

腎機能不全時の抗生剤の動態 第1報

慢性腎不全時ならびに人工透析時の Ampicillin, Hetacillin および Carbenicillin の動態

山 作 房 之 輔

新潟大学医学部第二内科教室

(昭和 44 年 4 月 23 日受付)

緒 言

経口的、あるいは非経口的に体内にとり入れられた抗生剤の多くは腎から排泄される。抗生剤の中で、投与量の大部分が腎から排泄されるものを腎機能障害者に使用すると、排泄障害により体内に蓄積した抗生剤が極端な高濃度に達し、臓器毒性を発揮する恐れがあり、減量、あるいは間歇投与が必要となる。いつぼう、近年、腎不全者に対して腹膜灌流、あるいは人工腎による血液透析が行なわれるようになり、この場合には腹膜、あるいは人工透析膜を透過して除去される抗生剤量に応じて使用量を調節することも必要となる。

本報では腎不全患者、人工透析実施患者における Ampicillin, Hetacillin, Carbenicillin の体内動態を追究し、腎不全患者にこれらの抗生剤を用いる際の基礎的事項を検討した。

方 法

対 象

被検対象は腎機能の程度により次のように分類した。

腎機能高度障害群：GFR 10 ml/min. 以下、NPN 値 70 mg/dl 以上の高窒素血症を有し、一部を除き人工透析療法開始前のもの。

腎機能軽度障害群：GFR 30~70 ml/min. で、高窒素血症を有しないもの。

腎機能正常群：腎クリアランス値、あるいは PSP 排泄値が正常なもの。

人工腎群：高度腎機能障害のため人工腎による血液透析をうけているもの。この群は人工腎の種類により

Kolff 型人工腎群

Kiil 型人工腎群、の 2 群に分けた。

腹膜灌流群：高度腎機能障害のため間歇的腹膜灌流法による透析療法をうけているもの。この群は抗生剤使用方法により

静注群

腹腔内注入群、の 2 群に分けた。

これらの被検対象は同一患者が 2 剤以上の被検者になつた場合もあるが、おおむね各抗生剤ごとに別の対象に

よつた。

抗生剤使用法

Ampicillin, Hetacillin, Carbenicillin は 500 mg を蒸留水 20 ml に溶解し、3~5 分間かけてゆつくり静注した。ただし、人工腎群は血液透析中に静脈側カニューレから注射した。腹膜灌流群の中、静注群は抗生剤静注 1~1.5 時間後から腹膜灌流を開始し、腹腔内注入群は 2,000 ml の灌流液に抗生剤を 125 mg づつ溶解 (6.25 mcg/ml) して、灌流液交換の都度、計 10 回、抗生剤総量 1,250 mg を腹腔内に注入した。

検体の採取

血液は反対側正中静脈から、人工腎群では動脈側カニューレから 2 ml 採取し、宮村ら¹⁾の処方による第 1 磷酸カリ・クエン酸ソーダ緩衝剤により pH をおおむね 6.6 に補正、血漿を分離して測定まで -20°C のフリーザーに保管した。

採血は腎機能正常群、軽度障害群では静注終了 30 分、1, 2, 3, 4, 6, 9, 24 時間後に行ない、高度障害群では静注終了 30 分、2, 3, 4, 6, 9, 24, 48, 72 時間後に行なつた。人工腎群は静注終了 5, 10, 15, 30, 45 分、1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 時間後に行なつたが、この時間内でも血液透析が終了した際には採血を中止した。Kiil 型人工腎では 10 分後の採血は省略した。腹膜灌流静注群では灌流開始時、腹腔内注入群では 1 回目の灌流液交換時にそれぞれ第 1 回の採血を行ない、次いで両群とも 5 回目の灌流液交換時、灌流終了時に採血した。

採尿は残尿しないように自然排尿させ、尿量を計測した。腎機能正常群、軽度障害群では 0.5, 1.5, 2.5, 3.5, 6, 9 時間後に採尿し、以後 24 時間後まで蓄尿した。高度障害群では 2, 4, 6, 9 時間後に採尿し、以後 24, 48, 72 時間後まで蓄尿した。人工腎群、腹膜灌流群では尿量僅少のため採尿しなかつた。

人工透析液の採取は Kolff 型人工腎では静注 2 時間後の透析液初回交換時と、4 あるいは 5 時間後の透析終了時に行なつた。Kiil 型人工腎では透析液が流失するので

採液出来なかつた。腹膜灌流群は灌流液交換の都度、排液の全量を混和、液量を計測し、その一部を採取し、尿とともに測定まで -20°C のフリーザーに保管した。

人工透析の実施

Kolff 型人工腎 (Twin coil) の1回の透析液量は 100 L で、透析の中間時点で透析液を交換した。血流量は患者の状態により 100~200 ml/min. にセットした。Kiil 型人工腎 (Standard) の血流速度はおおむね 150~300 ml/min. 程度で、透析槽は2層を用いたものと、1層づつで2名を同時に透析したものとあつた。腹膜灌流群では灌流液は市販のペリソリタ, EL レフラックを用い、2L を45分間腹腔内に留置した後、排液、交換を10回反復した。排液に要する時間が一定しないので、全所要時間は8~12時間にわたり、いつぼう、排液量は患者の体内水分が排液中に追加されるので、注入量の10%程度増加した。

抗生剤濃度測定法

検定菌は *B. subtilis* PCI 219 株を用い、宮村²⁾の薄層 Cup 法によつた。培地 pH は 6.6, 血漿, 透析液 pH は前述の方法により 6.6 に補正し、尿は pH 6.6 の M/15 磷酸緩衝液により 10~100 倍に稀釈した。抗生剤標準液は血中濃度測定時には血清を、その他は M/15 磷酸緩衝液を用い、pH は 6.6 とした。

抗生剤動態を表わす諸因子の計算法

血中濃度、尿・透析液濃度から以下の方法によつて計算した。

血中濃度勾配 (m) 及び血中濃度半減期 ($T/2$) は最小二乗法³⁾によつた。

$$m = \frac{N\sum(x \log y) - (\sum x)(\sum \log y)}{N\sum x^2 - (\sum x)^2}$$

$$T/2 = \frac{\log^2}{m} \quad (\text{時間})$$

x : 時間

y : 抗生剤血中濃度

N : 血中濃度測定回数

ただし、静注した抗生剤が体内分布に要する時間を考慮し、腎機能正常群、軽度障害群では1時間後から9時間後まで、高度障害群では2時間後から24時間後まで、人工腎群では1時間後から、腹膜灌流群では灌流開始時からそれぞれ終了時までの血中濃度を用いた。

