

Ceftriaxone (Ro 13-9904) の基礎的臨床的研究

齋藤 玲・加藤康道・石川清文・小田柿榮之輔

篠原正英・森田香代子

北海道大学医学部第2内科

富沢磨須美

札幌北辰病院

中山 一朗

札幌鉄道病院

佐藤 清

北海道大学医学部附属病院検査部

概 要

新セフェム系抗生剤 ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) について、抗菌力、体内動態、臨床成績の検討を行った。臨床分離株について 10^6 接種で MIC を測定した。*E. coli*, *K. pneumoniae* は $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下、*P. mirabilis*, *P. morganii* は $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下、*S. marcescens* は $0.1 \sim 1.6 \mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* $3.1 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ であった。健康成人男子各3例に本剤それぞれ 0.5g および 1.0g を静注し、血中濃度と尿中排泄をみた。Bioassay による測定で血中濃度は 0.5g で5分 $132.3 \mu\text{g/ml}$, 1時間 $71.3 \mu\text{g/ml}$, 6時間 $35.0 \mu\text{g/ml}$, 24時間 $10.2 \mu\text{g/ml}$, 48時間 $1.4 \mu\text{g/ml}$ で、 1g はそれぞれ $221.7 \mu\text{g/ml}$, $121.7 \mu\text{g/ml}$, $57.3 \mu\text{g/ml}$, $16.1 \mu\text{g/ml}$, $1.8 \mu\text{g/ml}$ であった。血中半減時間は β 相でそれぞれ 8.53 , 8.42 時間であった。尿中排泄率は48時間までで、それぞれ 59.3 , 43.3% であった。HPLC による測定とほぼ同じであった。呼吸器感染症9例、尿路感染症20例、胆道感染症4例の33例について、本剤1日 1g 2回点滴静注投与を標準とし、投与期間5～14日間で治療を行い、その臨床効果をみた。著効16例、有効13例、やや有効3例、無効1例で、有効率は 87.9% であった。副作用として軟便が1例、臨床検査値で好酸球増多が2例あった。

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) は、1978年エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社で開発された新しいセフェム系の注射用抗生物質である¹⁾。その化学名は (Z)-[6R, 7R]-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino) acetamido]-3-![(2, 5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4, 2, 0]oct-2-ene-2-carboxylic acid disodium salt で、3位側鎖に新規のトリアジン環をもっている。抗菌力、抗菌スペクトルよりみて第三世代のセフェム系剤に属するものである。その大きな特徴としては、体内動態の上で血中濃度が高く、かつ長く持続し、血中半減時間が約8時間といわれている。このことが臨床治療上、メリットとなるか大きな興味もたれるものである。このCTRXについて、抗菌力、体内動態、臨床成績について検討を行ったので報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力

臨床分離の *E. coli* 27株、*K. pneumoniae* 27株、*P. mirabilis* 20株、*P. morganii* 20株、*S. marcescens* 20株、*P. aeruginosa* 100株、gentamicin (GM) $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ の耐性 *P. aeruginosa* 44株を日本化学療法学会標準法により、接種菌量 $10^6/\text{ml}$ で MIC を測定した。比較薬剤として cefoperazone (CPZ) についても同様の測定を行った。

2. 体内動態

6名の健康成人男子 volunteer を各3名の2群に分け、CTRX 皮内テスト陰性を確認した後、 0.5g または 1.0g を3分間で静注し、血中濃度、尿中排泄をみた。 0.5g 群の3名は年齢 $21 \sim 23$ 歳 (平均 22.3 歳)、身長 $164 \sim 172\text{cm}$ (平均 168cm)、体重 $62.0 \sim 85.0\text{kg}$ (平均 70.0kg)、 1.0

g 群の 3 名は年齢 22~24 歳(平均 23 歳)、身長 171~175cm (平均 173cm)、体重 67.0~68.0kg (平均 67.7kg) であった。採血は、5 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間、12 時間、24 時間、30 時間、36 時間および 48 時間後に行い、採尿は ~ 2 時間、~ 4 時間、~ 6 時間、~ 8 時間、~ 12 時間、~ 24 時間、~ 36 時間および ~ 48 時間で行った。

薬剤濃度の測定は、検定菌として *B. subtilis* ATCC 6633 と *E. coli* NIHJ (JC-2) を用いる薄層平板ディスク法によった。培地は Antibiotic medium 1 (DIFCO) を用いた。血中濃度測定には、血清を用い、標準曲線は volunteer のプール血清で作成し、尿は pH7.0 のリン酸緩衝液で 10 倍以上に希釈し、標準曲線もそれで作成した。一方、同一検体を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定した。測定は日本ロシュ研究所で行った。

装置は Waters 6000 A 型を用い、カラムは Lichrosorb RP-18.5 μ m, 150mm \times 4mm i.d. を用いた。流速は 1.0ml/min とし、測定は 274nm の紫外部吸収により行った。移動相は、チトラベンチルアンモニウムブロミド (3.8 g/L) 含有アセトニトリル 260/1M リン酸緩衝液 (pH 7.8) 1 q/水 721 を用いた。

血清試料は、内部標準として P-ニトロ安息香酸 50 μ g を含むアセトニトリル 50ml を加えて、アセトニトリルにて 1.0ml とした後、2,000rpm 10 分間遠心分離し、その上清 10 μ l を Waters U61c injector で HPLC に注入した。

本試験中、volunteer に対する薬剤の影響をみるため GOT, GPT, Al-P, LDH, γ -GTP, BUN, Cr. を測定した。

3. 臨床成績

1981 年 9 月より 1982 年 11 月までに入院治療した感染症患者 33 例について、CTR_X の臨床効果の検討を行った。症例は、肺炎 3 例、気管支肺炎 2 例、急性扁桃炎 1 例、慢性気管支炎 3 例、急性膀胱炎 4 例、急性腎盂腎炎 6 例、慢性膀胱炎 10 例、急性胆のう炎 3 例、急性胆管炎と敗血症の併発例 1 例である。男 3 例、女 30 例と女性が多かった。年齢は、27~82 歳で、60 歳以上が 20 例で平均 61.8 歳と高齢者が多く、基礎疾患として糖尿病、高血圧症をもつものが多かった。

本剤の投与量は 1 日 1~2g で、投与方法は 0.5g \times 2, 1g \times 1, 1g \times 2, 2g \times 1, その他である。5% glucose または 5% fructose 250~300ml に溶解し、1 時間で点滴静注が主体であった。投与期間は 5~14 日間で 7 日間投与が最も多かった。

効果判定は、細菌学的効果と総合臨床効果でみた。細菌学的効果は病巣よりの検体から検出した菌の消長をみて、菌消失、菌存続、菌減少、菌交代に分けて判定した。総合臨床効果は、細菌学的効果と自覚症状の推移を併せて判定し、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階とした。

本剤使用中の副作用については、薬剤によると思われる症状を嚴重に観察した。なお投与前後における血液検査 (RBC, Hb, Ht, WBC, 血液像)、肝機能検査 (GOT, GPT, Al-P)、腎機能検査 (BUN, Cr.) を行った。

II. 結 果

1. 抗菌力

各種菌種に対する CTR_X, CPZ の MIC を Table 1 に示した。*E. coli* 27 株は 0.2 μ g/ml 以下にすべて抑えられ、

Table 1 Susceptibility of CTR_X and CPZ against clinical isolates

E. coli 27 strains (10⁶ cells/ml)

| | MIC (μ g/ml) | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|-------------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|----|----|-----|------|
| | ≤ 0.025 | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.4 | 0.8 | 1.6 | 3.1 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| CTR _X | 10 | 15 | 1 | 1 | | | | | | | | | | |
| CPZ | | | 11 | 8 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | | | |

K. pneumoniae 27 strains (10⁶ cells/ml)

| | MIC (μ g/ml) | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|-------------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|----|----|-----|------|
| | ≤ 0.025 | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.4 | 0.8 | 1.6 | 3.1 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| CTR _X | | 8 | 18 | 1 | | | | | | | | | | |
| CPZ | | | 2 | 4 | 10 | 2 | 7 | 1 | 1 | | | | | |

Table 1 (Continued)
P. mirabilis 20 strains (10⁶ cells/ml)

| | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | | | | | | | | |
|------|--------------------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|----|----|-----|------|
| | ≤ 0.025 | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.4 | 0.8 | 1.6 | 3.1 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| CTRX | 20 | | | | | | | | | | | | | |
| CPZ | 20 | | | | | | | | | | | | | |

P. morgani 20 strains (10⁶ cells/ml)

| | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | | | | | | | | |
|------|--------------------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|----|----|-----|------|
| | ≤ 0.025 | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.4 | 0.8 | 1.6 | 3.1 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| CTRX | 20 | | | | | | | | | | | | | |
| CPZ | 20 | | | | | | | | | | | | | |

