

Sulbactam/Cefoperazone 臨床使用経験

武部 和夫・青柳 和美・筒美 理裕
 吉岡 光明・貴田岡正史・中畑 久
 高橋 清仁・熊坂 義裕・牧野 勲
 弘前大学医学部・第三内科学教室
 吉田秀一郎・高橋 修一・岡本 勝博
 弘前市立病院・内科
 田村 豊一・榎木 尚義
 北秋中央病院・内科

Sulbactam/cefoperazone の臨床効果を肺炎5例、急性膀胱炎2例、慢性膀胱炎6例、急性腎盂腎炎3例、慢性腎盂腎炎3例を含む19例で検討した。結果は著効1例、有効14例、無効3例、副作用のため途中で中止したものの1例で、全体の有効率は83%であった。起炎菌のうちcefoperazone 耐性で、 β -lactamase 高産生菌が7株みられ、いずれもsulbactam/cefoperazone に感受性がみられた。これらの細菌学的効果は5株が消失、1株が減少、1株が存続した。これらの臨床効果は1例が著効、5例が有効、1例が無効であった。副作用として発疹が1例にみられ、臨床検査値異常として軽度のGOT上昇、血清クレアチニン上昇がみられた。

上記の結果よりsulbactam/cefoperazone はcefoperazone 耐性菌にも有効である。

近年、種々の抗生剤の開発とともに、一方では耐性菌も増加してきている。セフェム系抗生剤の耐性機序の主なものは各種細菌による β -lactamase 産生である。この酵素はセフェム系抗生剤を加水分解させ、その効果を消失させる。そこで、これら不活化酵素に対する安定な構造をもつセフェム系抗生剤の開発が要求され、7- α 位にmethoxy 基をもつセファマイシン系と、7- β 位にmethoxyimino 基、carboxypropyl oxyimino 基などをもつものが開発されてきた。一方、これら不活化酵素を不活化する物質も開発され、現在のところ、clavulanic acid とsulbactam が知られている。Sulbactam は1977年米国ファイザー社Groton 中央研究所で開発された β -lactamase inhibitor で、化学構造式はpenicillanic acid sulfone である。このもの自身はほとんど抗菌力がないが、このものは各種細菌が産生するpenicillinase 型 β -lactamase を強く、またcephalosporinase 型 β -lactamase を中等度に不可逆的に不活化するとされている。今度、sulbactam (SBT) とcefoperazone (CPZ) を1:1に配合した合剤が作られ、この薬剤の臨床試験の機会が与えられたので臨床検討を試みた。

I. 対象および方法

弘前大学医学部第三内科及び関連病院で感染症と診断され、入院した患者19例を対象とした。各症例の概要を

Table 1 に示した。その内訳は肺炎4例、肺炎、急性胆嚢炎、慢性膀胱炎の合併した1例、急性膀胱炎2例、慢性膀胱炎6例、急性腎盂腎炎3例、慢性腎盂腎炎3例である。尿路感染症のうち留置カテーテルを施行されていたものが8症例あった。対象症例の年齢は37歳から83歳までであり、60歳以上の高齢者は11例である。男女比は9:10であった。基礎疾患として糖尿病4例、Shy-Drager 症候群3例、脳卒中後遺症4例、陳旧性肺結核1例、前立腺肥大1例、肝硬変症1例であり、14例に合併症を有していた。本剤投与方法は3例に静注、16例に点滴で行なった。投与量はすべて本剤1gを1日2回投与し、投与期間は副作用が出現して途中で投与中止した1例を除いて、5日から15日までであった。臨床効果の判定は肺炎では自覚症状の改善、レ線の陰影消失速度、検査値(CRP、白血球)の正常化などから著効、有効、無効と判定した。尿路感染症ではUTI薬効評価基準¹⁾に準じて糖尿、細菌数の推移から著効、有効、無効と判定した。

II. 臨床成績

本剤に対する成績をTable 1, 2に示した。各々の症例の検討は省略する。症例2は本剤投与2日目に発疹が出現したため投与を中止し、判定から除外した。肺炎の症例は副作用出現のため除外した例を除いて、すべて本剤により軽快しており、有効であった。急性膀胱炎の2

