

Cefsulodin および Cefotiam の血液浄化 療法時の血中濃度

高松赤十字病院泌尿器科

今 川 章 夫・玉 置 俊 晃
米 沢 正 隆・桑 原 守 正

海部医院

海 部 泰 夫

武田薬品工業株式会社中央研究所

逸 見 昭 二

SERUM LEVELS OF CEFSULODIN AND CEFOTIAM DURING BLOOD PURIFICATION IN UREMIC PATIENTS

Akio IMAGAWA, Toshiaki TAMAKI, Masataka YONEZAWA
and Morimasa KUWAHARA

From the Department of Urology, Takamatu Red Cross Hospital

Yasuo KAIFU

From Kaifu Clinic

Shogi HENMI

From the Central Research Division, Takeda Chemical Industries, Ltd.

The serum levels of Cefsulodin and Cefotiam, new semisynthetic cepharosporines, in uremic patients were determined during blood purification.

Cefsulodin was given in a single intravenous dose of 0.5 g to uremic patients before blood purification. Serum levels were 12.3–32.3 mcg/ml after 30 minutes, 7.2–17.6 mcg/ml after 2 hours and 3.4–8.9 mcg/ml after blood purification. The half-life of Cefsulodin during hemodialysis, hemodiafiltration and hemofiltration was 3.05 hours, 1.37 hours and 2.28 hours respectively.

Cefotiam was given by the same method as Cefsulodin to uremic patients before blood purification. Serum levels were 23.2–49.7 mcg/ml after 30 minutes, 13.4–20.0 mcg/ml after 2 hours and 5.9–10.0 mcg/ml after blood purification. The half-life of Cefotiam during hemodialysis, hemodiafiltration and hemofiltration was 1.85 hours and 1.23 hours and 2.13 hours, respectively.

These two new antibiotics were well dialysed or filtrated by blood purification.

Key words: Cefsulodin, Cefotiam, Blood purification, Serum levels, Half-life.

緒 言

腎を主要な排泄臓器とする抗生物質を、腎不全患者に投与¹⁾する場合、薬物の蓄積に十分注意する必要がある。しかし蓄積を恐れるあまり投与量を少なくし、

投与間隔を延長させると、腎不全の主要な予後決定因子である感染症に対する十分な治療効果を収めえない。

最近開発された cefsulodin²⁾, cefotiam³⁾ は主として前者は *Pseudomonas aeruginosa* に、後者はグラム陰

Table 1. Patients undergoing blood purification

Case No	Diagnosis	Age	Sex	Method	Filter	Weight
1	CGN	21	F	HD	AM-10	39.0
2	CGN	51	F	HD	AHFKR-101	40.5
3	CGN	50	M	HDF	PAN-15	53.0
4	CGN	59	F	HDF	C-DAK4000	45.0
5	CGN	37	M	HDF	C-DAK4000	46.0
6	PCK	60	F	HF	PAN-15	39.0
7	CGN	42	M	HF	B1-L	71.5

CGN : Chronic glomerulonephritis PCK : Polycystic kidney

HD : Hemodialysis HF : Hemofiltration HDF : Hemo-diafiltration

Table 2. Serum levels of cefsulodin in uremic patients

Case No	(mcg/ml)					
	0	30	2h	after Purified	24h	Method
1	2.9	18.3	10.3	5.5		HD
1	nd	19.9	9.9	5.0		HD
2	n.d	21.7	11.0	8.9		HD
2	0.9	32.3	13.3	6.7		HD
3	nd	15.6	8.9	4.8	3.4	HDF
3	nd	13.9	7.2	5.0	3.1	HDF
4	nd	24.6	16.2	4.7		HDF
4	1.0	23.6	12.9	6.5		HDF
5	n.d	32.3	17.6	7.0		HDF
5	n.d	16.9	7.5	6.7		HDF
6	n.d	16.9	9.9	4.5		HF
6	n.d	19.9	9.2	4.7		HF
7	0.4	18.3	11.0	4.4		HF
7	n.d	13.3	8.0	3.4	1.3	HF

