

腎機能障害例におけるアミノ配糖体の臨床的研究

—HBK の体内動態および血液透析と吸着による除去効果について—

神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 守殿 貞夫教授)

荒川 創一, 前田 浩志, 藤井 明, 守殿 貞夫

大阪医科大学泌尿器科学教室 (主任: 宮崎 重教授)

浜田 勝生, 宮崎 重

原泌尿器科病院 (院長: 原 信二)

原 信 二

CLINICAL STUDY OF AMINOGLYCOSIDES ON RENAL DYSFUNCTION

—Pharmacokinetics of Arbekacin and its Elimination
Effects by Hemodialysis and Adsorption with Charcoal—

Soichi ARAKAWA, Hiroshi MAEDA, Akira FUJII and Sadao KAMIDONO

From the Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

Katsuo HAMADA and Shigeru MIYAZAKI

From the Department of Urology, Osaka Medical College

Shinji HARA

From Hara Urological Hospital

In vitro studies of elimination of arbekacin (HBK), a new aminoglycoside antibiotic, from blood by means of hemodialysis or adsorption with charcoal, and pharmacokinetic studies in patients with renal dysfunction were examined.

HBK was well eliminated by hollow fiber type artificial kidney (HFAK) with a half-life of 0.13 hr. HBK was also well eliminated by an adsorption tube containing charcoal with even shorter half-life of 0.03 hr. As to pharmacokinetics of HBK in patients with renal dysfunction, blood levels became higher with a greater reduction in 24 hr endogenous creatinine clearance (Ccr). A decreasing tendency was also seen in urinary recovery rate. These results indicated that hemodialysis and adsorption with charcoal are useful for elimination of HBK from blood. It is recommendable in patients with renal dysfunction to take some measures such as prolongation of administration interval of HBK according to the extent of decrease in Ccr.

(Acta Urol. Jpn. 35: 697-704, 1989)

Key words: Arbekacin, Renal dysfunction, Pharmacokinetics, Hemodialysis, Adsorption

緒 言

Arbekacin (HBK) は Fig. 1 に示した化学構造式を有する新しいアミノ配糖体系抗生物質であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌に広く抗菌スペクトルを有し、gentamicin (GM), amikacin (AMK) などの耐性菌の一部にも強い抗菌力を示す¹⁾。また、本剤は

聴器毒性が同系統の他剤に比し明らかに弱いほか、腎毒性、神経筋遮断作用もそれぞれ DKB, GM と同等かやや弱い²⁾とされている。

先にわれわれは本剤の筋肉内投与および、点滴静注投与による臨床的検討を行い、泌尿器科領域における有用性について報告した^{3,4)}が、腎機能障害患者に投与する場合には副作用防止のため特にその体内動態に

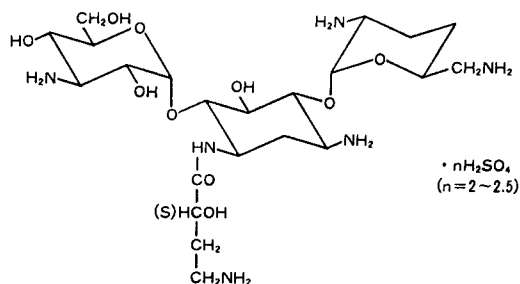


Fig. 1. Chemical structure of HBK

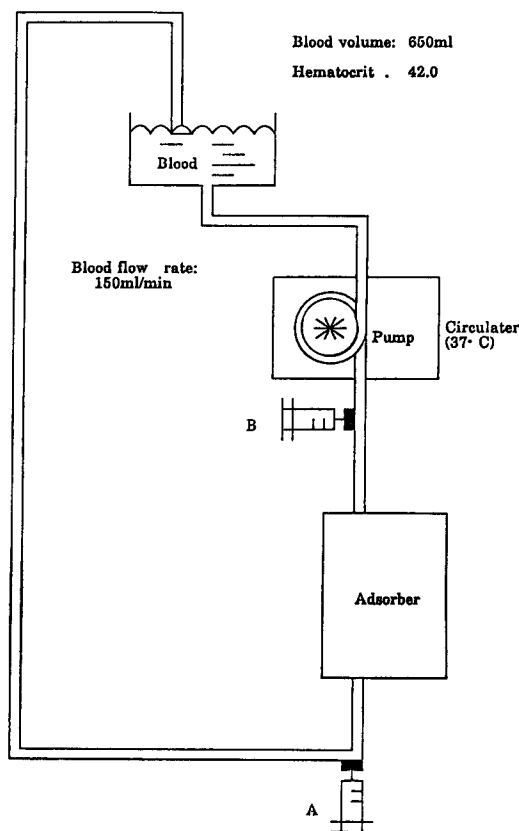


Fig. 2. Control (closed circuit)

