

Sulbactam/Cefoperazone に関する研究

国井 乙彦・小松 喬・西谷 肇

平山 雅清・斧 康雄・三輪 史朗

東京大学医科学研究所内科

江里口正純・本田 拓

東京大学医科学研究所外科

友利 玄一

東京都立府中病院内科

新しい β -lactamase 阻害剤である sulbactam (SBT) と cefoperazone (CPZ) の1:1の配合剤について検討した。

臨床分離のグラム陰性桿菌 101 株について、本剤および CPZ, CMZ, CEZ に対する感受性を測定した。*E. coli* (41株) に対する本剤の MIC は 0.1~100 μ g/ml に分布し、ピークは 0.2~0.4 μ g/ml にあり、CEZ や CMZ よりすぐれているが CPZ と同等ないし 1 段階高い MIC を示す株が大部分であった。*Klebsiella* (20株) に対する本剤の MIC は <0.1~25 μ g/ml に分布しピークは 0.4 μ g/ml にあり、CEZ や CMZ よりすぐれ CPZ と同等の分布を示した。*P. aeruginosa* (20株) では、0.4~100 μ g/ml に分布し、ピークは 6.4 μ g/ml にあり CPZ に比し同等または一段階高い MIC を示すものが大部分であった。

臨床的には肺炎 5 例、胆道感染症 1 例、歯肉炎 1 例の計 7 例に本剤 1 回 1~2g、1 日 2 回点滴静注または静注により 14~31 日間使用した。成績は著効 1 例、有効 5 例、無効 1 例であった。副作用症状は全例において、とくに認められなかったが、検査値の異常は 4 例で認められた。しかし、うち 2 例では本剤使用との因果関係は不明であった。他の例では GOT 上昇・好酸球増多が 1 例、GOT・GPT 上昇が 1 例認められたが、いずれも一過性かつ軽度であった。

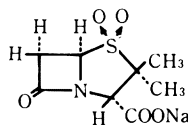
Sulbactam は 1977 年に Pfizer 社 Groton 研究所の、BARTH, W. E. らによって報告された注射用の β -lactamase 阻害剤であり¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾。ペニシラン酸スルフォンの構造をもっている¹⁾ (Fig. 1)。この物質はそれ自身の抗菌力は弱い、 β -lactamase に対し強い不可逆的阻害作用をもち、したがって本物質を β -lactam 薬剤と併用するとき、耐性菌の産生する β -lactamase を失活することによって各薬剤のもつ本来の抗菌力を発揮させることができる¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾。このような考えから sulbactam (SBT) と 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もつ SBT/CPZ が開発された。これは CPZ の優れた抗菌スペクトラム、抗菌力に加え、 β -lactamase への抵抗性が強化されている。両剤の配合によりそれぞれの安定性を低下させることはないと考えられている。本配合剤について行った検討成績について報告する。

方法ならびに成績

1. 感受性試験

当院で臨床材料から分離された起炎菌と考えられる諸

Fig. 1 Chemical Structure of Sodium Sulbactam

Molecular formula $C_8H_{10}NO_5SNa$

Molecular weight : 255.22

種のグラム陰性桿菌 101 株について、本剤に対する感受性測定を日本化学療法学会標準法に準じて行った。

Heart Infusion (HI) ブイヨン (栄研) 1 夜培養原液を同一ブイヨンで 100 倍稀釈した液を、それぞれミクロプランター (佐久間) を用いて接種したときの成績を Table 1~3, Fig. 2~5 に示す。

E. coli (41株) に対する本剤の MIC は 0.1~100 μ g/ml の範囲に分布しピークは 0.2~0.4 μ g/ml 付近にあり、約 76% の株は 3.2 μ g/ml 以下で、約 90% の株が

6.4 μ g/ml 以下であった。同時に測定した CPZ, CMZ, CEZ の MIC を本剤のそれと比較してみると, 本剤は CPZ とほぼ同程度ないしはそれより 1 段階程度高い MIC を示すものが大部分であった。これは本剤に含まれる CPZ の量は $\frac{1}{2}$ であることを考えると SBT の影響があまり明瞭には出ていないと思われる成績であった。これは CPZ 耐性の株がきわめて少なかったことを反映しているものと思われる (Table 1)。本剤の MIC 分布は CMZ よりも若干低い値を示すものが多く, CEZ よりにはさらに低い MIC を示す株が多かった (Table 1)。

