

## Ceftriaxone (Ro 13-9904) に関する研究

国井乙彦・小松 喬・西谷 肇  
家城隆次・斧 康雄・三輪史朗  
東京大学医科学研究所内科

## 要 旨

新しいセフェム系抗生物質 ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) について検討した。

CTRX は臨床材料から分離した *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* 等に対しすぐれた抗菌力を示し, cefotaxime とほぼ同等で cefazolin よりはるかに低い MIC を示す株が多かった。また *P. aeruginosa* に対してもかなりの抗菌力を示しやはり cefotaxime とほぼ同等であった。

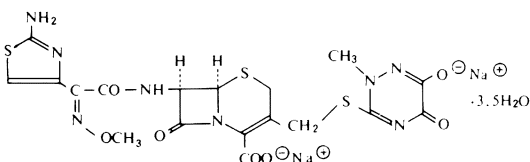
急性腎盂腎炎 1 例, 急性肺炎 1 例計 2 例に本剤 0.5g 1 日 2 回または 1 g 1 日 1 回の比較的少量を 8~12 日間投与し, 両者とも有効であった。本剤投与によると思われる副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

## 序 文

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) は F. Hoffmann-La Roche の研究陣によって開発された新しいセフェム系抗生物質で, Fig. 1 のごとき構造式を有し, 他のいわゆる第 3 世代のセフェム系抗生物質と同様に, *in vitro* では広い抗菌スペクトルを有している。その抗菌力はグラム陽性球菌に対しては cefazoline (CEZ) よりやや劣るが, グラム陰性桿菌に対しては CEZ よりはるかにすぐれており, 嫌気性菌とくに *B. fragilis* に対しても cefoxitin (CFX) や cefotaxime (CTX) と同等の抗菌力を示すといわれている<sup>2-4)</sup>。また *in vivo* すなわちマウスの感染防禦効果は *E. coli*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* などを含む多くの菌で, 対照薬剤とした CTX, CPZ, CMX, CEZ, ABPC 等よりも ED<sub>50</sub> は低く, すぐれた効果を示したとされている<sup>5)</sup>。

この抗生物質について若干の検討を加えたのでその成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CTRX



## I. 基礎的検討

## 1. 実験方法

## 1) 感受性検査

当院において臨床材料から分離された *E. coli* 39 株, *Klebsiella* 17 株, *Proteus* 12 株, *Pseudomonas* 17 株合計 85 株の菌について, 日本化学療法学会標準法に準じて本剤の MIC を測定した。これらの細菌の Heart Infusion Broth (HIB) 1 夜培養原液の 100 倍稀釈液 (10<sup>6</sup>/ml) について測定した。なお CTX, CEZ についても同様に同時に測定し相互の比較も行った。

## 2. 実験成績

HIB 1 夜培養原液の 100 倍稀釈液を接種したときの感受性試験の成績は Table 1~4 に示すとおりである。

*E. coli* 39 株に対する本剤の MIC は <0.1~50 μg/ml に分布し, 0.1 μg/ml 以下のものが 28 株認められた (Table 1)。

*Klebsiella* 17 株 (うち 1 株は *K. oxytoca*) の MIC は <0.1~6.4 μg/ml に分布し 0.1 μg/ml 以下のものが 13 株認められた (Table 2)。

*Proteus* 12 株 (*P. mirabilis* 5 株, *P. vulgaris* 6 株, *P. morganii* 1 株) の MIC は <0.1~12.5 μg/ml に分布し 0.1 μg/ml 以下が 8 株であった (Table 3)。

*Pseudomonas* 17 株 (*P. aeruginosa* 16 株, *P. putida* 1 株) の MIC は <0.1~50 μg/ml に分布しピークは 6.4~12.5 μg/ml に認められた (Table 4)。

これらの菌株に対する本剤と CTX および CEZ の

Table 1 MIC of CTRX, CTX and CEZ to *E. coli* (39 strains)

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	(10 <sup>6</sup> /ml)													
	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50	100	200	>200
CTRX	28*		4	2		1		1	2		1			
CTX	30*		1	2	2			2	1	1				
CEZ					5*	14	7	2	4	5				2

\**E. coli* NIHJTable 2 MIC of CTRX, CTX and CEZ to *Klebsiella* (17 strains)

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	(10 <sup>6</sup> /ml)													
	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50	100	200	>200
CTRX	13(2)		2		1			1						
CTX	15(2)			1					1					
CEZ					3	8(1)	1	1	1(1)	1				2

