

腎機能障害時における cefsulodin (CFS) の血清中および尿中排泄動態に関する研究

岡 所 明・大 川 光 央・竹 前 克 朗
平 野 章 治・中 下 英 之 助・黒 田 恭 一

金沢大学医学部泌尿器科学教室

(主任：黒田恭一教授)

(昭和 56 年 3 月 7 日受付)

抗緑膿菌作用を有する注射用半合成セファロスポリン系抗生剤 cefsulodin (CFS) 250 mgを種々の程度の腎機能を有する 18 例に筋注した際の血清中濃度および尿中排泄量を測定した。濃度測定は *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 を検定菌とする薄層カップ法にて行ない、薬動学的解析は one-compartment open model に従った。なお腎機能の指標としては、24 時間内因性クレアチニンクリアランス (Ccr) を用い、各種薬動学的パラメータとの関連性について検討した。腎機能正常例における最高血清中濃度は 1 時間後に得られ、平均 9.1 $\mu\text{g/ml}$ であり、血清中濃度半減期は平均 1.22 時間と計算され腎機能の低下とともに延長した。また消失速度定数 (k_{el}) と Ccr との間には有意の相関関係が認められ ($P < 0.01$)、回帰直線方程式 $k_{el} = 0.0584 + 0.00556 \times \text{Ccr}$ が得られた。腎機能正常例における筋注後 6 時間までの尿中回収率は平均 69.4% で腎機能の低下に伴い減少した。腎機能障害ことに高度な障害を有する患者に本剤を投与する際には、投与量、投与間隔の調節が必要であると考えられた。

cefsulodin (CFS) は新しく開発された半合成セファロスポリン系抗生剤で (Fig. 1), 従来のセファロスポリン系抗生剤に比べ、特に緑膿菌に対して強い抗菌力を有するのが特徴である^{1)~3)}。また本剤は生体内でほとんど代謝されず大部分は腎を介して尿中に排泄される⁴⁾⁵⁾。このような腎を主たる排泄経路とする薬剤の動態は、腎機能障害を有する患者ではその障害程度により変化することが予想される。感染症の治療に際して、その動態を把握していることは重要であり、また副作用防止にもつながると考えられる。

われわれは本剤の腎機能正常者および腎機能障害患者における血清中ならびに尿中排泄動態について検討したのでその成績を報告する。

I. 研究 方 法

1. 対 象

対象は、種々の程度の腎機能を有する 18 例 (男子 15 例, 女子 3 例) で、年齢は 29~73 歳に分布していた。各症例の性、年齢、体重、腎機能を Table 1 に示した。

Fig. 1 Chemical structure of cefsulodin

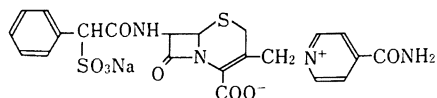


Table 1 Characteristics of subjects

No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Ccr (ml/min)
1	29	M	73	111.5
2	45	M	67	98.9
3	35	M	61	98.6
4	42	M	63	95.0
5	47	M	61	91.0
6	34	M	61	90.0
Mean \pm S. E.			64.3 \pm 2.2	97.6 \pm 3.2
7	73	M	51	70.1
8	39	M	70	68.1
9	40	M	41	68.0
10	58	M	59	50.0
11	62	M	50	49.5
12	49	M	48	38.1
Mean \pm S. E.			53.2 \pm 4.5	57.3 \pm 5.4
13	71	M	44	23.1
14	32	M	48	7.4
15	44	F	42	5.6
16	43	M	56	4.1
17	33	F	45	3.0
18	34	F	39	0
Mean \pm S. E.			45.7 \pm 2.6	7.2 \pm 3.3

腎機能の指標としては 24 時間内因性クレアチニンクリアランス (Ccr) を用いた。また 18 例を腎機能障害程度により, Ccr 90 ml/min 以上 (group I) 6 例, 90 未満 30 ml/min 以上 (group II) 6 例, 30 ml/min 未満 (group III) 6 例に分け, group 別検討に供した。なお, group III のうち 5 例 (No. 14~18) は慢性血液透析患者であった。

2. 投与方法

本剤 250 mg を 0.5% 塩酸メピバカイン 2 ml に溶解の上, 臀部に筋注した。

3. 採血・採尿方法

本剤筋注後, 30 分, 1, 2, 4, 6 時間目に末梢静脈血を採取し, また 0~2, 2~4, 4~6 時間までの採尿を行った。残尿の認められる症例は導尿により採尿した。採血後分離された血清および尿検体は測定まで -20°C にて保存された。

