Cefoperazone (T-1551) の基礎的・臨床的検討

中川圭一・渡辺健太郎・小山 優
川口義明・鈴木達夫・福井 洸
東京共済病院内科

Cefoperazone (CPZ, T-1551) は従来の cephalosporin 剤に比し，ことにグラム陰性桿菌に対し抗菌力がすぐれ，かつ抗菌スペクトルも広く，*P. aeruginosa* に対しても PIPC と同程度の抗菌力を示し，*H. influenzae* に対しては ABPC よりはるかにすぐれた抗菌力を示した。

本剤1g 静注後の血中濃度および尿中排泄率を CEZ のそれと cross over 法で検討したところ，CPZ の血中濃度は CEZ よりもやや高く half life も長かった。尿中排泄率は CEZ が24時間までに約100% なのに CPZ は約35% であった。

2例の胆道感染症の患者において1g 静注後の胆汁中濃度を測定したが，その peak 値は両者とも約 1,000 μg/ml であった。

慢性気道感染症の3例について喀痰内濃度を測定したが，2g 点滴で 8.2 μg/ml が最高であった。

臨床治験例は RTI 13例，BTI 7例，UTI 2例の計22例である。RTI 13例中有効8例，無効5例であったが，無効5例中4例は CPZ の非適応症例であり，難治感染症2例に有効であったことから，本剤は RTI に対し有効性の高い薬剤である。

BTI 7例中臨床症状のあった5例に対してはすべて有効，胆汁中に細菌をみとめた3例中2例に菌の消失をみた。

UTI 2例は複雑性尿路感染症であったが両例とも有効であった。

副作用として発疹が22例中2例あり，また GOT, GPT, ALP が投与前後に変動したものが4例あったが，いずれも BTI で本剤との関連はないものと考えられる。

以上の成績から CPZ は RTI, BTI, UTI に対し有用性の高い新しい抗生剤と考えられる。

新しく開発された cephalosporin 剤 cefoperazone (CPZ, T-1551) について基礎的，臨床的研究を行なったので報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

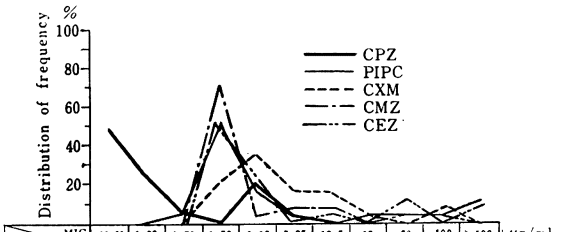
われわれの病院で臨床材料から分離した各種グラム陰性桿菌（以下 GNR）に対する CPZ の MIC を日本化学療法学会標準法に従い測定した[1]。接種菌量は over night culture の100倍希釈液を用いた。

2. 実験成績

E. coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Serratia marcescens, Proteus mirabilis の各25株，*Proteus vulgaris, Proteus rettgeri* の各20株および *Proteus inconstans* B 22株について CPZ の MIC を PIPC, CXM, CMZ, CEZ のそれと比較した。

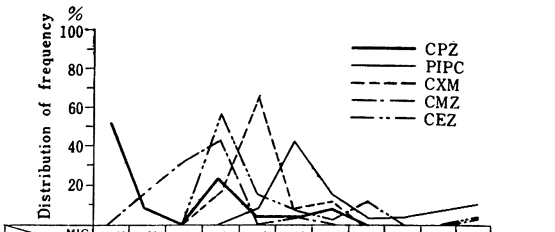
E. coli については Fig. 1に示すように，これら5剤のうち CPZ の抗菌力が最もすぐれ，25株中19株が ≦0.78 μg/ml の MIC を示した。*Klebsiella pneumoniae* においても Fig. 2 に示すように，CPZ が最もすぐれ25株中15株が ≦0.39 μg/ml の MIC を示し，次いで CMZ がすぐれ25株中23株が ≦1.56 μg/ml の MIC を示したが，CXM と CEZ はすべて ≧1.56 μg/ml の MIC を示した。*Enterobacter cloacae* についても Fig. 3 に示すように CPZ が最もすぐれ，その MIC は17株が ≦1.56 μg/ml であり，PIPC, CXM がこれに次ぎ CMZ, CEZ には耐性であった。*Serratia marcescens* に対しては Fig. 4 に示すように，CPZ と PIPC が最もすぐれ21株が ≦6.25 μg/ml の MIC であり，CMZ, CXM の MIC は ≧12.5 μg/ml で感受性はかなり劣り，CEZ に対してはすべて耐性であった。*Proteus mirabilis* に対しては Fig. 5 に示すように CPZ の MIC は ≦0.78 μg/ml で CXM とほぼ同様で，PIPC より若干劣り，CMZ, CEZ よりすぐれた感受性を示した。*Proteus vulgaris* に対しては Fig. 6 に示すように CPZ は 1.56～>100 μg/ml の幅広い MIC を示し，CXM, CEZ よりはすぐれているが，CMZ よりは若干劣る感

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates
Escherichia coli 25 strains
(10^6CFU/ml)



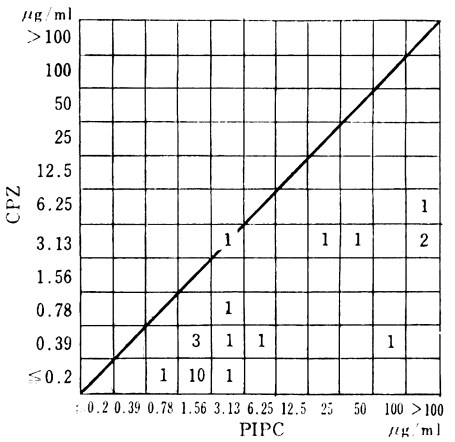
Drug \ MIC	≦0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	μg/ml
CPZ	12	6	1		5	1						
PIPC			1	13	4	1		1	1	1	3	
CXM				5	9	4	4	1		2		
CMZ				18	1	2	2		1	1		
CEZ				13	6		1		3		2	

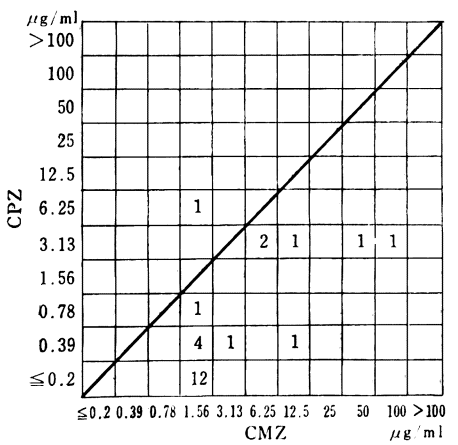
Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates
Klebsiella pneumoniae 25 strains
(10^6CFU/ml)



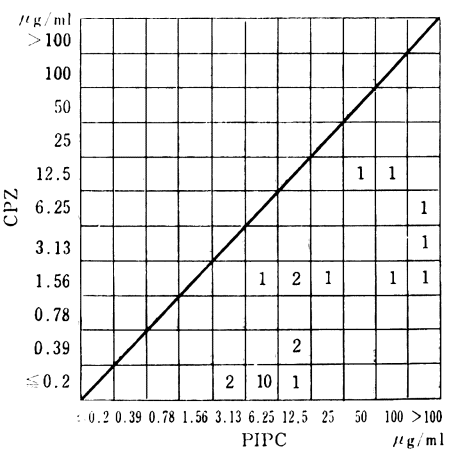
Drug \ MIC	≦0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	μg/ml
CPZ	13	2		6	1	1	2					
PIPC					2	11	5	1	1	2	3	
CXM				4	16	2	3					
CMZ		4	8	11		1					1	
CEZ				14	4	2	1	3			1	

Correlogram
Escherichia coli
(10^6 CFU/ml)
n=25





Correlogram
Klebsiella pneumoniae
(10^6 CFU/ml)
n=25



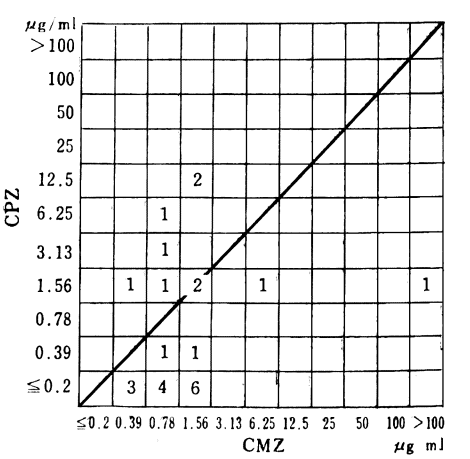
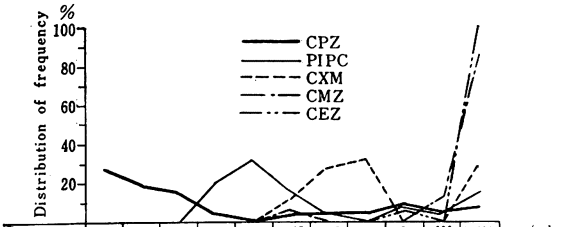
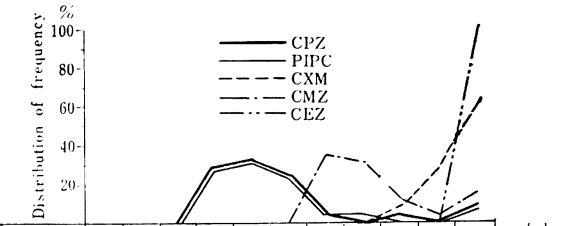