留意する必要がある。

今回われわれは、*in vitro* 実験として血液透析または吸着による本剤の除去効果を検討し、更に腎機能低下患者における本剤の体内動態についても検討したので報告する。

対象および方法

(1) *in vitro* における透析または吸着による HBK の除去効果

i) 対照予備実験 (Fig. 2): ハローファイバー型人工腎臓 (以下 HFAK と略), 活性炭吸着筒を連結していない閉鎖回路内に HBK を溶解したヒト保存血を充填し, 一定の流速 (150 ml/min) で 1 時間灌流し, 経時的に sampling を行って, HBK の濃度を測定し, 回路内管壁への吸着等の有無を検討した。

ii) 人工腎臓透析膜からの除去効果の検討 (Fig. 3): HFAK (AM-10 旭メディカル) を連結した閉鎖回路内に本剤を溶解した血液を充填後 1 時間灌流し, 経時的に採血してそれらによる本剤の除去効果を検討した。

iii) 活性炭による吸着除去効果の検討 (Fig. 4): 活性炭吸着筒 (DHP-1, クラレ) を ii) と同様に連結し, 灌流した場合の本剤の除去効果を検討した。

(2) 腎機能低下患者における体内動態

1) 対象

24 時間内因性クレアチンクリアランス (以下 Ccr と略) により対象を次の 3 群に分けて検討を行った。対象症例の腎機能は Table 1 に示す通りである。

I	$\text{Ccr} \geq 50 \text{ ml/min}$	$n=3$
II	$50 > \text{Ccr} \geq 10$	$n=2$
III	$10 > \text{Ccr}$	$n=3$

2) 投薬および検体採取

本剤 75 mg を生食 100 ml に溶解し, 1 時間かけて点滴静注した後, 経時的に採血 (0, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間後), 採尿 (0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24 時間) し, その血中・尿中濃度および尿中回収率を各群で比較検討した。

3) 濃度測定

血中濃度は bioassay, fluorescence polarization immunoassay (以下 FPIA と略) および HPLC 法で測定し, 各測定法による成績を比較した。また尿中濃度は bioassay で測定した。

Bioassay は明治製菓研究所にて *Bacillus subtilis* ATCC6633 を検定菌とした薄層カップ法で行い, 濃度測定用培地には Mycin assay agar を, 希釈用緩衝液には 0.1 M リン酸塩緩衝液を用いた。FPIA はダイナボット社製 TDx Habekacin を用いて TDx analyzer にて測定した。また HPLC は明治製菓研究所にて, ポストラベル法で測定した。

結 果

(1) *in vitro* における除去効果 (Fig. 5)

i) 対照予備実験 (閉鎖回路内 HBK 濃度の変動)