Table 1 Clinical results of SBT/CPZ

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Indwelling catheter	Dose	Organisms				MIC(10 ⁸ cells/ml)		Clinical effect	Side effect
						Before	β -Lactamase	After	β -Lactamase	SBT/CPZ	CPZ		
1	72 M	acute pneumoniae	(-)		1g \times 2/day \times 14days D.I.	<i>H. influenzae</i>	-	normal flora		0.045	0.045	good	(-)
2	53 M	acute pneumoniae	old Tbc		1g \times 2/day \times 2days D.I.	normal flora						unknown	Rash
3	57 M	① acute pneumoniae ② acute cholecystitis ③ chronic cystitis	Shy-Drager synd. cholelithiasis	+	1g \times 2/day \times 10days D.I.	① <i>P. aeruginosa</i> ② (-) ③ <i>E. aerogenes</i> 10 ⁸		① <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> ② (-) ③ <i>Yeast</i> 10 ⁴				good	(-)
4	78 F	acute pneumoniae	(-)		1g \times 2/day \times 14days D.I.	<i>H. influenzae</i>		normal flora			disk (H)	good	(-)
5	55 M	acute pneumoniae	(-)		1g \times 2/day \times 15days D.I.	(-)		(-)				good	(-)
6	37 F	acute cystitis	diabetes mellitus		1g \times 2/day \times 10days D.I.	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁷ <i>S. marcescens</i>	+	(-)		3.12 1.56	>800 1.56	good	(-)
7	50 F	acute cystitis	(-)		1g \times 2/day \times 6days I.V.	<i>E. coli</i> 10 ⁸	-	(-)		\leq 0.045	\leq 0.045	good	(-)
8	69 F	chronic cystitis	cerebral thrombosis	+	1g \times 2/day \times 7days D.I.	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷	+	<i>K. pneumoniae</i> <10 ³ <i>S. albus</i>	+	25	400	good	(-)
9	73 M	chronic cystitis	prostatic hypertrophy		1g \times 2/day \times 5days D.I.	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>S. marcescens</i>	-	<i>Yeast</i> 10 ⁷		12.5 25	12.5 200	good	(-)
10	82 F	chronic cystitis	cerebral thrombosis	+	1g \times 2/day \times 7days D.I.	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁷ <i>S. marcescens</i>	+	(-)		25 50	>800 >800	good	(-)
11	48 M	chronic cystitis	Shy-Drager synd. neurogenic bladder	+	1g \times 2/day \times 14days I.V.	<i>P. morgani</i> 10 ⁸ <i>K. pneumoniae</i>	+	<i>P. morgani</i> 10 ⁵	+	6.25 0.39	100 0.78	none	(-)
12	70 F	chronic cystitis	cerebral apoplexy	+	1g \times 2/day \times 8days D.I.	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁷	-	(-)		6.25	6.25	good	(-)
13	48 M	chronic cystitis	Shy-Drager synd.	+	1g \times 2/day \times 6days D.I.	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>P. rettgeri</i> <i>S. faecalis</i>	-	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴		6.25 0.19	6.25 0.09	none	(-)
14	47 M	acute pyelonephritis	liver cirrhosis		1g \times 2/day \times 9days D.I.	<i>P. aeruginosa</i> >10 ⁵	-	(-)		12.5	6.25	good	(-)
15	61 M	acute pyelonephritis	(-)		1g \times 2/day \times 15days D.I.	<i>E. coli</i> >10 ⁵	+	(-)		6.25	800	excellent	(-)
16	78 F	acute pyelonephritis	ureterolithotomy		1g \times 2/day \times 7days D.I.	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵	+	(-)		0.78	0.19	good	(-)
17	83 F	chronic pyelonephritis	cerebral thrombosis	+	1g \times 2/day \times 5days D.I.	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁷	+	(-)		12.5	>800	good	(-)
18	75 F	chronic pyelonephritis	diabetes mellitus		1g \times 2/day \times 6days I.V.	<i>E. coli</i> 9 \times 10 ⁷	-	(-)		\leq 0.045	\leq 0.045	good	(-)
19	74 F	chronic pyelonephritis	diabetes mellitus	+	1g \times 2/day \times 7days D.I.	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁷		<i>P. cepacia</i> <i>S. marcescens</i> 10 ⁶			disk (+)	poor	(-)