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates
Enterobacter cloacae 25 strains
(10^6CFU/ml)



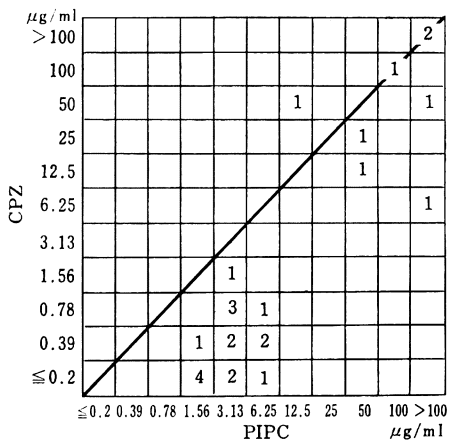
Drug \ MIC	≦0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	μg/ml
CPZ	7	5	4	1		1	1	1	2	1	2	
PIPC				5	8	4	1		2	1	4	
CXM						3	7	8			7	
CMZ						1				3	21	
CEZ									1		24	

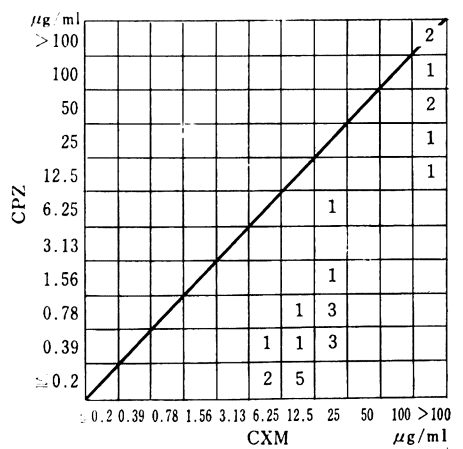
Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates
Serratia marcescens 25 strains
(10^6CFU/ml)



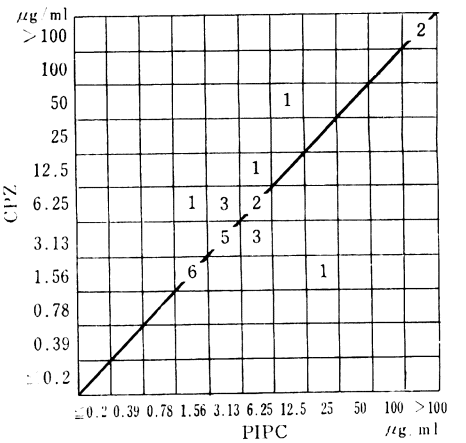
Drug \ MIC	≦0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	μg/ml
CPZ				7	8	6	1		1		2	
PIPC				7	8	6	1	1			2	
CXM									2	7	16	
CMZ							9	8	3	1	4	
CEZ											25	

Correlogram
Enterobacter cloacae
(10^6 CFU/ml)
n=25





Correlogram
Serratia marcescens
(10^6 CFU/ml)
n=25



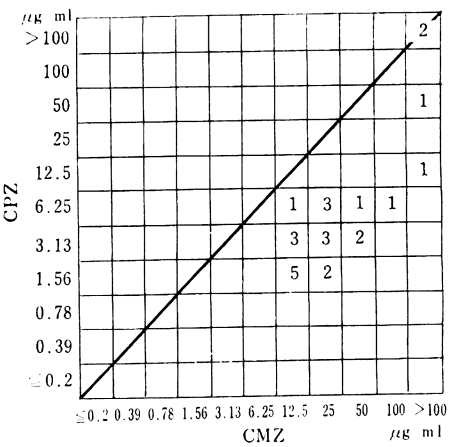
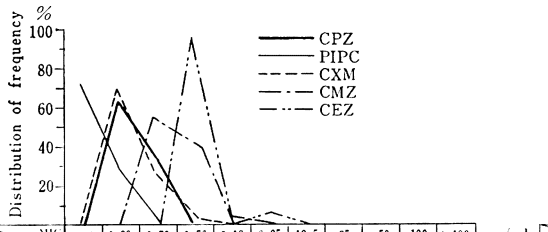
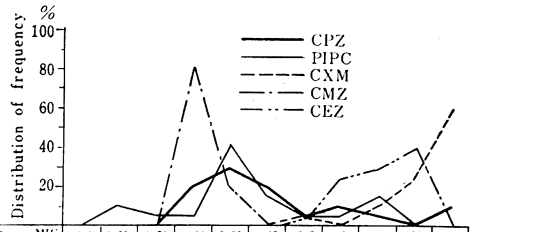


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates
Proteus mirabilis 25 strains
(10^6CFU/ml)



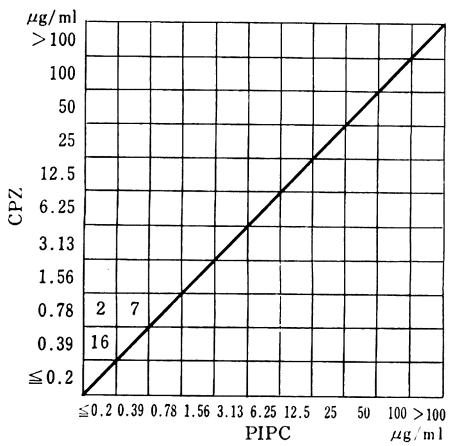
Drug \ MIC	≦0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	μg/ml
CPZ		16	9									
PIPC	18	7										
CXM		17	7	1								
CMZ			14	10	1							
CEZ				24		1						

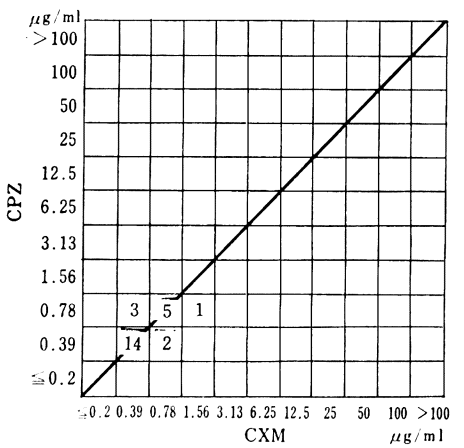
Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates
Proteus vulgaris 20 strains
(10^6CFU/ml)



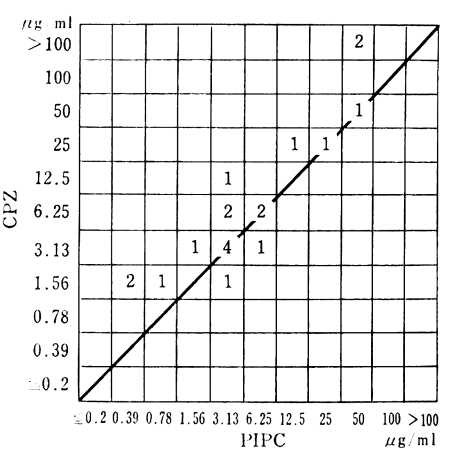
Drug \ MIC	≦0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	μg/ml
CPZ				4	6	4	1	2	1		2	
PIPC		2	1	1	8	3	1	1	3			
CXM							1		2	5	12	
CMZ				16	4							
CEZ							1	5	6	8		

Correlogram
Proteus mirabilis
(10^6 CFU/ml)
n=25





Correlogram
Proteus vulgaris
(10^6 CFU/ml)
n=20



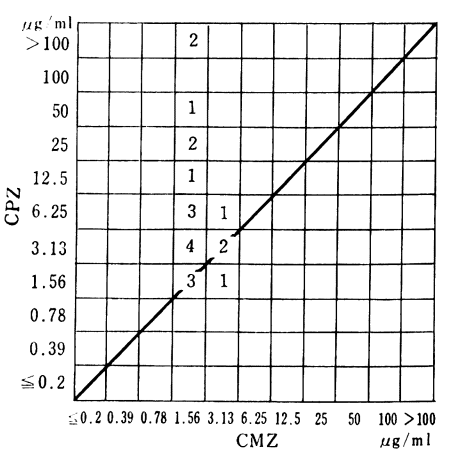
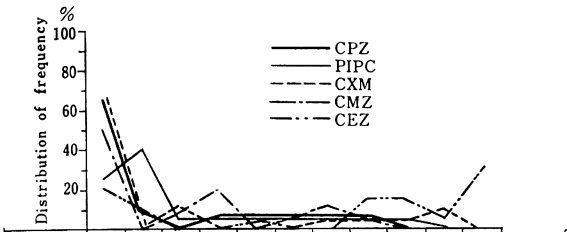
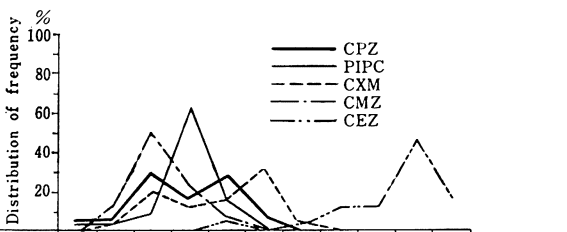


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates
Proteus rettgeri 20 strains
(10^6CFU/ml)



