

呼吸器感染症を中心とする Cefoperazone (T-1551) の 臨床応用に関する基礎的・臨床的研究

松本慶蔵・穴戸春美・宇塚良夫・永武 毅
野口行雄・井手政利・玉置公俊・渡辺貴和雄

長崎大学熱帯医学研究所内科

林 雅 人

平鹿総合病院内科

高 杉 良 吉

岩手県立胆沢病院内科

横 山 紘 一

山形県立中央病院内科

木 村 久 男

福島労災病院内科

Cefoperazone (CPZ, T-1551) は、PIPC とほぼ同一の 2,3-dioxopiperazine 環を有する moiety を 7-ACA の 7 位に導入して β -lactamase 抵抗性とグラム陰性桿菌、特に緑膿菌への抗菌力の増強を図り、かつ 3 位に導入された methyltetrazolyl 基により生体内代謝安定性を増した新 CEP である。本剤の呼吸器感染症を主とする臨床応用に関する基礎的・臨床的研究を行なった。

呼吸器病原性の明確な臨床分離株の本剤 MIC 測定成績 (10^6 /ml 接種) では、肺炎球菌 0.025~1.56 μ g/ml, インフルエンザ菌 (ABPC 感受性) 0.003~0.1 μ g/ml, 同 (β -lactamase 非産生 ABPC 耐性) 0.2 μ g/ml, 緑膿菌 0.78~100 μ g/ml, 肺炎桿菌 0.2~6.25 μ g/ml に分布し、 β -lactam 剤として初めて呼吸器 4 大起炎菌すべてに抗菌力を有した。 β -lactamase 産生 *Haemophilus* の接種菌量と MIC との関係より比較的 β -lactamase に安定であると考えられた。

Proteus mirabilis ATCC 21100 を検定菌とする本剤濃度測定法を確立し、検体量が少なく検出限界が低いことを確認した。本剤 100 mg/kg, 20 mg/kg 筋注後ラット臓器内濃度は、両投与群とも血清>腎>肝>肺の順となり、CEP 中特異的なパターンであり PIPC に類似した。臨床例における血中半減期は約 2 時間と長く、喀痰中移行率は 0.196~1.36% で、局所痰移行率は 12.4% と高値を示した。

マウス実験肺炎 (肺炎桿菌 B-54) の実験成績より、本剤の優れた *in vivo* 効果が認められた。

呼吸器感染症 33 例、尿路感染症 4 例に本剤を投与し、優れた除菌効果を認め、有効率は前者で 81.8%, 後者で 100% と高率であった。37 例中 2 例に一過性軽度肝機能障害を認めた。

CPZ は、特に呼吸器感染症に対する all-round な新 CEP として、有用性が高いと結論された。

抗生物質の発見の時代を経て、新誘導体の開発、さらには側鎖構造—抗菌力相関が理論化されつつある現在では、新抗生物質の開発の目的が、既存の化学療法では弱点とされかつ今後の感染症起炎菌への展望の上に立ち、増加が予想される菌種へ向けられるのは、当然のことながら時代の趨勢である。近年の抗緑膿菌性 β -lactam 剤の相次ぐ開発がこの成功例の典型であり、この過程を経た現在でもなお piperacillin (PIPC)¹⁾ は、narrow spectrum 抗緑膿菌性 cephalosporin 剤 (CEP) cefsulodin (CFS)²⁾ を除けば、抗緑膿菌性 β -lactam 剤の中で最も

優れた抗菌力を有する。そこで、この PIPC とほぼ同一の moiety, D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazine-carboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl) acetic acid を CEP 核、すなわち 7-ACA の 7 位に導入し、抗緑膿菌性 CEP 剤を企図して開発されたのが cefoperazone (CPZ, T-1551) である³⁾。また、7-ACA の 3 位には 1-methyl-1*H*-tetrazolyl 基が導入され、生体内代謝安定性が図られている。本剤は、同様の意図で開発された CFS の場合とは大きく異なり、緑膿菌に対して抗菌力が強い以外に、インフルエンザ菌、肺炎球菌および肺炎

桿菌, すなわち呼吸器感染症 4 大起炎菌すべてに対して臨床的に応用可能な抗菌力を有する。

私どもは, 呼吸器感染症に対する all-round な新 CEP となることが期待される CPZ を評価するに際し, 呼吸器感染症における本剤の有用性の検討を主な目的として, 呼吸器病原菌に対する感受性, β -lactamase 産生ヘモフィルスの接種菌量による抗菌力の変動, 緑膿菌における aminoglycoside 剤 (AG) との併用効果, マウス実験肺炎を場とする *in vivo* 実験, ラット臓器内濃度, ならびに臨床例における喀痰中濃度 (移行率)・細気管支分泌物濃度などの基礎的検討を行なうとともに, 主として呼吸器感染症における有効性と安全性の検討より本剤の臨床的有用性をも評価し, 興味ある新知見が得られたので報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力

(1) 呼吸器病原菌に対する抗菌力

呼吸器感染症の喀痰定量培養にて 10^7 /ml 以上に分離された病原性の明確な臨床分離株で, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae* と略記) 54 株, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae* と略記) 78 株, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa* と略記) 37 株, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae* と略記) 27 株, *Escherichia coli* (*E. coli* と略記) 11 株を用いて, 日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により, 最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。接種菌液は, *H. influenzae* では 5% 馬消化血液加 BHI broth (Fildes 変法培地), *S. pneumoniae* では 5% 馬脱繊維血液加 HI broth, その他の菌種では HI broth を用いて, 37°C , 18 時間培養後の菌液を使用した。呼吸器感染症では接種菌量が 10^8 cfu/ml 1 白金耳接種よりも 10^6 cfu/ml 1 白金耳接種時の MIC 値に臨床効果との相関が強いので⁴⁾, おおのの同一の broth で 10^6 cfu/ml に希釈して接種菌液とした。(以下, たとえば 10^6 cfu/ml 1 白金耳接種を 10^6 /ml 接種のように略記する。) 被検菌株の接種にはタイピングアパラーツ D 型を用い, MIC 測定用薬剤含有培地は *H. influenzae* には 5% 馬消化血液加 BHI agar (Fildes 変法培地), *S. pneumoniae* には 5% 馬血液加 HI agar, その他の菌種には HI agar を使用した。

(2) 英国由来 β -lactamase 産生 ampicillin (ABPC)

耐性ヘモフィルスの接種菌量による MIC の変動

教室保存の上記菌株⁵⁾のうち 5 株 (*H. influenzae* AS 741001, LH 9348, 6086-P, LH 2803; *H. parainfluenzae* LH 29035) について, 本剤および対照薬剤として ABPC と cefazolin (CEZ) の MIC を, 培養原液の 10 倍希釈

系列菌液接種により, 各接種菌量ごとに測定した。接種菌液は, 5% 馬消化血液加 BHI broth にて 37°C , 18 時間振盪培養後, 同 broth で希釈し作製した。(1) のインフルエンザ菌における MIC 測定法に準じた。対照菌株として, 呼吸器病原性 β -lactamase 非産生 ABPC 耐性 *H. influenzae* 2 株 (H 51-122, H 52-129) および呼吸器病原性 ABPC 感受性 *H. influenzae* 2 株 (H 51-1, H 51-35) を用い, 同一実験を行なった。

(3) 呼吸器病原性グラム陰性桿菌の接種菌量による MIC の変動

喀痰定量培養にて 10^7 /ml 以上に分離された病原性の明確なグラム陰性桿菌のうち, *P. aeruginosa* 37 株, *K. pneumoniae* 27 株, *E. coli* 11 株, *Enterobacter species* 11 株について, 10^6 /ml 接種と 10^8 /ml 接種時との MIC 値を測定した。測定法は (1) に準じた。

(4) *P. aeruginosa* に対する AG, netilmicin⁶⁾ との併用効果

本剤と netilmicin とを併用し治療を行なった *P. aeruginosa* 呼吸器感染症患者 (case No. 15; 臨床的有用性の検討に用いた症例の No. と一致させた。以下の基礎的研究に用いた症例でも同様である。) より分離された *P. aeruginosa* 17 株について両剤の *in vitro* 併用効果を測定した。両剤の希釈系列は checkerboard titration により作製し接種菌液, 接種菌量, 薬剤含有培地は (1) に準じ, おおのの, HI broth 10^6 /ml 接種, HI agar を用い寒天平板希釈法で行なった。

2. 体内・臓器内濃度

(1) 測定法

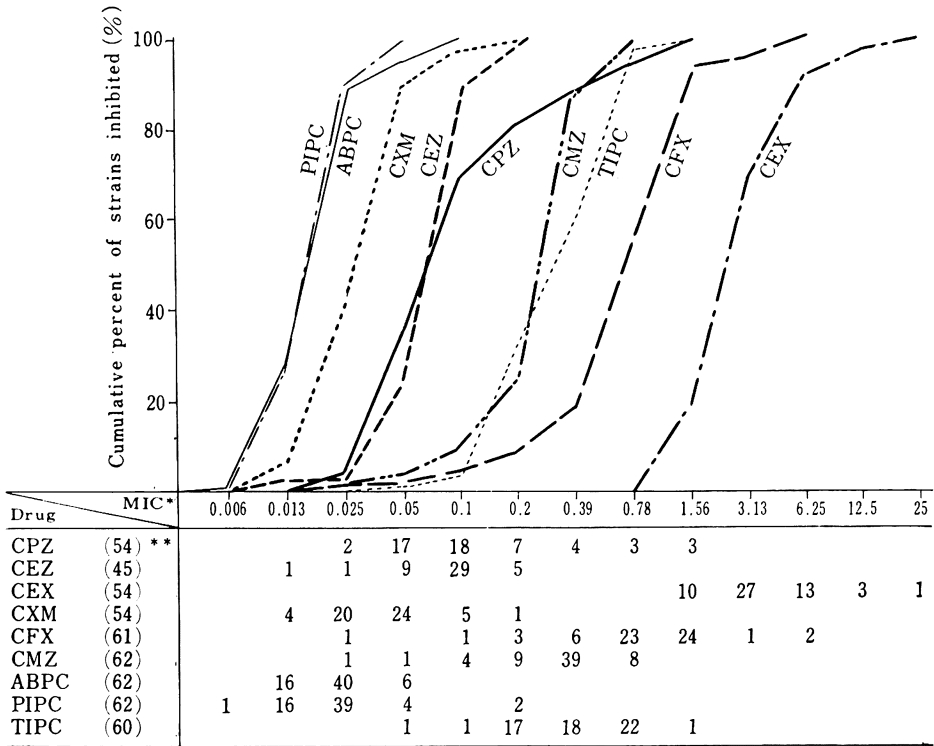
CPZ の濃度測定法は, *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とし, Antibiotic medium No. 4 (Difco) を検定培地とする agar well 法または cup 法を用いた。標準液希釈系列の作製および検体の希釈には 1/15 M PBS (pH 7.2) またはプールヒト血漿を用いた。血中半減期 ($T_{1/2}$) は, one compartment model として最小二乗法による exponential curve fit を用いて算出した。

(2) ラット臓器内濃度

Wistar 系ラット雄, 体重約 100 g の大腿部に本剤 100 mg/kg または 20 mg/kg を筋注後, 経時的に 1 群 (3 匹) を脱血屠殺し, 血液, 肺, 肝, 腎を摘出した。血液は 4°C で凝固させた後血清を分離して検体とし, 他は臓器重量の 2 倍量の 1/15 M PBS (pH 7.2) を加えて universal homogenizer (日本精機) にて乳剤とし検体とした。

(3) 臨床例における喀痰中濃度, 細気管支分泌物 (局所痰) 中濃度

Fig. 1 MICs of CPZ and other β -lactams against respiratory pathogenic *S. pneumoniae* (Inoculum size : 10^6 cfu/ml)



* : μ g/ml ** : No. of strains

H. influenzae, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* による呼吸器感染症の6症例において、喀痰または局所痰中濃度測定を行ない、血中ピーク値と比較した。喀痰は20% N-acetyl cysteine 溶液を1/5量加えて homogenize し検体とした。局所痰は、20% N-acetyl cysteine を2倍量加えて検体とした。

3. *K. pneumoniae* B-54 噴霧感染マウス致死性実験肺炎を場とする *in vivo* 実験

(1) 実験肺炎作製法

既報⁷⁾ のごとく、ddY マウス、雄、体重 10~15 g、1回 100~150 匹を噴霧感染装置に入れ、*K. pneumoniae* B-54 ($LD_{50}=9.7 \times 10^4$ cfu/マウス肺) 500 LD_{50} を吸入感染させた。

