

Sulbactam/Cefoperazone の基礎的、臨床的效果の検討

栗村 統・佐々木英夫・荒谷 義彦・金藤 英二

国立吳病院内科

村井 知也・野崎 公敏

国立吳病院放射線科

小坂 勤・丸山 泰助・竹本 親生・森藤 明・谷川 清澄

国立吳病院薬剤科

土井 秀之・田村偉久夫・下中 秋子・横田 和子

国立吳病院研究検査科

Sulbactam/Cefoperazone の抗菌力を当院臨床分離保存株 *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, α -*Streptococcus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Enterobacter*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *P. morganii*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*, *H. influenzae*, *V. parahemolyticus*, *A. calcoaceticus*, *Flavobacterium*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *P. maltophilia*について、Cefoperazone, Cefotaxime, 及びCefazolinと比較検討した。Sulbactam/Cefoperazone の抗菌力がCefoperazone より優れていたのは、*P. vulgaris*及び*A. calcoaceticus*の2菌種のみであった。*P. vulgaris*については、Cefoperazone の抗菌力がSulbactam によって強化されたと考えられた。*A. calcoaceticus*については、Sulbactam の*Acinetobacter*に対する抗菌力が反映した様である。

呼吸器感染症 7例（気管支肺炎5例、肺膿瘍1例、慢性気管支炎1例）、複雑性尿路感染症1例、敗血症1例、不明熱1例に投与した。敗血症例を除きすべて有効であった。

副作用としては、軽度の好酸球增多が1例にみられたのみである。

β -lactam 系抗生素の使用は近年ますます増加しているが、同時にその耐性菌に対する方策も大きな問題となっている。 β -lactamase に対して安定である β -lactam 系抗生素の開発も相次いでいるが、Clavulan 酸並びに Sulbactam (SBT) といった β -lactamase inhibitor が、 β -lactam 系抗生素、特にAmpicillin (ABPC) と併用されて、Gram 陽性球菌及びGram 陰性桿菌の β -lactamase 產生株に相乗効果が期待出来ると報告された¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾。我々は Sulbactam/Cefoperazone 1:1合剤 (SBT/CPZ) の供与をうけ試用する機会を得たので、その抗菌力及び臨床効果について検討した結果について報告する。

I. 抗 菌 力

方法並びに対象

最小発育阻止濃度 (MIC) を化学療法学会標準法に従って、平板稀釀法により測定した⁷⁾。接種菌量は 10^6 cells/ml である。対象とした菌種は、当院で分離され、保存されている下記の26菌種、250株である。

Gram 陽性菌：*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, α -*Streptococcus*, *S. faecalis*.

Gram 陰性菌：*E. coli*, *Shigella*, *S. typhi*, *S. typhi*以外の *Salmonella*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Enterobacter*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *P. morganii*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*, *H. influenzae*, *V. parahemolyticus*, *A. calcoaceticus*, *Flavobacterium*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *P. maltophilia*。

尚抗菌力は Cefoperazone (CPZ), Cefotaxime (CTX) 及び Cefazolin (CEZ) と比較した。SBT/CPZ の濃度は Sulbactam を除外し、含まれる CPZ の量で表現した。

結 果

S. aureus に対しては、CEZ が最もすぐれ、MIC の peak は $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。他の3剤は $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ に peak があり、抗菌力に差はみられなかった。*S. epidermidis* に対しても同様の傾向がみられ、SBT/CPZ と CPZ との間には大差はなかった。*S. pneumoniae* 及び α -*Streptococcus* では、CPZ, SBT/CPZ 共に良い抗菌力を示し両者に差はみられなかった。*S. faecalis* に

対しては、CTXにわずかながら抗菌力がみられたが、他の3剤にはみるべき抗菌力はなかった(Table 1)。

Table 2 及び Table 3 に Enterobacteriaceae に対する抗菌力を示す。

*E. coli*に対しては、SBT/CPZのMICは $0.1\mu\text{g}/\text{ml}$ から $6.25\mu\text{g}/\text{ml}$ に広く分布した。CPZのMICも $0.05\mu\text{g}/\text{ml}$ から $25\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布した。CPZでは $25\mu\text{g}/\text{ml}$ と高値を示した株が2株あり、SBT/CPZと差が出ている。*Shigella*, *S. typhi*を含む*Salmonella*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*ではCTXの抗菌力が最もすぐれ、SBT/CPZ, CPZがそれに次いだが、両者間には差はみられなかった。*Citrobacter*, *Serratia*, *Enterobacter*でもCTXが最もすぐれた抗菌力を示し、SBT/CPZ, CPZがそれについてだが、CEZは殆んどみるべき抗菌力を示さなかった。SBT/CPZとCPZ間には差はなかった(Table 2)。

