

Ceftriaxone (Ro 13-9904) の臨床的検討

渡辺一功・浜本恒男・日比野順子・椎名和彦
泉 昭・森 健・池本秀雄
順天堂大学医学部内科

要 旨

新たにスイス, F. Hoffmann-La Roche & Co., Ltd.にて開発された cephalosporin 系抗生剤である ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) を呼吸器感染症10症例に投与し, その臨床効果と副作用について検討した。

対象とした症例は男子3例, 女子7例, 年齢分布は44歳より86歳(平均年齢69.8歳)におよび, 疾患の内訳は肺炎3例, 慢性気管支炎3例, 急性気管支炎2例, 気管支拡張症1例, のちに非定型抗酸菌症と診断された1例の計10症例である。投与方法は1回0.5g, 1日2回, 1回1.0g, 1日2回の静注3例以外は全て1回1.0g, 1日2回の点滴静注である。投与日数は非定型抗酸菌症1例を除けば7日より17日(平均11.2日)であり, 総投与量は10gから34g(平均21.2g)である。

臨床効果は非定型抗酸菌症の1例を除いた9例中, 著効3例, 有効5例, 無効1例であり, 有効率は88.9%。疾患別では肺炎3例中, 著効2例, 有効1例, 慢性気管支炎3例は全て有効, 急性気管支炎2例中, 著効1例, 有効1例, 気管支拡張症1例は無効であった。

細菌学的には ABPC 耐性の *H. influenzae* の1例は除菌可能であったが, *P. aeruginosa* の1例は除菌不能であった。副作用としては発疹, 下痢を各1例に認めたが, 臨床検査値の異常は認めなかった。

以上の結果より本剤は呼吸器感染症に有用な抗生物質の一つであると考えられた。

はじめに

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) はスイス F. Hoffmann-La Roche & Co., Ltd. で開発された cephalosporin 系の注射用抗生物質であり, その化学構造は Fig. 1 に示すごとくで, 3位側鎖に新規のトリアジン環をもっている。

CTRX は抗菌スペクトラムが広域であり, *E. coli*, *K. pneumoniae* はもとより *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *H. influenzae* に強い抗菌力を示し, *in vitro* における効果より *in vivo* における効果が優れているという。

また本剤の臨床薬理学的特徴は静注, 点滴静注で高い血中濃度がえられ, その半減期は7~8時間であり¹⁾, 従来の cephalosporin 系の抗生物質のなかでは血中濃度半減期が最も長いことである。また体内ではほとんど代謝をうけず, 未変化体のまま尿中に48時間までに約60%が排泄される²⁾。

今回, 著者らは本剤を呼吸器感染症の10例に使用する機会をえたので, その成績などについて報告する。

1. 対象ならびに方法

対象は順天堂大学医学部内科および関連病院内科に入院した延べ10症例であり, 年齢は44歳より86歳で, 男子3例, 女子7例で平均年齢は69.8歳である。疾患の内訳は肺炎3例, 慢性気管支炎3例, 急性気管支炎2例, 気管支拡張症1例, 本剤による治療開始後に非定型抗酸菌症と診断された1例の計10症例である (Table 1)。なお症例1と症例5は同一症例で2回の入院時に本剤を投与した。

