

## 淋菌に対する Cefoperazone の抗菌力について

都立台東病院泌尿器科

岡崎 武二郎

都立台東病院検査科

三井 一子・鈴野 逸雄

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CEFOPERAZONE AGAINST  
*N. GONORRHOEAE* STRAINS

Takejiro OKAZAKI

*From the Department of Urology, Tokyo Metropolitan Taito Hospital*

Kazuko MITSUI and Ithuo SUZUNO

*From the Department of Laboratory, Tokyo Metropolitan Taito Hospital*

The *in vitro* action of cefoperazone, penicillin G, ampicillin, tetracycline, kanamycin and spectinomycin was tested against 53 gonococcal strains of clinical isolates obtained from patients at our Hospital between August, 1981 and April, 1982.

In this study, about 60% of the strains tested were resistant to penicillin G and ampicillin with MICs of greater than 0.8  $\mu\text{g/ml}$  for these drugs. There were 5 (9%)  $\beta$ -lactamase producing gonococcal strains with MICs of 25- $<100$   $\mu\text{g/ml}$  for penicillin G and ampicillin. Although about 50% of the strains tested were resistant to tetracycline, there were few strains resistant to kanamycin and spectinomycin.

The MIC range for cefoperazone was low—MIC:  $\leq 0.0125$ —0.8  $\mu\text{g/ml}$ , and the peak MIC was 0.2  $\mu\text{g/ml}$ . Cefoperazone did not show cross resistance with the other 5 drugs tested. Cefoperazone showed high antibacterial activity against both penicillin resistant and tetracycline resistant gonococcal strains.

**Key words:** *N. gonorrhoeae*, MIC, Cefoperazone

## 緒 言

最近、 $\beta$ -lactamase 産生淋菌による難治性の淋疾患例が増加し<sup>1)</sup>、従来の penicillin 剤による治癒率は低下してきている<sup>2)</sup>。また、cephalosporin 剤、tetracycline 剤による治癒率も低く<sup>2)</sup>、難治性淋疾に対して抗菌力の強い薬剤による適切な治療が必要となってきた。

今回、われわれは、第3世代のセフェム系抗生物質 cefoperazone の淋菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、ほかの薬剤との抗菌力の比較検討をおこなったので報告する。

MIC 測定の対象とした菌株は、1981年8月～1982年4月までに都立台東病院泌尿器科の淋症患者より分離同定された淋菌53株である。これら53株を対象として、penicillin G, ampicillin, tetracycline, kanamycin, spectinomycin および cefoperazone の6薬剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、さらに  $\beta$ -lactamase 活性についても検討した。

臨床分離淋菌は、20%グリセリンバッファー液を用いて、 $-20^{\circ}\text{C}$ で冷凍保存したものを使用した。

## 研究 方 法

MIC の測定に使用した培地は10%馬血液加GC培

地で、液体培地としては10%馬血液加肉汁ブイオンを使用し、培養法はローソク法でおこなった。接種菌量は原液接種とし、上記GC培地を使用した平板希釈法により37℃24時間培養後のMIC値を求めた。

さらにβ-lactamaseの活性測定は、Chromogenic cephalosporin法の变法<sup>3)</sup>およびヨウ素澱粉反応法の変法<sup>3)</sup>でおこなった。β-lactamase活性の判定は、Chromogenic cephalosporin法およびヨウ素澱粉反応法の2つの方法とも陽性を示した菌株をβ-lactamase産生株とした。

成 績

1) 6薬剤のMIC分布およびβ-lactamase活性淋菌53株に対する6薬剤のMIC分布は、Fig.1に示した。

Penicillin GのMICは0.05-100 μg/ml以上まで幅広く分布し、ピークは3.13 μg/mlにあり、0.8 μg/ml以上のMICを示す耐性株は53株中34株(64%)であった。また、100 μg/ml以上を示す高度耐性株が3株(6%)認められた。

AmpicillinのMICも0.05-100 μg/ml以上まで幅広く分布し、MICのピークもpenicillin Gと同じく3.13 μg/mlにあり、0.8 μg/ml以上の耐性株は53株中31株(58%)であった。また、100 μg/ml以上を示す高度耐性株も同じく3株であった。