S. marcescens 20 strains (10⁶ cells/ml)

| | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | | | | | | | | |
|------|--------------------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|----|----|-----|------|
| | ≤ 0.025 | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.4 | 0.8 | 1.6 | 3.1 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| CTRX | | | 3 | 11 | 4 | 1 | 1 | | | | | | | |
| CPZ | | | | | 1 | 1 | 10 | 3 | 2 | | | 1 | 1 | 1 |

P. aeruginosa 100 strains (10⁶ cells/ml)

| | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | | | | | | | | |
|------|--------------------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|----|----|-----|------|
| | ≤ 0.025 | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.4 | 0.8 | 1.6 | 3.1 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| CTRX | | | | | | | | 8 | 29 | 15 | 21 | 17 | 4 | 6 |
| CPZ | | | | | | | 14 | 30 | 21 | 20 | 9 | | 2 | 4 |

P. aeruginosa 44 strains (10⁶ cells/ml)
 GM; resistant strains ($\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$)

| | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | | | | | | | | |
|------|--------------------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|----|----|-----|------|
| | ≤ 0.025 | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.4 | 0.8 | 1.6 | 3.1 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| CTRX | | | | | | | 3 | 9 | 3 | 6 | 11 | 11 | 1 | |
| CPZ | | | | | | | 6 | 6 | 7 | 8 | 1 | 2 | | 14 |
| GM | | | | | | | | | | 19 | 1 | 1 | 2 | 21 |

Table 2 Serum levels and T_{1/2} of CTRX following 0.5 g and 1.0 g intravenous administration in each 3 normal male volunteers using bioassay and HPLC method

a) 0.5 g, Bioassay method

| Volunteer | | | | Serum level at hours ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | | | | | | | | | T _{1/2} (hour) | |
|------------|-----------|-----------|------------|---|------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------|-------------------------|--|
| No. | Age | B.L. (cm) | B.W. (kg) | Before | 5' | 30' | 1° | 2° | 4° | 6° | 8° | 12° | 24° | 30° | 36° | 48° | α -phase | β -phase | |
| 1 | 21 | 164 | 63.0 | 0 | 145 | 95 | 77 | 65 | 51 | 36 | 32 | 21.0 | 10.5 | 6.8 | 3.6 | 1.6 | 0.40 | 8.53 | |
| 2 | 23 | 168 | 62.0 | 0 | 142 | 94 | 75 | 62 | 50 | 35 | 30 | 19.5 | 8.0 | 6.3 | 2.6 | 0.8 | 0.36 | 7.59 | |
| 3 | 23 | 172 | 85.0 | 0 | 110 | 76 | 62 | 58 | 45 | 34 | 29 | 22.0 | 12.0 | 7.0 | 4.0 | 1.8 | 0.35 | 9.47 | |
| Mean | 22.3 | 168 | 70.0 | 0 | 132.3 | 88.3 | 71.3 | 61.7 | 48.7 | 35.0 | 30.3 | 20.8 | 10.2 | 6.7 | 3.4 | 1.4 | 0.37 | 8.53 | |
| \pm S.D. | \pm 1.2 | \pm 4.0 | \pm 13.0 | \pm 0 | \pm 19.4 | \pm 10.7 | \pm 8.1 | \pm 3.5 | \pm 3.2 | \pm 1.0 | \pm 1.5 | \pm 1.3 | \pm 2.0 | \pm 0.4 | \pm 0.7 | \pm 0.5 | \pm 0.03 | \pm 0.94 | |

b) 1.0 g, Bioassay method

| Volunteer | | | | Serum level at hours ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | | | | | | | | | T _{1/2} (hour) | |
|------------|-----------|-----------|-----------|---|------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------|-------------------------|--|
| No. | Age | B.L. (cm) | B.W. (kg) | Before | 5' | 30' | 1° | 2° | 4° | 6° | 8° | 12° | 24° | 30° | 36° | 48° | α -phase | β -phase | |
| 4 | 22 | 175 | 68.0 | 0 | 230 | 155 | 127 | 98 | 76 | 60 | 49 | 34 | 15.0 | 9.6 | 5.2 | 2.0 | 0.45 | 8.36 | |
| 5 | 23 | 171 | 67.0 | 0 | 225 | 148 | 120 | 105 | 76 | 62 | 46 | 37 | 17.3 | 11.0 | 6.0 | 2.3 | 0.40 | 8.73 | |
| 6 | 24 | 173 | 68.0 | 0 | 210 | 128 | 118 | 92 | 64 | 50 | 41 | 29 | 16.0 | 9.0 | 4.2 | 1.0 | 0.45 | 8.18 | |
| Mean | 23 | 173 | 67.7 | 0 | 221.7 | 143.7 | 121.7 | 98.3 | 72.0 | 57.3 | 45.3 | 33.3 | 16.1 | 9.9 | 5.1 | 1.8 | 0.43 | 8.42 | |
| \pm S.D. | \pm 1.0 | \pm 2.0 | \pm 0.6 | \pm 0 | \pm 10.4 | \pm 14.0 | \pm 4.7 | \pm 6.5 | \pm 6.9 | \pm 6.4 | \pm 4.0 | \pm 4.0 | \pm 1.2 | \pm 1.0 | \pm 0.9 | \pm 0.7 | \pm 0.03 | \pm 0.28 | |

c) 0.5 g, HPLC method

| Volunteer | | | | Serum level at hours ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | | | | | | | | | T _{1/2} (hour) | |
|------------|-----------|-----------|------------|---|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|------------|-----------------|-------------------------|--|
| No. | Age | B.L. (cm) | B.W. (kg) | Before | 5' | 30' | 1° | 2° | 4° | 6° | 8° | 12° | 24° | 30° | 36° | 48° | α -phase | β -phase | |
| 1 | 21 | 164 | 63.0 | 0 | 140.5 | 95.7 | 77.7 | 73.3 | 50.9 | 43.4 | 32.9 | 19.4 | 7.5 | 6.0 | 6.0 | \leq 5.0 | 0.31 | 7.27 | |
| 2 | 23 | 168 | 62.0 | 0 | 143.5 | 94.2 | 79.2 | 65.8 | 49.3 | 40.4 | 32.9 | 21.0 | 7.5 | 7.5 | 6.0 | \leq 5.0 | 0.38 | 8.20 | |
| 3 | 23 | 172 | 85.0 | 0 | 107.6 | 79.2 | 62.8 | 55.3 | 43.4 | 34.4 | 29.9 | 21.0 | 9.0 | 6.0 | 6.0 | \leq 5.0 | 0.45 | 9.40 | |
| Mean | 22.3 | 168 | 70.0 | 0 | 130.5 | 89.7 | 73.2 | 64.8 | 47.9 | 39.4 | 31.9 | 20.5 | 8.0 | 6.5 | 6.0 | \leq 5.0 | 0.38 | 8.29 | |
| \pm S.D. | \pm 1.2 | \pm 4.0 | \pm 13.0 | \pm 0 | \pm 19.9 | \pm 9.1 | \pm 9.1 | \pm 9.0 | \pm 4.0 | \pm 4.6 | \pm 1.7 | \pm 0.9 | \pm 0.9 | \pm 0.9 | \pm 0 | \pm 0 | \pm 0.07 | \pm 1.07 | |

d) 1.0 g, HPLC method

| Volunteer | | | | Serum level at hours ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | | | | | | | | | T _{1/2} (hour) | |
|------------|-----------|-----------|-----------|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|-----------------|-------------------------|--|
| No. | Age | B.L. (cm) | B.W. (kg) | Before | 5' | 30' | 1° | 2° | 4° | 6° | 8° | 12° | 24° | 30° | 36° | 48° | α -phase | β -phase | |
| 4 | 22 | 175 | 68.0 | 0 | 207.8 | 150.3 | 126.4 | 105.4 | 78.7 | 62.1 | 53.8 | 34.4 | 13.0 | 9.2 | 7.1 | \leq 4.2 | 0.50 | 8.12 | |
| 5 | 23 | 171 | 67.0 | 0 | 218.2 | 155.5 | 125.6 | 106.2 | 74.7 | 61.3 | 47.8 | 34.4 | 10.5 | 7.4 | 6.0 | \leq 5.0 | 0.47 | 7.47 | |
| 6 | 24 | 173 | 68.0 | 0 | 206.3 | 140.5 | 115.1 | 91.2 | 62.8 | 49.3 | 40.4 | 26.9 | 7.5 | \leq 5.0 | \leq 5.0 | \leq 5.0 | 0.41 | 6.14 | |
| Mean | 23 | 173 | 67.7 | 0 | 210.8 | 148.8 | 122.3 | 100.9 | 72.1 | 57.6 | 47.3 | 31.9 | 10.3 | 7.2 | 6.0 | \leq 4.7 | 0.46 | 7.24 | |
| \pm S.D. | \pm 1.0 | \pm 2.0 | \pm 0.6 | \pm 0 | \pm 6.5 | \pm 7.6 | \pm 6.3 | \pm 8.4 | \pm 8.3 | \pm 7.2 | \pm 6.7 | \pm 4.3 | \pm 2.8 | \pm 2.1 | \pm 1.1 | \pm 0.5 | \pm 0.05 | \pm 1.01 | |

