

Cefoperazone (T-1551) の臨床的研究

山作房之輔・鈴木康稔

水原郷病院内科

Cefoperazone (CPZ, T-1551) を胆嚢炎 1 例、腹膜炎 1 例、肺炎 2 例、肺癌に合併した二次性呼吸器感染症 1 例、尿路感染症 5 例に使用した。起炎菌は大腸菌 1 例、肺炎桿菌 2 例、インドール陰性変形菌 1 例、インドール陽性変形菌 2 例、緑膿菌 1 例、不明 3 例で、1 日量としては 7 例に 1g を 2～3 回筋注または点滴静注で用いたが、このうち肺炎桿菌を起炎菌とすると思われる胆嚢炎の 1 例は 1g 3 回、2g 3 回の点滴静注で解熱せず、3g 3 回点滴で解熱した。臨床効果は有効 7 例、やや有効 1 例、無効 2 例であった。副作用としては発疹が 1 例に認められた。

Cefoperazone (CPZ, T-1551) は肺炎桿菌、変形菌、緑膿菌、*Enterobacter* などのグラム陰性桿菌に対して従来のセファロスポリン剤よりも優れた抗菌性を有し、胆汁中へ 70% 程度排泄され、血中濃度半減期は約 2 時間と長く、胆道感染症や腎機能障害患者に合併した感染症に最も効果が期待される新しいセファロスポリン系抗生剤である。

I. 対象と使用方法

肺炎桿菌血症を合併したと推定される胆嚢炎 1 例、上部消化管出血に合併した腹膜炎 1 例、肺炎 2 例、肺癌の二次性緑膿菌性呼吸器感染症 1 例、肺炎桿菌、大腸菌、変形菌を起炎菌とする尿路感染症 5 例を対象とした。尿路感染症例中 4 例は基礎疾患を有していた (Table 1)。1 日量は 7 例が 1g を 2～3 回の点滴静注または筋注で、この中の 1 例は 3g、3 回の点滴静注まで増量した。1 例は 1g 1 回、他の 2 例は 0.5g 2 回の筋注を行なった。

II. 成績

1. 臨床成績

臨床成績の概要を Table 1 に示した。

症例 1 すでに 1977 年 9 月と 1978 年 5 月に肺炎桿菌血症を伴う胆道感染症を発症し、初回は cefuroxime 1 日 3g 筋注で 8 日後に解熱し、2 回目は cefotiam 2g ずつ 1 日 3 回点滴と tobramycin 1 日 180 mg の併用で解熱まで約半月を要した難治例である^{1,2)}。2 回目の治療に難渋したことと再発例であるため胆嚢切除を勧めたところ、患者の居住地の某病院での手術を希望し、同院で術前検査として逆行性胆嚢造影を行なった。翌日から発熱したので Fig. 1 のように tobramycin, cephalothin, carbenicillin を併用したが解熱せず、化学療法開始後に血液培養を行ない陰性であったが前 2 回の経過から菌血症が推定された。同院で 1 週間治療した後に化学療法を

目的として当院に転院し、CPZ 1g 1 日 3 回の点滴静注を 3 日行なった後 1 回量を 2g に増量してさらに 4 日間用いたが解熱せず、3g ずつ 1 日 3 回の点滴に増量して 2 日後に解熱し、臨床検査値も改善した。本例は 21 日間計 154g の CPZ を用いたが治療終了を考慮していた折に四肢から軀幹に広がる赤色の発疹が出現し、直ちに治療を終了し輸液、強力ミノファゲン C、抗アレルギー剤などを用い、5 日後にほぼ消失した (Table 2)。好酸球は発疹出現 4 日前 2%、出現時 8% でやや増加の傾向を認めたが肝機能障害はなく、coombs 試験は直接、間接試験とも陰性であった。発疹消失後某病院へ戻り胆嚢切除をうけたが、胆嚢周囲に強い癒着を認め、術中の胆嚢胆汁培養で肺炎桿菌多数が証明され、今回の起炎菌も肺炎桿菌と考えられたが胆石は存在しなかった。薬剤感受性は 2 回目入院時の血中から分離された同菌の薬剤感受性とは正確には一致しなかったが CEZ のディスク法による感受性は (++) であった。

