

肝障害時における Cephalothin の体内動態に関する研究

渡 部 迪 男

東京大学医科学研究所病態薬理学研究部

(昭和 56 年 4 月 21 日受付)

肝障害時における抗生物質の体内動態を検討するため、モルモットを用いて胆汁に含まれる Cephalothin (以下 CET) とその代謝物 Desacetyl-Cephalothin (以下 DA-CET) の高速液体クロマトグラフィ (以下 HPLC) による測定方法を検討し、次に四塩化炭素で処理した急性肝障害群と処理しない対照群の 2 群について、それぞれ CET 投与実験および DA-CET 投与実験を行ない次のような結果を得た。

HPLC によってモルモット由来の胆汁に含有される CET と DA-CET の分離定量が可能であり、retention time は CET 13.0 分、DA-CET 6.8 分であった。CET 投与実験における biological half life ($T_{1/2}$) および elimination rate constant (k_{e1}) は両群間で有意差を認めなかったが、CET の肝クリアランス ($\text{ml}/60 \text{ min}/\text{kg}$) は対照群 0.28、急性肝障害群 0.04 と後者で 85.7% 低下した。DA-CET 投与実験でも $T_{1/2}$, k_{e1} で有意差を認めず DA-CET の肝クリアランスは対照群 0.25、急性肝障害群 0.10 と後者で 60.0% 減少した。肝障害時に肝細胞における CET から DA-CET への代謝が低下することは知られていたが、以上の結果より肝細胞への取り込みから毛細胆管への排泄までの過程も障害されていることが判明した。肝障害における CET の胆汁移行性の評価方法として肝クリアランスが $T_{1/2}$, k_{e1} と異なりよい指標となり得、静注後 45 分における肝クリアランスが適当であることが明らかとなった。

肝胆道感染症を中心として肝障害時に抗生物質を投与する機会が多い。このような場合肝障害が薬物の体内動態や代謝に影響を与えることが予想される。しかし肝障害時における抗生物質の体内動態に関する報告は少なく、特に腎障害と比較すると十分な研究がなされていない。腎障害が存在する場合、その化学療法はどうあるべきかという観点から抗生物質の腎クリアランス biological half life ($T_{1/2}$), elimination rate constant (k_{e1}) と腎機能との相関などが検討され^{1,2)}、既に臨床に応用されている面もある³⁾。一般に多くの抗生物質が主に腎から排泄されるため肝障害は腎障害ほどに体内動態に影響を与えないと考えられていることや、ヒトでは正確な胆汁採取が困難であることなどが、障害肝におけるこの方面の研究を遅らせている理由であろう。しかし肝臓における代謝や排泄が比較的大きい抗生物質があることも知られており^{4,5)}、このような抗生物質の体内動態が肝障害によって変動をきたすことは想像に難くなく、また尿中排泄の大きいものでも腎障害がある際肝からの排泄が増大することもあり^{6,7)}、副作用や胆汁移行性などの立場から臨床上前肝障害時における化学療法の在り方について腎障害の場合と同様に議論を要すると考えられる。

著者はその第一歩として臨床的に広く使用され主に肝

臓で代謝を受ける CET を対象抗生物質に選び、障害肝における体内動態の検討を試みた。CET は尿中に排泄されるとともに主に肝臓の non-specific esterase で desacetylation を受け DA-CET となり⁸⁾、原物質とともに胆汁中に分泌され体外排泄される。肝障害時や胆道疾患時に胆汁中濃度、排泄量が低下することや、代謝が阻害される⁹⁾ という報告は既にあるが、肝クリアランスについても検討を要すると考えられる。また体内動態を論ずる場合、CET と DA-CET の分離定量が要求され既に HPLC によってその測定方法が開発されているが⁹⁾、胆汁に含まれる CET と DA-CET の分離定量についても検討を要する。

以上の点からモルモットを用いて次のような研究を行った。

(1) HPLC による胆汁中の CET と DA-CET との分離定量を検討した。

(2) 上記方法を用いて、 CCl_4 処理による急性肝障害群と非処理の対照群に対し、それぞれ CET 投与実験及び DA-CET 投与実験を行ない薬動学的パラメータを算出し、特に肝クリアランスを中心に体内動態を比較検討した。

I. 材料と方法

1. HPLCによるモルモット胆汁中のCETならびにDA-CETの分離定量

NILSSON-EHLE らの方法⁹⁾に準じて CET および DA-CET を含むモルモットの胆汁と dimethyl formamide を等量ずつ配合し攪拌後、50°C 10 分間 incubate して 5,500×g, 10 分間遠心分離し、上清をマイクロフィルター (0.45 μm) を通し HPLC 用検体とした。移動相はメタノールと 1% 酢酸溶液の混合溶液 (4:6) を真空脱気して用いた。HPLC 装置として島津の LC 2 型高速液体クロマトグラフを使用、カラム (固定相) は μ Bondapak C₁₈ (Waters) (内径 4 mm×30 cm) を用いた。検出は 251 nm における紫外部吸収によった。chromatogram 上の peak height を計測し、既知濃度の CET および DA-CET 水溶液から得られた standard curve より換算して測定値とした。血清および尿についても同様に行なった。IS は使用せず、カラムの劣化のチェックのために毎日標準曲線を作製した。

