

PT-122M 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及ぼす影響

三重大学医学部泌尿器科学教室（主任：多田 茂教授）

加 藤 廣 海
袴 田 隆 義
浜 野 耕 一 郎
堀 内 英 輔
多 田 茂

STUDIES ON PT 122 M: PLASMA CONCENTRATION IN IMPAIRED RENAL FUNCTION AND EFFECTS ON BLOOD CHEMICAL VALUES

Hiromi KATO, Takayoshi HAKAMADA, Kohichiroh HAMANO,
Eisuke HORIUCHI and Shigeru TADA

*From the Department of Urology, Mie University School of Medicine
(Director: Prof. S. Tada, M. D.)*

PT-122 M (doxycycline hydrochloride) was administered intravenously to 4 subjects with normal renal function and 7 with moderately impaired and 11 with severely impaired. Plasma concentration and urinary excretion of the given antibiotic were investigated.

Dosage was 200 mg on the first day and 100 mg per day for the following six days.

No accumulation of the drug was observed in those who have some renal function left. Some accumulation was noted in those under hemodialysis because of no renal function.

Blood chemical data remained stable despite administration of the drug. Only one case complained nausea which was relieved by slowing the speed of intravenous injection. No side effects were observed in others.

緒 言

Doxycycline (以下 DOTC と略す) は1962年米国ファイザー社により, oxytetracycline から methacycline を経て化学的に合成された新しい広範囲抗生物質である¹⁾。従来経口薬剤として広く臨床に用いられてきたが, 今回その静注剤である PT-122M が開発された。

経口 DOTC は有効血中濃度維持時間が長く, 最小発育阻止濃度が従来の tetracycline に比べ低いなどの特徴をもっているため1日1回少量投与が可能な薬剤といわれ, また他の TC 系薬剤と異なって腎機能障害時に過剰の蓄積が起こらないとも報告されてい

る²⁻⁵⁾。日常泌尿器科領域において, 重症感染症を合併した腎機能障害者の治療に遭遇することが多く, また近年血液透析療法の普及とともに腎機能廃絶者への化学療法への機会も多く, 薬物の蓄積による臓器毒性に対する配慮が必要である。今回われわれは台糖ファイザー社より PT-122M の提供をうけ, その有効成分である DOTC の血中濃度, 尿中排泄量の推移を腎機能正常者および腎機能障害者で測定し, 腎機能および肝機能などに及ぼす影響を検討したので報告する。

薬 剤 の 組 成

PT-122 M は tetracycline 系の塩酸 doxycycline の注射剤 (1 Aに塩酸 doxycycline 100 mg 力価を含

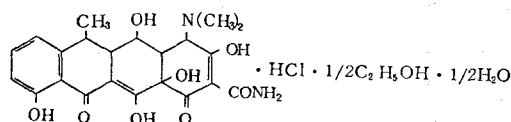
有する液剤)である。塩酸 doxycycline の化学名および構造式は下記のとおりである。

- 1) 化学名： α -6-deoxy-5-hydroxytetracycline
hydrochloride hemiethanolate
hemihydrate

2) 分子式： $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl \cdot 1/2C_2H_5OH \cdot 1/2H_2O$

3) 分子量：512.94

4) 構造式：



対象患者

対象患者は化学療法を必要とした術前、術後の当科入院患者で、腎機能障害例18例および正常例4例の計22例であった。

腎機能の分類は：24時間 creatinine clearance, BUN, 血清 creatinine 値で決定し、正常群, 中等度腎機能障害群, 高度腎機能障害群に分類した。腎機能検査は, PT-122M 投与期間中に併行して施行したが, 泌尿器科領域における腎機能障害例は閉塞性病変によるものが多く, 尿路変向術などにより尿流が確保されると急速に腎機能の回復がみられる例も多く, 内科領域におけるごとく固定した腎機能障害例は少なく, 各群とも PT-122M 投与初期の腎機能分類によっているため, 投与中に移行形が出現し, それが各群中に若干含まれることとなった。

正常群は, 24時間 creatinine clearance, BUN, 血清 creatinine 値がすべて正常のもの4例, 中等度腎機能障害群は, BUN 25 mg/dl 未満, 24時間 creatinine clearance 300~600 dl/day とし7例, 高度腎

機能障害群は BUN 25 mg/dl 以上, 24時間 creatinine clearance 300 dl/day 以下とし11例のうち腹膜灌流2例, 血液透析3例を含む。

検査法

1. 投与方法, 採血および採尿

1) 正常群, 中等度腎機能障害群(以下, 中等群と略す.), 非透析高度腎機能障害群(以下, 非透析高度群と略す.)は, 初日 200 mg 静注後5分, 1, 3, 6, 12, 24時間後採血し, 6時間までの尿の一部および24時間蓄尿中の一部を採取した。2日目は, 100 mg 投与, 24時間後採血, 3日目 100 mg 投与, 3, 6, 12, 24時間後採血, 4, 5, 6日目各 100 mg 投与, 6日目24時間後採血, 7日目 100 mg 投与, 3, 6, 12, 24時間後に採血した。2日目より7日目までは24時間蓄尿中の一部を採取した。

2) 腹膜灌流群

腹膜灌流は, ペリソリタ 1,900~2,000 ml, 45分滲液で1例は10回, 1例は6回を1クールとしているもので, 1日目腹膜灌流開始前に, 200 mg 投与, 5分後, 1時間(第1回灌流終了時にあたる), 3時間, 灌流終了時, 12, 24時間後と採血し, 2日目 100 mg 投与後24時間, 3日目 100 mg 投与後3, 6, 12, 24時間と採血した。次回透析前 100 mg 投与, 1, 3時間後, 終了時, 12, 24時間後と採血した。また尿は各日とも24時間蓄尿中の一部および灌流各排液の一部を採取した。

3) 血液透析群

血液透析は, single pass 方式, キンダリー2号使用で, 2例は週2回大人用キール2層8時間透析であり, 1例は週2回透析で, 小児用キール2層6時間, ホローファイバー4時間透析にて施行した。

血液回路接続後 200 mg 投与, 5分後, 1, 3時間

Table 1.

正常群・血中濃度 (mcg/ml)

	1 日 目						2 日 目		3 日 目						4 日 目		5 日 目	6 日 目	7 日 目						8 日 目		
PT-122M 投与量	200 mg						100 mg		100 mg								100 mg		100 mg	100 mg	100 mg						
採 血 時 間	10:00	10:05	11:00	13:00	16:00	22:00	9:55	10:00	9:55	10:00	13:00	16:00	22:00	9:55	10:00	10:00	10:00	9:55	10:00	13:00	16:00	22:00	9:55				
蓄 尿	←→←→←→←→←→←→←→←→←→																						→				
H. Y.	12.8	8.3	6.0	5.1	3.2	2.5		1.8		3.0	2.7	1.9	1.3				1.6		4.1	3.2	2.1	1.8					
M. O.	31.2	5.9	4.1	3.7	2.5	1.1		0.9		2.3	2.2	2.0	0.8						2.8	2.3	1.2	0.3					
Y. O.	10.6	4.1	3.5	2.3	2.1	1.5		1.8		3.3	2.6	2.2	1.5				1.3		2.6	2.4	1.8	1.0					
O. H.	6.0	4.8	3.7	2.5	1.9	1.0		1.2		2.7	2.5	2.0	1.1				1.6		2.8	2.3	1.9	1.3					
平 均	15.2	5.8	4.3	3.4	2.4	1.5		1.4		2.8	2.5	2.0	1.2				1.5		3.1	2.6	1.8	1.1					

後および透析終了時に採血，次回透析前に採血後，血液回路接続 100 mg 投与し，5 分後，1，3 時間後，終了時に採血した。

3 例とも 1 日尿量 0~10 ml であり，また透析液も single pass 方式のため採取しなかった。

以上全例で PT-122 M は 20% 糖液 20 ml に溶解希釈して静注した。

2. DOTC 血中濃度および尿中濃度測定法

血中濃度の測定は，その分離血清について *Bacillus cereus* var *mycoides* ATCC 11778 株を検定菌とする薄層カップ法を用い，尿は M/15 リン酸緩衝液 (pH 4.5) で 50 倍希釈し，血清は希釈せずに測定した。標準曲線は血中濃度測定時には 90% ヒト血清，尿中濃度測定時には，上記緩衝液に DOTC 純末を溶解した倍

