

Cefoperazone (T-1551) の臨床的検討

東 冬彦・関田恒二郎・藤森一平

川崎市立川崎病院内科

新しく開発された cephalosporin 系抗生物質である cefoperazone (CPZ, T-1551) を肺炎, 肺化膿症, 腎盂腎炎, 胆のう炎に投与し臨床的検討を加えた。疾患の内訳は肺炎13例, 肺化膿症1例, 急性腎盂腎炎3例, 胆のう炎1例, 計18例である。これらの症例に対する CPZ の投与法は点滴静注で1回1~2g, 1日2回投与した(2~4g/日)。投与期間は副作用の発現した1例を除き5~46日にわたっている。

肺炎13例の起炎菌は *Klebsiella pneumoniae* 1例, *Streptococcus pneumoniae* 1例, *Staphylococcus aureus* 1例で, 他は不明であった。肺化膿症の起炎菌は *Haemophilus influenzae* であった。急性腎盂腎炎の起炎菌は *E. coli* 2例, *Pseudomonas aeruginosa* 1例であり, 胆のう炎の起炎菌は不明であった。

臨床効果は肺炎13例中9例が有効以上, 3例無効, 1例は発疹のため3日目で中止したので判定不能であった。肺化膿症には著効した。急性腎盂腎炎は3例全例有効, 胆のう炎は1例に投与したが無効であった。

副作用としては1例に発疹を認めた。肝機能検査では1例において, GOT, GPT の軽度の上昇を認めた。投与前後の末梢血, 腎機能検査の検討では異常を認めなかった。

Cefoperazone (CPZ, T-1551) は新しく開発された注射用 cephalosporin 剤であり, 7位のアミノ基をジクトピペラジンを有するパラヒドロキシフェニルグリシンでアシル化し, さらに3位にメチルチオテトラゾール基を導入することにより, *P. aeruginosa*, *Enterobacter Serratia* などにも感受性を示し, 従来の cephalosporin 剤に比して広範囲な抗菌スペクトルを示す¹⁾。

今回われわれは肺炎, 腎盂腎炎, 胆のう炎などに対する CPZ の臨床的成績, 副作用, 腎機能, 肝機能などにおよぼす影響について検討を加えたので報告する。

I. 対象ならびに成績

対象は当院内科に入院した患者18例で, 疾患の内訳は肺炎13例, 肺化膿症1例, 急性腎盂腎炎3例, 胆のう炎1例である。男11例, 女7例であり, 年齢は23~74歳にわたっている (Table 1)。

これらの症例に対する CPZ の投与量は1日2~4gを2回に分けて, 点滴投与し, 投与日数は副作用の出現した1例を除き5~46日にわたっている。

臨床効果は肺炎, 肺化膿症では自, 他覚症状の改善, 消失, 胸部レ線所見, 赤沈値, 白血球増多症の改善などを有効の基準とし, 腎盂腎炎では臨床症状の改善, 消失, 細菌尿の消失, 尿沈渣所見の改善, 赤沈値の改善, 白血球増多症の改善などを有効の基準として判定した。

1. 肺炎

肺炎に対する CPZ の臨床効果は Table 1 のとおりである。起炎菌は *Klebsiella pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* 各1例ずつであり, 他は不明であった。CPZ 2~4gを5~46日間投与で12例中9例が有効以上であった。症例13は CPZ 投与3日目で発疹出現のため投与を中止したので判定不能とした。

次に有効例の2症例を提示する。

症例1 T. K. 54歳 男 肺炎(肝硬変)(Fig. 1)
K. pneumoniae による肺炎例で, 発熱, 胸痛, せき, 呼吸困難のため緊急入院。胸部X線上下両側肺野に広汎な陰影を認め, ただちに CEC 2gを1週間投与したが, 無効のため CPZ 4gの点滴静注に変更したところ, 下熱し, 呼吸困難, 胸痛, せきなどの諸症状の軽快を認め, 胸部X線上も陰影の縮小を認めた。

症例12 H. M. 68歳 女 肺炎(肝硬変+糖尿病)(Fig. 2)

肝硬変の食道静脈瘤からの出血のため緊急入院し, 入院時の胸部X線写真で右肺野に広汎な陰影を認めため, CPZ 4gを点滴投与した。輸血により貧血は改善し, 利尿剤にて腹水の軽減を認め, 意識混濁も消失し, 本剤投与11日後には胸部X線上も著明な改善を認めた。

