

腎機能障害時における Ceftezole の排泄に関する 基礎的ならびに臨床的検討

米瀬 泰行・徳江 章彦・松島 正浩

自治医大泌尿器科

松原 秀三・原田 祐輔・遠藤 久男

小川 春樹・小山 憲次朗

中外製薬総合研究所

(昭和 52 年 2 月 25 日受付)

Ceftezole は Cefazolin に類似した化学構造を有するセファロスポリン系抗生物質で、その抗菌力も Cefazolin のそれに類似し、生体内で代謝を受けることなく排泄される点など類似点が多い。いっぽう、Cetezole は血中濃度の半減期が Cefazolin に比べて短かく、尿中排泄はより速やかであるなど、生体内動態の面において相異点もみられる¹⁻³⁾。

われわれは、腎機能障害時における Ceftezole の吸収・排泄に関連の抗生物質と比較する目的で、実験的腎盂腎炎ラットを用いて Ceftezole と Cefazolin および Cephaloridine 投与時の血清中、腎・肝内濃度、ならびに尿中排泄量を比較し、さらに腎機能障害患者に cross-over 法により Ceftezole および Cefazolin を投与した時の血清中濃度ならびに尿中排泄についても比較を試みた。本報はこれらの成績について述べる。

実験材料および方法

1. 使用薬剤

2-Bromoethylamine hydrobromide (東京化成、試薬特級；以下 BEA と略す)、Ceftezole sodium (CTZ, 藤沢薬品中央研究所ならびに中外製薬総合研究所試作品)、Cefazolin sodium (CEZ, 藤沢薬品) ならびに Cephaloridine (CER, Elli Lilly)。

2. 感染菌株

Escherichia coli C-11 株 (中外研保存菌株) を Heart Infusion Broth に 1 夜培養後、滅菌生理食塩液で 100 倍に希釈した菌液 (約 10^6 /ml) を感染に使用した。なお、本菌株に対する CTZ, CEZ および CER の MIC (化学療法学会標準法、ただし接種菌量は 10^6 /ml, 1 白金耳量) はいずれも $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ である。

3. 実験動物

ラット, Wistar-Imamichi 系雌, 体重 $150 \pm 10 \text{ g}$, 1 群 3 ~ 5 匹を用いた。

4. 実験的腎盂腎炎の惹起方法

FUWA⁴⁾ ら⁴⁾, THIELE⁵⁾ および FIERER ら⁶⁾ の方法を参考にし、まずラットに BEA を投与して腎に障害を付与したのち、*E. coli* を尿道口から上行性に感染させた。

BEA は生理食塩液に溶解 (濃度: $22.5 \text{ mg}/\text{ml}$) したのち、投与量として $150 \text{ mg}/\text{kg}$ を、1 夜給水を絶ったラットの腹腔内に投与した。ラットは以後水を自由に与えた。

BEA 処置 3 日後に *E. coli* C-11 の 10^6 /ml 菌液の 1 ml を、マウス用経口ゾンデを用いて尿道口から注入して接種した。

5. 生菌数の測定

1 群 4 匹のラットを断頭放血によって屠殺し、無菌的に腎ならびに膀胱尿を採取したのち、腎については 9 倍量の冷却した滅菌リン酸緩衝食塩液 (pH 7.0; 以下 PBS と略す) を加えホモジナイズしたのち、その上清を生菌数測定の試料とした。尿については、採取後直ちに冷却滅菌 PBS で 10 倍に希釈し試料とした。

生菌数測定培地には Eosin Methylene-Blue (EMB) 寒天培地 “ニッサン” を用いた。各試料の原液または滅菌 PBS による希釈液の各 0.5 ml を EMB 培地 5 ml と混釈して平板に固め、 37°C で 48 時間培養したのち、集落の色調および形状から *E. coli* を鑑別し、その菌数を測定した。

6. 腎機能検査法

BUN 値は U-Ni-graph (Warner-Lambert) により、血中クレアチニン濃度は FOLIN-WU 法によって定量した。腎浮腫率は (腎重量/体重) $\times 100$ (%) として表現した。

腎組織標本は、腎を 10% ホルマリン液で固定したのち、パラフィン包埋、Hematoxylin-Eosin 染色により作成し、腎の組織変化について光学顕微鏡下で観察した。

7. 抗生物質投与および試料採取方法

E. coli 接種3日後にラットの体重を測定し、各群の平均体重が等しくなるように群わけを行なった。抗生物質はPBSに溶解し、0.2 ml/ラット (投与量: 20~80 mg/kg) を筋肉内に投与した。

抗生物質投与後、経時的に断頭放血によって屠殺し、血液から血清を分離し、臓器は摘出後直ちに冷却滅菌PBSを加えて5倍容量のホモジネートとし、遠心して、得られた上清を体内濃度測定用試料とした。各試料は測定時まで4°Cに保存した。

尿採取の場合は、抗生物質投与後直ちに採尿ケージに移し、各時限ごとに自然排尿と腰椎刺激による強制的な排尿とをまとめて採取した。採取尿は直ちに滅菌PBSで10倍に希釈したのち、測定時まで4°Cに保存した。

抗生物質濃度の測定にあたっては、血清中、臓器内濃度は試料採取日に測定し、尿中濃度は24時間尿採取後にまとめて測定した。

8. 腎機能障害患者の場合

尿毒症のため両側尿管瘻術を行なった4例に、CTZおよびCEZの各1gをcross-over法により筋肉内投与し、血清中濃度および尿中排泄量を測定した。Cross-over法は、一方の薬剤の投与7日後に他の薬剤を投与することによって行なった。

