

機能障害腎における抗生剤 (CET) の動態について. II

腎機能と血中動態

大川光央・折戸松男・菅田敏明・沢木 勝

岡所 明・中下英之助・黒田恭一

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 黒田恭一教授)

舟 田 久

金沢大学医学部内科学第三講座 (主任: 服部絢一教授)

(昭和 50 年 8 月 21 日受付)

緒 言

前報¹⁾において、われわれは機能障害腎における抗生剤 Sodium Cephalothin (CET) の排泄動態について、主として腎機能と尿中回収率との相関を中心に検討し報告した。今回は CET について腎機能と血中動態との関係を中心に検討したので、その成績を報告する。

対象および方法

対象となったのは男子 9 例、女子 7 例の計 16 例で、平均年齢は 47.7 歳であった。各症例の年齢、性別、腎機能を一括すると、Table 1 のとおりになる。

CET の投与量および投与方法、採血および採尿時間、また薬剤濃度測定法についての詳細は前報¹⁾に報告したとおりである。

腎機能の指標としては、クレアチニンクリアランス (Ccr), PSP 15 分値および 120 分値、血清クレアチニン値および BUN を用いた。

成 績

I. 腎機能と血中濃度

腎機能の低下による血中濃度への影響をみるため、腎機能と CET 2.0 g (100 ml) 点滴後の各採血時間における血中濃度との関係につき検討した。なお Ccr 30 ml/min. 以下の腎機能障害例 2 例で 2 および 6 時間値の測定が行なわれていないため、1, 4 および 8 時間値との関係については 16 例、2 および 6 時間値との関係については 14 例が検討対象となつた。

なお点滴開始後 1, 2, 4, 6 および 8 時間後の血中濃度の平均はそれぞれ 52.2 ± 47.0 , 10.2 ± 15.6 , 3.7 ± 6.8 , 0.5 ± 1.3 , $0.8 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$ であった。

1. Ccr と血中濃度

Ccr とそれぞれの時間における血中濃度との間の相関係数 (r) および回帰直線方程式を求めると、2 時間では $r = -0.633$ ($Y = 31.56 - 0.23 X$) ($p < 0.02$) (Fig. 1), 4

Table 1 Total renal function

Case No.	Age	Sex	Ccr(ml/min.)	PSP (%)		s-Cr(mg/dl)	BUN(mg/dl)
				15 min.	120 min.		
1. T. M.	18	m	131.0	43.5	84.0	1.1	20
2. T. M.	28	m	185.6	40.5	57.0	0.6	13
3. Y. J.	43	m	87.6	43.5	82.0	0.8	15
4. A. S.	53	m	83.8	36.0	74.5	1.1	15
5. S. I.	65	m	10.4	0	3.5	5.0	53
6. K. O.	51	f	13.0	—	—	2.8	54
7. F. S.	62	f	116.1	34.0	84.5	1.0	12
8. A. H.	47	f	68.9	31.0	88.0	0.8	11
9. K. K.	73	m	48.8	0	48.0	0.9	21
10. M. H.	61	f	27.0	21.0	47.0	2.5	20
11. S. K.	54	m	54.8	3.5	67.0	1.0	11
12. C. U.	54	f	95.0	11.0	64.0	1.2	29
13. S. M.	37	f	150.0	23.0	87.0	0.5	19
14. Z. I.	61	m	74.0	18.5	63.0	1.0	20
15. K. N.	18	m	96.0	39.0	83.0	0.6	7
16. T. K.	39	f	65.5	31.5	76.0	0.6	9

Fig. 1 Renal function (Ccr) and serum level (2 hours after drip infusion of CET)

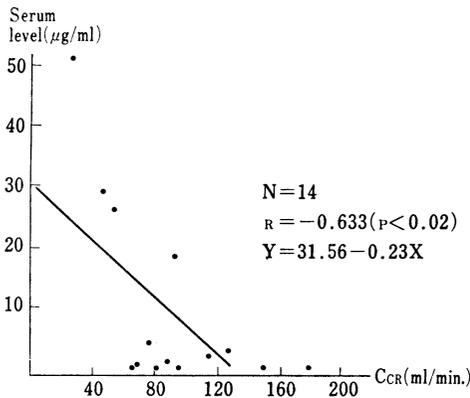
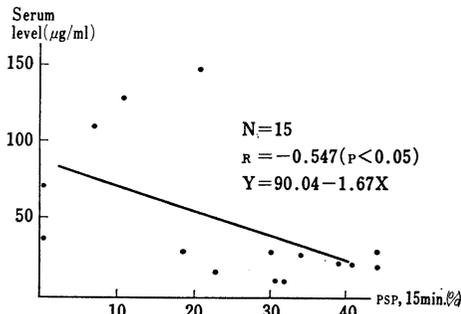


