

高齢者における cefetamet pivoxil の体内動態

稲松 孝思・深山 牧子・中島 敏晶・増田 義重

東京都老人医療センター感染症科*

新しい経口用セフェム系抗生物質である cefetamet pivoxil (CEMT-PI) の高齢者における体内動態を検討した。明らかな肝障害、腎障害のない歩行可能な老人4名(平均79.5歳, 平均体重46.8kg), 寝たきり老人4名(平均83.5歳, 平均体重37.5kg)に本剤500mgを食後投与し, 血中濃度, 尿中濃度を測定した。血中濃度推移は個体差が大きく, 特に食道狭窄の見られた1例では著しい吸収の遅延が見られた。臨床第1相試験における若年ボランティアの成績と比較すると, 高齢者では血中濃度の立ち上がりが遅く, 持続は長い。また8時間目までの尿中回収率はやや低いが, 24時間までの回収率は若年ボランティアと大差なかった。以上の傾向は歩行可能な老人群より寝たきり老人群で著明であった。高齢者において, 本剤は消化管内移送時間の遅れによる吸収の開始の遅延が見られるものの, 吸収は良好であり, 高齢者における本剤の投与方法は500mg/日2回が標準と思われる。

Key words: Cefetamet pivoxil, CEMT-PI, 体内動態, 高齢者, 寝たきり老人

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は日本ロシュ株式会社で開発中のプロドラッグ型の新しい経口用セフェム系抗生物質で腸管粘膜に吸収後加水分解されて抗菌力を有する cefetamet (CEMT) に変換する。薬動学的には若年ボランティアにおける血中半減期が約1.6時間, 服薬後12時間までの尿中回収率が約55%の薬剤である¹⁾。このような臨床第1相試験の若年ボランティアにおける標準的な薬動学的特性が, 高齢者には当てはまらないことがある^{2,3)}。このため高齢者を対象とした体内動態の検討が必要と考え従来から検討し

てきたが, 注射薬では比較的一定の傾向を示す成績が得られてきた。しかし, セフェム系抗生物質, 新ピリドン・カルボン酸, マクロライドなどの経口薬の検討では薬剤毎の特性の影響もあり, 高齢者群の一定の傾向を示す成績は得られていない⁴⁾。

本報告ではプロドラッグである本剤の高齢者における体内動態について, いわゆる寝たきり老人と歩行可能な比較的元素な高齢者とに分けて検討し, 報告されている若年ボランティアの検討成績と比較した成績について報告する。

Table 1. Profile of elderly patients

	Case	Age Sex	Weight (kg)	Height (cm)	Serum creatinine (mg/dl)	Creatinine clearance (ml/min)	ICG15' retention rate (%)	Serum albumin (g/dl)	Hematocrit (%)	Underlying disease
Ambulatory	1	88・F	45.5	149	1.0	31.6	17.0	4.1	30.0	Osteoporosis
	2	69・M	57.0	163	0.9	53.0	37.0	3.9	47.4	Hypertension
	3	81・F	41.0	142	0.8	33.5	ND	4.1	35.1	Hyperparathyroidism
	4	80・F	43.5	145	0.8	47.7	9.0	4.0	34.2	Lymphadenitis
	Mean ±SD	79.5 ±7.9	46.8 ±7.1	150 ±9.3	0.9 ±0.1	41.5 ±10.5	21.0 ±14.4	4.0 ±0.1	36.7 ±7.5	
Bed ridden	5	75・F	40.0	138	0.7	32.2	8.0	3.3	28.9	Parkinsonism
	6	87・M	38.0	152	0.8	19.8	34.0	3.1	40.6	Cerebral thrombosis
	7	88・F	44.0	163	1.2	39.4	14.5	3.7	41.8	Cerebral thrombosis
	8	84・F	28.0	132	0.6	18.7	13.5	3.5	30.2	Esophageal stenosis
	Mean ±SD	83.5 ±5.9	37.5 ±6.8	146 ±14.0	0.8 ±0.3	27.5 ±10.0	17.5 ±11.4	3.4 ±0.3	35.4 ±6.8	

ND: not determined

Table 2. Serum levels of cefetamet in elderly patients after a single oral administration of cefetamet pivoxil 500mg

