

## 高齢者における肝排泄型抗生剤 cefoperazone の体内動態の検討

稲松 孝思・深山 牧子・加藤 明彦・西永 正典

東京都老人医療センター感染症科\*

(平成元年 3 月 23 日受付)

明らかな肝・腎障害のない高齢者 7 名 (平均年齢 76.4 歳) に cefoperazone (CPZ) を投与して薬物動態学的解析を行ない、健康成人 6 例での投与例と比較した。高齢者では CPZ 1 g one shot 静注後の  $T_{1/2\beta}$  は 3.1 時間であり、同一の解析方法で検討した若年者群と比較すると 1.6 倍延長していた。また高齢者群では若年者群に比し AUC は高値であり、分布容積、薬剤の総クリアランス、腎クリアランス、腎外クリアランスは低値を示した。

明らかな肝・腎疾患の認められない高齢者 27 例に indocyanine green を静注し 15 分後の血中停滞率を測定した。ICG<sub>R15</sub> を各年齢層ごとに解析した結果、80 歳台では  $12.1 \pm 4.1\%$  を示した。CPZ 投与例にも同様の ICGR の上昇がみられており、高齢者では肝薬物排泄能の軽度低下があることが示唆された。

一般に肝排泄型抗生剤は腎排泄型抗生剤より高齢者における血中半減期の延長は軽度であるが、若年者腎障害患者にはみられない肝薬物排泄能の低下が潜在しており、肝排泄型の CPZ の場合でも連用時には蓄積に注意を払う必要がある。

**Key words :** Cefoperazone, 薬物動力学, 老年, 血中濃度, ICG テスト

加齢に伴い、抗菌剤排泄臓器の機能障害がみられ、体内での薬剤貯留、高い血液・臓器内濃度が観察されることから、高齢者では濃度依存性の副作用に対する注意が特に必要とされる<sup>1)</sup>。腎尿細管障害作用のあるアミノ配糖体、セフェム剤の場合、このことが特に問題となる。これら薬剤の大部分は腎排泄型薬剤であり、加齢に伴う腎障害の影響が特に指摘されてきた<sup>1,2)</sup>。Cefoperazone (以下 CPZ と略す)、cefpiramide (以下 CPM と略す) などの肝排泄が主体の薬剤では、胆汁からの排泄が多いため、腎障害患者であっても用量の調節は余り必要ないとされている<sup>3)</sup>。しかし、高齢者におけるこの点の検討は報告が少なく<sup>4,5)</sup>、高齢者における胆汁排泄についての検討も少ない。そこで今回、胆道系からの排泄割合の高いセフェム剤である CPZ について、高齢者における体内動態を検討したので報告する。

### I. 対象・方法

#### (1) CPZ 体内動態の検討

1) 対象: 血清 BUN, creatinine, bilirubin, GOT, GPT 濃度からみて、明らかな肝・腎障害のない高齢者 7 名 (以下高齢群), 平均年齢 76.4 歳, 平均体重 51.3 kg を検討対象とした。症例の肝、腎機能の概略を Table 1 に示した。7 名の平均値をとると Ccr 56.7

ml/min, ICG 15 分停滞率 12.8%, 血清 albumin 3.5 g/dl である。

2) 投与方法: 対象の承諾を得た上で、早朝空腹時に CPZ 1 g を 20 ml の生理食塩液に溶解し、3 分間かけて静脈内に注射した。

投与終了後、0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 時間目に血液を採取した。投与後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12 時間の尿を採取した。なお、試験開始後 4 時間目に昼食をとっている。

Table 1. Background of subjects

|                        | $n=7 \begin{cases} \text{male} & 5 \\ \text{female} & 2 \end{cases}$                                  |                 |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|                        | BUN, Creatinine<br>Bilirubin, GOT, GPT, ALP $\begin{matrix} \nearrow \\ \searrow \end{matrix}$ normal |                 |
|                        | Range                                                                                                 | Mean $\pm$ SD   |
| Age                    | 68~90                                                                                                 | 76.4 $\pm$ 7.2  |
| Weight (kg)            | 33.8~65                                                                                               | 51.3 $\pm$ 2.1  |
| Ccr (ml/min)           | 27 $\pm$ 80.4                                                                                         | 56.7 $\pm$ 14.6 |
| ICG <sub>R15</sub> (%) | 7.0~19.0                                                                                              | 12.8 $\pm$ 4.7  |

