

新セファロスポリン系抗生物質 Cefoperazone (T-1551) に関する研究

加藤康道・斉藤 玲・石川清文

篠原正英・今村宏嗣

北海道大学医学部第二内科学教室

富 沢 磨 須 美

札幌北辰病院内科

中 山 一 朗

札幌鉄道病院内科

木 下 与 四 男

札幌通信病院内科

中村 孝・橋本伊久雄・沢田康夫

天使病院外科

松宮英視・佐藤 清

北海道大学附属病院中央検査室

大 滝 幸 哉

宮崎医科大学中央検査室

7 位に 2, 3-dioxopiperazine をもつ新しいセファロスポリン剤である cefoperazone (CPZ, T-1551) について、基礎的および臨床的検討を行ない次の結果を得た。

1. 臨床分離 *P. aeruginosa* 200 株について平板希釈法で感受性を検討したところ、菌数 10^8 cells/ml では $12.5 \mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml では $6.25 \mu\text{g/ml}$ に感受性分布のピークがあった。これは piperacillin に匹敵する値であった。また、GM との間には交叉耐性は認められなかった。

2. 臨床例で 1g 1 時間点滴時の血中濃度のピークは $95 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ (平均 $130 \mu\text{g/ml}$) で、血中半減時間は平均 2.36 時間であった。尿中排泄は 6 時間までで平均 $20.5 \pm 1.9\%$ であった。2g 点滴時は 1g 点滴時に比べ 2 倍程度の血中濃度を示した。

外胆汁瘻造設術を行なった膵頭部癌の症例に 1g 静注を行なったところ、胆汁中濃度は 1 例で 6 時間目に $106 \mu\text{g/ml}$ と高かったが、他の 1 例では測定限界以下で、個体、病態により差があるようであった。

3. 19 例の各種感染症 (RTI 6 例, BTI 4 例, UTI 7 例, その他 2 例) に本剤を投与して治療効果を検討した。患者は高齢者が多く、また 10 例が基礎疾患をもっていた。検出菌は GNR が 23/29 と多く、*Klebsiella*, *E. coli*, *Pseudomonas* の各 4 株などである。治療効果は著効～有効 17, 軽快 2 で有効率は 89.5% であった。

投与前後の臨床検査値の変動を調べたところ、2 例で ALP, transaminase の上昇を認めた。うち 1 例は発疹を伴い、本剤によるものと考えられるが、他の 1 例は本剤との関連は疑わしい。また 2 例で RBC, Hb, Ht の軽度の低下を示したが、いずれも薬剤投与との関連は不明である。

以上本剤は GNR による各種感染に有用と考えられた。

Cefoperazone (CPZ, T-1551) はペニシリン系抗生物質 piperacillin の moiety である 2, 3-dioxopiperazine をセファロスポリン核の 7 位に導入した物質で、グラム陽性および陰性菌に対して幅広い抗菌力を示し、特に従来のセファロスポリン剤がまったく抗菌力を示さなかった *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, indole (+) *Pro-*

teus, *Enterobacter* sp. などに対しても強い抗菌力を有するといわれている¹⁾。また本剤の体内動態も他のセファロスポリン剤に比べ異なる特徴を示すとされている²⁾。本剤について以下のように抗菌力、体内動態および臨床的検討を加えたので報告する。

