

Cefoperazone (T-1551) に関する臨床的研究

青木信樹・関根 理・薄田芳丸

信楽園病院内科

清水 武 昭

信楽園病院外科

若林伸人・林 静一

信楽園病院薬剤科

渡 辺 京 子

信楽園病院検査科

各種腎機能障害患者に cefoperazone (CPZ, T-1551) 1,000 mg を one shot 静注したあとの血中濃度と尿中回収率を測定した。血中濃度の peak は測定開始時の30分から1時間後であり、尿毒症例は1時間値が90 $\mu\text{g/ml}$ と高値であるが、Ccr. 32.9 ml/min までの3例では有意の差を認めなかった。全例血中濃度の低下は比較的緩徐で、尿毒症の1例を除き、4時間、6時間値に差はなく24時間後は全例測定不能であった。尿中回収率は6時間までで、尿毒症例では2.0%, 0.37%と低く、他の障害例でも30%以下であった。

呼吸器感染症21例、肝・胆道感染症11例、尿路感染症4例、急性化膿性筋炎1例、敗血症2例、不明熱3例の計42例の感染症に CPZ を使用し、著効4、有効21、やや有効2、無効7、判定除外8の結果を得た。副作用としては臨床的には発熱1例、注射部疼痛1例、下痢1例がみられ、検査成績では GOT 上昇3例、GPT 上昇4例、bilirubin の上昇1例、Ht 低下3例、白血球減少2例、好酸球増多4例がみられた。しかしいずれも軽度で、重篤な副作用は認められなかった。

Cefoperazone (CPZ, T-1551) は本邦で開発された新cephalosporin 剤で、 β -lactamase に抵抗力をもち、gram 陽性菌ならびに gram 陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、gram 陽性菌に対しては CER, CEZ などよりやや劣る抗菌力ではあるが、gram 陰性菌には強い抗菌活性を示し、特に *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Proteus* (indole positive), *Serratia marcescens* などに対し従来の cephalosporin 系薬剤に比して強い抗菌力をもつ¹⁾。

われわれは腎機能障害患者に本剤を投与した時の血中濃度と尿中回収率を測定し、また、42例の感染症例に本剤を使用する機会を得たので、その成績を報告する。

I. 腎機能障害患者における血中濃度、尿中回収率

(Fig. 1, 2 Table 1)

1. 方法

腎機能が軽度から高度まで障害された患者すなわち、クレアチニンクリアランス (以下 Ccr.) 74.5 ml/min の腎機能軽度障害例、Ccr. 49.3 ml/min, Ccr. 32.9 ml/min の中等度障害例、Ccr. 5 ml/min 以下の尿毒症例2例について CPZ 1,000 mg を one shot 静注したあとの血中濃度と6時間までの尿中回収率を測定した。測定は *Bacillus subtilis* PCI 219 株を検定菌とする薄層ミ

ップ法で行ない²⁾、標準曲線を血中濃度は Monitrol-I、尿中濃度は pH 6.0 の PBS により作製した。]

2. 結 果

Fig. 1 Serum level of CPZ after 1,000 mg iv administration in patients with various renal functions

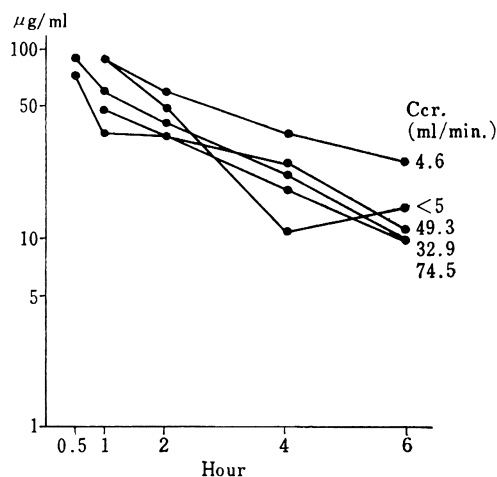


Fig. 2 Cumulative urinary excretion of CPZ after 1,000 mg iv administration in patients with various renal functions

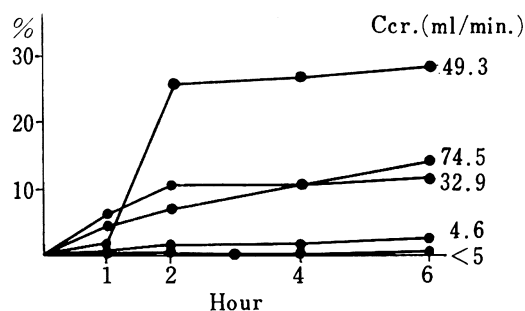


Table 1 Serum level of CPZ after 1,000 mg iv administration in patients with various renal functions

