

Ceftazidime の体内動態と外科領域における臨床的検討

奥沢星二郎・相川直樹・露木 建・鈴木啓一郎・石引久彌

慶応義塾大学医学部外科学教室

注射用セフェム系薬剤として英国 Glaxo 社で新しく開発された Ceftazidime (CAZ, SN401) の外科領域における感染症に対する効果について基礎的・臨床的検討を行なった。

成人に CAZ 1g を one shot 静注した場合、投与後 30 分の血清中濃度は $58.3 \mu\text{g/ml}$ で biological half life は 1.62 時間、また投与後 6 時間までの尿中回収率は 69.5% であった。胃癌術後腹腔内浸出液中濃度は術後 3 日間とも約 $10 \mu\text{g/ml}$ であった。

臨床的には、術後肺炎、敗血症、腹膜炎を含む外科的感染症 13 例中 9 例 (69.2%) に有効であった。菌種別には *P. aeruginosa* に対して 7 例中 6 例 (85.7%) と高い有効率を示した。術後感染予防を目的として本剤を使用した 9 例においては術後感染症の発症はなかった。本剤投与に関連した副作用は認められなかった。

aminothiazol 基を有する新しい注射用セフェム系薬剤である Ceftazidime (CAZ, SN401) は、グラム陽性菌および *P. aeruginosa*, *Serratia*, *Proteus* を含むグラム陰性菌に対して広範な抗菌スペクトラムを有する。とくに *P. aeruginosa* に対しては、GM, AMK を含む aminoglycosides および CTX, CFS, LMOX など他の新しい CEPs に比べて、より強い抗菌活性を *in vitro* で示すことが特徴とされている^{1,2,3)}。

臨床的には静脈内投与により高い血中濃度が得られ、生体内で不活化されることなく大部分が尿中に排泄される^{1,4)}。また副作用の発現も少ないことが知られている^{1,4,5)}。

われわれは今回 CAZ の体内動態を検討し、また CAZ を外科的感染症の治療、および術後感染予防に使用し、その臨床効果と副作用について検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 吸収・排泄試験

(1) 血清中濃度および尿中排泄

腎機能障害のない胃癌 8 症例に、術前、CAZ 1g を one shot 静注し、1/2, 1, 2, 4, 6 時間後に採血、また同時に投与後 6 時間までの尿を採取した。

(2) 術後腹腔内浸出液中濃度

上記 8 症例で手術時、左横隔膜下に balloon catheter を留置し、術後 CAZ 1g を 1 日 2 回連日静注または点滴静注し、術後 24 時間毎に 3 日間の腹腔内浸出液を採取した。

これらの検体について、*P. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌として、薄層カップ法にて CAZ の濃度測定を行なった。

2. 臨床検討

昭和 56 年 5 月から 57 年 2 月までの間に慶応義塾大学病院外科に入院した患者のうち、外科的感染症 13 例と外科手術後の感染予防に本剤を使用した 9 例の計 22 例を対象とした。対象患者は全例成人で男子 16 例、女子 6 例であった。

CAZ 投与量は 1 回 1g、1 日 2 回投与を原則とした。投与方法は CAZ 1~2g を生理食塩水 20ml または 100ml に溶解し、静注または約 30 分で点滴静注した。臨床効果の判定基準としては、CAZ 投与開始 3 日以内に感染症に関する自・他覚的所見の改善をみたものを有効 (Good)、それ以上の期間を有したものをやや有効 (Fair)、自・他覚所見が不変か、または増悪したものを無効 (Poor) とした。また術後感染予防目的で本剤を投与した症例では、手術後 14 日間まで術後感染症の発現

