

呼吸器感染症における Ceftriaxone (Ro 13-9904) の臨床的検討

石橋 弘義・藤枝 一雄・鈴木 勝・渡辺 哲造
 岡部 和子・宮本 康文・可部 順三郎
 国立病院医療センター呼吸器科

要 旨

スイス、ロシュ社で開発された新しいセファロスポリン系注射用抗生物質 ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) を呼吸器感染症10例に投与した。投与量は1日量1～2gで1～2回に分割し(1例のみ2g 1日1回)、3～14日間投与した。対象となった呼吸器感染症の内訳は、肺炎6例、肺化膿症2例、膿胸1例、気管支拡張症の増悪1例である。起炎菌は肺化膿症2例中1例で *H. influenzae* が、他の1例で *P. aeruginosa* が(≡)検出された。また、膿胸例では *Eubacterium tentam* が検出された。

臨床的効果は、肺炎6例中著効1例、有効3例、やや有効1例、無効1例であり、気管支拡張症はやや有効1例で、膿胸は無効1例、肺化膿症は有効1例、無効1例であった。

本剤投与によると思われる副作用、検査値異常は認められなかった。

緒 言

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) はスイス、エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社で開発された新しいセファロスポリン系抗生物質で、Fig. 1 の様な構造式をもち、抗菌スペクトラムは広域で、*E. coli*, *K. pneumoniae* の他 *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *H. influenzae* にも強い抗菌力を示す。また本剤は血中半減期は7～8時間であり従来のセファロスポリン系の薬剤では最も長い半減期を有している¹⁾。

我々はこの薬剤を臨床的に使用する機会を得たので、その臨床的および細菌学的効果について報告する。

I. 対象および投与方法

対象は昭和56年11月から57年7月迄国立病院医療センター呼吸器科に入院した50～79歳(平均68.1歳)の10例の呼吸器感染症患者である。男性6例女性4例であった。感染症の内訳は肺炎6例(うち基礎疾患をもつもの：肺

癌1例、気管支喘息1例、気管支拡張症1例の計3例が含まれている)、肺化膿症2例、膿胸1例、気管支拡張症の急性増悪1例であった。

起炎菌の検出は、肺化膿症例2例に *H. influenzae* と *P. aeruginosa* が各々(≡)検出された。また膿胸例では *Eubacterium tentam* が検出された。

CTRX の投与方法は1回0.5～2g(1例が0.5g, 8例は1g, 1例が2g)を1日1～2回 one shot 静注(10ml 蒸留水に溶解あるいは生食20mlに溶解)または点滴静注(100ml 生食または5%G250mlに溶解し60～90分で点滴)で投与した。投与期間は3～14日で総投与量は6～28gであった。

II. 効果判定

効果判定は細菌学的効果と臨床的効果に分けて検討した。

細菌学的効果は、喀痰培養による起炎菌とみられる菌の消長を消失(eradicated)、減少(suppressed)、菌交代(relapsed)、不変(persisted)、不明(obscure)と分けて検討した。

臨床的効果は、胸部X線像、体温、白血球数、赤沈値、咳嗽、喀痰の量および性状、呼吸困難、胸痛の有無など自他覚症状の改善度から著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)と判定した。