4. 濃度測定方法

本剤の血清中および尿中濃度測定は, *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 を検定菌とする薄層カップ法にて行ない, 標準希釈液の調整には血清中濃度はヒト血清, 尿中濃度は 0.1M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

5. 薬動学的パラメータ

本剤筋注後の血清中濃度の薬動学的解析は JEC-6, Spectrum computer を用い, 各定数の最適値を最大傾斜法により求めるプログラム⁶⁾にて one-compartment open model に従って行なった。なお使用したのは次式である。

$$C = \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \cdot \frac{D}{V_d} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_a t}) \quad (1)$$

ただし, C: 血清中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

k_a : 吸収速度定数 (hr^{-1})

k_{el} : 消失速度定数 (hr^{-1})

D: 投与量 (mg)

V_d : 分布容積 (L)

t: 投与後時間 (hr)

上式より得られた薬動学的パラメータを用いて, さらに次の各式から他の薬動学的パラメータを求めた。

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}} \quad (2)$$

ただし, $t_{1/2}$: 血清中濃度半減期 (hr)

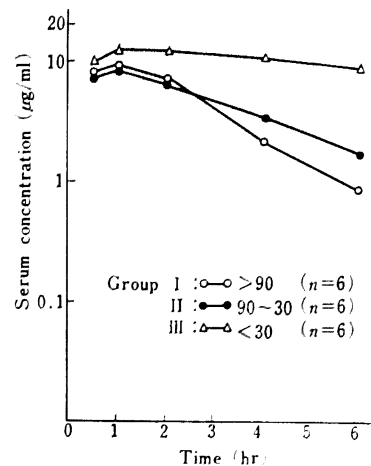
$$\text{serum clearance} = k_{el} \cdot V_d \frac{100}{60} \quad (3)$$

ただし, serum clearance: 血清クリアランス (ml/min)

$$\text{renal clearance} = \text{serum clearance} \times f \quad (4)$$

ただし, renal clearance: 腎クリアランス (ml/min)

Fig. 2 Serum levels after intramuscular administration of 250 mg of cefsulodin in subjects with normal and impaired renal function



f: 時間 ∞ における尿中排泄率 (実際には 6 時間までの尿中排泄率を使用した)

$$\text{AUC} = \frac{D}{k_{el} \cdot V_d} \quad (5)$$

ただし, AUC: 血清中濃度曲線下面積 ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$)

II. 研究成績

1. 腎機能 (Ccr) と血清中濃度

各採血時間ごとの血清中濃度を group 別に平均し, 片対数グラフ上にプロットすると Fig. 2 のとおりになる。各 group とも peak は 1 時間後に認められ, その血清中濃度は group I では $9.1 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ (Mean \pm S. E., 以下同じ), group II では $8.4 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$, group III では $12.2 \pm 1.5 \mu\text{g/ml}$ であった。また, 6 時間後の血清中濃度はそれぞれ $0.9 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$, $1.7 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$, $8.8 \pm 1.4 \mu\text{g/ml}$ であった。すなわち, 腎機能の低下に伴い, 血清中濃度の減衰は遷延化する傾向が認められた。

2. 腎機能 (Ccr) と尿中排泄

尿中排泄の推移を group 別に平均し, グラフで表わすと Fig. 3 のとおりとなる。各採血時間ごとの尿中排泄量を棒グラフで示した。6 時間目までの尿中回収率は group I では $69.4 \pm 3.6\%$, group II では $43.0 \pm 4.6\%$, group III では $4.6 \pm 2.3\%$ であった。Ccr と 6 時間目までの尿中回収率との関係を図示すると Fig. 4 のとおりで, 両者の間には有意の相関関係が認められた ($P < 0.01$)。

3. 薬動学的パラメータ

本剤筋注後の薬動学的パラメータをまとめると, Table 2 のとおりである。

Fig. 3 Urinary excretions after intramuscular administration of 250mg of cefsulodin in subjects with normal and impaired renal function

