

## 高齢者における cefozopran の体内動態の検討

蟹本 雄右・高橋 雅彦・河原 優・岡田謙一郎

福井医科大学医学部泌尿器科\*

新しい注射用セファロスポリン系抗生物質 cefozopran (CZOP) について高齢者における体内動態を検討し、以下の結果を得た。

1) Cefozopran 1.0 g を 30 分間で点滴静注した後の、最高血中濃度 (Cmax) は 56.4  $\mu\text{g/ml}$  から 92.2  $\mu\text{g/ml}$  (平均 79.8  $\mu\text{g/ml}$ )、血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は 213.7  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  から 352.8  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  (平均 262.2  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ ) と健常成人に比較して高値を示し、血中濃度半減期 ( $T_{1/2\beta}$ ) も 1.9 時間から 5.5 時間 (平均 2.8 時間) と延長傾向を示した。

2) 区画尿の検討における最高尿中濃度は点滴から 2 時間以内で、平均濃度は 2708.2  $\mu\text{g/ml}$  と高値を示した。24 時間までの累積尿中回収率は平均 74.5 % と健常成人に比較してやや低いものの cefozopran は腎を主な排泄臓器とする薬剤であった。

**Key words:** cefozopran, 体内動態, 高齢者

Cefozopran (CZOP) は、武田薬品工業において開発された新しい注射用セファロスポリン系抗生物質であり、ブドウ球菌を含むグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトラムを有し、セファロスポリナーゼ高度産生菌にも従来のセフェムより強い抗菌力を示す<sup>1,2)</sup>。また、本剤の健常成人における血中半減期派 1.73 時間、尿中回収率は 84.4 % と報告されており<sup>3)</sup>、セフェム剤の中では中等度の血中半減期を示し、腎排泄型の薬剤である。加齢に伴う生理的变化のため、高齢者では薬物の排泄能の低下など体内動態が変化することが考えられ、治療、副作用の面からも高齢者における蓄積性、至適用法を明らかにする必要がある。

今回、われわれは cefozopran の基礎的検討として高齢者における体内動態をすでに報告されている健常成人の体内動態<sup>3)</sup>と比較した。

## I. 対象と方法

福井医科大学泌尿器科に入院中の高齢者患者 5 例を対象とした。性別は男性 3 例、女性 2 例、年齢は 70~87

歳 (平均 77.6 歳) である。基礎疾患は前立腺癌 2 例、腎細胞癌 2 例、尿道外傷 1 例であり、いずれの症例も肝機能は正常であり、腎機能は症例 5 でクレアチニンクリアランスが 46.7 ml/min と低下し、血清クレアチニンも 1.3 mg/dl と上昇していた以外、他の 4 例では血清クレアチニンは正常であり、クレアチニンクリアランスは 60 ml/min 以上の値を示した (Table 1)。これらの症例を対象に cefozopran 1.0 g を生理食塩水 100 ml に溶解し、30 分間かけて点滴静注した。点滴開始より 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 時間目に採血を、0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~24 時間までの区間尿を採尿した。血中、尿中の cefozopran 濃度は *Escherichia coli* NIHJ を試験菌とする bio-assay 法により測定し、得られた成績は 2-compartment open model による解析を行った。

## II. 結 果

高齢者 5 例の cefozopran 1.0 g, 30 分間点滴静注後の血中濃度の推移を Table 2, Fig. 1 に、薬動力学係数

Table 1. Background characteristics of patients

Case No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Ccr (ml/min)	S-Cr (mg/dl)	Underlying disease
1	77	M	47.5	67.6	0.7	Prostatic cancer
2	74	F	37.0	70.4	0.7	Renal cell carcinoma
3	87	M	47.0	70.1	0.8	Urethral injury
4	80	M	62.0	77.5	0.7	Prostatic cancer
5	70	F	61.0	46.7	1.3	Renal cell carcinoma

