

腎機能障害患者における Indanyl carbenicillin
の血中濃度, 尿中濃度および尿中排泄量について

中野 博・石部知行・佐々木健一郎・仁平寛巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 仁平寛巳教授)

序 言

今日 carbenicillin (CBPC) の尿路感染症治療における地位は確立されているが, 消化管からの吸収が悪いため, 全て非経口的投与が行われてきた。

1968年 Pfizer 社で開発された carbenicillin indanyl sodium (I-CBPC) は CBPC の誘導体で緑膿菌, 変形菌 (インドール陽性), 大腸菌に対して優れた抗菌力を示す経口投与可能な薬剤である。本剤は CBPC のエステル剤であり, 小腸から吸収されたのち直ちに水解され CBPC として生体内で作用する¹⁾。

今回腎機能の障害が I-CBPC の吸収および排泄にど

のような影響をおよぼすかを検討したので, その成績をここに報告する。

研究対象と方法

昭和48年11月～昭和49年5月までに広島大学医学部附属病院泌尿器科に入院した腎機能障害患者男子3名, 女子5名, 計8名を対象とした。その年齢は21～85才, 平均55.4才, また体重は35～60 kg, 平均47.5 kgであった。

投与前の内因性クレアチニン・クリアランス (以下, 内因性 Ccr と略す), PSPテスト15分値 (以下, 15% と略す), 血清尿素窒素 (以下, BUN と略す) および血清クレアチニン (以下, Scr と略す) によって腎機能を

Table 1 Clinical subjects

Case	Age	Sex	Wt ¹⁾	Ccr ²⁾	PSP ³⁾	Max. Osm. ⁴⁾	BUN ⁵⁾		Scr ⁶⁾	
							before	after	before	after
A	54	M	54	59.6	30	839.8	14	17	1.1	1.1
B	64	M	51	52.0	18	584.6	20	18	1.7	1.5
C	74	M	44	50.0	11	526.8	18	18	1.5	1.5
D	26	F	48	48.3	18	615.1	13	14	0.5	0.7
E	85	F	35	28.1	12	451.9	22	29	2.0	2.1
F	56	F	40	25.2	15	558.1	32	31	2.2	2.0
G	63	F	60	20.0	5	310.0	22	15	2.3	2.6
H	21	F	48	17.0	8	319.4	34	32	2.4	3.3

1) Wt : body weight in kg

2) Ccr : endogenous creatinine clearance in ml/min.

3) PSP : PSP test for 15 min. in %

4) Max.Osm. : maximum osmolarity in mOsm./l

5) BUN : serum urea nitrogen in mg/dl

6) Scr : serum creatinine in mg/dl

測定し、Scr 2.0mg/dl および内因性 Ccr 30ml/min. を境にして2群に分け比較した。すなわち患者A~Dの4例を mild~moderate な腎障害群 (以下, group I と略す) およびE~Hの4例を severe な腎障害群 (以下, group II と略す) とした (Table 1)。

Single dose study として indanyl carbenicillin 1 g (carbenicillin 遊離酸 764 mg に相当) を朝食直後に経口投与し、その後0.5, 1, 2, 4および6時間後に血清および0~2, 2~4, 4~6, 6~12, 12~24時間の尿をそれぞれ採取した。同一患者について multiple dose study として1回1 g を毎食後および就寝時の1日4回, 1週間経口投与を続け、最終投与日の朝食直後の内服時から single dose study と同様の方法で試料を採取した。

Indanyl carbenicillin 投与中は他の薬剤は併用しなかった。

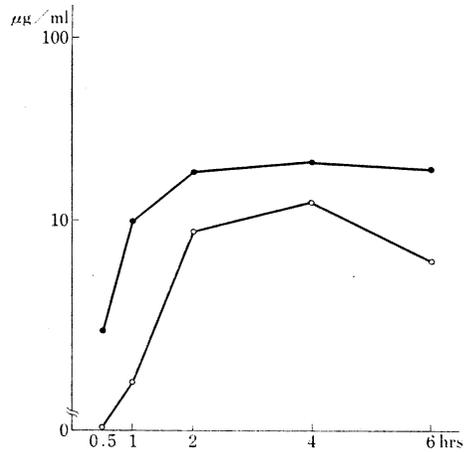
採取した血清と尿の中の carbenicillin の力価は *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 株を検定菌とするカップ法で測定した。検量線の作成には carbenicillin (標準力価 837 μ g/mg) の pH 7.0 のリン酸緩衝液および人血清でそれぞれ各濃度の標準溶液を調製し、それぞれ尿および血清試料に使用した。

