

## Cefoperazone (T-1551) にかんする臨床的研究

上田 泰

東京慈恵会医科大学

松本文夫・斉藤 篤・嶋田甚五郎・大森雅久・柴 孝也

山路武久・井原裕宣・北條敏夫・宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科学教室

Cefoperazone (CPZ, T-1551) について、その抗菌力、吸収、排泄ならびに臨床効果を検討し、以下の結果をえた。

## 1. 抗菌力

臨床分離の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *E. cloacae* に対する CPZ の抗菌力は、*E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては cefotiam よりやや劣るものの、その他の菌種には cefotiam, cefmetazole とほぼ同様、あるいはこれらより2段階以上、cefazolin より2～3段階以上、cephalothin, cephaloridine, cephalixin より4～5段階以上すぐれたものであった。また、臨床分離の *P. aeruginosa* に対しては cefsulodin, gentamicin よりやや劣ったが、piperacillin とはほぼ同等、carbenicillin より4～5段階すぐれた抗菌力を示した。

## 2. 吸収、排泄

CPZ を1.0g 1回静注すると、注射後5分で平均110.53 µg/ml の血中濃度がえられ、平均血中半減期は  $\alpha$ -phase で0.15時間、 $\beta$ -phase で2.15時間であった。また、尿中には注射後1時間で平均2,553.3 µg/ml の濃度がえられ、注射後12時間までの尿中回収率は平均40.04%であった。

## 3. 臨床成績

呼吸器感染症、尿路感染症、胆道感染症、敗血症、腹膜炎、咽後膿瘍計41例にCPZを使用し、判定不能の2例を除いた39例中、著効6例、有効24例、やや有効6例、無効3例の結果がえられた。

副作用としては1例に発疹、2例に血清 transaminase の上昇、1例に好酸球増多をみとめたが、いずれも可逆性であり、他に重大な副作用は特にみとめられなかった。

Cefoperazone (CPZ, T-1551) は本邦で開発された新しい注射用 cephalosporin 剤である。本剤は従来の cephalosporin 剤と比較してグラム陰性桿菌のうち、特に *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, indole 陽性 *Proteus* および *Serratia marcescens* などに対してより強い抗菌力を示すことを特徴としている。

今回、われわれは本剤の抗菌力、吸収、排泄、臨床効果などについて検討を行なったので、以下、その成績を報告する。

## I. 抗菌力

## 1. 測定方法

臨床分離の *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 各50株, *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) 13株, *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) 12株に対するCPZの抗菌力を日本化学療法学会標準法<sup>1)</sup>に従

い、平板希釈法で測定した。すなわち、CPZ 100 µg/ml から0.2 µg/ml までの2倍希釈系列に作製したpH7.2のheart infusion agarにbouillon 1夜培養菌液の100倍希釈菌液の1白金耳(内径1mm)を接種し、37°C、24時間培養後、各菌が完全に発育阻止された濃度をもって最小発育阻止濃度(MIC)とした。

同時に *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* では、cephalothin (CET), cephaloridine (CER), cefazolin (CEZ), cephalixin (CEX), cefotiam (CTM), cefmetazole (CMZ), *E. cloacae* では上記の他に piperacillin (PIPC), gentamicin (GM), *P. aeruginosa* では cefsulodin (CFS), carbenicillin (CBPC), PIPC, GM に対する感受性もあわせて測定し、本剤のそれと比較検討した。

## 2. 成績

*E. coli* 50株のCPZに対する感受性分布はFig. 1

Fig. 1 Susceptibility of *E. coli* to CPZ

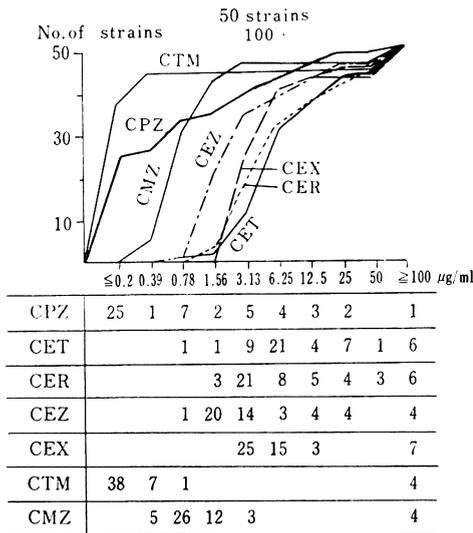


Fig. 2 Susceptibility of *K. pneumoniae* to CPZ

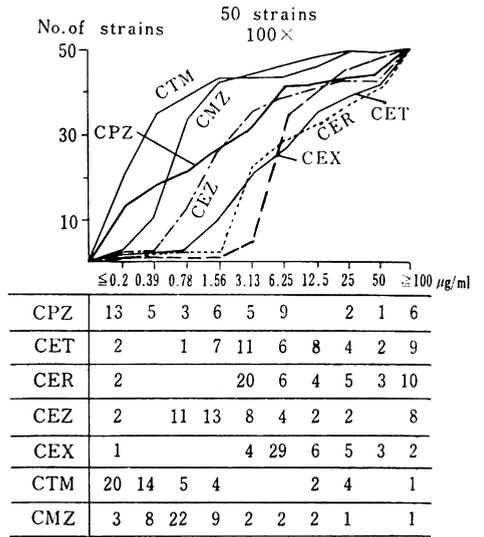


Fig. 3 Susceptibility of *P. aeruginosa* to CPZ

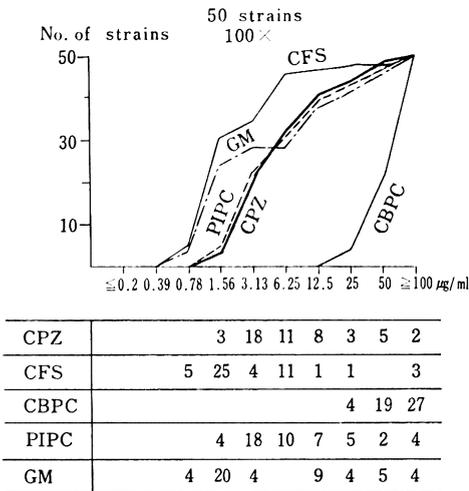
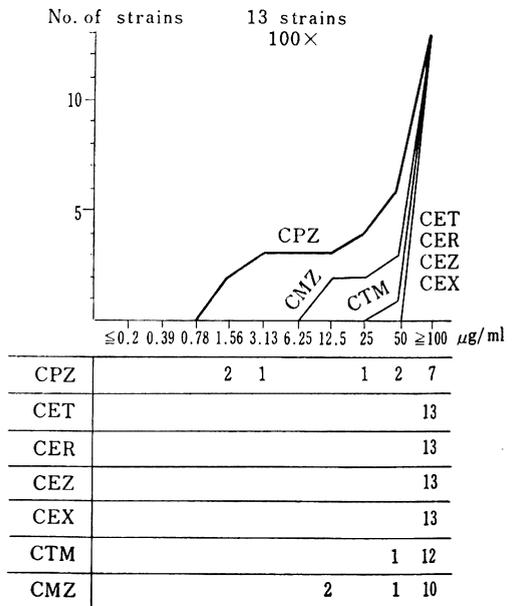


Fig. 4 Susceptibility of *S. marcescens* to CPZ



のとおりで、 $\leq 0.2 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$  に分布し、peak は  $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$  で、50 株中 44 株 (88%) は  $6.25 \mu\text{g/ml}$  またはそれ以下の濃度で発育が阻止された。本剤の *E. coli* に対する抗菌力は CTM よりやや劣るものの、CEZ より 3 段階、CET, CER, CEX より 4~5 段階、CMZ より 2 段階程度すぐれていた。

