

Ceftriaxone (Ro 13-9904) にかんする臨床的研究

山路 武久・斎藤 篤・嶋田甚五郎・大森 雅久・柴 孝也

井原 裕宣・北條 敏夫・加地 正伸・宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

上田 泰

東京慈恵会医科大学

要 旨

新しいcephem系抗生剤のceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) について、その抗菌力、吸収、排泄ならびに臨床効果を検討し、以下の結果を得た。

1. 抗菌力

臨床分離の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *C. freundii* に対する本剤の抗菌力は CZX, LMOX とほぼ同等, CTM, CPZ より優れていたが, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, Indole 陽性 *Proteus* 属 に対してはこれら 4 剤よりも優れた抗菌力を示した。*P. aeruginosa* に対しては CFS よりかなり劣る抗菌力であった。

2. 吸収・排泄

健康成人に本剤1,000mg を 1 回静注すると、注射後 5 分で平均163.3 μ g/ml、1 時間後では73.8 μ g/ml の血中濃度が得られ、以後血中濃度は漸減して24時間後には7.7 μ g/ml となった。血中半減期は α phase で平均0.273時間、 β phase では6.80時間であった。

本剤は注射後 2 時間で平均3,104 μ g/ml の尿中濃度が得られ、24時間までに平均63.4%が尿中に排泄された。

Probenecid 併用による本剤の吸収・排泄への影響は認められなかった。

3. 臨床成績

呼吸器感染症 3 例、尿路感染症 6 例の計 9 例に本剤を使用し、有効 6 例、無効 3 例の結果が得られた。

副作用としてとくに重大なものは認められなかった。

はじめに

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) はスイス、ロシュ社で新しく開発された注射用 cephem 系抗生剤である。

本剤の抗菌スペクトラムは広域で、諸種グラム陰性桿菌に強い抗菌力を示すといわれている。また薬動学的には静注により高い血中濃度が得られ、しかもその血中持続時間が長いことが特徴とされている。

今回、われわれは本剤の抗菌力、吸収・排泄など基礎的検討を行うとともに、内科系諸感染症に対する臨床評価を試みたので、その成績を以下に報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

臨床分離の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 各 50 株, *E. cloacae*, *C. freundii*, *P. mirabilis*, Indole 陽性 *Proteus* 属 各 25 株 および *S. marcescens* 20 株 に対する CTRX の抗菌力を日本化学療法学会標準法により測定した。すなわち、CTRX 100 μ g/ml から 0.05 μ g/ml までの 2 倍希釈系列で作製した pH 7.2 の heart infusion agar に、bouillon 一夜培養した菌液およびその 100 倍希釈液の 1 白金耳 (内径 1 mm) を接種し、37 $^{\circ}$ C、24 時間培養後、各菌が完全に発育阻止された濃度をもって最小発育阻止濃度 (MIC) とした。

同時に同じ cephem 系抗生剤である cefotiam (CTM), cefoperazone (CPZ), ceftizoxime (CZX), latamoxef (LMOX), cefsulodin (CFS) の MIC も測定し、本剤のそれと比較検討した。

Fig. 1 Susceptibility of *E. coli* to CTRX (50 strains)

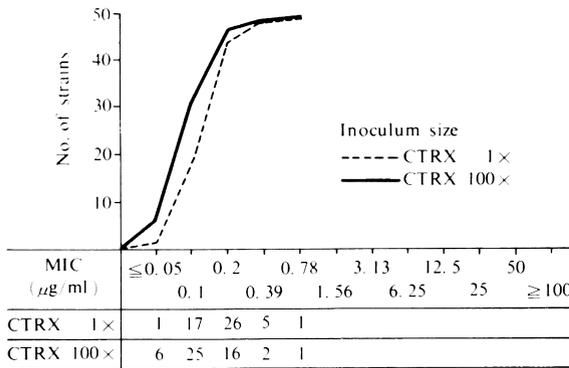


Fig. 3 Susceptibility of *E. cloacae* to CTRX (25 strains)

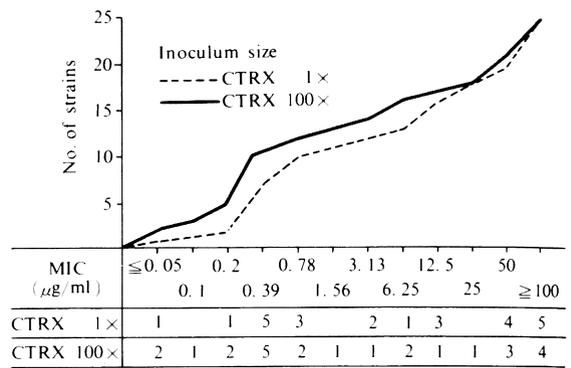


Fig. 2 Susceptibility of *K. pneumoniae* to CTRX (50 strains)

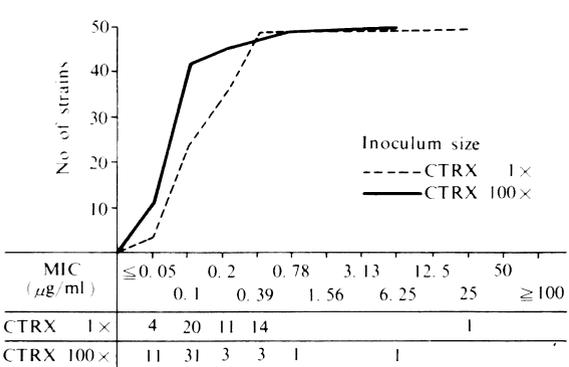
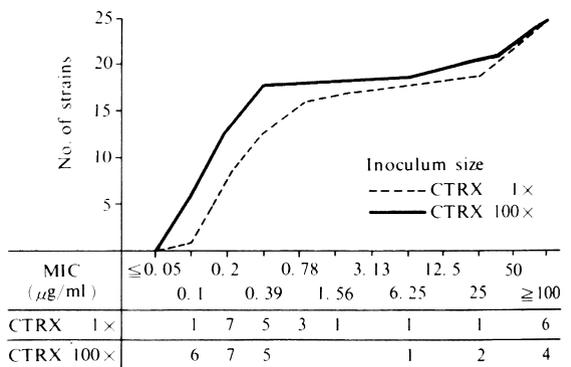


Fig. 4 Susceptibility of *C. freundii* to CTRX (25 strains)



2. 成績

各菌種について CTRX の MIC に及ぼす接種菌量の影響を検討した成績は以下のとおりである。

E. coli および *K. pneumoniae* では Fig. 1 および Fig. 2 に示すように、原液接種での MIC の分布は 0.05~0.78 μg/ml および 0.05~25 μg/ml にあったが、100倍希釈により MIC 分布は 1段階程度低くなった。

E. cloacae および *C. freundii* では Fig. 3 および Fig. 4 のごとく、MIC 分布はともに 0.05~≥100 μg/ml であったが、これも100倍希釈により MIC が 1段階低くなった。

S. marcescens の MIC 分布は Fig. 5 のとおりで、原液接種で 0.2~≥100 μg/ml であったが、100倍希釈によって 2段階程度の MIC の低下がみられた。

P. mirabilis では Fig. 6 のとおり、原液接種、100倍希釈液接種ともに MIC は 0.05~12.5 μg/ml に分布し、接種菌量による影響はほとんどみられなかった。

Indole 陽性 *Proteus* 属の MIC 分布は Fig. 7 に示すとおり、原液接種では 0.05~≥100 μg/ml であったが、100倍希釈により 4~7段階低くなり、0.05~0.78 μg/ml となった。

P. aeruginosa では Fig. 8 のとおり、MIC は 3.13~≥100 μg/ml で、原液接種、100倍希釈液接種ともにほぼ同等の分布を示した。

他の cephem 系抗生剤との抗菌力の比較については 100倍希釈液接種時の成績を以下に述べる。

E. coli 50 株に対する CTRX の抗菌力は Fig. 9 のごとく、0.05~0.78 μg/ml に分布し、その peak は 0.1 μg/ml

Fig. 5 Susceptibility of *S. marcescens* to CTRX (20 strains)

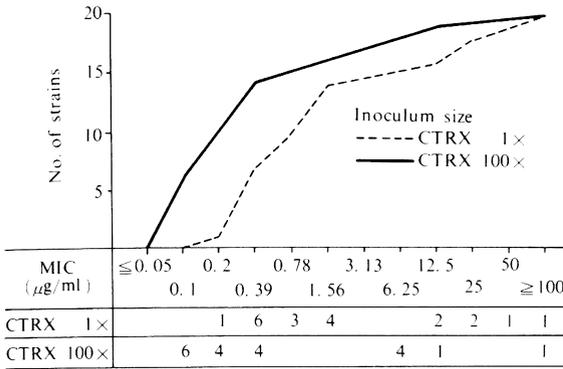


Fig. 7 Susceptibility of Indole positive *Proteus* sp. to CTRX (25 strains)

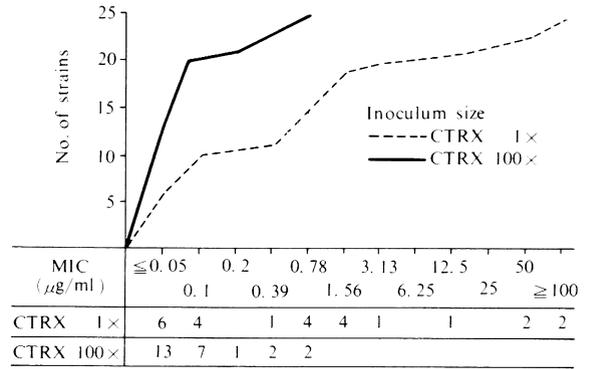


Fig. 6 Susceptibility of *P. mirabilis* to CTRX (25 strains)

