

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

松本慶蔵・野口行雄*・田口幹雄・隆杉正和・坂本 翊
 原田知行・永武 毅・宍戸春美・高橋 淳・渡辺貴和雄
 長崎大学熱帯医学研究所内科
 (* 現 埼玉県立がんセンター)

要 旨

新抗生剤 ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904)に関し、呼吸器感染症を中心に検討した。呼吸器由来肺炎球菌(1981. 7. ~1982. 6. 分離)43株のMIC値は0.006~0.2μg/mlに分布し、同じく呼吸器由来肺炎桿菌26株のMIC値は0.025~3.13μg/mlに分布した。百日咳菌24株のMIC値は0.05~0.2μg/mlに分布した。1g 1時間点滴静注時の点滴終了時のピーク血清中濃度は68.5μg/ml、8時間後の血清中濃度は12.5μg/ml、8時間までの尿中回収率は25.8%、喀痰中ピーク濃度は1.91μg/mlであった。2g 1時間点滴静注時のピーク血清中濃度は194μg/ml、12時間後の血清中濃度は24.0μg/mlであった。喀痰中ピーク濃度は3.67μg/mlであった。CTRXの喀痰中移行率は1.9~2.8%であり、他のセフェム剤の移行率とほぼ同等であった。CTRXはdoxycycline (DOXY)またはminocycline (MINO)と同様に、血中に長時間留まるか、セフェム剤一般と同様に気管支分泌型と考えられる。急性気管支炎1例、慢性気管支炎7例、気管支拡張症2例、慢性気管支細気管支炎2例、急性膀胱炎3例に本剤1日1回1~2gの投与を行い、著効4例、有効10例、やや有効1例の成績を得た。やや有効例は緑膿菌感染症(気管支拡張症)であった。1日1回の点滴静注で80%の有効率を示したのは本剤の血中半減期が長いことに起因すると考えられた。副作用は1例に頭痛を認めた。

緒 言

本研究は新しいセファロsporin系抗生物質 ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904)に関する報告である。近年の抗生物質、特にセフェム系抗生物質の開発は目覚ましいものがあり、その中でも本剤の特徴は非常に長い血中半減期¹⁾にある。すなわち、血中半減期が長いため患者に対して1日1回の投与で済むことより1日の投与量、結局は総投与量を他のセフェム剤の1/2~1/3に減らし得るのではないかということが考えられる一方で、長い血中半減期により、アレルギー反応の出現した場合に、薬剤の排泄の遅延による障害が出るのではないかという危惧がある。これらの点を踏まえて、私共は本剤の血中半減期が長いことが、呼吸器感染症の治療にいかん反映されるかについて、明確にすべく研究を行ったので報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力測定

呼吸器病原性の明確な肺炎球菌37~43株(1981. 7.

~1982. 6. の間に分離)、肺炎桿菌26株、百日咳菌24株の最小発育阻止濃度「MIC」を日本化学療法学会標準法に準じて寒天平板稀釈法で測定した。用いた培地はそれぞれ家兔血液加 Trypticase soy agar (BBL)、Trypticase soy agar (BBL)、15%馬血液および1%グリセリン加 Bordet-Gengow agar base (OXOID)²⁾で、接種菌液は10⁶cfu/mlとした。

2. 体液中濃度測定

血清中濃度、喀痰中濃度、尿中排泄量の測定を Table 1 に示した症例の Case 3 および Case 5 の2症例で行った。Case 3 では本剤1g 1時間点滴静注時における血清中濃度、喀痰中濃度、尿中排泄量の測定を行った。Case 5 では本剤2g 1時間点滴静注時における血清中濃度と喀痰中濃度の測定を行った。

