

## 呼吸器感染症に対する Sulbactam/Cefoperazone の臨床的検討

早瀬 満・大谷 信夫

金沢医科大学呼吸器内科

$\beta$ -lactamase inhibitor である Sulbactam (以下 SBT) と第 3 世代セフェム系抗生物質 Cefoperazone (以下 CPZ) の合剤 Sulbactam/Cefoperazone (以下 SBT/CPZ) を呼吸器感染症 10 例 11 エピソードに投与し、有効 10 エピソード、やや有効 1 エピソード、有効率 91% の結果を得た。やや有効の 1 エピソードは、両側胸膜癒着を基礎にもつ気道感染で CO<sub>2</sub> ナルコーシスを併発した例で、種々の抗生物質投与でも軽快せず、長期の本剤投与にて軽快傾向を示した重症例であった。

11 エピソードのうち起炎菌を断定し得たのは 10 エピソードで、*Haemophilus influenzae* 7 エピソード、*Staphylococcus aureus* 2 エピソード、*Streptococcus pneumoniae* + *Haemophilus influenzae* 1 エピソードであった。 $\beta$ -lactamase 産生菌は *S. aureus* 2 株、*H. influenzae* 3 株の計 5 株であった。本剤投与で *S. aureus* 以外は除菌し得た。

副作用としては GOT, GPT 上昇を 2 例認めたがごく軽微で、本剤投与中止後速かに正常域に復した。

Sodium sulbactam は Penicillanic acid sulfone で、それ自身はごく少数の菌種を除いて抗菌力は弱く、単独では抗菌剤としての有用性は少ない。しかし、各種細菌の産生する  $\beta$ -lactamase を不活化する  $\beta$ -lactamase inhibitor としての特性をもつ<sup>1)</sup> 本剤と Cefoperazone を 1 : 1 に配合した Sulbactam/Cefoperazone (以下 SBT/CPZ) を呼吸器感染症に投与する機会を得たので、その臨床効果について報告する。

## I 対象症例 (Table 1)

昭和 56 年 7 月から昭和 57 年 9 月までの 1 年 3 ヶ月間に金沢医科大学呼吸器内科に入院した呼吸器感染症例 10 例 11 エピソードに本剤を投与した。男 6 名、女 4 名で年齢は 12 歳から 78 歳に渡っていた。臨床診断は肺炎 5 例、慢性閉塞性肺炎患 (慢性気管支炎を含む) の急性増悪 3 例、気管支拡張症の 2 次感染 2 例で、症例 3、4 は同一症例で経過中 2 度本剤を投与した。基礎疾患としては、慢性気管支炎 + 陳旧性脳梗塞、COPD + 気管支拡張症 (S)、心房細動 + 心不全、気管支拡張症 + 気管支喘息、両側胸膜癒着による慢性呼吸不全、慢性白血球減少症、肺癌 + 肝硬変がそれぞれ 1 例ずつ計 7 例にみられた。また、11 エピソードのうち 8 エピソードに抗生物質 (PC 系 4、CTX 1、CEX 1、MINO 1、CEZ + AMK 1) が本剤投与前に投与されていた。

## II. 投与量および投与方法

投与量は原則として 1 日 SBT/CPZ 量として 2g 分 2 としたが、症状に応じて増減し、投与総量は 10g から 80g

に渡った (Table 1)。投与方法は全例点滴静注法を用いた。

## III. 効果判定規準

原因菌の判明している場合はその動向を加味し、臨床症状 (自覚症状: 咳、痰の性状および量、呼吸困難、胸痛など、身体所見: 体温、ラ音、チアノーゼなど) と臨床検査成績 (赤沈、CRP、白血球数およびその百分比、動脈血ガス分析など) および胸部 X 線写真の経過から、2 日以内に軽快したものを著効 (excellent)、1 週間以内に軽快したものを有効 (good)、1 週間以上で軽快したものをやや有効 (fair)、悪化例を無効 (poor) の 4 段階に分け判定した。本剤治療の適応がない症例は除外した。

