薬 物

Ceftriaxone と他 cephem 系抗生物質との
抗菌力の比較検討

岩 沢 武 彦

Comparison of Antibacterial Activities
of Ceftriaxone and Other Cephems

Takehiko Iwasawa

(Hatsutomi Clinic)

A new cephem antibiotic, Ceftriaxone (CTRX) was compared with other cepheims as to in vitro antibacterial activities. CTRX revealed an excellent, broad spectrum antibacterial activity against gram-positive and gram-negative bacteria, as well as an antibacterial efficacy, similarly to Cefotaxime which was used as a reference drug.

The MIC of CTRX against *S. aureus* isolated from otorrhoea was distributed at a range from 0.78 to 25 $\mu\text{g/ml}$, showing a peak at 3.13 $\mu\text{g/ml}$. *P. mirabilis*, *E. coli* and *K. pneumoniae* were inhibited by ≤ 0.2 to 0.39 $\mu\text{g/ml}$ of CTRX. Its activity was similar to that of Cefotaxime, Cefotiam, Cefoperazone, Ceftizoxime, Cefotetan, Latamoxef, Cefmenoxime and superior to that of Cefazolin, Cephapirin, Ceftezole and Cephacetrile against various pathogenic gram-negative bacteria.

CTRX showed MICs of 3.13 to 12.5 $\mu\text{g/ml}$, its peak being 12.5 $\mu\text{g/ml}$ against 60 strains of pathogenic *P. aeruginosa*.

Key words: Ceftriaxone, antibacterial activity, gram-negative bacilli

緒 言

細菌感染症における病態は、諸種の因子により多彩に修飾されており、感染病巣での起炎菌の立場から *S. aureus*, *S. pyogenes* や *S. pneumoniae* などのグラム陽性球菌および *Proteus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* や *Serratia* などのグラム陰性桿菌などの分離頻度や薬剤感受性の程度が問題視されている。その他、これら病原菌以外では、*P. aeruginosa* 以外のブド

ウ糖非発酵グラム陰性桿菌や嫌気性菌などの存在も決して軽視しない状態にある。

他方、病原菌以外の重要な易感染因子の背景には、生体宿主側の感染防禦機構の低下した、いわゆる immunocompromised host での opportunistic infection 日和見感染の増加や重症もしくは難治性の基礎疾患の有無などが感染病像の様相に少なからず影響を与えることはいうまでもない。

近年、細菌感染症に対応する抗菌性物質は、もっぱらペニシリン、セフェム系などの β -lactam 系抗生物質、アミノグルコシド系やマクロライド系抗生物質およびキノロンカルボン酸系合成抗菌剤などの研究開発に焦点が絞られてきているのが実情といえよう。とりわけ、 β -lactamase に対して安定性が高く、抗菌活性も強く、しかも体内動態の面でも優れた cephem 系抗生物質の誘導体の著しい進歩発展には真に刮目するものがある。

Ceftriaxone(以下 CTRX と略す)は、Roche 社(スイス)で新規に開発された第3世代の注射用の cephem 系抗生物質で、その化学構造上、7位側鎖に 2-aminothiazolyl-2-methoxyiminoacetamido を持ち、3位側鎖に triazinyl thiomethyl を有しているのが特異的である¹⁾。CTRX の分子式は、 $C_{18}H_{16}O_7N_8S_3Na_2 \cdot 3.5H_2O$ で表わされ、また分子量は 661.59 と算出されている。CTRX は、グラム陽性菌、陰性菌に対して広範囲抗菌スペクトラムを有し、とくにグラム陰性菌に対して強い抗菌力を発揮するとともに、 β -lactamase に対しても安定であり、また血中半減期が従来の cephem 系誘導体のうちでも数倍長いことが特徴としてあげられている¹⁾。

著者は、すでに CTRX の血中および臓器組織内移行に関して他 cephem 系抗生物質との比較検討成績について本誌上で述べたが²⁾、今回 CTRX と他既知 cephem 系抗生物質について、標準菌株および病巣由来菌に対する試験管内抗菌力を比較検討したので、その成績の概要を報告する。