*K. pneumoniae* 50 株の CPZ に対する感受性分布は Fig. 2 のとおりで、 $\leq 0.2 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$  に分布し、peak は  $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$  にあり 50 株中 41 株 (82%) は  $6.25 \mu\text{g/ml}$  またはそれ以下の濃度で発育が阻止され

た。本剤の *K. pneumoniae* に対する抗菌力は CTM より 1~2 段階程度劣るが、CEZ より 2~3 段階、CET, CER, CEX より 4~5 段階程度すぐれていた。

*P. aeruginosa* 50 株の CPZ に対する感受性分布は Fig. 3 のとおりで、 $1.56 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$  に分布し、peak は  $3.13 \mu\text{g/ml}$  にあり、50 株中 32 株 (64%) は  $6.25 \mu\text{g/ml}$  またはそれ以下の濃度で発育が阻止され

Table 1 Susceptibility of *E. cloacae* to CPZ

12 strains 100×

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )									
	$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
CPZ	3	3	1			2		1		2
CET					2				1	9
CER					2					10
CEZ			2				1			9
CEX						1	2	1	2	6
CMZ		1	1			1		1	3	5
PIPC				2	4			1	3	2
GM			1	6	3	2				

Fig. 5 Correlogram between CPZ and CEZ, CTM

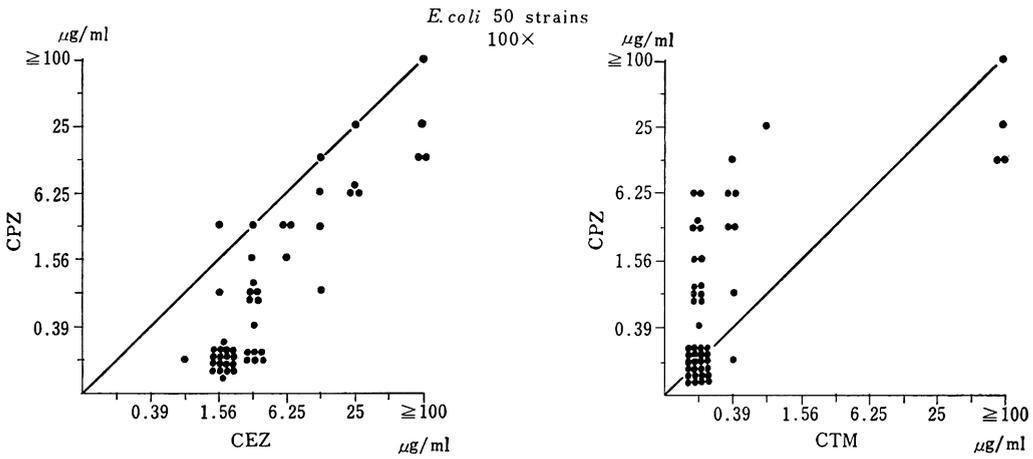


Fig. 6 Correlogram between CPZ and CEZ, CTM

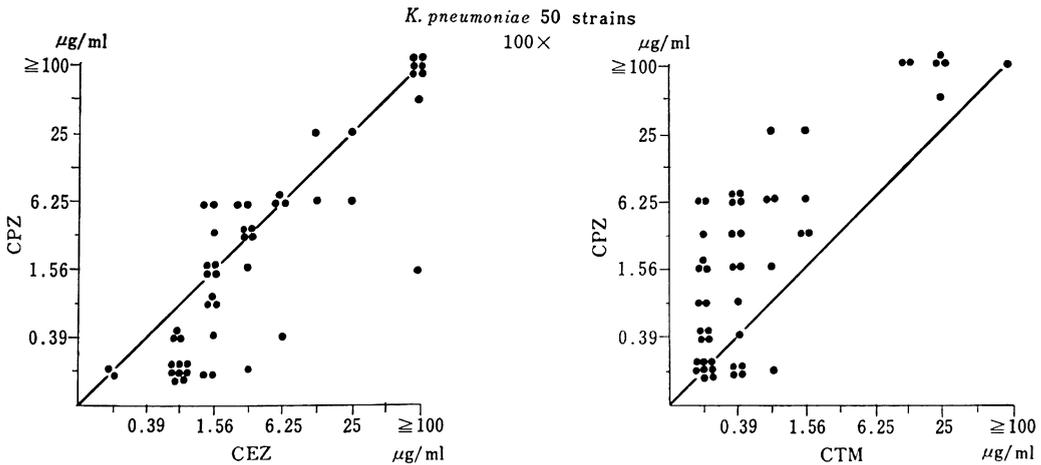


Fig. 7 Correlogram between CPZ and CFS, GM

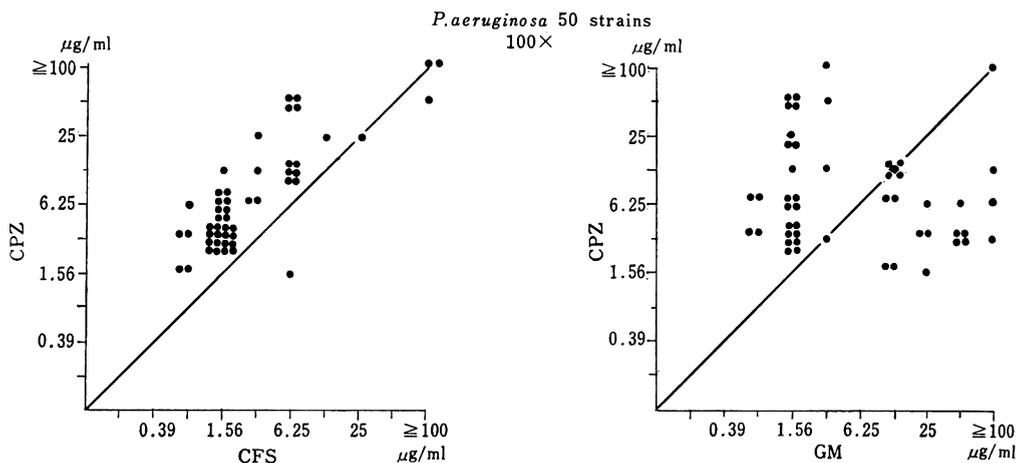


Table 2 Serum levels of CPZ  
Healthy volunteers, cross over (n=3), 1.0 g iv

Drug	Cases	Sex	Age (yrs)	BW (kg)	Serum levels (µg/ml)								Half life (hrs)		
					1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	8	12 h	α-phase	β-phase
CPZ	T. O.	M	36	60	102.8	70.8	49.0	30.2	23.5	13.5	8.2	4.8	1.3	0.17	2.46
	H. T.	M	28	55	100.8	66.0	44.0	27.0	16.0	8.5	4.0	2.1	0.6	0.14	2.06
	K. M.	M	25	72	128.0	60.0	32.0	24.0	12.0	5.9	2.6	1.4	0.4	0.15	1.94
	Mean ± S. D.			29.7 ± 4.6	62.3 ± 7.1	110.53 ± 12.38	65.60 ± 4.42	41.67 ± 7.13	27.07 ± 2.53	17.17 ± 4.77	9.30 ± 3.15	4.93 ± 2.38	2.77 ± 1.47	0.77 ± 0.39	0.15 ± 0.012
CEZ	T. O.	M	36	60	85.5	52.0	38.0	26.0	15.5	7.3	2.0	1.1	ND	0.13	1.49
	H. T.	M	28	55	88.5	53.0	33.2	28.5	17.5	7.3	2.3	1.0	ND	0.08	1.45
	K. M.	M	25	72	69.0	50.0	36.0	20.1	13.0	4.2	1.8	1.1	ND	0.08	1.49
	Mean ± S. D.			29.7 ± 4.6	62.3 ± 7.1	81.00 ± 8.57	51.67 ± 1.25	35.73 ± 1.97	24.87 ± 3.52	15.33 ± 1.84	6.27 ± 1.46	2.03 ± 0.21	1.07 ± 0.05	—	0.10 ± 0.024

