

Cefoperazone (T-1551) の基礎的, 臨床的検討

大久保 滉・岡本緩子・右馬文彦

上田良弘・前原敬悟・牧野純子

関西医科大学第一内科学教室

Piperacillin と同じ moiety の 2, 3-dioxopiperazine を cephalosporin に導入した新抗生剤である cefoperazone (CPZ, T-1551) につき基礎的, 臨床的検討を行なった。

抗菌作用は, 黄色ブドウ球菌に対してはすぐれているとはいえないが, *E. coli* や *Klebsiella* などグラム陰性桿菌に対しては, 従来の cephalosporin 系ないし penicillin 系と比較して, もっとも MIC が小さく, *Serratia* や *Pseudomonas* にも抗菌力を示し, 接種菌量を少なくすると MIC はさらに小さくなる。これらのことより CBPC や SBPC のように大量投与によらなくても臨床効果が期待される。実際今回, 基礎疾患を有する比較的難治性の感染症 13 例に使用し, うち 11 例に有効であった。

本剤の体内分布を検討するために, 標準曲線を検討した結果, nutrient agar または heart infusion agar を用い, *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とした場合に測定法として適していた。

ラットに CPZ を 1 回 20 mg/kg, または 100 mg/kg 筋注し, 臓器内濃度をしらべた結果, 従来の cephalosporin 系抗生剤と異なり, 本剤では肝にもっとも高く, 胆道感染症にも効果が期待される。

なお, 本剤 2 g を 1.5 時間かけて点滴静注した患者 (腎機能正常) につき血中濃度を測定したところ, 点滴終了時 195 μ g/ml, 7.5 時間後 (開始時より) になお 14 μ g/ml で, 尿中排泄は 7.5 時間内に 86% であった。

以上の成績から CPZ は, すぐれた cephalosporin 系新抗生剤として評価されるべきものと考えられた。

さきに富山化学総合研究所の開発による PC 系の新しい抗生剤 piperacillin が, グラム陰性菌を対象として発表され, 注目をあびたが, 今回同じ moiety である 2, 3-dioxopiperazine を cephalosporin に導入した化合物の 1 つとして cefoperazone (CPZ, T-1551) が開発された。

私どもは, 今回この新しい cephalosporin 系抗生剤について検討する機会を得たので報告する。

I. 材料と方法

1) 感受性検査

臨床分離の *Staphylococcus aureus* ならびに諸種グラム陰性桿菌に対する CPZ の MIC を, 対照薬剤として piperacillin (PIP), carbenicillin (CBPC), cefmetazole (CMZ), cefazolin (CEZ), cephalothin (CET) を使用して比較検討した。なお, MIC の測定は化学療法学会標準法¹⁾によった。

2) 体内分布に関する検討

a. 測定法とくに標準曲線の検討

Nutrient agar (Eiken, NA) および heart infusion agar (Eiken, HIA) を用い, *Bacillus subtilis* ATCC

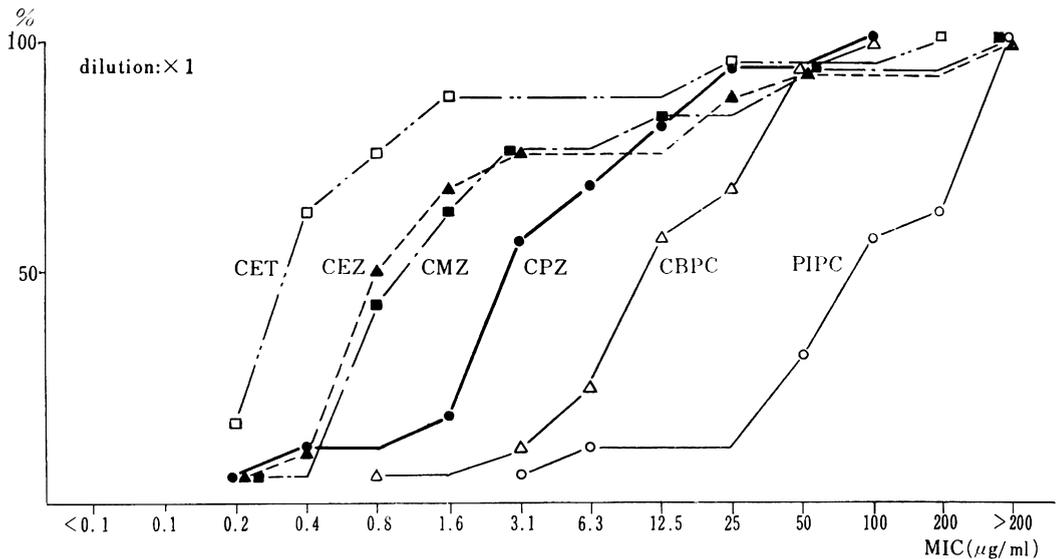
6633 および *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とし, CPZ を pH 8.0 あるいは pH 7.2 の phosphate buffer, human serum および Consera (Nissui) で倍数希釈し, 帯培養法²⁾によって標準曲線を作製し, 比較検討した。

b. ラット臓器内濃度

体重 200 g 前後のラットを瀉血致死させ, 各臓器をとり出し, 乳鉢で磨細し, 生理食塩液を 4 倍量添加し, 5 倍希釈臓器エマルジョンとして 24 時間, 冷蔵庫に保存した後, 上清について CPZ の濃度を帯培養法²⁾を用い測定した。なお, この場合培地は HIA を, 検定菌は *B. subtilis* ATCC 6633, 標準曲線としては pH 7.2 の磷酸緩衝液希釈によるものを用いた。

3) 臨床使用

敗血症 1 例, 呼吸器感染症 5 例, 胆道感染症 5 例および尿路感染症 2 例の計 13 例に CPZ を使用し, その臨床効果および副作用について検討した。いずれもいわゆる難治性の基礎疾患を有する患者である。投与量は 1 日 2 ~ 4 g で, 主として点滴静注 (筋注 3 例, 筋注および点

Fig. 1 Cumulative curves of MIC (*S. aureus* 16 strains)

Antibiotics	dilution	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	200	>200	Total
CPZ	× 1			1	1		1	6	2	2	2		1			16
PIPC	× 1							1	1			3	4	1	6	16
CBPC	× 1					1		1	2	5	2	4	1			16
CEZ	× 1			1	1	6	3	1			2	1			1	16
CMZ	× 1			1		6	3	2		1		2			1	16
CET	× 1			3	7	2	2				1			1		16

滴静注併用例1例)を行なった。投与期間は5~15日間である。

II. 成績

1) 感受性検査

S. aureus 16株に対するCPZのMICはFig. 1のように、うち6株が3.1 µg/mlにあり、0.2~100 µg/mlに広く分布しているが、200 µg/ml以上の耐性株はみとめられなかった。これを他の抗生剤のMIC分布と比較するとCETがもっともMICが小さく、ついでCEZならびにCMZ、つぎにCPZ、CBPC、PIPCの順である。

また、MICの相関関係をFig. 2に示したが、PIPCおよびCEZでは200 µg/ml以上の株が認められるが、これらに対してもCPZは一般に小さいMICを示している。

E. coli 26株に対するCPZのMICは、うち18株が

1.6 µg/ml以下のMICにあり、他のcephalosporin系のうち、もっとも小さいMIC領域に多くの株が分布している。さらに培養原液を100倍希釈すると、すべての株がMIC 1.6 µg/ml以下となる。すなわち接種菌量の影響を大きくうける(Fig. 3)。Fig. 4にこれらの株の相関関係を示したが、原液接種(×1)ではCPZより小さいMICを示す薬剤でも、菌液の100倍希釈を用いるとすべてCPZより劣ってくるのがよくわかる。

Klebsiella pneumoniae 10株、および*K. oxytoca* 4株の計14株に対するCPZのMICは原液接種では0.8~12.5 µg/mlに12株、200 µg/ml以上が2株である。菌液を100倍希釈すると、耐性株に対するMICは12.5~25 µg/mlに下り、感受性株に対するMICも2~3段階小さくなる(Fig. 5)。いずれの場合にも検討した薬剤のうち、もっともすぐれたMICを示した。このことはFig. 6の相関図においても明らかである。

Fig. 2 Correlogram of MIC (*S. aureus* 16 strains)

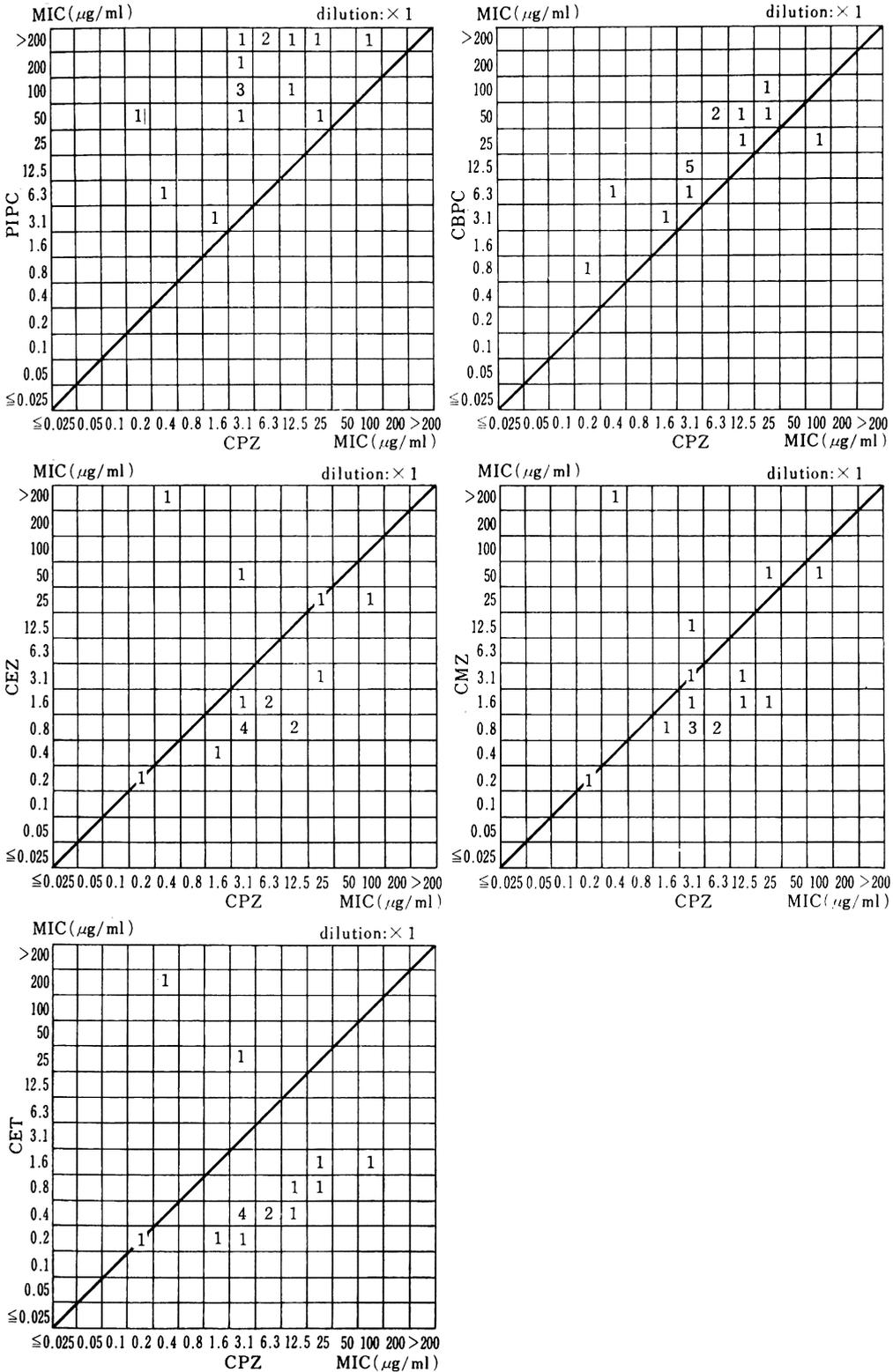
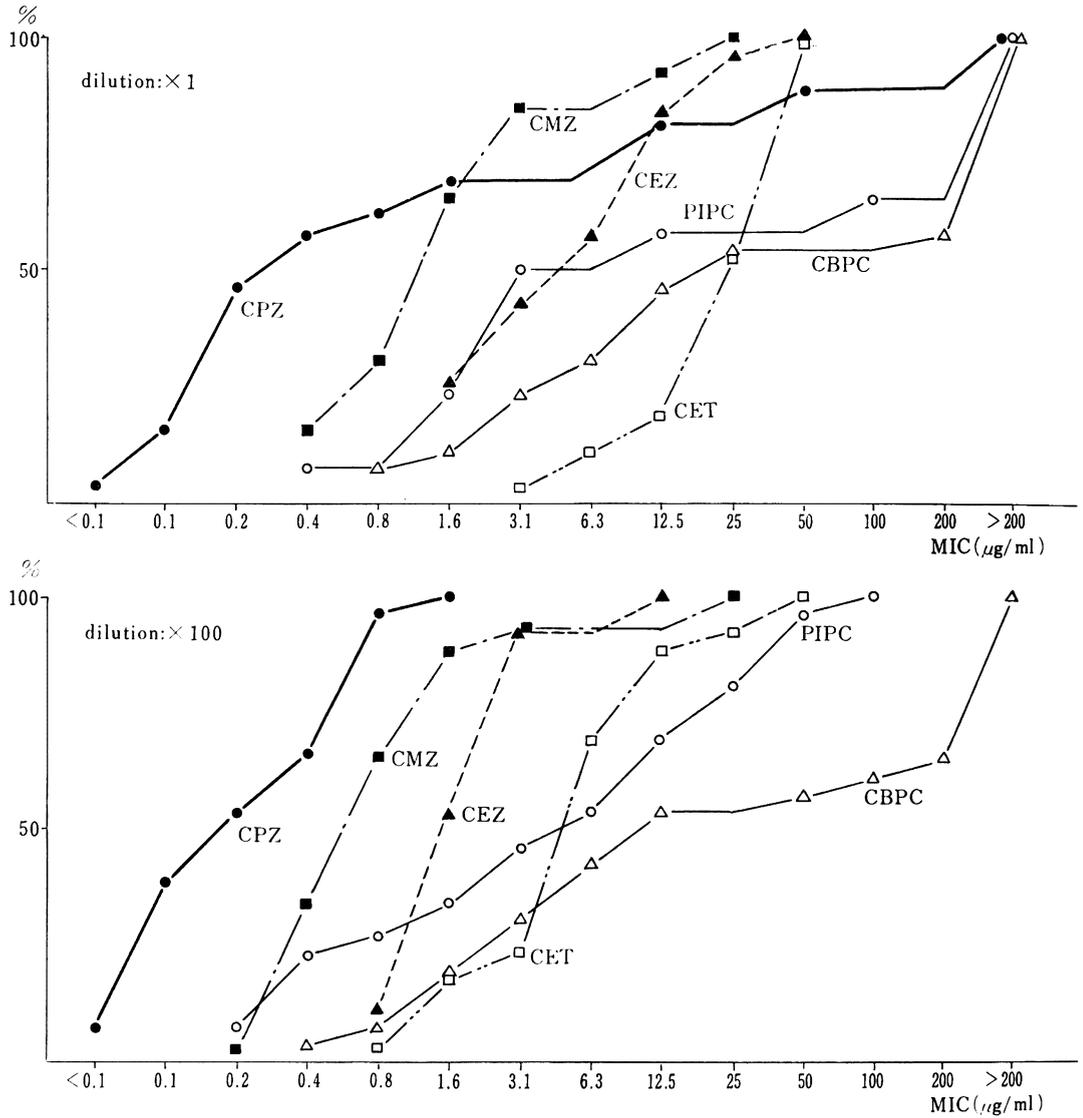