実験材料および方法

1. 供試菌株

抗菌スペクトラムの測定対象菌株は、各研究機関から分与を受けた標準菌株のグラム陽性菌 12 株とグラム陰性菌 13 株を使用して抗菌力試験の検討を行なった。また、臨床分離株の抗菌力試験は、化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株と感染病巣由来

の *P.mirabilis* 24 株、*E.coli* 25 株、*K.pneumoniae* 20 株および *P.aeruginosa* 60 株を被検菌株として使用し、CTRX と他 13 種類の既存の cephem 系抗生物質に対する試験管内抗菌力を測定した。

2. 使用薬剤

試験管内抗菌力試験に使用した薬剤は、Ceftriaxone (CTRX) を初めとし、その比較対照薬剤として Cefazolin (CEZ), Cephapirin (CEPR), Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Ceftezole (CTZ), Cephacetrile (CEC), Cefotiam (CTM), Cefotaxime (CTX), Cefoperazone (CPZ), Ceftizoxime (CZX), Cefotetan (CTT), Latamoxef (LMOX) および Cefmenoxime (CMX) など 14 種 cephem 系抗生物質の標準品を用いた。

3. 抗菌力測定

試験管内抗菌力の測定方法は、日本化学療法学会感受性測定法に準じて寒天平板希釈法により被検菌に対する最小発育阻止濃度 Minimum inhibitory concentration (MIC) を測定した²⁾。すなわち、抗菌力試験培地は、感受性測定用培地の Heart infusion agar (栄研) を使用した。培地接種菌は、Trypto-soy broth (栄研) で 37°C, 18 時間増菌培養を行なった。培地接種菌量は、その培養液の 10^6 cells/ml, 1 白金耳量を前記の培地に面線塗抹し、37°C, 24 時間孵卵器内で培養後、培地上の被検菌の菌発育が認められない最小濃度で判定し、その接種菌の MIC 値を調べた。

実験成績

1. 抗菌スペクトラム

CTRX の各標準菌株に対する抗菌活性は、他の cephem 系薬剤の CTX, CTT, CZX, CMX および CPZ を対照薬剤として比較検討した。各標準菌株に対する CTRX の抗菌活性は、表 1 に示したとおり、グラム陽性球菌の *S. aureus* は 1.56~6.25 μ g/ml の範囲内に MIC の分布が認められ、他比較薬剤の CTX, CTT, CZX, CMX, CPZ とおおむね同等の抗菌活性

表1 セフェム系抗生物質の抗菌スペクトルの比較 グラム陽性菌 (10⁶ Cells/ml)

MIC (μg/ml)

Test organisms	CTRX	CTX	CTT	CZX	CMX	CPZ
<i>S. aureus</i> 209 P JC-1	1.56	1.56	6.25	12.5	0.78	0.78
<i>S. aureus</i> Terajima	6.25	3.13	6.25	3.13	1.56	1.56
<i>S. aureus</i> Neuman	3.13	3.13	3.13	3.13	1.56	1.56
<i>S. aureus</i> Smith	3.13	3.13	3.13	1.56	1.56	1.56
<i>S. pyogenes</i> Denken	<0.1	<0.1	0.78	0.1	0.1	0.1
<i>S. pyogenes</i> Cook	<0.1	<0.1	1.65	0.1	0.1	0.2
<i>S. pyogenes</i> Dick	<0.1	<0.1	1.56	0.1	0.1	0.1
<i>S. pneumoniae</i> Type III	<0.1	<0.1	0.78	0.1	0.1	0.1
<i>B. subtilis</i> PC 1219	1.56	0.2	0.78	0.39	1.56	0.39
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	1.56	0.39	0.78	0.39	0.78	0.39
<i>M. luteus</i> PCI 1001	<0.1	<0.1	1.56	0.1	0.1	0.39
<i>C. diaphtheriae</i> PW 8	1.56	0.78	1.56	1.56	0.39	1.56

表2 セフェム系抗生物質の抗菌スペクトルの比較 グラム陰性菌 (10⁶ Cells/ml)

MIC (μg/ml)

