

## 呼吸器感染症における Cefoperazone (T-1551) の臨床的検討

小林宏行・新井光子・高村研二

河野浩太・志村政文

杏林大学第一内科呼吸器

新抗生剤 cefoperazone (CPZ, T-1551) の慢性気管支炎感染性再燃24例, 基礎疾患を有する肺炎6例に対する臨床効果を検討した。

対象は大部分が40歳以上の中高齢者例であり, これらに本剤 2.0g×2/日の点滴静注による連用を試みた。

その結果, 慢性気管支炎群で83.3%, 肺炎群でも83.3%の有効率が得られた。また臨床症状, 検査値の検索から, 副作用として発疹2例と好酸球増多1例がみられた。しかしながらいずれも本剤投与中止後すみやかに改善し, 後遺症は示されなかった。

以上の成績から, 慢性気道感染症の再燃, 基礎疾患を有する肺炎など, いわゆる難治性呼吸器感染症に対して, その抗菌スペクトラムとをあわせて, 有用性が十分検討されるに価値ある薬剤と考えられる。

新抗生剤 cefoperazone (CPZ, T-1551) は, グラム陽性菌およびグラム陰性菌などに対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し, とくに *Pseudomonas*, *Enterobacter* および indole 陽性 *Proteus* などによく抗菌性を有すること, 各種細菌産生の  $\beta$ -lactamase に対して強い抵抗性を有することなどがその利点とされている<sup>1)</sup>。

一方, 呼吸器感染症の臨床面において, とくに慢性気管支炎, 気管支拡張症をはじめすでに肺胞気道系に器質的障害を有する例に感染が併発した場合, その経過は遷延化し緑膿菌などをはじめとする菌交代症が出現し, その予後が難治化することが少なくない。

このような背景から, 著者らは今回慢性気道感染症再燃例および基礎疾患を有する肺炎例に対して, 本抗生剤の臨床的効果を検討する機会を得たのでその成績を報告する。

### I. 対象と方法

慢性気道感染症の急性増悪24例, 基礎疾患を有する肺炎6例の計30例を対象とした。対象疾患の性格上30例中28例93%が40歳以上のいわゆる中高年齢層であった。

また全30例中14例は, すでに本剤使用前に他の抗菌剤が用いられており, これら前投与が無効と判定された例であった。

これら全症例に対し CPZ 2.0g ずつ朝夕2回点滴投与され, 原則として14日間の連用が目的とされた。しかしながら7例はそれぞれ10日以内で投与が中止されたが, この理由は6例が治療目的を達成し, 1例が無効であったためである。

治療効果判定は, 喀痰量・性状, 息切れ, 発熱などの臨床所見および胸部X線像, 白血球数, CRP, 一部に動脈血ガス分析値の変化をもってなされた。また, はほぼ全例に対して本剤使用前後に末梢血, 血液生化学的所見が検索された。

### II. 成績

#### 1. 症例の呈示 (Table 1)

症例数が多いため, 各個症例についての記述は Table 1 に示したにとどめる。対象例の背景から, 喀痰中検出菌としてグラム陰性菌が多い傾向がみられた。また基礎疾患の性格上, 去痰剤, 気管支拡張剤, ステロイド剤などの併用がなされた例も少なくなかったが, これらはすべて本剤投与前から継続されたものであったので, 治験期間中も継続された。

#### 2. 喀痰中検出菌の変化 (Table 2)

一般に, 慢性気道感染症の再燃, あるいはかかる基礎疾患の既往の上に肺炎が併発された場合, 起炎菌の決定は非常に困難とされている。本治験でも複数の菌株が検出された例も少なくなかったが, 今回は検出菌量が比較的多くかつ臨床経過から症例の起炎性に関連していると推定された菌株すべてをとりあげた。

30例中, 起炎性推定菌が検出された例は20例23菌株であった。うち, グラム陽性菌は5例であり全例が本剤使用により菌陰性化した。一方, グラム陰性菌17菌株中, *Klebsiella*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Acinetobacter* などほとんど陰性化した。が, *P. aeruginosa* は4例中2例に陰性化がみられたにすぎなかった。

