

慢性腎不全および腎移植患者における
T-1220 (Piperacillin) の基礎的・臨床的検討

柏原英彦・蜂巢 忠・宍戸英雄・横山健郎

国立佐倉療養所

出口 浩 一
東京総合臨床検査センター

(昭和 52 年 7 月 7 日受付)

腎移植において最も多く、且つ致命的な合併症は感染症であり、これは拒絶反応防止のための免疫抑制剤投与による免疫能低下に起因するところが非常に大きい。

また血液および腹膜透析を必要とする慢性腎不全患者においても免疫能の低下が認められており、感染症は重大な問題である。

しかし、抗生剤の中で投与量の大部分が腎から排泄されるものを腎不全患者に使用すると、排泄障害により体内に蓄積した抗生剤が極端な高濃度に達し、臓器毒性を發揮する恐れがあるため、投与量に充分注意しなければならない。このため、安全かつ効果的な抗生剤の開発が望まれる。

今度、富山化学で開発されたβ-ラクタム系抗生剤で、ABPCの誘導体であるT-1220¹⁾について、慢性腎不全および腎移植患者を対象に基礎的・臨床的検討を行なったので報告する。

I. 基礎的検討

T-1220 は Ampicillin の amino 基に 4-ethyl-2,3-dioxopiperazinylcarbonyl 基を導入した半合成 PC 系抗生物質である。これは、筋注または静注により、腎および肝にとくに高い移行性を示し、また体内ではほとんど代謝されずに主として尿中に排泄されるが、胆汁中への排泄も比較的良好と報告されている¹⁾。しかし、慢性腎不全における T-1220 の代謝については不明なところが多い。

そこで、血液透析を必要とする慢性腎不全患者における T-1220 の吸収、排泄を検討する目的で、T-1220 1g または 2g を 20% ブドウ糖液 40 ml に溶解して静注後、1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 時間に採血し、*Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 を用い、cup 法にて血中濃度を測定した (Table 1, Fig.1)。

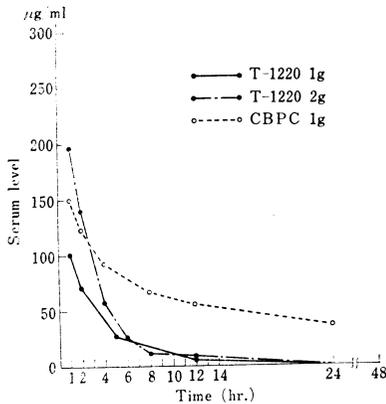
1g 投与群では、1時間 101μg/ml (88~120) で、半

Table 1 Serum levels of T-1220 and CBPC in the uremic patients after intravenous injection

Drug	Case	Time (hr.)													Half life (T/2)	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	24	48		
T-1220 1g i. v.	S. S.	95	70				34				10.5	8.2	<0.5	<0.5	3.05	
	S. M.	120		(92)			(32)			(19)		9.2	5.6	<0.5	2.89	
	K. M.	88	72			18					3.6		0.8	<0.5	<0.5	1.49
	\bar{x}	101	71										6.1			2.48
T-1220 2g i. v.	S. S.	230	140		80		24					12.0	<0.5	<0.5	2.57	
	K. M.	180	160		70		23					2.6	<0.5	<0.5	1.73	
	S. S.	235	160			40				10.4		2.0	<0.5	<0.5	1.58	
	M. S.	140	84		21					12.0		7.2	0.8	—	2.66	
	\bar{x}	196.3	136		57		23.5			11.2		6.0			2.14	
CBPC 1g i. v.	K. M.	130	110		84					48		37	18.5	—	8.29	
	S. S.	170	135		100					86		74	55	—	15.93	
	\bar{x}	150	122.5		92					67		55.5	36.8		12.11	

() : during hemodialysis

Fig.1 Serum levels of T-1220 and CBPC in the uremic patients after intravenous injection (cross over : 2~4 patients)



減期は 2.48 時間 (1.49~3.05) であり, 24 時間では 1 例の 5.6 μ g/ml を測定した以外は 0.5 μ g/ml 以下であった。

また, この群の透析期間中の血中濃度測定においても同様の傾向を示した。

2g 投与群では, 1 時間値 196.3 μ g/ml (140~235), 半減期は 2.14 時間 (1.58~2.66), 24 時間では, 1 例に 0.8 μ g/ml を測定した以外は全例 0.5 μ g/ml 以下となっている。