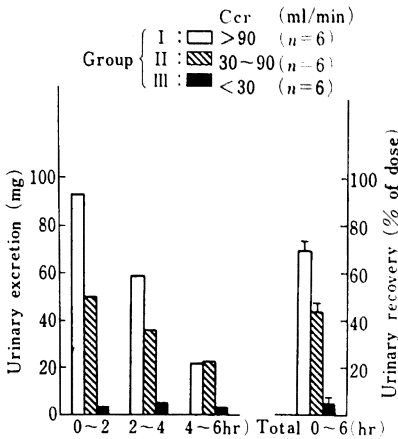
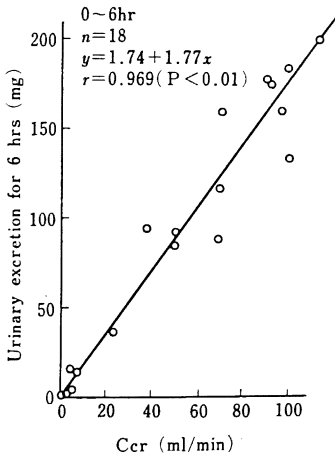


Fig. 4 Correlation between Ccr and urinary excretion for 6 hours of cefsulodin after intramuscular administration



1) 腎機能 (Ccr) と消失速度定数 (k_{el})

Ccr と k_{el} の関係を図示すると Fig. 5 のとおりで、両者の間には有意の相関関係が認められ ($P < 0.01$)、回帰直線方程式

$$k_{el} = 0.0584 + 0.00556 \times Ccr \quad (6)$$

が得られた。

2) 腎機能 (Ccr) と血清中濃度半減期 ($t_{1/2}$)

Ccr と $t_{1/2}$ の関係を図示すると Fig. 6 のとおりで、両者の間には双曲線の関係が認められた ($P < 0.01$)。なおこの双曲線に基づくと、Ccr 90 ml/min を正常限界とした場合の $t_{1/2}$ は 1.53 時間と計算された。また $t_{1/2}$ を group 別に平均すると、group I は 1.22 ± 0.11 時間

Table 2 Pharmacokinetic parameters of cefsulodin after intramuscular administration of 250mg

No.	k_{el} (hr ⁻¹)	$t_{1/2}$ (hr)	V_d (L)	Serum clearance (ml/min)	Renal clearance (ml/min)	AUC _{0~∞} (μg/ml)(hr)
1	0.61	1.14	18.3	184.2	148.3	22.2
2	0.67	1.00	13.0	145.0	107.3	28.7
3	0.62	1.12	14.7	150.9	82.4	27.6
4	0.69	1.00	13.0	150.0	97.8	27.8
5	0.41	1.70	19.0	130.0	91.8	32.1
6	0.52	1.33	17.5	151.7	108.2	27.5
	0.59 ± 0.04	1.22 ± 0.11	15.9 ± 1.1	152.0 ± 7.2	106.0 ± 9.3	27.7 ± 1.3
7	0.50	1.38	26.7	224.0	143.6	18.6
8	0.52	1.34	16.8	145.0	68.6	28.7
9	0.42	1.65	15.1	105.8	38.1	39.4
10	0.39	1.77	15.8	103.0	38.9	40.4
11	0.32	2.19	24.3	126.6	43.7	32.9
12	0.23	2.99	26.3	101.6	38.6	41.0
	0.40 ± 0.04	1.89 ± 0.25	20.8 ± 2.2	134.3 ± 19.2	61.9 ± 17.0	33.5 ± 3.6
13	0.181	3.8	24.5	73.7	11.0	57
14	0.094	7.4	21.1	33.1	2.0	126
15	0.074	9.4	15.9	19.6	1.1	212
16	0.104	6.7	17.1	16.7	0.2	141
17	0.022	31.5	21.0	7.7	0.0	541
18	0.085	8.2	11.5	16.3	0.0	256
	0.093 ± 0.021	11.2 ± 4.1	18.5 ± 1.9	27.9 ± 9.8	2.4 ± 1.8	222.1 ± 69.8

Fig. 5 Correlation between Ccr and elimination rate constant of cefsulodin after intramuscular administration

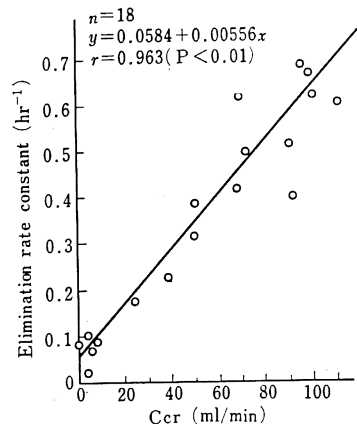


Fig. 6 Correlation between Ccr and half-life of cefsulodin in serum after intramuscular administration

