

Ceftriaxone (Ro 13-9904) の基礎的・臨床的研究

山作房之輔・鈴木康稔

水原郷病院内科

要 旨

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904)は強い抗菌作用と長い血中濃度半減期を持つ優れた cephem 系抗生剤で、臨床的な使用法はこれらの特徴に適応したものでなければならない。まず健康成人志願者4名に CTRX 0.5g 静注時の血清中、尿中濃度を24時間後まで bioassay と HPLC により測定し、two compartment open modelによって薬動学的解析を行った。24時間後の平均血清中濃度は $5.9\mu\text{g/ml}$ の高値を示し、平均 $t_{1/2\beta}$ は bioassay 6.3時間、HPLC 6.0時間と長かった。24時間までの平均尿中回収率は bioassay 49.4%、HPLC 61.4%で腎排泄の外に胆汁中移行も良好と思われた。次いで、臨床分離株に対する CTRX の90%MIC と薬動学的解析の結果からグラム陽性球菌の頻度の高い呼吸器感染症には0.5g 2回、または1g 1回、1日1gの静注療法を10例に行い、著効1例、有効8例、やや有効1例の成績を得、組織内移行性がよく、90%MIC 値の低いグラム陰性桿菌感染の多い胆道・尿路感染症には0.5g 1日1回静注を原則とし、4例の胆道感染症は著効1例、有効3例、4例の尿路感染症は全例有効であった。胆道、および尿路由來の大腸菌性菌血症各1例も0.5g 1日1回療法を行い、2例とも著効を取め、基礎的検討に基づいた CTRX の投与法により優れた成績を得た。

7位側鎖がCTX, CZX, CMX と共通ではほぼ同等の抗菌力を有し、3位側鎖の違いからこれら3剤の数倍の血中濃度半減期を持つ新しい cephem 系抗生剤である ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904)について、健康成人志願者4名に0.5g 静注時の血清中、尿中濃度を測定し、薬動学的解析を行った。これらの基礎的成績に基づいて各種細菌性感染症に対する CTRX の投与計画を設定し、呼吸器・胆道・尿路感染症、菌血症20例に治療を行ったので、それらの成績を報告する。

I. 基礎的検討

1. 方法

1) 対象

Table 1に示した体格の健康成人男子4名の志願者に試験前に血液検査(赤血球数, Hb, Ht, 白血球数), 血液生化学検査(GOT, GPT, Al-P, 総蛋白量, 蛋白電気泳動, BUN, creatinine), 検尿(蛋白, 糖, urobilinogen)を実施し、異常のないことを確かめた。

2) CTRX 使用法と検体採取

CTRX 0.5g を生理食塩水20mlに溶解し、約2分かけて静注した。採血は注射前、1/12, 1/4, 1/2, 1, 1 1/2, 2, 4, 6, 8, 10, 24時間後に行い、血清を

分離した。尿は注射前、0～2, 2～4, 4～6, 6～8, 8～10, 10～24時間尿を集めた。各検体は測定まで -20°C に保管した。

3) 血清および尿中濃度測定法

Bioassay¹⁾と高速液体クロマトグラフィー²⁾(HPLC)により測定した。

Bioassay は *E. coli* NIHJ JC-2を検定菌とし、Antibiotic medium (Difco)の2層法による薄層カップ法を用い、血清中濃度測定時の標準液はヒト・フル血清により、尿中濃度測定の際は1/15M リン酸緩衝液(pH7.0)により作製した。

4) 薬動学的解析

Two compartment open model を用いた。

2. 成績

1) 血清中濃度

CTRX 0.5g を静注した際の bioassay と HPLC による血清中濃度を Table 2に、両測定法による測定値の相関を Fig. 1に示した。HPLC による測定下限が $5.0\mu\text{g/ml}$ のため、HPLC 測定では24時間後に測定不能のものがみられたが、bioassay では全例24時間後に $2.7\sim 11\mu\text{g/ml}$ 、平均 $5.93\mu\text{g/ml}$ の血清中濃度が維持されていた。HPLC (Y)と bioassay (X)の間には $Y = 0.84X +$

Table 1 Background of healthy male volunteers

Volunteer	Age	Height (cm)	Weight (kg)	Body surface area (m ²)	Creatinine clearance (ml/min)
A	23	165.2	62	1.69	95
B	20	173.7	70.5	1.84	99
C	20	169.8	78	1.89	116
D	21	170.7	55	1.64	98
Mean	21	169.9	66.4	1.77	102

11.77 の一次回帰式が得られ、高濃度域では bioassay 測定値が高く、低濃度域では HPLC 測定値が高くなる傾向を示し、相関係数は 0.949 であった。

