

Cefazolin とセファマイシン系薬剤 (Cefmetazole, Cefoxitin) の 静脈内持続注入時の吸収排泄および薬動学的性状について

山 作 房 之 輔 ・ 鈴 木 康 稔

水原郷病院内科

(昭和 55 年 11 月 7 日受付)

健康成人男子志願者 4 名に cross over して Cefazolin, Cefmetazole, Cefoxitin それぞれ 2g を持続注入器を用い 2 時間で静脈内に注入し, bioassay と HPLC で血中濃度, 尿中濃度を測定した。2 つの測定法による測定値はよく一致し, いずれの場合にも相関係数は 0.988 以上であった。bioassay で測定した注入終了時の平均最高血中濃度は, CFX 44.9, CMZ 88.7, CEZ 130 $\mu\text{g/ml}$ でほぼ 1 : 2 : 3 の濃度比となり, CEZ, CMZ の 8 時間後の平均血中濃度はそれぞれ 7.3, ならびに 1.3 $\mu\text{g/ml}$ であったが, CFX では 6 時間後に測定不能となった。注入終了時までの平均尿中回収率は CEZ 33.9%, CMZ 44.5%, CFX 68.1% で, CFX は約 2/3 が排泄されていた。8 時間後までの平均尿中回収率は CEZ 76.6%, CMZ 81.8%, CFX 88.6% であった。

two compartment open model を用いた薬動学的解析による β 相の平均血中濃度半減期は CFX 0.512, CMZ 1.16, CEZ 1.66 時間で, ここでもおよそ 1 : 2 : 3 の関係がみられた。

今回の志願者は平均体重 79 kg, 平均体表面積 1.90 m^2 と大型で分布容量が大きく, 血中濃度が全般に低かったため, 分布容量を標準体格のものに補正して simulation した血中濃度にもとづいて, 血中濃度持続時間と MIC との関係について考察した。

細菌感染に対する化学療法剤の開発は最近, 急速に進展し, 特に有効性と安全性の面で優れた特徴をもつ β -ラクタム系抗生物質がすでに極めて広範囲に臨床的に応用されている。最近, セファロsporin 母核の 7 位に $-\text{CH}_2\text{O}$ 基を導入したセファマイシン誘導体が開発され, 抗菌活性について市販のセファロsporin との比較成績が報告されている。筆者はさきにセファマイシン系抗生物質, Cefmetazole (CMZ) の薬動学的検討を行なったが^{1,2)}, 今回は引き続き同じセファマイシン系薬剤である Cefoxitin (CFX) を追加, これらの薬剤とセファロsporin 系薬剤である Cefazolin (CEZ) との薬動学的性状を比較したので, その結果を報告する。

I. 方 法

1) 対象: Table 1 に示した体格の健康男子 4 名の志願者に試験前に血液検査 (赤血球数, Hb, Ht, 白血球数), 肝機能検査 (GOT, GPT, Al-Pase), 腎機能検査 (BUN, creatinine), 検尿 (蛋白, 糖, urobilinogen) を実施し, 全例異常のないことを確認した。

2) 使用抗生剤と投与方法: CEZ, CMZ および CFX をそれぞれ生理食塩水に 1g/22.5 ml となるように溶解し, 健康成人 4 名に各 2g (45 ml) を持続注入器 (UN-ITA I 型 B. Braun Melsungen Apparatebau 社製) を用いて, 一定速度で, 2 時間で静脈内に持続注入を行なった。

Table 1 Background of healthy male volunteers

	Age	Height (cm)	Weight (kg)	Body surface area (m^2)	Creatinine clearance (ml/min.)
A	25	168	74	1.84	116
B	23	174	88	2.03	105
C	33	162	74	1.79	135
D	34	166	80	1.88	133
Mean		168	79	1.90	122

3) 採血, 採尿法: 点滴開始前および開始後 1, 2, 2¹/₄, 2¹/₂, 3, 4, 6, 8 時間に点滴と反対側の肘静脈から採血し, 血清を分離した。一方, 尿試料は点滴開始前および開始後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8 時間尿を集めた。各検体は測定まで, -20°C に保管した。

4) 血清および尿中濃度測定法: CEZ, CMZ, CFX の血清および尿中濃度は, bioassay と高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定した。

bioassay は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする disc 法により測定した。血清中濃度測定時の標準液はコンセラ (ニッセイ) により, 尿中濃度測定のための標準液は pH 7.0 の M/15 リン酸緩衝液により作成し, 原尿およびその 10~100 倍希釈液を尿検体として用いた。