静注終了時 (0時間) における抗生剤の理論的血中濃度 (C_0) は、既知の血中濃度 (C) と血中濃度勾配 (m) を用い、外挿法⁴⁾により求めた。

$$\log C_0 = mt + \log C \quad C: t \text{ 時間後の血中濃度}$$

腹膜灌流静注群の血中濃度勾配は灌流開始前後では変化するので、外挿法を用いず、灌流開始時の血中濃度を C_0 として、以後の計算を進めた。

見かけの分布容積、すなわち Relative Volume of Distribution (RVD)⁴⁾ は

$$RVD = \frac{\text{静注抗生剤量 (mg)}}{C_0} \quad (1)$$

抗生剤の血中からの減少率 (K_s)⁴⁾ は

$$K_s = \frac{\ln 2}{T/2} \times 100 \quad (\%/h)$$

抗生剤の血中からのクリアランス (C_s)⁴⁾ は

$$C_s = \frac{K_s \times RVD \times 100}{60} \quad (\text{ml/min.})$$

抗生剤の腎クリアランス (C_r) は

$$C_r = \frac{\text{尿中濃度} \times \text{分時尿量}}{\text{血中濃度}} \quad (\text{ml/min.})$$

ただし、尿中排泄量が大で、血中濃度の減少が一定の割合で行なわれる時間として、腎機能正常群では静注後 0.5~1.5 時間、軽度障害群では 1.5~2.5 時間の1時間尿、高度障害群では 2~4 時間の2時間尿と、それぞれの中点の血中濃度により計算した。

抗生剤の Kolff 型人工腎クリアランス (C_k)、腹膜クリアランス (C_p)⁵⁾ は

$$C_k = \frac{\text{透析液中濃度} \times \text{分時透析液量}}{\text{血中濃度}} \quad (\text{ml/min.})$$

$$C_p = \frac{\text{灌流液中濃度} \times \text{分時灌流液量}}{\text{血中濃度}} \quad (\text{ml/min.})$$

分時透析液量は 200 L を、分時灌流液量は回収した腹膜灌流液の全量を、それぞれ人工透析に要した時間で除したもので、血中濃度は人工腎群では2時間値、腹膜灌流群では5回目の灌流液交換時の値を用いた。

抗生剤の腎、Kolff 型人工腎、腹膜からの減少率⁴⁾ K_r , K_k , K_p は次式により計算した。

$$K_r = \frac{C_r \times 60}{RVD \times 1,000} \times 100 \quad (\%/h)$$

$$K_k = \frac{C_k \times 60}{RVD \times 1,000} \times 100 \quad (\%/h)$$

$$K_p = \frac{C_p \times 60}{RVD \times 1,000} \times 100 \quad (\%/h)$$

腹膜灌流腹腔内注入群における抗生剤の推定吸収量は注入抗生剤量から排液中の残存抗生剤量を差引いて求めた。

成 績

血中濃度、尿中・透析液中への回収量は各群ごとに平均値で示し、諸因子の計算もこれらの平均値に基づいて行なつた。なお、平均値の偏差は標準誤差で表わした。

1. 腎機能による抗生剤動態の変化

各抗生剤ごとに腎機能の程度別に血中濃度を比較すると (表 1, 2, 図 1, 2, 3), 腎機能障害の増強につれて血中濃度は高値を示し、長く血中に滞留し、高度障害群では 72 時間後まで測定可能となり、血中濃度半減期は

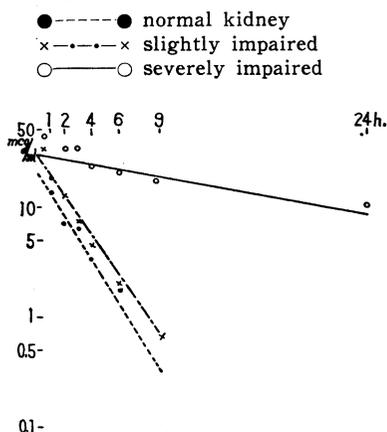
Table 1. Mean serum levels in the groups with normal kidney and slightly impaired function after a single 500 mg intravenous dose of penicillins. (mcg/ml)

Antibiotics & Renal function	No.	30'	1°	2°	3°	4°	6°	9°
Ampicillin								
normal	3	29.0±8.22	13.4±7.20	7.0±5.30	5.7±4.42	3.3±2.51	1.7±1.37	0.15±1.12
slightly impaired	3	33.7±2.13	18.5±2.48	12.6±3.00	7.4±2.40	4.5±1.43	2.0±0.96	0.16±0.27
Hetacillin								
normal	3	24.3±3.65	10.3±0.91	3.8±0.26	2.1±0.27	0.55±0.13	0.17±0.03	0.07±0.03
slightly impaired	3	32.0±6.69	17.1±4.29	9.1±1.27	6.5±0.44	4.7±0.96	2.5±1.48	0.83±0.38
Carbenicillin								
normal	3	8.7±1.40	5.4±0.64	2.1±0.06	0.77±0.08	0.11±0.05	0.05±0.02	0
slightly impaired	2	19.8±2.65	9.9±2.90	5.4±2.25	4.5±2.35	2.6±1.56	1.4±0.08	0.34±0.18

Table 2. Mean serum levels in the groups with severely impaired renal function after a single 500 mg intravenous dose of penicillins. (mcg/ml)

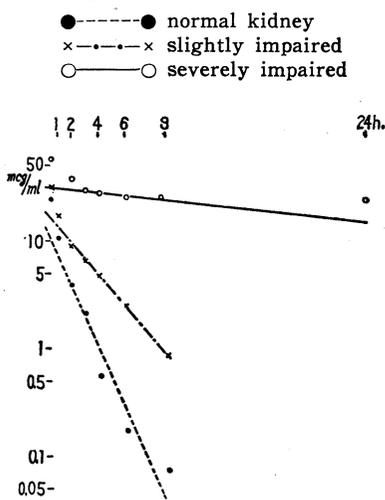
Antibiotics	No.	30'	2°	3°	4°	6°	9°	24°	48°	72°
Ampicillin	3	43.8±4.84	33.4±7.79	33.3±8.45	23.7±2.24	20.3±0.91	16.7±1.75	9.8±3.41	1.9±0.82	0.09±0.05
Hetacillin	3	56.5±15.78	37.2±3.83	28.8±5.56	27.5±4.55	24.5±1.87	24.5±4.52	11.2±4.26	4.8±3.56	0.36±0.16
Carbenicillin	3	17.7±1.96	12.2±0.27	11.8±0.83	12.4±2.68	7.4±2.91	6.5±0.65	2.7±0.25	0.62±0.19	0.21±0.07

Fig. 1. Mean serum concentrations in the groups of various renal function after a single 500 mg intravenous dose of ampicillin.



