

Cefoperazone (T-1551) にかんする基礎的・臨床的研究

山本俊幸・永坂博彦・加藤政仁

森 幸三・武内俊彦

名古屋市立大学医学部第一内科

北浦三郎・南条邦夫・加藤錠一

名古屋市立東市民病院内科

Cefoperazone (CPZ, T-1551) について基礎的・臨床的に検討を行ない、下記の結果を得た。

1) ラットにおける皮下投与時の血中ならびに臓器内濃度は腎>肝>血液>肺の順であり、いずれも投与後 30 分にピークを認め、以後急速に減少し、腎を除き 240 分後には測定限界以下になった。

2) 慢性腎不全患者（透析中）における血中濃度は 1g 投与 24 時間後においても 27 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の高濃度を認めた。

3) 臨床的に中等症ないしそれ以上の呼吸器感染症 10 例、胆道感染症（不明熱の 1 例を含む）3 例、尿路感染症 3 例の計 16 例に使用し、著効 2 例、有効 10 例、無効 2 例、判定不能 2 例の結果を得た。副作用としては 1 例に発疹を認めたが、他に臨床検査値の異常を含めて特記すべきものはなかった。

Cefoperazone (CPZ, T-1551) は本邦で新しく開発されたセファロスポリン系抗生物質で、広域抗菌スペクトルを有し、特にグラム陰性菌に対して cefazolin, cephalothin よりすぐれ、*Pseudomonas*, *Enterobacter*, indole(+) *Proteus* にも抗菌力を示し、その作用は殺菌的で、強い β -lactamase 抵抗性を持つといわれている¹⁾。また、生体ではほとんど代謝されず、筋肉内あるいは静脈内投与によって高い血中濃度が得られ、さらに高い尿中、胆汁中濃度を示すといわれている²⁾。今回、私どもは CPZ について基礎的ならびに臨床的に検討した結果について報告する。

I. 基礎的検討

1. 血中ならびに臓器内濃度

1) 材料と方法

体重 200g 前後の雄性ウイスターラットを 1 群 3 匹として用い、CPZ 50 mg/kg の割合で背部皮下に投与し、投与後 30 分、60 分、120 分、240 分、360 分にそれぞれエーテル麻酔下に開腹し、腹部大動脈より採血し、その血清を濃度測定に供した。

臓器内濃度は各時間ごとに肺、肝、腎を採取し、各臓器 1g に生理食塩液 4ml を加えて磨碎し、遠心沈殿後の上清について測定した。なお、上記の操作は氷冷下に行なった。

測定方法は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を検定菌とする平板ディスク法で測定し、標準曲線は pH 7.2

の 1/15 M リン酸緩衝液希釈で作製した。

2) 成績

血中濃度は Table 1, Fig. 1 に示すとおり、投与 30 分後に 26.3 \pm 3.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のピークを示し、以後すみやかに減少し、240 分以後は測定限界以下となった。

臓器内濃度も血中濃度の推移と類似し、いずれも投与後 30 分にピーク（肺；9.4 \pm 0.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、肝；60.7 \pm 11.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、腎；85.5 \pm 13.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ ）に達し、以後すみやかに減少し、肺、肝では 240 分後に測定不能となったが、腎では 360 分後で 1.0 \pm 0.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ と低濃度であるが測定可能であった。この濃度レベルは腎>肝>血液>肺の順であり、ピーク値についてみると腎では血中濃度の約 3 倍、肝では約 2 倍の高値を認めたが、肺では約 1/3 の低値であった (Table 1, Fig. 1)。

2. ヒトの血中濃度

1) 方法

慢性腎不全で 2 回/週の透析を受けている患者において CPZ の点滴静注時の血中濃度を測定した。

投与方法は透析の前日に CPZ 1g をソリタ T₄ 500 ml に溶解し、肘静脈より点滴静注した。点滴時間は 1 時間である。血中濃度は点滴終了時およびその後 1, 2, 6 および 24 時間後に採血し、その血清を濃度測定に供した。濃度測定は前項の方法で行なった。

2) 成績

血中濃度は点滴終了時 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のピークを示し、

Table 1 Serum and tissues concentration of CPZ

($\mu\text{g/ml}$ or g)