*P. vulgaris*に対してのMIC分布は、SBT/CPZは $0.39\mu\text{g}/\text{ml}$ から $12.5\mu\text{g}/\text{ml}$, CPZは $0.78\mu\text{g}/\text{ml}$ から $50\mu\text{g}/\text{ml}$, CTXは $0.05\mu\text{g}/\text{ml}$ から $100\mu\text{g}/\text{ml}$, CEZは全株が $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 或いはそれ以上であった。

$25\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示した株は、CPZが2株、CTXが3株で、SBT/CPZにはみられず、SBT/CPZが最もすぐれていた。*P. mirabilis*, *P. morganii*, *P. rettgeri*及び*P. inconstans*ではCTXが最も低いMICを示し、SBT/CPZ, CPZは4乃至5管程度劣った。SBT/CPZとCPZの間には差はみられなかった(Table 3)。

*H. influenzae*に対しては、SBT/CPZはCPZ, CTXとともに良い抗菌力を示し、SBT/CPZとCPZの間には差はみられなかった。*V. parahemolyticus*に対してはCTXが最もよい抗菌力を示し、SBT/CPZ及びCPZはそれに次いだが、両者間に差はみられなかった。*A. calcoaceticus*に対してはSBT/CPZのMICは $0.78\mu\text{g}/\text{ml}$ から $3.13\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、他の3剤より明らかによい成績を示した。今回の報告中でSBT/CPZとCPZの間に明瞭な差が出たのは、この菌種のみであった。*Flavobacterium*に対しては、4剤とも殆んど抗菌力はみとめられなかった。*Pseudomonas*属に対しては、SBT/CPZ及びCPZはほぼ同じ抗菌力を示し、CTXのそれと同じか又はまさっていた(Table 4)。

Table 1 Susceptibility of clinically isolated Gram positive cocci to SBT/CPZ and other cephalosporins
(inoculum size: 10^6 cells/ml)

Strain	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)												
		0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
<i>S. aureus</i> 10 strains	SBT/CPZ							1	9					
	CPZ							2	8					
	CTX						1		9					
	CEZ					2	7	1						
<i>S. epidermidis</i> 10 strains	SBT/CPZ							1	1	8				
	CPZ							1	2	5	2			
	CTX						1		1	3	2	2		1
	CEZ					1	3	1	1	3	1			
<i>S. pneumoniae</i> 1 strains	SBT/CPZ			1										
	CPZ			1										
	CTX			1										
	CEZ						1							
α - <i>Streptococcus</i> 10 strains	SBT/CPZ		1		2	4	3							
	CPZ		1		2	3	3	1						
	CTX	1	3	2	3	1								
	CEZ				6	3	1							
<i>S. faecalis</i> 10 strains	SBT/CPZ									5	5			
	CPZ									6	3	1		
	CTX									1	1			8
	CEZ										7	3		

Table 2 Susceptibility of clinically isolated Enterobacteriaceae to SBT/CPZ and other cephalosporins
(inoculum size: 10^6 cells/ml)

