

耳鼻咽喉科領域における Cefoperazone (T-1551) に関する 基礎的ならびに臨床的研究

岩 沢 武 彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

新抗生物質 cefoperazone (CPZ, T-1551) は、本邦で開発された注射用 cephalosporin 剤である。CPZ に関して、その試験管内抗菌力、血中濃度および臓器組織内濃度などの基礎的検討を行なうとともに、耳鼻咽喉科領域の感染症に臨床応用した。

CPZ の各標準菌株に対する抗菌力は、グラム陽性、陰性菌に比較的低い MIC を示して broad spectrum であった。耳漏分離の coagulase 陽性ブドウ球菌80株に対して $\leq 0.2 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に感受性分布がみられ、その MIC の peak は $1.56 \mu\text{g/ml}$ に認められ、 $50 \mu\text{g/ml}$ を越える高度耐性株はなかった。病巣分離の *E. coli*, *P. mirabilis* および *K. pneumoniae* などは $\leq 0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の範囲内に MIC が分布していた。*P. aeruginosa* は、 $3.13 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に MIC が集中し、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ に peak が認められた。

CPZ の血中濃度は、500 mg 静注15分後に $71.5 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、30分後に $58.3 \mu\text{g/ml}$ と減少し始め、静注 6 時間後に $2.3 \mu\text{g/ml}$ となった。CPZ の臓器組織内濃度は500 mg 静注 1 時間後に摘出したヒト口蓋扁桃に $5.1 \mu\text{g/g}$ (血清濃度 $31.3 \mu\text{g/ml}$) および上顎洞粘膜に $4.9 \mu\text{g/g}$ (血清濃度 $31.7 \mu\text{g/ml}$) の組織内移行をみた。

CPZ の臨床治療成績は、耳鼻咽喉科領域の代表的な感染症32例に対して静注療法を行なった結果、著効17例、有効10例およびやや有効 5 例となり、その有効率は著効、有効例を合算すると27例、84.4%の成績が得られたが、とくに臨床的に副作用の発現は認められなかった。

最近の感染病巣からの分離菌は、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes* などのグラム陽性球菌と *E. coli*, *Proteus* group, *K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* などのグラム陰性桿菌とともに *Serratia* あるいは *P. aeruginosa* 以外のブドウ糖非醗酵菌などが化学療法上問題視されるようになってきた。

新抗生物質 cefoperazone (CPZ, T-1551) は本邦で、7-ACA の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 基を導入して得られた合成剤である (Fig. 1)。本剤は、broad spectrum であるが、とくに *P. aeruginosa*, indole 反応陽性 *Proteus*, *S. marcescens* および *Enterobacter* などに対して CEZ, CET よりも抗菌力がすぐれ、各種細菌の産生す

る β -lactamase に強い抵抗性を有する新規に開発された cephalosporin 系抗生物質である¹⁾。

著者は、今回新 cephalosporin 系抗生物質 CPZ に関して、その試験管内抗菌力、血中濃度および臓器組織内濃度などの基礎的検討を行なうとともに、耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症に対して臨床応用を行ない、すぐれた結果が得られたので、その成績の概要を報告する。

I. 試験管内抗菌力

1) 実験方法

CPZ の試験管内抗菌力の測定方法は、日本化学療法学会 MIC 小委員会の指示基準にしたがい、寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 minimum inhibitory concentration (MIC) は、heart infusion agar (栄研) を使用し、培地接種菌は trypto-soy broth (栄研) で18時間増菌培養を行ない、グラム陽性菌では培養液の 10^6 cells/ml, グラム陰性菌では 10^8 cells/ml 1 白金耳量を前記培地に画線塗抹を行ない、 37°C , 24時間孵卵器内で培養後、培地上の菌集落発生の有無を肉眼的観察により判定し、その接種菌の MIC 値を測定した。

抗菌力試験の被検菌は、各研究機関から分与をうけた標準菌26株と、化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した

Fig. 1 Chemical structure of CPZ

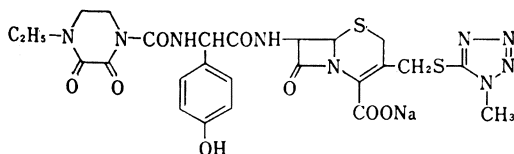


Table 1 Comparison of antibacterial spectrum of cephalosporins

A) Gram-positive bacteria (10^6 cells/ml)MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Test organism	CPZ	CEC	CTZ	CED	CEX
<i>S. aureus</i> 209 P JC-1	0.78	0.39	0.1	3.13	3.13
<i>S. aureus</i> TERASHIMA	1.56	0.78	0.39	3.13	3.13
<i>S. aureus</i> NEUMANN	1.56	0.78	0.39		6.25
<i>S. aureus</i> SMITH	1.56	0.39	0.2	3.13	1.56
<i>S. pyogenes</i> DENKEN	0.1	0.39	0.2	1.56	6.25
<i>S. pyogenes</i> COOK	0.2	0.78	0.39	1.56	
<i>S. pyogenes</i> DICK	0.1	0.39	0.2	1.56	
<i>S. pneumoniae</i> Type 3	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56
<i>B. subtilis</i> PCI 219	0.39	0.2	0.1	0.78	0.78
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.39	0.1	0.1	0.78	
<i>M. luteus</i> PCI 1001	0.39	0.39	0.39	<0.1	0.1
<i>C. diphtheriae</i> PW 8	1.56	0.78	0.78	0.78	1.56