\*〒 910-11 福井県吉田郡松岡町下合月 23-3

Table 2. Serum concentrations of ceftazidime after 1.0 g d. i. v for 30 min

Case No.	Concentrations of ceftazidime ( $\mu\text{g/ml}$ )						
	0.5	1	2	4	6	8	24 (h)
1	92.2	56.5	34.0	14.5	6.9	4.3	—
2	79.9	68.5	37.8	21.7	10.3	5.5	—
3	56.4	40.9	36.6	23.5	19.4	14.9	2.4
4	79.9	68.5	37.8	21.7	10.3	5.5	—
5	89.9	59.3	51.7	38.0	28.6	ND	ND
Ave.	79.8	52.9	36.8	21.3	13.0	6.5	

Table 3. Pharmacokinetic parameters of ceftazidime after 1.0 g d. i. v for 30 min

Case No.	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ )	T <sub>1/2<math>\beta</math></sub> (hr)
1	0.5	92.2	220.9	1.9
2	0.5	79.9	261.5	3.7
3	0.5	56.4	352.8	5.5
4	0.5	80.9	213.7	2.6
5	0.5	89.9		4.7
Ave.	0.5	79.8	262.2	2.8

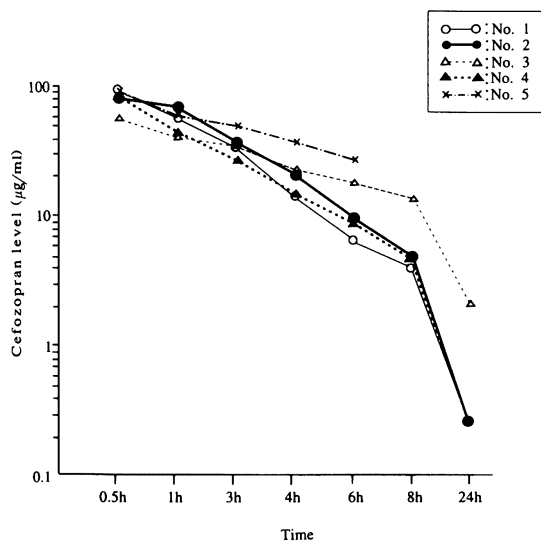


Fig. 1. Serum levels of ceftazidime in aged patients

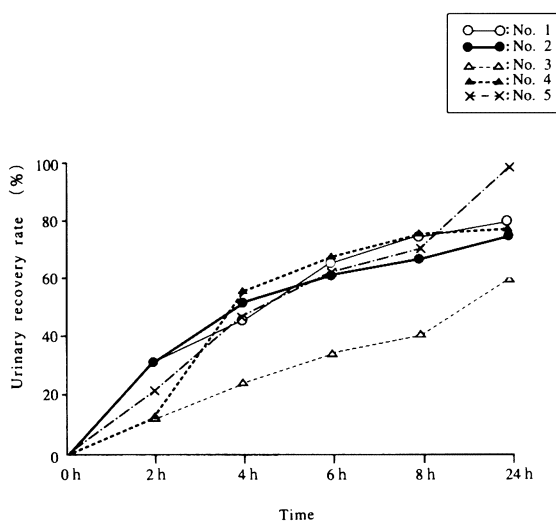


Fig. 2. Urinary recovery rate of ceftazidime in aged patients

を Table 3 に示した。最高血中濃度にいたる時間 (T<sub>max</sub>) はいずれの症例でも、点滴終了の 0.5 時間であったが、最高血中濃度 (C<sub>max</sub>) は 56.4  $\mu\text{g/ml}$  から 92.2  $\mu\text{g/ml}$ 、平均 79.8  $\mu\text{g/ml}$  と健常成人の成績に比較してやや高くなる傾向を認めた<sup>3)</sup>。24 時間目の血中濃度は、症例 3 の 2.4  $\mu\text{g/ml}$  を除いて検出限界以下となった。血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は 213.7

