

## 健康成人における pivmecillinam の経口投与時の 5% glucose 負荷による水分利尿の影響

中 野 博

広島大学医学部泌尿器科学教室  
(主任：仁平寛巳教授)

(昭和 51 年 9 月 27 日受付)

### 序 言

新しい  $\beta$ -lactam 系抗生剤 FL 1039 (pivmecillinam) は経口投与により生体内で FL 1060 (mecillinam) となり、その抗菌スペクトラムはグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し<sup>1)</sup>、尿路感染症の治療に適すると言われる<sup>2)</sup>。尿路感染症の治療上、利尿が排尿回数増加による膀胱内細菌の増殖抑制、あるいは腎髄質内の高浸透圧を防ぐことによる protoplast の形成予防などのために勧められるが、他方では尿量増加による抗生剤尿中濃度の低下などが不利な点としてあげられる<sup>3)</sup>。

Mecillinam の経口投与を目的として開発された pivmecillinam を経口投与した時に、5% glucose 負荷による利尿が pivmecillinam の吸収、排泄にどのような影響を与えるかを検討したので報告する。

### 研究対象と方法

健康成人男子 6 名を対象とした。平均年齢  $\pm$ SD は  $26.8 \pm 1.9$  才、平均体重  $\pm$ SD は  $55.8 \pm 4.9$  kg であった。

投与方法は pivmecillinam 146.2 mg (mecillinam 100 mg に相当) の錠剤を経口投与した時に脱水状態、脱水の途中から利尿へ移行させた状態および利尿状態という 3 つの異なる状態を起させた。脱水状態は検査前日の午後 10 時から検査終了時までを絶飲食とした。脱水

の途中から利尿への移行は前処置は脱水状態と同様にし、pivmecillinam を内服後 3 時間目から 5% glucose 溶液 1,000 ml を 1 時間かけて点滴静注した。利尿状態は pivmecillinam を内服と同時に 5% glucose 溶液 1,000 ml を 1 時間かけて点滴静注した。以上の 3 種類の異なった投与方法を同一人に対して、1 週間から 1 か月の間隔をおいて実施した。

試料の採取は 146.2 mg の pivmecillinam の錠剤を午前 6 時に経口投与し、その後 1/2, 1, 2, 4 および 6 時間後に血液を採取し、直ちに血清を分離した。尿は薬剤内服後 0~3, 3~6 時間の時間帯に分けて採取した。

採取した血清と尿中の mecillinam の力価は大腸菌 NIHJ 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 mecillinam (標準力価 998  $\mu$ g/mg) を pH7.0 のリン酸緩衝溶液および人血清で溶解して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測定時に使用した。測定値は平均値  $\pm$ SD で示し、t 検定により研究成績の有意性を判定した。

### 研究成績

#### 1) 尿の浸透圧と流量 (Table 1)

0~3 時間の時間帯では利尿状態は他の状態と比較して 1/5~1/6 と有意に低い浸透圧を示し ( $P < 0.01$ )、流量も利尿状態は他の状態と比較して 4~8 倍と有意に多

Table 1. Osmolarity and flow rate of urine of 6 volunteers with normal renal function during various states<sup>a</sup>

	Period after dosing (hr.)	Experimental states		
		Hydropenic	Hydropenic ↓ Hydrated	Hydrated
Osmolarity mOsm/KgH <sub>2</sub> O	0-3	839.4 $\pm$ 160.6 <sup>b</sup>	746.2 $\pm$ 248 <sup>b</sup>	152.4 $\pm$ 35.9
	3-6	824.2 $\pm$ 244.8	131.1 $\pm$ 49.6 <sup>b,c</sup>	555.5 $\pm$ 202.4 <sup>d</sup>
Urine flow ml/min.	0-3	0.5 $\pm$ 0.23 <sup>b</sup>	0.98 $\pm$ 0.58 <sup>b,d</sup>	4.14 $\pm$ 1.14
	3-6	0.55 $\pm$ 0.45	4.43 $\pm$ 1.66 <sup>b,c</sup>	1.13 $\pm$ 0.72

<sup>a</sup>Each value represents the mean  $\pm$  1 SD.

<sup>b</sup> $P < 0.01$ , compared to hydrated state.

<sup>c</sup> $P < 0.01$ , compared to hydropenic state.

<sup>d</sup> $P < 0.05$ , compared to hydropenic state.

