

脊髄性麻痺患者の尿路感染症に対する抗生物質投与方法に関する研究

その I Cefotiam の麻痺部位筋注法

石 川 道 雄

東京厚生年金病院整形外科

渡 辺 誠

東京厚生年金病院薬剤部

真 下 啓 明

東京厚生年金病院内科

(昭和 57 年 12 月 18 日受付)

脊髄性麻痺患者の尿路感染症に対する麻痺部位筋注による抗生物質の投与方法を、CTM をモデル薬剤として体内動態、および臨床面より検討した。

対象・方法：外傷性頸髄損傷 4 例、外傷性腰髄損傷 1 例、脊髄血管異常による麻痺 1 例の計 6 例に、CTM 1g を麻痺部位に筋注したのち経時的に血清中 CTM 濃度を測定し、体内動態解析を行なった。またこの投与を 1 日 2 回、6 日間行ない、臨床効果を検討した。なお体内動態の比較対照には文献中の健常者の成績を用いた。

結果：CTM の血清中濃度は投与直後で対照健常者より低い値であったが、投与後 1 時間以降では逆に高くなる結果となった。また体内動態解析の結果では、健常者に比べ吸収および排泄の遅延が認められた。臨床効果では、投与直前に菌交代現象を起こしていた 1 例を除き有効であり、副作用は全例認められなかった。

結論：脊髄性麻痺患者に対する CTM 1 回 1g、1 日 2 回の麻痺部位筋注による投与では、筋注短時間後の血清中濃度は健常者よりやや低値であったが、持続時間はむしろ延長した。また臨床効果は、起因菌が感受性を示す症例では全例有効であり、麻痺部位筋注によるこの投与法は有用と考える。

外傷性脊髄損傷をはじめ、脊髄性麻痺患者の尿路感染症に対する化学療法は、従来特にその投与方法については検討されていない¹⁾。

そこで我々は、脊髄性麻痺患者の尿路感染症に対する抗生物質至適投与方法を得るために、本症で緑膿菌を除き適応となる Cefotiam (CTM) をモデル薬剤とし、尿路感染症を併発した脊髄性麻痺患者の麻痺部位に CTM 1g を筋注し、体内動態を検討した。またさらに、この投与を 1 日 2 回、6 日間継続し臨床効果について検討した成績についてのべる。

I. 対象ならびに方法

本院リハビリテーション病棟に入院中の患者で尿路感染症を併発した、外傷性頸髄損傷 4 例、外傷性腰髄損傷 1 例、脊髄血管異常による麻痺 1 例の計 6 例を対象とした (Table 1)。体内動態での対照群は、澤江らの報告²⁾中の健常者による CTM 1g 筋注時の血清中濃度 (以下、

血中濃度) 推移の結果と CTM 開発時の Phase I study^{3,4)}の成績を用いた。

CTM 1g を生食 2ml に溶解し、麻痺部位 (大臀筋) に筋注した。体内動態解析のための採血は初回投与時に行ない、投与前、投与後 15 分、30 分、1, 2, 4, 6 時間に行なった。採血後直ちに血清を分離し、測定まで凍結保存した。なお、投与は 1 日 2 回で 6 日間行ない、臨床的な評価を行なった。

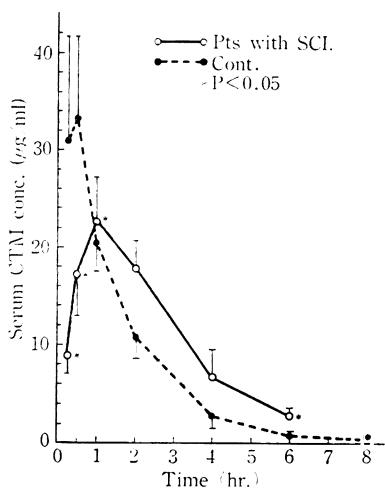
血中濃度の測定は *P. mirabilis* 21100 株を用いるアガーウェル法で行なった⁵⁾。測定はすべて武田薬品工業、生物研究所に依頼した。

体内動態解析は、一次速度による吸収をもつ One-compartment open model⁶⁾に基づき、シャープ MZ 80 B 型コンピュータを用いて最小自乗法を応用したプログラムにて行なった。また検定には t 検定を用いた。

