

Ceftriaxone (Ro 13-9904) の内科領域における臨床的検討

伊藤 章・進藤 邦彦・福島 孝吉

横浜市立大学医学部第一内科

神永陽一郎・佐藤 芳美・崎山 典子

横浜市立大学医学部中央検査部

要 旨

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) はスイス・ロシュ社で開発された注射用 cephalosporin 系抗生剤である。本剤はグラム陰性菌に対する抗菌力が強く、そのスペクトルも広い。今回、本剤を臨床的に用いる機会を得たので、試験管内抗菌力と共に報告する。

臨床分離 *E. coli* 22株, *K. pneumoniae* 22株, *S. marcescens* 24株, *P. aeruginosa* 23株, *P. cepacia* 5株, *A. calcoaceticus* 10株の MIC は, *E. coli* は全株 $0.2\mu\text{g/ml}$ 以下, *K. pneumoniae* は, 22株中 21株が $0.4\mu\text{g/ml}$ 以下, *S. marcescens* は 24株中 20株が $0.8\mu\text{g/ml}$ 以下で, CAZ, CZX, CTX とほぼ同等であった。*P. aeruginosa* は, $3.1\sim 100\mu\text{g/ml}$ の間に分布し, *A. calcoaceticus* は $6.25\sim 50\mu\text{g/ml}$ の間に分布し, 比較薬剤と比べて特にすぐれているとはいえなかった。

臨床的には, 気管支拡張症, 敗血症各 1例, 胆のう炎 2例に, 1例は 1回 2g, 他の 3例は 1回 1g 1日 2回で 1日量 2g を点滴にて投与し, いずれも臨床的には有効であった。血中持続が長い特長を有するため, 気管支拡張症例で外来にて週 2回投与で有効であったが, 本剤の特長を生かした投与方法の一つであろう。

副作用, 検査値異常は認められなかった。症例を選んで用いれば有用な抗生剤となり得るであろう。

結 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 cephalosporin 系の注射用抗生物質で 3 位側鎖にトリアジン環を有している。

抗菌スペクトラムは広域で *E. coli*, *K. pneumoniae* はもとより, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *H. influenzae* に強い抗菌力を有している。

点滴静注により高い血中濃度が得られ半減期は 7~8 時間と長く, 従来の cephalosporin 系薬剤中では, 血中濃度半減期が最も長く, 体内では代謝を受けず未変化体のまま尿中に排泄される。

これらの特長を有する本剤を, 今回臨床的に用いる機会を得たので, 臨床分離株に対する抗菌力と共に, 内科領域感染症に対する使用経験についても報告する。

1. 研究 方 法

1. 試験管内抗菌力

臨床分離 *E. coli* 22株, *K. pneumoniae* 22株, *S. marcescens* 24株, *P. aeruginosa* 23株, *P. cepacia* 4株, *A.*

calcoaceticus 10株について, 化学療法学会法により MIC を測定した。接種菌量は $10^8/\text{ml}$ で対照薬として cefpiramide (CPM, SM-1652), ceftazidime (CAZ, SN 401), cefmenoxime (CMX, SCE 1365), ceftizoxime (CZX), cefoperazone (CPZ), cefotaxime (CTX) を用いた。なお, 菌株数の相違は, 同じ菌株につき, 異なる日に 2 回にわたって測定したため, 発育の悪い菌を除いたため株数に変化がみられている。

2. 臨床的検討

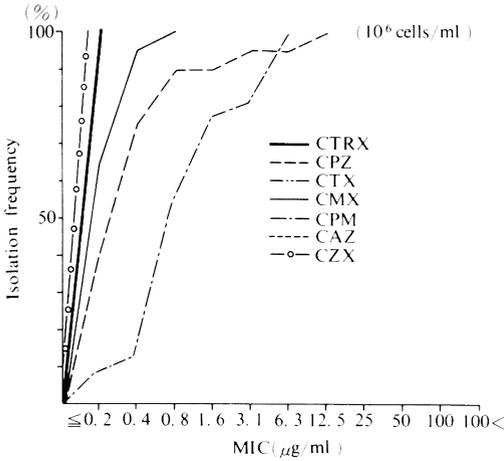
昭和 57 年 1 月より 57 年 7 月迄の間に, 当内科にて治療した内科領域感染症に対し本剤を投与し, 臨床効果, 細菌学的効果, 副作用などについて検討した。

