

Ceftriaxone (Ro 13-9904) の基礎的臨床的研究

島田 馨・稲松孝思・浦山京子

東京都養育院付属病院内科

野呂俊夫

東京都養育院付属病院外科

要 旨

Ceftriaxone(CTR_X, Ro13-9904)の老年者における薬動学的検討を行った。S-Crが<1.4mg/dlの5例にCTR_X 1g静注した際の $T_{1/2\beta}$ は 13.48 ± 1.44 時間で、24時間後に $35\mu\text{g/ml}$ 、48時間後に $12\mu\text{g/ml}$ の血中濃度が保たれ、12時間までの尿中回収率は約40%であった。S-Crが $\geq 1.4\text{mg/dl}$ の2例に同様な検討を行うと、 $T_{1/2\beta}$ は 21.3 ± 1.41 時間で、24時間後に $71\mu\text{g/ml}$ 、48時間後に $36\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示した。以上の結果より、老年者ではCTR_X 1g隔日の投与でも臨床効果を期待し得ると考え、臨床検討の対象とした12例中11例にCTR_X 1g隔日静注を行い、効果判定の可能であった10例中6例が有効以上の臨床効果を示した。疾患別効果では、有効以上の臨床効果を示したものが呼吸器感染症では9例中5例、尿路感染症2例中1例であった。なお発疹とGOT・GPT軽度上昇、AI-Pの軽度上昇を各1例ずつ認めたが、薬剤投与中止でこれらの異常所見は消失した。

Rocheで開発されたセフェム系新抗生物質ceftriaxone(CTR_X, Ro13-9904)は、血中半減期が極めて長いことを一つの特徴にしているため、老年者における血中濃度の推移を検討し、その結果をもとにして老年者に1g隔日投与での臨床評価を試みたので、その成績を報告する。

I. 老年者の血中濃度の推移

1. 方法

被検者は当院入院中の7例の老年者で、各検者の年齢、体重、S-Cr、Ccr、血清ビリルビン値、ICG15分値、血清アルブミン濃度、HtをTable 1に示した。被検者7例中5例は、S-Crが<1.4mg/dl、Ccrが49~89ml/minで、年齢相応の腎機能を有する群であり、他の2例はS-Cr 1.4、Ccr 19.8、およびS-Cr 2.3、Ccr 16.4と腎機能低下の著明な80歳代の高齢者であった。CTR_X 1gを20%グルコース20mlに溶解し、3分間かけて静注し、10分、30分、1、2、4、8、12、24、48時間目に採血し、HPLCで測定した。同時に経時的に採尿し、尿中排泄率を検討した。

2. 成績

S-Cr $\geq 1.4\text{mg/dl}$ の腎機能障害者2例の血中濃度の平均は10分後 $232\mu\text{g/ml}$ 、24時間後 $71\mu\text{g/ml}$ 、48時間後 $36\mu\text{g/ml}$ と高い濃度が長時間持続する成績であり、S-Cr<1.4mg/

dlの5例の平均では10分後 $194\mu\text{g/ml}$ 、24時間後 $35\mu\text{g/ml}$ 、48時間後 $12\mu\text{g/ml}$ で、S-Cr $\geq 1.4\text{mg/dl}$ の群ほどではないが、phase I studyの健康成人での成績に比較して著明な血中濃度の持続を示した(Fig. 1)。なおS-Cr<1.4mg/dl 5例の尿中回収率の平均をFig. 2に示したが、12時間までに約40%が尿中に排泄された成績であった。これらをもとにtwo compartment open modelにより薬動学的パラメーターを求め、参考までに発表されたphase Iの成績と比較したのがTable 2である。 β 相の $T_{1/2}$ は健康成人を用いたphase Iの8.16時間に比し、S-Cr<1.4mg/dlの老年者では13.48時間、S-Cr $\geq 1.4\text{mg/dl}$ の80歳代高齢者では21.3時間と著明な延長がみられた。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

当院の老年患者(64~95歳)12例に使用した。対象疾患は呼吸器感染症10例、尿路感染症2例である。CTR_Xは1回1gを20%グルコース注射液20mlに溶解し、3~5分かけて2日に1回静注した。なお症例10だけ1.5gを3日毎に5回静注し、次いで0.5gを1日1回静注に変更した。

