

## Cefoperazone (T-1551) の基礎的・臨床的研究

天野克彦・肥田敏比古・白井康雄・吉江研一

大島俊克・木村 武

岩手医科大学第二内科

川名林治・牧野正人

岩手医科大学細菌学教室

吉 田 武 志

岩手医科大学中央臨床検査室

吉田 司・田村豊一・矢追博美

岩手県立中央病院呼吸器科

是 川 隆 一

岩手県立大船渡病院第三内科

大 橋 康 邦

総合花巻病院第一内科

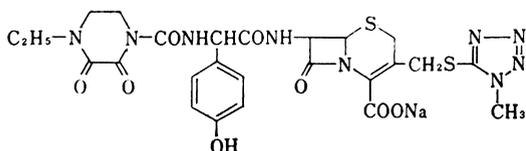
Cefoperazone (CPZ, T-1551) の各種臨床分離株に対する抗菌力を測定するとともに、内科領域における感染症 26 例に使用し下記の結論を得た。

- 1) 臨床分離株の *S. aureus* 207 株, *E. coli* 179 株, *K. pneumoniae* 140 株, *Proteus* 199 株, *S. marcescens* 131 株, *P. aeruginosa* 97 株に対しそれぞれ強い抗菌力が得られた。
- 2) 本研究対象の呼吸器感染症患者から分離された菌株に対しても、強い抗菌力を示した。
- 3) 著効は肺炎 2 例, 有効は肺炎 15 例・肺炎+胸膜炎 1 例・肺化膿症 1 例・急性気管支炎 2 例・胆のう炎 1 例・尿路感染症 1 例, やや有効は肺化膿症 1 例, 無効は慢性気管支炎および尿路感染症の各 1 例であった。
- 4) 副作用として発疹が 2 例に認められ、投薬中止後軽快した。また、トランスアミナーゼ上昇が 3 例に認められ、そのうち 2 例は一過性のものであった。

Cefoperazone (CPZ, T-1551) は本邦で開発された新しいセファロsporin 剤であり、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、広範囲の抗菌スペクトラムを有し、下記の構造を有する (Fig. 1)。

特に、グラム陰性菌のうち *Pseudomonas*, *Enterobacter* および indole (+) *Proteus* では従来のセファロsporin 剤より優れており、 $\beta$ -lactamase に対し安定であり、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という<sup>1)</sup>。

Fig. 1 Chemical structure of CPZ



今回、われわれは最近の臨床分離株に対する CPZ の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定するとともに、各種感染症に使用し、その臨床効果を検討した。

## I. 抗 菌 力

## 1. 材料および方法

各種臨床材料より 1978 年に分離同定されたもののうち *Staphylococcus aureus* 207 株, *E. coli* 179 株, *Klebsiella pneumoniae* 140 株, *Proteus* spp. 199 株, *Serratia marcescens* 131 株, *Pseudomonas aeruginosa* 97 株に対する MIC を日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従い、寒天平板希釈法で測定した。

## 2. 成 績

各種臨床分離株に対する抗菌力を Table 1 に示した。

*S. aureus* に対して 50% 以上は 0.78~1.56  $\mu\text{g/ml}$  の範囲内の MIC を示し、29.5% は 50  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示した。*E. coli* に対しては 53.6% は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以

Table 1 Susceptibility of clinical isolates to CPZ

Organism	No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )									
		$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$>50$
<i>S. aureus</i>	207	1	4	61	60	5	3	5	7	2	59
<i>E. coli</i>	179	20	38	18	20	14	6	8	8	1	46
<i>K. pneumoniae</i>	140	20	10	8	34	8	7	4	1	2	46
<i>Protens</i> spp.	199	6	6	21	36	37	27	14	6	12	40
<i>S. marcescens</i>	131	2	1	2	8	11	12	4	3	4	84
<i>P. aeruginosa</i>	97			1	2	12	11	8	11	7	45

(Inoculum size :  $10^8$  cells/ml)