Table 2 Clinical effects of SBT/CPZ

Clinical effects Diagnosis					Total	Efficacy rate(%)
	Excellent	Good	Poor	None		
acute pneumoniae	0	4	0	0	4	100
acute cystitis	0	2	0	0	2	100
chronic cystitis	0	4	0	2	6	67
acute pyelonephritis	1	2	0	0	3	100
chronic pyelonephritis	0	2	1	0	3	67
Total	1	14	1	2	18	83

one patient was not evaluated (case No. 2)

例も有効であった。慢性膀胱炎6例中4例は有効で、2例が無効であった。無効の症例11, 13は同一症例で、日を変えて本剤を2回使用した。基礎疾患としてShy-Drager 症候群を合併し、そのため神経因性膀胱があり、カテーテル留置例である。本剤投与後に *P. morganii*, *P. aeruginosa* が存続していた。急性腎盂腎炎では1例が著効、2例が有効であり、慢性腎盂腎炎では2例が有効で、1例が無効であった。この無効症例は、糖尿病およびそのための神経因性膀胱を基礎疾患として合併しており、カテーテル留置例であり、本剤投与で *P. mirabilis* は消失したが、*P. cepacia*, *S. marcescens* が出現し、*S. marcescens* は SBT/CPZ, CPZ に感受性が全く認められなかった。全体では著効1例、有効14例、無効3例であり、著効、有効を有効として有効率を計算すると83%の有効率であった。

肺炎の起炎菌と推定される菌は *H. influenzae* が2株、*P. aeruginosa* 1株であった。本剤投与後に *H. influenzae* は消失したが、*P. aeruginosa* が存続していた。尿路感染症では *E. coli* が3株、*P. mirabilis* 3株、*P. morganii*, *P. rettgeri* が各々1株、*P. vulgaris* 2株、*K. pneumoniae* 3株、*S. marcescens* 3株、*P. aeruginosa* 3株、*S. faecalis* 1株であった。このうち2種以上の菌、すなわち複数菌感染は5例にみられた。これら細菌のうち β -lactamase 産生菌は7株で、これらの菌のすべては CPZ 耐性であった (Table 3)。SBT/CPZ に対してはこれらの菌は感受性をもっており、本剤投与

により細菌は5株が消失し、1株が減少 (*K. pneumoniae*)、1株が存続 (*P. morganii*) した。これらの細菌は CPZ に耐性であるので、CPZ 投与では存続したと考えられる。CPZ 耐性菌による感染症の本剤による臨床効果は1例が著効、5例が有効、1例が無効であった。本剤投与により菌交代をおこしたものの2例、菌が存続したものの2例であった。

副作用として、本剤投与2日目に前胸部、背部に粟粒大の発疹が多数出現したので、本剤の投与を中止したところ、軽快した。臨床検査値の異常は症例1で本剤投与後に GOT が軽度上昇、症例11で本剤投与後にクレアチニンの軽度の上昇がみられた (Table 4)。

III. 考 察

近年、セフェム系抗生剤に対して耐性菌が増加してきており、この耐性機序の主なものとして細菌が産生する β -lactamase に抗生剤が加水分解されることが判明し、 β -lactamase に安定な抗生剤の開発に努力がなされてきた。セフェム系抗生剤の中で β -lactamase に最も安定なものは、7位に methoxy 基をもったセファマイシン系であり、一方、セファロsporin 系の中で第二世代の一部と第三世代のものは β -lactamase に安定になっているが、後者は β -lactamase が多量にあると若干破壊されるものがある。CPZ は1978年に台糖ファイザーと富山化学により開発された第三世代のものであり、7位に dioxopiperadinyI carbonyl 基をもち、緑膿菌の外膜透過性がよく、 β -lactamase に安定とされているが、

Table 3 Bacteriological effect of SBT/CPZ on CPZ resistant organisms

Case No.	Organisms	β -Lactamase	MIC (10^8 cells/ml)		Bacteriological effect
			SBT/CPZ	CPZ	
6	<i>P. vulgaris</i>	+	3.12	>800	Eliminated
8	<i>K. pneumoniae</i>	+	25	400	Decreased
9	<i>S. marcescens</i>	+	25	200	Eliminated
10	<i>P. mirabilis</i>	+	25	>800	Eliminated
	<i>S. marcescens</i>	-	50	>800	
11	<i>P.morganii</i>	+	6.25	100	Unchanged
15	<i>E. coli</i>	+	6.25	800	Eliminated
17	<i>P. mirabilis</i>	+	12.5	>800	Eliminated

