

腎機能障害患者における Aminobenzylpenicillin

類似物質の血中濃度 (第1報)

—Pivampicillin を中心として—

薄田 芳丸・関根 理

信楽園病院

山作 房之輔

新潟大学医学部第二内科学教室

Pivampicillin は生体内で速やかに分解されて Ampicillin となり抗菌力を発揮する¹⁾。本剤は消化管からの吸収が良好で、Ampicillin の2~3倍の血中濃度がえられるといわれ^{1),2),3)}、また、腎からの排泄も多いので、腎機能障害者では血中停留時間が長くなると考えられる。今回、各種腎機能障害患者について Pivampicillin 500mg 内服後の血中濃度推移を測定し、一部の症例では、Ampicillin, Amoxycillin と共に3剤を cross over して比較検討した。

方 法

患者は Table 1 に示したごとく、年齢は22~65才で、男性6名、女性3名である。体重は36~65kgで、500mg 内服時の体重1kg当りの使用量は13.9~7.7mgとなった。腎機能は内因性クレアチニン・クリアランス (Ccr) で80~<10ml/minであった。疾患は腎硬化症 (Nephrosclerosis) 1例、慢性腎炎 (Chronic G.N.) 2例、急性腎炎 (Acute G.N.) 1例、糖尿病性腎症 (Diab. Nephropathy) と種々の原因による慢性腎不全のため慢

性血液透析をうけている (CRF, R.H.D.) 3例である。

各薬剤とも早期空腹時 (A.M. 7:00) に500mgを内服させた後、2時間は摂食を禁じた。慢性血液透析をうけていた3例では血液透析翌日の間歇期に内服させた。採血は内服後1, 2, 4, 6, 12時間の5回行ない、血中濃度は *B. subtilis* PCI 219 株を検定菌とする宮村、金沢らの薄層カップ法⁴⁾を用いて測定し、検体のpHは6.5に補正し、標準曲線は血清希釈標準液により作製した。なお、Pivampicillin の血中濃度測定時には、本剤の体内代謝に基づき、Ampicillin の標準曲線を用いた。

血中濃度半減期 (T/2) は最高血中濃度から12時間後までの血中濃度を用いて最小二乗法⁵⁾により計算した。

成 績

Pivampicillin 500mg 1回内服後の血中濃度推移は Table 2, Fig. 1, Fig. 2 に示した。

Ccr 53~80ml/min の軽度腎機能障害の3例では最高血中濃度は1~2時間後の3.2~6.6mcg/mlであった

Table 1 Patients treated by pivampicillin

Patient	Age (year)	Sex	B.W. (kg)	Ccr (ml/min.)	Dosage (mg/kg)	Disease
1SY	63	M	52	70	9.6	Nephrosclerosis
3OS	41	M	55	53	9.1	Chronic G.N.
4IH	22	M	65	21	7.7	"
6ST	64	F	39	20	12.8	Diab. nephropathy
9TM	22	F	41	<10	12.2	CRF, RHD
10IS	38	M	45	"	11.1	"
11YS	26	M	52	"	9.6	"
18HO	25	M	55	80	9.1	Acute G.N.
19HM	65	F	36	20	13.9	Diab. nephropathy

Table 2 Serum levels of pivampicillin in the patients with impaired renal function after a single 500mg oral dose

Patient	Ccr (ml/min.)	Serum level (mcg/ml)					T/2 (hr)
		1hr	2	4	6	12	
1SY	70	4.0	3.4	1.55	0.5	0	1.7
18HO	80	3.3	6.6	1.5	0.42	0	1.0
3OS	53	3.1	3.2	1.8	0.32	0	1.2
Mean		3.5	4.4	1.62	0.43	0	1.2
4IH	21	4.5	5.2	5.2	4.5	1.95	5.5
6ST	20	14.5	14.7	9.6	4.4	1.42	2.7
19FM	20	4.5	4.3	2.9	1.7	0.3	2.8
Mean		7.8	8.1	5.9	3.5	1.22	3.5
9TM	<10	11.0	17.2	18.0	15.0	7.6	6.2
10IS	"	7.8	16.5	15.0	11.0	8.7	10.6
11YS	"	8.8	15.2	13.2	12.6	6.6	8.2
Mean		9.2	16.3	15.4	12.9	7.6	8.7

