

人工腎臓の薬物除去能, cefazolin について

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 前川正信教授)

田	中	寛
山	本	啓
岸	本	武
前	川	正
		信

REMOVAL OF CEFAZOLIN BY ARTIFICIAL KIDNEY

Hiroshi TANAKA, Keisuke YAMAMOTO,

Taketoshi KISHIMOTO and Masanobu MAEKAWA

From the Department of Urology, Osaka City University Medical School

(Chief: Professor M. Maekawa, M. D.)

The pharmacodynamics of cefazolin were compared in 10 patients with chronic renal failure during hemodialysis, hemofiltration and peritoneal dialysis. The cefazolin concentrations in serum, dialysate and filtrate were determined by bioassay using bacillus subtilus ATCC 6633. One gram of cefazolin was given intravenously 10 minutes before the beginning of procedure. The concentration of cefazolin in serum was $175.2 \pm 39.0 \mu\text{g/ml}$ at the beginning of procedure. The half life of cefazolin was estimated from serum disappearance curve of cefazolin by means of pool model. They were 4.85 hours in hemodialysis patients, 4.77 hours in hemofiltration patients, 29.70 hours in 2 peritoneal dialysis patients and 19.58 hours in a peritoneal dialysis patient, respectively. Clearance rates for urea, creatinine and cefazolin were $139.4 \pm 23.7 \text{ ml/min}$, $109.3 \pm 28.6 \text{ ml/min}$ and $23.9 \pm 4.3 \text{ ml/min}$ in hemodialysis, $82.6 \pm 6.0 \text{ ml/min}$, $83.7 \pm 8.1 \text{ ml/min}$ and $11.2 \pm 3.8 \text{ ml/min}$ in hemofiltration and $18.9 \pm 3.0 \text{ ml/min}$, $13.4 \pm 1.6 \text{ ml/min}$ and $3.0 \pm 0.9 \text{ ml/min}$ in peritoneal dialysis, respectively. Clearance for cefazolin was much lower than that for urea and creatinine in each procedure. This can be explained by the binding rate of cefazolin to serum protein and difference of mass transfer in each purification method.

I. 緒 言

cefazolin (以下 CEZ) は広く一般に用いられている cephalosporin 系抗生剤であり, その排泄経路はおもに腎であるといわれている¹⁾. そのため腎機能が低下した患者に CEZ を使用した場合, その機能が低下すればするほど, CEZ の血中濃度は高くなり, しかも長時間持続する. まして残存腎機能がほとんどない末期腎不全患者の場合, CEZ の排泄経路は腎ではなく, 人工腎臓であると考えなければならない. 腎機能が低下した患者における CEZ の血中濃度の推移は, すでに検討されているが^{2), 3)}, 人工腎臓における CEZ の除去能に関する報告は少ない⁴⁾. また現在, 人工腎臓

にはいろいろなタイプがあり, それぞれの人工腎臓について, CEZ の除去能を知らなければならない. 今回, 著者が行なっている3種の人工腎臓を用いて, その CEZ の除去能について検討を行なった.

II. 対象と方法

大阪市立大学医学部付属病院ならびに, その関連施設において, 人工腎臓による治療を受けている末期腎不全患者10例(男子5例, 女子5例)を対象とした. そのうち血液透析(以下 HD)を受けている3例を HD 群, hemofiltration (以下 HF)を受けている4例を HF 群, 腹膜透析(以下 PD)を受けている3例を PD 群とした. これらの対象の残存腎機能は, クレア

チニンクリアランス値から判断して、無視できるものと考えられる。

HD: ダイアライザーは CF-1,500® (hollow fiber artificial kidney, 以下 HFAK, 膜面積 1.5 m², Travenol 社, USA), 透析液はキンダリー3号® (扶桑薬品) を用い、透析液流量は single pass による 500 ml/min とした。また血液流量を 200 ml/min, transmembrane pressure (以下 TMP) を 100~200 mmHg とした5時間透析を行なった。

