

## 薬剤の透析性に関する研究 (I) Cefazolin の透析性について

東間 紘・荒 隆一・川島 周

東京女子医大・腎センター

(主任 太田和夫教授)

(昭和 49 年 3 月 2 日受付)

### I. はじめに

近年の透析療法の進歩は、これまで不治の難病とされてきた慢性腎不全患者を、長期にわたり生存させるだけでなく、健康人と同じく仕事をしたり、運動することさえ可能にさせている。腎不全患者が、こうして透析しながら長期に生存することは、同時に、一般感染症はじめ、さまざまな合併症に罹患する機会が多くなることを意味する。

とくに長期透析患者の死因の中で、感染症の占める割合はかなり高く、1965年から1970年までの死亡例をまとめた三村<sup>1)</sup>の統計では15.6%となっている。そのほか直接の死因にならなかったシャント感染症や、肺炎など一般の感染症を加えると、長期透析患者に対する抗生剤投与の頻度は極めて高いと考えられる。

ところが現在使用されている抗生剤が、これら無尿状態の透析患者に投与された場合、その代謝、排泄のうえにどのような動態を有しているか、とくにその蓄積性、透析性などにつき、充分検討されているとはいえず、必ずしも適正な化学療法が行なわれているとはいえないのが現状であろう。

透析患者が急増している現在、今後開発される新薬はもちろん、既製薬剤について、透析患者における体内動態や透析性を1つ1つ明らかにすることが、われわれに課せられた急務といえよう。

こうした目的で、われわれは腎不全患者における薬剤代謝と透析性につき検討をはじめているが、今回 Cephalosporin C系抗生剤の1つである Cefazolin (CEZ) について、若干の知見をえたので報告する。

### II. 対象および方法

対象は、われわれの腎センターで長期透析中の慢性腎不全患者14名で、すべて1日尿量200 ml以下の無尿患者である。

対象を次の3群にわけて、CEZの血中濃度および灌流液または透析液中濃度を測定した。

1. 非透析時
2. 腹膜灌流時
  - a. 静脈内投与群

### b. 灌流液内(腹腔内)投与群

### 3. 血液透析時

#### 抗生剤の投与方法

CEZ 1.0 g を、注射用蒸留水 20 ml に溶解し、数分間かけてゆつくり静注した。ただし、血液透析時は静脈側回路から注入した。

腹膜灌流群のうち、灌流液内(腹腔内)投与群は、各回灌流液注入時に、1,500 ml の灌流液に250 mg ずつ溶解して、合計8回、総量2.0 g を腹腔内へ注入した。

#### 方法

非透析時：長期通院透析中の患者(完全無尿者)に対し、透析終了後、動脈側カニューレから採血した後、反対側正中静脈から CEZ 1.0 g を静注した。次の透析までの間に、1, 2, 4, 18, 42, 66 時間、後に採血した。採血した血液は、直ちに血清を分離して freezer に入れ、測定時まで凍結保存した。

腹膜灌流時：腹膜灌流は、ペリソリタ液 1,500 ml を1回注入量とし、30分間滯液した後、排液し、これを8回くりかえした。

静注投与群は、腹膜灌流開始5分前に CEZ 1.0 g を静注し、その後1回目排液終了後、4回目、6回目、8回目排液終了後にそれぞれ採血および排液した灌流液をよく混和して採液した。血液は血清に分離した後に、排液検体はそのまま、各々凍結保存した。

腹腔内注入群は、各回排液終了後、排液をよく混和した後、採液し、採血は1, 4, 6, 8 回目に行なった。検体はいずれも前述のように凍結保存した。

血液透析時：血液透析は、コイル型人工腎を用い、透析液供給は、batch 方式とし、1回の透析液量は100 L である。血流量は、平均 200 ml/min. で、4~5 時間透析を行なった。

使用したコイルは、Pack-100 : 5 例、Pack-120 : 1 例、UF-100 : 1 例であった。

透析開始後、動脈側回路から採血と同時に透析液 10 ml を採取した。その後、静脈側回路から CEZ 1.0 g を注射し、静注後 5, 30, 60, 120, 180, 240, 300 分に、動脈側回路から採血、同時に各 10 ml ずつ透析液を槽か

