

Sulbactam/Cefoperazone の研究：多剤耐性黄色ブ菌への抗菌力と臨床評価

島田 馨・稲松 孝思・浦山 京子・井熊 克仁
 安達 桂子・田中喜久子・上条 仁子
 東京都養育院附属病院内科

東京都養育院附属病院で分離された多剤耐性黄色ブ菌に対する SBT/CPZ の MIC を測定した。MIC は $6.25 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピーク値は $25 \mu\text{g/ml}$ で CPZ の MIC 分布とほぼ同じであったが、高度耐性菌は SBT/CPZ の方に少なかった。SBT/CPZ を老年者感染症 11 例に使用し、黄色ブ菌敗血症 1 例に有効、*P. aeruginosa* が分離された汎細気管支炎 1 例に著効、尿路感染症は有効 1、やや有効 1、無効 2、胆道感染症では有効 3、やや有効 1 であった。

β -lactamase 阻害剤である Sulbactam (SBT) と Cephem 系薬剤の Cefoperazone (CPZ) を 1 : 1 に配合した Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ) の、多剤耐性黄色ブ菌での MIC を測定し、老年者感染症患者 11 例に使用したので、その成績を報告する。

I. 耐性黄色ブ菌での MIC

1. 方法

1981年7月より当病院で分離された黄色ブ菌で、三濃度ディスク法で Cefazolin (CEZ), Cephalotin (CET) などの Cephalosporins (CEPs) に (+) 以下の阻止円を示した株のうち任意の 50 株を MIC 測定に供した。なお、同一患者で経時的に同じ種類の検体から分離された菌株は、重複しないよう除外した。MIC 測定は Muller-Hinton 寒天培地 (Difco) を用いた日本化学療法学会標準法に則り、接種菌液は $10^6/\text{ml}$ で、培養温度は 35°C である。

2. 成績

耐性黄色ブ菌の CET, CEZ, Cefotiam (CTM) の MIC は $0.4 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、CET と CEZ はほぼ等しく、CTM は 1 ~ 2 管程度優れていた。Cefoperazone (CPZ) の MIC は $3.12 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 、SBT/CPZ は $6.25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、分布のピークの MIC はともに $25 \mu\text{g/ml}$ であったが、SBT/CPZ は CPZ に比べ高度耐性株がやや少ない成績であった。これら 50 株のうち 46 株は Methicillin (DMPPC) に $12.5 \leq \mu\text{g/ml}$ の耐性株であった (Table 1)。

II. 臨床検討

1. 対象および方法

東京都養育院附属病院に入院中の患者 11 例を対象とした。疾患は黄色ブ菌性敗血症 1、呼吸器感染症 2 (肺炎、び慢性汎細気管支炎各 1)、尿路感染症 4、肝・胆道感染症 4 (肝膿瘍 1、胆管炎 1、胆嚢炎 2) である。SBT/CPZ

を 1 回 1 ~ 2g、1 日 2 回静注、または点滴静注で投与したが、1g 3 回投与や筋注を行った例もある。効果判定は原則として以下の基準によった。

Excellent: 投与開始 3 日以内に明らかな解熱傾向が現われ、1 週間以内に完全に解熱し、薬剤中止時には CRP を含めた炎症所見がほとんど消失したもの。

Good: 速やかに解熱したが、膿尿や胸部 X 線陰影、白血球数など炎症所見の改善の遅れたもの。

Fair: 解熱傾向は認められるが 1 週間後も完全に 37°C 以下にならず、その他検査所見の著明な改善が得られなかったもの。

Poor: 発熱その他の所見に何ら改善が得られなかったもの。

2. 成績

成績は Table 2, 3 および 4 に示した。対象の 11 例のうち、症例 2 は嚥下性肺炎であるが基礎に末期の肺癌があり、入院治療開始 8 日目に死亡したので効果判定の対象から除外した。全体として excellent 1, good 5, fair 2, poor 2 であった。

