

高齢者における経口用セフェム系抗生物質の蛋白結合に関する研究

黒山 政一・本橋 茂¹⁾・島田 慈彦・村崎 光邦²⁾

北里大学東病院薬剤部*

¹⁾北里大学病院薬剤部²⁾北里大学医学部精神神経科

(平成6年6月16日受付・平成6年8月31日受理)

代表的な経口用セフェム系抗生物質である cefdinir (CFDN), cefteram (CFTM), ceftibuten (CETB) の蛋白結合率を、健康若年者(平均28.3歳)および健康高齢者(平均73.3歳)の血清を用いて、平衡透析法により同一条件下で比較検討した。高齢者における経口用セフェム系抗生物質の蛋白結合率は、若年者と比較して明らかに低下し、遊離型薬物濃度の上昇がみられた。パルミチン酸あるいはオレイン酸を添加した健康若年者プール血清を用いた検討において、各経口用セフェム系抗生物質の蛋白結合率は、遊離脂肪酸の添加量が増すと共に低下した。高齢者における経口用セフェム系抗生物質の蛋白結合率低下の要因として、血清アルブミン値の低下および遊離脂肪酸の組成比の変化が考えられた。セフェム系抗生物質の効果・副作用の発現には遊離型薬物濃度が関与するので、高齢者への経口用セフェム系抗生物質の投与に際しては、このような蛋白結合率の低下に起因する薬理効果の増強、副作用発現率の増加の可能性にも十分考慮すべきであろう。

Key words: 蛋白結合, セフェム系抗生物質, 高齢者

薬物が結合する血清蛋白には、アルブミン、 α_1 酸性糖蛋白、リポ蛋白などがある¹⁾。一般に、セフェム系抗生物質などの酸性薬物は、血液中でアルブミンと非特異的に結合している“結合型薬物”と、アルブミンと結合していない“遊離型薬物”として存在し、両者間に平衡状態が保たれている。

薬物とこれら血清蛋白との結合性は、薬物の分布・代謝・排泄などの体内動態に大きな影響を与え、血清蛋白と結合していない遊離型薬物のみが作用を発現することが知られている^{2,3)}。そのため、薬物の血清蛋白との結合性を検討することは、適切な薬物療法を実施するうえで重要な課題となっている。すでに、いくつかの薬物において、高齢者では薬物の蛋白結合率が低下し、遊離型薬物濃度が上昇することが報告されている^{4,5)}。しかしながら、セフェム系抗生物質の高齢者における蛋白結合率に関する検討は比較的少なく、複数の経口用セフェム系抗生物質の高齢者における蛋白結合率について比較した報告はまったくない。

そこで、健康若年者および健康高齢者の血清を用いて、蛋白結合率の比較的高い代表的な経口用セフェム系抗生物質である cefdinir (CFDN), cefteram (CFTM), ceftibuten

(CETB) の蛋白結合性を平衡透析法により同一条件下で検討し、その変動の要因についても考察した。

I. 対 象

1. 健康若年者および健康高齢者血清における蛋白結合率の検討

試験参加に対して同意の得られた健康若年者および健康高齢者各6名の血清を対象とした。健康若年者は、年齢23歳から34歳(平均28.3歳)までの通常に勤務している男性で、一般臨床検査(血液検査)で異常を認めなかった者を対象とした。健康高齢者は、年齢65歳から80歳(平均73.3歳)までの男性で、体温、血圧、脈搏、心電図、一般臨床検査(尿検査、血液検査)、問診および聴診で正常と判断された者を対象とした。なお、いずれの対象群においても採血前48時間以内に薬物を服用していないことを確認した。健康若年者と比較して、健康高齢者において明らかな血清総蛋白、アルブミンの減少が認められた。

