

Ceftriaxone (Ro 13-9904) に関する基礎的研究 ——抗菌力ならびに実験的家兔髄膜炎における髄液中移行について——

春田 恒 和・大 倉 完 悦・黒 木 茂 一

神戸市立中央市民病院小児科

小 林 裕

神戸市立看護短期大学

神戸市立中央市民病院小児科

要 旨

新 cephalosporin 系抗生剤 ceftriaxone (CTRX, Ro13-9904) について、臨床分離株に対する抗菌力および実験的家兔髄膜炎における髄液中移行を検討した。

本剤の抗菌力は cefotaxime に比較的類似していた。黄色ブドウ球菌性髄膜炎家兔における髄液中動態をみると、4羽平均で、髄液中濃度のピークは静注後75分にあり、 $9.10 \pm 1.52 \mu\text{g/ml}$ 、最高濃度髄液血清比百分率は7.78%、曲線下面積髄液血清比百分率は2時間までで13.8%、4時間までで18.7%、半減期髄液血清比は2.62で、第三世代 cephem 剤中で移行良好な部類に属すると考えられ、髄膜炎主要4菌種に対して、cefotaxime と同様に、平均して卓越した抗菌力を示すことから、第一次選択剤としての十分な資格を備えていると推測された。

ただし本剤は血中濃度半減期がきわめて長く、髄液中にて蓄積する可能性もあり、胆汁中排泄が多いので、最大の効果を、副作用を最小に抑えるために、投与量、間隔、方法などに関して、今後さらに検討が必要であると考えられる。

緒 言

Ceftriaxone (CTRX, Ro13-9904)はスイスのF. Hoffmann-La Roche社で開発された新注射用第三世代cephalosporin 剤で、他の第三世代同様広域で強い抗菌力を有し、蛋白結合率が高く、血中濃度半減期が非常に長いという特徴を持ち、胆汁中排泄が多い¹⁾。本剤の基礎的、臨床的研究は欧米で既に広く進められ、スイスでは市販に至っており、その化膿性髄膜炎に対する有用性が注目されている²⁻⁹⁾ので、我々も本剤の抗菌力と実験的髄膜炎における髄液中移行について検討した。

I. 材料および方法

1. 臨床分離株に対する抗菌力

臨床材料由来の*S. aureus* 15株、*S. epidermidis* 68株、*E. coli* 69株、*Salmonella* 7株、*K. pneumoniae* 23株、*K. oxytoca* 42株、*P. mirabilis* 11株、indole 陽性 *Proteus* 13株、*Enterobacter* 12株、*Citrobacter* 6株、*S. marcescens* 7株、*P. aeruginosa* 15株、計288株について、日本化学療法学会標準法に準じて本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を

測定し、同時に測定したcefotaxime (CTX)、ceftizoxime (CZX)、cefoperazone (CPZ) のそれと比較した。なお *P. aeruginosa* の場合は、cefsulodin (CFS) も対照薬に加えた。接種菌量は 10^6CFU/ml である。

2. 家兔黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行
体重2 kg 前後の白色健常家兔4羽を用いた。髄膜炎作製方法は既報¹⁰⁾の通りである。

本剤100mg/kg を1回 one shot 静注し、2時間までは15分ごとに8回、以後30分ごとに4回、4時間までに計12回血液、髄液を採取し本剤濃度を測定、4時間目の最終採取後、屠殺剖検して髄膜炎を確認した。

本剤の濃度測定には、*E. coli* NIHJ JC-2株(10^7CFU/ml)を検定菌とする paper disc 法を用いた。使用培地はAntibiotic Medium No. 1 (7 ml/plate) で、standard 作製には1/15M 磷酸緩衝液 (PBS) pH7.0を用いた。本法による測定下限は $0.2 \mu\text{g/ml}$ であった。

II. 成 績

1. 臨床分離株に対する MIC

菌種別の MIC 分布を Table 1 に、MIC₉₀および0.1

Table 1 Sensitivity of the clinical isolates to CTRX and other cephem antibiotics

[illegible]

