

## 呼吸器感染症における Sulbactam/Cefoperazone の検討

蝶名林直彦・立花 昭生・中森 祥隆・中谷 龍王

吉村 邦彦・中田紘一郎・谷本 普一

虎の門病院呼吸器科

野 沢 京 子・杉 裕 子

虎の門病院細菌検査室

セフェム系抗生物質 Cefoperazone と、 $\beta$ -lactamase inhibitor である Sulbactam との合剤 Sulbactam/Cefoperazone を、呼吸器感染症22例に使用し、その臨床効果及び副作用を検討した。疾患の内訳は、気道・中間領域感染症18例、急性肺炎4例であり、その結果著効4例、有効7例、やや有効9例、無効2例で、有効率50%、やや有効以上の有効率は91%であった。起炎菌別では、*H. influenzae* 気道感染症9例及び *S. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. coli* 気道感染症各1例は、全例菌消失し、*S. marcescens* 気道感染症1例は、菌量が減少した。*P. aeruginosa* 気道感染症6例では、1例を除いて、*P. aeruginosa* の消失をみなかった。

副作用として、好酸球増加、白血球減少を各1例認めたが、投薬終了後改善した。1例に、本薬剤点滴終了後7時間めの飲酒により Antabuse 様症状を認めたが、約3時間後に消失した。

## 対象患者

対象患者は、昭和56年4月から昭和57年2月までに当科に入院した26歳から85歳まで(平均年齢56.5歳)の男性13例、女性9例の計22例である。疾患の内訳は、急性肺炎4例と気道・中間領域感染症18例であり、後者の基礎疾患は、びまん性汎細気管支炎12例、慢性気管支炎2例、肺気腫症1例、間質性肺炎2例、その他1例である(Table 1)。

起炎菌の内訳は、*H. influenzae* 9例、*P. aeruginosa* 6例、*S. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *E. coli* 各1例、不明が4例であり、そのうち5例の *P. aeruginosa* が  $\beta$ -lactamase 陽性であった。

## 研究方法

当薬剤の投与は、皮内反応陰性を確かめた上行い、1.0g~2.0gを1日2回、生理食塩液100mlに溶解し、約60分かけて点滴静注した。投与日数は6日~41日(平均17.8日)、総投与量は、14~112g(平均41.5g)であった。

治療効果の判定基準は、臨床症状、血沈、白血球数、CRPなどの検査成績、起炎菌の消長やたん量の増減、胸部X線所見を総合し、著効、有効、やや有効、無効の4段階に分け判定した。

副作用に関しては、発熱、発疹などの臨床症状、血液像、血小板数、肝・腎機能などを本薬剤投与前後で調べた。

## 臨床成績

## 1. 気道・中間領域感染症

Table 1に示すように、18例のうち、著効3例(症例12, 14, 16)、有効5例(症例3, 8, 11, 18, 19)、やや有効8例(症例1, 4, 6, 7, 10, 20, 21, 22)、無効2例(症例9, 15)で、有効率44.4%、やや有効以上88.9%であった。

起炎菌別にみると、*H. influenzae* 7例は消失したが、そのうち1例(症例10)は、薬剤投与終了2日後に *P. maltophilia* に菌交代した。*P. aeruginosa* 6例中1例(症例3)は、菌交代したが、残りの5例は持続して検出されていた。*S. pneumoniae* 及び *P. mirabilis* の各1例は、いずれも菌消失した。以下に著効ないし有効例を呈示する。

症例3 : M. A. 45歳、男、びまん性汎細気管支炎 (Fig 1)

昭和50年頃より、労作時息切れと朝方の緑色たんが出現するようになり、昭和51年8月より当院へ入院を繰り返している。当初、たんより *H. influenzae* が検出されていたが、昭和54年緑膿菌に菌交代し、昭和56年3月、たん量増加と息切れ増悪のため入院。それまで約1ヵ月内服していたTC系内服薬を中止して当薬剤1g、1日2回の点滴静注を開始した。入院時、喀たんより *P. aeruginosa* (++) を認め、その  $\beta$ -lactamase は陽性であった。当薬剤開始後、たん量減少、息切れの改善、血液ガス上低酸素血症の改善等があり、たんからは引き続きGNF-GNR(++) を検出していたが有効と判定した。