Fig. 2 Renal function (PSP, 15 min.) and serum level (1 hour after drip infusion of CET)



時間では $r = -0.674$ ($Y = 11.42 - 0.10 X$) ($p < 0.01$), 6 時間では $r = -0.533$ ($Y = 2.05 - 0.02 X$) ($p < 0.05$), 8 時間では $r = -0.683$ ($Y = 2.71 - 0.02 X$) ($p < 0.01$) といずれも有意の逆相関関係が認められ, また 1 時間でも $r = -0.461$ ($0.05 < p < 0.1$) とその傾向がみられた。

2. PSP 15 分値と血中濃度

1 時間では $r = -0.547$ ($Y = 90.04 - 1.67 X$) ($p < 0.05$) (Fig. 2), 2 時間では $r = -0.628$ ($Y = 28.44 - 0.69 X$) ($p < 0.02$), 8 時間では $r = -0.597$ ($Y = 1.72 - 0.05 X$) ($p < 0.02$) といずれも有意の逆相関関係が認められ, また 4 時間では $r = -0.503$ ($0.05 < p < 0.1$), 6 時間では $r = -0.488$ ($0.05 < p < 0.1$) とその傾向がみられた。

3. PSP 120 分値と血中濃度

2 時間では $r = -0.723$ ($Y = 66.79 - 0.79 X$) ($p < 0.01$) (Fig. 3), 4 時間では $r = -0.702$ ($Y = 11.94 - 0.14 X$) ($p < 0.01$), 6 時間では $r = -0.711$ ($Y = 5.26 - 0.07 X$) ($p < 0.01$), 8 時間では $r = -0.901$ ($Y = 3.89 - 0.05 X$) といずれも有意の逆相関関係が認められた。1 時間では認められなかった。

Fig. 3 Renal function (PSP, 120 min.) and serum level (2 hours after drip infusion of CET)

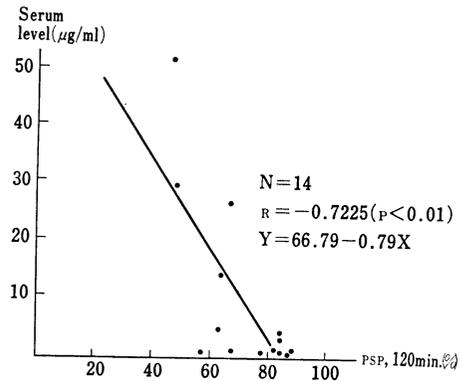
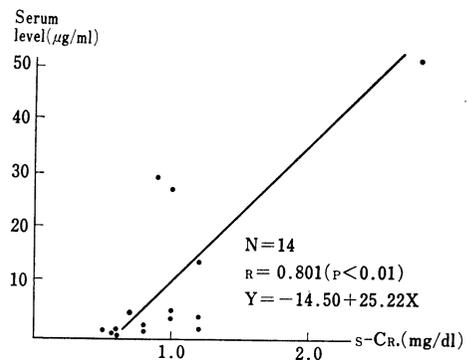


Fig. 4 Renal function (s-Cr) and serum level (2 hours after drip infusion of CET)



4. 血清クレアチニン値と血中濃度

2 時間では $r = 0.801$ ($Y = -14.49 + 25.22 X$) ($p < 0.01$) (Fig. 4), 4 時間では $r = 0.595$ ($Y = -1.50 + 3.83 X$) ($p < 0.01$), 6 時間では $r = 0.660$ ($Y = -1.05 + 1.61 X$) ($p < 0.01$), 8 時間では $r = 0.863$ ($Y = -0.83 + 1.21 X$) ($p < 0.01$) といずれも有意の相関関係が認められたが, 1 時間では認められなかった。

5. BUN と血中濃度

4 時間では $r = 0.729$ ($Y = -3.61 + 0.35 X$) ($p < 0.01$), 8 時間では $r = 0.908$ ($Y = -1.39 + 0.11 X$) ($p < 0.01$) といずれも有意の相関関係が認められたが, 1, 2 および 6 時間値との間には相関は認められなかった。

