

抗 菌 薬 の 併 用 に 関 す る 研 究 (第 1 報)

戸塚恭一・大井聖至・熊田徹平・清水喜八郎

東京女子医科大学内科

渡 辺 泰 雄・林 敏 雄

富山化学工業総合研究所

(昭和60年10月31日受付)

健常人志願者について、piperacillin (PIPC) と cefazolin (CEZ), cefoperazone (CPZ), cefotetan (CTT) および cefsulodin (CFS), さらに ABPC と CEZ との点滴併用投与時の血中濃度, 尿中回収率について, それぞれ単独投与時と cross-over にて検討した。

各々の単独投与時に比べると, PIPC と CEZ および CTT の併用では, CEZ および CTT の血中濃度の上昇, 尿中回収率の低下を認めた。PIPC と CPZ の併用では, CPZ の血中濃度の上昇を認めたが, 尿中回収率に差を認めなかった。PIPC と CFS の併用では, CFS の血中濃度および尿中回収率に差を認めなかった。PIPC の作用は ABPC と CEZ の併用では, ABPC は CEZ の血中濃度, 尿中回収率に影響を与えずペニシリン系に共通したものではないと考えられた。

Probenecid と PIPC, CEZ および CPZ の併用投与時の血中濃度, 尿中回収率について検討すると, probenecid の併用により, PIPC, CEZ は, 血中濃度の上昇, 尿中排泄率の低下を示し, その影響は PIPC より CEZ の方が強かった。CPZ は血中濃度, 尿中回収率に変化を認めなかった。

このことより, PIPC と併用した場合は, CEZ の血中濃度の上昇は, PIPC による CEZ の腎尿細管分泌の抑制によると考えられ, CPZ では, 腎排泄での抑制は認めず, 血中濃度の上昇は, 肝における排泄抑制と考えられた。CTT でも尿細管分泌の抑制を認めたが, 肝排泄の抑制の可能性も考えられた。CFS とは排泄過程での影響はほとんどないものと考えられた。PIPC のこのような作用は PIPC に特有な作用と考えられた。

近年, 起炎菌不明の感染症や重症な感染症に対して, 抗菌スペクトラムの拡大や, 相乗効果を目的として, 抗菌薬同士の併用投与が頻繁に行なわれている¹⁾。疾患の重症性から, 投与回数が頻回となるため, 同時投与または連続投与がかなり行なわれている。このように2種の抗生剤が体内に同時に存在する状態での体内動態に関する報告はほとんどない。われわれは既に, 蛋白結合率の高い cefazolin (CEZ) と cefoperazone (CPZ) が併用されると蛋白結合を介した競合が起こり, 体内動態に影響を与えることを報告した²⁾。

今回は蛋白結合率の低い piperacillin (PIPC) と蛋白結合率の高い CEZ, CPZ, cefotetan (CTT), および蛋白結合率の低い cefsulodin (CFS), さらに PIPC と同様に蛋白結合率の低い ABPC と CEZ との併用投与時の体内動態を健常人志願者について検討を行ない, 興味ある知見を得たので報告する。

I. 対象と方法

1. PIPC と CEZ, CPZ, CTT, CFS との併用投与, および ABPC と CEZ の併用投与

各併用投与について各々3名 (CTT との併用投与では2名) の健常人志願者について検討した。投与方法は, 抗菌薬を生理食塩水 100 ml に溶解し, 1剤を1時間かけて点滴静注し, 終了後直ちに, 他剤を1時間かけて点滴静注した。同一例について cross-over にて単独投与時の値と比較した。採血は点滴静注部位の反対側の肘静脈より行ない, 併用投与時では, 点滴開始前, 15分, 30分, 1時間 (第1薬終了時), 1時間15分, 1時間30分, 2時間 (第2薬終了時), 2時間15分, 2時間30分, 3時間, 4時間, 6時間後に行なった (CEZ のみ4時間がなく, 5時間後まで)。検体は血清を遠心分離し, 直ちに -20°C に保存した。採尿は点滴開始前, 1時間, 2時間, 3時間, 4時間, 6時間後に行ない, 検量し, その一部を -20°C に保存した。

