

Cefoperazone (T-1551) に関する基礎的・臨床的研究

真下啓明*・国井乙彦・深谷一太

福原徳光・渡部勲男

東京大学医科学研究所内科

*現 東京厚生年金病院

新しいセファロスポリン系抗生物質 cefoperazone (CPZ, T-1551) について, 2, 3 の検討を行なった。臨床材料分離グラム陰性桿菌の感受性を測定し, ひろく各菌種に対して抗菌力を示すことを認めた。大腸菌, クレブシエラについて CEZ および CTX との MIC 値の相関をみると, 前者よりすぐれていたが, 後者よりはやや劣る抗菌力と思われた。急性肝障害および肝硬変を CCl_4 で作製したラットに対し本剤を注射し, 血中・胆汁中・尿中移行を検討した。肝障害群は胆汁中移行が減少し尿中排泄の比率が増加した。血中濃度は肝硬変群のみが高値を示した。臨床的には 4 例に使用した。カテーテル留置中の緑膿菌による細菌尿患者には著効, 術後胆道炎には有効, 敗血症疑いの不明熱 2 例はやや有効と判定された。1 例に投与後 8 日目発疹を認め, 中止後消退した。臨床検査値の異常は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セファロスポリン系抗生物質であり, 広域抗菌スペクトルを有し, とくに緑膿菌, エンテロバクター, インドール陽性プロテウス, セラチアなどに対して一段とすぐれた抗菌力を示すと報ぜられている¹⁾。血中濃度の推移も CEZ に類似して半減期が長く, 胆汁中への移行が著しく大きい特徴を有し, 体内で代謝をうけることもないなどのすぐれた性状を有することが知られている。本剤の構造式は Fig. 1 のようであり, 7 位の側鎖は, さきに富山化学総合研究所で開発された piperacillin の 6 位側鎖と比べると OH 基 1 個の相違のみでありほとんど同一の構造を有するものである。本剤について行なった諸検討成績を述べる。

I. 感受性検査

当院における臨床材料由来で起炎菌と考えられた各種グラム陰性桿菌 71 株について, その CPZ に対する感受性を測定した。方法は日本化学療法学会法に準じ, HI プイオン 1 夜培養原液とその HI プイオン 100 倍希釈液接種時との MIC 値を比較した。その成績は Table 1 のようであり, MIC 値の差は菌種によっても相違した

が, だいたい 2~4 倍の差を示すものが多いようであった。原液接種時 200~400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ないしそれ以上の大きな MIC 値を示す株では 100 倍希釈液接種時の MIC の減少が大きく, 平板 4~6 枚の差となることがあった。

大腸菌とクレブシエラについて CPZ と CEZ および CTX に対する感受性相関を示したものが Fig. 2, 3 である。Fig. 2 は原液接種時の成績で, Fig. 3 は 100 倍希釈液接種時の成績を示す。CEZ よりは明らかにすぐれているが, CTX はさらに本剤よりすぐれた抗菌力を有することが示唆された。

II. 肝障害ラットにおける血中・胆汁中・尿中移行の比較

CCl_4 1 mg/kg を 3 日間筋注した 1 群 3 匹の急性肝障害ラット, CCl_4 1 mg/kg を週 2 日宛 5 ヶ月間筋注した 1 群 3 匹の肝硬変ラットを作製しておき, 健常ラット 1 群 3 匹とともに, CPZ 40 mg/kg を筋注して血中濃度および胆汁中・尿中排泄を検討した。胆汁は総胆管にカニューレを挿入して採取した。体液濃度測定には *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とするディスク法によった。

その成績は Fig. 4 のようで血中濃度は肝硬変群で高かった。胆汁中排泄は両障害群ともに健常群より低く, 4 時間までの回収率は健常群 57.3% に比し, 急性障害群 22.7%, 肝硬変群 15.7% であった。尿中排泄は反対に両障害群で高く, 健常群の 24 時間までの回収率 18.4% に比し, 急性障害群では 27.5%, 肝硬変群では 46.2% に達し, 胆汁中排泄の低率を代償することが示唆された。この実験において胆汁中濃度は健常ラットの 0~1 時間で