Fig. 1 Chemical structure of CTRX

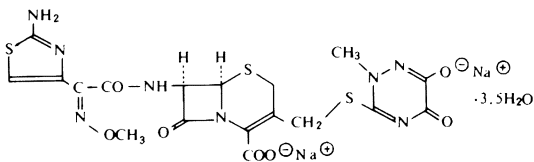


Table 1 Clinical summary of CTRX

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment			Isolated organisms*			Effect		Side effect
				Daily dose (mg x time)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	Count	MIC : /ml (μ g/ml)	Clinical	Bacterio- logical	
1. K.T.	74	F	<u>Chronic bronchitis</u>	0.5 x 2 (IV)	10	10	<u>H. influenzae</u> N.F.	3(+)	0.006	Good	Eradicated	(-)
2. Y.K.	58	M	<u>Atypical mycobacteriosis</u> <u>Hyperthyroidism</u>	1.0 x 2 (DIV)	4	7	—	—	—	N.D.	Unknown	(-)
3. S.I.	71	M	<u>Bronchiectasis</u> <u>Liver cirrhosis</u>	1.0 x 2 (DIV)	17	34	<u>P. aeruginosa</u> <u>P. aeruginosa</u>	2(+) 2(+)	—	Poor	Persisted	(-)
4. K.U.	79	F	<u>Acute bronchitis</u> <u>Hypertension</u>	1.0 x 2 (DIV)	7	14	N.F. N.F.	—	—	Good	Unknown	(-)
5. K.T.	75	F	<u>Chronic bronchitis</u>	1.0 x 2 (DIV)	8	15	N.F.	—	—	Good	Unknown	(-)
6. M.N.	44	F	<u>Acute bronchitis</u>	1.0 x 2 (DIV)	7	14	—	—	—	Excellent	Unknown	(-)
7. J.F.	60	F	<u>Pneumonia</u>	1.0 x 2 (DIV)	14	28	N.F. N.F.	—	—	Excellent	Unknown	Eruption
8. T.I.	72	F	<u>Pneumonia</u>	1.0 x 2 (DIV)	14	28	N.F.	—	—	Excellent	Unknown	(-)
9. R.S.	86	M	<u>Chronic bronchitis</u> <u>Diabetes mellitus</u>	1.0 x 2 (IV)	14	28	N.F. N.F.	—	—	Good	Unknown	(-)
10. T.S.	79	F	<u>Pneumonia</u>	1.0 x 2 (IV)	10	20	N.F. <u>P. aeruginosa</u>	— 3(+)	—	Good	Exchanged	(+) Diarrhoea

N.F. : Normal flora, N.D. : Not determined, * Before treatment
* After treatment

II. 投与方法および効果判定

本剤の投与方法は Table 1 に示すごとく症例 1 は 1 回 0.5g を 1 日 2 回、症例 9 および 10 は 1 回 1.0g を 1 日 2 回、5 分かけての one shot 静注で投与した。その他の 7 症例は 1 回 1.0g を 100~250ml の生理的食塩水に溶解し、60~120 分の点滴静注法で 1 日 2 回投与した。

投与日数は症例 2 の非定型抗酸菌症の症例で 4 日間、7 g 投与で中止した症例を除いては 7 日より 17 日 (平均 11.2 日) であり、総投与量は 10g から 34g (平均 21.2g) である。

臨床効果の判定は、自覚症状のほか、白血球数、CRP、赤沈値、胸部レ線像などの諸検査成績と起炎菌の推移などを合せ総合的に判断した。本剤投与後にすみやかに起炎菌の消失をみ、臨床的に自・他覚症状の改善をみたものを著効 (Excellent)、起炎菌の消失とともに自・他覚症状が 3~4 日で軽減し、検査成績もかなり改善したものを有効 (Good)、自覚症状はある程度まで緩解したか、治癒にはいたらず検査成績もやや改善を示し、無効とはいえないものをやや有効 (Fair)、自・他覚症状、検査成績ともに不変または悪化したものを無効 (Poor) としている。また基礎疾患が重篤であり、他剤の併用を余儀なくされるもの、本剤の対象外疾患は効果判定不能 (Not determined; N. D.) として効果判定からは除外した。

副作用については自・他覚症状の出現の有無、臨床検査成績から検討をくわえた。

III. 成績

Table 1 に示すように呼吸器疾患 10 症例に対して CTRX を使用したが、効果判定が可能であった症例は 9 症例である。症例 2 は 58 歳男性で、昭和 56 年 12 月初旬より咳嗽、喀痰が出現、息切れ (Hugh Jones 2 度) を認めていたが、症状が漸次増悪し、発熱も出現したため本院に昭和 57 年 1 月 28 日に入院した。入院時の胸部レ線像では両上肺に巨大気腫性肺嚢胞があり、右中肺野に浸潤影を認めている。本剤 1 回 1 g を生理的食塩水 100ml に溶解、1 日 2 回の点滴静注を開始したが、7 回 (3.5 日、計 7 g) の投与でも発熱が持続し、自・他覚的症状も軽減せず、胸部レ線上胸水の出現を認めたため他剤に変更した。のちに喀痰検査にて抗酸菌が分離され非定型抗酸菌症と確診されたため効果判定不能として効果判定から除外した。

