

Cefuroxime の基礎的ならびに臨床的研究

山 作 房 之 輔・鈴 木 康 稔

水原郷病院内科

種々の程度の腎機能障害患者 19 名に対して Cefuroxime 1g 静注時の血中、尿中濃度を測定し、クレアチニン・クリアランス (C_{cr}) と Cefuroxime の消失速度 (K) の間に $K=0.05+0.005 \cdot C_{cr}$ なる 1 次式を得た。この 1 次式を利用して 1 回量を腎機能正常者と等しくした際の腎機能に応じた注射間隔を求め、また腎機能正常者と等しい間隔で Cefuroxime を用いる際の腎機能に応じた 1 回量を求める計算図表を作製した。

各種感染症患者 13 名に Cefuroxime を用いて、著効 3、有効 6、やや有効 1、無効 3 例の成績を得、副作用として血清トランスアミナーゼ上昇 2 例 (中 1 例は発疹と合併)、好酸球増多 1 例を認めた。

Cefuroxime は 7 位の側鎖に methoxyimino 基を有し、 β -lactamase に対して比較的安定な新抗生物質である。われわれは腎機能障害患者に対する本剤の血中濃度、尿中濃度を測定し、腎機能障害時の使用法を検討し、また各種感染症患者に用いた際の効果について検討した。

I. 腎機能障害時の吸収排泄

1. 方法および対象

種々の腎機能の患者 19 名に Cefuroxime 1g を one shot 静注した。腎機能はクレアチニン・クリアランスを指標とし、 C_{cr} が 60 ml/min 以上の正常・軽度障害群 6 名、60 と 30 ml/min の間の中等度障害群が 4 名、

Table 1 Serum levels of cefuroxime in the patients with impaired renal function after 1g of intravenous injections (μ g/ml) (hr)

	C_{cr}	1 hr	2	3	4	6	9	24	48	K	$T/2$
A	0		92		78	72	68	35	20	0.0328	21.16
B	1.8		53		50	41	35	20	11.5	0.0331	20.95
C	16.4		65		46	35	27	5		0.1133	6.12
D	20.5		60		43	27	21	2.5		0.1416	4.90
E	28		35		22	15	12	0.7		0.1747	3.97
F	35	59	36	23		12	5			0.2920	2.37
G	38	71	50	39		17	6			0.3024	2.29
H	42.8	61	41	33		9	4			0.3484	1.99
I	56.8	26	21	19		6.5				0.2818	2.46
J	62.5	47	38	20		6				0.4259	1.63
K	83	32	16	8		2.5				0.4968	1.40
L	90	21	15	7		1.5				0.5415	1.28
M	90	39	24	11		3				0.5150	1.35
N	94	38	18	11		2				0.5776	1.20
O	102	34	14	10		2.5				0.4959	1.40

Haemodialysis group

		4	6	8						K	$T/2$
P		35	21	17						0.1805	3.84
Q		47	33	19						0.2262	3.06
R		50	27	13						0.3368	2.06
S		51	23	17						0.2747	2.52

Fig. 1 Average serum levels of cefuroxime in the patients with impaired renal function after 1 g of intravenous injections

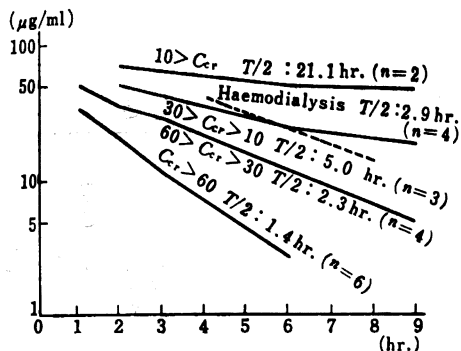
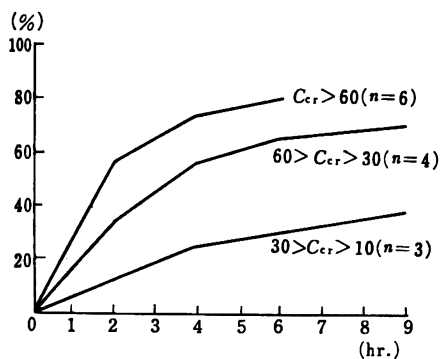