臨床効果は, 発熱, 咳, 痰, 尿所見, 胸部レ線像, 腹部所見, 白血球数, 好中球%, CRP, 血沈, 臨床症状などにより, 著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階に判定した。

細菌学的効果は, 検出菌の消長により, 消失, 減少, 交代, 不変, 不明に判定した。

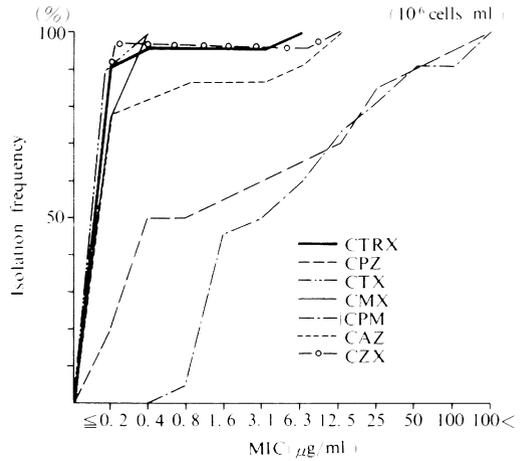
また, 本剤投与中の副作用についても検討し, さらに, 本剤投与前後における臨床検査値についても可能な限り検討した。

Fig. 1 Antibacterial activity *E. coli* (22 strains) (10⁶ cells/ml)



MIC	≤0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	100<
Drug											
CTRX	22										
CPZ	8	7	3		1		1				
CTX	20										
CMX	13	6	1								
CPM	2	1	9	5	1	4					
CAZ	22										
CZX	22										

Fig. 2 Antibacterial activity *K. pneumoniae* (22 strains) (10⁶ cells/ml)



MIC	≤0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	100<
Drug											
CTRX	20	1					1				
CPZ	4	6		1	1	1	1	3	1	1	1
CTX	18	2									
CMX	15	5									
CPM			1	9	1	2	3	2	2		2
CAZ	17	1	1				1	2			
CZX	21										1

検討した臨床検査項目は、白血球数(正常値:4,000~9,000/mm³)、赤血球数(♂410~530万/mm³, ♀360~490万/mm³)、血色素量(♂18~13g/dl, ♀15~11g/dl)、ヘマトクリット(♂45%, ♀40%)、GOT(9~27mU/ml)、GPT(4~27mU/ml)、Al-P(79~219mU/ml)、BUN(6~20mg/dl)、血清クレアチニン(♂1.0~1.3mg/dl, ♀0.7~1.1mg/dl)である。

II. 研究成績

1. 試験管内抗菌力 (Fig. 1 ~ 6)

1) *E. coli*

CTRXは、全株0.2μg/ml以下のMICを示し、CAZ, CZX, CTXも同様であり、他の抗生物質CPZ, CMX, CPMは、各々、12.5μg/ml, 0.8μg/ml, 6.3μg/mlまでの間に分布している。

2) *K. pneumoniae*

CTRXは、22株中20株が0.2μg/ml以下のMICを示し、0.4μg/mlと、6.3μg/mlの株が1株ずつ認められた。CTX, CMX, CZXもほぼ同等であったが、CAZは、

やや高いMIC(6.3, 12.5μg/ml)株もみられ、CPZ, CPMは、これらよりMICは劣り、広い範囲のMICに分布している。

3) *S. marcescens*

CTRXは、24株中20株が0.8μg/ml以下で、6.3μg/mlが3株、12.5μg/mlが1株認められ、CZX, CAZとはほぼ同等であった。

CTX, CMXは、これらよりやや劣り、CPZ, CPMはさらに劣るMICを示した。

4) *P. aeruginosa*

CTRXは、3.1~100μg/mlの間に分布し、CPZとはほぼ同等であるが、CAZ, CPMよりは劣るが、CTX, CZX, CMXよりはすぐれたMIC分布を示した。

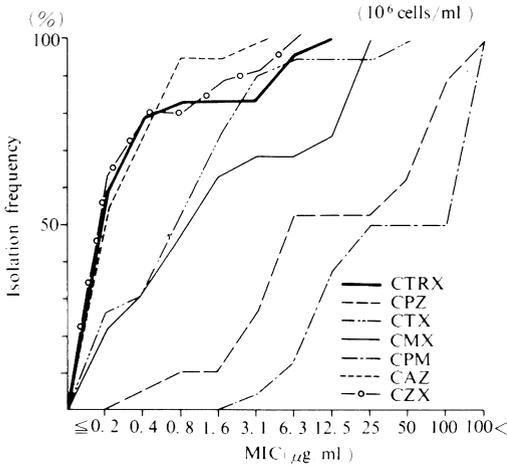
5) *P. cepacia*

株数が少ないがCTRXについては0.4~6.3μg/mlの間に分布しており、CZXよりは劣るが、CAZ, CPMとはほぼ同等で、CPZ, CTX, CMXよりはすぐれていた。