から 352.8  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  に分布し、平均は 262.2  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  であった。また血中濃度半減期 (T<sub>1/2 $\beta$</sub> ) は 1.9 から 5.5 時間、平均 2.8 時間と健常成人に比較して延長傾向を示した。

尿中濃度の推移を Table 4, Fig. 2 に示した。各区画尿における最高尿中濃度はいずれの症例でも点滴開始後 2 時間以内であり、平均濃度は 2708.2  $\mu\text{g/ml}$  と高

Table 4. Urinary excretion of cefozopran after 1.0 g d. i. v for 30 min

Case No.	Levels Recovery (%)	Time(hours)					
		0~2	2~4	4~6	6~8	8~24	0~24
1	$\mu\text{g/ml}$	6104	2573	1586	440.4	62.4	765.9
	mg	305.2	141.5	190.3	81.5	47.4	
	%	30.5	14.2	19.0	8.2	4.7	
2	$\mu\text{g/ml}$	1702	1311	761	222.4	37.5	715.2
	mg	306.4	196.7	87.5	53.4	71.3	
	%	30.6	19.7	8.8	5.3	7.1	
3	$\mu\text{g/ml}$	1934	1684	1062	792	255	567.7
	mg	116.0	114.5	95.6	55.4	186.2	
	%	11.6	11.4	9.6	5.5	18.6	
4	$\mu\text{g/ml}$	1194	886.8	680.1	357.5	60.8	742.4
	mg	123.0	421.2	112.2	73.3	12.6	
	%	12.3	42.1	11.2	7.3	1.3	
5	$\mu\text{g/ml}$	2607	1919	1292	846.4	426.9	933.3
	mg	208.6	249.5	139.6	79.6	256.1	
	%	20.9	25.0	14.0	8.0	25.6	
Ave.	$\mu\text{g/ml}$	2708.2	1674.8	1076.2	531.7	168.5	74.5
	%	21.2	24.9	12.5	6.9	11.5	

値を示し、その後次第に減少した。cefazopran は投与後 8 時間で累積 65.5% が尿中に排泄され、投与後 8 時間から 24 時間でも平均 168.5  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を示した。高齢者における 24 時間までの累積尿中回収率は平均 74.5% と健康人の 84.4% に比較してやや低いものの、cefazopran は高齢者でも腎を主な排泄臓器とする薬剤であった。

### III. 考 察

Cefazopran は従来のセフェム系抗生物質の抗菌力が比較的弱い、グラム陽性菌や緑膿菌を含むグラム陰性菌までバランスのとれた抗菌スペクトラムを有し<sup>1,2)</sup>、尿路、呼吸器感染症など幅広い感染症に対して期待される薬剤である。本剤は他の多くのセフェム系抗生物質と同様に腎を主な排泄臓器とし、健康成人では 24 時間で 80~90% が未変化体として尿中に排泄される。

特殊な集団における薬物動態の検討は重要であり、特に肝・腎機能障害患者や小児における薬物動態は以前より多くの薬剤で検討されてきた。近年、高齢者人口の増加が進むなか、医療の現場でも患者の高齢化が進み、多くの薬剤が高齢者に使用されている。特に抗生物質においては、医療技術の進歩による延命率の向上により、70 歳以上の患者の占める割合が多い。高齢者では一般に薬物の体内排泄能が低下し、薬物の使用に伴う副作用の発現率が高いことが知られており<sup>4)</sup>、

高齢者における薬物動態を検討することは必要と思われる。

加齢に伴う生理的变化の中で薬物動態に影響を及ぼす因子として①消化管運動、吸収能の低下、②総水分量、細胞外液量の低下、③組織の脂肪変性の進行、④肝薬物代謝能の減退、アルブミン生成能の低下、⑤腎機能の低下などが上げられている<sup>4)</sup>。この中で消化管の運動や吸収能の低下は内服薬において血中濃度を低下させる因子として働くが、そのほかの因子は血中濃度の上昇、体内蓄積に働くと考えられる。