た。本剤の *P. aeruginosa* に対する抗菌力は CFS, GM より1段階程度劣るものの, PIPC とはほぼ同等であり, CBPC より4~5段階程度すぐれていた。

*S. marcescens* 13株の CPZ に対する感受性分布は Fig. 4 のとおりで, 1.56~≥100 µg/ml に分布し, 13株中6株は 50 µg/ml またはそれ以下の濃度で発育が阻止されたが, 残りの7株は 100 µg/ml またはそれ以上の高い MIC を示した。この成績は CET, CER, CEZ, CEX, CTM, CMZ との比較において最もすぐれたものであった。

*E. cloacae* 12株の CPZ に対する感受性分布は Table 1 のとおりで, ≤0.2~≥100 µg/ml に分布し, 12株中9株は 6.25 µg/ml またはそれ以下の濃度で発育が阻止され, CET, CER, CEZ, CEX, CMZ よりはるかにすぐ

Fig. 8 Serum levels of CPZ  
Healthy volunteers, cross over (n=3), 1.0 g iv

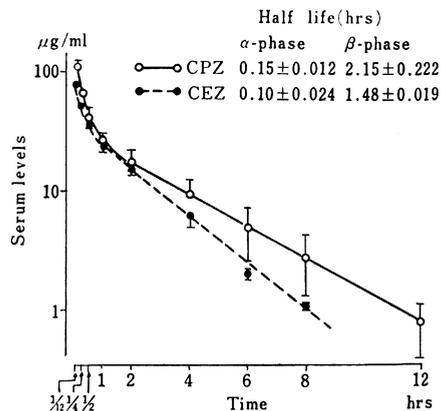
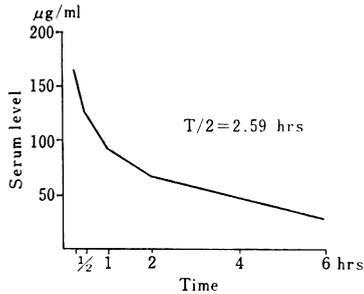
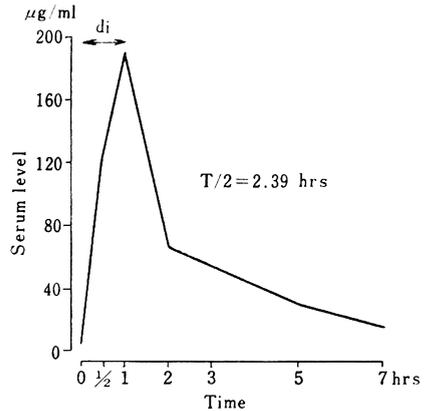


Fig. 9 Serum level of CPZ  
Case 31 1.0 g iv



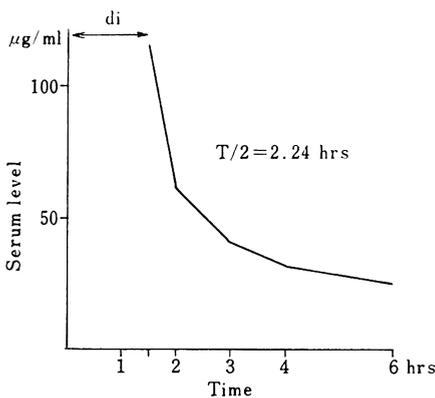
Time	1/4	1/2	1	2	4	6 hrs
Serum level	163	123	92	66	44.5	30.8 µg/ml

Fig. 10 Serum level of CPZ  
Case 3 2.0 g di (5% G 250 ml)



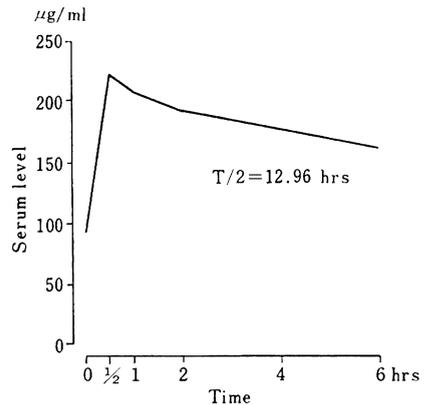
Time	0	$\overbrace{1/2}^{di}$	1	2	3	5	7 hrs
Serum level	3.0	124	190	66.0	54.0	31.0	15.6 µg/ml

Fig. 11 Serum level of CPZ  
Case 38 2.0 g di (5% G 500 ml)



Time	1 1/2	2	3	4	6 hrs
Serum level	115	61	40	31	24.5 µg/ml

Fig. 12 Serum level of CPZ  
Case 1 1.0 g iv



Time	0	1/2	1	2	4	6 hrs
Serum level	92	222	208	192	NT	162 µg/ml

れ、また GM より 2~3 段階程度好感受性を示す菌株もみとめられた。

CPZ と CEZ または CTM の抗菌力の相関は Fig. 5, 6 に示すとおりである。すなわち、*E. coli* の場合には CEZ の MIC は全株が 0.78 µg/ml またはそれ以上であったが、このうちの 33 株 (66%) は本剤の 0.78 µg/ml またはそれ以下で発育を阻止された。一方、CTM に  $\geq 100$  µg/ml の耐性を示した 4 株中 3 株に対する本剤の MIC は 12.5~25 µg/ml であった。

*K. pneumoniae* には大部分の菌株に対して本剤は CEZ よりすぐれた抗菌力を示したが、CTM よりやや劣る傾向がみられた。

*P. aeruginosa* についての CPZ と CFS または GM の抗菌力の相関は Fig. 7 のとおりで、本剤は全般的に CFS および GM よりやや劣る傾向にあったが、これら両剤に  $\geq 100$  µg/ml の MIC を示す菌株でも、本剤には 3.13~50 µg/ml の MIC を示すものもみとめられた。

II. 吸収, 排泄

1. 測定方法

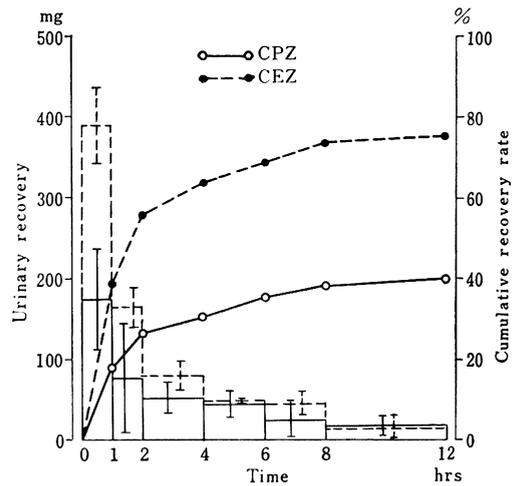
1) 血中濃度

健康志願者 3 例に、CPZ および CEZ 各 1.0 g をそれ

Table 3 Urinary recovery of CPZ  
Healthy volunteers, cross over (n=3)  
1.0 g iv

