<原 著>

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

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*

<要 約> 代表的なセフェム系抗生剤12種(CET, CEZ, CZX, CPZ, CZON, CPM, CDZM, CFX, CMZ, CTT, LMOX, FMOX)の蛋白結合率を, 健常若年者(平均28.6歳)および健常老年者(平均69.7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。

老年者におけるセフェム系抗生剤の蛋白結合率は, 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。老年者におけるセフェム系抗生剤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非エステル化脂肪酸の組成化の変化が考えられた。

セフェム系抗生剤の効果・副作用の発現には遊離型薬物濃度が関与するので, 老年者へのセフェム系抗生剤の投与に際しては, 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, セフェム系抗生剤, 老年者

結 言

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, セフェム系抗生剤などの酸性薬物は, 血液の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, 薬物の血漿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上で重要な課題となっている。既に, いくつかの薬物において, 老年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, セフェム系抗生剤の老年者における蛋白結合率に関する検討は比較的少なく, 複数のセフェム系抗生剤の老年者における蛋白結合率について比較した報告は全くない。

そこで, 健常若年者および健常老年者の血清を用いて, 常用されているセフェム系抗生剤である ce-

phalothin (CET), cefazolin (CEZ), ceftizoxime (CZX), cefoperazone (CPZ), cefuzonam (CZON), cefpiramide (CPM), cefodizime (CDZM), ceftiofex (CFX), cefmetazole (CMZ), cefotetan (CTT), latamoxef (LMOX), flomoxef (FMOX) の12種 (Fig. 1) の蛋白結合率を, 平衡透析法により同一条件下で検討した。

対 象

1. 健常若年者および健常老年者における CET, CZX, CPM の蛋白結合率の検討

健常若年者および健常老年者各6名の血清を対象とした。健常若年者は, 年齢25歳から35歳(平均28.6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。健常老年者は, 年齢66歳から76歳(平均69.7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), 問診および聴打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。

2. 健常若年者ブール血清および健常老年者ブール血清における12種のセフェム系抗生剤の蛋白結合率の検討

健常若年者6名の血清を混合した若年者ブール血清および健常老年者6名の血清を混合した老年者ブール

M. Kuroyama, S. Motohashi, S. Murase, T.

Kobayashi, F. Tomonaga : 北里大学病院薬剤部

*T. Abe, T. Tomita : 北里大学医学部内科学

受付日 : 1992. 7. 16, 採用日 : 1992. 8. 27

Fig. 1 Structures of 12 cephem.

血清を対象とし、0.1M リン酸緩衝液 (pH 7.4) でアルブミン濃度0.2mM に希釈して使用した。

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剤を一定の濃度 (すなわち、セフェム系抗生剤の通常の投与量を1時間で点滴静注した際の血中濃度を参考に、個々の健康人血清を用いた検討においては CET, CZX は50 μ g/ml, CPM は200 μ g/ml とし、プール血清を用いた検討ではそれぞれ0.1mM および0.4mM 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0.5ml 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 CET, CZX, CZON, CDZM, CMZ では高速液体クロマトグラフィーで、CEZ, CPZ, CPM, CFX, CTT, LMOX, FMOX ではバイオアッセイで測定し、下記に示す数式により蛋白結合率を算出した。

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

Ct: 振とう後の血清側の薬物濃度

Cf: 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剤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。

成 績

1. 健康若年者および健康老年者における CET, CZX, CPM の蛋白結合率の検討

Table 1 に対象とした健康若年者および健康老年者の年齢および蛋白結合に影響を与えると思われる主な臨床検査値を示す。血清中の総蛋白、アルブミン、尿素窒素に有意な差が認められた。

健康若年者および健康老年者の血清における CET, CZX, CPM の蛋白結合率の比較を Fig. 2 に示す。CET の健康若年者および健康老年者における蛋白結合率は、それぞれ78.1 $\pm$ 5.9%, 67.8 $\pm$ 3.6%であった。CZX の蛋白結合率は、それぞれ26.0 $\pm$ 2.5%, 16.0 $\pm$ 3.1%であった。CPM の蛋白結合率は、それぞれ97.4 $\pm$ 0.4%, 96.3 $\pm$ 0.3%であった。健康老年者における CET, CZX, CPM 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 CET, CZX, CPM の蛋白結合率と主な臨床検査値との相関係数を Table 2 に示す。CET, CZX, CPM の蛋白結合率は、血清中の総蛋白 (相関係数 r=

Fig. 2 Protein bindings of CET, CZX and CPM in sera from young and elderly subjects. (Horizontal bar indicates mean value)