Fig. 3 Cumulative curves of MIC (*E. coli* 26 strains)



Antibiotics	dilution	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	200	>200	Total
CPZ	× 1	1	3	8	3	1	2			3		2			3	26
	× 100	2	8	4	3	8	1									26
PIPC	× 1				2		4	7		2	2		2		9	26
	× 100			2	4	1	2	3	2	4	3	4	1			26
CBPC	× 1					2	1	3	2	4	2			1	11	26
	× 100				1	1	3	3	3	3		1	1	1	9	26
CEZ	× 1						7	4	4	7	3	1				26
	× 100					3	11	10		2						26
CMZ	× 1				4	4	9	5		2	2					26
	× 100			1	8	8	6	1			2					26
CET	× 1							1	2	2	9	12				26
	× 100					1	4	1	12	5	1	2				26

Fig. 4 Correlogram of MIC (*E. coli* 26 strains)

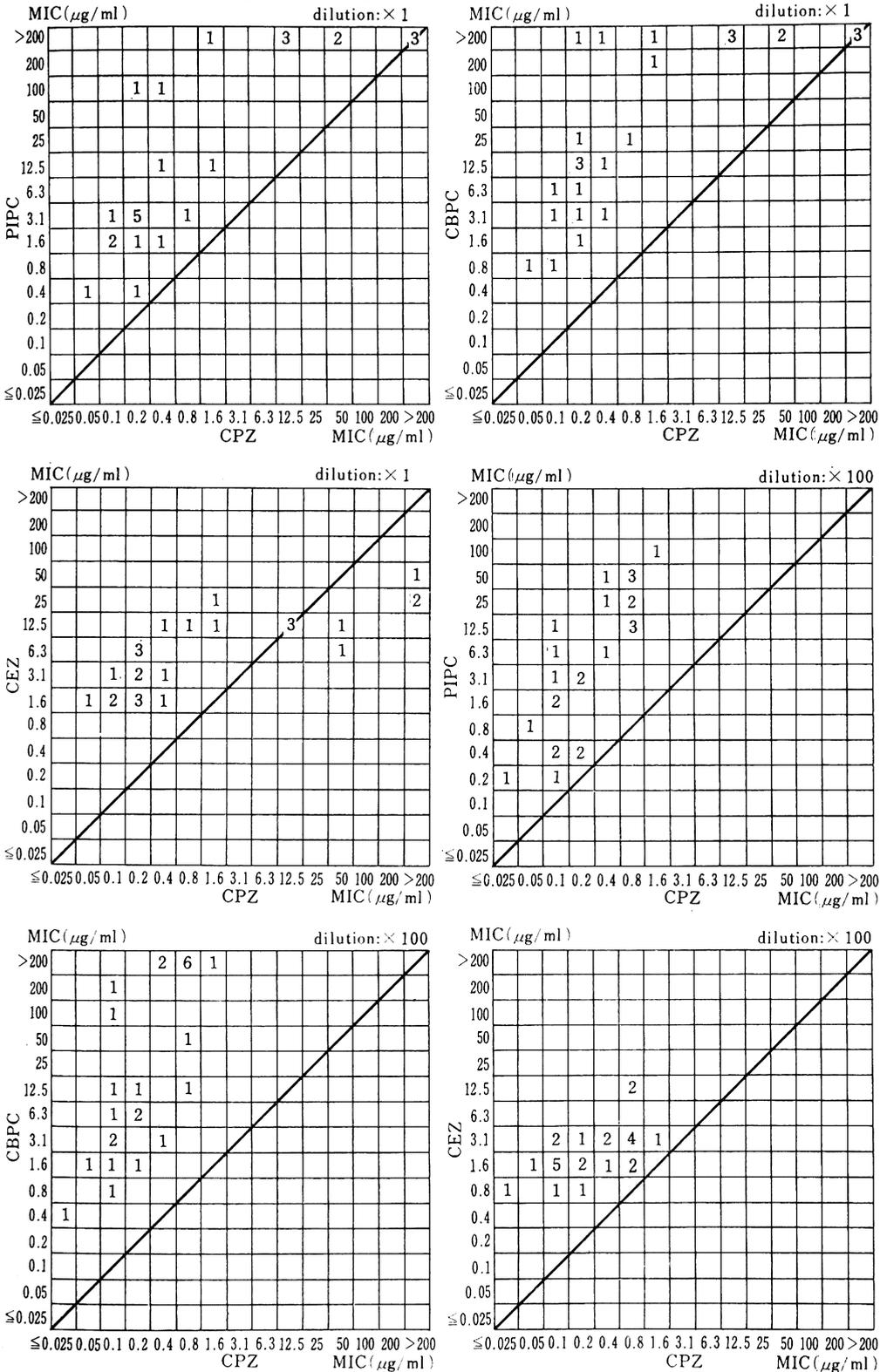
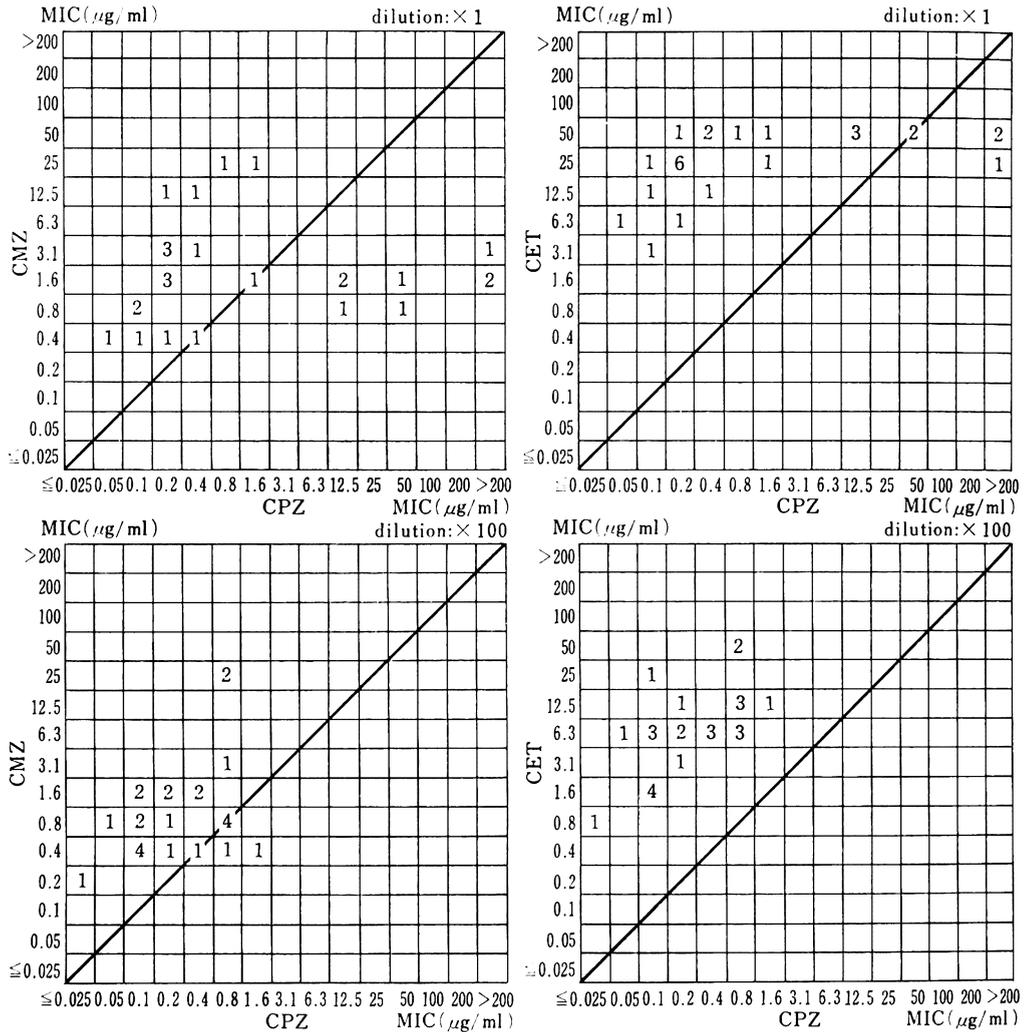