が、12時間後には測定不能となり、T/2 は1.0~1.7時間であった。3例の平均最高血中濃度は2時間後で、4.4 mcg/ml となり、平均 T/2 は1.2時間であった。

Ccr 20~21ml/min の腎機能高等障害の3例では最高血中濃度は1~2時間後の4.5~14.5mcg/ml であったが、12時間後には0.3~1.95mcg/ml に低下し、T/2 は2.7~5.5時間であった。3例の平均最高血中濃度は2時間後で8.1mcg/ml、平均血中濃度推移に基づく平均T/2

Fig. 1 Serum levels of pivampicillin in the patients with impaired renal function after a single 500 mg oral dose

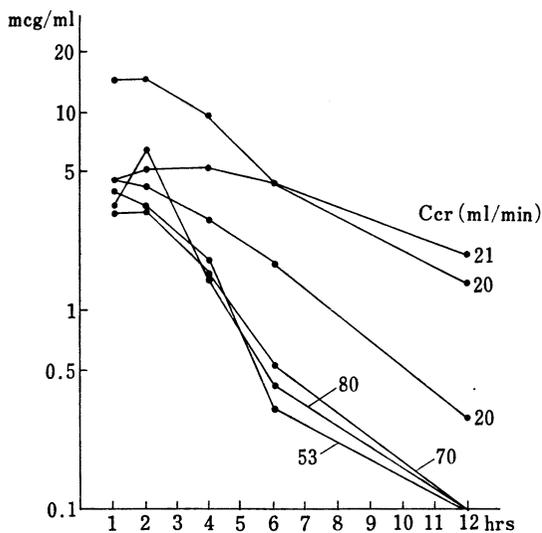
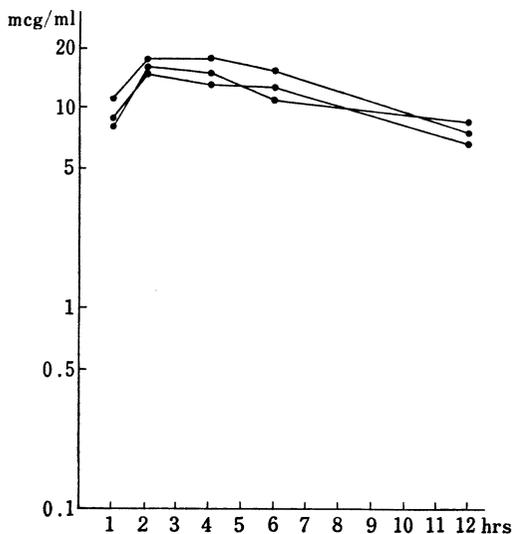


Fig. 2 Serum levels of pivampicillin in the patients with chronic renal failure (Ccr<10ml/min.) after a single 500mg oral dose



は3.5時間であった。

Ccr 10ml/min 以下の慢性腎不全の3例では最高血中濃度は2~4時間後の15.2~18.0mcg/ml で、12時間後にも6.6~8.7mcg/ml を認め、T/2 は6.2~10.6時間に延長した。3例の平均最高血中濃度は2時間前後で、16.3mcg/ml、平均 T/2 は8.7時間であった。

Cross over で測定した Pivampicillin, Ampicillin, Amoxycillin の血中濃度推移は Table 3, Fig. 3, 4, 5 に

Table 3 Serum levels of ampicillin and analogs in the patients with impaired renal function after a single 500mg oral dose

Patient	Ccr (ml/min.)	Antibiotics	Serum level(mcg/ml)					T/2 (hr)
			1hr	2	4	6	12	
1 S Y	70	Amoxycillin	0.11	1.15	4.9	2.6	0.27	1.9
		Pivampicillin	4.0	3.4	1.55	0.54	0	1.7
		Ampicillin	0.55	2.14	4.0	2.05	0.15	1.7
6 S T	20	Amoxycillin	0.81	8.0	10.5	7.8	2.7	4.0
		Pivampicillin	14.5	14.7	9.6	4.4	1.42	2.7
		Ampicillin	6.5	7.0	5.0	*2.5	1.07	3.7
10 I S	<10	Amoxycillin	8.5	15.5	13.3	11.2	8.0	10.6
		Pivampicillin	7.8	16.5	15.0	11.0	8.7	10.6
		Ampicillin	1.4	6.4	8.7	5.8	4.3	12.9

* 7.3 hrs.

