

## Ceftriaxone (Ro 13-9904) の臨床的検討

大山 馨・清水隆作

富山県立中央病院内科

## 要 旨

新しい cephem 系抗生物質である ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) について臨床分離株に対する抗菌力を測定するとともに、18例の内科的感染症に対して本剤を投与し治療効果を観察し次のような成績をえた。

1) CTRX は広く *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *S. marcescens*, *Proteus* sp. および *P. aeruginosa* に対して作用した。*E. coli*, *Klebsiella* および *P. mirabilis* に対して特に強い抗菌性を示し、対比した CPZ, CTX および GM より優れていた。

2) 17例の呼吸器感染症と1例の尿路感染症に本剤 1 g を1日1回投与した。呼吸器感染症17例中13例 (76.5%) に有効以上の成績がえられ、尿路感染症の1例には有効であった。

3) 副作用としては全例に異常と思われる反応はみられなかった。

## 結 言

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) は抗菌スペクトラムが広域であり、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* sp., *S. marcescens*, *H. influenzae* に強い抗菌力を示す。その最も大きな特徴としては人に静注、点滴静注を行った場合に血中濃度が長く持続し、その生物学的半減期は7～8時間であり、従来の cephem 系抗生剤の中では血中濃度半減期が最も長いことがあげられる。

また、体内ではほとんど代謝をうけず尿中には48時間までに60% まで排泄されるという。

今回われわれはこの CTRX を臨床的に応用する機会をえたので、臨床分離株の抗菌力測定成績とともに臨床成績を報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1. 実験材料および方法

## 1) 供試菌株

被検菌株としては臨床材料から分離した下記菌株を使用した。すなわち *E. coli* 20株, *Citrobacter* 10株, *K. pneumoniae* 21株, *Enterobacter* 16株, *S. marcescens* 6株, *Proteus* 45株, *P. aeruginosa* 24株の計142株である。

## 2) MIC の測定法

MIC の測定は日本化学療法学会標準法に従い平板希釈法<sup>2)</sup>により行った。被検薬剤は CTRX, cefoperazone

(CPZ), cefotaxime (CTX) および gentamicin (GM) の4剤で、おのおの 100 $\mu$ g/ml から2倍希釈として濃度調整を行った。菌の接種は 10<sup>6</sup>cells/ml に調整した菌液を用い1白金耳の画線塗抹により行い、37 $^{\circ}$ C 18時間培養後に測定した。

## 2. 実験成績

*E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *P. aeruginosa* についての感受性試験成績は Table 1 に、*Proteus* についてのものは Table 2 に一括表示した。

1) *E. coli*

被検20株に対する CTRX の MIC は総て 0.2 $\mu$ g/ml 以下であり、強い抗菌活性を示し、対比した CPZ, CTX および GM より優れ、4剤中最も強い抗菌力を有することが知られた。

2) *Citrobacter*

*Citrobacter* 10株に対する CTRX の MIC は 0.39～1.56 $\mu$ g/ml と 12.5～50 $\mu$ g/ml に分布する2峰性を示し、CTX とよく似た MIC のパターンであった。

本剤の抗菌力は CPZ より優れていたが GM に比較すると劣るものであった。

3) *K. pneumoniae*

被検21株に対する CTRX の MIC は総てが 0.2 $\mu$ g/ml 以下であり、対比した薬剤中 CTX と同じく強い抗菌活性を示し、CPZ および GM に比較してかなり優れていた。

4) *Enterobacter*

Table 1 Sensitivity of clinically isolated strains

Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

Species (No. of strain)	Drugs	M I C ( $\mu\text{g/ml}$ )										
		$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$>100$
<i>E. coli</i> (20)	CTRX	20										
	CPZ	10		2			3	2	2	1		
	CTX	19	1									
	GM				12	4	2	2				
<i>Citrobacter</i> (10)	CTRX		2	3	1			2	1	1		2
	CPZ		4		2				2			
	CTX	3	1	1	1			1	2	1		
	GM		4	2	2	2						
<i>K. pneumoniae</i> (21)	CTRX	21										
	CPZ	15	3	1	1	1						
	CTX	21										
	GM			10	8	1	2					
<i>Enterobacter</i> (16)	CTRX	4	5	1	3	1		2				
	CPZ	4	1	1	2	6		1		1		
	CTX	8	1	4	2		1					
	GM		4	8	2	2						
<i>S. marcescens</i> (6)	CTRX	1	3		1	1						
	CPZ	1			3	1		1				
	CTX	1	2	2		1						
	GM			3	2	1						
<i>P. aeruginosa</i> (24)	CTRX				1	4	9	7	2		1	
	CPZ			1	2	5	8	7	1			
	CTX			2	1	1	7	4	2	3	3	1
	GM			4	8	8	2	1	1			

