

## Cefuroxime の基礎的、臨床的研究

武田 元・蒲沢知子・田中 容・庭山昌俊  
 岩永守登・和田光一・木下康民  
 新潟大学医学部第二内科教室

Cefuroxime の家兎における腎毒性、ヒトにおける血中濃度推移と尿中回収率、臨床効果、副作用について検討し、次の結果を得た。

- 1) Cefuroxime の家兎における腎毒性は Cefazolin よりも弱く、Cephalothin よりも強かった。
- 2) 家兎に Cefuroxime と Gentamicin を併用すると、腎障害が増強した。
- 3) 腎機能正常の患者に Cefuroxime 1.5, 3g を2時間で点滴静注した際の血中 peak 値は点滴終了時 61, 165  $\mu\text{g/ml}$  で、8時間後の濃度はそれぞれ 2.2, 6.3  $\mu\text{g/ml}$  であった。点滴開始後8時間までの尿中回収率は 88.3, 75.7% であった。
- 4) 肺炎4例、腎盂腎炎2例の計6症例に Cefuroxime を投与し、全例に有効であった。
- 5) 発疹、発熱、検査値の異常は全例にみられなかった。

Cefuroxime は英国 Glaxo 社で開発された新しい Cephalosporin 系抗生物質である。その特徴は  $\beta$ -lactamase に抵抗性で、現在市販されている Cephalosporins がほとんど無効である *Haemophilus influenzae* に対してすぐれた抗菌力を有し、*Proteus*, *Enterobacter* などに対してもいくぶん優れた抗菌力を有していることである<sup>1)</sup>。

われわれは Cefuroxime の 1) 家兎における腎毒性、2) ヒトにおける血中濃度推移と尿中回収率、3) 臨床効果、4) 副作用について検討したので報告する。

## I. 家兎における腎毒性

1. Cefuroxime, Cefazolin, Cephalothin の腎毒性の比較

体重 1.9~2.5 kg の家兎 3羽を1群として、Cefuroxime, Cefazolin (CEZ), Cephalothin (CET) を5%ブドウ糖液で 200 mg/ml となるように溶解し、1日 2g/kg を10日間連日、耳静脈より静注した。毎日、体重測定と蓄尿を行ない、Hemacombistix を用いて蛋白尿と血尿の有無を調べた。注射開始前、開始5、10日後に耳動、静脈より採血し、血清クレアチニンを測定した。10日後の採血の後、家兎を屠殺し、両側の腎臓を摘出した。その切片を10%ホルマリン液で固定し、HE, PAS 染色を施し、腎組織像を比較した。

まず、体重変動をみると、Fig.1 上段のとおり、Cefuroxime 静注群では1羽に軽度増加し、2羽に減少を認めた。CEZ 静注群では3羽ともに減少し、CET 静注群では3羽ともに増加を認めた。

蛋白尿は Fig.1 の2段目のとおりで、Cefuroxime 静

注群では時に+の家兎もいたが、ほとんど-であった。CEZ 静注群では実験前半より時々大量の蛋白尿を認めた家兎もあり、ほとんど+以上であった。CET 静注群では蛋白尿を全く認めなかった。

血尿は Fig.1 の3段目のとおりで、3群ともにほとんど出現をみなかった。

血清クレアチニン値は Fig.1 の最下段のとおりで、3群ともに 2 mg/dl 以下で、有意の上昇を認めなかった。

腎組織像は、Cefuroxime 静注群でところどころに近位尿管上皮細胞の空胞化、腫脹を認めた。尿管腔のごく一部に PAS 陽性で、ヘマトキシリンに染まる物質を容れていた。CEZ 静注群では、近位尿管上皮細胞の空胞化、腫脹が Cefuroxime 静注群に比べて著明で、稀には壊死に陥っているところもあった。尿管腔の一部に PAS 陽性で、ヘマトキシリンに染まる物質を容れていた。CET 静注群では、一部の尿管上皮細胞の萎縮を認めたにすぎなかった。

以上の実験成績より、Cefuroxime の腎毒性は CEZ より弱く、CET よりも強いことが判明した。

## 2. Cefuroxime と Gentamicin の併用時の腎障害

体重 1.8~2.2 kg の家兎 3羽を1群として、Cefuroxime 1g/kg 静注と Gentamicin (GM) 50 mg/kg 筋注の併用群と GM 50 mg/kg 単独筋注群の2群に分け、10日間連日注射を行ない、体重変動、尿所見、血清クレアチニン値、腎組織像を比較した。