Fig. 1 Susceptibility of *P. aeruginosa* to CPZ
Inoculum size : 10^8 cells/ml

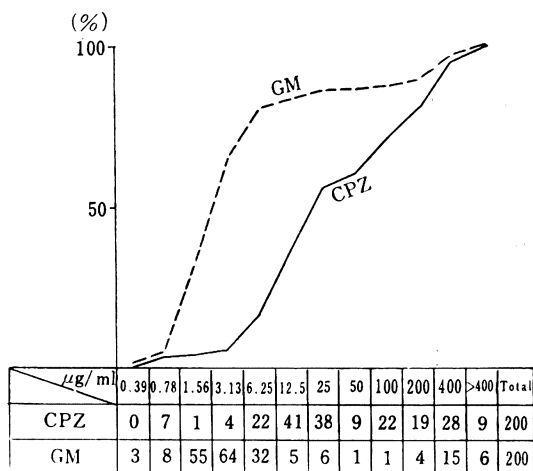


Fig. 2 Susceptibility of *P. aeruginosa* to CPZ
Inoculum size : 10^6 cells/ml

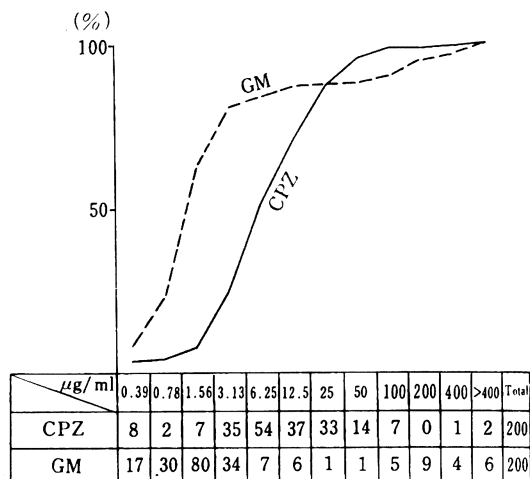


Fig. 3 Correlation of antibacterial activity between CPZ and GM

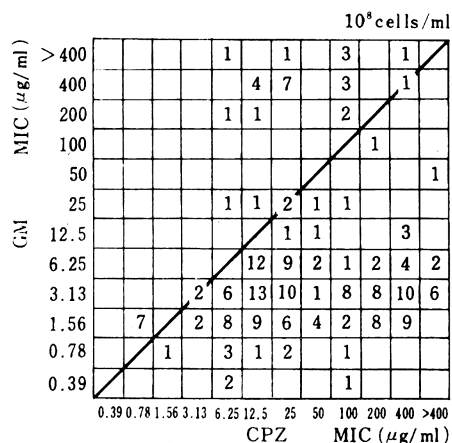


Fig. 4 Correlation of antibacterial activity between CPZ and GM

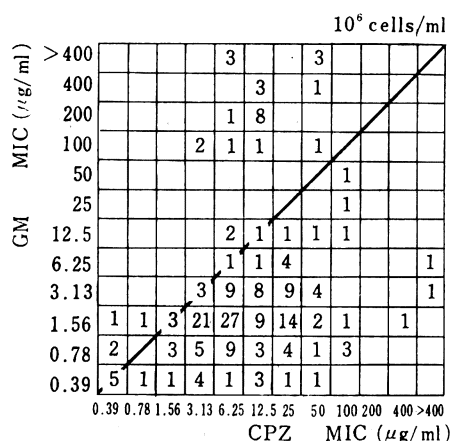
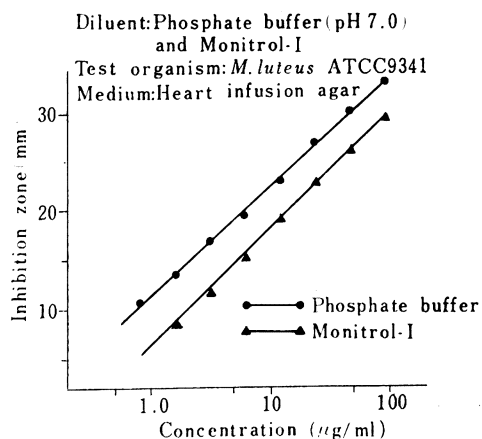


Fig. 5 Standard curve of CPZ



I. 方法および結果

1. 臨床分離 *P. aeruginosa* に対する抗菌力

本院中央検査室部門で分離した *P. aeruginosa* 200 株を用い、化学療法学会標準法により本剤の抗菌力を測定した。

結果を Fig. 1~4 に示した。接種菌量 10^8 cells/ml では CPZ は $12.5 \mu\text{g/ml}$, GM では $3.13 \mu\text{g/ml}$ にピークを有していたが、いずれも $0.78 \sim >400 \mu\text{g/ml}$ までの幅広い分布を示した。また 10^6 cells/ml では CPZ は $6.25 \mu\text{g/ml}$, GM は $1.56 \mu\text{g/ml}$ にピークを有しており、本剤では 88% が $25 \mu\text{g/ml}$ 以下で阻止された。次にこれらの成績を用い、相関図で GM との相関関係をみると、Fig. 3, 4 に示したように GM に対し $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の株でも本剤の $50 \mu\text{g/ml}$ 以下で阻止され