一方, 対象として, 同患者にカルペニシリン (CBPC) 1g を投与して同方法で血中濃度を測定すると, 1 時間値 150 μ g/ml, 半減期は 12.11 時間で T-1220 に比し 5 倍の長さに達している。

以上の慢性腎不全患者における血中濃度の測定結果と, 既に報告されているように, T-1220 は腎および肝に高い移行性を示すことから, 慢性腎不全における T-1220 は主として胆汁内に排泄されていると推察され, また, その排泄時間も CBPC に比し非常に短くなっている。

II. 臨床的検討

T-1220 の治療対象となったのは慢性腎不全患者 6 例で, 4 例は腎移植症例である (Table 2, 3)。

症例 1 H. J., 22 才, 男

生体腎移植症例で, 移植後 7 日目に急性拒絶反応が起こり, この期間に移植腎破裂を合併した。破裂部縫合を行ない, 創を 1 次的に閉鎖すると共に, 感染予防のため T-1220 を 4 日間, 計 9g 投与した。この間イムラン 100 mg, メチルプレドニン 80 mg, 抗リンパ球血清 100 mg を免疫抑制剤として投与していたが, 術後感染は認められなかった。副作用として白血球減少がみられた。

症例 2 I. U., 21 才, 男

生体腎移植後, 肛門周囲膿瘍に罹患し, 種々の抗生物質の投与にも拘らず治癒傾向が見られないため, T-1220 を 37 日間, 総量 102g 投与し治癒させ得た。この期間中, イムラン 100 mg, メチルプレドニゾロン 10 mg を服用させていたが, 白血球数 1,700 まで減少したためイムランを中止した。白血球は T-1220 およびイムラン中止後 1 週間で 5,000 まで回復した (Fig.2)。

症例 3 S. M., 47 才, 男

糖尿病性腎症を基礎疾患とする腎不全のため 2 回の死体腎移植を施行した。しかし, 非可逆性拒絶反応のため移植腎を摘出し, シャントトラブルもあり, 腹膜灌流を行っていたが, 汎発性腹膜炎を合併した。灌流液中に

Table 2 Clinical results

Case No.	Name	Age Sex	Basic disease	Infection	Dose (g/day)	Duration (day)	Total dosis (g)	Route	Causative organism	Effect	Side effect
1	H. J.	22 M	CRF Kidney Tx	Perinephrial abscess (suspected)	2 1	4 1	9	i. v.	unknown	+	Leukopenia
2	I. U.	21 M	CRF Kidney Tx	Periproctal abscess	4 2	14 23	102	i. v.	<i>E. coli</i> <i>Pseudomonas</i>	+	Leukopenia
3	S. M.	47 M	CRF D.M.Nephropathy Post Kidney Tx	Peritonitis	1	9	9	i. v.	unknown	+	Leukopenia GOT, GPT \uparrow
4	H. H.	42 M	CRF Post Kidney Tx	Wound abscess	2 4	2 3	16	i. v.	<i>E. coli</i>	+	Leukopenia
5	Y. K.	51 F	Ca. uteri CRF	Pleuritis	2 1	2 7	11	i. v.	<i>E. coli</i>	-	-
6	M. S.	62 M	CRF	Peritonitis	2 1	1 6	8	i. v.	<i>E. coli</i>	+	-