症例 2 腹部全般の疼痛、圧痛とコーヒー残渣様嘔吐を伴い、18,600 の白血球増加と 77% の好中球増加、CRP 6+ などの炎症所見から上部消化管出血に合併した腹膜炎と考え本剤を 1 日量 3g、症状軽快後 2g に減量して筋注し、4 日後には腹痛は消失し、タール便は 10 日間続いた後に消失、白血球数、CRP も正常化して有効であった。本剤使用開始時の GOT 240, GPT 205 単位であったが終了時にはそれぞれ 20、および 9 単位と正常化していた。

症例 3, 4 どちらも高齢者の肺炎で呼吸器症状はなく、発熱のみを呈し胸部レ線像で症例 3 は右中肺野、症例 4 は左中・下肺野に肺炎陰影を認め本剤 1g を症例 3 は点滴、症例 4 は筋注で 1 日 2 回ずつ使用し、症例 3 は解熱、胸部レ線陰影消失、白血球数、CRP の正常化を認めて有効であった。症例 4 は 6 日目の胸部レ線像で左

Table 1 Clinical results of CPZ

Case No.	Name	Age	Sex	Infection	Associated/Predisposing conditions	CPZ administration			Causative organism	Bacteriological outcome	Clinical effect	Side effect
						Daily dose (g × times)	Duration (days)	Route				
1	N. S.	63	F	Cholecystitis (susp. Septicemia)	Diabetes mellitus	1 × 3 2 × 3 3 × 3	3 4 14	di	154	Unknown	Good	Exanthema in 21th.
2	N. M.	51	F	Acute peritonitis	Bleeding of the upper digestive tract	1 × 1 1 × 3 1 × 2	1 7 16	im	54	Unknown	Good	None
3	T. Y.	81	M	Acute pneumonia	—	1 × 1 1 × 2	1 13	di	27	Normal flora	Good	None
4	K. W.	84	M	Acute pneumonia	Softening of the brain	1 × 1 1 × 2	1 5	im	11	Normal flora	Poor	None
5	G. Y.	68	M	Chronic respiratory tract infection complicating lung cancer	Lung cancer D. M.	1 × 3	21	im	63	<i>P. aeruginosa</i>	Fair	None
6	M. G.	56	F	Acute pyelonephritis	—	0.5 × 2	12	im	12	<i>Klebsiella</i> sp. 10 ⁷ /ml	Good	None
7	S. U.	60	M	Chronic pyelonephritis	Post cerebral hemorrhage symptom	1 × 1	10	im	10	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁷ /ml	Poor	None
8	S. Y.	55	F	Chronic pyelonephritis	Parkinson's disease	1 × 2	8	im	16	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁷ /ml	Good	None
9	K. U.	67	F	Chronic pyelonephritis	D. M., Post cerebral apoplexy symptom	1 × 2	10	im	20	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml	Good	None
10	K. K.	61	M	Asymptomatic bacteriuria	Chronic renal failure	0.5 × 2	9	im	9	<i>P. morganii</i> 10 ⁶ /ml	Good	None

側陰影の増強，右下肺野に新たな陰影の出現を認め，CRPも依然6+で無効として中止した。

症例5 左 B₁₊₂ 入口に突出した癌により S₁₊₂ の無気肺を生じ，左 S₆ に二次性感染を起こし，喀痰培養では常に緑膿菌が検出され CPZ の最小発育阻止濃度は 10⁸/ml 接種で 12.5 μg/ml であった。1g ずつ 1日3回筋注し，S₆ の気管支肺炎陰影は10日後にかなり吸収されたが1日10~20ml の喀痰量は不変で，緑膿菌も持続した。発熱は初めからなく，胸部レ線像の改善を評価してやや有効とした。

症例6 2週間前から発熱，頻尿，排尿痛，悪心，嘔吐，1週間前から腰痛，筋肉痛も加わり他医で治療を受けたが改善せず入院した急性腎盂腎炎で，入院時体温は 39.5°C，尿中から *Klebsiella* を 10⁷/ml 証明した。CPZ を 0.5g ずつ 1日2回筋注し，4日目に解熱し，6日目の検尿では菌は消失しており有効であった。