Table 1 Clinical results of SBT/CPZ

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis (underlying disease)	Organism		Treatment		Course		Clinical effect	Side effect
						Daily dose (g × time)	Duration (days)	Sputum (g/day)	ESR (mm/hr)		
1	M.K.	83 F	Airway infection (C.B.)	<i>P. mirabilis</i> (-)	# ↓ -	1.0×2 D.I.	41	40 ↓ 10	14 ↓ 12	Fair	(-)
2	Y.S.	62 M	Acute pneumonia (Esophageal Ca.)	<i>S. marcescens</i>	# ↓ +	2.0×2 D.I.	28	10 ↓ 5	57 ↓ 57	Good	(hepatic dysfunction?)
3	M.A.	45 M	Airway infection (D.P.B.)	<i>P. aeruginosa</i> (+)	# ↓ -	1.0×2 D.I.	17	260 ↓ 95	22 ↓ 19	Good	(-)
4	K.S.	47 M	Airway infection (old tuberculosis)	Unknown		1.0×2 D.I.	15	10 ↓ 5	75 ↓ 52	Fair	(-)
5	Y.K.	85 M	Acute pneumonia (C.B.)	<i>E. coli</i>	+ ↓ -	1.0×2 D.I.	17	30 ↓ 30	40 ↓ 57	Fair	(-)
6	Y.H.	70 M	Airway infection (Rheumatoid lung)	Unknown		1.0×2 D.I.	7	13 ↓ 5	68 ↓ 46	Fair	(Fever?)
7	T.O.	70 M	Airway infection (I.I.P.)	Unknown		1.0×2 D.I.	14	0 ↓ 0	82 ↓ 62	Fair	(-)
8	K.K.	44 M	Airway infection (D.P.B.)	<i>H. influenzae</i> (-)	# ↓ -	1.0×2 D.I.	12	30 ↓ 5	3 ↓ 3	Good	(-)
9	N.U.	27 M	Airway infection (D.P.B.)	<i>P. aeruginosa</i> (+)	+ ↓ #	2.0×2 D.I.	6	150 ↓ 130	30 ↓ 23	Poor	(-)
10	K.T.	42 F	Airway infection (D.P.B.)	<i>H. influenzae</i> (-)	# ↓ -	1.0×2 D.I.	15	80 ↓ 12	50 ↓ 40	Fair	(-)
11	M.W.	67 M	Airway infection (C.B.)	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	S. # ↓ H. # ↓	1.0×2 D.I.	20	50 ↓ 45	15 ↓ 11	Good	Antabuse like effect
12	H.S.	37 M	Airway infection (D.P.B.)	<i>H. influenzae</i> (-)	## ↓ -	1.0×2 D.I.	28	275 ↓ 50	31 ↓ 13	Excellent	(-)
13	H.A.	50 M	Acute pneumonia (Bronchiectasis)	<i>H. influenzae</i>	## ↓ -	1.0×2 D.I.	19	25 ↓ 15	5 ↓ 3	Good	(-)
14	T.M.	55 M	Airway infection (D.P.B.)	<i>H. influenzae</i>	+ ↓ -	1.0×2 D.I.	10	90 ↓ 25	67 ↓ 13	Excellent	(-)
15	E.K.	62 F	Airway infection (D.P.B.)	<i>P. aeruginosa</i> (-)	## ↓ #	2.0×2 D.I.	10	64 ↓ 72	25 ↓ 27	Poor	(-)
16	C.T.	63 F	Airway infection (D.P.B.)	<i>H. influenzae</i> (-)	## ↓ -	2.0×2 D.I.	14	60 ↓ 0	54 ↓ 36	Excellent	(-)
17	H.K.	26 F	Acute pneumonia	<i>H. influenzae</i>	# ↓ -	1.0×2 D.I.	14	57 ↓ 9	95 ↓ 18	Excellent	Eosinophilia 5%→16%
18	S.W.	59 M	Airway infection (D.P.B.)	<i>H. influenzae</i> (-)	## ↓ -	1.0×2 D.I.	24	70 ↓ 30	59 ↓ 52	Good	(-)
19	Y.Y.	56 F	Airway infection (D.P.B.)	<i>P. aeruginosa</i> (+)	## ↓ #	2.0×2 D.I.	28	152 ↓ 40	43 ↓ 35	Good	(-)
20	Y.I.	66 F	Airway infection (D.P.B.)	<i>P. aeruginosa</i> (+)	## ↓ ##	1.0×2 D.I.	26	114 ↓ 54	8 ↓ 12	Fair	Leukopenia
21	K.K.	65 F	Airway infection (C.P.E.)	Unknown		1.0×2 D.I.	14	6 ↓ 4	21 ↓ 15	Fair	(-)
22	M.M.	63 F	Airway infection (D.P.B.)	<i>P. aeruginosa</i> (+)	## ↓ ##	1.0×2 D.I.	12	200 ↓ 125	51 ↓ 25	Fair	(-)