nd : not detectable

性桿菌に強い抗菌力を持ち、正常人における代謝、有効性、安全性などについての評価はすでに報告されている。また腎不全患者に対する血中濃度の変化、血液透析(HD)時の血中濃度の変化についてもすでに報告されているが、新しい血液浄化療法である血液濾過法(HF)時の血中濃度の変化については報告がない。今回、HD、HF、血液濾過透析法(HDF)施行時における cefsulodin および cefotiam の血中濃度の変化について検討を加えたので報告する。

対象および方法

慢性腎不全で各種の方法で血液浄化療法を受けている患者7名を対象とし、cefsulodin, cefotiam の血液浄化療法時の血中濃度の推移について検討した。年齢

は21歳から60歳で男性3名、女性4名である。原疾患は慢性糸球体腎炎6例、のう胞腎1例である。

血液浄化法はHD 2例、HF 2例、HDF 3例で、使用した filter および dry weight は Table 1 に示した。血液浄化に要する平均時間はHD 4時間、HF 5時間、HDF 3時間である。HF では平均20L、HDF では5Lの補充液(ハルトマン変法液、ミドリ十字)を使用した。

これら7名の患者に cefsulodin もしくは cefotiam 500 mg を生理食塩水20 ml に溶解し約3分間で静注し、静注前、30分後(血液浄化開始時)、2時間後、血液浄化終了時および一部症例には24時間後に採血し、血中濃度を測定した。各症例連続2回の血液浄化療法時に測定し、いずれの症例も過去1週間および実

Table 3. Serum levels of cefotiam in uremic patients

Case No	(mcg/ml)				Method
	0	30	2h	after Purified	
2	0.3	27.2	17.0	9.2	HD
2	0.54	40.5	20.0	7.9	HD
4	0.3	29.2	17.1	8.6	HDF
4	1.0	49.7	17.3	10.0	HDF
5	n.d	45.6	16.2	9.9	HDF
5	0.4	23.2	15.2	5.9	HDF
6	n.d	39.0	17.5	8.2	HF
6	0.8	28.6	13.4	6.5	HF

nd : not detectable

験中は、他の抗菌剤は使用していない。

cefsulodin の濃度測定⁴⁾は *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490を検定菌として、アガーウエル法により測定した。培地には0.1%酢酸ナトリウム加 DST 寒天 (pH 7.0) を用い、標準曲線の作成には標準原液をヒト血清で希釈し標準希釈系列を調製した。

cefotiam の濃度測定⁵⁾は *Proteus mirabilis* ATCC 21100を検定菌としてアガーウエル法により測定した。培地には pH 8.0 の DST 寒天培地を用い、標準曲線の作成には、ヒト血清を使用した。

血液浄化療法による血中濃度半減時間は、指数関数的に減少すると仮定し⁶⁾以下の計算式により算出した。

$$\frac{T}{2} = \frac{\log 2}{m}, \quad m = \frac{N \sum X \log Y - (\sum X)(\sum \log Y)}{N \sum X^2 - (\sum X)^2}$$

但し、 $\frac{T}{2}$ ：血中濃度半減時間

X：時間 Y：血中濃度

N：血中濃度測定回数

成 績

血中濃度の推移を Table 2 および Table 3 に示した。cefsulodin は静注後30分で 13.3 µg/ml から 32.3 µg/ml の血中濃度が得られ、2時間後（血液浄化開始1時間半後）には 7.2 µg/ml から 17.6 µg/ml と低下するが、血液浄化終了時にも 3.4 µg/ml から 8.9 µg/ml の血中濃度を示し、さらに24時間後にも 1.3 µg/ml から 3.4 µg/ml の血中濃度を示す。静注後30分の血中濃度を100%として HD と HF の cefsulodin の血中濃度低下率を Fig. 1 に示したが、浄化開始後1時間半および終了時ともに HF と HD の間に有意差はなかった。