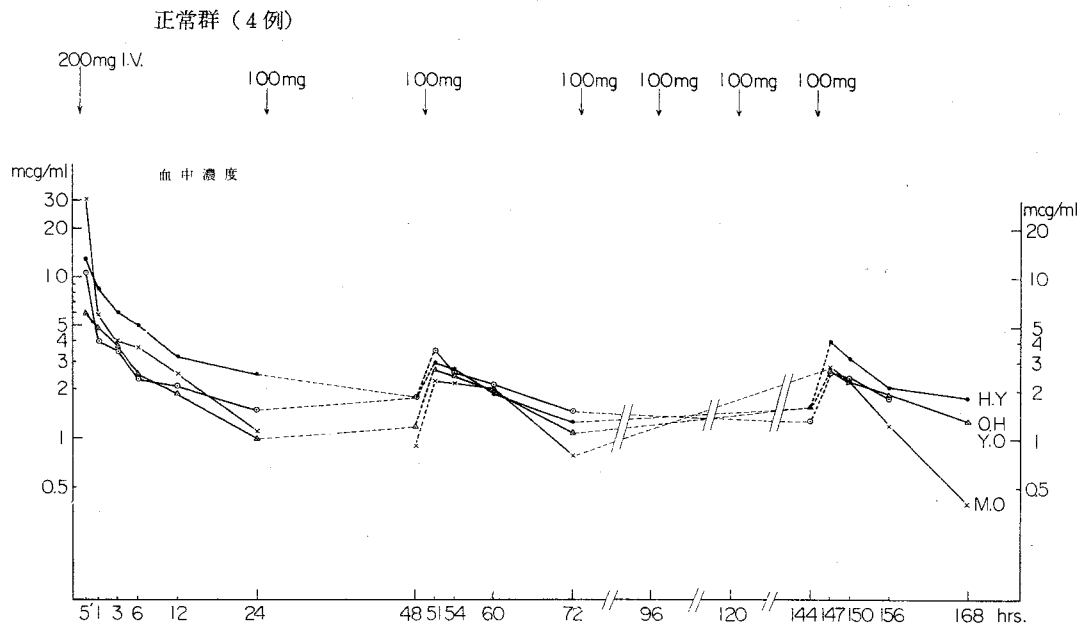


Fig. 1.

Table 2.

正常群・尿中濃度 (mcg/ml) および排泄量 (mg)

		1 日 目		2	3	4	5	6	7
		6 時間	24 時間						
H. Y.	尿 中 濃 度 (mcg/ml)			13.5	8.0	11.3	11.8	13.2	
	尿 量 (ml)			2300	3150	2990	2740	1900	
	尿中排泄量 (mg)			31.1	25.2	33.8	32.3	25.1	
O. H.	尿 中 濃 度 (mcg/ml)	12.5	9.8	13.0	13.8	16.2	15.4	15.6	13.8
	尿 量 (ml)	700	2600	2400	2700	2250	2000	1950	2000
	尿中排泄量 (mg)	8.8	25.5	31.2	37.3	36.5	30.8	30.4	27.6
Y. O.	尿 中 濃 度 (mcg/ml)	26	8.2	18.6	24.5	18.9	23.0	21.2	14.9
	尿 量 (ml)	500	2300	1950	1700	2280	2000	2000	2450
	尿中排泄量 (mg)	13	18.9	36.3	41.7	43.1	46.0	42.4	36.5
M. O.	尿 中 濃 度 (mcg/ml)	72	68	33	21	36	43.2	37.8	33.6
	尿 量 (ml)	300	1100	1300	1200	1100	1100	1350	1500
	尿中排泄量 (mg)	21.6	74.8	42.9	25.2	39.6	47.5	51.0	50.4
平 均	尿中排泄量 (mg)	14.5	39.7	35.4	32.4	38.3	39.2	37.2	38.2

正常群, 中等度群, 非透析高度群では PT-122M 投与前, 投与中, 投与後に, 血清 GOT, GPT, Al-P, BUN, creatinine, Na, K, Cl, Ca, P の測定をおこなった。

成 續

1. 血中濃度, 尿中排泄量

中等度障害群 (7 例)

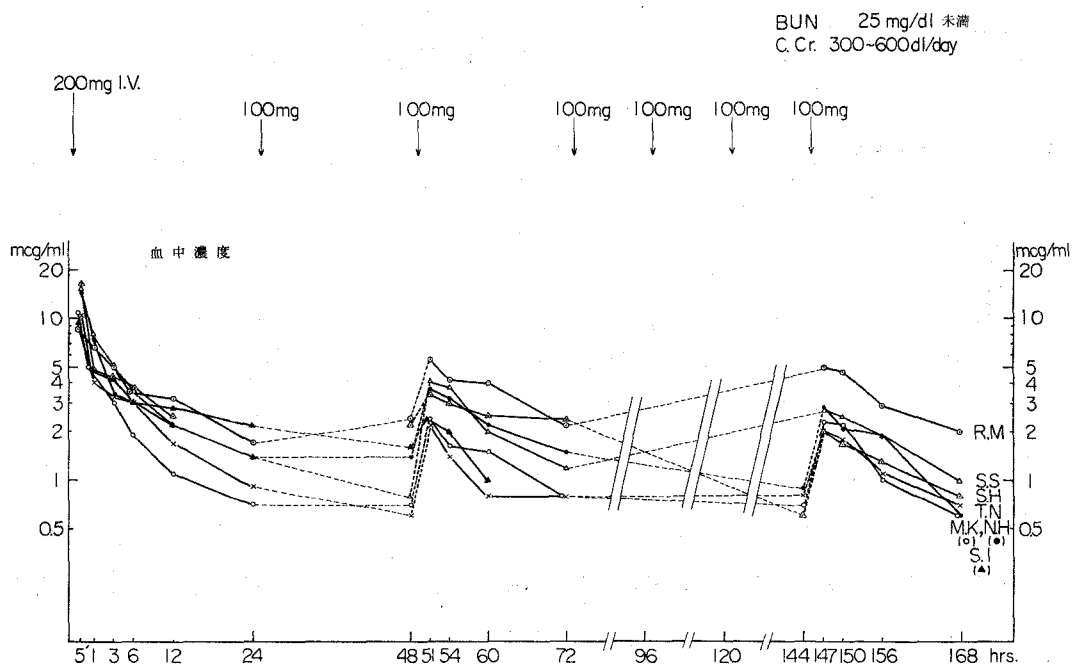


Table 3.

中等度障害群・血中濃度 (mcg/ml)

		1 日 目						2 日 目		3 日 目						4 日 目		5 日 目		6 日 目		7 日 目						8 日 目	
PT-122M 投与量		200 mg						100 mg		100 mg						100 mg		100 mg		100 mg		100 mg							
採 血 時 間		10:00	10:05	11:00	13:00	16:00	22:00	9:55	10:00	9:55	10:00	13:00	16:00	22:00	9:55	10:00	10:00	10:00	9:55	10:00	13:00	16:00	22:00	9:55					
蓄 尿		←						→←		→←		→←				→←→←→←		→←		→									
N.H.		14.3	7.5	3.4	3.0	2.2	1.4		1.4		3.7	3.2	2.2	1.5					0.9		2.7	2.1	1.9	0.6					
S.S.		15.5	8.0	5.3	3.5	2.2	1.4		0.8		4.1	3.8	2.0	1.2							2.8	2.5	1.9	1.0					
S.H.		16.5	5.0	4.4	3.7	2.5			2.2		3.4	3.0	2.5	2.4					0.6		2.0	1.7	1.3	0.8					
T.N.		10.5	4.0	3.3	3.0	1.7	0.9		0.6		2.2	1.4	0.8	0.8					0.8		2.0	1.8	1.1	0.7					
S.I.		9.4	4.8	4.3	3.0	2.8	2.2		1.6		2.4	2.0	1.0																
M.K.		10.8	5.0	3.0	1.9	1.1	0.7		0.7		2.4	1.6	1.5	0.8					0.7		2.3	2.2	1.0	0.6					
R.M.		8.7	6.6	5.2	3.5	3.2	1.7		2.4		5.6	4.2	4.0	2.2							5.0	4.7	2.9	2.0					
平 均		12.1	5.8	4.1	3.1	2.2	1.4		1.4		3.4	2.7	2.0	1.5					0.8		2.8	2.5	1.7	1.0					

表の空欄は採血、採尿不実施により結果不明のものである。

Table 4.