血液および尿は投与6時間後まで経時的に採取し、また尿については左腎尿および右腎尿を別々に採取した。

9. 抗生物質濃度のバイオアッセイ法

Paper-discを用いた寒天平板拡散法で測定した。*Bacillus subtilis* ATCC 6633の胞子を 2×10^8 個/ml含むように混合した普通寒天培地をシャーレに5mlずつ分注し平板とした。試料液はpaper-disc (直径8mm, "thick" 東洋濾紙製) に浸し、上記平板上に置いて、37°Cで20時間培養後、阻止円の直径を測定した。

各薬剤の標準希釈系列の調製は、ラット血清中およびラット臓器内濃度の測定にはそれぞれラット血清およびラット臓器ホモジネートの遠心上清を用い、ヒト血清中、尿中およびラット尿中濃度の測定にはPBSを用いた。

なお、供試セファロスポリン各剤は上記実験条件において、実験的腎盂腎炎惹起に用いた感染菌株の*E. coli* C-11による不活化をほとんど受けなかった。

Fig. 1 Influence of BEA on retrograde *E. coli* infection (4 rats/group)

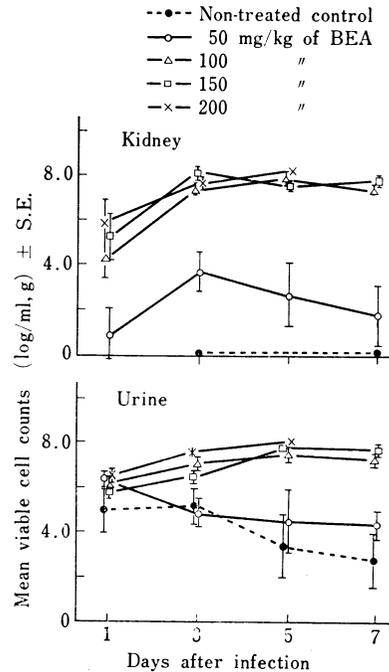
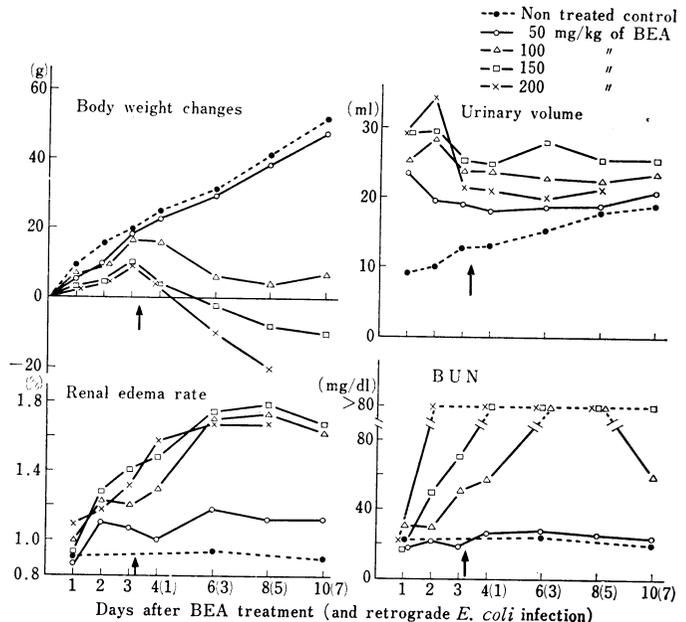


Fig. 2 Changes of body weight and renal function after BEA-treatment and retrograde *E. coli* infection. Arrows in the figure indicate the time of infection with *E. coli* C-11.

$$\text{Renal edema rate (\%)} = \frac{\text{kidney weight}}{\text{body weight}} \times 100$$



実験結果

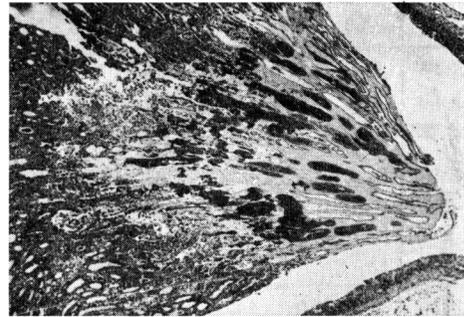
1. ラットにおける実験的腎盂腎炎の惹起

種々の濃度の BEA を投与したラットに、投与3日後に尿道口から上行性に *E. coli* C-11 の 1×10^6 /ラットを感染させた後の腎内および尿中の *E. coli* 生菌数は Fig. 1 に示すとおりで、BEA の投与量が 100 mg/kg 以上の場合、菌感染3日後以降に腎内および尿中にそれぞれ 10^7 /g および 10^7 /ml 前後の菌が定着することが認められた。

Fig. 2 は BEA 処理ならびにその3日後に菌感染を行なったラットについて、経時的に体重、尿量、腎重量および血中 BUN 値の変動を測定した結果を示したものである。体重の減少および腎の腫大は BEA の投与量に対応して顕著にみられた。また BEA 処置後に著明な尿量の増加が観察された。血中 BUN 値は BEA の投与量が 100 mg/kg 以上の場合に著明に上昇し、腎障害の成立を明らかに示していた。

BEA 150 mg/kg 投与3日後に菌感染を行なったラットの菌感染3日後における腎乳頭部の組織所見は Photo

Photo. 1 Renal papillary tip of a rat induced experimental pyelonephritis (Hematoxylin-Eosin stain, $\times 48$)



