

【原著・基礎】

高齢者における経口抗菌薬の薬物動学的研究

高本 正祇・原田 進・原田 泰子・北原 義也・加治木 章・石橋 凡雄

国立療養所大牟田病院*

(平成 9 年 10 月 22 日受付・平成 10 年 6 月 2 日受理)

Pazufloxacin, ceftoram pivoxil, faropenem, cefditoren pivoxil, sparfloxacin 各薬剤について 63 歳以上の高齢者の血中濃度を測定し, pharmacokinetic parameter を計算し健康人の成績と比較し以下の成績を得た。

- 1) 健常人の成績と比較し, $T_{1/2}$, T_{max} は延長したが C_{max} は不変, AUC は薬剤によってばらつきがみられた。
- 2) 抗菌剤を腎排泄型と胆汁排泄型に分類し, 腎排泄型は腎機能によって AUC は規定されるが潜在的腎機能不全の存在も考えられるので Ccr の検査が重要である。
- 3) 一方胆汁排泄型 (1 剤のみであった) では肝機能の成績との関係が考えられたが相関は得られなかった。しかし AUC は健常人の 1.5 倍であった。投与量は健常人の 2/3 程度が妥当と思われる。
- 4) 高齢者の投与量は各種検査および体重を参考にして慎重に決定すべきと考える。

Key words: 経口抗菌薬, 高齢者, 薬物動力学, 投与量

高齢者においては呼吸器感染症が現在でも死因の高い位置を占めている。1996 年「国民衛生の動向」によると, 1994 年の死亡順位は 65 歳以上では肺炎・気管支炎は死因第 4 位にあり, また 80 歳以上では第 3 位となっている¹⁾。高齢者の呼吸器感染症の外来診療の場合, たしかに個体差が非常に大きい, どの抗菌薬をいくら使用すべきかが問題になる。どの抗菌薬を使用すべきかに関しては多くの文献をみることができ^{2,3)}, 高齢者の場合, 抗菌剤をいくら使用すべきかに関して文献は少ない。現在までにわれわれは経口抗菌薬 5 種類について高齢者の体内動態を観察してきた⁴⁻⁸⁾。今回それらのデータをまとめて健常人のそれと比較し, 高齢者に特徴的な傾向が存在するか否か検討したので報告する。

I. 対象と方法

1. 対象

症例は昭和 63 年 11 月より平成 5 年 6 月の間に呼吸器感染症で国立療養所大牟田病院に入院して治療を受けた患者で年齢は 63 歳より 87 歳である。すべての症例は当該薬剤使用に関して文書または口答で同意を得ている。

健常人の成績 (対照) はすべて当該薬剤の開発段階のフェース 1 スタディのデータとして発表されたものを用いた⁹⁻¹³⁾。

2. 薬剤と使用量

(1) Pazufloxacin (PZFX): 1 回投与量 200 mg を 10 例 (66~87 歳) に投与。対照は 6 例。

(2) Ceftoram pivoxil (CFPN-PI): 症例は 66~84

歳。100 mg 投与 6 例, 200 mg 投与 5 例。対照は 100 mg 投与 6 例, 200 mg 投与 6 例。

(3) Faropenem (FRPM): 1 回投与量 300 mg を 12 例 (67~85 歳) に投与。対照は 6 例。

(4) Cefditoren pivoxil (CDTR-PI): 症例は 63~81 歳の 7 例で 1 回投与量 100 mg 3 例, 200 mg 5 例。対照は 100 mg 投与 5 例, 200 mg 投与 5 例。

(5) Sparfloxacin (SPFX): 1 回投与量 200 mg で年齢は 68~84 歳の 6 例に使用。対照は 12 例。

3. 採血ポイント/薬剤濃度の測定

それぞれの薬剤を服用後, 経時的 (薬剤によって異なるが 0, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h のうち 4~6 点) に採血し, 薬剤血中濃度を測定した。測定は PZFX, CFPN-PI は HPLC 法により, FRPM, CDTR-PI, SPFX は bio-assay 法によった。