ら採取した。

対象患者は、いずれも長期の透析患者であり、全身管理は比較的良好に保たれているため、透析中に目立つた血圧低下などで、血流量をかえることはなかった。

#### 抗生剤濃度測定法

検定菌は、*B. subtilis* ATCC 6633 株を用い、薄層ディスク法で行なった。培地 pH は 6.8 とし、透析液および灌流液には、1/15 M 磷酸緩衝液 (pH 7.2) を標準液とし、血中濃度測定には、ヒト血清を標準液とした。

#### 抗生剤の透析性に関する計算方法

被検者がいずれもほぼ完全な無尿であるため、尿中排泄は無視できるものと考え、血中濃度と透析液(灌流液)濃度から、KUNIN ら<sup>2)</sup>、山作<sup>3)</sup>の方法で、以下のように計算した。

血中濃度の半減期を  $T/2$  とすると、 $T/2$  は次式で求められる。

$$T/2 = \frac{\log 2}{m} \text{ (時間)} \quad (1)$$

$$m = \frac{N \sum (x \log y) - (\sum x)(\sum \log y)}{N \sum x^2 - (\sum x)^2} \quad (2)$$

ただし、 $m$  : 血中濃度勾配

$x$  : 時間 (hr)

$y$  : 抗生剤血中濃度

$N$  : 血中濃度測定回数

この場合、非透析時の腎不全患者では、CEZ 静注 2 時間後から、血液透析群では 30 分後、腹膜灌流群では第 1 回排液時からのおのおの終了時までの血中濃度を用いた。

静注終了時 (0 時間) における CEZ の理論的血中濃度 ( $C_0$ ) を次式で求め、以下の計算に用いた。

$$\log C_0 = mt + \log C \quad (3)$$

$C$  :  $t$  時間後の血中濃度

抗生剤の血中からの減少率 ( $K_s$ )、抗生剤の血中からのクリアランス ( $C_s$ ) は、下記の式から計算した。

$$K_s = \frac{\ln 2}{T/2} \times 100 \text{ (%/hr)} \quad (4)$$

$$C_s = \frac{K_s \times \text{RVD} \times 1,000}{60 \times 100} \text{ (ml/min.)} \quad (5)$$

ここで、RVD (Relative Volume of Distribution) は、

$$\text{RVD} = \frac{\text{静注抗生剤量 (mg)}}{C_0} \text{ (L)} \quad (6)$$

抗生剤のコイル型人工腎クリアランス ( $C_k$ )<sup>\*</sup>、腹膜クリアランス ( $C_p$ ) は、

$$C_k = \frac{\text{透析液中濃度} \times \text{分時透析液量}}{\text{血中濃度}} \text{ (ml/min.)} \quad (7)$$

\* 本来なら dialysance とすべきところだが、dialysate 中の抗生剤濃度は無視できるほど小さいので、clearance として計算した。

$$C_p = \frac{\text{灌流液中濃度} \times \text{分時灌流液量}}{\text{血中濃度}} \text{ (ml/min.)} \quad (8)$$

この式の血中濃度は、血液透析時の群では 2 時間値、腹膜灌流群では第 4 回排液終了時のものを用い、分時透析液量は 100 L を、分時灌流液量は総灌流液量を、それぞれ透析時間、灌流時間で除したものである。

さらに抗生剤のコイル型人工腎および腹膜からの減少率  $K_k$ 、 $K_p$  は下記の式から求めた。

$$K_k = \frac{C_k \times 60}{\text{RVD} \times 1,000} \times 100 \text{ (%/hr)} \quad (9)$$

$$K_p = \frac{C_p \times 60}{\text{RVD} \times 1,000} \times 100 \text{ (%/hr)} \quad (10)$$

腹膜灌流時、腹腔内へ CEZ を投与した群における腹膜からの CEZ 吸収量は、注入量から灌流液内総排泄量を差しひいて計算した。

### III. 成績

#### 1) 非透析時

完全な無尿患者 3 名 (2 名は両側腎被摘出者、1 名は 1 日尿量 0 ml) の CEZ 静注後の血中濃度は、静注後 1 時間のピークから 3~4 時間後までやや下降を示すが、以後はほぼ横ばい状態であつた。なお、CEZ 静注前、すでに高濃度の抗生剤血中濃度が認められるが、この 2 例は、いずれも、検査日の前日に CEZ 1.0 g および 2.0 g の静脈内投与がなされているためである。(1)式による血中濃度の半減期は、115.06 時間と著明な延長を示した (Fig. 1)。