HF: フィルターは Filtryzer B-1® (HFAK, 膜面積 1.15 m², 東レ) を2本直列にして用いた。イコライザーとして M-5,000 (重量法, 東レ) を用い、血液流量を 200~250 ml/min, TMP を 450~500 mmHg に設定し、後希釈法による約 20 L の体液交換を行なった。補充液の組成は Na 138 mEq/L, K 2.0 mEq/L, Ca 3.8 mEq/L, Mg 1.5 mEq/L, Cl 107.3 mEq/L, ラクテート 38 mEq/L である。

PD: 灌流液はペリソリタ Na 130® (清水製薬) を用い、1回 2L の灌流を1日 7~10回行なった。1回の灌流に要する操作時間は注液10~15分、貯液10~30分、排液15分とした。

CEZ の投与方法

CEZ 1.0 g (藤沢薬品) を注射用生理食塩水 20 ml に溶解し、治療開始10分前に、経静脈的にゆっくり投与した。

試料の採取方法

HD 群では動静脈側回路の血液を、HF 群では動脈側回路の血液と濾過液を同時に採取した。PD 群の場合、1回の灌流が終了した直後に灌流液を採取し、同時に CEZ 投与側と反対側の手背静脈より採取した。血清は遠心分離の後、他はそのまま冷凍保存した。なお操作は無菌的に行なった。

測定方法

CEZ の定量には paper disk 法による bioassay を行ない、検定菌には *Bacillus Subtilis* ATCC 6633 を用いた。なお血清には Consera (日水製薬)、透析液と濾過液には 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.2) を標準液として用いた。

血中尿素窒素 (以下 BUN) および血清クレアチニン (以下 s-Cr) の定量には 706 Automatic analyzer (日立) を用いた。

各溶質の HD, HF および PD におけるクリアランスの計算式

$$HD \text{ の場合: } C = \frac{|X|_a - |X|_v}{|X|_a} \times Q_b$$

$$HF \text{ の場合: } C = \frac{|X|_f \times UFR}{|X|_a}$$

$$PD \text{ の場合: } C = \frac{|X|_a \times V_d}{|X|_v}$$

ただし C : クリアランス

|X| : 物質 X の濃度

Q_b : 血液流量

UFR: 限外濾過速度

V_d : 分時灌流液量

a : 動脈側回路内の血液

v : 静脈側回路の血液 (HD) または静脈血 (PD)

f : 濾過液

d : 灌流液

平均値は mean ± S.D. により示した。

血中 CEZ 濃度の半減期の計算式

生体を pool model と考え、非線型最小2乗法により回帰分析を行なった。

one pool model の場合: $Con = A \cdot \exp(-k_e t)$ (1)

two pool model の場合: $Con = A \cdot \exp(-\alpha t) + B \cdot \exp(-\beta t)$ (2)

Table 1. Clearances for urica, creatinine and cefazolin in hemodialysis, hemofiltration and peritoneal dialysis.

Solute (Molecular Weight) / Method	Urea (60) <i>nt/min</i>	Creatinine (113) <i>nt/min</i>	Cefazolin (476) <i>nt/min</i>
Hemodialysis (Number)	139.4 ± 23.7 (8)	109.3 ± 28.6 (8)	23.9 ± 4.3 (8)
Hemofiltration (Number)	82.6 ± 6.0 (8)	83.7 ± 8.1 (8)	11.2 ± 3.8 (12)
Peritoneal Dialysis (Number)	18.9 ± 3.0 (16)	13.4 ± 1.6 (16)	3.0 ± 0.9 (8)

(Mean ± S.D.)

Table 2. Ratio of clearance in hemodialysis, hemofiltration and peritoneal dialysis.