Fig. 4 Continued



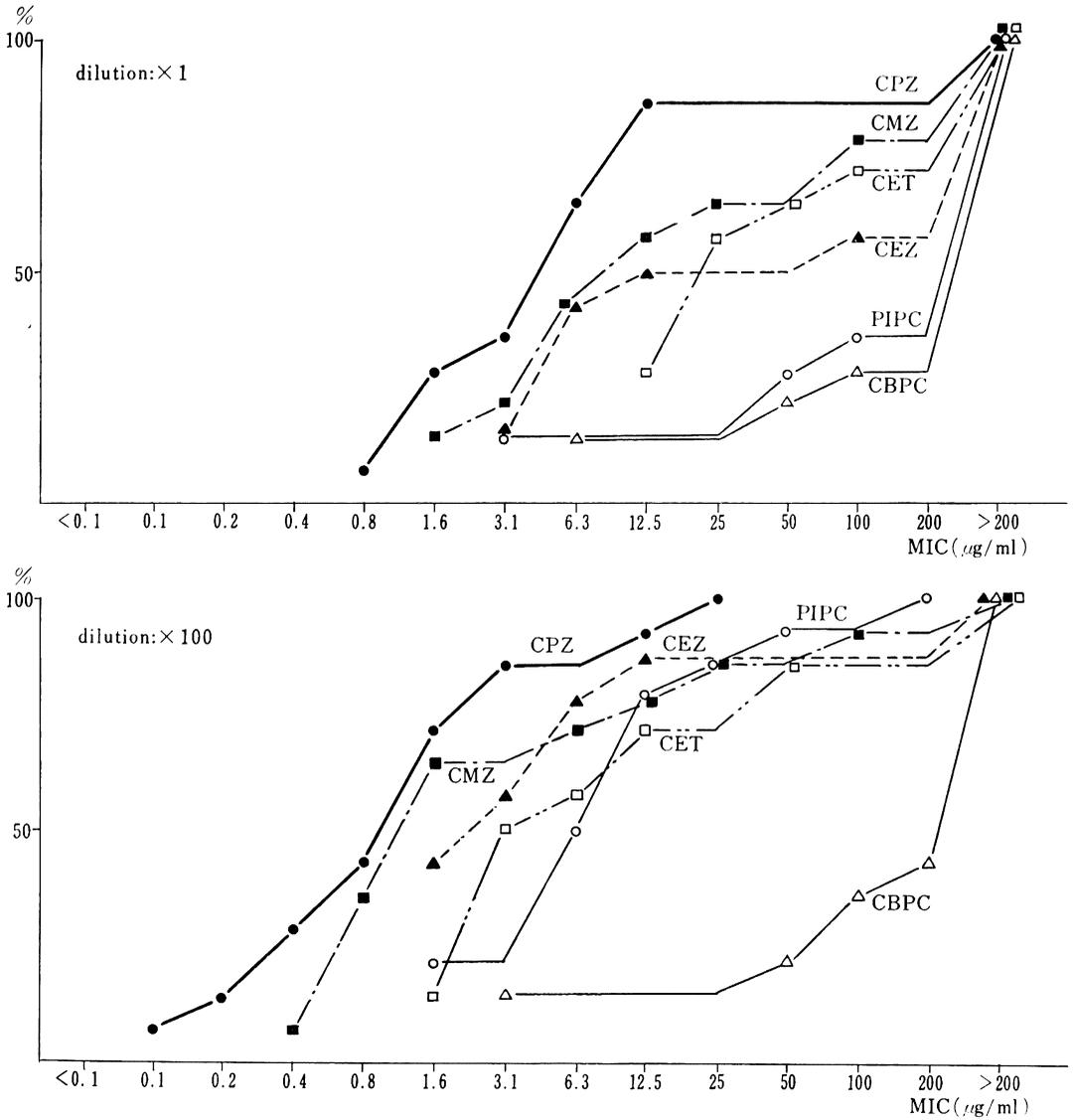
Proteus mirabilis 20株に対する CPZ の MIC は原菌液を用いると CEZ と酷似した態度を示し、そのピークは12.5 μg/ml にあり、PIPC, CMZ, CBPC などにより MIC が大きい。ただし菌液を100倍希釈すると、MICはずっと小さくなり、その分布順位は CEZ より感性側に偏り、最小の PIPC に近づく (Fig. 7)。このことは Fig. 8 の相関図 (×100 と ×1 との比較) でも明らかである。

Serratia marcescens 27株に対する CPZ の MIC は原液接種の場合、うち13株が200 μg/ml 以上の耐性を示し、その他の株は1.6~100 μg/ml に広く分布していて、PIPC によく似た態度を示した。しかし菌液を100

倍希釈すると CPZ に200 μg/ml 以上の耐性株は全くなくなり、0.4~100 μg/ml のうちにすべてが入った。一方、PIPC では原液で16株あった200 μg/ml 以上の耐性菌は100倍菌液でも9株あり、1.6~6.3 μg/ml と50~200 μg/ml 以上との二相性分布を示した。他方 CMZ および CBPC においてはほとんど菌量の影響を受けず、200 μg/ml 以上の耐性の株数はほとんど不変であった (Fig. 9)。Fig. 10 はこれらの相関図である。

Pseudomonas aeruginosa 26株に対する CPZ の MIC は原液接種では1株のみが200 μg/ml で、他は0.8~50 μg/ml のうちにあり (ピークは6.3 μg/ml)、PIPC とほぼ同様な MIC を示した。菌液100倍希釈では1.6~

Fig. 5 Cumulative curves of MIC (*Klebsiella* 14 strains)



Antibiotics	dilution	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	200	>200	Total
CPZ	$\times 1$					1	3	1	4	3					2	14
	$\times 100$		1	1	2	2	4	2		1	1					14
PIPC	$\times 1$							2				2	1			9
	$\times 100$						3		4	4	1	1		1		14
CBPC	$\times 1$											1	1		10	14
	$\times 100$							2				1	2	1	8	14
CEZ	$\times 1$							2	4	1			1		6	14
	$\times 100$						6	2	3	1					2	14
CMZ	$\times 1$						2	1	3	2	1		2		3	14
	$\times 100$				1	4	4		1	1	1		1		1	14
CET	$\times 1$									4	4	1	1		4	14
	$\times 100$						2	5	1	2		2			2	14

Fig. 6 Correlogram of MIC (*K. pneumoniae* 10 strains and *K. oxytoca* 4 strains) ○ : *K. oxytoca*

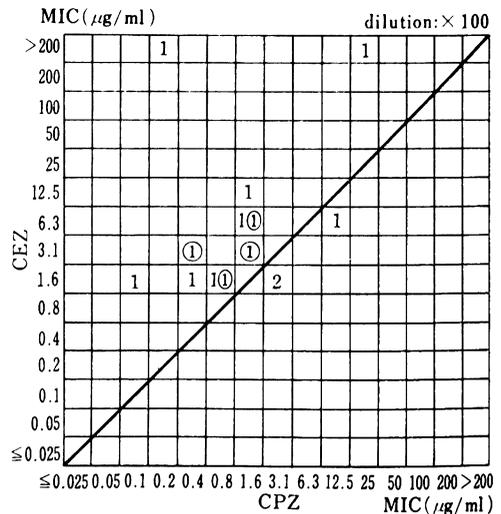
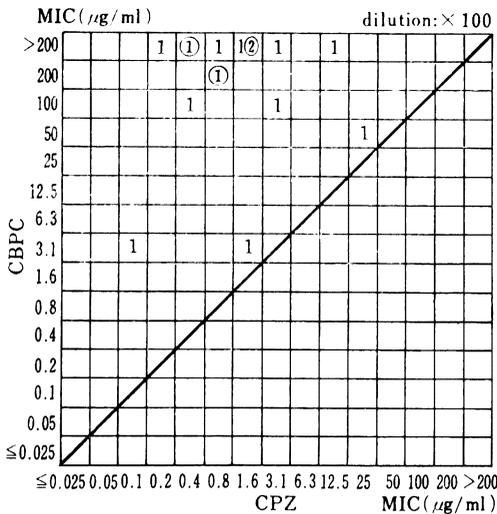
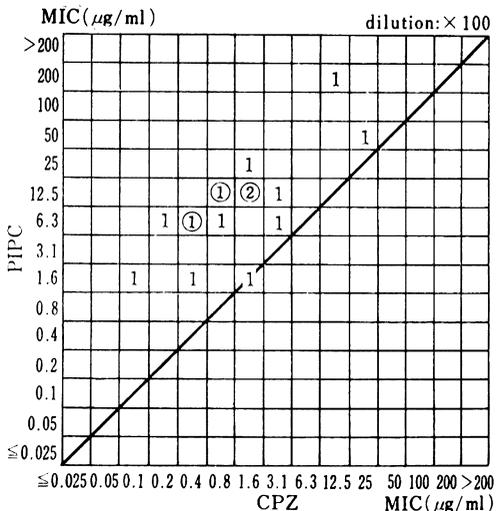
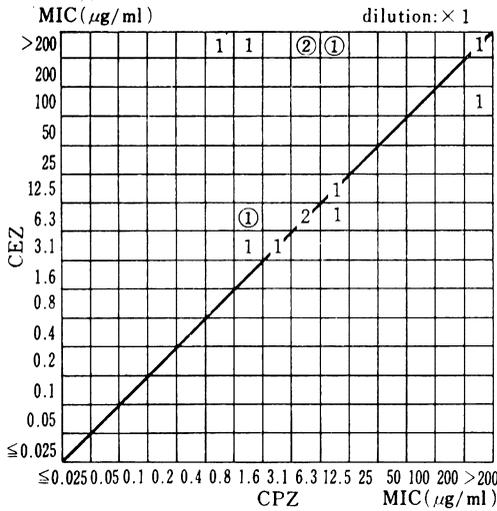
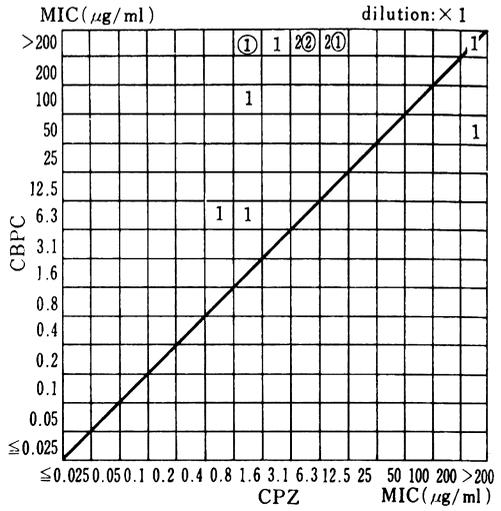
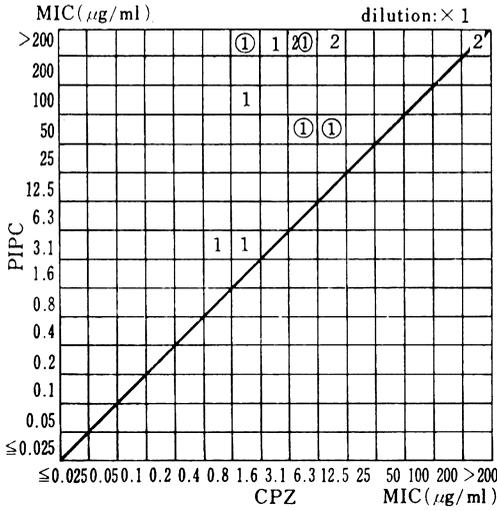
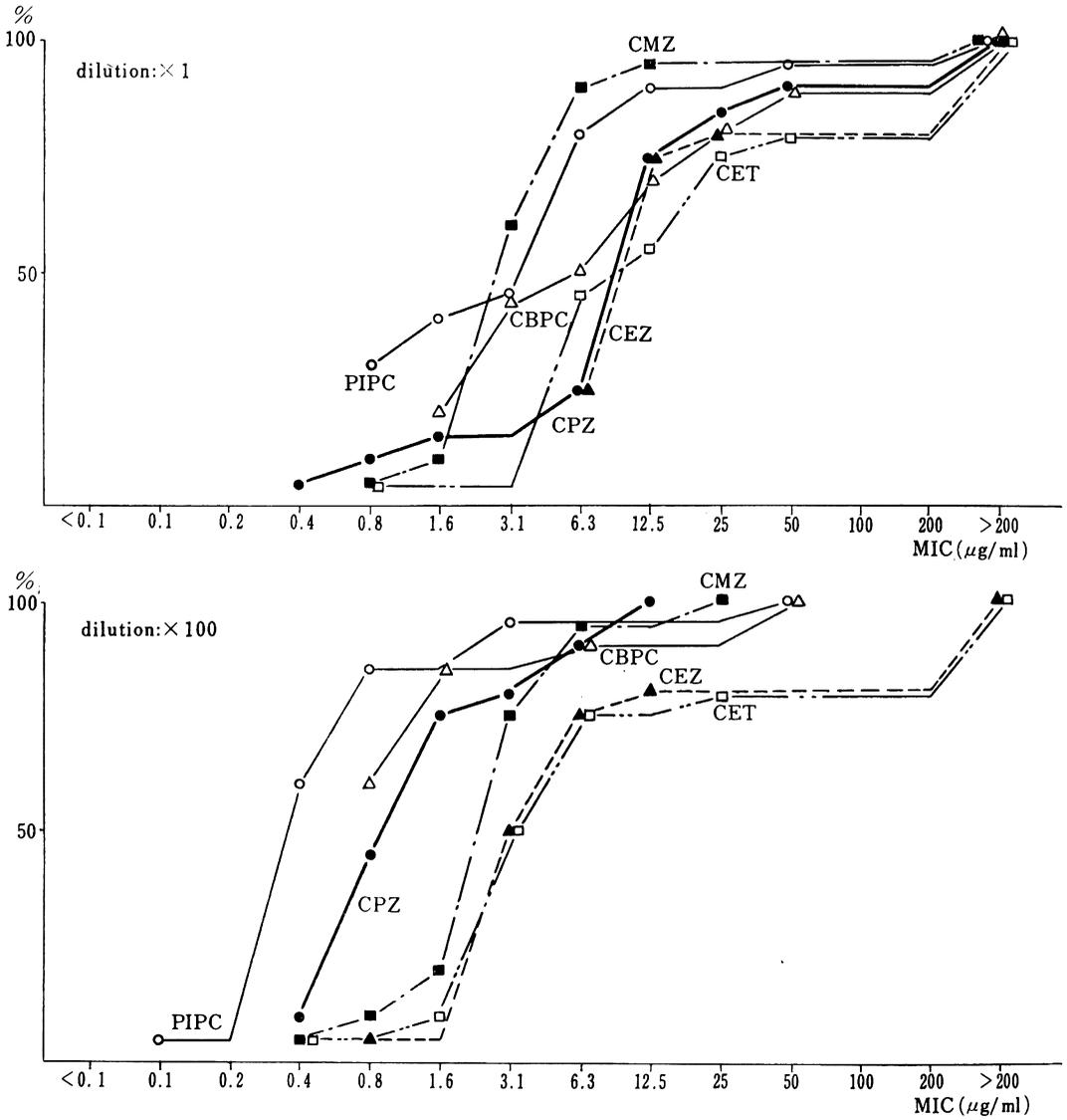