2. 健康若年者プール血清および健康高齢者プール血清における蛋白結合率の検討

健康若年者6名の血清を混合した健康若年者プール

* 相模原市麻溝台2-1-1

血清および健常老年人6名の血清を混合した健常老年人プール血清を対象とし、それぞれを0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) でアルブミン濃度 0.6 mM に希釈して使用した。健常若年者プール血清と比較して、健常老年人プール血清において遊離脂肪酸組成比の変動すなわちパルミチン酸、オレイン酸の増加が認められた。

3. パルミチン酸、オレイン酸加健常若年者プール血清における蛋白結合率の検討

健常若年者6名の血清を混合した健常若年者プール血清およびパルミチン酸あるいはオレイン酸を0.25 mM, 0.5 mM, 0.75 mM, 1.0 mM の濃度で添加した健常若年者プール血清を対象とした。

II. 方 法

平衡透析実験用のアクリル樹脂製透析セルを使用し、平衡透析法により蛋白結合率を検討した。透析用セルロース膜は Spectrum Medical Industries 社製の SPECTRAPOR (分画分子量 12,000~14,000) で、使用前に蒸留水で十分煮沸処理した。処理後にセルロース膜を2枚のアクリル樹脂製のセル (板) の間に挟み、金属製のネジで固定した。膜を境に片方の室にセフェム系抗生物質を一定の濃度 (すなわち、各セフェム系抗生物質の常用量を経口投与した際の血中濃度を参考に、個々の健常若年者血清、健常老年人血清およ

び健常若年者プール血清を用いた検討においては CFDN では 1 μ g/ml, CFTM では 2 μ g/ml, CETB では 4 μ g/ml とし、アルブミン濃度を一定にしたプール血清を用いた検討ではそれぞれを 2.5 μ M, 5.0 μ M, 10 μ M とした) で含む血清を、他方の室に 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) をそれぞれ 0.5 ml ずつ入れ、37 \pm 1 $^{\circ}$ C の恒温槽で約 8 時間振とうした。血清側の薬物濃度 (結合型薬物濃度 + 遊離型薬物濃度) および緩衝液側の薬物濃度 (遊離型薬物濃度) をバイオアッセイ法で測定し、下記に示す数式により蛋白結合率を算出した。

$$\text{蛋白結合率} = [(C_t - C_f)] / C_t \times 100 (\%)$$

C_t: 振とう後の血清側の薬物濃度

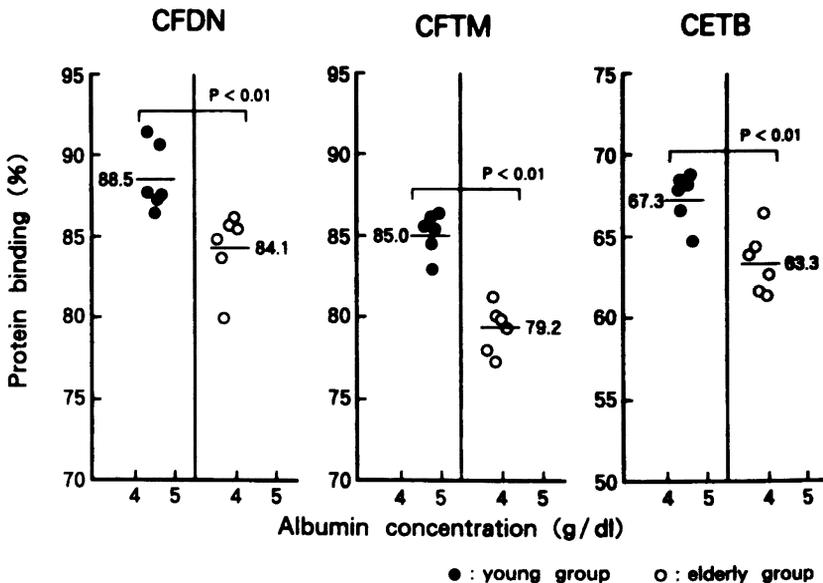
C_f: 振とう後の緩衝液側の薬物濃度

なお、約 8 時間の振とうで各セフェム系抗生物質が濃度平衡に到達することは事前の予備試験で確認した。統計学的処理 (2 群間の比較) には、Student's t-test を用いた。

