

腎移植手術における Cefoperazone の使用経験

金沢医科大学泌尿器科学教室（主任：津川龍三教授）

白岩 紀久男・笹川 真人・鶴井 顕
田中 達朗・池田 龍介・谷口 利憲
下 在 和・鈴木 孝治・津川 龍三CLINICAL STUDIES ON CEFOPERAZONE IN
RENAL TRANSPLANTATIONKikuo SHIRAIWA, Makoto SASAGAWA, Akira TSURUI, Tatsuro TANAKA,
Ryosuke IKEDA, Toshinori TANIGUCHI, Arikazu BEN, Koji SUZUKI
and Ryouzo TSUGAWA*From the Department of Urology, Kanazawa Medical University
(Director: Prof. R. Tsugawa)*

Two grams of Cefoperazone was intravenously administered twice a day for 5 days by drip infusion to 10 donors and 9 recipients after renal transplantation.

The concentration of cefoperazone in the blood after administration in both donors and recipients did not show any accumulation tendency.

The urinary recovery rate of cefoperazone for 24 hours in donors was 8.8% and that in recipients was 8.1%. There was no change in the renal function in donors after administration of cefoperazone.

No change was observed in blood examination, BUN or creatinine, but S-GOT and S-GPT showed a temporary increase in 1 donor and 1 recipient.

It is considered that Cefoperazone is a very useful drug for prophylactic chemotherapy after renal transplantation.

Key words: Renal transplantation, Prophylactic chemotherapy, Cefoperazone

はじめに

腎移植における合併症として十分に留意すべきもののひとつに感染症をあげることができる。それはときとして致命的であり移植の成否を左右するといっても過言ではないことはよく知られている。したがって、術後には確実に感染を予防しかつ腎毒性の少ない抗生物質を選択することが要求される。昨年山川ら¹⁾は腎移植術後の感染予防として fosfomycin を使用しその結果について報告している。今回われわれは、腎移植症例に対して第三世代のセフェム系抗生物質である Cefoperazone を使用し、その臨床成績について若干の知見を得たので報告する。

対 象

1983年4月22日より1983年11月18日までに当院腎移植チームによっておこなわれた血縁者間生体腎移植症例を対象とし、主に、術後感染予防の目的で Cefoperazone を投与した。その内訳は腎提供者10例、受腎者9例である。性別は、腎提供者では男子4例、女子6例であり、受腎者では、男子5例、女子4例であった。年齢は、腎提供者では39歳から58歳で平均51.6歳、受腎者では15歳から43歳で平均27歳となっている (Table 1, 2)。

なお、全例とも、術前の肝機能検査では、異常を認めていない (Table 4)。

Table 1. Clinical cases of donors treated by Cefoperazone (administered drip infusion)

No.	Pt.-Age-Sex (yrs.)	Surgery	Dosage		Urine culture		WBC in urine	
			daily dose	period	before	after	before	after
1	K.S.-54-F	Donor nephrectomy	1gX2	6days	(-)	(-)	(-)	(-)
2	K.K.-50-F	Donor nephrectomy	1gX2	10	(-)	(-)	(-)	(-)
3	Y.K.-39-M	Donor nephrectomy	1gX2	5	(-)	(-)	(-)	(-)
4	K.R.-58-M	Donor nephrectomy	1gX2	8	(-)	(-)	(-)	(-)
5	F.T.-45-F	Donor nephrectomy	1gX2	5	(-)	(-)	(-)	(-)
6	T.M.-55-F	Donor nephrectomy	1gX2	4	(-)	(-)	(-)	(-)
7	H.S.-58-M	Donor nephrectomy	1gX2	8	(-)	(-)	(-)	(-)
8	M.T.-58-F	Donor nephrectomy	1gX2	3	(-)	(-)	(-)	(-)
9	Y.N.-48-M	Donor nephrectomy	1gX2	8	(-)	(-)	(-)	(-)
10	K.K.-51-F	Donor nephrectomy	1gX2	7	(-)	(-)	(-)	(-)

Table 2. Clinical cases of recipients treated by Cefoperazone (administered drip infusion)