Fig. 7 Cumulative curves of MIC (*Proteus mirabilis* 20 strains)



Antibiotics	dilution	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	200	>200	Total
CPZ	$\times 1$				1	1	1		2	10	2	1			2	20
	$\times 100$				2	7	6	1	2	2						20
PIPC	$\times 1$					6	2	1	7	2		1			1	20
	$\times 100$		1		11	5		2				1				20
CBPC	$\times 1$						4	5	1	4	2	2			2	20
	$\times 100$					12	5		1			2				20
CEZ	$\times 1$								5	10	1				4	20
	$\times 100$					1		9	5	1					4	20
CMZ	$\times 1$					1	1	10	6	1					1	20
	$\times 100$				1	1	2	11	4		1					20
CET	$\times 1$					1			8	2	4	1			4	20
	$\times 100$				1		1	8	5		1				4	20

Fig. 8 Correlogram of MIC (*Proteus mirabilis* 20 strains)

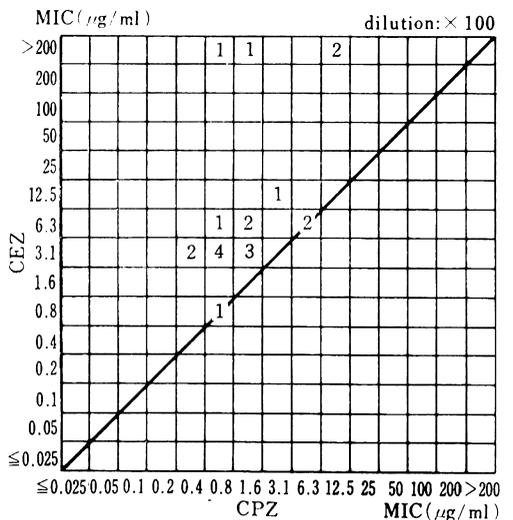
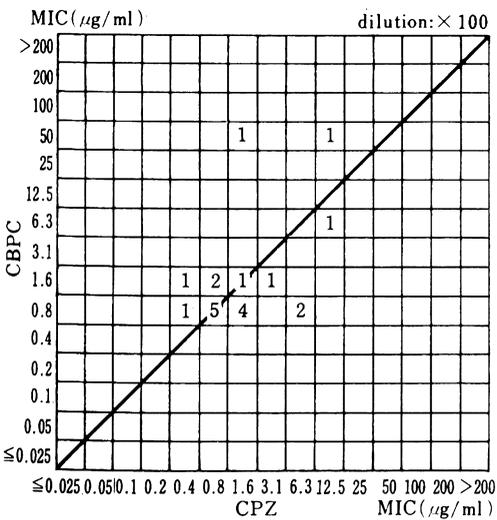
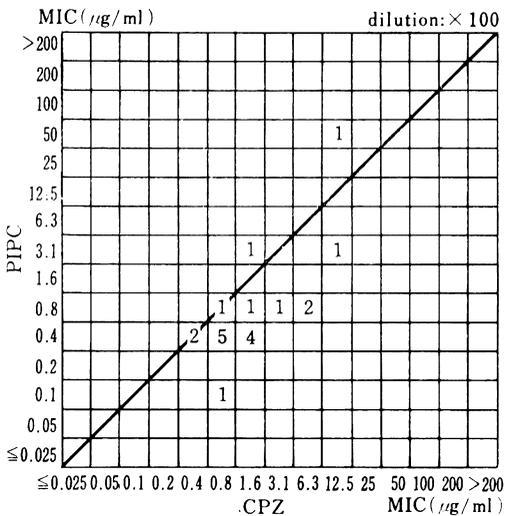
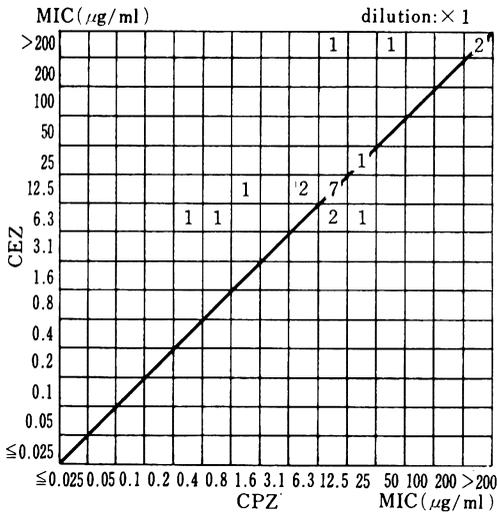
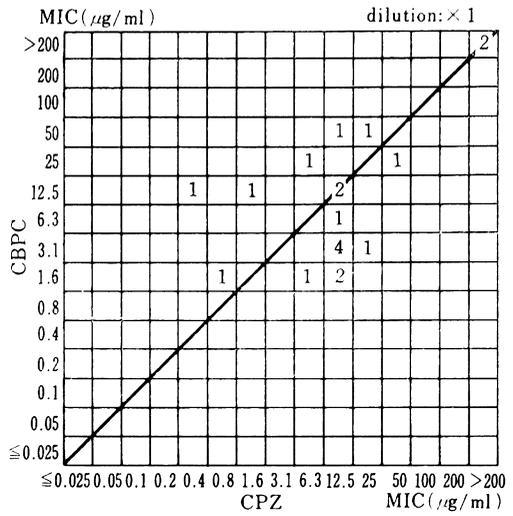
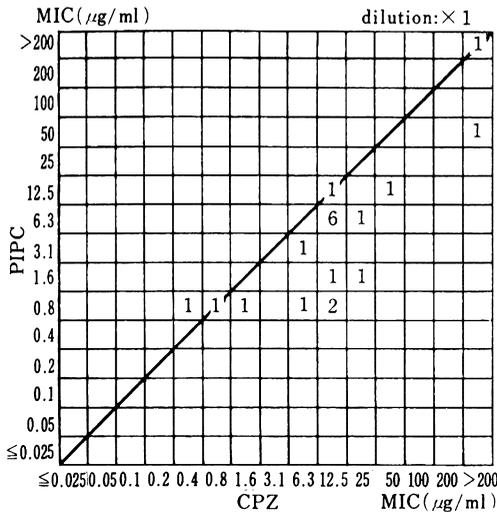


Fig. 8 Continued

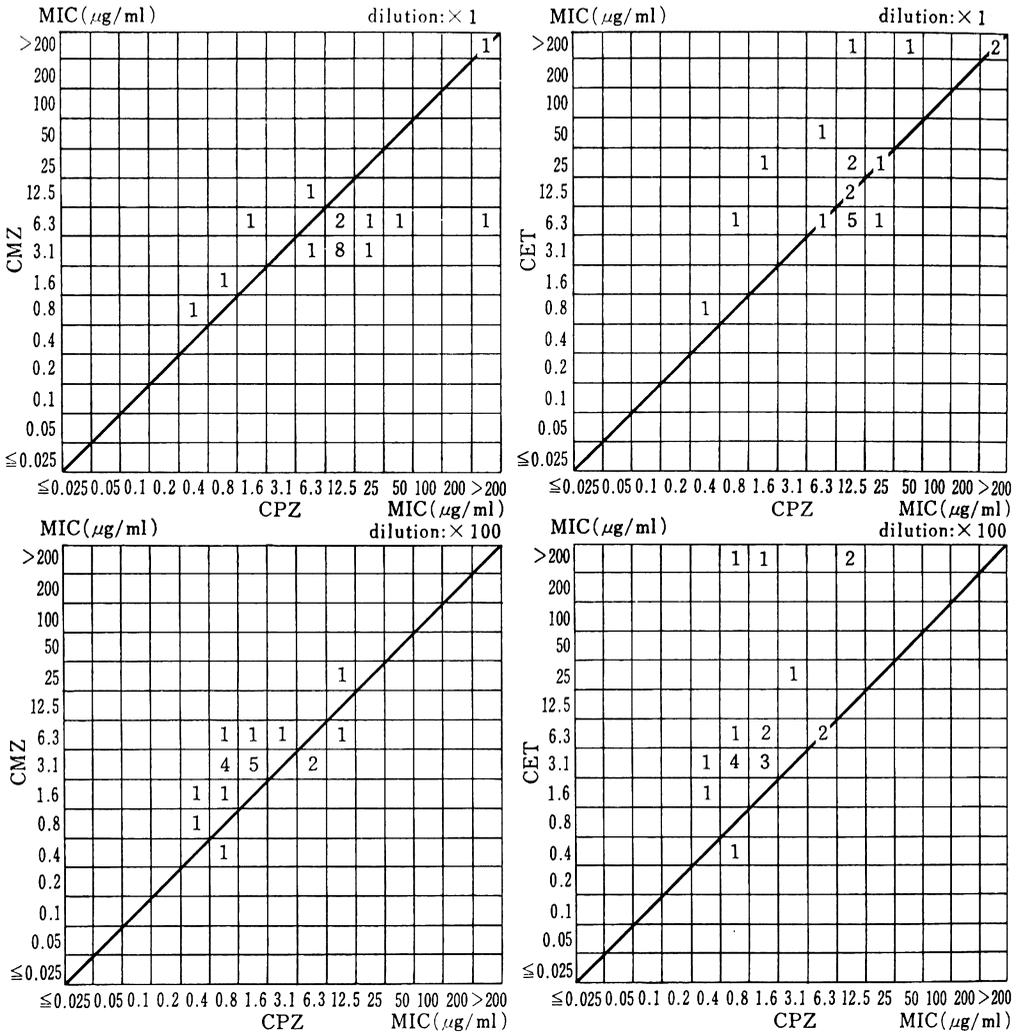


Fig. 13, 14 に示すように血清希釈と緩衝液希釈で標準曲線に相当な開きがみとめられること、緩衝液の pH による阻止帯の長さの差が培地によって異なること、検定菌によって測定限界が著しく異なること、また阻止帯の鮮明度に差があること、などが見出された。

すなわち、*B. subtilis* ATCC 6633 を用いる NA 培地が阻止帯がもっとも明瞭であるが、測定限界値が 6.3 μg/ml と高く、つぎに HIA 培地で同菌を検定菌とした場合もやはり同様な難点があった。検定菌を *M. luteus* ATCC 9341 にした場合は、*B. subtilis* ほど阻止帯は鮮明ではないが、NA および HIA 培地ともに測定下限が 0.8 μg/ml まで下がった。一般に血清希釈標準液では緩衝液希

