

## 外科領域における Ceftriaxone (Ro 13-9904) の使用経験

山本 博・木梨 守・志村 秀彦

福岡大学医学部第一外科

## 要 旨

新合成セファロsporin系抗生物質, ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) を外科的感染症9例に使用し、その効果を検討した。

1) 術後腹腔内膿瘍6例, 術後創感染1例, 術後肺炎1例, 尿路感染1例に使用した。効果判定可能例8例中有効5例, 無効3例で有効率62.5%であった。

2) 細菌学的には全例から検出された11株のうち9株が除菌された。

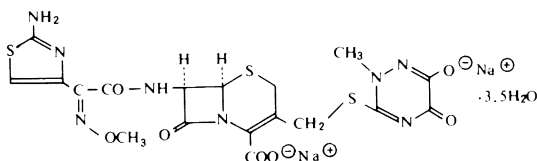
3) *P. aeruginosa* を4例から検出したが2例では除菌され、2例では不変であり、抵抗性を持つ株の存在が考えられる。

4) 副作用は2例にみられた。発疹と下痢各1例で、下痢の症例からは *C. difficile* が検出された。発疹例では投薬を中止し効果判定からは除外したが休薬により速やかに消退した。

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) はスイス、エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社が開発されたセファロsporin系の注射用抗生物質であり、その化学構造上の特徴は、3位側鎖にトリアジン環を有する点である。本剤は広い抗菌スペクトルを示し、特にグラム陰性菌に対して強い抗菌作用を発揮するとされている。また本剤は感染防禦試験や治療試験によって生体において高い効果がみられることが確かめられ、またその安全性についても確認されている。臨床薬理学的には静注や点滴静注による投与によって高い血中濃度が得られ、体内で殆ど代謝を受けることなく約60%が尿中に排泄されるとされている。本剤の特記すべき点として *in vitro* より *in vivo* においてより高い効果が期待できることが挙げられる。また血中半減期が7~8時間とセファロsporin系薬剤の中ではもっとも長い点も臨床に極めて注目すべき薬剤と考えられる。

本剤の構造式および分子式は次に示す通りで、分子量は661.59である。

構造式



化学名 (Z)-6R, 7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-[(2, 5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl)thio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-(4,2,0)oct-2-ene-2-carboxylic acid disodium salt

一般名 Ceftriaxone

分子式  $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 3.5H_2O$ 

分子量 661.59

我々は、このCTRXの供与をうけ外科的感染症9例に使用して臨床のおよび細菌学的効果を検討したので報告する。

## I. 臨床的検討

## 1. 対象

対象患者は昭和56年11月から57年12月の間に福岡大学第一外科に入院した37歳から86歳の成人で、男性4例、女性5例の外科的感染症9例で、その内容は術後創感染1例、腹壁および腹腔内膿瘍1例、腹腔内膿瘍5例、術後肺炎1例、術後尿路感染1例であった (Table 1)。

## 2. 効果判定基準

本剤使用による総合的臨床効果判定の基準は次の通りとした。

著効: 自覚的所見の消失、他覚的所見の正常化および起炎菌の陰性化の何れもが5日以内に認められた場合。

有効: 上記3項目のうち、5日以内に2項目に改善あるいは正常化、陰性化があった場合。

Table 1 Clinical cases

Case Age, Sex	Infectious disease (Underlying disease)	Severity	Prior drug effect	Dosage	Duration (days)
1 Y.M. 43 F	Postop. intraabd. abscess Postop. wound infection (radiation enterocolitis)	Moderate	CFX (4 g/d) Poor	1 g × 2 I.V.	7
2 T.S. 47 M	Postop. intraabd. abscess (rectal ca.)	Moderate	CEX (2 g/d) Poor	1 g × 2 I.V.	7
3 E.U. 37 F	U.T.I. (rectal ca.)	Severe	—	1 g × 2 I.V.	7
4 T.N. 63 F	Postop. intraabd. abscess (pancreatic ca.)	Moderate	—	1 g × 2 I.V.	7
5 R.H. 61 M	Postop. intraabd. abscess (gastric ca.)	Moderate	CED (1 g/d) Poor	1 g × 2 I.V.	4
6 S.I. 86 M	Postop. intraabd. abscess (gastric ca.)	Moderate	CEZ (2 g/d) Poor	1 g × 2 I.V.	7
7 T.O. 67 M	Postop. pneumonia	Moderate	CEX (2 g/d) Poor	1 g × 2 I.V.	7
8 M.I. 47 F	Postop. wound infection (obstr. jaundice)	Moderate	AC-1370 (2 g/d) Poor	1 g × 2 I.V.	5
9 S.S. 59 F	Postop. intraabd. abscess (esoph. varices, liver cirrhosis)	Severe	MT-141 (2 g/d) Poor	1 g × 2 I.V.	10

