

呼吸器感染症に対する Ceftriaxone (Ro 13-9904) の臨床検討

中西通泰・村山尚子・前川暢夫

京都大学結核胸部疾患研究所内科1

稲葉宣雄・小田芳郎・内平文章

大阪赤十字病院第1呼吸器科

種田和清

大塚よろず相談所病院呼吸器内科

要 旨

入院中の呼吸器感染症の患者10例に ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) を使用し、以下の成績を得た。感染症の内訳は、肺炎6例、気管支肺炎1例、急性咽頭炎兼気管支炎1例、肺炎兼膿胸1例、気管支拡張症1例である。投与は1日に本剤の1gを2回(5例)、1g1回(3例)、0.5gを2回(2例)点滴静注した。

臨床効果は著効2例、有効5例、やや有効1例、無効2例であった。投与前7例に起炎菌と想定されるものが分離され、その細菌学的効果は、消失2例、菌交代3例、不変1例、不明1例であった。

副作用は全例に認めず、臨床検査では、GOTで1例に異常値の出現をみたが、軽度の上昇で、本剤との関係は不明であった。

対象の10例のうち7例までに、肺癌、間質性肺炎などの基礎疾患を有していたことを考えると、以上の臨床成績はほぼ満足すべきもので、本剤の有用性が認められた。

序

1978年に合成された注射用の新しいセファロスポリン系抗生剤である ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) は、広い抗菌スペクトラムを有し、とくに *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *P.morganii*, *H. influenzae* などに対し強い抗菌力を有する。また投与後の血中濃度半減期が長い特徴を有する¹⁾。

今回、われわれは10例の呼吸器感染症に対して本剤を使用し、臨床的効果を検討したので、その成績を報告する。

I. 対 象

各種のグラム陽性菌、陰性菌による起炎菌が分離された患者、あるいはこれら細菌によると思われる呼吸器感染症の疑われた患者で入院中の10例を対象として本剤を単独投与した。男7例、女3例で、年齢は32歳が1例で、他の9例は67歳以上である。

PC系、CEP系抗生剤にアレルギーの既往のある患者、きわめて重篤な腎、肝機能障害を有する患者、きわめて

重篤で予後不良の患者、フロセマイドなどの投与を必要とする患者などは対象から除外した。

なお投与前に本剤による皮内反応を行ったが、これが陽性に出たものはなかった。

II. 投与方法・投与量

1日量1~2gを1~2回に分割し、5%ブドウ糖液あるいは生食水の250mlに溶解し、約1時間かけて点滴静注した。分割の場合はほぼ12時間あけて、朝夜の投与とした。

投与日数は原則として3日以上とし、症例に応じて必要日数投与した。対象10例のうち、1g2回は5例、1g1回3例、0.5g2回は2例で、投与総量は5~20gに及んだ。

III. 効果判定

臨床効果は臨床症状の改善度、X線所見の改善度、臨床検査値の推移などを総合的に勘案し、著効、有効、やや有効、無効、不明の5段階で判定した。症例を要約した一覧表(Table 1)ではこれを卍、#, +, -, ?で示した。

投与前に起炎菌が分離されたものについては、その消長を追って細菌学的効果判定を行い、消失(陰性化)、減少、不変、菌交代、不明の5段階で判定し、Table 1ではこれらを、#, #, +, altered, ?で示した。

有用性については、臨床効果と副作用を勘案し、非常に有用性あり、有用性あり、やや有用性あり、有用性なし、不明の5段階で判定した。

IV. 成績

臨床効果は著効2例(気管支肺炎1例、気管支拡張症における感染の急性増悪1例)、有効5例(肺炎3例、肺炎兼膿胸1例、急性気管支炎兼咽頭炎1例)、やや有効1例(肺炎)、無効2例(肺炎)であった。なお対象の10例中7例がTable 1に示したような基礎疾患を有した。