Table 1 Serum concentration of CPZ following drip infusion

1) Following 1g drip infusion for 1 hour

Case	Age	B. W. (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					T1/2 (hr.)	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)
			End of infusion	1	2	4	6 hr.			
K. K.	69	48	115	44	46	29	17	2.7	1.0	18.0
T. K.	35	70	95	71	44	15	7.6	1.5	1.0	16.8
T. S.	73	70	125	60	38	20	11	2.2	1.1	15.4
M. N.	58	52	115	100	78	57	41	4.0	0.7	11.3
M. M.	21	53	200	63	66	24	10	1.4	0.7	7.5
Mean $\pm$ S. E.			130 $\pm$ 18.2	67.6 $\pm$ 9.2	54.4 $\pm$ 7.5	29.0 $\pm$ 7.4	17.3 $\pm$ 6.1	2.36 $\pm$ 0.5		

2) Following 2g drip infusion for 1 hour

Y. O.	75	58.5	220	160	120	62	33	1.2	1.45	20.3
M. N.	63	54.8		125	115	95	68		1.3	17.0

Table 2 Urinary excretion of CPZ

1) Following 1g drip infusion for 1 hour

Case	Start of infusion 2 hr. end of infusion		2 ~ 4 hr.		4 ~ 6 hr.		Total (0 ~ 6 hr.) (mg) (%)		Recovery (%) Mean $\pm$ S. E.
K. K.	800 $\mu\text{g/ml}$	104 mg	950 $\mu\text{g/ml}$	52.3 mg	320 $\mu\text{g/ml}$	27.2 mg	183.5	18.4	20.5 $\pm$ 1.9
T. K.	550	126.5	500	34	190	15.2	175.7	17.6	
T. S.	190	108.3	105	36.8	140	17.5	162.6	16.3	
M. N.	1,400	175	1,000	75	67	5.4	255.4	25.5	
M. M.	290	181.3	700	49	66	15.8	246.1	24.6	

2) Following 2g drip infusion for 1 hour

Y. O.	500	135	1,750	105	750	94.5	334.5	16.8	
-------	-----	-----	-------	-----	-----	------	-------	------	--

るものかなり認められ、両者の間に明らかな交叉耐性は認められなかった。

2. 体内動態

1) 測定方法

各試料の測定は *M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌とするディスク法で行なった。測定培地は heart infusion agar (栄研) pH 7.2, 使用ディスクは Whatman AA, W & F Balston Co. 製で試料は 20 μl 含有させた。標準曲線は Monitrol-I とリン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いて検討した。結果は Fig. 5 に示す通り Monitrol-I とリン酸緩衝液では阻止円径に多少の差が認められた。この原因としては本剤の蛋白結合率が関与しているものと考えられた。なお Monitrol-I では 3.13 $\mu\text{g/ml}$, リン酸緩衝液では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ まで測定可能であった。以下の実験では血清はそのまま、尿はリン酸緩衝液

で20~50倍に希釈して測定した。

2) 点滴投与時の血中濃度および尿中排泄

著明な腎機能障害のない臨床例7例に、CPZの1gおよび2gを点滴静注し、点滴終了時および終了1, 2, 4, 6時間後に採血した。尿は点滴開始時~2時間, 2時間~4時間および4時間~6時間までの3回に分割して蓄尿させその一部を測定に供した。結果は Table 1, 2に示した。

血中濃度は1g 1時間点滴投与群で終了時 95~200 $\mu\text{g/ml}$, 2時間値 38~78 $\mu\text{g/ml}$, 6時間値 10 $\mu\text{g/ml}$ 前後に低下したが、1例では高濃度を持続した。2g 1時間点滴投与群では1g投与群に比較して上昇しており、dose responseが認められた。血中半減期は1.2~4時間と個人差が大きかったが、平均2時間程度であった。投与後6時間までの尿中排泄は16.3~25.5% (平

Table 3 Serum, biliary, urinary concentration of CPZ following 1g iv administration to patients with obstructive cholelithiasis ($\mu\text{g/ml}$)