\* Probably by elemental diet

やや有効：上記3項目のうち5日以内に1項目に改善、正常化、陰性化があった場合。

無効：上記3項目の何れにも改善がみられず、または増悪した場合。

### 3. 臨床成績

症例 1：Y. M., 43歳, F, 術創および腹腔内感染

昭和49年回盲部切除を受けたあと6,000radの<sup>60</sup>Co照射を受けているが、昭和56年夏頃から吻合部の狭窄症状を来すようになり下腹部の痙攣発作、腹満などイレウス症状を呈するに至った。胆嚢結石も指摘され、昭和56年11月、吻合部切除、胆嚢摘出術を施行したが術後上記感染症を発現しCFX 4g/dayを使用したが、無効のため本剤2g/dayに変更した。本剤7日間の使用で*E. aerogenes*および*K. pneumoniae*は除菌され有効と判定した。

症例 2：T. S., 47歳, M, 術後腹腔内膿瘍

直腸癌のため低位前方切除術施行後ドレンからの排泄が続き膿性を呈した。CEX 2g/dayで効果を認めず本剤に変更7日間使用した。本症例では起炎菌の検出には成功しなかったがドレンからの分泌液減少、白血球数減少、下熱、CRPの陰性化を認めるなど臨床症状および検査値の明らかな改善をみ、有効と判定した。

症例 3：E. U., 37歳, F, 尿路感染症

昭和55年10月直腸癌のため直腸前方切除術を施行し治療退院したが昭和57年2月腹痛甚しく入院検査したところ、膿尿、細菌尿を認め本剤2g/dayを7日間使用した。膿尿の清浄化とともに尿中細菌では標的菌の陰性化を認めた。すなわち使用前に検出された*P. vulgaris*および*S. faecalis*は陰性化したが、新しく*S. epidermidis*を検出するに至った。その他白血球数の減少とともにCRPは

treated with CTRX

Isolated organism		Clinical course	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
Before	After				
<i>E. aerogenes</i> <i>K. pneumoniae</i>	(-)	Exudate → Decreased	Eradicated	Good	None
No growth	No growth	Exudate WBC → Decreased CRP	Unknown	Good	None
<i>P. vulgaris</i> <i>S. faecalis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Pyuria Bacteriuria → Clear	Replaced	Good	None
<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Stationary	Persisted	Poor	Diarrhea [ <i>C. difficile</i> (+)]
No growth					Eruption
<i>K. pneumoniae</i>	(-)	Stick Exudate → Decreased	Eradicated	Good	Diarrhea * [ <i>C. difficile</i> (-)]
<i>H. parainfluenzae</i> <i>P. aeruginosa</i>	<i>Citrobacter</i>	Fever ESR → Improved	Replaced	Good	None
<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Stationary	Persisted	Poor	None
<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	<i>S. faecalis</i> <i>E. aerogenes</i> <i>α-Streptococcus</i>	Exudate → Increased CRP (2+) → (5+)	Replaced	Poor	None

2+から陰性化した。有効と判定した。

症例 4 : T. N., 63歳, F, 術後腹腔内膿瘍

腫頭癌による閉塞性黄疸のため、減黄術の後昭和57年1月14日総肝管空腸吻合術を施行したが、腹腔ドレンからの膿性分泌物から *P. aeruginosa* を検出したため本剤を1月21日から2g/day使用した。投与開始日から水様下痢をみたがタンナルビン0.8gの投与で軟便となったため7日間連続投与した。その間連日3~7回の軟便下痢が本剤投与終了翌日迄続いた。その翌日からは通常便となった。本剤の副作用によると考えている。この症例の下痢便からは岐阜大学嫌気性菌研究施設で *C. difficile* が検出された。

細菌学的には、*P. aeruginosa* は不変、CRPは3+→2+とやや改善されたが37.5℃前後の発熱が続き、総合的に無効と判定した。

症例 5 : R. H., 61歳, M, 術後腹腔内膿瘍

胃癌のため昭和56年11月19日胃切除施行後、腹腔ドレンから膿性分泌をみるに至り、本剤2g/dayの投与を開始した。分泌物からの細菌検出には成功しなかったが、本剤使用開始後4日目全身に掻痒を伴う発疹が発現し、直ちに投薬を中止した。特別の治療を要せず発疹は3日目に消退した。本剤は副作用のため投与中止例で判定からは除外した。

