

抗生剤の体内動態に関する研究

Cross-Over Study による第三世代セフェム剤の比較

嶋田甚五郎・斎藤 篤・柴 孝也・山路武久・井原裕宜
北條 敏夫・加地正伸・三枝幹文・赤羽清彬・宮原 正
東京慈恵会医科大学第2内科

佐々木 純 郎

日本電信電話公社東京中央健康管理所循環器科

(昭和 58 年 10 月 24 日受付)

第三世代セフェム系注射剤すなわち Cefoperazone (CPZ), Latamoxef (LMOX), Cefprozime (CZX), Cefotaxime (CTX), および Cefmenoxime (CMX) など第三世代に属するセフェム剤の体内動態の比較を健康成人志願者 14 名を対象にクロスオーバー法で検討した。志願者を A 群: (CPZ, LMOX, CZX のクロスオーバー投与群), ならびに B 群: (CPZ, CTX, CMX のクロスオーバー投与群) の 2 群に分け, 各薬剤とも 2g(力価)を 1 時間かけて点滴静注した。点滴終了時の血中濃度をみると, CPZ が A 群で 213.96 ± 17.72 , B 群で $214.90 \pm 7.61 \mu\text{g/ml}$ と最も高く, 次いで LMOX 141.40 ± 7.51 , CMX 112.77 ± 16.35 , CZX 106.03 ± 6.96 , CTX $95.86 \pm 4.15 \mu\text{g/ml}$ の順であった。血中濃度曲線下面積でも, CPZ が A 群で $560.24 \pm 41.42 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, および B 群で $546.56 \pm 24.32 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ と最も大きく, 次いで LMOX 382.84 ± 25.22 , CZX 216.89 ± 17.92 , CMX 161.81 ± 28.64 , CTX $145.66 \pm 8.13 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ の順であった。一方, 尿中回収率 (0~12hr) は CPZ が A 群で $28.1 \pm 2.6\%$ と検討薬剤中最も低い値を示した。血中半減期 (β -phase) は, CPZ では A 群で $2.09 \pm 0.36 \text{ hr}$, および B 群で $1.95 \pm 0.09 \text{ hr}$ であり, LMOX の $2.15 \pm 0.10 \text{ hr}$ と両者は極めて類似した値を示した。他剤では, CZX $1.74 \pm 0.06 \text{ hr}$, CMX $0.85 \pm 0.03 \text{ hr}$, ならびに CTX $0.92 \pm 0.04 \text{ hr}$ と, CPZ や LMOX のそれよりも短かった。

他方, 腎機能障害を有する成人志願者における CPZ, LMOX および CEZ の体内動態の比較をクロスオーバー法にて行なった。CPZ の血中濃度の推移を血中半減期 $T/2(\beta\text{-phase})$ でみると, $\text{Ccr } 10 \text{ ml/min}$ 以下では $2.15 \pm 0.47 \text{ hr}$ と腎機能正常者のそれと余り変らぬのに対し, LMOX では $28.81 \pm 1.41 \text{ hr}$, CEZ では $17.41 \pm 3.48 \text{ hr}$ と大きく延長した。すなわち, CPZ は腎機能障害者に投与する場合でも, 使用量加減の必要性の少ない抗生剤であることが示唆された。

抗生物質の体内動態を知ることは適切な化学療法を行なう上で重要な事項である。このことは抗生剤の主たる排泄臓器である腎機能に障害のある症例の場合, 蓄積による副作用の発現あるいは副作用の感受性が高まることなどもあり特に留意する必要がある。今回我々は, 最近臨床の場に登場したいわゆる第三世代セフェム剤 5 種のそれぞれの体内動態を健康成人志願者, およびさまざまな程度に腎機能障害を有する成人志願者を対象に検討したので報告する。

I. 対象ならびに研究方法

1) 健康成人志願者におけるセフェム剤の体内動態

a) 検討セフェム剤

Cefoperazone (CPZ, 台糖フーイザー), Latamoxef (LMOX, 塩野義製薬), Cefprozime (CZX, 藤沢薬品), Cefotaxime (CTX, 日本ヘキスト), Cefmenoxime (CMX, 武田薬品) を対象セフェム剤とした。各薬剤とも 2g(力価)を 250 ml の 5% ブドウ糖液に溶解し, 1 時間かけて点滴静注した。

b) 健康成人志願者

健康成人志願者はいずれも男性で, 薬剤の種類により A 群ならびに B 群の 2 群に分けた。すなわち, A 群には CPZ, LMOX, CZX, B 群には CPZ, CTX, CMX をそれぞれクロスオーバー法で点滴静注し, それぞれの薬力学的検討を行なった。なお, コントロールとして両

Table 1 Profile of normal volunteers (Group A)
(Before study)

Subject number	Name	Sex	Age	Weight (kg)	Cr. (ml/min)
1	A.Y.	M	20	55	126.4
2	T.H.	M	21	56	132.3
3	R.O.	M	22	52	138.9
4	T.F.	M	20	70	124.6
5	S.O.	M	20	50	140.2
6	K.O.	M	20	63	137.9
7	S.S.	M	33	62	138.4
Mean ±S.E.	—	—	22.3 ±1.8	58.3 ±2.7	134.1 ±2.4

(Jikei)

Table 2 Laboratory findings before and after study (Group A)

