

慢性腎不全患者における Ceftezole 血中濃度について

長谷川 弘一

大阪市立城北市民病院内科

宮川 智 秀

中外製薬株式会社総合研究所

(昭和 56 年 12 月 3 日受付)

血液透析中の慢性腎不全患者 4 例について血液透析前および後に、食餌療法中の慢性腎不全患者 4 例について Ceftezole(CTZ) 1g を生理食塩水 20cc に溶解して経静脈的に投与し、経時的に採血した。測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした薄層 disc 法を用いた。CTZ 投与 1 時間後の血中濃度は血液透析中の患者で透析後に投与した群、血液透析中の患者で透析前に投与した群、食餌療法中の患者の順に低くなり、特に食餌療法中の患者 4 例では血中クレアチニン濃度に比例して高値を示した。血液透析導入直前の症例では著明な高値を示した。血中濃度半減期も同様の成績を示した。このように腎機能の低下とともに CTZ 血中濃度、半減期はしだいに高値をとるが、血液透析前に投与した群は血中濃度、半減期とも同程度の腎機能の腎不全患者に比べて著明に低値をとり、透析膜よりの除去がかなり多いことを示している。

以上の成績より慢性腎不全患者に CTZ を投与するにあたっては投与量、投与間隔の調節とともに極力血液透析後に投与することが望ましいと考えられるが、血液透析前に 1.0g 経静脈的に投与しても次回血液透析開始時の 48 時間まで有効血中濃度が得られることが示された。

最近の血液透析の発達は腎不全患者の生存のみならず社会復帰を可能ならしめた。しかし血液透析患者における重症感染症は心不全、脳血管障害とともに大きな死亡原因となっている。

抗生物質の代謝、排泄は腎および肝、その他の臓器において行なわれる。慢性腎不全患者に対して抗生物質を投与する場合、その排泄が遅延し、健常人には生じる可能性の少ない副作用が現われる危険性がある。さらに血液透析操作により透析膜より通過されることもあり投与にあたってはその投与量や投与間隔に細心の注意を払う必要がある。

Ceftezole(CTZ) は国産の Cefazolin(CEZ) 類縁の優れた合成 cephalosporin 系抗生剤である。生体からの排泄は CEZ と同様に主として腎から行なわれるが、腎機能正常者では血中濃度半減期は 0.93 時間と CEZ よりも短いことが報告されている¹⁾。

今回、食餌療法中の慢性腎不全患者、血液透析中の慢性腎不全患者に CTZ を投与して血中濃度を経時的に測定した。

I. 対 象

大阪市立城北市民病院にて血液透析中の慢性腎不全患者 4 例、食餌療法中の慢性腎不全患者 4 例を対象とし

た。

血液透析中の患者 4 例の基礎疾患は慢性糸球体腎炎 3 例、嚢胞腎 1 例であり、男 3 例、女 1 例、年齢は 30～56 歳、透析歴 2～10 年である。全例社会復帰しており週 3 回、1 回 5 時間の血液透析を受けている。ダイアライザーは旭メディカルの AM-10 および泉工医科のメラ C-40 を使用している。

食餌療法中の患者 4 例の基礎疾患は全例慢性糸球体腎炎で男 2 例、女 2 例。女性 1 例は 2 週間後に血液透析へ移行した。年齢は 44～58 歳である。

対象とした 8 例(延べ 12 例)の慢性腎不全患者の CTZ 投与時の生化学データを Table 1 に示した。

II. 方 法

血液透析患者については血液透析開始時生理食塩水 20cc に CTZ 1g を溶解し、約 5 分間かけて静注し、1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 24, 48 時間後に採血した。これを A 群とした。

なお 1～5 時間後までの検体は血液透析時間内のものである。さらに同一症例について約 6 か月後に再度 CTZ 1g を生理食塩水 20cc に溶解し血液透析終了時に投与して 1, 24, 43, 48 時間後に採血した。これを B 群とした。なお 43, 48 時間後は次回血液透析開始時