2. 急性肝障害モルモットの作成

体重 350 g 前後のモルモット (静岡実験動物) に CCl₄ を体重当り 0.5 ml/kg, 1 回筋肉注射し 24 時間後に急性肝障害モデルとして実験に供した¹⁰⁾。急性肝障害の成立を血液生化学的検査及び病理学的検査で確認した。同様に腎臓についても障害の有無を調べた。

3. 薬物投与および検体採取

対照群および急性肝障害群モルモットに対してそれぞれ以下の実験を行なった。

(1) CET 投与実験

(2) DA-CET 投与実験

CET および DA-CET は塩野義製薬株式会社より提供を受けた。どちらの場合も対照群および急性肝障害群として各群 15 匹 (内訳は採血用, 胆汁採取用および尿採取用としてそれぞれ 5 匹ずつ) 実験した。

sodium pentobarbital で麻酔したモルモットに CET または DA-CET 40 mg/kg を静脈投与し、採血用の場合 15, 30, 45, 60 分後に頸静脈より採血し、胆汁採取の場合総胆管カニューレションおよび胆嚢管結紮を行なって CET 投与実験では投与後 15 分間隔で 1 時間まで、DA-CET 投与実験では投与後 1 時間まで胆汁を採取し、尿採取用の場合、60 分後に膀胱を直接穿刺して採尿した。

4. 肝クリアランスの算出方法

(1) 一般に薬動学上肝クリアランスは次の式で計算される^{33,35)} :

$$C_h = \frac{B_x^{0-t}}{AUC_x^{0-t}}$$

C_h : hepatic clearance (ml/t min/kg)

B_x^{0-t} : 薬物 X 投与後 t 分までの X の胆汁中累積排泄量 (μg)

AUC_x^{0-t} : 薬物 X の投与後 t 分までの血清濃度曲線下面積

(2) 同様に以下のクリアランスを求めた。

$$C_r = \frac{U_x^{0-t}}{AUC_x^{0-t}}$$

C_r : renal clearance (ml/t min/kg)

U_x^{0-t} : 薬物 X 投与後 t 分までの X の尿中累積排泄量 (μg)

$$C_b = \frac{B_x^{0-t} + U_x^{0-t}}{AUC_x^{0-t}}$$

Fig. 1 HPLC of an extract of guinea pig bile containing cephalothin and desacetylcephalothin

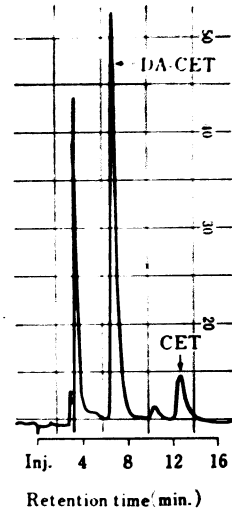


Fig. 2-1 Standard curves of CET in aqueous and bile solution (Range 8)

- Aqueous $y = 1.33x - 10.19 (r = 0.9997)$
- Bile $y = 1.745x + 3.12 (r = 0.9995)$

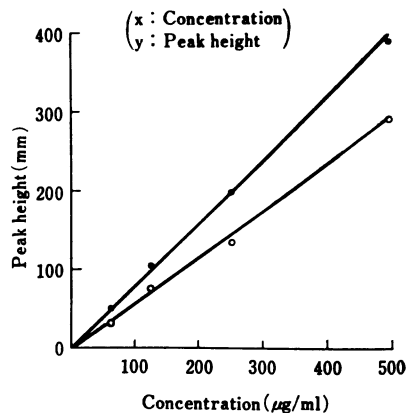


Fig.2-2 Standard curves of DA-CET in aqueous and bile solution (Range8)

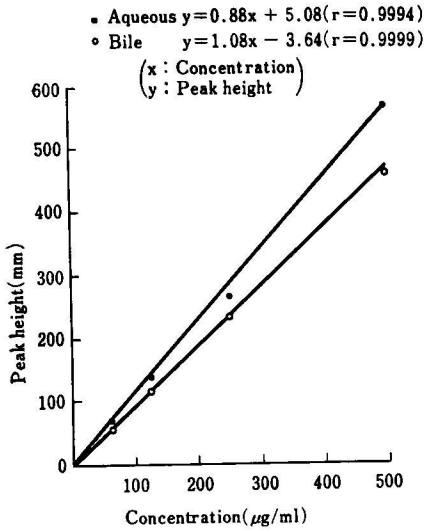


Fig.3 Liver function studies in guinea pigs(GOT, GPT and LDH : International unit)