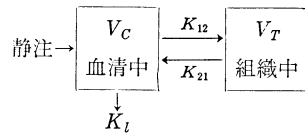
HPLC による測定方法は, 血清 0.5 ml に MeOH 0.3 ml および 0.2 M 酢酸緩衝液 (pH 5) 0.5 ml を加え, 0°C で 3,000rpm で遠心分離 (10 分間) した上清をミリポアフィルターで濾過した濾液および尿 0.5 ml を 0.02 M リン酸緩衝液 (pH 6) で 100 倍希釈した水溶液を HPLC に注入して定量分析を行なった。

装置およびカラムは, Hewlett-Packard model 1081 B High Performance Liquid Chromatograph (Hewlett-Packard model 3380 S Integrator 装備) を用

い, 分析カラム (0.4×2.5cm), プレカラム (0.4×1 cm) にはそれぞれ RP-18 を充填した。移動層には CEZ の分析では MeOH/KH₂PO₄ 水溶液 (3g/l)=35:100, CMZ の分析では CH₃CN/0.02 M 酢酸緩衝液 (pH 4.5) =25:100, CFX の分析には MeOH/KH₂PO₄ 水溶液 (3g/l)=35:100 を用い, 流速 1.0 ml/min で分析した。検出は UV 254 nm で行なった。なお試料注入量はいずれも 20 μl とし, 自動注入装置を用いて注入した。

5) 薬動学的解析: 三薬剤の血清中濃度の実測値を two compartment open model の濃度式に従って NONLIN プログラムを用いてデジタルコンピュータ FACOM 230/38 型により回帰し, 得られた定数から, 各種薬動学的パラメータを算出した。

Two compartment model 式



V_C : 血清 compartment の分布容量

V_T : 組織 compartment の分布容量

K_{12}, K_{21} : 血清, 組織 compartment 間の移行に関する速度定数

K_l : 排泄速度定数

Table 2 Serum levels* of CEZ, CMZ and CFX in volunteers after 2g i. v. constant infusion for 2 hours (μg/ml)

Drug	Volunteer	1.0 hr	2.0 hr	2.25 hr	2.50 hr	3.0 hr	4.0 hr	6.0 hr	8.0 hr
Cefazolin	No. 1	108	137	100	97.2	63.9	38.0	18.5	8.73
	2	89.3	132	93.4	81.4	56.4	37.0	16.7	8.02
	3	98.7	140	117	95.3	66.8	42.4	14.5	6.58
	4	86.3	112	85.3	75.8	48.8	32.1	14.2	5.86
	Mean S. E.	95.6 4.91	130 6.30	98.9 6.73	87.4 5.24	59.0 4.04	37.6 2.14	16.0 1.01	7.03 0.66
Cefmetazole	1	85.5	93.0	71.9	53.5	36.0	14.9	3.99	1.20
	2	71.3	100	75.8	54.2	39.4	14.5	4.72	1.20
	3	68.7	85.5	79.9	51.5	37.2	16.1	4.22	0.94
	4	61.7	76.3	58.1	43.6	29.1	11.2	4.03	0.94
	Mean S. E.	71.8 5.00	88.7 5.08	71.4 4.73	50.7 2.43	35.4 2.22	14.2 1.05	4.24 0.17	1.30 0.06
Cefoxitin	1	41.9	49.3	28.7	18.3	8.55	2.61	—	—
	2	40.0	42.5	25.0	18.7	8.11	1.76	—	—
	3	36.4	44.7	20.8	12.8	5.98	2.29	—	—
	4	38.3	43.2	23.4	16.9	7.52	2.26	—	—
	Mean S. E.	39.2 1.18	44.9 1.53	24.5 1.65	16.7 1.35	7.54 0.56	2.23 0.18	—	—

* Serum levels were determined by bioassay

この model 式において、静脈内持続注入開始 t 時間後の血清中濃度 $C(t)$ は次式で示される。

$$C(t) = \frac{D_0 K_{21}}{\alpha \beta V_c} \frac{D_0 (\alpha - \beta)}{\alpha (\alpha - \beta) V_c} \cdot e^{-\alpha t} + \frac{D_0 (\beta - K_{21})}{\beta (\alpha - \beta) V_c} \cdot e^{-\beta t}$$

