

Ceftriaxone (Ro 13-9904) に関する臨床的研究

青木 信樹・関根 理・薄田 芳丸・湯浅 保子

信楽園病院内科

清水 武昭

信楽園病院外科

若林 伸人・林 静一・新田 功

信楽園病院薬剤科

渡辺 京子

信楽園病院検査科

要 旨

呼吸器感染症16例、胆道感染症2例、敗血症3例(疑いも含む)の合計21例の感染症例に ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) を使用した。

対象は18~82歳の男性12例、女性9例で、1~2 gを1日1ないし2回経静脈的に使用し、期間は1~28日、使用量は2~49gであった。

臨床効果は著効2例、有効15例、無効3例、判定除外1例であった。

本剤によると思われる副作用は臨床的には発疹が1例、下痢が2例にみられ、検査成績上は好酸球増多が7例にみられたが、いずれも重篤なものではなかった。

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注射用合成 cephalosporin 剤である。

本剤の抗菌スペクトルは他のいわゆる第3世代 cephem 剤と同様、好気性菌に対しては、Gram 陽性・陰性を問わず広範なものであり嫌気性菌にもおよんでいる。特に *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, Indole positive *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *H. influenzae*, *S. marcescens* など Gram 陰性桿菌群に強い抗菌活性を示す^{1,2)}

本剤の最も大きな特徴は体内動態であり、経静脈的使用により高い血中濃度が得られるのみでなく、その半減期は6~8時間と cephem 剤の中では最も長い^{3,4)}。

われわれは21例の感染症例に本剤を使用する機会を得たのでその成績を報告する。

I. 対 象

対象患者は昭和56年11月から昭和57年6月までの間に信楽園病院に入院した21例で、男性12例、女性9例、年齢は18歳から82歳までである。

対象となった疾患は呼吸器感染症16例、胆道感染症2例、敗血症1例、敗血症が疑われたもの2例で、呼吸器

感染症の内訳は肺炎6例、気管支喘息混合感染1例、肺気腫に感染の合併をみたもの2例、慢性気管支炎の急性増悪2例、気管支拡張症5例である。

起因菌としては、呼吸器感染症では肺炎例2例よりそれぞれ *S. pneumoniae*, *S. aureus* が、慢性気管支炎例2例より各々 *S. aureus* と *H. influenzae* が、気管支拡張症例2例より *E. coli* と *K. pneumoniae* が分離され、肺気腫混合感染例2例からはいずれも *S. aureus*, *E. coli* の2菌種が検出された。胆道感染症の2例はいずれも起因菌は不明で、敗血症例では *Corynebacterium* が分離され、敗血症が疑われた2例は不明であった。

II. 使用法・使用量

全例経静脈的に使用し、17例 one shot 静注、4例は点滴静注から one shot 静注に変更している。静注は生食または5%ブドウ糖20mlに溶解し約5分で行い、点滴静注の場合は電解質液ないし5%ブドウ糖液500mlに混じ1~2時間かけて使用した。

1日使用量は1 g 1回が7例、1 g 2回が11例、2 g 1回が2例、2 g 2回から1 g 2回、1 g 1回と変更したもの1例で、1日2回使用したもの11例、1回のみと

したもの9例、2回から1回に変更したもの1例であった。

使用期間は症例21の28日が最長で、総使用量も同症例の49gが最多であった。

III. 効果判定基準

以下の基準により効果を判定した。

著効 Excellent: 1) 原因菌が明らかな場合はその消失と臨床症状の急速な改善を得たもの。2) 原因菌が不明であっても臨床症状の急速な改善をみたもの。3) 他の抗菌剤無効例に CTRX を使用して順調な改善をみたもの。

有効 Good: 1) 原因菌の消失をみたもの。2) 臨床症状の改善が得られたもの。

やや有効 Fair: 臨床症状の一部あるいは軽度改善をみたもの。

無効 Poor: 菌の消失をみず、臨床症状が不変かあるいは増悪したもの。

判定除外 Undetermined: 1) 本剤使用の適応でなかったもの。2) 何らかの理由で効果判明以前に使用を中止したもの。3) 他の抗菌剤、消炎剤 (Steroid 等) が初めから併用されたもの。

IV. 副作用の検討

使用時、使用期間中の血管痛、発熱、発疹、悪心、嘔吐、下痢、下血、めまいなどの臨床的な副作用の発現に留意した。

治療前後の検査成績から腎、肝、骨髓機能への影響をみた。腎機能については血清尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Cr)、尿蛋白 (Urine protein)、肝機能に関しては血清アルカリフォスファターゼ (ALP)、トランスアミナーゼ (GOT, GPT) および総ビリルビン (T. Bil.), 骨髓機能については末梢血のヘマトクリット (Ht)、血小板数 (Platelet)、白血球数 (WBC)、全身過敏反応に関しては末梢血好酸球百分比 (Eosin) を指標とした。また、可能なかぎり直接クームス試験 (Coombs) も行った。

