

臨床分離各種病原細菌に対する Cefoperazone と Sulbactam の併用効果についての試験管内実験

小酒井 望

順天堂大学医学部臨床病理学教室

小栗 豊子

同 附属順天堂医院中央臨床検査室

私どもは Cefoperazone (CPZ) と β -lactamase inhibitor の Sulbactam (SBT) の併用効果を、臨床材料分離の各種病原細菌、すなわち *Staphylococcus*, *Streptococcus faecalis*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae*, プドウ糖非発酵グラム陰性桿菌群, *Bacteroides* を用いて、試験管内で検討した。

1. グラム陽性球菌, *H. influenzae* を除く菌種では、とくに CPZ の MIC の大きい菌株において併用効果が認められ、CPZ の抗菌力は SBT の添加によって増強された。
2. 一部の菌株で β -lactamase 産生の有無をしらべたが、産生株の大部分で CPZ の抗菌力が SBT で増強された。
3. 接種菌液は 10^8 CFU/ml と 10^6 CFU/ml の 2 種類を用いたが、接種菌量の多い方で、併用効果が顕著に認められた。

最近 β -lactam 系抗菌薬の開発が盛んであるが、一方これらに耐性の菌の増加も著しい。そしてこれら β -lactam 剤耐性菌の多くは β -lactamase を産生している。そこで β -lactam 剤と β -lactamase 阻害剤の併用が考えられるようになった。私どもは Cefoperazone (CPZ) と β -lactamase 阻害剤の 1 つである Sulbactam (SBT) の併用効果を *in vitro* で実験した。

I. 実験材料および方法

1. 実験 I

下記の菌株について、CPZ の 2 倍希釈濃度段階のそれぞれに、SBT の 2 倍希釈濃度段階のそれぞれを組み合わせ、併用効果の有無、程度を観察した。

(1) 供試菌株及び薬剤

順天堂医院中央臨床検査室で、主として 1981 年に各種臨床材料から分離された、CPZ に大きい MIC を示す *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morgani*, *Proteus inconstans*, *Proteus rettgeri* および *Bacteroides* を用いた。

本試験の薬剤については力価の明らかな標準品を使用した。

(2) 実験方法

Heart infusion agar (栄研) に、CPZ の $200\mu\text{g/ml}$ よりの 2 倍希釈濃度段階に、SBT の同じく $200\mu\text{g/ml}$ よりの 2 倍希釈濃度段階の各濃度が組み合わされるよ

うにして、被検菌の 10^8 CFU/ml 菌液をマイクロプランターで接種し、 37°C 24 時間後に成績を判定した。但し *Bacteroides* の場合は GAM agar (ニッスイ) を用い、ガスケット法で嫌氣的環境を作り、 37°C 24 時間後に成績を判定した。

2. 実験 II

下記の菌株について、CPZ と SBT を等量に加えたものと、CPZ, SBT 単独の抗菌力を比較した。一部の菌では Cefoxitin (CFX) とも比較した。

(1) 供試菌株及び薬剤

1981 年 11 月から 1982 年 5 月までに、SBT/CPZ の open study に参加した各研究施設から送られた臨床分離株および私どもの検査室での分離株を用いた。グラム陽性球菌からグラム陰性桿菌に到る各種菌株が含まれる。

本試験の薬剤については力価の明らかな標準品を使用した。

(2) 実験方法

Heart infusion agar (栄研) に CPZ と SBT の 1 : 1 混合、CPZ, あるいは CFX を $800\mu\text{g/ml}$ から 2 倍希釈濃度段階に含有させた。SBT/CPZ 混合の場合の濃度は、その濃度の $1/2$ が両剤の各々の濃度である。*H. influenzae* の場合のみは、ウマ脱線維素血液を 5% の割合に上記培地に加えたチョコレート寒天を用いた。なお接種菌液は 10^8 CFU/ml と 10^6 CFU/ml の 2 種類と

Table 1 Effects of SBT on MIC of 22 strains of *Citrobacter freundii*

Strain No.	MIC		MIC of CPZ with SBT added at the following concentration ($\mu\text{g/ml}$)							
	SBT alone	CPZ alone	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
1	200	>400	12.5	12.5	12.5	12.5	6.25	6.25	6.25	≤ 0.78
2	400	>400	>400	400	400	400	400	400	400	200
3	50	100	100	100	50	50	12.5	≤ 0.78		
4	100	12.5	3.13	3.13	3.13	1.56	≤ 0.78			
5	100	50	50	50	50	25	12.5	6.25	≤ 0.78	
6	50	200	200	200	200	100	25	6.25	≤ 0.78	
7	50	200	200	200	200	100	50	12.5	≤ 0.78	
8	100	100	12.5	12.5	12.5	6.25	6.25	≤ 0.78		
9	100	50	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25	1.56	≤ 0.78	
10	100	400	400	400	200	200	100	50	≤ 0.78	
11	>400	>400	>400	>400	>400	>400	400	400	400	400
12	100	25	6.25	6.25	3.13	3.13	3.13	3.13	1.56	≤ 0.78
13	100	100	100	100	100	50	25	12.5	≤ 0.78	
14	100	25	12.5	12.5	12.5	6.25	1.56	1.56	≤ 0.78	
15	200	200	25	25	25	25	12.5	12.5	1.56	≤ 0.78
16	50	200	6.25	6.25	6.25	3.13	1.56	1.56	≤ 0.78	
17	50	50	25	25	25	25	6.25	3.13	≤ 0.78	
18	100	12.5	6.25	6.25	3.13	3.13	3.13	1.56	≤ 0.78	
19	200	>400	50	50	50	25	25	25	12.5	≤ 0.78
20	200	>400	50	50	50	50	25	25	12.5	≤ 0.78
21	200	>400	100	50	50	50	50	50	50	12.5
22	50	100	50	50	50	50	25	6.25	≤ 0.78	

Inoculum size: one loopful of 10^8 CFU/ml

し、マイクロプランターで接種し、 37°C 24時間後に成績を判定した。

II. 実験結果

1. 実験 I

C. freundii 22株についての成績は、Table 1 に示すごとく、CPZ 高度耐性株 (MIC > 400 $\mu\text{g/ml}$) の 2 株を除けば、SBT の添加により CPZ の抗菌力が著しく増強されるのが認められた。

P. mirabilis 12株 (Table 2), *P.morganii* 6 株 (Table 3), *P. inconstans* 4 株 (Table 4), *P. rettgeri* 12株 (Table 5) においても、菌株により多少の差はあるが、SBT の添加により CPZ の抗菌力は著しく増強された。

Bacteroides 25株についての成績は、Table 6 のごとく、SBT の添加によって、CPZ の抗菌力が著しく増強された。

2. 実験 II

Open study により各研究施設から私どもの検査室へ集められた菌株について、SBT/CPZ, CPZ, CFX の

抗菌力を検査した成績は、Table 7, 8 のごとくである。Table 7 は 10^8 CFU/ml 菌液を用いた場合、Table 8 は 10^6 CFU/ml 菌液を用いた場合である。

S. aureus, *S. epidermidis* と *S. faecalis* については、Fig. 1 および Fig. 2 でも明らかのように、SBT/CPZ の抗菌力は CPZ 単独と比べて顕著な差はなく、*S. faecalis* では CPZ に比べて 1 段階程度抗菌力が劣る株が多かった。すなわち SBT による CPZ の抗菌力の増強は見られなかった。

E. coli 以下のグラム陰性桿菌については Fig. 3 から Fig. 12 まででも明らかのように、一般に CPZ の MIC の大きい菌株において、SBT による CPZ の抗菌力の増強が顕著であった。そして 10^8 CFU/ml 菌液接種の方が、抗菌力の増強がより明らかに認められた。

ここで *E. coli* 以下のグラム陰性桿菌について β -lactamase 産生の有無をしらべ、 β -lactamase 産生と SBT の抗菌力増強との関係をしらべた。 β -lactamase 産生は PCG を基質としたアシドメトリーによる β -lactamase 検出ディスクを用いた。但し *Proteus* 属では発色セファ

Table 2 Effects of SBT on MIC of 12 strains of *Proteus mirabilis*

Strain No.	MIC		MIC of CPZ with SBT added at the following concentration ($\mu\text{g/ml}$)						
	SBT alone	CPZ alone	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
1	100	>200	12.5	12.5	3.13	1.56	≤ 0.78		
2	100	50	6.25	6.25	1.56	1.56	1.56	≤ 0.78	
3	100	25	12.5	3.13	1.56	1.56	1.56	≤ 0.78	
4	100	>200	6.25	6.25	6.25	1.56	≤ 0.78		
5	100	50	3.13	3.13	1.56	1.56	1.56	≤ 0.78	
6	100	>200	50	6.25	3.13	3.13	1.56	1.56	≤ 0.78
7	100	>200	6.25	6.25	3.13	1.56	≤ 0.78		
8	50	>200	12.5	6.25	3.13	1.56	1.56	≤ 0.78	
9	100	>200	6.25	6.25	3.13	1.56	1.56	≤ 0.78	
10	100	12.5	3.13	1.56	≤ 0.78				
11	100	>200	25	25	12.5	3.13	≤ 0.78		
12	100	>200	12.5	6.25	3.13	1.56	1.56	1.56	≤ 0.78