ただし、

α : 分布相における血清中からの薬剤の消失速度定数

β : 排泄相における血清中からの薬剤の消失速度定数

D_0 : 1時間当りの薬剤の注入量

またパラメータを用い、尿中への薬剤の排泄量累積式より、0~12時間の尿中回収率を0~8時間の尿中実測値をもとに算出した。

血清中濃度の simulation は、two compartment open model の血清中濃度式を用いて、WANG PCS-II により算出した。

II. 成 績

1) 血清中濃度 : CEZ, CMZ および CFX 各 2g を静脈内に2時間で持続注入した時の bioassay による血

清中濃度の推移を Table 2 に示した。各薬剤ともピーク値は投与終了時にあり、CEZ 投与群は 130 $\mu\text{g/ml}$, CMZ 投与群は 88.7 $\mu\text{g/ml}$, CFX 投与群は 44.9 $\mu\text{g/ml}$ の平均血清中濃度でほぼ 3 : 2 : 1 の濃度比であった。また静脈内注入開始後4時間における平均血清中濃度は、CEZ 投与群は 37.6 $\mu\text{g/ml}$, CMZ 投与群は 14.2 $\mu\text{g/ml}$, CFX 投与群は 2.23 $\mu\text{g/ml}$ で、4時間後の CEZ, CMZ および CFX の血清中濃度比は 17 : 6.4 : 1 であった。CFX 投与群では、6時間後の血清中濃度は測定不能であったが、CEZ および CMZ 投与群では、8時間後でもそれぞれ 7.3 $\mu\text{g/ml}$, 1.3 $\mu\text{g/ml}$ の平均血清中濃度が得られた。

2) 尿中排泄 : CEZ, CMZ および CFX の投与開始後8時間までの bioassay による尿中排泄を Table 3 および Fig. 1 に示した。投与開始後0~2時間の平均尿中濃度は CEZ 投与群は 6,670 $\mu\text{g/ml}$, CMZ 投与群は 4,220 $\mu\text{g/ml}$, CFX 投与群は 8,130 $\mu\text{g/ml}$ であり、平均尿中回収率は CEZ 投与群 33.9%, CMZ 投与群 44.5%, CFX 投与群 68.1% となり、CFX は注入終了時点では注入量の約 2/3 が排泄され、本剤の尿中排泄が迅速であることが認められた。投与開始後2~4時間の尿中

Table 3 Urinary levels* and recovery rates of CEZ, CMZ and CFX in volunteers after 2g i. v. constant infusion for 2 hours

Drug	Volunteer	0~2hr		2~4hr		4~6hr		6~8hr		0~8hr
		$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	%
Cefazolin	1	6,530	32.0	5,020	28.1	594	8.17	507	3.95	72.2
	2	10,700	31.0	5,420	26.0	2,590	11.7	864	4.84	73.6
	3	2,740	37.8	6,640	26.9	3,630	12.3	910	5.01	82.1
	4	6,700	34.8	6,880	31.0	1,370	8.63	772	4.01	78.4
	Mean	6,670	33.9	5,990	28.0	2,050	10.2	763	4.45	76.6
	S. E.	1,630	1.53	455	1.08	669	1.05	90.1	0.28	1.96
Cefmetazole	1	3,300	42.6	2,820	33.8	2,020	6.67	497	2.09	85.2
	2	4,170	43.4	1,380	23.5	454	10.1	435	2.57	79.5
	3	3,490	44.7	1,700	26.6	1,180	7.43	473	1.99	80.7
	4	5,900	47.5	2,990	26.6	1,340	5.76	272	1.93	81.8
	Mean	4,220	44.5	2,220	27.6	1,250	7.49	419	2.15	81.8
	S. E.	592	1.08	401	2.20	321	0.94	50.7	0.15	1.06
Cefoxitin	1	9,950	67.7	2,900	18.6	386	2.16	87.6	0.50	88.9
	2	13,500	63.5	2,290	12.8	386	2.39	127	0.58	79.2
	3	5,840	71.3	1,690	19.1	401	2.31	81.6	0.53	93.2
	4	3,230	69.9	2,610	20.4	264	2.16	104	0.62	93.1
	Mean	8,130	68.1	2,370	17.7	359	2.26	100	0.56	88.6
	S. E.	2,260	1.71	259	1.67	32.0	0.06	10.2	0.03	2.84