Table 2 Clinical result of CPZ

Case	Age	Sex	Clinical diagnosis	Underlying diseases	Isolated organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) ( $10^8$ cells/ml)	Daily dose (g x times)	Route	Duration (days)	Clinical result	Side effect	Pre-treatment (Effect)
1	H. T.	79	M	Pneumonia	CVD	<i>K. pneumoniae</i>	$2.0 \times 2$	di	11	Good	—	LCM (—)
2	A. Y.	45	F	Pneumonia			$1.0 \times 2$	di	7	Good	Rash	SBPC (?)
3	H. K.	69	F	Pneumonia			$2.0 \times 1$ $1.0 \times 1$	di iv	24	Good	—	
4	R. S.	68	F	Pneumonia		<i>H. influenzae</i>	$2.0 \times 1$ $1.0 \times 1$	di im	7	Good	Rash	
5	K. H.	76	F	Pneumonia	Pulmonary tuberculosis		$2.0 \times 1$ $1.0 \times 1$	di im	14	Good	—	
6	S. N.	71	M	Pneumonia	D. M.	<i>H. influenzae</i>	$2.0 \times 1$ $1.0 \times 1$	di im	14	Good	—	
7	S. Y.	60	F	Pneumonia	Pulmonary fibrosis	<i>H. influenzae</i>	$2.0 \times 1$ $1.0 \times 1$	di im	14	Good	—	CEX (—)
8	M. S.	24	M	Pneumonia		<i>H. influenzae</i>	$2.0 \times 1$ $1.0 \times 1$	di im	11	Excellent	GOT $\uparrow$ GPT $\uparrow$	

Table 2 (continued)

9	S. S.	63	M	Pneumonia	R. A.			1.0×2	di	21	Good	—
10	T. U.	67	M	Pneumonia		<i>S. aureus</i>		2.0×1	di	8	Excellent	—
11	K. K.	76	M	Pneumonia				2.0×2	di	14	Good	—
12	S. O.	54	M	Pneumonia				1.0×2	di	16	Good	—
13	I. F.	79	F	Pneumonia	Pulmonary tuber- culosis			1.0×2	di	14	Good	—
14	S. O.	69	M	Pneumonia	Pulmonary emphy- sema	<i>S. pneumoniae</i>	0.025	2.0×1 1.0×1	di im	14	Good	—
15	K. T.	32	M	Pneumonia		<i>H. influenzae</i>	>50	2.0×1 1.0×1	di im	14	Good	GOT, GPT, ALP ↑ CEZ (—) CEX (—)
16	S. H.	64	M	Pneumonia				1.0×2 1.0×1	di di	9 3	Good	—
17	S. K.	18	M	Pneumonia				1.0×2	iv	11	Good	— CEX (—)
18	A. U.	45	F	Pneumonia Moisture pleurisy	Chronic hepatitis	<i>K. pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i>		2.0×1 1.0×1	di im	17	Good	—
19	S. S.	63	M	Lung abscess				1.0×2	iv	25	Good	—
20	R. T.	53	M	Lung abscess				1.0×2 2.0×2	iv iv	11 3	Fair	—
21	F. F.	41	F	Acute bronchitis	Chronic RTI	<i>K. pneumoniae</i>	0.025	2.0×1 1.0×1	di im	9	Good	—
22	O. A.	75	M	Chronic bronchitis	Asthma bronchiale			1.0×2	di	17	Poor	—
23	T. O.	64	M	Acute bronchitis	Laryngeal cancer	<i>S. aureus</i>	1.56	2.0×1 1.0×1	di im	16	Good	GOT ↑ GPT ↑ GM SBPC (?)
24	H. K.	24	F	Acute cholecystitis		(—)		1.0×2	iv	11	Good	—
25	T. A.	61	F	UTI*	Cerebral infarction	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i>	>50 >50 >50	2.0×2	di	15	Poor	— CL (—)
26	T. S.	73	M	UTI*	Cerebral infarction	<i>S. marcescens</i>		1.0×1 2.0×2	di di	13 17	Good	— TOB (—)