#### 2) 腹膜灌流時

##### ① 静注投与の場合

CEZ の血中濃度の変化は、被検者間でそうとうのパラッキを示し、平均値で表現するのは不適當である。最も良い透析性を示したと思われる者について、その半減期を求めると、8.76 時間であり、腹膜クリアランスは、

Fig. 1 Serum concentrations of CEZ in anuric patients following single intravenous administrations of 1,000 mg CEZ

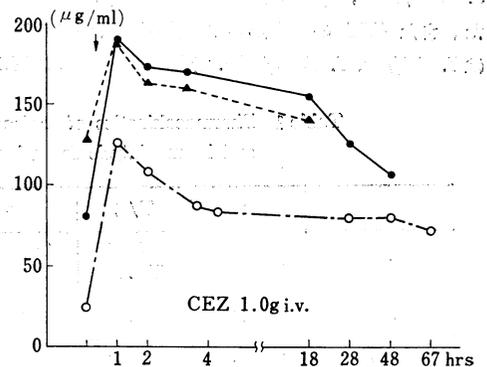


Fig. 2 Serum concentrations of CEZ in anuric patients under peritoneal dialysis following single intravenous administrations of 1,000 mg CEZ

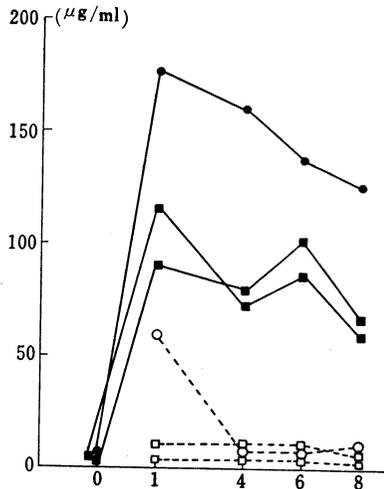
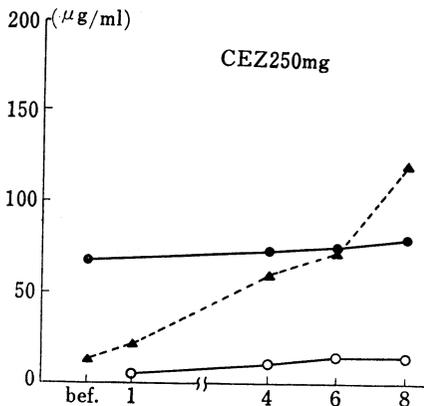
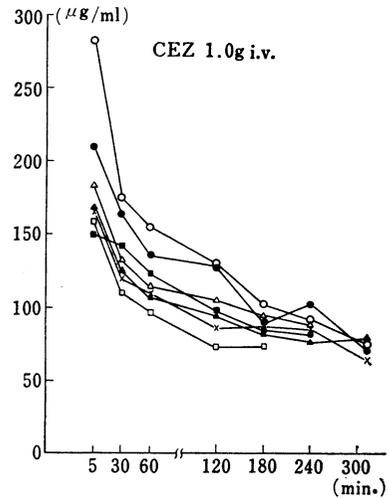


Fig. 3 Serum concentrations of CEZ in anuric patients under peritoneal dialysis inflosing dialysate contained 250 mg/1.5 L of CEZ



3.58 ml/min., 腹膜からのCEZ 減少率3.91%/hr であつた。またCEZ の血中からの減少率およびクリアランスは7.91%/hr, 7.24 ml/min. であつた (Fig. 2, Table 1)。

Fig. 4 Serum concentrations of CEZ in anuric patients under hemodialysis following single intravenous administrations of 1,000 mg CEZ



② 腹腔内投与の場合

静注投与の場合と同様に、腹膜からのCEZ 吸収率も、各被検者間で大きく異なり、最高吸収量 1,300 mg, 吸収率 65% を示すものから、最低吸収量 644 mg, 吸収率 32.2% の吸収を示すものまでにはばらつた (Fig. 3)。

3) 血液透析時

血液透析時のCEZ の Pharmacokinetics について、コイル型 dialyser を用いて検討した (Fig. 4, Table 1)。

血中濃度は、静注後5分で 150.0~285.0 μg/ml まで上昇した後、30~60分後までは急速に減少し、60分後には 95.0~163.0 μg/ml となり、その後ほぼ一定の割合でゆるやかに減少して4時間後で 78.0~93.0 μg/ml となつた。

