

Ceftriaxone (Ro 13-9904) の基礎的・臨床的検討

中川 圭一・渡辺健太郎・小山 優・金 衡仁

伊藤勝仁・秋吉龍二・飯島福生

東京共済病院内科

横沢光博

東京共済病院検査科

要 旨

新しいcephem系抗生剤ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904)につき臨床分離の各種細菌に対するMICをlatamoxef (LMOX)のそれと比較検討した。接種菌量は 10^6 cfu/mlとし測定法は日本化学療法学会標準法によった。*S. aureus* 25株に対しては76%が $1.56\mu\text{g/ml}$ のMICを示し、LMOXのそれよりすぐれ、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis* 各25株に対してはほとんどの株が $\leq 0.1\mu\text{g/ml}$ のMICを示し、LMOXのそれとほぼ同程度であった。*H. influenzae* 20株に対しては $\leq 0.0126\mu\text{g/ml}$ を示すものが85%でLMOXより4倍強い抗菌力を示した。*S. marcescens*, *E. cloacae* 各25株に対しては $\leq 0.1\sim >100\mu\text{g/ml}$ のMICを示し、LMOXのそれとほぼ同程度であった。*C. freundii*に対しては $\leq 0.1\sim >100\mu\text{g/ml}$ のMICを示すが、 $\leq 0.39\mu\text{g/ml}$ のものが72%で2峰性を示し、LMOXのそれより若干劣る傾向を示した。

臨床治験例の対象は当院の入院患者で肺炎3例、気管支拡張症1例、尿路感染症4例の計8例である。投与量は1回1.0gを1日1～2回点滴静注あるいは静注で投与した。投与期間は1～14日である。臨床成績は呼吸器感染症4例にはすべて有効、尿路感染症においては1回しか投与しなかった1例を除いた他の3例に対しては全例著効を示した。

副作用としては2g投与後発疹をきたしたものが1例、drug feverを起こしたものが1例認められた。検査値異常としてはGOT, GPTの上昇例が1例認められた。

新しいcephem系抗生剤ceftriaxone (CTRX, Ro13-9904)につき臨床材料より分離した各種細菌に対するMICを測定し、8例の感染症例に本剤を使用したので、それらの成績について報告する。

I. 抗 菌 力

CTRXの各種細菌に対するMICの測定法は日本化学療法学会標準法に従い⁶⁾、接種菌量は 10^6 cfu/mlとし、同時にLMOXのMICも測定して比較検討した。

S. aureus 25株に対してはFig. 1に示すように $1.56\mu\text{g/ml}$ がpeakでLMOXよりすぐれ、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis* 各25株に対してはFig. 2～5に示すようにほとんどの株が $\leq 0.1\mu\text{g/ml}$ のMICを示し、LMOXとほぼ同程度であった。*H. influenzae* 20株に対してはFig. 6に示すように $\leq 0.006\mu\text{g/ml}$ のMICを示すものが45%、 $\leq 0.0126\mu\text{g/ml}$ のものが85%で、LMOXより2管程度すぐれた強い抗菌力が示され

た。*S. marcescens*, *E. cloacae* 各25株に対してはFig. 7, 8に示すように $\leq 0.1\sim >100\mu\text{g/ml}$ と幅広い分布を示しLMOXとほぼ同程度のMICであった。*C. freundii*に対してはFig. 9に示すように $\leq 0.1\sim >100\mu\text{g/ml}$ と幅広い分布を示すものの $\leq 0.39\mu\text{g/ml}$ が72%で2峰性を示し、LMOXより若干劣る傾向を示した。

II. 臨 床 成 績

1. 投与対象および投与方法

投与対象は当院入院患者で、肺炎3例、気管支拡張症1例、尿路感染症4例の計8例である。CTRXの投与量および投与方法は、1回1g DIまたはIVで、1日1～2回で、投与期間は1～14日間である。

2. 成績

臨床成績の一覧表はTable 1に示すごとくである。呼吸器感染症4例に対してはCTRX投与後すべて7日以内に平熱となり、7日後には胸部X線像の改善、白血球

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates and correlogram between CTRX and LMOX