Fig. 1 Chemical structure of CPZ

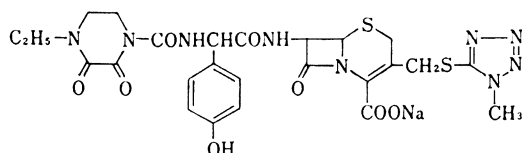


Fig. 2 Correlogram between CPZ and CEZ or CTX

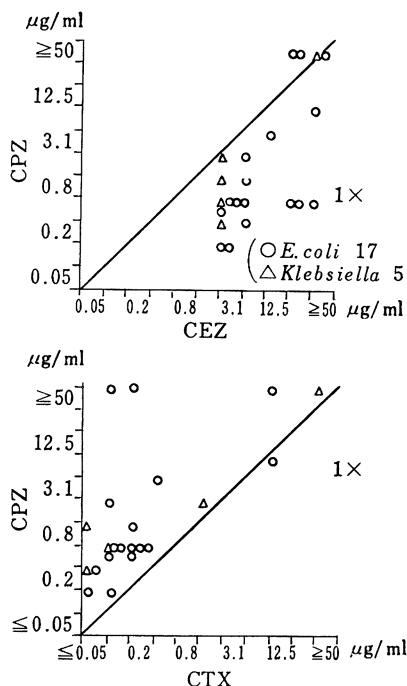


Fig. 3 Correlogram between CPZ and CEZ or CTX

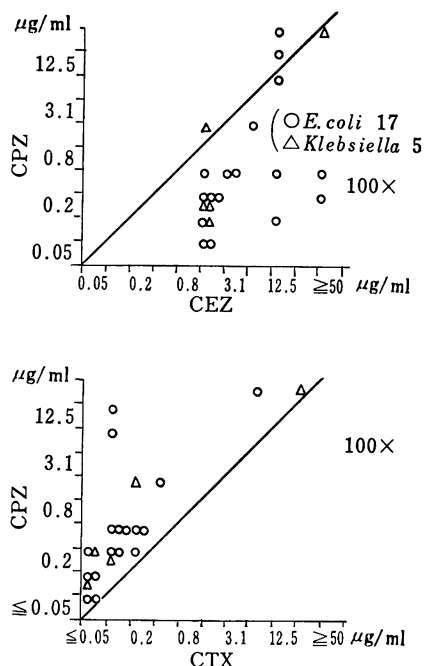
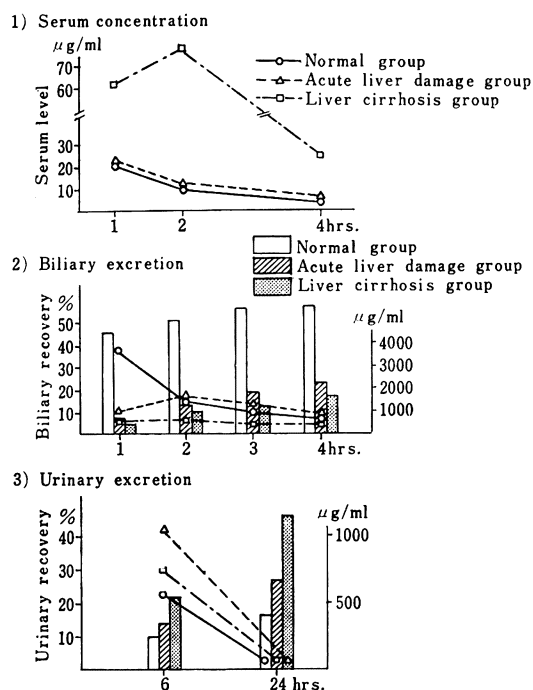


Table 1 Susceptibility of clinical isolates of gram negative bacilli to CPZ (µg/ml)

	No.		≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	200	≥400
<i>E. coli</i>	19	1×		2	1*	8	1	1	1	1			2	1		1
		100×	2	2	4*	6		1		1	1	2				
<i>Klebsiella</i>	6	1×			1	1	2	1					1			
		100×		2	2			1				1				
<i>P. aeruginosa</i>	29	1×								5	9	6	5	2	2	
		100×						2	6	9	6	6				
<i>P. mirabilis</i>	8	1×					4		2	1		1				
		100×					4	2	1			1				
<i>P. vulgaris</i>	3	1×						1	1							1
		100×				2					1					
<i>Enterobacter</i>	3	1×					1	1								1
		100×				1	1			1						
<i>Serratia</i>	3	1×							1	1						1
		100×						2	1							

*NIHJ

Fig. 4 Absorption and excretion in rats with liver damage (carbon tetrachloride) 40 mg/kg intramuscular



3,774 μg/ml の高値に達し、急性障害群では1~2時間にピーク値があって1,704 μg/ml、肝硬変群では同じく1~2時間にピーク値があり、694 μg/ml を示し、高濃度がえられた。