Strain	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)												
		0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
<i>E. coli</i>	SBT/CPZ			3	2		2		1	2				
	CPZ			1	3	1		2		1			2	
	CTX			2	5	1	2							
	CEZ							3	3	3	1			
<i>Shigella</i>	SBT/CPZ	1	3	2	3	1								
	CPZ	1	3	3	1	2								
	CTX	6	1	3						8	2			
	CEZ													
<i>S. typhi</i>	SBT/CPZ						10							
	CPZ						10							
	CTX						10							
	CEZ							10						
<i>Salmonella</i>	SBT/CPZ						9			1				
	CPZ						9			1				
	CTX						9	1						
	CEZ								9	1				
<i>K. pneumoniae</i>	SBT/CPZ						7	2			1			
	CPZ						7	2			1			
	CTX						8	2						
	CEZ								3	6	1			
<i>K. oxytoca</i>	SBT/CPZ						1		4	3			2	
	CPZ						1		3	4			1	1
	CTX						1	7	1		1			
	CEZ									1	3	1	3	2
<i>Citrobacter</i>	SBT/CPZ						2	3	1	2		1	1	
	CPZ						1	1	3	1		1	1	
	CTX						1	3	3	1		1	1	
	CEZ										1		1	8
<i>Serratia</i>	SBT/CPZ							6	2	2				
	CPZ							5	4	1				
	CTX							3	5	2				
	CEZ												10	
<i>Enterobacter</i>	SBT/CPZ						3	3	3				1	
	CPZ						1	2	2	3			1	
	CTX						2	1	4	1	1		1	
	CEZ										1		1	8

II. 臨床効果

検討した症例は呼吸器感染症7例（気管支肺炎5例、肺膿瘍1例、慢性気管支炎急性増悪1例）、尿路感染症1例、敗血症1例、不明熱1例、計10例である。結果をTable 5及び6に示した。

症例1 49才、女性、気管支肺炎。

咳嗽と悪寒を伴って39.0°Cの発熱があり、軽快せぬため1週目に来院した。初診時38.5°C、胸部X線像で右下野に炎症像あり、翌日より SBT/CPZ 1.0g 1日2回点滴静注で投与した。この例は喀痰の喀出がほとんどなく、

そのため起炎菌の検索は充分でなかった。5日目からは37.0°Cをこえる発熱はみられなくなった。しかし5日の胸部X線像の改善が不充分で、胸部ラ音も不变のため、8日目より SBT/CPZ の投与量を1回2.0g 1日2回に增量した。その後は胸部ラ音も消失し、胸部X線像も正常化し、有効と判定し、18日間で投与を終了した。副作用はみられなかった。

症例2 15才、男性、気管支肺炎。

病初は発熱なく感冒気味で、咳嗽及び喀痰があった。4日目頃より咳嗽は減少して来たが、軽度の発熱がみら

Table 3 Susceptibility of clinically isolated Enterobacteriaceae to SBT/CPZ and other cephalosporins
(inoculum size: 10^6 cells/ml)

Strain	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)												
		0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
<i>P. vulgaris</i> 10 strains	SBT/CPZ						1	2	4	1	1	1		
	CPZ							1	2	3	2		2	
	CTX		1	2			2		1	1			1	2
	CEZ												10	
<i>P. mirabilis</i> 10 strains	SBT/CPZ						1	8	1					
	CPZ						3	6						1
	CTX		6	4										
	CEZ								1	7	1	1		
<i>P. morganii</i> 10 strains	SBT/CPZ						5	4	1					
	CPZ						4	4	2					
	CTX		1	6	1		2							
	CEZ												10	
<i>P. rettgeri</i> 10 strains	SBT/CPZ		1	2			1	2	1	2	1			
	CPZ		2	1			1	3	1				1	1
	CTX	8		1				1						
	CEZ						1	1	1	1	1	1	5	
<i>P. inconstans</i> 10 strains	SBT/CPZ						1	4	1	1	2	1		
	CPZ						1	3	3	2	1			
	CTX		4	1	3	1	1							
	CEZ									1	1	3	1	4

れる様になった。経日的に体温が上昇するため、11日目に来院した。来院時の体温は 38.0°C 、胸部X線像で右下野に炎症像があるため、その日からSBT/CPZ 1.0g 1日2回点滴静注で投与した。喀痰からは起炎菌と思われる細菌は検出されなかった。SBT/CPZ投与翌日より平熱となり、5日目からは咳嗽も消失し、胸部X線像も著明に改善され、有効と判定した。自覚症状はなかったか、軽度の好酸球增多がみられた。

症例3 69才、女性、気管支肺炎。

慢性気管支炎が基礎にあり、過去3回肺炎による入院歴をもつ例である。感冒様の症状と軽度の呼吸困難で発症した。症状が軽快せぬため7日目に来院した。来院時 38.0°C の発熱と、胸部X線像で右下野に炎症像があり、気管支肺炎としてSBT/CPZ 2.0g 1日2回点滴静注で投与した。喀痰の排出がないため、起炎菌は不明であった。6日目より殆んど平熱となり、軽度持続していた呼吸困難も消失し、胸部X線像も改善され、有効と判定し、15日間投与して治癒した。副作用はみられなかった。