Fig. 2 Average urinary recoveries of cefuroxime in the patients with impaired renal function after 1 g of intravenous injections



30と 10 ml/min の間の高度障害群 3 名, 10 ml/min 以下の乏尿群 2 名, 血液透析群 4 名である。採血時間は, Table 1 のとおりである。採尿時間は正常・軽度障害群は 2 時間ごとに 6 時間後まで, 中等度障害群では 9 時間後を加え, 高度障害群では 0~4, 4~9, 9~24 時間後とした。

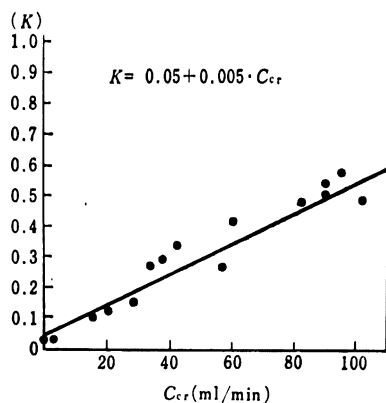
2. 体内濃度測定法

B. subtilis PCI 219 株を検定菌とし, 血中濃度の標準液はヒト血清希釈液, 尿中濃度の標準液は 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 6.0) を用いる薄層カップ法で測定した。なお, 培地はクエン酸ソーダ寒天培地を用いた。

3. 成績

19 例の血中濃度は Table 1 に, 各障害群の平均血中濃度推移は Fig. 1 に示した。Cefuroxime 消失速度定数 (K) は最高血中濃度以後の血中濃度から最小二乗法で求め, 血中濃度半減期は自然対数の 2 を K で除して求め

Fig. 3 Relationship between creatinine clearance and elimination rate constant of cefuroxime after 1 g of intravenous injections



た。

血液透析群と乏尿群を除く各障害群の平均尿中回収率は Fig. 2 に示した。

血液透析中の 4 例を除く 15 例についてクレアチニン・クリアランスと Cefuroxime 消失速度定数の相関を最小二乗法によって求め, Fig. 3 のように, $K = 0.05 + 0.005 \cdot Cr$ のような関係を認めた。

II. 臨床成績

急性咽頭炎 1 例, 両顎下腺炎 1 例, 感染部位不明の細菌感染症 1 例, 肺炎 2 例, 気管支肺炎 2 例, 胆嚢炎由来の菌血症 1 例, 胆道炎 1 例, 尿路感染症 4 例, 計 13 例に Cefuroxime を使用した。成績の概要は Table 2 に示した。

症例 1, 2, 6, 7 は 1 日 3 回注射群で, 症例 8 は初め 23 日間, 1 日 3 回, その後 2 回注射し, その他の症例は 1 日 2 回注射群である。

呼吸器感染症例は 4 例中 3 例, 胆道系感染症例は 2 例全例, 尿路感染症例は 4 例中 2 例に何らかの基礎疾患を有していたが, 著効 3 例, 有効 6 例, やや有効 1 例, 無効 3 例の成績を得た。

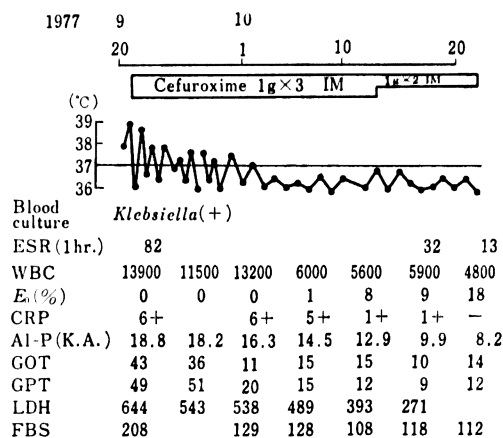
副作用としては Cefuroxime 使用前に GOT 87, GPT 48 の異常値を呈していたアルコール性肝炎を基礎疾患とする症例 4 では 1 g 点滴, 1 日 2 回の第 6 治療日にはそれぞれ 101, 117, 第 14 治療日 (最終日) には 71, 82 となり, GPT が軽度上昇し, 13 治療日から発疹を認めた。第 5 例でも使用前の GOT, GPT は 11, 10 であったが, 2 g 点滴, 1 日 2 回の 24 治療日にはそれぞれ 44, 59, 37 治療日には 41, 76 となり, GOT に比べて GPT 上昇が顕著にみられたが, 上記 2 例では好酸球増多はみられなかった。第 8 例では 1 g 筋注, 1 日 3 回の治療 1