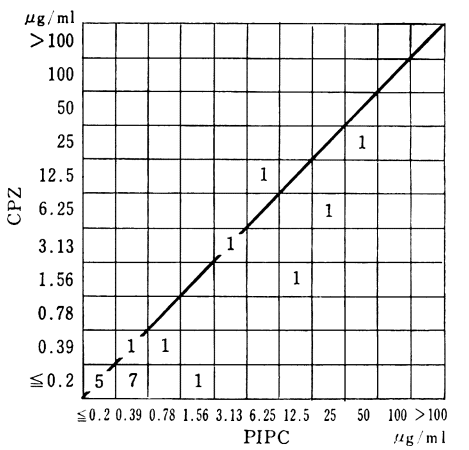
Drug \ MIC	≦0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	μg/ml
CPZ	13	2		1	1	1	1	1				
PIPC	5	8	1	1	1	1	1	1	1			
CXM	13		2				1	1	1	2		
CMZ	10		2	4		1	2	1				
CEZ	4	2			1			3	3	1	6	

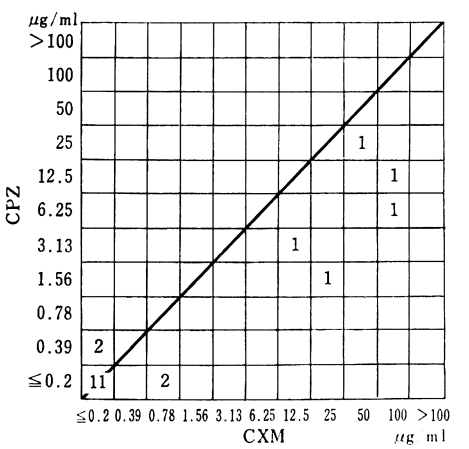
Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates
Proteus inconstans B 22 strains
(10^6CFU/ml)



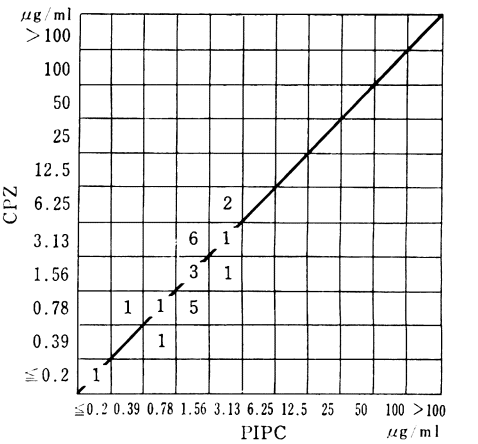
Drug \ MIC	≦0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	μg/ml
CPZ	1	1	7	4	7	2						
PIPC	1	1	2	14	4							
CXM		1	5	3	4	8	1					
CMZ		3	11	6	2							
CEZ					1		1	3	3	10	4	

Correlogram
Proteus rettgeri
(10^6 CFU/ml)
n=20





Correlogram
Proteus inconstans B
(10^6 CFU/ml)
n=22



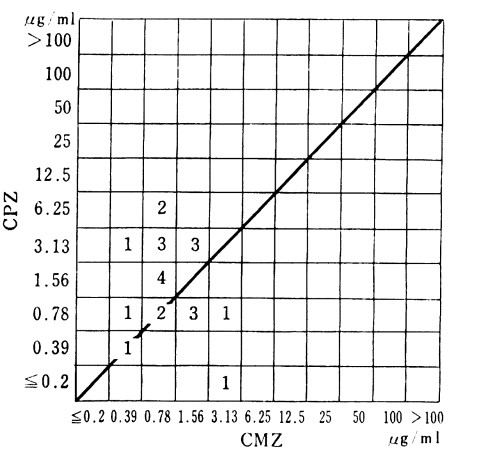
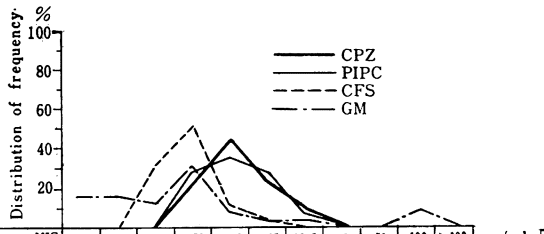
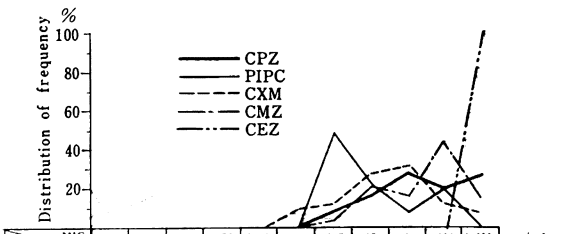


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates
Pseudomonas aeruginosa 25 strains
(10^6CFU/ml)



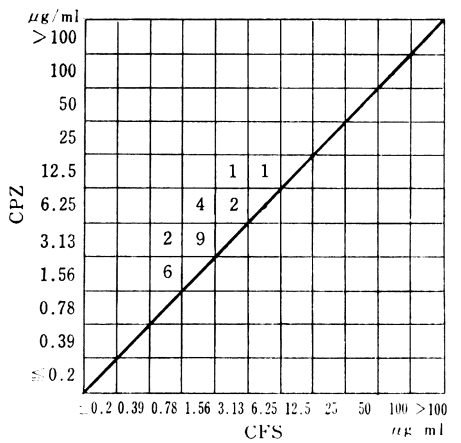
Drug \ MIC	≦0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	μg/ml
CPZ				6	11	6	2					
PIPC				7	9	7	2					
CFS			8	13	3	1						
GM	4	4	3	8	2	1	1			2		

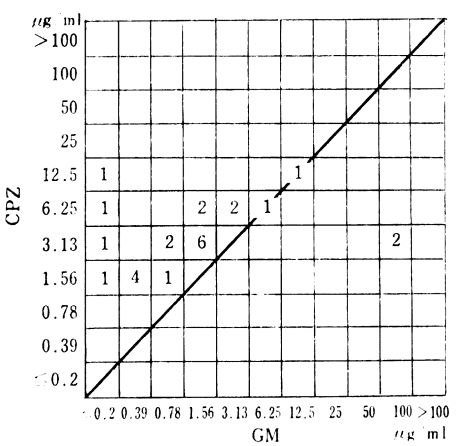
Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates
Acinetobacter calcoaceticus 25 strains
(10^6CFU/ml)



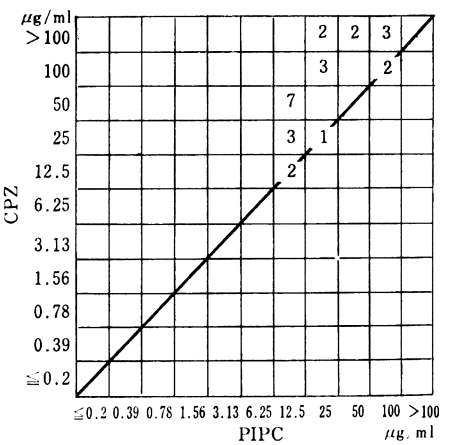
Drug \ MIC	≦0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	μg/ml
CPZ							2	4	7	5	7	
PIPC							12	6	2	5		
CXM						2	3	7	8	3	2	
CMZ							1	5	4	11	4	
CEZ											25	

Correlogram
Pseudomonas aeruginosa
(10^6 CFU/ml)
n=25





Correlogram
Acinetobacter calcoaceticus
(10^6 CFU/ml)
n=25



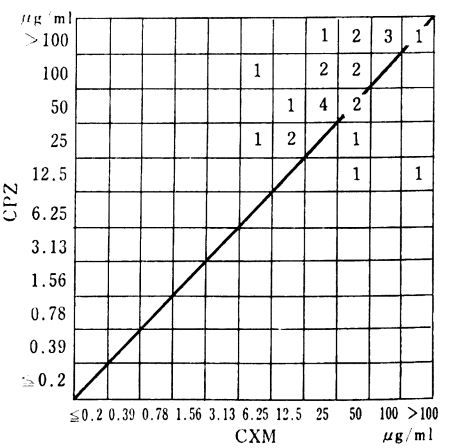
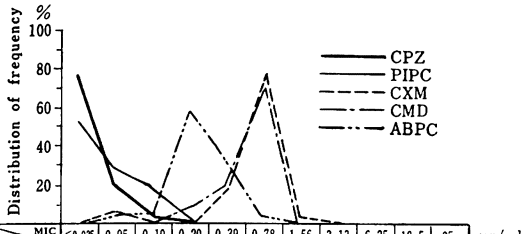
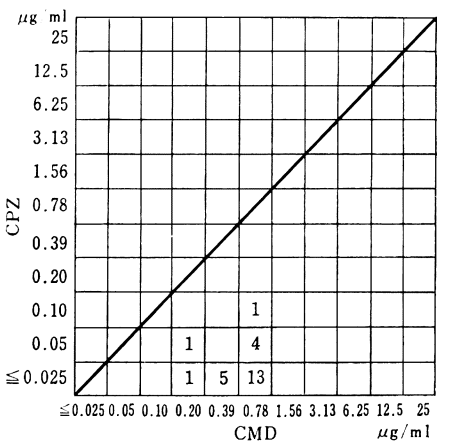


