

呼吸器感染症における Ceftriaxone (Ro 13-9904) の臨床治験成績

井田 士朗・滝島 任
東北大学医学部第一内科

要 旨

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) を何らかの基礎疾患の上に続発した7名の呼吸器感染症の患者に使用した。全例に喀痰定量培養にて有意な起炎菌を証明したがその内訳をみると、*H. influenzae* が4例、*P. aeruginosa* が2例、*S. aureus*, *E. coli* がそれぞれ1例ずつであった(複数検出例もあるので症例数を越える)。これらの細菌感染症に対して本剤を1回1~2g, 1日1回, 点滴静注により投与した。その結果, 治療後最初に検出された菌が消失した症例は7例中5例であったが, そのうち2例は菌交代を起こし, また複数菌の検出された1例は一方の菌のみ除菌できた。しかし, 症状の軽快, 検査所見の改善などの臨床効果を総合判定した結果, 7例中5例に有効あるいは著効という結論が得られた。

緒 言

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) は, スイス, エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社で開発された cephalosporin 系の抗生物質であり, 広い抗菌スペクトラムを示し, 特に *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *H. influenzae* 等に優れた抗菌力を示す。

また本剤は, 血中半減期が7~8時間であり, 従来の cephalosporin 系の薬剤では, 最も長い半減期を有している¹⁾。

今回, われわれは, 何らかの基礎疾患の上に続発した呼吸器感染症7症例について CTRX を投与し, 臨床的検討を試みたのでその成績を報告する。

I. 研究対象

治験対象者は40歳から83歳までの7名(男6名, 女1名)の入院患者で, すべて何らかの基礎疾患を有する上に合併症として呼吸器感染症を伴うもので, 全例喀痰中に有意な起炎菌を証明し得た症例を選んだ。

II. 実施方法

CTRX 1~2g を1日1回, Solita T3 (清水製薬) 200~250ml に溶解したものを90~120分かけて点滴静注した。使用日数は7~20日(平均11日), 総投与量は9~40g (平均19g) であった。

III. 治療効果の判定

判定基準は症状の軽快(呼吸困難の消失, 喀痰量の減少など), 臨床検査値の改善(喀痰中の起炎菌の減少あるいは消失, 胸部X線陰影の改善, 血沈, CRP, 白血球数の正常化など)を指標にして決めた。即ち, 治療後短時日(通常1週間以内)に症状が軽快し, 喀痰中の起炎菌が消失, 炎症が治まった場合には「著効」, 臨床症状, 検査データ共改善が徐々に, 完全な除菌に1週間以上を要する場合には「有効」, 症状の改善なく, 除菌不能の場合には「無効」と判定した。

IV. 結 果

1. 臨床成績

7例の細菌性呼吸器感染症(慢性気管支炎の増悪4例, 急性肺炎3例うち2例は嚥下性肺炎)に対し CTRX を使用した臨床治験データを Table 1 にまとめた。

症例1は83歳男性, 脳動脈硬化症, 球麻痺に嚥下性肺炎を続発したもので, 喀痰を十分に喀出できない状態で採痰培養した所, *S. aureus*, *P. aeruginosa* をそれぞれ 1×10^7 , 1×10^6 /ml 認め, 本剤を1日1回1g あて, 10日間投与した。*S. aureus* は残ったが, *P. aeruginosa* は消失し喀痰の膿性度も改善してきて, 臨床的には投与前にあった熱発も投与期間中には見られず, 有効と判定した。