V. 成績

1. 臨床効果 (Table 1)

著効2例、有効15例、無効3例、判定除外1例の結果であった。

呼吸器感染症16例では著効1例、有効11例、無効3例、判定不能1例であった。

著効の症例14は肺結核に対する胸部成形術後、低肺機能、気管支の拡張化をきたした患者が感染により発熱、呼吸困難の出現をみたため、LCM による治療を受けてい

たが効なく本剤に変更したところ、4日後には全く平熱となり臨床症状、検査成績の著明な改善を得たものである。

無効例は3例であるが、症例2はクモ膜下出血後臥床状態となり時々肺炎を併発している患者で、本剤使用開始時 CRP は土と感染そのものは軽度であったが、終了時白血球増多を認め CRP も1+とむしろ悪化傾向をみた。症例8は肺気腫にて管理中の患者で気管支喘息様の咳嗽、呼吸困難発作が反復しステロイド依存状態に至り、呼吸困難の増強と CRP の強陽性化を認め、喀痰からは *S. aureus* と *E. coli* が分離されたため本剤を使用したところ、菌の消失とともに一時症状、CRP の改善をみたが、*P. aeruginosa* への菌交代をきたし症状、CRP の再増悪をみた。症例16は中等度の気管支拡張症の患者が感染症状を呈したもので、本剤2gを1日1回7日間使用してみたが、臨床症状、CRP、胸部X線所見は不変であった。

判定除外は症例4の1例のみで、81歳の高齢者が肺炎をきたし胸膜炎を併発したもので、AMPC、LCM、TA-058 を使用されたが効果がみられず、本剤1gを2回静注したところ、軀幹、四肢に粟粒大の発疹が出現し中止せざるを得なかったため、判定を除外したものである。しかし、この症例では本剤中止後抗菌剤を使用せずに改善しており有効と言えないこともないが、1日のみの使用であり判定不能とするのが妥当と考えた。

胆道感染症2例はいずれも有効であった。症例17はクモ膜下出血後長期臥床を余儀なくされた患者が発熱後ショック状態となったもので、本剤使用1日後には解熱し諸症状の改善も得た。CRP、白血球数の正常化が若干遅れたが著効としてもさしつかえない。

敗血症ないし敗血症が疑われたのは3例で、著効1例、有効2例であった。著効の症例19は抜歯後悪感戦慄を伴う高熱が出現し ABPC が全く無効で血液より *Corynebacterium* が分離され本剤に変更したところ2日後には平熱化し白血球数も正常化した。

疾患別の効果は有効以上の有効率では、呼吸器感染症80%、胆道感染症100%、敗血症 (疑いを含む) 100%、全体で85%であった。また1日2回使用群では90%、1回使用群では77.8%の有効率であった。

細菌学的には起因菌 (Table 中 * 印) が決定できた症例は9例で、*S. aureus* が2例より、*S. pneumoniae*, *Corynebacterium*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* が各1例より分離され、*S. aureus* + *E. coli* が2例より検出された。9例のうち菌消失をみたもの6例、不明2例、菌交代1例であった。*P. aeruginosa* に菌交代した症例8は臨床的にも増悪をみている。

