

外科領域における Cefoperazone (T-1551) の基礎的、臨床的研究

由良二郎・品川長夫・石川 周・高岡哲郎

花井拓美・松垣啓司

名古屋市立大学医学部第一外科学教室

外科領域において cefoperazone (CPZ, T-1551) の基礎的、臨床的検討を行ない次の結果を得た。

(1) 抗菌力：*E. coli*, *Klebsiella* に対して CPZ は CEZ より 2～3 管優れた抗菌力を示し、また *P. aeruginosa* に対しても CBPC より 2～3 管優れた抗菌力を示した。

(2) 胆汁中移行：ヒトおよび家兎における CPZ の胆汁中移行はきわめて良好であり高濃度移行群と考えられた。

(3) 臨床使用成績：外科的感染症17例に CPZ を使用し、著効3例、有効12例、判定不能2例ときわめて良好な成績であった。また本剤投与によると思われる自・他覚的副作用は全例に認めなかった。

新しいセファロスポリン系抗生物質である cefoperazone (CPZ, T-1551) は、注射用抗生剤であり、本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し、従来のセファロスポリン系薬剤と比較して強い抗菌力を示すと報告されている¹⁾。また本剤は経口ではほとんど吸収されず、筋注または静注によって速やかに吸収され、肝、腎によく移行すると報告されている²⁾。本剤の安全性については、急性、亜急性、慢性毒性、腎毒性、生殖試験、抗原性ならびに一般薬理試験などの検討が行なわれ、いずれも安全性が確認されている。

今回、われわれは本剤の提供を受けたので外科領域における CPZ の有用性、安全性について検討を行ない若干の結論を得たので報告する。Fig. 1 に本剤の構造式を示す。

I. 抗 菌 力

外科病巣分離の *E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* について、CPZ の抗菌力を日本化学療法学会標準法³⁾ に従って最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略) を測定し、あわせて gentamicin (以下 GM), cefazolin (以下 CEZ), carbenicillin (以下 CBPC) についても比較検討した。

E. coli 19 株では、原液接種時における CPZ の MIC

の分布は 0.4 $\mu\text{g/ml}$ から $\geq 400 \mu\text{g/ml}$ と幅広く分布しており、ピークは 0.4 $\mu\text{g/ml}$ と 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に小さくみられている。これに対して GM では 3.2 $\mu\text{g/ml}$, CEZ では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ におのおのピークがあり、また CBPC では耐性株が多い傾向である (Fig. 2)。100 倍希釈液接種においてはその分布は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ から $\geq 400 \mu\text{g/ml}$ に分布し MIC のピークは 0.8 $\mu\text{g/ml}$ に小さく認めパターンはほぼ原液接種時と同様である。これに対して GM のピークは 0.8 $\mu\text{g/ml}$, CEZ 3.2 $\mu\text{g/ml}$, CBPC 6.3 $\mu\text{g/ml}$ に認められている (Fig. 3)。

Klebsiella 17 株では原液接種時において CPZ の MIC の分布は 1.6 $\mu\text{g/ml}$ から 25 $\mu\text{g/ml}$ にありピークは 3.2 $\mu\text{g/ml}$ に小さく認められている。これに対して GM ではそのピークは 0.8 $\mu\text{g/ml}$ にあり分布は 0.8 $\mu\text{g/ml}$ から 3.2 $\mu\text{g/ml}$ である。CEZ ではその分布は 3.2 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ にありピークは 6.3 $\mu\text{g/ml}$ に小さくみられている。CBPC では全株耐性株である (Fig. 4)。100 倍希釈液では CPZ の MIC は 0.4 $\mu\text{g/ml}$ から 25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは 0.4 $\mu\text{g/ml}$ と 1.6 $\mu\text{g/ml}$ に小さく認められている。GM ではピークは 0.4 $\mu\text{g/ml}$ で分布は 0.4 $\mu\text{g/ml}$ から 1.6 $\mu\text{g/ml}$ である。また CEZ ではピークが 3.2 $\mu\text{g/ml}$ に認められ、CBPC では全株耐性株である (Fig. 5)。

