

腎疾患における抗生物質の蛋白結合の研究

—Cefazolin と cloxacillin について—

庭山 昌俊・星野 弘之・嶋津 芳典
 田崎 和之・五十嵐謙一・和田 光一
 荒川 正昭

新潟大学医学部第二内科*

(昭和63年5月12日受付)

各種腎疾患における cefazolin (CEZ) と cloxacillin (MCIPC) の蛋白結合率を遠心限外濾過法で測定し、さらに慢性血液透析患者にみられた蛋白結合能異常の原因を検索するために、内因性物質や血液透析などの蛋白結合能への影響を検討し、以下の結果を得た。

1. 腎炎の蛋白結合率は、CEZ 84.6%, MCIPC 79.6%で、ネフローゼのそれは、CEZ 88.1%, MCIPC 85.6%であった。両疾患における両薬剤の蛋白結合率は健康人と大差はなかった。
2. 慢性血液透析患者の蛋白結合率は、CEZ 64.1%, MCIPC 52.1%で、両薬剤共に健康人と比較して著明な低下がみられた。
3. CEZ と MCIPC の蛋白結合率は *in vitro* で血清蛋白がそれぞれ 1g/dl 以下、2g/dl 以下に減少しなければ影響を受けず、臨床的には問題がないと思われる。
4. 慢性血液透析患者の CEZ と MCIPC の蛋白結合率は、血液透析により改善した。
5. 慢性血液透析患者血清の CEZ の蛋白結合は、ゲル濾過で解離する弱い結合であった。

Key words : 蛋白結合, 抗生物質, 腎疾患

抗生物質の血清蛋白の結合は、抗生剤の吸収、排出、病巣への移行性、抗菌力などに重要な関係があり、治療上も大切な問題と考えられているが、今までの諸家の研究は、動物や健康人に関する検討は多くみられるが、実際の疾患例の検討は少なく、いまだ不明点が多い。

本研究では、各種腎疾患における血清蛋白結合率の変化を検討するために cefazolin (CEZ) と cloxacillin (MCIPC) の蛋白結合率を、糸球体腎炎、ネフローゼ症候群 (ネフローゼ)、慢性血液透析患者について測定し、比較検討した。さらに、慢性透析患者にみられた両薬剤の蛋白結合能異常の原因を解明するために、慢性透析患者の血清蛋白、内因性物質や血液透析などの蛋白結合能への影響を検討し、若干の知見を得たので報告する。

I. 対象と方法

1. 対象

対象は、慢性腎炎患者10名(男性6名,女性4名,年齢18~54歳,平均35.9歳)、ネフローゼ患者10名(男性2名,女性8名,年齢15~64歳,平均28歳)、慢性血液透析患者9名(男性4名,女性5名,年齢21~

56歳,平均34.8歳)である。また、健康者10名(男性5名,女性5名,年齢19~29歳,平均24歳)を正常対照とした。

2. 使用薬剤

セフェム系抗生剤から蛋白結合率の高い CEZ と、ペニシリン系抗生剤から同じ蛋白結合率の高い MCIPC を選び、患者の同一血清に対し蛋白結合率を測定した。

3. 蛋白結合率の測定法

被検血清 4.5 ml に CEZ または MCIPC の 100 mcg/ml 溶液 0.5 ml を添加して、37°C で1時間 incubate 後、visking tube (size 8/32) に入れ、2,500 RPM で1時間遠心し、限外濾過液中の抗生物質濃度を薄層カップ法で測定した。次に、対照液(緩衝液+同濃度の抗生物質)についても同様の処置を行ない、対照液の限外濾過液濃度を測定し、計算式により両薬剤の蛋白結合率を求めた。

4. 抗生物質の濃度測定法 (Fig. 1)

CEZ と MCIPC の濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする薄層カップ法^{1,2)}で行なった。使

* 新潟市旭町通1番町757番地

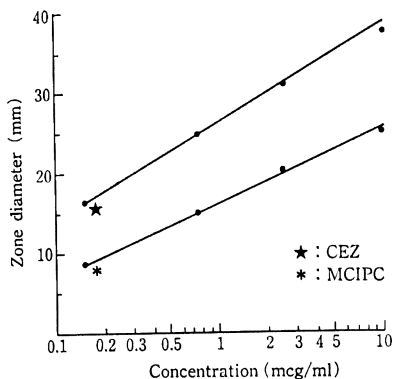


Fig. 1. Standard curve of CEZ and MCIPC

用培地は、Heart infusion broth に 0.7% Bactoager を加え、pH 7.4 に修正し使用した。標準曲線を Fig. 1 に示した。両薬剤共に図のごとく 0.15 mcg/ml 以上で濃度測定ができた。

5. 血清総蛋白量, アルブミン, クレアチニン, 尿素窒素の測定

早期空腹時に採血後直ちに血清を分離し、蛋白結合率の測定と同時に、血清総蛋白量は Biuret 法、アルブミンは電気泳動法、クレアチニンと尿素窒素は Autoanalyzer 法により測定した。

6. 血液透析前後の蛋白結合率の検討

血液透析により蛋白結合能が改善するか否かを検討す

Table 1. Protein binding rate of CEZ and MCIPC in various renal diseases and normal controls.

