

## Cefoperazone (T-1551) に関する検討

島田 馨・稲松孝思・佐藤京子

東京都養育院附属病院内科

高齢者3名に cefoperazone (CPZ, T-1551) 1g 筋注時の血中濃度を測定した。筋注30~60分後に61~87.5  $\mu\text{g/ml}$  の peak 値をみとめ、6時間後も24.5~37  $\mu\text{g/ml}$  の血中濃度を示した点、血中からの消失遅延が著明であり半減期は約4時間と推定された。

臨床的検討では敗血症2例中1例著効、1例無効、複雑性尿路感染症4例有効、肺炎1例有効、1例無効、褥瘡感染1例やや有効、肝・胆道系感染症9例では2例著効、3例有効、3例やや有効、1例無効であった。このなかには肝・空腸吻合後の上行性肝・胆道感染で高熱が続き CPZ 投与で初めて解熱した4事例が含まれている。

閉塞性黄疸ともなう肝・胆道感染で CPZ 使用中にプロトロンビン時間延長と下血をおこし、ビタミンK投与で回復した例が1例みられた。

セファロsporin系抗生物質 cefoperazone (CPZ, T-1551) の血中濃度を測定し、肝・胆道感染症9例を含む18例の臨床例に使用したので、その成績を報告する。

## I. 血中濃度の検討

## 1) 方法

当病院に入院中の高齢者3名に CPZ 1g を臀筋内に筋注し、30分、60分、90分、120分、360分後の血中濃度を測定した。血中濃度の測定は薄層平板ディスク法で行ない、培地は1%クエン酸ソーダ添加のハートインフュージョン寒天(栄研)を、検定菌は *Bacillus subtilis* ATCC 6633を用いた。標準希釈系列の作製には Monitrol を用いた。なお尿中濃度の測定は1/15 M 磷酸緩衝液 (pH7.0) を用いた標準曲線によった。被検尿は1/15 M 磷酸緩衝液で適宜希釈して、6時間までの回収率を求めた。

## 2) 成績

被検者3例の年齢、体重、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、6時間までの尿中回収率を Table 1 に、血中濃度を Fig. 1 にしめす。なお被検者Aは測定前12時間に CPZ 1g が投与されていたため、今回の筋注直前に採血した血液より 8.5  $\mu\text{g/ml}$  の薬剤

濃度が証明されている。筋注後30分~60分に61~87.5  $\mu\text{g/ml}$  に達するピーク値を認め、6時間後も24.5~37  $\mu\text{g/ml}$  の血中濃度を維持していた。なお2例に測定した6時間までの尿中回収率は12.5%と29.2%であった。

## II. 臨床的検討

## 1) 対象および方法 (Table 2)

当院の入院患者16例に使用したが、うち2例には異なった時期に2回ずつ投与しており、(No. 3, 4, No. 13, 14) 計18事例となる。対象は敗血症2、尿路感染4、肺炎2、褥瘡1、胆道感染9である。胆道感染 (No. 10~No. 18) の内訳は No. 10 が肝膿瘍、No. 11 は胆石手術で肝・空腸吻合がおかれた例、No. 13, 14は胆管癌で肝・空腸吻合がおかれた例、No. 16は胆嚢炎、No. 17, 18は総胆管結石をともなう胆道感染症であった。CPZ は1回1~4gを1日1~4回投与した。投与方法は筋注、

Fig. 1 Blood level of CPZ in aged patients 1 g intramuscular injection

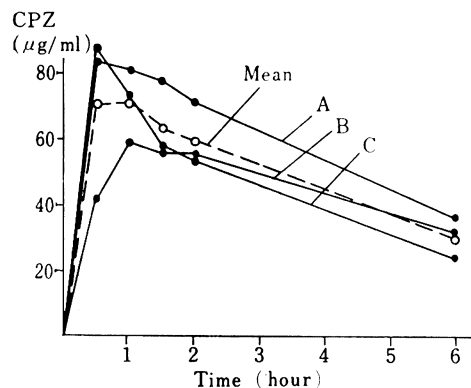


Table 1 Age & renal function of the patients for blood level study

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum creatinine (mg/dl)	Creatinine clearance (ml/min)	Urinary recovery (/6hr)
A	76	M	38.5	0.8	54.7	—
B	75	F	45.0	0.7	57.5	12.5%
C	81	M	48.0	1.1	—	29.2%

