

## Sulbactam/Cefoperazone の臨床的検討

熊田 徹平・大井 聖至

東京女子医科大学内科

Sulbactam/Cefoperazone の配合剤の臨床的検討を行った。

対象は男性2例・女性5例で、年齢は66～90歳であった。疾患別では慢性腎盂腎炎4例、慢性膀胱炎1例、肺炎2例であった。起炎菌は *Proteus rettgeri* 2例、*P. mirabilis* 1例、*P. mirabilis* と *E. coli* の複数菌感染1例で、肺炎例は菌不明であった。

投与量は全例1回1g、1日2回投与で、点滴静注法によった。投与日数は5～14日であった。

本剤投与により尿路感染例の尿中細菌はいずれも消失し、臨床症状・臨床検査成績による臨床効果判定では、有効5例、やや有効1例、判定不能1例であった。

副作用は発熱・発疹が2例に認められた。臨床検査成績では1例でAl-Pの上昇がみられたが、本剤に関係するものとは考えにくかった。

Sulbactam (以下 SBT) は  $\beta$ -lactam 骨格を有する物質で、抗菌力は弱いが、 $\beta$ -lactamase に対して不可逆的な阻害作用をもっている。Cefoperazone (CPZ) は cephalosporinase には安定であるが、penicillinase により若干分解される。この両剤を併用することにより CPZ の抗菌力の増強が期待されることから、SBT と CPZ の合剤の開発が検討された。

このたび本合剤を臨床的に使用する機会を得たので、その結果を報告する。

## I. 対象, 成績

SBT/CPZ の合剤を尿路感染症5例および呼吸器感染症2例に使用した。

症例は男性2例、女性5例で、年齢は66～90歳の高齢者であった。疾患は慢性腎盂腎炎4例、慢性膀胱炎1例、肺炎2例であった。

投与量は全例、1回1g (SBT 500mg, CPZ 500mg)、1日2回投与で、投与方法は点滴静注法で、5%ブドウ糖液100mlに溶解し、30～60分で投与した。投与日数は5～14日であり、総投与量は10～28gであった。

効果判定は症例7を除いた6例について行ない、臨床症状・検査成績の改善および検出菌の消長を指標として有効・やや有効・無効に分類した。結果を Table 1 に示した。

起炎菌は呼吸器系疾患の2例では不明であったが、尿路感染症4例では *P. rettgeri* 2例、*P. mirabilis* 1例、*P. mirabilis* と *E. coli* の複数菌感染1例であった。いずれも尿中より  $10^5$ /ml 以上に検出された。本剤投与後、症例3～6ではいずれも菌は消失した。

臨床的效果では、判定のできた6例中有効5例、やや有効1例(細菌学的には有効)であった。

以下、各症例について詳述する。

症例1は発熱、右背下部にラ音を聴取して入院。胸部レ線写真にて右下葉に肺炎様陰影を認めた。Fig. 1に示すごとく、白血球数8300、CRP 6(+)で、Cefotiam 4gを5日間投与したが、38℃台の熱が持続した。このため本剤に変更したところ、投与5日目より下熱、胸部陰影の改善が認められた。マイコプラズマ抗体価は投与終了時に40倍以下であった。しかし、本剤投与中に10日目より微熱、13日目より38℃以上の発熱と軀幹を中心とした発疹とを認めた。投与中止により下熱した。好酸球は4%であり、CRPは5(+)になったが、その後(+)になった。この発熱と発疹は本剤によるものと考えられた。本剤投与中、GOT・GPT・LDH・Al-Pが上昇したが、本剤投与にかかわらず低下し、投与終了時にはAl-Pのみ11.9を示した。この検査値の動きは本剤に係るものとは考えにくかった。

