

Cefoperazone (T-1551) の基礎的・臨床的研究

大山 馨・金木美智子

富山県立中央病院内科

清水隆作・松田正毅

富山県立中央病院臨床検査部

Cefoperazone (CPZ, T-1551) について基礎的、臨床的検討を行なって次のような成績を得た。

1) 抗菌力：臨床材料から分離した *S. aureus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* および *Pseudomonas* 計 178 株について CPZ の抗菌力を CEZ, CET および CER のそれと比較したところ、本剤は *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Pseudomonas* に対して CEZ, CET および CER のいずれよりも強い抗菌力を示した。

2) 体液中濃度：CPZ を 2 時間かけて点滴静注し血中濃度、喀痰中濃度、髄液中濃度について測定した。その結果血中には 8 時間後にもかなりの濃度で本剤が認められた。

喀痰中の本剤の濃度は 1 時間後にも測定可能であり特にエタノール処理を行なった場合にはかなり高い数値を示した。また髄膜炎の症例には本剤は髄液中にもよく移行することが認められた。

3) 臨床成績：本剤は呼吸器感染症 15 例、胆道感染症 2 例、敗血症 2 例（うち 1 例髄膜炎合併）および尿路感染症 8 例の計 27 例に投与された。その結果呼吸器感染症では 12 例（80%）に、胆道感染症では 2 例、敗血症では 2 例、尿路感染症では 6 例（75%）に有効以上の成績が得られた。

4) 副作用：2 例にエオジン細胞の増多がみられたのみであった。

Cefoperazone (CPZ, T-1551) は 2,3-dioxopiperazine

をセファロsporin に導入した化合物であり、 β -lactamase に対して安定で従来のセファロsporin 系抗生物質に無効な *Pseudomonas*, *Enterobacter* および *Proteus* に強い抗菌性を有することが見出された¹⁾。

今回、われわれは本剤を臨床的に応用する機会を得たので臨床分離株に対する cefazolin (CEZ), cephalothin (CET) および cephaloridine (CER) との比較検討を行なった成績とともに報告する。

I. 抗 菌 力

1) 実験材料および方法

(1) 供試菌株

被検菌株は臨床材料から分離した下記菌株を使用した。

<i>Staphylococcus aureus</i>	24株
<i>Streptococcus faecalis</i>	12株
<i>Escherichia coli</i>	20株
<i>Citrobacter</i>	10株
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	21株
<i>Enterobacter</i>	16株
<i>Serratia marcescens</i>	6株
<i>Proteus</i>	45株
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24株

計 178 株

(2) MIC の測定

日本化学療法学会標準法²⁻⁴⁾に準じて寒天平板希釈法により MIC の測定を行なった。

培地は heart infusion 寒天培地を用いた。

被検薬剤は CPZ, CEZ, CET および CER の 4 剤とし、おのおの 100 μ g/ml からの 2 倍希釈とし 0.2 μ g/ml までの濃度調製を行なった寒天平板を用いた。

接種菌液は heart infusion ブイヨンで 1 夜培養したものを原液とし、寒天培地で混濁、平板としてコロウカウントを行なって 10⁶ cells/ml となるよう滅菌生理食塩液で希釈調製した。

菌接種は 1 白金耳を画線塗抹し、37°C 18 時間後に判定を行なった。

2) 実験結果

(1) グラム陽性菌

a) *Staphylococcus aureus*

S. aureus 24 株に対する感受性試験成績は Table 1 に示すごとく CPZ の MIC は 0.78~3.13 μ g/ml に分布し、1.56 μ g/ml にピークを示す強い抗菌性を示した。しかし CEZ, CET および CER の MIC は $\leq$ 0.2~0.78 μ g/ml に分布し、 $\leq$ 0.2 μ g/ml にピークを示す成績が得られた。

Table 1 Sensitivity of clinically isolated strains

Species	Drug	No. of strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
			≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staphylococcus aureus</i>	CPZ	24			5	17	2						
	CEZ	24	12	10	2								
	CET	24	19	5									
	CER	24	19	3	2								
<i>Streptococcus faecalis</i>	CPZ	12							4	8			
	CEZ	12							2	9	1		
	CET	12							1	9	2		
	CER	12							9	3			

