

## Ceftazidime の老年者における薬動力学的ならびに臨床的研究

島田 鑑・稻松孝思・浦山京子・井熊克仁\*

東京都養育院付属病院内科

(\*現 浜松医科大学第一内科)

Ceftazidime (CAZ, SN401) 1 g を老年者 4 例に静注した際の血中濃度の推移を検討した。 $\beta$  相の  $T_{1/2}$  はクレアチニン・クリアランス値と逆相関し、血清クレアチニン値 1.5 mg/dl 以下の 3 例 (クレアチニン・クリアランス、70.1~30.8 ml/min) では、それぞれ 2.5 時間、3.5 時間、5.1 時間を示し、6 時間までの尿中回収率は 75~67% であった。血清クレアチニン値 2.5 mg/dl、クレアチニン・クリアランス 11.6 ml/min の腎障害例で、 $T_{1/2}$  は 12.2 時間と著明に延長した。1 g 静注 5 分後の血中濃度は 100  $\mu$ g/ml を超えていた。以上の成績より、老年者では CAZ 0.5~1g、1 日 2 回の静注が、一応の基準となり得ると考えられた。

64 歳~91 歳の老年者感染症 14 例 (呼吸器感染症 4、尿路感染症 6、胆道感染症 3—うち 1 例は敗血症に進展、褥瘡感染症 1) に CAZ を使用し、excellent 4, good 9, fair 1 の臨床効果を得た。分離菌の消長を追跡した 12 菌株 (7 症例) のうち、*P. aeruginosa* 3 株を含む 10 菌株 (6 症例) は除菌された。

グラクソ社で開発された新セファロスボリン剤 Ceftazidime (CAZ, SN401) は 7 位の側鎖に aminothiazol 環と carboxypropyl oxyimino 基を、3 位に pyridine 環を有する化合物である。今回 CAZ の老年者での体内動態を測定し、14 例の感染症に使用したので成績を報告する。

## I. 体内動態

## 1. 対象・方法

CAZ で治療中の当院入院患者老年者 4 名を被検者とした (Table 1)。検索は前回の CAZ 注射後、最低 12 時間以上の間隔をおいて実施した。なお、Table 1 および 2 の症例番号は Table 3 の臨床検討例の症例番号と共通である。各被検者の体重、血清クレアチニン値、クレアチニン・クリアランスは Fig. 1 の下段に示したが、症例 6 は腎機能高度障害例であり (S-Cr 2.5)、他の 3 例の S-Cr は 1.2 以下の症例であった。CAZ 1,000 mg を生食 20 ml に溶解し、3 分間かけて静注後、血中濃度を経時的に測定し、6 時間までの尿中回収率もあわせて測定した。測定は *P. morganii* ATCC 21100 を検定菌とする薄層ディスク法により、標準曲線作成に際しては pH 7.0, 0.1M リン酸緩衝液を用いた。

## 2. 成績

血中濃度の推移を Table 1, Fig. 1 に、尿中回収率を Table 2, Fig. 2 に示す。被検者はすべて CAZ で治療中であったため、投与前の血中に CAZ が 3 例検出されている。静注 5 分後の血中濃度は 100  $\mu$ g/ml 以上を示し、

$\beta$  相の  $T_{1/2}$  は高度の腎障害のある症例 6 (C<sub>cr</sub> 11.6) で 12.2 時間と延長し、S-Cr が 1.2 以下の症例 11 (C<sub>cr</sub> 30.8) では 5.1 時間、症例 4 (C<sub>cr</sub> 49.7) で 3.5 時間、症例 7 (C<sub>cr</sub> 70.1) で 2.5 時間と、C<sub>cr</sub> と逆相関を示した。尿中回収率は症例 4, 7, 11 で測定したが、2 時間で 43~45%, 6 時間までが 67~75% であった。

## II. 臨床的検討

## 1. 対象

対象は 64 歳~91 歳までの老年者 14 例で、肺炎 3、びま性汎細気管支炎 1、尿路感染症 6、胆道感染症 3 (うち 1 例は敗血症)、褥瘡感染 1 である。効果判定は熱型の経過、CRP、白血球をもとにし、尿路感染では尿所見を評価して判定した。CAZ 投与開始 3 日以内に解熱傾向が現われ、1 週間で平熱に復して検査値が正常化したものを excellent、回復がこれより遅れたが投与終了時には正常化したものを good、部分的改善にとどまったものを fair、無効であったものを poor とした。

## 2. 成績

肺炎・びま性汎細気管支炎の呼吸器感染症 4 例は excellent 2, good 1, fair 1、尿路感染症 6 例では excellent 2, good 4、胆道感染症 3 例と褥瘡感染の 1 例は全例 good であり、合計すると excellent 4 例、good 9 例、fair 1 例となる (Table 3)。

症例 1 肺炎、82 歳男子。気管支拡張症のうえに成立した右中葉の肺炎で、38.4°C に発熱、CRP 5+, 咳痰より *S. pneumoniae* を検出、CAZ 1g、1 日 2 回の点滴

Table 1 Serum levels of CAZ in the aged: 1000mg/3min. i.v.