P. aeruginosa 15 株では原液接種において CPZ の MIC 分布は 1.6 $\mu\text{g/ml}$ から 50 $\mu\text{g/ml}$ にありそのピークは 12.5 $\mu\text{g/ml}$ である。GM では分布は 0.4 $\mu\text{g/ml}$ から 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にありピークは 1.6 $\mu\text{g/ml}$ である。CBPC では 50 $\mu\text{g/ml}$ から 200 $\mu\text{g/ml}$ に分布があり、

Fig. 1 Chemical structure of CPZ

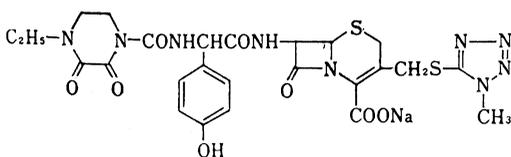


Fig. 2 Susceptibility of *E. coli* to 19 strains (×1)

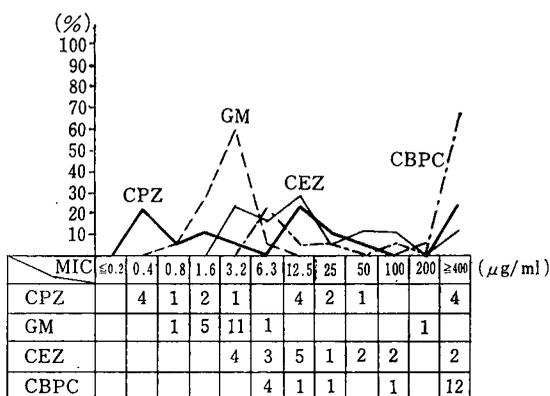


Fig. 3 Susceptibility of *E. coli* to 19 strains (×100)

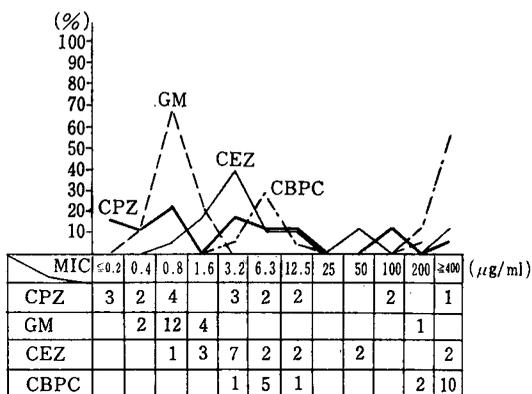


Fig. 4 Susceptibility of *Klebsiella* to 17 strains (×1)

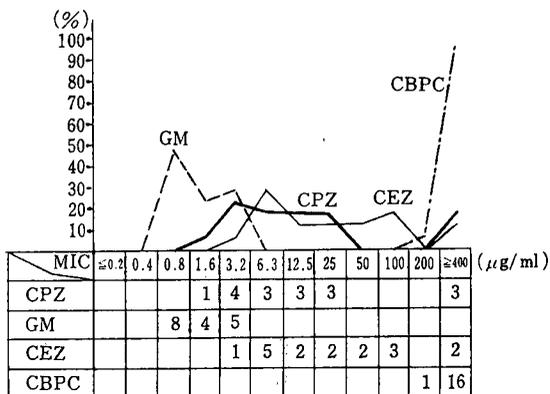


Fig. 5 Susceptibility of *Klebsiella* to 17 strains (×100)

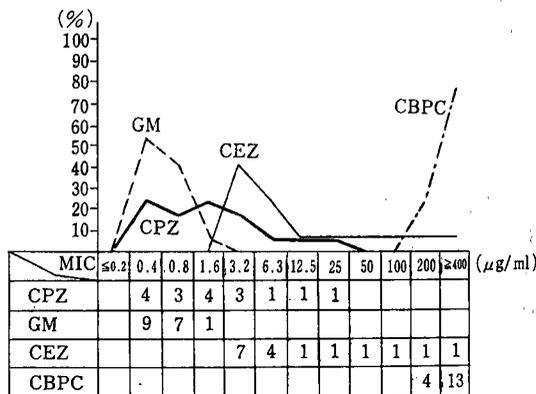


Fig. 6 Susceptibility of *P. aeruginosa* to 15 strains (×1)

