

呼吸器感染症に対する Ceftriaxone (Ro 13-9904)の臨床的検討

伊藤隆司・谷藤一生・鈴木康之・板倉康太郎
村上剛久・松井美紀夫・北沢俊一・田村昌士

岩手医科大学第3内科

吉田 司

岩手県立中央病院呼吸器科

坂東武志

盛岡赤十字病院第3内科

五味和俊・守屋克良・倉光 宏

北上濟生會病院内科

佐藤信久

河南病院内科

100

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) は広域の抗菌力をもつ新しい cephalosporin 剤であり、本剤の血中濃度半減時間はほぼ 8 時間と長く、その効果は *in vitro* より *in vivo* で優れている。本剤は *P. mirabilis*, *P.morganii*, および *H. influenzae* に対して特に強い抗菌力を示すほかに *E. coli*, *C. freundii*, *E. aerogenes*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *S. marcescens* などにも優れた抗菌力をもつ。43 例の肺炎, 2 例のびまん性汎細気管支炎, 気道感染症および慢性気管支炎のそれぞれ 1 例の計 47 症例を対象として、本剤の有用性について検討した。本剤は 1 日 1~4 g 投与したが、1 日 1 g または 2 g 投与の症例が 46 例であった。有効率は 87.2% であり、その内訳は著効 15 例, 有効 26 例, やや有効 3 例で無効が 3 例であった。副作用としては、2 例 (4.3%) に皮疹がみられた。臨床検査値の異常としては 1 例 (2.1%) に血清の GOT, GPT の上昇がみられ、3 例 (6.4%) に好酸球増多を認めた。

以上の成績より、本剤は有用性の高い抗生剤と考える。

は じ め に

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) は、1978年にスイス、F. Hoffmann-La Roche社でREINER¹⁾らによって開発された第3世代のcephalosporin系注射用抗生剤であり、その化学構造はFig. 1のごとくで、3位側鎖にtriazin環をもつ。

本剤は、 β -lactamase 産生菌および非産生菌に対して、広い抗菌力を持ち、*in vitro* における効果よりも *in vivo* における効果が優れている²⁾。また、本剤は従来の cephalosporin 系の薬剤の中では血中濃度半減時間が最も長く、7.5~8.8時間て、組織への移行も良好であり、体内ではほとんど代謝を受せず、静注後48時間で55%が尿中に排泄されるという³⁾。

細菌性肺炎を中心とした47例の呼吸器感染症の患者を対象に、本剤の有用性について検討した。

I. 対象および方法

対象はすべて入院中の患者で、16歳より93歳までの男23例（平均56.7歳）と16歳より82歳までの女24例（平均57.2歳）である。疾患の内訳は細菌性肺炎43例、びまん性汎細気管支炎2例、気道感染1例および慢性気管支炎

Fig. 1 Chemical structure of CTRX

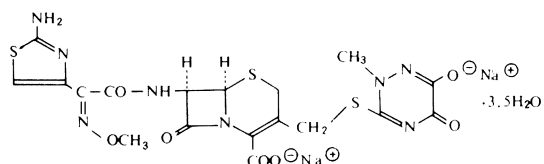


Table 1 Clinical trials with CTRX

Case No.	Name	Age & Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dosis (g × time) & Duration (days)	Isolated organism	Effect			Adverse reaction or Abnormal laboratory finding
						Clinical	Bacteriological	Overall	
1	K.Y.	43 M	Bacterial pneumonia (Bronchiectasis)	2g × 2 17	<i>K. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Fair	Unknown	Fair	None
2	S.Y.	66 M	Bacterial pneumonia (ALS)	1g × 2 14	<i>S. pneumoniae</i>	Excellent	Eradicated	Excellent	None
3	H.K.	30 M	Bacterial pneumonia (CPE)	1g × 2 14	Unknown	Excellent	Unknown	Excellent	None
4	K.N.	71 F	Bacterial pneumonia	1g × 1 12	Unknown	Good	Unknown	Good	None
5	Y.M.	33 F	Bacterial pneumonia	0.5g × 2 14	<i>S. aureus</i>	Good	Eradicated	Good	None
6	H.S.	33 M	Bacterial pneumonia	1g × 2 10	Normal flora	Excellent	Unknown	Good	Eosinophilia
7	H.T.	46 M	Bacterial pneumonia	1g × 1 15	<i>S. aureus</i>	Good	Eradicated	Good	None
8	T.I.	61 F	Bacterial pneumonia (Bronchial asthma)	1g × 1 6	Unknown	Poor	Unknown	Poor	None
9	N.S.	16 M	Bacterial pneumonia (Anemia)	1g × 1 7	<i>K. oxytoca</i>	Excellent	Eradicated	Excellent	None
10	S.S.	68 F	Bacterial pneumonia (Chronic bronchitis)	2g × 1 3	Unknown	Poor	Unknown	Poor	None
11	N.S.	38 M	Bacterial pneumonia	1g × 2 14	<i>K. pneumoniae</i>	Good	Eradicated	Good	None
12	T.S.	70 F	Bacterial pneumonia	1g × 2 13	<i>S. aureus</i>	Good	Eradicated	Good	None
13	R.N.	33 F	Bacterial pneumonia	1g × 2 13	<i>S. aureus</i>	Good	Eradicated	Good	None
14	Y.Y.	79 F	Bacterial pneumonia	1g × 2 15	<i>E. coli</i>	Good	Eradicated	Good	None
15	S.T.	75 F	Bacterial pneumonia	2g × 1 13	<i>E. agglomerans</i>	Poor	Replaced	Poor	None
16	M.K.	51 M	Bacterial pneumonia	2g × 1 14	<i>K. pneumoniae</i>	Good	Eradicated	Good	None

