

第12回 日本臨床薬理学会 1991年10月24~25日 仙台市民会館

血中・尿中カルニチン濃度に及ぼす Cefetamet pivoxil 連続投与の影響とカルニチン経口投与併用の効果について

中野真子*¹ 植松俊彦*¹ 長嶋悟*¹
小菅和仁*¹ 平野恵子*¹ 塚本友子*²
中島光好*¹

腸管吸収改善のため、pivalic acid (PA) を結合させた ester 型 prodrug の抗菌剤が開発され使用されている。これらの薬剤は、経口投与後腸管から吸収され、腸管壁の非特異的エステラーゼによって加水分解されて抗菌活性を有する薬剤に代謝される。その際生成された PA の代謝により脂肪酸代謝に重要な役割を担う生体内カルニチン (carnitine: Cn) が消費され、筋障害の発生等が危惧されている。

同じ prodrug である新規経口用セファロsporin 剤 Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は、Cefetamet (CEMT) の 2 位 carboxyl 基に pivaloyloxymethyl を ester 結合したものであり、腸管壁で CEMT に代謝され、2 位側鎖からは PA が生成される。

本研究では CEMT-PI の臨床用量の連続投与が血中・尿中カルニチン濃度に及ぼす影響について検討した。さらに、levocarnitine chloride (l-Cn) を併用投与した場合の効果についても報告する。

方法: 健康成人男子 8 名に、CEMT-PI 500 mg 1 日 2 回 8 日間 (計 15 回) 連続経口投与した。そのうち 3 名には CEMT-PI とともに 200 mg (CEMT-PI とほぼ等モル) の l-Cn を同時に経口投与し、CEMT-PI を単独投与した 5 名を A 群、l-Cn を併用した 3 名を B 群とした。この 8 名について CEMT-PI の体内動態を検討するとともに血中・尿中の total carnitine (t-Cn), free carni-

tine (f-Cn), pivaloylcarnitine (p-Cn) および PA 濃度を測定した。

結果: A 群では血漿中 f-Cn 濃度は CEMT-PI 投与とともに低下し、投与後 5 日目で投与前の約 37% に減少、投与終了まで同様レベルで持続し、投与終了後約 6 日ではほぼ投与前値に回復した。血漿中 t-Cn 濃度も f-Cn と同様に变化した。B 群では、血漿中 f-Cn 濃度は投与後 5 日目で投与前の約 58% に低下するに留まり、血中 f-Cn レベル回復過程が短縮される傾向を示した (Fig. 1)。血漿中 p-Cn, PA 濃度は、両群とも投与開始後徐々に増加し、投与終了後速やかに消失したが、投与期間中 B 群が A 群より低い傾向を示した。

尿中 t-Cn 排泄量は両群とも投与開始後著しく増加し、1 日目から 7 日目まで前値の約 5~6 倍ではほぼ一定の値を示し、そのほとんどが p-Cn で

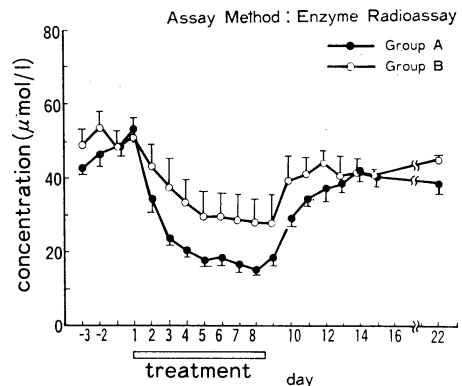


Fig. 1 血漿中 free carnitine 濃度。

*¹ 浜松医科大学薬理学

〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 日本ロシュ研究所薬物動態代謝部

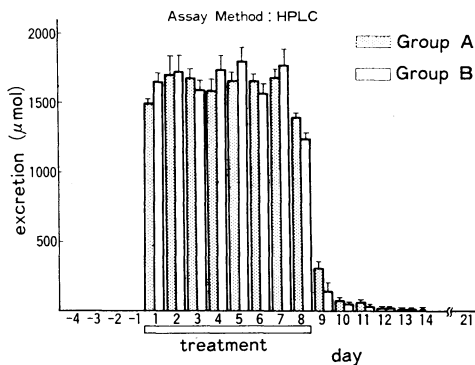


Fig. 2 尿中 pivaloylcarnitine 排泄量.

あった。しかし、投与終了後1日目には t-Cn 排泄量は投与前値の範囲にもどった。投与期間中 p-Cn 1日尿中排泄量は両群で差はなかったが、投与終了日以後はA群のほうがやや高い傾向を示した (Fig. 2)。試験期間中を通じ投与前値を上回った分のカルニチン排泄量は両群とも約 10 mmol であった。尿中遊離 PA は検出されず、p-Cn として尿中に排泄された PA の回収率は投与量の約 90% であった。

両群とも投薬による血中 CPK 等筋由来酵素の異常、臨床的な自・他覚的副作用は認められず、CEMT 血中濃度も両群で差はなかった。

考察：カルニチンは体重 70 kg のヒトでは約 100 mmol/man 存在し、98% が骨格筋および心筋に分布し、ほとんどの組織においてカルニチン濃度は血中の 10 倍以上である。

CEMT-PI 投与により、腸管壁で生成される PA がカルニチンと抱合し p-Cn を生成するため、CEMT-PI 投与により血漿中 f-Cn 量は減少し、一方、p-Cn は尿中に速やかに排泄されるため、血漿中 t-Cn 濃度も減少し、尿中 t-Cn 排泄量 (大

部分が p-Cn) は増加すると考えられる。今回の試験では、血中・尿中カルニチンが投与終了後6日目には両群とも投与前値の範囲にまで回復した。今回 CEMT-PI 総投与量が 14.7 mmol であったが、Holme らによる同じ pivaloyloxymethyl 型 prodrug である pivampicillin (総投与量 25.8 mmol) の報告や、S-1108 (総投与量 9.7 mmol) の報告と比較し、血中・尿中カルニチンの変化率・回復期間は、投与モル数に相関しているようである。

一方、L-Cn 併用により血漿中カルニチン減少率は低下し、回復は早まる傾向が認められた。B 群の投与期間中血漿中 p-Cn, PA 濃度はA群に比べて低かったことから、L-Cn 併用により PA の尿中排泄が促進されたと推察されるが、薬剤の血中濃度には影響はなかった。

今回の試験ではB群で CEMT-PI と等モルの L-Cn を併用したが、L-Cn の bioavailability は低く、2,000 mg 経口投与で 16% と報告されているので、その効果が十分に発現しなかったと考える。したがって、より高用量の L-Cn を併用すれば、血中カルニチン減少の抑制がさらに明確になると考えられ、PA 排泄促進もはっきり認められる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Holme, E. et al.: Carnitine deficiency induced by pivampicillin and pivmecillinam therapy. *Lancet*, **II**: 469-473 (1989).
- 2) 30th ICCAC 1990 Atlanta.
- 3) Herper, P. et al.: Pharmacokinetics of bolus intravenous and oral doses of L-carnitine in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **35**: 69-75 (1988).