

Cefoperazone (T-1551) に関する基礎的研究

—臨床分離株感受性ならびに家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行—

小林 裕・森川嘉郎・春田恒和・藤原 徹

神戸市立中央市民病院小児科

新 cephalosporin 剤 cefoperazone (CPZ, T-1551) は、抗菌域が広く、*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* などに対してもすぐれた抗菌力を示し、安全性も高いといわれる。

われわれは、小児に試用するに先立って、まず本剤の臨床分離株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) および家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行について検討した。

Staphylococcus aureus 15 株に対する本剤の MIC は、cefazolin より 2 管程度高かったが、グラム陰性桿菌に対しては、すべての菌種において本剤の方がすぐれていた。ただし、本剤の方が接種菌量の影響を強く受けた。各菌種の被検株数と接種菌量 10^6 /ml における MIC 分布のピークは、*E.coli* (32株) 0.1~0.8 $\mu\text{g/ml}$, *Salmonella typhi* (3株) 0.4 $\mu\text{g/ml}$, *Salmonella* Group B (1株) 0.8 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella pneumoniae* (5株) 0.4 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella oxytoca* (43株) 0.8~1.6 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus mirabilis* (8株) 0.8~3.1 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus vulgaris* (1株) 6.3 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus morganii* (2株) 0.8~1.6 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus rettgeri* (1株) 25 $\mu\text{g/ml}$, *Enterobacter* (3株) 0.8~50 $\mu\text{g/ml}$, *Citrobacter* (2株) 1.6~3.1 $\mu\text{g/ml}$, *Serratia marcescens* (5株) 0.8~3.1 $\mu\text{g/ml}$, *Pseudomonas aeruginosa* (10株) 3.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。

黄色ブドウ球菌性髄膜炎家兎 6 羽に本剤 100 mg/kg を 1 回 one shot 静注し、30 分ごとに血中、髄液中濃度を測定した成績では、髄液中濃度のピークは 1 時間にあり、 $6.7 \pm 1.39 \mu\text{g/ml}$ 、髄液血清比百分率は 6.4% であった。

別の髄膜炎家兎 5 羽に同じく 100 mg/kg を one shot 静注し、2 時間まで 15 分ごと 8 回、ついで 30 分ごと 2 回、計 10 回血中、髄液中濃度を測定、その成績から本剤の pharmacokinetics を検討した。5 羽のうち 2 羽の家兎では非常に高い髄液中濃度が得られた。他の 3 羽の成績を平均すると、髄液中濃度のピークは 45 分にあり、 $6.57 \pm 0.66 \mu\text{g/ml}$ 、3 時間までの髄液中濃度曲線下面積 (AUC) は $666.68 \text{ min} \cdot \mu\text{g/ml}$ 、AUC 髄液血清比百分率は 13.7%、髄液中濃度半減時間 (T_{1/2}) は 54.2 分、T_{1/2} 髄液血清比は 1.31 で、既報の penicillin G, methicillin, cephalothin よりすぐれ、ampicillin, cefazolin にはほぼ匹敵するものと考えられた。

本剤の蛋白結合率は、人、家兎ともに、約 86% と、cephalosporin 剤中 cefazolin についてが高い。今までの成績と総合すると、髄液中移行の難易は、cephalosporin 剤においては蛋白結合率と必ずしも相関しないことが示唆され、また髄液中からの抗生剤の消失速度と蛋白結合率には関係がないことが立証されたことになる。

以上の成績は、本剤が人の化膿性髄膜炎の治療においても有用なことを推測させるものであるが、髄液中移行と抗菌力との関連からみると、本剤の適応となる髄膜炎は、第一に *Haemophilus influenzae* によるものであり、他のグラム陰性桿菌性髄膜炎においては、本剤は MIC 判明後の第 2 次選択剤または併用剤としての位置を占めるものであろう。これらの点をふまえて今後の本症に対する臨床検討を行なうべきであると考えられる。

本剤は、7 位の amino 基を α -(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl) acetic acid で acyl 化し、さらに 3 位に methylthiotetrazole 基を導入した新注射用 cephalosporin 剤である。

基礎試験成績から、抗菌域がきわめて広く、とくにグ

ラム陰性桿菌のうち従来の cephalosporin 剤が及ばなかった indole 陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa* などにも強い抗菌力を示し、安全性も高いであろうことが示唆されたので、研究会を組織して、基礎的、臨床的検討が行なわれ、その結果は第 27 回

日本化学療法学会総会において、新薬シンポジウムとして討議された²⁾。

われわれもその一員として、臨床分離株感受性および家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行について検討したので、その成績を報告する。