ALS: Amyotrophic lateral sclerosis, CPE: Chronic pulmonary emphysema

tbc: tuberculosis, CHD: Congestive heart disease, RTI: Respiratory tract infection

Table 1 (Continued)

Case No.	Name	Age & Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dos (g × time) & Duration (days)	Isolated organism	Effect			Adverse reaction or Abnormal laboratory finding
						Clinical	Bacteriological	Overall	
17	F.O.	68 F	Bacterial pneumonia (Bronchial asthma)	0.5g × 2 39	Normal flora	Good	Unknown	Good	None
18	T.S.	35 F	Bacterial pneumonia	1g × 2 8	Normal flora	Good	Unknown	Good	None
19	N.N.	63 F	Bacterial pneumonia	1g × 2 22	Normal flora	Excellent	Unknown	Good	GOT ↑ GPT ↑
20	T.U.	62 F	Bacterial pneumonia	1g × 1 27	<i>S. epidermidis</i>	Good	Eradicated	Good	None
21	K.T.	54 M	Bacterial pneumonia	1g × 2 9	<i>S. liquefaciens</i>	Good	Eradicated	Excellent	None
22	E.S.	28 F	Bacterial pneumonia	1g × 2 15	<i>K. pneumoniae</i>	Good	Eradicated	Good	None
23	M.S.	34 M	Bacterial pneumonia	1g × 2 10	<i>K. pneumoniae</i>	Good	Eradicated	Good	None
24	K.T.	73 F	Bacterial pneumonia	1g × 2 15	Unknown	Excellent	Unknown	Excellent	None
25	K.M.	64 F	Bacterial pneumonia	1g × 2 15	<i>S. aureus</i>	Good	Eradicated	Good	None
26	M.K.	56 F	Bacterial pneumonia	1g × 1 15	<i>S. marcescens</i>	Excellent	Eradicated	Excellent	None
27	Y.S.	78 F	Bacterial pneumonia (Old lung tbc)	1g × 1 15	<i>S. aureus</i>	Excellent	Eradicated	Excellent	None
28	T.O.	74 M	Bacterial pneumonia	1g × 1 5 2g × 1 17	Unknown	Good	Unknown	Good	None
29	M.T.	30 F	Bacterial pneumonia	1g × 1 3	Unknown	Good	Unknown	Fair	Exanthema
30	A.I.	61 F	Bacterial pneumonia (Bronchiectasis)	1g × 1 15	<i>S. aureus</i>	Excellent	Eradicated	Excellent	None
31	A.W.	82 F	Bacterial pneumonia (CHD)	0.5g × 4 14	Unknown	Good	Unknown	Good	None
32	J.K.	60 M	Bacterial pneumonia (CPE)	1g × 2 11	<i>K. pneumoniae</i>	Excellent	Eradicated	Excellent	None

ALS: Amyotrophic lateral sclerosis, CPE: Chronic pulmonary emphysema

tbc: tuberculosis, CHD: Congestive heart disease, RTI: Respiratory tract infection

Table 1 (Continued)