Inoculum size: one loopful of 10^8 CFU/mlTable 3 Effects of SBT on MIC of 6 strains of *Proteus morganii*

Strain No.	MIC		MIC of CPZ with SBT added at the following concentration ($\mu\text{g/ml}$)						
	SBT alone	CPZ alone	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
1	100	50	50	25	25	12.5	1.56	≤ 0.78	
2	100	100	50	50	50	25	3.13	≤ 0.78	
3	100	>400	100	50	50	50	12.5	1.56	≤ 0.78
4	100	>400	50	25	6.25	3.13	3.13	1.56	≤ 0.78
5	100	>400	100	50	50	50	25	3.13	1.56
6	100	12.5	6.25	3.13	3.13	1.56	1.56	1.56	≤ 0.78

Inoculum size: one loopful of 10^8 CFU/mlTable 4 Effects of SBT on MIC of 4 strains of *Proteus inconstans*

Strain No.	MIC		MIC of CPZ with SBT added at the following concentration ($\mu\text{g/ml}$)						
	SBT alone	CPZ alone	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
1	50	100	50	25	25	25	12.5	6.25	≤ 0.78
2	100	50	50	50	50	50	50	25	12.5
3	50	25	25	25	25	25	12.5	1.56	≤ 0.78
4	100	>200	>200	50	50	25	12.5	6.25	≤ 0.78

Inoculum size: one loopful of 10^8 CFU/ml

Table 5 Effects of SBT on MIC of 12 strains of *Proteus rettgeri*

Strain No.	MIC		MIC of CPZ with SBT added at the following concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
	SBT alone	CPZ alone	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400
1	100	100	12.5	6.25	6.25	3.13	1.56	≤ 0.78				
2	100	100	6.25	6.25	3.13	1.56	≤ 0.78					
3	400	>200	200	200	200	100	100	100	100	100	12.5	≤ 0.78
4	100	200	25	25	12.5	12.5	12.5	6.25	≤ 0.78			
5	200	>200	25	25	12.5	3.13	3.13	1.56	≤ 0.78			
6	400	>200	200	100	100	100	50	50	25	6.25	≤ 0.78	
7	200	>200	200	25	12.5	12.5	6.25	1.56	≤ 0.78			
8	100	200	6.25	3.13	1.56	≤ 0.78						
9	200	200	12.5	12.5	6.25	3.13	≤ 0.78					
10	100	100	12.5	12.5	6.25	3.13	≤ 0.78					
11	400	50	3.13	3.13	3.13	3.13	1.56	1.56	≤ 0.78			
12	400	400	100	100	50	50	50	25	3.13	1.56	≤ 0.78	

Inoculum size: one loopful of 10^8 CFU/mlTable 6 Effects of SBT on MIC of 25 strains of *Bacteroides*

Strain No.	MIC		MIC of CPZ with SBT added at the following concentration ($\mu\text{g/ml}$)							
	SBT alone	CPZ alone	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25		
1	12.5	>400	12.5	6.25	1.56	≤ 0.78				
2	25	50	12.5	12.5	12.5	6.25	3.13	≤ 0.78		
3	12.5	>400	3.13	3.13	1.56	≤ 0.78				
4	25	200	25	12.5	12.5	6.25	≤ 0.78			
5	25	50	12.5	12.5	12.5	6.25	≤ 0.78			
6	12.5	6.25	1.56	1.56	1.56	1.56	≤ 0.78			
7	25	50	12.5	12.5	12.5	12.5	3.13	≤ 0.78		
8	25	>400	50	50	50	25	≤ 0.78			
9	12.5	50	1.56	≤ 0.78						
10	12.5	100	1.56	≤ 0.78						
11	12.5	400	3.13	3.13	≤ 0.78					
12	12.5	200	25	12.5	6.25	3.13	≤ 0.78			
13	25	>400	25	25	6.25	3.13	≤ 0.78			
14	12.5	400	1.56	1.56	1.56	≤ 0.78				
15	12.5	>400	12.5	12.5	1.56	≤ 0.78				
16	12.5	>400	12.5	1.56	1.56	≤ 0.78				
17	12.5	200	12.5	12.5	12.5	3.13	≤ 0.78			
18	12.5	>400	6.25	6.25	1.56	≤ 0.78				
19	25	200	25	25	12.5	6.25	≤ 0.78			
20	25	50	12.5	12.5	12.5	6.25	≤ 0.78			
21	12.5	>400	12.5	12.5	6.25	3.13	≤ 0.78			
22	25	200	12.5	12.5	1.56	1.56	≤ 0.78			
23	12.5	>400	3.13	1.56	≤ 0.78					
24	25	200	25	12.5	12.5	6.25	≤ 0.78			
25	12.5	>400	25	25	6.25	≤ 0.78				

Inoculum size: one loopful of 10^8 CFU/ml

Table 7 Susceptibility of various clinically isolated pathogens

Pathogen	No. of Strains	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														
			≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800
<i>S. aureus</i>	10	SBT/CPZ						1	3	1	3	1	1				
		CPZ						1	2		3	1	1		1	1	
		CFX						2		3	3	1		1			
<i>S. epidermidis</i>	20	SBT/CPZ					3	2	7	3	2	1		2			
		CPZ				2	2	5	5	2	1	1			2		
		CFX					3	5		3	4	3		1			1
<i>S. faecalis</i>	33	SBT/CPZ				1	1			1	9	16	5				
		CPZ				2				7	18	6					
		CFX					1		1					1	22	5	3
<i>H. influenzae</i>	8	SBT/CPZ	7	1													
		CPZ	7	1													
		CFX					2	3	2								
<i>E. coli</i>	61	SBT/CPZ	6	15	13	11	8	4	3	1							
		CPZ	22	12	1	4	2	5	7	1	4	1			1		1
		CFX				2	11	32	11	4							
<i>Klebsiella</i>	40	SBT/CPZ	1	3	15	4	3	5	2	1	1	2	2				1
		CPZ	1	11	5	6	3	1		2	5			2	3		1
		CFX					4	20	6	5	4	1					
<i>Enterobacter</i>	27	SBT/CPZ		1	6	4	1	2	1	1	5	2	1	2		1	
		CPZ		5	5	3			2	1		2	3	2			4
		CFX			1			1	1		2		4	1	7	6	4
<i>Serratia</i>	98	SBT/CPZ					3	2	2	13	29	24	14	9	2		
		CPZ					3	3	2	2	5	19	18	16	14	5	11
		CFX								2	3	19	15	23	18	6	12
<i>Citrobacter</i>	22	SBT/CPZ	1	1				1	1	2	5	4	7				
		CPZ	2						1	1	1		6	3	7		1
		CFX						2					1	2	1	9	7
<i>P. mirabilis</i>	20	SBT/CPZ	1			2	9	5	2	1							
		CPZ	1		2	7	6	1			1		1	1			
		CFX			1			8	6	4	1						
Other <i>Proteus</i>	30	SBT/CPZ	1	1	1	4	5	5	4	4	4	1					
		CPZ	2	1	2	3	2	3	1	7	4	2		1	1	1	
		CFX	1					5	7	4	4	1	3	1	3	1	
<i>P. aeruginosa</i>	89	SBT/CPZ					2	6	13	31	19	18					
		CPZ					4	9	30	15	21	4	3	2			1
		CFX					1	1							4	3	80
<i>P. cepacia</i>	18	SBT/CPZ				1			7	4	4	1	1				
		CPZ							5	3	5	3	2				
		CFX										3	11	3	1		
Other glucose non-fermentative gram (-) rods	32	SBT/CPZ				3	3	6		6	5	3	2	2		1	1
		CPZ						2	2	1	6	9	5	2	2		3
		CFX		1			1		1		2	4	7	4	8	2	2