I. 材料および方法

1) 臨床分離株感受性

各種臨床分離株計 131 株について、化学療法学会法に準じて、接種菌量 10^8 /ml, 10^6 /ml における本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、cefazolin (CEZ) のそれと比較した。使用培地は pH 7.4 trypticase soy agar である。

2) 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行
体重 2 kg 前後の白色健常家兎を用いた。髄膜炎作製法はすでに報告した³⁾とおりである。

まず家兎 6 羽に本剤 100 mg/kg を 1 回 one shot 静注し、1/2, 1, 1 1/2, 2 時間目に血液、髄液を採取して濃度測定に供し、2 時間目の採取後屠殺剖検し、髄膜炎を確認した (実験 I)。

つぎに 5 羽の家兎について、同じく 100 mg/kg one shot 静注後、2 時間までは 15 分ごとに 8 回、ついで 30 分ごとに 2 回、計 10 回血液、髄液を採取し、最後の採取後屠殺剖検した (実験 II)。

CPZ 濃度測定には、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 (菌量 1.3×10^7 /ml) を検定菌とする paper disc 法を用いた。Standard は 1/15 M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) 希釈で作製した。測定用培地は Micro A 変法培地 (1,000 ml 中ポリペプトン 6g, 肉エキス 1.5g, 酵母エキス 3g, ブドウ糖 1g, 寒天 12g) を用い、1 平板に 4.5 ml を注加した。本法での測定下限は 0.78 μ g/ml であった。

II. 成 績

1) 臨床分離株感受性

各菌種の MIC 分布を Table 1 (接種菌量 10^8 /ml), および Table 2 (接種菌量 10^6 /ml) に示した。

Staphylococcus aureus 15 株では、 10^8 /ml で、本剤は 0.8~12.5 μ g/ml に分布し、ピークは 3.1 μ g/ml, CEZ は 0.4~6.3 μ g/ml に分布し、ピークは 0.4~1.6 μ g/ml, 10^6 /ml では、本剤は大部分 1.6 μ g/ml, CEZ は 0.4 μ g/ml で、本剤の MIC は CEZ に比べて 2 管程度高かった。

E. coli 32 株では、 10^8 /ml で本剤は 0.2~100 μ g/ml 以上と広い分布を示し、ピークは 0.4~0.8 μ g/ml (14 株) と 100 μ g/ml 以上 (9 株) にあり、CEZ は 1.6~

100 μ g/ml 以上に分布し、100 μ g/ml 以上の株は 2 株で、CPZ より少なかった。 10^6 /ml では、本剤は 0.05~100 μ g/ml, CEZ は 0.8~100 μ g/ml 以上に分布し、ピークはそれぞれ 0.1~0.8 μ g/ml, 1.6 μ g/ml であった。MIC 相関をみると (Fig. 1), 10^8 /ml では CEZ の方がすぐれているものが 11 株みられたが、 10^6 /ml ではほとんどの株で本剤の方がまさっていた。すなわち、本剤では接種菌量の影響が大きかった。

Salmonella typhi 3 株, *Salmonella* Group B 1 株では、 10^8 /ml, 10^6 /ml とともに本剤の方が 1~2 管程度 MIC が低く、*Klebsiella pneumoniae* 5 株では、 10^8 /ml で本剤は 3.1~100 μ g/ml 以上, CEZ は 1.6~50 μ g/ml と、CEZ の方がややまさっているようにみえたが、 10^6 /ml では本剤は 3 株が 0.4 μ g/ml, CEZ は 4 株が 1.6 μ g/ml で、本剤の方がすぐれていた。*Klebsiella oxytoca* 43 株では、 10^8 /ml, 10^6 /ml とともに、本剤の方がすぐれていたが、 10^6 /ml で 50 μ g/ml 以上の株が両剤ともに 14 株ずつみられた。

Proteus mirabilis 8 株では、 10^8 /ml で本剤は 6.3 μ g/ml の 6 株と 100 μ g/ml 以上の 2 株に分かれたが、CEZ は 6.3~100 μ g/ml 以上に分布し、12.5~25 μ g/ml に 5 株があった。 10^6 /ml では、本剤は 0.8~3.1 μ g/ml, CEZ は 3.1~25 μ g/ml で、本剤の方がすぐれていた。Indole 陽性 *Proteus* 4 株, *Enterobacter* 3 株, *Citrobacter* 2 株では、 10^8 /ml で、本剤は *Proteus vulgaris* の 1 株 (25 μ g/ml), *Enterobacter* の 1 株 (1.6 μ g/ml) を除いて 100 μ g/ml 以上, CEZ は *Proteus morganii* の 1 株 (12.5 μ g/ml) を除いてやはり 100 μ g/ml 以上で、CEZ は 10^6 /ml でも同様であったのに対して、本剤は 0.8~25 μ g/ml に分布し、かなりの抗菌力を示した。