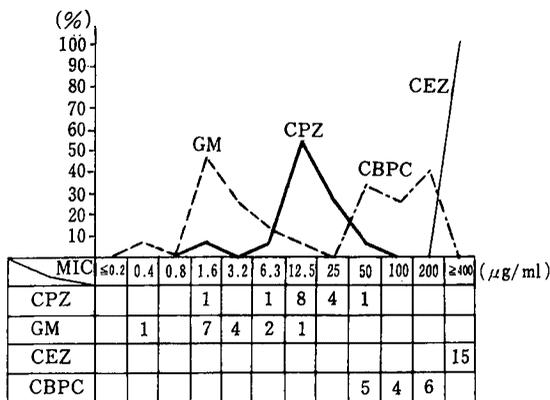


Fig. 7 Susceptibility of *P. aeruginosa* to 15 strains (×100)

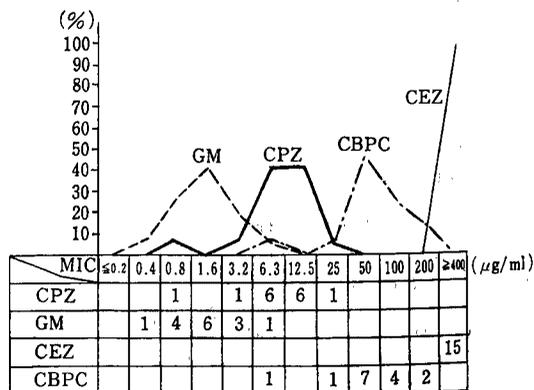


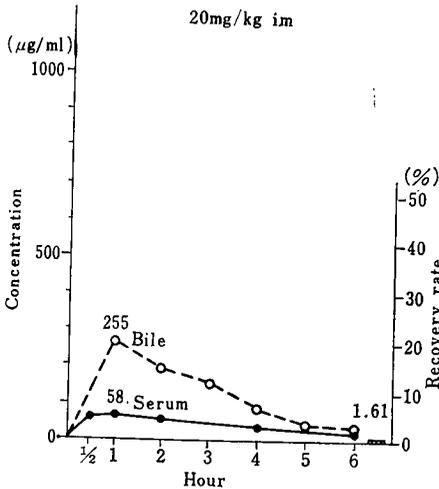
Table 1 Serum and bile levels of CPZ in rabbits(20 mg/kg im)

Serum level		(μg/ml)				
Hour		1/2	1	2	4	6
No. 1	2 kg	55.0	58.0	53.0	34.0	17.5
No. 2	1.9 kg	43.0	27.0	17.0	4.2	1.5
No. 3	2.2 kg	46.0	33.0	18.2	4.8	2.0

Bile level

Hour		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	0-6
No. 1	μg/ml	255	198	150	85	46	37	643 μg
	ml	0.6	0.4	0.9	1.2	0.8	3.7	
	μg	153	79	135	102	37	137	1.61%
No. 2	μg/ml	515	505	270	195	99	56	7,822 μg
	ml	7.0	2.1	7.0	4.9	0.3	5.0	
	μg	3,605	1,061	1,890	956	30	280	20.58%
No. 3	μg/ml	1,200	1,150	420	150	99	84	21,491 μg
	ml	9.7	5.5	3.6	7.7	5.2	4.1	
	μg	11,640	6,325	1,512	1,155	515	344	48.84%

Fig. 8 No. 1 Serum and bile levels of CPZ in rabbit



ピークは200 μg/mlに小さく認められている (Fig. 6)。100倍希釈液接種においては CPZ のピークは 6.3 μg/ml から 12.5 μg/ml にあり、GM では 1.6 μg/ml、CBPC では 50 μg/ml に MIC のピークが認められている (Fig. 7)。