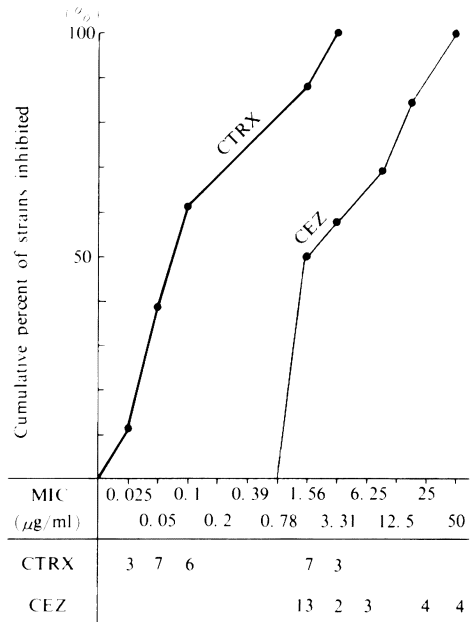
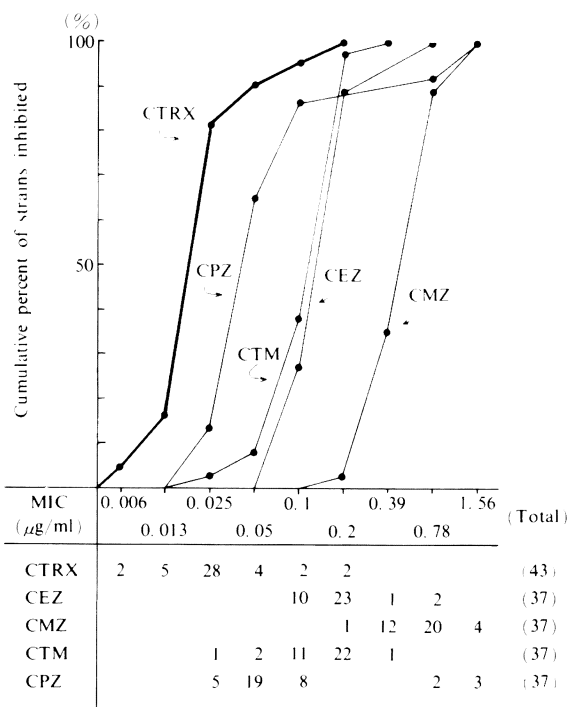
濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC6633を検定菌とし、Trypticase soy agar (BBL)を培地とするカッフ法(力価検定プレート使用)で行い、標準曲線はpH7.2 1/15M リン酸緩衝液の稀釈系列で作製し、濃度は最小自乗法により、計算で求めた。