Table 2 MIC₉₀ and % of strains inhibited by 0.1 μg/ml or less

Organism	MIC ₉₀ (μg/ml)				≤0.1 μg/ml (%)			
	CTR _X	CT _X	CZ _X	CP _Z	CTR _X	CT _X	CZ _X	CP _Z
<i>Staphylococcus aureus</i>	3.12	1.56	3.12	3.12	0	0	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>100	>100	>100	>100	0	0	0	0
<i>Escherichia coli</i>	0.05	0.2	0.1	12.5	100	89.9	95.7	26.1
<i>Salmonella typhi</i>	0.05	0.05	0.025	0.39	100	100	100	0
<i>Salmonella</i> group B	0.1	0.2	0.2	1.56	100	66.7	66.7	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.1	0.1	0.05	6.25	95.7	95.7	95.7	4.3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3.12	0.78	0.1	100	69.0	76.2	100	0
<i>Proteus mirabilis</i>	0.0125	0.05	0.0125	0.78	100	100	100	0
Indole positive <i>Proteus</i>	0.1	1.56	0.78	6.25	92.3	61.5	38.5	0
<i>Enterobacter</i> spp.	100	>100	100	100	66.7	33.3	66.7	16.7
<i>Citrobacter</i> spp.	100	100	>100	100	33.3	33.3	33.3	0
<i>Serratia marcescens</i>	6.25	6.25	1.56	100	42.9	28.6	42.9	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>100	>100	>100	25	0	0	0	0

μg/ml 以下で抑制できる菌株の百分率を Table 2 に示した。

S. aureus 15 株では、本剤は 1.56~3.12 μg/ml に分布し、CT_X は若干すぐれていたが、他の 2 剤とは明らかな差はなかった。

S. epidermidis 68 株では、4 剤ともに広い範囲に分布し、ピークは本剤 1.56~6.25 μg/ml、CT_X 1.56~3.12 μg/ml、CZ_X 0.78~1.56 μg/ml、CP_Z 1.56~6.25 μg/ml にあり、CZ_X がもっとも低く、ついで CT_X の順であったが、100 μg/ml 以上の株数はそれぞれ 11、10、18、4 株で、CZ_X がもっとも多かった。

E. coli 69 株では、本剤は全株 0.1 μg/ml 以下で、ピークは 0.025 μg/ml にあり、それぞれ 0.78 μg/ml 以下、0.05 μg/ml の CT_X、0.2 μg/ml 以下、0.05 μg/ml の CZ_X より少しすぐれ、CP_Z は 0.025~100 μg/ml と分布が広く、ピークも 0.05~1.56 μg/ml と低くて広い山を示し、遙かに劣っていた。

S. typhi 4 株では、本剤および CT_X はすべて 0.05 μg/ml、CZ_X は 0.0125~0.025 μg/ml、CP_Z は 0.39 μg/ml と、CZ_X がもっともすぐれ、*Salmonella* B 群 3 株では、本剤は 0.05~0.1 μg/ml、CT_X 0.1~0.2 μg/ml、CZ_X 0.05~0.1 μg/ml と、3 剤ほぼ同等で、CP_Z は 0.78~1.56 μg/ml と高い MIC 値を示した。

K. pneumoniae 23 株では、CP_Z を除く 3 剤は、いずれも全株 0.2 μg/ml 以下に分布していたが、ピークは本剤と CT_X は 0.05 μg/ml、CZ_X は 0.0125 μg/ml で、CZ_X がもっともすぐれていた。

K. oxytoca 42 株では、本剤は 0.025~6.25 μg/ml に分布し、ピークは 0.025~0.05 μg/ml、CT_X は 0.0125~0.78 μg/ml に分布し、ピークは 0.025 μg/ml、CZ_X は 0.0063 μg/ml 以下~0.1 μg/ml に分布し、ピークは 0.0125 μg/ml、CP_Z は 0.39~100 μg/ml 以上に分布し、ピークは 0.78~1.56 μg/ml で、CZ_X がもっともすぐれ、以下 CT_X、本剤、CP_Z の順であった。

P. mirabilis 11 株では、本剤は 0.025 μg/ml 以下に分布、ピークは 0.0063 μg/ml 以下で、0.0125 μg/ml 以下に分布し、ピークが 0.0063 μg/ml 以下の CZ_X とほぼ同等、0.0125~0.05 μg/ml に分布し、ピークが 0.025 μg/ml の CT_X はやや劣り、CP_Z はピークが 0.78 μg/ml と明らかに劣っていた。

Indole 陽性 *Proteus* 13 株では、本剤は 0.0125~0.1 μg/ml に分布し、0.025~25 μg/ml の CT_X、0.0063 μg/ml 以下~0.78 μg/ml の CZ_X、0.78~50 μg/ml の CP_Z より明らかにすぐれていた。

