

Sulbactam/Cefoperazone に関する基礎的・臨床的研究

二木 芳人・渡辺 正俊
 中浜 力・川西 正泰・沖本 二郎
 川根 博司・松島 敏春
 副島 林造
 川崎医科大学呼吸器内科

β -lactamase inhibitor である Sulbactam (SBT) と Cefoperazone (CPZ) との 1 : 1 配合剤 SBT/CPZ について基礎的・臨床的検討を行った。

臨床分離の *E. coli* および Indole positive *proteus* の CPZ 高度耐性株に対し本剤は優れた抗菌力を示した。しかし、*S. aureus* では併用効果は全くみられず、*Klebsiella*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas* spp. ではわずかな MIC の改善のみにとどまった。また、*Acinetobacter* spp. に対しては SBT 単独が最も優れた抗菌活性を示した。

本剤 1.0g を 1 時間かけて点滴静注後の血中濃度のピークは、各々 112.4 μ g/ml (CPZ), 26.4 μ g/ml (SBT) であり、各時間毎の両者の血中濃度比は 1 時間値 1 : 4.3, 2 時間値 1 : 3.6, 4 時間値では 1 : 9.3 であった。同時に測定した 6 時間までの尿中排泄率は CPZ で 10.3, SBT で 40.7% であった。

呼吸器感染症 14 例、尿路感染症 2 例の計 16 例に本剤 1 回 1.0g ~ 2.0g 1 日 2 回の点滴静注で 2 ~ 15 日間使用した結果、有効 7、やや有効 2、無効 6、効果判定不能 1 の成績であった。臨床的副作用を呈したものはみられなかったが、2 例で投与後軽度の transaminase および Al-P の上昇が認められた。

Sodium sulbactam は米国 Pfizer 社で開発された Penicillanic acid sulfone で、それ自体の抗菌力は弱いものであるが、各種細菌の産生する β -lactamase、特に Penicillinase 型 β -lactamase を強くかつ不可逆的に不活化する β -lactamase 阻害剤である¹⁾。

本剤は静脈内投与で比較的安全で、かつすみやかに高い血中濃度が得られ、体内では殆ど代謝を受けず、その排泄は主として腎よりなされる。

以上より本剤を種々の β -lactam 系抗生剤と配合使用する事により、 β -lactamase による配合抗生剤の失活を防ぎ、その抗菌作用を増強せしめるものと考えられる。今回我々は Sulbactam²⁾ (SBT), Cefoperazone (CPZ) の 1 : 1 合剤である SBT/CPZ につき、各種臨床材料より分離された菌種に対する抗菌力 1.0g 点滴静注後の SBT, CPZ 各々の血中濃度推移、ならびに主として呼吸器感染患者に対する臨床効果について検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

I. 研究方法

1. 抗菌力

使用菌株は *Staphylococcus aureus* 209P JC-1 株、

TERAJIMA 株、*E. coli* NIHJ JC-2 株、*Klebsiella pneumoniae* ATCC 27736 株および患者由来の *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, Indole positive *proteus*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Acinetobacter calcoaceticus* であり、日本化学療法学会標準法に従い、pH 7 の Mueller Hinton agar を用い平板希釈法にて MIC を測定し、同時に測定した SBT, CPZ の各々単独および Ceftizoxime (CZX), Cefazolin (CEZ) のそれと比較した。

2. 血中濃度

肝・腎機能に異常の認められない呼吸器疾患患者 2 例を対象として、本剤 1.0g を 1 時間かけて点滴静注し、点滴開始後 1, 1.5, 2, 4, 6 時間毎に採血して、SBT, CPZ 各々の血中濃度を測定した。測定は、SBT は *E. coli* 603 株を、CPZ は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする平板カップ法で行い、測定培地は SBT では CPZ 添加 BHI 培地 (Difco)、CPZ では Antibiobiotic Medium No. 1 (Difco) を用いた。尚標準曲線はヒト血清希釈にて求めた。

測定は当教室ならびに台糖ファイザー生化学研究所にて行った。

3. 臨床的検討

使用症例は16例で、その内訳は肺炎3例、肺癌の混合感染6例、気管支拡張症の二次感染増悪例2例、その他の下気道感染症3例および尿路感染症2例である。年齢は35歳から76歳で、平均年齢は62.1歳であった。