Drug	Cases	0~1 h		1~2 h		2~4 h		4~6 h		6~8 h		8~12 h		0~12 h	
		Levels Recovery (μg/ml)	(mg)	Levels Recovery (μg/ml)	(mg)	Levels Recovery (μg/ml)	(mg)	Levels Recovery (μg/ml)	(mg)	Levels Recovery (μg/ml)	(mg)	Levels Recovery (μg/ml)	(mg)	Recovery (mg)	Rate (%)
CPZ	T. O.	2,630	268.26	1,760	11.26	502	80.32	240	65.28	300	58.20	176	35.90	519.22	51.92
	H. T.	1,930	138.96	2,350	169.20	280	45.92	90	31.14	110	17.38	140	12.32	414.92	41.49
	K. M.	3,100	124.00	2,140	57.78	314	32.03	330	42.90	36	5.76	26	4.58	267.05	26.71
	Mean ± S. D.	2,553.3 ± 480.7	177.07 ± 64.77	2,083.3 ± 244.2	79.41 ± 66.27	365.3 ± 97.6	52.76 ± 20.30	220.0 ± 99.0	46.44 ± 14.16	148.7 ± 111.2	27.11 ± 22.49	114.0 ± 63.9	17.60 ± 13.32	400.40 ± 103.46	40.04 ± 10.34
CEZ	T. O.	3,150	425.25	1,280	147.20	880	105.60	520	45.76	609	35.54	40	2.00	762.35	76.24
	H. T.	5,050	343.40	3,800	205.20	396	61.78	388	48.11	508	34.54	390	35.88	728.91	72.89
	K. M.	7,800	405.60	4,500	148.50	620	75.64	620	52.08	640	67.20	96	13.06	762.08	76.21
	Mean ± S. D.	5,333.3 ± 1,908.9	391.42 ± 34.89	3,193.3 ± 1,382.8	166.97 ± 27.04	632.0 ± 197.8	81.01 ± 18.29	509.3 ± 95.0	48.65 ± 2.61	585.7 ± 56.4	46.09 ± 14.95	175.3 ± 153.5	16.98 ± 14.11	751.11 ± 15.70	75.11 ± 1.57

Fig. 13 Urinary excretion of CPZ  
Healthy volunteers, cross over(n=3)  
1.0 g iv



ぞれ20%ブドウ糖液 20 ml に溶解し、5分間で静注した際の血中濃度を cross over 法により測定した。一方、本剤を臨床使用した4症例についても血中濃度を測定した。

血中濃度は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とし、標準希釈には Monitrol-I を用いた cup 法で測定した。

2) 尿中排泄

健康志願者3例に CPZ および CEZ 各1.0g 1回静注時の血中濃度測定に際して、同時に0~1, 1~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12時間の尿中濃度を測定し、この値に尿量を乗じて尿中排泄量を算出して、使用量との比から静注後12時間までの尿中回収率を求めた。一方、臨床使用例のうちの2例についても尿中濃度を測定した。

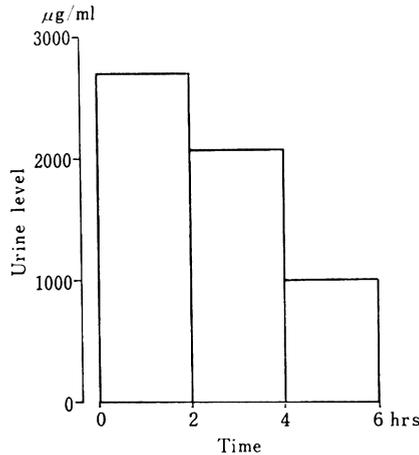
測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とし、標準希釈には pH 7.2 のリン酸緩衝液を用いた cup 法によった。

2. 成績

1) 血中濃度

健康志願者3例に CPZ および CEZ 1.0g を1回静注した際の血中濃度推移は Table 2, Fig. 8 のごとくで、注射後 1/12 時間に前者で平均 110.53 (100.8~128.0) μg/ml, 後者で平均 81.00 (69.0~88.5) μg/ml の値がえられた。以後、時間の経過につれてそれぞれの α-phase で平均 0.15 (0.14~0.17), 0.10 (0.08~0.13) 時間, β-phase で平均 2.15 (1.94~2.46), 1.48 (1.45~1.49) 時間の血中半減期 (T/2) をもって減少し、

Fig. 14 Urinary excretion of CPZ  
Case 31 1.0 g iv



Time	0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6 hrs
Urine volume	140	75	75 ml
Level	2700	2070	1020 µg/ml

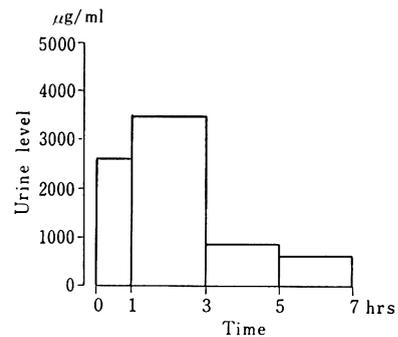
CPZ では12時間後に平均 0.77 (0.4~1.3) µg/ml, CEZ では8時間後に平均 1.07 (1.0~1.1) µg/ml となった。

臨床使用例での血中濃度推移は Fig. 9~12 に示すとおりである。本剤 1.0 g 静注時の case 31 では注射 1/4 時間後に 163 µg/ml を示し、T/2 は 2.59 時間、本剤 2.0 g を 5%ブドウ糖液 250 ml に溶解して1時間で点滴静注した case 3 では、点滴終了直後に peak 値 190 µg/ml に達し、T/2 は 2.39 時間、さらに本剤 2.0 g を 5%ブドウ糖液 500 ml に溶解して 1 ½ 時間で点滴静注した case 38 では点滴終了直後に 115 µg/ml, T/2 は 2.24 時間であった。慢性腎不全で間歇的に腹膜透析を行なっている case 1 に、非透析日 (1日 1.0 g, 17 日間筋注の翌日) に本剤 1.0 g を生理食塩液 20 ml に溶解し 5 分間かけて静注した際には、注射 1/2 時間後 222 µg/ml に達し、6 時間後にもなお 162 µg/ml の高い血中濃度がえられ、T/2 は 12.96 時間と著明に延長した。

## 2) 尿中排泄

健康志願者 3 例に CPZ および CEZ 1.0 g を cross over によりそれぞれ 1 回静注した際の尿中排泄は Table 3, Fig. 13 に示すとおりである。尿中濃度は最初の 1 時間に最高となり、前者で平均 2,553.3 (1,930~3,100) µg/ml, 後者で 5,333.3 (3,150~7,800) µg/ml の値を示したが、両剤とも時間の経過にしたがって尿中濃度の減少がみられた。注射後 12 時間までの尿中回収率

Fig. 15 Urinary excretion of CPZ  
Case 3 2.0 g di (5% G 250 ml)



Time	0 ~ 1	1 ~ 3	3 ~ 5	5 ~ 7 hrs
Urine volume	10	120	98	130 ml
Level	2616	3480	876	633 µg/ml

はそれぞれ平均 40.04 (26.71~51.92) %, および 75.11 (72.89~76.24) %であった。

臨床使用例での尿中排泄は Fig. 14, 15 に示すとおりである。本剤 1.0 g 静注時の case 31, 本剤 2.0 g 点滴静注時の case 3 で、それぞれ 2,700 µg/ml, 3,480 µg/ml の最高尿中濃度がえられた。

## Ⅲ. 臨床成績

### 1. 対象

Table 4, 5, 6 に示すとおり、呼吸器感染症 14 例 (細菌性肺炎 10 例, 肺結核との混合感染 1 例, 転移性および原発性肺癌との感染合併症 2 例, 肺化膿症 1 例), 尿路感染症 16 例 (急性膀胱炎 2 例, 慢性膀胱炎 5 例, 急性腎盂腎炎 3 例, 慢性腎盂腎炎 3 例, 感染部位不明の尿路感染症 3 例), 胆道感染症 7 例, 敗血症 2 例, 腹膜炎, 咽後膿瘍各 1 例の計 41 例 (男性 22 例, 女性 19 例) に CPZ を臨床使用した。年齢分布は 21~85 歳 (平均 59.0 歳) である。

