

Ceftriaxone (Ro 13-9904) に関する基礎的臨床的検討

加藤政仁・南条邦夫・加藤錠一・北浦三郎
吉友和夫・山本素子・花木英和・武内俊彦
名古屋市立大学第1内科
山本俊幸・鈴木幹三・岸本明比古
名古屋市厚生院附属病院内科

要 旨

Ceftriaxone(CTRX, Ro 13-9904)について抗菌力ならびに臨床効果を検討し以下の結果を得た。

1. 抗菌力

臨床材料から分離した, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* 属, *Serratia*, *P. aeruginosa* などのグラム陰性桿菌計124株に対する CTRX の抗菌力を ceftizoxime(CZX), cefotiam(CTM), cefazolin(CEZ)と比較した。本剤は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* 属に対して CZX と同等, *Serratia* に対して CTM より優れ CZX よりわずかに劣り, *P. aeruginosa* に対し CZX より優れた抗菌力を示した。

2. 臨床成績

急性肺炎10例, 肺化膿症1例, 急性膿胸1例, 慢性気管支炎急性増悪2例の計14例の呼吸器感染症に本剤を使用し, その結果著効2例, 有効9例, やや有効1例, 無効1例, 判定不能1例であり有効率は84.6%であった。副作用として発熱1例, GOT・GPT上昇1例, GOT上昇1例, GOT・Al-P上昇1例, 白血球減少・好酸球増多1例がみられたがいずれも本剤中止後すみやかに改善した。

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 cephalosporin 系の注射用抗生物質である。抗菌スペクトラムは広域であり, *E. coli*, *K. pneumoniae* をはじめ, *Proteus* 属, *S. marcescens*, *H. influenzae* に強い抗菌力を示す¹⁾。静注, 点滴静注により高い血中濃度が得られ, その半減期は7~8時間であり, 従来の cephalosporin 系の薬剤の中では血中濃度半減期が最も長いのが特徴である²⁾。

今回, 私どもは本剤について基礎的ならびに臨床的に検討した結果について報告する。

I. 研究 方 法

1. 試験管内抗菌力

臨床分離の *E. coli* 24株, *K. pneumoniae* 25株, *Serratia* 24株, *P. aeruginosa* 24株, *P. mirabilis* 10株, *P. morganii* 13株, *P. vulgaris* 4株について日本化学療法学会標準法³⁾により MIC を測定した。使用培地はトリプトソイ寒天培地で接種菌量は 10^6 cells/ml で行い, 本剤と

ceftizoxime(CZX), cefotiam(CTM), cefazolin(CEZ)との成績を比較した。

2. 臨床的検討

各種呼吸器感染症患者14名に本剤を投与し, 臨床効果, 細菌学的効果, 副作用について検討した。臨床効果判定は, 自・他覚症状, および検査所見により著効, 有効, やや有効, 無効の4段階に判定した。

II. 研究 成 績

1. 試験管内抗菌力

各菌種の CTRX 感受性を対照薬剤とともに Fig. 1~6 に示した。

1) *E. coli* (Fig. 1)

CEZ は $0.78 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し, ピークは $1.56 \mu\text{g/ml}$ である。本剤および CZX はすべて $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。

2) *K. pneumoniae* (Fig. 2)

CEZ は $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し, ピークは $0.78 \mu\text{g/ml}$ である。本剤および CZX は *E. coli* 同様すべて $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 24strains (10⁶cells/ml)

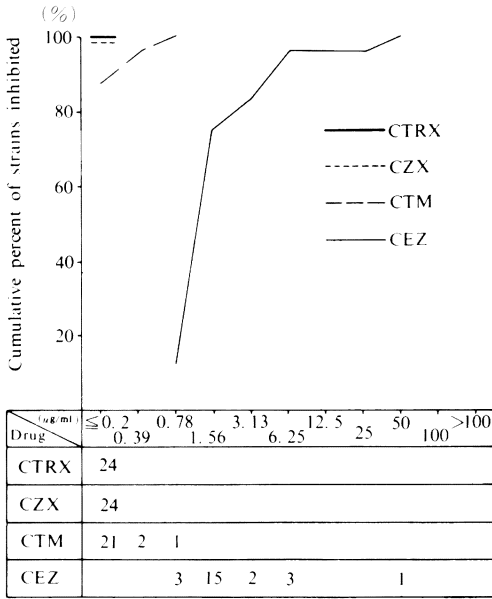


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia* 24strains (10⁶cells/ml)