Fig. 1 Mean serum levels of CTRX following 0.5g and 1.0g intravenous administration

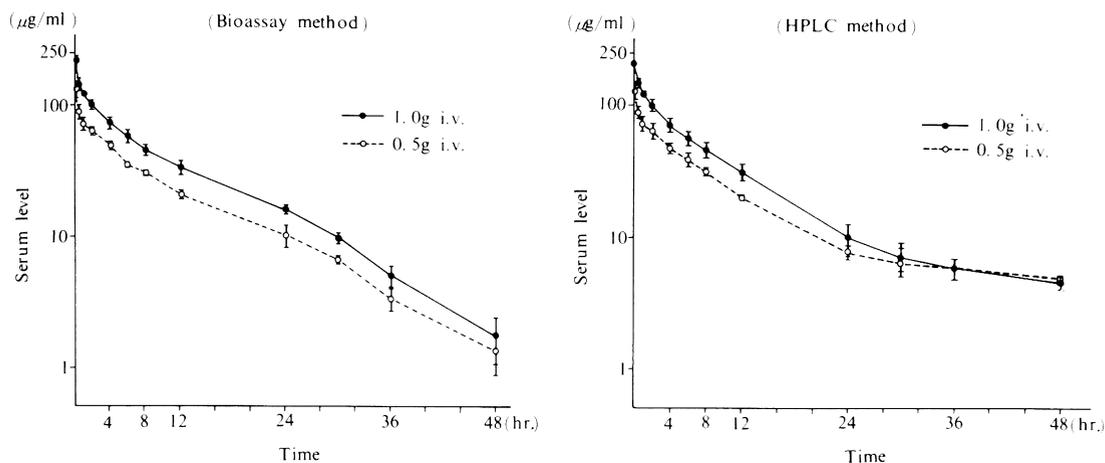
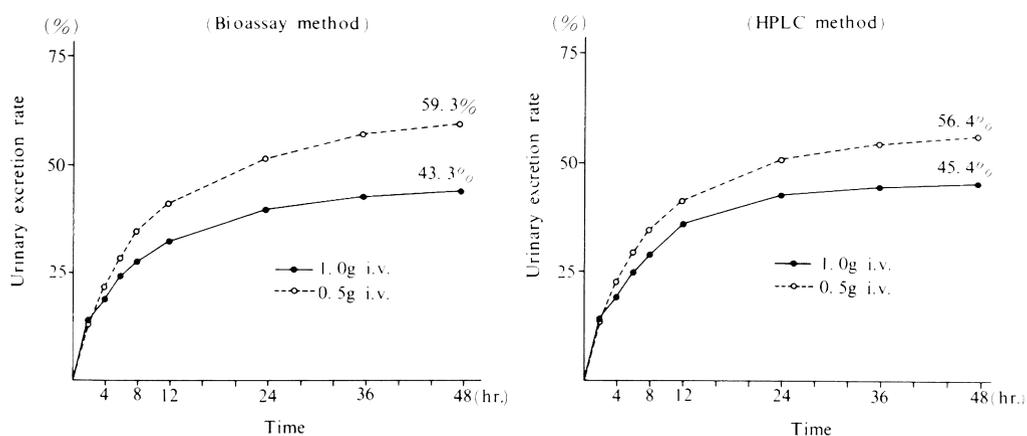


Fig. 2 Mean urinary excretion rate of CTRX following 0.5g and 1.0g intravenous administration



ピークは $0.05\mu\text{g/ml}$ であった。*K. pneumoniae* 27株も $0.2\mu\text{g/ml}$ 以下にすべて抑えられ、ピークは $0.1\mu\text{g/ml}$ であった。対照のCPZより2段階以上優れていた。*P. mirabilis* 20株、*P. morgani* 20株は、両剤共により抗菌力を示し、いずれもすべて $0.025\mu\text{g/ml}$ 以下であった。*S. marcescens* 20株では、 $0.1\sim 1.6\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは $0.2\mu\text{g/ml}$ であった。CPZより3段階以上優れていた。*P. aeruginosa* 100株では、 $3.1\sim >100\mu\text{g/ml}$ に分布し、特に $6.25\sim 50\mu\text{g/ml}$ にその大部分があった。CPZに較べて1段階程度劣った。GMに $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株44株では、 $1.6\sim 100\mu\text{g/ml}$ に分布し、 $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下のものが15株あった。CPZより若干少ないが、CPZでは >100

$\mu\text{g/ml}$ が14株認められたが、CTR Xでは1株もなかった。*P. aeruginosa*に対してはCTR XはCPZに較べて少し劣るMICであったが、他菌種では優れた抗菌力を示した。

2. 体内動態

CTR Xで 0.5g および 1.0g 静注後の血中濃度について、BioassayおよびHPLCで測定した成績をTable 2, Fig. 1に示した。Bioassayの成績では、 0.5g 静注後5分で $110\sim 145\mu\text{g/ml}$ で、3例平均 $132.3\mu\text{g/ml}$ であった。 1.0g 静注で $210\sim 230\mu\text{g/ml}$ で、3例平均 $221.7\mu\text{g/ml}$ であった。以後平均値でみると、30分 $88.3\mu\text{g/ml}$, $143.7\mu\text{g/ml}$, 1時間 $71.3\mu\text{g/ml}$, $121.7\mu\text{g/ml}$, 6時間 $35.0\mu\text{g/ml}$,

Table 3 Urinary excretion of CTRX following 0.5 g and 1.0 g intravenous administration in each 3 normal male volunteers using bioassay and HPLC method

a) 0.5 g, Bioassay method

| Volunteer | | Urinary excretion ($\mu\text{g/ml}$, mg) | | | | | | | | Total (mg) | Excretion rate (%) |
|-----------------|------------------|--|----------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|--------------------|
| No. | | 0~2hr. | 2~4hr. | 4~6hr. | 6~8hr. | 8~12hr. | 12~24hr. | 24~36hr. | 36~48hr. | | |
| 1 | $\mu\text{g/ml}$ | 700 | 1,120 | 480 | 250 | 60 | 62 | 38 | 18 | 291.81 | 58.4 |
| | mg | 67.9 | 48.16 | 32.16 | 28.75 | 24.6 | 48.36 | 26.22 | 15.66 | | |
| 2 | $\mu\text{g/ml}$ | 155 | 580 | 360 | 210 | 60 | 84 | 38 | 13.5 | 299.26 | 59.9 |
| | mg | 80.6 | 35.38 | 29.52 | 30.45 | 31.8 | 49.56 | 33.44 | 8.51 | | |
| 3 | $\mu\text{g/ml}$ | 620 | 450 | 280 | 240 | 150 | 105 | 60 | 16 | 298.11 | 59.6 |
| | mg | 51.46 | 41.85 | 38.36 | 34.8 | 38.25 | 53.55 | 26.4 | 13.44 | | |
| Mean \pm S.D. | $\mu\text{g/ml}$ | 491.7 \pm 294.3 | 716.7 \pm 355.3 | 373.3 \pm 100.7 | 233.3 \pm 20.8 | 90.0 \pm 52.0 | 83.7 \pm 21.5 | 45.3 \pm 12.7 | 15.9 \pm 2.3 | 296.40 \pm 4.01 | 59.3 \pm 0.8 |
| | mg | 66.65 \pm 14.61 | 41.80 \pm 6.39 | 33.35 \pm 4.54 | 31.33 \pm 3.12 | 31.55 \pm 6.83 | 50.49 \pm 2.72 | 28.69 \pm 4.12 | 12.54 \pm 3.66 | | |

b) 1.0 g, Bioassay method

| Volunteer | | Urinary excretion ($\mu\text{g/ml}$, mg) | | | | | | | | Total (mg) | Excretion rate (%) |
|-----------------|------------------|--|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|
| No. | | 0~2hr. | 2~4hr. | 4~6hr. | 6~8hr. | 8~12hr. | 12~24hr. | 24~36hr. | 36~48hr. | | |
| 4 | $\mu\text{g/ml}$ | 1,080 | 480 | 270 | 380 | 150 | 145 | 52 | 19.5 | 396.99 | 39.7 |
| | mg | 156.6 | 36.48 | 33.75 | 30.78 | 33.75 | 71.05 | 24.44 | 10.14 | | |
| 5 | $\mu\text{g/ml}$ | 540 | 740 | 450 | 270 | 240 | 180 | 36 | 13.5 | 491.1 | 49.1 |
| | mg | 135.0 | 66.6 | 58.5 | 36.72 | 60.0 | 81.9 | 30.24 | 22.14 | | |
| 6 | $\mu\text{g/ml}$ | 1,040 | 600 | 420 | 270 | 165 | 86 | 38 | 14.5 | 412.08 | 41.2 |
| | mg | 124.8 | 43.8 | 60.9 | 37.8 | 45.38 | 63.21 | 23.94 | 12.25 | | |
| Mean \pm S.D. | $\mu\text{g/ml}$ | 886.7 \pm 300.9 | 606.7 \pm 130.1 | 380.0 \pm 96.4 | 306.7 \pm 63.5 | 185.0 \pm 48.2 | 137.0 \pm 47.5 | 42.0 \pm 8.7 | 15.8 \pm 3.2 | 433.39 \pm 50.54 | 43.3 \pm 5.1 |
| | mg | 138.8 \pm 16.24 | 48.96 \pm 15.71 | 51.05 \pm 15.03 | 35.1 \pm 3.78 | 46.38 \pm 13.15 | 72.05 \pm 9.39 | 26.21 \pm 3.50 | 14.84 \pm 6.41 | | |