(2) 血中濃度と肺内濃度

(3) 肺内生菌数の定量培養

(2), (3)についても前報⁷⁾ に従った。

4. 臨床的有用性の検討

(1) 対象症例

本剤投与の対象とした症例は、呼吸器感染症では肺炎15例、急性気管支炎1例、慢性気管支炎7例、慢性細気

管支炎3例、気管支拡張症4例、肺膿瘍3例、計33例、尿路感染症4例と合わせ37例である。

(2) 投与量、投与方法

呼吸器感染症に対する本剤の投与量、投与方法は、抗菌力と喀痰中移行率を考慮して、*H. influenzae* と *S. pneumoniae* が起炎菌の場合には本剤0.5 g (または1 g)、1日2回、点滴静注投与を、また *P. aeruginosa* の場合には本剤3 g (または2 g)、1日2回、点滴静注投与を原則とした。尿路感染症では本剤1 g、1日2回、点滴静注投与した。本剤の点滴静注は1回量を5%ブドウ糖、電解質輸液剤などの200 ml、250 ml、または500 mlに溶解し、1または2時間かけて行なった。

(3) 臨床効果判定基準

効果判定は、著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair)、無効 (poor) の4段階にて行ない、基準は既報⁸⁾ に記載した方法によった。

(4) 副作用の検討

臨床症状の詳細な観察を行なうとともに、血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査、尿検査などを実施し、副作用の有無を検討した。

Fig. 2 MICs of CPZ and other CEPs against respiratory pathogenic *H. influenzae*
(Inoculum size : 10^6 cfu/ml)

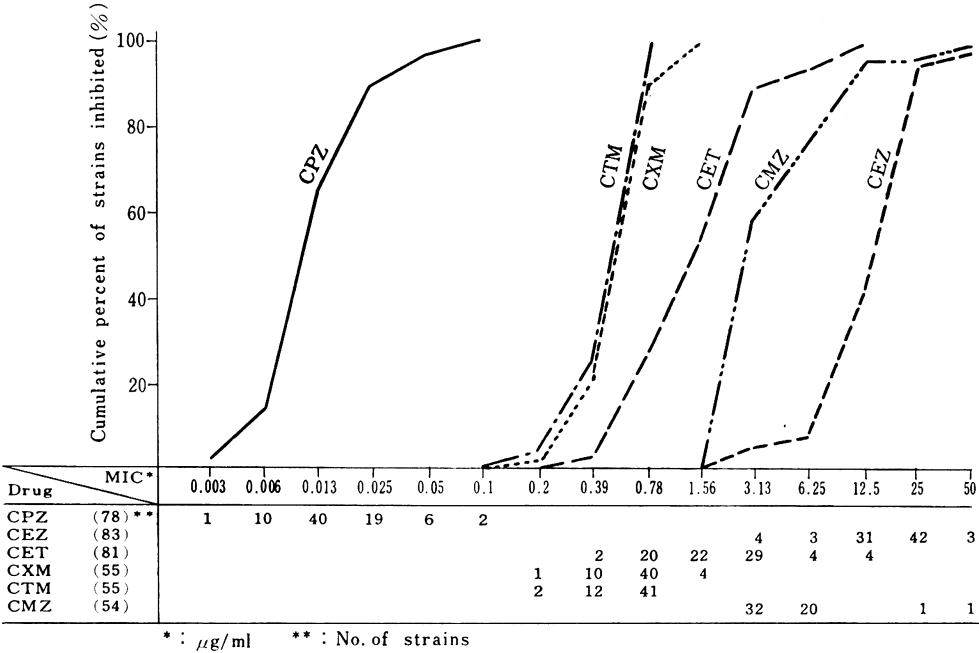


Fig. 3 MICs of CPZ and other CEPs against respiratory pathogenic *P. aeruginosa*
(Inoculum size : 10^6 cfu/ml)

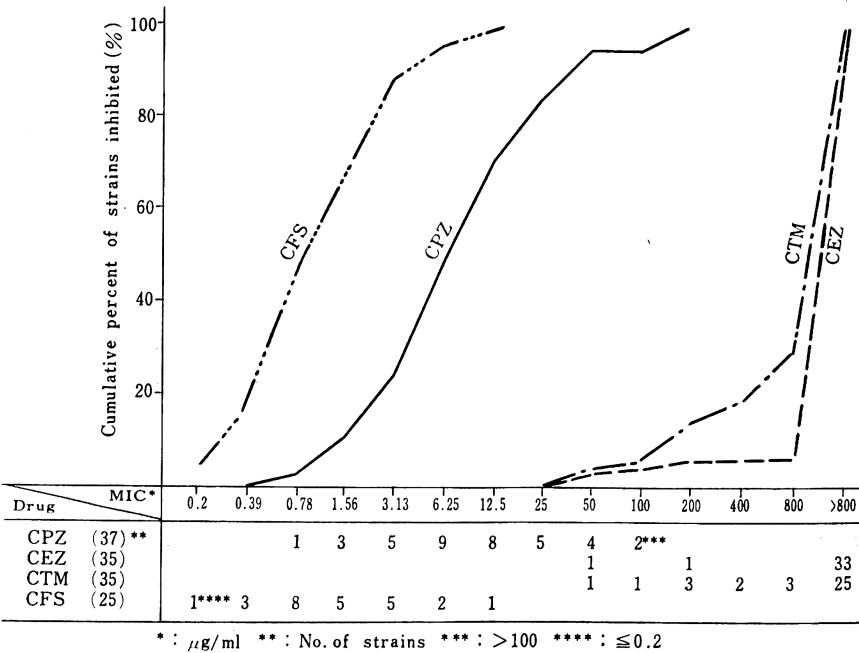


Fig. 4 MICs of CPZ and other CEPs against respiratory pathogenic *K. pneumoniae*
(Inoculum size : 10^6 cfu/ml)

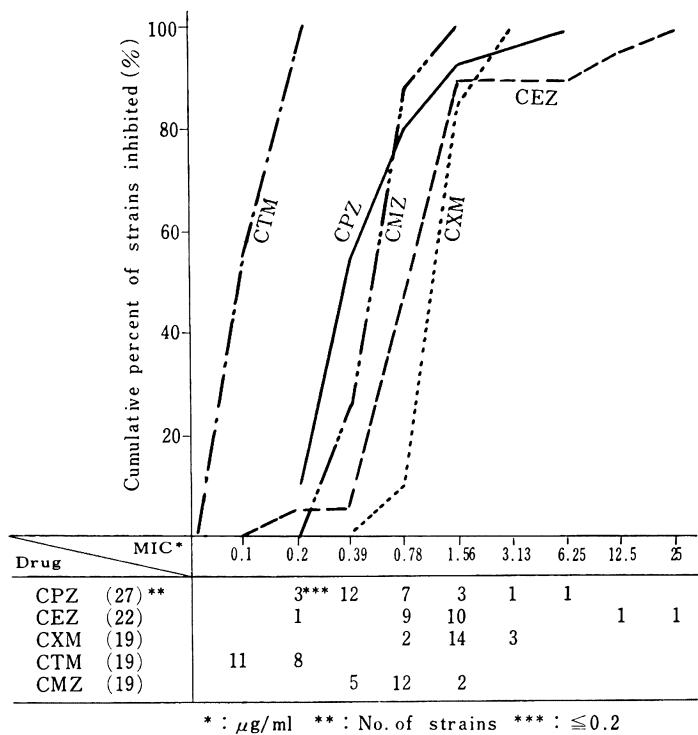
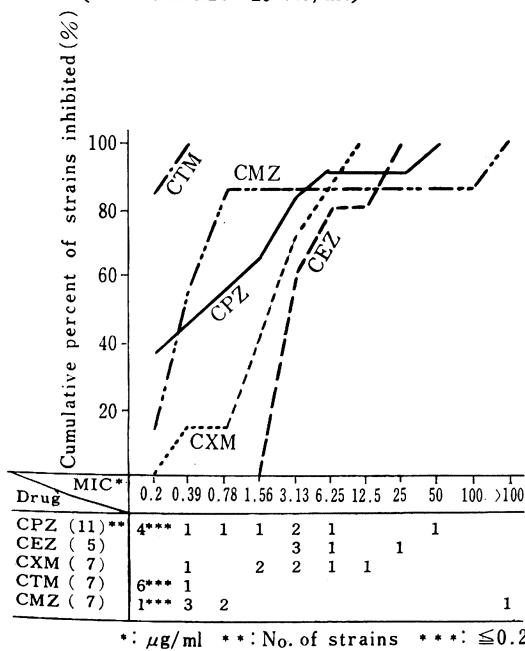


Fig. 5 MICs of CPZ and other CEPs against respiratory pathogenic *E. coli*
(Inoculum size : 10^6 cfu/ml)



II. 成 績

1. 抗菌力

(1) 病原性明確な呼吸器病原菌に対する MIC の測定成績

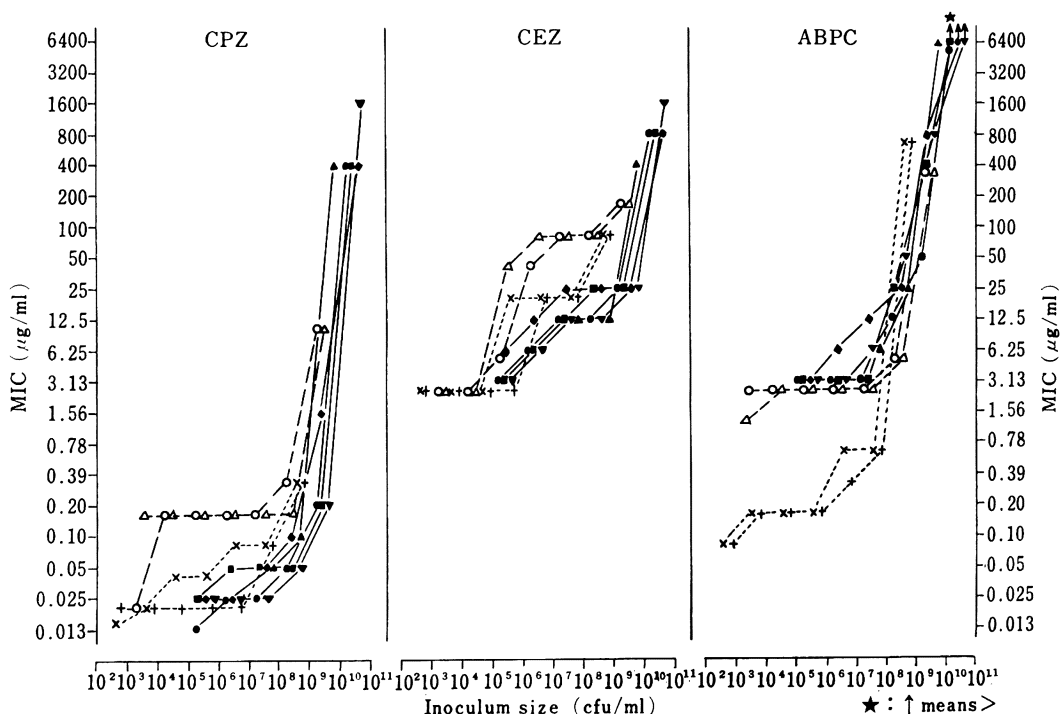
① *S. pneumoniae* (Fig. 1)

本剤は、PCs の PIPC と ABPC および (syn) methoxyimino CEP の CXM には劣るものの、CEZ と同程度ならびに CMZ, TIPC, CFX, CEX より MIC ピーク値で 4～32 倍優れていた。しかし、本剤が $0.025\mu\text{g/ml}$ ～ $1.56\mu\text{g/ml}$ と最も幅広い MIC 分布を示したことは、本剤に比較的低感受性の本菌感染症に対して弱点となる可能性があり、臨床的に注目したい。

② *H. influenzae* (Fig. 2)

本剤の MIC は、 $0.003\mu\text{g/ml}$ ～ $0.1\mu\text{g/ml}$ に分布し、比較した CEPs 中最も優れ、その分布のピークは $0.013\mu\text{g/ml}$ にあり CTM ($0.78\mu\text{g/ml}$), CXM ($0.78\mu\text{g/ml}$), CET ($3.13\mu\text{g/ml}$), CMZ ($3.13\mu\text{g/ml}$), CEZ ($25\mu\text{g/ml}$) と比較して 64 倍以上の強い抗菌力を示した。本剤と PIPC との感受性相関の成績では、全 78 株において本剤が PIPC と同等ないしはそれより優れていた。

Fig. 6 Correlation between inoculum size and MIC value of CPZ, CEZ, and ABPC against β -lactamase-producing ABPC-resistant *Haemophil*, *H. influenzae* AS 741001 (—●—), LH 9348 (—■—), 6086-P (—◆—), LH 2803 (—▼—), and *H. parainfluenzae* LH 29035 (—▲—), β -lactamase-non-producing ABPC-resistant *H. influenzae* H 51-122 (—○—) and H 52-129 (—△—), and ABPC-sensitive *H. influenzae* H 51-1 (···×···) and H 51-35 (···+···)



