

Cephaloridine の血中濃度について

神 木 照 雄

国立大阪病院

(昭和 49 年 4 月 23 日受付)

緒 言

Cephaloridine (以下, CER と略) は 1965 年にわが国最初の Cephalosporin 系抗生物質として登場し, 以来 Penicillin 耐性ブドウ球菌感染症を初めとし種々のグラム陽性・陰性菌による難治感染症治療に光明をもたらし, 現在もそのすぐれた抗菌力により種々の感染症および感染予防に広く一般に使用されており, かつすぐれた成果をおさめている。CER は通常, 成人 1 回 1 g を主として筋肉内注射 (i. m.) により投与されているのが現状であるが, いつぼう CER 1 g 筋注時の血中濃度 data は報告も少なく, また血中濃度 pattern, 血中濃度 peak 値, 血中半減期 ($t_{1/2}$) そして 0.5 g 筋注時との dose response 等, 報告者間に大きなバラツキがある^{1,2,3)}。筋肉内投与ということを考えればそのバラツキも当然のことと思われるが, 感染症を治療するにあたり血中濃度は, 起炎菌の MIC との関係で, dosage schedule を決定する極めて重要な parameter であると考え。今回, 私はこの問題を若干検討する機会を得たので報告する。

実験方法

対象者: 肝・腎に障害のないと認められた健常成人男子 6 例を選んだ (Table 1)。年齢は 26~36 才 (平均 32 才), 体重は 50~70 kg (平均 61 kg) であつた。

使用薬剤: 市販の CER (Keflodin) を用いた。溶解液は市販の注射用蒸留水を用い, 投与直前に溶解した。

薬剤投与量・投与方法: 健常成人男子 6 例に CER 0.5 g/3 ml H₂O 筋注と CER 1 g/5 ml H₂O 筋注との cross-over method を実施した。注射部位は左上腕三角筋とし注射針 (22 G) 挿入角度・深度, 注入速度 (約 30 秒間

できるだけ等速度) および注入後の「モミ」の強さ・回数 (30 秒間約 35 回) を統一して同一人が実施した。

採血: 採血は正中静脈から CER 投与前, 投与後 1/10, 1/4, 1/2, 1, 2, 4, 6, 8, 12 時間の 10 point で実施した。血液は血清分離後, 凍結保存し 1 週間以内に測定した。

採尿: CER 投与前, 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12 時間の 6 fraction にプールし, 膀胱にできるだけ残尿がないように注意した。検体は凍結保存後, 1 週間以内に測定した。

CER 体液内濃度測定法: *Streptococcus hemolyticus* Denken 株を検定菌とする重層法により実施した。標準曲線は 0.1 M phosphate buffer (pH 6.0) で作製した。

成 績

1. 血中濃度

CER 0.5 g 筋注時: CER はすみやかに吸収され血中へ移行し投与 12 時間後は 0.1 μ g/ml 未満であつた。血中濃度の peak は投与 30 分後に得られ, その値は 6 例平均で 16.7 μ g/ml であつた。血中半減期 ($t_{1/2}$) は約 90 分であつた (Table 2, Fig. 1)。

CER 1 g 筋注時: 1 g 筋注時もすみやかに吸収され血中へ移行し投与 12 時間後も血中に証明された。血中濃度の peak は, 0.5 g 筋注時と同様, 投与 30 分後に得られ, その値は 6 例平均で 35.2 μ g/ml であつた。血中半減期 ($t_{1/2}$) も約 90 分であつた (Table 3, Fig. 2)。

CER 0.5 g 筋注と 1 g 筋注との間に dose response が認められた (Fig. 3)。

2. 尿中濃度

Table 1. Laboratory findings

Volunteer	B. P.	Urine prot.	Urine sugar	Urobilinogen	BUN	GOT	GPT	ZTT	TTT	I.I.
A	118/70	—	—	±	14	22	13	8	3	5
B	120/72	—	—	±	15	30	22	6	3	6
C	130/72	—	—	±	13	37	27	7	5	6
D	130/84	—	—	±	13	30	14	8	4	5
E	114/82	—	—	±	15	24	16	9	4	5
F	124/72	—	—	±	18	24	21	8	3	5