症例 6 : S. I., 86歳, M, 術後腹腔内膿瘍

胃癌のため昭和57年2月25日胃切除術を施行、3月4日から微熱があり腹腔ドレンからの分泌物が増加し悪臭を呈した。細菌学的に、*K. pneumoniae* を検出したが、本剤2g/day、7日間の投与で除菌され同時に分泌液量は減少し悪臭も消失した。この症例は本剤投与開始3日目に下痢を来たしたが経管的に注入投与されていたED+Ele-

Table 2 Laboratory findings before and after administration of CTRX

Case No.	WBC		Platelet		S-GOT		S-GPT		BUN		Creatinine	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	7,600	17,700	54.6	71.2	27	22	15	12	12	10	0.8	0.7
2	6,900	3,700	35.2	31.1	24	20	9	8	14	17	0.9	0.9
3	7,300	4,400	32.3	29.8	21	31	29	23	10	12	0.6	0.5
4	10,500	8,700	23.7	33.3	19	37	17	35	10	5	0.8	0.4
5	8,400	6,200	22.4	35.0	18	20	12	16	14	8	0.7	0.6
6	8,400	5,300	18.6	25.3	10	25	8	16	5	14	0.6	0.7
7	7,500	7,000		18.0	25	23	14	14	14	15	0.9	1.0
8	6,100	8,300	23.2	27.0	21	14	9	8	15	14	0.7	0.8
9	8,200	12,000	22.0	42.7	20	27	28	15				

B : Before, A : After

mental Diet)の増量と同時期となり、その影響も考えられたため、EDを減量し、本剤を継続して観察したが、EDの減量のみで下痢は軽快した。この症例では、*C. difficile*は陰性であった。これらの事から下痢は本剤の副作用によるものではなく、EDによるものと考えている。本剤は細菌学的にも臨床的にも有効と判定した。

#### 症例 7 : T. O., 67歳, M, 術後肺炎

総胆管結石症のため総胆管取石および Roux-Yによる総胆管空腸吻合術を施行した。術後肺合併症を起し喀痰から *H. parainfluenzae* および *P. aeruginosa* を検出した。CEX 無効のため、本剤に変更して 2g/day を 7 日間投与した。細菌学的にはこの 2 株は消失したが新たに *Citrobacter* が検出されるようになった。体温は 37°C 台から 36°C 台に下熱し、白血球数もやや減少したが、CRP は 1+ のままであった。総合的には有効と判定した。

#### 症例 8 : M. I., 47歳, F, 術創感染

肝内結石症で総胆管空腸吻合術を施行した後の術創感染で *P. aeruginosa* を検出、AC-1370 で効果ないため本剤を変更使用した。本剤を 5 日間使用したが、細菌学的には不変、臨床的にも白血球数は 6,100 から 8,300 とむしろ増加し、創部の炎症所見も変わらなかった。CRP のみは 2+ から 1+ とやや軽快をみせたが、総合的には無効と判定した。

#### 症例 9 : S. S., 59歳, F, 術後腹腔内膿瘍

肝硬変、門脈圧亢進症による食道静脈瘤のため経腹的食道離断術施行後、腹腔ドレンから膿性分泌物をみるに至った。MT-141 を使用していたが *P. aeruginosa* および *S. marcescens* を検出したため本剤に変更した。しかし、体温の上昇や CRP の 2+ から 5+ への増悪などのため、SBPC, GM を併用するに至った。本剤のみの使用

時期には、分泌量も増加しており無効と判定した。

#### 4. 副作用

下痢 2 例、発疹 1 例を認めたが副作用と考えられるのは、下痢 1 例、発疹 1 例の計 2 例である。

下痢は、症例 4 および 6 の 2 例にみられた。症例 4 では投与開始日から水様下痢を認めたがタンナルビン投与で軟便となりそのまま 7 日間本剤を投与した。本剤終了 2 日目に下痢症状は軽快した。本例の糞便からは、*C. difficile* が検出され、本剤の副作用により起こった下痢と考えられた。症例 6 では本剤投与開始後、下痢発現と ED 量増加がほぼ同時期となり、両方の関与の可能性が考えられたため、本剤の投与を続けながら ED を減少させたところ、下痢の軽快をみた。この例においては *C. difficile* は検出されなかった。本症例における下痢は ED によるもので、本剤は関与せず、副作用ではないと考えている。