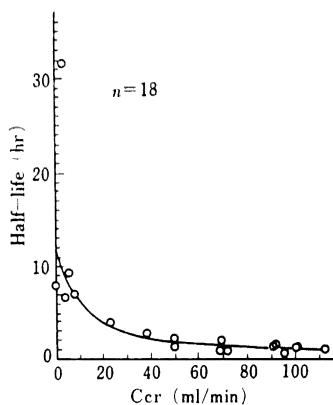
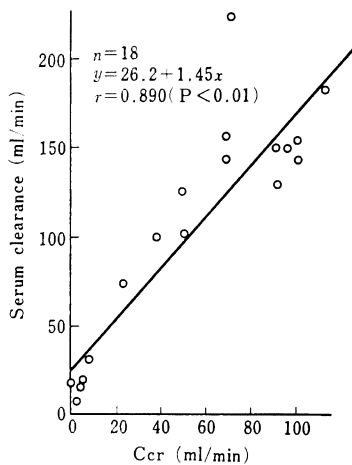


Fig. 7 Correlation between Ccr and cefsulodin serum clearance after intramuscular administration



group II は 1.89 ± 0.25 時間, group III は 11.2 ± 4.1 時間であった。

3) 腎機能 (Ccr) と分布容積 (V_d)

Group I~III の V_d はそれぞれ 15.9 ± 1.1 L, 20.8 ± 2.2 L, 18.5 ± 1.9 L であり, Ccr と V_d との間に有意の相関関係は認められなかった。

4) 腎機能 (Ccr) と血清クリアランス (serum clearance)

Ccr と serum clearance との関係を図示すると Fig. 7 のとおりであり, 両者の間には有意の相関関係が認められた ($P < 0.01$)。

5) 腎機能 (Ccr) と腎クリアランス (renal clearance)

Fig. 8 Correlation between Ccr and cefsulodin renal clearance after intramuscular administration

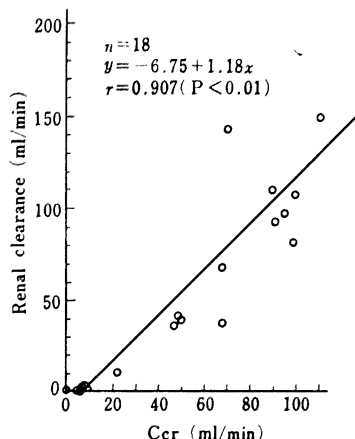
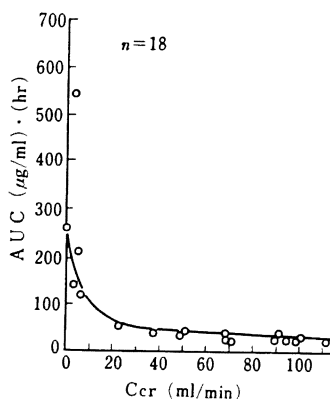


Fig. 9 Correlation between Ccr and AUC of cefsulodin after intramuscular administration



Ccr と renal clearance との関係を図示すると Fig. 8 のとおりであり, 両者の間には有意の相関関係が認められた ($P < 0.01$)。

6) 腎機能 (Ccr) と血清中濃度曲線下面積 (AUC)
Ccr と AUC との関係を図示すると Fig. 9 のとおりであり, 両者の間には双曲線的関係が認められた ($P < 0.01$)

III. 考 按

CFSは新しく開発された注射用半合成セファロsporin系抗生剤で, 緑膿菌に対して強い抗菌力を有し, その主排泄経路は腎であるといわれている⁵⁾。われわれは種々の程度の腎機能を有する 18 例を対象として, 本剤 250 mg を筋注した際の血清中および尿中濃度を経時的に測定した。測定方法は, 畚野らの方法⁷⁾に従い生物学的濃度測定法を用いて行なった。血清中および尿中濃度

