

抗菌剤の尿中抗菌力と臨床効果

—Cefoperazone (T-1551) を用いた検討—

説田 修・酒井俊助・鄭 漢彬

坂 義人・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

(主任：西浦常雄教授)

1) 新合成セファロスポリン cefoperazone (CPZ, T-1551) は、高い血中濃度が得られるが、尿中排泄率が8時間までに25%前後で、尿中濃度が低い。

しかし、尿中抗菌力を測定した結果、CPZ 1g 静注で CBPC 2g 静注と同等もしくは同等以上の細菌学的効果が得られることが予想された。

2) 本薬剤を慢性複雑性尿路感染症14例に使用し、総合臨床効果は著効4例、有効4例、無効6例で総合有効率は57%であった。

3) 副作用では、1例に GOT の一過性の上昇が見られたのみで、他に特記すべきものはなかった。

一般に抗菌剤の臨床効果は、薬剤の抗菌力や病巣内濃度などから推察されるが、必ずしも実際の臨床効果と一致しない場合がある。その1つの理由として、体内の代謝や腎機能と関連した薬剤の体内動態による相違が考えられる。また一方、細菌に対する薬剤の抗菌力の測定が、実際の病巣環境とは異なる条件において測定されていることによるものとも考えられる。さらに、尿路感染症においては組織内の抗菌活性も重要であるが、併せて尿中の抗菌活性も重要と考えられる。そこで、われわれは抗菌剤を実際にヒトに投与して得られた尿そのものの抗菌力、いわゆる尿中薬剤の抗菌力を測定することが必要であると考え、cefoperazone (CPZ, T-1551) についてこれを測定し、その臨床効果との相関を検討することを企画した。

CPZ (Fig. 1) は新規セファロスポリン系抗生物質で、 β -lactamase に強い抵抗性を示し、従来のセファロスポリン系抗生剤に比し抗菌力が増強されると同時に抗菌スペクトラムが拡大され、*Enterobacter*, *Serratia*, indole(+) *Proteus* および *Pseudomonas* などにも強い殺菌作用を有する点が特徴である¹⁾。一方、本剤は血中持続時間が比較的長く尿中排泄が緩徐であることも特徴の1つであり¹⁾、

このような特徴を有する薬剤の経時的尿中抗菌力に興味もたれる。今回、この薬剤の体液内濃度および *E. coli* と *P. aeruginosa* に対する尿中抗菌力を carbenicillin (CBPC) を対照薬剤として、経時的に測定するとともに、本剤を複雑性尿路感染症に用いた場合の臨床効果を検討した。

I. 体液内濃度および尿中抗菌力

1) 実験方法

健康成人男子4名を対象として cross over 法により、CPZ と CBPC の血清中濃度、尿中濃度および尿中抗菌力を測定した。なお、一般的な抗菌力では、CPZ の方が CBPC より強いので投与量は、CPZ は1g 力価、CBPC は2g 力価を投与して比較することとし、ともに生理食塩液 20ml に溶解して3分間で one shot 静注した。

i) 血中濃度：採血は投与前30分、投与後15分、30分、1、2、4、6および8時間に行ない、CPZ は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層ペーパーディスク法で、CBPC は *P. aeruginosa* NCTC 10490 を検定菌とする重層ペーパーディスク法で測定した。なお、血清の希釈は human serum (10% phosphate にて pH 7.2 に調整) および 1/15M phosphate buffer solution pH 7.0 (以下 P.B.S. と略) を用いて行なった。

ii) 尿中濃度：採尿は投与2時間前から直前までの尿を前尿とし、投与後は1、2、4、6および8時間後に採尿した。尿の希釈には 1/15M P.B.S. (pH 7.0) を用いて、*P. aeruginosa* NCTC 10490 を検定菌とする薄層ペーパーディスク法で測定した。

iii) 尿中抗菌力：尿中抗菌力の検討に際して、被検菌

Fig. 1 Chemical structure of CPZ

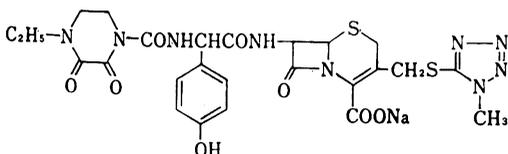


Table 1 Susceptibility of the test strains

Antibiotic		Species		<i>P. aeruginosa</i> S-279	
		<i>E. coli</i> TK-110	<i>E. coli</i> TK-110	<i>P. aeruginosa</i> S-279	<i>P. aeruginosa</i> S-279
		10 ⁶ cells/ml	10 ⁸ cells/ml	10 ⁶ cells/ml	10 ⁸ cells/ml
CPZ	MIC (μg/ml)	0.39	0.39	6.25	12.5
CBPC	MIC (μg/ml)	6.25	12.5	50	>100

Medium: Heart infusion agar

Table 2 Susceptibility of the test strains in urine medium

Antibiotic		Culture Species	Urine (pH 6.3)		NB (pH 7.0)	
			<i>E. coli</i> TK-110	<i>P. aeruginosa</i> S-279	<i>E. coli</i> TK-110	<i>P. aeruginosa</i> S-279
CPZ	MIC (μg/ml)		0.39	6.25	0.39	6.25
	MBC (μg/ml)		0.39	12.5	0.39	6.25
CBPC	MIC (μg/ml)		12.5	50	12.5	50
	MBC (μg/ml)		12.5	100	25	50

NB: Nutrient broth

Inoculum size: $\begin{cases} E. coli \text{ TK-110} & 1.0 \times 10^5 \text{ cells/ml} \\ P. aeruginosa \text{ S-279} & 1.2 \times 10^5 \text{ cells/ml} \end{cases}$

Table 3 Serum concentration after intravenous administration of CPZ 1 g and CBPC 2 g in human
—Cross over— (μg/ml)