Inoculum size: one loopful of 10^8 CFU/ml

Table 8 Susceptibility of various clinically isolated pathogens

Pathogen	No. of Strain	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)															
			≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800	
<i>S. aureus</i>	10	SBT/CPZ				1	1	2	3	1	2							
		CPZ						2	1	4	1	1		1				
		CFX							3		5	2						
<i>S. epidermidis</i>	20	SBT/CPZ					5	6	6	1		1	1					
		CPZ			1	2	8	5	2						2			
		CFX				1	5	2	6	2	2	1					1	
<i>S. faecalis</i>	33	SBT/CPZ		1			1				1	15	15					
		CPZ	1		1						14	14	3					
		CFX					1	1							1	25	2	3
<i>H. influenzae</i>	8	SBT/CPZ	8															
		CPZ	8															
		CFX					4	3	1									
<i>E. coli</i>	61	SBT/CPZ	20	11	12	12	3	3										
		CPZ	33	9	6	7	2	4										
		CFX			1	4	35	19	2									
<i>Klebsiella</i>	40	SBT/CPZ	6	12	6	4		5	2	3	1						1	
		CPZ	20		3	5	2	1	4		1	1	2					1
		CFX					20	10	4	2	3	1						
<i>Enterobacter</i>	27	SBT/CPZ	3	2	5	2	3	1	1	2	4		2	1			1	
		CPZ	6	5	1	1	2	2		1	2	2	2	2	1			
		CFX			1		1		1		2	3	4	4	7	3	1	
<i>Serratia</i>	98	SBT/CPZ			2	2	1	3	8	31	18	20	8	5				
		CPZ		1	1	3	1	3	6	12	20	31	11	8			1	
		CFX							1	3	8	15	24	20	13	2	12	
<i>Citrobacter</i>	22	SBT/CPZ	1	1				4		6	2	7	1					
		CPZ	2					3	1	1	5	5	3			2		
		CFX					2					1			4	4	5	6
<i>P. mirabilis</i>	20	SBT/CPZ	1		1	10	5	2		1								
		CPZ	1		9	7			1	2								
		CFX			1		4	11	3	1								
Other <i>Proteus</i>	30	SBT/CPZ	1	1	3	5	6	7	2	3	2							
		CPZ	2	2	5	1	5	7	3	4	1							
		CFX	1				5	7	2	5	2	3	1	1	3			
<i>P. aeruginosa</i>	89	SBT/CPZ			1		4	10	27	18	22	7						
		CPZ		1		2	7	29	17	13	12	5	3					
		CFX					2							1	1	4	11	70
<i>P. cepacia</i>	18	SBT/CPZ			1	2	1	3	4	5	2							
		CPZ			1		2	1	6	6	1	1						
		CFX								1		6	10	1				
Other glucose non-fermentative gram (-) rods	32	SBT/CPZ			1	7	4	3	5	3	3	2	2			1	1	
		CPZ				2	1	3	3	7	5	6	3					2
		CFX		1			1	2			1	8	6	2	7	2	2	