Table 2 Summary of clinical investigation on cefuroxime

No.	Name Age Sex Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Causative bacteria	Cefuroxime		Clinical course		Thera- peutic effect	Remarks
				Daily dose (g) (route)	Days	Total dose (g)	Before treatment		
1	H. K. 33 M 54	Acute pharyngitis		2.25 (iv)	6	12	Fever : 39°C Sore throat(++) Lockjaw(++) WBC : 17,000, CRP : 5(+)	Improved(after 2 days) (-) (after 4 days) (-) (after 4 days) 3,300, (-) (after 5 days)	Excellent
2	M. I. 35 F 47.5	Bilateral submaxillar sialoadenitis		2.25 (im)	6	8.25	Fever : 38.1°C Swelling and pain of bilateral submandibular nodes WBC : 9,200	Improved(after 2 days) Improved(after 4 days) 6,000 (after 2 days)	Excellent
3	M. I. 14 F 59.5	Bacterial inflammatory fever		6.0 (ivd)	14	81	Fever : 39.3°C WBC : 9,800	Improved(after 6 days) 6,700 (after 7 days)	Good
4	K. I. 38 M 67	Pneumonia (Alcoholic hepatitis)		2.0 (ivd)	14	27	Fever : 39.3°C Cough : (+) Chest X-ray : Pneumonic shadow in rt. S3 WBC : 7,100, CRP : 6(+)	Improved(after 10 days) (-) (after 3 days) Improved(after 14 days) 6,900, (-) (after 14 days)	Good GOT 87, GPT 48 before CXM treat- ment, Rash after 13 days, Eosinophilia(-)
5	T. S. 47 M 57	Pneumonia		4.0 (ivd)	31	124	Cough, Sputum (+) rt. Thoracalgia (+) Chest X-ray : Pneumonic sha- dows in rt. lower lung field WBC : 8,200, CRP : 6(+)	Improved(after 3 days) Improved(after 4 days) Improved(after 7 days) 6,400, 1(+)(after 9 days)	Good after after before(24day)(37day) GOT 11 → 44 → 41 GPT 10 → 59 → 76 Eosinophilia(-)
6	K. H. 77 M 43	Broncho- pneumonia (Pulmonary emphysema)		2.25 (im)	15	31.5	Fever : 39.5°C Cough, Sputum(+) Chest X-ray: Broncho-pneumonic Shadows rt. upper lung field WBC : 8,000, CRP : 7(+)	Improved(after 7 days) (-) (after 4 days) Improved(after 14 days) 4,400, 1(+)(after 9 days)	Good