## IV. 副作用に関する検索

本剤投与によるアレルギー症状をはじめ、副作用の発現に留意した。また、投与前後の臨床検査成績を比較し本剤の影響をみた。検討した項目は末梢血の赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン (Hb)、白血球数 (WBC) と百分比、とくに好酸球数 (Eosino)、血小板数 (Plts)、肝機能では GOT, GPT, AL-P, LDH, 総ビリルビン (T-Bil.)、腎機能では尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Cr.)、蛋白尿の有無をみた。RBC, Hb, WBC, Plts は Hemalog-10 (テクニコン) で、GOT, GPT, LDH, AL-P, T-Bil, BUN, Cr は Smac (テクニコン) で測定した。

## V. 結 果

## 1. 臨床効果 (Table 1)

Table 1 Cases treated with SBT/CPZ

No.	Case	Age	Sex	Previous treatment	Clinical diagnosis	Underlying disease	Dosage (g)	Clinical effect	Side effect
1	Y.U.	63	M	CEZ AMK	Pneumonia	Chronic bronchitis Old CVA	1×2×14=28	good	—
2	K.T.	78	M	ABPC	Broncho- pneumonia	COPD Bronchiectasis(s)	1×2×15=30	good	—
3	Y.K.	50	F	BAPC	Bronchiectasis		1×2×5=10	good	—
4	Y.K.	50	F	CTX	Bronchiectasis		1+1×2×5=11	good	—
5	K.A.	61	F	—	Chronic bronchitis acute exacerbation		1×2×15=30	good	—
6	I.M.	12	F	CEX	Pneumonia		2×2×6=24	good	—
7	N.S.	63	M	TA-058	Bronchiectasis	AF Cardiac failure	1×1×2+ 1×2×10=22	good	GOT↑ GPT↑
8	T.S.	60	M	—	Pneumonia	Bronchial asthma Bronchiectasis	2×2×20=80	good	—
9	Y.Y.	69	M	MINO	Chronic bronchitis acute exacerbation	Chronic respiratory failure due to bilateral pleural reaction	2×2×17=68	fair	—
10	N.F.	61	F	—	Pneumonia	Chronic leukopenia	2+2×2×4=18	good	GOT↑ GPT↑
11	K.D.	60	M	ABPC	COPD acute exacerbation	Lung cancer Liver cirrhosis	1×2×14=28	good	—

呼吸器感染症10例11エピソードに本剤を投与し、有効10エピソード、やや有効1エピソードで有効率は91%であった。やや有効の1エピソードは両側胸膜癒着による慢性呼吸不全を基礎にもつ症例で、しばしば気道感染によりCO<sub>2</sub>ナルコーシスを併発し、種々の抗生物質投与の治療歴があった。今回もABPCやMINOの投与にもかかわらず、β-lactamase産生*Haemophilus influenzae*は除菌し得ず本剤投与に変更した。本剤投与後、全身状態および臨床検査成績も改善傾向を示したが、1週間以上の期間を要したのでやや有効とした。

## 2. 細菌学的効果 (Table 2)

喀痰定量培養<sup>2)</sup>により起炎菌を断定し得たのは11エピソード中10エピソードであった。*Haemophilus influenzae*が7エピソードに、*H. influenzae* + *Streptococcus pneumoniae*が1エピソードに、*Staphylococcus aureus*が2エピソードに関与していた。うち除菌し得たのは8エピソード(80%)で、*S. aureus*の2エピソードは除菌し得なかった。

しかし、前述の如くこの2エピソードは臨床的には有効であった。β-lactamaseは*S. aureus* 2株、*H. influenzae*

3株が産生株であった。なお、*Mycoplasma pneumoniae*の間接赤血球凝集素価40倍3例、補体結合価10倍1例、寒冷凝集価64倍2例、34倍1例、10倍1例、8倍1例を認めたと、臨床経過と各抗体価の経過から有意と考えられず、*M. pneumoniae*の関与は全エピソードにないと判断した。

## 3. 副作用 (Table 1, 3, 4, 5)

皮内反応陽性例はなく、アレルギー症状をみた例もなかった。検査成績上ではGOT、GPT上昇を2例(症例7, 10)認めた。本剤投与中止後、症例7は12日目にGPTの軽度な異常を認めた。症例10は8日目にGOT、GPTとも正常域に復した。腎機能でCr.の上昇例を1例(症例1)認めたが、その程度は軽微で特に処置はしなかった。

