

肝障害患者における抗生物質 cefoperazone (CPZ) および cefazolin (CEZ) の薬動学的研究

野 末 則 夫

帝京大学医学部第二内科*

(主任: 宮下英夫教授, 指導: 国井乙彦教授)

(平成 4 年 3 月 3 日受付・平成 4 年 4 月 15 日受理)

セフェム系抗生剤 cefoperazone (CPZ) と cefazolin (CEZ) を肝障害患者に投与し、薬動学的解析を行って体内動態の比較、肝腎機能臨床検査値との相関関係を検討した。さらに多変量解析を行い、 $T_{1/2\beta}$ を予測する重回帰式を作製し実測値と比較検討した。CPZ では血中半減期 ($T_{1/2\beta}$) は、肝障害群で有意に延長していたが (4.4 ± 1.7 時間 vs 2.5 ± 0.7 時間 $p < 0.05$)、CEZ では有意差は認めなかった。CPZ の $T_{1/2\beta}$ と血清総ビリルビン ($r = 0.521$ $p < 0.01$)、血清アルカリフォスファターゼ ($r = 0.401$ $p < 0.05$) とは有意な正の相関を認めた。血清アルブミン ($r = -0.475$ $p < 0.01$)、プロトロビン時間係数 ($r = -0.439$ $p < 0.02$) とは負の相関を認めた。クレアチニンクリアランス ($r = -0.631$ $p < 0.01$) とは負の相関、血清尿素窒素と正の相関 ($r = 0.429$ $p < 0.05$) を認めた。CEZ では有意な相関は認めなかった。CPZ の総クリアランスは肝障害群では control 群に比べて有意に低下しており (37.4 ± 16 ml/min vs 59.6 ± 7.7 ml/min $p < 0.05$)、腎クリアランスは、ほぼ同等であった。腎以外のクリアランスは、肝障害群で有意に低下していた (17.5 ± 10.8 ml/min vs 33.3 ± 10.9 ml/min $p < 0.05$)。CEZ では、両群間に有意差を認めなかった。CPZ の半減期の実測値と、重回帰式による予測値とは一部の症例を除いて比較的良好一致した。

Key words: 肝障害, cefoperazone, cefazolin, 体内動態, 多変量解析

生体内に投与された抗生物質の主な排泄経路は、腎臓と肝臓に大別される。これら 2 つの臓器の機能が正常ならば、通常の投与量、投与方法に関してはさほど問題はないと思われるが、もしどちらか一方にでも機能障害を有している場合には、投与された薬剤の体内動態にいろいろな影響がでると予想される。

腎排泄型抗生物質については、腎機能障害時における投与量の調整や投与方法は、クレアチニンクリアランス等を指標としてある程度行われているが、胆汁排泄型抗生物質については、肝機能障害時に投与量、投与方法を調整するための指標がなく、経験的に投与されていることが多い。また、肝機能障害といってもその病態はさまざま、一言で論ずることは困難である。このような肝機能障害時における抗生物質の体内動態についての報告は非常に少なく、今回筆者は肝機能障害時の抗生物質投与計画に役立てることを目指して、胆汁排泄型抗生物質である cefoperazone (CPZ) および、腎排泄型抗生物質である cefazolin (CEZ) を用いて、その生物学的半減期 ($T_{1/2\beta}$) と各種臨

床検査値との相関性を検討し、さらに多変量解析を行って各種肝、腎機能臨床検査値より $T_{1/2\beta}$ を予測する重回帰式を作成し、実際に投与した場合と比較検討した。

I. 対象ならびに実験方法

1. 対象

CPZ 群で $T_{1/2\beta}$ と各種臨床検査値との比較検討を行った症例は、肝硬変 22 例、閉塞性黄疸 5 例、その他の肝障害 2 例の計 29 例であり、このうち $T_{1/2\beta}$ を予測する重回帰式の作成に関与しなかった 11 例、および新たな 2 例の計 13 例の $T_{1/2\beta}$ と、重回帰式より求めた $T_{1/2\beta}$ とを比較検討した。Control 群は肝障害を認めない一般入院患者 4 例である。1 例を除いて、腹部超音波検査にて腹水は認めなかった。Table 1 に CPZ 群の患者プロフィールを示す。

CEZ 群では肝硬変 5 例、閉塞性黄疸 2 例、慢性肝炎 4 例、その他 1 例の計 12 例であり、control 群は肝障害を認めない一般入院患者 4 例である。

2. 実験方法

* 東京都板橋区加賀 2-11-1

Table 1-1. Profiles of patients treated with cefoperazone (CPZ)

