

Sulbactam/Cefoperazone に関する基礎的ならびに臨床的研究

三木 文雄*・河野 雅和・高松 健次**

大阪市立大学医学部第一内科

(*: 現 多根病院内科 **: 現 和泉市立病院内科)

米国 Pfizer 社で開発された β -lactamase 阻害剤 Sulbactam と Cefoperazone の 1 : 1 の配合剤 Sulbactam/Cefoperazone について検討を加え、以下の成績を得た。

病巣分離菌の Sulbactam/Cefoperazone に対する感受性分布のピークは、*S. aureus* では $1.56\mu\text{g/ml}$ に、*E. coli* では $0.78\sim 1.56\mu\text{g/ml}$ に、*K. pneumoniae* では $0.2\mu\text{g/ml}$ に、*P. mirabilis* では $0.78\mu\text{g/ml}$ に、*P. vulgaris* では $0.39\mu\text{g/ml}$ に、*P. aeruginosa* では $6.25\mu\text{g/ml}$ にそれぞれ認められ、*S. aureus*、*E. coli* 及び *P. aeruginosa* に対しては Cefoperazone に Sulbactam を併用した効果は認められなかったが、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*、*P. vulgaris* に対する Sulbactam/Cefoperazone の抗菌力は Cefoperazone 単独よりすぐれ、併用効果が認められた。

呼吸器感染症 4 例、敗血症の疑 2 例、糖尿病性壊疽の感染 1 例、計 7 例に対して、Sulbactam/Cefoperazone 1 回 1 ~ 3g 宛、1 日 2 回、点滴静注により 2 ~ 27 日間投与し、有効 3 例、無効 2 例、判定不能 2 例の臨床効果を認めた。2 例において、肝機能の一過性の悪化が認められた。

Cefoperazone (CPZ) と、米国 Pfizer 社で開発された β -lactamase 阻害剤 Sulbactam の 1 : 1 の配合剤 (Sulbactam/CPZ) について、臨床分離菌に対する抗菌力を CPZ 単独の抗菌力と比較するとともに、数例の感染症患者に投与し、治療効果と安全性について検討を加えた成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 研究対象ならびに研究方法

諸種の病巣から分離した *S. aureus* 31 株、*E. coli* 31 株、*K. pneumoniae* 23 株、*P. mirabilis* 29 株、*P. vulgaris* 12 株、*P. aeruginosa* 32 株の Sulbactam/CPZ、CPZ 及び Sulbactam に対する感受性を測定し、3 者の成績を比較した。感受性の測定は日本化学療法学会標準法に則り、Heart Infusion Agar (栄研) を用いた寒天平板希釈法により行ない、接種菌量は *Triptocase soy broth* (Difco) 1 夜培養菌液の 100 倍希釈液接種とした。

2. 成 績

病巣分離菌の Sulbactam/CPZ、CPZ および Sulbactam に対する感受性分布は Table 1、Fig. 1 に示したとおりである。なお Sulbactam/CPZ の濃度は CPZ の濃度により表示した。すなわち、Sulbactam/CPZ の $1.56\mu\text{g/ml}$ とは Sulbactam $1.56\mu\text{g/ml}$ + CPZ $1.56\mu\text{g/ml}$ を示している。

S. aureus 31 株の感受性分布のピークは、Sulbactam

/CPZ、CPZ ともに $1.56\mu\text{g/ml}$ に認められた。Sulbactam の *S. aureus* に対する MIC は $100\mu\text{g/ml}$ または $100\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

E. coli 31 株の感受性は Sulbactam/CPZ に対しては $0.1\sim 6.25\mu\text{g/ml}$ に分布し、CPZ に対しては $0.2\sim 25\mu\text{g/ml}$ に分布し、両者の間に大差を認めなかった。なお、*E. coli* の大部分は Sulbactam の $50\mu\text{g/ml}$ により発育が阻止された。

K. pneumoniae 23 株の感受性分布のピークは CPZ に対しては $0.39\mu\text{g/ml}$ に、Sulbactam/CPZ に対しては $0.2\mu\text{g/ml}$ に認められ、Sulbactam/CPZ が CPZ より 1 段階抗菌力の増強することが認められたが、Sulbactam/CPZ に対しても $100\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示す株が 1 株存在した。Sulbactam に対する感受性分布のピークは $50\mu\text{g/ml}$ に認められた。