1 に示すとおりで、腎乳頭部における著明な細胞壊死、膿瘍の形成および錐体部にかけての好中球浸潤が認められたが、皮質にはほとんど病変が認められなかった。

以上の検討結果から、以後の実験では BEA の投与量を 150 mg/kg として行なった。

Table 1 Serum and tissue levels of CTG, CEZ and CER after intramuscular administration in pyelonephritis rats (20 mg/kg, 5 rats/group) ($\mu\text{g/ml}$ or g)

Samples	Animal No.	30 min.			60 min.			120 min.		
		CTZ	CEZ	CER	CTZ	CEZ	CER	CTZ	CEZ	CER
Serum	1	56	93	64	42	85	49	29	60	26
	2	65	100	55	58	80	57	12	55	40
	3	88	75	38	50	90	44	35	64	33
	4	63	85	64	78	83	41	19	66	35
	5	88	68	49	52	63	50	25	72	46
	Mean \pm S. E. *P <	72 \pm 6.7	84 \pm 5.8	54 \pm 4.9	56 \pm 6.0	80 \pm 4.6 0.02	48 \pm 2.7	24 \pm 4.0	63 \pm 2.9 0.001	36 \pm 3.4
Kidney	1	370	90	130	190	125	90	210	125	100
	2	290	100	140	300	160	100	110	160	110
	3	170	105	115	280	115	150	190	105	115
	4	270	175	150	270	100	95	120	95	120
	5	260	160	135	120	90	170	150	100	95
	Mean \pm S. E. *P <	272 \pm 32	126 \pm 17 0.01	134 \pm 5.8 0.01	232 \pm 34	118 \pm 12 0.02	121 \pm 16 0.02	156 \pm 19	117 \pm 12	108 \pm 4.6
Liver	1	16	32	14	7	30	26	16	28	35
	2	29	42	13	27	44	32	8	42	37
	3	28	18	11	15	35	22	19	31	29
	4	11	19	12	28	27	33	5	16	22
	5	26	22	10	16	14	23	2	44	24
	Mean \pm S. E. *P <	22 \pm 3.6	27 \pm 4.6	12 \pm 0.7 0.05	19 \pm 4.0	30 \pm 4.9	27 \pm 2.3	10 \pm 3.2	32 \pm 5.1 0.01	29 \pm 2.8 0.01

* The significance (t-test) of the differences between CTZ-treated and other groups.

Fig. 3 Serum and tissue levels of CTZ, CEZ and CER after intramuscular administration in pyelonephritis rats (20 mg/kg ; 5 rats/group)

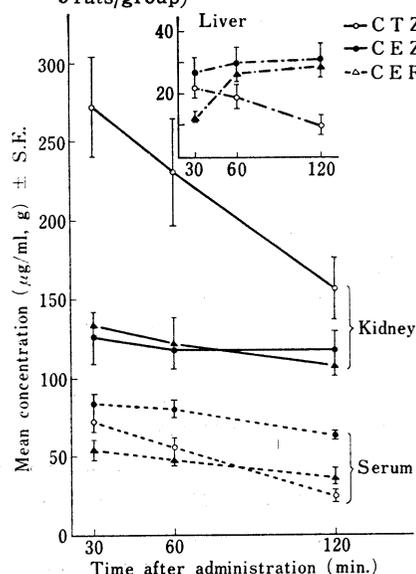


Fig. 4 Urinary excretion of CTZ, CEZ and CER after intramuscular administration in pyelonephritis (3 rats/group)

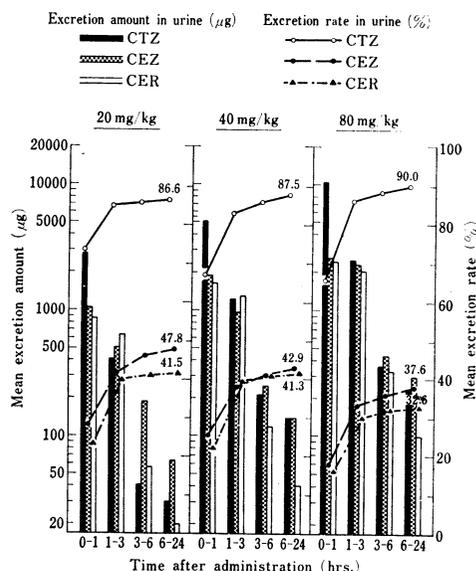


Table 2 Urinary excretion of CTZ, CEZ and CER in pyelonephritis rats
A : Intramuscular administration of a 20 mg/kg dose each

Anti-biotics	Exp. No.	0~1 hr.		1~3 hrs.			3~6 hrs.			6~24 hrs.			Total excretion rate (0~24hrs.)	
		µg/ml	ml	µg	µg/ml	ml	µg	µg/ml	ml	µg	µg/ml	ml		µg
CTZ	1	1,100	2.4	2,640	150	3.0	450	13	2.7	35	1.7	19	32	83.1%
	2	750	3.8	2,850	130	4.0	520	14	3.2	45	0.8	26	21	90.4
	3	950	3.1	2,950	75	3.3	250	20	2.2	44	1.6	24	38	86.4
	Mean	933	3.1	2,810	118	3.4	410	16	2.7	41	1.4	23	30	86.6
	±S.E.	101	0.4	91	22	0.3	81	2	0.3	3	0.3	2	5	2.1
	Excretion rate(%)	(73.9)		(10.8)			(1.1)			(0.8)				
CEZ	1	370	3.3	1,220	170	3.0	510	34	3.7	130	3.0	19	57	50.4
	2	520	2.0	1,040	135	3.2	430	75	3.2	240	2.5	19	48	46.3
	3	470	1.9	890	290	2.1	610	58	3.2	190	3.9	22	86	46.7
	Mean	453	2.4	1,050	198	2.8	517	56	3.4	137	3.1	20	64	47.8*
	±S.E.	44	0.5	95	47	0.3	52	12	0.2	32	0.4	1	11	1.3
	Excretion rate(%)	(27.6)		(13.6)			(4.9)			(1.7)				
CER	1	520	1.8	940	160	3.9	620	29	2.0	58	1.0	17	17	43.0
	2	270	3.3	890	230	3.1	710	11	4.4	48	1.2	19	23	44.0
	3	320	2.4	770	200	2.9	580	17	3.5	60	0.9	22	20	37.6
	Mean	370	2.5	*870	197	3.3	637	19	3.3	56	1.0	19	20	41.5*
	±S.E.	76	0.4	50	20	0.3	38	5	0.7	4	0.1	1.5	2	2.0
	Excretion rate(%)	(22.8)		(16.8)			(1.5)			(0.5)				

* Significant at P<0.001 as compared with CTZ-treated group.

