# 尿路感染症における Ceftriaxone (Ro 13-9904)の基礎的・臨床的検討

川 畠 尚 志・後 藤 俊 弘・川 原 元 司・大 井 好 忠 鹿児島大学医学部泌尿器科 (主任:大井好忠教授)

# 要 旨

尿路感染症患者から分離された E. coli, K. pneumoniae, Enterobacter, S. marcescens, P. mirabilis, P. vulgaris および P. aeruginosa 各30株計210株に対する ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904), CZX, CPZ, CMZ および GM の MIC を化学療法学会標準法に従って10<sup>6</sup>/ml, 10<sup>8</sup>/ml 接種で測定した。P. aeruginosa に対する抗菌力の測定には CFS を用いた。E. coli に対して本剤と CZX はほぼ同等の抗菌力を示し、GM, CMZ, CPZ の順に抗菌力が示された。K. pneumoniae に対して本剤、CZX, GM 3 剤はほぼ同等の抗菌力を示し、CPZ, CMZ はこれらの薬剤よりも数段階劣った。Enterobacter に対する抗菌力は GM が最も強く、本剤は数段階劣ると思われた。S. marcescens に対しては GM, 本剤、CZX、CMZ、CPZ の順に抗菌力がみとめられた。P. mirabilis に対する抗菌力は CZX、GM、本剤、CPZ、CMZ の順であった。P. vulgaris に対しては本剤は CZX、GM よりは劣るが、CMZ、CPZ よりは強い抗菌活性を示した。P. aeruginosa に対する本剤の抗菌力は良好ではなかった。

本剤20mg/kg を one shot 静注した時の家兎血漿中濃度は 3 羽の平均値で 5 分後に $163\mu$ g/ml に達し、以後漸減し、 8 時間目には $4.1\mu$ g/ml となった。血中半減期は1.78時間 (107分) と長かった。 8 時間までの尿中排泄率は43.6%であり、最高尿中濃度は  $0\sim2$  時間に平均値 $11.77\mu$ g/ml がえられた。

慢性複雑性尿路感染症20例に対して本剤を1日1g, 1回のみ5日間投与した。UTI薬効評価基準(第2版)に合致する18例における総合臨床効果は著効2例, 有効12例, 無効4例であり, 総合有効率は77.8%であった。

本剤によると思われる自他覚的副作用はみられなかったが、GOT、GPTの軽度上昇が2例にみられた。

#### 緒 言

Cephem 系抗生物質の開発は cefsulodin (CFS), cefpyramide (CPM, SM-1652)を除けば一貫して抗菌力の増強、抗菌スペクトルの拡大に目標が向けられ、CPZ<sup>n</sup>, CTX<sup>a</sup>, CZX<sup>3,4</sup>, LMOX<sup>5</sup>, CMX<sup>6</sup>, ceftazidime (CAZ, SN-401)<sup>n</sup>と着実な成果が得られている。一方CTT (YM-09330)<sup>5</sup>, CPM<sup>5</sup>のように抗菌力、抗菌スペクトルの向上、拡大よりもむしろその pharmacokinetics に特徴を有するものも開発されている。Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904)はグラム陽性球菌と緑膿菌以外のほとんどのグラム陰性桿菌に幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、さらに血中半減期が極端に長いというユニークな性質をもっている。血中半減期の延長に由来する血中濃度曲線下面積 (AUC)

の増大は臨床上有用であるのか副作用発現頻度の増加に 直結するかは大きな問題である。今回本剤の試験管内抗 菌力、家兎における吸収、排泄および慢性複雑性尿路感 染症に対する治療成績について検討したので報告する。 Fig. 1 に本剤の構造式を示した。

Fig. 1 Chemical structure of CTRX

$$\begin{array}{c} \begin{array}{c} \text{NH2} \\ \text{S} \\ \text{N} \\ \text{C} - \text{CO} - \text{NH} \\ \text{OCH}_3 \end{array} \\ \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{O} \\ \text{OO} \\ \text{O} \\ \text{N}_4 \\ \text{O} \end{array} \\ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \text{S} \\ \text{N} \\ \text{O} \end{array} \\ \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{O} \\ \text{N}_4 \\ \text{O} \end{array} \\ \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{O} \\ \text{N}_4 \\ \text{O} \end{array} \\ \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{O} \\ \text{N}_4 \\ \text{O} \end{array} \\ \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{O} \\ \text{N}_4 \\ \text{O} \end{array} \\ \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{O} \\ \text{O} \\ \text{O} \\ \text{O} \end{array} \\ \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{O} \\ \text{O} \\ \text{O} \\ \text{O} \\ \text{O} \end{array} \\ \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{O} \\ \text{O} \\ \text{O} \\ \text{O} \\ \text{O} \end{array} \\ \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{O$$

# I. 実験方法ならびに材料

## 1. 抗菌力

教室保存の尿路感染症分離  $E.\ coli,\ K.\ pneumoniae,\ Enterobacter,\ S.\ marcescens,\ P.\ mirabilis,\ P.\ vulgaris および <math>P.\ aeruginosa$  各30株計210株に対する Ro 13-9904, ceftizoxime (CZX), cefoperazone (CPZ), cefmetazole (CMZ)および gentamicin (GM)の 5 剤の MIC を化学療法学会標準法によって $10^8/\text{ml}$ ,  $10^6/\text{ml}$  接種で測定した。 $P.\ aeruginosa$  に対しては CFS を用いた。トリプトソイプイヨン (栄研、pH7.0)にて $37^{\circ}$ で、1 夜培養した菌液をハートインフェージョン寒天培地 (ニッサン、pH7.0)に Microplanter (佐久間製作所製) て $10^8/\text{ml}$  および $10^6/\text{ml}$  を接種し、 $37^{\circ}$ で、20時間培養後判定した。

