

## Sulbactam/Cefoperazone の臨床的検討

美田 誠二・小林 芳夫・藤森 一平

川崎市立川崎病院内科

$\beta$ -lactamase 阻害剤である Sulbactam と、注射用 Cephem 系抗生剤である Cefoperazone との 1 : 1 配合剤 Sulbactam/Cefoperazone の臨床的検討を行った。呼吸器感染症 6 例(肺炎 3, 慢性気管支炎急性増悪 3), 尿路感染症 9 例(急性腎盂腎炎 4, 急性膀胱炎 2, 慢性膀胱炎急性増悪 3) の計 15 例を対象に、原則として Sulbactam/Cefoperazone 1 回 1 ~ 2g を 1 日 2 回 4 ~ 14 日間静注し、その臨床効果をみた。結果は、呼吸器感染症 6 例では、有効 2 例 (*H. parahaemolyticus*, *H. influenzae* + *S. pneumoniae* 肺炎各 1), やや有効 2 例 (*K. pneumoniae*, 原因菌不明の慢性気管支炎急性増悪各 1), 無効 2 例 (原因菌不明の肺炎, *Acinetobacter calcoaceticus* 慢性気管支炎急性増悪各 1) であり、尿路感染症 9 例では、急性腎盂腎炎 4 例 (*E. coli* 2, *S. faecium*, *P. mirabilis* + *P. aeruginosa* 各 1), 急性膀胱炎 1 例 (*P. mirabilis*) の 5 例が著効、急性膀胱炎 1 例 (*S. aureus*), 慢性膀胱炎急性増悪 3 例 (*S. marcescens* 2, *K. pneumoniae* 1) の 4 例有効であった。以上各種感染症 15 例中著効 5 例、有効 6 例、やや有効 2 例、無効 2 例であり、有効以上の有効率は 73.3% であった。副作用は 1 例に好酸球増多 (3267/mm<sup>3</sup>) を認め、投与終了後速やかに正常値に復し、本剤の影響と思われたが、その他臨床症状、検査所見に異常値は認めなかった。

$\beta$ -lactamase 阻害剤である Sulbactam (SBT)<sup>1)</sup> と、いわゆる第 3 世代の Cephem 系抗生剤である Cefoperazone (CPZ) との 1 : 1 配合剤、SBT/CPZ は、 $\beta$ -lactamase による失活を防ぎ、配合された抗生剤の抗菌力を増強することから、臨床で高い効果が期待される<sup>2)</sup>。

今回我々は、本剤を呼吸器感染症ならびに尿路感染症に使用する機会を得、その臨床的効果につき検討を加えたので報告する。

## I. 対象ならびに投与方法

対象は昭和 56 年 1 月から昭和 57 年 1 月まで川崎市立川崎病院内科の入院患者に発症した呼吸器感染症 6 例 (肺炎 3 例, 慢性気管支炎急性増悪 3 例), 尿路感染症 9 例 (急性腎盂腎炎 4 例, 急性膀胱炎 2 例, 慢性膀胱炎急性増悪 3 例) の計 15 例である。投与症例は Table 1 に示した。性別は男 12 例, 女 3 例であり、年齢は 30 歳代 1 例, 40 歳代 1 例, 60 歳代 7 例, 70 歳代 4 例, 80 歳代 2 例であった。2 例を除き基礎疾患を有し、その内訳は脳血管障害 7 例, 狭心症 2 例, 肺気腫, 肺線維症, 糖尿病, 慢性関節リウマチ各 1 例であった。また脳血管障害により気管カニューレが肺炎の 1 例 (症例 3), 慢性気管支炎急性増悪 2 例 (症例 4, 6) に挿入され、膀胱留置カテーテルが急性腎盂腎炎 (症例 11, 12), 急性膀胱炎 (症例 7, 8) の各 2 例, 慢性膀胱炎急性増悪 1 例 (症例 13) に挿入されていた。