6) *A. calcoaceticus*

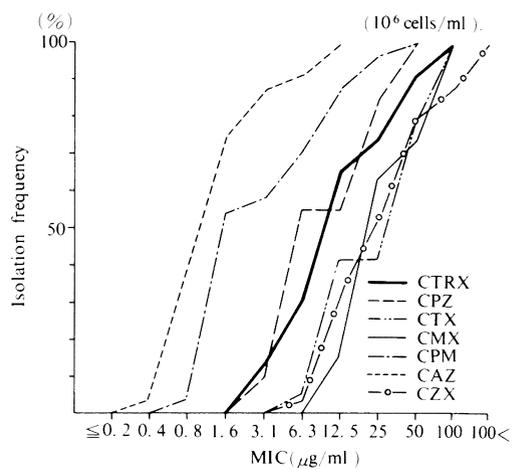
CTRXは、6.3~50μg/mlの間に分布し、検討した薬

Fig. 3 Antibacterial activity *S. marcescens* (24 strains)



Drug	MIC ≤0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	100<
CTRX	14	5	1			3	1				
CPZ		1	1	3	5			2	5	2	
CTX	5	1	4	4	3	1			1		
CMX	4	2	3	3	1		1	5			
CPM					1	2	6	3			12
CAZ	13	5	5	1							
CZX	15	4	2	1	2						

Fig. 4 Antibacterial activity *P. aeruginosa* (23 strains)



Drug	MIC ≤0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	100<
CTRX					3	4	8	2	4	2	
CPZ					2	9		5	3		
CTX						1	7		7	4	
CMX							3	9	2	5	
CPM			1	12	1	3	4	2	1		
CAZ		1	8	8	3	1	2				
CZX						1	7	5	6	2	3

剤の中では、ほぼ中間程度の位置に入るといえる。

CZX, CAZ より劣り, CPZ よりはすぐれ, CTX, CPM とは、ほぼ同等の MIC 分布を示した。

2. 臨床的検討 (Table 1, 2)

当内科に入院した3例および外来治療中の1例に対し、本剤を投与した。

入院症例は、胆のう炎2例、敗血症1例で、外来症例は気管支拡張症1例で、3例が急性前骨髄球性白血病、肝癌、胆石を基礎疾患として有し、他の1例は、基礎疾患はみられていない。

男、女各2例ずつで、60歳代3例、40歳代1例である。

投与方法は、入院症例は、1回1g、1日2回をソリタ T 3液200ml に溶解し、約60分かけて点滴し、外来症例は、5%ブドウ糖液500ml にて1回2g を90分かけて1週間に2回点滴した。

投与期間は、6日から24日間で平均13日総投与量は12g から48g で平均26g であった。

検出菌は3例は菌検索は行われず、不明で、敗血症例は血液培養陰性であった。

臨床効果は、2例が有効で、1例がやや有効で、1例が無効で有効率は50%で、副作用は認められず、また本剤によると思われる臨床検査値の異常も認められなかった。

次に症例を示す。

症例 1 : S. K., 63歳, ♂, 気管支拡張症

両下肺野の気管支拡張症があり、時々感染を来し、痰量増加、発熱を来すため、10年来、外来、入院治療をくり返している。

今回は、菌検索は行っていないが、*P. aeruginosa* をいつも検出する症例で、56年8月より、外来にて週2回 CAZ の点滴と、MINO 内服を続けていた。

57年1月始めより痰量増加、悪臭、緑色調を帯びたため外来受診、CTRX の点滴に変更した。

5%ブドウ糖500ml に本剤2g を溶解し、90分かけて点滴し、1週間に2回の割合で外来にて投与した。

本剤は、15回30g 投与したが、本剤投与により、喀痰量は減少し、喀痰の緑色調もうすくなったか、MINO が併用されていること、投与が連日でないため、本剤の効果

Fig. 5 Antibacterial activity *P. cepacia* (10 strains) (10⁶ cells/ml)