No.	Pt.-Age-Sex	Surgery	Dosage		Urine culture	
			daily dose	period	during	after
1	T.S.-25-F	Renal transplantation	1gX2	6days	(-)	(-)
2	H.N.-43-M	Renal transplantation	1gX2	13	(-)	(-)
3	Y.K.-34-M	Renal transplantation	1gX2	5	(-)	(-)
4	K.R.-27-F	Renal transplantation	1gX2	9	(-)	(-)
5	H.T.-23-F	Renal transplantation	1gX2	5	(-)	(-)
6	M.S.-15-M	Renal transplantation	1gX2	4	(-)	(-)
7	H.C.-28-F	Renal transplantation	1gX2	7	(-)	(-)
8	Y.N.-19-M	Renal transplantation	1gX2	4	(-)	(-)
9	K.K.-29-M	Renal transplantation	1gX2	6	(-)	(-)

Table 3. Change of GFR, RPF and RBF before and after Cefoperazone administration in donors

No.	GFR(ml/min)		RPF(ml/min)		RBF(ml/min)	
	before	after	before	after	before	after
1	77.5	59.8	323.3	279.1	545.2	418.4
2	88.1	73.8	408.3	ND	668.2	ND
3	96.0	87.6	441.9	420.0	1030.0	763.0
4	100.4	67.0	698.4	288.5	1279.0	473.0
5	93.5	70.5	531.8	375.1	792.5	536.4
6	85.7	73.4	575.5	398.5	868.0	669.7
7	126.5	65.9	460.4	302.1	965.2	546.3
8	86.1	88.5	477.0	369.3	720.2	568.7
9	93.4	69.6	384.7	417.4	717.7	798.0
10	105.5	68.9	412.2	427.5	687.0	696.8
Mean	95.3	72.5	471.4	364.2	827.3	607.8
±S.E.M	±4.29	±2.88	±33.99	±19.76	±67.91	±43.54

ND : not detectable

投与方法および測定項目

投与方法は、Cefoperazone 1g を生理食塩液 100 ml に溶解し 1 時間で点滴静注をおこない、1 日 2 回投与とした。また投与期間は 5 日間連続投与を原則と

し、腎提供者および受腎者ともに術後 3 日間連続的に血中および尿中濃度を測定した。血中濃度の測定は Cefoperazone 注射前、終了直後 (5 分以内)、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間までおこない、あわせて 24 時間尿中濃度を測定した。また腎提供者においては

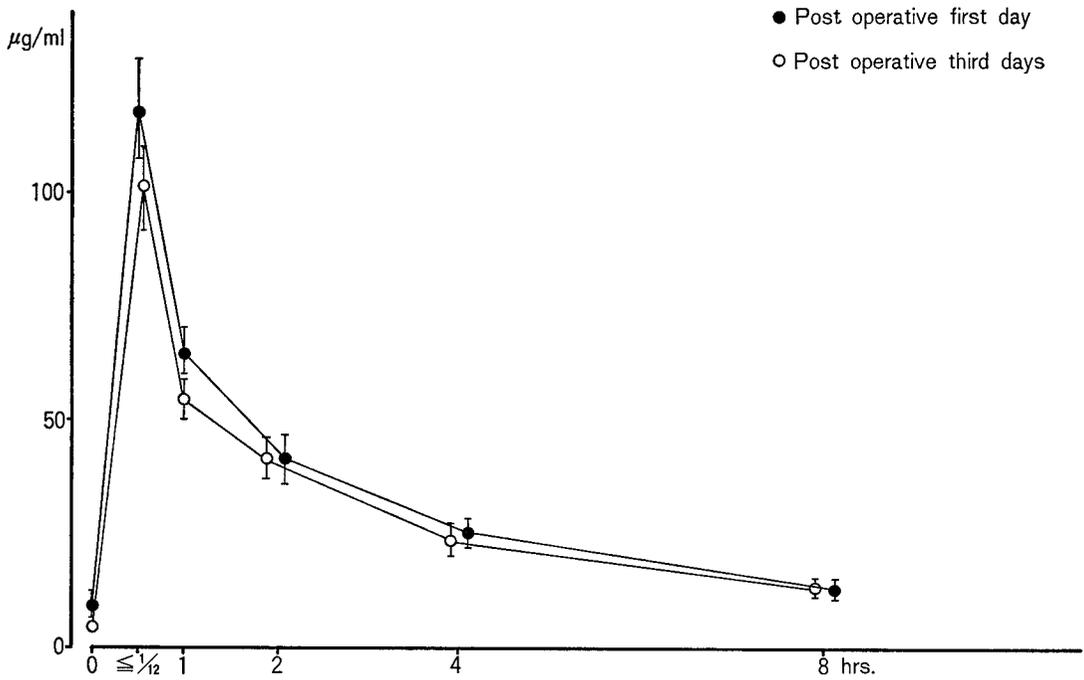


Fig. 1. Serum concentration of Cefoperazone after 1g i.v.d. infusion in donors on post-operative first and third days (mean±S.E.M.n=10)