Inoculum size: one loopful of 10^6 CFU/ml

Fig. 1 Susceptibility of 30 strains of *Staphylococcus*

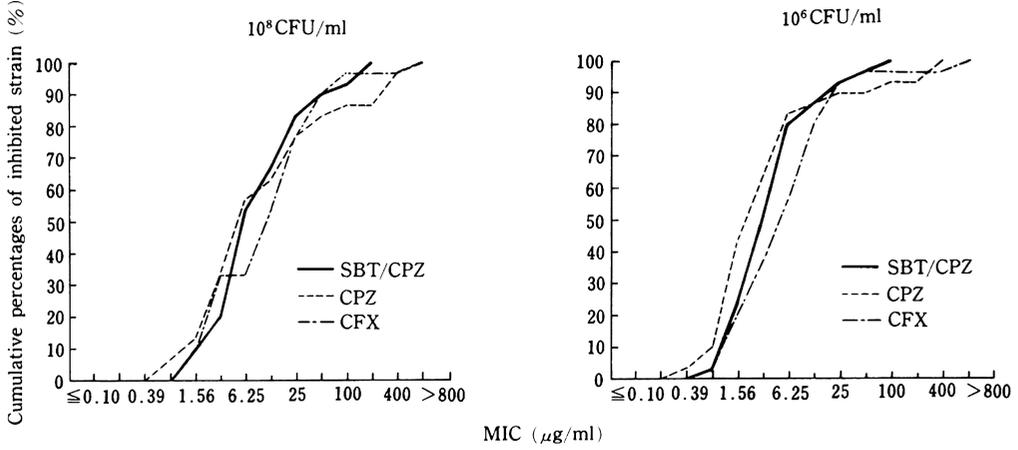


Fig. 2 Susceptibility of 33 strains of *Streptococcus faecalis*

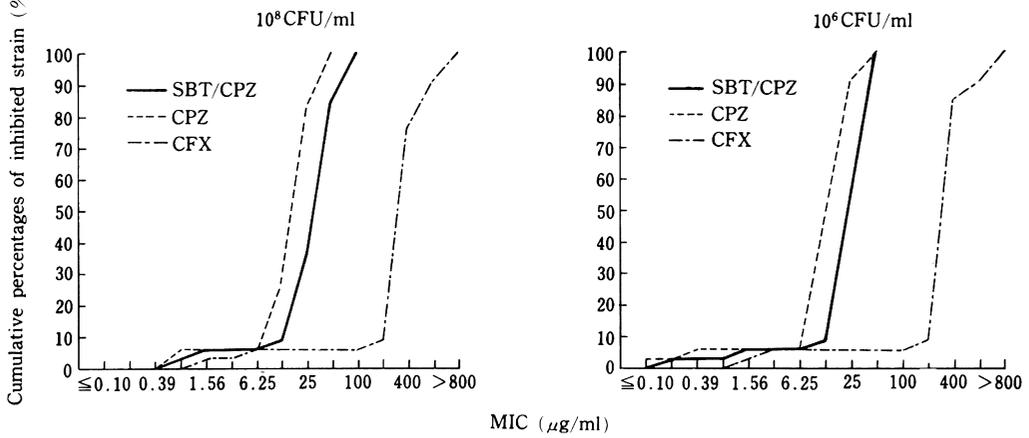


Fig. 3 Susceptibility of 61 strains of *E. coli*

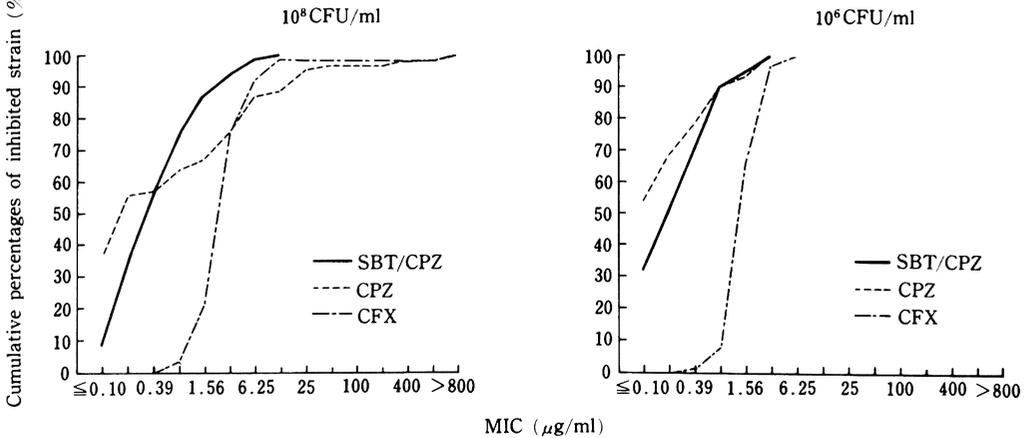


Fig. 4 Susceptibility of 40 strains of *Klebsiella*

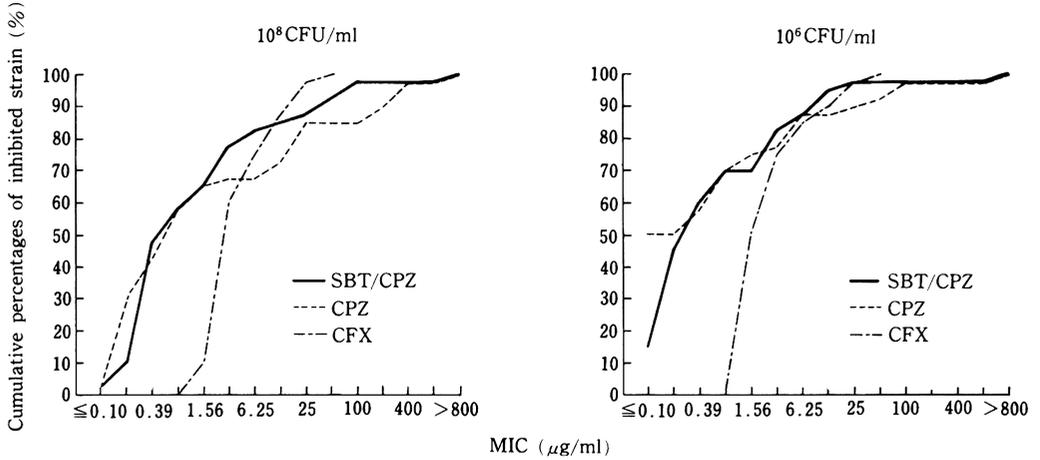


Fig. 5 Susceptibility of 27 strains of *Enterobacter*

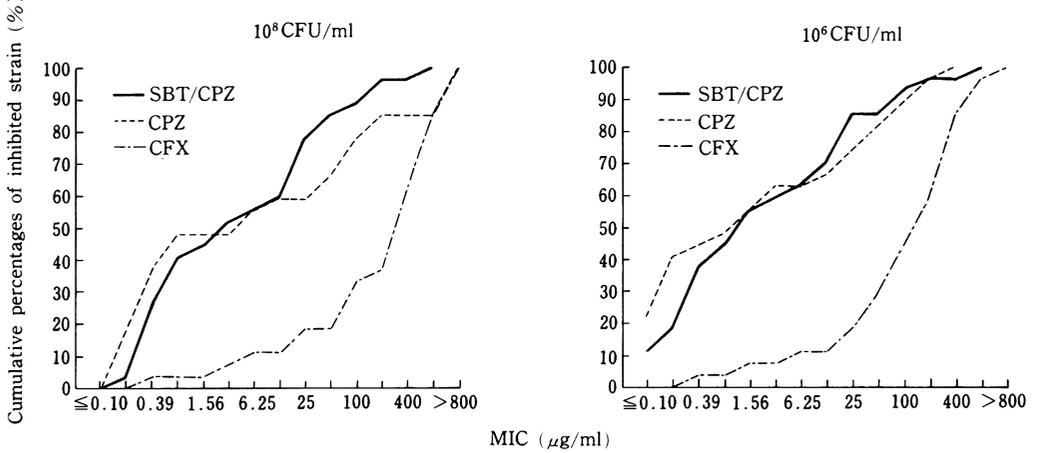


Fig. 6 Susceptibility of 98 strains of *Serratia*

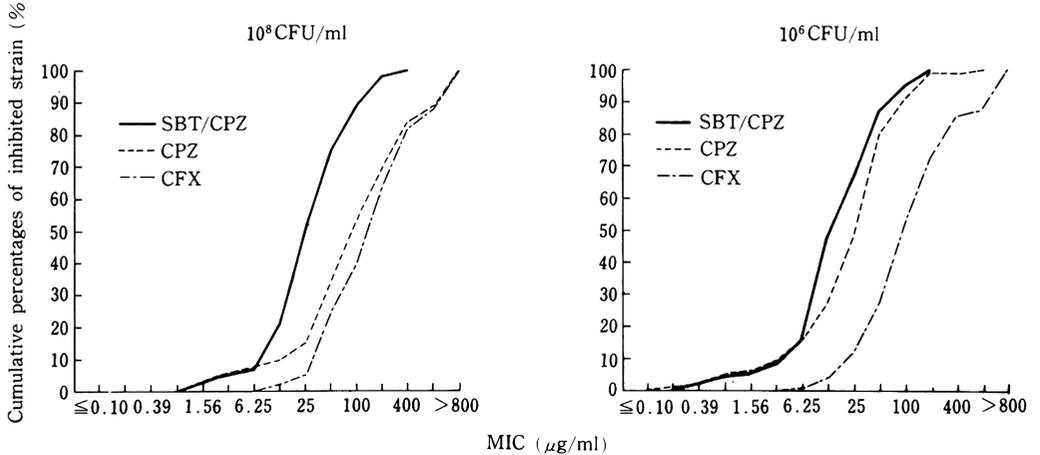


Fig. 7 Susceptibility of 22 strains of *Citrobacter*

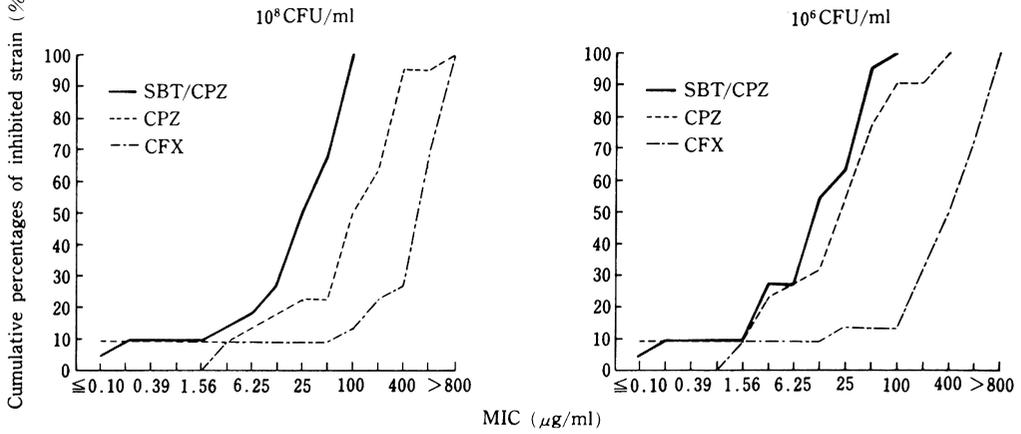


Fig. 8 Susceptibility of 20 strains of *P. mirabilis*

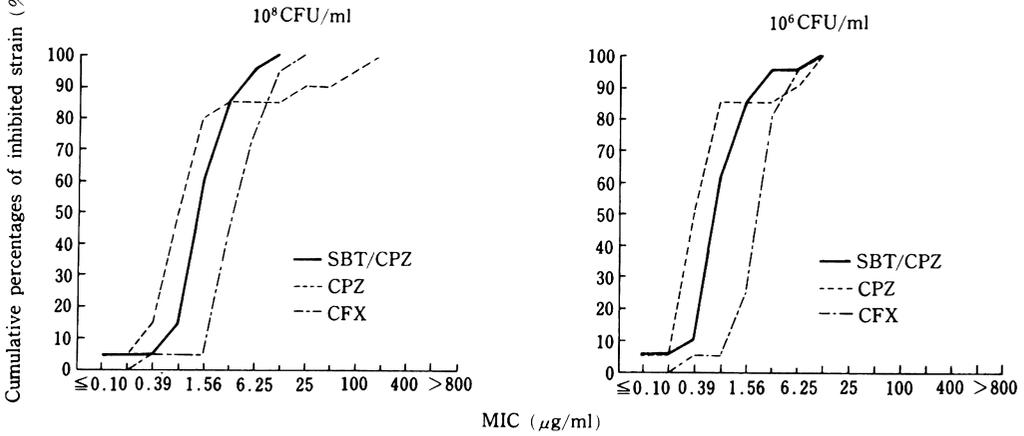


Fig. 9 Susceptibility of 30 strains of Other *Proteus*

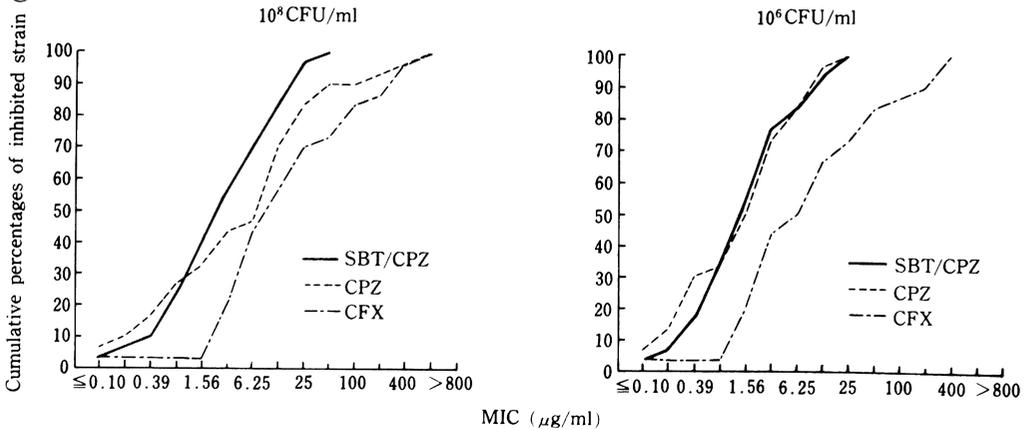


Fig. 10 Susceptibility of 89 strains of *P. aeruginosa*

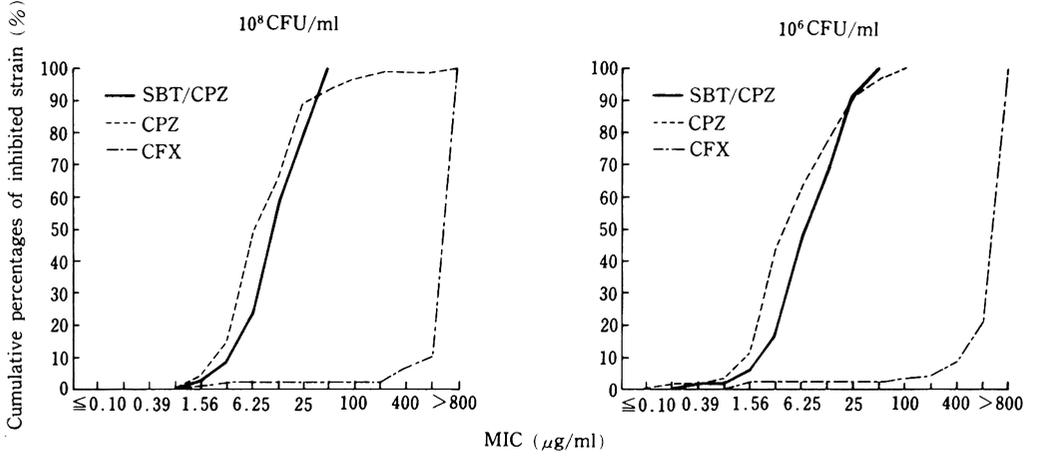


Fig. 11 Susceptibility of 18 strains of *P. cepacia*

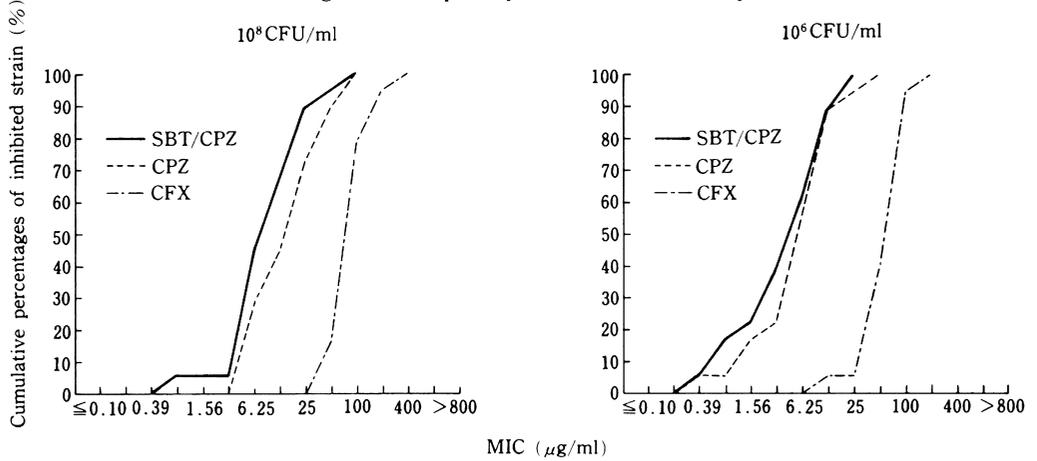
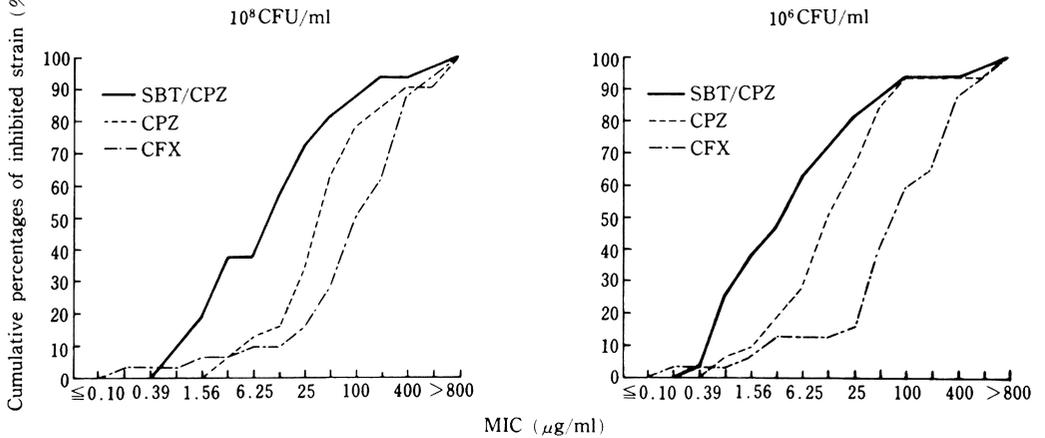


Fig. 12 Susceptibility of 32 strains of Other glucose non-fermentative gram negative rods



ロスポリンディスクを用いた。そして β -lactamase産生とSBTのCPZ抗菌力の増強の有無を、SBT/CPZとCPZのMICの相関でみると、Fig. 13からFig. 17にみられるごとく、菌種によって差があるが、SBTの添加によってCPZの抗菌力が増強される菌株の大部分が、

β -lactamase産生株であった。

次に私どもの検査室で分離した *H. influenzae* とブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌（非発酵菌）について、SBT/CPZとCPZの抗菌力を比較した結果がTable 9、10である。

Table 9 Susceptibility of *H. influenzae* and glucosnon-fermentative gram-negative bacilli isolated clinically.

Pathogen	No. of Strains	Drugs	MIC (μ g/ml)																
			≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
<i>H. influenzae</i>	134	SBT/CPZ	13	9	52	32	12	8	5		1	1	1						
		CPZ	1	12	53	35	14	5	4	2	1	5	1			1			
<i>P. cepacia</i>	134	SBT/CPZ										1	5		3	31	92	1	1
		CPZ												3	5	2	45	61	18
<i>Pseudomonas</i> spp.	33	SBT/CPZ									2	5	4	5	5	6	5		1
		CPZ								1	2		7	4	11	3	1	2	2
<i>A. anitratus</i>	102	SBT/CPZ								4	27	46	12	5		2	4	1	1
		CPZ										2	6	15	32	18	11	18	
<i>A. lwoffii</i>	24	SBT/CPZ						4	11	3	4	1			1				
		CPZ								1		1	5	4	5	5	1	2	