症例4 47才、男性、気管支肺炎。

咳嗽、喀痰をもって発症し、4日目より 38.0°C 程度の発熱をみる様になり、6日目には血痰の喀出があり、7日目に来院した。体温は 37.5°C で、胸部X線像で右下野に炎症像があり、気管支肺炎としてSBT/CPZ 1.0g 1日2回点滴静注で投与した。翌日より体温は平熱となり、血痰も5日目より消失した。胸部X線像も急速に改善され、7日間で投与を終了し治癒した。起炎菌は不明であった。副作用もなく、著効と判定した。

症例5 50才、女性、気管支肺炎。

咳嗽、喀痰、悪寒と共に 39.5°C の発熱をみたため同日外来を受診し、Talampicillinの投与をうけたが、体温の上昇が続くため翌日入院した。右上野に広く炎症像があり、前記の抗生素の投与を中止し、SBT/CPZ 1.0g 1日2回点滴静注による投与を開始した。喀痰からは*S. pneumoniae*が分離された。翌日より平熱となり、一般状態も急速に改善され、7日目には胸部X線像も正常化したため投与を終了した。この例は家庭の都合で投与

Table 4 Susceptibility of clinically isolated microbes to SBT/CPZ and other cephalosporins

(inoculum size: 10^6 cells/ml)

Strain	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)												
		0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
<i>H. influenzae</i> 9 strains	SBT/CPZ	1	3	1	1	2		1						
	CPZ	1	3	1		2	1			1				
	CTX	1	3	2	3									
	CEZ							1	3	2	3			
<i>V. parahaemolyticus</i> 10 strains	SBT/CPZ			1		5	3	1						
	CPZ			1			1	7	1					
	CTX			8	1		1							
	CEZ								8	2				
<i>A. calcoaceticus</i> 10 strains	SBT/CPZ					4	4	2						
	CPZ										3	3	4	
	CTX									3	2	4	1	
	CEZ												10	
<i>Flavobacterium</i> 10 strains	SBT/CPZ										1	1	8	
	CPZ										1		9	
	CTX												10	
	CEZ												10	
<i>P. aeruginosa</i> 10 strains	SBT/CPZ					5	1	1	2	1				
	CPZ					6		1	1	1	1			
	CTX						1	3	2	2	3			
	CEZ												10	
<i>P. cepacia</i> 10 strains	SBT/CPZ								4	6				
	CPZ								2	8				
	CTX								2	8				
	CEZ												10	
<i>P. maltophilia</i> 10 strains	SBT/CPZ						7	2	1					
	CPZ						1	4	4		1			
	CTX								1		1	8		
	CEZ												10	

Table 5 Clinical effects of SBT/CPZ

Case No.	Name	Sex	Age	Body weight kg	Diagnosis	Isolate	Daily doses g	Duration day	Efficacy	Adverse reaction
1	Y. Oosugi	F	49	59	Bronchopneumonia		1.0×2 2.0×2	7 11	+	-
2	Y. Nishitani	M	15	48	Bronchopneumonia		1.0×2	8	+	eosinophilia
3	K. Kiriyma	F	69	45	Bronchopneumonia		2.0×2	15	+	-
4	T. Yabu	M	47	56	Bronchopneumonia		1.0×2	7	++	-
5	F. Nagase	F	50	46	Bronchopneumonia	<i>S. pneumoniae</i>	1.0×2	7	++	-
6	N. Furunaka	M	72	40	Pulm. abscess		1.0×2	19	+	-
7	M. Kimura	M	66	59	Chr. bronchitis	<i>K. pneumoniae</i>	2.0×2	11	+	-
8	M. Kanao	M	58	52	UTI	<i>P. mirabilis</i>	1.0×2	17	+	-
9	T. Shiraishi	F	51	49	Sepsis	<i>S. aureus</i>	3.0×2	8	-	-
10	K. Nakanishi	M	76	45	FUO		2.0×2	18	+	-

Table 6 Laboratory findings before and after the administration of SBT/CPZ combination

