

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

鈴山洋司・岡三喜男・福田義昭・渡辺講一・伊藤直美

田中 光・重野芳輝・斎藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第2内科学教室

餅田親子・菅原和行・山口恵三

長崎大学医学部附属病院検査部

奥野一裕

大村市民病院内科

小江俊行

国立療養所東佐賀病院内科

岩崎博圓

長崎市立病院成人病センター

池辺 璋

長崎市民病院内科

要 旨

新セフェム系抗生剤 ceftriaxone (CTRX, Ro13-9904) の基礎的ならびに臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1. 抗菌力

各種臨床分離細菌11菌種、342株に対する本剤の MIC は、*S. aureus* に対しては CFZ, CMZ に比較して約 1～3 管劣り、CPZ とほぼ同等の成績であったが、*H. influenzae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *K. aerogenes*, *E. cloacae*, *A. baumannii* に対しては最も優れた MIC を示し、*P. aeruginosa* では CPZ に次いで抗菌活性が認められた。

2. 血中および喀痰内移行濃度

慢性気道感染症患者 3 名における本剤 0.5g 点滴静注後の最高血中濃度は、点滴終了時にそれぞれ 60.0, 54.0 および 37.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し、喀痰内移行濃度の最高値は点滴開始後 3～7 時間目に 2.45, 0.63 および 1.45 $\mu\text{g/ml}$ を示し、24 時間後も 0.26 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3. 臨床効果および副作用

呼吸器感染症 32, 胆のう炎 1, 不明熱 1 の計 34 例に、本剤を点滴静注したときの有効率は 79.4% であった。副作用としては、臨床検査値において 4 例に GOT, GPT の一過性の軽度上昇が認められた。

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) はスイスの F. Hoffmann-La Roche 社で開発されたセファロスポリン系の注射用抗生物質であり、その化学構造は Fig. 1 に示すとおり、セフェム骨格の 3 位側鎖にトリアジン環を有し、分子量は 661.59 である。

本剤は広範な抗菌スペクトラムを有し、*E. coli*, *K. pneumoniae* はもとより、*P. mirabilis*, *S. marcescens*, *H.*

Fig. 1 Chemical structure of CTRX

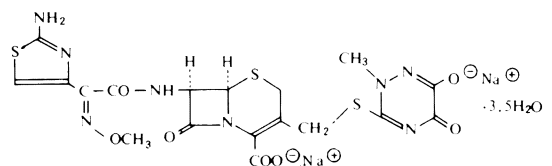


Table 1 Antibacterial activity of CTRX and other antibiotics against 30 standard strains

(Inoculum size: 10^5 cells/ml, MIC 2000)

Type culture strains	CTRX	CPZ	CMZ	CEZ
<i>S. aureus</i> SMITH	3.13	1.56	1.56	0.39
<i>S. aureus</i> TERASHIMA	3.13	3.13	1.56	0.78
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	3.13	1.56	0.78	0.39
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	3.13	1.56	1.56	0.39
<i>M. luteus</i> PCI 1001	0.20	≤0.05	≤0.05	0.39
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.10	0.39	0.39	0.78
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	1.56	0.78	0.78	0.20
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.10	0.2	1.56	1.56
<i>E. coli</i> BHN	≤0.05	≤0.05	0.39	1.56
<i>E. coli</i> KP	0.20	≤0.05	0.39	0.78
<i>E. coli</i> ATCC 25922	≤0.05	0.20	0.78	1.56
<i>S. dysenteriae</i> EW3	0.10	≤0.05	0.78	1.56
<i>S. flexneri</i> 2A EW10	0.10	≤0.05	0.78	1.56
<i>S. flexneri</i> 3A EW14	0.20	≤0.05	0.39	1.56
<i>S. boydii</i> EW29	0.10	0.10	0.39	0.78
<i>S. sonnei</i> EW35	≤0.05	≤0.05	0.39	0.78
<i>S. typhi</i> H901	0.10	0.39	0.39	1.56
<i>S. typhi</i> ATCC 14028	0.10	0.39	0.39	1.56
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	≤0.05	0.10	0.20	0.78
<i>K. pneumoniae</i> DENKEN	≤0.05	≤0.05	0.39	1.56
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	≤0.05	0.39	0.78	1.56
<i>E. cloacae</i> ATCC 23355	0.39	0.39	25	12.5
<i>S. marcescens</i> ATCC 8100	6.25	6.25	25	100<
<i>P. vulgaris</i> ATCC 2100-1	≤0.05	≤0.05	1.56	3.13
<i>P. vulgaris</i> ATCC 13315	≤0.05	≤0.05	0.78	100
<i>A. liquefaciens</i> Y-62	≤0.05	0.10	0.39	25
<i>P. aeruginosa</i> KOBAYASHI	25	6.25	100<	100<
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	3.13	0.78	100<	100<
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	12.5	3.13	100<	100<
<i>P. stutzeri</i>	0.78	0.39	3.13	6.25

*influenzae*に強い抗菌力を示し、各種 β -lactamaseに対しても強い抵抗性をもち、その作用は殺菌的である。

臨床薬理学的特徴は、静注、点滴静注により高い血中濃度が得られ、その半減期は7～8時間で、血清蛋白結合率は95%である。体内ではほとんど代謝を受けず、未変化体のまま尿中に48時間までに約60%が排泄される¹⁾。

今回、私達は本剤について、抗菌力、ヒトにおける血中および喀痰内移行濃度などの基礎的研究、ならびに呼吸器感染症を中心とする内科感染症34例に投与した場合の有効性および安全性について検討したので、ここに報告する。

I. 基礎的研究

1. 抗菌力

1) 実験方法

教室保存の標準株30株と各種臨床分離の11菌種342株 (*S. aureus*30, *S. faecalis*30, *E. coli*30, *K. aerogenes*30, *E. cloacae*29, *P. mirabilis*30, *P. vulgaris*30, *H. influenzae*43, *S. marcescens*30, *P. aeruginosa*30, *A. nitratum*30) の計372株について、CTRX, CEZ, CMZ, CPZの4剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

MICの測定は、MIC2000 (ダイナテック社) を用いたマイクロイオン希釈法にて行い、菌接種量は *H. influen-*

Fig. 2 MIC distribution of CTRX and other antibiotics against various clinical isolates

