

## 腎機能障害時における Cefotaxime の動態および代謝に関する研究

大川 光央・徳永 周二・庄田 良中・川口 正一

沢 木 勝・島村 正喜・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)

美 川 郁 夫・平 野 章 治・元 井 勇

厚生連高岡病院泌尿器科

(主任：美川郁夫部長)

南 後 千 秋・岡 所 明

福井赤十字病院泌尿器科

(主任：南後千秋部長)

栗 津 莊 司

東京薬科大学第二薬理学教室

(主任：栗津莊司教授)

(昭和 55 年 10 月 14 日受付)

新しく開発された注射用半合成セファロsporin系抗生剤 cefotaxime (CTX) の 1g を、種々の程度の腎機能を有する 30 例に筋注した際の CTX および desacetyl CTX の血清中および尿中濃度を測定した。濃度測定は高速液体クロマトグラフィーにより行ない、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 CTX の最高血清中濃度は、筋注 30 分後に得られ平均  $26.3 \mu\text{g/ml}$  で、血清中濃度半減期は平均 0.86 時間と計算された。また消失速度定数 (Kel) と Ccr との間には有意の相関関係が認められ ( $P < 0.001$ )、回帰直線方程式  $\text{Kel} = 0.2451 + 0.0050 \text{ Ccr}$  が得られた。血清中濃度半減期は、腎機能の低下に伴い延長したが、その延長の程度は他の同系抗生剤に比し軽度であり、desacetyl CTX への変化に由来するものと考えられた。腎機能正常例における筋注後 24 時間までの CTX の尿中回収率は平均 51.7%、desacetyl CTX は平均 25.6% であり、いずれも腎機能の低下に伴い回収率は減少したが、desacetyl CTX の減少率は CTX に比し軽度であった。なお 3 例の血液透析患者の検討で、CTX および desacetyl CTX はともに透析性が認められた。

## はじめに

Cefotaxime (CTX) は、新しい半合成セファロsporin系抗生剤で (Fig. 1)、広い抗菌スペクトラムを有し、ことにグラム陰性菌に強い抗菌力を有する<sup>1-4)</sup>。また本剤は、筋注および静注により高い血中濃度が得られ、一

部は代謝を受け desacetyl CTX (Fig. 2) に変化し、主として腎を介して尿中に排泄されると報告されている<sup>1,5,6)</sup>。本剤のような腎排泄型の薬剤は、腎機能障害者ではその動態が変化することが予想される。

Fig. 1 Chemical structure of CTX

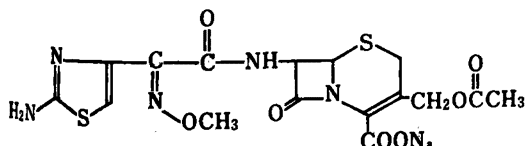


Fig. 2 Chemical structure of desacetyl CTX

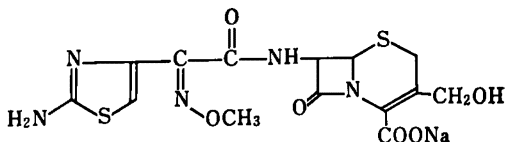


Table 1 Characteristics of patients

| Patient No. | Sex | Age  | Weight (kg) | Ccr (ml/min) |
|-------------|-----|------|-------------|--------------|
| 1           | M   | 29   | 55          | 117.4        |
| 2           | M   | 27   | 57          | 113.4        |
| 3           | M   | 28   | 80          | 112.7        |
| 4           | M   | 25   | 62          | 108.2        |
| 5           | M   | 30   | 72          | 104.5        |
| 6           | M   | 34   | 52          | 102.4        |
| 7           | M   | 28   | 78          | 101.1        |
| Mean        |     | 28.7 | 65.1        | 108.5        |
| S. E.       |     | 1.1  | 4.3         | 2.3          |
| 8           | M   | 59   | 64          | 81.2         |
| 9           | M   | 23   | 67          | 80.3         |
| 10          | F   | 76   | 49          | 75.4         |
| 11          | M   | 68   | 44          | 75.3         |
| 12          | F   | 77   | 59          | 66.3         |
| 13          | M   | 73   | 57          | 60.6         |
| Mean        |     | 62.7 | 56.7        | 73.2         |
| S. E.       |     | 8.4  | 3.6         | 3.3          |
| 14          | M   | 77   | 43          | 52.4         |
| 15          | M   | 79   | 58          | 50.2         |
| 16          | F   | 78   | 45          | 46.5         |
| 17          | M   | 37   | 53          | 40.1         |
| 18          | F   | 49   | 49          | 39.9         |
| 19          | M   | 64   | 63          | 36.7         |
| 20          | F   | 55   | 48          | 34.2         |
| 21          | F   | 70   | 36          | 33.2         |
| Mean        |     | 63.6 | 49.4        | 41.7         |
| S. E.       |     | 5.4  | 3.0         | 2.6          |
| 22          | F   | 76   | 42          | 27.3         |
| 23          | M   | 65   | 45          | 20.9         |
| 24          | M   | 69   | 50          | 18.1         |
| 25          | M   | 52   | 45          | 10.3         |
| Mean        |     | 65.5 | 45.5        | 19.15        |
| S. E.       |     | 5.0  | 1.4         | 3.52         |
| 26          | M   | 61   | 56          | 5.9          |
| 27          | M   | 30   | 55          | 5.5          |
| 28          | F   | 37   | 44          | 3.8          |
| 29          | M   | 48   | 62          | 3.6          |
| 30          | M   | 61   | 56          | 0            |
| Mean        |     | 47.4 | 54.6        | 4.08         |
| S. E.       |     | 6.2  | 2.9         | 1.1          |

われわれは、健康成人ボランティアおよび腎機能障害患者に本剤を筋注した際の desacetyl 体をも含めた血清中動態および尿中排泄動態を検討し、さらに本剤の血液透析の影響についても検討したので、その成績を報告する。