D.P.B. : Diffuse panbronchiolitis,  
C.B. : Chronic bronchitis,

C.P.E. : Chronic pulmonary emphysema  
I.I.P. : Idiopathic interstitial pneumonia

Fig. 1 Case 3 Lower airway infection (M.A. 45y. M)  
(Diffuse panbronchiolitis)

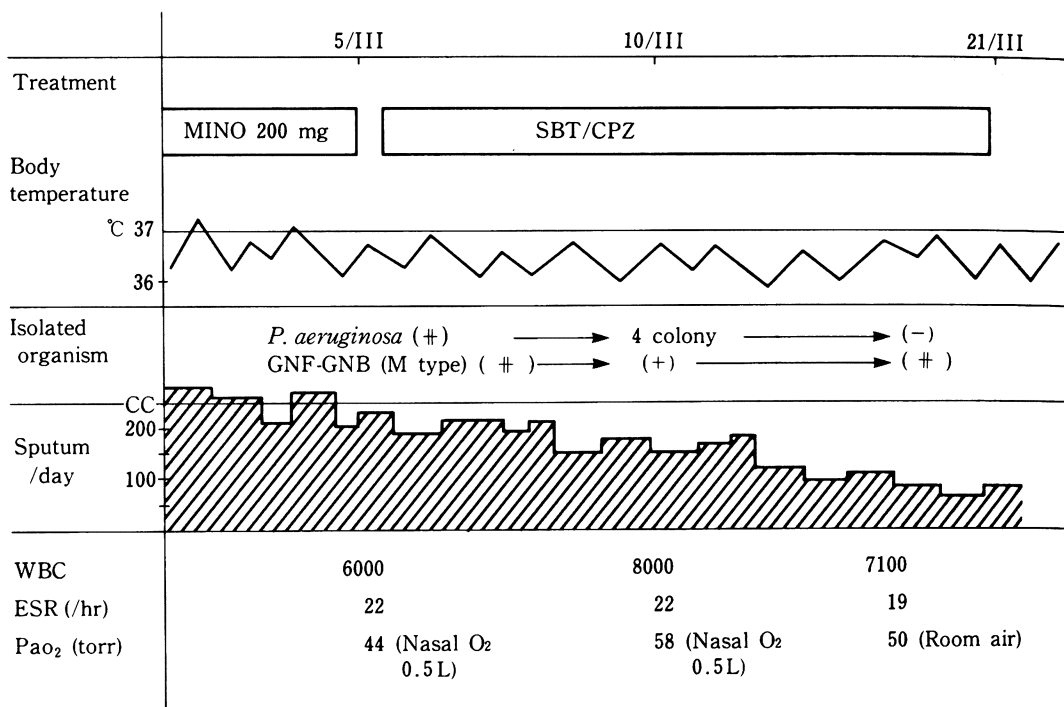
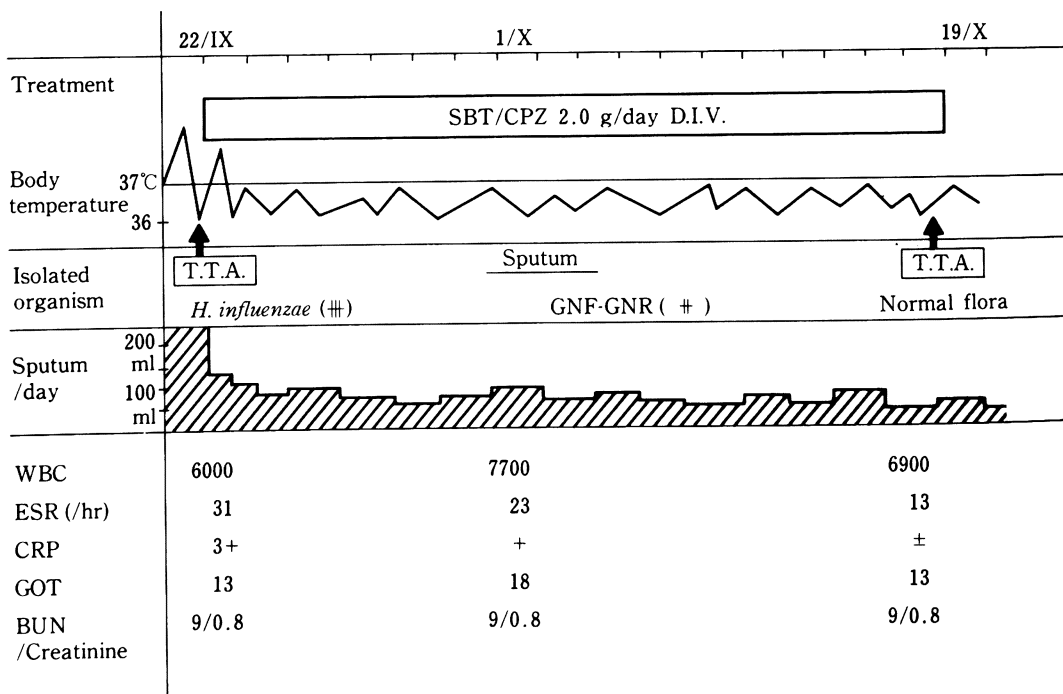