Table 1 Clinical results of CPZ after intravenous drip infusion for 2 hours

No.	Case Age Sex	Diagnosis	Isolated organism		Ineffective pretreat- ment anti- biotics	Dosage		Before								Side effect				
			Before	After		Dura- tion (days)	Daily dose (g × times)	Spu- tum	Cough	Short- ness of breath	Fever	CRP	X- P**	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>		pH	WBC	Com- bined drug	Efficacy
1	S. S. 45 ♂	Pn* DIFP	<i>S. aureus</i>	(-)	ABPC	2.0 × 2	15	++	+	-	##	4+	1	69	36	7.43	13,400	—	Excel- lent	None
2	N. A. 54 ♀	Pn Ectasis	<i>E. coli</i>	NF	ABPC	2.0 × 2	14	+	++	+	±	5+	2	64	32	7.43	18,500	—	Good	None
3	Y. A. 73 ♀	Pn Ca.	<i>S. pneu- moniae</i>	(-)	(-)	2.0 × 2	20	+	+	-	##	2+	2	77	39.6	7.42	7,700	—	Good	None
4	K. M. 64 ♀	Pn Ca.	<i>S. pneu- moniae</i>	(-)	(-)	2.0 × 2	14	++	+	-	+	2+	1	64	31	7.39	8,600	—	Good	None
5	O. T. 43 ♂	Pn Pyothorax	<i>Klebsiella</i>	(-)	(-)	2.0 × 2	9	+	+	-	+	3+	3	78.5	31	7.43	4,900	—	Poor	None
6	K. N. 54 ♀	Pn DIFP	<i>H. influ- enzae</i>	NF	ABPC CEX	2.0 × 2	13	++	+	-	++	—	1	—	—	—	16,300	—	Good	None
7	K. H. 58 ♂	CB* DIFP	NF	NF	(-)	2.0 × 2	15	+	+	-	+	—	3	91.2	38.2	7.40	10,400	Betame- thasone	Good	None
8	T. Y. 29 ♀	CB Ectasis	<i>S. viridans</i>	(-)	(-)	2.0 × 2	14	+	++	+	+	6+	2	40	47	7.39	12,200	—	Excel- lent	None
9	Y. M. 55 ♀	CB	<i>Klebsiella</i>	NF	(-)	2.0 × 2	13	+	++	+	+	3+	3	53	36	7.42	9,100	—	Good	Eosin. 0 → 16%
10	Y. M. 44 ♂	CB Chr. tonsillitis	<i>E. coli</i>	(-)	CEC	2.0 × 2	14	++	+	-	++	—	0	73.8	25.7	7.39	6,400	—	Good	None
11	K. F. 46 ♀	CB	<i>Acinetobacter</i>	(-)	SBPC	2.0 × 2	12	+	++	+	—	3+	2	55.2	45.6	7.41	5,100	—	Good	Erup- tion
12	O. R. 58 ♂	CB	<i>Klebsiella</i>	(-)	AMPC	2.0 × 2	15	+	++	+	—	—	2	59.9	44.4	7.34	7,000	—	Good	None



Table 1 (Continued)

No.	Case Age Sex	Diagnosis	Isolated organism		Ineffective pretreatment antibiotics	Dosage		Before							Com-bined drug	Efficacy	Side effect				
			Before	After		Daily dose (g x times)	Duration (day)	Sputum	Cough	Shortness of breath	Fever	CRP	X-P**	PaO <sub>2</sub>				PaCO <sub>2</sub>	pH	WBC	
			Before	After																	
27	S. S. 58 ♂	CB	<i>S. aureus</i> <i>S. viridans</i>	NF NF	JM	2.0 x 2	14	++	++	+-	--	+-	+	+	52 54.9	56.5 47.2	7.34 7.39	10,700 6,800	—	Poor	None
28	K. S. 26 ♂	Panbronchiolitis	<i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i> <i>Citrobacter</i>	NF NF NF	SBPC	2.0 x 2	20	++	++	++	++	++	++	++	45 46	58 61	7.39 7.33	11,900 9,300	—	Poor	None
29	A. S. 52 ♀	CB Ectasis	NF NF	NF NF	ABPC	2.0 x 2	13	+-	++	--	+-	+-	+	+	55 77	37 36	7.42 7.44	12,100 6,400	—	Good	None
30	O. K. 42 ♂	CB	<i>P. aeruginosa</i>	(-)	(-)	2.0 x 2	14	++	+	++	+-	++	+	+	56 74	46 38	7.38 7.36	9,600 5,300	—	Good	None

\*Pn : Pneumonia, CB : Chronic bronchitis

\*\*X-P 0 : Normal in onset of disease, 1 : Normalized, 2 : Good, 3 : Unchanged, 4 : Bad

Table 2 Changes in bacterial strains

Organism	Bacterial strain in sputum	
	Before	After
<i>S. pneumoniae</i>	2	
<i>S. viridans</i>	2	
<i>S. aureus</i>	2	
<i>H. influenzae</i>	2	
<i>Klebsiella</i>	7	1
<i>P. aeruginosa</i>	4	2
<i>E. coli</i>	3	
<i>Acinetobacter</i>	1	
<i>Serratia</i>		1
<i>Citrobacter</i>		1
<i>P. maltophilia</i>		1

