

Sulbactam/Cefoperazone の基礎的、臨床的検討

沢江 義郎・岡田 薫・熊谷 幸雄・柳瀬 敏幸

九州大学医学部第一内科・医療技術短大部

新しく開発された β -lactamase inhibitor である Sulbactam と Cefoperazone の 1 : 1 合剤の Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ) について、基礎的・臨床的検討を試みた。

九大第一内科入院患者由来の臨床分離菌に対する抗菌力を接種菌量 10^6 cells/ml で測定したところ、 SBT/CPZ の MIC が $12.5\mu\text{g}/\text{ml}$ の占める割合は、 *S. aureus* 82 %, *S. faecalis* 3 %, *E. coli* 95 %, *K. pneumoniae* 91 %, *Enterobacter* sp. 85 %, *S. marcescens* 63 %, *Proteus* sp. 96 %, *Citrobacter* sp. 53 %, *Salmonella* and *Shigella* sp. 100 %, *P. aeruginosa* 79 %, その他の *Pseudomonas* sp. 50 % であり、 CPZ のみのものと大差がなかった。しかし、 CPZ の MIC が $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の株の中に SBT/CPZ の MIC が $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下となるものがあり、 β -lactamase 高産生菌であった。

九大第一内科および関連病院内科に入院した呼吸器感染症 6 例、胆道感染症 3 例、敗血症 4 例、頸部蜂窓織炎 1 例の計 14 例に、 SBT/CPZ を 1 日 2 ~ 6 g, 2 ~ 55 日間使用し、著効 2 例、有効 5 例、やや有効 3 例、無効 2 例、判定不能 2 例であり、有効率 58 % であった。とくに胆道感染症には 100 % 有効で、 CPZ 無効例にも有効であった。細菌学的効果として、 *S. faecalis*, *S. epidermidis* に無効であった。

副作用としては何ら認められなかったが、臨床検査成績で GOT/GPT 上昇が 3 例、好酸球增多が 1 例に認められた。

Cefoperazone (CPZ) はすでに広く用いられはじめた Cephalosporin 系抗生物質の一つであり、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範な抗菌スペクトラムを有し、しかも強力な抗菌力を持っている。とくに、 *P. aeruginosa* や *S. marcescens* などの従来の Cephalosporin 系抗生物質が全く無効であった菌種にも抗菌力が認められるようになっている。しかし、この薬剤は Cephalosporinase (CEPase) には安定であるが、 Penicillinase (PCase) にある程度の加水分解を受けると言われている¹⁾。

一方、 Sulbactam (SBT) は Fig. 1 に示すような半合成の penicillanic acid 誘導体であり、そのものの抗菌力は非常に弱いものの、 β -lactamase とは不可逆的に結合して、 β -lactamase inhibitor としての働きがあり^{2),3)}、 CPZ との合剤にすると CPZ の弱点が補強され、 CPZ の抗菌力が一層増強されると言われている^{4),5)}。

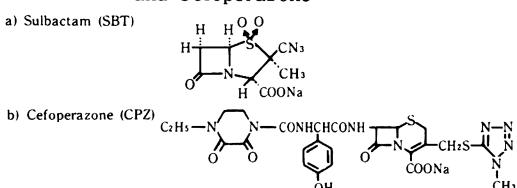
そこで、 CPZ と SBT が 1 : 1 の合剤である SBT/CPZ が製剤化されたので、われわれもこの合剤の臨床分離菌に対する抗菌力、臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無、有用性などについて検討したので報告する。