Case No.	RBC 10 ⁴	WBC	Thrombo-cyte 10 ⁴	Eos. %	GOT IU	GPT IU	ALP KAU	BUN mg/dl	S-creatinin mg/dl	BSR /h	CRP	Coombs test
1	B 455	12400	30	0	15	22	7.2	17.5	0.7	88	1+	
	A 402	7200		4	16	35	8.1	15.1	0.6			
2	B 564	11100	32	3	12	5	16.3	15.7	0.8	45	2.5+	
	A 495	6100	34	9	24	9	15.4	11.2	0.7	10	-	
3	B 329	8800	24	1	38	34	21.1	10.8	0.8	39	3+	-
	A 366	5700	17	0	19	9	9.7	12.4	0.5		-	-
4	B 424	13900	30	0	16	22	7.2	11.4	0.7	70	6+	-
	A 448	9300		2	22	37	7.4	11.4	0.8	127	-	-
5	B 413	19800		0	29	37	5.0	28.8	1.0	45		
	A											
6	B 333	12100	18	3	59	54	29.8	10.4	1.1	25	1.5+	-
	A 249	7200		5	110	95	33.8	13.0	0.6	21	-	-
7	B 336	7100	11	1	82	74	19.9	21.7	1.7	44	1.5+	-
	A 311	6600	11	1	90	60	21.4	19.6	1.6	49	-	-
8	B 531	8400	36	2	17	17	8.5	29.2	1.3	60	2+	
	A 487	6800	14	3	33	40	11.0	19.2	0.6	26	1.5+	
9	B 295	13300	11	0	56	44	20.2	23.0	1.5	74	4+	
	A 299	8600	25	0	62	39	12.5	20.2	1.1	81	3+	
10	B 359	9100	22	3	74	85	13.4	13.0	1.4	61	3.5+	-
	A 354	6200	24	3	112	75	15.8	13.4	1.1	91	1.5+	-

B: before, A: after

終了後、諸検査をすることなく直ちに退院した。臨床的には副作用はみとめられず、著効と判定した。

症例6 72才、男性、肺化膿症。

基礎に胃癌術後の肝転移がみられる例である。38.5°C程度の発熱があり、4日後胸部X線像で右上野及び左中野に炎症像あり、Cephalexinの投与で経過をみたが解熱せず、12日目に入院した。胸部X線像は増悪し、右上野、左中野共に多発性膿瘍が検出された。喀痰からは病原菌は分離されなかった。SBT/CPZ 1.0g 1日2回点滴静注で投与した。4日目から平熱となり、7日目から喀痰も喀出されなくなり、胸部X線像も改善されたため、19日間投与して治療を終了した。検査値でtransaminase及びalkaline phosphataseの上昇がみられたが、基礎に重大な疾患があることより、SBT/CPZ投与との関連性については否定的である。副作用はなく有効と判定した。

症例7 66才、男性、慢性気管支炎急性増悪。

基礎に肝硬変症のある例で、1年近く前より喀嗽、喀痰が多く時に発熱があった。6ヶ月程前からは、発熱の回数が増加した。又喀痰量も増加したため入院となった。

喀痰より 10^6 cells/ml 程度の *K. pneumoniae* が検出された。胸部X線像では両下野に炎症像があり、慢性気管支炎急性増悪として、SBT/CPZ 2.0g 1日2回点滴静注で投与した。投与前38.4°C 前後の発熱が続いていたが、投与後4日目より全く平熱となり、一般状態及び胸部X線像も改善されたため、11日間で投与を終了した。喀痰中の *K. pneumoniae* は消失した。肝機能及び末梢血の検査値に、終始異常が認められるが、これは基礎にある肝硬変症のためと考えられ、本剤との関係はない。副作用はなく有効と判定した。

症例8 58才、男性、尿路感染症。

脳梗塞による麻痺性膀胱のため、尿路感染症をくりかえしている例である。発熱、膿尿が続くため、尿路感染症として SBT/CPZ 1.0g 1日2回点滴静注で投与した。尿より *P. mirabilis* が 2×10^7 cells/ml, *P. aeruginosa* が 3×10^3 cells/ml 検出された。投与開始後4日目より殆んど発熱をみなくなり、10日目頃より膿尿も改善された。17日間で投与を終了した。投与中並びに投与終了後の尿中からは *P. maltophilia*, *P. aeruginosa* がそれぞれ 10^3 cells/ml 程度検出されたが、*P. mirabilis*