灌流開始前の充填血液中濃度は 21.05 $\mu\text{g/ml}$ であり, 灌流開始後の経時的 HBK 濃度は 18.31~21.64

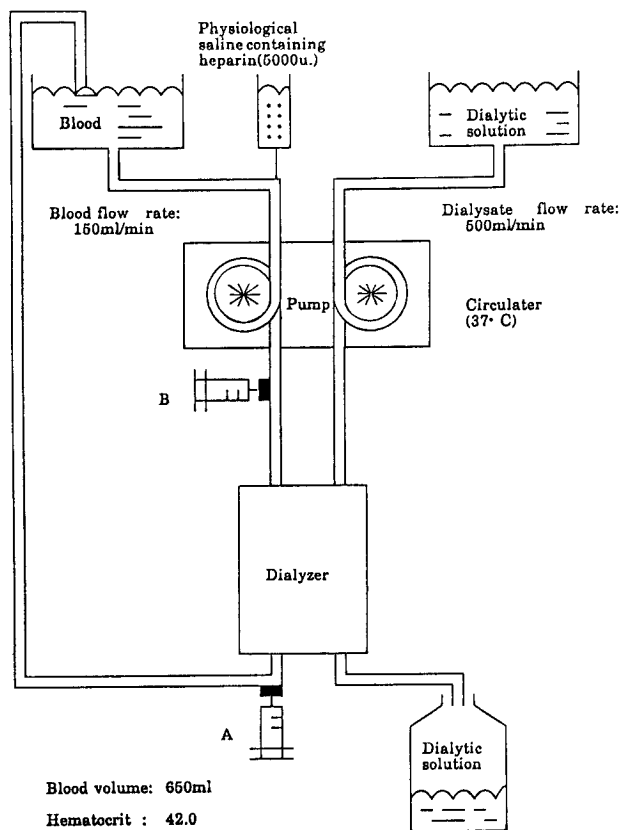


Fig. 3. In vitro elimination of HBK in blood with a dialyzer (AM-10)

μg/ml とほぼ一定に保持され開始前値に近似しており、血液における経時的な力価の低下や回路内の管壁への吸着はないものと考えられ今回の実験系は適当と判断された。

ii) HFAK (AM-10) による除去効果

灌流開始時の HBK 濃度 8.53 μg/ml の第 1 群と、15.54 μg/ml の第 2 群について検討した。各時間の AM-10 前(後)の HBK 濃度 (μg/ml) は第 1 群では開始時 8.53 (7.73), 30 分後 0.87 (0.68), 1 時間後 0.03 (0.02) と指数関数的に減衰し AM-10 のダイアリザンスは 14.1~50.0 ml/min, HBK の半減期は 0.13 時間であった。

また、第 2 群では同じく開始時 15.54 (12.71), 30 分後 1.34 (1.20), 1 時間後 0.10 (0.05) の HBK 濃度 (μg/ml) であり、AM-10 のダイアリザンスは 15.7~75.0 ml/min, HBK の半減期は 0.13 時間と、第 1 群とよく一致した成績であった。

iii) 活性炭吸着筒 (DHP-1) による除去効果

灌流開始時濃度 46.20 μg/ml で検討した。

各時間毎の DHP-1 前(後)の HBK 濃度 (μg

/ml) は 3 分後 5.25 (0.89), 6 分後 2.20 (0.06), 10 分後 0.85 (0.04) と減少し、45 分後には測定限界以下となった。DHP-1 のダイアリザンスは 124.6~150.0 ml/min, HBK の半減期は 0.03 時間であった。

(2) 腎機能低下患者における体内動態

① 末梢血中濃度 (Table 2, Fig. 6)

HBK の血中濃度の経時的推移 (bioassay) を各群とも平均値でみると、第 I 群では点滴終了時 7.17 μg/ml と最高値を示し、以後速やかに減少して 12 時間後には 0.80 μg/ml となった。第 II 群でも点滴終了時に 7.28 μg/ml と最高値を示し、以後漸減した。

第 III 群では点滴終了時に 9.05 μg/ml と最も高く、12 時間後でも 3.28 μg/ml の濃度が検出された。

② 各測定法による血中濃度の比較検討 (相関係数 Fig. 7~9)

本剤投与後の経時的血中濃度について、bioassay, FPIA および HPLC それぞれの測定法間の相関係数をみると 0.986 (bioassay: FPIA), 0.979 (bioassay: HPLC) および、0.982 (FPIA: HPLC) であり各測定値はきわめて良く相関していた。本成績から

FPIA は本剤の迅速な濃度測定法として有用であることが示唆された。

③ 尿中排泄 (Fig. 10)

本剤投与後の尿中濃度と尿中回収率をみると、各群の尿中濃度の平均値のピークはⅠ群で $237.2 \mu\text{g/ml}$ (2~4時間)、Ⅱ群で $37.7 \mu\text{g/ml}$ (6~12時間)、Ⅲ群で $11.1 \mu\text{g/ml}$ (2~4時間) であり、また各群の平均尿中回収率はⅠ群 68.4%、Ⅱ群 51.0%、Ⅲ群 4.2% と、第Ⅲ群での尿中排泄は著明に低下していた。

