

## 肝機能障害時のcefclidinの体内動態

秋山建児, 青島 優, 谷 光憲, 馬場勝義, 加藤隆文, 齊藤英明, 木村 淳,  
西村英夫, 中村公英, 小笠原正洋, 牧野 勲  
旭川医科大学医学部 第2内科\*

新しく開発されたセフェム剤cefclidin(CFCL)の肝機能障害時の体内動態について検討した。症例は軽度肝機能障害を有する慢性肝炎10名, 代償性肝硬変6名の16例である。投与量, 投与方法は全例CFCL 1gを100mlの溶解液で溶解, 1時間にて点滴静注した。

投与後の血漿中濃度を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて測定し, 2コンパートメントモデルにより薬動学的定数を算出した。また投与後の尿中排泄を検討した。その結果, 消失相における半減期( $t_{1/2\beta}$ )は $1.95 \pm 0.35$ 時間, 血液コンパートメントの分布容積( $V_1$ )は $8.3 \pm 1.8$ lであった。また投薬終了後6時間(一部の患者では4時間)までに尿中へ投与量の $65.9 \pm 14.3\%$ が排泄された。

これらを健常人の成績と比較すると,  $t_{1/2\beta}$ ,  $V_1$ ともに差は認められなかった。

以上より, 軽度肝機能障害時ではCFCLの体内動態は大きく変化しないといえる。

**Key words**: Cefclidin, 肝機能障害, 体内動態

Cefclidin(CFCL)はエーザイ(株)で新しく合成された注射用セフェム剤である。本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌に亘り幅広い抗菌力を有しており, 各種感染症に対する効果が期待されている。健常成人における血中消失半減期は約1.8時間であり, 尿中へ未変化体のまま80~90%が排泄される。また, 胆汁排泄は小さいことが知られている<sup>1)</sup>。さらに, 腎機能障害時においてはクレアチニンクリアランスを指標とした障害の程度に比例して, 排泄は遅延することが報告されている<sup>2)</sup>。しかし, 肝障害時にはCFCLの体内動態がいかに変化するかは確認されていない。

肝硬変などの病態では, しばしば敗血症・肺炎・尿路感染症などの感染症を併発することより, 肝障害時における抗生剤の体内動態を検討することは, 肝疾患に合併した感染症治療に必要と考えられる。

そこで, 今回, 我々は軽度肝機能障害を有する慢性肝炎10名, 代償性肝硬変6名の患者を対象としてCFCLの体内動態を検討した。投与量, 投与方法は全例CFCL 1gを100mlの溶解液に溶解, 1時間にて点滴静注した。投与後の血漿中濃度を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて測定し, 2コンパートメントモデルにより薬動学的定数を算出した。また尿中排泄についても検討した。これらの結果を健常人の成績と比較したので報告する。

## I. 方法

対象は1990年8月から11月までに, 本学付属病院および上川町立病院にて, 肝生検により慢性肝炎あるいは代償性肝硬変と診断され, 入院加療が必要で, しかも明かな腎機能障害の無い患者16名(男5名, 女11名, 年齢43~79歳 平均60.5歳)である。患者背景をTable 1に, また肝・腎機能検査値をTable 2に示した。

患者に試験参加の同意を得た後, 皮内反応で陰性を確認した。投与方法はCFCL 1gを100mlの生理食塩水に溶解, 1時間にて点滴静注した。

血液採取は投与前および投与終了後1, 2, 4, 6時間(一部の患者では投与終了直後および1, 2, 4時間)後に行い, 直ちに血漿を分離した。採尿は投与前および投与開始から投与終了後2時間までとその後6時間(一部の患者では4時間)までの計3回行い, 尿量を測定後約5mlを分取した。血漿, 尿検体は定量まで $-20^\circ\text{C}$ に保存した。定量は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で行った<sup>3)</sup>。

