

外科領域における Cefoperazone (T-1551) の基礎的・臨床的検討

石井哲也・横山 隆・市川 徹・土方 正

、 広島大学医学部第一外科学教室

新しい注射用 cephalosporin 系抗生物質 cefoperazone (CPZ, T-1551) について、基礎的、臨床的検討を行なった。

1) CPZ の臨床分離株に対する感受性分布を検討した結果、*E. coli* 12 株では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に peak を示し、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下に全株分布しており、良好な感受性を示した。*Klebsiella* 10 株では 1.56, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にそれぞれ 3 株と peak を示し、良好な感受性を示した。*Pseudomonas aeruginosa* 25 株では 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 60% が分布しており、比較的良好な感受性を示した。

2) 胆道ドレナージを行なった 2 症例について 1g 静注し、胆汁中濃度を調べた結果、投与後 1 ~ 2, 2 ~ 3 時間目に最高濃度を示しそれぞれ 571, 1,920 $\mu\text{g/ml}$ ときわめて高濃度で、5 ~ 6 時間後にもなお 300 $\mu\text{g/ml}$ 程度の高い濃度を維持しており、胆道系感染に対して優れた効果が期待された。

3) 臨床投与例 10 例について検討した結果、著効 4 例、有効 3 例、やや有効 2 例、無効 1 例であり、有効率 70% とすぐれた臨床効果を認めた。なお特記すべき副作用は認められなかった。

Cefoperazone (CPZ, T-1551) は本邦で開発された新しい抗生剤で、2,3-dioxopiperazine を cephalosporin に導入した化合物であるが、広い抗菌スペクトラムを有し、特にグラム陰性桿菌のうち、従来の cephalosporin 系薬剤では感受性の低かった *Pseudomonas*, *Enterobacter*, indole (+) *Proteus* に対しても優れた抗菌力を有する。また、 β -lactamase に対しても強い抵抗性を示し、最近の外科領域感染症の起炎菌の多くがグラム陰性桿菌である点から¹⁻³⁾、その効果が期待される。

今回われわれは CPZ について若干の基礎的、臨床的検討を行なう機会を得たので報告する。

I. CPZ の試験管内抗菌力

1) 測定方法

病巣から分離された *E. coli* 12 株、*Klebsiella* 10 株、*Pseudomonas aeruginosa* 25 株、計 47 株について、CPZ の抗菌力を測定した。測定方法は日本化学療法学会の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法⁴⁾ に従い、寒天平板希釈

法を用いて、0.19~100 $\mu\text{g/ml}$ の各濃度系列の CPZ を含んだ heart infusion 寒天培地 (栄研) を作製し、これに各種細菌 10^8 cells/ml の菌液を 1 白金耳ずつ接種し、24 時間培養後判定した。

2) 結果および考察

E. coli 12 株に対する CPZ の MIC は Table 1 に示すごとく、0.19 $\mu\text{g/ml}$ 以下 1 株、0.39 $\mu\text{g/ml}$ 3 株、0.78 $\mu\text{g/ml}$ 4 株、1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に各 1 株ずつと、0.78 $\mu\text{g/ml}$ に peak を示す良好な感受性を認めた (Table 1)。

Klebsiella 10 株に対しては 1.56, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にそれぞれ 3 株と peak を示し、すべて 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布していた。

Pseudomonas aeruginosa 25 株に対する CPZ の MIC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 1 株、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 2 株、25 $\mu\text{g/ml}$ 5 株、50 $\mu\text{g/ml}$ 7 株、100 $\mu\text{g/ml}$ 5 株、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上 5 株と、50 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 60% が分布しており、比較的良好

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates to CPZ

Pathogens	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>E. coli</i> (12 st.)	1	3	4	1	1	1	1				
<i>Klebsiella</i> (10 st.)	2		1	3	3		1				
<i>P. aeruginosa</i> (25 st.)						1	2	5	7	5	5