No.	Patient			Ccr. (ml/min)	B. W. (kg)	Serum level (μg/ml)						Note
						0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	24 h	
1	Y. H.	58 y	M	74.5	55.0		49.0	36.0	18.0	9.6	0	C. V. D.
2	H. S.	62 y	M	49.3	58.5	74.0	36.0	36.0	26.0	11.0		C. V. D.
3	M. S.	56 y	M	32.9	60.0	90.0	60.0	40.0	22.0	9.6	0	C. G. N.
4	K. R.	31 y	M	4.6	50.0		90.0	60.0	36.0	25.0	0	C. G. N.
5	M. T.	68 y	F	<5	45.0		90.0	50.0	11.0	14.0	0	H. D.(off)

Urinary excretion of CPZ after 1,000 mg iv administration in patients with various renal functions

No.	0 ~ 1 h			1 ~ 2 h			2 ~ 4 h			4 ~ 6 h			0 ~ 6 h
	U. L. (μg/ml)	U. V. (ml)	%	U. L. (μg/ml)	U. V. (ml)	%	U. L. (μg/ml)	U. V. (ml)	%	U. L. (μg/ml)	U. V. (ml)	%	%
1	172	250	4.3	310	90	2.8	240	155	3.7	350	95	3.3	14.1
2	640	20	1.3	1,350	180	24.3	440	30	1.3	100	180	1.8	28.7
3	260	225	5.9	520	85	4.4			?	210	75	1.6	11.9+ ?
4	70	90	0.6	48	95	0.5	40	130	0.5	23	170	0.4	2.0
5	130	13	0.17	80	11	0.01	80	15	0.1	48	18	0.09	0.37

U. L. : Urine level U. V. : Urine volume

中等度障害例では30分後から、他は1時間後から血中濃度を測定したが、peak はそれぞれ30分後、1時間後であり、尿毒症例と Ccr. 32.9 ml/min の症例では90 μg/ml と高値を示した。Ccr. 32.9 ml/min までの3例では有意の差は認められなかった。全例血中濃度の低下は比較的緩徐で、尿毒症の K. R. 例がやや高値であった他は4時間値、6時間値で有意の差はみられず、24時間後は全例測定不能であった。

尿中濃度は尿毒症例では上昇せず、中等度障害例、軽度障害例でもさほどの高値を示さなかった。6時間までの尿中回収率は尿毒症例では2.0%、0.37%と低く、他の

障害例でも30%以下であった。

II. 臨床成績 (Table 2~6)

1. 対象

対象患者は42例で、男性27例、女性15例、年齢は18歳から89歳までである。

疾患の内訳は呼吸器感染症21例、肝・胆道感染症11例、尿路感染症4例、急性化膿性筋炎1例、敗血症2例、不明熱3例であった。

起因菌は呼吸器感染症のうち肺炎は不明のものが多く16例のうち13例不明で、残り3例で *Citrobacter freundii* + *Enterococcus*, *P. aeruginosa* + *Enterococcus*, *Enterobacter*

Table 2 Clinical result of CPZ

No.	Case name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Invalid preceding therapy	Administration				Effect	Remark
								Daily dose (g × times)	Route	Duration (days)	Total dose (g)		
1	E. H.	80	M	Pneumonia	CVD	Unknown	CEZ	1 × 2	di	17	34	Good	Drug fever
2	T. T.	67	F	Pneumonia	DM Obstructive jaundice	Unknown	CTX	1 × 2	di	5	10	Undetermined	
3	K. H.	74	F	Pneumonia	CVD	Unknown	LCM CEZ RSM	1 × 2 1.5 × 2	im iv	15 17	81	Good	Ht ↓
4	G. F.	75	M	Pneumonia	Gastric cancer ARF	Unknown	LCM	2 × 2 1 × 2 1 × 1	iv	3 6 4	28	Good	
5	T. A.	77	M	Pneumonia	Cerebral arteriosclerosis Decubitus	Unknown		2 × 2 2 × 2 2 × 2	iv di iv + di	1 4 6	44	Good	GOT ↑ GPT ↑
6	K. O.	82	M	Pneumonia	Cerebral arteriosclerosis Senile dementia	Unknown	CEZ LCM	1 × 2	iv	22	44	Excellent	Eosin ↑ (0 → 8%)
7	K. K.	71	F	Pneumonia	Gastric cancer	<i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterococcus</i>	LCM ABPC	1 × 2 2 × 1 1 × 1	di	6 7	33	Good	
8	Y. H.	83	M	Pneumonia	Decubitus	Unknown	CTX DKB	3 × 1 1 × 1	di im	15 4	49	Poor	Ht ↓ (28.5 → 17.5%)
9	S. K.	53	F	Pneumonia	Chronic nephritis Nephrosis	Unknown	CEZ	2 × 2	iv	3	12	Poor	
10	S. W.	63	M	Pneumonia	OPCA	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i>	LCM CER	1 × 2 2 × 2	iv	14 21	112	Fair	Eosin ↑ (0 → 13%)
11	S. H.	63	M	Pneumonia	DM CVD Hypertension	Unknown		2 × 2	di	8	32	Poor	GOT ↑ Bilirubin ↑ (0.6 → 1.7)