研究成績

8人の患者に16回の測定を施行した結果を Table 2 および Table 3 に示し、血清中 carbenicillin 濃度の平均値を Fig. 1 および Fig. 2 に示した。

Single dose study では peak time は group II と group I の間には差がなく2~4時間とほぼ同じであっ

Fig.1 Single dose study of indanyl carbenicillin. Mean concentrations of carbenicillin in serum in group I (o) and group II (•)



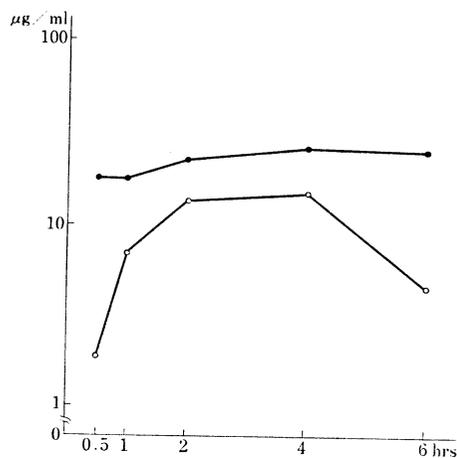
たが、peak level は平均して group I で 12.2 μ g/ml であったのに対し group II で 20.6 μ g/ml と約2倍の値を示し、group II の half-life は group I に比し遅延する傾向にあった。

Multiple dose study では group I は single dose study と同様な血清中 level の推移を示したのに対し、group II では最初から平均して 17.7 μ g/ml という高値を示し、6時間後まで高値を持続した。Peak time は両groupとも4時間前後で、peak level は single dose study 時より両 group とも軽度の上昇がみられ、平均して

Table 2 Serum carbenicillin concentrations (μ g/ml)

	Single dose study					Multiple dose study				
	0.5 hr	1 hr	2 hrs	4 hrs	6 hrs	0.5 hr	1 hr	2 hrs	4 hrs	6 hrs
A	0	0	6.8	5.2	0	5.6	9.4	25.5	7.9	0
B	0	5	15.2	20.8	12.5	—	—	—	25.5	11
C	0	0	12.6	19.8	9.6	0	0	2.1	14.3	7.2
D	0	0	0	2.9	2.1	0	11.4	13.8	10.2	0
E	0	0	0	1.2	7.9	10.8	12.8	18.2	17.3	15.5
F	8.5	28.6	31	18.3	10.5	7.8	11.4	13.8	20.2	14.2
G	1.5	7.4	15.5	32.4	38	42	38	43	56	48
H	0	3.7	27.5	30.5	22	10.3	9.3	14	12	24

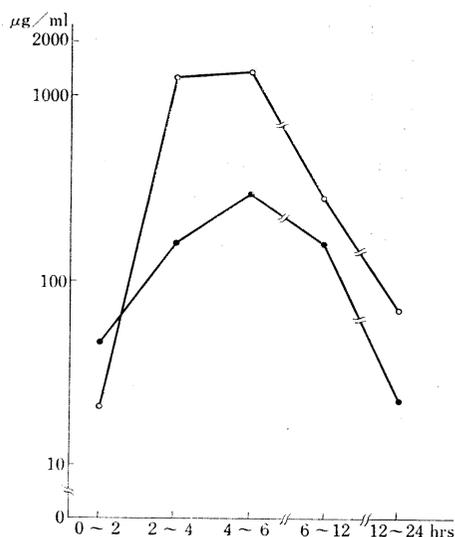
Fig. 2 Multiple dose study of indanyl carbenicillin.
Mean concentrations of carbenicillin in serum in group I (o) and group II (•)



group I では 14.5 µg/ml であったのに対し, group II では 26.4 µg/ml と約 2 倍の値を示した。

尿中 carbenicillin 濃度の平均値を Fig. 3 および Fig.

