

Sulbactam/Cefoperazone の臨床成績, 体内動態, 使用法の検討

薄田 芳丸・酒井 一也・鈴木 正司
 酒井 信治・上村 旭・出口 隆志
 関根 理・青木 信樹・清水 武昭
 平沢 由平
 信楽園病院

Sulbactam/Cefoperazone を 16 例に使用した。胆道感染症 5 例 (2 例は菌血症あり), 呼吸器感染症 5 例, 尿路感染症 4 例であった。投与量は 2~4 g/日を 1~2 回/日の静注または点滴静注で行った。効果判定は 2 例(間質性肺炎と術後感染予防例)を除外した 14 例に行った。重症感染症, 他剤無効例, 重症基礎疾患を有する症例が多かったが, 著効 10 例 (胆道感染症 4 例, 呼吸器感染症 3 例, 尿路感染症 3 例), 有効 3 例(胆道感染症 1 例, 呼吸器感染症 2 例), やや有効 1 例 (尿路感染症) と良い成績が得られた。16 例中 4 例に下痢がみられ, 1 例は薬剤を中止したが他の 3 例は続行し得た。重大な副作用はなかった。

血中や尿中の薬剤濃度は 13 例でしらべた。腎機能低下により sulbactam の血中濃度低下が遅延し, 半減期が延長した。Cefoperazone の血中濃度低下遅延は腎機能低下よりも肝機能障害に関係した。肝機能障害がある時尿中への cefoperazone 排泄量が増加した。腎機能高度低下時は尿中への sulbactam と cefoperazone の排泄量が低下した。肝・腎機能障害のある時は薬剤投与量を調整する必要がある。

Cefoperazone (CPZ) は優れた抗菌力¹⁾と体内動態を有しており信頼できる抗菌剤である²⁾。この CPZ にそれ自体は抗菌力が弱い β -lactamase に強い非可逆的不活化力を持つ sulbactam (SBT)³⁾を配合することにより一層すぐれた抗菌力と抗菌スペクトラムを有するようになったといわれている。

私達は SBT と CrL を 1:1 に配合した Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ) を使用し, 臨床効果や副作用などを検討するとともに, 薬剤の体内動態をしらべた。

感染症によっては肝機能障害や腎機能障害を伴うことも少なくなく, また肝機能障害や腎機能障害のある患者の感染症を治療しなければならないこともある。SBT は主として腎から尿中へ排泄され⁴⁾, CPZ は主として肝から胆汁中へ排泄される^{2,5)}。配合剤である SBT/CPZ を使用した場合に, 肝機能障害や腎機能障害などの程度により, いかなる体内動態を示すかを知り, 適切な投与方法を検討した。

I. 対象と方法

1. 症例と使用方法 (Table 1)

昭和 56 年 6 月より 58 年 4 月の間に当科に入院しており, 細菌感染症と診断した患者 16 例に SBT/CPZ を使用し

た。患者の内訳は男性 11 例, 女性 5 例, 年齢は 48 才~88 才 (平均 65.8 才), 体重 31~71kg (平均 52.7kg) であった。使用法は 1~2 g/回 \times 1~2 回/日を数分~60 分で静注した。使用期間は 3~31 日 (平均 15.7 日), 総使用量は 6~112 g (平均 47.9 g) であった。

2. 臨床検査 (Table 2, 3)

症例の経過, 副作用をしらべるために, 経時的に血液, 尿などの諸検査も行った。当院における正常値を示すと BUN (血清尿素窒素) 8~20mg/dl, CR (血清クレアチニン) 0.7~1.7mg/dl, Ccr (内因性クレアチンクリアランス) 70~130ml/min., GOT (血清 glutamine-oxaloacetic transaminase) 40karmen 単位 (K.U.) 以下, GPT (血清 glutamic pyruvic transaminase) 35karmen 単位 (K.U.) 以下, ALP (血清 alkaline phosphatase) 3~13king-Armstrong 単位 (K.A.U.) T.B. (血清総ビリルビン) 0.2~1.0mg/dl, T.P. (血清総タンパク) 6.0~8.0g/dl, γ -GTP (γ -glutamyl transpeptidase) 0~40mU/ml, ChE (血清 cholinesterase) 0.75~1.1 Δ pH, ICG (indocyanine green 静注 15 分後の残存率) 10% 以下である。

3. 臨床効果の判定基準 (Table 1)

著効(excellent)：(1)原因菌が明らかな場合は原因菌の消失と臨床症状の急速な改善をみたもの。(2)原因菌不明であっても、臨床症状の急速な改善をみたもの。(3)他の抗菌剤治療が無効で SBT/CPZ に変更してから急速に改善したもの。

有効(good)：原因菌消失か臨床症状改善のいずれかがみられたもの。

やや有効(fair)：臨床症状の一部あるいは軽度改善をみたもの。

無効(poor)：原因菌の消失をみず、臨床症状の不変あるいは悪化をみたもの。

4. 血中、尿中濃度の測定

SBT/CPZ 治療中、朝の注射前、注射後1, 3, 5, 7時間の採血、0~2, 2~4, 4~6, 6~8時間後の採尿を全部あるいは一部分を13症例で行い、採取した血清と尿は-70°Cで保存した。

検体を二分して SBT と CPZ の定量をカップ法を用いた bioassay で行った。SBT は検定菌に *E. coli* 603 (β -lactamase 産生, CPZ 高度耐性), 測定培地に BHI 培地(Difco)100ml に cefoperazone 溶液(10mg/ml 0.1M リン酸緩衝液, pH7.0)1.5ml を加えたものを用い、CPZ は検定菌に *M. luteus* ATCC9341, 測定培地に Antibiotic medium No.1(Difco)を用い、標準液はいずれの場合も、血清中濃度にはヒト血清、尿中濃度にはリン酸緩衝液(pH7.0, 0.1M)を用いて作製した。

