

Sulbactam/Cefoperazone の臨床的検討

山岡 澄夫・山根 至二・真下 啓明
東京厚生年金病院内科

Sulbactam/Cefoperazone をセフェム系抗生剤が無効であった感染症を中心とした8例に投与し、臨床的検討を行なった。臨床的效果は敗血症有効1例、急性気管支炎著効1例、肺炎やや有効1例、急性胆のう炎有効1例、傍咽頭膿瘍有効1例、慢性腎盂腎炎有効1例、慢性膀胱炎無効1例の成績であった。前投薬であるセフェム系抗生剤が無効であった5例中3例に本剤は有効であった。 β -ラクタマーゼ産生菌である *Serratia* 1株は消失した。副作用はみとめなかった。

Sulbactam は1977年米国 Pfizer 社中央研究所で開発されたペニシリン誘導体で、各種細菌の産生する β -ラクタマーゼを強く阻害し、不可逆的に不活化する働きをもつ¹⁾。この Sulbactam と Cefoperazone を1:1に配合してつくられたのが Sulbactam/Cefoperazone で、その結果 CPZ の抗菌域を拡大し、耐性菌に対しても抗菌力を増強することができた²⁾。

本剤をセフェム系抗生剤治療で無効であった症例を中心に投与し、その臨床的效果と副作用について検討したので報告する。

I. 投与対象および投与方法

投与の対象となったのは昭和56年3月から12月までに入院した、男性4名、女性4名で、年齢は45才から85才(平均65才)である。感染症診断名は敗血症、急性気管支炎、急性胆のう炎、傍咽頭膿瘍、慢性腎盂腎炎、慢性膀胱炎の各1例と肺炎2例で、セフェム系抗生剤が無効である症例を中心としている。基礎疾患ならびに合併症を7例にみとめた(Table 1)。SBT/CPZの投与方法は、1~2gを100mlのブドウ糖液あるいは生理食塩水に溶解後、60分間の点滴静注にて、1日2回投与した。症例6の腎不全症例では、透析終了時に1回2gを静注し、週に4gの割合で投与した。投与期間は5~21日間で、総投与量は20~56gである。

臨床効果の判定は、臨床症状および臨床検査所見の改善を基準とし、本剤投与により速やかに改善をみとめ中止後も再燃をみないものを「著効」、明らかに改善をみとめたものを「有効」、改善をみとめても投与中止後再燃をみた場合を「やや有効」、改善のみとめられないものを「無効」と判定した。また本剤投与前後の起炎菌の消長をもとにして「消失」、「減少」、「不変」、「菌交代」とした。

副作用としては、自他覚的症状、血液、尿ならびに肝、腎機能に関する検索を行ない判定した。症例4は投与終了後に肺結核と診断したため効果判定からは除外し、副作用のみ検討した。

II. 成績

臨床効果は著効1例、有効4例、やや有効1例、無効1例で、前投薬としてセフェム系抗生剤が無効であった5例中、3例に有効以上の治療効果を得た。アミノ配糖体が無効であった1例も有効であった。

細菌学的効果は消失2例、減少1例、交代2例、不変1例、不明1例で、 β -ラクタマーゼ陽性であったセラチア1株は消失し、臨床的にも有効であった。次に個々の症例について述べる。

症例1. 51才、女性、敗血症、子宮癌、糖尿病

子宮癌治療中に高浸透圧性昏睡となり内科に転科した患者である。昭和56年10月28日敗血症性ショックとなり、血液より *P. cepacia* が同定された。Cefazolin 1日8g、Tobramycin 120mg の治療で効果なく、11月2日より本剤1回2gを1日2回点滴静注投与に変更した。10.5日の投与により解熱、白血球数17300→5300、CRP 5(+)→(+)となり、臨床的效果は有効と判定した。細菌学的には消失であった。副作用はみられなかった。

症例2. 45才、男性、急性気管支炎、気管支喘息

気管支喘息発作のため昭和56年2月16日当院に入院。24日より Cephalexin 1日量1.5g プレドニゾロン15mg の投与中、3月1日38.4℃に発熱、喀痰より *H. influenzae* を検出し、喘息の悪化をみとめた。本剤1回1g、1日2回の点滴静注投与を行なったところ、速やかに臨床症状の改善をみとめ、臨床的效果を著効と判定した。細菌

