

Ceftriaxone (Ro 13-9904) に関する基礎的・臨床的研究

岡本 緩子・前原 敬悟・米津 精文
 間瀬 勘司・吉岡 宗・安永 幸二郎
 関西医科大学第1内科
 上田 良弘・大久保 滉
 関西医科大学附属洛西ニュータウン病院

要 旨

スイス、エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社で開発され、半減期が従来のセフェム系抗生剤のうち最も長いとされている ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) につき基礎的、臨床的検討を行った。

諸種の臨床分離菌に対する MIC は非常に良く、ことに、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* および *Enterobacter* に対し優れていた。

本剤の 1 g ないし 2 g の点滴静注後の血中濃度は高く、かつ長く持続した。

臨床的に10例(気道感染5例, 尿路感染2例, 胆道感染2例および腸チフス1例)に本剤の0.5~2.0 gを1日1~2回6~19日間投与し、全例にやや有効以上の効果が得られた。ただし、本剤によると思われる検査値の異常が4例に認められた。本剤は体内濃度の持続がよく、抗菌活性がすぐれ、期待される抗生剤である。

緒 言

近年、抗生剤、とくにセフェム剤については、その構造式をかえることにより、新製品の開発が急速に行われつつある。

今回、スイスのロシュ社研究所より出された ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) は7位にアミノチアゾリメトキシイミノアセタミド基を、3位にトリアンノン基をもち、 β -lactamase に安定で、しかも体内持続の長いセファロsporin系抗生剤として注目されている^{1,2)}。

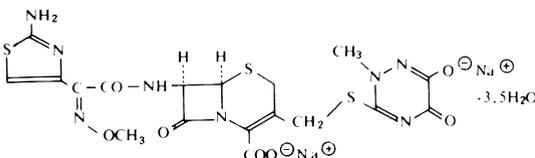
本剤につき、私共は基礎的、臨床的検討を行った。その構造式を Fig. 1 に示した。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

CTRX の MIC を測定し、他のセフェム剤 CPZ, CZX,

Fig. 1 Chemical structure of CTRX



CEZ および CTX のそれと比較検討した。一部、GM の MIC とも比較した。

1) 実験材料ならびにその方法

教室保存の諸種標準菌株および病巣より分離したグラム陽性ならびに陰性菌を実験材料とした。

測定方法は日本化学療法学会標準法³⁾に従い、Heart Infusion Agar を用いる寒天平板希釈法で行い、グラム陰性菌については over night 培養液(原液=10⁸cfu/ml)と、その100倍希釈液(10⁶cfu/ml)との2種の菌液を接種して MIC を測定した。

2) 実験成績

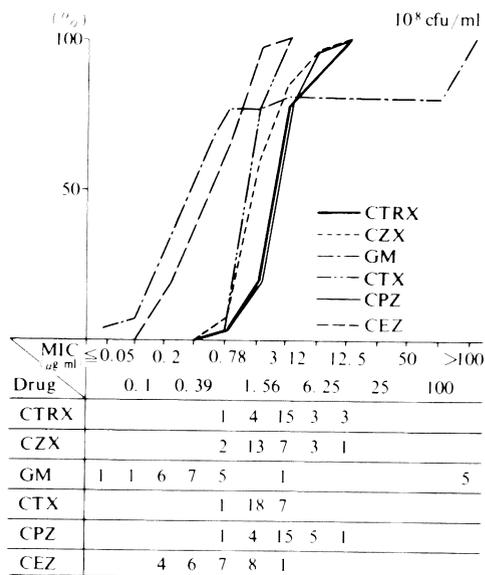
a) 標準菌株に対する MIC (Table 1)

教室保存の標準細菌株に対する CTRX の MIC は Table 1 のごとく、*S. aureus* には 1.6~3.1 μ g/ml, *B. subtilis* ATCC6633 には 0.8 μ g/ml, *E. coli* では 0.003~0.006 μ g/ml, *K. pneumoniae* の No. 602 株, No. 29965 株には 0.012~0.025 μ g/ml, *P. mirabilis* および *morganii* には 0.012 μ g/ml であった。なお *P. aeruginosa* では 3.1 μ g/ml であった。

10⁸cfu/ml 菌液を用いた場合は、10⁶cfu/ml 菌液の場合にくらべて、菌株により1段またはそれ以上の MIC の低下がみられた。

Table 1 MIC of standard strains of CTRX

Strain	10 ⁸ cfu/ml	10 ⁶ cfu/ml
<i>E.coli</i> JC-2	0.006	0.006
<i>E.coli</i> K-12	0.003	0.003
<i>E.coli</i> 603	0.006	0.006
<i>K.pneumoniae</i> 29965	0.025	< 0.0015
<i>K.pneumoniae</i> 602	0.012	0.006
<i>K.pneumoniae</i> 6425	0.4	0.1
<i>S.marcescens</i> 1184	3.1	0.1
<i>S.aureus</i> JC-1		1.6
<i>S.aureus</i> MS		3.1
<i>S.aureus</i> TERA		3.1
<i>B.subtilis</i> ATCC 6633	0.8	
<i>P.mirabilis</i> 3849	0.012	0.006
<i>P.morganii</i> 3848	0.012	0.012
<i>P.vulgaris</i> OX-19	6.2	0.8
<i>P.vulgaris</i> HX-19	< 0.003	< 0.003
<i>P.aeruginosa</i> 3445	3.1	1.6
<i>P.aeruginosa</i> 10490	3.1	0.8

Fig. 2 Cumulative curves of MIC *S. aureus* (26 strains)

b) 臨床分離株に対する感受性 (Fig. 2~15, Table 2, 3)

S. aureus 26株に対する CTRX の MIC は 10⁸cfu/ml 菌液では 0.78~12.5 µg/ml にあり、うち13株が 3.12 µg/ml であった。

CZX および CPZ のそれは 0.78~12.5 µg/ml であり、本剤とほぼ同様な MIC を示し、CTX では 0.78~3.12 µg/ml にあり、これら三剤は CEZ および GM よりは劣っていた (Fig. 2)。これを相関図で示したのが Fig. 9 で、CTRX に対しては CZX と同じ MIC を示すもの、および1段劣るものがある。CPZ および CTX では本剤と同じもの、1~2段劣るもの、優るものなど種々であるが、GM および CEZ では本剤よりはるかに MIC のよい株が多い。

E. coli 46株に対する CTRX の MIC は 10⁸cfu/ml 菌液では、すべての株が 0.78 µg/ml 以下にあり、10⁶cfu/ml 菌液では 2~3 段 MIC が小さくなり、すべて 0.1 µg/ml 以下となる (Fig. 3)。

感受性分布は本剤がもっとも優れ、ついで、CZX、CTX、CPZ、GM で、CEZ がもっとも劣っている。これを比較薬剤との相関図 (Fig. 10) で見ると、いずれの比

較薬剤よりも本剤が優れた MIC を示している。ただし CZX とは差が少ない。

K. pneumoniae 32株に対する CTRX の MIC (Fig. 4) は菌液 10⁸cfu/ml では 0.78~0.0125 µg/ml、菌液 10⁶cfu/ml ではすべての株が 0.1 µg/ml 以下となる。これを他の薬剤と比較すると CZX とは 2~3 段劣り、CTX とは本剤より劣るもの、優れる株など種々であるが、GM、CPZ および CEZ よりは本剤がはるかに優れている (Fig. 4, 11)。

Serratia 31株では菌液 10⁶cfu/ml で、CTRX に対する MIC は 0.39~100 µg/ml にあり、菌液 10⁸cfu/ml では 0.1~12.5 µg/ml である。これを他の薬剤と比較すると CZX より劣り、CPZ よりは優れていた (Fig. 5, 12)。

E. cloacae 10株に対する CTRX の MIC は菌液 10⁸cfu/ml では、うち3株が 100 µg/ml 以上に、他は 0.1~6.25 µg/ml にあり、菌液 10⁶cfu/ml では、後者が 0.1~0.39 µg/ml となる (Fig. 6)。これらの各株の相関図を Fig. 13 に示したが、CTRX 耐性株も GM には感受性である (Fig. 13)。

P. aeruginosa 39株に対する CTRX の MIC は菌液 10⁸cfu/ml ではすべてが 0.78 µg/ml 以上にあるが、菌液 10⁶cfu/ml では 0.2~100 µg/ml 以上と広く分布している (Fig. 7)。これらを相関図で見ると、CTRX は GM および CPZ より劣るが、CZX より優れている (Fig. 14)。

P. mirabilis 30株に対する CTRX の MIC は菌液 10⁸cfu/ml では、すべてが 0.78 µg/ml 以下に、菌液 10⁶cfu/ml

Fig. 3 Cumulative curves of MIC
E. coli (46 strains)

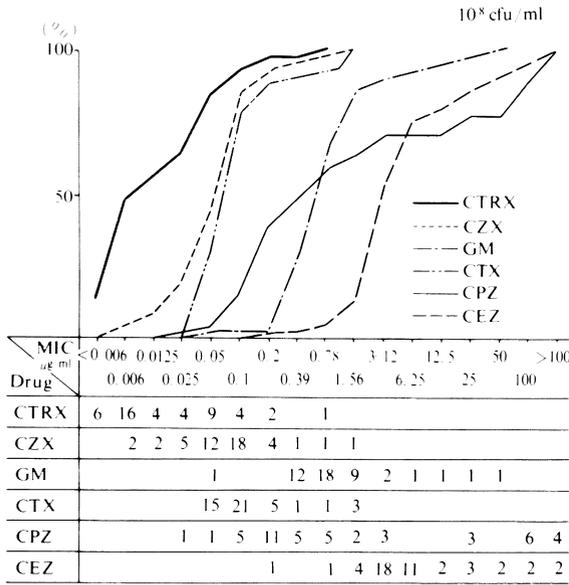


Fig. 4 Cumulative curves of MIC
K. pneumoniae (32 strains)