Table 1 Clinical results of CTRX

Case	Name	Age (y.o.)	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Causative organism	Dosage	Clinical effect	Side effect
1	R.M.	54	F	49.5	Acute bronchitis	<i>H. influenzae</i> 1×10^7 /ml \rightarrow (-)	1 g \times 2, 5 days	Good	Headache
2	C.K.	81	F	42.5	Chronic bronchitis	<i>S. aureus</i> 2×10^7 /ml \rightarrow 7×10^5 /ml	1 g \times 1, 8 days	Good	(-)
3	T.K.	72	F	44.8	Chronic bronchitis (lung cancer)	<i>H. influenzae</i> 2×10^7 /ml \rightarrow (-)	1 g \times 1, 5 days	Good	(-)
4	H.O.	70	F	56	Chronic bronchitis (bronchial asthma)	<i>B. catarrhalis</i> 7×10^7 /ml \rightarrow (-)	1 g \times 1, 5 days	Good	(-)
5	T.S.	79	F	43	Chronic bronchitis (congestive cardiomyopathy)	<i>P. aeruginosa</i> 3×10^8 /ml \rightarrow (-)	1 g \times 1, 4 days 2 g \times 1, 4 days	Good	(-)
6	K.K.	87	M	52	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> 8×10^8 /ml \rightarrow (-)	1 g \times 1, 5 days	Excellent	(-)
7	I.Y.	57	F	82	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> 6×10^8 /ml \rightarrow (-)	1 g \times 1, 5 days	Good	(-)
8	T.Y.	74	M	48	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> 2×10^7 /ml \rightarrow (-)	1 g \times 1, 5 days	Excellent	(-)
9	Y.N.	65	F	43	Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> 8×10^8 /ml \rightarrow 2×10^7 /ml	1 g \times 1, 5 days	Fair	(-)
10	S.M.	68	F	46	Bronchiectasis	Mixed infection	1 g \times 1, 3 days	Good	(-)
11	S.N.	71	M	41	Chronic broncho-bronchiolitis	<i>H. influenzae</i> 10^8 /ml \rightarrow (-) <i>P. aeruginosa</i> 10^5 /ml \rightarrow 10^8 /ml	1 g \times 2, 5 days	Good	(-)
12	M.K.	78	F	31.5	Chronic broncho-bronchiolitis	<i>H. influenzae</i> 4×10^8 /ml \rightarrow (-) <i>P. aeruginosa</i> 1×10^8 /ml \rightarrow 4×10^8 /ml	2 g \times 1, 1 day 1 g \times 1, 14 days	Good	(-)
13	Y.M.	57	F	50	Acute cystitis	<i>E. coli</i> 6×10^7 /ml \rightarrow (-)	1 g \times 2, 7 days	Excellent	(-)
14	Y.E.	61	F	43	Acute cystitis	<i>E. coli</i> 6×10^7 /ml \rightarrow (-)	1 g \times 1, 3 days	Excellent	(-)
15	Y.E.	61	F	43	Acute cystitis	<i>E. coli</i> 1×10^8 /ml \rightarrow (-)	1 g \times 1, 5 days	Good	(-)

Fig. 1 MICs of CTRX against respiratory pathogenic *S. pneumoniae*, 37~43strains, inoculum size 10⁶cfu/ml (1981. 7~1983. 6)

Fig. 2 MICs of CTRX against respiratory pathogenic *K. pneumoniae*, 26 strains, inoculum size 10⁶cfu/ml



3. 投与対象症例

呼吸器感染症(急性気管支炎1例, 慢性気管支炎7例, 気管支拡張症2例, 慢性気管支細気管支炎2例), 尿路感染症3例に本剤を投与し, 細菌学的効果, 臨床的效果を判定し, 本剤投与前後の血液・生化学的検査, 副作用について検討を行った。投与量は1回1~2g, 1日1回投与を原則とした。臨床効果の判定は著効, 有効, やや有効, 無効とし, 判定基準は既報⁹⁾の基準に従った。

II. 成績

1. 抗菌力

Fig. 1に肺炎球菌のMIC成績を図示した。比較のためCEZ, CMZ, CTM, CPZのMIC成績も図示した。本剤のMICの分布は0.006~0.2μg/mlであり, 抗菌力の高い順にCTR, CPZ, CTM, CEZ, CMZであった。本剤が最もよい抗菌力を示した。

Fig. 2に肺炎桿菌のMIC成績を図示した。CEZとの比較も行った。CTRのMIC分布は0.025~3.13μg/ml, CEZのMIC分布は1.56~50μg/mlであったが, 両剤とも二峰性分布を示した。

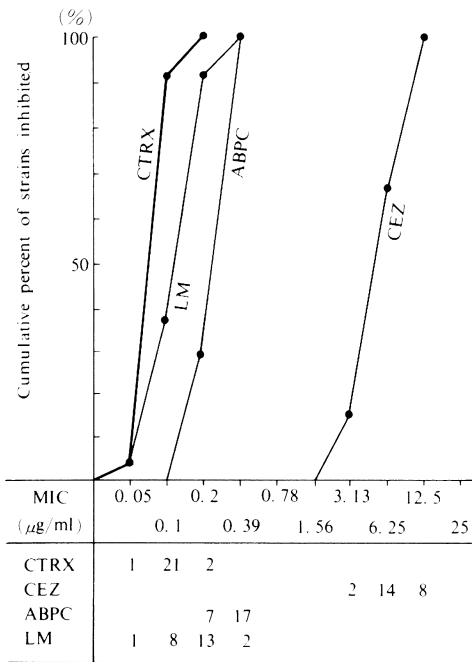
Fig. 3に百日咳菌のMIC成績を図示した。比較のためLM (kitasamycin), ABPC, CEZのMIC成績も図示した。本剤のMIC分布は, 0.05~0.2μg/mlで, 抗菌力の高い順にCTR, LM, ABPC, CEZであった。