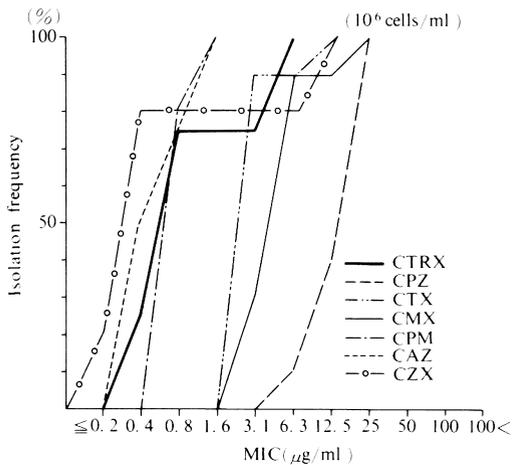
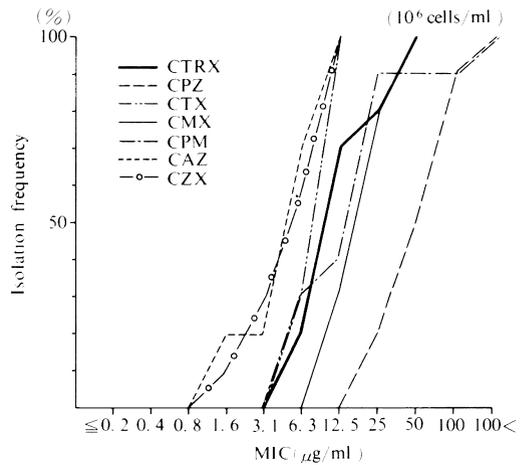


Fig. 6 Antibacterial activity *A. calcoaceticus* (10 strains) (10⁶ cells/ml)



MIC	≤0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	100<
CTRX		1	2			1					
CPZ					1	3	6				
CTX				9	1						
CMX				3	6	1					
CPM		4	1								
CAZ		2	1	1							
CZX	1	3				1					

MIC	≤0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	100<
CTRX						2	5	1	2		
CPZ								2	3	4	1
CTX						3	7				
CMX							3	5	2		
CPM						3	1	5		1	
CAZ			2		5	3					
CZX				1	2	3	4				

をみるのは適当な症例ではないと思われたが、血中半減期が長い薬剤であるため投与間隔をあげた治療により、効果がみられるかどうかの検討のため行ってみた。

臨床的には、週2回の投与によっても症状の軽減により、やや有効であったと思われた。

特に副作用はみられず、臨床検査値への影響も認められなかった。

症例 2 : A. S., 47歳, ♂, 敗血症(疑)(急性前骨髄球性白血病)

56年11月, 急性前骨髄球性白血病の診断にて入院, 抗白血病剤による治療を開始した。この間, 白血球数減少時, 弛張熱をくり返し, PIPC 8 g, AMK400mg, ABPC+MCIPC, CFX 6 g などの抗生剤投与を行ったが, 効果ないため, 57年1月7日より, 本剤投与に変更した。1回1 g, 1日2回, ソリタ T3 に溶解し60分かけて, 点滴を行ったところ全く下熱し, CRP も3+から±となった。なお血液培養は, 2回共陰性であった。

腸管よりの感染予防的にファンギゾンシロップおよびポリミキシン Bシロップ内服は併用していたが, 臨床的

には有効と判定した。

本剤投与前より, 輸血後肝炎と思われる肝障害がみられていたための肝機能異常値はみられていたが, 必ずしも本剤によるためとは考えられなかった。

症例 3 : M. M., 69歳, ♀, 胆のう炎(肝硬変)

肝硬変, 肝臓にて外来通院中, 57年5月, 右季肋部痛, 発熱あり, 入院。白血球増加, CRP 2+あり, CTM 1回2 g 投与を行うも下熱しないため, CTRX 投与に変更した。本剤投与後一時下熱するも再び37℃台の発熱が続いたため他剤に変更した。

臨床的には, 一時下熱するも, 効果はなく, 無効と判定した。

GOT, GPT, Al-P 上昇が認められたが, 肝臓によるためと思われた。

症例 4 : O. S., 68歳, ♀, 胆のう炎(胆石)