Table 2 Clinical effect of CPZ

No.	Name	Age	Sex	Infectious disease	Underlying disease	Bacteriology		Dose		Route of administration	Effect		Side effect	Remark
						Before	After	Daily dose (g x times)	Duration (days)		Total dose (g)	Bacteriological		
1	S. S.	72	F	Septicemia	UTI	<i>E. coli</i>	—	2×2 1×2	6 4	31	Good	Excellent	—	
2	Y. K.	85	M	Septicemia	UTI	<i>Serratia</i>	—	1×2	6	10	—	Poor	—	
3	S. I.	52	M	Pyelonephritis	Neurogenic bladder	<i>E. coli</i> <i>P. morganii</i> <i>Enterococcus</i>	—	1×2 1×4	8 7	44	Good	Good	—	
4	S. I.	52	M	Pyelonephritis	Neurogenic bladder	<i>Klebsiella</i> <i>Enterococcus</i>	—	1×3	7	21	—	Good	—	
5	T. K.	68	M	Pyelonephritis	CVD	—	—	1×2	4	8	—	Good	—	
6	M. T.	76	M	Chr. cystitis	CVD	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	1×2	7	14	Fair	Good	—	
7	K. E.	81	M	Pneumonia	—	<i>Klebsiella</i> <i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i>	4×1	9	36	Poor	Poor	—	
8	Y. H.	74	M	Pneumonia	CVD	<i>Klebsiella</i> <i>P. aeruginosa</i>	—	2×2 2×2 1×2	3 8 7	58	—	Good	—	
9	H. T.	80	F	Decubital ulcer	CVD	<i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> <i>B. fragilis</i>	<i>S. epidermidis</i> <i>Candida</i> <i>B. fragilis</i>	2×2	16	64	Fair	Fair	—	
10	Y. H.	80	F	Liver abscess	—	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	1×2 2×2 1×4 2×2	2 3 3 3	40	Poor	Poor	—	Operation
11	M. S.	42	F	BTI	Post-hepato-jejunostomy	—	—	2×2 2×1	8 11	54	—	Excellent	—	
12	H. O.	77	F	BTI	Post-hepato-jejunostomy	—	—	1×2 2×2 1×2 1×2	15 12 8 43	180	—	Fair	—	

13	K. O.	61	F	BTI	Post-hepato- jejunostomy	Klebsiella*1	Klebsiella*1	2×2 1×2	7 4	36	im im	Good	—	Relapse after cessa- tion
														*1 Obtained from biliary fistula
14	K. O.	61	F	BTI	Post-hepato- jejunostomy	Klebsiella*1	Klebsiella*1	2×2 1×2	5 16	52	im im	Good	—	*1 Obtained from biliary fistula
15	K. A.	90	F	BTI	Cancer of bile duct			1×4 1×2	6 11	46	ivd im	Fair	Melena Prolonga- tion of PT (?)	
16	M. I.	68	F	Cholecysti- tis	Uremia			1×2	8	16	im	Excel- lent	—	
17	M. S.	58	F	Cholangitis	Cholelithiasis			1×2	7	14	ivd	Fair	—	3 days after cessation Enterococ- cal septicemia
18	S. M.	80	F	Cholecysti- tis	Cholelithiasis			1×2 1×2	5*2 3	15	im im	Good	—	*2 Relapse after ces- sation

あるいは1回投与量をソリタ T<sub>3</sub> 200 ml に溶解し2時間かけた点滴静注によった。

臨床効果の判定は以下の基準によった。

**Excellent** : CPZ 投与3日以内に明らかな解熱傾向があらわれ、1週間以内に完全に解熱し、薬剤投与終了時にはCRPが1+以下で、その他CPZ使用開始時にみられた炎症症状がほぼ消失したもの。

**Good** : 速やかに消失したが、膿尿持続、胸部X線陰影の吸収など、発熱以外の炎症所見の改善が悪かったもの。また薬剤中止後に再発熱をみてもそれまでに4日以上は無熱期間があったこと。

**Fair** : 薬剤投与開始時の高熱はなくなったが、1週間後も完全に37℃以下にならず、かつほかの検査成績にも著明な改善が得られなかったもの。または速やかに解熱した例でも投与中止3日以内に再び発熱が持続するようになった例。

**Poor** : 薬剤投与にかかわらず解熱傾向がなく、X線、尿、血液所見などからも炎症所見の改善が得られなかったもの。

## 2) 成績

敗血症は2例とも尿路感染由来のものであったが、起炎菌が *E. coli* のものは excellent (経過の詳細は後に記載)、*Serratia* の例は poor であった。尿路感染症の4事例はすべて膀胱の機能異常を有する複雑性尿路感染であったが、全例 good の臨床効果を示し、投与前後に細菌検査の行なっている2例のうち起炎菌の消失をみたものは No. 3, 減少したものは No. 6 であった。肺炎2例では1例が good, 1例が poor であり、褥瘡感染では発熱のピークは薬剤使用後に低下したが完全に解熱するには至らなかった。