2. 体液中濃度成績

Fig. 4にCase 3の血清中濃度, 喀痰中濃度および尿中排泄量の成績を図示した。ピーク血清中濃度は点滴終了直後にあり68.5μg/ml, 喀痰中濃度のピークは点滴終了後1時間45分経過後の喀出痰の1.91μg/mlであった。
(ピーク喀痰中濃度) / (ピーク血清中濃度) × 100 (%) で示される喀痰中移行率は2.8%であった。2日目以降の喀痰中濃度は0.48~1.55μg/mlであった。尿中回収率は8時間までで投与量の25.8%であった。

Fig. 5にCase 5の血清中濃度を図示した。本剤投与最終日であったため, 投与前値は前日投与の薬剤が血中に残存し15.2μg/mlを示した。2g 1時間点滴静注時のピーク濃度は点滴終了直後の194μg/mlであった。本症例の喀痰は高齢のため自己記載ができず喀出時間が必ずしも明確でなかったが, 1g投与時は1.67~2.95μg/ml, 2g投与時は2.16~3.67μg/mlであり, 喀痰中移行率は2g投与時1.9%であった(なお実験日には心不全は改善していた)。

Fig. 3 MICs of CTRX against *B. pertussis*, 24 strains, inoculum size 10^6 cfu/ml



3. 臨床成績

Table 1 に本剤投与症例の成績を示した。

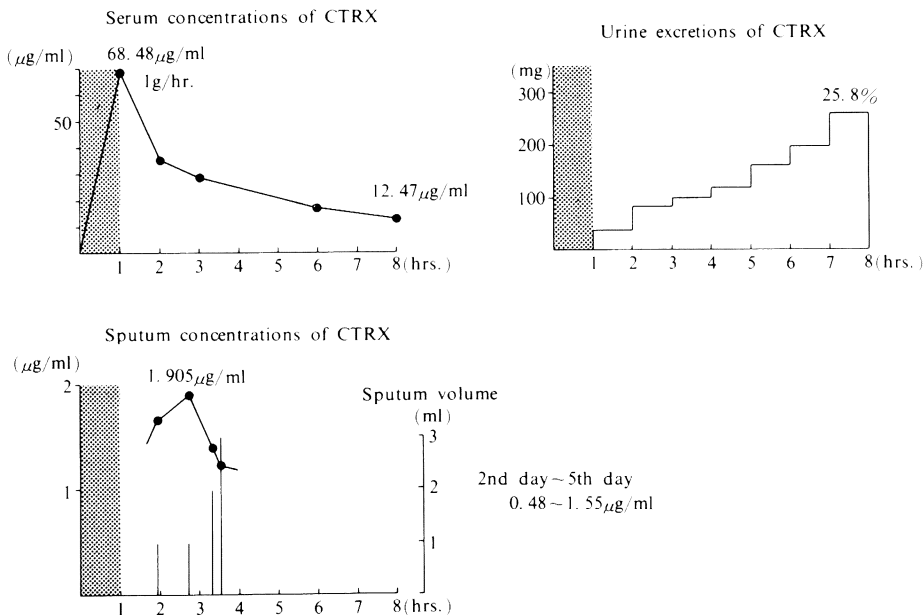
呼吸器感染症のうち急性気管支炎1例はインフルエンザ菌感染症で除菌され有効であった。慢性気管支炎7例ではインフルエンザ菌感染4例、プランハメラ感染1例、黄色ブドウ球菌感染1例、緑膿菌感染1例であったが、黄色ブドウ球菌のみ除菌されず、他はすべて除菌され著効もしくは有効であった。気管支拡張症2例では緑膿菌感染1例、病原菌が特定できなかった混合感染1例であったが、緑膿菌は除菌できず無効で、混合感染例は有効であった。慢性気管支細気管支炎2例では、2例ともインフルエンザ菌と緑膿菌の二菌感染であり、インフルエンザ菌は除菌できたが、緑膿菌は除菌できなかった。しかしながら、2例とも臨床的には有効であった。したがってこの2例ではインフルエンザ菌が感染の主体であったと判断される。