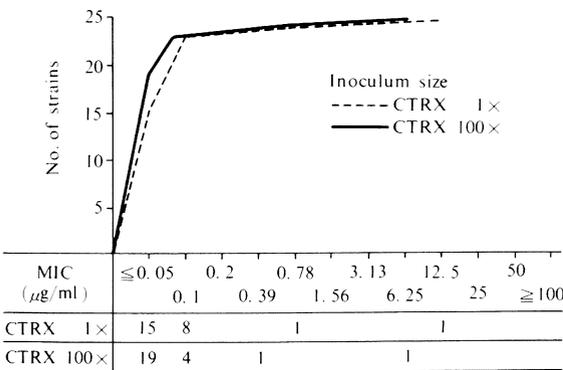
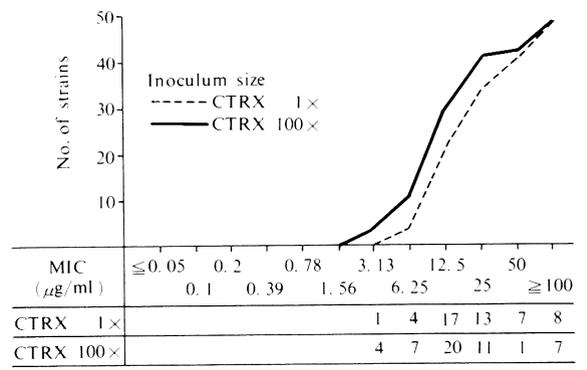


Fig. 8 Susceptibility of *P. aeruginosa* to CTRX (50 strains)



にあった。本剤の *E. coli* に対する抗菌力は CZX より 1 段階劣ったが、LMOX, CTM, CPZ よりそれぞれ 1, 2, 4 段階優れていた。 *E. coli* 50 株について本剤と CPZ, LMOX との感受性の相関を検討した成績は Fig. 10 のとおりである。本剤は LMOX とはほぼ一致した相関であったが、CPZ よりも良好な感受性を示し、CPZ が 12.5 μg/ml 以上を示した 7 株に対しても本剤の MIC は 0.78 μg/ml 以下であった。

K. pneumoniae 50 株に対する CTRX の MIC は Fig. 11 に示すとおり、0.05~6.25 μg/ml に分布し、その peak は 0.1 μg/ml にあった。本菌 50 株中 49 株 (98%) が 0.78 μg/ml 以下で発育を阻止された。本剤の抗菌力は CZX, LMOX より 1 段階、CTM より 2 段階、CPZ より 3 段階優れていた。本菌 50 株について CPZ, LMOX と

の感受性相関を検討した成績は Fig. 12 のとおりである。CPZ が 6.25~25 μg/ml の MIC を示した菌株でも本剤の MIC は 0.39 μg/ml 以下であった。また LMOX は全菌株に 1.56 μg/ml 以下の MIC を示したが、≤0.1 μg/ml の菌株のうち 1 株に対しては本剤は 6.25 μg/ml を示した。

E. cloacae 25 株に対する CTRX の抗菌力は Fig. 13 のとおり、MIC は 0.05 ~ ≥100 μg/ml に peak のみられないなだらかな分布を示した。この抗菌力は LMOX, CZX より 1 段階劣るものの、CTM, CPZ よりは 1 段階優れたものであった。本剤と CPZ, LMOX との感受性相関は Fig. 14 に示すとおりである。本剤と LMOX との間にはほぼ一致した相関がみられた。また本剤と CPZ との間には明瞭な相関はみられなかったが、両剤に 6.25

Fig. 9 Susceptibility of *E. coli* to CTRX (50 strains)

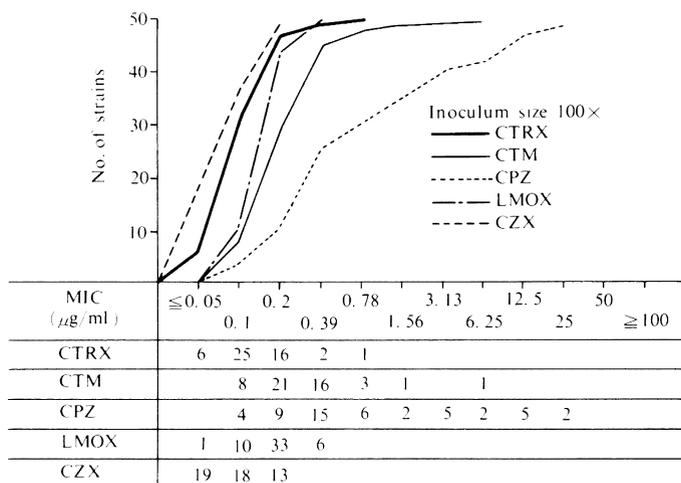
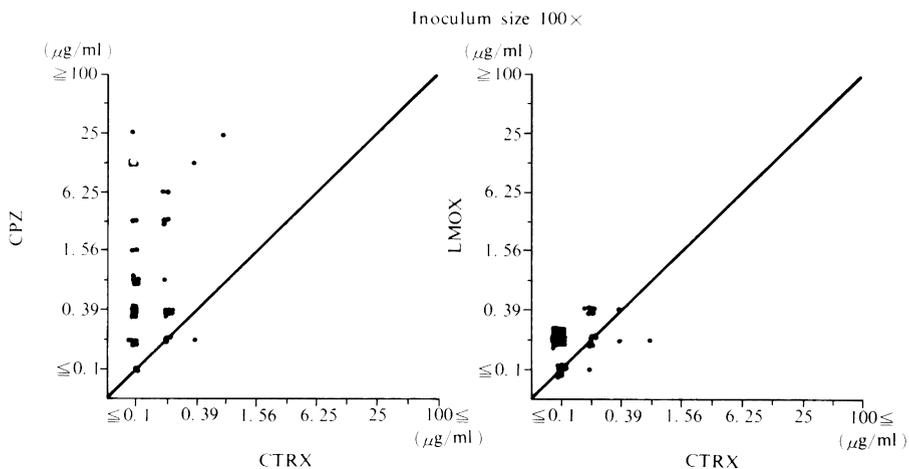


Fig. 10 Correlogram between CTRX and CPZ or LMOX *E. coli* (50 strains)



µg/ml以下のMICを示す12株中9株はCPZよりも本剤により好感受性の傾向を示した。

C. freundii 25株に対するCTRAXのMIC分布はFig. 15に示すとおり、0.1~≥100µg/mlであったが、≤0.39µg/mlの18株(72%)と≥6.25µg/mlの7株(28%)の2群に分かれて分布した。この抗菌力はLMOX, CZXとほぼ同等、CTM, CPZよりは1段階優れた成績であった。本剤とLMOXとの間にはほぼ一致した相関がみら

れたが、CPZが6.25µg/ml以下のMICを示した18株に対して本剤は0.39µg/ml以下のMICを示した (Fig. 16)。

S. marcescens 20株に対するCTRAXのMICはFig. 17のごとく0.2~≥100µg/mlに分布したが、このうち14株(70%)に対しては0.78µg/mlまたはそれ以下であった。この抗菌力はLMOX, CZXより1段階、CPZより2~3段階、CTMより6段階優れていた。本剤と

Fig. 11 Susceptibility of *K. pneumoniae* to CTRX (50 strains)

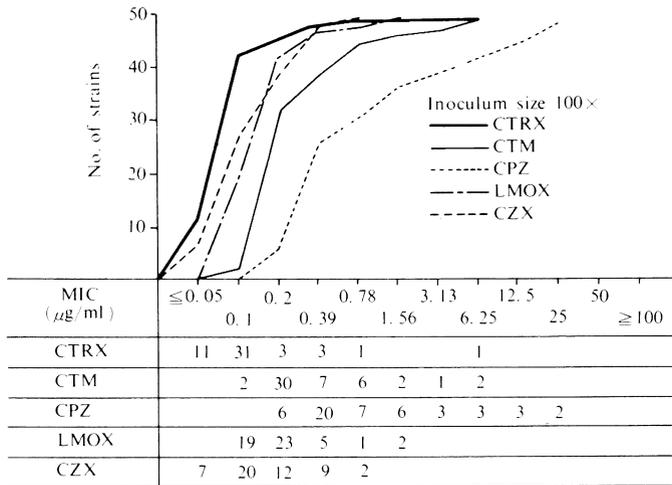
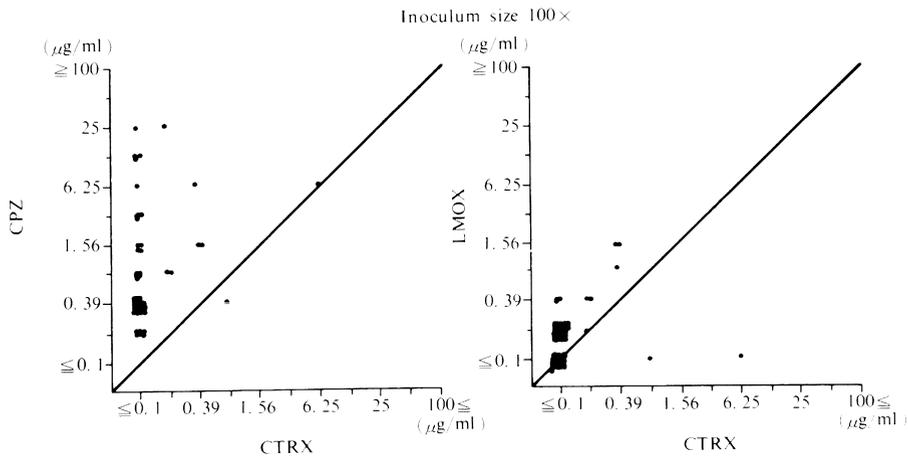


Fig. 12 Correllogram between CTRX and CPZ or LMOX *K. pneumoniae* (50 strains)



CPZ, LMOX との感受性相関は Fig. 18 に示すとおりで、いずれも本剤の方が優れた MIC を示した。

P. mirabilis 25 株に対する本剤の MIC 分布は Fig. 19 のとおり、0.05~6.25μg/ml であったが、このうち 24 株 (96%) に対しては 0.39μg/ml またはそれ以下の MIC を示した。これは LMOX, CZX より 1 段階、CTM より 2 段階、CPZ よりは 4 段階優れた成績であった。本剤と CPZ との感受性相関をみると Fig. 20 のとおり全ての菌

株が本剤に好感受性を示した。また本剤と LMOX との間にはほぼ一致した相関がみられたが、LMOX が 0.2 μg/ml を示した 3 株のうち 1 株のみに本剤は 6.25μg/ml を示した。

Indole 陽性 *Proteus* 属 25 株に対する本剤の MIC は 0.05~0.78μg/ml で、このうち 20 株 (80%) が 0.1μg/ml またはそれ以下で発育を阻止された (Fig. 21)。この成績は LMOX, CZX より 1~2 段階、CTM, CPZ よりは 3

Fig. 13 Susceptibility of *E. cloacae* to CTRX (25 strains)