Case No.	Time (h)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)						
		0.5	1	2	3	4	8	12
1		0.00	0.31	1.09	2.93	4.26	8.59	5.71
2		0.26	0.36	0.84	2.01	4.03	4.92	2.53
3		0.26	0.66	1.37	4.63	9.13	6.20	3.00
4		0.27	0.64	3.78	6.21	7.37	5.12	2.43
Mean		0.20	0.49	1.77	3.95	6.20	6.21	3.42
$\pm\text{SD}$		± 0.13	± 0.18	± 1.36	± 1.86	± 2.48	± 1.68	± 1.55
5		0.00	0.00	0.00	0.59	4.10	9.80	5.49
6		0.36	0.73	1.32	4.44	4.53	6.54	4.50
7		0.00	0.28	0.99	2.71	6.03	8.37	4.21
Mean		0.12	0.34	0.77	2.58	4.89	8.24	4.73
$\pm\text{SD}$		± 0.21	± 0.37	± 0.69	± 1.93	± 1.01	± 1.63	± 0.67
8		0.00	0.00	0.60	0.78	1.43	not tested	7.88

I. 対象・方法

検討対象の概略は Table 1 に示したが、69~88 歳 (平均 81.5 歳) の高齢者 8 例 (男性 2 名, 女性 6 名) である。いずれも各種疾患のため入院中の症例であるが、血清クレアチニン, BUN, 総ビリルビン, GOT, GPT などは正常であり, 明らかな肝疾患, 腎疾患はない。このうち 4 名は歩行可能な比較的元気な高齢者 (歩行群と略す) であり, 4 名はいわゆる寝たきり状態の高齢者 (寝たきり群と略す) である。両群を比較すると, 寝たきり群は身長, 体重, クレアチニンクリアランスがやや小さく, 低蛋白血症, 貧血の度合いがやや強い。

米飯を主とした軽い朝食後 1 時間目に CEMT-PI 250mg 錠 (194mg 力価) 2 錠を約 100ml の水と共に服用させた。服薬後 4 時間目に昼食を摂取させた。服薬後, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12 時間後に静脈採血を行い, 並行して 2 時間毎に採尿を行った。採取検体は血清分離後, 測定までの間 -80°C に凍結保存した。血清および尿中の薬剤濃度測定は株式会社三菱油化ビーシーエルにおいて HPLC, バイオアッセイにより行ったが, 両者には $r=0.9911$ ($n=48$, $p<0.001$) の良好な正相関が得られている。本検討は患者毎に主旨を説明して本人の口頭承諾を得たうえで, 1988 年 11 月に行った。

II. 成績

個々の症例の血清中濃度推移を Table 2, Fig. 1 に示したが, 症例間のばらつきが大きい。血中への薬物出現時間を見ると, 服薬後 30 分のも 4 例, 1 時間のも 2 例, 2 時間および 3 時間のもが各 1 例であった。ピーク時間は服薬後 4 時間のも 2 例, 8 時間のも 5 例, 12 時間以後のも 1 例であった。破線で示した寝たきり群では, 4 例中 3 例は服薬後血中に薬剤が出現するまでに 1~3 時間を要しており, いずれもピー

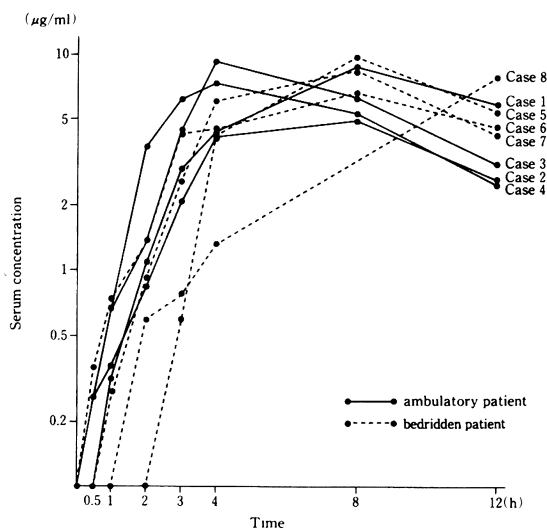


Fig. 1. Serum levels of cefetamet in elderly patients after a single oral administration of cefetamet pivoxil 500mg

ク時間は服薬後 8 または 12 時間後であった。症例 8 のみ 8 時間目の採血ができず, また, 特異な濃度推移を示したため, 以下寝たきり群から除外して評価する。Fig. 2 に各群の血中濃度平均値の推移を示した。比較のため臨床第 1 相試験の同一条件下での若年ボランティア 6 例 (平均 28.7 歳, 体重 63.3kg) の血中濃度推移を引用したり。若年者群ではわずかのタイムラグを以って血中に出現し, 3 時間にピーク値 $6.3\mu\text{g/ml}$ を示し, 血中半減期 1.6 時間で減衰し, 12 時間後には痕跡程度となる。これに比べ, 高齢者の歩行群の平均値では立ち上がり方がゆっくりで, 12 時間後には $3.42\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。ピークをグラフ上で推定すると, ピ

