

呼吸器感染症に対する Sulbactam/Cefoperazone の臨床的検討

小林 宏行・高村 研二・河野 浩太

杏林大学第一内科学教室

呼吸器感染症10例に対し、SBT/CPZ 1回2g、1日2回の点滴静注により臨床効果を検討した。全対象例が前投与抗生剤無効例であったが10例中7例が有効と判定され有効率70%であった。また、このうち前投与CPZ無効2例に本剤が投与されたが、有効1例、無効1例であった。有効例の起炎菌は不明であったが無効例の起炎菌は β -lactamase(+), CPZに対するMIC 100 μ g/mlの*E. coli*であった。

副作用および臨床検査値異常は全例にみられなかった。

以上より、本剤は呼吸器感染症、とくに下気道領域における難治性感染症に有用な薬剤と考えられ、今後SBTの肺組織への移行性をも含めて十分に検討するに値する薬剤であると考えられた。

Sulbactam (以下 SBT) は、ファイザー社において新しく開発された β -lactamase 阻害剤であり、それ自身抗菌力はほとんどないが、他の抗菌剤と配合することにより、その抗菌剤の β -ラクタマーゼに対する抵抗性が強化できるとされている。今般、SBT と CPZ を 1 : 1 に配合した薬剤を呼吸器感染症に対して試みる機会を得たので、その成績を報告する。

対象と方法

成人の呼吸器下気道感染症例でかつ、前投与抗生剤無効例を対象とした。その結果、慢性気管支炎9例、肺炎と敗血症合併1例の計10例が集積された。原則として本剤は1回2バイアル(1バイアル中 SBT 500mg CPZ 500mg) 1日2回の点滴静注を行った。点滴速度は、ほぼ1.5時間とした。

臨床症状・所見の変化と効果判定事由: 体温、喀痰量とその性状、白血球数、PaO₂値、またとくに肺炎では胸部レ線所見等の推移を観察し、効果判定の根拠とした。ここでは、喀痰量は1日50ml以上を $\#$ 、50~10mlを $\#$ 、10ml以下を+として記した。また、胸部レ線像は、本剤使用前の異常陰影の拡がりに比し、「1」がその90%以上か消失、「2」を有意改善がみられるか「1」に満たないもの、「3」を不変、「4」を悪化とした。また、慢性気道感染症の胸部レ線所見については、いわゆる慢性気管支炎に特徴的な像である下肺野の小粒状、小斑状影、Tram line等、むしろ器質化された陰影を主とし、消退は望めないものであったが、これらすべてを含めて有意所見として取り上げた。

成 績

1. 症例の呈示 (Table 1)

集積された10例ともすべてか前投与抗生剤無効例であり、本剤に変更された例であった。うち2例が経口抗生剤で他はすべて注射製剤であり、かつ併用療法を施行していた症例も含めていわゆる広域抗生剤であった。原疾患も慢性気管支炎9例、肺炎+敗血症1例で、これらの点を含めていわゆる難治性感染症例でもって構成されている集団ということができよう。

2. 各個症例の呈示

症例1. 10年来の慢性気管支炎例でHJ III~IV度の息切れを訴えている例である。今般、上気道炎に罹患的CFT内服中であつたが漸次膿性痰増加、1日前より発熱38°Cをみ、入院した。本剤使用3日後には平熱化し、7日後膿性痰も消失した。その他検査所見も好転し有効と判定された。

症例2. 慢性気管支炎長期入院例。膿性痰CRP陽性等を根拠にCPZ使用中、臨床症状不変、*E. coli* $\#$ のため本剤使用、臨床像、喀痰中*E. coli*も不変であり、無効と判定された。なお、本*E. coli*のMICはCPZ 100 μ g/ml以上(10⁸、10⁶とも)、また β -lactamase(+)であった。SBTに対する感受性は検索されなかった。