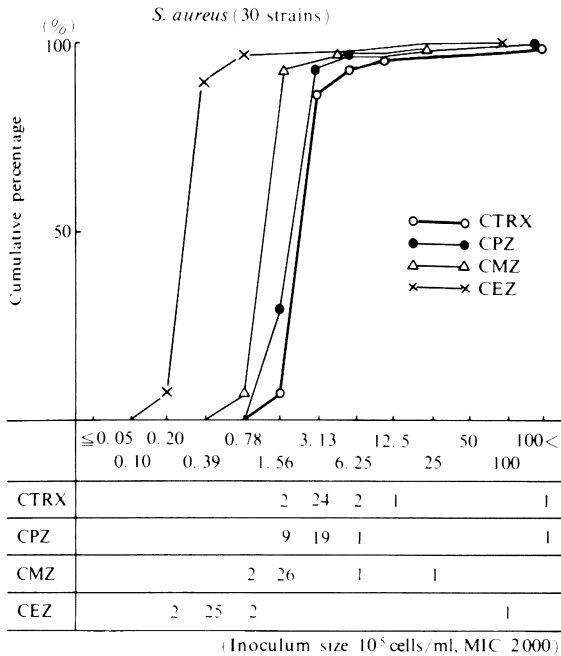
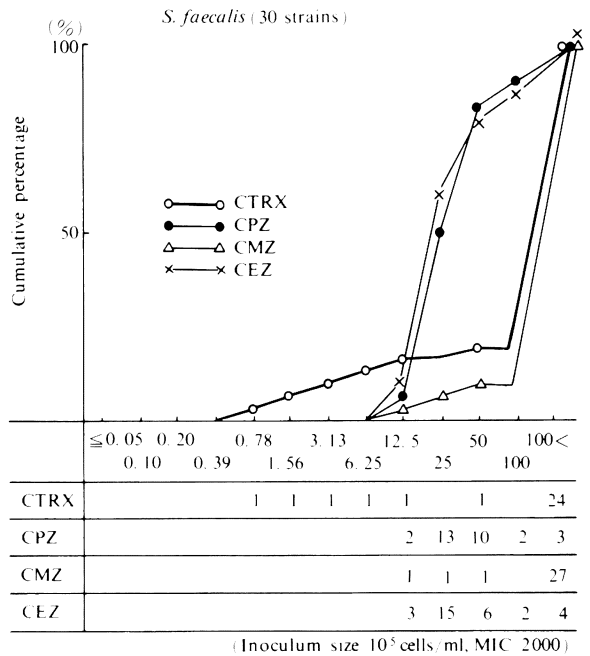


Fig. 3 MIC distribution of CTRX and other antibiotics against various clinical isolates



zaeのみ10⁴CFU/mlとし、他の菌種では10⁵CFU/mlとなるように調製して行った。本法の成績は、日本化学療法学会規定の寒天平板希釈法の10⁶CFU/ml接種時のものと極めて良好な相関性が認められている²⁾。

2) 実験成績

a) 標準菌株

標準菌株に対する本剤とCPZ, CMZ, CEZのMICをTable 1に示した。S. aureus, S. epidermidis, M. luteusなどのグラム陽性菌群に対する抗菌力は、本剤が最も劣り、CEZが最も優れていた。しかし、グラム陰性桿菌に対しては、本剤はCPZと同様に優れた抗菌活性を示した。とくに、S. typhi, K. pneumoniae および A. liquefaciens に対しては、本剤のMICは0.05μg/ml以下であり、CPZより強い抗菌活性が認められた。Pseudomonas 属に対しては、本剤のMICはCPZより1~2管程度高い傾向にあった。

b) 臨床分離菌株

各種の臨床材料分離菌に対する本剤とCPZ, CMZおよびCEZの抗菌活性の成績を、MIC分布ならびに累積曲線でFig. 2~12に示した。

S. aureus に対する本剤のMICは、3.13μg/mlにピークがみられ、CMZより1管、CEZより3管程度高く、

CPZとはほぼ同程度であった (Fig. 2)。

S. faecalis に対しては、4剤ともほとんど抗菌活性はみられなかった (Fig. 3)。

H. influenzae 43株に対しては、本剤はとくに強い抗菌力を示し、全株が0.025μg/ml以下で発育を阻止され、CPZよりも1~2管、CMZ, CEZよりも7~8管程度優れた抗菌力を示した (Fig. 4)。

E. coli, K. aerogenes に対しては、CPZ, CMZ, CEZに比較し、本剤は明らかに優れた抗菌力を示し、両菌種ともに0.05μg/ml以下にMICのピークが認められた (Fig. 5~6)。

E. cloacae に対しては、本剤が最も優れた抗菌力を示したが、各抗菌剤ともに幅広いMIC分布がみられた (Fig. 7)。

S. marcescens でもCEZを除いて各抗菌剤ともに幅広いMIC分布がみられた。本剤のMICは0.2~50μg/mlと幅広く分布していたが、MIC₅₀と比較してみると6.25μg/mlと他の3剤よりも明らかに優れていた (Fig. 8)。

P. mirabilis に対する本剤のMICのピークは0.05μg/ml以下であり、CPZより4管、CMZより5管、CEZより7管程度優れた抗菌活性がみられた (Fig. 9)。

P. vulgaris では本剤は30株中9株 (30%)は0.78μg/

Fig. 4 MIC distribution of CTRX and other antibiotics against various clinical isolates

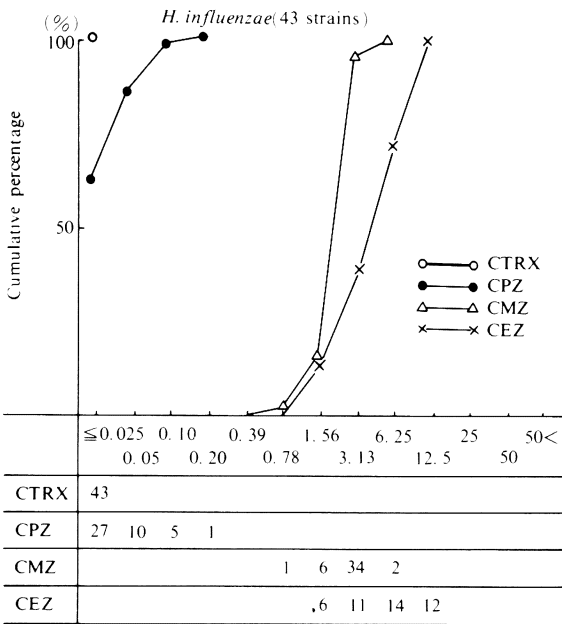


Fig. 6 MIC distribution of CTRX and other antibiotics against various clinical isolates