NEPHRITIS

Patient no.	Protein binding rate	
	CEZ	MCIPC
1	90.3%	74.4%
2	87.3	81.2
3	87.5	85.3
4	87.3	69.9
5	85.1	78.2
6	84.3	82.9
7	84.0	83.3
8	82.9	82.9
9	82.0	85.1
10	75.1	72.8
Mean	84.6	79.6

NEPHROTIC SYNDROME

Patient no.	Protein binding rate	
	CEZ	MCIPC
1	93.4%	90.5%
2	92.3	87.5
3	91.1	88.4
4	89.3	90.1
5	88.2	82.3
6	87.9	82.6
7	87.4	86.6
8	87.2	85.5
9	83.5	88.1
10	80.6	74.6
Mean	88.1	85.6

HEMODIALYSIS

Patient no.	Protein binding rate	
	CEZ	MCIPC
1	78.3%	68.1%
2	74.7	65.0
3	74.2	63.6
4	68.5	60.1
5	66.0	48.1
6	66.4	48.8
7	62.0	47.3
8	54.3	26.0
9	32.3	41.6
Mean	64.1	52.1

NORMAL*

Patient no.	Protein binding rate	
	CEZ	MCIPC
1	95.8%	91.3%
2	94.5	89.8
3	94.0	92.6
4	93.5	90.5
5	93.5	89.9
6	93.0	90.5
7	91.3	87.9
8	90.2	83.6
9	88.0	85.3
10	87.3	81.2
Mean	92.1	88.3

* healthy adults

るために、3名の透析患者について、透析前後の CEZ と MCIPC の蛋白結合率を遠心限外濾過法で測定し、同時に血清総蛋白量、アルブミン、クレアチニン、尿素窒素などの測定を行なった。

7. ゲル濾過法による実験

慢性透析患者血清の CEZ の蛋白結合能の可逆性を検討するために、Sephadex ゲル濾過を行ない、正常血清の場合と比較検討した。方法は、透析患者血清または正常者血清 4.5 ml に CEZ の 5 mg/dl 濃度の 0.5 ml を加えて 37°C 1 時間 incubate し、その 1 ml を Sephadex G 100 でゲル濾過を行ない、蛋白量は OD, 280 nm の吸収、CEZ 量は Bioassay 法で測定した。緩衝液は 0.01 M phosphate buffer solution (pH 7.0) を用いた。

II. 成績

1. 腎疾患の血清蛋白結合率の検討 (Table 1)

腎炎患者 10 名、ネフローゼ患者 10 名、慢性透析患者 9 名と対照の健康成人 10 名の CEZ と MCIPC の血清蛋白結合率を測定した。腎炎における蛋白結合率は、CEZ 75.1~90.3% で平均 84.6%, MCIPC 69.9~85.3% で平均 79.6%, ネフローゼのそれは、CEZ 80.6~93.4% で平均 88.1%, MCIPC 74.6~90.5% で平均 85.6% であった。慢性透析患者における蛋白結合率は CEZ 32.3~78.3% で平均 64.1%, MCIPC 26.0~68.1% で平均 52.1% であった。対照健康人の蛋白結合率は CEZ 87.3~95.8% で平均 92.1%, MCIPC 81.2~92.6% で平均 88.3% であった。

慢性透析患者にみられる CEZ と MCIPC の蛋白結合率は、健康人に比べて著明な低下がみられた ($p < 0.01$)。また、CEZ の蛋白結合率の低下が大きい症例で

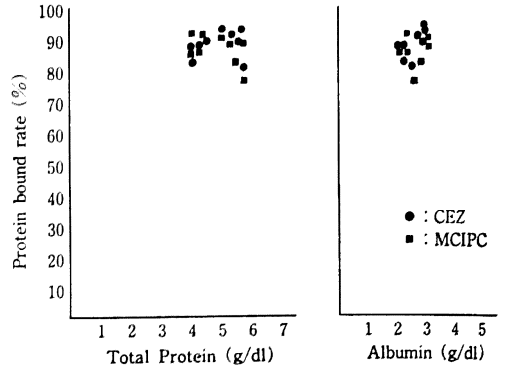


Fig. 2. Correlation between serum total protein or albumin concentration and protein binding rate of CEZ and MCIPC in nephrotic patients