\* Inlying catheter

Table 3 Laboratory findings

Case	RBC( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		WBC ( $\times 1/\text{mm}^3$ )		GOT		GPT		ALP (K.A.)		Creatinine		BUN	
	Before	After	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
	1	422	373	13.1	12.4	16,000	4,200	56	45	51	38	8.5	7.5	—	—	40.0
2	458	416	14.3	12.1	9,600	4,300	70	35	58	41	12.3	—	1.6	1.0	30.0	20.0
3	323	394	10.3	12.2	10,200	6,700	41	37	24	17	8.4	5.2	1.0	1.0	16.2	22.1
4	415	418	13.0	12.6	10,000	6,300	32	27	27	40	81*	72*	0.8	1.0	19.0	15.0
5	394	390	11.4	11.6	5,900	5,600	27	30	19	15	109*	70*	0.8	0.8	11.0	14.0
6	492	465	14.6	14.4	5,700	5,000	17	23	12	26	68*	77*	1.3	1.4	19.0	19.0
7	466	460	12.9	13.0	8,900	6,600	21	31	11	20	60*	54*	0.8	1.0	9.0	12.0
8	472	487	14.6	15.5	7,800	7,500	24	145	20	279	43*	60*	0.7	1.2	15.0	15.0
9	406	400	11.6	10.7	8,200	6,100	10	18	6	19	6.4	9.0	0.8	0.7	17.5	21.1
10	442	452	14.0	13.0	14,400	8,100	21	23	13	12	7.4	7.7	—	—	14.4	14.0
11	354	358	11.0	11.1	5,400	5,400	35	16	30	16	6.1	6.6	0.8	1.0	15.0	22.0
12	428	442	13.2	13.9	3,400	4,000	9	16	5	14	5.9	6.3	1.1	1.2	16.2	15.6
13	335	317	11.7	11.3	3,800	2,500	17	27	7	14	8.2	8.2	0.8	0.7	19.4	15.1
14	420	348	12.4	10.9	12,000	4,300	32	42	33	39	—	—	1.6	1.2	34.0	14.0
15	496	499	15.4	15.3	9,900	8,000	17	32	21	42	137*	156*	0.9	1.0	16.0	14.0
16	423	420	13.4	13.6	14,500	9,100	21	25	8	9	—	—	—	—	12.8	13.2
17	480	544	14.4	16.3	4,500	7,800	13	20	8	15	7.0	8.2	1.0	0.9	13.4	11.1
18	331	437	10.5	13.1	6,600	7,400	48	68	45	85	98*	77*	0.8	0.8	11.0	16.0
19	499	544	16.2	15.7	9,200	8,200	18	25	11	29	7.4	—	1.0	0.9	15.1	13.6
20	281	356	10.4	12.3	8,700	4,600	40	15	50	18	24.6	8.1	0.8	1.0	9.9	15.0
21	414	384	11.7	11.2	13,200	5,100	17	28	11	15	74*	51*	0.8	0.7	11.0	10.0
22	347	342	12.8	12.8	4,700	3,100	20	27	13	24	7.1	6.5	0.9	1.0	14.7	17.8
23	464	416	15.3	13.8	9,600	10,100	26	51	37	70	91*	56*	0.9	1.1	13.0	11.0
24	415	444	12.0	13.3	9,900	7,500	9	14	3	13	4.7	6.8	—	—	7.9	9.2
25	390	419	12.7	12.8	6,200	6,600	56	27	35	23	8.6	9.8	—	—	20.0	20.0
26	367	357	13.0	12.4	4,500	3,600	35	27	32	27	5.2	7.7	—	—	20.0	10.0

\* BLB method (30—85)

下で、26.3%は50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の MIC を示した。*K. pneumoniae* に対しては51.4%は1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下で、34.3%は50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の MIC を示した。*Proteus* に対しては50%が3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下で、26.1%が50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の MIC を示した。*S. marcescens* に対しては27.5%は6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下で、67.2%は50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の MIC を示した。*P. aeruginosa* に対しては26.8%は6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下で、53.6%は50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の MIC を示した。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象および投与方法

対象は肺炎17例、肺炎+胸膜炎1例、肺化膿症2例、急性気管支炎2例、慢性気管支炎1例、胆のう炎1例、尿路感染症2例の計26例であった。年齢は18~79歳。性別は男性16名、女性10名であった。投与量は1日2