## 研究 方 法

### 1. 対 象

対象は、健康成人ボランティア7例を含む種々の程度の腎機能を有する30例（男子22例、女子8例、年齢は25～79才、平均52.8才）であった。対象の性、年齢、体重、腎機能を一括してTable 1に示した。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（以下Ccr）を用いた。また30例を腎機能障害の程度により、Ccr；90 ml/min以上7例（group I）、90未満60 ml/min以上6例（group II）、60未満30 ml/min以上8例（group III）、30未満10 ml/min以上4例（group IV）、10 ml/min未満5例（group V）の5 groupに分け、group別検討に供した。なおgroup Vは、すべて週2回の血液透析施行中の症例であった。

### 2. 投与および採血、採尿方法

投与方法は、本剤1gを0.5%塩酸リドカイン溶液4 mlに溶解の上、臀部へ筋注した。

CTX筋注後1, 15, 30分、1, 2, 6, 24時間目に末梢静脈血を採取し、さらにgroup Iでは1.5および2.5時間目、group IIでは2.5時間目の採血も行なった。また0～2, 2～4, 4～6, 6～8, 8～24時間までの採尿を行なった。残尿の存在する症例については、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、測定に供するまで-20℃で保存した。

### 3. 濃度測定

CTXおよびdesacetyl CTXの血清中および尿中濃度の測定は、高速液体クロマトグラフィー（以下、HPLC）により同時に行なった。HPLC装置は、Waters ALC/APC, WISP 710 A Autoinjector（血清中濃度測定用）およびTRIOTAR型HPLC（日本分光）（尿中濃度測定用）を使用した。操作条件を次に示した。

カラム：4.6 mm（内径）×12.5 cm（長さ）

充填剤：SC-02（JASCO 10 μ）

移動相：0.2% 酢酸アンモニウム：メタノール=5：1

流速：1.5 ml/min

検出波長：254 nm

なお本測定法におけるCTXおよびdesacetyl CTXの検出限界は、0.1 μg/ml（血清）、2 μg/ml（尿）であった。

### 4. 薬動学的パラメータ

CTX筋注後のCTXの血清中濃度を、one-compart-

ment open model により解析し<sup>7)</sup>、各種薬動学的パラメータを求めた。

### 5. 血清中濃度の血液透析による影響

血清中濃度が、血液透析によりどのような影響を受けるかを検討するため、すでに非透析時に血清中濃度が測定された3例(No. 26, 28, 30)について透析施行時の血清中濃度を測定し比較検討した。方法は、透析開始後の血流量がほぼ安定した時点で、本剤1gを非透析時と同様の方法で投与し、投与後30分、1, 2, 4, 6時間目に末梢静脈血を採取し、CTXおよびdesacetyl CTXの濃度を測定した。透析時間はCTX投与後6時間とし、各症例に用いた透析方法をTable 2に示した。

### 研究成績

#### 1. 腎機能(Ccr)と血清中濃度

CTXの血清中濃度を各group毎の平均値でまとめ、正規グラフ上にプロットするとFig. 3のとおになる。最高血清中濃度は、groupにより多少のばらつきは

Table 2 Dialysis system characteristics

| Patient No. | Dialyzer | Membrane area (cm <sup>2</sup> ) | Blood flow (ml/min) | Dialysate flow (ml/min) |
|-------------|----------|----------------------------------|---------------------|-------------------------|
| 26          | EX-25    | 10,000                           | 150                 | 500 (single pass)       |
| 28          | EX-25    | 8,000                            | 200                 | 500 (single pass)       |
| 30          | AM-10    | 10,000                           | 100                 | 500 (single pass)       |

Fig. 3 Serum concentrations of CTX after intramuscular administration of 1g in subjects with normal and impaired renal function

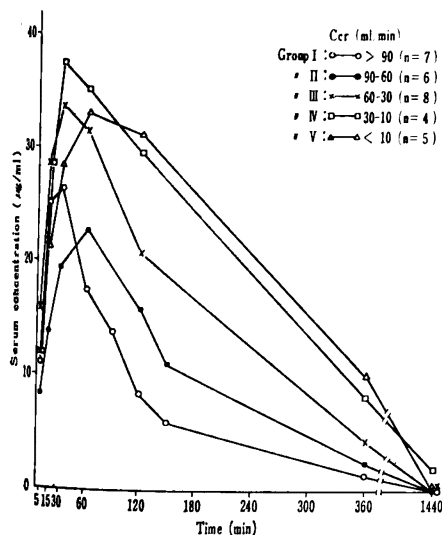
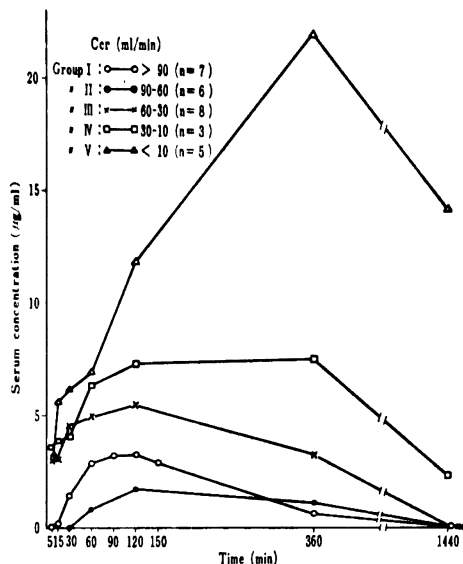


Fig. 4 Serum concentrations of desacetyl CTX after intramuscular administration of 1g in subjects with normal and impaired renal function