No.	Age	Sex	B.W.	GOT	GPT	T. bil	S-alb	Al-p	PT	γ -GTP	BUN	Cr	Ccr
1	23	m	56.5	52	121	13.4	2.7	927	85	182	18.1	1.3	14.0
2	55	m	66.0	141	67	5.2	2.7	265	33	31	n.d.	0.7	34.0
3	48	f	50.0	139	61	4.1	2.8	256	50	66	5.7	0.6	79.5
4	44	f	50.0	48	121	1.2	4.1	270	86	174	13.3	0.6	76.0
5	58	f	58.0	82	84	0.5	3.4	162	100	44	9.1	0.7	59.0
6	47	m	63.5	63	94	0.5	3.8	207	100	120	13.8	1.1	n.d.
7	48	m	43.0	61	182	9.2	3.2	637	64	229	11.8	0.9	75.0
8	50	m	57.0	105	131	1.3	3.9	165	68	72	12.1	0.9	87.0
9	56	m	63.0	154	162	1.6	3.4	546	88	165	12.0	1.0	n.d.
10	57	f	56.5	160	131	1.3	3.1	474	72	32	6.8	0.8	83.0
11	61	f	52.0	69	48	2.0	2.6	170	68	43	26.0	0.8	58.0
12	76	m	32.0	33	12	2.9	2.6	171	29	21	15.2	0.5	51.5
13	85	m	60.0	73	86	5.9	3.0	1,085	60	704	24.0	1.2	30.5
14	30	f	68.0	100	46	34.7	2.9	236	25	80	n.d.	1.7	13.8
15	74	m	65.0	43	52	1.2	3.4	668	100	184	12.6	0.9	38.2
16	42	f	58.0	121	327	3.1	3.4	427	100	364	8.0	0.7	52.7
17	67	f	63.0	34	16	1.5	2.2	304	72	49	10.8	0.5	38.0
18	85	f	30.0	24	19	0.5	2.7	166	77	48	17.7	0.4	48.6
19	54	m	66.0	15	13	8.4	2.7	511	85	128	20.9	0.7	56.0

m : male

f : female

B.W.: body weight (kg)

n.d. : not determined

T. bil : serum total bilirubin (mg/dl)

S-alb: serum albumin (g/dl)

Al-p : alkaline phosphatase (IU/l)

PT: prothrombin time index (%)

Cr : serum creatinine (mg/dl)

Ccr: creatinine clearance (ml/min)

Table 1-2. Profiles of patients treated with cefoperazone (CPZ)

No.	Age	Sex	B.W.	GOT	GPT	T. bil	S-alb	Al-p	PT	γ -GTP	BUN	Cr	Ccr
20	61	f	56.0	n.d.	n.d.	1.1	2.4	n.d.	59	n.d.	18.4	n.d.	42.0
21	54	m	66.0	n.d.	n.d.	0.2	2.8	224	100	n.d.	n.d.	n.d.	40.0
22	81	f	42.0	160	180	0.6	3.5	234	98	91	n.d.	1.0	71.4
23	81	f	42.0	72	64	1.3	3.4	249	100	104	22.7	0.9	46.9
24	58	m	55.5	82	57	1.9	2.9	361	62	34	13.0	0.5	133.0
25	81	f	42.0	43	42	11.9	2.7	237	93	96	11.7	0.7	43.1
26	75	f	30.0	69	47	0.7	2.2	n.d.	40	503	43.9	0.7	37.6
27	97	f	32.0	20	35	5.2	2.5	494	89	n.d.	37.7	0.7	74.0
28	83	m	55.0	14	8	7.3	2.6	n.d.	65	22	27.1	1.5	35.3
29	81	f	42.0	31	19	1.6	3.0	185	100	49	23.6	0.8	39.6
Mean	62.4		52.4	74.4	82.4	4.5	3.0	370.42	74.8	139.8	17.4	0.8	54.0
\pm SD	17.6		11.6	45.1	69.8	6.7	0.5	236.8	22.8	156.9	9.1	0.3	24.8

Controls (n=4)

Mean	63	67
\pm SD	4.1	9.8

m : male

f : female

B.W.: body weight (kg)

n.d. : not determined

T. bil : serum total bilirubin (mg/dl)

S-alb: serum albumin (g/dl)

Al-p : alkaline phosphatase (IU/l)

PT : prothrombin time index (%)

Cr : serum creatinine (mg/dl)

Ccr: creatinine clearance (ml/min)

1) 検体の採取

CEZ, CPZ とも各 1 g を日局注射用生理食塩液 20 ml に溶解し, 約 3 分間で静脈内に投与し, 以後経時的に採血, 採尿を行った。採血時間は投与後, 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 240, 360 分の 9 点とし, 採尿時間は, 60, 120, 240, 360 分にそれぞれ行った。

2) 検体の調製

血液は採血後血清に分離し分析時まで deep freezer (-20°C) に保存した。分析時に冷水中溶解し, 血清 0.5 ml に対してメタノール 0.3 ml, M/15 磷酸緩衝液 (pH 7.0) 0.2 ml を加えミキサーで約 2 分間混和し, 10,000 rpm で 10 分間, 4°C の冷却遠心分離を行いその上清を用いた。