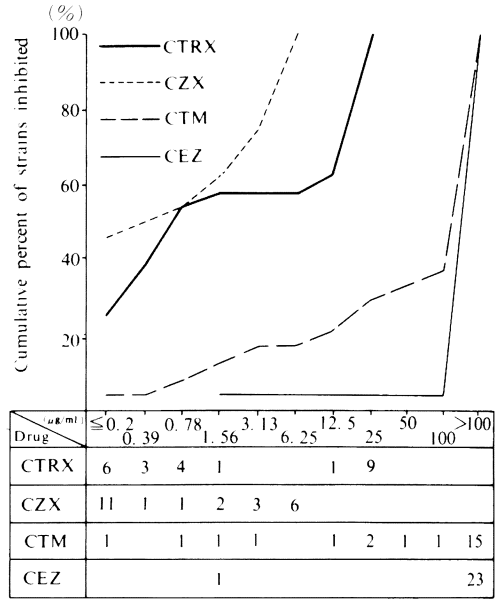


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 25strains (10⁶cells/ml)

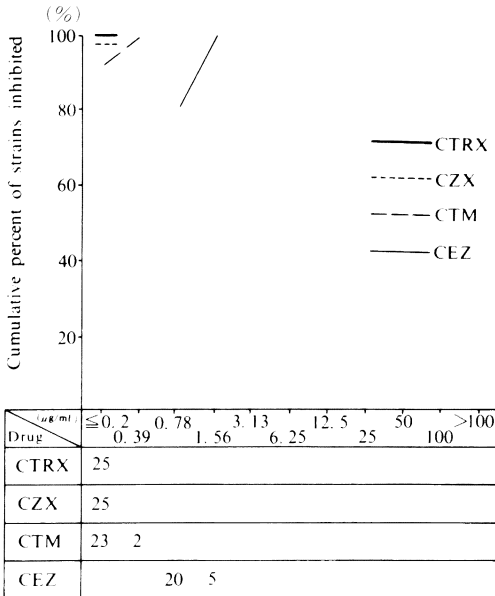


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 24strains (10⁶cells/ml)

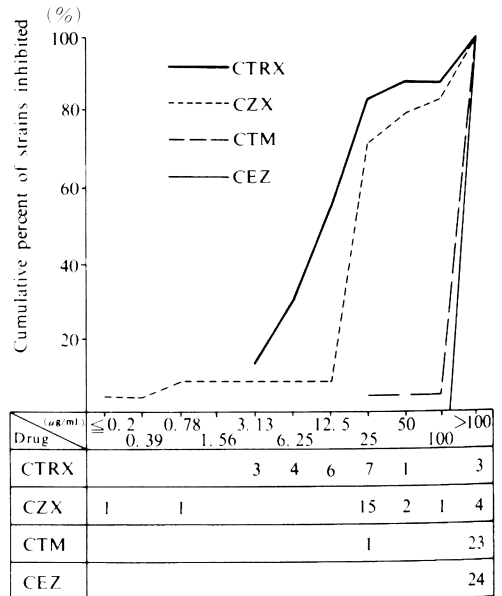


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 10 strains (10⁶ cells/ml)