症例3. 長期入院例。PIPCが無効と判定された*Acinetobacter* 検出例である。本剤使用后、膿性痰消失、白血球、CRPともに正常化し、かつ*Acinetobacter*も消失し有効と判定された。なお本菌のMICは、CPZに対し6.25 μ g/ml(10⁸、10⁶) SBT 800 μ g/ml(10⁸、10⁶)であり、 β -lactamase陰性であった。

Table 1 Clinical cases

CASES	DISEASE	PRE-MED DRUG	SBT/CPZ g × times × days	ORGANISMUS	FEVER	SPUTUM	X-RAY	WBC	ERP	CRP	PaO ₂	GOT	GPT	Al-p	BUN	CREAT	CLINICAL EFFECT	SIDE EFFECT
1 Y. H. 64 F	CB*	CFT	2.0 × 2 × 14	+++ <i>H. influenzae</i> ↓ N. S.	38.3 36.4	PM** M+	2	16100 5300	49 24	6 + -	45 67	32 28	23 19	10.1 9.3	24.5 19.3	1.1 0.3	+	-
2 Y. S. 49 F	CB	CPZ	2.0 × 2 × 7	+++ <i>E. coli</i> ↓ <i>E. coli</i> +++	36.8 36.8	PM*** PM**	3	8600 7400	34 45	3 + 3 +	72 68	16 13	17 9	6.4 6.6	14.0 11.2	0.6 0.7	-	-
3 N. K. 43 M	CB	PIPC	2.0 × 2 × 21	+++ <i>Actinobacter</i> ↓ N. S.	37.8 36.6	PM** M+	3	9300 5600	38 19	4 + ±	69 (-)	16 13	14 10	6.9 7.3	17.2 16.8	0.8 0.8	+	-
4 N. Y. 62 F	CB	CMZ	2.0 × 2 × 5	+++ <i>S. marcescens</i> +++ <i>Achromobacter</i> ↓ N. S.	37.0 36.8	PM** M+	3	7900 4300	29 16	3 + 1 +	59 72	16 16	15 14	5.9 6.1	19.4 21.3	0.9 0.9	+	-
5 Y. T. 54 M	CB	PIPC	2.0 × 2 × 7	+++ <i>S. marcescens</i> ↓ N. S.	36.6 36.4	PM** M+	3	7400 5900	31 18	4 + 1 +	64 51	19 17	14 11	6.6 7.1	15.3 14.1	0.9 1.0	+	-
6 T. K. 72 F	CB	CTM	2.0 × 2 × 7	+++ <i>P. aeruginosa</i> ↓ +++ <i>P. aeruginosa</i>	37.2 37.4	PM*** PM*	3	9300 8700	36 41	3 + 3 +	61 60	14 14	13 16	7.7 7.9	15.6 15.1	0.9 0.9	-	-
7 I. K. 64 F	CB	AMPC	2.0 × 2 × 10	N. S. ↓ N. S.	37.1 37.6	PM** PM**	3	9100 8800	56 73	3 + 4 +	68 74	13 14	10 9	7.8 6.9	14.4 13.4	0.8 0.8	-	-
8 I. O. 61 M	CB	CPZ	2.0 × 2 × 7	N. S. ↓ N. S.	37.4 36.6	PM*** PM*	3	15100 5300	41 43	5 + 3 +	49 64	19 17	14 13	7.9 9.8	14.3 14.9	0.9 0.9	+	-
9 Y. H. 71 F	CB	CFS + TOB	2.0 × 2 × 14	+++ <i>P. aeruginosa</i> ↓ +++ <i>P. maltophilia</i>	36.8 36.7	PM*** PM*	3	9100 7300	34 21	4 + 1 +	69 74	19 14	14 11	9.1 8.4	17.3 21.0	1.0 1.0	+	-
10 K. T. 72 M	Pneumonia Sepsis	PIPC	2.0 × 2 × 15	+++ <i>K. pneumoniae</i> ↓ N. S.	39.3 36.4	PM*** M+	3	16700 4800	51 29	7 + 1 +	43 80	23 19	20 13	16.9 9.3	23.4 17.1	0.9 0.8	+	-