No.	Case	Sex	Age	B.W. (kg)	Serum levels ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )									$T_{1/2}(\beta)$ (hours)
					Before	5'	15'	30'	1°	2°	4°	6°	12°	
4	I.S.	M	75	38	5.1	102.0	—	71.5	59.0	32.8	19.7	11.3	4.3	3.5
6	F.U.	F	69	50	19.4	—	90.4	70.3	56.7	54.4	—	42.9	—	12.2
7	Y.F.	F	68	55	N.D.	104.0	—	71.0	57.0	23.4	13.4	7.2	1.5	2.5
11	T.N.	M	82	35	12.7	122.5	—	115.0	101.0	44.3	29.2	24.3	10.8	5.1

Bioassay: thin-layer disc method—organism; *P. morganii* ATCC 21100

Standard solution: 0.1M phosphate buffer pH7.0

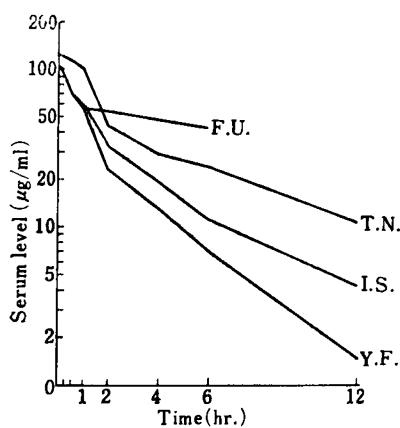
Table 2 Urinary excretion of CAZ in the aged: 1,000mg/3min. i.v.

No.	Case	Urinary excretion						Total recovery rate(%)	
		0~2°		2~4°		4~6°			
		Conc. ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Recov. (%)	Conc. ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Recov. (%)	Conc. ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Recov. (%)		
4	I.S.	1,420	45.3	910	21.0	342	8.9	75.2	
7	Y.F.	1,280	43.6	454	14.6	360	10.9	69.1	
11	T.N.	5,620	43.2	3,600	14.5	1,285	9.6	67.3	

Bioassay: thin-layer disc method—organism; *P. morganii* ATCC 21100

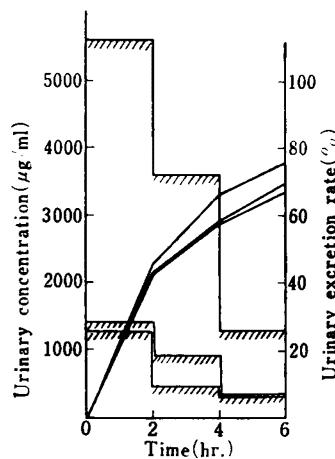
Standard solution: 0.1M phosphate buffer pH7.0

Fig. 1 Serum levels of CAZ in the aged 1,000mg/3min. i.v.



No.	Case	Age	Sex	B.W.(kg)	S-Cr(mg/dl)	Ccr(ml/min.)	$T_{1/2}(\beta)$
4	I.S.	75	M	38	0.7	49.7	3.5
6	F.U.	69	F	50	2.5	11.6	12.2
7	Y.F.	68	F	55	0.9	70.1	2.5
11	T.N.	82	M	35	1.0	30.4	5.1

Fig. 2 Urinary excretion of CAZ in the aged 1,000mg/3min. i.v.



Mean age : 75  
Mean s-Cr: 0.9 mg/dl  
Mean Ccr: 50.2 ml/min.