CTRXの被検16株に対するMICは2株で $12.5\mu\text{g/ml}$ であったが、他の14株では $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下であった。CTXおよびCPZでもこの様に2峰性を示す傾向がみられたが、本剤の抗菌力はCTXより弱くCPZより強かった。GMでは $0.2\sim 3.13\mu\text{g/ml}$ のMIC分布であった。

#### 5) *S. marcescens*

*S. marcescens*に対してはCTRX、CTX、CPZ共に2峰性を示すMICの分布であったが、CTRXとCTXはほぼ同等でCPZはやや劣っていた。なおGMのMICは $0.78\sim 3.13\mu\text{g/ml}$ に分布し、CTRXより高かった。

#### 6) *P. aeruginosa*

被検24株に対するCTRXのMICは $1.56\sim 100\mu\text{g/ml}$ に分布し $6.25\mu\text{g/ml}$ にピークがみられた。この成績は

GMおよびCPZより劣るものであるが、CTXより優れていた。

#### 7) *Proteus* sp.

*P. mirabilis* 14株に対してはCTRXのMICはすべて $0.2\mu\text{g/ml}$ 以下でありCTXと同等で、CPZ、GMよりも明らかに強い抗菌力が認められた。

*P. vulgaris* 11株に対する本剤のMICは $0.2$ 以下 $\sim 0.78\mu\text{g/ml}$ に8株、 $6.25\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ に3株と2峰性を示したが、CTXでは $0.2$ 以下 $\sim 3.13\mu\text{g/ml}$ に8株、残り3株のMICは $25\sim 50\mu\text{g/ml}$ であり、結果CTRXが最も強い抗菌力を示しCTXがこれにつきCPZ、GMは前者より劣っていた。

*P. morgani*被検13株の本剤のMICは $0.2$ 以下 $\sim 1.56$

Table 2 Sensitivity of clinically isolated strains

Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

Species (No. of strain)	Drugs	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										
		$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$> 100$
<i>P. mirabilis</i> (14)	CTRX	14										
	CPZ		2	4	5	1	2					
	CTX	14										
	GM				3	6	4	1				
<i>P. vulgaris</i> (11)	CTRX	4	3	1			1	2				
	CPZ		1	2	2	1				3	2	
	CTX	6		1		1			1	2		
	GM					1	4	3	3			
<i>P.morganii</i> (13)	CTRX	8	2	1	2							
	CPZ		1	4	5			2		1		
	CTX	6	4	1	1		1					
	GM						2	6	3	2		
<i>P. rettgeri</i> (7)	CTRX	6	1									
	CPZ	2	1	2		2						
	CTX	6		1								
	GM				3	2	2					

$\mu\text{g/ml}$ に分布し、4剤中最も優れた成績であった。

*P. rettgeri* 被検7株に対するCTRXのMICは0.2以下 $\sim$ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に分布したが、CTXの本菌に対するMICは0.2以下 $\sim$ 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であったことからCTRXとCTXとほぼ同等の抗菌力であり、これに比較してCPZならびにGMのMICは劣っていた。

以上臨床分離のグラム陰性桿菌のうち、*E. coli*, *Citrobacter*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* および *Proteus* sp. に対してCTRXのMICを測定した結果から考えると、本剤は広くグラム陰性桿菌に作用するが、とくに *E. coli*, *Klebsiella* および *Proteus* sp. 中でも *P. mirabilis* には対比したCPZ, CTX および GM より優れた抗菌活性を有することが認められた。

## II. 臨床成績

### 1. 対象

当院へ入院した呼吸器感染症17例および尿路感染症1例の計18例で、呼吸器感染症17例の内訳は気管支炎（いずれも慢性気管支炎の急性増悪）7例、気管支拡張症2例、肺炎8例であった。また尿路感染症の1例は膀胱炎であった。対象者の性別は男9例、女9例で年齢の分布

は33歳から77歳であった。

### 2. 投与方法および投与量

本剤の投与は1回0.5gまたは1gを5%糖液250mlに溶解して1日1回投与としたが、1例を除いて1回1gの投与であった。また投与期間としては5日から22日におよんだが、総投与量の最高は20.5gであった。