	$\frac{C_{Cefazolin}}{C_{Urea}}$	$\frac{C_{Cefazolin}}{C_{Creatinine}}$
Hemodialysis	0.17	0.22
Hemofiltration	0.14	0.13
Peritoneal Dialysis	0.16	0.22

C_{Cefazolin} : Cefazolin clearance

C_{Urea} : Urea clearance

C_{Creatinine} : Creatinine clearance

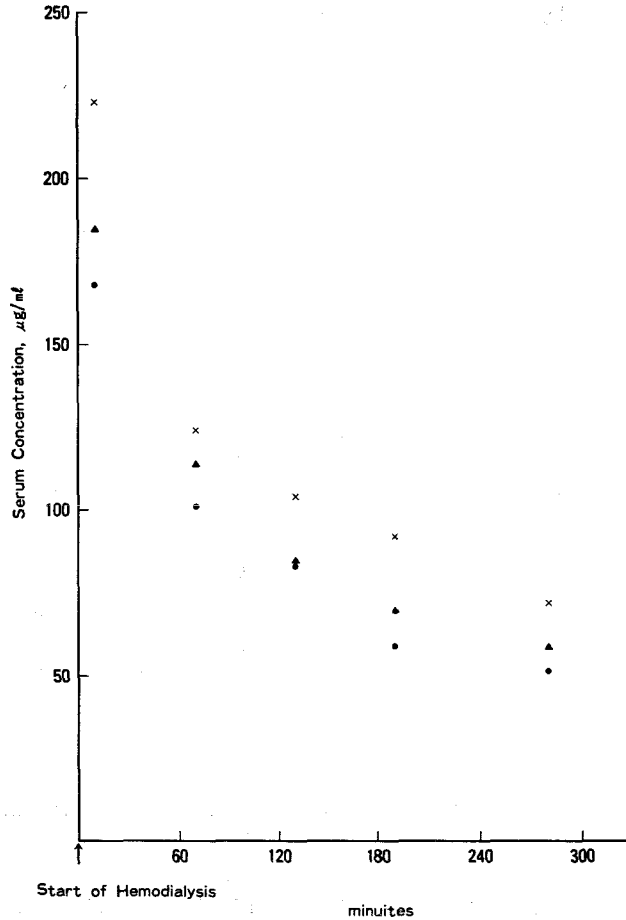


Fig. 1. Serum concentrations of cefazolin during hemodialysis. Each symbol shows cefazolin concentration in serum of the same patient.

なお C_{0n} は血中 CEZ 濃度, A および B は初期濃度, k_e , α および β は定数である.

III. 結 果

各治療時における血中 CEZ 濃度の推移を Fig. 1 ~ 3 に示す. CEZ 1.0 g を経静脈的に投与した10分後における血中濃度は, $175.2 \pm 39.0 \mu\text{g/ml}$ であった.

two pool model の (2) 式に回帰した HD 群, HF 群, PD 群の 2 例の CEZ の血中半減期は, それぞれ 4.85 時間, 4.77 時間, 29.70 時間であった. また one pool model の (1) 式に回帰した PD 群の残る 1 例は 19.58 時間であった.

各治療時に測定した尿素, クレアチニン, CEZ のクリアランスを Table 1 に示す. 尿素有クリアランスは, HD が $139.4 \pm 23.7 \text{ ml/min}$, HF が $82.6 \pm 6.0 \text{ ml/min}$, PD が $18.9 \pm 3.0 \text{ ml/min}$ であり, クレアチ

ニンのクリアランスは順に $109.3 \pm 28.6 \text{ ml/min}$, $83.7 \pm 8.1 \text{ ml/min}$, $13.4 \pm 1.6 \text{ ml/min}$, CEZ のクリアランスが順に $23.9 \pm 4.3 \text{ ml/min}$, $11.2 \pm 3.8 \text{ ml/min}$, $3.0 \pm 0.9 \text{ ml/min}$ であった.

IV. 考 察

末期腎不全患者に CEZ 1.0 g を経静脈的に投与した10分後の血中濃度は, 正常人¹⁾の約 3 倍と非常に高くなっている. また治療後の血中濃度は HD および HF 群で約 $50 \mu\text{g/ml}$, PD 群では実に約 $100 \mu\text{g/ml}$ と高値を示した. 以上のように, 末期腎不全患者に CEZ を投与する場合, その投与量だけでなく, 治療法も十分に考慮せねばならないことがわかる.

