

Ceftriaxone (Ro 13-9904) の腹腔内浸出液移行と 外科領域における臨床的検討

鈴木啓一郎・相川直樹・露木 建・奥沢星二郎・石引久弥
慶応義塾大学医学部外科学教室

要 旨

新しい注射用 cephalosporin 系抗生剤, ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) に関する基礎的ならびに臨床的検討を行った。

投与方法は本剤 1g を 1日 2回静脈内に投与し, 各患者あたりの総投与量は 6~26g であった。臨床的検討では, 7例の外科的感染症のうち, 有効 4例, 無効 2例, 不明 1例の結果を得た。また胃癌術後の 5症例に, 感染予防の目的で本剤を投与したが, 副作用のため 1例中止したが, 全例に術後の感染症の発現を認めなかった。

副作用については, 感染予防投与例に, 投与後, 心室性期外収縮, 発熱, GOT 値の上昇を示した症例が 1例あり, 本剤との関連も否定できなかった。

胃癌術後の感染予防投与例 5例で, 腹腔内浸出液中への本剤の移行を検討した。本剤の浸出液中濃度は, 第 2日目, 第 3日目となるにしたがい増加していく傾向があり, また, 術後 3日間とも平均で, 10 μ g/ml を越えていた。

はじめに

3位側鎖にトリアジン環を有する新しい注射用 cephalosporin 系薬剤である ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) は抗菌スペクトラムが広域であり, 特に *P. mirabilis*, *P. morganii*, *H. influenzae* に対し強い抗菌力を有することが示されている。本剤は静脈投与後の半減期が 7~8時間と他の従来の cephalosporin 剤と比較し長く高い血中濃度が維持される。体内では殆んど代謝をうけず, 尿中に約 60% が排泄される。

われわれは, 本剤の外科領域における有用性を検討するために, 12例の外科疾患に本剤を投与して, その臨床効果ならびに副作用の観察を行った。さらに本剤の体内動態の特性の一部を知る目的で, 術後の腹腔内浸出液中への本剤の移行を検討した。

I. 対象および方法

1. 臨床的検討

対象は昭和 56年 12月から昭和 57年 4月までの間に当院外科で扱った患者で, 入院 11名外来 1名の合計 12名である。12名のうち感染症は 7例であり, 創感染 2例, 敗血症, 肺炎, 骨盤腔内膿瘍, 肝膿瘍, 膽炎の各 1例である。他の 5例は, 術後感染予防投与例で, いずれも胃癌根治

術後症例である。年齢は 30歳から 78歳までの成人で, 性別は男子 9名女子 3名である。

CTRX の投与量は, 1回 1g, 投与回数は 1日 2回であった。投与方法は, 本剤を 50ml ないし 100ml の生理食塩水に溶解し, 約 30分かけて点滴静注した。

臨床効果の判定基準は, 本剤投与開始後, 3日以内に感染症に関連した自他覚所見の改善をみたものを有効 (Good), 自他覚所見の改善にそれ以上の日数を要したものをやや有効 (Fair), 自他覚所見が不変か, あるいは増悪したものを無効 (Poor) とした。また術後感染予防の目的で本剤を投与した症例では, 手術後 14日間まで術後感染症の発現の有無を観察した。

2. 腹腔内浸出液への薬剤移行の検討

術後感染予防目的で本剤投与を行った胃癌症例 5例に, 手術終了時閉腹直前に左横膈膜下に ballon catheter を挿入し, 術後 CTRX 1g を 1日 2回連日点滴静注した。手術直後より 24時間毎に腹腔内浸出液を採取して, 浸出液量, 浸出液中の本剤濃度および総蛋白, アルブミン, ヘモグロビン濃度を測定した。

CTRX 濃度測定は, *E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌として, Müller Hinton Modified agar を用いた薄層カッブ法で行い, 標準曲線は pH 7.0 1/10M リン酸緩衝液で希釈し作製した。

