

Salbactam/Cefoperazone 療法の臨床的検討

安達 正則・村山由美子・岡野 玲子
河合美枝子・中野 昌人・滝塚 久志
岡山 謙一・勝 正孝

国立霞ヶ浦病院内科

β -lactamase の inhibitor である salbactam と第3世代の cephem 系抗生物質 cefoperazone との配合剤(1:1)を、呼吸器感染症6例、尿路感染症9例、胆道感染症1例の計16例に投与した。投与量は1回2g 1日2回で、投与期間は4~21日間であり、全例点滴静注で投与した。その結果、呼吸器感染症50%、尿路感染症78%の有効率が得られ、全体での有効率は63%であった。副作用は1例に下痢がみられ、臨床検査値異常は、好中球の減少が1例認められた。

Salbactam/Cefoperazone は β -lactamase inhibitor の salbactam (SBT) と第3世代のセフェム系抗生剤 cefoperazone (CPZ) を1:1に配合した注射用の広域抗菌スペクトラムを有する抗生物質である。CPZ は、*E. coli*、*P. aeruginosa*、*E. cloacae* および *C. freundii* 等の産生する cephalosporinase (CEPase) に対しは安定である¹⁾が、ある種の菌が産生する Penicillinase (PCase) などにより若干加水分解される²⁾。

このCPZの唯一ともいえる弱点を補うため β -lactamaseの作用を不可逆的に阻害する SBT を配合した結果、SBT/CPZ は CPZ の優れた抗菌スペクトラム、抗菌力および安全性はそのままに β -lactamase に対する抵抗力を強化した抗生物質となったわけである。特に CPZ 耐性株に対する 10^8 CFU/ml で測定した時の *in vitro* における抗菌活性の強化は著しく³⁾臨床での有用性が期待されている。このような特色をもつ SBT/CPZ を16例の内科領域の感染症に投与し、本剤の臨床的有用性について検討した。

I. 対象ならびに方法

対象：SBT/CPZ 投与症例はすべて入院例で性別は男性9例、女性7例。年齢は30才から80才で平均65.1才である。

方法：SBT/CPZ は1回2gを生食100mlに溶解し30分かけて1日2回点滴静注を行なった。

原則として投与前後に細菌学検索を行った。細菌の同定は国立霞ヶ浦病院研究検査科、および、順天堂大学臨床病理学教室で行ない、臨床分離株に対する SBT/CPZ の最小阻止濃度 (MIC) と β -lactamase の検索は順天堂大学臨床病理学教室および細菌学教室で行なった。接種菌量は 10^8 CFU/ml と 10^6 CFU/ml とした。

効果の判定は臨床所見と細菌学的検査の結果にもとづ

いて行なった。臨床的に感染によると思われる諸症状が消失し菌の消失が確認された場合を著効または有効とし、臨床症状の改善がみられず菌の消失をみたものはやや有効とし、臨床症状の改善もみられず、菌消失もない場合を無効と判定した。尿路感染症については UTI 薬効評価基準に基づいてその臨床効果を判定した⁴⁾。

II. 成績

SBT/CPZ 投与症例16例について Table 1 に示した。症例1から3までは肺炎の症例で、症例2は肺嚢胞に感染をおこした症例であるが、胸部X線の陰影は改善し、起炎菌は消失したが、臨床症状の改善がみられずやや有効と判定した。症例3は *S. pneumoniae* が分離された糖尿病を基礎疾患とする症例であるが、*S. pneumoniae* から *Acinetobacter* に菌交代をおこし臨床症状の改善もみられず無効と判定された。

症例4、5は肺膿瘍の症例である。症例4は肺分画症に感染を合併した例で肺膿瘍の再発例である。臨床症状は乏しく全身状態もよいが、胸X-P上、肺陰影の改善もみられず、起炎菌も *S. marcescens* から *P. aeruginosa* へと菌交代をおこしており無効と判定された。この症例は後に当院呼吸器外科で手術を行ない完治している。症例5は77才と高齢で糖尿病を基礎疾患にもつ compromised host である。臨床症状および胸X-Pの改善も著明であったが起炎菌が同定できなかった。現在でも経過がよく外来で follow up している (Fig. 1)。症例6は胃肉腫の例で気管支炎を合併した例である。症例7から15までは膀胱炎の症例で、9例中7例が著効または有効であった。症例16は胆道の悪性腫瘍が閉塞性病変をきたしたため、感染成立した例であるが奏効しなかった。以上16例について感染症部位別に SBT/CPZ 療法の効