蛋白結合率は, Amicon MP-1 を用い遠心限界濾過法により測定した。

3) 検量線の作製

血清中濃度を測定する時は薬剤投与前の血清を用い, 尿中濃度を測定するときは, M/15 磷酸塩緩衝液 (pH 7.0) で希釈して検量線を作製した。

4) 濃度測定

濃度測定は血清, 尿中濃度とも高速液体クロマトグラフィ (HPLC) で行った。測定は検体採取保存後 2 週間以内に行った。

HPLC の測定条件は以下のごとくである。

装置: Waters Model 6000 A

UVIDEC-100 II 型検出器

Waters オートサンプラー Model 712

Column: μ -Bondapak C_{18} (8 mm \times 100 mm)

移動相: 15/M 磷酸塩緩衝液, アセトニトリルの混液 (86.5:13.5) にメタノール 30% を加えた溶液。

流速: CPZ 2.0 ml/min, CEZ 1.0 ml/min

検出波長: CPZ 235 nm, CEZ 270 nm

注入量: 20 μ l

5) 薬動学的解析

血中濃度の薬動学的解析は, 非線形最小二乗法プログラムを用い, two compartment open model に従い次式を用いて行った。

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

ここで

$$A = D(k_{21} - \alpha) / V_1(\beta - \alpha)$$

$$B = D(k_{21} - \beta) / V_1(\alpha - \beta)$$

$$k_{e1} = (\alpha \times \beta) / k_{21}$$

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{e1}$$

$$k_{21} = (\alpha\beta + \beta A) / (A + B)$$

上式から得られた各薬動学的パラメーターを用い

て, さらに次の各式より他の薬動学的パラメーターを求めた。

$$t_{1/2}(\alpha) = (\ln 2) / \alpha, \quad t_{1/2}(\beta) = (\ln 2) / \beta$$

$$CL_{101} = D/AUC$$

$$AUC = (A/\alpha) + (B/\beta)$$

$$V_d(\beta) = D/B \cdot AUC$$

C: Drug concentration ($\mu\text{g/ml}$)

A: 血清中濃度の α -phase における $t=0$ の濃度

B: 血清中濃度の β -phase における $t=0$ の濃度

D: Dose (mg)

K_{e1} : Elimination rate constant

K_{12} : Rate constant from central to peripheral compartment

K_{21} : Rate constant from peripheral to central compartment

$t_{1/2}$: Half-life of serum concentration

CL_{101} : Body clearance of drug

AUC: Area under serum concentration curve

$V_d(\beta)$: Volume of distribution for elimination phase

6) 多変量解析

各種臨床検査値を用いて多変量解析を行い, $T_{1/2}\beta$ を予測する重回帰式を作成した。式の作成には説明変数の選択に変数増加法を用い, 血清総ビリルビン (T. b), 血清アルブミン (S-alb), プロトロンビン時間係数 (PT), 血清アルカリフォスファターゼ (Al-p), クレアチニンクリアランス (Ccr), 血清尿素窒素 (BUN) の 6 個の説明変数を選択した。

II. 結 果

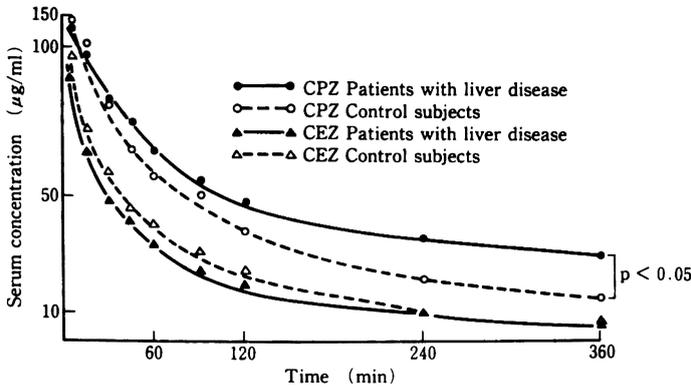
1. CPZ, CEZ の血清中濃度および半減期, 尿中回収率について

肝機能障害群と control 群に CPZ, CEZ を各 1 g 静注した時の経時的血中濃度曲線を Fig. 1 に示す。

CPZ において肝機能障害群では, β 相において control 群よりも常に高い濃度を維持しており, 360 分において肝機能障害群 $29.1 \pm 12.9 \mu\text{g/ml}$ に対して control 群 $14.2 \pm 3.1 \mu\text{g/ml}$ と有意差を認めた ($p < 0.05$)。 β 相における生物学的半減期 ($T_{1/2}\beta$) は, 肝機能障害群 4.4 ± 1.7 時間に対して control 群 2.5 ± 0.7 時間と有意な延長を認めた ($p < 0.05$) (Fig. 2)。

特に血清総ビリルビン値が 5 mg/dl 以上の症例では $T_{1/2}\beta$ は 5.8 ± 1.7 時間と著明な延長を認めた ($p < 0.01$)。