本剤と CPZ および CMZ の MIC 相関を Fig. 2 に示す。

Klebsiella (20株) に対する本剤の MIC は <0.1 ~ 25 μ g/ml の範囲に分布し, そのピークは 0.4 μ g/ml にあり, CPZ とほぼ同等の分布を示し, CMZ よりややすぐれ, CEZ よりにはさらに優れた MIC を示した (Table 2)。Fig. 3 に本剤と CPZ および CMZ の MIC の相関を示す。

Pseudomonas aeruginosa (20株) に対する本剤の MIC は 0.4~100 μ g/ml の範囲に分布し, ピークは

6.4 μ g/ml にあり, CPZ に比して同等または一段階程度高い MIC を示すものが大部分であった。CMZ や CEZ に比してはるかに優れた MIC を示した (Table 3, Fig. 4)。

その他 *Proteus mirabilis* (5株), *Proteus vulgaris* (6株), *Proteus morganii* (1株), *Acinetobacter* (2株), *Citrobacter* (2株), *Enterobacter* (1株), *Serratia* (3株) に対する本剤と CPZ および CMZ の MIC 相関を Fig. 5 に示した。株数が少なく多くのことを言えないが CPZ との比較では *Acinetobacter* に対しては本剤の方が数段階すぐれ, その他の菌ではほぼ同等または本剤の方が 1 段階程度高い MIC を示すものが多かった。CMZ との比較では本剤の方が 1~数段階低い MIC を示すものが比較的多くみられた。

2. 臨床例

臨床的には肺炎 5 例, 胆道感染症 1 例, 歯肉炎 1 例の計 7 例に SBT/CPZ 合剤 1 日 1~2 g, 1 日 2 回点滴静注または静注により 14~31 日間使用し, 臨床効果および副作用の有無につき検討した。成績は著効 1 例, 有効 5 例, 無効 1 例であった (Table 5, 6)。

Table 1 MIC of SBT/CPZ, CPZ, CMZ and CEZ to *E. coli* (41 strains) 10^6 /ml

	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50	100	200	>200 μ g/ml
SBT/CPZ		2 $\star$	8	7	5	6	3	6	3			1		
CPZ		8 $\star$		6	4	6	2	8	4		2	1		
CMZ				3 $\star$	17	13	2		2	1				3
CEZ					4 $\star$	16	8	2	4	5				2

$\star$ *E. coli* NIHJ

Fig. 2 Correlogram between MICs of SBT/CPZ, CPZ and CMZ to *E. coli* (41 strains) ($\star$: *E. coli* NIHJ) 10^6 /ml

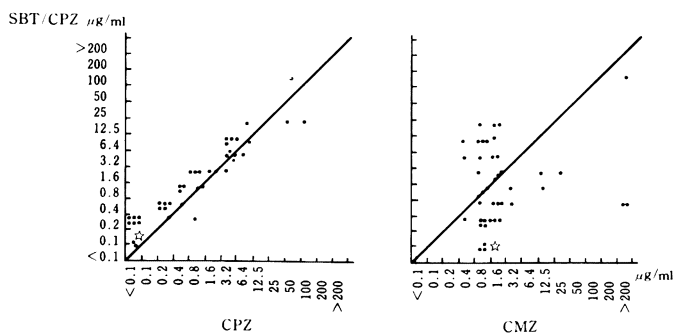


Table 2 MIC of SBT/CPZ, CPZ, CMZ and CEZ to *Klebsiella* (20 strains) 10⁶/ml

	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50	100	200	>200μg/ml
SBT/CPZ	1	1	2	6(1)	1	2	5(1)	1		1				
CPZ	2		4	4(1)	1	3	4(1)	1				1		
CMZ				3(1)	7	6(1)		1	1				2	
CEZ					3	7(1)	2	1	1(1)	1		1		4

() *Klebsiella oxytoca*

Fig. 3 Correlogram between MICs of SBT/CPZ, CPZ and CMZ to *Klebsiella* (20 strains) (○ : *Klebsiella oxytoca*) 10⁶/ml