まず、体重変動をみると、Fig.2 上段のように、併用群では1羽で増加を認めたが、2羽で著明な減少をきたし、8日と10日後に死亡した。GM 単独筋注群では3羽

Fig. 1 Nephrotoxicity of cefuroxime, ceftazidime and cephalothin in rabbits

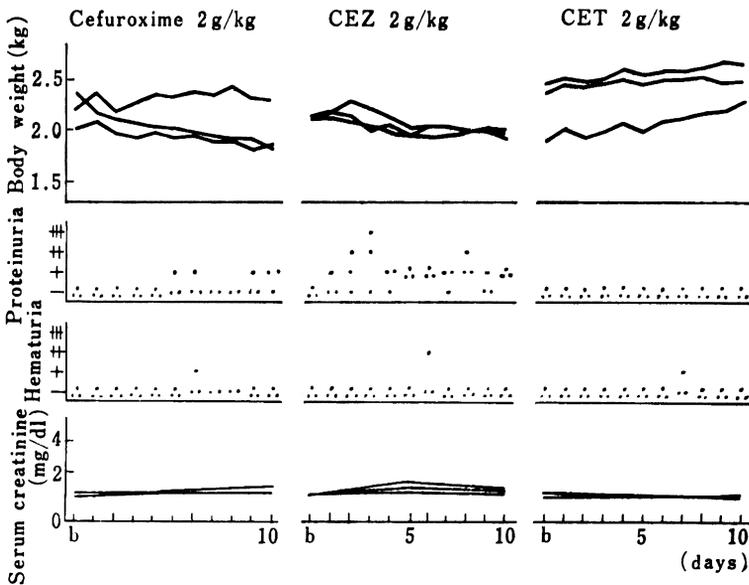
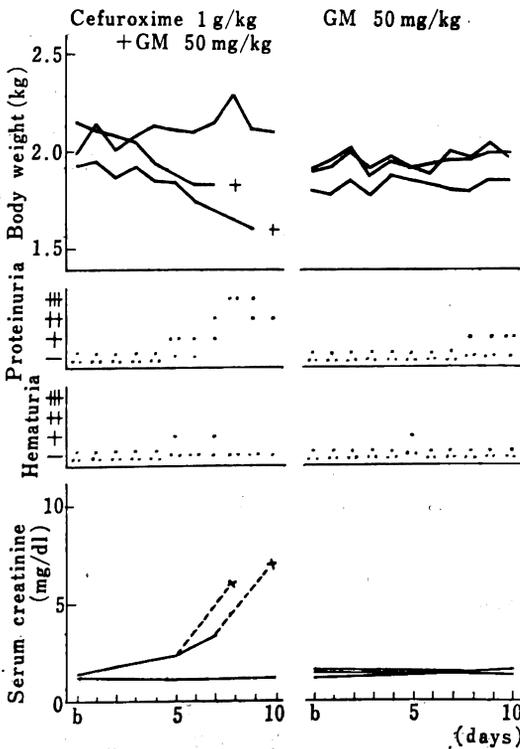


Fig. 2 Nephrotoxicity in combination with cefuroxime and gentamicin in rabbits



とも軽度の増加を認めた。

蛋白尿は Fig. 2 の 2 段目のとおりで、併用群では実験後半に +〜卅の蛋白尿を認めたが、GM 単独筋注群ではほとんど一であった。

血尿は Fig. 2 の 3 段目のとおりで、両群ともにほとんどで一であった。

血清クレアチニン値は Fig. 2 の最下段のとおりで、併用群の実験途中で死亡した 2 羽では、5 日後にすでに上昇傾向を認め、10 日後に死亡した家兎では 7 日後に 3.4 mg/dl に上昇していた。しかし、生き残った 1 羽では上昇を認めなかった。GM 単独筋注群では 3 羽ともに上昇をみなかった。

腎組織像は、併用群の実験途中で死亡した 2 羽で近位尿管上皮細胞の著明な空胞化または細顆粒状壊死を認め、多くの尿管腔にガラス様円柱を容れていた。しかし、生き残った 1 羽では近位尿管上皮細胞の空胞化を認め、ごく稀に細顆粒状壊死をみたが、尿管腔のガラス様円柱はほとんどみられなかった。GM 単独筋注群では近位尿管上皮細胞の軽度の空胞化を認めたにすぎなかった。

以上の実験成績より、Cefuroxime と GM の併用は腎障害を増強させるということが明らかとなった。

II. ヒトにおける血中濃度推移と尿中排泄

われわれは腎機能正常の 1 人の患者に Cefuroxime 3 g と 1.5 g を 2 時間で点滴静注し、注射開始後 1, 2, 3, 4, 6, 8 時間に採血し、また、注射開始後 8 時間まで著尿し、血中濃度と尿中濃度を測定した。