臨床効果判定は従来の基準、つまり治療開始3日以内に解熱傾向があらわれ、1週以内に完全に解熱し、投薬中止時には炎症症状がほぼ消失したものをexcellentと

Table 1 Background of aged patients

Case	Age · Sex	Weight (kg)	S-Cr (mg/dl)	Ccr (ml/min)	T. bilirubin (mg/dl)	ICG (15') (%)	S-albumin (g/dl)	Ht (%)
1) S.S. *	68 · M	43	0.9	65.5	1.6	35.3	3.7	37.1
2) T.O.	71 · M	54	0.8	89.1	0.6	22.2	3.7	43.0
3) S.O.	72 · M	49	0.9	63.0	0.5	23.0	3.4	35.9
4) I.S.	74 · M	38	0.7	49.0	0.6	17.5	3.7	38.1
5) H.T.	77 · F	57	0.8	57.8	0.9	—	3.4	37.2
Mean ±SD	72.4 ±3.4	48.2 ±7.8	0.8 ±0.1	64.9 ±14.9	0.8 ±0.5	24.5 ±7.6	3.6 ±0.1	38.3 ±2.8
1) N.N.	80 · F	40	1.4	19.8	0.6	13.2	3.7	32.0
2) M.S.	89 · M	46	2.3	16.4	0.8	22.0	3.6	37.0
Mean ±SD	84.5 ±6.4	43 ±4.2	1.85 ±0.64	18.1 ±2.4	0.7 ±0.1	17.6 ±6.2	3.65 ±0.07	34.5 ±3.5

* : Chr. active hepatitis

Fig. 1 Serum levels of CTRX

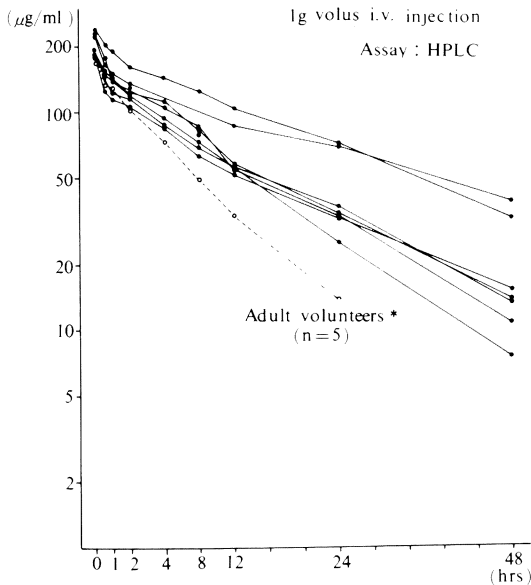
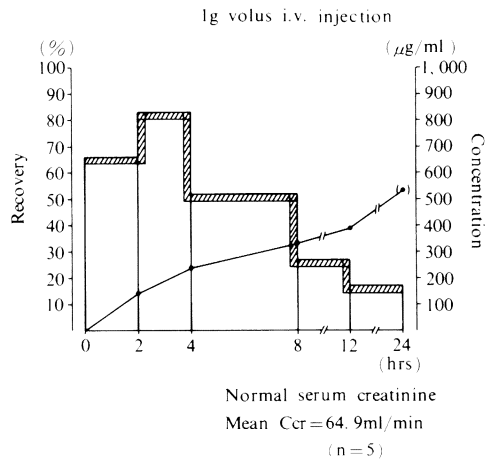


Fig. 2 Urinary excretion of CTRX in aged



し、これより解熱に日数を要した例や速やかに解熱したものの膿尿や胸部 X 線陰影の改善の遅れた例を good、高熱はなくなったが 1 週間後も完全に 37℃ 以下にならず、またほかの検査所見にも著明な改善が得られなかったもの、あるいは一時的に軽快したが薬剤投与期間中に症状が再燃したものを fair、解熱傾向もなく、X 線、尿、血液所見などからも炎症所見の改善が得られなかったものを poor とした。

2. 成績 (Table 3 ~ 5)

呼吸器感染症 10 例の内訳は肺炎 7 例、気管支炎 3 例であるが肺炎のうち 1 例は肺結核と判明したため、効果判

	1/6	1/2	1	2	4	8	12	24	48 (hrs)
Aged S-Cr ≥ 1.4mg/dl (n=2)	232	188	171	150	146	126	94	71	36 (µg/ml)
Aged S-Cr < 1.4mg/dl (n=5)	194	154	135	122	97	75	55	35	12 (µg/ml)
Adult volunteers * (n=5)	172	138	124	104	74	49	34	14	— (µg/ml)

* Phase I

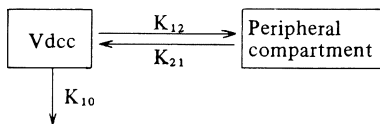
Table 2 Pharmacokinetic parameters

CTR_X 1g volus i.v. injection
two compartment open model

Mean ± S.D.