* Urinary levels were determined by bioassay

Fig.1 Urinary levels and recovery rates of CEZ, CMZ, and CFX in volunteers after 2g i. v. constant infusion for 2 hours

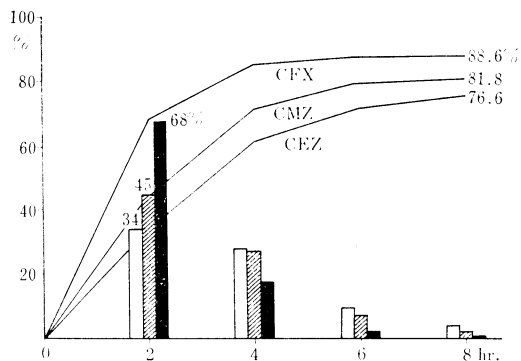


Fig.2 Correlation between concentration of cefazolin determined by bioassay and HPLC

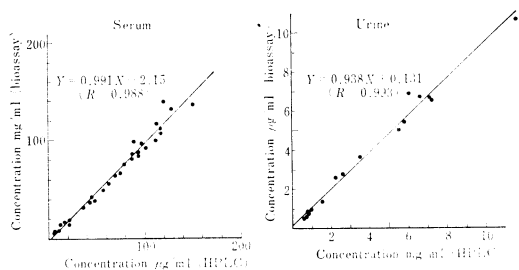
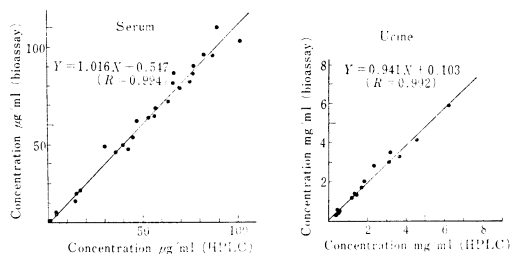


Fig.3 Correlation between concentration of cefmetazole determined by bioassay and HPLC



回収率は CEZ, CMZ 投与群において、それぞれ 28.0% と 27.6% ではほぼ等しく、CFX 投与群は 17.7% であった。さらに、投与開始後 4~6, 6~8 時間の尿中回収率は CEZ 投与群が最も高く、次いで CMZ 群、CFX 群の順となり、CEZ 投与群の平均尿中濃度はそれぞれ 2,050, 763 $\mu\text{g/ml}$ で CMZ 投与群の約 2 倍、CFX 投与群の約 6 倍の値を示し、血清中濃度と対応した結果であった。投与開始後 0~8 時間の平均尿中回収率は CEZ

Fig.4 Correlation between concentration of cefotixin by bioassay and HPLC

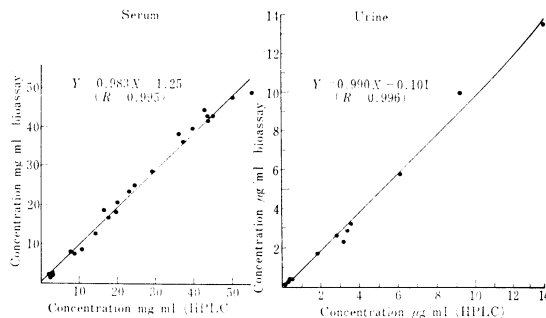
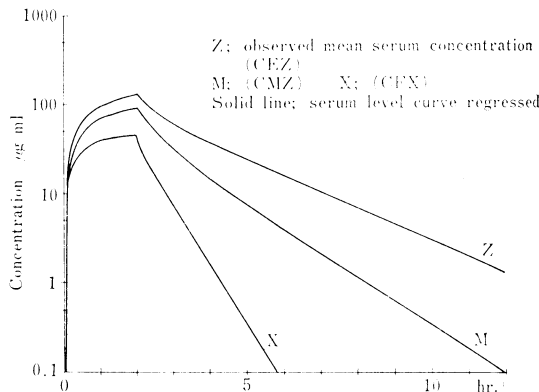


Fig.5 Regression of serum data by two compartment open model
Dose : 2g-2 hr. i. v. constant infusion



投与群は 76.6%, CMZ 投与群は 81.8%, CFX 投与群は 88.6% となり血清中から速く消失する薬剤ほど 0~8 時間の回収率は高率であった。なお、two compartment open model の尿中排泄式に各パラメータを代入して 0~12 時間の平均尿中回収率を算出すると、CEZ 投与群は 79.8%, CMZ 投与群は 82.2%, CFX 投与群は 88.6% となった。