③ *P. aeruginosa* (Fig. 3)

本剤の MIC は $0.78 \mu\text{g/ml} \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に 1 峰性に分布し従来の CEPs に比しきわめて優れた *in vitro* 抗菌力が認められた。本剤は narrow spectrum 抗緑膿菌性 CEP である CFS よりは MIC 分布のピーク値で比較して 8 倍劣っていた。PIPC との感受性相関は、本剤より PIPC に優れた傾向を示した。

④ *K. pneumoniae* (Fig. 4)

本剤の MIC 分布は 1 峰性ではあるが幅広く $\leq 0.2 \mu\text{g/ml} \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ にありそのピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$ で、CEZ および CXM より明らかに優れていた。CEZ とは MIC 分布のピーク値で本剤が 4 倍優れ、全株阻止濃度でも 4 倍勝っていた。

⑤ *E. coli* (Fig. 5)

11 株中 1 株が $50 \mu\text{g/ml}$ の本剤耐性菌であり、他は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml} \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に幅広く分布した。

(2) 英国由来 β -lactamase 産生 ABPC 耐性ヘモフィルスの接種菌量による MIC 値の変動—— β -lactamase

非産生 ABPC 耐性 *H. influenzae* と ABPC 感受性 *H. influenzae* を対照菌株として——(Fig. 6)

接種菌量が $10^5 \text{ cfu/ml} \sim 10^8 \text{ cfu/ml}$ の範囲内では英国由来 r-plasmid (ミニプラスミド) 型 β -lactamase 産生 ABPC 耐性ヘモフィルスに対する本剤の MIC は ABPC 感受性 *H. influenzae* のそれと同じ値を示し、ABPC に比べて本 β -lactamase による影響を受けにくいことが明確に示された。しかし、 10^9 cfu/ml 以上の接種菌量になると MIC が急激に上昇するが、この原因はすでに報告した“Beta”現象⁹⁾のためであり、本 β -lactamase による影響とは考えられない。また、当教室分離の呼吸器病原性 β -lactamase 非産生 ABPC 耐性 *H. influenzae* では、接種菌量による MIC の変動が、本剤と ABPC とで同様の傾向を示したが、本剤の MIC は、今回用いた H 51-122 および H 52-129 に対する MIC をすでに報告した他の β -lactam 剤の成績⁹⁾ と比べ、きわめて低いことが明らかである。しかしながら、ABPC 感受性菌に対する MIC の程度までには低下しな

Table 1 Effect of inoculum size on MICs of CPZ against respiratory pathogenic gram-negative bacilli

Organism	No. of strains	Inoculum size (cfu/ml)	MIC (μg/ml)										
			0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>P. aeruginosa</i>	37	10 ⁶			1	3	5	9	8	5	4		2
		10 ⁸				1	2			1	1	2	30
<i>K. pneumoniae</i>	27	10 ⁶	3	12	7	3	1	1					
		10 ⁸											27
<i>E. coli</i>	11	10 ⁶	4	1	1	1	2	1			1		
		10 ⁸					1		4				6
<i>Enterobacter</i> species	11	10 ⁶				5	4	1	1				
		10 ⁸							1		3		7

Fig. 7 Synergy between CPZ and netilmicin on *P. aeruginosa* No. 773 (Case No. 15 I. I. 62 y.o. M. Pneumonia, Chronic bronchiolitis)

		CPZ (μg/ml)														
		400	200	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0.20	0.10	0.05	0.025
Netilmicin (μg/ml)	3.13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1.56	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0.78	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0.39	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0.20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
	0.10	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+
	0.05	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0.025	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0.013	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Fig. 8 Synergy between CPZ and netilmicin on 17 strains of *P. aeruginosa* (Case No. 15)

		CPZ					
		1 MIC	1/2 MIC	1/4 MIC	1/8 MIC	1/16 MIC	1/32 MIC
Netilmicin	1 MIC						
	1/2 MIC						
	1/4 MIC		●	●●●●	●	●●●●	●●
	1/8 MIC		●	●●	●		
● : 1 strain							

いことは、おそらく chromosome 由来と考えられるこの耐性菌の耐性機構を考える上で興味ある重要な相違点である。

(3) 呼吸器病原性の明確なグラム陰性桿菌に対する 10⁶/ml 接種時と 10⁸/ml 接種時との MIC 測定成績 (Table 1)

K. pneumoniae において 10⁶/ml 接種時 MIC が 0.2 μg/ml~6.25 μg/ml に分布したが、10⁸/ml 接種では全株が >100 μg/ml となり、顕著な接種菌量による変動を認めた。*P. aeruginosa*, *E. coli*, *Enterobacter* species でも、大部分の菌株は 10⁶/ml 接種時で感受性株と考えられる MIC を有するものの、10⁸/ml 接種時で MIC >100 μg/ml となった。

Fig. 9 Bioassay system and standard curve of thin layer cup method in measuring CPZ concentrations

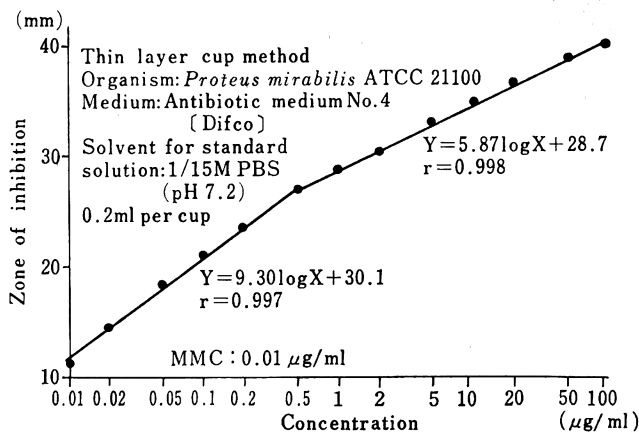
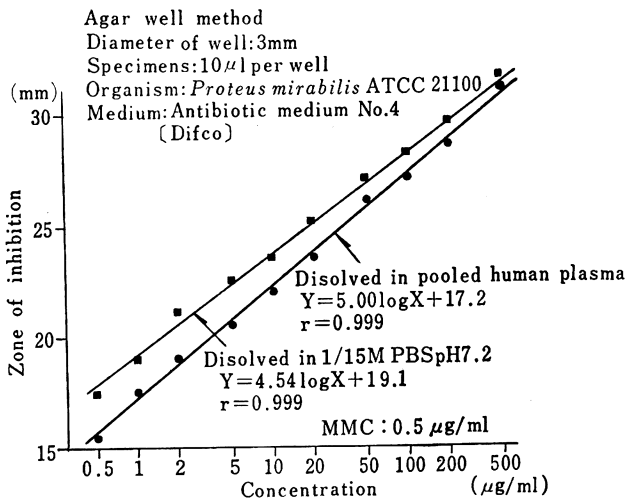


Fig. 10 Bioassay system and standard curve of agar well method in measuring CPZ concentrations



(4) 緑膿菌性肺炎患者より分離された *P. aeruginosa* に対する本剤と netilmicin との併用効果 (Fig. 7, Fig. 8)

Case No. 15 より本剤投与前および投与中にわたり分離された *P. aeruginosa* 17 株のうち代表的な *P. aeruginosa* No. 773 の成績を Fig. 7 に示した。明らかに相乗作用 (synergy) が認められた。他の 16 株でも程度の差はあるが同様に認められたので、おのおのの菌株について最小の薬剤濃度で相乗効果の認められる両薬剤の組み合わせを求め 1 菌株ごとに MIC の倍数でプロットした図が Fig. 8 である。両薬剤の各 1/4 MIC 以下の濃度で 17 株中 15 株の発育が阻止された。

2. 体液内・臓器内濃度測定成績

(1) CPZ 濃度測定法 (bioassay 法) の検討成績

私どもの研究の重要な主題のひとつである呼吸器感染症における薬剤の評価を行なう上で、喀痰中濃度および局所痰中濃度の測定はきわめて有意義である。しかるに、CEPs における喀痰中濃度は高々数 μg/ml であり血中、尿中濃度の 1/10 以下の低濃度で、かつ局所痰の場合にはその検体量は 0.1 ml 程度未満とごく少ない。できるだけ低濃度までしかも少量でも測定可能な本剤測定系を確立するため、検定菌の screening と測定法の検討を行なった。その結果、検定菌として *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を用い、0.01 μg/ml を最小測定可能濃度 (MMC)

Fig. 11 CPZ concentrations in serum and tissues of rat (n=3) after intramuscular injection of 100 mg/kg

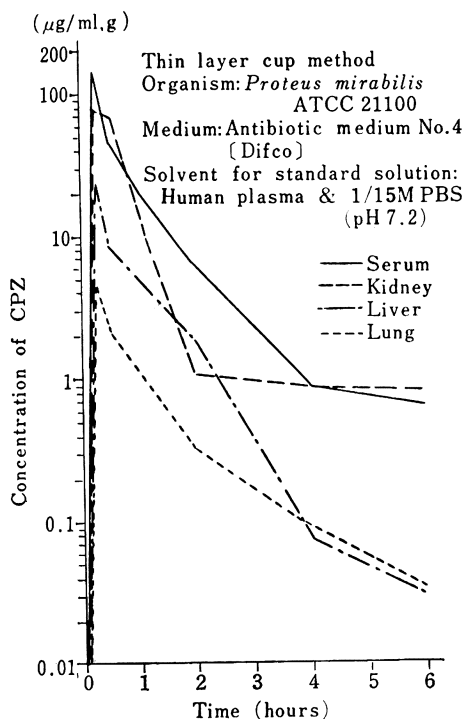


Fig. 12 CPZ concentrations in serum and tissues of rat (n=3) after intramuscular injection of 20 mg/kg

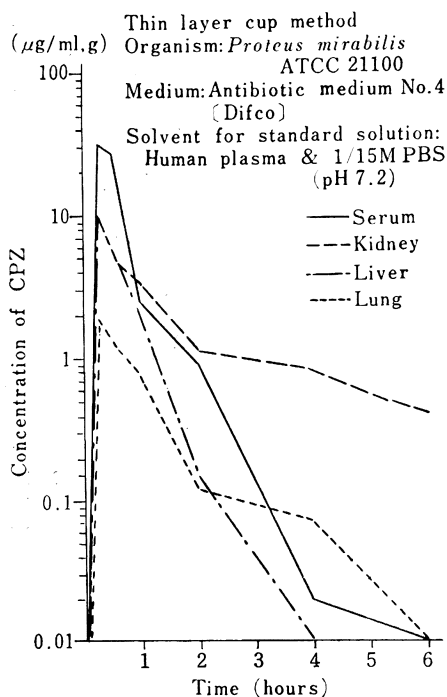


Table 2 Peak serum levels and maximal sputum levels of CPZ in patients with respiratory tract infections in relation to clinical effect

Case No.	Diagnosis	Single dose (g)	Route of admin.	Peak serum level (µg/ml)	Maximal sputum level (µg/ml)	Sputum / Serum (%)	Bacteriological examination	MIC** (µg/ml)	Clinical effect
17	Chronic bronchitis	0.5	d. i.	31.4	0.40	1.27	<i>H. influenzae</i> 10 ⁸ /ml <i>S. pneumoniae</i> 10 ⁷ /ml →(-)	0.013 0.05	Good
18	Chronic bronchitis	0.5	d. i.	53.4	0.41	0.77	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ /ml →(-)	0.1	Good
20	Chronic bronchitis	0.5	d. i.	40.7	0.08	0.196	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ /ml →(-)	0.025	Good
25	Chronic bronchiolitis	2.0	d. i.	144.7	1.97	1.36	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> →(-)	0.05 0.1	Good
28	Bronchiectasis	3.0 2.0 1.0	d. i. d. i. d. i.	n d* n d n d	6.05 1.12 0.22	n d n d n d	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml →(-) → <i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶ /ml	3.13 0.78	Good ↓ Poor

*: Not determined, **: Inoculum size 10⁶cfu/ml

Fig. 13 Sputum level of CPZ compared with those of CXM, in a patient with chronic bronchitis
Case No. 18 R. U. 80 y.o. Male 54 kg Chronic bronchitis (CPE)