2) 尿中排泄

尿中濃度と回収率を Table 3 に、両測定法による測定値の相関を Fig. 2 に示した。HPLC (Y) と bioassay (X) 測定値の間には $Y = 1.05 X + 27.60$ の一次回帰式が得られ、全般に HPLC 測定値が高い傾向を認め、相関係数は 0.960 であったが、高濃度域では両測定法測定値の間かなりのばらつきがみられた。CTRX は 24 時間後まで尿中回収が持続し、24 時間後までの平均累積回収率は bioassay 49.4%, HPLC 61.4% であったが測定法によるばらつきを反映して両測定法による累積回収率の間に 25.7% も差をみたものもあった (症例 2)。

3) 薬動学的解析

Bioassay と HPLC で測定した志願者こと、ならびに平均血清中濃度から求めた CTRX の薬動学パラメーターを Table 4 に示した。本剤は血清中持続時間の長い特徴を有するが、 $t_{1/2\beta}$ は全例 5 時間以上、平均血清中濃度の場合には bioassay 6.3 時間、HPLC 6.0 時間であった。

また、plasma clearance に占める renal clearance の比は bioassay 0.75, HPLC 0.625 で、腎排泄が主経路ではあるが腎外排泄も無視し得ないと思われた。

II. 臨床的検討

1. 対象と使用方法

CTRX 使用の対象患者は 20 名で、その内訳は呼吸器感染症 10 例、胆道感染症 4 例、尿路感染症 4 例、腫瘍部癌による胆道感染症と尿路感染症に合併した菌血症各 1 例ずつであった。注射法は 2 例は筋注、他の 1 例は点滴静注で、残る 17 例は血中濃度半減期の長い本剤の特徴を応用して静注とした。呼吸器感染症では 1 回量 1 g 4 例、0.5 g 6 例で、1 日量は全て 1 g を用いたが、本剤の移行

が良好と考えられる胆道、尿路感染症では菌血症の有無にかかわらず 1 回量は全て 0.5 g とし、1 例のみ 1 日 2 回静注したが、他の 9 例は 1 日 1 回使用で用いた。

2. 成績

疾患、使用法、効果の概略は Table 5 に、本剤使用前後の臨床検査値の変化は Table 6 に示した。各症例について概説する。

1) 呼吸器感染症

症例 1: 慢性気管支炎急性増悪

うっ血心不全患者で入院前より咳嗽、喀痰が持続、CRP 6+, 好中球 97% であったが本剤使用により咳嗽、喀痰消失、CRP 土、好中球 65% に改善した。心不全は強心配糖体、利尿剤を用い心胸比は 59% から 50% に縮小した。

症例 2: 肺癌に合併した二次性気道感染

左肺門部癌は照射療法により一応安定した経過をとっているが、38℃ 台の発熱、咽頭痛、咳嗽、黄色痰が出現して入院、本剤使用により咽頭痛は 2 日目、黄色痰は 8 日目に消失、9 日目に平熱となり有効であった。

症例 3: 気管支肺炎

脳梗塞による左片麻痺で入院中、発熱と右下肺野に気管支肺炎陰影出現、本剤使用により 8 日目に平熱となり、肺炎陰影もほぼ消失、CRP は 3+ から陰性となった。

症例 4: 気管支肺炎

微熱、咳、食慾不振で受診し、右肺尖、下肺野に気管支肺炎陰影を認めた。本剤使用により自覚症状は 2 日目に消失、CRP は 5+ が土となり気管支肺炎像も改善した。結核性病巣が不安定と考えられたので、本剤終了後に抗結核療法を開始した。

症例 5: 肺炎

1 週間前から 38~40℃ の発熱、咽頭痛、咳嗽、喀痰が持続し、左下肺野に肺炎陰影を認めて入院、本剤使用翌日から喀痰消失、5 日後には肺炎陰影もほぼ消失、CRP は 3+ が陰性となり著効を奏した。

症例 6: 肺炎

5 日前に左胸痛出現、38℃ 台の発熱も加わり、左下肺野に肺炎陰影を認めて入院。3 日目に平熱、4 日目に自覚症状消失した。CRP も 6+ から陰性になった。

症例 7: 肺炎

1 週間前から 37.5℃ 位の発熱、咳嗽、喀痰、嘔声出現、外来受診し、右下肺野の肺炎陰影を認めて入院した。発熱は入院当日は 39℃ に達したが本剤使用 3 日目に下熱、咳嗽、喀痰は 10 日目に完全に消失、陰影も消失し、CRP は 5+ が陰性となった。