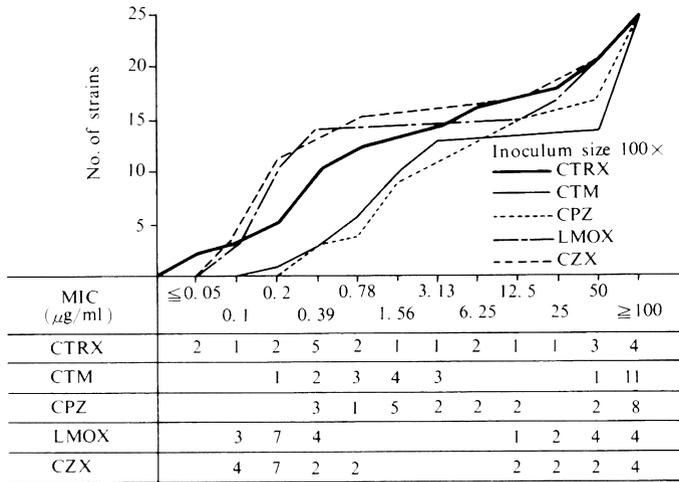
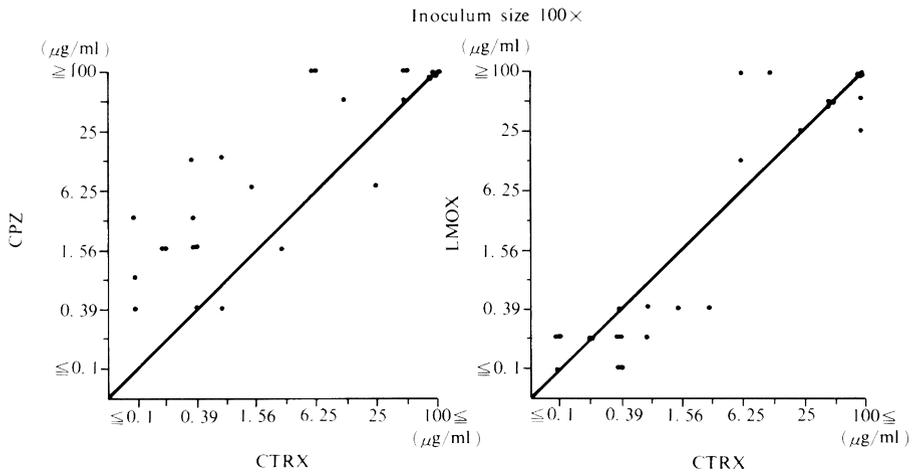


Fig. 14 Correlogram between CTRX and CPZ or LMOX *E. cloacae* (25 strains)



～5段階優れたものであった。CPZ、LMOXが $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ を示した11株および5株に対してはいずれも本剤の $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止された (Fig. 22)。

P. aeruginosa 50株に対するCTRXのMICはFig. 23に示すとおり、 $3.13 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのpeakは $12.5 \mu\text{g/ml}$ にあった。この抗菌力はLMOX、CZXとはほぼ同等であったが、CPZより1段階、CFSよりは2段階劣る成績であった。本剤とCPZ、LMOXとの感

受性相関は Fig. 24 のとおりで、両者はほぼ一致した成績であった。

以上の各菌種の50%および90%の菌株の発育を阻止するCTRXの濃度をそれぞれ MIC_{50} および MIC_{90} として他剤のそれと比較検討した成績はTable 1のとおりである。*E. coli*および*K. pneumoniae*に対するCTRXの MIC_{50} および MIC_{90} はそれぞれ $0.08 \mu\text{g/ml}$ および $0.18 \mu\text{g/ml}$ で、CZXのそれと同等、CTMおよびLMOX

Fig. 15 Susceptibility of *C. freundii* to CTRX (25 strains)

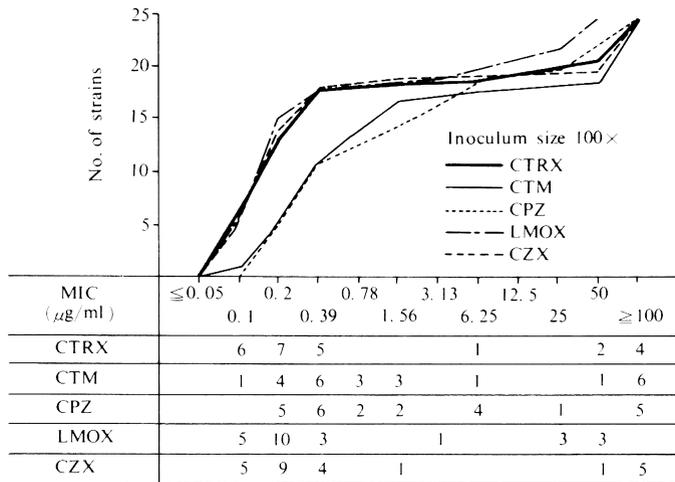
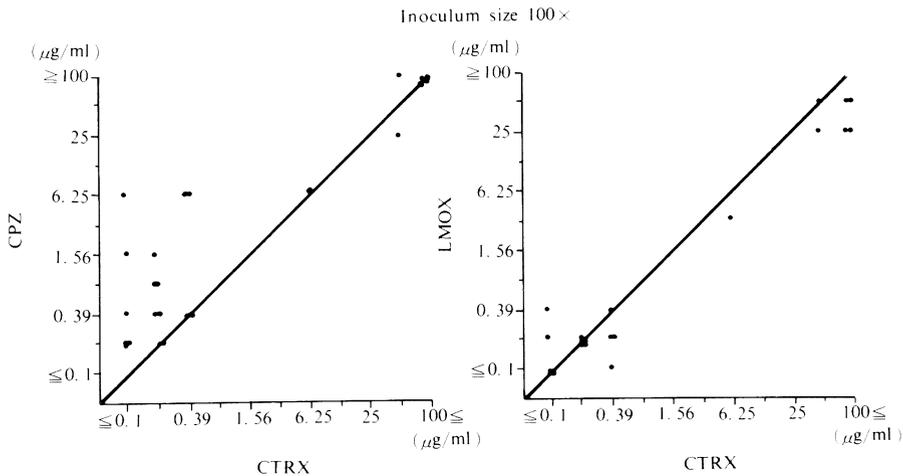


Fig. 16 Correlogram between CTRX and CPZ or LMOX *C. freundii* (25 strains)



よりやや優れ、CPZ よりはかなり優れた成績であった。*K. pneumoniae* についても *E. coli* の場合と同様の傾向であった。*E. cloacae* および *C. freundii* に対する CTRX の MIC₅₀ はそれぞれ 1.12 μg/ml および 0.19 μg/ml であったが、MIC₉₀ は両者とも 64.8 μg/ml と高値で、MIC₅₀ と MIC₉₀ との差が著しかった。*S. marcescens* に対する本剤の MIC₅₀、MIC₉₀ はそれぞれ 0.39 μg/ml、6.25 μg/ml であり、CZX、LMOX のそれよりやや優れ、また

CPZ、CTM のそれよりはかなり優れた成績であった。*P. mirabilis* および Indole 陽性 *Proteus* 属に対する CTRX の MIC₅₀、MIC₉₀ は前者でそれぞれ ≤0.05 μg/ml、0.09 μg/ml、後者で ≤0.05 μg/ml、0.33 μg/ml であり、検討した cephem 剤中最も強力であった。*P. aeruginosa* に対する本剤の抗菌力は MIC₅₀ で 10.0 μg/ml、MIC₉₀ では 60.0 μg/ml で、CPZ、LMOX、CZX などと同様、CFS よりかなり劣る成績であった。

Fig. 17 Susceptibility of *S. marcescens* to CTRX (20 strains)

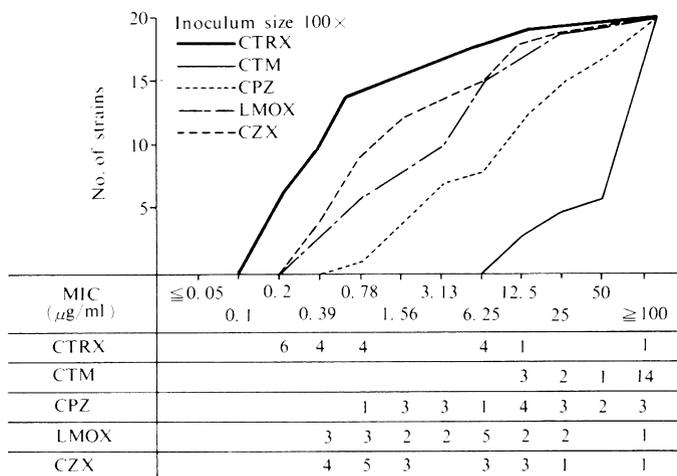
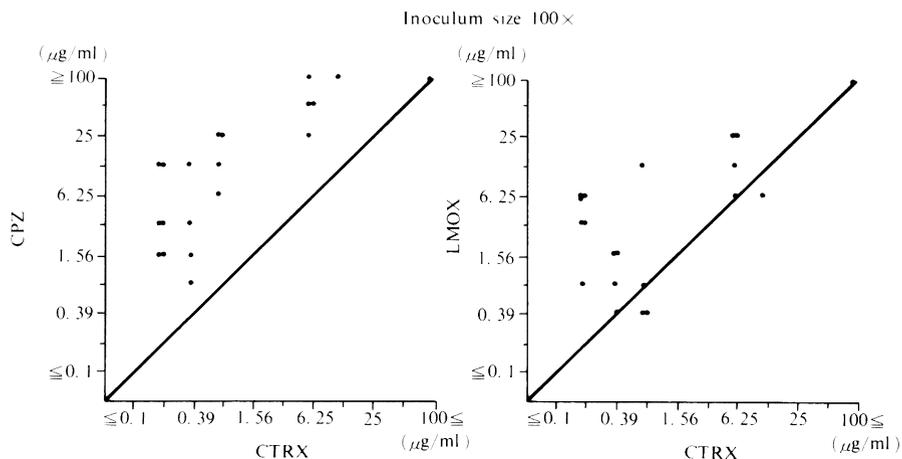


Fig. 18 Correllogram between CTRX and CPZ or LMOX *S. marcescens* (20 strains)