<i>Comamonas</i>	4	SBT/CPZ													1	2			1
		CPZ													1		2		1
<i>Moraxella</i>	4	SBT/CPZ					2		1	1									
		CPZ					1		1	1		1							
<i>A. xylosoxidans</i>	3	SBT/CPZ									1		1	1					
		CPZ								1		1	1						
<i>Agrobacterium</i>	2	SBT/CPZ												1		1			
		CPZ												1					1
<i>Xanthomonas</i>	2	SBT/CPZ										1		1					
		CPZ												1	1				
<i>Alcaligenes</i>	8	SBT/CPZ									1	4	1	2					
		CPZ									4	1	1	1		1			
<i>Flavobacterium</i> spp.	27	SBT/CPZ									1		1	1	6		1	1	16
		CPZ												1	3	5	2		16

Inoculum size: one loopful of 10^8 CFU/ml

*H. influenzae*については、Fig. 18でも明らかなように、CPZのSBTによる抗菌力の増強は明らかでなかった。10⁸CFU/ml菌液で6株に増強が認められたのみであった。

非発酵菌では、*Pseudomonas cepacia*, *Acinetobac-*

ter anitratus, *Acinetobacter lwoffii*でSBTによるCPZの抗菌力の増強が認められ、とくに*Acinetobacter*属では顕著であったが、その他の菌種では明らかでなかった (Fig. 19~22)。そして10⁸CFU/ml菌液を用いた方が、著明に抗菌力の増強が認められた。

Table 10 Susceptibility of *H. influenzae* and glucosnon-fermentative gram-negative bacilli isolated clinically.

Pathogen	No. of Strains	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																
			≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
<i>H. influenzae</i>	134	SBT/CPZ		33	2	49	28	15	4	1		1	1						
		CPZ	3	30	47	30	11	7	3	1	1		1						
<i>P. cepacia</i>	134	SBT/CPZ											2	4	2	2	60	64	
		CPZ											1	2	1	5	10	103	12
<i>Pseudomonas</i> spp.	33	SBT/CPZ										5	7	4	7	4	3	2	1
		CPZ										2	5	2	15	4	5		
<i>A. anitratus</i>	102	SBT/CPZ								12	61	20	2	4		1	1	1	
		CPZ											1	4	11	34	25	16	3
<i>A. lwoffii</i>	24	SBT/CPZ							6	11	3	4							
		CPZ										1	1	3	5	4	6	4	
<i>Comamonas</i>	4	SBT/CPZ													3			1	
		CPZ												1	1	1		1	
<i>Moraxella</i>	4	SBT/CPZ				1	1		1	1									
		CPZ					1		1	1		1							
<i>A. xylosoxidans</i>	3	SBT/CPZ									1	1	1						
		CPZ									1	1	1						
<i>Agrobacterium</i>	2	SBT/CPZ									1			1					
		CPZ									1					1			
<i>Xanthomonas</i>	2	SBT/CPZ										1		1					
		CPZ											1	1					
<i>Alcaligenes</i>	8	SBT/CPZ									4	1	2	1					
		CPZ									2	3	2	1					
<i>Flavobacterium</i> spp.	27	SBT/CPZ									2			5	4		2	3	11
		CPZ									1			3	1	2	4	3	1

Inoculum size: one loopful of 10⁶CFU/ml

Fig. 13 Correlograms of MIC between SBT/CPZ and CPZ against *E. coli*, *Klebsiella*, and *P. mirabilis*