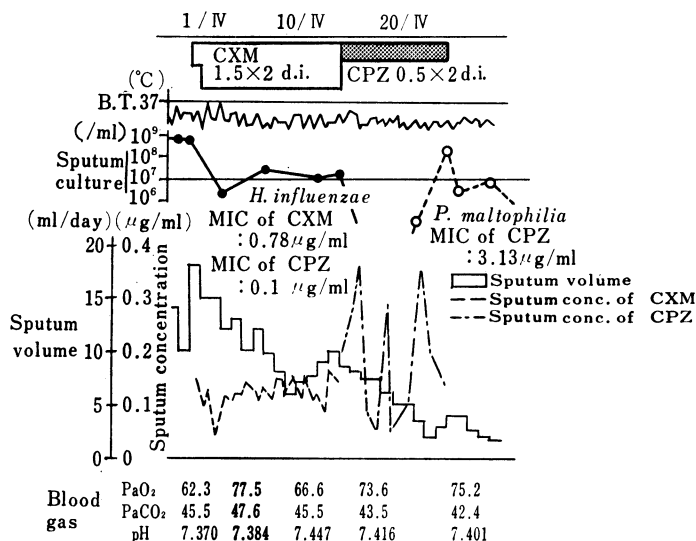
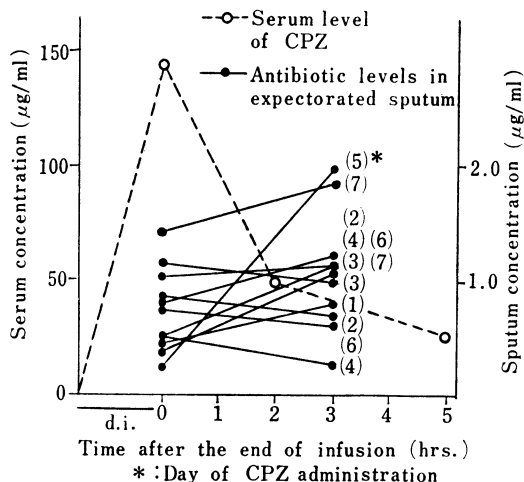
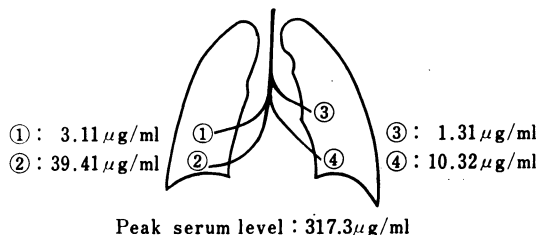


Fig. 14 CPZ concentrations in serum after the first dose and in sputum during seven consecutive days, in a patient with chronic bronchiolitis administered 2.0 g of CPZ d.i. over 1.5 hours twice a day (Case No. 25 S. K. 42 y.o. Male, Chronic bronchiolitis)



とする cup 法ならびに 10 μ l の検体量で濃度測定可能な agar well 法 (ただし, MMC は 0.5 μ g/ml) が確立され, 以後の実験に応用した。おのおのの標準曲線および測定条件を Fig. 9, Fig. 10 に示した。なお, cup 法によるプールヒト血漿を用いた場合の測定条件および

Fig. 15 Concentrations of CPZ in intra-bronchial secretions 30 minutes after a dose of 3 g d.i. over 1 hour in a patient with chronic bronchiolitis

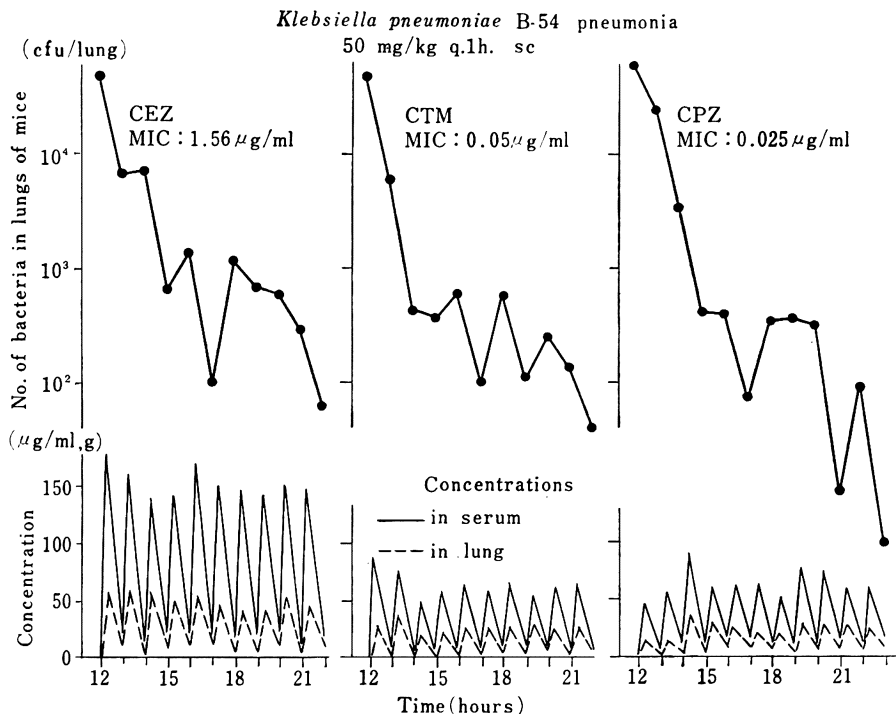


標準曲線は他と同様であったので, 図に省略した。

(2) ラット臓器内濃度 (Fig. 11, Fig. 12)

本剤 100 mg/kg (Fig. 11) ならびに 20 mg/kg (Fig. 12) 筋注後のラット臓器内濃度推移パターンは類似し, いずれも, 投与後15分で各臓器ともピーク値に達し, 腎以外は速やかにはほぼ exponential に減少する。ただし, 100 mg/kg 投与では血清も遅延傾向が認められた。ピーク値は両投与群ともに血清 (100 mg/kg 投与で 145 μ g/ml; 20 mg/kg 投与で 32 μ g/ml) > 腎 (77 μ g/g; 12 μ g/g) > 肝 (24 μ g/g; 9.6 μ g/g) > 肺 (4.7 μ g/g; 1.7 μ g/g) の順となり, 従来私どもの測定した β -lactam 剤における成績とは全く異なる臓器内薬剤分布を示した。T 1/2 は 100 mg/kg 投与で 44.8 分 (r=0.947), 20 mg/kg 投与で 21.4 分 (r=0.98) であった。

Fig. 16 Effects of ten repeated 50 mg/kg hourly sc injections of CPZ and those of CEZ and CTM



(3) 臨床例における喀痰中濃度および局所痰中濃度測定成績 (Table 2, Fig. 13, Fig. 14, Fig. 15)

喀痰中濃度を測定した5症例のピーク血中濃度, 最高喀痰中濃度, 起炎菌に対する MIC と臨床効果を一括して Table 2 に示し, そのうち case No. 18 と case No. 25 の本剤投与中の全経過における喀痰中濃度推移を Fig. 13, Fig. 14 に示す。

Case No. 18 の R. U., 男, 80 歳, 慢性気管支炎 (Fig. 13) では, 本剤使用直前まで cefuroxime (CXM) 1.5 g 1 日 2 回, 点滴静注が行なわれたが, CXM の喀痰中濃度はその MIC に達せず, 起炎菌の *H. influenzae* が消失しないため, CPZ 0.5 g, 1 日 2 回, 点滴静注に変更し, 速やかな起炎菌の消失を認めた。CPZ が CXM の 1/3 量で有効であった理由は, 両剤を比較して, 喀痰中移行率 (CXM 0.11%; CPZ 0.77%) と MIC (CXM 0.78 μg/ml; CPZ 0.1 μg/ml) との両面において本剤が優れていたためであることが明確に示された。

Case No. 25 の S. K., 男, 42 歳, 慢性細気管支炎 (Fig. 14) では, 本剤 2 g を 1.5 時間かけて点滴静注を行ない, 点滴終了時と終了 3 時間後の喀痰中濃度を測定した。終了時よりも終了 3 時間後に濃度が高くなる傾向を示し, また測定した範囲内では喀痰中濃度は 0.26 μg/

Fig. 17 Triphasic clearance pattern of bacteria from lungs of mice by ten repeated sc injections of CPZ 50 mg/kg hourly, compared with the identical dosage of injections of CEZ as well as CTM, expressed as the regression lines

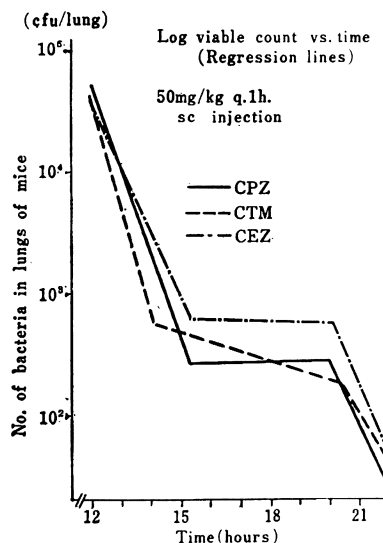


Table 3 Clinical results of CPZ

Case No.	Name, Age, Sex Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism (MIC of CPZ; $\mu\text{g/ml}$)*	Administration of CPZ				Clinical effect	Side effect
					Daily dose (g)	Duration (days)	Route	Total dose (g)		
1	T. S., 38, M 65	Pneumonia	None	Unknown	1.0×1	14	d.i.	14	Good	None
2	T. S., 56, M 58	Pneumonia	Bronchiectasis	Unknown	1.0×2	6	d.i.	12	Fair	None
3	K. K., 77, M 34.5	Pneumonia	Lung cancer Hypertension	<i>S. pneumoniae</i> $10^7/\text{ml}$ (1.56) <i>S. aureus</i> $10^7/\text{ml}$ →(-)	1.0×2	14	i.v.	28	Good	None
4	M. N., 42, F 47.5	Pneumonia	Adult T-cell leukemia	<i>K. pneumoniae</i> $10^7/\text{ml}$ (0.2) →(-)	1.0×3	20	d.i.	60	Good	None
5	A. S., 64, M 48	Pneumonia	Lung cancer Silicotuberculosis	<i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i>	2.0×1	7	d.i.	14	Fair	None
6	R. Y., 41, M 48.5	Pneumonia	Cor pulmonale	<i>K. pneumoniae</i> →(-)	2.0×1	10	d.i.	20	Good	None
7	T. T., 61, M 54	Pneumonia	None	Mixed infection →(-)	2.0×2	10	d.i.	40	Good	***
8	M. O., 72, M 65	Pneumonia	Pacemaker implantation Cerebral infarction	<i>P. aeruginosa</i> →(-)	2.0×2	13	d.i.	52	Good	None
9	S. K., 73, M 44	Pneumonia	Chronic bronchitis	Normal flora →(-)	2.0×2	14	d.i.	56	Good	None
10	S. S., 67, M 54	Pneumonia	Chronic nephritis Hypertension	Normal flora →(-)	2.0×2	14	d.i.	56	Good	None
11	E. M., 42, F 55	Pneumonia	None	Mixed infection →(-)	2.0×2	15.5	d.i.	62	Good	None
12	H. S., 65, M 70	Pneumonia	None	Mixed infection →(-)	2.0×2 1.0×2	18.5 4	i.v.	82	Good	None
13	K. I., 45, M 68	Pneumonia	None	<i>H. influenzae</i> →(-)	1.0×2 2.0×2	2.5 22	d.i.	93	Good	****
14	K. Y., 59, M 60	Pneumonia	Pleuritis	Unknown	2.0×3	23	i.v.	138	Good	None

15	I. I., 62, M 50	Pneumonia	Chronic bronchiolitis	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁸ /ml (50) → <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ /ml (50) → <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁸ /ml	3.0 × 2	35	d.i.	210	Good**	None
16	H. Y., 26, M 50	Acute bronchitis	Bronchial asthma	Mixed infection → (-)	1.0 × 2	5	d.i.	10	Excellent	None
17	S. E., 46, M 63.5	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> 10 ⁸ /ml (0.013) <i>S. pneumoniae</i> 10 ⁷ /ml (0.05) → (-)	0.5 × 2	5	d.i.	5	Good	None
18	R. U., 80, M 55	Chronic bronchitis	C P E	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ /ml (0.1) → (-)	0.5 × 2	10	d.i.	10	Good	None
19	R. U., 80, M 55	Chronic bronchitis	C P E	<i>H. influenzae</i> 10 ⁸ /ml (0.1) → (-)	0.5 × 2	7	d.i.	7	Good	None
20	S. I., 73, F 52	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ /ml (0.025) → (-)	0.5 × 2	14	d.i.	14	Good	None
21	H. Y., 75, M 64	Chronic bronchitis	Sinusitis	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ /ml → (-)	1.0 × 2	7	d.i.	14	Good	None
22	J. G., 73, M 49.5	Chronic bronchitis	Ischemic heart disease	<i>H. influenzae</i> 10 ⁶ /ml → (-) <i>S. pneumoniae</i> 10 ⁶ /ml (≤ 0.1)	1.0 × 2	14	i.v.	28	Excellent	None
23	S. I., 62, M 36	Chronic bronchitis	Silicotuberculosis Cor pulmonale	<i>E. coli</i> → (-)	2.0 × 1	14	d.i.	28	Fair	None
24	I. U., 76, M 41	Chronic bronchiolitis	CML	<i>H. influenzae</i> 10 ⁸ /ml → (-)	1.0 × 2	8	d.i.	16	Good	None
25	S. K., 42, M 51	Chronic bronchiolitis	Sinusitis	<i>H. influenzae</i> (0.05) → (-) <i>S. pneumoniae</i> (0.1)	2.0 × 2	9	d.i.	36	Good	None
26	H. T., 65, M 66	Chronic bronchiolitis	None	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml → <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ /ml → <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	3.0 × 2	10	d.i.	60	Fair	None
27	B. I., 71, M 48	Bronchiectasis	None	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ /ml → <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ /ml	2.0 × 2	14	d.i.	56	Fair	None
28	K. Y., 56, F 33	Bronchiectasis	None	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml (3.13) → (-) → <i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶ /ml (0.78)	3.0 × 2 2.0 × 2 1.0 × 2 3.0 × 2	3 8 5 10	d.i.	120	Good ↓ (Poor)	None

