

Cefoperazone (T-1551) の胆汁中排泄濃度ならびに 胆道感染症における臨床的検討

岸川英樹・中山文夫

九州大学医学部第一外科学教室

(主任：中山文夫教授)

今回、私どもはヒトにおける cefoperazone (CPZ, T-1551) の胆汁中排泄濃度の測定、ならびに外科領域における肝・胆道系感染症の臨床例に本剤を使用し検討を行なった。ヒト胆汁中排泄濃度測定は胆石症患者 4 名で施行したが、CPZ 2g を 2 時間かけ 1 回点滴静注し、点滴開始後 2, 4 時間目で胆汁中濃度は 963~5,046 $\mu\text{g/ml}$ (平均 2,967 $\mu\text{g/ml}$) と高い値を示した。しかし長期黄疸による肝障害を伴った胆管癌の 1 例では 351.8 $\mu\text{g/ml}$ と胆石症例平均の 1/10 程度の濃度であった。

胆道感染症 10 例の臨床例では起炎菌はほとんどグラム陰性菌であったが、著効 3 例、有効 4 例、無効 2 例、不明 1 例 (副作用のため) で、有効率 (著効および有効例) 77.8% であった。無効 2 例はいずれも胆汁ドレナージ不良例であった。副作用の 1 例は全身の発疹をみたものである。各症例で CPZ の投与前後における血液像、肝機能、腎機能などを検討したが、CPZ に直接起因すると思われる異常値を示した例はなかった。

以上のごとく、CPZ は胆汁中にかなり高濃度に排泄され、それは他のセファロスポリン系薬剤にはみられない特徴の一つであり、またグラム陰性菌にも優れた抗菌力を有することから、胆道感染症の領域でとくに有効な抗生物質であると考えられる。

Cefoperazone (CPZ, T-1551) は PIPC¹⁾ 系列のセファロスポリンの誘導体で、グラム陽性菌のみならずグラム陰性菌に対しても抗菌力を有する広範囲スペクトラムの新しい抗生物質である²⁾。CPZ はほとんど代謝されずに尿中および胆汁中に高濃度に排泄されることが動物実験で証明されており、とくに胆汁中への高濃度の移行は他のセファロスポリン系薬剤にはみられない特徴の一つである。

今回、私どもはヒトにおける CPZ の胆汁中排泄濃度の測定を行なう一方、肝・胆道系感染症の臨床例に CPZ を投与し、その治療効果を検討したので報告する。

1. 胆汁中・尿中濃度

1. 対象

対象症例は九州大学第 1 外科の入院患者の中より無作為的に胆石症 4 例、肝門部胆管癌 1 例の計 5 例を選んで行なった。年齢は 30~77 歳 (平均 55.3 歳) である。胆石症患者 4 例のうち 3 例の肝機能は、1 例でアルカリフォスファターゼ (Al-P) が 95 mU/ml とごく軽度上昇していたが、他はすべて正常範囲内で、術中の肝生検の組織像でも著変は認められなかった。残りの 1 例は Al-P 265, s-GOT 85, s-GPT 165 mU/ml と軽度の肝障害がみられたが、肝組織所見は胆石症に起因すると思

われるグリッソン氏鞘内の中等度の慢性炎症性細胞浸潤が認められたのみである。肝門部癌の 1 例は閉塞性黄疸で入院し、直ちに経皮胆管ドレナージを施行し、総ビリルビンが 13.6 mg/dl から 1.3 mg/dl まで下降した時点で胆管癌切除術、肝内胆管・空腸吻合術を施行した。肝機能検査では Al-P 190, s-GOT 90, s-GPT 35 mU/ml であったが、手術時生検の肝組織像では未だ高度の胆汁うっ滞と軽度の肝線維化がみられた。