II. 吸収・排泄

1. 家兔における胆汁中移行

Fig. 9 No. 2 Serum and bile levels of CPZ in rabbit

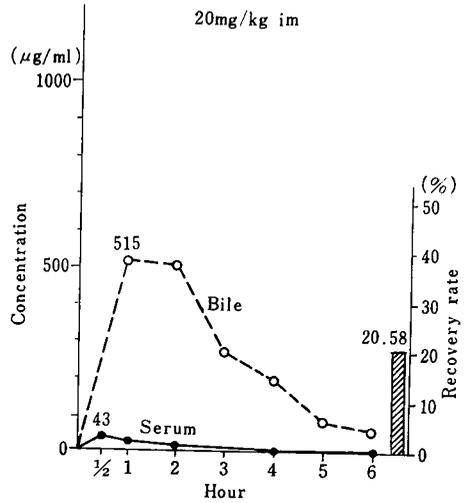
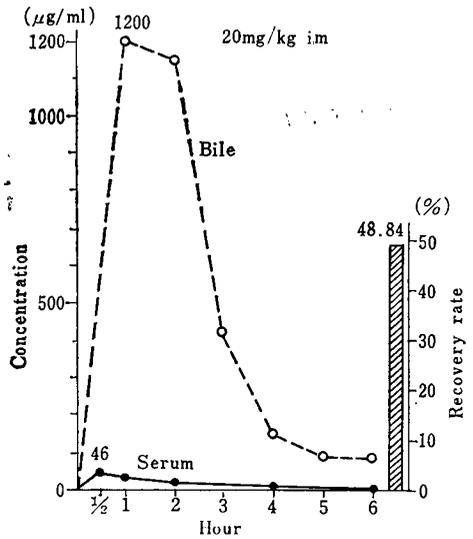


Fig. 10 No. 3 Serum and bile levels of CPZ in rabbit



総胆管ドレナージを施行した家兔において CPZ の胆汁中移行を測定した。測定方法は検定菌として高濃度用には *B. subtilis* ATCC 6633 株を、また低濃度用には *M. luteus* ATCC 9341 株を用いた薄層カップ法によって行ない、スタンダードとしては血清用には Monitrol-I を、胆汁用には 1/15 M phosphate buffer (pH 6.0) を用いた。

家兔3羽に CPZ を 20 mg/kg 1 回筋注射与後、経時的に採血および胆汁を採集しておのおのの濃度を測定し

Table 2 Serum and bile levels of CPZ (1000 mg iv)
Serum level (μg/ml)

Hour	1/2	1	2	4	6
Case 1 65 F	177	80	64.5	61.5	59.5
Case 2 51 M	46	37.5	33	14	9.75

Bile level

Hour	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	0-6
Case 1	μg/ml	26	20	13.5	11.4	10.8	16.3
	ml	13.0	15.0	23.5	12.5	13.0	17.0
	μg	338	300	317	143	140	277
Case 2	μg/ml	15	510	460	510	685	530
	ml	11	12	30.5	11.5	6.5	10
	μg	165	6,120	14,030	5,865	4,453	5,300
							35,933 μg
							0.15%
							3.59%

た。その成績を Table 1, Fig. 8, 9, 10 に示す。

No. 1 の家兎は総胆管チュービングがうまくできなかった case で、胆汁採集量が少なく、胆汁中濃度は 0~1 時間に 255 μg/ml とピークを認め、以後経時的に減少し、6 時間までの回収率は 1.61% である。血中濃度は 1 時間後に 58.0 μg/ml とピーク値を示したが、その後の減少は少なく 6 時間後も 17.5 μg/ml と高値を示している。No. 2 では胆汁中ピーク値は 0~1 時間に 515 μg/ml と高値を示し、6 時間までの回収率は 20.58% と高率である。血中濃度のピークは 30 分で 43.0 μg/ml を示し、その低下は比較的速やかである。No. 3 では胆汁中ピーク値は 0~1 時間に 1,200 μg/ml と高値を示し、6 時間までの回収率は 48.84% である。血中濃度は No. 2 とほぼ同様である。

2. ヒトにおける胆汁中移行

胆道系に疾患を有する臨床例において CPZ の胆汁中濃度を測定した。測定方法は家兎における場合と同様にして行なった。

症例 I : 65 歳女性、膵頭部癌による閉塞性黄疸に対して PTC-ドレナージを施行している。肝機能検査上、総ビリルビン値 11.6 mg/dl, GOT 48, GPT 39, ALP 275 U, また BUN 14 mg/dl とまだ高度の閉塞性黄疸を示している。本剤 1g の one shot 静注したときの血中、胆汁中濃度は Table 2, Fig. 11 に示した。すなわち血中濃度は投与 30 分後に 177 μg/ml と高値を示し、その後の減少も著しく遅く、1 時間 80 μg/ml, 2 時間 64.5 μg/ml, 4 時間 61.5 μg/ml, 6 時間 59.5 μg/ml を示した。これに対して胆汁中濃度は 0~1 時間に 26 μg/ml と低

