

難治性呼吸器感染症における Cefoperazone (T-1551) の検討

谷本普一・中田紘一郎・立花昭生

鈴木幹三・岡野 弘

虎の門病院呼吸器科

滝 沢 正 子

虎の門病院細菌検査室

Cefoperazone (CPZ, T-1551) をその多くが他剤無効の難治性呼吸器感染症14例に使用し、60%の有効率を認めた。起炎菌別では、*H. influenzae* に著効を示したが、*P. aeruginosa* ではあまり奏効しなかった。

呼吸器感染症は、基礎に呼吸器疾患を有する患者に発症する場合、しばしば難治となる。すでに種々の薬物で治療を受け奏効しない難治例を中心に、新しいセファロsporin 剤 cefoperazone (CPZ, T-1551) を使用し、その臨床効果および副作用を検討した。

I. 対象患者

対象患者は、昭和53年6月から昭和54年7月まで当科に入院した24~80歳の男性10名、女性4名計14名である。平均年齢は54.4歳である。疾患の内訳は、下気道感染症12名(びまん性汎細気管支炎11名、慢性肺気腫1名)、急性肺炎2名である(Table 1)。

起炎菌は、*Pseudomonas aeruginosa* 6名、*Haemophilus influenzae* 5名、同定不能のブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌1名、急性肺炎は2名とも起炎菌は検出されなかった。14名のうち11名は、すでに他の抗生物質の投与を受け、1名を除き効果をみなかった例である。患者の平均体重は43.7 kg である。

II. 研究方法

CPZ 2gを1日2回、生理食塩液 100 ml に溶解したものを60分かけて点滴静注を行なった(1例は0.5gを1日2回筋注した)。使用日数は4.5~24日、平均13.6日、投与総量は8~96g、平均52.8gである。

治療効果判定の基準は、肺感染症では胸部X線上陰影の消失ないし縮小を、気道感染症では1日痰量の減少、痰中細菌の消失ないし減少、血沈、CRP、白血球数の改善などを重視した。

副作用に関しては、発熱、発疹などの臨床症状、血液像、血小板数、肝機能、BUNなどを、CPZ投与前後でしらべた。

III. 臨床成績

1) 下気道感染症

P. aeruginosa 感染のびまん性汎細気管支炎6例(症

例3~8)は、やや有効1例(症例8)で、他の5例は無効であった。MICについてみると、やや有効例の症例8が6.25 µg/ml であり、無効例の症例4は100 µg/ml、症例6が25 µg/ml、症例7が>100 µg/ml であった。

ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌感染のびまん性汎細気管支炎1例(症例2)は、やや有効を示した。

H. influenzae 感染のびまん性汎細気管支炎4例(症例1, 9, 10, 11)と慢性肺気腫1例(症例12)では、著効2例(症例1, 10)、有効3例(症例9, 11, 12)で、すべてCPZは奏効した。また、菌量の減少をみた1例(症例11)を除き、他はすべて*H. influenzae*は痰中から完全に消失した。*H. influenzae*消失例では、CPZが2g 2回点滴静注でなされているが、菌量減少にとどまった例では、0.5g 1日2回筋注で投与されている。

以下に主要な症例を呈示する。

症例1(症例1) H. S. 53歳 F (Fig. 1)

すでに10年以上を経過し、呼吸不全の著しいびまん性汎細気管支炎。*H. influenzae*感染があり、1日痰量が100 ml 以上で、発熱が2カ月間つづき、MINO 200 mg 内服、AMPC 1.5 g 内服を行なったが解熱せず、昭和53年7月3日に当科に入院した。7月7日よりCPZ 2g 1日2回点滴静注を施行し、翌日から解熱した。100 ml 以上の1日痰量も5日後には20 ml 以下に急減し、痰中から*H. influenzae*は消失した。血沈、CRP、胸部X線所見が著明に改善したので7月22日に投与を打ち切った。