I. 材料および方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から、主と

Fig. 1 Chemical structures of Sulbactam and Cefoperazone



して昭和54年4月から昭和56年4月までの間と、昭和57年2月から昭和58年8月までの2期間に分離された *S. aureus* 44 株、 *S. faecalis* 36 株、 *E. coli* 58 株、 *K. pneumoniae* 54 株、 *Enterobacter* sp. 55 株、 *S. marcescens* 35 株、 *Proteus* sp. 54 株、 *P. aeruginosa* 39 株、 その他の *Pseudomonas* sp. 8 株、 *Citrobacter* sp. 15 株、 *Salmonella* sp. 5 株、 *S. flexneri* 1 株について、日本化学会標準法に準じて SBT/CPZ、 CPZ、 SBT の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。なお、半数の菌株についてはハートインフュージョン寒天培地 (栄研) を使用し、 Cefmetazole (CMZ) と Cefazolin (CEZ) の MIC も同時に測定した。また、接種菌液はトリプトソイブイヨン (栄研) による一夜増菌培養液を滅菌生理食塩水にて 100 倍に希釈したものを用いた (接種菌量 10^6 cells/ml と表示)。

分離菌株の β -lactamase 產生能の検出には, Acidmetry disk および Chromogenic cephalosporin (87/312) disk (台糖ファイザー) を用いて使用法に準じて行い、両者とも陽性のとき β -lactamase 高產生菌(H), 後者のみ陽性のとき β -lactamase 低產生菌(L) と判定し、両者とも陰性のとき(−)とした。

2. 臨床効果と副作用の有無の検討

九州大学第一内科および関連病院内科に入院した肺炎1例、肺結核の混合感染1例、膿胸1例、肋膜炎1例、急性気管支炎1例、急性咽頭炎1例、胆囊炎3例、敗血症およびその疑4例、頸部蜂窩織炎1例の計14例に、SBT/CPZ 1日2~6gを朝夕の2回ないし3回に分け、2~55日間使用した。SBT/CPZ の投与方法はソリタT-3液100~200mlに溶解して1時間かけて点滴静注するのを原則としたが、5%ブドウ糖液100~500mlに溶解した症例もあった。1例では生理食塩液30mlに溶解し、10分間かけてゆっくり静注した。

これらの症例はいずれも重篤な基礎疾患を有するもので、造血器腫瘍症例では Aminoglycoside 系抗生剤の併用される場合が多かったが、1~2日併用を遅らせるこにより、本剤の効果を明らかにできるように努力した。

臨床効果の判定には、解熱などの全身状態の改善と、自覚症状や局所炎症所見ならびに起炎菌の消失、臨床検査成績の改善などによった。すなわち、解熱がみられ、自覚症状はじめ局所炎症所見の改善、起炎菌の消失、CRP の陰性化、白血球增多の改善、赤沈値の正常化などの認められたものを「有効」とし、とくに1週間以内の短期間に有効であったものを「著効」とした。全身状態および局所炎症所見の改善はみられたが、検査成績の完全な正常化がみられなかつたときや、薬剤の中止により症状の再燃がみられたものを「やや有効」とし、臨床症状や検査成績の改善が認められなかつたものを「無効」とした。また、起炎菌の消長については、菌消失、菌減少、菌残存、菌交代といった細菌学的效果を検討した。

副作用の有無については、患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的検査、血清生化学的検査ができるだけ定期的に行い、その成績の変動を観察した。

II. 成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者の臨床材料から分離された菌株について、SBT/CPZ, CPZ, SBT の MIC を測定した。

S. aureus 44株では、Table 1 のように、SBT/CPZ

は大部分が3.13~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下は36株、82%で、25~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が8株、18%に認められた。SBT はすべて100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で、CPZ は大部分が3.13~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下は38株、86%であったが、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上が2株認められた。従って SBT/CPZ が合剤になったため CPZ より1段階劣るものが大部分であったが、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の2株が50~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と小さい値となっていた。

S. faecalis 36株では、Table 2 のように、SBT/CPZ は12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の1株、3%のほかはすべて12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で、殆んどが25~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。SBT はすべて100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で、CPZ は12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が7株、19%で、25~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が27株、75%と多く、他は100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ないしそれ以上であった。そこで、SBT/CPZ が CPZ より1段階劣るものが大部分であった。