Table 3 Urinary excretion of CTZ, CEZ and CER in pyelonephritis rats
B: Intramuscular administration of a 40mg/kg dose each

Anti-biotics	Exp. No.	0~1 hr.			1~3 hrs.			3~6 hrs.			6~24 hrs.			Total excretion rate (0~24hrs.)
		$\mu\text{g/ml}$	ml	μg										
CTZ	1	2,500	2.0	5,000	650	2.0	1,300	83	1.4	115	1.1	17	19	84.7%
	2	1,900	2.8	5,320	350	3.5	1,230	42	3.9	164	5.6	28	157	90.4
	3	1,400	3.5	4,900	410	2.8	1,150	100	3.6	360	10.0	24	240	87.5
	Mean	1,930	2.8	5,073	470	2.8	1,227	75	3.0	213	5.6	23	139	87.5
	\pm S.E.	320	0.4	127	92	0.4	43	17	0.8	75	2.6	3	64	1.6
Excretion rate(%)	(66.8)			(16.1)			(2.8)			(1.8)				
CEZ	1	840	2.0	1,680	445	3.0	1,335	110	2.9	320	5.8	19	110	45.3
	2	950	2.4	2,280	300	2.2	660	48	3.8	180	5.5	17	94	42.3
	3	1,100	1.6	1,760	360	2.5	900	80	3.2	260	11.2	19	213	41.2
	Mean	963	2.0	1,907	368	2.6	965	79	3.3	253	7.5	18	139	42.9*
	\pm S.E.	75	0.2	188	42	0.2	199	18	0.3	41	1.9	0.7	37	1.2
Excretion rate(%)	(25.1)			(12.7)			(3.3)			(1.8)				
CER	1	520	3.4	1,770	370	4.2	1,550	30	3.7	110	1.5	20	30	45.5
	2	430	2.9	1,250	360	3.5	1,260	56	3.5	196	2.9	24	70	36.5
	3	760	2.6	1,980	360	3.1	1,120	19	2.9	55	1.2	18	22	41.8
	Mean	570	3.0	1,670	363	3.6	1,310	35	3.4	120	1.9	21	41	41.3*
	\pm S.E.	98	0.2	217	3	0.3	127	11	0.2	41	0.5	0.2	15	2.6
Excretion rate(%)	(22.0)			(17.2)			(1.6)			(0.5)				

* Significant at $P < 0.001$ as compared with CTZ-treated group.

2. 実験的腎盂腎炎ラットにおける CTZ, CEZ および CER の体内動態および尿中排泄

BEA 処理 3 日後に *E. coli* C-11 を上行性に感染させたラットに、菌感染 3 日後に CTZ, CEZ および CER のそれぞれの 20 mg/kg を筋肉内投与し、各薬剤の血清中、腎および肝内濃度を投与 30 分後から 120 分後まで測定した。その結果は Fig. 3 および Table 1 に示すとおりで、血清中濃度においては CTZ が経時的に減少しているのに対し、CEZ および CER は減少傾向にあるものの、その程度は極めてゆるやかであった。腎内濃度では、CTZ が投与後初期に著しく高く、以後急速な減少を示しているのに対し、CEZ および CER では、投与 120 分後まで経時的な減少がほとんどみられなかった。

肝内濃度では、CTZ が経時的に減少しているのに対し、CEZ および CER では、投与後初期に増加傾向を示し、その後ほぼ横ばいを保った。

同様な実験条件下において、CTZ, CEZ および CER の各 20, 40 および 80 mg/kg をそれぞれ筋肉内投与した後の尿中濃度および排泄率を投与 24 時間まで経時的

に測定した。その結果は Table 2, 3, 4 および Fig. 4 に示すとおりで、各投与量とも、CTZ は投与後初期に他剤に比較して著しく高い排泄がみられ、24 時間後までの総排泄率においても、他剤より 40~50% 高い値が得られた。

3. 腎機能障害患者に CTZ および CEZ 投与後の血清中濃度および尿中排泄の比較

腎障害患者 4 例に CTZ および CEZ の各 1g を crossover 法により筋肉内投与を行ない両薬剤の血清中濃度および尿中濃度を測定し尿中排泄率を算出した。

第 1 例 (Table 5): 男性, 46 歳。血清クレアチニン値: 1.4 mg/dl, Cr (クレアチニン・クリアランス): 右腎尿 70 ml/min., 左腎尿 8.6 ml/min.