症例 8: 肺炎

約 1 週間前から咳嗽と夜間 37.5℃ 位の発熱があり、胸

Table 2 Serum levels of CTRX in volunteers after 0.5g intravenous injection

(μg/ml)												
Assay method	Volunteer	5 min	15 min	30 min	1 h	1.5 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	24 h
Bioassay	No. 1	126	101	87	72.5	61.5	52.5	49.5	30.5	29	21	5
	No. 2	157	140	105	87	78	70	52	43	37	29	11
	No. 3	186	123	114	66	54	48	36	29	27	18	5
	No. 4	114	78	69	60	51	48	38	24	20.1	18.5	2.7
	Mean	147.75	110.5	93.75	71.38	61.13	54.63	43.88	31.63	28.28	21.63	5.93
	S.E.	16.19	13.46	46.88	35.69	6.04	5.23	4.02	4.04	3.48	2.54	2.96
HPLC	No. 1	140.4	99.7	94.8	83.3	66.4	44.8	44.0	36.3	29.9	24.5	6.1
	No. 2	152.7	123.2	105.6	86.5	77.6	75.5	58.6	47.9	42.3	35.2	13.6
	No. 3	124.2	101.6	88.0	71.1	60.4	57.4	42.0	32.1	24.5	21.4	≤5.0
	No. 4	129.2	102.2	82.6	70.3	63.8	56.8	39.9	28.5	24.7	18.5	≤5.0
	Mean	136.6	106.7	92.8	77.8	67.1	58.6	46.1	36.2	30.4	24.9	—
	S.E.	6.3	5.5	5.0	4.2	3.7	6.3	4.2	4.2	4.2	3.6	—

部X線上下右中、下肺野の肺炎陰影を認めて入院。本剤使用翌日に下熱、4日後に咳嗽も消失、胸部X線像改善、CRPは6＋が陰性となった。

症例 9：肺炎

約1週間前から右胸痛、咳嗽、食慾不振があり胸部X線上下右中肺野に肺炎陰影を認めて入院。本剤使用により胸痛は翌日、咳嗽は4日目に消失したが平熱となるまで9日を要した。肺炎陰影消失、CRPは2＋が陰性となった。

症例 10：肺化膿症

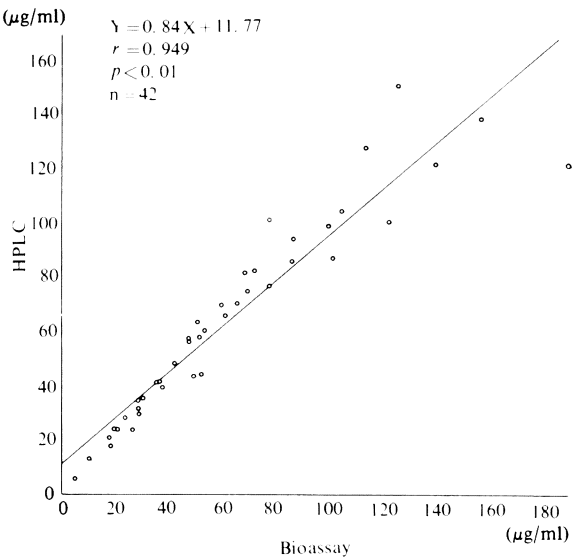
昭和54年から胸部X線上下右中肺野に一見腫瘍性の陰影を認め、種々の検索を行ったが腫瘍と断定できず、経過観察中の例で、糖尿病は終口剤で治療中であった。特別の自覚症状を訴えなかったが定期的胸部X線像で陰影の増大、断層撮影により数個の小透亮像を認め、白血球増加、CRP 5＋、血沈1時間値120mmの所見を呈したが、今回も腫瘍細胞を検出できず、慢性の肺化膿症として本剤で治療したところ、2週間後には白血球数5,800、CRP 1＋、血沈1時間値56mmと改善し、1ヵ月後にはCRP陰性、血沈1時間値13mmと正常化した。CTRXは58日間用いたが、胸部X線像がほとんど不変のためやや有効とした。

2)胆道感染症

症例 11

老人性抑うつ症のため入院中に10日前から38～39℃の発熱が出現、好中球84%、CRP 6＋、血液培養陰性、尿培養で*S. epidermidis* 10⁶/mlが検出されCEZ 1日2 gを

Fig. 1 Correlation between the HPLC and the bioassay methods for the determination of CTRX levels in serum



4日間用い、37℃台には下熱したが、Al-Pが39KAUに上昇してきたので胆道感染症として本剤0.5gを1日2回ずつ用いたところ3日目に下熱、本剤開始時4＋のCRPは1週間後に±、Al-Pも19.9、2週間後にはCRP陰性、Al-P 11.0 KAUと正常化した。

Table 3 Urinary levels and recovery rates of CTRX in volunteers after intravenous injection