57年5月, 黄疸, 右季肋部痛, 発熱にて入院。胆のう炎の診断にて, LMOX 2 g 投与を行い次第に下熱傾向みられていたが, 副作用のため本剤に変更した。

変更後, 完全に無熱化し, CRP 3+→-となり, 好中

Table 1 Clinical results of CTRX

Case No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Underlying disease	Administration					Isolated organism	Clinical* effect	Bacteriological effect	Side effect
						g × time	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Route				
1	S.K.	M	63	Bronchiectasis		2 × 1	2	15	30	D.I.	ND	±	?	-
2	A.S.	M	47	v. a. Sepsis	APL	1 × 2	2	24	48	D.I.	-	+	?	-
3	M.M.	F	69	Cholecystitis	Liver cirrhosis Liver cancer	1 × 2	2	6	12	D.I.	ND	-	?	-
4	O.S.	F	68	Cholecystitis	Gall-stone	1 × 2	2	7	14	D.I.	ND	+	?	-

* + : Good, ± Fair, - : Poor

Table 2 Laboratory findings before and after treatment with CTRX

Case No.		WBC (mm ³)	RBC (mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	Al-P (mU/ml)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B					20	21	179	16	1.3
	A	(5,700)	(503)	(14.8)	(45.0)	(21)	(10)	(209)	(16)	(1.2)
2	B	800	390	11.6	34.6	252	412	1,099	12	0.8
	A	200	337	10.7	31.2	452	533	1,351	10	0.6
3	B	5,900	271	7.9	23.5	95	44	212	16	0.7
	A	(8,000)	(257)	(7.5)	(22.7)	(138)	(58)	(244)	(12)	(0.6)
4	B	7,700	403	13.0	38.8	144	185	1,189	10	0.6
	A	6,400	401	12.9	38.5	93	143	1,049	15	0.9

B : Before treatment, A : After treatment, () : During treatment

球増多も77%から49%へと正常化し、右季肋部痛も消失した。

臨床的には、有効と判定し、本剤による副作用は特に認められず、臨床検査値への影響も認められなかった。

LMOX 投与後、口内異和感を訴えたため本剤に変更したが、本剤では、口内異和感は認められなかった。

III. 考 按

CTRX は、3 位側鎖にトリアジン環を有している広域スペクトラムを有する cephalosporin 系の注射剤で、血中濃度半減期が従来 cephalosporin 系薬剤中では最も長い特長を有する。

このような特長を有する本剤を、今回臨床的に用いる機会を得たが、臨床分離株に対する MIC は、我々の検討では、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* に対しては、比較対照とした、いわゆる第 3 世代の cephem 剤と比べても、すぐれた MIC を示していたが、*P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *A. calcoaceticus* に対しては、他剤と比べても、ほぼ中間の MIC を示していた。

臨床的には、これらの菌による感染症に用いれば、かなりの効果が得るものと期待したが、適当な症例が得られず、また、菌検索を行い得なかった症例もあり期待したほどの効果は得られなかった。

即ち、呼吸器感染症、敗血症各 1 例、胆のう炎 2 例に

本剤を用い、菌不明の敗血症(疑)と、胆石に基づく胆のう炎2例に有効であったが、他の2例の呼吸器感染症および、肝癌に基づく胆のう感染症には、やや有効および無効で、全体では4例中2例に有効で、有効率は50.0%であった。

日本化学療法学会シンポジウムにおけるCTRXの内科領域における臨床効果は、全体では497例中、著効105例、有効283例、やや有効59例、無効50例で有効率78%で、我々の50.0%よりはるかにすぐれている。これは、我々の検討症例の選択が悪いことも一因であろうし、症例数が少なかったこと、4例中3例に基礎疾患があったことも、低い有効率の原因であろう。

基礎疾患のある呼吸器感染症でも72%、シンポジウム集計では、肝胆道系感染症でも88%、敗血症でも67%の有効率であったことを考えると、やはり症例の選択が悪かったことが、有効率の低い最大原因であろう。

シンポジウム集計では、*P. aeruginosa* + 混合感染例では、有効率が低くなっており、投与回数も、1日1回投与の方が、1日2回投与よりも有効率が低いところを見ると、血中半減期は長いとはいえ、やはり1日2回投与が必要なのではなからうか。

我々の検討でも、1日1回投与を外來症例のため行ったが、しかも週2回投与と間隔が開きすぎており、臨床的にも効果は不十分であったのも、慢性の気管支拡張症例で、*P. aeruginosa* が検出されていたことの多い症例でもあり、投与方法は不適當であったと考えられた。

副作用は特に認められなかったが、シンポジウム集計では、アレルギー症状や、消化器症状が主なもので3.7%に何らかの副作用がみられている。また、臨床検査値異常もGOT、GPT、Al-P値上昇や、好酸球増多が比較的多くみられているが、1~3%程度であり、他剤と比べてもそれ程多いものとは思われない。