Serratia marcescens 5 株では、CEZ は 10^8 /ml, 10^6 /ml とともに 100 μ g/ml 以上であったが、本剤は 10^8 /ml で 1.6~100 μ g/ml 以上, 10^6 /ml では 0.8~50 μ g/ml に分布し、明らかにすぐれていた。*Pseudomonas aeruginosa* 10 株でも、CEZ は 100 μ g/ml 以上であったのに対して、本剤は 10^8 /ml で 12.5~100 μ g/ml 以上, 10^6 /ml で 3.1~50 μ g/ml に分布し、ピークはそれぞれ 100 μ g/ml (5 株), 3.1 μ g/ml (7 株) にあり、かなり強い抗菌力を示した。

すなわち、本剤は、CEZ 耐性 *E. coli* や、CEZ が抗菌力を持たない菌種にも抗菌力が認められ、広い spectrum を示したが、かなり明瞭な接種菌量の影響がみられた。

2) 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行
6 羽の家兎に本剤 100 mg/kg を 1 回 one shot 静注

Table 1 Sensitivity of the clinical isolates to CPZ and CEZ
(Inoculum size : 10^8 /ml)

Organism	No. of strains	Drug	MIC (μ g/ml)												
			0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	CPZ					1	2	7	2	3				
		CEZ				5	4	3	1	2					
<i>Escherichia coli</i>	32	CPZ			2	8	6	2	1	1	1		1	1	9
		CEZ						4	6	6	5	6	2	1	2
<i>Salmonella typhi</i>	3	CPZ				1	2								
		CEZ						3							
<i>Salmonella</i> Group B	1	CPZ						1							
		CEZ							1						
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	CPZ							2	1		1			1
		CEZ						1	1	2			1		
<i>Klebsiella oxytoca</i>	43	CPZ				1		2	4	3	4	5	6	2	16
		CEZ									2	5	7	6	23
<i>Proteus mirabilis</i>	8	CPZ									6				2
		CEZ									1	3	2	1	1
<i>Proteus vulgaris</i>	1	CPZ										1			
		CEZ													1
<i>Proteus morgani</i>	2	CPZ													2
		CEZ									1				1
<i>Proteus rettgeri</i>	1	CPZ													1
		CEZ													1
<i>Enterobacter</i>	3	CPZ						1							2
		CEZ													3
<i>Citrobacter</i>	2	CPZ													2
		CEZ													2
<i>Serratia marcescens</i>	5	CPZ						1			2	1			1
		CEZ													5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	CPZ									2	1	1	5	1
		CEZ													10

後30分ごと(実験I)の血中、髄液中濃度および髄液血清比百分率をTable 3に示した。平均値は、1/2, 1, 1 1/2, 2時間の順に、血中濃度は 309.2 ± 36.9 , 105.5 ± 20.0 , 51.3 ± 6.5 , 26.9 ± 3.0 μ g/ml, 髄液中濃度は 5.84 ± 0.86 , 6.7 ± 1.39 , 6.01 ± 1.09 , 5.48 ± 1.10 μ g/mlで、髄液血清比百分率は1.9, 6.4, 11.7, 20.4%であった。髄液中濃度のピークは、平均では1時間であったが、個体別にみると、30分2羽, 1時間2羽, 1

時間30分, 2時間各1羽で、非常にばらついていた。

5羽の家兎について、100 mg/kg one shot 静注後短時間間隔で濃度を測定した実験IIの成績をTable 4に示した。5羽平均の髄液中濃度のピークは15分にあり、 14.68 ± 8.11 μ g/mlで、3時間でも2 μ g/ml以上が検出された。個体別にみると、髄液中濃度がとび離れて高い2羽(No. 2, 3)があり、これを除いたNo. 1, 4, 5の平均を求めると、ピークは45分で、 6.57 ± 0.66 μ g/

Table 2 Sensitivity of the clinical isolates to CPZ and CEZ
(Inoculum size : 10^8 /ml)