II. 結果および考察

結果は表及び図に示した。Table 1 は臨床成績のまとめ、Table 2 は治療前後の主な検査成績、Table 3 は血中濃度や尿中濃度をしらべた症例の薬剤投与方法(DIは60分間の点滴静注、IVは3~5分間の静注、q12hrは12時間毎に投与)、濃度測定日(本剤による治療日目に当たるか)、血中濃度、半減期、尿中濃度、尿量(UV)、検査成績(SBT, CPZ の血中、尿中濃度に影響を及ぼしていると考えられる主な検査成績を示した。上段より順に経過を追って示した。血中、尿中濃度の値の段から上、下に離れた段の成績は濃度測定日より数日前、数日後の成績を示している)を示した。Table 4 は SBT/CPZ の重症感染症に対する投与量(肝機能障害、腎機能障害により減量)を示した。()内の数字は併用すべき CPZ の g 数を示した。Fig. 1 は症例1の血中濃度、尿中排泄量、検査成績の経過を示した。Fig. 2 は種々の肝、腎機能障害例の血中濃度、尿中排泄量、検査成績を示し比較した。Fig. 3 は本剤2gを12時間ごとに投与した例と24時間ごとに投与した例の血中、尿中濃度の範囲と平均値

を示している。Fig. 4 は Ccr と SBT, CPZ の血中濃度半減期との関係を示した。Fig. 5 は SBT と CPZ の血中濃度半減期の関係を示した。

1. 症例の経過 (Table 1, 2, 3)

症例1. 昭和47年に脳出血による右半身麻痺をおこし独立歩行困難な状態が続いていた。56年6月22日より上腹部痛、食欲不振、嘔気、発熱あり6月23日入院。右季肋部圧痛、腹部膨満もあった。胆道感染症を考え、ただちに carbenicillin 10g/日を投与したところ下熱傾向を示したが、食欲不振などは改善しなかった。6月25日の血液培養で *K. pneumoniae* が検出されたので carbenicillin では不十分と考え、6月26日より SBT/CPZ を投与したところ急速に改善した。

症例2. 昭和56年8月12日より悪寒戦慄、発熱をくりかえした。cephalexin, cefotiam を投与されたが10日間発熱が続いた。8月22日当院へ入院、敗血症の疑いで SBT/CPZ 1g 点滴静注を1日2回使用し、順調に改善した。血液培養で菌は検出できなかった。胆のう造影、超音波検査、肝シンチでは異常を指摘できなかったが、症状の改善とともに GOT, GPT, ALP の改善をみた。菌血症を伴った多発性の微小肝膿瘍であったと考えられたが、比較的少量の投与で著効を得た。

症例3. 昭和56年8月22日より右季肋部痛、発熱、黄疸、食欲不振あり8月25日に入院した。1gの点滴静注を1日2回使用して改善した。改善の速度が少し遅かったのは使用量が少かったためかもしれないが、8年前より時々胆のう炎と考えられる症状をくりかえしていたことと関係あるかもしれない。

症例4. 昭和56年10月25日より腹痛、嘔気、嘔吐、発熱が持続したため入院した。胆石は指摘できなかったが、総胆管拡大、胆のう腫大あり、胆道感染と考えた。重症であり、動・静脈血より *E. coli* が検出された。10月31日より本剤2g静注を12時間ごとに投与し急速に改善した。

症例5. 昭和56年1月26日膵癌の手術をうけた。56年12月7日より悪寒戦慄、発熱、ショック状態、乏尿となり某院に入院した。GOT, GPT, ALP 上昇、白血球増多(30,600/mm³)、黄疸(総ビリルビン4.7mg/dl)もあり、利尿がつかないため12月15日当院へ転院した。血清クレアチニン10.5, GOT20, GPT5, ALP12.7, ChE 0.28, 白血球数24,300で、非常に重症であった。血液透析を開始し、抗菌剤として SBT/CPZ を投与した。消化管出血もあり輸血も行った。SBT/CPZは2gを24時間ごとに13日間投与し胆道感染、消化管出血も軽快した。

Table 1 Clinical results of Sulbactam/Cefoperazone therapy

Case No.	Age(y) Sex	Weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Organism			Dose			Clinical effect	Adverse effect
				Specimen	Before	After	Daily(g)	Days	Total(g)		
1	61 M	53	Biliary tract infection (Cholelithiasis)	Blood	<i>K. pneumoniae</i>	(-)	4	19	76	Excellent	None
2	61 M	59	Hepatic abscess	Blood	(-)		2	14	28	Excellent	None
3	49 M	59	Biliary tract infection (Cholelithiasis)				2	22	43	Excellent	None
4	82 F	41	Biliary tract infection (Choledochal dilatation)	Blood	<i>E. coli</i>	(-)	4	22	88	Excellent	None
5	71 M	50	Biliary tract infection (Pancreas cancer Acute renal failure) Hematemesis, melena				2	13	26	Good	None
6	71 M	61	Pneumonia (Coronary insufficiency) Prostatic hypertrophy	Blood	(-)	(-)	4	17.5	70	Excellent	None
7	59 F	30	Pneumonia (Pulmonary insufficiency) Old pulmonary tuberculosis	Sputum	<i>K. oxytoca</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i> <i>Neisseria</i>	<i>Streptococcus</i> (α) <i>Neisseria</i>	2	19	38	Excellent	None
8	69 M	46	Pneumonia (Gastrectomy)	Sputum	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus</i> (α) <i>E. cloacae</i> <i>Neisseria</i>	<i>Candida</i>	4	12	48	Excellent	None
9	59 F	31	Pneumonia (Pulmonary insufficiency) Old pulmonary tuberculosis	Sputum	<i>Neisseria</i> <i>Streptococcus</i> (α)		2	3	6	Good	None
10	71 M	60	Interstitial pneumonitis (Chronic renal failure) Hemodialysis	Sputum	<i>E. coli</i> <i>Streptococcus</i> (α) <i>Streptococcus</i> (γ) <i>Neisseria</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>Streptococcus</i>	2	19	38		Diarrhea
11	48 M	57	Pneumonia (Hepatic cirrhosis) Encephalopathy Acute renal failure	Blood	(-)		2-4	19	46	Good	Diarrhea
12	73 F	35	Chronic cystitis (Cerebral infarction) Indwelling catheter	Urine	<i>S. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i>	(-)	4	8	32	Excellent	Diarrhea
13	88 M	71	Chronic cystitis Indwelling catheter due to urethrostenosis, (Cancer of transverse colon) → Artificial anus	Urine	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i>	<i>Candida</i>	2-4	16	48	Fair	Diarrhea
14	52 F	56	Acute pyelonephritis (Membranous nephropathy)	Urine	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	4	10	40	Excellent	None
15	67 M	68	Acute pyelonephritis (Nephrosclerosis)	Urine	<i>E. coli</i>	<i>S. epidermidis</i>	2-4	31	112	Excellent	None
16	60 M	66	Prophylactic chemotherapy after arteriovenous fistulas (Chronic renal failure) Diabetes mellitus				4	7	28		None