使用量は1日1.0~2.0g 1日2回点滴静注投与とし、使用期間は2~15日間であった。

効果判定は、発熱、咳嗽、喀痰量と性状、胸部ラ音などの臨床症状の改善の程度ならびに胸部レ線所見、赤沈値、白血球数、CRP等の臨床検査所見の改善の程度および起炎菌消失の有無により、著効、有効、やや有効、無効の四段階とした。なお本剤使用前後の末梢血液像、肝・腎機能についても検索した。

II. 結 果

1. 抗菌力

Table 1 下段に示す如く、*Staphylococcus aureus* 209 P JC-1 および T_{ERAJIMA} 株、*E. coli* NIHJ JC-2 株、*Klebsiella pneumoniae* ATCC 27736 株に対する SBT/CPZ の MIC は、それぞれ 3.13, 3.13, 0.39, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。

臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *Ps. aeruginosa* 各50株、Indole positive *proteus* 23株、*Ps. cepacia* 33株、*Acinetobacter* 44株に対する SBT/CPZ の感受性分布は Table 1 に示した。接種菌量は全て 10^6 cells/ml である。

S. aureus では CPZ は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークを認め CZX とは同等、CEZ には3段階程度劣る結果であった。SBT は単独では殆んど抗菌活性を認めず、CPZ との合剤でもピークは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で併用効果は得られなかった。

E. coli 50株では、CPZ 単独の場合 MIC は2峰性分布を示し、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で27株54%が発育を阻止されたが、200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株も22株認められた。SBT/CPZ は、これら CPZ 耐性株に対しても全て 100 $\mu\text{g/ml}$ 以下、大部分は 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止しており、明らかに併用効果が認められた。

しかしながら、*K. pneumoniae* では CPZ 単独と SBT/CPZ の間に著差はみられず各々の MIC のピークは 1.56, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、CEZ には数段階優るが CZX には3段階程度劣る成績であった。

S. marcescens 50株でも CPZ 単独、SBT/CPZ の

MIC のピークはいずれも 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で併用効果は認められなかった。

P. mirabilis では CPZ の MIC のピーク 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に対して合剤は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ とむしろ1~2段階程度感受性の低下がみられたが、CPZ に 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株2株については各々 25, 100 $\mu\text{g/ml}$ と MIC の改善を認めた。Indole positive *proteus* 23株では、CPZ は2峰性の MIC 分布を示し、CZX には数段階劣る結果であったが、SBT/CPZ では CPZ に 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性8株は1株を除き 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止されており併用効果を認めた。

Ps. aeruginosa, *Ps. cepacia* では各々 CPZ 単独と、SBT/CPZ の間で著明な差を認めず、前者の MIC のピークは 50 $\mu\text{g/ml}$ 、後者では 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上と高値を示した。

Acinetobacter calcoaceticus 44株では SBT 単独が最も優れた抗菌力を示し、MIC のピークは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で、SBT/CPZ には1段階、CZX には2~3段階優れた結果であった。

2. 血中濃度

SBT/CPZ 1.0g を1時間かけて点滴静注後の血清中濃度は Fig. 1 に示すとおり、点滴終了時にピーク値を示しており、SBT が 21.7~31.0 $\mu\text{g/ml}$ (平均 26.4 $\mu\text{g/ml}$)、CPZ は 101.2~123.5 $\mu\text{g/ml}$ (平均 112.4 $\mu\text{g/ml}$) であった。その後2時間値は各々平均 9.4 $\mu\text{g/ml}$ 、33.5 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間値は 1.7 $\mu\text{g/ml}$ 、15.8 $\mu\text{g/ml}$ と低下し、6時間後では、CPZ は平均 8.2 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を維持していたが、SBT は2例とも 1 $\mu\text{g/ml}$ 以下と測定限界を下まわっていた。なお同時に測定した尿中回収率は、6時間までに SBT 40.7%、CPZ 10.3% (各2例平均) といずれも他の報告に比し低率であったが、測定時2症例とも比較的尿量が少なかった事も一因と考えられる。

