

外科領域における Ceftriaxone (Ro 13-9904) の 基礎的・臨床的検討

加藤 繁次・小野 成夫・田中 豊治

石田元比古・上野 宗久・岡 昭一・広部 誠一

東京歯科大学外科学教室

要 旨

新合成第3世代の注射用セファロsporin 剤 ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) を T-tube または PTCD tube 挿入例 5 例に 1.0g を one shot 静注し、血中および胆汁中濃度を経時的に測定し、24 時間尿中濃度より回収率を算定した。また 2 例につき cefmetazole (CMZ) 1 g との cross over 法により比較検討した結果以下の成績を得た。

1) CTRX の血清中濃度は静注 1 時間後に $92.2 \pm 25.4 \mu\text{g/ml}$ と最も高値を示し、以後順に減少したが、7 時間後も $44.7 \mu\text{g/ml}$ と長時間にわたり高い血中濃度を維持した。一方 CMZ の血中濃度も投与 1 時間後に平均 $48.5 \mu\text{g/ml}$ であったが、以後速やかに低下して 6 時間後には $4.5 \mu\text{g/ml}$ と低値を示した。

2) CTRX の胆汁中濃度も静注 1～3 時間後の胆汁で $47.5 \mu\text{g/ml}$ と高く、5～7 時間後でも $35.0 \mu\text{g/ml}$ と長時間にわたり高濃度を維持した。

3) 24 時間以内に 60.6% が尿中に排泄された。

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) は Roche 社で合成された第 3 世代の cephalosporin 系抗生物質で、その構造式は Fig. 1 のとおりである。本剤は他の第 3 世代の cephalosporin 剤と同様に広い抗菌スペクトラムを有し、 β -lactamase に対しても安定で、既存の cephalosporin 耐性株に対しても強い抗菌作用を示すことなどが特徴である。また本剤は比較的長時間血中濃度が高値に維持され³⁾、胆汁中移行も優れているとされている⁴⁾。今回我々は本剤に対して外科領域における基礎的、臨床的検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

1. 研究方法

昭和 56 年 12 月より昭和 57 年 2 月までに、東京歯科大学外科で入院加療を施行した総胆管結石症術後で T-tube

留置の 2 例と総胆管結石症、肝門部癌、膵頭部癌で PTCD tube を挿入した各 1 例の計 5 例を対象とした。年齢は 47 歳より 72 歳にわたり男性 4 例、女性 1 例であった。本剤投与および cefmetazole 投与は術後 10 日以上経過し、手術または PTC の影響を無視し得ると思われる時期に施行した。

本剤または cefmetazole (CMZ) 1.0g を 20cc の生理食塩水に溶解し、約 2 分をかけて静注し、1、3、5、6、7 時間後に採血し、また 1、3、5、6、7、24 時間後の胆汁および 24 時間蓄尿し、血清、胆汁、尿中の濃度を測定した。

濃度測定には *E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とし、培地には Muller Hinton Agar, Modified (Eiken) を用いた薄層カッパ法による bioassay による。

また標準曲線は血清中濃度測定には Monitrol I, 胆汁および尿中濃度測定には 1/10M リン酸緩衝液にて作製した。

臨床応用として右示指瘻 1 例に外来にて本剤 1 日 1.0g を 7 日間 one shot 静注し、臨床的効果を検討した。

副作用に関しては、投与前と投与後の末梢血、GOT、GPT、Al-P、LDH、BUN、Creatinine などの変動およびその他の自他覚所見を観察した。

Fig. 1 Chemical structure of CTRX

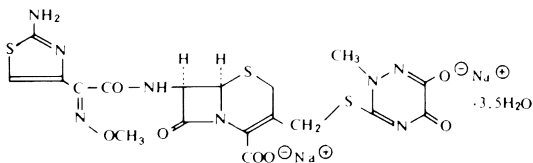


Table 1 Serum concentration of CTRX and CMZ after 1 g I.V.