Table 2 Laboratory findings before and after Sulbactam/Cefoperazone therapy

Case No.	Total dose (g)		BUN (mg/dl)	CR (mg/dl)	GOT (K.U.)	GPT (K.U.)	ALP (K.A.U.)	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)
1.	76	Before	13	0.8	16	10	9.0	472	46.5	11,200	10.1
		After	12	0.8	5	9	6.8	397	38.0	3,800	13.4
2.	28	Before	17	1.1	57	83	44.0	426	41.0	15,000	17.7
		After			11	9	13.6	467	45.0	7,900	22.2
3.	43	Before	17	1.2	127	195	26.5	545	54.0	20,900	18.5
		After	10	0.7	18	23	9.5	483	40.0	5,600	20.7
4.	88	Before	24	0.8	260	132	21.2	319	19.6	25,200	23.6
		After	10	0.3	20	9	7.8	397	33.0	4,800	21.2
5.	26	Before	112	10.5	20	5	12.7	374	36.0	24,300	6.7
		After	46	7.9	17	4	6.3	352	32.0	14,300	6.0
6.	70	Before	31	2.1	61	26	4.0	530	54.5	34,100	15.4
		After	18	0.9	13	8	4.1	424	42.5	8,000	23.4
7.	38	Before	11	0.4	22	10	7.6	417	43.0	4,200	19.6
		After	8	0.4	22	15	9.2	442	45.5	3,900	16.7
8.	48	Before	15	0.9	31	19	5.4	310	22.0	5,000	22.7
		After	12	0.7	15	11	6.9	406	32.5	4,500	28.2
9.	6	Before	9	0.3	13	5	5.7	435	42.0	3,400	25.1
		After	8	0.3	15	6	6.7	448	43.0	3,200	27.8
10.	38	Before	65	14.0	27	7	8.9	249	27.0	17,200	
		After	100	18.2	38	9	9.3	275	28.5	13,500	22.4
11.	46	Before	70	4.4	78	33	9.3	214	5.9	21,800	25.4
		After	24	1.9	67	25	14.4	257	7.4	9,300	17.5
12.	32	Before	9	0.3	13	9	6.0	432	40.5	8,700	30.9
		After	15	0.3	12	8	5.3	418	38.0	8,200	20.3
13.	48	Before	15	1.2	9	7	8.0	361	36.0	7,100	26.5
		After	18	1.3	10	6	6.5	322	31.0	6,600	21.9
14.	40	Before	13	0.7	102	57	31.7	391	34.5	7,500	30.0
		After	15	0.4	14	11	14.9	398	34.5	6,100	27.9
15.	112	Before	49	3.9	32	22	37.7	341	33.0	14,800	27.8
		After	18	1.2	20	9	10.9	373	35.0	6,900	11.7
16.	28	Before	76	7.7	19	11	15.7	304	29.0	5,100	9.4
		After	85	7.4	32	10	21.9	309	30.0	3,800	4.0

Laboratory reference range value: BUN (urea nitrogen in serum) 8–20, CR (creatinine in serum) 0.7–1.7, GOT (glutamine-oxaloacetic transaminase in serum) <40, GPT (glutamic-pyruvic transaminase in serum) <35, ALP (alkaline phosphatase in serum) 3–13, RBC (erythrocyte) 350–590, WBC (leucocyte) 4,500–11,000, Platelet 15–40

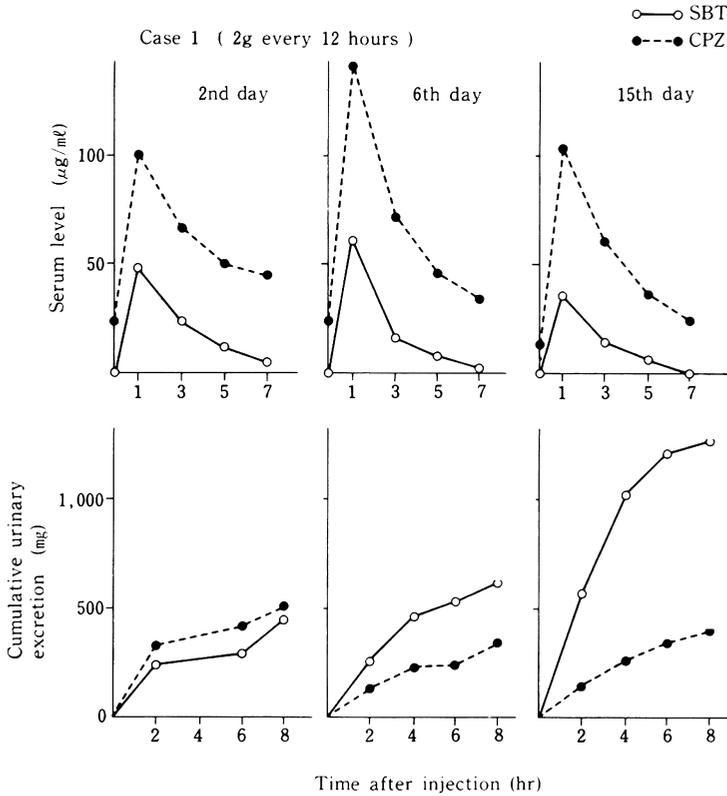
11	2g IV q24hr x 19 days	5th day	SBT CPZ	26.7 120.0	13.3 78.6	4.0 6.5	130	6.6	15.0	176	148	12.4	1.5	5.3	89	0.16
	Additional dose of 2g IV after itemo- diagnosis on 1st, 2nd, 4th, 5th, and 7th day	7th day	SBT CPZ	18.8 89.6	6.9 68.4	2.8 10.3	48	3.2	82	41	10.5	2.2		5.4	36	0.64
		10th day	SBT CPZ	17.9 88.0	8.9 64.0	4.0 8.6	31	2.4	81	37	11.9	1.8	5.9		46	0.71
		17th day	SBT CPZ	2.1 34.2	16.0 77.2	7.7 56.9	34	2.0	79	34	15.4	1.3	6.1		46	0.57
12	2g IV q12hr x 8 days	2nd day	SBT CPZ	0 65.0	4.6 30.4	0 14.1	9	0.3	96.8	13	9	6.0	0.3	6.6	8	0.57
	8 days	SBT CPZ	0 2.0	27.2 59.2	9.0 37.4	3.1 20.9	15	0.3		12	12	5.3	0.6	6.1	9	0.54
13	2g IV q24hr x 8 days	7th day	SBT CPZ	2.7 10.2	42.3 57.4	28.1 45.1	19	1.1	16.0	10	6	6.5	0.3	6.2	13	0.33
	2g IV q12hr x 8 days	14th day	SBT CPZ	14.0 30.5	50.9 76.0	31.1 65.3	18	1.3								
14	2g IV q12hr x 10 days	9th day	SBT CPZ	<2.0 4.9	24.4 62.0	6.5 35.7	13	0.7	155.0	102	57	31.7		6.2		
	1g IV q12hr x 6 days	11th day	SBT CPZ	<2.0 4.8	34.4 50.6	15.0 36.3	15	0.4								
15	2g IV q12hr x 25 days	9th day	SBT CPZ	2775 870	573 411	195 117	49	3.9	26.0	51	36	37.7	0.9	6.6	357	0.46
	2g IV q12hr x 25 days	11th day	SBT CPZ	2175 575	1585 479	728 343	20	1.4	52.3	30	19	22.8	0.4	7.8	190	0.63
16	2g IV q12hr x 7 days	1st day	SBT CPZ	0 53.0	33.8 49.7	23.0 41.0	76	7.7	6.0	19	11	15.7	0.5	5.8	103	0.5
	7 days	SBT CPZ	25.0 10.0	65.8 60.0	47.0 47.4	40.7 32.6	85	7.4		32	10	21.9	0.7	6.1	ICG 23.6%	