3. 臨床的検討

本剤使用症例の臨床効果は Table 2 に示した。

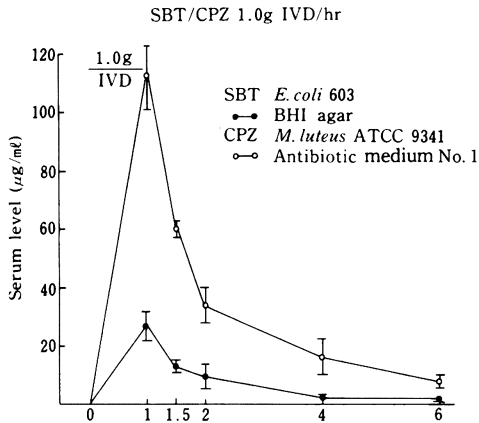
肺炎の3例はいずれも多発神経炎、肺癌および糖尿病と脳血管障害など重篤な基礎疾患を有し、すでに本剤使用前に症例1では T-1982、症例2、3では Carbenicillin が使用され無効であったものである。SBT/CPZ の投与は、症例1は1回1.0g 1日3回、症例2,3は1.0g 1日2回の点滴静注にて5~11日間使用したが、症例1、2では発熱・咳嗽等の臨床症状が改善せず、また末梢白血球数や CRP の検査所見も不変で無効と考えられた。症例3では検査成績の改善、レ線陰影の軽度改善は得ら

Table 1 Distribution of susceptibility of clinical isolates to SBT/CPZ and related antibiotics

Organisms	Antibiotics	No. of strains tested	MIC ($\mu\text{g/ml}$)															
			≤ 0.1	0.18	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	200<			
<i>S. aureus</i>	SBT/CPZ	50								47	3							
	CPZ						1	18	23	8								
	SBT														49	1		
	CZX								8	33	9							
	CEZ				7	37	6											
<i>E. coli</i>	SBT/CPZ	50			5	12	6	11	8	3	3	1	1					
	CPZ			6	15	1	2	1	2					1			22	
	SBT												40	6	3	1		
	CZX			19	18	5	3	1	1				2	1				
	CEZ						2	12	10	12	4	4	4	4	1	1		
<i>K. pneumoniae</i>	SBT/CPZ	50			3	20	9	1	3	4	2	2	4	1	1			
	CPZ				7	10	11	6	4	4	2	1		1	4			
	SBT												32	10	5	3		
	CZX			16	4	11	13	3	1		1	1						
	CEZ						1	24	8	3		6	2	2	2	4		
<i>S. marcescens</i>	SBT/CPZ	50				2	3	11	9	10	6	2	3	3	1			
	CPZ						5	13	11	7	5	2	2	1	4			
	SBT												12	30	8			
	CZX			7	5	7	7	3	6	2	1	7	2	2	1			
	CEZ																	50
<i>P. mirabilis</i>	SBT/CPZ	50					4	25	19		1		1					
	CPZ					10	22	13	2	1							2	
	SBT												3	25	22			
	CZX			4		8	2	3	9	11	4	4	1		1	3		
	CEZ									2	13	12	13	7	2	1		
Indole positive <i>Proteus</i>	SBT/CPZ	23					2	6	9	3	2			1				
	CPZ					1	1	6	1	5				1			8	
	SBT													4	15	4		
	CZX			2	4	1		4	4	1	3			2	1	1		
	CEZ														1			22
<i>Ps. aeruginosa</i>	SBT/CPZ	50							1	3	14	21	7	2	2			
	CPZ								1	6	8	14	11	5	5			
	SBT												3	13	34			
	CZX										1		3	2	8	36		
	CEZ																	50
<i>Ps. cepacia</i>	SBT/CPZ	31									1		1	4	25			
	CPZ													1	30			
	SBT									1	1		1	1	1	26		
	CZX									1	3	3	13	8	2	1		
	CEZ																	31
<i>Acinetobacter</i>	SBT/CPZ	44					1	3	15	12	8	4	1					
	CPZ											2	7	14	21			
	SBT					2	5	13	14	5	2	2	1					
	CZX								3	12	13	12	2	2				
	CEZ														2			42

S. aureus 209P JC-1, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ *E. coli* NIHJ JC-2; 0.39 $\mu\text{g/ml}$ *S. aureus* TERAJIMA; 3.13 $\mu\text{g/ml}$ *K. pneumoniae* ATCC 27736; 1.56 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 1 Serum levels of Sulbactam and Cefoperazone



Hours after start of infusion

Case Sex	Age	B. W.	Serum concentrations (μg/ml)					
			1hr	1.5hr	2hr	4hr	6hr	
A. T. F.	72		SBT	21.7	10.7	5.0	1.0	<1.0
			CPZ	123.5	58.7	27.0	9.0	6.0
Y. M. M.	69		SBT	31.0	14.4	13.7	2.3	<1.0
			CPZ	101.2	61.9	39.9	22.5	10.4
Mean	70.5	41.5	SBT	26.4	12.6	9.4	1.7	<1.0
			CPZ	112.4	60.3	33.5	15.8	8.2