Enterobacter 12 株には、4 剤ともに高度耐性株が 3 株あったが、残りの 9 株では本剤と CT_X は 0.025~0.2 μg/ml、CZ_X は 0.0125~0.2 μg/ml に分布し、3 剤ほぼ同等で、CP_Z は 0.05~0.78 μg/ml と少し高かった。

Citrobacter 6 株にも 4 剤ともに 50 μg/ml 以上の 2 株があったが、残り 4 株では、本剤および CT_X は 0.1~0.2 μg/ml、CZ_X は 0.1~0.39 μg/ml で、3 剤間にはほとんど差がなく、CP_Z は 0.39~12.5 μg/ml と高い MIC を示した。

S. marcescens 7 株では、本剤は 0.05~6.25 μg/ml、

Table 3 The serum and cerebrospinal fluid (CSF) levels of CTRX after an intravenous administration of 100 mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis in rabbits

Rabbit No.	Specimen	Minutes after an i.v. administration											
		15	30	45	60	75	90	105	120	150	180	210	240
1	Serum	108	100	90	72	64	58	48	41	31	27	21	18.2
		1.52	9.8	9.6	8.2	6.9	6.7	6.3	6.3	5.3	4.9	4.5	4.2
2	Serum	122	88	75	58	44	40	35	28	25	20	17.8	16
		2.9	4.7	6.9	7.6	8.8	8.5	8.5	8.2	7.8	7.3	6.7	6.0
3	Serum	128	80	62	50	38	29	22.5	20	17	13	11.5	10.2
		8.6	10.2	11.5	12.5	13.5	11.5	10.2	9.9	8.2	7.2	5.9	5.4
4	Serum	108	80	65	50	35	28	22.5	19.4	15	12.5	9.2	6.6
		4.0	5.0	6.3	7.2	7.2	6.3	5.9	5.4	5.0	4.6	4.2	3.8
Mean ± S.E.*	Serum	117	87.0	73.0	57.5	45.3	38.8	32.0	27.1	22.0	18.1	14.9	12.8
		±5.06	±4.73	±6.31	±5.19	±6.52	±6.97	±6.09	±5.03	±3.70	±3.42	±2.73	±2.66
	CSF	4.26	7.43	8.58	8.88	9.10	8.25	7.73	7.45	6.58	6.00	5.33	4.85
		±1.53	±1.49	±1.21	±1.23	±1.52	±1.18	±1.00	±1.00	±0.83	±0.72	±0.60	±0.51

* S.E.: Standard error

(µg/ml)

Table 4 The half-lives ($T_{1/2}$) and areas under the curve (AUC) of CTRX after an intravenous administration of 100 mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis in rabbits

Rabbit No.	Specimen	$T_{1/2}$		AUC (min. $\mu\text{g/ml}$)							
		min.	CSF/serum	15 ~ 60 min.		15 ~ 120 min.		15 ~ 180 min.		15 ~ 240 min.	
					%		%		%		%
1	Serum	82.9	2.06	4200	8.66	7597.5	10.2	9547.5	11.5	10855.5	12.6
	CSF	171		363.9		771.15		1098.15		1369.65	
2	Serum	79.1	3.94	3795	6.66	6225	12.2	7695	15.9	8769	18.5
	CSF	312		252.75		758.25		1224.75		1625.25	
3	Serum	64.4	1.99	3465	14.0	5332.5	22.1	6337.5	26.5	7030.5	29.1
	CSF	128		483.75		1179.75		1682.25		2048.25	
4	Serum	57.8	3.37	3360	7.54	5163	12.4	6091.5	15.4	6654	17.9
	CSF	195		253.5		639		939		1191	
Mean	Serum	71.7	2.62	3708.75	9.13	6084.75	13.8	7422.75	16.7	8333.25	18.7
	CSF	188		338.7		837.375		1236.525		1559.175	

CTXは0.1~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ほぼ同等、CZXは0.025~1.56 $\mu\text{g/ml}$ でややすぐれ、CPZは0.78~100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

*P. aeruginosa*15株では、本剤およびCTXは6.25~>100 $\mu\text{g/ml}$ 、CZXは12.5~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ほぼ同等、CPZは1.56~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、他の3剤よりすぐれ、CFSは1.56~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布していたが、12株が1.56~3.12 $\mu\text{g/ml}$ に集まっており、もっともすぐれていた。