釈より阻止帯が短いが、NA 培地で *M. luteus* ATCC 9341 を用いると血清希釈でも 0.8 μg/ml まで測定できた。

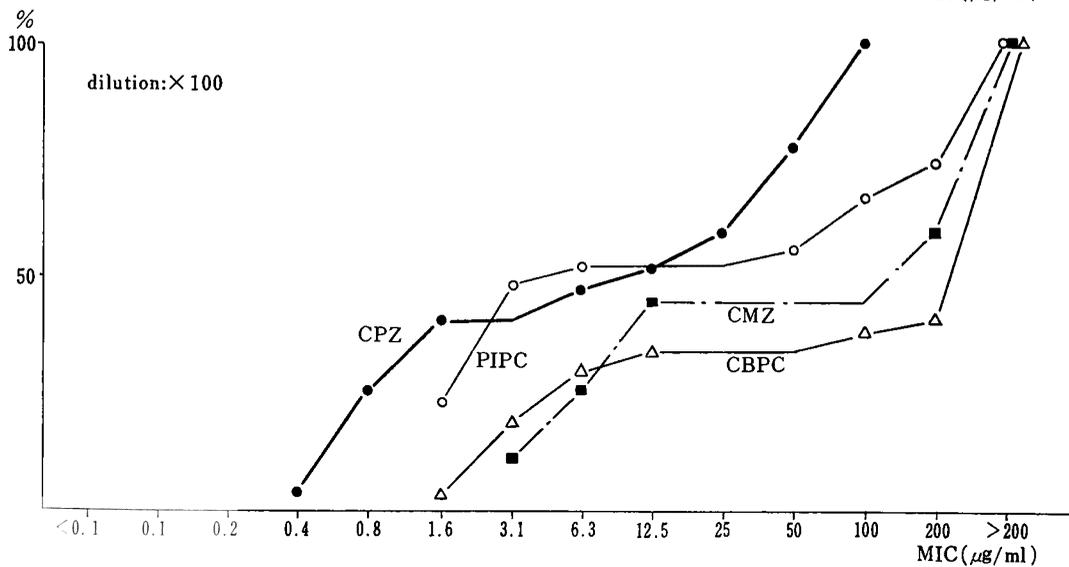
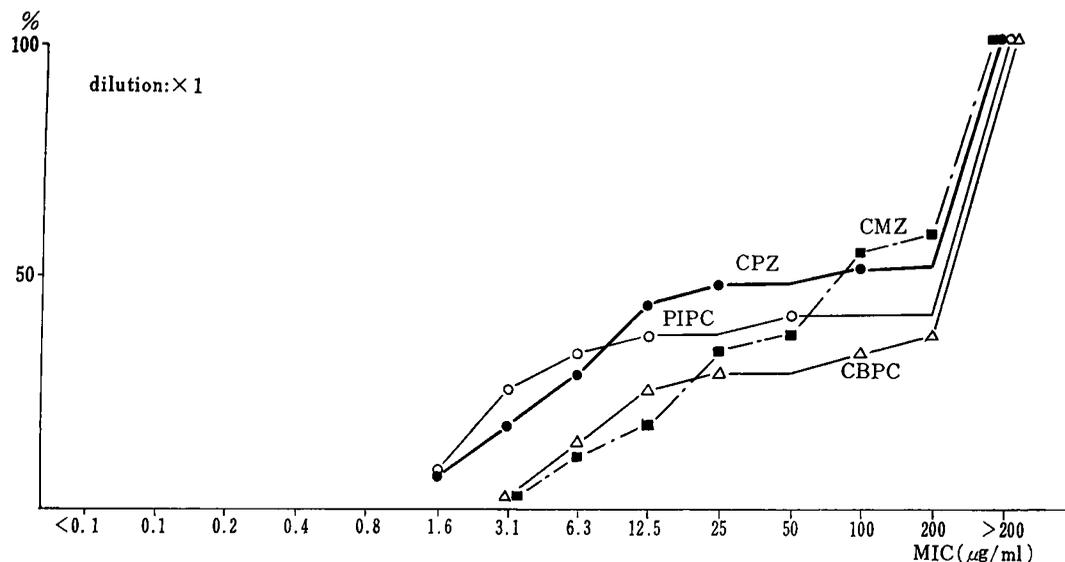
なお MIC の 0.8 μg/ml の *P. aeruginosa* を検定菌として NA および HIA 培地で上記同様な試料を作製して標準曲線の検討を行なったが、何れにも明瞭な阻止帯をみとめることができなかった。

3) ラットの臓器内濃度

a. 20 mg/kg 筋注群

1 回 20 mg/kg の CPZ を筋注し、3 匹を 1 群として、15 分、30 分および 60 分の血清および臓器内濃度を測定した。Fig. 15 に示すように、その濃度順位は、肝、血、腎、肺ついで脾であった。Table 3 にその数値を示

Fig. 9 Cumulative curves of MIC (*S. marcescens* 27 strains)



Antibiotics	dilution	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	200	>200	Total
CPZ	×1						2	3	3	4	1		1		13	27
	×100				1	6	4	3	2	1	2	5	6			27
PIPC	×1						2	5	2	1		1			16	27
	×100						6	7	1			1	3	2	7	27
CBPC	×1							1	3	3	1		1	1	17	27
	×100						1	4	3	1			1	1	16	27
CMZ	×1							1	2	2	4	1	5	1	11	27
	×100							3	4	5				4	11	27

Fig. 10 Correlogram of MIC (*Serratia marcescens* 27 strains)

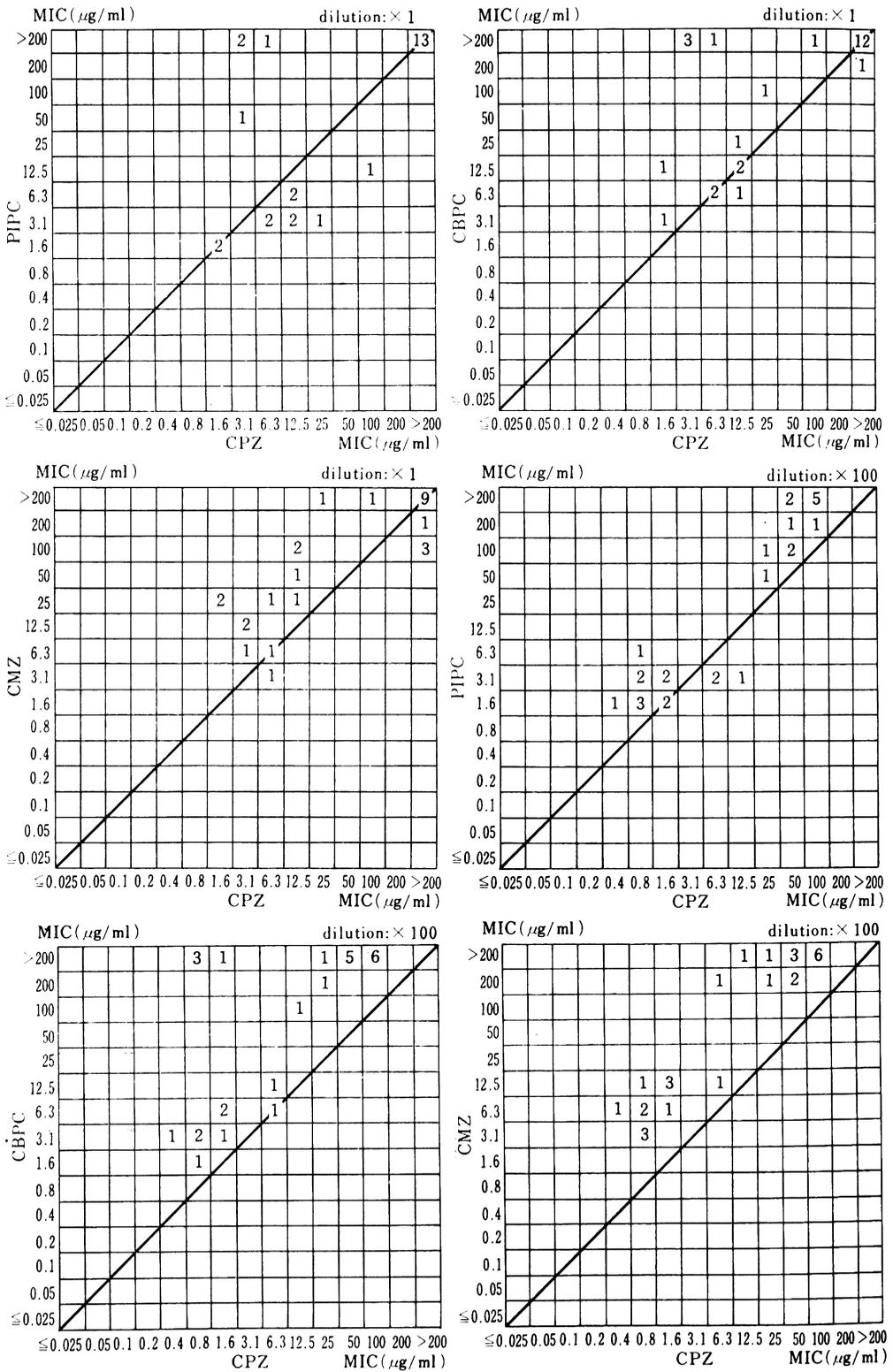
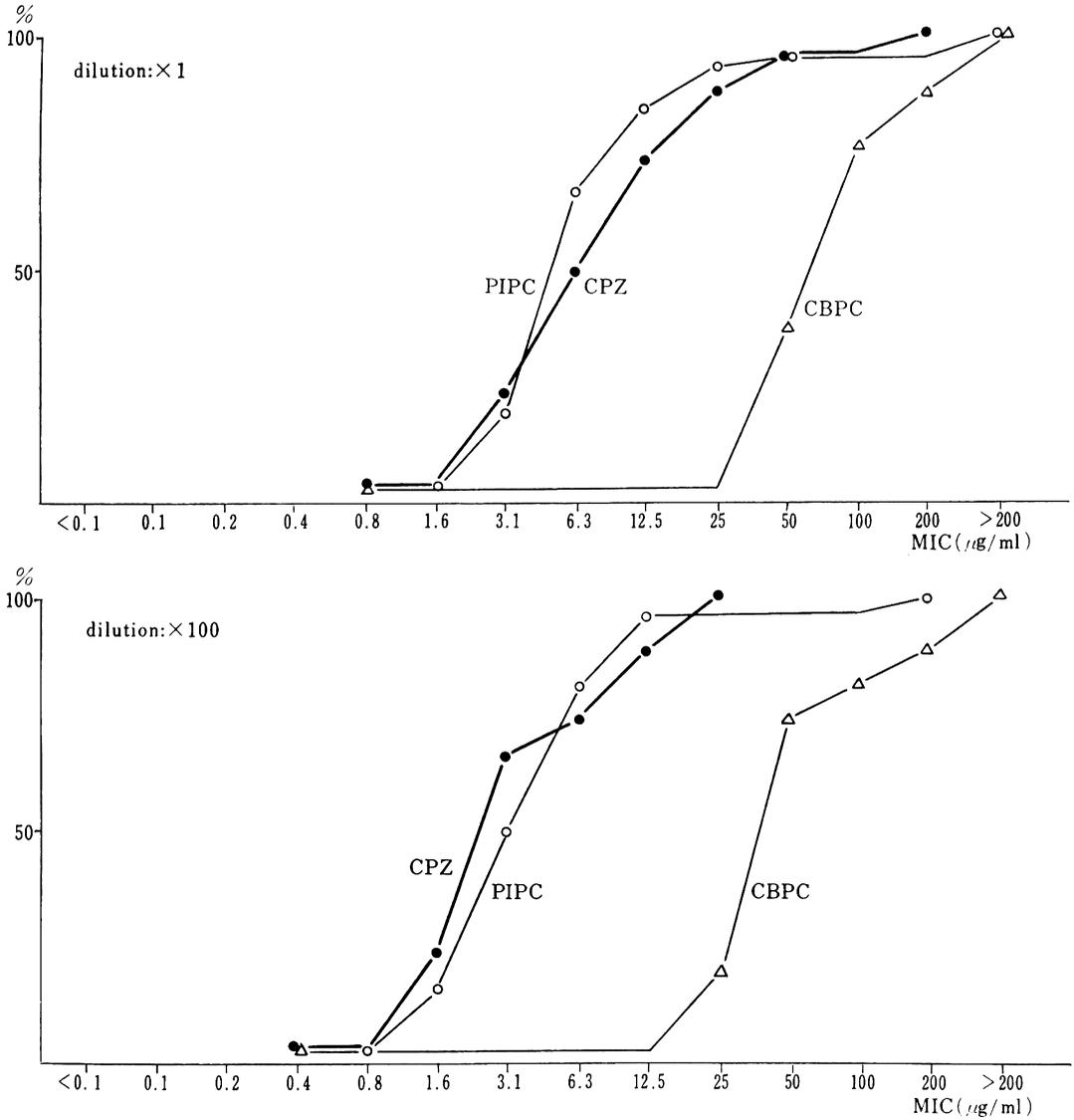