57.3 $\mu\text{g/ml}$, 12時間20.8 $\mu\text{g/ml}$, 33.3 $\mu\text{g/ml}$, 24時間10.2 $\mu\text{g/ml}$, 16.1 $\mu\text{g/ml}$, 48時間1.4 $\mu\text{g/ml}$, 1.8 $\mu\text{g/ml}$ となっている。両血中濃度の推移を Fig. 1 に示しているが、dose response の認められるものであった。血中半減時間 ($T_{1/2}$) は β 相で、0.5g で 7.59~9.47 時間で平均 8.53 時間、1.0g で 8.18~8.36 時間で平均 8.42 時間であった。HPLC での測定値もほぼ同一のものであったが、測定限界値が高く、48 時間では限界値以下になるため、両群の差がなく、 $T_{1/2}$ も若干短い傾向を示した。

尿中排泄については、Fig. 2, Table 3 に示した。Bioas-

say の成績でみると、0.5g で尿中濃度は 2~4 時間で 450~1,120 $\mu\text{g/ml}$ で 3 例平均で 716.7 $\mu\text{g/ml}$ と最高を示し、8 時間までは 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した。1.0g では 0~2 時間が 540~1,080 $\mu\text{g/ml}$ で 3 例平均で 886.7 $\mu\text{g/ml}$ と最高を示し、24 時間までは 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した。尿中濃度は尿量にも影響されるが、本剤は高濃度のものが持続されていた。そのため、尿中排泄率は Fig. 2 に図示したが、急激に排泄されることなく徐々に排泄されることを示している。48 時間までの排泄率は 0.5g で 58.4~59.9% 平均 59.3%、1.0g で 39.7~49.1% 平均

Table 3 (Continued)

c) 0.5 g, HPLC method

| Volunteer | | Urinary excretion ($\mu\text{g/ml}$, mg) | | | | | | | | Total (mg) | Excretion rate (%) |
|--------------------|------------------|--|----------------------|----------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| No. | | 0~2hr. | 2~4hr. | 4~6hr. | 6~8hr. | 8~12hr. | 12~24hr. | 24~36hr. | 36~48hr. | | |
| 1 | $\mu\text{g/ml}$ | 749.8 | 1,170.1 | 511.2 | 227.2 | 62.5 | 62.5 | 22.8 | 11.3 | 283.3 | 56.7 |
| | mg | 72.7 | 50.3 | 34.3 | 26.1 | 25.6 | 48.8 | 15.7 | 9.8 | | |
| 2 | $\mu\text{g/ml}$ | 153.4 | 738.4 | 380.6 | 198.8 | 73.9 | 73.9 | 17.0 | 8.5 | 288.0 | 57.6 |
| | mg | 79.8 | 45.0 | 31.2 | 28.8 | 39.2 | 43.6 | 15.0 | 5.4 | | |
| 3 | $\mu\text{g/ml}$ | 619.2 | 420.3 | 272.7 | 176.1 | 136.3 | 96.5 | 51.1 | 17.1 | 274.3 | 54.9 |
| | mg | 51.4 | 39.1 | 37.4 | 25.5 | 34.8 | 49.2 | 22.5 | 14.4 | | |
| Mean \pm S.D. | $\mu\text{g/ml}$ | 507.5 \pm 313.5 | 876.3 \pm 254.6 | 388.2 \pm 119.4 | 200.7 \pm 25.6 | 90.9 \pm 39.7 | 77.6 \pm 17.3 | 30.3 \pm 18.2 | 12.3 \pm 4.4 | 281.9 \pm 7.0 | 56.4 \pm 1.4 |
| | mg | 68.0 \pm 4.8 | 44.8 \pm 5.6 | 34.3 \pm 3.1 | 26.8 \pm 1.8 | 33.2 \pm 6.9 | 47.2 \pm 3.1 | 17.7 \pm 4.1 | 9.9 \pm 4.5 | | |

d) 1.0 g, HPLC method

| Volunteer | | Urinary excretion ($\mu\text{g/ml}$, mg) | | | | | | | | Total (mg) | Excretion rate (%) |
|--------------------|------------------|--|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------------------|-------------------|-------------------|---------------------|--------------------|
| No. | | 0~2hr. | 2~4hr. | 4~6hr. | 6~8hr. | 8~12hr. | 12~24hr. | 24~36hr. | 36~48hr. | | |
| 4 | $\mu\text{g/ml}$ | 817.9 | 465.8 | 488.5 | 488.5 | 210.2 | 136.3 | 22.8 | 14.2 | 386.9 | 38.7 |
| | mg | 118.6 | 35.4 | 61.1 | 39.6 | 47.3 | 66.8 | 10.7 | 7.4 | | |
| 5 | $\mu\text{g/ml}$ | 511.2 | 806.6 | 471.4 | 335.1 | 494.2 | 170.4 | 34.1 | \leq 5.0 | 545.2 | 54.5 |
| | mg | 127.8 | 72.6 | 61.3 | 45.6 | 123.6 | 77.5 | 28.6 | \leq 8.2 | | |
| 6 | $\mu\text{g/ml}$ | 1,454.1 | 556.6 | 329.5 | 289.7 | 159.1 | 79.5 | 22.8 | 11.3 | 429.6 | 43.0 |
| | mg | 174.5 | 40.6 | 47.8 | 40.6 | 43.8 | 58.4 | 14.4 | 9.5 | | |
| Mean \pm S.D. | $\mu\text{g/ml}$ | 927.7 \pm 480.9 | 609.7 \pm 176.5 | 429.8 \pm 87.3 | 371.1 \pm 104.2 | 287.8 \pm 180.5 | 128.7 \pm 45.9 | 26.6 \pm 6.5 | 10.2 \pm 4.7 | 453.9 \pm 81.9 | 45.4 \pm 8.2 |
| | mg | 140.3 \pm 30.0 | 49.5 \pm 20.1 | 56.7 \pm 7.7 | 41.9 \pm 3.3 | 71.6 \pm 45.1 | 67.6 \pm 9.6 | 17.9 \pm 9.4 | 8.4 \pm 1.1 | | |

43.3%であった。HPLCもほぼ近似の成績であり、代謝物も特別なものはなかった。

本試験中に検討したGOT, GPT, Al-P, LDH, γ -GTP, BUN, Cr.などについて、その推移をFig. 3に示した。GPT, Al-P, γ -GTPに正常域を越えたものがあつたか、いずれも本剤によると思われる異常ではなかった。