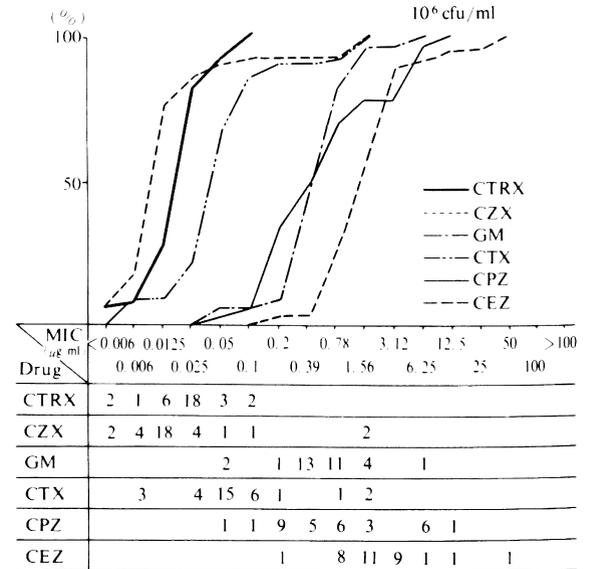
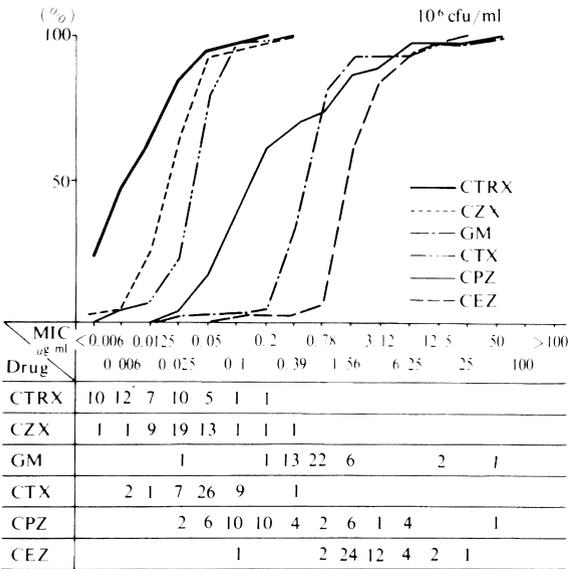
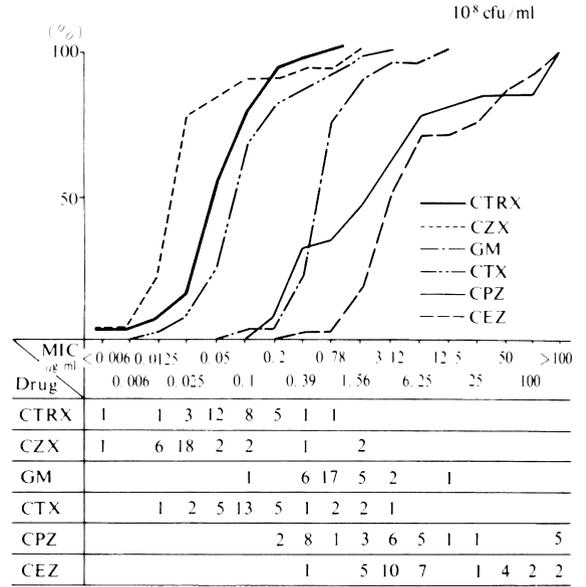


Fig. 7 Cumulative curves of MIC *P. aeruginosa* (39 strains)

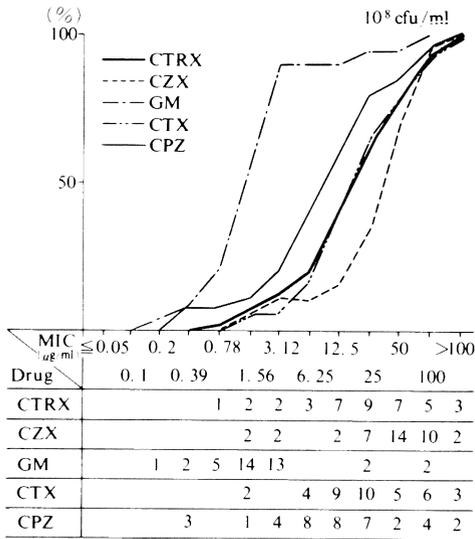


Fig. 8 Cumulative curves of MIC *P. mirabilis* (30 strains)

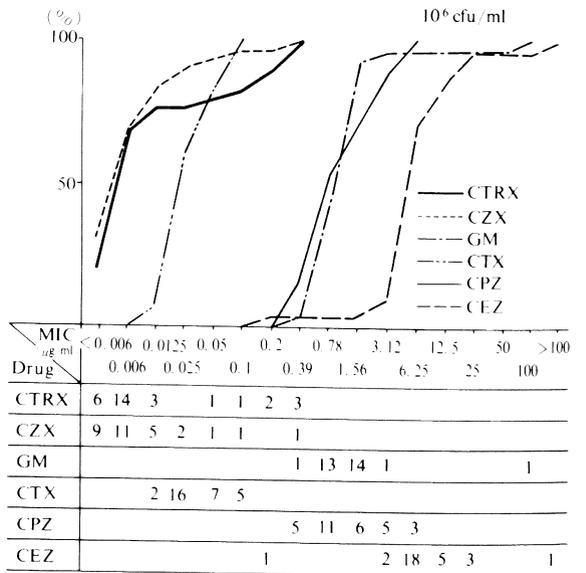
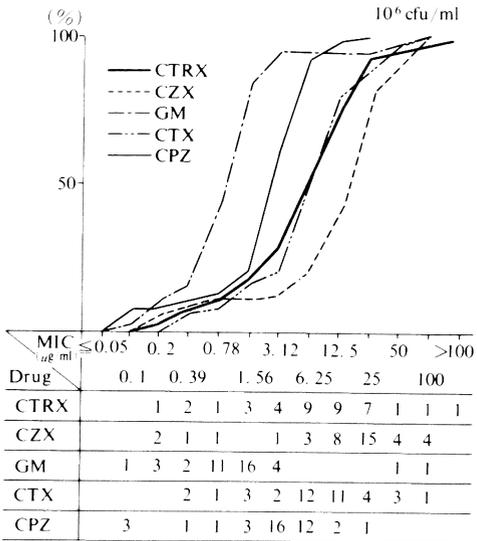
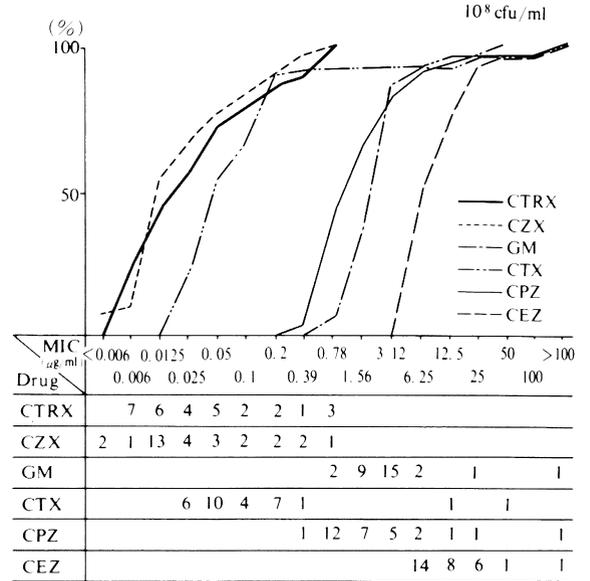


Fig. 9 Sensitivity correlogram
S. aureus (26 strains)

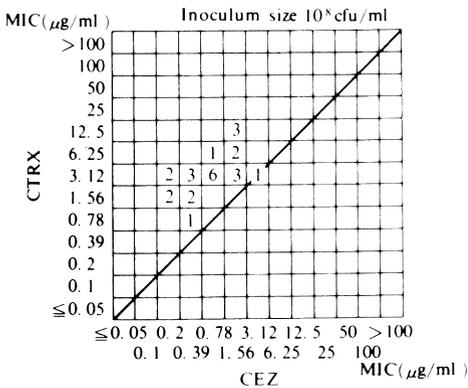
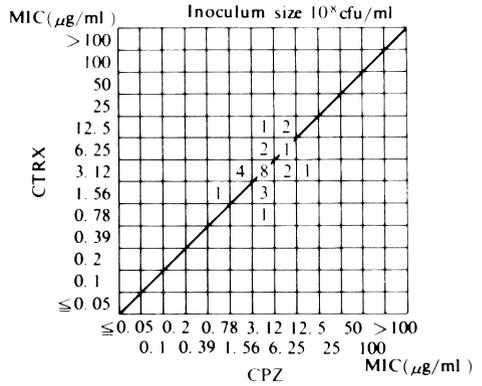
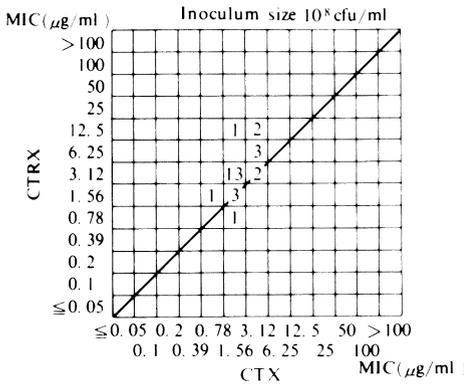
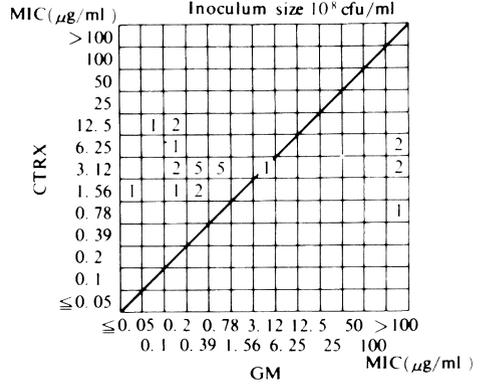
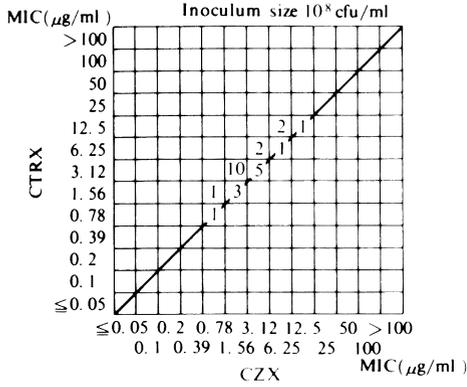
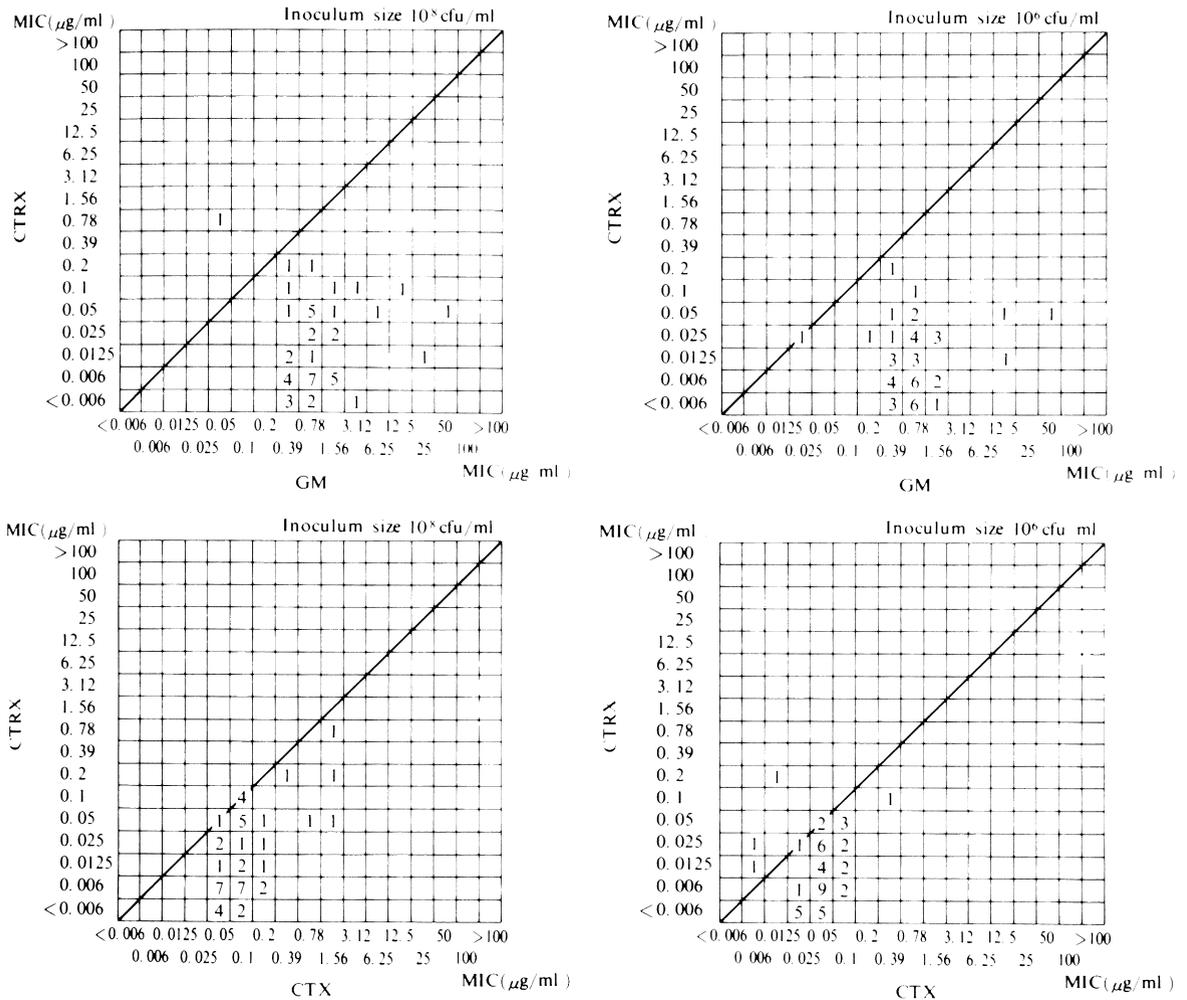