なお, 本剤投与による自他覚症状あるいは臨床検査値の変化についても充分観察した。

## II. 結果

16名の肝機能障害患者に, CFCL 1gを1時間かけて点滴静注した後の血漿中濃度をTable 3に示した。また, 平均濃度推移をFig.1に示した。この結果, 投与終

Table 1. Background of patients participated in trial

No.	Sex	Age (yrs.)	Height (cm)	Weight (kg)	Diagnosis
1	F	43	155.2	53.6	Chronic hepatitis
2	F	46	157.4	67.0	Chronic hepatitis
3	M	47	173.0	72.0	Chronic hepatitis
4	F	54	155.7	56.0	Chronic hepatitis
5	F	54	170.5	56.0	Chronic hepatitis
6	F	57	152.5	54.8	Compensatory liver cirrhosis
7	F	58	143.8	64.0	Chronic hepatitis
8	F	60	163.0	72.0	Chronic hepatitis
9	F	63	155.5	68.0	Compensatory liver cirrhosis
10	M	64	162.0	54.0	Compensatory liver cirrhosis
11	M	65	157.5	46.0	Chronic hepatitis
12	M	65	154.0	57.0	Chronic hepatitis
13	F	66	147.6	35.0	Compensatory liver cirrhosis
14	M	69	158.5	61.0	Compensatory liver cirrhosis
15	F	78	161.0	60.0	Chronic hepatitis
16	F	79	139.8	43.5	Compensatory liver cirrhosis
Mean		60.5	156.7	57.5	
S. D.		10.4	8.6	10.2	

Table 2. Laboratory findings before and after dosing in patients

No.	GOT (IU/ml)		GPT (IU/ml)		ALP (IU)		LDH (U)		T-Bil (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)		BUN (mg/dl)		ZTT (U)		TTT (U)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	57	44	111	74	170	154	302	284	0.8	0.8	0.6	0.6	10	9	14.1	13.4	7.9	7.1
2	131	166	160	201	343	337	459	471	1.2	0.3	0.5	0.5	15	12	19.2	18.2	10.8	9.9
3	164	52	510	152	212	192	481	430	1.2	1.0	0.9	0.8	16	11	11.7	14.4	4.8	6.0
4	72	65	110	89	184	171	469	449	1.1	1.5	0.6	0.6	14	15	13.3	12.7	6.2	6.5
5	144	204	193	280	150	156	465	455	0.8	0.9	—	0.7	—	15	9.8	10.3	4.8	5.2
6	73	68	140	106	202	214	369	314	1.2	0.5	—	0.9	—	17	13.9	13.5	7.3	6.8
7	144	57	243	83	187	165	381	335	0.9	0.7	0.8	0.8	0.4	0.4	12.8	13.1	4.0	6.4
8	119	85	189	142	205	188	494	381	1.2	1.3	1.0	1.0	17	18	10.3	7.8	5.4	4.3
9	58	53	39	37	3.9*	2.9*	316	279	2.5	2.1	0.7	0.8	15	13	20.9	19.4	6.8	7.1
10	119	119	74	61	17.7*	19.7*	289	232	2.5	2.9	0.7	0.9	24	40	18.3	18.2	10.3	12.2
11	123	82	184	119	2585	2072	343	316	1.3	0.9	0.9	0.7	16	14	4.0	3.7	0.9	1.2
12	24	24	15	14	469	467	418	409	0.9	0.8	0.8	0.8	12	9	8.3	10.3	2.2	2.7
13	62	57	58	53	5.6*	5.4*	299	386	1.0	0.1	—	0.7	—	16	12.0	11.6	8.8	8.5
14	117	61	103	68	4.8*	6.5*	550	366	0.2	0.1	—	—	—	—	20.2	23.7	11.2	11.8
15	149	148	113	113	3.5	3.0	407	374	0.4	0.4	0.9	0.9	11	12	18.1	14.5	16.4	12.9
16	74	165	43	97	7.3*	10.6*	358	454	0.5	0.8	0.6	0.6	10	14	24.3	31.2	11.3	12.8

\* K. A.

