Ceftriaxone (Ro 13-9904)の基礎的，臨床的検討

澤江義郎
九州大学医療技術短大部，医学部第一内科
岡田　薫・熊谷幸雄・柳瀬敏幸
九州大学医学部第一内科

要　旨

新しく開発された広域性，持続型の注射用cephalosporinであるceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) について，基礎的，臨床的検討を行った。

1）CTRXの臨床分離菌に対する抗菌力を，接種菌量が10^6cells/mlのときのMICで測定したところ，MICが12.5μg/ml以下の占める割合は *S. aureus* 86%，*S. faecalis* 41%，*E. coli* 94%，*K. pneumoniae* 97%，*E. cloacae* 89%，*E. aerogenes* 80%，*S. marcescens* 50%，*Proteus* sp. 100%，*P. aeruginosa* 26%であった。グラム陽性菌ではその多くが1.56～12.5g/mlであったが，*S. marcescens*, *P. aeruginosa* を除くグラム陰性桿菌では殆んどが0.20μg/ml以下と，優れた抗菌力であった。

2）CTRX使用中の3症例で血清中CTRX濃度をBioassay法とHPLC法とにより測定した。この2つの方法で得られた値の間には，$r=0.96$の良好な相関が認められた。HPLC法による成績ではピーク値が1g静注時292μg/ml，1g 1時間点滴静注時208μg/mlであり，明らかなdose responseが認められた。また，3例の平均のT½(β)は10.3時間，Clpが0.54L/hであった。

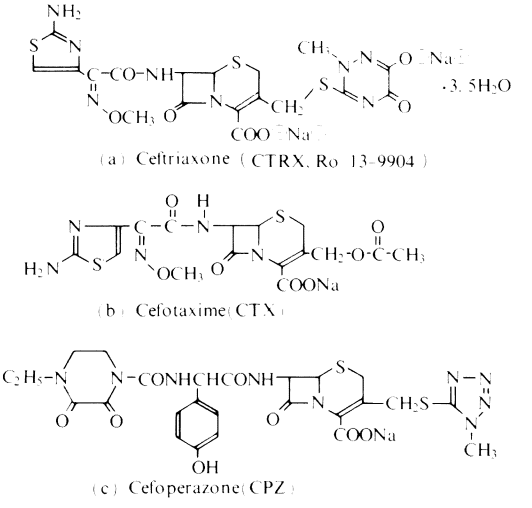
3）腹膜炎1例，肺炎2例，細気管支炎1例，感染性心内膜炎1例，敗血症疑1例の計6例に，CTRXを1日0.5～2g，6～33日間使用したところ，有効3例，やや有効1例，無効1例，判定不能1例であった。起炎菌と考えられた *S. marcescens*, *H. influenzae* はよく除菌された。副作用として発熱と瘙痒感が1例に認められ，関連の明らかな臨床検査成績の異常は認められなかった。

はじめに

新しく開発された注射用のcephalosporin系抗生物質であるceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904)はFig. 1に示すような構造のものであり，7-aminocephalosporanic acid (7ACA)の3位に全く新しい種類の側鎖であるtriazine環が入っており，7位にはcefotaxime (CTX)やceftizoxime (CZX)と同じく，aminothiazolyl-methoxyimino基がついている。そこで，グラム陽性菌からグラム陰性菌までの広域のものに強力な抗菌力を有しており[1~5]，同時に静脈内投与により得られる高い血清中濃度の半減時間が7～8時間に延長するという特徴のある薬剤といわれている[5~7]。また，β-lactamaseに安定で，体内では殆んど代謝を受けず尿中に60%が排泄されるといわれている[5~7]。しかも，すでに臨床応用されている国もあり，その有用性が認められつつある。

そこで，われわれもCTRXについて，臨床分離菌に対

Fig. 1 Chemical structure of CTRX(a), CTX(b), and CPZ(c)



する抗菌力を測定するとともに，臨床応用したときの血清中濃度の経時的推移，臨床効果と副作用の有無など，基礎的，臨床的検討を行ったので報告する。

I．材料および方法

1．CTRX の抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の臨床材料から，主として昭和56年5月から昭和57年2月までの間に分離された *S. aureus* 22株，*S. faecalis* 29株，*E. coli* 33株，*K. pneumoniae* 29株，*E. cloacae* 18株，*E. aerogenes* 5株，*S. marcescens* 20株，*P. mirabilis* 18株，*P. vulgaris* 4株，*P. morganii* 2株，*P. aeruginosa* 23株について，日本化学療法学会標準法に準してCTRXと，対照薬としてのcefotaxime(CTX), cefoperazone (CPZ) の最小発育阻止濃度（MIC）を測定した。測定培地にはミューラーヒントン寒天培地（BBL）を使用し，接種菌液には感受性測定用ブイヨン（日水）による一夜増菌培養液を滅菌生理食塩水で100倍に希釈したもの（inoculum size：10^6cells/ml と表示）を用いた。

2．血清中 CTRX 濃度測定

九州大学第一内科入院患者にCTRXを使用していた3症例について，血清中CTRX濃度を測定した。

T.Y.例（36歳，男子，65.5kg）では，CTRX 1gを5％ブドウ糖液20mlに溶解してゆっくり静注したときの注射前，注射直後，0.5，1.5，2.5，4，8，12時間後に，K.O.例（34歳，男子，57kg）では，CTRX 1gをソリタT-3液100mlに溶解して1時間かけて点滴静注したときの注射前，注射開始から0.5，1，2，4，6，8，12時間後に，E.Y.例（66歳，男子，57kg）ではCTRX 0.5gを注射用生理食塩液200mlに溶解して1時間かけて注射したときの注射前，注射開始から1.17，1.5，2，3，5，7時間後に，それぞれ約5ml採血し，血清を分離したのち，CTRX濃度測定まで−20℃に保存した。