中等度障害群・尿中濃度 (mcg/ml) および排泄量 (mg)

		1 日 目		2	3	4	5	6	7
		6 時間	24時間						
N. H.	尿中濃度 (mcg/ml)	25.0	23.2	30	27.5	20.0	19.5	18.0	20.5
	尿 量 (ml)	320	1100	1200	1150	1450	1500	1480	1650
	尿中排泄量 (mg)	8.0	25.5	36.0	31.6	29.0	29.3	26.6	33.8
S. S.	尿中濃度 (mcg/ml)	72.8	33.2	34.7	14.6	6.6	30.0	9.5	26.6
	尿 量 (ml)	290	1500	1500	1700	1400	1250	1750	1250
	尿中排泄量 (mg)	21.1	49.8	52.1	24.8	9.2	37.5	16.6	33.3
S. H.	尿中濃度 (mcg/ml)	35.3	14.2	6.0	23.3	20.7	22	6.2	5.1
	尿 量 (ml)	300	1280	700	650	910	750	1100	900
	尿中排泄量 (mg)	10.6	18.2	4.2	15.1	18.8	16.5	6.8	4.6
T. N.	尿中濃度 (mcg/ml)	33	25	16.8	15	17.6	30.5	17.4	25.0
	尿 量 (ml)	500	2020	1800	1600	1200	1000	1200	1400
	尿中排泄量 (mg)	16.5	50.5	30.2	24.0	21.1	30.5	20.9	35.0
S. I.	尿中濃度 (mcg/ml)	22.0	10.1	17.5	8.8				
	尿 量 (ml)	100	500	600	600				
	尿中排泄量 (mg)	2.2	5.1	10.5	5.3				
M. K.	尿中濃度 (mcg/ml)	76.0	39.0	53.0	41.0	37.2	36.0	53.0	32.5
	尿 量 (ml)	250	300	500	700	300	550	600	800
	尿中排泄量 (mg)	31.3	66.3	48.3	50.6	34.6	39.6	46.5	54.3
R. M.	尿中濃度 (mcg/ml)	9.0	16.5	11.0	12.5	11.3	18.0	19.3	16.2
	尿 量 (ml)	700	1450	1600	2000	1760	1100	1200	1400
	尿中排泄量 (mg)	6.3	23.9	17.6	25.0	19.9	19.8	23.2	22.7
平 均	尿中排泄量 (mg)	13.7	39.0	31.4	28.5	22.1	28.9	23.8	31.3

Table 5.

非透析高度群・血中濃度 (mcg/ml)

	1 日 目						2 日 目		3 日 目						4 日 目		5 日 目	6 日 目	7 日 目						8 日 目
PT-122M 投与量	200 mg							100 mg		100 mg						100 mg	100 mg	100 mg		100 mg					
採 血 時 間	10:00	10:05	11:00	13:00	16:00	22:00	9:55	10:00	9:55	10:00	13:00	16:00	22:00	9:55	10:00	10:00	10:00	9:55	10:00	13:00	16:00	22:00	9:55		
審 尿	← →← →← →← →←→←→←→← →← →																								
K. K.	4.6	2.7	2.1	1.9	1.1	1.0		0.9		3.6	3.4	3.2	3.1					2.1		3.7	3.5	3.1	2.2		
Ki. K.	8.6	4.2	3.7	3.2	2.3	2.3		2.4		5.6	3.9	3.5	2.7					2.0		4.1	3.8	2.4			
T. U.	4.1	2.4	2.0	1.9	1.3			1.0		1.7	1.6	1.3	1.0							2.1	1.6	1.3	1.0		
S. K.	11.9	5.4	4.1	3.5	2.4	1.0		1.4		5.5	3.9	3.0	1.5					2.3		4.4	3.5	3.5	2.6		
Y. O.		3.0	2.5	2.0	1.9	1.7		2.2		3.1	2.4		2.2					1.6		2.8	2.0		1.5		
T. Y.	7.8	4.3	3.0	2.3	2.0	1.9		1.8		3.1	2.6	2.1	1.7					2.4		3.9	2.8	2.4	1.9		
平 均	7.4	3.7	2.9	2.5	1.8	1.6		1.6		3.8	3.0	2.6	2.0					2.3		3.5	2.9	2.5	1.8		

非透析，高度腎障害群（6例）

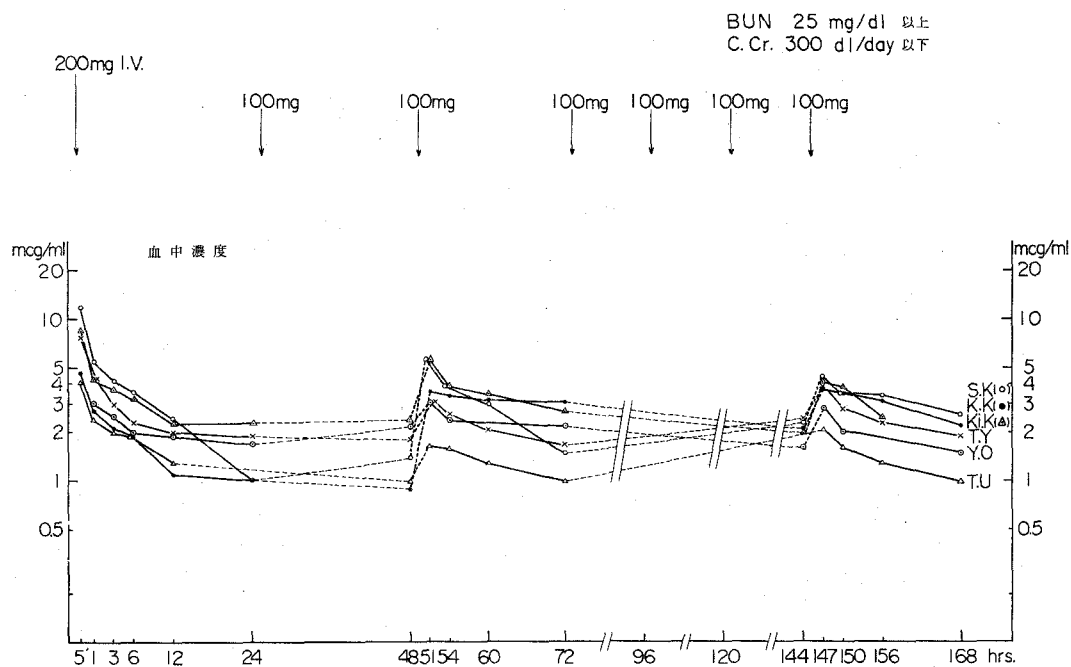


Fig. 3.

Table 6.