III. 臨床使用成績

臨床的には敗血症疑いの不明熱2例、カテーテル留置中の脳血管障害患者の細菌尿1例、術後胆道感染疑い1例の計4例に使用した。その成績一覧は Table 2 のようである。

症例1 K. I. 64歳 男子例：食道癌で Co 照射を9回施行したところで発熱した。SBPC+GM 3日間投与したが下熱傾向をみとめないで CPZ を1回2g 宛1日2回リンゲル 500 ml に溶解して約2時間点滴にて注入し14日間施行した。発熱はやや低下傾向をみとめたのでやや有効とした。血液培養では菌陰性であった。

症例2 S. S. 41歳 女子例：肺炎の疑いにて内視鏡下の逆行胆管膵管造影施行翌日より発熱し、ABPC+GM 3日間施行したが下熱しないので CPZ を1回2g 宛1日2回リンゲル糖液 500 ml に溶解し2時間点滴を12日間施行した。下熱をみたが3日目より GM を追加しているのでやや有効とした。

症例3 S. O. 72歳 男子例：脳血管障害にて失禁と尿閉があり、留置カテーテル設置中であるが緑膿菌を $>10^5$ /mlにみとめたので CPZ を1回1g 宛1日2回筋注し、7日後尿中菌陰性となった。その後は1回0.5g 宛1日2回筋注し17日間施行して中止した。著効と判定された。投与終了後尿中から *Torulopsis glabrata*

Table 2 Clinical results with CPZ

Case	Diagnosis	Organism isolated	Doses		Clinical effect	Adverse effect
			Daily (g × times)	Duration (days)		
K. I. 64 y M	Sepsis? Esophagus ca.	(—)	2 × 2 div	14	Fair	None
S. S. 41 y F	Sepsis? Pancreatitis Peritonitis	(—)	2 × 2 div	12	Fair	None
S. O. 72 y M	Cystitis Indwell. catheter	<i>P. aeruginosa</i> $>10^5$ /ml	1 × 2 im	7	Excellent	None
			0.5 × 2 im	17		
T. S. 55 y F	Biliary tract infection? Post-operative	/	2 × 1 div 2 × 1 iv	8	Good	Eruption (Erythema)

Table 3 Laboratory findings

Case	K. I.		S. O.		T. S.	
	B	A	B	A	B	A
RBC($\times 10^4/\text{mm}^3$)	404	401	373	397	380	398
Hb (g/dl)	13.3	12.4	13.4	14.1	12.1	12.4
Ht (%)	38	38.5	39	40.5	36	36.5
WBC ($/\text{mm}^3$)	5,700	6,100	10,900	6,000	10,700	4,800
Eos. (%)	2	0	1	6		
Baso. (%)	0	0	0	1		
Neutro. (%)	65	85	79	60		
Lymph. (%)	14	9	13	16		
Mono. (%)	14	6	7	17		
Thrombocyte ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	24.8	19.8			33.8	25.8
ESR (mm/h)	64	75			42	17
GOT (K. U.)	877	319	36	13	27	24
GPT (K. U.)	552	154	18	7	49	30
Al-P (K. U.)	33.4	33.2	4.3	3.9	7.9	7.1
Bil. (mg/dl)	1.4	1.1				
Na (mEq/L)	133	131	128	130		
K (mEq/L)	4.3	3.1	3.7	4.1		
Cl (mEq/L)	95	86	96	99		
BUN (mg/dl)	8.9	19.4	14.2	15.5		
S-Cr (mg/dl)	0.9	1.3	0.7	0.6		
Urinalysis :						
Sed.	Protein	$\pm$	+	+	—	—
	RBC	1/15 F	1/1	1/3	1/4	4/all
	WBC	2/15 F	1/1	>30/1	5/1	4/1
	Cast	—	+	—	—	—

B : Before administration

A : After administration

を $>10^5/\text{ml}$ にみとめた。1週後にも同様であったが、2週後には再び緑膿菌を(++)にみとめた。

症例4 T. S. 55歳 女子例：胆膵および胃十二指腸潰瘍手術後10日目に発熱し、CEZを5日間使用したが無効であったので、CPZ 1回2g 宛1日2回を、1回は5%ブドウ糖液 500 ml に溶かして点滴静注、1回は20%ブドウ糖液 20 ml に溶かして静注し、8日間施行した。下熱し白血球数も正常化し有効と判定されたが、この日両前腕から手掌に紅斑様の発疹をみ、投与を中止した。発疹は中止後徐々に消退した。