2. 肺化膿症

H. influenzae による71歳の肺化膿症の1例では高齢のため手術による危険性も考え, CPZ を4g/日投与に

Table 1 Clinical effect of CPZ

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Causative bacteria	Daily dose (g)	Duration (days)	Clinical effect	Side effect
1	T. K.	54	M	Pneumonia	Liver cirrhosis	<i>K. pneumoniae</i>	4	46	Excellent	—
2	S. K.	27	M	Pneumonia		<i>S. pneumoniae</i>	4	5	Good	—
3	H. M.	54	M	Pneumonia	Diabetes mellitus	<i>S. aureus</i>	4	17	Good	—
4	S. E.	63	F	Pneumonia		Unknown	4	5	Good	—
5	T. S.	74	M	Pneumonia		Unknown	4	17	Good	—
6	T. K.	44	F	Pneumonia	Behcet disease	Unknown	4	7	Good	—
7	S. H.	46	M	Pneumonia	Liver cirrhosis	Unknown	4	5	Poor	—
8	K. S.	29	M	Pneumonia		Unknown	4	14	Poor	Slight increase of GOT, GPT
9	T. T.	69	F	Pneumonia	Cerebral bleeding	Unknown	2	6	Poor	—
10	S. M.	28	F	Pneumonia		Unknown	4	10	Good	—
11	S. S.	63	M	Pneumonia		Unknown	4	6	Good	—
12	H. M.	68	F	Pneumonia	Liver cirrhosis Diabetes mellitus	Unknown	4	12	Excellent	—
13	N. T.	23	M	Pneumonia		Unknown	4	3	Obscure	Skin rash
14	S. S.	71	M	Lung abscess	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>	4	45	Excellent	—
15	K. S.	72	F	Acute pyelonephritis	Cerebral thrombosis	<i>E. coli</i>	2	26	Good	—
16	T. M.	34	F	Acute pyelonephritis		<i>P. aeruginosa</i>	4	21	Good	—
17	N. K.	67	M	Acute pyelonephritis	Cerebral thrombosis	<i>E. coli</i>	4	8	Good	—
18	I. A.	59	M	Cholecystitis		Unknown	4	5	Poor	—

Pre-treatment (Effect) : No. 1 ; CEC (Poor) No. 14 ; KM, SM (Poor) No. 16 ; ABPC (Poor) Remarks : No. 14 ; DKB was used concurrently

Fig. 1 Case 1 T. K. 54 yd M Pneumonia (Liver cirrhosis)

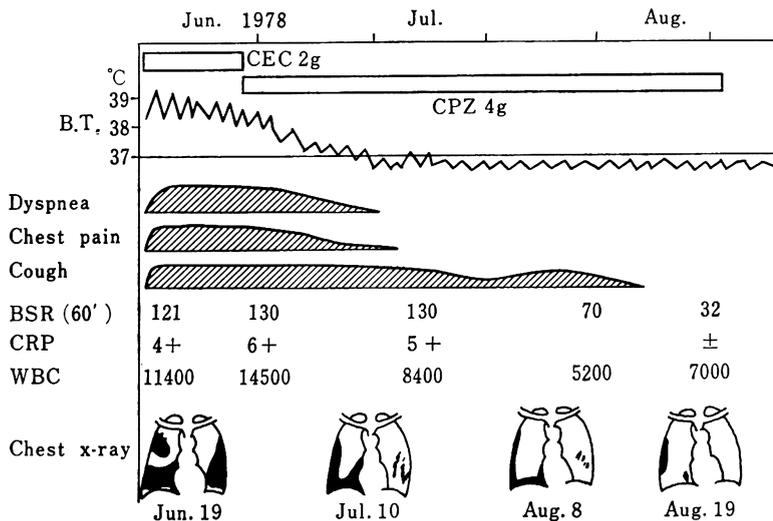
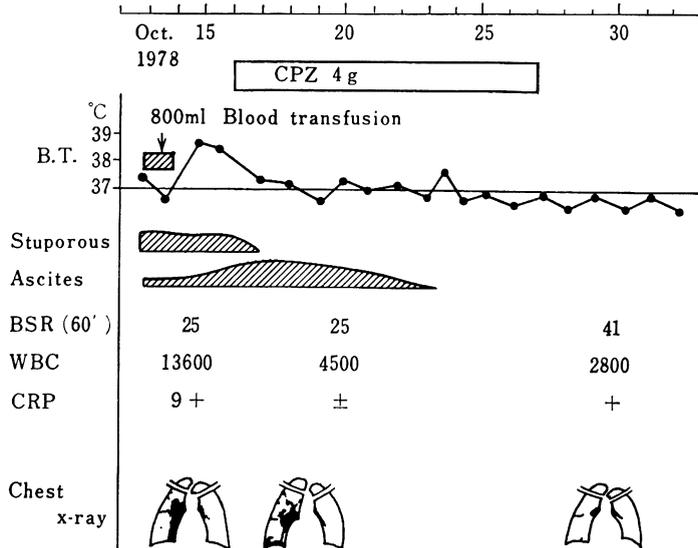