治療効果は 9 例中著効 3 例、有効 5 例、無効 1 例となり、有効率は 9 例中 8 例、88.9% である。疾患別では Table 2 に示すごとく、急性気管支炎 2 例中、著効 1 例、有効 1 例、慢性気管支炎 3 例は全例有効、肺炎 3 例中、

Table 2 Summary of clinical trials of CTRX

	Excellent	Good	Fair	Poor	N.D.	Total
Acute bronchitis	1	1				2
Chronic bronchitis		3				3
Pneumonia	2	1				3
Bronchiectasis				1		1
Atypical mycobacteriosis					1	1
Total	3	5		1	1	10

N. D. : Not determined

著効 2 例、有効 1 例、気管支拡張症の 1 例は無効であった。

細菌学的にみると非定型抗酸菌の症例を除く 9 例中 2 例に起炎菌を決定することができた。症例 1 では *H. influenzae* を分離し、本剤 1 日 1 g、10 日間の投与により除菌できた。症例 3 では *P. aeruginosa* を分離し、本剤 1 日 2 g を 17 日間、総量 34g を投与したが除菌は不可能であった。症例 10 は本剤 1 日 2 g を 10 日間、総量 20g を投与したところ normal flora から *P. aeruginosa* に菌交代した。症例 1 の *H. influenzae* は ampicillin 耐性株であり、CTR の感受性試験では MIC は 0.006 μ g/ml 以下であり、CTX には 0.012 μ g/ml、CEZ には 25 μ g/ml、CMZ には 3.13 μ g/ml であった。

IV. 副作用

本剤投与前にペニシリン系、セフェム系抗生物質に対する薬剤アレルギーの既往歴を慎重に問診し、既往歴のないもの、また本剤皮内テスト陰性者に投与したが、皮内テスト陽性のため投与できなかった症例はなかった。

本剤の投与により症例 7 に発疹、症例 10 に下痢を認めしたが、発熱、痒痒感、悪心、嘔吐などは認めなかった。症例 7 の発疹は本剤投与 13 日後より軀幹、大腿部に発疹が出現、投与 14 日にて投薬を中止、2 日後には発疹は消失した。この間少量の副腎皮質ホルモン剤などを投与した。症例 10 の下痢は 7 日目より 1 日 2~5 回の下痢が出現したため、投与 10 日にて本剤の投与を中止、中止後 2 日にて下痢は消失した。この間止痢剤を投与した。

本剤投与前後における血液生化学検査および末梢血液検査所見は Table 3 に示すが、症例 3 の GOT の上昇は基礎疾患に肝硬変症があり、常時この程度の異常値がみられるため本剤による副作用とは考えにくい。その他の

Table 3 Laboratory findings before and after administration of CTRX

Case No.		GOT (U)	GPT (U)	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	R. ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Pl ($\times 10^4$)	E (%)
1	B						344	9.9	30.1	19.6	0
	A						324	9.3	27.7	25.6	15
2	B	22	6	6.0	21	1.1	409	13.7	40.0	30.9	0
	A	19	18	10.0	18	1.0	407	13.4	40.5	35.0	2
3	B	39	15	12.2	19	1.3	424	11.2	35.4	26.1	0.5
	A	76	22	13.1	16	1.1	414	11.4	34.7	14.7	6
4	B				13		405	12.1	36.4		
	A						415	12.7	37.0	24.3	3
5	B	32	6	10.0	11	1.1	329	9.5	28.3	33.3	6
	A	29	2	13.1	8	1.1	353	10.0	30.0	27.4	9
6	B	9	4	9.6	7.5	0.8	527	14.1	43.3	24.2	0
	A	13	10	8.5		0.8	507	12.7	42.4	32.5	3
7	B	20	18	4.6	10.9	1.0	358	12.1	31.9	22.2	0
	A	20	20	4.4		0.8	422	13.0	40.5	20.0	2
8	B	15	12	7.1		0.9	363	13.0	34.4		0
	A	15	6	5.5		0.9	385	12.0	38.7	11.6	4
9	B	27	6	10.0		1.7	446	12.3	39.2		1
	A	6	3	8.5		1.5	471	13.1	42.2		1
10	B	16	10	7.0		1.3	386	11.7	35.3	24.7	11
	A	15	13	5.3		1.1	392	12.0	34.7	17.2	7