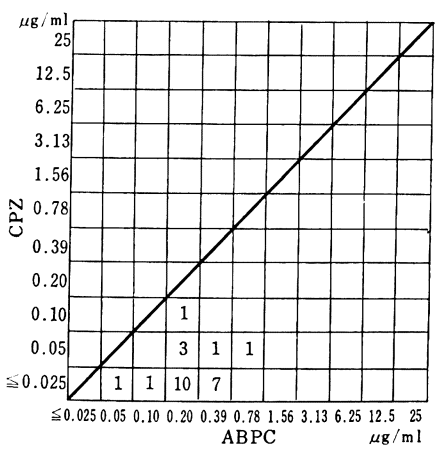
Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates
Haemophilus influenzae 25 strains
(10^6CFU/ml)



Drug \ MIC	≦0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	μg/ml
CPZ	19	5	1									
PIPC	13	7	5									
CXM		1			4	19	1					
CMD				2	5	18						
ABPC		1	1	14	8	1						

Correlogram
Haemophilus influenzae
(10^6 CFU/ml)
n=25





受性を示した。*Proteus rettgeri* に対しては Fig. 7 に示すように CPZ の MIC は20株中15株が ≦0.39 μg/ml を示し，他剤よりややすぐれた感受性を示した。*Proteus inconstans* B に対しては Fig. 8 に示すように CPZ は ≦0.2～6.25 μg/ml の MIC を示し，CEZ を除く他の3剤とほぼ同様の感受性を示した。*Pseudomonas aeruginosa* 25株に対する CPZ の MIC を PIPC, CFS, GM と比較したところ Fig. 9 に示すように PIPC とほぼ同様の成績で CFS, GM よりはやや劣る成績を示した。*Acinetobacter calcoaceticus* 25株に対しては Fig. 10 に示すように ≧12.5 μg/ml の MIC を示し，CEZ を除く他の3剤よりすぐれているとはいえなかった。また *H. influenzae* 25株に対しては Fig. 11 に示すように ABPC, CMD, CXM に比しすぐれた感受性を示し PIPC とほぼ同等であった。

II. 吸収および排泄

1. CPZ 濃度測定法

CPZ 投与後の血清中濃度，尿中濃度，胆汁中濃度，喀痰内濃度について測定した。

測定方法は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を test organism とするカップ法（喀痰の場合は paper disc 法）で，medium は tryptosoy agar (Eiken) を用いた。標準曲線は血清中濃度測定にはヒト血清で希釈したものを用い，尿，胆汁，喀痰内濃度測定には 1/15 M phosphate buffer solution (PBS, pH 7.0) で希釈したものを用いた。なお，CEZ は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を test organism とした。

2. 実験成績

1) CPZ 1g静注時の血清中濃度および尿中排泄率

健康成人男子3例に対し，本剤1g 静注時の血清中濃度および尿中排泄率を CEZ のそれと比較した。Fig. 12, 13 に示すように，CPZ の血清中濃度は15分後，191 μg/ml, CEZ のそれは 164.7 μg/ml, 1時間後，CPZ 104.7 μg/ml, CEZ 88.7 μg/ml, 6時間後 CPZ 16.5 μg/ml, CEZ 9.1 μg/ml で CPZ の half life は128分，CEZ のそれは95分であった。尿中回収率は24時間までに CPZ は36.5%，CEZ は 101.4% であった。

2) CPZ 2g点滴注入後の血清中濃度

肺炎＋膿胸の症例 (Table 4, No. 1) に CPZ 1回3g 点滴1日2回17日間，次いで1回2g 点滴1日2回35日間と長期投与したが，1日4g 投与にしてから3日目の第1回目の投与の際の血清中濃度を測定した。結果は Table 1 に示すように，投与前の値が 5.1 μg/ml を示し投与30分で 123.5 μg/ml，点滴終了時の1時間後の

Fig. 12 Serum level of CPZ and CEZ after intravenous administration of 1g in cross over

Drug \ Time (hr)	Serum level (μg/ml) 1/4	1/2	1	2	4	6	8	T 1/2 (min)
CPZ	191.0±14.3 (31.2±2.6)	143.7±14.6 (22.8±2.5)	104.7±10.7 (16.4±1.7)	53.9±7.6 (7.9±0.7)	25.5±6.5 (4.7±0.5)	16.5±3.0 (2.7±0.5)	9.8±2.3 (1.8±0.5)	128
CEZ	164.7±15.3 (31.7±2.6)	114.3±14.6 (22.0±3.2)	88.7±8.1 (16.0±1.5)	55.3±5.0 (9.6±0.7)	22.0±2.6 (4.2±0.5)	9.1±1.6		95

( ) : Standard ; 1/15M PBS

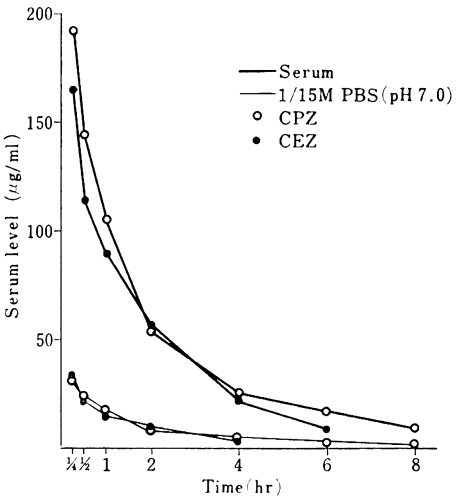


Fig. 13 Urinary excretion of CPZ and CEZ after intravenous administration of 1g in cross over

Drug	Time (hr)	0～1	1～2	2～4	4～6	6～8	8～12	12～24	Total recovery (%)
CPZ	Urinary concentration (μg/ml)	1,961±622	694±223	268±74	262±118	137±45	79±23	24±11	36.5±5.5
	Urinary recovery (%)	16.5±0.9	5.9±1.2	6.6±1.4	3.6±1.2	1.0±0.2	1.8±0.6	0.9±0.3	
CEZ	Urinary concentration (μg/ml)	2,638±518	1,379±274	632±232	318±70	204±6	90±13	13±1	101.4±2.8
	Urinary recovery (%)	49.2±2.7	16.6±1.7	20.3±4.1	7.8±0.7	3.6±0.5	3.0±0.4	1.1±0.1	

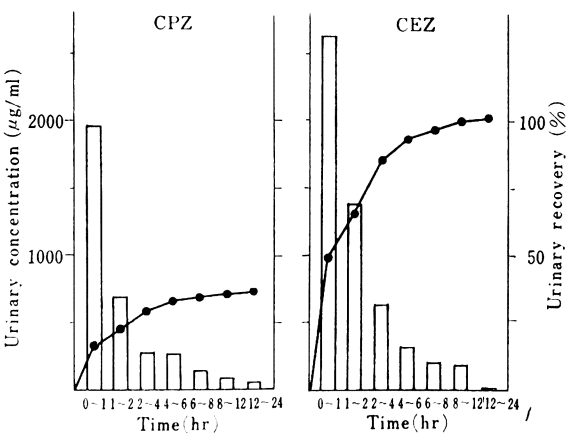


Table 1 Serum level of CPZ after drip infusion of 2 g

Time after administration (hr)	Before	1/2	2	4	6
Serum level (μg/ml)	5.1	123.5	59.5	33.0	20.0

Table 2 Serum and biliary levels of CPZ after intravenous administration of 1 g

Case 1

Time after administration (hr)	1/2	1	2
Serum level (μg/ml)	101.3	81.5	56.8
Biliary level (μg/ml)	108	680	1,053

Case 2

Time after administration (hr)	1/2	1	1 1/2	2	4	6
Serum level (μg/ml)	96.0	96.0	—	74.0	52.0	45.0
Biliary level (μg/ml)	250.0	540.0	800.0	320.0	—	—

Table 3 Serum and sputum levels of CPZ after administration

2 g di 31 y. F, Chronic bronchitis (Cystic bronchiectasis)

Time after administration (hr)	1	2	4	6
Serum level (μg/ml)	460.0	460.0	368.0	250.0
Volume of sputum (ml)	1.0	1.5	1.5	2.0
Quality of sputum	MH	MH	MH	MH
Sputum level (μg/ml)	6.3	7.8	6.5	8.2

MH : Mucous-haemorrhagic

3 g di 81 y. M, Infected brochiectasis

Time after administration (hr)	1/2	1	2	4	6	8
Serum level (μg/ml)	42.5	112.5	280.0	230.0	160.0	90.0
Sputum level (μg/ml)	0	0	0.6	0	0	0

2 g iv 56 y. M, Chronic bronchitis

Time after administration (hr)	1/2	1	2	4	6	8
Serum level (μg/ml)	78.0	41.0	23.0	3.9	1.3	0.36
Volume of sputum (ml)	—	4.0	8.0	6.0	8.0	9.0
Sputum level (μg/ml)	—	0.8	0.6	trace	0	0