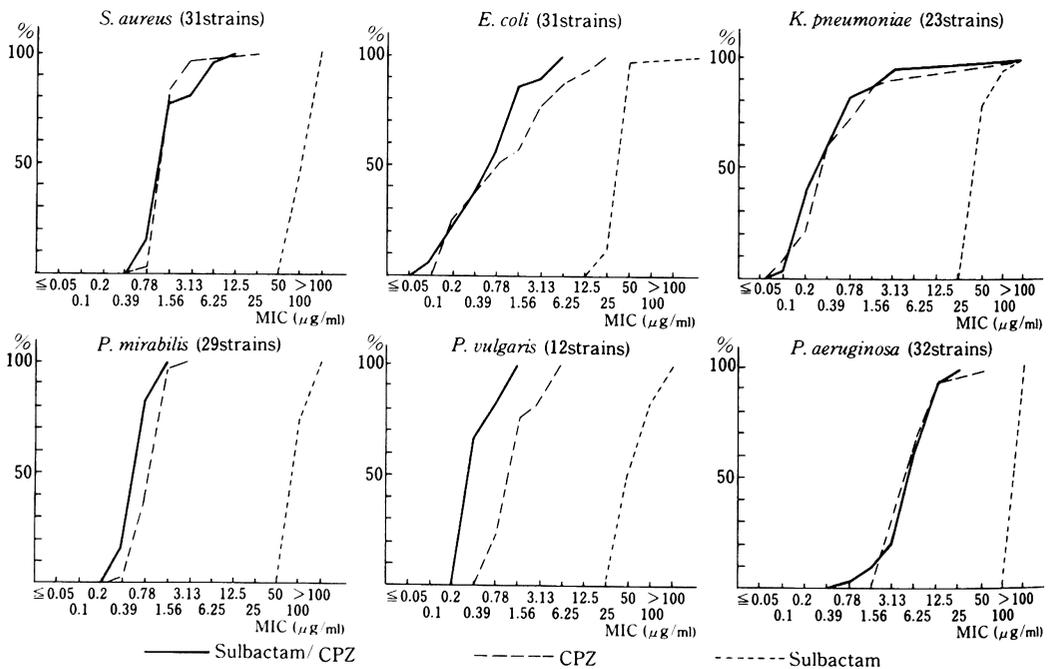
P. mirabilis 29 株の感受性分布のピークは、Sulbactam/CPZ に対しては $0.78\mu\text{g/ml}$ に、CPZ に対しては $1.56\mu\text{g/ml}$ に認められ、Sulbactam/CPZ の抗菌力が CPZ より 1 段階すぐれることが認められた。Sulbactam に対する感受性分布のピークは $100\mu\text{g/ml}$ に認められた。

P. vulgaris 12 株は、Sulbactam/CPZ に対しては全株 $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示し、感受性分布のピークは $0.39\mu\text{g/ml}$ に認められた。一方、CPZ に対する感受性分布のピークは $1.56\mu\text{g/ml}$ に存在し、 $100\mu\text{g}$

Table 1 Distribution of susceptibility of clinical isolated bacteria to Sulbactam/CPZ, CPZ and Sulbactam

Organism	Drug	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
<i>S. aureus</i> (31 strains)	Sulbactam/CPZ					5	19	1	5	1				
	CPZ					1	25	4			1			
	Sulbactam												14	17
<i>E. coli</i> (31 strains)	Sulbactam/CPZ		2	5	5	6	9	1	3					
	CPZ			8	4	4	2	6	3	2	2			
	Sulbactam									4	26			1
<i>K. pneumoniae</i> (23 strains)	Sulbactam/CPZ		1	8	5	5	1	2						1
	CPZ		2	3	9	3	3	1			1			1
	Sulbactam									1	17	4		1
<i>P. mirabilis</i> (29 strains)	Sulbactam/CPZ				5	19	5							
	CPZ				1	10	17	1						
	Sulbactam											21		8
<i>P. vulgaris</i> (12 strains)	Sulbactam/CPZ				8	2	2							
	CPZ					3	6	1	1				1	
	Sulbactam										6	4		2
<i>P. aeruginosa</i> (32 strains)	Sulbactam/CPZ					1	2	4	13	10	2			
	CPZ							11	10	9	1			1
	Sulbactam													32

Fig. 1 Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to Sulbactam/CPZ, CPZ and Sulbactam



/mlの耐性株が1株存在した。すなわち、*P. vulgaris* に対しては、CPZにSulbactamを併用した効果はかなり明確に認められた。Sulbactamに対する*P. vulgaris*の感受性分布のピークは50 μ g/mlに認められた。