CEZ では両群間において血清中濃度に α 相, β 相とも有意差はなく, $T_{1/2}\beta$ でも control 群 1.8 ± 0.2



		Serum concentration (µg/ml)									
		Time	5 (min)	15	30	45	60	90	120	240	360
CPZ	patients* (n=29)	mean	129.7	97.2	82.1	74.9	65.8	55.0	47.9	34.9	29.1
		±SD	56.1	41.8	32.8	30.4	27.5	24.2	21.1	18.3	12.9
	control (n=4)	mean	137.9	104.2	81.2	66.5	56.8	50.0	38.2	21.7	14.2
		±SD	31.7	18.3	22.6	15.0	10.3	9.9	4.8	4.3	3.1
CEZ	patients* (n=12)	mean	89.2	65.1	48.2	41.2	32.9	24.1	19.2	10.1	5.6
		±SD	14.9	11.9	8.9	8.5	11.3	7.2	7.7	5.8	4.6
	control (n=4)	mean	97.6	73.2	58.4	46.0	40.4	31.7	23.9	10.2	6.0
		±SD	15.9	16.9	14.9	10.3	9.3	10.5	8.0	4.4	1.8

CPZ, cefoperazone; CEZ, cefazolin.

Fig. 1. Serum concentration-time curve of cefoperazone and cefazolin administered intravenously in a dose of 1,000 mg to patients with liver disease and to control subjects.

* patients with liver disease

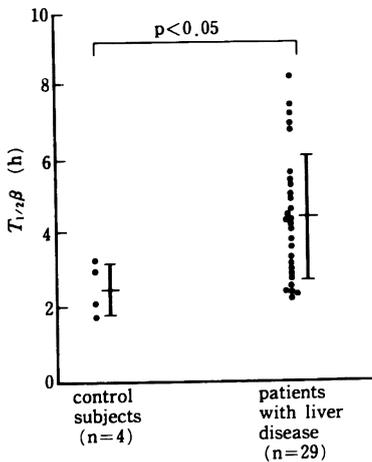


Fig. 2. Comparison of $T_{1/2\beta}$ of cefoperazone in patients with liver disease and in control subjects.

時間、肝機能障害群 2.0 ± 0.9 時間と有意差は認めなかった。

6時間までの尿中回収率は、肝機能障害群において CPZ, CEZ それぞれ 42.3%, 66.3%, control 群

36.8%, 66.6%で、CPZ では control 群に比して肝機能障害群の方が尿中回収率が高かったが、CEZ では両群間にはほとんど差が認められなかった。

2. $T_{1/2\beta}$ と肝腎機能臨床検査値との相関

次に肝機能障害群の $T_{1/2\beta}$ と一般的な各種肝腎機能臨床検査値との相関関係について検討した。一般的に肝機能障害の指標とされている血清 GOT, GPT とは CPZ, CEZ とともにその半減期とは有意な相関を認めず、CPZ において血清総ビリルビン (T.b) ($r=0.521$ $p<0.01$), 血清アルカリフォスファターゼ (Al-p) ($r=0.401$ $p<0.05$) とは正の相関を認め、血清アルブミン (S-alb) ($r=-0.475$ $p<0.01$), プロトロンビン時間係数 (PT%) ($r=-0.439$ $p<0.02$) とは負の相関を認めた。一方、腎機能の指標であるクレアチンクリアランス (Ccr) ($r=-0.631$ $p<0.01$), 血清尿素窒素 (BUN) ($r=0.429$ $p<0.05$) とはそれぞれ負の相関、正の相関を認めた。血清クレアチンとはゆるやかな正の相関を認めた ($r=0.392$ $p<0.05$)。他の臨床検査値とは有意な相関関係を認めなかった。CEZ においては、CPZ で認めたような各種肝機能臨床検査値とは有意な相関を認めなかった。

CPZ では血清蛋白結合率 (P.P.B) と $T_{1/2\beta}$ とは

有意な負の相関関係を認めたが ($r = -0.771$ $p < 0.01$), CEZ では有意な相関関係は認めなかった。以上の結果を Fig. 3, Table 2 に示す。

3. CPZ, CEZ における薬動学的パラメータ

CPZ の体外排泄定数 K_{e1} は control 群 0.52 ± 0.09 h^{-1} に対して、肝機能障害群 0.33 ± 0.1 h^{-1} と有意に低下しており ($p < 0.01$), CEZ では control 群 0.71 ± 0.13 h^{-1} , 対象群 0.86 ± 0.41 h^{-1} と有意差は認めなかった。

CPZ の総クリアランス (Cl_t) は、control 群

59.6 ± 7.7 ml/min に対して肝機能障害群 37.4 ± 16.4 ml/min と有意に低下しており ($p < 0.05$), 腎でのクリアランス (Cl_r) は control 群 26.4 ± 12.9 ml/min に対して 25.8 ± 13.2 ml/min とほとんど同様であった。腎以外のクリアランスを肝クリアランス (Cl_h) と仮定した場合、control 群 33.3 ± 10.9 ml/min に対して肝機能障害群 17.5 ± 10.8 ml/min と有意な低下を認めた ($p < 0.05$)。同様に CEZ の総クリアランス, 腎クリアランス, 肝クリアランスについても検討したが、両群間における有意差は認めなかった。

Table 2. Correlations of cefoperazone (CPZ) and cefazolin (CEZ) pharmacokinetic parameters with liver and renal function test results in patients with liver disease

