

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

横山 隆・三好信和・児玉 節・市川 徹・ジュマネ・A・マリワ
 広島大学医学部第一外科

要 旨

外科領域において ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) の基礎的、臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1. 抗菌力

E. coli, *Klebsiella*, *Proteus* に対しては極めて優れた抗菌力を示し、*Enterobacter*, *Serratia* に対しても比較的優れた抗菌力を示した。*P. aeruginosa* に対しては CPZ よりやや劣るが、LMOX とほぼ同等の抗菌力を示した。

2. 胆汁中濃度および血中濃度

PTCD より採取した胆汁中濃度は比較的高値を示したが、症例により大きな差異を認めた。血中濃度は高値を長時間維持していた。

3. 臨床成績

外科的感染症10例に本剤を投与し、著効2例、有効5例、やや有効2例、無効1例と良好な成績であった。また本剤投与に起因すると思われる副作用は特には認められなかった。

はじめに

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) はスイス、ロシュ社で開発された新しい cephalosporin 系の注射用抗生物質であるが、本剤の特徴はグラム陰性桿菌に対してすぐれた抗菌力を示すと共に、その血中濃度が高く、かつ半減期が7～8時間と極めて長い点である¹⁾。

半減期が長い点に関しては、EAGLE 等の実験によれば^{2,3)}、有効濃度の維持時間が長いこと投与回数が少なくても良く、かつ臨床効果の点でも期待しうるものと考えられ、興味ある薬剤である。

今回、我々は本剤の提供をうけ、外科領域における若干の基礎的、臨床的検討を行ったので報告する。

I. 抗菌力 (Table 1)

1. 方法

広島大学医学部附属病院において分離された *S. aureus* 8株、*E. coli* 28株、*K. pneumoniae* 10株、*Enterobacter* 10株、*Proteus* 15株、*Serratia* 8株、*P. aeruginosa* 21株に対する CEZ, CTM, CFX, CPZ, LMOX, CTRX の最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略す) を日本化学療法学会標準法に従い⁴⁾測定した。

2. 結果

S. aureus 8株に対する CTRX の MIC は $3.13\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、全株 $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下と比較的良好な抗菌力を示した。

他剤と比較すると CEZ, CTM には劣るが、CPZ とほぼ同等の抗菌力を示した。

E. coli 28株に対する CTRX の MIC は 26株が $0.1\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、全株 $0.78\mu\text{g/ml}$ 以下と優れた抗菌力を示した。他剤と比較すると CPZ, LMOX よりも優れていた。

K. pneumoniae 10株に対する CTRX の MIC は $0.1\mu\text{g/ml}$ 以下が9株と、*E. coli* 同様極めて良好な抗菌力を示し、他剤と比較しても CPZ より優れ、LMOX とほぼ同等であった。

E. cloacae および *E. aerogenes* 10株に対する CTRX の MIC は7株が $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下であり、LMOX とほぼ同等の抗菌力を示していた。*P. mirabilis* 9株、*P. morganii* 5株、*P. rettgeri* 1株に対する CTRX の MIC は全株 $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下と極めて優れた抗菌力を示し、LMOX と比較しても優るとも劣らない抗菌力であった。

Serratia 8株に対する CTRX の MIC は全株 $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下と良好な抗菌力であり、CPZ, LMOX と比較しても優れていた。

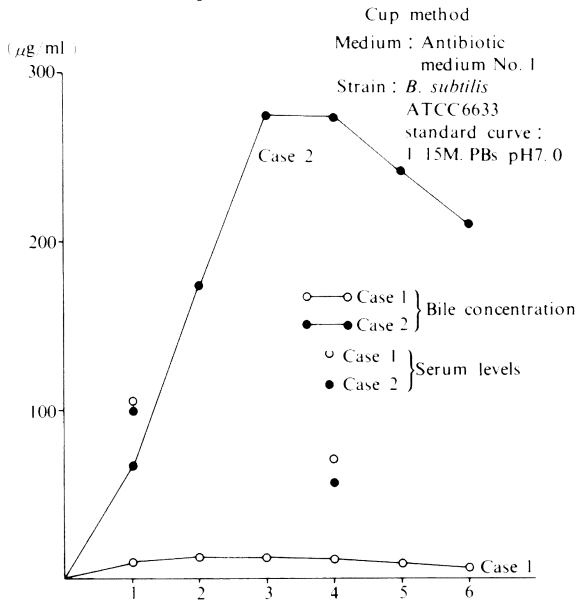
P. aeruginosa 21株に対する CTRX の MIC の分布は

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

(10⁶ cells/ml)

