

Ceftriaxone (Ro 13-9904) の基礎的・臨床的研究

—臨床効果と炎症組織内濃度との関連—

中村 孝・橋本伊久雄・沢田康夫・三上二郎

天使病院外科

斉藤美知子・戸次英一・辻崎正幸*

天使病院内科

西代博之・中西昌美・葛西洋一

北海道大学医学部第一外科

出口浩一

東京総合臨床検査センター研究部

要 旨

新しく開発された血中濃度持続時間の長い cephalosporin 系抗生剤 ceftriaxone (CTR_X, Ro 13-9904) の有用性を検討するため、臨床的に各種感染症に本剤を使用し、さらに一部の症例の手術時、各種体液、組織内の濃度測定を施行した。

急性虫垂炎などによる急性化膿性腹膜炎 8 例、急性、亜急性胆嚢炎 6 例、下肢血行障害 2 例を含む皮膚、軟部組織感染症 6 例の計 20 例に使用して、著効 7 例、有効 11 例、やや有効 2 例で、有効以上 90% の成績を認めた。副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

症例のうち胆嚢炎 6 例、腹膜炎 8 例(虫垂炎 7 例、十二指腸潰瘍穿孔 1 例)、下肢動脈硬化性動脈閉塞症 1 例、計 15 例の手術時に CTR_X 1 g を静注、各種体液、組織への移行を *E. coli* NIHJ JC-2 または *B. subtilis* ATCC 6633 による bioassay 法により検索した。CTR_X の胆汁移行は良好で、総胆管胆汁では 168.75~484.4 μg/ml に達し、胆嚢胆汁では、胆嚢管閉塞例は 8.99 μg/ml であったが、胆嚢管開存例は 156.3~500.0 μg/ml の高値を示した。胆嚢壁内濃度は 43.76~106.26 μg/g であった。炎症の強い虫垂壁へは 34.4~37.52 μg/g の移行を示し、浸出性腹水へは 11.72~34.38 μg/ml の移行を認めた。下肢切断患者の壊死組織は 4 時間後でも 0.58 μg/g であったが、正常皮膚は 34.4 μg/g、骨髄へは 12.52 μg/g の移行を示し、病巣分離菌の大部分の MIC を大きく上廻っていた。

緒 言

今日主として使用されている penicillin 系ならびに cephem 系抗生剤に耐性を有する起炎菌による感染症が増加し、臨床上的大きな問題となってきている¹⁻⁴⁾。これらの耐性の原因は、耐性菌の産生する penicillinase および cephalosporinase として知られる β-lactamase であって、現今における抗菌化学療法剤の開発は β-lactamase に抵抗性を有し、グラム陰性桿菌群に有効な薬剤に主力がおかれている。最近開発された penicillin 系の薬剤は ticarcillin (TIPC)、piperacillin (PIPC)、mezlocillin

(MZPC)、apalcillin (APPC) などがある。一方、cephem 系は cephalothin (CET)、cephalexin (CEX)、cephaloridine (CER)、cefazolin (CEZ) などの第一世代と呼ばれる薬剤に続いて、抗菌力を飛躍的に高めて耐性菌にも有効性を有するか、cephamycin として β-lactamase に抵抗性を有する第二世代と呼ばれる cefamandole (CMD)、cefoxitin (CFX)、ceftazidime (CTZ)、cefotiam (CTM)、cefuroxime (CXM) などが開発された。次いでこの両方の性質を一剤に有して、より有効性を多くの菌種に広げた、いわゆる第三世代と呼ばれる cefotaxime (CTX)、ceftizoxime (CZX)、cefoperazone (CPZ)、latamoxef (LMOX)、cefmenoxime (CMX)、cefotetan (CTT)、cefpiramide (CPM) などが開発され、その一部は既に市販されて、

* 札幌医科大学第一内科 (主任: 谷内 昭教授)

一般に使用されるに至っている。これらの薬剤はCTT、CPMを除いて血中濃度持続時間が比較的短く、30～40分から約2時間となっているが、より長い血中濃度持続時間を有する長時間有効病巣内薬剤濃度を維持する薬剤の開発が望まれていた。

Ceftriaxone(CTRX, Ro 13-9904)は、 β 相における $T_{1/2}$ が1g静注時約8時間と現存するcephem系抗生剤の中では最も長い血中濃度半減期を有する薬剤である。しかも各種細菌に対する抗菌力は他剤に比較して平均している特長を有する抗生剤である⁵⁻⁸⁾。

今回、著者らは、本剤を使用して若干の感染症の治療を行い、その起炎菌を検索して有用性を検討した。さらに一部の症例で、手術時に各種体液および組織内のCTRX濃度の検索を行った。これらの結果の関連を検討して、若干の興味ある知見を得たので報告する。

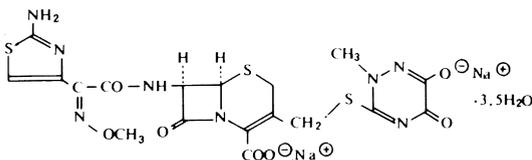
1. 研究方法

1. 使用薬剤

Ceftriaxone(CTRX, Ro13-9904)は1978年、Switzerland, BasleのF. Hoffmann-La Roche社の研究所においてR. Reinerらにより合成、開発されたcephalosporin系の注射用抗生剤であり、3位側鎖にトリアジン環を有している。構造式はFig. 1のごとくである。

外観は帯微黄白色の粉末で、水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、無水エタノール、アセトン、エーテル、クロロホルム、酢酸エチルおよびヘキサンにはほとんど溶けない物質である。10%水溶液のpHは約6.8である。臨床治験用として0.5gと1gの2種のvial剤があり、静注用として提供されており、20mlの生理食塩液に溶解して静注に用い、または250～500mlの5%ブドウ糖

Fig. 1 Chemical structure of CTRX



化学名：(Z)-(6R, 7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-[[[(2, 5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl)thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid disodium salt

分子式：C₁₈H₁₆N₈Na₂O₇S₃·3.5H₂O

分子量：661.59

液、あるいは500mlのLactate Ringer液に加えて点滴静注に使用した。

2. 対象症例

症例は1981年11月より1982年5月までの7ヵ月間に天使病院外科および内科にて治療を行った症例20例を対象とした。うち外来患者は4例、入院患者は16例である。年齢は14歳より77歳、男性8例、女性12例である。疾患別では、急性虫垂炎に合併せる限局性腹膜炎7例、十二指腸潰瘍穿孔による急性汎発性腹膜炎1例、急性および亜急性胆嚢炎6例、下肢動脈閉塞による下腿壊死創感染症2例、外来における皮膚、軟部組織感染症4例である。これらのCTRXによる感染症の治療を行った症例のうち、急性腹膜炎の8例、胆道系疾患の6例、下肢動脈閉塞症の1例、計15症例の手術に際して各種体液、組織内のCTRX濃度の測定を施行して、臨床効果および病巣より分離せる起炎菌のMICとの検討を試みた。

3. 臨床効果の判定

治療効果の判定は、自覚、他覚症状を主体にして、著効、有効、やや有効、無効の4区分とし、おのおの次の基準によった。

著効 (Excellent)：投与3日以内に自覚症状および他覚症状の消失したもの。菌検査にて起炎菌の消失したもの。

有効 (Good)：4～5日以内に症状の半数以上が消褪または軽快したもの。菌検査にて起炎菌の消失、または著明に減少を認めたもの。

やや有効 (Fair)：6～7日以内に症状の一部が消褪または軽快したもの。起炎菌が減少したもの。

無効 (Poor)：7日以上経過しても症状が改善しないか悪化したもの。起炎菌の減少しないもの。

起炎菌の検査は、病巣より分離された菌のうち、常在菌と考えられ、かつ菌数の少ないものを除外して起炎菌とし、日本化学療法学会標準法によりCTRXのMICを測定した⁹⁾。一部の病巣よりの試料は、嫌気ポーターに採取し、東京総合臨床検査センターに送付し、菌の分離同定、若干の抗生剤とのMICの比較検討を行った。

4. 体液、組織内濃度試料の採取、測定法

CTRXの血液、腹水、胆汁、組織等の濃度測定のための試料採取は次のように施行した。

全例手術前にCTRX 1gを静注し、術中に試料を採取した。術前に他の抗生剤を投与されていた患者は、十分な排泄時間を置いてから実施した。CTRX投与後より試料採取時の時間または臓器の血行遮断時の時間をチェックし、またなるべくこの時間に末梢血を採取して血中濃度と対比せしめた。総胆管内胆汁、胆嚢内胆汁はなるべく経時的に採取することを心掛けた。胆嚢、虫垂

Table 1 Clinical effect of CTRX after intravenous administration to patients with biliary tract infectious diseases

