

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

由良二郎・品川長夫・石川 周・高岡哲郎
真下啓司・中村明茂・三宅 孝・林宇多子
名古屋市立大学第一外科

要 旨

新しい注射用セフェム系抗生剤である ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) について、外科領域における基礎的・臨床的検討を行い次の結果を得た。

1. 抗菌力

外科病巣分離の *E. coli*, *Klebsiella* に対する本剤の MIC は、ほとんどが $0.2\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下と優れ、*P. aeruginosa* に対しても 25 ないし $12.5\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークを認めた。

2. 胆汁中移行

本剤 0.5g を one-shot 静注した際の胆汁中濃度は、黄疸の有無にてピーク値は $10.5\mu\text{g/ml}$ ないし $145\mu\text{g/ml}$ と差を認め、24時間までの胆汁中回収率はそれぞれ 0.43%, 3.57% であった。また本剤の血中濃度の減少はきわめて遅く、24時間後でも $17\mu\text{g/ml}$ ないし $20\mu\text{g/ml}$ と高値を示した。

3. 臨床使用成績

術後感染症 9 例、腹膜炎、胆道感染症各 2 例、臀部癰 1 例の計 14 例に本剤を使用し、著効 4 例、有効 8 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。また全例に副作用を認めなかった。

序 文

Ceftriaxone (CTRX, Ro13-9904) はスイス、エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社で開発された新しい注射用セフェム系抗生剤であり、その化学構造は Fig. 1 のごとく、3 位側鎖に新規のトリアンン環を有する (Fig. 1)。

本剤の抗菌力は *E. coli*, *K. pneumoniae* などから *Proteus*, *Serratia*, *H. influenzae* さらには *P. aeruginosa* まで抗菌力が及び広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力が特徴とされている¹⁾。また本剤の特徴として他剤に類をみない血中持続時間の長さであり、その血中半減期は 7 ~ 8 時間にも及ぶと報告²⁾されている。

本剤の安全性については、既に毒性試験、一般薬理試験、臨床第 I 相試験が行われ、その安全性が確かめられて

いる。

今回、われわれは本剤の提供を受けたので、外科領域における基礎的・臨床的検討を行い、本剤の有用性、安全性について若干の成績を得たので報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力

外科感染症より分離した *E. coli* 20 株、*Klebsiella* 20 株、*P. aeruginosa* 14 株について、本剤の抗菌力を日本化学療法学会標準法³⁾に従ってその最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を測定した。接種菌量は 10^8 個/ml ないし 10^6 個/ml であり、同時に cefazolin (CEZ)、cefotiam (CTM)、SN-401 (CAZ) についても測定し比較検討した

2. 胆汁中移行

総胆管 T-チューブドレナージの 2 症例において、本剤 0.5g を生食 20ml に溶解して約 3 分かけて静注した際の血中濃度、胆汁中濃度を経時的に測定した。測定方法は *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とするカップ法にて行い、標準曲線作成ならびに希釈液として血清用には Monitrol I を、胆汁用には $1/15\text{M}$ phosphate buffer (pH 8.0) を用いた。

Fig. 1 Chemical structure of CTRX

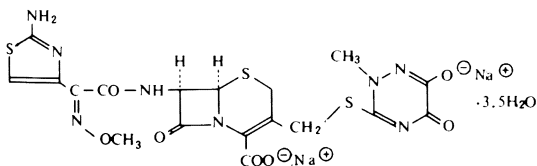


Fig. 2 Susceptibility of *E. coli* 20 strains ($\times 10^8$)

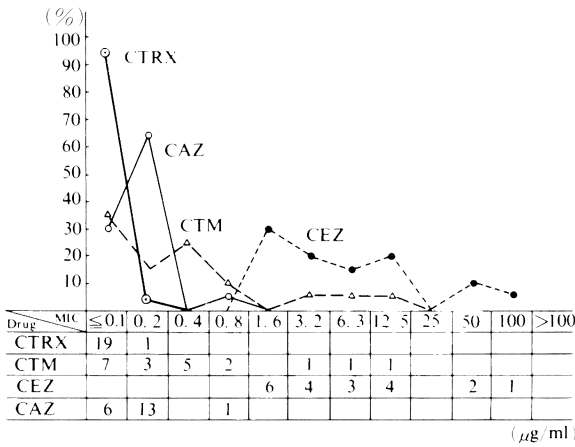


Fig. 4 Susceptibility of *Klebsiella* 20 strains ($\times 10^8$)