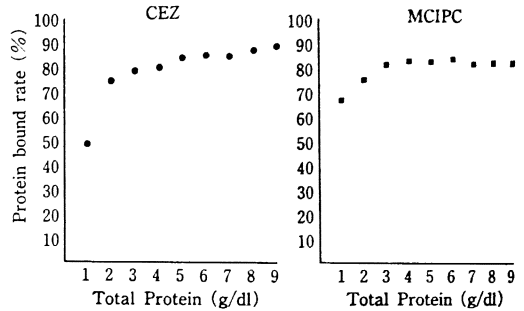
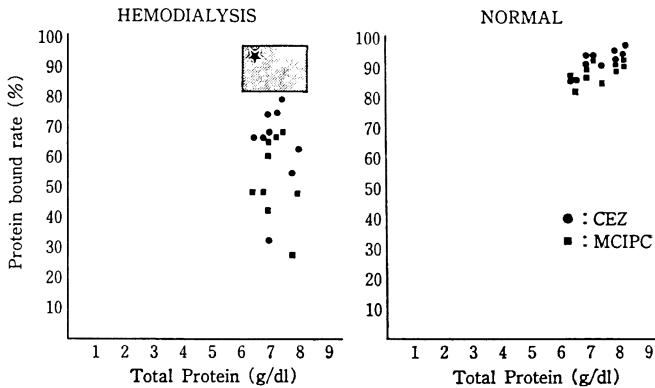


Fig. 3. Correlation between total protein concentration and protein binding rate of CEZ and MCIPC



★ The shaded areas shoes ranges of protein binding rate CEZ and MCIPC in normal controls.

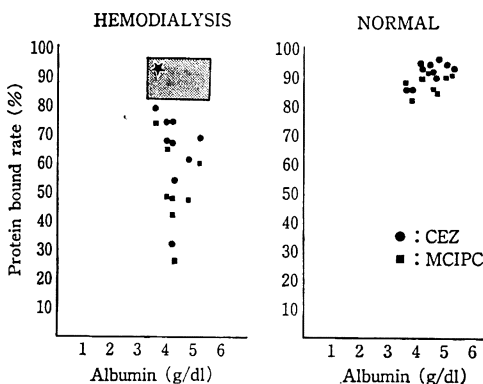
Fig. 4. Correlation between serum total protein concentration and protein binding rate of CEZ and MCIPC in chronic hemodialysis patients and normal controls

は、MCIPC の蛋白結合率の低下も大きい傾向がみられた。一方、腎炎とネフローゼにおける CEZ と MCIPC の蛋白結合率は共に、健康人に比べて大差はみられなかった。

2. ネフローゼの血清蛋白と蛋白結合率の関係 (Fig. 2)

ネフローゼの血清総蛋白量は 4.2~5.84 g/dl の範囲であったが、CEZ と MCIPC の蛋白結合率と血清総蛋白量とに相関はみられなかった。同様に、血清アルブミン量は 2.21~3.02 g/dl の範囲であったが、CEZ と MCIPC の蛋白結合率はアルブミン量とも相関はみられなかった。

3. 血清蛋白濃度の蛋白結合率への影響 (Fig. 3)



★ The shaded areas shoes ranges of protein binding rate of CEZ and MCIPC in normal controls.

Fig. 5. Correlation between serum albumin concentration and protein binding rate of CEZ and MCIPC in chronic hemodialysis patients and normal controls

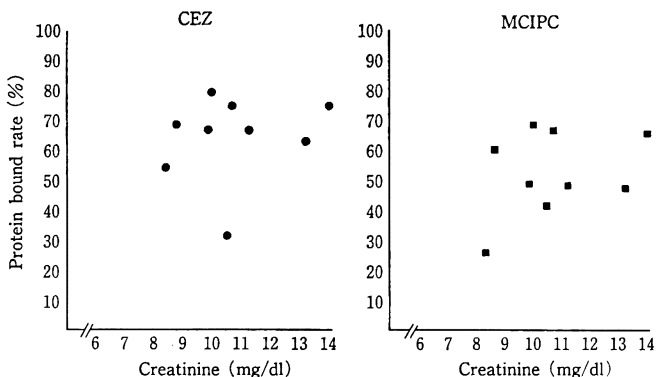


Fig. 6. Correlation between serum creatinine concentration and protein binding rate of CEZ and MCIPC in chronic hemodialysis patients