	T _{1/2} (α) (hr)	T _{1/2} (β) (hr)	V _{dcc} (L)	V _{dss} (L)	AUC (μg·hr/ml)	K ₂₁ (hr ⁻¹)	K ₁₂ (hr ⁻¹)	K ₁₀ (hr ⁻¹)	C1. body (L/hr)	C1. renal (L/hr)
Aged S-Cr ≥ 1.4 mg/dl n = 2	0.44 ±0.30	21.3 ±1.48	3.76 ±0.22	6.38 ±0.57	4,752.7 ±59.5	1.17 ±0.68	0.91 ±0.78	0.056 ±0.004	0.211 ±0.002	0.032 ±0.002
Aged S-Cr < 1.4 mg/dl n = 4	0.44 ±0.22	13.48 ±1.44	4.39 ±0.49	8.09 ±0.97	2,345.4 ±66.4	0.95 ±0.32	0.88 ±0.55	0.097 ±0.012	0.427 ±0.012	0.220 ±0.028
Adult * volunteers n = 5	0.83 ±0.31	8.16 ±1.95	5.65 ±0.96	8.71 ±1.50	1,264.7 ±268.1	0.57 ±0.22	0.31 ±0.15	0.15 ±0.034	0.82 ±0.16	0.41 ±0.061

* : Phase I

Table 3 Clinical results with CTR_X

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organism	Administration		Results	Side effects
						Dose	Route		
1	K.S.	95	F	Pneumonia	<i>Klebsiella</i>	1 g/2 days × 7	I.V.	Excellent	Al-P ↑
2	R.I.	93	F	Pneumonia		1 g/2 days × 11	I.V.	Good	(-)
3	K.N.	74	M	Pneumonia (Lung Ca)	<i>H. influenzae</i>	1 g/2 days × 12	I.V.	Good	GOT ↑ GPT ↑
4	Y.U.	83	M	Pneumonia		1 g/2 days × 8	I.V.	Fair	(-)
5	T.Y.	64	F	Pneumonia	<i>Acinetobacter</i> <i>Candida alb.</i>	1 g/2 days × 4	I.V.	Fair	(-)
6	Y.N.	75	F	Pneumonia (Chr. renal failure)	Normal flora	1 g/2 days × 4	I.V.	Poor	(-)
7	M.K.	93	M	Pneumonia → Tbc.	Normal flora Tbc.	1 g/2 days × 10	I.V.	Unknown	(-)
8	I.S.	75	M	DPB	<i>P. mirabilis</i>	1 g/2 days × 6	I.V.	Excellent	(-)
9	R.I.	93	F	Bronchitis		1 g/2 days × 4	I.V.	Excellent	(-)
10	I.S.	75	M	DPB	<i>Alcaligenes</i>	1.5 g/3 days × 5 0.5 g/day × 13	I.V.	Poor	Eruption
11	Y.U.	80	F	UTI	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i>	1 g/2 days × 7	I.V.	Good	(-)
12	H.W.	62	F	UTI	<i>E. coli</i> → Yeast	1 g/2 days × 6	I.V.	Fair	(-)

Table 4 Laboratory findings of patients treated with CTRX

No.	Case		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Plat. ($\times 10^4$)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	K.S.	Before	363	11.0	22.5	7	2	27	17	0.7
		Under	358	10.6	50.1	11	4	51	18	0.6
		After	352	10.6	27.6	10	4	56	17	0.7
2	R.I.	Before	408	11.6	17.8	9	5	26	18	0.6
		Under	323	9.7	18.7	12	8	37	12	0.5
		After	298	9.1	19.6				17	0.5
3	K.N.	Before	435	13.4	36.5	21	16	27	22	1.0
		Under	340	10.6	62.8	48	57	29	13	0.8
		After	369	11.4	44.4	21	16	33	12	0.8
4	Y.U.	Before	293	11.9	66	16	5	23	25	1.1
		Under	262	10.7	13.1	28	32	25	13	0.7
		After	220	8.9	21.1	24	23	29	12	0.8
5	T.Y.	Before	326	10.3	22.9	6	6	26	25	0.7
		Under								
		After	351	11.0	45.4	8	6	30	19	0.4
6	Y.N.	Before	375	10.8	46.9	11	4	34	45	3.1
		Under	311	9.1	53.9				45	2.5
		After	338	9.8	52.2	11	5	34	48	2.3
7	M.K.	Before	376	11.4	39.4	7	1	30	51	1.2
		Under	359	11.4	40.4	6	3	33	23	1.2
		After	293	9.1	37.5	26	30	53	24	0.7
8	I.S.	Before	442	13.1	28.0	13	7	35	9	0.8
		Under								
		After	390	12.8	28.9	17	10	37	9	0.7
9	R.I.	Before								
		Under								
		After	314	9.4	21.1				14	0.5
10	I.S.	Before	397	12.1	25.8	13	6	38	10	0.8
		Under	394	12.1	24.5	16	9	38	10	0.8
		After	418	12.9	25.5	17	11	39	11	0.9
11	Y.U.	Before	328	9.8	28.1	9	6	11	17	1.7
		Under	347	10.4	25.6	11	8	13	18	1.5
		After	316	9.5	24.5	11	7	15	15	1.5
12	H.W.	Before	358	10.8	20.3	11	3	17	14	0.4
		Under								
		After	349	11.1	25.9	13	6	16	12	0.5