*CB : Chronic bronchitis

症例4. びまん性汎細気管支炎例であり、CMZ 無効、喀痰中より *Serratia* および *Achromobacter* が検出された例である。本剤使用后、膿性痰消失、CRP 好転および排菌陰性化し有効と判定された。

症例5. PIPC 無効例でかつ喀痰中より *Serratia. m* が多数検出されていた例である。本剤使用后、膿性痰消失 CRP も改善しかつ *Serratia* も消失し有効と判定された。なお、本菌の CPZ に対する MIC は、 $100\mu\text{g/ml}$ (10^8)、 $6.25\mu\text{g/ml}$ (10^6)、SBT に対しては $100\mu\text{g/ml}$ であり、また 10^8 接種で CPZ+SBT (1:1) に $12.5\mu\text{g/ml}$ ($6.25+6.25$)、CPZ+SBT (2:1) に $12.5\mu\text{g/ml}$ ($8.33+4.17$)、であった。 β -lactamase (+) であった。

症例6. 1日300ml以上の膿性痰を喀出する CTM 無効の *P. aeruginosa* 常時排菌例である。本剤投与によっても臨床像および喀痰中 *P. aeruginosa* も不変であり無効と判定された。なお本菌の CPZ に対する MIC は $12.5\mu\text{g/ml}$ (10^8) SBT に対しては $800\mu\text{g/ml}$ (10^8) であり β -lactamase (-) であった。

症例7. AMPC 無効例であった。膿性痰、微熱が持続し白血球9100、CRP 3+にて本剤使用、臨床像不変であり無効と判定された。本例はその後 CTX を用い改善が得られたが、起炎菌は不明であった。

症例8. 多発性の肺襄胞を有する慢性気管支炎例で *H. influenzae* 感染のもとに CPZ が用いられたが、一時有効であったが再び、膿性痰 150ml 以上かつ白血球増多がみられ、引き続き本剤が使用された例である。本剤使用后、膿性痰減少、平熱化、かつ白血球、CRP にも改善がみられ有効と判定された。本例の起炎菌は不明であった。

症例9. *P. aeruginosa* 常時排菌で CFS、TOB の併用がなされたが、膿性痰多量で本剤が試みられた例である。本剤投与後 *P. aeruginosa* は消失したが、*P. maltophilia* が出現した例である。そのため、本剤投与7日後 AMK 200mg × 2/日の併用がなされ、喀痰量減少、かつ *P. aeruginosa* および *P. maltophilia* ともに消失した例で有効と判定された。*P. maltophilia* の CPZ に対する感染症は $25\mu\text{g/ml}$ (10^8)、SBT+CPZ (1:1) で同じく $50\mu\text{g/ml}$ 、また *P. aeruginosa* は CPZ に $25\mu\text{g/ml}$ (10^8) であった。

症例10. 喀痰および血液より *K. pneumoniae* が検出された肺炎および敗血症例である。PIPC 投与で無効、本剤が投与されたが、臨床像の好転、喀痰中 *K. pneumoniae* の消失もみられ有効と判定された。本菌の CPZ

に対する MIC は $3.12\mu\text{g/ml}$ (10^8)、PIPC に対しては $25\mu\text{g/ml}$ であった。SBT+CPZ に関しては測定されなかった。

3. 起炎菌の変化 (Table 2)

当施設で喀痰培養中 (+) 以上検出されたものをここで有意起炎菌とすると、10例中8例にこれがみられた。内訳は *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Serratia*, *P. aeruginosa*, *Achromobacter* および *Acinetobacter* 等であった。このうち、*P. aeruginosa* 2件中1件、*E. coli* 1件を除きすべてが除菌されていた。なお除菌されなかった *P. aeruginosa* の CPZ に対する MIC は、 $12.5\mu\text{g/ml}$ (10^8) β -lactamase 陰性、*E. coli* は CPZ に対して $100\mu\text{g/ml}$ 、 β -lactamase 陽性であった。