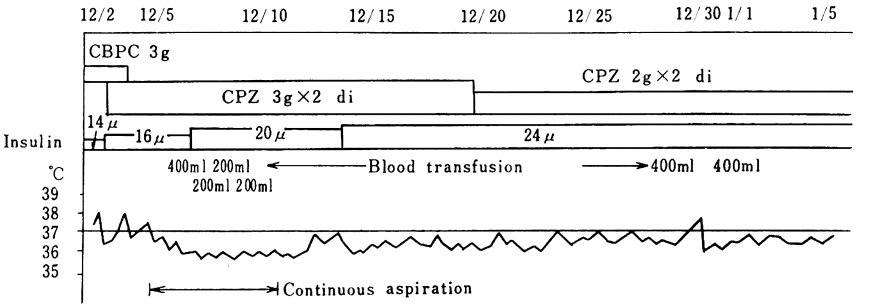
Table 4 Clinical result of CPZ

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Isolated organism	Dosis			Effect		Side effect	Remark
						Dairy dose (g×time)	Method	Duration (day)	Overall clinical	Bacteri-ological		
1	Y. O.	44	M	Pneumonia Pyothorax	*Acinetobacter* *Peptostrepto-coccus*	3×2 2×2	di	17 35	+ +	? +	—	
2	E. K.	66	M	Pneumonia Pyothorax	*H. influenzae* Culture (−)	2×2	di	31	+	+	—	Lung cancer
3	O. K.	23	M	Pneumonia	Normal flora	1×1 1×1	di iv	5	++	?	—	CTX 4 g×5 days (Poor)
4	K. A.	57	F	Pneumonia (Middle lobe)	Normal flora	1×1 1×1	di iv	16	+	?	—	
5	M. H.	67	M	Pneumonia Pleurisy	Normal flora	2×2 3×2	di, iv di, iv	5 3	−	?	Eruption	
6	T. A.	61	F	Pneumonia Lung TB	Normal flora	1×1 1×1	di iv	14	+	?	−	CEZ 2 g×6 days (Poor)
7	C. I.	60	F	Chronic bronchitis	*Klebsiella*	2×2	di	17	++	+	—	
8	F. K.	79	M	Bronchitis Bronchial abscess	*S. pneumoniae* *H. influenzae*	1×1 1×1	iv im	16	+	+	—	
9	F. A.	62	M	Bronchiectasis	*P. aeruginosa* *H. influenzae*	2×2	di	31	−	− +	—	CEZ 3 g×10 days (Poor) *P. aeruginosa* 25* (10^8) 12.5 (10^6)
10	W. A.	81	F	Bronchiectasis Liver cirrhosis	*Klebsiella* *P. aeruginosa*	3×2	di	16	−	−	—	CEZ 3 g×11 days (Poor) *P. aeruginosa* 100 (10^8) 100 (10^6)
11	F. K.	63	F	Bronchiectasis Lung TB	*P. aeruginosa*	1×2	di	21	−	−	—	*P. aeruginosa* 100 (10^8) 25 (10^6)
12	S. Y.	71	M	Secondary infection Lung TB	Normal flora	1×2	iv	14	−	?	—	CTX 2 g×14 days (Poor)
13	Y. N.	31	F	Chronic bronchitis Cystic brochiectasis	*E. coli*	2×1 2×1	di iv	18	++	+	—	*E. coli* 6.25 (10^6)

14	S. A.	77	F	Cholecystitis, Cholelithioasis (Cancer of the caput pancreatis?)	*Acinetobacter*	1×2 1×1, 2×1 1×2	di, iv iv, di di, iv	2 23 11	+	?	—	CEZ 2 g×2 days (Poor) *Acinetobacter*>100 (10^8) 50 (10^6)
15	S. A.	77	F	Cholecystitis Cholelithioasis (Cancer of the caput pancreatis?)		1×2	di	15	+	?	—	AMPC 1 g×5 days (Poor) Eruption (CEZ)
16	T. A.	60	F	Cholangitis	*P. morganii*	1×2	di	14	−	−	—	CTX 2 g×14 days (Poor) Cholecystectomy (10 years old) *P. morganii* 1.56 (10^8) 1.56 (10^6)
17	T. A.	60	F	Cholangitis	*E. coli*	1×2	di	10	／	+	Eruption	
18	H. T.	37	M	Cholecystitis		1×2	im di, iv	3 10	++	?	—	Bile culture (−) (After 5 days)
19	E. F.	71	M	Cholecystitis Cholelithioasis		1×2 1×1	di, iv di	6 2	++	?	—	
20	T. M.	78	F	Cholangitis	*E. coli*	1×2	di	15	+	+	—	CET 4 g×9 days (Poor) Cholecystectomy (10 years old)
21	S. A.	77	F	Acute cystitis	*Klebsiella*	1×2	di	15	+	?	—	AMPC 1 g×5 days (Poor) CEZ 2 g×3 days (Poor)
22	S. K.	56	F	Chronic cystitis (Catheter)	*P. aeruginosa* *P. morganii* *Enterococci*	1×1 1×1	di iv	15	+	+	—	*P. aeruginosa* 6.25 (10^8) 3.13 (10^6) *P. morganii* >100 (10^8) 25 (10^6)

* MIC (μg/ml)

Fig. 14 Case 1 Y. O. 44y. M, Pneumonia, Pyothorax (Diabetic nephropathy)



ESR	139/144				128/142		125/162		
CRP	6(+)						5(+)		
WBC	18300	24800	19200	12700	15600	15500	9700	11800	10400
Hb	10.0	9.5	7.9	11.2	10.2	9.8	9.1	8.4	10.5
Neutro.(%)	88	91		86	88	87	83	85	79
Organisms	*Peptostreptococcus*(pleural effusion)								
	Acinetobacter(sputum)				*Enterococci*(sputum)		*Enterococci*(sputum)		
TP	6.4	5.6		6.2	6.1		6.4		6.6
A/G	0.5	0.4		0.4	0.4		0.3		0.4
BUN	22.0	27.3	21.7	13.5	17.1	28.7	28.2		33.2
Creat.	1.3	1.2	0.9	0.9	1.0	0.9	1.0		1.0
GOT	7				7	11	8		12
GPT	3				5	7	3		5
ALP	8.9				8.9	11.4	11.5		12.5

値が 113.3 μg/ml, 6時間後でも 20 μg/ml を示した。

3) CPZ 投与後の血清中濃度および胆汁中濃度

2例の患者において CPZ 1g one shot 静注後の血清中濃度および胆汁中濃度を測定した。胆汁は2例とも十二指腸ゾンデによって採取された。

症例1 60歳 女 (Table 4, No. 16)：胆のう摘出後の胆道炎の患者で結果は Table 2 の case 1 に示すように2時間後の胆汁には 1,053 μg/ml の高濃度に CPZ が排泄された。

症例2 37歳 男 (Table 4, No. 18)：急性胆のう炎の患者で一応急性症状が改善してから本試験を行なったが Table 2 の case 2 に示すように，本例においても 1½時間後に case 1 と同様血中濃度を上廻る 800 μg/ml の高濃度に CPZ が胆汁中に排泄された。

4) CPZ 投与後の血清中濃度および喀痰内濃度

3例の慢性気道感染症例において血清中濃度および喀痰内濃度を測定した。喀痰の homogenization は stomacher という器具で行なった。採取した喀痰をポリエチレンの袋に入れこれと等量の 1/15 M PBS (pH 7.0) を加え，stomacher にかけて約1分間 homogenize する。これについて CPZ の濃度を paper disc 法で測定した。

3例の成績は Table 3 に示すように投与量は2g，3g点滴各1例，2g静注1例で，点滴例はいずれも高い血中濃度を示している。2g点滴例のみ最高 8.2 μg/ml の喀痰内濃度を示したが，他の2例ではいずれも 1 μg/ml 以下であった。

Ⅲ. 臨 床 成 績

本剤による治験例は総計 22 例で呼吸器感染症 (RTI) 13例，胆道感染症 (BTI) 7例，尿路感染症 (UTI) 2例である。臨床成績一覧表は Table 4 に示されている。

1. RTI

RTI 13例について，その経過の概略および効果判定について述べてみよう。

症例1 44歳 男：基礎疾患として diabetic nephropathy がある患者で 1977 年 12 月 2 日呼吸困難，発熱，咳嗽，喀痰を主訴として入院。本例の経過は Fig. 14，胸部 X 線所見は Fig. 15, 16, 17に示されている。入院時の胸部 X 線像は Fig. 15 にみられるように胸水を伴った肺炎であり，胸水は膿性で *Peptostreptococcus* が検出され，喀痰からは *Acinetobacter* が検出された。重症であったので CBPC 2日間投与後，本剤に変更，1日量3g×2回点滴としたところ Fig. 14 にみるように体温は間もなく下ったが，呼吸困難がとれないので持続吸引を行なったところ胸水はひけなくなり6日間で中止，以後呼吸困難もなくなり，体温も落ち着き胸部X線像も Fig. 17 にみられるように漸次改善はしたものの，白血球数>10,000，胸水もなお残存したので1月24日外科へ転科，外科的処置を加えて治癒した。本例に対しては CPZ のみで治癒せしめることはできなかったが，外科的処置を行なえる状態にまで改善せしめえたこ

Fig. 15 Case 1 2nd. Dec.