Fig. 1 Serum levels of CAZ after i. v. administration of 1g

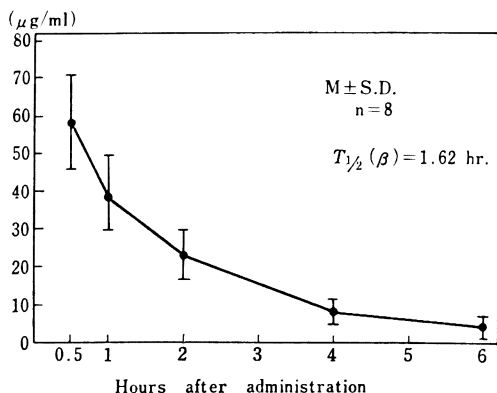


Table 1 Clinical effect of CAZ to surgical infection

Case	Clinical diagnosis (Operation)	Infection	CAZ Dose, route (Total dose)	Combined antibiotics	Organism (Sensitivity)	Effect	Remarks
1 S. H. 70yrs F, 45kg	Rectum cancer, ASO (Mile's ope., TEA)	Pneumonia	1g×2×18days, i.v. (36g)	TOB 120mg/day×11days d.i.	Unknown	Fair	
2 M. I. 53yrs M, 36kg	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	Lung abscess	1g×3×20days, i.v. (60g)	None	Sputum <i>Enterobacter</i> [ABPC, CER(-), GM(##)] <i>P. aeruginosa</i> [ABPC, CER(-), GM(##)]	Poor	Drainage Peritonitis carcinomatosa
3 T. T. 64yrs M, 35kg	Esophageal cancer (Radical ope.)	Pneumonia	2g×2×26days, i.v. (104g)	None	Sputum <i>P. aeruginosa</i> [ABPC, CER(-), GM(##)] <i>P. maltophilia</i> [ABPC, CER(-), GM(##)]	Good	Tracheostomy
4 M. N. 67yrs M, 55kg	Rectum cancer (Anterior resection)	Septicemia	2g×3×5 days, i.v. (30g)	None	Venous blood <i>P. aeruginosa</i> [ABPC, CER(-), GM(##)] <i>E. coli</i> [ABPC(-), CER(+), GM(##)]	Good	Local recurrence
5 R. A. 70yrs F, 54kg	Gastric cancer (Total gastrectomy)	Pyothorax	1g×2×8 days, d.i. (16g)	None	Pus <i>S. faecalis</i> [ABPC(##), CER(##), GM(-)] <i>P. aeruginosa</i> [ABPC, CER(-), GM(##)] <i>Serratia</i> [ABPC, CER(-), GM(##)]	Good	Drainage
6 T. U. 65yrs F, 37kg	Cholecholelithiasis (Cholecystectomy, T-tube)	Localized peritonitis	1g×2×6 days, d.i. (12g)	None	Pus <i>P. aeruginosa</i> [ABPC, CER(-), GM(##)]	Fair	
7 S. N. 31yrs M, 54kg	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	Septicemia	1g×2×18days, d.i. (36g)	AMK 200mg/day×18days d.i.	Bile <i>E. coli</i> [ABPC(-), CER(##), GM(-)] <i>P. morganii</i> [ABPC, CER(-), GM(##)] <i>P. maltophilia</i> [ABPC, CER, GM(-)] <i>Bacteroides</i> [ABPC(+), CER, GM(-)]	Poor	Obstructive jaundice (Local recurrence) PTC drainage
8 S. K. 53yrs M, 61kg	Esophageal cancer (Radical ope.)	Pneumonia	1g×2×4 days, d.i. (8g)	None	Sputum <i>P. aeruginosa</i> [ABPC, CER(-), GM(##)]	Good	
9 J. M. 63yrs M, 62kg	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	Panperitonitis	2g×2×5 days, d.i. (20g)	None	Pus <i>E. coli</i> [ABPC(##), CER(+), GM(##)] <i>Klebsiella</i> [ABPC(-), CER, GM(##)]	Poor	Anastomosis leakage
10 K. H. 28yrs F, 44kg	Salpingitis (Drainage)	Localized peritonitis	1g×3×8 days, d.i. (24g)	None	Negative	Good	
11 I. K. 60yrs M, 57kg	Esophageal cancer (Radical ope.) Cholecholelithiasis	Pneumonia	1g×2×14days, i.v. (28g)	None	Sputum <i>P. aeruginosa</i> [ABPC, CER(-), GM(##)] <i>E. coli</i> [ABPC, CER, GM(##)]	Good	Obstructive jaundice
12 T. M. 52yrs M, 48kg	Gastric cancer (Total gastrectomy)	Septicemia suspected	1g×2×20days, (40g)	None	Unknown	Poor	Liver metastasis
13 D. K. 78yrs M, 67kg	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	Liver abscess	1g×2×11days, i.v. (22g)	None	Pus <i>C. freundii</i> [ABPC, CER(-), GM(##)] <i>Bacteroides</i> [ABPC(+), CER, GM(-)]	Fair	Drainage