Inoculum size : 10^6 cells/ml

Table 2 Sensitivity of clinically isolated strains

Species	Drug	No. of strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
			≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Escherichia coli</i>	CPZ	20	10		2			3	2	2	1		
	CEZ	20			4	7	5	4					
	CET	20			1			8	3	6	2		
	CER	20				1	10	1	3	3	1	1	
<i>Citrobacter</i>	CPZ	10		4		2				2			2
	CEZ	10								2		1	7
	CET	10								1	3		6
	CER	10									3		7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CPZ	21	15	3	1	1	1						
	CEZ	21			6	11	2		1		1		
	CET	21				9	7	3	1	1			
	CER	21			1	1	15	3					1
<i>Enterobacter</i>	CPZ	16	4	1	1	2	6		1		1		
	CEZ	16						1	2		1	2	10
	CET	16									4	1	11
	CER	16									1		15
<i>Serratia marcescens</i>	CPZ	6	1			3	1		1				
	CEZ	6									1		5
	CET	6										1	5
	CER	6											6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CPZ	24			1	2	5	8	7	1			
	CEZ	24											24
	CET	24											24
	CER	24											24

Inoculum size : 10^6 cells/ml

Table 3 Sensitivity of clinically isolated strains

Species	Drug	No. of strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
			≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Proteus vulgaris</i>	CPZ	11		1	2	2	1				3	2	
	CEZ	11								2			9
	CET	5									1		4
	CER	5											5
<i>Proteus mirabilis</i>	CPZ	14		2	4	5	1	2					
	CEZ	14					2	4	6	2			
	CET	14						10	3	1			
	CER	14						7	4		1	2	
<i>Proteus morganii</i>	CPZ	13		1	4	5			2		1		
	CEZ	13											13
	CET	13											13
	CER	13										1	12
<i>Proteus rettgeri</i>	CPZ	7	2	1	2		2						
	CEZ	7			1	2	1	1	1				1
	CET	7						3	2		1		1
	CER	7					1		1	1	2	1	1

Inoculum size : 10^6 cells/mlb) *Streptococcus faecalis*

S. faecalis 12株では CPZ の MIC は $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布したが、対比した 3 剤もほとんど等しい MIC を示しいずれにも優劣をつけがたい成績を得た (Table 1)。

(2) グラム陰性菌

E. coli, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* および *P. aeruginosa* についての感受性試験成績は Table 2 に一括表示した。

a) *E. coli*

被検 20 株は CPZ に対し $\text{MIC} \leq 0.2 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布したが、10 株が $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ 、2 株が $0.78 \mu\text{g/ml}$ を示す感受性群と 8 株が $6.25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布する低感受性の 2 群に分かれる成績を得た。対比した CEZ では $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、CET では $0.78 \mu\text{g/ml}$ に 1 株、他の 19 株は $6.25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布、CER は $1.56 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し *E. coli* に対する CPZ の優れた抗菌性が認められた。

b) *Citrobacter*

Citrobacter 10 株では CPZ の MIC は 6 株が $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に、他の 4 株は $25 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布した。これに対して、CEZ, CET および CER ではいずれも MIC は $25 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ を示し、いずれにおいても 6 $\sim$ 7 株が耐性を示す成績が得られた。

c) *Klebsiella*

被検 21 株は CPZ に対し MIC は $\leq 0.2 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのうち 15 株が $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に集中した。これは CEZ, CET および CER と対比しても非常に優れた成績であり、CPZ は *Klebsiella* に対し強い抗菌性を有することが認められた。

d) *Enterobacter*

Enterobacter 16 株では CPZ に対し MIC は $\leq 0.2 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ にピークを示した。対比した CEZ では 10 株が、CET で 11 株、CER では 15 株が耐性を示し、4 剤中 CPZ が最も強い抗菌性を有することが認められた。

e) *Serratia*

Serratia marcescens 6 株の CPZ に対する MIC は $\leq 0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ にピークを示した。CEZ, CET および CER ではほとんど抗菌作用は認められず、CEZ では 5 株、CET でも 5 株が、また CER では 6 株が耐性を示す成績が得られ、CPZ だけに強い抗菌性が認められた。

f) *P. aeruginosa*

P. aeruginosa 24 株は CEZ, CET および CER に対して全く感受性を示さなかったが、CPZ に対し感受性を示した。CPZ に対する MIC は $0.78 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布

Table 4 Serum concentration of CPZ

Case	CPZ dose	Time after started of di* (hrs.)						
		1	2	3	4	5	6	8
1	1 g	41	100	49.5	34.5	15.4	9.6	5.3
2	1 g	58	107.5	54		12.5		3.2
3	2 g	81	133	125		59		36
4	2 g	130	315	145	86	42.5	37.6	31
5	2 g	116	280	188	176	142	98.5	50

* di performed by 2 hrs. (μg/ml)