Table 2 Comparison of antibacterial spectrum of cephalosporins

B) Gram-negative bacteria (10^8 cells/ml)MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Test organism	CPZ	CEC	CTZ	CED	CEX
<i>E. coli</i> NIH JC-2	0.39	25	6.25	12.5	6.25
<i>E. coli</i> IAM 11253	0.2	12.5	3.13	25	
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.2	6.25	100	25	
<i>P. vulgaris</i> ATCC 21100	0.2	25	100	12.5	
<i>P. mirabilis</i> PR-4	0.2	12.5	12.5	50	
<i>K. pneumoniae</i> Type 22	0.1	12.5	3.13	12.5	
<i>K. pneumoniae</i> 602	0.1	12.5	6.25	12.5	
<i>P. aeruginosa</i> X-39	3.13	>100	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> DENKEN	3.13	>100	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	3.13	>100	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> IAM 11027	3.13	>100	>100	>100	>100
<i>A. aerogenes</i> IAM 1102	50	50	50	25	50
<i>S. typhi</i> T-287	0.2	12.5	50	25	50
<i>S. flexneri</i> 2a	<0.1	12.5	1.56	12.5	

coagulase 陽性ブドウ球菌80株と、病巣から分離同定した *E. coli* 25株, *P. mirabilis* 24株, *K. pneumoniae* 20株および *P. aeruginosa* 60株を MIC の測定菌株とした。

2) 実験成績

各標準菌株の抗菌力は、Table 1 に示したとおり、グラム陽性球菌の *S. aureus* group は $0.78\sim 1.56\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、*S. pyogenes* group は $0.1\sim 0.2\mu\text{g/ml}$ と低く、また *B. subtilis*, *M. luteus* は $0.39\mu\text{g/ml}$, *C. diphtheriae* は $1.56\mu\text{g/ml}$ の MIC であった。グラム陰性菌

Table 3 Comparison of antibacterial activity of CPZ with that of other cephalosporins against 80 coagulase positive staphylococcal strains

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CPZ	2	1	10	29	23	8	4	2	1	
CEZ	4	17	15	14	11	12		5	2	
CEG	1	4	2	5	19	31	12	4		2
CED	3	9	5	2	7	22	17	7	4	4
CEX	3	3	4	12	17	25	11			5
CEPR	51	11	11	3		1	1			2
CET	44	18	10	1	1	3				3
CER	40	8	9	5	2	8	1	2	1	4
CTZ	19	23	16	9	5	3	2	1	2	
CEC		9	34	22	10	3	2			

Table 4 Comparison of antibacterial activity of CPZ with that of other antibiotics against 80 coagulase positive staphylococcal strains

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CPZ	2	1	10	29	23	8	4	2	1	
PCG	11	6	5	5	8	10	2	9	10	14
ABPC	7	5	8	9	12	8	7	12	7	5
SM	3	1	5	7	17	3	1	2		41
KM	3	2	4	20	13	11	1	2		24
AKM	9	7	8	21	17	1	1	1	1	14
GM	38	11	17	2	5	2	3	1		1
EM	21	3	6	1	1		1		2	45
OM	5	4	13	8	4	2	2	8	5	29
LM	1		4	29	13	1			1	31
SPM					9	22	8	3	2	36
JM	5	2	8	19	17		2	8	6	13
LCM	4	3	15	17	3	4	2	1	1	30
TC	3	9	4	6	3	3	5	1		46
CP					3	8	27	8	9	25

群の抗菌スペクトラムは、Table 2 に示したとおり、*E. coli*, *Proteus* group および *K. pneumoniae* などは $0.1\sim 0.39\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、*P. aeruginosa* group は、 $3.13\mu\text{g/ml}$ で菌の発育抑制が可能であった。*A. aerogenes* は $50\mu\text{g/ml}$, *S. typhi*, *S. flexneri* は $<0.1\sim 0.2\mu\text{g/ml}$ の MIC であった。

化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した coagulase 陽性

Table 5 Comparison of antibacterial activity of CPZ with that of other antibiotics against *E. coli*

Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100	
CPZ	25	4	10	5	2	2	1	1				
ABPC	46				8	2	8	9	5		14	
CBPC	46			2		2	6	9	4	14	9	
ACPC	14									2	12	
SBPC	26					3	5	5	6	4	3	
AKM	7			1	4		1				1	
RSM	36						11	13	8		4	
GM	43		9	15	14	5						
LVDM	47				4	7	20	7	7		2	
CEX	14				1			6	6	1		
CED	25					3	1	2	13	3	3	
CEZ	46				9	16	7	6	5	1	2	
CEPR	24				4	1		2	5	12		
CTZ	25					16	7	2				
CEC	25					9	12	3	1			

Table 6 Comparison of antibacterial activity of CPZ with that of other antibiotics against *P. mirabilis*

Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100	
CPZ	24		2	6	10	3	2	1				
ABPC	18				1	2	9	2	1		3	
ACPC	14									4	10	
CBPC	27				12	8	3		4			
SBPC	26				3	7	12		4			
AKM	10										10	
RSM	20					4	5	3	5	3		
GM	22			7	7	4	2		1		1	
LVDM	20						1	7	4		8	
CEX	18						2	3	6	2	5	
CED	23						2	12	6	3		
CEZ	27					8	15	3	1			
CEPR	24					2	4	7	9	2		
CTZ	23				1	12	6	2	1	1		
CEC	24					2	4	11	6	1		

ブドウ球菌 80 株に対する CPZ の抗菌力は、Table 3 に示したとおり、 $\leq 0.2 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ の広範囲に感受性分布がみられたが $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株は認められなかった。また、該菌に対して CPZ は、 $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に MIC が集中しており、とくに $1.56 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak がみられた。CPZ と他の CEPs 9 種抗生物質との比較では、CEG, CED, CEX などより抗菌力がすぐれており、CEZ, CEC と同程度の感受性であったが、CEPR, CET, CER, CTZ などより抗菌力は劣っていた。また、CPZ と CEPs 以外の抗生物質との比較では、Table 4 に示したとおり、CPZ が GM を除き他の抗生物質よりかなりブドウ球菌に対して抗菌力がすぐれていた。

病巣分離の *E. coli* 25 株に対する CPZ の抗菌力は、Table 5 に示したとおり、 $\leq 0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の範囲内に MIC が分布しており、とくに $0.39 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められ、他の CEPs 剤を含めた他の抗生物質より数段階抗菌力が優っていた。

病巣分離の *P. mirabilis* 24 株に対する CPZ の抗菌力は、Table 6 に示したとおり、 $0.39 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ にわたり感受性分布がみられ、とくに $1.56 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められ、他の CEPs 系抗生物質より 1, 2 段階程度感受性が上まわっていた。

病巣分離の *K. pneumoniae* 20 株に対する CPZ の抗菌力は、Table 7 に示したとおり、 $\leq 0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に

わたり感受性分布がみられ、とくに $0.39 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められた。CPZ は、該菌に対して既存の CEPs 剤を含めた他の抗生物質より数段階抗菌力がすぐれていた。

病巣分離の *P. aeruginosa* 60 株に対する抗菌力は、Table 8 に示したとおり、 $0.78 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ に MIC が広範囲に分布し、とくに $3.13 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に MIC が集中しており、その MIC は $6.25 \mu\text{g/ml}$ に peak が認められた。CPZ は、該菌に対して従来の CEPs 剤にはみられなかった抗菌力を有し、GM, DKB, TOB, AMK とほとんど同程度の感受性を示した。

II. 血 中 濃 度

1) 実験方法

CPZ の血中濃度の測定方法は、肝、腎機能正常な健康成人 3 例について、CPZ 500mg を 5% グルコース 20ml に溶解し、緩徐静注後の血中活性値の時間的推移を bioassay で追跡検討を行なった。すなわち、CPZ 500mg 静注後 15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間および 6 時間にわたり肘静脈から経時的に採血を行ない、その分離血清について *M. luteus* ATCC 9341 を標示菌とする薄層カップ法による生物学的検定法で CPZ の血中活性値を測定した。

2) 実験成績

CPZ 500mg 静注後の血中濃度の時間的推移は、Table

Table 7 Comparison of antibacterial activity of CPZ with that of other antibiotics against *K. pneumoniae*

Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CPZ	20	3	7	5	2	1	1	1			
ABPC	7					1			1		5
ACPC	7										7
CBPC	15						1	1			13
SBPC	16						2				14
AKM	2						2				
RSM	16				1	8	3	2	1		1
GM	17	6		7	4						
LVDM	29				2	2	15	6			4
CEX	8			1		2	1	4			
CED	20						2	9	6	3	
CEZ	18				8	7	1	1	1		
CEPR	15					4	8			1	2
CTZ	20				10	7	2	1			
CEC	20				1	2	9	6	2		

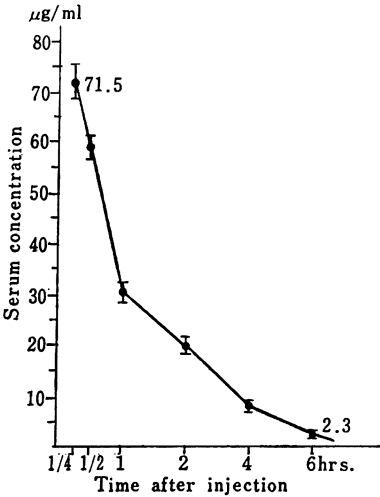
Table 8 Comparison of antibacterial activity of CPZ with that of other antibiotics against *P. aeruginosa*

