

高齢者における注射用セフェム剤cefclidinの体内動態の検討

稲松孝思, 深山牧子, 中島敏晶
東京都老人医療センター 感染症科*

新しい注射用セフェム剤cefclidin(CFCL)を明かな腎障害のない高齢者5名(平均年齢76.2歳)に投与して薬動学的解析を行い, 健康成人6名の報告値²⁾と比較した。

高齢群ではCFCL 1g 静注後の β 相の血中半減期 ($t_{1/2\beta}$) は3.14時間であり, 同一解析方法の若年群に比較して約1.8倍に延長した。また高齢群では若年群に比べ, 体重で投与量を補正した定常状態の分布容積 (corrected v_{ss}) は29%増加した。また血清中濃度曲線下面積 (AUC) は44%増加した。薬剤の総クリアランス (Cl total) は約47%減少し, その減少は主として腎クリアランスの低下に基づくものであった。投与後24時間までに投与量の77.8%が尿中に回収された。得られた薬動学的パラメーターを用いて, 1g 12時間毎の投与条件での連用時の血清中濃度をシミュレーションしたが, 蓄積傾向は見られなかった。以上の成績から, 明らかな腎障害の見られない平均76歳の高齢者群では, 本剤1g, 1日2回投与が標準的用法と言える。更に高齢の患者, 明らかな腎障害を有する患者では, 用量に対する注意が必要と思われる。

Key words : Cefclidin, 薬動学, 高齢者, 血清中濃度, 尿中排泄

Cefclidin(CFCL)はエーザイ(株)で開発され, 3位側鎖にquinuclidine, 7位側鎖にthiadiazolを導入した新しい静注用セフェム剤である。本剤はグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌まで, 広範囲な抗菌スペクトラムを有している¹⁾。本剤の若年ボランティアにおける血中半減期は1.75時間, 尿中回収率は80~90%と報告されており, セフェム剤の中では中等度の血中半減期を示す腎排泄型の薬剤である²⁾。加齢にともなう各種臓器障害を有する高齢者に本剤を投与する際, このような薬動学的特徴がどの様に影響されるか, 連用時の蓄積性の有無, 至適用法を明らかにしておく必要がある^{3,4)}。この目的で, 高齢者における本剤の体内動態を検討し, 若年者群の報告値²⁾と比較検討したので報告する。

I. 対象・方法

1. 対象

体内動態検討対象の概略はTable 1に示したが, 69~81歳(平均76.2歳)の男性2名, 女性3名で, 平均体重は45.8kg, 平均身長は149cmである。対象の血液検査所見をTable 2に示した。血清クレアチニン値は全例正常であるが, クレアチニンクリアランスを求めると55.8~62.9 ml/min (平均60.0ml/min)であり, 若年者であれば軽度の腎障害患者と見なされる症例である。ビリルビン, GOT, GPTはいずれも正常であるが,

2例で軽度のALP上昇が見られた。ICG 15分停滞率は2例で軽度の上昇を示した。

2. 投与方法

対象の同意を得た上で, CFCL 1gを20mlの生理食塩水に溶解し, 5分間かけて静脈内に注射した。投与前および投与終了後0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24時間目に血液を採取した。投与終了後0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24時間の尿を採取した。採取検体は, 血清分離後測定に供するまで-80℃に凍結保存した。

3. 濃度測定

体内濃度測定は逆相HPLC法および*Escherichia coli* E01174株を検定菌とするBioassay法により行った。測定はエーザイ(株)にて行った。

4. 解析方法

薬動学的解析はtwo compartment model⁵⁾を用いた。また, 若年成人男子6名(以下若年群, 平均年齢33.2歳, 平均体重65.0kg)の成績については, 同一方法で検討されたNakashimaらの報告²⁾を引用した。

II. 成績

1. CFCLの血中・尿中濃度と尿中回収率

Bioassay法とHPLC法による薬剤濃度測定値はよく相関しており, 以下の解析ではHPLC法による測定値を用いた。

高齢群にCFCL 1g静注した時の, 症例毎の血清中濃

*〒173 東京都板橋区栄町35-2

Table 1. Background of the subjects for pharmacokinetic study

Case	Age · Sex	Height (cm)	Weight (kg)	Diagnosis
1 H. M.	81 F	139.0	35.0	gallstone
2 T. F.	79 F	137.5	43.5	gastric ulcer
3 T. Y.	73 M	166.0	48.0	Sjögren syndrome
4 T. H.	69 M	150.6	64.5	obesity
5 I. O.	79 F	152.0	38.0	atypical mycobacteriosis
Mean	76.2	149.0	45.8	
±S. D.	±5.0	±11.5	±11.6	
Adult volunteers* (n=6)	33.2 7.7	176.0 8.4	65.0 8.0	healthy male

