

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates
(Inoculum size : 10^6 cells/ml)

Species	Drug	No. of strains	MIC (μ 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	48				2	37	7	1					1
	CEZ	50	1	9	35	1	1		1		1		1	
<i>E. coli</i>	CPZ	48	2	9	13	3	9	6	2	2	2			
	CEZ	50				1	28	11	1	2	6	1		
	PIPC	50		1	3	4	15	5		4	5	7	3	
<i>K. pneumoniae</i>	CPZ	48	2	9	13	2	12	2	3	2	2	1		
	CEZ	50					13	17	6	4	4		6	
	PIPC	50			1	2		16	15	4	3	5	1	
<i>P. mirabilis</i>	CPZ	21				3	15	2	1					
	CEZ	21							6	4	3	2	1	
	PIPC	32		1	12	8	4	2				4	1	
<i>P. aeruginosa</i>	CPZ	32		1	1			13	12	4		1		
	CEZ	35											35	
	PIPC	40	1		1		8	24	2		2		2	
<i>S. marcescens</i>	CPZ	48				5	8	9	1	8	5		11	
	CEZ	30										1	29	
	PIPC	50			1	10	4	5	1	4	2	2	9	

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

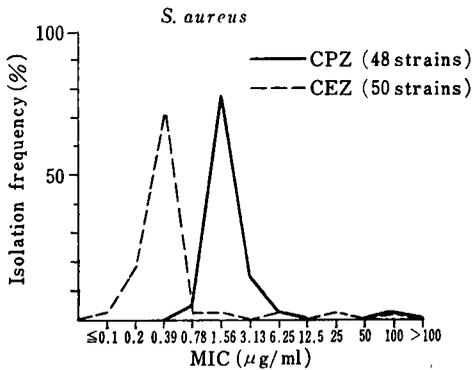
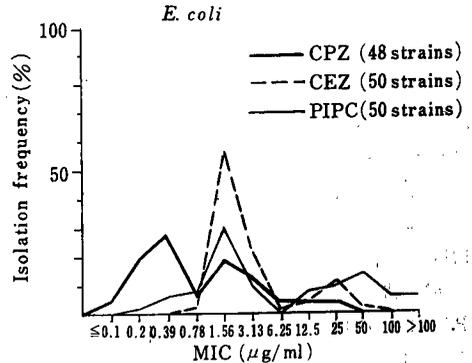


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates



育阻止され、また 100 μ g/ml 以上の耐性株は両薬剤とも認められなかった。

(6) *S. marcescens*

CEZ では 30 株中 50 μ g/ml の値を示した 1 株を除き、残り 29 株が 100 μ g/ml 以上の耐性を示した。CPZ では 0.78~100 μ g/ml 以上、PIPC では 0.39~100 μ g/ml 以上とそれぞれ幅広く分布した。

II. 臨床成績

1. 投与方法

昭和 53 年 6 月から 12 月までに、当第一内科および関連病院に入院した呼吸器感染症 8 例、胆道感染症 1 例、尿路感染症 2 例の計 11 例において臨床効果と副作用発現の有無を、また放射性肺臓炎の 1 例は副作用のみを検討した。