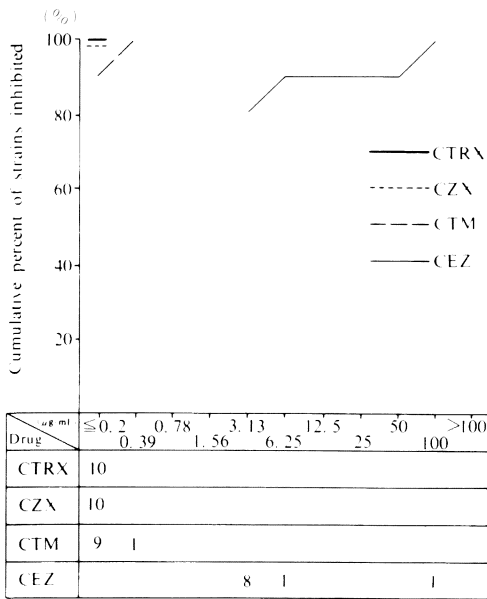
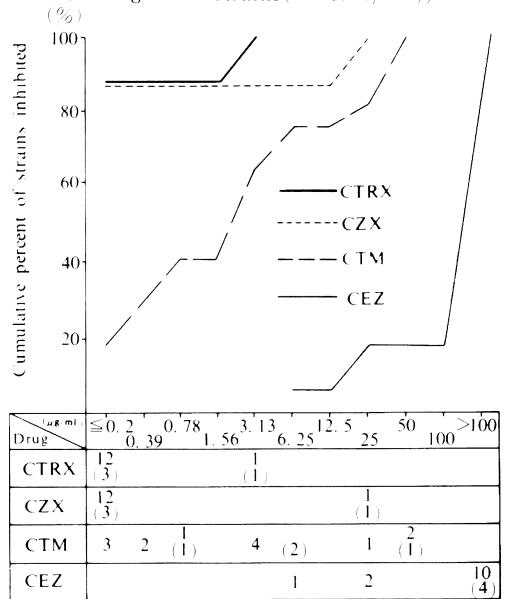


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. morganii* 13 strains (10⁶ cells/ml) (*P. vulgaris* 4 strains (10⁶ cells/ml))



3) *Serratia* (Fig. 3)

CEZは24株中23株が100μg/ml以上である。CTMは0.2μg/ml以下~100μg/ml以上に広く分布しているが60%以上が100μg/ml以上である。本剤は0.2μg/ml以下~25μg/mlに分布し、CZXより1~2段階劣る成績である。

4) *P. aeruginosa* (Fig. 4)

CEZおよびCTMにはすべて耐性である。CZXは0.2μg/ml以下~100μg/ml以上に広く分布し、ピークは25μg/mlにある。本剤は3.13~100μg/ml以上に分布し、ピークは25μg/mlにありCZXより優れた成績である。

5) *P. mirabilis* (Fig. 5)

CEZは3.13~100μg/mlに分布し、ピークは3.13μg/mlである。CTMは0.2μg/ml以下~0.39μg/mlに分布し、ピークは0.2μg/ml以下である。本剤およびCZXは全株0.2μg/ml以下であった。

6) *P. morganii*, *P. vulgaris* (Fig. 6)

Indole陽性の *Proteus* ではCEZは17株中14株が100μg/ml以上に分布している。CTMは0.2μg/ml以下~50μg/mlに分布し、ピークは3.13μg/mlにあり、本剤およびCZXは17株中15株が0.2μg/ml以下に分布した。

2. 臨床成績

1) 対象症例

急性肺炎10例, 肺化膿症1例, 急性膿胸1例, 慢性気

管支炎急性増悪2例の計14例の呼吸器感染症に本剤を使用した。男性10例, 女性4例で, 年齢は30歳から93歳(平均66.1歳)におよんでいる。

2) 投与方法

1日投与量は1g3例, 2g11例であり, 朝・夕2回に分割投与した。1回0.5gまたは1gをブドウ糖液200~500mlに溶解し, 40~120分かけて点滴静注した。投与日数は7~23日(平均14.8日)であり, 総投与量は7~46g(平均26.1g)である。

