

Sulbactam/Cefoperazone に関する基礎的、臨床的検討

松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

高橋 孝行・杉浦英五郎・田浦 勇二

神奈川県衛生看護専門学校附属病院 中央検査部

平林 哲郎

神奈川県衛生看護専門学校附属病院薬剤部

β -lactamase 阻害剤である Sulbactam と Cefoperazone との合剤、すなわち Sulbactam/Cefoperazone について抗菌力、吸収、臨床効果などを検討し、以下のごとき成績を得た。

1. 本剤の臨床分離 *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* それぞれ 50 株に対する抗菌力は Cefoperazone とほぼ同等の抗菌力を示したが、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* では Cefoperazone に 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す菌株において本剤に対して感受性の鋭敏化がみられ、 β -lactamase 阻害剤の添加の有用性のみとめられた。

2. 本剤を呼吸器感染症 2 例に 2.0g 1 時間点滴静注した際の血中濃度は点滴終了時に peak 値がみられ、Cefoperazone はそれぞれ 131.6 $\mu\text{g/ml}$, 141.2 $\mu\text{g/ml}$, Sulbactam は 58.2 $\mu\text{g/ml}$, 60.3 $\mu\text{g/ml}$ の値でほぼ 2 : 1 の比率であった。

3. 内科系感染症のうち、*Klebsiella* 肺炎、緑膿菌性肺炎膿症、慢性腎盂腎炎各 1 例計 3 例に本剤を使用した。*Klebsiella* 肺炎は 1 日 2.0g の使用では効果なく、4.0g の増量使用によって良好な効果が得られた。緑膿菌性肺炎膿症では CPZ は無効であったが、本剤を 4.0g 使用することによって有効な結果が得られた。慢性腎盂腎炎例は *Klebsiella* を原因菌としたが、1 日 2.0g の使用で効果なく本剤 4.0g 使用で有効の結果を得た。

今回の私達の検討では、比較的重症例が対象であったが、1 日 4.0g 使用が妥当と思われた。

副作用および臨床検査の異常値は認められなかった。

Sulbactam/Cefoperazone (以下 SBT/CPZ) は、米国 Pfizer 社 Groton 中央研究所で開発された β -lactamase inhibitor である penicillanic acid sulfone の sodium sulbactam (以下 SBT) と Cefoperazone (以下 CPZ) との合剤である。SBT は極く少数の菌種を除いて弱い抗菌力を示すものの、各種細菌が産生する penicillinase 型 β -lactamase には強力に、cephalosporinase 型 β -lactamase には中等度に作用し、不可逆的に不活化する^{1,2,3)}。本合剤は SBT の特性を利用して CPZ の β -lactamase による失活を阻止し、抗菌力を増強することを目的につくられた^{4,5)}。今回私達は本剤の抗菌力、吸収、ならびに臨床効果について検討を行ったのでその成績を報告する。

I. 抗菌力

1. 測定方法

臨床分離の *S. aureus* 50 株、*E. coli* 50 株、*K. pneumoniae* 50 株、*P. mirabilis* 50 株、*P. aeruginosa* 50 株に対する SBT/CPZ の最少発育阻止濃度 (MICs) を

日本化学療法学会標準法に従い測定した。培地は pH 7.4 の Mueller-Hinton 寒天培地を用い、接種菌量は 100 倍希釈菌液の 1 白金耳 (内径 1 mm) である。37°C 24 時間培養後、完全に発育が阻止された最低濃度をもって MIC とした。

また同時に CPZ, SBT の MIC も測定した。

2. 成績

S. aureus に対する SBT/CPZ の抗菌力は、Fig. 1 と Table 1. に示すように 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に peak があり、3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下で 84% の菌株の発育が阻止された。この成績は CPZ より 1 段階優れていた。

E. coli に対する本剤の抗菌力は Fig. 2 と Table. 2 に示すように CPZ とほぼ同等の感受性を示し、0.78 $\mu\text{g/ml}$ に peak があり、1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 84% が分布した。