考 察

アミノ配糖体系抗生物質は血中において有効かつ安全な濃度範囲と中毒濃度が接近していることから、誤って高用量が投与された場合、あるいは腎機能障害例において体内に蓄積がみられた場合、副作用の発現が懸念される。HBK も腎排泄型であるこれらアミノ配糖体系に属する抗生物質であり、特に腎機能障害患者への投薬時には十分注意しなければならない。

今回われわれは本剤の異常高血中濃度すなわち急性中毒時の解毒法を検討する目的で、HFAK または活性炭吸着による除去効果を検討した。同様の検討は守殿ら⁹⁾が enoxacin で行い報告しているが今回の方法はそれに従った。

灌流開始濃度は HFAK (AM-10) では常用量で達しえる $8.53 \mu\text{g/ml}$ および、中毒量としての $15.54 \mu\text{g/ml}$ の2群で検討し、また DHP-1 では高用量による中毒量としての $46.20 \mu\text{g/ml}$ で検討した。その結果、AM-10 ではいずれも半減期が0.13時間と経時的に速やかに減衰し、特に DHP-1 では0.03時間とさらに急速に吸着除去されることが示された。本実験は *in vitro* の閉鎖回路中で薬剤を灌流するという単純なモデルであり、ヒトにおいて体内循環も加味された場合必ずしもこのような急速な効果が得られるかは疑問であるが、本実験により HBK が人工腎臓透析や活性炭吸着により効率よく除去されることが確認

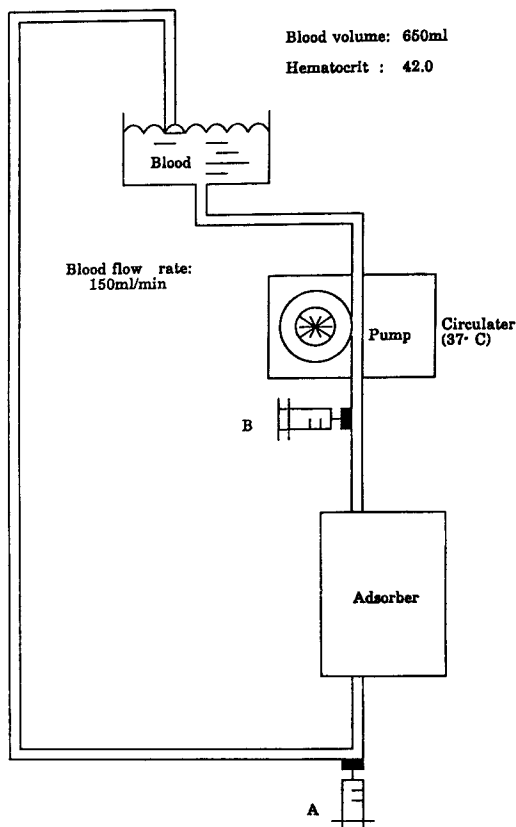


Fig. 4. In vitro elimination of HBK in blood with an adsorber (DHP-1)

Table 1. Renal function of patients

Grade	Case No.	Sex	Age (yrs)	B.W. (kg)	Renal function		
					Cr. (ml/min)	S-Cr. (mg/dl)	BUN (mg/dl)
I	1	m.	83	66	58.3	1.3	23
	2	f.	84	45	95.2	0.8	14
	3	m.	75	43	62.2	0.8	30
II	4	m.	47	42	44.7	2.1	15
	5	m.	74	59	28.1	3.1	40.6
III	6	m.	57	47	<2	11.5	84
	7	m.	60	47	4	8.7	56
	8	m.	50	57	4	8.6	50