TetracyclineのMICは、0.4-50 μg/mlの範囲に分布し、0.8 μg/mlと3.13 μg/mlに2つのピークを

有する2峰性のMIC曲線を描き、3.13 μg/ml以上の耐性株は53株中25株(47%)であった。

KanamycinのMICは、3.13-100 μg/ml以上までに分布し、6.25 μg/mlに高いピークがあった。Kanamycinでは、53株中52株(98%)とほとんどがMIC 12.5 μg/ml以下の感受性株であったが、耐性株1株は100 μg/ml以上の高度耐性株であった。

SpectinomycinのMICは、3.13-12.5 μg/mlの狭い範囲に分布し、87%が6.25 μg/mlに集中しており、全株が感受性株であった。

以上の薬剤のMICに比較し、cefoperazoneのMICは≤0.0125-0.8 μg/mlの低い濃度に集中分布し、0.2 μg/mlに比較的高いピークを有し、もっとも高いMIC値を示した株でも0.8 μg/mlであった。

β-lactamase活性測定では、β-lactamase産生株は53株中5株(9%)であった。これら5株に対するpenicillin GおよびampicillinのMICは、25 μg/ml 1株、50 μg/ml 1株、100 μg/ml以上3株であった。

2) Cefoperazoneと他の薬剤との感受性相関

Cefoperazoneを中心にして、各薬剤との感受性相関を検討した。

Penicillin Gとcefoperazoneの感受性相関をFig. 2に示した。Penicillin Gとcefoperazoneの間には、感受性の相関は認められず、cefoperazoneはβ-lactamase産生淋菌5株を含めたpenicillin G耐性淋菌に対しても、またpenicillin G感受性淋菌

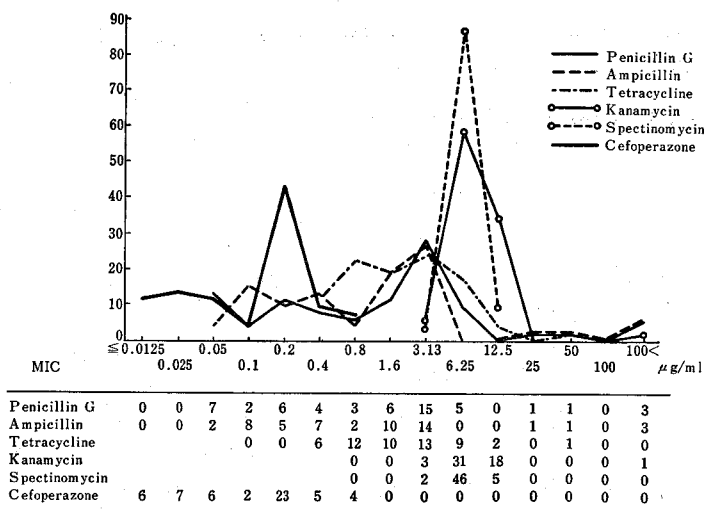


Fig. 1. Sensitivity distribution of *N. gonorrhoeae* 53 strains to Penicillin G, Ampicillin, Tetracycline, Kanamycin, Spectinomycin and Cefoperazone

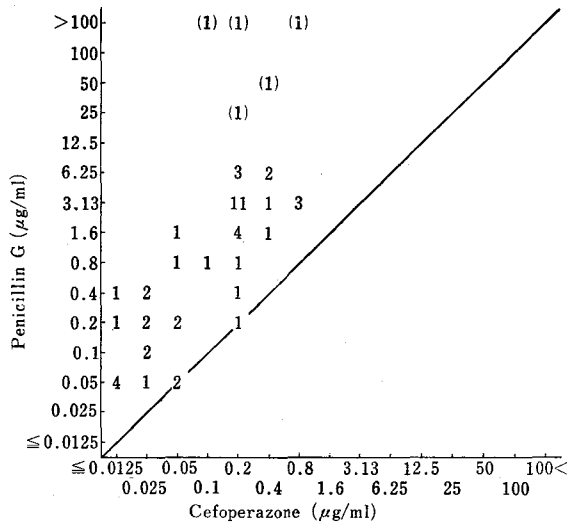


Fig. 2. Correlogram of Cefoperazone and Penicillin G against *N. gonorrhoeae* 53 strains  
( ): β-lactamase producing *N. gonorrhoeae*