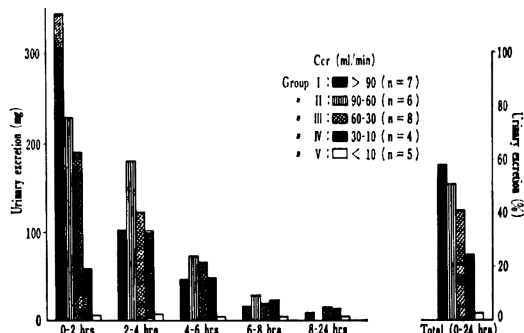
みられるが、投与30分～1時間後に得られ、group I～Vでそれぞれ  $26.3 \pm 2.4$ ,  $22.7 \pm 2.7$ ,  $33.7 \pm 4.1$ ,  $37.7 \pm 7.7$ ,  $33.0 \pm 3.6$  μg/ml (Mean  $\pm$  S.E., 以下同じ)で腎機能の低下に伴い上昇する傾向が認められた ( $P < 0.05$ )。腎機能低下に伴う血清中濃度の上昇傾向は、2時間値以降でさらに明瞭となり、その結果、血清中濃度の遅延化傾向が認められた。

desacetyl CTXの血清中濃度は、group IVの1例を除く29例で測定され、CTXに比し個々の症例毎のばらつきが大きかったが、それぞれの値を各group毎の平均値でまとめ、正規グラフ上にプロットするとFig. 4のとおとなる。最高血清中濃度はCTXより遅れて出現する傾向がみられ、group I～IIIで投与2時間後、group IV, Vで6時間後に得られた。またgroup I～Vの最高血清中濃度は、それぞれ  $3.2 \pm 0.3$ ,  $1.7 \pm 0.8$ ,  $5.5 \pm 1.2$ ,  $7.6 \pm 2.6$ ,  $22.0 \pm 7.3$  μg/mlで、腎機能の低下に伴い上昇する傾向がみられ、ことに透析例で高値を示した。

#### 2. 腎機能(Ccr)と尿中排泄

CTXの尿中排泄の推移を各group毎の平均値でまとめ図示するとFig. 5のとおとなる。group Iすなわち腎機能正常例の24時間までの累積尿中回収率は  $51.7 \pm 2.5\%$ で、腎機能の低下に伴い低下し、group II～Vではそれぞれ  $51.2 \pm 3.5$ ,  $41.2 \pm 5.1$ ,  $24.6 \pm 6.8$ ,  $2.6 \pm 0.7\%$ であった。尿中濃度は当然のことながら尿

Fig.5 Urinary excretion of CTX after intramuscular administration of 1g in subjects with normal and impaired renal function



量によるばらつきが認められるが、各 group 毎の 0~2, 2~4, 4~6, 6~8 8~24 時間値は、group I ではそれぞれ  $3347 \pm 679$ ,  $720 \pm 149$ ,  $483 \pm 67$ ,  $146 \pm 42$ ,  $12 \pm 5 \mu\text{g/ml}$ , group II では  $1615 \pm 428$ ,  $860 \pm 337$ ,  $595 \pm 186$ ,  $296 \pm 182$ , trace  $\mu\text{g/ml}$ , group III では  $1562 \pm 399$ ,  $1151 \pm 244$ ,  $513 \pm 210$ ,  $217 \pm 111$ ,  $23 \pm 12 \mu\text{g/ml}$ , group IV では  $684 \pm 394$ ,  $905 \pm 308$ ,  $576 \pm 254$ ,  $326 \pm 127$ ,  $34 \pm 20 \mu\text{g/ml}$ , group V では  $67 \pm 23$ ,  $110 \pm 36$ ,  $71 \pm 31$ ,  $61 \pm 26$ ,  $10 \pm 5 \mu\text{g/ml}$  (ただし無尿例 1 例を除く 4 例の平均) であった。

次に desacetyl CTX の尿中排泄の推移を各 group 毎の平均値でまとめ図示すると、Fig. 6 のとおりとなる。腎機能正常例の 24 時間までの累積尿中回収率は  $25.6 \pm 1.6\%$  で、腎機能の低下に伴い低下し、group II~V ではそれぞれ  $25.4 \pm 6.8$ ,  $22.8 \pm 2.4$ ,  $16.2 \pm 4.5$ ,  $8.8 \pm 2.6\%$  であった。尿中濃度は CTX に比しさらに大きなばらつきが認められるが、各 group 毎の 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~24 時間値は、group I ではそれぞれ  $1083 \pm 240$ ,  $543 \pm 157$ ,  $591 \pm 38$ ,  $164 \pm 38$ ,  $18 \pm 4 \mu\text{g/ml}$ , group II では  $338 \pm 40$ ,  $537 \pm 166$ ,  $415 \pm 138$ ,  $284 \pm 156$ ,  $3 \pm 3 \mu\text{g/ml}$ , group III では  $327 \pm 86$ ,  $660 \pm 92$ ,  $291 \pm 54$ ,  $142 \pm 33$ ,  $40 \pm 18 \mu\text{g/ml}$ , group IV では  $148 \pm 71$ ,  $336 \pm 122$ ,  $280 \pm 66$ ,  $271 \pm 57$ ,  $117 \pm 41 \mu\text{g/ml}$ , group V では  $269 \pm 6$ ,  $95 \pm 29$ ,  $107 \pm 55$ ,  $187 \pm 67$ ,  $140 \pm 33 \mu\text{g/ml}$  (ただし無尿例 1 例を除く 4 例の平均) であった。

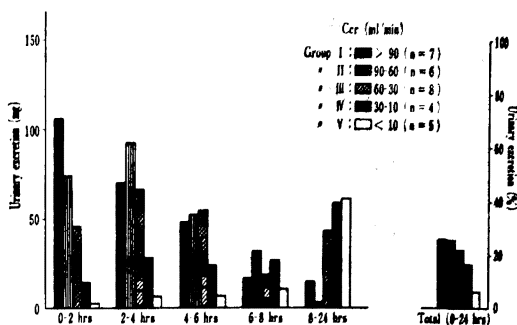
### 3. 薬動学的パラメータ

CTX 筋注後の CTX の薬動学的パラメータをまとめると、Table 3 のとおりとなる。

#### 1) 腎機能 (Ccr) と吸収速度定数 (Ka)

Ccr と Ka との間には有意の関係は認められなかったが、血液透析例の Ka は平均  $1.58/\text{時間}$  と小さく、その他の症例に比し低値を示す傾向が認められた。

