

外科領域における Ceftriaxone (Ro 13-9904) の臨床使用成績

酒井克治・藤本幹夫・上田隆美

大阪市立大学医学部第2外科学教室

佐々木武也・前田貞邦

藤井寺市立道明寺病院外科

土居 進

大阪市立北市民病院外科

沢田 晃・光吉 聖・平尾 智

大阪市立桃山市民病院外科

森本 譲

森本病院外科

松本敬之助・政田明徳

成東中央病院外科

川島正好

石切生喜病院外科

要 旨

新しい cephalosporin 系抗生物質 ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) の体液内濃度を測定するとともに、これを外科領域の感染症に試用したので、その成績を報告する。

2例の総胆管結石症術後患者に本剤1gをone shot静注し、胆汁中濃度ならびに血清中濃度を測定した。胆汁中濃度は投与後1～2時間目に213.9および326.9 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値を示したのち、漸次減少したか、5～6時間後でも75.1および135.1 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が証明された。同時に測定された血清中濃度は1時間後で118.1および135.7 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後で72.6および60.4 $\mu\text{g/ml}$ で、胆汁中濃度のほぼ2/3～3/4に相当する。

外科領域感染症23例に本剤を試用した。その結果、腹膜炎および腹腔内膿瘍などの腹腔内感染症は12例中著効7例、有効5例、腹壁膿瘍1例は有効、肛門・直腸周囲膿瘍3例中著効2例、有効1例、術後創感染2例中有効1例、無効1例、胆道感染2例中著効1例、有効1例、肝膿瘍1例は無効、敗血症疑1例は無効、骨髄炎1例はやや有効であった。したがって、全症例23例中著効10例、有効9例、やや有効1例、無効3例となり、その有効率は82.6%であった。

副作用はなく、臨床検査上で好酸球増多を示した1例があった。

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) は Fig. 1 に示すような構造式をもつ cephalosporin 系の新しい抗生物質で、広範囲の抗菌スペクトラムを有しており、*E. coli*、*Klebsiella* はもとより *P. mirabilis*、*S. marcescens*、*H. influenzae* に対しても強い抗菌力を示す。かつ、その抗菌力は *in vitro* におけるよりも *in vivo* において優れている。本剤は静脈内投与によって高い血清中濃度が得られ、その半減期は7～8時間にも及び、従来の cephalosporin 系薬剤の中

Fig. 1 Chemical structure of CTRX

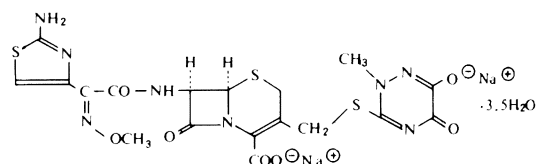


Table 1 Serum and bile concentration of CTRX after 1 g one shot intravenous injection

Case		Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)			Bile concentration ($\mu\text{g/ml}$)							
No.	Age & Sex	1 hr	4 hrs	6 hrs	0~1 hrs	1~2 hrs	2~3 hrs	3~4 hrs	4~5 hrs	5~6 hrs	6~7 hrs	
1	48 M	118.1	72.6	—	161.4	213.9	127.7	113.0	83.6	75.1	67.1	
2	28 M	135.7	60.4	70.4	210.8	326.9	222.7	199.3	171.4	135.1	—	

ては血清中濃度半減期が最も長いようである。本剤は体内でほとんど代謝をうけず、未変化体のまま尿中に排泄され、胆汁への移行も極めて良好である¹⁾。われわれは本剤投与後の体液内濃度を測定するとともに、これを外科領域の感染症に試用したので、それらの成績を報告する。

I. 体液内濃度

1. 対象および方法

総胆管結石症の術後で、Tチューブドレナージ実施中の2症例に対して、本剤1gをone shot 静注したのち、Tチューブを介して経時的に胆汁を採取し、その胆汁中濃度を測定するとともに、血清中濃度もあわせて測定した。濃度の測定は下記の条件のHPLC法にもとづいて行われた。

カラム：Lichrosorb PR-18 $5\mu\text{m}$ (4mm \times 15cm)

