

腎盂腎炎に対する Ceftriaxone 1日1回 投与による臨床成績

平塚市民病院泌尿器科 (医長: 鈴木恵三)
鈴木 恵三, 堀場 優樹, 長田 恵弘

CLINICAL EFFICACY OF CEFTRIAOXONE ADMINISTERED ONCE DAILY AGAINST PYELONEPHRITIS

Keizo SUZUKI, Masaki HORIBA and Yosuihiro NAGATA

From the Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital
(Director: Dr. K. Suzuki)

Ceftriaxone (CTRX) was evaluated for clinical efficacy on uncomplicated and complicated pyelonephritis by administering 2 g once daily for 5 days to 16 female patients between 20 and 65 years old (average: 39.7 years); i.e., 3 with uncomplicated pyelonephritis and 13 with complicated pyelonephritis. The pathogens in all 3 cases of uncomplicated pyelonephritis were *E. coli*. All of them disappeared after the treatment. Twenty-two strains of 10 strains of bacteria were isolated from the 13 cases of complicated pyelonephritis. Twenty of the 22 (91%) strains disappeared. The clinical efficacy was evaluated according to the Criteria for Evaluation of Clinical Efficacy of Antimicrobial Agents on UTI Japan in 15 cases except for 1 case of the complicated type where the CTRX administration was discontinued after the initial dose due to an adverse event. The efficacy rate was 100% in the 3 uncomplicated cases; 'excellent' in 1 case and 'good' in 2, and 92% in 12 of the complicated cases; 'excellent' in 9, 'good' in 2 and 'poor' in 1 (infection was with multiple pathogens including *P. aeruginosa*). No abnormal values were observed in any cases except for a slight increase in glutamic-pyruvic transaminase and alkaline phosphatase in one case and skin rash in another case which appeared following the initial dose and required the immediate withdrawal of the drug. CTRX is characterized by a long half-life and shows a strong antibacterial activity against GNRs, especially *E. coli*. The efficacy rate was high particularly following the initial dose in the acute stage of pyelonephritis. CTRX was considered to be appropriate in the treatment for outpatients and a useful parenteral antibiotic agent.

(Acta Urol. Jpn. 35: 159-165, 1989)

Key words: Ceftriaxone, Pyelonephritis, Single administration

緒 言

Ceftriaxone (CTRX) は、抗菌活性の面では、既存の第3世代セフェム系注射剤の中で、*P. aeruginosa*を除くグラム陰性桿菌 (gram negative bacteria, GNR) に対して、幅広くかつ強い抗菌力を示す抗菌剤の1つである²⁻⁵⁾。この他に薬動力学的に、血中半減期 (T_{1/2}) が長いことが特徴的なことである⁶⁻⁹⁾。このことは治療にあたって、1日単回または2回程度までの投与で十分な治療効果が期待できることを意味している。われわれは、本剤のこうした特長が外来通院で治療を行う上で、最適な注射剤と考えた。対象疾患は16例 (1例は初回投与時、副作用のため中止) の

女性の腎盂腎炎で、外来で CTRX 1日1回 2g を点滴静注 (IVD) で5日間治療を行い、有効性と安全性の検討を行った。

対象と方法

1. 治療対象

1986年8月～1987年9月までの間に、平塚市民病院泌尿器科外来を受診した女性の腎盂腎炎患者16例である。腎盂腎炎を基礎疾患別に分けると、急性単純性腎盂腎炎 (acute uncomplicated pyelonephritis, AUP) 3例と、慢性複雑性腎盂腎炎 (chronic complicated pyelonephritis, CCP) 13例である。CCPのほとんどは、急性増悪症状を訴えて受診したもので

Table 1. Clinical summary of uncomplicated UTI cases with CTRX

No.	Age (y)	Sex	Diagnosis		UTI Group	Treatment				Pyuria	Species		Count	MIC (μg/ml)	Evaluation		Side effect	Remarks
			Underlying disease			Dose (g×/d)	Route time	Duration (d)	Total dose (g)		before	after			UTI	Dr.		
1	48	F	A.U.P.	-	B	2×1	I.V.D	5	10	+	<i>E. Colli</i>	10 ⁶	≤0.025	Moderate	Good	(-)		
2	25	F	A.U.P.	-	B	2×1	I.V.D 1.5h	5	10	+	<i>E. Colli</i>	10 ⁷		Moderate	Excellent	(-)		
3	43	F	A.U.P.	-	B	2×1	I.V.D 1.5h	5	10	+	<i>E. Colli</i>	10 ⁶		Excellent	Excellent	(-)		

