

血液透析患者における cefuzonam の体内動態

甲 田 豊・青木 信樹・薄田 芳丸

信楽園病院内科*

関 根 理

水原郷病院内科

(平成2年1月16日受付・平成2年2月16日受理)

新しい第3世代セフェム系抗生剤である cefuzonam (CZON) について、血液透析患者における体内動態を検討した。維持透析を行っている慢性腎不全患者4名に透析日と非透析日にそれぞれ CZON 1 g を静注し、24時間までの血中濃度を HPLC 法により経時的に測定した。血液透析は静注1時間後から開始し、6時間後まで5時間行った。透析時間帯については one-compartment model, 24時間全体については two-compartment model で解析し、透析時と非透析時を比較した。さらに、感染症合併例3名について、連日使用したときの蓄積性を検討した。 $T_{1/2}$ は、24時間全体の解析値で透析時 2.419 ± 0.619 時間、非透析時 2.794 ± 0.316 時間であり、透析時間帯の解析値で透析時 1.916 ± 0.434 時間、非透析時で 2.145 ± 0.793 時間であった。Cl_t, AUC も同様に求めた。 $T_{1/2}$, Cl_t, AUC とも透析時、非透析時で有意な差はみられなかった。1日1.0 g を7日間連続して用いても、蓄積はみられなかった。

血液透析患者において、CZON の $T_{1/2}$ は健常人の約2倍に延長していたが、血液透析が血中濃度におよぼす影響は少ないと考えられた。血液透析患者では、腎機能正常者に比し腎外排泄は増加していることが推察された。

Key words : Cefuzonam, Pharmacokinetics, Hemodialysis

Cefuzonam (CZON と略) は、好気性および嫌気性のグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対し、広い抗菌スペクトラムを持ち、さらに各種の β -lactamase に対し安定性を有することが報告されている¹⁾。特に、従来の第3世代セフェム剤よりも *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) に対し、強い抗菌力を示し、methicillin 耐性ブドウ球菌 (MRSA) に対しても抗菌力を有することが報告され、本剤の特徴の1つとされている²⁾。

CZON の健康成人における1g単回静脈内注射時の6時間累積尿中排泄率は、50~70%と報告されており³⁾、従来のセフェム剤の中では尿中および胆汁中排泄のバランスがとれている。主要排泄経路は腎とされているが、血液透析時の詳細な報告は少ない。このため高度腎機能障害者における本剤の体内動態を知ることは、その適正利用を配慮するうえできわめて重要と思われる⁴⁾。我々は、維持血液透析(以下HDと略)を受けている慢性腎不全患者4名について、HD時および非HD時のCZONの体内動態、また、同じく感染症を合併したHD患者3名について連日使用したときの蓄積性を検討したので報告する。

I 対象ならびに方法

対象症例の臨床的背景を Table 1 に示した。症例1から4はHD時および非HD時の体内動態を、また症例1, 4, 5については感染症罹患の際、継続して用いた時の蓄積性を検討した。HDに関する詳細は Table 2 に示した。全例が1回5時間、週3回の定期的HDを行っていた。

上記症例において、CZON 1 g を生理的食塩水20 ml に溶解し、HD日と非HD日に5分間かけて単回静注した。注射前、0.5, 1, 2, 4, 6, 12, 24時間後に血中濃度を測定するため採血した。HDは静注1時間後から6時間後まで5時間行った。HD日と非HD日にクロスオーバー法で検査したが、その間隔は1週間以上あけ、後の検査に影響がないように配慮した。

CZON の血中濃度は HPLC 法で測定した。薬動学的パラメーターは24時間全体の結果に関しては two-compartment model を、透析時間帯(静注1時間後から6時間後までの5時間)については、比較的短時間のため one-compartment model を用いて算出

*新潟市西有明町 1-27

Table 1. Clinical profiles

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Cause of CRF	HD term (years)	Serum creatinine (mg/dl)	Urine volume (ml/day)	Liver function		
								GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	Al P (IU/L)
1.	76	M	42	DM	2	7.3	80	16	10	132
2.	51	F	42	CGN	16	10.6	0	27	25	224
3.	82	F	38	NS	4	10.8	50	7	5	104
4.	60	F	47	DM	2	8.6	0	8	10	188
5.	69	M	49	DM	4	12.5	0	8	7	81

CRF : chronic renal failure, HD : hemodialysis, DM : diabetes mellitus, CGN : chronic glomerulonephritis, NS : nephrosclerosis, Al-P : alkaline-phosphatase.