各症例の原因菌は、呼吸器感染症 6 例では *H. parahaemolyticus*, *H. influenzae* + *S. pneumoniae*, *A. calcoaceticus*, *K. pneumoniae* 各 1 例, 原因菌不明が 2 例であり、尿路感染症 9 例では *E. coli*, *S. marcescens* が各 2 例, *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. mirabilis* + *P. aeruginosa*, *S. faecium*, *K. pneumoniae* が各 1 例ずつであった。

SBT/CPZ は原則として 1 回 1 ~ 2g を生理食塩水ないし 5%ブドウ糖液 20 ml に溶解し、1 日 2 回 one shot 静注を行ったが、6 例では Solita T<sub>3</sub> 200 ml に本剤を溶解し 1 時間点滴を行った。投与期間は最短 4 日, 最長 14 日で、投与総量は 10 ~ 56g であった。

## II. 臨床効果判定

臨床効果の判定は、以下の通りに行った。

著効 (Excellent) : 本剤投与後速やかに原因菌の消失を見、臨床的に自・他覚症状の著明な改善をみたもの。

有効 (Good) : 本剤投与により原因菌の消失ないし原因菌の明らかな減少を見、臨床的に自・他覚症状の改善をみたもの。原因菌不明の場合は、本剤投与後完全解熱を含め、明らかな臨床症状の改善をみたもの。

やや有効 (Fair) : 本剤投与により原因菌の消失ないし減少をみたが、臨床症状の改善が明らかでないもの、あるいは臨床症状の改善は見られるが、菌交代のあったもの。

無効 (Poor) : 本剤投与により原因菌は消失せず、臨床症状の改善がみられないもの。

### III. 成績

#### 1. 治療効果 (Table 1)

Table 1 に見るように、呼吸器感染症 6 例では、肺炎の 2 例 (*H. parahaemolyticus*, *H. influenzae* + *S. pneumoniae* 各 1 例) が有効、慢性気管支炎急性増悪の 2 例 (*K. pneumoniae*, 原因菌不明 各 1 例) がやや有効、肺炎 (原因菌不明) 1 例ならびに慢性気管支炎急性増悪 (*A. calcoaceticus*) 1 例の計 2 例が無効であり、呼吸器感染症における本剤の有効以上の有効率は、33.3%であった。

尿路感染症 9 例では、急性腎盂腎炎 4 例 (*E. coli* 2 例, *S. faecium* 1 例, *P. mirabilis* + *P. aeruginosa* 1 例), 急性膀胱炎 1 例 (*P. mirabilis*) の計 5 例が著効、急性膀胱炎 1 例 (*S. aureus*), 慢性膀胱炎急性増悪 3 例 (*S. marcescens* 2 例, *K. pneumoniae* 1 例) の計 4 例が有効であり、尿路感染症における本剤の有効以上の有効率は100%であった。

以上、15例全体の臨床効果は、著効 5 例、有効 6 例、やや有効 2 例、無効 2 例で、有効以上の有効率は73.3%であった。

次に主な症例を呈示する。

**症例 4** H. S. 69歳, 男, 慢性気管支炎急性増悪 (Fig. 1)

昭和55年7月17日より脳梗塞のため川崎市立川崎病院に入院中で、嚥下困難があるため気管カニューレ挿入されていた。昭和56年2月初旬より、慢性膀胱炎に対して Amikacin (AMK) 1 日量 300mg を 2 月 4 日から 8 日の 5 日間筋注投与し、軽快した。その後、膿性粘液性喀痰、胸部湿性ラ音が徐々に出現、同月 9 日の喀痰培養では *A. calcoaceticus* (本剤の MIC : 0.78  $\mu\text{g/ml}$ ) が認められ、同月 16 日より発熱し、慢性気管支炎急性増悪と診断し、同月 18 日より本剤 1 回 2g 1 日 2 回 one shot 静注投与を開始した。本剤投与後も明らかな解熱は認められず、膿性粘液性喀痰、胸部湿性ラ音も持続し、2 月 25 日の喀痰培養では *A. calcoaceticus*, *P. maltophilia* (本剤の MIC : 12.5  $\mu\text{g/ml}$ ) が認められた。以後 3 月 3 日まで計 14 日間にわたり本剤を投与したが、諸症状の改善がみられず、細菌学的にも臨床的にも無効と判定した。なお血液検査所見で末梢血の好酸球数が経過中 33% (3267/mm<sup>3</sup>) まで増多し、本剤投与中止後 1 週間にて 3% に減少し、本剤による副作用であると考えた。