Fig. 3 Single dose study of indanyl carbenicillin.
Mean concentrations of carbenicillin in urine in group I (o) and group II (•)



4 に示した。Single dose study では平均して尿中の peak

Table 3 Urinary carbenicillin concentration (µg/ml)

	Single dose study					Multiple dose study				
	0~2	2~4	4~6	6~12	12~24hrs	0~2	2~4	4~6	6~12	12~24hrs
A	61.2 (5)*	4400 (149.9)	3800 (116.1)	280 (103.6)	7.2 (4.1)	46.0 (111.3)	940 (126)	310 (112.2)	0	0
B	16.6 (2.7)	301 (75.3)	680 (125.1)	240 (82.1)	99 (48.3)	—	—	—	—	—
C	0	304 (42.4)	245 (16.6)	160 (121.6)	0	11.4 (1.6)	22 (4)	174 (27.8)	13.6 (10.6)	0
D	3.6 (1)	170 (49.1)	530 (116.1)	410 (85.3)	165 (111.4)	560 (144.5)	1000 (22.5)	260 (65.5)	9.6 (2.4)	2 (1)
E	7.5 (0.8)	106 (8.2)	370 (26.1)	580 (143.8)	84 (49.4)	233 (13.6)	442.5 (32.5)	460 (41.6)	332.5 (91)	6.2 (3.2)
F	168 (30.2)	180 (46.4)	150 (29.1)	32.8 (19.8)	20.5 (19.2)	46 (11.5)	43 (15.9)	223 (27.9)	65 (48.4)	28 (27)
G	0	0	0	0	0	8.6 (2.6)	7.8 (2.3)	15.3 (8.3)	2.3 (1.2)	5.4 (7.2)
H	2.2 (0.3)	348 (57.5)	640 (44.8)	6 (3)	2.4 (1.8)	140 (17.1)	110 (14)	208 (41)	190 (73.2)	27 (29.1)

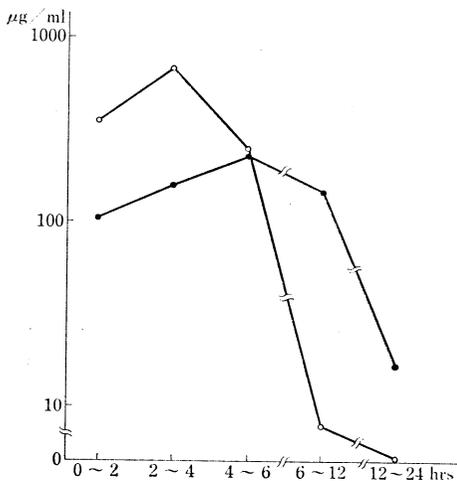
* Numbers in parentheses indicate total mg excreted.

time は group I では 2~6 時間にあり, group II は 4~6 時間にあった。

尿中の peak level は group I では平均して 1,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を越えるが, group II で group I に較べて明らかに低値を示した。しかし group II の 4 例中 3 例では尿中 level は *Ps. aeruginosa*, *Klebsiella* および一部の *E. coli* などを除くほとんどの carbenicillin 感受性菌の MIC²⁾³⁾ より高値を示した。

Multiple dose study でもほぼ同様の傾向であったが group I では single dose study 時に比し peak time はより速くなる傾向にあった。しかし peak level は両 group とも期待に反して single dose study 時に比しそれほど高値を示さなかった。

Fig. 4 Multiple dose study of indanyl carbenicillin. Mean concentrations of carbenicillin in urine in group I (o) and group II (•)



尿中 carbenicillin 排泄量の累積を Fig. 5 および Fig. 6 に示した。Single dose study では group I は平均値 314.2 mg/24 hrs を, また group II では平均値 120.1 mg/24 hrs の排泄を認めたが, これら排泄量はそれぞれ投与量の 41.1% および 15.7% に相当した。

Multiple dose study では group I は平均値 278 mg/24 hrs と single dose study 時よりむしろ少く, group II では 127.2 mg/24 hrs と single dose study とほぼ同様であった。

排泄される速度は group I では multiple dose study のほうが single dose study に比しより速くなる傾向であったが, group II ではほとんど同じであった。

Fig. 5 Single dose study of indanyl carbenicillin. Cumulative carbenicillin quantity in urine in group I (o) and group II (•)