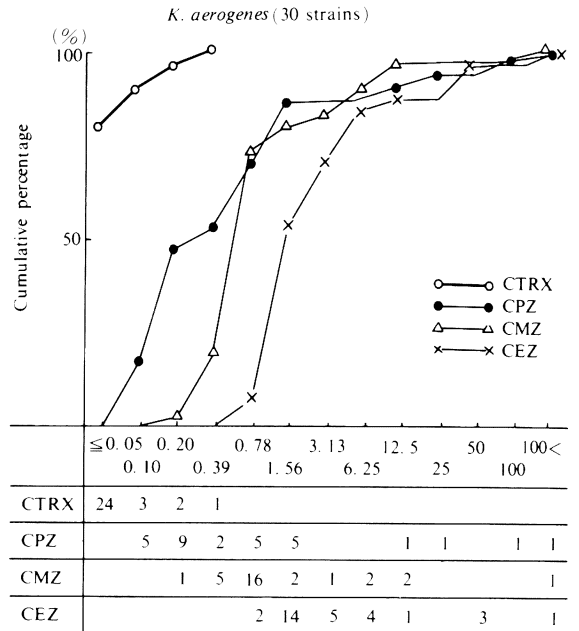


Fig. 5 MIC distribution of CTRX and other antibiotics against various clinical isolates

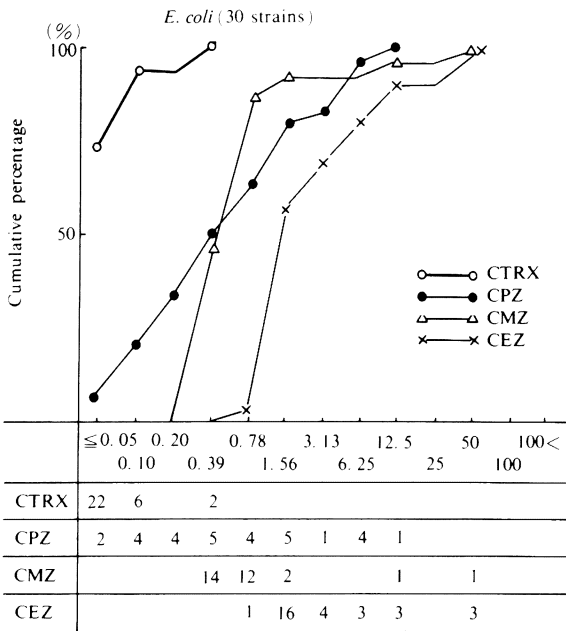


Fig. 7 MIC distribution of CTRX and other antibiotics against various clinical isolates

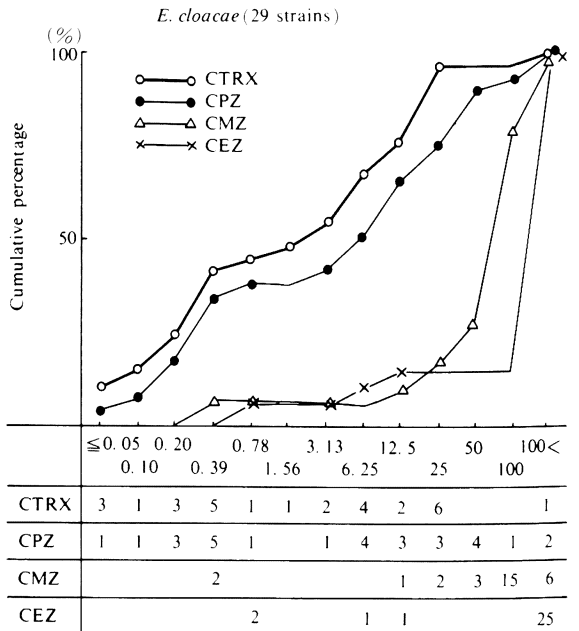


Fig. 8 MIC distribution of CTRX and other antibiotics against various clinical isolates

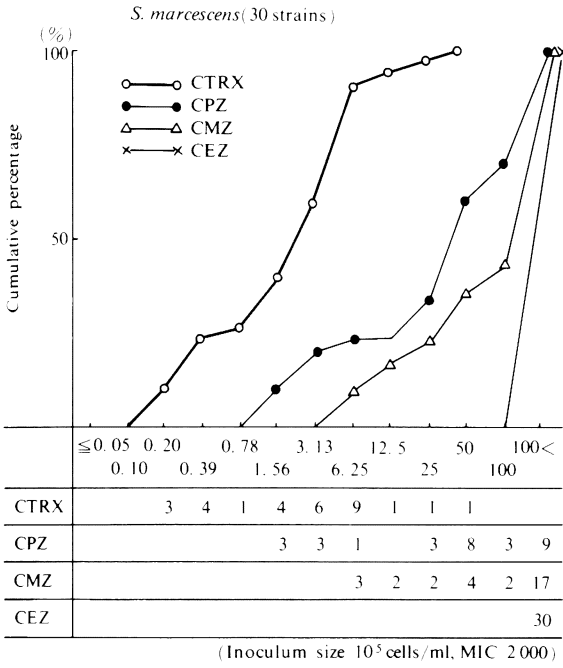


Fig. 10 MIC distribution of CTRX and other antibiotics against various clinical isolates

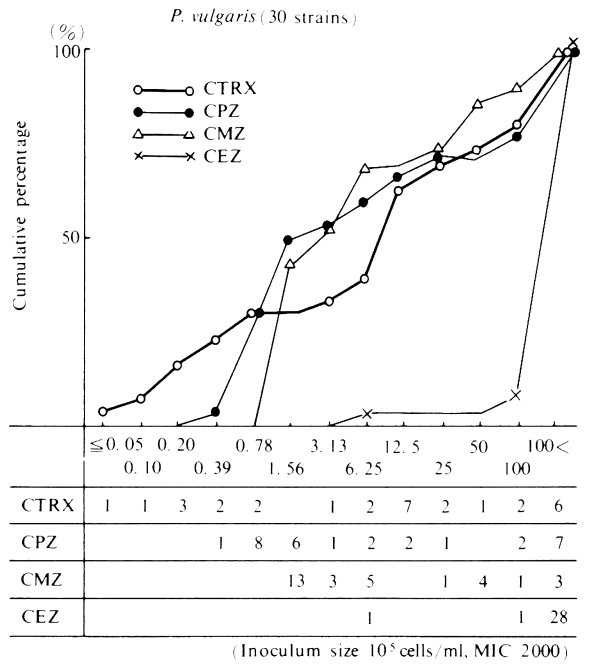


Fig. 9 MIC distribution of CTRX and other antibiotics against various clinical isolates

