

## 腎機能障害時の尿路感染症における静注用 Doxycycline による治療——とくに吸収・排泄について

田中求平・中野 博・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)

(昭和 52 年 8 月 30 日受付)

### 序 言

Tetracycline (以下 TC と略す) 系抗生剤の腎毒性の 1 つとして、腎機能障害患者に用いた場合に transient uremia を誘発することが知られており<sup>1)</sup>、腎機能障害患者に対する使用には注意を要する。

近年開発された Doxycycline (DOTC と略す) は従来の TC 系抗生剤に比較して抗菌力が強く、血中濃度半減期が長いために通常 1 日 1 回 100 mg の内服投与が行なわれている。今回われわれは注射用 DOTC を腎機能障害患者に使用し、その吸収、排泄、臨床効果および副作用について検討した。

### 研究対象と方法

クレアチニン・クリアランス (Ccr) が 30 ml/min. 以上 50 ml/min. 以下の中等度の腎機能障害患者 5 名 (Case 1~5) と、同じく 30 ml/min. 以下の高度の腎機能障害患者 1 名 (Case 6)、計 6 名の慢性複雑性尿路感染症の男子患者を対象とした。年齢は 44 才から 74 才まで (平均 62.5 才)、体重は 46~57 kg (平均 56.7 kg) であった (Table 1)。

他剤 (抗生剤、消炎剤、ビタミン剤など) の投与中止後 3 日目から DOTC の投与を開始した。第 1 日目は午前、午後各 8 時から 5% ブドウ糖液 500 ml に混合した DOTC 100 mg を 2 時間かけて点滴静注し、2 日目以後は 1 日 1 回毎日午前 8 時から同じ溶液の点滴静注を連続

7 日間施行した。

試料の採取は第 1 日目に第 1 回の点滴開始後 1, 2, 3, 6, 12 および 24 時間目に静注側の反対側の肘静脈から計 6 回採血し、尿は点滴開始後 0~3, 3~6, 6~12, および 12~24 時間の各時間帯に分けて計 4 回採取し、これらを single dose study の試料とした。第 2 日目にも点滴開始直前に採血し、開始後は single dose study と同様にして採血および採尿を行ない、これらを multiple dose study の試料とした。

臨床効果の総合効果判定には DOTC 投与前後の膿尿と細菌尿との推移により、UTI 薬効評価研究会の慢性症における検討基準 (昭和 51 年 11 月現在の基準)<sup>2)</sup> により判定した。すなわち細菌尿の陰性化、膿尿の正常化がともに認められた場合を著効、細菌尿の陰性化、減少 ( $10^2$ /ml 以下) または菌交代が認められるが膿尿が正常化あるいは改善している場合を有効、他を無効とし、著効、有効をあわせて有効率を算出した。

副作用は自覚症状としてとくに嘔気、嘔吐、眩暈などの発現、増悪などを検討した。また他覚的所見として投与前後に末梢血液検査 (RBC, WBC, Hb, Ht)、肝機能検査 (血清の GOT, GPT, Alp, 総蛋白)、腎機能検査 (BUN, Scr, PSP 検査, Ccr) を実施した。

採取した試料中の DOTC の力価は *Bacillus cereus* を検定菌とする cup 法で測定した。検量線の作成には

Table 1 Clinical subjects

Case No.	Sex	Age	BW <sup>1)</sup>	Basal disease	Ccr <sup>2)</sup>	BUN <sup>3)</sup>	Scr <sup>4)</sup>
1	M	71	47	Prostatic carcinoma. After castration & TUR of prostate	60.0	19	1.4
2	M	65	50	After suprapubic prostatectomy	60.0	15	1.0
3	M	68	59	After suprapubic prostatectomy	54.1	14	1.1
4	M	44	55	After lt. nephrolithotomy	41.9	13	1.5
5	M	74	47	After suprapubic prostatectomy	40.7	22	0.9
6	M	53	46	After bil. ureterolithotomy & cystolithotomy After plasty for bladder neck contracture	15.8	38	3.0