し、被検 24 株では耐性株も認められず、CPZ は *P. aeruginosa* に対しても強い抗菌性を示す成績であった。

g) *Proteus*

P. vulgaris, *P. mirabilis*, *P. morganii*, *P. rettgeri* の感受性の差異は Table 3 に示したごとく、*P. vulgaris* 11 株は CPZ に対し MIC 0.39~3.13 μg/ml を示す高感受性の 6 株と MIC 50~100 μg/ml を示す低感受性の 5 株に大別された。これに対し CEZ, CET および CER ではほとんど感受性が認められず、対比した 3 剤の耐性株に対しても CPZ が抗菌性を示すことが認められた。

P. mirabilis 14 株では CPZ に対し MIC は 0.39~6.25 μg/ml に分布し、1.56 μg/ml にピークを示す成績が得られた。この成績は CPZ が対比した 3 剤より 2~3 段階程度強い抗菌性を示すものであった。

P. morganii 13 株は CEZ, CET および CER に対し全く感受性を示さなかったが、CPZ に対し MIC は 0.39~50 μg/ml に分布し、1.56 μg/ml にピークを示した。

P. rettgeri 7 株は CPZ に対し MIC ≤0.2~3.13 μg/ml に分布し、CPZ が対比した 3 剤のいずれよりも強い抗菌性を示すことが認められた。

以上の成績から CPZ はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に作用する抗生物質であり、*E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *P. aeruginosa* に対して CEZ, CET および CER のいずれよりも強い抗菌性を示した。

特に *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus* および *P. aeruginosa* の被検菌株に対しては CPZ の抗菌力は優れていた。

II. 体液中濃度

CPZ の臨床投与に際してわれわれは 5% ブドウ糖液 250 ml に溶解して 2 時間で点滴静注したが、これら症例の一部について点滴開始後所定の時間に採血し、CPZ の血中濃度を測定するとともに呼吸器感染症の症例では喀痰中の濃度を、また髄膜炎を合併していた症例については髄液中の濃度を測定した。

Table 5 Sputum concentration of CPZ

Case	CPZ dose	Specimen	Time after started of di* (hrs.)			
			2	4	6	8
1	1 g	Serum	116	55.8	20.6	4.8
		Sputum	2.03 (9.8)**	0.85 (4.1)	0.79 (4.06)	0.48 (1.96)
2	1 g	Serum	100	34.5	9.6	5.3
		Sputum	0.39 (4.6)	0.39 (2.45)	0.39 (2.34)	0.39 (0.25)
3	2 g	Serum	315	86	37.6	31
		Sputum	3.3 (35.7)	3.97 (36.5)	3.64 (36.1)	0.39 (28.0)

* di performed by 2 hrs. (μg/ml)

** () Ethanol treated

1) 体液中濃度の測定法

CPZ の体液中濃度測定は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層ペーパーディスク法で行ない、検量線として血中濃度測定にはヒト血清希釈系列を用い、髄液中濃度および喀痰中濃度測定には 1/15 M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) 希釈系列を用いた。

また喀痰中濃度測定においては、喀痰を直接ペーパーディスクに浸したものを、および 4 倍量のエタノールを加えてホモジナイズ後遠心 (12,000 rpm, 20 min.) し、その上清をエバポレータで乾固して、1/15 M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) を加えて溶解後、その溶液をペーパーディスクに浸したものをを用いた。

(1) 血中濃度

CPZ 1 g および 2 g を 5% ブドウ糖液 250 ml に溶解し 2 時間かけて点滴静注を行ない血中濃度を測定した。その結果は Table 4 に示したが、1 g 投与の 2 例はいずれもきわめて似た傾向を呈した。最高値は点滴終了時で 100~107.5 μg/ml を示したが、8 時間後にも 3~5 μg/ml の値を示した。

2 g 投与の場合も血中濃度の最高値は 2 時間後であった。症例によりかなりのばらつきがみられたが、8 時間後には 31~50 μg/ml となり比較的ばらつきの範囲は狭かった。

(2) 喀痰中濃度

CPZ 1 g または 2 g 投与時の喀痰中の濃度を血清中の濃度との対比で測定した (Table 5)。

喀痰を直接ペーパーディスクで測定した場合と、エタノール処理を行なった場合とではかなりの差がみられた。すなわち 1 g 投与、2 時間後で、2.03~0.39 μg/ml に対してエタノール処理では 9.8~4.6 μg/ml であり、

8時間後には前者で0.48~0.39 $\mu\text{g/ml}$, 後者では1.96~0.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2g投与では2時間後に3.3 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後に, 3.97 $\mu\text{g/ml}$, 6時間後には3.64 $\mu\text{g/ml}$, 8時間後には0.39 $\mu\text{g/ml}$ でありエタノール処理の場合はそれぞれ, 35.7, 36.5, 36.1, 28.0 $\mu\text{g/ml}$ とかなり高い値を示したが, いずれも血中濃度の推移に対してややおくれた濃度の変化を示すものようであった。