CTRX濃度測定はBioassay法とHPLC法とによって行った。Bioassay法は *E. coli* NIHJ JC-2を検定菌とするカップ法で，培地にはAntibiotic medium (Difco)を用い，種層は *E. coli* NIHJ JC-2の一夜増菌培養菌液を1％に含有するものとし，標準液作成にはコンセラ（日水）を用いた。HPLC法は血清中のCTRXをアセトートリルにより抽出したのち，Lichrosorb RP-18のカラムにかけ，アセトニトリル・テトラペンチルアンモニウムブロミド・水（pH 7.8）の移動相により流出し，274nmにて検出した。

得られた血清中CTRX濃度について，2-compartment open modelによる薬動力学的係数を最小二乗法により算出した。

3．臨床効果と副作用の有無

昭和57年1月から5月までの間に九州大学第一内科に入院した腹膜炎1例，肺炎2例，汎細気管支炎1例，感染性心内膜炎1例，敗血症疑1例の計6例に，CTRXを1日0.5～2.0g，6～33日間使用したときの臨床効果と副作用の有無を検討した。CTRXの投与方法は原則として，朝・夕の1日2回0.5～1.0gを20％ブドウ糖液ないし生理食塩液20mlに溶解し，ゆっくり約5分かけて静注するか，100～200mlの生理食塩液か電解質液に溶解し，1時間かけて点滴静注した。しかし，肝硬変例では朝1回のみとした。なお，本剤投与開始前には皮内テストを施行し，陰性であることを確認した。

臨床効果の判定は自覚症状や解熱などの全身状態の改善と，局所炎症所見ならびに起炎菌の消失，検査成績の正常化によった。すなわち，自覚症状が消失し，解熱はじめ全身状態の改善がみられ，局所炎症所見の改善，起炎菌の消失，CRPの陰性化，白血球増多の改善，赤沈値の正常化などが認められたとき「有効」とし，特に1週間以内に有効であったものを「著効」とした。自覚症状，全身状態および局所炎症所見の改善はみられたが，検査成績の完全な正常化が認められなかったときや，薬剤の中止により再燃のみられたとき「やや有効」とした。これら自覚症状の改善，全身状態や局所炎症所見，検査成績の改善が認められなかったとき「無効」とした。また，副作用などにより投薬を中止し，臨床効果を十分に判定できなかったとき「判定不能」とした。起炎菌の消長について，「菌消失」，「菌減少」，「菌残存」，「菌交代」，「不明」といった細菌学的効果を併記した。

副作用については，患者の訴えをよく聞くとともに，血液学的検査や血清生化学的検査を定期的に施行し，その変化の有無を観察した。

II．成　　績

1．臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者の臨床材料から分離された菌株について，CTRXのMICを測定するとともに，同時に測定したCTXとCPZのMICと比較した。

S. aureus 22株では，Table 1のように，CTRXは19株，86％が12.5μg/ml以下であったが，その大部分は3.13～6.25μg/mlであった。また，100μg/ml以上の耐性株が2株，9％に認められた。CTXは19株，86％が，CPZは20株，91％が6.25μg/ml以下で，しかも，その大部分は3.13μg/mlであり，両者とも100μg/mlと100μg/ml以上が1株ずつで，CTRXよりもごくわずかに優れた抗菌力であった。

S. faecalis 29株では，Table 2のように，CTRXは9

Table 1 Susceptibility of *S. aureus* (22 strains) to CTRX, CTX, and CPZ

Inoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CTRX							10 (45)	8 (82)	1 (86)		1 (91)		2 (100)
CTX						1 (5)	17 (82)	1 (86)		1 (91)		1 (95)	1 (100)
CPZ						3 (14)	16 (86)	1 (91)				1 (95)	1 (100)

( ) : Cumulative percent

Table 2 Susceptibility of *S. faecalis* (29 strains) to CTRX, CTX, and CPZ

Inoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CTRX				2 (7)		5 (24)	2 (31)		3 (41)	1 (45)	1 (48)	1 (52)	14 (100)
CTX	1 (3)		1 (7)	1 (10)	3 (21)	4 (34)	1 (38)		1 (41)			2 (48)	15 (100)
CPZ					6 (21)	3 (31)	1 (34)			7 (59)	9 (90)	2 (97)	1 (100)

( ) : Cumulative percent

Table 3 Susceptibility of *E. coli* (33 strains) to CTRX, CTX, and CPZ

Inoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CTRX	19 (58)	8 (82)	3 (91)		1 (94)						1 (97)		1 (100)
CTX	12 (36)	13 (76)	4 (88)	1 (91)	1 (94)							1 (97)	1 (100)
CPZ	2 (6)	2 (12)	8 (36)	4 (48)	4 (61)	3 (70)	4 (82)	4 (94)			1 (97)	1 (100)	

( ) : Cumulative percent

株，31%が 3.13μg/ml 以下で，3株，10%が 12.5μg/ml であったが，半数の15株は 100μg/ml ないしそれ以上であった。CTX は 3.13μg/ml 以下が11株，38%であったが，12.5μg/ml の1株を除くと残りは 100μg/ml ないしそれ以上であり，CTRX よりやや優れているものと，やや劣るものとに分れた。CPZ は3.13μg/ml 以下は10株，34%で，25～50μg/ml が16株，55%と多く，3株が100μg/ml ないしそれ以上で，CTRX の方が高度耐性株が多かった。