* DI, Intravenous injection over 60 minutes
 ** IV, Intravenous injection over 3-5 minutes; q12hr, Every 12 hours
 *** UV, Urine volume
 Laboratory reference range value: BUN 8-20, CR 0.7-1.7, Ccr (endogenous creatinine clearance) 70-130, GOT <40, GPT <35, ALP 3-13, TB (total bilirubin in serum) 0.2-1.0, TP (serum total protein) 6.0-8.3, γ-GTP (γ-glutamyl transpeptidase) 0-40, ChL (cholinesterase) 0.75-1.1

Table 4 Daily dosage (g/day) of Sulbactam/Cefoperazone (plus cefoperazone) for patients with serious infection and hepatic and renal dysfunction

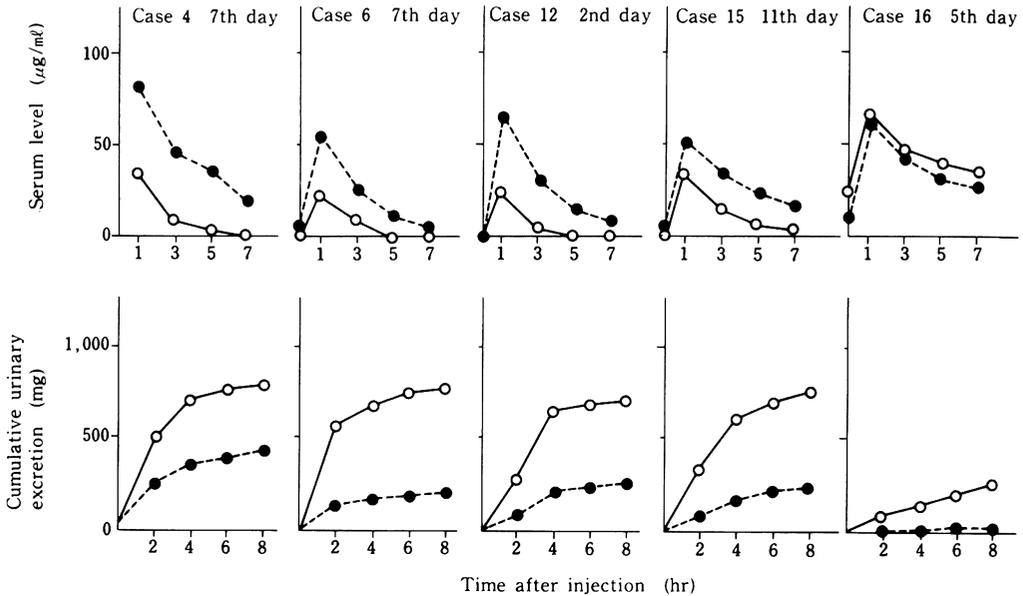
Degree of renal dysfunction	Degree of hepatic dysfunction			
	Severe	Moderate	Mild	Normal
Severe	1 - 2	1 - 2 (1)	1 - 2 (2)	1 - 2 (3)
Moderate	2	3	4 (1)	4 (2)
Mild	2	4	6	6 (1)
Normal	2	4	6	8

Fig. 1 Changes in serum level and urinary excretion of sulbactam (○—○) and cefoperazone (●---●) in the course of Sulbactam/Cefoperazone therapy (Case 1)



BUN (mg/dl)	13	→	18	→	12	→	11
CR (mg/dl)	0.8						0.9
Ccr (ml/min)					51.0	→	59.1
GOT (K. U.)	16	→	31	→	13	→	20
GPT (K. U.)	10	→	19	→	11	→	17
ALP (K. A. U.)	9.0	→	11.6	→	8.6	→	7.6
T. B. (mg/dl)	1.3	→	3.5	→	0.5	→	0.5
T. P. (g/dl)	8.0	→	6.1	→	5.9	→	7.0
γ-GTP (mU/ml)	13				40	→	22
ChE (ΔpH)	0.8				0.49	→	0.60

Fig. 2 Serum level and urinary excretion of sulbactam (○—○) and cefoperazone (●—●) in patients treated with Sulbactam/Cefoperazone 2g every 12 hours