II. 吸 収・排 泄

1. 対象ならびに測定方法

1) CTRX と CPM の cross over 試験

対象は Table 2 に示すとおり健康成人志願者 5 例である。いずれも男子で年齢は 19~23 歳(平均 20.4 歳), 身長 163~173cm(平均 167.8cm), 体重 58~66kg(平均 61.2 kg), 体表面積 1.62~1.79cm²(平均 1.69cm²)であった。

腎機能は内因性 creatinine clearance (Ccr) 値で示し, 102.4~152.1ml/min(平均 124.3ml/min)であった。

これらの志願者 5 例に CTRX および CPM 各 1,000 mg を 20%ブドウ糖 20ml に溶解し, それぞれ 1 回 3 分間かけて静注し, 静注後 5, 15, 30 分, 1, 2, 4, 6, 12, 24 時間に採血して血中濃度を測定した。上記 2 剤の静注は 1 週間の間隔をおいて cross over 法によって実施した。また, 血中濃度測定に際して, 静注後 0~2,

Fig. 19 Susceptibility of *P. mirabilis* to CTRX (25 strains)

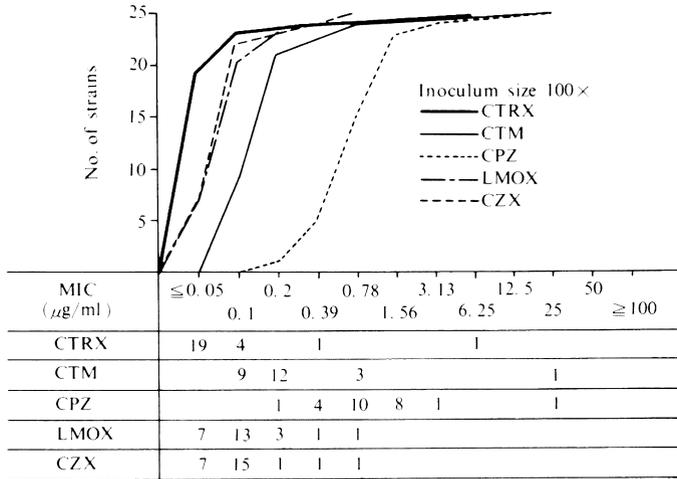
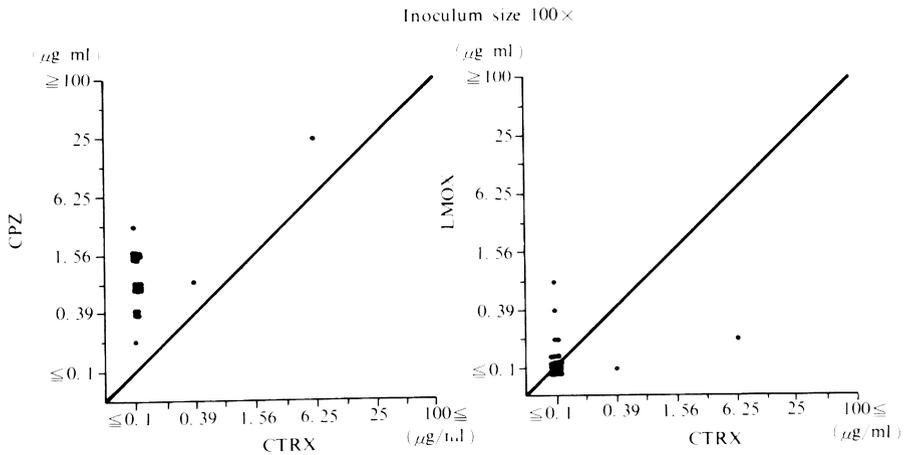


Fig. 20 Correlogram between CTRX and CPZ or LMOX *P. mirabilis* (25 strains)



2~4, 4~6, 6~12, 12~24時間の尿中濃度を測定し、この値に各時間帯の尿量を乗じてそれぞれの尿中回収量を求め、さらに投与量との比から24時間までの尿中回収率を算出した。濃度測定は bioassay 法により *E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とした薄層カッパ法を用いた。標準曲線は血中濃度測定ではヒト血清希釈、尿中濃度測定では0.067M phosphate buffer (pH 7.0) 希釈で作製した。

2) CTRX と probenecid の併用

Probenecid が CTRX の血中濃度、尿中排泄に及ぼす影響を検討する目的で、先述の健康志願者5例に CTRX 静注前30分に probenecid 1g を経口投与し、前記濃度測定時と同様の方法で血中濃度推移ならびに尿中排泄を検討し、CTRX 単独投与時のそれと cross over 法にて比較した。

2. 成績

Fig. 21 Susceptibility of Indole positive *Proteus* sp. to CTRX (25 strains)

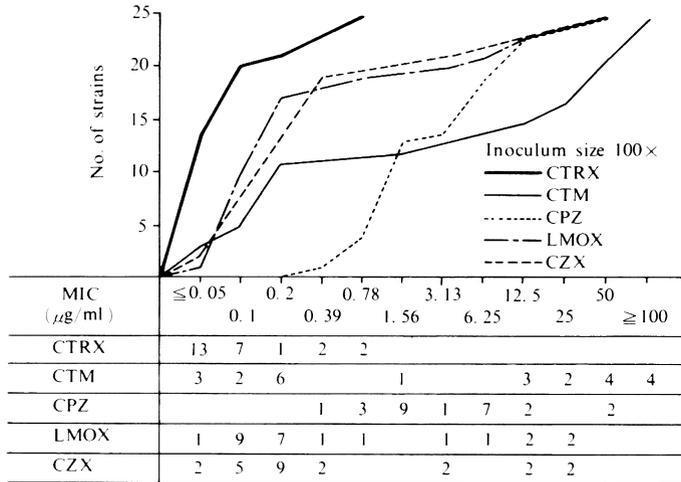
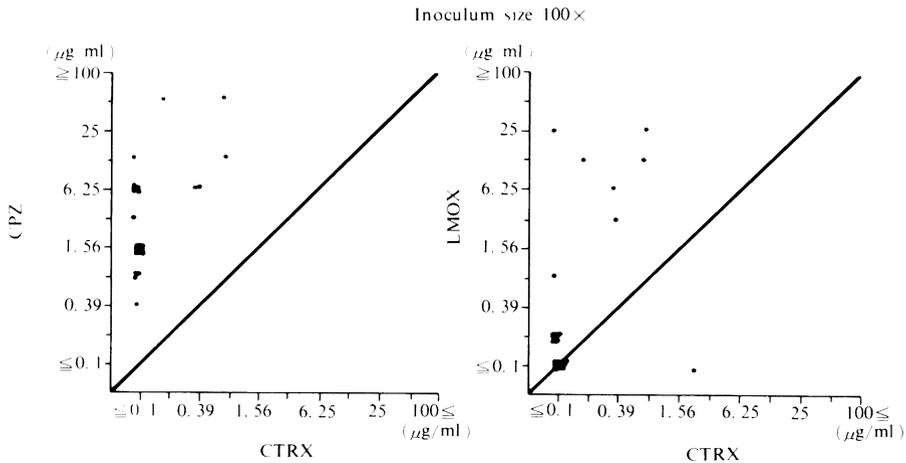


Fig. 22 Correlogram between CTRX and CPZ or LMOX Indole positive *Proteus* sp. (25 strains)



1) CTRX と CPM の cross over 成績

健康成人志願者 5 例に CTRX および CPM 各 1,000 mg を 1 回静注した際の血中濃度の経時的推移は Table 3, Fig. 25 に示したとおりである。静注後 5 分では CTRX の血中濃度は $163.3 \pm 30.9 \mu\text{g/ml}$ 、CPM では $295.0 \pm 52.6 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後両剤の血中濃度はやや急速に低下し 1 時間後には前者で $73.8 \pm 10.2 \mu\text{g/ml}$ 、後者では $119.6 \pm 26.3 \mu\text{g/ml}$ となった。2 時間以後は血中

濃度の減衰は両者とも緩かとなり、24 時間後には CTRX は $7.7 \pm 2.7 \mu\text{g/ml}$ 、CPM は $2.5 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ となった。静注後 6 時間までは CTRX よりも CPM の方が高値を示し、12 時間以後は逆に CTRX の方が CPM より高値を示した。

CTRX, CPM 両剤とも尿中濃度は Table 4, Fig. 26 に示すごとく 0 ~ 2 時間に最高値を示し、前者では $3,104 \pm 1,488 \mu\text{g/ml}$ 、後者では $1,764 \pm 444 \mu\text{g/ml}$ であっ

Fig. 23 Susceptibility of *P. aeruginosa* to CTRX (50 strains)

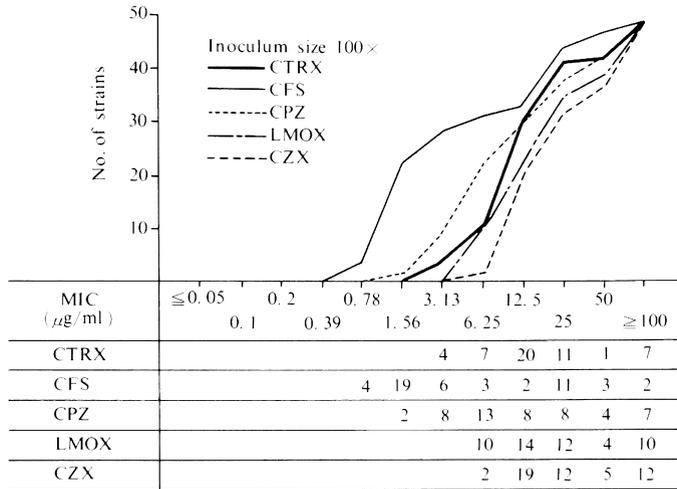
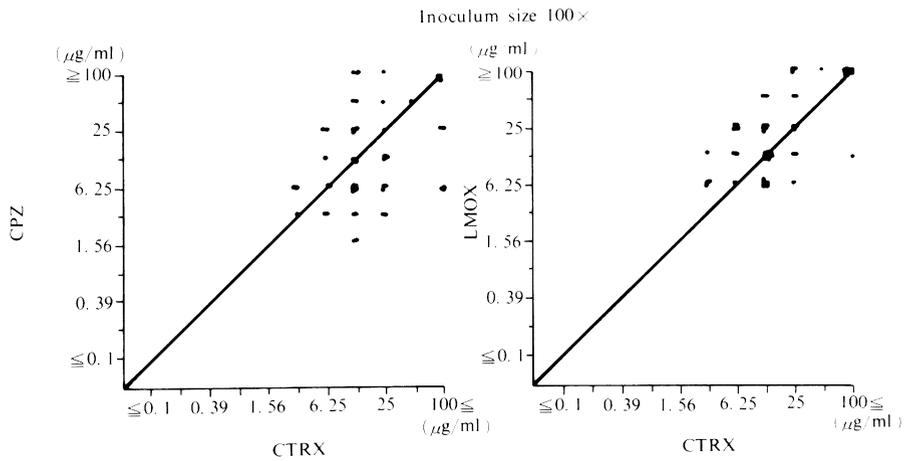