* refer to phase I study by M. Nakashima et al.²⁾

Table 2. Laboratory findings of the subjects

		H. M.	T. F.	T. Y.	T. H.	I. O.
WBC	/mm ³	6200	10800	2600	5200	7200
Ht	%	28.5	38.3	37.0	37.1	23.1
TP	g/dl	6.6	6.1	7.2	6.5	6.7
Alb	g/dl	3.6	3.8	4.0	3.9	3.1
Cr	mg/dl	1.2	0.7	1.1	1.1	0.6
GOT	IU	13	12	15	13	8
GPT	IU	3	3	6	17	4
LDH	IU	223	251	214	124	184
Alp	IU	147	172	128	118	215
Ccr	ml/min	55.8	62.9	62.8	61.5	57.2
ICG15'	%	8.0	15.0	9.5	19.0	6.0

Table 3. Pharmacokinetic parameters in the aged patients and adult volunteers

	Vdss (l)	Corrected Vdss* (ml/kg)	AUC (μg · hr/ml)	t _{1/2} β (hr)	Cl total (l/hr)	Cl renal (l/hr)	Cl nonrenal (l/hr)
aged patients (n=5)	13.5 ± 2.4	302.7 ± 60.4	298.4 ± 97.5	3.14 ± 0.82	3.67 ± 1.23	2.96 ± 1.40	0.71 ± 0.38
adult volunteers (n=6)	15.2 ± 1.4	234.8 ± 16.5	207.3 ± 21.7	1.75 ± 0.15	6.85 ± 0.5	5.97 ± 0.35	0.89 ± 0.23

* corrected Vdss by body weight

度推移をFig 1に示した。平均血清中濃度推移を若年群の成績²⁾と共にFig 2に示した。高齢群における平均血清中濃度は投与後0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24時間において、それぞれ94.4, 76.9, 57.0, 42.6, 24.6, 9.1, 3.9, 0.9 μg/mlであった。投与直後の濃度では両群間に大差はないが、時間と共に高齢者群では若年群より高い血中濃度を示した。

症例毎の尿中回収率をFig 3に示した。また、平均尿中濃度、平均尿中回収率を若年群²⁾と対比してFig 4に示した。高齢者群では、投与後12時間までに73.5%が尿中に回収され、その後も排泄が続き、24時間迄に

77.8%が尿中に回収された。

2. two compartment modelによる解析

両群の血中濃度、尿中回収率の平均値をtwo compartment modelに当てはめて得られた薬動学的パラメーターをTable 3に示した。分布容量の絶対値は若年者の方が大きいのが、両群間に体重差が大きいため、体重1 kg当りの分布容量を求めると、高齢者群で302.7ml、若年者群で234.8mlと高齢者の方がやや大きい値を示した。濃度曲線下面積 (AUC) は高齢者群で1.4倍大きな値を示した。β相の血中半減期は高齢者群で3.14時間と若年者群の1.8倍に延長していた。高齢者

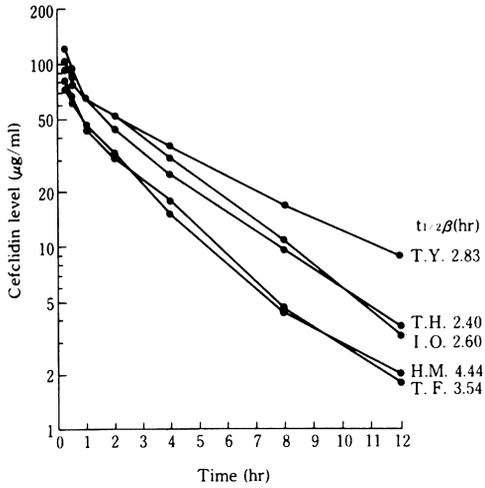


Fig. 1. Serum levels of cefclidin in aged patients

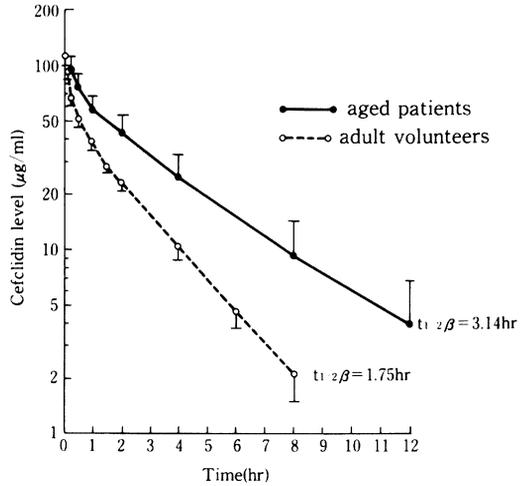


Fig. 2. Comparison of aged patients with adult volunteers in mean serum level of cefclidin

