

血液透析患者における Cefprozime (FK749) の薬動学的研究

滝井昌英・力武 修・児玉武利

福岡大学医学部第二内科

沢江義郎・岡田 薫

九州大学医学部第一内科

新しく開発された cephalosporin 系抗生物質である Cefprozime (FK 749) について、慢性腎不全のため血液透析療法をうけている患者 6 例における、血液透析時の血中濃度を測定し、さらにうち 4 例について、非透析時の血中濃度を測定した。同時に 4 例について、本剤の尿中排泄量を測定した。

6 例における血液透析時の血中濃度の平均は、本剤 500 mg 静注後、15 分 38.1, 2 時間 15.7, 6 時間 8.1 $\mu\text{g/ml}$ で、血中濃度半減時間は 3.53 時間～7.34 時間であり、平均血中濃度から求めた平均は 4.93 時間であった。いっぽう、4 例における非透析時の血中濃度の平均は、同量静注後、15 分 41.3, 6 時間 33.2, 24 時間 21.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、その半減時間は 22.81 時間～36.48 時間で、平均血中濃度から求めた半減時間は 28.95 時間と著明に延長していた。

尿中排泄量を測定した 4 例では、十分な尿量がえられず、総合的な評価はできなかったが、測定した各時間尿中の本剤の濃度は、61 から 1,150 $\mu\text{g/ml}$ にあり、本剤の抗菌力を考えると十分な有効濃度であると考えられた。

はじめに

Cefprozime (FK749, CZX) は、新しく開発された cephalosporin (CEP) 系の抗生物質であるが、従来の薬剤に比して抗菌力の増大と有効菌種の拡大¹⁾ に特徴があり、臨床応用に期待がもたれている。

一般に、CEP 系を含めて主として腎から排泄される抗生物質では、腎機能の低下に応じて、血中濃度半減時間は延長し、体内に蓄積される傾向が強い。とくに腎不全患者に不意に常用量が投与されると、重篤な副作用をまねく恐れがある。

いっぽう、血液透析による血中濃度の減少も各薬剤間で異なり、個々の薬剤についてそれぞれ血中濃度の推移を測定しておく必要がある。

われわれは、慢性腎不全のため血液透析療法をうけている患者を選び、6 例において血液透析時の血中濃度を、そのうち 4 例で非透析時の血中濃度を測定した。また、この 4 例について本剤の尿中排泄量を測定したので報告する。

材料と方法

1. 対象

昭和53年12月から昭和54年6月までの期間中に、慢性腎不全のため、福岡大学病院第2内科に入院し、血液透析療法をうけていた6名の患者を被検者とした。

そのうちわけは Table 1 に示すとおり、男子3名、女子3名で、年齢は39才から61才、平均49.7才、体重は42.0から57.3 kg で、平均48.9 kg であった。

血液透析導入前のクレアチニン・クリアランス値は 0.8 から 4.3 ml/min、その平均は 2.95 ml/min であった。

2. 血液透析の方法

症例1では、Kiil type RP 5 (1 m²)、症例2では、Coil type UFIIS (1 m²)、症例3では、Hollow Fiber type TH 15 (1.5 m²)、症例4, 5, 6では、Hollow Fiber type NFOI (1 m²) とそれぞれ異なった機種が使用されたが、全例とも血液流量 200 ml/min、透析液流量 500 ml/min の条件で6時間透析を週3回施行した。すべての実験を、この血液透析療法中に行なった。

3. 血中濃度測定

6 例において、血液透析時の血中濃度を測定したのうち、うち4例について、原則として2回以上の血液透析をはさんで、非透析時の血中濃度を測定した。しかし症例3だけは1回の血液透析をはさんだだけで行なった。

血液透析時では、投与前および Cefprozime 500 mg を3分間で静注後 1/4, 1, 2, 4, 6 時間に、非透析時では、投与前、投与後、1/4, 1, 4, 6, 24 時間にそれぞれ採血し、血清分離後、濃度測定まで -20℃ に保存した。

Cefprozime の血中濃度測定は E. coli NIHJ JC-2 株を検定菌とした薄層カップ法で行ない、標準曲線は Moni-Trol I を用いて作成した。すなわち、heart infusion broth (BBL) で1夜増菌培養された検定菌の