	30 min.	60	120	240	360
Serum	26.3 \pm 3.3	17.0 \pm 1.0	3.7 \pm 1.2	N. D.	N. D.
Lung	9.4 \pm 0.8	6.0 \pm 0.2	1.9 \pm 0.2	N. D.	N. D.
Liver	60.7 \pm 11.4	34.5 \pm 9.0	8.8 \pm 1.2	N. D.	N. D.
Kidney	85.5 \pm 13.4	48.8 \pm 2.6	13.3 \pm 4.1	1.5 \pm 1.1	1.0 \pm 0.7

Male Wistar rats

Disc plate method

Average of 3 cases

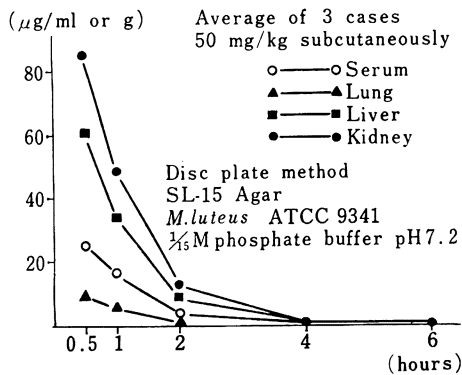
SL-15 Agar

50 mg/kg subcutaneously

M. luteus ATCC 9341

1/15 M phosphate buffer pH 7.2

Fig. 1 Serum and tissues concentration of CPZ in male Wistar rats



以後漸減し、点滴終了後6時間で49.0 $\mu\text{g/ml}$ を認め、24時間後においてもなお27.0 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度を維持していた (Fig. 2)。

II. 臨床的検討

1. 対象

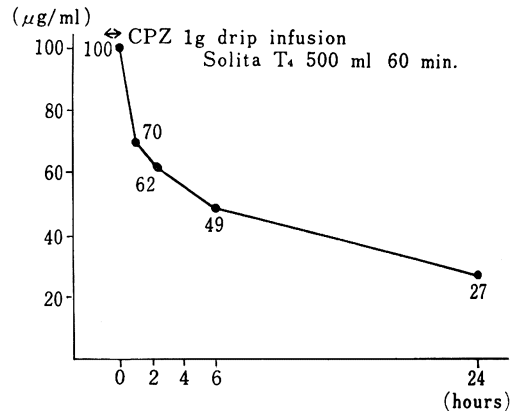
対象症例は24歳~80歳にわたる男性6例、女性10例の計16症例であり、その疾患別内訳は呼吸器感染症10例(慢性気管支炎1例、肺炎7例、肺膿瘍1例、肺結核1例)、胆道感染症2例、胆道感染が強く疑われた不明熱1例、尿路感染症3例(急性腎盂腎炎)である。

2. 投与量ならびに投与方法

1回1g 1日1回投与したもの1例、1回1g 1日2回朝夕に投与したもの6例、1回2g 1日2回朝夕に投与したもの9例であり、全例において200~500 mlの糖液あるいは電解質液に溶解の上1~2時間をかけて点滴静脈内投与をした。また、経過中に1回投与量を2gから1gに減量したものおよび1回投与を2回投与にしたものが各1例ある。

投与期間は3~21日間、平均10.4日間である。

Fig. 2 Serum concentration of CPZ in uremic patient



3. 効果判定基準

1) 呼吸器感染症および胆道感染症

著効(++) : 本剤投与後7日以内にすべての自・他覚症状の消失ないし著明な改善のみられたもの

有効(+) : 7日以内に明らかな改善のみられたもの

やや有効(±) : 7日以内に軽度の改善のみられたもの

無効(-) : 7日以内に改善のみられなかったもの

2) 尿路感染症(急性腎盂腎炎)

