

Cefoperazone (T-1551) にかんする基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・久保研二・河野雅和

高松健次・別府敬三

大阪市立大学医学部第一内科学教室

(主任：塩田憲三教授)

β -lactamase に安定性を示し、*P. aeruginosa* にも抗菌力を有する新しいセファロスポリン系抗生物質、cefoperazone (CPZ, T-1551) について検討を行ない、以下の成績を得た。

臨床分離 *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* の低接種菌量で検査した CPZ に対する感受性分布のピークは、それぞれ 1.56, 0.2~3.13, 0.39, 1.56, 0.78, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に存在する。臨床分離菌に対する本剤の抗菌力を cefazolin の抗菌力と比較すると、*S. aureus* に対しては、CEZ よりかなり劣るのに反して、*Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* に対する CPZ の抗菌力は CEZ よりかなり優れていることが認められた。*E. coli* は、CEZ より CPZ に高い感受性を示す株が多いが、CEZ より CPZ に低感受性の株も存在した。なお、CPZ の抗菌力には接種菌量の影響がかなり存在し、とくに *E. coli*, *P. aeruginosa* についてこの傾向が強く認められた。

敗血症 1 例、肺癌二次感染 2 例、肝膿瘍 1 例、急性腎盂腎炎 1 例、胆嚢炎を疑った全身粟粒結核 1 例、計 6 例に CPZ 1 日 2~6 g を点滴静注により 4~29 日間投与した。CPZ の投与対象と考えられる 5 例中、肺癌二次感染の 2 例では無効であったが、他の 3 例はいずれも著効または有効の成績を得た。

副作用として 1 例に発熱、他の 1 例に好酸球増多を伴う発疹を認めた。

Cefoperazone (CPZ, T-1551), Sodium 7-[D(-)- α -(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl) acetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl) thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylate は、本邦において新しく開発されたセファロスポリン系抗生物質で、 β -lactamase に対して抵抗力を持つとともに、*P. aeruginosa* に対して抗菌力を示すことが特徴の 1 つにあげられている^{1,2)}。この CPZ について、臨床分離菌の感受性を cefazolin (CEZ) に対する成績と比較するとともに、内科系感染症に投与し、治療効果ならびに副作用について検討を加えた。

I. 抗 菌 力

1. 研究対象ならびに研究方法

諸種の病巣より分離した *S. aureus* 31 株、*E. coli* 31 株、*Klebsiella* 26 株、*P. mirabilis* 30 株、*P. vulgaris* 15 株、*P. aeruginosa* 30 株の CPZ と CEZ に対する感受性を測定し、両者の成績を比較した。同時に標準菌株として *S. aureus* 209 P JC および *E. coli* NIH JC-2 に対する CPZ と CEZ の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。感受性の測定は日本化学療法学会標準法にしたがって、heart infusion agar (Eiken) を用いた寒天

平板希釈法により行ない、接種菌量は trypticase soy broth (Difco) 1 夜培養菌液を原液のまま、その 100 倍希釈液の 2 段階について実施した。

2. 成 績

S. aureus 209 P JC に対する CPZ の MIC は、原液接種で 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、100 倍希釈液接種で 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を示し、CEZ の MIC は原液接種で 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、100 倍希釈液接種で 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下を示した。一方、*E. coli* NIH JC-2 に対する CPZ の MIC は、原液接種で 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、100 倍希釈液接種で 0.2 $\mu\text{g/ml}$ を示し、CEZ の MIC は原液接種、100 倍希釈液接種、ともに 3.13 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

病巣分離菌の CPZ および CEZ に対する感受性分布は Table 1 に示すとおりで、*S. aureus* の感受性分布のピークは、CPZ に対して原液接種においては 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に、100 倍希釈液接種においては 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に認められ、一方 CEZ に対しては原液接種、100 倍希釈液接種、ともに 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にピークが認められた。

E. coli は、原液接種の場合 31 株中 11 株は CPZ に対して 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ の感受性を示すが、8 株は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示し、明らかな感受性のピークは

Table 1 Susceptibility distribution of clinically isolated bacteria to CPZ and CEZ