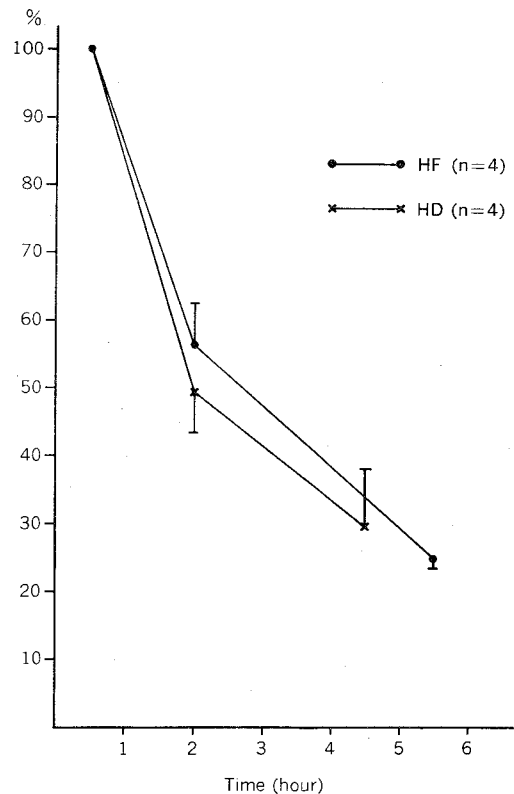


Fig. 1. Changes of cefsulodin in serum

cefsulodin の血液浄化時の血中濃度半減期時は、HD 2.05時間、HDF 1.37時間、HF 2.28時間と当然のことながら透析法と濾過法を併用した HDF で血中濃度半減時間が短縮した。HF は HD に比べ血中濃度半減時間は延長している。

cefotiam は静注後30分で 2.32 µg/ml からの 49.7 µg/ml 血中濃度が得られ、2時間後（血液浄化開始1時

間半後)には $13.4 \mu\text{g/ml}$ から $20.0 \mu\text{g/ml}$ に低下するが、血液浄化終了時にも $5.9 \mu\text{g/ml}$ から $10.0 \mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示す。静注後30分の血中濃度を100%としてHDとHFのcefotiamの血中濃度低下率をFig. 2に示したが、両者間に有意差は認めなかった。

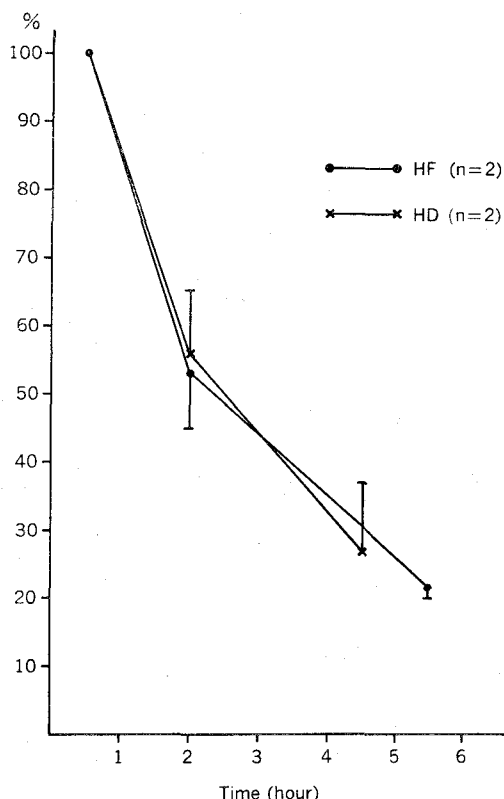


Fig. 2. Changes of cefotiam in serum

cefotiamの血中濃度半減時間は、HD 1.85時間、HDF 1.23時間、HF 2.13時間であった。HFはHDに比較して血中濃度半減時間が延長し、透析法と濾過法を組み合わせたHDFが一番血中濃度半減時間が短縮していた。