Fig.6 Urinary excretion of desacetyl CTX after intramuscular administration of 1g in subjects with normal and impaired renal function



2) 腎機能 (Ccr) と消失速度定数 (Kel) および血清中濃度半減期 ( $t_{1/2}$ )

Ccr と Kel との関係を図示すると Fig. 7 のとおりになり、両者間には有意の相関関係が認められ ( $P < 0.001$ )、回帰直線方程式

$$\text{Kel} = 0.2451 + 0.0050 \text{ Ccr} \quad (1)$$

が得られた。

次に Ccr と  $t_{1/2}$  の関係を図示すると Fig. 8 のとおりになり、両者間にはゆるやかな双曲線関係が認められ、腎機能正常例の  $t_{1/2}$  は  $0.86 \pm 0.02$  時間と計算された。また  $t_{1/2}$  は、腎機能の低下に伴い延長するが軽度であり、group II~V の  $t_{1/2}$  はそれぞれ  $1.25 \pm 0.11$ ,  $1.60 \pm 0.12$ ,  $2.37 \pm 0.25$ ,  $2.35 \pm 0.15$  時間であった。なおこの双曲線に基づく、Ccr 90 ml/min を正常限界とした場合の  $t_{1/2}$  は 1.00 時間と計算された。

#### 3) 腎機能 (Ccr) と分布容積 (Vd)

group I~V までの Vd は、それぞれ  $21.2 \pm 3.7$ ,  $31.5 \pm 3.6$ ,  $21.5 \pm 2.2$ ,  $22.4 \pm 5.6$ ,  $24.7 \pm 2.1 \text{ L}$  で、これを体重あたりでみるとそれぞれ  $32.7 \pm 5.6$ ,  $17.2 \pm 8.2$ ,  $43.9 \pm 4.4$ ,  $50.2 \pm 6.0$ ,  $45.2 \pm 2.9 \text{ (L/kg)}$  となり、Ccr と Vd との間には有意の関係は認められなかった。

#### 4) 腎機能 (Ccr) と体クリアランス (Vcl-body) および腎クリアランス (Vcl-renal)

Ccr と Vcl-body との関係を図示すると Fig. 9 のとおりであり、両者間には有意の相関関係が認められた ( $P < 0.01$ )。

Ccr と Vcl-renal との関係を図示すると Fig. 10 のとおりであり、両者間には有意の相関関係が認められた ( $P < 0.001$ )。

また Vcl-body と Vcl-renal との関係を図示すると Fig. 11 のとおりであり、両者間には有意の相関関係が認められた ( $P < 0.01$ )。

Table 3 Pharmacokinetic parameters of CTX after intramuscular administration in subjects with normal and impaired renal function

| Patient No. | Ccr (ml/min) | Ka (hr <sup>-1</sup> ) | Kel (hr <sup>-1</sup> ) | t 1/2 (hr) | Vd (L) | Vcl-body (ml/min) | Vcl-renal (ml/min) | AUC (μg/ml) (hr) |
|-------------|--------------|------------------------|-------------------------|------------|--------|-------------------|--------------------|------------------|
| 1           | 117.4        | 6.48                   | 0.843                   | 0.82       | 15.3   | 200.1             | 97.5               | 77.5             |
| 2           | 113.4        | 20.55                  | 0.843                   | 0.82       | 7.5    | 92.3              | 156.0              | 158.2            |
| 3           | 112.7        | 16.02                  | 0.765                   | 0.91       | 17.9   | 168.9             | 152.7              | 73.0             |
| 4           | 108.2        | 9.27                   | 0.793                   | 0.87       | 17.5   | 193.4             | 167.7              | 72.1             |
| 5           | 104.5        | 4.54                   | 0.817                   | 0.85       | 38.0   | 390.7             | 178.0              | 32.2             |
| 6           | 102.4        | 4.70                   | 0.741                   | 0.94       | 26.9   | 309.2             | 119.2              | 50.2             |
| 7           | 101.1        | 6.07                   | 0.877                   | 0.79       | 25.6   | 278.3             | 115.4              | 44.5             |
| Mean        | 108.5        | 9.66                   | 0.811                   | 0.86       | 21.2   | 233.3             | 141.0              | 72.5             |
| S. E.       | 2.3          | 2.36                   | 0.018                   | 0.02       | 3.7    | 37.6              | 11.0               | 15.6             |
| 8           | 81.2         | 4.62                   | 0.611                   | 1.13       | 40.4   | 354.0             | 136.5              | 40.5             |
| 9           | 80.3         | 3.14                   | 0.759                   | 0.91       | 35.1   | 369.2             | 153.2              | 37.5             |
| 10          | 75.4         | 1.51                   | 0.515                   | 1.34       | 33.5   | 297.6             | 185.5              | 58.0             |
| 11          | 75.3         | 2.34                   | 0.598                   | 1.16       | 38.5   | 386.3             | 157.4              | 43.4             |
| 12          | 66.3         | 1.66                   | 0.408                   | 1.70       | 18.9   | 119.6             | 293.7              | 129.7            |
| 13          | 60.6         | 1.42                   | 0.548                   | 1.26       | 22.8   | 184.5             | 92.6               | 80.0             |
| Mean        | 73.2         | 2.45                   | 0.573                   | 1.25       | 31.5   | 285.2             | 170.0              | 64.9             |
| S. E.       | 3.3          | 0.51                   | 0.048                   | 0.11       | 3.6    | 44.6              | 28.0               | 14.5             |
| 14          | 52.4         | 15.10                  | 0.539                   | 1.29       | 11.2   | 107.9             | 110.0              | 165.7            |
| 15          | 50.2         | 3.48                   | 0.326                   | 2.13       | 21.6   | 105.9             | 46.8               | 142.0            |
| 16          | 46.5         | 23.54                  | 0.526                   | 1.32       | 30.1   | 271.2             | 69.7               | 63.2             |
| 17          | 40.1         | 3.57                   | 0.341                   | 2.03       | 27.3   | 143.5             | 44.1               | 107.4            |
| 18          | 39.9         | 2.08                   | 0.520                   | 1.33       | 22.1   | 202.5             | 46.8               | 87.0             |
| 19          | 36.7         | 2.29                   | 0.465                   | 1.49       | 22.1   | 148.2             | 40.9               | 97.3             |
| 20          | 34.2         | 5.50                   | 0.378                   | 1.83       | 24.1   | 157.1             | 10.9               | 110.0            |
| 21          | 33.2         | 4.62                   | 0.493                   | 1.41       | 13.8   | 135.3             | 49.4               | 147.0            |
| Mean        | 41.7         | 7.52                   | 0.499                   | 1.60       | 21.5   | 159.0             | 52.3               | 121.1            |
| S. E.       | 2.6          | 2.70                   | 0.031                   | 0.12       | 2.2    | 19.3              | 10.0               | 12.3             |
| 22          | 27.3         | 3.82                   | 0.234                   | 2.96       | 27.9   | 125.8             | 33.5               | 153.2            |
| 23          | 20.9         | 4.26                   | 0.308                   | 2.25       | 33.4   | 171.5             | 53.3               | 97.2             |
| 24          | 18.1         | 7.13                   | 0.277                   | 2.50       | 12.0   | 55.4              | 0.3                | 300.8            |
| 25          | 10.3         | 2.34                   | 0.392                   | 1.77       | 16.2   | 108.8             | 5.5                | 157.5            |
| Mean        | 19.2         | 4.39                   | 0.303                   | 2.37       | 22.4   | 115.4             | 23.2               | 177.2            |
| S. E.       | 3.5          | 1.00                   | 0.033                   | 0.25       | 5.0    | 24.0              | 12.4               | 43.4             |
| 26          | 5.9          | 1.48                   | 0.272                   | 2.55       | 31.3   | 131.3             | 0.8                | 117.5            |
| 27          | 5.5          | 1.79                   | 0.361                   | 1.92       | 20.8   | 111.6             | 25.2               | 133.2            |
| 28          | 3.8          | 1.23                   | 0.246                   | 2.82       | 19.6   | 82.6              | 1.8                | 207.4            |
| 29          | 3.6          | 1.61                   | 0.312                   | 2.22       | 26.9   | 117.6             | 3.4                | 119.1            |
| 30          | 0            | 1.78                   | 0.310                   | 2.24       | 24.9   | 116.1             | 0                  | 129.6            |
| Mean        | 4.1          | 1.58                   | 0.300                   | 2.35       | 24.7   | 111.8             | 6.2                | 141.4            |
| S. E.       | 1.1          | 0.10                   | 0.020                   | 0.15       | 2.1    | 8.0               | 4.8                | 16.8             |