カラム温度：室温

移動相：アセトニトリル 260ml

1 M リン酸緩衝液 (pH 7.8) 19ml

臭化テトラベンチルアンモニウム 3.8g

水 721ml

流速：1.0ml/分

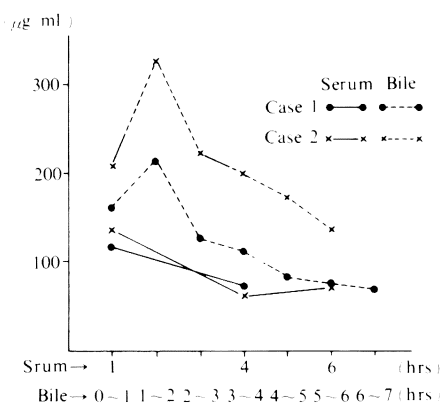
検出器：紫外吸光度計 (測定波長：254nm)

2. 結果

本剤1g one shot 静注後の胆汁中濃度の推移は、2症例ともほぼ同様の傾向を示し、投与後1時間内で161.4および210.8 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度の胆汁移行を示し、1~2時間目には213.9および326.9 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値に達した。その後は徐々に減少するが、5~6時間目の胆汁においてもなお75.1および135.1 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が証明された。このことから、わずか2例ではあるが、本剤の胆汁移行は極めて良好であり、その濃度は高値を示し、かつ長時間にわたって持続していた。

また、この2症例において、同時に測定された血清中濃度は1時間後で118.1および135.7 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後で

Fig. 2 Serum and bile concentration of CTRX after 1g one shot intravenous injection



72.6および60.4 $\mu\text{g/ml}$ となり、これは胆汁中濃度のほぼ2/3~3/4にあたる (Table 1, Fig. 2)。

II. 臨床成績

1. 対象および方法

外科領域感染症23例に本剤を試用した (Table 2)。そのうちわけは、腹膜炎10例、腹腔内膿瘍2例、腹壁膿瘍1例、肛門・直腸周囲膿瘍3例、術後創感染2例、胆道感染2例、肝膿瘍、敗血症疑、骨髄炎各1例ずつであった。

これらの症例に対して、1日1~4gを2または4回に分割し、one shot 静注または点滴静注した。投与期間は7~19日間、総投与量は8~48gであった。

菌が分離された症例は *E. coli* 単独7例、*E. aerogenes* 単独1例、そして *E. coli* とグラム陰性桿菌または嫌気性菌との複数菌が分離された例が6例あった。また、病巣から菌の証明されなかった症例が7例あり、2例では菌の検索が行われていない。

Table 2 Clinical result of CTRX

Case No.	Age & Sex	Diagnosis (Basic disease)	Isolated organism (MIC µg/ml)	Dosage schedule			Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
				Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)			
1	29 M	Peritonitis due to perforated appendicitis	<i>E. coli</i>	0.5 × 2	8	8	Eradicated	Excellent	None
2	59 F	Peritonitis due to perforated appendicitis	<i>E. coli</i>	1.0 × 2	7	14	Eradicated	Excellent	None
3	39 F	Peritonitis due to perforated appendicitis	<i>E. coli</i> (<0.2) <i>P. aeruginosa</i> (12.5)	1.0 × 2	7	14	Eradicated	Excellent	None
4	16 F	Peritonitis due to perforated appendicitis	<i>E. coli</i> (0.78)	1.0 × 2	8	16	Eradicated	Excellent	None
5	39 M	Peritonitis due to perforated appendicitis	<i>E. coli</i> (0.39)	1.0 × 2	12	24	Eradicated	Good	None
6	15 F	Peritonitis due to perforated appendicitis	<i>E. coli</i> <i>Pseudomonas</i>	1.0 × 2	19	38	Eradicated	Good	None
7	49 F	Peritonitis due to perforation of gastric ulcer	Negative on culture	1.0 × 2	11	22	Unknown	Excellent	None
8	52 F	Peritonitis due to perforation of duodenal ulcer	Negative on culture	1.0 × 2	11	22	Unknown	Excellent	None
9	30 F	Peritonitis due to rupture of <i>I. ovarial</i> cyst	Negative on culture	1.0 × 2	7	14	Unknown	Excellent	None
10	48 F	Peritonitis due to perforation of sigmoid colon cancer	Negative on culture	2.0 × 2	12	48	Unknown	Good	None
11	70 M	Intraperitoneal abscess after resection of jejunum (Thrombosis of mesenteric artery)	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	1.0 × 2	14	28	Eradicated	Good	None
12	59 M	Intraperitoneal abscess after gastrectomy (Gastric cancer)	Unknown	1.0 × 2	14	28	Unknown	Good	Eosinophilia
13	50 M	Abscess of the abdominal wall	Negative on culture	1.0 × 2	9	18	Unknown	Good	None
14	83 M	Perineal abscess	<i>E. coli</i> (3.12) <i>Klebsiella</i> (<0.2)	0.5 × 2	10	10	Eradicated	Good	None
15	33 M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> (<0.2) <i>E. coli</i> (1.56)	1.0 × 2	8	16	Eradicated	Excellent	None
16	48 M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> (<0.2)	1.0 × 2	11	21	Eradicated	Excellent	None
17	69 M	Abscess of the abdominal wall after gastrectomy (Gastric cancer)	<i>E. aerogenes</i> (100)	0.5 × 2	8	8	Unknown	Poor	None
18	62 M	Infection of perineal dead-space after rectal amputation (Rectal cancer)	<i>E. coli</i> (<0.2)	1.0 × 2	12	24	Eradicated	Good	None
19	49 M	Cholangitis (Post choledochojunostomy)	Unknown	1.0 × 2	14	28	Unknown	Good	None