# 2. 吸収, 排泄

白色雄性家兎体重2.3~2.4kg 3 羽に CTRX20mg/kg を 5 cc の生食水にとかして one shot 静注した。静注後 5, 15, 30分, 1, 2, 4, 6, 8時間目にヘパリン化 採血を行い、ただちに遠沈し血漿に分離した。尿道留置 カテーテルにより、4、6、8時間目に採尿し、尿量を 測定し、一部を濃度測定用に供した。血漿、尿ともに E. coli NIHJ JC-2 株を検定菌とする Agar well 法を用い て濃度測定を行った。血漿は原液のまま、尿は PBS (pH7.0)にて100倍稀釈したものを用いた、標準曲線の作 成は以下のことく行った。血漿中濃度測定に当っては家 兎血清 (Cappel 社、米国) にて200μg/ml の溶液を作り、 さらに PBS (pH7.0)で順次倍数稀釈して100, 50, 25, 12.5, 6.25µg/ml の各濃度段階を調製した。尿中濃度測 定には PBS (pH7.0)を稀釈液として200μg/ml から0.39 μg/ml までの倍数稀釈系列を調製した。測定値はすべて 3羽の平均値で表わした。

# 3. 臨床的検討

昭和56年12月から昭和57年7月までの間に鹿児島大学 泌尿器科ならびに関連病院を受診した慢性複雑性尿路感 染症20例に対して本剤を1日1回1g,5日間静注投与 した。投与前に尿中細菌が検出されなかった2例が除外 例となったため、UTI薬効評価基準(第2版)<sup>10</sup>に合致す る18例について同基準に従って効果判定を行った。副作 用の検討は20例全例を対象とした。

#### II. 成

#### 1. 抗菌力

 $E.\ coli\ 30$ 株に対し、 $10^8/\text{ml}$ ,  $10^6/\text{ml}$  接種で本剤は $0.1\ \mu g/\text{ml}$  以下に各14株(46.7%)、21株(70%)が分布し、きわめて強い抗菌力を示した。抗菌力では本剤とCZXはほぼ同等であり、次いでGM, CMZ, CPZ の順であっ

た (Fig. 2, 3)。K. pneumoniae に対して108/ml 接種で 本剤は $0.2\mu g/ml$  および $>100\mu g/ml$  にピークを有し、幅 広く分布した(Fig. 4)。本剤, CZX, GM はほぼ同等で あり、CPZ、CMZ はこれら3 剤より4~5段階劣る結果 であった。10<sup>6</sup>/ml 接種では Fig. 5 のごとくどの薬剤 L 若 干感受性側へ移行したが, 抗菌力の順位は10º/ml 接種時 と同様であった。Enterobacter に対し108/ml 接種で本剤 は0.1µg/ml 以下から>100µg/ml にわたり幅広く分布 し、明らかな感受性ピークはみられなかった(Fig.6)。 しかし0.78µg/ml 以下の高度感受性株が本剤では16株 (53.3%) みられ、cephem 系薬剤の中では最も強い抗菌 力を示した。GM では2株の高度耐性株をのぞき、他菌 株はすべて6.25µg/ml以下に分布した。今回検討した cephem 系薬剤の中では CPZ の抗菌力が最も劣った。 10<sup>6</sup>/ml 接種では Fig. 7のごとく各薬剤とも抗菌力は良 好となる傾向を示したが、特に CPZ は108/ml 接種に比 し4~5段階も感受性側へ移行した。S. marcescens に対 し10<sup>8</sup>/ml 接種で本剤は0.1µg/ml 以下から100µg/ml ま で幅広い感受性分布を示した(Fig. 8)。本剤はGM, CZX とほぼ同等の抗菌力をもつと考えられたが、CMZの抗 菌力はこれら3剤に比し劣り、CPZはすべての菌株が 100μg/ml 以上に分布し高度耐性であった。10<sup>6</sup>/ml 接種 では108/ml 接種に比し CPZ の抗菌力は感受性側に 4 段 階シフトし、接種菌量による抗菌力の差が大であったが、 他4剤は接種菌量による抗菌力の変化が少ないと思われ た (Fig. 9)。P. mirabilis に対し10<sup>6</sup>/ml 接種で本剤は≦ 0.1~0.2μg/ml に感受性ピークを有し (Fig. 10), 16株 (53.3%) が分布した。抗菌力では CZX が最もすぐれ, 次いで GM, 本剤, CPZ, CMZ の順であった。P. vulgaris では10<sup>8</sup>/ml 接種で本剤に対して100μg/ml 以上の耐性株 が12株 (40%), 6.25µg/ml 以下の感受性株が18株 (60%) 存在し、感受性と耐性に二峰性に分かれる傾向を示した (Fig. 11)。大差はみられないが抗菌力は CZX, GM, 本 剤, CMZ の順にみとめられ, CPZ は本剤より3~4段階 劣った。10<sup>6</sup>/ml 接種では Fig. 12 のごとく 5 剤とも 1 ~数段階感受性側にシフトしたが、本剤と CZX で高度 感受性株がみとめられた。*P. aeruginosa* に対し10<sup>8</sup>/ml 接種で本剤は全株が50µg/ml 以上に分布し, 特に100µg/ ml 以上の耐性株が25株 (83.3%) と大半を占め、本菌に 対しては抗菌力が弱いことが示された(Fig. 13)。GM, CFS, CPZ の順に抗菌力がみとめられた。10<sup>6</sup>/ml 接種で もGMの抗菌力が最も強く、次いでCFSであったが、 CPZ の MIC ピーク値は25 $\mu$ g/ml であった(Fig. 14)。