BUN (mg/dl)	24 → 8	31 → 21	9 → 15	49 → 20	76 → 85
CR (mg/dl)	0.8 → 0.4	2.1 → 1.1	0.3 → 0.3	3.9 → 1.4	7.7 → 7.4
Ccr (ml/min)	81.4	79.4	96.8	26 → 52.3	6.0
GOT (K.U.)	200 → 15	61 → 17	13 → 12	51 → 30 → 20	19 → 32
GPT (K.U.)	132 → 8	26 → 16	9 → 12	36 → 19 → 9	11 → 10
ALP (K.A.U.)	21.2 → 8.6	4.0 → 4.3	6.0 → 5.3	37.7 → 22.8 → 10.9	15.7 → 21.9
T.B. (mg/dl)	3.8 → 0.3	0.5 → 0.6	0.3 → 0.6	0.9 → 0.4	0.5 → 0.7
T.P. (g/dl)	5.6 → 5.5	5.8 → 6.3	6.6 → 6.1	6.6 → 7.8 → 7.4	5.8 → 6.1
γ-GTP (mU/ml)	93 → 23	38 → 17	8 → 9	357 → 190 → 33	103
ChE (ΔpH)	0.65 → 0.88	0.68 → 0.59	0.57 → 0.54	0.46 → 0.63 → 0.66	0.5

ICG 23.6%

この症例はその後再び胆道感染をおこし、肺感染も併発し、57年1月14日他界された。

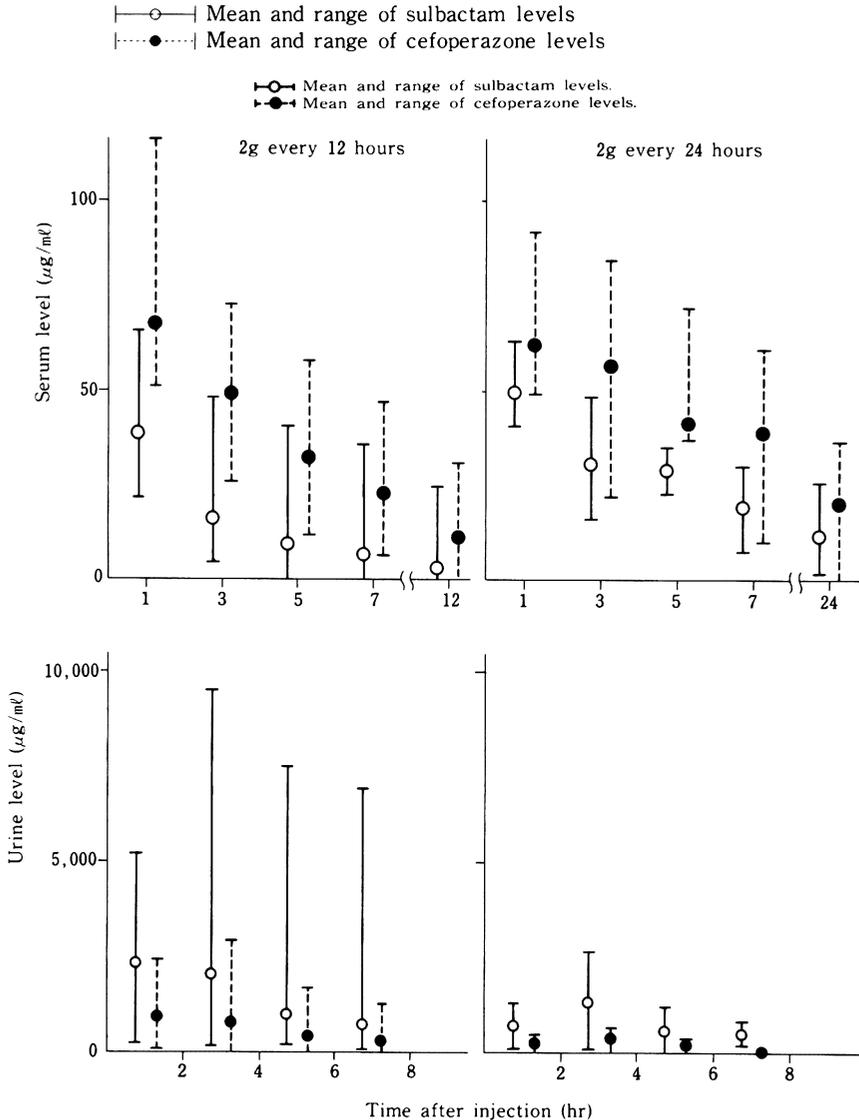
症例6. 昭和56年7月1日、急に胸部圧迫感、嘔気が出現、血圧低下もあり入院した。ショック状態で、全肺野に湿性ラ音を聞き、発熱、白血球増多もあった。肺の重症感染によるショック状態と考えた。ショックの治療とともに原因菌不明の状況で、信頼できると考えたSBT/CPZを使用し、順調に回復した。

症例7. 昭和39年に左胸廓成形術を受けた。56年9月15日より微熱、食欲不振などあり、胸部レントゲン写真で右下肺野に肺炎の所見あり、9月24日呼吸困難、全身

浮腫も出現したので入院した。SBT/CPZ 1g点滴静注を1日2回行った。ステロイドホルモン、furosemideも併用して改善した。低肺機能患者で PaO₂ 32.2mm Hg と低下あり、一刻も早い炎症の改善が望まれた症例であり、満足すべき結果が得られた。

症例8. 昭和56年10月より疲れやすく、息切れ、動悸があった。11月に入り食欲不振も強くなり、12月5日より顔面や下肢の浮腫が増強、12月10日より膿性痰、微熱、呼吸困難、下血が出現したので12月14日入院した。胸部レントゲン写真上両肺に広範な陰影あり、PaO₂ 42.4 mmHg と低下し、Ht 22.0%と貧血も強くなっていた。

Fig. 3 Serum and urine levels of subactam and cefoperazone in patients treated with Sulbactam/Cefoperazone 2g every 12 hours or every 24 hours



プラスマネート 保存血, furoseamide などの投与とともに SBT/CPZ 2g 静注を12時間ごとに行った。急速に諸症状の改善をみた。

症例9. 症例7と同じ患者。57年1月2日より発熱, せき, 喀痰あり, 呼吸不全状態となり1月5日入院した。右下肺野の肺炎様陰影と随伴性胸膜炎の所見をみとめた。他の抗菌剤を使用したか改善せず, 1月9日よりSBT/CPZ 1g 点滴を1日2回行ったところ改善した。3日間で終了したが, その後も順調である。