Table 1 Laboratory data in patients with chronic renal failure

	Case	Sex	Age	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	Uric acid (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Ca (mEq/l)	P (mg/dl)	BP (mmHg)	Ht (%)	CTR (%)	U. V. (cc/day)	
Undialysed	K. I.	M	51	27.1	1.8	7.0	136	4.8	100	4.3	4.2	156/90	35.7	48.0	1,400	
	T. F.	F	52	45.8	5.3	7.6	146	5.6	114	3.8	4.4	140/82	25.9	44.8	1,150	
	N. O.	M	44	57.6	8.3	10.8	141	5.0	108	4.1	4.9	130/90	22.0	42.1	1,500	
	F. T.	F	58	126.5	10.1	12.2	136	5.5	88	3.2	9.8	172/104	26.0	52.7	800	
Dialysed	A	K. Y.	M	30	103.9	17.4	7.5	143	5.0	102	4.5	6.8	180/104	23.2	45.0	0
		H. K.	M	41	109.6	17.3	7.7	134	6.0	103	4.5	9.6	128/80	29.3	46.0	0
		Y. H.	F	38	78.2	11.6	5.9	138	6.4	103	4.4	6.9	200/110	28.5	43.0	0
		T. N.	M	56	88.0	11.2	6.5	147	5.3	113	4.3	5.0	144/80	25.4	42.4	50
	B	K. Y.	M	30	72.9	17.4	6.9	142	4.7	101	4.8	6.5	155/82	26.4	48.3	0
		H. K.	M	41	83.3	16.4	8.3	139	5.1	105	4.6	11.0	130/80	27.4	48.3	0
		Y. H.	F	38	56.9	12.3	5.6	136	4.9	99	4.4	10.7	134/90	26.9	42.6	0
		T. N.	M	56	46.0	10.8	6.8	141	4.6	107	4.3	4.4	120/70	25.9	45.3	70

Fig. 1 Serum levels of CTZ in dialysed patients with CRF(A group)

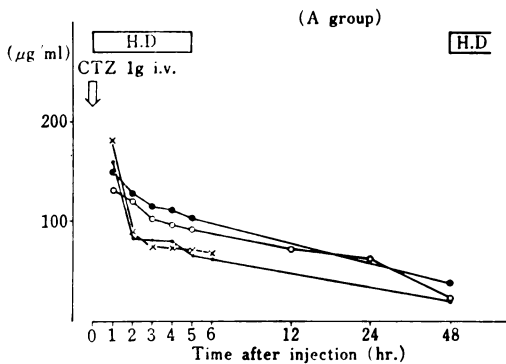


Fig. 2 Serum levels of CTZ in dialysed patients with CRF(B group)

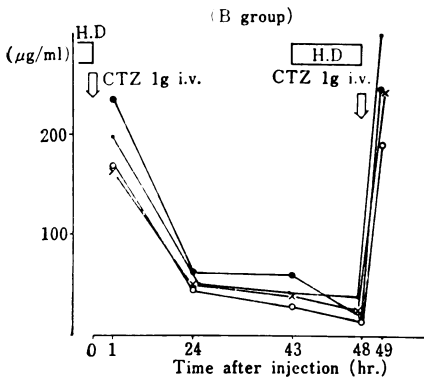
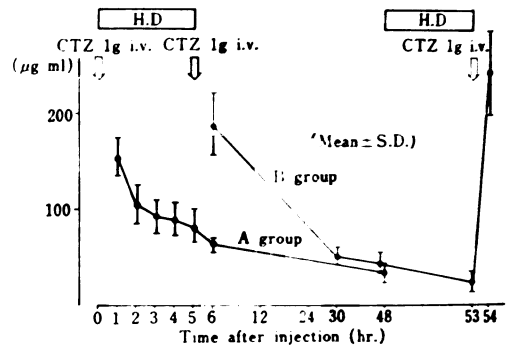


Fig. 3 Serum levels of CTZ in dialysed patients with CRF (Mean ± S.D.)