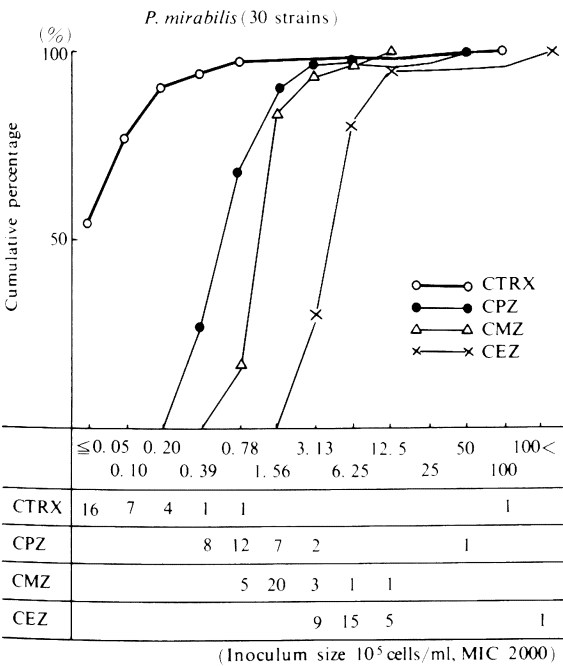


Fig. 11 MIC distribution of CTRX and other antibiotics against various clinical isolates

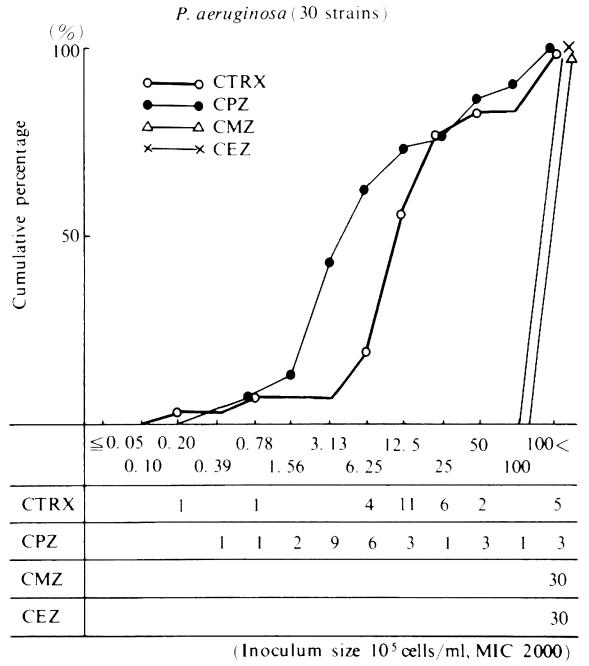


Fig. 12 MIC distribution of CTRX and other antibiotics against various clinical isolates

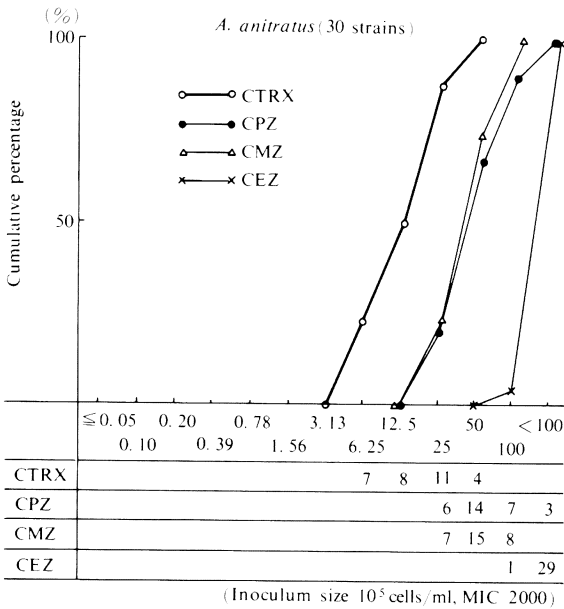
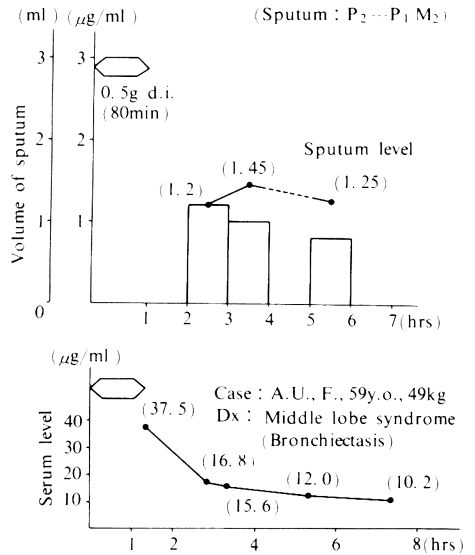


Fig. 13 Sputum and serum levels of CTRX (1)



ml 以下で発育を阻止したが、MIC が50µg/ml 以上のものも 9 株存在し、幅広い MIC 分布を示した (Fig.10)。

P. aeruginosa に対する本剤の MIC は0.20~100µg/ml 以上に分布し、MIC₅₀は12.5µg/ml であり、CPZ より 1 管劣る成績であった (Fig.11)。

A. anitratus では、本剤の MIC は6.25~50µg/ml に分布し、CPZ、CMZ より 2 管程度優れていた (Fig.12)。

2. 慢性気道感染症における血中および喀痰内移行濃度

1) 実験方法

腎機能に著変をみない慢性気道感染症患者 3 名を対象として、本剤0.5g を点滴静注し、経時的に静脈血および喀出痰を採取し、それぞれを試験に供した。移行濃度の測定法は、*E. coli*, NIHJ JC-2 を検定菌とした薄層カップ法による。測定用培地は Müller Hinton agar (Difco) を用い、標準曲線は血中濃度測定には consera を、喀痰内濃度測定には0.1M PBS (pH7.0) を用いて作製した。

2) 実験成績

3 名の慢性気道感染症を対象として、本剤0.5g を投与した際の血中および喀痰内濃度の推移を Fig.13~15 に示した。

血中濃度の最高値は、いずれも点滴終了時にみられ、

その値は37.5, 60.0, 54.0µg/ml (平均50.5µg/ml) であった。点滴開始後12時間目にも9.6µg/ml の血中濃度が得られた (Fig. 9~15)。

喀痰内移行濃度の最高値は、点滴開始後 3~4 時間目、6~7 時間目、5~8 時間にみられ、それぞれ1.45, 2.45, 0.63µg/ml (平均1.51µg/ml) であった。点滴開始 24 時間後の喀痰でも0.26µg/ml の移行が認められた (Fig. 15)。最高血中濃度に対する最高喀痰中濃度の比較は1.17~4.08% (平均3.04%) であった。