- 1) BW ; Body weight in kg
- 2) Ccr ; Creatinine clearance in ml/min
- 3) BUN ; Serum urea nitrogen in mg/dl
- 4) Scr ; Serum creatinine in mg/dl

台糖ファイザー社から提供された DOTC (標準力価 865  $\mu\text{g}/\text{mg}$ ) を人血清および pH 7.0 の 1/15M リン酸緩衝液でそれぞれ各濃度の標準液を調整し、それぞれ血清および尿の試料に使用した。

血中濃度半減期 ( $T/2$ ) の計算法

DOTC の血中濃度の動きについては one compartment open model を用いて、血中濃度は指数函数的に減少するものと仮定し、最高血中濃度に達してからの各時間の血中濃度を最小 2 乗法<sup>3)</sup> により勾配  $m$  を次式から算出した。

$$m = \frac{N \sum \log Y - (\sum X)(\sum \log Y)}{N \sum X^2 - (\sum X)^2}$$

$$T/2 = \frac{\log^2}{m}$$

但し  $X$ : 時間 (hour),  $Y$ : DOTC の血中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ),  $N$ : 血中濃度測定回数

なおデータの推計学的分析は STUDENT  $t$  テストを用いた。

### 研究成績

#### 1. 血中濃度 (Table 2, Fig. 1)

Single dose study: 最高血中濃度は中等度の腎機能障害群では投与開始 1 時間~2 時間目に 2.33 $\pm$ 0.70  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (Mean $\pm$ SD 以下同じ) を示し、12 時間目には 0.49 $\pm$ 0.37  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。高度の腎機能障害患者のそれは 2 時間目で 3.04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を示し、12 時間目で 0.98  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と中等度障害群に比べてあまり差はないと思わ

れた。

Multiple dose study: 中等度の腎機能障害群では最終投与前に 1.02 $\pm$ 0.68  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の血中濃度を示し、その最高血中濃度は single dose study と同じく 1 時間~2 時間目にあつて 2.96 $\pm$ 0.76  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と single dose study よりやや高値を示したが、両 study 間に有意差はなかった。しかし各時間帯の濃度について single dose study と multiple dose study との間で比較すると、3 時間目 ( $P=0.08$ ), 6 時間目 ( $P<0.05$ ) および 12 時間目 ( $P=0.06$ ) には multiple dose study のほうが高値を示す傾向あるいは有意差を認めた。高度の腎機能障害患者の最高血中濃度は 6 時間目にみられ、その値は 6.60  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と中等度の腎機能障害群より明らかに高く、また投与前値も 3.00  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と中等度の腎機能障害群より明らかな高値を示し、24 時間後にも 4.40  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と高い血中濃度を認めた。

血中濃度の半減期は中等度の腎機能障害群で Case 5 を除いた 4 例が single dose study では 3.0~8.4 時間 (4.9 $\pm$ 2.5 時間), Multiple dose study では 5.4~8.2 時間 (7.0 $\pm$ 1.2 時間) と両 study 間に推計学的に有意差はなかったが、糖尿病を合併していた Case 5 は single dose study の 4.4 時間に比し multiple dose study 時には 101.9 時間と著明に延長していた。

高度の腎機能障害患者の single dose study では半減期は 6.2 時間と中等度の腎機能障害群と差は見られなかったが、multiple dose study では 34.1 時間と著明

Table 2 Serum doxycycline concentrations ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) in patients with renal dysfunction

Case No.	Single dose study					Multiple dose study						
	Time (hr) after dosing					Time (hr) after dosing on 7th day						
	1	2	3	6	12	0	1	2	3	6	12	24
1	2.20	2.30	1.40	0.77	0.21	0.91	0.23	2.50	1.80	1.10	0.64	0.52
2	0.98	3.30	2.60	1.40	0.77	0.86	2.30	3.20	2.80	2.10	1.35	0.62
3	0.58	1.70	0.90	0.47	0.19	0.64	2.10	1.95	1.60	1.20	0.72	0.50
4	2.70	2.60	1.70	1.10	1.00	0.50	2.40	4.10	2.90	2.40	1.40	0.70
5	1.20	1.65	1.00	0.50	0.30	2.20	2.40	2.90	2.80	2.60	2.50	2.45
Mean of peak levels	2.33 $\pm$ 0.70					2.96 $\pm$ 0.76						
6	1.50	3.40	2.20	1.45	0.98	3.00	3.40	5.90	5.90	6.60	4.80	4.40