	Cefoperazone n=12~29				Cefazolin n=12			
	$T_{1/2\beta}$	K_{e1}	Cl _h	Cl _r	$T_{1/2\beta}$	K_{e1}	Cl _h	Cl _r
$T_{1/2\beta}$ (h)		-0.788***	-0.106	-0.053		-0.802***	-0.303	-0.32
T. bil (mg/dl)	0.521***	-0.34	0.017	0.072	-0.039	0.458	0.235	-0.296
S-alb (g/dl)	-0.475***	0.631***	0.292	-0.035	-0.213	0.214	0.552*	0.18
PT (%)	-0.439**	0.315	0.222	-0.319	-0.439	0.542	0.286	0.271
Al-p (IU/l)	0.401*	-0.028	-0.403	0.275	-0.002	-0.281	0.465	-0.465
GOT (IU/l)	-0.345	0.382	-0.324	0.419	-0.45	0.677**	0.485	-0.321
GPT (IU/l)	-0.315	0.374	-0.403	0.371	-0.369	0.396	0.695***	0.055
γ -GTP (IU/l)	0.298	-0.05	-0.472	0.304	-0.279	0.56*	0.374	-0.14
ICG R15 (%)	0.361	-0.038	-0.083	-0.087	0.346	-0.035	0.203	-0.545
BUN (mg/dl)	0.426*	-0.269	0.034	-0.491	0.183	-0.389	-0.059	0.097
Cr (mg/dl)	0.392*	-0.124	0.111	-0.074	-0.2	-0.184	0.036	0.205
Ccr (ml/min)	-0.631***	0.688***	-0.038	0.13	0.043	0.046	0.292	0.607
Cl _r (ml/min)	-0.144		-0.664**		-0.32		-0.253	
Cl _h (ml/min)	-0.417			-0.664**	-0.303			-0.253
PPB (%)	-0.771***	0.573**	0.387	-0.187	-0.444	0.275	0.43	-0.054
K_{e1} (h^{-1})	-0.788***		0.085	0.034	-0.802***		0.303	0.233
UR (%)	0.108	0.28	-0.762***	0.866***	-0.236	-0.026	-0.659*	0.842***

$T_{1/2\beta}$: half-life in β -phase

T. bil : serum total bilirubin

S-alb : serum albumin

PT : prothrombin time index

Al-p : alkaline phosphatase

ICG R15: retention rate of indocyanine green at 15 minutes

Cr : serum creatinine

*** $p < 0.01$, ** $p < 0.02$, * $p < 0.05$

Ccr : creatinine clearance

Cl_r : renal clearance

Cl_h : hepatic clearance

PPB: plasma-protein binding rate

K_{e1} : elimination constant

UR : urinary excretion rate in 6 h.

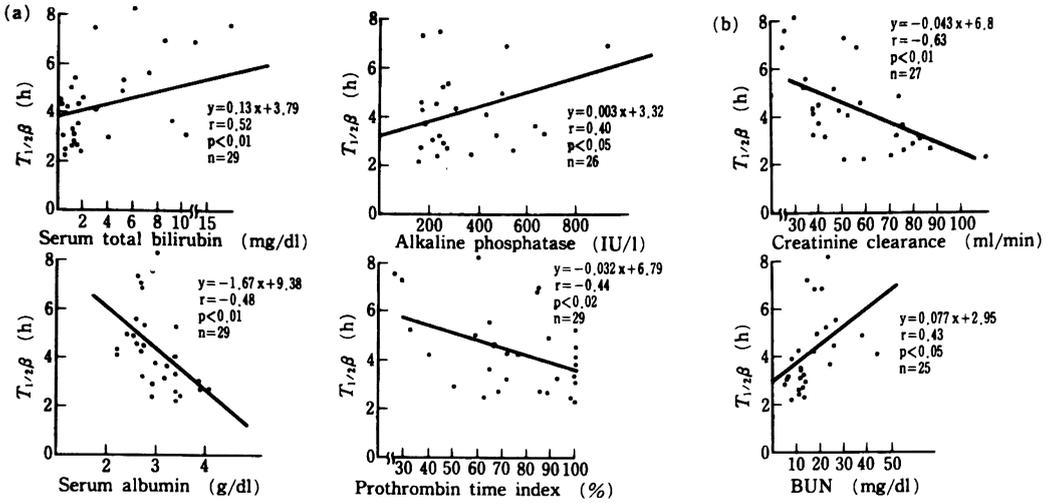


Fig. 3. Correlations between liver and renal function test results and cefoperazone $T_{1/2\beta}$ in patients with liver disease.

