

Ceftazidime の基礎的・臨床的研究

山作房之輔・鈴木 康 稔

水原郷病院内科

4名の健康成人志願者に Ceftazidime (CAZ, SN401) 1g を持続注入器を用いて定速度で1時間かけて静脈内に注入し、血清中、尿中濃度を bioassay と HPLC で測定した。血清中濃度は HPLC 測定値が bioassay 値より高い傾向にあり、相関係数は 0.992 であったが、回帰式は $y = 0.798x + 1.19$ であった。尿では、双方の測定値は近似で、 $y = 0.994x - 0.0268$ 、相関係数は 0.984 であった。注入終了時の平均最高血清中濃度は bioassay 61.2 $\mu\text{g/ml}$ 、HPLC 77.0 $\mu\text{g/ml}$ 、8時間後には各々 1.15, 1.17 $\mu\text{g/ml}$ で、 $T_{1/2}(\beta)$ は bioassay 1.54 時間、HPLC 1.42 時間であった。8時間後までの平均尿中回収率は bioassay 77.4%、HPLC 80.5% であった。

9名の感染症患者に CAZ を使用し、結核性腹膜炎の1例を除く8例で効果を判定し得た。尿路感染症の5例および尿路感染に合併した敗血症1例は全て糖尿病、あるいは脳梗塞後遺症の基礎疾患を有しており、*E. coli* による敗血症例は著効、尿路感染症2例は有効、*E. coli* と *Klebsiella* の複数菌感染の1例も有効、*P. aeruginosa* による2例はやや有効であった。その他の2例は *P. aeruginosa* による肺気腫2次感染の1例が有効、胆石を有する胆道感染症の1例も有効であった。1日使用量は 2g 7例、1g 2例で、何れも2分割投与したが、副作用としては1例に発熱を認めた。臨床検査値異常は認められなかった。

Ceftazidime (CAZ, SN401) は他の第3世代の cephem 剤が7位側鎖に methoxyimino 基をもつのに対して carboxypropyl oxyimino 基を有する特異な構造で β -lactamase に安定で *P. aeruginosa* や *Serratia* におよぶグラム陰性桿菌に広い抗菌スペクトルを有する新抗生剤である。

私どもは本剤の薬動学的特性を知るために、1g を1時間かけて定速度で静脈内に注入した際の血清中、尿中濃度を bioassay と HPLC で測定し、two compartment open model により解析した。

また、すべて基礎疾患を有し、緑膿菌感染3例を含む8例、すなわち尿路感染症5例、尿路感染に合併した敗血症1例、呼吸器感染症1例、胆道感染症1例を本剤によって治療し臨床効果を検討した。

I. 定速度静脈内持続注入時の薬動学的検討

1. 対象ならびに方法

平均身長 1.71m、平均体重 60.5 kg の 20~21 歳の健康成人志願者4名に持続注入器¹⁾を用いて CAZ 1g を1時間かけて静脈内に定速度で注入し、1/2, 1, 1¹/₂, 1¹/₄, 1¹/₂, 2, 3, 4, 6, 8 時間後に採血、1, 2, 4, 6, 8 時間後に採尿し、新日本実業株式会社東京研究所に依頼して bioassay と HPLC によって体内濃度を測定した。血清中濃度 bioassay は *P. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする薄層ディスク法で、標準液は pH7.0 のリン酸

緩衝液で希釈した。薬動学的解析は two compartment open model によった。

2. 成績

1) Bioassay と HPLC 測定値の相関

血清では 40 検体、尿では 20 検体の bioassay と HPLC 測定値について両測定法の相関をみた。血清の場合には 1~2 $\mu\text{g/ml}$ の低濃度の3検体以外はすべて HPLC 測定値の方が大きく bioassay 測定値を縦軸に、HPLC 測定値を横軸にとり、双方の相関を求めると血清の場合には、 $y = 0.798x + 1.19$ となり、相関係数は 0.992 であった (Fig. 1)。尿の場合は $y = 0.994x - 0.0268$ となり、相関係数 0.984 で bioassay と HPLC 測定値は比較的近似であった (Fig. 2)。