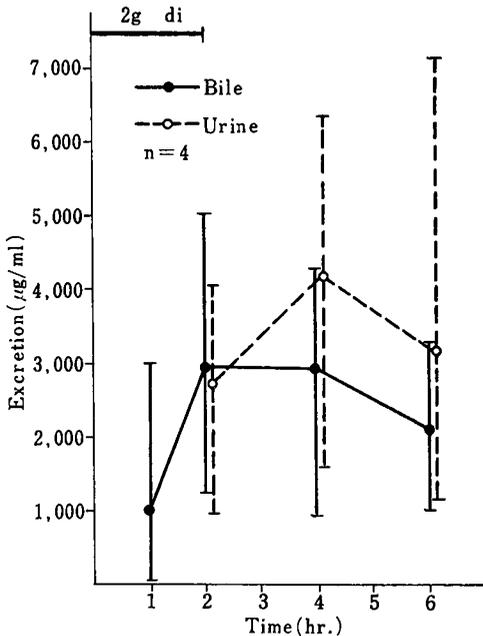
2. 方法

胆石症症例では術後 7~10 日目に、肝門部癌では術翌日に CPZ 2g を 2 時間かけて 1 回点滴静注した。点滴開始後より経時的に 1, 2, 4, 6 時間目に胆管ドレインより胆汁を採取し、直ちに 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 6.0) で 10 倍に希釈した。また同時に 2, 4, 6 時間目の尿も採取した。これらの CPZ 濃度測定は *M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌とする薄層ペーパーディスク法により行なった。

3. 結果

胆石症患者 4 例における CPZ の胆汁中および尿中排泄濃度は Fig. 1 のごとくである。胆汁中への移行は点滴開始後 2 時間目でピークに達し、1,258~5,046 $\mu\text{g/ml}$ (平均 2,978 $\mu\text{g/ml}$) と高濃度の排泄を示し、4 時間目

Fig. 1 Biliary and urinary excretion of CPZ after intravenous drip infusion of 2g to cholelithiasis patients



も 963~4,290 µg/ml (平均 2,956 µg/ml) と高い値を維持した。

肝機能軽度障害の1例 (Al-P 265, s-GOT 85, s-GPT 165 mU/ml) でも充分高濃度の排泄がみられた。2, 4時間値が 1,000 µg/ml 前後と低かった1例の肝機能は Al-P 95 mU/ml 以外正常で77歳の高齢者であった。

肝門部胆管癌の1例では Fig. 2のごとく、胆汁中への最高排泄濃度は 351.8 µg/ml と低く、胆石症症例平均値の1/10程度の濃度であった。この例では術前に黄疸軽減を充分行なった後手術を施行したのであるが、肝生検組織像からも長期黄疸による肝実質障害が存在し、かつ濃度測定を術翌日に行なっており、肝実質障害に手術による影響が加わっていることも否定できない。

II. 胆道感染症における臨床的検討

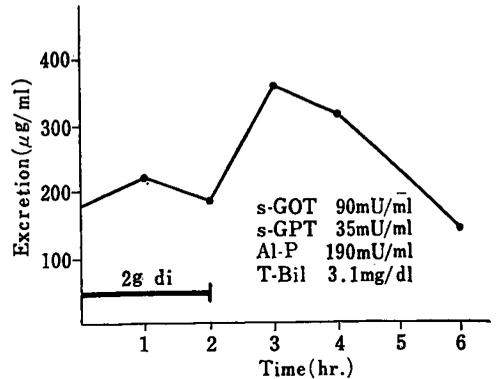
1. 対象

症例は当科に入院した術前または術後患者の10例である (Table 1)。年齢は41~77歳 (平均56歳) で男4例、女6例である。原疾患の内訳は胆石症7例、胆管癌3例である。このうち肝内結石や胆管癌に伴う胆管炎症例5例、急性閉塞性化膿性胆管炎の重篤な症状をきたしたものの3例、急性胆嚢炎1例、創部感染1例である。

2. 投与方法

CPZの投与は1回1~2gを点滴静注し、症状に応

Fig. 2 Bile concentration of CPZ after intravenous drip infusion of 2g
Carcinoma of common hepatic duct 41y.
Female 1POD