Organism	No. of strains	Drug	MIC (μ g/ml)													
			0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100	
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	CPZ				1		13	1							
		CEZ			1	12	2									
<i>Escherichia coli</i>	32	CPZ	1	8	4	5	7	1	1	2	2				1	
		CEZ					5	17	2	4	2			1		1
<i>Salmonella typhi</i>	3	CPZ				3										
		CEZ					2	1								
<i>Salmonella</i> Group B	1	CPZ					1									
		CEZ					1									
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	CPZ			1	3				1						
		CEZ						4		1						
<i>Klebsiella oxytoca</i>	43	CPZ		1			10	16	1			1	1	5	8	
		CEZ						3	9	10	6	1	1	1	13	
<i>Proteus mirabilis</i>	8	CPZ					3	3	2							
		CEZ							4	3		1				
<i>Proteus vulgaris</i>	1	CPZ								1						
		CEZ													1	
<i>Proteus morgani</i>	2	CPZ					1	1								
		CEZ							1						1	
<i>Proteus rettgeri</i>	1	CPZ										1				
		CEZ													1	
<i>Enterobacter</i>	3	CPZ					1		1				1			
		CEZ													3	
<i>Citrobacter</i>	2	CPZ						1	1							
		CEZ													2	
<i>Serratia marcescens</i>	5	CPZ					1	2	1				1			
		CEZ													5	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	CPZ							7	1	1		1			
		CEZ													10	

mlであった (Table 4 最下段)。個別のピークは、No. 1が45~60分、No. 2は15分、No. 3は30分、No. 4は45分、No. 5は30分で、平均でピークが15分になったのは、No. 2が15分で46 μ g/ml というきわめて高い値を示したためであろう。

以上の成績から、血中、髄液中濃度の半減時間 (T_{1/2}) および曲線下面積 (AUC) を求めた (Table 5)。

5羽平均では、髄液中濃度 T_{1/2} は61.7分、T_{1/2}

髄液血清比は1.34、3時間までの AUC は967.58 min \cdot μ g/ml、AUC 髄液血清比百分率は18.1%であったが、No. 1、4、5だけをとると (Table 5 最下段)、それぞれ54.2分、1.31、666.68 min \cdot μ g/ml、13.7%であった。しかし血中濃度 T_{1/2} は39.7~64.0分と比較的まとまっていたのに対して、髄液中濃度 T_{1/2} は37.0~117.3分であり、血中のそれに対する比も0.91~2.68と大きなばらつきがあった。髄液中濃度 AUC はNo. 2、

Fig. 1 Relationship of MICs of *Escherichia coli* (32 strains) between CPZ and CEZ

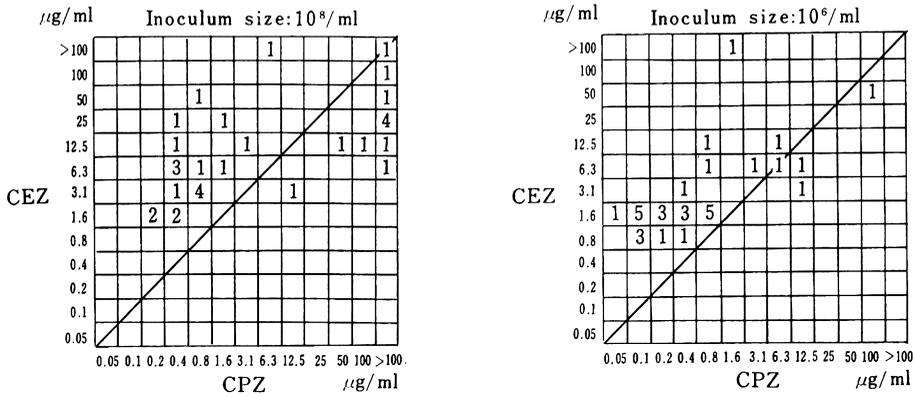


Table 3 The serum and cerebrospinal fluid (CSF) levels of CPZ after an intravenous administration of 100 mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis in rabbits Experiment I. Determination at 30 minutes intervals

Rabbit No.	Serum (µg/ml)				CSF (µg/ml)				CSF/Serum (%)				CSF sugar/Blood sugar (%)
	30'	1°	1°30'	2°	30'	1°	1°30'	2°	30'	1°	1°30'	2°	
1	340	185	64	33	3.6	4.1	4.4	4.5	1.1	2.4	6.9	13.6	51.7
2	275	50	42	23.1	6.4	12.8	10.6	10.6	2.3	25.6	25.2	45.9	51.4
3	240	64	33.6	25	6.8	4.0	2.95	2.75	2.8	6.3	8.8	11.0	59.1
4	260	94	42	17.2	4.9	7.4	5.5	4.4	1.9	7.9	13.1	25.6	55.4
5	260	108	50	25	9.3	7.6	5.2	4.9	3.6	7.0	10.4	19.6	56.2
6	480	132	76	38	4.05	4.3	7.4	5.7	0.8	3.3	9.7	15.0	57.8
Mean	309.2	105.5	51.3	26.9	5.84	6.7	6.01	5.48	1.9	6.4	11.7	20.4	55.2
±SE*	±36.9	±20.0	±6.5	±3.0	±0.86	±1.39	±1.09	±1.10					