Table 2 (Continued)

No.	Case name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Invalid preceding therapy	Administration				Effect	Remark
								Daily dose (g×times)	Route	Duration (days)	Total dose (g)		
12	M. I.	49	F	Pneumonia	CRF Hypertension	<i>Enterobacter cloacae</i> ?		2×1 1×3 1×2 1×1	iv im im im	1 2 4 4	20	Good	GOT ↑ (Passing)
13	S. I.	50	M	Pneumonia	Hypertension	Unknown	CEX	1×2	im	11	22	Good	Local pain GPT ↑
14	K. W.	41	M	Pneumonia	DM Alcoholic liver injury	Unknown	LCM CET	2×2	di	3	12	Poor	
15	T. A.	74	F	Pneumonia	CVD Decubitus	Unknown	CBPC	1×1 1×2	di	2 3	8	Poor	
16	K. W.	86	M	Pneumonia	Bronchiectasis? Cataracta	Unknown		1×2	iv	14	28	Good	
17	M. M.	63	M	Chronic bronchitis	Pulmonary emphysema	<i>H. influenzae</i>		1×2	iv	14	28	Good	Eosin ↑ (6→14%)
18	T. S.	27	M	Bronchiectasis		<i>H. influenzae</i>	ABPC	1×2 2×2	iv	8 6	40	Good	
19	B. I.	64	M	Bronchiectasis		<i>E. coli</i>		1×2	di	14	28	Good	
20	R. K.	52	M	Pyothorax	Liver cirrhosis Esophageal varices bleeding DM	<i>P. aeruginosa</i>	SBPC CEZ MINO (+ Drain- age)	2×2	di	33	132	Excellent	
21	T. H.	51	M	Pyothorax	Broncho-pleural fistula	<i>P. aeruginosa</i>	CTX	2×2	di	16	64	Good	Diarrhea
22	K. S.	78	F	BTI	CVD	Unknown	CER	1×2 1×4	iv	18 11	80	Poor	Melena Ht ↓ WBC ↓

23	K. I.	76	M	BTI	Cholelithiasis Gastric ulcer	Unknown		2 × 2	di	12	48	Good	
24	F. M.	77	F	BTI	Cholangioma	<i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i>		2 × 2	di	17	68	Undeter- mined	
25	S. K.	87	M	BTI	Cholelithiasis Arteriosclerosis	Unknown		1 × 2	di	4	8	Good	
26	M. H.	68	F	BTI	Cholelithiasis	<i>Klebsiella</i> <i>Bacteroides</i>	CBPC CEZ	1 × 2 2 × 2	di	6 17	80	Good	Eosin ↑
27	M. Y.	62	F	BTI	Cholelithiasis Lung T. B.	Unknown		1 × 2	im	9	18	Good	
28	K. M.	65	M	BTI	Cholangioma	<i>Enterococcus</i>	CEZ CBPC MINO	1 × 2	di	95	190	Undeter- mined	Platelet ↓ + Steroid
29	K. M.	45	M	BTI	Cholelithiasis	<i>Klebsiella</i>	CEZ	2 × 2	di	28	112	Undeter- mined	
30	S. S.	89	M	Liver abscess?	Gastric cancer	Unknown	CEZ CBPC ABPC	1 × 2	iv	31	62	Undeter- mined	
31	K. Y.	49	M	Liver abscess	DM Cholangioma	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>Enterobacter</i> <i>aerogenes</i>	CEZ	2 × 2 1 × 2	di	58 8	248	Excellent	
32	T. T.	71	F	Liver abscess	Uterine cancer CVD	<i>Bacteroides</i> <i>S. bonis</i>		1 × 2 + 3 × 1 1 × 2 + 3 × 2 1 × 8 2 × 6 2 × 3 2 × 2	iv + di iv + di iv iv iv iv	5 2 4 5 3 18	223	Good	

Table 2 (Continued)

No.	Case name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Invalid preceding therapy	Administration				Effect	Remark
								Daily dose (g×times)	Route	Duration (days)	Total dose (g)		
33	M. H.	63	M	UTI	CVD	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Pseudomonas</i> sp. <i>S. aureus</i> <i>Enterococcus</i>		1×2 1×2	iv im	7 7	28	Excellent	
34	F. K.	78	F	UTI	Renal stone	<i>P. mirabilis</i>	CEZ	1×2	iv	17	34	Good	
35	S. S.	62	M	UTI	ARF Hypertension	<i>Serratia marcescens</i>	CEZ	1×2	iv	15	30	Poor	
36	S. W.	43	M	UTI	CRF (Diabetic nephropathy)	<i>Enterobacter aerogenes</i>		1×1	im	8	8	Good	
37	M. S.	51	M	Myositis purulenta	DM Liver cirrhosis	<i>Aeromonas hydrophila</i>	CEZ CBPC (+ Drainage)	1×2	iv	42	84	Good	
38	C. Y.	77	F	Sepsis?		Unknown	CTX SM	2×2	di	13	52	Undetermined	GPT ↑ +Steroid
39	N. F.	87	F	Sepsis?	Appendicitis	Unknown	CEZ	1×2 2×2	iv	12 5	44	Fair	
40	T. Y.	18	M	FUO	Intrahepatic cholestasis	Unknown	CEZ	2×1 1×1	di im	27	81	Undetermined	WBC ↓
41	T. B.	49	M	FUO	ARF	Unknown	CEZ	2×1	iv	6	12	Good	
42	F. T.	56	F	FUO	ARF Hemorrhagic necrotic pancreatitis	Unknown	CEZ	1×2	iv	21	42	Undetermined	GOT ↑ GPT ↑ Al-P ↑