考 察

腎不全で血液浄化療法を受けている患者の感染防禦機能⁷⁻⁹⁾は種々の程度に低下しているため、透析患者の感染症の治療は宿主の感染防禦機能を改善することの必要性が知られている。しかし治療の主流をなすのは化学療法剤であり起炎菌に対する適切な薬剤の選択が重要であるが、化学療法剤の多くは腎が主要な排泄臓器であることが腎不全患者の感染症治療の大きな問題点の1つである。一般的には腎機能の障害程度に応

じた投与法、投与量を決定し、また仮に蓄積されても副作用が生じにくい薬剤が選択される。また血液浄化療法を受けている患者では、尿素窒素、クレアチニンなどとともに薬剤も血液浄化療法中に除去されることも投与法決定に重要な因子となる。

近年血液浄化法は種々の進歩が見られ、薬剤の除去に関与しうる、膜の開発、浄化法の変更がおこなわれている。HDは透析と限外濾過を原理とし、血液中よりの物質除去は主として分子運動によるので小分子量物質ほど効率が良い。HF¹⁰⁾は大量の濾過と補充液による濾液の置換を原理とし、血液中よりの物質除去は溶媒とともに除去されるので中分子量物質の除去にすぐれている。

一方近年の化学療法剤の開発動向の1つは、副作用の少ないセフェム系薬剤の特徴をもち、さらに抗菌力の強い薬剤を開発することにある。この場合側鎖を変更し、新しい特徴をもたす必要があり、より複雑な構造と大きな分子量をもつこととなり、血液浄化時の除去が困難となる可能性がある。

cefsulodinは分子量554.52で、健康成人に投与した場合、筋注で46~50%¹¹⁾、静注で約60%¹²⁾が6時間以内に尿中へ排泄されることが知られている。500mgを血液浄化療法を受けている患者に静注した場合、半時間後の血中濃度は健康成人と変わらない。関根¹³⁾はクレアチニンクリアランス 5 ml/min 以内の腎不全患者では8時間後にも静注1時間後の血中濃度の約50%の血中濃度が得られ透析を併用すると8時間後には約25%に低下することを報告している。今回のわれわれの検討でもHD、HF、HDFともに終了時には25~30%に低下している。cefsulodinの血中濃度半減時間は腎機能正常者¹⁴⁾で1.4~1.6時間、Ccr 30.6 ml/min で3.5時間¹⁵⁾と報告されているが、血液浄化療法中はHD 2.05時間、HF 2.28時間、HDF 1.37時間と血液浄化により減少するとの結果を得た。したがって血液浄化療法を受けている患者では、cefsulodinは血液浄化終了時に、必要量を再投与する必要があると判断される。

cefotiamは分子量588.54で、健康成人に投与した場合、その70%が6時間以内に尿中へ排泄される¹⁶⁾。500mgを血液浄化を受けている患者に静注した場合、半時間後の血中濃度は健康成人¹⁷⁾と変わらない。薄田¹⁸⁾は腎不全患者の排泄が悪いこと、透析の併用により除去されることを報告している。今回のわれわれの検討でも、HD、HF、HDFともに終了時には血中濃度が20~30%に低下している。cefotiamの血中濃度半減時間は、腎機能正常者で0.85時間、Ccr $36.7 \sim 56.0 \text{ ml/}$

min のもので1.17時間と報告¹⁹⁾されているが、血液浄化療法中は、HD 1.85時間、HF 2.13時間、HDF 1.23時間であった。したがって血液浄化終了時には必要量を再投与する必要があると判断される。