併用の組み合わせは以下のとおりである。

- ①-1 CEZ 2g 投与後に PIPC 4g を投与
- ①-2 PIPC 4g 投与後に CEZ 2g を投与
- ② CPZ 2g 投与後に PIPC 4g を投与
- ③ CTT 1g 投与後に PIPC 4g を投与
- ④ CFS 1g 投与後に PIPC 4g を投与
- ⑤ ABPC 2g 投与後に CEZ 2g を投与

2. Probenecid と PIPC, CEZ, CPZ との併用

健康成人志願者各実験につき3名について、PIPC 2g, CEZ 1g, CPZ 1g を one shot 静注したときの probenecid の影響について検討した。probenecid は静注前2時間に1g, 1時間に0.25g, 直前に0.25gの合計1.5g

を経口投与した。採血は、静注直前、静注後3分、15分、30分、1時間、2時間、3時間、4時間、6時間に、静注部位の反対側の肘静脈より行なった。採尿は静注前、静注後1時間、2時間、4時間、6時間に行ない、血清および尿の一部を、測定まで -20°C に保存した。

薬剤濃度の測定は、すべて高速液体クロマトグラフィーにより行ない、蛋白結合率は遠心限外濾過法にて測定した。

3. シミュレーションによる検討

併用時における薬剤相互関係をみる目的で、two compartment open model を用い、排泄機構を糸球体濾過、尿管分泌、肝排泄の3系統に大別した model を用い、

Fig. 1 Effect of PIPC on serum levels and urinary excretion of CEZ in humans

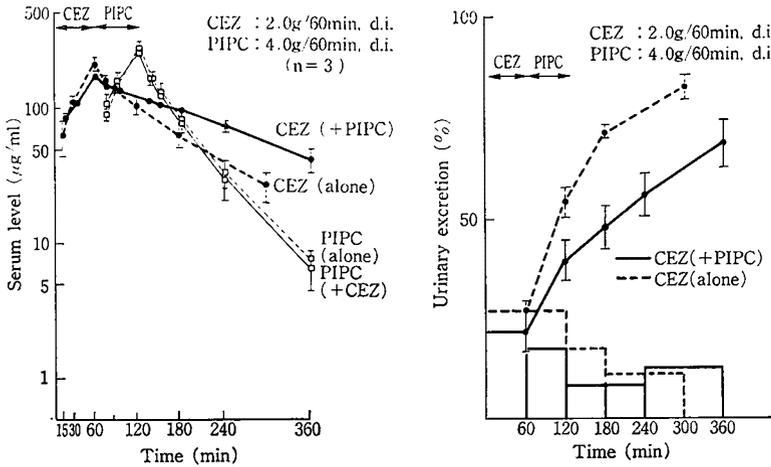
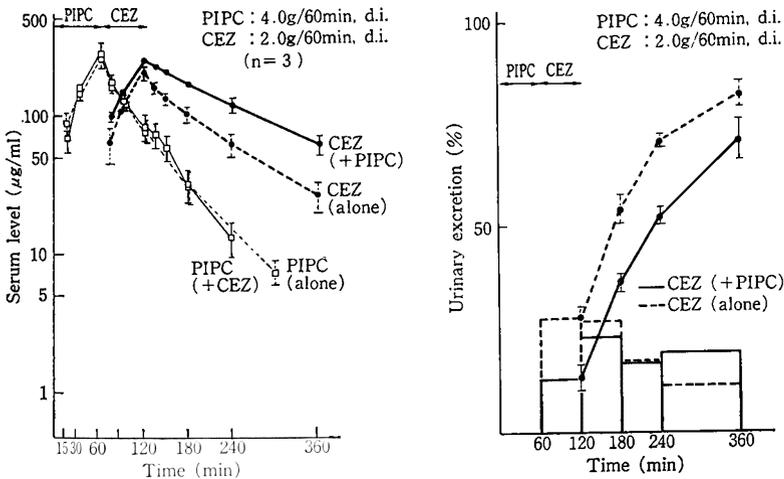