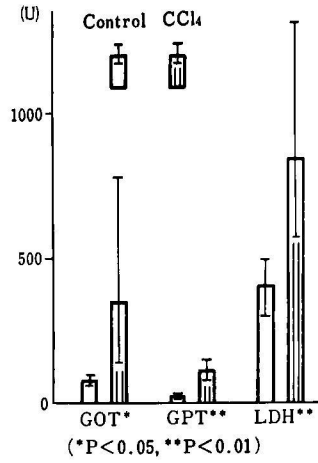
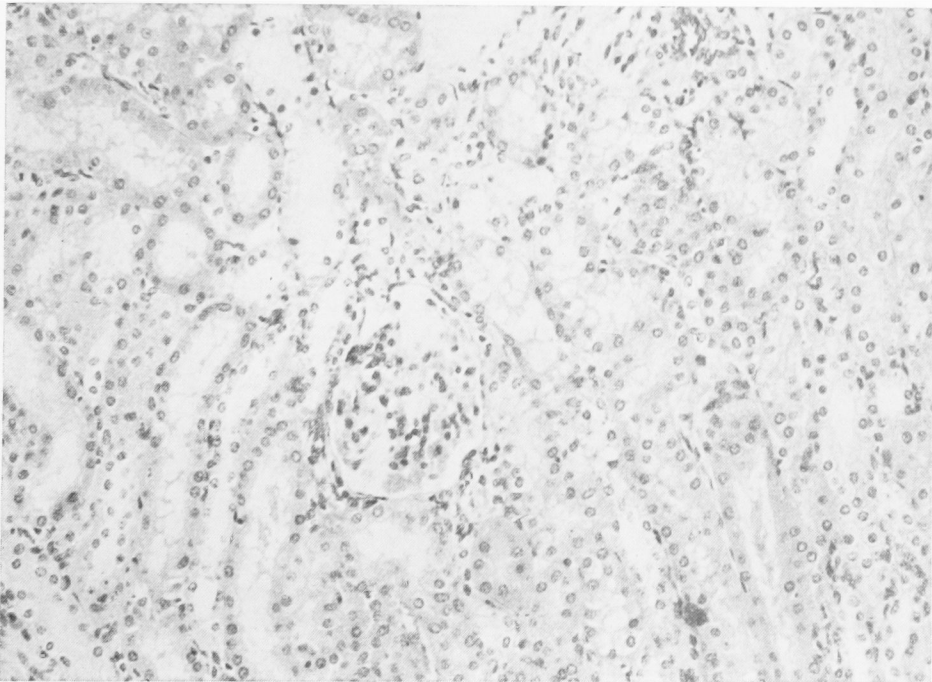


Fig.4 Haematoxylin-eosin stain of guinea pig's liver 24 hours after treatment with an intramuscular injection of 0.5 ml/kg carbon tetrachloride (×1,000×4/5)



C_b : body clearance (ml/t min/kg)

$$C_s = \frac{\text{Dose}}{\text{AUC}_X^{0 \rightarrow t}}$$

C_s : serum clearance (ml/t min/kg)

Dose : 投与量

(3) One compartment open model として1匹ごとの血清濃度曲線を最小二乗法により求め k_{e1} , $T_{1/2}$, AUC (積分値) を算出した。

II. 成 績

1. HPLC によるモルモット胆汁および尿中の CET

Fig. 5 Renal function studies in guinea pigs

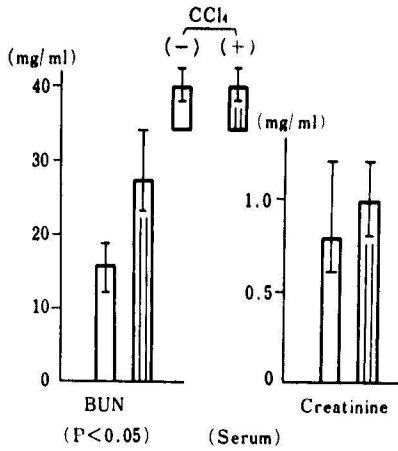


Fig. 7 Serum CET levels after bolus injection

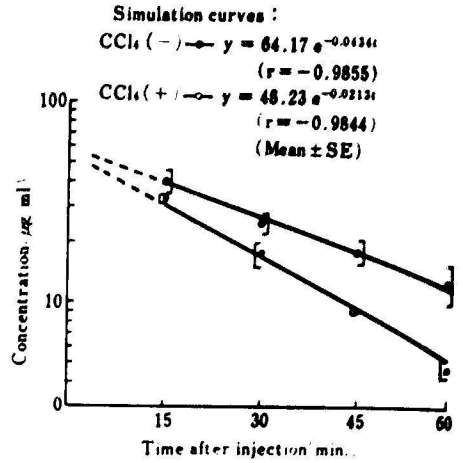
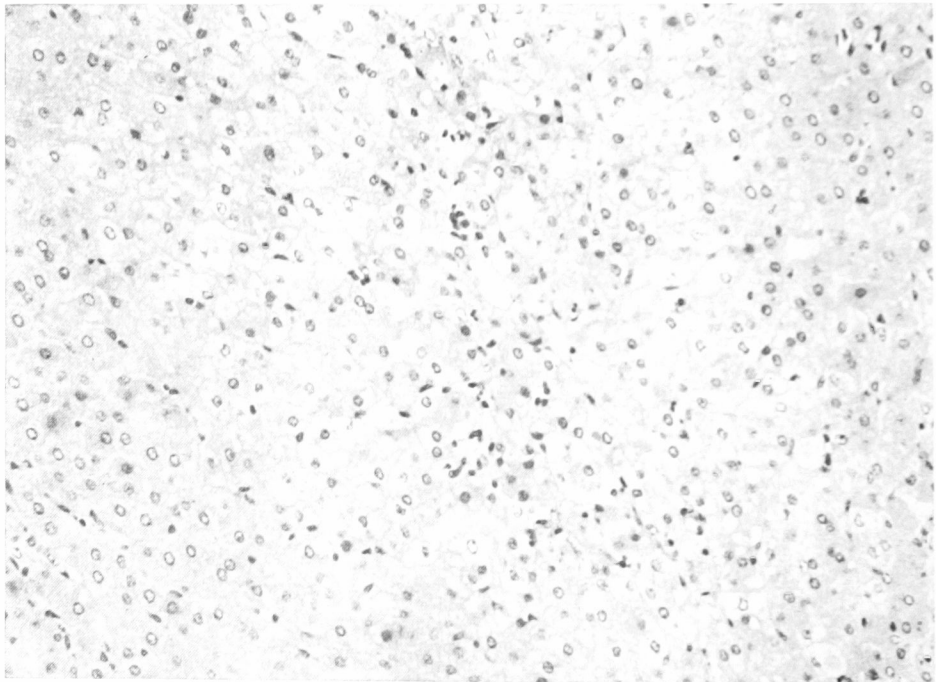