また、菌交代現象として、*Citrobacter*, *Serratia*, *P. maltophilia* 各1例がみられたが、*P. maltophilia* による1例は菌交代症とみられた。

3. 臨床像の変化 (Table 3)

喀痰量、息切れ、体温、胸部X線像、白血球数、動脈血酸素分圧などの所見について本剤投与前の程度を基準に比較した。

それぞれの項目とも、初めから正常あるいは正常所見と判定されたもの normal, 当初異常所見がみられ正常化したもの normalized, 正常化はみられなかったが有意改善が呈されたもの good, 不変のもの unchanged, 増悪したもの bad, 観察し得なかったもの not observed の各段階に分けた。改善率 effective rate は当初 abnormal 例のうち、normalized および good の症例を換算した。

喀痰は当初から全例に嚔出がみられた。慢性気管支炎24例中消失11例、有意減少8例、不変5例で改善率79.2%であった。また肺炎6例中、消失4例、有意減少1例、不変1例で改善率83.3%であった。

息切れは、慢性気管支炎24例中、初めからみられなかった4例を除き、消失12例、有意改善2例、不変5例、不検1例で改善率73.7%、肺炎例では6例中当初1例のみにこれのみがみられたが、本剤で治療後消失が示された。

発熱は、慢性気管支炎24例中5例を除いた19例にこれのみがみられ、平熱化15例、1℃以上下熱するも未だ平熱化しなかった2例、当初より微熱が持続した2例が示され、その改善率は89.5%であった。肺炎例では当初から全6例に発熱がみられ、平熱化5例、有意下熱0例、不変1例で改善率は83.3%であった。

胸部X線所見は、慢性気管支炎24例中本治療直前のX

Table 3 Changes in clinical findings

	Diagnosis	Normal in onset of disease	Abnormal in onset of disease	Change					Effective rate (%)
				Normalized	Good	Unchanged	Bad	Not observed	
Sputum	CB	0	24	11	8	5	0	0	79.2
	Pn	0	6	4	1	1	0	0	83.3
Shortness of breath	CB	4	20	12	2	5	0	1	73.7
	Pn	5	1	1	0	0	0	0	100
Fever	CB	5	19	15	2	2	0	0	89.5
	Pn	0	6	5	0	1	0	0	83.3
X-ray finding	CB	3	21	9	5	7	0	0	66.7
	Pn	0	6	3	2	1	0	0	83.3
WBC	CB	8	16	15	1	0	(1)*	0	100
	Pn	1	5	4	0	0	1	0	80.0
PaO <sub>2</sub>	CB	2	22	4	8	6	1	3	63.2
	Pn	0	6	4	0	0	0	2	100

\*Normal→Abnormal

線像が従前のそれと比し有意な変化がみられなかった例、すなわち臨床症状を主体とした3例を除き21例に感染所見がみられた。このうち陰影消失9例、有意消退5例、不変7例と示され、改善率は66.7%であった。一方、肺炎6例中、消失3例、有意改善2例、不変1例、改善率83.3%であった。

白血球数は、一応 8,000/mm<sup>3</sup> 以上をもって異常値とした。慢性気管支炎24例中、初めから正常8例を除き、異常を呈した16例中正常化15例、有意減少(11,900→9,300)1例で改善率100%であった。しかしながら、当初正常から異常値へ変化した1例(6,400→9,300)がみとめられた。

動脈血酸素分圧は80 mmHg 以上を正常値とし、これ以下の症例では±10 mmHg 以上の変動を有意変化とした。慢性気管支炎24例中、当初2例を除き全例においてこれが検索されたが正常例は2例のみであった。当初異常を示した20例中正常化4例、有意改善8例、不変6例、悪化1例、不検1例で、改善率は63.2%であった。一方、肺炎6例中当初不検の1例を除き、当初異常を示した5例中4例に正常化がみられ、ほかの1例は治療終了時の検索がなされていなかった例であった。

以上、臨床像の変化について観察し、各項目ともほぼ一定の成績が得られたが、ここで取り扱った慢性気管支炎の再燃例での改善度は肺炎例のそれに比し低い傾向がみられた。詳細な数値は Table 1 を参照されたい。

#### 4. 各個症例の変化 (Fig. 1)

Fig. 1 Clinical effectiveness classified by degree of improvement of clinical symptoms and laboratory findings

		Degrees of improvement of clinical symptoms			
		I	II	III	IV
Degrees of improvement of laboratory findings	I	○○○ ● Excellent	○○ ●		
	II	○○○○ ●●●	○○○○○ ○○○○○ ○○	○○ ●	
	III	○ Good	○	○	
	IV	Unchanged			