(3) 髄液中濃度

敗血症に髄膜炎を合併した症例 (No. 19) について点滴開始後5時間目と8時間目の2回髄液中の濃度を測定した (Table 6)。5時間後では2.81 $\mu\text{g/ml}$, 8時間後で3.1 $\mu\text{g/ml}$ でその時の血中濃度はそれぞれ59, 36 $\mu\text{g/ml}$ であったことから髄膜炎の場合髄液中へのCPZの移行はかなりよいが血中濃度の上昇とは相当ずれるようであった。

III. 臨床成績

1) 対象

当院内科へ入院した感染症のうち呼吸器感染症15例, 胆道感染症2例, 敗血症2例 (うち髄膜炎合併1例), 尿路感染症8例の計27例で, 内訳は男性14例, 女性13例で, 年齢は14歳から89歳に及んでいた。疾患の内訳は呼吸器感染症15例中肺炎13例, 肺膿瘍2例で, 肺炎13例中基礎疾患を有したのは3例で, 1例は慢性閉塞性障害, 1例は間質性肺炎, 1例は肺癌を持っていた。

胆道感染の2例はいずれも基礎疾患として胆石を有しており, また敗血症2例のうち1例は髄膜炎を合併していた。

尿路感染症8例中4例は急性の尿路感染症で, 残り4例は慢性尿路感染症でうち2例は留置カテーテルを使用していた。

2) 投与方法および投与量

本剤の投与は1回1gまたは2gを原則として5%ブドウ糖液250ml, また糖尿病を有している症例には生理的食塩水300mlに溶解して1日2回点滴静注で行なった。

投与期間は6日から31日に及び, 投与量の最高は124gであった。

3) 効果判定

(1) 呼吸器感染症

i) 著効 (excellent)

a) 起炎菌の明らかなものは1週間以内に起炎菌が消失し, 臨床症状および臨床検査成績の著明な改善をみたものまたは治癒したもの。

b) 起炎菌の不明なものでは1週間以内に臨床症状な

Table 6 Spinal fluid concentration of CPZ

Case	CPZ dose	Specimen	Time after started of di* (hrs.)				
			1	2	3	5	8
1	2g	Serum	81	133	125	59	36
		Spinal fluid				2.81	3.1

* di performed by 2 hrs.

($\mu\text{g/ml}$)

らびに臨床検査成績の著明な改善をみたものまたは治癒したもの。

ii) 有効 (good)

a) 起炎菌と臨床症状の消失, 臨床検査成績の改善に1週間以上を要したもの。

b) 起炎菌不明のものでは臨床症状, 臨床検査成績が充分改善するのに1週間以上を要したもの。

iii) やや有効 (fair)

a) 臨床症状はかなり改善したが, 起炎菌および臨床検査成績のあまり変わらないもの。

b) 臨床症状および臨床検査成績の改善が軽度のもの。

iv) 無効 (poor)

臨床症状, 臨床検査成績のいずれも変化しないか, かえって悪化したもの。

(2) 尿路感染症については, 4日以内に起炎菌が著減または消失し, 自・他覚症状の改善したものを著効とし, 7日以内に上記の効果をみとめたものを有効, 7日を経ても細菌学的改善, 自・他覚症状の改善の軽度のものをやや有効とし, その他を無効とした。

(3) 胆道感染症では1週間以内に自・他覚症状の全く消失したものを著効, 自・他覚症状が著明に改善し, やがて消失したものを有効とした。

(4) 敗血症においては1週間で自・他覚症状が改善し, 菌も消失しやがて治癒の転帰をとったものを著効, 自・他覚症状, 菌の消失に1週間以上を要し, やがて治癒の転帰をとったものを有効とした。

4) 成績

治療対象者, CPZの投与方法, 1日投与量, 投与日数, 病巣分離菌, 治療効果および副作用についてはTable 7に一括表示し, 治療成績は別にTable 8にまとめた。

呼吸器感染症15例中肺炎は13例であったが, そのうち著効, 有効は10例で, やや有効1例, 無効2例であった。やや有効の1例 (症例12) は間質性肺炎に感染の加わった症例で *E. cloacae* が検出された。無効の2例中1