Test organisms	CTRX	CTX	CTT	CZX	CMX	CPZ
<i>E. coli</i> NIH JC-2	<0.1	0.1	0.39	0.1	0.2	0.39
<i>E. coli</i> NIH IAM 1253	<0.1	<0.1	0.2	0.1	0.1	0.2
<i>P. vulgaris</i> OX-19	<0.1	<0.1	0.2	0.1	0.1	0.2
<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	<0.1	<0.1	0.39	0.1	0.1	0.2
<i>P. mirabilis</i> PR-4	<0.1	<0.1	0.39	0.1	0.1	0.2
<i>K. pneumoniae</i> Type 22	<0.1	<0.1	0.2	0.1	0.1	0.1
<i>K. pneumoniae</i> Type 602	<0.1	<0.1	0.78	0.1	0.1	0.1
<i>P. aeruginosa</i> X-39	25	3.13	>100		25	3.13
<i>P. aeruginosa</i> Denken	50	3.13	>100	3.13	12.5	3.13
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	12.5	3.13	>100	3.13	12.5	3.13
<i>P. aeruginosa</i> IAM 10027	25	6.25	>100	3.13	25	3.13
<i>S. typhi</i> T-287	<0.1	<0.1	0.1	0.1	<0.1	0.2
<i>S. flexneri</i> 2a	<0.1	<0.1	0.39	0.1	<0.1	0.1

を示した. *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* および *M. luteus* は, いずれも $0.1\mu\text{g/ml}$ 以下の極めて低い濃度で菌の発育が阻止され, CTX と同等の抗菌力であり, 他の比較対照薬剤の CTT, CZX, CMX, CPZ などより抗菌力が優れていた. また, *B. subtilis*, *C. diphtheriae* は, $1.56\mu\text{g/ml}$ の MIC であり, 他の対照薬剤より 1, 2 段階程度抗菌力が高めであった.

グラム陰性菌に対する CTRX の抗菌活性は,

表 2 に示したとおり, *E. coli*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *S. typhi* や *S. flexneri* などはずべて $0.1\mu\text{g/ml}$ 以下の低い濃度で菌の発育の阻止が可能であり, 対照薬剤の CTX と同等, CTT, CZX, CMX および CPZ などより抗菌力は優っていた. しかし, *P. aeruginosa* に対する CTRX の抗菌力は $12.5\sim 50\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し, CMX, CTT と同等あるいはそれ以上抗菌力が優れていたが,

図1 コアグラゼ陽性ブドウ球菌80株に対する CTRX と他セフェム系抗生物質の抗菌力の比較

図2 E. coli に対する CTRX と他セフェム系抗生物質との抗菌力の比較

CTX, CZX, CPZ などより数段階抗菌力は劣っていた。

2. 病巣由来菌に対する抗菌力

化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した coagulase 陽性ブドウ球菌80株に対する CTRX の抗菌力は、図1に示したとおり、0.78~25 μg/ml の範囲内に感受性分布がみられ、とりわけ 1.56~6.25 μg/ml にMICのピークが認められた。CTRXの抗菌活性は、該菌に対して対照薬剤のCEZ, CEPR, CET, CTZ, CEC, CTM, CTX, CPZ, CMX などより数段階抗菌力が劣

っていたが、CTRX は CZX, CTT, LMOX などと比較し、同等もしくはそれ以上の強い感受性を有していた。

病巣分離の E. coli 25株に対する CTRX の抗菌力は、図2に示したとおり、≤0.2~0.39 μg/mlに MIC が集中しており、≤0.2 μg/mlに MIC のピークが認められた。CTRX は、該菌に対して対照薬剤の CTM, CTX, CTT, LMOX および CMX などと同等あるいはそれ以上の強い抗菌力を示したが、CTRX は、CEZ, CTZ, CEC, CPZ, CZX などに比べ数

図3 P. mirabilis に対する CTRX と他セフェム系抗生物質との抗菌力の比較

段階感受性が優っていた。

病巣分離の *P. mirabilis* 24株に対するCTRXの抗菌力は、図3に示したとおり、すべて 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下の低濃度で菌の発育阻止が可能であった。CTRX は、該菌に対して対照薬剤のCTX, CZX, CTT, LMOX, CMX などとおおむね同等の抗菌力を有しており、他比較薬剤のCEZ, CEPR, CTZ, CEC, CTM, CPZなどよりはるかに強い抗菌力を示した。