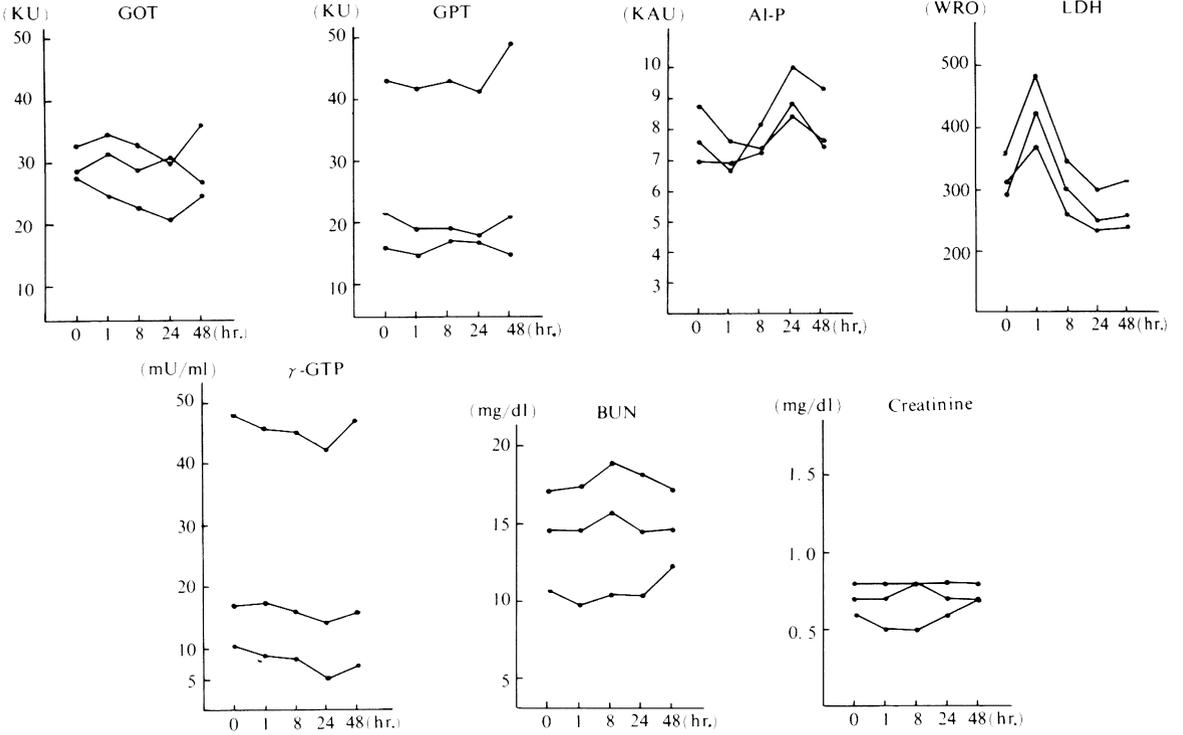
3. 臨床成績

個々の症例の概要をTable 4に示した。診断別に臨床効果をまとめたものをTable 5に示した。呼吸器感染症9例は慢性気管支炎の3例も含まれているが、すべて有効であった。尿路感染症では、急性膀胱炎と急性腎盂腎

炎の10例はすべて、著効、有効であった。慢性膀胱炎の10例では、著効4例、有効2例でありそのうち5例は、検出菌は*E. coli*であった。やや有効は3例で、うち2例は菌消失をみたが、7日間投与中止後3日目で他菌種の再排菌が認められた例であった。もう1例は、3菌種の混合感染例で膀胱結石をもち、菌減少の例であった。無効の1例は、検出菌として*P. mirabilis*が認められたが、菌不変で症状も改善しなかった例であった。胆道感染症の4例は著効、有効であった。総例数33例で、著効16例、有効13例、やや有効3例、無効1例で有効率87.9%とよい成績であった。やや有効、無効例はいずれも慢性膀胱

Fig. 3 Laboratory findings in 6 normal volunteers

a) 0.5g-group



b) 1.0g-group

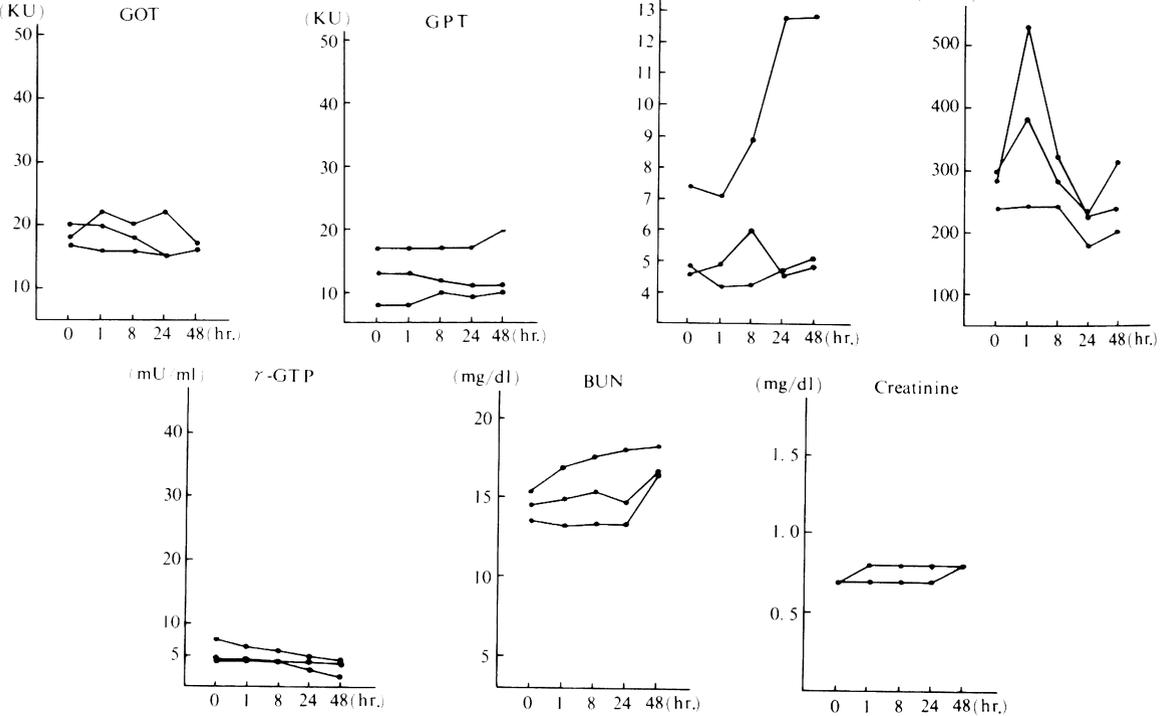


Table 4 Summary of 33 cases treated with CTRX
a) Respiratory tract infections

| No. | Case | Sex | Age | B.W. (kg) | Diagnosis | Underlying disease | CTRX | | | | Isolated organisms | Bacterio- logical effect | Clinical effect | Side effect | Remarks |
|-----|------|-----|-----|--------------|-----------------------|--|---------------------------|------|----------------------|-------|--|--------------------------------|--------------------|----------------|--------------|
| | | | | | | | Daily dose (g × times) | Days | Total dose (g) | Route | | | | | |
| 1 | H.O. | M | 53 | 61 | Pneumonia | D.M. | 1 × 2 | 7 | 14 | D.I. | Normal flora | Unknown | Good | — | |
| 2 | C.Y. | F | 69 | 56 | Pneumonia | Hypertension | 1 × 2 | 7 | 14 | D.I. | Normal flora | Unknown | Good | — | Eosinophilia |
| 3 | Y.N. | M | 65 | 58 | Pneumonia | Cerebral thrombosis Hypertthyroidism | 1 × 2 | 7 | 14 | D.I. | <i>E. coli</i> | Elimi- nated | Good | — | |
| 4 | S.S. | F | 64 | 35 | Broncho- neumonia | Post ope. cancer of the rectum | 1 × 2 | 13 | 26 | D.I. | <i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i> | Unknown | Good | — | |
| 5 | S.N. | F | 38 | 44 | Broncho- pneumonia | Cholecystitis Paranasal simutitis | 1 × 2 | 7 | 14 | D.I. | — | Unknown | Good | — | |
| 6 | K.F. | F | 27 | 55 | Acute tonsilitis | — | 1 × 2 | 6 | 12 | D.I. | Normal flora | Unknown | Good | — | |
| 7 | K.M. | F | 72 | 48 | Chronic bronchitis | Angina pectoris | 1 × 2 | 8 | 16 | D.I. | <i>H. influenzae</i> | Elimi- nated | Excel- lent | — | |
| 8 | U.K. | F | 78 | 45 | Chronic bronchitis | — | 1 × 2 | 8 | 16 | D.I. | <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> | Elimi- nated | Good | — | |
| 9 | K.Y. | F | 77 | 37 | Chronic bronchitis | Plumony emphysema | 2 × 1 | 8 | 16 | D.I. | <i>H. influenzae</i> | Elimi- nated | Good | — | |