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

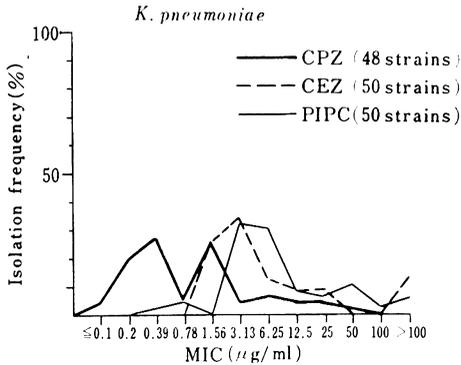


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates

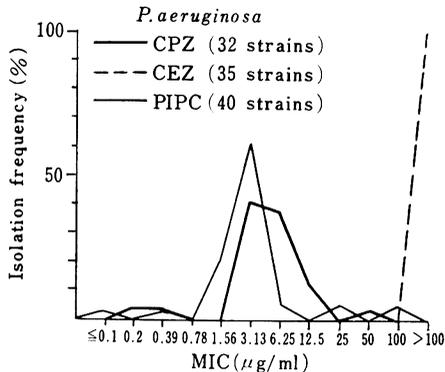


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates

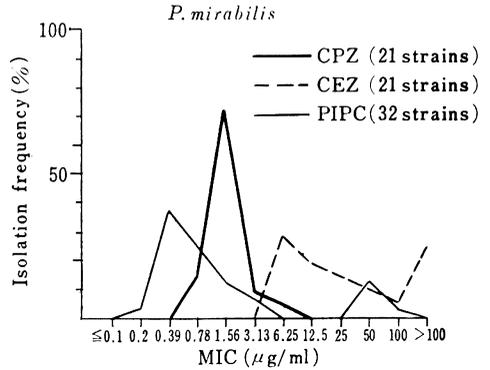
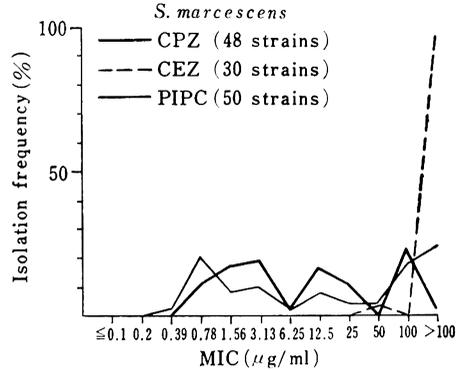


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates



年齢は18歳から80歳で、男8例、女4例であった。1日投与量は2g 5例、3g 2例、4g 5例で、投与は筋注、静注、点滴静注で行なった。投与日数は6～27日間である。その症例構成、臨床検査成績については Table 2, 3に示した。

効果判定については呼吸器感染症では、発熱、咳嗽、喀痰などの自覚症状、胸部レ線所見、喀痰中の細菌、さらには白血球数、血沈値、CRP などから総合的に著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。その他の胆道感染症、尿路感染症でもほぼ同様な基準で判定した。

2. 成績

呼吸器感染症8例の内訳と臨床効果については、肺炎の2例はともに著効、気管支肺炎3例中著効2例、有効1例、気管支拡張症2例は有効、肺線維症の混合感染1例は有効であった。また、胆のう炎の1例は有効、尿路感染症では著効、有効のおのおの1例と全例有効以上の優れた効果が認められた。

細菌学的効果を見ると、*P. aeruginosa* と *K. pneu-*

moniae はおのおの2例に、*C. freundii*, *S. aureus*, *S. faecalis* はおのおの1例に検出されたが、*K. pneumoniae* 1例が存続したのみで、残りの菌はすべて本剤投与後には消失していた。

3. 副作用

CPZの投与された12例について、臨床的副作用の発現の有無と投与前後の血液像、肝機能、腎機能などの諸検査 (Table 3) を行なったが、特記すべき異常は認められなかった。

III. 考 察

P. aeruginosa, *S. marcescens* などの弱毒菌による感染が問題となって久しいが、現在、感染症治療の主流をなすペニシリン系、セファロsporin系の抗生物質においては近年改良が加えられ、ペニシリン系ではすでに PIPC, APPC, TIPC などのこれら弱毒菌に対し抗菌力を持つものが開発されるに至った²⁾。一方、セファロsporin系の抗生物質では弱毒菌に抗菌力を持つものがなく、未だ開発途上という感があったが、今回基礎的なら