Fig. 6 Haematoxylin-eosin stain of guinea pig's kidney 24 hours after treatment with an intramuscular injection of 0.5 ml/kg carbon tetrachloride ($\times 1,000 \times 4/5$)



ならびに DA-CET の分離定量

retention time は CET 13.0 分, DA-CET 6.8 分であった (Fig. 1)。Fig. 2-1, 2-2 に standard curve を示す。胆汁からの回収率は CET 69.93%, DA-CET 85.41% であった (62.5, 125, 250, 500 $\mu\text{g/ml}$ の 4 点における平均)。

2. 急性肝障害モルモットの肝・腎機能および病理学的所見

CCl₄ 投与 24 時間後の血清 GOT, GPT, LDH は対照群に比べて有意に上昇を示した (Fig. 3)。肝組織では小葉の中心帯から中間帯にかけて胆細胞の脂肪変性を認め、細胞反応は殆どなく急性肝障害の組織像を呈してい

Table 1 The values of k_{01} , $T_{1/2}$ and AUC calculated from CET and DA-CET serum level curves (Mean \pm SE)

		$k_{01}(\text{min}^{-1})$	$T_{1/2}(\text{min})$	AUC ($\mu\text{g} \cdot 60\text{min}/\text{ml}$)
CET	CCl ₄ (-)	0.0490 \pm 0.0109	17.26 \pm 3.82	1481.7 \pm 323.4
	CCl ₄ (+)	0.0502 \pm 0.0239	26.12 \pm 7.89	1650.9 \pm 89.4
DA-CET	CCl ₄ (-)	0.0491 \pm 0.0085	14.56 \pm 2.52	3932.8 \pm 393.3
	CCl ₄ (+)	0.0443 \pm 0.0016	15.69 \pm 0.56	3228.0 \pm 190.1

Table 2 Recovery and recovery rate of CET and DA-CET

		Mean \pm SE		
(1) when CET is administered; (40mg/kg)		Recovery : μg Rate : %		
		Bile	Urine	Total
CCl ₄ (-)	CET	145.0 \pm 26.8 [†] 1.0% \pm 0.2%	1057.2 \pm 131.9* 7.6% \pm 0.9%	1202.2 \pm 158.7 8.6% \pm 1.1%
	DA-CET	1005.8 \pm 145.2* 8.0% \pm 1.2%	2022.0 \pm 170.8 ^o 16.1% \pm 1.4%	3027.8 \pm 316.0 24.1% \pm 2.6%
	Total	9.0% \pm 1.4%	23.7% \pm 2.3%	32.7% \pm 3.7%
CCl ₄ (+)	CET	22.1 \pm 2.3 [†] 0.2% \pm 0.0%	1433.2 \pm 68.5* 10.2% \pm 0.5%	1455.3 \pm 70.8 10.4% \pm 0.5%
	DA-CET	53.8 \pm 7.6 ⁺ 0.4% \pm 0.1%	2716.5 \pm 162.3 ^o 21.6% \pm 1.3%	2770.3 \pm 169.9 22.0% \pm 1.4%
	Total	0.6% \pm 0.1%	31.8% \pm 1.8%	32.4% \pm 1.9%

(2) when DA-CET is administered; (40mg/kg)

		Bile	Urine	Total
CCl ₄ (-)		341.1 \pm 38.4* 2.4% \pm 0.3%	2149.1 \pm 331.7 15.4% \pm 2.4%	2490.2 \pm 370.1 17.8% \pm 2.7%
		112.2 \pm 7.3* 0.8% \pm 0.1%	2292.0 \pm 349.3 16.4% \pm 2.5%	2404.2 \pm 356.6 17.2% \pm 2.6%

†, +, *: P < 0.01; *, °: P < 0.05

る (Fig. 4)。

腎機能は Fig. 5 に示したように CCl₄ 投与群で BUN が上昇したがクレアチニンについては両群間に有意差を認めなかった。腎組織では近位尿管に軽度の空胞状の変性を巣状に認めた (Fig. 6)。

3. CET 投与実験

(1) 両群における CET 血清濃度の推移は Fig. 7 のとおりである。k₀₁, T_{1/2}, AUC_{CET}⁰⁻⁶⁰ については有意差を認めなかった (Table 1)。