れたものの、発熱・膿性痰が持続したため、やや有効と判定した。細菌学的には症例1で *E. aerogenes*, 症例2では *S. pneumoniae* が喀痰から分離されたが、症例1では投与後 *Enterobacter* に加えて *Ps. maltophilia* の出現をみ、症例2でも *Ps. maltophilia* に菌交代した。

肺癌に混合感染をきたした6例は、*Klebsiella* によるものが2例、*H. influenzae*, *S. marcescens*, *Ps. aeruginosa* と *Klebsiella* の混合感染各1例および起炎菌不明1例であり、4例は1回1.0g、2例は1回2.0gを1日2回点滴静注で4~14日間使用した。これらの臨床成績は有効4、無効2例で有効率は66.7%であったが、全例、本剤使用以前にβ-lactam 剤あるいはアミノ配糖体剤を使用して無効であったものであり、感染症、基礎疾患ともに重症例であり、無効の2例はその後他剤に変更しても十分な効果は得られなかった。

その他慢性気道感染症および肺線維症の混合感染例の5例では、症例14の気管支拡張症の1例で、本剤投与開始直後末梢血の無顆粒球症の存在が明らかとなり、直前に投与していた抗生物質の副作用が強く疑われたため、本剤2日間で使用を中止しており、効果判定からは除外した。それ以外の4例では、有効3、無効1例の成績で

あった。無効の1例はパーキンソン氏病と慢性気管支炎の合併例であるが、喀痰より *Klebsiella* と *Ps. aeruginosa* が分離され、発熱・膿性痰の増加、白血球増多、CRP 強陽性のため本剤1日2gを用いたが効果なく、*Klebsiella* は消失したが *Ps. aeruginosa* は存続し、その後アミノ配糖体剤を用いて改善を得たものである。

尿路感染症の2例はともに悪性肺腫瘍の末期患者で、カテーテル挿入中の膀胱炎合併例であり、起炎菌と考えられる *E. coli*, *Ps. aeruginosa* は本剤投与後消失したものの、膿尿、発熱等の改善が不十分で、それぞれやや有効1、無効1と判定した。

以上、16例中効果判定可能な15例に対する総合臨床効果は、著効0、有効7、やや有効2、無効6例で有効以上の有効率は46.7%であった。

全例に本剤によると考えられる副作用を呈したものはなかったが、使用前後における臨床検査成績では、Table 3に示す如く、症例5、7で投与後 transaminase および Al-P の上昇を認め、本剤によるものと考えられたが、いずれも本剤投与中止後すみやかに改善した。その他症例4、5、6に認められる貧血の増強は基礎疾患である肺癌の進行に伴うものと考えられ、また症例1、7、16で軽度 BUN の上昇がみられているが creatinine の変化を伴わず一過性でもあるため、特に有意の変化とは考えていない。

III. 考 案

β-lactamase 阻害剤として先に開発された Clavulanic acid (CVA)³⁾ は、主に cephalospolinase 型β-lactamase に強い不活化作用を示し、Amoxicillin との合剤である BRL 25000 は、Ampicillin 耐性の *S. aureus*, *H. influenzae* 感染症あるいは *Klebsiella* 感染症等に対し、経口剤としては高い有用性が認められた。

今回検討を行った SBT は主に penicillinase 型β-lactamase に強く作用し、TEM 型 penicillinase に対しては CVA に劣るが、その他各種β-lactamase に対して CVA と同等もしくはそれに優る不活化作用を示している。さらに本剤は注射剤であり、CPZ と配合する事により、さらに重症の感染症例にも適応し得るものと考えられる。

各種臨床分離株に対する SBT/CPZ の抗菌力を測定し、CPZ, CZX, CEZ のそれと比較した結果、明らかに併用効果の認められたのは *E. coli* および Indole positive *proteus* の二菌種であり、*Acinetobacter* では、SBT 単独の抗菌力が最も優れていた。その他の菌種では *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *Ps. aeruginosa* 等の