Fig.7 Correlation between Ccr and elimination rate constant of CTX after intramuscular administration

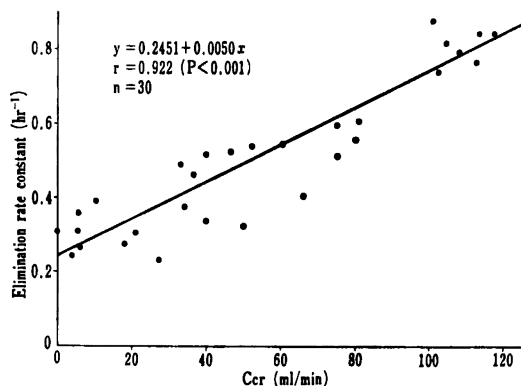


Fig.8 Correlation between Ccr and half-life of CTX in serum after intramuscular administration (n=30)

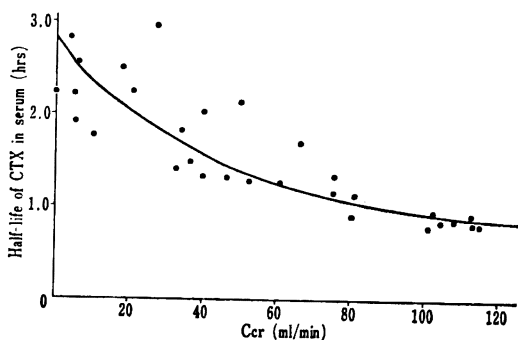


Fig.9 Correlation between Ccr and CTX body clearance after intramuscular administration

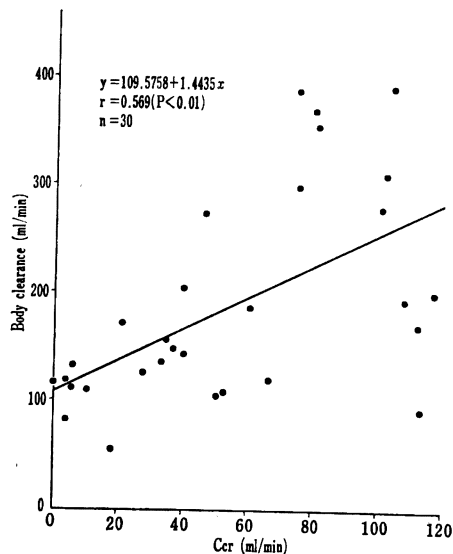


Fig.10 Correlation between Ccr and CTX renal clearance after intramuscular administration