E. coli 33株では，Table 3のように，CTRXは50μg/ml と 100μg/ml 以上の2株を除くと 0.78μg/ml 以下であり，27株，82%は 0.10μg/ml 以下で，0.20μg/ml も3株認められた。CTX は31株，94%は 0.78μg/ml 以下で，残りの2株は 100μg/ml ないしそれ以上であり，CTRX と大差なかったが，ごくわずかに CTRX の方が優れていた。CPZ は31株，94%が 0.05μg/ml から 6.25μg/ml まで幅広く分布しており，2株が50および 100μg/ml で，CTRX の方が優れた抗菌力であった。

K. pneumoniae 29株では，Table 4のように，100μg/ml 以上の1株を除くとすべて 0.39μg/ml 以下であり，その大部分の25株，86%が 0.10μg/ml 以下であった。CTX は 100μg/ml 以上の1株を除くと 0.78μg/ml 以下で，CTRX と大差なかった。CPZ は 0.10～1.56μg/ml が23株，79%で，12.5μg/ml の2株を加えると 12.5μg/ml 以下は86%で，残りの4株，14%は 50～100μg/ml であり，CTRX の方が非常に優れていた。

Table 4 Susceptibility of *K. pneumoniae* (29 strains) to CTRX, CTX, and CPZ

Inoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CTRX	17 (59)	8 (86)	1 (90)	2 (97)									1 (100)
CTX	21 (72)	4 (86)	1 (90)	1 (93)	1 (97)								1 (100)
CPZ		2 (7)	16 (62)	3 (72)		2 (79)			2 (86)		3 (97)	1 (100)	

( ) : Cumulative percent

Table 5 Susceptibility of *E. cloacae* (18 strains) to CTRX, CTX, and CPZ

Inoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CTRX	1 (6)	5 (33)	8 (78)		1 (83)				1 (89)				2 (100)
CTX	2 (11)	2 (22)	8 (67)	2 (78)		1 (83)				1 (89)			2 (100)
CPZ	1 (6)	2 (17)	6 (50)	4 (72)		1 (78)	1 (83)			1 (89)		2 (100)	

( ) : Cumulative percent

Table 6 Susceptibility of *E. aerogenes* (5 strains) to CTRX, CTX, and CPZ

Inoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CTRX	1 (20)	2 (60)			1 (80)					1 (100)			
CTX		2 (40)	1 (60)	1 (80)					1 (100)				
CPZ			3 (60)	1 (80)				1 (100)					

( ) : Cumulative percent

E. cloacae 18株では，Table 5のように，CTRXは100μg/ml以上の2株，11%を除くと，残りはすべて12.5μg/ml以下であり，14株，78%は0.20μg/ml以下であった。CTXは100μg/ml以上の2株と25μg/mlの1株を除くと1.56μg/ml以下であり，0.20μg/ml以下は12株，67%で，CTRXの方がやや優れた抗菌力であった。CPZは15株，83%が3.13μg/ml以下で，その多くは0.20～0.39μg/mlであり，25μg/mlが1株，100μg/mlが2株認められ，CTRXの方が1～2段階優れた抗菌力であった。

E. aerogenes 5株では，Table 6のように，25μg/mlの1株を除くと0.78μg/ml以下であり，3株，60%は0.10μg/ml以下であった。CTXはすべて12.5μg/ml以下であったが，4株は0.10～0.39μg/mlで，CTRXと大差がなかった。CPZはすべて6.25μg/ml以下であったが，4株は0.20～0.39μg/mlであり，CTRXの方が感受性株で1段階優れていた。

S. marcescens 20株では，Table 7のように，CTRXは10株，50%が12.5μg/ml以下で，その多くは0.20～0.78μg/mlであり，残りも50～100μg/mlであった。CTXは6.25μg/ml以下が9株，45%で，100μg/mlが9株，100μg/ml以上が1株あり，CTRXの方が1段階優れた抗菌力であった。CPZは7株，35%が6.25μg/ml以下であったが，その多くは0.78～6.25μg/mlであり，25μg/mlの2株のほか11株，55%が100μg/ml以上で，CTRXの方が数段階優れた抗菌力であった。

P. mirabilis 18株では，Table 8のように，CTRXはす

Table 7 Susceptibility of *S. marcescens* (20 strains) to CTRX, CTX, and CPZ

Inoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CTRX			3 (15)	2 (25)	2 (35)		2 (45)		1 (50)		5 (75)	5 (100)	
CTX			1 (5)	3 (20)	3 (35)		1 (40)	1 (45)			1 (50)	9 (95)	1 (100)
CPZ					1 (5)	2 (15)	2 (25)	2 (35)		2 (45)			11 (100)

( ) : Cumulative percent

Table 8 Susceptibility of *P. mirabilis* (18 strains) to CTRX, CTX, and CPZ

Inoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CTRX	18 (100)												
CTX	18 (100)												
CPZ				2 (11)	11 (72)	5 (100)							

( ) : Cumulative percent

Table 9 Susceptibility of indole-positive *Proteus* (6 strains) to CTRX, CTX, and CPZ

Inoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CTRX	5 (83)						1 (100)						
CTX	3 (50)			1 (67)	1 (83)					1 (100)			
CPZ					3 (50)	2 (83)				1 (100)			

( ) : Cumulative percent

べて0.05μg/ml以下と優れた抗菌力であった。CTXもすべて0.05μg/ml以下で，CPZは0.39～1.56μg/mlとCTRX, CTXに比べると劣っていた。

Indole陽性*Proteus* 6株（*P. vulgaris* 4株，*P. morganii* 2株）では，Table 9のように，CTRXは3.13μg/mlの1株（*P. morganii*）以外は0.05以下と優れた抗菌力であった。CTXは3株，50%が0.05μg/ml以下であったが，2株は0.39と0.78μg/mlで，25μg/mlが1株認められ，CTRXの方が優れていた。CPZは5株が0.78～1.56μg/mlであり，残りの1株は25μg/mlで，CTRXの方が4段階以上優れていた。