		(μg/ml)				
Drug	Time (hrs)	1	3	5	6	7
	CTRX	Case 1	65.6	56.3	46.9	—
Case 2		125.0	106.3	62.5	56.3	—
Case 3		106.3	87.5	78.1	62.5	—
Case 4		112.5	93.8	62.5	—	50.5
Case 5		71.9	65.6	56.3	—	45.3
		71.9	56.3	46.9	—	39.1
CMZ	Case 4	50.0	21.9	10.9	5.5	—
	Case 5	46.9	18.8	7.4	3.5	—

Fig. 2 Serum concentration of CTRX and CMZ

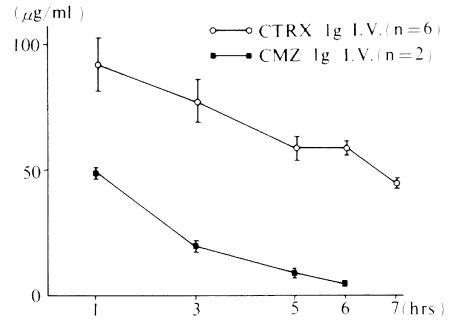


Table 2 Bile and urine concentration of CTRX and CMZ after 1 g I.V.

Drug	Time (hrs)	Bile						Urine	Total	
		0 ~ 1	1 ~ 3	3 ~ 5	5 ~ 6(1) 7(2)	6 ~ 24 7	0 ~ 24	0 ~ 24		
CTRX	Case 2	μg/ml	8.6	46.9	28.1	23.4(1)	9.4	4.28 mg	509.0	487.9 mg
		ml	8.0	19.0	13.0	6.0	299.0	0.4 %	950.0	48.8 %
		mg	0.07	0.89	0.37	0.14	2.81		483.6	
	Case 3	μg/ml	21.1	118.8	125.0	96.9(1)	62.5	23.8 mg	548.0	544.4 mg
		ml	10.0	18.0	14.0	1.0	299.0	2.4 %	950.0	54.4 %
		mg	0.21	2.14	1.75	0.97	18.7		520.6	
	Case 4	μg/ml	<0.2	35.9	31.3	28.1(2)	18.0	1.54 mg	352.0	353.5 mg
		ml	0.8	1.0	0.8	2.0	78.6	0.2 %	1,000.0	35.4 %
		mg	<0.00	0.04	0.03	0.06	1.41		352.0	
	Case 5	μg/ml	11.7	24.2	18.0	14.9(2)	0.8	3.75 mg	548.0	825.8 mg
		ml	32.0	51.0	50.0	54.0	567.0	0.4 %	1,500.0	82.6 %
		mg	0.37	1.23	0.90	0.80	0.45		822.0	
μg/ml		6.1	11.7	14.9	11.7(2)	10.6	8.46 mg	548.0	857.9 mg	
ml		38.0	45.0	56.0	52.0	591.0	0.8 %	1,550.0	85.8 %	
mg		0.23	0.53	0.83	0.61	6.26		849.4		
CMZ	Case 4	μg/ml	5.1	21.9	11.7	4.3(1)	1.2	0.59 mg	406.4	671.2 mg
		ml	4.0	9.0	8.0	2.0	223.0	0.1 %	1,650.0	67.1 %
		mg	0.02	0.20	0.09	0.01	0.27		670.6	
	Case 5	μg/ml	5.5	15.6	4.7	2.2(1)	7.0	5.16 mg	875.2	1,493.0 mg
		ml	25.0	57.0	47.0	22.0	551.0	0.5 %	1,700.0	149 %
		mg	0.14	0.89	0.22	0.05	3.86		1,487.8	

II. 成 績

1. 血清中濃度

1.0g one shot 静注 1, 3, 5, 6, 7 時間後の CTRX の血清中濃度は順に 92.2 ± 25.4 , 77.6 ± 21.1 , 58.9 ± 11.7 , 59.4 ± 4.4 , $44.7 \pm 4.7 \mu\text{g/ml}$ (Mean \pm SD) と投与 1 時間後が最も高値を示し、順に低下したが、7 時間後も平均 $44.7 \mu\text{g/ml}$ と高い血中濃度を維持した。一方、CMZ の血中濃度も 1.0g one shot 静注 1 時間後に平均 $48.5 \mu\text{g/ml}$ と高値を示したが以後速やかに低下して 6 時間後には平均 $4.5 \mu\text{g/ml}$ と低値を示した (Table 1, Fig. 2)。

2. 胆汁中濃度

本剤 1.0g one shot 静注 1, 3, 5, 6, 7, 24 時間後に胆汁を採取し、胆汁量と本剤の濃度を測定した。1 例において静注後 3 ~ 5 時間の胆汁が $125 \mu\text{g/ml}$ と高濃度のピークを示したが、他の症例においては 1 ~ 3 時間後