Subject number	BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		Bilirubin (mg/dl)		Al-P (KA)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	12.2	15.0	0.95	0.9	0.7	0.2	6.4	9.0
2	11.0	12.9	0.7	0.9	0.3	0.4	8.6	8.9
3	9.3	15.7	0.99	0.9	1.0	0.5	5.0	8.0
4	12.3	15.2	0.98	0.8	N.T.	0.4	5.5	9.0
5	12.7	17.4	0.92	0.9	N.T.	0.3	8.0	9.0
6	9.8	10.0	0.8	0.8	N.T.	0.4	7.6	6.2
7	10.8	12.6	1.0	0.9	0.2	0.3	6.0	9.6
Mean ±S.E.	11.2 ±0.5	14.1 ±0.9	0.9 ±0.04	0.9 ±0.05	0.6 ±0.2	0.4 ±0.1	6.7 ±0.5	8.5 ±0.4

N.T.: Not tested

(Jikei)

Table 3 CPZ, LMOX, CZX, serum concentrations
(Cross over study: Group A)
(n=7, Mean±S.E.)

Drug	Parameter $T_{1/2\beta}$ (hr)	C_0 ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	V_d (l/kg)	Clearance (ml/min)	
					Total	Renal
CPZ	2.09 ±0.36	213.96 ±17.72	560.24 ±41.42	0.16 ±0.02	61.54 ±4.62	16.66 ±0.55
LMOX	2.15 ±0.10	141.40 ±7.51	382.84 ±25.22	0.24 ±0.01	89.44 ±6.04	86.69 ±6.34
CZX	1.74 ±0.06	106.03 ±6.96	216.89 ±17.92	0.32 ±0.02	159.69 ±12.26	110.43 ±9.22

 C_0 : Serum concentration at end of bolus infusion.

(Jikei)

Table 4 Urinary excretion of CPZ, LMOX and CZX
(Cross over study; Group A)

(n = 7, Mean ± S.E., %)

	0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~12	Total
CPZ	9.7±0.5	8.2±1.9	5.5±0.9	2.7±0.5	1.2±0.3	0.8±0.2	28.1±2.6
LMOX	27.2±2.6	21.5±2.8	25.8±1.9	12.0±1.1	5.6±0.5	4.0±0.6	96.0±1.0
CZX	19.2±3.3	17.6±3.0	23.4±5.9	5.2±0.3	2.3±0.2	1.5±0.6	69.2±3.3

(Jikei)

Table 5 Profile of normal volunteers (Group B)
(Before study)

Subject number	Name	Sex	Age	Weight (kg)	Ccr. (ml/min)
1	H.H.	M	21	70	128.3
2	T.I.	M	30	67	141.5
3	H.E.	M	33	66	141.5
4	T.S.	M	30	62	136.2
5	F.F.	M	32	51	134.4
6	T.Y.	M	21	55	135.1
7	K.F.	M	30	51	144.2
Mean ± S.E.	—		28.1 ± 1.9	60.3 ± 3.0	137.3 ± 2.1

(Jikei)

群に CPZ を使用した。各薬剤投与間隔は 1 週間であった。各群 7 名ずつであり、年齢は A 群: 20~33 歳 (平均 22.3 歳), B 群: 21~33 歳 (平均 28.1 歳), 体重は A 群 50~70 kg (平均 58.3 kg), B 群: 51~70 kg (平均 60.3 kg) であった。なお腎機能検査はクレアチニン・クリアランス法 (Ccr) で検査され、各症例とも 100 ml/min 以上と正常であった。

その他試験前後の腎・肝機能検査でも異常はみられなかった (Table 1, 2, 5, 6)。

c) 血中濃度・尿中濃度の測定法

血中濃度ならびに尿中濃度の測定はそれぞれの薬剤測定に際して指定された検定菌による bioassay 法により行なった。すなわち、CPZ では *E. coli* NIHJ, LMOX では *E. coli* 7437, CZX では *E. coli* JC-2, CTX では *Micrococcus luteus* ATCC 9341, CMX では *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を用いる薄層カップ法で、標準液には Monitrol I を用いた。尿中濃度の測定は血中濃度と同様のそれぞれの薬剤の測定に際して指定された検定菌を用い薄層カップ法で行なった。なお標準液は pH 7.0 のリン酸緩衝液で作製した。CTX では desacetyl-CTX の定量を高速液体クロマトグラフィー法 (HPLC) により行なった。HPLC は検出器として UVIDEC 100 VI (245 nm または、262 nm, 日本分光社) を用い、カラムは Lichrosorb RP-18 (Merck) 4.6 mm ID×25 cm を用い、移動相として 1% 酢酸:メタノール=78:22、流速 1.2 ml/min の条件で行なった。

d) Cefoperazone (CPZ) の投与量と体内動態の関係
前記 A 群の健康成人志願者 7 名を対象に CPZ の dose response をみる目的で、CPZ 1g (力価), 2g (力価),

Table 6 Laboratory findings before and after study (Group B)

Subject number	BUN (mg dl)		Creatinine (mg/dl)		Bilirubin (mg/dl)		Al-P (KA)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	13.6	14.3	0.8	0.9	N.T.	0.3	4.0	6.0
2	11.0	14.0	0.8	0.7	0.3	0.4	5.0	5.9
3	19.7	16.4	0.9	0.9	N.T.	0.4	4.5	7.6
4	11.6	12.7	0.97	0.9	N.T.	0.4	5.5	6.6
5	17.2	15.6	0.67	0.8	N.T.	0.4	5.6	5.5
6	12.0	13.0	0.79	0.9	N.T.	0.4	10.9	9.5
7	13.6	13.9	0.93	0.8	0.2	0.2	3.0	7.7
Mean ± S.E.	14.1 ± 1.2	14.3 ± 0.5	0.8 ± 0.04	0.8 ± 0.03	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.03	5.5 ± 1.0	7.0 ± 0.5

