Cefuroxime-新 Cephalosporin 抗生物質—の研究

加藤康道・斎藤 玲・石川清文・上村裕樹
北海道大学医学部第2内科
富沢磨須美
札幌北辰病院内科
中山一朗
札幌鉄道病院内科
桜庭喬匠
滝川市立病院内科
木下与四男
札幌逓信病院内科

1. Cefuroxime の血中濃度，尿中排泄を高齢の臨床例につき検討し次の成績をえた。

4例の 750 mg 筋注時ピーク値の平均は1時間目で 35.8 μg/ml，血中半減時間は 2.1 時間，6時間までの尿中排泄率は約 89% である。

3例の 1,500 mg 1時間点滴投与時のピークは終了時にあり，その値は 58.0 μg/ml，血中半減時間は約 1.7 時間，6時間までの尿中排泄率は 53.2% であった。また3例に同量静注したときの血中濃度はやはり遷延する傾向が認められた。

なお，3例で尿中濃度測定不能であったが，細菌尿に由来する β-lactamase のためか否か明らかではない。

2. 臨床例 28 例に本剤を投与してその効果を検討した。

症例の内訳は RTI 11例，UTI 17例で，基礎疾患をもつ高齢者が多かった。

検出菌は *E. coli* 12，*Klebsiella* 5，*S. aureus* 5 が主なものである。

効果は細菌学的に 84.6%，臨床的に 81.5% で，とくに急性の尿路感染症は全例有効であった。

臨床検査値の変動は1例に一過性の軽度の RBC，桂球数の減少をみたが本剤との因果関係は不明である。

なお，筋注4例中3例に局所痛をみたが投与中止に至らなかった。

Cefuroxime は英国 Glaxo 社で開発された新しい Cephalosporin 剤であるが，Cephalosporanic acid の7位の amino 基に 2-methoxyiminofurylacetic acid をもち，この methoxyimino 基が β-lactam 環の安定性を高めるため通常の Cephalosporinase 産生菌にも抗菌力を示し，Cephalosporin 耐性の *E. coli*, *Klebsiella* のほか *Enterobacter*, *Proteus* sp., *Citrobacter* などにも有効であるという。

今回，本薬剤の供与をうけたので，次のような検討を行なった。

I. 実験方法と実験結果

1. 臨床例の血中濃度と尿中排泄

i) 測定法

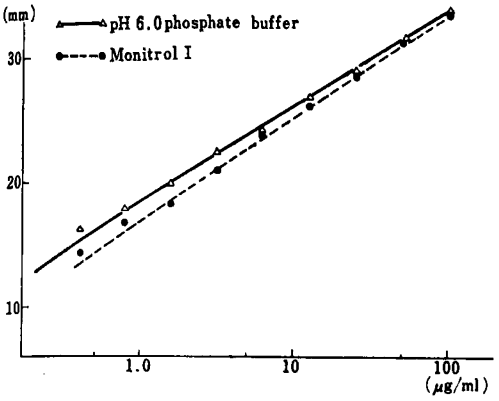
体液内濃度の測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌として，使用培地は DST 培地 (Oxoid) に1% クエン酸ソーダを加えたもの (pH6.4) を用いるディスク法で行なった。使用ディスクは Whatman AA, W & F Balston Co. (径 6 mm) で，試料は 20 μg ずつ含有させ，乾燥後，培地に並べ約 30 分拡散ののちインキュベートした。標準曲線は pH 6.0 phosphate buffer および Monitrol 1 を用いて作製した。

結果は，Fig. 1 のように phosphate buffer と Monitrol 1 ではほとんど差はなく，100 μg/ml から 0.4 μg/ml までほぼ直線となった。測定限界は 0.2～0.4 μg/ml 程度である。以下の測定は血液は Monitrol 1，尿は buffer 標準曲線により換算した。

ii) 750 mg 投与時の成績

著明な腎，肝障害のない高齢の臨床例4例に 750 mg

Fig. 1 Standard curve of cefuroxime, Media : DST Agar with 1% Na citrate ; Test organism : *B. subtilis* ATCC 6633