4例の平均血清中濃度推移を Fig. 3 に示したが、CAZ 1g を1時間かけて注入終了時の最高血清中濃度は bioassay 61.2 $\mu\text{g/ml}$ 、HPLC 77.0 $\mu\text{g/ml}$ で、8時間 (注入終了7時間) 後でも bioassay 1.15 $\mu\text{g/ml}$ 、HPLC 1.17 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が認められた。平均尿中回収率は8時間後までに bioassay 77.4%、HPLC 80.5% であった (Fig. 4)。

4例の CAZ 平均血清中濃度と平均尿中濃度について two compartment open model を用いて解析した薬動学的パラメーターを Table 1 に示した。

Table 1 Pharmacokinetic parameters of CAZ after an intravenous infusion of 1g over 1 hour

	α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	K_{12} (hr ⁻¹)	K_{21} (hr ⁻¹)	K_{e1} (hr ⁻¹)	V_c (ℓ)	V_t (ℓ)	Cl_b (ml/min.)	Cl_r (ml/min.)	$T_{1/2-\alpha}$ (hr.)	$T_{1/2-\beta}$ (hr.)	AUC (μg·hr/ml)
Bioassay	1.76	0.450	0.429	0.853	0.929	9.07	4.56	140	109	0.394	1.54	119
HPLC	1.81	0.488	0.418	0.925	0.955	7.49	3.39	119	96	0.383	1.42	114

Fig.1 Correlation between concentration of CAZ determined by bioassay and HPLC

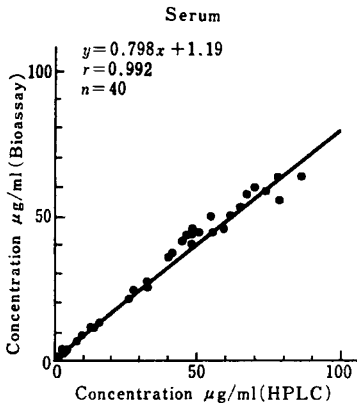
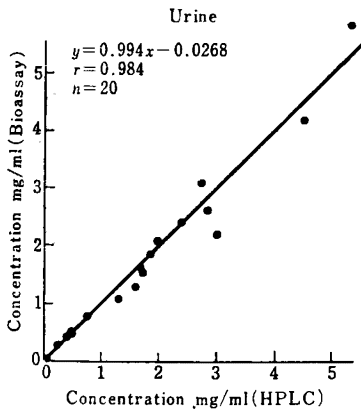


Fig.2 Correlation between concentration of CAZ determined by bioassay and HPLC



II. 臨床的検討

1. 対象と使用方法

9例中6例は尿路感染症で全例糖尿病,あるいは脳梗塞後遺症の基礎疾患があり,1例は敗血症を呈していた。起炎菌は3例が *E. coli*, 1例が *E. coli* と *Klebsiella* の複数菌感染, 2例が *P. aeruginosa* の感染であった。他の3例は *P. aeruginosa* による肺気腫の二次感染1例, 胆石を有する胆道感染症1例, 結核性腹膜炎1例である。CAZは0.5gの1日2回療法が2例,

Fig.3 Serum levels of CAZ after an intravenous infusion of 1g over 1 hour in 4 male volunteers

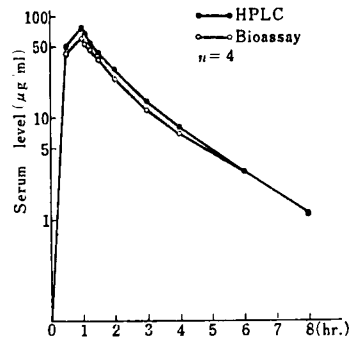
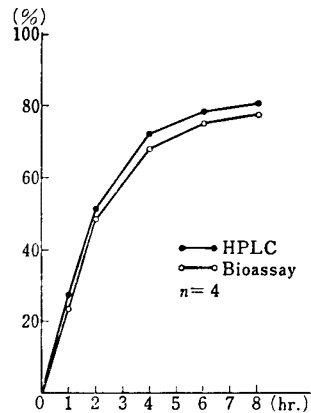