黄色ブ菌性敗血症: 症例 1 はクリプトコッカス髄膜炎で Amphotericin (AMPH) 投与中、時々発熱があり、4 日前より 38°C 台の発熱が続き、右大腿静脈にテフロン針を留置してある鼠径部に硬結と発赤を認めた。同時に実施した血液培養で *S. aureus* を検出した。右大腿静脈よりテフロン針を抜き、SBT/CPZ 1g 1 日 3 回の点滴静注を行い順調に解熱したが、白血球、CRP の改善が遅れたので good とした。なお、クリプトコッカス髄膜炎も AMPH と Flucytosine (5FC) の併用で治癒した (Fig. 1)。

び慢性汎細気管支炎: 症例 3 は 5 年前頃より咳嗽・喀痰あり、半年前より呼吸困難が増強し、1 日約 200ml の膿性痰を喀出するようになった。喀痰から *P. aeruginosa*

Table 1 MIC of methicillin and cephalosporins against multiresistant *S. aureus*

Antibiotics	MIC $\mu\text{g/ml}$												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
DMPPC						1	3		8	18	11		9
CET			2	1	1	1	5	16	8	10	5	1	
CEZ			1	2	2		3	10	4	14	7	7	
CTM			1	2	3	10	11	6	4	5	5	3	
CPZ							2		4	15	2	11	16
SBT/CPZ								2	4	23	6	7	8

Table 2 Clinical results of SBT/CPZ

No.	Name	Age. Sex	Diagnosis	Bacteriology	Dosage g \times time \times days	Effect	Adverse effect
1	N. N.	79. F	Sepsis (Thrombophlebitis) Crypto. meningitis	<i>S. aureus</i>	1 \times 3 \times 8 (DIV)	Good	Al-p
2	G. I.	71. M	Pneumonia (Lung cancer)	<i>H. parainfluenzae</i>	1 \times 2 \times 8 (IV)	?	(-)
3	I. S.	75. M	D. P. B.	<i>P. aeruginosa</i> ↓ (-)	1 \times 2 \times 13 (IM)	Excellent	(-)
4	S. Y.	74. M	UTI (CVD)	<i>Klebsiella</i> <i>P. maltophilia</i> ↓ <i>Klebsiella</i>	1 \times 2 \times 10 (IV)	Fair	(-)
5	F. U.	69. F	UTI (CVD)	<i>P. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	1 \times 2 \times 23 (IM)	Poor	Al-p
6	N. N.	80. F	Chr. cystitis (CVD)	<i>Enterobacter</i> <i>Klebsiella</i> ↓ Yeast like cell	1 \times 2 \times 7 (DIV)	Good	(-)
7	H. I.	82. F	Chr. cystitis (Neurogenic bladder)	<i>Serratia</i> ↓ <i>Serratia</i>	1 \times 2 \times 5 (IV)	Poor	(-)
8	M. N.	73. M	Cholecystitis (Cholecholithiasis) Liver cirrhosis	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>B. fragilis</i>	1 \times 2 \times 3 2 \times 2 \times 7 (DIV)	Good	(-)
9	K. K.	74. F	Liver abscess (Gastric cancer)	<i>E. coli</i>	2 \times 2 \times 14 (IV)	Good	(-)
10	M. K.	60. F	Cholangitis (Duodenal cancer)	?	2 \times 2 \times 5 1 \times 2 \times 23 (IV)	Fair	(-)
11	Y. M.	77. M	Cholecystitis (Cholelithiasis)	?	2 \times 2 \times 9 (DIV) 1 \times 2 \times 4 (IV)	Good	(-)