Fig. 2 Case 12 Lower airway infection (H.S. 37y. M)  
(Diffuse panbronchiolitis)



症例12: H. S. 37歳, 男, びまん性汎細気管支炎 (Fig 2) 昭和53年頃より咳・たんが出現, 次第に労作時息切れが出現するようになり, 昭和56年9月, 当院初診, 発熱, たん量1日約250ml, 9月12日入院, 経気管吸引 (TTA) により, *H. influenzae* (卅) が検出され, 入院直前5日間使用した AMPC の内服を中止して当薬剤 1.0 g 1日2回の点滴静注を開始した。翌日には解熱し, 約1週間後たん量も 50~80ml/日と減少した。二週間後TTAを再び行ったところ, *H. influenzae* 及び起炎菌と考えられる他の細菌は存在せず, 著効と判定した。

## 2. 肺感染症

急性肺炎4例中, 著効1例(症例17), 有効2例(症例2, 13), やや有効1例(症例5)で有効率75%であった (Table 1)。起炎菌別では, *H. influenzae*, *E. coli* は消失, *S. marcescens* は減少という結果であった。以下に著効例を呈示する。

症例17: H. K. 26歳, 女, 急性肺炎 (Fig 3)

昭和56年2月下旬より, 38℃の発熱, 黄緑色調のたんが出現, 近医にて, CEX, ACPC などの内服薬を投与されたが解熱せず, 4月14日当院へ入院した。入院時, 胸部X線で, 左下葉に浸潤影を認め, たんから *H. influenzae* (卅) が検出され, 急性インフルエンザ桿菌肺炎

と診断した。翌日より, 当薬剤1回1g 1日2回の点滴静注を開始し, 翌日より解熱, 7日目には, 胸部X線所見の改善, 血沈の低下, 14日目のたんで *H. influenzae* の消失を認め, 著効と判定した。