4. 薬物動学的解析

各種薬剤血中濃度の成績より C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, AUC を算出した。対照としてはフェース 1 の健常人の成績を用い両群間の有意差の検定は t テストによった。また血液生化学検査として Alb, GOT, GPT, T-bil, BUN, Cr, Ccr を可能な限り測定し肝および腎機能を求め, 各種薬剤について測定された血液生化学のデータと各種薬物動学的パラメータについて相関を求めた。

また今回の検討ではいずれの薬剤も投与量が一定であるので, 体重と AUC との関係のみをみた。

II. 成績

1. pharmacokinetic parameter 健康人との比較 (Table 1)

SPFX を除く 4 薬剤はすべて腎排泄型の薬剤である。4 薬剤すべてで健康人の成績と比較して、 T_{max} , $T_{1/2}$ の有意の延長がみられた。また 4 薬剤すべてで C_{max} は健康人との間に有意差はみられなかった。AUC に関しては PZFX CDTR-PI は有意の増大 FRPM は増大傾向を示したが CFPN-PI は不変であった。AUC は 4 薬剤で一定の傾向は示さなかった。4 薬剤のうち PZFX と FRPM は C_{cr} を測定した。(当院では検査科の実施している測定法の関係で基準値が 34.6 ± 18.9 と低くなっている)。いずれの薬剤も AUC と C_{cr} は負の相関を示した。

SPFX は胆汁排泄の多い型の薬剤である。健康人に比べて有意差を持って C_{max} は高値を示し、 T_{max} は延長し、AUC は健康人の約 1.5 倍に増大した。 $T_{1/2}$ は有意差は示さなかった。

2. 臨床検査値との相関 (Table 2)

Alb, GOT, GPT, T-bil, BUN, Cr に関してはどのグループも平均値でみるかぎり基準値の中に入っていた。これらデータと各種薬物動力学パラメータとの相関係数を求めた。しかし FRPM 以外は 1 群の症例数が少なく検定不能であった。FRPM に関しては C_{max} , $T_{1/2}$, AUC と BUN, Cr, C_{cr} の間にはすべて有意な相

関が見られた (Table 3)。

胆汁排泄が半分を占める SPFX について GOT, GPT, T-bil との関係をみたが有意の成績は得られなかった。しかし、AUC が健康人の約 1.5 倍に増加していたので、胆汁排泄型の薬剤を使用する場合、高齢者では、健康人の 2/3 の使用量が適当と考えられた。

それぞれの薬剤について体重と AUC の関係をみたがいずれも有意の相関はみられなかった。

3. 検査値に異常を示した症例 (Table 4)

検査値異常を示した個々の症例について臨床検査値と各種薬物動力学パラメータとの関係を検討した。アルブミンが低値を示したのは 4 症例であるが、高齢者の場合低値を示すことが多いので考慮外とした。GOT が異常を示したのは 3 症例あり、2 例 (No. 2, No. 8) は薬物動力学パラメータに変化なく、1 例 (No. 1) のみ T_{max} , $T_{1/2}$ の延長、AUC の増加がみられた。この原因は不明であった。BUN, Cr の異常高値が 5 例、Cr のみの高値が 1 例あった。症例 No. 3, 5 は高齢者の平均値と比較して C_{max} , AUC の異常高値、 $T_{1/2}$ の延長がみられた。しかしその他の 4 例は健康人平均と比較すると明らかに AUC の増大はみられるが、高齢者の平均値とはほとんど差がみられなかった。腎機能検査としての C_{cr} の重要性が示唆された。