Drug	No. of strains	MIC (μg/ml)										
		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100	
CPZ	60			2	5	16	22	8	4	1	2	
CEC	60										60	
CEZ	60										60	
CTZ	60										60	
CBPC	60						2		3	21	34	
SBPC	37						1	2	12	15	7	
KSM	60							1	1	2	56	
GM	60	2	5	2	14	17	6	6	6	1	1	
PLB	60			2	9	23	14	2	3		7	
CL	60						5	17	18	7	13	
LVDM	60						2	1	8	17	32	
DKB	60		8	12	22	8	10					
TOB	60		4	19	16	12	6	2	1			
AMK	33			3	5	14	7	2	2			

Table 9 Serum concentration of CPZ in normal adults (500 mg, i v)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
					1/4 hr.	1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	H. O.	25	M	58	70.4	58.2	30.8	19.6	7.8	2.2
2	K. K.	33	M	62	75.6	60.4	31.6	22.0	8.6	2.6
3	R. N.	29	F	54	68.4	56.2	29.4	18.2	7.2	2.0
Average					71.5	58.3	30.6	19.9	7.9	2.3

Fig. 2 Serum concentration of CPZ in normal adults (500mg, i v) The average of 3 cases



9, Fig. 2 に示したとおり, 3 例平均値が静注 15 分後に 71.5 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示し, 30 分後には 58.3 $\mu\text{g/ml}$ と減少傾向がみられた。

CPZ 静注 1 時間後には, 30.6 $\mu\text{g/ml}$ と血中からの消失が著しく, 2 時間後には, 19.9 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後には 7.9 $\mu\text{g/ml}$ と低くなり, 静注 6 時間後には 2.3 $\mu\text{g/ml}$ の血中活性値を測定した。

III. 臓器組織内濃度

1) 実験方法

CPZ の臓器組織内濃度は, CPZ 500mg 静注 1 時間後の手術時に摘出したヒトロ蓋扁桃 4 例および上顎洞粘膜組織 4 例について, CPZ の組織内活性値を生物学的検定法で測定した。

組織内濃度の測定方法は, 各摘出組織 1 g を磨砕乳化させ, これを 1/15 M phosphate buffer (pH 7.0) で 5 倍希釈を行ない, 18 時間氷庫保存により浸漬後, その遠沈

Table 10 Comparison of concentration of CPZ in serum with that in tissues
(One hour after intravenous injection of CPZ 500mg)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Tissue removed	Serum concentration (μg/ml)	Tissue concentration (μg/g)
1	E. O.	26	M	62.5	Palatine tonsilla (L)	32.4	4.5
2	E. O.	26	M	62.5	Palatine tonsilla (R)	30.4	6.5
3	Y. H.	37	M	72.0	Palatine tonsilla (R)	30.8	4.8
4	K. K.	30	M	68.0	Palatine tonsilla (R)	31.6	4.6
Average						31.3	5.1
1	N. R.	32	F	58.4	Mucous membrane of maxillary sinus (L)	29.8	6.2
2	N. R.	32	F	58.4	Mucous membrane of maxillary sinus (R)	33.0	4.6
3	K. K.	24	M	66	Mucous membrane of maxillary sinus (L)	31.6	4.2
4	K. K.	24	M	66	Mucous membrane of maxillary sinus (R)	32.2	4.4
Average						31.7	4.9

Table 11 Diseases treated with CPZ

Diagnosis	Sex		Total
	Male	Female	
Acute purulent otitis media	4	2	6
Chronic purulent otitis media	3	1	4
Furuncle of the ear or nose	7	3	10
Acute maxillary sinusitis	2		2
Acute lacunar tonsillitis	7	1	8
Peritonsillar abscess	2		2
Total	25	7	32 cases

上清液を血中濃度測定の場合に準じ薄層カップ法により組織内活性値を測定した。

2) 実験成績

CPZ 500mg 静注後の組織内濃度は、Table 10 に示したとおり、ヒトロ蓋扁桃 4 例の組織内活性値は、5.1 μg/g の成績が得られ、その時点における血清濃度は 31.3 μg/ml となった。また、上顎洞粘膜 4 例の組織内濃度は 4.9 μg/g の移行を認めた。その場合の血清濃度は 31.7 μg/ml であった。

IV. 臨床使用成績

新 CEPs 系抗生物質 CPZ を耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症に対して臨床応用を行ない治療成績を検討した。

1) 使用対象および方法

耳鼻咽喉科領域における感染症、すなわち、Table 11 に示したとおり、急性化膿性中耳炎 6 例、慢性化膿性中耳炎 4 例、耳・鼻竇 10 例、急性上顎洞炎 2 例、急性腺窩性扁桃炎 8 例および扁桃周囲膿瘍 2 例、総計 32 例（男 25

例、女 7 例）を CPZ 静注療法の使用対象とした。

CPZ の使用方法は、通常 CPZ 1 日 2 ～ 4 g を 1 ～ 2 回にわたり、5 % グルコース 20 ～ 40 ml に溶解し、one shot で緩徐静注を行なった。

なお、CPZ 静注療法にさいして、感染病巣局所の膿汁または分泌物中から病原菌の分離同定を行ない、その分離菌の MIC を測定して臨床効果を検討する場合の参考資料とした。CPZ 静注療法の治療効果を検討する関係上、本剤の使用中は他の化学療法剤の併用はいっさい行なわなかった。