肝・胆道系感染症9例のうち肝膿瘍(No. 10)には使用2日目に経皮的膿瘍穿刺で *E. coli* を証明したが、CPZを総量40g使用しても解熱しないため外科的に切開排膿し、その時の膿からも *E. coli* が培養された。No. 11は胆石摘出したが解熱しないため再開腹して肝・空腸吻合を行ない、術後14日目から発熱した例で CEZ, CEZ+LCM, LCM+DKB の化学療法を行なっても解熱しないため、CPZ と DKB を併用した例であるが、6日後には完全に解熱し excellent と考えられた。No. 12~No. 15は胆管癌で肝・空腸吻合設置後に上行感染をおこした例である。No. 12はSBPC 1日15gが無効で38℃台の弛張熱が持続していたが CPZ 1g 1日2回の点滴では解熱傾向なく、2g 1日2回の点滴で4日目より37℃前後の微熱が持続するようになり、その後1g 1日2回に減量したら再び38℃前後の発熱をみるようになった例である。

Fig. 2 S. S. 72 y F Septicemia

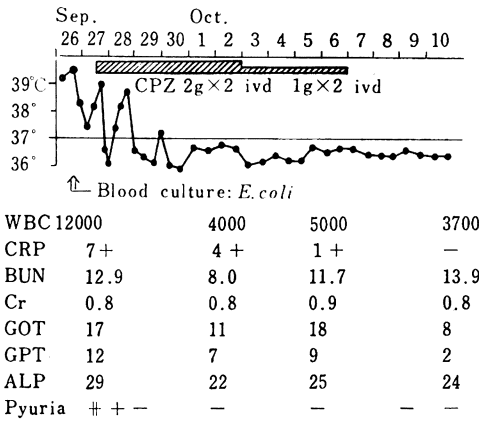


Fig. 3 Prothrombin prolongation in the course of CPZ therapy

K. A. 90 y F Obstructive jaundice

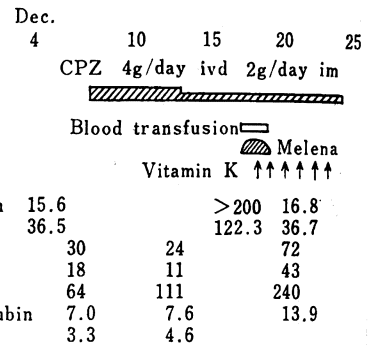


Table 3 Laboratory findings

No.	Name	Ht (%)		RBC (x10 <sup>4</sup> )		WBC		Eos. (%)		Platelet (x10 <sup>4</sup> )		GOT		GPT		ALP		BUN		S-Cr		Coomb's	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A				
1	S. S.	33.0	30.9	353	332	12,000	5,000	1	5	29.3	17	18	12	9	29	25	12.9	11.7	0.8	0.9	-		
2	Y. K.	23.0	24.5	242	263	6,600	7,500	9	13	32.1	44.1	18	9	13	2	37	46	22.0	11.6	1.1	0.6	-	
3	S. I.	37.1	41.2	392	426	3,200	3,200	0	2	44	5.7	11	12	3	13	46	36	13.0	17.2	1.0	0.9	-	
4	S. I.	29.3	29.6	280	283	3,000	4,100	1	0	6.1	8.5	13		6		33		9.0		0.5		-	
5	T. K.	41.6	39.0	461	428	6,300	5,200	0	3	13.8	10.1											-	
6	M. T.	37.4	38.4	463	473	8,700	8,200	3	0	22.6	38.3	9	8	4	7	30	30	23.3	11.2	1.2	0.7	-	
7	K. E.	35.8	39.6	383	427	5,400	6,400	0	1	21.7	17.4	3	13	3	3	30	47	10.7	11.8	0.9	0.8	-	
8	Y. H.	28.0	20.4	288	210	7,900	15,400	1	0	16.7	12.9	7	9	2	6	36	27	42.0	16.5	2.0	1.3	-	
9	H. T.	28.9	25.5	321	295	20,300	7,300	0	1	40.2	42.4	34	5	43	5	65	41	27.3	15.4	1.3	0.8	-	
10	Y. H.	32.1	24.5	349	272	10,500	6,900	0	0	15.0	37.3	14	14	5	7	63	85	25.1	16.7	1.3	1.1	-	
11	M. S.	33.0	32.5	335	297	12,800	12,100			10.1	8.8	40	21	38	17	22.3*	6.3*	13.0	10.0	0.6	1.8	-	
12	H. O.	30.4	28.3	269	273	10,600	6,900	0	2	8.2	26.1	30	31	11	15	414	618	7.6	7.0	0.4	0.5	-	
13	K. O.	25.6	29.7	278	320	12,000	7,700	1	1	46.4	72.8	22	34	11	21	130	162	9.5	5.7	0.5	0.8	-	
14	K. O.	31.7	29.0	313	289	18,400	13,700	0	0	11.7	25.4	74	42	30	10	130	209	5.6	2.8	0.5	0.3	-	
15	K. A.	31.2	30.6	326	325	8,300	17,000	0		30.6	34.4	30	75	18	55	64	280	12.0		0.5		-	
16	M. I.		19.5		219		8,300		3		30.6		8		1		49		39.0		3.7		-
17	M. S.		28.5	403	341	5,200	4,800	1	1	29.7	121	79	125	76	111	61	24.9	17.0	1.7	1.1		-	
18	S. M.	32.4		379		8,400		2		36.2		7	7	1	1	280	232	10	10	0.6	0.7	-	