量であった ( $P < 0.01$ )。ただし脱水の途中から利尿へ移行させた状態は脱水状態と比較してかなり有意に多い尿流量を示した ( $P < 0.05$ ) が、滲透圧では有意差を認めなかった。

3~6 時間の時間帯では脱水の途中から利尿へ移行させた状態が他の状態に比べて滲透圧は  $1/4 \sim 1/6$  と有意に低い値を示し ( $P < 0.01$ )、流量は 4~8 倍と有意に多い量を示した ( $P < 0.01$ )。また脱水状態と利尿状態との間の比較では流量は有意差を認めなかったが、滲透圧はかなりの有意差で利尿状態のほうが低値であった ( $P < 0.05$ )。

## 2) 血清中 mecillinam 濃度 (Table 2, Fig. 1)

Peak time は脱水状態および脱水の途中から利尿へ移行した状態の場合はいずれも内服後 1 時間がほとんどで、peak level はそれぞれ  $0.79 \pm 0.22 \mu\text{g/ml}$  および  $0.66 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$  であったが、利尿状態では peak は内服後 2 時間付近が最も多く、peak level は  $0.78 \pm 0.36 \mu\text{g/ml}$  であった。

6 時間後にはいずれの状態も測定限界以下であった。

Table 2 Serum concentration of mecillinam ( $\mu\text{g/ml}$ ) in fasting 6 volunteers after oral administration of 146.2 mg pivmecillinam (equimolar to 100 mg mecillinam)<sup>a</sup>

Time after dosing (hr.)	Serum concentration		
	Hydropenic	Hydropenic ↓ Hydrated	Hydrated
1/2	$0.45 \pm 0.23$	$0.36 \pm 0.25$	$0.3 \pm 0.1$
1.0	$0.69 \pm 0.31$	$0.55 \pm 0.27$	$0.6 \pm 0.38$
2.0	$0.51 \pm 0.22$	$0.39 \pm 0.16$	$0.64 \pm 0.24$
4.0	$0.18 \pm 0.08$	$0.16 \pm 0.04$	$0.23 \pm 0.08$
6.0	$< 0.1$	$< 0.1$	$< 0.1$

Peak levels  $0.79 \pm 0.22$      $0.66 \pm 0.21$      $0.78 \pm 0.36$

<sup>a</sup>Each value represents the mean  $\pm 1$  SD.

Table 3 Urinary concentration of mecillinam ( $\mu\text{g/ml}$ ) in fasting 6 volunteers after oral administration of 146.2 mg pivmecillinam (equimolar to 100 mg mecillinam)<sup>a</sup>

Period after dosing (hr.)	Urinary concentration		
	Hydropenic	Hydropenic ↓ Hydrated	Hydrated
0-3	$319.5 \pm 170.8^b$	$173.5 \pm 108.5^c$	$38.5 \pm 19.8$
3-6	$69 \pm 74.5$	$5.7 \pm 4.2^b$	$103.5 \pm 57.6$

Peak levels  $319.5 \pm 170.8^c$      $173.5 \pm 108.5$      $103.5 \pm 57.6$

<sup>a</sup>Each value represents the mean  $\pm 1$  SD.

<sup>b</sup> $P < 0.01$ , compared to hydrated state.

<sup>c</sup> $P < 0.05$ , compared to hydrated state.

Fig. 1 Mean serum concentration of mecillinam ( $\mu\text{g/ml}$ ) in fasting 6 volunteers after oral administration of 146.2 mg pivmecillinam (equimolar to 100 mg mecillinam). The brackets represent  $\pm 1$  SD.

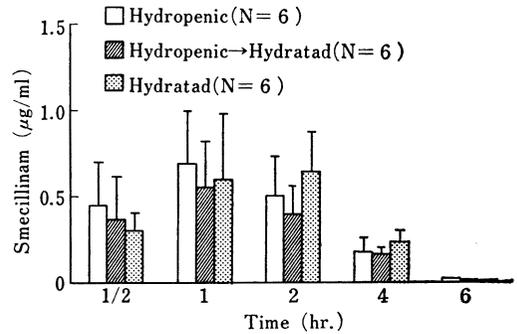
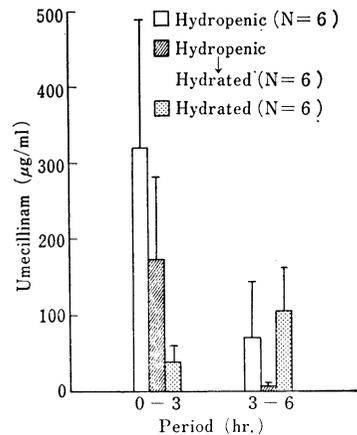


Fig. 2 Mean urinary concentration of mecillinam ( $\mu\text{g/ml}$ ) in fasting 6 volunteers after oral administration of 146.2 mg pivmecillinam (equimolar to 100 mg mecillinam). The brackets represent  $\pm 1$  SD.