Table 1 Laboratory data for young and elderly subjects

	Young group	Elderly group
Age (yr)	28.6±3.6	69.7±3.9**
TP (g/dl)	7.5±0.2	6.9±0.3**
Alb (g/dl)	4.8±0.2	4.0±0.2**
Glb (g/dl)	2.7±0.1	2.9±0.3**
TB (mg/dl)	0.8±0.2	0.7±0.2
GOT (IU/l)	18.5±14.2	20.1±4.5
GPT (IU/l)	15.0±12.4	15.1±6.5
BUN (mg/dl)	14.4±2.0	17.1±3.1**
Creat (mg/dl)	0.9±0.1	1.0±0.2
NEFA ^{a)} (mEq/l)	0.42±0.17	0.48±0.22
α_1 AG ^{b)} (mg/dl)	66.8±19.8	57.3±19.9

(Mean±SD)

** p<0.01

^{a)} non-esterified fatty acid

^{b)} α_1 -acid glycoprotein

Table 2 Correlation coefficient between protein bindings of CET, CZX, CPM and laboratory data.

	CET	CZX	CPM
TP	+0.61	+0.64	+0.79
Alb	+0.79	+0.87	+0.92
Glb	-0.43	-0.48	-0.50
TB	N	N	N
GOT	N	N	N
GPT	N	N	N
BUN	N	-0.54	N
Creat	N	N	-0.45
NEFA ^{a)}	N	N	N
α_1 AG ^{b)}	N	N	N

N : less than±0.4

^{a)} non-esterified fatty acid

^{b)} α_1 -acid glycoprotein

0.79~0.61), アルブミン(r=0.92~0.79)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老年者プール血清における12種のセフェム系抗生剤の蛋白結合率の検討

Table 3 に対象としたプール血清の蛋白結合に影響を与えると思われる主な臨床検査値を, Table 4 に非エステル化脂肪酸[non-esterified fatty acid(NEFA)]の組成比を示す.

健康若年者プール血清および健康老年者プール血清における12種のセフェム系抗生剤の蛋白結合率 (アルブミン濃度0.2mM, 薬剤濃度0.1mM) を Fig. 3 に示す. CET の健康若年者プール血清および健康老年者プール血清における蛋白結合率は, それぞれ49.5%,

Table 3 Laboratory data for pooled sera from young and elderly subjects

	Young group	Elderly group
TP (g/dl)	6.9	6.8
Alb (g/dl)	4.8	3.9
Glb (g/dl)	2.1	2.9
TB (mg/dl)	0.5	0.7
GOT (IU/l)	14	20
GPT (IU/l)	8	16
BUN (mg/dl)	13	17
Creat (mg/dl)	0.9	0.9
NEFA ^{a)} (mEq/l)	0.34	0.52
α_1 AG ^{b)} (mg/dl)	57	53

^{a)} non-esterified fatty acid

^{b)} α_1 -acid glycoprotein

Fig. 3 Protein bindings of 12 cepheims in sera from young and elderly subjects.
(Drug concentration : 0.1mM)

Table 4 Non-esterified fatty acid in sera from young and elderly subjects

	Young group (%)	Elderly group (%)
Myristic acid	0.7	1.2
Palmitic acid	19.9	23.8
Palmitoleic acid	2.1	3.6
Stearic acid	7.2	6.6
Oleic acid	19.7	24.6
Linoleic acid	38.1	28.2
Linolenic acid	1.1	1.3
Eicosatrienoic acid	1.0	0.8
Arachidonic acid	5.3	4.1
Eicosapentaenoic acid	1.3	1.4
Docosahexaenoic acid	2.8	3.2

47.4%であった。CEZの蛋白結合率は、それぞれ79.3%、77.5%、CZXの蛋白結合率は、それぞれ22.9%、16.8%、CPZの蛋白結合率は、それぞれ79.2%、77.8%、CZONの蛋白結合率は、それぞれ72.9%、62.3%、CPMの蛋白結合率は、それぞれ93.6%、91.9%、CDZMの蛋白結合率は、それぞれ82.1%、78.1%、CFXの蛋白結合率は、それぞれ32.0%、24.2%、CMZの蛋白結合率は、それぞれ54.1%、52.86%、CTTの蛋白結合率は、それぞれ82.6%、79.2%、LMOXの蛋白結合率は、それぞれ25.8%、21.3%、FMOXの蛋白結合率は、それぞれ16.8%、15.0%であった。全てのセフェム系抗生剤において、健康高齢者プール血清における蛋白結合率は、健康若年者と比較して低下していた。

Fig. 4 Protein bindings of 12 cepheims in sera from young and elderly subjects.
(Drug concentration : 0.04mM)