3) 効果判定基準

著効(excellent): 本剤投与後7日以内にすべての自・他覚症状の消失ないし著明な改善のみられたもの

有効(good): 7日以内に明らかな改善のみられたもの

やや有効(fair): 7日以内に軽度の改善のみられたもの

無効(poor): 7日以内に改善のみられなかったもの

4) 臨床効果

著効2例, 有効9例, やや有効1例, 無効1例, 判定不能1例であり, 有効率は13例中11例, 84.6%であった。

なお, 判定不能とした症例はCase10であり, CEZ 4g, 8日間の前投与が有効であったと考えられ判定不能とした。

5) 細菌学的効果

Table 1 Results of clinical trials with CTRX

Case	Age	Sex	Diagnosis	Complication, Underlying disease	Isolated organism	Dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Route	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	71	F	Pneumonia	Liver cirrhosis	N.D.	1 × 2	15	30	D.I.	Good		None
2	82	M	Pneumonia	Ischemic heart disease	<i>S. pneumoniae</i>	1 × 2	23	46	D.I.	Good	Eradicated	GOT ↑ GPT ↑
3	71	M	Pneumonia		N.F.	1 × 2	15	29	D.I.	Excellent		None
4	78	M	Pneumonia	Cerebral thrombosis	<i>K. pneumoniae</i>	1 × 2	23	44	D.I.	Good	Eradicated	None
5	30	M	Pneumonia	Bronchiectasis	N.F.	0.5 × 2	7	7	D.I.	Good		None
6	79	M	Pneumonia	Cerebral thrombosis	N.F.	0.5 × 2	23	22.5	D.I.	Poor		None
7	93	F	Pneumonia	Bronchial asthma	N.F.	0.5 × 2	10	9.5	D.I.	Good		Fever
8	34	M	Pneumonia		N.F.	1 × 2	7	14	D.I.	Good		None
9	67	M	Pneumonia	Thracopneumoplasty	N.F.	1 × 2	10	19	D.I.	Fair		None
10	80	M	Pneumonia	Cerebral syphilis	N.D.	1 × 2	14	28	D.I.	Unknown		GOT ↑
11	43	F	Lung abscess		N.F.	1 × 2	14	27	D.I.	Excellent		WBC ↓ Eosino. ↑
12	68	M	Acute empyema	Liver cirrhosis	Anaerobic GPC	1 × 2	18	35	D.I.	Good	Eradicated	GOT ↑ Al-P ↑
13	54	F	RTI	Chronic bronchitis	N.F.	1 × 2	14	28	D.I.	Good		None
14	75	M	RTI	Chronic bronchitis	N.F.	1 × 2	14	26	D.I.	Good		None

原因菌が推定できた症例は3例である。Case 2およびCase 4の急性肺炎患者で、喀痰からそれぞれ*S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*が検出され、本剤投与により共に消失し臨床的にも有効であった。Case 12の急性膿胸患者は胸水から嫌気性グラム陽性球菌が検出され、本剤投与により除菌され臨床的にも有効であった。

6) 副作用

本剤との因果関係が考えられる副作用としてCase 7に発熱がみられた。本剤1回0.5g、1日2回投与中6日目頃より発熱をきたし、その後も5日間投与を行い発熱持続のため10日目に投与を中止した。中止後4日目に下

熱し臨床的には有効例であった。なお、皮内反応は全症例陰性であった。

7) 臨床検査値への影響

本剤との関連が考えられる臨床検査値異常は4例にみられた。GOT・GPT上昇1例 (Case 2)、GOT上昇1例 (Case 10)、GOT・Al-P上昇1例 (Case 12)、白血球減少・好酸球増多1例 (Case 11)がみられた。いずれも継続投与可能であり、また投与中止後すみやかに正常に復した。

Table 2 Laboratory findings in patients before, during and after administration CTRX