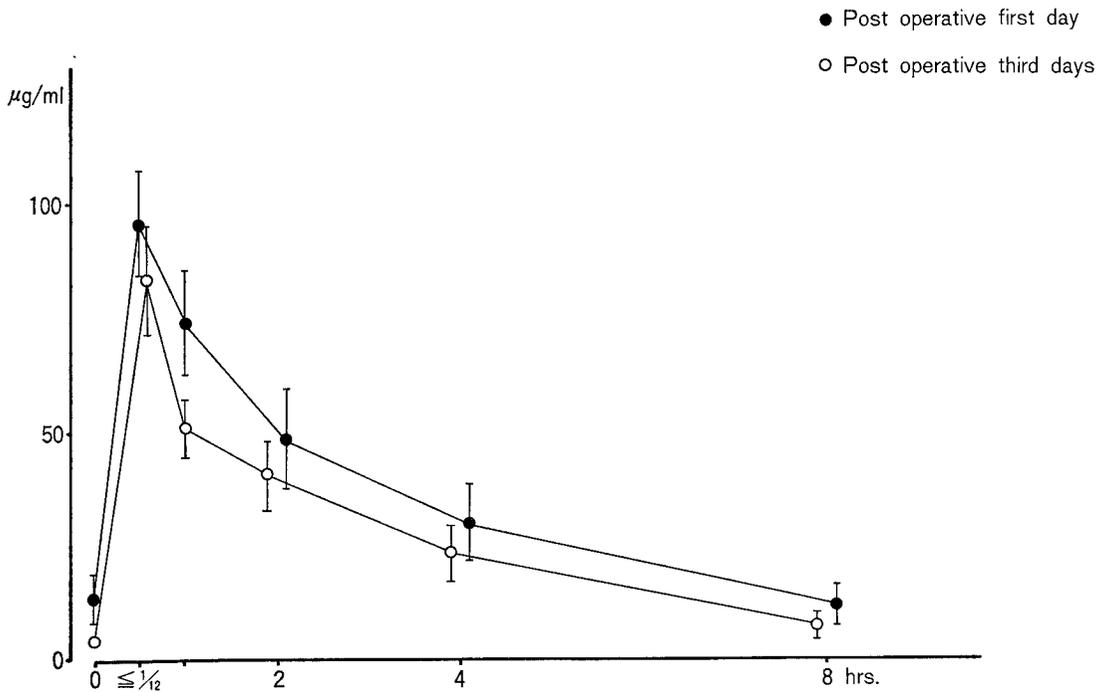


Fig. 2. Serum concentration of Cefoperazone 1g i.v.d. infusion in recipients on post-operative first and third days (mean±S.E.M. n=9)

本剤投与前後の GFR, RPF, RBF, の測定をおこなって両者を比較検討した。なお, Cefoperazone 投与前後に血液生化学的検査をおこない副作用判定のための参考指標として用いた。

感染症に対する効果判定

対象症例はすべて、いわゆる術後の感染予防的化学療法として本剤を投与した関係上、効果判定基準は自覚症状、術創の状態、尿中白血球数、尿細菌培養検査、新たな感染および発熱、留置カテーテルの有無を参考とした。

結 果

1) 血中濃度および尿中濃度

Fig. 1 に腎提供者における血中濃度の術後1日目と3日目の推移を示した。術後1日目および3日目ともに Cefoperazone 点滴静注終了直後にピークの値のおおの 118.7±10.9 (S. E. M.) $\mu\text{g/ml}$ と 101.9±9.5 (S. E. M.) $\mu\text{g/ml}$ に達し、以後漸減して投与後8時間ではおおの 10.3±2.2 (S. E. M.) $\mu\text{g/ml}$ と 10.3±2.3 (S. E. M.) $\mu\text{g/ml}$ を示した。