非透析高度群・尿中濃度 (mcg/ml) および排泄量 (mg)

		1 日 目		2	3	4	5	6	7
		6 時間	24 時間						
Ki. K.	尿中濃度 (mcg/ml)	6.5	5.9	4.8	7.5	6.0	9.8	11.0	13.2
	尿 量 (ml)	500	2000	1450	1400	1900	2250	2100	1250
	尿中排泄量 (mg)	3.3	11.8	7.0	10.5	11.4	22.1	23.1	16.5
K. K.	尿中濃度 (mcg/ml)	1.9	1.2	1.7	3.0	3.0	1.1	2.8	1.6
	尿 量 (ml)	490	2250	1110	1700	1600	2970	2800	3100
	尿中排泄量 (mg)	0.9	2.7	1.9	5.1	4.8	3.3	7.8	5.0
T. U.	尿中濃度 (mcg/ml)	6.3	5.9	5.1	5.0	3.8	3.5	3.8	3.1
	尿 量 (ml)	620	1100	1500	1550	1650	1750	1500	1700
	尿中排泄量 (mg)	3.9	6.5	7.7	7.8	6.3	6.1	5.7	5.3
S. K.	尿中濃度 (mcg/ml)	3.8	3.5	3.5	3.3	2.9		2.3	9.3
	尿 量 (ml)	430	1570	1280	1290	1200		990	850
	尿中排泄量 (mg)	1.6	5.5	4.5	4.3	3.5		2.3	7.9
Y. O.	尿中濃度 (mcg/ml)	1.9	1.7	1.9	3.7	9.9	15.6	15.8	18.5
	尿 量 (ml)	800	2900	3200	3350	1550	1600	1800	1800
	尿中排泄量 (mg)	1.5	4.9	6.1	12.4	15.3	25.0	28.4	33.3
T. Y.	尿中濃度 (mcg/ml)	5.4	4.6	5.6	6.3	7.7	7.5	4.7	4.7
	尿 量 (ml)	200	1400	1650	1600	1890	1900	2400	2000
	尿中排泄量 (mg)	1.1	6.4	9.2	10.1	14.6	14.3	11.3	9.4
平 均	尿中排泄量 (mg)	2.1	6.3	6.1	8.4	9.3	14.2	13.1	12.9

Table 7.

腹膜灌流群・血中濃度 (mcg/ml)

	1 日 目 (P.D.)					2 日 目					3 日 目					P.D.				
	200 mg					100 mg					100 mg					100 mg				
	5 分	1 時間	6 時間	12 時間	24 時間	24 時間	3 時間	6 時間	12 時間	24 時間	24 時間	3 時間	6 時間	12 時間	24 時間	1 時間	3 時間	6 時間	12 時間	24 時間
Y. H. ①	P.D.	7.4	3.8	3.3	2.9	1.0	0.9	3.4	2.6	1.4	0.9	P.D.	4.8	3.2	2.3	1.5	1.1			
A. K. ②	P.D.	5.7	4.2	3.0	2.8	1.9	3.6	7.4	5.9	5.0	4.4	P.D.	5.1	4.6	3.1	2.9				
平 均		6.6	4.0	3.2	2.9	1.5	2.3	5.4	4.3	3.2	2.7									

腹膜灌流群 (2 例)

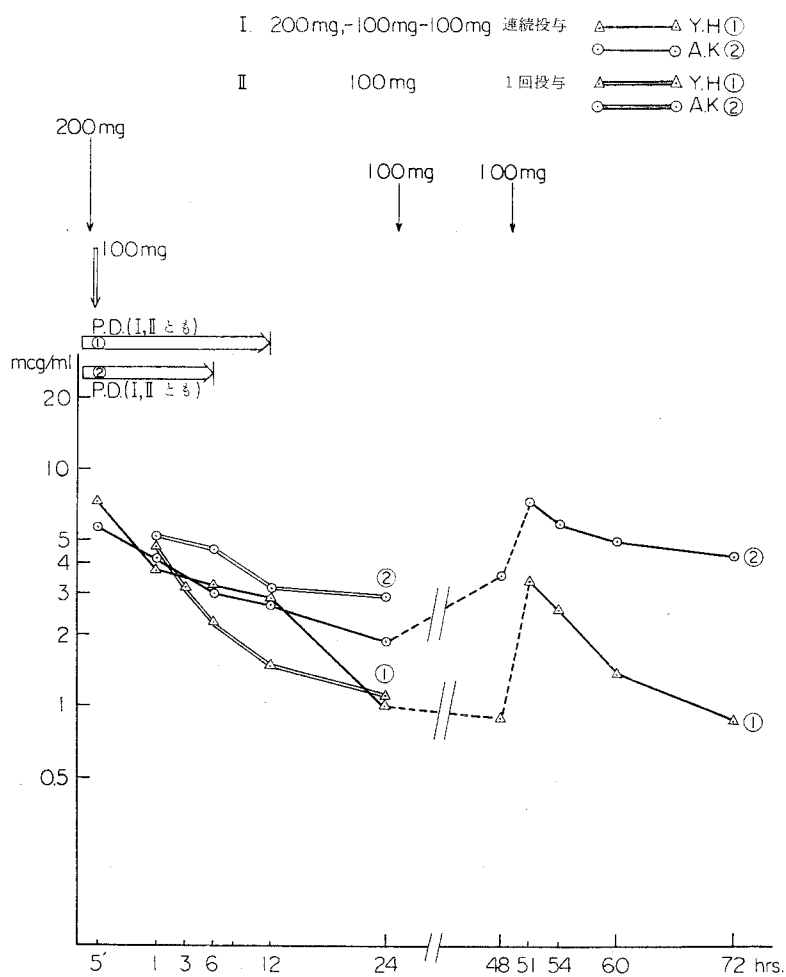


Fig. 4.

1) 正常群

各採血時間における血中濃度は、Table 1, Fig. 1のごとくである。200 mg 投与5分後の血中濃度の平均は15.2 mcg/ml であるが6.0~31.2 mcg/ml と幅が広い。しかし1時間後ほぼ体液中濃度が一定に達したと考えられるときには4.1~8.3 mcg/ml で平均5.8 mcg/ml, 3時間後4.3, 6時間後3.4, 12時間後2.4 mcg/ml と低下するが24時間後でもなお1.5 mcg/ml

の血中濃度を保つ。2日目以後100 mg を連続投与し、第3日目100 mg 投与後3時間では平均2.8 mcg/ml であり、24時間後でも平均1.2 mcg/ml と初日200 mg 投与時と大差ない値である。

尿中濃度および尿中排泄量は、Table 2のごとくで、200 mg 投与後6時間で14.5 mg, 7.3%の排泄率である。24時間尿中へは、39.7 mg が排泄され19.9%の排泄率であるが、2日目より後の100 mg 連日投与

Table 8.

腹膜灌流群・排泄中の濃度 (mcg/ml) および排泄量 (mg)

投与量	回数	Y. H.			A. K.			平均 排泄量 (mg)
		P.D. 排泄量 (ml)	濃度 (mcg/ml)	排泄量 (mg)	P.D. 排泄量 (ml)	濃度 (mcg/ml)	排泄量 (mg)	
200 mg	1回	1800	0.5	0.9	2100	1.1	2.3	1.6
	2	1900	0.2	0.4	2200	0.3	0.7	
	3	2100	0.2	0.4	2100	0.2	0.4	
	4	2200	0.3	0.7	2100	0.2	0.4	
	5	2100	0.3	0.6	2100	0.1	0.2	
	6	2100	0.4	0.8	2300	0.1	0.2	
	7	2290	0.3	0.7				
	8	2060	0.4	0.8				
	9	2100	0.5	1.1				
	10	2200	0.6	1.3				
	計			7.7			4.2	6.0
100 mg	1回	1700	0.3	0.5	2100	0.3	0.6	0.6
	2	2100	0.5	1.1	2150	0.3	0.6	
	3	2100	0.3	0.6	2260	0.2	0.5	
	4	2050	0.4	0.8	2200	0.2	0.4	
	5	2100	0.3	0.6	2200	0.2	0.4	
	6	2000	0.3	0.6	2310	0.2	0.5	
	7	2200	0.3	0.6				
	8	2000	0.3	0.6				
	9	2100	0.2	0.4				
	10	2100	0.2	0.4				
	計			6.0			2.8	4.4

Table 9.