血清蛋白濃度の CEZ と MCIPC の蛋白結合率への影響を検討するために、Monitrol 血清で 1 g/dl から 9 g/dl までの蛋白濃度を作成し検討した。CEZ の蛋白結合率は、蛋白濃度が 1 g/dl 以下で、MCIPC の蛋白結合率は 2 g/dl 以下で、蛋白結合率の著明な低下がみられた。

4. 慢性透析患者の血清蛋白と蛋白結合率の関係 (Figs. 4, 5)

慢性透析患者の血清総蛋白量と CEZ と MCIPC の蛋白結合率を、健康人のそれと比較検討した (Fig. 4)。慢性透析患者の血清総蛋白量は 6.43~8.08 g/dl の範囲にあり、健康人は 6.41~8.45 g/dl であった。慢性透析患者の CEZ と MCIPC の蛋白結合率は Fig. 4 のごとく、健康人に比べて著明な減少がみられたが、総蛋白量とは相関しなかった。次に、血清アルブミン量と蛋白結合率の関係を検討した (Fig. 5)。慢性透析患者の血清のアルブミン量は 3.68~5.36 g/dl の範囲にあり、健康人は 3.65~5.43 g/dl であった。慢性透析患者の CEZ と MCIPC の蛋白結合率は共に、健康人に比べて低下がみられたが血清アルブミン量とも相関はみられなかった。

5. 血清クレアチニンと蛋白結合率の関係 (Fig. 6)

慢性透析患者に蓄積する血清クレアチニン量と CEZ と MCIPC の蛋白結合率の関係を検討した。慢性透析患者の血清クレアチニン量は 8.41~14.12 mg/dl の範囲にあり、CEZ と MCIPC の蛋白結合率は Fig. 6 のごとく、血清クレアチニン濃度との相関はみられなかった。

6. 血清尿素窒素の蛋白結合率の関係 (Fig. 7)

血清尿素窒素濃度と CEZ と MCIPC の蛋白結合率との関係を検討した。血清尿素窒素濃度は 48.1~84.3 mg/dl の範囲にあり、CEZ と MCIPC の蛋白結合率は共に、血清尿素窒素濃度が増加すると蛋白結合率の低下

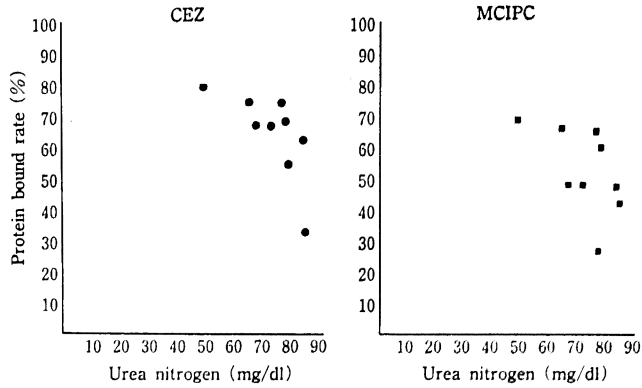


Fig. 7. Correlation between serum urea nitrogen concentration and protein binding rate of CEZ and MCIPC in chronic hemodialysis patients

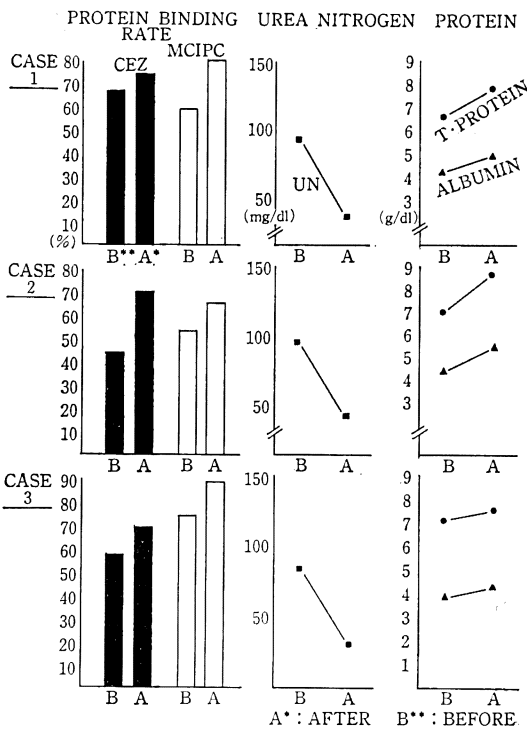


Fig. 8. Effects of hemodialysis on protein binding of CEZ and MCIPC

がみられた。

7. 蛋白結合率の血液透析による影響 (Fig. 8)