Fig. 2 は受腎者における Cefoperazone 1g 点滴静注後の血中濃度で術後1日目および3日目の推移を示した。やはり、術後1日目および3日目とも Cefoperazone 点滴静注終了直後にピークの値を示しおのおの 96.0±11.6 (S. E. M.) $\mu\text{g/ml}$ と 83.4±12.4 (S. E. M.) $\mu\text{g/ml}$ に達し以後漸減して投与後8時間ではおのおの 12.0±4.9 (S. E. M.) $\mu\text{g/ml}$ と 7.7±3.0 (S. E. M.) $\mu\text{g/ml}$ を示した。なお尿中濃度は、術後1日目の24時間尿にて測定しその濃度は、腎提供者では平均 79.4 $\mu\text{g/ml}$ 、受腎者では平均 127.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。また24時間尿中回収率は、腎提供者では平均 8.8%、受腎者では平均 8.1% であった。

臨床成績

尿路感染症の合併の有無についてみると、まず腎提供者では Table 1 に示すごとく Cefoperazone 投与前後の尿細菌培養検査は全例とも陰性であり、同様に尿中白血球も認められなかった。受腎者では、腎移植術の術式上(尿管膀胱新吻合術)膀胱留置カテーテルを4ないし5日間設置したが Table 2 に示すごとく Cefoperazone 投与前および Cefoperazone 投与後の尿細菌培養検査は全例とも陰性であった。また、腎提供者および受腎者において異常な発熱、呼吸器感染を思わせる症状はなく、また、術創はすべて1次的に治癒し、感染の合併は認められなかった。

腎機能におよぼす影響

腎提供者における Cefoperazone 投与前後の腎クリアランスの測定結果を Table 3 に示した。本剤投与前すなわち、腎摘除前の糸球体濾過値(GFR)は平均 95.3 ml/min で、腎摘除術後の GFR は平均 72.5 ml/min で術前の76%であった。また投与前の腎血漿流量(RPF)および腎血流量(RBF)はそれぞれ平均 471.4 ml/min と 827.3 ml/min であり、投与後はそれぞれ平均 364.2 ml/min と平均 607.8 ml/min であった。また、受腎者においては、術前後の血清クレアチニン値は Table 5 に示すごとくであった。

副作用

Table 4 に Cefoperazone 投与前後の腎提供者の血液像、腎機能および肝機能を示した。ほとんどの症例にヘモグロビン値の低下と赤血球数の減少が認められ、同様にほとんどの症例に術後血清クレアチニン値の軽度の上昇が認められるが、これは手術そのものに起因すると考えられた。症例2において、本剤投与後に肝機能の変動がみられ GOT は 11 U/L から 70 U/L、GPT が 8 U/L から 193 U/L とそれぞれ上昇した。しかし、休薬後11日目には正常に復帰していた。

次に Table 5 に受腎者の Cefoperazone 投与前後の血液像、腎機能および肝機能を示した。受腎者においては慢性腎不全のため、術前よりすでに貧血が著明で、術後に貧血の進行が認められるが、これは手術そのものに起因すると考えられ、移植の成功により漸次正常値に上昇した。症例4, 6, 9に認められる白血球数の増加は、移植後の急性拒絶反応によるメチルプレドニソロンの大量投与によるものと考えられた。症例9において術前後の血清クレアチニン値の改善が認められないのは、移植後急性尿管管壊死(ATN)によるものと考えられた。症例2において、本剤投与後に一過性の GPT の上昇が認められた。以上のことより Cefoperazone による副作用として考えられたのは、一過性の GOT, GPT の上昇を認めた腎提供者および受腎者、それぞれ1例ずつであった。

考 察

移植後の感染は、免疫抑制下にある患者にとって重大かつ重篤な結果をもたらす合併症のひとつであることはいうまでもない。また、腎提供者においては、健康人の手術である点で術後感染はあってはならないことである。そこでこの両者にとって安全かつ予防効果

Table 4. Laboratory findings before and after Cefoperazone administration in donors