Table 7 Clinical trials with CPZ

Case No.	Name	Age & Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose (g×times) & Route	Days	Isolated organism		Effect			Side effect	Invalid previous chemotherapy
						Strain	CPZ MIC (μg/ml)	Clinical	Bacteriological	Result		
1	T. E.	34 F	Pneumonia	1×2 d i	14	<i>S. pneumoniae</i>	3.13	Good	Good	Good	—	—
2	H. T.	14 M	Pneumonia	1×2 d i	8	<i>Klebsiella</i>	6.25	Excellent	Good	Excellent	—	—
3	A. H.	57 F	Pneumonia	1×2 d i	8	<i>Klebsiella</i>	3.13	Good	Good	Good	—	—
4	N. R.	33 F	Pneumonia	1×2 d i	11	Normal flora		Good		Good	—	CET
5	M. K.	30 M	Pneumonia	2×2 d i	8	<i>S. pneumoniae</i>	1.56	Excellent	Good	Excellent	—	—
6	T. H.	89 M	Pneumonia	2×2 d i	15	<i>Klebsiella Proteus</i>	3.13 6.25	Good	Good	Good	—	SBPC
7	O. T.	58 M	Pneumonia	2×2 d i	14	<i>S. faecalis</i>	12.5	Good	Altered	Good	—	—
8	A. B.	57 M	Pneumonia	1×2 d i	16	<i>Acinetobacter</i>	50.0	Good	Good	Good	—	CTM
9	M. M.	72 M	Pneumonia	2×2 d i	31	<i>Serratia</i>	6.25	Fair	Decreased	Poor	—	MNC
10	U. T.	64 M	Pneumonia (COLD)	1×2 d i	11	<i>P. aeruginosa</i>	6.25	Good	Decreased	Good	—	CEZ
11	K. T.	75 F	Pneumonia	1×2 d i	14	Normal flora		Good		Good	—	—
12	K. H.	60 M	Pneumonitis	2×2 1×2 d i	10 3	<i>E. cloacae</i>	25.0	Fair	Decreased	Fair	—	CEZ
13	M. K.	46 F	Pneumonia (Lung cancer)	1×2 d i	7	<i>Micrococcus</i>	25.0	Poor	Altered	Poor	—	CTX
14	H. B.	70 M	Lung abscess	2×2 d i	25	<i>Serratia</i>	1.56	Good	Good	Good	—	MNC

15	T. T.	62	M	Lung abscess (DM)	1×2 2×2 d i	7 17	<i>E. cloacae</i>	0.39	Good	Decreased	Good	Eosino- philia	CMZ
16	Y. N.	52	F	Cholecystitis (Cholelithiasis)	2×2 1×2 d i	10 5	Unknown		Excellent		Excellent	—	—
17	Y. K.	70	M	Cholecystitis (Cholelithiasis)	2×2 d i	8	Unknown		Excellent		Excellent	—	—
18	K. T.	75	F	Sepsis	2×2 d i	15	<i>S. epidermidis</i>	1.56	Good	Good	Good	Eosino- philia	—
19	N. T.	68	M	Meningitis Sepsis	2×2 d i	20	<i>S. pneumoniae</i>	50.0	Excellent	Good	Excellent	—	CXM
20	Y. T.	57	F	Acute pyelonephritis	2×2 1×2 d i	5 3	<i>E. coli</i>	3.13	Excellent	Good	Excellent		—
21	N. M.	26	M	Acute pyelonephritis	2×2 d i	6	<i>E. coli</i>	1.56	Excellent	Good	Excellent	—	—
22	M. T.	53	F	Acute cystitis	2×2 d i	7	<i>E. coli</i>	1.56	Excellent	Good	Excellent	—	—
23	Y. M.	50	F	Acute cystitis	1×2 d i	12	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	1.56 6.25	Good	Good	Good	—	CEX
24	H. T.	62	F	Chronic cystitis (CVA)	1×2 d i	16	<i>Klebsiella</i>	3.13	Good	Good	Good	—	—
25	A. K.	64	M	Chronic cystitis (CVA)	1×2 2×2 d i	4 11	<i>P. rettgeri</i>	50.0	Good	Good	Good	—	—
26	M. S.	61	F	Chronic cystitis (CVA)	2×2 d i	14	<i>S. faecalis</i> <i>Serratia</i>	12.5 25.0	Fair	Altered	Fair	—	—
27	N. A.	85	F	Chronic cystitis (CVA)	2×2 d i	7	<i>Serratia</i>	25.0	Poor	Poor	Poor	—	SBPC