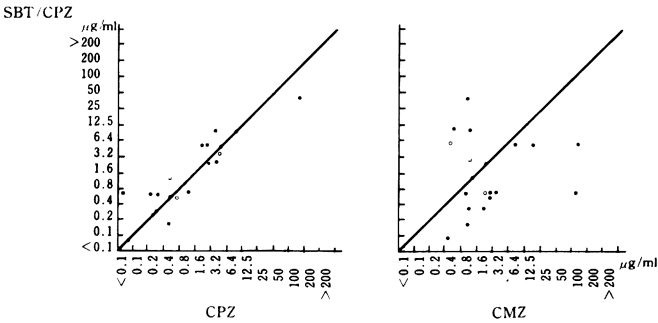


Table 3 MIC of SBT/CPZ, CPZ, CMZ and CEZ to *Pseudomonas aeruginosa* (20 strains) 10⁶/ml

	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50	100	200	>200μg/ml
SBT/CPZ				1		1	5	9	2	1		1		
CPZ			1		1	2	9	4	2					1
CMZ						1						1		18
CEZ								1						19

Fig. 4 Correlogram between MICs of SBT/CPZ, CPZ and CMZ to *Pseudomonas aeruginosa* (20 strains) 10⁶/ml

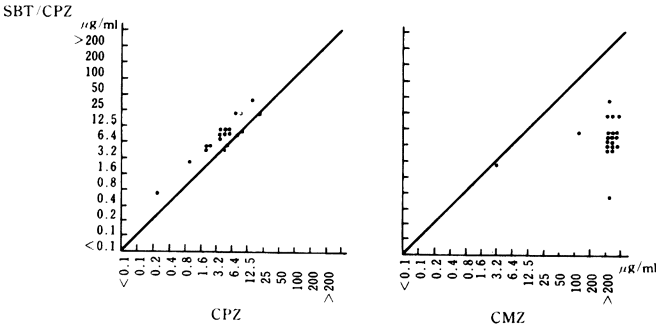
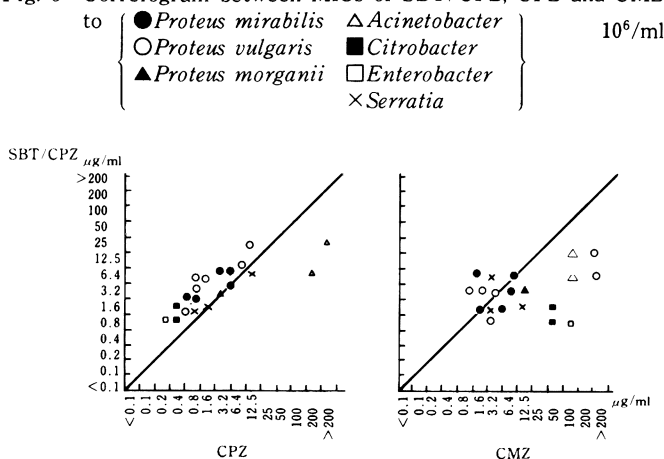


Fig. 5 Correlogram between MICs of SBT/CPZ, CPZ and CMZ



症例1 M. T. 70才男。

アカラジア、穿孔性胃潰瘍で胃全摘術（ビルロートII法）、食道空腸吻合術を受け、その後逆流性食道炎、仮性球麻痺を基礎疾患として有しており、これに気管支肺炎を合併した例である。胸部X-Pでは右下肺野に斑状陰影を認め、白血球数10300、喀痰からは数種の菌種を分離したが菌数が少なく起炎菌は決め難かった。37℃台の発熱がみられた。本剤1gを生理的食塩水20mlに溶解し朝夕2回静注15日間使用した。4日目頃から下熱をみ、白血球数は6300と正常化、CRPは6+から1+〜2+と軽減し、胸部陰影は著明ではないがやや軽減したので総合的に考えて主治医は有効と判定した。

症例2 T. M. 44才男。

胃癌およびその肝転移による閉塞性黄疸を有し、胃亜全摘術、胆嚢摘除術、Uチューブドレナージ留置、PTCD等を受け、それに胆道感染症を合併した症例である。

本剤投与前に使用したCPZ、GMは無効であった。そこで本剤1gを生理的食塩水100mlに溶解し朝夕2回点滴静注を前後合計22.5日間使用した。当初胆汁から*Enterobacter aerogenes*が分離されたが、この菌に対するMICはTable 4に示すごとくであった。Uチューブ胆汁およびPTCチューブ胆汁からの分離菌は、Table 5に示すごとくで、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* → *Pseudomonas maltophilia* → *Streptococcus faecalis*, *Enterobacter*, *Pseudomonas maltophilia*と変転し、自他覚的症状、所見にも改善はみられず無効と判定された。