Fig.4 Cumulative excretion of CAZ after an intravenous infusion of 1g over 1 hour in 4 male volunteers



1gの1日2回療法が7例で, 静注6例, 点滴静注2例, 筋注1例である。筋注時には0.5%リドカイン液で溶解した。

2. 成績

概要はTable 2に示したが, 症例9は熱性疾患として使用中に腹痛が激しくなり, 開腹手術の結果, 結核性腹膜炎と判明したもので効果判定対象から除外した。効果を判定し得た8例の成績は, 著効1例, 有効5例, や

Table 2 Clinical results of CAZ

Case	Sex and Age	Diagnosis (Underlying disease)	Organism, MIC of CAZ (10 ⁴) (μg/ml)	Dose		Clinical effect	Remarks
				(g)	(day)		
1. S.S.	F 67	Septicemia caused by acute pyelonephritis (Diabetes mellitus)	<i>E. coli</i>	1.0×2	i.v., 22	Excellent	
2. B.S.	F 78	Asymptomatic bacteriuria (Cerebral infarction, Diabetes mellitus)	<i>E. coli</i>	0.5×2	i.v., 10	Good	
3. S.W.	M 92	Acute pyelonephritis (Cerebral infarction)	<i>E. coli</i> ≤0.1	1.0×2	i.v., 56	Good	
4. S.N.	F 75	Acute pyelonephritis (Cerebral infarction)	<i>E. coli</i> <0.1 <i>Klebsiella</i> <0.1	0.5×2	i.m., 13	Good	
5. K.A.	M 85	Acute pyelonephritis (Cerebral infarction)	<i>P. aeruginosa</i> 3.13	1.0×2	i.v., 19	Fair	
6. S.W.	F 61	Acute pyelonephritis (Cerebral infarction)	<i>P. aeruginosa</i> 50	1.0×2	i.v., 11	Fair	
7. T.I.	M 81	Secondary pulmonary infection (Pulmonary emphysema)	<i>P. aeruginosa</i> 1.56	1.0×2	i.v., 13	Good	
8. M.H.	F 55	Biliary tract infection (Gallstone)		1.0×2	d.i., 10	Good	Drug fever
9. N.N.	F 23	Tuberculous peritonitis		1.0×2	d.i., 5	Undetermined	

や有効2例であった。

症例1：急性腎盂腎炎に合併した敗血症。

9年前から糖尿病に罹患していたが、自覚に乏しく管理は不十分であった。入院2日前から38℃台の発熱があって入院し、静脈血培養と中間尿定量培養で10⁷/mlの*E. coli*が検出され、抗生剤感受性はCEZ, CMZ, ABPC, GM, MINOに(卅)であった。経過はFig.5に示したように、CAZ 1g, 12時間ごとの静注療法により順調に解熱し、起炎菌は血液中、尿中から消失、検査値も正常化して著効を奏した。

症例2：無症候性細菌尿。

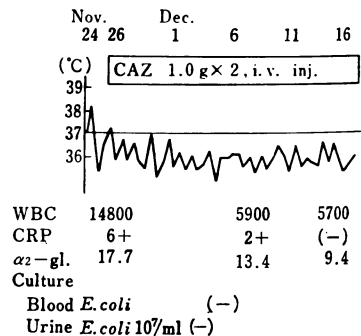
約40日前に脳梗塞を発症し、左片麻痺となって入院し、おむつを着用していた。入院時検尿で白血球多数を認め、カテーテル尿培養で*E. coli* 10⁷/mlを検出、抗生剤感受性はCEZ(+), CMZ(+), CTM(卅)であった。以前より糖尿病があり、脳梗塞後は意識が清明でなく摂食量が一定せず、管理は不十分であった。CAZ 0.5g, 12時間ごとの静注療法により菌は消失、尿中白血球もほぼ正常化して有効であった。