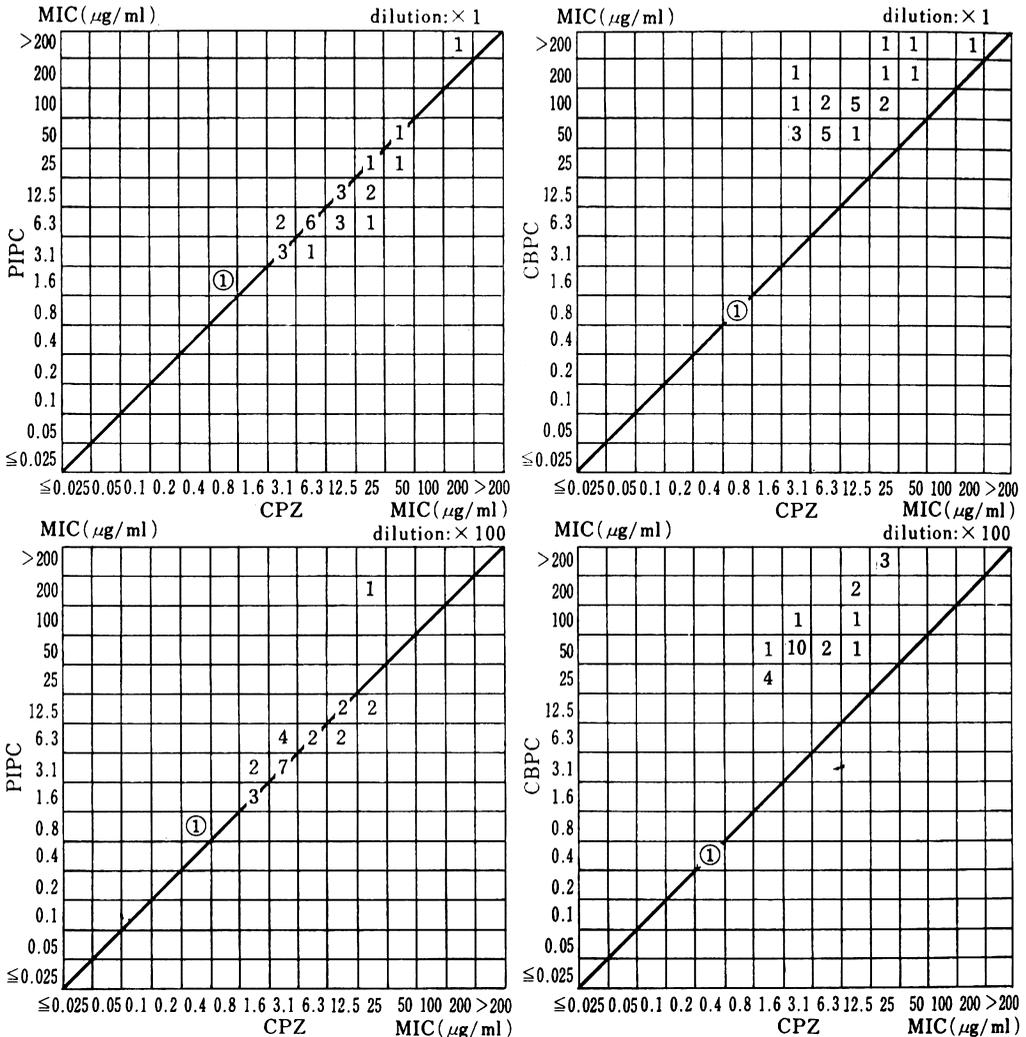
Fig. 11 Cumulative curves of MIC (*P. aeruginosa* 26 strains)



Antibiotics	dilution	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	200	>200	Total
CPZ	×1					①		5	7	6	4	2		1		26
	×100				①		5	11	2	4	3					26
PIPC	×1						①	4	12	5	2	1			1	26
	×100				①		3	9	8	4				1		26
CBPC	×1											9	10	3	3	26
	×100				①						4	14	2	2	3	26

①: *P. aeruginosa* NCTC 10490

Fig. 12 Correlogram of MIC (*Pseudomonas aeruginosa* 26 strains)



① : *P. aeruginosa* NCTC 10490

す。

b. 100 mg/kg 筋注群

20 mg/kg 筋注時と同様、3匹を1群として15分、30分、60分、120分および240分の血清および臓器内濃度を測定した。Fig. 16 に示すように1時間目までの濃度順位は 20 mg/kg 筋注時と同様で、以後急速に低下した。これらの数値を Table 4 に示した。

III. 臨床成績

臨床例に CPZ を投与した。Table 5 は症例の一覧である。

症例 1 72 歳 女 敗血症

糖尿病で入院中の患者で、以前より尿培養で *E. coli* が認められていたが、自覚症状もなく、特に検査所見ならびに尿沈渣に変化が少ないため放置していた。ところが、本年2月下旬より高熱が出現し、血液培養を行なった結果、尿中よりの *E. coli* と同じ感受性を示す同種の菌を得たので、それによる敗血症として CPZ を 1g 1日3回、250 ml の電解質液に溶解、点滴静注したところ、10日間で全く平熱となり CRP の陰性化、赤沈値の改善、血中菌も陰性となった。ただし、尿中の *E. coli* は減少したが消失には至らなかった (Fig. 17)。

症例 2 58 歳 女 肺炎

Table 1 Susceptivity (MIC) of miscellaneous strains (1)

() : ×100

	CPZ	PIPC	CMZ	CBPC	CEZ	CET
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	12.5 (12.5)	1.6 (0.8)	>200 (1.6)	12.5 (1.6)	100 (100)	>200 (50)
	12.5 (12.5)	3.1 (1.6)	>200 (1.6)	12.5 (1.6)	100 (100)	>200 (50)
	12.5 (12.5)	6.3 (1.6)	>200 (3.1)	12.5 (1.6)	100 (100)	>200 (50)
	12.5 (12.5)	6.3 (1.6)	>200 (12.5)	25 (1.6)	100 (100)	>200 (50)
	0.8 (0.8)	3.1 (1.6)	0.8 (0.4)	12.5 (3.1)	100 (100)	>200 (>200)
<i>Acinetobacter anitratus</i>	3.1 (0.8)	6.3 (3.1)	>200 (>200)	6.3 (6.3)	>200 (>200)	>200 (>200)
	6.3 (6.3)	3.1 (0.8)	12.5 (12.5)	12.5 (1.6)	>200 (200)	>200 (>200)
<i>Proteus morganii</i>	6.3 (6.3)	6.3 (0.8)	25 (12.5)	12.5 (1.6)	>200 (>200)	>200 (>200)
	6.3 (6.3)	25 (0.8)	50 (12.5)	12.5 (1.6)	>200 (>200)	>200 (>200)
	200 (0.8)	100 (0.8)	12.5 (6.3)	>200 (3.1)	>200 (50)	>200 (100)
<i>Proteus inconstans</i>	12.5 (12.5)	12.5 (6.3)	12.5 (12.5)	12.5 (1.6)	>200 (25)	>200 (50)

(μg/ml)

Table 2 Susceptivity (MIC) of miscellaneous strains (2)

() : ×100

	CPZ	PIPC	CMZ	CBPC	CEZ	CET
<i>Citrobacter freundii</i>	0.8 (0.2)	1.6 (-)	50 (25)	6.3 (-)	>200 (100)	>200 (100)
	0.8 (0.2)	1.6 (-)	100 (50)	6.3 (-)	>200 (200)	>200 (200)
	1.6 (1.6)	3.2 (-)	100 (100)	50 (-)	>200 (>200)	>200 (>200)
	12.5 (6.3)	>200 (25)	>200 (200)	>200 (>200)	>200 (>200)	>200 (>200)
	>200 (100)	>200 (200)	>200 (>200)	>200 (>200)	>200 (>200)	>200 (>200)
<i>Citrobacter diversus</i>	6.3 (0.4)	25 (1.6)	0.8 (0.8)	>200 (100)	>200 (50)	>200 (12.5)
	50 (12.5)	100 (25)	25 (25)	>200 (100)	>200 (>200)	>200 (>200)
	3.1 (0.4)	3.1 (3.1)	3.1 (0.4)	25 (6.3)	6.3 (1.6)	50 (1.6)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	25 (25)	100 (25)	>200 (>200)	25 (12.5)	>200 (>200)	>200 (>200)
	0.8 (0.2)	50 (3.1)	6.3 (0.8)	12.5 (12.5)	>200 (100)	>200 (100)
<i>Enterobacter cloacae</i>	12.5 (1.6)	50 (3.1)	25 (25)	100 (25)	>200 (200)	>200 (200)
	100 (12.5)	>200 (50)	25 (25)	200 (100)	>200 (>200)	>200 (>200)
	200 (50)	>200 (50)	>200 (25)	>200 (200)	>200 (200)	>200 (200)
	>200 (100)	>200 (>200)	>200 (>200)	>200 (>200)	>200 (>200)	>200 (>200)

(μg/ml)

Fig. 13 Standard curves (Nutrient agar)

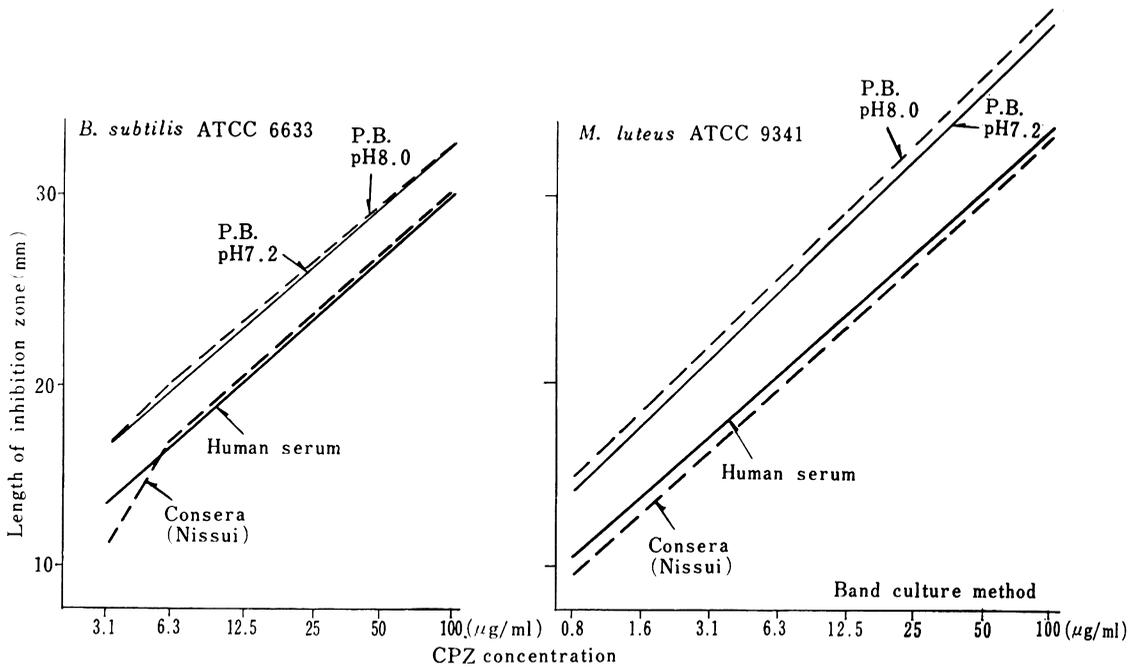


Fig. 14 Standard curves (Heart infusion agar)