Organism	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100 <
<i>S. aureus</i> 8 strains	CEZ	1	5			1			1				
	CTM			3	1	4							
	CFX				2	1	1	3	1				
	CPZ				3	3		1	1				
	LMOX					1	4		3				
	CTRX				2		3	2	1				
<i>E. coli</i> 28 strains	CEZ				14	9				3	1	1	
	CTM	1	8	11	6	1		1					
	CFX				1	6	14	4	1	1		1	
	CPZ	2	13	6	4		1		1		1		
	LMOX	18	7	1	2								
	CTRX	26			2								
<i>K. pneumoniae</i> 10 strains	CEZ				5	2	1	1	1				
	CTM			7	3								
	CFX					2	7	1					
	CPZ		2	3	3		1		1				
	LMOX	7	3										
	CTRX	9	1										
<i>E. cloacae</i> 7 strains	CEZ			1		1				1			7
	CTM		1		2		1	1			3		2
<i>E. aerogenes</i> 3 strains	CFX				1		1		1		2		5
	CPZ		1	3	4		1		1				
	LMOX	4	1		1	2		2					
<i>P. mirabilis</i> 9 strains	CTRX	3	1	2	1	1				1	1		
	CEZ					1	6	1		1			6
	CTM		8	1		4	1					1	
<i>P.morganii</i> 5 strains	CFX					1	7	3		2		1	1
	CPZ	1	5	2	4	2	1						
<i>P. rettgeri</i> 1 strain	LMOX	8	7										
	CTRX	14	1										
<i>Serratia</i> 8 strains	CEZ												8
	CTM								1				7
	CFX							1	3				4
	CPZ				2		3	1	1			1	
	LMOX			3			2			2	1		
	CTRX		2	1	2	2	1						
<i>P. aeruginosa</i> 21 strains	CEZ												21
	CTM												21
	CFX												21
	CPZ	1				2	9	4	2	2	1		
	LMOX	1						3	10	6	1		
	CTRX						1	7	4	5	3	1	

Fig. 1 Bile and serum concentration of CTRX after 1g IV



Case	Age Sex	Disease	Drainage method	T bil (mg/dl)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	Al-P (U/L)	BUN (mg/dl)
1	69 M	Pancreas head cancer	PTCD	0.8	29	35	972	12
2	78 M	Gastric cancer	PTCD	2.4	70	76	307	13

3.13~100µg/mlと幅広く、他剤と比較とするCPZにはやや劣るものの、LMOX とほぼ同等の抗菌力を示した。

II. 胆汁中および血中濃度 (Fig. 1)

1. 方法

胆汁中濃度は胆道の閉塞があり、経皮経肝胆道ドレナージを施行した症例に CTRX 1g を 5%ブドウ糖20ml に溶解し、3~5分かけてゆっくり静注した。静注後1時間毎に胆汁を採取し濃度を測定した。同時に静注後1時間目と4時間目に血液を採取し血中濃度を測定した。測定方法は Bioassay にて Cup 法を用い、検定菌として *B. subtilis* ATCC 6633 を用いた。培地は Antibiotic Medium No. 1 (Difco)、標準曲線は胆汁の場合は 1/15M 磷酸緩衝液 pH7.0 希釈を、血液では血漿希釈によった。

2. 結果

Fig. 1 のごとく、症例 1 は 69 歳男性、臍頭部腫瘍の患者で、Al-P、LAP が著明な高値を示し、PTCD を施行、施行後 10 日目に測定を行った。測定時の 1 日胆汁排出量は 700ml 前後であった。

測定時の肝機能は Fig. 1 下段に示す通り、黄疸は認めないが、Al-P の著明な上昇を認めた。胆汁中濃度は 1 時間値 10µg/ml で、3 時間目には 13.8µg/ml とピークを示すものの、全体的には低値を示した。