(2) 投与後 60 分間の回収量, 回収率は急性肝障害群で胆汁中 CET, DA-CET は減少し (P < 0.01), 尿中 CET, DA-CET は増大した (P < 0.05)。回収率の合計は対照群 32.7%, 急性肝障害群 32.4%, 有意差を示さなかった (Table 2)。

(3) CET の肝クリアランスは対照群 0.28 ml/60 min/kg, 急性肝障害群 0.04 と後者で 85.7% 低下し, 胆汁中 DA-CET 回収量 (60分) を AUC_{CET}⁰⁻⁶⁰ で除した DA-CET の肝クリアランスも 2.16 から 0.10 に 95.4% 減少した。その他のクリアランスは肝クリアランスほどに大きな差を生じなかった (Table 3)。

Table 3 Clearance of CET and DA-CET in guinea pigs

(1) when CET is administered; (ml/60min/kg)

		Hepatic	Renal	Body	Serum
CCl ₄ (-)	CET	0.28	2.04	2.32	27.00
	DA-CET [†]	2.16	4.33	6.49	
CCl ₄ (+)	CET	0.04	2.48	2.52	24.23
	DA-CET [†]	0.10	5.23	5.33	

†: $\frac{B \text{ and/or } U_{DA-CET}}{AUC_{CET}}$

(2) when DA-CET is administered;

		Hepatic	Renal	Body	Serum
CCl ₄ (-)		0.25	1.56	1.81	10.17
CCl ₄ (+)		0.10	2.03	2.13	12.39

Table 4 Hepatic clearance of CET in guinea pigs at each time after bolus injection of CET

		t	CET	DA-CET [†]	t	CET	DA-CET [†]
CCl ₄ (-)	CCl ₄ (+)	15	0.34	1.94	15	0.04	0.04
		30	0.31	2.26	30	0.04	0.07
		45	0.29	2.19	45	0.04	0.10
		60	0.28	2.16	60	0.04	0.10

†: $\frac{B \text{ and/or } U_{DA-CET}}{AUC_{CET}^{0-t}}$

Fig. 8 Bile or urine CET and DA-CET levels in guinea pigs

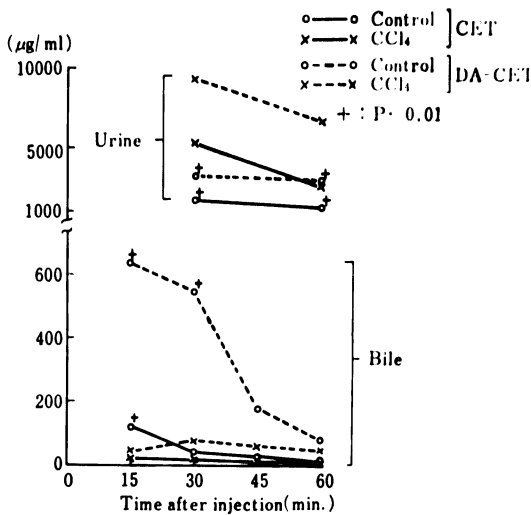
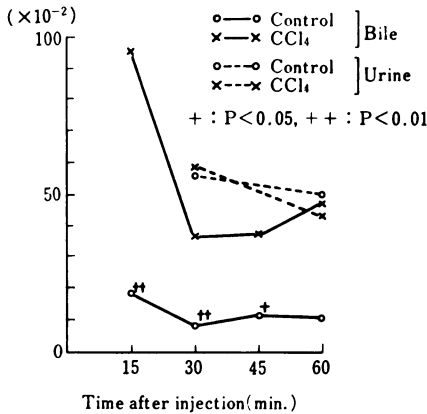


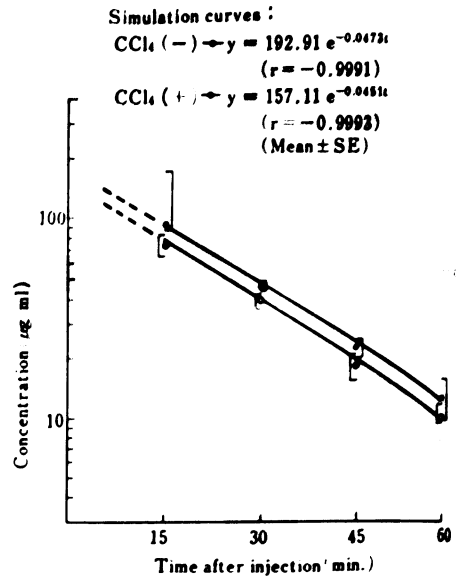
Fig. 9 Ratio of CET/DA-CET in bile and urine of guinea pigs



(4) 15, 30, 45, 60 分における CET の肝クリアランスおよび AUC_{CET}^{0-1} に対する DA-CET の肝クリアランスは Table 4 のように対照群で CET については, 0.34, 0.31, 0.29, 0.28 と漸減し, DA-CET については 1.94, 2.26, 2.19, 2.16 と 30 分で最大値を示しその後は減少する。急性肝障害群では CET の肝クリアランスは 1 時間までは 0.04 で経時的变化を示さず, DA-CET については 0.04, 0.07, 0.10, 0.10 と漸増して 45 分および 60 分で同じ値を示した。