1回筋注し，投与終了後8時間まで採血し，また6時間まで採尿した。また他の1例には 40 分間かけて点滴を行ない，点滴終了後6時間まで採血，採尿し，型のように測定に供した。各試料は測定まで −20℃ に凍結保存した。結果は Table 1 に示した。

750 mg 筋注では投与1時間後に平均 35.8 μg/ml のピークを示し，8時間でも平均3.3 μg/ml の濃度を保っていた。この値から求めた平均血中半減時間は約2.1時間となる。

また尿中濃度は測定し得た3例では0～6時間までに920～4,000 μg/ml の値を示し，6時間までの平均尿中排泄量は 669.8 mg であり，投与量の 89.3% が回収された(Table 1 (a))。

750mg 点滴投与は1例のみであるが，終了時 66 μg/ml，1時間目 13 μg/ml，6時間目 0.46 μg/ml で，血中半減時間は約 0.7 時間である。また尿中排泄量は 549.6 mg(73.2%) となった(Table 1 (b))。

iii) 1,500 mg 投与時の成績

上記と同様に3例に 1,500 mg を1時間かけて点滴し6時間まで採血，採尿した。また他の3例には同量を one shot 静注し4時間まで採血，採尿して ii) と全く同様に測定した。

結果は Table 2, 3 に示したとおり，点滴では，ピークは点滴終了時にあり平均 58.0 μg/ml，終了後1時間目 30.7 μg/ml，6時間目にも 5.2 μg/ml の濃度を示した。血中半減時間の平均値は約 1.7 時間である。尿中濃度は尿量により差がみられるが，点滴開始から2時間目までが最も高く，以後漸減した。6時間目までの平均尿中排泄量は 798 mg で投与量の53.2%に当る(Table 2, 3)。

また one shot 静注の2例 (I, K 例) の平均血中濃度は30分で 50 μg/ml，1時間で 38 μg/ml，4時間で 11.1 μg/ml の値を示したが，血中クレアチニン値 1.3 mg/dl

Table 1 Blood level and urinary excretion of cefuroxime

a) 750 mg i. m.

Case	Age	B. W. (kg)	Blood concentration*					Urinary excretion				S-Cr (mg/dl)
			1(hr.)	2	4	6	8	0～2	2～4	4～6	total	
A	68	49	34	29	15	9.0	4.2	920 μg/ml 230 mg	4,000 360	3,600 108	698 mg (93.1%)	0.92
B	80	41	46	34	14	4.6	2.4	2,400 204	4,000 260	1,520 106.4	570.4 (76.1)	0.8
C	77	51	36	26	12	6.0	2.5	2,500 225	3,800 380	1,700 136	741 (98.8)	0.78
D	71	60	27	21	16	8.6	4.0					0.7
mean±SE			35.8 ±3.9	27.5 ±2.7	14.3 ±0.9	7.1 ±1.1	3.3 ±0.5	219.6 ±8	333.3 ±37.1	116.8 ±9.6	669.8 ±51.2 (89.3%) ±6.8	

b) 750 mg drip. (40′)

Case	Age	B. W. (kg)	End of inf.	1/2 (hr)	1	2	4	6	0～2	2～6		total	S-Cr (mg/dl)
E	41	52	66	32	13	5.0	1.0	0.46	800 320	1,400 229.6		549.6 (73.2%)	0.8

* Standard : Monitrol I

Table 2 Blood levels of cefuroxime

a) 1.5g drip infusion (1 hr.)

Case	Age	B. W.	30′ after start of inf.	End of inf.	1 hr.	2	4	6	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)
F	78	50	23.5	50	31	18	8.8	5.2	0.8	10
G	68	58	36	74	32	22.5	5.2	5.0	0.85	11.5
H	56	53.5	11	50	29	20	11.5	5.4	0.8	19
mean±S. E.			23.5±7.2	58.0±8.0	30.7±0.9	20.2±1.3	8.5±1.8	5.2±0.1		

b) 1.5g one shot i. v.