症例2は74歳の男性であるが, 肺線維症に慢性気管支

Table 1 Clinical results of CTRX

Case	Age	Sex	Underlying disease	Diagnosis	Isolated organisms		Days up to dis- appearance of organism	Dosage (g × times/ day) × days	Clinical effect	Side effect
					Before	After				
1	83	M	Cerebral arteriosclerosis	Aspiration pneumonia	<i>S. aureus</i> 1 × 10 ⁷ <i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 ⁶	<i>S. aureus</i> 1 × 10 ⁷ —	— 3	1 × 1 × 10	Good	None
2	74	M	Fibrosis of the lung	Chronic bronchitis	<i>E. coli</i> 1 × 10 ⁶ —	— <i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 ⁵	9	1 × 1 × 9	Good	None
3	56	M	Fibrosis of the lung	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> 1 × 10 ⁸	<i>H. influenzae</i> 1 × 10 ⁵	—	1 × 2 × 8	Good	None
4	66	M	Myocardial infarction	Acute pneumonia	<i>H. influenzae</i> 1 × 10 ⁸	—	9	1 × 2 × 20	Excellent	None
5	68	M	Parkinson's disease	Aspiration pneumonia	<i>H. influenzae</i> 1 × 10 ⁸ —	— <i>S. aureus</i> 1 × 10 ⁸	10 —	2 × 1 × 11	Poor	None
6	40	M	Bronchiectasis	Acute exacerbation	<i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 ⁷	<i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 ⁸	—	2 × 1 × 7	Poor	None
7	52	F	Bronchial asthma	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> 1 × 10 ⁸	—	3	2 × 1 × 13	Excellent	None

炎を合併した例で原疾患の治療にステロイドの使用を続けてきており、また本剤投与前にも抗生物質療法を長年受けていた患者である。使用前の喀痰培養で *E. coli* 1 × 10⁶/ml 認められたのが、投与中に *E. coli* は消失したものの *P. aeruginosa* が出沒し菌交代を起こしかけたが、白血球増多が正常化し、臨床的に改善傾向が見られたので、これも有効と判定した。

症例3は56歳男性、前例と同じ基礎疾患、肺線維症に慢性気管支炎を伴ったケースであるが、投与前に検出された *H. influenzae* は 1 × 10⁸/ml であり、本剤の投与により 1 × 10⁵/ml と菌数は大きく減少したが完全に除菌はできなかった。検査上でも白血球数、赤沈、CRP 等炎症反応の改善が見られず、ただ喀痰量が減って呼吸困難等自覚症状が軽減したので有効と判定した。

症例4は、急性心筋梗塞の経過中急性肺炎を併発した66歳の男性であるが、CPZ 使用中に発疹を生じ、また喀痰培養にて *H. influenzae* 1 × 10⁸/ml を検出したので本剤に切り替えたが、臨床症状が急速に改善、検査上炎症反応も完全に消失、胸部X線写真上の陰影も消失したので、これは著効と判定した。

症例5は68歳の男性で、パーキンソン病に嚥下性肺炎

を合併した例である。培養で *H. influenzae* > 1 × 10⁸/ml 検出されて本剤を使用したのが、投与3日目に本菌は消失したもののそれに代わって *S. aureus* が出現し喀痰量増加、発熱が続くようになってやむを得ず投与を中止した。投与前の熱発は本剤により抑えられたが諸炎症反応の改善は見られず、自覚的にも改善が認められなかったので無効と判定した。なお本例は本剤投与中止後18日目に嚥下性肺炎にて死亡した。

症例6は40歳男性で気管支拡張症の急性増悪例で、再三感染を繰り返すたびに止むを得ず新しい抗生剤の使用を続けてきた患者である。喀痰中には常に *P. aeruginosa* が検出され、最近では TIPC, CAZ, DKB 等使用していたが一時的に除菌できても再感染を繰り返していた。本剤の使用によっても、細菌学的にも臨床的効果の面でも何ら改善見られずこれも無効と判定した。

症例7は52歳女性で気管支喘息に慢性気管支炎を伴った例である。起炎菌として *H. influenzae* > 1 × 10⁸/ml が検出され、本剤が投与されたが3日目に菌は消失、臨床的にも急速な軽快を見たので著効と判定した。