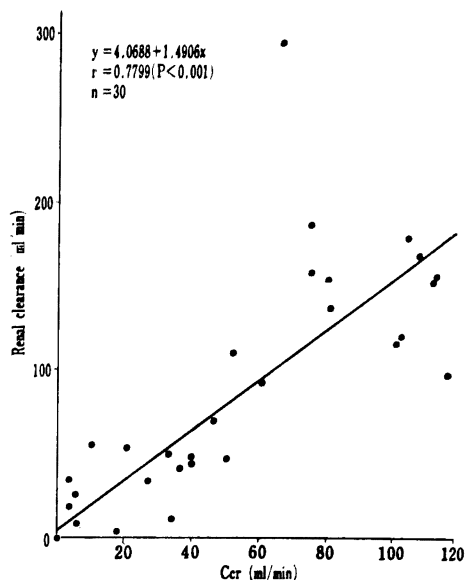
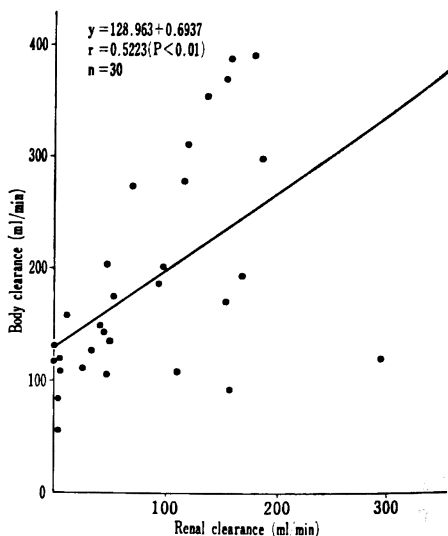


Fig.11 Correlation between CTX renal clearance and body clearance after intramuscular administration



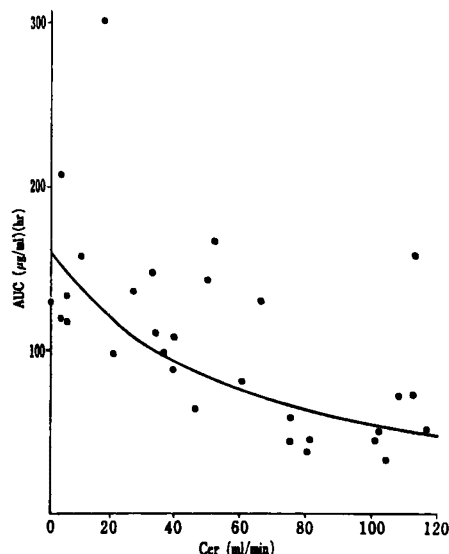
#### 5) 腎機能 (Ccr) と血清中濃度曲線下面積 (AUC)

Ccr と AUC との関係を図示すると Fig. 12 のとおりで、両者間にはゆるやかな双曲線の関係が認められた。

#### 4. 血清中濃度の血液透析による影響

血液透析患者 3 例の非透析時および透析時の CTX の血清中濃度を平均値でまとめ、正規グラフ上にプロットすると Fig. 13 のとおりになる。投与後 30 分、1, 2, 6

Fig. 12 Correlation between Ccr and AUC of CTX after intramuscular administration (n=30)



時間目の血清中濃度は、非透析時でそれぞれ  $30.4 \pm 5.5$ ,  $35.2 \pm 5.8$ ,  $33.7 \pm 5.9$ ,  $11.9 \pm 2.9 \mu\text{g/ml}$ , 透析時でそれぞれ  $41.6 \pm 0.9$ ,  $43.2 \pm 2.6$ ,  $32.7 \pm 4.7$ ,  $7.8 \pm 17. \mu\text{g/ml}$  であった。すなわち CTX の血清中濃度は、投与後 1 時間までは透析時で高かったが、2 時間で逆転し、6 時間では約  $4 \mu\text{g/ml}$  透析時で低値を示した。なおこの間の薬動学的パラメータについて検討すると、Kel は非透析時で  $0.305 \pm 0.037/\text{時間}$ , 透析時で  $0.432 \pm 0.017/\text{時間}$  で透析時で高く、 $t_{1/2}$  は非透析時で  $2.37 \pm 0.32$  時間、透析時で  $1.61 \pm 0.07$  時間で、血液透析により平均 0.76 時間の短縮が認められた。

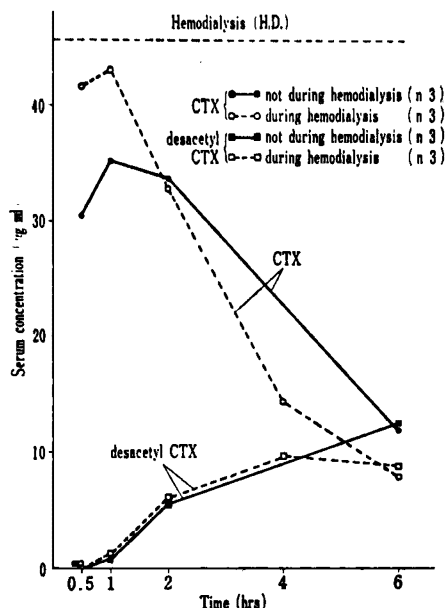
次に desacetyl CTX の血清中濃度を CTX と同様に平均値でまとめ Fig. 13 中に示した。投与後 30 分、1, 2, 6 時間目の血清中濃度は、非透析時でそれぞれ trace,  $0.7 \pm 0.7$ ,  $5.5 \pm 3.5$ ,  $12.4 \pm 7.0 \mu\text{g/ml}$ , 透析時でそれぞれ trace,  $1.1 \pm 1.1$ ,  $5.9 \pm 3.1$ ,  $8.7 \pm 5.7 \mu\text{g/ml}$  で、透析 4 時間目までは非透析時間で高かったが、透析終了時で逆転していた。

#### 考 按

CTX は、新しい半合成セファロsporin 系注射剤で、体内で一部代謝されて desacetyl CTX に変化し、いずれも主排泄経路は腎であるといわれている<sup>1,5,6)</sup>。

われわれは、健康成人ボランティア 7 例を含む種々の程度の腎機能を有する 30 例を対象として、本剤 1 g 筋注時の血清中および尿中濃度を経時的に測定した。濃度測定は、desacetyl CTX も同時に測定できることから高

Fig. 13 Serum concentrations of CTX and desacetyl CTX after intramuscular administration of 1 g in patients on hemodialysis. Crossover method (n=3)