著効(++) : 本剤投与後4日以内にすべての自・他覚症状の消失ないし著明な改善のみられたもの

有効(+) : 7日以内に明らかな改善のみられたもの

やや有効(±) : 7日以内に軽度の改善のみられたもの

無効(-) : 7日以内に改善のみられなかったもの

4. 臨床成績

前項の判定基準に従って判定した結果、著効2例、

Table 2 Clinical responses of CPZ

No. of cases	Name	Age	Sex	Clinical diagnosis	Daily dose & Duration (g×time×day)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	Pre-treatment (Effect)
1	T. H.	69	F	Chronic bronchitis Bronchiectasis	1×1×1 1×2×9 di	+	+	-	
2	O. S.	66	F	Pneumonia	2×2×10 di	?	+	-	
3	A. F.	24	M	Pneumonia	2×2×9 di	+	+	-	CEX (-)
4	H. M.	32	F	Pneumonia	2×2×10 di	+	+	-	
5	G. H.	80	M	Pneumonia Pulmonary tuberculosis Diabetes mellitus	2×2×14 di	+	+	-	SBPC (-)
6	S. G.	74	F	Pneumonia Pulmonary tuberculosis	2×2×5 di	-	-	-	CEX? (-)
7	E. M.	54	F	Pneumonia Metastatic pulm. cancer Stomach cancer	1×2×7 di	?	?	-	
8	E. O.	76	M	Pneumonia Pulmonary cancer Pulmonary tuberculosis	1×2×5 di	-	-	-	
9	E. H.	27	F	Pulmonary abscess Pulmonary tuberculosis	2×2×13 di	?	+	-	
10	K. K.	80	F	Pulmonary tuberculosis	1×2×3 di	?	?	-	
11	H. T.	46	M	Biliary tract infection Cholelithiasis Acute pancreatitis	2×2×15 1×2×2 di	?	+	-	
12	I. F.	72	F	Biliary tract infection Cholelithiasis Gallbladder cancer	1×2×21 di	?	+	-	
13	E. H.	74	M	FUO (Biliary tract infection)	1×2×9 di	?	+	Eruption	ABPC (-)
14	Y. H.	32	F	Acute pyelonephritis	2×2×12 di	+	++	-	
15	T. M.	45	F	Acute pyelonephritis	2×2×13 di	+	++	-	
16	Y. M.	44	M	Acute pyelonephritis Chronic renal failure	1×1×8 di	+	+	-	

有効10例, 無効2例, 判定不能2例の成績であった (Table 2)。判定不能とした2例のうち症例7は転移性肺癌に肺炎を併発した症例であるが, 投与開始直後より全身転移による閉塞性黄疸をきたし, 全身状態不良となり死亡したものであり, 他の1例, 症例10は肺炎の診断にて本剤の投与を開始したが, 喀痰より結核菌を証明

し, 混合感染も考えられたが, 主たる原因は肺結核と考え3日間で投与を中止し, 判定不能とした。無効と判定した2例のうち症例6は肺結核に合併した肺炎であるが, 本剤5日間の投与で自・他覚的に全く改善傾向がみられず, 投与中に *Klebsiella* を検出するようになり無効と判定し, 他の1例, 症例8は肺癌および肺結核に合併