\* 東京都板橋区栄町 35-2

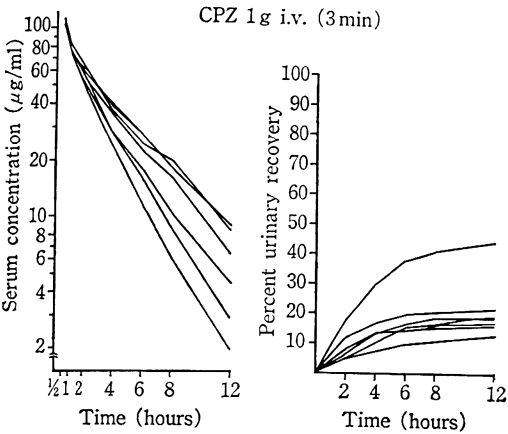


Fig. 1. Serum levels and urinary recovery of cefoperazone in geriatric patients

3) 濃度測定：体液内濃度測定は、HPLC により行なった。測定は台糖ファイザー K. K. 新薬開発センターにて行なった。

4) 解析方法：薬物動態学的解析は、two-compartment model を用いた。なお、今回対象患者の平均体表面積を算出し (1.48 m<sup>2</sup>) 各パラメーターを体表面積 (1.48 m<sup>2</sup>) 当たりの値として算出した。上田<sup>6</sup>清水ら<sup>7)</sup>により報告されている若年健康成人男子ボランティア (以下若年群), 平均年齢 30.8 歳, 平均体重 63.7 kg, の血中濃度実測値につき同じ方法で解析を行ない, 対照とした。ただし、投与方法は同じであるが、濃度測定は bioassay により行なわれたものである。

(2) 高齢者の ICG 15 分停滯率の検討

入院高齢患者のうち、血清 bilirubin, GOT, GPT, ALP 値がすべて正常で、明らかな肝・腎疾患の認められない高齢者 27 例につき、早朝空腹時に indocyanine green を 0.5 mg/kg 静注し、15 分後の血中停滯率を測定した。

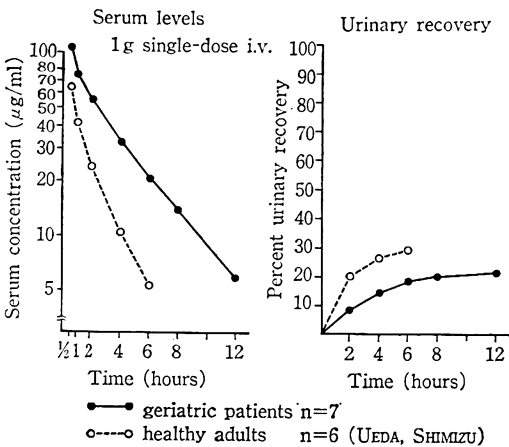


Fig. 2. Serum levels and urinary recovery of cefoperazone comparison of geriatric patients and healthy adults

II. 成 績

(1) CPZ の体内動態

高齢群に CPZ 1g 静注時の個々の血中濃度を Fig. 1 に平均血中濃度推移を Fig. 2 に示した。投与後、0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 時間後のそれぞれの平均は、104.8, 76.1, 55.9, 32.2, 21.4, 14.0, 6.0 μg/ml であった。尿中回収率を Figs. 1, 2 に示したが、投与後 6, 12 時間までの尿中回収率はそれぞれ 18.5%, 21.6% であった。体表面積で補正した高齢者の薬物動態学的パラメーターは Table 2 に示したが、β 相半減期 (T<sub>1/2β</sub>) 3.1 h, 分布容積 (V<sub>dss</sub>) 9.04 L, 総クリアランス (Cl total) 40.8 ml/min, 腎クリアランス (Cl renal) 12.0 ml/min, 腎外クリアランス (Cl nonrenal) 28.8 ml/min, 血中濃度曲線下面積 (AUC) 452.9 μg·hr/ml であった。同一の解析方法で検討した若年者群の薬物動態学的パラメーターと比較すると、高齢者群では、分布容積は小さ