速液体クロマトグラフィーにより行なった。また CTX の測定値から one-compartment open model に従って解析し、得られた各種薬動学的パラメータと腎機能障害程度との関連性についても検討した。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値 (Ccr) を用いた。

本剤筋注時の CTX の血清中濃度は、腎機能の低下に伴い高くなるが、その上昇は軽度であり、透析例の最高血清中濃度は正常例の約 1.4 倍であった。最高血清中濃度以降の血清中濃度の下降は、腎機能正常例では速やかで、腎機能の低下に伴い遅延化する傾向が認められた。この遅延化傾向は、Ccr と Kel との間に有意の直線関係が認められたことにより裏付けられ、また Ccr と  $t_{1/2}$  との間にはゆるやかな双曲線的関係が認められた。なお腎機能正常例の  $t_{1/2}$  は平均 0.86 時間と計算され、これは他のセファロsporin 系抗生剤の  $t_{1/2}$ <sup>8-14)</sup> と比較してほぼその中間的長さと考えられた。CTX の  $t_{1/2}$  は、腎機能の低下に伴い延長するが、透析例でも正常例の 2.4 倍にすぎず、他の同系抗生剤、例えば cefazolin (CEZ) の尿毒症患者における 30 時間以上<sup>15,16)</sup>, ceftizoxime (CZX) の透析例における 30 時間<sup>14)</sup> などと比較しても、その延長は極めて軽度であった。一方、desacetyl CTX の血清中濃度は、個々の症例によりばらつきが大きいいため薬動学的解析は行わなかったが、CTX より明らか

に遅れて上昇する傾向が認められ、また腎機能低下に伴いその傾向は顕著となった。さらに最高血清中濃度は、腎機能の低下に伴い上昇する傾向が認められ、ことに透析例で高値を示した。以上の成績より CTX の動態の特徴は、主としてこの体内における代謝に由来しているものと考えられた。すなわち腎機能障害者において、腎からの排泄遅延により血中に停滞した CTX は徐々に desacetyl CTX に変化するため、CTX そのものは高濃度とはならず、その結果として CTX の  $t_{1/2}$  の延長も高度とはならないと考えられた。

DETTLI ら<sup>17,18)</sup>は、 $K_{el}$  は腎性消失速度定数 ( $K_r$ ) と腎外性消失速度定数 ( $K_{nr}$ ) の和であり、かつ  $K_r$  は  $C_{cr}$  に比例すると報告しているが、本剤についても (1) 式に示した直線関係が認められた。この関係から計算すると CTX の  $K_{nr}$  は 0.25 となるが、DETTLI の報告している従来のセファロスポリン系抗生剤の 0.02~0.03<sup>18)</sup>、同系抗生剤 CZX の 0.02<sup>14)</sup>などに比較して本剤の  $K_{nr}$  は明らかに大きい値であった。すなわち本剤は他のセファロスポリン系抗生剤に比し腎外性消失の割合が大きいことになるが、その大半は desacetyl 体への移行によるものであると考えられた。なお腎機能正常者の消失速度定数 ( $K_n$ ) は、 $C_{cr}$  90 ml/min を正常限界とすると 0.70 となり、cephacetril (CEC)<sup>19)</sup>と同程度と考えられた。また無機能腎患者の消失速度定数比 ( $Q_0$ ) は 0.36 となり、他のセファロスポリン系抗生剤<sup>18)</sup>に比し大きな値であった。

腎機能正常例の CTX の  $V_d$  は平均 21.2 L と計算され、これを体重あたりの割合でみると平均 32.6% (L/kg) となり、CZX<sup>14)</sup>とはほぼ同じ値であった。

$C_{cr}$  と  $V_{cl}$ -body および  $V_{cl}$ -renal との間、 $V_{cl}$ -body と  $V_{cl}$ -renal との間、 $V_{cl}$ -body と  $V_{cl}$ -renal との間にはいずれも有意の相関関係が認められ、腎外性部分もかなり多いが、CTX の血中から消失が  $C_{cr}$  を指標とする腎機能にも依存していることを示していた。

$C_{cr}$  の低下に伴い CTX の AUC は増大する傾向が認められたが、 $t_{1/2}$  と同様他のセファロスポリン系抗生剤に比しその増大率は軽度であった。これもやはり desacetyl CTX への代謝に由来していると考えられた。

腎機能正常例の CTX の尿中への排泄は速やかで、投与後 0~2 時間の排泄量が量も多く、その後徐々に減少し、24 時間までの累積尿中回収率は平均 51.7% であった。一方、腎機能正常例の 24 時間までの累積尿中回収率は平均 25.6% であり、CTX と desacetyl CTX を加えた 24 時間累積尿中回収率は 77.3% であった。尿中排泄量は、CTX および desacetyl CTX とともに腎機能の低下に伴い低下するが、後者の低下率は前者に比し軽度

であり、血液透析例では desacetyl CTX の排泄量が CTX を上まわっていた。また CTX の尿中濃度は、いずれの group においても投与後 8 時間までは 50  $\mu$ g/ml 以上であり、CTX の抗菌力からみて臨床的に充分な薬効が期待できる濃度であった。desacetyl CTX の尿中濃度は、いずれの group においても投与後 8 時間までは 100  $\mu$ g/ml 以上であり、腎機能の低下に伴い遅延化し、高濃度が持続する傾向が認められた。なお desacetyl CTX は、cephalothin (CET) のそれと異なり抗菌力を有し、その抗菌力は菌種によっては 1/10 程度と報告されており<sup>19)</sup>、感受性菌に対して前記濃度は充分に薬効が期待できるものと考えられた。

以上、腎機能障害時における本剤筋注時の動態について検討し、腎機能低下に伴いその動態が変化することを確認した。しかし他の同系抗生剤と異なり、腎機能低下に伴う CTX そのものの血中における停滞は比較的程度であった。また CTX は有効濃度と中毒濃度との差が大きい安全性の高い薬剤<sup>1)</sup>と考えられることから、CTX レベルからみれば腎機能障害患者に対して必ずしも投与方法の調節の必要はないものと考えられた。ただし腎機能障害が高度になるにつれて血中における desacetyl CTX の蓄積傾向が認められることから、その代謝過程を含めてさらに検討の必要があろう。