一時間約は約5時間、ピーク濃度は約8.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と推定された。寝たきり群では立ち上がりは一層ゆるやかで、12時間後の濃度は4.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ でありピーク時間は約6時間、ピーク濃度は約9.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と推定された。尿

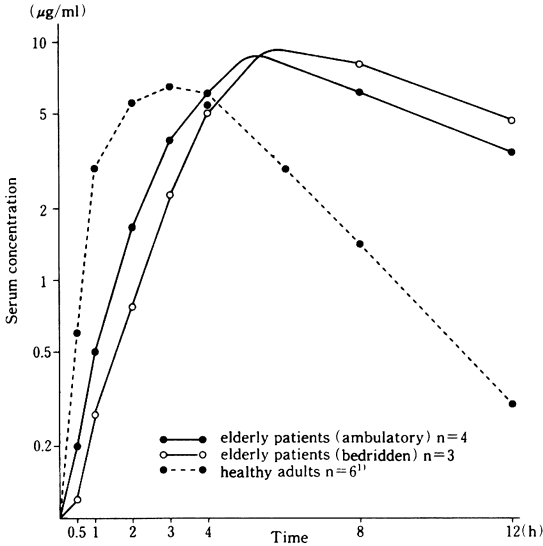


Fig. 2. Serum levels of cefetamet in elderly patients and healthy adults after a single administration of cefetamet pivoxil 500mg

中濃度、尿中排泄率を Table 3 に示した。尿中濃度を見ると、8例中7例は服薬後4~6時間または6~8時間にもっとも高い濃度185~973 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。Fig. 3に前述の3群に分けて累積尿中回収率の平均推移を示した。服薬後8時間目までの尿中回収率は若年者群で49.8%、歩行群で20.1%、寝たきり群で15.7%と高齢者における尿中排泄の遅延が目だつ。しかし、服薬

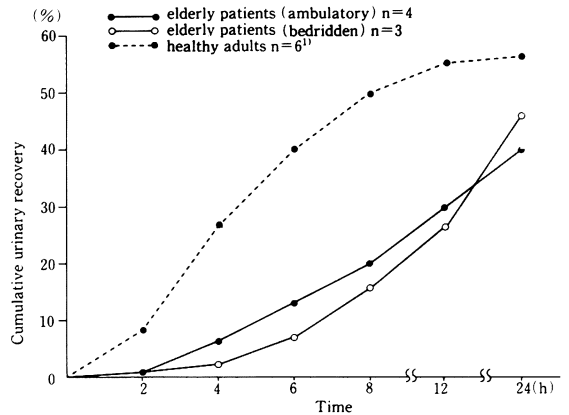


Fig. 3. Urinary recovery of cefetamet in elderly patients after a single oral administration of cefetamet pivoxil 500mg

Table 3. Urinary excretion of cefetamet in elderly patients after a single oral administration of cefetamet pivoxil 500mg

Case No.	Time (h)	Time (h)					
		0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24
1	conc.	0.00	98.40	408.00	293.00	305.00	87.20
	rec.	0.00	1.90	2.74	7.50	15.36	28.62
2	conc.	24.20	119.00	248.00	215.00	86.80	43.30
	rec.	0.34	2.18	8.25	18.50	27.23	36.15
3	conc.	0.00	227.00	973.00	569.00	235.00	142.00
	rec.	0.00	8.42	14.69	25.99	38.10	49.08
4	conc.	23.90	301.00	315.00	614.00	418.00	33.80
	rec.	1.26	11.12	25.32	28.33	39.64	46.61
Mean rec. ±SD		0.40 ±0.60	5.91 ±4.60	12.75 ±9.70	20.08 ±9.38	30.08 ±11.26	40.12 ±9.49
5	conc.	0.00	0.00	52.30	838.00	380.00	167.00
	rec.	0.00	0.00	0.32	12.20	26.40	52.23
6	conc.	0.00	145.00	141.00	185.00	68.90	142.00
	rec.	0.00	3.48	10.38	14.91	19.53	42.22
7	conc.	0.00	43.80	250.00	471.00	229.00	43.40
	rec.	0.00	2.03	9.12	20.04	33.03	44.21
Mean rec. ±SD		0.00 ±0.00	1.84 ±1.75	6.61 ±5.48	15.72 ±3.98	26.32 ±6.75	46.22 ±5.30
8	conc.	0.00	64.60	299.00	433.00	478.00	not tested
	rec.	0.00	0.53	2.46	6.03	26.36	

conc. : concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$) rec. : recovery (%)