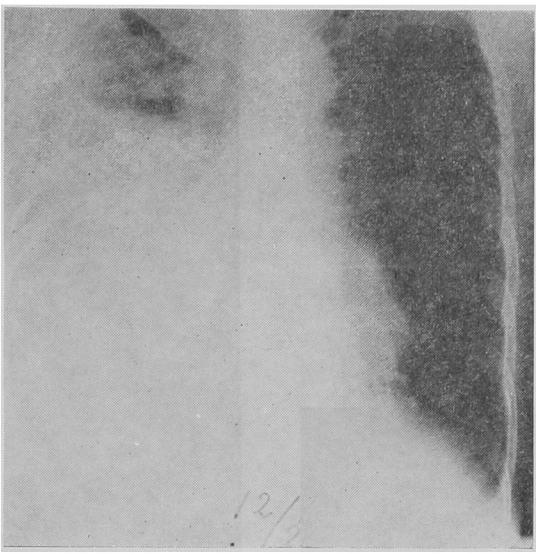


Fig. 16 Case 1 16th. Dec.

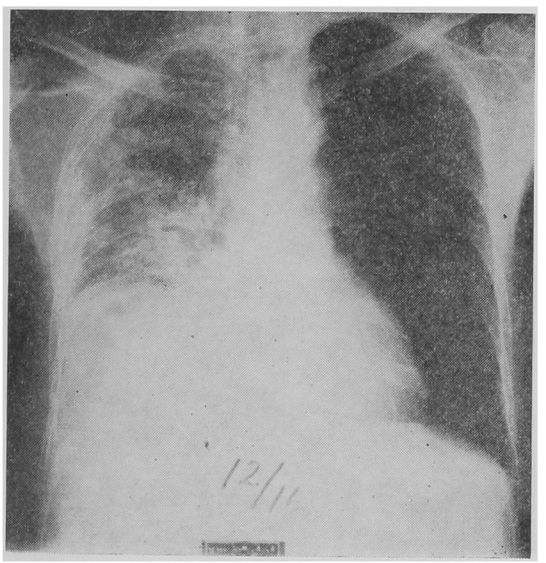
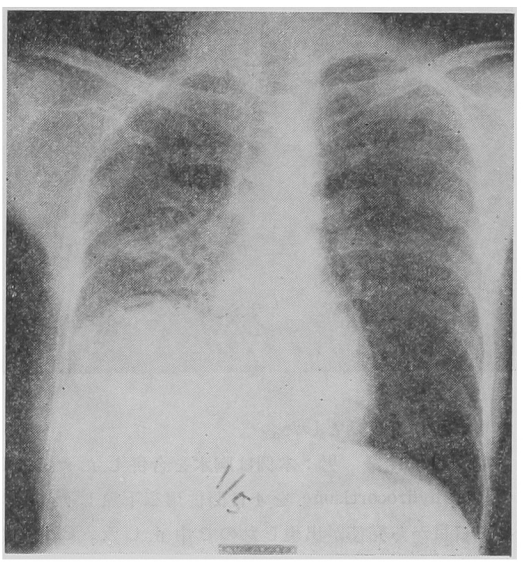


Fig. 17 Case 1 5th. Jan.



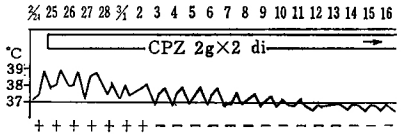
とは CPZ の効果であると考えられる。

症例2 66歳 男：1978年1月頃から微熱，咳嗽があり，呼吸困難，発熱，咳嗽，喀痰，右胸痛を主訴として2月24日入院。入院日の胸部X線像は Fig. 19 に示されているが，胸水貯溜所見が主体である。胸水は膿性で球菌が証明されたが培養（−）であった。喀痰からは *H. influenzae* が検出された。CPZ 1日4g で治療を開始したが，その経過は Fig. 18 に示されるように，外科的処置を行なわずに治癒せしめることができた。胸部X線像の推移は Fig. 19, 20, 21 にみられるように完治せしめるには至らなかったが，後に右下肺野に肺癌があることが確認された。

症例3 23歳 男：右下肺野の肺炎であったがcefotaxime 1日2g 5日間で肺陰影悪化したので本剤1日2g に変更，4日目に胸部X線像で陰影消失し，有効とした。しかし本例は白血球増多なく，mycoplasma CF 抗体は有意の上昇を示さなかったが，寒冷凝集反応が256倍と上昇，PAP の可能性もあった。

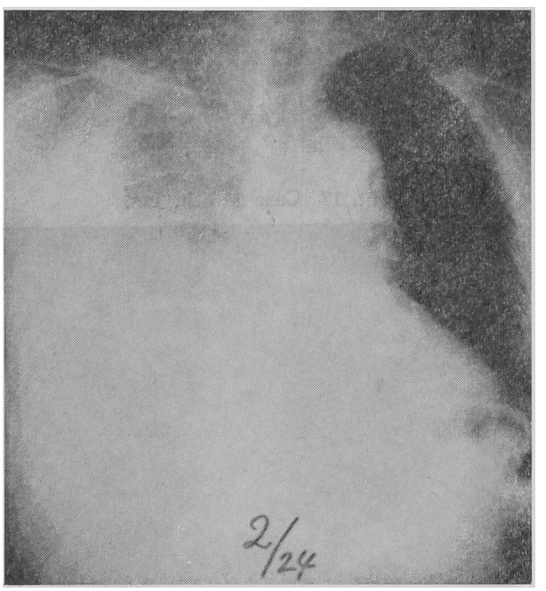
症例4 57歳 女：右中葉の肺炎で1日2g投与で2週後には胸部X線像で陰影はほとんど消失，白血球増

Fig. 18 Case 2 E.K. 66 y. M, Pneumonia, Pyothorax



Dyspnea	+ + + + + + +	− − − − − − − − − − − − − − −	
Organism in sputum	*H.influenzae*	Normal flora	
WBC	17500	10300	9500
Neutro.	88%	82%	86%
ESR	80mm	115mm	116mm
GOT	27	17	24
GPT	20	14	18
ALP	18.8	36.7	18.6
BUN	19.8	12.6	
Creat.	1.2	1.1	

Fig. 19 Case 2 24th. Feb.



多も改善し，有効とした。

症例5 67歳 男：本例は胸水を合併したためCPZの外にhydrocortisoneを4日間併用し下熱したが，投与8日目から発疹が出現したので中止した。CPZの投与を中止した時点で肺炎陰影は改善していなかったので無効とした。

症例6 61歳 女：古い肺結核に合併した両下肺野の肺炎でCEZ 1日2g 6日間で効なく，CPZ 1日2g投与したところ翌日より下熱しはじめ，投与7日後には白血球の正常化，赤沈値の改善，14日後の胸部X線像でもかなり陰影が消失したので有効とみとめた。

症例7 60歳 女：慢性気管支炎の急性増悪で咳嗽，喀痰，呼吸困難，チアノーゼがあり，重症であったので，本剤1日4g使用したところ，投与7日目には自覚症状の改善，赤沈値，CRPの改善，血液ガスの改善がみられ著効とした。喀痰中からは*Klebsiella*が検出されたが投与7日後には消失した。

Fig. 20 Case 2 17th. Mar.

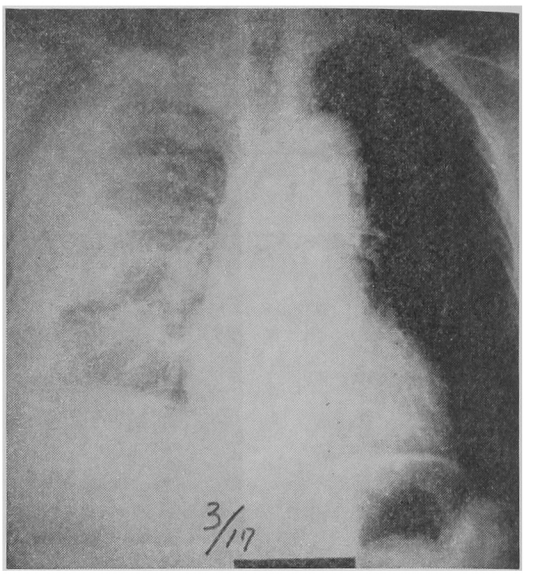


Fig. 21 Case 2 15th. Apr.