Case No.	Name	Age & Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dosis (g × time) & Duration (days)	Isolated organism	Effect			Adverse reaction or Abnormal laboratory finding
						Clinical	Bacteriological	Overall	
33	M.O.	51 M	Bacterial pneumonia (CO-toxicosis)	1g × 2 14	<i>C. freundii</i>	Excellent	Eradicated	Excellent	None
34	H.N.	68 F	Bacterial pneumonia	1g × 2 12	Unknown	Good	Unknown	Good	Exanthema
35	T.K.	61 F	Bacterial pneumonia (Lung tbc, Liver cirrhosis)	0.5g × 3 12 1g × 2 10	<i>E. coli</i> <i>H. influenzae</i>	Good	Eradicated	Good	None
36	Z.K.	77 M	Bacterial pneumonia (Chronic bronchitis)	2g × 1 12	<i>H. influenzae</i>	Good	Eradicated	Good	None
37	K.S.	67 M	Bacterial pneumonia (Old lung tbc)	2g × 1 11	Unknown	Excellent	Unknown	Excellent	None
38	K.A.	74 M	Bacterial pneumonia (CPE)	2g × 1 18	<i>K. pneumoniae</i>	Excellent	Eradicated	Excellent	None
39	I.S.	93 M	Bacterial pneumonia	1g × 2 22	Unknown	Excellent	Unknown	Excellent	None
40	Y.T.	78 F	Bacterial pneumonia	1g × 2 14	Unknown	Fair	Unknown	Fair	None
41	T.I.	16 F	Bacterial pneumonia	1g × 1 14	Unknown	Good	Unknown	Good	None
42	Y.T.	72 M	Aspiration pneumonia	1g × 1 15	<i>H. alvei</i>	Excellent	Unknown	Excellent	None
43	M.T.	77 M	Bacterial pneumonia (CPE, Hypertension)	2g × 1 14	Unknown	Good	Unknown	Good	Eosino- philia
44	S.Y.	53 M	Diffuse panbronchitis	1g × 2 14	<i>S. marcescens</i>	Good	Eradicated	Good	None
45	I.I.	61 M	Diffuse panbronchitis	2g × 1 16	<i>K. oxytoca</i>	Good	Eradicated	Good	Eosino- philia
46	K.S.	62 M	RTI (Purulent meningitis)	1g × 1 7	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	Fair	Persisted	Fair	None
47	Y.F.	72 M	Chronic bronchitis (CPE)	1g × 2 13	<i>S. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>	Good	Eradicated	Good	None

ALS: Amyotrophic lateral sclerosis, CPE: Chronic pulmonary emphysema
tbc: tuberculosis, CHD: Congestive heart disease, RTI: Respiratory tract infection

Table 2 Laboratory findings before and after CTRX with respiratory tract infection

Case No.	Name	Body temp.		WBC		RBC		CRP		ESR (1)		GOT		GPT		Al-P		BUN		S-Creatinine		U-Protein	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	K.Y.	37.0	36.5	7,200	5,400	519	484	1+	-	NT	NT	23	19	15	10	6.7	5.5	16.5	18.1	1.0	0.8	(-)	(-)
2	S.Y.	36.4	36.3	11,400	3,500	399	419	5+	1+	22	NT	24	15	9	9	4.1	5.3	15.3	11.4	NT	NT	(-)	(-)
3	H.K.	39.9	36.8	29,600	4,800	455	438	4+	-	45	18	28	16	19	26	5.3	5.6	5.6	15.2	1.1	0.9	(+)	(-)
4	K.N.	37.3	36.7	10,400	5,100	421	413	-	-	20	NT	14	26	6	15	5.3	5.9	20.2	23.0	1.0	1.0	(-)	(-)
5	Y.M.	37.0	37.1	11,200	5,500	443	400	1+	-	76	NT	21	32	25	65	13.9	8.2	15.0	8.0	0.9	0.8	(-)	(-)
6	H.S.	39.4	35.9	13,500	6,000	502	509	5+	-	43	5	29	24	31	35	9.8	8.5	18.0	14.0	1.0	1.2	(+)	(-)
7	H.T.	37.2	36.8	5,900	4,300	425	424	4+	-	55	7	29	28	23	17	9.1	7.9	21.0	19.0	1.3	1.1	(-)	(-)
8	T.I.	36.7	37.2	6,500	8,200	492	478	1+	3+	90	80	26	35	26	21	5.5	4.9	20.0	19.0	1.0	1.4	(-)	(-)
9	N.S.	36.5	36.5	12,200	6,700	547	548	3+	-	30	13	94	44	85	46	18.4	17.4	14.0	13.0	0.9	0.9	(-)	(-)
10	S.S.	36.5	38.2	10,100	9,500	455	365	6+	5+	NT	NT	24	29	18	26	10.0	11.4	19.0	11.0	0.9	0.9	NT	NT
11	N.S.	37.0	36.8	5,500	5,500	487	480	4+	-	84	5	21	31	20	27	6.0	6.0	12.5	14.4	0.8	0.8	(-)	(-)
12	T.S.	39.0	36.7	8,700	6,500	363	320	6+	-	50	17	14	16	12	9	4.5	6.3	22.1	16.1	0.5	0.3	(+)	(-)
13	R.N.	37.6	36.7	7,100	3,400	300	302	3+	-	24	8	8	10	6	6	3.9	4.0	9.6	10.6	0.9	0.8	(-)	(-)
14	Y.Y.	37.8	36.6	17,100	5,400	349	316	6+	1+	105	60	18	18	22	11	18.6	9.9	18.0	13.4	0.9	0.7	(±)	(-)
15	S.T.	38.6	37.2	6,700	7,000	387	365	6+	4+	92	117	37	29	15	24	5.7	6.3	20.6	14.4	1.0	0.6	(+)	(+)
16	M.K.	37.5	37.5	10,800	5,700	403	418	5+	-	65	16	12	16	11	29	4.8	5.7	15.8	13.9	0.5	1.0	(-)	(-)
17	F.O.	38.0	36.8	8,600	6,700	444	447	3+	-	48	13	19	36	12	32	7.0	7.6	18.6	16.3	1.0	0.8	(-)	(-)
18	T.S.	38.9	36.4	12,800	5,400	368	436	6+	1+	49	12	12	29	9	37	6.6	7.1	8.5	9.5	0.7	0.7	(-)	(-)
19	N.N.	37.8	36.4	11,400	4,800	421	392	6+	-	99	23	25	73	14	61	8.5	7.6	16.3	15.9	0.8	0.5	(+)	(-)
20	T.U.	36.8	36.8	8,300	4,500	398	344	6+	1+	117	65	17	24	12	18	12.4	6.4	13.7	14.3	0.9	0.9	(-)	(-)
21	K.T.	36.8	36.4	11,400	7,800	507	496	3+	-	NT	NT	17	23	22	30	4.8	4.1	19.4	14.4	1.2	1.1	(-)	(-)
22	E.S.	38.9	35.9	5,300	3,700	396	396	2+	-	NT	NT	19	15	9	8	3.7	3.8	12.4	14.9	0.7	0.9	(-)	(-)
23	M.S.	40.1	36.6	8,500	4,000	466	439	4+	-	NT	NT	60	30	23	40	5.6	8.2	15.0	12.4	1.2	1.5	(+)	(-)
24	K.T.	37.4	35.8	14,300	3,300	485	382	7+	-	NT	NT	39	20	33	12	5.8	5.6	17.4	14.1	0.7	0.7	(-)	(-)

