

Ceftriaxone (Ro 13-9904) の臨床試験

武部 和夫・佐々木和雄・熊坂 義裕・牧野 勲

弘前大学医学部第三内科

中村光男・高橋清仁・中畑 久・遅野井健

板柳中央病院内科

栗原愛一郎・渡部 肇・田村豊一・榎木尚義

北秋中央病院内科

相楽衛男・八代 均

百石病院内科

要 旨

新しい注射用 cephalosporin 系抗生物質 ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) を、肺炎10例、急性気管支炎1例、急性膀胱炎2例、慢性膀胱炎2例、急性腎盂腎炎2例、慢性腎盂腎炎2例、慢性胆管炎1例の合計20症例に使用して臨床効果の検討を試みた。1日量1.0~2.0g, 5~15日間使用した。臨床効果は、著効4例、有効14例、やや有効1例、無効1例で、有効率は90%であった。

副作用としては1例に発熱がみられた。

検査値異常としては、好酸球数増多が1例、S-GOT 軽度上昇が1例に認められた。

はじめに

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) はスイスのエフ・ホフマン・ラ・ロシュ社で開発された新しい注射用 cephalosporin 系抗生物質であり、3位の側鎖にはこれまでの cephalosporin 系ではみられない新しい側鎖、すなわちトリアジン環を有するものである。また、7位側鎖に methoxyimino 基をもっているため、 β -lactamase にも安定なことが多いとされている¹⁾。本剤の抗菌力は *S. aureus* に対して従来の cephalosporin 系に比べてやや劣るが、*S. pneumoniae*, *E. coli*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*, indole(-)および(+)*Proteus* などに対しては優れているとされている。一方、本剤の血中での半減期が7~8時間で、これまでのセフェム系薬剤のうちで最も長いものである。本剤は生体内で殆ど代謝を受けず、尿中には48時間で60%の排泄がみられ、胆汁中への排泄も良好とされている。

私共は CTRX を感染症20症例に投与し、本剤の臨床効果、副作用、検査値などの検討を行った。

I. 対象および方法

対象患者は細菌性肺炎10例、急性気管支炎1例、急性膀胱炎2例、慢性膀胱炎2例、急性腎盂腎炎2例、慢性

腎盂腎炎2例、慢性胆管炎1例で、当科関連施設に入院中の症例であった。年齢は49歳から80歳までで、60歳以上が19例であった。男性8例、女性12例であり、基礎疾患を合併しているものは13例で、その種類を Table 1 に示した。感染症の重症度は自他覚症状、レ線所見、赤沈、白血球数、CRP、尿所見などから決定した。本剤の1日投与量は、0.5gを2回投与例(合計1.0g/日)が2例、1.0gを1回投与例が4例、1.0gを2回投与例が14例であり、投与方法は、静注が4例、60分間点滴が16例であった。本剤の投与期間は、呼吸器感染症で9~14日、尿路感染症で5~15日、慢性胆管炎で10日であった。一般に呼吸器感染症では2週間の投与例が多く、尿路感染症では5~9日間のものが多かった。なお、本剤投与時には、他の抗生剤および消炎剤の併用は行わなかった。

臨床効果の判定は、呼吸器感染症では一般症状(発熱、せき、喀痰、チアノーゼ、呼吸困難)、他覚所見(ラ音など)、白血球数およびCRPの改善、肺炎ではレ線所見改善から著効、有効、やや有効、無効に分類した。尿路感染症ではUTI薬効評価基準に準じ²⁾、膿尿と細菌尿の推移から著効、有効、無効に分類した。