了時の平均血清中濃度は $65.7 \pm 11.7 \mu\text{g/ml}$ で、以下漸減し投与開始後7時間では $5.3 \pm 2.4 \mu\text{g/ml}$ であった。また、尿中濃度および経時的排泄量をTable 4に示した。

さらに、血漿中濃度について2コンパートメントモデルによる薬動学的解析を行い、得られた薬動学的定数をTable 5に示した。この結果、血中コンパートメント分布容積( $V_1$ )は $8.3 \pm 1.8\text{l}$ 、消失半減期( $t_{1/2\beta}$ )は $1.95 \pm 0.35\text{h}$ であった。

また、Table 4から明らかなように、平均尿中排泄率は、投与量の $65.9 \pm 14.3\%$ であった。

### III. 考 察

化学療法剤の開発に伴い優れた抗菌力を有する抗生剤が普及しているが、今なお肝障害を有する患者の死因の約1/4が細菌感染症であるとの報告もあり<sup>4,5)</sup>、肝障害時の適切な投与計画を検討する事は必要と考えられる。しかし、現実には腎疾患時ほど検討されておらず、その報告も散見される程度である。これは肝自体、薬剤に対して受容能力が大きく、かなりの肝障害でないかぎり体内動態が変化するまで至らない事、さらには肝障害を誘発する疾患が多岐に亘り、体内動態との関係を一様に評価することに困難が多い事などによる。

Table 3. Serum levels of cefclidin in patients

No.	Time after dosing (hr)				
	1	2	3	5	7
1		27.4	18.9	10.4	5.1
2		44.2	27.3	13.2	7.2
3	86.9	42.4	21.5	12.3	
4		29.7	21.2	11.7	6.3
5		37.4	29.1	9.9	5.5
6	52.9	25.3	11.5	5.6	
7	65.4	21.1	9.2	4.7	
8		15.8	8.2	2.5	0.9
9		44.6	20.6	14.8	7.5
10	57.6	33.3	16.2	9.1	
11		38.1	34.4	16.7	4.1
12	67.7	29.4	14.2	4.0	
13		24.2	13.4	4.6	1.8
14	63.8	29.2	12.6	10.0	
15		36.4	25.0	14.1	7.6
16		37.9	21.6	12.6	6.8
Mean	65.7	32.3	19.1	9.8	5.3
S. D.	11.7	8.4	7.5	4.3	2.4

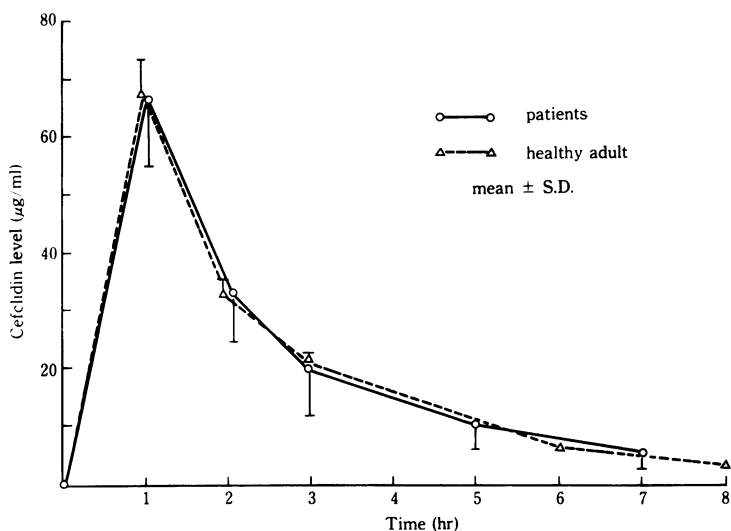
( $\mu\text{g/ml}$ )