Case	Age	B. W.	15′	30′	1	2	4	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)
I	58	50	52	50	40	20	14	0.4	16
J	69	45	98	92	67	58	46	1.3	34.3
K	72	46	62	50	36	24.5	8.2	0.9	21

Table 3 Urinary recovery of cefuroxime

a) 1.5g drip infusion

Case	Start of drip～2hr.	2～4	4～6	Total (mg, %)
F	*2,800μg/ml **490 mg	1,640 246	600 75	811 54
G	840 714	340 111	140 41	866 58
H	3,800 475	2,600 130	1,400 112	717 48
			mean± S. E.	798±43.5 53.2±2.9

b) 1.5g one shot i. v.

Case	0～2	2～4		Total (mg, %)
I	*2,400μg/ml **979 mg	675 119		1,098 73.2
J	— —	— —		
K	— —	— —		

* Urinary concentration
** Urinary recovery

のJ例では4時間目まで高い血中濃度を持続した。尿中排泄は1例で4時間までに 1,098 mg (73.2%) であったが，他の2例では尿中濃度は測定限界以下であった (Table 3)。

付) 上記D, K 2例の薬剤投与後 0～2 時間尿を phosphate buffer で5倍希釈し，本剤を新たに 50 μg/ml になるように加えた後，30分 incubate 後その残存力価を測定した。また原尿を HIA 培地に培養した。しかし2例とも残存力価は 1.0 μg/ml 以下であり，また HIA培地には菌集落の形成を認めなかった。

2. 臨床効果の検討

28例の各種感染症につき，治療効果を検討した。症例は高齢者が多く，また糖尿病，高血圧症などの基礎疾患をもつ難治感染例が多かった。薬剤投与前および投与後に細菌学的検討を加え検出菌は Cefuroxime 感受性ディスクにより感受性をしらべた。

治療効果は原則として主治医の判定に従い，細菌学的効果と臨床効果の両面から判定した。なお投与前に皮内テストを行ない，陰性例に投与した。皮内テスト陽性例が1例あった。

結果は，Table 4, 5 に示した。症例の平均年齢は 61.0 歳で，症例の内訳は呼吸器感染症 11 例，尿路感染症 17 例である。検出菌は *E. coli* 12, *Klebsiella* 5, *S. aureus* 5 などが主なものであるが，2種以上の菌を検出した例が9例あった。また投与終了後 *S. faecalis* 3例, *E. coli* 2例, *S. marcescens* および *S. epidermidis* が各1例に検出された。

薬剤投与法は点滴静注 12 例，one shot 静注 12 例，筋注4例で1日投与量は 750 mg×2～3回，1,000 mg×2～3回，1,500 mg×2回とさまざまであるが，主に 750 mg×2 (11 例)，1,500 mg×2 (10 例) である。

投与期間は最短3日から最長 14 日にわたるが，7日間投与が 21 例で最も多かった。

効果は細菌学的には，菌消失21，減少1，不変または菌交代4，不明1であり，菌消失率は 21/26=80.8% となった。また総合臨床効果は著効8，有効14，やや有効2，無効3，不明1であり，著効・有効率は22/27=81.5% となった(Table 6)。