血液透析群・血中濃度 (mcg/ml)

	200 mg	H.D. 1 日目						100 mg	H.D. 4 日目					
		5 分	1 時間	3 時間	6 時間	8 時間	直 前 (72時間)		5 分	1 時間	3 時間	4 時間	8 時間	
N. Y.	キール (大) 2 層	7.2	4.4	3.0		2.6	0.6	キール	4.4	2.4	2.1		1.8	
M. I.	キール (大) 2 層	8.4	4.5	3.9		3.8	0.6	キール	6.1	2.5	2.5		2.6	
T. I.	キール (小) 2 層	8.6	3.4	3.3	2.3		0.6	ホロー ファイバ	3.7	2.4	1.8	1.6		

では、30～40%の尿中排泄率である。

2) 中等度障害群

各血中濃度は、Table 3, Fig. 2 のごとくで、200 mg 投与5分後 8.7～16.5 mcg/ml, 平均12.1 mcg/ml であり、1時間後 5.8 mcg/ml である。24時間後で 1.4 mcg/ml となる。初日 200 mg 投与と2日目以後 100 mg 連続投与の第3日目投与後3時間では、4.1 mcg/ml, 3.4 mcg/ml の差があるが、24時間後では 1.4 mcg/ml, 1.5 mcg/ml とほとんど差を認めない。

尿中排泄率は Table 4 のごとく、200 mg 投与後6時間までに 13.7 mg, 6.9%であり、24時間では、39.0 mg, 19.5%である。が2日目よりの 100 mg 連続投与時では、22.1～31.4 mg とだいたい20～30%の尿中排泄率である。

3) 非透析高度群

各血中濃度は、Table 5, Fig. 3 に示すごとくで

200 mg 投与5分後で 4.1～11.9 mcg/ml, 平均 7.4 mcg/ml であり、3時間後で平均 2.9 mcg/ml となる。2日目以後 100 mg 連続投与の第3日目 100 mg 投与後3時間値は平均 3.8 mcg/ml となる。初日 200 mg および2日目以後 100 mg 連続投与の第3日目 100 mg 投与24時間後で 1.6, 2.0 mcg/ml となり値の逆転をみる。

尿中排泄量は、Table 6 のごとくで 200 mg 投与後6時間で平均 2.1 mg, 1%, 24時間でも 6.3 mg, 3.2%にすぎない。100 mg 連日投与時の尿中排泄量は 6.1～14.2 mg と6～14%の排泄率である。

4) 腹膜灌流群

Table 7, Fig. 4 に示すごとく、Y.H. (症例①, 1クール10回, 週2回透析), A.K. (症例②, 1クール6回, 週1回透析) 両例の血中濃度の推移は、200 mg 投与腹膜灌流時で1時間後 3.8～4.2 mcg/ml, 6

血液透析群 (3例)

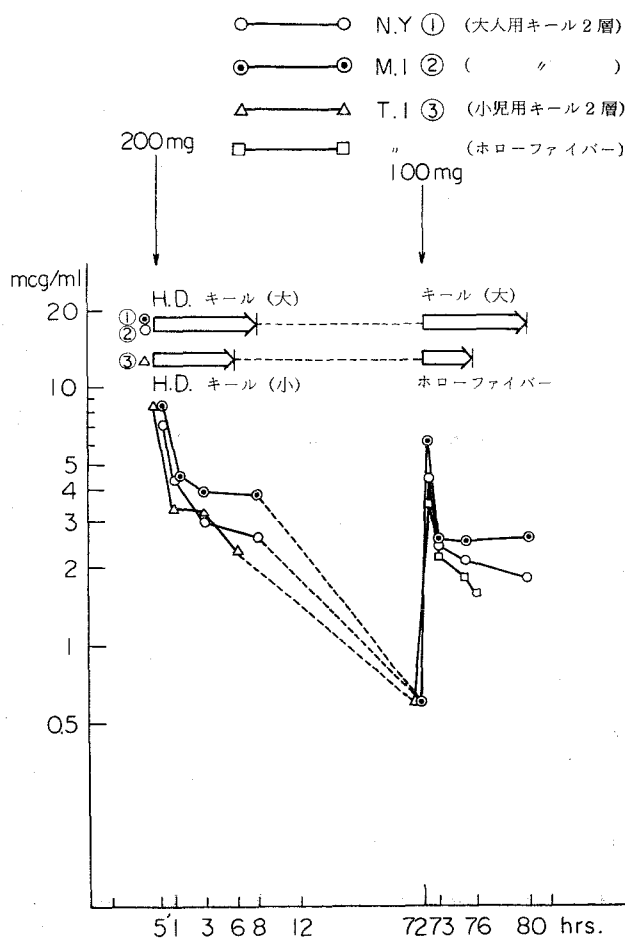


Fig. 5.

時間後 3.0~3.3 mcg/ml である。症例①の1クール終了時(12時間値)は2.9 mcg/mlで、②の1クール終了時(6時間値)は3.0 mcg/mlである。24時間値は①、②のおおの1.0, 1.9 mcg/mlであり、大きな差は認めない。ところが、2日目 100 mg 投与後24時間では①、②は0.9, 3.6 mcg/ml, 3日目 100 mg 投与後24時間で①、②は0.9, 4.4 mcg/ml と差がある。

次に同一症例で 100 mg 投与腹膜灌流時の血中濃度の推移は、①で1クール終了時(12時間値) 1.5 mcg/ml, ②で1クール終了時(6時間値) 4.6 mcg/ml となり、24時間後の値はおおの1.1, 2.9 mcg/ml である。灌流液中への DOTC 排泄量の推移は Table 8 のごとくで、第1回排液中に 200 mg 投与の場合はおおの0.9, 2.3で平均 1.6 mg, 100 mg 投与の場合はおおの0.5, 0.6で平均 0.6 mg である。総排泄量は、200 mg 投与の場合、症例①(灌流施行10回)で 7.7 mg であり、②(灌流施行6回)で 4.2 mg である。

100 mg 投与ではおおの 6.0, 2.8 mg であった。

5) 血液透析群

Table 9, Fig. 5 のごとく、200 mg 投与5分後で、3例平均 8.1 mcg/ml, 1時間後 4.1 mcg/ml となる。キール型大人用2層終了時2例(N.Y., M.I.)平均 3.2 mcg/ml, 小児用2層終了時では 2.3 mcg/ml である。100 mg 投与大人用2層では終了時平均 2.2 mcg/ml, ホローファイバー(小児例)では 1.6 mcg/ml となりやや低値となる。また 200 mg 投与透析72時間後でもなお 0.6 mcg/ml の血中濃度を維持している。

2. 血中濃度半減期(T/2)

正常群では、 $T/2$ は10.5~16.5時間、平均11.8時間であり、中等度群では11.0~16.5時間、平均13.0時間、非透析高度群では10.0~20.5時間、平均14.6時間であった。腹膜灌流例では16.5~21.5時間平均19.0時間であった。