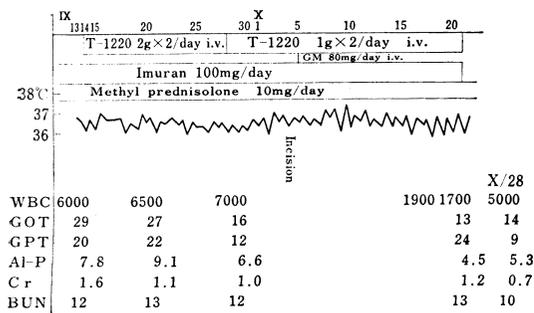
Tx : transplantation

Table 3 Laboratory findings

No. Case		RBC	WBC	Hb	Ht	Platelet	GOT	GPT	Al-P	BUN
1 H. J.	B	168	7,000	553	16	16.6	17	31	4.0	52
	D	187	6,000	5.7	17	13.1	17	32	4.9	110
	A	173	2,700	5.4	16	10.4	13	15	7.3	59
2 I. U.	B	317	6,000	9.3	33	20.0	29	20	7.8	12
	D	315	7,000	11.2	35		16	12	6.6	12
	A	308	1,700	10.9	29		13	24	4.5	13
3 S. M.	B	166	8,100	3.8	15	23.4	21	19	6.1	34
	D	163	3,400	4.0	16	26.5	83	60	9.6	26
	A	218	3,100	5.6	22	21.4	36	29	8.9	28
4 H. H.	B	98	5,500	3.6	11	11.8	14	4	6.9	85
	D	219	3,300	7.9	21					23
	A	186	2,300	5.6	13	18.9	30	23	6.9	41
5 Y. K.	B	311	8,300	8.6	29		6	3	7.7	44
	D	252	7,200	7.2	23					29
	A	230	9,200	6.3	22		17	13	6.4	36
6 M. S.	B	173	7,600	5.5	13	11.2	24	16	6.3	73
	D	216	5,300	6.2	23	11.8	15	6	5.7	65
	A	216	3,700	6.2	24	8.7	26	18	6.6	55

B : Before, D : During, A : After

Fig.2 Case 2 I. U. 21 M Periproctal abscess (Basic disease : Chronic renal failure, Kidney transplantation)

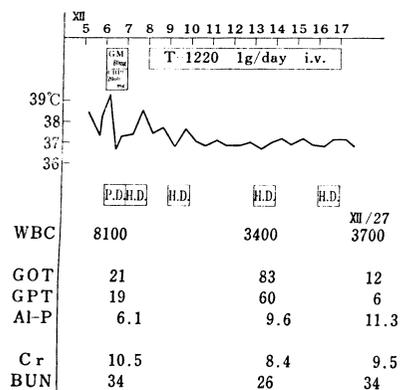


CBPC および GM を添加したが、腹膜炎の増悪が認められたため、T-1220 を全身的に投与すると共に血液透析に変更し、良好な結果を得た。この症例では、軽度の白血球減少、GOT (21→83)・GPT (19→60) の上昇が認められたが、投与中止後正常に復した (Fig.3)。

症例 4 H. H., 42 才, 男

死体腎移植症例で、消化管出血および拒絶反応のため移植腎を摘出。摘出部位の出血から膿瘍へ発展し、T-1220 を使用し自覚症状の好転をみた。副作用として白血球減少をみた。

Fig.3 Case 3 S. M. 47 M Peritonitis (Basic disease : D.M.nephropathy, Post kidney transplantation)



症例 5 Y. K., 51 才, 女

子宮癌の放射線治療後、腎機能不全と滲出性肋膜炎を合併した。T-1220 を 1日 0.5~1g を 2回投与したが、下熱せず、また自覚症状の改善も認められず 9日 で中止した。

症例 6 M. S., 62 才, 男

腎不全に強度の肺浮腫を合併し、ただちに腹膜灌流を施行した。灌流液中に CEZ 系抗生剤を添加していたに

も拘らず、発熱・腹痛と灌流液混濁をみたため、T-1220を使用。7日間計 8g の投与で臨床症状および腹水所見共に改善をみた。

III. 考 按

腎不全患者に抗生物質を投与する場合は、腎毒性、排泄経路および血中濃度の推移に注意して投与しないと重篤な副作用を招来することがある。

一般に PC 系抗生物質は、腎臓から最も多く排泄されるが、胆汁中へも高濃度に排泄される²⁾。山作は腎不全患者に Ampicillin, Carbenicillin, Hetacillin を投与して血中濃度を測定すると、その半減期は正常人の 10.28 倍から 15.45 倍に延長していたと報告している³⁾。

われわれが透析患者における CBPC の血中濃度を測定した結果でも、その半減期は 12.11 時間であった。

一方、T-1220 の透析患者における血中濃度の推移を検討すると、1g または 2g 投与においても、その半減期は各々 2.48 時間と 2.14 時間で、これは CBPC に比し 5 分の 1 と非常に短いことが判明した。これは T-1220 がとくに肝に高い移行性を有し、慢性腎不全においては主として胆汁から排泄されていることを示唆している。

