

Ceftriaxone (Ro 13-9904) の基礎的・臨床的研究

熊田 徹平・大井 聖至・戸塚 恭一

東京女子医科大学内科

四反田 都・大沼 栄子

東京女子医科大学臨床中央検査部

要 約

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) について以下の検討を行った。

抗菌力では、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* に対して cefotaxime とほぼ同じ成績を示した。*S. aureus*, *S. epidermidis* に対しては cefazoline に比して劣り、*P. aeruginosa* では cefoperazone に比べ劣る成績であった。

吸収排泄では 1g 静注後 30 分で 153~156 μ g/ml の血中濃度を示し、12 時間後で 33~46 μ g/ml、24 時間後でも 10~30 μ g/ml を示した。尿中回収率は 8 時間までで、39~46% であった。

臨床成績では、*E. coli* と *P. rettgeri* の複数菌感染、*P. morgani*, *P. mirabilis* による慢性尿路感染 3 例に 1 日 2g を 10~11 日間使用し、全例有効であった。副作用は認められなかったが、臨床検査成績では 3 例中 2 例に肝機能検査で異常値が認められた。

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) はロシュ社にて開発された新しい cephem 系抗生物質であり β -lactamase に対して安定であることと、蛋白結合率が高く、血中半減期が長いことが特徴とされている。

本剤について検討する機会を得たので、以下その成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

臨床分離の保存菌株について本剤に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に従い、平板希釈法にて測定した。

菌株は *S. aureus* 30 株、*S. epidermidis* 23 株、*E. coli* 30 株、*K. pneumoniae* 26 株、*E. cloacae* 30 株、*S. marcescens* 30 株、*P. aeruginosa* 28 株であった。対照薬剤として cefotaxime (CTX), cefazolin (CEZ) を、*P. aeruginosa* に対しては cefoperazone (CPZ) を同時に測定した。

接種菌液は 18 時間培養液を 100 倍希釈したものを用いた。

2. 成績

S. aureus 30 株では MIC のピークは 1.6 μ g/ml にあり、CTX とほぼ同じ成績であったが、CEZ に比べては劣っていた (Table 1, Fig. 1)。

S. epidermidis 23 株では MIC は 0.4~25 μ g/ml の範囲に広く分布し、CTX よりやや劣る成績であった。*S. aureus* と同様、CEZ に比べて劣る成績であった (Table 2, Fig. 2)。

E. coli 30 株に対しては CTX と同様、全株 0.2 μ g/ml 以下の MIC を示した (Table 3)。

K. pneumoniae 26 株では、24 株が 0.2 μ g/ml 以下の MIC を示し、CTX と同じ成績であったが、MIC 12.5 μ g/ml 以上を示したものが 2 株認められた (Table 4)。

E. cloacae 30 株では 0.2 μ g/ml 以下および 12.5 μ g/ml に二峰性のピークがみられ、CTX とほぼ同じ成績が得られた (Table 5, Fig. 3)。

S. marcescens 30 株では 11 株が 0.2 μ g/ml 以下であったが、他は 1.6~25 μ g/ml の範囲に分布した。CTX の成績とはほぼ同じであった (Table 6, Fig. 4)。

P. aeruginosa 28 株に対しては半数が 100 μ g/ml 以上の MIC を示した。CTX とほぼ同じ成績であったが、CPZ に比べては劣る成績であった (Table 7, Fig. 5)。

II. 吸 収 ・ 排 泄

1. 実験方法

健康成人 3 名 (23~36 歳) の志願者に対して、本剤 1g を 5%ブドウ糖液 20ml に溶解し、約 5 分で静脈内投与を行い、血中濃度および尿中濃度を経時的に測定した。

Table 1 Susceptibility of *S. aureus* to CTRX, CTX and CEZ

(30 strains)

	0.2 \geq	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	≥ 100
CTRX	2	1		17	2	7	1			
CTX	3		3	15	1	3	4	1		
CEZ	20	1	3	1	5					