Fig. 2 Effect of PIPC on serum levels and urinary excretion of CEZ in humans



て、コンピューターによるシミュレーションを行ない、それぞれにおける排泄速度の検討を行なった。

II. 結 果

1. PIPC と他の β -lactam 剤との併用

①-1 CEZ 2g 投与後に PIPC 4g を投与した場合：併用時の CEZ の血中濃度は、その単独投与時に比べると、PIPC の血中濃度の上昇に伴い高値を示した（併用：単独，2時間後， 117.3 ± 2.2 : 104.2 ± 13.3 ($\mu\text{g/ml}$)，3時間後， 98.0 ± 3.0 : 63.2 ± 11.4 ($\mu\text{g/ml}$)）。

CEZ の尿中排泄は、PIPC の血中濃度が上昇する1時間から3時間で、単独投与時と比べて低下傾向を認め、

尿中回収率も単独投与時の $85.52 \pm 3.06\%$ （5時間）から $68.69 \pm 6.32\%$ （6時間）へと低下を示した（Fig.1）。

PIPC の血中濃度はほとんど変化なく、尿中回収率も単独で $68.5 \pm 1.52\%$ ，併用で $70.82 \pm 1.46\%$ と変化を示さなかった。

①-2 PIPC 4g 投与後に CEZ 2g を投与した場合：PIPC の血中濃度，尿中回収率（単独 $68.56 \pm 1.52\%$ ，併用 $66.28 \pm 1.62\%$ ）には、CEZ 併用による差異を認めなかった。併用した CEZ の血中濃度は単独投与時に比べて、排泄が遅延するため上昇し（単独：併用，2時間後， 210.5 ± 26.3 : 248.1 ± 12.9 ($\mu\text{g/ml}$)，3時間後， 104.2 ± 13.3 : 170.6 ± 7.6 ($\mu\text{g/ml}$)），尿中回収率も

Fig. 3 Effect of PIPC on serum levels and urinary excretion of CPZ in humans

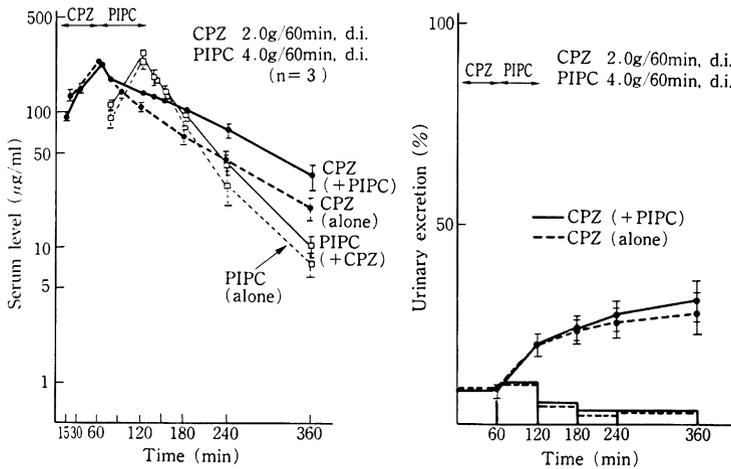
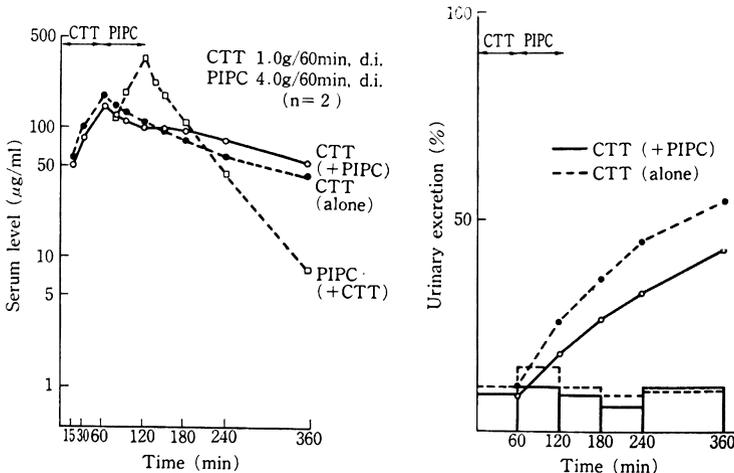