症例 5 においては、投与開始 4 日目に軀幹を中心に発疹をみとめ、副作用として投与中止し、3 日目特に治療を要せず消退をみた。

他の臨床検査値の変動は Table 2 に示すが、特に問題となる点はなかった。

## II. 考 察

新しい注射用セファロsporin 系抗生物質 CTRX は広い抗菌スペクトラムを持つが、特にグラム陰性菌に対して強いとされている。この薬剤の特徴は従来のセファロsporin 系薬剤に比べ血中半減期が著しく長く 7~8 時間<sup>1)</sup>とされる他、*in vivo* において *in vitro* よりも強い抗菌活性を発揮すると言われている。また  $\beta$ -lactamase に対しても強い抵抗性をもっている<sup>2,3)</sup>。

本剤は生体内では殆ど代謝を受けることなく、活性のまま主に尿中に排泄されるが、われわれは、外科領域での適用を検討するため9例の外科的感染症に対する治療効果を検討した。

術後腹腔内膿瘍の6例において、判定可能症例5例のうち、有効3例、無効2例で有効率は60%であった。これらの例から検出した細菌の推移をみると、使用前検出したのは *K. pneumoniae* 2株、*E. aerogenes* 1株、*S. marcescens* 1株、*P. aeruginosa* 2株の6株で、このうち *K. pneumoniae* 2株、*E. aerogenes* 1株、*S. marcescens* 1株、*P. aeruginosa* 1株が除菌され、*P. aeruginosa* の1株が残存した。無効の2例は *P. aeruginosa* が残存した。症例4と *S. marcescens*、*P. aeruginosa* は除菌されたが、 $\alpha$ -*Streptococcus*、*S. faecalis*、*E. aerogenes* が新たに検出されるようになった症例9で何れも臨床症状の軽快がみられなかった。

その他尿路感染の症例3では、*S. faecalis*、*P. vulgaris* が除菌され *S. epidermidis* に菌交代したが膿尿は軽快した。術後肺炎の症例7では、喀痰中の *H. parainfluenzae* および *P. aeruginosa* が除菌された。術後創感染の症例8では *P. aeruginosa* が残存した。

*P. aeruginosa* についてみると4株中2株消失、2株残

存で抵抗性を持つ菌株の存在が示唆された。

これらの症例の経過および菌の消長から強い抗菌力をもつこの薬剤も、*P. aeruginosa* に対しては、注意深い使用が必要と考えられた。

また、副作用については、*C. difficile* を検出した症例4の様に投与開始日から水様下痢を来した症例もあり、本剤の強い抗菌力によって腸内細菌叢が影響を受けることを考慮に入れておく必要があると思われる。

全体として外科的感染症に対しては有用性があると考えられ、さらに検討を重ねていく価値がある薬剤と考えられる。

#### 文 献

- 1) REINER, R. et al. : Ro 13-9904/001, A Novel Potent and Long-Acting Parenteral Cephalosporin. *J. Antibiot.* 33 : 783~786, 1980
- 2) SHANNON, K. et al. : In Vitro Antibacterial Activity and Susceptibility of the Cephalosporin Ro 13-9904 to Beta-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18 : 292~298, 1980
- 3) ANGEHRN, P. et al. : Ro 13-9904, A Long-Acting Broad-Spectrum Cephalosporin ; In Vitro and In Vivo Studies. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18 : 913~921, 1980

## CLINICAL STUDIES OF CEFTRIAXONE (Ro 13-9904) IN SURGICAL FIELD

HIROSHI YAMAMOTO, MAMORU KINASHI and HIDEHIKO SHIMURA

The First Department of Surgery, School of Medicine, Fukuoka University

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904), a new cephalosporin, was studied in surgical field. The drug was administered 2 g a day for 5 ~ 10 days to 9 in-patients with surgical infection 6 patients with postoperative intraabdominal abscess, 1 patient with wound infection, 1 with UTI and 1 with postoperative pneumonia.

The results were as follows:

- 1) The clinical evaluation was made in 8 cases. The clinical effect were good in 5 and poor in 3 cases. The effective rate was 62.5%.
- 2) Bacteriologically, 9 strains out of 11 strains isolated from all cases were disappeared after treatment with CTRX.
- 3) 4 strains of *P. aeruginosa* were isolated. 2 strains were disappeared with this drug, but other 2 strains were persisted.
- 4) As side effects, drug eruption was found in one case, and diarrhea in another case.