

## 腎機能障害患者における Bacampicillin の血中濃度

平野 尚・仲野 孝・西 紀

国立大阪病院人工腎センター

(昭和 58 年 10 月 22 日受付)

腎機能障害患者（慢性腎不全および血液透析患者）に対し、Bacampicillin 投与時の血中濃度推移と、血液透析による影響を検討し、次の成績を得た。

1) Bacampicillin 10 mg(力価)/kg 投与後 24 時間の血中濃度推移を検討した群では、腎機能正常例の場合、最高血中濃度は  $11.33 \pm 2.34 \mu\text{g}/\text{ml}$ (平均値・標準偏差、以下同じ)で、血中濃度消失半減期は  $1.05 \pm 0.09$  時間であった。腎機能の低下につれ、血中濃度消失半減期が著明に延長し、血液透析施行患者では、 $9.63 \pm 3.00$  時間となった。この血中濃度消失半減期は、血中 creatinine と良く相関した ( $r = 0.878$ ,  $P < 0.01$ )。

2) Bacampicillin 10 mg(力価)/kg を 1 日 4 回、1 日間連続投与したときの血中濃度推移を simulate したところ、腎機能の低下につれ（血清 creatinine の上昇に応じて）、最高血中濃度 ( $C_{\max}$ ) および最低血中濃度 ( $C_{\min}$ ) の上昇が認められた。

3) Bacampicillin は、血液透析により、約 80% が除去された。これは、本剤の活性体である Ampicillin の血清蛋白結合率が 4% と低いことから、透析膜を容易に通過するものと考えられる。

以上の成績から、慢性腎不全患者に Bacampicillin を使用する場合は、血中濃度を参考にし、投与方法を調節することが望ましい。また、血液透析患者においては、透析により容易に除去されることから、体内への蓄積は少ないと考えられる。

Bacampicillin は Ampicillin のプロドラッグで、消化管からの吸収効率を高めるように設計されたペニシリソ系の経口抗生物質である。本剤は経口投与後、消化管壁を通過するときに、非特異的エステラーゼにより加水分解され、生体内では Ampicillin として作用する。Bacampicillin 投与後の血中濃度は、同一投与量の Ampicillin の約 3 倍、Talampicillin の約 1.5 倍高いことがすでに報告されている<sup>1)</sup>。

本剤は、主として腎から排泄されるため、腎機能障害患者にあっては、最高血中濃度が正常人よりも高くなり、また、血中濃度の消失半減期も延長すると考えられる。

今回、著者らは、腎機能障害患者に Bacampicillin を投与し、血中濃度の推移をみるとともに、血液透析患者における血中濃度について検討したので、その成績を報告する。

### I. 対象と方法

#### 1) 対象

当院人工腎センターに、通院・入院中の 16 症例を対象とした。男 5 例、女 11 例の計 16 例で、年齢は 20~70 歳、体重は 36.6~65.0 kg であった。この 16 症例を以下のように A 群 (A 1~A 4), B 群の 2 群に分けた。

A 群：Bacampicillin 投与後 24 時間の血中濃度推移の検討群。この群はさらに腎機能（血清 creatinine）により、次の 4 群に分けた。

A 1 群：腎機能正常例（2 例）

A 2 群：血清 creatinine が 2~3 mg/dl の症例（2 例、血清 creatinine は平均 2.8 mg/dl）

A 3 群：血清 creatinine が 3~8 mg/dl の症例（2 例、血清 creatinine は平均 5.6 mg/dl）

A 4 群：血液透析患者（5 例）

B 群：血液透析による血中薬物濃度に対する影響の検討群。

以上の A 群 11 例、B 群 5 例の検査データをそれぞれ Table 1, 2 に示した。

#### 2) 投与方法と検体の採取

1) で述べた 16 症例に対し、Bacampicillin 500 mg(力価)を内服させ、A 群では内服後 1, 3, 5, 8, 12, 24 時間に採血し、B 群では内服後 2 時間で透析に入り、透析の開始時と終了時、また透析施行中動静脈回路同時採血を実行し、血清を -20°C で凍結保存した。