No.	Hb(g/dl)		WBC(/mm ³)		RBC(10 ⁴ /mm ³)		BUN(mg/dl)		Creatinine(mg/dl)		GOT(U/L)		GPT(U/L)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	13.2	10.5	5800	6940	418	380	16	13	1.0	1.3	16	23	19	11
2	13.0	10.0	5850	5630	425	354	13	11	0.9	1.2	11	70	8	193
3	13.8	14.9	5580	6030	506	511	11	18	1.0	1.2	15	36	18	36
4	13.0	12.9	5020	4940	415	424	14	21	0.9	1.1	15	28	6	23
5	10.6	9.0	5490	4730	427	352	15	17	0.9	1.1	12	21	3	13
6	12.6	9.1	6820	6570	417	307	14	14	0.8	0.8	14	14	11	15
7	16.1	13.9	5900	7430	534	416	18	25	1.0	1.4	12	22	11	20
8	10.4	9.7	7680	7000	363	330	17	16	1.1	1.3	24	26	25	24
9	14.3	15.0	3570	4680	492	508	10	17	0.7	1.3	30	33	26	34
10	12.7	11.8	7400	8590	445	369	11	15	0.7	0.9	12	21	14	44
Mean	12.97	11.68	5911.0	6254.0	444.2	395.1	13.9	16.7	0.9	1.16	16.1	29.4	14.1	41.3
±S.E.M	±0.52	±0.74	±376.4	±407.3	±16.23	±22.09	±0.85	±1.27	±0.04	±0.06	±1.94	±4.94	±2.46	±17.19

Table 5. Laboratory findings before and after Cefoperazone administration in recipients

No.	Hb(g/dl)		WBC(/mm ³)		RBC(10 ⁴ /mm ³)		BUN(mg/dl)		Creatinine(mg/dl)		GOT(U/L)		GPT(U/L)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	9.4	7.5	2830	3710	384	258	51	24	7.7	1.0	14	15	14	10
2	10.7	7.4	5870	7610	393	235	66	26	13.5	1.4	26	44	39	99
3	12.2	7.1	4730	5310	375	250	87	34	14.3	1.3	30	24	39	31
4	9.8	9.6	7540	10028	323	323	61	52	11.7	2.5	29	34	31	46
5	9.1	7.8	3550	4980	327	268	55	21	11.2	0.9	9	11	18	12
6	9.3	6.2	5350	16450	305	218	30	70	5.8	2.3	16	21	18	12
7	9.7	7.1	4470	6870	306	237	31	33	7.7	1.9	7	10	16	14
8	8.8	5.6	5130	8080	294	195	80	31	15.9	1.9	4	10	4	9
9	7.3	7.7	8230	12000	252	248	23	60	5.9	5.5	6	6	13	5
Mean	9.59	7.33	5300	8337.6	328.8	248.0	53.8	39.0	10.4	2.08	15.67	19.44	21.33	26.44
±S.E.M	±0.45	±0.37	±579.0	±1326.5	±15.61	±11.86	±7.48	±5.79	±1.25	±0.47	±3.42	±4.23	±4.07	±10.05

の高い薬剤の選択が必要となるわけである。また、移植後受腎者において腎機能低下をきたすこともあり²⁾、たとえきたしたとしても蓄積の起こりにくい抗生物質が望ましい。今回われわれが使用した Cefoperazone は、いわゆる第3世代 Cephem 系抗生物質のひとつであり、その抗菌力は、*E. coli*をはじめその他のグラム陰性菌にも従来の Cephem より増強されかつ緑膿菌にまでおよんでおり Cephem として現在もっとも広い抗菌スペクトルをもつ薬剤のひとつである。本剤は、筋注または静注にて速やかに吸収され各臓器へ移行し体内ではほとんど代謝を受けることなく大部分が尿中および胆汁中へ排泄される。血中濃度は長く持続し、半減期は1g 1時間点滴静注で160分と報告されている。尿中への排泄は緩徐で、1g 1時間点滴静注後6時間までの尿中回収率は25.5%と低率である。しかし尿中濃度は0から2時間で約650 $\mu\text{g/ml}$ と高く、また4から6時間でも約160 $\mu\text{g/ml}$ 得られ、尿中濃度の持続性が認められる²⁾。また健康成人では、Cefoperazone のおもな排泄経路が腎でないことから腎障害のある患者でも常用量投与が可能であることが諸家^{4,5)}により報告されている。

以上のことよりわれわれの場合においても血中濃度、尿中濃度に関しては諸家の報告と同様な結果が得られたと考えられ、Cefoperazone は腎移植手術後の腎提供者、受腎者においてもともに1回1g 1日2回投与で蓄積傾向をみとめず、投与スケジュールが簡単な注射用セフェム剤と考えられる。