症例3 C. I. 76才男。

血小板減少性紫斑病、高血圧で入院加療中嚥下性肺炎

を合併した症例で、本剤1gを前の例と同様朝夕2回点滴静注し、前後合計31日間使用した。本剤投与開始後4日目頃から下熱し、CRP 6+ → 陰性化、WBC 8800 → 5700、胸部X-Pでは右下肺野陰影吸収改善がみられ有効と判定された。細菌学的には喀痰から*Klebsiella*, γ -*haemolytic streptococcus*が分離され、これが*Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus*に代わっているが何れが起炎菌か決定できず、効果判定は不能であった。

症例4 C. K. 75才女。

基礎疾患として十二指腸原発の平滑筋肉腫があり、肺炎を合併した例である。PIPC、CFXなどが投与されたが無効で、本剤1gを1日2回点滴静注15日間行った。右上中野の異常陰影は軽減し、下熱をみ、白血球増多7,600 → 6200、CRP 4+ → +と改善され、喀痰は減少し、呼吸困難・胸部ラ音等の諸症状も軽快し有効と判定した。細菌学的には喀痰から*Enterobacter*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*が検出され、本剤投与後は*S. haemolyticus*, Yeast like cellが検出され、真の起炎菌は不明であるが*Enterobacter*が消失しているので細菌学的にはやや有効と判定された。

Table 4 MIC of CPZ, SBT and CFX against *Enterobacter aerogenes* isolated from bile of case 2.

		$\mu\text{g/ml}$			
Antibiotics	Inoculum size	SBT/CPZ 1:1	SBT/CPZ 1:2	CPZ	SBT CFX
	10 ⁶ /ml	0.39	0.39	0.39	25 400
	10 ⁶ /ml	0.09	≤0.045	≤0.045	25 400

Table 5 Clinical results of SBT/CPZ

No.	Age	Sex	Diseases	Isolated organisms	Dose (g/day)	Days	Effect		Side Effect
			Underlying diseases				Bact.	Clin.	
1	70	M	Bronchopneumonia Achalasia. U. V., op.	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. oxytoca</i> <i>Neisseria</i> <i>S. aureus</i>	2 I. V.	5 + 10	?	Good	(-)
2	44	M	B. T. I. Gastric cancer op.	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> ↓ <i>P. maltophilia</i> ↓ <i>S. faecalis</i> <i>Enterobacter</i> <i>P. maltophilia</i>	2 D. I.	15.5 + 7	poor	poor	(-)
3	76	M	Aspiration pneumonia Thrombocytopenia	<i>Klebsiella</i> <i>r-haemolytic streptococcus</i> ↓ <i>S. epidermidis</i> <i>Enterococcus</i>	2 D. I.	13 + 18	?	Good	(-)
4	75	F	Pneumonia Leiomyosarcoma Renal abscess	<i>Enterobacter</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. haemolyticus</i> ↓ <i>S. haemolyticus</i> Yeast like cell	4 D. I.	15	Fair	Good	(-)
5	69	F	Pneumonia Pulmonary fibrosis Bronchiectasis	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Neisseria</i> ↓ <i>Serratia</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Neisseria</i>	4 D. I.	17.5	Fair	Good	(-)
6	66	M	Gingivitis Multiple myeloma	<i>S. hemolyticus</i> <i>Neisseria</i> ↓ <i>S. haemolyticus</i> <i>Neisseria</i>	4 D. I.	16	?	Good	(-)
7	45	M	Pneumonia —	(-)	4 ↓ 2 D. I.	10 + 4	?	Exce- llent	(-)

症例5 C. S. 69才女。

基礎疾患として肺線維症、気管支拡張症を有しており、これに肺炎を合併した例である。AMPC が投与されたが無効で、本剤1gを1日2回点滴静注17.5日間施行した。喀痰から *E. coli* (卅) 検出され起炎菌と推定された。本剤投与開始後、呼吸困難、咳、痰、胸部ラ音等の諸症状軽快し、胸部X線写真所見では陰影はやや吸収され、臨床的には有効と判定した。細菌学的には喀痰中の *E. coli* は(+)に減少し、本剤投与後 *Serratia* (+)

に菌交代がみられており、やや有効と判定された。

症例6 Y. A. 66才男。

基礎疾患に多発性骨髄腫があり、これに歯肉炎を合併した例である。AMPC や CMZ を投与されたが無効で、本剤1gを1日2回点滴静注16日間行なった。下熱(38.4℃→36℃)、CRP陰性化(3+→-)をみ、頭痛、歯肉炎、食欲低下等の諸症状軽快し有効と判定した。