P. aeruginosa 32株の感受性分布のピークは、Sulbactam/CPZに対しては6.25 μ g/mlに、CPZに対しては3.13 μ g/mlに認められ、併用の効果は認められなかった。なお、*P. aeruginosa*は全株Sulbactamに対して100 μ g/ml以上の耐性を示した。

II. 臨床成績

1. 研究対象ならびに研究方法

昭和56年4月より昭和57年2月の間に、大阪市立大学医学部第1内科に入院した、閉塞性肺炎1例、肺膿瘍1例、放射線肺臓炎1例、膿胸1例、糖尿病性壊疽兼敗血症の疑1例、敗血症の疑2例、計7例にSulbactam/CPZを投与した。

Table 2に、投与対象、起炎菌、Sulbactam/CPZ投与量を表示した。

Sulbactam/CPZの投与は、いずれも1回量を200~300mlの糖液あるいは電解質液に溶解し、ほぼ2時間を費して点滴静注した。なお、Sulbactam/CPZ投与に先立って皮内反応を実施し、陰性であることを確かめた後にSulbactam/CPZを投与した。

臨床症状ならびに検査所見の改善の速度と程度を基と

して臨床効果を判定し、起炎菌の消長を基として細菌学的効果を判定した。

副作用の有無の検討を目的として、自覚症状の観察とともに、Sulbactam/CPZ投与前後の末梢血液像、肝・腎機能、尿所見などの検査を可能な限り実施した。

2. 成績

Sulbactam/CPZを投与した7例の治療効果をTable 2に、Sulbactam/CPZ投与前後の臨床検査成績をTable 3に示した。

臨床効果は、有効3例、無効2例、効果判定より除外2例であり、起炎菌の判明した2例は、いずれもSulbactam/CPZ投与により起炎菌の消失を認めた。

以下、個々の症例について、経過の概要を記載する。

症例1 79才、男、閉塞性肺炎。

右肺門部に肺癌を認め、抗癌化学療法施行中、37.8 $^{\circ}$ C内外の発熱出現し、胸部レ線像で右中野に肺炎陰影を認めた。Piperacillin 1日4g、5日間及びCPZ 1日2g、2日間の投与はいずれも無効のため、Sulbactam/CPZを投与したが、臨床症状、胸部レ線陰影の改善は認められず、無効と判定した。本剤投与中、貧血の進行が認められたが、同時に使用した抗癌剤の影響と考えられた。

症例2 48才、男、肺膿瘍。

約2ヶ月前より、咳嗽、喀痰、発熱が持続し、胸部レ線像で、左下葉に空洞を併う浸潤陰影を認めた。Sulba-

Table 2 Clinical results with Sulbactam/CPZ

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Medication	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	79	M	Obstructive pneumonia	Lung cancer	?	2 g \times 2 5.5 days	Poor	?	-
2	48	M	Lung abscess	-	?	2 g \times 2 2 days	Poor	?	-
3	78	M	Radiation pneumonitis	Lung cancer	?	2 g \times 2 7 days	/	/	-
4	70	M	Pyothorax	-	<i>Peptostreptococcus</i>	1 g \times 2 24 days	Good	Eradicated	-
5	57	M	Diabetic gangrene (Septicemia ?)	Diabetes mellitus	<i>S. faecalis</i> <i>Peptococcus</i> <i>P. aeruginosa</i>	3 g \times 2 23 days 1.5g \times 2 4 days	Good	Eradicated	Elevation of GOT and GPT
6	29	M	Septicemia ?	Acute monocytic leukemia	?	2 g \times 2 13 days	/	/	-
7	44	M	Septicemia ?	Acute myelocytic leukemia, Diabetes mellitus	?	2 g \times 2 4 days 1 g \times 2 3 days	Good	?	Liver damage

Table 3 Laboratory findings before and after administration of Sulbactam/CPZ

Case No.	Before or after	RBC($\times 10^4$)	Hb(g/dl)	WBC	SGOT (I. U.)	SGPT (I. U.)	Al-P (Kind-King)	BUN (mg/dl)	Serum creatinine (mg/dl)	Proteinuria
1	B	369	11.2	11500	54	80	9.0	16	0.9	±
	A	284	9.1	7800	66	100	9.7	18	0.9	—
2	B	373	11.7	10800	30	33	16.7	12	1.0	±
	A	398	12.2	13600	53	47	14.0	11	0.9	±
3	B	397	11.4	4800	23	19	6.4	29	1.4	—
	A	389	11.9	5600	20	21	7.6	31	1.4	—
4	B	321	10.5	8700	40	31	12.9	13	0.8	—
	A	323	10.6	6400	33	25	8.1	17	0.7	—
5	B	308	9.5	12200	35	33	5.2	44	1.8	+
	A	461	13.3	6100	94	138	7.9	17	1.0	—
6	B	347	10.7	400	41	72	3.9	18	0.6	—
	A	330	10.4	34100	71	107	12.6	11	0.4	—
7	B	385	11.2	4000	131	155	24.6	16	0.6	±
	A	307	10.2	54100	134	138	45.1	16	0.6	±