#### 3) 血中濃度の測定と解析

前述したように、Bacampicillin は血液中では Ampicillin として存在するため、血清中の薬物としては

Table 1 Laboratory findings of group A

Group	No.	Sex	Age	B.W. (kg)	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	U.A. (mg/dl)	T.P. (g/dl)	Alb. (g/dl)
A1	1	F	32	50.2	0.8	15	141	3.8	106	4.4	6.0	3.5
	2	F	20	45.0	0.8	13	145	3.8	103	3.9	6.1	3.8
A2	3	F	63	47.2	2.7	75	139	4.2	99	5.1	6.5	3.0
	4	F	70	37.2	2.8	45	136	4.7	100	8.4	6.3	3.4
A3	5	M	43	64.0	3.6	21	142	3.0	111	3.9	3.4	2.1
	6	M	43	63.5	7.5	48	143	3.8	115	4.8	4.6	2.9
A4	7	M	57	55.4	12.0	63	140	3.0	104	8.6	7.6	4.1
	8	F	58	49.5	7.2	41	138	3.9	104	6.7	5.7	3.2
	9	F	23	54.0	11.0	95	140	3.4	101	6.0	7.4	3.0
	10	M	56	53.5	15.1	117	133	3.3	99	12.0	7.2	3.0
	11	M	55	65.0	15.7	120	139	3.6	103	9.6	6.2	3.1

Table 2 Laboratory findings of group B (Haemodialysis patients)

No.	Sex	Age	B.W. (kg)	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	U.A. (mg/dl)	T.P. (g/dl)	Alb. (g/dl)
1	F	41	40.9	9.7	68	137	3.7	106	8.9	5.9	3.6
2	F	48	57.0	12.9	90	135	3.5	102	9.8	5.8	3.9
3	F	50	40.0	12.4	73	135	3.5	99	10.9	6.0	3.8
4	F	58	36.6	8.5	97	139	5.0	109	6.9	6.6	3.8
5	F	48	44.3	9.4	60	134	3.8	102	7.5	5.2	3.4

Ampicillin 濃度を測定した。濃度測定は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層平板法 (Cup 法) により行なった。

なお、今回用いた Bacampicillin は、1錠中に 250 mg (力価) を含有する錠剤であるため、A群においては、血中濃度の実測値を、患者の体重により 10 mg (力価)/kg 投与時の血中濃度に換算して得た値を用いた。

解析は、one-compartment open model で行ない、吸収速度定数 ( $K_a$ )、排泄速度定数 ( $K_e$ )、投与されてから吸収部位に達するまでの時間 (Lag time)、体内にとりこまれた薬剤の平均濃度 ( $A_0/V$ )、最高血中濃度 ( $C_{max}$ )、最高血中濃度到達時間 ( $T_{max}$ )、血中濃度消失半減期 ( $T_{1/2}$ )、投与後 24 時間までの血中濃度時間曲線下面積 (AUC) などの各パラメータを求めた。

なお、今回は、尿中排泄は検討していないため、体内にとりこまれた薬剤の総量は計算できず、そのため、分布容積 ( $V_d$ ) は算出しなかった。

#### 4) 血液透析の方法

血液透析は、セントラルサプライ方式にて、灌流液 Na 濃度 145 mEq/l、灌流液流量 500 ml/min、1回透析

時間は 5 時間である。

全例、内シャント、2本針、AHFK-AM-10 H を使用し、血液流量は 150~200 ml/min である。

#### II. 成 績

##### 1) 腎機能別にみた血中濃度推移 (A群)

Bacampicillin 投与時の血清中 Ampicillin 濃度の 24 時間推移を検討した A群の検査データを Table 1 に括して示した。血清 creatinine は A1 群では平均 0.8 mg/dl、A2 群では平均 2.8 mg/dl、A3 群では平均 5.6 mg/dl、A4 群では平均 12.2 mg/dl であった。