Table 1 Serum levels of cefuroxime when 3 or 1.5 g was administered intravenously for 2 hours in a patient with normal renal function

Time	Dose					
	1	2	3	4	6	8 (hr.)
3g	68	165	76.5	34	15	( $\mu\text{g/ml}$ ) 6.3
1.5g	54	61	20.5	16.3	7.5	2.2
drip infusion						

測定方法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする薄層カップ法で行ない、標準曲線は血中濃度の場合ヒト血清で、尿中濃度の場合 pH 6.6, 1/15 M のリン酸緩衝液で希釈して作製した。

血中濃度推移は Table 1, Fig. 3 のとおりで、peak は点滴終了時にあって、3g 点滴静注では 165  $\mu\text{g/ml}$ 、1.5g 点滴静注では 61  $\mu\text{g/ml}$  を認めた。その後、両者は半対数グラフではほぼ直線的に平行して下降し、点滴開始後 8 時間でもおのおの 6.3 と 2.2  $\mu\text{g/ml}$  の濃度であった。

点滴開始後 8 時間までの尿中回収率は 75.7% と 88.3% であった。

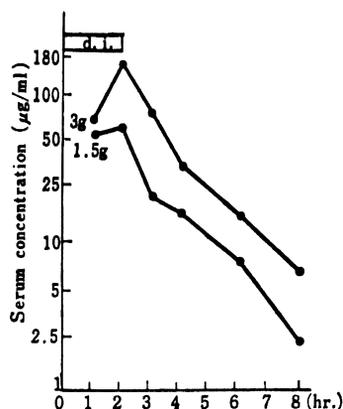
### III. 臨床効果

われわれは Table 2 のように、肺炎 4 例、腎盂腎炎 2 例の計 6 症例に Cefuroxime を使用した。

症例 1 昭和 51 年 12 月に肺癌の診断で、右上、中葉の切除術を受けた。昭和 52 年 8 月より発熱と咳嗽が出現したために、某病院に入院し、Sulbencillin, GM, Tetracycline などの投与を受けたが改善せず、9 月 8 日に転入院してきた。

胸部 X 線写真では、右肺は完全に無気肺と考えられ

Fig. 3 Serum levels of cefuroxime



た。38~39°C の発熱が続き、白血球増多、好中球増多を認めたので、肺炎と考え、Cefuroxime 1日 6g を点滴静注したところ、翌日より解熱し、白血球数も正常化したので、7日目より 1日 3g の点滴静注に減量し、計 26 日間で治療を終了した。胸部 X 線写真では変化を認めなかったが、解熱、白血球数の正常化より有効とした。

なお、喀痰より *Serratia*, *E. coli*, *Streptococcus faecalis* など分離したが、いずれも少数で、病原菌を断定することはできなかった。

症例 2 高血圧、浮腫、下痢を主訴として昭和 53 年 1 月 11 日に入院したが、入院後、発熱、咳嗽、喀痰も認め、胸部 X 線写真で右下肺野に肺炎様陰影を認めた。1 月 14 日より、Ampicillin 1日 2g を経口投与したが、胸部 X 線写真で陰影が増強したために、24 日より Cefuroxime 1日 1.5g を点滴静注した。翌日より解熱し、27日の胸部 X 線写真では陰影はほとんど消失してお

Table 2 Clinical results of cefuroxime

No.	Name	Age	Sex	B. W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Organism	Cefuroxime			Clinical effect
								Daily dose	Route	Duration	
1	S. T.	60	M	61	Pneumonia	Lung cancer	<i>Serratia</i> <i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	3g × 2	d. i.	6 days	Good
								1.5g × 2	d. i.	20	
2	K. S.	84	M	63	Pneumonia	Arteriosclerosis	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>	0.75g × 2	i. v.	11	Good
3	K. T.	57	M	63	Pneumonia		?	0.75g × 3	i. m.	12	Good
4	S. F.	72	M	58	Pneumonia		?	1.5g × 2	d. i.	23	Good
5	K. S.	21	F	47	Acute pyelonephritis		<i>E. coli</i>	0.75g × 3	i. m.	12	Good
6	S. S.	37	F	54	Acute pyelonephritis	SLE PSS	<i>E. coli</i>	0.75g × 3	i. m.	13	Good

り、2月3日には全く消失していた。治療は11日間終了し、有効とした。喀痰よりは *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* が分離されていたが、Cefuroxime が投与された後、常在菌のみとなった。