ctam/CPZ 1回2g宛, 1日2回の投与を行ったが, 体温はかえって上昇傾向を示し, 喀痰量, 喀痰性状も不変のため無効と判断し, Sulbactam/CPZ の投与を中止した。Sulbactam/CPZ 中止後 Lincomycin と Oxacillin の投与に変更し, 症状の改善をみた。

なお, 喀痰から明らかな起炎菌を分離し得なかった。

症例3 78才, 男, 放射線肺臓炎。

肺癌に対して放射線治療実施中に, 38℃内外の発熱を認め, 胸部レ線像で, 両肺野に異常陰影の出現を認めたために Sulbactam/CPZ を投与したが, 症状不変。その後の検索により放射線肺臓炎と判明した。抗菌薬の投与対象外疾患であり, 効果の判定から除外した。

症例4 70才, 男, 膿胸。

約3週間前より38℃内外の弛張熱, 咳嗽, 喀痰を訴え, 某医でSM, RFP, INH による抗結核療法をうけたが無効のため転院して来た。右胸水貯留を認め, 胸水より *Peptostreptococcus* を分離した。Sulbactam/CPZ 1回1g宛, 1日2回の投与により, 3日目には喀痰は非膿性となり, 体温も徐々に解熱して1週後には全く正常体温となり, 24日間の投与で, 胸水中 *Peptostreptococcus* も消失, 炎症反応も正常化し, 有効と判定した。

症例5 57才, 男, 糖尿病性壞疽の感染。

約30年の糖尿病歴あり, 右下肢に壞疽出現のため右下腿切断術を受けたが, 38℃内外の弛張熱持続し, 切断端よりの悪臭ある分泌物から *S. faecalis*, *Peptococcus*, *P. aeruginosa* を分離した。敗血症の合併も考え, Sulba-

ctam/CPZ 1回3g宛, 1日2回の投与を23日間, 続いて, 1回1.5g宛, 1日2回の投与を4日間行ない, 完全に解熱し, 分泌物中の起炎菌も消失, さらに創部の治癒が認められたため有効と判定した。なお, 本例は Sulbactam/CPZ 投与中止時に GOT, GPT の上昇が認められたが, 間もなく正常域に回復した。

症例6 29才, 男, 敗血症の疑。

急性単球性白血病の治療中, 歯肉部の腫張に引続いて39℃内外の発熱を来すようになった。Oxacillin 1日4g 或いは Ticarcillin 1日10g の点滴静注による投与を行なったが無効, 血液培養陰性であったが, 敗血症を疑い Sulbactam/CPZ を投与した。Sulbactam/CPZ 投与により, 体温は一時的に37℃内外に低下したが, 投与継続中再び38℃内外の発熱をみるようになったため, Sulbactam/CPZ の投与を中止した。発熱の原因が果して感染であるか否か不確実のため, 効果判定より除外した。なお, Sulbactam/CPZ 投与中 GOT, GPT, Al-P, ビリルビン値の上昇を認めたが, 連日輸血を実施し, 抗白血病剤の投与も実施していたので Sulbactam/CPZ 投与との関係は不明である。

症例7 44才, 男, 敗血症の疑。

約2ヶ月前より微熱, 出血傾向が出現し, 急性骨髄性白血病と診断されていた。約1週間前より38℃内外の弛張熱出現, 血液培養陰性であったが, 敗血症を疑い Cefmetazole の投与を行なったが解熱せず, Sulbactam/CPZ の投与に変更した。Sulbactam/CPZ 投与開始後,

徐々に解熱し、約5日後には、体温は37°C以下に低下し、有効と判定した。本例は Sulbactam/CPZ 投与前より GOT 131, GPT 155, Al-P 24.6, 総ビリルビン 2.1 mg/dl と、肝機能異常を認めていたが、Sulbactam/CPZ 投与開始翌日の総ビリルビンは 5.2mg/dl に、4日目 9.3mg/dl, 投与中止時 13.0mg/dl と上昇を認め、Sulbactam/CPZ 中止後、再び徐々にビリルビン値は低下したため、血清ビリルビン値の上昇は、本剤投与による影響が大きいと考えられた。