Table 1 CTRX in surgical infection

Case (Age Sex, B.W.)	Diagnosis	Daily dose (Total dose)	Organisms [Sensitivity ; disc]	Effect	Remarks
1 K.U. (57Y. M.57 kg)	Pelvic abscess (Sigmoid colon cancer)	1 g × 2 (12 g)	<i>E. coli</i> [GM (+++), ABPC, CER (-)] <i>S. aureus</i> [GM (+++), ABPC, CER (-)] <i>S. faecalis</i> Gram positive non-spore forming anaerobic bacillus	Good	Drainage ope.
2 Y.S. (58Y. F.55 kg)	Wound infection (Rectal cancer)	1 g × 2 (22 g)	<i>E. coli</i> [ABPC, CER, GM (+++)] <i>P. aeruginosa</i> [GM (+++), ABPC, CER (-)] <i>Serratia</i> [GM (+++), ABPC, CER (-)] <i>S. faecalis</i>	Good	
3 D.K. (78Y. M.67 kg)	Liver abscess (Cholecystitis)	1 g × 2 (20 g)	<i>Citrobacter</i> [GM (+++), ABPC, CER (-)]	Unknown	Drainage ope. Combined with LCM 1,200 mg/day Cholecystectomy
4 T.K. (49Y. M.41 kg)	Wound infection (Duodenal ulcer)	1 g × 2 (26 g)	<i>S. aureus</i> [GM (+++), ABPC, CER (-)] <i>Klebsiella</i> [GM (+++), CER, ABPC (-)] α -hemolytic <i>Streptococcus</i>	Good	
5 K.O. (68Y. M.55 kg)	Sepsis (Gastric cancer)	1 g × 2 (14 g)	<i>S. aureus</i> [CER, GM (+++), ABPC (-)]	Poor	
6 Y.Y. (30Y. M.65 kg)	Omphalitis	1 g × 2 (12 g)	<i>B. fragilis</i> [ABPC (++) , GM, CER (-)] <i>Peptococcus</i> [ABPC, CER (+++)] <i>S. epidermidis</i> [CER, GM (+++), ABPC (-)]	Good	
7 Y.A. (41Y. F.52 kg)	Pneumonia (Breast cancer)	1 g × 2 (16 g)	<i>Acinetobacter</i> [GM (+++), ABPC, CER (+)]	Poor	Tracheotomy

3. 副作用の検討

副作用の検討としては、自他覚的所見の他に、入院症例では本剤の投与前、投与中および投与後に採血し、白血球数、肝機能、腎機能の変動を観察した。

II. 成績

1. 臨床成績

外科的感染症7例を Table 1 に示した。感染症の内訳は、創感染2例、敗血症、肺炎、骨盤腔内膿瘍、肝膿瘍、

膈炎各1例の合計7例であった。

効果判定不能とした症例3は、胆嚢炎・肝膿瘍の症例で、肝膿瘍に対して経皮胆管ドレナージを施行した症例である。Ceftazidime (CAZ) 2 g/日を使用していたが、解熱傾向が認められないため、本剤2 g/日とLCM1.2g/日の併用に変更した。解熱傾向は認められたが、投与後6日目に胆摘術を施行した。本剤ではLCMを併用したこと、ならびにCTRX投与中に胆摘術がなされたため臨床効果は判定不能とした。

Table 2 Isolated organisms and clinical effect of CTRX

Isolated organisms	Clinical effect				Total
	Good	Fair	Poor	Unknown	
<i>S. aureus</i>	2		1		3
<i>S. epidermidis</i>	1				1
<i>S. faecalis</i>	2				2
α -hemolytic <i>Streptococcus</i>	1				1
<i>E. coli</i>	2				2
<i>Klebsiella</i>	1				1
<i>Citrobacter</i>				1	1
<i>Serratia</i>	1				1
<i>P. aeruginosa</i>	1				1
<i>Acinetobacter</i>			1		1
<i>Peptococcus</i>	1				1
<i>B. fragilis</i>	1				1
Gram positive non-spore forming anaerobic bacillus	1				1