Drug	Name	Standard	Time (hr.)						
			1/4	1/2	1	2	4	6	8
CPZ 1g iv	T. I.	S	135	104	70.5	36.0	13.0	3.90	<1.56
		B	18.5	14.55	9.0	5.0	1.80	0.54	<0.2
	T. Y.	S	156.7	110	83.0	57.0	25.5	9.00	4.90
		B	21.3	15.0	11.55	7.80	3.50	1.25	0.68
	S. M.	S	183.3	120	89.0	56.5	33.0	19.50	10.50
		B	25.3	16.5	12.0	7.90	4.60	2.70	1.50
	T. N.	S	167.5	138.3	102.5	53.0	31.0	13.50	7.00
		B	22.5	19.0	14.25	7.35	4.20	1.85	0.96
	Mean ± S.E.	S	160.6 ± 10.1	118.1 ± 7.51	86.25 ± 6.65	50.63 ± 4.96	25.63 ± 4.50	11.48 ± 3.32	<6.0
		B	21.9 ± 1.41	16.3 ± 1.00	11.70 ± 1.01	7.01 ± 0.68	3.53 ± 0.61	1.59 ± 0.46	<0.8
CBPC 2g iv	T. I.	S	185	105.83	60.5	23.5	4.77	1.30	<0.78
		B	80.17	46.83	26.33	10.40	2.05	0.56	<0.39
	T. Y.	B	210	104.17	64.0	26.5	5.80	<0.78	<0.78
		S	91.9	45.7	28.0	11.75	2.55	<0.39	<0.39
	S. M.	S	246.7	125.5	71.5	21.5	4.80	<0.78	<0.78
		B	108.5	55.5	31.5	9.65	2.10	<0.39	<0.39
	T. N.	S	220	172.5	77.3	25.25	3.00	<0.78	<0.78
		B	95.0	76.5	34.0	10.90	1.30	<0.39	<0.39
	Mean ± S.E.	S	215.4 ± 12.7	127.0 ± 15.9	68.33 ± 3.77	24.19 ± 1.09	4.60 ± 0.58	<0.9	<0.78
		B	93.9 ± 5.82	56.13 ± 7.13	30.00 ± 1.73	10.72 ± 0.39	2.00 ± 0.26	<0.4	<0.39

S : Human serum pH 7.2

B : 1/15M P.B.S pH 7.0

Fig. 2 Serum concentration of CPZ and CBPC
—Cross over—

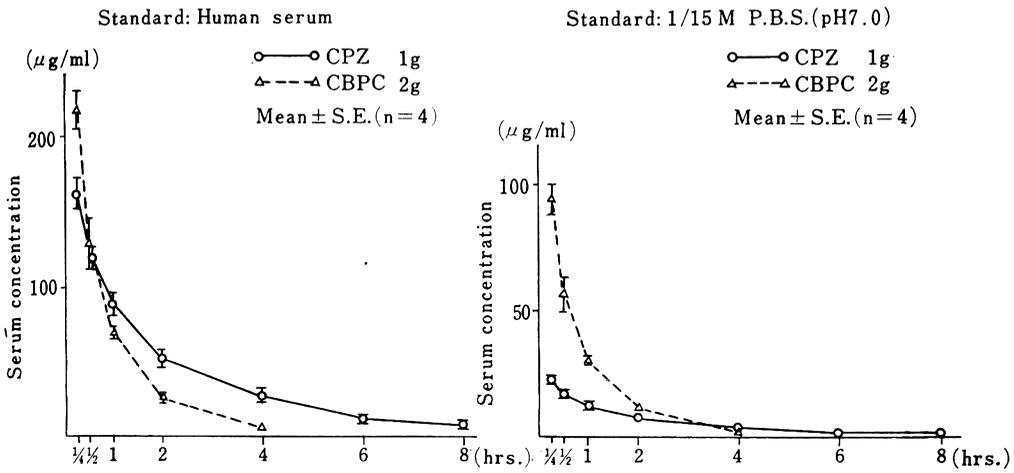


Table 4 Urinary concentration and recovery rate after intravenous administration of CPZ 1g or CBPC 2g in human
—Cross over—

Antibiotic	Time (hr.) Concentration and recovery	0 ~ 1	1 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	Total recovery rate (%)
		CPZ 1g iv	Urinary concentration (µg/ml)	1212 ± 406	566 ± 161	244 ± 60	
	Recovery rate (%)	12.87 ± 1.34	4.69 ± 0.47	4.11 ± 0.55	1.93 ± 0.36	0.84 ± 0.19	
CBPC 2g iv	Urinary concentration (µg/ml)	6766 ± 1983	5677 ± 1339	1397 ± 347	431.3 ± 47.0	102.6 ± 19.0	89.5
	Recovery rate (%)	47.5 ± 2.95	22.4 ± 0.87	15.2 ± 1.03	3.56 ± 0.28	0.86 ± 0.06	

Mean ± S.E. (n=4)

種として、*E. coli* と *P. aeruginosa* を用いたが、菌株の選定が問題となった。そこで、両菌種に対する CPZ および CBPC の MIC 分布のピーク値に一致する菌株を選ぶこととし、*E. coli* に対する CPZ の抗菌力のピーク値が 10^8 cells/ml、 10^6 cells/ml とともに $0.39 \mu\text{g/ml}$ であること、および、CBPC の抗菌力のピーク値は 10^8 cells/ml で $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、 10^6 cells/ml で $6.25 \mu\text{g/ml}$ であることより、両薬剤の MIC を最も反映しやすい菌株として、*E. coli* TK-110 を被検菌株とした。本菌株に対する CPZ および CBPC の MIC は Table 1 に示すとおりである。同様にして *P. aeruginosa* に対する CPZ の抗菌力のピーク値が 10^8 cells/ml で $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、 10^6 cells/ml で $6.25 \mu\text{g/ml}$ であること、および CBPC の抗菌力のピーク