Table 2 Clinical efficacy of Sulbactam/Cefoperazone

Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Antibiotics used before	Isolated Organisms	Daily dose and Duration	Evaluation		Side effect
							Bacterial	Clinical	
1 K. K.	49 M	Pneumonia	Polynuropathy	T-1982	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1.0g × 3 × 5	Persisted	Poor	—
2 Z. K.	76 M	Pneumonia	Lung cancer	CB-PC	<i>St. pneumoniae</i>	1.0g × 2 × 11	→ <i>Ps. maltophilia</i>	Poor	—
3 S. N.	73 M	Pneumonia	C. V. D. D. M.	CB-PC	Unknown	1.0g × 2 × 6	Unevaluable	Fair	—
4 T. K.	76 M	Mixed infection	Lung cancer	CMZ	<i>Klebsiella</i>	1.0g × 2 × 10	→ <i>S. aureus</i>	Good	—
5 Y. K.	72 F	Mixed infection	Lung cancer	PL 385	<i>Klebsiella</i>	1.0g × 2 × 13	Persisted	Poor	GOT, GPT ↑ Al-P ↑
6 T. M.	61 M	Mixed infection	Lung cancer	AMK	<i>H. influenzae</i>	1.0g × 2 × 14	Eradicated	Good	—
7 Y. M.	72 M	Mixed infection	Lung cancer	FOM PIPC	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i>	2.0g × 2 × 7	→ <i>Ps. aeruginosa</i>	Poor	GOT, GPT ↑ Al-P ↑
8 S. K.	62 M	Mixed infection	Lung cancer	TA 058	Unknown	2.0g × 2 × 4	Unknown	Good	—
9 T. I.	75 M	Mixed infection	Lung cancer	SM 1652	<i>S. marcescens</i>	1.0g × 2 × 8	Eradicated	Good	—
10 T. F.	35 F	Mixed infection	I. I. P.	(-)	<i>H. influenzae</i>	1.0g × 2 × 14	Eradicated	Good	—
11 H. M.	66 M	Pulmonary emphysema	—	PIPC	<i>St. pneumoniae</i>	1.0g × 2 × 13	Eradicated	Good	—
12 I. T.	68 M	Chronic bronchitis	Parkinsonisms	CET	<i>Klebsiella</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	1.0g × 2 × 15	Persisted (<i>Ps. aeruginosa</i>)	Poor	—
13 K. M.	39 M	Bronchiectasis	Bronchial asthma	(-)	<i>Klebsiella</i>	1.0g × 2 × 14	Eradicated	Good	—
14 A. O.	41 F	Bronchiectasis	Destroyed lung	PIPC CMZ LCM	Unknown	1.0g × 2 × 2	unevaluable		—
15 K. W.	65 M	Chronic cystitis	Lung cancer	T-1982	<i>Ps. aeruginosa</i>	1.0g × 2 × 5	Eradicated	Poor	—
16 S. S.	63 M	Acute cystitis	Malignant mesothelioma	(-)	<i>E. coli</i>	1.0g × 2 × 11	Eradicated	Fair	—

Table 3 Laboratory findings of patients treated with Sulbactam/Cefoperazone

	1. K.K.	2. Z.K.	3. S.N.	4. T.K.	5. Y.K.	6. T.M.	7. Y.M.	8. S.K.	9. T.I.	10. T.F.	11. H.M.	12. I.T.	13. K.M.	14. A.O.	15. K.W.	16. S.S.
Ht	29.4	32.3	23.5	37.4	29.8	29.6	28.4	37.2	29.7	37.3	36.1	21.2	41.3	31.2	26.8	30.4
%	29.9	33.0	26.5	31.6	26.2	23.0	29.6	37.8	30.1	36.4	38.9	24.3	44.8	-	27.7	33.6
Hb	9.6	11.0	7.7	12.6	10.0	9.9	9.5	12.2	10.0	13.2	12.0	6.6	14.0	10.5	9.1	10.7
g/dl	9.7	11.4	8.8	11.1	8.6	8.0	9.5	13.0	10.2	12.5	13.2	7.6	15.0	-	9.4	10.7
RBC	329	382	234	415	305	341	286	408	316	386	363	220	524	384	307	357
10 ⁴ /mm ³	335	398	270	349	266	266	293	408	318	371	392	259	554	-	310	372
WBC	12,100	7,900	7,800	10,300	6,600	21,700	16,700	5,000	6,700	5,500	5,200	21,400	10,500	4,400	4,900	5,200
/mm ³	21,000	5,900	4,700	9,700	6,600	6,200	23,700	4,100	4,900	6,300	7,800	14,600	17,400	-	5,100	11,400
S-GPT	259	81	23	15	8	46	9	22	7	16	9	7	13	13	6	23
I. U.	127	68	32	22	23	15	106	14	7	13	7	12	15	-	5	24
S-GOT	137	63	19	17	14	33	11	20	10	12	10	17	12	54	9	22
I. U.	39	48	22	19	30	11	99	20	15	7	9	17	16	-	10	19
Al-Pase	141	81	64	58	65	414	73	43	28	42	51	118	75	51	103	86
I. U.	174	103	75	77	120	132	108	47	32	46	56	103	68	-	84	86
BUN	31	20	14	16	12	35	21	15	11	11	12	12	13	7	15	20
mg/dl	39	13	18	14	14	9	30	12	10	13	14	7	23	-	15	28
Creatinine	0.5	0.6	1.0	0.8	0.7	1.1	0.6	0.8	0.8	0.7	0.6	0.5	0.8	0.6	0.9	0.8
mg/dl	0.6	0.7	0.9	0.7	0.8	0.6	0.5	0.8	0.9	0.6	0.8	0.4	1.4	-	1.0	0.6