Table 3. Pharmacokinetic parameters of cefoperazone (CPZ) and cefazolin (CEZ) in patients with liver disease and in control subjects

	Cefoperazone		Cefazolin	
	patients* (n=12-29)	control (n=4)	patients* (n=12)	control (n=4)
$T_{1/2\beta}$ (h)	4.40 ± 1.70	2.50 ± 0.70	2.00 ± 0.80	1.80 ± 0.20
K_{el} (h ⁻¹)	0.33 ± 0.10**	0.52 ± 0.09	0.86 ± 0.41	0.71 ± 0.13
Cl _t (ml/min)	37.40 ± 16.40*	59.60 ± 7.70	131.30 ± 47.40	118.80 ± 44.20
Cl _r (ml/min)	25.80 ± 13.20	26.40 ± 12.90	102.60 ± 42.80	88.60 ± 57.70
Cl _h (ml/min)	17.50 ± 10.80*	33.30 ± 10.90	35.50 ± 25.60	27.90 ± 3.86
UR (%)	42.30 ± 17.30	36.80 ± 14.60	66.30 ± 16.40	66.60 ± 14.40

$T_{1/2\beta}$: Half-life of elimination
 K_{el} : Elimination rate constant
 Cl_t: Total clearance

Cl_r: Renal clearance
 Cl_h: Hepatic clearance
 UR: Urinary excretion rate

Cl_t = Cl_r + Cl_h
 * patients with liver disease
 ** p < 0.01 (patients vs. control)
 * p < 0.05 (patients vs. control)

CPZ における腎クリアランスと肝クリアランスの関係をみると、負の相関関係を認め ($r = -0.664$ $p < 0.02$) 肝での排泄障害を腎で代償していることが示唆された。以上の結果を Table 3, Fig. 4 に示す。

4. 多変量解析による $T_{1/2\beta}$ の予測

一般臨床検査値を用いて多変量解析を行い、 $T_{1/2\beta}$ を予測する重回帰式を作製した。式の作製には説明変数の選択に変数増加法を用い、血清総ビリルビン (T. b), 血清アルブミン (Alb), プロトロンビン時間係数 (PT), 血清アルカリフォスファターゼ (Alp), クレアチニンクリアランス (Ccr), 血清尿素窒素 (BUN) の 6 個の説明変数を選択した。

すなわち

$$T_{1/2}(\beta) = (b_1 \times T.b) + (b_2 \times S - alb) + (b_3 \times PT) + (b_4 \times Al - p) + (b_5 \times BUN) + (b_6 \times Ccr) + 5.8346$$

$$b_1 = -0.0155, b_2 = 0.6666, b_3 = -0.0523,$$

$$b_4 = 0.0028, b_5 = 0.1198, b_6 = -0.043$$

と言う式が得られた。この式の重相関係数は 0.8874, 調整寄与率は 0.7874 であった。

CEZ においても同様の重回帰式を求めるよう試みたが、良好な重回帰式は求められなかった。これは CEZ の排泄に関しては、腎機能の占める weight が高いためと考えられた。

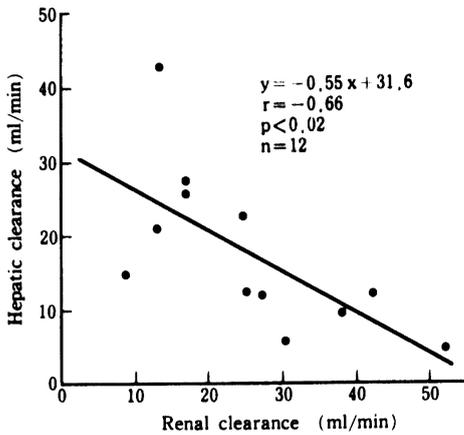


Fig. 4. Correlations between hepatic clearance and renal clearance of cefoperazone in patients with liver disease.

Table 4. Measured and calculated half-life ($T_{1/2\beta}$, h) of cefoperazone in patients with liver disease

Case no.	Measured $T_{1/2\beta}$, h	Calculated $T_{1/2\beta}$, h
1	4.6	4.5
2	6.9	4.6
3	5.0	5.2
4	4.5	2.7
5	2.4	3.8
6	5.3	4.3
7	2.4	1.3
8	3.2	2.8
9	4.2	15.1
10	4.9	5.5
11	5.6	6.1
12	3.8	4.2
13	2.3	4.3

5. 予測値と実測値の比較検討

次に、実際に肝障害のある患者に CPZ 1g を静脈内投与した時実測した $T_{1/2\beta}$ を、上記の式にて予測した $T_{1/2\beta}$ と比較検討した (Table 4)。実測値と予測値はかなりよく一致しており、症例 1, 3 のように

ほとんど誤差が生じない症例もみられた。実測値との誤差 60 分以内に 13 例中 7 例が含まれており、60 分以上の誤差が生じた症例は、他剤併用 (IPM/CS, INH, RFP) (症例 4, 6)、アルカリフォスファターゼの異常高値 (Al-p 2239 症例 9)、腹水 (症例 13) 等が認められ、これらが誤差の原因と思われた。他剤併用例は 2 例とも予測値より実測値の方が $T_{1/2\beta}$ が長く、併用薬による影響が示唆された。腹水のある症例は 1 例であるが、実測値が 2.3 時間と短いのは、血清アルブミンが 3.4 g/dl と比較的多く、クレアチニンクリアランスも 90 ml/min と腎機能がよく保たれていたためと思われる。