## VI. 考 察

呼吸器感染症10例11エピソードに本剤を投与し有効10エピソード、やや有効1エピソード、有効率91%であった。CPZ単独の有効率<sup>3)</sup>に比し高い有効率であった。やや有効と判定した1エピソードは、重篤な基礎疾患をもち種々の抗生物質の投与で軽快し得ず、本剤の長期投

Table 2 Bacteriological effect of SBT/CPZ

No.	Age	Sex	Total dosage (g)	Duration (day)	Causative organism	Bacteriological effect	Production of $\beta$ -lactamase (disk method)	Remarks
1	63	M	28	14	<i>Staphylococcus aureus</i>	persistent	+	CHA 64X
2	78	M	30	15	<i>Staphylococcus aureus</i>	persistent	+	MP-IHA 40X CHA 32X
3	50	F	10	5	<i>Haemophilus influenzae</i>	eradicated	-	CHA 8X
4	50	F	11	6	<i>Haemophilus influenzae</i>	eradicated	-	
5	61	F	30	15	<i>Haemophilus influenzae</i>	eradicated	-	MP-IHA 40X
6	12	F	24	6	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	eradicated	-	MP-IHA 40X CHA 16X
7	63	M	22	12	unknown	unjudged		
8	60	M	80	20	<i>Haemophilus influenzae</i>	eradicated	+	MP-CF 16X
9	69	M	68	17	<i>Haemophilus influenzae</i>	eradicated	+	CHA 64X
10	61	F	18	5	<i>Haemophilus influenzae</i>	eradicated	+	
11	60	M	28	14	<i>Haemophilus influenzae</i>	eradicated	-	

CHA : Cold hemagglutination

MP-IHA : *Mycoplasma pneumoniae*-indirect hemagglutinationMP-CF : *Mycoplasma pneumoniae*-complement fixation

Table 3 Hemotological findings before and after SBT/CPZ administration

No.	Age	Sex	Total dosage (g)	RBC ( $\times 10^4$ )		Hb (g/dl)		WBC		Eosino		Plts ( $\times 10^4$ )	
				B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	63	M	28	378	350	11.5	13.5	8400	7200	1	3	39.5	28.5
2	78	M	30	444	416	11.7	10.9	12400	8200	0	1	31.6	30.2
3	50	F	10	415	416	13.0	12.9	3000	4500	13	4	30.3	31.1
4	50	F	11	403	417	12.8	12.8	4100	3700	0	6	29.6	24.5
5	61	F	30	470	400	13.7	11.4	14300	3700	0	5	32.1	34.4
6	12	F	24	485	491	12.0	12.6	5800	3500	2	2	29.4	25.3
7	63	M	22	466	428	15.7	14.2	4600	3800	1	2	22.0	9.7
8	60	M	80	514	484	15.7	13.5	16100	11900	0	1	25.0	15.1
9	69	M	68	438	389	13.8	13.1	4700	3000	0	2	25.2	20.7
10	61	F	18	354	417	10.3	11.6	2900	2600	1	1	23.9	21.7
11	60	M	28	443	445	12.8	12.8	11000	5200	1	1	19.6	27.1

B : before

A . after

与で軽快傾向を示したのでやや有効としたが、その重症度を加味すると有効に匹敵すると思っている。また、著効例がみられなかったことは、1回投与量の問題とともに対象症例のほとんどが基礎疾患をもち、種々の前投薬で軽快し得なかったなど症例の背景因子に大きく左右されたと考えられた。

起炎菌側からみると、CPZ 単独投与では臨床効果の乏しい *S. aureus* 感染症<sup>3)</sup> にも本合剤は有効な臨床効果が得られ、また昨今  $\beta$ -lactamase 産生 ABPC 耐性菌の

