

## Ceftriaxone (Ro 13-9904) の臨床的検討

武田 元・庭山昌俊・岩永守登・小林次雄  
 和田光一・森本隆夫・荒川正昭  
 新潟大学医学部内科学第二教室

## 要 旨

新しい注射用セファロスポリン系抗生物質である ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) は化学構造上 3 位の側鎖にトリアジン環を有するのが特徴である。その抗菌スペクトラムは広く、特に多くのグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示す。また、血中濃度半減期は 7～8 時間と長く、体内でほとんど代謝されず、注射後 48 時間までに約 60% が尿中に排泄される。

私どもは肺炎 4 例、感染を伴う気管支拡張症 2 例、静脈炎 1 例、心臓弁置換術後の感染性心内膜炎の疑い 1 例、胆のう炎 1 例の計 9 例に CTRX を使用した。細菌学的効果では、起因菌の明らかな 4 例 (*S. aureus* 1 例、*K. pneumoniae* 1 例、*E. coli* と *Klebsiella* の混合感染 1 例、*H. influenzae* 1 例) のすべてに菌の消失を認めた。自他覚所見よりみた臨床的效果では、著効 1 例、有効 5 例、やや有効 2 例、無効 1 例であった。副作用として、発熱が 1 例にみられ、検査値の異常として白血球・好中球減少、好酸球増多が 1 例、GOT、GPT、Al-P の上昇が 1 例に認められた。

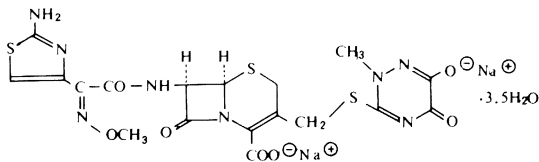
私どもは本剤の血中濃度半減期の長いのを利用して、9 例中 7 例に 1 日 1 回のみの静注を試み、そのうち 5 例に有効以上の成績を得たので、極めて有用性の高い抗生物質であると考えた。

## 結 言

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) はスイスのエフ・ホフマン・ラ・ロシュ社で開発された新しい注射用セファロスポリン系抗生物質で、その化学構造は Fig. 1 のとおり、3 位の側鎖に新規のトリアジン環を有するのが特徴である。本剤がヒトに静注された場合、その血中濃度半減期は 7～8 時間と長く、体内でほとんど代謝されず、注射後 48 時間までに約 60% が尿中に排泄される。また、その抗菌スペクトラムは広く、特にグラム陰性桿菌 (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *H. influenzae* など) に強い抗菌力を示す。

私どもは CTRX を臨床的に使用する機会を得たので、その成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CTRX



## I. 症例および方法

昭和 56 年 12 月から 57 年 5 月までの 6 ヶ月間における新潟大学医学部附属病院の入院患者のなかで、細菌感染症と診断されたり、それを疑われた 9 症例を対象に CTRX を静注し、その効果および副作用について検討し、血液透析導入直前の慢性腎不全の 1 症例で、血中濃度の推移を調べた。

症例は 20 歳から 59 歳までの男性 3 人と 33 歳から 83 歳までの女性 6 人で、疾患の内訳は肺炎 4 例、感染を伴った気管支拡張症 2 例、静脈炎 1 例、細菌性心内膜炎の疑い 1 例、胆のう炎 1 例であった。CTRX の投与法は 1～2 g を 20～100 ml の生理食塩液で溶解して静注または点滴静注した。1 日投与量は 1 g × 1, 1 g × 2, 2 g × 1 の 3 通りで、投与期間は 3～30 日間であった。

効果の判定は、起炎菌の明らかな症例では、細菌の消失の有無をみた細菌学的効果と自他覚所見の改善度をみた臨床的效果の 2 面から実施し、起因菌不明の症例では、自他覚所見の改善度のみをみて行った。臨床的效果については主治医の意見を採用し、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に分けて判定した。副作用については、CTRX の投与中連日アレルギー反応などの有無を観察