これら各群の、投与後 24 時間までの血中濃度を Table 3 に示した。

最高血中濃度については、A1 群では投与 1 時間後にみられ、その濃度は 8.79 および 9.83 μg/ml で、平均  $9.31 \pm 0.52 \mu\text{g}/\text{ml}$  (平均値±標準偏差、以下同じ) であった。この2例のうち、症例 No. 1 は投与 8 時間後、症例 No. 2 は投与 12 時間後には、血清から Ampicillin は検出されなかった。

A2 群の最高血中濃度は、症例 No. 3 では投与 5 時間にみられ 9.30 μg/ml、症例 No. 4 では投与 3 時間後に

Table 3 Serum concentrations of group A after single oral administration of 10 mg(titer)/kg bacampicillin

Group	No.	Serum concentrations ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )					
		0 hr.	1 hr.	3 hr.	5 hr.	8 hr.	12 hr.
A1	1	0.00	8.79	2.36	0.58	N.D.	N.D.
	2	0.00	9.83	2.50	0.90	0.12	N.D.
	Mean	0.00	9.31	2.47	0.74	0.06	—
	S.D.	—	0.52	0.07	0.16	0.06	—
A2	3	0.00	0.68	3.26	9.30	1.58	2.12
	4	0.00	12.65	15.62	12.65	8.56	5.13
	Mean	0.00	6.67	9.44	10.98	6.57	3.63
	S.D.	—	5.99	6.18	1.68	1.99	0.40
A3	5	0.00	5.70	10.63	9.23	5.50	3.26
	6	0.00	3.81	13.34	10.29	7.62	4.51
	Mean	0.00	4.76	11.85	9.76	6.56	3.89
	S.D.	—	0.95	1.49	0.53	1.06	0.63
A4	7	0.00	7.40	11.80	11.80	9.68	8.62
	8	0.00	12.18	7.62	7.43	5.15	4.06
	9	0.00	2.62	25.53	19.36	12.71	8.48
	10	0.00	6.89	28.93	27.66	22.18	18.67
	11	0.00	0.18	3.93	9.37	7.76	6.23
	Mean	0.00	5.85	15.56	15.12	11.50	9.21
	S.D.	—	2.08	4.95	3.73	2.94	2.51

みられ  $15.62 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。この両者を平均すると、投与 3 時間後では  $9.44 \pm 6.18 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、投与 5 時間後では  $10.98 \pm 1.68 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。症例 No. 3 では投与 24 時間後には血清から検出されず、症例 No. 4 の投与 24 時間後の濃度は  $0.80 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

A3 群では、最高血中濃度は、いずれも投与 3 時間後にみられ、それぞれ  $10.36 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $13.34 \mu\text{g}/\text{ml}$  で、平均すると  $11.85 \pm 1.49 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。この群では 2 例とも投与 24 時間後でも Ampicillin が検出され、その濃度は平均で  $0.99 \pm 0.35 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

A4 群の最高血中濃度は、投与 1～5 時間にみられ、 $9.37 \sim 28.93 \mu\text{g}/\text{ml}$  と大きくばらついていた。平均でみると、投与 1 時間後では  $5.85 \pm 2.08 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、3 時間後では  $15.56 \pm 4.95 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、5 時間後では  $15.12 \pm 3.73 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。投与 24 時間後における血清 Ampicillin 濃度は  $4.37 \pm 1.59 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

## 2) 薬動力学的検討

A 群の 11 症例の血中濃度推移を one-compartment open model で解析した (Table 4, Fig. 1)。

吸収速度定数 ( $K_a$ ) は、ばらつきが大きく、全症例を

平均すると  $2.92 \pm 2.81/\text{hr}$  であった。また、最高血中濃度 ( $C_{\max}$ ) は、A1 群、A2 群、A3 群ではそれぞれ  $11.33 \pm 2.34 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $10.93 \pm 7.46 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $12.16 \pm 7.19 \mu\text{g}/\text{ml}$  で、大差はなかった。A4 群では  $17.04 \pm 9.60 \mu\text{g}/\text{ml}$  で、前二者に比べて高い血中濃度であった。