しかし、その翌々日の7月24日から再び発熱し、痰量も50 ml に増加したので、CPZを再開した。痰量は減少し、嘔気を伴っていったん解熱したが、発熱が再びあらわれたので、6日半でCPZを止めた。その後AMK、MINOを投与したが、痰量は80~100 ml に及び、8月9日にCPZ 2gの投与を行なった。点滴静注直後に

Table 1 Clinical summary

Case No.	Name Age Sex	B. W. (kg)	Diagnosis (Complication Underlying disease)	Organism			Antibiotics before treatment	Treat-	
				Species	Count	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (10^8)		Dose (g \times times)	Route
1	H. S. 53 F	37	Lower airway infection (Diffuse panbronchiolitis)	<i>Haemophilus influenzae</i>	## ↓ —		MINO AMPC (Poor)	2 \times 2	di
								2 \times 2	di
							MINO (Poor)	2 \times 1	di
2	S. M. 71 M	42	Lower airway infection (Diffuse panbronchiolitis)	Gram negative bacilli	+ ↓ +		CBPC (Poor)	2 \times 2	di
3	Y. S. 77 M	40	Lower airway infection (Diffuse panbronchiolitis)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	## ↓ ##		MINO (Poor)	2 \times 2	di
4	S. S. 54 F	34	Lower airway infection (Diffuse panbronchiolitis)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	## ↓ ##	100	AMK (Poor)	2 \times 2	di
5	K. T. 33 F	38	Lower airway infection (Diffuse panbronchiolitis)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	## ↓ ##		SBPC (Poor)	2 \times 2	di
6	N. U. 24 M	51	Lower airway infection (Diffuse panbronchiolitis)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+ ↓ ##	25	AMK (Poor)	2 \times 2	di
7	T. I. 73 M	39	Lower airway infection (Diffuse panbronchiolitis)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	## ↓ ##	>100	CL (Poor)	2 \times 2	di
8	M. M. 60 F	35	Lower airway infection (Diffuse panbronchiolitis)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	## ↓ ##	6.25	AMK (Poor)	2 \times 2	di
9	T. K. 26 M	45	Lower airway infection (Diffuse panbronchiolitis)	<i>Haemophilus influenzae</i>	## ↓ —			2 \times 2	di
10	H. A. 68 M	52	Lower airway infection (Diffuse panbronchiolitis)	<i>Haemophilus influenzae</i>	## ↓ —			2 \times 2	di
11	M. N. 60 M	45	Lower airway infection (Diffuse panbronchiolitis)	<i>Haemophilus influenzae</i>	## ↓ a few		AMPC (Poor)	0.5 \times 2	im
12	H. K. 80 M	52	Lower airway infection (Chronic pulmonary emphysema)	<i>Haemophilus influenzae</i>	## ↓ —		ACPC (Poor)	2 \times 2	di
13	N. S. 34 M	47	Acute pneumonia	Unknown			CEZ MINO (Poor)	2 \times 2	di
14	Y. S. 49 M	55	Acute pneumonia	Unknown				2 \times 2	di