症例10. 昭和55年12月より慢性腎不全に対して血液透析を行っており, 胸部レントゲン写真では全肺野に線維

化が著明にあった。57年1月初めより発熱, 呼吸困難が出現, 白血球増多, CRP 6+, 胸部レントゲン写真上陰影の増強があり, 肺感染をおこしたと考えた。PaO₂ 46.7mmHg, PaCO₂ 33.6mmHg で呼吸困難強く, 直ちに改善の方向にむかわないと死亡の危険も考えられたので, 最も信頼できると考えた SBT/CPZ を1月9日より24時間ごとに2g 静注を開始した。1月27日までの19日間使用したが全く改善せず, 結核やレジオネラ症も考え streptomycin や erythromycin も使用したが効果なく他界された。剖検では新旧の間質性肺臓炎の変化あり, 抗菌剤での改善は不可能であったと考えられた。

Fig. 4

Relationship between creatinine clearance and serum half-life of subactam (○) and cefoperazone (●)

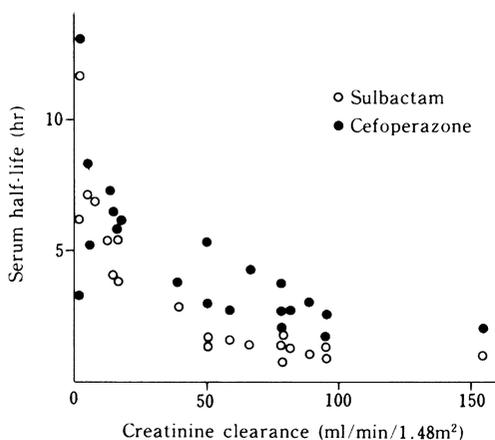
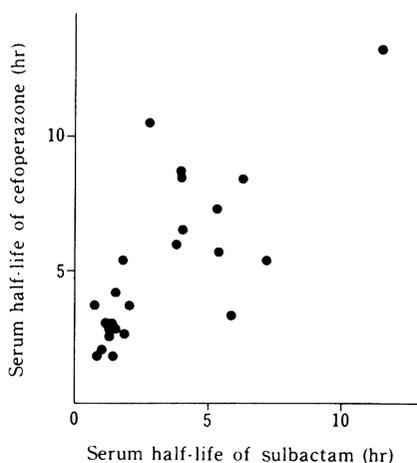


Fig. 5

Relationship between serum half-life of subactam and that of cefoperazone



投与3日目に下痢が出現したが投与続行しているうちに軽快した。

症例11. 2年前より肝硬変を指摘されており、腹水貯留があった。昭和58年3月19日夜肝不全による昏睡状態で入院した。血漿交換療法も行い意識が改善してきた。腎不全状態もあったので血液透析も行った。胸部レントゲン写真で両肺に広範な陰影あり、白血球数 $21,800/\text{mm}^3$ と増加、 PaO_2 48.8mmHgと低下しており、肺水腫と肺炎によるものと考えた。cefazolin, cefmetazole を使用したが改善せず、状態は急を要したので、その時点で最も信頼できると考えた SBT/CPZ を使用した。肝・腎機能障害があったので投与量を抑えた。3月22日夜は2g、23日からは午前7時に2g 静注し、血液透析を行った日のみ2gを追加静注した。意識障害は改善したので、血漿交換は22日で終了し、血液透析のみ23、25、26、28日に行い血液浄化療法を終了した。その後も経過良好で SBT/CPZ は4月9日まで使用して終了、血中濃度測定は3月26日、28日は血液透析前後の午前10時と午後2時に行った。血液透析は透析面積 1.3m^2 のホロファイバー型のダイアライザーを用い、透析液流量 500ml/分、血液流量150~200ml/分で行った。3月31日は午前10時と午後2時に、4月7日は午前7時の静注直前と10時、午後2時に採血した。

経過は良好で、発熱も呼吸困難も軽減した。肝不全による意識障害も改善し、尿量も増加した。糞便回数が増

加し、軟便傾向を示したが続行した。この患者は以前にも時々同じような下痢傾向の続くことがあったので本剤による副作用とは断じがたい。胸部レントゲン写真上の陰影の軽減、 PaO_2 48.5→109.3mmHg、白血球数 $21,800 \rightarrow 8,700/\text{mm}^3$ と改善した。GOT78→67, GPT 33→25, TB4.8→4.8, 脳波は改善, BUN70→24, CR4.4→1.9, Ccr15→26.7と肝・腎機能の悪化はみられず、むしろ改善した。

症例12. 昭和35年より3回脳卒中発作あり、歩行障害があった。56年3月28日肺炎の治療のため某病院に入院、持続導尿開始した。6月27日理学療法のため当院に転院した。膿尿、混濁尿あり、7月6日より本剤使用、翌日には尿混濁は消失、膿尿も軽快、細菌尿も改善した。使用5日目より下痢がひどくなり8日目に中止した。下痢に伴い尿量が著減した。

症例13. 昭和56年5月横行結腸癌による腸閉塞をおこし、上行結腸に人工肛門を設置した。前立腺肥大と尿道狭窄により自然排尿困難のため尿道カテーテルを持続使用した。時々尿混濁を来し抗生剤治療をしていた。10月23日より本剤2g 静注を24時間ごとに使用したら尿混濁は軽快した。顕微鏡的膿尿は持続したので2gを12時間ごとに使用した。しかしそれ以上の改善はみられなかった。

症例14. 昭和47年9月より膜性腎症の治療をして軽快していた。57年1月5日より高熱、悪寒、右腰痛あり、

腎盂腎炎を考へ nalidixic acid, ceftazidime, cefazolin を使用し尿所見は改善しつつあったが、発熱が続くので本剤を投与したら直ちに下熱し、諸症状の改善をみた。本剤使用前に GOT, GPT, ALP が上昇していたのは前投薬のためと考えた。