Organism	Antibiotics	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
			≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i>	CPZ	Original 100× dilute					8 25	20 5	2			1	1	
	CEZ	Original 100× dilute		2 9	19 20	9 1					1 1			
<i>E. coli</i>	CPZ	Original 100× dilute		8	7 4	4 4		3 6	3 3	4 2			2	8
	CEZ	Original 100× dilute				1	2	7 19	13 5	4 3	3 1	2	2	
<i>Klebsiella</i>	CPZ	Original 100× dilute	3	1 4	7 9	2 3	7 4	4 1	1		2 1			2 1
	CEZ	Original 100× dilute					8 16	8 4	2 4	1	4		1	2 1
<i>P. mirabilis</i>	CPZ	Original 100× dilute			1	4 11	15 17	7 1	2	2				
	CEZ	Original 100× dilute						1 1	9 15	13 7		5 5		2 2
<i>P. vulgaris</i>	CPZ	Original 100× dilute				4 12	8 2	1	1 1				1	
	CEZ	Original 100× dilute									1	3	1 3	14 8
<i>P. aeruginosa</i>	CPZ	Original 100× dilute						10	3 9	14 9	7 1	2	1	3 1
	CEZ	Original 100× dilute												30 30

認められず、CEZ に対しても 3.13~100 $\mu\text{g/ml}$ と幅広い感受性分布を示すが、そのピークは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。100 倍希釈液接種においては、CPZ に対して 0.2~25 $\mu\text{g/ml}$ と幅広い分布を示し、0.2 $\mu\text{g/ml}$ と 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に感受性のピークが認められ、CEZ に対しては 0.78~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、3.13 $\mu\text{g/ml}$ にピークが認められた。*Klebsiella* の感受性も、CPZ に対しては原液接種においても 100 倍希釈液接種においても広く分布し、100 倍希釈液接種における感受性分布のピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に認められ、一方 CEZ に対する感受性分布のピークは原液接種では 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に、100 倍希釈液接種では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。*P. mirabilis* の CPZ に対する感受性分布は原液接種および 100 倍希釈液接種ともに 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にそのピークが認め

られ、100 倍希釈液接種では全株 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止された。CEZ に対する感受性分布のピークは、原液接種の場合 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に、100 倍希釈液接種の場合 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。*P. vulgaris* は、CEZ に対して原液接種では全株 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上、100 倍希釈液接種でも全株 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示したが、CPZ に対しては、原液接種の場合 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に感受性分布のピークが認められ、100 倍希釈液では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で全株発育阻止され、感受性分布のピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。*P. aeruginosa* に対しては、CEZ には全株 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示したが、CPZ に対する感受性のピークは、原液接種では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に 100 倍希釈液接種では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。

各菌種別に、個々の菌株の CPZ と CEZ に対する感

Fig. 1 Correlation of antimicrobial activity between CPZ and CEZ against *S. aureus*