Fig. 1 Serum doxycycline concentrations in patients with renal dysfunction

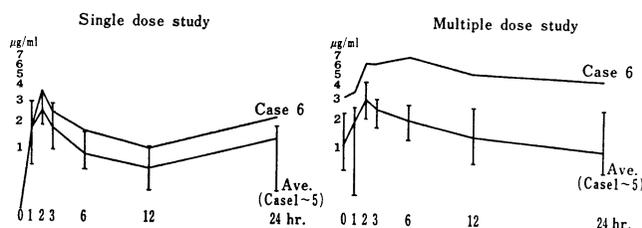


Table 3 Half life (hr) of DOTC in patients with renal dysfunction

Case No.	Single dose study	Multiple dose study
1	3.0	5.4
2	4.9	8.2
3	3.4	7.3
4	8.4	7.2
5	4.4	101.9
Mean	4.8±2.1	26.0±42.4
6	6.2	34.1

Table 4 Urinary doxycycline concentrations ( $\mu\text{g/ml}$ ) in patients with renal dysfunction

Case No.	Single dose study			Multiple dose study			
	Period (hr) after dosing			Period (hr) after dosing on 7th day			
	0-3	3-6	6-12	0-3	3-6	6-12	12-24
1	10.0 <sub>a</sub> (4.6)	16.0 (6.7)	20.0 (10.2)	6.8 (3.9)	25.0 (8.8)	10.5 (5.8)	5.9 (5.4)
2	4.8 (8.1)	13.2 (9.4)	24.0 (13.2)	12.5 (8.2)	34.0 (6.1)	23.0 (5.2)	26.0 (39.5)
3	6.2 (5.7)	25.0 (5.3)	17.0 (8.1)	7.5 (5.4)	56.0 (3.2)	52.0 (13.0)	36.0 (5.1)
4	13.0 (5.0)	9.7 (3.8)	9.6 (5.4)	8.0 (4.8)	8.4 (5.2)	10.5 (5.6)	9.7 (14.4)
5	5.4 (2.1)	10.2 (2.7)	11.0 (1.7)	21.0 (2.6)	22.0 (1.9)	26.0 (4.3)	9.0 (16.7)
Mean of peak levels	18.6±6.3			30.3±66.3			
6	0.4 (0.1)	0.6 (0.2)	0.6 (0.3)	3.6 (0.4)	3.8 (0.9)	1.8 (0.8)	2.0 (1.5)

\*; Numbers in parenthesis indicate total mg excreted in urine.

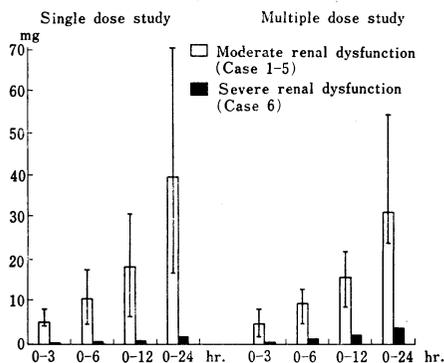
な延長が見られた (Table 3)。この症例は多数の胆のう結石を合併していた。しかし半減期の著明な延長を認めた上述の2例においてはいずれも副作用として自覚症状および他覚的所見に異常を認めなかった。