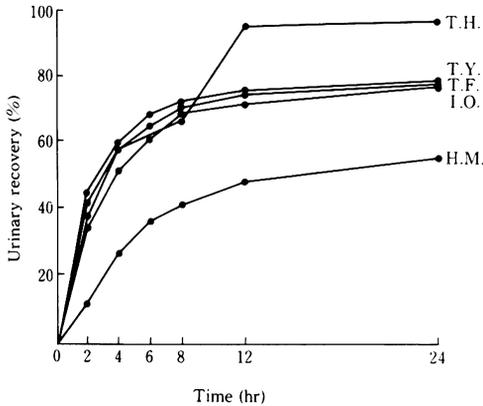


Fig. 3. Urinary recovery of cefclidin in aged patients

群の薬剤腎クリアランスは若年者群の1/2であり、非腎クリアランスは若年者群の80%の値を示した。

高齢者群のパラメーターから、本剤1gを12時間ごとに静注した時の、血中濃度推定値を求めた成績をFig 5に示した。投与4回にて定常状態となり、本剤の蓄積傾向は見られなかった。

III. 考 察

高齢者は、明らかな肝・腎疾患が見られない場合でも、加齢にともなう各種臓器の機能低下がみられる。中でも腎機能低下は加齢の影響が最も明らかなものである⁴⁾。また、近年の日本人の体位向上は著しく、日本人若年ボランティアと高齢者では薬物の体内動態に大きな差があることが予測され、若年ボランティアの体内動態検討成績から、高齢者の薬物の体内動態を

推定することは困難になっている。このため、著者らは既に各種セフェム剤の体内動態について検討してきたが⁶⁻¹⁰⁾、腎排泄型薬剤では、高齢者に潜在する腎機能障害に対応する、薬剤尿排泄の遅延、血中半減期の延長が見られることを報告してきた^{6,7)}。CFCLは典型的な腎排泄型セフェム剤であり、同様の排泄パターンを示すceftizoxim⁹⁾と類似した体内動態を示した。すなわち、①両群間に大きな体重差があり、体重1kg当りの投与量に差があるに拘らず、投与直後の血中濃度にはそれほど差はなく、分布容量は高齢者の方が大きい。その理由は明らかではないが、高齢者でのヘマトクリット値低値や血管内薬剤の組織への移行性の変化が予測される。②血中半減期は高齢者で延長している。高齢者群に潜在する腎機能障害、肝薬物排泄能の障害、薬剤の組織移行などがその原因であるが、本剤の腎クリアランスから明らかのように、腎障害の影響が最も大きい。cefoperazone⁹⁾、cefpiramide¹⁰⁾のような肝排泄型薬剤では、腎障害患者でも肝排泄が腎排泄をある程度代償するが、本剤の様な腎排泄型薬剤では腎機能障害の影響を直接受けるため、高齢者における本剤の用量、用法の設定に際しては、腎機能を十分に配慮すべきであろう。とは言え、高齢者に潜在する腎機能障害の程度は、若年者の軽度腎障害患者に相当するものであり、1日2回投与時の血中濃度推定成績から見られるように、この程度の投与量では明らかな蓄積傾向は見られない。高齢者でも本剤1g 1日2回程度までは安全に使用しうると言え、標準的な用法と考えて差し支えない。しかし、今回の検討対象は、平均76歳の明らかな腎疾患のない高齢者であり、さらに高齢の患者、

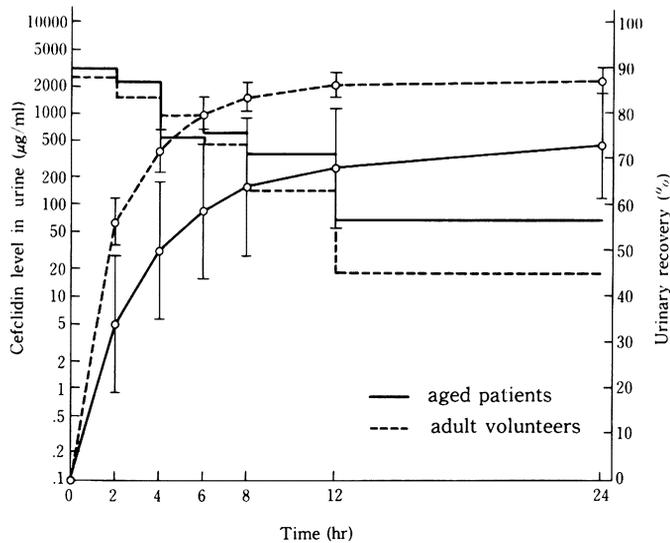


Fig. 4. Comparison of aged patients with adult volunteers in mean urinary recovery of cefclidim