II. 腎機能と血中濃度半減期

腎機能の低下は血中濃度の上昇をもたらすことは前項で検討したが, 血中濃度の上昇だけでなく, 半減期の延長をきたすことがいわれている。腎から大部分が排泄される薬剤については, 半減期 $= 0.693 \times$ 薬剤分布量 \div 薬剤クリアランス値で計算することができるとされてい

る²⁾。今回の採血時間は採血間隔が長いため、正確な薬剤クリアランス値の算定には必ずしも適当ではないと考えられたため、点滴開始後1時間目の血中濃度と2時間目の血中濃度を用い、この間で血中濃度が指数函数的に減少するものと仮定した便宜的な半減期を計算し検討に供した。

すなわち

$$\text{半減期 } T/2 = \frac{\log 2}{m} \text{ (時間)}$$

$$\text{また } m = \frac{\log a - \log b}{1}$$

$$\therefore T/2 = \frac{\log 2}{\log a/b}$$

m : 血中濃度勾配

a : 血中濃度1時間値

b : 血中濃度2時間値

この値を、今回は便宜的に半減期として取扱った。

なお血中濃度2時間値の測定が施行されていない腎機能障害例2例を除く14例が検討対象となった。

1. Ccr と血中濃度半減期

Ccr と血中濃度半減期との間の相関関係を求めると $r = -0.663 (Y = 0.61 - 0.003 X) (p < 0.01)$ と有意の逆相関関係が認められた (Fig. 5)。

2. PSP 15分値と血中濃度半減期

$r = -0.684 (Y = 0.58 - 0.009 X) (p < 0.01)$ と有意の逆相関関係が認められた (Fig. 6)。

3. PSP 120分値と血中濃度半減期

$r = -0.634 (Y = 0.92 - 0.008 X) (p < 0.02)$ と有意の逆相関関係が認められた (Fig. 7)。

4. 血清クレアチニン値と血中濃度半減期

$r = 0.560 (Y = 0.16 - 0.20 X) (p < 0.05)$ と有意の相関関係が認められた。

5. BUN と薬剤半減期

両者間には有意の相関関係は認められなかった。

Fig. 5 Renal function (Ccr) and half-life (after drip infusion of CET)

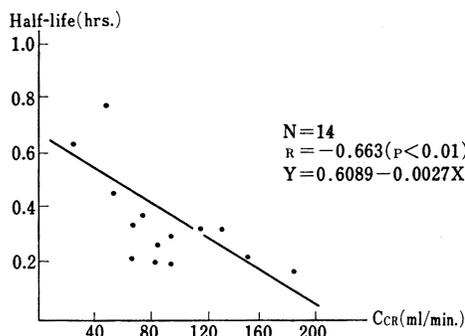


Fig. 6 Renal function (PSP, 15 min.) and half-life (after drip infusion of CET)

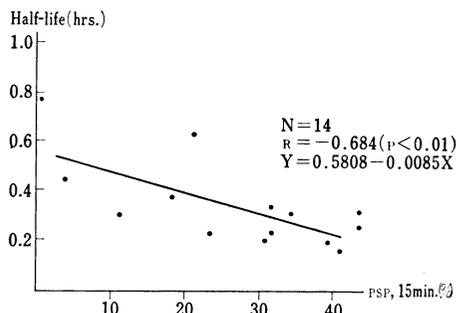
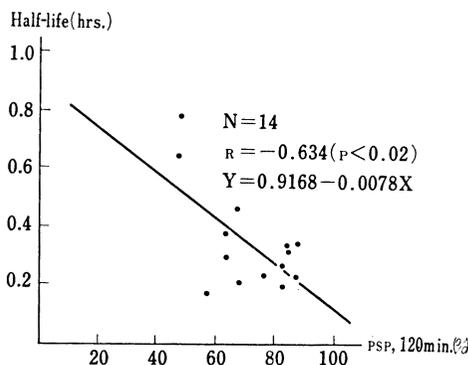


Fig. 7 Renal function (PSP, 120 min.) and half-life (after drip infusion of CET)