II. 臨床的検討

1. 対象症例ならびに投与方法、投与量および期間

対象症例は、長崎大学第 2 内科および関連病院にて入院治療を行った呼吸器感染症32例 (肺炎16例、肺化膿症 1 例、膿胸 2 例、慢性気管支炎 6 例、気管支拡張症 6 例、びまん性間質性線維化肺炎 1 例)、胆のう炎 1 例、不明熱 1 例の計34例で、年齢は23~91歳、男性20例、女性14例であった。本剤0.5~2g を250~500ml の 5%糖液に溶解して、1日 1~2 回点滴静注した。投与期間は 5~16 日にわたり、総投与量は 5~32g であった。

2. 有効性および安全性の検討

本剤の有効性については、臨床的および細菌学的効果を総合的に検討して判定を行った。臨床的には、発熱、咳嗽、喀痰 (性状、量) などの臨床症状と胸部 X 線上の改善度を、また検査値では末梢白血球数、CRP、血沈な

Fig. 14 Sputum and serum levels of CTRX (2)

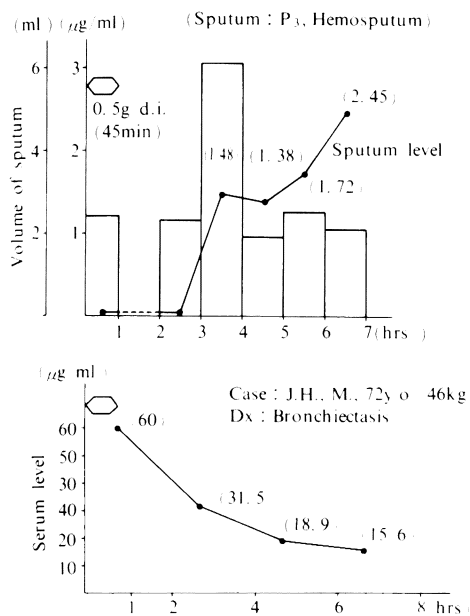
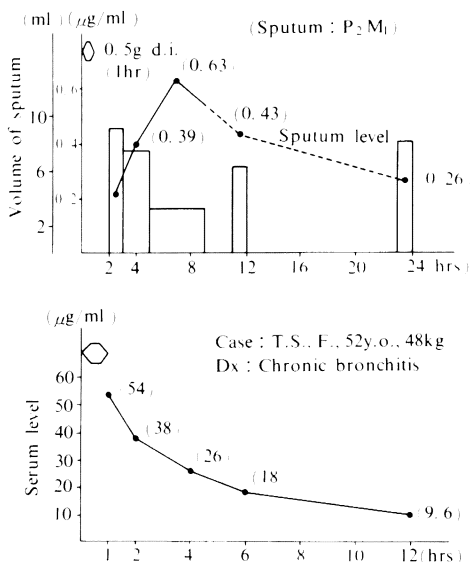


Fig. 15 Sputum and serum levels of CTRX (3)



どの改善度を参考にし、さらに起炎菌の判明した症例では菌の消長を重視した。

総合的効果判定は、以上のことを重視した上で、本剤投与後速やかに自他覚症状が改善し、起炎菌が消失したものを著効(≡)、本剤使用後3～4日で自他覚症状が軽減し、投与終了時には起炎菌が消失または減少したものを有効(≡)とした。また、自他覚症状はある程度改善したものの治癒には至らず、検査所見にも軽度の改善が認められて無効といえないものをやや有効(+)とし、自他覚症状、検査所見ともに不変または増悪したものを無効(-)とした。

安全性に関しては、投与後の自他覚所見や臨床検査成績より副作用の有無について検討を加えた。

3. 臨床成績

Table 2 に総合的臨床成績を中心として、症例ごとに投与量、検査成績の一部、副作用などを一括して示し、Table 3 に各疾患別による総合臨床効果をまとめ、さらに Table 4 に分離別細菌学的効果を示した。

総合臨床効果では、著効9例、有効18例、やや有効4例、無効3例で、全体の有効率は34例中27例が有効以上で79.4%であった。

疾患群別臨床効果では、肺炎、肺化膿症、膿胸では19例中16例、84.2%の有効率であり、慢性気管支炎、気管

支拡張症では12例中9例、75%の有効率であった (Table 3)。

分離菌別細菌学的効果では、*S. pneumoniae* は3株中3株 (100%) が消失し、*H. influenzae* も6株中6株 (100%) が消失した。しかし、*P. aeruginosa* は5株分離されたが、1株のみ消失し、残りの4株は存続または減少にとどまった。全体的な菌消失率は、消失と菌交代を含めると74.1%であった (Table 4)。

4. 副作用

本剤投与前後における自、他覚的副作用の発現の有無を検討するとともに (Table 2)、血液生化学的検査を実施し、その推移を Fig. 16～18 に示した。

臨床検査値において、症例4、17、21、24の計4例に GOT、GPT の軽度の上昇がみられたが、そのまま投与を続行し、投与終了後には正常化した。血液検査および腎機能上の異常は認められず、自覚的にも副作用の発現をみなかった。

III. 考 案

CTRX は、スイスの F. Hoffmann-La Roche 社が開発した新しい注射用セファロsporin系抗生物質である。構造的には、CTX、CMX、CZX などと共通して7-aminocephalosporanic acid (7-ACA) の7位側鎖に2-aminothiazolin環とmethoxy-imino基を有する、いわゆるATOICs (Aminothiazolyl-oxyimino acetamido cepha-