Assay method	Volunteer	0 ~ 2h		2 ~ 4h		4 ~ 6h		6 ~ 8h		8 ~ 10h		10 ~ 24h		0 ~ 24h
		(μg/ml)	(%)	(μg/ml)	(%)	(μg/ml)	(%)	(μg/ml)	(%)	(μg/ml)	(%)	(μg/ml)	(%)	
Bioassay	No. 1	664.5	11.3	625.0	11.4	203.6	5.5	125.0	4.7	117.2	4.4	46.9	7.7	45.0
	No. 2	148.6	15.2	548.0	11.6	528.5	7.1	219.2	6.0	121.4	5.2	56.3	11.5	56.6
	No. 3	528.5	13.6	625.0	7.8	332.5	5.3	187.6	3.8	140.8	4.2	40.6	7.6	42.3
	No. 4	469.0	17.4	410.5	8.9	293.0	6.0	117.2	4.3	117.8	5.9	31.3	11.2	53.7
	Mean	452.7	14.4	552.1	9.9	339.4	6.0	162.3	5.0	124.3	4.9	43.8	9.5	49.4
	S.E.	109.3	1.3	50.6	0.9	68.6	0.4	24.7	0.4	5.6	0.4	5.3	1.1	3.4
HPLC	No. 1	835.8	14.2	547.8	10.0	238.5	6.4	146.4	5.4	142.0	5.3	80.8	13.3	54.6
	No. 2	194.0	19.7	616.7	13.1	742.4	9.9	299.6	8.3	167.0	7.2	118.5	24.1	82.3
	No. 3	480.9	12.4	604.5	7.5	348.9	5.5	211.0	4.3	118.3	3.5	63.1	11.9	45.1
	No. 4	474.4	17.6	559.7	12.1	376.2	7.7	171.3	6.2	109.6	5.5	40.6	14.5	63.6
	Mean	496.3	16.0	582.2	10.7	426.5	7.4	207.1	6.1	134.2	5.4	75.8	16.0	61.4
	S.E.	131.5	1.6	16.8	1.2	109.4	1.0	103.5	0.8	12.9	0.8	16.5	2.8	7.9

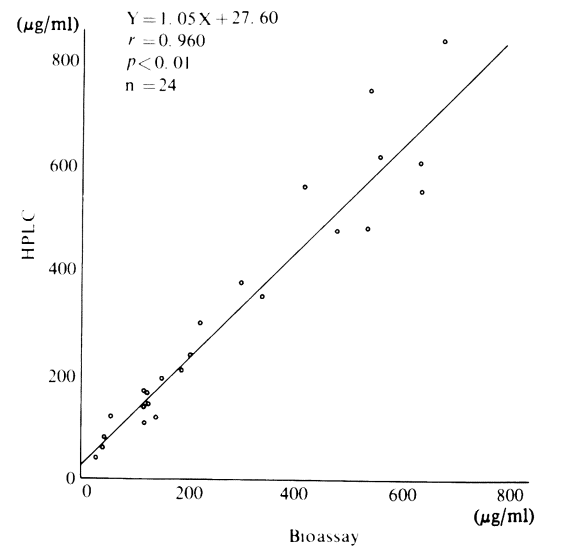
症例 12
1 年半前から胆道感染症を 2 回反復し、今回は 3 回目の発症である。9 日前に 39.5℃ に発熱したが下熱し、6 日前から右側腹部痛、嘔気が持続して入院。入院当日は 38.9℃ の発熱を認めたが、CTRX 1 日 0.5g 静注 7 日目から平熱となり、腹痛は 4 日目から消失し、6 + の CRP は 14 日目に陰性となった。本例の腹部 CT、胆嚢部超音波診断、点滴胆嚢造影は全て異常を認めなかった。

症例 13
1 週間前から背部の痙痛があり、翌日より右腰部痛も加わり、近医の治療を受けるも改善せず、2 日前には 38.2℃ の発熱もあって入院。CTRX 1 日 0.5g 使用により疼痛は翌日に消失、4 日目から平熱となり、4 + の CRP も陰性となった。腹部 CT では異常を認めなかった。

症例 14
5 日前頃から右季肋部痛が持続して背部に放散し、胆嚢部と背部右 12 肋間に圧痛を認め、肝機能正常であったが点滴胆嚢造影で造影されず入院。CTRX 1 日 0.5g 開始翌日には自発痛、3 日目には圧痛が消失し、2 + の CRP は陰性となった。本例は腹部 CT で胆嚢内結石を認め、無症状であったが肝機能異常が出現したので胆嚢切除を行った。

3) 尿路感染症
症例 15：無症候性細菌尿
眼科にて糖尿病性網膜症を発見、治療のため内科入院時に顕微鏡的血尿を認め中間尿定量培養により *S. pneumoniae* (卅)、*E. coli* (+)、計 10⁵/ml を検出した。

Fig. 2 Correlation between the HPLC and the bioassay methods for the determination of CTRX levels in urine



CTRX 1 日 0.5g 使用 4 日目には細菌尿は消失し、5 + の CRP は陰性となり、白血球増加も正常化した。本例は糖尿病性腎症も合併しており、尿中白血球は持続した。