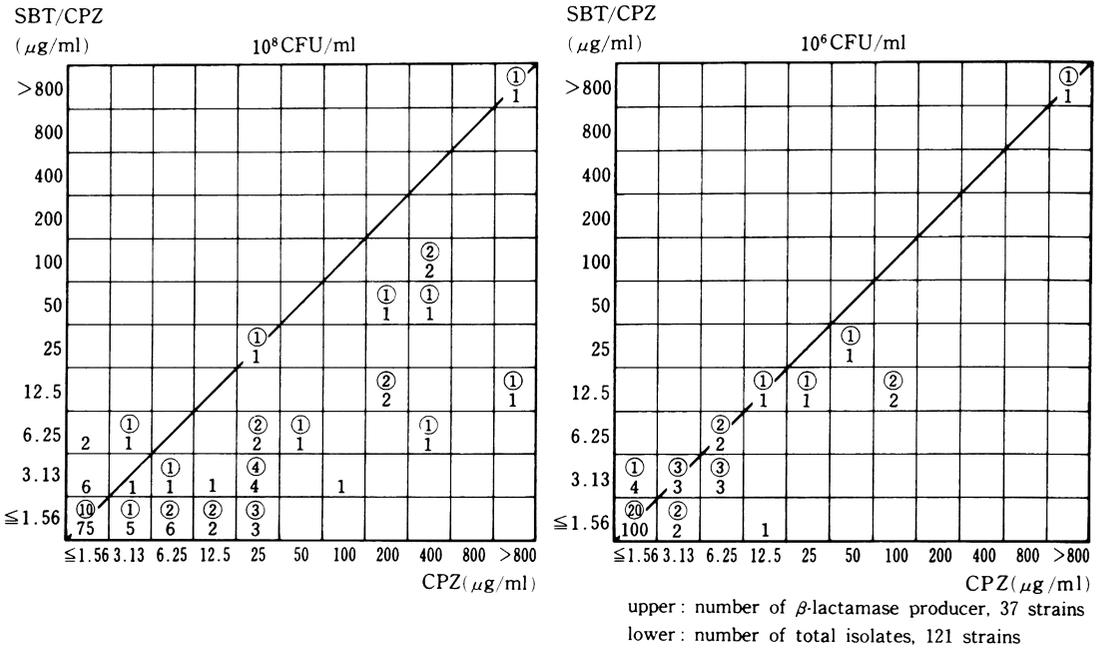


Fig. 14 Correlograms of MIC between SBT/CPZ and CPZ against *Enterobacter* and *Citrobacter*

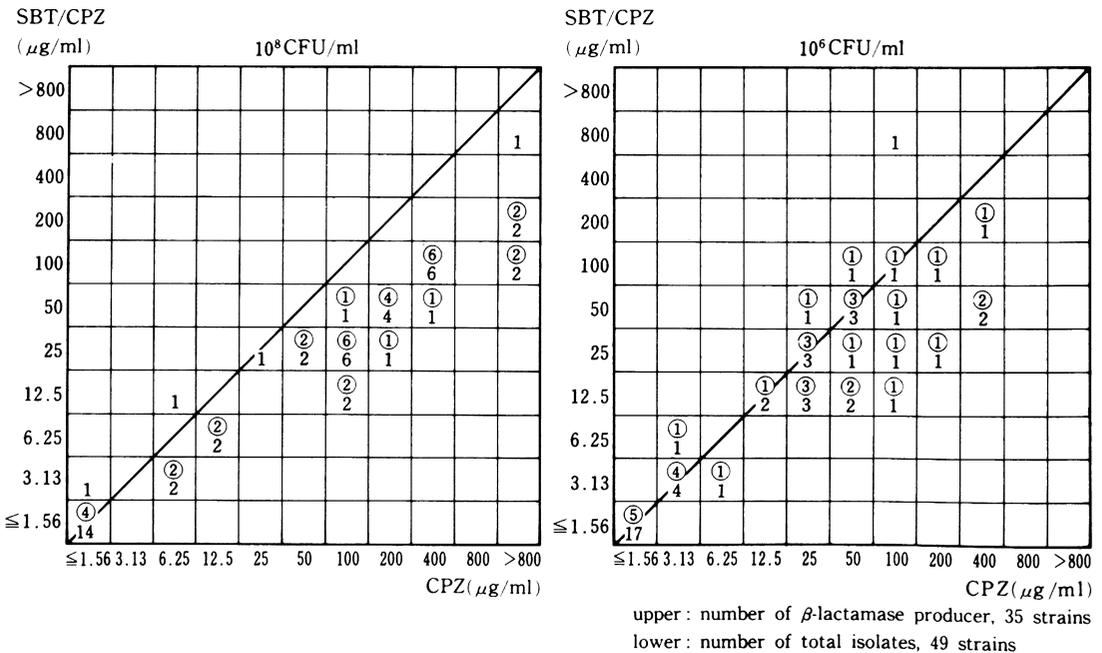


Fig. 15 Correlograms of MIC between SBT/CPZ and CPZ against *Serratia*

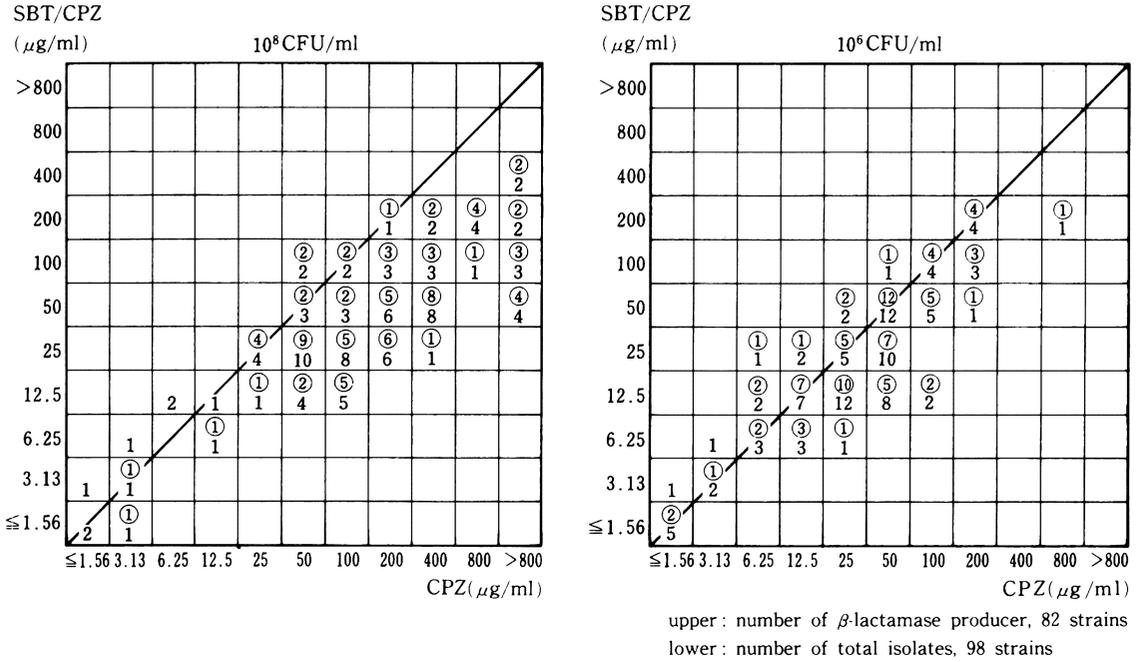


Fig. 16 Correlograms of MIC between SBT/CPZ and CPZ against Indole positive *Proteus* and *P. cepacia*