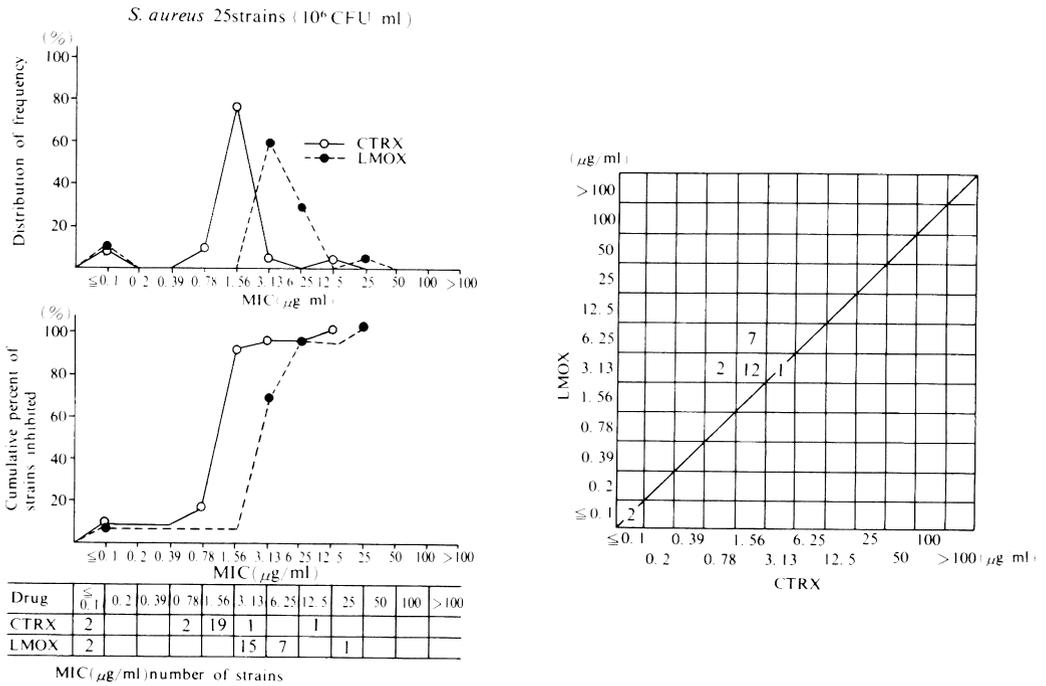


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates and correlogram between CTRX and LMOX

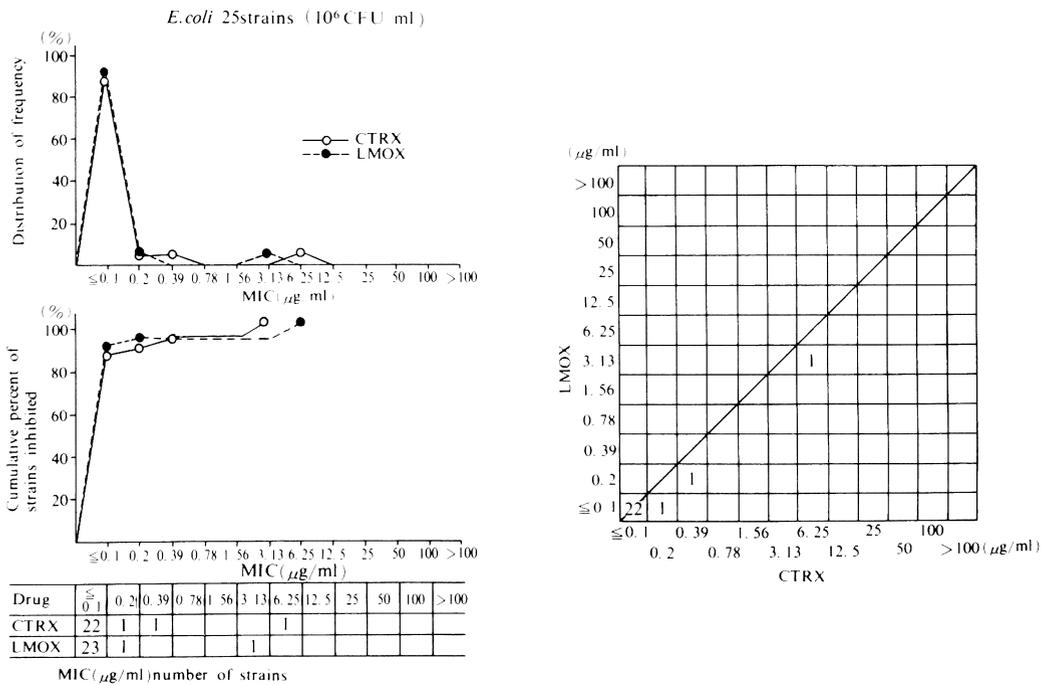


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates and correlogram between CTRX and LMOX