Fig. 1 Correlations of MIC of *S. aureus* between CTRX and CTX, CEZ

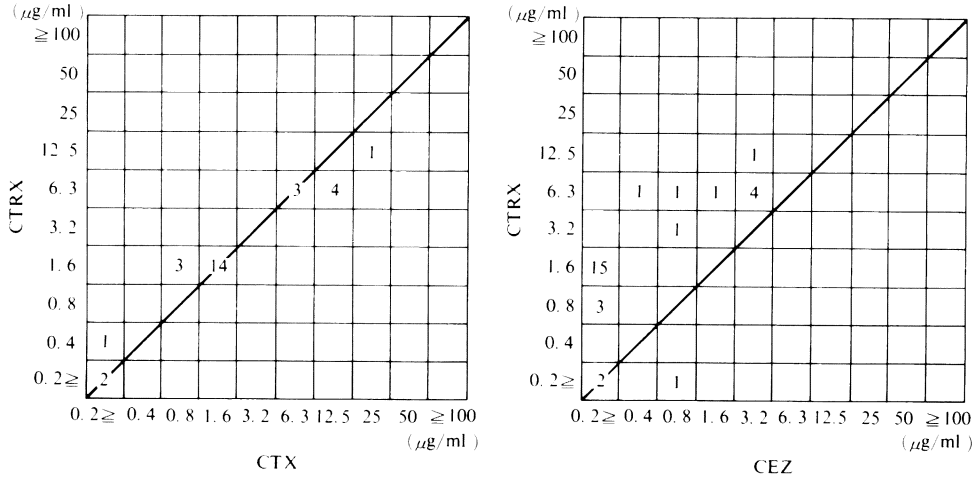


Table 2 Susceptibility of *S. epidermidis* to CTRX, CTX and CEZ

(23 strains)

	0.2 \geq	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	≥ 100
CTRX	1	5	2	5	3	3	2	2		
CTX	3	2	3	8	1	1	1	4		
CEZ	16	1		1	3	2				