以上を要約すると、本剤、CTX、CZXの3剤間にはそれほど差はなく、CPZは*P. aeruginosa*以外のグラム陰性桿菌で明らかに劣っていた。グラム陰性桿菌についてMIC₉₀および0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下で抑制できる株数の百分率でCPZ以外の3剤を比較すると (Table 2), *E. coli*では本剤>CZX>CTXの順で、本剤がもっともすぐれ、*Salmonella*では本剤 $\geq$ CZX $\equiv$ CTX、*K. pneumoniae*ではCZX $\geq$ 本剤=CTX、*K. oxytoca*ではCZX>CTX>本剤、*P. mirabilis*では本剤=CZX>CTX、indole陽性*Proteus*では本剤>CZX $\equiv$ CTX、*S. marcescens*ではCZX>本剤 $\equiv$ CTXの順で、*Enterobacter*、*Citrobacter*、*P. aeruginosa*では3剤はほぼ同等であった。

2. 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行

4羽の家兎における各時点での血中、髄液中濃度およびその平均値とstandard errorをTable 3に示した。

血中濃度のピークは4羽とも静注後15分にあリ、平均117 $\pm$ 5.06 $\mu\text{g/ml}$ で、以後徐々に低下し、30分87.0 $\pm$ 4.73

$\mu\text{g/ml}$ 、1時間57.5 $\pm$ 5.19 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間27.1 $\pm$ 5.03 $\mu\text{g/ml}$ 、3時間18.1 $\pm$ 3.42 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間12.8 $\pm$ 2.66 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方髄液中濃度のピークは、75分が2羽 (No. 2, 3), 30分が1羽 (No. 1), 60~75分が1羽 (No. 4) で、平均では75分がもっとも高く、9.10 $\pm$ 1.52 $\mu\text{g/ml}$ 、以後2時間7.45 $\pm$ 1.00 $\mu\text{g/ml}$ 、3時間6.00 $\pm$ 0.72 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間4.85 $\pm$ 0.51 $\mu\text{g/ml}$ と、きわめて徐々に低下した。血中、髄液中濃度それぞれのピーク値の比率は7.78%となる。

Table 3の成績から、最小二乗法によって血中、髄液中濃度半減時間 ($T_{1/2}$) を計算し、また15分から1, 2, 3, 4時間の曲線下面積 (AUC) を算出、Table 4に示した。

平均髄液中濃度 $T_{1/2}$ は188分、血中濃度のそれは71.7分で、 $T_{1/2}$ 髄液血清比は1.99~3.94に分布し、平均2.62であった。

AUC 髄液血清比百分率平均値は、1, 2, 3, 4時間までで、それぞれ9.13, 13.8, 16.7, 18.7%であった。

III. 考 按

今回の成績を新薬シンポジウムにおける各種臨床分離株に対するMIC¹⁾と比較すると、ほぼ類似の成績であった。我々が検討できなかった菌種も含めて、新薬シンポジウムを中心として各種文献^{1,11~17)}から採集した髄膜炎に関係の深い6種の細菌に対するMIC₉₀をTable 5に示した。本剤の抗菌力はほぼCTXに類似しており、特に

Table 5 Minimal inhibitory concentrations (μg/ml) required to inhibit 90% of clinical isolates
(From the symposia on new antibiotics in Japan Society of Chemotherapy and other literatures^{11~17)})

Organism	CTRX	CTX	CZX	CMX	CAZ	LMOX	ABPC	PCG
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0.06	0.025	0.2	0.06	1.6	8.0	0.12	0.06
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0.015	≤0.015	0.1	0.03	0.2	1.0	0.12	≤0.015
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.001	0.001	0.002	0.008	0.015	0.008	0.12	0.12
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.4	25	—
<i>Escherichia coli</i>	0.2	0.2	0.4	0.4	0.4	0.2	>100	—
<i>Proteus mirabilis</i>	0.2	0.2	0.4	0.4	0.2	0.4	25	—

Table 6 Pharmacokinetic parameters of various antibiotics in rabbits with staphylococcal meningitis after 100 mg/kg i.v. administration