Table 3 Laboratory findings of CPZ

No. of cases		Clinical isolates from sputum or urine	ESR	CRP	RBC	Hb	Ht	Plate.	WBC	Neu- (Stab. Seg.) tro			Lymph. (%)	Eosi. (%)
			(1°)		(×10 ⁴)	(g/dl)	(%)	(×10 ⁴)		(%)	(%)	(%)		
1	Before	<i>E. cloacae</i> (+)	45	±	334	8.6	28.6		6,100	66	12	54	31	0
	After	Negative	68	—	348	9.0	30.9	47.0	4,300	41	14	27	46	1
2	B.	Normal flora	46	2+	360	10.5	31.8	26.0	4,800	53	7	46	40	5
	A.	Normal flora	20	—	344	10.3	30.7	21.0	4,600	49	5	44	47	4
3	B.	<i>P. aeruginosa</i> (+)	48	4+	508	13.5	42.4	19.0	4,700	50	28	22	47	1
	A.	Sputum negative	8	—	520	13.6	45.0		6,000	42	8	34	45	3
4	B.	<i>E. cloacae</i> (+)	126	6+	453	11.9	39.3	32.0	9,500	71	18	53	29	0
	A.	Sputum negative	57	1+	412	11.2	34.7	27.0	3,700	42	26	18	48	3
5	B.	<i>K. pneumoniae</i> (卅)	65	6+	395	12.3	37.5	45.0	7,300	75	17	58	22	0
	A.	Negative	80	3+	393	12.2	37.7	37.0	4,700	53	10	43	37	3
6	B.	Negative	120	6+	400	11.6	36.6	51.0	12,500	78	23	55	16	0
	A.	<i>K. pneumoniae</i> (+)	128	6+	360	10.2	32.3	58.0	10,800	80	22	58	10	2
7	B.	<i>Streptococcus</i> sp. (+)	55	3+	471	14.2	42.4	39.0	14,900	71	5	66	13	10
	A.	<i>Streptococcus</i> sp. (+)	86	5+	430	12.6	38.1	33.0	14,600	78	3	75	13	7
8	B.	<i>Serratia marcescens</i> (+)			320	9.2	27.7	27.4	6,100	72	40	32	4	14
	A.	<i>Serratia marcescens</i> (+)			342	9.7	29.7	21.1	9,800					
9	B.	<i>Streptococcus</i> sp. (++)		6+	352	11.1	32.8	40.0	18,500	81	19	62	18	1
	A.	Normal flora		2+	356	11.1	33.1	66.0	8,100	76	24	52	22	0
10	B.		116	5+	331	8.3	29.0	46.0	7,400	62	10	52	34	1
	A.													
11	B.		72	6+	523	16.8	49.4	25.1	19,900	91	12	79	6	0
	A.		42	±	505	15.5	44.4		6,100					
12	B.		66	6+	365	10.8	33.8		10,700	90	38	52	3	0
	A.		50	1+	390	11.4	35.1	22.2	4,900	67	8	59	19	2
13	B.	GNB (+)	17	1+	382	10.4	32.0	17.1	3,800	62	24	38	25	1
	A.	<i>E. cloacae</i> (+)	17	1+	377	10.1	31.1	12.1	3,100	49	24	25	36	5
14	B.	<i>E. coli</i> 10 ⁷	90	6+	377	12.3	36.0	29.0	11,600	80	24	56	19	0
	A.	Negative	8	—	374	12.2	35.5	42.0	6,100	69	0	69	27	1
15	B.	<i>E. coli</i> 10 ⁷	65	5+	351	11.9	35.9	38.0	8,100	52			34	0
	A.	Negative	16	—	343	11.8	34.6	29.0	5,700	60			31	0
16	B.	<i>E. cloacae</i> 10 ⁶			294	9.0	25.8	35.6	12,700	66			24	1
	A.	<i>Enterococcus</i> sp. 10 ⁸			242	7.8	22.1		4,800					

した肺炎症例で喀痰中より *Serratia marcescens* を分離しているが、本剤5日間の投与で臨床症状は不変であり、*Serratia* も除菌できず、後に carbenicillin, dibekacin の併用で軽快した症例であり無効と判定した。

本剤の使用前後に細菌学的検索が行なわれた症例は

11例あり、他に使用前には検索されたが、使用後は喀痰の排出がなく検査できなかったものが2例ある。

呼吸器感染症では *Enterobacter cloacae* が検出された2例と *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* の各1例の計4例で菌の陰性化をみたが、他の3例では

Table 3 (Continued)