Table 1 Patients studied and their renal functions

Patient No.	Sex	Age	Weight (kg)	Ccr (ml/min)	Serum creatinine (mg/dl)		
					Before dialysis	After dialysis	
1	R.M.	M	59	47.5	2.3	12.4	4.9
2	S.H.	F	39	50.6	3.6	11.6	5.3
3	T.O.	F	52	42.0	3.5	12.3	4.0
4	H.R.	M	47	49.0	4.3	13.6	5.0
5	M.N.	M	61	57.3	0.8	10.5	4.7
6	S.I.	F	40	47.0	3.2	9.0	2.5
Mean			49.7	48.9	2.95	11.57	4.4
± standard deviation			±9.33	±5.0	±1.24	±1.62	±1.03

浮遊液を0.5%に含むようにした nutrient agar (Difco) を使用し、血清および Moni-Trol I の希釈には $1/15$ M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

本剤の血中濃度半減時間は、FACOM 230-38 電子計算機により、非線形最小2乗法プログラム (NONLIN) を用いて、two-compartment open model に従って行なった。

4. 尿中濃度測定

症例 2, 3, 4, 6, について、本剤の尿中排泄を測定した。

血液透析時においては、開始前と6時間の透析終了直後にすべて排尿させた。なお症例 2 では、この間無尿のため測定できなかった。

非透析時には、投与前と、症例 2, 3 では投与後 4 および 8 時間、症例 4 では 24 および 48 時間、症例 6 では 8 および 24 時間にすべて排尿させ、それぞれ尿量を測定し、1部または全尿を測定まで -20°C に保存した。

本剤の尿中濃度測定は血中濃度測定と同一方法で行ない、尿の希釈と標準曲線作成には $1/15$ M リン酸緩衝液

(pH 7.0) を使用した。

結 果

1. 血中濃度

6例における血液透析時の血中濃度は、Table 2 およ

Fig. 1 Mean serum concentrations of Ceftizoxime during dialysis and interdialysis period after intravenous infusion of 500 mg of Ceftizoxime over 3 minutes—cross over study—

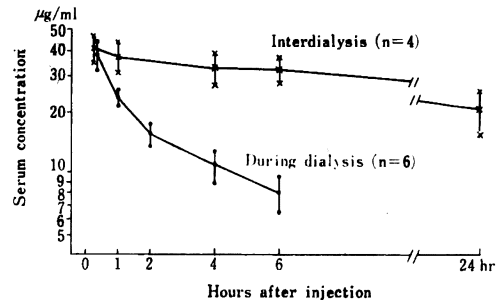


Table 2 Serum Ceftizoxime concentrations during dialysis at selected time intervals after a single intravenous injection of 500 mg

Patient No.	Before	µg/ml						T/2(hr)
		0.25	1	2	4	6 hr		
1	0	30.0	19.0	13.5	7.5	6.25	5.99	
2	0	36.5	24.0	18.75	12.5	10.0	5.48	
3	0	40.0	25.0	14.0	10.0	6.75	4.60	
4	0	49.0	24.0	14.5	11.5	7.8	4.80	
5	0	37.0	24.0	17.0	12.25	10.0	7.34	
6	0	36.1	25.2	16.5	12.5	7.5	3.53	
Mean		38.1	23.5	15.7	11.0	8.1	4.93 ¹⁾	
± standard deviation		±6.25	±2.3	±2.0	±2.0	±1.6		

¹⁾ Calculated from the mean serum Ceftizoxime concentrations.