は消失した。副作用はなく有効と判定した。

症例9 51才、女性、敗血症。

亜急性肝炎の例で、steroidhormon 等を投与し良好に経過していた。第40病日にあやまって、自ら右示指を負傷した。その後38.5°C程度の発熱をみたため、Piperacillin 1日量4.0g の投与を行った。血液からは *S. aureus* が分離された。解熱しないため5日目から CPZ 1日量4.0g 投与に切りかえた。1時解熱したが再度発熱をみたため、8日目にCPZの投与を中止し、SBT/CPZ投与に切りかえた。SBT/CPZ 3.0g 1日2回点滴静注で投与した。一時解熱したが再度39.0°C程度の弛張熱が出現したので、8日間で投与を中止した。その後種々抗生素を投与したが、67病日目に死亡した。副作用は一応なかったものと思われるが、無効と判定した。

症例10 76才、男性、不明熱。

肝硬変を伴った原発性肝癌の経過中に発熱をみた例である。発熱後2日目に入院した。諸種の検索を行ったが、発熱の原因と考えられる結果は得られなかった。ABPC を1日量として4.0g点滴静注で投与したが、39.0°C程度の弛張熱がつづくため、17日目から SBT/CPZ 2.0g 1日2回点滴静注で投与した。投与翌日より解熱の傾向がみられ、投与後1週目頃より殆ど平熱となった。18日間で投与を終了し、49病日まで経過をみたが、再発する様子もなく一応退院した。検査値異常は原疾患によると考えた。有効と判定した。

III. 考 察

抗菌剤の開発が進むにつれて、抗菌力特に耐性菌に対する抗菌力が増強されると同時に、抗菌スペクトラムにも特色がみられる様になり、難治性感染症にもかなり対応出来る様になって来た。しかしこれらのすぐれた抗菌剤も、過去の傾向からみて繁用、或いは乱用されることにより、耐性菌の出現のためその優秀性を発揮出来なくなる時が来るのは必至と思われる。従って抗菌剤の開発と平行して耐性機構をblockする薬剤の開発も行われ、 β -lactamase inhibitor として Clavulan 酸及び SBT が出現した。今回試用した SBT/CPZ も CPZ 自体の抗菌力の幅をひろげ、CPZ 後の抗生素として開発されたものである。

In vitro の抗菌力を、Gram 陽性菌5菌種41株、Gram 陰性菌21菌種209株について検討した。Gram 陽性菌としては *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *α-Streptococcus*, *S. faecalis* について検討したが、SBT/CPZ と CPZ の間に抗菌力の差はみられなかった。*S. faecalis* に対しては、SBT/CPZ, CPZ 共に

高い MIC を示し、SBT が CPZ の抗菌力を強化する事実は認められなかった。

Gram 陰性菌についても、*P. vulgaris* 及び *A. calcoaceticus* 以外の菌では、SBT は CPZ の抗菌力に殆ど影響を与えるなかった。*P. vulgaris* に対する SBT/CPZ の MIC は 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、その peak は 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、CPZ では 10 株中 2 株が 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、SBT/CPZ が CPZ より明らかにすぐれていた。SBT 自体は *P. vulgaris* に抗菌力を示さないことから、SBT の配合が CPZ の抗菌力を強化したものと思われる。しかし *A. calcoaceticus* に対しては、SBT が強い抗菌力を示すため、SBT/CPZ の抗菌力については即断は出来ない。我々が得た *in vitro* の結果からは、Gram 陽性菌及び Gram 陰性菌にわたって、CPZ に SBT を加えた merit は殆どみられなかった。この理由の一つは、CPZ が現在最も強力な cephem 系抗生剤の一つであり、今回の対象菌株に CPZ 耐性株が少なかったためかもしれない。今後 CPZ 耐性株が増加して来た時、SBT/CPZ の真価が問われるであろう。