○ Chronic bronchitis

● Pneumonia

Criteria of clinical symptoms: Volume of sputum, Shortness of breath and fever

Criteria of laboratory findings: X-ray findings, WBC and PaO<sub>2</sub>

各症例ごとに本剤使用による臨床効果を観察した。前述の喀痰量、息切れ、発熱の3項目を臨床症状としてと

Table 4 General clinical effects

Diagnosis	Clinical effect			Efficacy rate
	Excellent	Good	Unchanged	
Chronic bronchitis 24 cases	3	17	4	83.3%
Pneumonia 6 cases	1	4	1	83.3%
Total 30 cases	4	21	5	83.3%

りあげ、うちすべてが改善したものをI、2つ以上の項目が不変のものをIII、IとIIIの間をII、2つ以上の項目に悪化がみられるものをIVとした。一方、検査所見からは、胸部X線所見、白血球数の推移、観察し得た限りでのPaO<sub>2</sub>の変化を、ほぼ上述の基準に従ってI、II、III、IVの段階に分類した。

以上から、横軸に臨床症状の改善度を、たて軸に検査所見の改善度をとり各症例をプロットした。

慢性気管支炎例で、24例中3例に自覚症状および他覚所見が消失した例がみられたが、一方、症状不変3例、他覚所見不変3例がみられた。肺炎例で6例中自・他覚所見とも消失したものの1例があったが、自覚症状の好転をみなかった例1例がみられた。本例は、膿胸を合併した症例であり、その後外科的侵襲を経て軽快しつつある。

### 5. 総合臨床効果 (Table 4)

前図を、その座標の位置から、著効、有効、不変の3段階に分けて各症例を集計した。

慢性気管支炎再燃24例中、著効3例、有効17例、不変4例、有効率83.3%であった。また、肺炎6例中、著効1例、有効4例、不変1例、有効率83.3%であった。

全例を集積すると、30例中著効4例、有効21例、不変5例、有効率83.3%と示された。なお、全例を通じて悪化例はみられなかった。

### 6. 副作用

本剤使用開始前から使用後にわたり全例に臨床症状の観察、および1例を除きすべての症例について末梢血、血液生化学的検査が施行された。

臨床症状として発疹2例がみられた。第1例は46歳体重31kgの女性であり、慢性気管支炎再燃に対し、本剤2.0g×2/日をソリタ T<sub>8</sub> 200mlのものと点滴静注、臨床症状の改善はみられたが、投与開始11日後、全身に痒疹感を伴った発疹が出現、同時に37.3℃の発熱があり、

本剤を直ちに中止するとともに、ステロイド剤を投与、3日後消退した。なお、本剤に対する皮内反応は当初陰性であった。第2例は48歳体重54kgの男性、慢性気管支炎再燃に対し同様に本剤を投与、臨床症状は軽快傾向にあったが、投与5日後37.5℃の発熱とともに痒疹感を伴った発疹が出現、本剤中止4日後に消退した。当初の皮内反応は陰性であった。なお、両例とも、その後SBPCにて治療したが、発疹の出現はみられなかった。

好酸球増加が投与7日後からみられた例があったが(0→16→14%)、本剤は13日間投与され治療目的達成後中止された。中止1週間後2%と減少した。

また、投与前、トランスアミナーゼが高値を呈した2例に本剤が投与されたが、いずれも、より上昇することなく、1例は不変、1例は正常値化への傾向がみられた(Table 5)。

この他、赤血球、白血球、血小板などが検索されたが、いずれも本剤によると思われる異常所見は呈されなかった。

### III. 考 按

冒頭に述べたごとく、CPZはグラム陽性菌はもとより、*Pseudomonas aeruginosa*をはじめとする多くのグラム陰性菌に対しても、強い抗菌性を有することが特長とされている。*Pseudomonas aeruginosa*に対しては1.56~12.5 μg/mlの間にそのMICが示されることが多いとされている<sup>2)</sup>。この成績は従来のSBPCでの6.25~100 μg/ml以上、CBPCでの3.13~100 μg/ml以上に比し有意にすぐれているといえよう。また従来のセファロスポリン系薬剤との対比の上で、*Pseudomonas aeruginosa*はもとより、*Serratia*, *Proteus*, *Enterobacter*, さらに*Klebsiella pneumoniae*など、いわゆる呼吸器グラム陰性菌の多くのものに、その抗菌性が数段上まわる成績が得られている<sup>2)</sup>。