B: Before, A: After, NT: Not tested

Table 2 (Continued)

Case No.	Name	Body temp.		WBC		RBC		CRP		ESR (1)		GOT		GPT		ALP		BUN		S-Creatinine		U-Protein	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
25	K.M.	38.8	36.0	24,600	4,800	472	441	6+	-	NT	NT	15	20	6	15	6.7	7.9	16.4	16.3	0.7	0.8	(+)	(-)
26	M.K.	38.5	36.5	3,600	2,800	317	327	5+	-	124	70	40	32	23	29	4.6	4.2	12.1	13.3	0.8	0.9	(++)	(±)
27	Y.S.	38.0	36.6	16,000	6,000	445	384	6+	-	78	40	16	30	8	19	7.1	6.4	13.0	14.5	0.9	0.8	(+)	(-)
28	T.O.	39.0	36.3	3,000	2,100	196	217	6+	2+	160	154	28	21	12	14	8.5	13.8	21.3	25.0	1.7	1.3	(±)	(-)
29	M.T.	38.8	36.2	15,400	7,000	376	361	NT	NT	70	NT	12	10	6	7	4.5	3.4	12.7	NT	0.9	NT	(-)	(±)
30	A.I.	39.0	36.4	14,000	3,900	413	427	6+	-	120	24	27	21	13	11	10.2	8.2	19.0	12.8	0.7	0.8	(-)	(-)
31	A.W.	37.5	36.8	18,700	7,700	283	348	6+	1+	60	16	7	26	16	35	6.3	8.0	32.8	21.2	1.2	1.0	(-)	(-)
32	J.K.	38.6	36.2	20,600	8,900	398	486	4+	-	40	8	16	12	9	13	8.8	7.1	12.8	17.4	1.0	0.8	(-)	(-)
33	M.O.	38.5	36.8	6,100	5,000	417	424	6+	-	33	40	34	30	45	25	10.6	10.8	6.8	6.2	0.6	0.4	(±)	(-)
34	H.N.	36.6	36.6	9,500	8,500	336	343	4+	±	120	58	30	10	35	17	11.4	11.9	7.1	15.8	0.8	1.0	(-)	(-)
35	T.K.	38.0	36.3	2,500	2,900	331	258	6+	1+	107	125	10	8	23	35	6.3	8.5	12.2	10.7	0.8	0.4	(-)	(-)
36	Z.K.	36.8	36.3	13,500	4,600	402	423	5+	-	82	22	13	7	14	11	8.9	8.7	24.7	24.5	1.2	0.9	(-)	(-)
37	K.S.	36.7	36.5	5,000	4,400	362	335	±	-	44	43	9	21	14	10	9.8	8.4	10.0	NT	1.1	NT	(-)	(-)
38	K.A.	37.3	36.9	8,900	7,500	431	461	1+	-	46	9	10	12	16	9	15.6	18.0	NT	NT	NT	NT	(±)	(-)
39	I.S.	37.7	36.2	13,900	8,900	467	372	6+	1+	112	76	64	25	28	17	5.9	5.4	40.7	NT	1.7	NT	(+)	(-)
40	Y.T.	37.3	36.3	8,200	4,700	393	358	6+	NT	10	NT	152	30	57	18	13.2	7.8	44.9	20.4	1.2	0.5	(+)	(-)
41	T.I.	37.0	37.1	7,500	4,400	418	417	1+	-	54	20	21	14	21	12	7.1	5.9	13.7	9.0	0.7	0.6	(-)	(-)
42	Y.T.	36.9	36.0	7,600	4,400	350	370	3+	NT	135	35	12	14	9	8	3.8	4.4	16.9	NT	0.9	NT	(-)	(-)
43	M.T.	37.4	36.0	23,500	4,500	459	369	5+	±	17	24	31	24	15	15	15.5	16.7	34.0	12.0	1.8	0.9	(++)	(-)
44	S.Y.	36.8	36.6	9,300	8,000	439	474	4+	-	40	18	11	10	6	7	4.3	3.7	13.0	13.8	0.8	1.0	(+)	(-)
45	I.I.	38.7	36.2	8,800	4,700	420	470	4+	±	124	30	69	88	60	98	15.3	14.8	25.0	19.0	1.3	1.0	(++)	(-)
46	K.S.	37.3	36.8	1,4400	8,600	344	393	3+	2+	70	NT	37	33	56	54	7.4	8.6	17.8	19.1	0.8	0.9	(-)	(-)
47	Y.F.	37.7	36.3	5,100	4,100	391	386	5+	-	40	8	12	19	9	9	5.4	5.5	24.9	20.5	1.1	1.2	(-)	(-)