び Fig. 1 に示すとおりで、本剤 500 mg one shot 静注後15分で30.0から49.0 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 $38.1 \pm 6.25 \mu\text{g/ml}$ を示し、2時間後は13.5から18.75 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 $15.7 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$ とその間直線的に減少した。しかしその後の減少度はやや緩徐となり、全体として2相性に血中から除去されたが、透析終了時すなわち投与後6時間後でもなお6.25から10.0 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 $8.1 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$ の血中残留を認めた。

平均血中濃度から求めた血中濃度半減時間は、4.93時間であった。

血液透析時の血中濃度測定後、うち4例にて非透析時の cross over test を行なった。その結果は Table 3 に示すとおりであった。

2回以上の血液透析を行なったのちに実施した3例では、本剤投与前の血中には前回投与された薬剤の残留は認めなかったが、1回だけの血液透析をはさんで実施した症例3では、本剤投与前に1.35 $\mu\text{g/ml}$ の血中残留を認めた。

本剤 500 mg 投与後15分の血中濃度は、33.0から46.0 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 $41.3 \pm 6.2 \mu\text{g/ml}$ であり、血液透析時の同時間の値とはほぼ同じ値を示し、1時間後は29.5から45.0 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 $37.6 \mu\text{g/ml}$ と減少したが、その後は、さらにゆるやかにほぼ直線的に減少し (Fig. 1)、6時間後28.0から38.0 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 $33.2 \pm 4.6 \mu\text{g/ml}$ 、24時間後においてもなお15.0から26.0 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 $21.2 \pm 5.2 \mu\text{g/ml}$ の高濃度が血中に証明された。全体として、2相性の減衰曲線をえた。

非透析時の血中濃度半減時間は、28.95時間と著明に延長していた。

2. 尿中排泄

4例において、血液透析時および非透析時における本剤の尿中排泄量を測定した。

症例により尿量にばらつきが大きく、また採尿時間も一定でなかった。Table 4 に本剤の尿中排泄量を併記した。

6時間の血液透析終了時までの尿中排泄は、無尿であ

Table 3 Interdialysis serum Ceftizoxime concentrations at selected time intervals after a single intravenous injection of 500 mg

Patient No.	$\mu\text{g/ml}$						
	Before	0.25	1	4	6	24 hr	T/2(hr)
2	0	33.0	29.5	27.5	28.0	15.0	22.81
3	1.35	46.0	45.0	39.5	38.0	25.0	31.51
4	0	46.0	40.5	38.5	36.0	26.0	36.48
6	0	40.0	35.2	29.8	30.7	18.7	27.85
Mean	0.33	41.3	37.6	33.8	33.2	21.2	28.95 ¹⁾
\pm standard deviation	± 0.7	± 6.2	± 6.7	± 6.1	± 4.6	± 5.2	

¹⁾ Calculated from the mean serum Ceftizoxime concentrations.

Table 4 Urinary excretion of Ceftizoxime during dialysis and interdialysis after a single intravenous injection of 500 mg

Patient No.	During dialysis		Interdialysis					
	Before	After	Before	4	8	24	48 hr	
2	Urinary concn. ($\mu\text{g/ml}$)			61	88			
	Total amount (mg)	NT	NT	NT	0.034	0.11	NT	NT
3	Urinary concn. ($\mu\text{g/ml}$)	0	230	66	960	1150		
	Total amount (mg)	0	0.76	0.03	0.38	1.4	NT	NT
4	Urinary concn. ($\mu\text{g/ml}$)	0	112	0			168	107
	Total amount (mg)	0	2.8	0	NT	NT	6.4	7.6
6	Urinary concn. ($\mu\text{g/ml}$)	0	85	0		176	70	
	Total amount (mg)	0	3.4	0	NT	6.5	11.6	NT

NT: Not tested

った症例2を除き3例で測定したが、85から230 $\mu\text{g/ml}$ の尿中濃度がえられ、尿中排泄率は症例3で0.15%、症例4で0.6%、症例6で0.7%であった。

非透析時の尿中排泄は4例で測定したが、採尿時間が一定でなかった。症例2では投与後8時間までの尿中排泄率はわずか0.03%であった。症例3は前述のとおり、1回の血液透析をはさんで cross over test を行なった例であり、本剤投与前に、なお1.35 $\mu\text{g/ml}$ の血中残留が認められたが、尿中へも66 $\mu\text{g/ml}$ の排泄があった。本剤投与後8時間までに投与量のほぼ0.4%が尿中に排泄された。また症例4では、24時間、48時間までにそれぞれ投与量の1.3、2.8%が尿中に排泄された。症例6では8時間までに1.3%、24時間までに3.6%の尿中排泄をみた。

各時間尿における本剤の尿中排泄濃度は、61から1,150 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