Case	Serum concentration				Bile concentration				Urine concentration		
	1	2	4	6 hr.	1	2	4	6 hr.	0~2	2~4	4~6 hr.
A	70	54	46	17	<0.8	12.2	54	106	1,400	800	740
B	112	99	54	44	<0.8	<0.8	<0.8	<0.8	1,200	780	980

Laboratory value before administration

Case	Age	Sex	GOT	GPT	ALP	Total bilirubin	LDH	WBC
A	54	M	22	30	51.5	5.3	363	18,100
B	76	M	11	7	26.7	0.4	318	7,700

均 $20.5 \pm 1.9\%$) であり、他のセファロスポリン剤に比べ低値であった。尿中濃度は尿量によって影響されるが、最高濃度は 1g 投与群で $190 \sim 1,400 \mu\text{g/ml}$, 2g 投与群で $1,750 \mu\text{g/ml}$ を示していた。

3) 静注時の胆汁中、尿中濃度

外胆汁瘻造設術を施行した 2 例の臨床例（ともに膵頭部癌）に本剤 1g を静注後、1, 2, 4, 6 時間目に血液および胆汁を、また 2, 4, 6 時間まで蓄尿してその一部を測定した。症例 A は術後 10 日目、B は術後 1 年半経過している。

結果は Table 3 に示す通り、血中濃度は 1 時間値 $70 \mu\text{g/ml}$ および $112 \mu\text{g/ml}$ で、血中半減時間は約 2.5 時間および 3.4 時間であった。また胆汁中には A 例で 4 時間目以後血中濃度を越え、6 時間目に $106 \mu\text{g/ml}$ を示したが、B 例では終始測定限界以下であった。また尿中濃度は 0~2 時間では共に $1,000 \mu\text{g/ml}$ を越え、以後も $700 \sim 1,000 \mu\text{g/ml}$ を持続した。

3. 臨床例での検討

1) 治療効果

19 例の各種内科感染症に本剤を投与して治療効果を検討した。症例の内訳は呼吸器感染症 6 例、胆道感染症 4 例、尿路感染症 7 例、その他 2 例である。いずれも高齢者が多く、10 例が基礎疾患を有する例であった。治療効果は臨床的に自覚症状ならびに赤沈、CRP、WBC 値などの検査値の改善から、また細菌学的効果の二面より判定した。

結果は Table 4, 5 に示す。

検出菌の内訳は Table 4 に示すようにグラム陰性桿菌が多数を占めていた。一部の菌について MIC を測定した結果、すべてが $50 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。薬剤の投与法は点滴静注 18 例、筋注 1 例 (No. 9) であり、投与量は 1 日 2~4g、投与期間は最大 16 日間、総投与量は

最大 56g であった。

呼吸器感染症では菌検出がむずかしく、また原因菌か否かの判定が困難であり、もっぱら臨床的に効果を判定せざるを得なかったが、上気道炎 1 例、気管支肺炎 2 例、慢性気管支炎 3 例で、*H. influenzae*, *Pneumococcus*, *P. aeruginosa* などが検出されたが、細菌学的にも臨床的にも有効または著効であった。うち、気管支肺炎の 1 例は MCF 640 倍となり本剤の適応でなかった可能性もあるが、喀痰中の *H. influenzae* は消失したので細菌学的に判定を下した。

胆道感染症 4 例では著効 1、有効 1、軽快 2 であった。軽快例のうち 1 例は前投薬に 6059-S が使用され、*E. coli* から *K. ozaenae* に菌交代をおこしており、本剤投与によっても *K. ozaenae* から *S. faecalis* に菌交代した。他の 1 例は治療前に検出された *S. marcescens* と *E. aerogenes* が 10^7 cells/ml から 10^4 cells/ml に減少したが、7 日間では完全に消失しなかった例である。

尿路感染症では膀胱炎 3 例、腎盂炎・腎盂腎炎各 2 例で、検出菌は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* などであり、全例有効または著効であった。また腹膜炎 1 例、FUO (不明熱) の 1 例も臨床効果は有効であった。

