

高度腎機能障害患者に対する Cefotaxime の 投与法について

高松赤十字病院泌尿器科

赤 澤 誠 二
太 田 輝 和
今 川 章 夫

ヘキストジャパン株式会社総合開発研究所

岸 田 さ と み
田 端 滋
横 地 武 敏
片 桐 勤 也

METHOD OF ADMINISTRATION OF CEFOTAXIME FOR PATIENTS HAVING SEVERE RENAL FAILURE

Seiji AKAZAWA, Terukazu OHTA and Akio IMAGAWA

From the Department of Urology, Takamatsu Red Cross Hospital

Satomi KISHIDA, Shigeru TABATA, Taketoshi YOKOCHI and Kinya KATAGIRI

From the Development Laboratories, Hoechst Japan Limited

A pharmacokinetic study of the semisynthetic antibiotic cefotaxime was performed on patients with severe renal failure who had not undergone hemodialysis (group 1) and those who were placed under hemodialysis (group 2). The half-life of cefotaxime was 0.732 hour in the control group, 1.893 hours in group 1, 4.605 hours in group 2 during non-hemodialysis, and 1.547 hours in group 2 during hemodialysis.

These findings suggest that cefotaxime should be administered to group 1 at a dose of 1 g twice a day, and to group 2 at a dose of 1 g immediately after the termination of hemodialysis, and another 1 g 24 hours later.

Desacetyl cefotaxime (DA-CTX) was high in groups 1 and 2 even 24 hours after the administration of cefotaxime. This indicates that the safety of DA-CTX for patients with renal failure should be investigated further.

Key words: Cefotaxime, Pharmacokinetic study

は じ め に

Cefotaxime (CTX) は半合成セファロスポリン系
抗生剤で、広い抗菌スペクトルを有し、ことにグラム
陰性菌に強い抗菌力を有する^{1,2)}。本剤は筋注および
静注により高い血中濃度が得られ²⁻⁴⁾、一部は代謝

をうけて desacetyl cefotaxime (DA-CTX) に変化
し^{1,2)}、CTX, DA-CTX とともに腎を介して尿中に排
泄される腎排泄型の抗生剤である^{2,3,4)}。したがって、
高度腎機能障害患者に本剤を使用する場合には、
CTX とその代謝産物である DA-CTX の体内動態
について検討する必要がある。

Table 1. Descriptive data for respondents

Case	Age	Sex	Weight(kg)	Diagnosis	Renal function	Dialyzer
1	47	M	62.0	CGN	Ccr 11.3l/day	
2	57	M	55.3	Poly cystic kidney	Ccr 8.6l/day	
3	21	M	49.2	CGN	dialyzed	C-DAK3500
4	67	M	45.4	CGN	dialyzed	C-130
5	43	M	73.0	CGN	dialyzed	AM-30
6	52	M	54.5	CGN	dialyzed	C-130
7	28	M	85.0	Control	n.d.	
8	32	M	58.0	Control	n.d.	

腎不全患者における CTX の生体内動態についての報告はすでにあるが^{3,5,6)}, DA-CTX については十分検討されていない。腎不全患者における CTX の生体内動態について DA-CTX を含めて検討し、高度腎機能障害患者に対する投与方法について考察を加えたので報告する。

対象および方法

透析導入前の高度腎機能障害患者2名、慢性透析患者4名を対象とした (Table 1)。また、健康成人2名を対照とした。年齢は21歳から67歳、平均43.4歳で原疾患は慢性糸球体腎炎5名、う胞腎1名である。体重は45.4 kg から85 kg で、透析患者のうち3例には透析による CTX の動態を検討したが、使用した dialyzer は C-DAK 3500, AM-30, C-130 であった。

健康成人2名、高度腎機能障害患者2名、透析患者(非透析日)2名に CTX を投与後の CTX および DA-CTX の血中濃度を測定した。また、1例で CTX および DA-CTX の透析器による除去を知るためクリアランスを測定した。