Fig. 1. Comparison of plasma level in patients with those in healthy adult

しかし、cefoperazone (CPZ) のような肝排泄型の抗生剤では、肝疾患の種類やその病態により、その体内動態が大きく変化する事が報告されている<sup>9)</sup>。

今回検討した CFCL は臨床第一相の体内動態成績から明かなように、いわゆる腎排泄型の範疇に区分される抗生剤で、ceftazidime (CAZ) に類似した体内挙動を示す。この特性から肝障害時に、体内動態が大きく変化する事は予想しがたいが、CAZ でも腹水を有する肝硬変患者において分布容積の増加<sup>7)</sup>が報告されており、

CFCL の場合においても何らかの影響がある可能性もある。

そこで、今回、軽度肝機能異常の患者に CFCL を投与し、その血漿中濃度推移、尿中排泄を測定した。その結果、臨床第一相における健常成人での成績<sup>9)</sup>と比較すると、次のことが明らかとなった。

血液コンパートメントの分布容積 ( $V_1$ ) は、5.41 から 11.51 の範囲であり、平均 8.31 と比較的一定であった。

Table 4. Urinary excretion of cefclidin in patients

	0-2hr	2-6hr *2-4hr	Excreted (%)
1	926.8	243.9	58.5
	500	500	
2	2870	700.5	74.7*
	220	165	
3	2666	793.4	74.2
	210	230	
4	1240	960	58.5
	290	235	
5	3449	735.8	76.9
	112	520	
6	3034	1547	91.1*
	110	373	
7	731.4	736.9	63.0*
	600	260	
8	1518	1198	54.3
	200	200	
9	863.1	385.2	67.2
	600	400	
10	580	875.1	64.0*
	500	400	
11	1561	826.8	82.0
	340	350	
12	5646	1384	79.8*
	80	250	
13	1142	605.5	34.3
	210	170	
14	2527	1057	71.7*
	200	200	
15	<20	1135	56.8
		500	
16	2386	945.8	47.5
	120	200	
Mean			65.9
S. D.			14.3

Upper : cefclidin level ( $\mu\text{g/ml}$ )  
Lower : urine volume (ml)

Table 5. Pharmacokinetic parameters of cefclidin in patients

No.	V1 l	Alpha /hr	K21 /hr	Beta /hr	K10 /hr	K12 /hr	T1/2 $\alpha$ hr	T1/2 $\beta$ hr
1	8.9	2.4528	1.3397	0.5170	0.9465	0.6835	0.28	1.34
2	7.0	3.2112	1.2078	0.5778	1.5361	1.0450	0.22	1.20
3	7.1	2.5444	0.7974	0.3348	1.0683	1.0135	0.27	2.07
4	10.1	3.8422	2.7816	0.3888	0.5370	0.9123	0.18	1.78
5	8.0	2.6005	1.2755	0.3941	0.8034	0.9157	0.27	1.76
6	11.0	2.3976	1.2617	0.3592	0.6825	0.8125	0.29	1.93
7	11.5	2.3509	1.5353	0.3257	0.4988	0.6426	0.29	2.13
8	7.2	3.5454	1.3487	0.3138	0.8249	1.6856	0.20	2.21
9	7.8	10.0875	3.7234	0.3328	0.9016	5.7953	0.07	2.08
10	8.9	6.9335	3.7185	0.3196	0.5959	2.9387	0.10	2.17
11	6.2	4.1690	2.1298	0.4316	0.8449	1.6259	0.17	1.61
12	10.3	6.9439	4.7804	0.3172	0.4608	2.0200	0.10	2.18
13	5.4	3.9321	1.6182	0.3176	0.7716	1.8598	0.18	2.18
14	7.2	3.2309	1.2501	0.3003	0.7762	1.5050	0.21	2.31
15	6.8	8.4371	3.9190	0.3840	0.8268	4.0753	0.08	1.80
16	8.8	1.0673	0.5955	0.2850	0.5108	0.2460	0.65	2.43
Mean	8.3	4.2341	2.0802	0.3687	0.7866	1.7361	0.22	1.95
S. D.	1.8	2.5163	1.2848	0.0807	0.2660	1.4443	0.14	0.35