Antibiotic	C max		AUC CSF/Serum (%)				T _{1/2}		
	CSF (μg/ml)*	CSF/Serum (%)	15 ~ 60 min.	15 ~ 120 min.	15 ~ 180 min.	15 ~ 240 min.	Serum (min.)	CSF (min.)	CSF/Serum
CTRX	9.10 (75)	7.78	9.13	13.8	16.7	18.7	71.7	188	2.62
CAZ ¹⁸⁾	10.4 (45)	9.72	11.7	16.2	19.4	—	49.6	138	2.78
CTX ¹⁹⁾	6.09 (30)	5.31	9.2	11.7	12.9	—	29.2	47.6	1.63
CZX ²⁰⁾	6.42 (30)	3.57	5.8	8.9	11.4	—	29.4	122.3	4.16
CMX ²¹⁾	3.7 (30)	3.03	5.09	7.78	9.45	—	22.2	70.2	3.16
LMOX ²²⁾	20.8 (45)	9.41	12.4	18.7	21.9	—	35.3	70.9	2.01
ABPC ¹⁰⁾	4.45 (30)	6.15	11.4	16.8	—	—	25	52	2.08
PCG ²³⁾	2.19 (15)	1.4	2.8	3.7	4.0	—	23.7	37.8	1.59

* Numbers in parentheses indicate the time (min.) when maximum concentrations were obtained

球菌では、CTX とともに、他の第三世代 cephem 剤より明らかにすぐれ、penicillin G (PCG) に匹敵する点注目

に値する。
本剤の髄液中移行を他の 7 種 β-lactam 剤と比較すると (Table 6) ^{18~23)}、本剤は最高濃度髄液血清比百分率において ceftazidime (CAZ)、latamoxef (LMOX) について 3 位、2 時間までの AUC 髄液血清比百分率では LMOX、ampicillin (ABPC)、CAZ について 4 位、T_{1/2} 髄液血清比は CZX、cefmenoxime (CMX)、CAZ について 4 位であり、本剤の髄液中移行は良好の部類に入ると考えられた。

海外の動物実験成績^{2~6)}でも、いずれも治療に必要な十

分な濃度が得られることが示唆されている。

臨床使用成績では、CADOZ ら⁷⁾は 24 例に 1 日量 15~200 mg/kg を 2 分割して筋注し、起炎菌が判明した 21 例では、*N. meningitidis* 2/2、*H. influenzae* 5/6、*S. pneumoniae* 3/9、腸内細菌 2/4、さらにその後静注例を追加して計 62 例の成績⁸⁾を第 12 回国際化学療法学会議に発表し、*N. meningitidis* 7/8、*H. influenzae* 22/25、*S. pneumoniae* 13/23、*S. marcescens* 1/3、*P. aeruginosa* 0/1、*P. mirabilis* 1/1、*S. pyogenes* 0/1 の救命率であったとしているが、追加例の詳細は不明である。なお同会議では NARCISO ら⁹⁾の成人 5 例に 22~50mg/kg を 1 日 2 回静注し、全例に有効であったという報告もある。CADOZ らの報

告^{7,8)}で、*S. pneumoniae* 髄膜炎の救命率が非常に悪かったのは、本菌による死亡率が高いアフリカ²⁴⁾で治験が行われたことと関係するのであろう。髄液中の菌の MIC は $0.0035 \sim 0.06 \mu\text{g/ml}$ で、測定された髄液中濃度はすべて $0.1 \mu\text{g/ml}$ を越え、全例12時間以内に除菌されており、髄液中濃度平均値は、投与後2時間で $3.86 \pm 1.56 \mu\text{g/ml}$ 、6時間で $5.16 \pm 2.1 \mu\text{g/ml}$ 、12時間で $2.25 \pm 0.84 \mu\text{g/ml}$ であった⁷⁾。

元来 PCG の髄液中移行は低い (Table 6) にもかかわらず、*S. agalactiae*、*S. pneumoniae* 髄膜炎に対する第一選択剤として用いられてきた。一方 cephalosporin 剤は、cephalothin (CET) の治療失敗率が非常に高かった²⁵⁾ことから、全体として髄膜炎には向かないという観念が支配的であった。CET の髄液中移行は確かに PCG よりさらに不良である²³⁾が、失敗率の高いのは MIC が劣っていることにもよると考えられ、PCG の場合は MIC がきわめて低いことが第一選択剤としての地歩を確立させた第一の理由であろう²³⁾。したがって PCG とほぼ同等の抗菌力を持ち、それを上回る髄液中移行を示す第三世代 cephem 剤は、当然本症に対して有用性を持つはずであり、CTX、LMOX の有用性は既に確立されたといつてよいであろう²⁶⁻²⁹⁾。これによって ABPC 耐性株の出現増加のために危機におちいていた本症の治療に光明が射し込んだことになる。とはいっても、従来の化学療法自体それほど満足すべきものではなかったから、第三世代 cephem 剤がそれに代りうるものだとしても、そのなかで幾分なりともよりすぐれたものを求めなければならない。