Fig. 10 (Continued)



mlでは、その3/4の株が0.0125 μg/ml以下に集中する (Fig. 8)。すなわちCZX とほぼ同様なMICを示し、他の比較薬剤のいずれよりも優れている (Fig. 15)。

P. morgani 9株のCTRXのMICは10⁸cfu/ml菌液では、すべてが0.2μg/ml以下でCZX ないしCTX とほぼ同様ないし、やや優れている (Table 2)。

P. vulgaris 9株ではCTRXのMICは10⁶cfu/ml菌液では0.025μg/ml以下のものと0.4~1.6μg/mlとの2相性をなし、感性株はCZXにはほぼ同じMICで、GM、CTX、CPZおよびCEZより優れている (Table 3)。

2. 吸収および排泄

1) 生物学的測定 (Fig. 16)

a) 対象ならびに方法

肝・腎機能正常の69歳の女性 (急性気管支炎回復後)

にCTRX1.0gを200mlの生食水に溶解し、1時間かけて点滴静注し、開始より30分、1、2、4、6、8時間目に耳袋よりヘマトクリット管で採血し、血漿を分離、試料とした。一方、投与後2時間ごとに採尿してpH7.2の磷酸緩衝液で20倍稀釈して尿中回収率を測定した。

測定方法は *B. subtilis* ATCC6633 を検定菌とする帯培養法⁹⁾により、血中濃度測定にはCTRXをmonitrol血清で稀釈したもので、尿中濃度測定にはpH7.2の磷酸緩衝液稀釈でstandard curveを作製し、測定に供した。

b) 結果

点滴開始15分では82 μg/ml、30分後に88 μg/ml、60分 (点滴終了時)には90 μg/mlのピークに達し、点滴終了1時間目には75 μg/ml、3時間目には39 μg/mlで、CTRX投与開始8時間後においても、なお12.5 μg/ml

Fig. 11 Sensitivity correlogram
K. pneumoniae (32 strains)

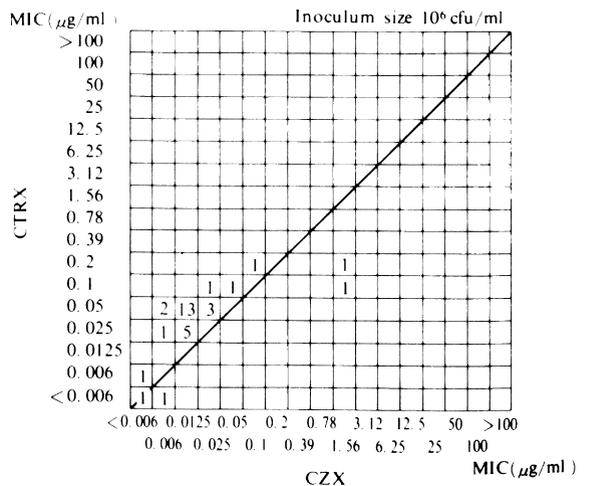
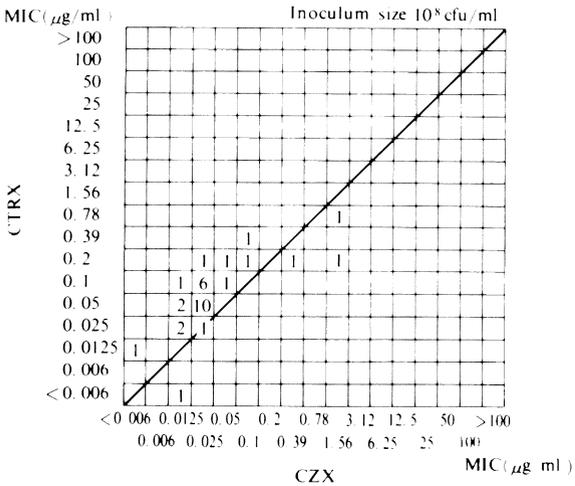
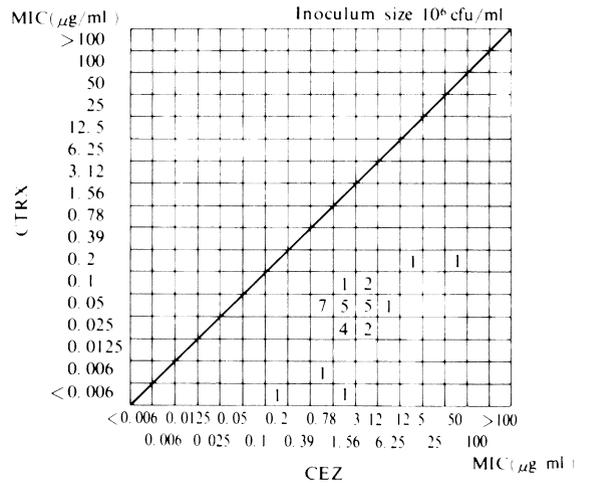
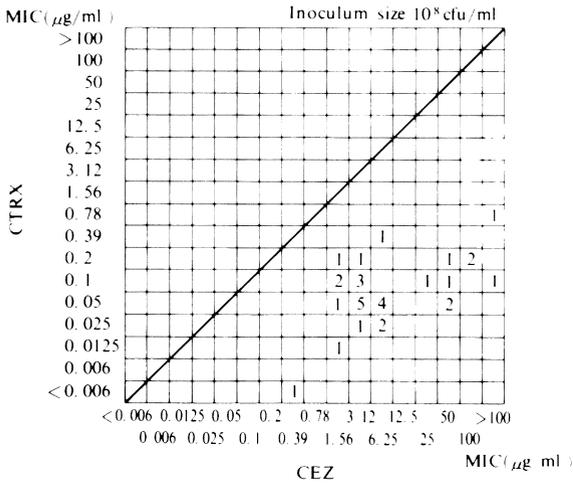
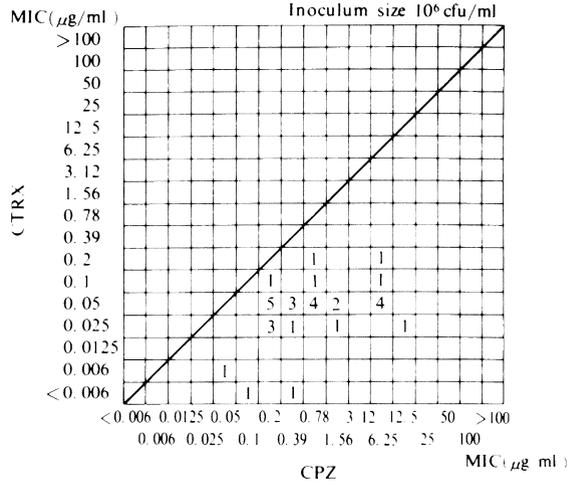
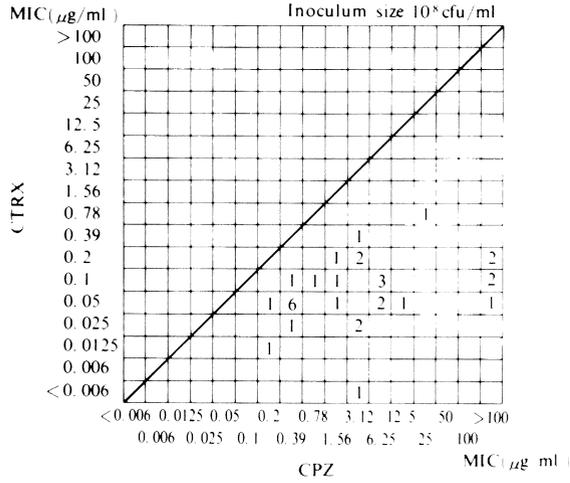
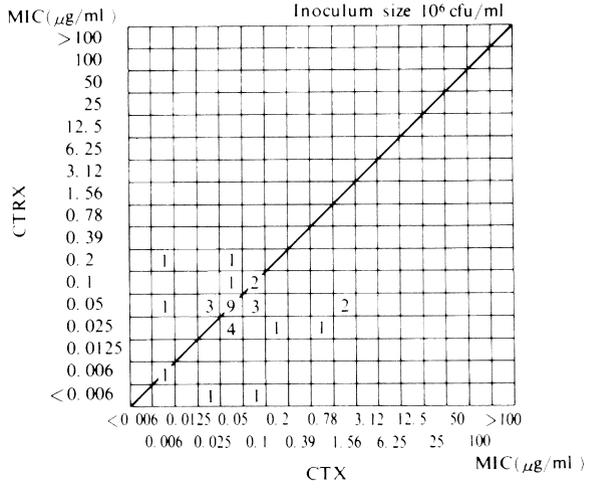
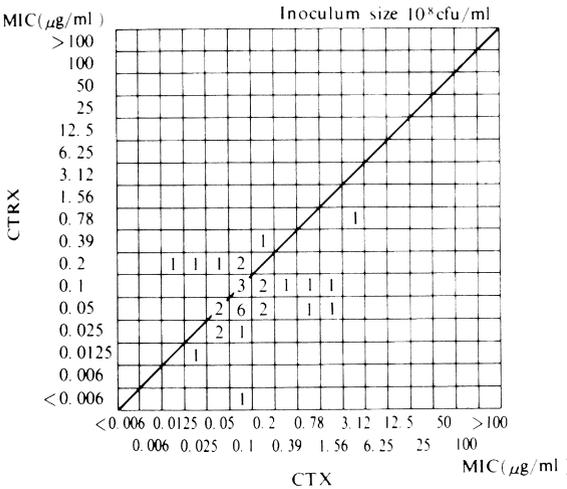
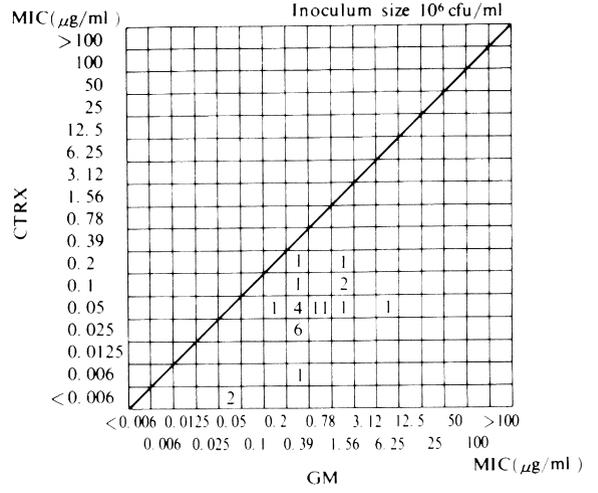
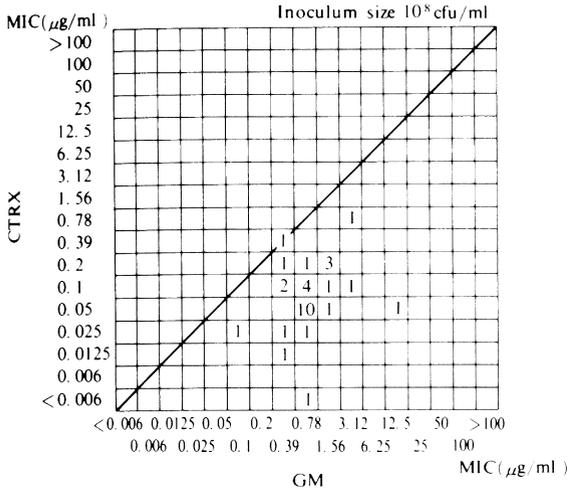