Fig. 2 Correlations of MIC of *S. epidermidis* between CTRX and CTX, CEZ

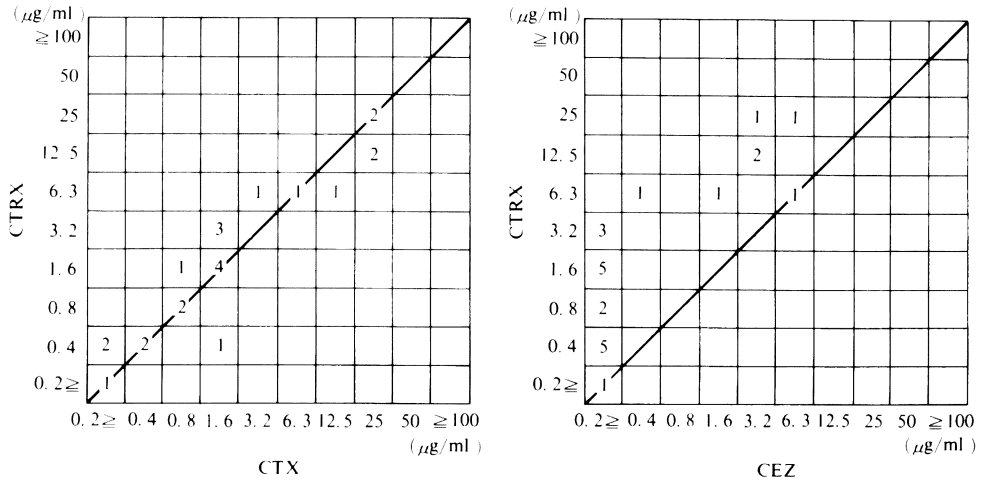


Table 3 Susceptibility of *E. coli* to CTRX, CTX and CEZ

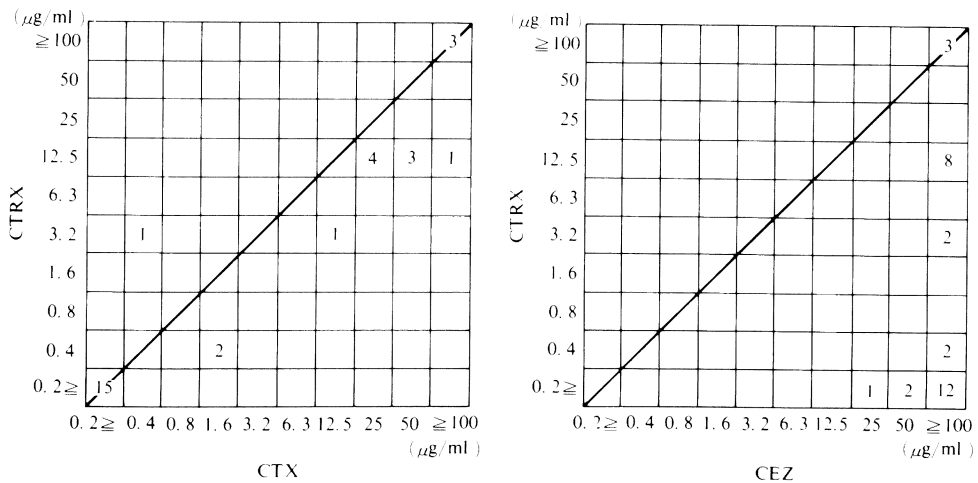
		(30 strains)									
		0.2 \geq	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	≥ 100
CTRX	30										
CTX	30										
CEZ	9	5	8	3	2	2		1			

Table 4 Susceptibility of *K. pneumoniae* to CTRX, CTX and CEZ

		(26 strains)									
		0.2 \geq	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	≥ 100
CTRX	24							1	1		
CTX	24					1		1			
CEZ		3	11	4	1	3					4

Table 5 Susceptibility of *E. cloacae* to CTRX, CTX and CEZ

		(30 strains)									
		0.2 \geq	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	≥ 100
CTRX	15	2				2		8			3
CTX	15	1		2				1	4	3	4
CEZ									1	2	27

Fig. 3 Correlations of MIC of *E. cloacae* between CTRX and CTX, CEZ

血中濃度は静注終了後5分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間の各血清検体について測定した。尿中濃度は0～2時間、2～4時間、4～6時間、6～8時間、8～12時間に集められた各尿検体をリン酸緩衝液で20倍に希釈したものについて測定した。

尿中回収率は濃度に尿量を乗じて求めた。

測定は高速液体クロマトグラフィー法(HPLC)により行った。機器はWaters製6000型ポンプ、カラムはLichrosorb P18 ($\phi 4\text{mm} \times 150\text{mm}$) (ガスクロマト工業製)、検出器はUV-450 (Waters製、254nm)を使用した。移

Table 6 Susceptibility of *S. marcescens* to CTRX, CTX and CEZ

(30 strains)

	0.2 \geq	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	≥ 100
CTRX	11			7	3	1	4	3		1
CTX	11		3	7	1	5		2		1
CEZ										30

Fig. 4 Correlations of MIC of *S. marcescens* between CTRX and CTX, CEZ

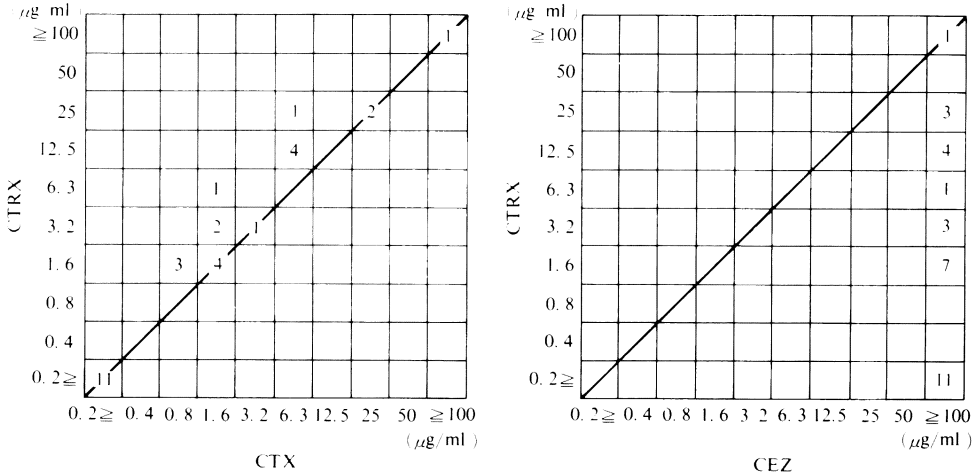


Table 7 Susceptibility of *P. aeruginosa* to CTRX, CTX, CEZ and CPZ

(28 strains)