臨床効果については、呼吸器感染症 7 例全例で有効以上、尿路感染症 1 例及び不明熱 1 例にも有効で、起炎菌の判明した 3 例ではいずれも菌は消失し、極めてよい成績であった。しかし前項で述べた如く、CPZ が強力な抗生素である現在、SBT を加えた効果は判然としない。症例 9 は無効であった唯一の例である。この例は亜急性肝炎経過中に、*S. aureus* による敗血症を併発したため、CPZ を 1 日量として 4.0g 投与したが効果がみられず、SBT/CPZ を 1 日量として 6.0g の投与に切りかえても効果がみられなかった。分離された *S. aureus* は、disc 法ではあるが、cephem 系抗生剤、ABPC, Gentamicin, その他数種の抗生素にも感受性がなかった。SBT の効果を期待したが、結果は無効と言わざるを得なかった。猶この患者には SBT/CPZ 投与終了後には Cloxacillin-ABPC 合剤を 1 日量として 8.0g を投与したが、やはり効果はなかった。基礎疾患、投与量等の問題もあり、この一症例で SBT/CPZ の評価を行うわけにはいかないが、この菌株については更に *in vitro* で検討を加える予定である。

副作用については、1 例に軽度の好酸球增多がみられたのみで、投与を中断せざるを得ない程のものはなかった。安全な薬剤と言える。

文 献

- 1) ENGLISH, A. R.; J. A. RETSEMA, A. E. GIRARD,

- J. E. LYNCH & W. E. BARTH: CP-45899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: Initial bacteriological characterization. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 414~419, 1978
- 2) ASWAPOKEE, N. & H. C. NEU: A sulfoe β -lactam compound which acts as a β -lactamase inhibitor. *J. Antibiot.* 31: 1238~1244, 1979
- 3) FU, K. P. & H. C. NEU: Comparative inhibition of β -lactam by novel β -lactamase. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15: 171~176, 1979
- 4) OLSSON, B.; K. DORNBUSCH & C. E. NORD: Factors contributing to resistance to beta-lactam antibiotics in *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15: 263~268, 1979
- 5) RETSEMA, J. A.; A. R. ENGLISH & A. E. GIRARD: CP-45899 in combination with penicillin or ampicillin against penicillin-resistant *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae* and *Bacteroides*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 615~622, 1980
- 6) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BDFORD: Clavulanic acid and CP-45899: A comparison of their *in vitro* activity in combination with penicillins. *J. Antimicrob. Chemother.* 6: 197~206, 1980
- 7) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法. *Chemotherapy* 23: 1~2, 1975
- 8) 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

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON SULBACTAM/CEFOPERAZONE COMBINATION

OSAMU KURIMURA, HIDEO SASAKI, YOSHIHIKO ARATANI and EIJI KANETO
Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

TOMOYA MURAI and KIMITOSHI NOZAKI
Department of Radiology, Kure National Hospital

TSUTOMU KOSAKA, TAISUKE MARUYAMA, CHIKAO TAKEMOTO,
AKIRA MORITO and KIYOSUMI TANIGAWA
Department of Pharmacy, Kure National Hospital

HIDEYUKI DOI, IKUO TAMURA, AKIKO SHIMONAKA and KAZUKO YOKOTA
Department of Bacteriology, Kure National Hospital

Antimicrobial activities of sulbactam/cefoperazone combination (SBT/CPZ) were compared with that of CPZ against the clinically isolated strains, such as *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.pneumoniae*, *a-Streptococcus*, *S.faecalis*, *E.coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *K.pneumoniae*, *K.oxytoca*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *P.vulgaris*, *P.mirabilis*, *P.morganii*, *P.rettgeri*, *P.inconstans*, *H.influenzae*, *V.parahemolyticus*, *A.calcoaceticus*, *Flavobacterium*, *P.aeruginosa*, *P.cecpacia* and *P.malophilia*.

Except the strains of *P.vulgaris* and *A.calcoaceticus*, SBT/CPZ showed similar activity to CPZ. Though SBT/CPZ also showed much stronger activity against *A.calcoaceticus* than other cephems tested, the merit of combination of sulbactam and CPZ was obscure, because of the strong activity of sulbactam against the strain.

SBT/CPZ was administered to 7 cases of respiratory tract infections (5 cases of bronchopneumonia, one case of lung abscess and one case of chronic bronchitis) and each one case of septicemia, urinary tract infection and FUO. With the exception of the case of septicemia, SBT/CPZ showed good results clinically and bacteriologically.

As for the side effects of the drug, no marked ones were observed.