なお本剤の投与を行う目的で皮内反応を行い皮内反応陽性のため本剤の投与を断念した症例はなかった。

### 3. 効果判定

臨床効果の判定は従来われわれが行ってきた基準<sup>3)</sup>に従った。

### 4. 成績 (Table 3, 4)

治療対象者、CTRXの投与量、投与方法、投与期間、病巣分離菌、治療効果および副作用についてはTable3に一括表示し、また呼吸器感染症の総合効果についてはTable4にまとめた。気管支炎についてみると1例に著効、有効5例、やや有効1例であったが、気管支拡張症の2例はいずれも有効の成績がえられた。

また肺炎8例においては有効5例、やや有効1例、無効2例であった。この無効2例中1例（症例11）は基礎疾患として肺癌を有し感染の合併したものでCMZの投与により効果のみられなかったもので本剤投与前に病巣

Table 3 Clinical summary treated with CTRX

Case No.	Name	Age & Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Premedication	Daily dose (g), (Duration), Route	Isolated organism		Effect			Side effect
						Strain	CTRX MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Clinical	Bacteriological	Overall	
1	K.T.	59 F	Bronchitis	-	1.0 x 1 (10) di	<i>S. aureus</i>	6.25	Good	Eradi-cated	Good	-
2	S.M.	33 M	Bronchitis	-	1.0 x 1 (5) di	<i>H. influenzae</i>	<0.1	Excel-lent	Eradi-cated	Excel-lent	-
3	K.T.	66 F	Bronchitis (Hypertension)	-	1.0 x 1 (8) di	<i>H. influenzae</i>	<0.1	Good	Eradi-cated	Good	-
4	M.K.	66 F	Bronchitis (Bronchial asthma)	-	1.0 x 1 (8) di	<i>H. influenzae</i> <i>K. pneumo-niae</i>	0.1 0.78	Good	Eradi-cated	Good	-
5	N.M.	70 M	Bronchitis (Pneumo-coniosis)	AMPC	1.0 x 1 (11) di	<i>H. para-influenzae</i>	<0.1	Good	Eradi-cated	Good	-
6	I.T.	66 M	Bronchitis (DPB)	-	0.5 x 1 (3) 1.0 x 1 (19) di	<i>S. aureus</i>	6.25	Fair	Eradi-cated	Fair	-
7	Y.K.	45 M	Bronchitis (Bronchiectasis)	-	1.0 x 1 (15) di	<i>H. influenzae</i>	<0.1	Good	Eradi-cated	Good	-
8	H.H.	75 M	Bronchiectasis	ABPC	1.0 x 1 (15) di	<i>H. influenzae</i>	<0.1	Good	Eradi-cated	Good	-
9	K.S.	77 F	Bronchiectasis	AMPC	1.0 x 1 (10) di	<i>K. pneumo-niae</i>	0.78	Good	Eradi-cated	Good	-
10	K.G.	76 M	Pneumonia	CEX	1.0 x 1 (15) di	<i>H. influenzae</i>	<0.1	Good	Eradi-cated	Good	-
11	M.H.	76 M	Pneumonia (Lung cancer)	CMZ	1.0 x 1 (8) di	<i>P. aeruginosa</i>	6.25	Poor	Per-sisted	Poor	-
12	T.N.	47 M	Pneumonia (Bronchial asthma)	-	1.0 x 1 (9) di	<i>K. pneumo-niae</i>	1.56	Good	Eradi-cated	Good	-
13	T.T.	59 F	Pneumonia	-	1.0 x 1 (14) di	<i>S. aureus</i>	6.25	Good	Eradi-cated	Good	-
14	T.F.	62 F	Pneumonia	-	1.0 x 1 (14) di	<i>K. pneumo-niae</i> <i>H. influenzae</i>	0.78 0.1	Good	Eradi-cated	Good	-
15	H.F.	70 F	Pneumonia (Lung cancer)	-	1.0 x 1 (7) di	<i>H. influenzae</i>	0.2	Fair	Per-sisted	Fair	-
16	F.I.	59 F	Pneumonia (Lung cancer)	-	1.0 x 1 (11) di	<i>S. pneumo-niae</i> <i>H. influenzae</i>	3.13 <0.1	Good	Eradi-cated	Good	-
17	M.H.	77 M	Pneumonia (Lung cancer)	PIPC	1.0 x 1 (9) di	<i>K. pneumo-niae</i>	0.39	Poor	Re-placed	Poor	-
18	S.S.	72 F	Cystitis (CVA)	-	1.0 x 1 (9) di	<i>E. coli</i>	0.2	Good	Eradi-cated	Good	-