N.T.: Not tested

(Jikei)

3g (力価) を 5% ブドウ糖液 250 ml に溶解し、それぞれ 1 時間かけて点滴静注し、クロスオーバー法にて血中濃度、尿中濃度ならびに尿中回収率を検討した。血中濃度、尿中濃度の測定は前述のとおりである。

2) 腎機能障害を有する成人志願者における CPZ, LMOX ならびに CEZ の体内動態の比較

a) 対象

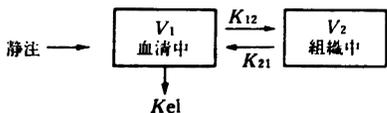
クレアチニン・クリアランス (Ccr) 50~60 ml/min の中等度腎機能障害を有する成人志願者 2 名、血液透析により慢性腎不全を管理している、いわゆる無尿に近い成人志願者 8 名、それに健常対照群として前述の B 群成人志願者を対象に、CPZ, CEZ および LMOX 2g (力価) を 20% ブドウ糖液 20 ml に溶解し、クロスオーバー法によりそれぞれ 5 分間かけて 1 回静注し、それぞれ血中濃度、尿中濃度を経時的に測定し薬動学的検討を行なった。なお、クロスオーバーに際しての投与間隔は 2 週とした。なお、これら志願者はいずれも肝機能検査に異常はみられていない (Table 11)。

3) 薬動学的解析

点滴静注もしくは静注投与した際の各薬剤の薬動学的解析は次に示す two compartment model 式に従って行なった。

各パラメータは、血中濃度の測定値を (1) 式に代入し、IBM 4341 型 computer を用いてシンプレックス法により求めた。

two compartment model 式



V_1 : 血清 compartment の分布用量

V_2 : 組織 compartment の分布用量

K_{12}, K_{21} : 血清, 組織 compartment 間の移行に関する速度定数

K_{e1} : 排泄速度定数

この model 式において、投与 t 時間後の血清濃度 $C(t)$ は次式で示される。

$$C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad (1)$$

A : 血清中濃度の分布相における $t=0$ の濃度値

α : 分布相における血清中からの薬剤消失定数

B : 血清中濃度の排泄相における $t=0$ の濃度値

β : 排泄相における血清中からの薬剤の消失速度定数

点滴静注の場合は点滴終了後のデータから (2) 式により A', α, B', β を求め

$$C'(\tau) = A'e^{-\alpha\tau} + B'e^{-\beta\tau} \quad (2)$$

τ : 点滴終了後からの経過時間

$$A = \frac{A' \times T\alpha}{1 - e^{-\alpha T}} \quad (3)$$

$$B = \frac{B' \times T\beta}{1 - e^{-\beta T}} \quad (4)$$

T : 点滴時間

(3), (4) 式より A, B を求めた。

次に次式より各パラメータを算出した。

$$AUC = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

$$V_1 = \frac{D}{A+B}$$

D : 投与量

$$V_2 = \frac{K_{12}}{K_{21}} \times V_1$$

$$V_D = V_1 + V_2$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\beta}$$

$$\text{Total clearance} = (V_1 + V_2) \times K_{e1}$$

$$\text{Renal clearance} = \frac{\text{Urinary recovery}}{AUC}$$

II. 成 績

1) 健康成人志願者におけるセフェム剤の体内動態

Fig. 1 CPZ, LMOX, CZX, serum concentrations (Cross-over study: Group A)

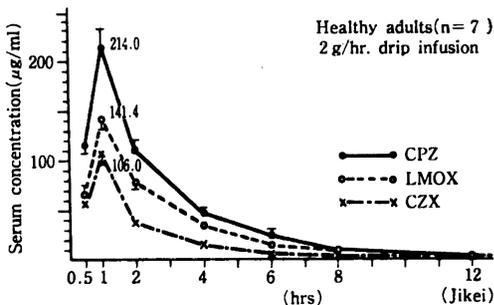


Fig. 2 CPZ, LMOX, CZX, urinary excretion (Cross-over study: Group A)

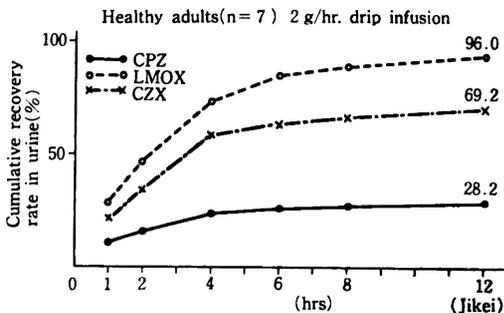
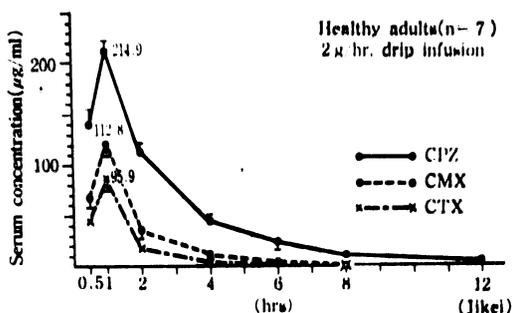


Fig. 3 CPZ, CMX, CTX, serum concentrations (Cross-over study : Group B)