ある菌種の産生する β -lactamase に不安定な態度を示す。また抗菌力に菌量差が認められている²⁾。そこで CPZ に β -lactamase inhibitor の併用が、 β -lactamase に対する安定性を更に増加させるものと考えられる。今回、 β -lactamase inhibitor である SBT と CPZ を 1 : 1 に配合した SBT/CPZ が作られた。SBT はヒトに静注して割に高い血中濃度が得られ、体内ではほとんど代謝されず、6 時間までに約 90% が尿中に排泄され、2 g の静注時の β 相の半減時間は SBT が 1.22 ± 0.06 hr、CPZ が 1.56 ± 0.13 hr とされている³⁾。SBT と CPZ 合剤の特長として横田は(1) CPZ よりさらに広範囲の抗菌スペクトラムをもち、第三世代セフェム系抗生剤の中で最も広域となる。(2) PCase 型 β -lactamase による耐性菌にも有効である。(3) 複数菌感染に対して効果が期待できる。(4) PBP 3 と 1A, 1B を同時に強く抑え、強い殺菌作用を示す。などと述べている³⁾。すなわち CPZ と SBT を配合することにより、CPZ の欠点をカバーし、さらに強力な広範囲の抗菌スペクトラムを持つことができると考えられる。CPZ に比べて SBT/CPZ の抗菌力は、 10^8 接種菌量で *E. coli*, *P. vulgaris*, *P. morganii*, *Citrobacter* などで著しく抗菌力を増し、特に CPZ 耐性のものにも有効である。 10^6 , 10^8 接種菌量では *P. cepacia*, *Acinetobacter*, *Flavobacterium*, *B. fragilis*, CPZ 耐性 *Staphylococcus*, *Serratia*, *E. coli* などで抗菌力が増加する。

著者らは本剤を肺炎 5 例、尿路感染症 14 例の合計 19 例

に使用した。起炎菌のうち CPZ に耐性で、SBT/CPZ に感受性のものが 7 株あった。本剤投与 2 日目に発疹の出現をみた肺炎例を除いて肺炎 4 例は本剤が有効であり、尿路感染症では著効が 1 例、有効が 10 例、無効が 3 例あった。尿路感染症の 7 例は留置カテーテル施行例であるが、このうち 3 例が無効であった。これらのものはいずれも菌の存続、菌交代がおこったためである。全体の有効率は 83% であった。CPZ 耐性の 7 株に SBT/CPZ 投与で 5 株が消失、1 株が減少、1 株が存続した。CPZ 耐性であった 7 例の SBT/CPZ の臨床効果は 1 例が著効、5 例が有効、1 例が無効であったことは、CPZ 耐性菌による感染症でも SBT/CPZ が有効であることを示している。第 30 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムでの発表で、内科領域において、 β -lactamase 高産生、CPZ 耐性 (MIC $\leq 50 \mu\text{g/ml}$, 10^8) のものが 22 株あって、これらの症例に SBT/CPZ を投与すると、単独感染 (12 株) で 75%、混合感染 (10 株) で 80% の有効率を示している。著者らの症例のうち複合感染症は 5 例で、そのうちどちらかの菌が CPZ 耐性のものが 4 例みられ、SBT/CPZ 投与で 3 例有効、1 例が無効であった。複合感染例にも本剤は非常に有用であった。

SBT/CPZ の副作用について著者らは 1 例に発疹を認めたが、新薬シンポジウムでは 910 例中 42 例 (4.6%) に副作用がみられ (4.6%)、下痢、軟便が多く (2.97%)、発疹、発熱が各々 0.33% であった。臨床検査値異常は著者らの症例で 2 例みられたが、新薬シンポジウムで本剤と