Table 2 Clinical trial with CPZ

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Organism	Pre-treatment (Effect)	Dosage			Clinical effect	Side effect
							Daily dose (g × time)	Route	Dura- tion (day)		
1	K. T.	65 M	Pneumonia	—	Unknown	—	1 × 2	div	11	Excellent	None
2	M. M.	52 M	Pneumonia	L-side pleuritis	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	—	2 × 2	div	10	Excellent	None
3	S. K.	37 F	Bronchopneumonia	—	Unknown	ABPC (Poor)	1 × 2	div	8	Excellent	None
4	A. A.	18 F	Bronchopneumonia	—	<i>P. aeruginosa</i> ↓ (-)	CEZ (Fair)	1 × 3	im	6	Excellent	None
5	T. S.	67 M	Bronchopneumonia	Pulmonary tuberculosis	<i>K. pneumoniae</i> (+)	CET, GM (Poor)	2 × 1 2 × 1	iv div	27	Good	None
6	Y. O.	76 M	Bronchiectasis	—	<i>Neisseria</i>	ABPC (Poor)	1 × 1 2 × 1	iv div	21	Good	None
7	S. H.	75 M	Bronchiectasis	Chronic bronchitis	<i>S. faecalis</i> ↓ (-)	CEX (Poor)	2 × 2	div	14	Good	None
8	I. N.	74 M	Secondary infection	Pulmonary fibrosis	<i>α-Streptococcus</i>	SBPC (Poor)	1 × 2	div	15	Good	None
9	K. K.	60 M	Cholecystitis	Collagen disease	<i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i> ↓ (-)	—	1 × 2	div	11	Good	None
10	T. Y.	80 F	Acute cystitis	Cerebral infarction A. F.	<i>P. aeruginosa</i> ↓ (-)	—	2 × 2	div	11	Good	None
11	E. T.	49 F	Acute pyelonephritis	Vesicovaginal fistula	Unknown	CEZ, GM (Fair)	1 × 2	im	10	Excellent	None
12	S. M.	60 M	Radiation pneumonitis	Lung cancer	<i>Neisseria</i> <i>α-Streptococcus</i>	—	2 × 2	im	7	—	None

Table 3 Laboratory findings before and after administration of CPZ

No.	RBC ($\times 10^4$ / mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plat. ($\times 10^4$ / mm ³)	ESR (1 hr)	CRP	GOT (KU)	GPT (KU)	AI-P (KA) (mu/ml)*	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
1 K.T. A	B	357	12.0	34.0	4,200	26.4	21	27	19	4.6	0.4	12.0		140	4.0	99
	A	361	13.0	34.6	2,700	16.5	8	37	22	7.2	<0.2	10.5		139	4.0	102
2 M.M. A	B	355	13.0	30.0	12,300	20.1	63	18	17	8.9	0.28	21		126	3.3	99
	A	328	13.0	24.0	7,300	24.5	55	36	17	9.4	0.17	22		134	4.4	96
3 S.K. A	B	382	11.5	35.0	17,600		52	29	40	13.8		16		139	3.8	101
	A	356	11.0	32.0	5,600		40	25	28	10.5		11		139	4.4	101
4 A.A. A	B	401	12.1	36.0	8,400	20.0	72	55	47	68*	0.6	19	0.7	143	3.8	106
	A	385	11.5	34.6	5,200	37.7	66	41	35	85*	0.55	25	1.05	144	4.2	107
5 T.S. A	B	416	12.9	39.0	9,400	49.6	45	25	19	5.4		14.1		136	5.0	100
	A	412	13.0	39.0	6,500	32.5	22	23	16	4.2		19.5		142	4.5	104
6 Y.O. A	B	407	13.6	39.0	6,600	29.0	75	30	25	1.7	0.43	10.3	1.23	140	3.7	99
	A	415	14.6	43.0	5,000		38	22	14	2.0	0.7	11.7		140	3.7	100
7 S.H. A	B	498	15.5	41.0	4,400	18.3	45	18	8	4.8	0.31	19		142	4.0	103
	A	407	14.0	38.0	4,100		21	23	17	5.4	0.43	16		144	4.2	108
8 I.N. A	B	393	12.8	36.6	7,600	18.1	127	34	16	6.2	0.5	13.1	1.2	143	3.8	103
	A	385	12.0	35.1	9,700	13.8	108	44	23	6.4	0.8	13.6	1.1	140	3.6	103
9 K.K. A	B	411	11.8	34.9	5,600		72	39	18	97*	0.65	10	0.8	139	3.7	106
	A	405	11.3	34.2	5,700		90	44	34	108*	0.90	11	0.8	140	3.9	105
10 T.Y. A	B	335	11.0	32.3	4,200	14.2	18	28	7	6.4	<0.2	11.8	0.55	137	4.6	103
	A	348	11.8	34.3	4,900	13.6	11	27	10	5.6	<0.2	7.8	0.52	141	4.7	103
11 E.T. A	B	410	12.4	36.1	11,900		71	28	15	94*	0.7	16	1.0	136	4.9	102
	A	380	11.7	34.3	6,300		32	41	26	80*	0.75	12	1.0	147	4.3	111
12 S.M. A	B	379	11.5	34.2	3,900	27.3	118	25	13	87*	0.4	17	0.8	139	3.8	104
	A	383	11.3	34.3	6,200	38.3		26	25	68*	0.8	19	0.8	140	4.2	101