定期的に血液透析を受けている慢性血液透析患者3名の蛋白結合率, 血清尿素窒素, 血清総蛋白およびアルブミンを透析前後で比較した。CEZの蛋白結合率を血液透析前後で比較すると, 症例1では68.1%から75.0%, 症例2では43.8%から70.0%, 症例3では58.1%

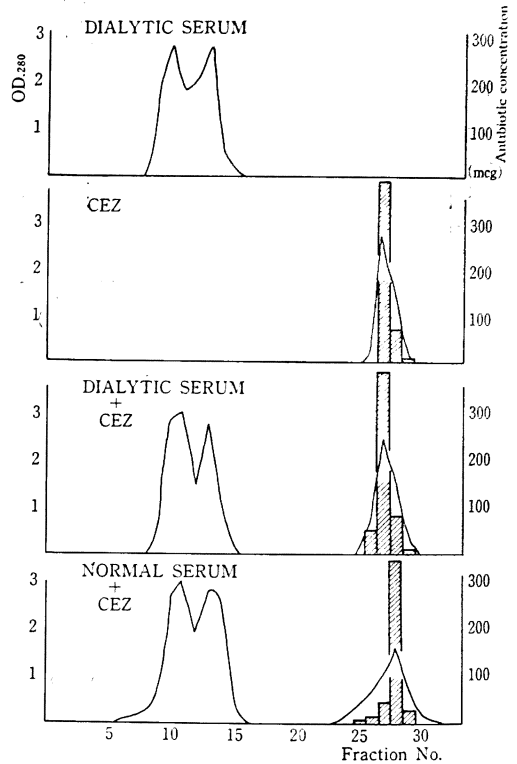


Fig. 9. Reversibility of protein binding of CEZ on sephadex gel filtration

%から69.3%へと増加がみられた。一方, MCIPCの蛋白結合率も, 症例1では59.1%から80.9%, 症例2では52.8%から64.5%, 症例3では73.9%から87.8%へと増加がみられた。両薬剤共に, 血液透析により蛋白結合率の増加がみられたが, その程度は症例によ

り異なり、血清尿素窒素、血清総蛋白およびアルブミン濃度の変化とは相関がなかった。

8. 蛋白結合のゲル濾過法による検討 (Fig. 9)

慢性透析患者血清の蛋白結合の可逆性について、ゲル濾過法で検討した。Fig. 9 の上方から、透析患者血清のみ、CEZ のみ、透析患者血清+CEZ、および対照の正常血清+CEZ のゲル濾過像である。透析患者血清+CEZ での薬剤活性は、血清蛋白分画にはみられず、ほとんど Fraction No. 26 から 29 に遊離型としてみられた。透析患者血清と結合した CEZ がゲル濾過ではほとんど遊離型としてみられた実験結果から、慢性血液透析患者血清の蛋白結合は正常血清と同様に非常に弱いことが窺われた。

III. 考 察

薬剤の血清蛋白結合率を測定する場合、実験条件によりかなり影響を受ける。測定方法には、平衡透析法、限外濾過法、超遠心法などがあり、各方法に一長一短がある。REHBERG ら³⁾の方法による遠心限外濾過法は、測定精度が高く、測定時間が短く、必要血清量も少ないので広く用いられており、本研究でも遠心限外濾過法により測定した。

薬物の蛋白結合は Pharmacokinetics に重要な関係があり、健康人については多くの研究がなされている。今回検討した健康人の蛋白結合率は、CEZ 92.1%、MCIPC 88.3% であった (測定濃度は両薬剤共に 10 mcg/ml)。健康人の CEZ の蛋白結合率は、斎藤ら⁴⁾や SHIMIZU ら⁵⁾は 90~92% と報告しており、我々の結果とほぼ同じであった。MCIPC のそれは、堀ら⁶⁾や BIRD ら⁷⁾は 95% と報告しており、我々の結果より若干高値であった。

一方、疾患例における検討は少なく、特に腎疾患例における検討は稀である。今回の検討では、腎炎における蛋白結合率は、CEZ 84.6%、MCIPC 79.6% であり、ネフローゼでは、CEZ 88.1%、MCIPC 85.6% であった。諸家との比較検討はできないが、腎炎とネフローゼにおける両薬剤の蛋白結合率は、健康人と大差はないと思われる。