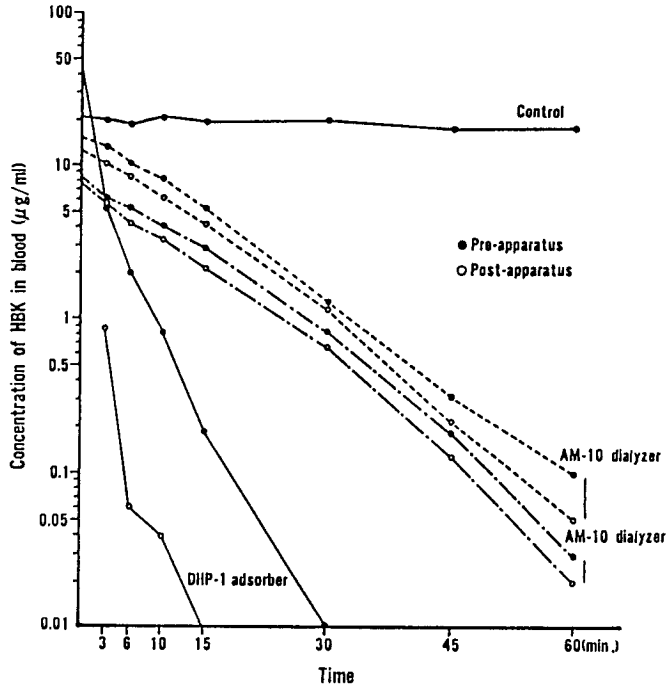


Fig. 5. In vitro elimination of HBK in blood with an AM-10 dialyzer or a DHP-1 adsorber

Table 2. Serum levels of HBK after 75 mg d.i.

Grade	Ccr.	Time after intravenous drip infusion for 1 hour							
		1	2	4	6	8	12	24	
I	1	58.3	4.80	3.65	2.69	1.92	1.46	1.04	0.35
	2	95.2	5.89	3.07	2.29	1.00	0.61	0.32	0.04
	3	62.2	10.83	4.76	3.48	2.35	1.88	1.05	—
	Mean		7.17	3.83	2.82	1.76	1.32	0.80	0.20
	±SD		3.21	0.86	0.61	0.69	0.65	0.42	0.22
II	4	44.7	7.74	5.06	2.53	1.86	1.36	—	0.29
	5	28.1	6.81	4.75	2.93	2.76	2.55	1.75	—
	Mean		7.28	4.91	2.73	2.31	1.96	—	—
	±SD		0.66	0.22	0.28	0.64	0.84	—	—
III	6	<2	14.91	5.81	4.70	4.40	4.36	4.14	—
	7	4	6.39	5.01	4.82	4.22	3.53	2.91	—
	8	4	5.87	4.45	4.36	3.98	3.87	2.79	—
	Mean		9.05	5.09	4.63	4.20	3.92	3.28	—
	±SD		5.08	0.68	0.24	0.21	0.42	0.75	—

された。

また、腎機能低下患者をその Ccr 値により 3 群に分け、HBK 75 mg を 1 時間かけて点滴静注し、それぞれの血中濃度ならびに尿中排泄を検討した結果、高度腎機能低下患者、すなわち Ccr が 10 ml/min 未満の第 III 群では血中濃度が高く推移し半減時間が延長しており、また尿中回収率が著明に低下していた。このような患者において本剤の反復投与が不適切におこ

なわれた場合など血中濃度の上昇が問題となると考えられる。

今回の基礎的実験の成績から、本剤が中毒量を越えて投与された場合に人工透析や活性炭吸着により急速に除去しえることが示唆されるが、本剤の使用に当たっては他のアミノ配糖体系抗生剤同様、その投与量、投与間隔には十分留意する必要があると考えられた。

結 語

新しいアミノ配糖体系抗生物質 Arbekacin (HBK) について、血液透析または吸着による *in vitro* 除去効果および腎機能低下患者における体内動態を検討し、以下の成績を得た。

- (1) ハローファイバー型人工腎臓 (HFAK) による HBK の除去効果は半減期 0.13 時間と良好であった。
- (2) 活性炭吸着筒による *in vitro* 除去効果も半減期 0.03 時間とさらに良好な成績を示した。
- (3) 腎機能低下患者における HBK の体内動態では、24 時間内因性クレアチニンクリアランス (Ccr) 値の低下の程度に従い血中濃度が高く推移し、尿中回収率も低下する傾向が認められた。

これらの成績から、本剤の血中からの除去には人工透析および活性炭吸着が有用であることが示唆された。また、腎機能低下患者に本剤を使用する際、その Ccr の低下に応じ 1 日投与回数を減らすことなどが必要と考えられた。