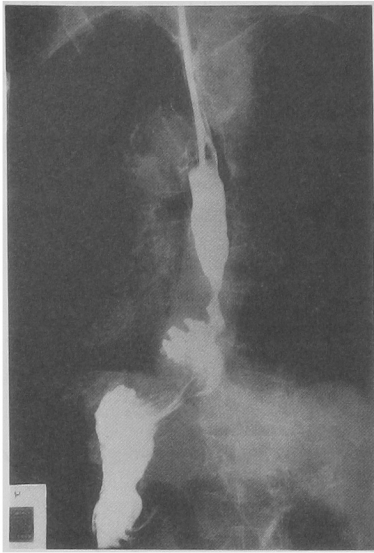


Fig. 4. Esophagogram of Case 8.

後 24 時間目までを見ると、各々 56.6%, 40.1%, 46.2%, とその差はわずかとなった。

One compartment model に当てはめて薬動学的解析を試みたが、ピーク時間が予想以上に遅延し、採血ポイントを大幅に外れたため、基本的な濃度推移曲線を示さず解析困難であった。参考までに服薬後 8 時間～12 時間の 2 点の濃度から症例毎の血中半減期を求めて平均すると、寝たきり群で 4.6 時間、歩行可能群で 5.4 時間であった。症例 8 の血中濃度推移は Fig. 1 に示すように、特異なパターンをとり、服薬後 12 時間目にもっとも高い血中濃度を示した。尿中回収率の推移からみても、服薬後早期から少しずつ吸収されてはいるが、大部分は服薬後 8 時間目以降に吸収されたと思われる。この症例は 84 歳の女性でその後の食道・胃透視により Fig. 4 に示すような食道潰瘍に伴う食道狭窄が見られた。

III. 考 案

Blouin⁵⁾ は高齢者と若年者における本剤の体内動態を検討し、高齢者で若干排泄の遅延が見られるが用量調節を必要とするほどではないと述べている。この報告の高齢者群は平均年齢 69 ± 4 歳、平均体重 77.0 ± 8.4 kg、身長 174 ± 7 cm、クレアチニンクリアランス 109 ± 24 ml/min の 12 例であり、諸検査で胃腸疾患、腎、血液、肝、内分泌、循環器疾患の存在を厳密に否定されている。また、検査前 2 週間に服薬している症例や、発熱の見られた症例も除外されており、いわゆる健康老年者の範疇に入る症例である。すなわち、体内動態に及ぼす加齢そのものの影響を見ようとした成

績と言える。これに比べて、我々の対象とした症例は平均年齢が 10 歳以上高く、体重、身長はかなり小さい。また、血液検査で明らかな肝、腎障害がないとはいえ、何等かの疾患で入院中の症例ないしは感染症治癒後の症例である。すなわち、今回の検討の目的は感染症に罹患しやすく、実際に抗菌薬の投与される機会の多い日本人の平均寿命に近い高齢者における本剤の体内動態、およびいわゆる寝たきり老人の体内動態の特徴を明らかにすることにある。

今回の検討成績を本邦の臨床第 1 相試験における若年健康成人男子の成績¹⁾に基づいて算出した成績と比較すると、高齢者群における本剤の体内動態の特徴として、以下の点を指摘できる。①血中濃度の立ち上がりが遅い。②ピーク濃度はやや高いが、群間の体重差で説明がつく範囲である。③血中濃度の持続が長い。④8 時間目までの尿中回収率はやや低いが、24 時間までの尿中回収率は大差がない。⑤症例間のばらつきが大きい。寝たきり老人群でこれらの傾向が一層明瞭である。

これらの成績を薬剤の吸収、排泄の面から考えて見たい。まず、吸収について見ると、血中濃度の立ち上がり著しく遅延し、服薬後 4 時間経っても尿中に僅かしか検出されず、薬剤の吸収部位への到達時間（消化管内移送時間）の遅れにより、吸収の開始が遅延する例が目だった。ことに寝たきり群では 4 症例ともこのようなパターンを示した。しかし、8 時間目までの尿中回収率は高齢者群で少ないとはいえ、24 時間目までについて見ると両群の差は僅かなものであった。すなわち f 値（吸収量/服薬量）自体は高齢者でも低下していない。また、血中半減期は若年者群に比較して、高齢者では長く、しかも、クレアチニンクリアランスの低下程度に不相応な延長が見られた。高齢者群の腎機能低下に加え、遅れて吸収された薬剤の存在が見かけ上、血中半減期の著明な延長として捉えられたものと考えられる。