# 2. 吸収, 排泄

Agar Well 法を用いた bioassay において薬剤濃度と 阻止円の直径は0.39μg/ml から200μg/ml の濃度間で片

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates E. coli 30 strains (10\*cells/ml)

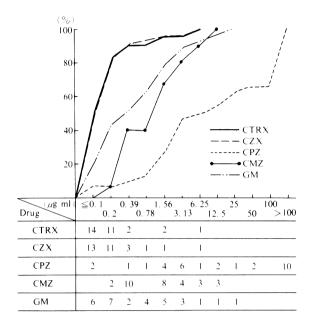


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates E. coli 30 strains (10% cells/ml)

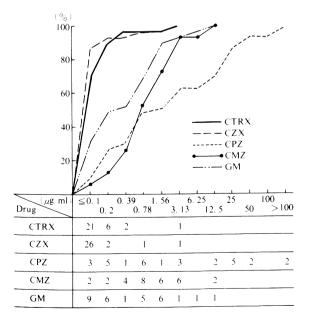


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates K. pneumoniae 30 strains (108cells /ml)

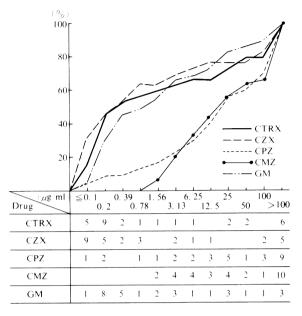


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates K. pneumoniae 30 strains (10% cells/ml)

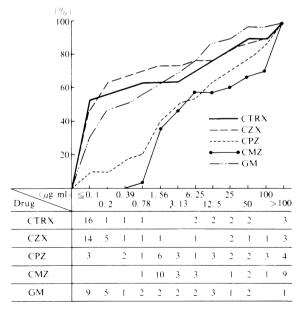


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates Enterobacter 30 strains (108cells/ml)

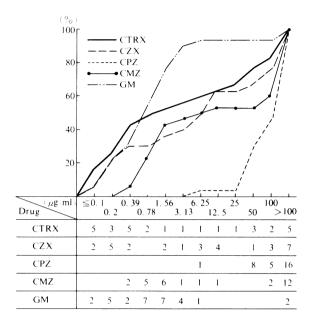


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *Enterobacter* 30 strains (106 cells/ml)

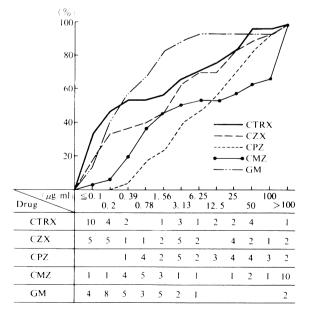


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates S. marcescens 30 strains (108cells/ml)

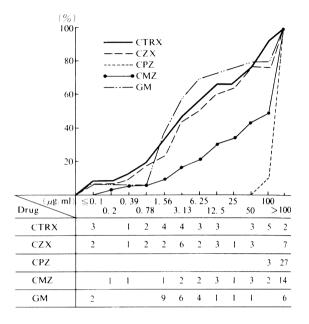


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates S. marcescens 30 strains (106cells/ml)

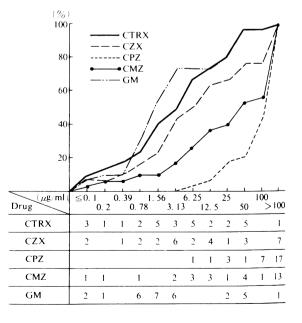


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 30 strains 10 cells ml

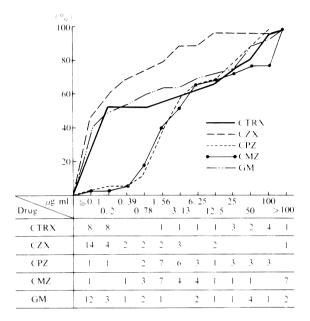


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates P. vulgaris 30 strains (10%cells ml.)

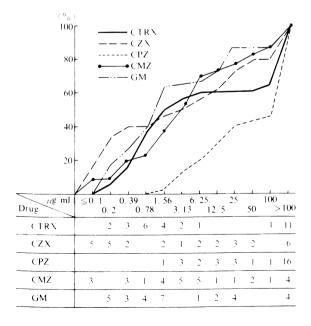


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* 30 strains (10% cells ml.)