病巣分離の *K. pneumoniae* 20株に対する

CTRX の抗菌力は、図4に示したとおり、 $\leq 0.2 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ の範囲内の極めて低濃度にMICの分布が認められており、とくに $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ にMICのピークがみられた。CTRXは、該菌に対する対照薬剤のCTM, CTX, CPZ, CZX, CTT, LMOX, CMX などとおおむね同等の抗菌力を有していたが、CEZ, CEPR, CTZ, CEC などよりはるかに抗菌力が優っていた。

病巣分離の *P. aeruginosa* 60株に対する

図4 K. pneumoniae に対する CTRX と他セフェム系抗生物質との抗菌力の比較

CTR の抗菌力は、図5に示したとおり、3.15 ~ 50 $\mu\text{g/ml}$ にわたり感受性が分布しており、12.5 $\mu\text{g/ml}$ にMICのピークが認められた。CTR は、該菌に対して対照薬剤の CFS, CPZ より1, 2段階程度抗菌力が劣っていたが、CTX, LMOX, CMX と同等の抗菌力を有しており、また CZXより1段階優れていた。

考 按

臨床的に有用性の優れた抗菌性物質は、まず病原細菌に対して抗菌スペクトラムが広域である

とともに、強い抗菌作用を発揮しうることが最も大切なことである。さらに、生体内にとりこまれた薬剤は、薬動学的な面からでも体内で代謝されることなく高い有効血中濃度を長時間持続させ、各臓器組織内への移行分布が良好であり、しかも体外への排泄も速かで人体に対して副作用が軽微で安全性の高いことなどが必須条件としてあげられる。

ペニシリンやセフェム類の β -lactam 系抗生物質の作用標的は、細菌細胞壁の生合成阻害が

図5 P. aeruginosa に対する CTRX と他セフェム系抗生物質との抗菌力の比較

主作用であり、細菌細胞に特有の細胞膜上にある高分子化合物の細胞性合成酵素ムイレン架橋酵素の代謝系路を阻害して不活化させることにより抗菌力を発揮させるといわれている³⁾。

Cephem系抗生物質の抗菌作用は、その化学構造上、とくに7位側鎖を転換さすことにより改変することが可能であり、たとえば amino-thiazole 基の導入により細菌細胞壁透過性を高めるためにグラム陰性桿菌に対する抗菌作用を増強しえるという。さらに、methoxymino 基にすると β -lactamase 産生能を抑制することになるが、グラム陽性菌に対する抗菌力は低下するといわれ、第3世代以後の cephem 系薬剤は7位に、この側鎖を有するものが多くみられ

る。

また、グラム陰性桿菌では、 β -lactamase に安定なだけでなく、結合親和性もしない薬剤の方が効果的であるともいわれている。なお、diketopiperazine あるいは $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ などを有するものは緑膿菌に対して抗菌作用が期待しえるし、さらに Enterococcus やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) などにも抗菌力を持つようにもなった。

新規に開発された新 cephem 系抗生物質 CTRX の抗菌スペクトラムは、著者の実験成績によれば標準菌株でグラム陽性および陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを示し、対象薬剤の CPZ、CMX、CZX などとやや類似して

おり、CTX とほぼ同等の抗菌スペクトラム、抗菌力を有する傾向が認められた⁶⁾。CTR_X の抗菌スペクトラムは、グラム陰性菌に対して抗菌力が強く、とりわけ *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *E. coli* や *K. pneumoniae* などのグラム陰性桿菌に対して $0.1\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で極めて強い感受性を有していたことは特異的といえる。また、これらグラム陰性桿菌群に対して CTR_X は、対照薬剤の CTM, CTX, CZX, CTT, LMOX, CMX などと同等であったが、しかし CEZ, CEPR, CTZ, CEC などよりはるかに抗菌力が優っていたことは注目し值しよう。