### 2. 使用方法ならびに使用期間

本剤の 1 日使用量 1.0~4.0 g を 2~3 回に分割し、筋注, 静注あるいは点滴静注を使用した。使用期間は 3~37 日, 総量 12~92 g で、いずれも本剤の単独使用症例である。点滴静注に際しては 5%ブドウ糖液 250 ml に本剤を溶解して約 1 時間, 5%または 10%ブドウ糖液 500 ml あるいは 10% klinit 500 ml に溶解して 1~1 ½ 時間かけて注入し、静注時には 20%ブドウ糖液または生理食塩液 20 ml に溶解後約 5 分間で注入した。また、筋注時には注射用蒸留水または 0.5% 塩酸リドカイン注射液に溶解して使用した。

Table 4 Clinical results with CPZ —RTI—

No.	Name	Age	Sex	Clinical diagnosis	Organisms (MIC; µg/ml)	Administration		Results		Side effects	Remarks
						Daily dose (g)	Duration (days)	Bacteriol.	Clinical		
1	I. M.	70	M	Bacterial pneumonia	<i>K. pneumoniae</i> (0.39)	1.0 im 2.0 iv	17 20	Eradicated	Good	—	CRF
2	S. S.	50	M	Bacterial pneumonia	ND	3.0 iv	9	Obscure	Good	—	Pre-treatment CEZ (poor)
3	T. S.	69	M	Bacterial pneumonia	ND	4.0 iv 2.0 iv	10 14	Obscure	Good	—	Shy-Drager synd.
4	I. S.	51	M	Bacterial pneumonia	ND	2.0 di	16.5	Obscure	Good	—	CRF
5	H. M.	40	F	Bacterial pneumonia	ND	2.0 iv	15	Obscure	Good	—	CVA
6	T. K.	78	M	Bacterial pneumonia	<i>K. pneumoniae</i> (25) <i>P. aeruginosa</i> (12.5)	3.0 di	6	Eradicated →Relapse	Fair	—	Senile dementia
7	S. K.	65	F	Bacterial pneumonia	ND	2.0 di	13	Obscure	Good	—	Senile dementia
8	A. K.	79	M	Bacterial pneumonia	<i>P. aeruginosa</i>	3.0 iv 2.0 iv	14 12	Eradicated	Good	—	Senile dementia
9	A. K.	79	M	Bacterial pneumonia	<i>P. aeruginosa</i>	2.0 iv	14	Persisted	Fair	—	Pulmonary Tbc
10	I. O.	76	M	Bacterial pneumonia	ND	2.0 di	10	Obscure	Good	—	—
11	Y. I.	81	F	{Pulmonary Tbc +Mixed infection	ND	2.0 di	14	Obscure	Good	—	—
12	E. S.	75	F	{Metastatic pulmonary ca.+Infection	ND	2.0 di	7	Obscure	Fair	—	—
13	K. U.	80	M	{Pulmonary ca. +Infection	ND	3.0 di	5	Obscure	Poor	—	Pre-treatment ABPC, KM (poor)
14	H. K.	31	M	Pulmonary abscess	<i>S. hemolyticus</i>	4.0 di	23	Eradicated	Good	Eosin. 0 →14 →3	—

Table 5 Clinical results with CPZ —UTI—

No.	Name	Age	Sex	Clinical diagnosis	Organisms (MIC; µg/ml)	Administration		Results		Side effects	Remarks
						Daily dose (g)	Duration (days)	Bacteriol.	Clinical		
15	T. M.	27	M	Acute cystitis	<i>P. aeruginosa</i> (3.13)	1.0 iv	9	Eradicated	Good	—	Post-catheter
16	I. H.	74	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i> (1.56) <i>P. mirabilis</i>	2.0 di	5	Eradicated	Excel- lent	—	CVA
17	H. M.	73	F	Chronic cystitis	<i>K. pneumoniae</i> (50)	1.0 im	11.5	Eradicated →Relapse	Fair	—	CVA Indwelling catheter
18	S. F.	65	F	Chronic cystitis	<i>E. coli</i> (0.39)	2.0 iv	16	Eradicated	Good	—	CVA Indwelling catheter

No.	Name	Age	Sex	Clinical diagnosis	Organisms (MIC ; µg/ml)	Administration	Duration (days)	Results	Side effects	Remarks
19	Y. K.	67	F	Chronic cystitis	<i>E. coli</i>	2.0 iv	10	Eradicated	Good	—
20	S. F.	65	F	Chronic cystitis	<i>E. coli</i> (3.13)	2.0 iv	12	Eradicated	Fair	—
21	K. I.	70	M	Chronic cystitis	<i>E. coli</i> (12.5)	2.0 di	10	Eradicated	Good	(GOT 63→146→88 GPT 116→164→102)
22	H. H.	21	F	Acute pyelonephritis	ND	4.0 di 2.0 di	3 7	Obscure	Excel- lent	—
23	A. A.	28	F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	2.0 di	11	Eradicated	Good	Rash (10th day)
24	H. F.	59	F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	2.0 di	7	Eradicated	Good	—
25	R. K.	30	M	Chronic pyelonephritis	<i>P. aeruginosa</i> (50)	1.0 im	13	Persisted	Obscure	—
26	K. Y.	29	F	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i> (0.78)	2.0 iv	9.5	Eradicated →Relapse	Good	—
27	K. W.	30	F	Chronic pyelonephritis	<i>K. pneumoniae</i>	2.0 di	12	Eradicated	Good	—
28	K. M.	69	F	UTI	<i>E. coli</i> (<0.2)	3.0 di	8	Eradicated	Excel- lent	—
29	S. T.	22	F	UTI	<i>P. vulgaris</i>	2.0 im	20	Eradicated	Good	—
30	S. I.	85	M	UTI	<i>K. pneumoniae</i>	2.0 iv	14	Persisted	Poor	—

Table 6 Clinical results with CPZ —Miscellaneous—

No.	Name	Age	Sex	Clinical diagnosis	Organisms (MIC ; µg/ml)	Administration		Results		Side effects	Remarks
						Daily dose (g)	Duration (days)	Bacteriol.	Clinical		
31	J. I.	66	M	Cholecystitis	<i>K. pneumoniae</i> (<0.2)	2.0 iv	10	Eradicated	Good	—	Cholelithiasis
32	S. F.	53	F	Cholecystitis	<i>E. coli</i>	4.0 di	10	Eradicated	Good	—	Cholelithiasis
33	T. S.	76	M	Cholecystitis	ND	4.0 di	3	Obscure	Obscure	—	Cholelithiasis, DM
34	M. O.	48	M	Cholecystitis	<i>K. pneumoniae</i> (3.13) <i>E. coli</i> (0.2)	4.0 di	8	Eradicated	Excel- lent	—	Pre-treatment CEZ (poor) Cholelithiasis
35	S. M.	73	M	Cholecystitis	<i>E. coli</i>	2.0 di	6	Eradicated	Good	—	Cholelithiasis
36	S. M.	73	M	Cholangitis	<i>K. ozaenae</i>	2.0 di	13	Persisted	Good	—	Cholelithiasis
37	S. M.	73	M	Cholangitis	<i>K. ozaenae</i>	2.0 di	2	Persisted	Poor	—	Cholelithiasis
38	S. H.	56	M	Sepsis	<i>E. coli</i> (<0.2)	4.0 di	3	Eradicated	Excel- lent	GPT 19→48→35→26	Multiple myeloma
39	T. S.	68	M	Sepsis	<i>K. pneumoniae</i> (0.39)	3.0 iv	7	Eradicated	Fair	—	CRF
40	J. B.	41	F	Peritonitis	ND	2.0 iv	14	Obscure	Good	—	CRF
41	Y. M.	55	F	Retropharyngeal abscess	ND	4.0 di	6	Obscure	Excel- lent	—	CRF