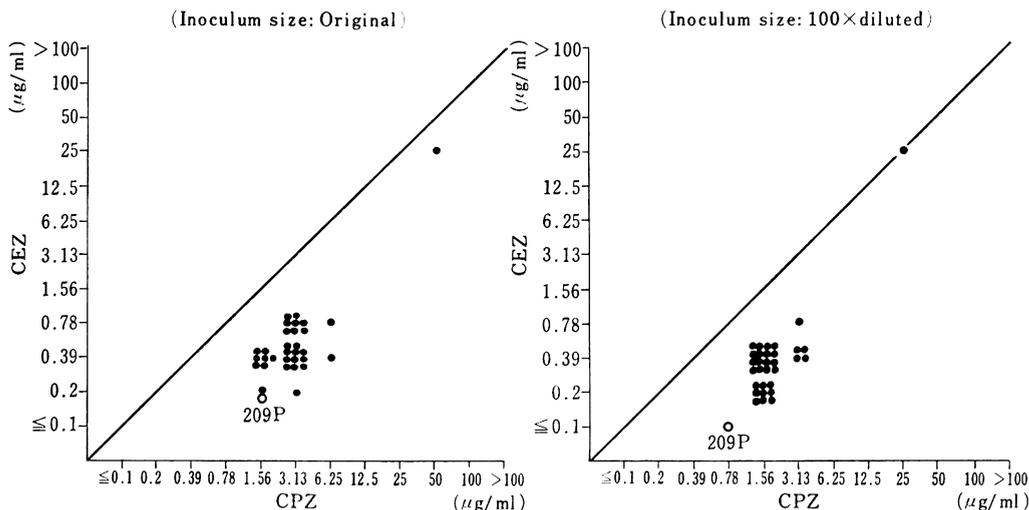
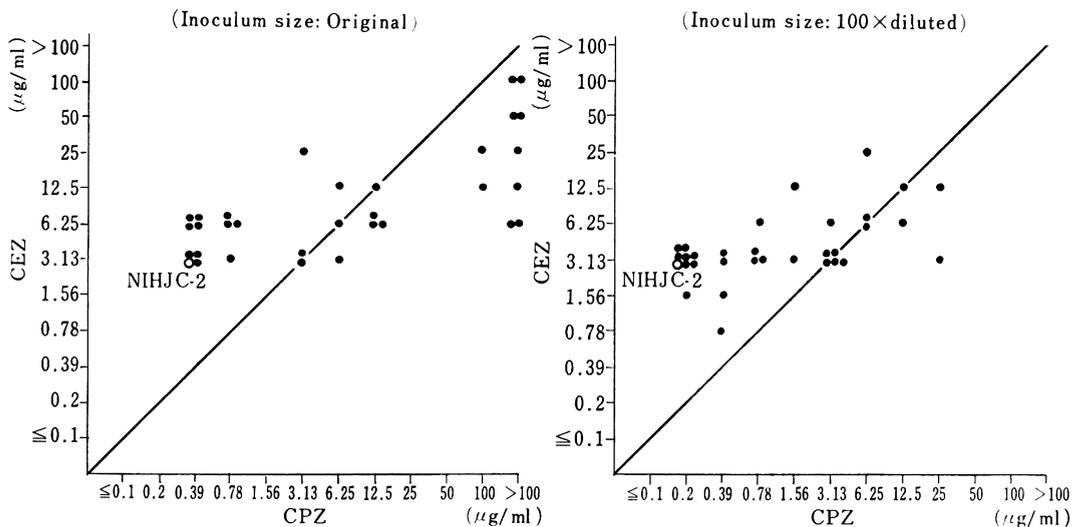


Fig. 2 Correlation of antimicrobial activity between CPZ and CEZ against *E. coli*



受性の相関を Fig. 1~Fig. 5 に示す。

II. 臨床成績

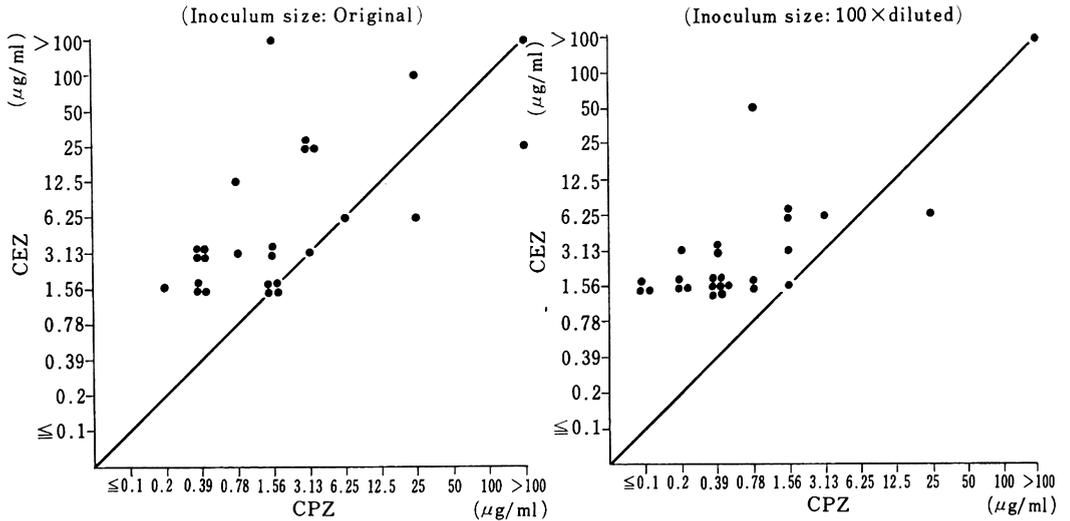
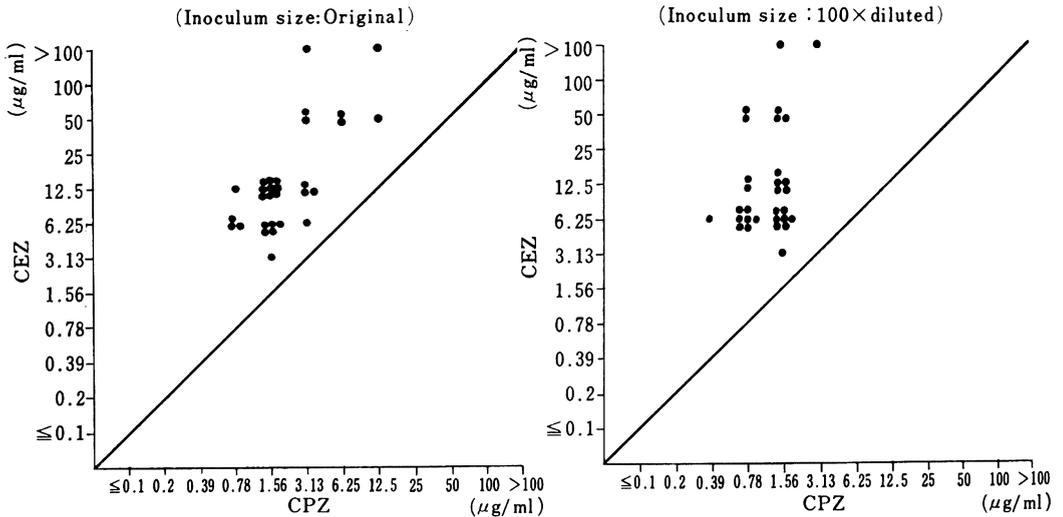
1. 研究対象ならびに研究方法