すべての時間帯での血清 level および peak level を 3 つの状態の間で比較したが、有意差を認めなかった。

## 3) 尿中 mecillinam 濃度 (Table 3, Fig. 2)

尿中濃度はかなり変動したが、脱水状態および脱水の途中から利尿へ移行した状態ではいずれも 0~3 時間の時間帯に peak が見られ、peak level はそれぞれ  $319.5 \pm 170.8 \mu\text{g/ml}$ 、 $173.5 \pm 108.5 \mu\text{g/ml}$  であった。しかし利尿状態では 0~3 時間の時間帯には peak は見られず、その level は  $38.5 \pm 19.8 \mu\text{g/ml}$  と低値で脱水状態との間には有意差 ( $P < 0.01$ ) を、脱水の途中から利尿へ移行した状態との間にはかなりの有意差 ( $P < 0.05$ ) を認めた。

3~6 時間の時間帯では利尿状態は  $103.5 \pm 57.6 \mu\text{g/ml}$  と、0~3 時間の場合と比較し、有意に上昇し ( $P < 0.05$ )、

他のいずれの状態よりも高値であり、脱水の途中から利尿へ移行させた状態との比較では有意差 ( $P < 0.01$ ) を認めしたが、脱水状態との間には有意差はなかった。

Peak level について3つの状態の間で比較すると、脱水状態が利尿状態よりもかなり有意に高い ( $P < 0.05$ ) 値であったが、脱水の途中から利尿へ移行した状態と利尿状態との間にはバラツキの影響のため有意差はなかった。

#### 4) 尿中 mecillinam 排泄量 (Table 4, Fig. 3)

尿中回収率は 0~3 時間の時間帯では3つの状態の間に有意差はなかった。

3~6 時間の時間帯では利尿状態は他の2つの状態と比較していずれも有意差 ( $P < 0.01$ ) を認めしたが、脱水状態と脱水の途中から利尿へ移行させた状態との間には有意差はなかった。

6 時間の尿中回収率は脱水状態  $28.1 \pm 8.1\%$ 、脱水の

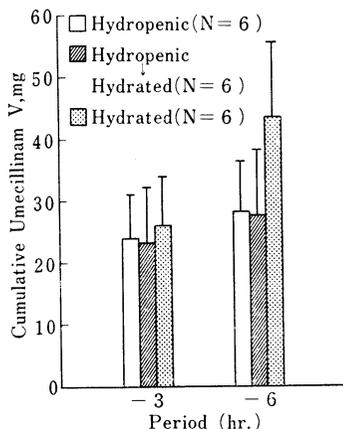
Table 4 Urinary recovery of mecillinam (%) in fasting 6 volunteers after oral administration of 146.2 mg pivmecillinam (equimolar to 100 mg mecillinam)<sup>a</sup>

Period after dosing (hr.)	Urinary recovery		
	Hydropenic	Hydropenic ↓ Hydrated	Hydrated
0-3	$23.8 \pm 7.3$	$23.1 \pm 13$	$25.9 \pm 8$
3-6	$4.3 \pm 1.8^b$	$4.4 \pm 2.9^b$	$17.2 \pm 10.1$
0-6	$28.1 \pm 8.1^b$	$27.5 \pm 10.4^b$	$43.1 \pm 12.4$

<sup>a</sup>Each value represents the mean  $\pm$  1 SD.

<sup>b</sup> $P < 0.01$ , compared to hydrated state.

Fig. 3 Mean cumulative dose of mecillinam (mg) excreted in urine in fasting 6 volunteers after oral administration of 146.2 mg pivmecillinam (equimolar to 100 mg mecillinam). The brackets represent  $\pm$  1 SD.