胆汁排泄を伴う SPFX 使用例は 1 例で T-bil, BUN, Cr に異常がみられたが薬物動力学パラメータには変化

Table 1. Pharmacokinetic parameters of each drug

Drug	Dose	No. of cases	Age	Body weight	C_{max}^a	T_{max}^a	$T_{1/2}^a$	AUC ^c
PZFX	200 mg	10	75.1	49.8	3.11 ± 1.0	3.2 ± 1.0	2.74 ± 0.84	16.75 ± 4.32
	cont ^b	6		/	2.96 ± 0.86	0.85 ± 0.30	1.91 ± 0.22	8.65 ± 1.32
	t-test				n. s. ^d	$p < 0.001$	$p < 0.05$	$p < 0.001$
CFPN-PI	100 mg	6	75.3	45.4	0.96 ± 0.31	4 ± 1.26	2.17 ± 0.69	4.35 ± 1.45
	cont	6		61.9	1.14 ± 0.30	2.5 ± 1.0	1.1 ± 0.29	3.07 ± 0.31
	t-test				n. s.	$p < 0.05$	$p < 0.01$	n. s.
	200 mg	5	79.8	45.2	2.02 ± 0.72	4.0 ± 0	1.53 ± 0.46	7.98 ± 4.32
cont	6		61.9	2.58 ± 0.34	1.91 ± 0.29	1.04 ± 0.18	7.33 ± 0.73	
t-test				n. s.	$p < 0.001$	$p < 0.005$	n. s.	
FRPM	300 mg	12	76.5	46.7	3.49 ± 2.62	3.17 ± 1.27	1.61 ± 0.53	16.49 ± 16.4
	cont	6		69.8	3.27 ± 1.23	1.7 ± 0.5	1.05 ± 0.19	7.62 ± 2.87
	t-test				n. s.	$p < 0.05$	$p < 0.05$	n. s.
CDTR-PI	100 mg	3	66.3	43.7	1.45 ± 0.30	2.67 ± 0.47	1.99 ± 0.54	6.63 ± 0.32
	cont	5		60.8	1.66 ± 0.49	1.4 ± 0.55	0.8 ± 0.06	3.67 ± 1.14
	t-test				n. s.	$p < 0.001$	$p < 0.005$	$p < 0.01$
	200 mg	5	68.6	43.8	2.94 ± 0.60	2.4 ± 0.49	1.76 ± 0.64	14.58 ± 2.88
cont	5		60.5	3.44 ± 0.71	2 ± 0.71	1.06 ± 0.23	10.02 ± 2.22	
t-test				n. s.	n. s.	$p < 0.01$	$p < 0.05$	
SPFX	200 mg	6	75.2	44.5	0.90 ± 0.25	6 ± 1.3	17.8 ± 5.1	23.6 ± 6.1
	cont	12		/	0.63 ± 0.17	4.1 ± 1.0	17 ± 2.0	16.2 ± 4.0
	t-test				$p < 0.05$	$p < 0.005$	n. s.	$p < 0.01$

^a mean \pm SD, ^b control, ^c not significant

PZFX: pazufloxacin, CFPN-PI: ceftoram pivoxil, FRPM: faropenem, CDTR-PI: cefditoren pivoxil, SPFX: sparfloxacin

Table 2. Laboratory findings (mean \pm SD) before treatment with each drug

Drug	No. of cases	Alb	GOT	GPT	T-bil	BUN	Cr
PZFX 200 mg	10	3.68	22.6	13.8	0.38	14.5	0.72
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
		0.31	10.16	5.45	0.2	3.81	0.15
CFPN-PI 100 mg	6	3.82	21.7	9.14	0.52	17.2	0.78
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
		0.28	6.6	3.15	0.42	7.94	0.49
CFPN-PI 200 mg	5	3.94	23.4	10.4	0.26	14.8	0.52
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
		0.38	5.98	2.07	0.09	4.21	0.13
FRPN 300 mg	12	3.77	22.5	12.6	0.33	16.7	0.76
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
		0.29	6.47	7.44	0.22	6.73	0.29
CDTR-PI 100 mg	3	3.8	18.7	9.3	0.67	16.3	0.87
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
		0.36	7.96	4.76	0.48	6.88	0.14
CDTR-PI 200 mg	5	3.86	23.4	12.2	0.54	16.6	0.88
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
		0.36	7.96	4.76	0.48	6.88	0.14
SPFX 200 mg	6	3.82	20.5	11.33	0.43	17	0.68
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
		0.32	5.47	3.72	0.38	8.65	0.31

PZFX: pazufloxacin, CFPN-PI: ceftoram pivoxil, FRPN: faropenem, CDTR-PI: cefditoren pivoxil, SPFX: sparfloxacin

Table 3. Correlation between C_{max} , $T_{1/2}$, AUC and BUN, Cr, CCr

		(r)	p
C_{max}	BUN	0.618	<0.05
	Cr	0.705	<0.02
	CCr	-0.777	<0.01
FRPM 300 mg 12 cases	$T_{1/2}$		
	BUN	0.696	<0.02
	Cr	0.761	<0.01
	CCr	-0.743	<0.01
AUC	BUN	0.744	<0.01
	Cr	0.803	<0.01
	CCr	-0.882	<0.001