健康若年者プール血清および健康老年者プール血清における12種のセフェム系抗生剤の蛋白結合率(アルブミン濃度0.2mM, 薬剤濃度0.04mM)を Fig. 4 に示す。CET の健康若年者プール血清および健康老年者プール血清における蛋白結合率は、それぞれ51.4%, 47.6%であった。CEZ の蛋白結合率は、それぞれ83.5%, 81.3%, CZX の蛋白結合率は、それぞれ23.1%, 18.0%, CPZ の蛋白結合率は、それぞれ84.5%, 82.6%, CZON の蛋白結合率は、それぞれ81.9%, 71.0%, CPM の蛋白結合率は、それぞれ97.4%, 96.5%, CDZM の蛋白結合率は、それぞれ83.6%, 82.5%, CFX の蛋白結合率は、それぞれ38.3%, 29.2%, CMZ の蛋白結合率は、それぞれ58.9%, 57.1%, CTT の蛋白結合率は、それぞれ89.6%, 88.3%, LMOX の蛋白結合率は、それぞれ25.8%, 22.0%, FMOX の蛋白結合率は、それぞれ15.4%, 13.1%であった。全てのセフェム系抗生剤において、健康老年者プール血清における蛋白結合率は、健康若年者と比較して低下していた。

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る。抗生剤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²³⁾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上で、重要な課題である。そこで、代表的なセフェム系抗生剤の蛋白結合率を、健康若年者および健康老年者の血清を用いて検討した。

これら薬物の蛋白結合率の測定方法としては、平衡透析法、限外濾過法、動的透析法、ゲル濾過法、吸収スペクトル法、蛍光スペクトル法、円偏光二色性スペクトル法などが知られている⁶⁾⁷⁾。しかしながら、測定方法や測定条件の違いによって、個々に報告されている蛋白結合率や結合パラメーターの値には、かなりの

差が認められている⁸⁾。セフェム系抗生剤においても、Fiset ら⁸⁾は CPM の血漿蛋白結合率(CPM 濃度: 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$) が、平衡透析法では98.6%, 限外濾過法(Centriflo 使用)では96.2%, 限外濾過法(Centrifree 使用)では92.1%で、3種の測定方法で得られた結果には有意な差が認められたと報告している。そのため、種々の薬物の蛋白結合率を比較検討するためには、より生体内に近い条件下において、同一の測定条件、同一の測定方法で実施する必要がある。

そこで、薬物の蛋白結合率の最も基本的な方法で、測定時の pH・温度の影響を受けづらく、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平衡透析法により、代表的なセフェム系抗生剤12種の遊離型薬物と結合型薬物を分離し、蛋白結合率を比較検討した。

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、セフェム系抗生剤においても、Garcia ら⁹⁾、Luderer ら¹⁰⁾、新ら¹¹⁾¹²⁾は CFX, ceftriaxone, ceftazidime(CTZ)の蛋白結合率が減少することを報告している。今回の検討においても、健康老年者における CET・CZX・CPM の蛋白結合率は、健康若年者と比較して有意に低下し(Fig. 2)、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: $100 - \text{蛋白結合率}(\%)$ 〕の上昇がみられた。なかでも CET・CPM の老年者における非結合型分率は、若年者のそれぞれ1.47, 1.42倍にも達していた。

抗生剤の効果・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²³⁾ので、老年者へのこれら投与に際しては、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剤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。

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¹³⁾¹⁴⁾、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⁸⁾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、CET, CZX, CPM 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 2)。このことより、老年者におけるセフェム系抗生剤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、健常若年者および健常老年者のプール血清を用いてアルブミン濃度を一定(0.2mM)にし、12種のセフェム系抗生剤の蛋白結合率を検討した。薬物濃度が0.1mM, 0.04mMのいずれにおいても、全てのセフェム系抗生剤の健常老年者における蛋白結合率は健常若年者のそれと比較して明らかに低下していた(Fig. 3, 4)。このことより、老年者におけるセフェム系抗生剤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による可能性も示唆された。

新ら¹¹⁾¹²⁾はセフェム系抗生剤の一つであるCTZを対象に、健常若年者と健常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。筆者らも健常若年者および健常老年者プール血清中のNEFAを、Shimomuraら¹⁸⁾の方法(すなわちItayaら¹⁹⁾の方法に基づいて血清からNEFAの抽出を行い、高速液体クロマトグラフィーで測定)に基づいて測定し、その組成比を比較検討し、オレイン酸およびパルミチン酸が著しく増加することを確認(Table 4)した。そして、代表的なNEFAの一つであるパルミチン酸を健常人プール血清に添加し、CET・CZX・CPM・LMOXの蛋白結合率を検討し、CZX・CPMおよびLMOXの蛋白結合率はパルミチン酸の添加量が増すとともに減少し、一方、CETの蛋白結合率はパルミチン酸の添加量が3mMまでは増加し、それ以上添加量が増すと結合率は減少すると報告した^{20)~22)}。これらのことより、老年者におけるセフェム系抗生剤の蛋白結合率低下の一因として、血清中のNEFA組成比の変化が大きく関与しているものと思われた。