Table 2. Dialysis prescription

Case	Type of dialyser	MSA (m ²)	Time on HD (hours)	Qb (ml/min.)	Qd (ml/min.)
1.	Sap. Cell.	0.9	5	200	500
2.	PAN	1.0	5	200	500
3.	Sap. Cell.	0.9	5	200	500
4.	CDA	0.9	5	200	500
5.	CDA	0.9	5	200	500

MSA : membrane surface area, Qb : blood flow rate, Qd : dialysate flow rate, Sap. Cell. : saponized cellulose, PAN : polyacrylonitrile, CDA : cellulose diacetate.

Table 3. Serum concentrations of cefuzonam ($\mu\text{g/ml}$) after 1.0 g injection in patients with chronic renal failure

		Hours after injection	0.5	1	2	4	6	12	24
Case 1	HD		60.8	44.1	36.3	18.5	10.1	2.5	<0.5
	non HD		60.8	51.8	39.3	24.2	15.3	3.0	<0.5
Case 2	HD		33.2	24.5	14.3	5.0	2.6	<0.5	<0.5
	non HD		51.0	37.4	18.4	6.4	2.8	<0.5	<0.5
Case 3	HD		84.7	60.1	45.8	24.4	14.4	3.6	<0.5
	non HD		58.6	58.2	36.0	27.9	16.9	2.7	<0.5
Case 4	HD		79.2	49.9	29.0	12.1	6.0	1.9	<0.5
	non HD		98.7	71.7	—	17.9	6.9	1.3	<0.5

した。蓄積性の検討は、GILBALDI M らの方法によった⁵⁾。さらに、1週間連用後に実際に血中濃度を測定し確認した。結果は mean \pm SD で表し、統計学的検定は Student's t-test により行った。

II. 結 果

症例 1 から 4 の HD 日と非 HD 日の血中濃度の推移を Table 3 および Fig. 1 に示した。各測定点における HD 日と非 HD 日の CZON の血中濃度の間には、有意な差は認められなかった。また、HD 前後の濃度の

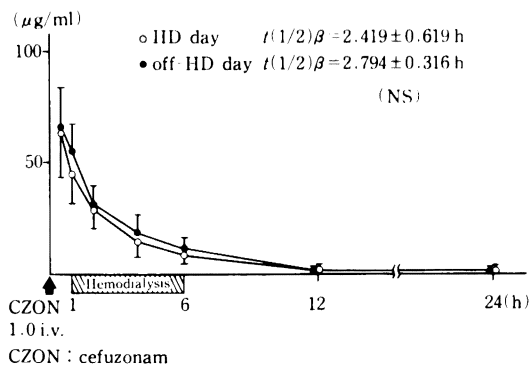


Fig. 1. Serum concentration of cefuzonam after 1.0 g injection in hemodialysed patients (n=4)

低下率は $-82.6 \pm 6.1\%$ 、非 HD 時の同時刻における濃度低下率は $-81.1 \pm 10.4\%$ で、有意な差はなく、血液透析の影響は少なかった。

静注 24 時間後までの測定値を用いて算出した薬動学的パラメーターを Table 4 に示した。 β 相半減期 ($t(1/2)\beta$ と略) は、HD 日 2.419 ± 0.619 時間、非 HD 日 2.794 ± 0.316 時間で、非 HD 日でやや延長していたものの両者間に有意な差は認められなかった。同様に、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC)、全身クリアランス (Cl_t) にも有意な差はみられなかった。

透析時間帯における薬動学的パラメーターを Table 5 に示した。 $t(1/2)\beta$ は非 HD 日でやはりやや延長する傾向がみられたが、有意ではなかった。AUC、Cl_t も同様に有意な差はなかった。

感染症 (肺炎 2 例、尿路感染 1 例) を合併した 3 例に、CZON 1 g を生理的食塩水 20 ml に溶解し、1 日 1 回単回静注で連日使用した。初回注射時および 7~8 日後の注射前、0.5 時間後の血中濃度を調べ、血中濃度のシミュレーションを行ったが、3 例とも蓄積性はみられなかった (Fig. 2)。

III. 考 察

透析療法が必要な慢性腎不全患者は、血液透析時の体外循環、CAPD (continuous ambulatory peritoneal

Table 4. Pharmacokinetic parameters calculated from results obtained within 24 h (two-compartment model)