Case No.	Name	Age, Sex, Body weight (kg)	Diagnosis, remarks	CTRX daily dose, Injection method, Duration	Isolated organism MIC against CTRX 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μg/ml)	Clinical effect	Adverse effect
1	E.H.	47, F, 63.5	Subacute cholecystitis with cholelithiasis and acute hepatitis, before CTRX chemotherapy was CEZ 2 g i.v.d. for 7 days, clinical effect was recurred	1 g (1 × 1) i.v.d. 7 days	No growth	Good	None
2	T.S.	77, F, 60	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, before CTRX chemotherapy was none	1 g (0.5 × 2) i.v.d. 8 days	<i>E. coli</i> (+++) → (-) 0.1 0.05 <i>S. faecalis</i> (-) → (+) >100.0 >100.0	Good	None
3	R.K.	52, M, 58.5	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, before CTRX chemotherapy was CET 4 g i.v.d. for 4 days, clinical effect was poor	1 g (1 × 1) i.v. 7 days	No growth	Good	None
4	Y.K.	30, F, 65	Acute cholecystitis with cholelithiasis, before CTRX chemotherapy was none	1 g (1 × 1) i.v.d. 9 days	<i>C. freundii</i> (+) → (-) 0.39 0.2	Excellent	None
5	M.Y.	60, F, 67.5	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, before CTRX chemotherapy was CEZ 2 g i.v.d. for 11 days, clinical effect was recurred	0.5 g (0.5 × 1) i.v.d. 5 days 1 g (1 × 1) i.v.d. 6 days	No growth	Good	None
6	M.I.	40, F, 76	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, before CTRX chemotherapy was CEZ 4 g i.v.d. for 15 days, clinical effect was poor	1 g (0.5 × 2) i.v.d., i.v. 8 days	No growth	Good	None

等は内腔を開き、表面に付着した血液、胆汁、膿汁等をぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗滌し、なるべく速やかに-20℃にて凍結保存した。試料は凍結状態のまま、東京総合臨床検査センターに送付して測定に供した。

濃度測定方法は、試料をゆっくり融解後、血清はそのまま、胆汁、膿汁等は3,000 rpm15分間の遠心沈殿後の上清を測定に供した。組織は秤量後、その重量の4倍量の0.067M phosphate buffer solution (PBS, pH 7.0)を加え、polytron homogenizerにてhomogenateを作製、3,000 rpm15分間遠心沈殿後、その上清を測定に供した。

濃度測定は測定用培地にAntibiotic medium (Difco)を使用し、*E. coli* NIHJ JC 2あるいは*B. subtilis* ATCC 6633を検定菌とする薄層カップ、または薄層ディスクによるbioassay法にて施行した。標準液はCTRXの阻止円径が血清の存在により影響を受けるため、血中濃度

測定用の標準曲線は、本剤を保存血清中(Consera)に溶解後さらに0.067M PBS (pH 7.0)にて稀釈調製した標準液により作製した。胆汁、腹水、膿汁、組織では0.067M PBS(pH 7.0)により調製した標準液の標準曲線により算出した。その際の回収率は、94%以上であった。この測定法の測定限界は0.01μg/mlであった。

II. 検討成績

CTRXの検討成績をTable 1からTable 9およびFig. 2, 3に示した。このうち胆道系感染症の臨床効果をTable 1に示し、臨床検査値および術中測定した胆汁および胆嚢壁内濃度との結果をTable 2-1および2-2に示した。急性腹膜炎の臨床効果をTable 3に、各種体液、組織内濃度と臨床検査値、臨床効果との成績をTable 4-1および4-2に示した。さらに、Table 5には皮膚および

Table 2-1 Clinical effect of CTRX to patients with biliary tract infection and concentration in bile and gall bladder wall after 1 g i.v.

Case, Age, Sex Body weight	1. E.H. 47 yr, F, 63.5 kg		2. T.S. 77 yr, F, 60 kg		3. R.K. 52 yr, M, 58.5 kg		
Diagnosis	Subacute cholecystitis with cholelithiasis		Subacute cholecystitis with cholelithiasis		Subacute cholecystitis with cholelithiasis		
Organism in bile MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (µg/ml)	No growth		<i>E. coli</i> 0.1 0.05 <i>S. faecalis</i> >100.0 >100.0		No growth		
Laboratory findings before and after chemotherapy	RBC (× 10 ⁴)	355	345	385	407	501	486
	Hb (g/dl)	10.1	11.1	13.7	13.9	15.1	14.8
	Ht (%)	35.0	36.5	39.5	41.0	48.0	46.0
	WBC	9,800	5,000	8,700	5,800	8,500	4,100
	S-GOT	112	40	121	101	38	24
	S-GPT	88	30	188	146	35	28
	Al-Phos	8.9	9.6	9.6	7.7	7.5	8.1
	Total-B	0.8	0.5	1.3	1.3	0.6	0.5
BUN	25.3	15.3	14.1	15.0	15.3	12.5	
Before CTRX chemotherapy	CEZ 2 g i.v.d. for 7 days, recurred		None		CET 4 g i.v.d. for 4 days, poor		
CTRX daily dose, Method, Duration	1 g (1 × 1) i.v.d. 7 days		1 g (0.5 × 2) i.v.d. 8 days		1 g (1 × 1) i.v. 7 days		
Clinical effect	Good		Good		Good		
Bacteriological effect	Unknown		1. (+++) → (-) 2. (-) → (+)		Unknown		
Adverse effect	None		None		None		

CTRX concentration in bile and gall bladder wall after 1 g i.v. of CTRX

Site	Time			
Common duct bile (A-bile) (µg/ml)	23'	350.0 350.0 375.0	343.8 484.4	250.0 225.0 187.5 175.0
	25'			
	27'			
	2° 21'			
	2° 25'			
	3° 13'			
	3° 15'			
Gall bladder bile (B-bile) (µg/ml)	9'	0.224 3.52 8.99	125.0 156.3	225.0 162.5
	25'			
	39'			
	2° 25'			
	2° 39'			
Gall bladder wall (µg/g)	3° 15'	46.88	43.76	43.76
	3° 18'			
	3° 20'			
Inflammatory degree of gall bladder wall		(++)	(++)	(+)
Cystic duct obstruction		(+)	(-)	(-)

Table 2-2 Clinical effect of CTRX to patients with biliary tract infection and concentration in bile and gall bladder wall after 1 g i.v.

Case, Age, Sex Body weight	4. Y.K. 30 yr, F, 65 kg		5. M.Y. 60 yr, F, 67.5 kg		6. M.I. 40 yr, F, 76 kg		
Diagnosis	Acute cholecystitis with cholelithiasis		Subacute cholecystitis with cholelithiasis		Subacute cholecystitis with cholelithiasis		
Organism in bile MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml)	<i>C. freundii</i> 0.39 0.2		No growth		No growth		
Laboratory findings before and after chemotherapy	RBC ($\times 10^4$)	480	422	485	480	455	410
	Hb (g/dl)	14.1	13.2	14.1	13.9	14.0	13.6
	Ht (%)	46.0	42.5	39.5	38.5	39.5	37.5
	WBC	10,800	5,200	10,500	5,100	7,800	5,100
	S-GOT	45	29	38	25	35	22
	S-GPT	55	38	45	20	30	24
	Al-Phos	8.7	4.0	6.5	5.3	5.7	6.4
	Total-B	0.8	0.6	0.7	0.6	0.6	0.6
BUN	25.5	21.5	19.6	15.3	10.1	14.3	
Before CTRX chemotherapy	None		CEZ 2 g i.v.d. for 11 days, recurred		CEZ 4 g i.v.d. for 15 days, poor		
CTRX daily dose, Method, Duration	1 g i.v.d.	(1 \times 1) 9 days	0.5 g i.v.d. 1 g i.v.d.	(0.5 \times 1) 5 days (1 \times 1) 6 days	1 g i.v.d., i.v.	(0.5 \times 2) 8 days	
Clinical effect	Excellent		Good		Good		
Bacteriological effect	(+) \rightarrow (-)		Unknown		Unknown		
Adverse effect	None		None		None		

CTRX concentration in serum, bile and gall bladder wall after 1 g i.v.