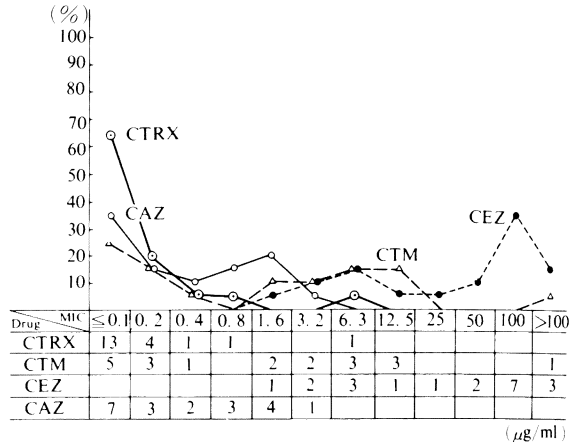


Fig. 3 Susceptibility of *E. coli* 20 strains ($\times 10^6$)

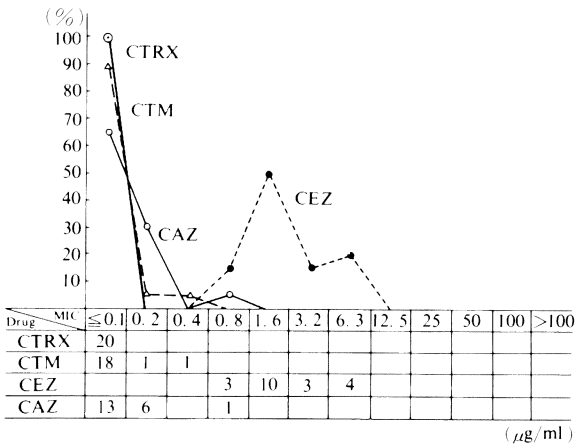
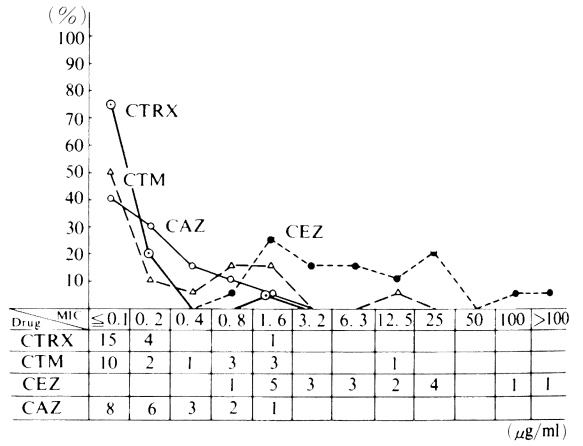


Fig. 5 Susceptibility of *Klebsiella* 20 strains ($\times 10^6$)



3. 臨床使用成績

術後感染症 9 例、腹膜炎、胆道感染各 2 例、臀部腫 1 例の計 14 例の外科的感染症に対して本剤を使用し、その臨床効果・安全性について検討した。臨床効果判定は教室の判定基準に従って行い、安全性については自他覚的副作用、臨床検査値の変動にて検討した。

II. 結 果

1. 抗菌力

E. coli 20 株では、 10^8 個/ml 接種で、CTRX の MIC は全株 $0.2\mu\text{g/ml}$ 以下で、SN-401 より 1 管、CTM より 2 管、CEZ より 4 管ほど良い MIC であった。また 10^6 個/ml 接種でも同様に優れ、本剤の MIC は全株 $0.1\mu\text{g/ml}$