( ) : *K. oxytoca*Table 3 MIC of CTRX, CTX and CEZ to *Proteus* (12 strains)

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	(10 <sup>6</sup> /ml)													
	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50	100	200	>200
CTRX	8(4)		*				1(1)		2(1)					
CTX	8(4)			1(1)	*			1	1(1)					
CEZ								5(2)	1				2(1)	3*(3)

( ) : *P. vulgaris*\* : *P. morganii*Table 4 MIC of CTRX, CTX and CEZ to *Pseudomonas* (17 strains)

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	(10 <sup>6</sup> /ml)													
	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50	100	200	>200
CTRX	1					2		6	6(1)	1	1			
CTX	1					1	3	4	5(1)	3				
CEZ														17(1)

( ) : *P. putida*

MIC 相関は Fig. 2~5 に示すとおりで *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* の各菌種とともに、本剤はほぼ CTX に匹敵する抗菌力を示し、CEZ よりはるかにすぐれていた。

## II. 臨床成績

急性腎盂腎炎 1 例、急性肺炎 1 例、計 2 例に本剤 0.5g 1 日 2 回または 1g 1 日 1 回点滴静注により 8~12 日間使用した。2 例とも有効で、臨床的副作用、臨床検査値





mm, CRP+。本剤1日1回, 1gを生理的食塩水200mlに溶解し, 約30分かけて点滴静注8日間施行した。投与開始後5日目で白血球数4,300, 赤沈1時間値28mm, CRP-, 胸部X線所見上も異常陰影が吸収改善され, また, 咳, 痰等の自覚症状も改善をみ有効と判定された (Fig. 7)。喀痰の細菌は正常細菌叢のみで細菌学的効果判定は不能であった。本剤投与による副作用, 臨床検査値の異常等 (Table 5) は認められなかった。

III. 考察およびまとめ

本剤は臨床材料から分離された *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* 等の大部分の菌株に対し, CEZ よりはるかにすぐれた抗菌力を示し, CTX とほぼ同等の強い抗菌力を示した。*P. aeruginosa* に対しても CTX とほぼ同程度の抗菌力が認められた。そのほか *H. influenzae*, *S. marcescens*, *N. gonorrhoeae* 等に対しても, すぐれた抗菌力を有しており<sup>1-9)</sup>, これらの菌による感染症に臨床効果が期待される。

本剤は CTX や CXM と同様に 7 位に  $\alpha$ -methoxyimino 基をもっており, そのために多くの  $\beta$ -lactamase に対して安定で, 多くの  $\beta$ -lactamase 産生菌に対しても強い抗菌力を示すものと考えられる。

本剤はヒトに 1g 静注した場合の血中半減期は 5 ~ 7 時間ときわめて長く<sup>5,6)</sup>, CTX (0.83時間), CMX (0.96時間), CZX (1.33時間) 等とは著しく異なっている。本剤の化学構造は CTX, CMZ, CZX 等とは母核の 3 位の側鎖が異なる以外はきわめてよく類似しており, この薬動学的性質の特徴はおそらく 3 位の側鎖によるものであろうと考えられる。