Fig. 11 Case 1 Serum and bile levels of CPZ

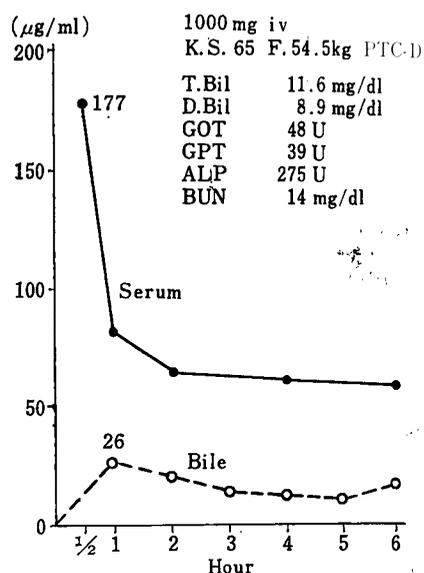


Fig. 12 Case 2 Serum and bile levels of CPZ

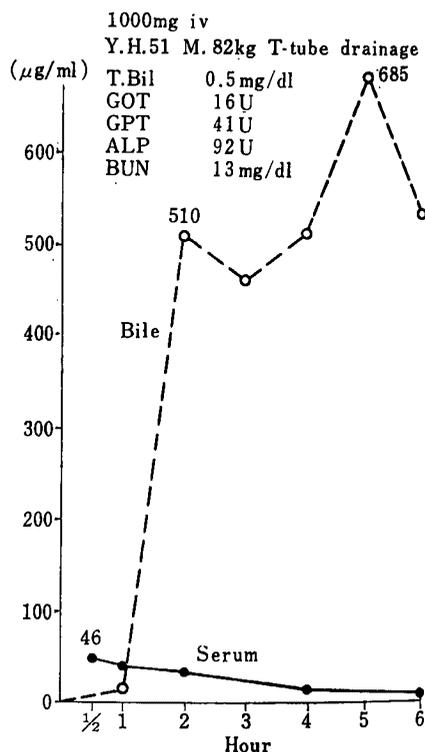
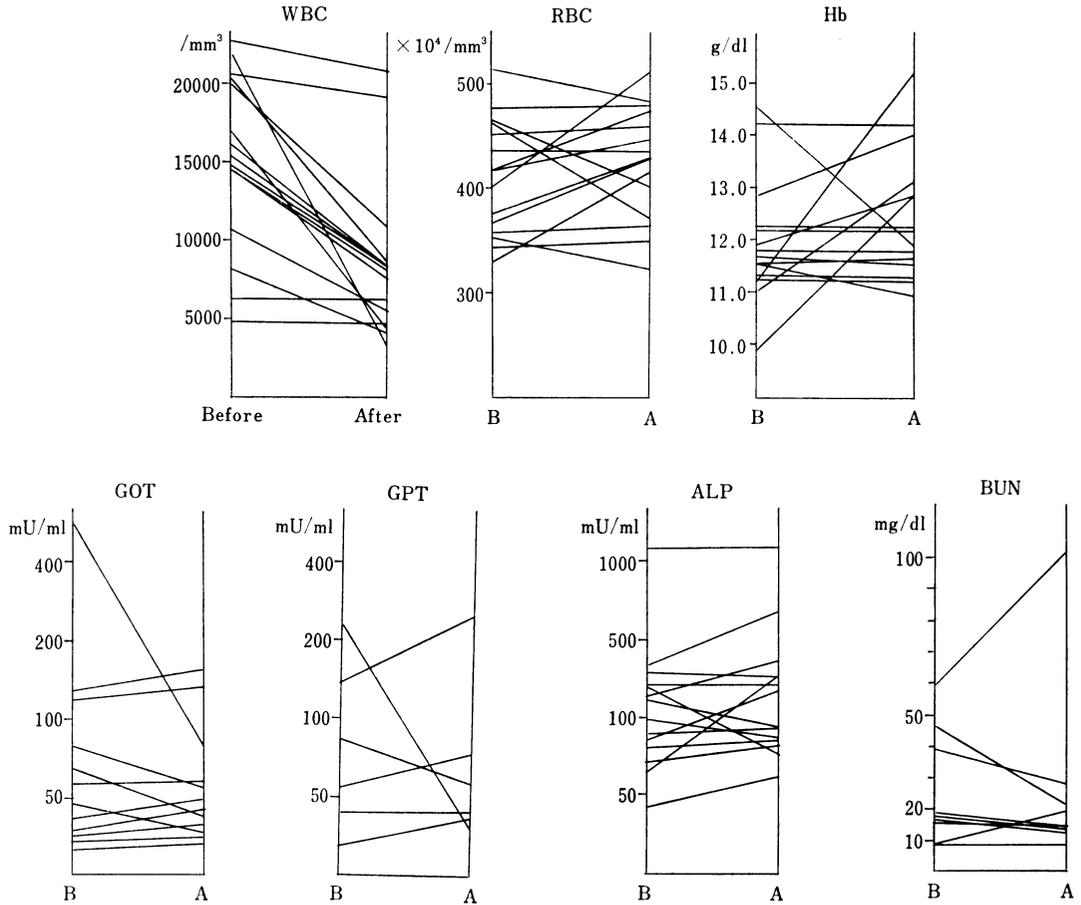