Fig. 3 Serum levels of ampicillin and analogs in the patient with Ccr of 70ml/min. after a single 500mg oral dose

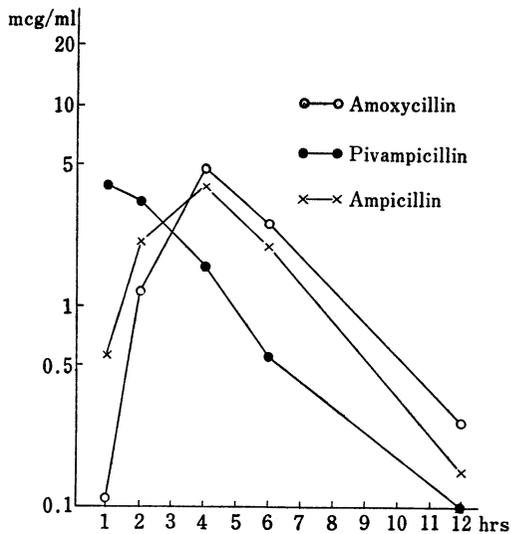


Fig. 4 Serum levels of ampicillin and analogs in the patient with Ccr of 20ml/min. after a single 500mg oral dose

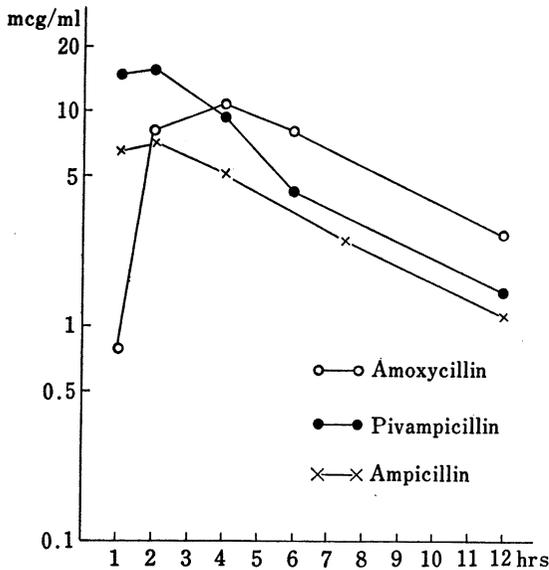
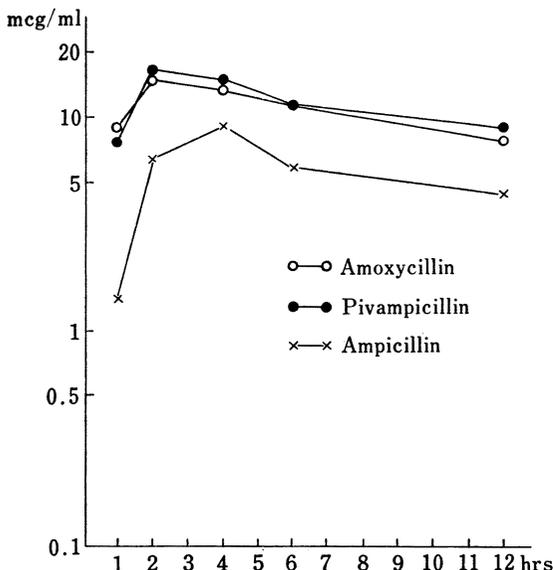


Fig. 5 Serum levels of ampicillin and analogs in the patient with Ccr of below 10ml/min. after a single 500mg oral dose