* SE : standard error

3が断然大きく、髄液血清比百分率も大きかった。No. 5はAUCの絶対値はNo. 1, 4とはほぼ同等であったが、血中濃度AUCが小さいため百分率はNo. 2よりむしろ大きかった。しかし2回の実験を通じて、ピーク髄液中濃度の最低は4.5 µg/ml (実験I, No. 1)であり、1時間半まではどの家兎も3 µg/mlを越えていた。すなわち、本剤はかなりconstantな髄液中濃度が得られるが、入り方、また消失の態度には、非常に大きな個体差があるということになる。

III. 考 按

抗菌力に関するわれわれの成績では、本剤は、*Staphylococcus aureus*でCEZより2管程度劣っていたが、*E. coli*では10⁶/mlにおいて分布域は0.05~100 µg/mlと広がったが、ピークは0.1~0.8 µg/mlにあり、CEZ

よりすぐれており、またCEZのMICが100 µg/ml以上のindole陽性*Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*にもみるべき抗菌力を示した。しかしグラム陰性桿菌では、接種菌量の影響がかなり明瞭であった。これらの成績は、シンポジウムでの全国集計結果¹⁾と相似である。その他の菌種では、われわれは検討できなかったが、本剤のMICは、*Streptococcus pyogenes*では0.05~0.2 µg/mlに分布し、ピークは0.1 µg/ml、*Streptococcus pneumoniae*では0.025~1.56 µg/mlに分布し、ピークは0.05~0.1 µg/mlにあり、CEZとはほぼ同等、*Haemophilus influenzae*では0.1 µg/ml以下~1.56 µg/mlに分布し、ピークは0.1 µg/mlまたはそれ以下にあり、CEZはもちろんampicillin (ABPC)よりもすぐれ、*Neisseria meningitidis* 保存株で

Table 4 The serum and cerebrospinal fluid (CSF) levels of CPZ after an intravenous administration of 100 mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis in rabbits
Experiment II. Determination at 15~30 minutes intervals

Rabbit No.	Specimen	Minutes after iv										CSF sugar/Blood sugar (%)
		15	30	45	60	75	90	105	120	150	180	
1	Serum	132	97	74	46	34	30.4	24.5	14	12.5	8.2	23.5
	CSF	6.6	6.5	7.5	7.5	5.9	6.5	6.7	0.75	0.74	1.3	
2	Serum	128	86	78	53	35	26	22.5	15.8	12.5	10.5	103.4
	CSF	46	5.5	14	5.5	9.4	5.1	2.62	3.1	2.52	2.52	
3	Serum	100	74	48	43.8	33	30.4	21.5	22.5	19.4	15.8	61.6
	CSF	14.6	28.1	14.6	11.2	7.2	11.0	11.0	5.9	4.9	2.75	
4	Serum	104	63	53	35	24	18	14.3	15.4	9.7	7.2	36.8
	CSF	3.1	3.9	5.3	5.0	4.5	3.9	2.84	3.1	2.62	2.62	
5	Serum	81	61	35	27	19	12.4	10.6	8.5	6.9	4.7	37.0
	CSF	3.12	8.7	6.9	5.3	5.3	3.45	2.95	3.1	2.2	2.84	
Mean ± SE*	Serum	109.0 ±9.43	76.2 ±6.85	57.6 ±8.09	41.0 ±4.52	29.0 ±3.18	23.4 ±3.57	18.7 ±2.65	15.2 ±2.24	12.2 ±2.08	9.3 ±1.88	47.9
(No. 1~5)	CSF	14.68 ±8.11	10.54 ±4.46	9.66 ±1.93	6.90 ±1.16	6.46 ±0.86	5.99 ±1.36	5.22 ±1.63	3.19 ±0.82	2.60 ±0.67	2.41 ±0.28	
Mean ± SE*	Serum	105.7 ±14.8	73.7 ±11.7	54.0 ±11.3	36.0 ±5.51	25.7 ±4.41	20.3 ±5.32	16.5 ±4.16	12.6 ±2.11	9.70 ±1.62	6.70 ±1.04	30.1
(No.1, 4, 5)	CSF	4.27 ±1.16	6.37 ±1.39	6.57 ±0.66	5.93 ±0.79	5.23 ±0.41	4.62 ±0.95	4.16 ±1.27	2.32 ±0.78	1.85 ±0.57	2.25 ±0.48	