3) 濃度測定における bioassay と HPLC の相関性: bioassay および、HPLC で得られた値は Fig. 2~4 に示すとおりよく一致したので薬動学的解析は bioassay によって得られた結果を用いて行なった。

4) 薬動学的解析: 各薬剤の平均血清中濃度は、two compartment open model の血清中濃度式によく適合した (Fig. 5)。得られた薬動学的パラメータは、Table 4 に示した。各薬剤欄の上段の mean の項は、Table 2 に示した平均血清中濃度より求めたパラメータを代表値として示し、下段の mean \pm S.E. は個々のパラメータの平均と標準誤差を示したものである。Cl_b は

Table 4 Pharmacokinetic parameters of CMZ, CFX and CEZ in volunteers

	Volunteer	α hr ⁻¹	β hr ⁻¹	K_{12} hr ⁻¹	K_{21} hr ⁻¹	K_e hr ⁻¹	V_0 L	V_t L	Cl_b ml/min	Cl_r ml/min	$T_{1/2-\alpha}$ hr	$T_{1/2-\beta}$ hr	AUC $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$
Cefazolin	Mean	2.38	0.412	0.799	1.11	0.883	5.72	4.12	84.2	64.5	0.297	1.681	396
	1	2.82	0.407	1.07	1.18	0.973	4.81	4.38	78.0	59.7	0.245	1.70	427
	2	3.78	0.434	1.62	1.49	1.10	4.70	5.12	86.2	66.0	0.183	1.60	386
	3	1.78	0.451	0.411	1.07	0.750	6.37	2.45	79.6	61.0	0.389	1.54	418
	4	2.22	0.386	0.754	0.946	0.906	6.41	5.11	96.8	74.1	0.312	1.80	344
	Mean S. E.	2.65 0.43	0.420 0.014	0.966 0.258	1.17 0.12	0.932 0.073	5.57 0.47	4.26 0.63	86.5 0.57	66.3 0.44	0.282 0.044	1.66 0.57	394 18.8
Cefmetazole	Mean	1.82	0.614	0.318	1.01	1.11	8.03	2.52	149	122	0.381	1.13	225
	1	2.39	0.598	0.582	1.07	1.34	6.11	3.32	136	112	0.290	1.16	245
	2	4.05	0.820	0.924	2.73	1.22	6.90	2.33	140	115	0.171	0.845	238
	3	1.12	0.457	0.100	0.556	0.921	9.58	1.73	147	120	0.619	1.52	227
	4	1.95	0.611	0.374	1.03	1.16	8.97	3.26	173	142	0.355	1.13	193
	Mean S. E.	2.38 0.62	0.622 0.075	0.495 0.174	1.35 0.48	1.16 0.09	7.89 0.83	2.66 0.38	153 1.23	125 1.02	0.359 0.095	1.16 0.14	226 11.6
Cefoxitin	Mean	13.7	1.53	6.01	5.15	4.07	5.25	6.13	356	316	0.05	0.453	93.6
	1	3.94	1.22	0.77	2.09	2.30	8.40	3.10	322	285	0.176	0.568	104
	2	16.1	1.55	7.24	6.66	3.75	5.74	6.24	359	318	0.043	0.447	93.0
	3	6.89	1.23	2.13	2.29	3.70	5.94	5.52	366	325	0.100	0.564	91.0
	4	22.6	1.48	12.5	5.55	6.03	3.63	8.18	365	323	0.307	0.468	91.4
	Mean S. E.	12.4 4.28	1.37 0.08	5.66 2.67	4.15 1.15	3.94 0.77	5.93 0.98	5.76 1.05	389 12.6	345 11.1	0.157 0.057	0.512 0.032	94.7 2.96

総クリアランス, Cl_r は腎クリアランス, $T_{1/2-\alpha}$ は分布相の半減期, AUC は血清中濃度の濃度下面積である。血清中半減期, すなわち biological half life ($T_{1/2-\beta}$) は CFX が最も短く, 0.447~0.568 時間, 平均 0.512 時間, 次いで CMZ 0.845~1.52 時間, 平均 1.16 時間, そして CEZ 1.54~1.80 時間, 平均 1.66 時間であった。平均血清中濃度を解析して算出した AUC は, CEZ が 396 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 次いで CMZ 225 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, そして CFX は 93.6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ となった。