FRPM: faropenem

はみられなかった。

III. 考 案

まず高齢者の定義であるが、最近では65歳以上をとる場合が多く、そのあたりが妥当なところと思われるが、この文献では昭和63年の文献よりデータを使用しているため63歳以上となった。

高齢者に薬物療法を行う場合には、加齢に伴う薬物の体内動態の変化に留意するとともに、薬物そのものの特異性を考慮しなければならない。

高齢者においては一般的に心臓、肺臓、腎臓および肝臓の機能低下が著しいといわれている。一方、最近では健康な高齢者の場合これらの低下は非常に少ないと

Table 4. Cases which showed abnormal clinical data before treatment with each drug

No.	Age	Sex	Body weight	Drug	Dose	Alb	GOT	GPT	T-bil	BUN	S-Cr	C_{max}	T_{max}	$T_{1/2}$	AUC
1	70	M	56	PZFX	200 mg	3.4*	34*	21	0.9	13	0.9	2.76	4	4.51	22.7
2	75	M	54.9	PZFX	200 mg	4.2	41*	17	0.5	13	0.8	2.41	2	2.91	12.6
3	78	M	42	CFPN-PI	100 mg	3.6*	26	13	0.6	25*	1.5*	1.56	4	2.86	7.12
4	72	M	46	CFPN-PI	100 mg	4.1	23	10	1.3*	29*	1.3*	1.05	6	3.22	4.58
5	73	M	46	FRPM	300 mg	3.9*	17	8	1	36*	1.6*	9.6	3	2.84	58.78
6	70	M	48	CDTR-PI	100 mg	4	19	11	1.4*	27*	1.5*	1.23	2	2.61	6.09
7	63	F	51	CDTR-PI	200 mg	3.7*	24	17	0.4	14	1.1*	2.51	2	1.31	9.51
8	81	F	37	CDTR-PI	200 mg	4.2	37*	16	0.3	20	0.7	3.49	3	1.9	16.5
9	77	M	46	SPFX	200 mg	4.1	15	8	1.2*	33*	1.3*	0.7	4	27.2	28.6

*abnormal (outside normal range) data

PZFX: pazufloxacin, CFPN-PI: ceftoram pivoxil, FRPM: faropenem, CDTR-PI: cefditoren pivoxil, SPFX: sparfloxacin

の報告もある。しかし薬物を投与すること事態、疾病を有する高齢者であるからこれら機能低下は存在すると考える方がいいと思われる¹⁴⁾。

薬物動態を変化させるものとしては代謝（肝機能）と排泄（腎機能）が重要である¹⁵⁾。肝機能に関しては加齢とともに代謝クリアランスが減少し結果として血中濃度が上昇する可能性がある。一方腎機能に関しては加齢とともに腎血流量が減少し糸球体濾過速度が低下する。その結果クレアチンクリアランスの低下、排泄遅延に伴う血中濃度の上昇、AUCの増大の可能性もある。また75歳以上の高齢者では潜在的な腎機能不全があるので注意するようこの報告もある¹⁶⁾。

次に薬物そのものの特性として、その薬剤が腎排泄型かそうでないかを知ることが重要である。

今回高齢者に対して5種の経口抗菌剤（腎排泄型4剤、胆汁排泄型1剤）を投与して薬物動力学の解析を行い高齢者の特長について検討した。

腎排泄型の場合、健常人と比較すると4薬剤すべてで T_{max} 、 $T_{1/2}$ の延長がみられ、排泄遅延が示唆された。また3剤についてAUCの増大または増大傾向がみられた。しかしグループでみた腎機能成績は異常は見られなかった。これは臨床検査上腎機能低下は示していないが、潜在的な腎機能低下が存在する可能性が示唆された。FRPMの成績よりみてBUN、S-Cr、CCrなどの腎機能検査を判断材料としそれによって投与量を決定すべきであるが、高齢者の場合通常の検査では検出されない場合も多いのでできればCcrを施行すべきであろう。一方胆汁排泄も存在する場合、SPFXのみしか経験していないので全体的なことはいえないが、少なくともSPFXでは腎機能の成績とは関係なしに、血中濃度は上昇し T_{max} は延長しAUCは増大した。グループの平均でみた肝機能検査に異常はなかったが、加齢に伴う肝機能の低下に起因するものと思われた。