P. aeruginosa 23株では，Table 10のように，CTRXは6株，26%が6.25～12.5μg/mlにすきす，そのほかは25～100μg/ml以上まで分布したが，その多くは50～100μg/mlであった。CTXは12.5μg/mlの7株，30%のほか，13株が25～50μg/mlで，100μg/mlないしそれ以上は3株にすきす，CTRXよりやや優れていた。CPZは18株，78%が3.13～12.5μg/mlで，残りの5株も25μg/mlと優れており，CTRXより2～3段階優れた抗菌力であった。

2．血清中濃度

CTRX使用中の3症例について，それぞれの投与法により得られている血清中CTRX濃度をBioassay法とHPLC法とによって測定した。

Bioassay法による血清中濃度を図示したものがFig. 2であり，その成績から求められた2-compartment

Table 10 Susceptibility of *P. aeruginosa* (23 strains) to CTRX, CTX, and CPZ

Inoculum size : 10^6 cells/ml

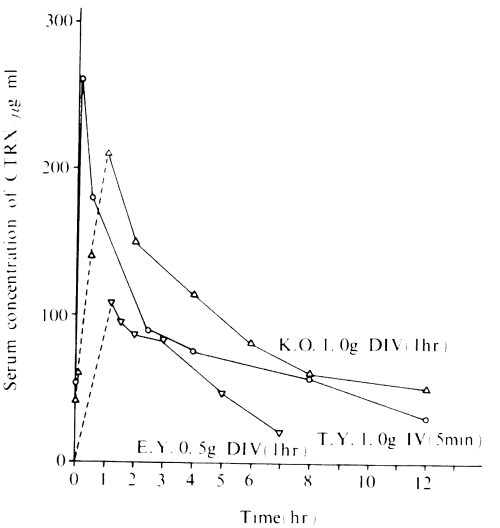
Drug	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CTRX								4 (17)	2 (26)	3 (39)	6 (65)	5 (87)	3 (100)
CTX									7 (30)	8 (65)	5 (87)	2 (96)	1 (100)
CPZ							6 (26)	9 (65)	3 (78)	5 (100)			

( ) : Cumulative percent

open modelによる薬動力学的パラメーターがTable 11である。CTRX 1gのone shot静注では，注射前が54μg/mlと前回までの注射によるものが残存しており，注射終了直後が260μg/mlとなり，30分後には180μg/mlと急速に減少し，1.5時間後は試験管の破損のために測定できなかったが，2.5時間後90μg/ml，4時間後76μg/ml，8時間後58μg/mlと徐々に減少し，12時間後は31μg/mlであった。このときのVdは5.8L，T½(α)0.38時間，T½(β)6.44時間，Plasma clearance (Clp) 0.91L/hであり，AUCは1,094.3μg・hr/mlであった。CTRX 1gの1時間点滴静注のときは，点滴開始前が42μg/mlで，開始から30分後には140μg/mlとなり，点滴終了時が210μg/mlで，1時間後150μg/mlとなり，3時間後115μg/ml，5時間後82μg/ml，7時間後60μg/ml，11時間後52μg/mlと徐々に減少した。このときのVdは3.8L，T½(α)0.65時間，T½(β)6.98時間，Clp 0.638L/h，AUC 1,568.2μg・hr/mlであった。CTRX 0.5gの1時間点滴の場合，点滴開始前が0.5μg/mlで，点滴終了時から10分後108μg/ml，30分後95μg/mlで，1時間後87μg/ml，2時間後84μg/ml，4時間後47μg/mlと徐々に減少し，6時間後が21μg/mlであった。このときのVd 4.6L，T½(α)3.10時間，T½(β)3.21時間，Clp 1.03L/h，AUC 485.8μg・hr/mlであった。

HPLC法による場合を図示したのがFig. 3であり，Table 11に薬動力学的パラメーターを表示した。CTRX 1gのone shot静注の場合，注射終了直後のピーク値は292.3μg/mlであり，30分後167.4μg/ml，1.5時間後127.0μg/ml，4時間後103.8μg/mlで，8時間後55.8μg/ml，12時間後も50.5μg/mlであった。このときのVd 6.5L，T½(β)7.2時間，Clp 0.70L/h，AUC 1,439.5μg・hr/mlであった。CTRX 1gの1時間点滴静注の場合，注射前63.3μg/ml，点滴終了時207.5μg/mlで，1時間後152.7μg/ml，3時間後122.4μg/ml，5時間後105.2μg/ml，7時間後88.5μg/ml，11時間後62.1μg/mlであった。このときのVd 3.6L，T½(β)8.1時間，Clp 0.50L/h，AUC 2,006.8μg・hr/mlであった。CTRX 0.5gの1時間点滴静注では，注射前が5μg/ml以下で，点滴終了時から10分後92μg/ml，30分後75.7μg/ml，1時間後73.3μg/ml，2時間後55.7μg/ml，4時間後45.9μg/ml，6時間後41.1μg/mlであった。このときVd 5.5L，T½(β)15.57時間，Clp 0.41L/h，AUC 1,230.2μg・hr/mlであった。

Fig. 2 Serum concentration of CTRX about patients treated with CTRX 1.0 or 0.5g (Bioassay)



これらの2つの測定法による成績の間には，Fig. 4に示すように80～100μg/mlのところで両者間にバラツキが大きいものの，全体では相関係数 $r=0.96$ と非常に良好な相関があり，回帰直線の傾きも0.985と1に近かった。しかし，Y軸との交わりが+7.5とHPLC法による値がやや高値となっていた。また，両法による薬動力学的パラメーターの間には，Vd，T½(β)，AUCいずれもHPLC法の値が大きく，Clpのみが小さくなっていた。