ないしそれ以下で他剤より優れていた (Fig. 2, 3)。

Klebsiella 20 株では、 10^8 個/ml 接種で *E. coli* よりもやや高い MIC を示す株がみられ、1 株 $6.3\mu\text{g/ml}$ の MIC を示すも、その多くは $0.2\mu\text{g/ml}$ 以下の良好な成績であった。SN-401、CTM は本剤よりその分布が広く全体としては本剤の方が優れた MIC であった。また 10^6 個/ml 接種でもほぼ同様に本剤の MIC は 1 株を除いて $0.2\mu\text{g/ml}$ 以下と優れていた (Fig. 4, 5)。

P. aeruginosa 14 株では、 10^8 個/ml 接種で本剤の MIC のヒークは $25\mu\text{g/ml}$ にあり、6 株が $100\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であった。CTM、CEZ には本菌に対する抗菌力はなく、SN-401 はヒーク MIC $3.2\mu\text{g/ml}$ と本剤より良い抗菌力を示していた。 10^6 個/ml 接種でもほぼ同様に、本

Fig. 6 Susceptibility of *P. aeruginosa* 14 strains ($\times 10^8$)

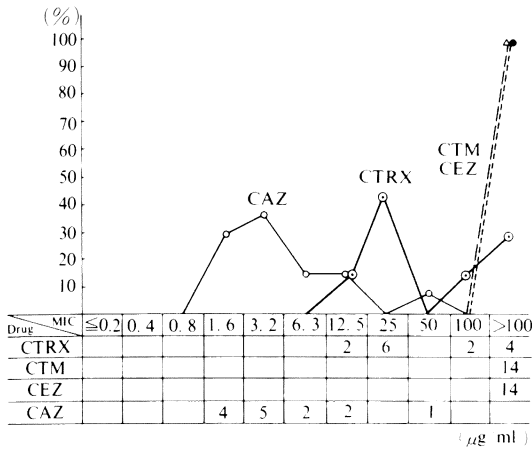
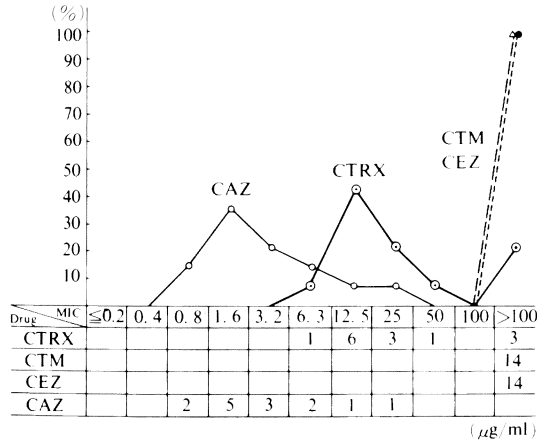


Fig. 7 Susceptibility of *P. aeruginosa* 14 strains ($\times 10^6$)



剤のMICは6.3 $\mu\text{g/ml}$ から100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、ピークは12.5 $\mu\text{g/ml}$ とSN-401の1.6 $\mu\text{g/ml}$ と比べ3管ほど劣っていた (Fig. 6, 7)。

2. 胆汁中移行

症例1は、63歳女性、41.2kg、胆石症術後の総胆管T-チューブドレナージの症例である。肝機能検査上T.Bil 0.5mg/dl, GOT93mU/ml, Al-P264mU/mlとややGOT, Al-Pの上昇を認め、BUNは9 mg/dlであった

血清中濃度は1時間で100 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間で84、4時間で75、12時間で34、24時間で17 $\mu\text{g/ml}$ を示した。一方、胆汁中濃度は、0～2時間で60 $\mu\text{g/ml}$ 、2～4時間でピーク値の145 $\mu\text{g/ml}$ 、4～6時間で81 $\mu\text{g/ml}$ 、6～8時間で52 $\mu\text{g/ml}$ 、8～12時間で48 $\mu\text{g/ml}$ 、12～24時間で23 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 8 Serum and bile levels of CTRX Case 1 63, F, 41.2kg, T-tube drainage