Table 3 Clinical result of CPZ

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Route	Daily dose (g × time)	Duration (day)	Total dose (g)	Side effect	Effect	Remark
1	55	M	Phlegmon (Right arm)	<i>S. epidermidis</i>	di	2 × 2	5	20	None	Good	
2	67	M	Wound infection (Rectal cancer)	Unknown	di	2 × 2	5	20	None	Good	
3	47	F	Acute cholecystitis	Unknown	di	2 × 2	8	32	None	Good	
4	72	M	Peritonitis due to cholecystitis gangrenosum	<i>Klebsiella Proteus</i>	di	2 × 2	15	58	None	Good	Cholecystectomy Drainage
5	52	F	Subcutaneous abscess	<i>Klebsiella E. coli P. aeruginosa</i>	di	2 × 1	9	18	None	Good	
6	72	F	Peritonitis due to perforated appendicitis	<i>E. coli P. vulgaris NF-GNR</i>	di	2 × 2	8	30	None	Excellent	Appendectomy Drainage
7	58	F	Residual abscess after hepatectomy	<i>Klebsiella P. aeruginosa</i>	di	2 × 2	7	28	None	Good	
8	63	M	Peritonitis due to gastric perforation	Negative	di	2 × 2 2 × 1	4 7	28	None	Good	Gastroctomy Drainage Leucemia
9	42	M	Peritonitis due to postoperative gastric perforation	<i>P. aeruginosa E. cloacae</i>	di	2 × 3	7	42	None	Unknown	
10	70	F	Pyelonephritis	<i>Citrobacter</i>	di	2 × 1	8	16	None	Excellent	Urethral stenosis
11	23	F	Residual abscess after appendectomy	<i>E. coli B. fragilis</i>	di im	2 × 1 1 × 1	5	15	None	Good	
12	56	F	Pyothorax after total gastrectomy	<i>Klebsiella Serratia Citrobacter</i>	iv	2 × 3	14	84	None	Unknown	
13	10m	F	Cholangitis after operation (CBA)	<i>P. aeruginosa Klebsiella</i>	di	0.4 × 1	9	3.6	None	Good	
14	4m	F	Cholangitis after operation (CBA), Sepsis	<i>E. coli</i>	di	0.4 × 2	9	7.2	None	Good	
15	57	M	Cholangitis after operation (Cholelithiasis)	<i>E. coli Klebsiella</i>	di	2 × 2 2 × 1	2 4	16	None	Excellent	
16	44	M	Peritonitis due to duodenal perforation	Negative	di	2 × 2	6	24	None	Good	
17	57	M	Peritonitis due to cholecystitis gangrenosum	<i>S. marcescens</i>	di	2 × 2	8	32	None	Good	Cholecystectomy Drainage Multiple myeloma