値が 10^8 cells/ml で $>100 \mu\text{g/ml}$ 、 10^6 cells/ml で $50 \mu\text{g/ml}$ であることより、*P. aeruginosa* S-279 を被検菌株とした。本菌株に対する両薬剤の MIC も Table 1 に示した。また、CPZ および CBPC 両薬剤の尿を培地として tube dilution method で測定した場合の *E. coli* TK-110 および *P. aeruginosa* S-279 に対する MIC と MBC を Table 2 に示した。

なお、尿中抗菌力の測定については、尿中濃度測定のために採取した CPZ および CBPC 投与後の尿の一部を用い、これをザイツ型ろ過器でろ過して無菌尿とし、同様にろ過した薬剤投与前の尿で 2 倍から 4,096 倍まで倍々希釈を行ない、その各 1 ml に、trypticase soy broth で 24 時間培養した前記の *E. coli* TK-110 および *P. aeru-*

Fig. 3 Urinary concentration and urinary cumulative recovery of CPZ 1g or CBPC 2g

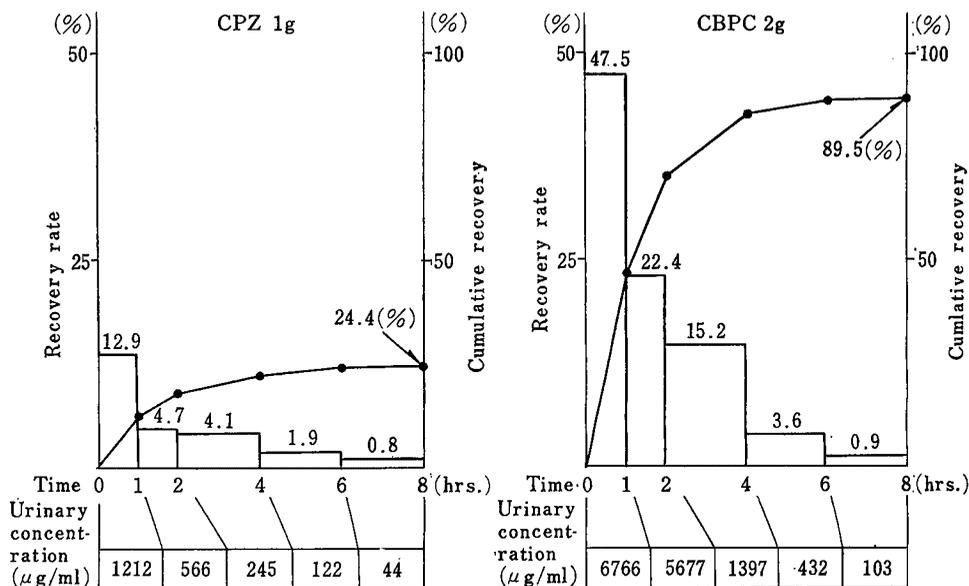


Fig. 4 Urinary antibacterial activity (Bacteriostatic activity)

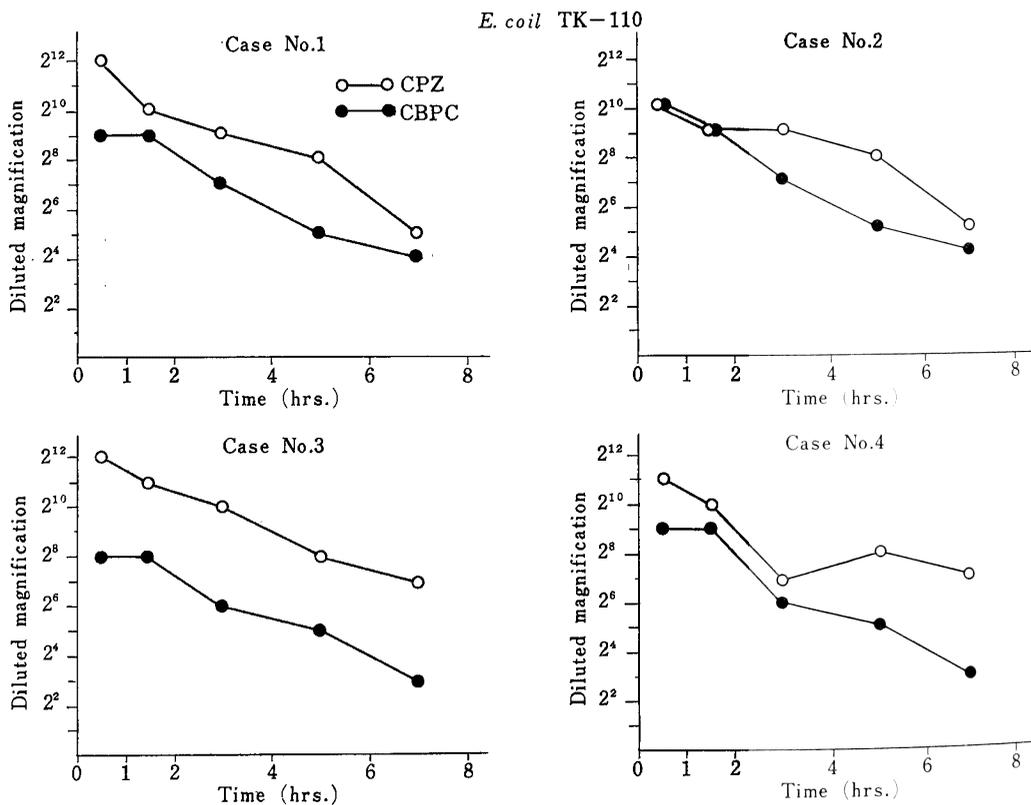
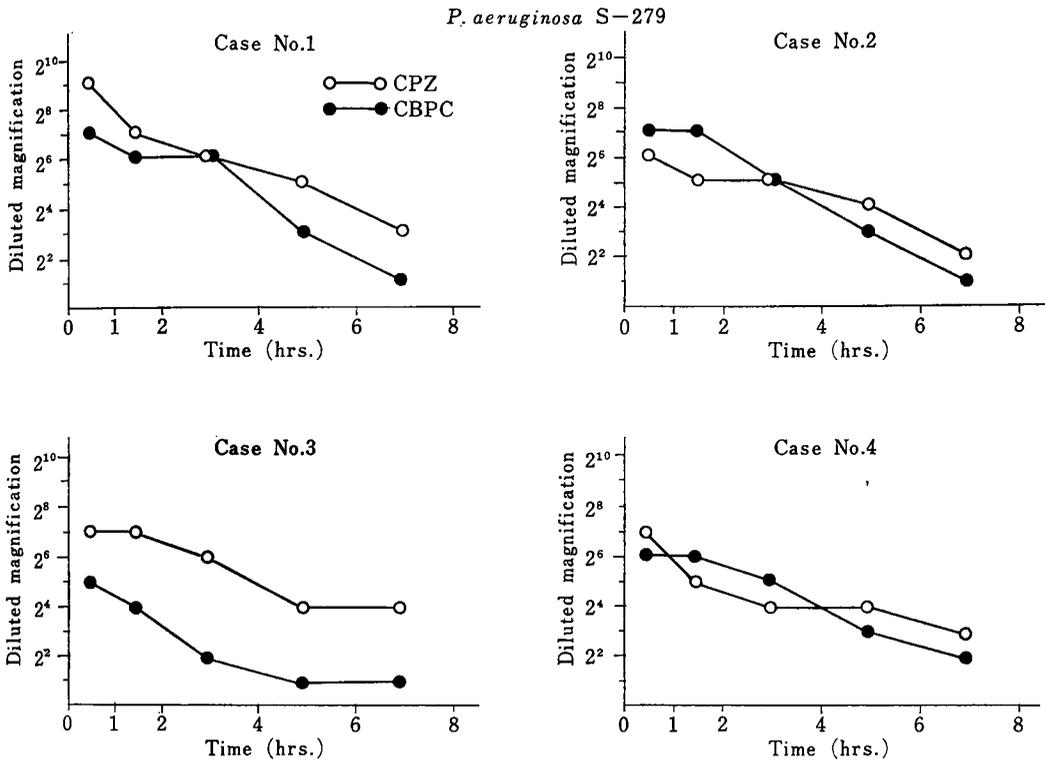


