

## Ceftriaxone (Ro 13-9904) の基礎的・臨床的検討

大沼 菊夫・青沼 清一・渡辺 彰  
 佐々木 昌子・大泉 耕太郎・今野 淳  
 東北大学抗酸菌病研究所内科

## 要 旨

患者の喀痰から分離された各種細菌に対する ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) の MIC を 4 薬剤 (CEZ, CTM, CMZ および CZX) と比較して測定するとともに、本剤を呼吸器感染症患者 8 例 (肺炎 5 例, 肺化膿症 2 例, 慢性気道感染症 1 例) に投与し、臨床効果と副作用を検討した。

*S. aureus* に対する本剤の *in vitro* 抗菌力は他の 4 薬剤より劣るが、*E. coli* と *K. pneumoniae* に対しては CZX と並んで最もすぐれ、*S. marcescens* に対しては CZX に次ぐ抗菌力を示した。*P. aeruginosa* に対する抗菌力は弱かった。

臨床効果の内訳は、著効 2 例、有効 5 例、やや有効 1 例であり、すぐれた成績であった。8 例中 6 例で transaminase 値を上昇させたが本剤中止とともに回復にむかい、他には副作用は認められなかった。

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 cephalosporin 系の注射用抗生物質であり、腸内細菌科、*H. influenzae* などに強い抗菌力を示す。また本剤の静注、点滴静注により高い血中濃度が得られ、その半減期は 7～8 時間と、従来の cephalosporin 系の薬剤の中では最も長い。

今回われわれは、種々の臨床分離菌に対する本剤の抗菌力を測定し、さらに呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果、副作用などについて検討したので報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1. 測定法

東北大学抗酸菌病研究所附属病院および仙台厚生病院において喀痰より分離された計 120 株 (*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* それぞれ 20 株ずつ) に対する CTRX の MIC を、cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM), cefmetazole (CMZ) および ceftizoxime (CZX) と比較して測定した。方法は Dynatech MIC 2000 system による液体培地希釈法を用いた。

## 2. 成績 (Table 1)

*S. aureus* に対して本剤は、[MIC<sub>50</sub>=3.13μg/ml, MIC<sub>75</sub>=6.25μg/ml, MIC<sub>90</sub>=25μg/ml] (以下略記する。) であったが測定した 5 薬剤の中では最も劣っていた。しかし、*E. coli* では [≤0.1, ≤0.1, 0.39], *K. pneumoniae*

では [≤0.1, ≤0.1, 0.2] であり CZX と並んで最もすぐれていた。*S. marcescens* における [0.39, 1.56, 3.13] も CZX にせまる成績であったが、*E. cloacae* では [1.56, 50, 100] と耐性菌がかなり存在していた。*P. aeruginosa* では [25, >100, >100] であり、CTRX は他の 4 薬剤とともに抗菌力は弱かった。

## II. 臨床成績 (Table 2)

## 1. 対象と薬剤投与方法

当科に入院した呼吸器感染症患者 8 例に CTRX を投与し、その臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討した。患者の内訳は肺炎 5 例、肺化膿症 2 例、慢性気道感染症の急性増悪 (肺結核症の陳旧性病巣に生じたもの) 1 例であり、年齢の分布は 30, 40, 50, 60 および 70 歳台がそれぞれ 2, 2, 1, 1 および 2 例であった。体重分布は 49kg から 69kg にわたり、平均 62.8kg であった。

8 例全例で、CTRX 1g を生理食塩水 100ml または 5%ブドウ糖注射液 250ml に溶解し、いずれの場合も 60 分間で点滴静注した。1 日の投与回数は本剤の半減期を考慮し、全例で 1 回/日とした。投与期間は 10～21 日にわたり、平均 15.9 日であった。

## 2. 有効性判定の基準

臨床効果については、著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair) および無効 (Poor) の 4 段階に分け、

Table 1 *In vitro* susceptibility : MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )

1) <i>S. aureus</i> (20 strains)				2) <i>E. coli</i> (20 strains)			
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>75</sub>	MIC <sub>90</sub>		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>75</sub>	MIC <sub>90</sub>
CTRX	3.13	6.25	25	CTRX	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	0.39
CEZ	0.78	1.56	6.25	CEZ	3.13	25	50
CTM	1.56	1.56	3.13	CTM	0.39	1.56	12.5
CMZ	3.13	3.13	12.5	CMZ	1.56	3.13	3.13
CZX	1.56	3.13	>100	CZX	$\leq 0.1$	0.2	1.56

3) <i>K. pneumoniae</i> (20 strains)				4) <i>E. cloacae</i> (20 strains)			
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>75</sub>	MIC <sub>90</sub>		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>75</sub>	MIC <sub>90</sub>
CTRX	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	0.2	CTRX	1.56	50	100
CEZ	3.13	6.25	>100	CEZ	>100	>100	>100
CTM	0.39	0.39	100	CTM	>100	>100	>100
CMZ	1.56	3.13	100	CMZ	>100	>100	>100
CZX	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	CZX	0.78	12.5	50

5) <i>S. marcescens</i> (20 strains)				6) <i>P. aeruginosa</i> (20 strains)			
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>75</sub>	MIC <sub>90</sub>		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>75</sub>	MIC <sub>90</sub>
CTRX	0.39	1.56	3.13	CTRX	25	>100	>100
CEZ	>100	>100	>100	CEZ	>100	>100	>100
CTM	100	>100	>100	CTM	>100	>100	>100
CMZ	25	>100	>100	CMZ	>100	>100	>100
CZX	0.2	0.39	1.56	CZX	50	>100	>100

主治医の意見により決定したが、おおむね次の基準によった。

著効：薬剤投与により急速に治癒に至ったもの。

有効：経過は速やかではないが治癒に至ったもの。

やや有効：症状または検査所見の一部に改善を認めるが治癒には至らなかったもの。

無効：症状および検査所見にめばしい改善が認められないもの。

### 3. 臨床効果

CTRX の臨床効果の内訳は、著効2例、有効5例、やや有効1例であり、著効+有効の割合は87.5%であった。やや有効と判定された症例7は、本剤からCET+DKBに変更されて治癒した。8例のうち2例から有意の病原細菌を得、その内訳は *S. pneumoniae* と *H. influenzae* が各1例であったが、本剤はそのいずれをも消失させた。

Table 2の症例1でCTRX投与後に出現した *K. pneumoniae* は炎症をひきおこさなかった。

### 4. 副作用

本剤を投与した患者8例のうち4例でS-GPT値が異常化し、別の2例で軽度異常の状態からの上昇が認められた。またS-GPT値が悪化した計6例のうち4例で、S-GOT値の悪化が伴った。具体的にはFig. 1に示したようである。本剤使用中にtransaminase値が悪化し中止とともに回復にむかっており因果関係があると思われるが、異常状態が遷延した例はなかった。他の副作用および検査値異常は認められなかった。