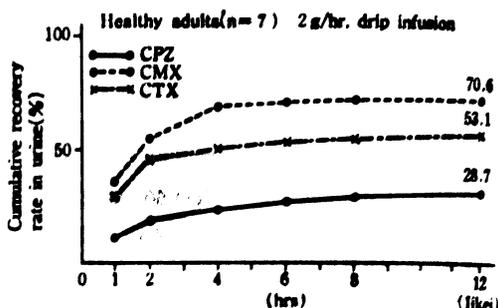


a) 第三世代セフェム剤の比較

点滴静注終了時の血中濃度 (C₀), 血中濃度曲線下面積 (AUC) ならびにクリアランス値を Table 3, 7, Fig. 1, 3 に示した。血中濃度, 血中濃度曲線下面積 (AUC) では CPZ が第三世代セフェム剤の中で最も高い値を示した。すなわち, 点滴静注時の血中濃度 (C₀) は, CPZ が A 群で 213.96 ± 17.72 µg/ml, B 群で 214.90 ± 7.61 と最も高く, 次いで LMOX 141.40 ± 7.51, CMX 112.77 ± 16.35, CZX 106.03 ± 6.96, CTX 95.86 ± 4.15 µg/ml の順であった。血中濃度曲線下面積でも CPZ が A 群で 560.24 ± 41.42 µg·hr/ml, B 群で 546.56 ± 24.32 と最も高く, 次いで LMOX 382.84 ± 25.22, CZX 216.89 ± 17.92, CMX 161.81 ± 28.64, CTX 145.66 ± 8.13 µg·hr/ml の順であった。

尿中回収率 (%) は投与後 12 時間まで検討したが, LMOX が最も高い値 96.0 ± 1.0% を示し, 次いで

Fig. 4 CPZ, CMX, CTX, urinary excretion (Cross-over study : Group B)



CMX 70.6 ± 1.8, CZX 69.2 ± 3.3, CTX 53.1 ± 3.3 の順であり, CPZ が A 群では 28.1 ± 2.6%, B 群で 28.7 ± 2.1% と最も低かった (Table 4, 8, Fig. 2, 4)。なお, CTX の投与後 12 時間までの尿中回収率は CTX の本体として 44.3 ± 3.8% であり, Desacetyl-Cefotaxime として 12.5 ± 0.9% であった (Table 9)。

b) Cefoperazone (CPZ) の投与量と体内動態

健康成人志願者 7 名 (A 群) に, CPZ 1g (力価), 2g (力価), あるいは 3g (力価) をそれぞれ 1 時間かけて点滴静注した際の血中濃度は明らかな用量依存性を示した (Table 10, Fig. 5)。すなわち 1g (力価), 2g (力価), ならびに 3g (力価) 点滴静注終了時の血中濃度はそれぞれ 115.6, 214.0, 292.4 µg/ml の値を示した。血中半減期 (T/2) は点滴静注 1g (力価) で 2.10 ± 0.31 hr, 2g (力価) で 1.87 ± 0.15, 3g (力価) で 1.99 ± 0.11 hr であり, 1~3g (力価) 間に有意差はみら

Table 7 CPZ, CMX, CTX, serum concentrations (Cross over study: Group B)

Drug	T-½β (hr)	C ₀ (µg/ml)	AUC (µg·hr/ml)	V _d (l/kg)	Clearance (ml/min)	
					Total	Renal
CPZ	1.95 ± 0.09	214.90 ± 7.61	546.56 ± 24.32	0.15 ± 0.00	61.73 ± 2.79	17.68 ± 1.01
CMX	0.85 ± 0.03	112.77 ± 16.35	161.81 ± 28.64	0.21 ± 0.03	237.23 ± 42.22	168.17 ± 28.64
CTX	0.92 ± 0.04	95.86 ± 4.15	145.66 ± 8.13	0.25 ± 0.02	233.13 ± 12.98	123.74 ± 10.37

C₀: Serum concentration at end of bolus infusion (Jikei)

Table 8 Urinary excretion of CPZ, CMX and CTX (Cross over study: Group B)

	0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~12	Total
CPZ	11.7 ± 1.1	7.3 ± 0.6	5.1 ± 0.5	2.5 ± 0.2	1.2 ± 0.2	0.9 ± 0.1	28.7 ± 2.1
CMX	35.7 ± 2.6	20.8 ± 1.5	11.2 ± 1.9	2.2 ± 0.3	0.6 ± 0.1	0.2 ± 0.1	70.6 ± 1.8
CTX	28.0 ± 2.0	15.9 ± 1.6	6.9 ± 0.5	1.6 ± 0.1	0.4 ± 0.04	0.2 ± 0.1	53.1 ± 3.3

(Jikei)

Table 9 Urinary excretion of CTX and desacetyl-CTX

(n=7, Mean ± S.E., %)

	0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	Total
CTX	24.7±2.6	13.1±1.2	5.1±0.8	1.1±0.1	0.4±0.1	44.3±3.8
Desacetyl-CTX	3.6±1.0	4.0±0.3	2.9±0.4	1.9±0.6		12.5±0.9

(Jikei)

Table 10 Dose response of CPZ

(n=7, Mean ± S.E.)

Parameter CPZ 1hr. d.i.	T-½β (hr)	C₀* (μg/ml)	AUC (μg·hr/ml)	Clearance (ml/min)	
				Total	Renal
1g	2.10 ±0.31	115.63 ±6.36	286.38 ±32.33	62.08 ±5.93	13.96 ±1.69
2g	1.87 ±0.15	213.96 ±17.72	564.02 ±42.73	61.28 ±4.87	16.65 ±1.11
3g	1.99 ±0.11	292.37 ±6.98	709.78 ±52.11	72.52 ±4.72	19.91 ±1.27

*C₀=End of 1 hour drip infusion.