Fig. 5 Urinary antibacterial activity (Bacteristatic activity)



ginosa S-279 を菌数が 10^5 CFU/ml となるように接種し、 37°C で 24 時間培養を行ない、この時点で培地に肉眼的混濁を認めない最大希釈倍数を静菌の尿中抗菌力 (bacteristatic activity of urine) とし、さらにその 1 白金耳を HI 寒天にて 24 時間培養したのち、培地に集落を認めない最大希釈倍数を殺菌的尿中抗菌力 (bactericidal activity of urine) とした。

2) 実験成績

i) 血中濃度: Table 3, Fig. 2 に示すように、4 例の平均値は、human serum 希釈の場合、CBPC 2g 投与時の濃度は 15 分値 $215.4 \pm 12.7 \mu\text{g/ml}$ 、30 分値 $127.0 \pm 15.9 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間値 $68.33 \pm 3.77 \mu\text{g/ml}$ および 6 時間値は測定不能であった。一方、CPZ 1g 投与時の濃度は 15 分値 $160.6 \pm 10.1 \mu\text{g/ml}$ 、30 分値 $118.1 \pm 7.51 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間値 $86.25 \pm 6.65 \mu\text{g/ml}$ および 6 時間値 $11.48 \pm 3.32 \mu\text{g/ml}$ となり、30 分以降の値は CBPC の血中濃度を上回り、濃度の持続時間も長かった。

また、1/15M P.B.S. を希釈液として用いた場合には、CBPC 濃度は 15 分値 $93.9 \pm 5.82 \mu\text{g/ml}$ 、30 分値 $56.13 \pm 7.13 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間値 $30.00 \pm 1.73 \mu\text{g/ml}$ および 6 時間値は測定不能であったが CPZ では 15 分値 21.9 ± 1.41

$\mu\text{g/ml}$ 、30 分値 $16.3 \pm 1.00 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間値 $11.70 \pm 1.01 \mu\text{g/ml}$ といずれも CBPC の濃度に比し低い値であったが、6 時間値では CBPC を上回る濃度を示した。

ii) 尿中濃度: 結果は、Table 4, Fig. 3 に示すごとくで、CBPC 2g 投与時の 1 時間値が $6,766 \pm 1,983 \mu\text{g/ml}$ あるのに比し、CPZ 1g 投与時のそれは $1,212 \pm 406 \mu\text{g/ml}$ しかなく、8 時間値は CBPC で $102.6 \pm 19.0 \mu\text{g/ml}$ あるのに比して、CPZ は $43.5 \pm 9.4 \mu\text{g/ml}$ であった。そして、尿中回収率は CBPC が投与後 1 時間までに $47.5 \pm 3.0\%$ および 8 時間までに 89.5% を示すのに対し、CPZ では 1 時間までに $12.9 \pm 1.3\%$ および 8 時間までに $24.4 \pm 2.0\%$ ときわめて低いことがわかった。

iii) 尿中抗菌力: *E. coli* TK-110 に対し、CPZ 1g 投与例および CBPC 2g 投与例の静菌的尿中抗菌力、および殺菌的尿中抗菌力は Table 5, Fig. 4 のごとくであった。

CPZ 1g 投与時の尿は、全症例において高い希釈倍率の尿でも増殖を阻止し、6~8 時間の尿においても 32 倍の希釈を行なっても十分な抗菌力が認められた。これに対して、CBPC 2g 投与時の尿も同様に各症例において十分な抗菌力を示したが、CPZ 1g 投与に比してやや劣