**症例 9** O. G. 76歳, 男, 急性腎盂腎炎 (Fig. 2)

昭和56年1月9日より高血圧症のコントロール目的で川崎市立川崎病院に入院中であった。1月27日より悪寒、戦慄を伴う発熱、尿混濁、肋骨脊柱角圧痛が出現し、同日の尿培養より *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* が検出され急性腎盂腎炎と診断した。本剤を 1 月 27 日より 1 回 1g 1 日 2 回点滴静注を開始したところ、本剤投与 3 日目以後は完全に解熱し、尿混濁、肋骨脊柱角圧痛も明らかな改善がみられ 1 月 31 日に本剤投与を終了した。2 月 2 日の尿培養では菌は陰性化しており、著効と判定した。

今回の臨床分離菌の一部について測定した  $\beta$ -lactamase の有無、本剤・SBT 単独・CPZ 単独の各 MIC 濃度を Table 2 に示す。本剤が SBT 単独、CPZ 単独に比較して MIC 値が優れていたのは、*P. maltophilia* (症例 4), *P. aeruginosa* (症例 9), *S. marcescens* (症例 13) の 3 株に対してで、後二者は  $\beta$ -lactamase (+) の株であった。

#### 2. 副作用

SBT/CPZ 投与後、本剤によると思われる臨床症状の異常は認められなかった。また本剤投与前後において末梢血、肝機能、腎機能、尿につき検討したが、15例中 1 例 (症例 4 : Fig. 1) に経過中好酸球増多 33% (3267/mm<sup>3</sup>) を認め、本剤投与終了一週間後に 3% と減少していた。また症例 9 で GOT 12  $\rightarrow$  45 I. U., GPT 24  $\rightarrow$  41 I. U. と上昇がみられ、本剤のためと考えられた (Table 3)。

### IV. 考 按

今回対象とした呼吸器感染症 6 例、尿路感染症 9 例の計 15 例における SBT/CPZ の有効率は、有効以上が 11 例で 73.3% であるが、呼吸器感染症 6 例での有効率は、33.3% と比較的低値であった。この背景としては、対象症例が総体的に高齢者が多く、基礎疾患、とりわけ脳血管障害のため気管カニューレ挿入例があるなど、宿主側の抵抗減弱因子が本剤の臨床効果を妨げる要素の一つになっていると考えられる。

また、尿路感染症においては有効率 100% であったが、呼吸器感染症例と同様に、高齢者で基礎疾患を有し膀胱留置カテーテル挿入例が過半数を占めていたにもかかわらず、優れた成績と考えられた。

次に SBT/CPZ の原因菌別効果であるが、今回の臨床分離菌は *S. aureus* から *P. aeruginosa*, *S. marcescens* を含むグラム陰性桿菌にいたる広範囲であったが、本剤投与による菌の消失も広域に認められた。除菌し得なかった症例 4 の 1 例で、*A. calcoaceticus* は  $\beta$ -lactamase (-) であるが本剤の MIC は SBT 単独よりも高