以上全症例につき著効 9、有効 8、軽快 2 で無効はなく、有効以上をとると 17/19 で有効率 89.5% であった。

検出菌別の効果は Table 5 に示したが、2 種以上の菌が分離されたものはそれぞれの菌で記載した。胆のう炎でみられた *K. ozaenae* から *S. faecalis* への菌交代、*E. aerogenes* と *S. marcescens* の減少以外はすべて消失をみた。特に *P. aeruginosa* 4 例は全例消失した。

投与量と臨床効果の関係をみると、3 例を除きほとんどが 1 日 2g で十分な効果が得られた。

2) 副作用ならびに臨床検査値の変動

Table 4 Clinical effect of CPZ

Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriology		Treatment		Response	Note
				Before (MIC* ; µg/ml)	After	Dose (g × times)	Duration (days)		
1 S. O.	72 M	Acute upper respiratory infection	Dehydration	<i>H. influenzae</i>	—	1 × 2	15	Good	
2 B. U.	64 F	Bronchopneumonia	Apoplexy	<i>γ-Streptococcus</i>	—	1 × 2 1 × 1	7 2	Excellent (?)	MCF × 640
3 T. K.	35 M	r. Bronchopneumonia	—	<i>H. influenzae</i> <i>α-Streptococcus</i>	—	1 × 2	10	Good	Discontinued for increase of GOT, GPT and ALP
4 T. S.	72 M	Chronic bronchitis	DM Tuberculosis of the lung	<i>Pneumococcus</i> (0.39) <i>Pneumococcus</i> (0.39) <i>E. agglomerans</i> (25) <i>K. pneumoniae</i> (1.56)	—	1 × 2 1 × 2	7 7	Excellent	
5 U. O.	75 M	Chronic bronchitis	DM Tuberculosis of the lung	<i>P. aeruginosa</i> (6.25) <i>K. pneumoniae</i> (0.39) <i>P. mirabilis</i> (3.13)	—	1 × 2	7	Good	
6 K. K.	69 M	Chronic bronchitis	DM, Tuberculosis of the lung	<i>P. aeruginosa</i> (3.13) <i>Pneumococcus</i> (0.39)	—	1 × 2	7	Excellent	
7 H. O.	45 M	Acute cholangitis	Common bile duct stone			1 × 2	11	Good	
8 R. Y.	61 F	Cholangitis	—	<i>K. ozaenae</i> 10 ⁵	<i>S. faecalis</i>	1 × 2	7	Fair	
9 R. T.	52 M	Cholangitis	Fibrosis of the liver	<i>Pseudomonas</i> > 10 ⁵ <i>Klebsiella</i> > 10 ⁵	—	1 × 2	14	Excellent	
10 S. N.	58 M	Chronic cholecystitis	—	<i>E. aerogenes</i> 10 ⁷ (1.56) <i>S. marcescens</i> 10 ⁴	<i>E. aerogenes</i> <i>S. marcescens</i>	1 × 2	7	Fair	
11 M. K.	38 F	Acute pyelonephritis	—	<i>E. coli</i>	—	1 × 2	7	Good	
12 T. A.	77 F	Acute pyelonephritis	—	<i>K. pneumoniae</i>	—	2 × 2	7	Good	
13 H. T.	34 F	Acute pyelitis	—	<i>E. coli</i> 10 ⁶ (3.13) <i>K. ozaenae</i> (12.5)	—	1 × 2	7	Excellent	
14 M. M.	21 F	Acute pyelitis	—	<i>E. coli</i> 10 ⁶ (50)	—	1 × 2	7	Excellent	
15 I. K.	72 F	Acute cystitis	—	<i>K. pneumoniae</i> (50) <i>P. vulgaris</i> 10 ⁶ (6.25) <i>E. coli</i>	—	1 × 2	8	Excellent	
16 S. H.	73 F	Chronic cystitis	DM	<i>P. vulgaris</i> (0.39)	—	1 × 2 1 × 1	4 2	Excellent	
17 T. O.	64 M	Chronic cystitis	Hypertrophy of the prostate	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ (50)	—	1 × 2 1 × 1	6 2	Excellent	
18 M. N.	63 F	Acute peritonitis	Cancer of sigmoid			2 × 2	5	Good	
19 K. H.	69 M	FUO (UTI)	Progressive paralysis	<i>Staphylococcus</i> sp. 10 ⁴	<i>Klebsiella</i>	2 × 2 1 × 2	12 4	Good	