臨床評価については、細菌学的評価を中心とし、臨床

Table 1

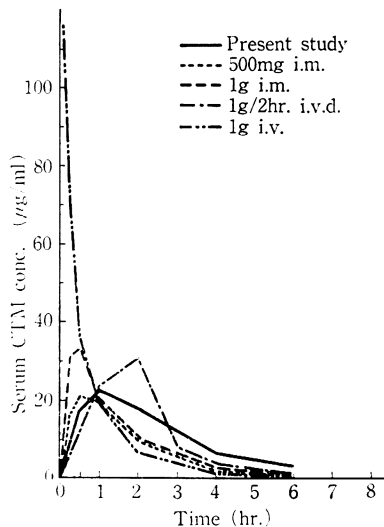
Case	Age (y.)	Sex	BW (kg)	Diagnosis	S-cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Ccr (est.) (ml/min)
F. K.	78	F	41.0	Anterior spinal artery syndrome?	0.96	14	48.4
M. A.	34	M	50.4	Traumatic C. S. C. I.	0.77	9	112.7
H. S.	33	M	46.8	Traumatic C. S. C. I.	0.82	10	106.8
K. M.	24	F	46.0	Traumatic L. S. C. I.	0.73	11	116.9
T. M.	19	M	62.0	Traumatic C. S. C. I.	0.58	8	170.3
Y. O.	23	M	40.2	Traumatic C. S. C. I.	0.62	16	154.2
K. T. ²⁾	37	M	63.0	Volunteer	—	—	—
M. O. ²⁾	31	M	52.0	Volunteer	—	—	—
T. T. ²⁾	27	M	53.0	Volunteer	—	—	—

Fig. 1 Serum level-time curve of CTM patients vs. control²⁾

的な観察結果を合わせて評価した。

II. 成績

CTM の血中濃度推移は、既に報告されている健常者の結果²⁾に比べ、投与後徐々に上昇し1時間で実測値が最高値に達したのち、ゆっくりと減少した (Fig. 1)。血中濃度推移の解析により得た体内動態値 (Table 2) での健常者^{2,9)}との比較では、最高血中濃度時間 (t_{max})、吸収の開始時間 (lag T) が有意差を示し、また吸収速度恒数 (K_a) でも差が認められ吸収の遅延を示した。また生物学的半減期 ($t_{1/2}$) も患者群では有意に延長が認められたが、この延長の程度と血清クレアチニン、および JELLIFFE の方法⁷⁾で求めた内因性クレアチニン・クリアランスとの間には関係が認められなかった。さらにみかけの分布容量 (V_d/F) の著しい増大が患者群で3例認められたが、他の3例との間に麻痺の高さ、程度、また発症時期等に差は認められなかった。Fig. 2 に今回の症

Fig. 2 Serum level-time curve with various dosage regimen^{2,3,4)}

例と Phase I study における種々の投与方法による血中濃度推移の比較を示した。

臨床評価では、投与開始後直前の尿より緑膿菌が培養され他剤に変更した1例を除き、菌の消失が認められ臨床症状の改善が認められた。なお副作用は全例認められなかった (Table 3)。

III. 考察

脊髄性麻痺疾患の尿路管理の適否は、患者の社会復帰を大きく左右するため、受傷後急性期より的確に行ない、膀胱機能を回復させてカテーテル・フリーにする必要がある。特に併発する尿路感染症に対しては急性期よりその予防、治療に充分留意せねばならない¹⁾。脊髄性麻痺患者の尿路感染症の特徴は、起因菌は主としてグラム陰性桿菌であり、グラム陽性球菌との混合感染の場合も少