II. 臨床成績

各症例の概要を Table 1 に示した。起炎菌と推定され

Table 1 Clinical results of 20 cases treated with CTRX

Case No.	Name	Age	Diagnosis	Severity	Underlying disease	Route	Daily dose	Duration	Organisms (cells/ml)		Clinical effect	Side effect
									Before	After		
1	S.C.	71	Acute pneumonia	Mild	D.M.	DI	1.0 g x 1	9			Good	-
2	H.K.	70	Acute pneumonia	Mild	-	IV	1.0 g x 2	14			Good	-
3	K.T.	80	Acute pneumonia	Mild	-	DI	1.0 g x 2	14		<i>Candida</i>	Good	-
4	S.K.	73	Acute pneumonia	Mild	-	DI	1.0 g x 2	14			Good	-
5	O.H.	65	Acute pneumonia	Mild	-	DI	1.0 g x 2	14			Good	-
6	M.T.	67	Acute pneumonia	Mild	Hypertension	DI	1.0 g x 2	14			Good	-
7	N.M.	66	Acute pneumonia	Mild	Coronary failure Gastric ulcer	DI	1.0 g x 2	12		<i>S. aureus</i>	Good	-
8	K.T.	68	Acute pneumonia	Moderate	-	DI	1.0 g x 2	10			Excellent	-
9	K.H.	67	Acute pneumonia	Mild	-	DI	1.0 g x 2	14			Good	-
10	Y.T.	67	Acute pneumonia	Severe	Chronic bronchitis Articular rheumatism	DI	1.0 g x 2	10.5		<i>S. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i> <i>K. pneumoniae</i>	Fair	Eosino- philia
11	K.S.	70	Acute bronchitis	Mild	D.M. Arrhythmia	IV	1.0 g x 1	13		<i>S. pneumoniae</i>	Good	Pyrexia
12	T.T.	71	Acute cystitis	Mild	Pulmonary tuberculosis	DI	1.0 g x 1	5		<i>C. freundii</i> >10 ⁵	Excellent	-
13	O.S.	75	Acute cystitis	Mild	-	IV	1.0 g x 2	15		<i>E. coli</i> 10 ⁶	Good	-
14	O.T.	73	Chronic cystitis	Severe	Cerebral apoplexy	DI	1.0 g x 2	7		<i>P. cepacia</i> 10 ⁷	Good	-
15	Y.I.	80	Chronic cystitis	Moderate	Arteriosclerosis	DI	1.0 g x 1	6		<i>E. coli</i> 3 x 10 ⁵	Excellent	-
16	K.T.	74	Acute pyelitis	Moderate	Senility	DI	1.0 g x 2	5		<i>P. maltophilia</i> 9 x 10 ⁵	Poor	-
17	K.H.	79	Acute pyelitis	Mild	D.M. Polycystic kidney	DI	1.0 g x 2	9		<i>E. coli</i> γ - <i>Strep.</i> sp. 10 ⁵	Good	-
18	N.R.	60	Chronic pyelitis	Moderate	Cerebral apoplexy	IV	0.5 g x 2	8		GNB 10 ⁶	Good	-
19	K.O.	78	Chronic pyelitis	Moderate	Parkinsonism	DI	0.5 g x 2	7		<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	Excellent	-
20	K.M.	49	Chronic cholangitis	Moderate	Gallstone disease	DI	1.0 g x 2	10		<i>E. coli</i> <i>A. hydrophilia</i>	Good	S-GOT elevated

Table 2 Results of clinical investigations of 20 cases treated with CTRX

Diagnosis	Clinical effect				Total	Efficacy (%)
	Excellent	Good	Fair	Poor		
Acute pneumonia	1	8	1	0	10	90
Acute bronchitis		1			1	
Acute cystitis	1	1			2	
Chronic cystitis	1	1			2	
Acute pyelonephritis		1		1	2	
Chronic pyelonephritis	1	1			2	
Chronic cholangitis		1			1	
Total	4	14	1	1	20	90

るものは肺炎例で *S. aureus*, *S. pneumoniae*, 急性気管支炎では *S. pneumoniae*, 尿路感染症では *E. coli* が 3 株, *C. freundii*, *P. maltophilia*, *P. cepacia*, *P. aeruginosa*, γ -*Streptococcus*, *S. faecalis* が各々 1 株ずつ検出された。慢性胆管炎では *E. coli*, *Aeromonas hydrophilia* が検出された。本剤投与後には肺炎の 2 例から *Candida* と *S. epidermidis* + *K. pneumoniae* が検出された。後者は慢性気管支炎と関節リウマチを基礎疾患にもつ例であり、本剤の臨床効果はやや有効であった。尿路感染症では本剤使用後に *S. liquefaciens*, *Ps. sp.*, GNB が検出された。

臨床的効果は、肺炎群で 1 例が著効、8 例が有効、1 例がやや有効で、有効以上から有効率を算出すると有効率は 90% であった。急性気管支炎の 1 例は有効であった。急性膀胱炎の 2 例は 1 例が著効、1 例が有効、慢性膀胱炎では 1 例が著効、1 例が有効であった。症例 14 は菌交代がみられたが有効であった。急性腎盂腎炎では 1 例が有効、1 例が無効であり、無効の例は *S. liquefaciens* に菌交代がみられた症例であった。慢性腎盂腎炎では 1 例が著効、1 例が有効であった。慢性胆管炎では有効であった。全体では Table 2 に示すように、著効 4 例、有効 14 例、やや有効 1 例、無効 1 例で、全体の有効率は 90% であった。