症例3 昭和53年5月2日より、咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、呼吸困難感が出現し、翌日入院した。胸部X線写真で右下肺野に肺炎様陰影を認め、直ちに入院した。Cefuroxime 1日2.25gを筋注し、翌日に解熱し、7日目より咳嗽、喀痰は消失した。9日の胸部X線写真では陰影は著しく縮小し、15日には完全に消失しており、有効とした。喀痰よりは *Streptococcus haemolyticus* を分離した。

症例4 昭和53年3月22日夜より悪寒戦慄、40°Cの発熱、咳嗽、喀痰を認めた。過去に肺結核に罹患したことがあることから、自らの判断で、PAS, INHを服用していたが、解熱しないために、29日に来院した。胸部X線写真で右上肺野に肺炎様陰影を認め、直ちに入院した。翌日よりCefuroxime 1日3gを点滴静注し、3日目より完全に解熱し、10日目には咳嗽、喀痰も消失した。胸部X線写真での陰影は4月14日にはほとんど消失しており、有効とした。喀痰よりは常在菌のみが分離された。

症例5 昭和52年6月頃よりときどき高熱が出現し、扁桃炎として治療を受けていた。10月17日より39°Cの発熱が出現し、翌日入院した。CRP 強陽性、血沈の亢進、膿尿を認め、25日に入院した。中間尿培養で *E. coli*

10<sup>6</sup>cells/mlを分離し、28日よりCefuroxime 1日2.25gを筋注した。3日目から解熱し、膿尿、細菌尿も消失したので有効とした。

症例6 昭和40年にSLE、硬皮症を発症し、外来で経過観察していたが、昭和53年1月19日より発熱が持続し、21日にCRP 5+, 血沈の亢進、血清α<sub>2</sub>グロブリンの増加、白血球増多、膿尿を認め、30日に入院した。中間尿培養で *E. coli* 10<sup>7</sup>cells/mlを分離し、入院翌日よりCefuroxime 1日2.25gを筋注した。3日目より解熱し、膿尿、細菌尿も消失したので有効とした。

なお、肺炎患者のマイコプラズマCF抗体価は有意の上昇を認めなかった。

#### IV. 副作用

発疹、発熱の出現の有無とCefuroxime投与前後の種々の検査値はTable 3に示したとおりである。

発疹、発熱の出現はなく、Cefuroximeのためと思われる検査値の異常は全く認められなかった。

#### V. 考察

Cephalosporin系抗生物質の中で、Cephaloridineの腎毒性の強いことが知られている。われわれは家兎を用いて、Cefuroxime, CEZ, CETの腎毒性を比較し、CEZが最も強く、次いでCefuroxime, CETの順であることを確認した。

GMとCETの併用により腎障害の増強する可能性のあることは、臨床例からOPITZら<sup>2)-5)</sup>によって指摘され、われわれも家兎を用いて実験を行ない、その可能性

Table 3 Side effect and clinical laboratory examinations before and after administration of cefuroxime

No.	Rash	Drug fever	WBC		Eosinophiles (%)		RBC (×10 <sup>4</sup> )		Hb (g/dl)		Thrombocyte (×10 <sup>4</sup> )		Proteinuria		Glycosuria	
			b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
1	—	—	9,400	6,400	0	0	446	420	10.6	10.0			—	—	—	—
2	—	—	6,300	5,800	0		372	312	10.6	9.3	24.6		+	+	—	—
3	—	—	16,600	7,550	0	1	346	459	12.6	12.7	22.4		±	—	—	—
4	—	—	8,900	4,450	4	6	411	377	13.2	13.5	19.4		—	—	—	—
5	—	—	9,800	7,600	2	4	368	323	11.0	11.0	37.6		—	—	—	—
6	—	—	8,400	5,475	0		392	311	11.2	14.4	17.8	19.2	±	±	—	—

No.	BUN (mg/dl)		Serum creatinine (mg/dl)		GOT		GPT		Al-P		Serum bilirubin (mg/dl)		Serum Na (mEq/l)		Serum K (mEq/l)	
	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
1	21	8	1.6	1.1	38	13	31	6	7.8	5.7	0.5	0.6	141	142	4.9	4.0
2	12	22	1.2	1.0	4	7	2	1	3.3	3.0	0.6	0.4	144	140	4.1	4.1
3	28	14	1.1	0.8	11	13	6	6	7.2	7.0	0.8	0.8	143	143	3.7	4.7
4	12	11	1.2	1.4	18	15	11	10	5.1	7.0	0.5	0.8	142	142	4.2	4.7
5	9	9	1.0	0.9	3	6	4	4	5.2	5.2			141	143	4.7	5.0
6	10	8	1.2	0.9	21	16	13	6	7.8	5.4	0.8	0.6	137	141	4.0	4.2

b: before, a: after

のあることを示唆した<sup>7)</sup>。

しかし、その後ラットを用いた実験によって、Cephalosporin 系抗生物質が GM の腎障害を防ぐという成績が相次いで発表されたために<sup>8),9)</sup>、さらに家兎を用いて実験を重ねた。その成績の一部が I 章 2. の“Cefuroxime と GM の併用時の腎障害”である。この実験より、家兎では Cefuroxime と GM を併用すると、腎障害が増強することが明らかとなった。これは、腎障害の増強の差はあるが、CET, CEZ, CMZ, Cefamandole でも同様であった。