Fig. 11 (Continued)



の濃度を示した。

なお、8時間までの尿中回収率は34.1%であった。

2) HPLC 方法

a) 対象ならびに方法

肝・腎機能正常の女性(急性菌根膿瘍)に CTRX 2.0 gを200mlの生食水に溶解し、1時間かけて点滴静注し、開始より1時間後より経時的に肘静脈より採血し、血清を分離、試料とし日本ロシュ研究所でHPLCによる濃度測定を行った。同時に、同血清でプロトンピン時間、トロンボテストおよび部分トロンボプラスチンをも測定した。

b) 結果

点滴開始1時間目(点滴終了時)の CTRX の血中濃度

は $350 \mu\text{g/ml}$ に達し、5時間目には $170.7 \mu\text{g/ml}$ 、24時間目にも $31.2 \mu\text{g/ml}$ の血中残留を認めた。

なお、投与5時間目および24時間目にプロトンピン時間がやや延長していた (Fig. 17)。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

呼吸器感染症5例(肺炎1例、肺膿瘍1例、慢性気管支炎2例、その他の呼吸器感染症1例)、腎盂腎炎2例、胆道感染症2例、サルモネラ感染症1例の計10例に CTRX を1日1~4g点滴静注した。投与期間は6~19日間である (Table 4.5)。

2. 結果

Fig. 12 Sensitivity correlogram
Serratia (31 strains)

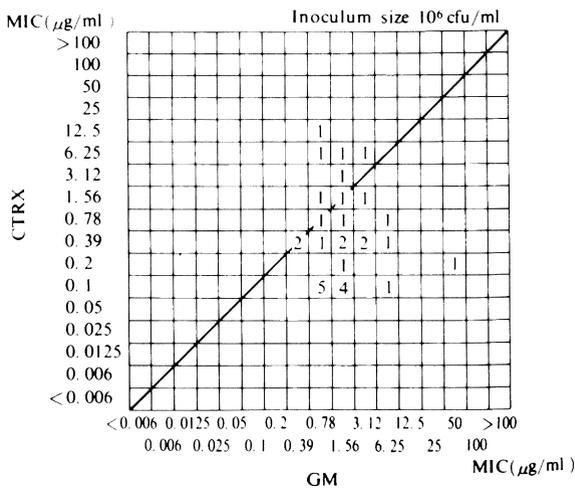
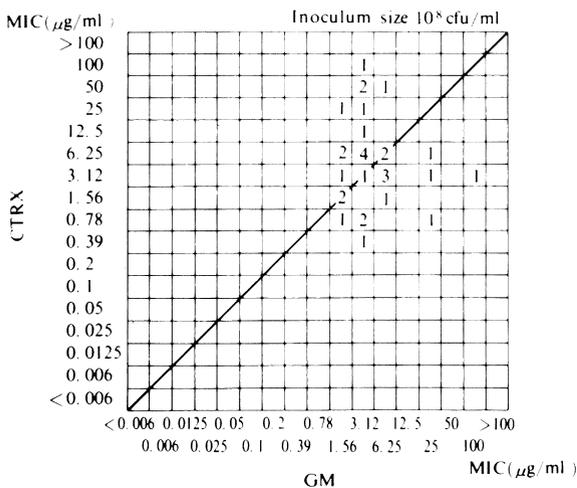
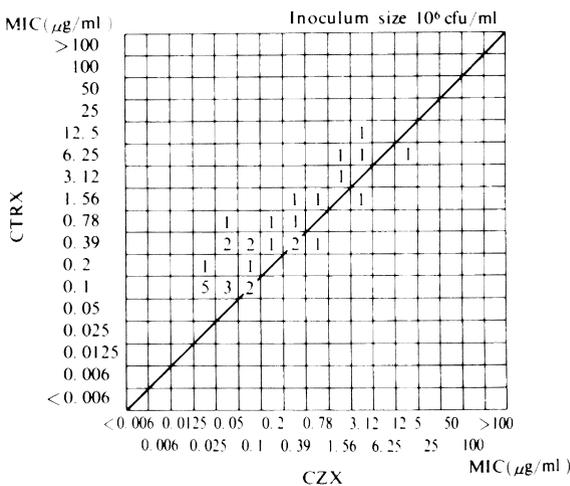
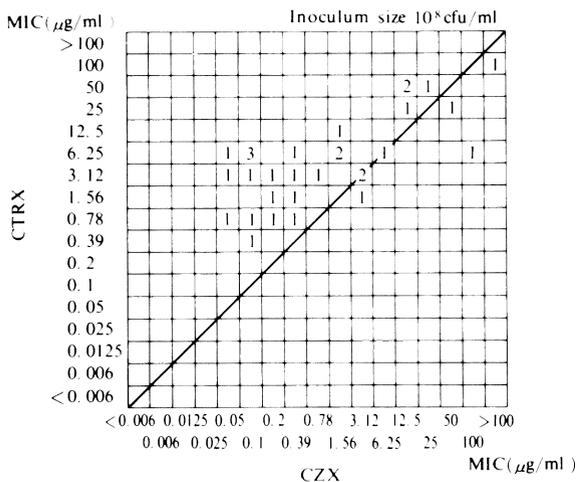
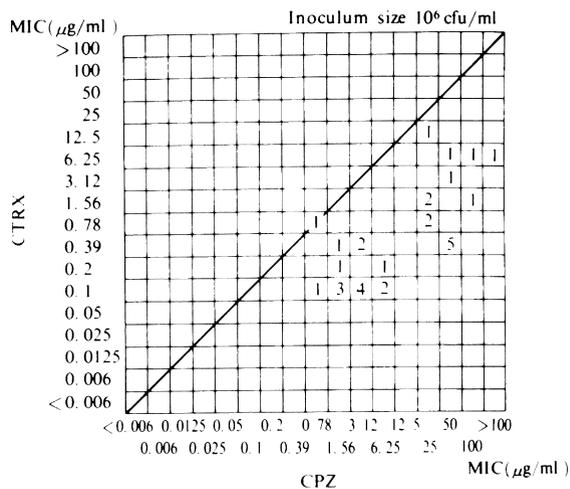
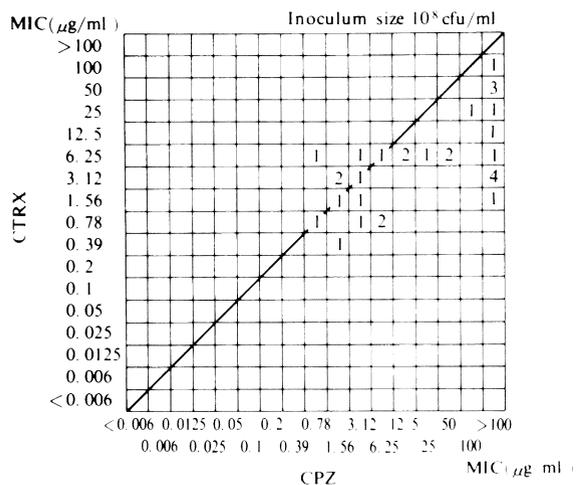