CTRX 投与による副作用は、症例 11 で本剤投与 13 日目の夕方から 37.8°C の発熱がみられたので、その日の夜からの投与を中止した所、下熱がみられた。この発熱時の CRP は (-)、白血球数 4,500 であった。この発熱は本剤によるものと考えられた。

CTRX 投与前後の白血球数、好酸球数、赤血球数、Hb, Ht, 血小板数、BUN、血清クレアチニン、S-GOT、S

-GPT、Al-P、総ビリルビン、CRP を Table 3 に示した。白血球数については本剤投与により白血球数減少を来たしたものがなく、2 例で本剤投与後に白血球数増多が持続しているのがみられた。症例 10 では肺炎が治癒しないために白血球数増多がみられ、症例 14 では慢性膀胱炎は治癒したが、脳卒中後のとこすれのため白血球数増多が残っているものと考えられる。好酸球増多が症例 10 でみられた。本剤投与後に赤血球数、Hb, Ht, 血小板数の減少したものはみられなかった。BUN、血清クレアチニン値はそれぞれの参加施設の正常値の範囲内であった。S-GOT、S-GPT については症例 20 で S-GOT が本剤投与後に軽度の上昇がみられた。Al-P もそれぞれの施設の正常値の範囲内にあり、総ビリルビン値も慢性胆道炎を除いて正常であった。慢性胆管炎の症例 20 では本剤投与前から血清総ビリルビンが高値を示していた。

III. 考察およびまとめ

CTRX はこれまでのセフェム系抗生剤のうちで最も血中半減期の長いものである。本剤の抗菌力については他の第三世代の cephalosporin 系と同様に、*S. aureus* に対しては第一、二世世代に比べて劣っているが、*S. pneumoniae* については CTM、CTX と同様に感受性が高い³⁾。グラム陰性菌に対しては *E. coli*, *K. pneumoniae*, indole(-), (+) *Protus*, *S. marcescens* などについては CTX とほぼ同等である。*P. aeruginosa* についても CTX と同様にやや感受性がある。嫌気性菌については *B. fragilis* に対しては耐性のものがあるが、*Peptococcus*, *Peptostreptococcus* sp. には感受性がみられている³⁾。

前述のごとく、本剤の血中半減期は 1 g 静注で 8.1 時間、1 g の 1 時間点滴で 7.1 時間とされているので、腎障

Table 3 Laboratory findings before and after CTRX treatment

Case No.	Hematology										Renal function			Liver function			
	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	RBC (×10 ⁴)	Pt. (×10 ⁴)	Hb (g/dl)	Ht (%)	ESR (/hr)	BUN (mg/dl)	Creatinin (mg/dl)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P	Bilirubin total (mg/dl)	CRP			
1	Before	6,800		401	26.5	12.6	39	56	1.2	17	15	6.6 K.A.		2+			
	After	6,200		406		12.9	40	43	1.1	20	17	6.0 K.A.		-			
2	Before	9,100	1	385	32.3	13.0	41	21	0.9	11	10	61 I.U.	0.6	3+			
	After	4,100	2	364	19.4	13.0	39	28	1.0	10	8	65 I.U.		-			
3	Before	6,400	1	434	18.3	13.5	42	69	0.9	24	14	4.2 K.A.	1.1	6+			
	After	4,100	6	385		12.0	37	50	0.7	20	14	5.0 K.A.		-			
4	Before	5,900	1	436	18.3	13.7	44	76	0.7	18	17	5.5 K.A.	0.6	3+			
	After	5,000	2	441		14.2	44	46	0.9	19	10	6.1 K.A.		-			
5	Before	6,600	0	378		12.5	37	77	0.6	26	16	5.7 K.A.	0.8	3+			
	After	3,700	2	417		13.7	41	11	0.6	25	23	7.5 K.A.	0.6	-			
6	Before	6,900	0	381	13.8	11.8	34	47	1.2	11	12	5.0 K.A.	0.4	5+			
	After	4,800	0	397	16.3	12.4	36	12	0.8	13	11	5.9 K.A.		-			
7	Before	8,100	1	320	22.7	10.8	34	63	1.3	21	19	7.1 K.A.	0.6	4+			
	After	4,300	1	350	20.0	11.9	37	14	1.6	19	16	5.7 K.A.	0.6	-			
8	Before	9,100		327	20.2	11.8		25	0.7	20	19	58 I.U.		4+			
	After	4,600	1	385	24.2	13.4	37	29	0.9	26	24	83 I.U.		-			
9	Before	9,900	0	414	13.1	12.7	40	66	0.9	18	9	5.2 K.A.	0.3	6+			
	After	4,500	2	409		12.6	39	30	0.9	27	18	6.4 K.A.		-			
10	Before	17,300	1	475	48.7	16.0	52	112	1.5	20	17	8.3 K.A.	0.3	6+			
	After	23,900	6	452	26.9	15.0	49	105	1.1	37	23	9.9 K.A.	0.4	6+			
11	Before	7,500		372	19.1	11.9	37	35	1.1	23	11	4.3 K.A.		5+			
	After	4,500		388		11.9	36	27	1.0	14	11	4.3 K.A.		-			
12	Before	5,200		319		10.0	32	60	1.2	15	13	5.5 K.A.		1+			
	After	5,000		339		10.5	32	58	1.1	13	17	5.2 K.A.		-			
13	Before	3,500	0	421	33.9	12.6	40	88	0.9	14	23	70 I.U.	0.6	2+			
	After	4,900	3	424		13.7	39	23	0.9	15	19	77 I.U.	0.5	-			
14	Before	17,200	2	419	23.0	12.6	39	50	1.3	20	14	5.8 K.A.	0.8	6+			
	After	11,200	0	437		13.2	40	42	1.2	20	14	5.1 K.A.	0.6	2+			