Site	Time			
Serum (μ g/ml)	3 ^o 45'	28.13	46.88	50.0
	3 ^o 47'			
	4 ^o			
Common duct bile (A-bile) (μ g/ml)	3 ^o 19'	168.75	168.75	375.0 375.0 375.0
	3 ^o 20'	162.5		
	3 ^o 29'			
	3 ^o 30'			
	3 ^o 31'			
	3 ^o 40'			
	3 ^o 41'			
3 ^o 45'				
Gall bladder bile (B-bile) (μ g/ml)	3 ^o 23'	175.0	175.0	500.0
	3 ^o 30'	162.5		
	3 ^o 45'			
	3 ^o 57'			
Wall of gall bladder (μ g/g)	3 ^o 30'	106.26	90.64	90.64
	3 ^o 45'			
	3 ^o 57'			
Inflammatory degree of gall bladder wall		(++)	(+++)	(+++)
Cystic duct obstruction		(-)	(-)	(-)

In case 6, CTRX concentration in appendix wall was 0.65 μ g/g at 4 hrs 10 minutes after intravenous bolus injection of 1 g of CTRX

Table 3 Clinical effect of CTRX after intravenous administration to patients with acute peritonitis

Case No.	Name	Age, Sex, Body weight (kg)	Diagnosis, remarks	CTRX daily dose, Injection method, Duration	Isolated organism Bacteriological effect and MIC of CTRX, 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μg/ml)	Clinical effect	Adverse effect
7	N.N.	19, F, 50	Acute appendicitis with localized peritonitis	1 g (1 × 1) i.v. 3 days	<i>E. coli</i> (+++) → (-) 0.1 0.05	Excellent	None
8	M.T.	17, F, 41	Acute appendicitis with localized peritonitis	1 g (1 × 1) i.v. 5 days	<i>P. putida</i> (+) → (-) 100.0 50.0	Good	None
9	T.S.	35, F, 55	Phlegmonous appendicitis with localized peritonitis	1 g (1 × 1) i.v. 1 day i.v.d. 4 days	<i>E. coli</i> (++) → (-) 0.1 0.05 <i>B. fragilis</i> (++) → (-) 25.0 12.5	Excellent	None
10	Y.H.	14, M, 50	Phlegmonous appendicitis with localized peritonitis	1 g (1 × 1) i.v. 5 days	<i>E. coli</i> (+++) → (-) 0.1 0.05 <i>K. pneumoniae</i> (++) → (-) 0.05 0.05	Good	None
11	M.N.	14, F, 60	Gangrenous appendicitis with localized peritonitis	1 g (1 × 1) i.v. 1 day i.v.d. 5 days	<i>E. coli</i> (+++) → (-) 0.1 0.05 <i>B. fragilis</i> (++) → (-) 12.5 6.25	Excellent	None
12	A.T.	19, M, 57	Gangrenous empyemic appendicitis with localized peritonitis	1 g (1 × 1) i.v. 1 day i.v.d. 5 days	<i>E. coli</i> (++) → (-) 0.1 0.05 <i>B. fragilis</i> (++) → (-) 12.5 3.13	Good	None
13	M.Y.	31, M, 60	Gangrenous empyemic perforative appendicitis with localized peritonitis	1 g (1 × 1) i.v. 1 day i.v.d. 5 days	<i>E. coli</i> (+++) → (-) 0.1 0.05 <i>B. fragilis</i> (++) → (-) 12.5 3.13	Excellent	None
14	R.W.	41, M, 50	Perforative duodenal ulcer with diffuse peritonitis	1 g (1 × 1) i.v. 1 day i.v.d. 1 day 2 g (1 × 2) i.v.d. 9 days	No growth	Excellent	None

軟部組織感染症における臨床効果を示し、Table 6 では Table 5 の症例のうち、難治性の3例の臨床検査成績、および1例の組織内濃度の結果を示した。

Table 7 は臨床効果のまとめ、Table 8 は投与量別の効果、Table 9 は分離起炎菌と効果との関連をまとめたものである。以下、疾患別に検討成績について述べる。

1. 胆道系感染症

急性胆嚢炎1例、亜急性胆嚢炎5例、計6例の胆道系感染症に対して、CTRX の治療を試みた。全例、胆嚢内

に胆石を合併していた。亜急性胆嚢炎のうち4例はCET または CEZ による治療を4~15日間行っていたが、一時軽快後再発、または無効であった。

CTRX の投与は1例は1日1回1gの静注により、1例は0.5g 1日1回の点滴静注5日間施行後1日1回1gの点滴静注に増量して6日間施行した。1例は0.5g 1日2回の点滴静注、1例は0.5g 1日2回の点滴静注および静注により施行した。他の3例は1日1回1gの点滴静注により治療した。投与期間は7~11日間であった。

Table 4-1 CTRX concentration in various body fluids and tissues from patients with acute peritonitis due to appendicitis after 1 g intravenous bolus injection and clinical effect to post-operative patients with acute peritonitis

Case, Age, Sex Body weight	7. N.N. 19 yr, F, 50 kg		8. M.T. 17 yr, F, 60 kg		9. T.S. 35 yr, F, 55 kg		10. Y.H. 14 yr, M, 50 kg		
Diagnosis	Acute appendicitis with localized peritonitis		Acute appendicitis with localized peritonitis		Phlegmonous appendicitis with localized peritonitis		Phlegmonous appendicitis with localized peritonitis		
Organism in pus MIC 10^8 , 10^6 cells/ml (μ g/ml)	<i>E. coli</i> 0.1 0.05		<i>P. putida</i> 100.0 50.0		<i>E. coli</i> 0.1 0.05 <i>B. fragilis</i> 25.0 12.5		<i>E. coli</i> 0.1 0.05 <i>K. pneumoniae</i> 0.05 0.05		
CTRX concentration in serum and appendix wall after in intravenous bolus injection									
Site	Time								
Serum (μ g/ml)	2°	30'	40.63		78.13		62.5		
	2°	30'							
	3°	44'					32.82		
Wall of appendix (μ g/g)	1°	15'	0.9		0.53		26.58		
	2°	28'							
	3°	33'					27.74		
Ascites (μ g/ml)	2°	30'			17.19				
Laboratory findings before and after chemotherapy	RBC ($\times 10^4$)	411	405	385	402	385	370	489	475
	Hb (g/dl)	13.4	13.3	12.6	13.1	12.8	12.6	13.6	13.4
	Ht (%)	40.0	38.5	40.0	38.5	39.5	37.0	39.5	37.0
	WBC	18,300	4,300	11,500	6,000	17,300	5,000	11,100	4,300
	S-GOT	18	15	25	20	25	20	25	20
	S-GPT	15	10	20	15	20	18	20	18
	Al-Phos	7.4	6.4	3.9	4.5	8.2	7.3	8.1	7.3
BUN	15.1	12.7	10.5	13.6	12.1	15.1	15.3	17.5	
CTRX daily dose, Method, Duration	1 g i.v.	(1 \times 1) 3 days	1 g i.v.	(1 \times 1) 5 days	1 g i.v.	(1 \times 1) 1 day 4 days	1 g i.v.	(1 \times 1) 5 days	
Clinical effect	Excellent		Good		Excellent		Good		
Bacteriological effect	(+++) \rightarrow (-)		(+) \rightarrow (-)		1. (++) \rightarrow (-) 2. (++) \rightarrow (-)		1. (+++) \rightarrow (-) 2. (+++) \rightarrow (-)		
Adverse effect	None		None		None		None		

投与前に十二指腸液の培養により起炎菌の判明したものは2例で、*E. coli*と*C. freundii*各1株を得た。細菌学的効果は、両株ともCTRX治療後消失したか、*E. coli*の症例2はCTRX耐性菌の*S. faecalis*に菌交代を示した。

臨床効果は、急性胆嚢炎の症例1は著効、他は有効と判定された。副作用は全例になく、CTRXによる臨床検査値の異常も認めなかった。症例1、2は肝炎を合併しており、中等度以上の肝機能低下を認めたが、CTRX投与後1例は正常値に改善され、1例はやや軽快を認めた。他の症例もCTRX投与前、肝機能の軽度低下を認めた

例があるが、全例、悪化例は認めなかった。したかつてCTRXは肝機能に対する悪影響は殆んどないものと考えられる。

全例胆道系感染症のCTRX治療後に手術を行った。手術前にCTRX 1gを静注し、術中採取した総胆管胆汁(A胆汁)、胆嚢胆汁(B胆汁)および胆嚢壁内のCTRX濃度を測定した。

A胆汁内CTRX濃度は静注後23分より3時間45分まで測定したか、162.5~484.4 μ g/mlと高濃度の移行を示した。B胆汁内CTRX濃度では胆嚢管閉塞例の症例1は、静注後9分では0.224 μ g/mlであったか、39分後には

Table 4-2 CTRX concentration in various body fluids and tissues from patients with acute peritonitis after intravenous bolus injection of 1 g of CTRX and clinical effect to post-operative patients with acute peritonitis