いっぽう、Cefoperazone の体内動態に関し、腎機能低下に加え閉塞性肝障害、肝硬変を有する症例では、蓄積の可能性が示唆されており^{4,5)}、腎移植手術後症例においてもこれら重症肝不全をともなう症例での Cefoperazone 体内動態はさらに検討の必要性を感じる。

腎機能に対する影響についても、腎提供者において術後 GFR, RPF, RBF の低下が認められるが、鈴木ら⁷⁾によれば腎提供者の術後の GFR, RPF, RBF は術前の70~80%と報告しており、自験例においても76%であり Cefoperazone 投与とは直接関係がないと考えられた。受腎者においては、移植時にみられる腎阻血に起因した移植腎機能障害がすでに存在しており、また津川ら⁸⁾は移植後の受腎者体内の新環境下においてはその機能は基本的には組織適合性に左右されると述べている。このような特殊な条件下においてみるならば本剤の投与によりさらに腎障害の再燃、進行は認められなかった。

臨床成績および副作用に関してみても、本剤を投与

し感染を思わせるような客観的所見は腎提供者および受腎者ともになく、副作用として腎提供者と受腎者間におのおの1例ずつ一過性の肝機能障害を認めた以外には重篤なものが出現しなかったことにより Cefoperazone は腎移植後の予防的化学療法として用いる薬剤として有効性、安全性の面においても満足するものと考えられた。しかし、現在わが国では術後抗菌剤を使用しない施設もある。われわれは、とくに受腎者においては腎不全患者にみられる免疫能低下に加え、Azathioprine や術当日1,000 mg、翌日500 mg など大量のステロイドが使用されているので易感染状態にあることが十分考えられ、感染予防対策を短期間に限っておこなうことを必要と考えている。

結 語

1) 生体腎移植術において肝機能が正常な腎提供者10例、受腎者9例を対象として術後 Cefoperazone の点滴静注をおこなった。その結果両群ともに1g 投与における血中濃度は点滴終了直後にピークに達し以後8時間まで漸減傾向が認められ連日投与でも蓄積傾向は認められず、両群ともに1回1g 1日2回投与が可能と考えられる。

2) 24時間尿中回収率に関して、腎提供者および受腎者ではそれぞれ平均8.8%と平均8.1%の回収率が得られた。

3) 腎移植後の予防的化学療法として本剤を投与した結果、満足すべき成績が得られた。

4) 腎提供者においては本剤投与前後で残腎機能への影響は認められなかった。

5) 血液所見、腎機能および肝機能より判断し両投与群ともにとくに問題となる副作用は認められなかった。肝機能に関しては、腎提供者1例および受腎者それぞれ1例に一過性の GOT, GPT の上昇がみられ Cefoperazone がその原因と考えられた。

6) 以上の成績より、腎移植手術の際にもっとも重要な問題である腎機能への影響および感染症の発現について考えると、提供者腎機能ならびに移植腎機能に対し本剤は影響を認めず、また、術後感染予防として十分な臨床効果が証明され、Cefoperazone は腎移植後の感染予防を目的とする投与抗生物質としてふさわしい薬剤と考える。

文 献

- 1) 山川義憲・田中達朗・池田龍介・谷口利憲・下在和・白岩紀久男・沼田知明・鈴木孝治・津川龍三:腎移植における静注用 fosfomycin の使用経

- 験. 診断と新療 20: 271~277, 1983
- 2) Tofte RW, Canafax DM, Simmons RL and Peterson PK; Aminoglycoside dosing in renal transplant patients. *Ann Surg* 195: 287~293, 1982
 - 3) 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
 - 4) 第6回国際セフォペラゾン シンポジウム, 東京, 1982
 - 5) Craig WA and Gerber AU: Pharmacokinetics of Cefoperazone: A Review *Drug* 22 (Suppl. 1): 35~45, 1981
 - 6) Usuda Y, Shimizu T, Sekine O, Aoki N, Hirasawa Y and Aoki T: Serum, urine, and bile levels and dosage modification of Cefoperazone, Sixth International Cefoperazone Symposium: Tokyo, April 30-May 1, 1982 pp 425~431 (*Excerpta Medica*, 1983)
 - 7) 鈴木孝治・津川龍三・篠田 昭: 腎移植腎提供者の腎機能について. *移植* 14: 291~299, 1979
 - 8) 津川龍三・山川義憲・鈴木孝治: 移植腎の糸球体と尿細管機能. *腎と透析* 13: 69~77, 1982
(1984年8月21日受付)