III. 血中濃度と尿中濃度

血中濃度は腎機能障害により上昇し、逆に尿中濃度は低下する傾向にあることは前報でも述べた。これを臨床レベルで考えてみると、尿中濃度は血中濃度に比しはるかに高濃度を示し、血中濃度では最高を示した1時間値に対する16例の各採血時間における尿中濃度の倍数を算出すると、尿中濃度0~1時間、1~4時間、4~8時間値でそれぞれ 239.7 ± 298.6 , 82.3 ± 75.7 , 3.4 ± 7.2 倍となった。

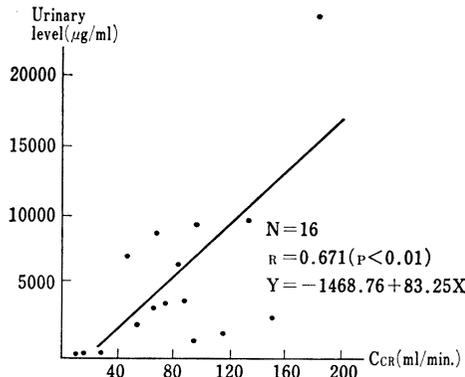
IV. 腎機能と尿中濃度

腎機能の低下による尿中濃度への影響をみるため両者間の相関につき検討した。すなわち、16症例について、点滴静注開始後から0~1、1~4および4~8時間までの個々の症例についての平均尿中濃度を算定し検討に供した。なお、それぞれの時間の平均尿中濃度は $5, 334.5 \pm 5, 956.0$, $2, 401.3 \pm 2, 127.4$ および $208.4 \pm 537.7 \mu\text{g/ml}$ であった。

1. Ccr と尿中濃度

0~1時間では $r = 0.671 (Y = -1, 468.76 + 83.25 X) (p < 0.01)$ (Fig. 8) と両者間に有意の相関関係が認められたが、1~4および4~8時との間には認められなかつ

Fig. 8 Renal function (Ccr) and urinary level (1 hour after drip infusion of CET)



た。

2. PSP 15 分値と尿中濃度

0~1 時間で $r=0.491$ ($0.05 < p < 0.1$) と正の相関, また 4~8 時間で $r=-0.471$ ($0.05 < p < 0.1$) と負の相関の傾向がみられた。

3. PSP 120 分値と尿中濃度

両者間には有意の相関関係は認められなかった。

考 察

セファロsporin系抗生剤は、グラム陽性菌に対して広い抗菌スペクトラムを示すと同時に、グラム陰性菌である淋菌、髄膜炎菌などのナイセリア属、さらにはグラム陰性桿菌中の大腸菌、*Klebsiella*、インドール陰性変形菌などにも感受性を示す⁸⁾ことから、感染症全般にわたって広く使用されてきている。セファロsporin系抗生剤の中でも CET は Cephalaridine(CER)などに比し腎毒性が最も少ないとされ⁹⁾、そのため腎機能障害を有する症例に対しても多用される傾向にある。われわれはこの点を考慮して機能障害腎における CET の動態、ことに今回は血中動態を中心に検討した。

まず腎機能と血中濃度との関係についてであるが、一般に腎を主な排泄経路とする抗生剤は、腎機能の障害程度が高度になるに従って血中濃度は上昇する^{5,6)}。この体内に蓄積した抗生剤により重大な副作用が生ずることも、抗生剤の種類によってはまれではない。PERKINS⁷⁾らによれば慢性腎不全患者に、CER, CET を筋注した際の血中濃度は、正常人の数倍にあたる最高血中濃度を示し、以後漸減するが、CER のほうが CET より高濃度を示したと報告している。

われわれは種々の程度の腎機能を有する 16 症例について、腎機能と CET 投与後の血中濃度との関係について検討したところ、両者間には有意の相関関係が認められた。しかも CET 投与後早期よりはむしろ 2 時間以降

の血中濃度との間にその傾向が強かったという結果は、腎機能障害の程度が高度になればなるほど血中濃度が上昇するだけでなく遷延化するというを意味しよう。なお Ccr 30 ml/min. 以下の腎機能障害例 3 例(それぞれ 10.4, 13.0, 27.0 ml/min.)については投与後 24 時間まで血中濃度を測定したが、24 時間値はいずれも測定不能のレベルまで低下していた。CET の desacetyl 化による不活化とともに、他臓器ごとに腎機能障害時の胆汁中への排泄増加も考える必要があろう。