No. of cases		GOT	GPT	Al-P	T. Bil.	BUN	Creat.	Na	K	Cl
1	Before	13	11	4.4		6.9	0.54	130	4.1	99
	After	16	12	4.7	0.4	7.5	0.52	133	4.3	100
2	B.	10	8	8.8	0.1	25.8	0.74	140	4.4	103
	A.	11	12	10.4	0.1	14.3	0.64	140	4.6	102
3	B.	26	38	13.2		10.7	0.9			
	A.	9	14	8.3		9.0	0.84			
4	B.	34	34	18.6	0.4	16.0		136	4.2	99
	A.	10	12	11.4	0.4	8.7		137	4.2	102
5	B.	28	21	13.4	0.5	10.9	0.82	126	4.9	94
	A.	14	12	8.6	0.3	11.9	0.82	136	4.4	96
6	B.	21	27	9.0	0.3	16.5	0.95	132	5.0	96
	A.	35	33	11.7	0.2	11.6	0.79	128	4.7	96
7	B.	22	25	20.8	0.5	11.2	1.06	134	4.2	98
	A.	23	13	31.0	0.5	9.7	0.57	138	4.6	94
8	B.	23		113*	0.5	18.0		135	4.6	98
	A.	37		183*	0.7	16.0		140	4.5	100
9	B.	17	23	7.2		7.5	0.7	138	3.6	96
	A.	16	16	7.0		6.8	0.8			
10	B.	9	9	7.4				138	4.1	98
	A.									
11	B.	168	470	545*	11.5	21.0	1.2	141	3.8	103
	A.	30	46	370*	1.3	7.0		137	3.9	102
12	B.	205	163	475*	7.0	19.0		136	3.2	106
	A.	62	64	148*	1.5	18.0		134	3.5	95
13	B.	28	22	176*	0.7					
	A.	65	48	256*	0.7					
14	B.	7	7	3.5	0.2	8.9	0.74	139	3.9	100
	A.	13	15	5.9	0.3	8.9	0.54	135	3.7	104
15	B.	21	33	25.2	0.3		0.76	140	4.9	101
	A.	21	22	10.8	0.4	10.6	0.65	140	4.3	107
16	B.	293	660	295*	1.5	65.0		122	3.9	87
	A.	77	41	348*	0.8	37.0		127	3.5	95

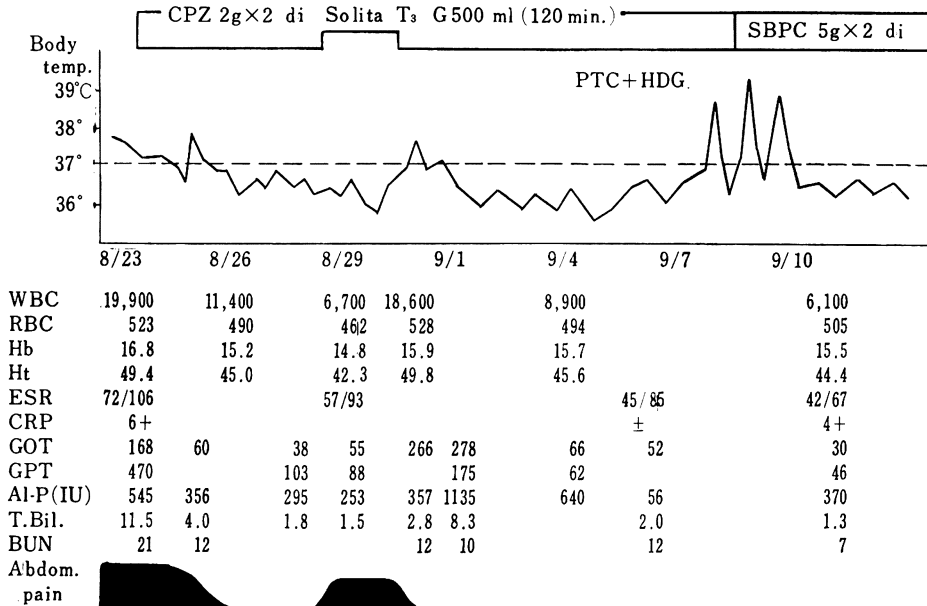
GOT, GPT, Al-P* : I. U.

Al-P : KAU

T. Bil, BUN, Creat. : mg/dl

Na, K, Cl : mEq/l

Fig. 3 Case 11 H. T. 46 M Biliary tract infection (Cholelithiasis, Acute pancreatitis)



使用前後ともに正常細菌叢であり、残りの2例では残存しない菌交代がみられた。

尿路感染症では *E. coli* が検出された2例は菌の陰性化をみたが、*Enterobacter cloacae* の1例は菌数は少ないが *Enterococcus* に交代した。

胆道感染症を強く疑った不明熱の1例は投与前十二指腸ゾンデによるB胆汁よりグラム陰性桿菌を分離し、投与後においても *Enterobacter cloacae* を証明し、細菌学的には無効とした。