排泄速度定数 ( $K_e$ ) は、A1 群では  $0.66 \pm 0.06/\text{hr}$ 、

Fig. 1 Serum concentration versus time curve in oral single dose administration (one-compartment open model)

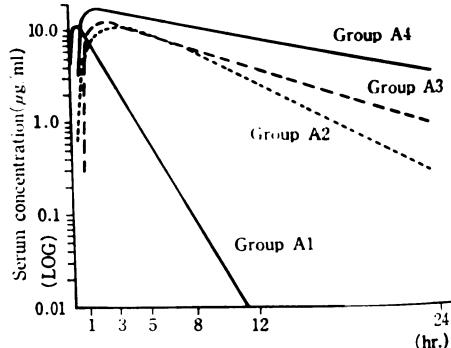
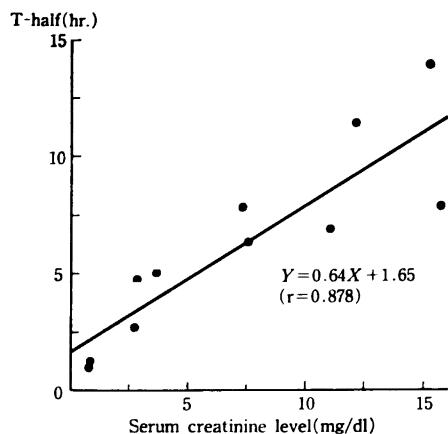


Table 4 Pharmacokinetic constants of bacampicillin by one-compartment open model

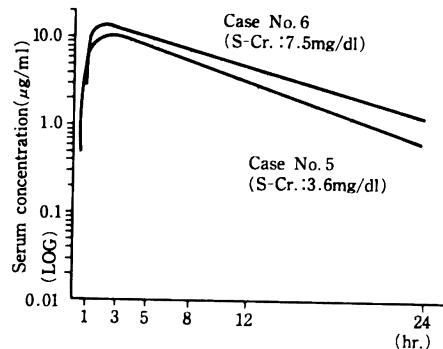
Group	No.	Sex	Age	$K_a$ (/hr)	$K_e$ (/hr)	Lag time (hr)	$A_0/V$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	$T_{1/2}$ (hr)	AUC ( $\mu\text{g}\times\text{hr}/\text{ml}$ )
A1	1	F	32	3.22	0.70	0.03	14.79	0.63	9.68	0.99	21.05
	2	F	20	7.74	0.62	0.03	16.18	0.38	12.98	1.12	26.06
	Mean			5.48	0.66	0.03	15.48	0.50	11.33	1.05	23.55
	S.D.			3.19	0.06	—	0.98	0.18	2.34	0.09	3.54
A2	3	F	63	0.26	0.26	0.83	15.23	4.65	5.66	2.67	58.74
	4	F	70	0.87	0.15	0.00	23.29	2.46	16.21	4.71	158.26
	Mean			0.57	0.20	0.41	19.26	3.55	10.93	3.69	108.50
	S.D.			0.43	0.08	0.58	5.70	1.55	7.46	1.44	70.73
A3	5	M	43	1.13	0.14	0.53	14.23	2.65	10.61	5.02	102.92
	6	M	43	2.82	0.11	0.89	15.63	2.09	13.71	6.33	142.79
	Mean			1.98	0.12	0.71	14.93	2.37	12.16	5.67	122.86
	S.D.			1.20	0.02	0.26	0.99	0.39	2.19	0.93	28.19
A4	7	M	57	0.69	0.06	0.00	15.21	3.86	12.04	11.48	251.85
	8	F	58	7.13	0.09	0.00	11.24	0.63	10.64	7.83	127.02
	9	F	23	6.07	0.10	0.98	27.55	1.66	25.72	6.96	276.49
	10	M	56	1.95	0.05	0.88	31.88	2.80	28.98	14.01	644.49
	11	M	55	0.22	0.08	0.94	14.44	7.92	7.82	7.88	164.17
	Mean			3.21	0.08	0.56	20.06	3.38	17.04	9.63	292.88
	S.D.			3.18	0.02	0.51	9.06	2.81	9.60	3.00	206.11