症例3：再発性急性腎盂腎炎。

92歳の高齢で多発性脳梗塞のため寝たきり、全介助でおむつを着用しており、前回入院時にもときどき急性

腎盂腎炎による発熱を呈していた。今回は39℃の発熱とともに、ほとんど食事を摂らなくなって入院、カテーテル尿培養で*E. coli* 10⁷/mlを認め、抗生剤感受性はCAZ, CTX, CZX, CMX, LMOXのMICは0.1μg/mlまたはそれ以下であった。CAZ 1g, 12時間ごと静注により10日後から平熱となり、菌も消失し有効であった。CAZを56日間の長期にわたり用いたのは腎部に広範な褥創を生じ(後に整形外科で植皮)、同部の感染予防を兼ねたためである。

Fig. 5 S. S. 67 y. o., F., Septicemia caused by acute pyelonephritis



症例 4: 急性腎盂腎炎。

昭和 55 年 4 月に脳梗塞を発生し、左片麻痺で寝たきり、中等度痴呆あり、おむつ着用、特別養護老人ホームに入居していたが 39°C の発熱のためカテーテル尿培養を行ない、*E. coli* と *Klebsiella* の複数菌感染で 10⁷/ml を検出し、両菌とも CAZ, CTX, CZX, CMX, LMOX の MIC は 0.1 µg/ml またはそれ以下であった。CAZ 0.5 g を 1 日 2 回筋注し、直ちに解熱、尿中細菌は消失、尿所見も改善し有効であった。

症例 5: 急性腎盂腎炎。

多発性脳梗塞発作を回復し、麻痺はないが痴呆の程度はその都度変動し、入退院を回復していたが、今回は基礎疾患のため痴呆高度となっておむつを着用するようになり、ほとんど食事を摂らなくなって入院、翌日から発熱した。カテーテル尿培養の結果、*P. aeruginosa* 10⁵/ml を検出、MIC は CAZ, CFS 3.13 µg/ml, GM 6.25 µg/ml, CTX, CMX, LMOX 25 µg/ml, CZX 50 µg/ml であった。CAZ 1g, 12 時間ごとの静注を行ない、間もなく解熱し、尿中細菌も消失したが CRP は依然 6+ を持続、痴呆のためおむつを外すので 6 日目からカテーテルを留置し再度発熱や白血球数増加がみられたが、10 日後に平熱となり、治療終了時の CRP は 3+, 尿中白血球は 30~40/視野であった。本例は入院後 4 週間ほとんど食餌を摂らず、輸液のみに栄養を頼る悪条件であったがやや有効と判定した。

症例 6: 再発性急性腎盂腎炎。

昭和 53 年脳梗塞にて左片麻痺となり寝たきりで、膀胱直腸障害を伴い、おむつを着用し中等度の痴呆があり特別養護老人ホームに入居していたが、38°C 台の発熱が 2 日間続き、カテーテル尿培養で *P. aeruginosa* を 10⁷/ml 検出し、MIC は CAZ 50 µg/ml, CFS 12.5 µg/ml, GM 6.25 µg/ml であった。CAZ 1g を 1 日 2 回静注し 5 日後に解熱したが尿中白血球は依然多数にみられ

S. faecalis 10⁵/ml に菌交代したので、やや有効と判定した。

症例 7: 肺炎腫 2 次性呼吸器感染症。

肺炎腫に合併して気管支肺炎、気道感染を回復していたが、今回は 1 週間前から 38°C の発熱と軽度の咳嗽が続き入院、喀痰培養で *P. aeruginosa* が連続して検出され、MIC は CAZ 1.56 µg/ml, GM 6.25 µg/ml, CTX, LMOX 12.5 µg/ml, CFS, CZX, CMX 25 µg/ml であった。CAZ 1g を 12 時間ごとに静注し、咳嗽は 2 日目から消失、6 日目から平熱となり、喀痰中の *P. aeruginosa* も消失して有効であった。