Table 2 CTM pharmacokinetic parameters from S. C. I. patients and literatures

Case	K_a (hr ⁻¹)	K_{el}^* (hr ⁻¹)	$t_{1/2}^*$ (hr.)	t_{max}^* (hr.)	Lag T^* (hr.)	V_d/F (l)	$V_d/F/kg$ (l/kg)
F. K.	3.86	0.45	1.56	0.8	0.18	18.2	0.44
M. A.	1.98	0.42	1.64	1.1	0.15	13.4	0.27
H. S.	1.74	0.53	1.31	1.0	0.01	30.0	0.64
K. M.	3.28	0.55	1.27	0.7	0.08	21.0	0.45
T. M.	1.37	0.49	1.42	1.4	0.19	38.4	0.61
Y. O.	2.06	0.44	1.59	1.1	0.13	33.8	0.84
Mean	2.98	0.48	1.47	1.0	0.12	25.8	0.54
± S. D.	±1.44	±0.05	±0.15	±0.3	±0.07	±9.8	±0.20
K. T. ²⁾	1.34	0.63	1.11	0.90	0.00	18.5	0.29
M. O. ²⁾	>5.0	0.93	0.75	0.50	0.00	16.1	0.31
T. T. ²⁾	>5.0	0.83	0.83	0.25	0.00	20.2	0.38
Phase I ³⁾	4.07	0.81	0.83	0.58	0.02	14.6	—
Mean	3.85	0.80	0.88	0.56	0.01	17.4	0.33
± S. D.	—	±0.12	±0.16	±0.27	±0.01	±2.5	±0.05

* P<0.05

S. C. I.: Spinal cord injury.

Table 3 Clinical results of CTM therapy for S. C. I. patients

Case	Age (y.)	Sex	Isolated organisms	Sensitivity* (MIC)	Dosage	Effect	Side effect
F. K.	78	F	<i>K. pneumoniae</i>	+++ (0.78)	1g×2×6days	Good	—
M. A.	34	M	<i>P. mirabilis</i> <i>K. pneumoniae</i>	+++ ++	1g×2×6days	Good	—
H. S.	33	M	<i>P. mirabilis</i>	+++ (0.2)	1g×2×6days	Good	—
K. M.	24	F	<i>P. mirabilis</i> <i>K. pneumoniae</i>	+++ ++	1g×2×6days	Good	—
T. M.	19	M	<i>P. mirabilis</i>	++	1g×2×6days	Good	—
Y. O.	23	M	<i>P. rettgeri</i>	++	1g×2×2days	—**	—

* Disk test.

** Changed another antibiotics, because isolated *Ps. aerg.* from urine which obtained before CTM therapy.

なくなく、菌交代現象が著明である⁸⁾。よってこの治療に用いる抗生物質には広い抗菌スペクトラムと高い尿中移行(尿中未変化排泄)率を有することが要求され、今回の検討に用いたCTM⁹⁾は緑膿菌が起原因菌である場合を除き適応となる場合が多い。

また、抗生物質の投与方法は、麻痺部位筋注で治療に必要な血中濃度が充分得られるならば、筋注による投与方法は一般の患者に比べ筋注部位の疼痛を感じないこと、筋注部位に障害が生じる心配のないこと、静注に比べ手技が簡便であることなど有利な点が多く認められる。管理運営面からも筋注の必要性が高い。

そこで今回われわれは、脊髄性麻痺患者におけるCTMの筋注による投与の評価を、体内動態、および臨

床面より行なった。

体内動態からは、この投与方法では吸収が遅延し、最高血中濃度が健常者の同じ1g筋注に比べ低く認められたが、投与後1時間以降では健常者に比べ高くなり、さらに持続的であった。筋注による吸収の遅延については従来局所の血流量の低下^{10,11)}、筋注時の注射液量の増大¹²⁾などが関係するとされている。脊髄性麻痺患者の場合では麻痺部位の筋肉の血流は減少していると考えられ、これが吸収遅延の原因の一つと推定される。しかし投与に用いる溶媒量では、疼痛の予防の必要がないために少ない量で筋注が可能で、今回の場合も健常者の6ml¹²⁾に比べ2mlで投与したため、先の要因による吸収の遅延をある程度防げたものと思われる。

生物学的半減期の延長については、腎機能との関係は今回の症例では明確でなく、原因は不明であるが、吸収が遅延したためにみかけ上排泄相に影響を及ぼした可能性⁹⁾も考えられる。しかしこの現象は治療効果を考えると持続性を示すことであり有利な点と考えられる。すなわち投与後 12 時間の予測血中濃度が、健常者での 8 時間の値とほぼ等しくなるためにこれら患者では 1 日 2 回の投与で十分な治療効果が期待できるものと思われる。

今回の検討では対象疾患が尿路感染症であるが、尿中の薬物濃度については疾患の特殊性のために採尿が困難であり検討を行なわなかった。しかし血中濃度は尿中排泄量の前提であると考えられることから、この研究は充分意味があるものと考ええる。また最高血中濃度の低下についても、健常者での 500 mg 筋注時⁹⁾をやや上回っており、特に治療上問題はないものと思われる。