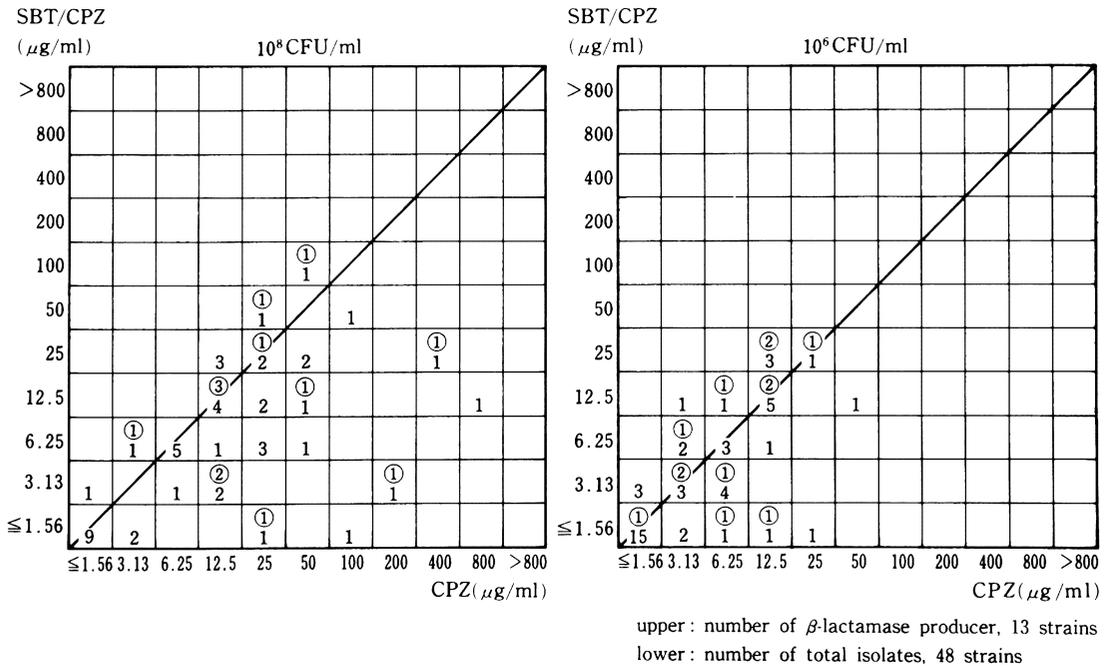


Fig. 17 Correlograms of MIC between SBT/CPZ and CPZ against *P. aeruginosa*

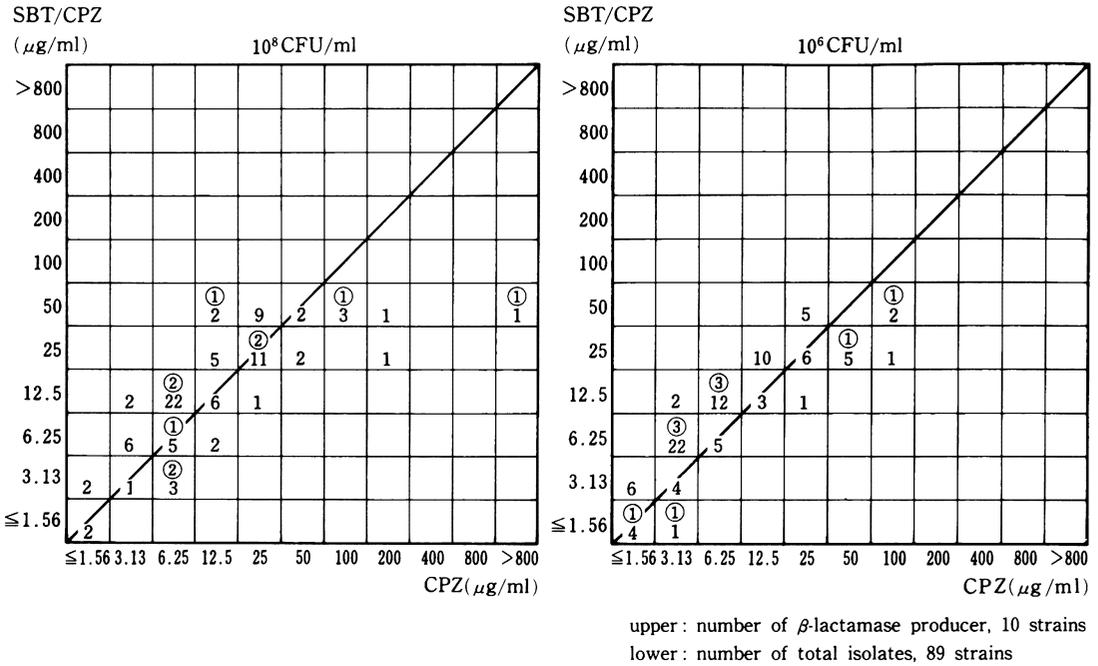


Fig. 18 Correlograms of MIC between SBT/CPZ and CPZ against *H. influenzae* (134 strains)

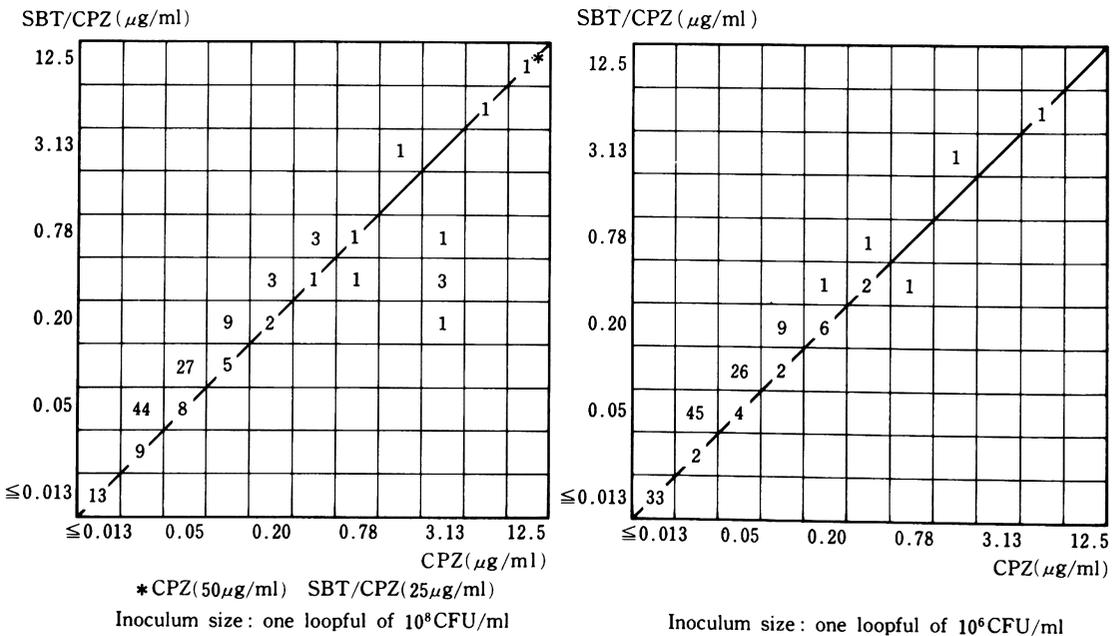


Fig. 19 Correlograms of MIC between SBT/CPZ and CPZ against *P. cepacia* (134 strains)

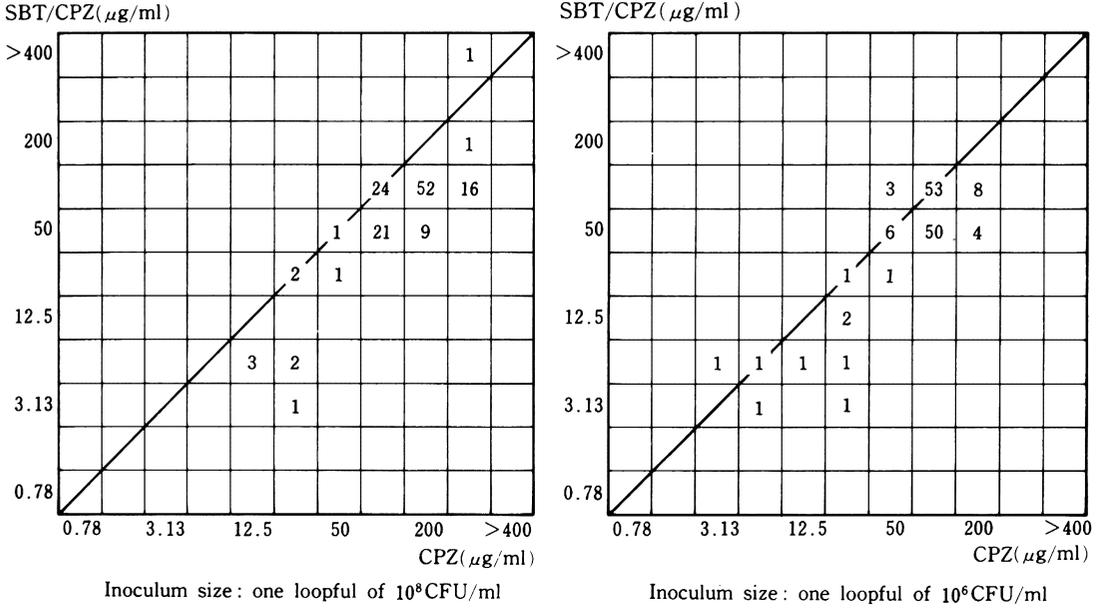


Fig. 20 Correlograms of MIC between SBT/CPZ and CPZ against *Pseudomonas* spp. (33 strains)

- PM..... *P. maltophilia*
- PP *P. putrefaciens*
- PP *P. putida*
- PA *P. acidovorans*
- PF *P. fluorescens*
- PPA *P. pseudaloacaligenes*
- PS *P. stutzeri*
- PMD..... *P. mendocina*

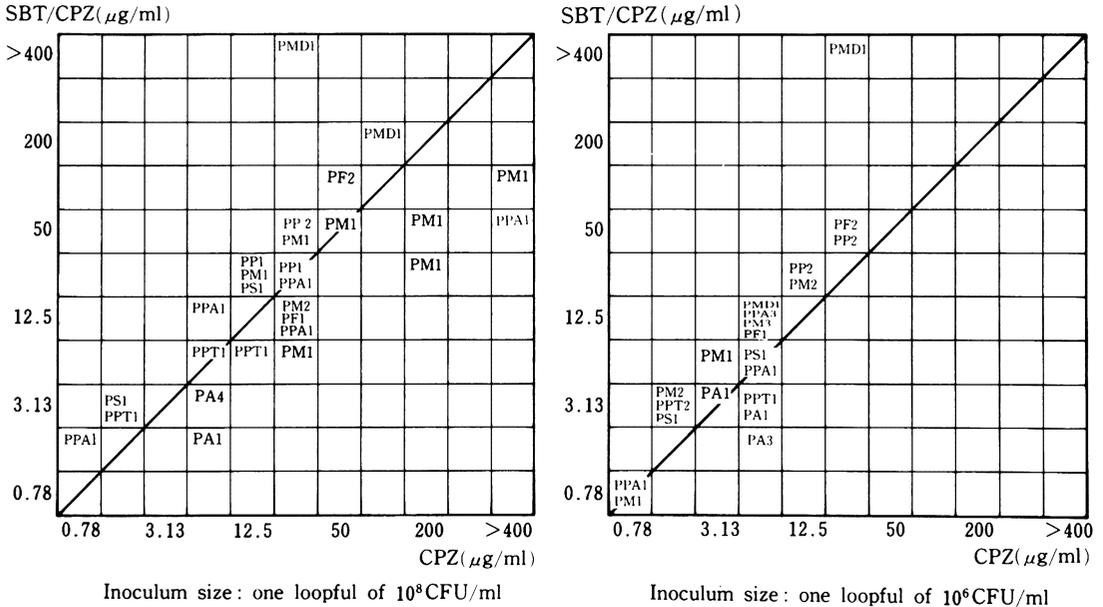


Fig. 21 Correlograms of MIC between SBT/CPZ and CPZ against *A. anitratus* (102 strains)