Table 11 Pharmacokinetic parameters of CTRX

Case	Age	Sex	Diagnosis	Bioassay method					HPLC method				
				Vd (L)	T½(α) (h)	T½(β) (h)	Clp* (L/h)	AUC** (μg·h/ml)	Vd (L)	T½(α) (h)	T½(β) (h)	Clp* (L/h)	AUC** (μg·h/ml)
T.Y.	36	M	Endocarditis	5.83	0.38	6.44	0.91	1,094.3	6.47	0.18	7.21	0.70	1,439.5
K.O.	34	M	Bronchiolitis	3.82	0.65	6.98	0.64	1,568.2	3.57	0.33	8.12	0.50	2,006.8
E.Y.	66	M	Liver cirrhosis	4.65	3.10	3.21	1.03	485.8	5.54	0.83	15.57	0.41	1,230.2

* Cl_p : Plasma clearance (L/h), ** AUC : μg·hr/ml

Fig. 3 Serum concentration of CTRX about patients treated with CTRX 1.0 or 0.5g (HPLC)

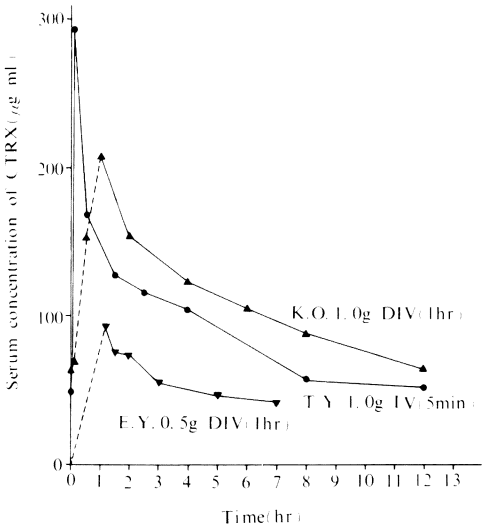
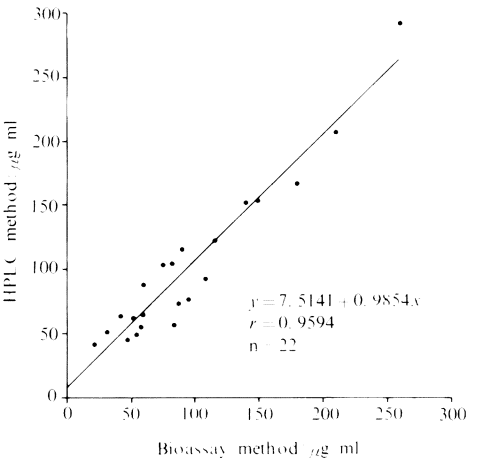


Fig. 4 Correlogram between serum concentration determined by Bioassay and HPLC method



3．臨床効果と副作用の有無

Table 12に示すように，九州大学第一内科入院患者の腹膜炎と肺炎合併1例，肺炎2例，びまん性汎細気管支炎1例，感染性心内膜炎1例，敗血症疑1例の計6例にCTRXを使用した。症例は34歳から79歳までの男子5例，女子1例で，いずれも何らかの基礎疾患を有するものであった。起炎菌として明らかにできたのは，腹膜炎が *S. marcescens*, *S. faecalis*,肺炎と細気管支炎は *E. coli* および *H. influenzae*，感染性心内膜炎は *S. faecalis* によるもので，敗血症疑では血液培養が陰性であった。CTRX使用直前まで他の抗生剤が使用されていたものが3例あり，いずれも無効のものであった。CTRXは1日1～2g，朝夕2回に分けて，6～33日間使用した。但し，肝硬変例では1日0.5g，朝1回のみ6日間使用した。

臨床効果は全体で有効3例，やや有効1例，無効1例，判定不能1例であった。症例ごとにみると，*S. marcescens* による腹膜炎，*H. influenzae* による細気管支炎，敗血症疑の3例で有効であり，*E. coli* による肺炎例もある程度有効であった。ただ腹膜炎例ではFig. 5のようにABPC 1日8gの併用が行われているが，*S. faecalis* との複数菌感染が考えられたためで，*S. marcescens* によるものには有効であったと考えられた。また，同時に存在した肺炎像も改善していた。*S. faecalis* により感染性心内膜炎例ではFig. 6にみられるように全く無効であった。この場合，Table 13に示すように，血清発育阻止能試験および殺菌能試験が注射終了直後で16倍，30分後8倍で，1.5時間以降は4倍以下であった。しかし，分離された *S. faecalis* のMICは12.5μg/mlであり，血清中CTRX濃度は先に述べたようにMIC以上には維持されていた。肺癌に合併した肺炎例では胃体上部の微小胃潰瘍のため

Table 12 Clinical results of cases treated with CTRX

Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms*	Antibiotics given before	Dose of CTRX (g × d)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
M.H.	48	M	Peritonitis Pneumonia	Myocardial infarction, Acute renal failure	*S. marcescens* *S. faecalis*	CET 4.0×14 GM 0.04×14	1.0 × 33**	Good	Eradicated	–
E.Y.	66	M	Pneumonia	Pulm. Aspergillosis, DM, Liver cirrhosis	*E. coli* (0.10)	–	0.5 × 6	Fair	Eradicated	Fever Itching Eosinophilia
K.M.	79	M	Pneumonia	Lung cancer	*H. influenzae* (3.13) *E. coli* *P. mirabilis*	MINO 0.2×15	2.0 × 6	Unknown	Unknown	Hematoemesis
K.O.	34	M	Diffuse bronchiolitis	Bronchial asthma	*H. influenzae* (0.20)	AMK or ASTM 0.4×14	2.0 × 13	Good	Eradicated	–
T.Y.	36	M	Infective endocarditis	Mitral stenosis	*S. faecalis* (12.5)	–	2.0 × 8	Poor	Persistent	–
Y.O.	36	F	Sepsis susp.	Nephrotic syndrome	?	–	1.0 × 7	Good	Unknown	–