(Jikei)

Fig. 5 Dose response of CPZ

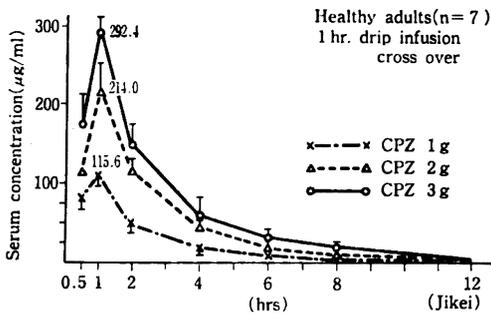
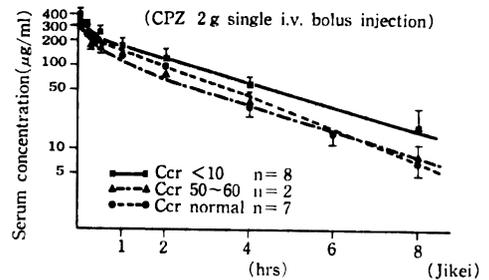


Fig. 6 Serum concentration of CPZ in volunteers with normal and impaired renal function



れなかった。血中濃度曲線下面積 (AUC) においては、投与量 1g (力価) で $286.38 \pm 32.33 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 2g (力価) で 564.02 ± 42.73 , 3g (力価) $709.78 \pm 52.11 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ と、明らかな用量依存性がみられた。一方、総クリアランスをみると、点滴静注 1g (力価) 点滴静注で $62.08 \pm 5.93 \text{ ml}/\text{min}$, 2g (力価) で 61.28 ± 4.87 , 3g (力価) で $72.52 \pm 4.72 \text{ ml}/\text{min}$ となり、1~3g (力価) 間に有意差はみられなかった。同様に、腎クリアランスにおいても、投与量 1g (力価) で $13.96 \pm 1.69 \text{ ml}/\text{min}$, 2g (力価) で 16.65 ± 1.11 , 3g (力価) では $19.91 \pm 1.27 \text{ ml}/\text{min}$ となり、1~3g (力価) 間に有意差は認められなかった。なお、本剤の腎クリアランスと総クリアランスの間には明らかな差があり、本剤の腎以外の排泄が示唆された。

2) 腎機能障害者における CPZ と LMOX ならびに

CEZ の体内動態の比較

CPZ の血中濃度の経時的な推移は健常者・中等度腎機能障害者・高度腎機能障害者の 3 群間に著明な差は認められず、血中半減期はそれぞれ $1.59 \pm 0.10 \text{ hr}$, 1.72 ± 0.26 , $2.15 \pm 0.47 \text{ hr}$ であり、本剤の血中濃度、血中半減期ともに、腎機能の障害度により大きな変動はみられなかった。これに対し、LMOX, CEZ では、血中半減期は健常者、中等度腎機能障害者、高度腎機能障害者の順に、LMOX では $1.92 \pm 0.07 \text{ hr}$, 4.12 ± 0.77 , $17.41 \pm 3.48 \text{ hr}$, CEZ では $1.50 \pm 0.03 \text{ hr}$, 3.69 ± 0.57 , $28.81 \pm 1.41 \text{ hr}$ と腎機能障害が進むにつれ $T/2$ は著しく延長した。また、血中濃度は、高度・中等度腎機能障害者で高値が長時間持続し、血中濃度、クレアチニン・クリアランス値と逆相関を示した (Table 12, Fig. 6, 7, 8)。なお、無尿の高度腎機能障害者では、尿中回収率

Table 11 Profile of volunteers with impaired renal function

Degree of impairment	Subject number	Name	Sex	Age	Weight (kg)	Ccr. (ml/min)	Creatinine (mg/dl)	GOT	GPT
Severe	1	J.K.	M	47	60	<10	12.05	21	8
	2	T.M.	M	43	65	<10	15.51	11	5
	3	M.K.	M	35	64	<10	16.90	15	6
	4	H. I.	F	52	45	<10	8.54	23	10
	5	M.H.	F	47	37	<10	7.87	25	25
	6	H.M.	F	46	37	<10	11.47	26	10
	7	T. I.	M	42	62	<10	11.20	23	19
	8	Y. I.	M	43	50	<10	11.33	21	9
	Mean ± S.E.	—	—	44.4 ± 1.9	52.5 ± 4.2	<10	11.86 ± 1.09	20.63 ± 1.81	11.50 ± 2.44
Moderate	9	S.K.	M	45	52	55	2.7	19	18
	10	Y.S.	M	45	78	57	1.82	21	16
	Mean ± S.E.	—	—	45.0 ± 0.0	65.0 ± 13.0	56.6 ± 1.0	2.26 ± 0.44	20.00 ± 1.00	17.00 ± 1.00

(Jikei)

Table 12 Comparison of pharmacokinetic parameters of CPZ, LMOX and CEZ

(Mean ± S.E.)