Fig. 4 Effect of PIPC on serum levels and urinary excretion of CTT in humans



PIPC の血中濃度が比較的高い 1 時間から 3 時間までで低下を示し、全体でも単独の $82.52 \pm 3.06\%$ (5 時間) に対して、併用で $71.56 \pm 5.7\%$ (6 時間) とやはり併用による低下を認めた (Fig. 2)。

② CPZ 2 g 投与後に PIPC 4 g を投与した場合：CPZ の血中濃度は、CEZ と同様、単独投与時に比べて、PIPC の血中濃度の上昇に伴い、高値を示した (単独：併用、2 時間後、 $108.7 \pm 7.6 : 134.2 \pm 2.3$, 3 時間後、 $68.5 \pm 7.9 : 102.1 \pm 4.4$)。しかし尿中回収率は単独で $28.16 \pm 5.67\%$, 併用で $31.17 \pm 5.19\%$ とほとんど変化を認めなかった (Fig. 3)。

③ CTT 1 g 投与後に PIPC 4 g を投与した場合：CTT の血中濃度は、PIPC の血中濃度の上昇に伴い、単独に比べて徐々に高値を示した (単独：併用、3 時間後、 $76.3 : 88.9$ ($\mu\text{g/ml}$), 4 時間後、 $57.05 : 73.85$ ($\mu\text{g/ml}$))。尿中回収率は、単独で 55.23% , 併用で 43.91% と併用にて低下を示した (Fig. 4)。

④ CFS 1 g 投与後に PIPC 4 g を投与した場合：CFS の血中濃度は、PIPC の併用にては影響を受けなかった (単独：併用、2 時間後、 $28.6 \pm 0.7 : 29.2 \pm 1.2$ ($\mu\text{g/ml}$), 3 時間後、 $16.4 \pm 0.5 : 15.4 \pm 1.0$ ($\mu\text{g/ml}$))。尿中回収率は単独で $86.36 \pm 1.34\%$, 併用で $99.12 \pm$

Fig. 5 Effect of PIPC on serum levels and urinary excretion of CFS in humans

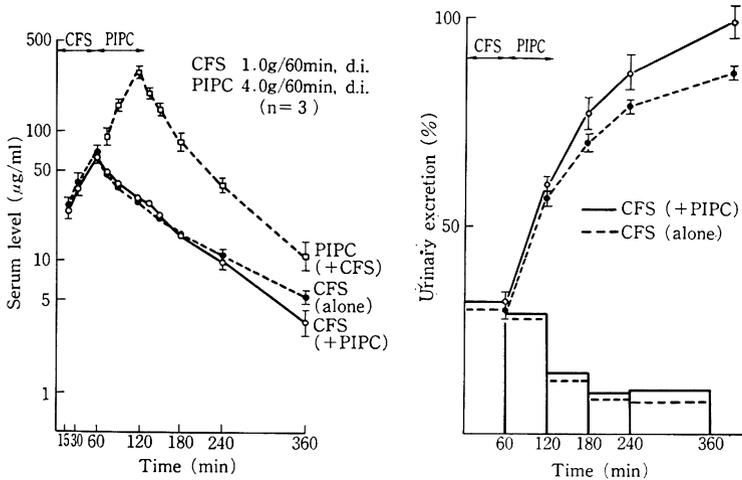
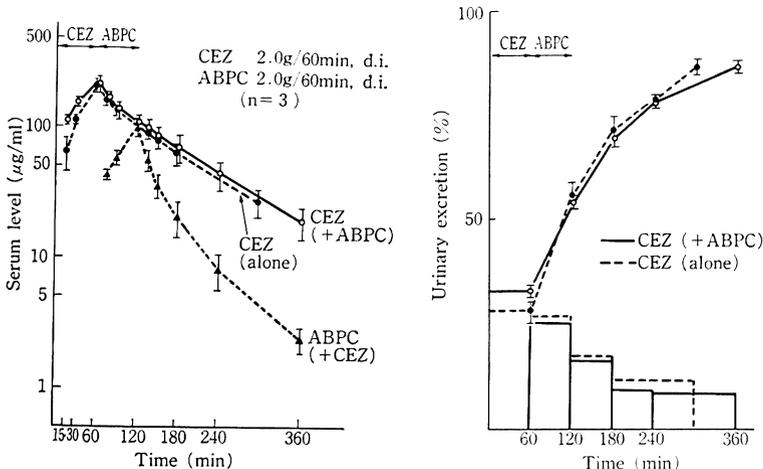