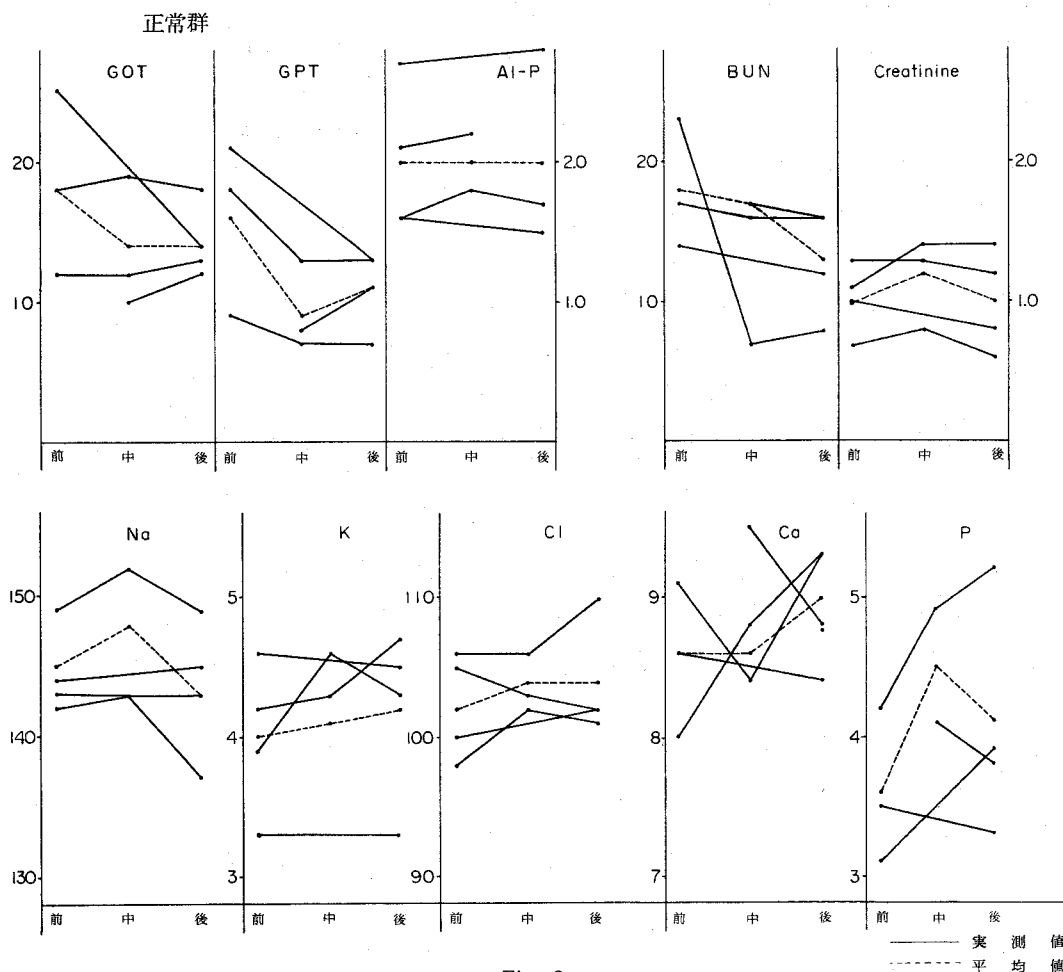


Fig. 6.

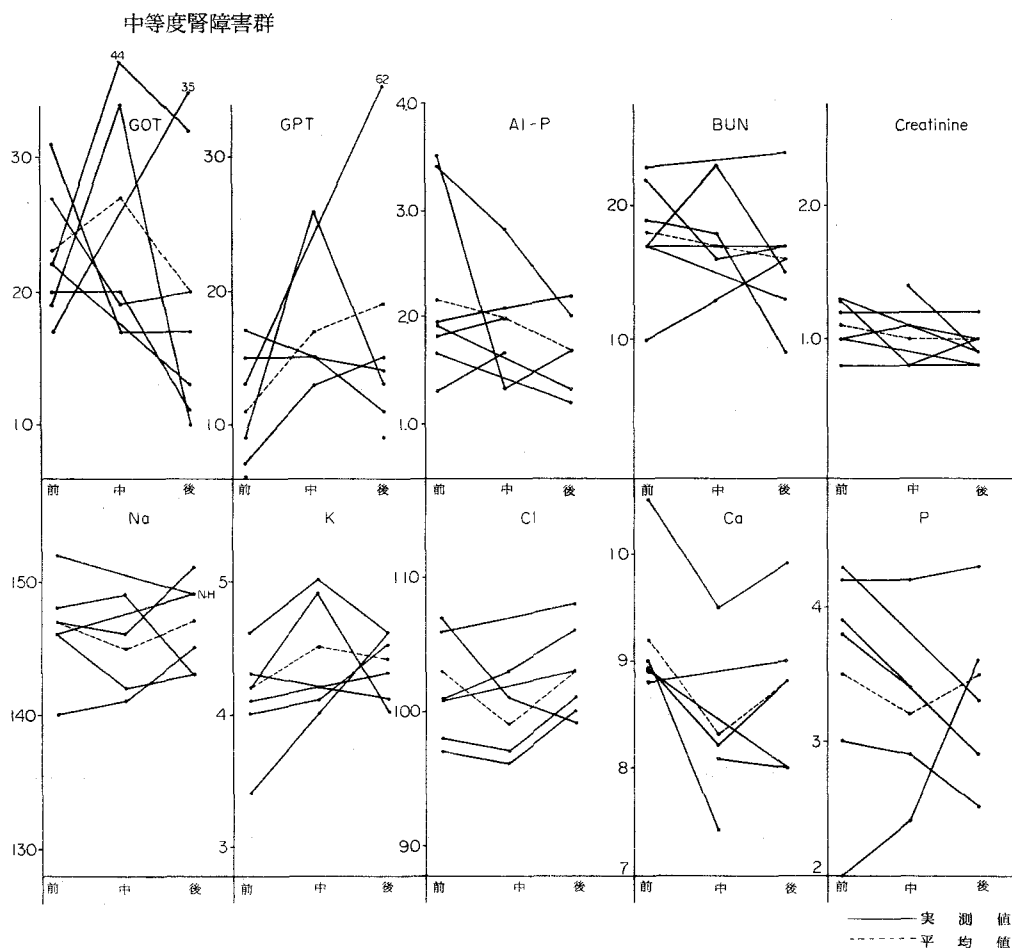


Fig. 7.

3. 血液生化学値

① GOT, GPT, Al-P について

1) 正常群

Fig. 6 のごとく、投与前、中、後の平均は GOT 18, 14, 14単位, GPT 16, 9, 11単位, Al-P 2.0, 2.0, 2.0であり投与による変動はみられなかった。

2) 中等度群

Fig. 7 のごとく GOT 23, 27, 20単位であるが2例に投与中44, 35単位と一過性上昇を示した例を認めた。GPT は11, 17, 19単位である。Al-P は2.2, 2.0, 1.7であった。

3) 非透析高度群

Fig. 8 のごとく GOT 15, 14, 20単位, GPT 11, 10, 13単位, Al-P 2.3, 2.4, 2.1であった。

② BUN, creatinine

1) 正常群

Fig. 6 のごとく BUN の平均は 18, 17, 13 mg/dl

であり, creatinine 1.0, 1.2, 1.0 mg/dl であった。

2) 中等度群

Fig. 7 のごとく BUN 18, 17, 16 mg/dl, creatinine は 1.1, 1.0, 1.0 mg/dl であった。

3) 非透析高度群

Fig. 8 のごとく BUN 50, 50, 55 mg/dl, creatinine 5.4, 4.1, 3.9 mg/dl であった。

透析例でも投与2回目以後の透析開始時の BUN, creatinine が有意に上昇したものは認めなかった。

③ Na, K, Cl

1) 正常群

Fig. 6 のごとく Na は平均 145, 148, 143 mEq/l, Kは4.0, 4.1, 4.2 mEq/l, Clは102, 104, 104 mEq/lであった。

2) 中等度群

Fig. 7 のごとく Na は 147, 145, 147 mEq/l, K 4.2, 4.5, 4.4 mEq/l, Cl 103, 99, 103 mEq/l であっ