著明に延長した。図 1, 2, 3 にプロットした各時間の平均血中濃度は腎機能正常群, 軽度障害群では 1 時間値以後, 高度障害群では 3~4 時間値以後, それぞれ計算によつて片対数グラフ上に作図した血中濃度直線にだいた一致した。このことは静注された抗生剤が腎機能正常群と軽度障害群では 1 時間以内に体内分布が終了するのに, 高度障害群では数時間を要し, この間, 血中濃度が動揺する⁹⁾ことを示している。

Fig. 2. Mean serum concentrations in the groups of various renal function after a single 500 mg intravenous dose of hetacillin.



尿中回収量 (図 4) は腎機能低下と共に減少し, 高度障害群では正常群の 15 (Carbenicillin)~42 (Ampicillin) % に減少した。また正常群は尿中全回収量の 56 (Carbenicillin)~71 (Ampicillin, Hetacillin) % を静注 1.5 時間以内に回収したが, 軽度障害群の 1.5 時間以内の尿中回収は全尿中回収量の 31 (Hetacillin)~44 (Ampicillin)

Fig. 3. Mean serum concentrations in the groups of various renal function after a single 500 mg intravenous dose of carbenicillin.

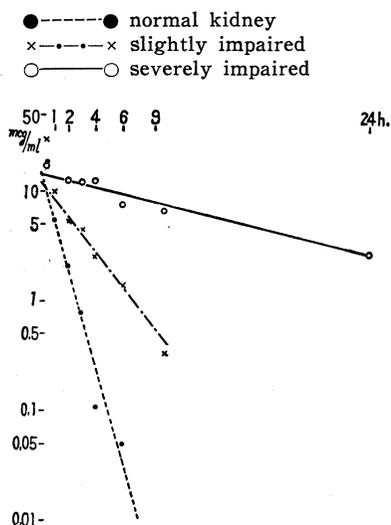


Fig. 4. Mean urinary recoveries in the groups of various renal function after a single 500 mg intravenous dose.

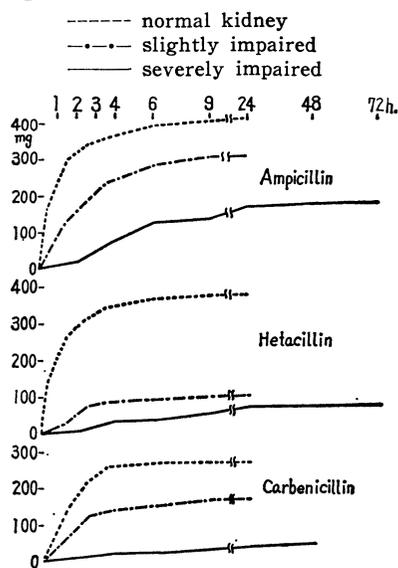


Table 3. Pharmacokinetics of penicillins in the groups with normal and impaired renal function after a single 500 mg intravenous dose.

Antibiotics & Renal function	No.	<i>m</i>	T/2(h)	<i>K_s</i> (%/h)	<i>C₀</i> (mcg/ml)	RVD(1)	<i>C_s</i> (ml/min)	<i>C_r</i> (ml/min)	<i>K_r</i> (%/h)	<i>K_r/K_s</i>
Ampicillin										
normal	3	0.2366	1.27	54.47	20.81	24.026	218.12	111.56	27.86	0.51
slightly impaired	3	0.1871	1.61	43.07	29.74	16.810	120.66	70.21	25.06	0.58
severely impaired	3	0.0231	13.05	5.31	29.30	17.064	15.10	12.67	4.46	0.84
Hetacillin										
normal	3	0.2769	1.09	63.76	13.59	39.789	390.94	192.93	31.47	0.49
slightly impaired	3	0.1565	1.92	36.02	18.70	26.735	160.51	92.86	20.84	0.58
severely impaired	3	0.0179	16.84	4.12	32.42	15.423	10.58	7.42	2.89	0.70
Carbenicillin										
normal	3	0.4314	0.70	99.32	15.46	32.350	535.50	338.39	59.98	0.60
slightly impaired	2	0.1766	1.71	40.63	12.27	40.753	275.92	164.83	24.27	0.60
severely impaired	3	0.0308	9.77	7.09	14.06	35.562	42.02	6.85	1.16	0.16

1in) % に過ぎず、高度障害群の静注2時間以内の尿中回収は全尿中回収量の 10(Hetacillin)~25(Carbenicillin)の低率となり、腎機能低下につれて尿中排泄の遅延と減少が認められた。

腎機能正常群の血中濃度半減期 (T/2) (表 3) はそれぞれ1時間前後であつたが、軽度障害群の半減期は1.27 (Ampicillin)~2.44(Carbenicillin) 倍と軽度に延長し、高度障害群の半減期は正常群の 10.28(Ampicillin)~15.45(Hetacillin) 倍と著明に延長した。

いづれも、腎機能正常群における抗生剤の血中からのクリアランス (*C_s*) は 218.12(Ampicillin)~535.50(Car-

benicillin) ml/min. であつたが、軽度障害群の *C_s* は正常群の 48(Hetacillin)~55(Ampicillin) % に半減し、高度障害群では 3(Hetacillin)~7(Ampicillin) % に著減した。

腎機能正常群における抗生剤の腎クリアランス (*C_r*) は Carbenicillin が 338.39 ml/min. で最も大きく、以下 Hetacillin 192.93, Ampicillin 111.56 ml/min. の順であつた。正常群と比較すると軽度障害群の *C_r* は 31 (Carbenicillin)~63(Ampicillin) % に低下し、高度障害群では 1(Carbenicillin)~15(Ampicillin) % に著明な低下を認めた。

Table 4. Mean serum levels in the uremic patients during haemodialysis (Kolff) after a single 500 mg intravenous dose of penicillins. (mcg/ml)

Antibiotics	No.	5'	10'	15'	30'	45'	1°	1°30'	2°	3°	4°	5°
Ampicillin	4	46.0 ± 12.12	39.7 ± 5.24	38.0 ± 5.68	36.6 ± 6.16	31.3 ± 7.21	29.3 ± 6.35	29.1 ± 7.10	21.9 ± 3.72	16.1 ± 4.09	14.9 ± 2.43	14.2 ± 1.87
Hetacillin	3	40.7 ± 5.42	45.7 ± 7.56	44.0 ± 6.75	32.5 ± 6.75	25.5 ± 2.72	28.0 ± 5.25	28.0 ± 5.19	25.3 ± 4.91	19.8 ± 3.22	16.3 ± 2.50	14.3 ± 6.39

Fig. 5. Mean serum concentrations during dialysis after a single 500 mg intravenous dose of ampicillin.