血中濃度の遷延化傾向を検討するため、腎機能と CET 血中半減期との関係について検討した。半減期の算定は多くは薬剤クリアランスに依っているが、今回は採血間隔がことに投与後早期において長く、そのため正確な CET クリアランスを計算することが困難なため、投与後全症例で最高値を示した血中濃度 1 時間値と 2 時間値を用いて便宜的な半減期を計算して検討に供した。この半減期はあくまでも便宜的なものであるが、腎機能と血中濃度遷延化傾向との相関をみる上では充分に意味があるものと考えられた。

すなわち Ccr, PSP 15 分値および 120 分値、さらには血清クレアチニン値と CET 半減期との間には有意の相関関係があるとの成績が得られたが、BUN との間には相関は認められなかった。アミノグリコシド系抗生剤のように、その大部分が活性のまま腎から尿中に排泄される⁸⁾ものについては、腎機能と血中濃度半減期との間にはほぼ多曲線の関係がみられることは従来から指摘されているところである⁹⁻¹²⁾。またペニシリン系抗生剤のように腎排泄だけでなく腎外排泄の経路も併せ持つ薬剤でもある程度の多曲線の関係を示すと指摘している報告もみられる^{13,14)}。われわれの成績もこれらの報告とほぼ一致するものといえよう。なお BUN と CET 半減期との間に相関関係が認められなかったことに関しては、腎機能の指標としての血清クレアチニン値と BUN との有効性の相違の現われともいえよう。

つぎに血中濃度と尿中濃度の関係についてみると、腎機能障害が進行することにより、とうぜん腎からの排泄が障害され尿中濃度は低下する。そのため体内に蓄積することにより血中濃度が上昇してくるわけであるが、CET の尿中濃度は血中濃度に比しはるかに高く、臨床的には、ことに尿中濃度が重要とされている尿路感染症治療の際にはこの点を考慮する必要がある。

腎機能と尿中濃度については、Ccr と尿中濃度など一部で相関がみられたが、血中濃度との関係ほど明確なものではなかった。これは尿中濃度が利尿状態、すなわち尿量による影響を受けやすいためであらう。

なお今回の成績で、Ccr と PSP との間に imbalance

が存在する症例が少数ではあるが認められた。その原因として検討対象となった患者中に、分腎尿を採取する目的のため尿路変更、具体的には両側もしくは偏側腎瘻術後の患者が9例、腎盂内へスプリントカテーテルが留置された患者が2例あり、imbalanceが認められた症例はいずれもこの中に含まれていることがあげられる。すなわちこれらの症例はいずれも腎盂内にカテーテルが留置された特殊状態下にあり、腎盂の形態、カテーテルの位置によりドレナージが悪くなる可能性があり、imbalanceはこの種のtechnicalな要因が大きく関与したものと考えられた。

ここで腎機能障害時の尿中濃度の推移をさらに検討する目的で、16症例についてCcrのいちおうの正常限界を80 ml/min.におき、それ以上の腎機能正常群8例とそれ以下の腎機能障害群8例の2群に分けそれぞれの平均尿中濃度を求めると、0~1時間では正常群7,404.3±7,451.7 μg/ml, 障害群3,264.8±3,270.4 μg/ml, 1~4時間では正常群2,295.8±1,349.8 μg/ml, 障害群2,506.9±2,801.9 μg/mlとなり、正常群が時間経過とともに速やかな尿中濃度の下降が認められるのに対し、障害群の遷延化傾向がうかがわれた。

またPSPが施行されていない1症例を除く15症例についてPSP15分値のいちおうの正常限界を25%におき、それ以上の腎機能正常群8例とそれ以下の腎機能障害群7例の2群に分けそれぞれの平均尿中濃度を求めると、0~1時間では正常群8,446.8±6,939.5 μg/ml, 障害群2,504.0±2,435.2 μg/mlとなり、障害群のほうが低値を示す傾向が認められた($t=2.14$, $0.05 < p < 0.1$)。また1~4時間では正常群2,694.5±2,249.0 μg/ml, 障害群2,625.0±2,971.6 μg/mlで、障害群では0~1時間値をむしろ凌いでおり、腎機能障害時における尿中ピーク値の遷延化傾向が認められた。

結 語

種々の腎機能を有する16症例につき、腎機能(Ccr, PSP, 血清クレアチニン値およびBUN)とCET 2.0g投与時の主として血中動態との関係につき検討し、次の結果を得た。