尿路感染症3例はいずれも急性膀胱炎で、全て大腸菌感染症であり、本剤投与により除菌され、著効もしくは有効であった。

Table 2 に本剤投与前と投与後の血液検査、生化学検査、尿検査の成績を示した。本剤投与前後で、異常値を示した症例はなかった。

副作用は1例のみで、本剤投与後に頭痛を訴えたが、継続投与が可能であり、投与終了後には消失した。

Fig. 4 Case, T.K., 72y.o., Female, 45kg, Chr. bronchitis, Lung cancer

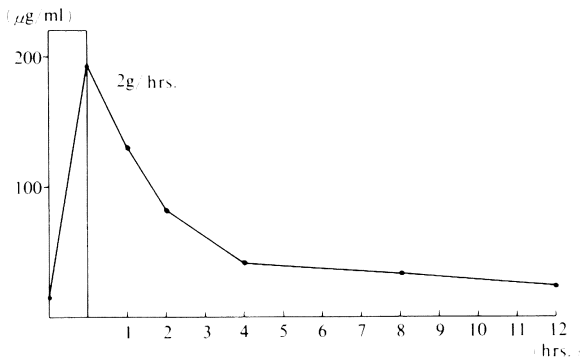


2nd day - 5th day
0.48 - 1.55 μ g/ml

III. 考 察

抗生物質の研究・開発は近年目覚ましい発展をとけ、特にセフェム系薬剤については抗菌力の増強、β-ラクタマーゼに対する安定性などの著しい進歩をみた。本剤は第三世代のセフェム剤とほぼ同等^{5,6)}の *in vitro* 抗菌力および抗菌スペクトラムに加えて特に血中半減期が長いことに特徴^{1,2)}がある。私共の実験成績でも、Fig. 4 の 1

Fig. 5 Serum concentrations of CTRX (Case, T.S., 79y.o., Female, 43kg, Chronic bronchitis)



g 1 時間点滴静注後 8 時間での血清中濃度は 12.5µg/ml で点滴終了直後のピーク値の 18% の濃度を示し、Fig. 5 の 2g 1 時間点滴静注後 24 時間に相当する前値 15.2µg/ml を示していた。12 時間後は 24.0µg/ml で、これは点滴終了直後のピーク値の 12.4% の濃度であった。これらの成績は doxycycline (DOXY)⁷⁾あるいは minocycline (MINO)⁸⁾の血清中濃度の推移のパターンと類似している。しかしながら、DOXY, MINO の喀痰中移行率⁹⁾は 30% 前後であるが、本剤の喀痰中移行率は 1.9~2.8% と低値であり、従来のセフェム剤の移行率と大きな差は認められていない。したがって、本剤は血中に長時間留まっても、セフェム剤本来の性質は失っていないと考えられ、本剤も気管支分泌型¹⁰⁾と考えられる。すなわち、気道感染症の治療に本剤を用いれば、ほぼ *in vitro* 抗菌力に見合う臨床効果が得られるものと推察される。

本剤はインフルエンザ菌に対する *in vitro* 抗菌力が優れており、私共の臨床成績においても、インフルエンザ菌は全て除菌され、*in vitro* 抗菌力を反映するものと考えられた。

本剤は血清中濃度パターンが DOXY, MINO タイプのセフェム剤であるが、長時間血中に留まることに、どのようなメリットがあるのかという点がポイントと思われる。一般に抗生物質の排泄経路は腎または肝であるが、呼吸器感染症において重要な点は、気管支分泌型である