III. 考 察

筆者らは先に CMZ の薬動学的性状について報告した^{1,2)}。今回は健康成人に cross over してセファマイシン系薬剤, CMZ, CFX およびセファロsporin系薬剤, CEZ 2g・2時間静脈内持続注入後の吸収排泄を検討し, 薬動学的性状を比較した。

本実験において得られた結果を前回の CMZ の場合と比較すると, 前回の点滴終了時の平均血清中濃度は 107 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であるのに対し, 今回の成績は 89.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となり, やや低い値であった。また CEZ および CFX に

ついても, W. VOMEL³⁾, 石神⁴⁾らの成績よりも, 各薬剤ともに 10~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 低い値となった。腎を排泄の主経路とする薬剤の体内動態は, 同一の薬剤でも腎機能によって大きな影響をうけるが, 腎機能が正常な場合は, 分布容量がある程度の影響を与えると思われる。前回 CMZ の吸収排泄を検討した健康成人 4 名の平均体重 61 kg に対して, 今回の健康成人 4 名の平均体重は 79 kg であり, 約 20 kg の差がみられ, CMZ の分布容量は前回の 7.34 l に対して今回の群では 8.03 l であった。これが, 前回よりも血清中濃度が低くなった原因と考えられたので, 今回の健康成人の CMZ のパラメータのうち分布容量のみを前回の健康成人の 7.34 l に置換えて血清中濃度を simulation したところ, 注入終了時には 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となり, 前回の健康成人の血清中濃度推移とほぼ近いものになった。そこで CMZ の分布容量の補正率を他の 2 剤にもあてはめて分布容量を CEZ 5.23 l, CFX 4.80 l に補正して血清中濃度を simulation すると, Table 5 に示した血清中濃度が得られた。すなわち, 最高血清中濃度は CMZ では 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, CFX では 49.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$,

Table 5 Simulation of serum levels during and following 2g i.v. constant infusion for 2 hours after correcting V_c

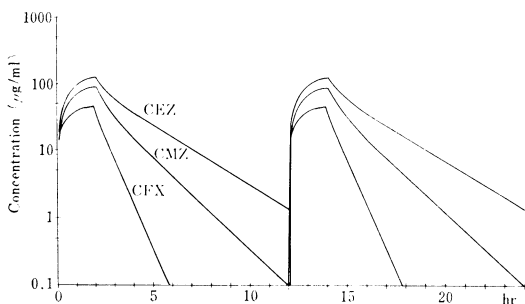
Time(hr.)	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	4.0	5.0	6.0	8.0	10.0	12.0
Drug												
Cefazolin	66.7	103	126	144	90.8	66.0	41.0	26.9	17.8	7.80	3.42	1.50
Cefmetazole	49.3	75.6	90.9	100	57.6	35.8	16.4	8.37	4.45	1.30	0.38	0.11
Cefoxitin	32.3	42.4	47.1	49.3	18.0	8.36	1.81	0.39	—	—	—	—

V_c ; CEZ : 5.23 L, CMZ : 7.34 L, CFX : 4.80 L

— : $<0.1 \mu\text{g/ml}$

Fig. 6 Simulation of serum levels of CMZ, CFX and CEZ during and following 2g i.v. constant infusion for 2 hours repeated every 12 hours

* V_c values were used after correcting body weight (79→66 kg)



CEZ 144 $\mu\text{g/ml}$ となり、何れも今までの報告値に近いものとなった。

尿中回収、および血清中濃度半減期では CFX の排泄は速く、次いで CMZ、および CEZ の順となった。しかしこれらの差異は、セファマイシンとセファロsporin 系の母核構造の差異によるとは考えられず、筆者が現在検討しているセファマイシン系の YMO 9330 の半減期は約 3 時間であり、これらの薬動学的特性はその 3 位、7 位の側鎖の性状による影響の方が大であると思われる。

In vivo における有効性を判断する上では、種々の要因が関与すると考えられるが、薬剤の血清中濃度と MIC の関係は一つの重要な factor であると考えられる^{5,6)}。今回の投与方法は臨床的に比較的良く用いられる条件で、CEZ を対照薬とした呼吸器感染症に対する CMZ, CFX の比較試験にも用いられたが^{7,8)}、標準体重の者に、2g・2時間の持続注入を 12 時間毎に 2 回実施した時の血清中濃度を simulation すると、Fig. 6 の濃度となった。抗生剤の MIC 測定濃度をもとに、各薬剤の 2g・2時間持続注入時における、3.13, 6.25, 12.5, 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の血清中濃度持続時間を Fig. 7 に示した。Fig. 7 の成績をもとに、この投与方法における各薬剤の血中持続時間を比較すると、CMZ は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上