B: Before, A: After, NT: Not tested

1例である。CTRXの投与はおおむね点滴静注法によったが、一部の症例についてはone shot静注を行った。1回投与量と1日投与回数は、1回0.5gを1日2回投与したものが2例、1回1gを1日1回が12例、0.5gを1日4回が1例、1gを1日2回が22例、2gを1日1回が9例、2gを1日2回が1例であった。投与日数は3日間が2例、6日1例、7日2例、8日1例、9日1例、10日2例、11日2例、12日3例、13日4例、14日11例、15日9例、16日1例、17日1例、18日1例、22日4例、27日1例および39日が1例であり、約半数は14～15日間投与された(Table 1)。

効果の判定は臨床的效果と細菌学的効果に分けて行った。臨床的效果は、咳嗽、喀痰、胸部痛および呼吸困難などの自覚症状、ラ音など理学的所見、体温を参考にしながら、本剤の投与前、投与後(おおむね7日後)、投与終了時(おおむね2週後)の胸部X線写真、白血球数、赤沈値およびCRPの改善度により著効、有効、やや有効、無効および不明のいずれかに判定した。細菌学的効果は、喀痰からの分離菌について、菌の消失、減少、不

変、菌交代および不明のいずれかに判定した。

また本剤投与中に発現した副作用をチェックし、さらに本剤の投与前、投与中(おおむね7日目)および投与終了時(おおむね2週目)に、尿、末梢血、肝機能、血清電解質、クームス反応について検査し、異常値の発現の有無について観察した。異常値がみられた症例については本剤の投与終了後も追跡調査した。同時にマイコプラズマ肺炎を除外する目的でマイコプラズマ抗体価も検査した。

以上により、臨床効果と予期せざる症状や検査値の異常の発現を対比した上で本剤の有用性について、非常にあり、あり、ややあり、なしおよび不明のいずれかに判定した(Table 1)。

II. 結 果

1. 臨床効果

47例を対象とした臨床効果は著効15例、有効26例、やや有効3例、無効3例であり、有効以上は87.2%であった(Table 1)

年齢別に臨床効果をみると39歳以下の11例では著効3例、有効8例でやや有効や無効例はなかった。次に40歳から59歳までの7例では著効2例、有効4例、やや有効1例で、無効例はなかった。60歳以上の29例では著効10例、有効14例、やや有効2例、無効3例であり、加齢により、やや有効や無効が多くなっていた(Table 3)。