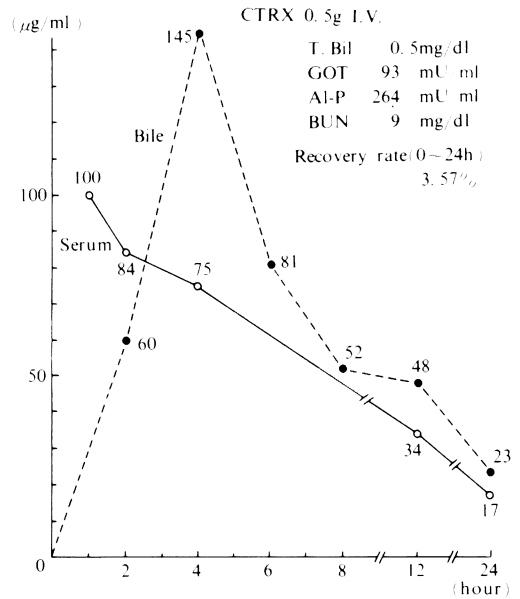
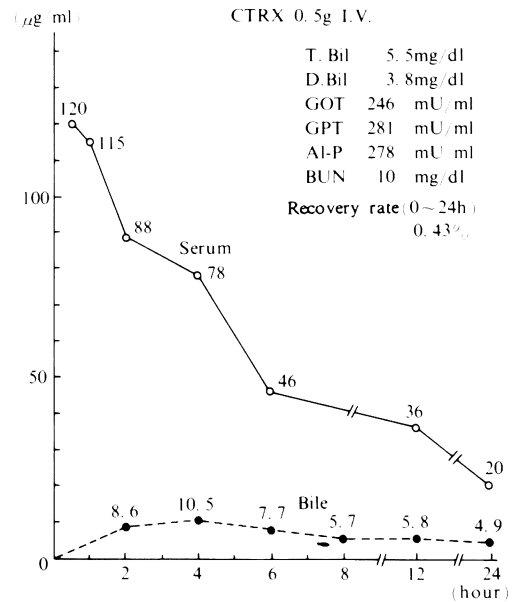


Fig. 9 Serum and bile levels of CTRX Case 2 60, M, 56.0kg, T-tube drainage



であった。24時間までの胆汁中回収率は3.57%であった (Fig. 8)。

症例2は、60歳男性、56.0kg、胆石症による閉塞性黄

症で緊急で総胆管 T-チューブドレナージを施行した症例である。肝機能検査上、T.Bil 5.5mg dl, D.Bil 3.8mg dl, GOT246mU/ml, GPT281mU/ml, Al-P278mU/ml とまだ中等度の黄疸を認めている。BUN は10mg/dl であった。

血清中濃度は、30分で120 μ g/ml, 1時間で115 μ g/ml, 2時間で88 μ g/ml, 4時間で78 μ g/ml, 6時間で46 μ g/ml, 12時間で36 μ g/ml, 24時間で20 μ g/ml であった。胆汁中濃度は0~2時間で8.6 μ g/ml, 2~4時間で10.5 μ g/ml, 4~6時間で7.7 μ g/ml, 6~8時間で5.7 μ g/ml, 8~12時間で5.8 μ g/ml, 12~24時間で4.9 μ g/ml であった。24時間までの胆汁中回収率は0.43%であった (Fig. 9)。

3. 臨床使用成績

外科的感染症14例に本剤を使用した。本剤の投与方法は血中持続時間がきわめて長いという特徴より、1日1回投与が主体を占め、しかも1回1.0gないし0.5gのone-shot 静注が多い傾向であった。総投与量は2.5gから12gまでとなっていた。