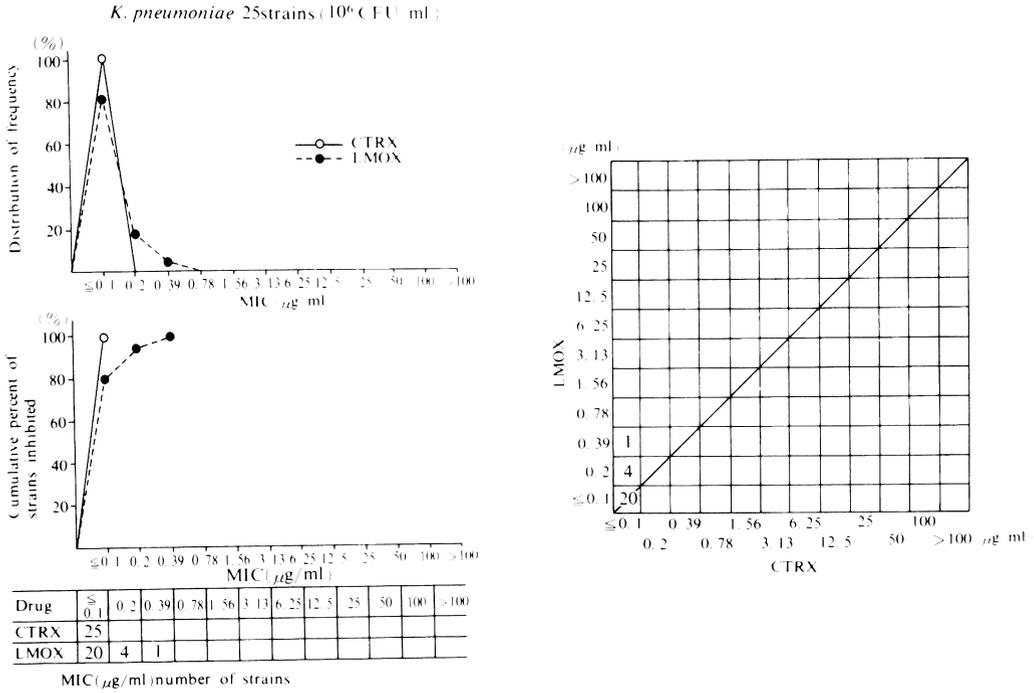


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates and correlogram between CTRX and LMOX

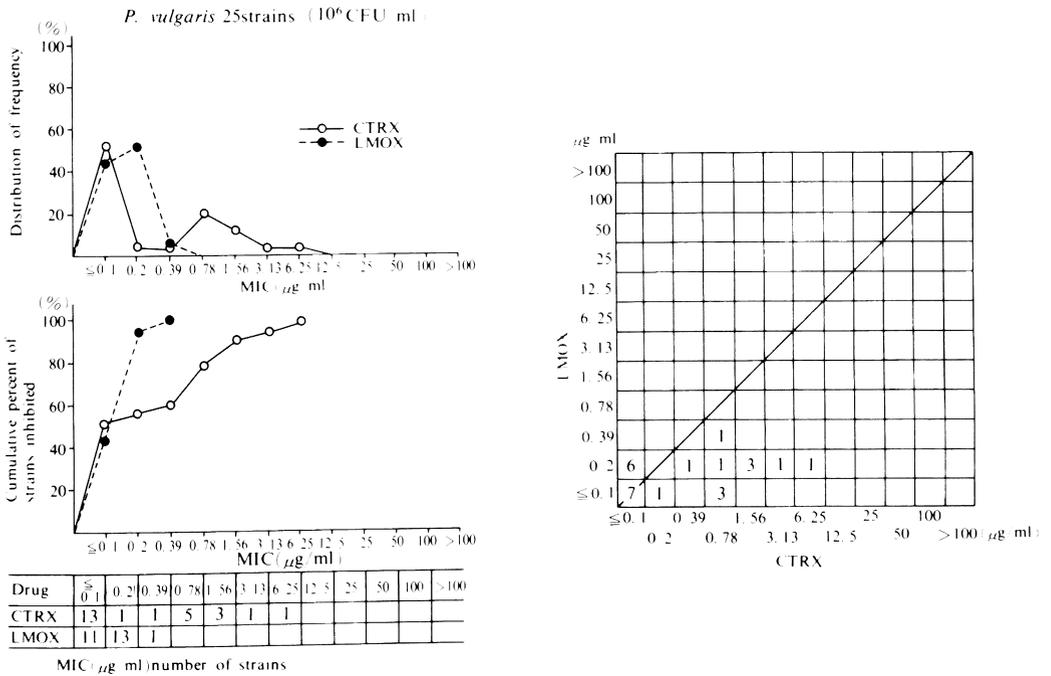


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates and correlogram between CTRX and LMOX