K. pneumoniae に対する本剤の抗菌力は、Fig. 3 と Table. 3 に示すように 0.1 $\mu\text{g/ml}$ から 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下で 80% の菌株の発育が阻止され

Fig. 1 Susceptibility of *S. aureus* to SBT/CPZ (10^6 /ml) 50 strains

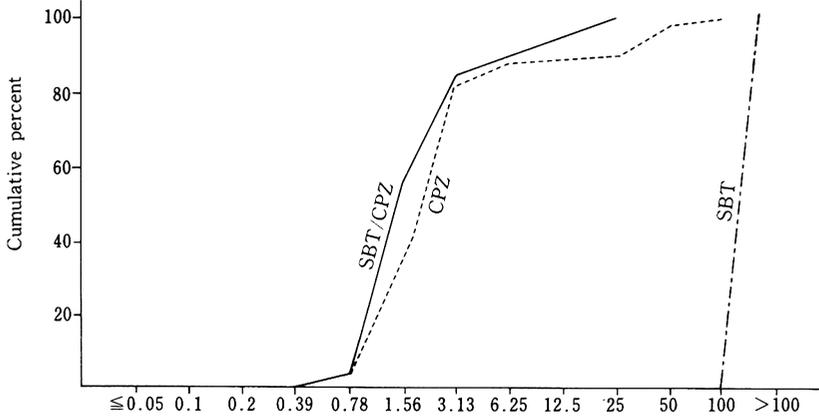
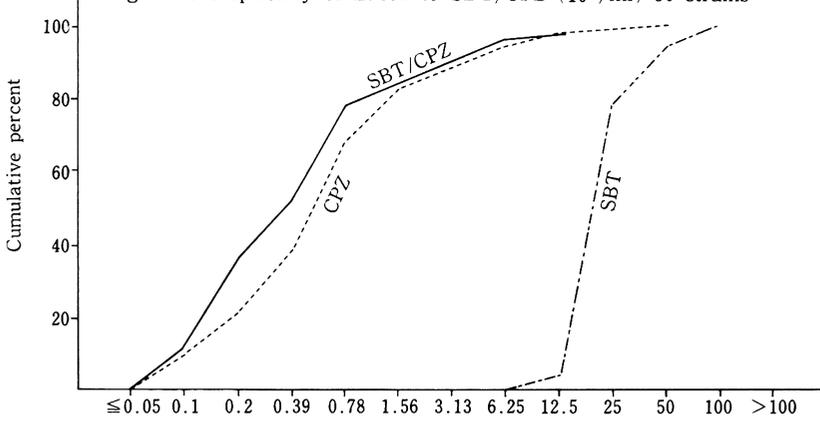


Table 1

	MIC $\mu\text{g/ml}$												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10^8 /ml													
SBT/CPZ						10	7	21	8	3		1	
CPZ					1	13	5	10	7	3	6	2	3
SBT													50
10^6 /ml													
SBT/CPZ					2	26	14	3	2	3			
CPZ					2	16	23	3		1	4	1	
SBT													50

Fig. 2 Susceptibility of *E. coli* to SBT/CPZ (10^6 /ml) 50 strains



	MIC $\mu\text{g/ml}$												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10^8 /ml													
SBT/CPZ		3	9	4	12	8	3	5	2	2	2		
CPZ		3	5	3	11	3	1		2		1	5	16
SBT									2	26	16	5	1
10^6 /ml													
SBT/CPZ		6	12	8	13	3	3	3	2				
CPZ		5	6	8	15	7	3	3	2		1		
SBT									2	36	9	3	