Table 1 Clinical result of CTRX

No.	Case	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis Underlying disease & complication	Isolated organism	Invalid preced- ing therapy	Administration				B.T.	ESR	CRP	WBC	Evaluation		Remarks
							Daily dose (g x time)	Route	Dura- tion (days)	Total dose (g)					Bact.	Clinical	
1	K.T.	18 M	55	Pneumonia (-)	<i>S. pneumoniae</i> * N.F.	(-)	1 x 2	iv	14	28	38.2 <37.0	10 10	4+ ±	11,900 3,900	Eradi- cated	Good	Eo ↑
2	H.T.	73 M	65	Pneumonia CVD Heart failure	N.D. N.D.	(-)	1 x 1	iv	7	7	37.7 37.1	40 68	± 1+	8,300 10,100	Un- known	Poor	Eo ↑
3	H.T.	73 M	55	Pneumonia CVD Heart failure	<i>S. aureus</i> * <i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	LCM	1 x 1	iv	14	14	37.6 <37.0	58 48	1+ ±	8,000 7,600	Eradi- cated	Good	Eo ↑
4	K.T.	81 M	58	Pneumonia with pleuritis (-)	<i>E. coli</i> N.D.	AMPC LCM TA 058	1 x 2	iv	1	2					Un- known	Undeter- mined	Eruption
5	S.S.	71 F	32	Pneumonia Old tbc Iron def. anemia	N.F. <i>A. anitratus</i> <i>S. epidermidis</i>	(-)	1 x 2	iv	21	42	38.2 <37.0	64 65	2+ ±	5,800 5,100	Un- known	Good	
6	K.F.	58 F	62	Pneumonia Old tbc	N.F. N.F.	(-)	1 x 1	iv	7	7	<37.0 <37.0	33 12	1+ (-)	3,800 4,100	Un- known	Good	
7	K.K.	54 F	58	Br. Asthma + Inf. Hypertension	N.F. <i>A. anitratus</i>	CEZ	1 x 2	iv	18	36	38.5 <37.0		2+ (-)	14,800 9,800	Un- known	Good	
8	Y.Y.	76 M	47	Pulm. emphysema + Inf. DM	<i>E. coli</i> * <i>S. aureus</i> * <i>P. aeruginosa</i>	(-)	1 x 2 1 x 2	di iv	2 12	28	<37.0 <37.0	95 143	5+ 6+	9,400 8,600	Re- placed	Poor	
9	M.W.	74 M	45	Pulm. emphysema + Inf. Heart failure	<i>E. coli</i> * <i>S. aureus</i> * <i>S. epidermidis</i>	(-)	1 x 2	iv	13.5	27	37.6 <37.0	19 3	±	8,100	Eradi- cated	Good	
10	N.W.	58 M	62	Chr. Bronchitis CVD	<i>S. aureus</i> * <i>S. epidermidis</i>	(-)	1 x 2	di iv	7 7	28	<37.0 <37.0	37 12	1+ ±	5,400 4,700	Eradi- cated	Good	Diarrhea
11	I.A.	75 F	44	Chr. Bronchitis Chr. Hepatitis	<i>H. influenzae</i> * <i>Candida</i>	(-)	1 x 2	di iv	2 5	14	<37.0 <37.0	10 8	± ±	2,700 2,900	Eradi- cated	Good	Diarrhea

Table 1 (Continued)

No.	Case	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis Underlying disease & complication	Isolated organism	Invalid preced- ing therapy	Administration				B.T.	ESR	CRP	WBC	Evaluation		Remarks
							Daily dose (g x time)	Route	Dura- tion (days)	Total dose (g)					Bact.	Clinical	
12	K.K.	60 F	43	Bronchiectasis (-)	N.F. N.F.	AMPC	2 x 1	iv	10	20	37.3 <37.0	72 20	3+ -	6,200 4,500	Un- known	Good	
13	T.S.	62 M	48	Bronchiectasis tbc	N.F. N.D.	TAPC	1 x 1	iv	14	14	38.0 <37.0	61 30	1+ ±	10,300 4,700	Un- known	Good	Eo ↑
14	K.Y.	50 M	50	Bronchiectasis Old tbc	<i>E. coli</i> * N.D.	LCM	1 x 2	iv	13	26	38.7 <37.0	27 5	4+ -	6,400 7,200	Un- known	Excel- lent	
15	K.S.	81 M	55	Bronchiectasis Pulm. fibrosis CVD Pl. adhesion	<i>K. pneumoniae</i> * <i>P. maltophilia</i>	AC-1370	1 x 1	iv	15	15	<37.0 <37.0		3+ ±	10,200 7,500	Eradi- cated	Good	Eo ↑
16	K.W.	82 F	?	Bronchiectasis Parkinsonisms	N.D. N.D.	(-)	2 x 1	iv	7	14	<37.0 <37.0		3+ 1+	10,700 6,400	Un- known	Poor	Eo ↑
17	M.S.	62 F	?	BTI CVD	N.D. N.D.	(-)	1 x 1	iv	14	14	38.3 <37.0		6+ ±	10,900 4,500	Un- known	Good	
18	T.I.	73 F	52	BTI Choledo- cholithiasis Act Pancreatitis	N.D. N.D.	(-)	1 x 2	iv	14	28	38.9 <37.0		6+ 1+	15,800 6,400	Un- known	Good	
19	T.S.	39 M	70	Sepsis Extraction of a tooth	<i>Corynebact.</i> * (-)	ABPC	1 x 2	iv	8	16	39.8 <37.0	19	3+ ±	20,700 7,800	Un- known	Excel- lent	Eo ↑
20	Y.O.	76 F	34	Sepsis? CVD Parkinsonisms	(-) N.D.	(-)	1 x 1	iv	23	23	38.3 <37.0	110 21	5+ -	29,700 3,700	Un- known	Good	
21	T.S.	79 M	45	Sepsis? Preleucemia Liver cirrhosis	(-) N.D.	(-)	2 x 1 1 x 2 1 x 1	di iv iv	7 7 14	49	39.1 <37.0		4+ +	31,900 15,900	Un- known	Good	