CTX の投与法は CTX 1 gr を生理食塩水 20 ml に溶解し、3分間で静脈内投与した。採血は、投与前、5分、10分、15分、30分、60分後、2時間、3時間、4時間、6時間、24時間後におこなった。透析時には、透析開始後30分に、CTX を投与した。また、透析器の除去能を知る目的で5分、60分、4時間後に透析器の前後で採血した。

CTX および DA-CTX の測定は高速液体クロマトグラフィー法 (Table 2) によった。

また、得られた CTX の血中濃度より、two-compartment model による血中濃度曲線を求め、 α 相、 β 相の半減時間 ($T_{1/2}$) 除去率定数 (K) を求めた。

透析器によるクリアランスの測定は次式によった。

$$C_L = \frac{C_{Bi} - \frac{Q_{Bo}}{Q_{Bi}} \cdot C_{Bo}}{C_{Bi} - C_{Di}} \cdot Q_{Bi} \dots \dots \dots (1)$$

近似値として $UFR=0$ と仮定すると

$$C_L = \frac{C_{Bi} - C_{Bo}}{C_{Bi} - C_{Di}} \cdot Q_B \dots \dots \dots (2)$$

$C_{Di}=0$ であるから

$$C_L = \frac{C_{Bi} - B_{Bo}}{C_{Bi}} \cdot Q_B \dots \dots \dots (3)$$

Q: Flow rate D: Dialysate C: Concentration

B: Blood C_L : Clearance i: In O: Out

($Q_B=160\text{ml/min}$)

成 績

1) CTX および DA-CTX の血中濃度

CTX および DA-CTX の血中濃度を Table 3, 4 に示した。静注した CTX は5分で $107.6 \mu\text{g/ml}$ か

Table 2. Determination of CTX and DA-CTX

Determination Method	: High performance liquid chromatography
Column size	: 4.6mm (i.d.) $\times$ 125mm
Stationary phase	: SC-02 (10 μ)
Mobile phase	: 0.1M tetraethylammonium phosphate buffer (PH3.8) : acetonitrile = 93 : 7
Flow rate	: 2ml/min
Detection	: 254nm

Table 3. Serum levels of cefotaxime

Case No.	5min	10min	15min	30min	1hr	2hr	3hr	4hr	6hr	24hr
1	152.5	124.3	110.4	86.4	61.9	39.4	16.0	8.5	n.d.	n.d.
2	107.6	98.5	91.8	75.6	65.7	46.0	18.1	28.8		n.d.
3 dialyzing	113.4	90.8	77.0	56.3	38.3	21.6	12.1	6.7		
not dialyzing	120.3	99.5	96.7	84.8	69.0	39.1	39.1	33.8	30.6	19.7
4 not dialyzing	124.8	124.5		115.3	101.9	96.7	72.6	56.6	63.8	37.0
5 dialyzing	115.7	85.6	72.9	53.6	37.8	24.5	20.6	18.4		
6 dialyzing	122.5	88.5	79.6	55.0	36.6	17.5	12.6	11.7		
7	122.0	84.7	66.7	42.5	17.4	7.2	2.5	trace	n.d.	
8	111.8	82.6	61.7	37.6	16.8	6.4	4.1	trace	n.d.	

Table 4. Serum levels of desacetyl cefotaxime

Case No.	5min	10min	15min	30min	1hr	2hr	3hr	4hr	6hr	24hr
1	8.3	8.3	8.4	9.3	13.6	14.9	16.5	15.3	14.4	2.4
2	34.6	27.7	27.7	26.8	25.8	23.4	20.6	20.1		9.1
3 dialyzing	n.d.	n.d.	2.0	9.0	12.0	14.1	13.4	12.0		
not dialyzing	5.9	5.9	6.5	7.6	12.0	11.9	14.9	16.1	19.9	5.9
4 not dialyzing	15.6	13.1		13.9	16.0	22.5	24.0	24.4	30.7	16.9
5 dialyzing	4.2	6.0	6.8	8.9	10.3	8.9	6.4	3.5		
6 dialyzing	4.0	3.5	4.3	5.0	6.8	6.8	5.1	3.4		
7	9.1	7.1	7.4	5.8	4.9	2.5	1.6	1.3	n.d.	
8	6.2	6.8	6.1	6.1	5.3	3.5	2.3	1.4	n.d.	