2) 治療効果の判定基準

CPZ 静注療法による治療効果の判定基準は、一応、便宜的に CPZ 静注療法開始後 5 日以内に全身状態回復し、菌培養陰性化、局所の発赤、浮腫、腫脹、疼痛あるいは排膿などの病変が消退したものを著効 excellent (≡)，CPZ 静注後 10 日以内に同様状態が消失治癒したものを有効 good (≡)，CPZ 静注療法後 10 日以上の日数を治癒に要したものをやや有効 fair (+)，CPZ 静注療法開始後、まったく治癒傾向の認められなかったものを無効 poor (－) と CPZ 静注の治療効果を前記 4 段階に区分して判定した。

3) 臨床治療成績

CPZ 静注療法の治療効果を検討した結果、その治療成績は Table 12 に示したとおりとなったが、以下 CPZ を静注した各疾患別について詳述する。

i) 急性化膿性中耳炎：本疾患 6 例に対して CPZ 1 日 1 回 2 g を 4 ～ 10 日間にわたり one shot 静注した結果、Table 12 に示したとおり、静注後に耳痛、耳漏、鼓膜の膨隆などの主要病変は平均 3 日で軽快し、菌培養

Table 12 Therapeutic result of CPZ

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Clinical isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effect
							Daily dose (g)	Term (day)	Total dose (g)				
1	T. M.	30	F	Acute purulent otitis media	<i>P. aeruginosa</i>	3.13	2	10	20	4	10	—	++
2	E. J.	24	M	Acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i>	0.78	2	5	10	2	5	—	##
3	R. S.	29	M	Acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i>	0.78	2	5	10	2	5	—	##
4	M. K.	40	M	Acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i>	3.13	2	5	10	2	5	—	##
5	I. A.	26	M	Acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i>	1.56	2	4	8	2	4	—	##
6	S. S.	33	F	Acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i>	0.78 1.56	2	7	14	3	7	—	++
7	T. K.	63	M	Chronic purulent otitis media	<i>P. vulgaris</i>	1.56	2	15	30	6	15	—	+
8	U. S.	35	F	Chronic purulent otitis media	<i>P. inconstans</i>	3.13	2	8	16	3	8	—	++
9	T. K.	59	M	Chronic purulent otitis media	<i>A. anitratus</i>	>100	2	10	20	3	10	—	++
10	F. S.	48	M	Chronic purulent otitis media	<i>A. xylooxidans</i> <i>Corynebacterium</i>	>100	2	8	16	5	16	—	+
11	M. I.	36	M	Furuncle of the ear	<i>S. aureus</i>	1.56	2	6	12	3	6	—	++
12	I. F.	40	F	Furuncle of the ear	<i>S. aureus</i>	0.78	2	4	8	2	4	—	##
13	M. F.	27	M	Furuncle of the ear	<i>S. aureus</i>	12.5	2	11	22	5	11	—	+
14	C. F.	34	F	Furuncle of the ear	<i>S. aureus</i>	0.78	2	5	10	2	5	—	##
15	T. T.	46	M	Furuncle of the ear	<i>S. aureus</i>	0.78	2	6	12	3	6	—	++
16	H. M.	46	M	Furuncle of the ear	<i>S. aureus</i>	1.56	2	4	8	2	4	—	##
17	R. K.	43	F	Furuncle of the ear	<i>S. aureus</i>	3.13	2	4	8	2	4	—	##
18	N. S.	32	M	Furuncle of the nose	<i>S. aureus</i>	1.56	2	4	8	2	4	—	##
19	S. A.	53	M	Furuncle of the ear	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	3.13 0.78	2	5	10	2	5	—	##

20	K. T.	29	M	Furuncle of the nose	No culture		2	5	10	2	5	—	—	—	—
21	M. I.	48	M	Acute maxillary sinusitis	<i>S. aureus</i>	1.56	2	14	28	8	14	—	—	—	+
22	S. Y.	47	M	Acute maxillary sinusitis	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. pyogenes</i>	6.25 0.2	2	13	26	7	13	—	—	—	+
23	K. O.	22	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	0.2	2	4	8	2	4	—	—	—	—
24	H. Y.	43	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i>	0.2 0.78	2	4	8	2	4	—	—	—	—
25	I. A.	53	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i>	6.25 1.56	2	7	14	3	7	—	—	—	—
26	S. H.	34	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>Haemophilus</i>	0.78	2	4	8	2	4	—	—	—	—
27	T. O.	26	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>Haemophilus</i>	0.2	2	6	12	3	6	—	—	—	—
28	K. S.	44	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>Neisseria</i>	0.2	2	4	8	2	4	—	—	—	—
29	N. Y.	49	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>Neisseria</i>	0.39	2	4	8	2	4	—	—	—	—
30	K. T.	18	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>Neisseria</i>	0.2	2	4	8	2	4	—	—	—	—
31	K. K.	33	M	Peritonsillar abscess	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i>	0.39 0.78	4	6	24	3	6	—	—	—	—
32	H. O.	25	M	Peritonsillar abscess	<i>S. pyogenes</i> <i>Haemophilus</i>	0.2	4	7	28	3	7	—	—	—	—