Fig.2 Excretion of CAZ into peritoneal exudate after gastrectomy

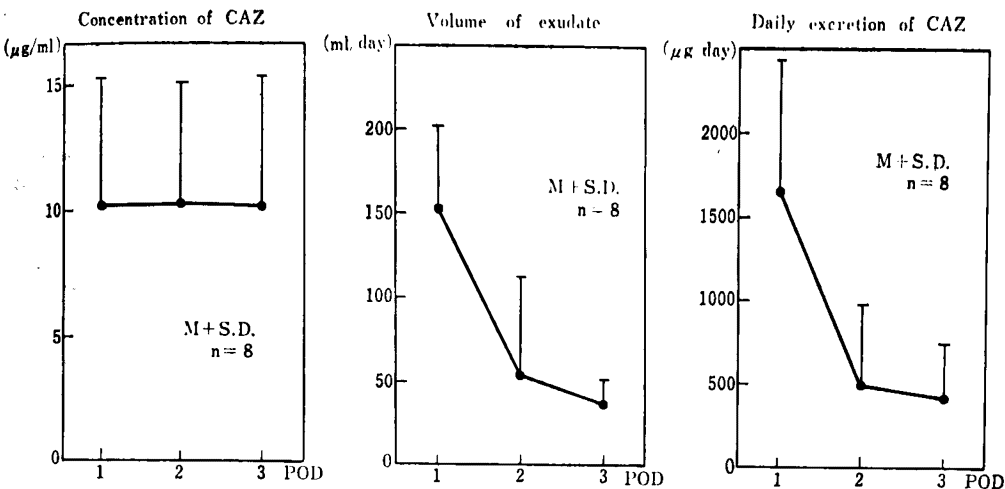


Table 2 Clinical effect of CAZ to surgical infection

Surgical infection	Case No.	Clinical effect			Total
		Good	Fair	Poor	
Postoperative pneumonia	1, 3, 8, 11	3	1		4
Septicemia	4, 7, 12	1		2	3
Localized peritonitis	6, 10	1	1		2
Panperitonitis	9			1	1
Lung abscess	2			1	1
Pyothorax	5	1			1
Liver abscess	13		1		1
Total		6 cases (46.2%)	3 cases (23.1%)	4 cases (30.8%)	13 cases

の有無を観察した。

II. 成績

1. 血清中濃度、尿中排泄および腹腔内浸出液中濃度
CAZ 1g one shot 静注後の血清中濃度は、30 分値平均 58.3μg/ml で、以後比較的急速に漸減し (Fig. 1), biological half life は平均 1.62 時間であった。尿中には投与後 6 時間までに平均 695mg が排泄され、これは投与量の 69.5% であった。

術後腹腔内浸出液中への CAZ 移行についてみると、浸出液量は術後第 1 日目に最も多く、2 日目から急速に減少したが、浸出液中濃度は術後 3 日間とも平均約 10 μg/ml であった (Fig. 2)。

2. 臨床成績

対象症例の基礎疾患は卵管炎の 1 例以外はすべて消化器系の疾患であった。感染症症例の内訳は、術後肺炎 4 例、敗血症およびその疑い 3 例、限局性腹膜炎 2 例、汎発性腹膜炎、肺膿瘍、膿胸、肝膿瘍各 1 例の計 13 例で

あった (Table 1)。

感染症別に CAZ の臨床効果をみると、術後肺炎 4 例では 3 例が有効、1 例がやや有効、敗血症およびその疑い 3 例では 1 例が有効、2 例が無効、限局性腹膜炎 2 例では 1 例が有効、1 例がやや有効、また汎発性腹膜炎、肺膿瘍各 1 例は無効、肝膿瘍 1 例はやや有効、膿胸 1 例は有効であった (Table 2)。以上を総合すると、有効 6 例 (46.2%)、やや有効 3 例 (23.1%)、無効 4 例 (30.8%) であった。

外科的感染症 13 例のうち、起炎菌と考えられる細菌が分離されたのは 10 例であった。その内訳は GNR 単独感染 2 例、GNR 混合感染 5 例、GNR と GPC の混合感染 1 例、GNR と嫌気性菌の混合感染 2 例であり、全例に GNR が関与しており、混合感染が多かった (Table 3)。分離菌を合計すると GNR では *P. aeruginosa* 7 株、*E. coli* 4 株、*P. maltophilia* 2 株、*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *P. morganii*, *Citrobacter* 各