および終了時である。さらに 48 時間後 (次回血液透析終了時) に CTZ 1g を同様にして投与し、49 時間後に採血した。

食餌療法中の患者については血液透析患者と同様に投与し 1, 3, 5, 12, 18, 24, 48 時間後に採血した。採血量は 3cc であり、遠沈後 -20°C の冷凍庫に測定まで保存した。

測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした薄層 disc 法を用いた。なお測定にあたっては Monitrol I 血清 (ミドリ十字) 希釈標準曲線を使用した。

また血中濃度半減期は以下の数式によって求めた²⁾。
T/2 (half-life)

$$T/2 = \frac{\log \Sigma}{m} (\text{時間})$$

$$m = \frac{N \Sigma (x \log y) - (\Sigma x) (\Sigma \log y)}{N \Sigma x^2 - (\Sigma x)^2}$$

m : 血中濃度勾配 y : 抗生物質血中濃度
 x : 時間 (hr.) N : 血中濃度測定回数

III. 結 果

1) 血液透析中の慢性腎不全患者の血中濃度 (Fig. 1~3, Table 2)。

血液透析開始時に CTZ を静注した群 (A群) では1時間後 153.1 μg/ml, 血液透析終了時の5時間後では 80.2 μg/ml, 次回血液透析開始時の48時間後では 31.6 μg/ml であった (Fig. 1, Fig. 3)。CTZ 静注後1時間にて著明な高値を示したが血液透析中ではかなり血中濃度の低下は早かった。その後の血中濃度の低下は遅く、48時間後でも十分に高い血中濃度が維持されていた。

血液透析終了時に CTZ を静注した群 (B群) では1時間後 190.8 μg/ml, 24時間後 51.4 μg/ml, 43時間後 (次回血液透析開始時) 42.4 μg/ml であり、血液透析操作による透析膜よりの除去が行なわれない分だけ高値を示したと思われた。次回血液透析開始時 42.4 μg/ml, 次回血液透析終了時 24.1 μg/ml とかなり低下していた。次回血液透析終了時にさらに CTZ 1g を静注したところ 245.8 μg/ml と非常な高値を示した (Fig. 2, 3)。

2) 食餌療法中の慢性腎不全患者の血中濃度 (Fig. 4, Table 3)。

食餌療法中の慢性腎不全患者では血清クレアチニン濃度の上昇とともに CTZ 静注1時間後の血中濃度は高く

Fig. 4 Serum levels of CTZ in undialysed patients with CRF

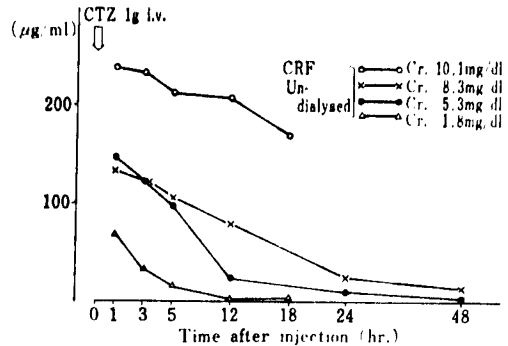


Fig. 4 Serum levels of CTZ in undialysed patients with CRF

なり、経時変化もよりゆるやかに下降した。血清クレアチニンが 10.1 mg/dl を示した症例 F. T. は 18時間後においても依然として 167.9 μg/ml という高値を示しているが、血清クレアチニンが 5.3 mg/dl を示した症例 T. F. は 24時間後には 8.6 μg/ml と低値を示した。

血清クレアチニンが 1.8 mg/dl を示した症例 K. I. はクレアチニン・クリアランスが 45.5 ml/min と軽い腎機能障害を伴っており、投与1時間後は 67.9 μg/ml, 5時間後は 15.4 μg/ml, 12時間後には 1.4 μg/ml と