症例 8: 胆道感染症。

悪寒、発熱、嘔吐、右季肋部痛で入院し、CPM 1g, 12 時間ごと点滴 7 日間で自覚症状消失し、治療を終了したが、10 日目から再度 39.5°C の発熱を生じ CAZ 1g を 12 時間ごとに点滴し、翌日から解熱し、有効であった。しかし、36°C 前後の平熱が 5 日目から 8 日まで 37.1°C となり、9 日目は 37.9°C、10 日目には 39.2°C となったので薬剤の影響を考慮し 11 日目から投与中止したところ、平熱となった。本例は胆嚢は造影されず、超音波診断で胆道結石が疑われ、手術の結果、総胆管内に多数のビリルビン結石が存在した。

3. 副作用、検査値異常

症例 8 の発熱は上述した。

CAZ 使用前後の検査値は Table 3 に示した。症例 6 は使用前後も検血、生化学的検査を行なわなかった。症例 5 では生化学的検査値が使用後に上昇しているが、成績の項で述べたように痴呆のため約 4 週間にわたりほとんど食事を摂らず、catabolism の亢進による変化で、本剤の影響とは考えられない。症例 9 の GOT, GPT, Al-P 上昇も原病のためと考えられる。

III. 考 察

CAZ は *P. aeruginosa* や *Serratia* にまで及ぶ多く

Table 3 Laboratory findings before and after treatment of CAZ

Case	RBC (×10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		WBC (/mm ³)		Eosino (%)		s-GOT		s-GPT		Al-P		BUN (mg/dl)		s-Creat. (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1. S.S.	427	406	13.6	12.4	14,800	5,200	0	1	14	11	11	2	10.5	6.3	19	14	1.1	1.3
2. B.S.	362	446	11.6	14.4	5,400	6,500	1	0	26	25	16	21	3.8	4.5	15	11	1.2	1.3
3. S.W.	308	290	10.0	9.4	9,500	3,700	0	0	9	10	7	7	4.1	4.4	22	9	0.6	0.7
4. S.N.	382	355	12.0	10.7	4,800	9,200	1	0										
5. K.A.	387	349	11.8	10.2	12,700	9,700	1	1	20	41	16	37	5.0	10.0	21	64	1.2	1.8
7. T.I.	434	424	13.0	13.4	8,300	7,100	2	3	15	12	25	13	4.6	5.4	16	15	1.2	1.2
8. M.H.	402	385	12.3	12.0	5,500	5,000	1	5	48	42	71	59	23.5	30.8	10	7	0.6	0.6
9. N.N.	430	391	11.3	10.3	3,200	3,000	0	0	38	49	32	66	14.0	29.2	10	10	1.1	1.0

(B: before therapy, A: after therapy)

のグラム陰性桿菌に優れた抗菌力を示し、血清蛋白結合率は約 20% と低く、体内で代謝を受けず、主に腎糸球体濾過によって体外に排泄される²⁾。

CAZ の薬動学的研究³⁻⁵⁾は静注、あるいは筋注で行なわれているので最も正確な点滴静注に該当する持続注入器で CAZ 1g を 1 時間かけて定速度で静脈内注入したときの薬動学的検討を 4 名の健康成人志願者について行なった。注入終了時の CAZ の最高血清中濃度は 1g 筋注時^{4,5)}の最高濃度より 1.7~2 倍高く、CAZ の分布容積、血清クリアランス、 β 相の血中濃度半減期は静注時^{4,5)}とほぼ同様であった。

CAZ は *P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌に強い抗菌力を有するため、今回使用した臨床例は全例基礎疾患があり、難治あるいは複雑性感染症であったが、尿路感染症由来の *E. coli* により敗血症には著効を奏し、このほかの *E. coli* の関与した 3 例の腎盂腎炎はすべて有効であった。*P. aeruginosa* による 2 例の腎盂腎炎のうち症例 5 の CAZ の MIC は 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、尿中の *P. aeruginosa* は治療により消失したが、持続カテーテルや食餌不摂取による catabolism 亢進などの宿主要因が治癒を遅延させたものと思われた。症例 6 は脳梗塞による痴呆と神経因性膀胱を伴いおむつを着用した女性患者で、MIC 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の尿中の *P. aeruginosa* は消失したが、CAZ 非感受性菌である *S. faecalis* への菌交代は本例の宿主要因によるもので止むを得ない経過であ