おひまひま

考 察

慢性腎不全患者では、感染抵抗性の減弱のため細菌感染症に罹患し易く、またこれによる死亡率も高い。

いっぽう、CEP系を含めて、主として腎から排泄される抗生物質は、腎機能障害の程度に応じて、体外への排泄の遅延が認められる。

われわれは、新しく開発されたCEP系抗生物質である ceftizoxime について、クレアチニン・クリアランスが5.0 ml/min 以下で慢性血液透析療法中の患者を対象として、その血中濃度を測定し、あわせて血液透析による影響をしらべた。

健常者26例で測定された、本剤500 mg 静注後の平均血中濃度は、5分後、58.9、15分後、34.0 $\mu\text{g/ml}$ で、その半減時間は1.21時間と報告されている¹⁾が、われわれの成績では、静注後15分に血液透析時で平均38.1 $\mu\text{g/ml}$ 、非透析時で平均41.3 $\mu\text{g/ml}$ と健常者に比しやや高値を示した。

血中濃度半減時間は、Table 2, 3に示すように、透析時、非透析時とも個人差が大きかったが、平均血中濃度から計算したそれは、血液透析時で4.93時間、非透析時では28.95時間と著明に延長していた。この成績は透析時、非透析時ともCEZよりはやや短かく、CERやCECの値に近似していた²⁾。

ここに報告した被検者はすべて、1回6時間、1週に3回の血液透析をうけており、非透析時の cross over test は原則として、血液透析時の test を行なったのち、2回以上の血液透析をはさんで行なったが、1回の血液透析をはさんだだけで cross over test が実施された症例3では、透析時の test 終了時の血中濃度が、6.75 $\mu\text{g/ml}$ に対し、1回の血液透析をはさみ66時間経過後もなお1.35 $\mu\text{g/ml}$ の血中残留が認められており、少量の本剤が完全に血中から消失するためには、少なくとも2回の血液透析が必要であるといえる。

この実験結果から、長期の連続投与が必要な場合には、各投与量に相当な注意が必要であろう。

本剤の尿中排泄に関しては、4例で測定したが、十分な尿量がえられず、採尿時間がまちまちとなり、総合的な評価は困難であった。しかし尿中排泄濃度は最低で61 $\mu\text{g/ml}$ であり、本剤の抗菌力を勘案すれば、有効濃度にあると思われた。

今後は、本実験でえられた成績をもととして、連続投与の際の血中濃度を測定するとともに、実際の治験例を増やす必要があろう。

文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム F K749 (Ceftizoxime), 1979 (東京)
- 2) ANDRIOLE, V. T.: Pharmacokinetics of cephalosporin in patients with normal or reduced renal function. J. Infect. Dis. 137 (Suppl.): s88-s97, 1978

PHARMACOKINETICS OF CEFTIZOXIME (FK 749) IN PATIENTS UNDERGOING HEMODIALYSIS

MASAHIDE TAKII, OSAMU RIKITAKE and TAKETOSHI KODAMA

Second Department of Internal Medicine, Fukuoka University School of Medicine

YOSHIRO SAWAE and KAORU OKADA

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushyu University

Serum concentrations of ceftizoxime, a new cephalosporin, were determined in patients undergoing hemodialysis.

The drug was given in an intravenous dose of 500 mg for 3 minutes and serum concentrations were measured in 6 patients during dialysis and in 4 of the same patients during and between dialysis periods.

Mean serum concentrations of ceftizoxime during dialysis 15 minutes, 2 and 6 hours after intravenous injection were respectively 38.1, 15.7 and 8.1 $\mu\text{g/ml}$, and mean serum half-life was 4.93 hours.

In contrast, mean serum concentrations of the drug between dialysis 15 minutes, 6 and 24 hours after intravenous injection were respectively 41.3, 33.2 and 21.3 $\mu\text{g/ml}$ and mean serum half-life was prolonged to 28.95 hours.

Urinary excretion of ceftizoxime was also measured simultaneously in the four patients at various intervals after i. v. injection.

The urinary concentrations of the drug were 61 $\mu\text{g/ml}$ or higher, which were considered effective for clinical use.