Table 4 Clinical effect of cefuroxime (I) RTI

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Bacteriological finding Before	*	After	*	Administration dose/day	days	Clinical response	Remarks
1	I. K.	43 F	Acute bronchitis	——	*S. aureus*	++	——		750×3 I. V.	7	Good	
2	K. S.	46 F	Acute bronchitis	Bronchial asthma	Normal flora		N. T.		750×3 I. V.	7	Good	
3	T. K.	78 F	Acute bronchitis	Hypertension	*S. pneumoniae* *C. albicans*	++ −	——		1,500×2 D. I.	7.5	Excellent	
4	K. K.	68 M	Acute bronchitis	Tuberculosis of lung	*H. influenzae* *S. epidermidis* *E. cloacae*	++ ++ −	Normal flora		750×2 I. M.	7	Good	Pain
5	K. A.	55 M	Acute bronchitis	——	*S. aureus*	++	——		750×3 I. V.	7	Good	
6	S. T.	77 F	Chr. bronchitis	Hypertention	*Klebsiella* *α-Streptococcus* *S. epidermidis*	++ ++	——		750×2 I. M.	7	Good	
7	H. S.	65 F	Chr. bronchitis	Bronchiectasis	*S. aureus*	++	——		750×3 I. V.	7	Good	
8	M. K.	53 M	Chr. bronchitis	——	*S. aureus*		S. marcescens		750×2 D. I.	7	Poor	Bact. replacement
9	F. T.	73 M	Chr. bronchitis	Hypertension Coronal sclerosis	*H. influenzae*		——		15,00×2 D. I.	7	Excellent	
10	N. T.	73 M	Chr. bronchitis	D. M.,Hypertension	*S. pneumoniae*		——		1,500×2 D. I.	7	Good	
11	T. H.	85 F	Bronchopneumonia	Hypertension	Normal flora		Normal flora		1,500×2 D. I.	14	Unknown	

* Cefuroxime disc sensitivity by provisional criteria of cefuroxime disc sensitivity inhibition zone ≧20 mm : ++, 15～20 mm : +, ≦15 mm : −

Table 5 Clinical effect of cefuroxime (II) UTI

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Bacteriological finding Before	*	After	*	Administration dose/day	days	Clinical response	Remarks
1	K.K.	71 F	Chr.cystitis	D.M.	*E.coli* 10^5	++	—		750×2 D.I.	7	Good	
2	Y.Y.	80 F	Chr.cystitis	Hypertension	*Klebsiella* 10^4 *E.coli*	++ ++	—		750×2 I.M.	7	Excellent	Pain
3	K.K.	76 F	Chr.cystitis	D.M., Heart failure	*E.coli* *S.faecalis* 10^5	++ —	*S.faecalis* 10^3	—	750×2 I.V.	7	Fair	
4	O.T.	71 F	Chr.UTI	D.M., Hypertension	*Klebsiella* 10^4 *E.coli*	++ ++	*E.coli* *S.faecalis* 10^4	++ ++	750×2 I.M.	7	Poor	Pain Bacampicillin no effect
5	H.S.	72 F	Chr.UTI	D.M., Hypertention	*Enterobacter* *S.faecalis* 10^5	— ++	—		1,500×2 I.V.	7	Excellent	
6	I.H.	69 F	Chr.UTI	D.M., Hypertension Urethral caruncle	*Klebsiella* 10^7	++	—		1,500×2 I.V.	7	Good	
7	T.C.	56 F	Chr.UTI	D.M., Hypertension	*S.aureus* *S.epidermidis* 10^5	++ ++	*S.epidermidis* *S.faecalis* 10^4	++ ++	1,500×2 D.I.	7	Poor	
8	M.Y.	68 F	Chr.UTI	Heart failure Hypertension	*E.coli* 10^7	++	*E.coli* 10^7		1,500×2 D.I.	7	Fair	
9	N.M.	58 M	Acute cystitis	Parkinson's synd. Chr.alcoholism	*S.epidermidis* *Serratia* 10^5	++ —	—		1.500×2 I.V.	7	Excellent	
10	T.K.	28 F	Acute cystitis	—	*E.coli* 10^6	++	—		750×2 D.I.	3	Good	Side effect due to NA
11	K.H.	29 F	Acute pyelonephritis	—	*E.coli* 10^6	++	—		750×2 I.V.	7	Good	
12	H.H.	47 F	Acute pyelonephritis	—	*E.coli* 10^5	++	—		750×2 I.V.	6	Good	
13	H.T.	53 M	Acute pyelonephritis	D.M., Subarachnoideal bleeding	*E.coli* 10^6		—		750×2 D.I.	7	Excellent	
14	K.H.	45 M	Acute pyelonephritis	—	*Klebsiella* 10^5	++	—		1,000×3 I.V.	6	Excellent	
15	Y.T.	69 F	Acute pyelonephritis	—	*E.coli* 10^7	++	—		750×3 I.V.	7	Good	
16	K.H.	56 F	Acute pyelonephritis	—	*E.coli* 10^7	++	—		1,000×2 D.I.	8	Good	
17	Y.T.	42 F	Acute pyelonephritis	—	*E.coli*	++	—		1,500×2 D.I.	10	Excellent	