臨床効果については、起因菌が感受性を示した症例では全例有効で、副作用は認められず、この投与法は有用と考えられた。

IV. ま と め

脊髄性麻痺患者に対する CTM 1 回 1 g, 1 日 2 回の麻痺部位筋注による投与法は、筋注短時間後は健常者より低い血中濃度であったが、投与後 1 時間以降ではむしろ高く、また持続した。臨床的にも本剤投与直前に緑膿菌に菌交代した 1 例を除き有効であった。よってこの投与法は本症では有用な投与法と考える。

(本研究には厚生団の援助を受けたことを附記する)。

文 献

1) GUTTMAN, S. L.: Spinal cord injuries. 2nd Ed., Blackwell Scientific Pub. p. 368, 1976

- 2) 澤江義郎, 竹森紘一, 横田英子, 長井久仁雄, 永野英世: Cefotiam (SCE-963) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-3): 344~356, 1979
- 3) 山木俊夫, 桑原一郎, 足立幸彦, 山口 登: Cefotiam (SCE-963) 臨床第一相試験。Chemotherapy 27 (S-3): 172~180, 1979
- 4) 坂井友吉, 阿岸裕幸, 山口 登: Cefotiam (SCE-963) 静脈内投与臨床第一相試験。Chemotherapy 27 (S-3): 181~191, 1979
- 5) 畚野 剛, 前田憲一: Cefotiam (SCE-963) の体液内濃度測定法。Chemotherapy 27 (S-3): 106~111, 1979
- 6) RITSCHER, W. A.: Hand book of basic pharmacokinetics. 2nd Ed., Drug Intelligence Publications, INC., 19. Pharmacokinetics of single dose administration. pp. 230~248, 1980
- 7) JELLIFFE, R. W.: Creatinine clearance: bedside estimate. Ann. Intern. Med. 79: 604, 1973
- 8) 石川道雄: 脊髄損傷患者尿路炎の臨床的研究。日本災害医学会誌 11: 359~377, 1963
- 9) 第 26 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。SCE-963, 1978
- 10) EVANS, E. F.; J. D. PROCTOR, M. J. FRATKIN, J. VELANDIO & A. J. WASSERMAN: Blood flow in muscle groups and drug absorption. Clin. Pharmacol. Ther. 17: 44~47, 1974
- 11) GREENBLATT, D. J. & J. KOCH-WESER: Intramuscular injection of drugs. N. Engl. J. Med. 295: 542~546, 1976
- 12) PFEFFER, M. & D. R. VAN HARKEN: Effect of dosing volume on intramuscular absorption rate of aminoglycoside. J. Pharm. Sci. 70: 449~452, 1981

AN EVALUATION OF ANTIBIOTIC DOSAGE REGIMEN FOR URINARY TRACT INFECTION IN SPINAL CORD INJURY PATIENTS

I. CEFOTIAM (IM injection method)

MICHIO ISHIKAWA

Department of Orthopedic Surgery
Tokyo Kosei Nenkin Hospital

MAKOTO WATANABE

Department of Pharmacy
Tokyo Kosei Nenkin Hospital

KEIMEI MASHIMO

Department of Internal Medicine
Tokyo Kosei Nenkin Hospital

The antibiotic dosage regimen for UTI in spinal cord injury patients which was injected into paralytic muscle was evaluated pharmacokinetically and by clinical efficacy. The model drug used was cefotiam (CTM) which was indicated for many cases of those patients.

In order to study the pharmacokinetics of this drug, 1 g of CTM was injected intramuscularly in 4 cases of traumatic cervical spinal cord injury, 1 case of traumatic lumbar spinal cord injury and 1 case of suspected anterior spinal artery syndrome. Furthermore, this administration was continued for six days with twice daily doses to study the clinical effects. The control data (healthy volunteers) for comparison was obtained from the literature.

Serum levels of CTM in the patients were lower than those in the control immediately after the administration, but became higher from one hour after the administration. The pharmacokinetic parameters showed a delay in absorption and elimination compared with the control.

Clinically, this regimen was effective except in 1 case which had undergone alternation of the organism to *P. aeruginosa* immediately before the administration, and all cases showed no side effects.

We concluded that the this dosage regimen can be considered effective and very useful for UTI in spinal cord injury patients.