症例 16：急性腎盂腎炎
2 日前から背部痛、39.6℃ の発熱があり、近医の治療

Table 4 Pharmacokinetic parameters of CTRX in healthy volunteers

	No. 1		No. 2		No. 3		No. 4		Mean	
	Bioassay	HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay	HPLC
α (hr ⁻¹)	2.47	2.30	1.69	2.30	2.27	2.14	6.62	3.74	3.3	2.6
β (hr ⁻¹)	0.12	0.11	0.09	0.09	0.11	0.13	0.14	0.15	0.1	0.1
t _{1/2} α (hr)	0.28	0.30	0.41	0.30	0.30	0.32	0.10	0.19	0.3	0.3
t _{1/2} β (hr)	5.99	6.06	7.47	8.00	6.53	5.52	5.06	4.59	6.3	6.0
V _{dcc} (L)	3.65	3.39	2.96	3.03	2.44	3.76	3.24	3.35	3.1	3.4
V _{dss} (L)	6.50	6.38	5.76	5.55	6.98	6.42	7.34	6.05	6.6	6.1
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	639.00	652.26	880.72	1,003.97	605.99	591.29	483.22	528.59	652.2	694.0
K ₁₂ (hr ⁻¹)	1.04	1.02	0.77	1.01	1.33	0.85	3.60	1.61	1.7	1.1
K ₂₁ (hr ⁻¹)	1.33	1.16	0.82	1.21	0.71	1.20	2.84	2.00	1.4	1.4
K ₁₀ (hr ⁻¹)	0.21	0.23	0.19	0.16	0.34	0.22	0.32	0.28	0.3	0.2
CLP (ml/min)	13.00	12.83	9.50	8.33	13.83	14.17	17.17	15.83	13.4	12.8
CLR (ml/min)	5.83	7.00	6.17	6.83	10.17	6.33	16.67	10.00	9.7	7.5

をうけたが依然39℃台の発熱と背部痛持続して入院。前医の化学療法（薬剤不明）のため尿中細菌は検出できなかったが、CTRX 1日0.5g使用により3日後に平熱、4日後に背痛消失、尿所見正常化し、CRPは6+から5日目には2+となった。

症例 17：急性腎盂腎炎

3日前から38～39℃の発熱、2日前から頻尿と左腰痛が出現して入院。カテーテル尿培養により *E. coli* 10⁶/mlを検出し、CEZに(卍)の感受性を有した。CTRX 1日0.5g使用により3日目に平熱となり、腰痛、頻尿、細菌尿も消失、尿所見も正常化した。

症例 18

多発性脳梗塞による痴呆を伴い寝たきりて、おむつを着用し、特別養護老人ホームに入居していたが、2日前から発熱し39℃に達したので、カテーテル尿培養後CTRX 1日0.5gを使用した。尿からはCEZに(卍)の感受性を有する *E. coli* 10⁷/mlが検出され、3日後には平熱となり、尿所見正常化し、尿中細菌も消失した。

4) 菌血症

症例 19：脾頭部癌に基づく胆道感染由来の大腸菌菌血症 (Fig. 3)

10日余り前から悪感、悪心、嘔吐が出現、5日前から毎日午後が悪感戦慄を伴い39℃前後の発熱を認めたが腹痛はなかった。入院時黄疸を認め、胆道感染症由来の菌血症と臨床診断し、血液培養後CTRX 1日0.5g静注療法を開始したところ翌日には下熱し著効を奏した。血液培養からは大腸菌が検出され、CTRX、CTXのMICは0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の高度感受性菌であった。4日目に実施した

血液培養は陰性で、患者の自覚症状も消失したが、肝・胆嚢部超音波診断、CTで胆嚢内に多数の胆砂を認め、黄疸が増強したので外科に転科し開腹したところ、脾頭部癌による総胆管狭窄と判明し、胆嚢瘻造設、Tチューブを挿入した。

症例 20：尿路感染症由来の菌血症 (Fig. 4)

脳内出血による左片麻痺があり、特別養護老人ホームに入居、ベッド上生活をしているが、おむつは使用していない。突然悪感とともに39℃に発熱したので血液、尿培養を行い、下熱剤を用いて経過を観察したところ同夜41.4℃の発熱を認め、翌日再度血液培養を行いCTRX 1日0.5g筋注療法を開始し、その後発熱をみず、著効を奏した。培養した血液2回分と尿からは大腸菌が検出され、CTRX、CTXのMICは0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の高度感受性菌であった。

以上20例の臨床成績を総括すると呼吸器感染症は10例中著効1例、有効8例、やや有効1例で、胆道感染症は4例中、著効1例、有効3例、尿路感染症は4例全例有効、大腸菌菌血症は2例全例著効という優れた成績であった。