(5) 胆汁中 CET, DA-CET 濃度および尿中 CET, DA-CET 濃度の経時的推移は Fig. 8 のとおりであり, 急性肝障害群で胆汁中 CET, DA-CET 濃度は減少し (15, 30 分), 尿中 CET, DA-CET 濃度は上昇した。胆

Fig. 10 Serum DA-CET levels after bolus injection



汁の CET, DA-CET 比は急性肝障害群で増大した (Fig. 9)。

4. DA-CET 投与実験

(1) 両群における DA-CET の血清濃度の推移は, Fig. 10 のとおりである。k₀₁, T_{1/2}, AUC_{DA-CET}⁰⁻⁶⁰ に有意差を認めなかった (Table 1)。

(2) 回収量, 回収率は Table 2 のように急性肝障害群で胆汁中 DA-CET が有意に減少した。

(3) DA-CET の肝クリアランスに対照群 0.25 ml/60 min/kg, 急性肝障害群 0.10 と 60% 減少し, その他のクリアランスは著明な差を示さなかった (Table 3)。

III. 考 察

CET は多くのグラム陽性球菌および一部のグラム陰性桿菌に対して抗菌スペクトラムをもち^{11,12,13}、腎毒性などの副作用も少なく¹⁴、臨床上広く使用されるセファロsporin系抗生物質の一つである。代謝物として desacetyl 体, lactone 体が知られており後者は極めて微量である¹⁴。desacetylation を司る esterase は肝, 腎, 小腸などに広く分布するが^{14,15}、特に肝の cytosol 分画に存在する CET esterase が主たる役割を果たしている⁸。Cephaloridine などに比べて CET は速かに, desacetylation を受ける。DA-CET は CET の 1/2~1/16 の抗菌活性を有し, CET 投与によって認められる感染症の治療に DA-CET が寄与していることも考えられ¹⁷、CET と DA-CET とが分離定量されることが望ましい。抗生物質の測定方法は従来 bioautography によって行なわれ, 原物質と代謝物とを分離するためには

paper chromatography を組みあわせることが必要であったが^{18,19,20)}、近年 HPLC のこの分野への応用が盛んとなった^{20,21)}。本実験から胆汁中に含まれる CET と DA-CET の測定方法として HPLC は迅速、簡便であり分離定量が可能であることが確認された。NILSSON-EHLE ら⁹⁾によれば CET については bioautography との相関もよく臨床への応用も可能であるが、特に monitoring などに HPLC が有利であると考えられる⁹⁾。

肝障害時の薬物動態に関する報告は腎障害に比べて少なく、しかも腎機能異常の場合ほど薬動学的パラメータに影響を及ぼさないという報告もある。HELD らによれば急性肝炎、肝硬変、胆管炎などの疾患でも PAS の $T_{1/2}$, k_{el} は健康人と変らず²⁾、GRABER らは Carbenicillin の $T_{1/2}$ が腎不全では極めて延長するのに対して、肝硬変では殆ど延長せず薬動学上大差はないと報告している²²⁾。しかしその他の研究によれば肝硬変、腹水患者などで absorption constant, AUC が減少し²³⁾、腹水に伴う分布平衡の変化をきたす²⁴⁾。腎障害とは別のパラメータが必要であり、今回の実験から肝障害における抗生物質の体内動態を評価する場合、 k_{el} , $T_{1/2}$ よりも肝クリアランスが肝障害については鋭敏であり、抗生物質の場合は最大の抗菌力を有する物質の肝クリアランスをもって胆汁移行性を評価することが最良であると考えられた。特に胆道感染症の場合、その除菌効果は抗生物質の胆汁移行性に依存するので²⁵⁾、肝クリアランスがその指標になりうる可能性があり、臨床への応用も考えられる。CET の場合、体外排泄という点から考えた場合、腎機能が正常であれば肝障害の影響を受けないので、胆道感染患者に対して副作用に対する懸念なしにある程度の投与量の増大が期待される。本実験から静注後 45 分での肝クリアランスを評価することが適当であると考えられた。

CET の胆汁中濃度についてはウサギの肝灌流実験²⁶⁾やヒトにおける十二指腸液検査の結果を除けば、胆道系の部位によって差はあるが^{26,27)}、血清中濃度と相関し²⁸⁾、投与後一定時間は血清 CET 濃度を上まわるレベルを維持する^{29,30)}。本実験でも同様であり胆汁中 CET, DA-CET 濃度は 45~60 分間血清濃度を上まわったが、急性肝障害群では胆汁 CET, DA-CET 濃度の明らかな低下を認めた。CCl₄ 障害に伴う胆汁への DA-CET 排泄の低下は肝における代謝が障害を受けることが最大の原因だと考えられるが、DA-CET 自体の肝クリアランスも低下している。胆汁中の CET/DA-CET 比がこの場合増大することが知られており⁹⁾、今回も同様の結果を得た。CET の肝クリアランスも肝障害時に著明な低下を示しており、肝細胞への取り込みから毛細胆管への排泄まで