Table 3 (Continued)

Case No.	Name, Age, Sex Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism (MIC of CPZ; $\mu\text{g/ml}$)*	Administration of CPZ				Clinical effect	Side effect
					Daily dose (g)	Duration (days)	Route	Total dose (g)		
29	K. Y., 56, F 33	Bronchiectasis	None	<i>P. aeruginosa</i> $10^6/\text{ml}$ (0.1) →(-)	3.0×2	15	d.i.	90	Good	None
30	T. I., 33, M 55	Bronchiectasis	Bronchial asthma	<i>P. aeruginosa</i> $10^8/\text{ml}$ →(-) → <i>P. aeruginosa</i> $10^6/\text{ml}$	3.0×2	10	d.i.	57	Good	None
31	T. M., 55, F 50.5	Lung abscess	Lung cancer	<i>H. influenzae</i> $10^7/\text{ml}$ →(-)	1.0×2	12	d.i.	24	Fair	None
32	Y. S., 68, M 48.5	Lung abscess	Old pulmonary tuberculosis	Unknown	2.0×2	10	d.i.	40	Excellent	None
33	S. T., 70, M 38	Lung abscess	Old pulmonary tuberculosis CPE	<i>K. pneumoniae</i> $10^7/\text{ml}$ (0.39) → <i>K. pneumoniae</i> $10^6/\text{ml}$	2.0×2	14	d.i.	56	Good	None
34	H. H., 55, F 41	Pyelonephritis	Hypertension	<i>E. coli</i> $10^7/\text{ml}$ →(-)	1.0×2	5	d.i.	10	Good	None
35	T. N., 74, F 44	Pyelonephritis	None	<i>S. faecalis</i> $10^8/\text{ml}$ →(-)	1.0×2	6	d.i.	12	Good	None
36	Y. S., 27, F 47	Pyelonephritis	None	Unknown	1.0×2	10	d.i.	20	Good	None
37	S. K., 26, M 56	U T I	Acute renal failure Urinary catheterization	<i>P. aeruginosa</i> $10^8/\text{ml}$ →(-)	1.0×2	13	i.m.	26	Good	None

* : Inoculum size; 10^6 cfu/ml, ** : Combined with netilmicin $75 \text{ mg} \times 2/\text{day}$ im for 24 days, *** : Transient slight elevation of S-GOT, S-GPT and Al-P, **** : Transient slight elevation of S-GOT and S-GPT

Table 4 Laboratory findings before and after the administration of CPZ

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		Hgb (g/dl)		Hct. (%)		WBC (/cmm)		CRP		S-GOT (U)		S-GPT (U)		Al-P (KAU)		S-Creatinine (mg/dl)		BUN (mg/dl)		PaO ₂ (mmHg)	
	Before	After	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	485	421	16.4	13.1	49	37	7,300	6,000	4+	-	nt*	23	nt	29	nt	4.6	nt	1.1	nt	13	nt	nt
2	448	475	12.5	12.8	37	38	8,100	6,200	4+	4+	37	23	29	19	6.1	6.7	0.7	nt	10	nt	60.5	nt
3	335	353	10.5	10.7	32	33	9,800	4,100	nt	-	17	22	5	7	6.5	8.4	1.1	1.1	23	21	nt	nt

4	417	416	11.3	11.0	36	36	13,300	15,700	±	±	21	13	17	10	125*	97*	0.6	0.6	10	10	50.0	66.3
5	450	424	13.1	13.2	43	45	5,600	4,800	2+	nt	10	9	11	9	6.3	7.0	0.9	1.0	32	37	67.6	73.9
6	563	516	16.0	15.0	49	47	9,000	7,100	2+	nt	15	20	10	12	4.9	5.2	0.6	0.6	7	10	55.3	74.0
7	425	540	10.8	12.5	38	44	6,900	6,700	+	-	38	70	33	71	9.9	13.1	0.9	0.8	14	14	68.0	nt
8	273	260	7.7	7.4	24	23	9,200	5,500	6+	4+	20	7	28	7	93*	77*	0.7	0.7	21	31	nt	nt
9	457	424	11.0	11.0	41	41	15,200	6,600	5+	2+	20	21	15	18	6.6	5.5	0.8	1.0	17	22	54.0	50.0
10	355	365	9.5	9.3	32	32	9,800	4,100	4+	-	47	32	28	14	5.1	5.4	1.9	1.5	42	33	75.8	66.0
11	404	404	12.9	12.9	38	38	7,700	5,000	2+	+	20	36	13	36	4.7	6.2	0.8	0.9	11	8	nt	nt
12	443	nt	14.2	nt	41	nt	14,600	nt	2+	-	26	nt	20	nt	8.9	nt	1.3	nt	16	nt	nt	nt
13	451	490	14.4	15.7	42	46	14,300	10,400	2+	±	27	96	44	163	7.0	6.3	nt	1.2	nt	18	nt	nt
14	449	468	13.9	14.2	42	43	7,800	5,700	2+	-	34	35	49	41	17.3	8.5	0.9	1.0	19	21	nt	nt
15	402	304	11.9	8.7	39	28	11,600	7,300	3+	+	17	12	12	2	157*	184*	2.8	1.9	46	43	44.8	69.3
16	542	525	16.2	15.6	50	47	7,600	7,300	+	-	17	20	8	14	180*	169*	0.8	0.9	14	14	nt	nt
17	447	440	14.0	13.7	42	41	7,800	8,000	±	-	23	35	27	32	5.0	5.6	0.8	1.0	16	14	87.9	91.1
18	466	427	13.5	12.6	41	38	4,600	4,400	-	-	16	17	6	14	4.3	3.3	1.0	0.8	15	15	66.6	75.2
19	438	416	12.9	12.3	39	37	5,400	4,500	-	-	19	21	17	16	4.0	3.7	1.2	1.0	16	14	77.1	77.8
20	414	424	12.8	13.1	38	39	5,900	6,900	-	-	23	21	24	23	3.9	4.5	0.5	0.7	14	11	76.3	82.3
21	436	437	15.2	15.0	43	45	6,400	8,800	+	-	25	25	17	14	4.5	5.5	nt	nt	nt	nt	62.0	65.0
22	416	406	13.9	12.9	41	39	14,700	5,100	2+	-	31	18	11	11	7.0	5.6	1.1	0.9	18	15	nt	nt
23	520	523	14.6	15.4	46	46	9,400	9,400	6+	2+	15	18	11	15	7.8	6.9	0.7	0.6	24	22	59.4	73.4
24	343	316	10.8	9.8	34	31	7,700	7,400	3+	3+	19	22	14	14	6.0	4.5	1.0	1.2	16	16	61.5	60.9
25	520	518	16.0	15.5	47	45	10,000	6,200	2+	-	22	43	14	33	94*	107*	nt	0.8	nt	7	63.3	63.4
26	473	489	11.2	11.5	38	39	7,900	8,500	±	±	17	17	9	7	134*	144*	1.0	0.8	14	14	59.9	59.1
27	426	435	11.0	11.0	40	40	5,600	7,800	+	+	13	15	14	11	4.7	5.2	0.6	1.0	16	17	48.0	47.0
28	322	348	9.6	9.9	30	32	9,500	3,200	3+	5+	19	31	12	19	7.8	9.8	0.6	0.5	8	12	61.6	72.8
29	363	353	10.4	9.7	33	33	4,300	6,100	2+	+	42	25	22	15	8.6	295*	0.5	0.6	11	9	60.0	68.8
30	495	482	14.6	14.3	45	44	5,600	5,000	3+	-	14	13	5	4	127*	103*	nt	nt	nt	nt	nt	74.6
31	357	342	10.4	9.9	33	32	13,600	13,600	6+	6+	22	14	28	14	228*	268*	0.7	0.5	7	8	71.6	69.4
32	384	462	6.0	8.2	27	31	6,600	6,200	6+	+	16	19	16	13	11.9	8.0	0.8	0.7	14	16	59.0	62.0
33	457	424	9.8	11.0	37	34	5,800	4,400	6+	6+	17	20	7	10	9.4	6.1	0.7	0.9	14	19	68.5	66.3
34	476	496	16.0	15.8	49	49	4,900	4,900	+	-	22	25	17	17	8.0	6.0	nt	nt	nt	nt	nt	nt
35	415	358	13.2	12.6	41	37	4,500	5,700	6+	+	34	34	24	17	8.5	6.0	1.5	nt	38	nt	nt	nt
36	487	417	13.6	12.0	42	40	7,000	4,600	2+	-	19	19	14	14	5.5	5.5	1.0	1.0	14	10	nt	nt
37	251	308	7.6	9.2	23	28	13,900	7,300	+	-	nt	20	nt	24	nt	123*	1.5	0.9	40	16	nt	nt

: nt means not tested, * : mU/ml

Table 5 Causative organisms of respiratory tract infections determined by the quantitative sputum culture method and clinical effects

Causative organism	No. of cases	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
<i>H. influenzae</i>	6		5	1	
<i>P. aeruginosa</i>	6		4	2	
<i>K. pneumoniae</i>	2		2		
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	3	1	2		
<i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	1		1		
Total	18	1	14	3	0

ml~1.97 µg/ml に分布し、本症例の起炎菌 *H. influenzae* (MIC : 0.05 µg/ml) と *S. pneumoniae* (MIC : 0.1 µg/ml) の MIC を越え、起炎菌は消失した。なお本症例における T 1/2 は 126 分 (r=0.964) であった。

他の 3 症例を含めすべて点滴静注例であり、喀痰中濃度の最高値と血中濃度ピーク値との比、すなわち喀痰中移行率は 0.196~1.36% で、最高喀痰中濃度はすべて起炎菌の MIC を凌駕しており起炎菌は消失した。なお、case No. 28 については後に詳述する。

局所採痰を行ない細気管支分泌物¹⁰⁾を採取し、その濃度を測定した成績を Fig. 15 に示す。患者は case No. 26 と同一であるが、局所採痰を施行した時期には *H. influenzae* が分離され、直前の喀出痰では 10⁸/ml の菌数であった。本剤 3g を 5% ブドウ糖液 250 ml にて点滴静注し、点滴終了 30 分後の細気管支分泌物の本剤の濃度は両下葉で高く、右 39.41 µg/ml, 左 10.32 µg/ml であった。最も高い細気管支分泌物濃度 (39.41 µg/ml) と血中ピーク値 (317.3 µg/ml) の比は 12.4% と高値であった。なお、本患者には 3g 1 回のみの投与であったが、翌日の喀出痰からは *H. influenzae* は消失し常在菌のみが分離された。

3. *K. pneumoniae* B-54 感染マウス実験肺炎に関する実験成績 (Fig. 16, Fig. 17)

K. pneumoniae B-54 に対する本剤の 10⁶/ml 接種時 MIC は 0.025 µg/ml であり、CEZ (1.56 µg/ml), CTM (0.05 µg/ml) より優れていた。また重症致死性肺炎患者¹¹⁾由来の本 B-54 株が、慢性呼吸器感染症を主な由来とする呼吸器病原性臨床分離株の MIC 分布 (Fig. 4)

と比べ、CPZ および CTM において MIC がかけ離れて低いことは、病原性と薬剤感受性との関連を示唆する事実として興味ある成績である。

In vitro 抗菌力、すなわち MIC において CEZ より 64 倍優れた本剤がマウス実験肺炎を場とする *in vivo* 感染モデルにどのように反映されてくるかを知るため、臨床の投与量に近く CEZ での実験の中心投与量である 50 mg/kg を 1 回投与量として⁷⁾、1 時間ごと 10 回投与での実験を行ない、本剤と CEZ および CTM 投与群との肺内生菌数および血中・肺内抗生剤濃度を比較し、Fig. 16 に示した。また、治癒系において形成される特徴的な 3 相性肺内生菌数減少パターン¹²⁾を明確にするため肺内生菌数の回帰直線を Fig. 17 に示した。以上の成績より *K. pneumoniae* B-54 実験肺炎を場とする *in vivo* 感染モデルにおいて CEZ, CTM より優れた本剤の有効性を確認した。