AUCと体重に相関はみられなかった。AUCは体重のみでなく、肝機能、腎機能など多くの因子によって規定されるものと思われた。

いずれにしても高齢者の薬物使用量は肝機能、腎機

能、体重、個体差など総合的に判断して決定すべきであろう。

文 献

- 1) 厚生省の指標「国民衛生の動向」1996年、第43巻第9号
- 2) 五島雄一郎、清水喜八郎: 抗菌薬療法診療の手引き。高齢者感染症の抗菌薬療法 (厚生省・日本医師会編), 90~92, 1994
- 3) Mylotte J M, Ksiazek S, Bentley D W: Rational approach to the antibiotic treatment of pneumonia in the elderly. *Drugs & Aging*. 4 (1): 21~33, 1994
- 4) 高本正祇, 北原義也, 加治木章, 他: 呼吸器感染症におけるPazufloxacinの使用経験ならびに薬物動力学の検討。日本化学療法学会雑誌 43 (S-2): 283~287, 1995
- 5) 高本正祇, 石橋凡雄, 篠田 厚: 呼吸器感染症に対するS-1108の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 41 (S-1): 334~340, 1993
- 6) 高本正祇, 原田泰子, 石橋凡雄, 他: 呼吸器感染症に対するSY5555の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 42 (S-1): 375~380, 1994
- 7) 高本正祇, 北原義也, 石橋凡雄, 他: 呼吸器感染症に対するME1207の使用経験ならびに血中濃度の検討。Chemotherapy 40 (S-2): 418~425, 1992
- 8) 高本正祇, 北原義也, 石橋凡雄, 他: 呼吸器感染症におけるspafloxacinの使用経験ならびに薬物動力学の検討。Chemotherapy 39 (S-4): 337~341, 1991
- 9) 第42回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム。T-3761, 1994
- 10) S-1108の概要, 塩野義製薬株式会社
- 11) SY-5555研究会の記録—後期第II相試験第1会検討会, 平成3年12月21日
- 12) 島田 馨, 松元 隆, 小宮 泉, 他: 新経口セフェム剤, ME 1207の臨床第一相試験。Chemotherapy 40 (S-2): 105~119, 1992
- 13) 第38回日本化学療法学会西日本支部総会 新薬シンポジウム。Sparfloxacin, 平成2年12月7日
- 14) 木谷健一: 高齢者の薬物療法 (折茂 肇編), 新老年学, 324~338, 東京大学出版会, 1992
- 15) 海老原昭夫: 高齢者における薬物の体内動態の変化。Geriatr Med 31: 185~190, 1993
- 16) 五島雄一郎, 伊賀立二, 上田慶二, 他: 高齢者における薬物療法のでびき (厚生省・日本医師会編), 抗菌薬, 142~152, 1995

Pharmacokinetic parameters of some each oral antimicrobial drugs in treatment of lower respiratory tract infection in the elderly

Masahiro Takamoto, Susumu Harada, Yasuko Harada, Yoshinari Kitahara,
Akira Kajiki and Tsuneo Ishibashi

National Omuta Hospital, 1044-1, Tachibana, Omuta, Fukuoka 837-0911, Japan

Pharmacokinetic parameters of pazufloxacin ceftoram pivoxil faropenem cefditoren pivoxil and sparfloxacin were studied in elderly patients with lower respiratory tract infection. The values of T_{max} and $T_{1/2}$ in the elderly were higher for all drugs than in young healthy volunteers, although the values of C_{max} showed no difference between the two groups. AUC values varied with the drug. We did not find a relationship between pharmacokinetic parameters and the blood chemistry data in this study, although it is obvious that variation in drug pharmacokinetics depends upon liver and renal function. So it is important to know whether the route of excretion of the drug is via the urine or bile, when the elderly are treated with antimicrobial drugs. Even if blood chemistry data show a normal range, liver and renal functions in the elderly slowly decrease with age in general. In summary the adequate dose of an antimicrobial drug for the elderly should be carefully determined in the treatment of lower respiratory tract infection.