症例7~9 症例7は脳卒中後遺症で膀胱直腸障害，言語障害を有し，寝たきりで，症例8はパーキンソン氏病で入院中，症例9は糖尿病に脳卒中後遺症のため左片麻痺と失語症を伴い，いずれも尿路感染症状を反復している慢性腎盂腎炎患者である。起炎菌はそれぞれ CPZ の MIC 6.25 μg/ml の *P. vulgaris* 10⁷/ml，ディスク法の CER 感受性(+)の *P. mirabilis* 10⁷/ml，CPZ の MIC 0.2 μg/ml の大腸菌であった。症例7は併設の特別養護老人ホーム入居者で看護体制の関係から 1g 1日1回，他の2例は 1g ずつ 1日2回 CPZ を筋注した。症例7は7日目に検尿したところ *P. vulgaris* は消失したが，本剤の MIC 50 μg/ml (10⁶)，> 200 μg/ml (10⁸) の緑膿菌 10⁶/ml に交代しており無効とした。症例8は4日目に，症例9は5日目に検尿し，それぞれ菌消失を認めて有効であった。

症例10 クレアチニン・クリアランス 5.2 ml/min の慢性腎不全で血液透析準備のため入院中 37.9°C の発熱が1日だけあり，検尿により膿尿は認めなかったが CPZ の MIC 3.13 μg/ml の *P. morganii* を 10⁶/ml

Fig. 1 Clinical course of case 1
N. S. 63. F Cholecystitis (Septicemia?)

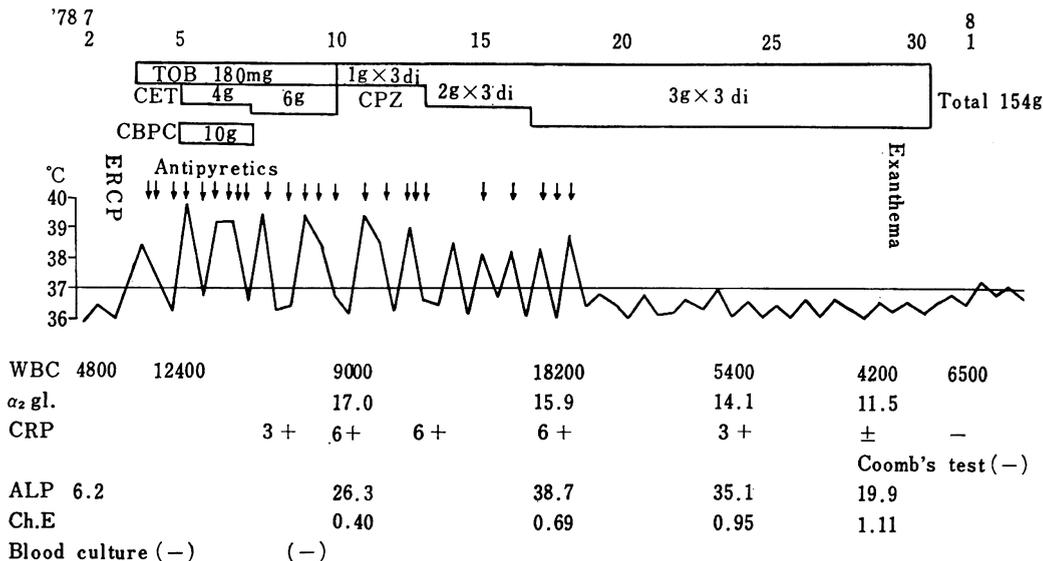


Table 2 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC (/mm ³)		GOT (U)		GPT (U)		ALP (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)		BUN (mg/dl)		Pyuria		Comment
	Be-fore	Af-ter	Be-fore	Af-ter	Be-fore	Af-ter	Be-fore	Af-ter	Be-fore	Af-ter	Be-fore	Af-ter	Be-fore	Af-ter	Be-fore	Af-ter	
1	312	354	9,000	4,200	16	12	23	6	26.3	19.9	0.6	0.6	14	9	±	-	{Ccr 56 ml/min
2	374	380	18,600	5,700	240	20	205	9	8.4	8.9	0.8		23		+++	-	
3	379	372	9,400	5,600	19	19	5	9	5.5	5.5	1.1	0.9	19	14	±	±	
4	412		11,200				17	2	10.3		2.4	1.3	93	21	±		
5	460		12,100				11	14	7.5		0.8		9		±		
6	398		22,200	7,000	18		10		4.3		1.1	0.6	21	10	++	-	
7	341	362	3,700	3,600	16	42	18	35	4.4	4.9	1.3	1.1	12	12	+++	+++	
8	474	387	4,100	6,600	14		5		6.6		0.8	0.7	16	18	+++	++	
9	450	434	9,300	7,100	11	10	9	7	7.6	6.4	0.6	0.6	5	5	+++	±	
10	201	242	7,100	11,800	10		2		5.0		10.3	11.1	113	100	-	-	