Table 4 (Continued)
b) Urinary tract infections

| No. | Case | Sex | Age | B.W. (kg) | Diagnosis | Underlying disease | CTX | | | | Isolated organisms | Bacterio- logical effect | Clinical effect | Side effect | Remarks | |
|-----|------|-----|-----|--------------|-------------------------|-----------------------|---------------------------|------|----------------------|-------|-----------------------|--------------------------------|--------------------|----------------|-----------------|--------------------|
| | | | | | | | Daily dose (g x times) | Days | Total dose (g) | Route | | | | | | |
| 10 | H.M. | F | 42 | 50 | Acute cystitis | Bronchiectasis | 0.5 x 2 | 5 | 5 | D.I. | <i>E. coli</i> | 10 ⁵ | Elimi- nated | Excel- lent | — | |
| 11 | H.I. | F | 74 | 61 | Acute cystitis | D.M. Hypertension | 0.5 x 2 | 7 | 7 | D.I. | <i>E. coli</i> | 10 ⁷ | Elimi- nated | Excel- lent | — | |
| 12 | M.W. | F | 39 | 59 | Acute cystitis | D.M. | 0.5 x 2 | 7 | 7 | D.I. | <i>P. mirabilis</i> | 10 ⁵ | Alter- nated | Good | Stools loose | <i>C. albicans</i> |
| 13 | T.K. | F | 72 | 68 | Acute cystitis | D.M. Hypertension | 1 x 2 | 7 | 14 | D.I. | <i>C. freundii</i> | 10 ⁷ | Elimi- nated | Excel- lent | — | |
| 14 | T.T. | F | 65 | 53 | Acute pyelonephritis | D.M. Hypertension | 1 x 2 | 7 | 14 | D.I. | <i>K. pneumoniae</i> | 10 ⁷ | Elimi- nated | Excel- lent | — | |
| 15 | T.H. | F | 68 | 56 | Acute pyelonephritis | D.M. Hypertension | 1 x 2 | 5 | 10 | D.I. | <i>E. coli</i> | 10 ⁶ | Elimi- nated | Good | — | |
| 16 | I.M. | F | 52 | 52 | Acute pyelonephritis | — | 0.5 x 2 | 8 | 8 | D.I. | <i>E. coli</i> | 10 ⁷ | Elimi- nated | Excel- lent | — | |
| 17 | R.T. | F | 39 | 52 | Acute pyelonephritis | — | 0.5 x 2 | 8 | 8 | D.I. | <i>P. mirabilis</i> | 10 ⁷ | Elimi- nated | Excel- lent | — | |
| 18 | Y.C. | F | 37 | 49 | Acute pyelonephritis | — | 1 x 1 | 10 | 10 | D.I. | <i>E. coli</i> | 10 ⁷ | Elimi- nated | Excel- lent | — | |
| 19 | A.K. | F | 55 | 54 | Acute pyelonephritis | — | 1 x 1 | 8 | 8 | D.I. | <i>K. pneumoniae</i> | 10 ⁶ | Elimi- nated | Excel- lent | — | |
| 20 | H.O. | F | 71 | 58 | Chronic cystitis | Hypertension | 0.5 x 2 | 5 | 5 | D.I. | <i>P. mirabilis</i> | 10 ⁷ | Elimi- nated | Good | — | |

Table 4 (Continued)
b) (Continued)

| No. | Case | Sex | Age | B.W. (kg) | Diagnosis | Underlying disease | CTX | | | | Isolated organisms | Bacterio- logical effect | Clinical effect | Side effect | Remarks | |
|-----|------|-----|-----|--------------|------------------|--------------------------------|-----------------------------|-------------|----------------------|-------|--|--------------------------------|--------------------|----------------|---------|--|
| | | | | | | | Daily dose (g × times) | Days | Total dose (g) | Route | | | | | | |
| 21 | S.N. | F | 78 | 51 | Chronic cystitis | Myocardial infarction RA | 0.5 × 2 | 5 | 5 | D.I. | <i>E. coli</i> | 10 ⁶ | Elimi- nated | Good | – | Eosinophilia |
| 22 | K.I. | M | 78 | 79 | Chronic cystitis | D.M. Hypertension | 0.5 × 2 | 5 | 5 | D.I. | <i>P. mirabilis</i> | 10 ⁵ | Persisted | Failure | – | |
| 23 | H.O. | F | 71 | 59 | Chronic cystitis | Hypertension | 1 × 2 | 7 | 14 | D.I. | <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> | 10 ⁶ | Elimi- nated | Fair | – | <i>S. faecalis</i> appeared 3 days after |
| 24 | S.N. | F | 79 | 48 | Chronic cystitis | Hypertension | 1 × 2 | 7 | 14 | D.I. | <i>P. rettgeri</i> | 10 ⁶ | Elimi- nated | Fair | – | <i>P. aeruginosa</i> appeared 3 days after |
| 25 | S.O. | F | 57 | 38 | Chronic cystitis | RA | 1 × 2 | 7 | 14 | D.I. | <i>E. coli</i> | 10 ⁶ | Elimi- nated | Excel- lent | – | |
| 26 | M.N. | F | 74 | 40 | Chronic cystitis | Bladder stone | 1 × 1 0.5 × 1 0.5 × 2 | 1 2 7 | 9 | D.I. | <i>S. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> | 10 ⁵ | Decreased | Fair | – | |
| 27 | C.T. | F | 60 | 45 | Chronic cystitis | D.M. Cerebral thrombosis | 1 × 2 | 7 | 14 | D.I. | <i>E. coli</i> | 10 ⁶ | Elimi- nated | Excel- lent | – | <i>S. faecalis</i> appeared 5 days after |
| 28 | H.I. | F | 75 | 62 | Chronic cystitis | D.M. Hypertension | 1 × 2 | 7 | 14 | D.I. | <i>E. coli</i> | 10 ⁷ | Elimi- nated | Excel- lent | – | |
| 29 | M.F. | F | 56 | 44 | Chronic cystitis | D.M. Hypertension | 1 × 2 | 7 | 14 | D.I. | <i>E. coli</i> | 10 ⁵ | Elimi- nated | Excel- lent | – | |

Table 4 (Continued)
c) Biliary tract infections

| No. | Case | Sex | Age | B.W. (kg) | Diagnosis | Underlying disease | CTRX | | | | Isolated organisms | Bacterio- logical effect | Clinical effect | Side effect | Remarks |
|-----|------|-----|-----|--------------|---|-----------------------|---------------------------|-------------|----------------------|-------|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------|----------------|---|
| | | | | | | | Daily dose (g x times) | Days | Total dose (g) | Route | | | | | |
| 30 | R.M. | F | 82 | 55 | Acute cholecystitis | D.M. Hypertension | 1 x 2 | 7 | 14 | D.I. | <i>S. aureus</i> 10 ⁵ | Elimi- nated | Good | - | |
| 31 | F.O. | F | 68 | 41 | Acute cholecystitis | Cholelithiasis | 1 x 2 | 8 | 16 | D.I. | <i>E. coli</i> | Elimi- nated | Excel- lent | - | |
| 32 | M.N. | F | 52 | 63 | Acute cholecystitis | Cholelithiasis | 2 x 1 | 8 | 16 | D.I. | <i>K. pneumoniae</i> | Elimi- nated | Excel- lent | - | |
| 33 | Y.A. | F | 51 | 49 | Acute cholangitis + Septicemia (?) | D.M. Hypertension | 2 x 3 1 x 3 1 x 2 | 2 4 8 | 40 | D.I. | Blood (-) | Unknown | Excel- lent | - | After treat- ment Bile: <i>S. faecalis</i> 10 ⁴ |

炎の例であった。本剤は $T_{1/2}$ が長いので、1日1回投与でも十分な臨床効果が期待できそうなので、1日1回投与も試みてみた。症例9, 18, 19, 32であるが、著効3例、有効1例であった。

検出菌に対する細菌学的効果を Table 6 に示した。病巣より何らかの菌種が検出された28例中24例は菌消失し、消失率は85.7%であった。*E. coli* 12株、*K. pneumoniae* 3株、*H. influenzae* 2株はいずれも菌消失した。*P. mirabilis* は、2例菌消失したのみで、抗菌力の成績と相異なるものであった。菌交代した例の交代菌は *C. albicans* であった。本剤による治療終了後、再排菌をみたものが3例あって、いずれも菌交代しており、*S. faecalis* 2例、*P. aeruginosa* 1例であった。また、症例33は投与後のみの胆汁細菌検査であるが、*S. faecalis* が検出された。

副作用としては、症例12で軟便を認めたが、これは CTRX 1 H0.5g 2回投与3日後で出現し、薬剤投与は継続され、7日間投与終了後、まもなく消失したものである。本剤投与の前後において検討した臨床検査成績の一覧表を Table 7 に示した。症例2で好酸球が140→504、症例21で好酸球が58→504と2例に好酸球増多が認められた以外は、特別の異常は認められなかった。

III. 考 察

新しいセフェム系注射剤 CTRX は、その最も大きな特徴として血中半減時間が従来のものに比べて極めて長いことである。このことが臨床使用上、投与方法や効果にどのような影響を与えたかが興味もたれる。この薬剤について抗菌力、体内動態、臨床成績について検討を行った。

抗菌力については、CPZ を対照薬剤として臨床分離株について MIC を測定した。*E. coli*、*K. pneumoniae*、*S. marcescens* などでは、CTRX は CPZ より数段階よい MIC を示した。*P. mirabilis*、*P. morganii* では共によい抗菌力を示し、同等であった。*P. aeruginosa* では多数株を試みたが若干劣る成績であった。この成績は、他の第3世代のセフェム系剤にも匹敵するものでよい抗菌力をもつ薬剤である。

健康成人男子各3名に、CTRX 0.5g と 1.0g をそれぞれ静注し、血中濃度と尿中排泄をみた。血中濃度は極めてよく持続し、投与後48時間でも測定可能であり、投与量による dose response が認められ、 $T_{1/2}$ は約8時間と極めて長いものであった。体内動態については多くの報告があり²⁾、 $T_{1/2}$ は6.5~8.6時間といわれており³⁾我々の成績も一致するものであった。既に検討したセフェム剤では、cefpiramide が約6時間と最も長かったが⁴⁾本剤はそれを上回るものであった。尿中濃度は比較的高濃度の