## 2. 尿中濃度 (Table 4)

中等度の腎機能障害群：尿中濃度はsingle dose study と multiple dose study との間でそれぞれの時間帯毎に比較すると有意差はみられず、最高尿中濃度を示す時間帯は single dose study では点滴開始後0時間~12時間の間に広く分布して  $1.56 \pm 6.3 \mu\text{g/ml}$  の値を示し、multiple dose study では3~12時間に見られ、その値は  $30.3 \pm 16.7 \mu\text{g/ml}$  であったが、single dose study に比し推計学的に有意に高い値ではなかった。

高度の腎機能障害患者：最高尿中濃度は single dose study で点滴開始後3~12時間の間にあったが持続して  $0.6 \mu\text{g/ml}$  を示したにすぎず、multiple dose study

Fig. 2 Cumulative urinary doxycycline excretion in patients with renal dysfunction



のそれは3~6時間の時間帯に  $3.8 \mu\text{g/ml}$  で、いずれも明らかに中等度の腎機能障害群より低値であり、これは同一患者の血中濃度よりも低値であった。

## 3. 尿中排泄量 (Table 4, Fig. 2)

中等度の腎機能障害群では single dose study と multiple dose study との間で尿中排泄量に有意差はなく、12時間で single dose study では平均  $18.6 \pm 7.1 \text{ mg}$ 、multiple dose study では  $16.8 \pm 5.0 \text{ mg}$  が排泄された。しかし高度の腎機能障害患者では中等度の腎機能障害群より明らかに少ない排泄量を認め、12時間で single dose study では  $0.6 \text{ mg}$ 、multiple dose study では  $2.1 \text{ mg}$  であった。

## 4. 臨床効果と起因菌の感受性および尿中濃度との関連 (Table 5)

DOTC の感受性検査は栄研の3濃法ディスクを使用し、(卅)、(卅)、(+) はそれぞれ5, 10,  $30 \mu\text{g/ml}$  で阻止円を生じた場合、(-) は  $30 \mu\text{g/ml}$  でも阻止円を生じなかった場合とした。

臨床効果は例数が少ないが有効率50%であった。個々の症例について尿中濃度や起因菌の感受性検査の結果を臨床効果との関連において検討すると、Case 2の尿中濃度が高くかつ感受性(卅)で有効、Case 6で低い尿中濃度と感受性(-)で無効という当然の結果を認めた2例以外には一定の関連はみられなかった。

## 5. 副作用 (Fig. 3)

自覚症状としての嘔気、嘔吐、眩暈などは全例に認めなかった。他覚的所見でも副作用を思わせる異常所見はなかった。

## 考 案

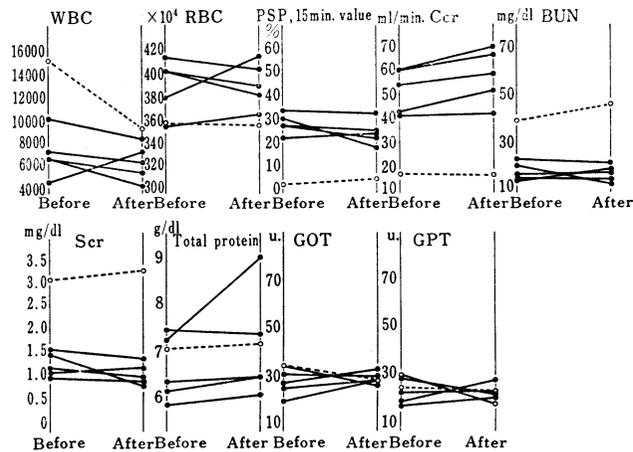
TC系抗生剤をすでに腎機能に障害を有する患者に使用した際に最も注意すべきことは、BUN、血清無機磷の上昇、アシドーシスの進行、尿中窒素排泄の増加と尿毒

Table 5 Clinical effect of doxycycline

Case No.	Organism	Sensitivity to DOTC disc	Urinary peak levels of DOTC	Clinical effect
1	<i>Pro. vulgaris</i>	—	20~25*	Poor
2	<i>Pro. vulgaris, Klebsiella</i>	+++	24~34	Good
3	<i>Enterobacter</i>	+	25~56	Poor
4	<i>Klebsiella</i>	—	9.6~10.5	Good
5	<i>Pro. vulgaris, Enterobacter</i>	—	11~26	Good
6	<i>Pro. rettgerella</i>	—	0.6~3.8	Poor