Case		RBC ($\times 10^4$)	WBC	Platelet ($\times 10^4$)	Eosino. (%)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (K.A.) (I.U.)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Protein in urine
1	B	309	7,800	23.0	1	26	22	139	12	0.9	-
	D	310	3,100	26.1	1	25	15	101	12	0.9	-
	A	308	3,300	16.2	1	24	15	85	14	1.0	-
2	B	316	14,400	19.7	2	32	25	76	19	1.2	-
	D	331	5,800	33.1	5	96	77	80	11	1.1	-
	A	356	5,300	21.9	5	77	78	94	10		
3	B	487	24,600	21.9	1	19	17	6.7	34	1.3	+
	D	465	6,100	42.0	1	27	31	6.6	16	0.8	+
	A	433	5,000	37.9	7	26	27	6.5	19	0.8	+
4	B	317	6,000	21.0	0	38	33	28.0	30	1.4	-
	D	308	4,400	52.8	0	24	28	6.9	16	0.5	-
	A	343	4,600	21.2	0	16	14	7.6	18	1.0	-
5	B	459	5,400	32.9	0	17	17	9.2	20	0.8	-
	D	524	5,600	37.2	1	17	16	8.9	16	0.9	-
	A	492	4,500	31.3	7	27	32	8.9	21	0.9	-
6	D	404	5,500	30.9	1	11	7	9.3	13	1.1	-
	A	302	9,400	34.1	0	19	13	8.4	20	0.8	-
7	D	359	6,500	28.3	4	12	5	8.6	13	1.0	-
	A	346	5,700	35.5	3	16	11	8.2	15	1.1	-
8	B	333	6,200	38.1	2	26	39	7.1	11	0.8	-
	D	438	6,700	34.8	4	18	25	7.4	12	0.9	-
9	B	456	9,800	16.1	0	58	29	25.0	34.6	1.5	+
	D	409	9,800	32.9	6	26	35	25.4	17.7	1.0	-
	A	365	4,700	45.2	5	20	23	12.6	12.3	0.9	-
10	B	340	6,500	22.3	7	40	14	7.0	12.5	1.1	-
	D	386	5,100	19.9	1	62	27	7.7	17.5	0.9	-
	A	362	4,500	13.0	2	55	27	9.4	17.5	1.0	-
11	B	336	11,300	36.0		15	17	9.6	16	0.8	-
	D	354	8,500	28.1	0	34	40	9.1	11	0.9	-
	A	354	2,700	19.0	10	39	39	9.3	11	0.9	-
12	B	343	20,300	38.0	2	27	14	86			-
	D	329	8,600	30.0	2	53	17	103	12		-
	A	310	8,600	30.5	8	59	5	116	14		-
13	B	401	9,100	71.0	0	12	11	9.5	10	0.8	-
	D	374	7,200	68.0	2	11	10	6.9	13	0.8	-
	A	380	7,500	42.5	0	10	11	7.4	13	0.7	-
14	B	494	10,700	40.0	6	24	22	4.1	14	1.0	-
	D	523	7,600	30.0	2	29	11	4.2	16	1.0	-
	A	513	8,000	38.0	2	19	17	5.8	13	0.7	-

III. 考 案

近年グラム陰性桿菌感染症が注目され、また宿主側もいわゆる compromised host が増加している。そのためグラム陰性桿菌に対し、より抗菌力の強い抗生物質の開発が望まれている。CTRX はスイス、エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社が開発された新しい cephalosporin 系抗生剤でグラム陰性桿菌に対し強い抗菌力を有している¹⁾。私どもが測定した臨床分離株に対する MIC 値をみると、*E. coli* 24株、*K. pneumoniae* 25株共に全株 0.2 μ g/ml 以下であり、*Proteus* 属 27株では 25株が 0.2 μ g/ml 以下にあり優れた抗菌力を示している。また、12.5 μ g/ml 以下を感性菌とすると *Serratia* 24株のうち 62.5%、*P. aeruginosa* 24株のうち 54.2% が感性菌である。このような強い抗菌力と共に本剤は血中半減期が 7～8 時間と長く、このような特徴ある本剤を各種呼吸器感染症 14 例に使用した。その臨床効果は著効 2 例、有効 9 例、やや有効 1 例、無効 1 例、判定不能 1 例であり、有効率は 13 例中 11 例 84.6% と高い成績を得た。やや有効例は Case 9、67 歳、男性、肺結核のため胸郭形成術を受け拘束性肺機能障害が基礎にある肺炎である。喀痰からは常在菌のみの検出で原因菌不明、本剤 1 日 2 g、朝・夕に分割投与を 10 日間行い、下熱、白血球数減少、CRP の改善傾向がみられたが、胸部 X-P 所見の改善なくやや有効とした。本剤中止後 sulbenicillin (SBPC)、cefsulodin (CFS)、minocycline (MINO)、piperacillin (PIPC) などを投与し治癒して