Table 5 Urinary antibacterial activity against *E. coli* TK-110

Time (hrs.)	0 ~ 1				1 ~ 2				2 ~ 4				4 ~ 6				6 ~ 8				
	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	
Antibiotic	Case No.																				
Bacteriostatic activity	CPZ (1g)	4096	1024	4096	2048	1024	512	2048	1024	512	1024	128	256	256	256	32	32	128	128		
	CBPC (2g)	512	1024	256	512	512	512	256	512	128	64	64	32	32	32	16	16	8	8		
Bactericidal activity	CPZ (1g)	4096	1024	2048	1024	512	256	2048	1024	256	256	128	128	128	128	32	32	128	128		
	CBPC (2g)	512	1024	256	256	256	256	256	256	128	32	64	32	32	32	8	16	8	4		

Table 6 Urinary antibacterial activity against *P. aeruginosa* S-279

Time (hrs.)	0 ~ 1				1 ~ 2				2 ~ 4				4 ~ 6				6 ~ 8				
	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	
Antibiotic	Case No.																				
Bacteriostatic activity	CPZ (1g)	512	64	128	128	32	128	32	64	32	64	16	32	16	16	8	4	16	8		
	CBPC (2g)	128	128	32	64	128	16	64	64	32	4	32	8	8	2	2	2	2	2		
Bactericidal activity	CPZ (1g)	256	64	128	64	128	32	128	16	32	32	16	8	8	16	8	2	8	8		
	CBPC (2g)	128	128	8	32	64	128	8	64	16	32	2	4	4	2	2	2	2	1		

Table 7 Clinical summary of complicated U. T. I. cases treated with CPZ

No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (Route)	U. T. I. group	Treatment			Pyuria*		Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	Remarks
						Dose g x / day	Route	Duration (day)	Count	MIC	UTI	Dr					
1	45	F	C.C.C. Uterine cancer	—	G-4	2.0 x 2	iv	5	++	7-8	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶	>100	Poor	Poor	—		
2	68	F	C.C.C. Cancer of the renal pelvis	—	G-4	2.0 x 2	iv	5	15-20	0-1	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷	12.5	Excellent	Excellent	—		
3	74	M	C.C.C. Post-prostatectomy	—	G-6	2.0 x 2	iv	5	++	++	<i>P. morganii</i> 10 ⁶ <i>S. faecalis</i> >100 <i>S. epidermidis</i> <10 ³ <i>S. faecalis</i> 50	100	Good	Good	GOT ↑		

4	61	M	C.C.C. Prostatic cancer	—	G-4	2.0×2	iv	5	+	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁴ 10 ⁴	0.39 12.5 50	Poor	Poor	—
5	53	M	C.C.C. Cancer of the urinary bladder	—	G-4	2.0×2	iv	5	+	NF-GNR NF-GNR	10 ⁴ 10 ³	/	Poor	Poor	—
6	87	M	C.C.C. BPH	—	G-4	2.0×2	iv	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56	Excellent	Excellent	—
7	87	M	C.C.C. Prostatic cancer	—	G-6	2.0×2	iv	5	+	<i>S. aureus</i> <i>S. faecalis</i> Yeast like organism	10 ⁷ 10 ³	/	Poor	Poor	—
8	68	M	C.C.C. Post-prostatectomy	—	G-2	2.0×2	iv	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.78	Good	Good	—
9	65	F	C.C.C. Cancer of the urinary bladder	+	G-1	2.0×2	iv	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	1.56	Excellent	Excellent	—
10	76	M	C.C.C. Prostatic cancer	+	G-5	2.0×2	iv	5	+	<i>P. morganii</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. morganii</i>	10 ⁷ 10 ⁶ 10 ⁶	50 3.12 50	Poor	Poor	—
11	48	M	C.C.C. Cancer of the urinary bladder	+	G-1	2.0×2	iv	5	+	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁴	12.5	Poor	Poor	—
12	78	M	C.C.P. BPH, VUR	—	G-3	2.0×2	iv	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	/	Excellent	Excellent	—
13	43	F	C.C.C. Neurogenic bladder	+	G-5	2.0×2	iv	5	+	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> Yeast like organism	10 ⁶ 10 ⁴	6.25 1.56	Good	Good	—
14	72	M	C.C.C. Post-prostatectomy	+	G-2	2.0×2	iv	5	+	<i>P. mirabilis</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁷ 10 ³	12.5	Good	Good	—

C.C.C.: Chronic complicated cystitis C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis NF-GNR: Glucose nonfermentative gram-negative rod
* Before treatment After treatment except for *P. aeruginosa*

** UTI: Criteria by the committee of UTI
Dr: Dr's evaluation

Table 8 Overall clinical efficacy of CPZ in complicated UTI (2g×2/day, 5 days treatment)

Bacteriuria	Pyuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	4	1		5(36%)
Decreased			2	2(14%)
Replaced		1	1	2(14%)
Unchanged		2	3	5(36%)
Efficacy on pyuria	4(29%)	4(29%)	6(43%)	Case total 14
Excellent	4(29%)		Overall effectiveness rate	8/14(57%)
Moderate	4			
Poor	6			

Table 9 Overall clinical efficacy of CPZ classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	2(14%)	1		1	50%
	2nd group (Post-prostatectomy)	2(14%)		2		100%
	3rd group (Upper U.T.I.)	1(7%)	1			100%
	4th group (Lower U.T.I.)	5(36%)	2		3	40%
	Subtotal	10(71%)	4	2	4	60%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2(14%)		1	1	50%
	6th group (No catheter indwelt)	2(14%)		1	1	50%
	Subtotal	4(29%)		2	2	50%
Total		14(100%)	4	4	6	57%

っていた。なお菌尿中の抗菌力はほとんど殺菌尿中の抗菌力と同様であった。

一方、*P. aeruginosa* S-279 に対する実験結果は Table 6 および Fig. 5 に認められるごとく、症例 2, 4 では 4 時間までは CBPC の方が高い希釈倍率を示したが、4 時間以後では全例で CPZ の方が 2~6 倍の高い希釈尿でも増殖を阻止した。