Table 3 Clinical effect of CPZ

Diagnosis	Effective rate	Diagnosis	Effective rate
RTI	14/20(70.0%)	UTI	3/ 4(75.0%)
BTI	6/ 7(85.7%)	Others	2/ 3(66.7%)
		Total	25/34(73.5%)

Table 4 Bacteriological effect

Case		Diagnosis	Material	Isolated organism	
No.	Name			Before therapy	After therapy
7	K. K.	Pneumonia	Sputum	<i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterococcus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i>
10	S. W.	Pneumonia	Sputum	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. fluorescens</i>
12	M. I.	Pneumonia	Sputum	<i>Enterobacter cloacae</i>	Not examined
17	M. M.	Chronic bronchitis	Sputum	<i>H. influenzae</i>	(-)
18	T. S.	Bronchiectasis	Sputum	<i>H. influenzae</i>	<i>S. aureus</i> Gram(-) rod
19	B. I.	Bronchiectasis	Sputum	<i>E. coli</i>	(-)
20	R. K.	Pyothorax	Pus	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>
21	T. H.	Pyothorax	Pus	<i>P. aeruginosa</i>	(-)
24	F. M.	BTI	Bile	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>E. coli</i>
26	M. H.	BTI	Bile	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
28	K. M.	BTI	Bile	<i>Enterococcus</i>	(-)
29	K. M.	BTI	Bile	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>
31	K. Y.	Liver abscess	Bile	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>Enterobacter aerogenes</i>	Not examined
32	T. T.	Liver abscess	Pus Blood	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>S. bovis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Candida</i>
33	M. H.	UTI (Chronic)	Urine	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Pseudomonas</i> sp. <i>S. aureus</i> <i>Enterococcus</i> } $>10^7/\text{ml}$	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> } $<10^3/\text{ml}$
34	F. K.	UTI	Urine	<i>P. mirabilis</i> $>10^7/\text{ml}$	<i>P. morganii</i> <i>P. inconstans</i> B } $<10^3/\text{ml}$ <i>Candida</i>
35	S. S.	UTI	Urine	<i>Serratia marcescens</i> $>10^7/\text{ml}$	<i>Serratia marcescens</i> $>10^7/\text{ml}$ <i>P. aeruginosa</i>
36	S. W.	UTI	Urine	<i>Enterobacter aerogenes</i> $>10^7/\text{ml}$ <i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i> $<10^3/\text{ml}$
37	M. S.	Myositis purulenta	Pus	<i>Aeromonas hydrophila</i>	(-)

Table 5 Clinical effect of CPZ classified by causative organisms

Organism	Effective rate
<i>Enterococcus</i>	3/ 4 (75%)
<i>S. bovis</i>	1/ 1 (100%)
<i>S. aureus</i>	1/ 1 (100%)
<i>S. epidermidis</i>	1/ 1 (100%)
<i>P. aeruginosa</i>	3/ 4 (75%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2/ 2 (100%)
<i>Aeromonas</i>	1/ 1 (100%)
<i>Serratia</i>	0/ 1 (0%)
<i>Enterobacter</i>	2/ 2 (100%)
<i>Citrobacter</i>	1/ 1 (100%)
<i>H. influenzae</i>	2/ 2 (100%)
<i>E. coli</i>	2/ 2 (100%)
<i>P. mirabilis</i>	2/ 2 (100%)
<i>Bacteroides</i>	2/ 2 (100%)
Total	23/26 (88.5%)

cloacae が起因菌と思われた。慢性気道疾患 3 例では *H. influenzae* 2 例, *E. coli* 1 例, 膿胸 2 例よりは *P. aeruginosa* が分離された。

肝・胆道感染症は 11 例のうち 6 例で菌検索を行ない *Klebsiella* 3 例, *E. coli*, *Bacteroides* 2 例, *Enterococcus*, *P. mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *S. bovis* が 1 例に分離された。尿路感染症 4 例のうち 1 例は持続導尿を行なっている例で多種の菌が検出されたが、他 3 例よりはそれぞれ *P. mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter aerogenes* が検出された。急性化膿性筋炎例よりは *Aeromonas hydrophila* が分離された。