Inoculum size : 10^8 cells/ml

Table 2 Concentration of CPZ in bile

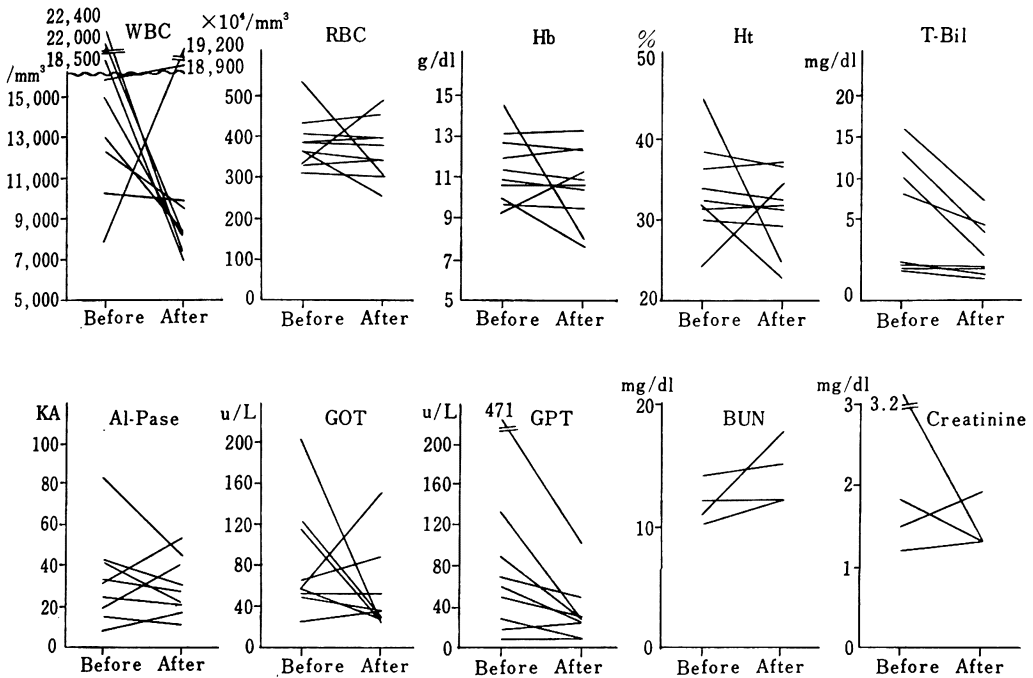
No.	Age Sex	Disease	CPZ administ- ration	Concentration of CPZ in bile ($\mu\text{g/ml}$)						Liver function
				0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6 hr	
1	78 ♀	Cancer of choledochus (PTCD)	1 g iv	35	571	360	380	340	310	T-Bil 24.0 mg/dl GOT 142 u/L GPT 102 u/L Al-Pase 121 u/L TP 6.9 g/dl
2	50 ♀	Cholelithiasis (T-tube drainage)	1 g iv	537	975	1,920	500	490		T-Bil 0.7 mg/dl GOT 44 u/L GPT 114 u/L Al-Pase 183 u/L TP 7.2 g/dl