コイル型 dialyser によるCEZ の半減期は、平均 6.56 時間であり、CEZ の血中からの減少率 ( $K_s$ ), 血中からのクリアランス ( $C_s$ ) は、それぞれ 10.57%/hr および 15.25 ml/min. であつた。コイル型 dialyser による人工腎クリアランスは、平均 8.96 ml/min. であり、人工腎か

Table 1 Pharmacokinetics of cefazolin in anuric patients and patients under peritoneal and haemodialysis following a single intravenous administration of 1,000mg CEZ

	m	T/2	Co	Ks	RVD	Cs	CpCk	KpKk
Anuric Pt. (no dialysis)	0.003019	(hrs) 115.06	(μg/ml) 152.8	(%/hr) 0.602	(l) 6.54	(ml/min.) 0.66	(ml/min.)	(%/hr)
P. D.	0.034331	8.76	182.0	7.91	5.49	7.24	3.58	3.91
H. D.	0.074913	6.56	131.4	10.57	8.66	15.25	8.96	8.27

らの CEZ の減少率は 8.27%/hr を示した。

#### IV. 考 察

はじめに述べたように、腎不全患者とくに長期血液透析患者に対する化学療法は、患者の生存期間が長くなればなるほど、その頻度が増加し、また適切な使用方法が重要となる。

体力や免疫反応力の減弱が存在するため、細菌感染の初期に、有効な化学療法を充分行なうことが、続発する敗血症や心内膜炎などを予防する上で肝要といえよう。

いつぼう、大部分の抗生剤の主要排泄路である腎が完全な機能廃絶状態にあるために、その薬剤の体内蓄積による副作用や毒作用も発現しやすいことは周知のとおりである。

血液透析患者に対する抗生剤の適正かつ適量の投与を行なうにあたっては、各抗生剤につき、血液透析時の体内動態や透析性を検討しておくことが不可欠の条件となる。

近年、KUNIN<sup>8)</sup>、山作ら<sup>9)</sup>を中心に各種抗生剤の透析性が次第に明らかにされつつあり、毎年のアメリカ人工臓器学会では、SCHREINER らにより抗生剤をはじめとした各種薬剤の透析性にかんするレポートも発表されている。

われわれは、今回わが国で初めて合成された比較的新しい Cephalosporin C 系抗生剤である Cefazolin について、その透析性をしらべ、他の Cephalosporin 系抗生剤との異同につき検討を行なつてみた。

生体内に入った CEZ は、体内で代謝をうけることなく、一部肝から胆汁中へ排泄されるが、大部分は腎から尿中へ排泄されるという。CEZ は、CER、CEX などに比し、肝からの排泄が比較的高い抗生剤とされており、真下ら<sup>9)</sup>によれば、犬でみた場合、胆汁へのクリアランス値が 1.87 ml/min. であり、胆汁への排泄は高濃度排泄

群に属するという。

しかし大部分は尿中排泄であり、尿中回収率は、腎機能正常成人において、9 時間以内で 82% にも達し、極めて良好な尿中排泄を示す<sup>9)</sup>。いつぼう、真下らによれば 250 mg 投与で、6 時間で 77.4%、500 mg 投与では 6 時間で 43.3% と、多量の投与で排泄時間の延長がみられるという<sup>9)</sup>。また腎からの排泄機序は、糸球体濾過および尿細管からの分泌によるもので、最初の 2 時間までの排泄が最も高いという<sup>9)</sup>。

CEZ の排泄は、このように、その大部分は腎に依存し、しかも腎機能の変化や血中濃度にそうとう敏感に影響されやすいように思われる。したがって、この薬剤の腎機能不全者における排泄の遅延や体内蓄積が大きいことが予想される。

われわれが完全無尿の腎不全患者につき検討した成績によれば、静注後 3~4 時間後までに血中濃度の軽い下降がみられるが、これはおそらく肝からの排泄による血中濃度の下降と考えられる。しかし、CEZ の血中からの減少率  $K_s$  はわずか 0.6%/hr にすぎず、腎からの減少がほぼ 0 と考えられるので、 $K_s$  は腎外臓器、とくに肝からの CEZ の減少を意味するものと考えてよく、完全無尿者においては、肝からの排泄は極めて小さいといえる。