った。肺炎腫に合併した MIC 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の *P. aeruginosa* を起炎菌とする 2 次性呼吸器感染症、胆石を有する胆道感染症には有効で、呼吸器、胆道、尿路感染症に対して CAZ は強力で広範囲な抗菌スペクトル、高い血清中濃度と長い持続性により、0.5~1.0g、1日2回注射で十分な効果を期待しうらと思われる。

文 献

- 1) 山作房之輔, 鈴木康稔, 小宮正行, 菊池康博, 魚井 徹: Cefotetan の薬動学的研究. *Chemotherapy* 30(S-1): 187~195, 1982
- 2) 第 30 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I. SN 401 (Ceftazidime), 東京, 1982
- 3) HARDING, S. M.; J. AYRTON, J. E. THORNTON, A. J. MUNRO & M. I. J. HOGG: Pharmacokinetics of ceftazidime in normal subjects. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (S-B): 261, 1981
- 4) HARDING, S. M.; A. J. MONRO, J. E. THORNTON, J. AYRTON & M. I. J. HOGG: The comparative pharmacokinetics of ceftazidime and cefotaxime in healthy volunteers. *ibid.* 8 (S-B): 263~272, 1981
- 5) LUTHY, R.; J. BLASER, A. BONETTI, H. SIMMEN, R. WISE & W. SIEGENTHALER: Comparative multiple-dose pharmacokinetics of cefotaxime, moxalactam, and ceftazidime. *Antimicrob. Agents Chemother.* 20: 567~575, 1981

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFTAZIDIME

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

Serum and urinary levels of ceftazidime (CAZ, SN401) after a single dose of 1 g administered by 1 hour continual infusion at fixed speed were determined by bioassay and HPLC in 4 healthy volunteers. The serum levels determined by HPLC were higher than those by bioassay; the regression formula was $y=0.798x+1.19$, though the correlation coefficient was 0.992. As to the urinary levels, the results obtained by both the methods were in good agreement with each other: the regression formula was $y=0.994x-0.0268$ and the correlation coefficient was 0.984. The mean serum levels of CAZ reached the peak at the completion of the infusion and they were 61.2 $\mu\text{g/ml}$ by bioassay and 77.0 $\mu\text{g/ml}$ by HPLC. The levels 8 hours after were 1.15 $\mu\text{g/ml}$ by bioassay and 1.17 $\mu\text{g/ml}$ by HPLC. The serum half-life of the β -phase of CAZ obtained by pharmacokinetic analysis using the results by bioassay was 1.54 hours and that by HPLC was 1.42 hours. Urinary recoveries of CAZ up to 8 hours were 77.4% by bioassay and 80.5% by HPLC.

CAZ was administered to 9 patients with various infections and clinical efficacy was assessed in 8 patients, excluding 1 with tuberculous peritonitis. All the 5 patients with urinary tract infection and 1 patient with septicemia caused by acute pyelonephritis had underlying diseases (diabetes mellitus; 1, cerebral infarction; 4, both of them; 1). Clinical and bacteriological response to CAZ was: excellent in 1 case with septicemia out of the 3 cases of infections caused by *E. coli* and good in the other 2: The response obtained in 1 case of polymicrobial infections due to *E. coli* and *Klebsiella* was good, and that in 2 cases of infections caused by *P. aeruginosa* was fair. The efficacy was assessed as good in 1 patient with secondary infection of pulmonary emphysema caused by *P. aeruginosa* and in 1 with biliary tract infection who had gall stone. Drug fever occurred in 1 patient, but no abnormality was noted in laboratory data.