抗生物質は、主として血清蛋白中のアルブミンと結合する⁸⁾ので、ネフローゼの蛋白結合率と血清蛋白との関係を検討した。結果は Fig. 2のごとくで、CEZ と MCIPC の蛋白結合率は血清総蛋白量ならびにアルブミン量とは相関はなかった。高橋⁹⁾は、ネフローゼのプロセマイドの蛋白結合率は、健康人に比べて低下がみられ、その原因は低アルブミン血症であると述べているが、ネフローゼにおける抗生物質の検討は見当らず比較できない。

ネフローゼでは、血清蛋白量が低下すると蛋白結合率

も低下するであろうという当初の予想に反した成績を得たので、Monitrol 血清を用いて蛋白結合率の影響を検討したところ、CEZ は 1g/dl 以下、MCIPC は 2g/dl 以下で初めて蛋白結合率の低下がみられた。この事実は、両薬剤ともに臨床上演進する程度の血清蛋白量の減少では、蛋白結合率には影響がないことを示唆している。

腎不全患者では、アセチルサリチル酸、サリチル酸バルビタール、ディアゼパム、ジギトキシン、エタクリン酸、フロセマイド、フェニトイン、ワーファリン、スルフォンアミドなどの薬物の蛋白結合は低下し、そのために作用が過剰にできる可能性があり、これらの薬剤を腎不全患者に使用する際には、使用に十分な配慮¹⁰⁻¹¹⁾がなされている。しかし抗生物質については、PCG、MDIPC、CET、CER、DOXY など蛋白結合率の低下の報告^{12,13)}はあるが、詳細な検討はみられていない。

今回の検討では、慢性血液透析患者の蛋白結合率は CEZ 64.1%、MCIPC 52.1% であり、両薬剤共に健康人に比べて著明な蛋白結合率の低下がみられた ($p < 0.01$)。

腎不全患者の蛋白結合率の低下をもたらす原因として、RANE ら¹⁴⁾や NAKANO ら¹⁵⁾は、腎不全患者にみられる低蛋白血症に由来すると述べているが、CAMPION ら¹⁶⁾や ANDREASEN ら¹⁷⁾は、低蛋白血症のみでは説明できないと報告している。今回の検討では、慢性血液透析患者における CEZ と MCIPC の蛋白結合率は、血清蛋白およびアルブミン濃度とは関係なく低下がみられた (Figs. 4, 5)。慢性血液透析患者の両薬剤の蛋白結合率低下の原因は、血清蛋白量とは関係が少ないと思われる。

腎不全患者では、血中にクレアチニン、尿素窒素、残余窒素などが蓄積するので、これらの内因性物質が蛋白結合能に関係するか否かを検討した。その結果は Fig. 7 に示したごとく、尿素窒素が増加すると CEZ と MCIPC の蛋白結合率の低下がみられた。

これらの内因性物質の腎不全患者の蛋白結合の影響についても、これまでに幾つかの報告がある。すなわち、O. MALLEY ら¹⁸⁾は、ジアゾキシドの蛋白結合率の低下は血清クレアチニンおよび尿素窒素と相関があること、REIDENBERG ら¹⁹⁾は、フェニトインの蛋白結合は同じく血清クレアチニン、尿素窒素と相関があると報告している。しかし、CAMPION ら¹⁶⁾は、メチルレッドの蛋白結合能はクレアチニン、尿素は影響がないと述べ、CRAIG ら¹³⁾は、スルファメトキサゾールの蛋白結合能にクレアチニン、尿素、尿酸、メチルグアニジンは影響しないと報告し、諸家により成績が異なり定説はない。

今回の検討は血中尿素窒素が 48~84 mg/dl の範囲

の検討であるが、尿素窒素の増加に伴いCEZとMCIPCの蛋白結合率は低下し、蛋白結合の低下に尿素窒素の関与が窺われ、さらに種々の尿素窒素濃度の症例を集積して検討中である。

その他の内因性物質については、LOSOWSKY²⁰⁾、CRAIG¹³⁾、BACHMANN²¹⁾は血中遊離脂肪酸(FFA)を検討しているが、蛋白結合能と相関はみられず、また、PARSON²²⁾はコレステロールとトリグリセリドとの関係を検討したが、相関はみられなかったと報告している。腎不全患者の蛋白結合率低下の原因として脂肪酸の関与は否定的であると思われる。

腎不全患者の蛋白結合能異常に対する血液透析の影響については議論が多く、ANDREASEN²³⁾やODAR-CEDERLOF²⁴⁾は、軽度ながら改善すると報告し、REIDENBERG²⁵⁾SHOEMAN²⁶⁾やCRAIG¹³⁾は改善しないと述べている。今回の検討では、3症例すべてにおいて、血液透析により両薬剤の蛋白結合率の改善がみられた(Fig. 8)。この事実は患者血液中にCEZとMCIPCの蛋白結合能を阻害する透析性の内因性物質が存在することが窺われる。