Table 13 Efficacy of CPZ by species of disease

Diagnosis	Efficacy	Exce-llent (+++)	Good (++)	Fair (+)	Poor (-)	To-tal
Acute purulent otitis media		4	2			6
Chronic purulent otitis media			2	2		4
Furuncle of the ear or nose		7	2	1		10
Acute maxillary sinusitis				2		2
Acute lacunar tonsillitis		6	2			8
Peritonsillar abscess			2			2
Total		17	10	5		32 Cases
		27 Cases (84.4%)				

も陰性化した。鼓膜の発赤，穿孔などは平均6日で消退治癒した。

本疾患の耳漏中から *S. aureus* 4株，*S. aureus*+*K. pneumoniae* 1例および *P. aeruginosa* 1株を分離同定した。その各分離菌の MIC は，0.78~3.13 μ g/ml の範囲内であった。

本疾患に対する CPZ の治療効果は，著効4例および有効2例の結果が得られた。

ii) 慢性化膿性中耳炎：本疾患4例に対して CPZ 1日1回2gを8~15日間にわたり one shot 静注した結果，Table 12 に示したとおり，静注後中耳腔の耳漏が停止し，菌培養陰転化に平均4日を要し，中耳腔が乾燥し，上皮化が平均12日で耳内の改善が得られた。

本疾患の耳漏中から *P. vulgaris* 1株，*P. inconstans* 1株，*A. anitratus* 1株，*A. xylosoxidans*+*Corynebacterium* 1例を分離同定した。その分離菌の MIC は，*Proteus* group が 1.56~3.13 μ g/ml，*A. anitratus*，*A. xylosoxidans* が >100 μ g/ml であった。

本疾患に対する CPZ の治療効果は，有効2例およびやや有効2例の成績が得られた。

iii) 耳・鼻竇：本疾患10例に対して CPZ 1日1回2gを4~11日間にわたり one shot 静注した結果，Table 12 に示したとおり，耳・鼻痛軽快，耳・鼻漏停止，菌培養陰性化に平均3日を要し，外耳道壁粘膜の発赤，腫脹は平均5日で消退治癒した。

本疾患の耳・鼻漏中から *S. aureus* 8株，*P. aeruginosa* +*S. aureus* 1例を分離同定し，培養しえなかったものが1例であった。その分離菌の MIC は，*S. aureus* が 0.78~12.5 μ g/ml の範囲内にあり，*P. aeruginosa* は 3.13 μ g/ml であった。

本疾患に対する CPZ の治療効果は，著効7例，有効2例およびやや有効1例の結果が得られた。

iv) 急性上顎洞炎：本疾患2例に対して CPZ 1日1回

Table 14 Clinical response of CPZ classified by species of bacterial isolates

Organisms	Efficacy	Exce-llent (+++)	Good (++)	Fair (+)	Poor (-)	Total
<i>S. aureus</i>		9	2	2		13
<i>S. aureus</i>		1	1			2
<i>S. pyogenes</i>		1				1
<i>S. pyogenes</i>		3				3
<i>S. pyogenes</i> <i>Neisseria</i>		1	2			3
<i>S. pyogenes</i> <i>Haemophilus</i>				1		1
<i>P. aeruginosa</i>			1			1
<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	1					1
<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i>			1			1
<i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i>			1			1
<i>P. vulgaris</i>				1		1
<i>P. inconstans</i>			1			1
<i>A. anitratus</i>			1			1
<i>A. xylosoxidans</i> <i>Corynebacterium</i>				1		1
No culture	1					1
Total		17	10	5		32 Cases

2gを13~14日間にわたり one shot で静注療法を行なった結果，Table 12 に示したとおり，静注7~8日後に頭痛，頬部疼痛が軽快し，膿性鼻漏過多，鼻閉塞感などが軽減，中鼻道からの排膿は停止した。静注13~14日間で固有鼻腔内は清浄となり，鼻腔粘膜の発赤，浮腫，腫脹は消失し，X線所見で上顎洞の陰影は消退し改善した。本症例の中鼻道の膿汁中から *S. aureus* (MIC: 1.56 μ g/ml) 1株と *P. aeruginosa* (MIC: 6.25 μ g/ml)+*S. pyogenes* (MIC: 0.2 μ g/ml) 1例を分離同定し，臨床的に2例ともやや有効であった。

v) 急性腺窩性扁桃炎：本疾患8例に対して CPZ 1日1回2gを4~7日間にわたり one shot 静注療法を行なった結果，Table 12 に示したとおり，平均3日で全身状態が回復，解熱，咽頭痛，嚥下痛が軽快し，扁桃腺栓子は消失し扁桃の発赤，浮腫，腫脹などは平均5日で消退し治癒した。口蓋扁桃の膿栓子から *S. pyogenes* 1株，*S. pyogenes*+*S. aureus* 1例，*P. aeruginosa*+*K. pneumoniae* 1例，*S. pyogenes*+*Haemophilus* 2例および *S. pyogenes*+*Neisseria* 3例を分離同定した。これら分離菌の MIC は，*S. pyogenes* が 0.2~0.78 μ g/ml，*S. aureus*