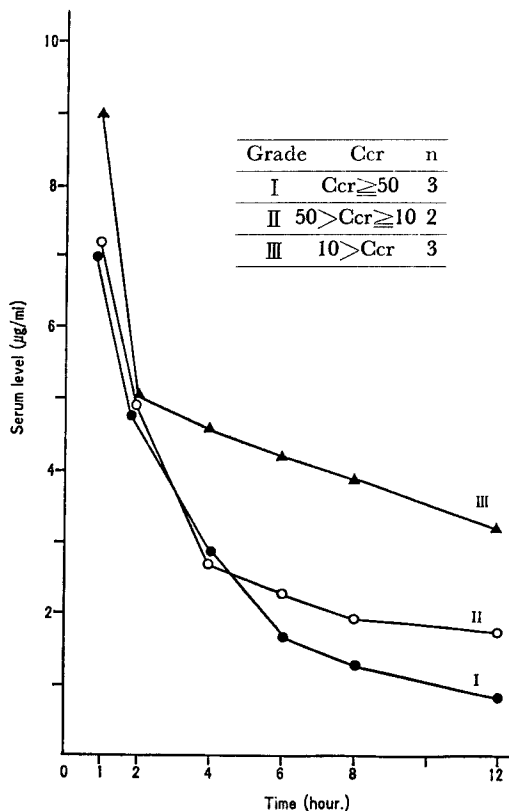


Fig. 6. Serum levels of HBK after 75 mg d.i.