1株であり、GPCでは、*S. faecalis* 1株、また嫌気性菌は *Bacteroides* 2株であった。これら菌種別には、CAZは *P. aeruginosa* に対して7例中6例(85.7%)

と高い有効率を示した。

術後感染予防的投与9例の基礎疾患はすべて胃癌で、全例に術後感染症の発生を認めなかった(Table 4)。

Table 3 Clinical effect of CAZ to surgical infection

Surgical infection	Case No.	Organisms	Combined antibiotics	Sensitivity (Disc)			Clinical effect
				ABPC	CER	GM	
Postoperative pneumonia	3	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. maltophilia</i>	None	(-) (-)	(-) (-)	(#) (#)	Good
	8	<i>P. aeruginosa</i>	None	(-)	(-)	(#)	Good
	11	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	None	(-) (#)	(-) (#)	(#) (#)	Good
Septicemia	4	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	None	(-) (-)	(-) (+)	(#) (#)	Good
	7	<i>E. coli</i> <i>P. morganii</i> <i>P. maltophilia</i> <i>Bacteroides</i>	AMK	(-) (-) (-) (+)	(#) (-) (-) (-)	(-) (#) (-) (-)	Poor
Localized peritonitis	6	<i>P. aeruginosa</i>	None	(-)	(-)	(#)	Fair
Panperitonitis	9	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	None	(#) (-)	(+) (#)	(#) (#)	Poor
Lung abscess	2	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i>	None	(-) (-)	(-) (-)	(#) (#)	Poor
Pyothorax	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>Serratia</i> <i>S. faecalis</i>	None	(-) (-) (#)	(-) (-) (+)	(#) (#) (-)	Good
Liver abscess	13	<i>C. freundii</i> <i>Bacteroides</i>	None	(-) (+)	(-) (-)	(#) (-)	Fair

Table 4 Prophylactic use of CAZ after gastrectomy

Case	Clinical diagnosis (Operation)	CAZ Dose, route (Total dose)	Combined antibiotics	Postoperative infection	Remarks
14 T. H. 52yrs M. 65kg	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	1g × 2 × 9 days, i.v. (18g)	None	(-)	
15 K. I. 56yrs M. 60kg	Gastric cancer (Proximal gastrectomy)	1g × 2 × 7 days, d.i. (14g)	None	(-)	
16 A. W. 74yrs F. 47kg	Gastric cancer (Total gastrectomy)	1g × 2 × 8 days, d.i. (16g)	None	(-)	
17 T. E. 26yrs M. 74kg	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	1g × 2 × 9 days, d.i. (18g)	None	(-)	
18 M. K. 35yrs F. 46kg	Gastric cancer (Total gastrectomy)	1g × 2 × 7 days, d.i. (14g)	None	(-)	MMC 30mg i.v.
19 Y. T. 76yrs M. 51kg	Gastric cancer (Total gastrectomy)	1g × 2 × 9 days, d.i. (18g)	None	(-)	Swan-Ganz catheter
20 S. A. 55yrs M. 56kg	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	1g × 2 × 10 days, d.i. (20g)	None	(-)	MMC 30mg i.v.
21 K. K. 38yrs M. 65kg	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	1g × 2 × 8 days, d.i. (16g)	None	(-)	
22 H. T. 45yrs M. 65kg	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	1g × 2 × 7 days, d.i. (14g)	None	(-)	