また筋注で2例に使用したが0.5%塩酸リドカイン液で溶解して用い、患者は注射局所の疼痛を訴えなかった。

3. 副作用・検査値異常

CTRXを20例に用いたが臨床的な副作用は認められなかった。臨床検査値異常は3例に認め、2例は白血球減少(1例は好中球減少も合併)、1例はGOT、GPTの軽度上昇であった。

症例 1：本剤使用前の白血球数は7,600、好中球は

Table 5 Clinical results of CTRX

Case	Sex Age	Diagnosis (Underlying disease)	Organism	Dose	Clinical effect	Remarks
1. M.H.	F 84	Chronic bronchitis (Congestive heart failure)		1.0g × 1 d.i. 19 days	Good	Leucopenia (Ccr 14.2 ml/min)
2. K.Y.	F 74	Secondary RTI (Pulmonary cancer)		0.5g × 2 i.v. 30 days	Good	
3. I.S.	M 73	Bronchopneumonia (CVA)		0.5g × 2 i.v. 15 days	Good	
4. N.M.	M 66	Bronchopneumonia (Pulmonary tuberculosis)		0.5g × 2 i.v. 18 days	Good	
5. Y.I.	M 32	Pneumonia		0.5g × 2 i.v. 9 days	Excellent	
6. K.S.	M 52	Pneumonia (Alcoholic hepatitis)		0.5g × 2 i.v. 11 days	Good	
7. M.T.	F 57	Pneumonia		0.5g × 2 i.v. 17 days	Good	
8. R.K.	M 48	Pneumonia		1.0g × 1 i.v. 12 days	Good	Transaminase elevation
9. C.S.	F 42	Pneumonia (Hyperthyroidism)		1.0g × 1 i.v. 12 days	Good	Leucopenia (2,300) Neutropenia (644)
10. M.O.	F 62	Pulmonary abscess (Diabetes mellitus)		1.0g × 1 i.v. 58 days	Fair	
11. N.M.	F 71	BTI (Senile depression)		0.5g × 2 i.v. 14 days	Good	
12. T.Y.	F 52	BTI		0.5g × 1 i.v. 17 days	Excellent	
13. R.I.	F 71	BTI		0.5g × 1 i.v. 17 days	Good	
14. T.W.	F 41	BTI (Gallstone)		0.5g × 1 i.v. 14 days	Good	
15. K.T.	F 62	Asymptomatic bacteriuria (Diabetes mellitus)	<i>E. coli</i> <i>S. pneumoniae</i> } 10^5 /ml	0.5g × 1 i.v. 21 days	Good	(GFR 41 ml/min)
16. E.K.	F 35	Acute pyelonephritis		0.5g × 1 i.v. 6 days	Good	
17. T.I.	F 78	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> 10^6 /ml	0.5g × 1 i.v. 12 days	Good	
18. F.S.	F 90	Acute pyelonephritis (CVA)	<i>E. coli</i> 10^7 /ml	0.5g × 1 i.m. 11 days	Good	
19. M.T.	F 81	Sepsis (Cancer of pancreashead)	<i>E. coli</i>	0.5g × 1 i.v. 16 days	Excellent	
20. S.S.	F 66	Sepsis (UTI, CVA)	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i> 10^7 /ml	0.5g × 1 i.m. 14 days	Excellent	