Table 2. Pharmacokinetic parameters

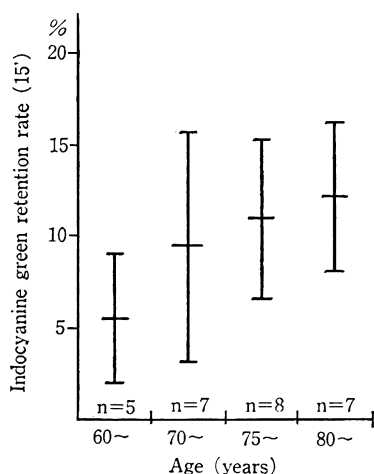
|                           | V <sub>dss</sub><br>(1/1.48 m <sup>2</sup> ) | AUC<br>(μg·h/ml)<br>(per 1.48 m <sup>2</sup> ) | T <sub>1/2</sub> (β)<br>(h) | Cl tot<br>(ml/min)<br>(per 1.48 m <sup>2</sup> ) | Cl renal<br>(ml/min)<br>(per 1.48 m <sup>2</sup> ) | Cl nonrenal<br>(ml/min)<br>(per 1.48 m <sup>2</sup> ) |
|---------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Geriatric patients<br>n=7 | 9.04±2.58                                    | 452.9±115.4                                    | 3.1±0.6                     | 40.8±13.4                                        | 12.0±7.0                                           | 28.8±11.1                                             |
| Adult volunteers<br>n=6   | 13.58±5.54                                   | 173.3±64.3                                     | 1.9±0.5                     | 108.4±40.7                                       | 51.4±25.5                                          | 57.0±30.7                                             |
| P                         | NS                                           | <0.01                                          | <0.01                       | <0.01                                            | <0.02                                              | N.S.                                                  |

two-compartment model

mean±SD

Table 3. Comparison of pharmacokinetic parameters by age

|                                               | Healthy adults | Geriatric patients |         |
|-----------------------------------------------|----------------|--------------------|---------|
|                                               |                | 68~74 y.o.         | 75~y.o. |
| n                                             | 6              | 3                  | 4       |
| Age                                           | 30.8           | 70.3               | 81.0    |
| Weight (kg)                                   | 63.7           | 58.0               | 46.2    |
| CCr (ml/min<br>per 1.48 m <sup>2</sup> )      | —              | 58.3               | 55.8    |
| ICGR <sub>15</sub> (%)                        | —              | 9.3                | 13.3    |
| Cefoperazone                                  |                |                    |         |
| Cl total (ml/min<br>per 1.48 m <sup>2</sup> ) | 108.4          | 43.4               | 38.9    |
| Cl renal (〃)                                  | 51.4           | 13.3               | 11.0    |
| Cl nonrenal (〃)                               | 57.0           | 30.1               | 27.9    |
| T <sub>1/2-β</sub> (h)                        | 1.9            | 2.9                | 3.2     |

Fig. 3. ICGR<sub>15'</sub> in geriatric persons with normal bilirubin, GOT, GPT and ALP values

く、血中濃度曲線下面積は大きく、 $\beta$ 相半減期は1.6倍延長していた。薬剤の総クリアランス、腎クリアランス、腎外クリアランスはいずれも高齢者で小さい値を示した。これらのパラメーターの2群間の比較をWILCOXONのU検定により行なった結果、分布容積、腎外クリアランス以外で有意差が見られた。

Table 3 に高齢者群を75歳未満の3例と、それ以上の4例にわけて、宿主条件、CPZのクリアランス、血中濃度半減期を若年者と比較して示した。75歳未満群と75歳以上の高齢者群の比較では、体重、Ccr、CPZのCl total、Cl renal、Cl nonrenalのいずれの項目においても、75歳以上の群が低値を示し、CPZのT<sub>1/2β</sub>も

75歳以上群では3.2時間に延長をみている。

#### (2) 高齢者のICG 15分停滯率

対象を年齢階層ごとに4群にわけ、それぞれのICG 15分停滯率の平均と標準偏差をFig. 3に示した。正常閾とされる10%を超える症例は60歳台ではみられないが、70歳以降10%を超える症例が現れ、70歳後半では平均11.0±4.4%、80歳台では12.1±4.1%であった。

### III. 考 察

著者らはこれまで各種セフェム系抗生剤の体内動態について報告してきたが、その成績を今回の成績とともにTable 4に示した。加齢により諸臓器の機能低下が見られるが、腎機能は年齢との相関がもっとも明らかなものであり<sup>9)</sup>、腎排泄型薬剤の加齢による排泄遅延についてはすでに多くの報告が見られる<sup>2,9)</sup>。薬物体内動態に対する加齢の影響は、腎排泄型薬剤については諸家の報告にほぼ一致がみられる<sup>9)</sup>。しかし肝排泄型薬剤については、薬物の種類、検討対象の背景などにより異なる成績が報告されている<sup>10)</sup>。