Table 3 (Continued)

Case No.	Hematology										Renal function		Liver function			
	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	RBC (×10 ⁴)	Pt. (×10 ⁴)	Hb (g/dl)	Ht (%)	ESR (/hr)	BUN (mg/dl)	Creatinin (mg/dl)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	A-IP	Bilirubin total (mg/dl)	CRP		
15	Before		3,700	2	382	15.9	13.2	38	10	1.1	12	6.8 K.A.		—		
	After		3,300	2	360	17.5	12.3	35	12	1.0	10	5.6 K.A.		—		
16	Before		9,300	0	319		9.6	30	69	1.0	17	5.2 K.A.		3+		
	After		9,900	0	351		10.4	33	73	1.1	24	9.4 K.A.		4+		
17	Before		8,200	5	301	31.3	9.6	31	135	0.9	22	84 I.U.	0.4	4+		
	After		7,400	0	318	29.1	9.8	30	150	0.8	11	91 I.U.	0.4	3+		
18	Before		7,600		378		12.6	40	35	0.7	19	93 I.U.		3+		
	After		3,100		363		11.9	38	33	0.8	21	72 I.U.		±		
19	Before		14,900		440	28.6	14.2	40	65	1.2	8	64 I.U.		4+		
	After		5,400		458	33.6	13.7	40	23	1.0	10	85 I.U.		—		
20	Before		12,800	0	385	33.1	12.9	40	66	1.2	29	13.0 K.A.	6.2	6+		
	After		7,800	2	396		13.3	39	42	1.2	41	11.8 K.A.	5.5	1+		

害時にはさらに延長する可能性がある。本剤は尿中排泄は低い方で、1 g 静注後6時間に約30%、24時間で約52%である。一方、胆汁中排泄は良いとされている。

以上の様な特徴のある本剤を20例の感染症、すなわち10例の肺炎、1例の急性気管支炎、2例の急性膀胱炎、2例の慢性膀胱炎、2例の急性腎盂腎炎、2例の慢性腎盂腎炎、1例の慢性胆管炎に投与した。肺炎では著効1例、有効8例、やや有効1例、急性気管支炎1例は有効であり、尿路感染症では著効3例、有効4例、無効1例であり、慢性胆管炎1例は有効で、全体で著効4例、有効14例、やや有効1例、無効1例で有効率は90%と優れたものであった。起炎菌別細菌学的効果は、消失が8例、菌交代2例、残存と思われるもの2例であった。