Table 3 Prophylactic use of CTRX

Case (Age Sex, B.W.)	Diagnosis	Daily dose (Total dose)	Postoperative infection	Remarks
8 (Y.S. 72Y. M.58 kg)	Gastric cancer	1 g \times 2 (25 g)	No	Post total-gastrectomy
9 (M.M. 60Y. M.66 kg)	Gastric cancer	1 g \times 2 (21 g)	No	Post subtotal-gastrectomy
10 (Y.K. 37Y. F.48 kg)	Gastric cancer	1 g \times 2 (18 g)	No	Post total-gastrectomy
11 (M.H. 71Y. M.44 kg)	Gastric cancer	1 g \times 2 (21 g)	No	Post total-gastrectomy
12 (Y.A. 57Y. M.68 kg)	Gastric cancer	1 g \times 2 (6 g)	Discontinued	Post subtotal-gastrectomy PVCs, Fever, GOT \uparrow (24 \rightarrow 100 KU)

症例 1 は、腸閉塞術後にタクラス窩膿瘍を発症した症例で、本剤投与後すみやかに解熱し、ドレーンからの排液も減少し菌の陰性化も認められたため有効と判定した。

症例 2 は、直腸癌で Miles 手術後、会陰部に創感染を生じた症例で、本剤投与後 3 日目で解熱し、排液量の減少とともに菌数および菌種の減少を認めたため有効と判定した。

症例 4 は、十二指腸潰瘍よりの出血で手術施行後に発症した創感染例で、排液量の減少、白血球数の減少を認め有効と判定した。

症例 6 は、膵炎で本剤を投与したが、すみやかに症状軽快したため有効とした。

無効と判定した症例 5 と 7 は、それぞれ胃癌と乳癌術後の末期症例で重症であった。本剤投与後も臨床的改善

Fig. 1 Excretion of CTRX in peritoneal exudate after gastrectomy

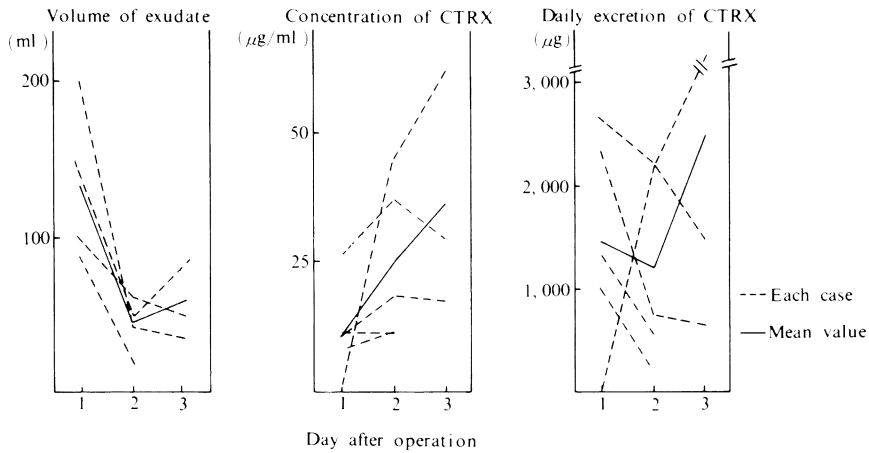
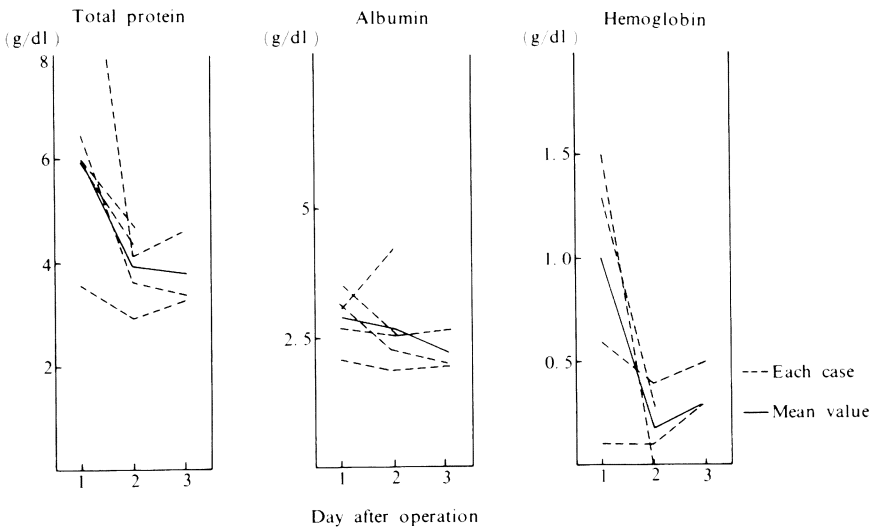