本症に奏効するためには、その薬剤の髄液中濃度が起炎菌に対する最小殺菌濃度 (MBC) を上廻ることが必須条件である³⁰⁾が、ある菌種に対する薬剤の有用性を一般論として論じる場合、治療失敗が重大な後遺症につながる恐れが強い本症においては、菌株によって MBC に差があることを考慮すると、少なくとも MBC_{90} を基準にして論じることが妥当である。しかし多数の菌株について MBC を測定することは容易ではないので、一般には MIC_{90} を基準にせざるを得ないが、この場合はまず MBC と MIC の差も考慮する必要がある。その上 *in vitro* の MBC と *in vivo* のそれとは必ずしも一致しないといわれ^{3,31)}、安全率を考慮すれば、少なくとも MIC_{90} の10倍、できれば20倍以上の髄液中濃度が得られることが、その菌種に対する選択剤とするための条件と考えられる。

一方臨床例で測定された β -lactam 剤の髄液中濃度は、多くは $3 \sim 13 \mu\text{g/ml}$ 程度であった³²⁾から、中等度以上の髄液中移行を示す β -lactam 剤の場合、逆算すれば、 MIC_{90} が $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下、最高に見積っても $0.4 \mu\text{g/ml}$ 以下の菌種を対象と考えるのが適当であろう。

このような観点から第三世代 cephem 剤を評価すると、主要4菌種に対してもっともすぐれているのは本剤と CTX であり、グラム陰性菌に限れば、LMOX と CAZ も適格性を持っている。CZX はグラム陽性球菌に対する抗菌力が、CMX は髄液中移行がやや劣る。

CTX の有用性は既に認められているが、desacetyl 体を生じることが、それがかんりの抗菌力を持つとはいえず、やはり弱点であり、本剤にはその欠点はない。一方胆汁中排泄が多い点は、特に大量長期投与をせざるをえない本症の場合、腸内細菌叢に及ぼす影響を考えると好ましいことではなく、一長一短といえる。さらに本剤は血中、髄液中濃度の持続がきわめて長い。もし家兎における $T_{1/2}$ 髄液血清比百分率が人体にもあてはまると仮定して、人体における血中濃度 $T_{1/2}$ を8時間として髄液中濃度 $T_{1/2}$ を計算すると、約20時間に達する。この場合投与間隔によっては髄液中での蓄積も問題となる可能性があるし、また髄液中濃度がきわめて徐々に低下すると、初めは殺菌的であってもその後静物的に作用する時間が長く、生存して resting となった菌が再増殖を開始しないうちに次回投与が行われることになり、再び濃度が上昇しても殺菌的に働けないのではないかと、またこのような resting cell を髄液中の防御能で十分処理できるかなど、様々の疑問が残っており、なお多くの問題、まず特に投与量、方法、間隔による髄液中動態の相違について検討することが必要と考えられる。

文 献

- 1) 第29回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム、Ceftriaxone (Ro13-9904), 1982
- 2) CRAFT, J. C. & S. TAN : Pharmacokinetics and efficacy of <Rocephin> Roche in experimental *Haemophilus influenzae* type b meningitis in the rat. Int. Congr. Chemother. 12th. Florence, Italy, July 19~24, 1981
- 3) MARCHOU, B.; T. V. THO & M. ARMENGAUD : Diffusion of ceftriaxone (Ro 13-9904/001) in the cerebrospinal fluid. Comparison with other β -lactam antibiotics in dogs with healthy meninges and in dogs with experimental meningitis. Chemotherapy (Basel) 27 (S-1) : S37~41, 1981
- 4) SCHAAD, U. B. ; G. H. McCracken, Jr., C. A. LOOCK & M. L. THOMAS : Pharmacokinetics and bacteriologic efficacy of moxalactam, cefotaxime, cefoperazone, and Rocephin in experimental bacterial meningitis. J. Infect. Dis. 143 (2) : 156~163, 1981
- 5) McCracken, G. H. Jr.; J. D. NELSON & L. GRIMM : Pharmacokinetics and bacteriological efficacy of cefoperazone, cefuroxime, ceftriaxone, and moxalactam in experimental *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* meningitis. Antimicrob. Agents Chemother. 21 (2) : 262~267, 1982