4. 臨床的有用性の検討成績

臨床的有用性の検討のために本剤を投与した症例の概要を Table 3 に、また検査成績を Table 4 に示す。

(1) 呼吸器感染症における本剤の有効性

(i) 起炎菌別臨床効果 (Table 5)

喀痰は可能な限り定量培養を行ない、起炎菌を明確にするよう努め、18 例において起炎菌を推定し得たので、臨床効果との関連を Table 5 に示す。本剤の呼吸器 4 大起炎菌に対する優れた *in vitro* 抗菌力の成績と喀痰中移行率・細気管支分泌物濃度の成績とが臨床的にも反映され、*P. aeruginosa* で有効率 67% と少し低い以外は、*H. influenzae*, *K. pneumoniae* および *S. pneumoniae* で有効率 83%~100% ときわめて優れていた。

(ii) 肺炎 (case No. 1~15)

15 例中、基礎疾患を有する 2 例でやや有効であったが、残り 13 例はすべて有効で有効率 87% と高率であった。なお、case No. 15 は起炎菌の減少のみで消失は認められなかったが、疾患の重症度を考慮し明確な臨床的改善が認められたので有効と判定した。

(iii) 急性気管支炎 (case No. 16)

気管支喘息に合併した混合感染の 1 例で著効であった。

(iv) 慢性気管支炎 (case No. 17~23)

7 例のうち起炎菌の明確な 6 症例はいずれも *H. influenzae* であり、うち 2 例では *S. pneumoniae* 感染を伴った。*H. influenzae* と *S. pneumoniae* に対する強い抗菌力により本剤 0.5g、1 日 2 回、点滴静注という比較的少量で有効な成績が得られた。*E. coli* が分離された 1 例でやや有効のはかは、著効 1 例、有効 5 例、有効率 86

Fig. 18 Clinical course of a patient with chronic bronchitis (CPE) treated with CPZ
(Case No. 18 and No. 19)
R.U. 80 y.o. Male 55 kg Chronic bronchitis (CPE)

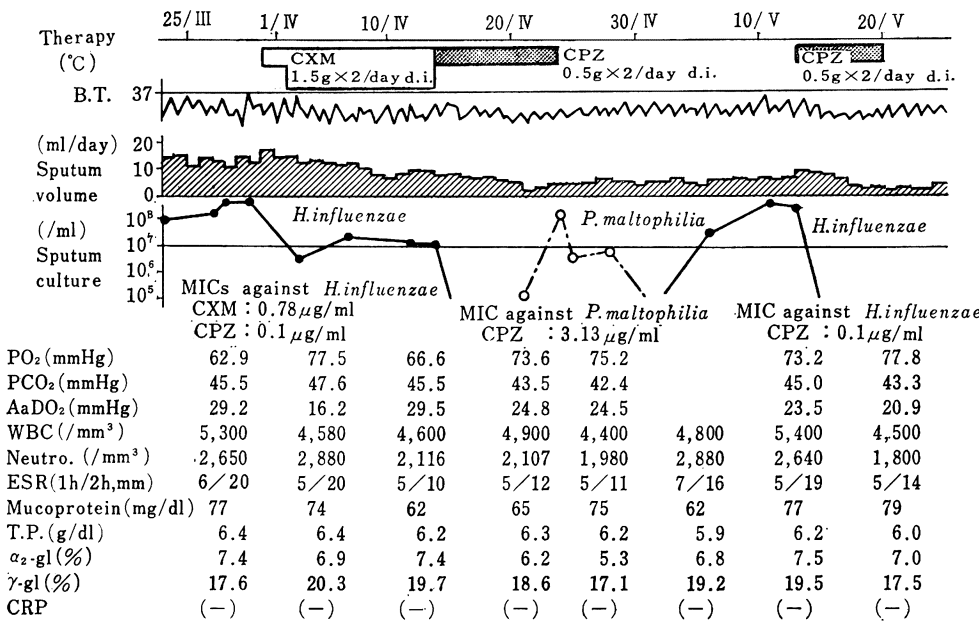
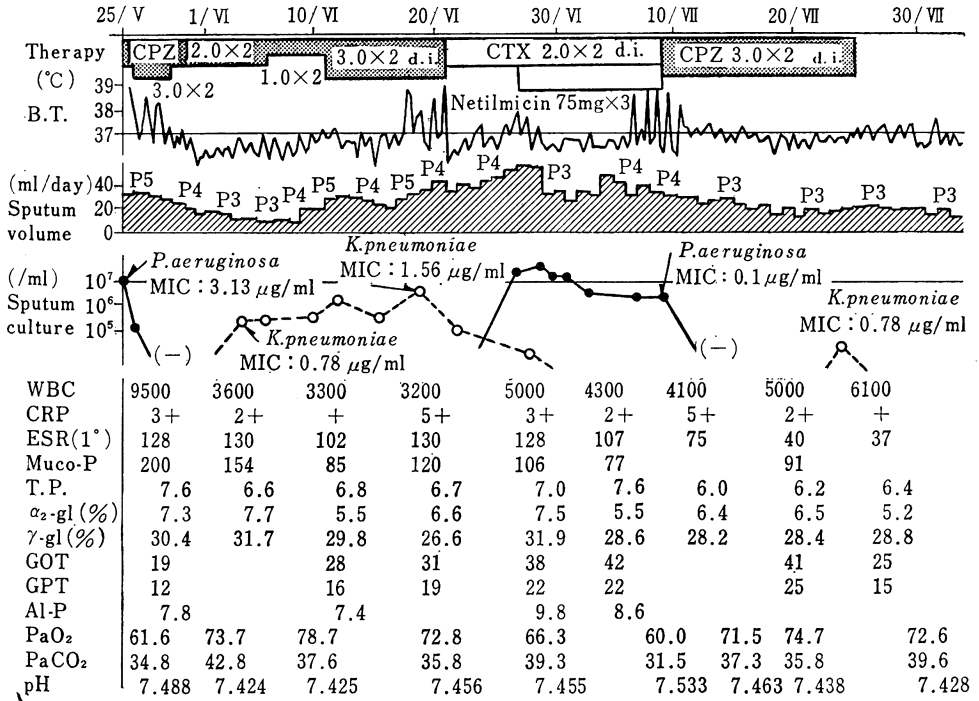


Fig. 19 Clinical course of a patient with bronchiectasis treated with CPZ
(Case No. 28 and No. 29)
K.Y. 56 y.o. Female 33 kg Bronchiectasis



%と満足すべき成績であった。次に case No. 18 と case No. 19 の同一患者における2回にわたる本剤投与例の詳細を示す (Fig. 18)。

患者: R. U., 80歳, 男, 慢性気管支炎 (慢性肺気腫)。約15年前より咳嗽, 喀痰が出現し, 特に冬期の増悪をくり返していた。昭和52年12月~53年1月, 発熱, 咳嗽および膿性痰より *H. influenzae* が 10^8 /ml に分離されたので, 本菌に対する化学療法を開始することとし, CXM 1.5 g, 1日2回, 点滴静注を開始するも *H. influenzae* は消失せず14日間投与後でなお 10^7 /ml と有意の菌数であった。そこで, 本剤の0.5 g, 1日2回, 点滴静注に変更したところ, 投与2日目には *H. influenzae* は消失し, 喀痰量の減少, 膿性度の低下が認められ, 本剤は有効と判定し11日間にて投与を中止した。この間, *P. maltophilia* が菌交代現象¹³⁾として出現したが, 本剤中止後消失した。しかし, *H. influenzae* の再出現→喀痰量・膿性度の増加が認められ, 再び本剤を前回と同投与法・量にて7日間投与し, *H. influenzae* の速やかな消失と症状, 血液ガス分析所見などの改善が認められ, 有効と判定した。CXM と本剤との有効性の相違の原因が喀痰中濃度測定成績と起炎菌に対する MIC より明確であることは前述の通りである。

(v) 慢性細気管支炎 (case No. 24~26)

H. influenzae と *S. pneumoniae* が起炎菌の2例では, 起炎菌は消失し有効であったが, *P. aeruginosa* が起炎菌の1例では一時期菌の減少が認められたものの臨床的に著明な改善はなくやや有効とした。

(vi) 気管支拡張症 (case No. 27~30)

4例の *P. aeruginosa* を起炎菌とする症例において, 本剤3.0 g, 1日2回, 点滴静注した3例はすべて起炎菌消失し有効であったが, 2.0 g, 1日2回, 点滴静注の1例では臨床的改善は認められたものの起炎菌は不変でやや有効とした。3.0 g と 2.0 g とで dose response が示唆された。次に case No. 28 と No. 29 の同一患者における2回にわたる本剤投与例の詳細を示す (Fig. 19)。

患者: K. Y., 56歳, 女, 高度の両側肺囊胞状気管支拡張症の患者である。20歳台より咳嗽・喀痰がみられるようになり, 45歳頃にはほぼ1年中咳嗽および膿性痰が持続, 時々呼吸困難, 発熱を伴い, 血痰もみられていた。昭和53年5月25日, 当科へ精査のため入院した。入院時, 38.8°C, 膿性痰1日30 ml, チアノーゼ(±), 大鼓パチ指(一), 喀痰定量培養にて *P. aeruginosa* 10^7 /ml 検出され, 直ちに本剤3 g, 1日2回の点滴静注を開始した。喀痰中 *P. aeruginosa* の消失は速やかで咳嗽・喀痰減少, 急性炎症反応改善し, 血液ガスも改善し

たが, 本剤の初回投与例でもあり, 投与量についての検討より2 g, 1日2回; 1 g, 1日2回と漸次投与量を減量したところ, 次第に *K. pneumoniae* の喀痰中菌数が増え, 喀痰量も増加し, 菌交代症を呈してきたため, 再び投与量を3 g, 1日2回に増量するも, 菌数 6×10^6 /ml まで増加し発熱もみられるようになったので, 本剤を中止し他剤に変更した。他剤使用により再び出現した *P. aeruginosa* に対して本剤3 g, 1日2回を, 点滴静注で16日間投与し, 細菌学的・臨床的に有効であった。以後今日まで約1年間, 外来 follow up し, 急性増悪をみない。

(vii) 肺膿瘍 (case No. 31~33)

3例ともに基礎疾患を有していた。やや有効の1例は肺癌を基礎疾患とする症例であり, 基礎疾患のため, 本剤の有効性が十分ではなかったと考えられる。他の2例は著効ないし有効であった。

(2) 尿路感染症における本剤の有効性 (case No. 34~37)

4例のうち, 起炎菌と考えられた分離菌は *E. coli*, *S. faecalis*, *P. aeruginosa* であり, 起炎菌不明の1例を含め, 全例において菌陰性化し, 臨床症状の改善が著明で, 有効と判定した。

(3) 副作用の検討

37例中, 2例 (case No. 7, case No. 13) に一過性の軽度肝機能障害が認められたのみであり, 重篤な副作用はなく, 本剤は安全に使用できた。

III. 考 察

抗緑膿菌性 β -lactam 剤の開発過程において, 才川ら¹⁴⁻¹⁶⁾ は, ABPC のアミノ基に, 第1に piperazine-carbonyl 基および mono-oxopiperazine-carbonyl 基を導入した化合物¹⁴⁾, 次いで dioxopiperazine-carbonyl 基を導入した α -ureido PC¹⁵⁾ について構造-抗菌活性相関を検討し, ABPC に 2,3-dioxopiperazine 基を導入した PCs が特に *P. aeruginosa* を始めとするグラム陰性桿菌に対して強い *in vitro* 抗菌力を示すことを見出した。さらに, 2,3-dioxo-1-piperazinyl 基の4位に置換した alkyl 基の炭素数を変えた一連の PCs 相互間の構造-活性相関を検討し, *in vitro* マウス急性毒性, *in vivo* 実験において炭素数2の PIPC が最も優れた生物活性を有する¹⁶⁾ ことを明らかにし, β -lactam 剤としては初めて 2,3-dioxopiperazine 核を moiety として有する PIPC が開発された。私どもも PIPC の基礎的・臨床的検討を行ない, *P. aeruginosa* のみならず *H. influenzae* に非常に抗菌力が強く, かつ broad spectrum であり, 臨床的にもその有効性, 有用性が高いことを明確にした¹⁾。