投与前に起炎菌が分離されたのは7例で細菌学的効果は、消失2例(*K. pneumoniae*, *H. influenzae*)、不変1例(α -*Streptococcus*)、菌交代3例(*S. marcescens*→*P. fluorescens*, *S. aureus*→*S. faecalis*, *H. influenzae*→*S. faecalis*)、不明1例であった。

次に症例を略述する。

症例 1：約20年前から肺結核があり、しばしばは気道感染をくり返す。強い咽頭痛、38℃の熱、発声障害、咳、全身倦怠で発病。JM 1日1g 4日間の投与が無効なため、継続使用中であった結核剤に加えて、本剤を消炎剤とともに投与した。7日目から平熱となり、症状、検査値ともに改善し、副作用はなかった。有効と判定した。

症例 2：特発性間質性肺炎の経過中に、発熱、呼吸困難増強、浮腫を伴って肺炎を併発した。呼吸困難強度なためリンデロン12mgを併用して本剤を投与した。3日目から平熱となり、CRP陰性化、*K. pneumoniae*は消失したが、呼吸困難、全身状態は改善しなかった。GOT、GPT、BUN、T-Bilなどが投与前に異常高を示したが、投与後にはいずれも改善した。

症例 3：肺癌、食道潰瘍を有する末期患者で、全身倦怠強度、微熱の症状、白血球数12,500で肺炎を起こした。6日間の投与で下熱したが、X線所見、検査値は改善しなかった。

症例 4：既往に関節リウマチ、不整脈あり。風邪の症状に続いて、尿量減少、呼吸困難、発熱、X線陰影の増悪などがあり、心不全に肺炎が合併と考え本剤を投与した。5日目から平熱となり、CRP陰性化、諸症状は改善し、有効と判定した。

症例 5：湿性咳、38℃の熱、CRP陽性、白血球数16,500、右下肺野に肺炎陰影が出現した。0.5gを1日2回の投与で5日目から下熱、咳、痰、陰影など消失し、検査値も正常となった。血沈値(1時間値)は102mmか

ら37mmまで改善した。喀痰中の*H. influenzae*は消失した。

症例 6：右中肺野の陰影があり、肺炎とされて抗生剤投与を受けたが改善せず、某院に入院した。細胞診で扁平上皮癌と診断され、かつ右胸痛と38~39℃の熱が持続したため転入院した。白血球増加と熱から肺炎合併を考え、DL-8280(ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤)を1日600mg、7日間投与したが無効であった。

ついで本剤を1日1g 10日間の投与を行ったが、やはり下熱せず、検査値の改善もみられず、喀痰中の*S. aureus*は*S. faecalis*に交代した。臨床効果は無効。3週後に死亡した。

症例 7：陳旧性結核と肺気腫による呼吸不全で入院中に、発熱、喀痰増加、呼吸困難増強、左下肺野に陰影出現した。明確な起炎菌は不明であったが、本剤投与により4日で平熱となり、CRP陰性化、X線所見も改善した。

症例 8：感冒のあと、咳、痰、熱が続き、右下肺野に広範な肺炎陰影を指摘された。入院させCTM 1日5gを2日投与したが下熱せず、本剤にかえたところ翌日より下熱し、全身状態、X線、白血球数などすべて著明に改善した。

症例 9：肺気腫、気管支喘息のため入院をくり返している患者で、感冒に続いて、咳、痰、呼吸困難増強、全身倦怠、左下肺野の陰影出現をきたした。ABPC 1日4g点滴、2日間下熱せず、本剤にかえたところ、10gの投与でX線陰影は完全に消失し、全身状態、検査値も著明改善した。著効例。

症例 10：両側下肺野の気管支拡張症で、経過観察中に白血球増加(16,500/mm³)、CRP(+)、膿性痰(+)、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音などいずれも著明、発熱38.6℃となった。本剤1日1g、5日間の投与で著効を得た。