II. 臨床的検討

1) 疾患別効果

慢性尿路感染症 14 例に本剤を投与して臨床効果を検討した。各症例の詳細は Table 7 に一覧したが、年齢は 43 歳から 87 歳、男性 10 例、女性 4 例で、投与方法は CPZ を 1 回 2 g, 1 日 2 回 (朝・夕) one shot 静注とし、投与期間は全例とも連続 5 日間であった。

効果判定は UTI 基準²⁾ に準じて行い、総合臨床効果は

Table 10 Bacteriological response to CPZ in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	4	4(100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	5	4(80%)	1
<i>S. marcescens</i>	1		1
<i>P. mirabilis</i>	1		1
<i>P. morgani</i>	2	1(50%)	1
NF-GNR	1		1
<i>S. aureus</i>	1	1(100%)	
<i>S. faecalis</i>	3	1(33%)	2
Total	18	11(61%)	7

NF-GNR: Glucose nonfermentative gram-negative rod except for *P. aeruginosa*

*Persisted: Regardless of bacterial count

Table 8 に示すごとくで、細菌尿に対しては陰性化 36%、減少 14%、菌交代 14%、不変 36% で、膿尿に対しては正常化 29%、改善 29%、不変 43%、総合臨床効果は著効 4 例、有効 4 例、無効 6 例となり、総合有効率は 57% であった。

また、群構成率および群別総合有効率については Table 9 に示すごとくで、単独感染例では 60% が有効、混合感染例では 50% が有効であった。

2) 細菌学的効果

本剤投与前の分離菌 18 株についての起炎菌別細菌学的効果を Table 10 に示したが、*E. coli* (4 株) および *S. aureus* (1 株) では 100%、*K. pneumoniae* (5 株) では 80% の細菌消失率がみられ、*P. morgani* (2 株) および *S. faecalis* (3 株) ではやや消失率が低く、*Serratia* (1 株)、*P. mirabilis* (1 株) および NF-GNR (glucose

Table 11 Relation between MIC and bacteriological response in CPZ treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Not done	Total	
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>		1/1	2/2		1/1								4/4
<i>K. pneumoniae</i>			1/1	1/1		1/1				0/1		1/1	4/5
<i>S. marcescens</i>	0/1												0/1
<i>P. mirabilis</i>						0/1							0/1
<i>P.morganii</i>							0/1	1/1					1/2
NF-GNR												0/1	0/1
<i>S. aureus</i>												0/1	0/1
<i>S. faecalis</i>						0/1				0/1		1/1	1/3
Total	0/1 (0%)	1/1 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/3 (33%)		0/1 (0%)	1/1 (100%)	0/2 (0%)		2/4 (50%)	10/18 (55.6%)

Table 12 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	No. of cases with changes in laboratory test result					Deterioration attributed to drug
		A	B	C	D	E	
RBC	14 (100%)	12 (86%)		2 (14%)			
WBC	14 (100%)	12 (86%)	1	1 (7%)			
Pt	14 (100%)	14 (100%)					
BUN	14 (100%)	12 (86%)		2 (14%)			
S. creat.	14 (100%)	13 (93%)		1 (7%)			
GOT	14 (100%)	11 (79%)		2 (14%)		1 (7%)	1 (7%)
GPT	14 (100%)	12 (86%)		2 (14%)			
Al-Pase	14 (100%)	13 (93%)		1 (7%)			
Total	112 (100%)	99 (88%)	1 (1%)	11 (10%)		1 (1%)	1 (1%)
Deterioration cases						1	1

A: Within normal range B: Improved C: Abnormal value (No deterioration)

D: Abnormal value (Deterioration) E: Deterioration from normal range

nonfermentative gram-negative rod) (1株)には無効であった。交代菌としては、*S. epidermidis* 2例、yeast like organism 2例が認められた。これらの菌株に対するCPZの最小発育阻止濃度(MIC)とそれらの細菌学的反応との関係はTable 11のごとくで、MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株の消失率はきわめて良いが、MICが12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株の消失率は低くなっている。なお、MICを測定した14株のうち100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株は3株(21%)にすぎなかった。

3) 副作用

CPZ投与前後の血液像、腎機能および肝機能の推移をTable 12に示した。本剤に関係すると思われる推移としては、症例3においてGOTの一過性の上昇(41→147)

がみられたが特別な処置もせず、投与終了後速やかに正常に復した。なお自・他覚的副作用は認められなかった。

III. 考 按

CPZ 1g投与とCBPC 2g投与の臨床的効果を基礎的検討によって予測する手段として、血清中濃度、尿中濃度および尿中抗菌力の3点からの検討を行なった。

まず、血清中濃度の測定ではTable 3およびFig. 2に示したごとく、検定線作製時の薬剤希釈にhuman serumを用いて測定した場合はCPZ 1g投与はCBPC 2g投与に比べて30分以降では高い血清中濃度が得られており、これは他の施設の成績とほぼ同様である。これに反してphosphate bufferを用いて測定した場合には、CPZはCBPCに比べてきわめて低い濃度しか得られて