Table 2. Blood levels of cephaloridine after 0.5 g. i.m. injection

		(μ g/ml)									
Time(hr) Volunt.	Before	1/10	1/4	1/2	1	2	4	6	8	12	
A	0	16.0	21.0	22.4	18.5	9.45	3.25	0.98	0.33	0.11	
B	0	11.5	16.0	17.3	12.3	7.2	4.88	1.27	0.57	0.11	
C	0	16.0	19.7	21.0	17.3	10.3	4.0	1.12	0.33	0.11	
D	0	8.9	14.2	11.5	9.5	5.5	2.66	0.91	0.21	0.11	
E	0	7.2	10.2	10.8	8.9	5.15	3.25	1.04	0.38	0.11	
F	0	11.5	17.3	17.3	12.3	8.9	3.25	1.2	0.36	0.11	
Mean \pm S.D.	0	11.9 \pm 3.61	16.4 \pm 3.91	16.7 \pm 4.77	13.1 \pm 3.97	7.8 \pm 2.14	3.6 \pm 0.78	1.1 \pm 0.14	0.4 \pm 0.12	0.11	

Fig. 1. Blood levels of cephaloridine after 0.5 g i.m. injection

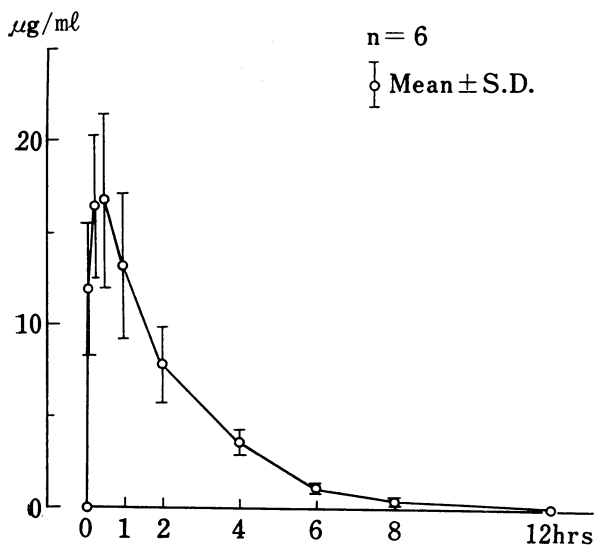


Fig. 2. Blood levels of cephaloridine after 1 g i.m. injection

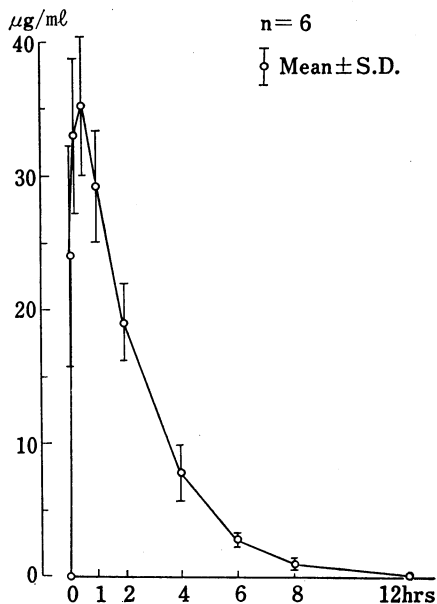


Table 3. Blood levels of cephaloridine after 1g. i.m. injection

		(μ g/ml)									
Time(hr) Volunt.	Before	1/10	1/4	1/2	1	2	4	6	8	12	
A	0	35.0	40.0	40.5	35.0	24.0	10.3	3.25	1.36	0.11	
B	0	33.0	40.0	38.0	29.4	17.3	10.2	3.5	1.46	0.17	
C	0	24.0	31.4	40.0	27.4	17.3	7.2	2.46	0.53	0.13	
D	0	18.5	31.5	33.5	31.5	21.0	8.3	3.25	1.35	0.18	
E	0	15.0	25.5	31.5	29.4	18.5	5.5	2.17	0.74	0.1	
F	0	18.5	29.4	27.4	22.4	16.0	5.5	2.33	0.85	0.1	
Mean \pm S.D.	0	24.0 \pm 8.29	33.0 \pm 5.87	35.2 \pm 5.22	29.2 \pm 4.21	19.0 \pm 2.97	7.8 \pm 2.15	2.8 \pm 0.57	1.0 \pm 0.39	0.1 \pm 0.04	