Table 2 Serum levels of CTZ in dialysed patients with CRF

Case	Dialyser	Serum level in hour (μg/ml)											T/2(hr.)		
		1	2	3	4	5	6	12	24	43	48	49	on H. D.	off H. D.	
A	K. Y.	C-40	178.6	87.6	74.6	71.6	67.6	64.6						3.23	15.32
	H. K.	C-40	158.9	81.9	79.9	78.9	65.4	60.9				39.9		3.82	64.10
	Y. H.	C-40	146.2	124.2	111.2	108.2	99.2					35.7		7.59	29.07
	T. N.	AM-10	128.8	116.8	98.8	93.3	88.8		68.8	65.8		19.3		7.16	19.94
B	K. Y.	C-40	165.0							49.5	39.5	22.3	247.0	6.06	20.33
	H. K.	C-40	197.0							49.0	40.5	38.5	300.5	2.74	18.02
	Y. H.	C-40	235.0							62.0	61.0	19.5	245.0	3.04	21.05
	T. N.	AM-10	166.0							45.0	28.5	16.0	190.5	6.00	22.43

Table 3 Serum levels of CTZ in undialysed patients with CRF

Case	Serum level in hour (μg/ml)							Serum creatinine (mg/dl)	T/2 (hr.)
	1	3	5	12	18	24	48		
K. I.	67.9	31.9	15.4	1.4	1.2			1.8	2.10
T. F.	147.0	123.0	98.0	24.5		8.6	0.6	5.3	4.84
N. O.	135.0	123.0	106.0	79.0		25.0	13.5	8.3	8.04
F. T.	237.9	232.9	212.9	207.9	167.9			10.1	37.14

ほとんど0に近い濃度へと低下した。

3) 食餌療法中および血液透析中の慢性腎不全患者における CTZ の血中半減期と血清クレアチニン値 (Table 2, 3)。

食餌療法中の患者において血清クレアチニンの上昇とともに血中半減期は 2.10 時間, 4.84 時間, 8.04 時間, 37.14 時間と延長がみられた。また血液透析中の患者において A 群では血液透析時 5.45 時間, 非透析時 32.11 時間であり, B 群では血液透析時 4.46 時間, 非透析時 20.47 時間であった。血中半減期 37.14 時間を示した食餌療法中の慢性腎不全患者 F. T. は 2 週間後に血液透析を開始しており, 血液透析患者の非透析時の半減期よりもなお延長していた。また血液透析患者では血液透析時は非透析時に比べて著明に短縮していた。血液透析患者の血清クレアチニン値と非透析時の半減期との間には有意の関係を見出し得なかった。

血液透析患者の血液透析時の血中半減期を使用ダイアライザー別に検討してみると, 旭メディカルの AM-10 を使用している症例 T. N. は泉工医科のメラ C-40 を使用している他の 3 例に比べて高値を呈した。

IV. 考按および結語

CTZ は合成 cephalosporin 系抗生剤として広く感染症に使用され, 抗菌スペクトラムは広く副作用も少ないとされている。腎機能正常者における本剤投与後の血中濃度および半減期についてはすでに数多く報告がみられる^{1,3,4)}。長期血液透析中の慢性腎不全患者および種々の程度の腎機能障害者における本剤投与後の血中濃度についてもすでに報告がみられる⁵⁻⁹⁾。しかし血液透析開始時および血液透析終了時とわけて本剤を投与して血中濃度および半減期をみた報告はない。また使用ダイアライザー別に血液透析時の半減期について検討した報告もない。

われわれの成績では慢性腎不全患者の CTZ 血中濃度は著明な高値を示し, 半減期も著明に延長していた。血液透析の影響であるが血液透析開始時に本剤を投与した群 (A 群) では 5 時間後の血液透析終了時には投与後 1 時間値に比べてかなり血中濃度は低下し, 慢性腎不全患者における通常の排泄, 不活性化以外に血液透析操作による透析膜よりの除去がかなり多いことが示唆された。さらに血液透析終了時に本剤を投与した群 (B 群) との比較では投与後 6 時間のレベル (A 群) と投与後 24 時間のレベル (B 群) とは同程度であり, この成績からも血液透析操作による透析膜よりの除去が大きいことをうかがわせた。また膜面積 1.1m² の HFK である AM-10 を使用した症例と膜面積 0.96m² のメラ C-40 を使用した症例で半減期が前者のほうが後者に比べて高値を