Fig. 16 Case 3 T.S. 69 M Bacterial pneumonia

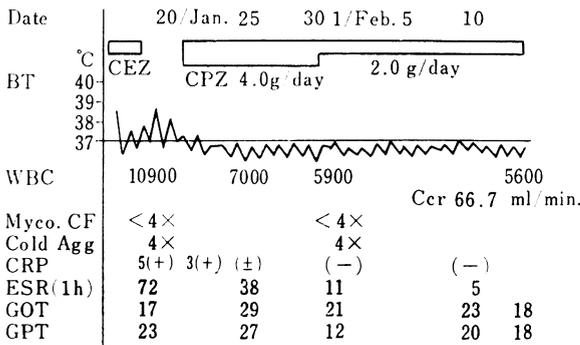


Fig. 17 Case 34 M.O. 48 M Cholecystitis

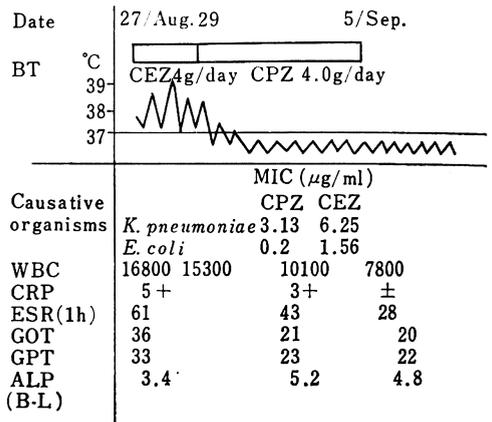
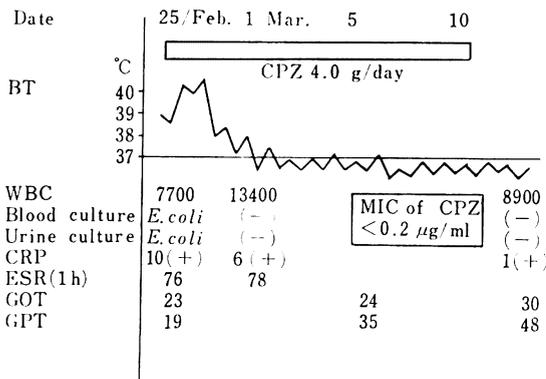


Fig. 18 Case 38 S.H. 56 M Sepsis



3. 成績

本剤の臨床効果判定は CPZ 使用 3 日以内に自・他覚所見の改善がみとめられたものを著効, 4~7 日以内のものを有効とし, 自・他覚所見のいずれかの改善がみとめられたものをやや有効, CPZ 使用によってもまったく改善がみられないか, 増悪したものを無効とした。

1) 呼吸器感染症

14 例中 5 例において *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. hemolyticus* を原因菌と推定したが, 他の 9 例では原因菌は不明であった。臨床効果は 14 例中 10 例に有効の成績をえたが, 基礎に悪性腫瘍や脳血管障害を有する 3 例 (case 6, 12, 13) では無効に終わった。

2) 尿路感染症

尿路感染症 16 例の原因菌は, *E. coli* 9 例, *K. pneumoniae* 3 例, *P. aeruginosa* 2 例, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* 各 1 例で, このうちの 9 菌株に対する CPZ の MIC は <0.2~50 µg/ml であった。臨床効果は著効 3 例, 有効 9 例, やや有効 2 例, 無効および判定不能各 1 例であり, 有効率 (著効ないし有効) 80% の成績をえた。著

Table 7 Clinical results

	RTI	UTI	H-BTI	Others	Total
Excellent	0	3	1	2	6
Good	10	9	4	1	24
Fair	3	2	0	1	6
Poor	1	1	1	0	3
Obscure	0	1	1	0	2

Table 8 Bacteriological results

	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	13 (Relapse : 1)	0
<i>K. pneumoniae</i>	7 (Relapse : 2)	1
<i>K. ozaenae</i>	0	2
<i>P. mirabilis</i>	1	0
<i>P. vulgaris</i>	1	0
<i>P. aeruginosa</i>	3 (Relapse : 1)	2
<i>S. hemolyticus</i>	1	0
Total	26 (Relapse : 4)	5

効ないし有効例の内訳は, 急性膀胱炎では 2 例全例, 慢性膀胱炎 5 例中 3 例, 急性腎盂腎炎 3 例全例, 慢性腎盂腎炎 3 例中 2 例および感染部位不明の尿路感染症 3 例中 2 例であり, その原因菌別内訳は *E. coli* 9 例中 8 例, *K. pneumoniae* 3 例中 1 例, *P. aeruginosa* 2 例中 1 例, *P. mirabilis* および *P. vulgaris* 各 1 例中 1 例などであった。なお, やや有効および無効の 3 例はいずれも留置カテーテル装着者あるいは基礎疾患を有する患者であった。

Table 9 Laboratory findings before and after CPZ administration

No.	Name	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plat. ( $\times 10^4$ )	WBC ( $\times 10^3$ )	GOT (U/ml)	GPT (U/ml)	ALP (U/dl)	LDH (U/ml)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	I. M.	276	8.4	25.6	20.3	10.4	22	4	2.9	203	72.0	12.6
	A	248	7.6	24.4	21.0	8.8	27	5	2.8	182	90.0	14.1
2	S. S.	472	15.3	45.5	17.9	11.6	25	6	1.1	284	15.2	1.2
	A	440	14.0	44.0	32.8	7.7	20	10	1.8	266	14.0	1.0
3	T. S.	328	11.9	40.8	17.2	10.9	17	23	2.1	257	12.9	0.8
	A	339	12.0	42.1	17.5	5.6	18	18	2.6	193	13.8	1.0
4	I. S.	283	9.5	31.8	22.7	10.9	19	19	1.8	173	14.0	0.7
	A	333	11.2	32.1	39.6	8.9	20	24	1.6	185	16.2	0.4
5	H. M.	242	6.8	20.1	39.4	8.9	9	8	1.1	233	74.8	13.4
	A	230	6.8	21.0	41.8	5.6	15	6	1.4	162	65.0	15.0
6	T. K.	472	14.2	46.0	18.6	12.1	25	20	1.8	195	19.0	0.8
	A	444	13.7	24.4	16.3	11.9	21	12	2.1	256	12.8	0.8
7	S. K.	408	12.7	37.0	11.5	17.5	18	14	6.4		20.0	1.2
	A	394	12.0	36.0	36.5	3.4	18	15	7.0		16.0	1.2
8	A. K.	447	14.7	41.4	24.6	17.5	17	19	2.2	208	9.0	0.8
	A	423	13.2	38.0	29.7	8.3	14	15	2.2	248	4.3	0.8
9	A. K.	381	11.9	35.6	36.1	11.5	24	26	2.1	248	8.8	1.0
	A	377	12.1	35.3	42.6	11.0	21	25	1.8	256	9.8	0.8
10	I. O.	387	11.4	35.7	46.8	9.1	18	21	2.9	298	11.0	0.7
	A	390	11.4	36.3	44.4	8.8	21	25	2.8	271	10.1	0.7
11	Y. I.	400	12.3	42.0	20.3	9.8	30	17	2.3	326	7.0	0.7
	A	410	12.4	41.8	41.4	5.6	18	12	2.2	286	14.2	0.5
12	E. S.	392	11.4	40.1	37.1	9.7	96	145	3.3	299	7.2	0.8
	A	346	9.9	38.9	51.0	9.0	58	89	3.1	293	6.0	0.8
13	K. U.	293	9.0	33.0	36.2	11.0	15	14	2.2	223	16.0	1.0
	A	300	9.1	32.8	40.2	12.1	12	20	2.6	139	20.8	0.9