Table 2 Laboratory findings

Case	RBC($\times 10^4$)		WBC		GOT		GPT		Al-P		BUN		S-Creatinine		Proteinuria	
	B*	A**	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	468	390	9,300	6,400	20	21	15	16	8.9	7.2	17.3	14.8	1.2	1.0	-	-
2	320	330	5,200	5,800	45	42	13	16	7.1	7.1	16.1	14.7	1.0	1.0	-	-
3	405	392	4,700	5,200	18	16	8	11	138	146	13	19	0.8	0.8	-	-
4	498	485	9,400	8,400	16	23	9	13	203	192	13	12	0.7	0.7	-	-
5	371	397	9,900	17,100	30	19	57	22	457	238	21	28	0.8	0.9	-	-
6	485	494	6,600	7,100	23	32	22	23	17.4	19.4	16.5	14.0	1.1	1.2	-	-
7	432	439	3,600	3,600	32	28	29	23	6.4	6.2	13.8	13.6	0.9	0.8	-	-
8	450	428	5,800	5,800	21	28	16	20	7.1	7.0	21.1	18.6	1.1	1.2	-	-
9	480	486	9,300	7,200	19	30	15	14	8.4	8.1	15.2	15.1	1.0	0.9	-	-
10	420	392	6,800	5,100	11	15	6	9	142	138	16	19	0.7	0.8	-	-
11	417	410	6,700	7,600	13	20	11	19	196	214	8	7	0.6	0.6	-	-
12	463	485	13,100	8,400	28	28	13	19	184	187	14	18	0.9	0.8	-	-
13	400	442	8,900	6,000	19	20	15	19	4.8	5.0	11.1	14.7	0.8	0.8	-	-
14	449	439	11,300	9,000	19	13	17	14	128	126	10	12	0.8	0.8	-	-
15	417	395	14,500	9,000	16	14	10	9	108	101	12	11	0.7	0.7	-	-

* : Before treatment, ** : After treatment

か、肺胞分泌型であるかという点である。本剤は気管支分泌型であるというセフェム剤本来の性質を失っていないと考えられるので、長時間血中に留まっていることが、長時間気管支へ本剤が分泌されることを意味するものと考えられ、インフルエンザ菌による気道感染症において本剤1日1回の投与で全例除菌され、臨床的にも有効であったことを裏付けたものと推察される。また、肺炎球菌に対する抗菌力も極めて優れており、全株 $0.2\mu\text{g/ml}$ 以下で抑えられており、臨床的にも優れた効果が得られると推察されるが、本剤投与症例には肺炎球菌感染症はなかった。

第三世代のセフェム剤はブドウ球菌と腸球菌に対する抗菌力は低く、無効である場合が多いか、本剤もブドウ球菌感染症には無効であった。また緑膿菌感染症に対しても一定の効果が得られなかった。

本剤はインフルエンザ菌に対する抗菌力が優れている点から、百日咳菌に対する *in vitro* 抗菌力も優れているのではないかとこの考へのもとに、百日咳菌に対する抗菌力の測定を行ったが、本剤は LM よりも1管優れた抗菌力を示した。今後の臨床検討が望まれる。

本邦ではあまりかえりみられない疾病治療のための費用とその効果の問題を考慮すれば、1日1回の点滴静注治療で済むならば本剤のもつ経済的なメリットは大きいと思われる。

一方本剤のように、長時間体内に留まる薬物についての問題点は、副作用としての薬剤アレルギーと下痢がある。私共の経験例で両者例はなく、薬剤続行可能な頭痛の1例に留まっていたか、将来本剤を広範に用いる場合においては、従来のセフェム剤と異なる薬動力学を有する薬剤として、十分な臨床観察と副作用の発現の早期発見が必要となるものと思われる。