* Inoculum size : 10⁶ cells/ml

Table 5 Bacteriological effect of CPZ classified by the infected organisms

Organism	No. of strains	Bacteriological effect			Organism	No. of strains	Bacteriological effect		
		Cure	Cure with relapse	Decreased			Cure	Cure with relapse	Decreased
<i>Staphylococcus</i> sp.	1		1		<i>P. vulgaris</i>	2	2		
<i>Pneumococcus</i>	3	3			<i>E. agglomerans</i>	1	1		
α , γ - <i>Streptococcus</i>	2	2			<i>E. aerogenes</i>	1			1
<i>E. coli</i>	4	4			<i>H. influenzae</i>	2	2		
<i>K. pneumoniae</i>	4	4			<i>S. marcescens</i>	1			1
<i>Klebsiella</i> sp.	3	2	1		<i>Pseudomonas</i> sp.	4	4		
<i>P. mirabilis</i>	1	1			Total	29	25	2	2

Table 6 Laboratory findings

Case		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3$)	Plate- let ($\times 10^4$)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (U)	BUN (mg/ dl)	S-cre- atini- ne (mg/ dl)	U-pro- tein	Coombs test		Remark
													Direct	Indi- rect	
1	S. O.	451	14.8	44.1	133	26.8	16	8	4.4	43	2.5	+	—	—	Dehydration
		308	10.2	30.2	70	19.5	22	7	4.7	13	1.2	—	—	—	
		(378)	(12.2)	(35.6)	(69)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	
2	B. U.	366	12.6	35.5	52	37.8	15	3	9.0	10.1	0.80	—	—	—	
		318	11.0	33.2	43	33.5	17	4	7.6	16.7	0.85	—	—	—	
3	T. K.	460	14.6	42.0	91	33.5	15	19	4.5	16.8	1.03	±	—	—	
		495	15.5	45.0	57	23.7	109	225	13.7	10.8	0.98	—	—	—	
4	T. S.	410	13.4	39.0	70	34.7	14	7	6.0	15.4	1.14	—	—	—	
		419	13.9	41.0	75	25.1	16	8	6.7	17.0	1.20	—	—	—	
5	U. O.	381	11.0	33.5	82	31.4	19	7	6.5	20.3	1.45	—	—	—	
		420	11.9	37.0	69	28.4	17	9	6.5	15.5	0.96	—	—	—	
6	K. K.	395	12.7	39.5	89	25.5	18	5	6.8	18.0	1.02	—	—	—	
		403	13.1	42.0	86	19.8	20	9	7.0	17.7	1.00	—	—	—	
7	H. O.	469	15.7	45.4	161	24.7	65	47	19.7	23.0	1.60	+	—	—	
		393	13.2	38.8	69	29.0	30	18	11.5	15.0	1.10	—	—	—	
8	R. Y.	381	12.9	38.0	58	20.2	30	23	9.1	16.3	0.58	—	—	—	
		371	12.5	37.0	49	15.9	33	20	8.1	14.3	0.64	—	—	—	
9	R. T.	382	11.6	36.0	85	7.8	80	55	56.5	5.0	0.70	+			
		320	10.5	31.5	42	18.0	63	35	37.9	8.0	0.60				
10	S. N.	445	15.2	45.5	93	22.2	23	14	5.8	11.3	0.71	±	—	—	
		445	14.9	44.0	64	15.6	17	5	4.1	12.4	0.70	—	—	—	
11	M. K.	458	15.0	42.0	109	14.0	20	18	5.0	15.0	0.88	++	—	—	
		440	14.7	41.0	68	16.0	19	25	6.0	10.0	0.71	—	—	—	
12	T. A.	406	13.8	39.2	115	18.0	19	21	6.0	17.0	1.00	++	—	—	
		445	14.1	40.5	78	21.0	23	28	7.0	13.0	0.87	—	—	—	
13	H. T.	400	12.2	38.0	215	29.3	25	18	7.2	9.0	1.00	+		—	
		398	11.9	34.5	75	20.8	26	13	4.2	10.2	0.93	—		—	
14	M. M.	410	13.1	41.5	90	28.9	11	4	4.7	7.5	0.70	—	—	—	
		405	12.7	38.0	74	29.8	15	7	4.7	6.6	0.66	—	—	—	
15	I. K.	394	12.9	38.0	39	25.3	23	16	8.0	11.3	0.74	—	—	—	
		392	12.7	39.0	37	26.7	21	14	8.3	11.6	0.65	—	—	—	
16	S. H.	324	9.5	31.0	61	44.0	29	19	4.5	21.4	0.82	—	—	—	
		303	9.5	29.5	45	31.0	25	12	4.5	14.9	0.86	—	—	—	
17	T. O.	420	13.1	38.5	52	25.3	19	9	8.0	12.4	0.81	—	—	—	
		386	11.9	37.0	52	16.4	8	7	4.9	14.0	0.83	—	—	—	
18	M. N.	403	8.9	27.5	201	30.0	12	5	7.4	17.0	1.30	++	—	—	
		371	8.9	26.5	81	22.5	18	7	8.7	7.0	1.10	—	—	—	
19	K. H.	393	10.8	35.2	117	/	20	20	9.7	16.0	1.10	±	/	/	
		391	11.3	34.2	76	/	(57)	(68)	14.7	18.0	1.10	—	/	/	