Table 2 (Continued)

Case No.	Age & Sex	Diagnosis (Basic disease)	Isolated organism (MIC $\mu\text{g/ml}$)	Dosage schedule			Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
				Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)			
20	78 F	Postoperative cholangitis (Choledocal stone)	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	1.0×2	7	14	Replaced <i>P. aeruginosa</i>	Excellent	None
21	61 M	Liver abscess after gastrectomy	Negative on culture	1.0×2	10	20	Unknown	Poor	None
22	44 F	Sepsis suspected (Reurrence of breast cancer)	Negative on culture	1.0×2	8	16	Unknown	Poor	None
23	68 F	Osteomyelitis of <i>r. tibia</i> (Open fracture of <i>r. tibia</i>)	<i>E. coli</i> (0.78) <i>Enterococcus</i> (2.12)	0.5×4	16	32	Decreased <i>Enterococcus</i>	Fair	None

Table 3 Criteria for evaluating effectiveness of an agent on infectious diseases in the field of surgery

Excellent	: The principal symptoms and signs disappeared completely within 5 days after onset of the treatment.
Good	: More than half of the symptoms and signs disappeared within 7 days after onset of the treatment.
Fair	: Any one of the symptoms and signs disappeared within 14 days after onset of the treatment.
Poor	: Either none of the symptoms and signs disappeared or their aggravation was observed after 14 days.

Table 4 Clinical effectiveness of CTRX

Infectious disease	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Effectiveness rate (%)
Peritonitis & Intraperitoneal abscess	12	7	5			12/12 (100.0)
Abscess (abdominal wall, perineal, periproctal)	4	2	2			4/4 (100.0)
Postoperative wound infection	2	1			1	1/2 (50.0)
Biliary tract infection	2	1	1			2/2 (100.0)
Liver abscess	1				1	0/1 (0)
Sepsis suspected	1				1	0/1 (0)
Osteomyelitis	1			1		0/1 (0)
Total	23	11	8	1	3	19/23 (82.6)

なお、臨床効果の判定は Table 3 に示す基準に従って実施した。

2. 成績

疾患別に臨床効果をみると、症例 1 から 12 までの 12 例は主として消化管穿孔に起因した腹膜炎および術後に発生した腹腔内膿瘍である。病巣からは *E. coli* が 7 株、*Pseudomonas* が 2 株、*B. fragilis* が 1 株分離されている。各症例とも本剤投与後、臨床症状は速やかに改善さ

れ、膿汁中から検出された菌は陰性化し、著効 7 例、有効 5 例と優れた結果が得られた。

腹壁膿瘍 1 例、肛門・直腸周囲膿瘍 3 例はいずれも著効または有効であった。

症例 17 は胃癌手術後に発生した腹壁膿瘍で、SISO を投与されていたが効果なく、病巣から *E. aerogenes* が検出された。本剤を 8 日間投与したが、排膿の減少がみられたのみで、発熱は持続し、無効と判定した。症例 18 の