静注で 3 日後に解熱、1 週間後の CRP は 1+, 2 週間後の胸部X線で陰影消失した。しかし、投与開始 10 日後より 1 日 3~6 行の粘液便、39.4°C の発熱、10,400 の白血球增多あり、糞便培養で *C. difficile* 10<sup>4</sup>/g・糞便を検出、antibiotic-associated colitis と診断し、CAZ を

中止したところ、1 週間後に症状消失した (excellent) (Fig. 3~5)。

症例 2 肺炎、77 歳男子。老人性肺気腫があり、この数か月発熱、肺炎を反復している例で、今回は発熱はないが喀痰の増加、右下肺野の陰影の増加があり、喀痰

Table 3 Clinical results of CAZ

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Organism	Dosage (g × time × day)	Effect	Adverse effect	
1	A. S.	82	M	Pneumonia (Bronchectasis)	<i>S. pneumoniae</i> → (—)	1 × 2 × 11 (i.v.d.)	Excellent	Colitis ( <i>C. difficile</i> )	
2	A. K.	77	M	Pneumonia (CVD) (Senile pulmonary emphysema)	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	1 × 2 × 10.5 (i.m.)	Fair	(—)	
3	Y. N.	75	F	Pneumonia	—	1 × 2 × 12 (i.v.)	Good	(—)	
4	I. S.	75	M	Diffuse panbronchiolitis	<i>P. aeruginosa</i> → (—)	1 × 2 × 10 (i.v.)	Excellent	(—)	
5	T. M.	73	M	Pyelonephritis (Prostatic carcinoma with systemic metastasis)	—	0.5 × 2 × 10 (i.m.)	Excellent	(—)	
6	F. U.	69	F	Pyelonephritis (CVD) (Neurogenic bladder)	<i>E. coli</i> → (—)	1 × 2 × 14 (i.v.)	Good	Vit. K deficiency	
7	Y. F.	68	F	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> → (—)	0.5 × 2 × 14 (i.m.)	Excellent	(—)	
8	K. T.	86	F	Pyelonephritis (Neurogenic bladder) (Cerebral infarction)	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> γ-hemolytic <i>streptococcus</i>	<i>P. aeruginosa</i> → γ-hemolytic <i>streptococcus</i>	0.5 × 2 × 7 (i.v.)	Good	GOT ↑ GPT ↑ Al-P ↑
9	Y. W.	71	F	Pyelonephritis (Nephrophtosis) (Hydronephrosis)	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i>	→ <i>C. albicans</i>	1 × 2 × 22 (i.m.)	Good	GOT ↑, GPT ↑ Al-P ↑
10	N. N.	79	F	Pyelonephritis	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i>	→ YLO	0.5 × 2 × 19 (i.m.)	Good	(—)
11	T. N.	82	M	Cholecystitis (Chr. liver fibrosis)	—	—	1 × 2 × 36 (i.m.)	Good	(—)
12	T. S.	64	F	Cholecystitis	—	—	1 × 2 × 9 (i.v.d.)	Good	(—)
13	I. T.	91	M	Sepsis (Cholecystitis)	<i>Klebsiella</i>	1 × 2 × 4 (i.v.)	Good	Eruption	
14	K. H.	82	M	Decubitus (MARRINSON's disease)	<i>S. aureus</i>	1 × 2 × 15 (i.m.)	Good	(—)	

Fig. 3 Case No. 1, A. S., 82 yrs., M.,  
Pneumonia, Bronchiectasis

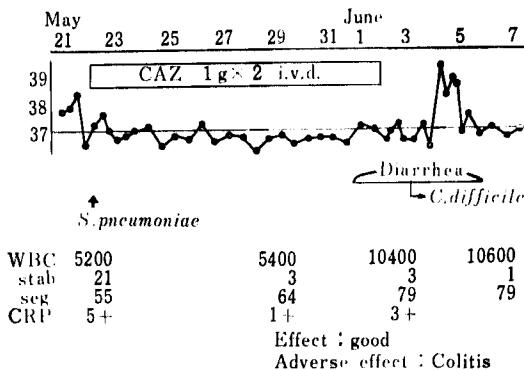
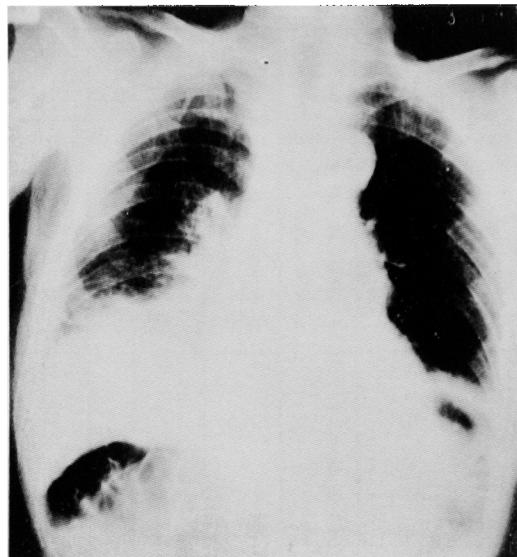