化膿性中耳炎の耳漏分離の coagulase 陽性ブドウ球菌80株に対する CTR_X の抗菌力は、 $0.78\sim 25\mu\text{g/ml}$ にわたり感受性分布がみられ、とくに $3.13\mu\text{g/ml}$ に M I C のピークが認められており、CTR_X は CZX, CTT, LMOX などより抗菌力が強い成績をえている。しかし、CTR_X は、他の第3世代の cephem 系抗生物質と同様に *S. aureus* に対して抗菌活性がやや弱いことが欠点として指摘されることは免れない。

病巣由来の *E. coli*, *P. mirabilis* および *K. pneumoniae* などのグラム陰性桿菌は、CTR_X に $\leq 0.2\sim 0.39\mu\text{g/ml}$ の範囲内の極めて低濃度に M I C が集中しており、いずれの菌株に対しても $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$ に M I C のピークが認められ、感受性は良好であることが特徴といえる。本剤と他比較対照薬の CTM, CTX, CPZ, CZX, CTT, LMOX や CMX などとは、おおむね類似した抗菌力を示したが、その他の CEZ, CEPR, CTZ や CEC などより数段階抗菌活性の優れた成績がえられており、これらグラム陰性桿菌が起炎菌である感染症に対して極めて高い抗菌治療効果がのぞめるものと思われる。

また、病巣由来の *P. aeruginosa* に対する CTR_X は、 $3.13\sim 50\mu\text{g/ml}$ にわたり感受性が分布しており、とくに $12.5\mu\text{g/ml}$ に M I C のピークが認められ、比較対照薬剤の CFS, CPZ

などより1, 2段階程度抗菌力が劣るようである。CTR_X の抗菌力は、該菌に対して他対象薬剤の CTX, LMOX, CMX と同等、CZX より1段階感受性が優っていたが、やはり第3世代の cephem 系薬剤としての抗菌域を脱しきれず、*S. aureus* の場合と同様に *P. aeruginosa* に対しても抗菌力がやや弱いことが難点といえる。その他、CTR_X の抗菌力は、*H. influenzae*, *Serratia marcescens* や *Enterobacter* などにも及び、さらにブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌および嫌気性菌などに対しても抗菌活性が期待しえることは有利である⁴⁾⁵⁾。

結 語

CTR_X の抗菌スペクトラムは、各標準菌株でグラム陽性、陰性菌に対して広域抗菌スペクトラムを有し、対照薬剤の CPZ, CMX, CZX などとやや類似しており、CTX とほぼ同等の抗菌スペクトラムを示した。

病巣由来の *E. coli*, *P. mirabilis* や *K. pneumoniae* などのグラム陰性桿菌に対しては、 $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$ に M I C のピークで強い抗菌活性を発揮した。CTR_X の抗菌力は、対照薬剤の CTM, CTX, CZX, CTT, LMOX, CMX などと比べ、ほぼ同等であったが、CEZ, CEPR, CTZ, CEC などよりはるかに抗菌力が優っていた。しかし、CTR_X は、*S. aureus* や *P. aeruginosa* に対してはやや抗菌活性が弱かった。

参考文献

- 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。Ro 13:9904, 1982.
- 2) 五島瑳智子、他：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 29:76~79, 1981.
- 3) 横田 健：抗菌力と臨床 (P B P を中心に)。臨床医 10:349~353, 1984.
- 4) 西野武志、他：新しいセフェム系抗生物質 Ceft-riaxone (Ro 13-9904) に関する細菌学的評価。Chemotherapy 32 (S-7):62~76, 1984.
- 5) 五島瑳智子、他：新 cephem 系抗生物質 Ceft-

riaxone (Ro 13-9604) の細菌学的評価. Chemotherapy 32 (S-7): 39~61, 1984.

- 6) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における Cefotaxime (Cefotax) に関する基礎的ならびに臨床的研究.

耳鼻臨床 76: 2023~2038, 1983.

- 7) 岩沢武彦: 新 cephem 系抗生物質 Ceftriaxone

の血中濃度および臓器組織内移行に関する比較検討. 耳鼻臨床 79: 681~689, 1986.

(原稿採択: 昭和61年 5月22日 急載
別刷請求先: 岩沢武彦
〒273-01 千葉県鎌ヶ谷市中央1の1
初富クリニック耳鼻咽喉科)