Fig. 6 Effect of ABPC on serum levels and urinary excretion of CEZ in humans



3.41% であり、併用にも殆ど変化を示さなかった (Fig. 5)。

⑤ CEZ 2g 投与後に ABPC 2g を投与した場合：CEZ の血中濃度は、ABPC の併用にも影響を受けなかった (単独：併用、2 時間後、 104.2 ± 13.3 : 108.0 ± 15.3 , 3 時間後、 69.9 ± 15.9 : 63.2 ± 11.4 ($\mu\text{g/ml}$)。尿中回収率は単独で $85.52 \pm 3.06\%$ 、併用で $87.17 \pm 1.46\%$ であり、ABPC の併用による影響は認められなかった (Fig. 6)。

2. Probenecid と PIPC, CEZ, CPZ との併用

PIPC との併用時の CEZ, CPZ の血中濃度, 尿中回収

率の差異について検討する目的で、尿管分泌での β -lactam 剤排泄阻害剤である probenecid との併用について検討した。

併用投与時の probenecid の血清中濃度は、ほぼ $100 \mu\text{g/ml}$ 前後を推移した。

Probenecid の併用により、PIPC の血清中濃度は上昇し、尿中回収率は 74.9% から 65.8% へとわずかに低下した (Fig. 7)。

CEZ は probenecid の併用により、 β -phase の半減期は 1.33 時間より 3.17 時間と延長し、尿中回収率は、 94.9% から 74.9% へと著減した (Fig. 8)。

Fig. 7 Effect of probenecid on serum levels and urinary excretion of PIPC in humans

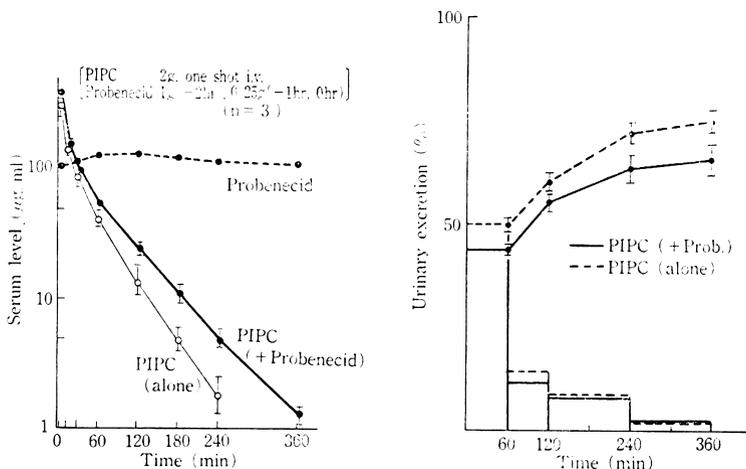


Fig. 8 Effect of probenecid on serum levels and urinary excretion of CEZ in humans

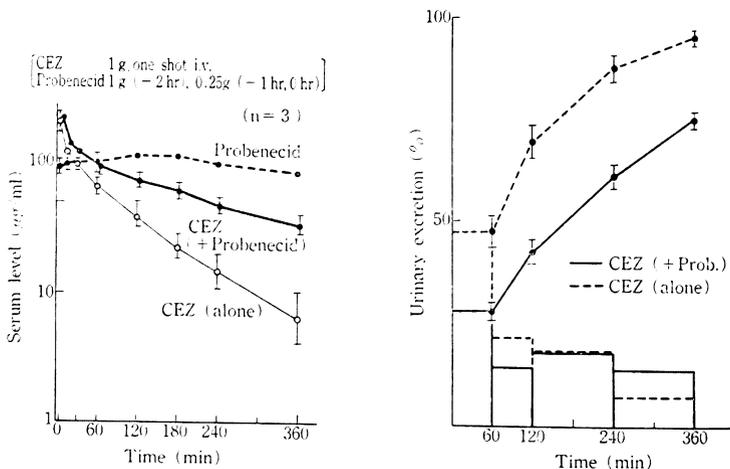


Fig. 9 Effect of probenecid on serum levels and urinary excretion of CPZ in humans