出現が問題となっている *H. influenzae* 感染症には、第3世代セフェム系抗生物質が有効と言われているが<sup>4)</sup>、本治験中 CTX の投与で臨床効果が得られなかった *H. influenzae* 感染症に、本合剤投与にて有効であったエピソードもあり、呼吸器感染症の主要起炎菌である *H. influenzae* には本剤が有効と考えている。

副作用としては GOT、GPT 上昇を2例、クレアチニンの上昇を1例認めたが、その程度は軽微で、本剤は従来のセフェム系抗生物質に比し、その安全性には大きな

Table 4 Liver function tests before and after SBT/CPZ administration

No.	Age	Sex	Total dosage (g)	GOT (IU/L)		GPT (IU/L)		Al-P (IU/L)		LDH (IU/L)		T-Bil. (mg/dl)		Remarks
				B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
1	63	M	28	26	14	11	8	227	178	117	106	0.3	0.6	12 days after GOT37(IU) GPT62(IU)  8 days after GOT24(IU) GPT15(IU)
2	78	M	30	14	22	12	9	132	98	163	204	0.3	0.3	
3	50	F	10	45	41	30	36	105	109	125	166	0.2	0.2	
4	50	F	11	36	28	53	32	122	111	153	172	0.3	0.3	
5	61	F	30	14	23	19	23	149	129	175	207	0.3	0.3	
6	12	F	24	15	1	11	13	187	181	187	264	0.6	0.2	
7	63	M	22	36	97	45	159	117	100	257	214	0.3	0.5	
8	60	M	80	41	18	36	35	107	126	232	273	0.8	0.4	
9	69	M	68	26	27	48	20	93	97	233	245	0.3	0.3	
10	61	F	18	18	58	9	56	89	92	211	235	0.2	0.3	
11	60	M	28	47	39	27	30	107	113	283	198	0.5	0.3	

B : before      A : after

Table 5 Kidney function tests

No.	Age	Sex	Total dosage (g)	BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		Proteinuria		Remarks
				B	A	B	A	B	A	
1	63	M	28	13	14	0.9	1.4	+	-	8 days after proteinuria (-) 3 days after proteinuria (-) 7 days after proteinuria (-)
2	78	M	30	13	14	1.0	0.9	-	-	
3	50	F	10	19	21	1.0	0.9	-	-	
4	50	F	11	18	15	0.9	0.9	-	-	
5	61	F	30	12	9	0.8	0.5	+	-	
6	12	F	24	13	10	0.8	0.7	-	-	
7	63	M	22	17	23	1.0	1.0	-	±	
8	60	M	80	12	9	1.1	0.7	±	±	
9	69	M	68	20	16	1.0	0.9	+	±	
10	61	F	18	14	13	0.7	0.7	-	-	
11	60	M	28	14	11	1.2	0.9	-	-	

B : before,      A : after

差はないと思われる。

## 文 献

- 1) 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムII. Sulbactam/Cefoperazone, 東京, 1982
- 2) 第27回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムI. T-1551, 福岡, 1979
- 3) 西岡きよ, 助川善兵衛, 渡辺貴和雄, 宇塚良夫,

松本慶蔵: 呼吸器感染症の起炎菌検索に関する検討, 第一報喀痰定量培養法. 臨床検査 17: 1007~1009, 1974

- 4) 真下啓明: 特集いわゆる第3世代セフェム系抗生物質, セフェム系抗生物質 臨床と細菌 8(4): 393~395, 1981

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

MITSURU HAYASE and NOBUO OHYA

Division of Respiratory Disease, Department of Internal Medicine, Kanazawa Medical University

Sulbactam/Cefoperazone was administered to 11 episodes of 10 patients with respiratory tract infection.

The clinical effectiveness was good in 10 and fair 1. The clinical effective rate was 91%.

The causative organisms were able to isolate in 10 episodes: *Haemophilus influenzae*; 7 episodes, *Streptococcus pneumoniae* + *Haemophilus influenzae*; 1 episode and *Staphylococcus aureus*; 2 episodes. These organisms didn't yield after administration of sulbactam/cefoperazone without two episodes isolated  $\beta$ -lactamase produced *Staphylococcus aureus*. As side effects, two cases showed slight elevation of GOT and GPT, and one case showed slight elevation of Creatinine in serum.