Fig. 2 Excretion of TP, Albumin and Hb in peritoneal exudate after gastrectomy



は認められなかった。

臨床的效果判定は、有効4例、無効2例、不明1例(有効率66.7%)であった。

感染症7例の全例に、起炎菌が分離された。分離菌種別にみた臨床効果を Table 2 に示した。7例中4例が混合感染であった。分離菌は17株で、その内訳はグラム陽性球菌7株、グラム陰性桿菌7株、嫌気性菌3株であった。臨床的に無効であった症例は *S. aureus* と *Acinetobacter* の単独感染による2例であった。菌種別にみた臨床効果では、グラム陽性球菌6/7 (85.7%)、グラム陰性桿菌5/6 (83.3%)、嫌気性菌3/3 (100%) の成績を得た。

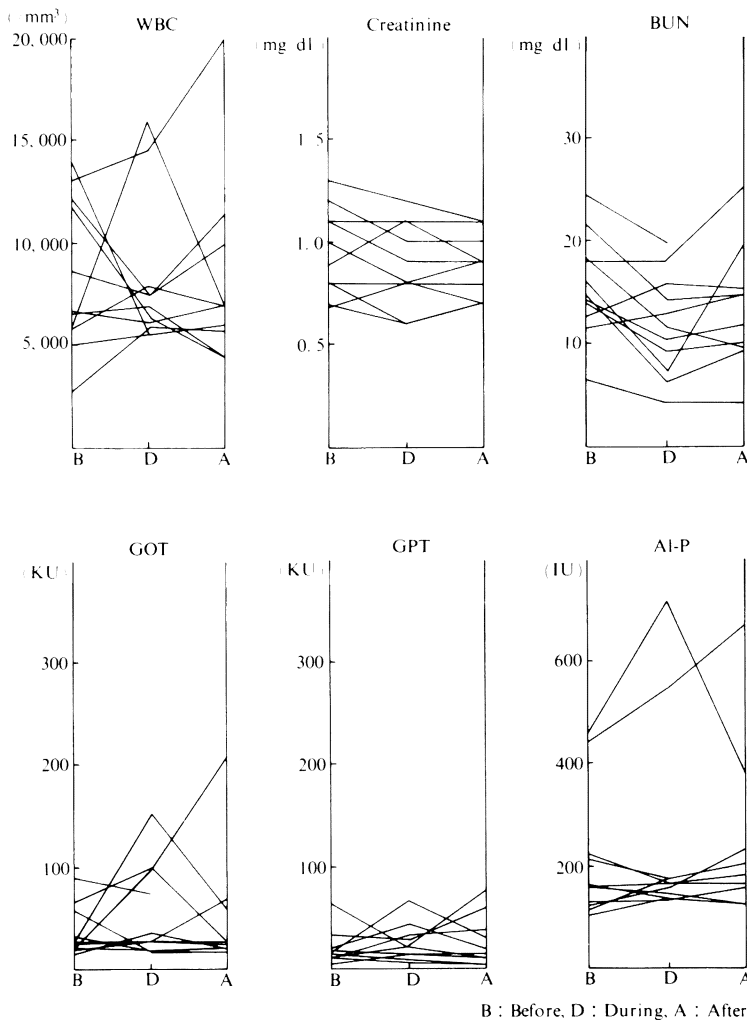
感染予防投与例の5例を、Table 3 に示した。全例胃癌の症例で、胃亜全摘術または胃全摘術施行した後に本剤を投与した。術後の感染症の発症を認めた症例は1例もなかったが、症例12で示した症例では、投与後2日目で心室性期外収縮、発熱を認めたため、本剤投与を中止した。