Table 15 Interrelation between MIC and clinical response of CPZ

Clinical response	Excellent (+++)	△ △ △ △	△	○○○△ ○○○ ○	○○ ○	○×					
	Good (++)	△ △	△	○○ ○	○● ●	×▲	×				■
	Fair (+)	△			○□		×	○			▽
	Poor (-)										
MIC (μg/ml)		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100

- *S. aureus* 17 strains
△ *S. pyogenes* 10 strains
× *P. aeruginosa* 4 strains
● *K. pneumoniae* 2 strains
- *P. vulgaris* 1 strain
▲ *P. inconstans* 1 strain
■ *A. anitratus* 1 strain
▽ *A. xylosoxidans* 1 strain

は 0.78 μg/ml, *P. aeruginosa* は 6.25 μg/ml および *K. pneumoniae* は 1.56 μg/ml であった。

本疾患に対する CPZ の治療効果は、著効 6 例および有効 2 例の成績が得られた。

vi) 扁桃周囲膿瘍：本疾患 2 例に対してあらかじめ膿瘍を切開排膿後、CPZ 1 日 4 g を 2 回に分注、6～7 日間にわたり静注療法を行なった結果、Table 12 に示したとおり、全身状態が回復、解熱、咽頭痛、嚥下痛、排膿、浮腫性腫脹は 3 日で軽快消失し、菌培養陰性、切開創が癒合閉鎖し、発赤が 6～7 日で消退治癒した。切開創の膿汁中から *S. pyogenes* (MIC: 0.39 μg/ml) + *S. aureus* (MIC: 0.78 μg/ml) 1 例, *S. pyogenes* (MIC: 0.2 μg/ml) + *Haemophilus* 1 例を分離同定した。

本疾患 2 例に対する CPZ の治療効果は、臨床的に 2 例とも有効であった。

vii) 副作用：耳鼻咽喉科領域における感染症 32 例に対して CPZ 1 日 2～4 g を 4～15 日間にわたり静注療法を行ない治療効果を検討し、臨床検査は施行できなかったが、臨床的に副作用と思われる症状の発現はまったく認められなかった。

以上、耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症 32 例に対して CPZ の静注療法を行ない臨床効果を検討した結果、疾患別治療効果は Table 13 に示したとおり、急性化膿性中耳炎、耳・鼻瘻および急性腺窩性扁桃炎に有効例が多く、著効 17 例、有効 10 例およびやや有効 5 例となり、

その有効率は著効、有効例を合算すると 27 例、84.4% の好成績をおさめた。CPZ の分離菌別治療効果は Table 14 に示したとおり、有効例は *S. aureus*, *S. pyogenes* などのグラム陽性球菌に圧倒的に多くみられたが、*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* および *Proteus* などのグラム陰性桿菌などの検出例にも有効例が認められた。

なお、CPZ の臨床治療効果と病巣分離菌の MIC 値とは、Table 15 に示したとおり、両者ほぼ相関関係が認められ合致していた。

V. 考 按

CEPs 系抗生物質は、近年従来の本系統の薬剤より抗菌域を拡大し、β-lactamase に強い抵抗性を有し、吸収、排泄がすぐれ、体内でほとんど代謝されることなく、しかも毒性の低い新規の合成剤が相次いで開発されている。

新抗生物質 CPZ の抗菌力に関しては、グラム陽性菌の他、とくにグラム陰性菌の *P. aeruginosa*, indole 反応陽性 *Proteus*, *Enterobacter* および *S. marcescens* などの諸菌に対して殺菌的に作用し、強い抗菌力を発揮することが特異的であるといわれている¹⁾。

各標準菌株に対する CPZ の抗菌力は、*S. aureus* に 0.78～1.56 μg/ml, *S. pyogenes* group は 0.1～0.2 μg/ml の低い MIC を示し、またグラム陰性桿菌の *E. coli*, *P. mirabilis* および *K. pneumoniae* などは 0.1～0.39 μg/ml の低い MIC の範囲内にあり、また *P. aeruginosa* は 3.13

$\mu\text{g/ml}$ の MIC で broad spectrum といえる。化膿性中耳炎の耳漏から分離した coagulase 陽性ブドウ球菌80株に対して、 $\leq 0.2 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ の広範囲に感受性が分布し、とくに $1.56 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak がみられ、既存の CEPs 系の経口剤よりは抗菌力は優っていたが²⁾、注射剤よりはやや感受性が低いように思われた³⁻⁵⁾。

病巣分離の *E. coli*, *P. mirabilis* および *K. pneumoniae* などは、 $\leq 0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の範囲内に MIC が分布しており、しかもその MIC の peak は $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ と低く抗菌力はかなり強いようである。また、*P. aeruginosa* に対して CPZ は、 $0.78 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ にわたり感受性が分布しているが、その MIC の peak は $6.25 \mu\text{g/ml}$ と比較的低く、本菌に対して従来の CEPs 剤にみられない感受性を有していたことはきわめて特徴的なこととして強調しよう。