Fig. 7 Sustaining of 3.13, 6.25, 12.5 and 25 $\mu\text{g/ml}$ or more in the serum levels of CEZ, CMZ and CFX

Dose and route : 2g-2 hr., i.v. constant infusion

Conc. (Mg/ml)	Drug	(hr.)
3.13	CEZ	2, 4, 6, 8, 10, 12
	CMZ	2, 4, 6, 8, 10
	CFX	2, 4, 6
6.25	CEZ	2, 4, 6, 8, 10, 12
	CMZ	2, 4, 6, 8, 10
	CFX	2, 4, 6
12.5	CEZ	2, 4, 6, 8, 10, 12
	CMZ	2, 4, 6, 8, 10
	CFX	2, 4, 6
25	CEZ	2, 4, 6, 8, 10, 12
	CMZ	2, 4, 6, 8, 10
	CFX	2, 4, 6

の血清中濃度を 6.6 時間持続するが、CEZ は 4 倍高い 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の血清中濃度がほぼ同じ時間持続し、3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の血清中濃度の持続時間は 10 時間であった。CFX の 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の血中持続時間は 3.6 時間で、CMZ のおよそ 1/2 であった。

島田⁹⁾は SHAH、および EAGLE の実験成績にもとづいて、宿主の抵抗力が正常な場合には起炎菌の MIC 以上の有効濃度を 1~1.5 時間保ちかつ菌が再増殖を開始する 6 時間以内に再び有効血清中濃度の山を作ることが望ましいとしている。標準体重のものに 2g・2時間持続注入した場合、CEZ では 20 $\mu\text{g/ml}$ 以上の血清中濃度を 5.7 時間持続し、CMZ では 5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を 5.9 時間持続するので、12 時間毎に注入した場合 CEZ では MIC 20 $\mu\text{g/ml}$ 、CMZ では 5 $\mu\text{g/ml}$ までの起炎菌に対しては約 6 時間後に次の有効血清中濃度の山を作ることになり、臨床的な有効性を期待し得ると思われる。一方 CFX では Fig. 6 に示されるように血清中濃度持続が短く、12 時間毎の使用法は MIC の極く小さい起炎菌以外には適切でないが、25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の血清中濃度が 2 時間持続するので、8 時間毎に 2g を用いることにより、MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ までの起炎菌に対して島田の仮説の条件を満たし、有効性が期待されることになる。

一般にセファマイシン系薬剤は既存のセファロsporin

ン系薬剤に比べて、グラム陽性菌に対する抗菌力はやや弱い、グラム陰性菌にやや優れた抗菌力を示すことが報告されている^{10,11,12,13})。しかし、現在市販されているセファマイシン系薬剤は、血中半減期が短いために血清中濃度はCEZと比較して全般に低く^{1,2,3,4,14,15})、CEZと比較して薬動学的性状では優位性を持たないので、臨床投与時の有効性は単に試験管内抗菌活性のみではなく、有効血中濃度の持続性による影響が大と考えられる。CEZとセファマイシン系薬剤の有効性の評価は引き続き検討を要する問題と考えられる。