×---× Haemodialysis (Kiil)
 ●---● Haemodialysis (Kolff)
 ○---○ Peritoneal dialysis

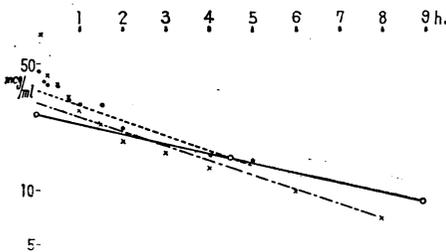


Fig. 6. Mean serum concentrations during dialysis after a single 500 mg intravenous dose of hetacillin.

×---× Haemodialysis (Kiil)
 ●---● Haemodialysis (Kolff)
 ○---○ Peritoneal dialysis

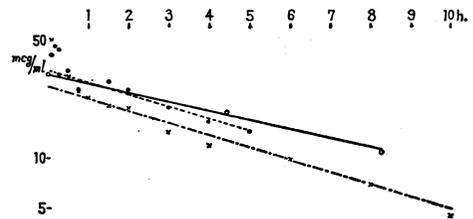


Table 5. Mean recovery amounts into the dialysis fluid during haemodialysis (Kolff) after a single 500 mg intravenous dose of ampicillin and hetacillin. (mg)

Antibiotics	No.	at the exchange of dialysate		End of dialysis	
		Time after injection	Recovery amounts	Time after injection	Total recovery amounts
Ampicillin	5	2°	116.5 ± 23.13	5°	196.8 ± 41.42
Hetacillin	3	2°	128.8 ± 26.91	5°	202.7 ± 42.39

Table 6. Mean serum levels in the uremic patients during haemodialysis (Kiil) after a single 500 mg intravenous dose of penicillins. (mcg/ml)

Antibiotics	No.	5'	15'	30'	45'	1°	1°30'	2°	3°	4°	6°	8°
Ampicillin	10	72.4 ± 9.21	43.1 ± 5.59	37.8 ± 3.14	33.2 ± 2.87	27.6 ± 3.12	23.3 ± 2.48	18.6 ± 1.98	16.3 ± 1.45	13.0 ± 1.00	9.6 ± 1.13	6.9 ± 0.94
Hetacillin	6	50.3 ± 6.77	30.6 ± 4.10	30.4 ± 5.08	24.8 ± 3.52	22.8 ± 3.03	20.4 ± 2.77	19.9 ± 2.67	14.2 ± 2.23	11.9 ± 2.00	9.6 ± 1.44	6.8 ± 1.19
Carbenicillin	3	54.0 ± 6.94	34.7 ± 1.52	25.3 ± 3.17	17.3 ± 0.83	15.3 ± 1.16	14.0 ± 0.62	11.5 ± 0.71	8.1 ± 0.46	6.9 ± 0.44	4.5 ± 1.03	—

2. 人工腎による血液透析時の抗生剤動態

1) Kolff 型人工腎による血液透析群

Ampicillin と Hetacillin についてのみ測定した。血中濃度 (表 4, 図 5, 6) は静注 5 分後には 40.7~46.0 mcg/ml の高値を示したが, 45 分ないし 1 時間の間に速やかに減少し, 1 時間後には 28.0~29.3 mcg/ml となり, 以後ほぼ一定の割合でやや緩やかに減少し, 5 時間

後には 14 mcg/ml となった。透析液中への抗生剤回収量 (表 5) は透析終了時には 196.8~202.7 mg で, 静注量の約 40% であつた。血中濃度半減期 (表 7) は 3.45~3.73 時間となり, 前述の高度障害群の半減期に比して著明に短縮した。血中からのクリアランス (C_s) は 45.89~46.93 ml/min., 人工腎クリアランス (C_k) は 26.71~29.95 ml/min. で, 高度障害時より増加した。

Table 7. Pharmacokinetics of penicillins in the uremic patients during haemodialysis after a single 500 mg intravenous dose of penicillins.

Artificial kidney & Antibiotics	No.	<i>m</i>	T/2(h)	<i>K_s</i> (%/h)	<i>C₀</i> (mcg/ml)	RVD(1)	<i>C_s</i> (ml/min)	<i>C_k</i> (ml/min)	<i>K_k</i> (ml/min)	<i>K_k/K_s</i>
Kolff										
Ampicillin	4	0.0878	3.45	20.21	35.87	13.940	46.93	29.95	12.89	0.64
Hetacillin	3	0.0806	3.73	18.57	33.71	14.831	45.89	26.71	10.80	0.58
Kiil										
Ampicillin	10	0.0829	3.63	19.07	33.40	14.968	47.61	—	—	—
Hetacillin	6	0.0769	3.92	17.71	27.21	18.373	54.20	—	—	—
Carbenicillin	3	0.1082	2.78	24.91	19.63	25.473	105.76	—	—	—

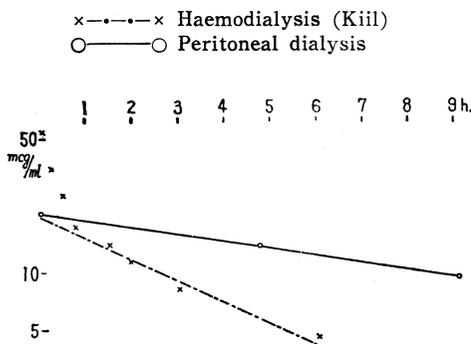
Table 8. Mean serum levels in the uremic patients during peritoneal dialysis after a single 500 mg intravenous dose of penicillins. (mcg/ml)

Antibiotics	No.	Start of dialysis	at 5th exchange of dialysate		End of dialysis	
		Serum level	Time after dialysis	Serum level	Time after dialysis	Serum level
Ampicillin	6	26.2±4.25	4°32'±5.1'	15.2±3.15	8°53'±10.8'	8.7±0.87
Hetacillin	6	31.3±6.56	4°25'±11.1'	18.9±2.62	8°16'±23.5°	10.8±2.95
Carbenicillin	3	20.7±1.53	4°45'±6.2'	13.6±1.75	9°07'±7.2'	9.1±0.87

Table 9. Mean recovery amounts into the dialysis fluid during peritoneal dialysis after a single 500 mg intravenous dose of penicillins. (mg)

Antibiotics	No.	at 5th exchange of dialysate		End of dialysis	
		Time after dialysis	Recovery amounts	Time after dialysis	Total recovery amounts
Ampicillin	6	4°32'±5.1'	42.9±9.60	8°53'±10.8'	75.4±18.78
Hetacillin	6	4°25'±11.1'	39.2±7.24	8°16'±23.5'	73.8±12.86
Carbenicillin	3	4°45'±6.2'	25.5±5.80	9°07'±7.2'	47.7±13.50

Fig. 7. Mean serum concentrations during dialysis after a single 500 mg intravenous dose of carbenicillin.