症例8 79歳 男：気管支膿瘍に合併した二次感染でCPZ投与後下熱，白血球増多の改善，喀痰量の減少がみられたので臨床的に有効とした。細菌学的には CPZ投与前に検出された*S. pneumoniae*, *H. influenzae*は投与7日後には消失し，代って*Streptococcus faecalis*が検出されたが，細菌学的にも有効とした。

症例9 62歳 男：感染を伴った気管支拡張症で，*H. influenzae*, *P. aeruginosa*が喀痰から検出され，1日

Fig. 22 Case 13 Y. N. 31 y. F, Chronic bronchitis (Cystic bronchiectasis)

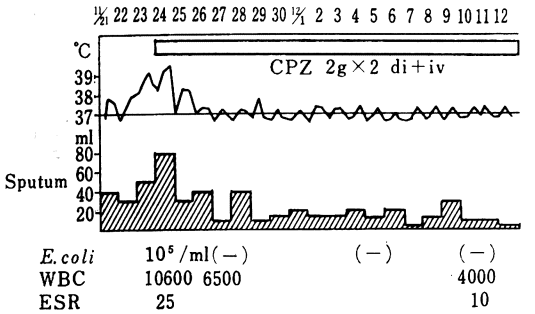


Fig. 23 Case 18 H. T. 37 y. M, Cholecystitis

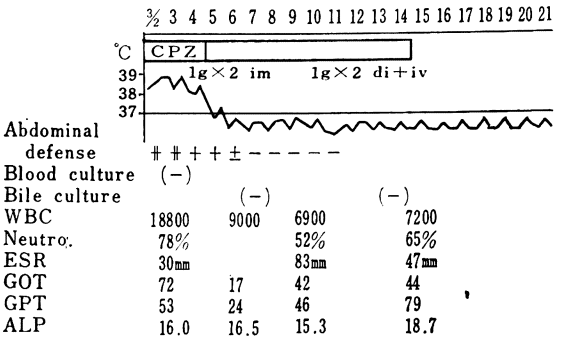
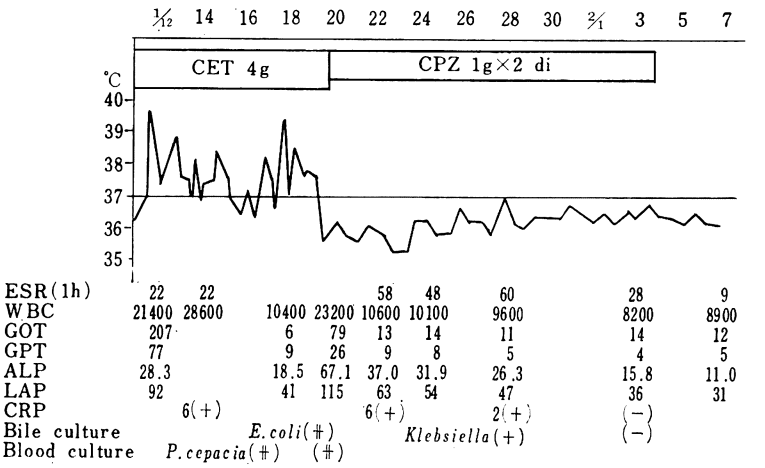


Fig. 24 Case 20 T. M. 78 y. F, Cholangitis



の喀痰量 250 ml の重症例で CPZ 投与により一応 *H. influenzae* は消失したが臨床的には無効であった。

症例10 81歳 女：本例も重症の気管支拡張症で1日6g投与で無効であったが，*P. aeruginosa* に対する CPZ の MIC は 100 μg/ml であった。

症例11 63歳 女：古い肺結核に気管支拡張症を伴い *P. aeruginosa* の二次感染をくり返している患者であるが，本例に CPZ 1日2g投与では無効であった。本例の *P. aeruginosa* に対する CPZ の MIC は 10^6/ml 接種で 25 μg/ml を示した。

症例12 71歳 男：微熱，白血球増多，咳嗽，喀痰を主訴として入院。喀痰内細菌は normal flora であったが，本剤2g，2週間使用したが改善はみられなかった。数回の結核菌培養でわずかに1回喀痰から1コロニー検出されたこと，右下肺野に古い結核性陰影があったことおよび本剤投与後抗結核剤投与により改善したことから本例の主病は肺結核であったと考えられる。

症例13 31歳 女：気管支拡張症が基礎疾患としてあり，慢性気管支炎の病像を呈する患者である。今回は発熱，白血球増多，喀痰量増量の急性増悪の状態になったので CPZ 1日4g投与したところ，Fig. 22 にみられるように間もなく諸症状改善し，喀痰中 *E. coli* も消失したので著効とみとめた。本例の *E. coli* に対する CPZ の MIC は 6.25 μg/ml であった。

以上が RTI 13例の経過の概要であるが13例中有効以上が8例，無効が5例であった。

Table 5 Laboratory findings before and after administration of CPZ

Case No.	Hematology																				Liver function						Renal function			
	RBC (×10⁴)		Hb (mg/dl)		Ht (%)		WBC		Differential										Plat. (×10⁴)		GOT (IU)		GPT (IU)		ALP (K. A.)		BUN (mg/dl)		Creat. (mg/dl)	
									Eos.		Baso.		Neutro.		Lymph.		Mono.													
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	339	382	10.0	10.2	30.8	29.0	18,300	8,400	0	3	0	0	88	64	9	32	4	2	37.4	19.1	7	9	3	5	8.5	6.0	22.0	24.1	1.3	1.0
2	382	391	12.2	10.4	37.6	30.5	17,500	7,200	0	1	0	2	88	58	8	34	4	5	38.5	26.2	27	12	20	10	18.8	12.6	19.8	17.2	1.2	0.9
3	439	455	14.6	14.6	38.5	40.4	6,100	7,900	3	3	0	0	65	62	28	29	4	6	17.0	29.7	9	12	6	8	4.2	4.8				
4	372	419	12.0	13.0	35.7	39.3	15,600	5,100	0	0	0	1	82	52	14	45	4	2	14.2	21.8	18	24	22	20	8.0	6.8	16.2	12.6	0.9	0.7
5	486	455	13.6	13.8	44.6	45.6	15,800	12,800	0	0	0	0	78	85	18	12	4	3	23.2	16.2	25	13	14	11	4.4	4.7	16.9	15.6	1.1	0.9
6	476	404	13.4	11.7	39.4	35.5	9,600	4,800	28	8	0	1	54	59	15	27	3	5	24.7	26.8	7	9	5	5	6.2	6.3		12.7		0.8
7	479	452	16.1	14.7	48.8	42.7	11,200	3,800	0	4	0	0	79	50	18	46	3	0	19.7	14.5	14	13	7	9	9.4	8.1	13.1	10.4	0.8	0.9
8	433	412	12.9	12.1	39	37.7	14,200	9,200	0	1	0	1	86	72	11	19	3	7	18.2	20.3	15	15	7	7	7.9	7.0	14.9	10.5	1.2	1.1
9	406	449	12.7	14.1	37.8	42.1	7,700	4,000	0	1	1	0	75	30	21	61	3	8	26.3	26.2	8	11	2	6	2.6	4.3	14.0	17.0	1.0	1.0
10	404	358	11.2	10.5	36.9	34.2	7,100	5,200	8	10	0	1	69	64	20	18	2	8			17	14	10	3	6.6	6.4	31.6	28.8	2.0	1.3
11	367	363	11.1	11.0	35.8	36.8	6,000	4,300	1	0	0	1	77	70	21	25	1	4	27.6	18.7	12	10	3	3	4.6	3.9	16.8	10.9	0.9	0.9
12	367	328	11.7	10.5	35.0	31.7	13,100	6,700	1	0	1	1	63	53	30	43	5	3	36.6	31.7	10	10	4	5	8.3	8.8	18.9	15.6	0.8	1.0
13	512	475	14.0	12.7	44.5	42.0	10,600	4,000	0	2	0	3	77	68	15	26	8	1			19	19	14	15	4.4	5.0		11.9		0.9
14	394	359	11.8	11.1	35.8	34.9	9,400	6,000	0	4	0	0	95	62	3	26	2	8	18.5	16.8	41	135	44	16	47.0	62.8	16.8	5.2	0.8	0.7
15		331		10.9		36.0	6,900	4,500	0	5	0	0	90	46	9	43	1	5			8	14	4	3	10.0	5.3	8.5	5.9	0.7	0.7
16	374	369	11.4	11.3	32.9	34.1	5,000	4,300	0	5	1	0	49	42	49	49	1	4	17.5	15.9	8	13	3	10	6.2	7.7	11.5	14.5	0.8	0.7
17	403	396	12.7	12.6	37.6	36.9	6,100	6,700	0	5	0	0	52	44	45	47	4	4	16.9	13.4	8	12	3	7	6.2	6.7	10.0	9.8	0.8	0.9
18	518	462	16.0	14.4	47.0	41.3	18,800	7,200	0	6	0	1	78	65	16	29	6	0	19.6	34.7	72	44	53	79	16.0	18.7	18.5	12.6	1.1	1.0
19	476	482	14.5	14.9	42.1	43.1	10,400	6,200	0	2	0	2	88	57	11	38	1	1	17.8	18.2	235	34	73	45	17.1	8.4	17.8	14.3	1.1	1.0
20	420	347	13.1	10.5	41.0	31.3	23,200	8,900	0	1	0	1	84	53	14	40	2	4	37.3	31.9	79	12	26	5	69.1	11.0	9.8	12.4	0.8	0.8
21		331		10.9		32.7	6,900	4,500	0	5	0	0	90	46	9	43	1	5		15.9	8	14	4	3	10.0	5.3	13.0	5.9	0.7	0.7
22	385	392	11.6	12.3	35.1	37.0	9,300	5,000	10	1	2	0	70	58	15	40	3	1	23.9	20.4	18	12	9	5	7.6	6.4	8.2	16.8	0.6	0.5

B : Before A : After

2. BTI

BTI は7例でこのうち症例14，症例15と症例16，症例17はそれぞれ同一症例である。

症例14　77歳　女：膵頭癌に合併した胆のう炎で臨床症状は典型的で発熱，右季肋部自発痛，圧痛，著明なデファンスがあったが，本剤投与後自・他覚的症状ともに比較的すみやかに改善した。投与開始後15日目の胆汁培養で *Acinetobacter calcoaceticus* が検出されたが，CPZ の MIC は 50 μg/ml (10^6/ml 接種) と >100 μg/ml (10^8/ml 接種) であった。その後は胆汁培養を行なわなかったので本菌が起炎菌かどうか不明である。臨床的には有効とした。