症例15. 昭和47年より高血圧症、腎硬化症のため治療中であった。56年12月下旬より発熱、食欲低下、全身倦怠感あり、尿量も減少したので1月14日当院受診し、息切れ、発熱が続くため18日に入院した。右腰部痛、右腎腫大、ALP 上昇、右横隔膜挙上あり、重症の急性腎盂腎炎と考えた。amoxicillin を投与したが改善せず、本剤1gを12時間ごとに使用したところ、3日目より下熱した。しかし7日目より再発熱したため2gを12時間ごと投与に増量したところ改善した。非常に重症な腎盂腎炎であり、腎機能低下もあったが、本剤投与で著明に改善した。ALP 上昇、右横隔膜挙上は炎症が肝・横隔膜にも波及していたものと考えた。

症例16. 昭和37年より糖尿病あり、56年9月より呼吸困難出現、BUN81, CR7.7と上昇し、利尿剤などの投与では十分な改善は得られなかった。血液透析を行う予定で11月17日に内シャント作製、感染予防のため本剤2gを12時間ごとに使用した。ICG 15分後の残存率23.6%と異常値を示し肝硬変などの合併も考えられた。血中SBT, CPZ 濃度も高くなったが、血液透析開始を早めたという印象はなかった。

2. 臨床効果 (Table 1)

16例中、症例10は細菌感染症ではなかったし、症例16は術後感染予防投薬であったので効果判定から除外した。14例中著効10例、有効3例、やや有効1例であった。疾患別では胆道感染症5例中4例は著効、1例は有効であり、呼吸器感染症5例中3例が著効、2例が有効であり、尿路感染症4例中3例が著効、1例がやや有効であった。

他剤無効例、一刻も早い効果の必要な重症感染症例、重大な基礎疾患を有する重症例が多かったわりには有効率が高かった。

3. β -lactamase 産生の検討 (Table 1)

症例1の血中の *K. pneumoniae*、症例12の尿中の *S. faecalis*, *P. mirabilis*、症例13の尿中の *P. mirabilis* と *K. pneumoniae* について β -lactamase 産生の有無をしらべた。いずれも産生はなかった。今後 β -lactamase 産生菌が多数病原菌となった時、本剤の真価がより高く評価されると考えられる。

4. 副作用 (Table 1, 2, 3)

下痢が16例中4例にみられた。症例12は尿量が著減す

る位ひどくなり本剤を中止した。症例11と13では本剤投与前より下痢があり、本剤投与後増強したようであったが、本剤のためとは言いきれず、続行しえた。症例10では続行しているうちに下痢は軽快した。薬剤の使用量や血中濃度と下痢出現の間には関係はなかった。

血液、尿などの検査では投与前に異常を示したものは多く、重症感染、重大な基礎疾患によるものであった。本剤による治療後には改善したものが多く、基礎疾患による異常値が更に悪化したものはなかった。

Furosemide を併用した5例 (症例7, 8, 11, 13, 16) で腎機能の悪化はみられなかった。

本剤による考えられる出血傾向はなかった。

5. 血中濃度、尿中濃度 (Table 3, Fig. 1, 2, 3, 4, 5)

(1)腎機能・肝機能ともほとんど異常のない症例 (症例6の7日目、12の2日目、14の9日目など) に本剤2gを12時間ごとに静注した時の血中濃度は SBT で1時間後20~30 μ g/mlで、その後急速に低下し5時間後には検出されなくなり、半減期は約1時間であった。CPZ は1時間後50~60 μ g/ml、その後 SBT よりはゆっくり低下し7時間後には10 μ g/ml以下になり、12時間後にはほとんど検出されなくなり、半減期は約2時間であった。

尿中濃度は尿量により影響されるが (症例12など)、SBT は0~2時間尿で2,000~3,000 μ g/ml、その後急速に低下していくが、6~8時間尿でも100 μ g/ml位の濃度が維持され、0~8時間の尿中排泄は約70~80%であった。CPZ は0~2時間尿で約1,000 μ g/ml、その後 SBT よりは徐々に低下し、6~8時間尿で約100 μ g/mlであり、0~8時間の尿中排泄は約20~30%であった。

(2)腎機能低下による影響: BUN, CR の上昇、Ccr の低下により SBT の血中濃度低下が遅延し、半減期が延長した。CPZ の血中濃度低下は必ずしも遅延しなかったが、遅延するものも少なかった。尿中への SBT, CPZ の排泄量減少は本剤投与後数時間の尿中排泄が低下したものであり、それ以後の尿中排泄はむしろ増加している場合もあった。

(3)肝機能障害等による影響: CPZ の血中濃度低下遅延と半減期の延長を来した症例では GOT, GPT, ALP, T.B., γ -GTP 値の上昇, T.P., ChE 値の低下、色素排泄の低下 (ICG 残存率の増大) がみられた。薬剤濃度測定時にはこれらの臨床検査値が正常であっても、それより1週間位前に異常があり CPZ の排泄遅延のみら

れた例(症例1, 4など)や臨床検査値が異常であったが、その後急速に改善しCPZの排泄遅延のみられなかった例(症例14など)もある。このように肝機能障害等がありCPZの血中濃度低下の遅延がみられた例では尿中へのCPZ排泄量の増加した例もあった(症例1, 3, 4など)。肝機能障害患者にCPZを投与すると尿中排泄が増加するといわれているが、これと同じ理由によると考えられる。^{5, 6, 7)}しかし腎機能が高度低下した例ではCPZ尿中排泄量も減少した(症例10, 13, 16など)。

(4)肝機能障害回復による影響: 症例1は血中より*K. pneumoniae*の検出された重症胆道感染症であった。血清総ビリルビン3.5mg/dlなどの異常値を示しており、とくにCPZの血中濃度低下の遅延があり、CPZの尿中排泄量の増加、SBTの尿中排泄量の低下があった。症状の軽快とともにCPZの尿中排泄量は減少し、正常となった。SBTの尿中排泄量は増加し、正常排泄量を越えた。(Fig. 1)

肝機能障害によるCPZ尿中排泄量の増加がおこる時、SBTの排泄が抑制される。肝機能障害が改善してくると、CPZの尿中排泄が正常まで減少し、SBTの排泄が増加し、一時的に正常排泄量を越えたものと考えられる。

(5)肝性昏睡をおこした肝硬変例での使用: 症例11は肝硬変による重症肝不全に急性腎不全を合併した例である。本剤2gを24時間ごとに投与し、透析日のみ2gを追加投与した症例である。CPZの血中濃度は24時間後も30 μ g/mlと高くなっていったが、16日間の投与中副作用もなく、満足すべき結果が得られた。血液透析による血中濃度変化は著明ではなかった。