\* ; Range

Fig. 3 Laboratory data before and after treatment with doxycycline in patients with renal dysfunction



症の自覚症状など、すなわち transient uremia の出現であり、これらの血液生化学的变化と自覚症状は TC 系抗生剤の使用中止により回復する可逆的变化である<sup>1,4)</sup>。Transient uremia の原因は TC 系抗生剤の antianabolic な作用によるものと考えられ<sup>5)</sup>、腎機能障害患者に使用する場合には体内蓄積の予防のために腎機能の程度に応じて 1 回量の減量、投与間隔の延長が推奨されている<sup>6,7)</sup>。しかし DOTC の場合は腎機能障害患者に普通量である 1 日 100 mg を継続使用しても体内に蓄積されず、従来の TC 系抗生剤にみられた transient uremia も誘発されないことが報告されている<sup>1,8,9,10)</sup>。

今回の検討では DOTC 100 mg 1 回点滴静注時の血中濃度の推移は他の 1 回内服や 1 回静注時の報告<sup>1,11)</sup> の正常例と比較しても差はないものと思われ、血中濃度半減期も腎機能による影響は明らかに認め難い。また継続使用により血中濃度は毒性を呈するほど高値とはならず、また transient uremia も見られなかった。しかし連続投与により血中濃度の上昇傾向が中等度の腎機能障害群、高度の腎機能障害患者のいずれでも見られ、とく

に消化器系疾患を合併した 2 例では半減期の延長と体内蓄積の傾向を認めた。諸検査成績では副作用を思わす異常所見はみられなかったが、加藤ら<sup>11)</sup>も述べているように本剤の長期使用、あるいは増量による使用は慎重にすべきであろう。

尿路感染症における臨床効果については、高度の腎機能障害患者ではその著明に低い尿中濃度から当然のことながら治療効果は極度に減少するであろう。中等度の腎機能障害患者の場合は腎機能正常例の尿中濃度<sup>11)</sup>と差はないので、正常例と同等の効果を期待できるはずである。しかし今回の成績では症例数が少ないこともあったが、薬剤の尿中濃度、細菌の感受性などと臨床効果との間に一定の関係を認めることができなかった。尿路感染症の治療においては薬剤の血中濃度よりは尿中排泄の関与のほうが大といわれている<sup>12)</sup>ので、腎機能と薬剤の尿中排泄、薬剤の尿中濃度と細菌の MIC、尿路の基疾患などが臨床効果に影響するものと考えられる。

#### 結 語

注射用 DOTC を腎機能障害を有した尿路感染症患者

に使用して下記の結果を得た。

1. 100 mg, 1 回点滴静注した場合には血中濃度の推移および血中濃度半減期ともに正常例の場合と差は認めなかった。1 日 1 回 100 mg, 7 日間連日投与した場合には血中濃度は中等度の腎機能障害例では 1 回投与時より高値を示す傾向を認めたが異常高値ではなかった。しかし中等度の腎機能障害に糖尿病を合併した 1 例および高度の腎機能障害に胆のう結石を合併した 1 例, 計 2 例では連続投与により血中濃度半減期の延長, 血中濃度の異常高値を示し, 体内蓄積傾向を認めた。

2. 尿中排泄に関しては中等度の腎機能障害例は 1 回静注および 7 日間連日投与のいずれの場合も正常例と差は認めなかったが, 高度の腎機能障害例では著明に低い尿中濃度と排泄量を認めた。

3. 臨床効果は慢性複雑性尿路感染症 6 例中 3 例に有効であった。この臨床効果と薬剤の尿中濃度, 細菌の感受性などこの間に一定の関連は見出せなかった。

4. 1 日 100 mg, 7 日間連日投与により血中濃度上昇傾向あるいは異常高値を示して体内蓄積傾向を認めた症例などを含めて全例に自覚的, 他覚的に副作用と思わせる異常所見は認められなかった。