Case, Age, Sex Body weight	11. M.N. 14 yr, F, 60 kg		12. A.T. 19 yr, M, 57 kg		13. M.Y. 31 yr, M, 60 kg		14. R.W. 41 yr, M, 50 kg		
Diagnosis	Gangrenous appendicitis with localized peritonitis		Gangrenous empyemic appendicitis with localized peritonitis		Gangrenous empyemic perforative appendicitis with localized peritonitis		Perforative duodenal ulcer with diffuse peritonitis		
Organism in pus MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μg/ml)	<i>E. coli</i> 0.1	0.05	<i>E. coli</i> 0.1	0.05	<i>E. coli</i> 0.1	0.05	No growth		
	<i>B. fragilis</i> 12.5	6.25	<i>B. fragilis</i> 12.5	3.13	<i>B. fragilis</i> 12.5	3.13			
CTRX concentration in serum, ascites, appendix wall and others after 1 g i.v.									
Site	Time								
Serum (μg/ml)	5°	20'	87.5		48.44				
Wall of appendix (μg/g)	1°	20'	34.4		37.52		2.96		
	2°	40'			34.4				
	4°	47'							
Pus in appendix (μg/ml)	1°	30'			28.13		0.14		
	4°	47'							
Ascites with pus (μg/ml)	1°	20'			11.72				
	2°	16'					26.57		
	2°	23'					26.57		
	2°	31'					31.25		
	2°	58'					34.38		
	4°	43'			13.29				
Other tissue (μg/g)	2°	5'					(Gastric wall) 37.52		
	2°	5'					(Duodenal wall) 53.14		
	2°	5'					(Omentum) 40.64		
Laboratory findings before and after chemotherapy	RBC (× 10 ⁴)	425	430	480	475	475	468	525	480
	Hb (g/dl)	13.6	13.5	14.3	14.1	14.1	13.7	15.1	13.6
	Ht (%)	40.0	37.5	40.0	39.5	42.0	38.0	48.0	38.5
	WBC	13,400	5,000	15,800	5,600	18,500	4,500	22,500	5,000
	S-GOT	25	20	25	20	25	20	55	35
	S-GPT	20	15	20	15	20	15	60	25
	Al-Phos	7.3	6.5	7.6	6.8	8.1	7.4	7.3	7.1
	BUN	10.5	13.7	9.8	13.1	15.3	17.5	20.5	10.8
CTRX daily dose, Method, Duration	1 g i.v. i.v.d.	(1 × 1) 1 day 5 days	1 g i.v. i.v.d.	(1 × 1) 1 day 5 days	1 g i.v. i.v.d.	(1 × 1) 1 day 5 days	1 g i.v. i.v.d.	(1 × 1) 1 day 1 day (1 × 2) 9 days	
Clinical effect	Excellent		Good		Excellent		Excellent		
Bacteriological effect	1. (+++) → (-) 2. (++) → (-)		1. (++) → (-) 2. (++) → (-)		1. (+++) → (-) 2. (++) → (-)		Unknown		
Adverse effect	None		None		None		None		

8.99 μg/ml と上昇し、胆嚢壁からの移行が推定された。他の胆嚢管開存例では125.0~500.0 μg/ml と高濃度となり、一部の症例では A 胆汁内濃度よりも高値を示し

た。胆嚢壁へは43.76~106.26 μg/g と高濃度の移行を認めた (Fig. 2)。

一部の興味ある症例について略記する。

Table 5 Clinical effect of CTRX after intravenous administration to patients with skin and soft tissue infectious diseases

Case No.	Name	Age, Sex, Body weight (kg)	Diagnosis, remarks	CTRX daily dose, Injection method, Duration	Isolated organism Bacteriological effect and MIC of CTRX, 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μg/ml)	Clinical effect	Adverse effect
15	S.M.	63, M, 48	Left lower leg necrosis with bilateral lower extremities arteriosclerotic arterial obstruction (ASO), before CTRX chemotherapy were CET 4 g, DKB 200 mg for 10 days, CBPC 10 g and AMK 400 mg for 20 days, clinical effect were both poor	1 g (1 × 1) i.v. 9 days	<i>E. coli</i> (++) → (-) 0.1 0.05 <i>E. cloacae</i> (-) → (+) 100.0 100.0 <i>S. faecalis</i> (-) → (+) 100.0 100.0 <i>P. anaerobius</i> (-) → (+) 0.39 0.2	Fair	None
16	T.U.	53, M, 70	Bilateral lower leg necrosis due to acute obstructive abdominal aortitis with acute hepatitis, lower spinal paralysis, before CTRX chemotherapy were CET 4 g, CBPC 10 g, CMZ 4 g, CPZ 4 g, SBT/CPZ 4 g	1 g (1 × 1) i.v. 15 days	<i>E. cloacae</i> (++) → (+) 100.0 100.0	Fair	None
17	H.T.	42, M, 58	Left upper leg infected burn before CTRX chemotherapy was CET 4 g for 7 days, clinical effect was poor	1 g (1 × 1) i.v.d. 6 days	<i>E. coli</i> (+) → (-) 0.1 0.05	Good	None
18	R.U.	58, F, 63	Multiple carbuncle on back	1 g (1 × 1) i.v. 4 days	<i>S. aureus</i> (++) → (-) 6.25 3.13	Good	None
19	H.S.	70, F, 56	Abscess of right upper leg, incision, drainage	1 g (1 × 1) i.v. 4 days	<i>E. coli</i> (+++) → (-) 0.1 0.05	Excellent	None
20	A.M.	25, F, 53	Lower abdominal abscess	0.5 g (0.5 × 1) i.v. 4 days	No growth	Good	None

症例1：広○エ○、47歳、女性、体重63.5kg

2～3年前より右上腹部痛発作を2～3ヵ月に1回くりかえし、昭和57年2月1日、右上腹部痛にて、筋性防禦も著明となり入院、亜急性胆嚢炎兼胆石症としてCEZ 2gの点滴静注治療により一時軽快せるも再発し、2月8日よりCTRX 1g 1日1回の点滴静注を行った。3日にて症状は略軽快し、有効と判定された。入院時の肝機能はGOT112、GPT88であったが、2月8日にはGOT89、GPT47、2月22日にはGOT40、GPT30と改善された。2月16日手術を行ったが、胆嚢壁の炎症程度は中等度で、胆嚢管の閉塞を認めた。CTRX 1g 静注後23分のA胆汁内濃度は350.0μg/ml、27分後は375.0μg/mlと上昇を認めた。静注後9分のB胆汁内濃度は0.224μg/mlであったが、25分3.52μg/ml、39分8.99μg/mlと上昇した。

39分の胆嚢壁内濃度は46.88μg/gであった。起炎菌は不明であった。

症例2：坂○豊○、77歳、女性、体重60kg

5年前より右上腹部痛発作を2～3ヵ月毎にくりかえし、3年前より胆石の存在を指摘されていた。昭和57年4月5日、肝炎にて内科に通院加療中、右上腹部痛、筋性防禦著明となり入院、CTRX 0.5g 1日2回点滴静注により治療し、3日にて軽快、有効と判定された。肝機能は4月5日、GOT121、GPT188、4月12日、GOT101、GPT146、4月19日、GOT88、GPT115と低下していたが改善傾向を認めた。4月8日の十二指腸ゾンテによる胆汁培養により*E. coli*を得たが、CTRXのMICは10⁸、10⁶cells/mlで0.1、0.05μg/mlであった。4月15日手術を施行したが、CTRX 1g 静注後2時間21分のA胆汁内

Table 6 Clinical effect of CTRX to patients with infection of skin and soft tissues after intravenous administration and concentration in tissues after intravenous bolus injection of 1 g of CTRX

Case, Age, Sex Body weight	15. S.M. 63 yr, M, 48 kg		16. T.U. 53 yr, M, 70 kg		17. H.T. 42 yr, M, 58 kg		
Diagnosis	Left lower leg necrosis due to bilateral lower extremities arterio- sclerotic arterial obstruction (ASO)		Bilateral lower leg necrosis due to acute obstructive abdominal aortitis with acute hepatitis lower spinal paralysis		Left upper leg infected burn		
Organism in pus MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μg/ml)	<i>E. coli</i> 0.1 0.05 <i>E. cloacae</i> 100.0 100.0 <i>S. faecalis</i> 100.0 100.0 <i>P. anaerobius</i> 0.39 0.2		<i>E. cloacae</i> 100.0 100.0		<i>E. coli</i> 0.1 0.05		
Before CTRX treatment	CET 4 g, DKB 200 mg for 10 days, CBPC 10 g, AMK 400 mg for 20 days, effect was poor		CET 4 g, CBPC 10 g, CMZ 4 g, CPZ 4 g, SBT/CPZ 4 g from Nov. 28th '81 to Feb. 7th '82, fair		CET 4 g for 7 days		
Laboratory findings before and after chemotherapy	RBC (× 10 ⁴)	495	475	371	390	375	389
	Hb (g/dl)	16.3	15.6	11.4	12.2	13.6	13.5
	Ht (%)	45.0	37.0	36.0	39.5	40.0	37.0
	WBC	10,500	5,600	10,700	7,000	7,800	4,500
	S-GOT	95	55	45	40	25	18
	S-GPT	153	86	85	35	20	15
	Al-Phos	12.6	10.7	7.9	7.6	7.6	6.3
BUN	10.3	15.1	19.0	18.1	10.1	15.3	
CTRX daily dose, Method, Duration	1 g (1 × 1) i.v. 9 days		1 g (1 × 1) i.v. 15 days		1 g (1 × 1) i.v.d. 6 days		
Clinical effect	Fair		Fair		Good		
Bacteriological effect	1. (+++) → (-) 2-4. (-) → (+)		(++) → (+)		(+) → (-)		
Adverse effect	None		None		None		

CTRX concentration in various tissues from patient after 1 g i.v. of CTRX

Tissues (μg/g)	4° 15'	0.58 (Necrotic skin)
	4° 15'	34.4 (Normal skin)
	4° 15'	16.42 (Arterial wall)
	4° 15'	16.42 (Venous wall)
	4° 15'	18.76 (Muscle)
	4° 15'	28.16 (Ischiadic nerve)
	4° 15'	12.52 (Bone marrow)