投与方法別に臨床効果をみると、0.5g 1日2回の群は軽症1例、中等症1例で、有効が2例であった。1g 1日1回の群は軽症1例、中等症11例が含まれ、著効5例、有効5例、やや有効1例、無効1例であった。0.5g 1日4回投与の重症1例は有効であった。1g 1日2回投与群は軽症6例、中等症15例、重症1例であったが、著効8例、有効13例、やや有効1例であった。2g 1日1回投与群では軽症2例、中等症5例、重症2例であったが、著効2例、有効5例、無効2例であった。2g 1日2回投与

Table 3 Age distribution of patients and clinical effect

Age	Clinical effect			
	Excellent	Good	Fair	Poor
~ 19	1	1	0	0
20 ~ 29	0	1	0	0
30 ~ 39	2	6	0	0
40 ~ 49	0	1	1	0
50 ~ 59	2	3	0	0
60 ~ 69	5	6	1	2
70 ~ 79	4	7	1	1
80 ~ 89	0	1	0	0
90 ~	1	0	0	0

Table 4 Distribution of daily dose of CTRX and clinical effect

Daily dose (g × time)	Cases and severity			Clinical effect			
	Total (Mild, Moderate, Severe)			Excellent	Good	Fair	Poor
0.5 × 2	2	(1,	1, 0)	0	2	0	0
1.0 × 1	12	(1,	11, 0)	5	5	1	1
0.5 × 4	1	(0,	0, 1)	0	1	0	0
1.0 × 2	22	(6,	15, 1)	8	13	1	0
2.0 × 1	9	(2,	5, 2)	2	5	0	2
2.0 × 2	1	(0,	1, 0)	0	0	1	0

Table 5 Daily doses and bacterial effect

Daily doses (g × time)	Isolated organism	Cases	Eradicated	Decreased	Persisted	Replaced	Unknown
0.5 × 2	<i>S. aureus</i>	1	1	0	0	0	0
	Normal flora	1	0	0	0	0	1
1.0 × 1	<i>S. aureus</i>	3	3	0	0	0	0
	<i>S. epidermidis</i>	1	1	0	0	0	0
	<i>K. oxytoca</i>	1	1	0	0	0	0
	<i>H. alvei</i>	1	0	0	0	0	1
	<i>S. marcescens</i>	1	1	0	0	0	0
	<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1	0	0	1	0	0
	Unknown	4	0	0	0	0	4
0.5 × 4	Unknown	1	0	0	0	0	1
1.0 × 2	<i>S. aureus</i>	3	3	0	0	0	0
	<i>S. pneumoniae</i>	1	1	0	0	0	0
	<i>E. coli</i>	1	1	0	0	0	0
	<i>K. pneumoniae</i>	4	4	0	0	0	0
	<i>C. freundii</i>	1	1	0	0	0	0
	<i>S. marcescens</i>	1	1	0	0	0	0
	<i>S. liquefaciens</i>	1	1	0	0	0	0
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>E. cloacae</i>	1	1	0	0	0	0
	<i>E. coli</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1	0	0	0	0
	Normal flora	3	0	0	0	0	3
	Unknown	5	0	0	0	0	5
2.0 × 1	<i>K. pneumoniae</i>	2	2	0	0	0	0
	<i>K. oxytoca</i>	1	1	0	0	0	0
	<i>H. influenzae</i>	1	1	0	0	0	0
	<i>E. agglomerans</i>	1	0	0	0	1	0
	Unknown	4	0	0	0	0	4
2.0 × 2	<i>K. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	0	0	0	0	1
Over all	<i>S. aureus</i>	7	7	0	0	0	0
	<i>S. epidermidis</i>	1	1	0	0	0	0
	<i>S. pneumoniae</i>	1	1	0	0	0	0
	<i>E. coli</i>	1	1	0	0	0	0
	<i>K. pneumoniae</i>	6	6	0	0	0	0
	<i>K. oxytoca</i>	2	2	0	0	0	0
	<i>H. influenzae</i>	1	1	0	0	0	0
	<i>C. freundii</i>	1	1	0	0	0	0
	<i>E. agglomerans</i>	1	0	0	0	1*	0
	<i>H. alvei</i>	1	0	0	0	0	1
	<i>S. marcescens</i>	2	2	0	0	0	0
	<i>S. liquefaciens</i>	1	1	0	0	0	0
	<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1	0	0	1	0	0
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>E. cloacae</i>	1	1	0	0	0	0
	<i>E. coli</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1	0	0	0	0
	<i>K. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	0	0	0	0	1
	Normal flora	4	0	0	0	0	4
	Unknown	14	0	0	0	0	14

* *E. agglomerans* → *P. putida*

Table 6 Relationship between daily doses and adverse reaction or abnormal laboratory findings