Table 5 Summary of clinical effect

| Diagnosis | No. of cases | Clinical effect | | | |
|-------------------------------|--------------|-----------------|------|------|---------|
| | | Excellent | Good | Fair | Failure |
| Pneumonia | 3 | | 3 | | |
| Bronchopneumonia | 2 | | 2 | | |
| Acute tonsillitis | 1 | | 1 | | |
| Chronic bronchitis | 3 | 1 | 2 | | |
| Acute cystitis | 4 | 3 | 1 | | |
| Acute pyelonephritis | 6 | 5 | 1 | | |
| Chronic cystitis | 10 | 4 | 2 | 3 | 1 |
| Acute cholecystitis | 3 | 2 | 1 | | |
| Acute cholangitis, Septicemia | 1 | 1 | | | |
| Total | 33 | 16 | 13 | 3 | 1 |

Effective rate = 87.9%

Table 6 Summary of bacteriological response

| Organisms | No. of cases | Bacteriological response | | | | |
|----------------------|--------------|--------------------------|-----------|-------------|--------------------------|---------|
| | | Eliminated | Decreased | Persistence | Alternate | Unknown |
| <i>S. aureus</i> | 1 | 1 | | | | |
| <i>E. coli</i> | 12 | 12 | | | | |
| <i>K. pneumoniae</i> | 3 | 3 | | | | |
| <i>P. mirabilis</i> | 4 | 2 | | 1 | 1 (<i>C. albicans</i>) | |
| <i>P. rettgeri</i> | 1 | 1 | | | | |
| <i>C. freundii</i> | 1 | 1 | | | | |
| <i>H. influenzae</i> | 2 | 2 | | | | |
| <i>S. aureus</i> | 1 | 1 | | | | |
| <i>E. coli</i> | 1 | 1 | | | | |
| <i>S. aureus</i> | 1 | | | | | 1 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 1 | | | | | |
| <i>E. coli</i> | 1 | 1 | | | | |
| <i>K. pneumoniae</i> | 1 | | 1 | | | |
| <i>S. faecalis</i> | 1 | | | | | |
| <i>K. pneumoniae</i> | 1 | | | | | |
| <i>P. aeruginosa</i> | 1 | | | | | |
| Normal flora | 3 | | | | | 3 |
| Not tested | 2 | | | | | 2 |
| Total | 33 | 24 | 1 | 1 | 1 | 6 |

Eliminated rate = 85.7%

ものか持続的に排泄されるが、尿中排泄率は48時間までで、0.5gで59.3%、1.0gで43.3%であった。60%以下の成績が多く、他は胆汁中へ排泄されるものと考えられて

いる。そのため胆汁中濃度も高い値が報告されている²⁾。体内動態の検討の際、臨床生化学的検討を行ったが特別異常を認められたものはなく、本剤の耐容性も確認され

Table 7 Laboratory findings of 33 cases before and after CTRX treatment

| Case | RBC (x10 ⁴) | | Hb (g/dl) | | Ht (%) | | WBC | | Eosino (%) | | Platelet (x 10 ⁴) | | S-GOT (U) | | S-GPT (U) | | ALP | | BUN (mg/dl) | | Creatinine (mg/dl) | |
|----------|-------------------------|-----|-----------|------|--------|------|--------|-------|------------|---|-------------------------------|------|-----------|----|-----------|----|------|------|-------------|------|--------------------|------|
| | B* | A** | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A |
| 1. H.O. | 526 | 512 | 14.8 | 14.2 | 43.6 | 42.3 | 5,600 | 5,500 | 3 | 3 | 22.6 | 15.4 | 18 | 15 | 11 | 13 | 9.0 | 8.3 | 15.9 | 13.8 | 1.00 | 0.97 |
| 2. C.Y. | 373 | 366 | 11.1 | 11.0 | 33.6 | 33.4 | 7,000 | 6,300 | 2 | 8 | 24.7 | 18.5 | 24 | 26 | 25 | 23 | 4.0 | 4.3 | 15.7 | 14.3 | 0.84 | 0.87 |
| 3. Y.N. | 398 | 384 | 13.3 | 13.0 | 39.3 | 38.2 | 4,100 | 4,000 | 6 | 1 | 12.3 | 11.1 | 17 | 16 | 12 | 17 | 8.0 | 7.2 | 17.7 | 19.1 | 1.03 | 0.98 |
| 4. S.S. | 336 | 434 | 10.2 | 13.4 | 30.4 | 39.9 | 8,400 | 4,500 | 2 | 2 | 19.7 | 29.1 | 16 | 21 | 12 | 8 | 14.0 | 13.6 | 12.0 | 13.0 | 0.5 | 0.7 |
| 5. S.N. | 399 | 406 | 9.7 | 9.9 | 29.4 | 29.9 | 4,300 | 3,800 | 1 | 9 | 16.9 | 21.0 | 13 | 15 | 9 | 11 | 4.3 | 4.5 | 13.4 | 11.2 | 0.89 | 0.71 |
| 6. K.F. | 439 | 444 | 13.3 | 13.5 | 39.0 | 39.6 | 9,500 | 6,100 | 0 | 2 | 25.7 | 24.3 | 18 | 18 | 16 | 14 | 6.4 | 6.0 | 11.9 | 12.1 | 0.78 | 0.72 |
| 7. K.M. | 480 | 491 | 14.7 | 15.2 | 42.7 | 43.5 | 9,900 | 7,900 | 2 | 3 | 16.3 | 17.5 | 13 | 19 | 16 | 19 | 238 | 248 | 15.0 | 14.0 | 1.0 | 0.9 |
| 8. U.K. | 339 | 341 | 11.6 | 11.7 | 33.4 | 33.5 | 6,100 | 5,900 | 0 | 2 | 20.8 | 21.1 | 22 | 20 | 14 | 16 | 8.4 | 7.7 | 18.0 | 15.0 | 1.0 | 0.9 |
| 9. K.Y. | 414 | 408 | 13.8 | 13.7 | 39.8 | 39.6 | 10,400 | 6,700 | 1 | 2 | 14.4 | 16.0 | 17 | 18 | 16 | 25 | 174 | 192 | 14.8 | 13.6 | 0.7 | 0.8 |
| 10. H.M. | 441 | 440 | 13.3 | 13.1 | 38.5 | 38.5 | 7,400 | 5,400 | 2 | 1 | 30.9 | 30.0 | 16 | 10 | 9 | 6 | 2.8 | 2.9 | 9.4 | 8.6 | 0.73 | 0.73 |
| 11. H.I. | 433 | 441 | 12.0 | 12.4 | 36.7 | 37.7 | 9,100 | 6,500 | 3 | 3 | 11.7 | 10.3 | 20 | 24 | 14 | 19 | 7.1 | 7.4 | 19.0 | 20.1 | 0.77 | 0.71 |
| 12. M.W. | 478 | 466 | 13.9 | 13.5 | 41.3 | 40.2 | 6,300 | 5,800 | 2 | 3 | 19.7 | 11.4 | 38 | 39 | 91 | 73 | 6.1 | 6.2 | 13.8 | 10.6 | 0.77 | 0.76 |
| 13. T.K. | 571 | 512 | 16.4 | 14.8 | 48.0 | 45.3 | 7,500 | 5,800 | 1 | 2 | 19.6 | 17.8 | 27 | 20 | 26 | 16 | 6.6 | 5.0 | 19.1 | 15.3 | 1.08 | 1.07 |
| 14. T.T. | 324 | 365 | 9.6 | 10.4 | 28.4 | 30.6 | 8,100 | 5,900 | 2 | 2 | 25.0 | 22.1 | 11 | 10 | 10 | 10 | 2.7 | 3.2 | 11.0 | 11.9 | 0.75 | 0.79 |
| 15. T.H. | 333 | - | 8.8 | - | 27.0 | - | 5,200 | - | 3 | - | 35.1 | - | 11 | - | 10 | - | 6.1 | - | 13.8 | - | 0.8 | - |
| 16. I.M. | 389 | 410 | 13.2 | 13.8 | 37.8 | 40.0 | 10,600 | 6,700 | 1 | 2 | 14.0 | 17.2 | 16 | 24 | 20 | 21 | 192 | 202 | 11.2 | 10.0 | 0.8 | 0.8 |
| 17. R.T. | 451 | 445 | 14.9 | 14.7 | 42.0 | 41.2 | 10,900 | 6,800 | 2 | 3 | 15.0 | 17.6 | 21 | 19 | 19 | 23 | 190 | 206 | 15.0 | 10.5 | 1.0 | 0.9 |
| 18. Y.C. | 425 | 448 | 14.2 | 14.2 | 41.3 | 41.5 | 11,500 | 6,700 | 1 | 2 | 15.8 | 20.3 | 18 | 24 | 14 | 26 | 146 | 160 | 14.0 | 11.7 | 0.9 | 0.8 |
| 19. A.K. | 397 | 408 | 13.8 | 14.1 | 36.5 | 37.0 | 11,300 | 6,900 | 1 | 2 | 17.0 | 20.0 | 16 | 24 | 20 | 23 | 166 | 156 | 13.0 | 12.2 | 1.0 | 0.9 |
| 20. H.O. | 392 | 404 | 12.2 | 12.5 | 35.4 | 36.7 | 5,400 | 7,300 | 1 | 1 | 10.5 | 6.3 | 27 | 21 | 23 | 21 | 9.8 | 9.9 | 20.5 | 21.7 | 1.06 | 1.11 |
| 21. S.N. | 278 | 275 | 8.5 | 8.4 | 26.1 | 26.1 | 5800 | 8,400 | 1 | 6 | 15.2 | 14.1 | 14 | 14 | 8 | 8 | 4.4 | 4.3 | 30.2 | 23.2 | 1.02 | 0.89 |
| 22. K.I. | 449 | 442 | 14.2 | 13.8 | 42.2 | 41.0 | 6,800 | 8,300 | 2 | 2 | 15.8 | 16.4 | 18 | 18 | 14 | 20 | 4.6 | 5.3 | 23.2 | 25.9 | 1.56 | 1.42 |
| 23. H.O. | 379 | 383 | 11.7 | 11.8 | 34.1 | 34.4 | 7,200 | 4,900 | 5 | 1 | 11.2 | 12.3 | 23 | 24 | 18 | 21 | 9.3 | 10.8 | 23.4 | 21.0 | 1.47 | 1.25 |
| 24. S.N. | 290 | 288 | 9.5 | 9.3 | 28.3 | 28.1 | 6,700 | 6,400 | 7 | 5 | 18.5 | 20.6 | 8 | 15 | 8 | 8 | 4.3 | 3.9 | 26.1 | 29.6 | 0.79 | 0.78 |
| 25. S.O. | 396 | 393 | 8.0 | 7.9 | 26.3 | 25.5 | 6,400 | 7,000 | 2 | 1 | 51.8 | 47.3 | 13 | 13 | 9 | 10 | 7.5 | 7.8 | 13.6 | 11.8 | 0.63 | 0.82 |
| 26. M.N. | 317 | 295 | 9.6 | 8.5 | 27.5 | 25.7 | 35,800 | 8,700 | 1 | 2 | 21.3 | 34.9 | 34 | 12 | 16 | 10 | 10.6 | 7.8 | 41.0 | 11.0 | 2.1 | 1.2 |
| 27. C.T. | 444 | 419 | 13.7 | 13.2 | 39.8 | 37.5 | 5,400 | 4,600 | 5 | 5 | 16.8 | 16.0 | 39 | 39 | 22 | 22 | 7.0 | 8.4 | 9.1 | 9.4 | 0.86 | 0.73 |
| 28. H.I. | 433 | 427 | 12.0 | 12.3 | 36.7 | 36.7 | 6,100 | 6,400 | 3 | 3 | 11.7 | 11.3 | 20 | 27 | 14 | 19 | 7.1 | 7.5 | 19.0 | 19.0 | 0.77 | 0.69 |
| 29. M.F. | 392 | 371 | 12.0 | 11.5 | 34.4 | 32.6 | 8,000 | 6,400 | 4 | 1 | 16.2 | 18.4 | 17 | 23 | 20 | 31 | 8.8 | 10.6 | 19.0 | 17.3 | 1.03 | 0.96 |
| 30. R.M. | 334 | 344 | 9.6 | 9.9 | 28.8 | 24.4 | 9,400 | 6,400 | 3 | 1 | 17.7 | 19.4 | 11 | 13 | 10 | 8 | 6.7 | 7.1 | 11.0 | 12.5 | 0.95 | 0.86 |
| 31. F.O. | 403 | 418 | 13.9 | 14.0 | 39.8 | 40.2 | 10,200 | 7,600 | 2 | 3 | 17.2 | 21.0 | 30 | 21 | 33 | 26 | 270 | 204 | 12.0 | 11.0 | 0.9 | 0.8 |
| 32. M.N. | 416 | 432 | 13.9 | 14.1 | 40.0 | 40.5 | 10,800 | 7,800 | 2 | 3 | 18.0 | 17.3 | 34 | 23 | 35 | 24 | 215 | 167 | 11.5 | 10.0 | 0.9 | 0.8 |
| 33. Y.A. | 441 | 441 | 12.7 | 12.5 | 37.9 | 37.7 | 15,700 | 5,100 | 0 | 4 | 34.5 | 41.8 | 50 | 40 | 56 | 34 | 22.7 | 15.3 | 6.7 | 8.6 | 0.61 | 0.62 |