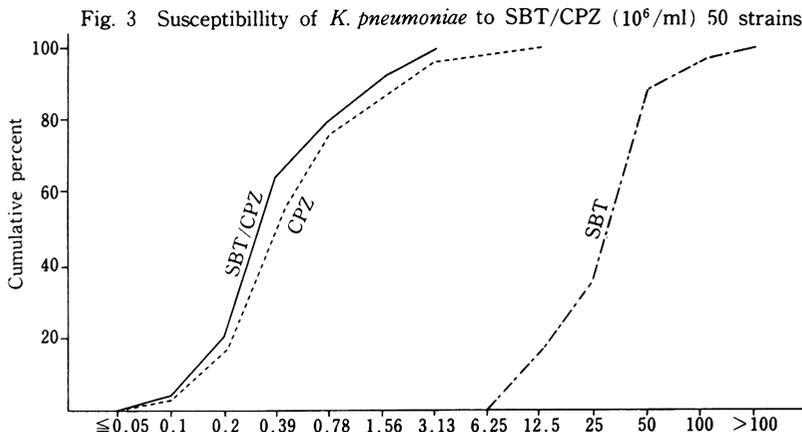


Table 3

	MIC $\mu\text{g/ml}$												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10^8 /ml													
SBT/CPZ					3	5	3	4	5	9	6	10	5
CPZ					2	3	3	6	4	6	3	15	8
SBT										5	35	4	6
10^6 /ml													
SBT/CPZ		2	8	22	8	6	4						
CPZ		1	7	17	13	5	5	1		1			
SBT									8	10	26	4	2

た。CPZ と同等もしくは1段階程度優れていた。

P. mirabilis に対する本剤の抗菌力を、Fig. 4 と Table 4 に示した。0.78 $\mu\text{g/ml}$ に peak があり、12.5 $\mu\text{g/ml}$ で全菌株が発育を阻止された。CPZ より2段階すぐれていた。

P. aeruginosa に対する本剤の抗菌力は、Fig. 5 と Table. 5 に示すように1.56 $\mu\text{g/ml}$ から25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で96%の菌株の発育が阻止された。CPZ より同等もしくは1段階優れていた。

Fig. 6 に示すようにCPZ の MIC が12.5 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の *S. aureus* 6 株、*E. coli* 1 株、*K. pneumoniae* 1 株、*P. mirabilis* 4 株、*P. aeruginosa* 9 株に対する本剤の MIC は0.78~25 $\mu\text{g/ml}$ であり、明らかな感受性の鋭敏化が認められた。

II. 吸 収

1. 測定方法

本剤を使用した細菌性肺炎、肺化膿症それぞれ1例計2例を対象に本剤2.0g 1時間点滴静注し、開始後30分、1、2、4、6時間に採血し、血中濃度を測定した。

血中濃度の測定にはCPZについては、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を、SBTについては*E. coli* 603 株を検定菌とし、薄層cup法により測定した。標準液は

ヒト血清を用いて作成した。

2. 成績

本剤2.0g 1時間点滴静注した際の血中濃度推移を Table 6 に示した。CPZ、SBTとも点滴終了時に peak 値がみられ、CPZ はそれぞれ、131.6 $\mu\text{g/ml}$ 、141.2 $\mu\text{g/ml}$ 、SBT はそれぞれ58.2 $\mu\text{g/ml}$ 、60.3 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度が得られ、CPZ と SBT の ratio は2.2~2.3であった。

III. 結 果

対象患者は男性1、女性2の計3例であり、年齢は32才から66才である。その内訳は、*Klebsiella* 肺炎、緑膿菌性肺化膿症、慢性腎盂腎炎などである。つぎにこれら症例の概略を記述する。

症例、K. F. 39歳、女性、細菌性肺炎。

本症例は入院5日前から感冒様症状あり、入院前日40℃の発熱をきたし、咳嗽が増強したため緊急入院した。

入院時、右背部下方に湿性ラ音を聴取し、声音振盪の増強を認めた。胸部X線所見では右肺全野のびまん性陰影と上中、中下葉間胸膜に胸水の貯溜がみられた。臨床検査所見では白血球数6600/mm³ (St 8, Seg 64, Lymph 18, Mono 10%) CRP 8+, ESR 1~45mmであり、喀痰培養で*K. pneumoniae* が証明され、その本

Fig. 6 Susceptibility of CPZ resistant ($\geq 125 \mu\text{g/ml}$, $10^6/\text{ml}$) clinical isolates to SBT/CPZ