途中から利尿へ移行させた状態は  $27.5 \pm 10.4\%$ 、利尿状態は  $43.1 \pm 12.4\%$  であった。

Fig. 3 は尿中に排泄された mecillinam 量を累積したもので、6 時間までの排泄総量は利尿状態でも多く、他の2つの状態と比較していずれも有意差 ( $P < 0.01$ ) を認めた。

## 考 案

尿路感染症の治療に際して、尿路内での細菌増殖抑制、腎髄質の高浸透圧を防ぐことによる protoplast 形成予防、白血球遊走能や補体効果の上昇などの点から水分利尿が勧められている<sup>4)</sup>。しかし他方では不利な点として尿中抗生剤濃度の低下などがあげられる<sup>4)</sup>。

Pivmecillinam 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て mecillinam となることが知られている<sup>7)</sup>。この pivmecillinam の経口投与時に、その吸収、排泄に対して水分利尿のおよぼす影響を健康人について検討した。

Pivmecillinam 経口投与後の血中の peak time、すなわち投与された薬剤の吸収速度と消失速度が等しくなる時期は、脱水状態では1時間付近が多く、これは薬剤の剤型は異なるが 400 mg の pivmecillinam をカプセル剤として空腹時経口投与した ROHOLT ら<sup>7)</sup>の成績とほぼ同様である。しかし利尿状態では2時間付近に peak が多く、脱水状態よりも peak time は遅れる傾向であった。このことは一般に薬物の消失動態は吸収のそれに比べて変動がはるかに少ないと言われていること<sup>1)</sup>、血中 peak level に有意差の見られなかったこと、血液というコンパートメントは pivmecillinam 内服後1時間後までは 5% glucose 溶液で持続的に希釈されていたにもかかわらず2時間以内の血中 level 間に有意差の見られなかったことなどの点から、利尿状態のほうが吸収が速くかつ長く持続することが推定される。

尿路感染症の治療に際して、薬剤の十分な尿中活性を得るために必要な薬剤量とその投与計画の立案には、抗生剤の尿中濃度を知ることが重要である。

利尿状態においては投与後 0~3 時間では尿中 mecillinam 濃度は  $38.5 \pm 19.8 \mu\text{g/ml}$  と脱水状態の 1/4~1/8 と有意に低い濃度となった。しかしその値は大半の *E. coli* の MIC<sup>2), 5), 6)</sup>、あるいは接種菌量を下げた場合の大半の *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* などの MIC<sup>6)</sup> を上回っているし、さらに 3~6 時間の時間帯には  $103.5 \pm 57.6 \mu\text{g/ml}$  と高濃度を示した。このことは尿路感染症において pivmecillinam 経口投与後の尿中 mecillinam 濃度の peak level と臨床上的治療効果が良く相関し、著効例では尿中 mecillinam 濃度の平均値が  $100 \mu\text{g/ml}$  を越えていた<sup>8)</sup>ことから、腎機能正常者

における利尿状態は臨床効果に影響をおよぼすほど尿中 mecillinam 濃度を低下させるものではないと思われる。

他方、尿中排泄量に関しては、内服と同時に水分負荷をした状態、すなわち利尿状態は  $43.1 \pm 12.4\%$  と著明に回収率が增大し、脱水状態あるいは脱水の途中から利尿へ移行させた状態に比較して有意差を認めた。これは内服後 3~6 時間の時間帯での排泄量の差によるものであった。

これらのことは水分利尿が腸管でのこの薬剤の吸収量を増大させるのではないかという推定あるいは薬剤の代謝と排泄の動態、すなわち消失過程への影響も考えられるので、今後さらに追究検討する予定である。

### 結 語

健康成人男子 6 名を対象として、経口 mecillinam 剤 pivmecillinam 146.2 mg を経口投与し、その吸収、排泄に関して、(a) 薬剤内服と同時に 5% glucose 溶液 1,000 ml の静脈内投与による水分利尿状態、(b) 絶飲食による脱水状態、および (c) 脱水の途中から 5% glucose 溶液負荷による利尿への移行の場合の 3 群を比較検討し、以下の結果を得た。

1) 各時間帯あるいは peak に達した時の血清中 mecillinam 濃度に関しては 3 群の間に有意差は見られなかった。

2) 尿中 mecillinam 濃度は薬剤内服後 0~3 時間の時間帯では (a) は平均値  $38.5 \mu\text{g/ml}$  で、(b) の  $319.5 \mu\text{g/ml}$  および (c) の  $173.5 \mu\text{g/ml}$  と比較して有意に低値となった。しかし 3~6 時間の時間帯では (a) の平均値は  $103.5 \mu\text{g/ml}$  と上昇し、0~3 時間の場合に比較し、有意に高値であった。