Table 2 Laboratory findings

Case	Daily dose × Duration (g) (days)	Hb (g/dl)		RBC ($\times 10^6$ /mm ³)		WBC ($\times 10^3$ /mm ³)		Creatinine (mg/dl)		BUN (mg/dl)		GOT (IU)		GPT (IU)		ALP (IU)	
		B.	A.	B.	A.	B.	A.	B.	A.	B.	A.	B.	A.	B.	A.	B.	A.
1	4 × 46	15.2	12.7	411	395	11.4	7.0	2.3	0.8	55.3	6.9	140	17	29	3	79	108
2	4 × 5	16.0	16.4	450	462	19.0	4.5	1.2	1.0	17.3	11.4	12	23	4	27	77	72
3	4 × 17	16.4	13.0	429	386	19.8	6.2	1.0	0.9	21.1	16.0	12	33	19	38	122	125
4	4 × 5	12.0	12.0	321	347	6.5	3.5	0.8	0.8	10.6	11.6	14	14	12	1	93	90
5	4 × 17	14.5	14.0	421	405	8.3	4.9	0.9	1.2	12.1	11.7	20	22	20	28	100	110
6	4 × 7	11.8	13.2	358	394	6.2	7.8	0.7	0.8	11.8	11.2	12	24	7	16	69	76
7	4 × 5	11.1	11.3	301	312	16.1	17.0	2.1	0.8	36.4	8.9	152	66	37	37	210	357
8	4 × 14	14.5	15.7	418	507	12.0	8.5	1.1	1.3	12.3	15.5	28	48	22	53	80	78
9	2 × 6	12.5	11.5	387	360	12.4	11.0	1.4	1.0	44.7	24.8	22	105	7	72	108	73
10	4 × 10	10.9	10.7	350	368	6.0	6.1	0.8	0.8	12.1	11.1	16	13	11	13	71	92
11	4 × 6	13.2	12.0	371	348	12.1	7.1	0.9	0.9	12.5	11.3	22	19	13	11	122	108
12	4 × 12	5.4	8.1	200	270	13.6	2.8	2.4	1.0	24.7	5.8	40	54	16	16	47	48
13	4 × 3	14.6	14.7	488	475	9.9	6.0	1.0	1.2	12.7	13.3	27	33	22	45	141	111
14	4 × 45	8.9	10.5	290	340	7.0	4.0	1.1	1.2	13.2	16.0	23	20	21	13	74	49
15	2 × 26	12.7	12.1	371	366	7.4	4.0	0.9	0.9	17.8	12.1	32	51	36	57	45	38
16	4 × 21	12.1	11.2	396	381	9.5	4.7	1.1	0.9	17.7	10.9	13	11	2	7	112	83
17	4 × 8	13.2	11.6	397	353	15.2	6.7	1.1	0.8	10.3	9.6	35	51	17	13	135	129
18	4 × 5	17.5	14.0	575	477	17.8	16.2	1.1	1.2	19.8	16.8	173	19	114	35	182	164

*B. : Before treatment A. : After treatment

Fig. 2 Case 12 H.M. 68 yd F Pneumonia (Liver cirrhosis, Diabetes mellitus)



で保存的に治療を行なったところ著明な改善を認めた。

3. 急性腎盂腎炎

急性腎盂腎炎3例に本剤を2~4g/日, 8~26日間投与し, 全例に有効であった。起炎菌は *E. coli* 2例, *P. aeruginosa* 1例であった。

4. 胆のう炎

59歳男の胆のう炎の1例に本剤4g/日, 5日間投与したが, 無効であった。起炎菌は不明であった。

5. 副作用

1例において(症例13)本剤投与3日目に発疹が出現したため, 投与を中止した。中止後, 発疹は数日で自然に消褪した。

全例において本剤投与前後で末梢血として Hb, 赤血球数, 白血球数を, 腎機能検査として血清クレアチニン, BUN の変動をみたが, 悪化例を認めなかった。

また, 肝機能検査として GOT, GPT, ALP の変動をみたが, 1例(症例8)において本剤投与14日後に GOT, GPT の上昇を認めた。しかし, 投与終了1週間後には再び正常値に復した (Table 2)。