Fig. 12 (Continued)

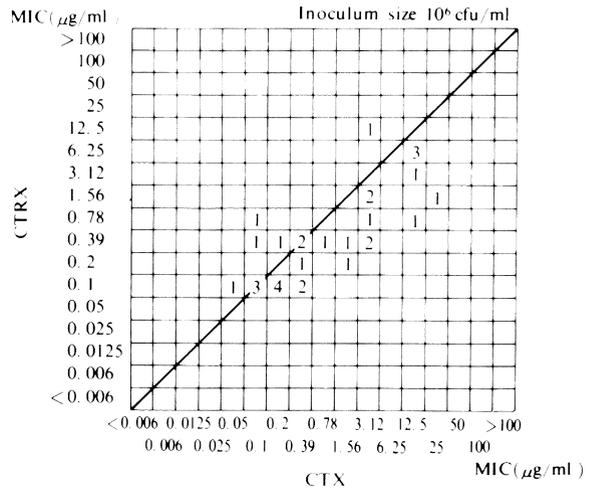
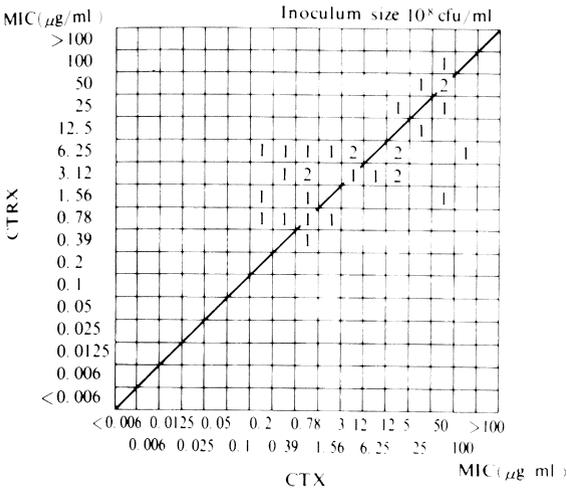


Fig. 13 Sensitivity correlogram *E. cloacae* (10 strains)

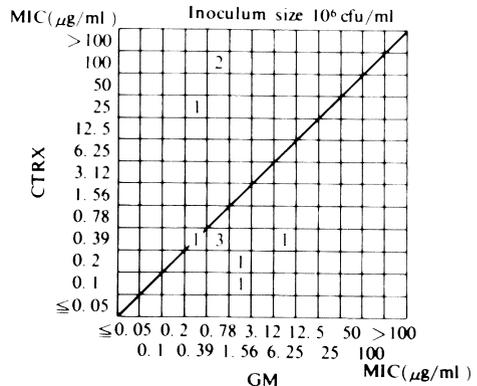
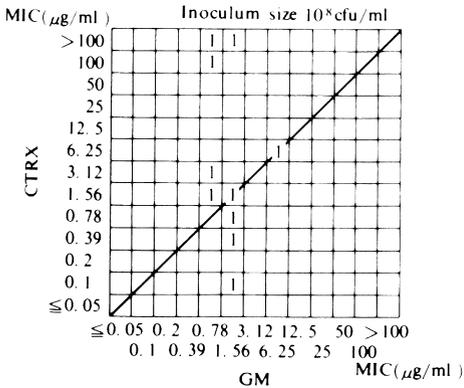
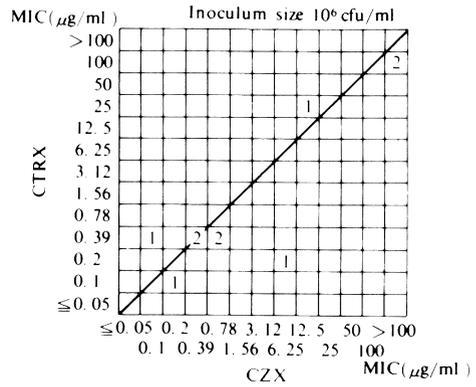
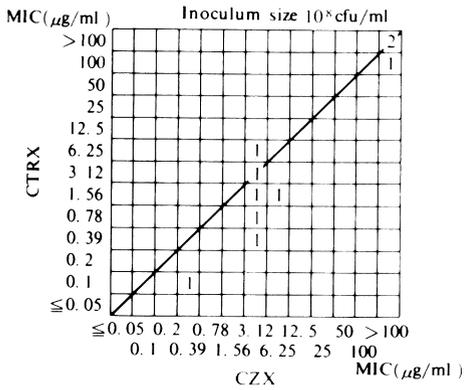


Fig. 13 (Continued)

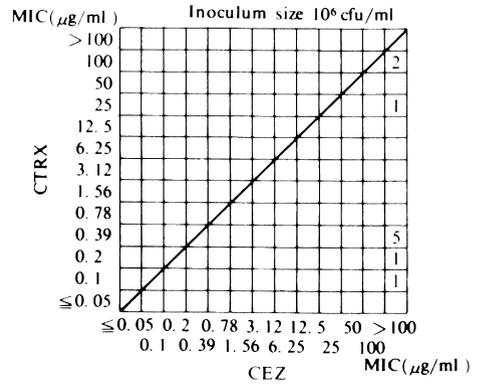
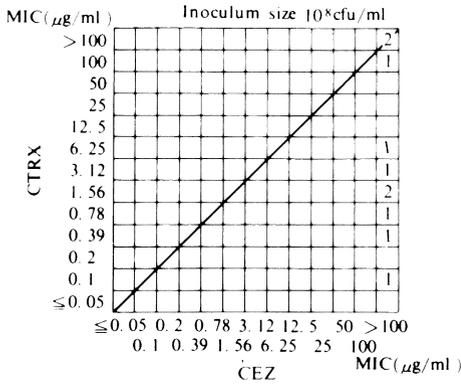
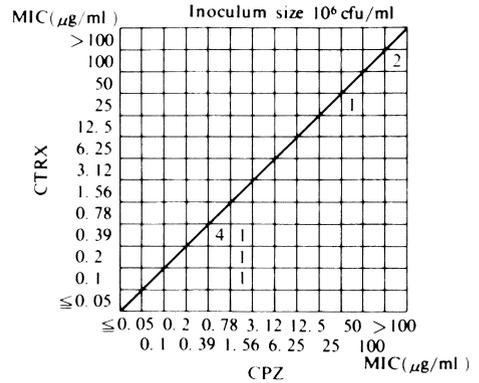
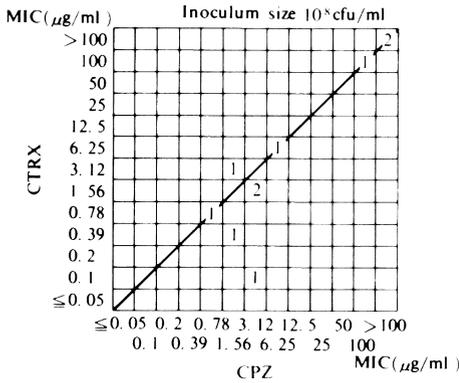
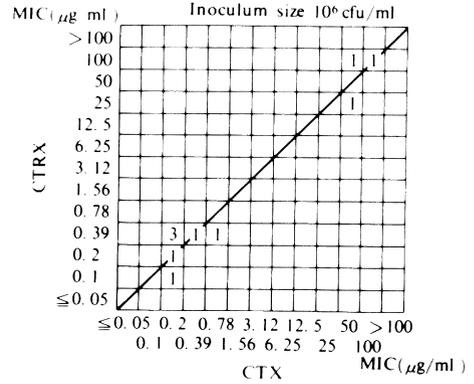
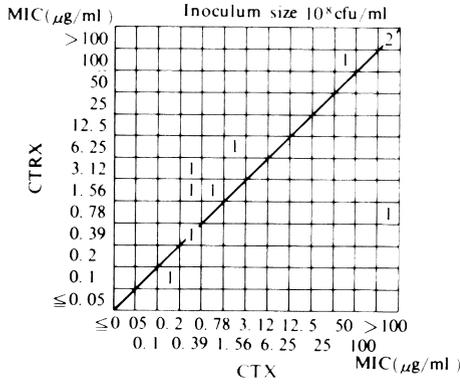


Fig. 14 Sensitivity correlogram
P. aeruginosa (39 strains)