非透析高度腎障害群

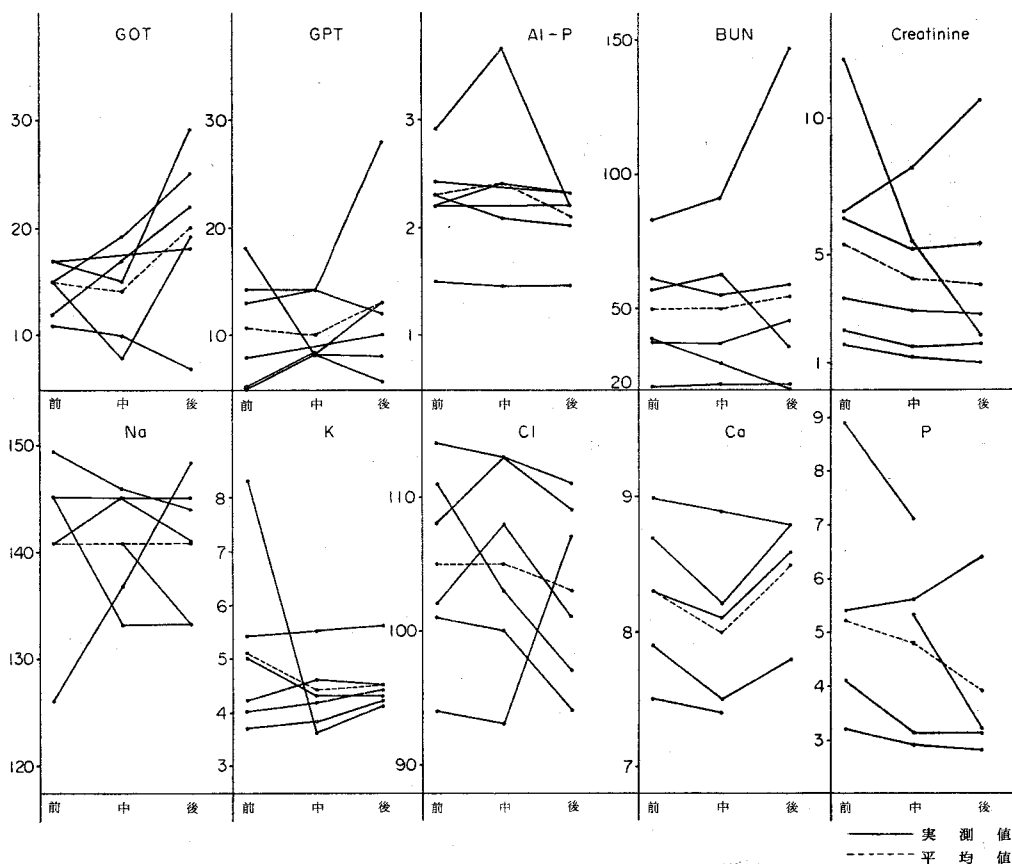


Fig. 8.

た。

3) 非透析高度群

Fig. 8 のごとく Na 141, 141, 141 mEq/l, K 5.1, 4.4, 4.5 mEq/l, Cl 105, 105, 103 mEq/l であった。

④ Ca, P

1) 正常群

Fig. 6 のごとく Ca 8.6, 8.6, 9.0 mg/dl, P 3.6, 4.5, 4.1 mg/dl であった。

2) 中等度群

Fig. 7 のごとく Ca 9.2, 8.3, 8.8 mg/dl, P 3.5, 3.2, 3.5 mg/dl であった。

3) 非透析高度群

Fig. 8 のごとく Ca 8.3, 8.0, 8.5 mg/dl, P 5.2, 4.8, 3.9 mg/dl であった。

考 察

腎機能障害者における化学療法施行時、尿中排泄率の高い薬剤の常用量を使用した場合、その蓄積により

高血中濃度が維持され、臓器毒性などの副作用が起これやすくなる^{4,5)}。血中濃度の簡単な測定法のない現在、日常治療上常用量投与にて腎機能障害者でも蓄積傾向をもたず、広範囲 spectrum を有する抗菌剤が望まれる。従来、経口 DOTC 剤が腎機能障害者で連続投与をしても体内蓄積傾向がほとんどみられないと報告されてきた⁴⁻⁷⁾。しかし経口摂取不能である術後とか衰弱状態における腎機能障害者にも安心して常用量の使用できる注射剤の形をとった抗菌剤が待たれている。今回 DOTC の静注液 PT-122M が開発され、その血中濃度の推移を腎機能障害者で測定し、また血液生化学値におよぼす影響もあわせ検討した。

DOTC の正常腎機能者の腎 clearance は 22~23 ml/min と tetracycline の 75 ml/min より低い^{4,5)}。tetracycline 剤の半減期は正常者で 8.5 時間であり、無尿患者では 4~5 日に延長するといわれている。また経口 DOTC 剤の血中濃度半減期は、安藤ら⁶⁾によれば正常者で 11.3 時間、非透析高度腎機能障害者で

腎障害の重症度別・血中濃度と尿中排泄量の推移

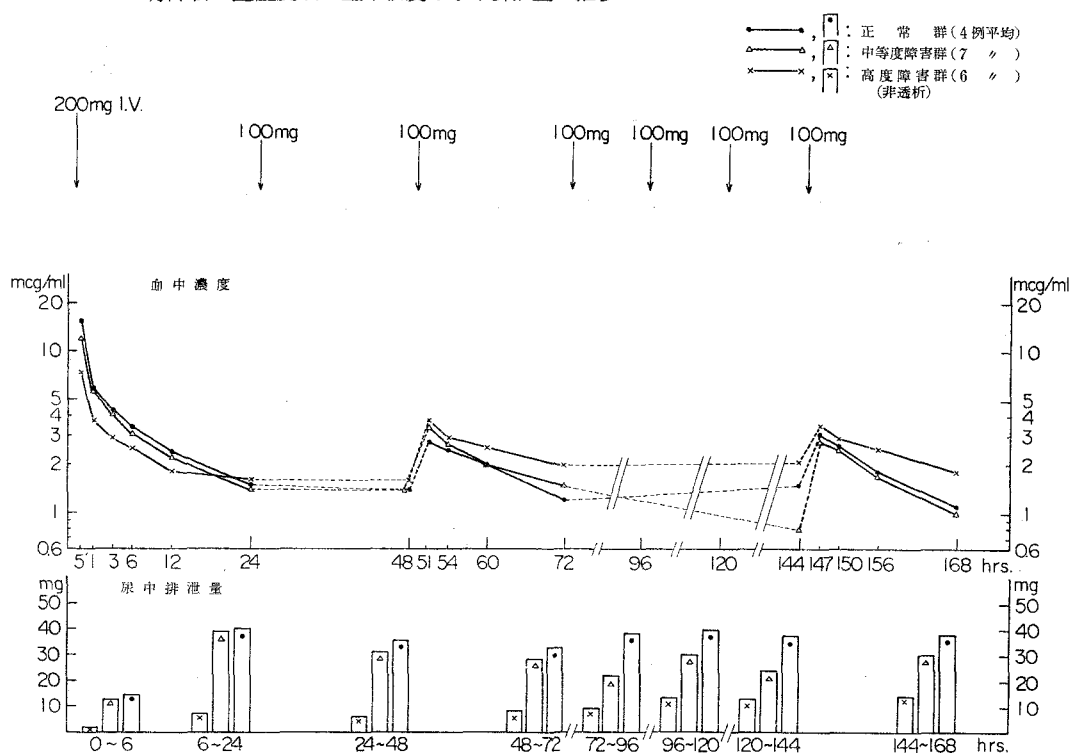


Fig. 9.

17.7時間、血液透析療法患者で18.3時間と報告している。著者のPT-122Mにおける成績では、正常群11.8時間、中等度障害群13.0時間、非透析高度障害群14.6時間、腹膜透析群19.0時間であり、静注剤も経口剤とほぼ同様な血中濃度の半減期を示す。

血中濃度の推移と尿中排泄量の関係を見ると、正常群、中等度障害群、非透析高度障害群の平均値曲線はFig. 9のごとくであり、血中濃度は、200 mg 投与後24時間で、正、中、高それぞれ1.5, 1.4, 1.6 mcg/mlの値を示し、以後100 mgを7日間連続投与168時間後の値も1.1, 1.0, 1.8 mcg/mlとほとんど差は認められない。高度障害群は、わずかに高くはなるが確たる蓄積傾向は証明されなかった。3群間の血中濃度の差に反して尿中排泄量は正、中、高群間で明らかな差を認め、100 mg 連続投与時における尿中排泄率の平均は36.8%, 27.7%, 10.7%でありPT-122Mの尿中排泄率は、腎機能に左右される。経口DOTC剤では腎機能正常者の場合30%以下⁷⁾～50数%⁸⁾まで幅広い報告がされているが、PT-122Mの尿中排泄率は正常群でも30～40%とその排泄率が50%をこえることはなく、腎以外の臓器よりその大部分が排泄される。

ここで興味ある例について述べる。本例は前立腺癌

の膀胱内浸潤により両側尿管口が閉塞状態となり入院時尿毒症症状を呈していた。入院後腎臓造設術を施行しPT-122Mを投与し血中濃度の測定を開始した。その時点での24時間 creatinine clearanceは264dl/dayであった。その1ヵ月後の24時間 creatinine clearanceが1281dl/dayと改善したときに再度PT-122Mを投与、同様採血、採尿を施行した。両時点での血中濃度、尿中排泄量の推移はFig. 10のごとくである。高度腎機能障害時と正常時の血中濃度は、前者がやや高値に推移するが著明な差はみられない。ところが尿中排泄量は腎臓の設置による腎機能の回復とともにその増加傾向は著明である。