2) Kiil 型人工腎による血液透析群

血中濃度 (表 6, 図 5, 6, 7) は Kolff 型人工腎の際と同様に静注後 45 分から 1 時間の間に急速に下降し、

15.3 (Carbenicillin)~27.6 (Ampicillin) mcg/ml となり、以後は一定の割合でやや緩やかに下降した。血中濃度半減期 (表 7) は Ampicillin および Hetacillin は 3.63 および 3.92 時間で Kolff 型人工腎の場合と大差なく、Carbenicillin は 2.78 時間であった。Carbenicillin の血中からのクリアランス (*C_s*) は 105.76 ml/min. で、Ampicillin, Hetacillin の 47.61 ならびに 54.2 ml/min. の約 2 倍であった。

3. 腹膜灌流時の抗生剤動態

1) 静注群

抗生剤静注後 1~1.5 時間経過して、体内分布がほぼ完了し、血中濃度がだいたい安定してから既述の方法で腹膜灌流を行なった際の血中濃度の低下 (表 8, 図 5, 6, 7) は人工腎の場合より緩やかで、血中濃度半減期 (表 10) は 5.44 (Hetacillin)~7.69 (Carbenicillin) 時間となり、人工腎の際の半減期より若干延長した。腹膜灌流液中への全回収量 (表 9) は Ampicillin および

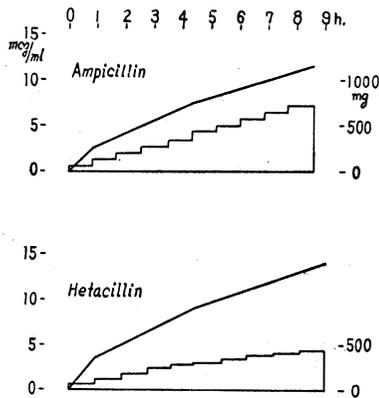
Table 10. Pharmacokinetics of penicillins in the uremic patients during peritoneal dialysis after a single 500 mg intravenous dose of penicillins.

Antibiotics	No.	<i>m</i>	T/2(h)	K_s (%/h)	C_0 (mcg/ml)	RDV(1)	C_s (ml/min)	C_p (ml/min)	K_p (%/h)	K_p/K_s
Ampicillin	6	0.0537	5.61	12.36	26.2	19.084	39.32	9.31	2.92	0.24
Hetacillin	6	0.0553	5.44	12.74	31.3	15.974	33.90	7.87	2.96	0.23
Carbenicillin	3	0.0391	7.69	9.01	20.7	24.155	36.36	6.41	1.59	0.18

Table 11. Mean serum levels in the uremic patients during peritoneal dialysis, inflowing dialysis fluid contained 125 mg/2 L of ampicillin or hetacillin. (mcg/ml)

Antibiotics	No.	at 1st exchange of dialysate		at 5th exchange of dialysate		End of dialysis	
		Time after dialysis	Serum level	Time after dialysis	Serum level	Time after dialysis	Serum level
Ampicillin	5	51'±3.3'	2.5±0.38	4*21'±9.7'	7.3±1.23	8*36'±15.8'	11.6±2.40
Hetacillin	4	55'±2.0'	3.7±0.74	4*28'±12.2'	9.3±2.38	9*01'±27.9'	14.0±2.58

Fig. 8. Mean serum concentrations and amounts of ampicillin or hetacillin absorbed across the peritoneum during peritoneal dialysis, when it is contained in the dialysate in the concentration of 125 mg/2 L.



Hetacillin は 75.4 ならびに 73.8 mg で静注量の約 15%, Carbenicillin は 47.7 mg で約 10% であつた。血中からのクリアランス (表 10) (C_s) は 33.9 (Hetacillin) ~ 39.32 (Ampicillin) ml/min. となり、腹膜クリアランス (C_p) は 6.41 (Carbenicillin) ~ 9.31 (Ampicillin) ml/min. で、いずれも人工腎に比して低値を示した。

2) 腹腔内注入群

Ampicillin と Hetacillin についてのみ測定した。腹腔内に注入された抗生剤は腹膜から吸収され、血中濃度 (表 11, 図 8) は次第に上昇し、灌流終了時には Ampicillin は 11.6 mcg/ml, Hetacillin は 14.0 mcg/ml に達した。腹膜からの推定吸収量は、腹腔内に注入された総計 1,250 mg 中、Ampicillin は 725.3 mg (58%), Hetacillin は 433.3 mg (35%) であつた。

考 按

腎不全患者に化学療法を行なう場合、腎毒性を有する抗生剤を不用意に用いると、既存の腎不全をいつそう増悪させ、また腎外排泄の少ない抗生剤は排泄障害により蓄積し易く、それぞれの抗生剤に個々の臓器障害を呈する恐れがある。いつぼう、腎機能不全患者は生体の抵抗減弱により、いわゆる弱毒常在菌による感染を受け易く、起炎菌の決定は必ずしも容易でない。従がつて腎不全患者の感染症には毒性の蓄積傾向が少なく、ある程度広範囲の抗菌スペクトルを有し、耐性菌出現率の低い抗生剤を用いることが多い。広域性合成 Penicillin はこれらの条件を満たしている抗生剤と思われる。

PC 系抗生剤の排泄機序は腎糸球体濾過と、遠位尿管からの大量の分泌⁷⁾で、腎から最も多く排泄されるが、いつぼう、腎外排泄として、肝を経て胆汁中へ血中濃度の数十倍の高濃度に排泄される⁸⁾。

KUNIN は腎不全者の化学療法に際して、腎機能が正常者の 25% 以下では尿素窒素、クレアチニン、尿酸などの蓄積と共に、大部分の抗生剤では血中濃度半減期が著明に延長し⁹⁾、特に C_{cr} 10 ml/min. 以下の患者は無尿者と同様に見做すべきであると述べている¹⁰⁾。本報では GFR 10 ml/min. 以下のものを高度障害群としたが、中等度障害群に該当する GFR が 10~30 ml/min. に固定した慢性腎不全患者は極めて少ないので検討を省略し、30~70 ml/min. のものを軽度障害群と分類した。