A.U.P.: Acute uncomplicated pyelonephritis

Table 2. Clinical summary of complicated UTI cases with CTRX

No.	Age (y)	Sex	Diagnosis		UTI Group	Treatment				Pyuria	Species		Count	MIC (μg/ml)	Evaluation		Side effect	Remarks
			Underlying disease			Dose (g×/d)	Route time	Duration (d)	Total dose (g)		before	after			UTI	Dr.		
4	27	F	C.C.P.	V.U.R.	G-6	2×1	I.V.D. 0.5h	5	10	+	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	≤0.025 >400	Excellent	Excellent	(-)	GPT ↑ Al-P ↑	
5	41	F	C.C.P.	renal stone	G-6	2×1	I.V.D.	5	10	±	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	≤0.025 ≤0.025	Excellent	Excellent	(-)		
6	47	F	C.C.P.	uretero lithiasis	G-6	2×1	I.V.D. 0.25h	5	10	+	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁶	≤0.025 ≤0.025 3.13	Excellent	Excellent	(-)		
7	32	F	C.C.P.	uretero stenoma	G-6	2×1	I.V.D. 0.5h	5	10	+	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷	≤0.025 >400	Excellent	Excellent	(-)		
8	30	F	C.C.P.	hydro nephrosis	G-6	2×1	I.V.D. 0.25h	5	10	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacter</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁴	≤0.05 ≤0.025 >400	Excellent	Excellent	(-)		
9	31	F	C.C.P.	urethral stone	G-3	2×1	I.V.D. 0.25h	5	10	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.05	Moderate	Good	(-)		
10	45	F	C.C.P.	V.U.R.	G-3	2×1	I.V.D.	5	10	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	Excellent	Excellent	(-)		
11	20	F	C.C.P.	V.U.R.	G-6	2×1	I.V.D 1.0h	5	10	+	<i>E. coli aeruginosa</i> <i>E. avium</i>	10 ⁶	≤0.025 12.5	Poor	Fair	(-)		
12	55	F	C.C.P.	uretero lithiasis	G-3	2×1	I.V.D 1.5h	5	10	+	<i>K.pneumoniae</i>	10 ⁶	≤0.025	Excellent	Excellent	(-)		
13	52	F	C.C.P.	renal stone	G-3	2×1	I.V.D	5	10	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	≤0.025	Excellent	Excellent	(-)		
14	65	F	C.C.P.	renal atrophy	G-3	2×1	I.V.D	5	10	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	Excellent	Excellent	(-)		
15	36	F	C.C.P.	renal stone uretero lithiasis	G-3	2×1	I.V.D	5	10	+	<i>K. oxyloca</i>	10 ⁴	≤0.025	Moderate	Good	(-)		
16	38	F	C.C.P.	(-)		2×1	I.V.D 1.5h	1	2	+	<i>E. coli</i>	ND	ND	NE	Unknown	Skinrash		

C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis

V.U.R.: Vesico-ureteral reflux

ND: not done

NE: not evaluated

ある。患者の年齢は20~65歳に分布し、平均年齢は39.7歳であった。

治療前に全例、導尿または中間尿で採取した尿の培養をウリカルト法で行い、分離菌の同定と菌数を測定した。このうち可能な限り CTRX に対する感受性を測定した。これらの検査はバイオス圏に検体を輸送して行った。尿沈渣、臨床経過の観察、安全性に関する諸検査は平塚市民病院で行った。

2. 治療方法

日本ロッシュ(株)から提供を受けた CTRX 2g を含むバイアルを、点滴用輸液で溶解して、外来で輸液

Table 3. Overall clinical efficacy of CTRX in complicated pyelonephritis

Bacteriuria	Pyuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	9		2	11 (92%)
Decreased				
Replaced				0
Unchanged			1	1
Efficacy on pyuria	9	0	3	12
Excellent	9 (75%)			Overall effectiveness rate 11/12 (92%)
Moderate	2			
Poor	1			