III. 成 績

1. 健常若年者および健常老年人血清における蛋白結合率

健常若年者および健常老年人の血清における CFDN, CFTM, CETB の蛋白結合率の比較を Fig. 1 に示す。CFDN の健常若年者および健常老年人に



CFDN: cefdinir, CFTM: ceftoram, CETB: ceftibuten

Fig. 1. Protein binding of cefdinir, ceftoram and ceftibuten in sera from young and elderly subjects. (Horizontal bar indicates mean value)

における蛋白結合率は、それぞれ $88.5 \pm 2.1\%$, $84.1 \pm 2.2\%$ であった。CFTM の蛋白結合率は、それぞれ $85.0 \pm 1.2\%$, $79.2 \pm 1.5\%$ であった。CETB の蛋白結合率は、それぞれ $67.3 \pm 1.6\%$, $63.3 \pm 2.0\%$ であった。健康高齢者における CFDN, CFTM, CETB

Table 1. Correlation coefficients between protein binding of cefdinir, ceftoram and ceftibuten and laboratory data

	CFDN	CFTM	CETB
Age	-0.70	-0.95	-0.72
TP	0.71	0.80	0.53
Albumin	0.73	0.90	0.59
Globulin	-0.09	0.07	-0.02
TB	-0.05	-0.28	-0.37
GOT	0.11	-0.49	0.17
GPT	0.31	-0.09	0.14
BUN	-0.29	0.63	-0.24
Creatinine	-0.28	0.14	0.04
NEFA ^{a)}	0.51	0.25	0.22
α_1 AG ^{b)}	-0.17	0.43	0.02

^{a)}non-esterified fatty acid

^{b)} α_1 -acid glycoprotein

CFDN: cefdinir, CFTM: ceftoram, CETB: ceftibuten

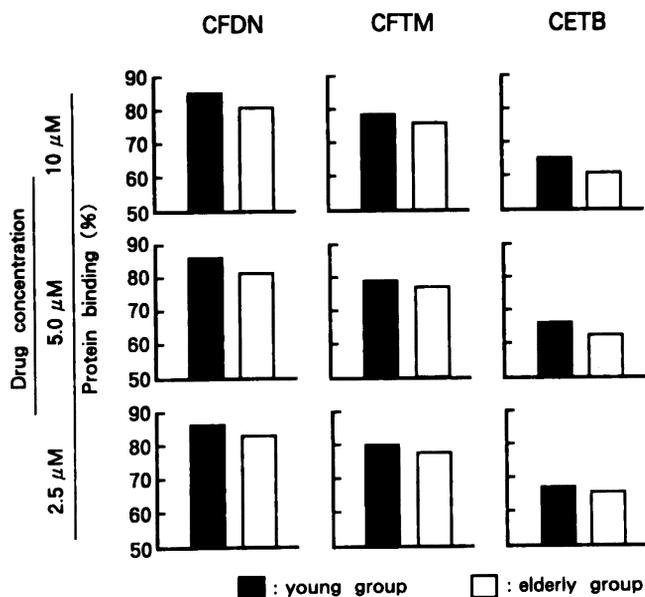
の蛋白結合率は健康若年者と比較して有意に低下していた ($P < 0.01$)。

これら CFDN, CFTM, CETB の蛋白結合率と主な臨床検査値との相関係数を Table 1 に示す。CFDN, CFTM, CETB の蛋白結合率は、血清中の総蛋白 (相関係数 $r = 0.80 \sim 0.53$), アルブミン ($r = 0.90 \sim 0.59$) と有意な正の相関関係を示した ($P < 0.05$)。