昭和53年4月から昭和54年3月の間に、当内科入院の敗血症1例、肺癌二次感染2例、肝膿瘍1例、急性腎盂腎炎1例、胆嚢炎を疑った全身粟粒結核1例、計6例にCPZを投与し臨床効果ならびに副作用を検討した。Table 2にCPZ投与対象、基礎疾患、合併症、原因菌、CPZ投与量、治療効果、副作用を一括表示した。

CPZの投与は、いずれも1回量を5% xylitol 300

mlに溶解し、1日朝・夕2回(8~10時間間隔)120分間を要して点滴静注した。なお、CPZの投与に先立って皮内反応試験を実施し、反応陰性であることを確かめた後にCPZを投与した(皮内反応陽性のためCPZの投与を差し控えた患者は存在しなかった)。

治療効果の判定に際して、CPZ投与後きわめて速やかに症状の改善を認め、CPZの投与中止後も症状の再燃をみない場合を著効、CPZ投与開始後明らかに症状の改善を認めた場合を有効、CPZ投与後症状の改善傾向を認めた場合、あるいはCPZ投与により明らかに症

Fig. 3 Correlation of antimicrobial activity between CPZ and CEZ against *Klebsiella*Fig. 4 Correlation of antimicrobial activity between CPZ and CEZ against *P. mirabilis*

状の改善を認めても CPZ 投与中止後症状の再燃をみた場合をやや有効, CPZ 投与によって症状の改善を認められない場合を無効と臨床効果を判定した。また, CPZ 投与前後の原因菌の消長を基にして細菌学的効果を消失, 不変, 菌交代と判定することとした。治療効果の判定と平行して, CPZ の副作用有無の検討を目的として, 自・他覚症状の観察を行なうとともに, CPZ 投与前後の末梢血液像, 肝・腎機能, 尿所見などの検索を実施した。

2. 成績

対象とした 6 例に対する CPZ の治療効果は Table 2 に示したとおり, 臨床的に著効 1 例, 有効 2 例, 無効 2 例, 判定より除外 1 例, 細菌学的には菌消失 1 例, 不変 1 例, 不明 3 例, 判定より除外 1 例であった。

以下, 各症例について経過の概要を記載する。

症例 1 65 歳 男 肺癌二次感染の疑

肺癌の精査のため入院中 38~39°C の弛張熱出現, 少量の膿性痰を喀出, 喀痰より *Klebsiella* を分離した。CPZ 5 日間投与したが, 解熱傾向を示さず, 無効と判定したが, 肺癌自体による発熱を否定し得なかった。な