血清中濃度の半減期は、健常人での値^{7,8)}に比較し、CTZ, CEZ とも約 2 倍に延長していた。両薬剤とも左腎尿中への排泄が著しく少なく、右腎からの排泄が大部分を占めていた。投与 6 時間後までの両腎尿中への排泄率は CTZ, CEZ とも健常人のそれに近いが、CTZ の排泄率は約 91%, CEZ は約 79% であった。

Table 4 Urinary excretion of CTZ, CEZ and CER in pyelonephritis rats
C: Intramuscular administration of a 80mg/kg dose each

Anti-biotics	Exp. No.	0~1 hr.			1~3 hrs.			3~6 hrs.			6~24 hrs.			Total excretion rate (0~24 hrs.)
		$\mu\text{g/ml}$	ml	μg										
CTZ	1	4,000	2.6	10,400	1,100	2.5	2,750	110	2.1	230	9.8	25	245	89.6%
	2	4,000	2.9	11,600	600	2.7	1,620	100	4.0	400	10.0	24	240	91.2
	3	5,700	1.7	9,690	1,000	3.2	3,200	135	3.3	445	13.5	18	243	89.3
	Mean	4,570	2.4	10,560	900	2.8	2,523	115	3.1	358	11.1	22	242	90.0
	\pm S. E.	570	0.4	555	153	0.2	470	10	0.6	65	1.2	2	1.5	5.9
	Excretion rate(%)	(69.5)			(16.6)			(2.4)			(1.6)			
CEZ	1	1,200	2.5	3,000	780	3.4	2,650	98	3.1	300	23.0	15	345	41.4
	2	1,000	3.0	3,000	620	3.9	2,420	142	3.6	510	12.0	22	260	40.7
	3	710	2.7	1,920	630	3.1	1,950	220	2.3	510	18.0	16	290	30.7
	Mean	970	2.7	*2,640	680	3.5	2,340	153	3.0	440	18.0	18	298	37.6*
	\pm S. E.	142	0.1	360	52	0.2	2.6	36	0.4	70	3.2	2	25	3.5
	Excretion rate(%)	(17.4)			(15.4)			(2.9)			(2.0)			
CER	1	1,450	2.3	3,340	680	2.7	1,840	43	3.0	130	3.5	17	60	35.3
	2	630	2.9	1,830	770	2.9	2,230	65	3.2	210	4.5	19	86	28.7
	3	820	2.7	2,210	730	2.9	2,120	240	2.7	650	7.3	21	153	33.8
	Mean	970	2.6	*2,460	730	2.8	2,063	116	3.0	330	5.1	19	100	32.6*
	\pm S. E.	248	0.2	453	26	0.1	116	62	0.1	162	1.1	0.1	28	2.0
	Excretion rate(%)	(16.2)			(13.6)			(2.2)			(0.7)			

* Significant at $P < 0.001$ as compared with CTZ-treated group.

Table 5 Serum levels and urinary excretion of CTZ and CEZ after intramuscular administration in a patient with renal insufficiency (Case No.1) (Dose: 1g each, cross-over)

Antibiotics	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)				
	1/2 hr.	1 hr.	3 hrs.	6 hrs.	Half life (hrs.)
CTZ	19.5	22.5	9.0	2.3	1.5
CEZ	21.0	27.0	23.0	9.5	2.3

Urinary level and excretion amount

Anti-biotics	Urine collected from:	0~1/2 hr.			1/2~1 hr.			1~3 hrs.			3~6 hrs.			Total excretion in 0~6 hrs.	
		$\mu\text{g/ml}$	ml	mg	$\mu\text{g/ml}$	ml	mg	$\mu\text{g/ml}$	ml	mg	$\mu\text{g/ml}$	ml	mg	mg	%
CTZ	right kidney	1,200	70	84.0	2,200	58	127.6	3,100	124	384.4	990	248	245.5	841.5	90.88
	left kidney	280	8.2	2.3	770	12	9.2	1,800	14	25.2	600	51	30.6	67.3	
CEZ	right kidney	980	26	25.5	1,800	43	77.4	2,600	125	325	1,600	192	307.2	735.1	79.28
	left kidney	140	7	1.0	480	12	5.8	1,100	12	13.2	920	41	37.7	57.7	

Table 6 Serum levels and urinary excretion of CTZ and CEZ after intramuscular administration in a patient with renal insufficiency (Case No. 2) (Dose : 1g each, cross-over)

Serum level ($\mu\text{g/ml}$)					
Antibiotics	1/2 hr.	1 hr.	3 hrs.	6 hrs.	Half life (hrs.)
CTZ	37.0	46.0	38.0	24.5	5.3
CEZ	45.0	52.0	43.0	29.0	6.7

Urinary level and excretion amount

Anti-biotics	Urine collected from :	0~1/2 hr.			1/2~1 hr.			1~3 hrs.			3~6 hrs.			Total excretion in 0~6 hrs.	
		$\mu\text{g/ml}$	ml	mg	$\mu\text{g/ml}$	ml	mg	$\mu\text{g/ml}$	ml	mg	$\mu\text{g/ml}$	ml	mg	mg	%
CTZ	right kidney	85	12	1.0	710	15	10.7	1,250	55	68.8	960	70	67.2	147.7	58.05
	left kidney	77	20	1.5	590	20	11.8	1,700	110	187	1,500	155	232.5	432.8	
CEZ	right kidney	260	18	4.7	770	18	13.9	1,100	82	90.2	570	87	49.6	158.4	44.26
	left kidney	60	32	1.9	490	40	19.6	690	172	118.7	720	200	144.0	284.2	

Table 7 Serum levels and urinary excretion of CTZ and CEZ after intramuscular administration in a patient with renal insufficiency (Case No. 3) (Dose : 1g, cross-over)

Serum level ($\mu\text{g/ml}$)					
Antibiotics	1/2 hr.	1 hr.	3 hrs.	3 hrs.	Half life (hrs.)
CTZ	33.0	34.0	18.0	6.0	2.0
CEZ	43.0	45.0	32.0	19.0	3.9