treated with CPZ

ment		Course					Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse effect
Duration (days)	Total dose (g)	Sputum (g/day)	PaO ₂ (mmHg)	Leucocyte	ESR (mm/h.)	CRP			
16	64	130 ↓ 10		8,400 ↓ 6,000	45 ↓ 8	3+ ↓ ±	Excellent	Effective	None
6.5	26						Effective		Diarrhea
0.5	2						Not evaluate		Fever
14	56	110 ↓ 100		11,600 ↓ 7,800	52 ↓ 48	3+ ↓ ±	Fair	None	None
17	68	50 ↓ 30		10,000 ↓ 7,400	102 ↓ 95	8+ ↓ 7+	None	None	None
14	56	30 ↓		5,700 ↓ 4,600	21 ↓ 22		None	None	None
24	96	150 ↓ 130	62 ↓ 66	9,000 ↓ 7,700	17 ↓ 15	2+ ↓ 4+	None	None	None
15	60	60 ↓ 65	72 ↓ 73	6,700 ↓ 5,900	13 ↓ 8	+ ↓ +	None	None	None
4.5	18	130 ↓ 130		8,900 ↓ 9,300	14 ↓ 28	+ ↓ 3+	None	None	None
8	32	100 ↓ 90		16,000 ↓ 12,700	38 ↓ 24	4+ ↓ ±	Fair	None	None
13	52	80 ↓ 20	68 ↓ 71	10,700 ↓ 7,200	25 ↓ 5	+ ↓ -	Effective	Effective	None
14	56	150 ↓ 40	58 ↓ 60	6,400 ↓ 7,800	68 ↓ 18	3+ ↓ -	Excellent	Effective	None
8	8	70 ↓ 20		8,500 ↓ 7,900	52 ↓ 52		Effective	Effective	None
19	76	90 ↓ 20		9,600 ↓ 9,300	23 ↓ 41	± ↓ ±	Effective	Effective	None
11	44			5,900 ↓ 7,400	18 ↓ 12	8+ ↓ 2+	Excellent		None
20	80			7,700 ↓ 5,500	95 ↓ 21	7+ ↓ ±	Effective		None

Fig. 1 Case 1 Diffuse panbronchiolitis (H. S. 53 y. F)

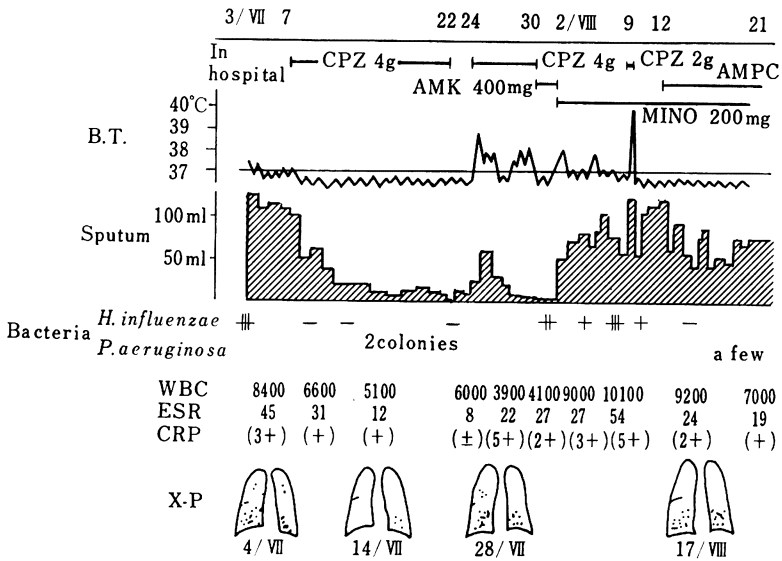


Fig. 2 Case 9 Diffuse panbronchiolitis (T. K. 26 y. M)

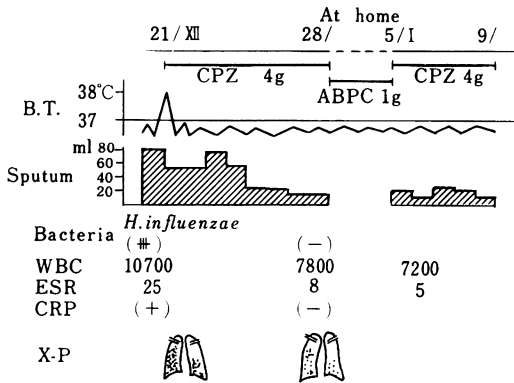
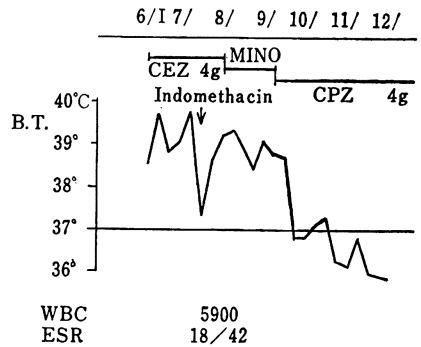