CPZに100 μ g/ml以上の耐性株で2~3段階MICの改善を認めるものもあったが全体としてのMIC分布には著明な差はみられなかった。

本剤1.0gを1時間かけて点滴静注後のSBTおよびCPZの血中濃度推移は、点滴終了時にピークを示し、各々26.4, 112.4 μ g/ml(平均)であり、その比は1:4.3であった。SBTは4時間後まで測定可能であり、各時間毎のCPZ血中濃度との比率は、2時間値で1:3.6, 4時間値では1:9.3であった。いずれも*in vitro*の実験成績で最も併用効果が高いと考えられた1:1を下まわる比率であったが、1:4の配合比においてもほぼ同等の併用効果がみられているようである¹⁾。

臨床的検討は上述の基礎的成績を考慮して、他の β -lactam剤無効症例を中心に行った結果、有効率は46.7%と低率であった。その理由の1つにはSBTとの1:1配合によりCPZの1回投与量が半減している事が原因と考えられ、今回使用したような重症例では本剤1回1.0gの使用量では不十分ではないかと考えている。

また、言うまでもなく本剤は β -lactamase産生菌による感染症に対してより高い有用性が得られるはずであり、できれば β -lactamase産生の有無を含めた十分な細菌学的検討を行い、適応症例を選択して用いればより有用な薬剤であろうと考えられた。

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) 副島林造, 田野吉彦, 二木芳人, 松島敏春, 溝口大輔, 加藤 収: Cefoperazone (T-1551)に関する研究. *Chemotherapy* 28 (S-6): 513~520, 1980
- 3) 副島林造, 二木芳人, 川西正泰, 松島敏春, 沖本二郎, 中浜 力: BRL 25000 (clavulanic acid-Amoxicillin)に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 30 (S-2): 304~313, 1982

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON SULBACTAM/CEFOPERAZONE

YOSHIMITO NIKI, MASATOSHI WATANABE, CHIKARA NAKAHAMA,
MASAYOSHI KAWANISHI, NIRO OKIMOTO, HIROSHI KAWANE,
TOSHIHARU MATSUSHIMA and RINZO SOEJIMA

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

Fundamental and clinical studies were carried out on Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ), new injectable antibiotics composed of a mixture of Cefoperazone (CPZ) and Sulbactam, a new β -lactamase inhibitor, equally. And the following results were obtained.

1) Antimicrobial activities of SBT/CPZ against CPZ resistant *E. coli* and Indole positive *proteus* were superior to those of CPZ alone. But there was no combination effect on MICs for *S. aureus*

In *Klebsiella* spp., *S. marcescens*, *Proteus mirabilis* and *Pseudomonas* spp. only a little improvement of activity was observed, and the lowest MICs against *Acinetobacter* spp. was observed in SBT alone.

The peak serum concentrations of CPZ and SBT, after a drip infusion of 1.0 g of SBT/CPZ for one hour were 112.4 μ g/ml and 26.3 μ g/ml respectively. And the proportion of serum levels of SBT and CPZ were 1:4.3 at the peak, 1:3.6 at 2 hours and 1:9.3 at 4 hours after start of infusion. The urinary excretions rate up to 6 hours after start of infusion were 10.3% (CPZ) and 40.7% (SBT) respectively.

A total of 16 patients (14 with respiratory and 2 with urinary tract infections) were treated with 2.0-4.0 g daily dose of SBT/CPZ for 2-15 days. Clinical efficacy was evaluated as good in 7, fair in 2, poor in 6 and unassessable in 1. The overall efficacy rate was therefore 46.7%.

No subjective side effect was observed, but in clinical laboratory data, slight and transient increases of transaminase and Al-p was observed in 2 patients after the treatments.