Table 8 Clinical effect of CPZ

Clinical effect Disease		Excel- lent	Good	Fair	Poor	Total
RTI	Pneumonia	2	8	1	2	13
		10(76.9%)				
	Lung abscess		2			2
		2 (100%)				
	Total	2	10	1	2	15
		12(80.0%)				
BTI		2				2
		2 (100%)				
Sepsis (Meningitis)		1	1			2
		2 (100%)				
UTI		3	3	1	1	8
		6(75.0%)				
Total		22(81.5%)		2	3	27

例(症例9)は *Serratia* の感染によるもので臨床症状はやや改善し、菌も一時的に減少をみたが、胸部X線上の改善はなかった。他の1例(症例13)は肺癌を基礎に持つ肺炎で臨床症状の改善も乏しく、起炎菌も不変であった。

肺膿瘍の2例は *Serratia* と *E. cloacae* の分離された症例であったがいずれも有効の成績が得られた。このことから呼吸器感染症15例中有効以上の成績を得たのは12例(80%)であった。

胆道感染症の2例はいずれも胆石を持っていた胆嚢炎であって、起炎菌は不明であったが臨床効果は著効を示した。

敗血症に対しては2例に本剤の投与を行なったが、そのうち1例(症例19)は髄膜炎を合併していたが、いずれも本剤の投与により臨床症状は速やかに消退し完治した。

尿路感染症は8例を対象とした。そのうち4例は急性の尿路感染症であったが、これらに対して3例は著効、1例は有効であった。これに対して慢性尿路感染症4例中有効以上の成績を得たのは2例で、残りの2例はやや有効と無効であったが、やや有効の症例(症例26)は *S. faecalis* と *Serratia* の混合感染であり、無効の例(症例27)は留置カテーテルを使用していたものであった。

以上より尿路感染症では有効以上の成績を得たのは8例中6例(75.0%)であった。

成績全体を通してみると、われわれの臨床投与対象者27例中有効以上の成績が得られたのは22例(81.5%)であった。

5) 副作用

CPZ 投与症例について一般状態、尿、血液一般検査、肝機能・腎機能検査、クームス反応について経過とともに観察した。それらの中から血液一般検査は Table 9 に、血液生化学検査およびクームス反応の成績は Table 10 にまとめた。

その結果一般状態の上では発疹などの異常を認めたものはなかったが、一般血液検査の上で2例(症例15, 18)にエオジン細胞の増多を認めた。しかし、いずれも投与を中止するには至らなかった。また肝・腎機能検査の上で異常を認めたものはなく、クームス反応も全例において陰性を示した。

IV. 考 察

CPZ はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌のうち *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, indole 陽性 *Proteus* および *Serratia* などに対しては従来の cephalosporin 系薬剤に比べて一段と強い抗菌力を示すことが知られている¹⁾。

われわれは *S. aureus* 24株, *S. faecalis* 12株, *E. coli* 20株, *Citrobacter* 10株, *Klebsiella* 21株, *Enterobacter* 16株, *Serratia* 6株, *Proteus* 45株, *Pseudomonas* 24株の計178株について、CPZ の MIC を CEZ, CET および CER のそれと比較したが、その結果本剤は *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Pseudomonas* に対して CEZ, CET および CER のいずれよりも強い抗菌性を示した。

特に *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus* および *Pseudomonas* に対する本剤の抗菌力はきわめて強く臨床試験成績に対して大きな期待がもたれる成績であった。

一方臨床上の効果についてみると15例の呼吸器感染症はいずれも中等症以上のもので、かなりの重症例も含まれていたが、有効以上の成績を得たものは12例(80%)であって、その中には *Klebsiella*, *Proteus*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae* の感染症も含まれていたことを考えると本剤の効果は優れたものであるといえよう。

また、胆石を持った胆道感染症2例に対してはいずれも著効をみたが、これは本剤が胆道経路によって多く排泄¹⁾されることが関係しているものと考えられる。

敗血症の2例中1例は髄膜炎を合併していたがいずれも良好な経過で治癒したが、これは本剤の性質として血

Table 9 Laboratory findings (No. 1)