測定値は one-compartment open model に従って解析し、さらに腎機能障害程度との関連性について検討した。

本剤の筋注後の血清中濃度は各 group とも 1 時間後に最高値がみられ、血清中濃度の減衰は腎機能正常例では比較的速やかであったが、腎機能の低下とともに遅延化する傾向が認められた。また Ccr と k_{el} との間に正の相関関係がみられたこと Ccr と $t_{1/2}$ との間に双曲線的関係が認められたこと、Ccr と本剤の serum clearance との間に正の相関関係が認められたことは、いずれも本剤が腎を主たる排泄経路とし、血中からの消失速度は腎機能に依存していることを示しているといえよう。ことに Ccr と $t_{1/2}$ との関係および Ccr と AUC との関係をみると、Ccr が 30 ml/min を切ると著明に $t_{1/2}$ 、AUC が増加することにより、本剤は Ccr 30 ml/min 未満の患者に投与する場合、その投与量、投与間隔を考慮する必要があると考えられる。本剤の腎機能正常者での $t_{1/2}$ は 1.22 時間であり、cefamandole (CMD) の 0.47 時間⁹⁾、cephalothin (CET) の 0.6 時間⁹⁾、cefoxitin (CFX) の 0.67 時間⁹⁾、cephapirin (CEPR) の 0.7 時間⁹⁾、ceftezole (CTZ) の 0.73 時間¹⁰⁾、cefmetazole (CMZ) の 0.85 時間¹¹⁾、cefotiam (CTM) の 1.00 時間¹²⁾、cefacetrile (CEC) の 1.3 時間⁹⁾、cephaloridine (CER) の 0.6~1.5 時間⁹⁾、ceftizoxime (CZX) の 1.45 時間¹³⁾、cefazolin (CEZ) の 1.8 時間⁹⁾ など他のセファロsporin 系抗生剤の $t_{1/2}$ と比べると比較的長い部類に属すると考えられる。

DETLI¹⁴⁾は腎外性消失速度定数 (K_{nr}) と腎機能正常者の消失速度定数 (K_N) との比 (Q_0) は薬剤固有の定数であると述べているが、本剤の Ccr と k_{el} の関係式から本剤の Q_0 を計算すると 0.095 となる。これを他のセファロsporin 系抗生剤と比較すると CET の 0.02、CEC の 0.04、CEZ の 0.06、CER の 0.08¹⁴⁾ よりやや大きいものかなり近似した値であり、大部分が腎から排泄されることを示していると考えられる。

従って、本剤が腎機能正常者では速やかに尿中に排泄されるのに対して、高度腎機能障害患者では尿中排泄が著明に減少するのは当然のことであると考えられる。

なお、本剤は体内で代謝されない¹⁴⁾ ことより、代謝物に関しては考慮する必要がないと考えられる。

以上、本剤投与後の動態を検討した結果、本剤は腎を主たる排泄経路とする薬剤であるため、腎機能障害程度によりその動態は変化することが認められた。臨床において腎機能障害患者に投与する場合は、この点を考慮して慎重に投与する必要があると考えられる。具体的な投与方法については、Ccr 30 ml/min 程度までの腎機能障

害例においては $t_{1/2}$ および AUC の増加が比較的軽度であり、Ccr 30 ml/min 未満になると急激に増加する傾向が認められること、および本剤の安全性が比較的高い⁹⁾ ことも考慮すると、Ccr 30 ml/min 以上の患者では腎機能正常者と同様に投与し、Ccr 30 ml/min 未満の患者ではその半量を投与し、Ccr 10 ml/min 未満の血液透析を要するような患者では 1 回投与量を半減し、かつ投与回数も 1 日 1 回とすればよいのではないかと考えられる。なお、血液透析により、本剤の血中からの消失が速くなることが示唆されている¹⁵⁾ ので、血液透析日の投与方法についてはこの点も考慮される必要があると考えられる。