抗生剤の腎クリアランスは、抗生剤を持続的に点滴静注して体内分布が完了し、注射量と排泄量が匹敵し、血中濃度がほぼ一定した状態で検査することが最も正確であるが、水分制限下にある腎不全患者に数百 cc の点滴静注を行なうことは不適当なため、20 cc の蒸溜水に溶

解した 500 mg の抗生剤静注時の血中濃度、尿中排泄量の中から適当な時間帯を選び、簡易クリアランス法を行なった。簡易クリアランス法を行なう時間帯を決める際の条件は、i) 大量の抗生剤が尿中に排泄される時期で、ii) その際の血中濃度が片対数グラフ上の血中濃度直線にはほぼ一致していることが必要である。i) の条件を満たす時間帯は図 4 の尿中排泄量の推移から腎機能正常群では静注後 1.5 時間以内、軽度障害群では 2.5 時間以内、高度障害群では 4 時間以内であり、ii) の条件を満たす時間は図 1, 2, 3 より正常群、軽度障害群では 1 時間以後、高度障害群では 3 時間以後であつた。i), ii) の組合せにより、正常群、軽度障害群、高度障害群はそれぞれ静注後 0.5~1.5 時間、1.5~2.5 時間の 1 時間尿、並びに 2~4 時間の 2 時間尿の尿中排泄量と中間時点の血中濃度を用いて腎クリアランスを計算した。しかし、簡易クリアランス法によつたために、後述する若干の不都合が認められた。

Hetacillin は内服時には腸内で、筋注時には筋肉内で Ampicillin と Acetone に加水分解された後に吸収され、Hetacillin 使用時に血中に証明される抗菌性物質のほとんど大部分は Ampicillin である¹¹⁾。著者の腎機能正常群の Ampicillin と Hetacillin の成績には 2 剤間に著明な差異はなく、TAUNO ら¹²⁾が 500 mg/hr. の割合で 3 時間点滴静注した際の 6 時間までの尿中回収率は Ampicillin 75%、Hetacillin 93%、 C_r は Ampicillin 210 ml/min.、Hetacillin 195 ml/min. で、同様に 2 剤間の差が認められなかつた。いつぼう、上田ら⁷⁾によれば 250 mg 筋注時の 6 時間までの尿中回収率は Ampicillin 68.4%、Hetacillin 21.6%、Hetacillin の C_r は 41.2 ml/min.、で、TAUNO らや著者の Hetacillin の値に比し、かなり低値であつた。TAUNO らや著者が静注しているのに対して上田らは筋注しているので、Hetacillin の加水分解が筋肉内よりも血液中ですやかに行なわれるならば、これらの成績の違いは注射方法の違いによるものと理解される。

腎機能正常群の Carbenicillin の血中濃度は Ampicillin 及び Hetacillin の 1/2~1/3 程度で明らかに低く、 $T/2$ は最も短かく、 C_r 、 C_s は最も大で、やや異なる態度を示した。松本¹³⁾によれば 1 g 筋注時の 6 時間までの尿中排泄率は 56~72%、 $T/2$ は 1.1 時間で、著者の成績と大差なかつた。

本報で検討した 3 抗生剤に関する腎不全時の報告として、HÖFFLER ら¹⁴⁾は C_{cr} 20 ml/min. 以下の腎不全者に Ampicillin 1 g を静注した際、血中濃度 12 時間値は正常者の 2 時間値、 C_{cr} 50 ml/min. 以上の軽度障害者の数時間後の値に等しく、12 時間までの尿中排泄量は C_{cr}

30 ml/min. 以上のものの数分の 1 となり、Ampicillin の C_r は C_{IN} 30 ml/min. 以下で急激に低下し、特に C_{IN} 20 ml/min. 以下のものの C_r は 10 ml/min. 前後であると述べ、著者の成績と同様であつた。BRASS ら¹⁵⁾は Ampicillin 500 mg を経口投与した腎機能正常者の血中濃度ピークは 1 時間後の 1.5 mcg/ml で、6 時間後には痕跡程度となつたが、BUN 200 mg/dl、尿量 1,200 ml/day の慢性不全者ではピークは 6 時間後の 4 mcg/ml となり、48 時間後にも 1 mcg/ml であつたが、無尿例ではピークは 12 mcg/ml で、72 時間後にも 1.5 mcg/ml の血中濃度を認めた。BRUMFITT¹⁶⁾は Carbenicillin 1 g 筋注 5 時間後の血中濃度は腎機能正常者の 6~10 mcg/ml に対し、BUN 100 mg/dl 以上の高度腎不全者では 60~120 mcg/ml となり、6 時間までの平均尿中回収率は正常者では 65% であつたが、高度腎不全者では 20% で、正常者の 1/3 以下のものを認め、EASTWOOD ら¹⁷⁾は Carbenicillin 1~2 g 静注時の $T/2$ が C_{cr} 11 ml/min. 以下の重症腎不全者 8 例では 6.7~23.5 時間であつたと述べている。

人工腎、あるいは腹膜灌流による人工透析患者の多くは慢性腎不全末期で無尿に近く、特に人工透析中の尿量は極く僅かで、抗生剤の尿中排泄量を一部の例で測定したところ、静注量の 1% 以下に過ぎなかつたので、人工透析群では尿中排泄量測定を省略した。

Kolff 型、あるいは Kiil 型人工腎による血液透析群の血中濃度は静注 1 時間後から直線的に減少し、高度障害群の血中濃度が静注後 3~4 時間にわたり不安定な変動を示したことに比較して明らかな相異がみられ、血液透析群の血中濃度 4 時間値は高度障害群の 4 時間値の約 1/2 に低下した。血液透析時には体外の透析回路の容量は Kolff 型人工腎では約 1,000 ml、Kiil 型では約 300 ml で、体内、体外を合計した循環血液量は非透析時より大となるが、血液透析群の $T/2$ は 3~4 時間で、高度障害群の 10~17 時間に比し明らかに短縮し、 C_s は高度障害群の 2~5 倍に増加しており、血液透析群にみられた血中濃度低下は循環血液量の増加に伴う抗生剤の稀釈によるものでなく、血中からの除去量の増加によることを示している。Ampicillin、Hetacillin においては高度障害群の 6 時間までの尿中回収率は 7% および 25% であつたが、Kolff 型人工腎の 5 時間透析時の透析液中への回収率は約 40% に達し、また、高度障害群の C_r は 7~13 ml/min. であつたが、血液透析群の C_b は 27~30 ml/min. に増加しており、血液透析群における血中からの抗生剤除去量の増加は人工腎の透析によることを示した。HÖFFLER¹⁴⁾は Kolff 型人工腎により血液透析をうけている患者 3 名を cross over して測定した