腎不全患者の薬剤の蛋白結合の低下をもたらす原因にはいくつかの仮説^{14), 27), 28)}がある。そのなかでは、内因性の結合阻害物質に基づく説^{17), 29)}が多くの諸家の支持を得ており、その物質が追求されている。

DEPNER³⁰⁾は、尿毒症患者血清をXAD-2カラム法によりフェニントリンの蛋白結合阻害物質を抽出したことを、佐中³¹⁾は、尿毒症患者血清からBiobeadやSephadexゲル濾過法などによりジフェニルヒダントインの結合阻害物質を抽出し、その大部分の成分が馬尿酸であることを、さらにLICHTEN WALNER³²⁾は、尿毒症血清をpH 3.0に酸性化し、ブチル塩酸で蛋白結合阻害物質を抽出し、ヒドロキシベンゼングリシンであったと報告している。この様に諸家により種々の阻害物質が抽出されておるが、いまだ不明な点が多く、抗生物質についての検討は少なく、私達は慢性血液透析患者のCEZの阻害物質について検討中である。

文 献

- 1) 石山俊次, 長崎祥祐, 川上 郁, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 大島聡彦, 鷹島睦美: 外科領域におけるCefazolin. *Chemotherapy* 18: 703~710, 1970
- 2) 金沢 裕, 倉又利夫: MCIPCの体液中濃度測定法, 感受性ディスク法, ペニシリン分解酵素抵抗性に関する検討並びに臨床経験. *Chemotherapy* 12: 5~13, 1964
- 3) REHBERG P B: A centrifugation of ultrafiltration using cellophane tube. *Acta Physiol*,

Scand. 5: 305, 1943

- 4) 上田 泰, 五島瑛智子, 坂崎利一, 清水喜八郎, 松本文夫編: 感染症(基礎と臨床), 抗菌剤の体内動態・代謝(齊藤玲) 283~288頁, メジカルビュー社, 1982
- 5) SHIMIZU T: Studies on protein binding of cefazolin and other antibiotics. *Jpn. J. Antibiot.* 37: 296~301, 1974
- 6) 堀 誠治, 嶋田甚五郎: 血漿蛋白結合の意義. *化学療法*の領域 2: 79~84, 1986
- 7) BIRD A E, MARSHALL C: Correlation of serum binding of penicillins with partition coefficients. *Biochem. Pharmacol.* 16: 2275~2290, 1976
- 8) 高橋文夫: 腎疾患特に関不全におけるFurosemideの血漿蛋白結合能の異常について. *日腎誌* 24: 665~679, 1982
- 9) TILLEMENT J P, ZINI R, et al.: Binding of certain acidic drugs to human albumin; Theoretical and practical estimation of fundamental parameters. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 7: 307~313, 1974
- 10) KOBER A, SJOHOLM I, BORGA O, et al.: Protein binding of diazepam and digitoxin in uremic and normal serum. *Biochem. Pharmacol.* 28: 1037~1042, 1979
- 11) BJORNSSON T D, MEFFIN P J, PETERS F A, et al.: Saliva and plasma levels and plasma protein binding of clofibrinic acid in uremic patients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 27: 230~235, 1980
- 12) ARIMORI K, NAKANO M, OTAGIRI M, UEHAMA K: Effects of penicillins on binding of phenytoin to plasma proteins *in vitro* and *in vivo*. *Biopharmac. Drug Disp.* 6: 219~227, 1984
- 13) CRAIG W A, EVANSON M A, SARVER K P, WAGNILD J P: Correction of protein binding defect in uremic sera by charcoal treatment. *J. Lab. Clin. Med.* 87: 637~647, 1976
- 14) RANE A, VILLENEUVE J P, STONE W T, et al.: Plasma binding and disposition of furosemide in the nephrotic syndrome and in uremia. *Clin. Pharmacol. Ther.* 24: 199~207, 1978
- 15) NAKANO M, FUJII K, GOTO S: Binding of diuretics to human serum from healthy adults and patients with renal failure. *Chem. Pharm. Bull.* 27: 101~108, 1979
- 16) CAMPION D S: Decreased drug binding by serum albumin during renal failure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 25: 391~397, 1973
- 17) ANDREASEN F, JAKOBSEN P: Determination of furosemide in blood plasma and its binding to proteins in normal plasma and in plasma from patients with acute renal failure. *Acta*