症例1は胆石症による閉塞性黄疸に対してPTC施行後、胆汁性腹膜炎を合併した症例である。ドレナージ手術とともに本剤を使用し速やかに腹部所見改善し有効であった。菌は検出されなかった。症例2は胆管腫瘍に合併した壊疽性胆囊炎で、検出菌は *S. faecalis* で本剤投与するも解熱、腹部所見の改善を認めず無効であった。症例3は左胆管にチュービングしてある症例での胆管炎で、胆汁より *K. pneumoniae*, *S. marcescens* を検出した。本剤投与により発熱などの症状改善し有効であった。症例4は胆石症術後の総胆管 T-チューブ挿入例で、T-チューブ閉鎖後、胆管周囲に膿瘍を形成したため本剤を投与した。胆汁より NF-GNR を検出したが、発熱、局所所見など速やかに改善し有効であった。症例5は胃潰瘍術後の創感染で、切開により多量の膿汁を認め、*S. aureus* を検出した。本剤投与により速やかに局所所見消失し著効であった。症例6は胆嚢癌に対しての肝右葉切除術術後の死腔感染で、膿汁より *S. marcescens*, *S. faecalis* を検出していた。外来通院の症例で1日1回投与にて菌消失し排膿も速やかに消失し有効であった。症例7は腎部腫の症例で、膿汁より *S. aureus*, *Klebsiella* を検出した。本症例も外来通院例で、1日1回投与にて局所所見ほとんど改善し有効であった。症例8は直腸癌術後の会陰部死腔感染で、膿汁より *A. calcoaceticus* を検出した。本剤投与により局所所見は速やかに改善し有効であった。症例9は胆嚢癌術後の腹腔内感染で、術後4日目よりドレナージから混濁した腹水と発熱を認めたため、CEZ を中止して本剤投与に変更した。ドレナージより *Enter-*

obacter sp., *Enterococcus* group を検出したが3日で解熱、ドレナージよりの排液の減少、7日目で菌陰性化を認め著効であった。症例10は胃全摘術後の腹腔内感染で、minor leakage を合併していたが、本剤投与により5日目までに排膿の減少、解熱を認め有効であった。症例11は胃全摘術後の腹腔内感染で、やはり minor leakage を伴っていたが、症状の改善やや遅く、やや有効であった。症例12は S 状結腸癌による穿孔性腹膜炎の症例で、ドレナージ手術と共に本剤を使用した。膿汁より *Klebsiella*, *E. coli*, α -*Streptococcus* を検出したが、本剤投与3日で解熱し、排膿も漿液性となり、7日目で菌陰性化を認め著効であった。症例13は肝内結石症術後の胆管炎で、本剤投与により速やかに高熱は消失し、全身状態改善し、著効であった。症例14は胆管腫瘍術後の吻合部狭窄による胆管炎の症例で、発熱が続くため本剤を投与した。投与5日で解熱を認め有効であった。各症例における起炎菌とその効果は Table 1 に示すごとくである。

以上、術後感染合併症 (胆道感染も含む) 9例、腹膜炎、胆道感染各2例、腎部腫1例に使用し、著効4例、有効8例、やや有効1例、無効1例であり、有効率は12/14 (85.7%) であった。

副作用としては、特に本剤によると思われる自覚的なものは全例に認めなかった。また臨床検査値の変動については Table 2 に示したが、いずれも本剤投与によると考えられる異常値は認めなかった (Table 2)。

III. 考 察

CTR の抗菌力に関しては既に報告された成績¹⁾と教室の成績等をあわせてみると、いわゆる第3世代セフェム系²⁾といわれる cefotaxime (CTX), ceftizoxime (CZX), latamoxef (LMOX), cefmenoxime (CMX) と同様の強い抗菌力を有し、*E. coli*, *Klebsiella*, *H. influenzae*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* などグラム陰性桿菌にきわめて強い抗菌力を有すると考えられる。

また *P. aeruginosa* にもかなりの抗菌力を示している。これに対してグラム陽性球菌の *S. aureus*, *S. epidermidis* などに対しては、従来までの第1、第2世代のセフェム剤より劣る抗菌力を示す傾向にある点は他の第3世代のセフェム剤と同様である。

次に本剤の吸収・排泄についてであるが、CTR の最も大きな特徴は血中半減期の長さである。既に検討された cefpiramide (CPM)³⁾ の血中半減期は4~5時間といわれているが、本剤はこれよりさらに長く7時間以上であり、0.5g one shot 静注後の24時間での血中濃度は10 μ g/ml 前後ときわめて高く、教室の成績でも17 μ g/ml