Fig. 6 A.H., 69y.o., F., Pyelonephritis

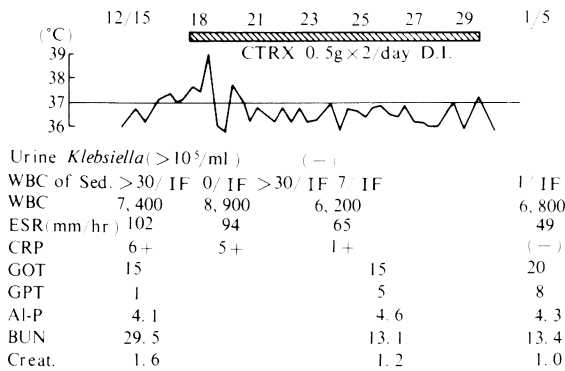


Fig. 7 Z.I., 28y.o., M., Pneumonia

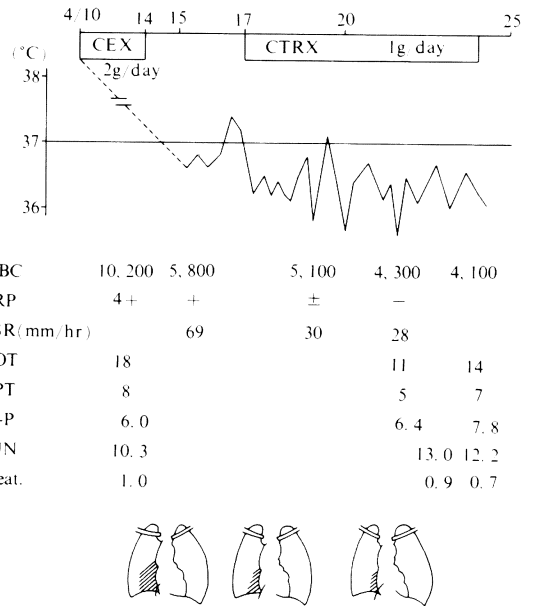


Table 5 Laboratory findings before and after treatment with CTRX

Case No.	Treatment	RBC (x10 <sup>4</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eosinophilic cell (%)	GOT (5 ~ 40U)	GPT (0 ~ 40U)	Al-P (2.3 ~ 10.4U)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	Before	347	11.5	33.5	7,400	7	15	1	4.1	29.5	1.6
	During	322	10.2	31.5	6,200	2	15	5	4.6	13.1	1.2
	After	353	11.4	35.0	6,800	6	20	8	4.3	13.4	1.0
2	Before	470	15.6	44.0	5,800	0.5	18	8	6.0	10.3	1.0
	During	462	15.6	43.0	4,300		11	5	6.4	13.0	0.9
	After	452	15.0	42.5	4,100	1.0	14	7	7.8	12.2	0.7

感染動物の治療実験において本剤の方がCTXやCMXより治療効果がまさっており、これは本剤の血中濃度が他剤よりも長時間持続して高いことも一因であろうと考えられる。

このような成績から、臨床例においても、本剤感受性菌による軽症～中等症の感染症に対し、比較的少ない投与量、投与回数でも治療効果が得られるのではなかろうかと期待が持たれる。

今回私共が本剤を使用した症例は1例は急性腎盂腎炎で1日0.5g 2回、1例は急性肺炎で1日1g 1回という比較的少量投与であったが、2例とも有効であった。臨床的副作用、臨床検査値の異常増悪などは認められなかった。今後さらに症例数を増して検討するに備えるものと考えられた。

#### 文 献

- 1) REINER, R.; U. WEISS, U. BRAMBACHER, P. LANZ, M. MONTAVON, A. FURLENMEIER, P. ANGEHRN & P. J. PROBST: Ro 13-9904/001, A novel potent and long-acting parenteral cephalosporin. *J. Antibiot.* 33: 783~786, 1980
- 2) WEISE, R.; A. P. GILLET, J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: Ro 13-9904: A cephalosporin with a high degree of activity and broad antibacterial activity: an in vitro comparative study. *J. Antimicrob. Chemother.* 6: 595~600, 1980
- 3) SHANNON, K.; A. KING, C. WARREN & I. PHILLIPS: In vitro antibacterial activity and susceptibility of the cephalosporin Ro 13-9904 to beta-lactamases. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 18: 292~298, 1980
- 4) 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. Agents & Chemother.* 18: 913~921, 1980
- 5) PATEL, I. H.; S. CHEN, M. PARSONNET, M. R. HACKMAN, M. A. BROOKS, J. KONIKOFF & S. A. KAPLAN: Pharmacokinetics of ceftriaxone in humans. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 20: 634~641, 1981
- 6) BROWN, R. M.; C. D. FINDLAY, J. E. ALLCOCK & R. WISE: The pharmacokinetics and tissue penetration of <Rocephin> Roche at two dosage levels. 12th Int. Congr. Chemother. Florence, Italy, 1981, Abstr. No. 625

## STUDIES ON CEFTRIAXONE (Ro 13-9904)

OTOHIKO KUNII, TAKASHI KOMATSU, HAJIME NISHIYA,  
RYUJI IEKI, YASUO ONO and SHIRO MIWA

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) showed favorable antibacterial activities against clinically isolated *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* and gave lower MICs than those of CEZ (cefazolin). Antibacterial activities of CTRX against *P. aeruginosa* were similar to those of cefotaxime.

CTRX was administered to one case of acute pyelonephritis at doses of 0.5 g intravenously twice a day for 12 days and to another case of pneumonia at doses of 1.0 g intravenously a day for 8 days, and resulted in good response in both cases. No side effect was found in both cases.