7	U. T. 72 F 35	Broncho- pneumonia (Pulmonary tuberculosis)		2.25 (im)	15	33.75	Cough (+) Chest X-ray: Bronchopneumonic shadow in rt. lower lung field WBC: 14,600, CRP: 6(+)	Improved(after 4 days) Improved(after 14 days) 7,200, 1(+)(after 7 days)	Good	
8	N. S. 62 F 72	Septicaemia caused by cholecystitis (DM)	<i>Klebsiella</i>	3.0 2.0 (im)	31	113.0	Fever: 39.4°C Tenderness at rt. hypochondrium WBC: 13,900, Neutrophilia: 94% CRP: 6(+)	Improved(after 10 days) Improved(after 5 days) 5,600, 55%(after 18 days) 1(+) (after 18 days)	Excellent	Eosinophilia after before(18day)(31day) 0 8 18%
9	K. H. 66 F 52	Cholangia associated duodenal cancer		3.0 (ivd)	15	45.0	Fever: 39.6°C WBC: 13,700 AI-P: 24.7 KAU	38.6°C (after 15 days) 41,200 32.3 KAU	Poor	
10	H. K. 82 F 40	UTI	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml	1.5 (im)	14	19.5	Fever: 38.3°C Malaise (++) WBC: 14,600, CRP: 6(+) Bacteriuria: 10 ⁷ /ml WBC in urinalysis: (##)	Improved(after 4 days) Improved(after 6 days) 5,700, (-)(after 12 days) Disappeared normal (after 12 days)	Good	ACB: (-)
11	S. Y. 56 F 34	Pyelonephritis (Parkinson disease)	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml	1.5 (im)	17	25.5	Indisposition at lower abdomen :(+) Bacteriuria: 10 ⁵ /ml WBC in urinalysis: (++)	Improved(after 7 days) 10 ⁵ /ml (after 10 days) (-) (after 20 days) normal (after 10 days)	Fair	ACB: (+)
12	M. T. 64 M 39.5	UTI (DM associated retention of urine)	<i>Prot. mirabilis</i> 10 ⁷ /ml	2.0 (im)	5	10.0	Bacteriuria: 10 ⁷ /ml WBC in urinalysis: (##)	10 ⁷ /ml (after 8 days) (<i>Prot. mirabilis</i>) (++) (after 8 days)	Poor	indwelling catheter
13	K. Y. 41 M 55	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml	1.5 (im)	3	3.75	Fever: 39.2°C WBC: 35,900, CRP: 6(+) WBC in urinalysis: (##)	39.2°C (after 3 days) 7,700 (after 4 days) (+) (after 4 days)	Poor	C _{cr} : 34 ml/min

Fig. 4 N. S. 62 y. o., F septicaemia caused by cholecystitis



日目の好酸球は0%であったが、18日治療日には8%、31治療日には18%に増加した。これらのGOT上昇、発疹、好酸球増多はいずれもCefuroximeに起因するものと考えられたが、発疹以外には自覚症状を伴わず、3例とも病状の改善により治療を終了した。

代表的な症例として、胆嚢炎に由来したと考えられる*Klebsiella*菌血症を呈した症例8について経過を概説する。

症例8 N. S., 62歳, 女

以前に糖尿病といわれたことがあるが、放置していた。昭和52年9月16日より熱感あり、17日には38.8°Cとなり、以後2医院で治療を受けたが、まったく解熱せず、21日朝には42°Cとなり、第6病日に紹介されて入院した。入院時右季肋下に軽い圧痛を認めたが、自発痛は自覚しなかった。入院後の経過はFig. 4に示したが入院時2回実施した静脈血培養の両方から*Klebsiella*が検出され、disc法による感受性はTC(卅), Cefuroxime, GM, CP(+), CER(+)であった。血液培養終了後、Cefuroxime 1gずつ、8時間ごと筋注療法を開始し、発熱はしだいに低下し、10日後に平熱となった。右季肋部圧痛は入院時から軽度であったが、5日後に消失した。

入院時に肝機能障害、とくにAl-Pが18.8(KAU)と上昇していたが、Fig. 4に示したように解熱とともに正常化した。入院10日目に胆嚢造影を行ない、軽度拡張した総胆管が造影されたが胆嚢は造影されなかった。入院23日目に再び点滴胆嚢断層撮影を行ない、総胆管とともに、やや拡張した胆嚢が淡く造影されたが、明瞭な結石陰影は認められなかった。

以上の経過、ならびに検査成績から胆嚢炎に由来した菌血症と診断し、Cefuroximeは著効を奏した。なお、50gブドウ糖負荷試験では糖尿病型を呈したが、22単位の制限食のみでよくコントロールされた。