Fig. 24 Correlogram between CTRX and CPZ or LMOX *P. aeruginosa* (50 strains)



た。この時間帯での尿中回収量は前者で 228.5 ± 18.8 mg、後者では 172.0 ± 31.0 mgであった。両剤の尿中濃度、尿中回収量ともに時間の経過とともに漸減した。静注後24時間までにCTRXでは63.4%、CPMでは32.5%が尿中に回収された。

以上の測定値をもとに two compartment open modelを用いて computer 解析した薬力学的各 parameter は Table 5 に示すとおりである。CTRX の血中消

失速度定数 (Kel) は 0.293 ± 0.029 /hr で、CPM のそれ (0.471 ± 0.104 /hr) の約60%であった。血中半減期は α phase ($T_{1/2}(\alpha)$) ではCTRXが 0.273 ± 0.137 hr、CPMは 0.237 ± 0.038 hr で両者間に差はみられなかったが、 β phase ($T_{1/2}(\beta)$) ではCTRXが 6.80 ± 0.75 hr、CPMが 3.89 ± 0.54 hr で、本剤の方が約1.8倍長かった。Steady state における分布容積 (Vdss) はCTRXで 14.0 ± 2.5 L を示し、CPM (6.92 ± 1.51 L) の約2倍であった。血中濃

Table 1 Antimicrobial activity of CTRX

Organisms (No. of strains)	Antibiotics	MIC ₅₀ (μg/ml)	MIC ₉₀ (μg/ml)
<i>E. coli</i> (50)	CTRX	0.08	0.18
	CTM	0.17	0.39
	CPZ	0.34	8.10
	LMOX	0.13	0.24
	CZX	0.06	0.15
<i>K. pneumoniae</i> (50)	CTRX	0.07	0.20
	CTM	0.17	0.78
	CPZ	0.38	6.25
	LMOX	0.12	0.29
	CZX	0.09	0.29
<i>E. cloacae</i> (25)	CTRX	1.12	64.8
	CTM	2.82	85.8
	CPZ	5.39	80.0
	LMOX	0.31	64.8
	CZX	0.33	64.8
<i>C. freundii</i> (25)	CTRX	0.19	64.8
	CTM	0.56	75.0
	CPZ	0.66	50.0
	LMOX	0.17	28.0
	CZX	0.18	71.0
<i>S. marcescens</i> (20)	CTRX	0.39	6.25
	CTM	61.2	91.4
	CPZ	8.65	63.0
	LMOX	3.13	17.6
	CZX	0.98	12.5
<i>P. mirabilis</i> (25)	CTRX	≤0.05	0.09
	CTM	0.12	0.28
	CPZ	0.66	1.50
	LMOX	0.07	0.19
	CZX	0.06	0.14
Indole (+) <i>Proteus</i> sp. (25)	CTRX	≤0.05	0.33
	CTM	2.08	64.0
	CPZ	1.50	10.3
	LMOX	0.13	10.3
	CZX	0.14	8.70
<i>P. aeruginosa</i> (50)	CTRX	10.0	60.0
	CFS	2.00	25.0
	CPZ	7.56	60.0
	LMOX	14.0	71.0
	CZX	16.0	75.0

Table 2 Profile of healthy volunteers (CTRX)

Case	Sex	Age (yrs)	BL (cm)	BW (kg)	BSA (cm ²)	Cr (ml/min)
T.A.	M	23	163	58	1.62	147.9
M.I.	M	21	168	60	1.67	102.4
N.I.	M	20	173	66	1.79	113.9
T.H.	M	19	170	63	1.73	152.1
S.I.	M	19	165	59	1.64	105.3
Mean ± SD		20.4 ±1.7	167.8 ±4.0	61.2 ±3.3	1.69 ±0.07	124.3 ±23.9

度曲線下面積値 (AUC) は CTRX で $665.5 \pm 153.0 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$, CPM で $748.8 \pm 110.7 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$ と両者間に有意差はなかった。血漿 clearance (Clp) は CTRX で $26.0 \pm 5.3 \text{ ml/min}$, CPM で $22.6 \pm 3.2 \text{ ml/min}$ と大差はなかったが、腎 clearance (Clr) は前者で $16.6 \pm 4.2 \text{ ml/min}$, 後者で $7.3 \pm 1.6 \text{ ml/min}$ と、CTRX が CPM の約 2.3 倍大であった。

2) CTRX と probenecid の併用

先述の健康成人志願者 5 例に CTRX 1,000mg 静注 30 分前に probenecid 1g を経口投与した場合の CTRX の血中濃度の経時的推移を、CTRX 1,000mg 単独投与時のそれと比較した成績は Table 6 ならびに Fig. 27 に示すとおりである。Probenecid 併用時の血中濃度は注射後 1 時間までは CTRX 単独投与時の血中濃度よりわずかに低値で、2 時間以後は逆にわずかに高値を示したが、両者間にほとんど差はみられず、極めてよく一致した成績であった。尿中濃度は Table 7, Fig. 28 に示すとおり全時間帯において CTRX 単独投与時の方が probenecid 併用時よりも高値を示したが、尿中回収量は最初の 4 時間までは前者より後者の方が高く、4 時間以後は逆に前者の方が高値であった。しかし静注後 24 時間までの尿中回収率を比較すると、CTRX 単独投与時で $63.9 \pm 9.4\%$ 、probenecid 併用時で $59.0 \pm 7.0\%$ で両者間に有意の差は認められなかった。薬動学的各 parameter の比較検討成績は Table 8 のとおりであるが、probenecid 併用時の $T_{1/2}(\beta)$ が $7.14 \pm 1.01 \text{ hr}$ と、CTRX 単独投与時のそれよりわずかに長く、AUC も前者が $744.8 \pm 137.3 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$ と後者よりわずかに大であったが、これらに有意差はなかった。その他の各 parameter についても両者はほぼ一致した成績であった。

Table 3 Serum levels of CTRX in healthy volunteers, cross over (N=5)
1,000 mg, IV inj.

Drug	Case	Serum levels (µg/ml)								
		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	12	24hrs
CTRX	T.A.	182.4	126.5	91.6	75.6	57.0	42.6	32.2	19.3	9.6
	M.I.	165.0	120.5	80.4	65.6	46.2	34.5	26.4	15.4	7.3
	N.I.	132.0	106.0	84.8	73.2	52.5	39.0	32.0	15.3	4.7
	T.H.	133.8	118.0	87.6	64.8	47.4	27.3	24.4	12.8	5.8
	S.I.	203.4	135.0	103.2	90.0	75.0	54.9	39.8	24.0	11.2
	Mean ±SD	163.3 ±30.9	121.2 ±10.7	89.5 ±8.7	73.8 ±10.2	55.6 ±11.7	39.7 ±10.3	31.0 ±6.0	17.4 ±4.4	7.7 ±2.7
CPM	T.A.	270.0	224.0	171.0	138.0	107.2	73.6	45.9	17.2	3.1
	M.I.	348.4	276.4	198.3	156.3	104.0	64.0	40.6	9.1	1.5
	N.I.	280.0	196.0	144.0	99.6	78.0	48.4	37.0	16.8	3.5
	T.H.	228.0	180.8	132.3	96.0	71.6	46.0	29.6	11.3	2.0
	S.I.	348.8	232.0	156.6	108.0	82.0	47.4	34.1	13.0	2.3
	Mean ±SD	295.0 ±52.6	221.8 ±36.9	160.4 ±25.6	119.6 ±26.3	88.6 ±16.0	55.9 ±12.3	37.4 ±6.2	13.5 ±3.5	2.5 ±0.8

* $p < 0.1$, ** $p < 0.01$

Fig 25 Serum levels of CTRX in healthy volunteers, cross over (N = 5)

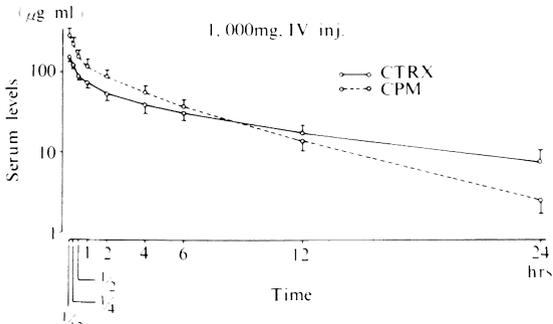
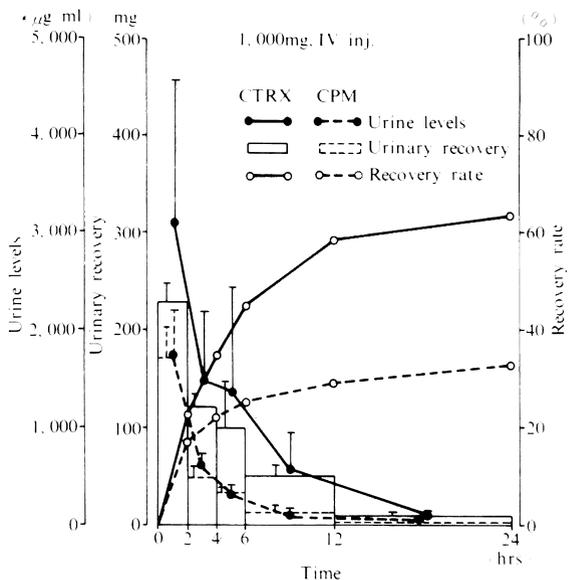


Fig 26 Urinary excretion of CTRX in healthy volunteers, cross over (N = 5)



III. 臨床成績

1. 対象

腺窩性扁桃炎 1 例、気管支拡張症に伴った呼吸器感染症 1 例、肺炎と尿路感染症の合併 1 例、急性腎盂腎炎 1 例、慢性膀胱炎 1 例、感染部位を明らかにし得なかった尿路感染症 3 例の計 8 例、延べ 9 感染症に CTRX を投与した。原因菌は呼吸器感染の 3 例では不明であったが、尿路感染症 6 例では *E. coli*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*

Table 4 Urinary excretion of CTRX in healthy volunteers, cross over (N=5)
1,000 mg, IV inj.