#### 文 献

- 1) 山作房之輔ほか: Tetracycline 系抗生剤による腎機能障害時の化学療法, とくに Doxycycline と Minocycline について。治療 55: 167~171, 1973
- 2) 第 23 回日本化学療法学会東日本支部総会。新薬シンポジウム I. T-1220 抄録, (東京) 1976
- 3) KUNIN, C. M. & M. FINLAND: Demethylchlor-tetracycline, a new tetracycline antibiotic that

- yields greater and more sustained antibacterial activity. New Engl. J. Med. 259: 999~1005, 1958
- 4) MAVROMATIS, F.: In Drug induced Diseases 3 Ed. by MEYLER, L. & H. M. PECK: pp. 111~116, Excerpta Medica Foundation, 1968
  - 5) WOMACK, C. R. *et al.*: Terramycin therapy of urinary tract infections. Arch. Intern. Med. 89: 240~257, 1952
  - 6) KUNIN, C. M.: A guide to use of antibiotics in patients with renal disease, a table of recommended doses and factors governing serum levels. Ann. Intern. Med. 67: 151~158, 1967
  - 7) 木下康民, 山作房之輔: 腎不全時の化学療法。臨床と研究 44: 2551~2560, 1967
  - 8) RIBUSH, N. & T. MORGAN: Tetracyclines and renal failure. Med. J. Aust. 1: 53~55, 1972
  - 9) LITTLE, P. J. & R. K. BAILEY: Tetracyclines and renal failure. N. Z. Med. J. 72: 183~184, 1970
  - 10) KLINGER, W.; P. BAYERL & H. EDEL: Progress in antimicrobial and anticancer chemotherapy 1. pp. 605~608, Univ. of Tokyo Press, Tokyo, 1970
  - 11) 加藤広海, 袴田隆義, 浜野耕一郎, 堀内英輔, 多田 茂: PT-122 M の腎機能障害時における血中濃度の推移と血液生化学値におよぼす影響。泌尿紀要 21: 877~891, 1975
  - 12) STAMEY, T. A.; D. E. GOVAN & J. M. PALMER: The localization and treatment of urinary tract infections: the role of bactericidal urine levels as opposed to serum levels. Medicine 44: 1~36, 1965

## PHARMACODYNAMIC STUDIES OF DOXYCYCLINE IN PATIENTS WITH COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION ASSOCIATED WITH RENAL DYSFUNCTION

KYUHEI TANAKA, HIROSHI NAKANO and HIROMI NIHIRA

Departmente of Urology, Hiroshima University School of Medicine

(Director; Prof. H. NIHIRA)

On 6 patients with reduced renal function, single dose study that was administered 100 mg of doxycycline and multiple dose study that was administered 100 mg daily for 7 days by the route of intravenous drip infusion were carried out. The patients were divided into 2 groups according to their renal function; in the moderate renal dysfunction group (5 patients) their endogenous creatinine clearance were between 30 and 60 ml/min. and in the severe renal dysfunction (one patient) that was under 30 ml/min.

After 100 mg dosing, the mean serum peak levels were 2.33  $\mu$ g/ml in moderate renal dysfunction group and 3.40  $\mu$ g in severe renal dysfunction respectively. After multiple dosing the drug tended to accumulate in severe renal dysfunction, and the mean serum peak level on 7 th day were 2.96  $\mu$ g/

ml in moderate renal dysfunction group and 6.60  $\mu\text{g}/\text{ml}$  in severe renal dysfunction, respectively. The mean time of half life in single dose study was 4.9 hours, and in multiple dose study those were 7.0 hours in moderate renal dysfunction group and 34.1 hours in severe renal dysfunction, respectively.

The mean peak urine levels were 18.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$  for single dose study in moderate renal dysfunction group, and those were 0.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$  and 3.8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  in severe renal dysfunction, respectively.