文 献

- 1) SEDDON, M.; R. WISE, A. P. GILLET & R. LIVINGSTON: Pharmacokinetics of Ro 13 9904, a broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18: 240~242, 1980
- 2) PATEL, I. H.; K. MILLER, R. WEINFELD & J. SPICEHANDLER: Multiple intravenous dose pharmacokinetics of ceftriaxone in man. *Chemotherapy* 27 (S-1): 47~56, 1981
- 3) 穴戸春美, 渡辺貴和雄, 松本慶蔵, 田嶋啓介: 最近分離された百日咳菌の薬剤感受性——piperazine β -lactam 剤に対する高感受性——。 *Chemotherapy* 28: 73~79, 1980
- 4) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫, 今岡 誠, 中島康雄, 渡辺貴和雄, 荒井登夫, 木村久男, 西岡きよ, 本田一陽: Cefatrizine に関する基礎的・臨床的研究——インフルエンザ菌およびインフルエンザ菌呼吸器感染症を中心に——。 *Chemotherapy* 24: 1800~1807, 1976
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫, 今岡 誠, 木村久男, 西岡きよ, 本田一陽: 静注用 Doxycycline 注射液に関する基礎的研究。 *Jap. J. Antibiotics.* 28: 740~744, 1975
- 8) 松本慶蔵, 木村久男, 野口行雄, 宇塚良夫, 本田一陽, 西岡きよ: 点滴静注用 Minocycline に関する研究。 *Jap. J. Antibiotics* 27: 302~306, 1974
- 9) MATSUMOTO, K. & Y. UZUKA: Concentrations of antibiotics in bronchiolar secretions of the patients with chronic respiratory infections. *Chemotherapy* 4: 73~78, 1976
- 10) 野口行雄: 抗生物質の気管支・肺胞系における吸収に関する研究。 *Chemotherapy* 30: 425~436, 1982

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

KEIZO MATSUMOTO, YUKIO NOGUCHI, MIKIO TAGUCHI, MASAKAZU TAKASUGI,
TASUKU SAKAMOTO, TOMOYUKI HARADA, TSUYOSHI NAGATAKE, HARUMI SHISHIDO,
ATSUSHI TAKAHASHI and KIWAO WATANABE
The Department of Internal Medicine,
Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

Laboratory and clinical studies on ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904), a new derivative of cephalosporin, were performed with the following results.

1) The MICs of CTRX against respiratory pathogenic organisms were measured using the agar plate dilution method with 10^6 cfu/ml inoculum. MICs of CTRX against 43 strains of *Streptococcus pneumoniae* ranged 0.006 to 0.2 $\mu\text{g/ml}$. MICs of CTRX against 26 strains of *Klebsiella pneumoniae* ranged 0.025 to 3.13 $\mu\text{g/ml}$. MICs of CTRX against 24 strains of *Bordetella pertussis* ranged 0.05 to 0.2 $\mu\text{g/ml}$.

2) Peak serum concentration in one patient with chronic bronchitis was 68.5 $\mu\text{g/ml}$ after CTRX 1 g intravenous administration over 1 hour period. And 8 hours later the serum concentration was 12.5 $\mu\text{g/ml}$. Peak sputum concentration was 1.91 $\mu\text{g/ml}$. Urinary excretions for 8 hours after administering were 25.8%.

Peak serum concentration in another patient with chronic broncho-bronchiolitis was 194 $\mu\text{g/ml}$ after CTRX 2 g intravenous administration over 2 hours period. And 12 hours later the serum concentration was 24.0 $\mu\text{g/ml}$. Peak sputum concentration was 3.67 $\mu\text{g/ml}$.

3) CTRX 1 ~ 2 g/day by instillation was administered against 15 patients and following results were obtained. In the cases of respiratory infections, CTRX was evaluated to be excellent in 4 cases, good in 10 cases and fair in 1 case with *P. aeruginosa* infection. In the cases of urinary tract infections, CTRX was evaluated to be excellent in two cases and good in one case.