S. S. 例を除く3例の臨床検査値の成績は Table 3 のようであり、本剤投与に由来すると考えられるような異常値の出現をみなかった。

IV. 考 案

CPZ は国産の広域スペクトルを有するセファロsporin 剤であり、緑膿菌に対しては cefsulodin に次いで優れた抗菌力を有している。従来のセファロsporin 剤は緑膿菌に対して抗菌力を示さないという認識はもはや覆された感がある。しかも cefsulodin は選択的に緑膿菌にのみ抗菌作用があつて、起炎菌が緑膿菌であることが確定してから使用するべき二次選択剤と考えるのが適切であるが、本剤は広域スペクトルを備えているために、起炎菌不明の初診時において躊躇なく選択することができる点に著しい特色を有する。現今の院内感染とか opportunistic infection の起炎菌のビッグ3といわれる大腸菌、クレブシエラ、緑膿菌の3者をすべて包含したスペクトルを有する β -ラクタム系抗生剤としては、piperacillin, apalcillin に次ぐものと目され、セファロsporin 系抗生剤としては最初のものといえることができる。Cefotaxime など一連の新セファロsporin 剤は大腸菌、クレブシエラにはきわめてすぐれた抗菌力を有するが、緑膿菌には劣り、3菌種に対する抗菌力の間に不一致をみとめたのに対し、本剤はその差の少ないことが知られた。このような見地からも本剤への信頼感は大いにあるといえよう。

CPZ と piperacillin は側鎖の構造において OH 基1個の差があるのみであり、共通して緑膿菌をふくむ広域スペクトルを有することはこの部分の有する意義が大きいが示唆される。

本剤は注射後の血中濃度の上昇、持続も良好であり、代謝物は生成されず体内動態の面でも遜色はない。また本剤はヒトにおける検討において2g 投与後の胆汁中濃度は数千 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の高値に達し、一方、尿中回収率が20~30%の範囲にあることから、明らかに胆汁排泄型とみなすことができる。現在までに検討された多くのセファロsporin 剤のうちで、本剤はもっとも胆汁排泄率の高い部類に属することは確実であろう。このことが血中濃度の持続に寄与しているのであろう。したがって胆道感染症に対する効果が第一に期待しえよう。腎排泄の比率が他のセファロsporin 剤より少ないため、腎障害者、老人において、血中動態の変動に伴う薬剤の蓄積と副作用の出現を気にすることなく、もっとも安全に使用しうるセファロsporin 剤となりうる事が確かであろう。

本剤は1日2回投与で理論上は十分となり、集計上の有効率もすぐれたものがあつた¹⁾。1日4g (分2) 投与が過半数の症例に行なわれたが2g 投与でも有効率は高く、また尿中排泄率が比較的低いとはいっても、1

g投与後の尿中濃度は1,000~2,000 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上に上昇することが知られ,十分に尿路感染症に対して効果を発揮していることも示された¹⁾。本剤はきわめて有用性の高い薬剤として期待される。

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

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFOPERAZONE (T-1551)

KEIMEI MASHIMO*, OTOHIKO KUNII, KAZUFUTO FUKAYA,
YOSHIMITSU FUKUHARA and MICHIO WATANABE

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science,
University of Tokyo

* Recent address: Tokyo Welfare Pension Hospital

On a new cephalosporin derivative, cefoperazone (CPZ, T-1551), several experiments were performed. Antibacterial activity of CPZ against clinical isolates of gram-negative bacilli was excellent regardless of difference of species. The correlation of MICs between CPZ and CEZ or CTX showed that activity of CPZ exceeded the former but was somewhat inferior to the latter.

The serum, biliary and urinary levels of CPZ injected to rats treated with CCl_4 to cause acute and chronic liver injuries were determined comparing with normal rats. In CCl_4 treated rats, biliary excretion reduced in proportion to the increasing of urinary excretion. Only the serum level of chronically injured rats was higher than the other two groups.

Clinically CPZ was given to four cases. Bacteriuria due to *Pseudomonas aeruginosa* in a patient with indwelling catheter responded well. As a result, one case of post-operative cholangitis was good, and two patients with pyrexia of unknown origin who had been suspected of sepsis were fair. In one case eruption appeared after the eighth day of treatment. After the cessation of administration, it subsided gradually. The abnormal finding was not observed on the clinical laboratory tests.