示した。

症例 S.Y. (Ccr 70ml/min) では Pivampicillin は 1 時間後に 4.0mcg/ml の最高値に達し、それ以後しだいに低下して 12 時間後には測定不能となったが、Ampicillin, Amoxycillin は 4 時間後にそれぞれ 4.0, および 4.9mcg/

ml の最高値に達した後、低下し、12 時間後にも低濃度に血中に認められた。T/2 は 3 剤とも 1.7~1.9 時間で、ほぼ同一であった。

症例 S.T. (Ccr 20ml/min) では Pivampicillin は 1, 2 時間後におよび 14.5 および 14.7mcg/ml の最高値に達し、一方、Ampicillin は 2 時間後に 7.0mcg/ml, Amoxycillin は 4 時間後に 10.5mcg/ml の最高値を示し、12 時間後にもそれぞれ 1~2mcg/ml の血中濃度を認めた。なお、Pivampicillin は 4 時間まで、Amoxycillin は 4 時間後以後、Ampicillin の血中濃度の 2 倍高い値を示した。T/2 は Pivampicillin が最も短く 2.7 時間であったが、Ampicillin, Amoxycillin は 3.7, および 4.0 時間でほぼ同一であった。

症例 I.S. (Ccr <10ml/min) では Pivampicillin と Amoxycillin はほぼ同様の血中濃度推移を示し、最高値は 2 時間後で、それぞれ 16.5, および 15.5mcg/ml と Ampicillin の最高値 8.7mcg/ml の約 2 倍となり、その後も常に Ampicillin の約 2 倍の高値を持続した。T/2 はそれぞれ 10.6~12.9 時間と、ほぼ等しく著明に延長し、12 時間後にも 8~4mcg/ml の血中濃度が認められた。

考 案

Pivampicillin の腎機能障害例における血中濃度推移についての詳細な報告はみられないが、本剤と同様の吸収、排泄様式を有する Amoxycillin⁶⁻⁹⁾ について、私どもは腎機能軽度、ないし中等度障害例の最高血中濃度は腎機能正常例の値とほぼ等しく、T/2 は 1.5 倍以上延長しており、高度障害例の最高値は正常例の 2~3 倍に上昇し、T/2 は Ccr 10ml/min 以下の腎不全例では 6~10 倍延長することを認めている¹⁰⁾。

本剤に比して吸収の悪い Ampicillin 内服時には、KUNIN によれば腎不全例の最高血中濃度は正常例の数倍から 10 倍の高さに上昇し、T/2 は数倍延長することを報告している¹¹⁾。

今回私どもが測定した Pivampicillin の腎機能ごとの最高血中濃度は軽度障害例の 3 例平均値 4.4mcg/ml に対して、Ccr 20ml/min 程度の高度障害例、ならびに Ccr 10ml/min 以下の腎不全例の平均値はそれぞれ約 2 倍、ならびに 4 倍に上昇し、平均 T/2 は軽度障害例の平均値 1.2 時間に対してそれぞれ約 3 倍、ならびに 7 倍に延長し、Amoxycillin と同様な傾向を認めた。

Cross over で測定した Pivampicillin, Ampicillin, Amoxycillin の比較成績では、文献^{1-3), 6-9)}にみられるように、Pivampicillin, Amoxycillin が Ampicillin の 2~3 倍の血中濃度は必ずしも示さなかった。しかし、腎機能障害が高度になると Pivampicillin Amoxycillin の

血中濃度は明らかに Ampicillin より高くなり、腎不全例では終始約2倍高値を示した。これは、主排泄臓器である腎の機能がかなり保たれている場合よりも、高度障害に陥った症例において吸収の差が明らかになったものと考えられる。

Amoxycillin との比較では、Pivampicillin の方が内服1, 2時間後ではより高い血中濃度を示すが、4時間後以後は低値を示す例が多かった。これはPivampicillin の吸収が Amoxycillin より速やかなことを示していると考えられ、CROYDON ら⁹⁾ も同様な報告をしている。

以上の成績より Pivampicillin は Amoxycillin の成績に似ている点が多く、腎機能障害時の用法は Amoxycillin 同様に行なうのが適当と考えられる。

結 語

腎機能障害患者に Pivampicillin 500mg 内服時の血中濃度を測定し、次の成績をえた。

(1) Ccr 53~80ml/min の軽度腎機能障害を有する3例では最高血中濃度は1~2時間後の3.2~6.6mcg/ml, T/2 は1.0~1.7時間であった。