\*(K. A. U.) B: Before A: After

No. 13は TP 1日 2g で poor, CPZ 2g 1日 2回の筋注で3日目以後より平熱となったが薬剤中止4日目に発熱, SBPC 1日 2g では poor であり, その後再び CPZ 1日 2g 2回の筋注3日目より平熱となった (No. 14). No. 15は臨床的には good であったが使用中にプロトロンビン時間の延長と下血をみた例で, この詳細は後に記載する. No. 16は発熱, 右季肋部痛があり胆道レント

ゲン検査で胆嚢は造影されず結石の有無も不明だったが, CPZ 1g 1日 2回の筋注4日目には完全に解熱して季肋部痛も消失した. No. 17, 18はともに胆石をとまなう胆道感染で, CPZ 投与中は無熱に経過したが, No. 17では中止3日後に腸球菌性敗血症をおこし翌々日に胆嚢摘除を行ない, その際の胆汁培養で腸球菌が検出された例, No. 18は CPZ 5日間投与して中止後4日目に再

発, CPZ の再投与で順調に経過した例である。

次に excellent を呈した大腸菌敗血症と, CPZ 投与中にプロトロンビン延長, 下血を呈した胆道感染症の症例を示す。

#### 症例1 S. S. 72歳 女性 (No. 1)

約1カ月前より排尿時の不快感, 疼痛があり, 4日前より悪寒戦慄とともに 40°C に達する発熱を呈し入院した。入院時腰痛を訴え, 白血球 12,000, CRP 7+, 尿は蛋白 (+), 沈渣で多数の白血球を認め, 尿培養で *E. coli* と  $\gamma$ -*Streptococcus* が, 血液培養では *E. coli* が検出された。CPZ 1回2g を1日2回約2時間かけて点滴静注を行なったところ, 3日目に平熱となり, 6日後には白血球 4,000, CRP 4+, 尿沈渣で1視野に3~5コの白血球を認めるまでに改善したので, CPZ を1回1g 1日2回に減量してさらに4日投与して中止した。中止時の白血球は 5,000, CRP 1+, 血液培養陰性, 尿には *Micrococcus* を 10<sup>8</sup>/ml 認め excellent と判定した (Fig. 2)。

#### 症例2 K. A. 90歳 女性 (No. 15)

6年前閉塞性黄疸で開復し, 胆嚢癌であったため胆嚢摘出をうけている。以後順調な経過をたどったが1カ月前より黄疸を生じたため入院し, 経皮的胆管造影で胆道の閉塞があり, 便も灰白色であった。中等度の閉塞性黄疸が続いて発熱が出没し, 総ビリルビン 7.0 mg/dl, 直接ビリルビン 3.3 mg/dl, GOT 30, GPT 18, ALP 64, プロトロンビン時間 15.6秒, 部分トロンボプラスチン時間 36.5秒, 食欲不振のため輸液を行ない, 38°C の発熱に対して CPZ 1日4g の点滴を6日間, 次いで1日2g の筋注を行ない1週間で解熱したが, 11日目に大量の下血をおこし, プロトロンビン時間は200秒以上, 部分トロンボプラスチン時間は122.3秒に延長, 直ちにビタミンKを静注したところ翌日にはプロトロンビン時間は16.8秒, 部分トロンボプラスチン時間は36.7秒に短縮, 下血も消失した。この例は以後 CPZ とビタミンKを併用し順調に経過した (Fig. 3)。