		$t(1/2)\beta$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	Cl _t (l/h)
Case 1	HD	2.568	231.338	4.323
	non HD	2.754	292.049	3.424
Case 2	HD	1.420	122.256	16.756
	non HD	3.269	128.356	36.744
Case 3	HD	2.569	340.421	10.889
	non HD	2.776	286.301	13.987
Case 4	HD	3.120	212.261	4.711
	non HD	2.378	288.407	3.467
mean	HD	2.419	226.569	9.170
\pm SD	non HD	± 0.619	± 77.574	± 5.096
		2.794	248.778	14.406
		± 0.316	± 69.556	± 13.596

Table 5. Pharmacokinetic parameters calculated from results obtained only within hemodialysis session (one-compartment model)

		$t_{(1/2)\beta}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	Cl _t (1/h)
Case 1	HD	2.299	210.402	4.752
	non HD	2.849	269.758	3.707
Case 2	HD	1.416	83.393	11.991
	non HD	1.230	116.846	8.558
Case 3	HD	2.393	281.849	3.548
	non HD	3.013	291.361	3.432
Case 4	HD	1.555	174.606	5.727
	non HD	1.488	267.031	3.745
mean ± SD	HD	1.916 ±0.434	187.563 ±71.468	6.505 ±3.260
	non HD	2.145 ±0.793	236.249 ±69.578	4.861 ±2.138

dialysis)における腹膜灌流液の交換操作など、細菌感染の機会が多いうえに、免疫不全状態を合併している^{6,7)}。このため、感染症を合併すると菌血症などを起こしやすく、感染症が重篤化する場合を多く経験する⁸⁾。透析患者にとって、感染症は、心・血管系疾患とともに、最も重要な死因の一つであり、次々と開発される有力な抗菌剤を適切に用いていくことが重要と思われる。一般にセフェム系抗生剤はおおむね腎排泄型であるが、胆汁からの排泄も若干ながらあり、その比率は薬剤によって様々である。腎排泄型の薬剤は、透析患者においては排泄が著しく遅延し、副作用の発現頻度が高くなるため、その使用量や使用間隔の設定に十分な注意を払うことが必要とされる^{4,14)}。

CZONは、グラム陰性菌に広汎かつ強力な抗菌性を有するとともに、従来の第3世代セフェム剤が弱いとされていた *Staphylococcus aureus* に対しても、殺菌的な抗菌力を有し、また、ほとんどの β -lactamase に対しても安定であるといわれている¹⁾。このため、グラム陰性菌感染症はもとより、体外循環により *S. aureus* に感染する機会が多い透析患者にも、使用機会は多い薬剤と考えられるが、CZONの腎不全患者における体内動態の検討はいまだ少ない。

CZONは血中濃度、尿中濃度の検討から、腎排泄型

の薬剤であることが明らかにされている³⁾。単回静注または筋注時の6時間尿中回収率は50~70%であり³⁾、これは胆汁排泄型である cefoperazone の27%より高く¹⁰⁾、cefmenoxime の85%よりは低い¹¹⁾。腎機能正常者にCZONを1g単回静注法で用いた場合の $t_{(1/2)\beta}$ は、1.21時間と報告されている³⁾。今回の我々の血液透析患者における $t_{(1/2)\beta}$ の検討では、注射後24時間までの分析でHD日2.419±0.619時間、非HD日2.794±0.316時間と腎機能正常者に比しほぼ2倍の延長がみられた。しかし、HD日と非HD日の間には有意な差は認められなかった。また、透析時間帯(5時間)のみの分析でもHD時1.916±0.434時間、非HD時2.145±0.793時間と腎機能正常者よりも延長していたが、HD時、非HD時の両者間に有意な差はなかった。HDを5時間行った後の血中濃度の低下率も、非HD日の同時刻の低下率とほとんど変わらなかった。このように正常腎機能者に比し $t_{(1/2)\beta}$ が延長し、しかも透析によってそれが有意に短縮されてこないことにより、CZONの透析性は低いと考えられる。CZONのヒトにおける血中蛋白結合率は、85~87%と比較的高いことが報告されており¹²⁾、これが透析性の低さに影響している一つの因子と考えられる。AUC、Cl_tもHD日(時)と非HD日(時)との