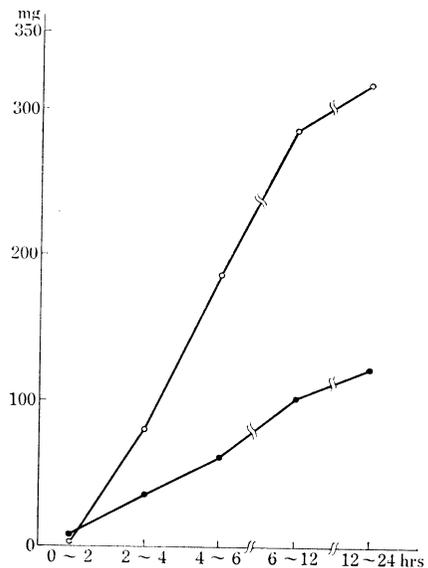
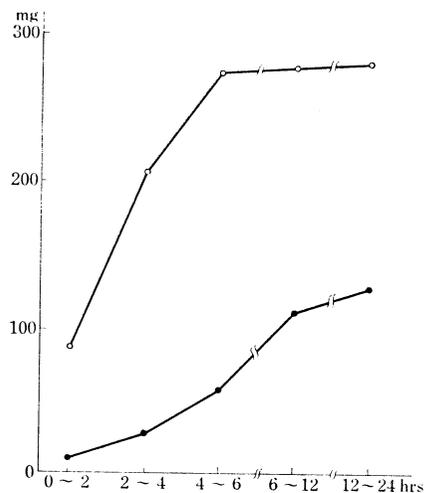


Fig. 6 Multiple dose study of indanyl carbenicillin. Cumulative carbenicillin quantity in urine in group I (o) and group II (•)



Single dose study 時における尿中排泄量と腎機能検査との関係を Fig. 7 に示した。内因性 Ccr だけでなく 15% も 24 時間尿中排泄量と良い相関関係を示し, 両方の腎機

Fig. 7 Correlation between excretion of carbenicillin and PSP test for 15 min. (•) or endogenous creatinine clearance (o)

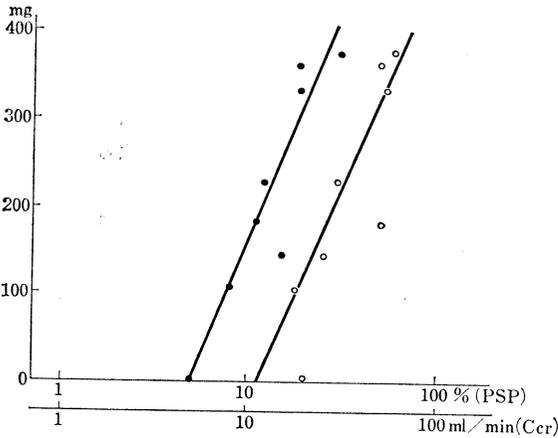
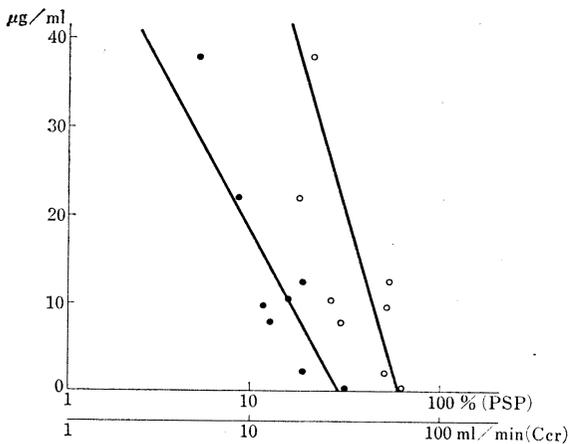


Fig. 8 Correlation between serum level 6 hours after administration of carbenicillin and PSP test for 15 min. (•) or endogenous creatinine clearance (o)



能検査法とも腎機能低下に応じて尿中排泄量が減少する傾向にあった。

Single dose study 時における6時間後の血清中濃度と腎機能との関係を Fig. 8 に示した。内因性 Ccr と同様に15%ともよく相関しているように思われ、15%の低

下に応じて、血清中濃度は高値を示した。

血清と尿の試料は時に患者の都合で一部採取できなかったが、single dose study および multiple dose study に耐えられないような副作用はみられず、BUN, Scr の明らかな上昇は1例を除いてみられなかった。

考 案

Carbenicillin はその毒性の少いことから腎機能不全を伴った尿路感染症の患者にも通常量あるいはそれ以上の量を投与できる。そしてその尿中濃度は腎機能障害の程度に左右されると推定されてきた⁴⁾。また indanyl carbenicillin は経口投与により消化管から良く吸収され、急速に加水分解され、carbenicillin となることが知られている¹⁾。