Table 1 Results of clinical trial with CTRX

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Organism	Daily dosage (g x time)	Route	Duration (days)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
1	B.I.	56	M	Phlebitis after operation of internal shunt	Chronic renal failure	?	1 x 1	i.v.	6	Unknown	Good	Fever
2	S.S.	57	F	Pneumonia		?	1 x 1	i.v.	10	Unknown	Good	Leukopenia Neutropenia Eosinophilia
3	Y.S.	33	F	Pneumonia	Amyloidosis Chronic renal failure Liver cirrhosis Hepatoma	<i>S. aureus</i>	1 x 1	i.v.	9	Eradicated	Good	None
4	M.I.	76	F	Pneumonia	Lung cancer	?	1 x 1	i.v.	12	Unknown	Fair	Elevation of GOT, GPT and ALP
5	S.S.	59	M	Suspected infective endocarditis	Postoperative mitral and aortic insufficiency (valve replacement) Chronic renal failure	?	1 x 2	i.v.	3	Unknown	Poor	None
6	M.I.	83	F	Pneumonia	Acute myeloid leukemia Diabetes mellitus Uterine cancer	<i>K. pneumoniae</i>	1 x 2	i.v.	30	Eradicated	Good	None
7	K.I.	20	M	Bronchiectasis with infection	Bronchiectasis	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	1 x 1	i.v.	11	Eradicated	Good	None
8	Y.K.	53	F	Cholecystitis Peritonitis tuberculosis	Chronic renal failure Cholelithiasis	?	1 x 1	d.i.	22	Unknown	Fair	None
9	S.T.	42	F	Bronchiectasis with infection	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>	2 x 1	d.i.	5	Eradicated	Excellent	None

Table 2 Laboratory tests before and after CTRX therapy

Case No.		RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $\times 10^3$ )	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Platelet ( $\times 10^4$ )	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	AIP (IU/L)	S-Bili- rubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Crea- tine (mg/dl)
1	Before	209	6.5	18.9	6.4	4	0	79	7	10	20.9	15	1	123	0.7	124	10.7
	After	178	5.6	16.1	5.5						24.0	18	7	169	0.5	35	5.1
2	Before			38	10.5	0	0	79	18	3		121	107	628	0.5	17	0.7
	After	418	11.7	35.6	5.0	11	0	35	46	8	43.2	32	27	322	1.0	13	0.7
3	Before	191	6.1	17.6	7.2	3	2	65	19	10	11.3	66	31	539	0.9	63	11.8
	After	293	9.3	27.5	4.3						7.9	182	95	465		82	9.6
4	Before	340	11.4	33.8	5.4	0	1	86	12	1	35.3	15	6	166	0.9	21	1.4
	After	268	9.4	26.7	5.1	0	0	60	31	9	31.6	792	284	613	1.1	12	1.2
5	Before				5.2	4	0	79	11	6	23.7	72	42	397		42	3.4
	After				1.9	2	7	8	69	14	5.4	63	9	742		63	3.3
6	Before	283	9.2	27.5	1.8	1	0	29	64	6	32.9	9	5	237	0.5	22	1.0
	After	253	7.7	23.4	1.4	2	0	11	83	2	17.6	14	15	139	0.4	10	0.9
7	Before	570	16.0	49.8	9.6						32.6	13	6	197	0.5	12	0.9
	After	563	15.8	49.4	7.3						23.1	13	9	147	0.6	11	0.9
8	Before	240	7.4	21.4	6.1	5	2	74	9	10	49.6	19	11	176	0.5	43	8.2
	After	188	5.9	16.4	8.1						32.7	21	14	202	0.4	69	8.8
9	Before	473	11.8	34.7	13.8	0	0	77.5	18.5	4	48.3	17	9	212	0.5	15	0.9
	After	409	9.7	29.9	5.1						38.3	15	8	174	0.5	13	0.7

し、CTRX 治療開始前より治療終了後まで、できるだけ定期的に検尿、検血、生化学的検査などを行い、CTRX によると思われる異常値の発見に努めた。

## II. 成 績

各症例についての概要は Table 1 に示したが、個々の症例についてより詳細に説明する。

**症例 1** : B. I., 56歳, 男性。

昭和56年2月に慢性腎不全の診断を受け、11月5日に治療を目的として入院した。24日に血液透析用内シャント形成術を施行したところ、28日より創部の疼痛と発熱が出現した。12月2日より CTRX 1g を1日1回静注して、創部の疼痛は消失したが、発熱は高まるばかりであった。そこで12月8日より minocycline に変更したところ、速やかに解熱した。本例は創部の感染症には臨床的に有効であったが、細菌学的効果は不明で、発熱の副作用ありとした。