Renal function (Ccr: ml/min)	Parameter Drug	T-½β (hr)	C ₀ (μg/ml)	AUC (μg·hr/ml)	V _d (l/kg)	Clearance (ml/min)	
						Total	Renal
<10 (n=8)	CPZ	2.15 ± 0.47	393.8 ± 13.8	791.9 ± 203.9	0.14 ± 0.01	54.41 ± 7.32	0.10 ± 0.05
	LMOX	17.41 ± 3.48	385.0 ± 15.5	4802.2 ± 480.9	0.14 ± 0.01	6.89 ± 0.82	0.26 ± 0.12
	CEZ	28.81 ± 1.41	369.4 ± 6.2	7922.0 ± 319.0	0.16 ± 0.01	4.25 ± 0.16	0.15 ± 0.00
50~60 (n=2)	CPZ	1.72 ± 0.26	300.0 ± 45.0	487.4 ± 0.2	0.14 ± 0.01	68.41 ± 0.86	7.68 ± 0.29
	LMOX	4.12 ± 0.77	375.0 ± 30.0	1113.8 ± 11.2	0.15 ± 0.03	29.93 ± 0.30	13.51 ± 1.67
	CEZ	3.69 ± 0.57	340.0 ± 20.0	1276.4 ± 137.1	0.13 ± 0.01	26.37 ± 2.79	18.10 ± 3.23
Normal (n=7)	CPZ	1.59 ± 0.10	350.7 ± 12.7	537.6 ± 44.5	0.13 ± 0.01	64.69 ± 5.50	17.24 ± 0.67
	LMOX	1.92 ± 0.07	250.0 ± 7.7	455.5 ± 23.9	0.18 ± 0.01	74.31 ± 3.63	57.50 ± 3.18
	CEZ	1.50 ± 0.03	350.0 ± 10.9	453.9 ± 21.9	0.14 ± 0.01	74.45 ± 3.49	49.02 ± 4.34

C₀: Serum level at end of bolus injection.

(Jikei)

Fig. 7 Serum concentration of LMOX in volunteers with normal and impaired renal function

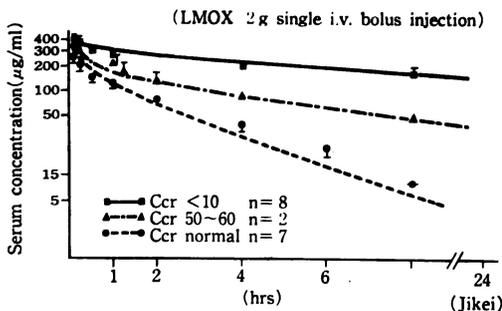


Fig. 8 Serum concentration of CEZ in volunteers with normal and impaired renal function

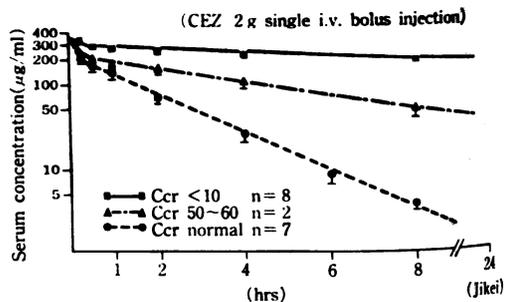


Table 13 Urinary excretion of CPZ, LMOX and CEZ in volunteers with normal and impaired renal function
Mean \pm S.E. (%)

Renal function (Ccr: ml/min)	Drug	Time after administration (hrs)						
		0-1	1-2	2-4	4-6	6-8	8-24	Total
10 (n=8)	CPZ	0.06 \pm 0.04	0.05 \pm 0.02	0.05 \pm 0.02	0.04 \pm 0.02		0.04 \pm 0.02	0.24 \pm 0.10
	LMOX	0.23 \pm 0.10	0.26 \pm 0.10	0.39 \pm 0.16	0.65 \pm 0.25		1.64 \pm 0.73	3.17 \pm 1.32
	CEZ	0.26 \pm 0.18	0.26 \pm 0.17	0.54 \pm 0.23	1.22 \pm 0.69		1.04 \pm 0.66	3.34 \pm 1.91
50-60 (n=2)	CPZ	6.68 \pm 0.76	2.05 \pm 0.25	0.87 \pm 0.06	1.61 \pm 0.52		N.T.	11.21 \pm 0.55
	LMOX	13.45 \pm 4.54	11.34 \pm 0.03	10.83 \pm 3.52	9.49 \pm 4.14		N.T.	45.10 \pm 5.13
	CEZ	21.11 \pm 8.00	12.90 \pm 2.21	12.12 \pm 2.52	21.85 \pm 2.75		N.T.	67.97 \pm 4.91
Normal (n=7)	CPZ	14.81 \pm 1.07	6.08 \pm 0.60	3.79 \pm 0.96	2.12 \pm 0.34	1.11 \pm 0.22		27.92 \pm 2.71
	LMOX	36.87 \pm 3.24	15.96 \pm 2.47	12.19 \pm 2.34	8.04 \pm 0.88	4.33 \pm 0.60		77.38 \pm 1.60
	CEZ	38.18 \pm 4.62	13.97 \pm 1.04	9.58 \pm 1.87	3.01 \pm 0.40	1.61 \pm 0.28		66.35 \pm 5.95

N.T.: Not tested

(Jikei)

Fig. 9 Urinary excretion of CPZ in patients with normal and impaired renal function

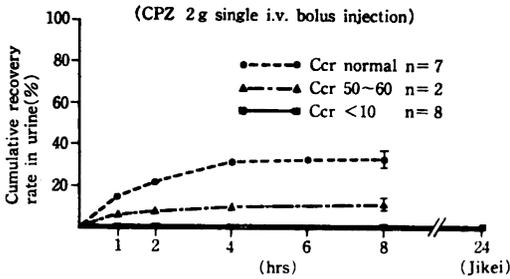


Fig. 11 Urinary excretion of CEZ in patients with normal and impaired renal function