Cox⁵⁾ は indanyl carbenicillin は mild~moderate な腎障害(Ccr 17 ml/min. 以上)の場合1gの空腹時経口投与により carbenicillin 感受性菌による尿路感染症を有効に治療するために十分な尿中排泄を認めたが、severe な腎障害(Ccr 14 ml/min. 以下)では尿中濃度はほとんど測定できず multiple dose としても十分な濃度は得られないであろうと報告している。これに対し我々は出来るだけ日常一般的な投与条件、すなわち食後投与での検討をsingle doseおよび multiple doseについて行なった。

自験例では腎機能の低下に応じて血清中 carbenicillin 濃度は上昇し、severeな腎障害を有する group II では正常人に1gの single dose 時の平均値³⁾⁶⁾⁷⁾の約2~3倍の値を示し、multiple dose study では体内に蓄積を起す傾向がみられた。しかし Ccr 14 ml/min. 以下の腎障害群では空腹時の投与によっても十分な尿中増加が得られないとした Cox の報告と同様、内因性 Ccrが17.0 ml/min. 以上の自験例では multiple dose による上昇は著明でなく、大量の carbenicillin の非経口の投与によっても得られる血清中濃度 200~300 µg/ml を越えることはなく、もっと大量を経口投与することにより起ると予想される副作用を考慮する場合、大量投与の利点は少いと思われる。

尿中濃度および尿中排泄量は mild~moderate な腎障害を有する group I では正常人に1gの single dose を施行した時の平均値⁶⁾⁷⁾とほぼ同様の値を示したが、尿中排泄量は正常人で1gの空腹時 single dose で6時間後までに 361±80 mg という多い排泄量を報告した BRAN⁶⁾に比すれば、我われの成績は mild~moderate な腎障害を有する group I の single dose study 時の排泄は遅れていたが、multiple dose study ではそのほとんどが6時間後までに排泄され、正常人ととの差があまりみられ

なくなった。しかし severe な腎障害を有する group II では尿中濃度および尿中排泄量のいずれも正常人に比し著明に減少し、尿中濃度では *Pseudomonas* の carbenicillin に対する MIC²⁾ 以上の値を短時間示したにすぎず、これは multiple dose study においてもほとんど同様の推移を示した。KAYSER³⁾ も *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* に対する MIC は多くは 128 $\mu\text{g/ml}$ 以上であったと述べているが、これらの菌による尿路感染症で高度の腎機能障害を伴っている場合 Cox も述べているように indanyl carbenicillin 投与により正常な腎機能の場合と同じ効果を期待されないが、mild~moderate な腎障害を有する group I の場合、充分効果が期待でき、それも multiple dose によりさらに完全なものとなることが知られた。

また severe な腎障害を有する group II で尿中排泄量が multiple dose でも single dose と同様低値にほぼ固定し、血清中濃度の上昇傾向、すなわち体内蓄積傾向が著明でないのは、投与量が少いこともあるが、食事後といった外因の他に吸収の抑制、体内での活性化される量の減少、さらには腎以外から排泄機構の増大といった内因が推定される。

Carbenicillin の血清中濃度、尿中濃度および尿中排泄量を決定する腎機能としては、糸球体機能だけでなく尿細管機能が大きく関与していると推定され、自験例では PSP テスト 15 分値と良く相関していたことは腎機能低下を有する尿路感染症患者にその安全性と効果を考慮し、indanyl carbenicillin を投与する場合、糸球体機能だけでなく尿細管機能も考えねばならないと思われる。

結 語

8 名の腎機能障害患者に対し indanyl carbenicillin を経口的に 1 g 投与する single dose study および 1 日 4 回を 1 週間続ける multiple dose study を施行し、その血清中濃度、尿中濃度および尿中排泄量について検討し、以下の結果を得た。

1. 血清中濃度は mild~moderate な腎障害群 (内因性 Ccr 48.3~59.6 ml/min.) の場合、single dose study では正常人と同様であり、multiple dose study でも同様の推移を示したが、severe な腎障害群 (内因性 Ccr 17.0~28.1 ml/min.) の場合 single dose study では正常人の 2~3 倍の値を示し、multiple dose study でも体内への蓄積傾向を認めたが、大量の carbenicillin の非経口的投与により得られる 200~300 $\mu\text{g/ml}$ を越えることはなかった。