Fig. 13 Laboratory findings of CPZ



いピーク値を示し6時間までの胆汁中回収率は0.15%ときわめて低いものである。

症例II: 51歳男性, 胆石症にて胆嚢摘出術, 総胆管T-チューブドレナージを施行している。術後21日目の肝機能検査では総ビリルビン値0.5 mg/dl, GOT 16, GPT 41, ALP 92 U また BUN 13 mg/dl とほぼ正常値を示している。CPZ を1g one shot 静注した時の血中および胆汁中濃度を経時的に測定した成績は Table 2, Fig. 12 に示した。すなわち血中濃度は30分後に $46 \mu\text{g/ml}$ を示し以後比較的ゆるやかに減少し6時間後で $9.75 \mu\text{g/ml}$ を示した。これに対して胆汁中濃度は1~2時間で $510 \mu\text{g/ml}$ とすでに高値を示し, ピークは4~5時間の $685 \mu\text{g/ml}$ と高く6時間までの胆汁中回収率は3.59%と症例Iと比べて非常に良好である。

III. 臨床成績

外科的感染症17例にCPZを使用し, その臨床的効果について検討した。疾患の内訳は腹膜炎6例(うち2例

は壊疽性胆嚢炎より移行), 胆道感染4例, 術後腹腔内死腔感染2例, 創感染, 膿胸, 腎盂腎炎各1例, その他2例である。分離菌としては *Klebsiella* 6株, *E. coli* 5株, *P. aeruginosa* 4株, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus* の各2株, その他4菌種各1株である。性別では男性8例, 女性9例で, 年齢分布はCBA術後の4月から72歳にあり, CPZの投与方法は2g点滴静注1日2回が主であり総投与量は3.6gから84gとなっている。これらの症例を教室の効果判定基準(著効: 主要症状が3日以内に改善したもの, 有効: 主要症状の過半数が5日以内に改善したもの, 無効: 7日を過ぎても症状の改善のみれないものまたは悪化したもの)に従って判定すると, 著効3例, 有効12例, 判定不能2例となり有効率は100%と良い成績であった(Table 3)。

副作用に関しては, 自覚的副作用は全例に認めていない。臨床検査値上では異常値を示した症例が数例に認められたが, いずれも基礎疾患に起因する要素が大きく,

本剤によるものとは断定できない (Fig. 13)。

IV. 考 察

新しい半合成セファロスポリン系抗生物質である CPZ について外科領域における基礎的および臨床的検討を行なった。

抗菌力については *E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* について本剤と GM, CBPC, CEZ とを比較検討した。その結果, 100 倍希釈液接種において *E. coli* に対しては CEZ より 2~3 管優れた MIC を示すものの, その分布は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ と良好なものから $\geq 400 \mu\text{g/ml}$ と幅広く認められる。これとは対照的に, GM の MIC は $200 \mu\text{g/ml}$ の 1 株を除き $0.4 \mu\text{g/ml}$ から $1.6 \mu\text{g/ml}$ までと狭く分布する。*Klebsiella* に関しても *E. coli* と同様に本剤は $0.4 \mu\text{g/ml}$ から $25 \mu\text{g/ml}$ と比較的幅広い MIC 分布を示すが, CEZ と比較して 2~3 管ほど優れた MIC である。

P. aeruginosa に対しては, セファロスポリン系抗生剤は cefsulodin[®] を除いて一般には抗菌力を示さないが, 本剤は MIC $0.8 \mu\text{g/ml}$ から $25 \mu\text{g/ml}$ に分布し GM と比較して 2~3 管劣るものの CBPC と比較して 2~3 管優れた抗菌力を示した。本剤の抗菌力の全体的傾向としては, 従来までのセファロスポリン系のものに比して *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia* にまでおよぶ広いスペクトラムを有し, また MIC の分布としてはやや幅広いものの, CEZ と比較して 2~3 管優れた抗菌力を示すものであると考えられる。