Case No.	Peripheral Blood										Blood picture									
	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($\times 10^3$)		Platelet ($\times 10^4$)		Eosino. (%)		Baso. (%)		Neutro. (%)		Lymph. (%)		Mono. (%)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	475	433	10.8	10.0	38.1	34.2	11.1	7.9	33.9	18.9	2	2	1	2	69	68	27	28	1	0
2	493	501	13.9	13.9	43.6	43.9	10.1	6.4	16.3	22.5	5	4	0	0	67	54	25	42	3	0
3	408	413	12.5	12.6	38.9	38.2	10.4	4.3	9.9	9.1	2	4	0	0	67	44	31	52	0	0
4	425	441	12.6	13.1	37.6	39.1	11.0	5.8	25.0	30.6	3	2	1	1	67	28	39	69	0	0
5	440	435	13.1	12.7	38.6	38.4	12.6	6.4	23.8	10.8	1	2	0	0	62	46	37	52	0	0
6	345	322	9.6	9.7	30.7	29.6	10.1	7.1	16.9	17.8	1	2	0	1	89	69	10	36	0	2
7	444	490	14.0	15.0	43.0	40.2	13.0	6.4	12.1	12.0	0	3	0	1	81	75	19	21	0	0
8	405	441	12.5	12.8	39.6	41.6	10.9	7.5	30.1	21.9	0	3	0	1	62	47	37	48	1	1
9	388	415	11.8	12.5	38.7	40.1	10.2	11.8	27.5	32.3	4	2	0	0	62	77	33	21	1	0
10	449	431	14.0	13.2	42.8	40.6	9.9	6.2	11.8	18.2	1	3	1	0	67	59	31	38	0	0
11	379	336	10.8	9.5	33.5	30.8	8.7	7.0	19.2	24.6	0	1	0	0	76	71	24	28	0	0
12	418	403	12.4	11.3	37.9	35.0	10.3	9.6	23.5	38.5	7	0	1	0	69	85	23	15	0	0
13	345	415	11.0	12.6	32.0	38.4	23.4	28.0	24.4	19.4	1	0	0	0	79	85	20	15	0	0
14	312	360	8.4	11.2	26.7	35.3	4.4	6.9	23.3	20.7	9	6	2	0	48	70	41	24	0	0
15	456	462	12.8	12.9	39.6	40.4	12.6	8.1	29.8	26.5	4	14	0	0	58	58	38	28	0	0
16	379	390	10.9	11.2	32.6	34.2	18.1	6.1	22.0	31.2	5	4	0	0	68	51	26	45	1	0
17	517	464	15.7	14.0	47.7	43.1	11.2	7.4	16.8	21.6	0	3	0	1	81	50	22	43	0	3
18	366	315	10.8	9.1	33.5	28.5	7.0	5.8	24.6	37.2	1	8	0	4	71	24	24	64	0	0
19	388	411	8.1	9.3	28.6	31.2	7.9	4.4	7.7	23.2	0	7	0	0	87	56	10	37	3	0
20	427	384	12.7	10.9	38.2	34.4	16.7	6.5	15.5	23.8	1	1	0	1	89	45	10	53	0	0
21	425	425	12.4	12.5	37.9	37.7	18.2	6.6	27.5	35.3	1	2	1	0	68	65	30	33	0	0
22	388	361	12.2	12.4	38.8	37.4	9.8	8.4	11.2	14.1	0	1	0	0	90	51	10	48	0	0
23	364	356	11.7	11.5	35.8	35.0	10.3	7.7	23.2	24.3	0	1	0	1	84	77	15	19	1	2
24	329	345	10.3	11.1	32.8	32.9	10.6	7.2	18.1	14.0	0	1	0	0	86	69	13	19	1	1
25	460	443	14.1	13.8	44.4	42.7	9.9	6.2	20.0	18.5	1	2	0	0	74	42	23	55	0	1
26	425	434	11.7	12.0	36.4	38.1	10.2	7.5	24.1	30.2	2	0	0	0	58	68	40	32	0	0
27	428	406	12.2	11.7	38.4	36.4	10.5	6.3	17.4	24.9	1	0	1	1	70	39	26	59	2	1

B : Before administration A : After administration

Table 10 Laboratory findings (No. 2)