Table 9 (Continued)

No.	Name	RBC ( $\times 10^6$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plat. ( $\times 10^4$ )	WBC ( $\times 10^6$ )	GOT (U/ml)	GPT (U/ml)	ALP (U/dl)	LDH (U/ml)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
14	H. K.	B	13.0	37.0	27.5	13.1	28	27	7.9		12.0	1.2
		A	12.4	41.0	32.5	8.8	17	18	6.6		16.0	1.3
15	T. M.	B	14.3	45.5	23.2	8.1	15	8	2.2	188	16.0	0.9
		A	13.3	44.4	36.3	7.4	24	37	2.1	205	12.2	0.9
16	I. H.	B	14.8	46.0	16.5	9.1	22	18	2.1	266	12.0	0.8
		A	15.3	46.2	18.7	6.0	28	22	1.8	247	11.0	0.7
17	H. M.	B	11.6	42.0	36.1	8.8	15	10	2.0	260	14.1	0.4
		A	12.1	43.5	29.9	8.1	17	10	1.8	229	15.2	0.4
18	S. F.	B	11.1	36.5	28.0	8.9	21	15	1.9	400	6.5	0.4
		A	11.5	35.8	26.7	8.1	20	13	2.2	396	10.3	0.5
19	Y. K.	B	13.7	43.1	36.9	9.1	69	56	2.3	294	15.3	0.8
		A	13.9	42.7	30.4	8.2	46	40	2.1	305	18.0	0.8
20	S. F.	B	10.4	35.2	40.4	9.7	12	9	2.2	199	12.0	0.4
		A	11.6	38.0	45.6	9.3	20	15	1.8	253	16.2	0.4
21	K. I.	B	13.9	38.2	7.3	8.9	63	116	3.0	149	10.0	0.8
		A	13.2	37.5	7.2	7.2	146	164	2.9	171	12.4	0.9
22	H. H.	B	14.4	43.3	28.5	12.1	22	16	2.1		15.8	0.9
		A	13.5	42.4	31.0	6.3	18	15	1.8		13.1	0.8
23	A. A.	B	13.2	42.2	19.9	13.6	22	20	1.8	286	15.5	0.8
		A	13.1	42.0	22.3	10.1	18	20	2.1	277	13.0	0.8
24	H. F.	B	12.8	39.8	30.2	10.3	11	18	1.9	267	8.9	0.9
		A	12.9	40.1	24.8	5.6	15	15	1.7	289	10.1	0.8
25	R. K.	B	12.3	45.5	36.1	10.2	15	8	2.3	141	14.0	1.2
		A	11.9	45.2	29.9	11.1	17	16	1.8	166	14.0	1.1
26	K. Y.	B	13.1	42.0	29.7	9.5	17	9	1.7	202	13.0	1.2
		A	12.7	41.8	27.4	5.5	13	12	1.8	268	12.7	1.2

27	K. W.	B	407	11.4	37.8	27.6	9.7	17	11	1.9	339	15.1	0.9
		A	434	12.1	40.1	33.6	7.1	17	14	1.9	342	8.3	0.6
28	K. M.	B	506	15.1	47.8	29.8	9.3	18	16	1.9	303	12.0	0.7
		A	458	14.2	44.9	26.3	7.9	25	21	2.2	217	21.0	0.9
29	S. T.	B	404	12.8	38.5	18.8	18.1	10	11	0.8	333	11.8	0.8
		A	413	13.1	39.1	12.9	12.5	18	16	1.1	289	12.2	0.8
30	S. I.	B	366	11.5	33.3	29.8	9.1	15	18	3.3	388	18.8	1.0
		A	386	11.5	33.9	19.5	9.3	22	17	3.1	356	17.0	0.9
31	J. I.	B	452	13.7	43.5	13.6	12.6	73	175	4.2	262	15.6	1.2
		A	454	13.6	42.8	31.1	7.7	44	28	2.8	224	13.7	1.1
32	S. F.	B	384	10.7	35.8	49.7	11.1	22	66	3.8	344	6.7	0.7
		A	354	10.2	33.3	32.3	7.9	17	27	2.1	334	5.0	0.4
33	T. S.	B	392	12.7	37.0	8.3	16.1	83	72	3.8	277	25.5	1.4
		A	365	11.9	35.1	11.7	10.9	33	33	3.1	213	23.3	1.3
34	M. O.	B	539	15.5	52.0	18.7	16.8	36	33	3.4	222	12.0	0.7
		A	521	14.8	50.2	30.3	7.8	20	22	4.8	219	11.3	0.7
35	S. M.	B	426	13.3	40.2	30.4	7.0	22	30	4.8	233	15.8	0.8
		A	431	13.3	40.8	18.0	5.3	14	17	2.9	306	11.9	0.7
36	S. M.	B	431	13.3	40.8	18.0	5.3	14	17	2.9	306	11.9	0.7
		A	427	13.2	40.2	31.5	8.0	26	40	3.1	260	15.0	0.9
37	S. M.	B	427	13.2	40.2	31.5	8.0	26	40	3.1	260	15.0	0.9
		A	365	11.2	33.2	28.4	10.9	22	37	3.5	288	12.8	0.8
38	S. H.	B	467	14.1	42.0	12.0	7.7	23	19	11.4		16.0	1.5
		A	445	14.0	40.0	20.0	8.9	30	48			16.0	1.2
39	T. S.	B	311	9.1	27.9	15.1	0.9	16	91	4.2	298	126.1	7.9
		A	361	11.1	32.3	23.0	1.3	10	41	3.9	303	115.7	4.3
40	J. B.	B	202	5.8	18.0	20.1	9.1	16	12	2.3	546	117.0	19.0
		A	198	5.7	18.1	29.8	8.0	12	9	2.1	334	64.0	22.0
41	Y. M.	B	413	9.1	33.0	23.0	10.3	26	28	7.2		18.0	1.2
		A	420	10.0	37.0	21.5	4.5	22	26	8.5		16.0	1.2

B : Before A : After

### 3) 胆道感染症, その他

胆道感染症7例の原因菌は *E. coli* 3例, *K. pneumoniae*, *K. ozaenae* 各2例であり, 臨床効果は著効1例, 有効4例, 無効, 判定不能各1例の成績であった。

敗血症2例のうち *E. coli* を原因菌とする case 38では著効であったが, 多発性骨髄腫に合併した *K. pneumoniae* による case 39ではやや有効の成績に終わった。

慢性腎不全に合併した腹膜炎, および咽後膿瘍の各症例はそれぞれ有効および著効であった。

### 4) 臨床例

CPZ が有効であった具体例を Fig. 16, 17, 18 に示す。

Case 3は CEZ 無効の細菌性肺炎であり, 本剤1日4.0gの使用によりすみやかに解熱, 臨床症状の改善をみとめた症例である。Case 34は *E. coli*, *K. pneumoniae* が検出された胆のう炎で, CPZ の MIC はそれぞれ0.2, 3.13  $\mu\text{g/ml}$  であった。本剤も CEZ 1日4.0g 3日間の使用で無効のため, 本剤に変更したところすみやかに自・他覚所見の改善がみとめられた著効例である。Case 38は急性腎盂腎炎由来と思われる敗血症で, 原因菌の *E. coli* に対する CPZ の MIC は  $<0.2 \mu\text{g/ml}$  であった。本剤1日4.0gの使用により著効を奏した症例である。