Daily doses (g × time)	Adverse reaction (%)	Abnormal laboratory findings (%)	Total (%)
0.5 × 2	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)
1.0 × 1	1/12 ^{a)} (8.3)	0/12 (0)	1/12 (8.3)
0.5 × 4	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)
1.0 × 2	1/22 ^{b)} (4.5)	2/22 ^{c)} (9.1)	3/22 (13.6)
2.0 × 1	0/9 (0)	2/9 ^{d)} (22.2)	2/9 (22.2)
2.0 × 2	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)

- a): Exanthema
b): Erythema exsudativum multiforme
c): Elevation of s-GOT, s-GPT, Eosinophilia
d): Eosinophilia (2 cases)

の中等症 1 例はやや有効であった。

本剤の血中濃度半減時間が非常に長いことに関連して、1 日投与量が同じ症例で分割投与した場合と 1 日 1 回のみ投与した場合の臨床効果を比較してみると、1 日投与量が 1 g の場合は 1 回投与群と分割投与群との間に差はみられなかった。しかし、1 日投与量が 2 g の場合は分割投与群で著効例が多い傾向を認めた (Table 4)

2. 細菌学的効果

細菌学的検索は喀痰からの分離菌について実施したが、47 例中起炎菌を認めたもの 29 例で、他の 18 例は分離菌が正常細菌叢 4 例、起炎不明の症例が 14 例であった。

分離された細菌の内訳は *S. aureus* 7 例、*S. epidermidis* 1 例、*K. pneumoniae* 6 例、*K. oxytoca* 2 例、*S. marcescens* 2 例であり、*S. pneumoniae*、*E. coli*、*H. influenzae*、*C. freundii*、*E. agglomerans*、*H. alvei*、*S. liquefaciens* が各々 1 例ずつあり、複数菌が分離されたものでは、*S. aureus* + *P. aeruginosa*、*S. pneumoniae* + *E. cloacae*、*E. coli* + *H. influenzae*、*K. pneumoniae* + *H. influenzae* が各々 1 例ずつあった。これらの起炎菌に対する本剤の細菌学的効果をみると、菌消失 25 例、不変 1 例、菌交代 1 例、不明 2 例であった (Table 1)。不変の 1 例は *S. aureus* + *P. aeruginosa* の複数菌感染例であり、菌交代の 1 例は *E. agglomerans* より *P. putida* に交代がみられた。不明の 2 例は *H. alvei*、*K. pneumoniae* + *H. influenzae* が分離された症例各 1 例であるが、本剤投与後に喀痰の喀出がなく、菌の検出ができなかった (Table 1)。菌が分離できた 29 例のうち菌消失をみた症例は 25 例 (86.2%) であり、細菌学的効果と臨床効果が類似していた。なお投与量および投与方法別に細菌学的効果を比較

したが、それらに差はみられなかった (Table 5)

3. 副作用および臨床検査値異常

本剤の投与中に出現した副作用としては皮疹が 2 例にみられ、臨床検査値の異常では血清 GOT および GPT の上昇 1 例と好酸球増多 3 例を認めた (Table 1, 2)。これらの症例では投与量、投与方法との関連はみられなかった。すなわち臨床検査値の異常についてみると、1 g 投与群では認められず、1 g 1 日 2 回投与群 22 例中で血清 GOT、GPT の上昇が 1 例、末梢血好酸球増多が 1 例みられ、2 g 1 日 1 回投与群 9 例で末梢血好酸球増多が 2 例みられた (Table 6)

全体でみると皮疹が 47 例中 2 例 (4.3%)、血清 GOT、GPT の上昇が 47 例中 1 例 (2.1%)、末梢血好酸球増多が 47 例中 3 例 (6.4%) にみられた。

症例 29 (M. T.) で本剤の投与を中止後皮疹は 3 日で消失し、症例 34 (H. N.) では本剤投与中止後、抗ヒスタミン剤を投与し、皮疹は 3 日で消失した。症例 19 (N. N.) でみられた GOT、GPT の上昇と症例 6 (H. S.)、症例 43 (M. T.) および症例 45 (I. I.) でみられた好酸球増多の検査値の異常は、本剤による治療の終了後に正常に復した。

III. 考 按

CTRX の抗菌スペクトルは CMX や CTX に類似しており、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広い抗菌力をもち⁴⁵⁾、さらに嫌気性菌に対しても抗菌力を有するか、*S. faecalis* と *P. aeruginosa* に対してはほとんど抗菌力をもち、*S. aureus* に対しても他のセフェム系薬剤に比較して抗菌力が弱い。

一方、本剤の特徴は投与後長時間にわたって高い血中濃度を持続する点であり、これが *in vivo* における優れた効果につながっている。しかし本剤は溶解液中のカルシウムイオンと結合して沈殿物をつくるので、溶解液の選択に注意を要する。