Table 3 Clinical effect of CPZ

No.	Age	Sex	Disease (Underlying disease)	Causative organism (disk sensitivity)	Dosage of CPZ			Method of administ- ration	Transition of symptom	Ef- fect*	Side effect
					Daily dose (g \times times)	Dura- tion (days)	Total dose (g)				
1	75	♂	Purulent cholangitis (Cholelithiasis)	<i>Klebsiella</i> CEZ(##) <i>P. aeruginosa</i> CEZ(-)	1 \times 2	7	14	iv	Fever dropped on 2nd day	##	-
2	68	♂	Purulent cholangitis (Cholangio carcinoma)	<i>P. aeruginosa</i> CEZ(-)	1 \times 2	5	10	iv	Fever continued	-	-
3	66	♂	Panperitonitis acuta (Gastric cancer)	<i>E. coli</i> CET(+) <i>Klebsiella</i> CET(-)	1 \times 4	11	43	iv	Fever dropped Pus discharge decreased	##	-
4	66	♂	Intraabdominal abscess (Gastric cancer)	<i>E. coli</i> CER(+) <i>Klebsiella</i> CER(+) <i>Enterobacter</i> CER(+) <i>P. aeruginosa</i> CER(-)	1 \times 3	12	35	iv	Fever gradual- ly dropped Pus discharge decreased	++	-
5	51	♂	Acute cholangitis (Cholangio carcinoma)	Unknown	1 \times 2	10	20	iv	Fever slowly dropped Appetite slowly increased	+	-
6	58	♂	Intraabdominal abscess (Gastric cancer)	<i>E. coli</i> CEZ(##) GM(##) <i>Klebsiella</i> CEZ(##)GM(##)	1 \times 2	12	23	iv	Pus discharge decreased Patient condi- tion resolved	++	-
7	13	♂	Sepsis (Hirschsprung's disease)	Unknown	0.5 \times 4	4	5.5	di	Fever dropped	##	-
8	5M	♀	Pneumonia (Tracheal stenosis)	Unknown	0.2 \times 4	6	4.8	di	Fever dropped Dyspnea resolved	##	-
9	57	♀	Purulent cholangitis (Pancreas head cancer)	<i>Alcaligenes</i> CEZ(-) SBPC(##) GM(-)	1 \times 3	12	34	iv	Al-Pase, T-Bil improved	+	-
10	57	♀	Cholangitis (Pancreas head cancer)	Unknown	1 \times 2	3	6	iv	WBC improved	++	-

*(## : Excellent, ++ : Good, + : Fair, - : Poor)

Fig. 1 Clinical data before and after administration of CPZ



な感受性を示した (Table 1)。

II. CPZ の胆汁中濃度

1) 測定方法

胆道ドレナージを行なった患者2名に CPZ 1g を静注し、胆汁中濃度の測定を平板カップ法で行なった。検定菌としては *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を用い、標準曲線はいずれも pH 7.4 のリン酸緩衝液に溶解したものを使用した。なお、胆汁も同リン酸緩衝液を用いて希釈を行ない測定した。

2) 結果および考察

CPZ の胆汁中濃度測定結果は Table 2 に示すとおりであった。症例1は総胆管腫瘍にて PTCD を行ない、1日 200~300 ml の胆汁を排出するも、total bilirubin 24.0 mg/dl と黄疸の強い患者であった。静注後 1~2 時間目に最高値 571 μ g/ml に達し、5~6 時間目にもなお 310 μ g/ml の値を示した。症例2は総胆管結石、胆嚢結石のため胆嚢切除、総胆管切開、乳頭形成術を行なった患者で、総胆管の T-tube ドレナージより胆汁を採取した。本例は1日 100~700 ml の胆汁を排出し、Al-Pase, GPT が高値を示していた症例である。胆汁中濃度は投与後 2~3 時間目に最高値を示し、1,920 μ g/ml ときわめて高濃度であった。

この2例はいずれもきわめて高い胆汁中濃度を示した点から、胆道感染にも優れた臨床効果が期待されるもの

と考えられる。

III. 臨床成績

1) 対象および投与方法

CPZ の臨床投与例は Table 3 に示すとおり、外科的感染症 10 例に対して検討した。

投与方法は症例 No. 7, 8 の2例のみ点滴静注を行なったが、他の症例はいずれも 20% glucose 20 ml に溶解し、3~5 分間かけてゆっくり静注した。対象とした疾患は胆道疾患 5 例、胃腫瘍術後腹腔内膿瘍 2 例、胃腫瘍穿孔性腹膜炎 1 例、ヒルシュスプルング病術後、高カロリーチューブに起因する敗血症 1 例、肺炎 1 例であった。