いる。低肺機能、心不全の併発などが肺炎治癒を遅らせた原因と考えられる。無効例は Case 6、79 歳、男性、脳軟化症による寝たきり患者の肺炎である。本剤 1 日 1 g、朝・夕に分割投与を 23 日間行うも、胸部 X-P 所見、発熱、CRP の改善なく無効と判定した。その後 PIPC に変更したが 7 日後呼吸不全にて死亡した。剖検肺からは一般菌は培養されず、その病理所見は混合性肺炎(中間型肺炎)の像を示していた。高齢、寝たきり状態、痰咯出困難などの諸因子が重なり合い、本剤の効果の及ばぬところとなったと考えられる。他剤が無効で本剤に変更した症例は 4 例である。TMS-19-Q (Case 5)、CTZ (Case 7)、AMPC (Case 14) 投与無効例がそれぞれ本剤投与が有効であった。CFT (Case 6) 無効例は本剤も無効であり概略は前述した。副作用として発熱 1 例、GOT・GPT 上昇 1 例、GOT 上昇 1 例、GOT・Al-P 上昇 1 例、白血球減少・好酸球増多 1 例がみられたがいずれも本剤中止後すみやかに改善している。

以上、本剤は各種呼吸器感染症治療に有効かつ安全性の高いものと考えられる。

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、Ceftriaxone (Ro 13-9904)、仙台、1982
- 2) 日本化学療法学会、MIC 測定法改定委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定改定について。Chemotherapy 22 : 1126～1128, 1974

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFTRIAZONE (Ro 13-9904)

MASAHITO KATO, KUNIO NANJO, JOICHI KATO, SABURO KITaura,
KAZUO YOSHITOMO, MOTOKO YAMAMOTO, HIDEKAZU HANAKI and TOSHIHIKO TAKEUCHI
The First Department of Internal Medicine,
Nagoya City University, School of Medicine
TOSHIYUKI YAMAMOTO, KANZO SUZUKI and AKIHIKO KISHIMOTO
Nagoyashi Koseiin Geriatric Hospital

Ceftriazone (Ro 13-9904) was studied for antibacterial and clinical effects and the following results were obtained:

1) Antibacterial effects

Antibacterial effects of ceftriazone (CTRX, Ro 13-9904) were compared with those of ceftizoxime (CZX), cefotiam (CTM) and cefazolin (CEZ) on 124 clinically isolated strains of gram-negative bacillus like *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus*, *Serratia* and *P. aeruginosa*. The effects of CTRX was equal to CZX on *E. coli*, *K. pneumoniae* and *Proteus*, superior to CTM but a little inferior to CZX on *Serratia* and superior to CZX on *P. aeruginosa*.

2) Clinical effects

CTRX was administered into 14 cases of RTI: 10 of acute pneumonia, 1 of lung abscess 1 of acute empyema and 2 of acutely aggravated chronic bronchitis.

It was evaluated to be excellent in 2 cases, good in 9, fair in 1, poor in 1 and not evaluable in 1: the efficacy rate was 84.6%. As adverse reactions, fever appeared in 1 case, increase in GOT and GPT in 1, increase in GOT in 1, increase in GOT and Al-P in 1 and leukopenia and eosinophilia in 1. Those symptoms disappeared promptly after discontinuing the administration with the drug.