Table 5 Laboratory findings

Case No.		Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4$)	WBC	Platelet ($\times 10^4$)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P
1	B	14.7	439	13,500	14.8	15.7	1.1	16	9	3.5
	A	13.8	422	7,000	17.8	14.8	0.8	31	32	5.6
2	B	14.3	415	15,500	20.2	10.2	0.6	35	46	7.3
	A	12.5	363	7,500	38.3	13.2	0.6	27	33	10.0
3	B	13.1	466	16,900	22.0	10.9	1.3	20	45	3.9
	A	12.4	396	6,500	—	—	—	—	—	—
4	B	11.5	406	11,800	—	—	—	—	—	—
	A	11.7	406	7,700	35.0	12.4	—	15	19	—
5	B	16.2	487	4,900	—	8	—	21	40	6.5
	A	16.2	488	5,000	—	8	—	15	22	6.5
6	B	12.5	429	14,700	—	6	—	21	19	9.9
	A	12.1	428	8,200	—	7	—	17	15	7.9
7	B	10.1	354	35,800	22.1	34.3	1.08	146	92	5.8
	A	10.2	370	9,200	23.3	30.0	1.08	104	66	5.4
8	B	—	—	12,500	—	—	—	—	—	—
	A	12.4	367	10,100	18.0	17.0	0.8	36	24	5.8
9	B	15.1	481	18,900	24.9	11.0	0.4	13	7	3.9
	A	12.4	375	5,700	31.1	—	—	22	18	—
10	B	9.7	316	20,800	25.1	9	0.7	28	8	5.1
	A	12.2	388	8,200	26.3	10	0.9	38	26	5.0
11	B	11.8	418	18,000	42.9	24	1.1	55	33	18.3
	A	11.1	406	7,000	38.8	7	1.1	21	13	9.5
12	B	10.9	330	10,800	37.4	16	0.9	137	94	5.7
	A	11.8	362	5,400	22.4	10	0.9	34	35	6.1
13	B	13.0	351	12,500	26.1	—	—	86	25	14.3
	A	13.3	343	7,200	18.2	10	0.6	37	35	8.8
14	B	11.0	347	9,800	15.0	23.7	1.2	38	20	6.5
	A	13.5	440	8,200	21.0	20.8	1.1	35	17	6.3
15	B	15.8	522	13,000	23.0	17.6	0.9	48	116	8.8
	A	17.1	600	6,200	32.0	7.0	1.1	20	63	7.8
16	B	15.4	515	12,300	23.0	16.4	1.3	34	34	16.0
	A	15.1	516	6,100	29.0	17.5	1.3	28	29	12.3
17	B	7.8	223	3,400	11.8	12.0	0.7	24	14	6.1
	A	12.3	359	2,300	9.4	13.0	0.6	23	7	5.0
18	B	13.3	471	5,600	36.9	12.9	0.91	16	9	9.3
	A	12.8	435	4,400	11.9	12.1	0.90	40	33	9.4
19	B	17.5	504	12,100	—	20.0	1.1	29	16	8.0
	A	15.0	411	7,300	—	10.0	0.8	36	26	7.4
20	B	9.7	280	10,600	32.8	15.0	—	25	27	13.3
	A	10.8	308	4,200	27.7	15.0	—	71	61	19.0
21	B	10.4	342	7,600	50.1	9.6	—	58	36	19.9
	A	10.2	340	8,100	39.1	—	—	85	41	26.0
22	B	10.8	301	8,400	52.3	8.0	0.6	69	79	7.2
	A	10.3	291	10,800	54.4	7.0	0.5	63	73	7.8
23	B	8.2	300	8,000	60.0	8.1	1.33	27	20	6.4
	A	8.2	367	5,000	43.0	10.9	1.02	15	10	7.8

直腸癌術後に発生した会陰部創感染例は、CETを投与されていたが効果がなく、病巣から *E. coli* が証明された。本剤の使用で、菌は消失し、創部の炎症症状も改善し、有効と判定された。

症例19および20はいずれも胆道感染症である。症例19は13年前に肝内結石症で総胆管・空腸吻合術が行われた患者で、38～39℃の高熱と右季肋部痛を訴えていた。胆管炎の診断のもとに、本剤を使用したところ、臨床症状の好転がみられ、有効と判定された。症例20は総胆管結石症の術後に、Tチューブドレナージが行われて、急性胆管炎を併発した症例である。CETを投与されていたが、38～39℃の高熱が下降せず、胆汁中から *E. coli* および *K. pneumoniae* が検出された。そこで、本剤を投与したところ、3日目から解熱し、自覚症状が速やかに改善されたので、7日間投与を中止した。その後の胆汁中からは *P. aeruginosa* が証明されたが、臨床症状が著しく改善されたため、著効と判定した。