1) 腎機能と血中濃度との間には有意の逆相関関係が認められ、ことにCET投与後2時間以降でその傾向が強かった。

2) 腎機能と血中濃度半減期との間にも有意の相関関係が認められた。

3) 腎機能と尿中濃度との間にも一部で相関が認められたが、血中濃度との関係ほど明確ではなかった。また腎機能障害が高度になるほど、尿中ピーク値の遅れと、さらには尿中濃度遷延化傾向が認められた。

稿を終るにあたり、本研究に御協力いただいた厚生連高岡病院 美川郁夫博士、富山赤十字病院 酒井晃博士、石川県立中央病院 宮城徹三郎博士ならびに教室員諸兄に感謝いたします。

なお本論文の要旨は第18回日本腎臓学会総会において発表した。

文 献

- 1) 大川光央, 折戸松男, 菅田敏明, 沢木 勝, 岡所明, 中下英之助, 黒田恭一, 舟田 久: 機能障害腎における抗生剤(CET)の動態について I. 腎機能と排泄動態. *Chemotherapy* 24(3): 498~505, 1976
- 2) REIDENBERG, M. M.: *Renal Function and Drug Action*, p.6. S. W. Saunders, Co., Philadelphia, 1971
- 3) 名出頼男: セファロsporin系抗生物質. *総合臨床* 21: 2813~2816, 1972
- 4) SASLAW, S.: *Cephalosporins*. *Med. Clin. North. Amer.* 54: 1217~1228, 1970
- 5) 上田 泰, 長谷川 勢: 抗生剤と腎臓. *最新醫學* 17: 1741~1750, 1962
- 6) 土田 亮: Penicillin系ならびにCephalosporin-C系抗生剤による腎機能障害時の化学療法. *日腎誌* 13: 447~461, 1971
- 7) PERKINS, R. L.; E. J. SMITH & S. SASLAW: Cephalothin and cephaloridine: Comparative pharmacodynamics in chronic uremia. *Amer. J. Med. Sci.* 257: 116~124, 1969
- 8) 塩田憲三: Aminoglycoside系抗生物質. *総合臨床* 21: 2841~2848, 1972
- 9) GINGELL, J. C. & P. M. WATERWORTH: Dose of gentamicin in patients with normal renal function and renal impairment. *Brit. Med. J.* 2: 19~22, 1968
- 10) ATUK, N. O.; A. MOSCA & C. M. KUNIN: The use of potentially nephrotoxic antibiotics in the treatment of gram-negative infections in uremic patients. *Ann. Intern. Med.* 60: 28~38, 1964
- 11) KUNIN, C. M.: More on antimicrobials in renal failure. *Ann. Intern. Med.* 69: 397~398, 1968
- 12) KUNIN, C. M.: Nephrotoxicity of antibiotics. *J.A.M.A.* 202: 204~208, 1967
- 13) KUNIN, C. M. & M. FINLAND: Persistence of antibiotics in blood of patient with renal failure. III. Penicillin, streptomycin, erythromycin and kanamycin. *J. Clin. Invest.* 38: 1509~1519, 1957
- 14) KUNIN, C. M.: A guide to use of antibiotics in patient with renal disease. A table of recommended doses and factors governing serum levels. *Ann. Intern. Med.* 67: 151~158, 1967

PHARMACOKINETICS OF CEPHALOTHIN IN PATIENTS
WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION. II

Correlation between Renal Function and Serum Level

MITSUO OHKAWA, MATSUO ORITO, TOSHIAKI SUGATA,
MASARU SAWAKI, AKIRA OKASHO,
EINOSUKE NAKASHITA and KYOICHI KURODA

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director : Prof. K. KURODA)

HISASHI FUNADA

Department of Internal Medicine (III), School of Medicine, Kanazawa University
(Director : Prof. K. HATTORI)

The pharmacokinetics of cephalothin (CET) was studied to investigate the correlation mainly between renal function (creatinine clearance, PSP, serum creatinine and BUN) and serum level in 16 patients with various renal functions.

The results obtained were as follows :

1. Serum level negatively correlated with renal function, especially after 2 hours of drip infusion of CET.
2. Half life of CET in the serum significantly correlated with renal function except using a parameter of BUN.
3. Urinary level of CET correlated less than with serum level. In patients with impaired renal functions, urinary level of CET was decreased and prolonged markedly, while reduced below the level after 24 hours. The peak urine concentration prolonged in impaired cases.