2. 投与方法, 投与量

方法は腎機能に関係なく, 1 回 1 g または 2 g 1 日 2 回経静脈的に投与することを原則とし, 重症度, 補液の有無などにより, 投与量, 投与方法を変更した。

投与期間は症例 28 の 95 日が最高で投与量は症例 31 の 248 g が最高であった。

3. 効果判定基準

下記の判定基準に従った。

著効 (excellent): 1) 原因菌が明らかな場合は原因菌の消失と臨床症状の急速な改善をみたもの。2) 原因菌が不明であっても, 臨床症状の急速な改善をみたもの。3) 他の抗菌剤が無効で CPZ に変更してから急速な改善をみたもの。

有効 (good): 原因菌消失と臨床症状の改善のいずれかがみられたもの。

やや有効 (fair): 臨床症状の一部あるいは軽度改善をみたもの。

無効 (poor): 菌の消失をみず, 臨床症状の不変あるいは増悪をみたもの。

判定不能 (undetermined): 治療の適応でなかったもの, あるいはなんらかの理由で効果判明以前に投与を中止したもの, 他の抗菌剤, 消炎剤などが併用されたものの。

4. 副作用の検討

投与時の血管痛, 筋肉痛, 悪心, 嘔吐, 下痢, 投与期間中の発熱, 発疹の有無などに留意し, 投与前後の検査成績から副作用をチェックし, 腎機能については血清尿素窒素 (BUN) およびクレアチニン (Cr.), 肝機能に関しては血清アルカリフォスファターゼ (Al-P) およびトランスアミナーゼ (GOT, GPT), 骨髓機能については末梢血ヘマトクリット (Ht), 白血球数 (WBC), 全身の過敏症状に関しては末梢血好酸球百分比 (Eosin.) を指標とした。

5. 成績

(1) 臨床効果

著効 4, 有効 21, やや有効 2, 無効 7, 判定不能 8 例の結果であった。

i) 呼吸器感染症例では著効 2, 有効 12, やや有効 1, 無効 5, 判定不能 1 例であった。著効の症例 6 は体動不能老人の肺炎で CEZ, LCM の投与で胸部 X 線像, 臨床症状が増悪したため, 本剤を使用したところ, 胸部 X 線像, 臨床症状のすみやかな改善を得た。症例 20 は肝硬変による食道静脈瘤破裂の手術を行なったあと, 吻合不全により, 膿胸を併発したため, SBPC, CEZ, MINO の投与をしつつ drainage も行なったが無効で, 膿より *P. aeruginosa* が検出され, 本剤を投与したところ, 臨床症状, 胸部 X 線所見, 検査成績の急速な改善と, *P. aeruginosa* の消失をみた。無効は 5 例あるが, 症例 8 は褥瘡を有する高齢の老人が肺炎をきたし, 衰弱が強く CTX, DKB の治療が無効で本剤を投与したがやはり効果はなかった。症例 9 はネフローゼに対し, endoxan, steroid を投与されている患者で, 肺炎併発のため, CEZ を投与したが胸部 X 線像は増悪し, 本剤を投与したがさらに増悪をみた。症例 11 は脳梗塞にて昏睡状態の患者の肺炎併発例で本剤を投与し無効で CBPC に変更したがやはり胸部 X 線像の増悪をみた。症例 14 はコントロール不良の糖尿病患者が糖尿病性昏睡をきたし肺炎を併発, LCM, CET を投与したが効なく本剤を

Table 6 Laboratory findings before and after CPZ therapy

Case		Total dose (g)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	GOT (u.)	GPT (u.)	Al-P (K. A. u.)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)
No.	Name									
1	E. H.	34 B	32	0.8	23	20	12.8	34.0	11,100	2
		A	18	0.9	11	6	6.6	35.0	4,600	4
2	T. T.	10 B	23	1.1	83	58	15.4	33.5	9,500	0
		A	27	1.5	110	46	15.5	33.0	12,700	0
3	K. H.	81 B						44.1	9,700	1
		A	10	0.6	43	17	5.5	33.0	3,200	3
4	G. F.	28 B	81	7.4	9	5	14.1	28.5	14,600	13
		A	174	11.9	26	12	13.8	20.0	7,800	3
5	T. A.	44 B	14	0.6	30	25	10.7	42.5	16,800	0
		A	15	0.5	94	97	10.5	32.0	6,900	1
6	K. O.	44 B	39	1.6	23	13	5.1	37.0	10,200	0
		A	15	0.9	11	9	5.8	34.0	6,400	8
7	K. K.	33 B	22	1.6	17	8	11.3	44.0	11,800	4
		A	23	1.2	24	5	6.8	40.0	5,600	5
8	Y. H.	49 B	24	0.7	19	10	5.6	28.5	8,500	2
		A	28	0.9	15	7	5.8	17.5	8,900	0
9	S. K.	12 B	68	3.1	39	46	5.5	34.0	8,300	
		A								
10	S. W.	112 B						36.0	7,000	0
		A	20	0.6	3	5	4.2	36.0	2,700	13
11	S. H.	32 B	19	1.3	18	9	3.8	44.5	12,300	0
		A	32	1.4	52	34	5.0	41.0	17,000	1
12	M. I.	20 B	75	5.1	19	4	10.3	28.0	6,500	2
		A	96	8.9	388	10	16.3	31.0	10,200	3
13	S. I.	22 B	20	0.9	25	23	7.6	48.0	9,400	
		A	23	1.0	32	52	6.7	50.5	7,800	3
14	K. W.	12 B	21	1.1	215	86	17.2	35.0	9,700	0
		A								
15	T. A.	8 B	22					33.0	11,400	
		A	30						14,000	
16	K. W.	28 B	26	1.6	25	14	4.6	41.0	4,900	0
		A	26	1.4	19	18	4.8	42.5	5,200	6
17	M. M.	28 B	18	0.8	5	3	5.4	52.0	5,900	6
		A	19	0.9	34	22	4.4	50.0	5,700	14
18	T. S.	40 B	11		12	6	7.0	36.0	4,900	3
		A	11		19	19	9.9	37.0	4,600	2