Urinary level and excretion amount

Anti-biotics	Urine collected from :	0~1/2 hr.			1/2~1 hr.			1~3 hrs.			3~6 hrs.			Total excretion in 0~6 hrs.	
		$\mu\text{g/ml}$	ml	mg	mg	%									
CTZ	right kidney	0.9	9	0.008	1.1	8	0.009	7.8	36	0.281	7.2	60	0.432	0.73	2.54
	left kidney	0.7	15	0.011	21.7	5	0.109	380	32	12.16	365	34	12.41	24.69	
CEZ	right kidney	0.5	6	0.003	6.0	4	0.024	3.2	28	0.09	4.0	54	0.216	0.33	0.06
	left kidney	0.3	5	0.002	2.3	8	0.018	3.4	24	0.082	4.0	48	0.192	0.29	

第2例 (Table 6) : 男性, 49歳。血清クレアチニン値 : 5.5 mg/dl, Ccr : 右腎尿 5.82 ml/min., 左腎尿 1.15 ml/min.

血清中濃度の半減期は, 健常人での値の約4~5倍に延長していた。投与6時間後までの両腎尿中への排泄率では CTZ が約58%, CEZ が約45%であった。

第3例 (Table 7) : 女性, 60歳。血清クレアチニン値 1.2 mg/dl, Ccr : 右腎尿 24 ml/min., 左腎尿 10.5 ml/min.

血清中濃度の半減期は, 健常人のその約2倍であったが, 尿中排泄は両薬剤とも著しく少なかった。6時間までの尿中排泄率では CTZ が約2.5%, CEZ が0.06%であった。

第4例 (Table 8) : 男性, 60歳。血清クレアチニン値 : 1.1 mg/dl, Ccr : 右腎尿 23.2 ml/min., 左腎尿 14.5 ml/min.

血清中濃度の半減期は, 健常人での値と同程度であったが, この例でも尿中排泄は両薬剤とも著しく少なかった。6時間までの尿中排泄率では CTZ が約1.5%, CEZ が0.2%であった。

考 察

BEA による腎障害については FUWA ら⁴⁾によって報告されて以来, 詳細な検討⁹⁻¹²⁾がなされ, 主として腎乳頭部に病変が起ることが知られている。THIELE⁵⁾は BEA 処置マウスに菌を静脈内接種により感染させ実験的腎盂腎炎モデルを作成し, 抗菌剤の効果の比較に用い

Table 8 Serumlevels and urinary excretion of CTZ and CEZ after intramuscular administration in a patient with renal insufficiency (Case No. 4) (Dose : 1g, cross-over)
Serum Level ($\mu\text{g/ml}$)

Antibiotics	1/2 hr.	1 hr.	3 hrs.	6 hrs.	Half life (hrs.)
CTZ	28.5	24.5	6.5	0.7	1.1
CEZ	21.9	27.0	21.0	7.0	2.1

Urinary level and excretion amount

Anti-biotics	Urine collected from :	0~1/2 hr.			1/2~1 hr.			1~3 hrs.			3~6 hrs.			Total excretion in 0~6 hrs.	
		$\mu\text{g/ml}$	ml	mg	$\mu\text{g/ml}$	ml	mg	$\mu\text{g/ml}$	ml	mg	$\mu\text{g/ml}$	ml	mg	mg	%
CTZ	right kidney	5.9	16	0.094	900	14	12.60	2.3	82	0.189	0.8	130	0.104	12.99	1.54
	left kidney	3.9	20	0.078	195	11	2.145	1.8	71	0.128	0.6	125	0.075	2.42	
CEZ	right kidney	<0.3	30	—	59	17	1.003	1.5	190	0.285	1.1	275	0.303	1.59	0.20
	left kidney	<0.3	16	—	2.0	23	0.046	0.9	164	0.148	0.8	221	0.177	0.37	

ている。

われわれは BEA 処置ラットに上行性に菌を感染させ、腎乳頭部に病変がほぼ限局した実験的腎盂腎炎を惹起させることに成功した。本実験モデルは、基礎疾患として腎障害を有するヒトの腎盂腎炎に対応する実験的病像モデルとして有用であると考えられる。

この実験的腎盂腎炎を惹起したラットについて、CTZ、CEZ および CER の各抗生物質を投与し、体内動態および尿中排泄パターンを比較検討した結果、CEZ および CER の尿中排泄が著しく抑制されるのに対し、CTZ の排泄は大部分が投与後3時間以内にみられ、24時間後までの総排泄率は80~90%と、正常動物での排泄率²⁾と同程度の高い値を示し、排泄障害をあまり受けないことを示す成績が得られた。

CEZ および CER は投与24時間までの尿中排泄が30~50%とCTZに比較して低率であった。この原因の追跡は行っていないが、前述のとおり実験的腎盂腎炎ラットにおいて、CTZの肝内濃度は投与後経時的に低下するが、CEZ および CER のそれは投与後60~120分の間、低下傾向をまったく示さなかった。CEZ および CER の肝内濃度の推移は、これらの抗生物質の胆汁中への排泄傾向の増強を示唆するものと考えられる。

ヒトの腎機能障害例においても、CTZはCEZに比較して尿中排泄の抑制を受け難いことを示唆する報告がみられる。岩永ら¹³⁾は、種々の腎機能障害度を示す患者8例にCTZ 500 mgを1回静脈内投与した後の血清中濃度および尿中排泄を測定した。この成績を、木下らが以前に報告したCEZについての成績¹⁴⁾と比較した結果、CTZの血清中濃度の半減期はCEZの1/2程度に短縮し