各治療法の持つ CEZ の除去能を比較する際には, そのクリアランスがよく用いられる. 今回用いたクリアランスの計算式は, HD と HF とで異なってい

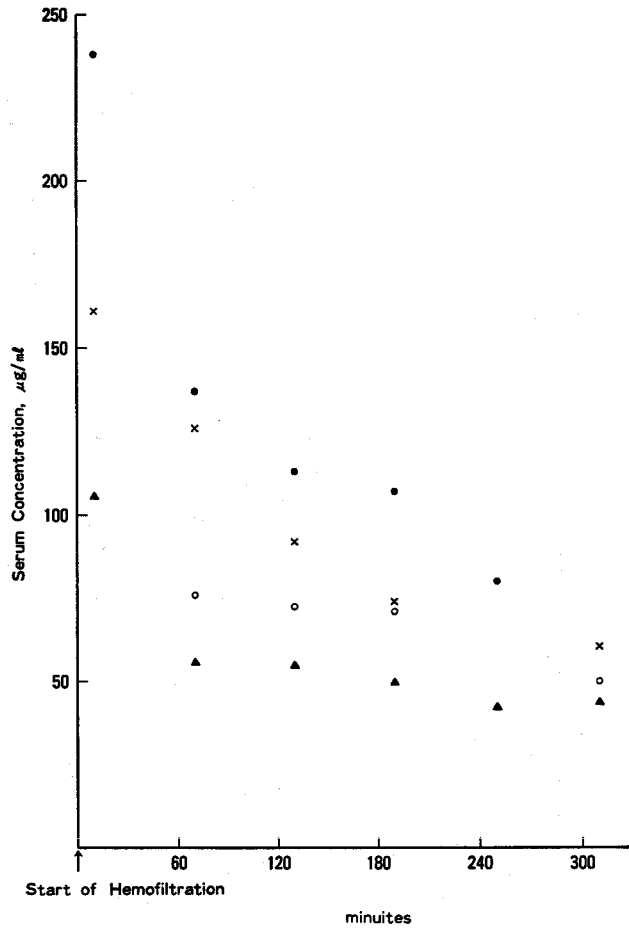


Fig. 2. Serum concentrations of cefazolin during hemofiltration. Each symbol shows cefazolin in serum of the same patient.

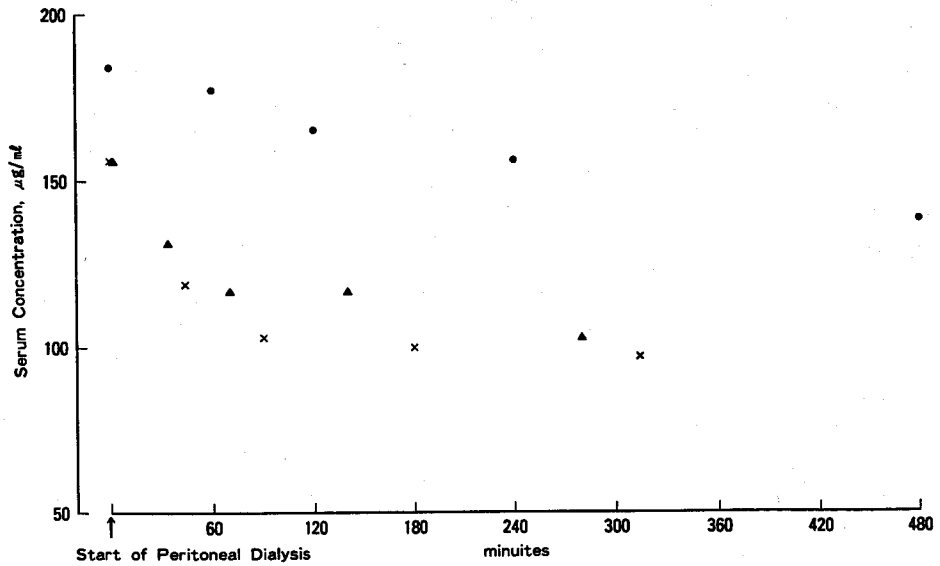


Fig. 3. Serum concentrations of cefazolin during peritoneal dialysis. Each symbol shows cefazolin concentration in serum of the same patient.