(6)尿量著減の影響: 症例12では下痢のため尿量が著減した時、尿中のSBT, CPZ濃度が長時間著明に上昇したが、排泄量は減少した。血中濃度低下は遅延した。検査成績で、血清クレアチニン濃度は不変であった。Ccrは再検しなかったが、ある程度低下していたと考えられる。

(7)使用例における血中・尿中濃度の比較: 実際の使用にあたっては、肝・腎機能を考慮して投与量を決めた。Fig. 3に2g12時間ごとに投与した例と24時間ごとに投与した例の血中、尿中濃度の平均値と範囲を示した。血中濃度は24時間ごとに投与した例がむしろ高値を示している。尿中濃度は24時間ごとの投与例で明らかに低値であった。

(8)Fig. 4に示すごとくCcrが低下するとSBTの血中濃度半減期が延長した。CPZの半減期はCcrと必ずしも関連しなかったが、Ccr低下例でCPZの半減期

が延長したものが少なかった。Fig. 5でみるとSBTの半減期の長い例ではCPZの半減期も長いことが多いようである。これは肝障害、腎障害を合併している場合もあるが、次の理由も考えられる。肝障害のある時CPZの肝からの排泄が阻害され血中濃度半減期が延長し、代償的に尿中への排泄が増加し、この影響をうけてSBTの尿中への排泄が減少するので腎機能障害がないのにSBTの半減期が延長する場合と、腎障害がありSBTの尿中への排泄が阻害され血中濃度半減期が延長し、代償的に肝からの排泄が増加するため、この影響をうけてCPZの肝からの排泄が阻害されるため肝機能障害がないのにCPZの半減期が延長する場合である。

6. 投与方法の検討(Table 4など)

SBT/CPZを肝・腎機能障害のない症例に使うとSBTの方が早く消失してしまうが、SBTの β -lactamaseに対する阻害効果は不可逆的(永久的)であるといわれているので、³⁾CPZの有効濃度が維持されるかぎりこの製剤で充分効果が発揮されると考えられる。

臨床効果、血中濃度、副作用の検討から、肝・腎機能障害がなければ8g/日位の量は安全に使用しうるし、高い濃度を維持する必要のある症例では不可欠である。これに匹敵する血中濃度を得るには肝・腎機能障害に応じてTable 4のように使用するとよいだろう。腎機能障害が強く肝機能障害が軽度の場合はSBTが血中にとどまるが、CPZが早く消失してしまうのでSBT/CPZを減量し、これにCPZを加えて使う方法が合理的であろう。Table 4の()内の数字は併用するCPZのグラム数を示している。重症感染症ではある程度の肝・腎機能障害は合併するはずであるし、重症状態では検査成績上の異常よりも高度の排泄低下がおこることがあるようであるから、十分な注意が必要である。

腎機能低下が高度になると尿中濃度が著減するので、高い尿中濃度を必要とする時はTable 4に示したよりも大量を注意しながら使用する。

文 献

- 1) 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*の抗菌作用について。Chemotherapy 28 (Suppl. 6): 1~13, 1980
- 2) SEKINE, O.; Y. USUDA, T. SHIMIZU, N. AOKI, Y. HIRASAWA & T. AOKI: Serum, urine and bile levels and clinical evaluation of cefoperazone (T-1551). Drugs Exptl. Clin. Res. 7: 209~211, 1981

- 3) ENGLISH, A. R.; J. A. RETSEMA, A. E. GIRARD, J. E. LYNCH & W. E. BARTH: CP-45, 899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: initial bacteriological characterization. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 414~419, 1978
- 4) 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
- 5) CRAIG, W. A. & A. U. GERBER: Pharmacokinetics of cefoperazone: a review. *Drugs* 22 (Suppl. 1) 35~45, 1981
- 6) COCHET, B.; J. BELAIEFF, A. F. ALLAZ, M. RUDHARDT, L. BALANT & J. FABRE: Decreased extrarenal clearance of cefoperazone in hepatocellular disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 11: 389~390, 1981
- 7) MARTI, M. C.; C. FARQUET, J. FABRE & M. RUDHARDT: Pharmacokinetics and biliary excretion of cefoperazone in patients with bile duct drainage. *Infection* 9 (Suppl. 1) S34~S36, 1981

CLINICAL TRIALS AND PHARMACOKINETICS OF SULBACTAM/CEFOPERAZONE

YOSHIMARU USUDA, KAZUYA SAKAI, MASASHI SUZUKI, SHINJI SAKAI,
AKIRA KAMIMURA, TAKASHI DEGUCHI, OSAMU SEKINE, NOBUKI AOKI,
TAKEAKI SHIMIZU, YOSHIHEI HIRASAWA

Shinrakuen Hospital

Sulbactam/Cefoperazone was administered to 16 cases (biliary tract infections 5 cases, two of them with bacteremia; respiratory tract infections 5 cases; urinary tract infections 4 cases). They received a daily dose of 2-4g of Sulbactam/Cefoperazone by intravenous injection over a period of 3-5 or 60 minutes once or twice daily. Two cases were excluded from the evaluation of clinical effect (Case 10 was proved not to be a infectious disease, and Case 16 was prophylactic chemotherapy). Clinical effects of 14 cases were excellent in 10 cases (4 cases of biliary tract infections, 3 cases of respiratory tract infections, 3 cases of urinary tract infections), good in 3 cases (one case of biliary tract infection, 2 cases of respiratory tract infections), and fair in one case of urinary tract infection. Among 16 cases treated with this drug, diarrhea was observed in 4 cases (the drug was discontinued in Case 12). Other serious adverse effects were not observed.

Serum and/or urine levels of sulbactam and cefoperazone were studied in 13 cases during the therapy with Sulbactam/Cefoperazone. Elevation of serum levels and prolongation of serum half-life of sulbactam correlated with the degree of renal dysfunction, and those of cefoperazone correlated more with the degree of hepatic dysfunction than with the degree of renal dysfunction. Urinary excretion of cefoperazone increased in patients with hepatic dysfunction, but that of sulbactam and cefoperazone decreased in parallel with the degree of renal dysfunction. Dosage modification of Sulbactam/Cefoperazone is necessary in patients with hepatic and/or renal dysfunction.