完全無尿患者においては、CEZ の半減期は 75.9~181.8 時間、平均 115.06 時間と、高度腎障害者における CER、CET<sup>7)</sup> および AB-PC<sup>8)</sup> などのそれより著しく長い。CEZ の血中からのクリアランスは、わずか 0.66 ml/min. で、腎不全者に投与された CEZ は、腎からも肝からもほとんど排泄されないことを示している。とくに腎機能正常者において、比較的高濃度に肝から排泄される CEZ が<sup>8)</sup>、腎不全者においては、肝からの排泄も極めて少なくなることは興味ふかい点である。

コイル型人工腎による CEZ の血中濃度の推移は、静

Table 2 Comparison of pharmacokinetics of antibiotics in anuric patients under haemodialysis following a single intravenous administration

	T/2 (hr)	Ck (ml/min.)	Kk (%/hr)	Kk/Ks
Ampicillin* (500mg i.v.)	3.45	46.93	12.89	0.64
CER* (500mg i.v.)	3.41	39.05	14.88	0.73
CET* (500mg i.v.)	2.19	9.77	4.62	0.15
CEZ (1,000mg i.v.)	6.56	8.96	8.27	0.78

\*referred to H. YAMASAKU M.D. (3) (7)

注後 60 分までは急速に減少し、それ以後はややゆるやかな勾配で直線的に減少をつづけることを示している。血液透析による CEZ の半減期は、1.43~18.13 時間、平均 6.56 時間であり、非透析時の半減期に比し約 1/17 に短縮された。CEZ の人工腎クリアランス ( $C_R$ ) および人工腎からの減少率 ( $K_R$ ) は、それぞれ 8.96 ml/min., 8.27 %/hr であり、これらを山作による CER, CET についての成績<sup>7)</sup>と比較して一覧表にしたのが Table 2 である。CEZ の  $C_R$ ,  $K_R$  は、CER に対してはおおの 23%, 56% を示すにすぎないが、CET に対しては、ともに類似の値を示している。

CEZ は、血中にあつて血清蛋白との結合率が高く、西田<sup>9)</sup>によれば、その蛋白結合率は 74%, 真下<sup>8)</sup>によれば 68% といわれている。これは CER の約 2 倍の蛋白結合率であり、透析膜からの透過性を低下させる要因の 1 つと考えられる。

CEZ の人工腎からの減少率  $K_R$  と、血中からの減少率  $K_S$  との比、すなわち  $K_R/K_S$  は、0.78 であり、CER の  $K_R/K_S$  (山作<sup>7)</sup>) とほぼ同じである。

腹膜灌流の場合、一般に血中物質の腹膜からの透過性は、個々の腹膜の性状、すなわち炎症の有無や癒着の程度などにより左右されることが考えられるが、CEZ の腹膜透析性についても同じ傾向がみられた。CEZ 血中濃度の半減期やクリアランスは、被検者間で相当のパラッキを示し、腹膜炎症状のあるもの、腹腔からの排液の混濁のつよいもの、あるいは老人 (70 才) などでは、半減期も長く、クリアランスも悪い。比較的順調に腹膜灌流が行なわれた 1 例におけるデータは、血液透析に比べ、およそ 1/2 の透析性を示した。すなわち、半減期は 8.76 時間、腹膜クリアランスは 3.58 ml/min., 腹膜からの CEZ の減少率は 3.91%/hr であつた。

CEZ の腹膜からの減少率 ( $K_p$ ) と、血中からの減少率 ( $K_s$ ) との比、 $K_p/K_s$  は 0.49 であり、血液透析より小さい。CEZ においても、他の Cephalosporin 系抗生剤と同じく、腹膜よりも人工腎からの透析性のほうが大きいといえる。

この最も高い腹膜透析性を示した患者は、とうぜん、CEZ の腹膜からの吸収率も最も高く、推定吸収率 65% を示した。最低の吸収率を示した患者が 32% であるので、CEZ の腹膜透析性は、CER, CET に比べて悪くはないと考えられる。

## V. 結 語

わが国ではじめて開発された Cephalosporin C 系抗生剤である Cefazolin (CEZ) について、ほぼ完全な無尿を示す慢性透析患者における、非透析時、血液透析時、腹膜灌流時の体内蓄積性、透析性を検討した。