じて1日量2~6gを2~3回に分割投与した。投与期間は効果に応じて3~18日間で、症状再燃により反復使用した例もあり、最長投与例は18日間であった。総投与量は副作用の1例を除き6~70gに及んでいる。

3. 効果判定の基準

効果の判定は解熱、白血球減少、創傷の状態、疼痛の有無など自覚的、他覚的所見と細菌検査における菌の消失を指標とし、臨床的改善を認めるとともに菌の消失をみたものを著効とし、これら条件の中で一部不完全なものを有効、いずれにも改善がみられなかったものを無効とした。

副作用の判定には自覚的、他覚的症状の出現の有無とともに、血液像、肝機能、腎機能などの生化学的検査を投与前、投与後に繰り返行なった。肝・胆道基礎疾患の存在のため、血液像、肝機能値などは各症例についてCPZ投与との因果関係を比較検討した。

4. 結果

胆道感染症10例に対するCPZ投与の成績は胆石症7例のうち著効1例、有効4例、無効1例、不明1例 (副作用のため) である。胆管癌による胆管炎には著効2例、無効1例である。全体では著効3例、有効4例、無効2例、不明1例となり、著効・有効を合わせると9例中7例 (77.8%) に効果が認められた (Table 2)。

CPZの1日投与量は2~6gを2~3回に分割投与しているが、1日投与量と治療成績との間には明らかな相関はみられなかった。

なお、今回の症例のほとんどは胆汁うっ滞に伴う胆管炎であり、このような症例では強力な抗生剤の投与とともに、早急に感染胆汁のドレナージを行なう必要があ

Table 1 Summary of the cases treated with CPZ

No.	Case Age Sex	Diagnosis	Primary disease	Dosage schedule			Causative bacteria	Bile duct drainage	Effect	Side effect	Invalid previous chemo-therapy
				Route	Daily dose (g×times)	Period (days)					
1	A. T. 74 F	Acute obstructive suppurative cholangitis	Cholelithiasis	di	2×2 2×3	2 3	<i>Klebsiella</i>	Good	—	/	
2	Y. S. 55 M	Acute obstructive suppurative cholangitis	Cholelithiasis	di	2×1 2×2 2×3	3 10 2	<i>Escherichia coli</i>	Poor	—	/	
3	I. T. 65 F	Acute obstructive suppurative cholangitis	Cholelithiasis	di	2×2	1	/	(—)	Unknown Eruption	/	
4	A. T. 42 F	Acute cholecystitis	Cholelithiasis	di	2×2	3	/	(—)	Good	/	
5	H. T. 77 M	Wound infection	Cholelithiasis	di	1×2	3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Good	—	/	
6	O. M. 44 F	Cholangitis	Bile duct stricture Hepatolithiasis	di	2×1 2×2 2×3	3 9 1	<i>Escherichia coli</i> <i>Proteus morganii</i>	(—)	Good	/	
7	K. M. 49 M	Cholangitis	Hepatolithiasis	di	2×2	3	<i>Klebsiella</i>	Slightly poor	Good	SBPC TOB	
8	Y. H. 41 F	Cholangitis	Cholangiocar- cinoma	di	2×1 2×2	1 17	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Good	Excellent	—	
9	N. A. 50 M	Cholangitis	Cholangiocar- cinoma	di	2×2	8	<i>Pseudomonas putrefaciens</i> <i>Serratia marcescens</i>	Good	Excellent	—	
10	K. K. 62 F	Cholangitis	Cholangiocar- cinoma	di	2×2	4	/	Poor	Poor	/	

Table 2 Clinical result of CPZ classified by primary disease and isolated bacteria

Type of primary disease and diagnosis	Number of case	Efficacy
Cholelithiasis	7	5/6
Acute obstructive suppurative cholangitis	3	1/2
Acute cholecystitis	1	1/1
Hepatoolithiasis	2	2/2
Wound infection	1	1/1
Cholangiocarcinoma	3	2/3
[Cholangitis]	3	2/3
Total	10	7/9