症例7 S. N. 45才男。

急性肺炎の症例で悪寒、頭痛、左上背部痛、咳、呼吸困難、左胸痛増強等の訴えあり入院した。本剤2gを生理的食塩水300mlに溶解し1時間かけて朝夕2回点滴静注を10日間、1gを2回点滴静注4日間施行。喀痰はほとんど出ないため起炎菌は不明であった。本剤投与後、咳、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水症状等速かに改善し、左肺野の異常陰影も約1週後に消失し、白血球増多も改善(31000→8000)し著効と判定した。

以上の7例全例において臨床的副作用はとくに認められず、臨床検査成績はTable 6に示す通りで異常値を示したのは症例1(GOT, Al-pの一過性上昇)、症例2(好酵球増多とAl-p上昇)、症例3(GOT上昇、一過性好酵球増多)、症例7(GOT, GPT上昇)であったが、症例1では基礎疾患として慢性肝炎、慢性腎炎があり、本剤使用を続けたにもかかわらずむしろ軽快しているので本剤によるものとは考えられない。症例2の、Al-p上昇は原疾患の悪化による可能性が高く、本剤使用との因果関係は不明であった。

考 案

本剤はSBTとCPZの1：1の配合剤であり、SBTはβ-lactamaseの作用を不可逆的に阻害し、β-lacta-

mase産生によるCPZ耐性菌に対して、本剤はすぐれた併用効果を発揮し抗菌力が増強されることが期待される^{1)~5)}わけである。

私共のグラム陰性桿菌に対するMIC測定成績からみると、CPZ単独の場合と比較して、併用効果がそれ程著明に認められなかったことは、検討した菌株数が限られており、その中にβ-lactamase産生によるCPZ耐性菌が少なかったためと考えられる。つまりCPZ単独でもかなり強い抗菌力を示す菌株が多かったため、本合剤中に含まれるCPZとしての抗菌力が反映されたと思われるような成績が得られたものと考えられる。NEUら⁴⁾の報告でもCPZ感受性菌よりも耐性菌にSBTの協力作用在明瞭に出ている。今後CPZ耐性菌が増してくれば本剤の合剤としての併用効果が、より明瞭に浮かび上がってくる可能性があると思われる。

臨床的には7例に使用し著効1例、有効5例、無効1例という良好な成績が得られた。

基礎疾患のない肺炎の例では著効が得られたが他の6例はいずれも何らかの重篤かつ難治の基礎疾患を有しておりながら5例において有効であった。無効であった症例2は胃癌・肝転移、術後胆道感染症合併という重篤な例であり本剤の効果を試験するには不向きな症例であっ

Table 6 Laboratory findings

Case No.		RBC ×10 ⁴	Hb g/dl	Ht %	WBC	Eosino %	Plate ×10 ⁴	GOT	GPT	Al-p	BUN	Cr.
1	B	418	12.6	37	10,300	0	19.4	162	562	36.8	30.5	0.8
	D	403	12.2	35	7,900	0	18.9	383	363	41.2	31.1	0.8
	A	380	11.3	33.5	6,300	0	20.8	133	189	34.4	25.2	0.7
2	B	403	11.6	37	9,600	4	48	38	36	51.5	20.6	0.8
	D	411	11.8	37	10,600	14	38.5	38	6	72.0	15.7	0.8
	A	435	12.3	38	9,200	9	43.1	39	21	85.5	12.6	0.8
3	B	326	9.7	30	8,800	4	17.0	29	40	8.6	37.7	1.5
	D	320	8.1	26.5	6,000	4	26.7	28	19	9.7	20.1	1.9
	A	346	9.4	30	5,700	10	18.5	56	38	8.0	21.0	1.9
4	B	319	9.7	29.5	7,600		30.5	163	80	12.9	25.7	1.1
	D	357	11.1	33.5	8,000	3	32.5	50	25	8.2	19.6	0.6
	A	451	13.9	42	6,200	5	25.2	81	42	8.9	25.0	0.9
5	B	350	10.0	30.5	6,800	1	43.7	14	6	6.5	18.3	0.7
	D	363	10.0	32	6,500	0	36.4	14	1	7.1	15.6	1.0
	A	372	10.6	33	5,800			19	4	9.0	21.1	1.0
6	B	315	10.1	30.5	5,100	2	14.7	26	22	5.7	15.6	1.0
	D	292	9.0	27.5	5,900	0.5	19.7	19	26	5.5	13.8	0.9
	A	285	8.9	27.5	6,000	2	24.3	21	23	5.3	19.5	1.0
7	B	453	14.2	42.6	31,000			27	25	88	46	1.8
	D	413	13.0	37.8	10,500	0	26.8	70	99	81	18	0.8
	A				8,000	5						