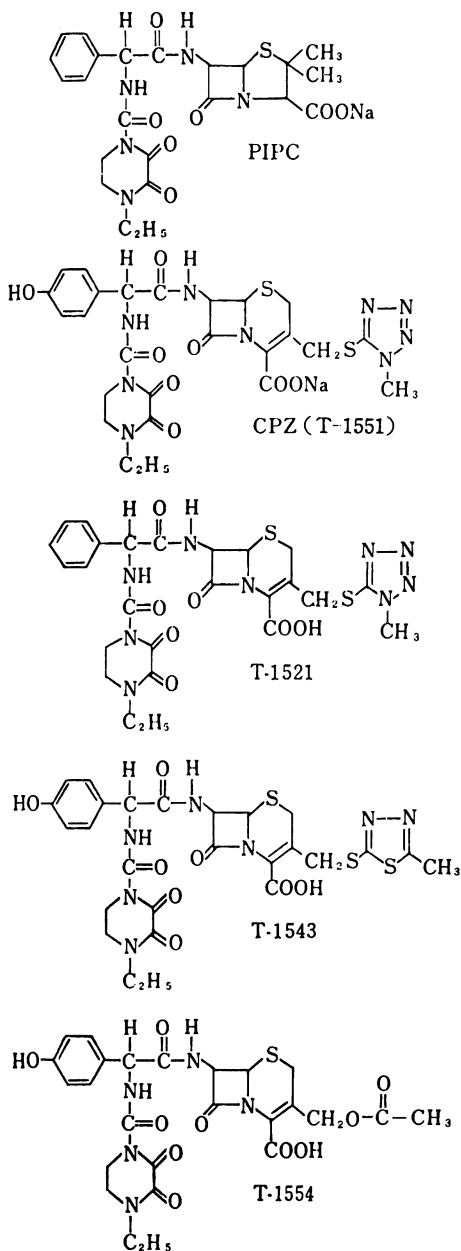
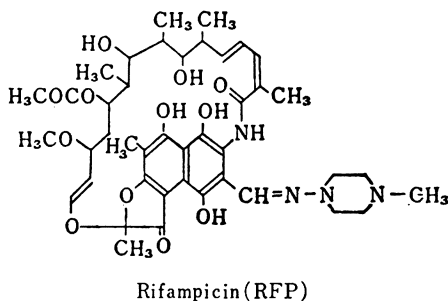
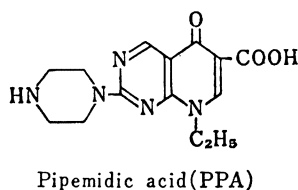
Fig. 20 Chemical structures of piperazine β -lactams

Fig. 21 Chemical structures of the antimicrobial agents which have piperazine rings



とされた新しい特徴ある 6 位側鎖を CEPs の 7 位に導入する試みが数多くなされてきた。しかしながら、このような着眼のもとに開発に成功し臨床応用されたのは現在のところ CFS^{2,17)}のみであって、しかも当初の期待からはかけ離れた薬剤となってしまったことは否めない¹⁷⁾。CPZ は抗緑膿菌性 CEP を企図して、PIPC の 6 位側鎖と同一の 4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazine 基を有する種々の側鎖を 7-ACA の 7 位に、また 3 位には既知の化学構造を導入し、合成されたこれら一連の化合物についての相互間および他 β -lactam 剤との比較検討によって選択された新規半合成 CEP である。Fig. 20 に PIPC, CPZ および CPZ の開発過程で検討された 2, 3 の化合物の化学構造を示す。In vitro 抗菌力における決定的な差はなかったが、マウス静注急性毒性試験で CEP 7 位側鎖の phenyl 基の 4 位における hydroxyl 基の有無により毒性の発現が左右され、T-1521 などの PIPC と同じく phenyl 基に hydroxylation を施されていない化合物は明確に毒性が強かった。次に、マウス感染防禦実験において、CEP 7 位側鎖に 4-hydroxyphenyl 基を有する化合物の比較が行なわれた結果、3 位に CEZ と同一の 5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl 基を導入した T-1543 ならびに 3 位に CET, CEPR, CEC と同一の acetyl 基を導入した T-1554 よりも、3 位に CMZ, CMD と同一の 1-methyl-1H-tetrazolyl 基を導入した CPZ が明らかに優れていた。Piperazine 骨格は抗菌化学療法剤の moiety としてすでに pipemidic acid や rifampicin

PCs の 6 位側鎖と CEPs の 7 位側鎖は、 β -lactam 剤の抗菌スペクトラムと抗菌力を規定する最も重要な化学構造であることが明らかにされ、かつ近年、化学合成技術の長足の進歩により既存の側鎖および新側鎖の導入・修飾が意のままに行なわれるようになって以来、PCs で導入に成功し、in vitro, in vivo, さらに臨床的にも有用

(Fig. 21)に用いられているが、 β -lactam 剤では PIPC に次いで本剤に導入されているのみであり、また dioxo-piperazine を有する抗菌化学療法剤は現在のところ見当らない。

以上のような本剤開発の経緯と本剤の化学構造上の特徴が、*in vitro*, *in vivo*, 延いては臨床的にどのように反映されてくるかを検討するのが本研究の主要目的であり、特に呼吸器感染症に焦点を合わせ本剤の臨床応用へ向け研究を進めてきた。

In vitro 抗菌力における本剤の最大の特長は、呼吸器 4 大起炎菌、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* をはじめ *E. coli*, *Enterobacter species* などのグラム陰性桿菌に対しても 10^6 /ml 接種時 MIC でみると臨床的使用に十分耐えうる抗菌力を有していることである。各菌種別に他 β -lactam 剤と比較すると必ずしも本剤が最も優れているというわけではない。すなわち、*S. pneumoniae* では Fig. 1 に示すように PCs の PIPC, ABPC, (syn) methoxyimino CEPs の CXM, CTX (HR-756)¹⁸⁾ には 2~8 倍劣り、*H. influenzae* では Fig. 2 に示すように従来報告された薬剤とは 64 倍以上優れた抗菌力を示すが、新しい (syn) methoxyimino CEP の CTX¹⁸⁾ よりわずかに弱く、*P. aeruginosa* では Fig. 3 に示すように narrow spectrum の CFS より約 8 倍程度低い抗菌力であるが、broad spectrum β -lactam 剤との比較では PIPC に匹敵 (MIC 分布のピークは同一で感受性相関では PIPC が優れた傾向を示す) し、TIPC¹⁹⁾, CBPC²¹⁾, SBPC²¹⁾ より優れていた。*K. pneumoniae* および *E. coli* では、Fig. 4, Fig. 5 に示すように CTM ならびに CTX¹⁸⁾ よりは劣るものの、CXM²⁰⁾, CMD²⁰⁾ より優れていた。本剤は *in vitro* 抗菌力および臨床効果からみて、*P. aeruginosa* に抗菌力を有する初の broad-spectrum CEP であると同時に、呼吸器病原菌に対する all-round な抗菌力を持つと結論された。他 β -lactam 剤と比し、本剤の MIC 測定成績における際立った特徴は、第 1 に MIC 分布の幅広さであり、第 2 に 10^6 /ml 接種時と 10^8 /ml 接種時との MIC 値の大きな変動である。この 2 点は臨床的に本剤の弱点ともなることが懸念されたわけであるが、私どもの呼吸器感染症を中心とする臨床効果に関する成績では、*S. pneumoniae* と *H. influenzae* が起炎菌の場合に本剤 0.5 g $\times$ 2/day 点滴静注、*P. aeruginosa* の場合に 3.0 g $\times$ 2/day 点滴静注という各菌種に対する MIC 測定成績を十分考慮した投与量により、Table 5 に示すような有効率、すなわち、*P. aeruginosa* で 67% と CFS²¹⁾ より優れ、*H. influenzae* を起炎菌 (またはその一部) と

する場合 89%, *S. pneumoniae* (またはその一部) と *K. pneumoniae* で 100% というきわめて優れた臨床効果が得られ、本剤の場合にも、臨床効果が 10^6 /ml 接種時の MIC に対応すること⁴⁾ が明らかであり、また、MIC 分布で 2 峰性を示さない限り治療における問題点とはならないことも示されたわけで当初懸念された *in vitro* 抗菌力における弱点は臨床的には、少なくとも呼吸器感染症に関する限り、問題とはならなかった。

本剤は、 β -lactamase 抵抗性を企図して開発された薬剤ではないが、 β -lactamase に対する安定性は従来の CEPs に比し高く、今回の β -lactamase 産生 ABPC 耐性ヘモフィルスの接種菌量による MIC の変動を検討した成績でも、本剤は β -lactamase の影響を受けにくいことが示された。しかしながら、ABPC 誘導体における 2,3-dioxo-1-piperazinyl 基の 4 位に置換した alkyl 基の炭素数と β -lactamase 安定性との関係をみた実験では、炭素数 2 の化合物、すなわち PIPC が最も β -lactamase 安定性が低く¹⁶⁾、これと同一の 4-ethyl-2,3-dioxopiperazinyl 基が導入されている本剤の β -lactamase 抵抗性が必ずしも強くない可能性も示唆され、今後、特に β -lactamase 安定性を旨として開発に成功した CXM, CTX などの一連の (syn) methoxyimino CEPs および既に検討を終えた cephamycin 剤との比較において種々の実験方法によって β -lactamase 安定性の検討をした上で結論されるべきである。当教室保存の β -lactamase 非産生 ABPC 耐性 *H. influenzae* は西岡らの B 群菌²¹⁾ と同一で、Sykes ら²²⁾ が type 2 とした osmotically stable spheroplast 形成株とは異なる²³⁾ が、その耐性機構はいまだ不明である。本菌株のうちの 2 株について接種菌量による MIC の変動を検討したが、従来の CEPs で低感受性^{8,9)} である本菌株の接種菌量が $10^6 \sim 10^7$ /ml 付近の本剤の MIC は 2 株とも 0.2 μ g/ml であり、高感受性であった。したがって 10^6 /ml 接種時の MIC は ABPC 感受性株 0.003~0.1 μ g/ml、 β -lactamase 産生株 0.025~0.1 μ g/ml、 β -lactamase 非産生 ABPC 耐性株 0.2 μ g/ml となり、喀痰中濃度測定成績から、感受性株のみならず、現在までに知られている耐性菌に対しても投与症例はないが、本剤 0.5 g $\times$ 2/day 点滴静注により十分な除菌臨床効果が得られるものと確信する。

P. aeruginosa に対する抗菌力を増強し、難治性緑膿菌性呼吸器感染症に対する有効性を高めるため、抗緑膿菌性 PCs と AGs との併用がしばしば有効であることはよく知られた事実であり、*in vitro* でも相乗作用が証明されている。本剤において私どもは同様の効果を狙い

新抗緑膿菌性 AG, netilmicin との併用を 1 例 (case No. 15) に試み、有効な臨床成績を得た。さらに、その患者由来の *P. aeruginosa* につき *in vitro* 併用効果を測定し、顕著な相乗作用を認めた。CEP と AG との *P. aeruginosa* に対する相乗効果を認めた報告はなく、今回の私どもの成績が初めてである。今後、本剤と AG との併用療法を広範囲に行なうためには、併用による腎毒性の増強、混合溶液中での不活化、投与方法などにつき、さらに検討の必要がある。

ラット臓器内濃度推移は生体内代謝を推測し、延いては、ある程度、臨床例における吸収・排泄・代謝を予測しうる成績と考えられ、私どもは各種新規薬剤についてこれを測定してきた。本剤のラット臓器内濃度は、これまで私どもが検討してきた CEPs^{2,9,20,24,25)} では腎が最も高い薬剤濃度を有していたのとは全く異なり、Fig. 11, Fig. 12 に示すように本剤 100 mg/kg, 20 mg/kg の両投与群ともに血清で最も高い濃度を示した。血清が他臓器より高い濃度推移を示す β -lactam 剤としては PIPC⁹⁾ があり、piperazine β -lactam 剤として共通の生体内代謝、すなわち腎以外に胆汁排泄が比較的高いことなどを示唆するものと考えられる。