とくに高齢者では、明らかな腎疾患がなくても生理的に腎クリアランスが低下し、また老化に伴う筋肉量の低下により、クリアランスの低下が血中クレアチニン値に反映されないことがあり腎排泄型の薬剤では予想外の体内蓄積をきたすことも予想される。

健康成人における cefazopran の体内動態は 1.0g、30 分間点滴静注での最高血中濃度は 61.7  $\mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2\beta}$  は 1.73 時間、AUC は 115.7  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  の値が報告されている<sup>3)</sup>。尿中排泄率は 2 時間までで 51.1% と高く、24 時間で 84.4% が尿中に排泄されている。今回検討した高齢者の背景をみると、低体重患者や腎機能障害患者が含まれており、個々の症例により成績のパラッキが認められるが、健康人における検討と比較すると、AUC の増加と  $T_{1/2\beta}$  の延長が認められ、投与された薬剤が体内に長く留まる傾向が認められた。また、

試験直前の腎機能検査において、明らかに腎機能障害を有すると思われる症例 5 及び試験日以外の腎機能検査において腎機能障害が確認されている症例 3 では、中等度 (Cr: 30~40 ml/min) 腎機能障害患者の体内動態に近いパターンを示し<sup>3)</sup>, 37 kg と低体重であった症例 2 では、AUC の増加と  $T_{1/2\beta}$  の延長が認められた。

今回の検討症例ではクレアチニンクリアランスの平均は 66.5 ml/min と軽度低下しているものの、血中クレアチニン値は 1.3 mg/dl の 1 例を除いて、4 例は 0.8 mg/dl 以下の値であり、当然のことながら血中クレアチニン値のみを指標として腎機能を評価することは、とくに高齢者では注意を要すると思われた。また、高齢者では感染症以外に合併症を有していることが多く、低体重化に伴う細胞外液量の減少など、腎機能以外の生理的变化により体内動態が変化することも示唆された。これら的高齢者における体内動態の変化は薬剤が連続投与された時、予想外に高い血中濃度となる可能性もあり、副作用の面からも慎重な投与計画が必

要と考えられた。

#### 文 献

- 1) Nakao M, Noji Y, Iwahi T, Yamazaki T: Antibacterial activity of SCE-2787, a new cephem antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 29: 509~518, 1992
- 2) Miyake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, Nishimura T, Hashimoto N, Imada A: Studies on condensed-heterocyclic azolium cephalosporins IV. synthesis and antibacterial activity of 7B-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(Z)-alkoxyiminoacetamido]-3-(condensed-heterocyclic azolium) methyl cephalosporins including SCE-2787. *J Antibiot* 45: 709~720, 1992
- 3) 原 耕平, 守殿貞夫: 第 40 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Cefozopran (CZOP, SCE-2787), 岡山, 1992
- 4) Triggs EJ, Nation RL: Pharmacokinetics in the aged. A review. *J. Pharmacokin. Biopharm* 3: 387~, 1975

### Pharmacokinetics of cefozopran in the aged patients

Yusuke Kanimoto, Masahiko Takahashi, Suguru Gouhara and Kenichiro Okada

Department of Urology, Fukui Medical School,  
23 Shimoaizuki, Matuoka, Fukui, Japan

The pharmacokinetics of cefozopran (CZOP), a new cephem antibiotic, in the aged patients were studied. The subjects were 5 patients aged from 74 to 87 years (Ave. 77.6 years). Cefozopran was administered by drip infusion at a dose of 1.0 g for 30 min and the results were as follows:

- 1) In the aged patients, the mean peak serum concentration of cefozopran was higher and biological half-life was longer than normal subjects.
- 2) The urinary peak concentration was 2708.2  $\mu\text{g/ml}$  within 2 hours after administration and the cumulative urinary recovery rate within 24 hours was 74.5%.

Cefozopran is a drug of renal excretion type, as are other cephem antibiotics, and differences were observed between the aged patients and healthy volunteers.