* B: Before, ** A: After

た。

33例の呼吸器、尿路、胆道感染症に本剤を用い、臨床効果を見たが有効率87.9%とよい成績であった。やや有効、無効はいずれも慢性膀胱炎の例であった。1日1回投与の例が4例あったが、著効、有効であった。細菌学的効果もよく、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*などはすべて菌消失であった。ただ、*P. mirabilis*の4例中1例が菌不変、1例が*C. albicans*に菌交代し、臨床分離株に対する抗菌力はよいMICを示したか、それと相異なる成績であった。治療終了後の検査で再排菌したものが3例あって、*S. faecalis* 2例、*P. aeruginosa* 1例で、共に本剤の弱点と考えられるもので治療上注意を要するものである。

副作用は軟便が1例と、臨床検査値で好酸球増多が2例認められたが、いずれも程度は軽いものであった。

CTRXについて以上の検討を行い、臨床に適應される有用な新抗生物質と考えるが、その最大の特徴である $T_{1/2}$ が約8時間という点を、どのように臨床に応用すべきかは今後の課題である。

文 献

- 1) REINER, R. et al.: Ro 13-9904/001, a novel potent and long-acting parenteral cephalosporin. *J. Antibiot.* Tokyo 33: 783~786, 1980
- 2) 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 (Ro 13-9904)、仙台、1982
- 3) FERNEX, M. & L. HAVAS: Introduction and Review. *Chemotherapy* 27(S-1): 1~8, 1981
- 4) 斎藤 玲, 他: Cefpiramide (SM-1652) に関する研究. *Chemotherapy* 31(S-1): 198~209, 1983

STUDIES ON CEFTRIAZONE (Ro 13-9904)

AKIRA SAITO, YASUMICHI KATO, KIYOFUMI ISHIKAWA,
EINOSUKE ODAGAKI, MASAHIDE SHINOHARA and KAYOKO MORITA

The Second Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Hokkaido University

MASUMI TOMIZAWA

Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Sapporo Tetsudo Hospital

KIYOSHI SATO

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

The antibacterial activity of ceftriazone (CTRZ, Ro 13-9904), a new parenteral cephem antibiotic, was tested against clinical isolates using plate dilution method with inoculum size of 10^6 cells/ml. The MICs of the drug were under 0.2 $\mu\text{g/ml}$ in 54 strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, under 0.025 $\mu\text{g/ml}$ in 40 strains of *Proteus mirabilis* and *Proteus morgani*, 0.1 ~ 1.6 $\mu\text{g/ml}$ in 20 strains of *Serratia marcescens*, and 3.1 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$ in 100 strains of *Pseudomonas aeruginosa*.

Pharmacokinetics of CTRZ in healthy volunteers were investigated. Intravenous administration of the drug at dose of 0.5 g or 1.0 g yielded to each 3 volunteers. Serum levels after 5 minutes were 132.3 $\mu\text{g/ml}$ at a dose of 0.5 g and 221.7 $\mu\text{g/ml}$ at 1.0 g, respectively, after 1 hr 71.3 and 121.7 $\mu\text{g/ml}$, 6 hrs 35.0 and 57.3 $\mu\text{g/ml}$, 24 hrs 10.2 and 16.1 $\mu\text{g/ml}$, and finally after 48 hrs 1.4 and 1.8 $\mu\text{g/ml}$, respectively, with bioassay method. The β -phase biological half-lives of the drug were estimated to be 8.53 hrs at 0.5 g and 8.42 hrs at 1.0 g, respectively. Urinary excretion rates during 48 hrs were calculated 59.3% at 0.5 g and 43.3% at 1.0 g, respectively. The data with HPLC method was as same as with bioassay method.

Thirty three patients with bacterial infections were treated with CTRZ administered at dose of 2.0 g d.i.d. intravenous drip infusion for 5 ~ 14 days. Excellent responses were found in 16 of these patients, good in 13, fair in 3 and failure in 1. The effective rate was calculated as 87.9%. As to the side effects, a loose stool occurred in one patient and two eosinophilia were observed.