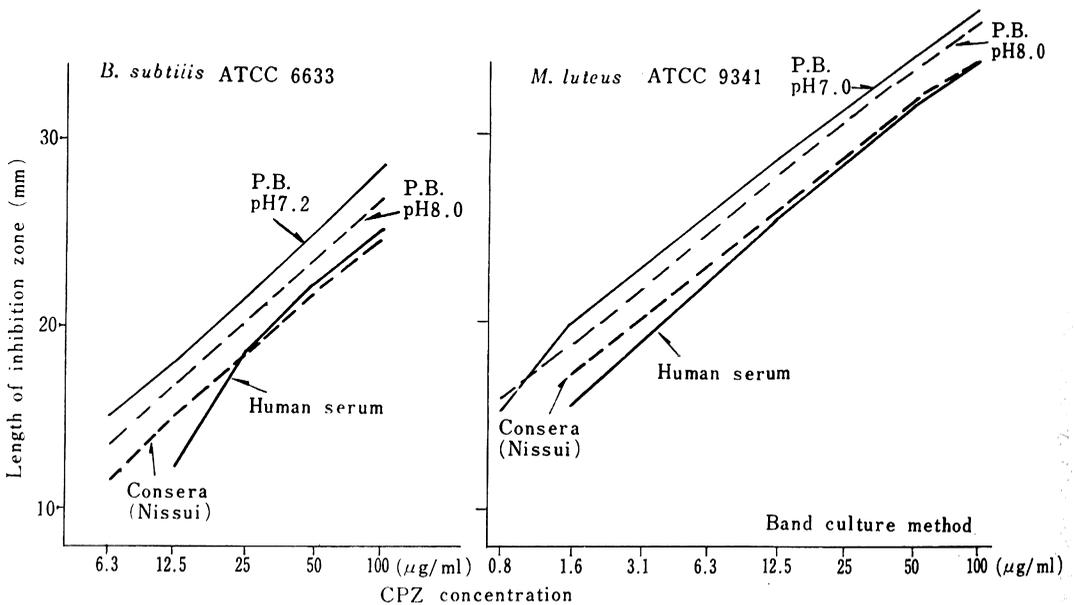


Fig. 15 Tissue concentration of CPZ after 20 mg/kg intramuscular injection in rats

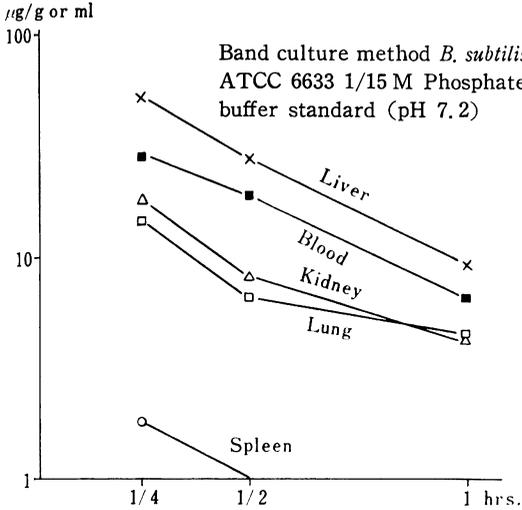


Fig. 16 Tissue concentration of CPZ after 100 mg/kg intramuscular injection in rats

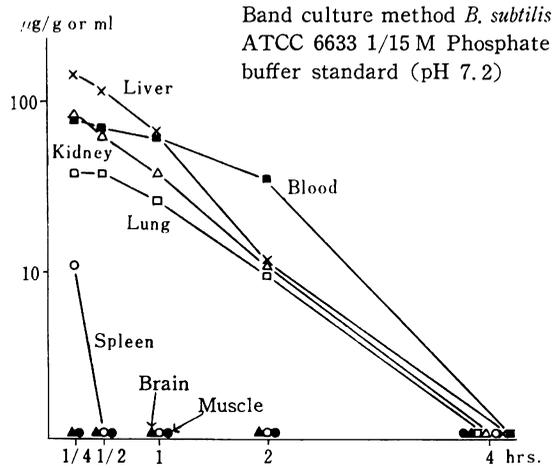


Table 3 Tissue concentration of CPZ (20mg/kg im in rats)

Time (hr.)	1/4	1/2	1
Liver	51.4	27.5	9.3
Spleen	1.8	trace	trace
Kidney	17.5	8.1	4.2
Lung	14.6	6.5	4.6
Blood	28.5	18.5	6.7

(µg/g or ml)

Table 4 Tissue concentration of CPZ (100mg/kg im in rats)

Time(hr.)	1/4	1/2	1	2	4
Liver	142.4	127.5	63.7	12	0
Spleen	10.8	trace	0	0	0
Kidney	80.4	60.7	36.5	11.5	trace
Lung	37.3	37.2	25.2	9.3	0
Muscle	0	0	0	0	0
Brain	0	0	0	0	0
Blood	77.3	69.3	60.7	33.2	trace

(µg/g or ml)

急性単球性白血病で入院中、喀痰より *K. oxytoca* および *S. marcescens* を中等度に検出し、右中肺野に肺炎陰影をみとめ 39°C 近い発熱をきたしたため CPZ を 1 回 1 g, 1 日 3 回 (2 時間点滴静注), 7 日間投与したところ、喀痰中の *Klebsiella* は全く消失し、わずかに *Serratia* が残るだけとなり肺野陰影も減少した。なお発熱および血液所見の異常は原疾患によるもので、本剤使用によると思われる副作用はみとめられなかった (Fig. 18)。またその後本例に 1 回 2 g の点滴静注を行なって、その血中濃度を測定した。1 時間半の点滴終了時に 195 µg/ml, 以後漸次下降したが、7.5 時間目においても 14 µg/ml で、本剤の 7.5 時間までの尿中回収率は 85.9% であった (Fig. 19)。なお、その際の腎機能は正常であった。

症例 3 69 歳 男 気道感染症

気管支喘息および肺浮腫に合併した細菌感染症で、CRP が強陽性、喀痰中より *Haemophilus influenzae* が多数検出された。CPZ を 1 回 1 g, 1 日 2 回筋注したところ、10 日間で CRP は 3+ より + となり、喀痰の菌も normal flora となった。また、胸部 X 線像には CPZ の使用前後を通じ著変はなかったが、臨床症状が改善された。なお、本例には筋注を行なったが、同所の疼痛はほとんどなく、投与前後の検査値の異常もみとめられなかった (Fig. 20)。

症例 4 69 歳 男 慢性気管炎

症例 3 と同じ患者で、約 3 カ月後、喀痰より *S. marcescens* を多量に検出し、微熱をきたすようになり、再度 CPZ を 1 日 3 回、1 g ずつ筋注、2 週間投与したが菌量の減少はみられず、CRP も 4+ ~ 3+ が持続してい

Table 5 Clinical trials of CPZ administration

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Organism	Daily dose (g×times) Route	Duration (day)	Clinical effect	Side effect
1	M. I.	F	72	Sepsis (D. M.) (Diabetic nephropathy)	<i>E. coli</i>	1×3 di	10	(++)	(-)
2	M. O.	F	58	Acute pneumonia (AML)	<i>K. oxytoca</i> <i>S. marcescens</i>	1×3 di	7	(±)	(-)
3	S. K.	M	69	R. T. I. (Bronchial asthma) (Pulmonary edema)	<i>Haemophilus influenzae</i>	1×2 im	10	(+)	(-)
4	S. K.	M	69	Chronic bronchitis (Bronchial asthma) (Pulm. emphysema)	<i>Serratia marcescens</i>	1×3 im	14	(-)	(-)
5	Y. K.	F	23	Chronic bronchitis (Aplastic anemia)	Normal flora	1×2 im	9	(+)	(-)
6	K. M.	F	53	Chronic bronchitis (Bronchial asthma) (Cerebral infarction)	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1×2 di	8	(+)	(-)
7	T. I.	F	69	Cholecystitis (Cancer of pancreas head)	<i>Klebsiella aerogenes</i>	1×2 di	8	(±)	(-)
8	K. Y.	M	41	Biliary tract infection (Cholangioma)	<i>Serratia marcescens</i>	1×2 di	8	(-)	(-)
9	M. K.	F	59	Chronic cholecystitis (Angina pect.) (Arteriosclerosis)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2×2 di	15	(±)	(-)
10	T. H.	F	59	Acute cholangitis (Cholecystectomy) (Cholelithiasis)	<i>E. coli</i> <i>K. oxytoca</i>	2×2 di	5	(+)	(GOT↑) (GPT↑)
11	M. H.	F	53	Cholecystitis (Cholelithiasis)	<i>Klebsiella aerogenes</i>	1×2 di	12	(+)	(-)
12	Y. A.	F	17	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	2×2 di	7	(+)	(-)
13	K. Y.	F	33	Chronic cystitis (Collagen disease suspected)	<i>Klebsiella</i>	1×1im 1×1di	5	(+)	(-)

た。

症例5 23歳女 慢性気管支炎(急性増悪)

再生不良性貧血で通院中の患者で、約3カ月前より咳嗽、喀痰および発熱をきたし、外来で加療していたが一進一退し、入院にふみ切った。喀痰菌は normal flora であったが CPZ の投与により(1日2g 筋注)、3日目より平熱となり、9日間の投与により CRP も5+より±

と改善した。

症例6 53歳女 慢性気管支炎

気管支喘息で2年前より加療中であったが最近、喀痰および咳嗽の増強とともに37°C 台の発熱あり、CRP は3+, 赤沈値が1時間 85mm となったため入院(喀痰菌は *H. parainfluenzae*)、1日2g の CPZ の点滴静注により上記諸症状は著明に改善し、8日間の投与で中止し

Fig. 17 Course of case No. 1

M. I. F 72 y. Sepsis D. M. Diabetic nephropathy

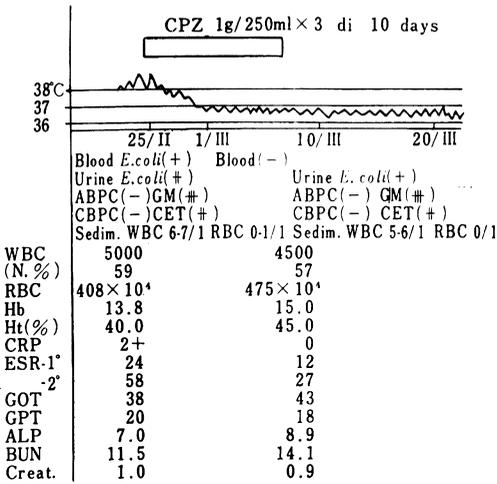
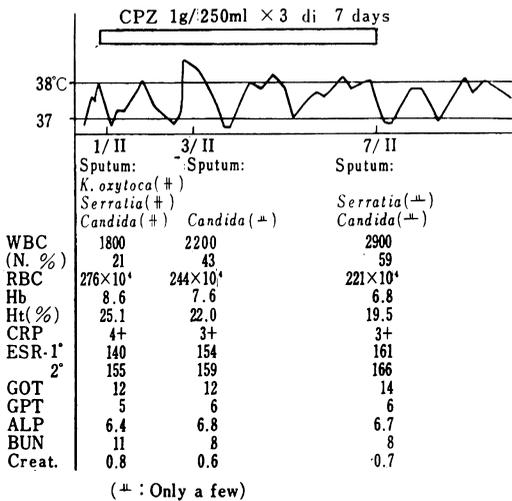


Fig. 18 Course of case No. 2

M. O. F 58 y. Acute pneumonia (Acute monocytic leukemia)



た。なお、本例に CPZ の使用前の好酸球が 4%，投与 3 日目 13%，中止時 10%，中止 3 日目に 2% と一過性の増加をみとめたが、原疾患（気管支喘息）による可能性もあるが、一方ではそういうアレルギー体質のために本剤に反応して起こったものかもしれない。

症例 7 69 歳 女 胆嚢炎

昭和 53 年 4 月 はじめ発熱あり、他院で入院加療するも胆嚢閉塞を有し、肝機能異常ならびに発熱が持続するため当科に紹介された。当時黄疸あり、十二指腸ゾンデで

Fig. 19 Blood level of CPZ

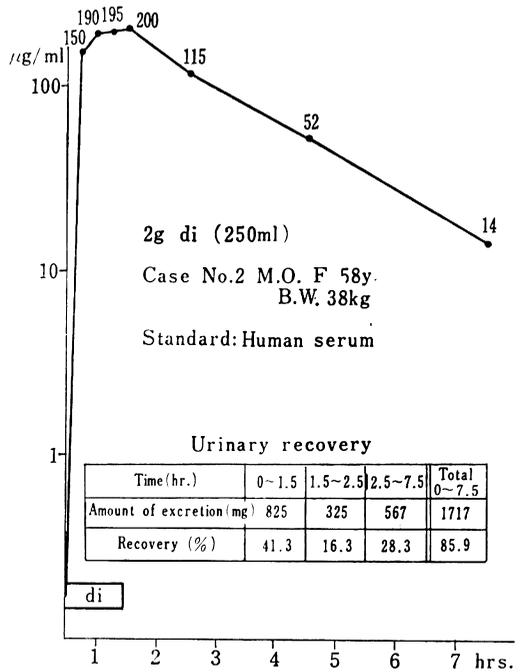
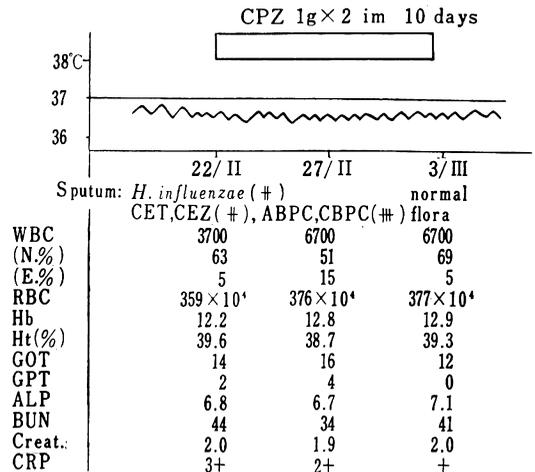