2. 健康若年者プール血清および健康高齢者プール血清における蛋白結合率

アルブミン濃度を 0.6 mM に一定にした健康若年者プール血清および健康高齢者プール血清における CFDN, CFTM, CETB の蛋白結合率を Fig. 2 に示す。

CFDN の健康若年者プール血清および健康高齢者プール血清における蛋白結合率は、薬物濃度 $2.5 \mu\text{M}$ ではそれぞれ 86.1% , 82.7% , 薬物濃度 $5.0 \mu\text{M}$ ではそれぞれ 85.5% , 81.7% , 薬物濃度 $10 \mu\text{M}$ ではそれぞれ 85.1% , 81.0% であった。CFTM の健康若年者プール血清および健康高齢者プール血清における蛋白結合率は、薬物濃度 $2.5 \mu\text{M}$ ではそれぞれ 79.6% , 76.9% , 薬物濃度 $5.0 \mu\text{M}$ ではそれぞれ 78.7% ,



CFDN: cefdinir, CFTM: ceftoram, CETB: ceftibuten

Fig. 2. Protein binding of cefdinir, ceftoram and ceftibuten in pooled sera from young and elderly subjects. (Albumin concentration: 0.6 mM)

76.4%, 薬物濃度 10 μM ではそれぞれ 78.4%, 76.1% であった。CETB の健常若年者プール血清および健常老年者プール血清における蛋白結合率は, 薬物濃度 2.5 μM ではそれぞれ 67.5%, 65.4%, 薬物濃度 5.0 μM ではそれぞれ 66.8%, 63.2%, 薬物濃度 10 μM ではそれぞれ 66.2%, 62.0% であった。

アルブミン濃度を一定にした健常老年者プール血清における CFDN, CFTM, CETB の蛋白結合率は, 健常若年者プール血清と比較して低下していた。

3. パルミチン酸, オレイン酸加健常若年者プール血清における蛋白結合率

健常若年者プール血清およびパルミチン酸あるいはオレイン酸を 0.25 mM, 0.5 mM, 0.75 mM, 1.0 mM の濃度で添加した健常若年者プール血清における蛋白結合率を Fig. 3 に示す。

CFDN の健常若年者プール血清およびパルミチン酸を 0.25 mM, 0.5 mM, 0.75 mM, 1.0 mM の濃度で添加した健常若年者プール血清における蛋白結合率は, 86.9%, 84.5%, 82.5%, 81.4%, 80.3% であった。CFTM の蛋白結合率は, それぞれ 79.2%, 78.8%, 78.2%, 78.0%, 77.9% であった。CETB の蛋白結合率は, それぞれ 69.3%, 67.8%, 66.3%, 66.0%, 65.1% であった。CFDN, CFTM, CETB の蛋白結合率は血清へのパルミチン酸の添加量が増すにつれ, 減少する傾向を示した。

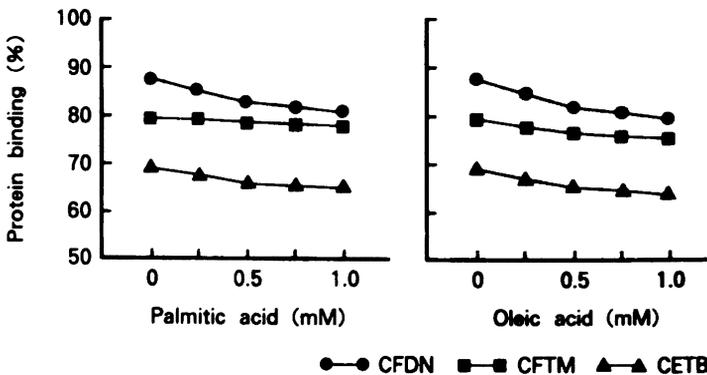
CFDN の健常若年者プール血清およびオレイン酸を 0.25 mM, 0.5 mM, 0.75 mM, 1.0 mM の濃度で添加した健常若年者プール血清における蛋白結合率は, 86.9%, 83.2%, 81.5%, 80.2%, 79.6% であ