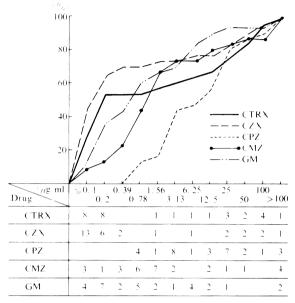


Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 30 strains 108cells ml

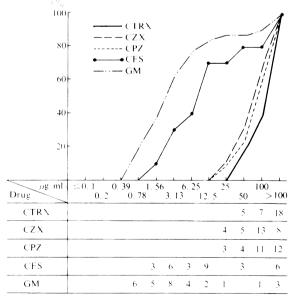


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 30 strains (10°cells/ml)

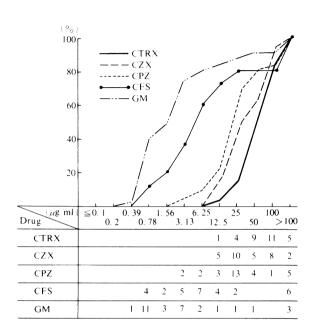
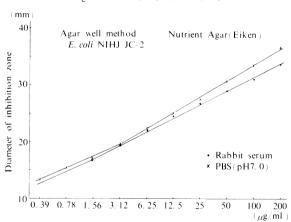


Fig. 15 Standard curve of CTRX



対数グラフ上でほぼ直線関係を示した (Fig. 15)。本剤20 mg/kg one shot 静注時の家兎血漿中濃度は 3 羽の平均値で 5 分後に $163\mu$ g/ml とピーク値に達し,15 分後に $105\mu$ g/ml,30分後に $81\mu$ g/ml を示し,以後ゆるやかに減衰し, 8 時間目には $4.1\mu$ g/ml となった (Fig. 16)。静注した抗生剤が体内に分布するに要する時間を考慮して, 1 時間以降の測定値を採用して,最小二乗法により 10 次式を用いて血中濃度半減期を求めた。

Fig. 16 Plasma level of CTRX in rabbit

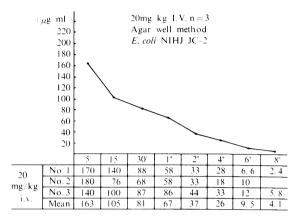
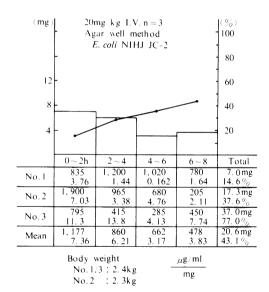


Fig. 17 Urinary excretion of CTRX in rabbit



$$m = \frac{N\Sigma (x \log y) - (\Sigma x) (\Sigma \log y)}{N\Sigma x^2 - (\Sigma x)^2} = 0.39$$

$$t_{1/2} = \frac{\log 2}{m} = \frac{0.693}{0.39} = 1.78$$
 (時間) = 107 (分)

m:血中濃度勾配, t<sub>1/2</sub>:血中濃度半減期,

r:時間, y:抗生剤血中濃度,

N:抗生剤濃度測定回数

したがって血中半減期は107分と判定された。8時間までの尿中回収率は43.6%であり(Fig. 17),最高尿中濃度は $0\sim2$ 時間にえられ, $1.177\mu g/ml$ であった。

Table 1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with CTRX

			Diagnosis			Treatment		Bacteriuria*	*		,	
Age Sex		B.W. (kg)	Underlying	U.T.I. group	Dose (g × /day)	Route	Duration (days)	Species	Count	Pyuria	Judgement by U.T.I. criteria	Side effect & remarks
65 M	+	51	C.C.C. Cystostomy	G-1	1 × 1	i.v.	\$	P. mirabilis Candida sp.	106	‡   ‡	Роог	$GOT 21 \rightarrow 50$ $GPT 15 \rightarrow 41$
09 M		55	C.C.P. Renal stone	G-3	1 × 1	i.v.	\$	S. marcescens YLO	$\frac{10^6}{<10^2}$	‡   +	Moderate	1
20 Z		65	C.C.C. B.P.H.	G-1		i.v.	5	Enterobacter YLO	107	‡ +	Moderate	1
67 M		47	C.C.P. U-C stomy	G-1	1 × 1	i.v.	5	P. aeruginosa P. aeruginosa	$\frac{10^7}{10^2}$	‡ +	Moderate	ı
69 W	69 W	57	C.C.C.	G-4	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	i.v.	2	1 1	0 0	+ +1	Drop out	1
8	S5 M	57	C.C.P. Renal stone	G-3		i.v.	S	P. mirabilis	>10\$	‡  1	Excellent	1
5 1	57 F	52	C.C.P. Renal stone	G-3	1 × 1	i.v.	\$	S. faecalis	>10\$	+ +1	Moderate	
۷, =	59 F	45	C.C.C. B.T.	G-1	1 × 1	i.v.	\$	S. epidermidis	>10\$	‡   +1	Moderate	-
\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	82 M	52	C.C.C. B.T., B.P.H.	Q.4	1 × 1	i.v.	S	1 1	0 0	+	Drop out	١
1 4 -	14 M	09	C.C.P. Hydronephrosis	G-1	1 × 1	i.v.	8	S. marcescens S. marcescens	>106	‡ ‡	Moderate	1
416	treat	* Before treatment After treatment		nic compli	icated cystitis,	C.C.P.: 0	Chronic compl	C.C.C.: Chronic complicated cystitis, C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis	is			

C.C.C.: Chronic complicated cystitis, C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis

Table 1 (Continued)