我々の検討症例では、LMOXで口内異和感のため中止して、CTRXに変更したが、特に口内異和感も認められず、継続投与可能であった症例(症例4)があり、両剤とも点滴にて同様に投与しており、同じcephem剤でありながら、本剤で生じなかったのは、構造式の相違によるものかどうかははっきりしないが、興味深い。

臨床検査値も、GOT、GPT、Al-Pで上昇のみられた例もあったが、基礎疾患のための上昇と思われ、明らかに本剤によって、上昇したとは断定することはできなかった。

本剤投与以前に投与されていた抗生剤としては、CAZ、CFX、PIPC、AMK、ABPC + MCIPC、CTM、LMOXが投与されており、LMOX以外は、いずれも無効であったため、本剤に変更しCAZ、CTM無効例は、本剤でも無効またはやや有効であった。LMOXは、副作用のため本剤に変更したが、投与可能で、臨床的にも有効であった。

十分症例を選択して用いれば、本剤の特長を生かすことができ、有用な抗生剤となり得るであろう。

IV. ま と め

CTRXを臨床的に用い、以下のごとき結果が得られた。

1) 臨床分離株に対する、抗菌力は *E. coli*、*K. pneumoniae*、*S. marcescens* に対しては他の第3世代cephem剤と比べても、最もすぐれたMICを示すグループに属するが、*P. aeruginosa*、*P. cepacia*、*A. calcoaceticus* に対しては、MICの点では中間程度である。

2) 臨床的には、呼吸器感染症1例、敗血症1例、胆のう炎2例に本剤を投与し、有効2例、やや有効1例、無効1例で、有効率50.0%であった。

3) 副作用は、特に認められず、本剤によると思われる臨床検査値異常も認められなかった。

4) LMOXによる、口内異和感のため本剤に変更したが、同様の副作用は認められなかった例があり、興味深い症例であった。

5) 本剤の特長を生かして、症例を十分選択すれば、今後共、有用な抗生剤となり得るであろう。

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、Ceftriaxone (Ro 13-9904)、仙台、1982
- 2) Ro13-9904 (Ceftriaxone) 資料、日本ロシュ株式会社

CLINICAL EVALUATION OF CEFTRIAXONE (Ro 13-9904)
IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

AKIRA ITO, KUNIHICO SHINDO and KOKICHI FUKUSHIMA

First Department of Internal Medicine, Yokohama City University, School of Medicine

YOICHIRO KAMINAGA, YOSHIMI SATO and NORIKO SAKIYAMA

Clinical Laboratory, Yokohama City University Hospital

Ceftriaxone (CTR_X, Ro 13-9904) is a parenteral cephalosporin developed by F. Hoffmann-La Roche in Switzerland. CTR_X has a remarkable antibacterial activity and a broad spectrum against Gram-negative bacteria.

CTR_X was clinically evaluated as well as about its antibacterial activity *in vitro*. Bacteria used were 22 strains of *E. coli*, 22 strains of *K. pneumoniae*, 24 strains of *S. marcescens*, 23 strains of *P. aeruginosa*, 5 strains of *P. cepacia* and 10 strains of *A. calcoaceticus*, all clinically isolated. CTR_X indicated an MIC value ≤ 0.2 $\mu\text{g/ml}$ against all 22 strains of *E. coli*, an MIC ≤ 0.4 $\mu\text{g/ml}$ against 21 out of 22 strains of *K. pneumoniae*, an MIC ≤ 0.8 $\mu\text{g/ml}$ against 20 out of 24 strains of *S. marcescens*, presenting almost an equal activity to CAZ and CZX. Against *P. aeruginosa* and *A. calcoaceticus*, the MIC value ranged from 3.1 to 100 $\mu\text{g/ml}$ and from 6.25 to 50 $\mu\text{g/ml}$, respectively. It suggests no superiority of CTR_X to other reference drugs against these types of bacteria. CTR_X was administered with 2 g daily by drip infusion into 1 case with bronchiectasia, 1 with septicemia and 2 with cholecystitis; 2 g once a day in 1 case and 1 g twice in 3 other cases. The results were good in all cases. A good response obtained in an out-patient with bronchiectasia, treated only twice a week might be attributed to a long-life in the blood as the characteristic of CTR_X.

Neither side effects nor laboratory-test abnormalities were found. CTR_X could be a useful antibiotic agent if the selection of cases is appropriate.