Drug	Case	0-2 hrs		2-4 hrs		4-6 hrs		6-12 hrs		12-24 hrs		0-24 hrs	
		Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)
CTRX	T.A.	3,080	246.4	1,215	102.1	1,200	104.4	610	173.2	135	67.4	693.5	69.3
	M.I.	5,670	238.1	2,740	120.6	3,168	174.2	1,160	185.6	80	37.2	755.7	75.6
	N.I.	2,380	223.7	1,140	130.0	758	83.4	575	144.3	130	57.2	638.6	63.9
	T.H.	1,981	198.1	1,230	123.0	1,192	87.0	300	89.1	85	52.0	549.2	54.9
	S.I.	2,408	236.0	1,070	132.7	518	47.7	156	80.8	42	36.5	533.6	53.4
	Mean ±SD	3,104 ±1,488	228.5 ±18.8	1,479 ±708	121.7 ±12.0	1,367 ±1,048	99.3 ±46.6	560 ±385	134.6 ±47.8	94.4 ±38.6	50.1 ±13.3	634.1 ±94.4	63.4 ±9.4
CPM	T.A.	2,490	146.9	890	60.5	360	33.8	131	43.9	51	29.8	314.9	31.5
	M.I.	1,434	166.3	410	46.7	169	29.4	68	28.2	28	18.0	288.6	28.9
	N.I.	1,890	204.1	502	56.2	330	37.0	104	37.6	112	37.0	371.9	37.2
	T.H.	1,506	138.6	401	35.7	375	33.4	97	26.7	35	23.6	257.9	25.8
	S.I.	1,500	204.0	381	46.5	325	31.9	153	63.6	49	44.4	390.4	39.0
	Mean ±SD	1,764 ±444	172.0 ±31.0	517 ±214	49.1 ±9.6	312 ±82	33.1 ±2.8	111 ±33	40.0 ±15.0	55.0 ±33.3	30.6 ±10.5	324.7 ±55.7	32.5 ±5.5

* $p < 0.1$, ** $p < 0.01$

Table 5 Pharmacokinetic parameters of CTRX in healthy volunteers, cross over (N=5)
1,000 mg, IV inj.

Drug	Case	α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	T _{1/2} (α) (hr)	T _{1/2} (β) (hr)	Vd _{cc} (L)	Vd _{ss} (L)	AUC (hr·µg/ml)	K ₁₂ (hr ⁻¹)	K ₂₁ (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	Cl _p (ml/min)	Cl _r (ml/min)
CTRX	T.A.	3.10	0.093	0.223	7.44	4.64	13.6	736.9	1.92	0.99	0.292	22.7	15.7
	M.I.	3.09	0.098	0.224	7.08	4.94	15.8	598.1	1.96	0.89	0.339	27.8	21.1
	N.I.	2.55	0.126	0.272	5.52	6.75	13.3	567.4	1.19	1.23	0.261	29.3	18.8
	T.H.	1.38	0.097	0.503	7.11	6.86	17.0	525.4	0.71	0.48	0.278	31.7	17.4
	S.I.	4.88	0.101	0.142	6.84	3.75	10.5	899.5	3.02	1.67	0.296	18.5	9.9
	Mean ±SD	3.00 ±1.26	0.103 ±0.013	0.273 ±0.137	6.80 ±0.75	5.39 ±1.37	14.0 ±2.5	665.5 ±153.0	1.76 ±0.88	1.05 ±0.44	0.293 ±0.029	26.0 ±5.3	16.6 ±4.2
CPM	T.A.	2.67	0.167	0.259	4.14	3.21	6.15	907.7	1.19	1.30	0.343	18.3	5.8
	M.I.	2.69	0.227	0.258	3.06	2.52	4.93	806.7	1.18	1.24	0.492	20.7	6.0
	N.I.	3.00	0.155	0.231	4.46	3.04	8.23	701.2	1.69	0.99	0.469	23.8	8.8
	T.H.	2.60	0.169	0.266	4.10	3.78	8.60	620.5	1.31	1.03	0.426	26.8	6.9
	S.I.	4.01	0.188	0.173	3.69	2.26	6.71	707.9	2.37	1.20	0.626	23.5	9.2
	Mean ±SD	2.99 ±0.59	0.181 ±0.028	0.237 ±0.038	3.89 ±0.54	2.96 ±0.60	6.92 ±1.51	748.8 ±110.7	1.55 ±0.50	1.15 ±0.14	0.471 ±0.104	22.6 ±3.2	7.3 ±1.6

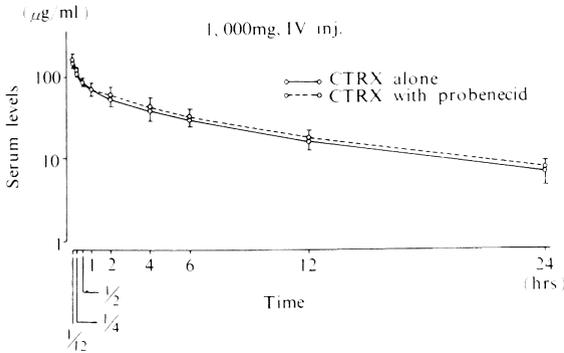
* $p < 0.1$, ** $p < 0.01$

Table 6 Serum levels of CTRX in healthy volunteers, cross over (N=5)

1,000 mg, IV inj.

Drug	Case	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)								
		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	12	24hrs
CTRX alone	T.A.	182.4	126.5	91.6	75.6	57.0	42.6	32.2	19.3	9.6
	M.I.	165.0	120.5	80.4	65.6	46.2	34.5	26.4	15.4	7.3
	N.I.	132.0	106.0	84.8	73.2	52.5	39.0	32.0	15.3	4.7
	T.H.	133.8	118.0	87.6	64.8	47.4	27.3	24.4	12.8	5.8
	S.I.	203.4	135.0	103.2	90.0	75.0	54.9	39.8	24.0	11.2
	Mean ±SD	163.3 ±30.9	121.2 ±10.7	89.5 ±8.7	73.8 ±10.2	55.6 ±11.7	39.7 ±10.3	31.0 ±6.0	17.4 ±4.4	7.7 ±2.7
CTRX with Probenecid	T.A.	176.4	130.5	99.2	84.8	72.6	56.4	42.0	21.5	8.7
	M.I.	150.0	116.0	72.0	62.0	51.6	34.8	25.4	16.2	6.2
	N.I.	126.0	106.0	84.0	56.4	45.0	36.3	28.4	16.0	8.3
	T.H.	178.8	124.0	104.4	88.0	79.8	58.5	40.8	25.0	11.2
	S.I.	146.4	122.0	87.6	72.8	63.0	42.6	32.0	17.5	9.6
	Mean ±SD	155.5 ±22.2	119.7 ±9.2	89.4 ±12.8	72.8 ±13.8	62.4 ±14.4	45.7 ±11.1	33.7 ±7.4	19.2 ±3.9	8.8 ±1.8

Fig. 27 Serum levels of CTRX in healthy volunteers, cross over (N = 5)



各1例, *P. aeruginosa* 2例, *K. pneumoniae* と *C. freundii* の複数感染1例であった。患者の年齢分布は27~71歳で、性別は男女それぞれ4例であるが、症例の多くはTable 9に示すとおり、何らかの基礎疾患を有していた。

2. 投与方法ならびに投与量

CTRX 1回0.5~1.0gを1日2回、静注または点滴静注により投与した。投与期間は3~15日、総投与量は6~30gで、いずれも本剤の単独投与であった。静注時には20%ブドウ糖液または生理食塩水20mlに溶解し、約5

Fig. 28 Urinary excretion of CTRX in healthy volunteers, cross over (N = 5)

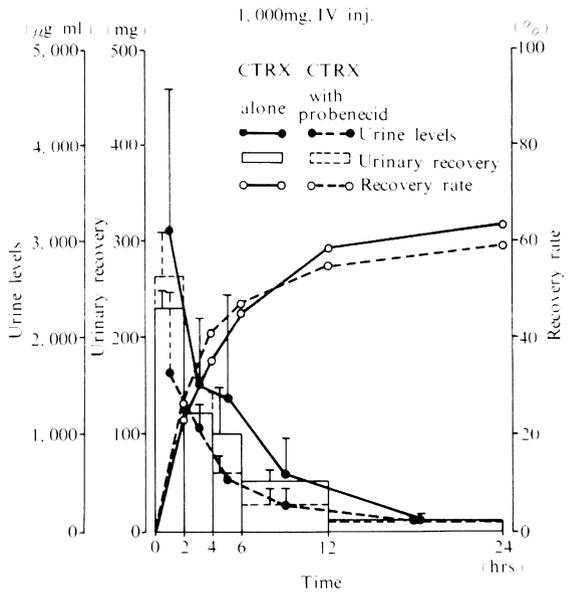


Table 7 Urinary excretion of CTRX in healthy volunteers, cross over (N=5)
1,000 mg, IV inj.