II. 考 察

近年における感染症の変遷は著しく, 原因菌の主役はグラム陽性球菌からグラム陰性桿菌に移ってすでに久しい。ことに最近の細菌感染症における動向として高齢者, 白血病, 悪性腫瘍などの基礎疾患に合併する元来常在菌として弱毒あるいはほとんど病原性がないといわれていた *Pseudomonas*, *Serratia*, indole (+) *Proteus* などによる感染症が増加し, opportunistic infection の pathogen として注目されている。これらは抵抗力の減弱した生体宿主における原因菌としてきわめて難治である。このような感染症の変遷に対応して抗生剤の開発も, 従来抗生剤に対して耐性度が高い *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, indole (+) *Proteus*, *Serratia* などに有効なものが期待され開発の努力がすすめられている。

現在の我が国における抗生剤の開発の中心は penicillin 系および cephalosporin 系の両 β -lactam 系薬剤および aminoglycoside 系薬剤であり, 抗菌スペクトルの拡大, 抗菌力の増強, 耐性菌に対する抗菌作用, 薬剤の吸収, 排泄および病巣分布が従来のものでありであることを目標としてすすめられている。

Penicillin 系では ampicillin の 6 α 位のアミノ基のアシル化誘導体に抗緑膿菌活性を認め, apalcillin (APPC), mezlocillin (MZPC), piperacillin (PIPC)

などの優れた抗緑膿菌用 penicillin 剤が開発され, 緑膿菌感染症治療に明るい将来を開いた。

しかし, 従来 cephalosporin 系剤には抗緑膿菌活性はなく, 抗緑膿菌剤の開発が待たれていた。その第1弾として cefsulodin (CFS) が開発された。本剤は緑膿菌に対しては卓越した抗菌力を示すが, 他のグラム陰性桿菌にはほとんど抗菌力を示さない。

ついで, 本邦において開発された CPZ はグラム陰性桿菌に広範囲なスペクトルを示し, *E. coli*, *Klebsiella* はじめ *P. mirabilis* に対して従来 cephalosporin 剤より抗菌力がすぐれ, 従来のもものでは効果の弱い indole (+) *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* に対しても抗菌力を示す。さらに *P. aeruginosa*, *H. influenzae* に対しても強い抗菌力を示す新しい注射用 cephalosporin 剤である。

本剤は β -lactamase に抵抗力が強く, 筋注・静注にて高い血中濃度を示し, 生体内ではほとんど代謝をうけず, 大部分が未変化のまま尿, 胆汁より排泄される。尿中への排泄は 30~40% で従来 cephalosporin 剤より胆汁中へ高濃度に排泄される特徴がある。

臨床的に主たる適応症は呼吸器感染症, 胆道感染症, 尿路感染症, 敗血症などと思われる。

今回われわれは, 肺炎, 肺化膿症などの呼吸器感染症, 急性腎盂腎炎, 胆のう炎の症例において臨床的検討を行なった。

13例の肺炎のうち6例は基礎疾患を有する症例でいわゆる opportunistic infection であったが, 判定不能の1例をのぞく9例において有効以上であった(有効率75.0%)。また, *H. influenzae* による肺化膿症の1例では高齢のため手術による危険性も考え, 本剤4g/日投与にて保存的に治療したところ著明な改善を認めた。尿中の高濃度の排泄と抗緑膿菌作用に期待して, *P. aeruginosa* による急性腎盂腎炎に本剤を投与し有効であった。

以上の成績より, 抗緑膿菌作用を含めて, グラム陰性桿菌に幅広い抗菌スペクトルを示し, 近年問題になっている opportunistic infection においてもすぐれた効果を示すので, CPZ は臨床上有効であり, 今後注目すべき新 cephalosporin 剤と思われる。

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

CLINICAL STUDIES ON CEFOPERAZONE (T-1551)

FUYUHIKO HIGASHI, TSUNEJIRO SEKITA and IPPEI FUJIMORI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

A new antibiotic, cefoperazone (CPZ, T-1551), was administered by intravenous drip infusion for 5-46 days at daily doses of 2-4 g to 18 patients, including 13 cases of pneumonia, 1 of lung abscess, 3 of acute pyelonephritis and 1 of cholecystitis.

The results obtained showed to be effective in 9 cases out of 13 patients with pneumonia except one drop out (efficacy rate 75%), effective in one case with lung abscess and all of 3 cases with acute pyelonephritis, but ineffective in one case with cholecystitis.

Skin rash was noted in one case and elevation of serum transaminase was noted in one case. The value of transaminase returned to normal after discontinuation of CPZ.