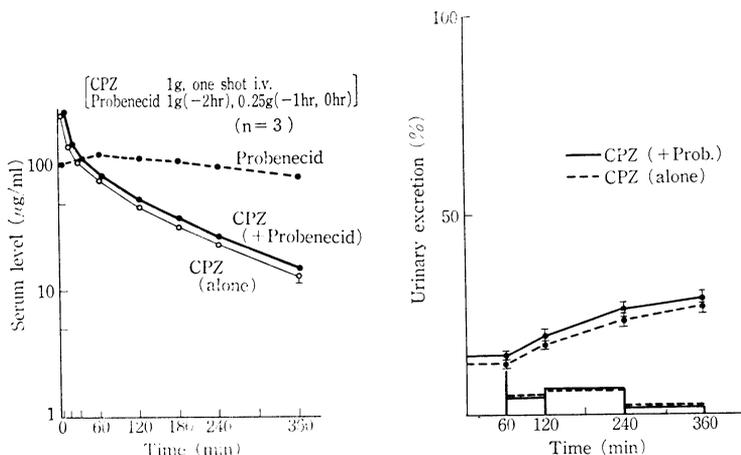
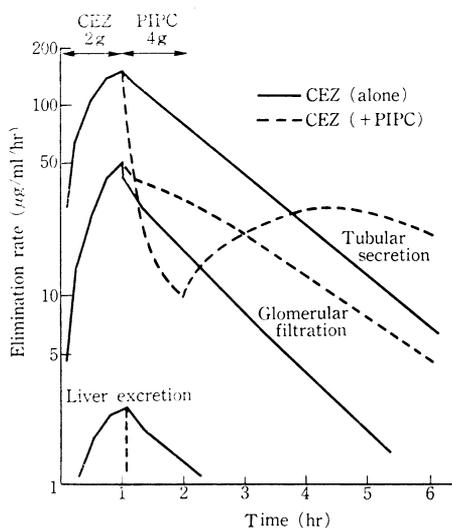


Fig. 10 Elimination rate of CEZ with and with PIPC



CPZ は probenecid と併用しても、その血中濃度、尿中回収率 (単独 26.9%, 併用 27.1%) に変化を示さず、ヒトにおいては尿細管より分泌されないことが示唆された (Fig. 9)。

3. シミュレーションによる検討

シミュレーションについては検討中であり、次報にて報告の予定であるが、Fig. 10 に示すように、CEZ、PIPC の併用の場合、CEZ の排泄の主体である尿細管分泌の排泄速度は、PIPC の血中濃度の上昇に伴い、著明に減少した。

III. 考 察

臨床にてしばしば行なわれる抗菌薬併用療法の主な目的は、起炎菌が不明で、緊急に治療を開始せざるをえない場合に、抗菌スペクトラムの拡大を意図して行なう場合と、すでに判明している起炎菌に対して、併用による相乗効果を期待する場合である。後者の例ではグラム陰性桿菌に対する β -lactam 剤とアミノ配糖体剤の併用があり、*in vitro*⁹⁾ および *in vivo*^{4,5,6)} にてその有効性が報告されている。そして一部のものでは、併用によるアミノ配糖体剤の不活化が起こるため、併用時の体内動態についても報告されている^{7,8)}。前者の例では、penicillin 系と cephem 系抗生剤などの β -lactam 剤同士の併用もみられるが、これらの β -lactam 剤同士の併用投与時の体内動態に関する報告は、従来その分別測定が Bioassay 法で精度的に問題があることもあり、極めて少ない⁹⁾。

抗菌薬併用時の体内動態に影響する要因は種々存在する。われわれは既に蛋白結合率の高い CEZ と CPZ の併用にて、蛋白結合を介して競合が起こり、2 薬剤の体内動態に変化をきたすことを報告している⁹⁾ が、今回検討した蛋白結合率の低い PIPC と CEZ および CPZ との間には蛋白結合を介した競合は認められなかった。