CPZ の血中濃度については、500mg 静注15分後に $71.5 \mu\text{g/ml}$ と最高値に達し、30分後に $58.3 \mu\text{g/ml}$ と減少し始め、静注6時間後に $2.3 \mu\text{g/ml}$ の活性値を測定しており、日本化学療法学会総会における CPZ のシンポジウムの成績と比較したが、ほぼ同傾向を示した¹⁾。なお、本剤の血清蛋白結合率は、ヒトでは87%と高く CEZ と同一の傾向を有するという¹⁾。

CPZ の臓器組織内濃度に関しては、動物実験で肝、腎がもっとも高く、ついで血清、肺、心、脾、筋肉の順序で移行するといわれ¹⁾、今回 500mg 静注1時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃に $5.1 \mu\text{g/g}$ (血清濃度 $31.3 \mu\text{g/ml}$)、上顎洞粘膜には $4.9 \mu\text{g/g}$ (血清濃度 $31.7 \mu\text{g/ml}$) の組織内移行がみられており、口蓋扁桃が上顎洞粘膜よりやや本剤の組織内移行が良いようである。

耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症32例に対して CPZ 1日2～4g を4～15日間にわたり静注療法を行ない臨床治療効果を検討した結果、静注後主要症状は有効例で3日前後で軽快消退し、大体1週間位で治療する傾

向が認められた。本剤の臨床治療効果は、著効17例、有効10例およびやや有効5例となり、CPZ 静注療法の有効率が著効、有効例を合算すると27例、84.4%の好成績が得られ、当科領域での本剤の有用性の高いことが推測しうる。とくに、本治療成績から急性化膿性中耳炎、耳・鼻竇および急性腺窩性扁桃炎などの疾患に有効例が多くみられており、また感染病巣から *S. aureus*, *S. pyogenes* などのグラム陽性球菌とともに、*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Proteus* などのグラム陰性桿菌などの分離例にも有効例が認められたことは感染症治療上、注目値する。なお、CPZ 静注療法の治療効果と病巣分離菌の MIC 値とは、両者ほぼ相関しており、本剤の臨床効果の裏づけとなっていた。

CPZ の副作用に関しては、今回の自験例では臨床的に副作用と考えられる症状の発現はまったく認められなかったが、全国集計で発疹、発熱、下痢などの副症状の発生が報告されており¹⁾、本剤が β -lactam 系であるためアレルギー症状もしくは消化器症状の発現には十分注意して使用する必要がある。

本稿の要旨は第27回日本化学療法学会総会(1979)にて発表した。

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) 岩沢武彦: Cephalexin に関する基礎的、臨床的研究。J. Antibiotics, Ser. B 23: 203～212, 1970
- 3) 岩沢武彦: Cefazolin に関する基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 18(5): 812～825, 1970
- 4) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における Cephapirin に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 24(2): 1200～1216, 1976
- 5) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における Cephacetrile に関する基礎的、臨床的研究。耳鼻咽喉科展望 21(4): 414～429, 1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFOPERAZONE (T-1551) IN THE OTORHINOLARYNGOLOGIC FIELD

TAKEHIKO IWASAWA

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Teishin Hospital

Fundamental and clinical investigations with cefoperazone (CPZ, T-1551), a new cephalosporin derivative, were performed with the results which might lead to the following conclusions:

1) *In vitro* antibacterial activity: The minimum inhibitory concentration of CPZ was tested by an agar plate dilution method. CPZ resulted an excellent, broad spectrum antibacterial activity against standard strains of various bacteria. CPZ had same antibacterial spectrum like those of other cephalosporin antibiotics. The MIC of *S. aureus* isolated from otorrhoea was distributed at a range from ≤ 0.2 to $50 \mu\text{g/ml}$ of CPZ, showing its peak at $1.56 \mu\text{g/ml}$. Other strains of *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* were inhibited by ≤ 0.2 to $12.5 \mu\text{g/ml}$ of CPZ. CPZ showed the MICs of 0.78 to $\geq 100 \mu\text{g/ml}$, its peak at $6.25 \mu\text{g/ml}$ against 60 strains of pathogenic *P. aeruginosa*.

2) Concentration in serum: The serum level of CPZ in healthy adults given 500 mg reached a maximum of $71.5 \mu\text{g/ml}$ at 15 minutes after intravenous injection. Even 6 hours after intravenous injection, clinically effective serum CPZ concentration $2.3 \mu\text{g/ml}$ was still demonstrable.

3) Concentration in tissues: Activity of CPZ was demonstrable at the concentration of $5.1 \mu\text{g/g}$ in human palatine tonsilla and $4.9 \mu\text{g/g}$ in mucous membrane of maxillary sinus one hour after intravenous injection, when the serum concentration of CPZ was 31.3 and $31.7 \mu\text{g/ml}$, respectively.

4) Results of clinical treatment: When CPZ was intravenously injected to 32 cases of representative infection in the otorhinolaryngologic field, clinical results were excellent in 17 cases, good in 10 cases and fair in 5 cases. When the excellent and good cases were considered together, clinical response were obtained in 27 cases, 84.4 per cent.

Side effect: No side effect was shown with intravenous injection of CPZ.