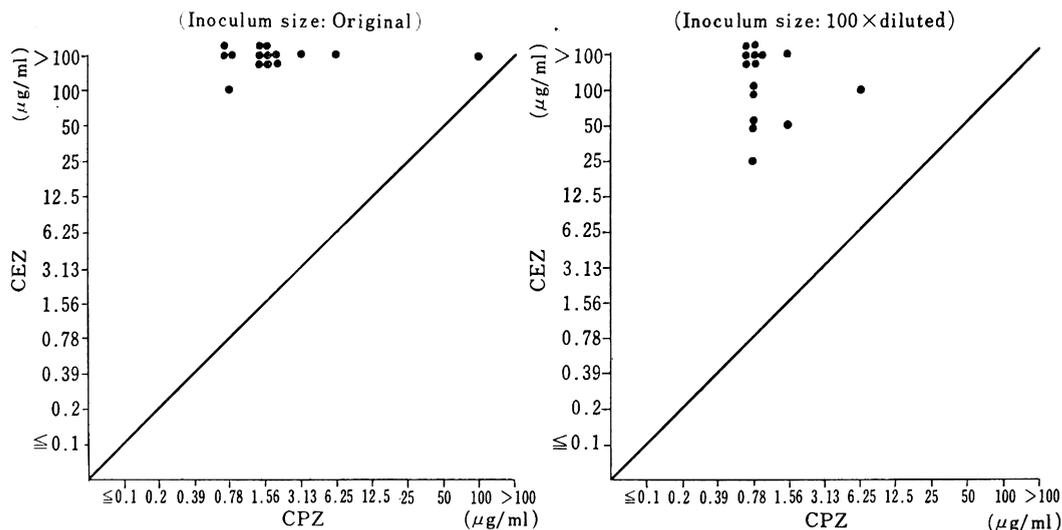
Fig. 5 Correlation of antimicrobial activity between CPZ and CEZ against *P. vulgaris*

Table 2 Clinical results with CPZ

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Underlying disease or Complication	Causative organism	Medication			Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
						Daily dose (g×times)	Duration (days)	Route			
1	65	M	Infected lung cancer	Lung cancer	<i>Klebsiella</i>	2×2	4.5	d i	Poor	Persisted	—
2	53	M	Infected lung cancer	Lung cancer	?	2×1 2×2 2×1	1 2 1	d i	Poor	?	—
3	26	F	Pyelonephritis	—	<i>E. coli</i>	2×2 1×2	2 7.5	d i	Excellent	Eradicated	—
4	48	M	Liver abscess	—	?	2×2	29	d i	Good	?	Rash Eosinophilia
5	38	F	Sepsis?	—	?	3×2 2×2	10.5 1.5	d i	Good	?	Fever
6	74	M	Miliary tuberculosis	Aplastic anemia		2×2	5.5	d i	/	/	—

お、喀痰中 *Klebsiella* は CPZ 投与中止後も分離された。

症例2 53歳 男 肺癌二次感染

肺癌に対して放射線治療を行ない一時症状の軽快をみていたが、1日20ml内外の膿性痰を喀出し、38°C内外の発熱、呼吸困難を訴え、胸部レ線像で左下葉の無気肺像を認めた。喀痰の細菌学的検査により明確に起炎菌を

決定し得なかった。CPZ 4日間の投与により発熱持続、他の症状も変化なく無効と判定した。なお、本例はその後 CEZ 1日4gの投与により解熱し、咳嗽、喀痰も軽快した。

症例3 26歳 女 慢性腎盂腎炎（急性増悪）

約5年前より腎盂腎炎を反復していた。今回は4~5日前より38~40°Cの弛張熱を訴えて入院、膿尿(+),

Table 3 Laboratory findings before and after administration of CPZ

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (K-A)	BUN (mg/dl)	Serum creatinine (mg/dl)	Protein in urine
1	B	426	13.3	4,400	56	61	9.6	13	0.8	—
	A	430	13.0	5,200	51	48	11.6	15	0.7	±
2	B	414	12.3	5,900	28	60	8.2	20	0.9	—
	A	421	12.6	7,300	30	36	10.1	18	0.9	—
3	B	375	10.9	8,400	14	10	6.1	10	0.8	—
	A	384	11.4	6,200	20	19	8.7	14	0.8	±
4	B	473	14.5	10,000	32	38	12.7	17	1.1	—
	A	469	14.0	4,900	36	45	12.4	16	0.9	—
5	B	415	10.0	10,800	95	59	12.7	20	0.6	—
	A	414	10.0	7,300	18	45	12.4	16	0.7	—
6	B	310	9.3	7,900	47	36	24.0	25	1.3	±
	A	209	5.5	10,100	69	48	44.5	41	1.6	+