たとしている。また、投与6時間後までの尿中排泄率を比較すると、腎機能正常もしくは軽度障害例ではCTZ、CEZともにほとんど差がなく、腎機能障害の程度が高くなるにつれてCTZの排泄率はCEZのそれと比較してはるかに高くなると述べている。

川島ら¹⁵⁾も、腎機能障害患者3例にCTZ 500 mgを筋肉内投与した後の血清中濃度の半減期は、従来報告されているCEZのそれに比べて短かいとしている。

われわれは、腎機能障害患者4例にCTZとCEZの各薬剤の各1gをcross-over法により筋肉内投与し、各薬剤の血清中濃度と尿中排泄を比較した。その結果、いずれの例においても、CTZの血清中半減期はCEZのそれより短かく、尿中排泄率はCTZがCEZより高かった。

ここで問題になるのは、第3例および第4例において両薬剤の尿中排泄率が著しく低いことである。われわれの成績を岩永らの成績¹³⁾と比較してみると、第1例ではCcr(両腎):78.6 ml/min., CTZの血清中濃度半減期(T/2):1.5時間、6時間後までのCTZの尿中排泄率(Rec):91%で、岩永らのCcr:80~90 ml/min.の3例(T/2:0.5~1.4時間, Rec:76~95%)に近似した成績である。第2例ではCcr(両腎):7.0 ml/min., T/2:5.3時間, Rec:58%で、岩永らのCcr:13.7 ml/min.の1例に近似している(T/2:5.8時間, Rec:45%)。しかし、われわれの第3例および第4例では、それぞれCcr(両腎, ml/min.):34.5, 37.7, T/2(時間):2.0, 1.1, Rec(%):2.54, 1.54であり、岩永らのCcr(ml/min.):24.3, 40.5の2例がT/2(時間):2.5, 3.3, Rec(%):60, 77であるのと比較して、尿中排泄率が

異常に低い。

この原因は不明であるが、第3例、第4例とも尿量が著しく少なく乏尿の状態であり、CTZ, CEZともそのほとんどが代償的に胆汁中へ排泄されている可能性が考えられる。しかしいっぽう、セファロスポリン耐性菌による薬剤の不活化の可能性も否定できない。従って、両薬剤の尿中排泄パターンを比較する目的にはこの両例は不適当であるとも考えられる。今後さらに例数を増やして検討し、最終的な結論を得る必要がある。

以上述べた諸成績から、今後の検討の余地を残しているものの、ヒトの腎機能障害例においてもCTZはCEZと比較して尿中排泄の抑制を受け難いことが推察される。この点が臨床上で、いわゆる基礎疾患を有する複雑性尿路感染症に対する効果にどのように反映されるかが検討課題となるところである。

新島ら¹⁶⁾は、144例の発熱を伴った尿路感染症に対するCTZ, CEZ各1gの筋肉内投与(1日2回、原則として4日間連続)による臨床効果を二重盲検法により比較した。その結果、全体としての有効率はCTZがやや高かったが有意差は認められなかった。しかし、複雑性腎盂腎炎106例についての比較ではCTZによる著効例の比率がCEZによるそれより有意に高い(U-検定, $p < 0.05$)ことが認められたと報告している。

以上の諸成績から、CTZはとくに腎機能障害を伴った尿路感染症に対して優れた臨床効果を発揮することが期待される。

要 約

ラットに2-Bromoethylamine hydrobromideの150 mg/kgを腹腔内投与し、3日後に*E. coli* C-11株を尿道口から上行性に感染させて実験的腎盂腎炎モデルを作成した。この際、病巣は腎乳頭部にはほぼ限局しており、また血中BUN値は著明に増加していた。

以上の腎盂腎炎ラットに、*E. coli*感染3日後にCTZ, CEZおよびCERのそれぞれの20 mg/kgを筋肉内投与し、経時的に各薬剤の血清中、腎内および肝内濃度を測定した。その結果、CTZにおいては血清中濃度および各組織内濃度とも、経時的な減少傾向は正常ラットと類似のパターンを示した。いっぽう、CEZとCERでは、血清中、組織内濃度ともその減少はわずかなか、あるいはみられなかった。また、20, 40および80 mg/kgの各薬剤を筋肉内投与後の尿中排泄を比較した結果、投与24時間後までの排泄率はCTZが平均87~90%に対し、CEZは38~49%, CERは33~42%に過ぎなかった。