以上の41例をまとめてみると Table 7 に示すとおりで, 判定不能の2例を除いた39例中, 著効6例, 有効24例(有効率76.9%), やや有効6例, 無効3例の成績であった。細菌学的効果は Table 8 に示すとおりで, *E. coli* 症例は13例すべてに菌消失効果のみとめ(うち1例は再発), *K. pneumoniae* 症例は8例中7例, *P. aeruginosa* 症例は5例中3例にそれぞれ菌消失効果のみとめた。

### 5) 副作用

CPZ 使用によると思われる副作用(自・他覚症状および所見)は, 1例に軽度の発疹のみとめたのみであり, この症例も本剤の使用中止によりすみやかに皮膚症状は軽快した。また, 本剤使用前後に実施した血液一般(赤血球, 白血球, 血小板, Hemoglobin, Hematocrit), 血液化学(GOT, GPT, LDH, ALP, BUN, S-Cr)などの諸検査の結果は Table 9 に示すとおりで, 好酸球増多1例, GOT および GPT 上昇1例, GPT のみの上昇1例のみとめた。これらの異常値は本剤使用中止後1~2週間でいずれも正常化した。

## IV. 考 按

### 1. 抗菌力

CPZ は 7-aminocephalosporanic acid の7位の a-

mino 基を  $\alpha$ -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)- $\alpha$ -(4-hydroxyphenyl) acetic acid で acyl 化し, さらに3位に methylthiotetrazole 基を導入したもので, 従来の cephalosporin 剤に比して *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* および *Serratia marcescens* などに対して一段と強い抗菌力を示すのが特徴とされている。われわれの検討でも CPZ の抗菌力は, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* に対しては cefotiam のそれよりやや劣るものの, 他の cephalosporin 剤よりすぐれ, また, *Serratia marcescens* に対しては cephalothin, cephaloridine, cefazolin, cephalixin, cefotiam, cefmetazole などより明らかにすぐれた抗菌力を示した。*Pseudomonas aeruginosa* に対する本剤の抗菌力は cefsulodin, gentamicin よりやや劣ったものの, piperacillin, carbenicillin とは同等ないしはこれらよりすぐれたものであった。さらに *Enterobacter cloacae* に対しては他の cephalosporin 剤よりはるかにすぐれた抗菌力を示し, piperacillin, gentamicin よりよい感受性を示す菌株もみとめられた。

以上, 抗菌力の面からみるならば, 本剤は gram 陰性桿菌感染症に対して十分な臨床効果を期待し得るものと考えられる。

### 2. 吸収・排泄

健康成人に本剤1.0gを1回静注すると, 注射後5分で平均110.53  $\mu\text{g/ml}$  の高い血中濃度がえられ, 以後は  $\alpha$ -phase で0.15時間,  $\beta$ -phase で2.15時間の血中半減期をもって減少した。本剤と cefazolin の血中濃度推移の比較では, 本剤静注5分後の血中濃度値は cefazolin (81  $\mu\text{g/ml}$ ) よりやや高く, また血中半減期も cefazolin ( $\alpha$ -phase 0.10時間,  $\beta$ -phase 1.48時間) より長い成績がえられた。したがって本剤の血中半減期は従来の cephalosporin 剤と比較してもかなり長いものと思われる<sup>2,8)</sup>。

尿中には注射後1時間で平均2,553.3  $\mu\text{g/ml}$  の濃度がえられ, 静注後12時間までの尿中回収率は平均40.04%であった。これは本剤の腎 clearance が他の cephalosporin 剤に比して小さいこと<sup>8)</sup>に起因するものであり, また本剤の胆汁中移行のよいことなども考え合わせると, 本剤の主排泄経路は肝・胆道系であろうと考えられる。

### 3. 臨床成績

内科系一般細菌感染症のうち呼吸器感染症14例, 尿路感染症16例, 胆道感染症7例, 敗血症2例, 腹膜炎, 咽後膿瘍各1例の計41例に本剤を1日1.0~4.0g, 3~37日間使用し, 判定不能の2例を除いた39例中, 著

効6例, 有効24例(有効率76.9%), やや有効6例, 無効3例の結果をえた。この成績は *in vitro* における本剤のすぐれた抗菌力を反映しているものと考えられ, 無効およびやや有効症例の多くは悪性腫瘍, 脳血管障害など重篤な合併症を有しているか, 留置カテーテル使用例などであった。また, 原因菌別にみても, *Klebsiella ozaenae* に対しては除菌効果がみられなかったものの, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* などにはすぐれた除菌効果を示し, *Pseudomonas aeruginosa* に対しては, 5例中3例に除菌効果がみられた。本剤は体内動態の面で胆汁中移行の良好なことが特徴の一つであるため胆道感染症にはきわめて有効であるとともに, 尿中回収率は約40%と従来の cephalosporin 剤に比して低値であるが, 多くの細菌を十分発育阻止しうるだけの尿中濃度がえられるので, 尿路感染症に対しても有用性が高いものと推察される。

副作用としては41例中1例に発疹をみとめたほか, 血清 transaminase 値の上昇を2例, 好酸球増多を1例にみとめたが, いずれも本剤使用中止により, すみやかに正常化にむかい, 他には現在までのところ特に重大な副作用は経験されていない。しかし, 本剤の肝・胆道系への好移行性を勘案するならば, 今後とも肝障害をはじめとして, 十分な検討が必要であろう。

#### 文 献

- 1) 小酒井望, 他(日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会): 最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 2) 上田 泰: セファゾリン。診療新社, 大阪, 1979
- 3) KIRBY, W.M.M. & C. REGAMEY: Pharmacokinetics of cefazolin compared with four other cephalosporins. J. Infect. Dis. 128 (Supplement): 341~346, 1973
- 4) 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)

YASUSHI UEDA

The Jikei University, School of Medicine

FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, MASAHISA OOMORI,  
KOoya SHIBA, TAKEHISA YAMAJI, HIRONOBU IHARA,  
TOSHIO HOJO and TADASHI MIYAHARA

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

The antibacterial activity, absorption, excretion and clinical effects on cefoperazone (CPZ, T-1551) were investigated and the following results were obtained.

## 1) Antibacterial activity

The antibacterial activities of CPZ against the following clinically isolates of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* and *E. cloacae* were evaluated. The activity of CPZ against *E. coli* and *K. pneumoniae* was inferior to that of cefotiam. Against the other bacteria tested, CPZ showed the same activity or more than 2 tubes superior to that of cefotiam and cefmetazole, more than 2 to 3 tubes superior to that of cefazolin and more than 4 to 5 tubes superior to that of cephalothin, cephaloridine or cephalixin. The activity against clinically isolates of *P. aeruginosa* was slightly inferior to that of cefsulodin or gentamicin, and almost same as that of piperacillin and 4 to 5 tubes superior to that of carbenicillin.

## 2) Absorption and excretion

The mean blood concentration after 5 minutes of intravenous injection of 1.0 g of CPZ was 110.53  $\mu\text{g/ml}$ , and the mean half life was 0.15 hours in  $\alpha$ -phase and 2.15 hours in  $\beta$ -phase. The mean urinary excretion after 1 hour of injection was 2553.3  $\mu\text{g/ml}$  and the mean urinary recovery rate was 40.04% by 12 hours after intravenous injection.

## 3) Clinical effects

CPZ was administered to a total of 41 patients with respiratory tract infection, urinary tract infection, biliary tract infection, septicemia, peritonitis and retropharyngeal abscess.

Except for 2 unknown cases, among the 39 cases, CPZ was found to be excellent in 6 cases, good in 24 cases, fair in 6 cases and poor in 3 cases.

The side effects were rash in 1 case, serum transaminase elevation in 2 cases and eosinophilia in 1 case, but all were reversible and no other severe side effects were observed.