2. 腹腔内浸出液中への薬剤移行

感染予防投与例の5例について検討を行った。CTR X の投与は、1日2回本剤1gを生理食塩水50mlに溶解し30分で点滴静注した。

腹腔内浸出液量は、術後1日目より平均132ml、42ml、

Fig. 3 Laboratory findings of patients treated with CTRX



59mlであり、浸出液中の本剤濃度は1日目より平均11.8 $\mu\text{g/ml}$ 、25.0 $\mu\text{g/ml}$ 、36.7 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 1)。

また同時に浸出液中の総蛋白、アルブミン、ヘモグロビンの濃度を測定した (Fig. 2)。総蛋白、アルブミン、ヘモグロビンのすべてが、第2、第3日目に減少した。術後2日目以降のヘモグロビン濃度は、0.5g/dl以下であり、出血による本剤の腹腔への移行は少ないと考えられた。

3. 副作用

感染症例7例と感染予防投与例5例の計12例について副作用を検討した。本剤投与前、投与中、投与後における白血球数、肝機能、腎機能の変動を Fig. 3 に示した。

症例3で白血球数と GOT 値の上昇を認めたが、これは投与中施行した手術の影響によるものと思われる。

症例5と7も GOT 値の異常を認めたが、本剤によるものではなく、基礎疾患のためと考えられた。

症例12は、胃癌術後感染予防目的で本剤を投与したが、本剤投与後2日目より、心室性期外収縮、弛張熱、GOT 値の上昇 (24→100KU) を認めた。投与は3日間で中止したが、その後症状軽快し本剤投与との関連ある変動と考えられた。

III. 考 察

CTRX は抗菌スペクトラムが広域であり、とくにクラ

ム陰性菌に対して強い抗菌力を示すこと、また半減期が長いことから、その臨床応用が期待されてきた。われわれは外科的感染症7例と術後感染予防5例に本剤を投与し、その臨床的効果、腹腔内浸出液への移行と副作用について検討した。

外科的感染症に対する本剤の臨床効果は、7例中有効4例、無効2例、不明1例(有効率66.7%)であった。しかし、無効であった2症例は、胃癌および乳癌術後の末期症例で重症であったことを考えると臨床効果はむしろ良好と考えられる。

胃癌術後感染予防の目的で1g×2/日を投与した5例について、術後腹腔内浸出液中への本剤移行を観察した。本剤濃度は、術後2日目、3日目に次第に増加していくが、術後1日目でも平均11.8μg/mlと高値であった。種々の菌に対する *in vitro* での本剤のMICを上回り、術後腹腔内感染の予防効果を充分期待しうると考えられる。

副作用については、投与後に心室性期外収縮、弛張熱、

GOT値の上昇(24→100KU)を示した症例が1例あった。本剤との関連も否定できない。

以上本剤の臨床効果、腹腔内浸出液への移行、副作用の検討から CTRX は外科領域において有用な抗生剤であると考えられた。

文 献

- 1) 第29回日本化学療法学会東日本支部総会誌上発表, Ro 13-9904 (Ceftriaxone), 仙台, 1982
- 2) 山田好則, 花谷勇治, 石引久弥: 注射用オキサセフェム系抗生物質6059-Sに対する基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 28 (S-7): 621~626, 1980
- 3) 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
- 4) EICKHOFF, T. C. & J. EHRET: Comparative In Vitro Studies of Ro 13-9904, a New Cephalosporin Derivative. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19: 435~442

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFTRIAZONE (Ro 13-9904) IN INFECTIONS

HIROICHIRO SUZUKI, NAOKI AIKAWA, KEN TUYUKI, SEIJIRO OKUSAWA and KYUYA ISHIBIKI
Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

Ceftriazone (CTRX, Ro 13-9904), a newly synthesized cephalosporin, was administered to 12 patients for clinical evaluation in surgical field.

The concentration of CTRX in intraperitoneal exudate was maintained to above 10 μg/ml for following three days after gastrectomy, at a daily dosage of 1g × 2 intravenously. It was higher than minimal inhibitory concentration of most pathogenic bacteria.

CTRX was administered to the surgical infections intravenously 1 g × 2/day to 7 cases. The clinical effect of CTRX was good in 66.7% and poor in 33.3%.

PVCs, spike fever and elevation of S-GOT was observed in one case.