本症例では、初回静注時に血中濃度の推移をみた。CTRX 投与開始5日前(11月27日)の BUN は124mg/dl、血清クレアチニンは10.7mg/dl で、2日後(12月4日)の BUN は139mg/dl、血清クレアチニンは11.4mg/dl であった。CTRX 静注後10分、30分、1、2、6時間に採血し、ただちに血清を分離し、凍血保存した。測定方法は HPLC を用いて行った。血中濃度の推移は Fig. 2 のようで、最高値は静注後10分の143.5 $\mu$ g/ml であった。その後緩徐に下降して6時間後でも97.1 $\mu$ g/ml の血中濃度を認めた。

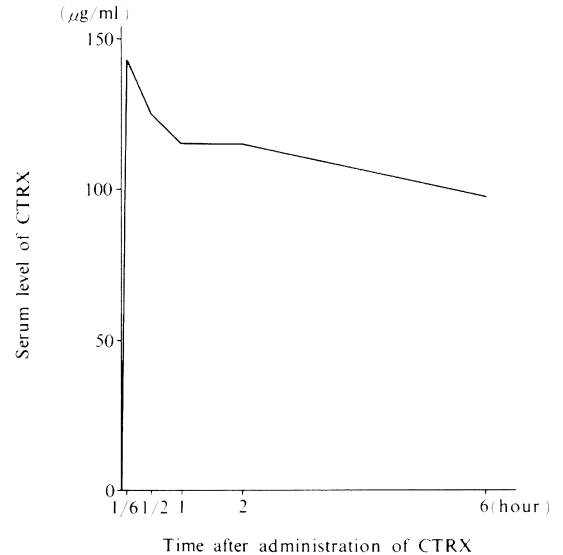
**症例 2** : S. S., 57歳, 女性。

昭和56年12月10日より発熱、咳嗽が出現し、某診療所で胸部X線写真を撮影したところ左下肺野に肺炎様陰影を認め、紹介され12日に入院した。入院時39.5 $^{\circ}$ Cの高熱を認め、白血球増多、好中球増多、赤沈の促進を認めたが、残念ながら CTRX 使用前に喀痰培養ができず、起炎菌は不明であった。入院した日よりすぐ CTRX を1日1回静注し、翌日より解熱傾向を示して37 $^{\circ}$ C台の発熱となり、5日目より平熱となった。7日目の胸部X線写真では陰影の著明な減少をみたが、白血球、好中球数の減少を認め、入院時0%であった好酸球が10%に増加したために、CTRX の投与10日間で中止した。しかし、CTRX 投与3日目に高値を示した S-GOT、S-GPT、アルカリフォスファターゼ (Al-P) は7日目に低下していた。本例も臨床的に有効であったか、細菌学的効果は不明で、白血球、好中球数の減少と好酸球増多という検査値の異常を認めた。

**症例 3** : Y. S., 33歳, 女性。

昭和46年よりアミロイドーシスと慢性腎不全で入退院

Fig. 2 Serum level of CTRX after intravenous injection of Ig in a patient with chronic renal failure(case 1)



をくり返していた。55年6月より血液透析を開始し、56年1月に肝硬変と肝癌の合併を発見した。外来で経過観察中のところ、56年12月12日より発熱、咳嗽、喀痰が出現し、15日の胸部X線写真で右中肺野に肺炎様陰影を認めたためにすぐ入院した。ただちに CTRX 1日1g、1回の静注を開始し、投与開始4日目には陰影はかなり縮小し、8日目に完全に消失した。CTRX 投与開始翌日の喀痰培養で *S. aureus* を分離したが、その後分離しなかった。本例の効果判定は臨床的に有効、細菌学的に消失とした。副作用や CTRX によると思われる検査値の異常はみられなかった。GOT、GPT、Al-Pの上昇を認めたが、基礎疾患によるものである。

**症例 4** : M. I., 76歳, 女性。

昭和56年12月24日に肺癌の診断で入院した。入院時より微熱を認め、赤沈の著明な亢進(1時間値115mm)、CRP 強陽性(6+)、好中球増多(86%)、両側下肺野に肺炎様陰影を認め、入院3日目(26日)より CTRX を1日1g、1回の静注を行ったところ、11日目(昭和57年1月5日)より完全に解熱し、1月6日の胸部X線写真で陰影の縮小を認めたために、7日より投与を中止した。その後も経過は順調で8日の CRP は2+と改善しており、11日には好中球60%と正常化をみた。本例は臨床的にやや有効、細菌学的に効果不明とした。副作用として、投与開始11日目に GOT、GPT、Al-P の著明な上昇を認