濃度は343.8μg/mlを得た。この数値は4分後484.4μg/mlと上昇した。静注後2時間25分に穿刺により得たB胆汁内濃度は125.0μg/mlであったが、胆嚢摘出時の14分後には156.3μg/mlと上昇を認めた。胆嚢壁内濃度は43.76μg/gであった。胆嚢壁の炎症性変化は中等度で、胆嚢管は開存していた。術後はCTM 2g 1日2回にて治療したが、肝機能は約2ヵ月後に正常値となって退院した。手術時のB胆汁の培養により少量の*S. faecalis*を得たが、そのMICは100.0μg/ml以上でCTRXの耐性

を示し、菌交代を起こしたものと考えられる。しかし術後の経過は良好であった。

症例4：工〇八〇、30歳、女性、体重65kg

前夜より腹痛があり、57年11月16日、超音波診断にて胆石を発見され、急性胆嚢炎として入院した。CTRX 1g 1日1回点滴静注により治療し、2日にて症状軽快し、著効と判定した。11月20日、十二指腸液検査施行、培養により少量の*C. freundii*を得た。そのMICは10⁸, 10⁶ cells/mlで0.39および0.2μg/mlであった。11月26日手

Table 7 Summary of clinical effects after CTRX administration

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Biliary tract infection	6	1	5	0	0	100.0
Diffuse and localized peritonitis	8	5	3	0	0	100.0
Skin and soft tissue infection	6	1	3	2	0	66.7
Total	20	7	11	2	0	90.0

Table 8 Correlation of clinical effects and CTRX daily dose

Daily dose	No. of cases	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
0.5 g (0.5 × 1)	1	0	1	0	0
0.5 g (0.5 × 1) → 1 g (1 × 1)	1	0	1	0	0
1 g (0.5 × 2)	2	0	2	0	0
1 g (1 × 1)	15	6	7	2	0
1 g (1 × 1) → 2 g (1 × 2)	1	1	0	0	0
Total	20	7	11	2	0

Table 9 Correlation of clinical effects and isolated organisms

Isolated organisms	No. of cases	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
<i>S. aureus</i>	1	0	1	0	0
<i>E. coli</i>	3	2	1	0	0
<i>E. cloacae</i>	1	0	0	1	0
<i>P. putida</i>	1	0	1	0	0
<i>C. freundii</i>	1	1	0	0	0
<i>E. coli</i> + <i>B. fragilis</i>	4	3	1	0	0
<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	0	1	0	0
<i>E. coli</i> → <i>S. faecalis</i>	1	0	1	0	0
<i>E. coli</i> → { <i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. anaerobius</i>	1	0	0	1	0
No growth	6	1	5	0	0
Total	20	7	11	2	0

Fig. 2 CTRX concentration in serum, common duct bile, gall bladder bile and gall bladder wall after Ig i. v.

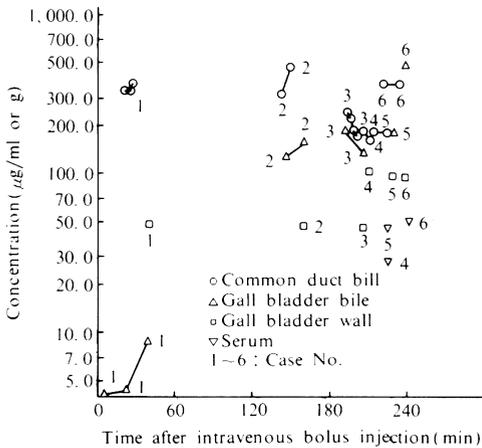
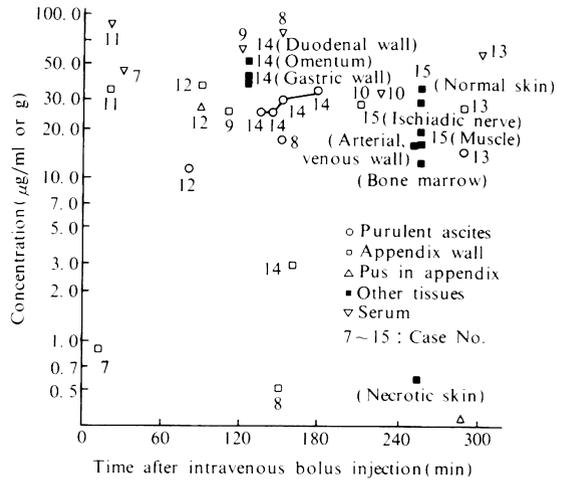


Fig. 3 CTRX concentration in serum, purulent ascites, appendix wall, pus in appendix and other tissues after Ig i. v.



術を行ったが、胆嚢壁の変化は中等度で、胆嚢管の開存を認めた。CTR_X 1 g 静注後3時間19分のA胆汁内濃度は168.75µg/mlを示し、11分後には162.5µg/mlと軽度の低下を認めた。静注後3時間23分の穿刺B胆汁内濃度は175.0µg/ml、7分後の胆嚢抽出時には162.5µg/mlを認めた。胆嚢壁内濃度は106.26µg/gの高値であった。3時間47分後の血中濃度は28.13µg/mlを示した。手術時のB胆汁の培養は陰性で菌は除菌されたものと考えられる。

2. 急性腹膜炎

急性虫垂炎に合併せる急性限局性腹膜炎7例、十二指腸潰瘍穿孔による急性汎発性腹膜炎1例、計8例に対してCTR_Xの治療を試みた。全例手術後にCTR_X治療を行った。

CTR_Xの投与は急性虫垂炎の7例は1日1回1gの投与で3~6日間施行したが、3例は静注のみで、他の4例は手術当日の1日のみ静注、翌日からは点滴静注により施行した。十二指腸潰瘍穿孔例は、手術当日および翌日は1日1回の1g静注および点滴静注、3日目より1回1g、1日2回の点滴静注により9日間投与し、投与日数は計11日間であった。起炎菌の分離されたものは、急性虫垂炎の7例で、2例は*E. coli*および*P. putida*の単数菌感染であったが、他の5例は2種の複数菌で1例は*E. coli*と*K. pneumoniae*、他4例は*E. coli*と*B. fragilis*との混合感染であった。CTR_Xに対するMICは*E. coli*は全株とも10⁸, 10⁶cells/mlで0.1, 0.05µg/ml, *P. putida*は100.0および50.0µg/ml, *K. pneumoniae*は10⁸, 10⁶cells/mlとも0.05µg/ml, *B. fragilis*は10⁸で12.5~25.0

µg/ml, 10⁶では3.13~12.5µg/mlであった。細菌学的効果は全例消失を認めた。

臨床効果は、著効5例、有効3例で、やや有効、無効例はなかった。全例において、副作用およびCTR_Xによると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

全例手術時に、各種体液、組織内のCTR_X濃度測定を試みた。術前CTR_X1gを静注し、術中採取した試料により測定した。血中濃度は静注後20分より5時間に亘り6例について検索したが32.82~87.5µg/mlの数値を得た。本剤の血中濃度持続時間は長く、5時間後でも48.44µg/mlの血中濃度を得た。虫垂壁内濃度は炎症状態に比例し、軽度例は静注後15分および2時間28分で0.9および0.53µg/gの数値を得た。中等度の炎症例では1時間50分および3時間33分で26.58, 27.74µg/gを得た。重症例では20分から4時間47分で、34.4, 37.52および34.4µg/gの数値であった。腹水内濃度は1時間20分より4時間43分まで11.72~17.19µg/mlであった。十二指腸潰瘍穿孔例の腹水は、静注後2時間16分より58分まで測定したが、26.57~34.38µg/mlと次第に上昇を認めた。静注後2時間5分の胃壁、十二指腸壁、大網内濃度は37.52, 53.14および40.64µg/g、2時間40分の炎症のない虫垂壁内濃度は2.96µg/gを示した (Fig. 3)。

一部の症例について略記する。

症例 8：高○恵○, 17歳, 女性, 体重60kg

57年3月16日入院, 手術を施行。混濁せる腹水がやや多量にあり、限局性腹膜炎を合併しており、虫垂切術、ドレナージを施行した。CTR_X1g静注後2時間30分の血中濃度は78.13µg/ml, 膿性腹水内濃度は17.19µg/ml,

2時間28分の虫垂壁内濃度は0.53 $\mu\text{g/g}$ であった。腹水の培養により *P. putida* を得たが、そのMICは 10^8 、 10^6 cells/mlにて100.0、50.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。

術後CTR X 1 g 1日1回の静注5日間により限局性腹膜炎の治療を行ったが、2日で下熱、4日で症状消失し、ドレーンを抜去し、有効と判定した。

症例 9：下○友○、35歳、女性、体重55kg

前夜より腹痛があり57年4月19日入院、手術を施行。虫垂の変化は中等度であったが、CTR X 1 g 静注後1時間50分の虫垂壁内濃度は26.58 $\mu\text{g/g}$ 、2時間の血中濃度は62.5 $\mu\text{g/ml}$ を得た。起炎菌として *E. coli* と *B. fragilis* を得たが、後者のMICは 10^8 、 10^6 cells/mlにて25.0および12.5 $\mu\text{g/ml}$ を得た。急性限局性腹膜炎に対して、手術当日は術前投与の1 g 1回のみ、翌日より1 g の点滴静注を1日1回4日間施行した。2日で症状は消失し、著効と判定した。