- Pharmacol. Toxicol. 35: 49~57, 1974
- 18) O, MALLEY K, VELASCO M, PRUITT A, et al.: Decreased plasma protein binding of diazoxide in uremia. Clin. Pharmacol. Ther. 18: 53~59, 1975
- 19) REIDENBERG M M: The binding of drugs to plasma proteins and the interpretation of measurements of plasma concentration of drugs in patients with poor renal function. Am. J. Med. 62: 466~470, 1977
- 20) LOSOWSKY M S, KENWARD D H: Lipid metabolism in acute and chronic renal failure. J. Lab. Clin. Med. 71: 736~743, 1968
- 21) BACHMANN K, SHAPIRO R, MACKIEWICZ J: Influence of renal dysfunction on warfarin plasma protein binding. J. Clin. Pharmacol. 16: 468~472, 1976
- 22) PARSON R M, BRECKERRIDGE A M: Renal function, protein binding and pharmacological response to diazoxide. Br. J. Clin. Pharmacol. 3: 169~175, 1976
- 23) ANDREASEN F: The effect of dialysis on the protein binding of drugs in the plasma of patients with acute renal failure. Acta. Pharmacol. Toxicol. 34: 284~294, 1974
- 24) ODAR-CEDERLOF I, BORG O: Impaired plasma protein binding of pheytein in uremia and displacement effect of salicylic acid. Clin. Pharmacol. Ther. 20: 36~47, 1976
- 25) REIDENBERG M M: Protein binding of diphenylhydantoin and desmethyylimipramine in plasma from patients with poor renal function. N. Eng. J. Med. 285: 264~267, 1971
- 26) SHOEMAN D W, AZARNOFF D L: The alteration of plasma proteins in uremia as reflected in their ability to bind digitoxin and diphenylhydantoin. Pharmacology 7: 169~177, 1972
- 27) BOOBIS S W: Alteration of plasma albumin in relation to decreased drug binding in uremia. Clin. Pharmacol. Ther. 22: 147~153, 1977
- 28) DEPNER T A, STANFEL L A, TARRARD E A, CULYASSY P F: Impaired plasma Phenytoin binding in uremia. Effect of *in vitro* acidification and anionexchange resin. Nephron 25: 231~237, 1980
- 29) SJOHOLM I, KOBER A, ODAR-CEDERLOF I, BORG O: Protein binding of drugs in uremic and normal serum: The role of endogenous binding inhibitors. Biochem. Pharmacol. 25: 1205~1213, 1976
- 30) DEPNER T A, GULYASSY P F: Plasma protein binding in uremia: Extraction and characterization of an inhibitor. Kidney Int. 18: 86~94, 1980
- 31) 佐中 牧, 葛西造美, 川島洋一郎ら: 尿毒症患者における蛋白結合阻害因子の生化学的同定。腎と透析 14: 207~213, 1983
- 32) LICHTEN WALNER D M, SUH B, LICHTEN WALNER M R: Isolation and chemical characterization of 2-hydroxbenzolgycine as a drug binding inhibitor in uremia. J. Clin. Invest. 71: 1289~1296, 1983

PROTEIN BINDING OF ANTIBIOTICS IN VARIOUS RENAL DISEASES : CEFAZOLIN AND CLOXACILLIN

MASATOSHI NIWAYAMA, HIROYUKI HOSHINO, YOSHINORI SHIMAZU,
KAZUYUKI TAZAKI, KENICHI IGARASHI, KOUICHI WADA
and MASAOKI ARAKAWA

Department of Medicine (II), Niigata University School of Medicine, Niigata, Japan

The binding of antibiotics with serum protein plays an important role in the effect, distribution and excretion of antibiotics. Although there are many studies on this phenomenon, very few are concerned with the protein binding of antibiotics in renal diseases. In this study, we attempted to clarify the protein binding rate of antibiotics in patients with various renal diseases, and the cause of impaired protein binding in hemodialysis patients.

The binding of CEZ and MCIPC with protein was measured by the centrifugal ultrafiltration method in 10 nephritic, 10 nephrotic and 9 chronic hemodialysis patients. Ten normal subjects were also studied as controls.

The percentage of bound CEZ was 84.6% in nephritic, 88.1% in nephrotic, and 64.1% in chronic hemodialysis patients. With MCIPC, it was 79.6% in nephritic, 85.6% in nephrotic, and 52.1% in chronic hemodialysis patients. Namely, the binding rate of CEZ and MCIPC with protein was much lower in chronic hemodialysis patients than in normal subjects (CEZ : 92.1%, MCIPC : 88.3%).

Results showed that the binding of CEZ and MCIPC with protein in chronic hemodialysis patients increased after hemodialysis. This suggests that the reduced binding rate was due to some dialysable substances which accumulated in these patients.