服薬量、末梢静脈血の薬剤濃度、尿中回収率から薬剤吸収を論議しようとする、腸管内移送速度、薬物の崩壊、腸粘膜からの吸収、プロドラッグ型から活性型への変換、肝の初回通過効果などの要因が複雑に絡み合い、詳細な論議は困難となる。しかし、以上に述べたことから、高齢者群、ことに寝たきり群の特異な血中濃度パターンは主として薬剤の消化管内移送の遅れに起因するものと考えられる。症例 8 のような食道狭窄や、横隔膜ヘルニア、胃切除などによる器質的な消化管異常は高齢者に比較的多いものであり、このような現象は他剤^{6,7)}の体内動態の検討においても経験

されている。消化管の器質的病変を有する症例においてのみならず、胃運動の低下、服薬時の飲水が不十分な場合などに少なからず見られる現象と推定される。日常臨床において高齢者で確実な血中濃度が得られない大きな原因と思われる。

ピーク時間の濃度を見ると高齢者群で若干高い。しかし、この3群の各々の平均体重に差があり、体重で割った値を比較するとほぼ同様の値を示している。吸収の遅れと排泄の遅延が相殺されているものと考えられる。

以上の検討から、高齢者における本剤の体内動態を総括すると、高齢者群ことに寝たきり群で、消化管内移送の遅延に起因する吸収時間の遅れが見られるが、腎排泄の遅延、低体重と相殺されて若干高い血中濃度推移を示す。本剤の有効血中濃度、安全域から考えて高齢者においても投与方法は500mg 1日2回が標準と思われる。また、寝たきり患者では十分な血中濃度を得るのに長時間を要する場合があることを銘記すべきであろう。

文 献

- 1) 村山雅庸, 中島光好, 植松俊彦, 水野淳宏, 鈴木孝幸, 鳴田寿男, 辻井 敦: Cefetamet pivoxil の臨床第1相試験 (第1報)。Chemotherapy 38 (S-1): 62~69, 1990
- 2) 稲松孝思, 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) LJUNGBERG B, NILSSON-EHLE I: Pharmacokinetics of antimicrobial agents in the elderly. Rev Infect Dis 9 (2): 250~264, 1987
- 4) 稲松孝思, 深山牧子, 大浦正晴, 中島敏晶: 高齢者における薬物の使い方と留意点-抗生物質。最新医学 44: 1059~1064, 1989
- 5) BLOUIN R A, KNEER J, STOECKEL K: Pharmacokinetics of Intravenous Cefetamet (Ro15-8074) and Oral Cefetamet Pivoxil (Ro15-8075) in Young and Elderly Subjects. Antimicrob Agents Chemother 33: 291~296, 1989
- 6) 島田 馨, 稲松孝思, 佐藤京子: Cefaclor の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-7): 259~263, 1979
- 7) 稲松孝思, 深山牧子, 加藤明彦: 高齢者における新マクロライド; RU28965 の体内動態。Chemotherapy 36 (S-4): 184~189, 1988

PHARMACOKINETICS OF CEFETAMET PIVOXIL IN ELDERLY PATIENTS

TAKASHI INAMATSU, MAKIKO FUKAYAMA, TOSHIKI NAKAJIMA, YOSHISHIGE MASUDA
Division of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital,
35-2, Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

We investigated the pharmacokinetics of cefetamet pivoxil (CEMT-PI), a new oral cephem, in elderly patients with no apparent renal or hepatic deficiency. Four ambulatory patients (mean age 79.5 years, mean body weight 46.8kg), and 4 bedridden patients (mean age 83.5 years, mean body weight 37.5kg) received 500mg of CEMT-PI in the nonfasting state, and serum and urinary concentrations were determined. There was a marked delay in absorption in one patient with esophageal stenosis. Compared with 6 younger healthy volunteers, the increase and decrease in serum concentration were more delayed in the elderly patients. Urinary recovery was lower in the patients until 8 hours, but almost equal to that in the volunteers by 24 hours. These tendencies were more marked in the bedridden patients. Though there was a delay due to a protracted alimentary transfer time, absorption in the patients was good. Our data suggest that 1000mg cefetamet pivoxil b.i.d. is a recommendable dose for elderly patients.