Table 3 Laboratory findings during SBT/CPZ therapy

case	Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4$)	WBC	Platelet ($\times 10^4$)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-p (IU)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	U-Prot
1) N. N. bef	7.6	268	7400	19.8	13	9	31	12	1.0	(±)
aft	8.3	303	13000	15.3	12	6	60	20	2.2	(±)
2) G. I. bef	14.2	455	14000	29.0	21	15	36	28.2	1.32	(-)
aft	13.4	433	12100					17.0	1.2	(-)
3) I. S. bef	11.8	390	7500	27.1	18	11	42	9	0.8	(-)
aft	11.6	353	4300	31.2	22	10	44	9	0.7	(-)
4) S. Y. bef	* 7.3	*250	12200	* 7.9	15	10	59	5	0.7	(-)
aft	4.2	154	7900	3.7	19	10	44	8	0.9	(-)
5) F. U. bef	6.9	250	9900	42.8	13	7	28	36	2.5	(+)
aft	7.5	274	13100	43.9	42	9	102	44	2.2	(+)
6) N. N. bef	11.1	360	5400	11.3	14	9	23	14	0.5	(-)
aft	10.9	394	7200	8.4	17	8	26	16	0.6	(-)
7) H. I. bef	11.4	405	5600	11.4	14	5		15	0.6	(-)
aft	10.4	371	5700	10.4	11	2	68	14	0.7	(-)
8) M. N. bef	*13.0	*380	9400	*11.9	*14	8	40	40	0.6	(-)
aft	9.9	293(ope)	5000	6.5	35	8	31	31	0.6	(-)
9) K. K. bef	8.5	282	16600	26.4	48	12	374	13	0.5	(±)
aft	8.6	274	4400	21.4	12	6	218	16	0.5	(±)
10) M. K. bef	7.9	240	11400	31.5	263	57	70	16	0.1	
aft	7.1	215	6500	43.1	121	30	75	13	0.1	
11) Y. M. bef	12.6	414	6500	14.2	18	18	42	16	0.7	(+)
aft	9.8	340	10900		142	179	60			

Table 4 Clinical results of SBT/CPZ (Summary)

	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable
Septicemia		1			
Respiratory infection	1				1
Urinary infection		1	1	2	
Biliary infection		3	1		
Total	1	5	2	2	1

(#)が培養されており、8月25日からSBT/CPZ 1g 1日2回の筋注を行ったら、9月1日には膿性痰ではあるが、重量50mlで、*P. aeruginosa*は少数となり、9月7日には膿粘液痰20mlで培養では*Streptococcus*と*Micrococcus*となり、*P. aeruginosa*は消失し、同時に呼吸困難も消失し、excellentと判定した。

尿路感染症：症例4～7はいずれも神経因性膀胱がある慢性複雑性尿路感染症の例で、カテーテル留置患者である。症例4～6は複数菌感染、症例7は*Serratia*の単独感染例で、これら4例に対しSBT/CPZは症例6で除菌に成功したものの、他の3例では除菌不能であり、

効果はgood 1, fair 1, poor 2であった。

肝・胆道感染症：症例9は肝膿瘍、症例8, 11は胆嚢炎、症例10は胆管炎である。このうち症例9は2年前に胃癌を切除しているが、6月11日腹痛があり、抗生物質使用で一時的解熱したが、6月21日再び腹痛が強くなり入院した。Cephalexin (CEX)や鎮痛剤の投与でも十分な効果がなく、8月になると高熱が持続し、血液培養で*E. coli*が検出されている。超音波とPTCで総胆管拡張と1コの総胆管結石が認められた。8月17日よりCefpiramide (CPM) 1日1gの静注を開始し、熱のピークは38℃を越えなくなったが平熱に復さぬため、8月24日よ

り SBT/CPZ 2g 1日2回点滴静注を14日間行った。9月4日の腹部CTでは肝右葉に径約4.5cmの円形の low density を認め、実は総胆管結石に合併した肝膿瘍と診断された。SBT/CPZ 投与10~14日で解熱、以後平熱となり、9月25日のCT スキャンで low density は消失し、肝膿瘍は治癒したと考えられた。本例は同年12月胆石を摘出し、57年9月癌性胸腹膜炎はあるものの生存中である (Fig. 2)。症例8は肝硬変で入院中の8月26日昼食後、悪心嘔吐、右季肋部痛があり、27日より SBT/CPZ 2g 1日2回の点滴を行ったが、激烈な腹痛が続き翌28日開腹、乳頭部に嵌頓していた胆石を摘出し、胆嚢切除を行った。29日には平熱に復し、順調に経過した。胆嚢胆汁より *E. coli*, *Klebsiella*, *B. fragilis* が検出され、9月1日の手術創の培養では *E. coli* が2集落、*B. fragilis* が20集落検出された。SBT/CPZ の効果は good と判定された。症例11も胆石を伴った胆嚢炎で、10月25日39~40℃に突然発熱、CEX の内服で解熱したが食欲不振が続き、11月19日頃より再度発熱、右季肋部痛と腫瘍が出現してきた。SBT/CPZ 1日2g 2回の点滴を行ったら3日目には腹痛は消失し、右季肋部の抵抗も僅かとなった。3日目もおお38.4℃の発熱が続い