Fig. 1 Chemical structure of CTRX

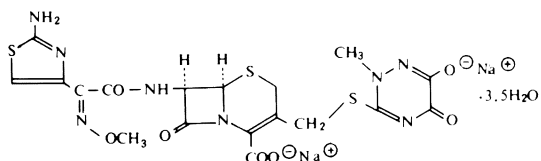


Table 1 Clinical results with CTRX

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment				Isolated organisms	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effect
					Route	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	K.S	50	M	Pneumonia (Asthma bronchiole)	I.V.	0.5 × 2	11	11	Normal flora Normal flora	Obscure	Excellent	(-)
2	A.T	64	M	Pneumonia (Lung cancer)	I.V.	1 × 2	4	8	Normal flora <i>P. aeruginosa</i> (**)	Relapsed	Poor	(-)
3	I.E	72	F	Pneumonia (Bronchiectasis)	D.I.	1 × 2	14	28	Normal flora Normal flora	Obscure	Good	(-)
4	H.Y	79	M	Pneumonia	D.I.	2 × 1	10	20	Normal flora Normal flora	Obscure	Fair	(-)
5	Y.K	74	F	Bronchiectasis	I.V.	1 × 2	5	10	<i>P. aeruginosa</i> (+) <i>Staphylococcus</i> sp. (+)	Obscure	Fair	(-)
6	K.H	61	M	Pneumonia	D.I.	1 × 2	13	26	<i>Haemophilus</i> (+) Normal flora	Obscure	Good	(-)
7	K.T	51	F	Pyothorax	I.V.	1 × 2	3.5	7	<i>Eubacterium</i> <i>tentans</i>	Obscure	Poor	(-)
8	Y.H	74	M	Lung abscess	D.I.	1 × 2	3	6	<i>H. influenzae</i> (***) Normal flora	Eradicated	Poor	(-)
9	H.K	78	M	Lung abscess (Bladder tumor)	D.I.	1 × 2	9.5	19	<i>P. aeruginosa</i> (***) Normal flora	Eradicated	Good	(-)
10	Y.K	78	F	Pneumonia	D.I.	1 × 2	7	14	<i>H. parainfluenzae</i> (***) Normal flora	Obscure	Good	(-)

III. 成 績

1. 細菌学的効果

10症例中起炎菌不明が7例あった。膿胸例では初め胸水中より *Eubacterium tentam* が検出されたが臨床的効果無効のため3日後他剤に変更され、それ以後の細菌学的効果が不十分で、判定不能である。肺化膿症の2例では、各々 *P. aeruginosa*, *H. influenzae* が検出され、治療後いずれも消失した。

2. 臨床的効果

肺炎6例中基礎疾患のない肺炎は3例であったが、有効2例、やや有効1例であった。やや有効例は慢性に経過している肺炎であった。基礎疾患ありは3例で、肺癌例は無効1例、気管支拡張を背景にもつものは有効1例、気管支喘息をもつものは著効1例であった。

肺炎以外では膿胸例は無効1例、肺化膿症2例では有効1例、無効1例との結果となった。

これらの症例の一覧表を Table 1 に示す。

次に各症例について述べる。

症例 1：重篤な気管支喘息に起こった肺炎、50歳男性。気管切開されている。発熱、白血球増多、CRP(4.5+) は本剤0.5g 1日2回投与で、著明に改善された。起炎菌は当初不明であったが、本剤投与中一時期(3日目の喀痰) *S. aureus* (卍) となった。しかしこれは7日目には normal flora に戻った。臨床的効果著効である。

症例 2：末期肺癌に合併した左右両肺の肺炎、64歳女性。前治療として ABPC を使用しているが無効であった。本剤1回1g 1日2回投与後も発熱、白血球増多は改善せず、喀痰中に *P. aeruginosa* (卍) が出現したので、投与4日で Gentamycin に変更した。しかしそれも無効でその後1週間後にして死亡した。

症例 3：20年位前から気管支拡張症と診断され、その後も度々感染を繰り返している。72歳女性。左下肺野の陰影は、本剤1回1g 1日2回の投与で、1週間後には減少し2週間後には消えた。発熱、白血球数、CRP も正常に復した。起炎菌は不明である。臨床効果は有効であった。

症例 4：8ヵ月位前から右中下肺野に肺炎を繰り返している79歳男性。1回2g 1日1回、10日間投与した。CRPが(卍)→(+)へ変わったに留った。臨床効果はやや有効であった。

症例 5：気管支拡張症でこの数年は毎年1~2ヵ月は入院を繰り返している74歳女性。膿性痰、発熱、X-P上の陰影増強のため入院した。*P. aeruginosa* が少数喀痰中より検出された。本剤1回1g 1日2回、5日間投与したが、呼吸不全が幾分改善した程度であった。臨床効果

はやや有効である。

症例 6：肺炎の61歳男性。CMZに皮膚反応陽性であったか本剤は陰性であった。前治療 CEX の経口投与でやや改善していたが本剤投与後(1回1g 1日2回、13日間投与)でCRP(卍)も陰性化し、盗汗等の臨床症状も消失し、X-P上の陰影も消失した。臨床効果有効である。起炎菌は投与前に *Haemophilus* が少数検出されたが、投与後は normal flora に戻った。