E. coli 58株では、Table 3 のように、SBT/CPZ は55株、95%が12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で、0.20~0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に31株と大きな山があり、残りの3株も25~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。SBT は12.5~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、大部分が25~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。CPZ は12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が53株、91%で、半数近くが0.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下と優れた抗菌力であったが、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ないしそれ以上の株が3株、5%認められた。そこで、SBT/CPZ の方が3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ までの株には CPZ よりも劣るものの、それ以上の株についてはむしろ優れた抗菌力となっていた。

K. pneumoniae 54株では、Table 4 のように、SBT/CPZ は12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が49株、91%で、その多くは0.39~0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。しかし、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ないしそれ以上も3株、6%に認められた。SBT はすべて12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で、殆んどが25~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。CPZ は12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が48株、89%で、SBT/CPZ の方が1段階劣る成績であった。

Enterobacter sp. 55株では、Table 5 のように、SBT/CPZ は0.10~3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が45株、81%で、12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の2株のほかに、25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上のものも8株、15%も認められた。SBT はすべて25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で、多くが50~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。CPZ は3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が46株、84%で、12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の1株を入れて85%であり、25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性株が8株、15%に認められた。SBT/CPZ の方が低濃度域で1~2段階劣っていたが、高濃度域では CPZ と変わらない MIC であった。

S. marcescens 35株では、Table 6 のように、SBT/CPZ は12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下は22株、63%で、多くが3.13

~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ないしそれ以上のものが11株、31%認められた。SBT はすべてが 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ないしそれ以上であった。CPZ は 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が23株、66%で、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上も10株で、SBT/CPZ と大差ないか、やや良い成績であった。

Proteus sp. 54 株では、Table 7 のように、SBT/CPZ は 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の 2 株を除いて、52 株、96%が 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で、その多くが 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。SBT は 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の 1 株のほかはそれ以上であった。CPZ は 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が 50 株、93%で、多くが 0.78 ~ 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と SBT/CPZ より 1 段優れていた。しかし、25 ~ 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が 4 株とやや多くなっていた。

Citrobacter sp. 15 株では、Table 8 のように、SBT/CPZ は 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が 8 株、53%にすぎず、50 ~ 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にも小さい山が認められた。SBT はすべて 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ないしそれ以上であった。CPZ は 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が 7 株、47%で、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上が 5 株と多く、SBT/CPZ がやや優れた抗菌力であった。

Salmonella sp. 5 株および *S. flexneri* の 1 株では、Table 9 のように、SBT/CPZ は *S. flexneri* の 0.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のほか *Salmonella* sp. は 1.56 ~ 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。SBT はすべて 25 ~ 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、CPZ は *S. flexneri* の 0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と *Salmonella* sp. の 0.78 ~ 12.5

$\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。そこで、SBT/CPZ が 1 段階 CPZ より劣る成績であった。

P. aeruginosa 39 株では、Table 10 のように、SBT/CPZ は多くが 6.25 ~ 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上は 2 株、5%にすぎなかった。SBT はすべて 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で、CPZ は 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が 33 株、85%で、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上は 3 株にすぎなかった。SBT/CPZ の方が CPZ よりも 1 段階劣った成績であった。

その他の *Pseudomonas* sp. 8 株では、Table 11 のように、SBT/CPZ は 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の一株を除いて 3.13 ~ 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が半数を占めていた。SBT は 25 と 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の 2 株のほか、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であった。CPZ は 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が 2 株にすぎず、4 株は 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上も 1 株と、SBT/CPZ より劣る成績であった。

ディスクによる β -lactamase 産生能と各薬剤の MIC₁₀₀ との関連をみたのが Table 12 である。 β -lactamase 高産生菌は *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp. に多く、その中の *E. coli*, *Enterobacter* sp. でのみ CPZ と SBT の併用による CPZ の抗菌力の増強がみられたにすぎなかった。 β -lactamase 低産生菌および陰性菌では CPZ そのものに CMZ, CEZ より優れた抗菌力があり、SBT の併用による抗菌