B : Before D : During A : After

たと反省している。ただ他の種々の抗生剤が無効であり、やむを得ず本剤を使用した例である。

なお臨床的副作用は全例においてとくに認められず、臨床検査値の異常は4例に認められたが、うち2例では本剤との因果関係は不明であった。他の2例ではいずれも軽度かつ一過性の異常であり、本剤投与を中止する必要を認めたものはなく、追跡し得た例では、原疾患の悪化によると思われる症例2を除き、いずれも本剤投与終了後軽快している。

以上総合してみると、本剤は現在有用性ありと考えられるが、今後もしCPZ耐性菌による感染症が増加するならば、さらにその有効性を検討するに価するものと考えられる。

文 献

- 1) ENGLISH, A. R.; J. A. RETSEMA, A. E. GIRARD, J. E. LYNCH & W. E. BARTH: CP-45899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: initial bacteriological characterization. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 414~419, 1978
- 2) ASWAPOKEE, N. & H. C. NEU: A sulfone beta-lactam compound which acts as a beta-lactamase inhibitor. *J. Antibiot.* 31: 1238~1244, 1978
- 3) FU, K. P. & H. C. NEU: Comparative inhibition of beta-lactamase by novel beta-lactam compounds. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15: 171~176, 1979
- 4) FU, K. P. & H. C. NEU: Synergistic activity of cefoperazone in combination with beta-lactamase inhibitors. *J. Antimicrob. Chemother.* 7: 287~292, 1981
- 5) YU, P. K. W. & J. A. WASHINGTON II: Bactericidal activity of cefoperazone with CP-45899 against large inocula of beta-lactamase-producing *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 20: 63~65, 1981

STUDIES ON SULBACTAM/CEFOPERAZONE

OTOHIKO KUNII, TAKASHI KOMATSU, HAJIME NISHIYA, MASAKIYO HIRAYAMA,
YASUO ONO and SHIRO MIWA.

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

MASAZUMI ERIGUCHI and HIRAKU HONDA

Department of Surgery, Institute of Medical Science, University of Tokyo

GENICHI TOMORI

Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital

Bacteriological and clinical effects of a new β -lactamase inhibitor, sulbactam (SBT), in combination with cefoperazone (CPZ) at a ratio of 1:1 were investigated.

The sensitivities of 101 strains of clinically isolated Gram-negative rods were measured against SBT/CPZ combination in comparison with CPZ, CMZ and CEZ.

MIC's of SBT/CPZ against *E. coli* (41 strains) ranged between 0.1 ~ 100 $\mu\text{g/ml}$ with the peak MIC of 0.2 ~ 0.4 $\mu\text{g/ml}$, which were superior to those of CEZ and CMZ, but equal to or 1 tube higher than those of CPZ most strains. Against *Klebsiella* (20 strains), MIC's of SBT/CPZ were distributed between < 0.1 ~ 25 $\mu\text{g/ml}$ with the peak at 0.4 $\mu\text{g/ml}$, which were superior to those of CEZ and CMZ, but equal to those of CPZ. Against *P. aeruginosa* (20 strains), MIC's of SBT/CPZ were distributed between 0.4 ~ 100 $\mu\text{g/ml}$ with the peak at 6.4 $\mu\text{g/ml}$, and mostly equal to or 1 tube higher than those of CPZ.

Clinically, the SBT/CPZ was administered at a dose of 1 ~ 2g twice a day for 14 ~ 31 days by either drip-infusion or i.v. bolus to 7 patients; 5 cases of pneumonia and 1 case each of cholangitis and gingivitis. The overall efficacy was: excellent, 1; good, 5; poor, 1. No side effect was observed, but some laboratory abnormalities were detected in 4 cases, two of which had no clear causal relationship with the drug administration. Among the others, the increase of GOT and eosinophils was observed in one case, and the increase of GOT and GPT was observed in another. However, the increases in both cases were transient and mild.