Fig. 20 Course of case No. 3

S. K. M 69 y. R. T. I. (Bronchial asthma, Pulmonary edema)



B-bile より *K. aerogenes* を検出し、CRP 3+ であったので本剤を 1 日 2 g 点滴静注、3 日目より平熱となり 7 日後には CRP も + となった。ただし、本例はその後肺炎頭部症と診断され外科に転科した。菌が全く陰性化に至らなかったのも基礎疾患があったためと考えられ、解熱

Table 6 Laboratory findings before and after administration of CPZ

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	GOT (U)	GPT (U)	ALP (U)	T. Bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1 B	408	13.8	40.0	5,000	38	20	7.0	0.75	11.5	1.0
A	475	15.0	45.0	4,500	43	18	8.9	0.6	14.1	0.9
2 B	276	8.6	25.1	1,800	12	5	6.4	0.6	11.0	0.8
A	221	6.8	19.5	2,900	14	6	6.7	0.6	8.0	0.7
3 B	359	12.2	39.6	3,700	14	2	6.8	0.4	44.0	2.0
A	377	12.9	39.3	6,700	12	0	7.1	0.3	41.0	2.0
4 B	472	15.5	48.9	6,900	18	4	6.6	0.7	51.0	2.8
A	459	15.1	46.4	5,800	16	6	7.2	0.6	64.0	2.8
5 B	420	13.8	42.8	9,600	38	56	9.2	0.7	8.0	1.0
A	380	12.5	38.2	6,500	31	30	7.9	0.6	10.0	0.9
6 B	415	11.8	35.8	8,300	14	11	6.7	0.4	11.0	0.7
A	375	11.0	33.0	4,700	14	6	4.8	0.4	8.0	0.7
7 B	368	11.7	35.5	6,900	74	76	60.8	6.5	14.0	0.5
A	366	11.8	35.2	4,300	76	46	48.7	6.9	8.0	0.7
8 B	485	14.2	42.3	6,800	30	26	17.1	2.0	12.0	1.2
A	472	14.0	41.1	7,800	40	29	11.2	3.1	17.0	1.0
9 B	356	10.4	31.0	7,300	24	16	7.8	0.56		
A	347	9.9	30.0	5,400	22	14	7.5	0.55	10.0	0.9
10 B	422	12.9	38.5	6,700	16	6	6.0	0.4	13.0	0.9
A	421	12.7	37.5	4,600	56	65	6.5	0.4	13.0	0.8
11 B	468	13.4	39.2	5,300	21	15	3.9	0.5		
A	449	12.8	37.8	4,200	13	8	3.2	0.8	14.0	0.6
12 B	393	12.6	38.0	18,300	33	21	5.9	0.67	9.4	1.1
A	396	12.3	37.0	4,700	35	33	6.0	0.57	9.3	0.7
13 B	375	10.0	29.6	6,000	172	280	4.6	1.1	28.0	2.0
A	421	11.1	33.8	4,100	31	53	7.2	0.7	12.0	1.0

B : Before A : After

および CRP の改善などより、やや有効と判定した。

症例 8 41 歳 男 胆道感染症

胆道腫瘍で外科に入院、手術不能で PTC ドレナージを行っていた患者で、その後当科へ転じた。胆汁内より *S. marcescens* を多数検出、本剤を 1 日 2 g 点滴静注 8 日間使用したが、菌量はほとんど不変で、無効と判定した。

症例 9 59 歳 女 慢性胆嚢炎

労作時呼吸困難をきたして来院、心筋障害および動脈硬化症の診断のもとに入院したが、白血球増多、CRP

5+ ならびに右季肋部圧痛をみとめ、胆嚢造影を試みたが造影されず、十二指腸ソングで B-bile より *E. coli* を検出して CBPC を投与したところ、*K. pneumoniae* に菌交代し、発熱をみとめた。本剤 1 日 4 g の点滴静注で 3 日目より平熱となり以後つづいて投与していたが 8 および 12 日目の B-bile に真菌が現われ、やがて再度発熱をきたして 2 週間の使用で中止、以後 2 日目に平熱となった。なお、中止直後の B-bile の菌培養では *E. coli* と *C. freundii* がごく少数証明された。この例は本剤投与で赤沈および CRP の改善、解熱をみとめたので、途中 *Can-*

didia に菌交代したが、やや有効と判定した。

症例10 59歳 女 胆管炎

数年前、胆石剔除術をうけている。今回微熱および右季肋部痛が持続し、胆汁中に *E. coli* および *Klebsiella* を多数検出した。本剤1日4gを5日間投与し、菌の消失、CRPの陰性化とともに症状も良くなったが GOT ならびに GPT の上昇を認めた。ただしこれは、1週間後の検査で正常に復していた。なお本例は投与後の間接 Coombs' test が陽性であった（投与前には検査していない）。しかし、この患者はルイス抗体が陽性で、それとの関連が考えられ、ただちに本剤によると断定できず、以後来院の要請に応じないため、その後の再検はできない。

症例11 53歳 女 胆嚢炎

昭和52年12月に右季肋部痛で他院に入院、約1ヶ月半で退院したが、53年3月再び同症状をきたし悪心が出現、5月22日精査のため当院に転じた。当時自觉症状なく発熱もみとめなかったが、十二指腸ソングの B-bile より *K. aerogenes* を多数検出し、一方胆嚢結石がみられた。本剤1日2gの点滴静注を12日間行ない、胆汁内の菌は消失し、有効と判定した。

症例12 17歳 女 急性腎盂腎炎

悪寒、戦慄をもって40°C 台の発熱および腰痛をきたして入院、尿中より *E. coli* を多数検出した患者で、本剤使用(2g 1日2回点滴静注)3日目には平熱となり7日目に退院し、以後来院せぬため経過は不明であるが、投与7日目の尿培養で *K. pneumoniae* および *S. epidermidis* に菌交代していた。ただし、臨床効果は顕著であった。

症例13 33歳 女 慢性膀胱炎

昭和53年5月頃より時として発熱および皮疹をくり返し、常に残尿感があるとのことで同年8月中旬当科受診、疑膠原病として入院した。尿より *Klebsiella* を10⁶ 検出し、本剤1日2g(1gずつ点滴静注と筋注)で尿中菌は消失し残尿感も軽減した。

以上、CPZ を13例に投与した。気管支喘息に併発した感染および胆嚢癌に合併した胆道感染症(いずれも *S. marcescens*)には無効、急性単球形白血病に合併した肺炎(*K. oxytoca* ならびに *S. marcescens*)、腺頭癌に併発した胆道感染症(*K. aerogenes*) および慢性胆嚢炎(*K. pneumoniae*)ではやや有効、残りの8例に有効であった。ことに72才の糖尿病および糖尿病性腎症の症例に併発した *E. coli* による敗血症に1日3g投与で著効を収め得た。

なお副作用、検査値異常としては胆石剔除後の急性胆管炎に1日4gを5日間投与し、GOT および GPT の軽度上昇のみとめたが、本例は投与中止前日のデータで

は正常(GOT 16→16, GPT 16→7)、中止後6日目のデータが GOT, GPT の上昇(GOT 56, GPT 65)を認めたもので、胆道系の疾患であるため本剤の影響とは考えがたく、1週間後には正常化していた。その他とくに副作用ないし検査成績の異常を認めなかった(Table 6)。

IV. 考 按

近年、抗菌性化学療法の進歩はめざましいが、一方、耐性菌の増加あるいは宿主側の抵抗力の減弱に乗じておこる弱毒菌の感染などにより、いわゆる難治性感染症が化学療法の限界を感じさせることもまれではない。こういう症例に対処するためにはさらにすぐれた抗菌剤の開発が望まれる。

今回検討した CPZ も、新しい cephalosporin 誘導体として期待されるものの一つである。

本剤の試験管内抗菌力について検討した成績では、*S. aureus* に対しては cephalosporin 剤のうちでは、すぐれているとはいえないが(MIC のピーク: 3.1 μg/ml), *E. coli* や *Klebsiella* に対し、対照とした cephalosporin 系、penicillin 系抗生剤のいずれよりも MIC が小さく、しかも *Serratia* や *Pseudomonas* などにも PIPC と同程度の抗菌力を示した。したがって本剤は、これらグラム陰性桿菌による難治性感染症に CBPC や SBPC のように大量を用いなくても臨床効果が得られる可能性があり、われわれの臨床成績でもこのことが示された。なお本剤の MIC は菌量による影響を受けることが大きい、このことがどれほど臨床例に反映するか、今後の応用結果が期待される。

なお、本剤の臓器内濃度(ラット)は肝にもっとも高かったが、われわれがこれまで検討した CER, CEZ および CET は腎にもっとも高く²⁾、この点、従来の cephalosporin 系ではみられなかった特徴である。これは本剤の胆汁内移行がよいという成績⁴⁾と符合し、動物種差はあるにしても、胆道感染に効果が期待される。われわれの臨床例のうちの胆道感染症にもある程度の効果がみられた。

以上のように本剤はすぐれた cephalosporin 系新抗生剤と評価すべきものであると考えられる。

文 献

- 1) MIC 測定法小委員会: 最小発育阻止濃度測定法。Chemotherapy 23 (8): 1, 1974
- 2) 大久保侃, 岡本緩子: 体液, 組織中の抗生物質濃度の生物学的微量測定法—とくに常培養法 band culture method について。日本臨床 31(2): 205, 1973
- 3) 大久保侃, 藤本安男, 岡本緩子, 呉 京修, 牧野純子: Cefazolin に関する基礎的, 臨床的研究。

Chemotherapy 18 (5) : 623~629, 1970

I, T-1551 抄録集, 1979

4) 第27回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFOPERAZONE (T-1551)

HIROSHI OKUBO, YURUKO OKAMOTO, FUMIHIKO UBA,
YOSHIHIRO UEDA, KEIGO MAEHARA and JUNKO MAKINO

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

Cefoperazone (CPZ, T-1551), a cephalosporin derivative, was examined on its *in vitro* anti-bacterial activity against bacteria isolated from human infection foci, as well as on its distribution in the body. Some clinical trials were also carried out. The results obtained were as follows:

1) *In vitro* antibacterial activity: As to *Staphylococcus aureus* strains, CPZ was found to be superior to carbenicillin and piperacillin, but inferior to other cephalosporins examined (cefazolin, cephalothin, and cefmetazole). CPZ was found to have a great advantage of the activity against most of GNB, i.e. *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, as well as *Serratia* and *Pseudomonas aeruginosa*. In addition, the drug has an distinctive feature: Hundred-fold dilution of the bacterial inoculum caused remarkable descent of MIC, thus rendering even resistant bacilli to quite sensitive. That is to say, the superiority of CPZ was magnified by the dilution of the inoculum.

2) Distribution in the body: A preliminary experiment revealed that the assay method using *Micrococcus luteus* ATCC 9341 as the test organism and the nutrient agar as the culture medium was appropriate for measurement of the drug concentration in body fluids. Rats administered with CPZ (20 mg/kg or 100 mg/kg im) showed highest concentration in the liver, followed by the blood, kidney and lung. Such a distribution pattern has never been seen hitherto in our studies on cephalosporins. One of the patients receiving drip infusion of CPZ (2 g in 1.5 h.) showed serum concentration of 195 $\mu\text{g/ml}$ at the end of the infusion, and 14 $\mu\text{g/ml}$ 7.5 h. thereafter, the urinary excretion rate being 86% in 7.5 h.

3) Clinical trials: Thirteen patients (*E. coli* sepsis 1; R.T.I. 5; B.T.I. 5; U.T.I. 2) were treated with CPZ (2-4 g/day, mostly by iv drip infusion). Those patients, excepting one, had some underlying disease. Eleven of them responded to the therapy, at least fairly. Neither clinical side effects nor changes in laboratory data attributable to the drug were observed, except for slight elevation of serum transaminases in one case.

These results obtained suggest that CPZ can be expected as an excellent new antibiotic for treatment of GNB infections.