Table 2 Laboratory findings

No.	Case	Total dose (g)	Time	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Urine protein	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (K.A.U)	T. Bil. (mg/dl)	Ht (%)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eosin (%)	Coombs
1	K.T.	28	B A	17 10	0.7 0.6	+	33 16	19 21	7.6 5.2	2.0 0.4	52.5 42.0	21.4 26.5	11,900 3,900	1 15	
2	H.T.	7	B A	15 11	1.0 1.4	+	39 26	13 12	7.2 6.5	1.3 0.4	36.0 35.5	21.8 23.8	8,300 10,100	2 6	(-)
3	H.T.	14	B A	15 14	1.1 0.9	-	19 12	8 5	6.2 5.5	0.6 0.4	34.0 31.0	9.9 42.9	8,000 7,600	1 6	(-)
4	K.T.	2	B A												
5	S.S.	42	B A	18 16	0.8 0.4	-	34 28	16 12	3.8 3.8	0.4 0.3	32.0 27.0	10.3	5,800 5,100	0 1	(-)
6	K.F.	7	B A	11 12	0.6 0.7	-	16 12	12 15	7.6 7.3	0.6 0.6	43.0 40.0	12.1 21.1	3,800 4,100	5 6	(-)
7	K.K.	36	B A	7 14	0.5 0.5	-	27 18	29 16	6.2 7.0		45.0	32.0 36.7	14,800 9,800	0 2	
8	Y.Y.	28	B A	11 8	0.6 0.5	-	20 19	9 10	5.8 5.7	0.4 0.4	42.5 43.0	24.6 23.3	9,400 8,600	6 8	(-)
9	M.W.	27	B A	20 35	0.8 1.1	-	14 43	8 56	5.1 5.0	0.8 0.5	46.5 47.5	23.2 18.5	8,100 12,300	3 1	
10	N.W.	28	B A	8 15	0.6 0.7	-	14 22	11 19	9.6 9.1	0.3 0.2	42.5 41.5	23.2 25.4	5,400 4,700	1 1	(-)
11	I.A.	14	B A	16 15	0.5 0.5	-	39 40	16 18	5.5 5.6	0.5 0.5	38.0 40.5	15.6 14.4	2,700 2,900	9 3	(-)
12	K.K.	20	B A	11 16	0.4 0.2	-	10 9	3 2	6.4 6.2	0.4 0.5	36.0 34.0	29.8 27.2	6,200 4,500	0 2	(-)
13	T.S.	14	B A	16 8	0.9 0.6	-	24 25	16 15	9.6 8.0	0.2 0.3	41.0 38.0	28.3 20.9	10,300 4,700	4 15	(-)
14	K.Y.	26	B A	8 7	0.4 0.5	+	18 27	10 34	6.8 7.3	0.3	50.5 53.0	9.6	6,400 7,200	0 3	(-)
15	K.S.	15	B A	14 12	0.9 0.7	-	24 18	21 15	9.8 8.5	0.7 0.7	44.5 44.0	21.0 20.9	10,200 7,500	2 8	

B : Before therapy, A : After therapy

Table 2 (Continued)

No.	Case	Total dose (g)	Time	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Urine protein	GOT (I.U)	GPT (I.U)	ALP (K.A.U)	T. Bil. (mg/dl)	Ht (%)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eosin (%)	Coombs
16	K.W.	14	B A	13	0.7		12	2	7.7		33.0	28.3	10,700 6,400	0 7	
17	M.S.	14	B A	10 5	0.3	+ -	39 12	23 3	12.8 11.1	0.9 0.5	38.0 39.0	29.4 38.1	10,900 4,500	1 1	
18	T.I.	28	B A	11 9	1.0 0.5	+ -	276 67	182 49	77.6 42.8	5.8 1.1	44.0 39.0	23.1 23.3	15,800 6,400	0 1	
19	T.S.	16	B A	14 11	0.9 0.9		12 17	7 26	4.6 5.4	0.8	45.0 45.0	12.9 27.1	20,700 7,800	1 9	
20	Y.O.	23	B A	37 19	1.6 0.8	+ -	28 18	20 10	6.8 5.8	0.4 0.2	30.0 28.0		29,700 3,700	0 3	
21	T.S.	49	B A	24 21	1.0 1.2	+ +	64 104	36 52	4.6 10.5	0.6	21.5 19.0	50.0 48.6	31,900 15,900	0	