Fig.2 Correlation between serum creatinine level and  $T_{1/2}$ 

A2群では  $0.20 \pm 0.08/\text{hr}$ , A3群では  $0.12 \pm 0.02/\text{hr}$ , A4群では  $0.08 \pm 0.02/\text{hr}$  となり、腎機能低下に応じて排泄速度が遅延した。

最高血中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) は、ばらつきが大き

Fig.3 Serum concentration versus time curve in oral single dose administration (one-compartment open model; Case No. 5, 6)



く、全症例の平均では、 $2.70 \pm 2.19/\text{hr}$  であった。これを群別にみると、A1群では  $0.50 \pm 0.18/\text{hr}$ , A2群では  $3.55 \pm 1.55/\text{hr}$ , A3群では  $2.37 \pm 0.39/\text{hr}$ , A4群では  $3.38 \pm 2.81/\text{hr}$  であった。

血中濃度消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) は、A1群では  $1.05 \pm 0.09\text{ hr}$ , A2群では  $3.69 \pm 1.44\text{ hr}$ , A3群では  $5.67$

$\pm 0.93$  hr, A 4 群では  $9.63 \pm 3.00$  hr となり、排泄速度定数 ( $K_e$ ) と同じく、腎機能低下に応じて延長した。

投与後 24 時間までの血中濃度時間曲線上面積 (AUC) については、A 1 群では  $23.55 \pm 3.54$   $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ , A 2 群では  $108.50 \pm 70.73$   $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ , A 3 群では  $122.86 \pm 28.19$   $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ , A 4 群では  $292.88 \pm 206.11$   $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$  となった。

以上の各群の血中濃度推移を Fig. 1 に示した。

### 3) 血清 creatinine と血中濃度消失半減期の相関

横軸に血清 creatinine をとり、縦軸に one-compartment open model による解析で得られた血中濃度消失半減期をとってその相関をみると (Fig. 2), 一次回帰式  $Y = 0.64X + 1.65$  が得られ、相関係数は  $r = 0.878$  であった ( $P < 0.01$ )。

### 4) 同一症例における血中濃度の変化

症例 No. 5 および No. 6 は同一症例で、血清 creatinine の異なる時期に血中濃度の推移をみたものである。すなわち、血清 creatinine が、症例 No. 5 では  $3.6$  mg/dl, 症例 No. 6 では  $7.5$  mg/dl のときである。

Fig. 3 に示したように、最高血中濃度 ( $C_{\max}$ ) は、症例 No. 5 で  $0.61$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 症例 No. 6 では  $13.71$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  と、後者でやや高く、また、血中濃度消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) は、症例 No. 5 で  $5.02$  hr, 症例 No. 6 で  $6.33$  hr となり、約 1 時間の延長が認められた。血中濃度時間曲線下面積 (AUC) は、前者で  $102.92$   $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$  であるのに対し、後者では  $142.79$   $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$  と増大していた。

### 5) 連続投与時の血中濃度

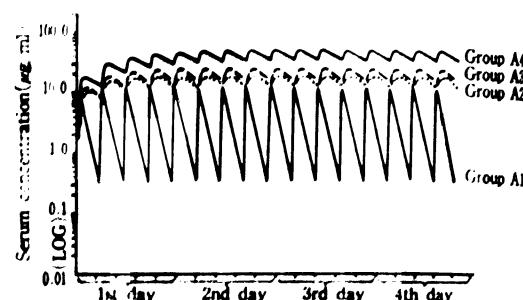
A 群の 11 症例の血中濃度推移を one-compartment open model で解析したデータをもとに、A 1, A 2, A 3 および A 4 の各群で、 $10$  mg (力価)/kg を 1 日 4 回、4 日間の連続投与を行なったときの血中濃度の推移を simulate した (Fig. 4)。