III. 考 按

Cefuroximeは従来のCephalosporin剤に比べてすぐれた抗菌作用を示すとともに腎毒性の面でもCephathinよりも低毒性で¹⁾、このことは腎機能障害患者に対して臨床的に用いる場合に安全性に関して有用性が高い。

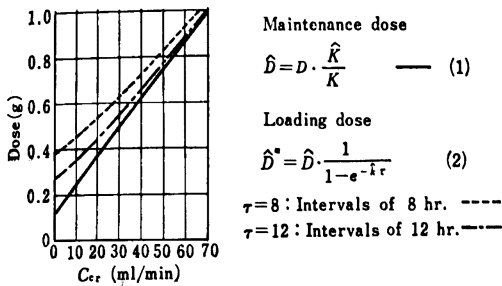
腎機能障害患者に抗生剤を用いる場合には1回量を腎機能正常者と同量用いて、使用間隔を延長する方法があり、腎機能障害が高度なものは最高血中濃度が高くなるので、有効濃度と中毒濃度の差の大きい安全性の高い薬剤が採用されている。使用間隔としては対象となる患者の使用薬剤の血中濃度半減期のおよそ3倍が標準とされている²⁾。われわれは従来から腎機能の指標を C_{cr} とし、 C_{cr} 60, 30, 10 ml/minを腎機能障害度の区切りとしてきた。Fig. 3の計算式から C_{cr} 60, 30, 10, 0 ml/minの消失速度定数を求めてそれぞれの血中濃度半減期を計算して3倍すると、それぞれ5.9, 10.4, 20.7, 41.4時間となった。Cefuroximeを腎機能正常者に用いる場合には通常8時間ごとに用いるので、上の計算の結果に基づいてTable 3の投与間隔表を作製し、腎機能障害患者に対する本剤使用上の目安とした。

一方、腎機能に応じて1回量を減量して腎機能正常患者と等しい間隔で用いる方法³⁾があり、この使用方法では最高血中濃度が腎機能正常者と等しいため、有効量と中毒量の間の幅の狭い薬剤に一般に行なわれているが、血中濃度の低い時間帯が短い利点があるので、Cefuroximeについても検討した。本剤は低毒性であるため、腎機能正常の C_{cr} の下限70 ml/minを基準とし、Fig. 3の計算式から C_{cr} 70 ml/minの K 、すなわち0.4を求め、 C_{cr} 70 ml/minの際の K を1とするため、便宜的にFig. 3の計算式の右項を2.5倍して新しくFig. 5を作製した。Fig. 5の太い直線が2.5倍した K を示している。腎機能障害者に用いる維持量はFig. 5の(1)式により求め³⁾、また、腎機能障害患者は血中濃度半減期が延長するために反復使用時の血中濃度推移がplateauに達するまでに長時間を要する関係から、最初から τ 時間間隔で用いた際のplateau濃度に到達させる目的で維持量より多い初回量を用いるのが普通で、Fig. 5の(2)式により

Table 3 Dose-intervals of cefuroxime in patients with impaired renal function

$C_{cr} > 60$ 8(hr.)	$60 > C_{cr} > 30$ 8~12(hr.)	$30 > C_{cr} > 10$ 12~24(hr.)	$10 > C_{cr}$ 24~48(hr.)
-------------------------	---------------------------------	----------------------------------	-----------------------------

Fig. 5 Nomogram used for determining a dose of cefuroxime in patients with impaired renal function when dose-intervals are same as cases with normal renal function



求められる³⁾。Fig. 5 の太い直線は(1)式の、その上の2本の曲線は12、および8時間間隔で用いる際の(2)式の計算図表である。たとえば C_{cr} 10 ml/min の腎機能障害患者に対して、腎機能正常者に1gのCefuroximeを12、または8時間ごとに用いた場合と同じ最高血中濃度を得るためには、Fig. 4 の太い直線と C_{cr} 10 ml/min 上の垂線との交差点0.25を読み、維持量は1gの0.25倍、すなわち0.25gを用いる。12時間間隔で用いる際の初回量は直線の上の曲線と C_{cr} 10 の垂線との交差点から0.35を読み、0.35gを用いる。8時間間隔で用いた際の最高血中濃度は12時間間隔の場合より高値であるから一番上の曲線により0.45を読み、初回量として0.45gを使用することになる。