これらの検討例の背景を見ると多くは外来の60歳台を含む高齢者群である。加齢に伴う現象を観察する上で70歳台前半までの年齢群は壮年群の特徴と高齢者の特徴を兼ね備えた群であり、また個体差も著しく大きい。このことが、高齢者における薬物代謝の特徴を指摘にくい原因となっている。CPZに関する報告としては、MEYERSらの報告が見られる<sup>4)</sup>。彼らは平均年齢70.4歳の歩行可能な高齢者ボランティア (ambulatory elderly) における検討成績を報告し、わずかに半減期の延長が見られるが、有意差の見られない程度のものであり、用量

Table 4. Serum half-life and urinary recovery

| Drug                   | Subjects |             |              | Pharmacokinetics |                                                        |                  |
|------------------------|----------|-------------|--------------|------------------|--------------------------------------------------------|------------------|
|                        | Age      | Weight (kg) | Ccr (ml/min) | T <sub>1/2</sub> | T <sub>1/2</sub> <sup>elderly</sup> / <sub>young</sub> | Urinary recovery |
| CPZ    n= 7<br>1g・IV   | 76.4     | 51.3        | 56.7         | 3.1              | 1.6                                                    | 21.6 (12h)       |
| CPM    n= 5<br>0.5g・IV | 77.0     | 40.7        | 33.5         | 7.2              | 1.8                                                    | 20.9*(12h)       |
| FMOX   n= 4<br>1g・IV   | 75.3     | 40.8        | —            | 1.4              | 2.0                                                    | 81.4 ( 6h)       |
| CZX    n=13<br>1g・IV   | 79.0     | 43.0        | 40.1         | 3.2              | 2.3                                                    | 66.5 ( 6h)       |
| CTT    n= 8<br>0.5g・IV | 77.5     | 40.4        | 40.8         | 7.6              | 2.5                                                    | 79.8*(12h)       |

\* in young adults

へ反映させる必要は認めないと述べている。今回の我々の成績はさらに年齢層の高い群についての検討である。若年群の成績と比較して総括すると、高齢群では有意に血中濃度は高く推移し、尿中回収率は低く、T<sub>1/2β</sub>は延長し、Cl renal が小さい。Cl nonrenal も2群間で有意差はみられないながら、高齢者では若年者の1/2の値を示している。本剤の健康成人での尿中回収率は約30%で、他は主として胆道から排泄されるとされている<sup>11)</sup>。腎外(胆道)排泄の遅延が高齢群での血中半減期延長の主要な原因と思われる。本剤は胆道排泄型薬剤であり、若年腎障害患者では、胆道排泄量が多いため、用量の調節は不要とされる。一方、若年肝障害例では、腎排泄が胆道排泄を補うため、実際上はそれほどの用量調節は必要ないと考えられている<sup>3)</sup>。高齢者においては、今回の検討で見られたような肝血流量低下に伴うと思われるICG停滞率の軽度上昇がみられ、肝血流量の低下は高齢者に一般的にみられるものと思われる。これらの成績は高齢者における肝薬物排泄能の低下を示唆するものであり<sup>12~14)</sup>、CPZの腎外クリアランスに反映している。また、腎障害は70歳台後半でかなり明らかとなるが、肝機能低下は80歳台でようやく明瞭なものとなってくる。すなわち、高齢者は薬物排泄能の面からみると、75歳台後半の明らかな肝腎障害の見られない例でも中等度の腎障害、軽度の肝薬物排泄能の低下を有するものと推察できる。若年者では肝、または腎の障害例では、障害されていない腎または肝が薬物の排泄を代償しているが、高齢者はこの代償機能のない宿主とみなすことができる。Table 4に示したように、CPZと同様の排泄動態を示すCPMにおいても、高齢者における血中半減期の

延長程度は腎排泄型薬剤より軽度であった<sup>15)</sup>。CPZにしるCPMにしる腎排泄型薬剤よりは血中半減期の延長の程度は軽いとはいえ、若年者の軽度肝障害患者や、中等度腎障害患者とは同列には扱えないと言えよう。1回投与の成績のみからは薬物血中濃度の若干の持続が見られるのみであるが連用時には薬物の蓄積も考慮し、80歳以上で4g/日以上を長期連用する際には注意が必要であろう。

文 献

1) LJUNGBERG B, NILSSON-EHLE 1: Pharmacokinetics of antimicrobial agents in the elderly. Rev. Infect. Dis., 9 (2): 250~264, 1987

2) 稻松孝思, 浦山京子, 岡 慎一, 島田 馨: 高齢者における抗生物質・化学療法剤の Pharmacokinetics. 抗生物質から化学療法の領域. 1: 389~393, 1985