Table 6 (Continued)

Case		Total dose (g)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	GOT (u.)	GPT (u.)	Al-P (K. A. u.)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)
No.	Name									
19	B. I.	28 B	13	1.2	15	8	5.8	39.0	10,900	2
		A	14	1.1	12	5	6.3	42.0	8,300	4
20	R. K.	132 B	16	1.0	49	15	11.6	36.5	9,500	1
		A	15	0.9	30	21	10.0	38.0	3,700	4
21	T. H.	64 B	16	1.0	16	7	8.0	38.0	4,800	7
		A	18	1.2	19	7	7.9	39.0	4,200	5
22	K. S.	80 B	38	1.3	55	96	8.9	49.0	9,300	1
		A	11	0.9	27	19	4.6	20.5	2,400	1
23	K. I.	48 B	30	2.6	216	234	30.2	44.0	10,000	0
		A	64	2.4	25	15	22.3	35.0	12,700	1
24	F. M.	68 B	18	0.8	126	80	10.0	39.0	5,100	10
		A	31	0.9	80	50	12.3	38.5	5,900	3
25	S. K.	8 B	38	2.7	19	13	8.0	34.0	18,600	0
		A	29	2.3	11	6	10.8	34.5	5,900	5
26	M. H.	80 B	14	0.9	46	56	44.6	36.5	17,100	0
		A	10	0.8	20	15	9.5	40.0	6,400	7
27	M. I.	18 B						32.5	7,000	3
		A			7	6	4.7	31.0	6,800	3
28	K. M.	190 B	10	0.8	76	30	25.8	33.5	3,200	8
		A	31	0.9	63	50	22.2	52.5	10,600	0
29	K. M.	112 B			77	40	35.6	34.0	7,300	
		A	16	1.1	24	15	9.2	39.5	8,400	5
30	S. S.	62 B	10		32	22	27.1	33.0	20,700	1
		A	20	0.8	129	68	35.8	33.0	31,700	0
31	K. Y.	248 B	15	0.9	36	27	73.8	30.5	4,600	3
		A	16	1.0	95	74	59.9	34.5	4,300	7
32	T. T.	223 B	28	1.5	43	34	9.8	26.5	11,200	0
		A	20	1.2	30	15	12.8	40.0	12,400	0
33	M. H.	28 B	18	0.8	11	10	7.3	37.0	5,500	9
		A	18	1.0	14	7	10.5	41.0	5,900	2
34	F. K.	34 B	18	0.8	3	3	6.4	28.0	23,100	
		A	13	0.7	7	4	5.6	24.5	6,800	1
35	S. S.	30 B	13	1.1	11	4	7.9	30.0	10,800	1
		A	27	1.2	14	6	10.3	33.0	6,000	6
36	S. W.	8 B	76	6.9	13	6	17.1	19.0	30,900	0
		A	66	5.7	10	3	14.1	23.0	11,000	1

Table 6 (Continued)

37	M. S.	84	B	49	2.6	57	28	15.3	31.0	25,800	1
			A	28	1.3	78	33	11.2	32.5	5,300	2
38	C. Y.	52	B	11		33	30	17.3	35.5	3,500	8
			A	18	0.8	36	71	15.8	41.0	10,700	6
39	N. F.	44	B	26	1.1	31	16	7.6	32.5	19,500	0
			A	18	0.8	26	12	6.2	30.5	7,400	1
40	T. Y.	81	B	11	1.0	404	253	117.4	38.5	4,100	0
			A	10	0.9	91	58	40.4	35.5	2,100	2
41	T. B.	12	B	62	15.3	35	6	10.0	36.0	5,400	2
			A	78	10.2	21	11	8.4	35.0	6,300	2
42	F. T.	42	B	191	19.6	35	9	11.6	30.0	50,400	0
			A	218	9.7	47	39	18.7	34.0	23,100	0