Isolated bacteria	Number of case	Efficacy
<i>E. coli</i>	3	2/3
<i>P.morganii</i>	1	1/1
<i>P. aeruginosa</i>	2	2/2
<i>P. putrefaciens</i>	1	1/1
<i>S. marcescens</i>	1	1/1
<i>Klebsiella</i>	2	2/2
Total	10	9/10

る。無効2例はいずれも胆管炎に対し、胆汁ドレナージ不良例であった。

副作用については、1例において本剤2gを2回目点滴中に全身の発疹が出現した。この発疹は本剤の投与中止とともに抗ヒスタミン剤の投与により4日間で消失した。CPZ投与前後における赤血球、白血球、Hb, s-GOT, s-GPT, Al-P, BUN, creatinineなどの値の変動は、胆道感染症の推移によるとみなされるもので、少なくともCPZに直接起因すると思われる異常値を示す例はみられなかった (Table 3)。

胆汁および創部からの細菌検査は7例に施行されており、主な分離菌として *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Serratia marcescens*, その他 *Proteus morganii* などグラム陰性菌が検出されている。細菌検査が不十分に終わったのは2例で、1例は肝門部の癌により肝内胆管がいくつにも閉塞された症例で、他の1例は急性胆嚢炎で急患入院し、直ちにCPZを投与したものである。

III. 考 察

CPZの *in vitro* でのヒト病巣分離株に対する感受性はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを示すことが証明されており、とくにグラム陰性菌に対する抗菌力は cefazolin (CEZ), cepha-

Table 3 Laboratory data before and after the administration of CPZ

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Ht (%)		Hb (g/dl)		WBC (/mm ³)		S-GOT (mU/ml)		S-GPT (mU/ml)		Al-P (mU/ml)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)		Na (mEq/L)		K (mEq/L)		Cl (mEq/L)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	428	363	37.8	32.2	12.7	10.9	5,900	9,200	30	20	30	25	≥ 350	220	14	—	1.0	—	141	142	2.9	3.6	100	106
2	320	340	37.7	32.3	12.6	10.9	6,700	17,700	40	75	40	50	230	340	25	47	1.1	1.7	—	135	—	5.1	—	103
3	—	—	—	—	—	—	13,800	10,500	45	20	45	20	≥ 350	265	16	—	1.0	—	133	—	4.1	—	99	—
4	427	—	39.6	—	13.7	—	5,000	8,800	5	5	15	—	40	—	10	—	0.6	—	—	—	—	—	—	—
5	447	356	41.6	33.0	13.8	11.2	8,700	5,200	25	15	10	5	105	70	17	14	1.0	1.2	140	142	4.4	4.1	105	107
6	393	385	34.6	34.3	11.7	11.6	8,000	4,700	130	75	90	60	≥ 350	≥ 350	11	—	0.8	—	140	143	4.7	5.0	102	105
7	326	375	29.8	35.8	10.1	11.9	8,100	8,600	40	50	25	20	285	320	15	6	0.6	0.5	132	135	4.1	4.0	97	102
8	363	386	35.6	36.2	12.1	12.0	6,400	8,100	70	50	40	45	330	≥ 350	7	9	0.5	0.5	139	139	4.1	4.1	104	104
9	381	379	36.5	35.9	12.3	12.5	10,000	8,300	60	35	60	25	≥ 350	260	10.0	8	0.9	0.8	139	142	4.2	4.3	100	105
10	346	339	34.4	34.5	11.9	11.7	5,800	6,500	25	—	10	—	135	—	22	—	1.8	—	139	141	4.2	4.9	104	106

lothin (CET) より優れた成績を示している²⁾。多数の臨床症例からの検討でも優れた効果が認められているが、グラム陰性菌検出例ではとくに *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* に高い有効率を示しており、*Proteus* や *Serratia* にも 50~60% の有効率がみられている²⁾。