Table 4. Overall clinical efficacy of CTRX classified by type of infection

Group	No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection					
1st group (Catheter indweld)	(%)				%
2nd group (Post prostatectomy)	(%)				%
3rd group (Upper UTI)	6 (50%)	4	2	0	100%
4th group (Lower UTI)	(%)				%
Sub total	6 (50%)	4	2	0	100%
Polymicrobial infection					
5th group (Catheter indweld)	(%)				%
6th group (Catheter not indweld)	6 (50%)	5	0	1	83%
Sub total	6 (50%)	5	0	1	83%
Total	12 (100%)	9	2	1	92%

量に応じて15分~1.5時間かけて、1日1回、5日間連続でI.V.D.で投与した。治療前に皮内テストを行い、陰性と判定した例にのみ治療を行った。

3. 効果判定

AUP, CCPともUTI薬効評価基準で効果の判定を行った。この基準を満たした例はAUP3例, CCP12例の計15例であった。この他に主治医判定を全例で行った。

4. 安全性

自覚的副作用は視診と問診によった。臨床検査値は、末梢血、肝、腎機能検査値の測定を治療前後に行った。

臨床成績

1. AUP (Table 1)

3例いずれも *E. coli* による単独感染であった。5日間の治療でいずれも除菌され、症状は消失した。膿尿に対して1例は正常化、2例は改善し、効果は著効1、有効2で有効率は100%であった。

2. CCP (Table 2)

Table 5. Bacteriological response to CTRX in uncomplicated pyelonephritis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)	

Bacteriological response to CTRX in complicated pyelonephritis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. faecalis</i>	3	3 (100%)	
<i>E. avium</i>	1		1
<i>E. coli</i>	9	9 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	3	3 (100%)	
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100%)	
<i>Enterobacter</i>	1	1 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	1		1
Total	22	20 (91%)	2

複数菌感染6例、単独菌感染7例である。分離菌の頻度は *E. coli* が10株と最も多く、次いで *Klebsiella (pneumoniae* と *oxytoca*) が4株であった。総合有効率 (Table 3) では1例の除外を除き、著効9、有効2、無効1で、有効率92%であった。病態群別有効率 (Table 4) では、単独菌感染6例には100%、複数菌感染6例には83%の有効率であった。無効

Table 6. Relation between MIC and bacteriological response in CTRX treatment (A.U.P.)

Isolates	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)						Inoculum size: 10^8 cells/ml						Total
	≤ 0.05	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	
<i>E. coli</i>	1/1												1/1

Relation between MIC and bacteriological response in CTRX treatment (C.C.P.)

Isolates	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)						Inoculum size: 10^8 cells/ml						Total
	≤ 0.05	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	
<i>S. aureus</i>	1/1												1/1
<i>E. faecalis</i>													3/3
<i>E. coli</i>	8/8	1/1											9/9
<i>K. pneumoniae</i>	2/2	1/1											3/3
<i>K. oxytoca</i>	1/1												1/1
<i>Enterobacter</i>	1/1												1/1
<i>P. mirabilis</i>	1/1												1/1
<i>P. aeruginosa</i>											0/1	0/1	

の1例は *P. aeruginosa* を含む複数菌感染であった。

細菌学的反応 (Table 5) では、AUP から分離した *E. coli* 3株すべてが消失して、除菌率 100% であった。CCP では10種22株が分離され、20株が消失し、除菌率91%を得た。MIC と細菌学的効果 (Table 6) では、CCP から分離し、MIC を測定した20株中15株が $\leq 0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ の強い抗菌活性を示し、これらはすべて除菌された。残存した2株は *E. avium* 1株 (MIC, $6.25 \leq \mu\text{g}/\text{ml}$) と *P. aeruginosa* (MIC, $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$) であった。

3. 総合成績と安全性

主治医による効果判定は (Table 7)、著効 11、有効 3、やや有効 1、無効 0 で有効率93%であった。臨床検査値 (Table 8) では、1例で GPT 21→63, AIP 17.1→25.8 と軽度の上昇を認め本剤による影響が示唆された。治療による感染症の改善を示す末梢血中の白血球は、6例が異常値から正常に復した (Fig. 1)。自覚的副作用は38歳の症例に初回投与終了直後から、全身に蕁麻疹のような皮疹が生じ、以後の治療を中止した。この例では注射剤の抗アレルギー剤による治療を行い、約2時間後には全ての症状が消失した。この例を除いて異常所見はみられなかった。