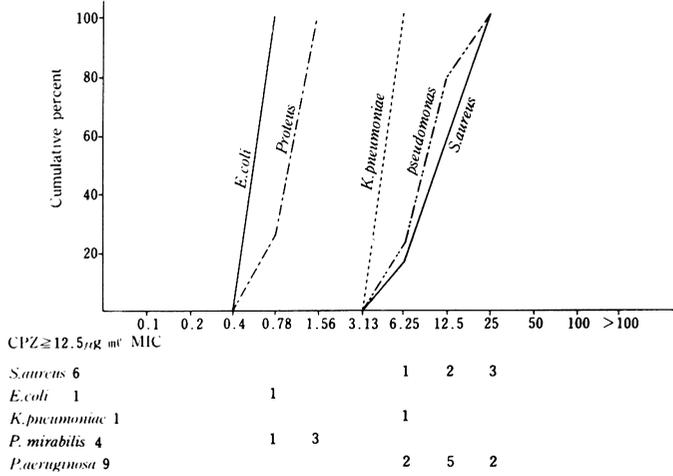


Table 6 Serum levels of SBT/CPZ

(2.0g D.I. 1hr)

Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Drug	CPZ					SBT				
					Time (hr)	0.5	1.0	2	4	6	0.5	1.0	2	4
K.F.	39	F	55	(SBT/CPZ ratio)	86.5 (2.5)	131.6 (2.2)	50.3 (3.1)	20.6 (5.3)	5.9	34.0	58.2	16.1	3.9	ND
S.M.	67	M	58	(SBT/CPZ ratio)	76.4 (2.5)	141.2 (2.3)	49.6 (2.7)	21.6 (7.2)	6.6	29.8	60.3	18.2	3.0	ND

ND: Not detected

$\mu\text{g/ml}$

剤に対する MIC は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。

以上の結果から細菌性肺炎の診断のもとに本剤1回1.0g 1日2回の点滴静注使用を開始したが、Fig. 7のごとく、3日目に至っても解熱傾向と自覚症状の改善なく、1回2.0g 1日2回に増量使用したところ、解熱と自覚症状の改善が認められ、本剤使用24日で治癒におもむき、有効の結果が得られた。治療前後の胸部X線写真をPhoto. 1, 2に示す。

症例, S. M. 66歳, 男性, 肺化膿症

本症例は入院3日前から発熱と咳嗽を来し、膿性痰の喀出がみられたが、入院前日より呼吸困難を呈したために当科に入院した。既往歴には20年前の肺結核がある。

入院時体温 38°C 、脈拍数92/分、血圧94/58 mm Hgで意識は傾眠状態であったが、チアノーゼはなく、聴診上、両肺野に湿性ラ音を聴取し、胸部X線所見では右中肺野に空洞と肺炎像がみられた。また喀痰培養では緑膿菌が分離され、本剤のMICは $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。

肺化膿症の診断のもとにCPZ 1回2.0g 1日2回の使用を開始したが、喀痰量は30~70mlで減少傾向なく、

呼吸困難も改善されなかったため本剤1回2.0g 1日2回に変更した。経過はFig. 8のごとく、白血球数の減少、CRPの陰性化傾向および肺陰影の改善が認められ、本剤使用15日目には自覚症状が消失し、有効の結果を得た。

症例, T. T. 32歳, 女性, 慢性腎盂腎炎

本症例は入院2週間前に右下腹部痛をみとめ、近医にて急性虫垂炎の診断をうけ、当院外科で虫垂切除術を施行した。術前術後のCEZ 4.0g/日の治療にもかかわらず、解熱傾向がみられないために当科に転科された。

転科時体温は 38.3°C で、右側に著名なCVA tendernessをみとめ、末梢白血球数16,000、CRP 6+, 膿尿などの所見がみられ、尿培養で、 $>10^5/\text{ml}$ の*K. pneumoniae*が検出された。また経静脈的腎盂撮影ではPhoto. 3のごとく、右腎盂腎杯の拡張がみられ、慢性腎盂腎炎と診断した。Fig. 9に本症例の経過を示す。