* SE : standard error

Table 5 The half-lives (T 1/2) and areas under the curve (AUC) of CPZ after an intravenous administration of 100mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis in rabbits

Rabbit No.	T 1/2(min.)			AUC (min · µg/ml)								
	CSF	Serum	CSF/ Serum	15~60 min.			15~120 min.			15~180 min.		
				CSF	Serum	%	CSF	Serum	%	CSF	Serum	%
1	37.0	40.6	0.91	315.75	3,900	8.1	664.13	5,683.5	11.7	717.08	6,391.5	11.2
2	49.3	43.4	1.14	678.75	3,817.5	17.8	1,000.05	5,586	17.9	1,159.95	6,355.5	18.3
3	54.7	64.0	0.85	834	2,908.5	28.7	1,400.25	4,679.25	29.9	1,677	5,835.75	28.7
4	117.3	43.7	2.68	198.75	2,782.5	7.1	428.1	4,005	10.7	592.5	4,635	12.8
5	81.8	39.7	2.06	297.15	2,250	13.2	535.65	3,146.25	17.0	690.75	3,551.25	19.5
Mean (No. 1~5)	61.7	46.0	1.34	464.85	3,132	14.8	805.58	4,620	17.4	967.58	5,353.5	18.1
Mean (No.1, 4, 5)	54.2	41.4	1.31	270.6	2,978.25	9.1	542.63	4,280.25	12.7	666.68	4,860.75	13.7

は 0.05 µg/ml であった¹⁾ことが注目される。ただし *H. influenzae* 以外の 3 菌種では penicillin G (PCG) に及ばない。

髄液中移行に関する実験では、100 mg/kg 静注後の

血中濃度30分値が、実験 I では 309.2 µg/ml、実験 II では 76.2 µg/ml と、両者間に著しい差がみられた。1時間値でも、程度は少ないが同様の傾向があり、それ以後の開きは少なかった。実験 I の群の血中濃度は全般に高

かったが、それにしても30分、1時間値の開きは大きすぎ、この高値は恐らく standard の高濃度部分に問題があったためと考えられる。髄液中濃度のピーク値は、実験ⅡのNo. 2, 3を除くと、実験Ⅰでは1時間あって6.7 µg/ml、実験Ⅱでは45分で6.57 µg/mlと、両群はほぼ一致している。したがって、30分、1時間における真の髄液血清比百分率は、Table 3の1.9, 6.4%よりも高いであろう。

本剤の血清蛋白結合率は、人、家兎ともに約86%で、cephalosporin 剤中 CEZ について高い¹¹⁾。一般物質の髄液中移行に關与する因子の1つとして、蛋白結合率があげられている¹²⁾。Penicillin 剤について、RUEDY¹³⁾は結合率の高いものは移行が悪いと述べ、われわれもそれを支持する成績を得ており²⁾、cephalosporin 剤についても、SANDE ら⁶⁾は相関ありとしているので、この点本剤の髄液中移行が目される。

髄液中移行の優劣を定める parameter として、今一般に使用されている髄液血清比百分率では、移行に著しい差があるもの以外、役に立たないことはすでに述べた²⁾とおりで、何が適当かは今後の問題である。したがって、本剤の位置決定はなかなか困難であるが、最高髄液中濃度や AUC あるいはその髄液血清比百分率でみる限り、たとえ移行の少なかった実験Ⅱの3羽だけをとりても、ABPC に比べて遜色はなく、むしろすぐれている parameter もあり、PCG や cephalothin (CET) よりは明らかにまさっていた⁷⁾。われわれは、SANDE ら⁶⁾の見解に対して、CEZ と CET が逆相関になることから疑問をもっていた⁸⁾が、今回の成績もそれを補強するものであろう。シンポジウム¹⁴⁾において、本剤の蛋白結合は CEZ に比べて弱いことを示唆する成績が示されたが、蛋白結合の問題は率ばかりにこだわらずに、考え直す必要があるかと思われる。

髄膜炎の治療においては、髄液中では血中と異なり非常に高濃度は得難いから、有効濃度の持続の長いことの意義が、他の感染症におけるより当然遙かに重要である。本剤の髄液中濃度 T 1/2 平均値は1時間程度で、絶対値としては長かったが、T 1/2 髄液血清比は1.3強にすぎず、案外小さかった。しかし本剤の人体における血中濃度 T 1/2 は長く、成人では115~120分¹⁵⁾と、家兎の2倍以上であったから、髄液血清比は小さくても、2時間半以上の髄液中濃度 T 1/2 が期待できる可能性があり、本剤はこの点適格性を持っていると考えられる。