ら 152.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し、control 群ではしだいに血中濃度は低下し、1 時間で 17.4 $\mu\text{g/ml}$ 、16.8 $\mu\text{g/ml}$ と低下し、4 時間では測定不能となる。腎機能障害患者では血中濃度が持続し、1 時間後に 61.9 $\mu\text{g/ml}$ から 101.9 $\mu\text{g/ml}$ 4 時間後でも 8.5 $\mu\text{g/ml}$ から 56.6 $\mu\text{g/ml}$ で、透析患者の非透析時には 24 時間後にも 19.7 $\mu\text{g/ml}$ 、37.0 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示す。透析時には 1 時間で 36.6 $\mu\text{g/ml}$ から 38.3 $\mu\text{g/ml}$ 、終了時に 6.7 $\mu\text{g/ml}$ から 18.4 $\mu\text{g/ml}$ と低下する。

DA-CTX は静注後 5 分で 1 例を除き 4.0 $\mu\text{g/ml}$ から 15.6 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示し、control 群では 10 分から 15 分で 6.8 $\mu\text{g/ml}$ 、7.4 $\mu\text{g/ml}$ の最高値を示し

たあと、すみやかに低下し、6 時間では測定不能となる。腎機能障害患者では 3 時間から 6 時間で 16.5 $\mu\text{g/ml}$ から 30.7 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度を示し、24 時間後でも 2.4 から 16.9 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度が持続する。透析時には、1 時間から 2 時間で 6.8 から 14.1 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、終了時にも 3.4 から 12.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した (Fig. 1)。

2) 薬動学的検討

CTX の血中濃度を two compartment model による解析をおこなうと (Table 5, Fig. 2), control 群の血中濃度曲線は $C = 158 e^{-3.47t} + 39.2 e^{-0.85t}$ 、 $T 1/2 (\alpha)$ は 0.202, $T 1/2 (\beta)$ は 0.732, $K (\alpha)$ は 5.738

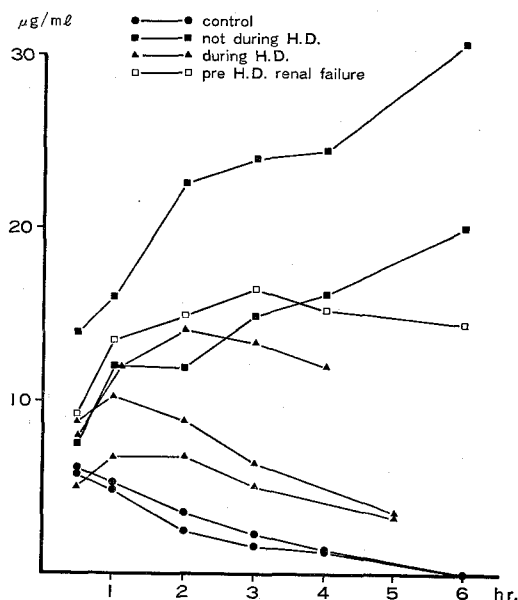


Fig. 1. Serum level of desacetyl cefotaxime

$\times 10^{-2}$, $K(\beta)$ は 1.406×10^{-2} であった。透析導入前の高度腎機能障害群の血中濃度曲線は $C = 180e^{-2.31t} + 78e^{-0.33t}$, $T_{1/2}(\alpha)$ は 0.300, $T_{1/2}(\beta)$ は 1.893, $K(\alpha)$ は 3.850×10^{-2} , $K(\beta)$ は 6.103×10^{-3} であった。透析群の非透析時は $C = 155e^{-1.87t} + 96e^{-0.15t}$, $T_{1/2}(\alpha)$ は 0.368, $T_{1/2}(\beta)$ は 4.605, $K(\alpha)$ は 3.137×10^{-2} , $K(\beta)$ は 2.508×10^{-3} であった。透析群の透析時は $C = 140e^{-2.31t} + 62e^{-0.45t}$, $T_{1/2}(\alpha)$ は 0.302, $T_{1/2}(\beta)$ は 1.547, $K(\alpha)$ は 3.829×10^{-2} , $K(\beta)$ は 7.469×10^{-3} であった。