III. 考 察

現在臨床でよく使用されている、いわゆる第 3 世代セファロスポリン系抗生剤はその多くが腎排泄型であり、腎機能障害時における体内動態に関しては数々の報告がなされている。CPZ は主要排泄経路が肝と考えられており、正常人における体内動態に関しては、蛋白結合率は 80% 以上であり、その生物学的半減期は 1.6~2.4 時間、1g 静注時には 23~30% が尿中へ排泄されると言われている¹⁻⁴⁾。

本剤の腎障害時における体内動態に関しては、嶋田ら⁵⁾、Bolton ら⁶⁾は腎機能障害の程度と本剤の体内動態とはあまり関係がないと報告している。しかし肝機能障害時における体内動態の報告例は少数例での報告が散見される程度であり、Boscia ら⁷⁾、Cohet ら⁸⁾はそれぞれ 6 例の肝機能障害例の体内動態について報告している。Boscia らによれば、腹水を有する 6 例の肝硬変患者と正常人を比較した場合、 $T_{1/2\beta}$ の延長、腎排泄の増加をそれぞれ有意に認めたと報告している。Cohet らも同様に半減期の延長、extrarenal clearance の減少を報告している。筆者の成績においても、血清中濃度は投与後 30 分までは control 群とほとんど差を認めず、45 分後より肝機能障害群で高く推移し、360 分後では有意差をもって高値を認めた。 $T_{1/2\beta}$ についても肝機能障害群 4.4 ± 1.7 時間、control 群 2.5 ± 0.7 時間と約 2 倍の延長を認め、中でも血清総ビリルビン値が 5 mg/dl 以上の症例では最高 8.3 時間、平均 5.8 時間と著明な延長を認めた。Control 群の $T_{1/2\beta}$ が他の報告例より若干長いのは平均年齢が 63 歳とやや高齢である影響もあるかもしれない⁹⁾。投与した CPZ の尿中排泄率は、肝機能障害群 42.3%、control 群 36.8% と増加を認めた。肝機能障害群でのこの結果は、主要排泄経路である胆汁への排泄不良を示しており、代償的な尿中への排泄増加と考えられた。

肝障害時における薬物動態への影響因子として肝ミクロゾームの薬物代謝能、肝血流量、薬物とアルブミンとの結合、肝細胞への取り込みや細胞内輸送、胆汁への排泄機能、腹水等による体液量の変化等、いろいろな要因が考えられる。肝硬変のような進展した肝障害ではどの因子が最も大きく関与するかは明らかではないが、それぞれの因子が大きく関与していることは十分考えられる。今回筆者が検討した範囲の成績からみると、CPZ についてはその生物学的半減期 ($T_{1/2}$) は肝障害群では有意に延長しており (対照群 2.5 ± 0.7 時間 vs 肝障害群 4.4 ± 1.7 時間 $p < 0.05$)、肝機能に関する臨床検査値のうち、血清総ビリルビン ($r = 0.521$, $p < 0.01$)、血清アルカリフォスファターゼ ($r = 0.401$, $p < 0.05$)、とは有意の正の相関が認められ、血清アルブミン ($r = -0.475$, $p < 0.01$)、プロトロンビン時間係数 (%) ($r = -0.439$, $p < 0.02$)、とは負の相関が認められた。これは、ビリルビンの代謝・排泄障害や Al-p 上昇を示す閉塞性障害を示したり、蛋白の合成能やプロトロンビン合成能の障害がみられるような症例ではその程度に応じて CPZ の胆汁への排泄が減少することを示唆しているものと考えられる。

一方、CPZ は胆汁への排泄が高率であるとはいうものの、尿中への排泄もかなりの程度にみられ、6 時間までの尿中排泄率は、対照群 36.8%、肝障害群 42.3% で肝障害時には代償的に尿中への排泄増加がみられた。このことも理由の一つと考えられるのであるが、血中半減期 ($T_{1/2}$) は BUN とは正の相関 ($r = 0.429$, $p < 0.05$)、Ccr とは負の相関 ($r = -0.631$, $p < 0.01$) が認められた。これらのことは大部分が腎から排泄される、いわゆる腎排泄型の CEZ では当然のことながら、肝障害時においても $T_{1/2}$ と肝機能臨床検査値との間にこのような相関がみられなかったことと合わせて対照的である。一般に腎排泄型の抗生物質の $T_{1/2}$ は、Ccr や S-cr, BUN 等と高い相関を示し、腎障害にはその程度に応じて半減期が延長することは周知のことである。CEZ についてこのような相関が今回明瞭でなかったことは検討対象症例が対照群と肝障害に絞られたため、腎障害の明らかな症例が含まれなかったことも一因と考えられる。

また一般臨床検査値を用いて多変量解析を行い、 $T_{1/2}$ を予測する重回帰式を作製し、この式による計算値 (予測値) と実測値を比較したところ (Table 4)、13 例中 7 例において 1 時間以内の誤差であり、一部の症例を除いては比較的一致したように思われる。1 時間以上の誤差がみられた症例 6 例中、他剤併