3) USUDA Y, SHIMIZU T, SEKINE O, AOKI N, HIRASAWA Y, AOKI T: Serum, Urine and Bile Levels and Dosage Modification of Cefoperazone. SIXTH INTERNATIONAL CEFOPERAZONE SYMPOSIUM. EXCERPTA MEDICA: pp 425~431, 1982

4) MEYERS B R, MENDELSON M H, DEETER R G, SRULEVITCH-CHIN E, SARNI M T, HIRSCHMAN S Z: Pharmacokinetics of cefoperazone in ambulatory elderly volunteers compared with young adults. Antimicrob. Agents Chemother. 31: 925~929, 1987

5) NABER K, ADAM D, SCHALKHÄUSER K, KEES F, von HATTINGBERG H M, GROBECKER H: Pharmacokinetics of cefoperazone in geriatric patients and concentrations in different tissues of the urinary tract. SIXTH INTER-

- NATIONAL CEFOPERAZONE SYM-  
POSIUM. EXCERPTA MEDICA. pp114~  
130, 1982
- 6) 上田 泰, 松本文夫, 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 大  
森雅久, 芝 孝也, 山路武久, 井原裕宜, 北条敏  
夫, 宮原 正: Cefoperazone (T-1551) に関する  
臨床的研究, *Chemotherapy* 28 (S-6): 369~  
384, 1980
- 7) 清水喜八郎, 熊田徹平, 小出桂三: Cefopera-  
zone (T-1551) の基礎的・臨床的研究. *Chemo-  
therapy* 28 (S-6): 390~394, 1980
- 8) SHOCK N W: Aging and biological aspects.  
Advancement of Science. p.250, American  
Institute of Biological Science, Washington,  
D. C., 1960
- 9) INAMATSU T, SHIMADA K, URAYAMA K: Pharm-  
acokinetics of Cefitizoxime in Aged Patients.  
Current Chemotherapy and Immunother-  
apy: 402~403, 1982
- 10) 木谷健一, 老齡薬用量の適正化—その理論と実際。  
*臨床医薬* 3: 3~20, 1987
- 11) CRAIG W A, GERBER A U: Pharmacokinetics  
of cefoperazone: a review. *Drugs*. 22 (S-1):  
35~45, 1981
- 12) VESTAL R E: Drug use in the elderly: A  
review of problems and special considera-  
tions. *Drugs* 16: 358~382, 1978.
- 13) WOOD A J J, VESTAL R E, WILKINSON G R;  
BRANCH R A, SHAND D G: Effects of aging  
and cigarette smoking on antipyrine and  
indocyanine green elimination. *Clin. Phar-  
macol. Ther.* 26: 16~20, 1979
- 14) WILLIAMS R L: Drug administration in hepatic  
disease. *New Engl. J. Med.* 309: 1616~1622,  
1983
- 15) 島田 馨, 稻松孝思, 浦山京子, 井熊克仁: Cef-  
piramide (SM-1652) の基礎的・臨床的研究。  
*Chemotherapy* 31 (S-1): 298~302, 1983

## PHARMACOKINETICS OF BILIARY EXCRETION TYPE ANTIBIOTIC (CEFOPERAZONE) IN ELDERLY PATIENTS

TAKASHI INAMATSU, MAKIKO FUKAYAMA, AKIHIKO KATOU  
and MASANORI NISHINAGA

Division of infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital,  
35-2, Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo, Japan

Pharmacokinetics of cefoperazone (CPZ) in 7 elderly patients (mean age, 76.4 years) without renal or hepatic disorders were compared with those in 6 younger healthy volunteers. The half-life of the beta-phase was 3.1 h in the elderly group after intravenous injection of 1 g of CPZ, 1.6 times longer than in the younger group. The AUC in the elderly group was larger than in the younger. The volume of distribution (Vd), total clearance, renal clearance and non-renal clearance were smaller than those of the younger group.

The 15 min retention rate of indocyanine green (ICGR<sub>15'</sub>) was examined in 27 elderly persons without apparent renal or hepatic disorders. Evaluation of ICGR classified by age revealed that ICGR<sub>15'</sub> was 12.1% in the elderly group above 80 years old and was slightly larger than in the other group. These results suggest that a slight disorder of the drug excretion mechanism existed in the elderly group.

Generally, the prolongation of the half-life of biliary excretion type antibiotics is less pronounced than that of urinary excretion type antibiotics in elderly patients. However, when compared with younger patients with renal disturbance, drug elimination in the elderly patients was impaired by both routes of biliary and urinary excretion.