た。CFTM の蛋白結合率は, それぞれ 79.2%, 77.1%, 76.6%, 76.0%, 75.5% であった。CETB の蛋白結合率は, それぞれ 69.3%, 66.7%, 65.3%, 64.6%, 63.7% であった。CFDN, CFTM, CETB の蛋白結合率は血清へのオレイン酸の添加量が増すにつれ, 減少する傾向を示した。

IV. 考 察

薬物と血漿蛋白との結合性は, 薬物の作用 (薬理作用・副作用) の強さと密接な関連を有しており, 何らかの原因により, 薬物の蛋白結合率が低下して遊離型薬物濃度が上昇すると, 薬理作用の増大や副作用の発現率の増加などが生じうる。抗生物質においてもその効果および副作用の発現には, 血清蛋白と結合していない遊離型薬物のみが関与する²⁾ことが報告されている。当然のことながら, これら薬物の蛋白結合率は, 生体側の条件 (患者の年齢, 疾患, 血清中のアルブミン濃度, α_1 酸性糖蛋白濃度など), 薬物側の条件 (薬物の種類, 薬物の血中濃度など), 治療法の相違 (併用薬の有無など) などにより変動する可能性がある。そのため, 薬物の蛋白結合率を若年者と老年者との間で比較検討することは, 適切な薬物療法を実施するうえで, 重要な課題である。そこで, 代表的な経口用セフェム系抗生物質である CFDN, CFTM, CETB の蛋白結合率を, 健常若年者および健常老年者の血清を用いて平衡透析法 (薬物の蛋白結合測定のもっとも基本的で, 測定時の pH・温度の影響を受けずらく, かつ, 多数の検体を同一の条件下で処理することが可能な方法) により比較検討した。

一般に, 老年者における薬物の蛋白結合率は若年者



CFDN: cefdinir, CFTM: ceftam, CETB: ceftibuten

Fig. 3. Protein binding of cefdinir, ceftam and ceftibuten in pooled sera from young subjects with and without palmitic acid/oleic acid.

と比較して低下^{4,5)}することが知られており、セフェム系抗生物質においても、筆者ら^{6,7)}、Garcia 等⁸⁾、Luderer 等⁹⁾、新ら^{10,11)}は cephalothin, cefpiramide, ceftizoxime, cefoxitin, ceftriaxone, ceftazidime (CTZ) の蛋白結合率が減少することを報告している。しかし、これらの報告はいずれも注射用セフェム系抗生物質に関する報告であり、複数の経口用セフェム系抗生物質の老年者における蛋白結合率について比較した報告はまったくない。

今回の検討において、健康老年者における CFDN, CFTM, CETB の蛋白結合率は、健康若年者と比較して有意に低下し (Fig. 1)、遊離型薬物濃度すなわち非結合型分率 [遊離型薬物の比率: 100 - 蛋白結合率 (%)] の上昇がみられた。なかでも CFTM, CFDN の老年者における非結合型分率は、若年者のそれぞれ 1.39, 1.38 倍にも達していた。

抗生物質の効果・副作用の発現には遊離型薬物濃度すなわち非結合型分率が関与する^{2,3)}ので、老年者へのこれらの投与に際しては、このような蛋白結合率の低下に起因する薬理効果の増強、副作用発現の可能性にも注意する必要がある。特にセフェム系抗生物質の蛋白結合率の変動により副作用発現の可能性が危惧される全身状態の悪い患者、非経口栄養摂取の患者などに対しては十分留意する必要がある。今後、高齢者への経口用セフェム系抗生物質の投与に際しては、このような蛋白結合率の変動をも考慮した投与設計が望まれる。