認め、無症候性細菌尿として0.5gずつ1日2回筋注を9日間行ない、8日目の検尿で菌は消失しており有効であった。

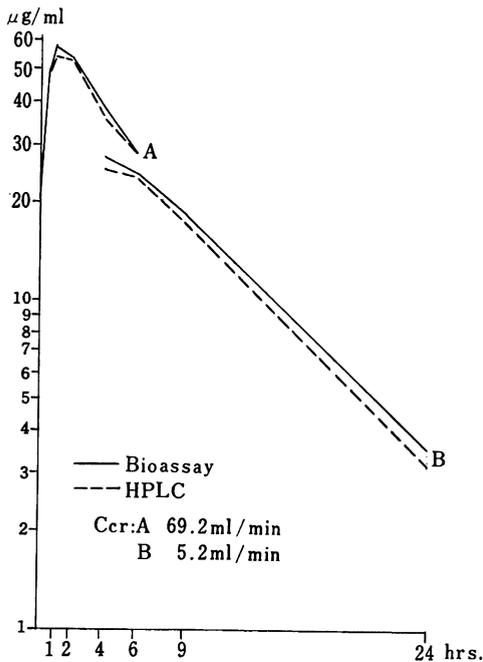
なお臨床検査の結果はTable 2のごとくであるが、CPZによると思われる異常変動は認められなかった。

2. 臨床例の血中濃度

CPZを1gずつ8時間ごとに筋注治療中の症例5 (Ccr: 69.2 ml/min) の49回目の筋注後と0.5gずつ1日2回筋注の症例10 (Ccr: 5.2 ml/min) の18回目 (最終回) 筋注後の血中濃度を高速液体クロマトグラフィーと *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とし、ヒト血清希釈標準液を用いた薄層ディスク法によって測定した (Fig.

2)。両例とも高速液クロによる測定値と生物学的検定法による測定値は常に生物学的検定法が高めではあったがきわめて近似であった。8時間ごとに1gずつ筋注を反復していた症例5では筋注直前にもおよそ20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の血中濃度を認め、ピークは1時間後の58.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (液クロ法)、ならびに53.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (生物学的検定法) で、6時間後にはおよそ28 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に低下しており、血中濃度半減期 (T/2) は液クロ法4.93時間、生物学的法4.45時間であった。慢性腎不全症例である症例10は減衰期の濃度をみるため筋注4時間後から測定したが、500 μg 筋注4時間後には25.1、ならびに27 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で24時間後にもおよそ3.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 残存しており、T/2はそれぞれ

Fig. 2 Serum levels of CPZ after repeated eight hourly 1g (A) and daily twice 500 mg (B) intramuscular injection



6.47, および6.63時間であった。

III. 考 察

CPZ は緑膿菌を含む各種グラム陰性菌に優れた抗菌力を示している。

症例1は薬物、宿主関係について示唆に富んでおり、2回目の菌血症時に血液から分離された *Klebsiella* の cefotiam の MIC は 10^6 , 10^8 接種とも $0.39 \mu\text{g/ml}$, ディスク法の GM の感受性(++)の感受性菌にもかかわらず1日3gの cefotiam と180mgの tobramycin の併用が奏効せず cefotiam を1日6gに増量して解熱した難治例である²⁾。今回は血中の菌の分離に成功しなかったが手術時の胆嚢胆汁中から分離された *Klebsiella* は CEZ に(++)の感受性で、おそらく CPZ の MIC はかなり低値と考えられ、本剤の良好な胆汁移行性を加味すれば1日量3g, 6gが無効で9gで効果を発揮したことは特異と考えられる。本剤は ALP が 26.3 mg/dl と高値を示したが総ビリルビンは 1.1 mg/dl で黄疸は高度でなく、なんらかの機序で胆嚢内への薬剤移行が不良のためにこのような大量を要したものと考えられる。症例5の喀痰から持続的に分離された *Pseudomonas aeruginosa* の本剤の MIC は $12.5 \mu\text{g/ml}$ で、本例で実測した8時