考 察

Ceftriaxone は注射用第3世代セフェム系抗菌剤のうちでは、もっとも血中滞留時間の長い薬剤の1つである^{9,10)}。CTRX に関する体内動態の報告は多数みられるが⁹⁻¹¹⁾、このうち Pollock ら¹¹⁾の CTRX を静注した時の体内動態の成績では、健康成人で2gを30分で静注すると、初回投与時の血中濃度のピークは

Table 7. Clinical evaluation of CTRX in CGP and AUP by doctor

Duration (days)	Judgement (days)	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (100%)
			Excellent	Good	Fair	Poor	
5	Final (5)	15	11	3	1	0	14/15 (93%)

$239 \pm 26 \mu\text{g}/\text{ml}$ である。この時の T 1/2 は 6.2 時間であるから同系の他剤、例えば cefotaxime, cefmenoxime, ceftizoxime, latamoxef などのそれぞれ 0.73時間¹²⁾, 0.96時間¹²⁾, 1.29時間¹⁴⁾, 1.43時間¹⁵⁾とを比較すると極めて長いことが分かる。尿中回収率は $41 \pm 11\%$ である。正常な腎機能者では、連続投与でも、蓄積性のないことが確認されている¹⁶⁾。

こうした薬動学的な特長をもち、なお強い抗菌活性と幅広い抗菌スペクトラムをもつので、これまでに CTRX による単回または2回程度までの投与回数で、優れた臨床成績が、各科から報告されている¹⁷⁾。泌尿器科領域、特に UTI に対しては、Rothwell らが複雑性 UTI に対して、CTRX 1日1回1g 投与と cefuroxime (CXM) 0.75g \times 3 との比較検討を行って、CTRX が CXM より優れた臨床成績を得たことを報告している¹⁸⁾。Childs らは、同様の対象に、やはり CTRX 1日1回1g と cefazolin (CEZ) 1g \times 3 の検討で、CTRX の成績が若干優れた結果であったと述べている¹⁹⁾。

今回われわれが対象とした症例は、いずれも女性の腎盂腎炎である。実際に5日間治療を行った15症例の腎盂腎炎の内訳は、急性単純性3例と慢性複雑性12例である。慢性複雑性の多くは、発熱、背部痛などの急性増悪症状を伴っていた。急性腎盂腎炎の急性期や、

Table 8. Clinical laboratory findings

No	RBC		Hb		Ht		WBC		Differential counts of WBC						PTL		GOT		GPT		ALP		BUN		S-Cr					
	$(\times 10^4/\text{mm}^3)$		(g/dl)		%		(/mm ³)		Baso (%)		Eosino (%)		Neutro (%)		Lympho (%)		Mono (%)		$(\times 10^4/\text{mm}^3)$		(IU)		(*)		(mg/dl)		(mg/dl)			
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A		
1	485	434	14.3	13.0	43.8	39.1	11300	5500	0	0	1	4	84	42	14	48	1	6	25.7	24.0	42	46	71	62	7.2	6.5	14	14	0.8	0.8
2	493	413	11.8	10.3	40.0	33.0	12400	4800													13	21	13	16	135	116	12	16	1.0	0.8
3	456	439	10.3	11.6	34.5	35.2	2800	3900											17.3		21	19	11	10	148	164	9	9	0.5	0.7
4	427	423	11.7	11.8	34.7	34.0	7600	5600	0	0	1	1	82	56	15	37	2	6	10.7	19.2	40	42	21	63	17.1	25.8	14	16	1.0	1.0
5	388	358	11.3	10.3	32.3	30.1	6200	3500	1	1	0	0	81	62	11	34	7	3	14.7	20.7	24	18	18	18	5.5	5.3	11	15	0.7	0.6
6	447	400	10.1	9.1	31.8	28.1	9300	6200	0	0	0	0	82	61	12	34	6	5	20.8	23.1	22	21	7	5	7.8	6.5	13	15	0.8	0.7
7	419	412	12.8	12.5	38.1	36.9	12200	4000	0	2	0	2	88	40	8	48	4	8	12.0	20.8	15	23	5	20	5.0	6.7	15	13	1.1	0.8
8	482	491	13.6	13.9	40.0	40.7	7100	6100	0	1	1	2	54	60	45	34	0	3	18.4	17.2	14	22	9	14	7.5		16	15	0.8	0.7
9	416	422	13.1	13.0	38.3	39.2	9100	5000	0	0	3	3	69	51	26	38	2	8	14.1	15.8	19	19	10	8	4.2		15	12	0.7	0.6
10	413		13.4		39.3		6900		2	0	0	66	24			8		17.6		21	24	27	29	2.2		13	13	0.6	0.6	
11	499	460	14.8	14.0	43.3		6800	6800													11	12	6	8	105	104	12	12	0.7	0.6
12	403	456	11.8	13.0	35.0	39.0	6400	8400	1	0	68	20	20	11					12.5	25.6	9	14	2	6	8.4	12.0	17	15	0.5	0.6
13	432	410	13.1	12.4	38.5	36.8	10800	4200	1	2	1	1	82	46	16	47	0	4	20.6	19.0	15	15	9	8	5.8	5.2	11	10	0.5	0.5
14	442	352	12.7	11.3	40.9	33.0	9300	7600											26.9	46.6	37	15	26	12	237	201	18	11	0.9	0.7
15	481	442	10.6	9.8	32.4	30.0	6300	4600	0	0	3	3	27	30	56	62	4	5	21.8	23.5	33	23	42	21	10.2	8.9	11	12	0.7	0.6
16	485	469	14.7	14.0	45.5	45.2	11400	6500													27	20			109	12	14	1.0	1.0	1.0