B : Before therapy A : After therapy

投与したものであるが、全く改善をみなかった。症例15は症例8と同様褥瘡を有する体動不能老人の肺炎で全身衰弱強度でCBPCが無効なため本剤を使用したが無効であった。判定不能の症例2は本剤使用中胸部X線の撮影もできぬまま死亡したもので、基礎疾患に閉塞性黄疸がありその増悪のための死亡かとも思われ判定不能とした。

ii) 肝・胆道感染症例では著効1, 有効5, 無効1, 判定不能4であった。著効の症例31は基礎に胆管癌(術後再発)のある患者で、肝臓癌を疑いPTCDを予定し、PTCを行なったところ、多発性肝臓癌であることが確認されたがdrainageできずCEZを投与したが無効で、本剤2g 1日2回の点滴投与を行なったところ急速な下熱をみたものである。無効の症例22は長期臥床老人の胆道感染症と思われた症例でCERを投与したが効なく本剤とLCMの併用を行なったが全く症状の好転をみず、大量の消化管出血後次第に衰弱、RSM, LCMに変更したが死亡した。判定不能4例のうち症例24と29は術後感染予防の目的での投与であり、下熱は手術によると考え判定不能とした。症例28は臨床的効果はみられたが同時にsteroidが投与されており判定不能とした。症例30は症状は改善をみなかったが、胃癌の肝転移が強く疑われたため、判定を除外した。

iii) 尿路感染症例では著効1, 有効2, 無効1であった。著効の症例33は脳出血後遺症(右片麻痺)の患者で尿路感染をくり返し難治となったものであるが、本剤投与により臨床症状の急速な改善と細菌学的に効果をみ、本剤中止後3カ月間再燃をみなかった。無効の症例

35は急性腎不全に尿路感染を合併したもので *Serratia marcescens* が分離され、本剤を投与したが尿所見の改善はみられず、細菌学的にも *P. aeruginosa* への菌交代をみた。

iv) 急性化膿性筋炎の1例は有効で筋肉内の膿より *Aeromonas hydrophila* が検出され、本剤投与により臨床症状の改善と菌消失をみた。

v) 敗血症を疑われた2例では1例やや有効、1例判定不能であった。判定不能の症例38は尿路感染より敗血症をきたしたと思われた症例で、本剤投与2日目よりsteroidが投与され、その後下熱したため判定不能とした。

vi) 不明熱3例では有効1, 判定不能2であった。判定不能の症例40は肝内胆汁うっ滞症患者の発熱であるが、本剤投与により多少下熱傾向はみられたものの投与前のCRPが土で発熱の原因が感染によるかどうか疑わしかった。症例42は発熱、嘔吐が持続し急性腎不全を呈したものでCEZで効なく本剤を投与したところ、下熱傾向はみられなかったが、CRPは陰性化した。しかし途中出血性壊死性肺炎で死亡したため判定を除外した。

vii) 疾患別の効果であるがTable 3のごとく有効(good)以上の有効率では、呼吸器感染症70.0%, 胆道感染症85.7%, 尿路感染症75.0%, その他66.7%, 全体で73.5%であり、胆道感染症の有効率がきわめて高かった。

(2) 細菌学的効果 (Table 4, 5)

本剤の抗菌スペクトルが示す通りの結果を得た。特に

H. influenzae が原因菌である2例中2例, *P. aeruginosa* 4例中3例, *Enterobacter* 2例中2例に有効だったのは注目に値する。また, *Bacteroides* 検出の2例も有効であった。

(3) 副作用 (Table 6)

臨床的には注射部位(筋肉)の疼痛1例, 発熱1例, 下痢1例, 下血1例がみられたが, 下血の1例は LCM が同時に投与されており, 本剤によるかどうかは判断としない。発熱例は本剤投与中止後まもなく下熱し, 下痢例も下瀉剤投与により改善している。

臨床検査成績では腎機能異常をみたものはないが, 肝機能では GOT の上昇1例, GPT の上昇2例, GOT, GPT の上昇1例, GOT, GPT, Al-P の上昇1例, GOT, bilirubin の上昇1例がみられた。症例12の GOT の上昇は人工ペーシングを行っており, 心筋由来のものと思われた。症例42の GOT, GPT, Al-P の上昇は出血性壊死性肺炎によると思われた。末梢血では Ht の低下が3例, 白血球数の低下が2例に, 血小板の低下が1例にみられたが, 血小板低下は胆管癌を合併しており, 本剤によるものかどうか断定できない。Ht の低下のうち症例22は消化管出血によると思われた。また, 発疹, 肝機能異常を伴わない好酸球増多が4例にみられた。いずれも本剤によると思われるものは重篤なものではなかった。