以上、症例1, 3, 4, 5, 14, 15, 16の7症例は細菌学的にも有効と判定した。

5. 副作用

本剤を投与した16症例のうち1例(症例13)で、本剤投与8日目より四肢、顔面を除く軀幹に紅斑様の皮疹を認めたが、特に処置を要せず、投与中止4~5日後には消退した。また、本症例においてGOT, GPT, Al-Pの軽度の上昇を認めているが、本例はその前後の経過中にこの程度の異常値を認めており、本剤と直接因果関係はないものと考えている (Table 2, 3)。

また、症例11において本剤投与17日目において38.6℃の発熱を認め、一見 drug fever と考えられるが、本剤中止後も2日間発熱が持続し、発熱の3日前に PTC ならびに HDG など外科的侵襲が加えられており、この発熱は薬剤によるものではないと考えている (Fig. 3)。

他の14例について自覚的異常を認めたものはなく、基礎疾患によると考えられる臨床検査値の軽度の変動がみられたにすぎない。

III. 考 按

すでに述べたとおり、CPZ は他のセファロスポリン剤と異なり、 β -lactamase に安定であり、*Pseudomonas*, *Enterobacter*, indole (+) *Proteus* などにも抗菌力を持つことが特徴とされている¹⁾。私どもの臨床成績においても、*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* が除菌できたことはこの特徴を裏付ける成績と考えられる。

体内動態の一端を知る目的で行なったラットにおける血中濃度および臓器内濃度の成績は、その濃度レベルにおいて腎>肝>血液>肺の順であり、肝、腎では血中濃度に比してそれぞれ約2倍、約3倍と高濃度を示したのに対して、肺では約1/3と低値を示した。この成績を私どもがすでに報告した cefmetazole の成績²⁾と比較すると血中濃度は非常に類似した濃度推移であったが、肝、腎濃度は低値、肺濃度は高値であり臓器内移行は劣る成績であった。

また、ヒトの血中濃度については、私どもはただ1例の経験であり、健康者でなく、人工透析を行なっている慢性腎不全患者の成績であるが、本剤1g投与24時間後においても27 μ g/mlの血中濃度が得られたことは、本剤を腎機能障害者に投与する場合、十分に留意されるべきことと考える。

臨床的には呼吸器感染症 8 例，胆道感染症（不明熱の 1 例を含む）3 例，尿路感染症 3 例および臨床効果の判定で対象外とした 2 例（肺結核および胃癌肺転移各 1 例）の計 16 例について検討した結果，著効 2 例，有効 10 例，無効 2 例，判定不能 2 例の成績を得た。症例数が少なく，この成績で結論を出すことは困難であるが，中等症あるいはそれ以上の症例に対して臨床効果が期待できる薬剤であると考ええる。

また，1 日投与量の差による臨床成績の差は，これら

の症例ではみられなかった。

最後に副作用については 1 例に発疹を認めたが他に臨床検査値の異常を含めて特記すべきものはなかった。

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) 山本俊幸，北浦三郎，加藤政仁，永坂博彦，菅米，南条邦夫，武内俊彦：CS-1170 に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 26 (S-5) : 275~282, 1978

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES
ON CEFOPERAZONE (T-1551)

TOSHIYUKI YAMAMOTO, HIROHIKO NAGASAKA, MASAHITO KATO,
KOUZO MORI and TOSHIHIKO TAKEUCHI

The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University,
School of Medicine

SABURO KITAURA, KUNIO NANJO and JOICHI KATO

Department of Internal Medicine, Nagoya Higashi Municipal Hospital

Laboratory and clinical studies on cefoperazone (CPZ, T-1551) were performed and the following results were obtained.

1) Tissue concentrations in rats reached peak values at 30 minutes after subcutaneous administration and they were the following order of kidney, liver, serum and lung. Afterwards they decreased rapidly, and 4 hours later CPZ was not detectable in all organs except kidney.

2) In a patient with chronic renal insufficiency (under hemodialysis), serum concentration of CPZ, 24 hours after intravenous administration of 1 g, showed high value (27 $\mu\text{g/ml}$).

3) Clinical trial of CPZ were performed in 16 patients, 10 with moderate and serious respiratory tract infections, 3 with biliary tract infections and 3 with urinary tract infections. The treatment was markedly effective in 2, moderately effective in 10, ineffective in 2 and unevaluable in 2. Except for skin eruption observed in one case, no other adverse or side effects were noticed.