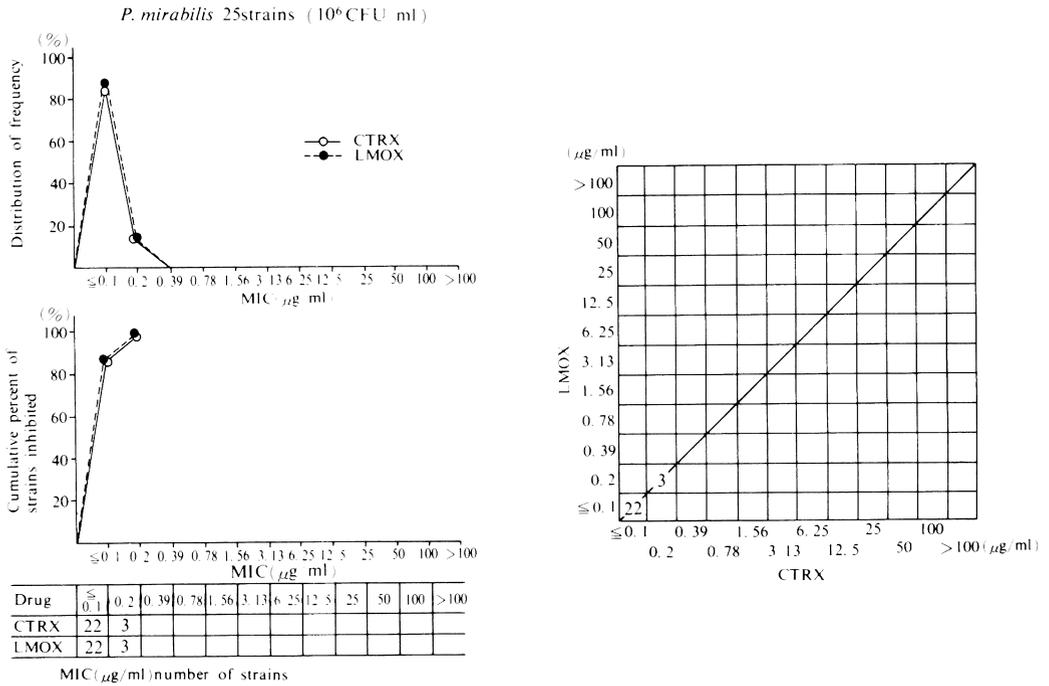


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates and correlogram between CTRX and LMOX

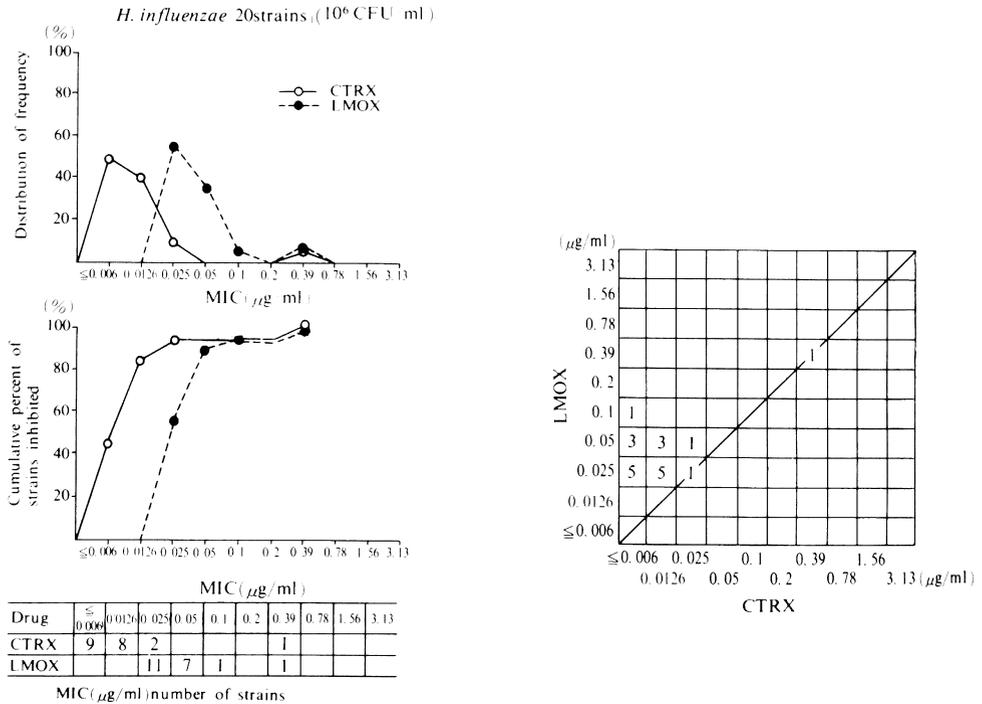


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates and correlogram between CTRX and LMOX