Table 13 Calculated MIC against *E. coli* TK-110

Antibiotic	Case No.	0 ~ 1				1 ~ 2				2 ~ 4				4 ~ 6				6 ~ 8			
		No.1	No.2	No.3	No.4	No.1	No.2	No.3	No.4	No.1	No.2	No.3	No.4	No.1	No.2	No.3	No.4	No.1	No.2	No.3	No.4
		Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.
Urinary concentration (A)	CPZ (1g)	2400	560	976	911	707	297	956	304	360	193	324	102	128	113	104	143	37	20	57	61
	CBPC (2g)	11630	8250	4350	2833	9150	4850	2733	5975	2267	1317	572.5	1433	443	385	340	558	150	64.5	115	81
	CBPC/CPZ (A)	4.8	14.7	4.5	3.1	12.9	16.3	2.8	19.7	6.3	6.8	1.8	14	3.4	3.5	3.2	3.9	4.1	3.2	2.0	1.3
Bacteriostatic activity of urine (B)	CPZ (1g)	4096	1024	4096	2048	1024	512	2048	1024	512	512	1024	128	256	256	256	256	32	32	128	128
	CBPC (2g)	512	1024	256	512	512	512	256	512	128	128	64	64	32	32	32	32	16	16	8	8
	CPZ/CBPC	8	1	16	4	2	1	8	2	4	4	16	2	8	8	8	8	2	2	16	16
Calculated MIC (A/B)	CPZ (MIC: 0.39 µg/ml)	0.59	0.55	0.24	0.44	0.68	0.54	0.47	0.30	0.70	0.38	0.32	0.80	0.50	0.44	0.41	0.56	1.16	0.63	0.46	0.48
	CBPC (MIC: 12.5 µg/ml)	22.8	8.06	17.0	5.53	17.9	9.47	10.7	11.7	17.7	10.3	8.95	22.4	13.8	12.0	10.6	17.4	9.38	4.03	14.4	10.1
	CBPC/CPZ (32.1)	38.6	14.7	70.8	12.6	25.9	16.3	22.8	39.0	25.3	27.1	30.0	28.0	27.6	27.3	25.9	31.1	8.1	6.4	31.3	21.0

Table 14 Calculated MIC against *P. aeruginosa* S-279

Antibiotic	Case No.	0 ~ 1				1 ~ 2				2 ~ 4				4 ~ 6				6 ~ 8			
		No.1	No.2	No.3	No.4	No.1	No.2	No.3	No.4	No.1	No.2	No.3	No.4	No.1	No.2	No.3	No.4	No.1	No.2	No.3	No.4
		Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.	Hrs.
Urinary concentration (A)	CPZ (1g)	2400	560	976	911	707	297	956	304	360	193	324	102	128	113	104	143	37	20	57	61
	CBPC (2g)	11630	8250	4350	2833	9150	4850	2733	5975	2267	1317	572.5	1433	443	385	340	558	150	64.5	115	81
	CBPC/CPZ (A)	4.8	14.7	4.5	3.1	12.9	16.3	2.8	19.7	6.3	6.8	1.8	14.0	3.4	3.5	3.2	3.9	4.1	3.2	2.0	1.3
Bacteriostatic activity of urine (B)	CPZ (1g)	512	64	128	128	128	32	128	32	64	32	64	16	32	16	16	16	8	4	16	8
	CBPC (2g)	128	128	32	64	64	128	16	64	64	32	4	32	8	8	2	8	2	2	2	4
	CPZ/CBPC	4	0.5	4	2	2	0.25	8	0.5	1	1	16	0.5	4	2	8	2	4	2	8	2
Calculated MIC (A/B)	CPZ (MIC: 6.25 µg/ml)	4.69	8.75	7.63	7.12	5.52	9.28	7.47	9.50	5.63	6.03	5.06	6.38	4	7.06	6.50	8.94	4.63	5	3.56	7.63
	CBPC (MIC: 50 µg/ml)	90.9	64.5	136	44.3	143	37.9	171	93.4	35.4	41.2	143	44.8	55.4	48.1	170	69.8	75.0	32.3	57.5	20.3
	CBPC/CPZ (8)	19.4	7.3	17.8	6.2	26.0	4.1	22.9	9.8	6.3	6.8	28.3	7.0	13.9	6.8	26.2	7.8	16.2	6.5	16.2	2.7

いない。これは、CPZのヒト血清蛋白結合率が86.8%と
きわめて高いことによる差違であると思われ、その点
からしてCPZの血清中濃度は human serum を用いた
場合の方が臨床例により近い、すなわち、CPZ 1g 投
与はCBPC 2g 投与の場合より高い血清中濃度が得ら
れると考えるのが妥当であると思われた。

次に、尿中濃度および尿中排泄率の測定では、Table
4 および Fig. 3 に示したように、CPZの尿中排泄率は
CBPCよりきわめて低く、8時間までの尿中排泄率は
CBPCが89.5%あるのに対し、CPZは24.4%でCBPCの
1/3.7にすぎない。さらに尿中濃度をCPZ 1g 投与時
とCBPC 2g 投与時とで比較してみると、1時間値で
1/6、2時間値で1/10、4時間値で1/5.7、6時間値で
1/3.6および8時間値で1/2.6の濃度を示し、とくに4
時間値までの差が著しいことがわかる。尿路感染症では
尿中薬剤濃度による効果が重要であるが、本剤を実際に
尿路感染症に使用した場合にCBPCと比べて十分な抗菌
活性を発揮しうるかどうかという点が問題となるが、こ
こで翻ってTable 2に示したCPZおよびCBPCの*E. coli*
および*P. aeruginosa*に対する抗菌力をみてみると、*E.*
*coli*に対してCPZはCBPCの1/32の濃度で、*P. aeruginosa*
に対しては1/8の濃度で抗菌力を示すことから、単
なる計算の上では、本剤はCBPCと比較しての尿中濃度
の低さを補うに足る尿中抗菌力を示すのではないかと期
待された。

そこで実際に尿中抗菌力の測定を、4例の健康成人に
CPZ 1g 投与およびCBPC 2g 投与のcross over法で、
E. coli および*P. aeruginosa*を検定菌として行なってみ
ると、尿中濃度ではCPZはCBPCに比べて著しく低い
が、たとえば*E. coli* TK-110を検定菌とした場合、Fig.
4に示したようにcase 2の1時間値と2時間値および
case 4の2時間値と4時間値では若干接近しているが、
全例のはば全時間においてCPZの方が8~16倍の高い希
釈倍率の尿においても細菌の発育を阻止している。しか
も、Table 13に示したように、尿中濃度(A)と静菌的尿
中抗菌力(B)より計算されたMIC(A/B)は、その検定菌
に対するCPZの実測MIC値0.39 μ g/mlとよく一致して
いる。さらに、この検定株に対するCPZとCBPCのMIC
比は1:32.1であるが、この比と計算によって得られた
CPZとCBPCの計算されたMIC(A/B)の比ともよく一
致した。尿中では浸透圧、尿素・lysosomeおよび β -lac
tamaseなど種々の因子で薬剤の抗菌力が修飾される可
能性があるが、以上の成績により少なくともこの2つの
薬剤では、その抗菌力と尿中排泄態度から、尿中の薬剤
の抗菌活性を推論できることを示しているものと思われ