Table 5 Summary of clinical results of CTRX

	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown
RTI	3	2	2	2	1
UTI	0	1	1	0	0
Total	3	3	3	2	1
1 g/2 days	3	3	3	1	1
Others	0	0	0	1	0
Total	3	3	3	2	1

定の対象から除外した。

症例1は95歳の超高齢者の女子。11月25日より38.5℃に発熱、胸部X線で左下肺野に肺炎像を認め入院、TTAで *Klebsiella* (卍) 培養され、ABPC (+)、CBPC (+)、PIPC (卍)、CEZ (卍)、CMZ (卍)、TOB (卍)、MINO (+) の感受性であった。広域合成ペニシリン TA-058 2gを6日間使用したが無効であったので、12月7日よりCTRX 1gを隔日に静注した。順調に解熱して4日後には平熱となり、10日後には白血球7,800、CRP 1+まで低下 (治療開始当日のCRPは6+)、肺炎像もほぼ消失したので、CTRX 計7回の静注で治療を中止した (Fig. 3)。なおCTRX使用中AI-Pが51、56 (IU) と正常域 (13~50) の上界を僅かに越えたが、CTRX 中止18日後には40と低下した。本例は excellent の例である。

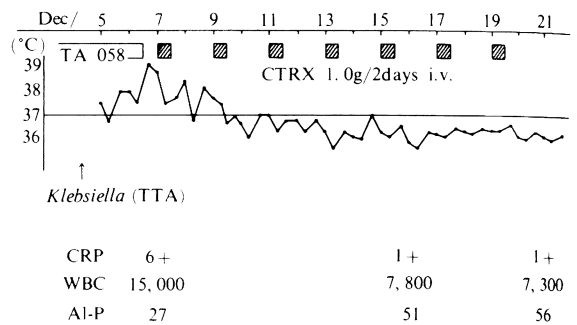
症例2は脳血管障害のある93歳女性で、1月14日、39℃の発熱があり、GM、CMZの投与で解熱したため、抗生剤を1月19日で中止したところ、1月22日に再び発熱、意識障害が出現し、胸部X線で右肺に広汎な肺炎像を認めた。白血球11,400、CRP 4+、CTRX 1g隔日の静注で4日後に一度平熱となったが、それから2日後 (投与開始6日後) に再び37.6℃に発熱、完全に解熱するまでにさらに4日を要した。この間、肺炎像は順調に吸収され、2月17日の胸部X線では肺炎像は全く認められず、goodと判定された。

症例3は肺癌と自然気胸に合併した肺炎で、38℃の発熱は5日目に平熱となったが、10日後も左上肺野に肺炎像が僅かながら残存し、CRPも依然として5+であった。その後順調に肺炎像の消失とCRP 2+までの低下をみた。goodと判定した。

症例4と症例5の肺炎は、CTRX 投与で一時解熱したものの投与継続中に再び発熱し、胸部X線の肺炎像やその他の検査成績に改善像がみられないので、fairと判定した。

症例6は慢性腎不全の女性で、38℃の発熱があり右上

Fig. 3 Case 1, Pneumonia, K. S., 95y.o., Female



葉に肺炎像を認め、CTRX を隔日4回静注したが解熱せず、咳嗽、胸部X線所見、CRPを改善しなかったため無効とした。

症例7は発熱と胸部陰影で肺炎を疑ってCTRXを投与したが、後に肺結核と判明したため効果判定から除外した。

症例8と10は同一症例でび慢性汎細気管支炎の男性で、喀痰量は常時100ml/日を越えていた。喀痰分離菌は *P. mirabilis* と α -*Streptococcus*, *Neisseria* であり、39℃に発熱して急性増悪の状態となったので、CTRX 1g隔日静注を行ったところ、治療開始翌日に解熱、9日目には喀痰量は1日10mlまで減少、excellentと判定した。なお喀痰から *P. mirabilis* は消失し、*P. maltophilia* に菌交代した (症例8のエピソード)。その後2ヵ月して再び膿性痰が1日150mlに増加し、CMZを投与したが痰量は変化せず、培養で *Alcaligenes* が検出された。再びCTRXを1.5g 3日に1回で5回静注したが痰量は不変であり、次いで0.5g 1日1回13日間静注したが痰の性状・量とも不変であった。最後に静注した日に軀幹に痒疹感を伴う発疹が出現し、この時の好酸球は3%であった。CTRX 中止4日で発疹は消失したが臨床効果は poorであった (症例10のエピソード)。