* Cefuroxime disc sensitivity by provisional criteria of cefuroxime disc sensitivity inhibition zone ≧20 mm : ++, 15～20 mm : +, ≦15 mm : —

Table 6 Bacteriological and clinical response for various diagnostic categories types of infection

Diagnosis	No. of cases	Bacteriological response					Clinical response				
		Eliminated	Suppressed	Unchanged	Substituted	Unknown	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown
Acute bronchitis	5	4				1	1	4			
Chr. bronchitis	3	2			1		1	1		1	
Acute exacerbation of chr. bronchitis	2	2						2			
Acute bronchopneumonia	1					1					1
Acute cystitis	2	2					1	1			
Chr. cystitis	3	2	1				1	1	1		
Acute pyelonephritis	7	7					3	4			
Chr. UTI	4	1		1	2		1		1	2	
Acute exacerbation of chr. UTI	1	1						1			
Total	28	21	1	1	3	2	8	14	2	3	1

Table 7 Fluctuation of laboratory values (I) RTI

Case			Hematological				Hepatic				Renal			Coombs (DI)
No.	Name Sex	Before After	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC ($\times 10^2$)	Platelet ($\times 10^4$)	Bilirubin	GOT	GPT	Al-P	Protein	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	
1	I.K.	B	451	15	97	18	0.6	17	20	5	(−)	13	0.8	(−)
	F	A	486	15.5	68	14	0.5	15	10	4	(−)	15	0.8	(−)
2	K.S.	B	404	13.9	105	19	0.5	15	11	7	(±)	12	0.9	(−)
	F	A	421	14	88	21	0.6	16	16	7	(−)	10	0.9	(−)
3	T.K.	B	380	11.2	76	18.2	0.6	17	5	5.4	(+)	10.1	0 83	
	F	A	370	10.8	43	16.1	0.7	14	3	7.4	(−)	8.7	0.81	(−)
4	K.K.	B	410	12.4	106	22.9	0.6	18	9	7.5	(++)	18.3	0.92	(−)
	M	A	375	11.7	85	12.1	0.6	20	9	6.6	(−)	14.0	0.94	(−)
5	K.A.	B	485	15.0	91	25	0.5	34	32	7	(−)	13	0.9	(−)
	M	A	509	15.0	73	28	0.5	21	27	7	(−)	10	0.85	(−)
6	S.T.	B	390	11.3	48	16.2	0.6	18	9	6.0	(−)	17.8	0.78	
	F	A	425	12.1	44	16.3	0.6	21	6	6.0	(−)	12.8	0.70	(−)
7	H.S.	B	383	13.1	102	15	0.7	21	36	6	(−)	20	0.9	(−)
	F	A	394	13.2	67	19	0.6	22	30	6	(−)	13	0.8	(−)
8	M.K.	B	501	15	136	32	0.6	20	13	10.4	(−)	10.7	0.62	
	M	A	471	14.6	122	27.8	0.7	22	14	8.4	(±)	10.6	0.90	(−)
9	F.T.	B	440	14	51	17.6	0.8	20	4	8.9	(−)	14.9	0.64	
	M	A	410	13.7	46	15.8	0.8	19	4	7.6	(−)	15.1	0.80	(−)
10	N.T.	B	428	13.5	86	28	0.6	30	25	5.8	(±)	18.8	1.16	
	M	A	417	13.0	98	35.1	0.8	24	21	4.6	(−)	19.9	1.20	(−)
11	T.H.	B	349	11.0	90	25.5		33	14	8.2	(−)	27.5	1.52	(−)
	F	A	313	10.4	48	26.5		27	11	6.3	(−)	21.7	1.18	(−)