(1) 完全無尿患者の、非透析時の CEZ の血中濃度の半減期は、実に 115.06 時間の長さを示した。

(2) 腹膜灌流時、静脈内に投与された CEZ の半減期は、腹膜の状態 (炎症、癒着、灌流回数) や年齢などにより異なるが、3 例中、最もよいもので、8.76 時間であり、そのときの腹膜クリアランスは、3.58 ml/min. を示した。

(3) 腹膜灌流時、腹腔内へ投与された CEZ の腹膜からの推定吸収率は、高いもので 65%, 低いもので 32.2% を示した。

(4) 血液透析時、静脈内に投与された CEZ は、最初の 1 時間までは急速に減少し、以後ゆるやかに減少する。血中濃度の半減期は、6.56 時間で、CER, CET に比し、約 2~3 倍の長さを示した。

コイル型人工腎を用いた場合の CEZ のクリアランスは、8.96 ml/min. であり、人工腎からの減少率で見ると、8.27%/hr を示した。

(稿を終るにあたり、CEZ の体液濃度測定に御協力いただいた、藤沢薬品中央研究所の松原忠雄氏、河野洋子氏に深甚の謝意を表します。また懇切な御指導、御校閲をいただいた太田和夫教授、杉野信博教授に深謝いたします。)

## 文 献

- 1) 三村信英, 他: 透析期間よりみた直接死因。人工透析研究会誌 4: 123~124, 1971
- 2) KUNIN, C. M. *et al.*: Distribution and excretion of four tetracycline analogues in normal young men. *J. Clin. Invest.* 38: 1950~1963, 1959
- 3) 山作房之輔: 腎機能不全時の抗生剤の動態 (第 1 報)。Chemotherapy 18: 291~300, 1970
- 4) 木下康民, 他: Cefazolin の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 18: 604~611, 1970
- 5) 真下啓明, 他: Cefazolin の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 18: 544~551, 1970
- 6) 上田泰, 他: Cefazolin に関する研究。Chemotherapy 18: 564~570, 1970
- 7) 山作房之輔: 腎機能不全時の抗生剤の動態 (第 2 報)。Chemotherapy 18, 302~309, 1970
- 8) KUNIN, C. M. *et al.*: Excretion of cephaloridine and cephalothin in patients with renal impairment. *New Eng. J. Med.* 274: 654~656, 1966
- 9) 西田 実, 他: 新しい Cephalosporin 誘導体, Cefazolin の評価。Chemotherapy 18: 481~491, 1970

## STUDY ON DIALYSIS OF DRUGS

I. Accumulation and Dialysibility of Cefazolin in Anuric Patients during  
and between Dialysis

HIROSHI TŌMA, RYUICHI ARA and SYU KAWASHIMA

The Kidney Center (Prof. K. OTA)

Tokyo Women's Medical College, Tokyo

On the new cephalosporin C antibiotic, cefazolin, the pharmacokinetics study following a single 1,000 mg intravenous administration was performed in anuric patients due to chronic renal failure.

In subjects with normal renal function, it has reported that cefazolin mainly excreted by kidneys and partially by liver, and the half life was about 1.6 hours after a single 500 mg intravenous administration.

In anuric patients with chronic renal failure, the half life of the drug ( $T/2$ ) was surprisingly prolonged ( $T/2=115.06$  hrs). The rate of removal of the drug from serum ( $K_s$ ) was markedly decreased as well as the clearance of the drug from serum ( $C_s$ ) was decreased ( $K_s=0.6\%/hr$ ,  $C_s=0.7$  ml/min.).

In the group of anuric patients on hemodialysis, the half life ( $T/2$ ) was markedly shortened than that in the group of anuric patients between dialysis.

The clearance of the drug by artificial kidney ( $C_R$ ) was 8.96 ml/min., and the rate of removal of the drug from artificial kidney was 8.27%/hr. These findings revealed the dialysibility of cefazolin might be less compared with that of cephaloridine or cephalothin.

In patients on peritoneal dialysis,  $T/2$  was less shortened than that on hemodialysis. Because the clearance of the drug by the peritoneum and the removal rate of the drug from the peritoneum were less than 1/2 in patients on hemodialysis.

In the group administered the drug intraperitoneally during peritoneal dialysis, the mean rate of absorption of the drug through the peritoneum was 32 to 65% of the total dose of administration.