分離菌として *P. aeruginosa* が認められ本剤に対する MIC は  $6.25\mu\text{g/ml}$  であった。この症例には後に CPZ と  $\gamma$ -グロブリンの併用で効果がえられている。また他の1例(症例17)は PIPC の投与により効果のみられなかった症例で、やはり基礎疾患に肺癌を有していた。病巣分離菌としては *K. pneumoniae* が認められたが本剤に対する MIC は  $0.39\mu\text{g/ml}$  であった。しかしながら本剤の投与により *P. aeruginosa* に菌交代した。この症例には

PIPC, GM の併用にさらに副腎皮質ホルモンの投与で症状は改善した。

以上17例の呼吸器感染症において有効以上の成績がえられたのは13例 (76.5%) であった。また尿路感染症の1例には有効の成績がえられた。

5. 副作用

CTRX 投与症例について一般状態、尿、血液一般検査、肝機能、腎機能検査、クームス反応等について経過とともに観察した。それらの中から血液一般検査、血液生化学的検査およびクームス反応の成績を Table 5 に一括した。

その結果一般状態の観察では発疹などを含めて異常を認めたものはなく、また血液一般検査の上でも好酸球増多等異常は認めなかった。

また血液生化学的検査上本剤によると思われる異常値は認めなかった。

III. 考 察

CTRX は抗菌スペクトラムが広い上従来の cephem

Table 4 Clinical effect of CTRX

Disease \ Effect	Effect			
	Excellent	Good	Fair	Poor
Bronchitis	1	5	1	
Bronchiectasis		2		
Pneumonia		5	1	2
Total	13/17 (76.5%)			4

Table 5 Laboratory findings

Case No.	Peripheral blood										Hemogram					
	RBC ( $10^4$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ( $10^3$ )		Platelet ( $10^4$ )		Eosino. (%)		Baso. (%)		Neutro. (%)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	362	359	11.6	11.3	34.6	33.6	9.9	5.8	28.7	39.3	2	6	2	0	64	39
2	483	432	15.4	13.9	44.2	39.8	9.9	5.1	21.6	24.5	12	11	2	0	50	41
3	419	453	12.6	13.6	37.0	39.2	10.6	6.9	16.5	18.8	3	2	0	1	67	46
4	426	376	13.3	12.0	39.7	34.6	10.6	8.0	31.5	30.8	1	2	1	1	56	55
5	344	361	10.4	10.6	30.3	29.0	10.1	4.9	30.7	32.0	2	1	1	0	83	52
6	443	416	13.7	12.9	39.5	37.4	10.6	11.3	29.2	40.3	1	0	1	0	68	89
7	464	428	14.1	13.9	44.1	41.1	11.2	5.3	35.8	21.5	1	7	0	1	77	41
8	399	359	12.2	11.9	36.2	33.1	10.1	6.8	26.3	23.4	0	3	0	0	83	64
9	364	404	11.8	12.8	34.8	36.8	11.6	8.7	39.6	38.8	1	2	0	1	80	58
10	408	385	12.1	11.1	35.1	34.1	10.5	6.5	28.8	32.1	2	6	1	0	82	72
11	420	406	13.2	12.7	38.0	37.6	11.6	12.7	31.1	23.2	1	0	1	0	65	72
12	521	474	15.9	14.6	46.6	42.8	10.4	8.5	44.7	43.4	17	0	2	1	52	59
13	364	417	11.8	13.2	34.8	37.8	12.0	8.7	39.6	38.8	1	2	0	0	79	58
14	409	393	11.8	11.9	34.3	33.9	10.1	3.9	47.5	34.9	0	4	0	0	83	27
15	464	504	14.7	15.6	41.8	45.5	14.8	11.1	29.6	35.2	0	1	0	0	65	63
16	366	417	11.2	12.3	32.6	37.2	11.2	8.7	23.3	39.6	1	1	1	1	76	68
17	406	429	12.7	13.7	37.6	40.1	12.0	14.3	23.2	31.0	0	0	0	0	72	83
18	379	405	11.0	11.7	32.0	34.9	9.9	5.6	16.2	18.4	3	4	2	4	74	61

B : Before, A : After

Table 5 (Continued)