Fig. 3 Case 13 Acute pneumonia (N. S. 34 y.M)



40°Cに達する発熱があらわれ、投与を中止した。その後AMPC 1.5gを内服させ、平熱にとどまっているが、1日痰量は60~80ml以下に減少せず、呼吸不全もつづいている。

この例は、MINO、AMPCの奏効しなかった難治性の*H. influenzae*気道感染に、CPZが劇的に著効を奏した例であるが、投与中止2日後に再燃し、以後はCPZの副作用発現のため治療継続ができなかった例である。

症例2 (症例9) T. K. 26歳 M (Fig.2)

発症5年になるびまん性汎細気管支炎で、*H. influenzae*による気道感染を生じ、1日痰量が80mlを示している。昭和53年12月21日より、CPZ 2g 1日2回の点

滴静注を開始した。当初38°Cの発熱は翌日には解熱し、痰量は4日目から減少し20ml以下となった。その他白血球、血沈、CRPはいずれも正常化し、痰中から、*H. influenzae*は消失した。

2) 急性肺炎

急性肺炎2例(症例13, 14)では、1例が著効、1例が有効という成績であった。症例13, 34歳の男性は左肺上葉に肺炎が生じ、39.6°Cの発熱を伴い、昭和54年1月6日に入院した(Fig. 3)。CEZ 2g 1日2回点滴静注2日行なったが解熱せず、MINO 100mg 1日2回点滴静注にかえ2日使用したが解熱せず、1月9日からCPZ 2g 1日2回点滴静注をはじめた。その午後から解熱し、1週後には胸部X線所見の著明な改善をみた。

Table 2 Clinical laboratory tests before and after administration of CPZ

Case No.	Hb (g/dl)		RBC ($\times 10^4$)		Platelet ($\times 10^4$)		WBC		S-GOT (U)		S-GPT (U)		Al-Pase (U)		BUN (mg/dl)		Eosinophile cell (%)	
	Before	After	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	13.3	12.6	470	458	28.8	19.1	8,400	6,000	13	17	7	9	7.0	6.6	9	10	1	3
2	13.9	13.1	472	450	41.2	36.5	11,600	7,800	27	28	23	21	7.7	6.9	17	17	2	0
3	12.4	11.7	407	381	21.2	22.0	10,000	7,400	13	9	10	6	6.4	8.2	24	22	0	0
4	12.6	11.6	449	415	32.8	31.9	5,700	4,600	20	14	16	8	4.8	4.8	13	15	3	6
5	12.2	12.2	472	490	17.5	20.2	9,000	7,700	15	11	12	9	4.6	4.2	19	12	1	0
6	14.7	15.0	519	529	33.6	28.9	6,700	5,900	16	19	13	15	6.5	6.4	11	13	3	0
7	13.0	13.5	439	451			8,900	9,300	14	12	11	10	5.5	5.5	18	16	0	0
8	12.8	11.8	458	424			16,000	12,700	17	16	15	17	5.6	4.3	19	20	1	1
9	15.3	14.9	507	489	51.1	27.5	10,700	7,200	8	14	4	6	6.4	5.8	13	13	2	16
10	12.4	12.2	420	420	48.4	29.4	6,400	7,800	14	12	7	5	7.4	4.8	14	18	0	2
11	14.0	13.3	453	416	33.0	33.3	8,500	7,900	13	12	9	8	5.0	4.8	14	16	1	0
12	12.9	11.0	376	321	23.4	25.2	9,600	6,900	15	18	16	14	3.9	3.7	12	10	0	0
13	13.3	15.2	429	491			5,900	7,400	74	55	31	58			17	12	0	3
14	11.3	11.8	378	406	28.8	36.3	7,700	6,300	29	26	50	35	19.8	19.7	9	12	2	4

症例14は49歳の男性で胸膜炎を伴った右中葉の肺炎であるが、CPZ 2g 1日2回点滴静注により、1週間で解熱し、3週間後に胸部X線所見の改善をみた。起炎菌に関しては、上記2例いずれも痰から検出されていない。