症例 2 は 78 歳男性、胃腫瘍術後肝門部閉塞による黄疸のため、PTCD を施行した症例である。測定時の 1 日胆汁排出量は約 400ml であった。肝機能では軽度の黄疸と共に GOT、GPT の上昇を認めた。胆汁中濃度は 1 時間目 67.0µg/ml と比較的高値を示し、漸次上昇、3 時間目および 4 時間目には 275µg/ml とピークを示し、6 時間後にもなお 211.5µg/ml と極めて良好な胆汁中移行を示した。

血中濃度は 1 時間値、106.5µg/ml、100.5µg/ml であり、4 時間目に 71.5、58.3µg/ml と極めて高値を長時間維持していた。

III. 臨床成績 (Table 2, Fig. 2)

臨床投与例は広島大学第一外科に入院した外科的感染症を有する 10 症例について検討した。投与方法は全例、本剤を 5%ブドウ糖 20ml に溶解し、3~5 分間かけてゆっくり静注した。対象とした疾患は限局性腹膜炎 3 例、腹腔内膿瘍 2 例、汎発性腹膜炎、化膿性胆管炎、創感染、肛門周囲膿瘍、術後肺炎各々 1 例である。

効果判定は当教室の基準に従い以下のごとく定めた。

著効：投与後 48 時間以内に著しい症状の改善をみたものの。

有効：投与後臨床症状が漸次改善したものの。

やや有効：投与後しだいに症状の改善をみたか、他の因子が大きく関与したと考えられるもの。

無効：症状の不変もしくは増悪したものの

以上の効果判定に従って症例の効果を検討した結果、著効 2 例、有効 5 例、やや有効 2 例、無効 1 例であった。

無効の 1 例はイレウスにて他医で手術、術後腹膜炎による shock 状態で当科に緊急入院、血液中からエンドトキシンを検出した。直ちにドレナージを施行、術後も発熱、全身状態不良がつづき本剤を使用したか、改善が認められず無効と判定した。起炎菌は *E. coli*、*P. aeruginosa* を投与前に検出、投与後 *E. coli* は消失したが、臨床効果が得られなかった。