稿を終わるにあたり、本研究にご協力いただいた厚生連高岡病院泌尿器科部長、美川郁夫博士に感謝します。

なお本論文の要旨は第 27 回日本化学療法学会東日本支部総会(盛岡, 1980)において発表した。

文 献

- 1) 小酒井 望, 岡田 淳, 小栗豊子, 吉村千秋: 最近臨床材料から分離したグラム陰性桿菌類に対する Cefsulodin (SCE-129) の抗菌力について。Chemotherapy 27 (S-2): 58~64, 1979
- 2) 小此木研二, 木田 誠, 米田雅彦, 三橋 進: 新抗緑膿菌セファロsporin Cefsulodin (SCE-129) の抗菌力および β -lactamase の抵抗性。Chemotherapy 27 (S-2): 65~73, 1979
- 3) 大川光央, 竹前克朗, 岡所 明, 平野章治, 中下英之助, 内藤克輔, 黒田恭一: 緑膿菌による複雑性尿路感染症に対する Cefsulodin (SCE-129) の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-2): 317~324, 1979
- 4) 田口鐵男, 中野陽典, 軸屋絃蔵, 真下啓明, 国井乙彦, 深谷一太, 山口 登: Cefsulodin (SCE-129) 筋肉内投与臨床第一相試験。Chemotherapy 27 (S-2): 136~145, 1979
- 5) 第 26 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム II。Cefsulodin 東京, 1978
- 6) 大内田明, 水田栄治, 島 高: 電子計算機による薬物の血中濃度曲線のシミュレーション。J. Takeda Res. Lab. 32: 522~531, 1973
- 7) 畚野 剛, 前田憲一: Cefsulodin (SCE-127) の体液内濃度測定法および Bioautograph 法について。Chemotherapy 27 (S-2): 120~125, 1979
- 8) 大川光央, 川口正一, 折戸松男, 岡所 明, 平野章治, 黒田恭一: 尿路性器感染症に対する Cefamandole の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-5): 469~475, 1979
- 9) NICHINGALE, C. H.; D. S. GREENE & R. QUINTILIANI: Pharmacokinetics and clinical use of cephalosporin antibiotics. J. Pharm. Sci. 64: 1899~1927, 1975

- 10) 大川光央, 竹前克朗, 島村正喜, 岡所 明, 平野章治, 中下英之助, 黒田恭一: 腎機能障害時における Ceftezole の血中および排泄動態について。Chemotherapy 26 : 317~323, 1978
- 11) 大川光央, 折戸松男, 菅田敏明, 島村正喜, 沢木勝, 中下英之助, 黒田恭一: 腎機能障害時における Cefmetazole (CS-1170) の血中および排泄動態に関する研究。Chemotherapy 27 : 78~86, 1979
- 12) 大川光央, 岡所 明, 平野章治, 田谷 正, 黒田恭一: 腎機能障害時における Cefotiam の血中および排泄動態に関する研究。Chemotherapy 27 : 712~719, 1979
- 13) 大川光央, 菅田敏明, 岡所 明, 黒田恭一, 宮城徹三郎, 佐藤 隆: 腎機能障害時における Cef-tizoxime (CZX) の血清中および尿中排泄動態に関する研究。Chemotherapy 28 (S-5) : 706 714, 1980
- 14) DETTLI, L.: Elimination kinetics and drug dosage in renal insufficiency patients. Triangle 14 : 117~123, 1975
- 15) 関根 理, 薄田芳丸, 青木信樹, 清水武昭, 若林伸人, 林 静一, 渡辺京子: Cefsulodin (SCE-129) に関する臨床的研究。Chemotherapy 27(S-2) : 187~192, 1979

PHARMACOKINETICS OF CEFSULODIN IN PATIENTS WITH IMPAIRED RENAL FUNCTIONS

AKIRA OKASHO, MITSUO OHKAWA, KATSURO TAKEMAE,
SHOJI HIRANO, EINOSUKE NAKASHITA and KYOICHI KURODA
Department of Urology, School of Medicine,
Kanazawa University
(Director : Prof. K. KURODA)

The pharmacokinetics of cefsulodin (CFS), a new semisynthetic cephalosporin antibiotic against *Pseudomonas aeruginosa*, were examined in 6 normal subjects and 12 patients with impaired renal functions on the basis of a one-compartment open model. Each subject was injected a single 250 mg dose of cefsulodin intramuscularly, and serum and urinary concentrations were measured by a bioassay. The mean peak serum concentration of cefsulodin was 9.1 $\mu\text{g/ml}$ at 1 hour after administration in normal subjects. The mean serum half-life of cefsulodin was calculated for 1.22 hours in normal subjects, and increased in patients along with increasing impairment of renal function. A significant linear correlation between the elimination rate constant and the endogeneous creatinine clearance was demonstrated ($P < 0.01$). In normal subjects, 69.4% of the administered dose was excreted in the 6-hour urine. The urinary excretion rate declined gradually in patients as a degree of renal impairment advanced.