示したのは興味ある成績であり, 限外濾過圧, 膜の性状および血流量が関与しているものと考えられた。一般に血液透析時の膜透過性は物質の分子量と血清蛋白結合率に左右されるといわれているが, 本剤の分子量は 482.47 であり, 蛋白結合率も 67.7% と CEZ と比較して低値であることが報告されている⁹⁾。この事実は本剤の良好な透析性の成因の一つとして考えられる。しかし透析操作を受けても A 群の 48 時間後の血中濃度は 31.6 μg/ml と十分に高い濃度を維持しえた。慢性腎不全患者における CTZ の半減期は CEZ のそれに比べて短いことが指摘されており⁹⁾, その易透析性ととも CEZ に比べて CTZ が血液透析中および食餌療法中の慢性腎不全患者に使用しやすい抗生物質と思われる。さらには血中濃度の推移より血液透析終了後に投与することが望ましいが, 1.0g 投与では血液透析前の投与でも有効な血中濃度が次回血液透析開始時の 48 時間まで得られることが示された。

文 献

- 1) 西田 実, 村川武雄, 上村利明, 岡田直彦, 坂本博, 深田志計実, 中本昭治, 横田好子, 三木和代: 新しい Cephalosporin 誘導体, Ceftezole の基礎評価。Chemotherapy 24: 600~618, 1976
- 2) 山作房之輔: 腎機能不全時の抗生剤の動態 第 1 報, 慢性腎不全時ならびに人工透析時の Ampicillin, Hetacillin および Carbenicillin の動態。Chemotherapy 18: 291~301, 1970
- 3) 清水喜八郎, 奥住捷子, 小川一吉, 茂木武美: Ceftezole にかんする基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 24: 789~796, 1976
- 4) 伊藤 章, 山崎隆一郎, 註新 塘, 神永陽一郎, 田口敦, 古山りえ子: Ceftezole の内科領域における基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 24: 833~845, 1976
- 5) 上田 泰, 松本文夫, 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 小林千鶴子, 柴 孝也, 山路武久, 三枝幹文, 上竹将夫, 板井 磐: Ceftezole にかんする臨床的研究。Chemotherapy 24: 802~810, 1976
- 6) 関根 理, 薄田芳丸, 青木信樹, 若林伸人, 福口興三: Ceftezole に関する臨床的研究。Chemotherapy 24: 852~856, 1976
- 7) 大川光央, 竹前克朗, 島村正喜, 岡所 明, 平野章治, 中下英之助, 黒田恭一: 腎機能障害時における Ceftezole の血中および排泄動態について。Chemotherapy 26: 317~323, 1978
- 8) 岩永守登, 庭山昌俊, 蒲沢知子, 川島士郎, 武田元, 山作房之輔, 木下康民: Ceftezole の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 24: 846~851, 1976
- 9) 米瀬泰行, 徳江章彦, 松島正浩, 松原秀三, 原田祐輔, 遠藤久男, 小川春樹, 小山憲次朗: 腎機能障害時における Ceftezole の排泄に関する基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 25: 2361~2370, 1977

SERUM LEVEL OF CEFTEZOLE IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

KOICHI HASEGAWA

Department of Internal Medicine, Shirokita Municipal Hospital

SATOHIDE MIYAKAWA

Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

Ceftezole(CTZ) was injected intravenously at a dose of 1.0g to the patients with various degree of renal impairment and chronic renal failure undergoing hemodialysis and the serum concentrations of CTZ were assayed by the paper disc method using *Bacillus subtilis* ATCC 6633 as a test organism, and the following results were obtained.

- 1) In patients with various degree of renal impairment, serum levels and half-lives were higher in proportion to highering of serum creatinine.
- 2) In patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis, serum levels and half-lives were lower than in undialysed patients because of high rate of removal of CTZ from artificial kidney.