Table 8 Fluctuation of laboratory values (II) UTI

Case			Hematological				Hepatic				Renal			Coombs (DI)
No.	Name Sex	Before After	RBC ($\times10^4$)	Hb (g/dl)	WBC ($\times10^2$)	Platelet ($\times10^4$)	Bilirubin	GOT	GPT	Al-P	Protein	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	
1	K.K.	B	401	12.2	52	24.9	0.6	31	19	5.9	(±)	15.7	0.87	
	F	A	428	12.7	59	21.8	0.8	33	19	6.3	(−)	12.0	0.74	
2	Y.Y.	B	428	12.6	68	18.4	0.6	8	8	4.1	(−)	16.5	0.81	(−)
	F	A	401	12.0	54	16.0	0.6	21	10	4.0	(−)	13.3	0.72	(−)
3	K.K.	B	335	6.2	38	17.0	0.8	19	8	8.6	(−)	12.0	0.96	
	F	A	320	6.1	35	19.4	0.6	20	8	7.2	(−)	11.4	0.86	(−)
4	O.T.	B	400	12.5	64	17.0	0.6	5	2	5.3	(−)	17.2	0.71	(−)
	F	A	402	12.6	61	17.1	0.6	15	6	4.0	(−)	16.4	0.78	(−)
5	H.S.	B	331	10.1	49	21.2	0.8	18	12	5.0	(−)	20.9	0.87	
	F	A	335	10.2	47	24.7	0.6	13	8	4.7	(−)	17.8	0.68	(−)
6	I.H.	B	400	11.7	105	18.9	0.9	8	6	3.6	(−)	34.3	1.31	
	F	A	400	11.9	79	18.3	0.7	14	12	4.3	(−)	22.7	1.27	(−)
7	T.C.	B	568	12.9	57	12.3	0.8	8	4	7.4	(−)	18.8	0.79	
	F	A	520	13.1	51	11.4	0.7	12	11	7.3	(+)	19.8	0.64	(−)
8	M.Y.	B	452	14.0	54	17.7	0.6	15	8	4.3	(−)	11.5	0.85	
	F	A	440	13.5	52	12.9	0.7	13	10	3.6	(−)	13.1	0.69	(−)
9	N.M.	B	360	12.3	54	9.8	0.6	9	3	5.4	(±)	16	0.42	
	M	A	376	12.4	45	9.9	0.7	13	6	5.0	(−)	13.5	0.58	(−)
10	T.K.	B	424	14	89	16	0.6	18	22	5	(+)	15	0.8	(−)
	F	A	410	13.8	74	20	0.6	20	25	5	(−)	10	0.8	(−)
11	K.H.	B	426	14.5	101	20	0.7	24	28	7	(±)	17	1.0	(−)
	F	A	456	15	67	17	0.6	19	20	7	(−)	12	0.8	(−)
12	H.H.	B	453	14	131	15	0.7	14	18	6	(+)	13	0.8	(−)
	F	A	440	13.6	75	12	0.7	18	25	5	(−)	11	0.8	(−)
13	H.T.	B	480	15.2	155	18.9	0.6	31	33	4.6	(卄)	14.8	1.13	
	M	A	493	15.4	137	29.6	0.6	16	14	5.6	(+)	11.7	1.01	(−)
14	K.H.	B	453	14.1	109	15	0.5	20	22	7	(+)	12	1.0	(−)
	M	A	500	15.0	66	21	0.6	18	24	7	(−)	10	0.8	(−)
15	Y.T.	B	423	13.9	109	14	0.7	26	17	6	(+)	15	1.0	(−)
	F	A	460	14.1	74	16	0.7	21	21	6	(−)	13	0.9	(−)
16	K.H.	B	433	13.8	114	18	0.7	12	11	5	(+)	15	0.9	(−)
	F	A	425	13.8	65	21	0.7	16	15	5	(−)	10	0.8	(−)
17	Y.T.	B	406	13.0	156	21		31	27	8.3	(卄)	17.5	1.0	(−)
	F	A	442	12.6	58	20		33	18	8.4	(−)	19.5	1.01	(−)