副作用として1例(T.K.)に9日目より発疹が出現し、同時に肝機能障害も認め投与中止されている。また上記症例につき投与前、投与後の各種臨床検査値の変動を可能な限り検討した。検査項目は肝機能(GOT, GPT, ALP, ビリルビン値)、腎機能(BUN, 血清クレアチニン値, 尿所見)、血液検査(RBC, WBC および分類, Hb, Ht, 栓球数)、電解質, coombs 試験などである。

結果は Table 6 に示すごとく、症例3(T.K.)でALP, transaminase 値の上昇を認めた。また症例19(K.H.)では一過性にGOT, GPT, ALP が上昇したが、投与中にIP, DIC が施行されているためとも考えられ、中止後数日~2週後に正常化した。RBC, Hb, Ht 値の軽度の低下を2例に認めたが、症例2(B.U.)ではMCF 640 倍の肺炎例であり原病のためとも考えられ、本剤との因果関係は不明である。また症例1(S.O.)では感染による脱水のためとも考えられた。

II. 考按ならびに総括

本剤はグラム陽性、陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを示し、特に従来のセファロスポリン剤にまったく無効な *P. aeruginosa* に強い抗菌力を示し、その抗菌力は piperacillin に匹敵するものと考えられる。他の菌に対しても CEZ より強い抗菌力を有しているが、経口的に吸収されず、一般に静注または筋注を行わねばならない。本剤をヒトに1g および2g を点滴静注投与した時のピーク濃度は他のセファロスポリン剤に比べ高く、血中半減期も2時間前後で CEZ より若干長いようであった。尿中排泄は16.3~25.5%と投与量による差は認められず、またほとんど代謝されないことより、おそらくは70%前後は胆汁より排泄されるものと推察されている¹⁾。本研究でも1例は100 µg/ml 以上の濃度を示し、また術中胆のう胆汁中には1g 投与時6 µg/ml の濃度を示した。しかし他の1例は終始測定限界以下であり、本例は手術時の CMD 投与でもやはり排泄されなかった²⁾。このように個体、病態による差はあると考えるが、胆道感染症への適応も十分期待できるであろう。

尿中濃度も最高濃度が1g 投与で1,000 µg/ml 以上であり、いずれにしても本剤は CEZ などと同様の適応を有するものと考えられるが、抗菌力の増強、スペクトルの拡大と相まって GNB による重症または難治性感染症が主たる適応と考えられる。また近年 GM 耐性株の出現が報告されているが、抗菌力のところで述べたごとく GM 耐性菌感染症にも期待がもたれよう。

各種の内科的感染症19例に対する臨床効果を検討したところ、著効、有効を含めて89.5%の有効率を得た。本研究での対象例は高齢者が多く、また基礎疾患を持つ例が多かったこと、および *P. aeruginosa* を検出した4例すべてに効果を認めたことなどを考慮すると、かなり満足すべき成績と考えられる。特に *Klebsiella*, *Proteus* など *E. coli* 以外の GNB を検出した症例でも有効例が多かったことは、本剤の将来に期待を抱かせるものである。