Table 1 Clinical results of CTRX

No.	Age	Sex	Disease	Organism	Route	Treatment (g × times × day)	Total dose (g)	Side effect	Clinical results	Remarks
1	60	M	Peritonitis due to bile (Cholelithiasis)	Negative	D.I.	0.5 × 2 × 3 0.5 × 1 × 5	5.5	—	Good	Drainage
2	60	F	Gangrenous cholecystitis	<i>S. faecalis</i>	D.I.	0.5 × 2 × 7	7.0	—	Poor	
3	36	M	Cholangitis	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i>	D.I.	0.5 × 1 × 11	5.5	—	Good	
4	63	F	Postoperative intraabdominal abscess (Cholelithiasis)	NF-GNR	I.V.	0.5 × 1 × 7	3.5	—	Good	
5	70	M	Infected wound (Gastrectomy)	<i>S. aureus</i>	I.V.	0.5 × 1 × 5	2.5	—	Excellent	Incision
6	49	M	Postoperative residual abscess	<i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i>	I.V.	0.5 × 1 × 14	7.0	—	Good	
7	68	M	Carbuncle (Hip)	<i>S. aureus</i> <i>Klebsiella</i>	I.V.	1.0 × 1 × 7	7.0	—	Good	Incision
8	48	M	Perineal wound infection (Miles' operation)	<i>A. calcoaceticus</i>	D.I.	0.5 × 2 × 8 0.5 × 1 × 5	10.5	—	Good	
9	59	M	Postoperative intraabdominal infection (Carcinoma of gallbladder)	<i>Enterobacter</i> sp. <i>Enterococcus</i> group	I.V.	1.0 × 1 × 6	6.0	—	Excellent	
10	70	M	Postoperative intraabdominal infection (Total gastrectomy)	<i>Klebsiella</i> <i>Peptostrepto-</i> <i>coccus</i>	I.V.	1.0 × 1 × 9	9.0	—	Good	
11	55	F	Postoperative intraabdominal infection (Gastrectomy)	<i>E. cloacae</i> <i>E. aerogenes</i> <i>α-Streptococcus</i>	I.V.	1.0 × 1 × 12	12.0	—	Fair	
12	68	F	Peritonitis due to cancer of sigmoid colon	<i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i> <i>α-Streptococcus</i>	I.V.	0.5 × 2 × 10	9.5	—	Excellent	Colostomy drainage
13	46	M	Cholangitis (After operation of intrahepatic stone)	Unknown	I.V.	1.0 × 1 × 6	6.0	—	Excellent	
14	60	F	Cholangitis (After operation of cancer of biliary tract)	Unknown	D.I.	1.0 × 1 × 9	9.0	—	Good	

Table 2 Clinical laboratory findings in patients treated with CTRX

No.	RBC ($\times 10^4$)	W B C	Hb (g/dl)	GOT (mU/ml)	Al-P (mU/ml)	BUN (mg/dl)
1	473 - 408	9,600 - 5,900	13.2 - 11.9	207 - 175	361 - 277	10 - 14
2	388 - 406	19,000 - 11,500	11.8 - 12.3	76 - 125	219 - 198	13 - 10
3	542 - 543	7,500 - 5,900	14.0 - 13.7	68 - 20	177 - 67	9 - 9
4	362 - 352	6,700 - 4,700	12.0 - 11.5	46 - 93	246 - 264	7 - 9
5	365 - 419	8,500 - 9,000	11.0 - 12.6	24 - 24	62 - 68	9 - 13
6	402 - 401	8,100 - 6,700	12.9 - 13.1	78 - 54	138 - 136	9 - 10
7	393 - 363	6,400 - 4,400	12.8 - 11.8	27 - 20	64 - 56	9 - 11
8	345 - 331	9,100 - 5,400	10.8 - 10.3	35 - 25	125 - 75	14 - 12
9	373 - 361	10,400 - 4,400	11.6 - 11.1	125 - 77	281 - 308	17 - 15
10	341 - 325	9,900 - 7,800	11.2 - 10.9	24 - 30	124 - 87	23 - 18
11	347 - 399	10,700 - 4,800	10.8 - 12.2	68 - 83	233 - 119	21 - 15
12	506 - 367	7,600 - 7,500	13.3 - 10.7	78 - 24	101 - 94	18 - 10
13	448 -	6,700 -	14.8 -	64 -	124 -	17 -
14	251 - 266	2,400 - 2,400	9.2 - 9.3	107 - 97	363 - 790	10 - 10