- 6) BEAM, T. R.; D. W. COCHRANE, T. A. RAAB & J. M. MYLOTTE : A comparison of <Rocephin> Roche, moxalactam and penicillin in the treatment of experimental pneumococcal meningitis. Int. Congr. Chemother. 12th. Florence, Italy, July 19~24, 1981
- 7) CADOZ, M.; F. DENIS, H. FÉLIX & I. DIOP MAR : Treatment of purulent meningitis with a new cephalosporin-Rocephin® (Ro 13-9904). Clinical, bacteriological and pharmacological observations in 24 cases. Chemotherapy (Basel) 27 (S-1) : S57~61, 1981
- 8) CADOZ, M.; F. DENIS, D. PEYRAMOND & I. DIOP MAR : Experience with <Rocephin> Roche in bacterial meningitis. Clinical, bacteriological and pharmacological results in 62 patients. Int. Congr. Chemother. 12th. Florence, Italy, July 19~24, 1981
- 9) NARCISO, P.; P. DEMORI, R. GIANUZZI, G. TOCCI & G. VISCO : A comparison of <Rocephin> Roche and ampicillin in the treatment of purulent meningitis in adults. Int. Congr. Chemother. 12th. Florence, Italy, July 19~24, 1981
- 10) MORIKAWA, Y.: Comparative pharmacokinetics of ampicillin and carbenicillin in the cerebrospinal fluid of rabbits with staphylococcal meningitis with reference to half-lives and areas under the curve. Jpn. J. Antibiotics 34 (2) : 211~218, 1981
- 11) FASS, R. J.: *In vitro* activity of ceftriaxone (Ro 13-9904), a new cephalosporin against gram-positive cocci. Curr. Ther. Res. 30 (4) : 535~539, 1981
- 12) SCRIBNER, R. K.; B. C. WEDRO, A. H. WEBER & M. I. MARKS : Activities of eight new β -lactam antibiotics and seven antibiotic combinations against *Neisseria meningitidis*. Antimicrob. Agents Chemother. 21 (4) : 678~680, 1982
- 13) AHONKHAI, V. I.; C. E. CHERUBIN, M. A. SHULMAN & U. BANCROFT : Comparative *in vitro* activities of cefmenoxime (SCE-1365) and newer cephalosporin derivatives of clinical utility. Antimicrob. Agents Chemother. 21 (6) : 999~1002, 1982
- 14) SANDERS, C. C.: Comparative activity of mezlocillin, penicillin, ampicillin, carbenicillin, and ticarcillin against gram-positive bacteria and *Haemophilus influenzae*. Antimicrob. Agents Chemother. 20 (6) : 843~846, 1981
- 15) NEU, H. C.; N. J. MEROPOL & K. P. FU : Antibacterial activity of ceftriaxone (Ro 13-9904), a β -lactamase-stable cephalosporin. Antimicrob. Agents Chemother. 19 (3) : 414~423, 1981
- 16) FU, K. P. & H. C. NEU : Antibacterial activity of ceftizoxime, a β -lactamase-stable cephalosporin. Antimicrob. Agents Chemother. 17 (4) : 583~590, 1980
- 17) NEU, H. C. & P. LABTHAVIKUL : Antibacterial activity and β -lactamase stability of ceftazidime, an aminothiazolyl cephalosporin potentially active against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents Chemother. 21 (1) : 11~18, 1982
- 18) 小林 裕, 春田恒和, 黒木茂一, 大倉完悦 : Ceftazidime (SN401) に関する基礎的研究——臨床分離株感受性ならびに黄色ブドウ球菌性髄膜炎家兎における髄液中移行——。Chemotherapy (Tokyo) 31 (S-3) : S125~131, 1983
- 19) 小林 裕, 森川嘉郎, 春田恒和, 藤原 徹 : Cefotaxime に関する基礎的研究——臨床分離株感受性ならびに家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行——。Chemotherapy (Tokyo) 28 (S-1) : S73~80, 1980
- 20) 小林 裕, 森川嘉郎, 春田恒和, 藤原 徹 : Ceftizoxime (CZX) に関する基礎的研究——臨床分離株感受性ならびに家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行——。Chemotherapy (Tokyo) 28 (S-5) : S471~476, 1980
- 21) 小林 裕, 春田恒和, 大倉完悦, 黒木茂一, 筒井 孟 : 小児科領域における cefmenoxime に関する基礎的, 臨床的検討。Jpn. J. Antibiotics 35 (11) : 2555~2568, 1982
- 22) 小林 裕, 森川嘉郎, 春田恒和, 藤原 徹 : 6059-S に関する基礎的研究——臨床分離株感受性ならびに家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行——。Chemotherapy (Tokyo) 28 (S-7) : S244~250, 1980
- 23) 小林 裕 : 化膿性髄膜炎。日児誌 83 (5) : 461~465, 1979
- 24) BAIRD, D. R.; H. C. WHITTLE & B. M. GREENWOOD : Mortality from pneumococcal meningitis. Lancet 2 : 1344~1346, 1976
- 25) FISHER, L. S.; A. W. CHOW, T. T. YOSHIKAWA & L. G. GUZE : Cephalothin and cephaloridine therapy for bacterial meningitis. An evaluation. Ann. Intern. Med. 82 : 689~693, 1975
- 26) KOBAYASHI, Y.; Y. MORIKAWA, T. HARUTA et al.: Clinical evaluation of cefotaxime in the treatment of purulent meningitis in children. Clin. Ther. 4 (S-A) : S89~110, 1981
- 27) CHERUBIN, C. E.; M. L. CORRADO, S. R. NAIR, M. E. GOMBERT, S. H. LANDESMAN & G. HUMBERT : Treatment of gram-negative bacillary meningitis : Role of the new cephalosporin antibiotics. Rev. Infect. Dis. 4 (S) : S459~464, 1982
- 28) LANDESMAN, S. H.; C. E. CHERUBIN & M. L. CORRADO : Gram-negative bacillary meningitis. New therapy and changing concepts. Arch. Intern. Med. 142 : 939~940, 1982
- 29) LANDESMAN, S. H.; M. L. CORRADO, P. M. SHAH, M. ARMENGAUD, M. BARZA & C. E. CHERUBIN : Past and current roles for cephalosporin antibiotics in treatment of meningitis. Emphasis on use in gram-negative bacillary meningitis. Am. J. Med. 71 : 693~703, 1981
- 30) SANDE, M. A.: Antibiotic therapy of bacterial meningitis : Lessons we've learned. Am. J. Med. 71 : 507~510, 1981 (Editorial)
- 31) STRAUSBAUGH, L. & M. A. SANDE : Factors influencing the therapy of experimental *Proteus mirabilis* meningitis in rabbits. J. Infect. Dis. 137 : 251~260, 1978
- 32) 小林 裕, 春田恒和 : 細菌性髄膜炎における抗菌剤の評価。感染症 13 (2) : 67~72, 1983