めたが投与中止5日目にはほぼ正常化していた。

**症例 5** : S. S., 59歳, 男性。

昭和56年9月8日に胸部外科で僧帽弁と大動脈弁置換術を施行後、急性腎不全となって血液透析を26回施行した。以後、外来で経過を観察していたところ、11月20日頃より微熱が持続し、12月14日に胸部外科に入院した。開心術後の感染性心内膜炎を疑って12月28日より31日まで PIPC 1日4g を投与したが解熱せず、57年1月5日より CTRX 1回1g, 1日2回の静注を3日間続けたが変化はみられなかった。効果判定は臨床的に無効、細菌学的に不明とした。副作用はみられなかった。

**症例 6** : M. I., 83歳, 女性。

昭和57年1月11日に急性骨髄性白血病の診断で入院したが、微熱が持続して胸部X線写真で右下肺野に肺炎様陰影を認めただめに、3月4日より CTRX 1回1g, 1日2g の静注を施行したところ、速やかに解熱し、3月6日の胸部X線写真では陰影は消失していた。ところが、3月13日より再び発熱が出現し、CTRX に LCM 1日1.8g と TOB 1日120mg を併用し、3月20日には解熱した。初回感染時の喀痰培養で *K. pneumoniae* を分離したが、3月8日以後の培養では分離できなかった。したがって、肺炎に対する効果判定は臨床的に有効、細菌学的に消失とした。副作用や CTRX によると思われる検査値の異常は認められなかった。

**症例 7** : K. I., 20歳, 男性。

小学生時より胸部X線写真で異常陰影を指摘されていた。16歳頃より咳嗽、喀痰が持続するようになり、昭和54年に当科外来を受診し、気管支拡張症の診断で治療を受けていた。昭和57年3月25日に咳嗽、喀痰が増強したために入院した。発熱はみられなかったが、白血球増多(15,400/mm<sup>3</sup>)、CRP 3+で、喀痰培養で *E. coli* と *Klebsiella* を分離したために、感染を伴った気管支拡張症と診断した。4月30日より CTRX 1日1回、1g の静注を開始したところ、咳嗽、喀痰は減少し、CRP は陰性化、白血球数も徐々に減少したために、5月10日で治療を終了した。CTRX 投与中および投与後の喀痰培養で *E. coli*, *Klebsiella* も分離しなかった。効果判定は臨床的に有効、細菌学的に消失とした。副作用や CTRX によると思われる検査値の異常を認めなかった。

**症例 8** : Y. K., 53歳, 女性。

昭和53年7月より慢性腎不全のために、某病院で血液透析を開始した。その後、しばしば高熱が出現して入退院をくり返していた。57年9月より39℃台の原因不明の高熱が持続し、10月5日に紹介されて当科に入院した。以後38~39.5℃の発熱が続き、右季肋部痛を認めただめに、腹部エコーで胆石症と胆のう炎の所見が得られた。

10月19日より CTRX 1日1回、1g の点滴静注を行い、血液透析終了時に ABPC 1g の静注を試みたところ、4日目より37℃台に解熱した。その後、完全に解熱しなかったが、右季肋部痛が軽快し、白血球増多(11月18日11,200/mm<sup>3</sup>)も5,500~8,100と正常化し、CRP も4+より2+に改善をみた。胆汁が採取できなかったので起病菌は不明であった。一応、この時点での胆のう炎に対する効果判定は、臨床的にやや有効、細菌学的に不明とした。副作用や CTRX によると思われる検査値の異常はみられなかった。しかし、その後イレウス症状が出現し、開腹したところ結核性腹膜炎と判明し、37℃台の発熱の持続はそのためと考えられた。抗結核剤の投与により順調な経過をとって退院した。