*( ) : MIC : μg/ml, ** ABPC 8 g/day was combined with CTRX

に吐血，下血を併発し，十分な検索も行えず，効果判定は不能であった。細菌学的には3例で菌消失し，心内膜炎の *S. faecalis* が残存したが，他の2例は不明であった

副作用として，1例に発熱と瘙痒感をきたし，好酸球が6％と増加傾向にあった。また，肺炎例でCTRX使用中に吐血，下血をきたし，副作用でないかと心配されたが，手術の結果で胃潰瘍によることが明らかとなり，胃潰瘍形成とCTRXとの因果関係は明らかでなかった。CTRX使用前後の臨床検査成績の変動をみたのがTable 14であるが，腹膜炎例でGOT, GPT, ALP, γ-GTP, BUNの上昇がみられたが，基礎疾患の悪化によるものと考えられ，本剤によるとは考えられなかった。また，肺炎例でもGPTの軽度の上昇がみられたが，頻回の輸血によるものと考えられた。

III. 考　　察

新しく開発された広域スペクトラムの強力な抗菌力を有する持続型のcephalosporin系薬剤といわれているCTRXについて，基礎的，臨床的検討を試みた。

まず，九州大学第一内科入院患者由来の主要な臨床分離菌株についてCTRXの抗菌力を測定するとともに，いわゆる第三世代のcephalosporinといわれる化学構造の類似したCTXと，抗緑膿菌作用があり，しかも半減時間の比較的長いCPZの抗菌力と比較検討した。グラム陽性球菌では *S. aureus* と *S. faecalis* についてのみ検討したが，MICが12.5μg/ml以下の占める割合は *S. aureus* 86%，*S. faecalis* 41%で，その多くは1.56～12.5μg/mlであり，CTXやCPZと比較すると大差ないものの，CEZなどと比べると劣っていた[4]。最近CEX耐性株の増加が注目されているが[8]，すでに100μg/ml以上の耐性株が9％に認められた。また，*S. faecalis* の半数以上が高度耐性株であることは，菌交代現象の増加なども含めて本剤の使用に際して留意する必要があろう。グラム陰性桿菌のうち，*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *Proteus* sp.の90%前後が0.20μg/ml以下で，しかもその多くは0.05μg/ml以下と非常に優れた抗菌力であった。これはCTXの抗菌力よりもやや優るもので，CPZより遙かに優れていた。しかし，すでに100μg/ml以上の耐性株の存在することも心得ておく必要があろう。従来のcephem系薬剤に耐性の *S. marcescens* では50%が12.5

Fig. 5 Clinical course of case M.H., 48M, peritonitis

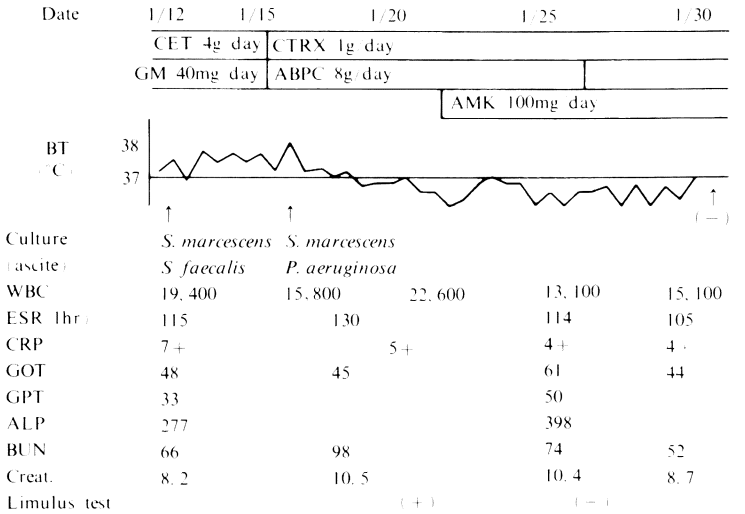


Fig. 6 Clinical course of case T.Y., 36M, I.E. &MSR

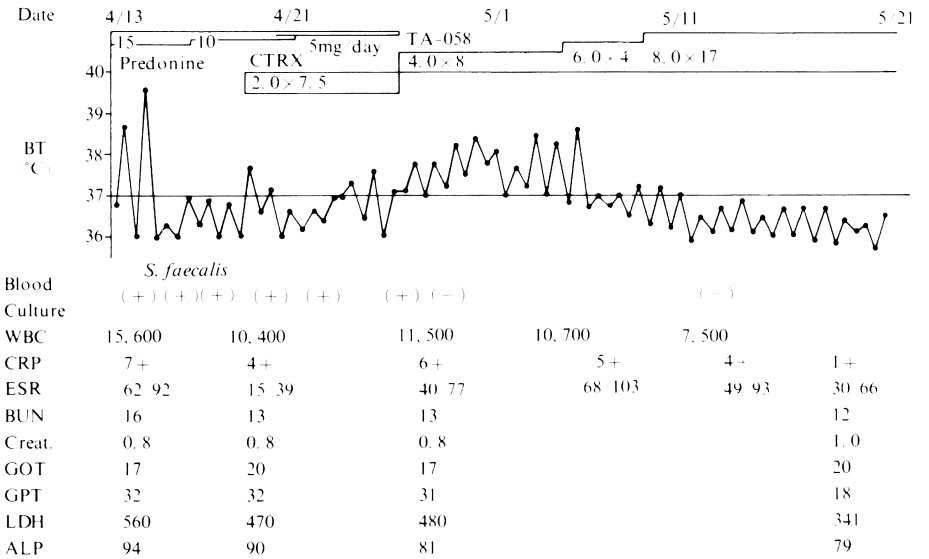


Table 13 Serum activity for *S. faecalis* isolated from the patient

Time (h)	Before	0	0.5	1.5	2.5	4	8	12
Maximum growth inhibition activity	4>	32	8	4	4	4>	4>	4>
Maximum bacteriocidal activity	4>	16	8	4>	4>	4>	4>	4>