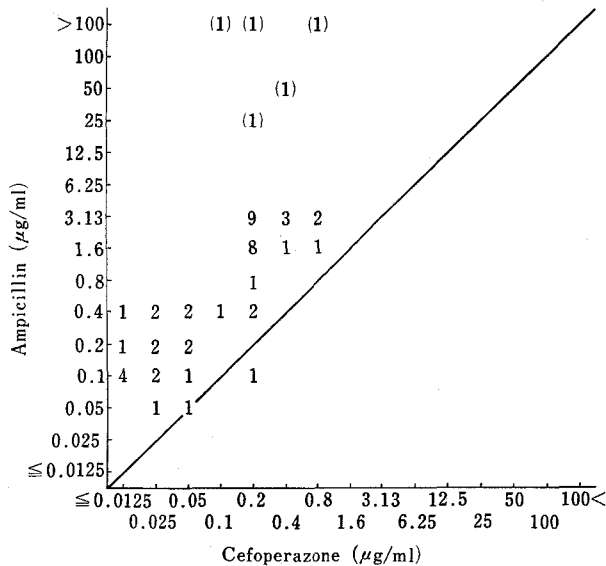


Fig. 3. Correlogram of Cefoperazone and Ampicillin against *N. gonorrhoeae* 53 strains  
( ): β-lactamase producing *N. gonorrhoeae*

に対しても MIC 0.8 μg/ml 以下の強い抗菌力を示していた。

Ampicillin および tetracycline と cefoperazone の感受性相関は Figs. 3, 4 に示したが、ともに感受性の相関は認められず、cefoperazone は ampicillin 耐性淋菌に対しても tetracycline 耐性淋菌に対しても、強い抗菌力を示していた。

Kanamycin および spectinomycin と cefoperazone の感受性相関は Figs. 5, 6 に示したが、ともに感受性の相関はまったく認められなかった。

今回の MIC の検討で spectinomycin 耐性淋菌は 1 株も認められず、また kanamycin 耐性淋菌もわずか 1 株で、両薬剤はともに淋菌に対して十分な抗菌力を有していた。ただ、MIC 100 μg/ml 以上を示した

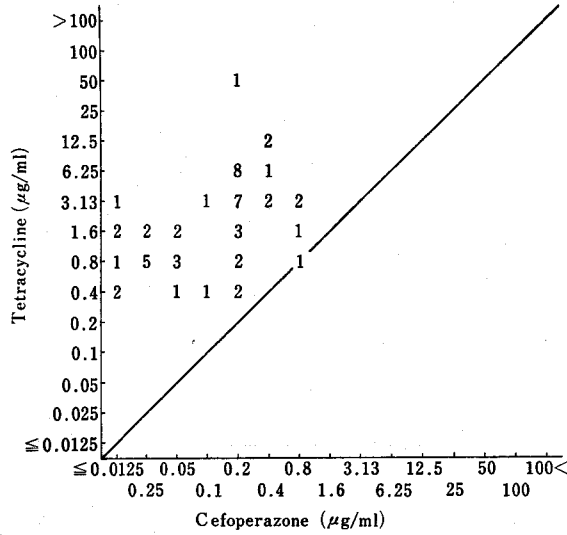


Fig. 4. Correlogram of Cefoperazone and Tetracycline against *N. gonorrhoeae* 53 strains