3) 透析による CTX, DA-CTX のクリアランス

症例 3 の透析時の G-DAK 3500 による CTX のクリアランスは C_{L5} 29.2 ml/min, C_{L6} 40.9 ml/min, C_{L240} 40.6 ml/min であった。同一条件による DA-CTX のクリアランスは C_{L60} 40.9 ml/min, C_{L240} 66.7 ml/min であった (Table 6)。

考 察

CTX および生体で脱アセチル化された DA-CTX は大部分が尿中に排泄される。腎機能が低下すると CTX の血中濃度半減期は延長し、薄田ら⁵⁾ による成績では 0.8 時間 (C_{cr} 77) 1.34 時間 (C_{cr} 44) 1.43 時間 (C_{cr} 25) 2.4 時間 (C_{cr} 4) と報告されている。今回のわれわれの検討でも血中濃度半減期は control 群で 0.732 時間であるのに比し、高度腎機能障害群では 1.893 時間、透析患者非透析時で 4.605 時間、透析時で 1.547 時間と同様の成績であった。

DA-CTX は control 群では 6 時間で血清中で測定されないのに比し、高度腎機能障害群および透析群においては 24 時間後でも血清中で測定され、しかも control 群に比し血中濃度が高くなる。

また、CTX は腎機能障害患者において生体内で脱アセチル化され、腎排泄型抗生剤にもかかわらず、比較的早期に血清中濃度は低下するが、透析患者の非透析時には 24 時間でも CTX の有効血中濃度は持続するとの結果が得られた。DA-CTX に毒性がないと仮定し、CTX 濃度からその至適投与量を推定すると、透析導入前 (C_{cr} 8 l/day 以上) の高度腎機能障害患者においては 1 回 1 gr. 1 日 2 回投与が必要となるが、透析患者では非透析日は 1 日 1 回 1 gr. 投与で十分であり、透析終了時と 24 時間後の投与では有効血中濃

Table 5. Pharmacokinetic parameter

parameter	n	$T_{1/2}(\alpha)$	$T_{1/2}(\beta)$	$K(\alpha)$	$K(\beta)$	
Control	2	0.202	0.732	5.738×10^{-2}	1.406×10^{-2}	$C = 158e^{-3.47t} + 39.2e^{-0.89t}$
pre H.D	2	0.300	1.893	3.850×10^{-2}	6.103×10^{-3}	$C = 180e^{-2.31t} + 78e^{-0.33t}$
not during H.D	2	0.368	4.605	3.137×10^{-2}	2.508×10^{-3}	$C = 155e^{-1.87t} + 96e^{-0.15t}$
during H.D	3	0.302	1.547	3.829×10^{-2}	7.469×10^{-3}	$C = 140e^{-2.31t} + 62e^{-0.45t}$

$T_{1/2}(\alpha)$: Half life in α phase.

$T_{1/2}(\beta)$: Half life in β phase.

$K(\alpha)$: Elimination rate constant in α phase.

$K(\beta)$: Elimination rate constant in β phase.