以上, 22例の呼吸器感染症における Sulbactam (SBT)/Cefoperazone (CPZ) の治療成績は, 著効4例, 有効7例, やや有効9例, 無効2例で, 有効率50%, やや有効以上の有効率は91%である。

起炎菌別にみた細菌学的効果は, Table 2 に示すように, 緑膿菌以外では極めて良い結果であった。しかし, 緑膿菌でも2例に菌の減少を認めている。

さらに, 検出菌を, その  $\beta$ -lactamase の有無により分けて示したものが Table 3 である。

$\beta$ -lactamase 陽性菌では, CPZ 単独の MIC に比べて, 当薬剤の MIC は 1/2~1/8 であるが,  $\beta$ -lactamase 陰性菌では, 両者はほぼ同程度の MIC を示している。

ただし  $\beta$ -lactamase 陽性菌の MIC は, 対象とした検出菌が緑膿菌であったため, かなり高値の MIC であることを付記しておく。

## 3. 副作用

血液検査上, Table 4 に示すように, 好酸球増加が1例(症例17), 白血球減少が1例(症例20)及び肝機能異

Fig. 3 Case 17 Acute pneumonia (H.K. 26y. F)

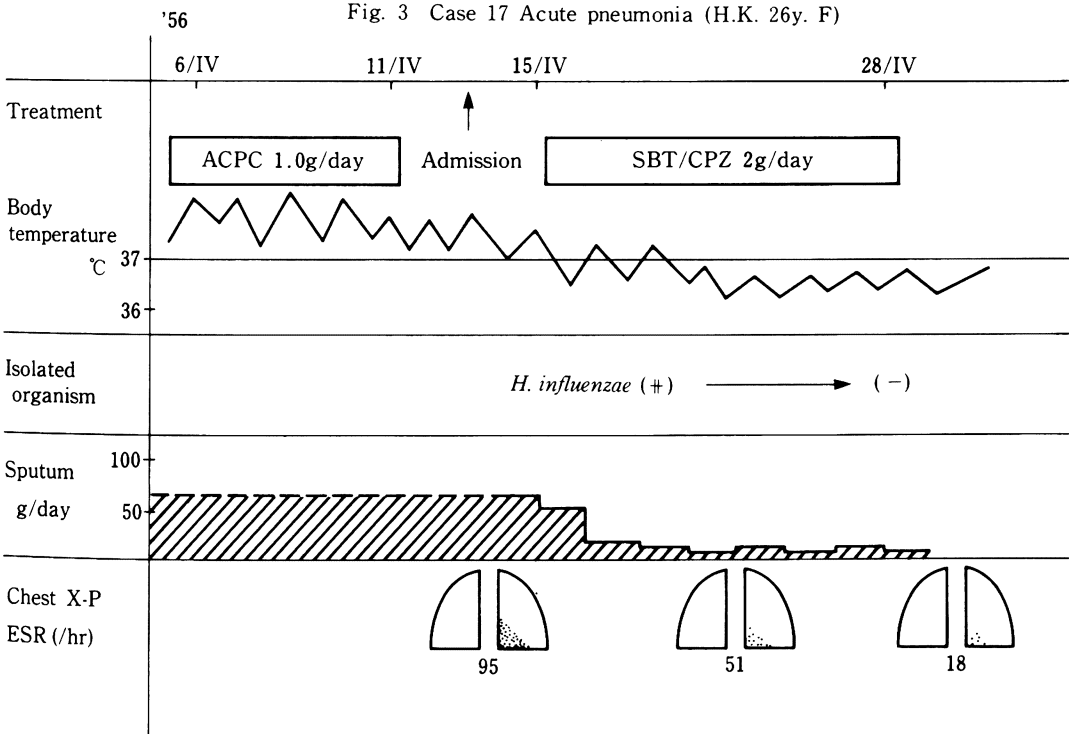


Table 2 Bacteriologic result of SBT/CPZ

Isolated pathogen	Total No.	Eradicated	Decreased	Unchanged	Changed	Unknown
1 <i>P. aeruginosa</i>	6		2	3	1	
2 <i>H. influenzae</i>	9	8			1	
3 <i>S. pneumoniae</i>	1	1				
4 <i>P. mirabilis</i>	1	1				
5 <i>S. marcescens</i>	1		1			
6 <i>E. coli</i>	1	1				
7 Unknown	4					4
Total	23*	11	3	3	2	4

\* includes one case of mixed infection.