Table 1 Clinical summary of 16 cases treated with SBT/CPZ

Case No.	Age & Sex	Diagnosis	Underlying Disease	Bacteria isolated						Dose (g/day)	Treatment Duration (days)	Clinical Result	Adverse Effect
				Before	CPZ	SBT/CPZ	MIC (10 ⁶ CFU/ml)	β -lac-tamase	After				
1	54M	Pneumonia	Cor. pulmonale	/	/	/	/	/	/	4	16	Good	-
2	71M	Pneumonia	Lung cyst.	<i>P. morgantii</i>	-	-	-	-	(-)	4	7	Faor	-
3	70M	Pneumonia	Diabetes	<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0.045	≤ 0.045	≤ 0.045	-	<i>Acinetobacter</i>	4	4	Poor	-
4	30F	Lung abscess	Pulm. sequestration	<i>S. marcescens</i>	-	-	-	-	<i>P. aeruginosa</i>	4	21	Poor	Neutropenia
5	77M	Lung abscess	Diabetes	/	/	/	/	/	/	4	21	Good	-
6	60M	Brorchitis	Sarcoma of the stomach	<i>S. pneumoniae</i>	-	-	-	-	(-)	4	12	Good	-
7	70M	Cystitis	Diabetes	<i>S. aureus</i>	3.12	3.12	3.12	+	/	4	4	Poor	-
8	80F	Cystitis	Emphysema	<i>E. coli</i>	0.19	≤ 0.045	≤ 0.045	-	(-)	4	5	Excellent	-
9	67M	Cystitis	Diabetes	<i>E. cloacae</i>	1.56	1.56	1.56	+	(-)	4	4	Good	-
10	80F	Cystitis	None	<i>S. faecalis</i>	≤ 0.045	≤ 0.045	≤ 0.045	-	<i>S. faecalis</i>	4	3	Poor	Diarrhea
11	65F	Cystitis	Biliary tract infection	<i>K. pneumoniae</i>	0.19	≤ 0.045	≤ 0.045	-	(-)	4	4	Good	-
12	71F	Cystitis	Menier's disease	<i>S. faecalis</i>	3.12	3.12	3.12	-	(-)	4	4	Good	-
13	79F	Cystitis	Subarachnoid hemorrhage	<i>K. pneumoniae</i>	≤ 0.045	0.09	0.09	-	(-)	4	4	Excellent	-
14	55M	Cystitis	Diabetes	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	(-)	4	4	Good	-
15	49M	Cystitis	Liver cirrhosis ASD	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	(-)	4	4	Excellent	-
16	63F	Biliary tract infection	CA of the biliary tract	/	/	/	/	/	/	4	4	Poor	-