Table 4 Laboratory findings

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Plat ($\times 10^4$)	GOT (U.)	GPT (U.)	Al-P (Unit)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	393	12.9	27.2	26	13	66 *	12	0.8
	After	358	11.2	13.2	44	29	60 *	13	0.6
2	Before	408	14.2	10.0	23	23	7.1**	21	1.2
	After	393	13.4	—	12	14	—	10	0.8
3	Before	470	15.9	—	292	457	324 *	17	1.1
	After	523	15.3	—	17	37	146 *	7	0.7
4	Before	408	12.7	26.0	16	12	50 *	14	0.7
	After	385	11.3	31.2	13	11	50 *	15	0.8
5	Before	319	11.2	16.0	46	12	11.2**	12	0.8
	After	331	11.4	25.0	33	8	11.4**	10	0.7
6	Before	343	11.1	27.1	45	77	92 *	18	0.8
	After	340	10.5	26.0	117	64	160 *	19	0.8
7	Before	451	13.2	23.1	17	17	5.3**	25	0.6
	After	398	12.5	—	19	14	6.6**	18	0.7
8	Before	450	13.5	20.2	32	25	90 *	19	0.8
	After	413	12.9	21.0	14	10	69 *	15	0.3
9	Before	386	12.8	—	17	15	7.0**	14	1.5
	After	434	14.3	28.2	21	17	7.7**	11	1.4
10	Before	355	9.8	54.0	10	5	35 *	13	0.6
	After	347	9.8	53.0	14	7	43 *	19	0.7
11	Before	455	12.9	—	12	18	5.3**	15	0.7
	After	470	13.1	—	15	19	6.0**	13	1.6
12	Before	369	10.5	—	32	12	6.9**	44	1.2
	After	293	8.5	—	14	7	6.3**	11	0.7
13	Before	476	13.2	—	12	17	6.4**	20	0.7
	After	457	12.8	—	13	17	6.2**	15	0.8
14	Before	284	8.6	3.4	24	17	46 *	28	1.0
	After	335	10.2	—	41	20	82 *	—	—
15	Before	412	13.4	12.8	61	61	14.5**	25	1.5
	After	386	12.4	19.0	42	67	9.9**	18	1.2
16	Before	393	12.0	—	29	20	11.6**	18	1.3
	After	410	12.4	—	29	33	10.1**	13	0.7
17	Before	340	11.3	36.0	30	14	42 *	15	1.0
	After	340	10.4	41.0	26	28	40 *	16	0.9
18	Before	312	9.6	—	19	21	5.6**	17	1.3
	After	350	10.7	—	14	17	6.4**	18	0.8
19	Before	327	10.1	26.6	8	5	47 *	—	—
	After	322	10.0	—	6	4	63 *	11	0.8

* : International unit/ml

** : K-A unit

関係あるいは関連の疑われるものを含めて、好酸球数增多が4.69%、GOT、GPT異常が3.6%、Al-P異常が1.17%あり、副作用と臨床検査値異常がやや多い印象を受けた。

以上、SBT/CPZはCPZ耐性菌に非常に有効であり、副作用、臨床検査値異常は若干高めであるが、これらはいずれも軽症であり、特に問題はみられなかった。

文 献

- 1) 大越正秋, 他: UTI薬効評価基準(第2版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980
- 2) 才川 勇, 他: Cefoperazone (T-1551)の細菌学的評価。Chemotherapy 28 (Suppl. 6): 131~144, 1980
- 3) 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムII。Sulbactam/Cefoperazone, 東京, 1982

CLINICAL STUDIES ON SBT/CPZ

KAZUO TAKEBE, KAZUMI AOYAGI, MASAHIRO TSUTSUI,
MITSUAKI YOSHIOKA, MASASHI KITAOKA, HISASHI NAKAHATA,
KIYOHITO TAKAHASHI, YOSHIHIRO KUMASAKA, ISAO MAKINO,
SHUICHIRO YOSHIDA, SHUICHI TAKAHASHI, KATSUHIRO OKAMOTO,
TOYOICHI TAMURA and NAOYOSHI MASAKI

The Third Department of Internal Medicine,
Hirosaki University School of Medicine and Related Hospital

To evaluate the clinical efficacy of sulbactam/cefoperazone the treatment was made with the drug in 19 patients including 5 with pneumonia, 2 with acute cystitis, 6 with chronic cystitis, 3 with acute pyelonephritis and 3 with chronic pyelonephritis. Response was excellent in 1 patient, good in 14, poor in 3.

There were seven cefoperazone resistant bacteria produced a lot of β -lactamase. However, these bacteria were sensitive to the drug of sulbactam/cefoperazone. Five out of these cefoperazone resistant bacteria were vanished following the treatment of sulbactam/cefoperazone, 1 diminished and 1 persisted. The patients infected by these cefoperazone resistant bacteria responded clinically excellent in 1 patient, good in 5 and poor in 1 to sulbactam/cefoperazone.

Side effect noted was exanthema in 1 patient. Laboratory abnormalities were observed as slight elevation of GOT in 1 patient and slight elevation of serum creatinine in 1.