間ごとに1gを筋注した際の血中濃度は常に MIC 以上であったにもかかわらず、胸部陰影の改善のみに止まり緑膿菌が持続したことも肺癌、無気肺による局所の血流不良により本剤が充分移行し得なかったものと考えられた。

本剤の尿中回収率は30%前後で腎排泄型抗生剤より低いが、1g筋注時には6時間後までは $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の濃度が持続するので⁸⁾ *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia* などに対する優れた抗菌性により尿路感染症に対する効果が期待され、5例の尿路感染症の起炎菌はすべて消失したが、1例だけ 10^6 接種時の MIC $50 \mu\text{g/ml}$ の緑膿菌と交代した。本例は1g1日1回注射例であり、緑膿菌の MIC 以上の尿中濃度は1日の1/3程度の時間しか得られず使用法に問題があったと考えられる。Ccr 5.2 ml/min の慢性腎不全例の無症候性細菌尿には本剤の体内動態を考慮して500mgずつ1日2回として腎機能正常例の1/2の減量に止め、MIC $3.13 \mu\text{g/ml}$ の *Proteus morganii* の排菌を停止せしめ得た。

症例5と症例10について高速液クロと生物学的検定法を用いて測定した血中濃度がきわめて近似であったことは本剤が体内で安定で、代謝による不活化をうけないためと考えられた。症例5は8時間ごと1g筋注の49回目筋注時の測定で CPZ 血中濃度は $20 \sim 55 \mu\text{g/ml}$ の範囲内を変動していた。本例は68歳の老人であるが、Ccr は 69.2 ml/min で加齢による軽度の低下を認めるのみで肝機能は正常であり T/2 が $4.93 \sim 4.45$ 時間と正常人の1回筋注時に比較して約2倍の延長を認めたことは加齢による肝からの排泄遅延も加味されているものと思われる。Ccr 5.2 ml/min の慢性腎不全で61歳の症例10の500mg1日2回筋注18回目の T/2 は6.5時間程度に延長したに止まり、腎排泄型抗生剤の場合の20時間以上と比較して著しく短く、腎機能高度障害例以外は使用量を調節する必要はなく、Ccr が 10 ml/min 以下の腎不全例でも腎機能正常者の使用量の1/2程度の減量で差支えないことが示唆された。

文 献

- 1) 山作房之輔, 鈴木康稔: Cefuroxime の基礎的ならびに臨床的研究. *Chemotherapy* 27 (S-6): 328~334, 1979
- 2) 山作房之輔, 鈴木康稔: Cefotiam (SCE-963) の使用経験. *Chemotherapy* 27 (S-3): 292~296, 1979
- 3) 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

CLINICAL STUDIES ON CEFOPERAZONE (T-1551)

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

Clinical application of cefoperazone (CPZ, T-1551) was attempted in 10 patients with various infections.

A patient with biliary tract infection due to *Klebsiella* showed good response of CPZ therapy by ivd infusion of 3 g every 8 hours, though failed to respond to ivd administration of 1 g and 2 g of CPZ every 8 hours. In one patient with peritonitis clinical effect was good. In three patients with respiratory tract infection (two were pneumonia, one with secondary respiratory tract infection due to *P. aeruginosa* complicating lung cancer), therapeutic effects were good in one, poor in one, fair in one respectively. In five patients with urinary tract infection caused by 1 strain of *Klebsiella*, 1 of *E. coli* and 3 of various type of *Proteus* species, therapeutic effects of CPZ were good in four patients and poor in one, as replaced to *P. aeruginosa* from *P. vulgaris*.

Concentrations of CPZ in the sera were assayed by HPLC method and agar diffusion method with *M. luteus* ATCC 9341 in two patients in the therapeutic course of CPZ. The values of each serum concentration assayed by both methods were nearly coincident. In one patient aged 68 years with Ccr of 69.2 ml/min., serum concentrations of CPZ ranged from about 20 to 60 $\mu\text{g/ml}$ and serum half life was about 4.5 hours after the 49th im injection of 1 g of CPZ every 8 hours. In another patient with Ccr of 5.2 ml/min., serum half life was about 6.5 hours.