Table 1 Clinical results of SBT/CPZ

Case	Age Sex	Diagnosis (Complication)	Organism before→after	β -lac- -tamase	Treatment(DIV)		Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect	Prior therapy
					g×n×days	Total dose(g)				
1	51 f.	Sepsis (Uterine cancer, DM)	<i>Pseudomonas cepacia</i> →(-)	-	2×2×10.5	42	Good	Eliminated	-	Cephem Amino- glycosid
2	45 m.	Acute bronchitis (Asthma bronchiale)	<i>H. influenzae</i> → <i>S. aureus</i>		1×2×13	26	Excellent	Replaced	-	Cephem
3	69 m.	Pneumonia (Cerebral infarction)	<i>P. aeruginosa</i> →(+) Non-fermenting GNB→(+)		2×2×14	56	Fair	Persisted	-	Cephem Amino- glycosid
4	67 m.	Lung Tbc. (gastic cancer)	Normal flora		1×2×21	42	Undetermined	Undetermined	-	Cephem
5	77 f.	Acute cholecystitis	Unknown		2×2×5	20	Good	Unknown	-	Cephem
6	47 f.	Parapharyngeal abscess (Diabetic renal failure)	<i>S. aureus</i> → <i>S. aureus</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	-	2×2×7	26	Good	Replaced	-	Amino- glycosid
7	78 f.	Chronic pyelonephritis (DM, LC)	<i>E. coli</i> →(-) <i>S. marcescens</i> →(-)	- +	1×2×13	26	Good	Eliminated		Amino- glycosid
8	85 m.	Chronic cystitis (Cerebral infarction)	<i>P. mirabilis</i> →(-) <i>P. aeruginosa</i> →(+)	- -	1×2×10	20	Poor	Supressed	-	Cephem

学的効果は、*S. aureus*に交代した。副作用はみとめなかった。

症例3. 69才、男性、肺炎、脳硬塞

昭和56年2月下旬、脳硬塞および肺炎のため入院。2月28日気管切開を行ない、Cefotiam 1日2g、TOB 120mgを投与したが改善なきため、本剤1回2g、1日2回の点滴静注投与を行なった。喀痰より*P. aeruginosa*、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌を検出したが、本剤投与14日間では喀痰性状の改善をみとめたのみで、臨床的効果は「やや有効」と判定した。細菌学的には不変であった。副作用はみとめなかった。その後の経過は、発熱が続き、間歇的に抗生剤を投与したが効果なく、約3ヶ月後に消化管出血を合併し死亡した。

症例4. 67才、男性、肺結核、胃癌

肺炎として治療をうけ、本剤に変更して無効であったが、後日肺結核と診断したため、効果判定から除外した。1日2g、21日間の投与でも副作用はみられなかった。

症例5. 77才、女性、急性胆のう炎

急性胆のう炎の診断で入院した。CEZ 1日4gを5日間投与したが改善なきため、本剤を1回2g、1日2回点滴静注にて投与したところ、解熱、腹痛は消失し、有効と判定した。細菌学的効果は不明であった。副作用はみとめなかった。

症例6. 47才、女性、傍咽頭膿瘍、糖尿病性腎不全

昭和56年3月9日、右下顎から耳介にかけて腫脹、疼

痛あり、白血球は21100に上昇した。TOB 60mgを3回投与後、改善傾向をみとめたが、難聴出現し、本剤に変更した。投与法は週2回の透析終了時に2gを静注投与した。4月24日までに13回、合計26g投与した。口腔内の瘻孔より、*S. aureus*を検出した。臨床的効果は有効であった。4月4日の培養では、*S. faecalis*、*S. epidermidis*、*S. aureus*を検出し、交代と判定した。副作用はみとめなかった。

症例7. 78才、女性、慢性腎盂腎炎、肝硬変、糖尿病膀胱カテーテル留置中に腎盂炎を繰り返している症例である。昭和56年4月24日より発熱し、AMK 1日400mg、3日間投与で解熱せず、本剤1回1g、1日2回点滴静注投与した。尿より*E. coli*、*S. marcescens* 2×10⁸/mlを検出した。*S. marcescens*はβ-ラクタマーゼ産生菌で、そのMICはCPZ単独で400μg/ml、本剤で25μg/mlであった。臨床的効果は有効で、菌は消失した。副作用はみられなかった。