Table 2 Clinical and bacteriological effects of CTRX

No.	Name Age Sex Wt.	Clinical diagnosis	Dosis (days) Total	Bacteriology	WBC, CRP, ESR	Chest X-ray	Effect*	Side effect Remarks
1	T.I. 23 M 55	Bronchiectasis	0.5g × 2 (7) 7g	<i>H. influenzae</i> (++) <i>K. ozaenae</i> (++) ↓ <i>P. aeruginosa</i> , a few	7,900 3 (+) 18 ↓ ↓ ↓ 6,700 (+) 15	Moderately improved	(++)	(-)
2	A.U. 59 F 49	Bronchiectasis (Rheumatoid arthritis)	0.5g × 2 (14) 14g	<i>H. influenzae</i> (+++) <i>P. aeruginosa</i> , a few ↓ <i>P. aeruginosa</i> , a few	10,500 4 (+) 97 ↓ ↓ ↓ 7,100 5 (+) 116	Not changed	(+)	(-)
3	J.H. 72 M 46	Bronchiectasis	0.5g × 2 (7) 7g	<i>E. coli</i> , a few <i>K. aerogenes</i> , a few ↓ <i>P. aeruginosa</i> , a few	4,800 2 (+) 40 ↓ ↓ ↓ 5,300 2 (+) 44	Slightly improved	(+)	(-)
4	K.I. 43 F 62	Pneumonia	0.5g × 2 (14) 14g	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ Normal flora	12,400 6 (+) 126 ↓ ↓ ↓ 5,300 (-) 24	Remarkably improved	(+++)	GOT 30 GPT 48 40 76
5	U.F. 46 M 53	Pneumonia	0.5g × 2 (7) 7g	<i>P. aeruginosa</i> (+) <i>E. cloacae</i> (+) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+) <i>E. cloacae</i> (+)	6,700 3 (+) 25 ↓ ↓ ↓ 4,700 (-) 4	Moderately improved	(++)	(-)
6	K.N. 59 F 45	Bronchiectasis	0.5g × 2 (7) 7g	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ Normal flora	6,000 (+) 42 ↓ ↓ ↓ 5,500 (-) 13	Slightly improved	(++)	(-)
7	T.Y. 64 F 54	Pneumonia	1g × 2 (14) 28g	Normal flora	9,300 2 (+) 42 ↓ ↓ ↓ 5,800 (+) 40	Moderately improved	(++)	(-)
8	T.N. 83 M 53	Pneumonia (Prostata cancer)	1g × 2 (14) 28g	Normal flora	3,700 6 (+) 120 ↓ ↓ ↓ 5,300 3 (+) 112	Moderately improved	(+)	(-)
9	K.N. 73 F 34	Bronchiectasis	0.5g × 2 (7.5) 7.5g	<i>E. coli</i> <i>K. oxytoca</i> ↓ <i>E. cloacae</i> <i>S. marcescens</i>	4,900 3 (+) 63 ↓ ↓ ↓ 3,900 (±) 86	Slightly improved	(++)	(-)
10	K.M. 68 M 60	Pneumonia	1g × 2 (13) 26g	Normal flora	7,200 6 (+) 73 ↓ ↓ ↓ 4,200 (+) 30	Remarkably improved	(+++)	(-)

*(+++ Excellent, (++) Good, (+) Fair, (-) Poor

Table 2 (Continued)

No.	Name Age Sex Wt.	Clinical diagnosis	Dosis (days) Total	Bacteriology	WBC, CRP, ESR	Chest X-ray	Effect*	Side effect Remarks
11	T.S. 52 F 48	Pyothorax	1g × 2 (14) 28g	<i>Peptostreptococcus</i>	9,300 6 (+) 102 ↓ ↓ ↓ 7,000 2 (+) 95	Moderately improved	(++)	(-)
12	M.F. 27 F 40	Chronic bronchitis	1g × 2 (10) 20g	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ Normal flora	13,800 6 (+) 92 ↓ ↓ ↓ 6,700 (-) 29	Moderately improved	(++)	(-)
13	Y.H. 91 F 40	Pneumonia	1g × 2 (14) 28g	No sputum	11,500 4 (+) 45 ↓ ↓ ↓ 9,900 3 (+) 38	Slightly improved	(+)	(-)
14	K.M. 45 M 64	Chronic bronchitis	1g × 2 (7) 14g	<i>S. pneumoniae</i> (+++) <i>P. aeruginosa</i> , a few ↓ <i>Ps. aeruginosa</i> (+++)	4,600 3 (+) 42 ↓ ↓ ↓ 4,500 (+) 28	Not changed	(++)	(-)
15	K.O. 61 F 38	Bronchiectasis	1g × 2 (5) 10g	<i>K. aerogenes</i> (+++) <i>B. asaccharolyticus</i> (++) ↓ <i>K. aerogenes</i> (+++) <i>B. asaccharolyticus</i> (+++)	8,500 5 (+) 60 ↓ ↓ ↓ 6,500 6 (+) 68	Not changed	(-)	(-)
16	K.N. 90 M 52	Pneumonia	1g × 1 (14) 14g	Normal flora	10,900 6 (+) 58 ↓ ↓ ↓ 5,700 2 (+) 28	Moderately improved	(++)	(-)
17	S.S. 79 M 47	Pneumonia	1g × 1 (14) 14g	Normal flora	10,600 6 (+) 80 ↓ ↓ ↓ 7,300 (+) 12	Slightly improved	(++)	GOT GPT 24 13 55 58 38 38
18	F.H. 30 M 55	Pneumonia	1g × 2 (7) 1g × 1 (7) 21g	No sputum	19,000 6 (+) 35 ↓ ↓ ↓ 6,000 (-) 2	Remarkably improved	(+++)	(-)
19	T.M. 77 M 34	Chronic bronchitis	1g × 1 (14) 14g	<i>K. aerogenes</i> (+) ↓ No sputum	7,200 2 (+) 60 ↓ ↓ ↓ 3,700 (±) 15	Not changed	(++)	(-)
20	T.Y. 64 M 75	Pneumonia	1g × 1 (14) 14g	Normal flora	11,400 6 (+) 62 ↓ ↓ ↓ 7,200 (±) 6	Remarkably improved	(+++)	(-)

*(+++ Excellent, (++) Good, (+) Fair, (-) Poor

Table 2 (Continued)