の胆汁濃度がピークで、 $11.7 \sim 118.8 \mu\text{g/ml}$ 、平均 $47.5 \mu\text{g/ml}$ と血清中濃度の約 2/3 の高濃度であった。以後胆汁中濃度は徐々に減少し 5 ~ 7 時間後には平均 $35.0 \mu\text{g/ml}$ となった (Table 2)。一方 CMZ の胆汁移行を検討してみると、1.0g one shot 静注 1 ~ 3 時間後の胆汁が $18.8 \mu\text{g/ml}$ と高値を示し、以後血清中濃度と同様に速やかに低下し、5 ~ 6 時間後の胆汁では $3.3 \mu\text{g/ml}$ と低値であった。いずれの時間においても CTRX は CMZ より胆汁移行は良好であった (Table 2, Fig. 3)。

3. 尿中濃度

本剤静注後 24 時間蓄尿し、尿中濃度を測定した結果は、 $352 \sim 548 \mu\text{g/ml}$ ($501 \pm 85.0 \mu\text{g/ml}$, Mean \pm SD) と良好な尿中排泄を示した。24 時間尿の総排泄量も $352.0 \sim 849.4 \text{mg}$ と症例によりかなり変動があったが、平均 605.5mg と半量以上が静注後 24 時間以内に尿中に排泄された。一方 CMZ の尿中濃度も本剤とほぼ同等の結果であった (Table 2)。

4. 臨床使用例

49 歳男子で初診 2 日前より右示指の疼痛と腫脹を認め、療疔と診断、本剤 1 日 1.0g one shot 静注投与を 7 日間行った。投与開始後 3 日目に疼痛が軽減し、発赤等の炎症所見も改善が認められ有効と判定した。

5. 副作用

臨床使用例も含めて計 6 例に、本剤投与前後に末梢血、血清 GOT, GPT, Al-P, LDH, BUN, Creatinine を検査したが、本剤投与によると考えられる異常値は認められなかった (Fig. 4 ~ 6)。また投与に関連する血管痛、静脈炎、悪心、嘔吐、下痢、皮疹などの自他覚所見も認められなかった。

Fig. 3 Bile concentration of CTRX and CMZ after 1g I.V. following cross over method