No. 15の凝固機能異常以外に, CPZ との関係が推定される検査値異常, 副作用は認められなかった (Table 3)。

### III. 考 察

高齢者に CPZ 1g 筋注した時の血中濃度の peak 値は約 80  $\mu$ g/ml で, この値は他の施設の報告と大差ないが, 6時間後も約 40  $\mu$ g/ml の濃度を示し, 血中からの消失速度は遅延している。第27回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムの資料では, CPZ 1g 筋注時の血中半減期は144分であるが<sup>2)</sup>, 著者らが検討した高齢者

のそれは約4時間であり, 血中濃度を指標とする限り高齢者に筋注する際は1日2回が規準になると思われる。

臨床的検討では敗血症, 尿路感染症, 呼吸器感染症に対し従来の薬剤に比して際立った特徴は認められなかったが, 胆道感染症には刮目すべき効果を示した。とくに胆道系悪性腫瘍による胆道閉塞, あるいは胆道系悪性腫瘍の姑息的手術としての肝・空腸吻合例では肝へ高率に上行性感染を惹きおこし, 従来の抗生物質を強力に使用しても解熱をもたらすことは少なかった。しかし CPZ は胆汁排泄型でしかも強力な抗菌活性を有するため, 肝・空腸吻合や胆道閉塞に起因する肝・胆道感染に対して使用中は全例解熱せしめ得た。もちろん, かかる感染を抗生物質だけで根治させることは期待できないが, 患者を高熱から解放できる点はきわめて高く評価してよい。

本薬剤は, 胆汁排泄型でかつ抗菌活性が極端に強い点は胆道感染治療に有利ではあるが, 裏を返せば腸内菌叢への影響を無視できないことになる。*Bacteroides fragilis* に対する抗菌活性は比較的弱い<sup>3)</sup>が, 31.3~62.5  $\mu$ g/ml で過半数の *Bacteroides fragilis* が発育阻止されることから<sup>2)</sup>, 大量投与が行なわれれば腸内菌叢の攪乱は充分に考えられることである。真下はネオマイシンで家兔の腸内菌叢を抑制しておく<sup>2)</sup>とダイクマロールの抗凝固作用が増強され, 家兔は著明な腸管出血をおこすことを報告した<sup>2)</sup>。また著者は cefmetazole 使用中に著明なプロトロンビン時間の延長をきたし, ビタミンK投与でただちにプロトロンビン時間が正常化した例を報告したが<sup>2)</sup>, cefmetazole も胆汁移行がよく, *B. fragilis* を含めて広域かつ強力な抗菌活性を有するため, 腸内細菌叢が抑圧されてビタミンK欠乏を招いたと考えられた例であった。今回の No. 15 は閉塞性黄疸のためビタミンKの吸収障害があり, すでにビタミンK欠乏があったと考えられるが, CPZ が血行性に, あるいはわずかに開存している胆道を介して腸内に達して腸内菌叢を攪乱し, ビタミンK欠乏に拍車をかけたことも否定できない。本薬剤が閉塞性胆道感染症の第一選択剤となり得る薬剤であり, 閉塞性胆道疾患はビタミンKの潜在的欠乏をとまらうだけに, かかる副現象の発現の可能性を念頭において検討を続ける必要があると考えられる。

### 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
- 2) 真下啓明: 化学療法の副現象—とくに非特異的腸障害について。日本医学会総会誌 2: 480~484, 1963
- 3) 島田 馨, 稲松孝思: CS-1170 の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 26 (S-5): 215~221, 1978

## EVALUATION ON CEFOPERAZONE (T-1551)

KAORU SHIMADA, TAKASHI INAMATSU and KYOKO SATO

Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Serum concentration was determined in three aged patients after intramuscular injection of 1 g of cefoperazone (CPZ, T-1551). Serum concentration ranged from 61 to 87.5  $\mu\text{g/ml}$  at a peak level, and decreased slowly to 24.5~37  $\mu\text{g/ml}$  at 6 hours after injection.

Clinical evaluation was performed on 2 patients with septicemia, 4 patients with UTI, 2 patients with pneumonia, 1 patient with decubital infection and 9 patients with hepatobiliary infection. Satisfactory response was obtained 1 patient with septicemia, 4 with UTI, 1 with pneumonia, 1 with decubital ulcer and 8 with hepatobiliary infection. CPZ revealed revolutionary clinical effect on patients with ascending hepatobiliary infections, who had been undertaken hepatojejunostomy for carcinoma of bile duct.

Prothrombin prolongation and hemorrhage were observed in one patient with obstructive jaundice during the course of CPZ therapy.