Fig. 4 Case No. 1, Chest X-ray finding  
(Before treatment)



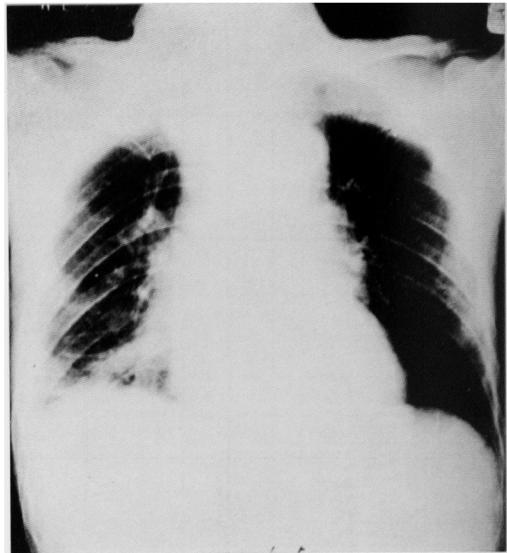
から *H. influenzae* と *S. pneumoniae* が検出されている。CAZ 1g 1日2回の筋注を11日間行ない、陰影のわずかな改善を認めた (fair)。

症例 3 肺炎、75歳、女子。2か月前より悪寒、咳嗽、喀痰が続き、一時 MINO 100 mg を5日間内服したが無効のため中止、数日来発熱があり、X線で右中下肺野に陰影出現、CRP 5+, CAZ 1g 1日2回の静注で3日後に解熱したが、7日後のCRPは3+と高く、10日後は2+となり、胸部陰影は消失していた (good)。

症例 4 び漫性汎細気管支炎、75歳男子。喀痰量 (PM 痰) が1日 150 ml 程度で *P. aeruginosa* が(+) 培養されている。CAZ 1g 1日2回を静注したところ数日後より、喀痰量は1日 20~30 ml 程度に減少、*P. aeruginosa* も陰性化した (excellent)。

症例 5 腎孟腎炎、73歳、男子。前立腺癌の排尿障

Fig. 5 Case No. 1, Chest X-ray finding  
(After treatment)



害のうえに生じた尿路感染症で、38.7°C に発熱、腰痛あり。ただし、起炎菌検索は行なっていない。CAZ 0.5 g 1日2回の筋注で4日後に平熱となり、腰痛、腰尿等も消失した (excellent)。

症例 6 腎孟腎炎、69歳、女子。脳血管障害の神経因性膀胱に続発した腎孟腎炎で、1か月前から発熱、意識混濁が続き、脱水状態が強く入院、尿は混濁し、1視野に無数の膿球と  $>10^5/\text{ml}$  の *E. coli* を検出、白血球 11,600、体温  $\geq 39^\circ\text{C}$ 、CAZ 1g、1日2回の静注で5日後に平熱となり、菌は陰性化し、尿中白血球は1~2/視野となった (excellent)。本症例は入院時より経口摂取が不能で、輸液にたよっていたが、CAZ 投与開始時 16.1 秒とやや延長していたプロトロンビン時間は、3 日後に 20.6 秒、7 日後に 22.1 秒に延長し、ここでビタミン K 10 mg を静注したところ、翌々日に 16.9 秒に短縮し、CAZ に起因するビタミン K 欠乏症と判断された。なお、出血症状はなかった。

症例 7, 8 症例 7 の 68 歳女子は *E. coli* による腎孟腎炎、症例 8 の 86 歳女子は脳血管障害による神経因性膀胱の上に生じた複数菌による腎孟腎炎で、ともに発熱と腰尿があり、CAZ の効果はそれぞれ excellent および good と判定された。症例 8 で CAZ 投与開始翌日と 8 日後の肝機能検査で GOT (19→70), GPT (13→50), Al-P (33→220) と上昇しているが、患者の状態は極めて悪く CAZ 投与終了 1 週間後に死亡しているので、GOT, GPT, Al-P の上昇は、薬剤によるものか、末期の変化の一つなのか判断できなかった。