術前術後もCEZが1日4.0g使用され、一次的に解熱傾向がみられたことから、CEZを継続使用したが、再び発熱をみとめたため、本剤2.0g/日に変更した。しか

Fig. 7 Bacterial pneumonia K.F 39y. female

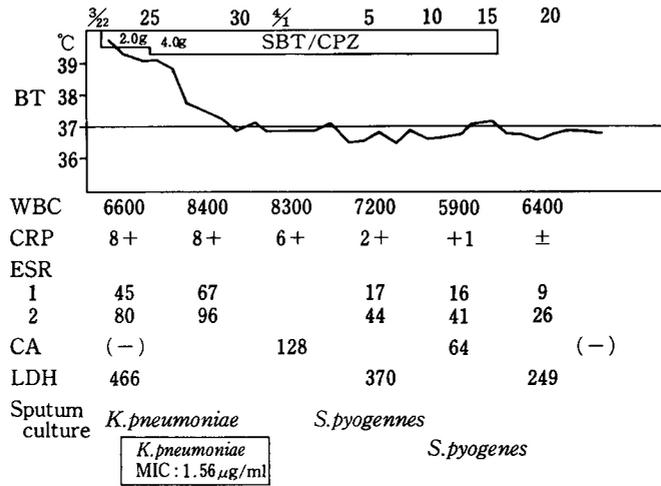


Photo. 1

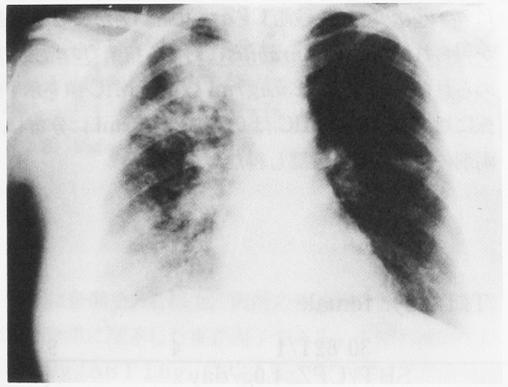


Photo. 2

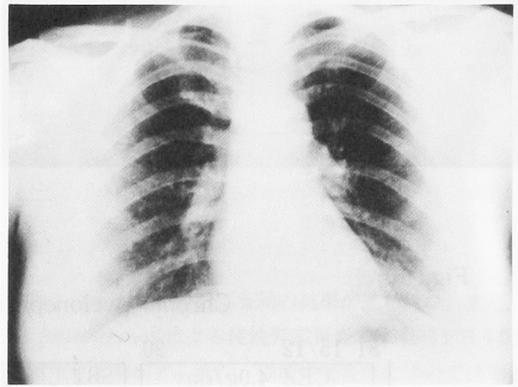


Fig. 8 Pulmonary abscess S.M 66y. male

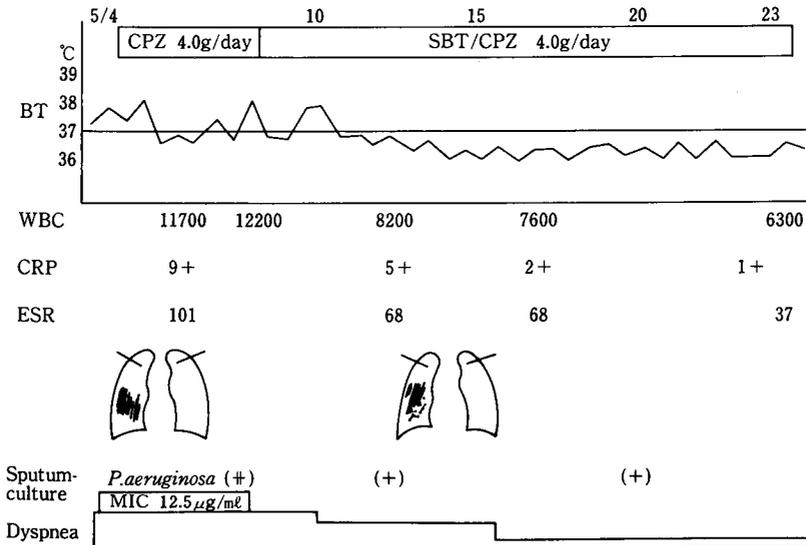
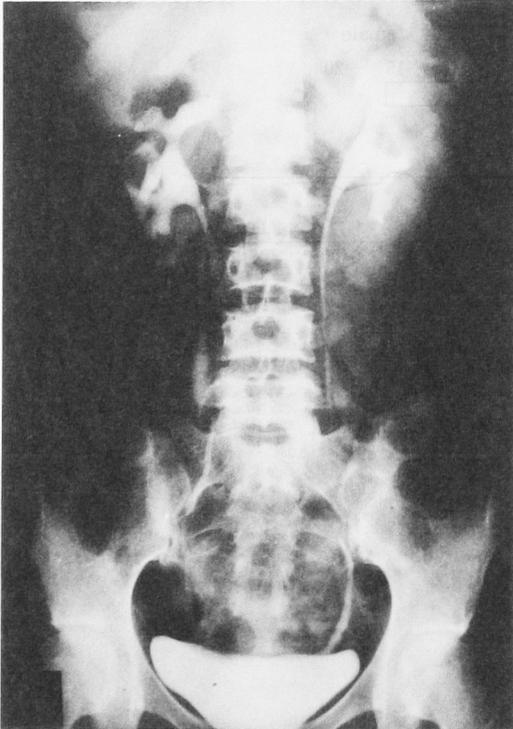


Photo. 3



し反応が不十分であったために倍量に増量したところ、その経過は Fig. 9 のごとく、順調な経過をたどり、有効な結果が得られた。

以上3症例の症例一覧表を Table 7 に示した。

対象3症例の副作用と臨床検査値の異常は Table 7.8 のごとくまとめられなかった。

IV. 考 察

Sulbactam/Cefoperazone は CPZ の β -lactamase による失活を阻止し、CPZ に鈍な感受性を示す菌株に対する CPZ の抗菌力の増強を目的として開発された合剤である。

本剤の抗菌力は CPZ と同等もしくはすぐれているが、臨床分離 *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* および *P. aeruginosa* を対象とした私達の検討では *S. aureus* は1段階、*E. coli* はほぼ同等、*K. pneumoniae* は同等ないし1段階、*P. mirabilis* は2段階、*P. aeruginosa* は1段階 CPZ より抗菌力がまさる成績が得られ、特に *P. mirabilis* に対する抗菌力の増強が認められた。CPZ に $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値を示す菌株に対する本剤の MIC は $0.78\sim 25\mu\text{g/ml}$ に分布し、両剤の相乗効果を確認し得た。