ていたが、5日目には平熱に復した。SBT/CPZ は最初の9日間は1日4g、次いで1日2gを4日間投与し、間欠期の12月14日胆嚢摘除術を施行、胆嚢胆汁より *E. coli* を検出した。本例は解熱がやや遅れたため good とした。症例10は10ヶ月前胆嚢癌の手術を受け、5-Fluorouracil (5FU) を内服していたが、黄疸が出現し、38℃前後の発熱が持続するようになり、10月11日PTCDを施行、Cefmetazole (CMZ) 4~6g/日を使用して解熱した。しかし10月下旬より発熱をみるようになり、11月7日より SBT/CPZ 1日4g 点滴を5日間、次いで1日2g 点滴を23日間行った。SBT/CPZ 投与開始3日目より解熱傾向があり、5日目に平熱となった。1日2g に減量、5日後より再度37℃台の発熱が持続し、遂に解熱しなかった。本例は肝転移もみられており、悪条件下の症例であったが、SBT/CPZ の効果は fair とした。

なお Al-p の上昇を2例に認めたが、いずれも重篤な状態下の例で、本剤との因果関係は不明である。

III. 考 察

多剤耐性黄色ブ菌の SBT/CPZ に対する MIC をみると 25μg/ml にピーク値があり、CPZ とほぼ同等であるが、CET より約1管程度劣る成績であった。耐性黄色ブ

Fig. 1 Staphylococcal bacteremia

N. N. 79y. F

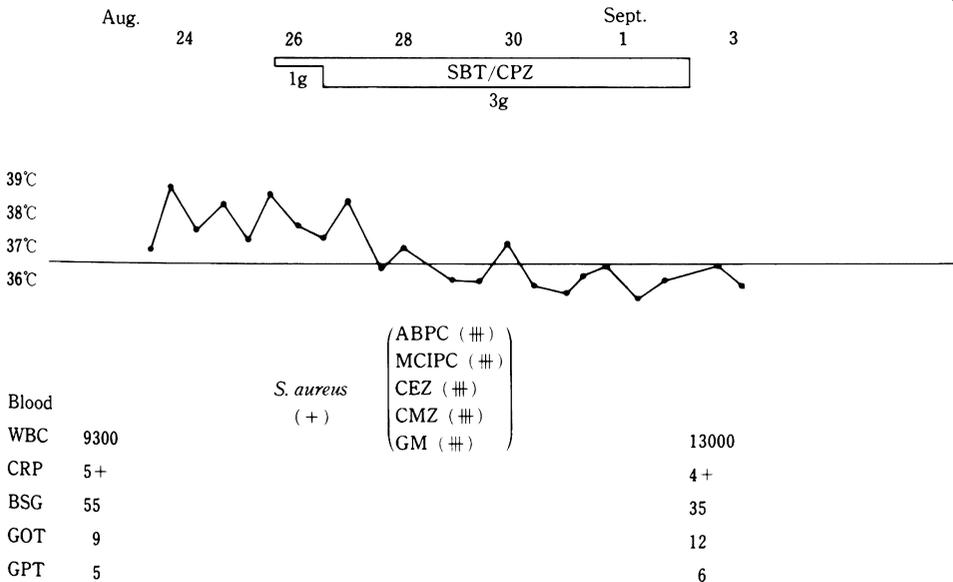
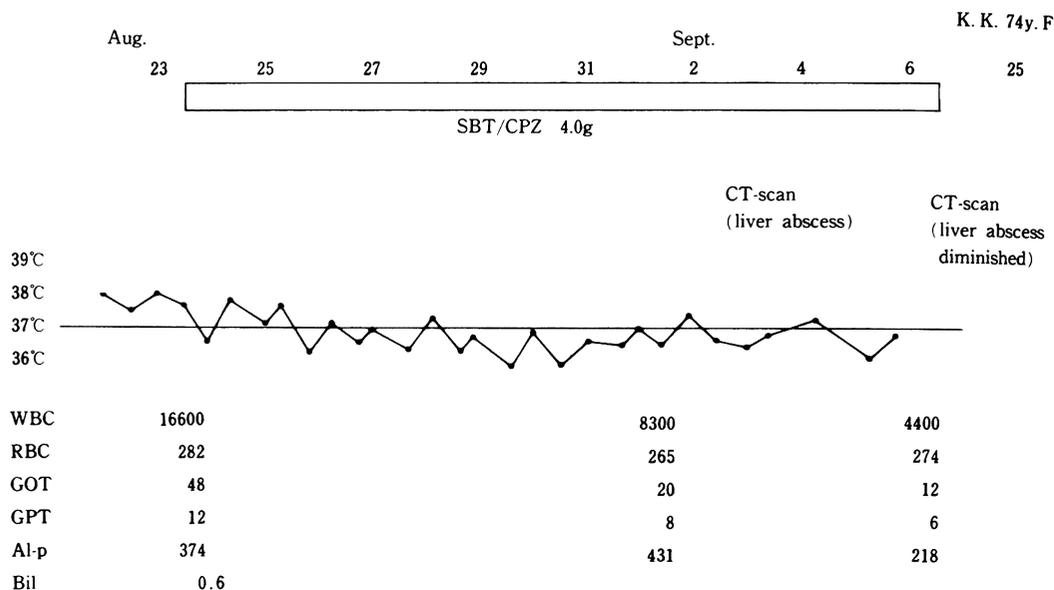