C.C.C.         G-1         I × I         i.v.         5         S marcescens (Count) and decade         Pyurinal by U.T.I.         Pyurinal by U.T.I.           C.C.C.         G-1         I × I         i.v.         5         S marcescens (Count) and criterial bring by U.T.I.         ++         Poor           C.C.C.         G-Renal stone         G-3         I × I         i.v.         5         S marcescens (Count) and criterial bring		× ×	Diagnosis	111		Treatment		Bacteriuria*	**		Judgement	1,000
G-1	Sex (kg)		Underlying disease	group	$\frac{\mathrm{Dose}}{(\mathrm{g}\times/\mathrm{day})}$	Route	Duration (days)	Species	Count	Py uria	by U.T.I. criteria	Side effect & remarks
G-3	53		C.C.C. B.T.	G-1	1 × 1	i.v.	8	S. marcescens S. marcescens	>10\$	‡ ‡	Poor	1
S	98		C.C.P. Renal stone	G-3	1 × 1	i.v.	8	S. epidermidis	>10\$	‡   -	Excellent	17 → 9 →
	55		C.C.C. Urethral steno.	G-4	1 × 1	i.v.	ν.	P. mirabilis	>10\$	‡   +1	Moderate	
G-1	56		C.C.C. Cystostomy	G-1	×	i.v.	\$	S. marcescens YLO	>105	‡ +1	Moderate	1
stone       G-4 $1 \times 1$ i.v.       5 $\frac{P. mirabilis}{-}$ $>10^5$ $\frac{+++}{+}$ Moderate         stone       G-3 $1 \times 1$ i.v.       5 $\frac{P. aeruginosa}{P. aeruginosa}$ $>10^5$ $\frac{++}{+}$ Poor         my       G-1 $1 \times 1$ i.v.       5 $\frac{GNR}{S. epidermidis}$ $\frac{++}{+}$ Moderate         G-4 $1 \times 1$ i.v.       5 $\frac{K. pneumoniae}{S. epidermidis}$ $\frac{10^5}{+}$ $\frac{++}{+}$ Moderate	52		C.C.P. Hydronephrosis	G-1	1 × 1	i.v.	5	S. marcescens	> 10 5	‡ +1	Moderate	1
stone       G-3 $1 \times 1$ i.v.       5 $\frac{P. aeruginosa}{P. aeruginosa}$ $>10^5$ $+++$ Poor         omy       G-1 $1 \times 1$ i.v.       5 $\frac{P. aeruginosa}{P. aeruginosa}$ $>10^5$ $++$ Poor         G-1 $1 \times 1$ i.v.       5 $\frac{GNR}{S. epidermidis}$ $>10^6$ $++$ Moderate         G-4 $1 \times 1$ i.v.       5 $\frac{K. pneumoniae}{O}$ $10^5$ $++$ Moderate	47		C.C.C. Blodder stone	G-4		i.v.	S	P. mirabilis	>105	‡   +	Moderate	1
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	45		C.C.P. Renal stone	G-3	×	i.v.	5	P. aeruginosa P. aeruginosa	>105	‡ ‡	Poor	l
G-1 $1 \times 1$ i.v. $5$ $\frac{GNR}{S. epidermidis}$ $\frac{>10^6}{<10^2}$ $\frac{++}{+}$ Moderate $\frac{10^5}{0}$ $\frac{++}{+}$ Moderate	52		C.C.P. U-C stomy	G-1	1 × 1	i.v.	5	P. aeruginosa P. aeruginosa	>105	#   #	Poor	1
G-4 $1 \times 1$ i.v. $5$ $\frac{K. pneumoniae}{-}$ $\frac{10^5}{0}$ $\frac{++}{+}$ Moderate	62		C.C.C. B.T.	G-1		i.v.	\$	GNR S. epidermidis	>106	‡ +	Moderate	I
	63		C.C.C. B.T.	G-4	1 × 1	i.v.	5	K. pneumoniae	108	‡   +	Moderate	l

C.C.C.: Chronic complicated cystitis, C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis

\* Before treatment After treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	2	6	4	12 (67%)
Decreased			2	2 (11%)
Replaced			1	1 (6%)
Unchanged			3	3 (17%)
Efficacy on pyuria	2 (11%)	6 (33%)	10 (56%)	Case total 18
Excellen	it	2 (11%)	Overall ef	fective rate
Moderat	e	12 (67%)	14/10	(70%)
Poor or	failed	4 (22%)	14/18	(78%)

Table 2 Overall clinical efficacy of CTRX in complicated U.T.I.

Table 3 Overall clinical efficacy of CTRX classified by type of infection

	Group		of cases nt of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
	1st group (Catheter indwelt)	10	( 55%)		7	3	70%
	2nd group (Post prostatectomy)		( %)				%
Single infection	3rd group (Upper U.T.I.)	5	( 28%)	2	2	1	80%
	4th group (Lower U.T.I.)	3	( 17%)		3		100%
	Sub total	18	(100%)	2	12	4	78%
	5th group (Catheter indwelt)		( %)				%
Mixed infection	6th group (No catheter indwelt)		( %)				%
	Sub total		(%)				%
	Total		(100%)				%

# 3. 臨床的検討

UTI 薬効評価基準 (第2版)<sup>10</sup>に合致する慢性複雑性 尿路感染症18例に対する本剤の総合臨床効果は著効2 例,有効12例,無効4例であり,総合有効率は77.8%であった (Table 1, 2)。病態群別有効率は Table 3 のように単独感染群のみの成績であるか、1 群は10例中有効7 例で有効率70%、2 群は5 例中著効、有効各2例で有効率80%、第4群は3 例中有効3 例で有効率100%であった。 細菌学的効果はTable 4のようにK. pneumoniae. Enterobacter 各1株、S. marcescens 3株、P. mirabilis 4株、GNF GNR 1株、S. epidermidis 2株、S. faecalis 1株か除菌されたが、S. marcescens 2株、P. aeruginosa 3株が存続した。その結果18株の臨床分離株の除菌率は72%となった。