Case No.	Hemogram				Hepatic function						Renal function				Direct Coomb's test	
	Lymph. (%)		Mono. (%)		GOT (K.U.)		GPT (K.U.)		Al-P (K.A.U.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)			
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	31	52	1	3	12	21	9	11	5.6	5.2	11	14	0.8	0.7	-	-
2	34	48	2	0	23	25	21	34	3.5	2.9	15	18	1.0	1.0	-	-
3	29	46	1	5	25	21	10	12	7.4	9.0	16	13	0.8	0.6	-	-
4	41	40	1	2	15	16	6	7	6.7	6.5	15	14	0.9	0.8	-	-
5	13	43	1	4	64	42	52	39	8.2	8.1	15	16	0.7	0.7	-	-
6	26	10	4	1	18	24	29	33	5.1	6.7	25	18	1.0	1.0	-	-
7	21	50	1	1	26	28	23	28	8.5	8.0	19	19	0.7	0.9	-	-
8	15	29	2	4	16	18	11	12	5.2	4.2	16	17	0.8	0.8	-	-
9	18	35	1	4	8	18	10	20	4.8	4.4	21	18	1.0	0.9	-	-
10	14	21	1	1	41	31	40	26	6.6	5.5	18	16	0.9	1.0	-	-
11	31	28	2	0	10	7	13	4	7.6	7.8	25	22	1.1	1.0	-	-
12	27	39	2	1	21	11	8	11	5.0	6.3	11	12	0.9	0.7	-	-
13	18	35	1	4	18	18	10	28	2.8	4.4	24	18	1.0	0.9	-	-
14	17	67	0	2	91	34	46	22	10.9	10.0	15	17	0.6	0.6	-	-
15	32	34	3	2	22	30	11	34	8.8	9.8	18	20	1.0	1.1	-	-
16	20	29	2	1	45	32	13	21	14.2	11.8	20	20	1.1	0.7	-	-
17	28	16	0	1	18	15	9	17	6.8	9.3	25	29	1.1	1.1	-	-
18	19	29	2	2	16	15	11	7	6.2	5.9	18	13	1.0	0.6	-	-

系抗生物質と比べて極めて長い血中濃度の持続がみられることで、人に注射した場合その血中濃度の半減期は7～8時間であり、1gの投与による24時間後の血中濃度は10 $\mu$ g/ml前後であると報告<sup>3)</sup>されている。

われわれは本剤の抗菌力を知る目的でグラム陰性桿菌中 *E. coli* 20株, *Citrobacter* 10株, *Klebsiella* 21株, *Enterobacter* 16株, *S. marcescens* 6株, *P. aeruginosa* 24株, *Proteus* 45株の計142株について CTRX と CPZ, CTX, GMのそれぞれのMICを比較した。その結果、CTRXは上記すべての菌株に強い抗菌活性を示すことが認められたが、特に *E. coli*, *Klebsiella* および *P. mirabilis* に対して本剤はCPZ, CTX および GMより優れた抗菌力を示すことが認められた。この様な強い抗菌力に加えて本剤1g投与後24時間の血中にはなお10 $\mu$ g/ml程度に本剤が認められるという長い血中濃度持続性を考慮して臨床治療は原則として1回1g1日1回投与で行った。その結果呼吸器感染症の17例に対しては13例(76.5%)に有効以上の成績がえられたことは、この対

象者の中に基礎疾患として肺癌という重篤な疾病を有していた者が2例含まれていたことを考えると充分評価に値するものといえよう。また尿路感染症1例には有効であった。以上のことから本剤はその特徴とする血中濃度半減期の長さも臨床にも生かすことができたものといえ、従来あるcephem系抗生物質と異なった1日1回の投与による効果が期待される薬剤として新しい意味を持っていると考えられる。

なお副作用としては特に認められるものはなかった。

#### 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), 1982
- 2) MIC測定法改定委員会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。Chemotherapy 23: 1~2, 1975
- 3) 大山 馨, 鈴木国功, 清水隆作：Cefmenoxime (SCE-1365)の臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-1): 455~463, 1981

## CLINICAL STUDY OF CEFTRIAXONE (Ro 13-9904)

KAORU OYAMA and RYUSAKU SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

The authors report on the results of their clinical investigations of ceftriaxone (CTR<sub>X</sub>, Ro 13-9904) a newly developed semisynthetic cephalosporin with a long half life.

The antibacterial activity of CTR<sub>X</sub> was compared to those of cefoperazone (CPZ), cefotaxime (CTX) and gentamicin (GM) in a total of 142 clinically isolated strains of *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *S. marcescens*, *Proteus* and *P. aeruginosa*.

CTR<sub>X</sub> exhibited far greater antibacterial activity against *E. coli*, *Klebsiella* and *P. mirabilis* than did CPZ, CTX and GM.

CTR<sub>X</sub> was then evaluated for efficacy and safety in 18 patients, among whom there were 17 cases of respiratory tract infections (RTI) and 1 case of urinary tract infection (UTI).

The results obtained were excellent and good in 13 cases (76.5%) out of 17 RTI, while good in sole case of UTI.

No adverse reaction of drug was observed in this study.