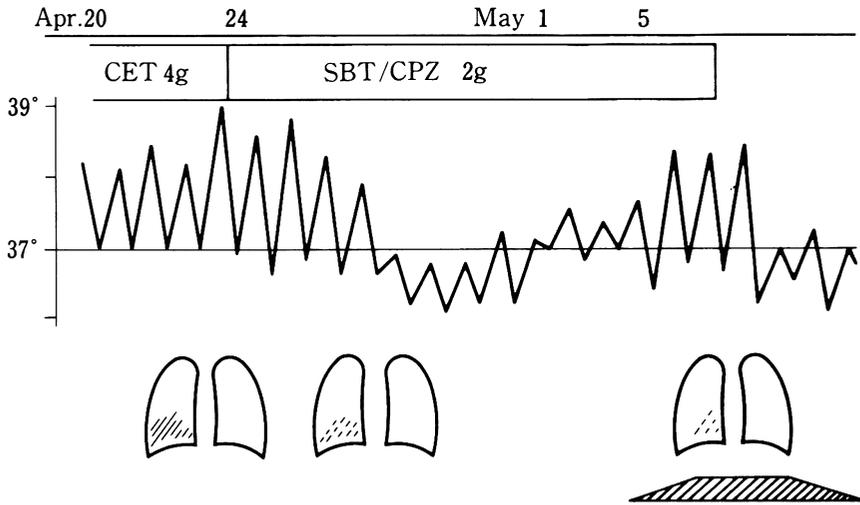
症例2は胸部レ線写真で右上葉に肺炎像を認めた症例で、白血球数は本剤使用時8000であったが、4日後は10200であった。CRPは6(+)であった。本剤使用后、胸部陰影の改善および白血球数・CRPの改善を認めた。マイコプラズマ抗体価は投与終了時に40倍と陰性であった。

症例3～6はいずれも長期臥床中の慢性腎盂腎炎例であり、全例尿道留置カテーテルを使用していた。発熱・膿尿・細菌尿を認めて本剤を使用した。4例とも臨床症状が改善し、菌は消失した。このうち、症例6では菌は

Table 1 Clinical Results of SBT/CPZ Therapy

	Age Sex	Diagnosis	Bacteriological Effect	Dose Days	Clinical Effect	Side Effect
1	66 F	Pneumonia	unknown	1 g × 2 14	(+)	fever exanthema
2	76 F	Pneumonia	unknown	1 g × 2 10	(+)	(-)
3	72 M	Chronic Pyelonephritis	<i>P. mirabilis</i> 10 <sup>5</sup> --- (-)	1 g × 2 6	(+)	(-)
4	90 F	Chronic Pyelonephritis	<i>P. rettgeri</i> 10 <sup>5</sup> --- (-)	1 g × 2 8	(+)	(-)
5	74 F	Chronic Pyelonephritis	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> 10 <sup>5</sup> --- (-)	1 g × 2 7	(+)	(-)
6	70 F	Chronic Pyelonephritis	<i>P. rettgeri</i> 10 <sup>5</sup> --- (-)	1 g × 2 5	(±)	(-)
7	82 M	Chronic Cystitis	<i>E. coli</i>	1 g × 1	-	fever exanthema

Fig. 1 Clinical Course of Case 1



Exanthema

WBC	8300	7700	5000
(Eos)	0%	1%	4%
CRP	6(+)	4(+)	(+) 5(+)
GOT	20	87	21
GPT	10	44	22
LDH	488	617	451
Al-P	7.9	19.3	11.9

Table 2 Laboratory data before and after SBT/CPZ therapy

	Case 1		Case 2		Case 3		Case 4		Case 5		Case 6		
	before	after											
RBC	450	412	288	285	371	398	262	293	333	353	376	395	
Hb	13.5	13.4	8.6	8.8	11.5	12.0	8.8	9.5	10.2	10.8	11.5	11.9	
Ht	39	39	28	28	34	38	26	33	32	34	36	37	
WBC	8300	7700	5000	8000	5100	13100	5600	11400	4300	8200	8300	9400	3800
GOT	20	87	21	12	15	31	19	9	7	23	19	15	34
GPT	10	44	22	10	8	37	23	7	4	20	24	12	29
Al-P	7.9	19.3	11.9	4.8	7.9	8.3	8.7	6.0	6.2	6.4	7.3	4.6	4.4
T. B.	0.8	0.6	0.4	0.4	0.3			0.4	0.3	0.3	0.3		
BUN	14.9	8.7	16.4	13.0	32.6	22.8	16.3	5.6	15.5	15.6	8.4	12.7	
Cr	0.8	0.8	0.6	0.5	1.0	1.1	0.7	0.5	0.6	0.8	0.7	0.8	