る。

また同様にして*P. aeruginosa* S-279を検定菌とした
場合では、Table 14に示すように尿中濃度の差が10倍以
上になるところ、すなわちcase 1の2時間値、case 2
の1時間値と2時間値およびcase 4の2時間値と4時
間値ではCPZの方がCBPCよりも劣っていることがわ
かるが、逆に6時間値以降の尿中濃度の差が少なくなる
ところでは、CPZの方が優位に立つことがわかる。この
ことは、逆にこの検定株に対するCPZとCBPCのMIC
の比が1:8であることよりうなずける。

以上の結果より、CPZ 1g 投与はCBPC 2g 投与に比
べ、血中ではほぼ等しい濃度が得られ、抗菌力の強い分
だけ優れた効果が期待される。しかし、CPZは尿中への
排泄が少ないため、尿中濃度はCBPC 2g 投与に比べて
著しく低く、尿中抗菌活性の影響が強い尿路感染症にお
ける効果が危ぶまれたが、実際にCPZ 1g 投与時の尿の
抗菌活性を検討してみると、*E. coli*に関してはCBPC 2
g 投与に比して数段優る抗菌力が得られ、*P. aeruginosa*
に対してもやや優ることがわかった。すなわち、尿路感
染症においてCPZ 1g 投与はCBPC 2g 投与に比して、
尿中濃度の低さを補うに足る効果が期待される。

実際に、慢性複雑性尿路感染症14例に本剤を使用した
症例についてみると、Table 11に示したごとく、*E. coli*
は4例に使用され、そのMICは0.78 μ g/mlが1例、
1.56 μ g/mlが2例および6.25 μ g/mlが1例で、いずれ
も細菌は消失し十分な効果が得られている。しかし、
*P. aeruginosa*に使用した例はなく、この点は追加検討
を要するものと思われた。また、他の起炎菌別効果とし
ては、*K. pneumoniae*の5例では比較的MICが高かった
にもかかわらず4例が消失しているが、*S. marcescens*で
はMICが低かったにもかかわらず無効、*Proteus sp.*お
よび*S. faecalis*ではMICが高く無効例が多かった。

次に、臨床使用例について簡略に述べると、総合臨床
効果は著効4例、有効4例および無効6例で総合有効率
は57%であった。全例が慢性複雑性尿路感染症であつた
ことと、無効例6例のうち症例4、症例7および症例10
がいずれも前立腺癌の末期であることを考えれば、まず
まずの成績と考えられた。

群別有効率では4群で3例の無効例があるが、このう
ち1例は前述の症例4であり、やむを得ない無効例と考
えた。また、混合感染群での無効例2例も症例7および
症例10であり、全体として前立腺癌末期の症例3例の成
績が低いのが目立った。症例が少なく決定的なことは
いえないが、これらの重症感染症に対する臨床効果や細
菌学的効果は、先述の基礎的検討を裏付けするものと思

われる。また CPZ 2g/day および CBPC 4g/day 投与で行なった複雑性尿路感染症に対する double blind trial の報告³⁾によると、各薬剤群とも 116 例と多数例の比較がなされており、その結果でも、*E. coli* に対する細菌学的効果(消失率)は CPZ 投与群が有意に高く (CPZ 投与群 84.2%, CBPC 投与群 40.0%), *P. aeruginosa* では同等 (CPZ 投与群 54.2%, CBPC 投与群 55.0%) という、われわれの行なった基礎的検討の成績とよく一致する成績であった。また、この場合の CPZ 投与群の有効率 (59.5%) はわれわれの成績 (57%) を上回るものであり、本剤は尿路感染症に対して従来の抗生剤に優る優秀な成績が得られるものと期待される。

稿を終わるにあたり、基礎的検討において御協力を賜った富山化学第 3 研究部林 敏雄氏および松永清美氏に深く謝意を表する。

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) 大越正秋: UTI 研究会薬効評価基準の改定について。第25回日本化学療法学会東日本支部総会, 抄録プログラム, 1978
- 3) 西浦常雄: 第27回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I, 複雑性尿路感染症に対する比較試験。Chemotherapy 28 (2): 263, 1980

URINARY ANTIBACTERIAL ACTIVITY AND CLINICAL EFFECT

— Study on Cefoperazone (T-1551) —

OSAMU SETSUDA, SHUNSUKE SAKAI, KANHIN TEI,
YOSHIHITO BAN and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University, School of Medicine
(Director: Prof. TSUNEO NISHIURA)

We investigated the serum concentration, the urinary concentration and the urinary antibacterial activity after intravenous administration of cefoperazone (CPZ, T-1551) 1g or CBPC 2g in 4 healthy volunteers, by a cross over method. The average serum concentration of CPZ was higher than that of CBPC after one hour. But, the average urinary concentration of CPZ was quite lower than that of CBPC. Nevertheless, the urinary antibacterial activity of CPZ against *E. coli* was $2^3 \sim 2^4$ times as strong as that of CBPC. When *Pseudomonas* was used as the test organism, the urinary antibacterial activity of CPZ was nearly equal to that of CBPC. It is suggested that, the better bacteriological response will be obtained against *E. coli* by means of administration of CPZ 1g twice a day.

Fourteen patients with complicated urinary tract infections were treated with CPZ at a daily dose of 4g for 5 days, and 57% of overall effectiveness rate was obtained. The effectiveness rate was thought to be very high. Four strains of *E. coli* were all eradicated.

No side effect was observed in all cases.