腎機能が正常の A 1 群では、4 日間のべ 16 回の連続投与でも、血中濃度推移は 1 回内服時とほとんど変わらなかった。A 2 群、A 3 群、A 4 群の三者においては、投与回数を増すにつれ、最高血中濃度 ( $C_{\max}$ ) は上昇したが、ほぼ 3~5 回目の投与で定常状態に達した。その濃度は、A 1 群で  $11.8$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ , A 2 群で  $18.4$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ , A 3 群で  $24.7$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ , A 4 群で  $50.5$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。また、最低血中濃度 ( $C_{\min}$ ) は、A 1 群で  $0.3$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ , A 2 群で  $11.6$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ , A 3 群で  $14.5$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ , A 4 群で  $24.8$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

### 6) 血液透析による影響 (B 群)

対象となった 5 症例は、すべて女性で、年齢は 41~58 歳であった。透析前の検査データを Table 2 に示し

Fig. 4 Serum concentrations after oral administration of  $10$  mg/kg BAPC every 6 hours for 4 days



た。血清 creatinine は  $8.5$ ~ $12.9$  mg/dl であった (透析回数、基礎疾患にちがいあり)。

この 5 症例に、透析開始 2 時間前に Bacampicillin  $500$  mg (力価) を投与し、透析前後の血中 Ampicillin 濃度と、動静脈回路同時採血したときの血中 Ampicillin 濃度を Table 5 に示した。

血液透析前の血中濃度は、 $20.92 \pm 2.64$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  で、透析終了時は、 $4.63 \pm 0.64$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、これは、透析前の  $21.71 \pm 5.22\%$  であった。

一方、動静脈回路の血中濃度についてみると、動脈側では  $18.02 \pm 1.90$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、静脈側では  $8.61 \pm 1.08$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。動脈側に対する静脈側の血中濃度比は  $48.05 \pm 6.19\%$  となった。

### III. 考 察

腎機能が正常の健康成人に Bacampicillin を投与したさいの血中濃度の推移は、これまでに詳しく検討されている。本剤  $500$  mg (力価) を健康成人に投与したときの最高血中濃度は  $9.1$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  で、投与 1 時間後にみられている<sup>2~12)</sup>。また、BERGAN によると、Bacampicillin  $556$  mg (力価) 経口投与時の薬動力学的解析を行ない、本剤投与時の最高血中濃度は、投与 1 時間後にみられ、その濃度は  $11.1$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  で、血中濃度消失半減期は  $0.91$  hr (54.6 分) であったと報告している<sup>13)</sup>。

今回の対象となった腎機能が正常の 2 症例 (A 1 群、血清 creatinine はともに  $0.8$  mg/dl) の最高血中濃度 ( $C_{\max}$ ) は  $11.33 \pm 2.34$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  で、血中濃度消失半減期は  $1.05 \pm 0.09$  hr であった。この成績は、上述した諸家の報告とほぼ一致する。

腎機能が正常である A 1 群の場合、投与 12 時間後には血中から Ampicillin は検出されなかった。しかし、腎機能の低下 (血清 creatinine の上昇) について、Ampicillin の血中からの消失はおくれ、24 時間後でも検出されるようになった。すなわち、24 時間後の血中濃度をみると、A 2 群では、検出限界以下および  $0.80$   $\mu\text{g}/\text{ml}$

Table 5 Serum concentrations after single oral administration of 500 mg bacampicillin to patients under haemodialysis

No.	Sex	Age	B.W. (kg)	5 hrs Haemodialysis			1 cycle Haemodialysis		
				Before ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	After ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	After/Before (%)	Arterial ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Venous ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Venous/Arterial (%)
1	F	41	40.9	22.74	4.53	16.33	18.63	7.36	39.51
2	F	48	57.0	18.63	5.56	29.84	17.92	8.19	45.70
3	F	40	40.0	20.04	3.83	19.11	19.37	9.12	47.08
4	F	58	36.6	18.63	4.38	23.51	14.79	8.19	55.38
5	F	48	44.3	24.57	4.85	19.74	19.37	10.18	52.56
Mean				20.92	4.63	21.71	18.02	8.61	48.05
S.D.				2.64	0.64	5.22	1.90	1.08	6.19

ml, A 3 群では 0.64 および 1.33  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , A 4 群では 1.39~10.52  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度が認められた。