結局、何らかの基礎疾患に併発あるいは続発した呼吸器感染症7例に本剤を1~2g、1日1回点滴静注した

結果、当初検出された起炎菌が完全に消失した症例が7例中2例、また菌減少の見られたのが2例、菌交代を起こしたのが2例、菌不変が1例であった。以上細菌学的効果に加えて臨床的效果から総合的にみると有効以上が7例中5例であった。

2. 副作用

明らかに本剤によると思われる副作用は見られなかった。

V. 考 察

CTRXは *in vitro* においてはグラム陰性菌に強い抗菌力を有し、殊に *H. influenzae* に対してはCTX, LMOXよりさらに優れ、Ampicillin耐性菌にも有効であることから²⁾、主に *H. influenzae* が起炎菌になっている呼吸器感染症を特に選んで本剤による治験を試みた。結果的には、*H. influenzae* の検出された4例のうち3例は完全に除菌でき、1例は菌減少を示したことから、本剤は *H. influenzae* に対し *in vivo* においてもとりわけ強い抗菌力を持つことが示された。しかし、このうち1例(症例5)は、*H. influenzae* から *S. aureus* に菌交代を起こし、また *S. aureus* と *P. aeruginosa* の複数菌感染を起こした例(症例1)においては *P. aeruginosa* が除菌されたのに *S. aureus* が残されたことから、グラム陽性菌に対する抗菌力は比較的弱いようで、これも *in vitro* における抗菌力のデータを裏付けている²⁾。また *P. aeruginosa* に対しては1例は除菌でき、もう1例では不変であったが、*E. coli* が検出された例(症例2)では *P. aeruginosa* に菌交代を起こしたことから本菌に対する抗菌

力にも限界があるように思われる。

本剤が他の多くのcephem系の薬剤と大きく異なる点は、血中有効濃度の半減期が非常に長い(約8時間)という点である³⁾。我々の今回の治験においても、この点を考慮して1日1回の点滴静注という方法をとった。この場合、24時間後の血中有効濃度は10 μ g/ml程度(健康成人に1g静注の場合)になるからMIC値の低い感受性菌については充分であろう。しかし、*S. aureus*, *P. aeruginosa* の臨床分離株に対する本剤のMICがそれぞれ3.13, 12.5であることを考えると、投与回数を1日2回にする方が一層効果的であったかも知れない。慢性呼吸器感染症の場合には菌交代を抑える意味でも1日2回の投与が望ましいと考えられる。

謝 辞

細菌学的検査等の労を負った当教室の西岡きよ氏に感謝します。

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 (Ro 13-9904), 仙台, 1982
- 2) NEU, H.C.; N.J. MEROPOL & K.P. FU: Antibacterial activity of Ceftriaxone (Ro 13-9904), a β -lactamase-stable cephalosporin. *Antimicrob. Agent Chemother.* 19 (3) : 414~423, 1981
- 3) SEDDON, M.; R. WISE, A.P. GILLET & R. LIVINGSTON: Pharmacokinetics of Ro 13-9904, a broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob. Agent Chemother.* 18(2) : 240~242, 1980

RESULTS OF CLINICAL TRIAL OF CEFTRIAZONE (Ro 13-9904) IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

SHIROH IDA and TAMOTSU TAKISHIMA

The First Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) was administered into 7 patients with respiratory tract infections which had occurred respectively following basic diseases. The investigation of the relevant pathogens by a quantitative sputum culture in all cases found 4 cases with *H. influenzae*, 2 cases with *P. aeruginosa* and each 1 with *S. aureus* and *E. coli* (The total number of cases exceeded 7 due to one case with mixed infections). The administration was done by d.i.v. injection, once a day, with 1 to 2 g of CTRX. As the result, the pathogenic bacteria disappeared in 5 out of 7 cases, but the bacterial alternation was observed in 2 out of the 5 cases, while in one mixed infection case with 2 pathogens, only one pathogen was eradicated. The global assessment of clinical efficacy such as alleviation of symptoms and improvement in test findings gave an evaluation of good or excellent response in 5 out of 7 cases.