Ampicillin 1g 静注時の各時間ごとの血中濃度が血液透析時には非透析時の 1/2 以下に低下することを認め、EASTWOOD¹⁷⁾ らは前述の腎不全例の中 3 例に Kill 型人工腎による血液透析を行ない、非透析時の Carbenicillin の T/2 6.7~23 時間が 4.2~4.7 時間に短縮されたことを認めており、それぞれ、著者の成績と同様であった。Carbenicillin 入手時以後、教室の血液透析は全面的に Kill 型人工腎を用いており、本剤について Kolff 型人工腎での成績をうることは出来なかつた。

腹膜灌流静注群では静注 1~1.5 時間後から灌流を開始しているため、血中濃度を直接他の群と比較することは出来なかつたが、抗生剤動態を表わす諸因子を腎機能高度障害群と比較すると、Ampicillin と Hetacillin においては T/2 は 1/2~1/3 に短縮し、C_s は 2~3 倍に増加した。しかし、腹膜灌流終了時まで灌流液中に回収された抗生剤量と高度障害群の 9 時間までの尿中回収量は大差なく、C_p と高度障害群の C_r が殆んど等しく、C_k の 1/2 以下であることによつても示されたとおり、腹膜灌流の抗生剤透析能力は人工腎に劣つていた。EASTWOOD¹⁷⁾ によれば腎不全例の 2 例に Carbenicillin 1g を静注し、30 分ごとに 2L の灌流液を 4 回交換して腹膜灌流を行なつた際の T/2 は 4.2 及び 7.4 時間で、灌流液交換の都度測定した C_p の平均値は 6.8 ml/min. となり、著者の測定値とはほぼ等しかつた。

人工腎、あるいは腹膜灌流による人工透析を行なうと、体内に蓄積していた水分が体外へ排出され、血管内外容積、細胞内外容積の変動が急激に起こり、これに伴ない抗生剤の組織移行は同一患者に於いても非透析時とは大いに異なり、また腎、及び腎外排泄の状態も非透析時とは異なってくる。抗生剤透析能率のよい人工腎群では高度障害群と比較した際、抗生剤動態を表わす諸因子にはほぼ一定の変化がみられたが、透析能率の低い腹膜灌流群では必ずしも一定の変化がみられなかつたことは、腹膜からの透析によつて生ずる比較的僅かな抗生剤血中濃度の変化が、体内水分変動によつて生ずる血中濃度変化によつて修飾されたためと考えられた。

腹膜灌流腹腔内注入群は Ampicillin と Hetacillin についてのみ検討したが、灌流液中に 62.5 mcg/ml 含まれた抗生剤は腹膜から吸収され、血中に出現した。血中濃度上昇勾配は灌流液交換回数が増すにつれて緩やかとなつたが、灌流終了時には有効治療濃度に達した。灌流終了時までの注入量に対する Ampicillin の推定吸収率は 58% で、Hetacillin の 35% より大であつた。Hetacillin は pH 7.0, 37°C の M/40 磷酸緩衝液中において 15 分で 60%、30 分で 80% が加水分解されて Ampicillin に変化し¹⁸⁾、いつぼう、教室の腹膜灌流は

灌流液を 45 分毎に交換するが、腸内、筋肉内¹⁹⁾と同様に腹腔内でも Hetacillin が Ampicillin に変化してから吸収されるならば、灌流液注入初期に Hetacillin から変化した腹腔内 Ampicillin 濃度は低いわけで、直接 Ampicillin を注入した場合より吸収率は少ないわけである。しかし、それにも拘らず両剤の血中濃度に明らかな差を認めなかつたことは、前述の人工透析時の体内水分変動などによる血中濃度変化が個人ごとに異なつてゐるためであろう。BULGER¹⁹⁾によれば、2L の灌流液を 30 分毎に 20~30 回交換した腹膜灌流時に、灌流液中の Ampicillin 濃度が 19.9 mcg/ml の 1 例の血中濃度は 8~12 時間後に 6.9 mcg/ml に達して、それ以後安定したが、灌流液中の Ampicillin 濃度を 22.5 mcg/ml とした他の 1 例の血中濃度は 4 mcg/ml で安定したので、灌流液中の Ampicillin 濃度を 30.4 mcg/ml に上げたところ、血中濃度は再び上昇し、24 時間後に 7.4 mcg/ml に達し、腹膜からの推定吸収率は第 1 例 27.3%、第 2 例 22.8% であつた。彼らの灌流液中の Ampicillin 濃度は著者の用いた濃度の 1/3~1/2 であるので、血中濃度は著者の値より低く、腹腔内貯留時間が短かいので吸収率も低いが、腹腔内注入時の血中濃度には個人差が大きいことを示している。

抗生剤の体内動態を表わす諸因子の中で、RVD は Evans Blue のように血管外へ漏出しない物質では循環血漿量と等しいが、抗生剤の場合には血漿・組織内蛋白結合、血管壁透過性が薬剤によつて異なり、特定の臓器組織と親和性の強いものもあり、組織移行性の大きい抗生剤ほど RVD は大となる¹⁹⁾。高度障害群の対象となつた慢性腎不全患者では細胞外液量増加、低蛋白血症などのために抗生剤の組織移行状態は正常群と異なる筈で、血中濃度が静注後 2~3 時間にわたり不安定な変動を示したこと、Ampicillin, Hetacillin の RVD が正常群の 2/3~1/2 に減少したことは、腎機能高度障害時には抗生剤の組織移行性が障害されるものと考えられた。

K_s は K_r と腎外臓器からの除去率、体内における代謝、不活化に伴なう減少率の総和であり、動物の実験的急性腎不全時には K_r の低下が著明であるが、この際、腎以外の臓器、例えば肝からの減少率は K_r の減少に比例せず、中には反つて増加する薬剤もあり、従つて K_s の低下は K_r の低下より少なく、正常動物に比して K_r/K_s は減少する²⁰⁾。著者の成績では Carbenicillin の高度障害群の K_r/K_s は正常群の約 1/4 に低下したが、Ampicillin と Hetacillin では正常群の 1.6~1.4 倍となつて動物実験の成績と矛盾した。これは K_r 計算の前段階となる C_r の測定が 1 回静注の簡易クリアランス法によつて行なわれ、正常群、軽度障害群、高度障害群の

C_r がそれぞれ別々の時間帯で測定されており、各時間の C_r 測定条件が一定でなかつたことが1因と思われる。簡易クリアランス法によつて得られた C_r は腎機能障害の傾向を把握するには充分であつたが、 K_r/K_s を厳密に求めるためには持続点滴静注により、条件を一定にして抗生剤腎クリアランスを測定することが必要とならう。