細菌性肺炎を中心とした 47 例の呼吸器感染症に対して本剤を使用した結果、有効以上の臨床効果は 87.2% であり、他剤に比較して非常に優れていた。また細菌学的効果をみても同様のすぐれた成績を示し、菌が不変であったものが 1 例にすぎず、それは *S. aureus* + *P. aeruginosa* の例で、本剤の抗菌力の弱点に相当する菌であった。

本剤の 1 日投与量は 1 例を除きすべて 1 g と 2 g であり、投与量別の効果には、両群であまり差がみられなかった。したがって 1 日の総投与量は疾患の重症度によって決定すればよいと考えられる。また本剤の血中濃度半減時間がおおよそ 8 時間と長いために、1 日の投与回数を 1 回にできれば医師も患者も負担が少なくなる。そこで 1

日総投与量1g群と2g群について、1日1回投与と2回投与を比較してみると、1日2g群では2回投与した症例に著効例が多かった。しかし1日2g群について χ^2 検定を行ってみると、1回投与群と2回投与群で有意差を認めなかった。したがって本剤は1日1回の投与で十分効果を期待できると考えられる。

副作用について、本剤⁴⁾とCMX⁵⁾、LMOX⁶⁾、CTX⁷⁾、CZX⁸⁾を比較してみると、文献上では本剤の副作用発現率が3.7%であるのに対し、CMX 2.8%、LMOX 2.4%、CTX 2.4%、CZX 2.3%であり、本剤の副作用発現率がわずかに高い。われわれの治験例でも副作用発現率が4.3%と高かった。それは本剤の血中停滞時間が非常に長いことと関係すると推測されるが、本剤の臨床効果が優れている点を考えれば、臨床的に有用であり、十分効果を期待しうる製剤と考える。

文 献

- 1) REINER, R. ; U. WEISS, U. BROMBACHER, P. LANZ, M. MONTAVON, A. FURLENMIER, P. ANGEHRN & P. J. PROBST : Ro-13 9904 a novel potent and long-acting parenteral cephalosporin. J. Antibiot. 33 : 783~786, 1980
- 2) ANGEHRN, P. ; P. J. PROBST, R. REINER & R. L. THEN : Ro-13-9904, a long-acting broad spectrum cephalosporin : in vitro and in vivo studies. Antimicrob. Chemother. 18 : 913~921, 1980
- 3) BROWN, R. M. ; C. D. FINDLAY, J. E. ALLOCK & R. WISE : The pharmacokinetics and tissue penetration of <Rocephin> Roche at two dosage levels. Abstract of Chemotherapy, Florence, 1981
- 4) 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
- 5) 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, SCE 1365, 東京, 1980
- 6) 第27回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, 6059-S, 大阪, 1979
- 7) 第27回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, Cefotaxime (HR 756), 福岡, 1979
- 8) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム, Ceftizoxime (FK 749), 東京, 1979

CLINICAL EVALUATION OF THE EFFECT OF CEFTRIAXONE (Ro 13-9904) ON RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

TAKASHI ITO, KAZUO TANIFUJI, YASUYUKI SUZUKI, KOHTARO ITAKURA,
TAKEHISA MURAKAMI, MIKIO MATSUI, SHUNICHI KITAZAWA and MASAO TAMURA

The 3rd Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Iwate Medical University

TSUKASA YOSHIDA

The Department of Respiratory Disease, Iwate Prefectural Central Hospital

TAKESHI BANDO

The 3rd Department of Internal Medicine, Morioka Red Cross Hospital

KAZUTOSHI GOMI, KATSURA MORIYA and HIROSHI KURAMITSU

The Department of Internal Medicine, Kitakami-Saiseikai Hospital

NOBUHISA SATO

The Department of Internal Medicine, Kanan Hospital

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) is a new cephalosporin with a broad range of antibacterial activity. It is characterized not only its extraordinary *in vitro* and *in vivo* activity, but also by its long half-life. CTRX inhibits *P.morganii*, *P. mirabilis*, and *H. influenzae* extremely and also inhibits *E. coli*, *C. freundii*, *E. aerogenes*, *P. vulgaris*, *S. marcescens*, etc. Therefore, we performed the following clinical evaluation of CTRX on 47 patients with respiratory tract infections including 43 cases of bacterial pneumonia, 2 cases of diffuse pan-bronchitis, one respiratory tract infection and chronic bronchitis. The dosage level 0.5 to 2 g was administered intravenously one to two times a day, and daily doses 1 to 4 g. The efficacy rate was 87.2% (excellent 15, good 26, fair 3 and poor 3). Two cases showed exanthema as adverse reaction. Transient elevation of transaminase was observed in one patient and eosinophilia in 3 patients as abnormal laboratory findings.

It is concluded that CTRX is highly useful for the treatment of lower respiratory tract infections.