用 2 例 (症例 4, 6)、Al-p 異常高値 1 例 (症例 9)、腹水のある症例 1 例 (症例 13) でこれらのことが誤差の原因かと考えられる。

肝障害患者における CPZ 1g ワンショット静注時の血中半減期を予測する計算式の作製を試みたが、一部を除いてははまだ満足できるものとは言えない。きわめて複雑な要因が関連しているため、今回のような多変量解析の手法を導入し、さらに残されている可能性のある重要因子を探索すること、および一方では、たとえば腹水のある例ではどのような因子がより重要であるのか等、今後さらに検討を加える必要がある。

このような試みは調査した範囲ではいまだ他に報告が認められないが、さらに検討、改良を加えて行けば、肝障害症例における薬剤投与計画に応用できる可能性があることが示唆された。その際、肝障害例といっても当然のことながら腎機能障害の有無も極めて大きな関係があることや、症例によっては TDM (therapeutic drug monitoring) の実施等も念頭におく必要がある。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導・ご校閲を賜りました帝京大学第二内科宮下英夫教授、直接御指導いただきました同内科国井乙彦教授ならびにご助言、御指導戴きました同大学臨床病理紺野昌俊教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究にご協力戴きました同第二内科感染治療研究室の皆様にも心から感謝いたします。

文 献

- 1) Balant L, Dayer P, Rudhardt M, et. al.: Cefoperazone: Pharmacokinetics in humans with normal and impaired renal function and pharmacokinetics in rats. Clin. Ther. 3 (Special Issue): 50~59, 1980
- 2) Craig W A: Single dose pharmacokinetics of cefoperazone following intravenous administration. Clin. Ther. 3 (Special Issue): 46~49, 1980
- 3) Shimizu K: Cefoperazone: Absorption, excretion, distribution and metabolism. Clin. Ther. 3 (Special Issue): 60~79, 1980
- 4) Watanabe Y, Hayashi T, Takada R, et. al.: Studies on protein binding of antibiotics. I. Effect of cefazolin on protein binding and pharmacokinetics of cefoperazone. J. Antibiotics 33: 625~635, 1980
- 5) 嶋田甚五郎, 齊藤 篤, 柴 孝也, 他: 抗菌剤の体内動態に関する研究. Chemotherapy 32: 164~173, 1984
- 6) Bolton W K, Scheld W M, Spyker D A, et. al.: Pharmacokinetics of Cefoperazone in Normal

- Volunteers and Subjects with Renal Insufficiency. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19: 821~825, 1981
- 7) Boscia J A, Korzeniowski O M, Snepar R, et. al.: Cefoperazone pharmacokinetics in normal subjects and patients with cirrhosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 385~389, 1985
- 8) Cochet B, Belaïefe J, Allaz A F: Serum levels and urinary excretion of cefoperazone in patients with hepatic insufficiency. *Infection* 9, (Suppl. 1) 37~39, 1981
- 9) 稲松孝恩, 深山牧子, 加藤明彦, 西永正典: 高齢者における肝排泄型抗生剤 cefoperazone の体内動態の検討. *Chemotherapy* 37: 1200~1204, 1989

Pharmacokinetic study on the antibiotics cefoperazone (CPZ) and cefazolin (CEZ) in patients with liver disease

Norio Nozue, M.D.

Department of Internal Medicine, Division 2, Teikyo University, School of Medicine, Tokyo, Japan

Two antibiotics of the cefem group, i.e., cefoperazone (CPZ) and cefazolin (CEZ) were administered to patients with liver disease. In these patients, the pharmacokinetic parameters of these drugs were analyzed in relation to hepatic and renal function laboratory data. Multivariate analysis was also performed to compare the $T_{1/2\beta}$ (half-life in blood) calculated from a multiple regression formula and the actual $T_{1/2\beta}$ value. The $T_{1/2\beta}$ of CPZ was significantly longer in the liver disease group (4.4 ± 1.7 hours) than in the control group (2.5 ± 0.7 hours) ($p < 0.05$). The $T_{1/2\beta}$ of CEZ showed no significant inter-group difference. The $T_{1/2\beta}$ of CPZ was significantly positively correlated with serum total bilirubin ($r = 0.521$, $p < 0.01$), serum alkaline phosphatase ($r = 0.401$, $p < 0.05$) and serum urea nitrogen ($r = 0.429$, $p < 0.05$). It was negatively correlated with serum albumin ($r = 0.475$, $p < 0.01$), prothrombin time index (%) ($r = -0.439$, $p < 0.01$), and creatinine clearance ($r = -0.631$, $p < 0.01$). CEZ was not significantly correlated with any parameter.

Total CPZ clearance was significantly lower in the liver disease group (37.4 ± 16 ml/min) than in the controls (59.9 ± 7.7 ml/min) ($p < 0.05$). Although renal clearance of CPZ was similar in both groups, its clearance in the other organs was significantly lower in the liver disease group (17.5 ± 10.8 ml/min) than in the controls (33.3 ± 10.9 ml/min) ($p < 0.05$). No significant inter-group difference in CEZ clearance was detected. Except for a few cases, CPZ $T_{1/2\beta}$ values agreed relatively well with values calculated by the multiple regression formula.