BASIC STUDY OF CEFTRIAZONE (Ro 13-9904)

— Antibacterial Activity and Transfer into Cerebrospinal Fluid
of Rabbits with Experimental Meningitis —

TSUNEKAZU HARUTA, KAN-ETSU OHKURA and SHIGEKAZU KUROKI

Department of Pediatrics, Kobe Central Municipal Hospital

YUTAKA KOBAYASHI

Kobe City College of Nursing and

Department of Pediatrics, Kobe Central Municipal Hospital

Ceftriazone (CTRX, Ro 13-9904), a new cephalosporin, was examined about its antibacterial activity against clinically isolated strains and transfer into the cerebrospinal fluid (CSF) of rabbits with experimental meningitis. The antibacterial activity of CTRX was relatively similar to that of cefotaxime (CTX). The peak CSF concentration was $9.10 \pm 1.52 \mu\text{g/ml}$ on average 75 min. after an intravenous injection into 4 rabbits with *S. aureus* meningitis. The CSF/serum ratio of the peak concentration was 7.78% and the CSF/serum ratio of the AUC was 13.8% from 15 min. to 2 h and 18.7% from 15 min. to 4 h. The ratio of the half-life time was 2.62. These values suggest that CTRX is fully qualified to be a drug of first choice among the third-generation cepheims since its transfer into the CSF is favorable and it shows, as well as CTX, an excellent antibacterial activity against 4 major strains causing meningitis. However, considering that the extremely long half-life of CTRX may lead it to be accumulated in the CSF and that its biliary excretion is at a high level, further investigation is to be performed on the dosage, interval and usage in order to obtain the maximum effect and minimum adverse reactions.