陰性化し、白血球数・CRPとも改善したが、5日間の投与中38℃の発熱が持続し、投与中止後37℃台に低下した。膿尿は残存し、7日後に再燃をみたため、効果判定はやや有効とした。この熱の持続が本剤によるものかは不明であった。

## II. 副作用, 臨床検査成績

本剤投与中に発熱・発疹が2例に認められた。症例1では本剤投与10日目に出現し、投与中止により消失した。症例7は慢性膀胱炎例で、本剤の皮内テストは陰性であったが、初回投与時に点滴終了2時間後より発熱および軀幹部の発疹を認め、投与を中止した。中止後発熱はみられず、発疹は4日後に消退した。本例は本剤投与前にcephem系抗生剤が反復使用されていた。

本剤投与前後における臨床検査値はTable 2の如くである。症例1においてGOT・GPT・LDH・Al-Pが上昇したが、投与中に改善傾向を認めたため、本剤によるものとは考えにくく、他の5例を含め、本剤投与による臨床検査値の異常は認めなかった。

## III. 考 按

Sulbactamは $\beta$ -lactamaseを不可逆的に不活化する作用をもち、 $\beta$ -lactam剤との併用により $\beta$ -lactamase産生菌に対する抗菌力の改善が期待され<sup>1)</sup>、本配合剤が開発された。

CPZは既に広く臨床に使用され、その有効性が認められているが、本抗生剤はcephalosporinaseには安定であるが、penicillinaseには若干分解されることから、SBTとの併用がCPZの有用性を増すことが考えられる。

本配合剤の検討成績については第30回日本化学療法学

会総会において、全国の集計成績が報告され<sup>2)</sup>、その有用性が示されたが、われわれの成績でも臨床的に有効5例、やや有効1例とよい成績を示した。1回投与量が1gであることを考えれば、CPZ投与量としては0.5g×2/日であり、投与量がCPZ単独に比し少量で有効であるとも考えられる。われわれの症例においては分離菌にCPZ耐性株が認められなかったため、本配合剤の有用性を明らかにすることができなかったが、本邦の全国集計では炎症原因菌として分離されたCPZ耐性菌の約70%において菌が消失したと報告されており、今後耐性菌が増加した時に本剤の臨床上的有用性が期待できうるものと思われる。

本配合剤は、副作用としてアレルギー反応に注意すべきであり、われわれの成績でも2例に発熱・発疹が認められた。臨床使用時には十分な注意が必要と思われる。

近年、多数のcephem系抗生剤が臨床にて使用されているが、 $\beta$ -lactamase産生菌に対して一部の薬剤で抗菌力が低下してきているが、今後 $\beta$ -lactamase阻害剤の併用により、CPZなどの抗菌力が回復できれば、臨床的に有用なことも考えられる。現在はCPZ耐性菌の分離頻度はそれほど高くはないが、今後耐性菌が増加すれば、SBTの併用によるCPZの抗菌力の回復は新しい型の抗生剤として注目されるものと思われる。

## 文 献

- 1) 横田 健： $\beta$ -lactamase inhibitor. 臨床医7(1): 64-66, 1981
- 2) 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 STUDY OF SULBACTAM/CEFOPERAZONE

TEPPEI KUMADA, MASASHI OHI

Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

A combination drug of sulbactam/cefoperazone were intravenously administered to 7 patients at a daily dose of 2g divided in two for 5~14 days. Sex were male 2, female 5. Age were 66~90 years. Diagnosis were chronic pyelonephritis 4, chronic cystitis 1, pneumonia 2. Causative organisms were *P. rettgeri* 2, *P. mirabilis* 1, *E. coli* 1, *P. mirabilis*, *E. coli* 1, unknown 2.

All organisms of urinary tract infection were good 5, fair 1, unevaluable 1. Fever and exanthema in 2, AI-P elevation in 1 were observed. They were not related to the drug.