症例15：症例14の治療終了後2カ月にして再び胆のう炎の症状を呈し，今回は CEZ 1日2g 静注3日間投与したところ薬疹が出現したので中止し，本剤に代えプレドニゾロンを 30 mg→20 mg 7日間併用し，前回同様自・他覚的所見は数日後に著明に改善した。今回は胆汁培養は行なわなかった。臨床的には今回も有効とした。

症例16　60歳　女：胆のう摘出後の胆道炎で急性症状のとれたあと胆汁培養で *Proteus morganii* が残存していたので除菌の目的で CPZ を使用したが，投与7日後の胆汁培養で一応陰性となったのが14日後の培養では再び陽性となったので無効とした。

症例17：症例16は第1回目の入院後一時退院して2カ月後に入院したが，この際の胆汁培養では *E. coli* が検出された。CPZ 1日2g で治療開始後8日目から軽いじんま疹様発疹があらわれ漸次強くなるので10日間で投与を中止した。しかし胆汁中細菌は陰性となり目的を達した。臨床症状はほとんどなかったので細菌学的有効のみであった。

症例18　37歳　男：典型的な胆のう炎でその経過は Fig. 23 にみられるように CPZ 投与により自・他覚症状はすみやかに改善し，投与5日目の胆汁培養で菌陰性であった。臨床的に本例は著効とみとめた。

症例19　71歳　男：発熱，白血球増多，右季肋部痛および圧痛と典型的な胆のう炎で CPZ 投与数日にして自・他覚的症状，所見とも改善したので臨床的には著効とした。本例の胆汁培養は行なわなかった。

症例20　78歳　女：胆のう摘出後の胆道炎で CET 1日4g で無効であったが，Fig. 24 に示すように CPZ に代えてから臨床症状，所見もすみやかに改善，胆汁中細菌も陰性化し，CPZ が著効を示した。なお本例は発病時血液培養で *P. cepacia* が検出されたが BTI とは関係がないものと考えられる。

以上胆道疾患7例中臨床症状のあるもの5例はすべて有効以上，胆汁培養で起炎菌の推移を観察しえた3例中2例が有効の結果をえた。

3. UTI

UTI は2例であるが両例とも複雑性 UTI に属する症例である。

症例21　77歳　女：BTI の症例14と同じ症例で，AMPC, CEZ が無効であったので CPZ を投与したが，投与後下熱，膿尿の改善がみられたので臨床的には有効とした。投与終了後尿培養を行なわなかったので細菌学的効果は不明とした。

症例22　56歳　女：脳卒中で留置カテーテル装着中の患者で発熱，膿尿をきたしたので本剤投与。投与後すみやかに下熱，白血球増多も改善したが，膿尿は残存した。しかし尿中細菌は培養 (−) となったので臨床的にも細菌学的にも有効とした。

Ⅳ. 副　作　用

臨床的副作用としては2例 (No. 5, No. 17) に発疹をきたし抗ヒスタミン剤を投与した。No. 5 は全身に erythema 様の発疹があらわれ，後に落屑をきたし，本剤中止後改善するまで約2週間を要した。No. 17の発疹は全身におよぶ丘疹でかゆみを訴えたが中止後すみやかに治癒した。

検査所見において投与後異常をきたしたものは Table 5にみられるように，No. 10, No. 20 の2例に軽度の貧血がみられたが本剤によるものとは考えられない。GOT, GPT, ALP が投与前後に変動したものが4例あったが，いずれも BTI の症例なので本剤との関連はないものと考えられる。その他，本剤によると思われる異常変動はみられなかった。

Ⅴ. 考　　察

CPZ は従来の CEPs に比し，ことに GNR に対し抗菌力がすぐれているとともに抗菌スペクトルも拡大され，*P. aeruginosa* に対しても PIPC と同程度の抗菌力を示し，*H. influenzae* に対しても ABPC よりはるかにすぐれた MIC を示している。また本剤の GPC に対する感受性は，*Staphylococcus aureus* に対しては CEZ より若干劣るが，*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* に対しては CEZ とほぼ同様の感受性を示すことが報告されている[2]。

本剤の吸収および排泄についてみると，われわれの成績では血中濃度の peak 値および持続が CEZ よりすぐれていることが示されている。また患者においては1例ではあるが2g 点滴で血中濃度の peak が 460 μg/ml に達したものもあり，本剤の血中濃度は従来の CEPs のうち最も高いものであろう。尿中排泄率はわれわれの1

g静注例では24時間までに36.5%であり，従来のCEPsに比し低率であるが，残りのかなりの部分が胆汁中に排泄される。われわれが胆道感染症2例において胆汁中濃度を測定した成績では 1,000 μg/ml 前後の高濃度に排泄された。また喀痰内濃度は慢性気道感染症の3例において測定したところ，1例のみ 8.2 μg/ml の比較的高濃度がえられたが，他の2例では1 μg/ml 以下であった。

これらの基礎実験成績から CPZ は RTI, BTI, UTI のいずれに対してもその効果が期待できる薬剤であろう。

以下われわれの臨床治験の成績について考察を加えてみよう。

RTI は13例でそのうち8例有効，5例無効という成績である。No. 1, No. 2 (Table 4) は膿胸を合併した難治例で，予後不良と思われた症例であったが2例とも治癒している。No. 1 は外科的処置を加えたとはいえあきらかに有効であり，No. 2 は CPZ のみで治癒している。No. 1 は diabetic nephropathy, No. 2 は肺癌が合併していたので，dramatic effect というわけにはいかなかったが，この2例に本剤が有効であったということは CPZ の優秀性を物語るものと考えられる。また8例の有効例のうち No. 3, No. 6 はそれぞれ cefotaxime, CEZ が前投与薬として無効であったもので，これら2例の経験からも CPZ の有効性の高いことが示されている。

無効例について検討してみると，No. 5 は胸膜炎が合併した上，発疹のため8日間しか投与できなかったが投与日数不足のため効果が発揮されなかったものと考えられる。No. 9, No. 10, No. 11 はいずれも *P. aeruginosa* が起炎菌の慢性気道感染症であり，CPZ の本菌に対する MIC が 12.5～100 μg/ml (10^6/ml 接種) であったことから無効であったことも当然であろう。No. 11 は抗結核剤を投与してから改善したことから結核が主病であったと考えられる症例であった。

以上の症例検討から CPZ の RTI に対する有効性は有効率が示すように低いものではなく，むしろ RTI に対しては高い有効率を発揮しうる薬剤と考えられる。

BTI に対する治験例は7例であるが，臨床症状のあったもの5例はすべて有効，細菌学的に効果を判定しえたものは3例で，そのうち2例が除菌された成績をえたが，これらの結果は本剤の胆汁排泄がすぐれていることから当然の結果であろう。本剤の胆汁中濃度が 1,000 μg/ml 前後にまで上昇するということは，その原因菌に対する CPZ の MIC がかなり高いものでも有効の結果がえられる可能性があるので BTI に対しても本剤の高い有効性が期待される。

UTI に対してはわれわれは2例しか経験していないが従来の CEPs に比し尿中排泄率は若干劣るとはいえ，十分な尿中濃度を示すことから，UTI に対しても有効な抗生物質であると考えられる。

また，CPZ の副作用についても特記すべきほどのものはなく，他の CEPs と同程度と考えられるので，CPZ は RTI, BTI, UTI に対し有用性の高い抗生剤と考えられる。

文　献

1) 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) 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 AND FUNDAMENTAL STUDIES ON CEFOPERAZONE (T-1551)

KEIICHI NAKAGAWA, KENTARO WATANABE, MASARU KOYAMA, YOSHIAKI KAWAGUCHI, TATSUO SUZUKI and HIROSHI FUKUI

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

Cefoperazone (CPZ, T-1551) has an excellent antibacterial activity against gram-negative bacilli, with a broad antibacterial spectrum. It shows an antibacterial activity similar to PIPC against *P. aeruginosa* and an activity far superior to ABPC against *H. influenzae*.

The blood concentration and the urinary excretion rate after 1 g intravenous injection of CPZ were examined by cross-over method with CEZ. The blood concentration of CPZ was found to be slightly higher than that of CEZ and has a longer half life than that of CEZ. The excretion rate of CEZ was approximately 100% by 24 hours, while that of CPZ was approximately 35%.

The concentration in bile after 1 g intravenous injection of CPZ was measured in two cases with biliary tract infection. The peak level was approximately 1000 μg/ml in both cases.

Clinical evaluation was carried out in 13 cases of RTI, 7 cases of BTI, 2 cases of UTI and a total of 22 cases. Among the 13 cases of RTI, CPZ was effective in 8 cases and non-effective in 5 cases. Out of the 5 non-effective cases, CPZ was not indicated for four of them. CPZ was effective in 2 cases of serious infection. Therefore, CPZ might be effective for RTI.

Five of 7 BTI cases that showed clinical symptoms responded well to CPZ and bacteria in bile disappeared in 2 of 3 cases. CPZ was effective in 2 cases complicated urinary tract infection.

As side effects, 2 cases of eruption were observed among 22 cases. Changes of GOT, GPT and ALP were found in 4 cases of BTI before and after administration but these change were thought not to be related to CPZ.

From the results above, CPZ can be considered a new antibiotic which can be used effectively against RTI, BTI and UTI.