症例 7：右膿胸、51歳女性。白血球2万前後、血沈122mm/時、CRP(5+)と重症で入院した。胸腔穿刺により膿汁を採取、培養液から *Eubacterium tentam* が検出された。本剤を1回1g 1日2回投与を開始したが解熱せず全身状態悪化したので、3.5日の投与で PCG+GM に変更した。その後徐々に快方に向った。本剤は無効である。本剤投与中第2日の Al-P が167と上昇傾向を示したが、中止後もさらに上昇(Al-P350, GOT98, GPT96)した。これらの反応は本剤とは直接関係ないものと判定した。

症例 8：肺化膿症、74歳男性。微熱、喀痰量増加と右肺野にニポーを有する病変が在った。喀痰中から *H. influenzae* が(卍)検出された。本剤を1回1g 1日2回3日間の投与後菌は検出されなくなったがX-P所見、赤沈、CRPは全然改善がみられなかった。臨床的効果は無効である。また臨床検査値で GOT, GPT の軽度上昇が認められるが、これは本剤投与前より認められているので、本剤とは無関係と考える。

症例 9：膀胱腫瘍のため離床不能な78歳男性。右上葉に化膿症を合併した。前治療として MINO, PIPC, GM, DKB, CPZ, LMOX 等投与の既往がある。サガミシンを本剤投与7日前より開始し、そのまま本剤と併用し投与した。本剤投与直前に検出されていた *P. aeruginosa* は(卍)が1週間後(-)となったが本剤によるためと考え細菌学的効果は消失とした。CRPも陰性化し臨床的効果も有効であった。

症例 10：左中肺野の肺炎、78歳女性。本剤1日1g 2回7日間投与で臨床症状もX-P上の所見も改善した。臨床効果有効である。投与前喀痰中より *H. parainfluenzae* (卍) 検出されたが起炎菌としては扱わなかった。

IV. 副 作 用

本剤投与の前後に一般血液検査、検尿、血清 GOT, GPT, LDH, Al-P, T-Bil., BUN, Creatinine, Na, K, Cl 等の検査を行った。一部異常値を示す例は認められたが本剤によるものと思われる症例は認められなかった。また本剤投与後、発疹、皮下出血、下痢などの薬物アレルギー所見も認められなかった。検査値は Table 2 に示す。

Table 2 Laboratory findings before and after administration of CTRX

Case	Bef. & Aft.	RBC ($\times 10^9$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Baso (%)	Neutro (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Plate ($\times 10^4$)	GOt (U)	GPT (U)	Al-P (U)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	Na	K	Cl
1	B	515	14.0	41.2	16,800	0	0	92	4	4	13.0	37	17	103	0.6	15	1.0	134	3.3	85
	A	506	13.0	39.8	9,000	2	0	68	25	5	52.0	21	24	94	0.4	7	1.0	143	3.4	101
2	B	355	11.2	33.9	12,300	0	0	77	13	10	32.6	12	9	140	0.7	34	1.4	134	5.8	98
	A	298	9.8	28.5	25,300	0	0	87	5	7	10.6	2,810	684	156	1.3	43	2.8	126	5.4	79
3	B	361	10.9	33.1	10,600	0	0	87	12	1	39.3	26	21	129	0.4	17	0.7	138	3.4	99
	A	384	11.7	35.2	4,500	4	0	22	71	3	16.8	40	27	131	0.3	15	0.6	143	4.9	100
4	B	478	13.6	42.1	9,000	6	1	63	23	4	32.9	25	12	101	0.2	22	1.1	146	4.6	105
	A	477	13.7	41.8	8,600	7	1	67	19	6	39.7	23	18	104	0.2	18	1.1	148	5.2	105
5	B	496	15.4	47.1	9,500						12.9	25	20	60	0.8	13	0.7	143	3.8	99
	A	476	14.8	44.6	5,900	2	0	71	21	6	17.1	25	9	80	0.5	11	0.7	141	4.6	96
6	B	422	13.7	38.2	7,000	2	1	47	46	4	27.7	23	11	101	0.4	11	1.0	144	4.2	104
	A	444	14.0	40.7	6,600	1	2	65	27	5	26.7	23	20	120	0.4	10	1.1	143	4.5	101
7	B	383	12.0	35.0	20,800	1	0	78	17	4	52.0	19	29	116	0.2	14	1.0	143	4.1	101
	A	357	10.6	33.7	32,500	0	0	93	4	3	33.6	98	96	350	0.5	17	0.9	129	7.1	92
8	B	377	12.3	36.1	7,000	0	0	70	11	9	34.1	53	46	121	0.6	12	1.1	140	4.6	100
	A	395	12.8	37.8	9,400	1	1	81	2	5	32.5	63	71	150	0.5	15	1.0	138	4.5	99
9	B	386	11.3	35.1	9,600	3	0	79	7	8	39.8	31	6	56	0.4	10	0.8	136	4.1	97
	A	377	11.0	33.6	5,200	5	0	65	24	6	17.5	37	16	53	0.4	12	0.8	141	3.9	102
10	B	324	10.2	32.0	5,300	1	0	58	40	1	32.2	15	13	54	0.4	13	1.0	143	4.1	105
	A	332	10.5	32.2	4,200	4	0	50	45	1	32.6	22	9	66	0.4	14	1.1	147	4.2	105