これは今回検討した患者では、腹水などの明かな貯留は認められず、また患者の体格が比較的揃っていた事によるのではないかと考える。

消失半減期( $t_{1/2\beta}$ )は平均で $1.95 \pm 0.35$  hと、患者の年齢が43歳から79歳と広範囲であったにも関わらず、ばらつきは小さかった。健常成人の結果は約1.8~1.9時間であり、これとの差もみられなかった。やや年齢との相関もみられるが、加齢による腎機能の生理的低下を考慮すると、肝障害の影響はないといえよう。

また、CPZなどでは消失半減期と血清クレアチニン値や総ビリルビン値との相関性<sup>7)</sup>が報告されているので、これらについても検討してみたが、相関性は見出されなかった。

投与開始後6時間(一部の患者では4時間)までの尿中排泄率は $65.9 \pm 14.3\%$ であった。健常成人でのそれは約75%であり、患者での結果はやや低い値であったが、統計的有意差は見出せなかった。個々の排泄率をみると、4時間まで採取した患者と6時間まで採取した患者の比較では必ずしも有意な関係は見られず、患者の個体間変動の方が大きかった。と同時に、きわめて早い時間に大部分排泄されている事がわかる。

以上の結果から、軽度な肝障害においてはCFCLの体内動態に対して影響は少ないと考えられるが、臨床における有用性が期待される薬剤故に、さらに今後より重度な肝障害での検討がなされる事を期待したい。

## 文 献

- 1) 斎藤 玲, 島田 馨: 第38回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。cefclidin (E1040), 札幌, 1991
- 2) 公文裕巳, 大森弘之, 難波克一, 大森浩之, 金重哲三: 腎機能障害患者の抗生物質療法—Cefclidinの投与計画について—。Chemotherapy 40(S-4): 245~252, 1992
- 3) 大野俊郎, 岡野桂子, 山田茂則, 栢野正則, 金沢保, 森山めぐみ, 渡辺直彰, 勝 謙政: Cefclidinの体液内濃度測定法。Chemotherapy 40(S-4): 207~214, 1992
- 4) Rimola A. et al., Hepatology 4:53-58(1984)
- 5) Wyke R j et al., Clin Exp Immunol 51:91-98(1983)
- 6) 那須勝, 重野秀明: 臨床と研究 65:120-123(1988)
- 7) 斧康雄, 野添則夫, 西谷肇, 国井乙彦, クリニカ 15,126-133(1988)
- 8) 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

## PHARMACOKINETICS ON CEFCLIDIN IN PATIENTS WITH LIVER INSUFFICIENCY

Kenji Akiyama, Suguru Aoshima, Mitsunori Tani, Katsuyoshi Baba, Takafumi Kato, Hideaki Saito, Jun Kimura, Hideo Nishimura, Kimihide Nakamura, Masahiro Ogasawara and Isao Makino

The Second Internal Medicine, School of Medicine, Asahikawa University of Medicine

4-5-3-11 Nishikagura, Asahikawa 078, Japan

In purpose of investigation the pharmacokinetics on cefclidin in patients with liver insufficiency, we administered this agent to 10 patients with chronic hepatitis and 6 with compensatory liver cirrhosis by intravenous drip infusion for 1h. Serum level and urinary excretion after dose were determined by HPLC and pharmacokinetics was analysed by two compartment model. Half life in elimination phase was  $1.95 \pm 0.35$  h and apparent distribution volume of central compartment was  $8.3 \pm 1.8$  l. Compared to parameters of healthy adult volunteers, half life and distribution volume were almost equal. In conclusion, there were no effect on pharmacokinetic of this agent in liver insufficiency.