の過程も代謝と同様に障害されているといえる。尿中排泄の良好な^{18,19)} CET でも肝でのクリアランスが著しく減少するため、肝からの排泄がより大きいと考えられている Cefazolin²⁹⁾, Rifampicin⁴⁾, Mezlocillin⁵⁾, CPZ, PIPC などではさらに高度の肝クリアランスの低下が予想される。

腎不全時の薬物動態については多くの報告があり^{1,2)}、抗生物質の腎クリアランスは KUNIN が既に報告をしている³²⁾。肝クリアランス^{33,34)}は肝からの排泄が大きい抗生物質に関する体内動態の評価として、また胆道感染症患者に抗生物質を投与する場合の胆汁移行性の指標として有用であると考えられる。ヒトでの各種の抗生物質の肝クリアランスおよびそれらの肝障害時における体内動態や代謝に関する研究が臨床的な意義をもつものと考えられた。

IV. 結 論

本実験から以下のことが結論された。

1. 胆汁中に含まれる CET と DA-CET の分離定量が可能であった。
2. 急性肝障害の場合、肝細胞における CET から、DA-CET への代謝が低下することは知られていたが、CET の肝クリアランスが減少しており CET の肝細胞への取り込みから毛細胆管への排泄までの過程も障害されていることが明らかとなった。
3. 急性肝障害時における CET および DA-CET の体外排泄率は減少していない。
4. 胆道感染症で CET を投与する場合は CET の胆汁移行性が減少するのでその指標として肝クリアランスが適当であり、45 分値がよいと考えられた。
5. CET のように体内で代謝されるものについては代謝物自体の体内動態を予め調べることで原物質の体内動態を把握するうえで参考となる。

御指導を賜りました東京大学医科学研究所中性子診療部熊沢昭良先生、同病態薬理学研究部国井乙彦助教授、ならびに御校閲を頂きました同研究部三輪史郎教授に衷心より感謝の意を捧げます。

文 献

- 1) PERKINS, R. L.; E. J. SMITH & S. SASLAW: Cephalothin and Cephaloridine: Comparative pharmacodynamics in chronic uremia. *Am. J. Med. Sci.* 257: 116~124, 1969
- 2) HELD, H. & F. FRIED: Elimination of para-aminosalicylic acid in patients with liver disease and renal insufficiency. *Chemother.* 23: 405~415, 1977
- 3) BÓNORA, M. R.; R. GUAGLIO, P. A. JERZONI &