Fig. 3. Mean blood levels of cephaloridine after 0.5 and 1 g i.m. injection

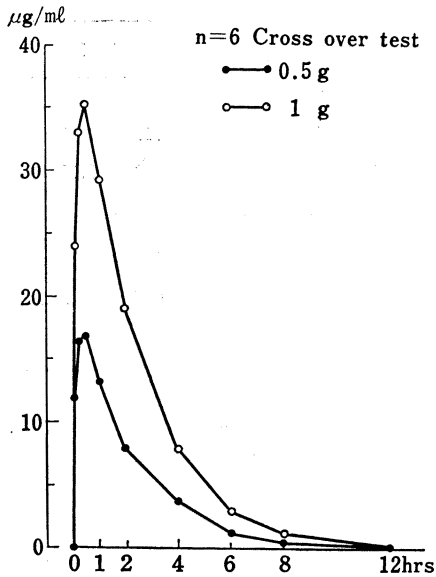
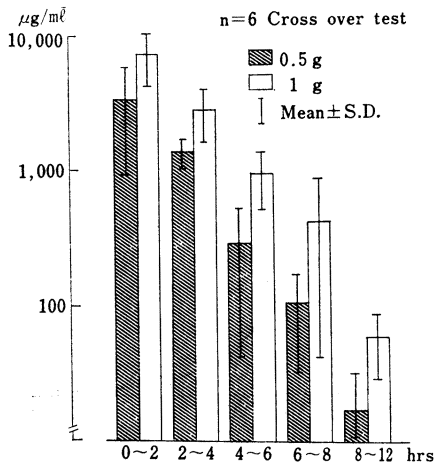


Fig. 4. Mean urinary levels of cephaloridine after 0.5 and 1 g i.m. injection



CER は投与後6時間までに、尿中へすみやかにそのほとんどが排泄された。尿中濃度の peak は共に 0~2 時間尿にあり、その値は6例平均で 0.5 g 筋注時約 3,550 µg/ml, 1 g 筋注時約 7,600 µg/ml であった (Table 4, Fig. 4)。0~12 時間の尿中回収率は6例平均で 0.5 g 筋注時約 107%, 1 g 筋注時約 110% であった (Table 5, Fig. 5)。回収率が 100% をこえた理由は、assay 時の尿希釈の影響と考えた¹⁾。

考 察

緒言でも一部ふれたように感染症の治療は、「host の防御能+抗生剤」と「起炎菌」との戦いである。いま、

Fig. 5. Mean urinary recovery of cephaloridine after 0.5 and 1 g i.m. injection

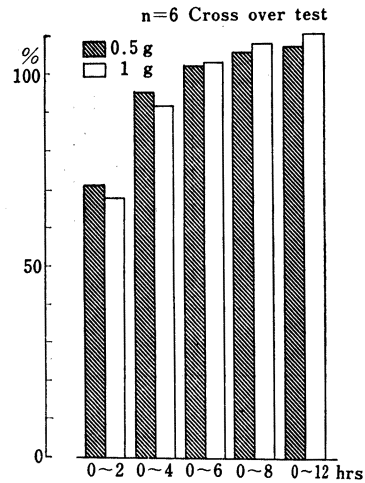


Table 4. Mean urinary levels of cephaloridine after 0.5 and 1 g i.m. injection n=6 Cross over test (µg/ml)

Dose	0.5 g	1 g
Before	0	0
0-2	3553 ± 2601	7596 ± 3193
2-4	1400 ± 384	2892 ± 1205
4-6	296 ± 253	964 ± 432
6-8	104 ± 71	421 ± 379
8-12	17 ± 15	58 ± 29

mean ± S.D.

Table 5. Mean urinary recovery of cephaloridine after 0.5 and 1 g i.m. injection n=6 Cross over test (%)

Dose	0.5 g	1 g
Before	0	0
0-2	71.2 ± 23.6	67.7 ± 18.9
2-4	24.0 ± 10.2	24.5 ± 3.6
4-6	7.1 ± 2.6	10.6 ± 4.4
6-8	3.5 ± 2.1	5.0 ± 2.9
8-12	1.4 ± 1.1	2.1 ± 1.2
0-12	107.2 ± 28.4	109.9 ± 26.8

mean ± S.D.

host の防御能は別として、感染症治療の1つの指標は投与抗生剤の血中濃度と起炎菌の MIC との関係になろう (EAGLE, H. らのいうように、host の防御能は後述のように抗生剤の投与間隔を左右する要因であろう)。