2. 尿中濃度は mild~moderate な腎障害群の場合 single dose study では正常人と同様であったが multiple dose study では level は変化せず、peak time が速くなった。Severe な腎障害群の場合 single dose study 時に比し multiple dose study の時の peak time および level は変化せず、正常人より著明に低い値を示したが、大部分の carbenicillin 感受性菌の MIC を越えた。しかし尿中病原体である *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* などに対しては multiple dose study によっても治療に十分な濃度を持続し得なかった。

3. 尿中排泄量の平均値は mild~moderate な腎障害群では single dose study で 314.2 mg/24 hrs であり、multiple dose study で 278 mg/24hrs、また severe な腎障害群では single dose study で 120.1 mg/24hrs であり、multiple dose study では 127.1 mg/24 hrs であった。

4. Single dose study 時における 24 時間尿中排泄量および 6 時間後の血清中濃度は内因性 Ccr と同様に PSP テストとも良い相関関係が認められた。

本研究に御協力下さった当教室細菌研究室の和田直子さんに謝意を表します。

文 献

- 1) BUTLER, K.E.; A.K. KNIRSCH & J.J. KORST: Metabolism and laboratory studies with indanyl carbenicillin. Del. Med. J. 43: 336~375, 1971
- 2) 石神襄次, 原信二, 福田泰久, 速見晴朗: 尿路感染症に対する carbenicillin の応用. Chemotherapy 17: 1238~1243, 1969
- 3) KAYSER, F.H.; A. HANY & G.A. LUPU: Laboratory studies with indanyl carbenicillin. The Royal Society of Medicine Symposium, London, 12 April 1973
- 4) HOFFMAN, J.A.; R. CESTERO & W.E. BULLOCK: Pharmacodynamics of carbenicillin in hepatic and renal failure. Ann. Intern. Med. 73: 173~178, 1970
- 5) COX, C.E.: Pharmacology of carbenicillin indanyl sodium in renal insufficiency. J. Inf. Dis. 127 (Suppl.): 157~164, 1973
- 6) BRAN, J.L.; D.M. KARL & D. KAYE: Human pharmacology and clinical evaluation of an oral carbenicillin preparation. Clin. Pharm. Ther. 12: 525~530, 1971
- 7) FABRE, J.; C. BURGY, M. RUDHARDT & A. HERRERA: The behaviour in man of C.P. 15-464, a carbenicillin absorbed following oral administration. Chemotherapy 17: 334~343, 1972

PHARMACODYNAMIC STUDIES OF INDANYL CARBENICILLIN IN PATIENTS WITH REDUCED RENAL FUNCTION

HIROSHI NAKANO, TOMOYUKI ISHIBE, KENICHIRO SASAKI and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

(Director: Prof. H. NIHIRA)

On 8 patients with reduced renal function, single dose study that was administered 1 g of indanyl carbenicillin orally and multiple dose study that was administered 4 g daily for 7 days orally were carried out. The patients were divided into 2 groups according to their renal function: group I having endogenous creatinine clearance of 48.3~59.6 ml/min. and group II having 17.0~28.1 ml/min., respectively.

After 1 g oral dose regimen, mean serum peak levels were 12.2 $\mu\text{g/ml}$ in group I and 20.6 $\mu\text{g/ml}$ in group II, respectively. After multiple dose regimen, on the other hand, the drug tended to accumulate in group II, but the level thus obtained would not have reached to more than 200~300 $\mu\text{g/ml}$ that will be obtained following intravenous administration.

The mean peak urine level was exceeded to 1,000 $\mu\text{g/ml}$ in group I following 1 g oral dose regimen, but could not continuously maintain the level that will effectively act on *Pseudomonas*, *Klebsiella* and *Enterobacter* in group II in spite of multiple dose regimen.

After 1 g oral dose, mean cumulative urine concentration for 24 hours were 314.2 mg in group I and 120.1 mg in group II, respectively. Following multiple dose study, there were 278 mg for 24 hours in group I and 127.1 mg in group II, respectively.

Total amount of urinary excretion for 24 hours and serum level obtained at 6 hours after ingestion were well correlated with creatinine clearance and also PSP test.