Table 1 Summary of cases with SBT/CPZ therapy

No.	Case	Sex Age	Infection	Underlying diseases	Sublactam/Cefoperazone			Specimen	Isolates		Effect		Side Effect
					Dose g x time/ day	dura- tion (days)	total dose (g)		admini- stration route	before treatment	after treatment	bacterio- logical	
1	T.T.	♂ 63	Pneumonia	Coronary ischemia	1.0 x 2	7	12	D.I.	sputum	<i>H. parahaemolyticus</i>	eradicated	good	—
2	K.K.	♂ 67	Pneumonia	—	1.0 x 2	6	12	D.I.	sputum	normal flora	unknown	poor	—
3	F.M.	♀ 83	Pneumonia	Coronary ischemia	1.0 x 2	7	14	I.V.	sputum	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	eradicated	good	—
4	H.S.	♂ 69	Chronic bronchitis acute exacerbation	Cerebral infarction	2.0 x 2	14	56	I.V.	sputum	<i>A. calcoaceticus</i> <i>P. maltophilia</i> <i>A. calcoaceticus</i>	persisted	poor	Eosinophilia 325 → 3267 → 1568/mm <sup>3</sup>
5	K.M.	♀ 37	Chronic bronchitis acute exacerbation	Lung Emphysema	1.0 x 2	7	14	D.I.	sputum	normal flora	unknown	fair	—
6	H.S.	♂ 69	Chronic bronchitis acute exacerbation	Cerebral infarction	1.0 x 2	7	14	I.V.	sputum	<i>K. pneumoniae</i>	eradicated	fair	—
7	H.S.	♂ 69	Acute cystitis	Cerebral infarction	1.0 x 2	7	14	I.V.	urine	<i>S. aureus</i> 10 <sup>5</sup> /ml <	eradicated	good	—
8	A.H.	♂ 73	Acute cystitis	Cerebral infarction	2.0 x 2	7	28	I.V.	urine	<i>P. mirabilis</i> 10 <sup>5</sup> /ml <	eradicated	excellent	—
9	O.G.	♂ 76	Acute pyelone- phritis	—	1.0 x 2	5	10	D.I.	urine	<i>P. mirabilis</i> 10 <sup>5</sup> /ml < <i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>5</sup> /ml <	eradicated	excellent	GOT 12 → 45 I.U. GPT 24 → 41 I.U.
10	T.K.	♂ 47	Acute pyelone- phritis	Diabetes mellitus	1.0 x 2	8	15	D.I.	urine	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> /ml <	eradicated	excellent	—
11	N.Y.	♂ 71	Acute pyelone- phritis	Cerebral thrombosis	1.0 x 2	5	10	D.I.	urine	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> /ml <	eradicated	excellent	—
12	S.R.	♂ 74	Acute pyelone- phritis	Rheumatoid arthritis	1.0 x 2	7	14	I.V.	urine	<i>S. faecium</i> 10 <sup>5</sup> /ml <	eradicated	excellent	—
13	H.S.	♂ 80	Chronic cystitis acute exacerbation	Cerebral infarction	1.0 x 2	7	14	I.V.	urine	<i>S. marcescens</i> 10 <sup>5</sup> /ml <	eradicated	good	—
14	M.T.	♂ 74	Chronic cystitis acute exacerbation	Cerebral bleeding	1.0 x 2	5	10	I.V.	urine	<i>S. marcescens</i> 10 <sup>5</sup> /ml <	eradicated	good	—
15	K.M.	♀ 60	Chronic cystitis acute exacerbation	Lung fibrosis	2.0 x 2	4	16	I.V.	urine	<i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>5</sup> /ml <	eradicated	good	—

Table 2 Minimum inhibitory concentrations (MIC) of SBT, CPZ and SBT/CPZ against isolated organisms with/without  $\beta$ -lactamase