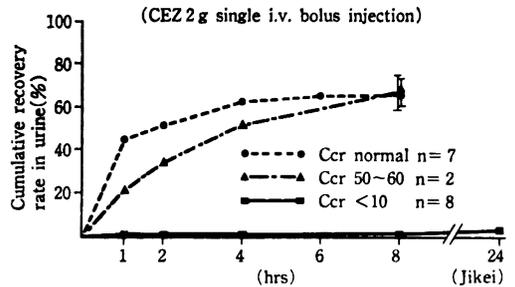
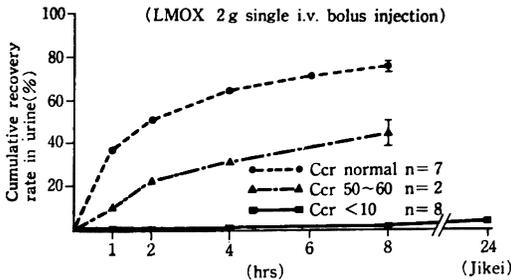


Fig. 10 Urinary excretion of LMOX in patients with normal and impaired renal function



は、CPZ, LMOX, CEZ 共にほとんど 0% であった (Table 13, Fig. 9, 10, 11)。

III. 考 考

セフェム系抗生剤は 7-amino-cephalosporanic acid (7-ACA) を母核とし、3位ならびに7位側鎖を変換す

ることにより、多くの製剤が開発されつつある。これら側鎖の修飾により、その抗菌活性はもとより、吸収分布、排泄、代謝などの薬動学の上でも差がみられることが明らかとなってきている。

今回我々は所謂第三世代のセフェム系抗生剤の体内動態を健常者ならびに、腎機能障害成人志願者を対象に比較検討を行なった。従来より大腸菌や緑膿菌などによるマウス実験的感染症に対する Sulbencilin (SBPC) や Piperacillin (PIPC) の治療効果をみると、最小発育阻止濃度 (MIC) を超える血中濃度時間が長ければ長いほど有効であることが指摘され、頻回投与がすすめられている¹⁾。また、臨床においても Cephalothin (CET) の検討成績で、有効性は単に投与量のみならず投与間隔が短い方が有効であることが述べられている²⁾。これら β -lactam 剤では MIC を超える有効血中濃度に達すると共に、有効血中濃度の持続時間が治療効果に大きな影響を

及ぼすものと考えられている。

敗血症、感染性心内膜炎あるいは細菌性髄膜炎などの重症感染症はいかに及ぼす、すべての感染症は、血中濃度のみならず、いわゆる感染巣への薬物移行が重要である。本来、健康宿主においては薬剤の血管系から組織あるいは、間質液中への移行は、蛋白と結合していない遊離体のみが濃度差により移行すると考えられている。一方、感染巣では血管透過性が高まり、遊離体のみならず蛋白と結合した薬剤も移行する。一般に、 β -lactam 系抗生物質は、血中では一部血清蛋白と結合した型で存在する薬剤であり、これら薬剤の急性感染巣への移行は遊離体のみならず蛋白結合体の双方で起こり、極めて合目的な動態を示す。実験的腎感染マウスでの ^{14}C -Cefazolin (^{14}C -CEZ) の腎内分布を macro-autoradiogram で観察すると、本剤は急性炎症性細胞浸潤巣へ高濃度に移行し、かつ残存することが認められている^{3,4)}。 ^{14}C -CPZ を用いた同様の実験でも ^{14}C -CEZ と同じく急性炎症巣に高い移行性が認められている⁵⁾。血中濃度と急性炎症巣の濃度は筆者らの成績でも正の相関を認めている^{3,4)}。ただし、急性炎症巣内での高濃度分布は、遊離体のみならず、血清蛋白あるいは組織蛋白との結合も考えられ、この高濃度が即、生物学的活性の高いことを意味するとは限らない。したがって、 β -lactam 系抗生剤の場合、血中濃度が高いことと同様に抗菌活性の強いことも治療効果をあげる上では必須条件であることはいままでもない。この意味でも、スペクトルが広く、かつ抗菌力のすぐれた第三世代セフェム剤の存在意義は大きい。

第三世代セフェム剤の蛋白結合率は CPZ 86%、CTX 70%、CMX 52%、LMOX 53% とされている⁶⁾、その臨床的意義を考える場合その結合率だけでなく、強さもあわせて考える必要があるといわれている⁷⁾。CPZ の蛋白結合力は CEZ に比較して有意差は認められず、その結合は両剤共に可逆的であり⁸⁾、臨床的に有用性が期待される薬剤と考えられる。

第三世代セフェム剤を含む β -lactam 系抗生剤の主たる排泄臓器をみると大部分が腎中心排泄型である⁹⁾。これらの薬剤は、腎機能の低下の程度に従い用量・用法の調節が必要であることは前述のとおりである。しかし CPZ の場合は総クリアランスと腎クリアランス値に明らかな差があることからわかるように腎以外の排泄ルートが主であることが考えられる。また、尿中回収率をみても 0~12 時間では投与量の 28% 程度の排泄である。これらを反映してか、本実験成績でも、腎機能障害が高度であっても血中濃度の経時的推移は健康者とはほとんど変わらず、 $T/2$ は 1.59 ± 0.10 hr から 2.15 ± 0.47 hr に延長したにすぎなかった。すなわち、CPZ は腎機能低