ないし20 μ g/mlと高い値であった。この血中半減期のきわめて長いという性質は従来までの抗生剤の投与方法とは全く異なるパターンを考えなければならない。すなわち一定の高濃度を維持するために必ずしも点滴投与方法でなくてもone shot 静注で目的が達せられるということ、また1日1回投与で十分な臨床効果が期待できること、逆に腎機能障害例などでは投与量の調節が困難で排泄の速いものより使いにくいことなどが本剤の特徴といえよう。

さらに本剤の特徴の1つとして胆汁中移行が良好であることがある。抗生剤の胆汁中移行における肝機能障害の影響は本剤にもみられるものの、教室例の無黄疸例の24時間までの胆汁中回収率は3.57%と高く、胆汁移行高濃度群の薬剤と考えられた。

以上の抗菌力、吸収・排泄の特徴より、外科的感染症14例に本剤を使用した。本剤の抗菌力よりその対象疾患は術後感染合併症が9例と多く、またその投与方法もone shot 静注1日1回のみを中心とし、2例の外來通院例にも投与した。分離菌としては、術後感染症が多いため、*Klebsiella* 4株、*Enterobacter*, *S. faecalis* 各3株、*Serratia*, *S. aureus*, α -*Streptococcus*, NF-GNRなどが各2株、*E. coli*, *Peptostreptococcus* 各1株と各種菌種がみられた。臨床効果としては著効4例、有効8例、やや

有効1例、無効1例、有効以上の有効率85.7%ときわめて良好な成績であった。

また副作用に関しても自他覚的副作用は全例に認められず、臨床検査値の変動においても特に本剤によると思われる異常例は一例もなく、安全性について問題点はなかった。

以上の成績より、CTRXは、第3世代セフェム系薬剤の1つで、その抗菌力より術後感染症などの重篤な疾患にも有効であり、またその投与方法も1日1回投与で十分な効果が期待できるため、外來通院症例にも使用することのできる薬剤と考えられる。また安全性に関しても現在までのところ特に問題点はなく、今後、外科領域における本剤の有用性が十分に期待されるものと考えられる。

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)、宮城、1982
- 2) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 (1): 76-79, 1981
- 3) 真下啓明: セフェム系抗生物質。臨床と細菌 8 (4): 5-7, 1981
- 4) 第29回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウムII, SM-1652, 広島, 1981

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFTRIAXONE (Ro 13-9904) ON THE SURGICAL FIELD

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, SHU ISHIKAWA, TETSURO TAKAOKA, KEIJI MASHITA,
AKISHIGE NAKAMURA, TAKASHI MIYAKE and UTAKO HAYASHI
First Department of Surgery, Nagoya City University, Medical School

Fundamental and clinical studies of ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) were performed on the surgical field and following results were obtained.

1) Antibacterial activity

Antibacterial activity of CTRX against *E. coli* and *Klebsiella* was very excellent with peak MICs level 0.2 µg/ml. And against *P. aeruginosa*, the peak MIC was 12.5 or 25.0 µg/ml.

2) Penetration into bile

On the patients with biliary tract disease, penetration of CTRX into bile after administration of 500 mg I.V. was measured. Peak bile levels were 145 µg/ml on the patient without jaundice and 10.5 µg/ml on the patient with jaundice. Recovery rate into bile after 24 hour was 3.57% or 0.43%.

3) Clinical results

CTRX was administered to 14 patients with surgical infections and the clinical results were excellent in 4 cases, good in 8, fair in 1 and poor in 1. No side effects were found.