やや有効の 2 例も、1 例は縫合不全、1 例は食道静脈瘤破裂による出血性 shock 後の手術であり、患者側の因子も大きな要因となったと推測された。

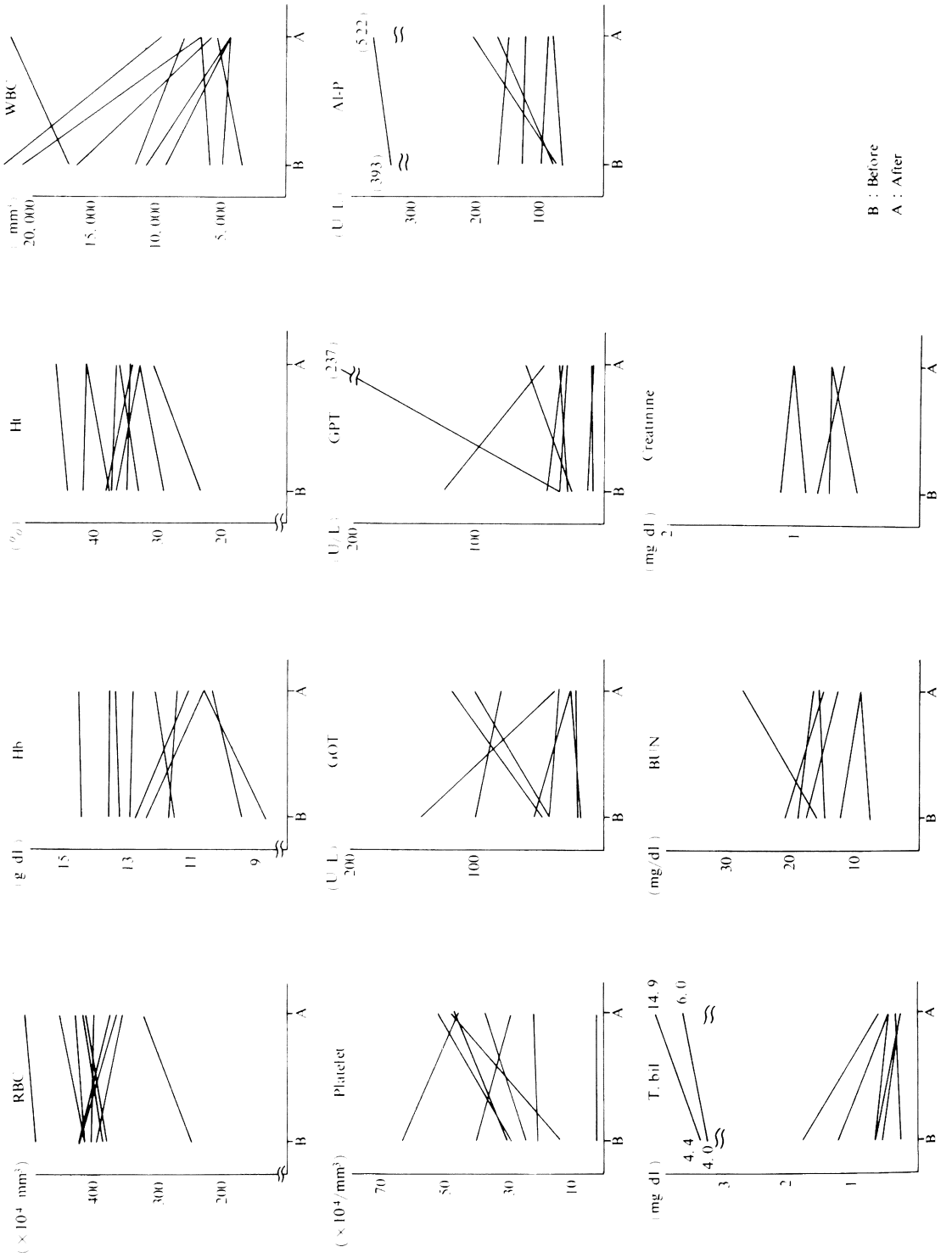
副作用について投与前後の血液所見、肝腎機能を中心に検討し、さらに自他覚所見も加えて検討した。

臨床検査値の投与前後の変動については Fig. 2 に示す通りである。RBC、Hb、Ht は著明な変動は認めなかつ

Table 2 Clinical results of CTRX administration

No.	Age & Sex	Infectious disease (Underlying disease)	Isolated organism	Dosage of CTRX			Transition of symptom	Effect	Side effect
				Daily dose (g X times)	Duration (days)	Total dosage (g)			
1	66 F	Purulent cholangitis (Cholelithiasis) (Liver cirrhosis)	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. aerogenes</i>	1 X 2	14	28	WBC decreased Fever dropped temporarily	Fair	(-)
2	62 M	Intraabdominal abscess (Ca. of the rectum)	<i>E. cloacae</i>	1 X 3	9	27	WBC, ESR improved but pus discharge not decreased	Fair	(-)
3	74 F	Local peritonitis due to appendicitis	<i>E. coli</i>	0.5 X 2	6	6	WBC improved Fever dropped	Good	(-)
4	14 F	Local peritonitis due to appendicitis	<i>E. coli</i>	1 X 2	4	8	Fever dropped General condition improved	Good	(-)
5	73 M	Local peritonitis due to appendicitis	<i>K. oxytoca</i> <i>E. coli</i>	0.5 X 2	6	6	Fever dropped General condition improved	Excellent	(-)
6	52 M	Postop. pneumonia (Liver cirrhosis) (Esoph varix)	Not detected	1 X 2	8	16	Fever dropped gradually General condition become good	Good	(-)
7	33 M	Periproctal abscess	Unknown	1 X 2	8	16	Fever dropped Clinical symptom improved	Good	(-)
8	64 M	Panperitonitis acuta (Duodenal ulcer)	Unknown	1 X 2	6	12	Fever dropped Clinical symptom improved	Excellent	(-)
9	76 M	Wound infection (Ca. of the rectum)	Unknown	1 X 2	6	11	Fever dropped Pus discharge decreased	Good	(-)
10	65 F	Intraabdominal abscess Sepsis (Ileus)	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	2 X 2	4	16	Fever dropped but clinical symptom not improved	Poor	(-)