腎機能障害の進行とともに尿中排泄量は低下するがPT-122Mの体内蓄積傾向はみられず、腎以外の経路を経て排泄される量が増加する。PT-122Mの排泄は、腎機能に明らかに反映されるがその投与量の50%以内にとどまる。

経口DOTC剤の血液透析患者の透析液中に除去される量は8時間透析でその内服量の13.2～19.2%⁷⁾といわれ、また透析膜をほとんど透過しないとみわれている⁸⁾。DOTCの血中濃度およびその半減期は血液透析によってもほとんど影響をうけず、また、血液透

尿毒症（両側尿管口閉塞），腎瘻造設術施行の1例

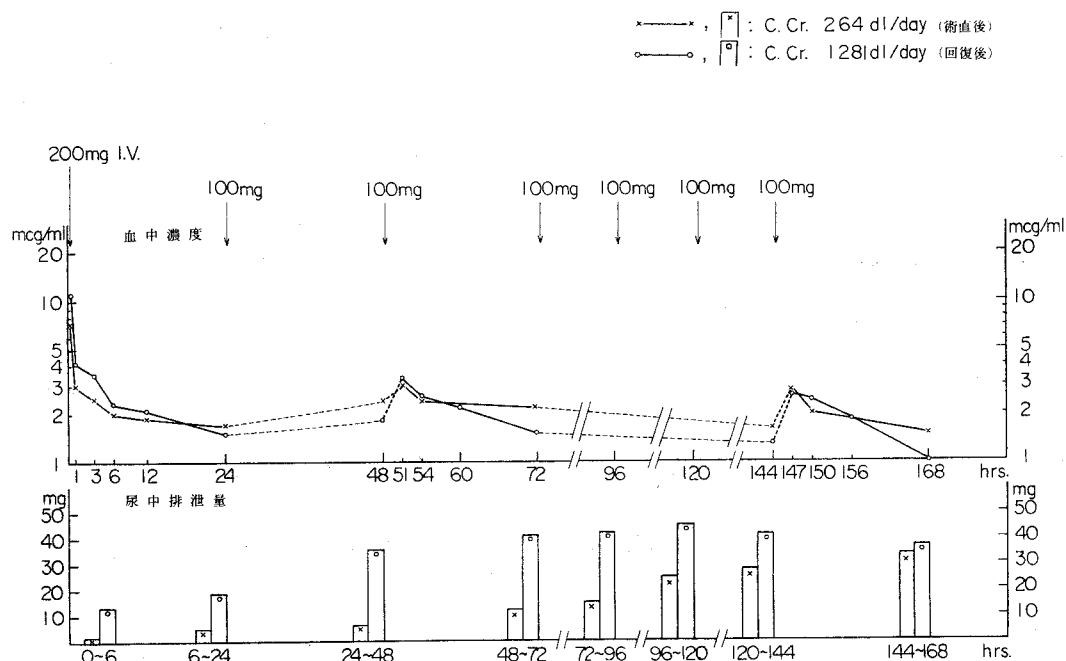


Fig. 10.

析例に継続使用しても血中蓄積や BUN 上昇をきたさないことが報告されている^{7,10-13)}。PT-122 M では透析中の血中濃度の推移は、非透析高度障害群とだいたい同様であり、透析終了時の値の差はあるがその後約 60 時間の次回透析前にもなお 0.6 mcg/ml の値を保っていた。PT-122 M は、キール型に比してホローファイバー例での血中濃度の低下がやや早く、そのダイアリザンスの高さに関係するかもしれない。

経口 DOTC 剤の腹膜灌流時には、最初の 2 時間に平均 1.76 mg が排泄されるといわれ、血液透析同様半減期などに影響しないと報告されている⁹⁾。PT-122 M では非透析高度群よりやや高値の血中濃度の推移をみる。2 例にしかおこなっていないが、BUN の動向により施行回数を決定している 1 クール 10 回週 2 回施行例で連続投与にても蓄積傾向をみとめず、1 クール 6 回週 1 回透析例でやや蓄積傾向を示す結果が出た。2 例とも 1 日尿中排泄量は 2.0~4.0 mg である。灌流液中への排泄は 200 mg 投与時で総量 4.2 mg, 7.7 mg であり、前者 A.K. 例では 2.3 mg 後者 Y.H. 例では 0.9 mg と初回に多く排泄され、とくに A.K. 例では 6 回総排泄量の 50% を第 1 回目で排泄している。しかし総排泄量の低値より PT-122M は腹膜をほとんど透過しないといえる。

PT-122 M 投与による血液生化学検査値におよぼす

影響は全体的に各群とも投与による著明な値の変動はみられなかった。中等度障害群の 2 例で GOT に一過性の上昇がみられたが、腎機能障害およびその基礎疾患の存在など不安定な状態下であり PT-122M 投与によるものと結論づけることはできないが、今後の検討を要することでもあろう。GOT, GPT, Al-P においては認めるべき変動はみられなかった。BUN, creatinine 値は各群で投与開始時の値の差はあるが PT-122 M 投与による値の変動はみられず、腎機能におよぼす影響はみられなかった。Na, K, Cl, Ca, P においても各群とも投与による影響は認められなかった。腎機能障害者に普通量の tetracycline 剤を用いたさいの BUN, 血清無機リンの上昇、アシドーシスの進行、尿中窒素排泄の増加と尿毒症の自覚症状の出現などが報告されている⁷⁾が PT-122M ではそのような傾向は認められなかった。

副作用は静注施行中悪心を訴えた症例を 1 例認めたが、静注速度を緩徐にすることで消失し、その他の副作用は認めなかった。

最後にその投与量であるが、初回 200 mg 投与時と以後 100 mg 連続投与時で 3 時間後の血中濃度にはほとんど差がなく、また 24 時間後の値でも差を認めないため初回 200 mg, 以後 100 mg 1 日 1 回投与が可能と考えられる。術後抗菌療法を要する患者および感染

症を合併した衰弱患者が朝 100 mg 1 回のみ点滴側管よりの抗菌剤の注入にてじゅうぶんであれば、苦痛の軽減および経済的にも有利であり、患者そして医療施行側にとっても非常に喜ばしいことである。

結 語

PT-122 M は透析治療を要しない腎機能障害患者では常用量の連続投与は体内蓄積傾向を認めず、またその投与量も 1 日 1 回 100 mg でよいと考えられる。ところが腎機能廃絶例では症例が少ないこともあり、結論づけることはできないが蓄積傾向を疑わせる症例の存在もあり、連続投与には慎重であるべきである。また血液生化学検査値におよぼす影響もほとんど認めなかった。

本論文の要旨は第22回日本化学療法学会総会（1974年6月東京）において報告した。）

文 献

- 1) Schach von Wittenau, M. et al.: J. Am. Chem. Soc., **84**: 2645, 1962.
- 2) Fabre, J. et al.: Schweiz. Med. Wschr., **97**:

915, 1967.

- 3) 木村義尚・ほか：腎障害ラットにおける 3H^3 -塩酸ドキシサイクリンの吸収排泄動態：台糖ファイザー社資料（1973）.
- 4) 山作房之輔：Chemotherapy, **18**: 291, 1970.
- 5) 木下康民：最新医学, **24**: 1882, 1970.
- 6) 安藤 裕・ほか：臨泌, **27**: 473, 1973.
- 7) 山作房之輔：治療, **55**: 167, 1973.
- 8) 大久保 滉：Chemotherapy, **17**: 216, 1969.
- 9) Ritzerfeld, W. et al.: Int. Z. Klin. Pharmacol., Ther. u. Toxik., **3**: 325, 1970.
- 10) Klinger, W. et al.: Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy, **1**: 605~608, Univ. of Tokyo Press, Tokyo, 1970.
- 11) Hitzenberger, G. et al.: Int. Z. Klin. Pharmacol., Ther. u. Toxik., **3**: 113~116, 1970.
- 12) Mannhart, M. et al.: Schweiz. med. Wschr., **101**: 123~127, 1971.
- 13) Fabre, J. et al.: Helv. Med. Acta., **35**: 124, 1969.

（1975年6月6日受付）