Table 14 Laboratory findings of cases treated with CTRX

Case	Age	Sex	Hemanalysis						ESR (1 h)	CRP	Liver function		
			Hb	RBC	Ht	WBC	N (%)	E (%)			GOT	GPT	ALP
M.H.	48	M	5.9 10.7	186 361	16.8 31.2	20,000 13,200	73 78	1 1	115 35	7 + 5 +	48 236	33 353	277 830
E.Y.	66	M	9.7 9.6	388 384	31.4 30.0	8,000 8,000	53 63	1 6	48 43	1 + 2 +	214 44	158 31	272 243
K.M.	79	M	8.6 9.2	299 314	26.0 28.0	4,000 12,400	92 83	0 4	94 50	 4 +	23 39	19 53	83 52
K.O.	34	M	15.5 16.1	482 502	49.0 47.0	8,200 4,200	53 49	0 1	7 1	1 + –	29 32	33 47	69 71
T.Y.	36	M	13.1 12.0	470 425	41.0 38.0	15,600 11,500	78 84	0 3	62 40	7 + 6 +	17 17	32 31	94 81
Y.O.	36	F	5.0 5.5	230 272	16.0 20.0	6,700 6,400	90 86	0 0		5 + 1 +	15 11	8 8	117 92

Upper : Before the treatment of CTRX, Under : After the treatment of CTRX

Table 14 (Continued)

Case	Age	Sex	Liver function			Renal function					Urinalysis	
			γ-GTP	T. Bil.	TP	BUN	Creat.	Na	K	Cl	Pr.	S.
M.H.	48	M	152 479	1.0 0.8	6.2 7.0	66 125	8.2 8.1	134 147	5.9 3.1	89 91	+ +	+ –
E.Y.	66	M	77 68	0.6 0.5	8.9 8.6	12 10	0.9 0.8	138 136	4.1 4.2	102 102	± +	– +
K.M.	79	M		0.6 1.8		24 31	1.2 1.0	134 129	5.9 5.1	98 102	– –	– –
K.O.	34	M	10 11	0.8 0.5	7.8 7.3	15 9	1.1 1.0	142 142	4.9 3.9	100 105	± –	– –
T.Y.	36	M		0.9 0.7		16 13	0.8 0.9	137 137	4.0 3.9	97 102	+ –	+ –
Y.O.	36	F	30 10	0.2 0.3		40 31	2.0 1.7	139 142	5.5 6.6	115 117	++ ++	– –

Upper : Before the treatment of CTRX, Under : After the treatment of CTRX

μg/ml以下で，しかも0.20～0.78μg/mlのものが多く，残りのものも50～100μg/mlで，CTXより優れた成績であった。また，*P. aeruginosa*では6.25～12.5μg/mlが26%にすぎず，ある程度の抗菌力は認められるものの著明なものでなく，CPZより3段階近く劣っていた。これらの成績はわが国における全国集計の成績ともよく一致しており，外国のデータとも近似していた。しかし，海外の成績では*S. marcescens*に対する抗菌力が非常に優れており，本剤の一つの特徴とされている点[4]が，われわれの成績とやや異なっている。

われわれの調べることのできなかった菌種のうち，*S. pyogenes*，*S. pneumoniae* には0.012～0.4μg/ml と優れており，*H. influenzae* にもさらに優れた抗菌力が認められている。さらに近年増加傾向にある *C. freundii* に対しても優れた抗菌力があるものの，*B. fragilis* にはやや劣るようである。

つぎに，CTRX の吸収，排泄については，静脈内投与により高い血中濃度が得られ，その半減時間は7～8時間と非常に長く，主として尿中に排泄されるといわれている[5~7]。われわれは CTRX 使用中の3症例で血清中 CTRX 濃度を測定した。そのために，使用量や投与法がそれぞれ異なっていた。CTRX 濃度の測定方法は Bioassay 法と HPLC 法とを用いたが，両者間には $r=0.96$ と良好な相関が存在し，HPLC 法による方がやや高値となる傾向にあった。また，これらの成績から算出された薬動力学的パラメーターを比較すると，HPLC 法による方がバラツキの少ない結果であった。すなわち，薬剤の特性の1つであるT½(β)は7.2～15.6時間で，3例の平均が10.3時間であり，Clp が0.41～0.70，平均0.54L/h であった。また，投与量と投与法とにより血清中のピーク値が変動するのは当然であるが，CTRX の one shot 静注では292.3μg/ml，1時間点滴静注では207.5μg/ml であり，健康人における平均値がそれぞれ195.3±8.8，150.7±8.2μg/ml であるとの報告[5]と比較するとやや高値であるが，CTRX により治療中の測定値で，注射前に相当量の CTRX が残存しているのを差引くと，ほぼ一致する成績であると考えられる。同時に，半減時間が長いことから，薬物の血中蓄積が心配されるところであるが，12時間後には再び注射前値まで減少しており，特に蓄積作用はないものと思われる。CTRX 0.5g の1時間点滴静注では，点滴終了から10分後が92μg/ml であったが，終了時はもう少し高値であると考えられ，1g との間に明らかな dose response があった。