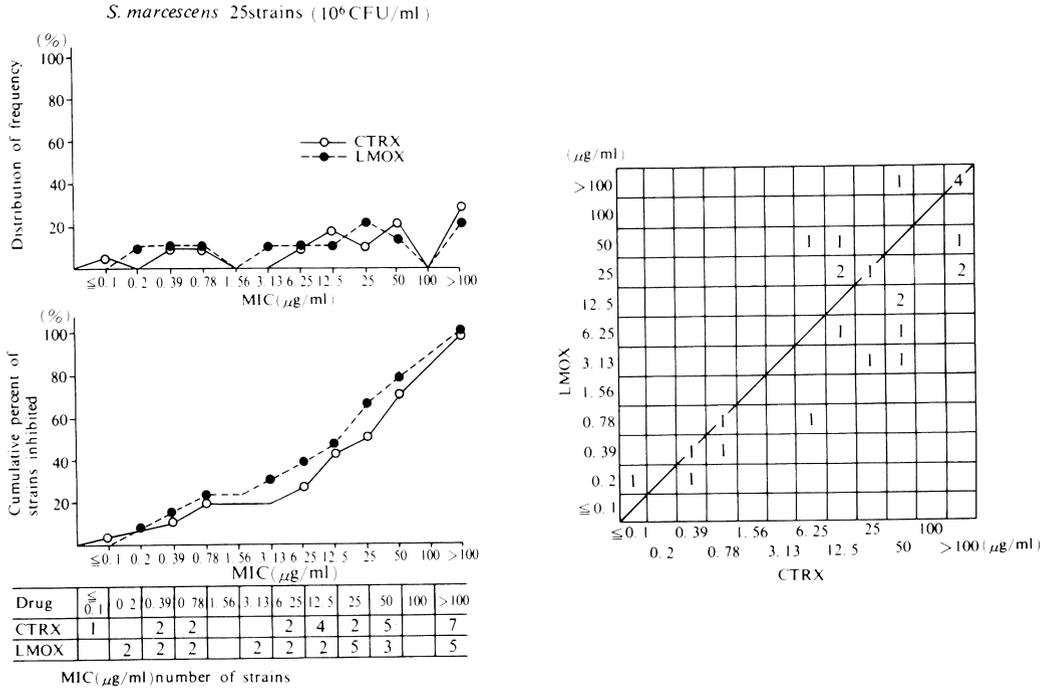


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates and correlogram between CTRX and LMOX

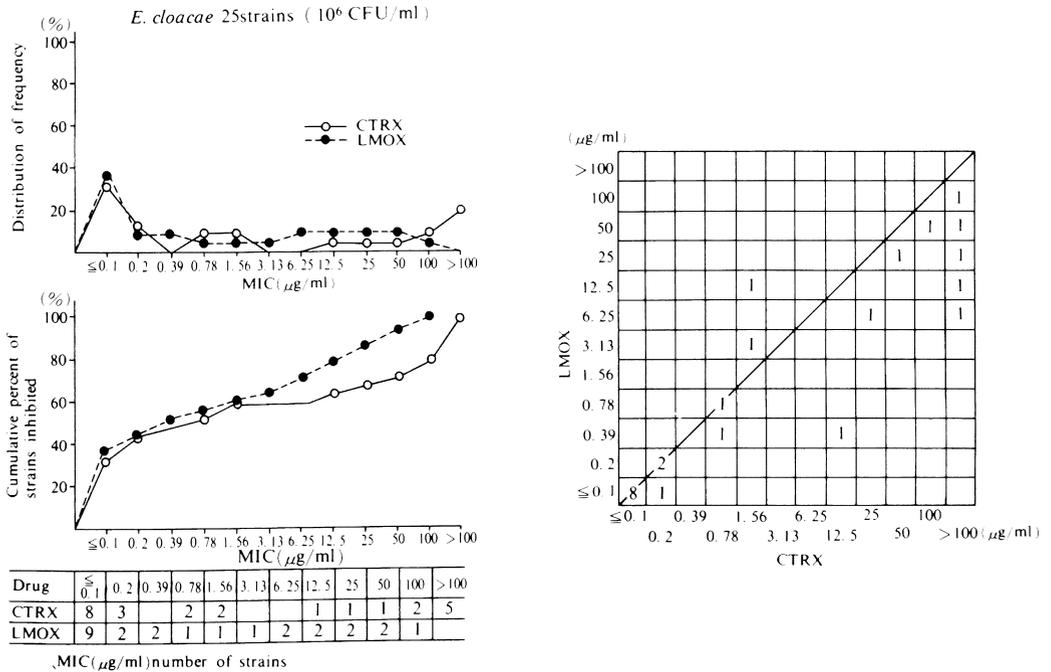


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates and correlogram between CTRX and LMOX