症例 12：竹○秋○、19歳、女性、体重57kg

前日より腹痛、嘔吐があり、57年4月19日入院、手術を行った。虫垂の炎症は高度で虫垂内に膿汁が充満し、限局性腹膜炎を合併し、やや多量の膿性腹水を認め、虫垂切除とドレナージを施行した。虫垂内膿汁より *E. coli* と *B. fragilis* が分離されたが、後者のMICは 10^8 、 10^6 cells/mlにて12.5、3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。CTR X 1 g 静注後1時間20分の膿性腹水内濃度は11.72 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間30分後の虫垂壁内濃度は37.52 $\mu\text{g/g}$ 、虫垂内膿汁内濃度は28.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。術後CTR X 1 g 1日1回の投与を行ったが、4日で症状軽快、5日でドレーンを抜去し、有効と判定した。

症例 13：吉○実○、31歳、男性、体重60kg

2日前より腹痛があり、急性胃腸炎として治療を受けていたが軽快せず、57年3月24日入院、手術を行った。虫垂は膿腫状となり、高度の変化を示し、虫垂根部にて穿孔して限局性腹膜炎を合併していた。起炎菌として *E. coli* と *B. fragilis* を得たが、後者のMICは 10^8 、 10^6 cells/mlにて12.5、3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。CTR X 1 g 静注後4時間43分の膿性腹水内濃度は13.29 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間47分後の虫垂壁内濃度は34.4 $\mu\text{g/g}$ 、虫垂内膿汁内濃度は0.14 $\mu\text{g/ml}$ 、5時間後の血中濃度は48.44 $\mu\text{g/ml}$ を得た。虫垂切除とドレナージを施行し、CTR X 1 g 1日1回の投与により限局性腹膜炎の治療を行った。2日で排膿は著明に減少し、菌培養も陰性となり著効と判定された。

症例 14：和○良○、41歳、男性、体重50kg

以前より時折上腹部痛があり、胃潰瘍として治療を受けていた。57年5月26日、朝より上腹部激痛があり、筋性防禦は全腹に著明で入院、緊急手術を施行した。十二指腸起始部に穿孔があり、汎発性腹膜炎を合併していた。

ヒルロート氏II法、後結腸吻合により胃切除を行い、ドレナージを施行した。手術前CTR X 1 g を静注しCTR X の組織内濃度を測定したが、静注後2時間5分の胃壁、十二指腸壁、大網膜内濃度は37.52、53.14および40.64 $\mu\text{g/g}$ を得た。静注後2時間16分、23分、31分、58分の膿性腹水内濃度は26.57、26.57、31.25および34.38 $\mu\text{g/ml}$ の数値を得た。また静注後2時間40分後に切除した虫垂内濃度は2.96 $\mu\text{g/g}$ であった。膿性腹水の培養は陰性で起炎菌は不明であった。

術後、腹膜炎の治療にCTR X 1 g 1日1回、手術当日は静注、翌日は点滴静注により投与し、3日目より1日2回の点滴静注を9日間施行した。総投与量は11日間で20gである。術後2日にて排膿は著明に減少し、3日にて症状は軽快し著効と判定した。

3. 皮膚、軟部組織感染症

下肢血行障害による下腿壊死創感染例2例を含む6例の皮膚、軟部組織感染症に対してCTR X による治療を試みた。3例は外来における軽症例、3例は中等症以上の比較的難治例である。CTR X の投与は外来の1例において、0.5g 1日1回の静注を4日間施行、入院の1例は1 g 1日1回の点滴静注を6日間施行したが、他の4例は1日1回、1 g の静注にて4～15日間の投与を行った。起炎菌の判明したものは5例で *S. aureus* 1例、*E. cloacae* 1例、*E. coli* 3例であった。細菌学的効果は3例は消失、1例は減少したが、*E. coli* の1例は消失したが3種の菌による菌交代を認めた。全例において副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認めなかった。

臨床効果は1例が著効、3例が有効、下肢血行障害の2例がやや有効であった。下肢血行障害の1例の手術時に切断肢の各部のCTR X 組織移行を検索した。

以下難治性の症例について略記する。

症例 15：松○栄○、63歳、男性、体重48kg

昭和55年より慢性気管支炎、肺気腫にて治療を受けていたが、57年3月1日、左下肢のチアノーゼが現れ、疼痛が強く3月4日入院、左下腿に壊死が現れ、次第に拡大して左下腿外側の大部が壊死となり、多量の膿汁の排泄をみた。CET 4g、DKB200mgの点滴静注および筋注を10日間施行、CBPC10g、AMK400mgの点滴静注、筋注に変更し20日間施行したが、排膿は減少せず無効であった。4月5日より9日間、CTR X 1 g 1日1回、静注に変更したが、排膿はやや減少し、起炎菌として検出された *E. coli* も消失したのでやや有効と判定した。しかし分離菌は各少数ずつの *E. cloacae*、*S. faecalis* および嫌気性菌の *P. anaerobius* に菌交代を認めた。これらのMICは前2者が 10^8 、 10^6 cells/mlとも100.0 $\mu\text{g/ml}$ 、嫌気性菌

は0.39, 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。4月15日, 左大腿にて切断術を施行した。術前 CTRX 1g を静注し, 4時間15分後の各種組織内 CTRX 濃度を測定した。壊死部皮膚0.58, 正常皮膚34.4, 動脈壁16.42, 静脈壁16.42, 筋肉18.76, 坐骨神経28.16, 大腿骨骨髓12.52 $\mu\text{g}/\text{g}$ の各濃度を得た。これらの試料は, 壊死部皮膚および正常皮膚は下腿より, 他の部は切断肢の大腿部分より採取した。動脈壁は動脈硬化により肥厚し, 内腔は血栓が充満し閉塞を認めた。CTRX の臨床効果がやや有効にとどまり, 排膿が持続したのは, 壊死部の範囲が広く, 且つ血行障害を有するために, 感染病巣部への薬剤移行が不良であったためと考えられる。

症例 16 : 氏○俊○, 53歳, 男性, 体重70kg

昭和56年11月22日, 乗用車を運転中, 突然激しい腹痛および下半身痛, 下肢の麻痺とチアノーゼが現れ, 救急病院に入院せるも, 下肢痛, チアノーゼは軽快せず, 11月28日転医入院した。肝機能の高度障害があり, 入院時 GOT1,476, GPT3,152, 総ビリルビン1.6mg/dl を認めた。血管造影にて腹部大動脈は腎下部で略閉塞し, 両下肢は運動不能であった。ウロキナーゼ等の血流改善剤の使用で下肢のチアノーゼは軽快したが, 両下腿の脛骨筋は完全に壊死に陥り, 両下腿外側に巨大な潰瘍を形成した。肝機能は次第に改善し, 下肢の麻痺も軽快してきたが, 両下腿の潰瘍より大量の排膿が持続した。壊死創感染症の治療として11月28日の入院時より CET 4g, CBPC10g の点滴静注, CMZ 4g の点滴静注と GM 120mg の筋注の併用, CPZ 4g の点滴静注, さらに試用品の sulbactam と cefoperazone の合剤 (SBT/CPZ) 4g の点滴静注を57年2月7日まで投与した。SBT/CPZ を除いていずれの薬剤も一時有効性を示すが再発し, SBT/CPZ は有効であったが, 点滴静注による静注部の固定のための苦痛を訴えるため, 57年2月15日より CTRX 1g 1日1回の静注に変更した。創部よりの膿汁より *E. cloacae* を分離したが, その MIC は100.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示した。CTRX は15日間投与したが, 投与前の発熱は下熱し, 排膿は減少したが少量持続したので, やや有効と判定した。CTRX 投与中止後 DOXY の内服剤に変更したが, 潰瘍は長期間持続した。

症例17は熱傷創感染症で CTRX 有効例, 症例18~20の3例は, 外来における軽症例であり, CTRX 0.5~1g, 1日1回静注を4日間施行し, 著効1, 有効2の成績を得た。

4. 症例のまとめ

Table 7は, 疾患別における症例のまとめで胆道感染症, 急性腹膜炎は有効率100%の成績を得, 皮膚, 軟部組織感染症は有効率66.7%であった。やや有効例は血管閉

塞による下腿壊死創感染例で, 感染部位への薬剤移行が不良のためと考えられる。合計20例の有効率は90%の好成績であった。

Table 8は投与量別の成績である。1日1回投与が17例であり, CTRX の血中濃度持続時間よりみて, CTRX は1gの1日1回投与にて, 中等症までの感染症においては, 十分な治療が行い得ることを示しているといえる。

Table 9は起炎菌別の成績である。2例において菌交代を示したが, 1例は有効, 1例はやや有効と判定された。一部の菌を除いて手術時の CTRX 組織内濃度は, 分離起炎菌 MIC を上廻る高濃度を示しており, 本剤の有用性が裏付けられたといえる。