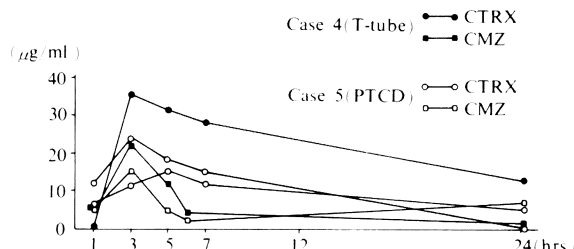


Fig. 4 Hematological change after CTRX administration

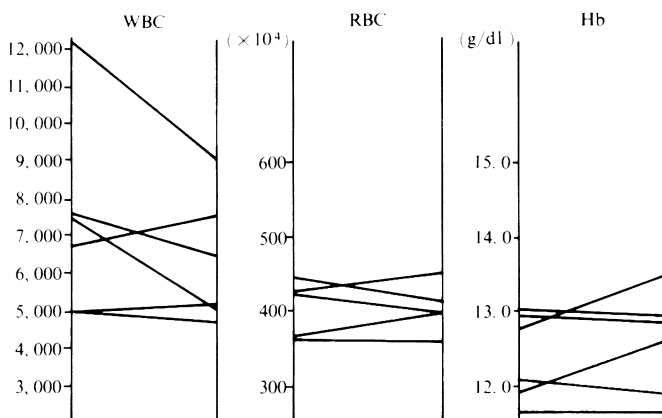


Fig. 5 Fluctuation of liver function after CTRX administration

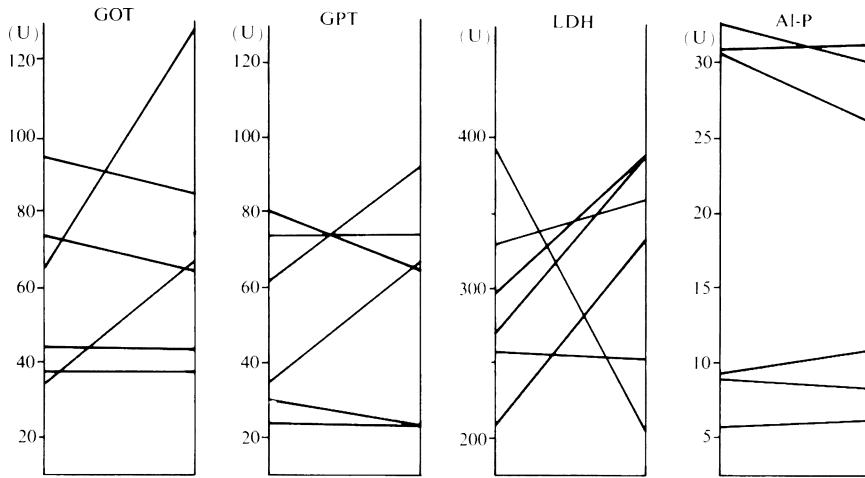
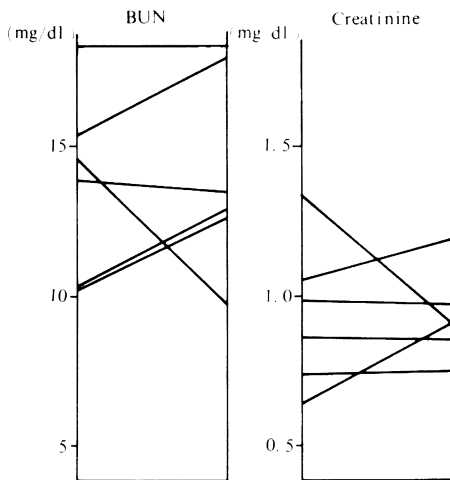


Fig. 6 Fluctuation of renal function after CTRX administration



III. 考 察

スイスのエフ・ホフマン・ラ・ロシュ社で開発された新cephalosporin系注射用抗生剤CTRXは3位側鎖に新規のトリアジン環を有し、静注により高い血中濃度が得られ、従来のcephalosporin剤より血中半減期が長いとされている。我々の成績でも、1g one shot静注1

時間後の血中濃度は92.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高く、7時間後でも44.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と長時間にわたり高い血中濃度を維持した。本剤のこの特徴は、長所である事が多いであろうが、手術直後の腎機能低下時や肝腎症候群を伴っている胆道系感染症などでは短所となり得る可能性がある。胆汁中濃度も高く、血中半減期が長いのを反映し、静注5~7時間後で35.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高濃度であった。以上より本剤の使用に際しては十分な注意を払うことが重要で、成人の場合で1回量0.5g 1日2回か1回量1g 1日2回の投与で充分であろう。

文 献

- 1) ANGEHRN, A.M. et al: Ro 13 9904, a Long-Acting Broad-Spectrum Cephalosporin: In Vitro and In Vivo Studies. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18(6): 913~921, 1980
- 2) NEU, H.C. et al: Antibacterial Activity of Ceftriaxone (Ro 13 9904), a β -Lactamase-Stable Cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19(3): 414~423, 1981
- 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) 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

PHARMACOKINETICS AND CLINICAL EFFICACY OF
CEFTRIAZONE (Ro 13-9904) IN SURGICAL FIELD

SHIGETSUGU KATO, SHIGEO ONO, TOYOHARU TANAKA, MOTOHIKO ISHIDA,
MUNEHISA UENO, SHOICHI OKA and SEIICHI HIROBE
Department of Surgery, Tokyo Dental College

Pharmacokinetics and clinical studies were performed on ceftriazone (CTRZ, Ro 13-9904). CTRZ was injected intravenously at a dose of 1 g to 5 patients. Blood samples were taken at 1, 3, 5, 6, 7 hours after dosage and bile from T-tube or PTCD tube at 1, 3, 5, 6, 7, 24 hours was collected. The assays were performed by a routine bioassay technique. The mean serum levels of CTRZ at 1, 3, 5, 6, 7 hours after dosage were 92.2, 77.6, 58.9, 59.4, 44.7 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The mean bile levels of CTRZ at 3, 5, 7 hours after dosage were 47.5, 43.5, 35.0 $\mu\text{g/ml}$. Each sample showed higher concentration compared with those of cefmetazole (CMZ) by cross-over method. CTRZ was administered intravenously at 1 g one time a day for 7 days to a patient with felon and an effective response was obtained.