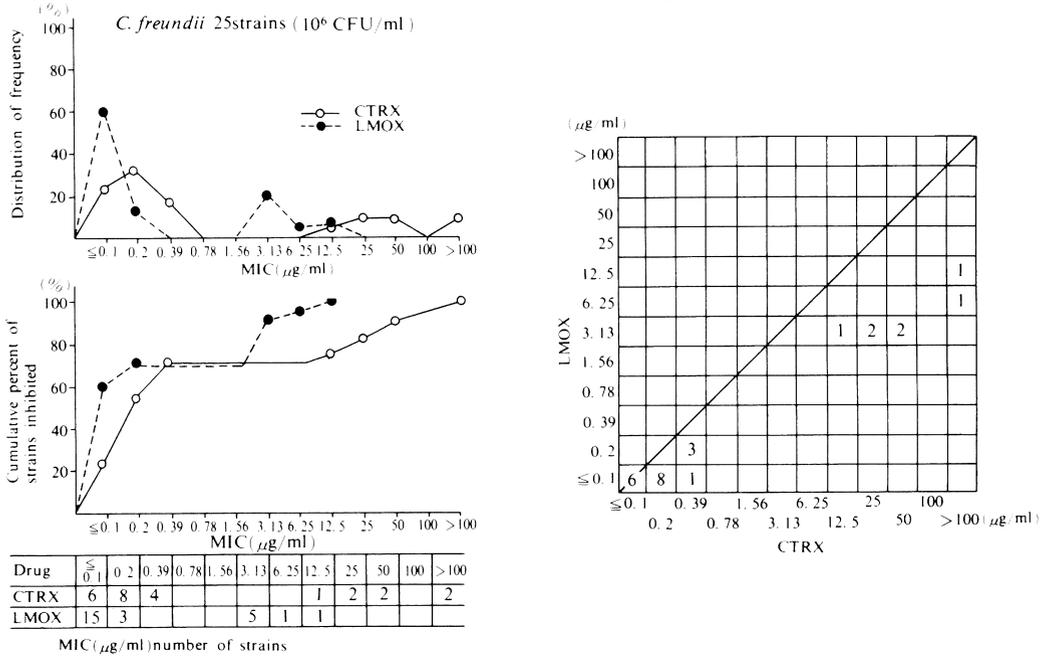


Table 1 Clinical results with CTRX

Case No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Daily dose	Duration (days)	Isolated organisms	Clinical effect	Side effect
1	S.S.	M	60	Pneumonia Cerebral haemorrhage	1.0 g × 2 IV	7	Not examined (No sputum)	Good	None
2	T.M.	F	68	Pneumonia Cataracta senilis	1.0 g × 2 1.0 g × 1 DI	7 7	Not examined	Good	None
3	S.K.	F	42	Bronchopneumonia	1.0 g × 2 IV	14	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	Good	Drug fever GOT ↑ GPT ↑
4	T.T.	M	44	Bronchiectasis with infection	1.0 g × 1 1.0 g × 2 DI	4 7	<i>Micrococcus</i> sp. ↓ (-)	Good	None
5	Y.B.	F	60	Acute exacerbation on chronic complicat- ed UTI	1.0 g × 2 DI	8	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ <i>M. morgani</i> 10 ⁵ <i>S. faecalis</i> 10 ⁴ ↓ <i>Torulopsis gl.</i> 10 ³	Excellent	None
6	M.Y.	F	64	Acute pyelonephritis	1.0 g × 2 DI	3	<i>E. coli</i> 10 ⁵ ↓ (-)	Excellent	None
7	M.T.	F	66	Acute pyelonephritis	1.0 g × 2 IV	8	<i>E. coli</i> 10 ⁷ ↓ (-)	Excellent	None
8	S.K.	M	85	Acute cystitis	1.0 g × 2 DI	1	Culture (-)	Unevaluated	Eruption

