・・という道理になります。左右両辺の同じ定数を消去してやると次の式が浮かびあがってきます。

$$\frac{\text{Dose}(\text{健})}{\text{Kel}(\text{健})} = \frac{\text{Dose}(\text{腎})}{\text{Kel}(\text{腎})}$$

これを变形すると

$$\text{Dose}(\text{腎}) = \frac{\text{Kel}(\text{腎})}{\text{Kel}(\text{健})} \times \text{Dose}(\text{健})$$

これは「腎障害時の投与量」=G×「健常時の投与量」と照らし合わせると、まさに

$$G = \frac{\text{Kel}(\text{腎})}{\text{Kel}(\text{健})} \text{ となりました。}$$