No.	Name Age Sex Wt.	Clinical diagnosis	Dosis (days) Total	Bacteriology	WBC,	CRP,	ESR	Chest X-ray	Effect*	Side effect Remarks
21	S.O. 56 F 45	Pneumonia	1g × 2 (11) 22g	Normal flora	6,000 ↓ 4,900	6 (+) ↓ (±)	132 ↓ 51	Moderately improved	(++)	GOT 16 GPT 7 144 107 27 44
22	H.M. 60 M 45	Pneumonia	1g × 2 (14) 28g	Normal flora	5,300 ↓ 5,000	(+) ↓ (±)	70 ↓ 24	Moderately improved	(++)	(-)
23	S.O. 66 F 48	Pneumonia	1g × 2 (14) 28g	Normal flora	6,000 ↓ 4,900	(±) ↓ (±)	38 ↓ 31	Remarkably improved	(++)	(-)
24	T.N. 45 M 62	Pyothorax	0.5g × 2 (5) 5g	(-)	11,800 ↓ 9,500	6 (+) ↓ 6 (+)	127 ↓ 140	Not changed	(-)	GOT 25 GPT 20 81 115 44 80
25	I.F. 54 F 50	F.U.O. (Ovarial cancer)	1g × 2 (12) 24g	Normal flora	11,200 ↓ 7,600	6 (+) ↓ (+)	54 ↓ 39	Not changed	(++)	(-)
26	K.M. 45 M 65	Chronic bronchitis	0.5g × 2 (5) 5g	<i>S. pneumoniae</i> (+++) <i>P. aeruginosa</i> , a few ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+++)	7,200 ↓ 4,400	3 (+) ↓ (-)	60 ↓ 22	Not changed	(+++)	(-)
27	H.F. 71 M 56	Pneumonia (DIFP)	1g × 1 (7) 7g	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ Normal flora	8,000 ↓ 7,700	6 (+) ↓ 2 (+)	105 ↓ 107	Moderately improved	(+++)	(-)
28	Y.Y. 36 M 60	Pneumonia	1g × 1 (7) 7g	<i>S. pneumoniae</i> (+++) ↓ Normal flora	11,500 ↓ 5,400	3 (+) ↓ (-)	112 ↓ 70	Remarkably improved	(+++)	(-)
29	A.Y. 50 M 52	Chronic bronchitis	2g × 1 (10) 20g	Normal flora	11,500 ↓ 6,700	6 (+) ↓ (+)	120 ↓ 55	Moderately improved	(+++)	(-)
30	U.K. 76 M 50	DIFP	0.5g × 2 (14) 14g	<i>P. aeruginosa</i> , a few <i>K. aerogenes</i> , a few ↓ Normal flora	6,000 ↓ 6,400	3 (+) ↓ 2 (+)	65 ↓ 58	Not changed	(-)	(-)

*(+++ Excellent, (++) Good, (+) Fair, (-) Poor

Table 2 (Continued)

No.	Name Age Sex Wt.	Clinical diagnosis	Dosis (days) Total	Bacteriology	WBC, CRP, ESR	Chest X-ray	Effect*	Side effect Remarks
31	F.N. 33 F 47	Lung abscess	1g × 2 (14.5) 29g	No sputum	7,600 (+) 73 ↓ ↓ ↓ 4,300 (-) 36	Remarkably improved	(++)	(-)
32	G.K. 71 M 56	Pneumonia	1g × 2 (13) 26g	<i>S. epidermidis</i> (++) ↓ No sputum	14,500 6 (+) 46 ↓ ↓ ↓ 5,000 (+) 27	Remarkably improved	(++)	(-)
33	K.M. 46 M 63	Chronic bronchitis	1g × 1 (5) 5g	<i>S. aureus</i> , a few ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+++)	8,500 (+) 14 ↓ ↓ ↓ 4,400 (±) 9	Not examined	(+++)	(-)
34	H.U. 25 F 45	Acute cholecystitis	1g × 2 (16) 32g	Unknown	9,800 6 (+) 71 ↓ ↓ ↓ 5,800 (-) 18	N.P.	(++)	(-)

*(+++ Excellent, (++) Good, (+) Fair, (-) Poor

Table 3 Clinical efficacy of CTRX

	Excel- lent	Good	Fair	Poor	Total
Pneumonia	6	8	2		16
Lung abscess		1			1
Pyothorax		1		1	2
Chronic bronchitis	3	3			6
Bronchiectasis		3	2	1	6
D.I.F.P.				1	1
F.U.O.		1			1
Cholecystitis		1			1
	9	18	4	3	34

Efficacy rate 27/34 (79.4%)

losporins)に属している。これらの ATOICs の構造上の相違点はセフェム骨格の 3 位置換基の構造修飾にあり、本剤は triazin 環を有している。この 3 位側鎖の構造修飾が ATOICs (CTX, CMX, CZX, CTRX) の抗菌力や体内動態の差に関係してくることが考えられている。本剤は ATOICs の中で分子量が最も大きく、血清蛋白結合率が最も高く、尿中排泄率が最も低く、血中半減期が最も長い³⁾。

Table 4 Bacteriological efficacy of CTRX

	No. of strains	Eradi- cated	Per- sisted	Changed
<i>S. pneumoniae</i>	3	3		
<i>S. aureus</i>	1			1
<i>S. epidermidis</i>	1	1		
<i>E. coli</i>	2			2
<i>K. aerogenes</i>	4	2	1	1
<i>K. ozaenae</i>	1	1		
<i>K. oxytoca</i>	1			1
<i>H. influenzae</i>	6	6		
<i>E. cloacae</i>	1		1	
<i>P. aeruginosa</i>	5	1	4	
<i>B. asaccharolyticus</i>	1		1	
<i>Peptostreptococcus</i>	1	1		
	27	15	7	5

Eradication rate 15 + 5/27 (74.1%)

抗菌力の面では、本剤は広域スペクトラムを有し、*E. coli*, *K. pneumoniae* はもとより、*P. mirabilis*, *H. influenzae* に強い抗菌活性を有し、その作用は殺菌的で、 β -lactamase に対しても、いわゆる cefuroxime 型の

Fig. 16 Laboratory data before and after administration of CTRX (1)

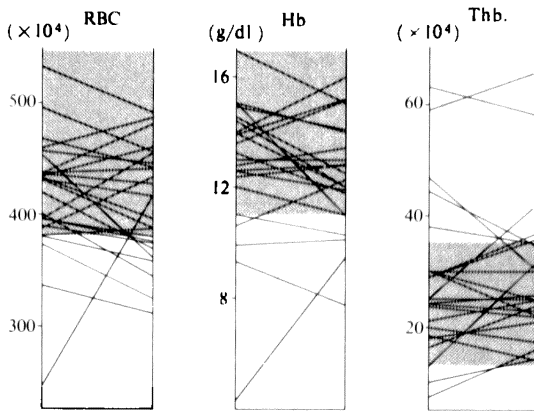


Fig. 17 Laboratory data before and after administration of CTRX (2)

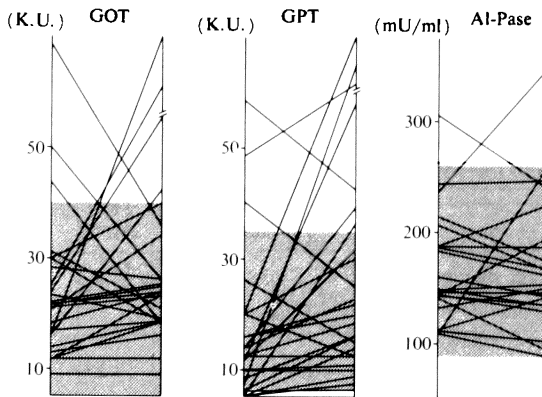
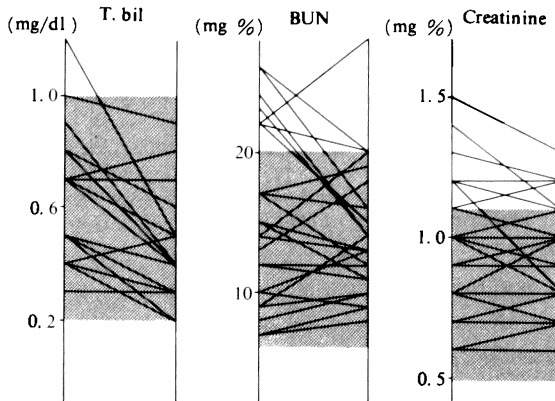