B: Before A: After

尿中 *E. coli* 10^6 /ml, CPZ 1回2g 宛1日2回の投与を開始したところ, 翌日より解熱, 尿所見も急速に改善, 3日目より CPZ 投与量を1日2g に減量, 計10日間で CPZ 投与を中止した。尿所見は CPZ 投与4日目に正常化し, 尿中 *E. coli* も消失し, 著効と判定した。

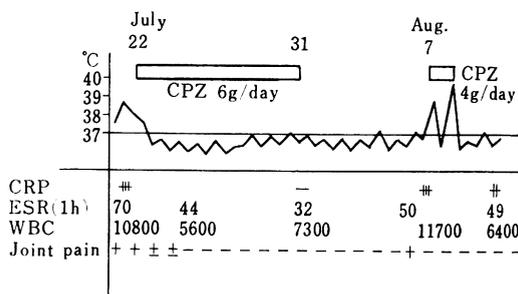
症例4 48歳 男 肝膿瘍

約1年半前より発熱, 白血球増多が出現, 他医での化学療法により症状の軽快, 治療中止による症状再燃を反復していた。不明熱の診断の下に当科に入院, 白血球数10,000, CRP (卅), 赤沈1時間値29mm, 腹部CTならびにシンテグラフィーにより肝右葉の膿瘍と診断した。CPZ 1日4gの投与を行ない, CRPの陰性化, 赤沈値, 白血球数の正常化を認め, シンテグラムにおいても膿瘍の著明な縮小をみた。しかし CPZ 投与29日目に顔面, 下肢に痒疹を伴う発疹が出現し, 末梢血液像でも好酸球増多(白血球数4,900, 好酸球27%)を認めたため投与を中止した。CPZ 中止後, 発疹は消失, 好酸球増多も2週間後には消失した。

症例5 38歳 女 敗血症

約3週間前より左下肢に有痛性紅斑出現し次第に増強, 膝関節痛, 足関節痛を訴えるようになり, 約1週間前より悪寒戦慄を伴って発熱, 連日39°C内外の弛張熱が持続し入院した。気道, 胆道, 尿路ならびに神経系に明らかな感染病巣を認めず, 血液培養陰性ながら臨床症状より敗血症と診断した。CPZ 1日6g投与開始翌日より体温正常化し, 関節痛も3~4日間で消失した。

Fig. 6 Case 5 38 y.o. F Sepsis



CPZ 投与を10日間で中止したところ, 中止4日後より再び体温が37.5°C内外に上昇し始めたため, 中止7日後に CPZ 投与を再開した。再度投与により Fig. 6に示したとおり, かえって体温が上昇し, 翌日の投与後には39.8°Cまで体温の上昇を認めたため CPZ に起因する発熱を疑い CPZ の投与を中止したところ, 体温は CPZ 再投与前の37.5°C以下にとどまることが認められた。

症例6 74歳 男 全身粟粒結核

再生不良性貧血の診断の下に副腎皮質ステロイド剤投与中38°C内外の不定の発熱が持続し入院した。B-胆汁より *Klebsiella* と *S. faecalis* を分離し, 胆嚢炎の疑いの下に CPZ 1日4g, 6日間の投与を行なったが, 臨床症状に変化はみられなかった。胆嚢炎に対して本剤無効と判定を下したが, 本症例は死後剖検により全身性粟

粒結核と判明したため、効果判定より除外した。

以上6例について、CPZ投与前後に実施した臨床検査成績はTable 3に示したとおりである。症例4においては前述のとおりCPZ投与中止時に好酸球増多(27%)を認めたが、CPZ中止により約2週間後復元した。また、症例6において赤血球数、色素量の減少、GOT、GPT、ALP、BUNの上昇を認めたが基礎疾患によるものと考えられた。これら2例の他、いずれの症例においてもCPZ投与により臨床検査値の異常化は認められなかった。