Table 2 Laboratory findings

Case No.	Hb (g/dl)		Ht (%)		RBC ($\times 10^4$)		WBC		Differential						Platelet ($\times 10^4$)		GOT (I.U.)		GPT (I.U.)		AL-P (K.A.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	Neutro (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Eosino (%)	Baso (%)	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
1	10.8	31	322		11,300				79	15	4	2	0	32.3	11	5	9.5	18.2								
2	13.4	40.5	445	430	13,200	5,800			82	15	2	0	1	49.9	40.7	11	6	9.5	6.6	10.5	10.9	0.6	0.5			
3	12.4	38.0	368	389	13,400	7,200			79	16	5	0	0	53.7	10	6	11.7	12.3	10.4	7.8	0.7	0.7				
4	15.8	47.0	523	533	13,200	5,600			72	22	2	4	0	27.8	31.1	12	9	10.6	10.5	12.8	12.1	0.8	0.9			
5	12.3	36.0	370	342	12,600	4,100			85	10	5	0	0	29.9	38.1	7	11	11.2	11.8	10.8	9.4	0.8	0.7			
6	14.8	43.5	467	470	11,400	5,300										19	30	6.0	6.8	20.4	11.4	1.1	0.7			
7	9.9	30.5	327	353	9,000	3,700			75	42	7	0	1	15.2	53.8	7	17	11.7	10.7	19.5	35.1	0.7	0.7			
8	9.3	27.5	299		12,300				84	5	5	5	1	38.2	63	35	19.5									

増多の正常化がみられたので臨床的には全例有効と判定された。細菌学的には喀痰検査を行った症例3, 4においては起炎菌と思われるものは消失した。尿路感染症はTable 1に示すように4例で、症例5は留置カテーテル装着例で、急性増悪して熱発39.0℃、膿尿、白血球増多をきたし、尿中からは *P. aeruginosa* 10⁵, *M. morgani* 10⁵, *S. faecalis* 10⁴が検出されたが、CTRX 投与翌日には平熱となり、7日後の白血球数は正常(12,600→4,100)となり、CRPも4+→1+と改善、尿中細菌も本剤投与前の三種の菌は消失し *Torulopsis* に菌交代した。臨床的には著効と判定された。症例6, 7は急性腎盂腎炎でCTRX 投与後3日目に平熱化、投与3~5日後においては尿所見の改善、尿中細菌の消失がみられ、著効と判定された。症例8は急性膀胱炎で1回1g 宛朝夕2回本剤投与後全身に発疹が出現したため本剤の投与を中止したので、本剤の効果は判定できなかった。

以上の成績を要約するとRTI 4例に対しては全例有効、UTI 4例中3例に臨床的著効、1例効果判定不能の成績を得ることになる。

III. 副作用

臨床的には副作用としては、症例8が軽度ながら2g投与後全身に発疹をきたしたものと症例3のdrug feverがあげられる。症例8の発疹は小丘疹で軽度のものであったが、本剤投与前に3日間AC-1370の投与が先行していたのでcephem系薬剤に対するアレルギー反応と考えられる。症例3は臨床症状の改善しつつある本剤投与9日目に38.1℃の発熱があり、以後本剤を中止する14日目まで微熱がつつしたが、中止後は翌日から下熱した。

投与前後における検査値の異常についてはTable 2に示すように、症例3は投与終了時にGOT23, GPT46と上昇したが、投与終了後7日目には正常値に復した。本例のGOT, GPT上昇は薬剤に関連があるものと思われる。症例7は本剤投与後BUNが35.1mg/dlと上昇しているがcreatinineが0.7mg/dlで正常値を示したことから、本剤と関連はないと考えられる。

IV. 考察

CTRXのグラム陽性球菌(GPC)に対する抗菌力については、われわれは *S. aureus* のみを対象として測定したが、CTRXのMICは92%が1.56 μ g/mlを示し、SHANNONらの成績¹⁾では *S. faecalis* を除けば、*S. aureus* に対しては2~4 μ g/ml、 β -hemolytic streptococci に対しては0.008~0.03 μ g/ml、*S. pneumoniae* に対しては0.008~1.0 μ g/mlのMICを示していることからGPCに対しても第3世代のCEPsとしてはすぐれた抗菌力を

有するといえよう。GNR に対しては、われわれの成績では *E. coli* の 88% が $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* の 100% が $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し LMOX とほぼ同程度の抗菌力を示したが、これらの成績は HINKLE²⁾の成績とほぼ一致している。CTRX は *P. aeruginosa* を除けば第 3 世代の CEPs 中で最もすぐれた抗菌力を示すものの 1 つであろう。

また本剤の pharmacokinetics をみると最も long acting の CEPs で 1 g IV で 24 時間後においても $17 \mu\text{g/ml}$ を示し³⁾、その half life は 7 時間前後^{4,5)}できわめて長い。尿中排泄率は 1 g IV で 24 時間までに約 60% が排泄されている⁴⁾。