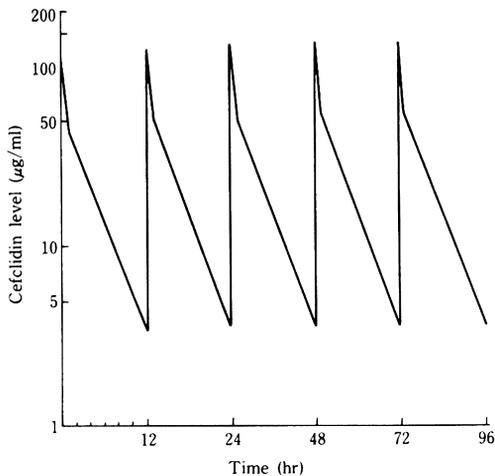


Fig. 5. Estimated serum level of cefclidim in aged patients using pharmacokinetic parameter

明らかな腎疾患を有する症例においては、一層腎機能に対する注意が必要であろう。

文 献

- 1) Watanabe N, Katsu K, Moriyama M, and Kitoh K : *In vitro* evaluation of E1040, a new cephalosporin with potent antipseudomonal activity. *Antimicrob Agent Chemother* 32 : 693~701, 1988
- 2) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Ueno K, Setoyama T, Tomono Y, Ohno T, Okano K, and Morishita N : Phase I study of E1040, a

new parenteral cephem antibiotic. *J Clin Pharmacol* 28 : 144~150, 1989

- 3) Ljungberg B and Nilsson-Ehle I. Pharmacokinetics of antimicrobial agents in the elderly. *Rev. Infect. Dis.*,9(2) : 250~264, 1987
- 4) 稻松孝思, 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(5) : 1059~1064, 1989
- 5) J.G.Wagner : *Fundamentals of clinical Pharmacokinetics*. Drug intelligence, Publications inc, Hamilton, Illinois, 1975
- 6) 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
- 7) T.Inamatsu, K.Shimada, K.Urayama: Pharmacokinetics of Ceftizoxime in Aged Patients. Current Chemotherapy and Immunotherapy, 402~403. 1982.
- 8) 島田 馨, 稲松孝思, 浦山京子, 野呂俊夫: Ceftriaxone(Ro-13-9904)の基礎的・臨床的研究. Chemotherapy 32(S-7): 306~311, 1984
- 9) 稲松孝思, 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
- 10) 島田 馨, 稲松孝思, 浦山京子, 伊熊克仁: Cefpiramide(SM-1652)の基礎的 臨床的研究. Chmotherapy 32(8-1)298~302, 1983

PHARMACOKINETICS OF CEFCLIDIN IN ELDERLY PATIENTS

Takashi Inamatsu, Makiko Fukayama and Toshiaki Nakajima

Infections Diseases Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital,
35-2 Sakae-cho, Itabashi-ku Tokyo 173, Japan

The pharmacokinetics of cefclidin (CFCL) in elderly patients were evaluated.

The drug was administered at a dose of 1g to 5 patients without apparent renal diseases (mean age 76.2 years, mean body weight 45.6kg). Serum and urinary level were determined by HPLC and bioassay methods. Data were analyzed by use of two compartment model. Pharmacokinetic parameters in the elderly patients were compared with those in younger healthy volunteers (mean age 33.2 yrs, mean body weight 65.0kg), which were determined by the same method by Nakashima. The mean half-life of the beta phase of the elderly patients was 3.14 hr and 1.8 times longer than in younger healthy volunteers. The AUC in elderly group was about 1.5 times larger. The distribution volume in steady state per kg body weight was larger. Total clearance and renal clearance were smaller. Using pharmacokinetic parameters obtained, serum levels two doses daily of 1g for two weeks were estimated, and no accumulation seemed to occur in this dosage in the elderly.

These data suggested that the standard dosage of CFCL for elderly patients is a daily 2 time dose of 1g.