3) 尿中 mecillinam 排泄量は薬剤内服後 0~3 時間の時間帯では 3 群の間に有意差は見られなかったが、3

~6 時間の時間帯では (a) の水分利尿の状態が (b) の脱水の状態に比較して有意に多い排泄量を示し、このことは (c) の途中からの利尿では起らなかった。6 時間の平均尿中回収率は (a) は  $43.1\%$  で、(b) の  $28.1\%$  および (c) の  $27.5\%$  に対し有意に高い値であった。

稿を終るにあたり恩師 仁平寛巳教授の御指導、御校閲ならびに本研究に御協力下さった教職員各位および本田弘子氏に感謝致します。

なお本論文の要旨は第 24 回日本化学療法学会総会において発表した。

### 文 献

- 1) GIBALDI, M. (関口慶二, 瀬崎仁, 鈴木悦子, 補訳): 生物薬剤学概説 pp. 1~12, 71~81, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1975
- 2) GREENWOOD, D.; H. L. BROOKS & F. O. GRADY: Activity of FL 1060, a new  $\beta$ -lactam antibiotic, against urinary tract pathogens. *J. Clin. Path.* 27: 192~197, 1974
- 3) 林 睦雄, 中野 博: 複雑性尿路感染症に対する Pivmecillinam の臨床使用経験. *Chemotherapy* 25 (1): 289~297, 1977
- 4) LEVISON, M. E. & D. KAYE: Urinary tract infection and its management. Ed. by KAYE, D., pp. 188~226, C. V. Mosby Co., Saint Louis, 1972
- 5) LUND, F. & L. TYBRING:  $\beta$ -6-amidinopenicillanic acids—a new group of antibiotics. *Nature (new Biol.)* 236: 135~137, 1972
- 6) 中沢昭三: 第 24 回日本化学療法学会総会. 新薬シンポジウム pivmecillinam. 1976 (東京)
- 7) ROHOLT, K.; B. NIELSEN & E. KRISTENSEN: Pharmacokinetic studies with mecillinam and pivmecillinam. *Chemotherapy* 21: 146~166, 1975

## PHARMACOKINETIC STUDIES OF PIVMECILLINAM DURING WATER DIURESIS ON THE NORMAL VOLUNTEERS

HIROSHI NAKANO

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

(Director: Prof. H. NIHIRA)

The influence of water diuresis on the absorption and excretion of mecillinam after the oral administration of pivmecillinam at the dose of 146.2 mg (equimolar to 100 mg mecillinam) was studied in six healthy male adults on three different experimental states by the cross over method; the state 1, hydropenic one by overnight fasting, the state 2, hydropenic one shifted to hydrated one by the intravenous infusion of 1,000 ml of 5% glucose solution in 60 minutes, 3 hours after the administration of the drug, and the state 3, hydrated one by the same method as the state 2 followed immediately after dosing.

The concentrations of mecillinam in the serum or urine and the amounts excreted in the urine after the

administration of pivmecillinam were compared between the three states, and the following results were obtained.

1) The differences between each serum concentration of the three states were statistically not significant.

2) The averages of the urinary concentration within 3 hours after dosing were 319.5, 173.5 and 38.5  $\mu\text{g/ml}$  in the state 1, 2 and 3 respectively, and the differences between the state 3 and 1 ( $P < 0.01$ ), and 2 ( $P < 0.05$ ), were statistically significant. But in the state 3, the average of the urinary level during the period of 3~6 hours after dosing was 103.5  $\mu\text{g/ml}$  and it was significantly higher than that during the period of 3~6 hours after dosing.

3) The differences of the cumulative amount of mecillinam excreted in the urine within 3 hours after dosing were statistically not significant between the three states, but the amount in the state 3 during the period of 3~6 hours after dosing was statistically higher than those in the other two states ( $P < 0.01$ ). The averages of the urinary recovery rate within 6 hours after dosing were 28.1, 27.5 and 43.1 % in the state 1, 2 and 3 respectively, and the differences between the state 3 and 1, and the state 3 and 2, were statistically significant ( $P < 0.01$ ).