Case No.	Isolate organisms	$\beta$ -lactamase	MIC ( $\mu$ g/ml)					
			SBT		CPZ		SBT/CPZ	
			10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>
1	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	-	6.25	12.5	$\leq 0.045$	$\leq 0.045$	$\leq 0.045$	$\leq 0.045$
3	<i>Haemophilus influenzae</i>	-	100	100	$\leq 0.045$	$\leq 0.045$	$\leq 0.045$	$\leq 0.045$
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	100	100	$\leq 0.045$	$\leq 0.045$	0.09	0.09
4	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	-	0.39	0.78	12.5	25	0.78	3.12
	<i>Pseudomonas maltophilia</i> *	-	>800	>800	6.25	400	12.5	50
6	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+	50	50	0.09	1.56	0.19	0.39
	<i>Pseudomonas maltophilia</i> *	+	>800	>800	12.5	100	12.5	100
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> *	+	0.78	1.56	25	50	3.12	3.12
7	<i>Staphylococcus aureus</i>	-	100	200	1.56	3.12	1.56	3.12
8	<i>Proteus mirabilis</i>	-	100	100	0.78	0.78	0.78	1.56
9	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	800	>800	100	>800	100	200
10	<i>Escherichia coli</i>	-	25	25	0.09	0.19	0.09	0.19
11	<i>Escherichia coli</i>	-	25	50	0.19	0.78	0.39	0.78
12	<i>Streptococcus faecium</i>	-	>800	>800	25	50	50	50
13	<i>Serratia marcescens</i>	+	200	200	100	800	100	100

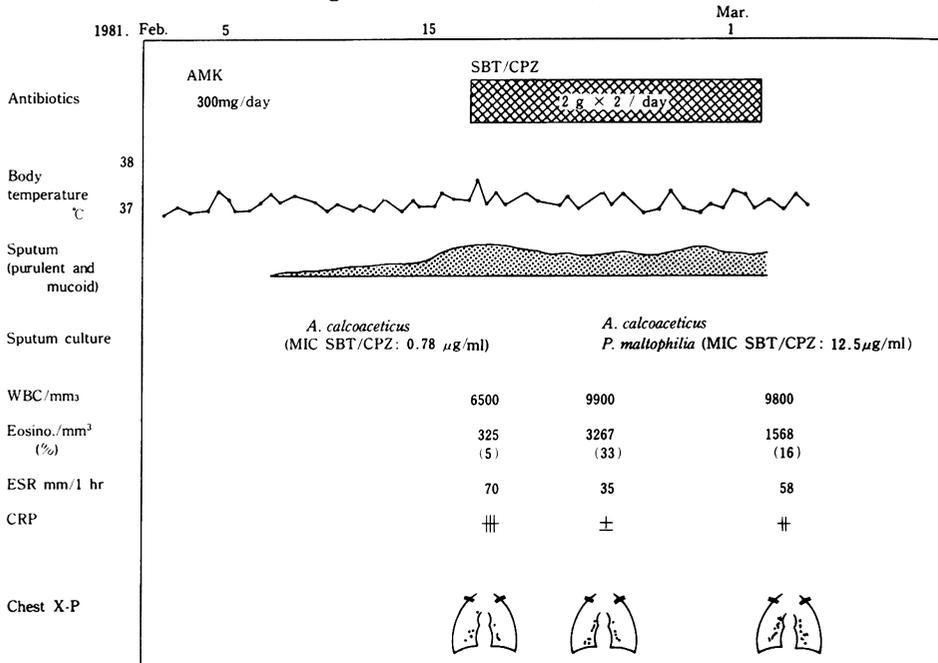
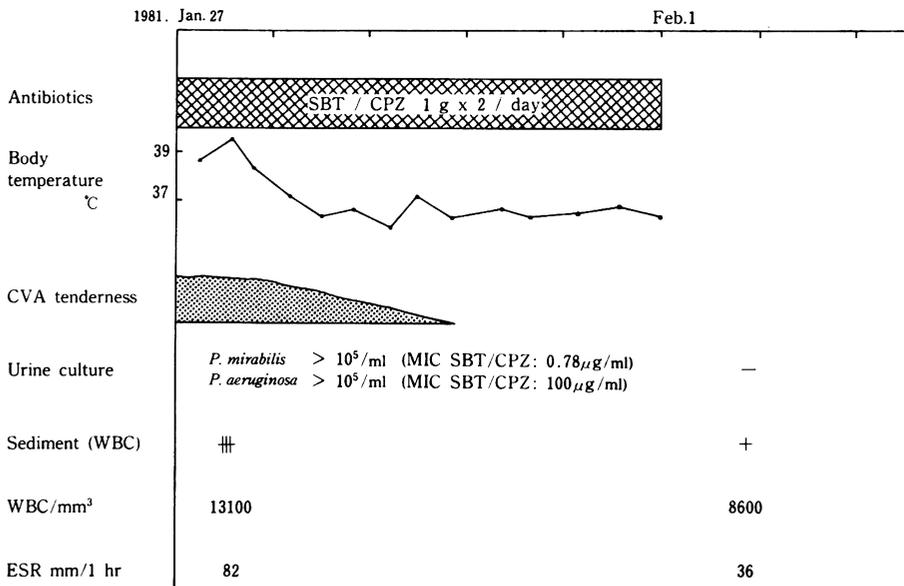
\* After the therapy