腎機能正常の 1 人の患者に 1.5g と 3g を 2 時間を費して点滴静注したところ、点滴終了時にそれぞれ 61, 165  $\mu\text{g/ml}$  という高い血中 peak 値を認め、点滴開始後 8 時間でも 2.2, 6.3  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を示した。また、点滴開始後 8 時間までの尿中回収率は 88.3 と 75.3% で、排泄経路の主体は腎臓であることが示唆された。

臨床効果をみるために、肺炎 4 例、腎盂腎炎 2 例に Cefuroxime を使用したが、全例に有効であり、発疹、発熱、検査値の異常は全くみられなかった。

#### 文 献

- 1) 五島差智子：Cefuroxime：細菌学的検討。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) OPITZ, A. ; I. HERRMANN, D. HERRATH & K. SCHAEFER : Akute Niereninsuffizienz nach Gentamicin—Cephalosporin—Kombinations therapie. Med. Welt 22 : 434~438, 1971

- 3) BOBROW, S. N. ; E. JAFFE & R. C. YOUNG : Anuria and acute tubular necrosis associated with gentamicin and cephalothin. J. Am. Med. Assoc. 222 : 1546~1547, 1972
- 4) FILLASTRE, J. P. ; R. LAUMONIER, G. HUMBERT, D. DUBOIS, J. METAYER, A. DELPECH, J. LEROY & M. ROBERT : Acute renal failure associated with combined gentamicin and cephalothin therapy. Brit. Med. J. 2 : 396~397, 1973
- 5) KLEINKNECHT, D. ; D. GANEYAL & D. DROZ : Acute renal failure after high doses of gentamicin and cephalothin. Lancet 1 : 1129, 1973
- 6) CABANILLAS, F. ; R. C. BURGOS, R. C. RODRIGUEZ & C. BALDIZON : Nephrotoxicity of combined cephalothin-gentamicin regimen. Arch. Intern. Med. 135 : 850~852, 1975
- 7) 山作房之輔，武田元，庭山昌俊，川島士郎，岩永守登，土屋知子，和田十次，下條文武，木下康民：Tobramycin の基礎的，臨床的研究。Chemotherapy 23 : 934~945, 1975
- 8) DELLINGER, P. ; T. MURPHY, V. PINN, M. BARZE & L. WEINSTER : Protective effect of cephalothin against gentamicin—induced nephrotoxicity in rats. Antimicrob. Agents Chemother. 9 : 172~178, 1976
- 9) LUFT, F. C. ; V. PATEL, M. N. YUM & S. A. KLEIT : Nephrotoxicity of cephalosporin—gentamicin combinations in rats. Antimicrob. Agents Chemother. 9 : 831~839, 1976

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFUROXIME

HAJIMU TAKEDA, TOMOKO KABASAWA, YO TANAKA,  
MASATOSHI NIWAYAMA, MORITO IWANAGA, KOUICHI WADA  
and YASTUTAMI KINOSHITA

Second Department of Internal Medicine,  
Niigata University School of Medicine

Fundamental experiment and clinical evaluation were performed on cefuroxime.

1. Nephrotoxicity of cefuroxime in rabbits was weaker than that of cefazolin, while stronger than that of cephalothin.
2. The combination regimens of cefuroxime and gentamicin produced more renal tubular damage in rabbits than gentamicin alone.
3. Serum levels of cefuroxime were measured in a patient with normal renal function, after 1.5 or 3g of cefuroxime were administered by drip infusion for 2 hours. The peak of serum levels was 61 and 165  $\mu\text{g/ml}$  at 2 hours after the initiation of drip infusion. Even at 8 hours after the drip infusion, the serum levels were 2.2 and 6.3  $\mu\text{g/ml}$ .

Urinary recoveries of cefuroxime were 88.3 and 75.3 percent within 8 hours respectively.

4. Clinical evaluation of cefuroxime was performed in 6 patients: 4 patients with pneumonia and 2 patients with pyelonephritis. All cases were treated successfully with cefuroxime.

No side effect of cefuroxime was observed in all patients.