Table 3 MIC of  $\beta$ -lactamase positive bacteria

No.	Organisms	Inoculum size	MIC ( $\mu$ g/ml)				Bacteriological response of SBT/CPZ
			SBT/CPZ(1 : 1)	CPZ	SBT	CFX	
3	<i>P. aeruginosa</i>	$10^8$	100 (50 + 50)	800	200	> 800	Changed
9	<i>P. aeruginosa</i>	$10^8$	25 (12.5 + 12.5)	50	200	> 800	Poored
10	<i>P. maltophilia</i>	$10^8$	50 (25 + 25)	400	> 800	400	

MIC of  $\beta$ -lactamase negative bacteria

No.	Organisms	Inoculum size	MIC ( $\mu$ g/ml)				Bacteriological response of SBT/CPZ
			SBT/CPZ(1 : 1)	CPZ	SBT	CFX	
1	<i>P. mirabilis</i>	$10^8$	0.78 (0.39 + 0.39)	0.78	200	6.25	Eradicated
12	<i>H. influenzae</i>	$10^8$	$\leq 0.045$	$\leq 0.045$	100	3.12	Eradicated
15	<i>P. aeruginosa</i>	$10^8$	100 (50 + 50)	> 800	400	> 800	Decreased
16	<i>H. influenzae</i>	$10^8$	$\leq 0.045$	$\leq 0.045$	> 800	3.12	Eradicated
	<i>P. aeruginosa</i>	$10^8$	1.56 (0.78 + 0.78)	1.56	50	400	
	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	$10^8$	3.12 (1.56 + 1.56)	3.12	100	400	

Table 4 Laboratory findings before and after administration of SBT/CPZ

Case No.	GOT (u)		GPT (u)		Al-p (u)		BUN (mg/dl)		Hb (g/dl)		WBC		Eos (%)		CRP	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	17	11	9	4	4.9	5.0	18	20	12.5	11.1	4000	3800	0	0	2+	±
2	28	<u>72</u>	15	<u>53</u>	8.8	<u>14.1</u>	20	15	11.7	13.3	8500	7000	3	2		
3	14	16	4	10	7.3	7.0	12	12	14.7	15.1	6000	7100	0	1	2+	+
4	27	22	18	15	7.1	4.8	12	15	13.8	14.2	8200	9000	0	0		
5	15	14	4	7	5.4	3.7	44	14	9.2	8.1	31200	18600	0	2	5+	10+
6	15	10	14	9	6.6	6.4	13	11	13.6	12.8	8100	11800	4		7+	
7	16	22	7	9	4.9	4.4	13	12	13.4	13.7	7600	6300	3	1	4+	+
8	13	14	15	11	4.9	4.6	10	17	15.7	16.5	12800	8900	0	0	+	-
9	11	15	7	10	5.5	6.4	13	13	13.3	13.6	7500	4700	3	3	2+	2+
10	13	27	6	16	5.1	5.6	8	9	12.3	12.7	5000	6300	8	7	+	±
11	18	17	7	7	5.0	4.4	16	23	15.5	14.3	8100	6900	5	1	±	-
12	11	13	5	9	5.8	6.6	9	9	14.6	15.7	6600	6900	2	2	3+	±
13	6	22	7	20	4.7	4.7	12	15	13.7	14.6	5400	6200	0	1	±	±
14	15	15	8	10	4.9	4.0	15	10	14.0	13.4	6200	3400	5	1	3+	-
15	16	16	28	12	4.5	5.2	11	16	13.5	14.0	6000	8600	0	0	+	±
16	9	14	5	9	7.2	7.2	17	18	11.1	12.1	6100	6000	4	6	±	
17	11	14	8	9	4.8	3.3	9	15	11.0	11.6	8900	4600	5	<u>16</u>	5+	-
18	17	19	11	11	6.2	7.1	15	12	13.9	14.9	12000	8500	1	0	+	+
19	12	18	11	6	6.0	6.6	13	17	13.7	12.8	7400	5800	3	3	5+	+
20	12	10	5	2	6.8	6.3	13	11	12.6	11.3	4500	<u>3000</u>	6	0	+	+
21	10	13	7	3	7.3	5.6	12	9	15.0	13.6	8400	6000	0	2	-	-
22	15	15	4	6	5.4	5.1	15	21	13.7	13.8	24900	38700	0	0	5+	5+