結 語

慢性腎不全の患者に血液浄化療法時の、cefsulodin, cefotiam の血中濃度を測定した。cefsulodin, cefotiam とも各種血液浄化療法時によく除去されるので、血液浄化療法終了時に必要量を投与する必要があるとの結論を得た。

文 献

- 1) Kunin CM: A guide to use of antibiotics in patient with renal disease. *An Intern Med* 67: 151~158, 1967
- 2) Goto S, Ogawa M, Kaneko Y, Kuwahara S, Tsuchiya K, Kondo M, Nishi T and Nagatomo H: SCE-129, A new antipseudomonal cephalosporin: In vitro and in vivo antibacterial activity. *Current Chemotherapy*. p.835~838, In W. Siegenthaler & R. Luthy (ed.), *Proceedings of the 10th international congress of chemotherapy*, Zurich. American Society for Microbiology, Washington, D.C. 1978
- 3) Tsuchiya K, Kida M, Kondo M, Ono H, Takeuchi M and Nishi T: SCE-963, A New Broad-spectrum Cephalosporin: In Vitro and In Vivo Antibacterial Activities, *Antimicrob. Agents & Chemoth* 14: 557~568, 1978
- 4) 畚野 剛・前田憲一：Cefusulodin (SCE-129) の体液内濃度測定法および Bioautograph 法について. *Chemotherapy* 27 (S-2): 120~125, 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) Kunin CM and Finlad M: Demethyl chlor-tetracycline, a new tetracycline antibiotic that yields greater and more sustained antibacterial activity. *New Eng J Med* 259: 999~1005, 1958
- 7) 今川章夫・海部泰夫・中島幹夫：慢性透析患者の感染防御能, 第1報血液免疫グロブリンおよび補体蛋白量. *西日泌尿* 53: 341~345, 1978
- 8) 今川章夫・海部泰夫・辻村玄弘：慢性透析患者の感染防御能. 第2報 *Phytohemagglutinin* 皮内テスト. *西日泌尿* 53: 483~486, 1978
- 9) 今川章夫：慢性透析患者の感染防御能, 第3報血清殺菌能. *西日泌尿* 53: 487~490, 1978
- 10) 今川章夫・玉置俊晃・米沢正隆・桑原守正：Hemofiltration の臨床的研究. 第一報溶質除去能. *泌尿紀要* 27: 35~39, 1981
- 11) 宮本 慎一・西尾 彰・熊本 悦明：Cefusulodin (SCE-129) の基礎的, 臨床的研究. *Chemotherapy* 27 (S-2): 274~282, 1979
- 12) 柴田弘俊・正岡 徹・植田高彰：Cefusulodin (SCE-129) に関する臨床的検討. *Chemotherapy* 27(S-2): 204~207, 1979
- 13) 関根 理・薄田芳丸・青木信樹・清水武昭・若林伸人・林 静一・渡辺京子：Cefusulodin (SCE-129) に関する臨床的研究. *Chemotherapy* 27 (S-2): 187~191, 1979
- 14) 藤井元広・中野 博・仁平寛巳・白石恒雄・畑地康助・中原 満：Cefusulodin (SCE-129) の基礎的および臨床的検討. *Chemotherapy* 27 (S-2): 369~379,
- 15) 大川光央・竹前克朗・岡所 明・平野章治・中下英之助・内藤克輔・黒田恭一：緑膿菌による複雑性尿路感染症に対する Cefusulodin (SCE-129) の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 27 (S-2): 317~324, 1979
- 16) 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
- 17) 山本俊夫・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
- 18) 薄田芳丸・関根 理・青木信樹・清水武昭・若林伸人・林 静一・渡辺京子：Cefotiam (SCE-963) に関する臨床的研究. *Chemotherapy* 27 (S-3): 297~303, 1979
- 19) 和志田裕人・上田公介・渡辺 秀輝：Cefotiam (SCE-963) の基礎的臨床的研究. *Chemotherapy* 27(S-3): 534~540, 1979

(1981年8月19日受付)