~4g。投与方法は11例は2g点滴静注法と1g筋注または静注を併用、他は静注または1~2時間の点滴静注を行なった。

症例一覧表を Table 2 に示した。

### 2. 成績

臨床効果をみると、肺炎では著効2例、有効15例で、肺炎+胸膜炎では有効1例、肺化膿症では有効、やや有効各1例、急性、慢性気管支炎ではそれぞれ有効2例および無効1例であった。胆のう炎では有効1例であった。尿路感染症では有効、無効各1例ずつであった。

細菌学的効果をみると、MIC の実施されたものは少なかったが無効の1例を除き12例に菌の消失をみた。

### III. 副作用

副作用をみる目的で各種臨床検査を実施し、投与前後の主な検査成績を Table 3 に示した。

3例にトランスアミナーゼの上昇がみられ、そのうち2例は一過性の上昇であった。また、2例に発疹が認められ投薬中止後軽快した。

#### IV. 考 案

CPZ はグラム陽性菌に対しては従来のセファロスポリン剤に比べ抗菌力は強くないが、グラム陰性菌に対しては強い抗菌力を持ち、また胆汁中への移行が多い特徴を有している。

われわれの臨床分離株に対する MIC をみてもその傾向がうかがわれる。*S. aureus* に対しては50%以上が0.78~1.56  $\mu\text{g/ml}$  の範囲内の MIC を示すが、50  $\mu\text{g/ml}$  以上のものも約30%みられた。*E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては強い抗菌力が認められ、従来のセファロスポリン剤よりも強い抗菌力を示していた<sup>8)</sup>。また、*S. marcescens*, *P. aeruginosa* についても感受性のある株が多く本剤の特徴の一つであると思われた。

本研究対象から分離された菌株に対する抗菌力をみる

と、MIC 測定を実施したものは少ないが、*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* 各1株に対し強い抗菌力を示していたが、*H. influenzae* 1株は50  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示し、自然耐性獲得株かどうか注目された。

近年、グラム陰性菌感染の増加が注目されており、副作用の少ない抗生剤の開発が望まれている現在、これらグラム陰性菌に対する抗菌力の強い CPZ は、今後有望な抗生剤の一つと考えられる。

#### 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 (6): 1126~1128, 1974
- 3) 木村 武, 天野克彦, 川名林治, 吉田武志: Cefoxitin の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 26 (S-1): 242~245, 1978

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON  
CEFOPERAZONE (T-1551)

KATSUHIKO AMANO, TOSHIHIKO KOEDA, YASUO USUI,  
KENICHI YOSHIE, TOSHIKATSU OHSHIMA and TAKESHI KIMURA  
Second Department of Internal Medicine,  
Iwate Medical University, School of Medicine

RINJI KAWANA and MASATO MAKINO  
Department of Bacteriology, Iwate Medical University, School of Medicine

TAKESHI YOSHIDA  
Central Clinical Laboratory, Iwate Medical University, School of Medicine

TSUKASA YOSHIDA, TOYOKAZU TAMURA and HIROMI YAOI  
Department of Internal Medicine, Iwate Prefectural Central Hospital

RYUICHI KOREKAWA  
Third Department of Internal Medicine, Iwate Prefectural Ohfunato Hospital

YASUKUNI OHHASHI  
First Department of Internal Medicine, Sohgo Hanamaki Hospital

The minimal inhibitory concentrations (MIC) of cefoperazone (CPZ, T-1551) was measured against *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa* isolated from clinical materials. CPZ was administered to 23 cases of respiratory tract infections and 1 case of cholecystitis and 2 cases of urinary tract infections (UTI).

1) The MIC values of CPZ against over each 50% of strains of *S. aureus*, *E. coli* and *K. pneumoniae* were less than 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , 50% of strains of *Proteus* was less than 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , while about each 30% of strains of *S. marcescens* and *P. aeruginosa* were less than 6.25  $\mu\text{g/ml}$ .

2) Excellent clinical response was obtained in 2 cases of pneumonia. Good response was obtained in 16 cases of pneumonia, in 1 case of lung abscess, in 2 cases of acute bronchitis, in 1 case of cholecystitis and in 1 case of UTI. Fair response was obtained in 1 case of lung abscess. Poor response was obtained in 1 case of chronic bronchitis and in 1 case of UTI.

3) As side effect, rash was seen in 2 cases and elevation of transaminase was seen in 3 cases.