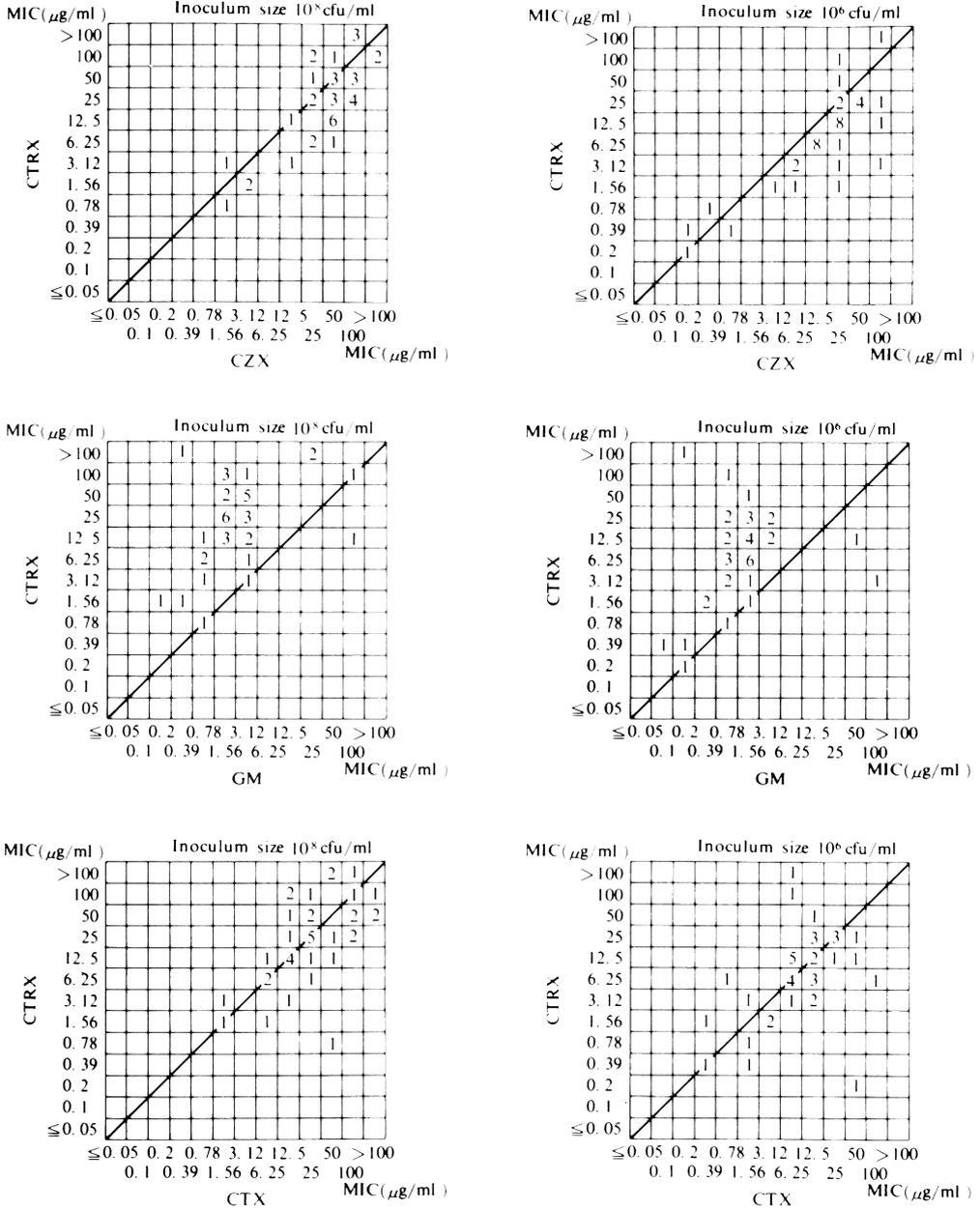


Fig. 14 (Continued)

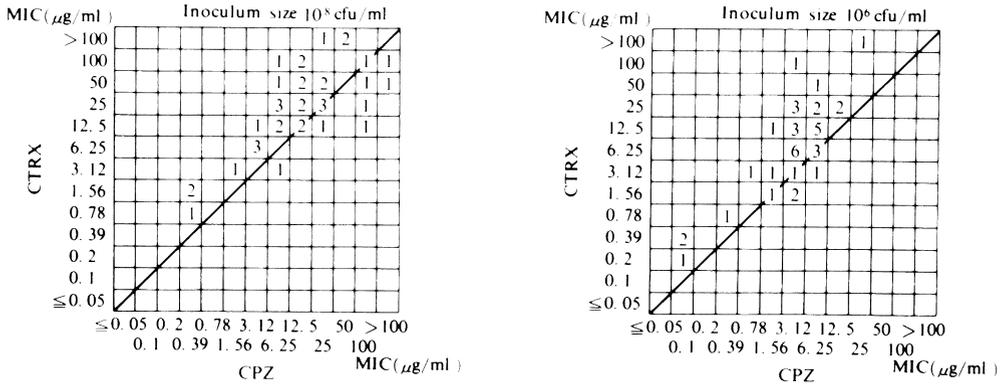


Fig. 15 Sensitivity correlogram *P. mirabilis* (30 strains)

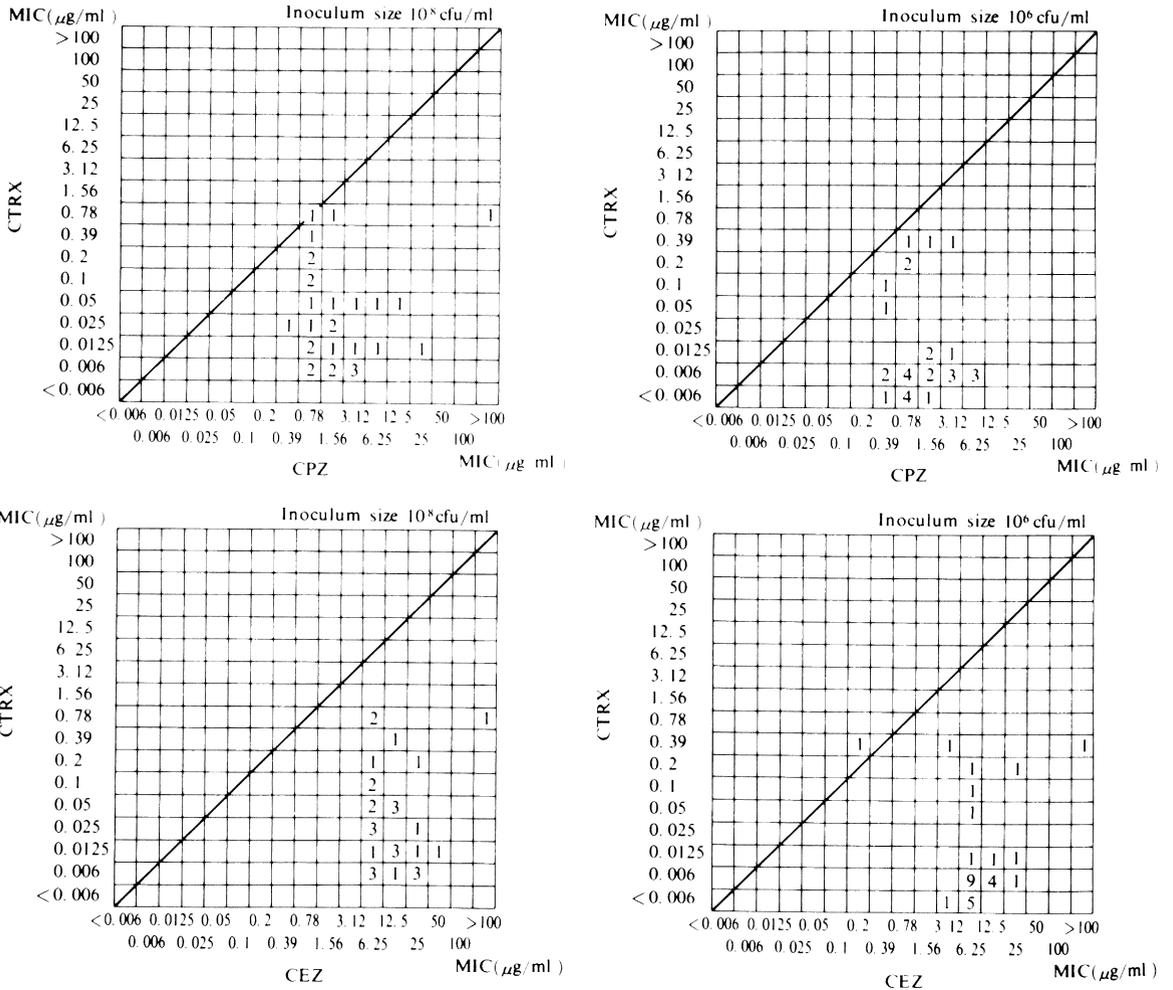


Fig. 15 (Continued)

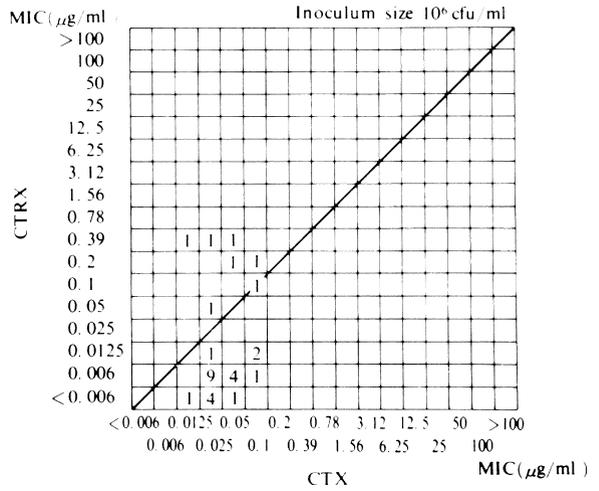
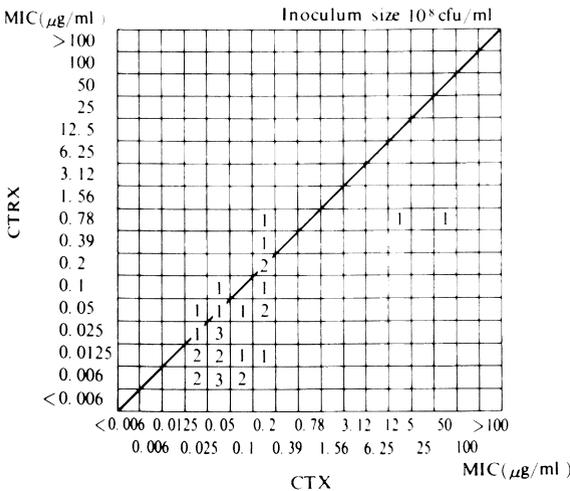
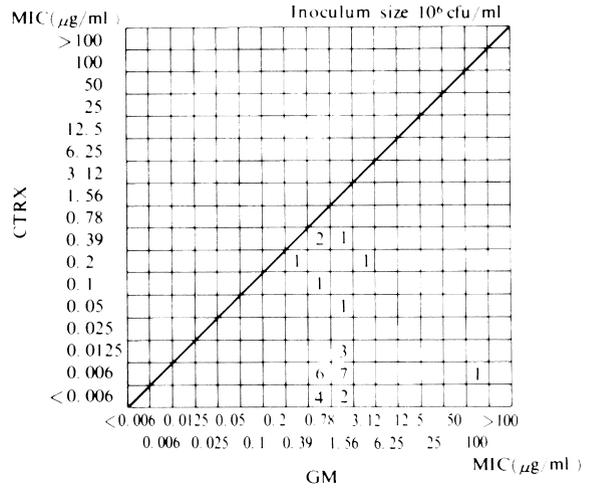
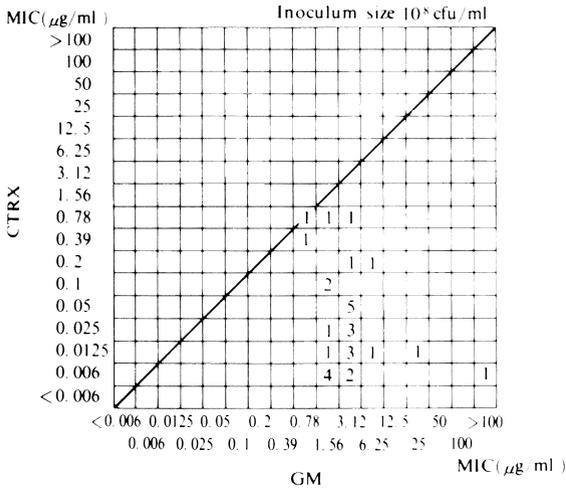
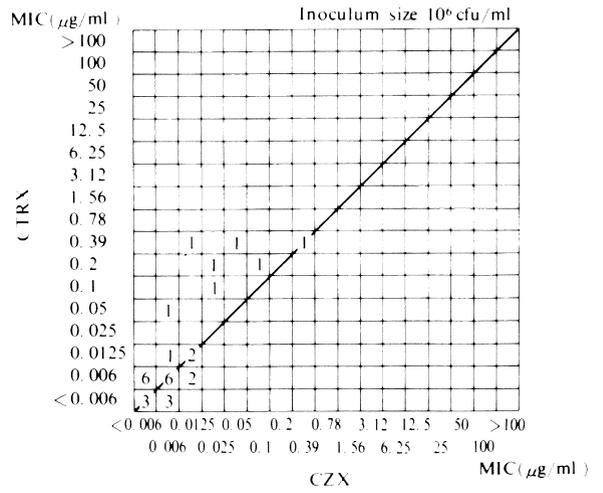
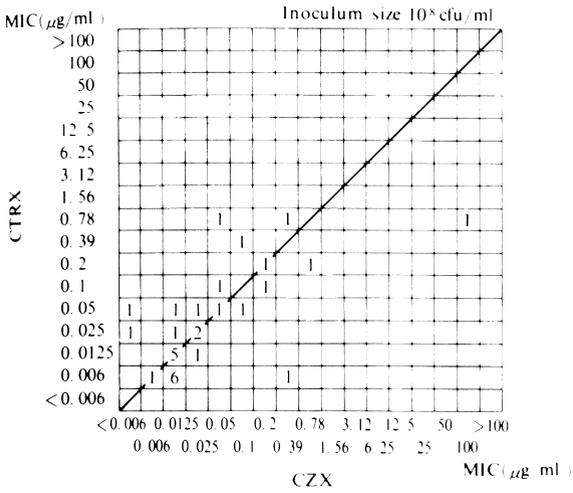