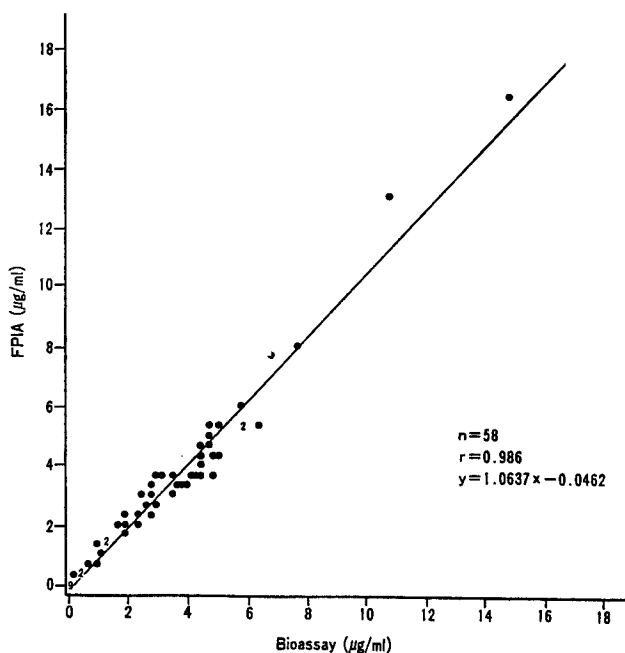


Fig. 7. Correlation between serum levels of HBK by FPIA and bioassay

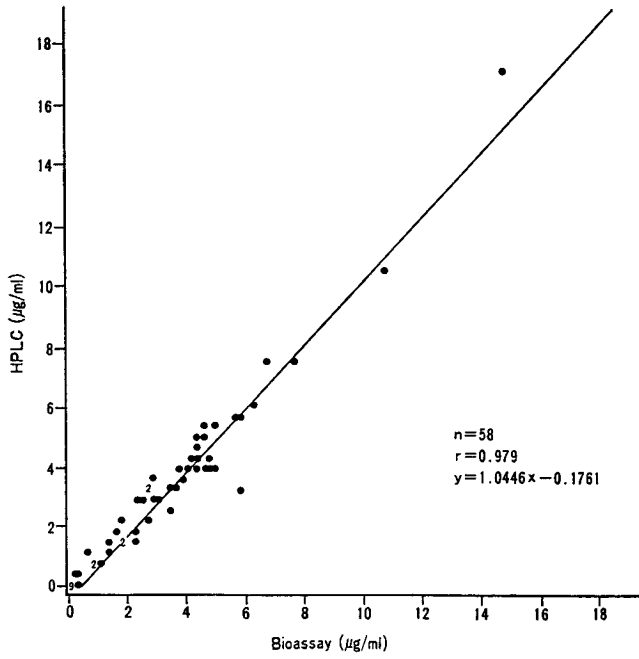


Fig. 8. Correlation between serum levels of HBK by HPLC and bioassay

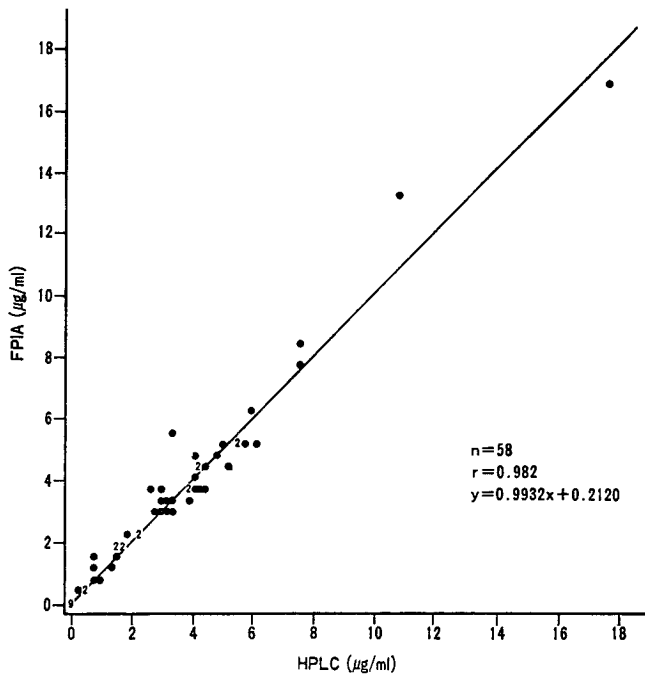


Fig. 9. Correlation between serum levels of HBK by FPIA and HPLC

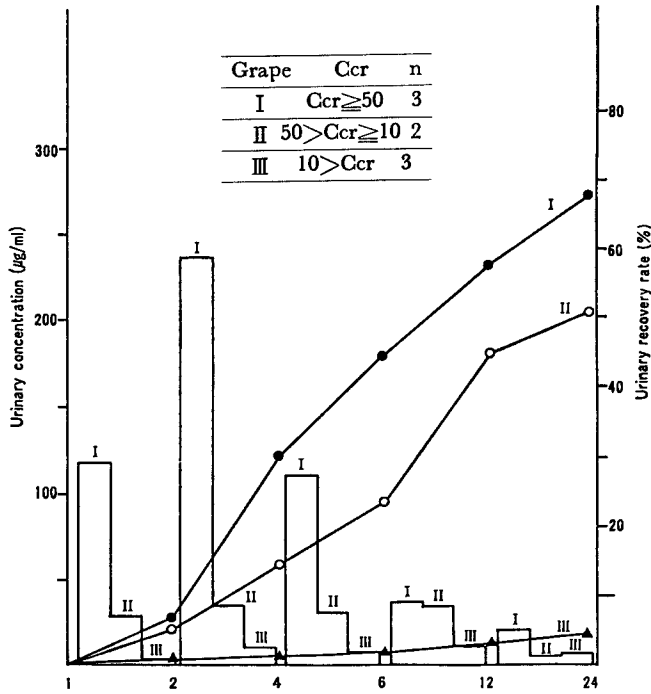


Fig. 10. Urinary excretion of HBK after 75 mg d.i.

文 献

- 1) 岡本了一, 伊予部志津子, 三橋 進: HBK の細菌学的検討. *Chemotherapy* 34 S (1): 1-10, 1986
- 2) 第31回日本化学療法学会西日本支部総会 新薬シンポジウム II, HBK. 佐賀, 1983
- 3) 原田益善, 藤井 明, 荒川創一, 片岡陳正, 藤井明男, 守殿貞夫, 石神襄次: 泌尿器科領域における HBK (筋肉内注射) の臨床的検討. *Chemotherapy* 34 S(1):453-458, 1986
- 4) 井谷 淳, 藤井 明, 中西建夫, 川端 岳, 荒川

- 創一, 片岡陳正, 守殿貞夫, 石神襄次: 複雑性尿路感染症に対する HBK 点滴静注の臨床的検討. *Chemotherapy* 34 S(1):459-464, 1986
- 5) 守殿貞夫, 藤井 明, 原田益善, 荒川創一, 石神襄次, 浜田勝生, 宮崎 重, 原 信二, 泉 武寛, 三田俊彦, 寺嶋一徳 腎機能障害例における DNA gyrase inhibitor の臨床的研究. —Enoxacin の体内動態および血液透析と吸着による除去効果について—. *西日泌尿* 47: 135-139, 1985

(1988年 5月23日受付)