つぎに、尿毒症のため両側尿管瘻術を施行した患者4例についてcross-over法によりCTZおよびCEZの各1gを筋肉内投与した後の血清中濃度および投与6時

間後までの尿中排泄率を比較した。その結果、各例ともCTZの排泄率がCEZのそれより高かった。

以上の結果につき、尿路感染症に対するCTZの臨床効果との関連において考察を加えた。

稿を終るにあたり、腎組織標本を作成していただいた中外製薬総合研究所 二木主任研究員に感謝いたします。

文 献

- 1) NOTO, T. ; T. NEHASHI, H. ENDO, M. SAITO, S. MATSUBARA, Y. HARADA, S. SUZUKI, H. OGAWA & K. KOYAMA : Ceftezole, a new cephalosporin C derivative. I. *In vitro* and *in vivo* antimicrobial activities. *J. Antibiotics* 29 : 1058~1070, 1976
- 2) HARADA, Y. ; S. MATSUBARA, M. KAKIMOTO, T. NOTO, T. NEHASHI, T. KIMURA, S. SUZUKI, H. OGAWA & K. KOYAMA : Ceftezole, a new cephalosporin C derivative. II. Distribution and excretion in parenteral administration. *J. Antibiotics* 29 : 1071~1082, 1976
- 3) 小山憲次朗, 小川春樹, 野藤隆夫, 根橋敏行, 原田祐輔, 松原秀三, 遠藤久男, 斎藤元男, 柿本守夫, 鈴木清吉, 金子康子, 五島瑛智子 : Ceftezoleの抗菌作用ならびに吸収, 分布, 代謝および排泄. *Chemotherapy* 24 : 619~634, 1976
- 4) FUWA, M. & D. WAUGH : Experimental renal papillary necrosis. *Arch. Path.* 85 : 404~409, 1968
- 5) THIELE, E. H. : An *in vivo* pyelonephritis assay for screening therapeutic agents. *J. Antibiotics* 27 : 31~41, 1974
- 6) FIERER, J. ; L. TALNER & A. I. BRAUDE : Bacteremia in the pathogenesis of retrograde *E. coli* pyelonephritis in the rat. *Am. J. Path.* 64 : 443~455, 1971
- 7) 中川圭一, 渡辺健太郎, 可部順三郎, 木原令夫, 鈴木達夫, 川口義明, 小山優, 横沢光博 : Ceftezoleの基礎的臨床的検討. *Chemotherapy* 24 : 811~823, 1976
- 8) 伊藤章, 山崎隆一郎, 註新塘, 神永陽一郎, 田口敦, 古山りえ子 : Ceftezoleの内科領域における基礎的ならびに臨床的検討. *Chemotherapy* 24 : 833~845, 1976
- 9) MURRAY, G. ; R. G. WYLLIE, G. S. HILL, P. W. RAMSDEN & R. H. HEPTINSTALL : Experimental papillary necrosis of the kidney. I. Morphologic and functional data. *Am. J. Path.* 68 : 213~234, 1972
- 10) HILL, G. S. ; R. G. WYLLIE, M. MILLER & R. H. HEPTINSTALL : Experimental papillary necrosis of the kidney. II. Electron microscopic and histochemical studies. *Am. J. Path.* 68 : 213~234, 1972
- 11) WILLIE, R. G. ; G. S. HILL, G. MURRAY, P. W. RAMSDEN & R. H. HEPTINSTALL : Experimental papillary necrosis of the kidney. III. Effects

- of reserpine and other pharmacologic agents on the lesion. *Am. J. Path.* 68 : 235~251, 1972
- 12) SOREZ, K. ; M. MILLER, P. A. QUARLES, P. M. FINES & R. H. HAPTINSTALL : Experimental papillary necrosis of the kidney. IV. Medullary plasma flow. *Am. J. Path.* 76 : 521~528, 1974
- 13) 岩永守登, 庭山昌俊, 蒲沢知子, 川島士郎, 武田元, 山作房之輔, 木下康民 : Ceftezole の基礎的・臨床的研究。 *Chemotherapy* 24 : 846~851, 1976
- 14) 木下康民, 山作房之輔, 土田亮, 武田元, 薄田芳丸, 貝沼知男, 関根理 : Cefazolin の基礎的ならびに臨床的研究。 *Chemotherapy* 18 : 604~611, 1970
- 15) 川島尚志, 角田和之, 大井好忠, 坂本日朗, 永田進一, 岡元健一郎 : 尿路感染症にたいする Ceftezole の基礎的・臨床的検討。 *西日本泌尿器科* 38 : 341~347, 1976
- 16) 新島端夫, 近藤捷嘉, 熊本悦明, 高安久雄, 西浦常雄, 石神襄次, 黒川一男, 後藤甫, 仁平巳寛, 酒徳治三郎, 百瀬俊郎, 江藤耕作, 岡元健一郎, 五島瑳智子 : 発熱を伴なう尿路感染症に対する Ceftezole と Cefazolin の二重盲検法による薬効の検討。 *西日本泌尿器科* 38 : 609~625, 1976

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON THE EXCRETION OF CEFTEZOLE IN RENAL IMPAIRMENT

YASUYUKI YONESE, AKIHIKO TOKUE and MASAHIRO MATSUSHIMA

Department of Urology, Jichi Medical School
Tochigi, Japan

SHUZO MATSUBARA, YUSUKE HARADA, HISAO ENDO, HARUKI OGAWA
and KENJIRO KOYAMA

Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.
Tokyo, Japan

An experimental pyelonephritis model was prepared in rats by infecting *E. coli* C-11 ascendently from the urethral orifice 3 days after the intraperitoneal administration of 150 mg/kg of 2-bromoethylamine hydrobromide. In this model, the lesion was confined to renal papillary tips, and BUN value in the blood was remarkably increased. Three days after infection of *E. coli*, 20 mg/kg doses of CTZ, CEZ and CER, respectively, were administered intramuscularly to rats induced pyelonephritis, and the levels of each drug in sera, kidneys and livers were determined.

The results showed that the decreasing tendencies in serum and tissue levels of CTZ with time-course showed similar patterns to those in normal rats. On the other hand, the decrease in serum and tissue levels of CEZ and CER was hardly observed.

The urinary excretion of CTZ, CEZ and CER was compared after intramuscular administration of 20, 40 and 80 mg/kg doses. It was found that the mean urinary excretion rates in 24 hours after administration were 87~90% in CTZ, while they were 38~49% in CEZ and 33~42% in CER. These data indicated that urinary excretion in experimental pyelonephritis rats was much less disturbed in case of CTZ than in CEZ and CER.

Four patients with uremia, operated ureterostomia bilateralis, were administered intramuscularly with 1g of CTZ and CEZ, respectively, by the cross-over method, and the serum levels and urinary excretion rates of each drug in 6 hours after administration were compared. The results showed that the urinary excretion rates of CTZ were higher than those of CEZ in all cases.

The relationship between the above results and the clinical effects of CTZ against urinary tract infections were discussed.