一方、近年、臨床面でとり扱う、いわゆる難治性呼吸器感染症といわれるものの背景には、慢性気道感染症や、びまん性間質性肺炎などの先行により、すでに肺胞気道系へ器質的侵襲が存在するもの、抗癌剤やステロイド剤連用により個体の防御力が減弱しているものなどへ、感染が併発・再燃し、経過が遷延化し、従来の抗生剤に抗療法性であるグラム陰性菌が有意性を呈していることが少なくない。

本剤は、その代表的なものである*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Serratia*などに抗菌性を有するセファロスポリン系抗生剤の一つである。今回の治療経験で、*Pseudomonas aeruginosa*が起炎菌とみられた4例に本剤を使用し、2例に消失、1例に有意減少、1例が不



変という成績は、従来の原らによる菌陰性化率28%という成績<sup>2)</sup>からみれば、注目すべきものとみられるが、一方、*in vitro* でかかるすぐれた成績を有する抗生剤をもってしても、100%菌消失が得られなかったということは、むしろ呼吸器緑膿菌感染症の複雑な背景を示唆しているものともみられよう。

また、本剤使用中菌交代現象として、*Citrobacter*, *Serratia*, *P. maltophilia* 各1件ずつがみられた。前2者は、菌交代現象のみで臨床症状が示されず、いわゆる一過性の colonization とみられたが、後者においては、明らかな臨床症状の発現がみられた。微熱をもって発現したものであるが、CPZ に対する MIC は、 $10^6$  接種で  $12.5 \mu\text{g/ml}$ ,  $10^8$  接種で  $100 \mu\text{g/ml}$  以上であった。詳細は著者らが報告<sup>3)</sup>したので略すが、いわゆる third generation といわれるこの種の薬剤使用中に発生するブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌には注意すべきであろうと考える。

本臨床試験の効果は、慢性気管支炎で83.3%、基礎疾患を有する肺炎でも83.3%であった。問題は、これら臨床成績はともかく、とくに慢性気道感染症の効果判定基準のむずかしさである。背景が複雑でかつ多彩なものを、かかる単純な方法、ことに各因子に重みづけをしていない方法でなすべきではないことは著者らも十分承知の上であるが、かかる基準化がなされていない今日、客観的な一試案として今回の方法を用いたが、将来一定の効果判定基準が樹立された場合、このようないわば裸に

近い判定方法はいつでも分解して再評価でき得るよう示したつもりである。また一つ、慢性気道感染症の効果判定には、臨床症状や形態所見(X線像)のみではなく、かかる疾患はもともと機能的損傷が多いことから、将来換気不均等性の推移などの機能的項目を入れなければならないと考えている。かかる意味から、著者らは従来から  $\text{PaO}_2$  の推移や息切れを効果判定基準へ採用しているわけである。

なお、従来の著者らの同一基準による判定からすると、本試験での成績はAPPCの60%、KW-1062の68%に比し、慢性気道感染症で優るとも劣らないものが得られたと考える。

副作用にかんして、本試験では30例中発疹2例6.6%、好酸球増多1例がみられた。これらを含めて重篤なものはまったくみられなかった。もちろん、従来のセファロsporin系抗生剤にみられる、発熱、肝障害、腎障害等の発現も症例増加とともに避け得ないことと考えられるが、いずれ全国的レベルでこれが集計されることであろう。

#### 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) 原 耕平: 新薬シンポジウム PC-904, 第25回日本化学療法学会総会, 1977
- 3) 小林宏行, 志村政文, 酒辺康久, 高村研二, 河野浩太, 北本 治: 菌交代症, 第19回日本胸部疾患学会総会要望課題, 1979

---

CLINICAL EVALUATION OF CEFOPERAZONE (T-1551) IN THE  
TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

HIROYUKI KOBAYASHI, MITSUKO ARAI, KENJI TAKAMURA,  
KOTA KONO and MASAFUMI SHIMURA

First Department of Internal Medicine, Kyorin Medical College

The clinical effects of cefoperazone (CPZ, T-1551), a new cephalosporin antibiotic, were observed in 24 cases of relapsed chronic bronchitis and 6 cases of pneumonia with underlying disease.

The background factors of these patients were mostly middle-aged or elderly in 40's and over. Two grams of CPZ were administered twice a day for 14 days on an average, intravenously. Efficacy rate of this drug was 83.3% in chronic bronchitis group and also 83.3% in pneumonia group.

No serious side effects were found on clinico-laboratory findings, although there were 2 cases with eruption and 1 with eosinophilia.

From the above results, the drug can be considered to be useful against the advanced chronic respiratory tract infections, such as relapsed chronic bronchitis, pneumonia with underlying disease.