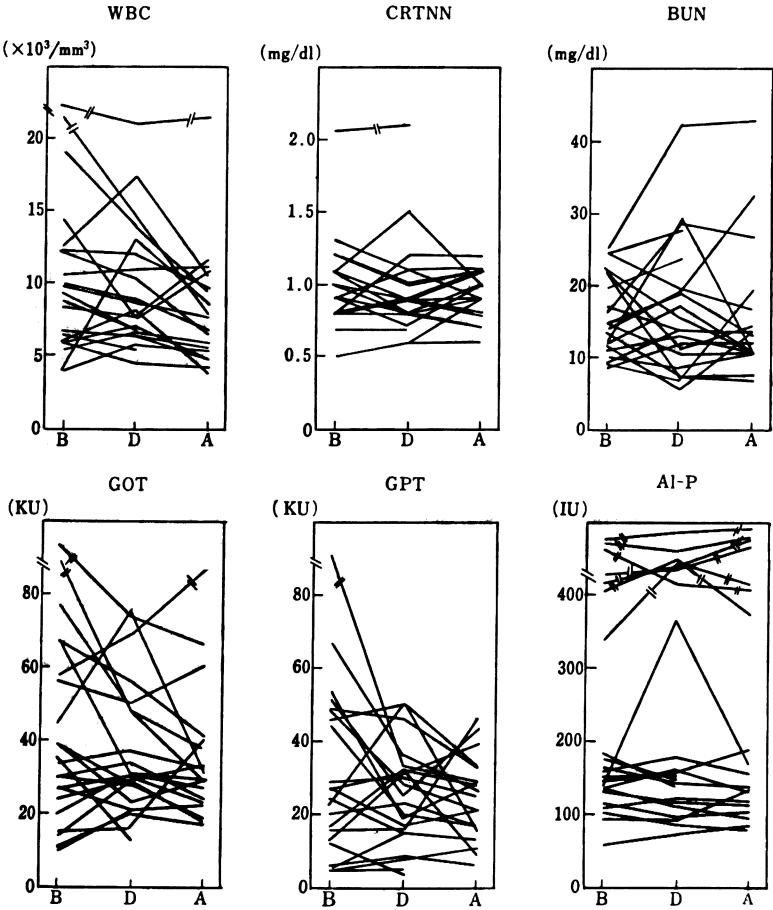
CAZ を使用した 22 例において、本剤投与による副作用としての自・他覚的異常は出現しなかった。本剤投与前、投与中ならびに投与後の臨床検査値の変動について、その主要項目の結果を Fig. 3 に示した。本剤使用中に BUN, GOT, Al-P の上昇を示した症例は各 1 例あったがその変動は原疾患によるものと思われ、本剤投与に直接関係した検査値の異常は認めなかった。

本剤が有効であった術後肺炎の一症例（症例 11）について臨床経過を示す（Fig. 4）。症例は食道癌根治術後の肺炎で発熱と呼吸不全を伴い、喀痰より *P. aeruginosa* と *E. coli* を分離した。AMK 200mg/日を 17 日間投与したが効果なく、CAZ 2g/日を使用したところ、3 日目より解熱し、喀痰も減少して自・他覚的にも軽快した。臨床効果は有効とした。

III. 考 察

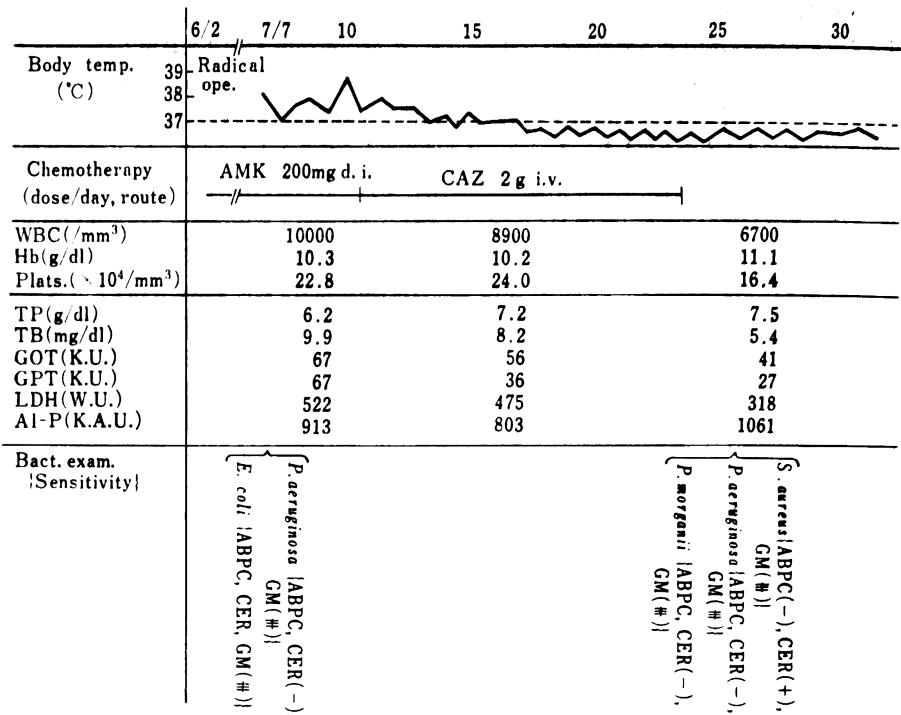
CAZ は、近年開発された種々の CEPs の中でも、とくに *P. aeruginosa* に対する抗菌力が強く、また *Serratia*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella* などを含めてしばしば術後感染症の起炎菌となる GNR に対して殺菌的作用を有することから¹⁻⁹⁾、その臨床的応用が期待されてきた。われわれは CAZ の臨床検討のため、ヒトにおける血中濃度、尿中排泄および術後腹腔内浸出液中濃度の測定を行ない、また 13 例の外科的感染症と、9 例の外科術後感染予防に本剤を使用し、その効果を検討した。本剤 1g one shot 静注により高い血中濃度が得られるが、血中からの消失は速やかで、尿中回収率は投与後 6 時間で 69.5% と高値であった。また腹腔内浸出液中濃度は術後 3 日間とも約 10 $\mu\text{g/ml}$ で、これは本剤の *in vivo* の成績からみて多くの GNR に対して効果が