V. 副作用・臨床検査値異常

副作用は全例に認めなかった。

検査異常値の出現はGOTに1例(症例6)みられたが軽度の上昇であり、かつ一般状態不良の肺癌患者でもあったので、本剤との因果関係は不明であった。

投与前から高値で、投与後さらに上昇したものがBUNで2例(症例3、6)あったが、これも本剤との関係は不明であった。

他に投与前の異常値が、投与後に改善または正常化されたのがBUNで2例(症例2、9)、GOT 2例(症例2、5)、GPT 2例(症例2、5)、ALP 1例(症例5)、T-Bil.で2例(症例2、5)であった。

Table 1 Clinical summary

Case No.	Age	Sex BW	Diagnosis	Underlying disease	CTX			Isolated* organism	Effect		Side effect
					Daily dose (g X time)	Duration (days)	Total (g)		Clinical	Bacterio- logical	
1	32	F 44	Acute Pharyngitis, bronchitis	Pulmonary tuberculosis	1 X 1	14	14	—	++	—	—
2	75	M 45	Pneumonia	I I P	1 X 2	9	16	<i>K. pneumoniae</i>	+	++	—
3	68	M 42	Pneumonia	Lung cancer	1 X 2	6	13	<i>S. marcescens</i> <i>P. fluorescens</i>	—	Altered	—
4	82	F 39	Pneumonia	Congestive heart failure	1 X 1	14	14	—	++	—	—
5	71	F 52	Pneumonia		0.5 X 2	10	10	<i>H. influenzae</i>	++	++	—
6	67	M 54	Pneumonia	Lung cancer	1 X 1	10	10	<i>S. aureus</i> <i>S. faecalis</i>	—	Altered	—
7	76	M 42	Pneumonia	Pulmonary empysema, Tuberculosis	1 X 2	8	14	<i>Neisseria</i>	++	?	—
8	79	M 53	Pneumonia Empyema		1 X 2	11	20	<i>H. influenzae</i> <i>S. faecalis</i>	++	Altered	—
9	71	M 42	Bronchopneumonia		1 X 2	6	10	α - <i>Streptococcus</i> α - <i>Streptococcus</i>	+++	+	—
10	68	M 35	Bronchiectasis	Gastrectomy, Chronic paranasal Sinusitis	0.5 X 2	6	5	—	+++	—	—

Before treatment
* After treatment

Table 2 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (×10 ⁴ /mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lym-pho. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	T-Bil. (mg/dl)	CRP	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	
1	Before	489	12.7	40.3	84	0	2	68	27	3	22.4	21	13	5.2	0.3	++	15		
	After	463	11.8		43							18	14	6.8		+			
2	Before	526	16.4	49.1	40	0	0	86	6	8	10.6	585	287	1.6	2.0	++	26		
	After	544	16.7	49.5	100	0	0	90	3	7	7.7	33	75	1.6	1.8	-	19.3		
3	Before	341	10.0	30.2	125	3.0	0.5	78	18.5	0	29.8	30	12	6.7	0.3	+++	39	2.9	
	After	376	11.3	33.7	96	5.5	2.5	85	6.5	0	17.4	21	5	3.5	0.6	+++	51	4.5	
4	Before															++			
	After	447	14.4	45.9	47	0	1	84	12	3	14	48	20	7.4	0.5	-		1.3	
5	Before	395	12.1	36.5	165	0	0	84	11	5	20.8	45	49	9.7	0.9	++++	10.8		
	After	435	13.5	41	53	8	1	72	18	1	30.8	29	38	9.4	0.5	-	11.5		
6	Before	325	9.1	28	131	1	0	82	15	2	24	15	18	32	0.35	+++	21	1.1	
	After	290	8.4	25	176	0	0	91	8	1	21.2	23	25	44		+++	25	2.5	
7	Before	442	13.2	39.2	69	6	3	68	14	8	19	32	30	1.3	0.5	+++	15.1	0.8	
	After	411	12.7	37.3	82	2	3	64	18	9	21	19	17	1.3	0.5	-	16.6	0.8	
8	Before	416	13.0	39.5	131	0	1	62	34	3	37.9	32	22	4.7	0.4	+++	14.5	0.9	
	After	391	12.3	35.5	55	2	0	54	37	7	43.4	37	30	5.1	0.4	+	13.1	0.8	
9	Before	515	14.8	46	126	0	0	91	9	0	22.3	30	13	3.7	0.8		21.7	1.1	
	After	383	12.1	38.5	59	3	0	65	28	4	21.3	18	13	3.5	0.4		10.3	1.0	
10	Before	394	10.9	33.5	165	0	0	95	4	1	15.6	25	14	12.8	0.2	+++	9.5	0.5	
	After	428	11.3	37.5	43	0	0	70	26	4	21.8	21	13	10.9	0.2	++	9.5	0.4	
		Normal value										7~38	5~33	2.7~10	0.2~0.8			7~20	0.7~1.7
												11~31	2~28	0.7~2.7	0.2~0.8			7~19	0.8~1.5
												5~19	4~25	20~48	0.2~0.8			8~19	0.8~1.7