2) 効果判定基準

臨床効果の判定は当教室の基準に従い、

著効：投与後 48 時間以内に著しい症状の改善をみたもの。

有効：投与後臨床症状が漸次改善したもの。

やや有効：投与後しだいに症状の軽快をみたが、他の因子が大きく関与したと考えられるもの。

無効：症状の不変もしくは増悪したものと分類した。

3) 成績および考察

前述の効果判定基準に従って判定すると、Table 3 に示すとおり、著効 4 例、有効 3 例、やや有効 2 例、無効

1例であった。

疾患別にみると、胆道疾患が著効1例、有効1例、やや有効2例、無効1例と最も有効率が低かったが、原疾患が悪性腫瘍であり個体抵抗性の減弱も関与しているものと思われ、さらに投与法の検討が必要かと思われる。

4) 副作用

副作用については投与前後の血液検査所見、肝、腎機能を中心に検討し、さらに自覚症状、他覚症状を加えて検討した。

臨床検査値の投与前後の変動については、Fig. 1に示すとおりである。

投与後、RBC、Hb、Htの著明に低下した症例は症例No. 3であり、胃切除術後、十二指腸断端から出血したもので、本剤によるものとは考えられなかった。今1例、投与後貧血を来した症例は症例No. 6で、MMC、5-FU、CAの抗腫瘍剤の影響と考えた。肝機能ではGOT

の上昇した症例No. 5は肝転移を伴っており、かつ、5-FU、MMCを併用しているため、これらの因子の関与が充分疑われた。その他には検査値の著明な変動はなく、特記すべき副作用は認められなかった。

文 献

- 1) 石井哲也, 横山 隆: 無菌手術後感染発生の要因。日本臨床外科医学会雑誌 37 (6): 811~816, 1976
- 2) 石井哲也, 横山吉宏, 横山 隆, 坪倉篤雄: 外科手術に関連する抗菌性化学療法。麻酔と蘇生 8(2): 59~76, 1972
- 3) 石井哲也, 島本 学, 横山吉宏, 横山 隆, 伊藤一郎, 岸大三郎, 板野正隆: 外科領域における弱毒菌感染防止。広島医学 25 (5): 613~619, 1972
- 4) 日本化学療法学会 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 (6): 1126~1128, 1974

FUNDAMENTAL AND CLINICAL EVALUATION OF CEFOPERAZONE (T-1551) IN THE SURGICAL FIELD

TETSUYA ISHII, TAKASHI YOKOYAMA, TORU ICHIKAWA
and TADASHI HIJIKATA

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Hiroshima

Cefoperazone (CPZ, T-1551), a new cephalosporin for injection, has been evaluated fundamentally and clinically in the infectious diseases of surgical field.

1) Results of studies on the susceptibility distribution of clinical isolates to CPZ were as follows:

E. coli In the 12 strains investigated, a peak of distribution was observed at 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$, and all strains showed MICs of 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or less, indicating good susceptibility.

Klebsiella In the 10 strains investigated, peaks were observed at 1.56 and 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ which were distributed each 3 strains. CPZ was effective against these strains.

P. aeruginosa In the 25 strains investigated, 60% of the strains distributed at 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or less, indicating relatively good susceptibility.

2) One gram of CPZ was administered intravenously to two cases in which drainage from the bile duct was being conducted. The highest concentrations of CPZ in bile were 571 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in No. 1 case during the 1st to 2nd hour, and 1,920 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in No. 2 case during the 2nd to 3rd hour after administration. Even at 5 to 6 hours, the concentration was maintained a level of 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$. From these points of view it was able to expect that CPZ was effective against infectious diseases in bile duct.

3) CPZ was administered to 10 patients, and the results obtained were excellent in 4, good in 3, fair in 2 and poor in 1 case. CPZ was recognized as being highly effective clinically with a rate of effectiveness of 70%.

No side effects were observed.