以上14例16回の難治性呼吸器感染症におけるCPZの治療成績は、1例1回の評価不能(症例1の3回目の投与)を除き、著効3例、有効4例、やや有効2例で、やや有効以上の合計は9例で、有効率は60%である。

IV. 副作用

症例1において、第2回目の投与の際に下痢、第3回目の投与の際発熱が認められたが投与を中止し、速やかに症状は消失した。生化学および血液検査では、1例(症例9)に、CPZ使用後に好酸球増加が認められたが、他に症状はなく薬剤投与終了により、正常化した(Table 2)。

V. 考 察

びまん性汎細気管支炎が大部分を占め、いずれも発症5年以上の経過をもち、他の抗生物質療法をうけてきた難治性気道感染症では、起炎菌が *P. aeruginosa* およびブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌感染の7例中、やや有効例が2例にとどまっているが、*H. influenzae* 感染5例では全例が有効、しかもその2例は著効を示している。これは、本剤のMICの *P. aeruginosa* と *H. influenzae* との差異によるものと考えられる。また、*P. aeruginosa* でMICをしらべることのできた4例のうち、6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の症例8がやや有効であったが、他のMIC 25 $\mu\text{g}/$

ml(症例6)、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (症例4)、>100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (症例7)はいずれも無効であった。従来の私どもの検索では、MICから治療成績の推定はなかなか困難な場合が多かったが、今回はMICと治療成績がやや相関を示した結果となった。

P. aeruginosa 気道感染症にくらべ、*H. influenzae* 気道感染症に対する本剤の治療効果は著しいものがあり、とくに症例1のような他剤無効例に対する有力な薬剤の出現と考えられる。すでに知られている本剤の *H. influenzae* のMICがきわめて低いことから、本剤の1回2g投与は少し多すぎる感があるが、適正な投与量に関する検討は、今回はできなかった。ただ症例11で1回0.5g筋注投与を行なったが、奏効はしたが、この例では必ずしも十分な投与量および投与方法とはいえなかった。

急性肺炎の2例は、いずれも起炎菌は確認できなかったが、本剤は奏効した。1例はCEZ, MINOの投与で奏効しなかった例であり、1例は胸膜炎を随伴した肺炎で、いずれも肺炎としては重症例と考えられ、起炎菌不明で、種々の薬剤に奏効しない肺炎では、使用してもよい抗生物質のひとつであると考えられる。

副作用に関して、14例の各1例宛に、発熱および下痢、好酸球増加が認められたが、本剤の投与を中止することにより、いずれも速やかに正常化した。私どもの症例では重篤な副作用は認められなかった。

文 献

- 1) 谷本普一, 岡野 弘, 鷲崎 誠, 望月博文, 田村

昌士, 本間日臣: 難治性緑膿菌気道感染症。日本
胸部臨床 30: 6~16, 1971

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

STUDY ON CEFOPERAZONE (T-1551) IN INTRACTABLE RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

HIROICHI TANIMOTO, KOICHIRO NAKADA, AKIO TACHIBANA,
KANZO SUZUKI and HIROSHI OKANO

Chest Clinic, Toranomom Hospital

MASAKO TAKIZAWA

Clinical Laboratory, Toranomom Hospital

Clinical study was made on cefoperazone (CPZ, T-1551), a new cephalosporin derivative, and the following results were obtained.

1) CPZ was found effective in 60% of 14 patients with intractable respiratory tract infections to whom other drugs had not responded well.

2) CPZ was found markedly effective in all of 5 patients with diffuse panbronchiolitis and pulmonary emphysema caused by *H. influenzae*. CPZ was slightly effective in 2 of 7 patients with diffuse panbronchiolitis caused by *P. aeruginosa* and gram-negative bacillus.

3) CPZ caused fever and diarrhea in one patient and eosinophilia in one patient, but these symptoms were reversible after cessation of drug.