CTX に対する第29回日本化学療法学会東日本支部総会での新薬シンホシウム³⁾での内科領域の臨床的有效率は、肺炎(203例)で79%、慢性気管支炎(84例)で80%、慢性汎細気管支炎(13例)で77%と優れたものであり、呼吸器系感染症で76%、尿路系感染症で86%、肝、胆道感染症で90%、敗血症で69%であり、内科系全般で78%の有効率と報告されている。従来から基礎疾患をもった感染症ではそうでないものに比べて抗生剤の有効率が低いとされているが、本剤の投与された内科領域では基礎疾患をもつものも多く、約2/3に基礎疾患をもっており、その有効率は74%であり、基礎疾患のないもの有効率は85%とされている。著者らの症例でも基礎疾患のあるものが多いにも拘らず、有効率が90%、新薬シンホシウムでの内科領域で有効率が78%であったことは優れた抗生剤と思われる。新薬シンホシウムでの分離菌別臨床効果はグラム陽性菌で84%、とくに劣っていると考えられている *S. aureus* でも83%であった。グラム陰性菌では79%で、*H. influenzae*が89%、*E. coli* 90%、*K. pneumoniae*で83%とよい分離菌別臨床効果を示した。

CTX の副作用として著者らは1例に発熱を認めただが、新薬シンホシウムでの副作用発現頻度は内科系で5.4%、各科領域すべてで3.7%とそれ程多くはなく、副作用のうち特に多いものとして発疹(1.1%)、下痢(1.4%)がみられている。臨床検査値異常としては、著者らは好酸球数増多、S-GOT 上昇が各々1例ずつにみられたが、新薬シンホシウムではS-GOT、S-GPT 上昇が約60例程にみられ、好中球数増多が835例中28例にみられたとしている。

以上、CTX は内科的感染症に対して優れた臨床効果を示し、副作用、検査値異常もそれ程多いものでなく、有用性の高い抗生剤と思われた。

文 献

- 1) REINER, R. et al.: Ro 13-9904/001, A novel potent and long-acting parenteral Cephalosporin. J. Antibiotics. XXX III : 783~786, 1980
- 2) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準(第2版) Chemotherapy 28 : 324~341, 1980
- 3) 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

CLINICAL STUDY OF CEFTRIAZONE (Ro 13-9904)

KAZUO TAKEBE, KAZUO SASAKI, YOSHIHIRO KUMASAKA and ISAO MAKINO
 The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine
 TERUO NAKAMURA, KIYOHITO TAKAHASHI, HISASHI NAKAHATA and TAKESHI OSONOI
 The Department of Internal Medicine, Itayanagi Central Hospital
 AIICHIRO KURIHARA, HAJIME WATANABE, TOYOKAZU TAMURA and NAOYOSHI MASAKI
 The Department of Internal Medicine, Hokusyu Central Hospital
 MORIO SAGARA and HITOSHI YASHIRO
 The Department of Internal Medicine, Momoishi Hospital

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) was studied about its clinical efficacy, side effects and laboratory values with 20 cases of infectious diseases: 10 cases with pneumonia, 1 with acute bronchitis, 2 with acute cystitis, 2 with chronic cystitis, 2 with acute pyelonephritis, 2 with chronic pyelonephritis and 1 with chronic cholangitis. 16 cases received CTRX as an one-hour drip injection and the other 4 as an intravenous injection. 4 cases were treated with 1 g dose once a day, 14 cases with 1 g twice a day and the remaining 2 with 0.5 g twice a day. The duration of treatment ranged from 5 to 15 days. As the pathogen, *S. aureus* and *S. pn.* were identified each in one case of pneumonia. *S. pn.* was detected also in a case of acute bronchitis. In urinary tract infections, mono-infections were found to occur due to *E. coli* in 2 cases, due to *C. freundii*, *P. cepacia* and *P. maltophilia* each in one case, and 3 cases had mixed infections due to *E. coli* associated with γ -*Strep. sp.*, *P. aeruginosa* associated with *S. faecalis* and *E. coli* associated with *Aeromonas hydrophilia*, respectively.

The cases studied showed the following clinical efficacy:

- 10 cases of pneumonia; 1 excellent, 8 good, 1 fair.
- 1 case of bronchitis; good.
- 2 cases of acute cystitis and 2 of chronic cystitis; 2 excellent, 2 good.
- 2 cases of acute pyelonephritis; 1 good, 1 poor.
- 2 cases of chronic pyelonephritis; 1 excellent, 1 good.
- 1 case of chronic cholangitis; good.

As a whole, excellent responses were observed in 4 cases, good in 14, fair in 1 and poor in 1, and the efficacy rate was 90%. As to side effects, 37.8°C of fever appeared 13 days after administration in one case, but it recovered by discontinuation of treatment. The laboratory test recognized eosinophilia (1380) 10 days after administration of this drug and observed a slight elevation of S-GOT in one case.