われわれは、髄液中への移行に薬剤差があるように、髄液中からの消失速度にも薬剤差があり、両者は必ずしも相関しないことを報告した⁷⁾。髄膜炎時の抗生剤の髄

液中からの消失が、その移行と同様に、一部血液髄液関門の破綻を介して行なわれることは、RAMMELKAMP & KEEFER⁹⁾の、髄腔内に注入した PCG の滞留時間が、髄膜炎例よりも非髄膜炎例において長かったという成績からも確実である。しかし、それが大部分なら、移行のよいものは早く消失するはずであるが、そうとは限らなかった⁷⁾。髄液中からの排泄の機序については、PCG、GM で active transport system の存在が指摘されている^{10, 11)}が、まだ不明の点が多い。われわれの今までの検討のうちで、T 1/2 および T 1/2 髄液血清比がもっとも大きかったのは蛋白結合率の高い CEZ であり⁷⁾、もっとも小さかったのは蛋白結合率50%前後(家兎)の cefmetazole¹²⁾であった。しかし同じく結合率50%未満の cefacetrile が2.43の T 1/2 髄液血清比を示した⁷⁾ので、蛋白結合率と髄液中からの消失速度とは無関係ではないかと考えていたが、今回の成績は、それを逆の面から立証したことになる。

本剤が人体においてどの程度の髄液中移行を示すかは、臨床検討に待つ以外にないが、今までの他剤での経験からは、3~5 µg/ml 程度には達するであろうと推測される。そこで一応そのレベルが得られると仮定して、髄膜炎における適応菌種を考えると、MIC 1 µg/ml 以下の菌には有効、3 µg/ml 前後の菌なら場合によって可能性ありとしてよいであろう。全国集計成績¹⁶⁾から、各菌種における1 µg/ml 以下、3.13 µg/ml 以下の菌株の大体の%を拾うと、*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* は全部、*Staphylococcus aureus* ではそれぞれ10, 90%, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Citrobacter* では、それぞれ60, 70~80%, *Proteus mirabilis* では40, 80%, indole 陽性 *Proteus* では30, 70%, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* では5, 30%となる。確実に有効と考えられるのは *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* 髄膜炎であるが、前2者では PCG, ABPC の方がまっさているから、本剤の主たる対象は *H. influenzae* 髄膜炎であろう。治療失敗が重大な後遺症につながりやすい本症の性格からいって、*E. coli* 以下のグラム陰性桿菌では、MIC を検討した上での第2次選択剤として、試用を始めるべきであると思われる。*Proteus* では、*E. coli* などよりさらに慎重な配慮を要し、*Serratia*, *Pseudomonas* には本剤単独では無理と思われる。しかし、適応はほかにより適当なものがあるかどうかによっても左右される。*Pseudomonas aeruginosa* では、有力でしかも全身大量投与可能な抗生剤が乏しい。この点本剤はアミノ配糖体との併用剤として、先ず考慮されるべき薬剤であろう。

本論文の要旨は、1979年6月7日第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) 森川嘉郎, 春田恒和, 藤原 徹, 小林 裕: 家兔黄色ブドウ球菌性髄膜炎における抗生剤の髄液中移行に関する実験的研究。I. 半合成 Penicillin について。Jap. J. Antibiotics 31 (5) : 260~268, May 1978
- 3) CHRISY, N. P. & R. A. FISHMAN: Studies of the blood-cerebrospinal fluid barrier to cortisol in the dog. J. Clin. Invest. 40 : 1997~2006, 1961
- 4) MEYERS, B. R. & S. Z. HIRSHMAN: Clinical pharmacology in infectious diseases, Mount Sinai J. Med. 44 (11) : 89~99, Jan./Feb. 1977
- 5) RUEDY, J.: The concentrations of penicillins in the cerebrospinal fluid and brain of rabbits with experimental meningitis. Canad. J. Physiol. Pharmacol. 43 : 763~772, 1965
- 6) SANDE, M. A.; R. J. SHERERTZ, O. ZAK & L. J. STRAUSBAUGH: Cephalosporin antibiotics in therapy of experimental *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* meningitis in rabbits. J. Infect. Dis. 137 (Supplement) : 161~168, May 1978
- 7) 小林 裕: 化膿性髄膜炎。日児誌 83 (5) : 461~465, May 1979
- 8) 森川嘉郎, 春田恒和, 藤原 徹, 小林 裕: 家兔黄色ブドウ球菌性髄膜炎における抗生剤の髄液中移行に関する実験的研究。II. Cephaloridine, Cephalothin および Cefazolin について。Jap. J. Antibiotics 31 (6) : 325~333, June 1978
- 9) RAMMELKAMP, C. H. & C. S. KEEFER: The absorption, excretion and toxicity of penicillin administered by intrathecal injection. Am. J. Med. Sci. 205 (3) : 342~350, Mar. 1943
- 10) FISHMAN, R. A.: Blood-brain and CSF barriers to penicillin and related organic acids. Arch. Neurol. 15 : 113~124, Aug. 1966
- 11) SPECTOR, R.: The transport of gentamicin in the choroid plexus and cerebrospinal fluid. J. Pharmacol. Exp. Ther. 194 (1) : 82~88, 1975
- 12) 小林 裕, 森川嘉郎, 春田恒和, 藤原 徹: CS-1170 の髄液中移行に関する実験的研究。Jap. J. Antibiotics 32 (1) : 35~40, Jan. 1979