VI. 有 用 性

対象例のいずれにも副作用がなく、検査値異常で問題になるものもなかったので、有用性判定は臨床効果の判定と同じく、非常にあり2例、あり5例、ややあり1例、なし2例となった。

VII. 考 案

CTRXに関する新薬シンホム[®]での成績のまとめをみると、内科系497例のうち1日投与量2gは236例、1gは211例で、両者で症例のほとんどを占め、かつ点滴静注が主である。呼吸器感染症については、全体の有効率は76%で、そのうち基礎疾患を有するものでは72%であった。

今回のわれわれの経験でも、投与量、有効率ともこれとはほぼ同様であった。

副作用は新薬シンホムで3.7%の出現率が報告されたが、われわれの症例では出現例はなかった。臨床検査値で異

常出現は1例のみで、これも軽度の上昇であり、本剤との関係は明らかでなかった。

無効例2例を経験したが、いずれも末期肺癌に合併した肺炎で、起炎菌はそれぞれ *S. aureus* と *S. marcescens* であった。新薬シンホムの報告でも無効例では *S. aureus*, *P. aeruginosa* が起炎菌である例が目立つ。またわれわれの経験でもそうであったが、菌交代として *S. faecalis* が出現する。しかし菌交代症としての問題は起こらなかった。

以上のことから、適応を選べば本剤は呼吸器感染症に対してすぐれた有効性と有用性を有するものと考えられた。

文 献

- 1) FERNEX, M. & L. HAVAS et al.: Reports on ceftriaxone (Rocephin) Chemotherapy 27 (S-1): 1-103, 1981
- 2) 第29回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンホム、Ceftriaxone (Ro-13-9904) 1981

CLINICAL STUDY OF CEFTRIAZONE (Ro 13-9904) IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

MICHIYASU NAKANISHI, TAKAKO MURAYAMA and NOBUO MAEKAWA

First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University

NOBUO INABA, YOSHIRO ODA and FUMIAKI UCHIHIRA

Respiratory Department, Osaka Red Cross Hospital

KAZUKIYO OIDA

Respiratory Department, Tenri Hospital

Clinical trial in ten patients suffering from respiratory tract infections are described. Five patients received 1 g ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) twice a day, three patients received 1 g CTRX daily and two patients received 0.5 g CTRX twice a day, the drug being given intravenously during six to 14 days.

The systemic tolerance was good, no adverse reactions were noticed. The clinical response was favourable; excellent in two cases, good in five cases, slightly good in one case, no response in two cases.

Two cases with no responses were in late stadium of lung cancer. The pathogens found in the sputum prior to the treatment were *S. aureus* and *S. marcescens* respectively.

The results of the trial indicated that daily dose of 1 ~ 2 g CTRX was satisfactory in the treatment of respiratory tract infections.