Table 1. Susceptibility of *S. aureus* (44 strains) to SBT/CPZ, SBT and CPZ

Inoculum size : 10⁶ cells/ml

Drug	M I C ($\mu\text{g}/\text{ml}$)											
	≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
SBT/CPZ						8 (18)	26 (77)	2 (82)	3 (89)	3 (96)	2 (100)	
SBT											44 (100)	
CPZ						1 (2)	29 (68)	6 (82)	2 (86)	2 (91)	2 (96)	2 (100)

() : Cumulative percent

Table 2. Susceptibility of *S. faecalis* (36 strains) to SBT/CPZ, SBT and CPZ

Inoculum size : 10⁶ cells/ml

Drug	M I C ($\mu\text{g}/\text{ml}$)											
	≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
SBT/CPZ								1 (3)	6 (19)	20 (75)	8 (97)	1 (100)
SBT											36 (100)	
CPZ								7 (19)	17 (67)	10 (94)	1 (97)	1 (100)

() : Cumulative percent

Table 3. Susceptibility of *E. coli* (58 strains) to SBT/CPZ, SBT and CPZInoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	M I C (μ g/ml)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
SBT/CPZ	1 (2)	4 (9)	11 (28)	11 (47)	9 (62)	5 (71)	5 (79)	7 (91)	2 (95)	2 (98)	1 (100)		
SBT										1 (2)	23 (41)	27 (88)	7 (100)
CPZ	4 (7)	10 (24)	14 (48)	9 (64)	2 (67)	6 (78)	4 (84)	2 (88)	2 (91)	2 (95)	1 (97)	2 (100)	

() : Cumulative percent

Table 4. Susceptibility of *K. pneumoniae* (54 strains) to SBT/CPZ, SBT and CPZInoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	M I C (μ g/ml)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
SBT/CPZ		1 (2)		14 (28)	21 (67)	3 (72)	3 (78)	4 (85)	3 (91)	1 (93)	1 (94)	1 (96)	2 (100)
SBT										27 (50)	13 (70)	10 (93)	4 (100)
CPZ	1 (2)		15 (30)	18 (63)	4 (70)	3 (76)	4 (83)	1 (85)	2 (89)	2 (93)	2 (96)	2 (100)	

() : Cumulative percent

Table 5. Susceptibility of *Enterobacter* sp. (55 strains) to SBT/CPZ, SBT and CPZInoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	M I C (μ g/ml)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
SBT/CPZ		1 (2)	4 (9)	14 (35)	12 (56)	10 (75)	4 (81)		2 (85)	1 (87)	2 (91)	2 (95)	3 (100)
SBT										6 (11)	29 (64)	16 (93)	4 (100)
CPZ	3 (5)	1 (7)	7 (20)	17 (51)	16 (80)	1 (82)	1 (84)		1 (85)		2 (89)	2 (93)	4 (100)

() : Cumulative percent

Table 6. Susceptibility of *S. marcescens* (35 strains) to SBT/CPZ, SBT and CPZInoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	M I C (μ g/ml)												
	≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
SBT/CPZ					3 (9)	8 (31)	8 (54)	3 (63)	2 (69)		2 (74)	9 (100)	
SBT										14 (60)	21 (100)		
CPZ					2 (6)	4 (17)	8 (40)	5 (54)	4 (66)	1 (69)	1 (71)	1 (74)	9 (100)

() : Cumulative percent

Table 7. Susceptibility of *Proteus* sp. (54 strains) to SBT/CPZ, SBT and CPZInoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)											
	≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
SBT/CPZ		2 (4)	4 (11)	23 (54)	19 (89)	4 (96)				2 (100)		
SBT										1 (2)	44 (83)	9 (100)
CPZ	1 (2)	4 (9)	16 (39)	23 (81)	3 (87)	3 (93)			3 (98)	1 (100)		

() : Cumulative percent

Table 8. Susceptibility of *Citrobacter* sp. (15 strains) to SBT/CPZ, SBT and CPZInoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)											
	≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
SBT/CPZ		1 (7)		3 (27)		3 (47)		1 (53)	1 (60)	2 (73)	3 (93)	1 (100)
SBT										9 (60)	2 (73)	4 (100)
CPZ	1 (7)	2 (20)	2 (33)		1 (40)	1 (47)	1 (53)	2 (67)	1 (73)	4 (100)		