各疾患別にみると急性気管支炎5例のうち起炎菌と考えられる細菌を検出し得た4例はすべて投与後菌消失または喀痰消失しており，臨床的には全例に有効と認められた。また慢性気管支炎5例についても推定起炎菌は4例で陰性化し，1例では喀痰消失したが，*S. aureus* を検出した症例 No. 8 は投与中一旦菌消失したが，終了直前 *S. marcescens* を検出した。しかし臨床症状は軽快した。さらに右気管支肺炎の1例では喀痰は常在菌のみ

で，また寒冷凝集反応軽度上昇を認めた。本例は投与により発熱，咳嗽，喀痰，胸部X線像の陰影改善を認めたが，効果不明とされた。

尿路感染症において問題となる慢性膀胱炎3例では投与後2例は菌消失したが，2種類の菌が検出された1例では，*E. coli* が消失したが，*S. faecalis* は菌数減少したのみであった。本例は臨床症状も改善を示さなかった。慢性尿路感染症5例はいずれも糖尿病，その他基礎疾患をもつ難治例であるが，2例に菌消失と臨床症状の改善をみた。しかし他の3例は菌交代などのため細菌学的に無効であったが，臨床的には軽快を示した。

一方，急性膀胱炎2例および急性腎盂腎炎7例は投与後いずれも菌消失し，また臨床的にも有効ないし著効を示した。

これら症例のうち，No. 5 は Cefuroxime 投与前に Bacampicillin 投与によっても効なく，また No. 10 は Nalidixic acid 服用中副作用のため投与中止された例である。

3 安全性の検討

上記 28 例につき，薬剤投与前後の肝，腎機能，血液検査および Coombs 試験を施行し，また，その他の副作用を検討した。

結果は Table 7，8 に示した。筋注を行なった4例のうち3例に一過性の局所の疼痛を訴えたが，投与中止にいたらなかった。また臨床検査値では1例（症例 No. 4）に RBC, Thrombocyte の一過性の軽度の減少を認めたが，投与中止1週目には前値に復した。本例の Coombs 試験は陰性であり，薬剤と関係があるか疑わしい。その他特記すべき変動はみられなかった。

II. 考案と総括

Cefuroxime を高齢者に 750 mg 筋注した場合，血中濃度の平均値は1時間目に 35.8 μg/ml のピークを示したが，この値は健康成人での成績に比べてやや高めであり，また血中半減時間も平均約 2.1 時間で健常者よりやや延長する傾向を示した[1]。しかし尿中排泄率は健常者の場合よりむしろ高めであった。また 1,500 mg を点滴投与時も，点滴終了時の濃度は平均 58.0 μg/ml で健常者と大差ないが，以後の血中濃度の低下は健常者に比べておそく，6時間目でも 5 μg/ml 程度を示しており，したがって血中半減時間は約 1.7 時間と延長している。1,500 mg one shot 静注3例については，1例で腎機能低下のためか高い血中濃度を持続し，他の2例でも腎機能正常であったが血中半減時間の延長をしめしている。また尿中排泄率は 1,500 mg 点滴で平均 53.3% であり，この場合は健常者に比べてかなり排泄率の低下がみられた。

このように高齢者で本剤が比較的高濃度を持続し，血中半減時間の延長を示したのはおそらく腎排泄機能が健常者よりも低下していること，および分布容積なども変化しているためと考えられる。これら症例の血清 Cr 値および BUN 値は1例（J）を除き正常範囲内にあるが，高齢者では clearance 値を測定しなければ正確な腎機能を反映しないとされている。

本実験での成績からみると，高齢者では 750 mg，1,500 mg 投与時とも，その pharmacokinetic parameter は青～壮健常者での Cefazolin の場合に類似しており[2]，この数値からみて感受性菌による中等症までの感染には1日2回投与で充分所期の血中濃度を得ることが可能と考えられる。