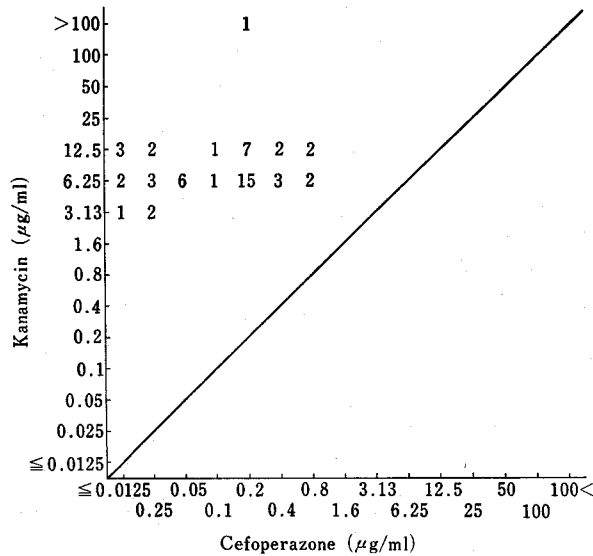


Fig. 5. Correlogram of Cefoperazone and Kanamycin against *N. gonorrhoeae* 53 strains

kanamycin 高度耐性株が1株あったが、この株に対して cefoperazone は0.2 μg/ml の低い MIC 値を示していた。

考 察

Cefoperazone は、最近国内で開発された第三世代のセフェム系抗生物質で、一般グラム陰性菌およびグラム陽性菌に対して優れた抗菌力を有することが報告されている<sup>4-6)</sup>。

淋菌に対する cefoperazone の抗菌力については、1980年 Baker ら<sup>7)</sup>が淋菌50株に対する MIC 測定をおこない、cefoperazone の MIC は $\leq 0.004-0.25 \mu\text{g/ml}$  に分布し、第1世代、第2世代のセフェム剤および penicillin 剤に比較して数段すぐれていたと報告している。

今回、われわれがおこなった淋菌53株に対する MIC 測定では、cefoperazone の MIC は $\leq 0.0125-0.8 \mu\text{g/ml}$  に分布し、従来の penicillin 剤に比較し

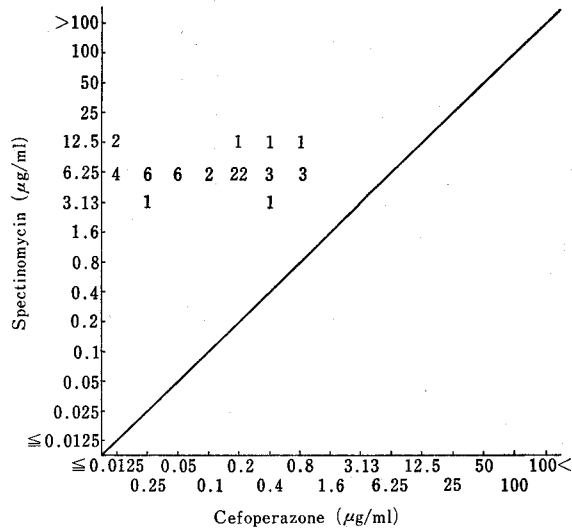


Fig. 6. Correlogram of Cefoperazone and Spectinomycin against *N. gonorrhoeae* 53 strains

て数段優れた抗菌力を示しており、Baker ら<sup>7)</sup>の報告とはほぼ同等の成績が得られた。

Cefoperazone と同じ第三世代のセフェム剤の淋菌に対する MIC については、Baker ら<sup>7)</sup>および Anton ら<sup>8)</sup>が cefotaxime の抗菌力を、また小原ら<sup>9)</sup>が lataxoxef の抗菌力を検討し cefoperazone と同じく強い抗菌力を報告している。この成績は、第3世代のセフェム剤の多くが  $\beta$ -lactamase 産生の有無に関係なく淋菌に対しては優れた抗菌力を有することを示すものである。

近年、従来の penicillin 剤による治療に抵抗を示す淋疾の増加が指摘されているが、最近、われわれが報告した淋疾に対する治療成績の検討<sup>10)</sup>でも、ampicillin で30%、cephalexin で66%、doxycycline で66%の無効例がみられている。また、今回の MIC 測定でも penicillin 剤、tetracycline 剤の抗菌力の低下が認められており、淋菌に対して抗菌力の強い治療薬剤の出現が望まれる。