文 献

- 1) 山作房之輔, 鈴木康稔: CS-1170の薬動学的研究 I. CHEMOTHERAPY 26 (S-5): 264~267, 1978
- 2) YAMASAKU, F.; Y. SUZUKI, K. SASAHARA, M. SEKINE & T. MORIOKA: Pharmacokinetic study of cefmetazol in healthy volunteers. Current Chemotherapy and Infections Disease: p. 227~229, American Society for Microbiology, Washington, DC, 1980
- 3) VÖMEL, W. & R. HOFFMAN: Grundlaqen für die bewertung der chemotherapeutischen wirkung von Cefazolin beim menschen: Infection 2 (S-1): 40~48, 1974
- 4) 大前博志, 黒田泰二, 片岡頌雄, 三田俊彦, 石神襄次: 尿路感染症に対する cefoxitin の応用。CHEMOTHERAPY 26 (S-1): 560~565, 1978
- 5) EAGLE, H.; R. Fleishman & A. D. Musselman: Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin. Importance of the aggregate time penicillin remains at effectively bactericidal levels. Am. J. Med. 9: 280~299, 1950
- 6) NISHIDA, M.; T. MURAKAWA, T. KAMIMURA & N. OKADA: Bactericidal activity of cephalosporins in an *in vitro* model simulating serum levels. A. A. C. 14 (6): 6~12, 1978
- 7) 塩田憲三, 三木文雄, 浅井俱和: 呼吸器感染症に対する Cefmetazole (CS-1170) と Cefazolin の二重盲検法による薬効比較試験成績。CHEMOTHERAPY 27 (4): 581~651, 1979
- 8) 斎藤 玲, 長浜文雄, 浅川三男, 坂井英一, 平賀洋明: 慢性呼吸器感染症に対する Cefoxitin の臨床評価—cefazolin を対照とする比較試験—第 27 回日本化学療法学会東日本支部総会。盛岡, Sept. 1980
- 9) 島田 馨: Cephalothin 大量療法の適応と限界。最新医学 29 (5): 867~887, 1974
- 10) 真下啓明, 国井乙彦, 深谷一大, 谷 莊吉, 原中勝正, 渡部迪男, 小橋 喬, 里見信子: CS-1170 に関する基礎的臨床的研究。CHEMOTHERAPY 26 (S-5): 193~202, 1978
- 11) 桑原章吾: β -ラクタム抗生物質開発の現況。日本細菌学雑誌 34 (5): 713~730, 1979
- 12) 五島堯智子, 小川正俊, 辻 明良, 金子康子, 桑原章吾: Cephamicin 系の新物質 CS-1170 の細菌学的評価。CHEMOTHERAPY 26 (S-5): 1~20, 1978
- 13) 西野武志, 宇津井幸男, (故)中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析, 大腸菌ならびに肺炎桿菌に対する CS-1170 の効果。CHEMOTHERAPY 26 (S-5): 40~56, 1978
- 14) GOODWIN, C. S.; F. B. RATTERY, A. D. GOLDBERG, H. SHEGGS, A. E. TILL & C. M. MARTIN: Effects of rate of infusion and probenecid on serum levels, renal excretion and tolerance of intravenous dose of cefoxitin in humans: Comparison with cephalothin. A. A. C. 6: 338~346 1974
- 15) LEVISON, M. E.; S. P. LEVISON, K. RIES & D. KAYL: Pharmacology of Cefazolin in patients with normal and abnormal renal function. J. Infect. Diseases 128 (S): 354~357, 1973

PHARMACOKINETICS OF CEFAZOLIN AND CEFAMYCIN
DERIVATIVES (CEFMETAZOLE AND CEFOXITIN)
IN HEALTHY VOLUNTEERS AFTER
I. V. CONSTANT INFUSION

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI

Internal Medicine, Suibarago Hospital

In our cross-over study, serum and urinary levels of cefazolin, cefmetazole and cefoxitin were determined by bioassay and high performance liquid chromatography in 4 healthy male volunteers given in a single dose of 2g by 2-hr constant infusion. The values obtained by the two methods were quite similar and regression coefficients were not less than 0.988. The mean peak serum levels determined by bioassay at the end of infusion were 44.9 $\mu\text{g/ml}$ for cefoxitin, 88.7 $\mu\text{g/ml}$ for cefmetazole, and 130 $\mu\text{g/ml}$ for cefazolin (ratio : 1 : 2 : 3). The mean serum levels of cefazolin and cefmetazole 8 hours after the start of infusion were 7.3 and 1.3 $\mu\text{g/ml}$, respectively. However, cefoxitin was not detected even at 6 hours. The mean 2-hr urinary excretion rates were 33.9% for cefazolin, 44.5% for cefmetazole and 68.1% for cefoxitin, i. e. about two-thirds of the dosed amount of the latter was excreted by the end of infusion. The 8-hr urinary excretion rates were 76.6% for cefazolin, 81.8% for cefmetazole and 88.6% for cefoxitin. The serum half-lives of the β -phase by pharmacokinetic analysis using a two-compartment open model were 0.512-hr for cefoxitin, 1.16-hr for cefmetazole and 1.66-hr for cefazolin (ratio : 1 : 2 : 3). The distribution volume of the volunteers in this study was high (mean bodyweight : 79 kg and mean body surface : 1.90 m^2) and the serum levels were found to be lower than in our past experience in standard healthy male volunteers. The serum levels and the MICs of the drugs were therefore discussed using the calculated serum levels correcting the distribution volume to average healthy volunteers.