**症例 9** : S. T., 42歳, 女性。

13歳頃より咳嗽、少量の喀痰、微熱が時々出現していた。18歳時に気管支拡張症の診断を受けた。25歳時に大量の咯血を認めたが、某病院で気管支拡張症のためと診断された。昭和55年より咳嗽、喀痰が増強して呼吸困難も加わり、56年6月より当科に2ヵ月間入院した。57年12月よりやはり約2ヵ月間再入院した。退院後まもなく、39℃台の高熱が持続し、咳嗽、喀痰も増強したために、58年2月25日に再々入院した。喀痰培養では *H. influenzae* を多数分離し、25日よりただちに CTRX 1日1回、2g の点滴静注を開始した。その日より37℃以上の発熱はみられず、喀痰量も1日80ml から5~10ml に減少した。13,800/mm<sup>3</sup>の白血球増多も5,000台と正常化し、CRP も4+から陰性化した。また、CTRX 投与5日目の喀痰からは *H. influenzae* は分離されなかった。5日間で治療を終了し、効果判定は臨床的に著効、細菌学的に消失とした。副作用や CTRX によると思われる検査値の異常はみられなかった。

### III. 考 察

Table 1 のように、肺炎4例、感染を伴う気管支拡張症2例、静脈炎1例、心臓弁置換術後の感染性心内膜炎の疑い1例、胆のう炎1例の計9例に CTRX を使用し、下記の成績を得た。

細菌学的効果では、起病菌の明らかな4例のすべてに菌の消失をみた。主治医の判定による臨床的效果は、著効1例、有効5例、やや有効2例、無効1例で、9例中6例に有効以上の効果を得た。副作用として、発熱が1例にみられ、検査値の異常として、白血球と好中球減少、好酸球増多が1例、GOT, GPT, Al-P の上昇が1例に認められた。

CTRX は血中濃度半減期が7~8時間と非常に長く、症例1のように、高度腎機能障害者では半減期はさらに

長くなることは確実で、これが臨床成績にどのような影響を及ぼすか興味のあるところであった。私どもはこの半減期の長いものを利用して、9例中7例に1日1回のみの投与を試み、そのうち5例に有効以上の成績を得たが、これは特筆に値する成績であると考ええる。逆に、副作用および検査値の異常が9例中3例にみられたことは、血中濃度半減期の長さが影響しているのか否か、私どもの成績のみでは症例数が少ないために判断できなかった。全国36施設における集計では、副作用発現率は1,154例中43例で3.7%にすぎなかった<sup>1)</sup>。また、検査値の異常として、白血球減少と好酸球増多を示したのは私どもの症例のみで、白血球減少のみが2例、好酸球増多のみが27例、白血球・血小板・好中球減少が1例で、好酸球増多を除けば極めて少数例であった<sup>1)</sup>。さらに、GOT、GPT、Al-

Pの上昇を認めたのは5例のみで、何らかの肝機能障害をきたしたのは59例であった<sup>1)</sup>。これらの成績は他のセフェム系抗生物質に比べて決して多いとは言えず、血中濃度半減期の長いことが副作用や検査値の異常の発現率を高めているということはないようであった。

以上のことを考え合わせると、1日1回の投与でも良好な臨床成績をあげ得るだけ、他のセフェム系抗生物質に比べて有用性の高い薬剤であると言っても過言ではないと思われた。

#### 文 献

- 1) 第29回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム、Ceftriaxone (Ro 13-9904)、仙台、1982

## CLINICAL STUDIES ON CEFTRIAZONE (Ro 13-9904)

HAZIMU TAKEDA, MASATOSHI NIWAYAMA, MORITO IWANAGA, TSUGUO KOBAYASHI,  
KOUICHI WADA, TAKAO MORIMOTO and MASAOKI ARAKAWA

Second Department of Internal Medicine,  
Niigata University, School of Medicine

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) is a new parenteral cephalosporin antibiotic, characterized by its long half life-time; 7 to 8 hours in human blood. CTRX was intravenously administered to 4 patients with pneumonia, 2 with pulmonary infection accompanied by bronchiectasis, and each 1 with suspected infective endocarditis after open heart surgery (valve replacement), cholecystitis and phlebitis after operation of internal shunt for hemodialysis. These patients received the drug for 3 to 30 days in doses of 1 to 2 g/day. Six (6) of these patients responded well in the therapy. As the adverse reaction fever was observed in 1 case while the laboratory test found leukopenia, neutropenia and eosinophilia in 1 case, and elevation of GOT, GPT and Al-P in another.