症例21は胃切除術後に発生した肝膿瘍、症例22は左乳癌根治術後局所再発例に対する制癌剤動注療法中に発生した敗血症疑、症例23は右脛骨開放性骨折後に起こった骨髓炎例である。いずれの症例もすでに多くの抗生剤治療が行われ、効果がみられなく、本剤1回0.5～1.0g、1日2～4回、8～16日間投与が行われた。しかし、いずれの症例にも効果がみられなかった。

以上をまとめると、23例中著効11例、有効8例、やや有効1例、無効3例となり、有効率は82.6%となった (Table 4)。

III. 副作用

本剤の投与期間中に副作用と思われる症状を呈した症例は1例もなかった。本剤投与前・後に血液像、肝・腎機能、電解質などの検査を行ったところ (Table 5)、1例 (症例12) に好酸球数の増多がみられたが、その他の症例においては異常をみとめなかった。

IV. 考 按

CTRXは新しいcephalosporin系の注射用抗生物質で、広い抗菌スペクトラムを有しているのみならず、その抗菌力は *in vitro* におけるよりも *in vivo* において優れているといわれる。本剤は静脈内投与によって高い血清中濃度が得られ、その半減期は従来のcephalosporin系薬剤に比べて著しく長い。また、胆汁中への移行が速やかで、高い濃度が長時間持続し、血清中濃度より高い値を示した。

われわれは外科領域の感染症23例に本剤を投与し、その臨床成績を検討した。消化管穿孔に起因する腹膜炎や消化管手術後の腹腔内感染症は、そのほとんどの病巣から *E. coli* が分離され、それらの分離菌は本剤に高感性を示し、いずれの症例においても炎症症状の改善と菌の消失がみられた。肛門・直腸周囲膿瘍例は病巣から *E. coli* や *Klebsiella* が検出され、本剤の使用によって著効または有効の成績を示した。また、胆道感染症2例はともに良好な結果が得られた。しかし、胃癌胃切除術後に発生した手術創感染例は病巣から *E. aerogenes* が分離され、本菌は本剤に耐性であり、臨床効果は得られなかった。胃切除術後に発生した肝膿瘍例および再発乳癌に併発した敗血症疑は、起炎菌が証明されておらず、本剤に対しても無効であった。このように、本剤が投与された23例の成績は著効および有効が19例あり、その有効率は82.6%とすぐれた結果を示した。

本剤投与による副作用発現例は1例もみられなかったが、好酸球増多をきたした1例があった。

以上、本剤は安全性も高く、外科領域の感染症に優れた効果が期待される薬剤である。

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、Ro13-9904、1982

A CLINICAL TRIAL ON CEFTRIAZONE (Ro 13-9904)
IN THE FIELD OF SURGERY

KATSUJI SAKAI, MIKIO FUJIMOTO and TAKAMI UEDA

The Second Division, Department of Surgery, Osaka City University Medical School

TAKEYA SASAKI and SADAKUNI MAEDA

Department of Surgery, Fujiidera City Domyoji Hospital

SUSUMU DOI

Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital

AKIRA SAWADA, HIJIRI MITSUYOSHI and SATORU HIRAO

Department of Surgery, Osaka City Momoyama Hospital

YUZURU MORIMOTO

Department of Surgery, Morimoto Hospital

KEINOSUKE MATSUMOTO and AKINORI MASADA

Department of Surgery, Joto-Chuo Hospital

MASAYOSHI KAWASHIMA

Department of Surgery, Ishikiri-Seiki Hospital

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904), a new cephalosporin derivative, was investigated on its serum level, bile concentration, clinical effectiveness and side effects.

Serum level and bile concentration were investigated in 2 patients after cholecystectomy and T-tube drainage. Following intravenous one shot injection of each 1 g CTRX in 2 patients, the bile concentration reached in peak of 213.9 and 326.9 $\mu\text{g/ml}$ at 1 to 2 hour and still showed a level of 75.1 and 135.1 $\mu\text{g/ml}$ at 5 to 6 hour after the injection. The serum level was 118.1 and 135.7 $\mu\text{g/ml}$ after 1 hour, and while 60.4 and 72.6 $\mu\text{g/ml}$ after 4 hour.

CTRX was administered to 23 patients with infectious diseases in the field of surgery. The results of effectiveness obtained were "excellent" in 10 cases, "good" in 9, "fair" in 1, and "poor" in 3, and effectiveness rate was 82.6%.

Side effects were not observed, while eosinophilia was recognized in 1 case.

The authors assessment of this drug is that it is an effective chemotherapeutic agent for various surgical infections.