以上のように、本剤投与と関連があると考えられた臨床検査値の異常は、症例5における GOT, GPT の上昇、症例7における血清総ビリルビンの上昇であり、他の臨床検査値の異常はいずれも基礎疾患あるいは、平行して実施した他の治療に起因するものと判断された。なお、Sulbactam/CPZ 投与に伴う自他覚的副作用は全症例において全く認められなかった。

III. 総括ならびに考按

Sulbactam は米国 Pfizer 社に於て開発された β -lactamase 阻害剤で、各種の細菌の産生するペニシリナーゼ型 β -lactamase を強力に、セファロスポリナーゼ型 β -lactamase を中等度に不活化し、その不活化作用は不可逆的であるとされている。この β -lactamase 阻害作用によって、本物質を β -lactam 系抗生物質に配合すれば、 β -lactam 系抗生物質の β -lactamase による失活を防ぎ、その抗菌力を増強することが可能となる¹⁾²⁾。

今回検討した、臨床分離菌に対する Sulbactam/CPZ の抗菌力をみても、*K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* に対しては、Sulbactam/CPZ の抗菌力が、CPZ 単独よりすぐれ、とくに *P. vulgaris* に於ては併用の効果がかなり明確に認められた。

Sulbactam/CPZ を投与した7例のうち2例(症例3および症例6)は、ともに感染症の存在は不明確で、抗菌剤の投与対象とは考え難いことが治療開始後判明したので、効果の判定から除外した。この2例を除外した5例中3例は、それぞれ肺癌、重症の糖尿病、急性白血病の基礎疾患を有していたが、そのうち2例において Sulbactam/CPZ 有効の成績が認められた。起炎菌を把握し得た症例は2例のみであったが、ともに臨床的に有効、細菌学的にも除菌に成功した。

自他覚的副作用は認められなかったが、2例において肝機能の一過性の悪化が認められた。

以上のように今回投与した7例における Sulbactam/CPZ の効果と安全性に関する成績は、とくにすぐれたものとは言い得ないが、これは、重症の基礎疾患をもった症例が大半を占めたことが大きく関与しているものと考えられる。

(本論文の要旨は、第30回日本化学療法学会総会において発表した)。

文 献

- 1) 横田 健, 関口玲子, 東 映子, 鈴木映子: Sulbactam の各種 β -lactamase 不活化作用とペニシリン結合蛋白に対する親和性。Chemotherapy 32 (S-4): 11~19, 1984
- 2) RETSEMA J. A.; W. U. SCHELKLY, A. E. GIRARD & A. R. ENGLISH: Beta-lactamase inhibitor CP-45,899 (Sulbactam) mode of action against a type III beta-lactamase and synergy effect with cephalosporins. Drugs Exptl. Clin. Res. 7(3): 255~261, 1981

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON SULBACTAM/CEFOPERAZONE

FUMIO MIKI*, MASAKAZU KOHNO and KENJI TAKAMATSU**

The First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School

(* Present address: Department of Internal Medicine, Tane Hospital)

(** Present address: Department of Internal Medicine, Izumi City Hospital)

We investigated the bacteriological and clinical effects of a new formulation, Sulbactam/Cefoperazone, in which cefoperazone was combined in a ratio of 1:1 with Sulbactam, a β -lactamase inhibitor developed by Pfizer Inc., USA, and obtained the following results.

1. The peak values of MIC distributions of Sulbactam/Cefoperazone against clinical isolates are 1.56 $\mu\text{g/ml}$ for *S. aureus*, 0.78 ~ 1.56 $\mu\text{g/ml}$ for *E. coli*, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ for *K. pneumoniae*, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ for *P. mirabilis*, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ for *P. vulgaris*, and 6.25 $\mu\text{g/ml}$ for *P. aeruginosa*, respectively. While no effects of the combination of cefoperazone with sulbactam were obvious against *S. aureus*, *E. coli* and *P. aeruginosa*, the antibacterial activities of Sulbactam/Cefoperazone against *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and *P. vulgaris* were superior to those of cefoperazone alone, demonstrating the synergistic effects of the combination against these species.
2. Sulbactam/Cefoperazone was administered by drip infusion at 1 ~ 3g, twice daily for 2 to 27 days to a total of 7 patients, 4 cases of respiratory tract infections, 2 cases of septicemia and 1 case of infected diabetic gangrene. The clinical efficacy was effective in 3 cases, ineffective in 2 cases and 2 cases in inevaluable. Transient aggravation of liver functions were observed in 2 cases.