Table 2 MIC of *P. morganii* (9 strains)

Drug	cfu/ml	MIC											Total	
		≤ 0.003	0.006 0.012	0.025 0.05	0.1 0.2	0.4 0.8	1.6 3.1	6.2 12.5	25 50	100 > 100				
CTRX	10 ⁸		1		1	2	3		1			1	9	
	10 ⁶	1	1	3	2	1						1	9	
CZX	10 ⁸		1	1	1	1		1	1		1	1	9	
	10 ⁶		3	1	3	1	1					1	9	
GM	10 ⁸				1				2	2	1	1	2	9
	10 ⁶				1	1			1	2	3	1	9	
CTX	10 ⁸		1		1		2	1	1	1	2		9	
	10 ⁶		1	1	1	1	3	1					9	
CPZ	10 ⁸				1	1		1	2	1		1	1	8
	10 ⁶				1	1	1	2	2		1		8	
CEZ	10 ⁸										1		8	9
	10 ⁶										3	2	4	9

Table 3 MIC of *P. vulgaris* (9 strains)

Drug	cfu/ml	MIC											Total		
		≤ 0.003	0.006 0.012	0.025 0.05	0.1 0.2	0.4 0.8	1.6 3.1	6.2 12.5	25 50	100 > 100					
CTRX	10 ⁸	1			1			1	1			1	4	9	
	10 ⁶	1	3	1	1		1	1	1					9	
CZX	10 ⁸			2	5			1	1					9	
	10 ⁶		6	2	1									9	
GM	10 ⁸					1	2	1	2		1		1	9	
	10 ⁶					4		1	2			2		9	
CTX	10 ⁸			1	1	2	1			1		1	2	9	
	10 ⁶			1	1	2	4		1					9	
CPZ	10 ⁸				1		1	1	1		1		1	3	9
	10 ⁶				2	2	1	3	1					9	
CEZ	10 ⁸											1	8	9	
	10 ⁶										1	2	6	9	

それぞれの症例について略述する。

症例 1 : S. I., 82歳, 急性肺炎

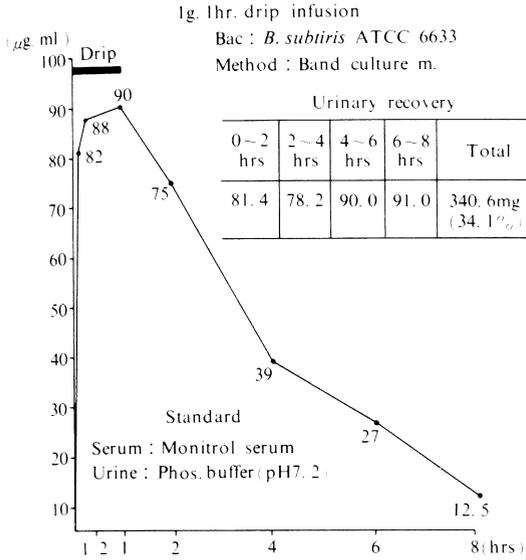
基礎に胃癌を有する患者で, 全身倦怠感, 発熱および多量の膿性喀痰を来すようになり, CTRX を 1日 1 g, 1回投与を開始し, 翌日より下熱し, 症状も漸次軽快して行った。投与前の喀痰検査では *E. coli* が認められたが, 以後, *Acinetobacter*, *S. epidermidis* と菌交代し, 再

度, 発熱を認めるようになって中止した。なお, 中止時の喀痰中の菌は *K. pneumoniae* が検出された。一応, やや有効と判定した。臨床検査で貧血の進行と BUN の上昇がみられたが, これは胃癌からの出血によるものと考えられた。

症例 2 : K. M., 69歳, 肺膿瘍

約10年前より糖尿病で加療中の患者で, 発熱および胸

Fig. 16 Blood level of CTRX



痛を来し、胸部異常陰影を指摘されて当科に入院した。入院後CFXを1日1g、6日間投与したが不変のためCTRX 1日1gの点滴静注を開始した。喀痰中の菌は*A. anitratus*で、本剤投与後消失し、9日間の投与でCRPは+4より+1に、発熱は3日目よりなくなったが、胸部X線では著明な変化を認めなかった。自覚症状、その他の改善より有効と判定した。

症例 3: S. O., 37歳, 慢性気管支炎

4~5年来、気管支喘息の発作があり、折々感染で増悪する。今回も咳嗽および喀痰が増強しCPMを1日1g 7日間投与したが不変で、本剤を1日2g(朝夕に1gずつ点滴静注)に切り替え、5日目より平熱となりCRPも+2より陰性化し、11日間の投与で気管支炎の急性増悪は消失し、有効と判定した。なお、本例はGOT, GPTがCTRX中止時やや上昇したが、以後正常化した。

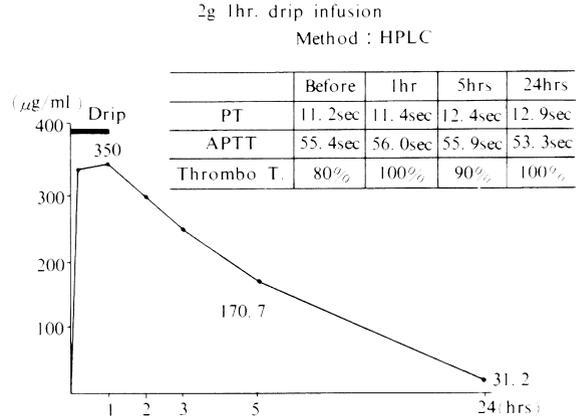
症例 4: Y. E., 68歳, 慢性気管支炎

基礎に塵肺症のある患者で、時々肺炎ないし慢性気管支炎の急性増悪を来し、入退院をくり返している。今回も白血球数が2万台、39℃台の発熱、CRP+5となって入院、CPZを1日2g 7日間投与で一旦軽快、退院したが、中止後1週目に再び38℃以上の発熱を認めるようになり、本剤を1日1回1g、6日間投与で著効をみた。なお喀痰菌は*H. influenzae*で、投与後陰性化した。

症例 5: D. H., 66歳, 気道感染症

悪性リンパ腫の患者で、咳嗽、喀痰および発熱を来して入院、胸部X線像では肺斑理の増強を認めるのみで

Fig. 17 Blood level of CTRX



あったが、喀痰中より*S. aureus* および *H. influenzae*(ともにCEZが感受性+)を検出、本剤1回2gを1日2回投与で38℃以上の体温は3日目に37℃前後となったが、以後平熱には至らず、10日後の喀痰菌は*S. faecalis*と*Enterobacter*に交代していた。本剤は自覚症状、発熱の状態などより有効と判定した。検査でAI-Pの一過性上昇を認めた。

症例 6: S. N., 69歳, 胆道感染症

胆道腫瘍でPTCDを施行中、感染症を併発し、高熱(39℃近く)を来し、胆汁中より*E. coli*を 10^7 cfu/ml検出した。本剤投与後、急速に解熱し、3日目には平熱となり、菌も消失、著効と判定した。

症例 7: T. S., 65歳, 胆道感染症

上部咽頭癌で入院中、発熱、右季肋部痛、血清AI-Pの上昇を来し、胆道感染症の併発と診断、本剤投与により諸症状の改善を認め有効と判定した。臨床検査で、AI-Pはさらに上昇し、BUNも増加した。

症例 8: T. O., 51歳, 腎盂腎炎

脳梗塞後の片麻痺で加療中、尿路感染を併発して高熱持続、尿中菌が*P. aeruginosa*で、CFSおよびCTMなどを投与し、一旦解熱、経過観察中であつたが、再び高熱を来し、本剤を投与した。ただし投与後の尿中より再三*Candida*属のみを検出した。白血球数の正常化、一過性の平熱化を認めたが本例はCTRXの非適応例と考えられた。