Table 4. Laboratory findings during C, A, Z therapy

No.	Case	Hb (g/dl)	RBC ( $\times 10^6$ )	WBC	Platelet ( $\times 10^4$ )	GOT (IU)	GPT (IU)	AL-P (IU)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	U-Prot.
1	A. S. bef. aft.	11.1 10.2	330 318	5,200 5,400	19.7 22.1	12 8	3 1	34 27	14 10	0.9 0.8	— —
2	A. K. bef. aft.	11.6 12.2	420 443	7,500 8,400	28.4 31.4	13 10	17 9	54 49	17 13	1.0 0.8	± —
3	Y. N. bef. aft.	9.5 9.5	330 314	9,900 6,200	43.2 52.5	7 10	6 2	28 28	29 26	2.1 1.8	± ±
4	I. S. bef. aft.	13.4 12.5	427 408	9,100 6,900	27.0 25.5	14 16	3 8	46 39	11 10	0.8 0.7	— —
5	T. M. bef. aft.	8.8 12.5	315 442	5,700 5,100	38.2 30.2	18 17	13 7	132 132	13 10	0.6 0.7	— —
6	F. U. bef. aft.	12.8 8.6	448 306	11,600 8,900	20.8 16	24 5	11 28	30 23	51 23	2.9 2.5	± ±
7	Y. F. bef. aft.	13.8 12.2	446 389	4,800 5,900	10.8 24.9	96 10	39 8	29 27	13 12	0.8 0.9	— —
8	K. T. bef. aft.	6.4 5.9	198 192	10,900 7,300	10.5 B.C. 5.4	19 70	13 50	33 220	9 5	0.5 0.4	— —
9	Y. W. bef. aft.	8.3 11.1	254 349	17,200 13,000	25.1 77	23 34	22 67	41 22	53 22	0.7 0.4	+
10	N. N. bef. aft.	8.8 8.1	311 290	10,200 6,000	21.6 19.9	7 7	2 2	27 21	39 15	2.0 1.5	+
11	T. N. bef. aft.	14.1 12.2	406 375	7,500 9,700	6.9 11.0	32 18	13 5	44 89	28 12	1.2 1.0	+
12	T. S. bef. aft.	16.1 13.1	514 427	14,700 5,600	21.6 23.9	80 16	103 17	48 46	36 8	1.4 0.5	— —
13	I. T. bef. aft.	8.8 8.0	337 301	11,400 6,100	12.4 17.8	197 41	202 51	103 139	43 23	2.5 1.5	— —
14	K. H. bef. aft.	10.5 6.9	378 252	9,800 5,200	16.7 17.0	20 8	7 1	72 39	54 34	2.2 1.5	— —

B.C.: Brecher-Cronkite method

症例 9 腎孟腎炎, 71歳, 女子。腹水・低蛋白血症で入院。右腎の高度下垂があり, 入院中に 39°C に発熱, 尿に無数の膿球があり,  $\geq 10^6/\text{ml}$  の *P. aeruginosa* と *Enterococcus* を培養, 白血球 17,200, CRP 6+, CAZ 1g, 1日2回筋注3日に解熱したが, 膿球は軽快せず, 尿の *P. aeruginosa* と *Enterococcus* は *C. albicans* に菌交代し, 7日目頃から 37°C 前後の微熱が続く状態となつたため good と判定した。なお, 投与中, 血清総蛋白は 4.5 g/dl~5.4 g/dl と低蛋白血症が著しく, 宿主状態は不良であった。なお, 投与中に GOT が 23→77, GPT が 22→34, Al-P が 41→67 と上昇し, CAZ 投与中止後に正常化しているため, 本剤との因果関係が濃厚である。

症例 10 腎孟腎炎, 79歳, 女子。起炎菌は *P. aeruginosa* と *Enterococcus* で, CAZ 0.5g, 1日2回の筋注開始翌日に解熱したが, 5日後でも 10~20/視野の膿球が消失せず, *P. aeruginosa* と *Enterococcus* は YLO に菌交代した (good)。

症例 11, 12 症例 11 の 82歳男子と症例 12 の 64歳女子はともに発熱, 右季肋部痛を主徴とした胆道感染の症例で症例 11 は CAZ 投与 1 週間で解熱し, 疼痛も消失したが, 10,700 の白血球增多と 4+ の CRP 高値が残ったため, 症例 12 も同様に 1 週間で解熱と右季肋部痛の消失がみられたが, CRP が依然として陽性のため, ともに good と判定した。

症例 13 敗血症, 91歳, 男子。2日前より 40°C に発熱, 白血球 11,400, 血液培養で *Klebsiella* が検出され, GOT, GPT, Al-P の上昇があったため, 胆道感染から敗血症に進展したと考えられた。CAZ 1g 1日2回の静注で翌日より 37°C 前後の微熱となり, 4日後の白血球は 6,100, CRP 5+ であったが, 5日目より薬疹が出現したため CAZ 投与を中止した (good)。