副作用検討の対象となった20例中自他覚的副作用は全くみられなかった(Table 1) 一方臨床検査値では症例 1,12の2例にGOT,GPT値の軽度上昇,症例8てALP

Table 4 Bacteriological response to CTRX in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strain	Eradicated (%)	Persisted
K. pneumoniae	1	1 (100)	
Enterobacter	1	1 (100)	
S. marcescens	5	3 ( 60)	2
P. mirabilis	4	4 (100)	
P. aeruginosa	3	0	3
GNF-GNR	1	1 (100)	
S. epidermidis	2	2 (100)	
S. faecalis	1	1 (100)	
Total	18	13 ( 72)	5

Strains appearing after CTRX treatment in complicated U.T.I.

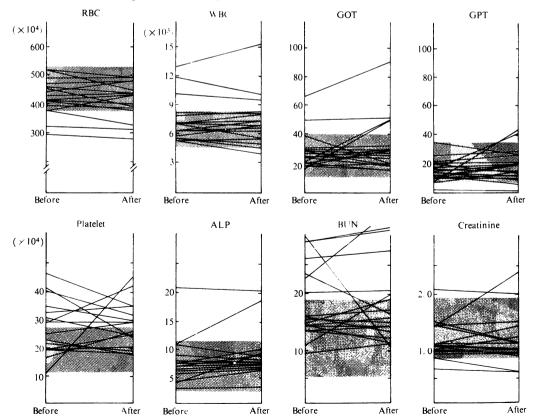
S. epidermidis 1
Candida sp. 1
YLO 3

および creatinine の軽度上昇がみられた (Table 1)。GOT、GPT 値軽度上昇の2例は本剤投与終了後正常値に復しており、GOT、GPT 値の上昇は一過性のものと思われた。ALP 上昇例は膀胱腫瘍で手術不能例であり、放射線治療、抗腫瘍剤投与が行われており、本剤投与前のGOT 値は66 K-A単位であり、肝機能障害が既に存在していたと考えられ、ALPの上昇に本剤が直接関与したかどうか断定できなかった。また軽度上昇した creatinine は本剤投与終了後しばらくして正常値に復している。20例に本剤投与前後に検討した末梢血、肝・腎機能検査成績を Fig. 18 に示した。

#### Ⅲ. 考 察

臨床的に本剤の投与量を1回1gとすると、20mg/kg以下ということになる。本剤20mg/kgを家兎に静注した際の最高血漿中濃度は5分後163 $\mu$ g ml であり、かなりの高値を示した。また排泄相における $t_{1/2}$ は1.78時間(107分)であった。一方家兎における他の cephem 系抗生物質の $t_{1/2}$ は CEZ43分、CMD23.2分、CTX29.2分、

Fig. 18 Laboratory test before and after treatment with CTRX



CZX29.4分, CTT32.3分, LMOX35.3分, CPM48.2分, CAZ49.6分である<sup>12~15)</sup>。本剤の t<sub>1/2</sub>はこれらの成績と比 較しておよそ2~5倍長い。本剤のtigが長い理由とし て、血清蛋白結合率自体の大きさとその dose dependency つまり血清濃度が低下するにつれ蛋白結合率は逆 に大きくなるという2つの点か示唆されている。本剤の 而清蛋白結合率は188µg/ml 以下の濃度では90%以上で ある<sup>16</sup>。Stoeckelは臨床的に用いられる投与量でえられ る0.5~300µg/ml の範囲の血清濃度では f。(free drug/ total drug) は0.04から0.17まで変化し、血清蛋白結合率 は血清濃度が上昇するにつれて逆に低下すると述べてい る<sup>17)</sup>。また PATEL ら<sup>18)</sup>も以下のような実験から本剤の血 清蛋白結合率が dose dependent に変化することを証明 した。すなわち0.5、1、2gの3通りの投与量での点滴 静注後0~8時間までの尿中回収率は各25,25,32%で あり、また0~2時間における尿中濃度も526,995,2,692 μg/ml と投与量が増大するにつれ、尿中排泄率、尿中濃 度はより一層増大する。その結果各投与量別 t<sub>1/2</sub>は6.30、 6.13、5.82時間であり、投与量が増すほど t<sub>1/2</sub>は小さくな る傾向を指摘している。