Cefoperazone は、今回  $\beta$ -lactamase 産生淋菌を含む penicillin 耐性淋菌や tetracycline 耐性淋菌に対しても強い抗菌力を示した。この結果は、cefoperazone による淋疾の治療にも反映されており、すでにわれわれ<sup>10)</sup>が One shot 治療でほぼ100%の優れた成績を報告したが、今後、とくに難治性の淋疾症例に対して期待される薬剤と思われた。

## 結 語

1. 1981年8月より1982年4月までに都立台東病院

で臨床分離された淋菌53株に対する cefoperazone および penicillin G, ampicillin, tetracycline, kanamycin, spectinomycin の抗菌力について検討した。

2. Penicillin G および ampicillin では、MIC 0.8  $\mu$ g/ml 以上の耐性淋菌は約60%であり、また MIC 25-100  $\mu$ g/ml 以上を示す  $\beta$ -lactamase 産生淋菌も5株(9%)認められた。

Tetracycline では耐性株は約50%で、kanamycin および spectinomycin では耐性株はほとんどみられなかった。

3. Cefoperazone の MIC は、 $\leq 0.0125-0.8 \mu$ g/ml の低い値に分布し、MIC のピークは0.2  $\mu$ g/ml にあった。Cefoperazone は、他の5薬剤との間に感受性相関は認められず、penicillin 耐性淋菌にも tetracycline 耐性淋菌にも、強い抗菌力を示していた。

東京慈恵会医科大学泌尿器科教授町田豊平先生の御校閲に感謝致します。

なお、本論文の一部は、1981年度厚生科学研究費補助金によった。

## 文 献

- 1) 岡崎武二郎・町田豊平・小野寺昭一：1981年に分離された淋菌の薬剤感受性および  $\beta$ -lactamase 産生淋菌について。感染症誌 57：205～211, 1982
- 2) 岡崎武二郎・町田豊平・小野寺昭一：男子淋疾の最近の動向。臨泌 36：433～438, 1982
- 3) 岡崎武二郎・町田豊平・小野寺昭一・三井一子・

- 鈴野逸雄：淋菌性尿道炎に対する BRL 25000 の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 30(5~2) : 413~417, 1982
- 4) 南 新三郎・松原信之・村岡拓己・倉茂達徳・三橋 進：Cefoperazone (T-1551) の in vitro および in vivo 抗菌作用について. *Chemotherapy* 28 (S-6) : 1~13, 1980
- 5) 小酒井 望・小栗豊子：臨床材料から分離した各種病原細菌に対する Cefoperazone (T-1551) の抗菌力の他セファロスポリン剤との比較. *Chemotherapy* 28 (S-6) : 14~27, 1980
- 6) 五島瑳智子・小川正俊・辻 明良・金子康子・桑原章吾：広域合成 Cephalosporin, Cefoperazone (T-1551) の in vitro, in vivo の抗菌作用と細菌学的評価. *Chemotherapy* 28 (S-6) : 28~44, 1980
- 7) Baker CN, Thornsberry C and Jones RN: In Vitro antimicrobial activity of cefoperazone, cefotaxime, moxalactam (LY 127935), azlocillin, mezlocillin, and other  $\beta$ -lactam antibiotics against *Neisseria gonorrhoeae* and *Haemophilus influenzae*, including  $\beta$ -lactamase-producing strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 17 : 757~761, 1980
- 8) Anton P and Arnold K: *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated in Hong Kong: In vitro susceptibility to 13 antibiotics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 19 : 12~17, 1981
- 9) 小原 寧・下田祐子・新川隆康・山井志朗・水間圭祐・片庭義雄・大熊博雄：常習売春容疑者のリン菌保有率と分離菌の薬剤感受性調査成績. *VD* 62 : 17~23, 1982
- 10) 岡崎武二郎・三井一子・鈴野逸雄：男子淋菌性尿道炎に対する Cefoperazone One shot 注射療法の臨床成績. *泌尿紀要* 29 (7) : 855~860, 1983

(1983年1月26日受付)