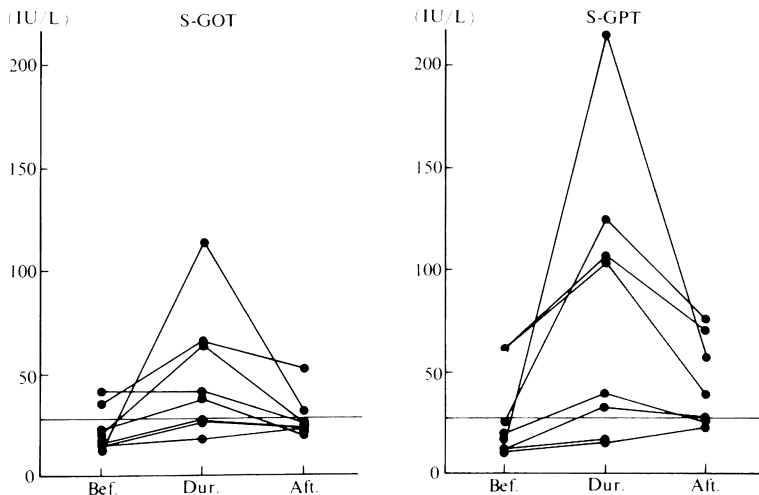
### III. 考 按

当施設の患者の喀痰から分離された *E. coli*, *K. pneumoniae* および *S. marcescens* に対してCTRXは良

Table 2 Clinical results with CTRX

No.	Age & Sex	Diagnosis	Daily doses & Duration (days)	Isolated organisms	Clinical effect	Side effect
1	32 M	Pneumonia	1 g × 1 10	N.F. → <i>K. pneumoniae</i>	Good	GOT ↑ GPT ↑
2	46 M	Pneumonia	1 g × 1 12	N.F. → N.F.	Excellent	GOT ↑ GPT ↑
3	62 M	Pneumonia	1 g × 1 15	<i>Sputum</i> (-)	Good	(-)
4	73 M	Pneumonia	1 g × 1 19	N.F. → N.F.	Good	GPT ↑
5	71 F	Pneumonia with pleuritis	1 g × 1 21	<i>S. pneumoniae</i> → N.F.	Good	(-)
6	38 M	Lung abscess	1 g × 1 14	N.F. → N.F.	Good	GOT ↑ GPT ↑
7	44 M	Lung abscess with pleuritis	1 g × 1 16	<i>Sputum</i> (-)	Fair	GPT ↑
8	51 M	Chronic RTI (Old pulm. tbc.)	1 g × 1 20	<i>H. influenzae</i> → N.F.	Excellent	GOT ↑ GPT ↑

Fig. 1 Transaminase values in patients treated with CTRX



好な抗菌力を示した。腸内細菌科の菌種が起炎菌となることが多い肺癌続発性感染症などは本剤の良い適応になる可能性がある。MIC でみると *P. aeruginosa* に対しては本剤は無効と考えられ、また *S. aureus* に対しては  $MIC_{75}$  が  $6.25 \mu\text{g/ml}$  程度であるので注意を要する。

今回のわれわれの症例には急性呼吸器感染症が多かつ

たが本剤は高い有効率を示した。特に一般の肺炎については有用性は大きいと思われる。

今回は、本剤を若い年齢層の人が比較的多く平均体重も  $60\text{kg}$  をこえる患者群に投与したが、transaminase 値の悪化が高率に認められた。全国の本剤投与症例、1,154 例のうち transaminase 値の上昇を認めたものは 57 例

(4.9%)と特に多いわけでもない<sup>1)</sup>。当科で高率であった理由は不明である。本剤の血中半減期が長いことから、外来患者に本剤を使用することができる可能性が生まれるが、この半減期の長さは一方、肝への負担を増大させるかもしれないので、十分に注意をして投与すべきであ

ると考える。

#### 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 抄録集、1982

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFTRIAZONE (Ro 13-9904)

KIKUO ONUMA, SEIICHI AONUMA, AKIRA WATANABE, MASAKO SASAKI,  
KOTARO OIZUMI and KIYOSHI KONNO

Department of Medicine, The Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University

The MICs of ceftriaxone (CTR<sub>X</sub>, Ro 13-9904) against 120 bacterial strains from patients' sputa were compared with those of cefazolin, cefotiam, cefmetazole and ceftizoxime, and the efficacy of CTR<sub>X</sub> in the treatment of eight patients with respiratory tract infections (five patients with pneumonia, two with lung abscess and one with acute exacerbation of chronic respiratory tract infection) was evaluated.

The results of *in vitro* tests revealed that CTR<sub>X</sub> was less active against *S. aureus* than the above four other antibacterial agents, but was as highly active against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *S. marcescens* as ceftizoxime. The antipseudomonal activity of CTR<sub>X</sub> was minimal.

One gram of CTR<sub>X</sub> per day was given to the patients by an intravenous drip infusion. Clinical response to the treatment with CTR<sub>X</sub> was excellent in two patients, good in five and fair in one. Two strains of putative causative agents, *S. pneumoniae* and *H. influenzae*, in two patients were eradicated. In six of these eight patients, serum transaminase values were elevated during the treatment. Usually they returned to the pre-treatment levels soon after cessation of the drugs. No other side effects were observed.