Fig. 9

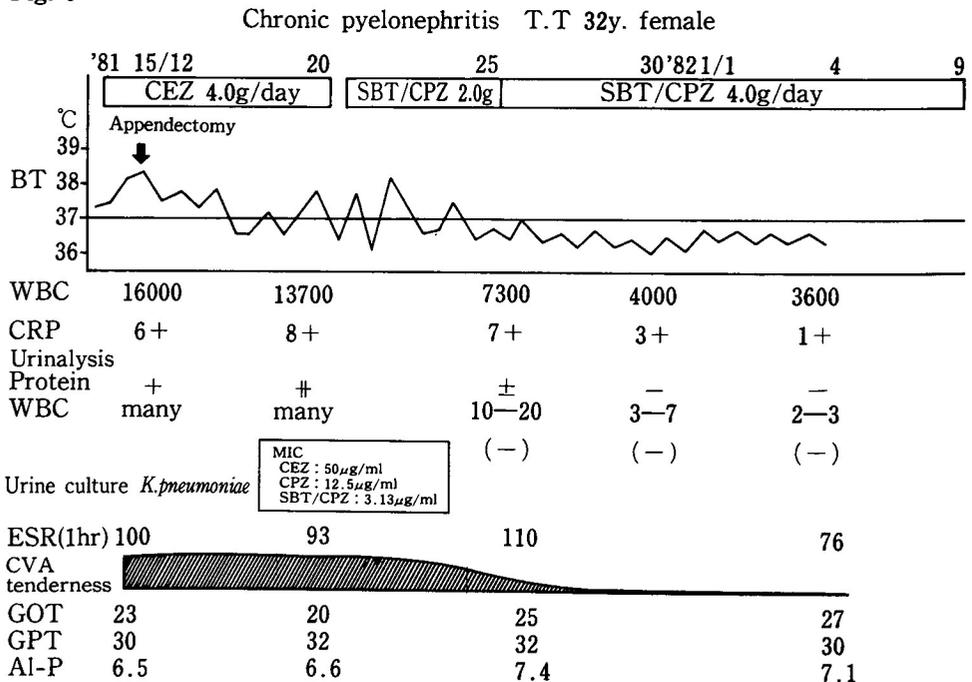


Table 7 Clinical results of SBT/CPZ

Case	Sex Age	Diagnosis	Causative organism	Daily dosage	Duration	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
K.F.	F 39	Pneumonia	<i>K. pneumoniae</i>	1.0g × 2 2.0g × 2	3 21	persisted eradicated	poor good	none none
S.M.	M 66	Pulmonary abscess	<i>P. aeruginosa</i>	2.0g × 2	15	eradicated	good	none
T.T.	F 32	Chronic pyelonephritis	<i>K. pneumoniae</i>	1.0g × 2 2.0g × 2	5 15	eradicated	good	none

Table 8 Laboratory findings before and after treatment with SBT/CPZ

Case	Blood						Liver function			Renal function										
	RBC (× 10 ⁴)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (× 10 ³)		Pl (× 10 ⁴)		GOT (I. U.)	GPT (I. U.)	Al-P (K. A.)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)					
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A				
K.F.	486	496	13.1	13.9	39.1	41.6	6.6	6.4	10.9	22.6	35	19	26	20	10.6	7.1	5.6	8.9	0.71	0.75
S.M.	381	397	10.8	11.6	33.5	35.7	11.7	6.3	31.0	37.9	40	32	25	21	7.5	7.2	10.3	10.5	0.85	0.9
T.T.	361	378	8.9	10.1	26.2	33.0	16.0	3.6	17.9	19.5	23	27	30	30	6.5	7.1	13.5	11.0	0.78	0.75
Normal range	M 410~530	F 380~480	M 14~18	F 12~16	M 40~53	F 37~47	M 40~85	F	M 13~35	F	M 5~35	F	M 5~30	F	M 3~11	F	M 8~20	F	M 0.6~1.3	F

B: Before, A: After

本剤は合剤である以上、両剤の体液内における濃度比は臨床効果に関連した重要因子である。今回の検討では本剤 2.0g (SBT 1.0g, CPZ 1.0g) を 1 時間で点滴静注した時の CPZ と SBT の血中濃度はそれぞれ、点滴開始 30 分後で 76.4~86.5, 29.8~34.0, 1 時間後で 131.6~141.6, 58.2~60.3, 2 時間後で 49.6~50.3, 16.1~18.2, 4 時間後で 20.6~21.6, 3.0~3.9 μg/ml であった。また CPZ/SBT ratio は 2.2~7.2 であり両剤はほぼ 2 : 1 ~ 10 : 1 の割合で推移するものと考えられた。

両剤の病巣内での濃度比は、感染臓器の種類、炎症の時期によって異なるものと考えられるので、血中濃度比がそのまま病巣内濃度比を反映するとは限らないが、両剤の *in vivo* での相乗効果発現の併用比 (CPZ/SBT) は 8 : 1 ~ 1 : 16 とされている¹⁾ ことを考慮すると、血中濃度からみた本剤の相乗効果は長時間にわたって保持できるものと考えられる。

今回の対象症例は 3 例であり、細菌性肺炎は *K. pneumoniae* を起因菌とし、その本剤に対する MIC は 1.56 μg/ml であったが、1 日 4.0g ではじめて有効の結果がえられた。緑膿菌性肺化膿症は CPZ 1 日 4g 使用から