次にヒトおよび家兎における CPZ の胆汁中移行について検討した。家兎における 6 時間までの胆汁中回収率は 20.58%, 48.84% と著しく良好な胆汁中移行を示し, 血中濃度は他のセファロスポリン系抗生剤と比較してややゆるやかな減少を示した。しかし胆汁ドレナージが手技上で不良であった 1 羽においては 6 時間までの胆汁中回収率が 1.61% と低値である反面, 血中レベルでの持続傾向が著しいことから, 本剤の排泄は胆汁へのそれが大きな weight を占めていると考える。つづいてヒトにおける本剤の胆汁中移行を 2 例に行なった。1 例は閉塞性黄疸がまだ残存する症例であり, もう 1 例はほぼ正常な肝機能を示した例で, いずれも本剤 1g を one shot 静注した。黄疸の残っている症例では, 胆汁中濃度のピーク値は $26 \mu\text{g/ml}$ とやや低く, 6 時間までの胆汁中回収率も 0.15% と当然のことながら低値であるが, この症例の血中濃度推移は, 30 分後に $177 \mu\text{g/ml}$ と高値を示しており, 家兎の例と同様にその持続傾向が著しく, 6 時間後でも $59.5 \mu\text{g/ml}$ と著しく高い値を示している。これに反して肝機能の良好な一例では胆汁中濃度の

ピーク値は $685 \mu\text{g/ml}$ ときわめて高値を示し, 6 時間までの胆汁中回収率は 3.59% と良好なものであり, また血中濃度には持続傾向はなく 6 時間後で $9.75 \mu\text{g/ml}$ を示した。

以上の成績より CPZ の胆汁中移行について検討すると, 本剤はきわめて高濃度で胆汁中に移行し, 他のセファロスポリン系薬剤⁴⁾ と比較して優れた胆汁中移行を示し, 本剤の排泄経路として肝が重要な役割をなしていると考えられる。このため胆汁の排泄障害や肝障害などの存在する場合においては, 胆汁中濃度はやや低値を示すが血中には持続傾向が見られる点は考慮しておく必要があるが, 本剤の抗菌力および胆汁中移行より考えて, 本剤は胆道感染症に相当な効果が期待されるものと推測される。

次に外科的感染症 17 例に本剤を使用し, その有用性, 安全性について検討した。疾患としては腹膜炎や腹腔内死腔感染が主で, 次いで胆道感染が多く, また分離菌としては *Klebsiella*, *E. coli*, *P. aeruginosa* などが主体となっている。本剤の投与方法は主に 2g 点滴静注, 1 日 2 回である。その結果, 効果判定のできない 2 例 (特に重症例であり, 本剤の効果を検討するには不適当と思われる) を除いて 15 例全例が臨床効果有効以上のきわめて良好な成績であり, 胆道感染, 腹腔感染などに有用であると考えられる。分離菌に対しての効果をみると *P. aeruginosa* が 2 例において存続した他は全般に菌の消失傾向が強かった。したがって本剤 1 日 4g 中心の投与量は *P. aeruginosa* に対してはやや少ないものの, 他の *E. coli*, *Klebsiella* などには充分なものであると考えられる。

副作用に関しては, 発疹などの自覚的なものは全例において認めていない。しかし臨床検査値上では, 数例において異常値が認められたが, これらの症例はいずれも基礎疾患などの背景因子が関与する要素が大きく, 明らかに本剤投与によるものと断定できるものは一例もなく, したがって今回の検討例においては本剤の安全性について特に問題となるものはないと思われる。

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
- 2) MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22 : 1126~1128, 1974
- 3) 柴田清人, 由良二郎, 品川長夫, 鈴木芳太郎, 土井孝司, 石川 周, 高岡哲郎: 外科領域における Cefsulodin (SCE-129) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-2) : 253~260, 1979
- 4) 鈴木芳太郎: 胆道感染の化学療法に関する研究。名市大医誌 28 (3) : 875~898, 1977

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES WITH
CEFOPERAZONE (T-1551) IN THE SURGICAL FIELD

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, SHU ISHIKAWA,
TETSURO TAKAOKA, TAKUMI HANAI and KEIJI MATSUGAKI

First Department of Surgery, Nagoya City University, Medical School

Fundamental and clinical studies with cefoperazone (CPZ, T-1551) were performed in the surgical field, and following results were obtained.

1) Antibacterial activity

To *E. coli* and *Klebsiella*, the antibacterial activity of CPZ was more excellent than cefazolin by two or three tubes. Similarly, to *Pseudomonas aeruginosa*, CPZ was more excellent than carbenicillin by two or three tubes.

2) Biliary excretion

The biliary excretion of CPZ in human and rabbits was very excellent and it came under high level group.

3) Clinical effectiveness

CPZ was administered to 17 patients with surgical infection and the results were excellent in 3 cases, good in 12 and unknown in 2. And no side effects were found.