Fig. 2 Liver abscess, choledocholithiasis



菌の耐性機構は複雑で、 β -lactamase, penicillin binding protein (PBP), tolerance の3つの要素が組合わさっていると推定されるが¹⁾、当病院での耐性黄色ブドウ菌もCPZとSBT/CPZの感受性分布でみる限り、耐性機構を β -lactamaseだけで説明するのは困難と思われる。症例1の黄色ブドウ菌性敗血症にSBT/CPZは有効であったが、本例の起炎菌はAmpicillin (ABPC) やCEZなどの β -lactam 剤に感受性菌であり、SBT/CPZのよい適応とは考えられない。また当病院の耐性黄色ブドウ菌のMIC値から、もしこの型の耐性黄色ブドウ菌が本剤で増加してくるならば、 $25\mu\text{g/ml}$ のMIC値では耐性黄色ブドウ菌感染症に効果を期待できないと思われる。

今回の検討例の中に、CPZにSBTを配合する意義を立証し得た例は残念ながらみられなかった。満足すべき臨床効果を得た例をみると、症例3は*P. aeruginosa*による汎細気管支炎であり、症例8~11の肝・胆道感染であるが、いずれもCPZだけでも充分対処し得たと思わ

れる。SBT/CPZの臨床検討を行った時期は、CPZ市販以前でもありCPZ耐性菌がほとんど出現していない環境下であったため、10余例の検討例の中でSBTの配合効果の実証を求めるのは酷であるかもしれない。CPZの使用が行われてくると、 β -lactamase産生菌によるCPZ不活化も増加することは当然予測されるところであり、SBT/CPZの真の臨床評価の確立は将来に残された面が多い。

文 献

- 1) SABATH, L. D.: Mechanism of resistance to beta-lactam antibiotics in strains of *Staphylococcus aureus*. Ann. Intern. Med. 97: 339~344, 1982
- 2) 島田 馨, 稲松孝思, 佐藤京子: Cefoperazone (T-1551)に関する検討. Chemotherapy 28(S-6): 425~430, 1980

SULBACTAM/CEFOPERAZONE, ITS ANTIMICROBIAL ACTIVITIES AGAINST MULTIRESISTANT *S.AUREUS* AND CLINICAL EVALUATION

KAORU SHIMADA, TAKASHI INAMATSU, KYOKO URAYAMA
KATSUHITO IKUMA, KEIKO ADACHI, KIKUKO TANAKA and HITOKO KAMIJO
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

The susceptibility of 50 strains of multiresistant *S.aureus* to Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ) was determined. The MIC₅₀ (MIC which inhibits 50% of the strains tested) was 25 µg/ml, which was almost equal to that of Cefoperazone.

Eleven patients were treated with SBT/CPZ and 10 were feasible for evaluation. Six patients (each one of septicemia, bronchiolitis and chronic cystitis, and three of biliary tract infection) responded satisfactorily, including a patient with a large solitary pyogenic liver abscess, which disappeared completely after regimen of 4 g a day of SBT/CPZ for 2 weeks.