Table 3 Laboratory data

Case No.	RBC $\times 10^4/\text{mm}^3$	Hb g/dl	Platelet $\times 10^4/\text{mm}^3$	WBC /mm <sup>3</sup>	Eosino- phil % (number)	GOT IU	GPT IU	A1-P IU	Crea- tinine mg/dl	BUN mg/dl	Urinalysis				
											Protein	Glucose	RBC /hpf	WBC /hpf	Cast
1 b	456	14.0	16.7	7300	0	43	30	92	1.2	20.0	-	+	0-1	-	-
a	510	15.9	22.4	7200	1	55	52	118	1.1	16.7	-	-	-	-	-
2 b	515	15.5	52.6	9700	3	18	37	98	1.1	9.1	-	-	-	1-2	-
a	498	15.1	36.7	6900	4	12	16	103	1.1	11.8	-	-	-	0-2	-
3 b	318	8.6	32.7	7900	0	18	14	136	1.1	24.1	±	-	2-3	3-4	-
a	326	8.5	30.8	6600	0	19	12	122	1.0	23.8	-	-	1-2	2-3	-
4 b	442	10.9	34.7	6500	5	9	11	175	0.9	15.1	-	-	-	7-8	-
a	418	10.1	30.8	9900*	33*	7	7	163	0.9	12.6	+	-	3-4	1-2	-
				9800	16 (1568)										
5 b	506	13.6	27.6	8400	0	19	18	111	0.7	13.9	+	-	1-2	0-1	-
a	430	11.4	25.4	5300	0	13	7	76	0.6	12.7	-	-	-	0-1	-
6 b	393	9.8	35.6	8800	0	17	20	151	0.9	18.9	+	-	-	*	-
a	421	10.5	40.6	7900	0	3	12	179	0.9	14.7	-	-	-	0-1	-
7 b	393	9.8	35.6	8800	0	17	20	151	0.9	18.9	+	-	-	*	-
a	421	10.5	40.6	7900	0	3	12	179	0.9	14.7	-	-	-	0-1	-
8 b	371	11.1	23.0	5500	0	20	8	78	0.9	8.1	±	-	8-9	*	-
a	397	11.7	19.6	4600	0	19	6	75	0.9	5.4	±	-	0-1	3-4	-
9 b	312	9.0	26.7	13100	0	12	24	57	2.1	67.0	#	-	-	#	-
a	329	9.6	30.3	8600	0	45	41	60	1.8	59.3	#	-	5-6	+	-
10 b	489	15.3	19.2	9400	1	37	45	148	1.4	14.5	#	-	-	#	-
a	468	14.3	28.2	6800	2	27	42	100	1.0	16.0	-	-	2-3	-	-
11 b	373	11.1	31.2	13500	0	18	9	71	0.7	12.1	+	-	-	9-10	-
a	438	12.9	27.2	9100	0	13	8	57	0.7	14.1	-	-	-	-	-
12 b	300	7.5	30.2	8400	0	11	6	164	0.7	8.2	-	-	-	+	-
a	305	7.4	21.9	5500	0	7	6	132	0.6	6.2	-	-	-	-	-
13 b	310	9.8	33.5	11100	0	18	20	118	0.9	16.3	±	-	1-2	*	-
a	298	9.7	31.8	8700	0	20	21	137	0.9	13.9	-	-	2-3	1-2	-
14 b	417	13.7	45.9	5700	0	23	23	160	0.9	11.9	±	-	10-15	*	-
a	408	13.4	43.1	5400	0	21	19	145	0.8	8.2	-	-	1-2	+	-
15 b	316	10.1	25.2	12700	0	45	12	184	0.9	16.2	#	-	+	#	-
a	290	9.1	18.7	18000	0	44	5	198	1.0	21.4	+	-	15-20	-	-