一般に、薬物の蛋白結合率の変動の機序としては、①血清蛋白量の増加または減少により惹起される場合^{12,13)}、②血清蛋白との強い結合性を有する内因性物質の蓄積により惹起される場合^{14,15)}、③血清蛋白の構造変化により惹起される場合^{16,17)}などが考えられている。今回の検討においても、CFDN, CFTM, CETB の蛋白結合率は、血清中のアルブミンと高い正の相関を示した (Table 1)。このことにより、老年者におけるセフェム系抗生物質の蛋白結合率の低下の一因として、老年者の血清アルブミン値の低下が考えられる。

次に、血清中のアルブミン値低下の影響を除き、他の要因の影響を検討するために、健康若年者および健康老年者のプール血清を用いてアルブミン濃度を一定 (0.6 mM) にし、CFDN, CFTM, CETB の蛋白結合率を検討した。薬物濃度 2.5 μ M, 5.0 μ M, 10 μ M のいずれにおいても、健康老年者における CFDN, CFTM, CETB の蛋白結合率は、健康若年者のそれと比較して低下していた (Fig. 2)。このことより、

老年者におけるセフェム系抗生物質の蛋白結合率の低下の要因として、血清アルブミン値の低下のみならず、何らかの結合阻害物質 (血漿蛋白との強い結合性を有する内因性物質) の増加、アルブミン分子の立体的構造の変化などの可能性も示唆された。

新ら^{10,11)}はセフェム系抗生物質の1つである CTZ を対象に、健康若年者と健康老年者における蛋白結合率を検討し、老年者における蛋白結合率低下の要因として、血清アルブミン値の減少および血清遊離脂肪酸組成比の変化すなわち加齢に伴うオレイン酸の増加によると報告している。筆者ら⁸⁾も健康若年者および健康老年者プール血清中の遊離脂肪酸を、Shimomura 等¹⁰⁾の方法 (すなわち Itaya 等¹⁰⁾の方法にもとづいて血清から遊離脂肪酸の抽出を行い、高速液体クロマトグラフィーで測定) にもとづいて測定し、その組成比を比較検討し、パルミチン酸 (19.9%→23.8%) およびオレイン酸 (19.7%→24.6%) が著しく増加していることを確認した。そこで、代表的な遊離脂肪酸の1つであるパルミチン酸およびオレイン酸を健康人プール血清に添加し、CFDN, CFTM, CETB の蛋白結合率を検討した。CFDN, CFTM, CETB の蛋白結合率は血清へのパルミチン酸およびオレイン酸添加量が増すとともに減少する傾向を示した。このことより、老年者におけるセフェム系抗生物質の蛋白結合率低下の一因として、血清中の遊離脂肪酸組成比の変化が大きく関与しているものと思われた。今後、さらに検討を加え、老年者におけるセフェム系抗生物質投与の一指標としたいと考えている。

文 献

- 1) 尾関昭二: 薬物の血漿タンパク結合。名古屋市大薬学研年報 29: 1~24, 1981
- 2) Craig W A, Welling P G: Protein binding of antimicrobials: clinical pharmacokinetic and therapeutic implications. Clin Pharmacokinet 2: 252~268, 1977
- 3) Kunin C M, Craig W A, Kornguth M, Monson R: Influence of binding on the pharmacologic activity of antibiotics. Ann N Y Acad Sci 226: 214~224, 1973
- 4) Sylvia M W, Roger K V: Plasma protein binding of drugs in the elderly. Clin Pharmacokinet 12: 41~72, 1987
- 5) Ritschel W A: 老年期の薬物動態学。(守田嘉男監訳), p 56~97, 薬業時報社, 東京, 1991
- 6) 黒山政一, 本橋 茂, 村瀬勢津子, 小林輝明, 朝長文弥, 阿部 直, 富田友幸: 老年者におけるセフェム系抗生剤の蛋白結合に関する研究。日老医誌 29: 874~880, 1992
- 7) 黒山政一, 本橋 茂, 村瀬勢津子, 朝長文弥: 老年