B : Before therapy, A : After therapy

2. 副作用 (Table 1, 2)

臨床的には発疹が1例、下痢が2例にみられた。発疹例は本剤1gを2回静注後、軀幹、四肢におよぶ広範な発疹の出現をみたため、使用を中止したもので、3日後に消失している。

検査成績上、腎機能、肝機能、骨髓機能に関しては本剤によると思われる異常値は全く認めなかった。症例21でTransaminaseの上昇をみているが原疾患によるものと考えられ、症例15の尿蛋白は入院時すでに陽性であった。好酸球百分比の上昇が7例でみられたがいずれも軽度のものであった

以上により明らかに本剤によると思われる副作用で重篤なものは認めなかった。

VI. 考 按

呼吸器感染症16例、胆道感染症2例、敗血症（疑いを含む）3例に使用した結果は、著効2例、有効15例、無効3例、判定除外1例であった。判定除外例を除くと有効率は85%であり、呼吸器感染症で80%、胆道感染症、敗血症はいずれも100%と期待通りの結果であった。また、1日2回使用群と1回使用群の有効率に特に差はみられなかった。判定可能な9例の細菌学的な効果は消失6例、不明2例、菌交代1例で、Gram陽性・陰性を問わず優れたものであった。

副作用は臨床的には下痢が2例、発疹が1例にみられ、検査成績上は好酸球増多が7例にみられたが重篤なものではなかった。しかし好酸球増多7例（33.3%）は他剤に比し若干高率と思われる。

対象となった呼吸器感染症は重篤な基礎疾患を有しているもの、高齢者、あるいは慢性気道感染症がほとんどで、Gram陰性菌の関与が濃厚であり、本剤を使用してみたら85%とかなり高い有効率を得、細菌学的効果も併せ抗菌スペクトルを反映したのと考えられる。また、1日1回と2回の使用で両者に効果の差がみられず、血中濃度半減期が6～8時間であることを併せ考えると、1日1回の使用で充分な有効血中濃度の維持が可能であり、臨床的にも効果が期待できると思われる。このことはcephem剤としては画期的なことであり、外来通院による治療も可能にしたと言えよう。

しかし、1日1回の使用で24時間後においても血中に本剤がかなり高濃度に残存することから、腎排泄型とはいえ、腸管に持続して排泄されると考えられ、われわれの症例ではわずか2例の下痢の出現をみたのみであるが、20%出現という報告もあり⁹⁾、また、われわれの経験でも好酸球増多が33.3%に出現しており、血中濃度半減期が長いことに起因する副作用の出現は予想されるもの

であり、本剤使用の際はより一層慎重でなければなるまい。

文 献

- 1) 三橋 進：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, 宮城, 1982
- 2) ANGEHREN, P. et al.: A long acting broad-spectrum cephalosporin in vitro and in vivo studies. *Antimicrob. Agent. and Chemo.* 1980
- 3) 嶋田甚五郎：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, 宮城, 1982
- 4) PATEL I. H. et al.: Pharmacokinetics of Ceftriaxone in humans. *Antimicrob. Agent. and Chemo.* 1981
- 5) LAWRENCE, J. E. et al.: Ceftriaxone therapy of serious bacterial infections. *Journ. of Antimicrob. Chemo.* 12 1983

CLINICAL STUDIES OF CEFTRIAXONE (Ro 13-9904)

NOBUKI AOKI, OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA and YASUKO YUASA

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

TAKEAKI SHIMIZU

Department of Surgery, Shinrakuen Hospital

NOBUTO WAKABAYASHI, SEIICHI HAYASHI and ISAO NITTA

Department of Pharmacy, Shinrakuen Hospital

KYOKO WATANABE

Department of Clinical Laboratory, Shinrakuen Hospital

A new antibiotic, ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904), has been studied in the clinica, resulting in the following findings.

1) CTRX was administered to 21 patients: 16 with respiratory tract infection, 2 with biliary tract infection and 3 with sepsis.

2) One to two grams of CTRX was injected intravenously to these patients every 12 h or 24 h for 1 to 28 days.

3) Clinical response was excellent in 2 patients, good in 15, poor in 3, and undertermined in 1.

4) Diarrhea occurred in 2 patients, skin rash in 1, and eosinophilia in 7. However, those symptoms and laboratory abnormalities disappeared immediately after the termination of CTRX-administration. No severe side effects were observed in all cases.