Fig. 18 Laboratory data before and after administration of CTRX (3)



ものを除けば極めて安定である⁹⁾。

私達の検討成績では、各種臨床分離株に対する本剤の抗菌力は、対照としたCPZ, CMZ, CEZと比較して *H. influenzae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *K. aerogenes*, *E. cloacae*, *A. anitratus* に対しては最も優れたMIC値を示し、*P. aeruginosa* に対してはCPZについて抗菌活性が認められた。

慢性気道感染症患者3名に本剤0.5gを点滴静注した場合、高い血中濃度が得られ、かつその持続は長く、最高血中濃度は点滴終了時にみられ、37.5~60.0 μ g/mlで、12時間後でも9.6 μ g/mlの濃度が測定された。同時に行った喀痰内移行では、その最高値は0.63~2.45 μ g/mlで、24時間後でも0.26 μ g/mlであった。このように本剤は、その血中半減期が長いことが特徴であり、第3世代セフェム系抗生物質の中で血中半減期が長いといわれるCPMの4.5時間やCTTの3.0時間などより、さらに長く、7~8時間である⁹⁾。

臨床的には、32例の呼吸器感染症、1例の胆のう炎、1例の不明熱の計34例に本剤を1回0.5~2g、1日1~2回点滴静注した場合の総合臨床効果は、著効10例、有効17例、やや有効4例、無効3例で、その有効率は79.4%と優れた成績であった。

細菌学的には、菌が検出され同定が可能であった27株中15株が消失、5株が菌交代、7株が持続し、菌交代も含めた菌消失率は74.1%と良好な成績であった。

副作用としては、GOT, GPTの軽度の上昇が4例に認められたが、いずれも投与終了後に正常化した。

以上の成績より、本剤の臨床のおよび細菌学的効果は優れたものであり、広く呼吸器感染症を中心とした細菌感染症に対して有効かつ安全な抗生剤として期待されるものと考えられた。

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 (Ro13-9904)、仙台、1982
- 2) 山口恵三：マイクロイオン希釈法(MIC2000)による細菌感受性試験。Chemotherapy 30: 1515~1516, 1982
- 3) 原 耕平, 鈴木洋司：第3世代セフェム系抗生物質——その有用性について——Ceftizoxime (CZX)。診断と治療 71: 1364~1370, 1983
- 4) NEU, H. C. et al.: Antibacterial activity of ceftriaxone (Ro13-9904), a β -lactamase-stable cephalosporin. Antimicrob. Agents Chemother. 19: 441~423, 1981
- 5) 小林宏行, 押谷 浩：第3世代セフェム系抗生物質——その有用性について——Ceftriaxone (CTR)。診断と治療 71: 1393~1397, 1983

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFTRIAZONE
(Ro 13-9904), A NEW CEPHALOSPORIN ANTIBIOTIC

YOJI SUZUYAMA, MIKIO OKA, YOSHIKI FUKUDA, KOICHI WATANABE,
NAOMI ITO, HIKARU TANAKA, YOSHITERU SHIGENO, ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA

The Second Department of Internal Medicine,
Nagasaki University School of Medicine

CHIKAKO MOCHIDA, KAZUYUKI SUGAWARA and KEIZO YAMAGUCHI
Department of Clinical Laboratory Nagasaki University Hospital

KAZUHIRO OKUNO

Omura Municipal Hospital

TOSHIYUKI OYE

National Higashisaga Hospital

HIROMARU IWASAKI

Nagasaki City General Hospital

AKIRA IKEBE

Nagasaki Municipal Hospital

Laboratory and clinical studies on ceftriazone (CTRZ, Ro 13-9904), a novel cephalosporin derivative developed by F. Hoffmann-La Roche Co., Ltd. were carried out with following results.

1) Antibacterial activity

The *in vitro* antibacterial activity of CTRZ was tested by the serial microbroth dilution method using MIC 2000 system (Dynateck Co.). The minimum inhibitory concentrations (MICs) of CTRZ against 30 standard strains and 342 clinical isolates (*S. aureus* 30, *S. faecalis* 30, *E. coli* 30, *K. aerogenes* 30, *E. cloacae* 29, *P. mirabilis* 30, *P. vulgaris* 30, *H. influenzae* 43, *S. marcescens* 30, *P. aeruginosa* 30, *A. anitratus* 30) were compared with those of cefoperazone (CPZ), cefmetazole (CMZ) and cefazolin (CEZ). Antibacterial activity of CTRZ against *S. aureus* was one to three tubes less potent than that of CMZ and CEZ. On the other hand, it was strongest among antibiotics tested against almost all gram-negative rod bacteria except *P. aeruginosa*. CPZ was most active against *P. aeruginosa* and CTRZ followed.

2) Serum and sputum levels in patients with chronic respiratory tract infections

Three patients with chronic R.T.I. were objected in this study. Serum and sputum levels of CTRZ were measured by thin-layer cup method after administration at a dose of 0.5 gram by intravenous drip infusion. The peak serum concentration was obtained at the end of drip infusion and the values were 60.0, 54.0 and 37.5 $\mu\text{g/ml}$ respectively. Peaks of sputum levels were 2.45, 0.63 and 1.45 $\mu\text{g/ml}$ and the sputum concentration still remained 0.26 $\mu\text{g/ml}$ at 24 hours after drip infusion of CTRZ.

3) Clinical evaluation and adverse reaction

32 patients with respiratory tract infections (pneumonia 16, lung abscess 1, pyothorax 2, chronic bronchitis 6, bronchiectasis 6 and D.I.F.P. 1), one patient with cholecystitis and one patient with fever of unknown origin were treated with 0.5 ~ 2 gram of CTRZ daily for 5 to 16 days by intravenous drip infusion. Twenty seven of 34 patients responded satisfactory to the treatment and the overall efficacy rate was 79.4% (excellent 9, good 18, fair 4, poor 3). Subjective and objective symptoms, hematological and biochemical data and renal functions were checked up before and after administration of CTRZ. Total of four patients showed slight transient elevations of S-GOT and S-GPT.