- 者における cephalotine, cefpiramide, ceftizoxime, latamoxef の蛋白結合に関する研究。新薬と臨床 42: 1604~1608, 1993
- 8) Garcia M J, Garcia A, Nieto M J, Dominguez Gil A, Alonso G, Mellado L: Disposition of cefoxitin in the elderly. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 18: 503~509, 1980
 - 9) Luderer J R, Patel I H, Durkin J, Schneck D W: Age and ceftriaxone kinetics. Clin Pharmacol Ther 35: 19~25, 1984
 - 10) 新 弘一: 老年者の薬物蛋白結合率に関する研究。東京医大誌 45: 402~412, 1987
 - 11) 新 弘一, 勝沼英字: 老年者の薬物蛋白結合率の検討, 特に血清遊離脂肪酸の影響について。日老医誌 26: 481~488, 1989
 - 12) Porter R J, Layzer R B: Plasma albumin concentration and diphenylhydantoin binding in man. Arch Neurol 32: 289~303, 1975
 - 13) Ghoneim M M, Pandya H: Plasma protein binding of thiopental in patients with impaired renal or hepatic function. Anesthesiology 42: 545~549, 1975
 - 14) Fiset C, Vallee F, LeBel M, Bergeron M G: Protein binding of ceftriaxone: comparison of three techniques of determination and the effect of 2-hydroxybenzoylglycine, a drug-binding inhibitor in uremia. Ther Drug Monit 8: 483~489, 1986
 - 15) Gulyassy P F, Bottini A T, Stanfel L A, Jarrard E A, Depner T A: Isolation and chemical identification of inhibitors of plasma ligand binding. Kidney Int 30: 391~398, 1986
 - 16) 大嶋耐之, 上能伊公雄, 北澤式文: Cefpiramide の血漿中蛋白結合に関する研究。臨床薬理 18: 47~48, 1987
 - 17) Tauchiya S, Sakurai T, Sekiguchi S: Nonenzymatic glucosylation of human serum albumin and its influence on binding capacity of sulfonylureas. Biochem Pharmacol 33: 2967~2971, 1984
 - 18) Shimomura Y, Taniguchi K, Sugie T, Murakami M, Sugiyama S, Ozawa T: Analysis of the fatty acid composition of human serum lipids by high performance liquid chromatography. Clinica Chimica Acta 143: 361~366, 1984
 - 19) Itaya K, Ui M: Colorimetric determination of free fatty acids in biological fluids. J Lipid Res 6: 16~20, 1965

Protein binding of oral cepheims in the elderly

Masakazu Kuroyama, Shigeru Motohashi¹⁾, Shigehiko Shimada and Mitsukuni Murasaki²⁾

Department of Pharmacy, Kitasato University East Hospital,
2-1-1 Asamizodai, Sagamihara, Kanagawa 228, Japan

¹⁾Department of Pharmacy, Kitasato University Hospital

²⁾Department of Psychiatry, School of Medicine, Kitasato University

The serum protein-binding of representative oral cepheims (cefdinir, cefixime and ceftibuten) was assessed, using sera from young healthy subjects (mean age, 28.3 years old) and elderly healthy subjects (mean age, 73.3 years old), applying equilibrium dialysis under the same conditions *in vitro*. The protein binding capacity of oral cepheims in elderly subjects was significantly less than that in young subjects, and a marked increase in free drug concentration was observed in elderly subjects. The addition of palmitic acid (PA)/oleic acid (OA), a common non-esterified fatty acid (NEFA), to pooled sera from young healthy subjects caused the binding capacity of oral cepheims to decrease, accompanied by an increase in the PA/OA concentration. This decrease in the protein binding capacity of oral cepheims in elderly subjects was possibly caused by decreased serum albumin and age-related change in NEFA. As the free-drug concentration participates in the appearance of effects and adverse reactions, the possibility of enhanced pharmacological effects and increased adverse reactions of oral cepheims due to decreased protein binding in elderly subjects should be considered.