CEZ と PIPC の順での併用では、PIPC の血中濃度の高いときに、CEZ の血中濃度の減少速度が低下し、尿中回収率も低下を示したことから、腎排泄での競合があることが示唆された。PIPC と CEZ の順では、PIPC の血中濃度、尿中回収率には差を認めなかったが、CEZ の血中濃度の半減期の延長がみられた。また PIPC と CEZ に probenecid を併用すると、いずれも尿中回収率の低

下、血中濃度の上昇を示したが、CEZ においてより著明であり、2 剤とも、一部が尿細管より分泌されていることが示唆され、尿細管分泌での競合が起こっていること、また尿細管に対する親和性は CEZ より PIPC の方が強いことが推察された¹⁰⁾。

一方 CPZ と PIPC の併用では、血中濃度の上昇を認めたが、尿中回収率は殆ど併用による差を認めなかった。CPZ に probenecid を併用しても、血中濃度、尿中回収率に変化を示さず、CPZ は尿細管からの分泌が少ないため、腎排泄での競合の影響を認めなかったものと思われる。また CPZ は肝・胆道系排泄が主な薬剤であり、動物実験にては、PIPC が CPZ の肝・胆道系排泄を抑制することが明らかにされており¹⁰⁾、CPZ の血中濃度の上昇は、PIPC と CPZ が肝排泄で競合したものと考えられる。

PIPC と CTT の併用では、CTT の血中濃度の上昇と尿中回収率の低下を示し、CTT もやはり PIPC と腎尿細管分泌での競合が存在すると考えられる。CTT は腎排泄とともに肝排泄も認められており、血中濃度の上昇に肝排泄での競合が影響している可能性も考えられる。

PIPC と CFS の併用では、血中濃度、尿中回収率に CFS 単独投与時とほとんど差を示さず、PIPC は糸球体濾過が主な排泄経路である CFS に与える影響は少ないものと考えられる。

さらに、PIPC のこのような排泄過程での競合的阻害が他のペニシリン系に共通する作用かを調べるために CEZ と ABPC を併用すると ABPC にはそのような作用を認めなかったことより、PIPC に特有な作用のようである。

今回われわれが行なった probenecid の投与方法は、probenecid を 3 回に分けて投与しており、静注時からほぼ 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の値を維持しており、従来の 30 分前 1 回投与方法では得にくかった静注時 2 時間までの probenecid の影響をみやすく、またほぼ濃度が一定であるので、薬剤同士の比較および解析が容易である利点があると考える。

PIPC と CEZ の併用において、尿細管に対する親和性が PIPC の方が強いことが考えられたため、排泄過程を糸球体濾過、尿細管分泌、肝排泄に分けた model を用いてシミュレーションを行なったが、CEZ と PIPC の場合において、PIPC の尿細管に対する親和性が、CEZ の約 5 倍という計算値が得られた。この詳細は次報にゆずるが、従来の排泄過程を一つにまとめた model での検討では、併用時の体内動態に対しては不十分であると考えられる¹¹⁾。

以上 β -lactam 剤同士の併用例として、PIPC と CEZ、

CPZ、CTT および CFS、さらに ABPC と CEZ の併用時の体内動態を検討したが、排泄過程を糸球体濾過、尿細管分泌、肝排泄に分けた場合、尿細管分泌、肝排泄において、それぞれ独立に、併用剤同士の競合がみられるものと考えられた。その際、尿細管、肝に対する親和性もまた競合を考える場合に重要な因子となると思われる。

近年、 β -lactam 剤同士の併用療法の頻度が増しており、併用時の体内動態の解析は、安全性、有効性の面からも重要であり、今後さらにきめ細かい検討が必要と思われる。