CTRX は生体内では代謝を殆んど受けず，尿中に12時間で40%，24時間で50%で，胆汁排泄も良好であると報告されている[5]。

CTRX の臨床応用は肺炎2例，腹膜炎，細気管支炎，感染性心内膜炎，敗血症疑の各1例の計6例にすぎなかった。これらの症例には非常に重篤な基礎疾患のあるものや *S. faecalis* のような抗菌力の劣るものによったものが含まれた。1日0.5～2g，6～33日間使用し，有効3例，やや有効1例，無効1例，判定不能1例であった。起炎菌としては *S. marcescens*，*H. influenzae* によるものに有効であった。全国施設での治療成績の集計では，呼吸器感染症76%，尿路感染症86%，敗血症69%という成績であり，これに比べると非常に劣っているが，多分に基礎疾患が関係していると思われる。また，細菌性心内膜炎の場合に高い血中濃度を持続させることが必要であることから，本剤のような半減時間の長いものが有用でないかと試したが，原因菌が *S. faecalis* であり，血清殺菌能が劣っており，無効であった。

副作用として，1例に発熱と瘙痒感が認められたが，同時にインスリン・アレルギーも生じた症例で，患者の体質も非常に関係していると思われる。CTRX の副作用として，発疹，発熱，瘙痒感が多く，全国集計では1.8%に認められている。また，下痢，軟便の出現が同頻度にみられているが，われわれの症例には認められなかった。そのほか，出血傾向の出現が注目されており，CTRX 使用中に吐血，下血をきたした症例で本剤との関連が疑われたが，小胃潰瘍に起因するもので，直接の関連はないと考えられた。臨床検査成績の上で，2例に GOT，GPT などの上昇がみられたが，基礎疾患ないし合併症によるもので，CTRX そのものによるとは考えられなかった。しかし，最も多い変化であり，CTRX 使用にあたっては，十分注意を払う必要があろう。

文　献

1) Reiner, R. ; U. Weiss, U. Brombacher, P. Lanz, M. Montavon, A. Furlenmeier, P. Angehrn & P. J. Probst : Ro 13-9904/001, a novel potent and long-acting parenteral cephalosporin. J. Antibiot. 33 : 783～786, 1980

2) Shannon, K. ; A. King, C. Warren & I. Phillips : In Vitro Antibacterial Activity and Susceptibility of the Cephalosporin Ro 13-9904 to Beta-Lactamases. Antimicrob. Agents Chemother. 18 : 292～298, 1980

3) Hinkle, A. M. & G. P. Bodey : In Vitro Evaluation of Ro 13-9904. Antimicrob. Agents Chemother. 18 : 574～578, 1980

4) Angehrn, P. ; P. J. Probst, R. Reiner & R. L. Then : Ro 13-9904, a Long Acting Broad-Spectrum Cephalosporin : In Vitro and In Vivo Studies. Antimicrob. Agents Chemother. 18 : 913～921, 1980

5) 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)，仙台，1982

6) Seddon, M. ; R. Wise, A. P. Gillett & R. Livingston : Pharmacokinetics of Ro 13-9904, a Broad-Spectrum Cephalosporin. Antimicrob. Agents Chemother. 18 : 240～242, 1980

7) Patel, I. H. ; S. Chen, M. Parsonnet, M. R. Hackman, M. A. Brooks, J. Konikoff & S. A. Kaplan : Pharmacokinetics of Ceftriaxone in Humans. Antimicrob. Agents Chemother. 20 : 634～641, 1981

8) Takemori, K. ; Y. Sawae, H. Yokota, K. Okada & Y. Kumagai : Studies on Gentamicin-resistant and Multi-drug Resistant Strains of Staphylococcus aureus. 13th International Congress of Chemotherapy, Vienna, 1983

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

YOSHIRO SAWAE
School of Health Sciences, The First Department of Internal Medicine, Kyushu University
KAORU OKADA, YUKIO KUMAGAI and TOSHIYUKI YANASE
The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

Laboratory and clinical studies were performed on ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904), a new long-acting broad-spectrum cephalosporin, and the results were as follows.

1) Antimicrobial activity

MICs of CTRX against various clinical strains were determined with an inoculum size of 10^6 cells/ml. Percentages of strains susceptible to 12.5 μg/ml or less were 86% for *S. aureus*, 41% for *S. faecalis*, 94% for *E. coli*, 97% for *K. pneumoniae*, 89% for *E. cloacae*, 80% for *E. aerogenes*, 50% for *S. marcescens*, 100% for *Proteus* sp., and 26% for *P. aeruginosa*. Most strains of *Enterobacteriaceae* were inhibited by 0.20 μg/ml or less, but most strains of *S. aureus* were inhibited by 3.13 ~ 6.25 μg/ml. About half strains of *S. faecalis* were high resistant to CTRX.

2) Serum concentration

Serum levels of CTRX were measured in 3 patients treated with CTRX. There was a good correlation between the concentrations by Bioassay and those by HPLC method. The peak concentration was 292 μg/ml in a patient given 1 g of CTRX intravenously, and 208 μg/ml in one given by the drip infusion. The average T½(β) of 3 patients was 10.3 hours, and the average Clp was 0.54 L/h.

3) Clinical efficacy

One patient with peritonitis, 2 with pneumonia, 1 with bronchiolitis, 1 with infective endocarditis, 1 with sepsis susp. were treated with CTRX in daily doses of 0.5 ~ 2 g for 6 ~ 33 days. Clinical response was good in 3, fair in 1, poor in 1, and unknown in 1 patients. Bacterial effect was good against *S. marcescens* and *H. influenzae*. Allergic reactions, fever and itching, were noticed in a patient, and laboratory data showed no change due to CTRX.