Case No.	Hepatic function						Renal function				Coomb's test	
	GOT (K. U.)		GPT (K. U.)		Al-p (K. A. U.)		BUN (mg/dl)		Creat. (mg/dl)			
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	18	14	11	10	6.0	4.4	12.0	17.0	0.7	0.9	—	—
2	25	14	19	13	12.8	13.3	17.0	15.0	1.0	0.7	—	—
3	139	26	25	24	6.8	5.1	26.0	21.5	1.1	0.9	—	—
4	9	15	5	6	5.5	5.7	12.0	14.5	0.7	0.7	—	—
5	14	13	12	7	6.2	5.9	15.0	16.0	0.9	0.8	—	—
6	25	32	18	16	6.8	7.1	21.0	18.5	0.8	0.7	—	—
7	35	15	30	7	6.0	6.5	30.5	21.5	1.4	1.0	—	—
8	26	18	18	9	6.7	5.7	18.5	18.0	0.7	0.6	—	—
9	24	22	12	13	5.4	4.8	18.0	15.0	0.9	0.7	—	—
10	15	22	11	14	4.3	5.6	10.0	14.0	0.5	0.5	—	—
11	58	41	25	17	5.6	8.0	27.5	12.0	1.0	1.0	—	—
12	33	47	16	23	9.9	12.9	35.5	33.0	1.2	1.1	—	—
13	46	38	32	35	13.2	21.7	20.5	25.5	0.9	1.0	—	—
14	16	7	6	1	6.3	5.8	20.5	18.5	0.8	0.8	—	—
15	10	7	6	5	2.6	4.8	22.0	18.5	1.4	1.3	—	—
16	56	11	73	17	14.4	9.6	14.0	11.0	0.6	0.7	—	—
17	21	20	13	8	6.6	5.8	17.0	18.5	0.8	0.9	—	—
18	143	24	57	9	18.2	8.0	15.0	21.0	0.9	1.0	—	—
19	27	10	10	5	3.3	4.1	15.5	20.0	1.2	0.8	—	—
20	14	15	7	11	5.3	4.1	17.0	19.0	1.0	0.9	—	—
21	25	18	16	11	8.3	6.7	13.5	13.5	0.8	0.7	—	—
22	32	18	58	24	7.6	6.7	24.0	18.5	0.8	0.7	—	—
23	12	12	8	10	5.6	5.7	18.0	14.0	0.6	0.6	—	—
24	60	9	56	12	3.9	4.9	8.0	12.5	0.6	0.5	—	—
25	19	26	15	29	5.0	4.5	13.5	13.5	0.8	0.8	—	—
26	23	21	18	12	6.7	7.1	24.5	15.0	0.7	0.7	—	—
27	31	25	15	12	7.5	6.5	10.0	7.0	0.6	0.5	—	—

B : Before administration A : After administration

中濃度の持続も長く、また症例19にみられたように髄液中への移行もかなり多かったことから、良好な成績が得られたこともうなずける。

尿路感染症8例中4例は急性であったが、急性の4例はいずれも有効以上の成績であったが、慢性では4例中有効以上は2例であり、2例は無効であったが、このうち1例には留置カテーテルを用いていた。

次に副作用についてみると重症例を含めて27例に最高1カ月の投与を行なったが、2例にエオジン細胞の増多を認めたのみであった。そしていずれも投与を中止することなく必要期間の投与を行ない得、またこれらの異常所見は本剤投与終了後10日以内に正常に戻った。

われわれの行なった抗菌力、体液中濃度測定をふま

ての臨床成績からみて、副作用を考慮に入れて本剤の感染症への応用には充分期待できるものがあると考えている。

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 測定法小委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 16: 98~99, 1968
- 3) MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について. *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 23 (8): 1~2, 1975

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFOPERAZONE (T-1551)

KAORU OYAMA, MICHIKO KANAKI, RYUSAKU SHIMIZU
and MASAKI MATSUDA

Department of Internal Medicine and Central Laboratories,
Toyama Prefectural Central Hospital

Laboratory and clinical investigation have been carried out on cefoperazone (CPZ, T-1551) and following results were obtained.

1) Minimum inhibitory concentration (MIC) of CPZ was determined in 178 clinical isolates compared with those of cefazolin (CEZ), cephalothin (CET) and cephaloridine (CER) by using the plate dilution method and antibacterial activity of CPZ was found superior to that of CEZ, CET and CER against *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* and *P. aeruginosa*.

2) Concentrations of CPZ in serum, sputum and spinal fluid were carried out in several patients receiving drip infusion at dose of 1 g or 2 g of CPZ for 2 hrs. Mean serum level exhibited a peak concentration after 2 hrs. started of drip infusion, on the other hand peak concentration of CPZ in sputum showed 4.6~9.8 $\mu\text{g/ml}$ by 1 g and 36.5 $\mu\text{g/ml}$ by 2 g with ethanol treatment. Spinal fluid concentration of CPZ was measured in a meningitis and 2.81 $\mu\text{g/ml}$ at 5 hrs. and 3.1 $\mu\text{g/ml}$ at 8 hrs. after the start of drip infusion 2 g of CPZ.

3) CPZ was administrated by intravenous drip infusion to 15 patients with respiratory tract infection (RTI), 2 patients with biliary tract infection (BTI), 2 patients with septicemia (one patient combined meningitis) and 8 patients with urinary tract infection (UTI). Response was excellent in 2 patients and good in 10 out of 15 RTI, excellent in 2 BTI, excellent in 1 and good in 1 out of 2 septicemia, and excellent in 3 good in 3 out of 8 UTI.

4) Except for eosinophilia observed in 2 cases, no other adverse reaction or side effect were noted.