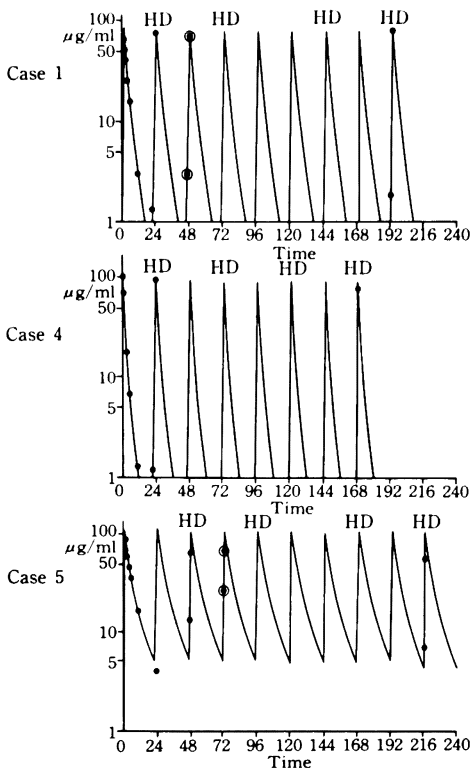


Fig. 2. Simulated serum concentration (solid line) and measured value (dot) with repeated intravenous administration of 1.0 g cefuzonam once a day

● Off-HD day. cefuzonam injected at 9 a.m. and blood samples collected just before and 30 min after injection.

● HD day. cefuzonam injected at 3 p.m. after end of HD and blood samples collected just before and 30 min after injection.

間に変化はみられなかった。一方、朴らも我々と同様血液透析者で CZON の体内動態を検討し、 $t(1/2)\beta$ は HD 日 2.239 時間、非 HD 日 4.173 時間であると報告している¹³⁾。HD 日の結果はほぼ同じであるが、非 HD 日により延長していることが、我々の結果と異なる。ただ、今回の我々の検討においても、非 HD 日(時)で HD 日(時)よりわずかに延長傾向はみられている。透析時間帯と HD 時の採血時刻がやや異なることが、この相違をもたらしたのかもしれないが、この点はさらに検討が必要である。

さて、以上の結果は、CZON は HD によりわずかに除去されても、その量は少なく HD 以外の排泄が多いため、HD による除去分は臨床的にほとんど問題にならないことを示している。ちなみに、他薬剤の透析患

者の $t(1/2)\beta$ は、cefazolin 18~24 時間¹⁴⁾、cefoperazone 2.13 時間である¹⁵⁾。CZON の 2.4~2.8 時間は、胆汁排泄型といわれる cefoperazone に近いものになっており、CZON は、透析患者において肝-胆汁を経由する排泄はかなりのものと推測される。したがって、CZON は腎不全でも安全に使用できるが、腎不全とともに肝-胆道系の機能障害を有する患者では、CPZ のように用量調節に気をつける必要がある。

また、感染症を有する患者で、CZON 1 日 1 g を単回静注で連日用いたが、実際に蓄積は認められなかった。この用法を行う限り蓄積性については問題ない。しかし、12 時間後の血中濃度は $<0.5\sim 3.6 \mu\text{g/ml}$ 、24 時間後はすべて $<0.5 \mu\text{g/ml}$ であり、事実上この時間帯は薬剤が血中に存在しないことになる。この点を考慮すると、菌種や感染の重症度によっては、1 g 1 日 1 回より 0.5 g 1 日 2 回という用法が適切な場合もありうると思われる。

IV. ま と め

セフェム系抗生剤である CZON について、血液透析患者の体内動態を検討した。その結果、HD 日(時)、非 HD 日(時)の $t(1/2)\beta$ は、腎機能正常者よりもほぼ 2 倍に延長していたが、HD 日(時)、非 HD 日(時)の両者間に大きな差は認められなかった。透析患者では HD 以外(胆汁中)の排泄がかなりのものと推測され、肝-胆道障害時には用法に注意が必要と思われた。1 日 1 g の単回静注を連日行っても蓄積性は認められなかった。