症例9は39℃の発熱、咳嗽、喀痰を伴う気管支炎で、臨床効果は excellent であった。

症例11は *E. coli* と *Enterococcus* の膀胱炎で、CTRX 1g隔日静注により *E. coli* は消失、膿尿も消失したが、 $<10^5$ /mlの *Enterococcus* が残存したため goodと判定した。

症例12はカテーテル留置例の膀胱炎で、*E. coli* は消失したが *Yeast* に菌交代し、膿尿も残存したので fairと判定した。

以上の成績をまとめると、呼吸器感染9例中 (効果判定不能1例を除く) 有効以上が5例、尿路感染2例中有

効以上が1例となる。1g隔日静注例で臨床効果の判定可能な10例のうち有効以上が6例との結果であった。

副作用は症例10に発疹がみられ、検査値異常は症例1にAl-Pの軽度上昇を、症例3にGOT, GPTの軽度上昇を認めたか、薬剤中止により正常値に復した。

III. 考 察

本剤の最大の特性は血中半減期が極めて長いことであり、この特徴を臨床の場に反映させようとするなら、投与回数をどこまで減らせるかの検討が必要となる。過去に検討したセフェム系薬剤のなかで、血中半減期の長い薬剤としてcefotetan (CTT)があり、CTT0.5gをS-Cr正常の老年人に静注した際の $T_{1/2\beta}$ は、7.7時間で、24時間後の血中濃度は $5.9\mu\text{g/ml}$ であった。そしてCTT0.5g 1日1回静注で治療された9例の老年人感染症患者では6例に有効または著効の臨床効果が認められ、CTTの持つ長い血中半減期の特性が臨床の場に反映された成績を報告した²⁾。CTRは、CTTよりさらに血中半減期が長く、S-Cr正常の老年人に1g静注時の $T_{1/2\beta}$ が24、48

時間後の血中濃度からみて、1g隔日投与で十分な臨床効果をあげ得るものと期待され、実際の臨床検討で9例中5例が有効または著効と、ある程度の成績が得られた。CTRXのように老年人に10数時間の $T_{1/2\beta}$ を示す薬剤は、少なくとも老年人に限れば、従来の $T_{1/2\beta}$ が1～3時間程度のセフェム系薬剤の標準投与方法であった1日2回静注または点滴静注より、投与回数の減少が可能であることが示された。今回は1g隔日の静注の臨床検討を行ったが、最も望ましい投与間隔と1回投与量の設定には、隔日投与と連日投与を、種々の1回投与量を組合せて比較検討する必要がある。

文 献

- 1) 第29回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウムブックレット、Ceftriaxone (Ro 13-9904)、仙台、1982
- 2) 島田 馨, 稲松孝思, 浦山京子, 安達桂子: Cefotetan (YM09330)の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 30 (S-1): 442~446, 1982

EVALUATION OF CEFTRIAZONE (Ro 13-9904)

KAORU SHIMADA, TAKASHI INAMATSU, KYOKO URAYAMA and TOSHIO NORO
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Serum concentration of ceftriazone (CTR, Ro 13-9904) was determined in 5 aged patients with normal serum creatinine and in 2 patients with elevated serum creatinine. In normal serum creatinine group, serum half life was 13.48 ± 1.44 hour and average serum concentration at 24 and 48 hr after intravenous injection of 1 g of the drug was 35 and $12\mu\text{g/ml}$, respectively. In the patients with elevated serum creatinine, serum half life was 21.3 ± 1.41 hr and serum concentration at 24 and 48 hr after intravenous injection of 1 g of the drug was 71 and $36\mu\text{g/ml}$, respectively.

CTR was given in 12 aged patients (10 with respiratory infection and 2 with urinary tract infection). Clinical response was evaluable in 10 patients who was administered 1 g of CTR intravenously every 48 hours. Six out of the ten patients responded satisfactorily.

Rash, mild elevation of transaminase and alkaline phosphatase was noted in each of the case.