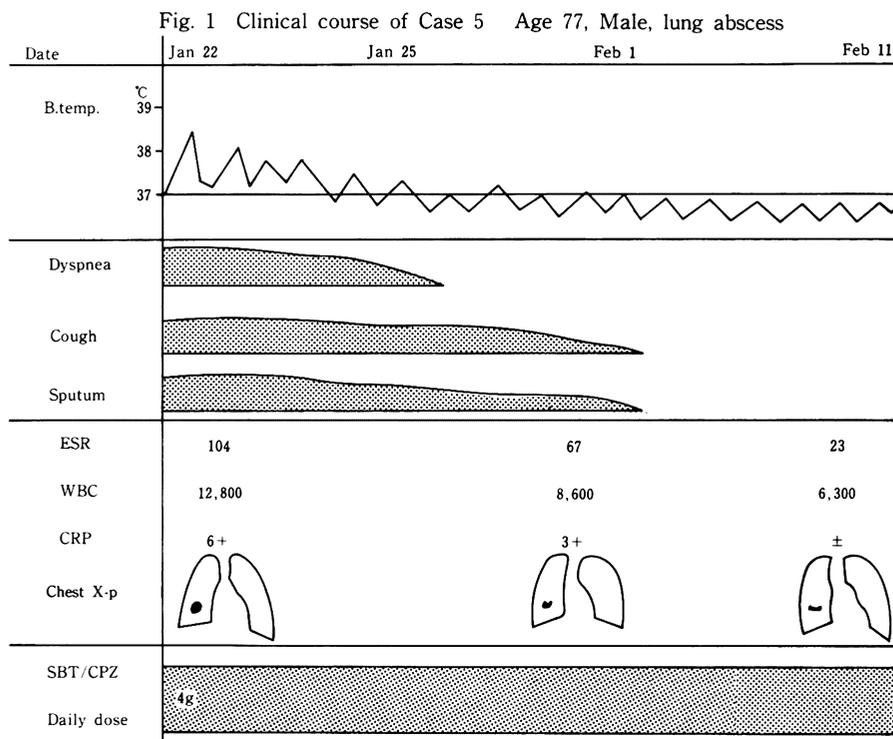


Table 2 Clinical efficacy of SBT/CPZ in medical infections

Infections	No.	% Success
All infections	10/16	63
Respiratory tract infections	3/6	50
Bronchitis	1/1	100
Pneumonia	1/3	33
Lung abscess	1/2	50
Urinary tract infection		
Cystitis	7/9	78
Biliary tract infection	0/1	0

果をまとめたのが Table 2 である。呼吸器感染症は 6 例中 3 例が有効で有効率 50%，尿路感染症は 9 例中 7 例が著効または有効で 78% の有効率であった。全体の有効率は 16 例中 10 例で 63% であった。

SBT/CPZ の臨床分離株に対する抗菌力は優れており MIC は ≤ 0.045 から 3.12 の間にあるものが多かった。

副作用は下痢が 1 例にみられた。この症例は 80 才の女性で投与翌日より下痢が出現し、3 日目投与中止したところ下痢は軽快した。また、臨床検査値の異常は 1 例に好

中球の減少がみられた。この症例は 30 才の女性で投与前 $4192/\text{mm}^3$ あった好中球が投与後 $687/\text{mm}^3$ と著明に減少。Follow up の検査では回復していたのでおそらく本剤によるものと考えられる。

その他の検査値への影響は原疾患や基礎疾患によるものを除くと、SBT/CPZ 投与によるものと考えられるものは認めなかった。

III. ま と め

今回、我々は呼吸器感染症 6 例、尿路感染症 9 例、胆

道感染症1例の計16例に SBT/CPZ 1日4g(分2)で4~21日間の投与を行なった。

呼吸器感染症では50%(3/6)、尿路感染症には78%(7/9)の有効率を得た。全症例に対する有効率は63%であった。

また原因菌の検討が可能であった症例は13例で、MIC、 β -lactamase の測定まで行なったものは8例であった。細菌学的検討では、分離された13株のうち2株を除き全株 SBT/CPZ の投与により消失した。また投与後2例に交代菌が出現した。

副作用については1例に下痢がみられたが、投与中止により消失した。また臨床検査異常は1例に好中球の減少がみられたが、投与終了後回復した。他の症例については、特に副作用、臨床検査異常は認められなかった。以上臨床効果および副作用の検討から、本剤は臨床的に十分価値があるものと考えられる。

文 献

- 1) MITSUHASHI, S. et al: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of cefoperazone. Clin. Ther. 3 : 1~13, 1980
- 2) YU, P. K. W. & J. A. WASHINGTON II : Bacteriocidal activity of cefoperazone with CP-45,899 against large inocula of β -lactamase-producing *Haemophilus influenzae*. Antimicrob. Agents Chemother. 20 : 63~65, 1981
- 3) LYNCH, J. E. et al: Influence of sulbactam(CP-45,899) on the activity of cefoperazone under conditions simulating human pharmacokinetics. Presented to 21st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago Illinois, 4~6 Nov. 1981
- 4) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準(第二版)。Chemotherapy 28 : 321~341, 1980

CLINICAL STUDIES ON SULBACTAM/CEFOPERAZONE

MASANORI ADACHI, YUMIKO MURAYAMA, REIKO OKANO, MIEKO KAWAI,
MASATO NAKANO, HISASHI TAKIZUKA, KENICHI OKAYAMA and MASATAKA KATSU
Department of internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

Sulbactam, a new β -lactamase inhibitor, was an irreversible inhibitor of several bacterial penicillinase and cephalosporinase. Clinical effects on combination of sulbactam and cefoperazone(SBT/CPZ) were investigated and following results were obtained.

SBT/CPZ was administrated by intravenous drip infusion to 6 patients of RTI, 9 patients of UTI, 1 patient of BTI. And 2 grams of SBT/CPZ was administrated twice a day for 4 to 21 days. Clinical efficacy rate was 63% in 16 patients. As side effects, diarrhea was observed in 1 patient, and neutropenia was observed in other 1 patient.