FUNDAMENTAL STUDIES ON CEFOPERAZONE (T-1551)

— Sensitivity Studies of the Clinical Isolates and Passage of the Drug into the CSF in Experimental Staphylococcal Meningitis in Rabbits —

YUTAKA KOBAYASHI, M.D., YOSHIRO MORIKAWA, M.D., TSUNEKAZU HARUTA, M.D.
and TORU FUJIWARA, M.D.

Department of Pediatrics, Kobe Central Municipal Hospital, Kobe, Japan

A new cephalosporin, cefoperazone (CPZ, T-1551), was evaluated in regard to MICs to 131 strains of various clinical isolates and passage into the CSF in experimental staphylococcal meningitis in rabbits, and the following results were obtained.

1) MICs of CPZ to 15 strains of *Staphylococcus aureus* were higher than those of cefazolin by fourfold, and those to gram-negative rods were superior to those of cefazolin. However, CPZ was much affected by the inoculum size. Peak concentrations of MIC distribution at the inoculum size of 10^6 /ml of the following isolates were as follows; *E. coli* (32 strains), 0.1–0.8 μ g/ml: *Salmonella typhi* (3), 0.4 μ g/ml: *Salmonella* Group B (1), 0.8 μ g/ml: *Klebsiella pneumoniae* (5), 0.4 μ g/ml: *Klebsiella oxytoca* (43), 0.8–1.6 μ g/ml: *Proteus mirabilis* (8), 0.8–3.1 μ g/ml: *Proteus vulgaris* (1), 6.3 μ g/ml: *Proteus morganii* (2), 0.8–1.6 μ g/ml: *Proteus rettgeri* (1), 25 μ g/ml: *Enterobacter* (3), 0.8–50 μ g/ml: *Citrobacter* (2), 1.6–3.1 μ g/ml: *Serratia marcescens* (5), 0.8–3.1 μ g/ml: and *Pseudomonas aeruginosa* (10), 3.1 μ g/ml.

2) Blood and CSF concentrations of the drug were determined at 30-min interval

following a single one shot intravenous injection of 100 mg/kg in 6 rabbits with experimental staphylococcal meningitis. Peak concentration in CSF was obtained 60-min after the injection, i.e., $6.7 \pm 1.39 \mu\text{g/ml}$, with a CSF/serum ratio of 6.4%.

3) Other 5 rabbits with experimental meningitis were given the same dose similarly, and blood and CSF concentrations were determined at 15-min interval for 8 times and twice at 30-min interval, 10 times in total. Pharmacokinetics of CPZ were evaluated on the basis of the above results. Two out of 5 rabbits gave very high CSF concentrations. An average of CSF concentrations of other 3 rabbits was maximal at 45 min, i.e., $6.57 \pm 0.66 \mu\text{g/ml}$; the area under the curve (AUC) up to 3 hrs, $666.68 \text{ min} \cdot \mu\text{g/ml}$; percentage of CSF/serum ratio of the AUC, 13.7%; $T_{1/2}$ of CSF concentration, 54.2 min, i.e., 1.31 times higher than that of blood. These results were better than those reported with penicillin G, methicillin and cephalothin, and almost comparable to those of ampicillin and cefazolin.

4) Protein binding rate of the drug in human subjects and rabbits was about 86% and was the second highest among cephalosporins next to cefazolin. Combined results of the previous and present studies suggested that the extent of passage of the cephalosporins into the CSF was not always correlated with the protein binding rate and demonstrated that there was no relationship between the disappearance rate from the CSF of a cephalosporin and its protein binding rate.

5) The above results appeared to indicate that CPZ is a potent new antibiotic in the treatment of bacterial meningitis in human subjects. The drug should first be tried clinically in ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* meningitis.