症例 14 褥瘡, 82歳, 男子。パーキンソン病があり仙骨部に褥瘡形成し, 一度軽快して植皮術を行なつたが, 鍼合部より再び膿汁が分泌され, *S. aureus* を検出, 38.5°C まで発熱した。CAZ 1g 1日2回 15日間の筋注と局所治療で膿汁分泌は消失し, 平熱となった (good)。

副作用ないし副現象として antibiotic-associated colitis (症例 1), ビタミン K 欠乏 (症例 6), 薬疹 (症例 13) があり, 臨床検査値異常のうち CAZ との関係が推

定されたものは症例 9 の GOT, GPT, Al-P の軽度上昇であった (Table 4)。

### III. 考案

CAZ 1,000 mg 静注時の老年者の血中濃度の peak は  $100\mu\text{g}/\text{ml}$  を超え,  $\beta$  相の  $T_{1/2}$  は 2.5~5.1 時間と健康成人よりも 1.5~3 倍近く延長している<sup>1)</sup>。したがって 12 時間後も 1.5~10.8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の血中濃度が検出されるので, 血清クリアチニン値が 1.5 mg/dl 以下の老年者には 1 回 0.5~1.0 g 1 日 2 回の静注が基準となると考えられる。

症例 6 の検討でもわかるように高度の腎障害例の  $T_{1/2}$  は 12 時間にも延長し, かかる例では 0.5~1.0 g 1 日 1 回投与でも有効血中濃度の維持は可能と思われる。

CAZ の臨床有効率は極めて高く, 14 例中 13 例が excellent ないし good であった。対象が老年者であり, 呼吸器感染では気管支拡張症, 肺気腫のうえに発生した肺炎が 1 例ずつあり, 尿路感染症 6 例のうち 4 例までが (症例 5, 6, 8, 9) が高度の尿流障害のある悪条件の宿主が含まれていながら, 今回の高い有効率は評価してよい。

CAZ は抗菌活性が強く, 今回の検討で分離菌の消長を追跡し得たのは 7 症例 12 菌株であるが, 10 菌株は除菌され, 神経因性膀胱の複数菌による腎孟腎炎で, *P. aeruginosa* と *r-streptococcus* の 2 株が残存したのみであった。特に除菌消失したなかに *P. aeruginosa* が 3 株 (喀痰 1, 尿 2) あることは本剤の優れた抗緑膿菌活性を裏づけたものであろう。CAZ は緑膿菌を含め, 特にグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示すため, 慢性複雑性尿路感染例でみられた交代菌は, *Serratia* や *Proteus*, 非発酵菌などのグラム陰性桿菌ではなく, 2 例とも真菌の出現をみた (症例 9, 10)。

この強い抗菌力は一方において antibiotic-associated colitis<sup>2)</sup> やビタミン K 欠乏<sup>3)</sup> などの副現象を招來したと思われる所以, 使用に際し留意すべき事項と考える。

### 文獻

- 1) 第 30 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I。SN401 (Ceftazidime), 東京, 1982
- 2) 島田 鑿: *Clostridium difficile* の腸炎。感染症学雑誌 55: 787~789, 1981
- 3) 島田 鑿: 抗生物質による低プロトロンビン血症。感染症学雑誌 55: 780, 1981

## CEFTAZIDIME-PHARMACOKINETICS AND CLINICAL EXPERIENCES IN THE AGED PATIENTS

KAORU SHIMADA, TAKASHI INAMATSU, KYOKO URAYAMA and KATSUHITO IKUMA\*

Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Present address: the 1st Dept. of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

Serum concentrations of ceftazidime (CAZ, SN401) were determined after intravenous injection of 1 g of the drug in 4 aged patients.

The serum level at 5 minutes after injection reached over 100  $\mu$ g/ml. Serum half lives in 3 patients whose serum creatinine levels were below 1.5 mg/dl were 2.5, 3.5 and 5.1 hours, respectively. The patient with impaired renal functions (S-Cr: 2.5 mg/dl, Ccr: 11.6) showed prolonged  $T_{1/2}$  of 12.2 hours.

Ceftazidime was given to 14 patients (3 with pneumonia, 1 with bronchiolitis, 6 with pyelonephritis, 3 with biliary tract infections, and 1 with decubital infection). Thirteen responded satisfactorily.