下症例に投与する場合でも、腎機能正常者に対するのと同じ用量の投与が可能と考えられる薬剤であることが示唆された。ただし、胆管閉塞や肝硬変を有する症例では、CPZ の血中での半減期が通常の 2~4 倍程度に延長するので注意を要する⁹⁾。この際、これら肝障害患者では、CPZ は代償的に尿中回収率が上昇することが認められており、改めて薬剤と生体とのかかわり合いの多様性が示唆される。

セフェム剤の開発・進展に伴い one pattern と考えられていた本系剤の体内動態も、抗菌力あるいは抗菌スペクトルが異なるのと同様に種々の pattern のあることが明らかになってきた。したがって、適正化学療法を考える場合、個々の抗生剤の特徴を一層認識しておく必要があると考える。

(稿を終るに臨み、本研究に終始御協力を賜りました電々社東京中央健康管理所の皆様へ深甚の謝意を表します。)

文 献

- 1) 西野武志：化学療法剤の投与方法に関する基礎的研究。最新医学 32(8)：1491~1496, 1977
- 2) 島田 馨：抗生物質の投与量、投与間隔。臨床医 3(7)：49~51, 1977
- 3) CRAIG, W.; J. F. ACAB, J. KLAUSER, J. O. KLEIN & J. SHIMADA: Panel Discussion: The significance of pharmacology and MICs in the selection of an antibiotic: A Review 6th International Cefoperazone Symposium Tokyo, Japan April 30-May 1, 1982, Excerpta Medica, p. 151~175, 1983
- 4) 上田 泰：セフゾリン, p. 47~51, 診療新報, 大阪
- 5) 才川 勇, 高井 明, 中島良文, 池上輝久, 早川大善, 高木多美子, 山内博美：オートラジオグラフィによる ^{14}C 標識 Sodium 7-[D(-)- α -(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazine-carboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl) acetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylate (^{14}C -Cefoperazone) のラットおよびマウスにおける分布。The Japanese Journal of Antibiotics 33(10)：1097~1103, 1980
- 6) CRAIG, W.; R. GREENFIELD: Cefoperazone Pharmacokinetics: A Review 6th International Cefoperazone Symposium Tokyo, Japan April 30-May 1, 1982, Excerpta Medica, p. 74~90, 1983
- 7) 嶋田基五郎, 山路武久, 加地正伸, 三枝幹文：抗菌剤の選択とその臨床応用, 体内動態よりみた選択。内科 48(3)：383~389, 1981
- 8) 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 林 敏雄, 高田理恵子：Cefoperazone(T-1551) の蛋白結合に関する研究。Chemotherapy 28(S-6)：173~178, 1980

PHARMACOKINETIC STUDY OF ANTIBIOTICS

CROSSOVER COMPARISON OF THIRD GENERATION CEPHEMS

JINGORO SHIMADA, ATSUSHI SAITO, KOHYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI,
HIRONOBU IHARA, TOSHIO HOJO, MASANOBU KAJI, MOTOFUMI SAEGUSA,
KIYOAKI AKABA and TADASHI MIYAHARA

The Second Department of Internal Medicine The Jikei University,
School of Medicine

SUMIO SASAKI

Cerebro-Cardiovascular Section, Tokyo Health Administration Center,
Nippon Telegraph & Telephone Public Corp.

The pharmacokinetics of five third-generation cepheims, cefoperazone(CPZ), latamoxef(LMOX), ceftizoxime(CZX), cefotaxime(CTX), and cefmenoxime(CMX) were compared in 14 healthy volunteers using a crossover method.

Subjects were divided into two groups as follows : group A received CPZ, LMOX and CZX, and group B received CPZ, CZX and CMX.

A 2 g dose of each drug was administered by intravenous drip infusion over one hour.

Serum concentrations at the end of infusion were : CPZ group A $213.96 \pm 17.72 \mu\text{g/ml}$ and group B $214.90 \pm 7.61 \mu\text{g/ml}$; LMOX $141.40 \pm 7.51 \mu\text{g/ml}$; CMX 112.77 ± 16.35 ; CZX $106.03 \pm 6.96 \mu\text{g/ml}$; CTX $95.86 \pm 4.15 \mu\text{g/ml}$. Areas under the curve (AUC) were : CPZ group A $560.24 \pm 41.42 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, and group B $546.56 \pm 24.32 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$; LMOX $382.84 \pm 25.22 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$; CZX $216.89 \pm 17.92 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$; CMX $161.81 \pm 28.64 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$; CTX $145.66 \pm 8.13 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$.

CPZ had the highest serum concentration and highest AUC of all the third generation cepheims tested. CPZ had the lowest percentage of administered dose excreted in the urine, 28.2% for group A and 28.7% for group B(0~12 hr).

The serum half-lives (β -phase) were : CPZ group A $2.09 \pm 0.36 \text{ hr}$ and group B $1.95 \pm 0.09 \text{ hr}$; LMOX $2.15 \pm 0.10 \text{ hr}$; CZX $1.74 \pm 0.06 \text{ hr}$, CMX $0.85 \pm 0.03 \text{ hr}$; CTX $0.92 \pm 0.04 \text{ hr}$. The serum half life of CPZ is similar to that of LMOX, and longer than those of CZX, CMX and CTX.

In a second crossover study, the pharmacokinetics of CPZ, LMOX and CEZ were compared in 7 healthy volunteers and 10 volunteers with varying degrees of renal impairment.

In contrast to CEZ and LMOX, the serum kinetics of CPZ were not significantly altered in patient with renal impairment. As a consequence, adjustment of CPZ dosage is not usually required in patients with renal impairment.