KOSMIDIS ら⁴⁾は29例、GOWER ら⁵⁾は16例の腎機能障害患者のCefuroxime 血中濃度推移を測定し、腎機能

障害の進展につれてわれわれと同様な血中濃度半減期延長を認めて腎機能障害患者に対する使用法について述べている。KOSMIDIS らは C_{cr} 25 ml/min 以上は1gを6～8時間間隔、10～25 ml/min では12時間間隔、10 ml/min 以下では維持量を減らして24時間間隔の使用を勧め、GOWER らは GFR 50 ml/min 以上は普通量、20～50 ml/min では0.5gを8時間間隔、10～20 ml/min では12時間、10 ml/min 以下では24時間間隔の使用を勧めている。彼らは減量と使用間隔の延長を使用しているが、上述した筆者らの使用法と大差はない。

文 献

- 1) SACK, K.; H. FREISLEBEN, E. SCHULZ, R. MARRE & W. HENKEL: Experimental investigations of cefuroxime in renal tolerance and therapeutic efficacy in pyelonephritis. *Proc. Roy. Soc. Med.* 70 (Suppl. No. 9): 134~138, 1977
- 2) CUTLER, R. E. & B. M. ORNE: Correlation of serum creatinine concentration and kanamycin half life. *J. A. M. A.* 209: 539, 1969
- 3) DETTLI, L. *et al*: Multiple dose kinetics and drug dosage in patients with kidney disease. *Acta Pharm. Toxicol.* 29 (Suppl.): 211, 1970
- 4) KOSMIDIS, J.; C. STATHAKIS, A. ANYFANTIS & G. K. DAIKOS: Cefuroxime in renal insufficiency: Therapeutic results in various infection and pharmacokinetics including the effect of dialysis. *Proc. Roy. Soc. Med.* 70 (Suppl. No. 9): 139~143, 1977
- 5) GOWER, P. E.; M. R. K. KENNEDY & C. H. DASH: The effect of renal failure and dialysis on the pharmacokinetics of cefuroxime. *Proc. Roy. Soc. Med.* 70 (Suppl. No. 9): 151~156, 1977

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFUROXIME

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

Cefuroxime concentrations in serum and urine were determined in 19 patients with impaired renal function after 1g of the drug was injected intravenously.

Mean serum half lives were 1.4 hours in the patients with C_{cr} values of more than 60 ml/min, 2.3 hours in the patients with C_{cr} values of 60 to 30 ml/min, and 21.1 hours in the patients with C_{cr} values of less than 10 ml/min. In four patients undergoing hemodialysis, mean serum half-life was 2.9 hours. As for urinary recovery rates within the first 6 hours, mean value was 80.2% in the patients with C_{cr} values of more than 60 ml/min, and 64.7% in the patients with C_{cr} values of 60 to 30 ml/min. In case of patients with C_{cr} values of 30 to 10 ml/min, mean recovery rate was 36.7% within the first 9 hours.

From the above data obtained, the linear equation of $K=0.05+0.005 C_{cr}$ was established between C_{cr} and elimination rate constant of cefuroxime. Using the above-mentioned equation, modified dose-intervals, and nomogram of loading dose and maintenance dose were prepared at the same intervals both in the patients with normal renal function and those with impaired renal function.

Clinical trial of cefuroxime was carried out separately in 13 patients consisting 4 of respiratory infection, 2 of biliary tract infection (one of them combined with septicemia), 4 of urinary tract infection, and 3 of other infections. Therapeutic results were excellent in 3 cases, good in 6, fair in one and poor in 3.

As side-effects of the drug, serum transaminase was elevated in 2 cases (one of them combined with eruption), and eosinophil was increased in one case.