症例 9: H. H., 54歳, 腎盂腎炎

約3日前より悪寒、39℃台の発熱および腰痛を来し本院を訪れた。尿所見その他より腎盂腎炎と診断、本剤を投与、3日目には平熱となった。尿より*E. coli*を 10^6 cfu/ml検出していたが陰性化し、著効と判定した。なお本剤

Table 4 Clinical cases treated with CTRX

No.	Name	Age Sex	Diagnosis (underlying diseases)	Isolated bacteria	Daily dose	Duration (days)	Effect		Side effect
							Bacteriological	Clinical	
1	S.I.	82 M	Pneumonia (Gastric cancer)	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	1g × 1 D.I.	9	Changed	Fair	-
2	K.M.	69 F	Lung abscess (DM)	<i>A. anitratus</i>	1g × 1 D.I.	9	Eradicated	Good	-
3	S.O.	37 M	Chr. bronchitis (Asthma bronchiale)	Normal flora	1g × 2 D.I.	11	?	Good	GOT ↑ GPT ↑
4	Y.E.	68 M	Chr. bronchitis (Pneumoconiosis)	<i>H. influenzae</i>	1g × 1 D.I.	6	Eradicated	Excellent	-
5	D.H.	66 M	R.T.I. (Malig. lymphoma)	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>	2g × 2 D.I.	11	Changed	Good	Al-P ↑
6	S.N.	69 F	B.T.I. (PTCD) (Cholangioma)	<i>E. coli</i>	2g × 2 D.I.	11	Eradicated	Excellent	-
7	T.S.	65 M	Cholecystitis (Pharyngeal cancer)	Unknown	1g × 2 D.I.	9	?	Good	Al-P ↑ BUN ↑
8	T.O.	51 M	Pyelonephritis (Cerebral thrombosis)	<i>Candida</i>	1g × 1 D.I.	9	?	Undetermined	
9	H.H.	54 F	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	1g × 2 D.I.	7	Eradicated	Excellent	Granulocytopenia
10	T.M.	69 F	Typhoid carrier	<i>S. typhi</i>	0.5g × 2 D.I.	19	Eradicated	Good	-

投与後、顆粒球が3日目に1,891、7日目に1,735と軽度減少した(投与前は6,237)。

症例 10: T. M., 69歳, 腸チフス(持続排菌者)

約8ヵ月前より心臓疾患で、他医で加療していたが、養老院に入るため検便したところ、腸チフス菌を検出、入院した。本剤を1日1g, 19日間投与により便および胆汁中の菌は全く陰性化した。なお胆汁ならびに糞便中より検出したチフス菌の抗生剤に対する感受性はCTRXおよびCTXには0.05 μg/ml, CEZ 1.56 μg/ml, CMZ 0.78 μg/ml, CPZ 0.2 μg/mlであった。

III. 総括ならびに考按

スイス、エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社で開発されたセフェム系の抗生物質であるCTRXは広いスペクトラムをもち、しかも*in vitro*感受性に比し、*in vivo*効果が優れているとされている。

私共は今回、本剤につき基礎的、臨床的に検討した結果、次のような成績を得た。

諸種の臨床分離菌株のうち、*S. aureus* 26株では1.56~12.5 μg/mlのMICで、うち約半数が3.12 μg/mlにあり、CTX, CEZやGMには劣るが、CZXやCPZより優れていた。クラム陰性菌については、接種菌量の影響を受けるが10⁶cfu/mlの場合、*E. coli* 41株および*Klebsiella* 32株はすべてが0.2 μg/ml以下のMICであった。*Serratia* 31株は0.1~12.5 μg/mlでCZXより劣るがCPZより優れていた。*E. cloacae* 10株では0.1~0.39 μg/mlのものが7株あり、他の比較薬剤より優れ、*P. mirabilis* 30株のうち3/4が0.0125 μg/ml以下で、ほぼCZXに同じであった。*P. aeruginosa* 39株は0.2~100 μg/mlと幅広いMICを示し、GMやCPZより劣るか、CZXより優れていた。

血中濃度を測定してみたが、1gを1時間かけて点滴静注した場合、点滴終了時90 μg/mlに達し、8時間後においても12.5 μg/mlであった。なお8時間までの尿中回収率は34.1%であった。一方、2g点滴静注では、点滴終了時に350 μg/mlの高値に達し、24時間後においても

Table 5 Laboratory findings of before and after treatment with CTRX

No.	Name		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC ($\times 10^3$)	Eo (%)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (I.U.)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)
1	S.I.	B	196	5.1	7.8	4	15	8	5.0	17.0	1.2
		A	119*	3.6	9.6	4	24	13	3.8	43.8*	1.0
2	K.M.	B	434	12.7	7.9	0	12	8	275	8	0.8
		A	400	12.3	6.4	2	19	7	209	18	0.7
3	S.O.	B	511	15.8	10.3	27	27	25	190	8	0.9
		A	431	13.3	5.7	19	50*†	69*†	145	8	0.9
4	Y.E.	B	517	12.8	9.6	1.5	15	10	158	11	0.8
		A	554	13.3	7.3	1.5	14	7	158	11	1.0
5	D.H.	B	430	12.5	6.8	1	28	10	204	15	1.0
		A	378	10.8	10.4	3	36	24	479*	11	1.0
6	S.N.	B	280	9.3	4.5	1	35	15	213	5	0.7
		A	236	7.8	4.8	3	54	17	262	6	0.6
7	T.S.	B	258	7.7	3.3	3.5	22	9	218	22	2.7
		A	200	5.7	4.1	3	32	19	757*	32*	3.1
8	T.O.	B	475	12.6	16.1	4	25	20	7.7	9.5	0.9
		A	465	14.7	9.6		28	23	6.6	8.5	1.0
9	H.H.	B	360	6.2	7.7	0	26	2		13	1.6
		A	354	6.5	3.5*	0	35	17	172	10	1.0
10	T.M.	B	340	10.3	6.4	2	21	17	174	20	0.9
		A	339	10.4	5.3	1	15	5	200	19	1.0

* Abnormal values

31.2 $\mu\text{g/ml}$ の残留を認めた。なお、副作用は見られなかった。このように本剤の血中濃度半減期が従来のセフェム系中、最も長いものであることを確かめ得た。

臨床的に10例の患者に0.5~2.0gのCTRXを1日1~2回、すべて点滴静注により6~11日(腸チフスには19日)間投与し、その効果を観察した。気道感染症5例(肺炎1例、肺膿瘍1例、慢性気管支炎2例および悪性リンパ腫に合併した呼吸器感染1例)中 *H. influenzae* による慢性気管支炎に著効、*E. coli* および *K. pneumoniae* による肺炎にはやや有効、他の3例には有効と判定した。

胆道感染症2例は著効、有効各1例、*E. coli* による腎盂腎炎1例は著効、上部咽頭癌に合併した腎盂腎炎は尿に *Candida* を証明し判定不能とした。また、腸チフスの持続排菌者の1例に有効であった。CHAUはすでに本剤が *Salmonella* 属に対して有効であることを発表してい

る²⁾。

すなわち、諸種疾患10例に本剤を投与して、著効3例、有効5例、やや有効1例で、判定不能が1例であった。

本剤によると思われる副作用として、気管支喘息を基盤にもつ慢性気管支炎の急性増悪に GOT および GPT の上昇、悪性リンパ腫に併発した気道感染症に Al-P の上昇、咽頭癌に合併した胆嚢炎に Al-P および BUN の上昇を、また腎盂腎炎の1例に一過性の顆粒球減少を認めた。

以上のように CTRX 投与前後の検査値の異常は基礎疾患をもったものに多く認められ、本剤が long acting なためもあるのか、今後症例を重ね検討を要するが、有効率の高いことから有望な抗生剤と考えられた。

IV. 結 語

従来のセフェム系抗生剤のうち、最長の半減期を有

する CTRX につき基礎的、臨床的に検討した結果、とくに *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* に優れた MIC を示した。

点滴静注時の血中濃度は、その終了時に 1 g で 90 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2 g で 350 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にも達し、長時間持続した。

諸種感染症10例に CTRX を投与し、判定不能1例を除き、すべてにやや有効以上の効果を得たが、投与後の検査値異常が4例に認められた。

文 献

- 1) SHANNON, K. et al.: In Vitro Antibacterial Activity and Susceptibility of the Cephalosporin Ro-13-9904 to Beta-Lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18(2) : 292~298, 1980
- 2) CHAU, P. Y. et al.: In Vitro Susceptibility of Salmonella to Various Antimicrobial Agents, Including a new Cephalosporin Ro13-9904. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19(1) : 8~11, 1981
- 3) NEU, H. C. et al.: Antibacterial Activity of Ceftriaxone (Ro 13-9904), a β -Lactamase-Stable Cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19(3) : 414~423, 1981
- 4) BESKID, G. et al.: In Vitro Activity of Ceftriaxone (Ro 13-9904), a new Broad-Spectrum Semisynthetic Cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 20(2) : 159~167, 1981
- 5) 化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法. *Chemotherapy* 23(8) : 1~2, 1975
- 6) 大久保晃, 岡本緩子：体液, 組織中抗生物質濃度の生物学的微量測定——とくに帯培養法 band culture method について. *日本臨床* 3(2) : 205~211, 1973

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

YURUKO OKAMOTO, KEIGO MAEHARA, SEIBUN YONEZU, KANSHI MASE,
MUNETO YOSHIOKA and KOJIRO YASUNAGA
1st. Department of Internal Medicine, Kansai Medical University
YOSHIHIRO UEDA and HIROSHI OKUBO
Rakusai New Town Hospital, Kansai Medical University

Basic and clinical studies were made on ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904). The results obtained were as follows:

1) Antibacterial activity *in vitro*

CTRX was found to be very active against gram negative bacilli, especially against *Proteus*, *Klebsiella* and *E. coli*.

2) Blood levels and urinary excretion

We investigated the serum concentration and urinary excretion after one hour intravenous drip infusion of CTRX: the peak levels being 90 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for 1.0 g dosage and 350 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for 2.0 g dosage at the end of the infusion.

The blood levels were very durable: showing 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 8 hours after the beginning of 1.0 g infusion and 31.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 24 hours after 2.0 g infusion.

3) Clinical studies

All of the five patients of RTI, two of UTI, two of BTI and one typhoid carrier well responded to the therapy with CTRX.

Elevation of GOT, GPT, Al-P, BUN or Granulocytopenia were seen in four of the cases following the administration.