また本剤使用中 *P. maltophilia* 1件が出現したが、本剤に AMK を加したことにより消失した (症例9)。

4. 総合臨床効果 (Table 3)

臨床症状、所見等を総合して、本剤の効果をみると、10例中、有効7例、無効3例であり、有効率は70%であった。

5. 副作用

本剤使用中、副作用として取り扱うべき愁訴および他覚的所見をみた症例は示されなかった。また、本剤使用前後における臨床検査値、末梢血一般および生化学的所見で本剤によるおもしろい異常はみられなかった。

考 察

β -lactamase inhibitor である SBT と併用することにより、併用して抗菌剤の抗菌領域が広がり、かつ強められるということは、抗菌剤の価値をより高くするものであろうと考えられよう。かかる思考において、本剤は

Table 2 Causative Organisms

	Detection	Eradication
<i>H. influenzae</i>	1	1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1
<i>E. coli</i>	1	0
<i>S. marcescens</i>	2	2
<i>P. aeruginosa</i>	2	1
<i>Achromobacter</i>	1	1
<i>Acinetobacter</i>	1	1

Table 3 Clinical effects

Cases	Excellent	Good	Poor	Effectiveness
10	0	7	3	70%

きわめてユニークな配合剤と考えられ、配合剤としての根本的意義が非常に明確な薬剤と考えられる。

これらの意義が臨床上的のようにフィードバックされるかということはきわめて興味あることである。ただ、SBTが本来有している β -lactamaseに対する不可逆的阻害作用を生体の場で発現するためには、まず病巣部へSBTが十分な量移行することがきわめて大切な前提であろうと考えられる。この点に関して、著者らはSBTの気管支洗浄液、胸水中への移行を観察したが、CPZに比しその移行はきわめて低値であった¹⁾。さらに、家兎肺リンパ液中への移行を実験的にみると、SBT/CPZ(1:1)200mg投与により、リンパ液中のピークはCPZ 57.0 μ gに対し、SBTは13.5 μ gであり、その移行は必ずしも良好であるとはいえないようである。この点、SBTの測定法にも問題はあるかも知れないが、これらの成績からすると、果して、呼吸器感染症に本剤が使用される場合は、SBT/CPZ比は1:1が適合比で

あるかどうか、さらに検索する必要もあろうかと考える。

しかしながら、本臨床治験において、前投与抗菌剤効例を対象とした場合、10例中7例に有効であったという事実、さらに前投与CPZ無効例にSBT/CPZが有効であった例がみられたこと(症例8)は、やはりSBTの作用が関連しているものと考えてよい事実であろう。SBTの肺組織への移行性に関して著者らはさらに検討中であり、近い将来その病態薬理作用がさらに明確になるものと推察している。いずれにせよ本剤は非常にユニークな配合剤であり、今後、本剤がいかなる場でもっともその有用性を発現するのか、慎重に検索することはきわめて興味深いことである。

文 献

- 1) TAKAMURA, K. et al: Experimental study on lymph transfer of some new antibiotics. 13th International Congress of Chemotherapy, Wien, 1983

CLINICAL EVALUATION OF SULBACTAM/CEFOPERAZONE IN THE FIELD OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

HIROYUKI KOBAYASHI, KENJI TAKAMURA and KOTA KONO

The First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine

Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ) was administered to 10 patients with respiratory tract infections, who had responded poorly to treatment with other antibiotics, at dose level of 1g twice daily by drip infusion. The overall clinical effectiveness rate was 70% (7/10).

One of the two patients with chronic bronchitis who had poorly responded to Cefoperazone was responded with good result to the combination drug. Causative organism of the non-responded case was identified as *E. coli*, that produced β -lactamase highly and was resistant to cefoperazone (MIC: 100 μ g/ml).

Neither subjective adverse reactions nor abnormal laboratory findings related to the drug were observed.

Thus, it is suggested that SBT/CPZ is a useful drug for the treatment of RTI, especially chronic complicated lower respiratory tract infections, and further evaluation in this field, for instance transfer of the drug to pulmonary tissue, would be worthwhile.