	0.2 \geq	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	≥ 100
CTRX				1	1	3	3	2	4	14
CTX	1				5	6	4	2	5	5
CEZ										28
CPZ			2	1	15	4	4	1		1

Fig. 5 Correlations of MIC of *P. aeruginosa* between CTRX and CTX, CPZ

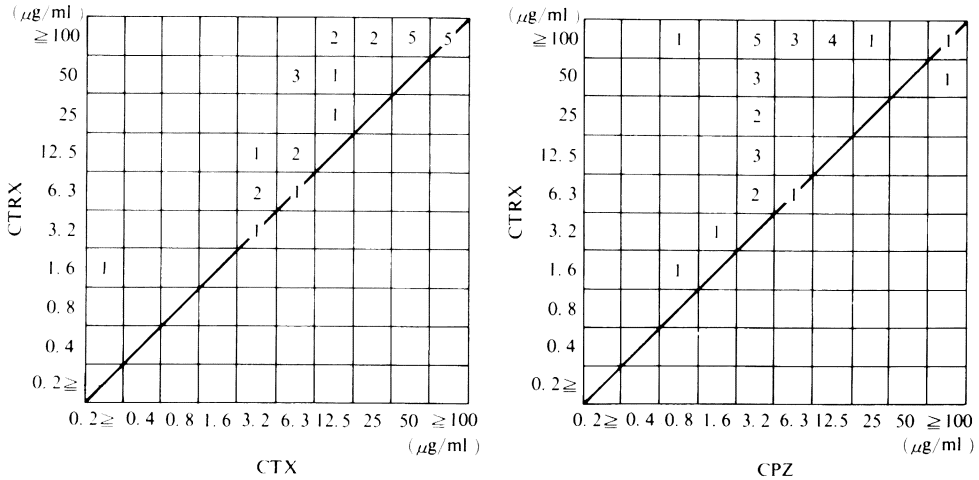


Fig. 6 Serum concentration of CAZ
1g i.v. (n=3)
(Standard: Consera)

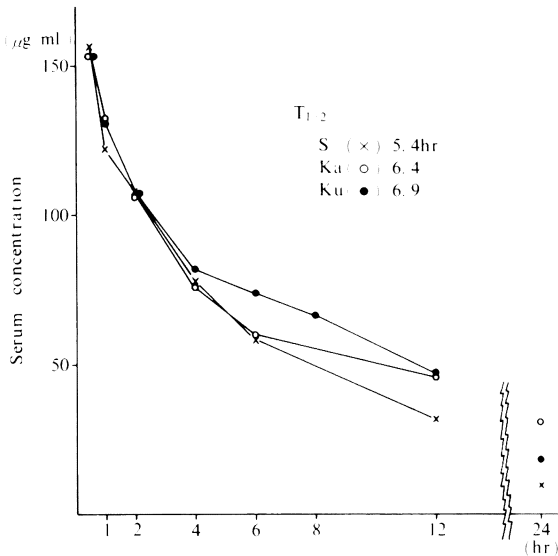


Table 8 Urinary recovery

	(n = 3)		
	S	Ka	Ku
0 ~ 2h	214 mg	208 mg	179 mg
2 ~ 4h	89	119	83
4 ~ 6h	65	70	74
6h R. Rate	(36.8%)	(39.7%)	(33.6%)
6 ~ 8h	43	58	56
8h R. Rate	(41.1%)	(45.5%)	(39.2%)
8 ~ 12h		79	64
12h R. Rate		(53.4%)	(45.6%)

動相は、Acetnitril 300ml, 1M (NaH₂PO₄+Na₂HPO₄ (6:4)) 19ml, Tetra-n-amyl ammonium bromide 3.8g に純水を添加し、全体を 1,000ml とした。送液速度は 1.0 ml/min で、CTRX のピークは 4.4min にみられた。