新薬シンホジウムの成績から本剤のヒトでの1g one shot 静注時の t<sub>1/2</sub>は7.4~8.1時間である<sup>19)</sup>。他の cephem 系抗生物質の同条件での t<sub>1/2</sub>は CTX 0.73h<sup>12)</sup>, T-1551 2.2 h<sup>20)</sup>, CZX 1.3 h<sup>21)</sup>, 6059-S1.4 h<sup>22)</sup>, SCE-1365 0.96  $h^{23}$ , YM 09330 3.0  $h^{13}$ , SM-1652 4.5  $h^{14}$ , SN-401 1.6 h 15)であることと比較して本剤の t1/2は数倍~11倍長 いことがわかる。その結果1g one shot 静注時の AUC は1,139μg·hr/ml となり、従来 AUC が大きいとされて  $v \approx YM09330 \text{ (AUC} = 518\mu g \cdot h/ml)^{13}, SM$ -1652(AUC=797μg·h/ml)<sup>14)</sup>よりさらに大きく、これま で開発された cephem 系抗生物質中最大の AUC をもつ と考えられる。Bioavailability の具体的指標の 1 つであ るが、AUCが大きいほど病巣での薬剤の作用濃度と作 用時間の積が大きくなると考えられる。したがって本剤 のこのような特徴は治療効果の面からみる限りプラスに なると思われるか、副作用発現の可能性の増大や、実際 に副作用が発生した場合の対応が問題になろう。本剤の tusが7時間以上と極端に長いことから、1日1回1gの 静注投与のみで慢性複雑性尿路感染症に対して十分な治 療効果を期待てきるのではないかという期待が持たれ る。今回行った臨床的検討では全例1日1回1gのみの 投与方法であったが、18例中14例が有効以上の成績であ り、77.8%の総合有効率がえられた。本剤 1 g one shot 静注時の最高尿中濃度は新薬シンポジウムの成績から、  $0 \sim 2$  時間に、 $1.451\mu g/ml$  であり、以後漸減し、 $8 \sim 12$ 時間さらに12~24時間において148~267µg/mlを示し

た<sup>190</sup>。島田<sup>240</sup>は良好な治療効果を期待するためには Shah および Eagle の実験的検討から、宿主の抵抗か正常な場合には起炎菌の MIC 以上の血中濃度を1.5時間保持し、菌が再増殖を開始する 6 時間以内に次の有効血中濃度の山を作る必要があると述べている。本剤の10<sup>8</sup>/ml 接種時の MIC<sub>80</sub>は E. coli では 0.2 μg/ml, K. pneumoniac, Enterobacter, S. marcescens では100μg/ml, P. vulgaris, P. aeruginosa では>100μg/ml である。本剤 1 g one shot 静注によって MIC<sub>80</sub>を上まわる尿中濃度を維持する時間は E. coli, K. pneumoniae, Enterobacter, S. marcescens ではいすれも24時間以上となる。しかし P. vulgaris, P. aeruginosa ではこの時間はかなり短縮されるものと思われる。したがって理論的には P. vulgaris, P. aeruginosa 以外の菌種では 1 日 1 回 1 g 静注投与のみである程度の治療効果が期待できるものと思われる。

本剤を1日1g,5日間投与した慢性複雑性尿路感染症18例に対するUTI薬効評価基準(第2版)による総合有効率は77.8%であった。教室で行った第3世代cephem系抗生物質による慢性複雑性尿路感染症に対する治療成績は総合有効率で57.1~83.3%であり<sup>25</sup>、本剤の成績はこれらの成績と対比して遜色がないものと考えられた。

本剤の t<sub>1/2</sub>が著しく長いことが副作用発現にどのよう に影響するかが大きな問題であったが、今回検討した20 例においては自他覚的副作用はみられず、臨床検査値で GOT, GPT 値の軽度上昇が 2 例にみられたのみであっ た。本剤の新薬シンポジウムでの副作用発現頻度はアレ ルギー症状1.8%, 消化器症状1.8%, その他0.2%であっ た190。しかし一旦ショック状態がおきた場合には万全の 臨床的対応が必要になろう。第3世代 cephem 系抗生物 質の副作用発現頻度はアレルギー症状1.1~3.2%, 消化 器症状0.3~1.1%, その他0.2~0.8%であり12~15,20~23), 本 剤の消化器症状はやや多いものの、全体としての副作用 発現頻度は有意に高いとはいえない。本剤は0~96時間 に尿路から約60%、肝胆道系から約40%が排泄されると 報告されているが16, 肝あるいは腎機能障害を有する症 例に本剤を投与する際には、副作用発現に十分に留意す ることが肝要と思われる。

# IV. 結語

CTRXの尿路感染症分離菌に対する MIC を最近開発された cephem 系抗生物質数種と比較検討し、遜色のない成績をえた。本剤の家兎における吸収、排泄を測定し、血中半減期 (t<sub>1/2</sub>) が極めて長いこと、および尿中移行がかなり良好なことを確認した。慢性複雑性尿路感染症20 例に本剤を投与し、有効性および安全性について検討し

た結果もほぼ満足てきる成績であった。

#### 文 献

- 11 川畠尚志、大井好忠、小畠道夫、後藤俊弘、長沼弘 三郎、岡元健一郎:尿路感染症における Cefoperazone (T 1551) 少基礎的、臨床的検討。 Chemotherapy 28 (S 6): 768~778, 1980
- 2 小畠道大、大井好忠、川畠尚志、後藤俊弘、長沼弘 三郎、岡元健一郎、坂本日朗、阿世知節大、前山泰 典、陣内融一二 ※尿器感染症における Cefotaxime の 基礎的・臨床的検討 Chemotherapy 28 (S-1) 829 ~838, 1980
- 3) 川畠尚志,大井好忠,小畠道夫,後藤俊弘,岡元健一郎: 屋路感染症における Ceftizoxime の基礎的臨床的検討 Chemotherapy 28 (S.5) 797~811, 1980
- 4) 大井好忠、川畠尚志、後藤俊宏、小畠道夫、岡元健一郎: 抗菌剤の尿申抗菌力にかんする研究, Ceftizo-xime (FK-749)と Cefotiam の比較を中心として Chemotherapy 28 (S 5): 789~796, 1980
- 5 (後藤俊弘、大井好忠、川畠尚志、小畠道夫、岡元健一郎: 尿路感染症における6059 S の基礎的臨床的検討 Chemotherapy 28 (S 7): 871~882, 1980
- 6 川畠尚志、大井好忠、後藤俊弘、小畠道夫、岡元健 一郎:尿路感染症における Cefmenoxime (SCE 136 5)の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-1) 897~911, 1981
- 7)後藤俊弘、大井好忠、川畠尚志、川原元司、岡元健 一郎、坂本日朗、阿世知節 大、永田進一、陳 英雄、 小畠道夫、長沼弘三郎:尿路感染症における Ceftazidime の基礎的臨床的検討。 Chemotherapy 31 (S (3):614~633, 1983
- 8 用品尚志、大井好忠、後藤俊弘、小畠道夫、岡元健一郎、阿世知節夫、坂本日朗、永田進一、陳 英輝、長沼弘三郎、川原元司二 屋路臺雲症における Cefotetan (YM 09330)の基礎的・臨床的検討 Chemotherapy 30 (S 1): 753~769, 1982
- 9) 用畠尚志,大井好忠、後藤俊弘,小畠道夫、岡元健 一郎、阿世知節夫、坂本日朗、永田進一、陳 英輝、