文 献

- 1) 比留間良一, 澤井哲夫: L-105 の各種 β -lactamase に対する安定性の評価。Chemotherapy 34 (Suppl. 3): 64~67, 1986
- 2) 疋田宗生, 三橋 進, 井上松久: L-105 の細菌学的評価。Chemotherapy 34 (Suppl. 3): 1~16, 1986
- 3) 中島光好, 橋本久那, 滝口祥令, 他: L-105 の臨床第一相試験。Chemotherapy 34 (Suppl. 3): 133~147, 1986
- 4) 関根 理, 薄田芳丸: 抗菌剤の進歩とその適正利用, 人工透析。研究会誌 15: 227~236, 1982
- 5) GILBALDI M, PERRIER D: § 3 Multiple dosing, In Pharmacokinetics, p.97~128. MERCER DEKKER INC., New York, 1975
- 6) GOLDBLUM S E, REED W P: Host defenses and immunologic alterations associated with chronic hemodialysis. Ann Int Med 93: 597~613, 1980
- 7) 吉田和清: 慢性腎不全の免疫異常に関する研究第 1 報 慢性血液透析患者のリンパ球 subset 及び Con A 誘導 suppressor cell activity。日本腎臓学会雑誌 30: 713~719, 1988
- 8) 和田光一, 星野弘之, 田崎和之, 荒川正昭: 透析症

- 例における敗血症。臨床透析 4 : 1199 ~ 1202, 1988
- 9) 小高通夫：わが国の透析療法の現況(1988)。日本透析療法学会雑誌 22 : 221 ~ 304, 1989
- 10) 第 27 回日本科学療法学会総会, 新薬シンポジウム I。T-1551, 福岡, 1984
- 11) 中山一誠, 秋枝洋三, 田島華陽, 川村弘志, 川口広, 石山俊次：新セファロsporin系抗生物質 cefmenoxime (SCE-1365) の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科的臨床応用について。Chemotherapy 29 (Suppl. 1) : 617 ~ 630, 1981
- 12) 井之川芳之, 山下憲昭, 武井啓司, 比留間秀雄：L 105 の実験動物における体内動態。Chemotherapy 34 (Suppl. 3) : 105 ~ 118, 1986
- 13) 朴 勺, 白敷昭雄, 梅村喜三郎, 沖野攻次, 友吉唯夫：血液透析患者における cefuzonam (CZON) の体内動態に関する検討。腎と透析 24 : 1001 ~ 1004, 1988
- 14) 青木信樹：腎不全時。クリニカ 15 : 117 ~ 125, 1988
- 15) 海津嘉蔵, 瓜生康平, 保利 一, 滝下正英, 江藤澄哉：血液透析患者における cefoperazone (CPZ) の薬物動態について日本透析療法学会雑誌 20 : 153 ~ 157, 1987

PHARMACOKINETIC STUDY ON CEFUZONAM IN PATIENTS WITH REGULAR HEMODIALYSIS TREATMENT

YUTAKA KODA, NOBUKI AOKI and YOSHIMARU USUDA
Shinrakuen Hospital, Nishiariake 1-27, Niigata, Japan

OSAMU SEKINE
Suibarago Hospital, Suibaramachi

A pharmacokinetic study of cefuzonam (CZON), one of the new third-generation cepheims, was performed in four hemodialyzed patients on days with and without regular hemodialysis (HD) treatment (cross-over method). All subjects had normal liver function.

CZON (1.0 g) was administered by a single i. v. injection for 5 min, and blood samples were collected at selected time intervals. Serum concentrations of the drug were measured by high-performance liquid chromatography.

The pharmacokinetic parameters of CZON were calculated from the average serum concentrations, according to both one-compartment model (dialysis session time, 1-6 h after injection) and two-compartment model (whole time, 1-24 h after injection). Overall $T_{1/2}$ was 2.419 ± 0.619 h on the HD day, and 2.794 ± 0.316 h on the off-HD day. The $T_{1/2}$ of the dialysis session time was 1.916 ± 0.434 on the HD day and 2.145 ± 0.793 on the off-HD day. The $T_{1/2}$ in hemodialyzed patients was about 2 times longer than normal subjects. For $T_{1/2}$, no significant difference was found between the on-HD and off-HD day. Similarly, For both AUC and Clt, there was no significant difference.

Assuming that 1.0 g of CZON was given by i.v. injection once a day for 1 week to hemodialyzed patients, we calculated the changes in serum concentration. On such a schedule CZON was revealed to be non-cumulative in patients with HD treatment thrice a week.

We conclude that the $T_{1/2}$ of CZON in hemodialyzed patients is longer than in normal subjects but that there is little dialysis effect on the serum concentration of CZON. We suspect, however, that extra-renal or extra-dialysis elimination is increased.