Drug	Case	0-2 hrs		2-4 hrs		4-6 hrs		6-12 hrs		12-24 hrs		0-24 hrs	
		Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)
CTR alone	T.A.	3,080	246.4	1,215	102.1	1,200	104.4	610	173.2	135	67.4	693.5	69.3
	M.I.	5,670	238.1	2,740	120.6	3,168	174.2	1,160	185.6	80	37.2	755.7	75.6
	N.I.	2,380	223.7	1,140	130.0	758	83.4	575	144.3	130	57.2	638.6	63.9
	T.H.	1,981	198.1	1,230	123.0	1,192	87.0	300	89.1	85	52.0	549.2	54.9
	S.I.	2,408	236.0	1,070	132.7	518	47.7	156	80.8	42	36.5	533.6	53.4
	Mean ±SD	3,104 ±1,488	228.5 ±18.8	1,479 ±708	121.7 ±12.0	1,367 ±1,048	99.3 ±46.6	560 ±385	134.6 ±47.8	94.4 ±38.6	50.1 ±13.3	634.1 ±94.4	63.4 ±9.4
CTR with Probenecid	T.A.	1,421	216.0	1,090	93.7	424	38.6	410	125.5	138	59.1	532.8	53.3
	M.I.	3,080	338.8	1,460	140.2	564	50.8	129	44.1	90	49.5	623.3	62.3
	N.I.	966	273.4	870	227.1	520	88.4	160	49.9	76	30.5	669.2	66.9
	T.H.	1,400	239.4	965	133.2	480	49.0	161	47.3	49	32.6	501.5	50.1
	S.I.	1,267	245.8	900	124.2	620	60.8	450	140.4	96	50.7	621.8	62.2
	Mean ±SD	1,627 ±832	262.7 ±47.2	1,057 ±241	143.7 ±49.9	522 ±75	57.5 ±19.0	262 ±155	81.4 ±47.4	89.8 ±32.5	44.5 ±12.4	589.7 ±69.8	59.0 ±7.0

* $p < 0.1$

Table 8 Pharmacokinetic parameters of CTRX in healthy volunteers, cross over (N=5)
1,000 mg, IV inj.

Drug	Case	α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	T _{1/2} (α) (hr)	T _{1/2} (β) (hr)	V _{dcc} (L)	V _{dss} (L)	AUC (hr·µg/ml)	K ₁₂ (hr ⁻¹)	K ₂₁ (hr ⁻¹)	K _{el} (hr ⁻¹)	Cl _p (ml/min)	Cl _r (ml/min)
CTR alone	T.A.	3.10	0.093	0.223	7.44	4.64	13.6	736.9	1.92	0.99	0.292	22.7	15.7
	M.I.	3.09	0.098	0.224	7.08	4.94	15.8	598.1	1.96	0.89	0.339	27.8	21.1
	N.I.	2.55	0.126	0.272	5.52	6.75	13.3	567.4	1.19	1.23	0.261	29.3	18.8
	T.H.	1.38	0.097	0.503	7.11	6.86	17.0	525.4	0.71	0.48	0.278	31.7	17.4
	S.I.	4.88	0.101	0.142	6.84	3.75	10.5	899.5	3.02	1.67	0.296	18.5	9.9
	Mean ±SD	3.00 ±1.26	0.103 ±0.013	0.273 ±0.137	6.80 ±0.75	5.39 ±1.37	14.0 ±2.5	665.5 ±153.0	1.76 ±0.88	1.05 ±0.44	0.293 ±0.029	26.0 ±5.3	16.6 ±4.2
CTR with Probenecid	T.A.	4.16	0.112	0.166	6.18	4.67	10.5	818.2	2.23	1.78	0.262	20.3	10.9
	M.I.	3.78	0.105	0.183	6.57	5.17	15.3	581.2	2.35	1.20	0.333	28.7	17.9
	N.I.	2.02	0.078	0.343	8.89	6.88	18.2	655.6	1.17	0.71	0.223	25.5	17.0
	T.H.	5.20	0.102	0.133	6.79	4.29	10.2	932.4	2.93	2.12	0.250	17.8	9.0
	S.I.	2.69	0.095	0.257	7.27	5.69	13.5	736.5	1.47	1.07	0.239	22.7	14.1
	Mean ±SD	3.57 ±1.25	0.098 ±0.013	0.216 ±0.084	7.14 ±1.01	5.34 ±1.01	13.5 ±3.4	744.8 ±137.3	2.03 ±0.71	1.38 ±0.57	0.261 ±0.043	23.0 ±4.3	13.8 ±3.8

Table 9 Therapeutic results with CTRX

Case No.	Name	Age Sex	Clinical diagnosis	Causative organisms	Administration		Response		Side effects	Remarks
					Daily dose(g)	Duration (days)	Clinical	Bacteriological		
1	K.Y.	29 F	Angina lacunaris	ND	1.0 × 2 DI	10	Good	Inevaluable	—	
2	T.N.	71 F	Infected bronchiectasis	ND	1.0 × 2 DI	15	Good	Inevaluable	—	
3	E.C.	70 M	Pneumonia UTI	ND <i>P. aeruginosa</i>	1.0 × 2 IV	3	Poor	Inevaluable Eradicated	—	Multiple myeloma, Indwelling catheter
4	T.T.	67 F	UTI	<i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i>	1.0 × 2 DI	8.5	Good	Eradicated	—	Acute renal failure
5	T.S.	60 M	UTI	<i>E. cloacae</i>	1.0 × 2 DI	5	Poor	Persisted	—	CVD Indwelling catheter
6	T.O.	27 F	UTI	<i>E. coli</i>	0.5 × 2 IV	7	Good	Eradicated	—	Chronic renal failure
7	M.K.	53 M	Acute pyelonephritis	<i>E. aerogenes</i>	1.0 × 2 DI	7	Good	Eradicated	—	CVD
8	N.M.	66 M	Chronic cystitis	<i>P. aeruginosa</i>	1.0 × 2 DI	7	Good	<i>S. faecalis</i> <i>C. albicans</i>	—	CVD Indwelling catheter

Table 10 Laboratory data before and after CTRX administration

Case No.	Name		RBC (×10 ⁴)	Hb (g/dl)	Platelet (×10 ⁴)	s-GOT (mU/ml)	s-GPT (mU/ml)	Al-P (BLU/L)	BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)
1	K.Y.	B	468	13.4	24.2	12	7	1.8	8.3	0.5
		A	455	12.7	37.8	9	10	1.6	10.6	0.4
2	T.N.	B	466	13.0	61.6	9	7	1.7	7.0	0.5
		A	438	13.1	38.3	10	10	—	10.5	0.5
3	E.C.	B	324	10.3	5.6	23	12	2.8	7.8	0.8
		A	286	9.0	3.8	47	20	4.4	8.9	0.7
4	T.T.	B	296	9.8	28.8	24	13	—	25.7	2.2
		A	302	10.1	32.1	29	16	—	30.0	2.1
5	T.S.	B	571	16.4	10.8	16	5	1.6	15.4	1.4
		A	527	15.3	18.9	14	7	1.6	17.8	1.1
6	T.O.	B	218	6.7	42.6	12	14	1.0	76.3	15.6
		A	218	7.2	31.7	9	10	0.9	71.7	15.5
7	M.K.	B	479	15.2	28.2	17	16	1.9	12.5	0.9
		A	466	14.5	26.2	20	16	1.8	13.2	0.9
8	N.M.	B	330	9.3	8.8	15	7	1.6	33.3	1.0
		A	319	9.1	10.5	13	6	1.3	29.0	0.6

分かけて静注し、点滴静注の際には5%ブドウ糖液あるいは生理食塩水200~500mlに溶解して1~2時間かけて注入した。

3. 効果判定基準

臨床効果の判定は、本剤投与開始後3日以内に自覚所見の改善および原因菌の消失がみられたものを著効、7日以内に認められたものを有効とし、本剤の投与によっても全く改善が認められないか、または悪化したものを無効と判定した。

4. 成績

各症例に対するCTR Xの臨床成績はTable 9に示すとおりである。

臨床的著効例は1例もなかったが、有効例は呼吸器感染症3例中2例、尿路感染症6例中4例、計9例中6例であり、残りの3例は無効であった。原因菌の判明し得た6例について細菌学的効果を検討すると、本剤によって除菌し得たものは4例であり、除菌されなかったものおよび他菌種に交代したものが各1例であった。

5. 副作用

全例に本剤によると思われる自他覚的副作用は認められなかった。

CTR X投与症例について、治療前後における末梢赤血球数、hemoglobin値、血小板数、transaminase(s-GOT, s-GPT)、alkaline phosphatase, BUN、血清creatinine値などの変動を検討した成績はTable 10に示すとおりである。症例3で本剤投与後に赤血球数、hemoglobin値、血小板数などの減少がみられたが、本症例は基礎疾患に多発性骨髄腫があり、本剤投与前から貧血も認められており、この検査値異常は基礎疾患によるものと考えられた。また本症例で本剤投与後にs-GOTとAl-Pの軽度上昇を認めたが、投与終了後7日目には旧値に復した。その他本剤によると思われる検査値の異常変動は認められなかった。

VI. 考 按

1. 抗菌力

CTR Xはスイス、ロシュ社で開発された新しいcephem系抗生剤で、各種グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌に優れた抗菌力を示すといわれている¹⁾。

著者らはグラム陰性桿菌8菌種について、すでに化学療法学会で評価のなされたcephem系抗生剤のCTM, CPZ, LMOX, CZX, CFSと本剤の抗菌力を比較検討した。

CTR Xは検討した各菌種のうち*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole陽性*Proteus*属などに対して優れた抗菌力を示した。

*E. coli*では本剤はCZXにやや劣るものの、LMOX, CTM, CPZなどよりは2~4倍強力であった。*K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole陽性*Proteus*属の3菌種では比較薬剤中最も強力であった。以上の4菌種に対するCTR Xの抗菌力(MIC分布, MIC₅₀, MIC₉₀)は海外諸家の報告²⁻⁵⁾とほぼ一致している。

*P. aeruginosa*の本剤に対する感受性は上記4菌種の場合に比してかなり鈍であり、NEU^ら²⁾, EICKHOFF^ら³⁾, ANGEHRN^ら⁵⁾の成績と近似していた。この抗菌力はCPZ, LMOX, CZXなどと同等であったが、CFSより4倍も劣るものであった。

E. cloacae, *C. freundii*, *S. marcescens*の3菌種に対するCTR XのMICは $\leq 0.2 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ と幅広く分布した。これはMIC₅₀とMIC₉₀で検討するとその差が著しいことから判るように、MICのpeakは判然としなかった。しかしMIC₉₀で比較すると3菌種中では*S. marcescens*の感受性が最も良好であった。NEU^ら²⁾の報告によると*S. marcescens*に対するCTR XのMIC₉₀は、著者らのそれよりも高値(50 $\mu\text{g/ml}$)であったが、ANGEHRN^ら⁵⁾, WISE^ら⁶⁾, HINKLE^ら⁷⁾はそれぞれ0.8 $\mu\text{g/ml}$, 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 0.12 $\mu\text{g/ml}$ と著者らの成績よりも優れたMIC₉₀であったと報じている。他剤との比較において、*C. freundii*, *S. marcescens*では本剤が最も優れていたが、*E. cloacae*では本剤はLMOX, CZXとCTM, CPZの中間に位置していた。