今後はさらに検討を加え、老年者におけるセフェム系抗生剤投与の一指標としたいと考えている。

本論文の要旨の一部は、第32回日本老年医学会(平成2年11月、高知)、第31回神奈川県感染症研究会(平成4年2月、横浜)において発表した。

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 WA, Welling PG : Protein binding of antimicrobials: Clinical pharmacokinetic and therapeutic implications. Clin Pharmacokinet 2 : 252—268, 1977.
- 3) Kunin CM, Craig WA, Kornguth M, Monson R : Influence of binding on the pharmacologic activity of antibiotics. Ann NY Acad Sci 226 : 214—224, 1973.
- 4) Sylvia MW, Roger KV : Plasma protein binding of drugs in the elderly. Clin Pharmacokinet 12 : 41—72, 1987.
- 5) Ritschel WA : 老年期の薬物動態学。(守田嘉男監訳), 薬業時報社, 東京, 1991, p56—97.
- 6) 杉山雄一：蛋白結合実験法：医薬品開発のためのファルマコキネティックス実験法。(花野 学, 梅村甲子郎, 伊賀立二編), ソフトサイエンス社, 東京, 1985, p337—381.
- 7) 今村順茂, 小田切優樹, 杉山雄一, 堀江利治, 宮内正二：薬物のタンパク結合実験法(小田切優樹, 杉山雄一編), 廣川書店, 東京, 1991, p23—62.
- 8) Fiset C, Vallee F, LeBel M, Bergeron MG : 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.
- 9) Garcia MJ, Garcia A, Nieto MJ, Dominguez Gil A, Alonso G, Mellado L : Disposition of cefoxitin in the elderly. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 18 : 503—509, 1980.
- 10) Luderer JR, Patel IH, Durkin J, Schneck DW : Age and ceftriaxone kinetics. Clin Pharmacol Ther 35 : 19—25, 1984.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Porter RJ, Layzer RB : Plasma albumin concentration and diphenylhydantoin binding in man. Arch Neurol 32 : 289—303, 1975.
- 14) Ghoneim MM, Pandya H : Plasma protein binding of thiopental in patients with impaired renal or hepatic function. Anesthesiology 42 : 545—549, 1975.

- 15) Gulyassy PF, Bottini AT, Stanfel LA, Jarrard EA, Depner TA: 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) Tsuchiya S, Sakurai T, Sekiguchi S; Nonenzymatic glucosylation of human serum albumin and its influence on binding capacity of sulfonyleureas. *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.
- 20) 黒山政一, 熊野和雄, 朝長文弥, 酒井 糾, 真下節夫: セフェム系抗生剤の蛋白結合に関する検討—健康人及び慢性腎不全患者における比較—. *日腎会誌* 33 : 769—777, 1991.
- 21) 黒山政一, 熊野和雄, 村瀬勢津子, 朝長文弥, 酒井 糾: Cefpiramide の蛋白結合に関する研究—健康人および慢性腎不全患者における比較—. *日透析医会誌* 24 : 1547—1556, 1991.
- 22) 黒山政一, 熊野和雄, 本橋 茂, 木村利美, 村瀬勢津子, 朝長文弥: 14 種のセフェム系抗生剤の蛋白結合に関する検討—健康人および慢性腎不全患者における比較—. *日化療会誌* 40 : 898—908, 1992.

Abstract

Protein Binding of Cephems in the Elderly

Masakazu Kuroyama, Shigeru Motohashi, Setsuko Murase, Teruaki Kobayashi,
Fumiya Tomonaga, Tadashi Abe* and Tomoyuki Tomita*

The serum protein-binding of 12 representative cepheims (CET, CEZ, CZX, CPZ, CZON, CPM, CDZM, CFX, CMZ, CTT, LMOX, FMOX) was assessed, using sera from young healthy subjects (mean age, 28.6 years old) and elderly healthy subjects (mean age, 69.7 years old), applying equilibrium dialysis under the same conditions in vitro. The protein-binding capacity of 12 cepheims in elderly subjects was significantly less than

that in young subjects, and marked increase in free drug concentration was observed in elderly subjects. This decrease in the protein binding capacity of cepheims in elderly subjects was possibly caused by decreased serum albumin and change in non-esterified fatty acid constitution related to aging. As free-drug concentration participates in the appearance of effects and adverse reactions, the possibility of an enhanced pharmacological effects and increased adverse reactions of cepheims due to decrease of protein binding in elderly subjects should be considered.

Key words: *Protein binding, Cepheims, Elderly subjects* (Jpn J Geriat 29: 874—880, 1992)

Department of Pharmacy, Kitasato University Hospital

* Department of Medicine, School of Medicine, Kitasato University