常1例(症例2)が見られたが、前二者は薬剤投与中止後速やかに改善しており、他に発熱・発疹等の症状を認めなかった。肝機能異常を来した症例は、薬剤投与直前に輸血を受けており、それとの関連がむしろ考えられた。

また、臨床症状について、症例6で発熱が見られたが、むしろ原疾患(R.A)によるものと考えられた。従って、上記の好酸球増加と白血球減少が、一応副作用と考えられたが、いずれも重篤ではなかった。

次に、症例11で、点滴後の飲酒による、いわゆる Antabuse 様症状を呈した経験について少し詳しく記載しておく。

患者は67歳の男性で、慢性気管支炎と診断されていたが、今回、肺炎球菌及びインフルエンザ桿菌による気道感染のため、本剤を使用することになった。尚、患者は「鯖」による食物アレルギーの既往を有しており、また入院直前まで日本酒3合の晩酌を習慣としていた。昭和57年8月3日より8月22日までの20日間の本剤1日2gの

点滴中は特に著変はなく、肝機能などにも異常を認めなかったが、8月22日午前11時に最後の点滴を終えて、その夜7時頃自宅で約1合の日本酒を飲み、続いて食事をしたところ、30分位で、全身の発汗と動悸、悪寒が約30分間続いた。患者は安静をとり、特に医学的な処置は行わず経過をみたところ、約3時間後には、全く症状が消失した。

9月3日より元通りの飲酒を続けているが、その後は上記症状の出現は認めず、本剤による Antabuse (Disulfiram) 様作用と考えられた。

#### 考 按

SBT/CPZは、グラム陽・陰性菌に、広範な感受性スペクトラムを有する第3世代のセフェム剤の1つであるCPZに、 $\beta$ -lactamase阻害剤であるSBTを配合して開発された合剤であるが、その抗菌域は、CPZ単独では及ばない一部のグラム陰性桿菌や、Bacteroides等の嫌気性菌にまで及び、これらはSBTがCPZの $\beta$ -lacta-

mase に対する安定性を高めているためだと考えられている<sup>1)2)</sup>。

今回、呼吸器感染症22例に本薬剤1日2g～4gの点滴静注を6日～41日行い、有効率は、気道・中間領域感染症では44.4%、肺感染症では75%となり、やや有効以上でみた有効率は、気道・中間領域感染症88.9%、肺感染症100%であった。

気道・中間領域感染症は、肺感染症に比して、有効率はやや低率であるが、我々が取り扱った気道・中間領域感染症の1/3が、びまん性汎細気管支炎を基礎疾患に持ち、多くの抗生物質に耐性を示す難治性の緑膿菌気道・中間領域感染症であることから<sup>3)</sup>、薬剤の作用が及ばなかったためだと思われる。

しかし、 $\beta$ -lactamase 陽性の緑膿菌では、そのMICを比較すると (Table 3)、CPZ 単独よりも、本薬剤の方が若干MICが低い傾向があり、薬剤の投与量によっては、今後難治性緑膿菌気道・中間領域感染症に期待の持てる薬剤と考えられる。

細菌学的効果からみれば、本薬剤使用后、*H. influenzae*、*S. pneumoniae*、*P. mirabilis*、*E. coli*は、*H. influenzae*のうち1例の菌交代を除いて全例その消失を見たが、*P. aeruginosa*は、1例菌交代、他の5例は菌消失せず、本薬剤のMICからみて当然の帰結と考えられるが、上記のように、中間領域の疾患であるびまん性汎細気管支炎の基礎疾患としての影響も十分に考慮される。