すなわち、T-1220 は慢性腎不全患者においてその排泄は他の PC 系抗生物質に比べ非常に早く、繰返し大量投与が可能であると考えられる。

次に、透析療法を必要とする慢性腎不全および免疫抑制剤の服用を必要とする腎移植では、感染症の合併率も高く、また、しばしば致命的であるため重大な問題である^{4,5)}。これは免疫能の低下に起因し、そのため病原菌もグラム陰性菌、真菌、ウイルス、原虫などの opportunistic infection であることが多い。

そこで、慢性腎不全患者 2 名、腎移植後再血液透析者 2 名、腎移植患者 2 名、計 6 名の感染症に対し T-1220 の臨床応用を試みた。このうち 4 名において、*E. coli* と *Pseudomonas* が検出された。臨床効果の認められたのは 5 名であり、このうち難治性肛門周囲膿瘍を有する腎移植患者では 37 日間に総量 102g を使用した。副作用としては、白血球減少 4 例、GOT・GPT の軽度上昇例

1 例で、いずれも投与中止後すみやかに正常に復している。

白血球減少症に関しては、われわれの今回の経験例では高率であるが、症例はいずれも腎移植のため免疫抑制剤の投与を受けていた例であり、今後 T-1220 と免疫抑制剤の白血球減少症に関する相関関係を検討する必要があると考える。

総 括

1. 血液透析を必要とする慢性腎不全患者に対する血中濃度ならびに半減期を CBPC を対照として検討した。T-1220 1g 投与 1 時間後の血中濃度は 101 $\mu\text{g/ml}$ 、半減期は 2.48 時間であり、CBPC 1g 投与では、それぞれ 150 $\mu\text{g/ml}$ 、12.11 時間となり、T-1220 の半減期は CBPC の約 5 分の 1 であった。

2. 慢性腎不全を基礎疾患とする感染症 2 例、腎移植後の感染予防 1 例、術後感染 3 例の計 6 例に T-1220 を使用し、5 例に効果 (有効率 83.3%) を認めた。

3. 副作用としては白血球の減少が 4 例、GOT・GPT の軽度上昇が 1 例に認められたが、投与中止後速やかに正常に復した。なおこの白血球の減少は併用剤イムランにも認められることから、本剤によるものかどうかは不明である。

文 献

- 1) 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, 1976
- 2) AYLIFFE, G. A. J. & A. DAVIS: Ampicillin levels in human bile. Brit. J. Pharmacol. 24: 189~193, 1965
- 3) 山作房之輔: 腎機能不全時の抗生剤の動態 (第 1 報)。慢性腎不全時ならびに人工透析時の Ampicillin, Hetacillin および Carbenicillin の動態。Chemotherapy 18: 291~301, 1970
- 4) IWASAKI, Y.: Cadaveric renal transplantation. Igaku shoin (Tokyo), 1974
- 5) ANDERSON, R. J.; L. A. SCHAFER, D. B. OLIN & T. C. EICKHOFF: Infectious risk factors in the immunosuppressive host. Am. J. Med. 54: 453~460, 1973

LABORATORY AND CLINICAL INVESTIGATIONS
OF T-1220 (PIPERACILLIN) IN CHRONIC RENAL
FAILURE AND KIDNEY TRANSPLANTATION

HIDEHIKO KASHIWABARA, TADASHI HACHISU, HIDEO SHISHIDO
and TAKEO YOKOYAMA

National Sakura Sanatorium

KOICHI DEGUCHI

Laboratory Section of Bacteriology, Tokyo Clinical Research Center

For studying the excretion of a new antibiotic, T-1220, blood levels were measured in the patients under hemodialysis. The maximal level was 101 $\mu\text{g/ml}$ in the group of 1g admission and 196 $\mu\text{g/ml}$ in 2g admission. The half life of T-1220 was 2.48 hours in 1g admission, and 2.14 hours in 2g. This time is so short compared with other antibiotics that T-1220 may be excreted mainly in the bile and safe to administer to the patients with chronic renal failure.

T-1220 was used clinically for the infections of 6 patients with chronic renal failure and kidney transplantation. It was effective in the 5 patients who had the organisms such as *E. coli* and *Pseudomonas*. As the side effect of T-1220, leukopenia was recognized in the 4 kidney transplanted patients.