Ⅲ. 総括ならびに考按

CPZは本邦において新しく開発されたセファロスポリン系抗生物質であり、富山化学総合研究所が先に開発したpiperacillinの6位の側鎖と同様の側鎖をセファロスポリンの7位に導入したもので、 β -lactamaseに対して安定性を示し、グラム陰性桿菌に対する抗菌力が従来のセファロスポリン剤より優れ、*P. aeruginosa*に対しても抗菌力を示すことが特徴とされている。今回検討した臨床分離菌の感受性をみても、*S. aureus*に対するCPZの抗菌力はCEZよりかなり劣るのに対して、*Klebsiella*、*P. mirabilis*、*P. vulgaris*に対するCPZの抗菌力はCEZよりかなり優れていることが認められた。*E. coli*はCEZよりCPZに高い感受性を示す株が多いが、CEZよりCPZに低感受性の株も存在することが認められた。また、CPZの*in vitro*抗菌力には接種菌量の影響がかなり認められ、とくに*E. coli*、*P. aeruginosa*についてこの傾向が強く認められた。

CPZを投与した6例のうち、症例6は死後剖検により粟粒結核であることが判明し、CPZの投与対象でないことは明白である。また、症例1の肺癌二次感染症例も発熱は存在したが、膿性痰の喀出は少量にとどまり、一応喀痰より、*Klebsiella*を分離したが、果して本菌による感染症が存在したか否かは疑問であり、CPZ投与中止後他の数種の抗生物質を投与したが、いずれも全く反応を示さなかったことから肺癌自体による発熱、その他の症状を呈していた可能性のほなはた高い症例である。本症例を含めて肺癌二次感染2例はともに無効に終わったが、他の3例はいずれも著効または有効の臨床効果が認められた。

なお、CPZを投与した6例のうち、2例において発熱、発疹、好酸球増多が認められたので、今後本剤の投与に際してアレルギー反応の発生に注意を払う必要があるものと考えられる。

本論文の要旨は、第27回日本化学療法学会総会において発表した。

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) MITSUHASHI, S.; N. MATSUBARA, S. MINAMI, T. MURAOKA, T. YASUDA & I. SAIKAWA: Antibacterial activities of a new semisynthetic cephalosporin, T-1551. 18th. Intersci. Conf. Antimicrob. Agents & Chemoth. Prog. Abstr. 153, 1978, Atlanta

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON
CEFOPERAZONE (T-1551)

FUMIO MIKI, KENJI KUBO, MASAKAZU KOHNO,
KENJI TAKAMATSU and KEIZO BEPPU

First Department of Internal Medicine,
Osaka City University, Medical School
(Director: Prof. KENZO SHIODA)

Cefoperazone (CPZ, T-1551), a new cephalosporin with antipseudomonal activity and stability of β -lactamase, were carried out and the results obtained were as follows.

1) The antibacterial activity of CPZ against *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* and *P. aeruginosa* isolated from clinical specimens was compared with that of cefazolin. Peaks of MIC distribution of CPZ against such various clinical isolates were 1.56, 0.2-3.13, 0.39, 1.56, 0.78 and 3.13 $\mu\text{g/ml}$ at a lower inoculum size, respectively.

The antibacterial activity of CPZ against *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* isolated from clinical specimens was more excellent than that of cefazolin, and against *S. aureus* it was inferior to that of cefazolin. Against *E. coli*, CPZ showed generally stronger activity than cefazolin, but in part there were a few nonsensitive strains to CPZ.

The antibacterial activity of CPZ was influenced by the inoculum size and the antibacterial activity decreased with the increase of inoculum size, especially against *E. coli* and *P. aeruginosa*.

2) CPZ was administered to one case with sepsis, two cases with infected lung cancer, one case with liver abscess, one case with pyelonephritis and one case with miliary tuberculosis, totally six cases, at a daily dose of 2-6 g for 4-29 days by intravenous drip infusion.

The clinical effects obtained were excellent in one case, good in two cases and poor in two cases with infected lung cancer, and one case with miliary tuberculosis was excluded by reason of unsuitability for CPZ therapy.

Side effects noted were fever in one case and rash with eosinophilia in one case.