V. 考 察

CTXは新しく開発された第3世代セファロスポリン剤で、広い抗菌スペクトラムを有し、*E. coli*, *Klebsiella* はもとより、*P. mirabilis*, *S. marcescens* にも強い抗菌力をもつという特徴を有し、嫌気性菌に対しても抗菌力をもつ薬剤といわれている。また *in vitro* より *in vivo* での効果がさらに優れている物質である²⁾。

我々は、この薬剤を肺炎6例を含む10例の呼吸器感染症に使用する機会を得た。肺炎6例では著効1例、有効3例と67%の有効率を得た。肺炎中3例は基礎疾患のない肺炎で、うち2例は有効であったが、1例はやや有効に留った。この例は高齢(79歳)であり肺炎を度々繰返し、一部器質化していると思われる慢性肺炎といってもよい症例であって、他剤でも難治であった例である。合併症をもつ肺炎3例では、喘息を背景にもつ例は著効、拡張症から肺炎になった例も有効であったが、末期肺癌に伴った肺炎は、効果を得る事ができなかった。即ち高齢者の器質化した肺炎と、重症の疾患をもつ肺炎は、他の抗生剤で経験した時と同様難治性であった。これは、抗生剤の抗菌力以外の要因を含んでいるためと考えられる。

他、肺化膿症2例中1例が有効、1例が無効そして気管支拡張症および膿胸がやや有効、無効となった。無効の肺化膿症および膿胸例は本剤中止後PC剤で臨床症状の改善がみられたが、恐らくグラム陽性菌ないし嫌気性菌の関与が予想され、本剤の限界もこの辺りに存在する様に思われた。一方肺化膿症の有効例は、CPZ, CTXなどで無効の症例であって、本剤のより優れた面もみる事ができたと思われる。

今回、起炎菌の検出が十分ではなく、本剤の有効性の特徴がみられる *P. mirabilis*, *S. marcescens* 例が見当たらなかったのも、その方面での特徴を経験する事ができなかった。本剤投与により特別な副作用、検査値異常も認められず、本剤は安全で、呼吸器感染症に有効な薬剤であるとの感触を得た。

文 献

- 1) 第29回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンボシウムブックレット、Ceftriaxone (Ro13-9904)、仙台、1982
- 2) BESKID, G. et al.: In vivo activity of Ceftriaxone (Ro 13-9904), a new broad-spectrum semisynthetic cephalosporin. Antimicrob. Agents Chemother. 20 (2): 159-167, 1981

CLINICAL EVALUATION OF CEFTRIAZONE (Ro 13-9904)

HIROYOSHI ISHIBASHI, KAZUO FUJIEDA, MASARU SUZUKI, TETSUZO WATANABE,
KAZUKO OKABE, YASUFUMI MIYAMOTO and JUNZABURO KABE
Department of Chest Medicine, National Medicine Center Hospital

Ceftriaxone (CTX, Ro 13-9904) was used in 10 patients with broncho-pulmonary infections. Daily doses of CTX ranged from 0.5 to 2 g.

Clinical effects in 6 cases of pneumonia were assessed as excellent in 1 case, good in 3 cases, fair in 1 case and poor in 1 case.

In 2 cases of lung abscess, clinical response was good in 1 case and poor in 1 case.

In the cases of pyothorax and bronchiectasis, clinical response was poor and fair.

Causative organisms were *H. influenzae* and *P. aeruginosa* in the case of lung abscess. *Eubacterium tentam* was detected in pyothorax.

No evidence of side effect and laboratory abnormality was noted.