III. 考 按

抗生剤の臨床効果を検討するに当たって, 対象患者における起炎菌の分離同定, その薬剤に対する最小発育阻止濃度 (MIC) の検索を行うとともに, 患者に投与して臨床効果の検討を行うのが通例であるが, この際その患者における吸収排泄の動態, とくに目的とする病巣における薬剤動態を検索できれば極めて有意義であることは論を待たない。化学療法施行時の人体内における吸収, 排泄の動態は, 血中濃度の推移, 尿中よりの排泄動態について検索されているのが一般である。しかし, 抗生剤が感染症の治療を目的としている以上, 目標とする感染, 炎症病巣内の濃度, 特にその動態がより重要な意義を有するといえる。しかし, これを人体内において検索することは殆んど不可能で, 投与後の一定時点での濃度検索値の多数の集積によって検討する他はなく, これらの研究のひとつひとつが有意義であるといえよう¹¹⁻³⁰⁾。

今日まで多くの研究者によって, 各種の化学療法剤の組織内濃度の検索が行われているが, 経時的検索は極めて少なく, 今回の研究でも, 胆汁および腹水の一部にとどまった。胆汁への抗生剤移行の検索は, 通常, 経皮肝内胆管造影時, あるいは T-tube による総胆管ドレナージの際の排泄胆汁によって施行されている^{11,12)}。しかし, これらの胆汁瘻時の胆汁排泄動態は, 胆管内圧等で手術時の動態とは異なっており, 手術時には麻酔による影響はあるにせよ, 炎症の存在している人体の病態生理像をそのまま有しているといえる。したがって, 総胆管内胆汁へ移行した抗生剤の動態は, 手術時に採取したもので検討することが望ましいといえる。

CTRX は, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *Serratia*, *B. fragilis* などの菌種の一部の菌の産生する β -lactamase のうち cefuroximase の一部に一部分解されるが, 大部分の β -lactamase に安定である。幅広い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. influenzae*などに強い抗菌力を有している。また *in vitro* よりも *in vivo* における効果が優れている抗生剤である。

本剤の最大の特徴は、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時間であって、従来のcephem系抗生剤のうち血中濃度持続時間が最も長時間である。体内では殆んど代謝を受けず、未変化体のまま尿中に8時間までに約60%が排出される。一般毒性試験、腎毒性試験、生殖試験、抗原性試験ならびに一般薬理試験などの検討結果より、高い安全性を有することが認められており、1982年春よりスイス国では一般に販売されている。人血清蛋白との結合率は79.6%であり、分子量は661.59である⁵⁻⁸⁾。

CTRXの胆汁への移行は良好で、検索結果は総胆管胆汁で168.75~484.4 μ g/mlに達した。Cephem系抗生剤の胆汁移行に関して1980年、米国Eli Lilly社研究所のWRIGHT¹⁰⁾らは、薬剤の分子量に着目し、分子量の大なるもの、とくに600以上の薬剤は移行が良好であるとしている。著者らの今日までに検索した抗生剤の胆汁移行の結果を検討すると、分子量の他に、蛋白結合率、血中濃度持続時間も関係があり、ヒト蛋白結合率の高い薬剤、血中濃度持続時間の長い薬剤が、胆汁移行が良好である。またlatamoxef²⁰⁾, cefmenoxime^{23,24)}などの結果より、筋注後のピーク値は約2時間、静注後は約1時間でピーク値に達する。一方、患者側の因子として、胆道系の癌患者の胆汁への移行は不良であり、閉塞性黄疸でも不良であるが、肝機能低下例では、抗生剤濃度が低くなるとともにピーク値に達する時間も延長する傾向がある。従って、CTRXの今回の検索値は採取時間、肝機能の点より考えて、ピーク値を示しておらず、CTRXの胆汁移行は今回の検索値よりも良好であろうと推定される。また数値の変動の少ないことは、長時間高濃度を維持することを示しているといえる。

胆嚢内胆汁への移行に関して、症例1では胆嚢管の閉塞があり、且つ投与後の時間が短いために、比較的低濃度であったが、経時的に上昇を認めた。これは胆嚢壁内濃度の高いことと共に、胆嚢管閉塞例では、胆嚢内胆汁への移行が胆嚢壁を介して行われることを示している。このことは胆嚢炎の治療において有意義であるといえる。他の症例の胆嚢管開存例では125.0~500.0 μ g/mlに達し、総胆管胆汁濃度よりも高濃度を示すものも多かった。

胆嚢壁内濃度は43.76~106.26 μ g/gの高濃度であったが、静注後4時間にて90.64 μ g/gの濃度を示すことは、本剤の血中濃度持続時間の長いためと考えられ、炎症組織への移行が良好であるとともに、長時間高濃度を

保つ証明といえよう。症例6において測定した炎症のない虫垂壁内濃度が0.65 μ g/gであったこととあわせて、CTRXは炎症組織への移行が良好であるといえる。また症例にみられることく、肝機能低下例に対しても安全に使用できる薬剤であり、臨床効果の良好であったのも当然であるといえよう。

急性虫垂炎における虫垂壁内CTRX濃度を検討すると、軽症例では0.9~0.53 μ g/gを示し、中等症以上では26.58~37.52 μ g/gを認めた。このことは症例14の虫垂壁内濃度が2.96 μ g/gであったこととあわせて、本剤の炎症程度との関連による移行を示しているといえる。また膿性腹水内濃度は11.72~34.38 μ g/mlを示し、とくに汎発性腹膜炎例では、静注後約3時間においても上昇傾向を示すことは、腹膜炎の治療において、静注後短時間で高濃度に達し、長時間持続されるといえるので、有意義であるといえよう。これらの数値は起炎菌のMICを大幅に上廻っており、臨床効果が優れていたことの証明であるといえよう。

皮膚、軟部組織感染症のうち、CTRX組織内濃度を測定し得たのは1例であったが、静注後4時間にて、壊死皮膚0.58、正常皮膚34.4、骨髄内濃度12.52 μ g/gを得た。この症例15は、動脈閉塞による血行不全例であることを考えるとCTRXの組織への移行、とくに病巣部への移行は極めて良好であるといえる。この症例の臨床効果はやや有効であったが、この原因は動脈閉塞による血行不全のために、炎症部位への本剤の移行が他の症例に比して不良であったためと考えられる。

以上のことによりCTRXは、胆汁への移行が良好であるとともに、炎症病巣への移行の極めて良好な薬剤のひとつと考えられ、しかも短時間で高濃度に達し、炎症程度の強いもの程移行濃度は高く、さらに血中濃度と同様に長時間高濃度を維持する薬剤といえる。

起炎菌を分離同定し得たものは14例で、23株を得たが、うち5例は複数菌であり、2例に菌交代を認めた。*E. coli*は8株が得られたが、そのMICは10⁸、10⁶cells/mlで0.1、0.05 μ g/mlであった。*E. cloacae*, *S. faecalis*各2株は100.0 μ g/ml以上であったが、*B. fragilis* 4株は10⁸ cells/mlでは12.5~25.0 μ g/ml、10⁶cells/mlで3.13~12.5 μ g/mlを示し、*P. putida*は100.0および50.0 μ g/ml、*S. aureus*は6.25および3.13 μ g/ml、*K. pneumoniae*は0.05 μ g/ml、*C. freundii* および嫌気性菌の*P. anaerobius*は0.39および0.2 μ g/mlを示した。

CTRX 1g静注後の各炎症組織内濃度は、一部の菌を除いて、大部分がこれらの菌の本剤に対するMICを大幅に上廻っており、本剤は胆道感染症、急性腹膜炎、その他の感染症に使用して有用な薬剤といえる。また本研