Table 6 Laboratory findings

Case	RBC (×10 ⁴)		Hb (g/dl)		WBC		Eosin (%)		GOT		GPT		ALP (K.A.U.)		Total Bil.		Direct. Bil.		BUN		Creati- nine	
	B*	A**	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1. M.H.	364	332	11.9	10.9	7,600	1,800	0	3	24	29	13	10	8.4	7.3		0.4		0.2	38	25	2.7	2.0
2. K.Y.	222	249	9.4	9.7	5,000	3,600	0	2	53	50	13	16	12.1	11.4	3.0	0.8	1.9	0.4	8			0.9
3. I.S.	410	420	12.4	12.4	7,200	5,400	0	0	10		4		5.8		0.4		0.2		5		0.9	
4. N.M.	457	433	14.0	13.3	10,700	7,100	3	6	10	17	5	24	8.2	8.0	0.4	0.4	0.1	0.2	11	12	1.0	1.1
5. Y.I.	415	370	13.5	15.7	5,700	7,300	2	4	10	26	3	34	5.8	7.6	0.4	0.5	0.1	0.3	13	17	1.2	1.3
6. K.S.	419	473	13.1	14.9	8,600	5,900	0	2	54	44	109	59	36.5	15.6	0.3	0.4	0.1	0.2	13	12	1.2	1.2
7. M.T.	428	433	13.3	12.3	12,800	4,700	1	1	37	23	50	24	14.6	7.1	1.1	0.5	0.4	0.3	13	12	1.3	1.4
8. R.K.	359	379	11.6	12.4	12,300	4,600	0	4	25	40	17	40	7.4	7.0	0.2	0.4	0.1	0.2	12	16	1.2	1.2
9. C.S.	454	402	8.7	8.0	7,100	2,300	1	2	66	17	42	9	8.6	7.5	0.3	0.3	0.1	0.1	27	15	0.9	0.9
10. M.O.	399	470	12.4	13.3	10,600	4,500	2	9	6	18	9	27	8.9	6.8	0.6		0.2		14	11	1.2	1.0
11. N.M.	352	360	10.5	11.2	7,100	4,600	0		51	23	47	16	39.0	11.0	0.7	0.3	0.3	0.2	12	6	1.1	1.2
12. T.Y.	384	355	11.6	10.5	19,800	6,200	0	3	54	11	44	5	27.6	11.7	1.3	0.5	0.5	0.2	54	18	3.0	1.3
13. R.I.	408	325	12.9	10.5	10,700	3,600	0	5	11	14	2	6	6.4	6.1	1.7	0.4	0.7	0.2	22		1.5	
14. T.W.	402	433	11.4	12.6	5,700	5,100	7	2	21	73	23	87	7.6	17.1	0.6	0.3	0.2	0.1	11	10	1.0	1.1
15. K.T.	326	304	9.2	9.0	10,300	6,600	0	1	5	7	2	4	9.5	6.7	0.4	0.5	0.1	0.2	35	29	1.7	1.5
16. E.K.	355	398	10.8	11.6	4,800	4,200	1	0	15	4	15	6	4.5	5.0	0.2	0.2	0.1	0.1	14	9	1.2	1.2
17. T.I.	388	377	11.9	11.9	7,000	5,100	2	0	23	24	20	20	11.3	6.9	0.8	0.5	0.3	0.2	24	22	1.5	1.3
18. F.S.		348		11.3		6,300		2		13		5		3.9		0.4	0.2		16			0.9
19. M.T.	333	319	10.6	10.2	5,700	6,300	0	3	796	222	824	189	19.8	44.3	5.6	17.5	1.9	5.7	23		1.1	
20. S.S.	457	450	13.4	12.8	16,500	7,700	0	1	17	8	7	3	5.7	5.2	1.4		0.4		25	9	1.5	0.9

B* : Before
A** : After

Fig. 3 M.T., 81Y, F, Sepsis, BTI
(Cancer of pancreashead)

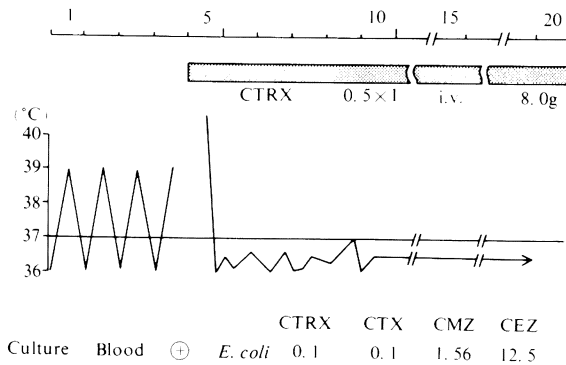
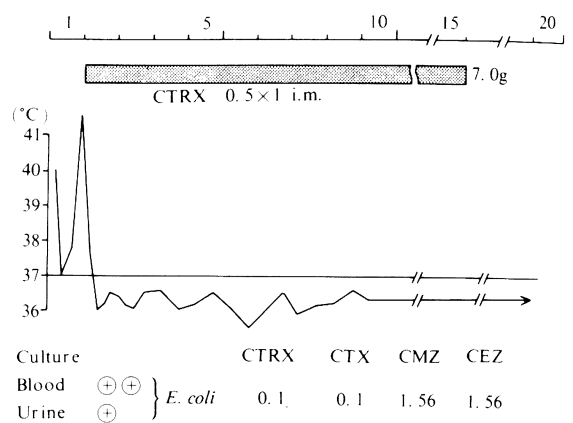


Fig. 4 S.S., 66Y, F, Sepsis, UTI
(Cerebral hemorrhage)



93%であったが、9日目4,900、13日目3,200、本剤終了翌日1,800、終了後11日目2,700、16日目には3,900に回復し、本剤使用との関係が濃厚であった。白血球数1,800の際にも好中球は65%で、好中球低下は伴わなかった。

症例 9：本剤使用3日目の白血球数は7,100、好中球50%であったが、8日目には3,900、52%、治療終了日(12日目)には2,300、28%になり、白血球減少、好中球減少と本剤使用の関係は濃厚であった。患者は治療終了翌日に退院しており、その後の経過は観察されなかった。

症例 8：本剤使用前のGOT 25、GPT 17単位であったが、8日目には37、32単位、治療終了日(12日目)には40、40単位と日を追って上昇し、軽度な上昇ながら本剤使用と濃厚な関係がみられた。患者は治療終了翌日に退院しており、その後の経過は観察されていない。