血中からの薬物の消失遅延は、血中濃度消失半減期の延長となって現われる。今回の成績では Table 4 に示したように、A 1 群の血中濃度消失半減期は  $1.05 \pm 0.09$  hr であるのに対し、A 2 群では  $3.69 \pm 1.44$  hr, A 3 群では  $5.67 \pm 0.93$  hr, A 4 群では  $9.63 \pm 3.00$  hr であり、この血中濃度消失半減期 ( $Y$ ) は、血清 creatinine ( $X$ ) と良く相関し、 $Y = 0.64 X + 1.65$  ( $r = 0.878$ ,  $P < 0.01$ ) という関係式が得られた。

今回、同一症例で血清 creatinine の異なる時期に Bacampicillin を投与し、24 時間の血中濃度推移をみた(症例 No. 5, 6)。Fig. 3 に示すように、血清 creatinine が 3.6 mg/dl のときに、最高血中濃度・血中濃度消失半減期・血中濃度時間曲線下面積のいずれもが大きな値を示し、同一症例においても、腎機能低下による本剤の血中からの排泄遅延が認められた。

Bacampicillin 10 mg (力価)/kg を 1 日 4 回、4 日間の連続投与時の血中濃度を simulate すると、腎機能が正常であれば血中濃度の上昇は認められないが、腎機能の低下につれ、最高血中濃度 ( $C_{\max}$ ) および最低血中濃度 ( $C_{\min}$ ) の上昇が認められた。

透析終了時の血中濃度は、透析前の  $20.92 \pm 2.64$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  に比べ、 $21.71 \pm 5.22\%$  ( $4.63 \pm 0.64$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) であった。すなわち、1 回の透析により、血中 Ampicillin の約 80% が除去されていることになる。また、動脈側 (HF Kidney 通過前) の濃度は  $18.02 \pm 1.90$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  であるのに対し、静脈側 (HF Kidney 通過後) は  $8.61 \pm 1.08$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  で、これは動脈側に比べ、 $48.05 \pm 6.19\%$  であった。

Bacampicillin は、血液中では Ampicillin として存在

するので、透析膜の通過性は Ampicillin の分子量と血清蛋白結合率によって、きまつてくる。Ampicillin の分子量は 349 mw、血清蛋白結合率はヒト血清で 4% とされている<sup>14)</sup>。斎藤<sup>15)</sup>によると、各種抗生物質の血清蛋白結合は、Amoxicillin 17%, Piperacillin 22%, Ticarcillin 50%, Cefradine 6~20%, Cephalothin 60%, Cefazolin 90%, Cephalexin 21% などとしている。

一般に、血清蛋白との結合率の高い薬剤は、透析により除去されにくいか、Ampicillin の血清蛋白結合率は 4% と低いことから、透析により容易に除去されるため、体内への蓄積は少ないと考えられる。

以上の成績から、慢性腎不全患者に Bacampicillin を使用する場合は、前述の血中濃度を参考にし、投与方法を調節することが望ましい。また、血液透析患者においては、Ampicillin の血清蛋白結合率が低いことから、透析により容易に除去され、体内への蓄積は少ないと考えられる。

なお、今回の 16 症例において、副作用は認められなかった。

## 文 献

- 1) 三木文雄、浅井俱和、久保研二、川合道英、高松健次、河野雅和：Bacampicillin に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 27(S-4) : 132~142, 1979
- 2) 真下啓明、国井乙彦、深谷一太、大和邦雄、岩田滉一郎、後藤 元：Bacampicillin に関する基礎的臨床的研究。Chemotherapy 27(S-4) : 92~99, 1979
- 3) 上田 泰、松本文夫、斎藤 篤、大森雅久、柴孝也、山路武久、井原裕宣：Bacampicillin に関する臨床的研究。Chemotherapy 27(S-4) : 100~104, 1979
- 4) 大久保 淑、岡本綏子、吳 京修、右馬文彦、上