投与量、投与回数については、緑膿菌以外の菌種では、1回1g、1日2回の点滴静注で、そのMICからみて十分だと考えられるが、緑膿菌の場合は、1日4gから8gの使用も、そのMICからみて今後検討していく必要があると考えられる。

副作用については、好酸球増加、白血球減少、GOT・GPTの上昇、発熱がいずれも各1例ずつ見られたが、前二者は投与中止により速やかに改善し、後二者はむしろ原疾患との関連が考えられた。

ただ1例に、本薬剤の点滴7時間後の飲酒により、Antabuse様作用の発現があり、その後点滴を中止し、

2週間目より再び飲酒を続けているが、異常症状の出現はない。

最近、セフェム系薬剤とアルコールの相互作用としてのAntabuse効果 (disulfiram 様反応) が各方面から報告されている。特にセフェム系薬剤のうち、tetrazole thiomethyl 基を側鎖に持つCPZ<sup>4)</sup>、cefamandole<sup>5)</sup> (CMD)、moxalactam (LMOX)、YM 09330 (CT T) などに報告例があり、重篤なものにはショック症状を呈している<sup>5)</sup>。多くは、薬剤点滴後45分～48時間後にアルコールを飲用し、発汗、動悸等の症状が出現し、特に治療的処置を必要とせず、自然に消退するものであったとしている。本例も、上記報告とはほぼ同様の経過をとっており、今後セフェム系の抗生物質の開発の上で、特に経口セフェム剤とアルコールとの相互作用の発生は充分に考えられ<sup>6)</sup>、臨床的にも詳細に検討する必要があると考えられる。

#### 文 献

- 1) 第30回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム。Sulbactam/Cefoperazone、東京、1982
- 2) Fu, K. P. & H. C. Neu: Synergistic activity of cefoperazone in combination with  $\beta$ -lactamase inhibitors. *J. Antimicrob. Chemother.* 7: 287-292, 1981
- 3) 谷本普一、立花昭生、中森祥隆、蝶名林直彦、中谷龍王、中田絃一郎、岡野 弘、松岡ひろ子: 緑膿菌呼吸器感染症の病態と治療。日本胸部臨床 40: 485-492, 1981
- 4) Foster, T. S. et al.: Disulfiram-like reaction associated with a parenteral cephalosporin. *Am. J. of Hospital Pharmacy* 37: 858, 1980
- 5) Portier, H. et al.: Interaction between cephalosporins and alcohol. *Lancet* No. 8188: 263 Aug 2, 1980
- 6) 石神襄次: セフェム系抗生物質とアルコールの相互作用。医薬ジャーナル 17(8): 1301, 1981

## CLINICAL STUDY ON SULBACTAM/CEFOPERAZONE IN THE RESPIRATORY TRACT INFECTION

NAOHIKO CHONABAYASHI, AKIO TACHIBANA, YOSHITAKA NAKAMORI,  
TATSUO NAKATANI, KUNIHICO YOSHIMURA  
KOICHIRO NAKATA and HIROICHI TANIMOTO  
Chest Clinic, Toranomon Hospital

KYOKO NOZAWA and HIROKO SUGI  
Clinical Laboratory, Toranomon Hospital

Clinical study was made on sulbactam/cefoperazone, a new  $\beta$ -lactamase inhibitor combined with a new cephem. The results were as follows.

- 1) Sulbactam/Cefoperazone was found effective in 50% of 22 patients with respiratory tract infection.
- 2) Sulbactam/Cefoperazone was found effective in 44.4% of 18 patients with lower airway infection.
- 3) Sulbactam/Cefoperazone was found effective in 75% of 4 patients with pneumonia.
- 4) *H. influenzae*, which were isolated in each sputum of seven patients, were totally eradicated with this drug, but for six patients with *P. aeruginosa* infection, this drug was not effective.
- 5) Sulbactam/Cefoperazone caused eosinophilia in one case and leukopenia in one case but these findings were alleviated rapidly following cessation of the drug. In another one case, this drug caused antabuse like effect after his taking alcohol. But this symptom disappeared completely in about three hours without any medical treatment.