(2) Ccr 20~21ml/min の高度腎機能障害を有する3例では最高血中濃度は1~2時間後の4.5~14.7mcg/ml, T/2 は2.7~5.5時間であった。

(3) Ccr 10ml/min 以下の慢性腎不全例では最高血中濃度は2~4時間後の15.2~18.0mcg/ml, T/2 は6.2~10.6時間であった。

Cross over で Pivampicillin, Ampicillin, Amoxycillin の3剤の血中濃度推移を比較した成績では、Ccr 10ml/min 以下の腎不全例では Pivampicillin, Amoxycillin が常に Ampicillin の2倍以上の血中濃度を示したが、Ccr 20ml/min 以上の例では必ずしも全ての時間帯にこの関係は成立しなかった。

文 献

1) DAEHNE, W. VON; W.O. GODTFREDSSEN; K. ROHOLT, & L. TYBRING: Pivampicillin, a new orally active

ampicillin ester. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*: 431-437, 1970

2) JORDAN, M.C.; J.B. DE MAINE & W.M.M. KIRBY: Clinical pharmacology of pivampicillin as compared with ampicillin. *ibid.*: 438-441, 1970

3) FOLTZ, E. L.; J. W. WEST; I. H. BRESLOW & H. WALLICK: Clinical pharmacology of pivampicillin. *ibid.*: 442-454, 1970

4) 宮村定男, 他: Terramycin の Cup 検定について, *J. Antibiotics* 4: 470-474, 1951

5) KUNIN, C.M. & M. FINLAND: Demethylchlortetracycline, a new tetracycline antibiotic that yield greater and more sustained antibacterial activity. *New Engl. J. Med.* 259: 999-1005, 1958

6) SUTHERLAND, R.; E.A.P. CROYDON & G.N. ROLINSON: Amoxycillin: A new semi-synthetic penicillin. *Brit. Med. J.* 3: 13-16, 1972

7) NEU, H.C. & E.B. WINSHELL: Pharmacological studies of 6(D(-) α -amino-p-hydroxyphenylacetamido] penicillanic acid in humans. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*: 423-426, 1970

8) CROYDON, E.A.P. & R. SUTHERLAND: α -Amino-p-hydroxy-benzylpenicillin (BRL 2333), a new semi-synthetic penicillin: Absorption and excretion in man. *ibid.*: 427-430, 1970

9) GORDON, R.C.; C. REGAMEY & W.M.M. KIRBY: Comparative clinical pharmacology of amoxycillin and ampicillin administered orally. *ibid.*, 1: 504-507, 1972

10) 山作房之輔, 他: Amoxycillin の基礎的ならびに臨床的研究. *Chemotherapy* 21 (8): 1477-1481, 1973

11) KUNIN, C.M. & Z. FINKELBERG: Oral cephalixin and ampicillin: Antimicrobial activity, recovery in urine and persistence in blood of uremic patients. *Ann. Intern. Med.* 72: 349-356, 1970

SERUM LEVELS OF ORAL AMPICILLIN AND ANALOGS IN
THE PATIENTS WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION

YOSHIMARU USUDA and OSAMU SEKINE

Shinrakuen Hospital

FUSANOSUKE YAMASAKU

Second Department of Internal Medicine,
Niigata University, School of Medicine

Serum levels of ampicillin were measured after a single oral administration of pivampicillin equivalent to 500mg of ampicillin to nine patients with impaired renal function. Peak serum levels were 15.2~18.0mcg/ml in three patients with creatinine clearance below 10ml/min, 4.5~14.7mcg/ml in three patients with 20ml/min and 3.2~6.6mcg/ml in three patients with 50~80ml/min. Serum half lives were 6.2~10.6 hours, 2.7~5.5 hours and 1.0~1.7 hours.

Serum levels of the drugs were compared after a single oral administration of equivalent doses (500mg) of pivampicillin, ampicillin and amoxycillin in a cross over study to three patients with impaired renal function. Serum levels with pivampicillin and amoxycillin were always 2~3 times higher than those obtained ampicillin in the patient with severely impaired renal function, but not always in the patients with slightly impaired renal function.