最後に血液透析患者 3 例について、CTX および desacetyl CTX の血清中濃度が血液透析により受ける影響について検討した。CTX の血清中濃度は、6 時間の血液透析により低下する傾向が認められたが、その低下は軽度で、透析時の血清中濃度半減期は非透析時の 2/3 に短縮したにとどまった。また desacetyl CTX も血液透析による除去効果が認められた。

## 文 献

- 1) 第 27 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムⅢ。Cefotaxime (HR 756), 福岡, 1979
- 2) FU, K. P. & H. C. NEU: Beta-lactamase stability of HR 756, a novel cephalosporin, compared to that of cefuroxime and cefoxitin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 14: 322~326, 1978
- 3) SONSA, J. P.; P. R. MURRAY & G. MEDOFF: Comparison of the *in vitro* activities of HR 756 with cephalothin, cefoxitin, and cefamandole. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 14: 876~879, 1978
- 4) HAMILTON-MILLER, J. M. T.; W. BRUMFITT & A. V. REYNOLDS: Cefotaxime (HR 756), a new cephalosporin with exceptional broad-spectrum activity *in vitro*. *J. Antimicrob. Chemother.* 4: 437~444, 1978
- 5) LÜTHY, R.; R. MÜNCH, J. BLASER, H. BHEND &



- W. SIEGENTHALER: Human pharmacology of cefotaxime (HR 756), a new cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 16: 127~133, 1979
- 6) FU, K. P.; P. ASWAPOKEE, I. HO, C. MATTIJSEN & H. C. NEU: Pharmacokinetics of cefotaxime. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 16: 592~597, 1979
- 7) 大川光央, 竹前克朗, 島村正喜, 黒田恭一, 小坂哲志, 田谷 正, 栗津莊司: 腎機能障害時における Cefroxadine (CGP-9000) の血中および尿中排泄動態に関する研究。 *Chemotherapy* 28: 582~588, 1980
- 8) NIGHTINGALE, C. H.; D. S. GREENE & R. QUINTILIANI: Pharmacokinetics and clinical use of cephalosporin antibiotics. *J. Pharm. Sci.* 64: 1899~1927, 1975
- 9) FENG, I. W.; E. D. RALPH, E. R. ENGELKING & W. M. M. KIRBY: Clinical pharmacology of cefamandole as compared with cephalothin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 9: 65~69, 1976
- 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関する研究。 *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, 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) S317~S324, 1979
- 14) 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 Ceftizoxime の血清中および尿中排泄動態に関する研究。 *Chemotherapy* 投稿中。
- 15) CRAIG, W. A.; P. G. WELLING, T. C. JACKSON & C. M. KUNIN: Pharmacology of cefazolin and other cephalosporins in patients with renal insufficiency. *J. Infect. Dis.*, 128 (Suppl.): S 347~S 353, 1973
- 16) LEVISON, M. E.; S. P. LEVISON, K. RIES & D. KAYE: Pharmacology of cefazolin in patients with normal and abnormal renal function. *J. Infect. Dis.* 128 (Suppl.) S354~S357, 1978
- 17) DETTLI, L.; P. SPRING & S. RYTER: Multiple dose kinetics and drug dosage in patients with kidney disease. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 29 (Suppl.): 211~224, 1970
- 18) DETTLI, L.: Elimination kinetics and drug dosage in renal insufficiency patients. *Triangle* 14: 117~123, 1975
- 19) WISE, R.; P. J. WILLS, J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: Activity of the cefotaxime (HR 756) desacetyl metabolite compared with those of cefotaxime and other cephalosporins. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 17: 84~86, 1980

PHARMACOKINETICS OF CEFOTAXIME AND DESACETYL  
CEFOTAXIME IN NORMAL SUBJECTS AND PATIENTS  
WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION

MITSUO OHKAWA, SHUJI TOKUNAGA, RYOCHU SHODA, SHOICHI KAWAGUCHI,  
MASARU SAWAKI, MASAYOSHI SHIMAMURA, EINOSUKE NAKASHITA  
and KYOICHI KURODA

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University  
(Director : Prof. K. KURODA)

IKUO MIKAWA, SHOJI HIRANO and ISAMU MOTOI  
Department of Urology, Koseiren Takaoka General Hospital  
(Director : Dr. I. MIKAWA)

CHIAKI NANGO and AKIRA OKASHO  
Department of Urology, Fukui Red Cross Hospital  
(Director : Dr. C. NANGO)

SHOJI AWAZU  
Department of Biopharmacy, Tokyo College of Pharmacy  
(Director : Prof. S. AWAZU)

The pharmacokinetics of cefotaxime (CTX), a new semi-synthesized cephalosporin antibiotic for injection, was studied in 7 normal volunteers and 23 patients with impaired renal function after a single 1-gram intramuscular injection. Serum and urinary concentrations of CTX and desacetyl CTX were determined by high pressure liquid chromatography. The pharmacokinetic parameters of CTX were obtained by analyzing the serum level data of CTX based on a one-compartment open model. The mean peak serum concentrations of CTX and desacetyl CTX were 26.3 and 3.2  $\mu\text{g/ml}$  in normal subjects, respectively. There was a significant linear correlation ( $p < 0.001$ ) between the elimination rate constant of CTX and the creatinine clearance. The mean serum half-life of CTX was calculated as 52 minutes in normal subjects; the half-life increased in patients parallel with the degree of renal impairment. The mean cumulative urinary recovery of the administered dose in the 24-hour urine was 51.7 per cent as CTX and 25.6 per cent as desacetyl CTX in normal subjects. As renal function declined, the urinary excretion of both CTX and desacetyl CTX decreased.