本剤を含め最近開発された β -lactam 剤の抗菌力が飛躍的に増強され起炎菌に対する MIC が非常に低くなるに従い、投与量を減量して喀痰中濃度を低く抑えても従来の同種薬剤より高い有効性が期待できる。そのため、このような場合の喀痰中濃度は従来の β -lactam 剤より低くなることが予想され、薬剤濃度測定法における第 1 の問題点である MMC の低い本剤濃度測定系の開発を試み、*Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする cup 法で MMC が 0.01 μ g/ml というきわめて優れた測定法を確立した。第 2 の解決すべき問題点は、細気管支分泌物の測定では検体量が数 10 μ l ~ 数 100 μ l と少ないことであった。このため agar well による方法を開発し、MMC は 0.5 μ g/ml となったが、10 μ l という少ない検体量で測定可能な微量測定法を確立した。このような濃度測定法の検討を行なった上で、臨床例における喀痰中および細気管支分泌物中濃度を測定した。本剤の喀痰中移行率は 0.196~1.36%、平均 0.90% で、すでに検討を終えた他の CEPs; CER・CEZ・CEC (1.0~3.0%)¹⁰⁾, CTM (2.3~10.5%、平均 4.6%)²⁰⁾, CXM (0.11, 0.38%)⁹⁾, CTX (0.13~0.8%)¹⁸⁾ と比較して、ほぼ中間に位置する値であった。臨床的にも、*H. influenzae* と *S. pneumoniae* に対する低い MIC に対応して本剤の投与量を 0.5g $\times$ 2/day と比較的少量にして有効であった事実から裏付けられた。細気管支分泌物中への移行率を血

中ピーク値に対する細気管支分泌物中濃度最高値の比として表わすと、本剤の場合 12.4% であり、他の CEPs における細気管支分泌物中移行率が CEC で 2.39%¹⁰⁾, CTM で 3.84%²⁰⁾, CTX で 3.39%¹⁸⁾ と測定算出されたのに比し、いずれも各 1 例の測定ではあるが、本剤の細気管支移行率が明確に高い結果であった。この成績は本剤の呼吸器感染病巣における高い移行率、すなわち、呼吸器感染症の化学療法上の優位性を示唆するものであり、今後、さらに多数例での比較を試み結論を出したい。また、本剤の血中半減期は 1 例における成績であるが、約 2 時間と長く、1 日 2 回の投与により抗菌力に応じた臨床効果が期待できるものと考えられた。

臨床例に近い重症肺炎モデルを作製し化学療法の解析を行なうため、私どもは *K. pneumoniae* B-54 マウス実験肺炎を場として主に CEZ を用い、肺内生菌数変動と死亡率をマーカーとして実験を進めてきた⁷⁾。今回、本菌に対する MIC が CEZ より 64 倍優れた本剤を本実験系に適用し、臨床例に近いこの *in vivo* 実験系において本剤の高い有効性を明確にした。

臨床を場とする研究では、前述した基礎的研究における成績ならびに考察より推測される本剤の優位性が明確に示された。すなわち、その臨床的有效性を有効率を指標としてみると、肺炎・急性気管支炎 88%、慢性気管支炎・慢性細気管支炎 80%、気管支拡張症 75% と呼吸器感染症では、急性、慢性いずれに対しても有効で、全体では 81.8% と満足すべき成績であった。起炎菌別に有効率をみても、いずれも従来の CEPs より優れた有効性を認め、本剤が呼吸器感染症に対して all-round であることが確かめられ、かつ、安全性の面からの問題点はなく、本剤は急性・慢性呼吸器感染症に対する first choice となし得る β -lactam 剤として有用であると結論される。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 鈴木 寛, 渡辺貴和雄, 野口行雄, 今岡 誠, 玉置公俊, 羅 士易, 岩崎温子, 井手政利, 木村久男: T-1220 の基礎的・臨床的研究——緑膿菌性慢性呼吸器感染症を中心に——。Chemotherapy 25: 1105~1121, 1977
- 2) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 玉置公俊, 鈴木 寛, 矢戸春美, 渡辺貴和雄: 緑膿菌性慢性呼吸器感染症を対象とした Cefsulodin (SCE-129) の基礎的・臨床的研究——逆戻り菌交代に関する考察——。Chemotherapy 27 (S-2): 229~239, 1979
- 3) 才川 勇, 保田 隆, 滝 秀雄, 渡辺泰雄, 田井賢, 松原信之, 高畑正裕, 福岡義和: β -lactam 系抗生物質の薬学的研究, 第 9 報 7-[D(-)- α (4-

- ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido] phenylacetamido] cephalosporanic acid 類の構造活性相関。薬学雑誌投稿中
- 4) 松本慶蔵, 他 (39 施設): 細菌性肺炎及び肺化膿症を対象とする Cefotiam (SCE-963) の臨床評価——Cefazolin を対照とする二重盲検比較試験——。Chemotherapy 27 (S-3): 399~421, 1979
 - 5) 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 宇塚良夫, 鈴木 寛, 野口行雄, 永武 毅: インフルエンザ菌の抗生物質感受性 (PC 耐性菌の出現) と血清型別および保存法と輸送。Chemotherapy 26: 167~174, 1978
 - 6) MILLER, G. H.; G. ARCIERI, M. J. WEINSTEIN & J. A. WARTZ: Biological activity of netilmicin, a broad-spectrum semisynthetic aminoglycoside antibiotic. Antimicrob. Agents & Chemother. 10: 827~836, 1976
 - 7) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 宍戸春美, 鈴木 寛, 野口行雄, 玉置公俊, 井手政利, 渡辺貴和雄: 肺炎桿菌性マウス実験肺炎を場とする Cefazolin による化学療法の解析。Chemotherapy 27: 109~115, 1979
 - 8) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫, 今岡 誠, 中島康雄, 渡辺貴和雄, 荒井澄夫, 木村久男, 西岡きよ, 本田一陽: Cefatrizine に関する基礎的・臨床的研究——インフルエンザ菌およびインフルエンザ菌呼吸器感染症を中心に——。Chemotherapy 24: 1800~1806, 1976
 - 9) 松本慶蔵, 宍戸春美, 野口行雄, 宇塚良夫, 永武 毅, 玉置公俊, 鈴木 寛, 渡辺貴和雄: Cefuroxime に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-6): 450~461, 1979
 - 10) MATSUMOTO, K. & Y. UZUKA: Concentrations of antibiotics in bronchiolar secretions of the patients with chronic respiratory infections. In WILLIAMS, J. D. & A. M. GREDDER: Chemotherapy, Vol. 4, pp. 73~78, Plenum Publishing Co., New York, 1976
 - 11) 松本慶蔵, 鈴木 寛: グラム陰性桿菌性肺炎。臨床成人病 8: 748~752, 1978
 - 12) 宇塚良夫, 松本慶蔵, 永武 毅, 宍戸春美: 実験肺炎治療過程における 3 相性肺内細菌数減少パターン。医学のあゆみ 109: 430~432, 1979
 - 13) 宍戸春美, 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 渡辺貴和雄: 非發酵菌性呼吸器感染症。臨床成人病 8: 1887~1891, 1978
 - 14) 才川 勇, 高野俊太郎, 吉田長作, 高島億太, 桃井海秀, 保田 隆, 加須屋興子: β -lactam 系抗生物質の薬学的研究 (第 1 報) D(-)- α -[(monooxo)-1-piperazinecarboxamido] benzylpenicillin 誘導体の合成ならびに構造-抗菌活性。薬学雑誌 97: 883~889, 1977
 - 15) 才川 勇, 高野俊太郎, 吉田長作, 高島億太, 桃井海秀, 保田 隆, 加須屋興子, 小松美和子: β -lactam 系抗生物質の薬学的研究 (第 2 報) D(-)- α -[dioxo-1-piperazinecarboxamido] benzylpenicillin 誘導体の合成ならびに構造-抗菌活性。薬学雑誌 97: 980~986, 1977
 - 16) 才川 勇, 保田 隆, 滝 秀雄, 田井 賢, 渡辺泰雄, 酒井広志, 高野俊太郎, 吉田長作, 加須屋興子: β -lactam 系抗生物質の薬学的研究 (第 3 報) 6-[D(-)- α -(4-alkyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido) phenylacetamido] penicillanic acid の構造活性相関。薬学雑誌 97: 987~994, 1977
 - 17) NOMURA, H.; I. MINAMI, T. HITAKA & T. FUGONO: Semisynthetic β -lactam antibiotics. VIII. Structure-activity relationships of α -sulfocephalosporins. J. Antibiotics 29: 928~936, 1976
 - 18) 松本慶蔵, 鈴木 寛, 井手政利, 永武 毅, 玉置公俊, 田口幹雄, 渡辺貴和雄, 土橋賢治, 木村久男: HR-756 に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-1): 436~446, 1980
 - 19) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 野口行雄, 渡辺貴和雄, 鈴木 寛, 永武 毅, 玉置公俊, 羅士易, 井手政利: Ticarcillin の基礎的・臨床的研究——慢性呼吸器感染症を中心に——。Chemotherapy 25: 2641~2649, 1977
 - 20) 松本慶蔵, 鈴木 寛, 野口行雄, 玉置公俊, 宇塚良夫, 宍戸春美, 井手政利, 永武 毅, 土橋賢治, 田口幹雄, 渡辺貴和雄, 林 雅人, 木村久男: Cefamandole に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-5): 321~333, 1979
 - 21) 西岡きよ, 荒井澄夫, 本田一陽, 会田 博, 滝島任: 呼吸器感染症患者の喀痰より分離された β -lactamase 産生 *Haemophilus influenzae*。医学のあゆみ 106: 199~201, 1978
 - 22) SYKES, R. B.; A. GRIFFITHS & D. M. RYAN: Comparative activity of ampicillin and cefuroxime against three types of *Haemophilus influenzae*. Antimicrob. Agents & Chemother. 11: 599~604, 1977
 - 23) 西岡きよ: Personal communication
 - 24) 松本慶蔵, 横山敏一, 荒井澄夫, 西岡きよ, 中村隆, 唐牛 襄, 小野里融, 斉藤順治, 芦川敏一, 五十嵐 卓, 林 雅人, 高橋莊祐: Cefazolin に関する基礎的検討と呼吸感染症を中心とした細菌感染症に対する効果について。Chemotherapy 18: 552~558, 1970
 - 25) 松本慶蔵, 他 (14 施設): 呼吸器感染症を対象とした Cefotiam (SCE-963) の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-3): 373~392, 1979

CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION OF
CEFOPERAZONE (T-1551) WITH THE SPECIAL
REFERENCE TO RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

KEIZO MATSUMOTO, HARUMI SHISHIDO, YOSHIO UZUKA,
TSUYOSHI NAGATAKE, YUKIO NOGUCHI, MASATOSHI IDE,
KIMITOSHI TAMAKI and KIWAO WATANABE

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine,
Nagasaki University

MASATO HAYASHI

Department of Internal Medicine, Hiraga General Hospital

RYOKICHI TAKASUGI

Department of Internal Medicine, Iwate Prefectural Isawa Hospital

KOICHI YOKOYAMA

Department of Internal Medicine, Yamagata Prefectural Central Hospital

HISAO KIMURA

Department of Internal Medicine, Fukushima Rosai Hospital

Cefoperazone (CPZ, T-1551) is a new semisynthetic cephalosporin antibiotics, which possesses much the same moiety, or 2,3-dioxopiperazine ring, as piperacillin has. Clinical and laboratory study has been performed on CPZ in order to evaluate its usefulness mainly in respiratory tract infections.

Antibacterial activity of CPZ was superior to the other broad-spectrum cephalosporins against respiratory pathogenic *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae*. Stability to β -lactamase was established, utilizing β -lactamase-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (4 strains) and *Haemophilus parainfluenzae* (1 strain). This cephalosporin antibiotic combined with netilmicin, a new aminoglycoside, was synergistic against 17 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from a patient with the serious respiratory tract infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*, by the method of checkerboard dilution.

The concentration of CPZ in serum, sputum, and other specimens was determined by either a cup or an agar-well method, using *Proteus mirabilis* ATCC 21100 as the test organism. The minimum measurable concentration of the cup method was as low as 0.01 $\mu\text{g/ml}$, and that of the agar-well method was 0.5 $\mu\text{g/ml}$. Concentration of tissues in rats after intramuscular injection of 100 mg/kg or 20 mg/kg was in order: Serum > Kidney > Liver > Lung.

The serum half-life of CPZ in a patient was approximately two hours. Ratios of maximum sputum level to peak serum concentration ranged from 0.196% to 1.36% in five patients with chronic respiratory tract infections, while ratio of maximum intra-bronchiolar level to peak serum concentration was as high as 12.4% in a patient with chronic bronchiolitis.

An experiment on experimental *Klebsiella pneumoniae* B-54 pneumonia in mice demonstrated expected superiority over cefotiam as well as cefazolin.

Thirty-three respiratory tract infections and four urinary tract infections were subjected to clinical evaluation of CPZ, indicating favorable clinical response, that is, the rates of clinical therapeutic efficacy were 81.8% and 100%, respectively. Two of them showed reversible slight elevation of transaminases with or without that of alkaline phosphatase. The safety of the antibiotic was good.

From the above results, CPZ is a useful cephalosporin antibiotics, in terms of high activity against respiratory pathogenic organisms including *Pseudomonas aeruginosa*, stability to β -lactamase, favorable clinical effectiveness, and good safety.