結 語

Ampicillin, Hetacillin および Carbenicillin を1回500 mg 静注した際の抗生剤動態を腎機能正常群、軽度障害群、高度障害群について比較した。

腎機能正常群と軽度障害群の血中濃度は静注1時間後から片対数グラフ上で直線的に減少したが、高度障害群の血中濃度は高く、かつ静注後2~3時間に亘り、不安定に変動し、3~4時間後から緩やかに直線的に減少した。高度障害群では C_r の著明な減少により $T/2$ は著明に延長し、 K_s , C_s , K_r もそれぞれ減少した。

Ampicillin と Hetacillin では高度障害群の RVD は正常群の $2/3 \sim 1/2$ に減少し、慢性腎不全末期患者における抗生剤の組織移行性の低下が示唆された。抗生剤の腎クリアランスは1回静注法による簡易クリアランス法によつたため、腎機能障害の傾向を把握するには充分であつたが、 C_r から計算した K_r 値を用いた Ampicillin および Hetacillin の高度障害群の K_r/K_s が正常群の K_r/K_s より大となる矛盾を生じた。

人工腎および腹膜灌流による人工透析群においては、腹膜灌流群に比して人工腎群の $T/2$ 短縮が著明で、 C_p は C_p より大きく、人工腎の透析能率が腹膜灌流より大であつた。人工腎群の中では $T/2$ に関しては Kolff 型と Kiil 型の間に差を認めなかつた。

62.5 mcg/ml の濃度に抗生剤を添加した腹膜灌流液を灌流液交換の都度腹腔内に注入した際に、腹膜からの吸収は良好で、灌流終了時の血中濃度は 11.6~14.0 mcg/ml に達し、推定吸収率は 35~58% であつた。

文 献

- 1) 宮村定男, 外: Terramycin の Cup 検定について, 殊に体液内濃度検定とその応用。J. Antibiotics 4: 470~474, 1951
- 2) 宮村定男: 抗生物質のカップ検定に及ぼすサンプルの pH の影響について。J. Antibiotics 4: 290~295, 1951
- 3) KUNIN, C. M. *et al.*: Demethylchlortetracycline, a new tetracycline antibiotic that yields greater and more sustained antibacterial activity.

- New Engl. J. Med. 259: 999~1005, 1958
- 4) KUNIN, C. M. *et al.*: Distribution and excretion of four tetracycline analogues in normal young men. J. Clin. Invest. 38: 1950~1963, 1959
- 5) BOEN, S. T.: Kinetics of peritoneal dialysis. A comparison with the artificial kidney. Medicine (Balt.) 40: 243~287, 1961
- 6) 上田 泰, 外: 抗生剤と腎臓。最新医学 17: 1741~1750, 昭 37
- 7) 上田 泰, 外: Hetacillin に関する研究。J. Antibiotics, Ser. B 20: 206~209, 1967
- 8) AYLIFFE, G. A. J., *et al.*: Ampicillin levels in human bile. Brit. J. Pharmacol. 24: 189~193, 1965
- 9) KUNIN, C. M. *et al.*: Restrictions imposed on antibiotic therapy by renal failure. Arch. Intern. Med. 104: 1036~1050, 1959
- 10) KUNIN, C. M.: A guide to use of antibiotics in patients with renal disease. Ann. Intern. Med. 67: 151~158, 1967
- 11) SUTHERLAND, R. *et al.*: Laboratory and pharmacological studies in man with hetacillin and ampicillin. Brit. Med. J. II: 804~808, 1967
- 12) TAUNO, S. B. *et al.*: Comparative blood levels of hetacillin, ampicillin and penicillin-G. New Engl. J. Med. 257: 635~639, 1966
- 13) 松本文夫: Carbenicillin の吸収・排泄・臓器内濃度。第16回日本化学療法学会総会シンポジウム, 昭 43
- 14) HÖFFLER, D. *et al.*: Ampicillin Spiegel in Serum und Harn bei eingeschränkter Nierenfunktion. Dtsch. Med. Wschr. 91: 206~210, 1966
- 15) BRASS, H. *et al.*: Antibioticadosierung bei Niereninsuffizienz. Dtsch. Med. Wschr. 93: 177~180, 1968
- 16) BRUMFITT, W.: Clinical and laboratory studies with carbenicillin. Lancet 1: 1289~1293, 1967
- 17) EASTWOOD, J. B. *et al.*: Carbenicillin administration in patients with severe renal failure. Brit. Med. J. 1: 486~487, 1968
- 18) BULGER, R. J. *et al.*: Intraperitoneal administration of broad-spectrum antibiotics in patients with renal failure. J. A. M. A. 194: 1198~1202, 1965
- 19) 買手哲美: 各種抗生剤の組織内および病巣内分布に関する研究。Chemotherapy 15: 257~265, 1963
- 20) 千秋 肇: 腎障害時における各種抗生物質の体内動態に関する研究。Chemotherapy 15: 593~601, 1967

PHARMACOKINETICS OF ANTIBIOTICS IN THE PATIENTS WITH RENAL INSUFFICIENCY

I. Comparative Studies on Ampicillin, Hetacillin and Carbenicillin in the Patients of Renal Insufficiency treated with or without Dialysis

FUSANOSUKE YAMASAKU

The 2nd Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine, Niigata

On three broad-spectrum semisynthetic penicillins, *i.e.* ampicillin, hetacillin and carbenicillin, comparative studies of pharmacokinetics after a single 500 mg intravenous dose were performed in human subjects with renal insufficiency.

In severe renal failures, the half lives of these antibiotics in the serum were markedly prolonged mainly due to marked decreases of renal clearance (C_r) of these drugs. Both of the rates of removal of these antibiotics from serum (K_s) and through the kidney (K_r), as well as the clearances of these drugs from serum (C_s) were decreased too. Mean relative volume of distribution (RVD) of ampicillin, hetacillin decreased to 1/2~1/3 of normal kidney. These results suggested us that the distribution of these drugs into the tissue are lowered in the patients with severely impaired kidney function.

In the groups treated with dialysis, $T/2$ was shorter than that seen in the groups of severe renal failure without dialysis, $T/2$ during haemodialysis was shorter than that seen during peritoneal dialysis, because the clearance-rates of these antibiotics by artificial kidney (C_k) were higher than the rates by peritoneum (C_p).

In the groups administered these antibiotics, dissolved in all irrigating fluid (in concentration of 62.5 mcg/ml), intraperitoneally during peritoneal dialysis, the mean serum levels after 9 hours of dialysis reached 11.6 to 14.0 mcg/ml with all drugs tested. The mean rates of absorption of these drugs across the peritoneum were 35 to 58% when it is administered intraperitoneally.