- R. RONDANELLI: Clinical pharmacokinetics: the pharmacological monitoring of plasmatic levels in therapy. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 18: 73~87, 1980
- 4) KISS, I. J.; E. FARAGO, B. KISS & I. VAREHELYI: Pharmacokinetic study of rifampicin in biliary surgery. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 16: 105~109 1978
 - 5) BROGARD, J. M.; J. KOPFERSCHMITT, J. P. ARNAND, M. DORNER & J. LAVILLAUREIX: Biliary elimination of mezlocillin: an experimental and clinical study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18: 69~76, 1980
 - 6) KABINS, S. A. & S. COHEN: Cephalothin serum levels in the azotemic patient. *Antimicrob. Agents Chemother.* 4: 207~214, 1964
 - 7) BROGARD, J. M.; P. HAEGELE, J. J. KOHLER, M. DORNER, J. LAVILLAUREIX & J. STAHL: The biliary excretion of cephalothin. *Chemother.* 18: 212~221, 1973
 - 8) 小松 喬: 抗生物質の代謝についての研究, 第1編: 肝障害時における Cephalothin の代謝。 *Chemother.* 25: 555~564, 1977
 - 9) NILSSON-EHLE I.; T. T. YOSHIKAWA, M. C. SCHOTZ & L. B. GUZE: Quantitation of antibiotics by high-pressure liquid chromatography: cephalothin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13: 221~227, 1978
 - 10) 藤沢 冽, 岡部和彦, 田中健一: 急性肝障害。 *日本臨床* 30: 211~215, 1972
 - 11) KLEIN, J. O.; T. C. EICKHOFF, J. G. JILLES & M. FINLAND: Cephalothin: activity *in vitro*, absorption and excretion in normal subjects and clinical observation in 40 patients: *Am. J. Med. Sci.* 248: 640~656
 - 12) PERKINS, R. L. & S. SASLAW: Experiences with cephalothin. *Ann. Int. Med.* 64: 13~24, 1966
 - 13) WEINSTEIN, L. & K. KAPLAN: The cephalosporins. *Ann. Int. Med.* 72: 729~739, 1970
 - 14) LEE, C.; E. B. HERR & R. C. ANDERSON: Pharmacological and toxicological studies on cephalothin. *Clin. Med.* 70: 1123~1138, 1963
 - 15) O'CALLGHAN, C. H. & P. W. MUGGLETON: The formation of metabolites from cephalosporin compounds: *Biochem. J.* 89: 304~308, 1963
 - 16) MIRAGLIA, G. J.; K. J. RENZ & H. H. GADEBUSCH: Comparison of the chemotherapeutic and pharmacodynamic activities of cephadrine, cephalothin, and cephaloridine in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 3: 270~273, 1973
 - 17) WICK, W. E.: *In vitro* and *in vivo* laboratory comparison of cephalothin and desacetylcephalothin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 5: 870~875, 1965
 - 18) MILLER, R. P.: A paper chromatographic assay for cephalosporins. *Antibiot. Chemother.* 12: 689~693, 1962
 - 19) HOEHN, M. M.; H. W. MURPHY, C. T. DUON & N. E. DAVIS: Paper chromatographic techniques for the determination of cephalothin and desacetylcephalothin in body fluids. *Appl. Microbiol.* 20: 734~736, 1970
 - 20) COOPER, M. J.; M. W. ANDERS & B. L. MIRKIN: Ion-pair extraction and high-speed liquid chromatography of cephalothin and desacetylcephalothin in human serum and urine. *Drug Metab. Disposition* 1: 659~662, 1973
 - 21) BEHR, R. P.; T. E. MAXIM, N. ALLEN, T. A. JACOB & F. G. WOLF: Analysis of cefoxitin, cephalothin and their deacylated metabolites in human urine by high performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 99: 609~614, 1974
 - 22) GRABER, H.; L. BENESCH, M. ARR & T. MAGYAR: Pharmacokinetics and clinical studies with carfecillin. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 16: 59~62 1978
 - 23) MARINO, E. L.; A. DOMINGUEZ-GIL, J. M. TABERNERO & J. G. MACIAS: Influence of hepatic and renal disorders on the pharmacokinetics of sulfachloropyridazine. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 18: 10~14, 1980
 - 24) LANAJO, J. M.; A. DOMINGUEZ-GIL, J. G. MACIAS, J. L. DIEZ & M. J. NIETO: The influence of ascites on the pharmacokinetics of amikacin. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 18: 57~61, 1980
 - 25) 真下啓明: 胆囊炎の治療。 *臨床と研究* 44: 906~909, 1967
 - 26) BROGARD, J. M.; M. DORNER, M. PINGET M. ADLOFF & J. LAVILLAUREIX: The biliary excretion of cefazolin. *J. Inf. Dis.* 131: 625~633, 1975
 - 27) RAM, M. D.: Cephalothin levels in human bile. *Clin. Res.* 19: 401, 1971
 - 28) RATZAN, K. R.; C. RUIZ & G. L. IRVIN: Biliary tract excretion of cefazolin, cephalothin, and cephaloridine in the presence of biliary tract disease. *Antimicrob. Agents Chemother.* 6: 426~431, 1974
 - 29) NISHIDA, M.; T. MURAKAWA, T. MATSUBARA, Y. OHNO, Y. YOKOTA, T. YASUTOMI & M. OKAMOTO: Characteristics of biliary excretion of cefazolin and other cephalosporins with reference to the relationship between serum levels and administration conditions. *Chemother.* 22: 30~36, 1976
 - 30) RAM, M. D. & S. WATANATITTAN: Cephalothin levels in human bile. *Arch. Surg.* 108: 187~189, 1974
 - 31) MENDELSON, J.; J. PORTNOY, H. SIGMAN & V.

- DICK : Pharmacology of cephalothin of the biliary tract of humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 6 : 659~665, 1974
- 32) KUNIN, C. M.: A guide to use of antibiotics in patients with renal disease. A table of recommended doses and factors governing serum levels. *Ann. Int. Med.* 67 : 151~158, 1967
- 33) KUMAZAWA, A.: Personal communication.
- 34) WILKINSON, G. R. & D. G. SHAND : A physiological approach to hepatic drug clearance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 18 : 377~390, 1975
- 35) 後藤 茂, 臨床薬物速度論, 序脱。25, 1979

PHARMACOKINETIC STUDIES ON CEPHALOTHIN USING HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY : HEPATIC CLEARANCE OF CEPHALOTHIN IN GUINEA PIGS WITH ACUTE LIVER IMPAIRMENT

MICHIO WATANABE

Department of Internal Medicine, the Institute of Medical Science the University of Tokyo, Shirokanedai, Minatoku, Tokyo 108, Japan

In order to get some information on pharmacokinetics of antibiotics in liver diseases, hepatic clearance and other pharmacokinetic parameter of cephalothin (CET) and its major metabolite, desacetyl cephalothin (DA-CET), were examined in guinea pigs with or without acute liver impairment produced by treatment with carbon tetrachloride. In acute liver impairment, the CET hepatic clearance was markedly decreased. Accordingly, transport of CET in the hepatocyte may be damaged as well as metabolism of CET into DA-CET. The CET hepatic clearance should be evaluated in 45 minutes after intravenous injection. Hepatic clearance seems to be a good index to evaluate hepatic transport of antibiotics, particularly in patients with liver diseases e.g. hepatic and biliary tract infections. On the other hand the values of k_{e1} and $T_{1/2}$ showed no significant difference between the control and acutely impaired guinea pigs. The total excretion of CET from the body into bile and urine was not at all diminished.

The hepatic clearance (C_h) was calculated from the following formula ;

$$C_h = B_x^{t \rightarrow 0} / AUC_x^{t \rightarrow 0} \text{ (ml/t min/kg body wt)}$$

$B_x^{t \rightarrow 0}$: cumulated recovery of x in bile in t minutes

$AUC_x^{t \rightarrow 0}$: area under the serum level curve of x in t minutes ($\mu\text{g} \cdot \text{t min/ml}$)