る。それは、HD の場合、透析液での定量が低濃度のため誤差を生じやすいため、ダイアライザーの前後の血中濃度を用い、HF の場合、血液と補充液との混合が不十分であるため、フィルターの前の血中濃度と濾過液中の濃度を用いた。また PD におけるクリアランスの実測値は、採血点が排液終了後であったため、やや高く出たものと思われる。

CEZ のクリアランスより判断すると、HD、HF、PD のいずれをとっても、CEZ の除去効果が良好と思われるものはなかった。その原因として、HD と HF に関しては CEZ が血清蛋白と高率に結合することに着眼した。慢性腎不全患者における CEZ の血清蛋白結合率は、62~85%といわれ²⁾、治療中除去の対象となったのは、血清蛋白と結合していない CEZ である。また CEZ の分子量は 476 であり、分子量が 168 の尿酸より大きいため、CEZ のクリアランスは HF の方が HD より大きいと予想される³⁾。しかし今回の測定値は、逆に HD の方が HF より大きかった。これは溶質除去の機序が HD と HF とで異なるためであり、HD の拡散と HF の限外濾過の差が、血清蛋白と結合する溶質を除去する際、何らかの影響を与えたのではないかと考えられる。

つきに同じ治療法における、CEZ と血清蛋白に結合しない溶質（尿素、クレアチニン）とのクリアランスの比較を行なった。すなわち、尿素やクレアチニンが一定量除去された場合、どの程度の量の CEZ が除去されたかを知ることができる。各治療法におけるクリアランスの比を Table 2 に示す。CEZ と血清蛋白に結合しない溶質との比は、HD、PD とほぼ同じ値を示したが、HF は他の 2 法に比べ低値を示した。この拡散を原理とする HD および PD と、限外濾過を原理とする HF との差は、CEZ が血清蛋白と結合することに起因すると考えられる。

V. 結 語

1. 末期腎不全患者に、CEZ 1.0 g を経静脈的に投与した10分後の血中 CEZ 濃度は $175.2 \pm 39.0 \mu\text{g/ml}$ であった。

2. 数式より求めた CEZ の血中半減期は、HD 群が 4.85 時間、HF 群が 4.77 時間、PD 群が 19.58 および 29.70 時間であった。

3. CEZ のクリアランスは、HD が $23.9 \pm 4.3 \text{ ml/min}$ 、HF が $11.2 \pm 3.8 \text{ ml/min}$ 、PD が $3.0 \pm 0.9 \text{ ml/min}$ であった。

CEZ の定量に御協力いただいた藤沢薬品中央研究所諸氏に感謝いたします。

本論文の要旨は、第22回人工透析研究会にて発表した。

文 献

- 1) 青河寛次・山路邦彦・河井 寛: Cefazolinに関する研究. *Chemotherapy*, **18**: 778~789, 1970.
- 2) Craig, W. A., Welling, P. G., Jackson, T. C. and Kunin, C. M.: Pharmacology of cefazolin and other cephalosporins in patients with renal insufficiency. *J. Infect. Dis.*, **128** (Supplement): 347~353, 1973.
- 3) Leroy, A., Canonne, M. A., Fillastre, J. P. and Humbert, G.: Pharmacokinetics of cefazolin, a new cephalosporin antibiotic, in normal and uraemic patients, *Curr. Ther. Res.*, **16**: 878~889, 1974.
- 4) 東間 紘・荒 隆一・川島 周: 薬剤の透析性に関する研究(1), *Chemotherapy*, **22**: 1418~1423, 1974.
- 5) 山上征二・吉本 忍・太田崇喜・田中 寛・岸本武利・前川正信: 慢性血液透析患者の限外濾過型人工腎 (diafiltration system) の臨床的適応について. *人工透析研究会誌*, **10**: 483~484, 1977.

(1980年3月21日受付)