症例8. 85才、男性、慢性膀胱炎、脳硬塞

カテーテル留置の慢性膀胱炎である。尿より、*P. mirabilis*、*P. aeruginosa* 10⁶/ml検出し、本剤を1回1g、1日2回投与した。投与10日後で膿尿不変、*P. mirabilis*は消失したが、*P. aeruginosa*は存続した。臨床的効果は無効と判定した。副作用はみられなかった。

副作用 (Table 2)

自他覚的に副作用と思われるものはなかった。本剤投

Table 2 Laboratory findings before and after treatment with SBT/CPZ

Case No.	HB(g/dl)		WBC		Thrombocyte($\times 10^4$)		GOT(U.)		GPT(U.)		Al-P(K.A.)		Creatinine(mg/dl)		CRP	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	10.3	10.9	17,300	5,300	1.1	12.5	83		186		25.2		0.7	1.1	5+	+
2	12.0	11.8	12,500	11,900	27.7	25.9	13	11	8	16	7.4	7.3	1.2	1.0	4+	-
3	10.0	9.4	7,300	9,900	24.6	21.5	50	67	51	52	9.0	8.8	0.9	0.9		3+
4	9.1	8.8	6,000	7,800	24.1	23.5	30	36	12	17	6.7	7.3	0.9	0.7	2+	4+
5	11.9	13.0	3,900	7,800	15.6	29.1	19	13	11	6	8.4	8.2	0.8	0.8	-	-
6	7.2	7.5	8,800	5,700	14.9	14.9	34	12	26	7	9.6	7.7	8.3	9.0	-	-
7	13.6	11.5	7,600	6,200	14.6	14.5	73	67	77	40	19.1	16.0	1.6	1.4	-	-
8	11.1	11.1	4,300	5,200	29.5	28.2	18	22	10	10	6.3	7.7	0.8	0.8	+	+

B: before A: after

与前後における血液、尿、肝および腎機能には異常がみられなかった。症例7の血色素の低下は消化管出血によるものと考えられた。

III. 考 按

SBT/CPZは第3世代セフェムの1つであるCPZの β -ラクタマーゼに対する安定性を増し、抗菌域を広げた注射用抗生剤である。本剤をセフェム系抗生剤が無効であった5例、アミノ配糖体が無効であった1例、アミノ配糖体副作用のため変更した1例に投与した。前投薬がセフェム系であった5例中3例に、アミノ配糖体の2例に有効以上の臨床効果を得た。起炎菌が β -ラクタマーゼ産生菌であったか確認はされていないが、配合剤による効果であると考えられた。1例で β -ラクタマーゼ陽性の *Serratia* を検出し、CPZのMICが400 μ g/mlで

あるのに対し本剤では25 μ g/mlであることは配合剤としての効果で、臨床上でも菌は消失し、有効であった。副作用としては異常をみとめず、安全性もあり有用性のある薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) LABIA, R.; V. LELIEVRE & J. PEDUZZI : Inhibition kinetics of three R-factor-mediated β -lactamases by a new β -lactam sulfone (CP-45, 899). *Biochim. Biophys. Acta* 611: 351~357, 1980
- 2) FU, K. P. & H. C. NEU : Synergistic activity of cefoperazone in combination with β -lactamase inhibitors. *J. Antimicrob. Chemother.* 7: 287~292, 1981

CLINICAL INVESTIGATIONS OF SULBACTAM/CEFOPERAZONE

SUMIO YAMAOKA, YOSHIJI YAMANE and KEIMEI MASHIMO

Department of Internal Medicine, Tokyo Koseinenkin Hospital

Sulbactam/Cefoperazone, a new antibiotic formulation consisting of sulbactam plus cefoperazone, was administered to 7 patients with various infections diseases, which were failed to be cured with cepheems or aminoglycosides. Sulbactam/Cefoperazone was given by I.V.D. infusion at a daily dose of 2 ~ 4g for 5 ~ 21 days. Clinical efficacy was excellent in 1, good in 4, fair in 1 and poor in 1 case.

No adverse effect was observed.