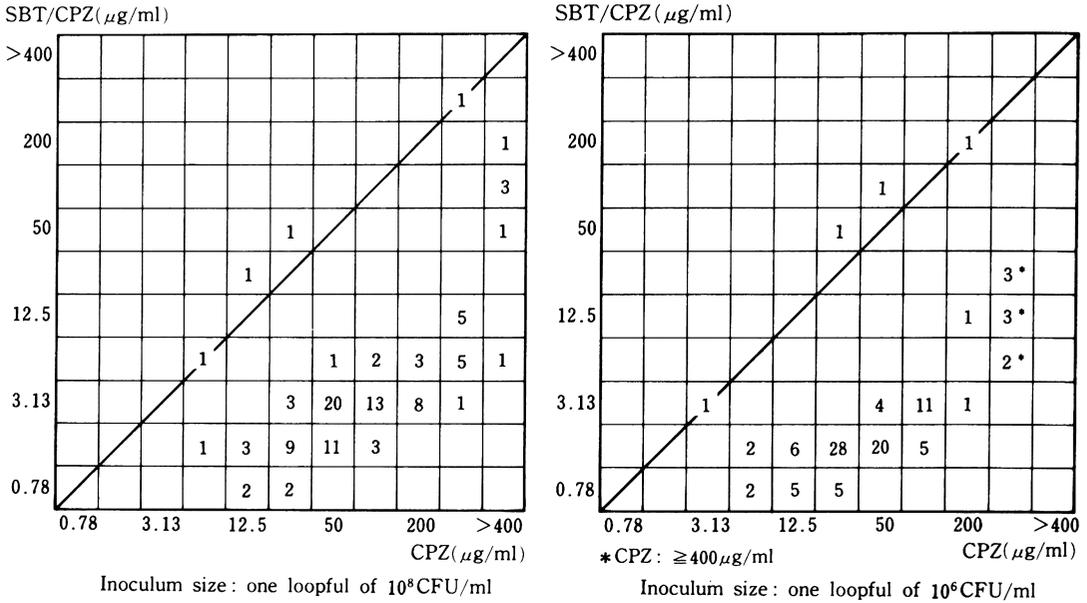
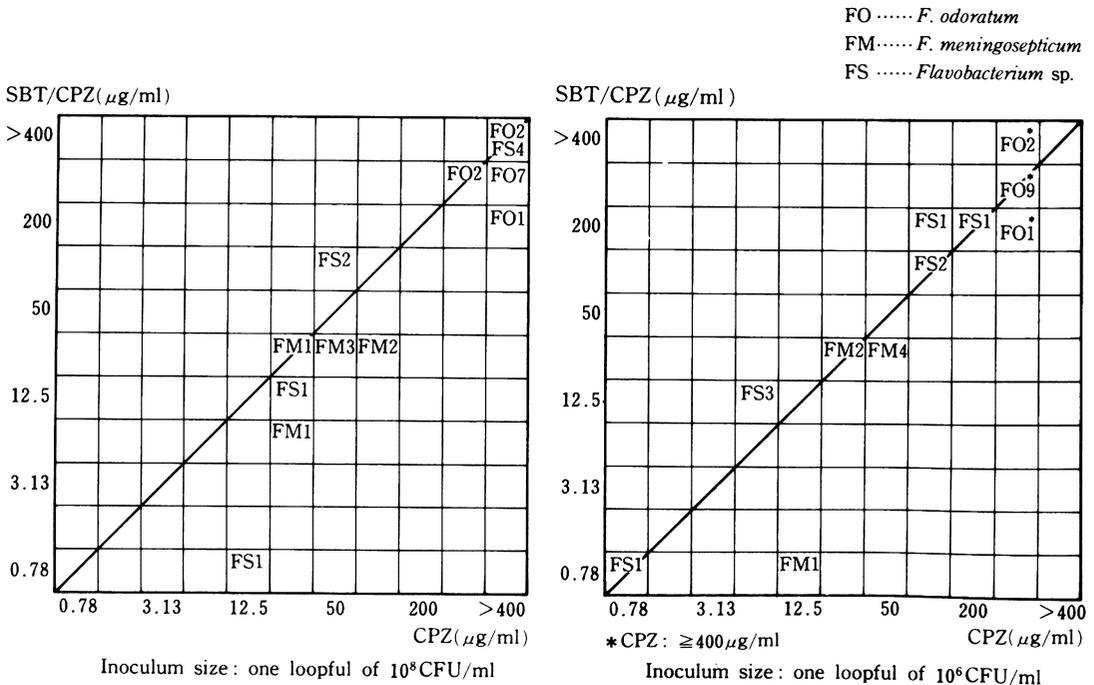


Fig. 22 Correlograms of MIC between SBT/CPZ and CPZ against *Flavobacterium* spp. (27 strains)



III. 考 察

私どもは順天堂医院中央臨床検査室とSBT/CPZのopen studyで各研究施設において臨床材料から分離された各種病原細菌についてCPZとSBTの併用効果の試験管内実験を行った。CPZとSBTの試験管内併用実験では、既に2, 3の報告がみられ¹⁾²⁾, β -lactamase産生株において相乗作用が認められる場合が多い。

私どもの実験Iでは、CPZに大きいMICを示す*C. freundii*, *Proteus*属4菌種, *Bacteroides*を用いて、CPZとSBTの各種濃度を組み合わせ、接種菌量を多くして(10^8 CFU/ml菌液使用)、併用効果を観察したところ、ほとんどの菌株で相乗ないし相加作用が認められた。これら供試菌株の β -lactamase産生の有無は検査しなかったが、CPZに大きいMICを示しているので、ほとんどの株が β -lactamaseを産生していると考えてよいであろう。

次に実験IIにおいては、CPZとSBTを1:1に混合し、CPZ単独と各種の病原細菌について抗菌力を比較した。一部の菌株についてはCFXとも比較した。SBT/CPZ混合では、両剤混合の濃度で比較したので、CPZの濃度としては1/2になるわけである。*Staphylococcus*, *S. faecalis*, *H. influenzae*では、SBTの添加による

CPZの抗菌力の増強は明確ではなかったが、*E. coli*その他腸内細菌、*P. aeruginosa*など非発酵菌では、菌種による差はあるが、CPZのMICの大きい菌株で、SBT添加による抗菌力の増強が認められた。この抗菌力の増強は、接種菌液が 10^8 CFU/mlの場合に顕著であった。そして抗菌力の増強が顕著であった菌株の大部分は β -lactamase産生株であった。

なお一部の菌株での比較であるが、*Staphylococcus*を除いて、*S. faecalis*, およびグラム陰性桿菌類では、CPZはCFXよりも強い抗菌力を示したが、この点に関しては既に多くの報告がある。

文 献

- 1) FASS, R. J.: Inconsistency of synergy between the β -lactamase inhibitor CP-45,899 and β -lactam antibiotics against multiply drug-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas* species. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10: 361-363, 1981
- 2) FU, K. P. & C. NEU: Synergistic activity of cefoperazone in combination with β -lactamase inhibitors. *J. Antimicrob. Chemother.* 7: 287-292, 1981

IN VITRO EXPERIMENTS ON THE EFFECTS OF SULBACTAM IN COMBINATION WITH CEFOPERAZONE AGAINST CLINICAL ISOLATES OF VARIOUS PATHOGENIC BACTERIA

NOZOMU KOSAKAI

Department of Clinical Pathology School of Medicine, Juntendo University

TOYOKO OGURI

Clinical Laboratories Juntendo University Hospital

We studied the *in vitro* antibacterial effects of the combination of cefoperazone (CPZ) and sulbactam (SBT), a β -lactamase inhibitor, on clinical isolates of various pathogenic bacteria, i.e., *Staphylococcus*, *Streptococcus faecalis*, *Hemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae*, glucose non-fermenting Gram-negative rods and *Bacteroides*.

- 1) Except for Gram-positive cocci and *H. influenzae*, a combination effect was evident with all bacterial isolates, especially those with higher MIC's against CPZ, and the antibacterial activity of CPZ was enhanced by the addition of SBT.
- 2) Some of the isolates were also examined for the production of β -lactamase. Against most of the β -lactamase producing bacteria, the antibacterial activity of CPZ was enhanced by the addition of SBT.
- 3) In these experiments, the combination effect of CPZ and SBT was greater with the inoculum size of 10^8 CFU/ml compared to that of 10^6 CFU/ml.