標準曲線は血中濃度に対しては Consera 血清を使用し、尿中濃度の場合は pH7.4 リン酸緩衝液を用いて作製した。血清検体の除蛋白は、血清検体 0.5ml に Methanol 1ml を加え、振盪後、3,000cpm・5min の遠沈を行い、上清を用いる方法による。

2. 成績

血中濃度・尿中回収率の成績は Fig. 6, Table 8 に示すごとくであった。

血中濃度は、投与後 30 分で 153~156 µg/ml、1 時間で 122~132 µg/ml、6 時間後で 58~74 µg/ml を示し、24 時間後でも 10~31 µg/ml と高い濃度が認められた。半減期は 5.4~6.9 時間 (12 時間値まで) であった。

尿中回収率は 6 時間までに 34~36%、8 時間までに 39~46%、12 時間までに 46~53% を示した。

III. 臨床成績

本剤を慢性尿路感染症 3 例に使用した。患者は Table 9 に示すごとく、全例女性であり、78~82 歳の高齢者であった。3 例とも尿道留置カテーテルを使用していた。

本剤の投与方法は、全例 1 回 1g を 1 日 2 回、5%ブドウ糖液 100ml に溶解して 30~60 分をかけて点滴静注にて投与した。投与期間は 10~11 日であり、総投与量は 20~22 g であった。

分離菌種は *E.coli* と *P.rettgeri* の複数菌感染、*P.morganii*, *P.mirabilis* であり、菌数はいずれも 10⁵/ml 以上で、本剤投与後 3~6 日で菌消失を認めた。

3 症例とも、発熱、膿尿、白血球数増多、CRP 6 (+) を認めたが、本剤使用にて臨床症状・検査所見の改善が認められた。臨床効果は有効と判断した。

症例 1 の臨床経過を Fig. 7 に示した。脳梗塞にて臥床中で、背部に褥創を認めた。38℃ 台の発熱、膿尿、白血球数 18,700、CRP 6 (+) にて、尿培養で *E.coli*, *P.rettgeri* を 10⁵/ml 検出した。本剤投与にて菌消失、臨床症状の改善は認められたが、下熱は遅く、投与 7 日目で白血球数は 12,000 を示した。11 日間投与後、白血球数は 8,700 と改善したが、CRP の改善は遅かった。褥創の変化はとくになく、臨床効果としては有効とした。

副作用は 3 例とも認められなかった。

本剤投与前後における臨床検査成績を Table 10 に示してあるが、症例 2 において GOT が 11→43、GPT が 8→40 に上昇した。Al-P は 5.7→7.8 であった。また、症例 3 で GOT が 30→38 と投与中に一時上昇したが、終了時には 27 と正常化した。一方、Al-P は 7.0→10.4→14.9 と上昇した。これらは投与後 3 週間の検査では正常化しており、本剤によるものであると考えられた。

皮内テスト陽性による投与中止例は認めなかった。

IV. 考 按

CTRX は β-lactamase に対する安定性ととも、高い蛋白結合率と長い半減期とを特徴とする抗生剤で、グラム陰性菌を主体に広い抗菌スペクトラムをもっている^{1,2)}。

第 29 回日本化学療法学会東日本支部総会の新薬シンポジウムにおいて本剤に関する報告が行われ²⁾、全国研究機

Table 9 Clinical results of CTRX therapy

No.	Age	Sex	Diagnosis	Dose	Days	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
1	82	F	Chronic pyelonephritis	1g × 2	11	<i>E. coli</i> (++) → (-) <i>P. rettgeri</i>	(+)	(-)
2	79	F	Chronic pyelonephritis	1g × 2	10	<i>P. morganii</i> (++) → (-)	(+)	GOT GPT
3	78	F	Chronic pyelonephritis	1g × 2	10	<i>P. mirabilis</i> (++) → (-)	(+)	Al-P