本剤 1 日 4g に変更して有効の結果がえられた。また、*K. pneumoniae* による慢性腎盂腎炎では本剤 1 日 4.0g で確実な成果がえられた。細菌性肺炎例については増量使用が有効性発現の理由と考えられるが、緑膿菌性肺化膿症では本剤による CPZ の使用量が 2.0g/日であることを考慮すると、本剤の併用効果が示唆されるものと思われる。慢性腎盂腎炎については、宿主側要因と本疾患における病巣内薬剤移行の低下から、本剤においても増量使用が必要と考えられる。

副作用については、今回の対象症例は 3 例であり即断はさけたいが、この 3 例でみる限り異常はみとめられなかった。

文 献

- 1) 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
- 2) FU, K. P. & H. C. NEU: Comparative inhibition of β-lactamases by novel β-lactam compounds. Antimicrob. Agents and Chemother. 15: 171~176, 1979
- 3) LABIA, R.: V. LELIEVRE & J. PEDUZZI: Inhibition

- kinetics of three R-factor mediated β -lactamases by a new β -lactam sulfone (CP-45,899). *Biochimica et Biophysica Acta* 611 : 351~357, 1980
- 4) YU, P. K. W. & J. A. WASHINGTON II : Bactericidal activity of cefoperazone with CP-45,899 against large inocula of β -lactamase producing *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 20 : 63~65, 1981
- 5) FU, K. P. & H. C. NEU : Synergistic activity of cefoperazone in combination with β -lactamase inhibitors. *J. Antimicrob. Chemother.* 7 : 287~292, 1981

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON SBT/CPZ

FUMIO MATSUMOTO

Department of Infections Diseases, Kanagawa Prefecture
Midwives and Nurse Training School Hospital

TAKAYUKI TAKAHASHI, EIGORO SUGIURA and YUJI TAURA

Central Clinical Laboratory, Kanagawa Prefecture
Midwives and Nurse Training School Hospital

TETSURO HIRABAYASHI

Department of Pharmacy, Kanagawa Prefecture
Midwives and Nurse Training School Hospital

Antibacterial activity, pharmacokinetics and clinical efficacy of SBT/CPZ were investigated, with the following results.

1. Antibacterial activities of SBT/CPZ against clinically isolated *S.aureus*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis* and *P.aeruginosa*, each 50 strains, were about equal to those of CPZ. However, the sensitivity of the strains among *E.coli*, *K.pneumoniae* and *P.mirabilis* with MICs of more than 3.13~6.25 μ g/ml to CPZ was augmented by SBT/CPZ, demonstrating the usefulness to add the β -lactamase inhibitor.

2. SBT/CPZ 2g, was administered to 2 cases of respiratory tract infection by drip-infusion for 2 hours, and blood levels of each drug were monitored. The peak values were observed at the end of drip-infusion, and were 131.6 and 141.2 μ g/ml for CPZ, 58.2 and 60.3 μ g/ml for SBT, respectively.

The ratio of CPZ to SBT in blood was approximately 2:1.

3. Three patients, one each of *Klebsiella pneumoniae*, *P.aeruginosa* pulmonary abscess and chronic pyelonephritis, were treated with SBT/CPZ.

For the patient with *Klebsiella pneumoniae*, SBT/CPZ at 2g/day was ineffective, but by increasing the dose to 4.0g/day marked improvement was observed. For the patient with *P.aeruginosa* pulmonary abscess to whom CPZ was ineffective, the treatment with SBT/CPZ at 4g/day brought on a good result. In a case of chronic pyelonephritis caused by *Klebsiella*, the treatment with SBT/CPZ at 4.0g/day, but not 2.0g/day, resulted in improvement. From the above results, the dose of SBT/CPZ at 4.0g/day will be adequate for the treatment of relatively severe cases.

No adverse reactions or abnormal values of clinical chemistry by SBT/CPZ were observed.