*No.1, 4 ~ 10, 12, 13, 15; (KA) No.2, 3, 11, 14, 16; (IU)

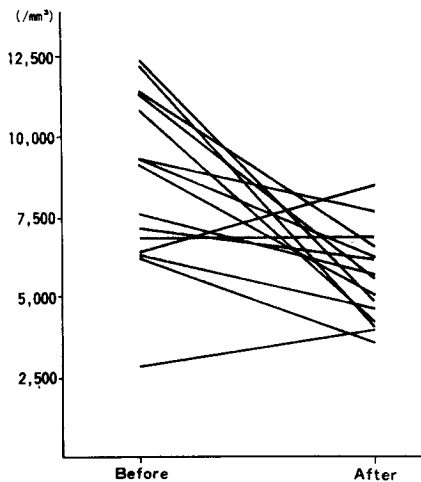


Fig. 1. Change of leukocyte value

慢性症の急性増悪期では、可能なら入院の上、緩解までの5～7日間、輸液療法と有力な注射用化学療法剤で治療を行うことが望ましい。しかしながら、今回の症例にもみられるように主婦がおもな対象となると、家庭の事情で容易に入院ができず、外来通院治療を希望することが多い。こうした事情を勘案すると、1日1回投与で静注可能で体内滞留時間が長く、かつ腎盂腎炎の主たる起炎菌である *E. coli* や *K. pneumoniae* に極めて強い抗菌活性を示す CTRX は、適応条件を多くもった抗菌剤といえる。

実際に治療成績をみると、AUP 3例にはいずれも、著効または有効であり、CCP 12例には、*P. aeruginosa* を含む複数菌感染症1例のみが無効で、他の11例はUTI薬効評価基準ですべて有効以上の成績で、有効率は92%であった。主な分離菌に対するMICは、*E. coli* 10株に対して $\leq 0.025 \sim 0.05 \mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* 3株に対して $\leq 0.025 \sim 0.05 \mu\text{g/ml}$ と強い抗菌活性を示した。これを背景にした除菌率をみると、複雑性から分離された22株中20株が消失し91%であった。単純性はいずれも *E. coli* によるもので、すべて除菌され、除菌率100%を得た。今回の複雑性症では病態群別では単独菌感染症のG-3、6例と複数菌感染症の6例があったが、それぞれ有効率100%と83%で大きな差がなかった。複数菌感染症の多くはGNBとGPCとの組み合わせが多かったが、除菌効果に示されたようにGNBばかりでなく、GPCに対する効果も優れており、これが全体の高い有効率に結びついていることが分かる。治療効果を裏付ける末梢血の白血球の動態も、15例測定したうち9例が治療後に大きく下降していた。このうち異常値から正常値へ復した