本剤の尿中排泄の検討において，尿中濃度を測定しえなかった3例（D. J. K 例）についてはその理由は充分明らかではない。しかしいずれも難治性の尿路感染症例であり，薬剤投与前尿中に *Klebsiella*, *Enterobacter* など菌陽性であったことから，これらの菌により不活化されたとも考えられる。D, K 2例の2時間目尿により試験管内で本剤の不活化をみたところほとんど活性が認められなかった。しかし，これ以上の検討を行なっていないため Cephalosporinase によるか否か不明である。なお本症例中2例は有効，1例は無効であった。

28例の各種感染症に本剤を投与した結果，細菌学的に 80.8% の菌消失率，臨床的に 81.5% の有効率を示した。特に急性の尿路感染症については細菌学的，臨床的に全例有効で，すぐれた効果を示したが，慢性の尿路感染症では他の化学療法剤におけると同様にその効果はやや劣り，臨床的にその有効率は 5/8=62.5% となった（Table 6）。特に菌交代または菌残存をみた症例で，*S. faecalis* が3例に認められたことは本剤を含めて一般に Cephalosporin 剤が本菌に無効であることを考えると興味がある。

化学療法剤は抗菌力の増強とともに一般にその毒性も高まる傾向があるが，本剤投与により本剤と直接因果関係の明らかな臨床検査値の変動は認められなかった。しかし筋注例で4例中3例に局所の疼痛の訴えがあったが，投与中止するほどではなかった。症例に長期間投与する場合はやはり静注または点滴静注で行なう必要があろう。

文献

1) 第 26 回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウムIII, Cefuroxime, 東京, 1978
2) NEU, H. C. : Comparisons of pharmacokinetics of cephamandole and other cephalosporin compounds. J. Inf. Disease 137 : (Suppl). S 80～S 87, 1978

STUDIES OF CEFUROXIME, A NEW CEPHALOSPORIN ANTIBIOTIC

YASUMICHI KATO, AKIRA SAITO, KIYOBUMI ISHIKAWA and HIROKI KAMIMURA
Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido University

MASUMI TOMIZAWA
Dapartment of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA
Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

TAKANORI SAKURABA
Department of Internal Medicine, Takigawa Municipal Hospital

YOSHIO KINOSHITA
Department of Internal Medicine, Sapporo Teishin Hospital

Laboratory and clinical investigation on a new cephalosporin cefuroxime (CXM) was carried out in the field of internal medicine, and the following conclusions were obtained.

1. Blood level and urinary excretion of CXM were obtained as follows in the elderly clinical cases.

Four cases given 750 mg intraveously showed the mean peak value of 35.8 μg/ml at 1 hour, blood level half-life of 2.1 hours, and the urinary excretion rate of 89%.

Three cases given 1,500 mg by drip infusion for 1 hour showed the mean peak value of 58 μ/ml at the end of infusion, blood level half-life of 1.7 hours, and urinary excretion rate of 53.3%. Three cases given the same dose by intravenous injection showed a prolonging tendency of blood level as well. Urinary levels could not be determined in 3 cases ; it was not clarified whether this was due to the β-lactamase derived from bacteriuria.

2. Efficacy of CXM was studied in 28 clinical cases. These cases-11 with RTI and 17 with UTI-were mostly of elderly patients with underlying diseases. As major causative organisms, 12 cases of *E. coli*, 5 cases of *Klebsiella* and 5 cases of *S. aureus* were identified. Bacteriological and clinical efficacies were 84.6% and 81.5% respectively, and in particular CXM was assessed effective in all the cases with acute urinary tract infection. As for fluctuation of laboratory a values 2 slight decreases of RBC and thrombocyte count were observed transitorily in 1 case, but their causal relation to the drug remained unknown. Three out of 4 cases received intramuscular injection complained of pain at the injection site, which was yet not severe enough to lead to the drug discontinuation.