- 長沼弘三郎、川原元司:尿路感染症における Cefpiramide (SM 1652) / 基礎的・臨床的検討。31 · S 1 <sup>1</sup> : 619~632, 1983
- 10 大越正秋, 他: UTI 集効評価基準 (第三版), 1978
- 11 田作房之輔:腎機能不全時の抗生剤の動態、第1 報、慢性腎不全時ならびに人工透析時の Ampicillin, Hetacillin および Carbenicillin の動態。Chemotherapy 18:291~300, 1970
- 12 第27回日本化学療法学会総会、新薬シンホジウム、 Cefotaxime (HR-756)、福岡, 1979
- 13。第28回日本化学療法学会西日本支部総会、新業シンホシウム、YM09330、長崎、1980
- 14) 第29回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンホシウム、SM-1652、広島、1981
- 15 第30回日本化学療法学会総会, 新菜シンホジウム, SN401 (Ceftazidime), 東京, 1982
- 16: Ro 13-9904、日本ロシュ、1982
- 171 STOECKEL, K.: pharmacokinetics of Rocephin <sup>R</sup>, a highly active new cephalosporin with an exceptionally long biological half-life. Chemotherapy 27 (S=1): 42 ~ 46, 1981
- 18) PATEL, I, H. et al. : pharmacokinetics of ceftriaxone in humans. Antimicrob. Agents Chemother. 20:634  $\sim 641,\ 1981$
- 19 第29回日本化学療法学会東日本支部総会、新業シンポジウム、Ceftriaxone (Ro13-9904), 値台、1982
- 20) 第27回日本化学療法学会総会、新業シンホシウム、T - 1551、福岡、1979
- 21 第26回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シン ホシウム、Ceftizoxime (FK749)、東京、1979
- 22) 第27回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シン ホジウム、6059-S、大阪、1979
- 23: 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンホジウム, SCE 1365、東京, 1980
- 24 島田 馨:Cephalothin 大量療法の適応と限界, 最新 医学 29:867~887, 1974
- 25: 大井好忠: 尿路感染症、第3世代セフェム系抗生物 質を中心として、臨床と研究59:3250~3258、1982

# BASIC AND CLINICAL STUDIES OF CEFTRIAXONE (Ro 13-9904) IN URINARY TRACT INFECTION

TAKASHI KAWABATA, TOSHIHIRO GOTO, MOTOSHI KAWAHARA and YOSHITADA OHI Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University (Director: Prof. Yoshitada Ohi)

MICs of ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904), CZX, CPZ, CMZ and GM against each 30 strains of  $E.\ coli,$   $K.\ pneumoniae,\ Enterobacter,\ S.\ marcescens,\ P.\ mirabilis,\ P.\ vulgaris\ and\ P.\ aeruginosa\ with\ total\ number of 210 strains was measured by the agar dilution method with inoculum size of <math>10^6/\text{ml}$  and  $10^8/\text{ml}$ .

Antibacterial activity of CTRX against  $E.\ coli$  was 0.1  $\mu$ g/ml at peak MIC and was almost same as CZX, followed by GM, CMZ and CPZ. Against  $E.\ coli$  was numerical activities of these drugs were almost same. The drug showed one to several folds weaker activity than GM against Enterobacter,  $E.\ marcescens$ ,  $E.\ mirabilis$  and  $E.\ vulgaris$ . Peak MIC distribution of the drug against  $E.\ aeruginosa$  was  $E.\ begin{aligned} E.\ coling against P.\ aeruginosa was 100 <math>\mu$ g/ml with the inoculum size of  $E.\ begin{aligned} E.\ coling against P.\ aeruginosa was 100 <math>\mu$ g/ml.

20 mg/kg of the drug was given by bolus intravenous injection to 3 rabbits. Peak plasma level of  $163 \mu g/ml$  was obtained 5 minutes later and decreased slowly to  $4.1 \mu g/ml$  after 8 hours. Urinary recovery rate up to 8 hours was recorded 43.6%. Maximum urinary concentration of  $1,177 \mu g/ml$  was obtained at first 2 horus.

Overall clinical effectiveness rate in 18 cases with chronic complicated UTIs was 77.8% with excellent in 3 cases and moderate in 11 cases according to the criterion recommended by the Japanese UTI committee.

No subjective adverse effect was noticed, however, slight rising of both GOT and GPT was found in 2 cases.