III. 考 按

CPZ 1,000 mg を one shot 静注後の血中濃度は1時間 78.7 $\mu\text{g/ml}$, 2時間 42.6 $\mu\text{g/ml}$, 4時間 18.5 $\mu\text{g/ml}$, 6時間 6.5 $\mu\text{g/ml}$ と報告されており, われわれの腎機能軽度, 中等度障害例の成績と比較するとやや高値であるが, 腎不全例ではそれよりもやや高値であった。本剤の尿中排泄は6時間までに15—35%とされている。半減期は長く約2時間であるが, 腎機能が低下しても他剤ほど血中への滞留がみられないことから, 本剤の主たる排泄経路は胆道であり, 腎機能障害者でもさほど投与量の減量を考える必要はないと思われる。

呼吸器感染症 21 例, 肝・胆道感染症 11 例, 尿路感染症 4 例, 急性化膿性筋炎 1 例, 敗血症 2 例, 不明熱 3 例

の計 42 例に使用した結果は著効 4, 有効 21, やや有効 2, 無効 7, 判定不能 8 であった。判定不能例を除くと有効率は 73.5% であり, 呼吸器感染症で 70.0%, 肝・胆道感染症で 85.7%, 尿路感染症では 75.0% であった。肝・胆道感染症の有効率の高いことは, 本剤が胆汁中移行がよく, 胆道を主たる排泄経路とすることを裏付けるものと考えられる。肺炎例はほとんどが原因菌が不明であったが, 高齢者が多く, gram 陰性菌の関与も考慮して本剤を使用し, 重篤な基礎疾患を有する患者では無効例もあったが, おおむね良好な結果であり, 高齢者の呼吸器感染症には効果が期待できると思われる。また, 難治であった *P. aeruginosa* による膿胸 2 例に対し本剤を使用したがいわめて良好な結果を得た。

副作用としては, 臨床的には注射部位の疼痛, 発熱, 下痢が各 1 例にみられたが, いずれも軽度なものであった。検査成績では腎機能障害は全くみられず, 本剤によると思われた肝機能障害は 5 例にあり, 他剤よりやや高頻度と思われた。骨髓機能異常としては, Ht 低下 3 例, 白血球数減少 2 例がみられ, 好酸球増多が 4 例にみられた。しかしいずれの検査成績の異常も重篤な副作用というべきものではなかった。

本剤は gram 陽性菌に対する抗菌力がやや弱い, gram 陰性菌とくに *Klebsiella*, *E. coli*, *H. influenzae* などへの抗菌力が従来の cephalosporin 剤よりも優れ, また *P. aeruginosa*, indole (+) *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter* などへの抗菌活性を有すること, 胆汁中への移行が良好であること, 腎機能障害がみられないことなどから, 高齢者の呼吸器感染症, 肝・胆道感染症への有用性が期待される。また腎機能障害があっても血中への滞留がみられないので投与量を減するべきではないと考ええる。

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) 宮村定男, 金沢 裕: Terramycin の Cup 検定について. J. Antibiotics 4: 470~474, 1951

CLINICAL STUDY OF CEFOPERAZONE (T-1551)

NOBUKI AOKI, OSAMU SEKINE and YOSHIMARU USUDA

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

TAKEAKI SHIMIZU

Department of Surgery, Shinrakuen Hospital

NOBUTO WAKABAYASHI and SEIICHI HAYASHI

Department of Pharmacy, Shinrakuen Hospital

KYOKO WATANABE

Department of Clinical Laboratory, Shinrakuen Hospital

Cefoperazone (CPZ, T-1551) has been studied in clinic, and the following results were obtained.

1) CPZ was injected intravenously at a dose of 1,000 mg into the 5 patients with various renal functions, and its concentrations in the blood and urine were determined. The CPZ concentration in the blood was 90 $\mu\text{g/ml}$ 1 hour later in uremic cases. In contrast, 3 cases with Ccr. above 32.9 ml/min showed lower concentrations which had no appreciable deviations. Regardless of the degree of renal dysfunction, however, there was little difference between the CPZ concentrations in the blood in all cases between 4 and 6 hours after the injection. The serum concentrations of CPZ slowly declined to an undetectable level after 24 hours.

The urinary excretions were 2.0% and 0.37% in uremic cases and were below 30% in the other cases by 6 hours later.

2) CPZ was administered to 42 patients: 19 respiratory tract infection, 2 pyothorax, 11 biliary tract infection, 4 urinary tract infection, 1 myositis purulenta, 2 sepsis, and 3 fever of unknown origin.

Clinical results were excellent in 4, good in 21, fair in 2, poor in 7, and undetermined in 8.

Each patient sufferer from one of the following adverse reaction: drug fever, pain and diarrhea. The elevation of GOT was observed in 3 patients, the elevation of GPT in 4, the elevation of the bilirubin in 1, the decrease on Ht in 3, leucopenia in 2 and eosinophilia in 4, but no severe side effects caused by CPZ were observed.