Fig. 3 Laboratory findings before, during and after CAZ administration



B : Before, D : During, A : After, () : Case number

Fig. 4 Case No.11: I. K., 60 yrs., male, Postoperative pneumonia (Esophageal cancer)



期待できると思われた。

本剤の有効率は、外科的感染症に対して 69.2% であり、対象が重症例が多いことから、優れた臨床成績と考えられた。また、術後感染予防的投与では全例に術後感染症の発生をみなかった。菌種別では諸家の報告¹⁻³⁾と同様、*P. aeruginosa* に対して高い有効率 (85.7%) を示した。

本剤に関連した副作用ならびに検査値異常は認められなかった。

以上の結果より GNR による外科的重症感染症に対して本剤は有用な薬剤であり、その臨床応用は期待されるものと考えられた。

文 献

- 1) O'CALLAGHAN, C. H.; P. ACRED, P. B. HARPER, D. M. RYAN, S. M. KIRBY & S. M. HARDING: GR 20263, a new broad-spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 876~883,

1980

- 2) LIVERMORE, D. M.; R. J. WILLIAMS & J. D. WILLIAMS: Comparison of the β -lactamase stability and the *in-vitro* activity of cefoperazone, cefotaxime, cefsulodin, ceftazidime, moxalactam and ceftriaxone against *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Antimicrob. Chemother.* 8: 323~331, 1981
- 3) VERBIST, L. & J. VERHAEGEN: GR 20263, a new aminothiazolyl cephalosporin with high activity against *Pseudomonas* and *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 807~812, 1980
- 4) 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
- 5) ACRED, P.; S. M. HARDING & D. M. RYAN: The *in vivo* properties of GR 20263 (ceftazidime)—A highly active broad spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. *Future Trends in Chemotherapy* 4: 51~61, 1981

PHARMACOKINETICS AND CLINICAL EVALUATION OF CEFTAZIDIME IN SURGICAL FIELD

SEIJIRO OKUSAWA, NAOKI AIKAWA, KEN TSUYUKI

HIROICHIRO SUZUKI and KYUYA ISHIBIKI

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

1) Serum level of ceftazidime (CAZ, SN401) at 30 min. after 1.0 g intravenous injection was $58.3 \mu\text{g/ml}$ and 6-hour urinary recovery rate was 69.5% on average in 8 cases. Mean concentration of ceftazidime in postoperative intraperitoneal exudate was about $10 \mu\text{g/ml}$ on each of 3 days after gastrectomy during which CAZ was given at doses of 1.0 g twice daily by drip infusion.

2) Ceftazidime was administered to 13 cases of surgical infections and the efficacy rate was 69.2% (9/13). Out of 7 cases of *P. aeruginosa* infections, ceftazidime was effective in 6 cases (85.7%). No postoperative infection was seen in 9 patients in which ceftazidime was given for postoperative prophylaxis.

3) A daily dose was 2.0 g in 16 cases and ranged 3.0~6.0 g in 6 cases. The maximum total dose and duration were 104.0 g and 26 days, respectively. No side effect was observed.