- 田良弘, 前原敬悟: Bacampicillin の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 27(S-4): 143~146, 1979
- 5) 沢江義郎: Bacampicillin の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 27(S-4): 155~161, 1979
  - 6) 柴田清人, 田良二郎, 茂川長夫, 鈴木一也, 上井孝司, 石川周, 高岡昌郎: 外科領域における Bacampicillin の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 27(S-4): 213~216, 1979
  - 7) 鈴木忠三, 新村研二, 佐出順男, 藤田民夫: 泌尿器科領域感染症における Bacampicillin の臨床。Chemotherapy 27(S-4): 238~254, 1979
  - 8) 伊藤登, 大部亨, 三田俊彦, 石神襄次: 尿路感染症に対する Bacampicillin の応用。Chemotherapy 27(S-4): 271~279, 1979
  - 9) 高本均, 鎌田日出男, 平野学, 近藤捷嘉, 菊木徹, 松村陽右, 大森弘之: 泌尿器科領域における Bacampicillin の検討。Chemotherapy 27(S-4): 280~288, 1979
  - 10) 川島尚志, 大井好忠, 後藤俊弘, 角田和之, 岡本健一郎: 尿路感染症における Bacampicillin の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 27(S-4): 310~317, 1979
  - 11) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における Bacampicillin に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 27(S-4): 374~383, 1979
  - 12) 久石正夫, 西塙慶次, 木山まり子, 小川武: 眼科領域における Bacampicillin の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 27(S-4): 424~429, 1979
  - 13) BERGAN, T.: Pharmacokinetic comparison of oral Bacampicillin and parenteral Ampicillin. Antimicrob. Agents Chemother., 13(6): 971~974, 1978
  - 14) 田中悌二, 横堀一憲, 野口晏弘: Bacampicillin hydrochloride のラットにおける吸収・分布および排泄。Chemotherapy 27(S-4): 52~58, 1979
  - 15) 上田泰, 五島聰智子, 坂崎利一, 清水喜八郎, 松木文夫編: 感染症学—基礎と臨床—, M-2, 抗菌剤の体内動態・代謝(斎藤玲), 283~288頁, メジカルビュー社, 1982

## SERUM CONCENTRATION OF BACAMPICILLIN IN PATIENTS WITH RENAL DYSFUNCTION

SHO HIRANO, TAKASHI NAKANO and OSAMU NISHI

National Osaka Hospital, Artificial Kidney Center

A study was made on the changes of serum drug concentrations after administration of bacampicillin and the influence of haemodialysis thereon in the patients with renal dysfunction(chronic renal failure and uremia) and the following results were obtained:

1. In the cases of normal renal function, the maximum serum concentration was  $11.33 \pm 2.34 \mu\text{g/ml}$  (mean value  $\pm$  standard deviation) and the serum half life was  $1.05 \pm 0.09$  hours after oral administration of bacampicillin at a dose of  $10 \text{ mg(titer)}/\text{kg}$ . As the severity of renal dysfunction increased, the half life was remarkably prolonged and in the patients in haemodialysis, it was  $9.63 \pm 3.00$  hours. The half life value well correlated with the serum creatinine levels ( $r=0.878$ ,  $P<0.01$ ).

2. When the changes of serum concentrations after administration of bacampicillin at a dose of  $10 \text{ mg(titer)}/\text{kg}$  4 times daily consecutively for 4 days were simulated, both the maximum serum concentration ( $C_{\max}$ ) and the minimum serum concentration ( $C_{\min}$ ) of bacampicillin elevated as the severity of renal dysfunction increased (in proportion to the elevation of serum creatinine levels).

3. Bacampicillin was eliminated by approx. 80% by dialysis. As protein binding ratio of ampicillin (the active form of bacampicillin) is reported to be very low (4%), it is considered that the drug easily passed through the dialysis membrane.

On the basis of these observations, it is considered recommendable that when bacampicillin is used to in patients with chronic renal dysfunction, the dosage and administration schedule of the drug be modulated with reference to the serum concentrations. On the other hand, in haemodialysis patients accumulation of bacampicillin is considered to be minimal because the drug is easily dialysed.