以上3例の臨床検査値異常を認めたが、全例治療終了時の検査値異常で、治療の支障にはならなかった。

III. 考 察

CTRXは7位側鎖にaminothiazolyl methoxyimino acetamide基を有している点で第3世代cephem剤のCTX, CZX, CMXと等しく、グラム陽性菌に対する抗菌力はこれら3剤に僅かに劣ることが多いが、 β -lactamaseに安定で、グラム陰性桿菌に対する抗菌力は上記3剤とほぼ同等に強力である²⁾。本剤の3位側鎖にtriazine環を有することは前記3剤と大きな相異点で、体内動態も著しく異なっている。

著者は各種cephem系抗生剤の静脈内使用時の薬動学的検討を行っているが、CTRXの血中濃度半減期が長いために静注を行い、24時間後まで検体を採取したが、0.5g静注、24時間後にも平均5.9 μ g/mlの血清中濃度が

存在し、 $t_{1/2\beta}$ は6.3時間であった。この成績は同じく血中濃度半減期が長いとされる他の第3世代cephem剤の静注時の $t_{1/2\beta}$ に較べるとCPZの1.6時間³⁾、CTTの2.6時間⁴⁾、CPMの3.6時間³⁾より著明に長く、CTRXの強い抗菌作用とあわせるならば、従来のcephem剤の投与法に比して、少量あるいは長い間隔での使用法の可能性が示唆された。各種臨床分離細菌の90% MIC²⁾は*H. influenzae* 0.1 μ g/ml以下、*E. coli*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri* 0.2 μ g/ml, *P. morganii* 0.39 μ g/ml, *K. pneumoniae* 0.78 μ g/ml, *K. oxytoca*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* 3.12 μ g/ml, *S. aureus* 6.25 μ g/mlで、0.5g静注24時間後の平均血中濃度5.9 μ g/mlは上記の各種細菌の90% MICを大幅に上廻っているものが大部分で、1部はほぼ同等である。このことは感染部位や、病巣の性質などにもよるが、0.5g 1日1回静注療法に高い有効性を期待し得るものと思われる。

CTRXの臨床使用に際して以上の基礎的検討の結果を参考にして点滴する必要はなく、原則として静注療法とした。本剤に対する90% MICが高目のグラム陽性菌の感染頻度が高く、ヒトにおける組織内移行の情報の少ない呼吸器感染症では使用量は0.5g すつ2回、または1g 1回の1日量1gとし、組織内移行が良く、90% MIC値が低いグラム陰性桿菌感染を主とする胆道や尿路感染症には1回量を0.5gとし、原則として1日1回静注する投与計画を設定した。投与計画に従って治療した20例の患者の治療成績は著効4例、有効15例、やや有効1例で、無効例はなく期待通りの結果が得られた。呼吸器感染症に対して筆者が今回実施した1日1g療法に対して0.5

g 1 日 1 回静注療法の比較が今後の検討課題と考えられる。

文 献

- 1) 嶋田甚五郎：吸収・分布・代謝・排泄。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，仙台，1982
- 2) 三橋 進：細菌学的検討。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，仙台，1982
- 3) 山作房之輔，鈴木康稔：Cefpyramide の薬動力学的研究。Chemotherapy 31 (S-1)：343～347，1983
- 4) 山作房之輔，鈴木康稔，小宮正行，菊地康博，奥井徹：Cefotetan の薬動力学的研究。Chemotherapy 30 (S-1) 187～195，1982

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFTRIAXONE (Ro 13-9904)

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI

Internal Medicine, Suibarago Hospital

Serum and urinary levels of ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) were determined by bioassay and HPLC methods in 4 healthy adult volunteers after a single 0.5 g intravenous bolus injection. The mean serum level of CTRX after 24 hours was 5.9 $\mu\text{g/ml}$ by bioassay. Mean serum half-lives of the β -phase by pharmacokinetic analysis using a two-compartment open model were 6.3 hours by bioassay and 6.0 hours by HPLC respectively. Urinary recovery rates were 49.4% by bioassay and 61.4% by HPLC methods.

A clinical administration of CTRX was conducted in twenty patients who were suffering from various infections. A daily dose of 1.0 g (four patients with 1.0 g once a day, six with 0.5 g twice a day) was administered intravenously to ten patients with respiratory tract infection and the results were excellent in one case, good in eight and fair in one. Clinical effects of 0.5 g once a day of CTRX were excellent in one, good in three patients with biliary tract infection and good in all the four patients with urinary tract infection. In two patients of septicemia of *E. coli* (one caused by biliary tract infection and one by urinary tract infection), daily 0.5 g intravenous injection for 16 days was given in the former and daily 0.5 g intramuscular injection for 14 days in the latter. Body temperature fell to normal on the next day. Causative organisms were eradicated and excellent clinical effects were obtained.