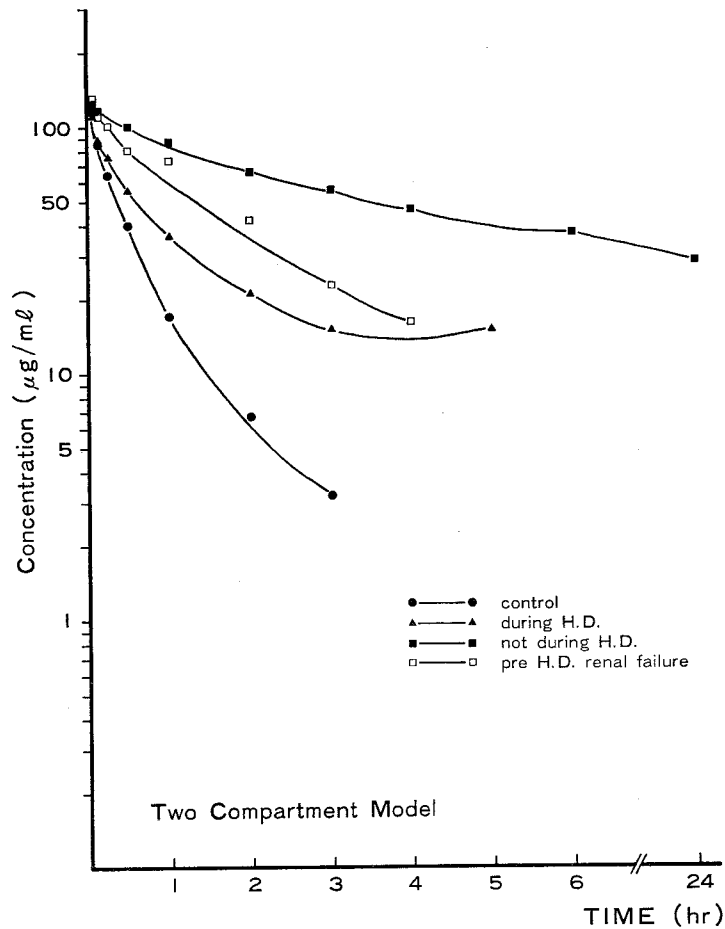


Fig. 2. Serum levels of cefotaxime

Table 6. Clearance of H.D.

Time(min)	Cefotaxime $\mu\text{g/ml}$	Desacetyl cefotaxime $\mu\text{g/ml}$
5 out	113.4	n.d.
5 in	92.7	n.d.
CL ₅	29.2ml/min	0
60 out	38.3	12.0
60 in	28.5	8.2
CL ₆₀	40.9ml/min	50.7ml/min
240 out	6.7	12.0
240 in	5.0	7.0
CL ₂₄₀	40.6ml/min	66.7ml/min

Blood flow volume : 160ml/min
 Dialyzer : C-DAK 3500
 Membrane area : 0.9m²

について今後の検討が必要であるが、透析中には DA-CTX は CTX と同様よく透析されるので透析患者には上記の投与方法で問題はないと考えられた。

結 語

高度腎機能障害患者の CTX および DA-CTX の血中濃度を測定し、CTX の高度腎機能障害患者への投与方法について検討した結果、透析導入前の腎不全患者には1回1gr. 1日2回、透析患者では透析終了時と24時間後に1gr. ずつ投与方法が良いとの結論を得た。

本文の要旨は第12回日本腎臓学会西部部会において発表した。

文 献

- 1) 真下啓明・国井乙彦・深谷一太・大和邦雄・里見信子・笠井一弘・重瀬幹夫：Cefotaxime に関する

度を維持しようと考えられた。

DA-CTX は高度腎機能障害患者では排泄が遅延し、最高血中濃度も高値をとるので DA-CTX の安全性

- る基礎的臨床的研究. *Chemotherapy* 28 (S-1): 194~217, 1980
- 2) 第27回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅢ, Cefotaxime (HR 756) 福岡 1979
- 3) 荒谷春恵・建石英樹・称宜田純子・山中康光: Cefotaxime の体内動態に関する研究. *Chemotherapy* 28 (S-1): 65~72, 1980
- 4) 重栖幹夫・富樫 修・藤本和己: Cefotaxime のウサギにおける薬動学的研究. *Chemotherapy* 28 (S-1): 116~121, 1980
- 5) 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・重栖幹夫・笠井一弘: Cefotaxime の体内動態および臨床成績. *Chemotherapy* 28 (S-1): 293~303, 1980
- 6) 大川光央・徳永周二・庄田良中・川口正一・沢木勝・島村正喜・中下英之助・黒田恭一・美川郁夫・平野章治・元井 勇・南後千秋・岡所 明・栗津 荘司: 腎機能障害時における Cefotaxime の動態および代謝に関する研究. *Chemotherapy* 29: 589~597, 1981

(1982年1月10日受付)