以上の成績からCTR Xは*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole陽性*Proteus*属, *S. marcescens*, *C. freundii*に対しては、今回検討したcephem系薬剤の中では最も優れた抗菌力を有する薬剤であるといえよう。そして、これらグラム陰性桿菌による感染症に対して十分な臨床効果を期待し得るものと考えられる。

2. 吸収・排泄

健康成人志願者5例にCTR X 1,000mgを1回静注した際の血中濃度は静注5分後に163.3 $\pm 30.9 \mu\text{g/ml}$ となり、以後時間の経過とともに低下し、1時間後、6時間後にはそれぞれ73.8 $\pm 10.2 \mu\text{g/ml}$, 31.0 $\pm 6.0 \mu\text{g/ml}$, 24時間後には7.7 $\pm 2.7 \mu\text{g/ml}$ となった。この際の血中半減期(T_{1/2})は α phaseで0.273 ± 0.137 時間、 β phaseで6.80 ± 0.75 時間であった。この成績は同時にcross over法で検討したCPM 1,000mg 1回静注の血中濃度推移に比して、注射後6時間まではCPMの方がCTR Xよりも高値、12時間以後は逆にCTR Xの方がCPMよりも高値を示すという結果であった。CPMは上田^ら⁸⁾によれば従来のcephem剤中最も血中持続の長い薬剤とされており、そのT_{1/2}は α phaseで0.22 ± 0.07 時間、 β phaseでは3.99 ± 0.68 時間と報告されている。今回の著者らの

成績もこれと同様、CPMのT $\frac{1}{2}$ は α phaseで0.237 \pm 0.038時間、 β phaseで3.89 \pm 0.54時間であった。今回の検討によって、CTRXの血中持続時間はこのCPMよりもさらに長いという結果が得られた。海外の報告をみると、PATELら⁹⁾は健康成人志願者に、著者らと同じ1回1,000mgのCTRXを静注した結果、 α phaseで0.17時間、 β phaseで6.13時間のT $\frac{1}{2}$ であったという。また500mg 1回静注についてはPATELらのほかにSEDDONら¹⁰⁾、STOECKELら¹¹⁾も報告しており β phaseでみるとそれぞれ6.13時間、8.8時間、7.7時間となっており、1,000mg 1回静注時のそれと大差はみられない。

CTRXの健康成人志願者における24時間尿中排泄率は63.4 \pm 9.4%で、その大半は最初の4時間以内に排泄された。同時に検討したCPMの24時間尿中排泄率は32.5 \pm 5.5%で、CTRXの約1/2量であった。これはCPMの胆汁移行率の大なることに起因しているものと考えられる¹²⁾。CTRXの24時間尿中排泄率は、STOECKELら¹¹⁾によれば500mg、1,500mgそれぞれ1回静注では64.3 \pm 7.3%、65.0 \pm 4.3%と、著者らの成績と一致しているが、SEDDONら¹⁰⁾は500mg 1回静注での24時間尿中排泄率は平均50%であったと報告している。

CTRXの薬動学的parameterは、従来のcephem剤に比して長時間血中持続を反映して、Kelの低値、T $\frac{1}{2}$ (β)の高値、AUCの高値が認められた。これも諸家の成績^{9,10)}と近似したものである。本剤のClpは26.0 \pm 5.3 ml/minと他のcephem剤に比して低く、さらにClrは16.6 \pm 4.2 ml/minで腎からの除去率の低いことが示唆された。しかしClr/Clpの比をとって検討すると、CPMでは0.32であったが本剤では0.64とCPMの約2倍であり、本剤の腎外排泄はCPMのそれよりは少ないことが示唆された。従来の β -lactam剤ではClpは高く、尿細管からの分泌が盛んであることが知られている。本剤のClpが低かったことは尿細管分泌が少ないことを示唆するもので、これは本剤の蛋白結合率が高いこと¹³⁾、または尿細管での再吸収が大きいことがその原因と思われるが、この点については今後の検討に待ちたい。

従来のcephem剤の腎からの排泄機序については、糸球体濾過のほかに近位尿細管からの分泌作用のあることが知られている。したがって、probenecidをcephem剤と併用すると両剤間に競合が生じ、cephem剤の排泄が抑制されて血中濃度が高く、かつ血中半減期の延長がみられる。本剤のprobenecid併用時の血中濃度は、本剤単独静注時のそれと差はみられず、尿中排泄率にも有意の差はみられなかった。また、T $\frac{1}{2}$ (β)その他の薬動学的parameterにも有意の差は認められなかった。このことは本剤の腎排泄機序は糸球体濾過が主で、尿細管の関与

の少ないことを示唆している。STOECKEL¹³⁾は本剤500mg静注時にprobenecidを併用した際の血中濃度推移を検討した結果、本剤単独時のそれと全く差はなかったと報告している。最近のcephem剤ではLMOX¹⁴⁾や、CTT¹⁵⁾に同様の傾向がみられる。

以上の成績から、本剤の臨床使用には従来のcephem剤とは異なった配慮、たとえば1日に1回投与または少量2回投与などで臨床効果を挙げ得るか否かの検討も必要になるかも知れない。この点で本剤が従来のcephem剤に比してmeritとなるかdemeritとなるかは今後各方面からの多くの検討が必要であろう。

3. 臨床成績

呼吸器感染症3例、内科系尿路感染症6例の9感染症、8症例にCTRXを使用した。臨床的には9疾患中有効6例、無効3例の結果を得、細菌学的には効果判定可能な6例中4例に原因菌の消失を認め、1例に菌交代を認めた。臨床効果無効の2例(1例は肺炎と尿路感染症合併)はいずれも重篤な基礎疾患(多発性骨髄腫、脳血管障害)を有し、尿道catheterが留置されている症例で、これらの宿主側要因が無効の主因と考えられた。また菌交代例も基礎疾患を有する尿道catheter留置例であり、CTRXの抗菌spectrumからはすれる*S. faecalis*、*C. albicans*の出現した症例である。本剤使用中にはこのような菌の出現に十分な注意が肝要と考える。

副作用として重大なものは今回はとくに認められなかったが、臨床検査値でs-GOT、Al-Pの一過性上昇が1例に認められた。これらはいずれもcephem系抗生剤に共通の副作用であり、今後とも引き続き監視する必要があらう。

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
- 2) NEU, H.C. et al.: Antibacterial activity of Ceftriaxone (Ro 13-9904), a β -lactamase-stable cephalosporin. *Antimicrob. Agent. Chemother.* 19: 414, 1981
- 3) EICKHOFF, T.C. et al.: Comparative in vitro studies of Ro 13 9904, a new cephalosporin derivative. *Antimicrob. Agent. Chemother.* 19: 435, 1981
- 4) SHANNON, K. et al.: In vitro antibacterial activity and susceptibility of the cephalosporin Ro 13 9904 to beta-lactamases. *Antimicrob. Agent. Chemother.* 18: 292, 1980
- 5) ANGEHRN, P. et al.: Ro 13-9904, a long-acting broad-spectrum cephalosporin: In vitro and in vivo studies. *Antimicrob. Agent. Chemother.* 18: 913, 1980
- 6) WISE, R. et al.: Ro 13 9904: A cephalosporin with a high degree of activity and broad antibacterial activity: an in vitro comparative study. *J. Anti-*

- microb. Chemother. 6 : 595, 1980
- 7) HINKLE, A.M. et al.: In vitro evaluation of Ro 13-9904. Antimicrob. Agent. Chemother. 18 : 574, 1980
 - 8) 上田 泰, 他 : Cefpiramide (SM-1652) に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 31 (S-1) : 246, 1983
 - 9) PATEL, I.H. et al.: Pharmacokinetics of Ceftriaxone in humans. Antimicrob. Agent. Chemother. 20: 634, 1981
 - 10) SEDDON, M. et al.: Pharmacokinetics of Ro 13-9904, a broad-spectrum cephalosporin Antimicrob. Agent. Chemother. 18 : 240, 1980
 - 11) STOECKEL, K. et al.: Effects of concentration-dependent plasma protein binding on ceftriaxone kinetics. Clin. Pharmacol. Ther. 29 : 650, 1981
 - 12) 由良二郎, 他 : 外科領域における Cefpiramide (SM-1652) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 31 (S-1) : 681, 1983
 - 13) STOECKEL, K.: Pharmacokinetics of Rocephin, a highly active new cephalosporin with an exceptionally long biological half-life. Chemotherapy 27 (S-1) : 42, 1981
 - 14) 上田 泰, 他 : 6059-S にかんする臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-7) : 370, 1980
 - 15) 齋藤 篤, 他, Cefotetan (YM 09330) に関する臨床的研究。Chemotherapy 30 (S-1) : 380, 1982

CLINICAL STUDIES ON CEFTRIAZONE (Ro 13-9904)

TAKEHISA YAMAJI, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, MASAHISA OMORI,
KOYA SHIBA, HIRONOBU IHARA, TOSHIO HOJO,
MASANOBU KAJI and TADASHI MIYAHARA
The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine
YASUSHI UEDA
The Jikei University School of Medicine

Antimicrobial activity, absorption, excretion and clinical effects of ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904), a new cephem antibiotic, were studied, and the following results were obtained.

1. Antimicrobial activity

CTRX exhibited antibacterial activities superior to CTM and CPZ, but equal to CZX and LMOX against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* and *C. freundii*; while superior to these 4 drugs against *S. marcescens*, *P. mirabilis*, indole positive *Proteus* sp.. CTRX was inferior to CFS against *P. aeruginosa*.

2. Absorption and excretion

The mean serum levels of CTRX at 5 minutes after a single 1,000 mg intravenous injection in healthy adults were 163.3 $\mu\text{g/ml}$, and at 1 hour and 24 hours, 73.8 $\mu\text{g/ml}$ and 7.7 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The mean half lives were 0.273 hours in α phase and 6.80 hours in β phase.

The mean urinary concentration after 2 hours of injection was 3,104 $\mu\text{g/ml}$, and the mean urinary recovery rate was 63.4% by 24 hours after intravenous injection.

Effects of concomitant administration of probenecid with CTRX to the absorption and excretion of CTRX were not observed.

3. Clinical effects

CTRX was administered to 3 cases of respiratory tract infections and 6 of urinary tract infections and gave following results; good in 6 cases, poor in 3 cases. No serious side effects were found.