本薬剤の特徴の一つとして他のセファロスポリン系薬剤に比し、胆汁中への移行が非常によいことである。今回のヒト胆汁中排泄濃度測定においても、CPZ の 2 g 点滴静注後 2, 4 時間目の胆汁中濃度は平均約 3,000 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度の移行がみられ、他の合成セファロスポリン系薬剤よりかなり高い値を示していた。

今回、胆道感染症の臨床症例 10 例にも本剤を投与し検討を行なった。対象は急性閉塞性化膿性胆管炎や肝内結石症、胆管癌などの肝障害を伴う胆管炎例で重篤ないし難治性症例であったが、著効 3 例、有効 4 例、無効 2 例、不明 1 例の結果が得られ、著効・有効合わせて 77.8% の有効率がみられた。

次にセファロスポリン系抗生物質の投与により、ときに薬剤アレルギーが問題となる。CPZ の投与前に皮内反応により即時型アレルギーの有無を検査したが、今回の症例ではすべて陰性であった。しかし 1 例で点滴投与中に全身の発疹が出現し、他剤に変更した。本薬剤のごとく、高濃度に胆汁中に移行するものでは肝障害の出現を考慮しておかねばならないが、今回の症例では CPZ 投与により肝機能が増悪したと思われるものはなく、血液像や BUN, creatinine 値にも CPZ による異常は認められなかった。

胆道感染症ではグラム陰性菌が起炎菌になることが多く³⁾、今回も多種類のグラム陰性菌が検出されている。胆道感染症により症状出現、肝機能異常をきたした場合、抗生剤の投与により改善がみられる例が多く、原因菌に感受性の高い抗生剤投与を積極的に行なう必要がある。投与に際しては感受性の問題とともに、胆汁中移行の良い抗生剤を選び、かつ移行を高めるための手段、投与方法を考慮しなければならない。CPZ は上記のごとくグラム陰性菌に対しても CEZ や CET より優れた抗菌力を有し、胆汁中にもきわめて高濃度に移行するため、胆道感染症に対する抗生剤としては効果的な薬剤となりうると考えられる。

胆道感染症では胆管の閉塞性機転により、胆汁うっ滞を伴う胆管炎がしばしばみられ、このような閉塞性障害のある例では抗生剤の胆汁中移行も悪く、なんらかの胆汁ドレナージが必要となることが多い。とくに急性閉塞性化膿性胆管炎の場合は早急にドレナージを行ない、同時に強力な化学療法を行なわないとしばしば致命的な経過をとることになるので適切な早期診断、早期治療が必要となってくる。

文 献

- 1) 山本裕士, 藤野龍一, 許斐康熙, 中山文夫: 外科領域における T-1220 の臨床的検討. *Chemotherapy* 25: 1293~1302, 1977
- 2) 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
- 3) ENGLAND, D. M. & J. E. ROSENBLATT: Anaerobes in human biliary tracts. *J. Clin. Microbiol.* 6: 494, 1977

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFOPERAZONE (T-1551) IN BILIARY TRACT INFECTIONS

HIDEKI KISHIKAWA and FUMIO NAKAYAMA

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyushu University
(Chairman: Prof. FUMIO NAKAYAMA)

Biliary excretion of cefoperazone (CPZ, T-1551) and its clinical evaluation in the hepato-biliary infections were investigated. The results are summarized as follows.

1) Biliary excretion

CPZ was intravenously administered to five cases in a dose of 2 g for 2 hours. In four cases with cholelithiasis biliary levels attained to the peak at 2-4 hours after drip infusion and average concentration was 2,967 $\mu\text{g/ml}$ (963 - 5,046 $\mu\text{g/ml}$). In the case of cholangiocarcinoma with a prolonged jaundice, maximum level was 351.8 $\mu\text{g/ml}$.

2) Clinical result

CPZ was administered to ten patients with hepato-biliary tract infections. The results showed that remarkably effective cases were 3, effective cases 4 and poor cases 2. The overall effective rate was 77.8% (remarkably effective and effective cases). As side effect eruption was observed in one case and any other abnormality was not detected in hematological and biochemical examination.

From these results it is considered that CPZ is a useful antibiotic for hepato-biliary infections.