Fig. 7 Clinical course of Case 1

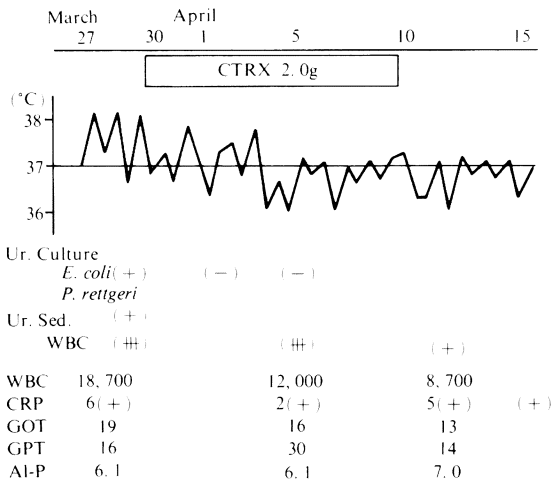


Table 10 Laboratory data before and after CTRX therapy

	1		2		3	
	b	a	b	a	b	a
RBC	340	287	387	397	399	444
Hb	9.9	8.5	11.1	11.4	13.3	14.9
Ht	34	27	35	35	41	45
WBC	18,700	8,700	6,900	5,100	11,600	7,500
GOT	19	13	11	43	30	27
GPT	16	14	8	40	21	15
LDH			212	258	647	623
Al-P	6.1	7.0	5.7	7.8	7.0	14.9
BUN	52.6	32.5	17.4	13.9	16.9	16.6
Cr.	1.4	1.0	1.5	1.2	0.8	0.8

関の成績が示された。

本剤の抗菌スペクトラムはグラム陰性菌を主体として、CTX とほぼ同等の抗菌力をもつことが示されたが、われわれの成績もその成績とほぼ同様であった。*Staphylococcus* に対する抗菌力は CEZ に比べて劣り、*P. aeruginosa* に対しては CPZ よりやや劣っていた。この点については臨床応用の上で注意すべきことである。

本剤の吸収排泄についても、新薬シンポジウムにおいて報告された全国成績とほぼ同様であった。血中半減期が非常に長い一方、尿中排泄は当然のことながら遅く、8時間までの尿中回収率は39~46%であった。また、胆汁中濃度は高いことが知られている。

全国集計での臨床成績では内科系では80%程度の有効率が示され、1日1回投与でも1日2回投与とほぼ同じ成績が示された。われわれは本剤を尿路感染症3例に1回

1g、1日2回、10~11日間使用した。*E. coli*、*P. rettgeri*、*P. morganii*、*P. mirabilis* を起炎菌とし、3例とも菌消失を認め、有効であった。症例1では治癒傾向かやや遅かったが、その要因は必ずしも明確ではない。

副作用は3例とも認められなかった。本剤投与前後の臨床検査成績は2例において肝機能検査値の異常が認められた。

本剤は半減期の長いことが特徴とされているが、有効性・安全性の面に関し、投与量との兼ね合いにおいて、さらに検討するべきものと考えられる。

文 献

- 1) NEU, H.C.; N.J.MEROPOL & K.P.FU : Antibacterial activity of ceftriaxone (Ro 13-9904) a β -lactamase-stable cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19 : 414, 1981
- 2) 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)、1982

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDY OF CEFTRIAXONE (Ro 13-9904)

TEPPEI KUMADA, SATOSHI OOI and KYOICHI TOTSUKA
Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College
MIYAKO SHITANDA and EIKO OONUMA
Clinical Laboratory Center, Tokyo Women's Medical College

Fundamental and clinical study of ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) was carried out and the following results were obtained.

CTRX showed almost the equal antibacterial activity to cefotaxime against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* and *S. marcescens* while it was inferior to cefazoline against *S. aureus* and *S. epidermidis* and to cefoperazone against *P. aeruginosa*.

As to absorption and excretion, the blood level of CTRX was 153 to 156 $\mu\text{g/ml}$ at 30 min after an intravenous injection with 1 g, 33 to 46 $\mu\text{g/ml}$ at 12 h and 10 to 30 $\mu\text{g/ml}$ at 24 h. The urinary recovery rate within 8 h ranged from 39 to 46%.

The clinical results were good in all the 3 cases given a daily dose of 2 g for 10 to 11 days: one case of multiple infections due to *E. coli* and *P. rettgeri* and two of chronic urinary tract infections due to *P.morganii* or *P. mirabilis*.

No side effects were observed while the clinical laboratory test found abnormality in hepatic function in two out of the 3 cases.