B : Before treatment, A : After treatment

症例では血液生化学検査、末梢血液検査では特記すべき異常所見はみられなかった。

症例1で好酸球の増加を認めているが、本症例は症例5と同一症例であり、再入院した際の好酸球も0~14.5%の増加を示しており、原因は不明であるが必ずしも本剤によるものとは考えにくい。

クームス試験は症例5、9を除く8症例に施行されているが、症例3で直接法が陽性を示したほかは全て陰性であった。症例3のクームス試験は本剤投与後8日、15日では陰性であり、本剤が無効のため17日間で本剤を中止し piperacillin 1日4g投与に切り換えた5日後にクームス試験直接法が陽性となったため本剤によるものか、piperacillinのためか不明である。

V. 考 按

CTRXはスイスのF. Hoffmann-La Roche & Co.,

Ltd.で開発された cephalosporin 系の注射用抗生物質であり、3位側鎖に新規のトリアジン環をもち、抗菌スペクトラムが広域で、*E. coli*, *K. pneumoniae* はもとより *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *H. influenzae* に強い抗菌力を示し β -lactamase に強い抵抗性を示す。さらに *in vitro* より *in vivo* における効果が優れており、かつ臨床薬理学的に従来の cephalosporin 系抗生物質より長い7~8時間の血中濃度半減期をもち、尿中には未変化体のまま4時間までに約60%が排泄される。

今回我々は10症例の呼吸器感染症例に本剤を投与し、効果判定が可能であった9症例中8例(88.9%)に有効以上の成績をえたが、第29回日本化学療法学会東日本支部総会での新薬シンポジウム²⁾の呼吸器系感染症378例では、著効72例、有効216例、有効率76%と報告されている。疾患別臨床効果でも肺炎で79%、慢性気管支炎で80%と高い有効率が報告されている²⁾。

副作用に関しては我々の10症例では発疹、下痢が各1例みられたが、さきの新薬シンポジウムの報告でもアレルギー症状としては、発疹が最も多く13例(1.1%)、消化器症状としては下痢が最も多く16例(1.4%)と報告されており、60歳以上が8例と半数を占めており、我々の症例も79歳の高齢者であり、本剤のように血中濃度半減期が長く、胆汁排泄型の抗生物質を高齢者に投与する場合には注意が必要で今後の追跡調査が必要であろう。

以上、CTR_Xを10症例の呼吸器感染症に投与し、9例

中8例に有効以上の成績をえたが、本剤は今後の呼吸器感染症の治療に期待のもてる抗生物質の一つとなるであろう。

文 献

- 1) PATEL, I. H. et al. : Pharmacokinetics of ceftriaxone in humans. *Antimicrob. Agent. Chemother.* 20 : 634~641, 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

CLINICAL STUDIES ON CEFTRIAXONE (Ro 13-9904)

KAZUYOSHI WATANABE, TSUNEO HAMAMOTO, JUNKO HIBINO,
KAZUHIKO SHIINA, AKIRA IZUMI, TAKESHI MORI and HIDEO IKEMOTO
Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine

Ceftriaxone (CTR_X, Ro 13-9904) is an investigational cephalosporin characterized by a uniquely long half-life and a broad spectrum of activity against gram-positive and gram-negative bacterial pathogens.

CTR_X was administered in the treatment of 10 cases of respiratory infectious disease; 3 cases of pneumonia, 3 cases of chronic bronchitis, 2 cases of acute bronchitis, 1 case of bronchiectasis and 1 case of atypical mycobacteriosis. CTR_X was administered intravenously by one shot or drip infusion at a dose of 0.5 ~ 1.0 g twice daily for 4 to 17 days and results obtained were excellent in 3 cases, good in 5 cases, poor in 1 case and not determined in 1 case, effective rate being thus 88.9%.

As for adverse reaction, eruption and diarrhoea were observed in each 1 case, but these findings improved shortly after cessation of the drug. No abnormal laboratory findings were noted.

From the above results, it was concluded that CTR_X is one of the most effective and useful antibiotics against respiratory infectious disease.