従がつて抗生剤の投与 schedule を決定する際には、その薬剤の血中濃度を適切に把握する必要がある。CERに限つていえば、通常、成人1回使用量である1g筋注時の血中濃度 data, なかでも0.5gと1gとの cross-over method の報告が少なく、かつ報告者間のバラツキは大である^{1,2,9)}。筋注投与は静注投与と違い、投与部位である筋肉から血中へ吸収されるのであるから、投与部位、投与深度、注入速度および注入後の処置等が異なれば、とうぜん、血中濃度 pattern, 血中濃度 peak 値および血中半減期 ($t_{1/2}$) 等も異なつてくるものと推定される。

私は本報告に当院で主として実施されている方法により CER を投与し上記の成績を得た。血中濃度を個々にみみると体重による差はないようであつたが、肥満型の人で血中への移行が悪いように思えた。しかし個々の例に関しては dose response が認められ、またその血中半減期 ($t_{1/2}$) についても、0.5gと1g投与の両者に個々のバラツキがあまり認められなかつた ($t_{1/2}=75\sim 95$ 分)。

最近グラム陰性菌による感染症が問題となつているが、CER 1回1g筋注投与すれば、グラム陰性菌に対する CER の MIC 分布⁹⁾との関係で、4時間は MIC を越えた有効血中濃度を維持している。EAGLE, H. らの報告⁵⁾で示唆されている投与間隔 (host の防御能がほとんど期待できない場合は MIC を下まわる時間は3時間, host の防御能が期待できる場合は MIC を下まわる時間は6時間の間隔で次回投与) を考慮するとグラム陰性菌感染症に対し、CER は1回1gを6~8時間おきに3~4回は筋注投与すべき薬剤と思われる。

結 語

CER 筋注法の検討 ($n=6$ cross-over method) によ

り下記の成績を得た。

1. 本剤は筋注投与によりすみやかに吸収され血中へ移行した。

2. 本剤 0.5g および 1g 筋注時の血中濃度 peak は共に投与 30 分後にあり、その値は 6 例平均で

0.5g 筋注時	16.7 $\mu\text{g/ml}$
1g 筋注時	35.2 $\mu\text{g/ml}$

であつた。

3. 本剤の 0.5g 筋注時と 1g 筋注時との血中濃度に dose response が認められた。

4. 本剤 0.5g および 1g 筋注時の血中半減期 ($t_{1/2}$) は共に約 90 分であつた。

5. 本剤の尿中排泄はすみやかで投与後 6 時間以内にほとんどが排泄された。

稿を終るにあたり、本研究に御協力いただいた volunteer のかたがた、ならびに資料などに種々御援助いただいたシオノギ製薬 K. K. に厚く感謝の意を表します。

文 献

- 1) GRIFFITH, R. S. & H. R. BLACK: Blood, urine and tissue concentration of cephalosporin antibiotics in normal subjects. Postgrad. Med. J. (suppl.) 47: 32~40, 1971
- 2) APICELLA, M. R. & R. L. PERKINS: Cephaloridine treatment of bacterial infections. Am. J. Med. Sci. 251: 266~276, 1966
- 3) 松下光延, 元林 篤, 湯浅充雄, 今村元彦: 合成 Cephalosporin C に関する研究, 第1報. J. Antibiotics, Ser. B 18: 286~291, 1965
- 4) シオノギ全国調査等のシオノギ資料による
- 5) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN: The bactericidal action of penicillin *in vivo*. Ann. Intern. Med. 33: 544~571, 1950

BLOOD LEVELS OF CEPHALORIDINE

TERUO KAMIKI

Osaka National Hospital

It is considered that the blood level of antibiotics is one of important factors on the chemotherapy for infections, as well as MIC against causative organism. The blood levels of cephaloridine given to subjects intramuscularly were reported in many papers. However, as far as the blood levels of 0.5g and 1g dose of cephaloridine were concerned, the reported peak levels, times of peak level and half-lives were widely varied. Therefore, for the purpose of confirmation on these issues, the study on absorption and excretion of cephaloridine by cross-over method was conducted at the doses of 0.5g and 1g intramuscular injections to 6 normal subjects. The superposition method was used for the assay, using *Streptococcus hemolyticus* Denken as the indicator organism.

The average peak serum level at 1/2 hr after the injection was 16.7 $\mu\text{g/ml}$ and 35.2 $\mu\text{g/ml}$ for the 0.5g and 1g dose, respectively. In both of the doses, the average serum half-life was approximately 1.5 hrs.