ものが、6例であった。

腎盂腎炎に対する治療は急性期、または急性増悪期を離脱したあと、さらに化学療法を継続する必要がある。こうしたstageに入ってからには経口剤の適応となり、相応の経口抗菌剤を tapering しながら投与する。

単純性症では完治を、複雑性症では緩解の持続の維持または治療を目標にすることになる。安全性について、臨床検査値では1例 AIP 7.1→25.8, CPT 21→63 と上昇した以外は肝・腎、末梢血に異常を認めなかった。自覚的副作用として1例、38歳の女性で初回投与後全身に蕁麻疹の皮疹を生じたので中止した例を除いて、他の例では全く異常をみなかった。先に述べた Childs らの CTRX と CEZ との治療成績でも、55例中3例(5%)の皮疹が報じられており、この系統の薬剤としてはこうしたアレルギー症状と消化器症状(特に下痢)には留意をする必要がある。

文 献

- 1) 大越正秋, ほか: TI 薬効評価基準 (第3版). *Chemotherapy* 34: 409-441, 1986
- 2) Angehrn P, Probst PJ, Reiner R, Then RL: Ro 13-9904, a long-acting broad-spectrum cephalosporin: *in vitro* and *in vivo* studies. *Antimicrob Agents Chemother* 18: 913-921, 1980
- 3) 五島嵯智子, 小川正俊, 金子康子, 宮崎俊一, 辻明良, 桑原章吾: 新 Cephem 系抗生物質 Ceftriaxone (Ro13-9904) の細菌学的効果. *Chemotherapy* 32: 39-61, 1984
- 4) 西野武志, 大槻雅子, 千田尚人, 谷野輝雄: 新しいセフェム系抗生物質 Ceftriaxone (Ro13-9904) に関する細菌学的評価. *Chemotherapy* 32: 62-76, 1984
- 5) Cleeland R, Squires E: Antimicrobial activity of ceftriaxone: a review *Am J Med* 77 (4C): 3-11, 1984
- 6) Seddon M, Wise R, Gillett AP and Livingston R: Pharmacokinetics of Ro13-9904, a broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 18: 240-242, 1980
- 7) Stoeckel K: Pharmacokinetics of Rocephin®, a highly active new cephalosporin with an exceptionally long biological half-life. *Chemotherapy* 27 (Suppl. 1): 42-46, 1981
- 8) 中島光好, 西嶋憲治: Ceftriaxone (Ro13-9904) の臨床第一相試験. *Chemotherapy* 32: 178-196, 1984
- 9) Patel IH, Kaplan SA: Pharmacokinetic profile of ceftriaxone in man. *Am J Med* 77 (4C): 17-25, 1984
- 10) Wise R, Andrews JM: A comparison of the pharmacokinetics and tissue penetration of ceftriaxone, moxalactam and cefotaxime.

- Eur J Clin Microbiol 2: 505-508, 1983
- 11) Pollock AA, Tee PE, Patel IH, Spicchandler J, Simberkoff MS and Rahal JJ JR Pharmacokinetic characteristics of intravenous ceftriaxone in normal adults. Antimicrob Agents Chemother 22: 816-823, 1982
 - 12) 第27回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム Cefotaxime (HR756) 1979 福岡
 - 13) 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム SCE-1365 1980 東京
 - 14) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム Ceftizoxime (FK749) 1979 東京
 - 15) 第27回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム 6059-S 1979 大阪
 - 16) Stoeckel K, Koup JR: Pharmacokinetics of ceftriaxone in patients with renal and liver insufficiency and correlations with a physiologic nonlinear protein binding model. Am J Med 77 (4C): 26-32, 1984
 - 17) 小林宏行: 最新の抗菌薬 X VIII Ceftriaxone. Jpn J Antibiot 39: 3129-3139, 1986
 - 18) Rothwell DL: Treatment of complicated urinary tract infections with the long acting cephalosporin, ceftriaxone. NZ Med J 96: 392-394, 1983
 - 19) Childs SJ, Wells WG and Mirelman S: Ceftriaxone for once-a-day therapy of Urinary tract infections. Am J Med 77 (4C): 73-76, 1984

(1988年12月17日受付)