RTI 4 例に対しては全例有効の結果をえている。投与量は原則として 1 日 2 g を使用したが、症例 2 は改善したので 1 日 1 g 1 回に減量している。症例 4 は治療当初 1 日 1 g 1 回投与としたところ下熱傾向がなく、2 g に増量したところ速やかに下熱し、諸症状の改善をみている。以上の結果から本剤の常用量は 1 日 1 g 宛 2 回が適当であろう。

UTI の症例には途中で投与を中止した 1 例以外はすべて著効であり、1 日 2 g を投与している。1 日 1 g でも尿中濃度、尿中排泄率もかなり高いので⁴⁾、1 日 1 回 1 g でも有効なこともあろうが、われわれには経験例がないので RTI 同様 1 日 2 g を常用量としてさしつかえないと思われる。また症例 5 は *P. aeruginosa* をはじめ CTRX には sensitivity のわるい複数菌が分離されたにも拘らず、本症例に著効を呈したということは本剤の

long action というのもその一因かもしれないが、ANGEHRN によると *P. aeruginosa* 20 株に対する CTRX の MIC は $1.6 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ と報告されているので、稀には *P. aeruginosa* などに対し有効の結果が得られることもあるのかもしれない。

副作用については発疹 1 例、GOT、GPT 上昇例 1 例みとめられたが、他に重篤な副作用はなかった。

CTRX は第 3 世代の CEPs として、その有用性が期待されるが、われわれとしてはなお、さらに多数の症例について検討する必要がある。

文 献

- 1) SHANNON, K. et al. : In Vitro Antibacterial Activity and Susceptibility of the Cephalosporin Ro 13-9904 to Beta Lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18 : 292~298, 1980
- 2) HINKLE, A. M. et al. : In Vitro Evaluation of Ro 13-9904. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18 : 574~578, 1980
- 3) MITSUHASHI, S. et al. <Rocephim> Roche, a long-acting cephalosporin Studies on the mode of antibacterial action, 12th International Congress of Chemotherapy in Florence, Italy, 1981
- 4) 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)、仙台、1982
- 5) SEDDON, M. et al. : Pharmacokinetics of Ro 13-9904, a broad spectrum cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18 : 240~242, 1980
- 6) MIC 測定委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。 *Chemotherapy* 22 : 1126~1128, 1974

FUNDAMENTAL AND CLINICAL EVALUATION OF CEFTRIAZONE (Ro 13-9904)

KEIICHI NAKAGAWA, KENTARO WATANABE, MASARU KOYAMA, KOHJIN KIN,
KATSUHITO ITOH, RYUJI AKIYOSHI and FUKUO IJIMA
Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital
MITSUHIRO YOKOZAWA
Clinical Laboratories, Tokyo Kyosai Hospital

Ceftriazone (CTRX, Ro 13-9904), a new cephem antibiotic, was compared with latamoxef (LMOX) in MIC for various strains of bacteria clinically isolated. The inoculum size of bacteria was 10^6 cfu/ml, which was measured by the standard method of Japan Society of Chemotherapy. CTRX proved to be more effective than LMOX against 25 strains of *S. aureus*, exhibiting 1.56 $\mu\text{g/ml}$ of MIC in 76%. Against 25 strains each of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* and *P. mirabilis*, CTRX showed almost equal activity to LMOX in most strains, with an MIC value ≤ 0.1 $\mu\text{g/ml}$. Also against 25 strains each of *S. marcescens* and *E. cloacae*, CTRX was almost as active as LMOX with an MIC value ≤ 0.1 to >100 $\mu\text{g/ml}$. An MIC ≤ 0.0126 $\mu\text{g/ml}$ was obtained for 85% of 20 strains of *H. influenzae* with CTRX, indicating its antibacterial activity being four times stronger than that of LMOX. The MIC of CTRX against *C. freundii* ranged from ≤ 0.1 to >100 $\mu\text{g/ml}$, being ≤ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ for 72% of the strains, with a two-peak feature indicated. It suggested its slight inferiority to a LMOX in efficacy against this type of bacterial.

The clinical study was carried out in 8 in-patients of our hospital; 3 patients with pneumonia, 1 with bronchiectasia and 4 with urinary tract infections. The patients received 1.0 g CTRX once or twice daily as intravenous drip or injection for 1 ~ 14 days. The clinical results revealed a good response in all of the 4 patients with respiratory tract infections and excellent response in 3 patients with urinary tract infections, except for the one administered only once. As to side effects, eruption appeared after 2 g injection in one case and drug fever in another. As the abnormal test result, an elevation of GOT and GPT was noticed in one case.