Fig. 2 Laboratory findings of patients treated with CTRX



たが、WBCについては投与前に異常高値を示す症例が多く認められたが、投与後正常値になっている。

GOT, GPTは2例において投与後上昇していた。この症例は1, 2であり、症例1では基礎疾患として肝硬変があり、食道静脈瘤破裂による出血後、胆摘および摘脾、血管吻合を行った症例で、大量輸血がこの原因と考えられた。症例2では本剤中止後1カ月後にも再上昇があり、本剤に起因するものではないと考えられた。T. bil. は2例において上昇したが症例1および6であり、症例1は前述したが、症例6はICG 停滯率50%を越える肝硬変を有する患者で、術後、肝不全症状を呈し、血中ビリルビンが上昇したもので、本剤が原因ではないと考えられた。その他には異常値は認めず、特記すべき副作用は認めなかった。

IV. 考 察

CTRXは前述のごとく、グラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌に対して広範囲に抗菌スペクトラムを示しており、特にグラム陰性桿菌の中でも最近Opportunistic pathogenとして注目される *Serratia*, *Protocus*, *Enterobacter* 等に対して、いわゆる第III世代と称されるcephem系薬剤であるCPZ, LMOXと比較しても優るとも劣らない優れた抗菌力を有していた。また今一つの特徴は本剤が投与後血中濃度が高い事および、その半減期が長い点である。PC系, cephem系薬剤においてはその有効濃度の作用時間が細菌の増殖抑制に大きな影響をもたらすとするEAGLE等の考え方によれば、本剤はその臨床効果が期待される。

一方、本剤の胆汁中濃度をPTCDを行った患者で検討した結果、極めて高濃度に胆汁中に移行する薬剤ではないと考えられたが、1例では最高値275 μ g/mlと比較的高い濃度を示し、胆汁中へも比較的良く移行する薬剤と考えられ、グラム陰性桿菌の検出される事の多い胆道感染⁹⁾の治療に充分効果は期待できるものと考えられた。

次に外科的感染症10例に本剤を投与し、その有用性、安全性について検討したが、著効2例、有効5例、やや有効2例、無効1例と優れた臨床効果が認められた。

副作用に関しては自他覚的所見において異常は認めなかったが、臨床検査値では数例において異常を認めた。しかしこれらの症例はいずれも基礎疾患として重篤なものを有しており、これらの因子が関与した可能性が高く、特に本剤の安全性において問題はないものと考えられた。

文 献

- 1) 第29回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム, Ceftriaxone (Ro13-9904) 抄録集, 1982
- 2) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN: The bacteriocidal action of Penicillin in Vivo. Ann. Intern. Med. 33: 544~571, 1950
- 3) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & M. LEVY: "Continuous" VS "Discontinuous" Therapy with Penicillin. New. Eng. J. Med. 248: 481~488, 1953
- 4) 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について Chemo-therapy 29: 76~79, 1981
- 5) 横山 隆: エンドトキシンショック, 広島医学 34: 501~504, 1981

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES WITH CEFTRIAXONE (Ro 13-9904) IN THE SURGICAL FIELD

TAKASHI YOKOYAMA, NOBUKAZU MIYOSHI, TAKASHI KODAMA,
TORU ICHIKAWA and J.A. MALLIWAH

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Hiroshima

The basic and clinical studies with ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) in the surgical field gave the following results.

1. Antibacterial activity: CTRX showed an excellent antibacterial activity against *E. coli*, *Klebsiella* and *Proteus* and also a pretty good activity against *Enterobacter* and *Serratia*. Against *P. aeruginosa*, CTRX was a little inferior to CPZ while almost equally active to LMOX.

2. Bile and blood concentration: The concentration in the bile obtained from PTCD was at a relatively high level, while there was a big variety in the level among individual cases. A high level of the blood concentration was maintained for a long time.

3. Clinical results: Ten (10) cases with surgical infections treated with CTRX showed favorable responses; excellent in 2 cases, good in 5, fair in 2 and poor in 1. No side effect was significantly attributable to this drug.