b: before the therapy  
a: after the therapy  
\*: during the therapy

Fig. 1 Case No.4 S.H. 69 y, ♂

Fig. 2 Case No.8 O.G. 76 y, ♂  
Acute pyelonephritis

値を示していた。臨床的にも本例は無効例であった。

また、今回の検討ではβ-lactamase (+)の原因菌において、本剤のSBT単独、CPZ単独に対する優位<sup>3)</sup>は、MIC値で5株中2株(40%)に認められたが、総じて細菌学的、臨床的に明らかに優れている<sup>4)5)</sup>との成績は

得られなかった。

副作用は認められず、検査値の異常を示したものが2例あった。その内訳は、一過性の好酸球増多1例、GOT、GPTの軽度上昇が1例で、特に重篤なものはなかった。

## 文 献

- 1) ASWAPOKKEE, N. & NEU H. C.: A sulfone beta-lactam compound which acts as a beta-lactamase inhibitor. *J. Antibiotics* 31 (12): 1238~1244, 1978
- 2) 第 30 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム II。Sulbactam/Cefoperazone, 東京, 1982
- 3) ENGLISH, A. R.; J. A. RETSEMA, A. E. GIRARD, J. E. LYNCH & W. E. BARTH: CP-45,899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: initial bacteriological characterization. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14 (3): 414~419, 1978
- 4) FASS, R. J.: Inconsistency of synergy between the  $\beta$ -lactamase inhibitor CP-45,899 and  $\beta$ -lactam antibiotics against multiply drug-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas* species. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19 (2): 361~363, 1981
- 5) FU, K. P. & H. C. NEU: Synergistic activity of cefoperazone in combination with  $\beta$ -lactamase inhibitors. *J. Antimicrob. Chemother.* 7: 287~292, 1981

## CLINICAL STUDIES ON SBT/CPZ COMBINATION (1:1)

SEIJI MITA, YOSHIO KOBAYASHI and IPPEI FUJIMORI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

The clinical efficacy of the combination of a new  $\beta$ -lactamase inhibitor, sulbactam (SBT), with CPZ(1:1) was evaluated in 15 patients aged 37-83 years with respiratory tract infection (6 cases) and with urinary tract infection (9 cases). A daily dose of this drug was 2-4 g by intravenous injection twice a day and duration of SBT/CPZ combination (1:1) therapy was for 4 to 14 days.

The results were as follows.

1. Clinical response to SBT/CPZ combination (1:1) therapy of respiratory tract infection was good in 2 cases, fair in 2 cases, poor in 2 cases and that of urinary tract infection was excellent in 4 cases and good in 5 cases. Efficacy rate was 73.3%.

2. As a side effect, eosinophilia ( $3267/\text{mm}^3$ ) was transiently shown in one case and elevation of GOT & GPT was shown in other one case.

However, it was reversible, and no other side effects were observed.