B : Before A : After

びに臨床的検討を行なう機会を得た半合成セファロスポリン系の抗生物質である CPZ の開発を発端にして、セファロスポリン系にも次々と弱毒菌にも抗菌力を発揮するものが開発されてきた。

CPZ はグラム陽性菌および陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有し、特にグラム陰性菌のうち CEZ, CET などの従来のセファロスポリン系抗生物質が感受性を示さなかった *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, indole (+) *Proteus* などにも優れた抗菌力を示すとの報告¹⁾があるが、今回のわれわれの実験でも同様な結果が得られた。

すなわち *S. aureus* では CEZ が本剤より2管程度優れているが、ともに $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下で大多数が発育阻止されている。*E. coli* では $0.39 \mu\text{g/ml}$ に peak があり、 $25 \mu\text{g/ml}$ 以下で全株の発育阻止が認められた。*K. pneumoniae* においても $50 \mu\text{g/ml}$ 以下で全株とも発育が阻止され、peak は $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ にあり、CEZ, PIPC に比し2~3管優れている。*P. mirabilis* では CEZ は $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上に全株が分布するのにに対し、CPZ は $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下に全株が分布した。*P. aeruginosa* では CEZ は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示したのに対し、CPZ は $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に peak を持ち、 $50 \mu\text{g/ml}$ 以下で全株の発育を阻止した。PIPC も本剤とほぼ同様であった。*S. marcescens* においても、特に peak は認められないものの、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布したのは1株のみで、CEZ は1株を除きほとんど

全株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布した。

今回の実験で CEZ が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示したのは、*K. pneumoniae* では12%, *P. mirabilis* 24%, *P. aeruginosa* 100%, *S. marcescens* 97%であったのに対し、CPZ は *S. marcescens* で1株(2%)のみであった。

以上の事実と CPZ の吸収、排泄、分布の実験結果²⁾とを合わせて考えてみると、本剤は呼吸器感染症をはじめ、肝、胆道あるいは尿路感染症などの各種感染症に対し、1次選択薬剤として充分使用に耐え得るであろうことが示唆された。

これらを踏まえて臨床的検討を11例(呼吸器感染症8例、胆道感染症1例、尿路感染症2例)に対して行なったところ、*Pseudomonas*, *Citrobacter*, *Klebsiella* などの検出された難治性の疾患が含まれていたにもかかわらず有効率100%と全例有効以上の優れた結果が得られ、新たに CPZ の広範囲かつ強力な抗菌力に注目させられた。

また12例に自・他覚的副作用、臨床検査値の異常の有無を検討したが、CPZ に起因すると思われる異常は1例もみられず、CPZ は極めて有用な抗生物質の1つで、今後幅広く使用されるべき薬剤と考えられた。

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) 浜田和裕, 徳永勝正, 福田安嗣, 志摩 清, 徳臣晴比古: T-1220 に関する基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 25: 1122~1133, 1977

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFOPERAZONE (T-1551)

KATSUMASA TOKUNAGA, KIYOSHI SHIMA, YASUTSUGU FUKUDA,
KAZUHIRO HAMADA and HARUHIKO TOKUOMI

The First Department of Internal Medicine, Kumamoto Medical School,
Kumamoto University, Kumamoto

Cefoperazone (CPZ, T-1551), a new cephalosporin antibiotic, was studied fundamentally and clinically, and the following results were obtained.

CPZ was compared with cefazolin and piperacillin in antibacterial activity against gram-negative bacilli and gram-positive cocci isolated from clinical materials. Against gram-negative bacilli CPZ was the most active than cefazolin. Against *Pseudomonas* and *S. marcescens* CPZ showed equal activity to piperacillin.

As the result of CPZ treatment, CPZ was effective in all 11 cases (8 with respiratory tract infection, 1 with biliary tract infection and 2 with urinary tract infection).

No side effects were observed with CPZ in hemogram, liver function, kidney function and others.