文 献

- 1) BODEY, G. P.; M. VALDIVIESO, R. FELD, V. RODRIGUEZ & K. MCCREDIE: Carbenicillin plus cephalothin or cefazolin as therapy for infections in neutropenic patients. *Am. J. Med. Sci.* 273: 309~318, 1977
- 2) WATANABE, Y.; T. HAYASHI, K. TAKADA, T. YASUDA, I. SAIKAWA, K. SHIMIZU: Studies on protein binding of antibiotics I. Effect of cefazolin on protein binding and pharmacokinetics of cefoperazone. *J. Antibiotics* 33: 625~635, 1980
- 3) KLASTERSKY, J.; B. NYAMUBEYA & L. VANDENBORRE: Antimicrobial effectiveness of kanamycin, aminosidine, BB-K 8, sisomicin, gentamicin and tobramycin combined with carbenicillin or cephalothin against gram-negative rods. *J. Med. Microbiol.* 7: 465~472, 1974
- 4) ANDRIOLE, V. T.: Synergism of carbenicillin and gentamicin in experimental infection with *Pseudomonas*. *J. Infect. Dis.* 124: S 46~S 55 (Suppl.) 1971
- 5) LUMISH, R. M. & C. W. NORDEN: Therapy of neutropenic rats infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Infect. Dis.* 133: 538~547, 1974
- 6) KLASTERSKY, J.; R. CAPPEL & D. DANEAU: Clinical significance of *in vitro* synergism between antibiotics in gram-negative infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2: 270~274, 1972
- 7) EKVIN, F. R.; W. E. BULLOCK & C. E. NUTTALL: Inactivation of gentamicin by penicillins in patients with renal failure. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9: 1004~1011, 1976
- 8) MURILLO, J.; H. C. STANDIFORD, S. C. SCHIMPF & B. A. TATEM: Gentamicin and ticarcillin serum levels. *JAMA* 241: 2401~2403, 1979
- 9) ADAM, VON D.; W. BAUER, B. SEITZ & I. VOIGT: Pharmakokinetische Untersuchungen

mit Breitspektrum-Penicillin/Oxacillin-Kombinationen bei freiwilligen Probanden. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 29 (II): 1769~1804, 1979

10) 戸塚恭一, 大井聖至, 熊田徹平, 清水喜八郎, 渡

辺泰雄, 林 敏雄: 抗菌薬併用時の体内動態について。臨床薬理 16: 121~122, 1985

11) 熊田徹平: 抗菌薬併用時の体内動態, 第33回日本化学療法学会総会プログラム講演抄録, p.44, 1985

STUDIES ON CONCOMITANT ADMINISTRATION OF ANTIMICROBIALS (PART 1)

KYOICHI TOTSUKA, SATOSHI OHI, TEPPEI KUMADA, KIHACHIRO SHIMIZU
Department of Medicine, Tokyo Women's Medical College

YASUO WATANABE, TOSHIO HAYASHI
Research Laboratory, Toyama Chemical, Co., Ltd.

After d.i. administration of cepheids (cefazolin, cefoperazone, cefotetan, cefsulodin) alone or combined with piperacillin consecutively to normal volunteers, the course of serum levels and urinary recovery were assessed.

When PIPC was combined with CEZ or CTT, the elevation of serum levels and reduced urinary recovery of CEZ and CTT were observed comparing to those of each alone.

When PIPC was combined with CPZ, the elevation of serum levels of CPZ was observed comparing to those of CPZ alone. However, urinary recovery of CPZ was not affected by PIPC.

When PIPC was combined with CFS, the serum levels and urinary recovery of CFS were not affected by PIPC.

With the combination of probenecid, the serum levels of PIPC and CEZ were elevated and urinary recovery of PIPC and CEZ was reduced by probenecid. However, the serum levels and urinary recovery of CPZ were not affected by probenecid. CEZ was much more affected than PIPC was.

These results indicate that PIPC influences the pharmacokinetics of CEZ and CTT causing by competitively inhibiting tubular secretion and those of CPZ causing by competitively inhibiting hepatic excretion. Inhibition of hepatic excretion of CTT was supposed to be another cause of elevated serum levels of CTT.

Because of its glomerular excretion, the serum levels and urinary recovery of CFS were not affected by PIPC.

These effects of PIPC were supposed to be specific for its own. Because another penicillin, ampicillin, did not affect the pharmacokinetics of CEZ.