本剤の投与量は1日2g 投与例で15/17が有効であったことは、本剤の抗菌力、体内動態から十分期待される結果と考えられる。

抗生剤一般にいえることであるが、抗菌力増強とともに副作用も強まる傾向がある。本剤では19例中1例に発疹がみられたが、特に副作用の頻度が高い印象は受けなかった。また胆汁中濃度が高いにもかかわらず、肝に対する作用もさほど強くないように思われた。しかしながらさらに詳しく検討する必要がある。

以上本剤の適応症、投与量、化学療法剤としての臨床上的での位置づけなどについて、今後ともさらに広く検討が進められる必要がある。

文 献

- 1) 第27回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I, T-1551 抄録集, 1979
- 2) 戸次英一, 平沢貞子, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 加藤 博, 松田繁雄: 抗生剤の胆道系組織内濃度について (Cefamandole の筋注による検索および内科的治療との関連について)。Chemotherapy 27 (S-5): 348~353, 1979

PHARMACOKINETICS AND CLINICAL EVALUATION ON CEFOPERAZONE (T-1551)

YASUMICHI KATO, AKIRA SAITO, KIYOFUMI ISHIKAWA,
MASAHIDE SHINOHARA and HIROTSUGU IMAMURA

The Second Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Hokkaido University

MASUMI TOMIZAWA

Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

YOSHIO KINOSHITA

Department of Internal Medicine, Sapporo Teishin Hospital

TAKASHI NAKAMURA, IKUO HASHIMOTO and YASUO SAWADA

Department of Surgery, Tenshi General Hospital

HIDEMI MATSUMIYA and KIYOSHI SATO

Clinical Laboratory, Hokkaido University, School of Medicine

SACHIYA OTAKI

Clinical Laboratory, Miyazaki Medicine College

Basic and clinical studies on cefoperazone (CPZ, T-1551), a new broad spectrum cephalosporin derivative with 2,3-dioxopiperazine, were carried out and the following results were obtained.

1) The MIC value distribution of CPZ was examined by plate dilution method against 200 clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. The peaks of susceptibility distribution of CPZ at inoculum size of 10^8 CFU/ml and 10^6 CFU/ml were $12.5 \mu\text{g/ml}$ and $6.25 \mu\text{g/ml}$, respectively. These results were similar to those of piperacillin.

2) The serum level and half-life of CPZ were measured following drip intravenous infusion of 1 and 2 g doses for 1 hour. The mean peak level at the end of administration was $130 \mu\text{g/ml}$, ranged from $95 \mu\text{g/ml}$ to $200 \mu\text{g/ml}$ and the serum level after 2 g administration was twice as high as those of 1 g. The mean serum half-life was 2.36 hour and the mean urinary recovery within 6 hour was $20.5 \pm 1.9\%$, respectively. In 2 patients with obstructive jaundice due to pancreatic cancer, the biliary levels of CPZ following intravenous administration of 1 g were studied. The biliary level after 6 hour obtained was $106 \mu\text{g/ml}$ in 1 case, however, in other case was below assay limit.

3) Nineteen patients with various infections (6 respiratory, 4 biliary and 7 urinary tract infections and 2 other infections) were treated with CPZ in daily doses of 2 to 4 g for 7 to 16 days. The majority of them were in advanced age and 10 patients had underlying diseases such as diabetes. GNR were mainly isolated 23 out of 29 strains, which were composed of each 4 of *E. coli*, *Klebsiella* and *Pseudomonas* and others. Clinical responses were excellent in 9 cases, good in 8 and fair in 2. The effective rate was 89.5%.

As to the side effect, a rash was observed in 1 case. The elevations of ALP and transaminase were observed in 2 cases. One case accompanied with rash was thought to be due to the drug administration, however, another case seems to have no direct correlation with the drug. Also, a slight decrease in RBC, Ht and Hb in 2 cases was thought to be not associated with the drug administration. It is concluded that CPZ was useful to the treatment of various infections due to GNR.