究において、副作用および本剤によるとと思われる臨床検査値の異常は認められず、一部の肝機能低下例においても安全に使用し得た。

本論文の要旨は第31回日本化学療法学会総会（昭和58年6月、大阪市）において発表した。

文 献

- 1) 清水喜八郎：感染症原因菌の動向。今日の化学療法。ライフ・サイエンス社、東京、1980、pp. 3~13
- 2) 清水喜八郎、嶋田甚五郎編：β-ラクタム系抗生物質の化学療法。メディカル・ジャーナル社、東京、1982
- 3) 螺良英郎、滝下佳寛、田村正和、仁井昌彦：Opportunistic infection (日和見感染)。最新医学 34：1417~1422, 1979
- 4) 嶋田 紘、阿部哲夫：急性胆管炎とエンドトキシン。最新医学 35：540~546, 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) Ro13-9904 (Ceftriaxone) 資料、日本ロシュ株式会社、1981
- 7) FERNEX, M. & L. HAVAS : Introduction and review (Reports on Ceftriaxone, Rocephin). Chemotherapy (KARGER) 27 (S-1) : 1~8, 1981
- 8) PATEL, I. H. ; K. MILLER, R. WEINFELD & J. SPICEHANDLER : Multiple intravenous dose pharmacokinetics of Ceftriaxone in man. Chemotherapy (KARGER) 27 (S-1) : 47~56, 1981
- 9) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23 (8) 1~2, 1975
- 10) WRIGHT, W. E. & V. D. LINE : Biliary excretion of cephalosporins in rats : influence of molecular weight. Antimicrob. Agents & Chemoth. 17 : 842~846, 1980
- 11) RATZAN, K. R. ; H. B. BAKER & I. LAUREDO : Excretion of cefamandole, cefazolin and cephalothin into T-tube bile. Antimicrob. Agents & Chemoth. 13 : 985~987, 1978
- 12) RATZAN, K. R. ; C. RUIZ & L. IRVIN III : Biliary tract excretion of cefazolin, cephalothin and cephaloridine in the presence of biliary tract diseases. Antimicrob. Agents & Chemoth. 6 : 426~431, 1974
- 13) 中村 孝、橋本伊久雄、沢田康夫：Doxycycline 静注液の組織内濃度について。Jap. J. Antibiotics 28 : 775~777, 1975
- 14) NAKAMURA, T. ; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI : Dibekacin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 26 : 377~378, 1978
- 15) NAKAMURA, T. ; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI : Bacampicillin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 27 (S-4) : 202~205, 1979
- 16) 葛西洋一、中西昌美、沢田康夫、橋本伊久雄、中村 孝、三上二郎、佐橋佳郎：Cefmetazole の組織内濃度について。とくに炎症組織内濃度の経時的变化について。Chemotherapy 27 : 275~282, 1979
- 17) NAKAMURA, T. ; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, M. NAKANISHI, Y. KASAI & Y. SAHASHI : Cefmetazole concentration in infected tissues from patients after intravenous administration and clinical effect for patients with cholecystitis and peritonitis. Current Chemoth. Inf. Dis., Proc. of the 11th ICC and 19th ICAAC, Amer. Soc. Microb., Vol. I pp. 236~238, Oct. 1~5, 1979, Boston
- 18) 中村 孝、橋本伊久雄、沢田康夫、三上二郎、戸次英一、平沢貞子、加藤 博、松田繁雄：Cefamandole の人組織内濃度について。特に炎症組織内動態について。Chemotherapy 27 (S-5) : 348~353, 1979
- 19) 葛西洋一、中西昌美、沢田康夫、中村 孝、橋本伊久雄、三上二郎、戸次英一、平沢貞子、阿部 弘、笠井一弘、重柄幹夫、藤本和巳：Cefotaxime の人組織内濃度について。特に炎症組織内動態について。Chemotherapy 28 (S-1) : 81~88, 1979
- 20) 中村 孝、橋本伊久雄、沢田康夫、三上二郎、戸次英一、平沢貞子、阿部 弘、加藤 博、松田繁雄：6059-S の人組織内濃度について。特に筋注による組織内動態。Chemotherapy 28 (S-7) : 263~273, 1980
- 21) NAKAMURA, T. ; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, S. HIRASAWA, H. ABE & Y. WATANABE : Cefoperazone concentration in the bile and gall bladder wall after intravenous administration. Antimicrob. Agents & Chemoth. 18 : 980~982, 1980
- 22) 橋本伊久雄、沢田康夫、中村 孝、三上二郎、平沢貞子、阿部 弘、戸次英一、渡辺泰雄：Cefoperazone の人組織内濃度について (特に組織内動態について) Chemotherapy 29 : 637~645, 1981
- 23) 葛西洋一、中西昌美、沢田康夫、中村 孝、橋本伊久雄、三上二郎、戸次英一、阿部 弘：Cefmenoxime (SCE-1365) の炎症組織内濃度について。Chemotherapy 29 (S-1) : 225~239, 1981
- 24) HASHIMOTO, I. ; Y. SAWADA, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, H. FUJITA, M. SAITOH, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI : Cefmenoxime concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect on patients with cholecystitis and peritonitis. Current Chemotherapy and Immunotherapy, Proc. of the 12th ICC, Amer. Soc. Microb., Vol. I : pp. 358~360, July 19~24, 1981, Florence
- 25) NAKAMURA, T. ; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, H. FUJITA, M. SAITOH, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI : Dibekacin concentration in infected tissues from patients after intramuscular injection and intravenous drip infusion. Current Chemotherapy and Immunotherapy, Proc. of the 12th ICC, Amer. Soc. Microb., Vol. II : pp. 815~817, July 19~24, 1981, Florence
- 26) 中村 孝、橋本伊久雄、沢田康夫、三上二郎、戸次英一、葛西洋一、中西昌美、加藤 博、松田繁雄：Tobramycin 点滴静注投与における臨床的研究。Jap. J. Antibiotics

- 34 : 1158~1172, 1981
- 27) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 葛西洋一, 中西昌美 : Dibekacin の臨床的研究。人体各種組織内濃度および点滴静注による治療。Jap. J. Antibiotics 34 : 980~993, 1981
- 28) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 齋藤美知子, 八反田重, 戸次英一, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一 : Amikacin 点滴静注の臨床的研究。Jap. J. Antibiotics 35 : 897~908, 1982
- 29) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 八反田重, 齋藤美知子, 加藤 博, 松田繁雄 : 外傷重症感染症に対する Latamoxef の検討。最新医学 37 : 1991~2001, 1982
- 30) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 齋藤美知子, 八反田重, 戸次英一, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一, 出口浩一 : Gentamicin 点滴静注の臨床的研究。Jap. J. Antibiotics 36 : 55~70, 1983

CEFTRIAXONE (Ro 13-9904) CONCENTRATION IN VARIOUS TISSUES
AND BODY FLUIDS FROM PATIENTS FOLLOWING INTRAVENOUS
ADMINISTRATION AND CLINICAL EFFECT
ON SEVERAL INFECTIOUS DISEASES

TAKASHI NAKAMURA, IKUO HASHIMOTO, YASUO SAWADA and JIROH MIKAMI

Department of Surgery, Tenshi General Hospital

(Franciscan Missionaries of Mary)

MICHIKO SAITOH, EIICHI BEKKI and MASAYUKI TSUJISAKI*

Department of Internal Medicine, Tenshi General Hospital

(Franciscan Missionaries of Mary)

HIROYUKI NISHINDAI, YOSHIMI NAKANISHI and YOICHI KASAI

First Surgical Department, School of Medicine, Hokkaido University

KŌICHI DEGUCHI

Tokyo Clinical Research Center

A new antibiotic semisynthesized drug of cephalosporin group, ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) for parenteral use, was used to 17 hospitalized patients and 3 outpatients: 6 with acute or subacute cholecystitis, 8 with acute peritonitis (7 cases were acute localized peritonitis due to acute appendicitis, and a case was acute diffuse peritonitis due to perforation of duodenal ulcer), and 6 with acute infectious diseases of skin and soft tissues. CTRX combines very high activity with a broad spectrum and is characterized by a serum half-life of about 8 hours. CTRX in a dose of 500 mg to 2 g were administered by intravenous bolus injection or intravenous drip infusion for 1 to 2 hours, once or twice a day for 3 to 15 days. To the cases of biliary tract infection and a case of lower leg necrosis due to arteriosclerotic artery obstruction, CTRX was treated for preoperative chemotherapy and to cases of acute peritonitis CTRX was treated for postoperative chemotherapy. Clinical response was excellent in 7 cases, good in 11 cases, fair in 2 cases and poor in none. The organisms were isolated in 14 cases (23 strains), 8 were *E. coli*, 4 were *B. fragilis*, 2 were *E. cloacae*, 2 were *S. faecalis*, and each one were *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *P. putida* and *P. anaerobius*. The MICs of *E. coli* against CTRX were 0.1 to 0.05 $\mu\text{g/ml}$ in 10^8 and 10^6 cells/ml.

Before the operation of some of above cases (6 with biliary tract infection, 8 with acute peritonitis and a case of lower leg necrosis), CTRX in a dose of 1 g was administered by intravenous bolus injection. The materials of common duct bile, gall bladder bile, gall bladder wall, the appendix and other tissues, ascites and serum samples were taken during the operation. CTRX concentration was measured by bioassay method with *E. coli* NIHJ JC-2 or *B. subtilis* ATCC 6633 as test organisms. CTRX concentrations in common duct bile were 168.75 to 484.4 $\mu\text{g/ml}$, those in gall bladder bile were 8.99 to 500.0 $\mu\text{g/ml}$, those in gall bladder wall were 43.76 to 106.26 $\mu\text{g/g}$. CTRX concentration in purulent ascites were 11.72 to 34.38 $\mu\text{g/ml}$. In the cases of slight appendicitis, CTRX concentrations in appendix wall were 0.9 and 0.53 $\mu\text{g/g}$ and those in severor cases were 26.58 to 37.52 $\mu\text{g/g}$. In the case of lower leg necrosis due to artery obstruction, CTRX concentration in necrotic skin at 4 hours after injection, it was 0.58 $\mu\text{g/g}$.

No adverse effect was observed in this study. Therefore, it was supported that CTRX could be used safely and usefully by intravenous administration to biliary tract infection, acute peritonitis and infectious diseases of skin and soft tissues.

* First Internal Medicine, Sapporo Medical College