() : Cumulative percent

Table 9. Susceptibility of *Salmonella* sp. (5 strains) and *S. flexneri* (1 strain) to SBT/CPZ, SBT and CPZInoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)											
	≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
SBT/CPZ		1* (17)		3 (67)	1 (83)		1 (100)					
SBT									1 (17)	5* (100)		
CPZ	1* (17)		3 (67)	1 (83)		1 (100)						

* *S. flexneri* () : Cumulative percentTable 10. Susceptibility of *P. aeruginosa* (39 strains) to SBT/CPZ, SBT and CPZInoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)											
	≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
SBT/CPZ					1 (3)	13 (36)	17 (79)	3 (87)	3 (95)			2 (100)
SBT											39 (100)	
CPZ					1 (3)	5 (15)	19 (64)	8 (85)	2 (89)	1 (92)	1 (95)	2 (100)

() : Cumulative percent

Table 11. Susceptibility of *Pseudomonas* sp. except *P. aeruginosa* (8 strains) to SBT/CPZ, SBT and CPZ

Inoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)											
	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
SBT/CPZ						1 (13)	2 (38)	1 (50)	3 (88)			1 (100)
SBT									1 (13)	1 (25)		6 (100)
CPZ									2 (25)	4 (75)	1 (88)	1 (100)

() : Cumulative percent

Table 12. MIC₁₀₀ and β -Lactamase

Strain	Drug	MIC ₁₀₀		
		β -Lactamase (H)	β -Lactamase (L)	β -Lactamase (-)
<i>S. aureus</i> (15)	SBT/CPZ	50		100
	CPZ	50		50
	CMZ	6.3		(7) >100
	CEZ	3.1		3.1
<i>S. faecalis</i> (8)	SBT/CPZ			100
	CPZ			50
	CMZ			(8) >100
	CEZ			25
<i>E. coli</i> (26)	SBT/CPZ	25	0.78	0.20
	CPZ	(8) >100	0.39	0.10
	CMZ	12.5	12.5	(2) 0.78
	CEZ	25	12.5	1.56
<i>K. pneumoniae</i> (22)	SBT/CPZ	>100	1.56	0.78
	CPZ	(12) >100	0.78	0.78
	CMZ	3.13	(7) >100	(3) >100
	CEZ	>100	>100	25
<i>Enterobacter</i> (21)	SBT/CPZ	50	100	0.20
	CPZ	(7) >100	(13) >100	(1) 0.20
	CMZ	>100	>100	50
	CEZ	>100	>100	25
<i>S. marcescens</i> (8)	SBT/CPZ	>100	12.5	0.20
	CPZ	(2) >100	12.5	0.20
	CMZ	>100	>100	50
	CEZ	>100	>100	25
<i>Proteus</i> sp. (25)	SBT/CPZ	50	6.3	6.3
	CPZ	(1) 50	6.3	3.1
	CMZ	>100	>100	25
	CEZ	>100	>100	25
<i>Citrobacter</i> sp. (15)	SBT/CPZ	100	6.25	6.3
	CPZ	(10) >100	1.56	6.3
<i>P. aeruginosa</i> (19)	SBT/CPZ		>100	6.3
	CPZ		(18) >100	6.3
	CMZ		>100	(1) >100
	CEZ		>100	>100

() : No. of strains

力の増強は認められなかった。

2. 臨床効果と副作用の有無

九州大学第一内科および関連病院内科に入院した肺炎、肺結核の混合感染、膿胸、肋膜炎、急性気管支炎、急性咽頭炎の各1例と、胆囊炎3例、敗血症（疑）4例、頸部蜂窓織炎1例の計14例にSBT/CPZを使用した。Table 13に示すように、症例は23才から67才の男子11例、女子3例で、比較的高齢の男子が多かった。いずれの症例も何らかの基礎疾患有しており、造血器腫瘍、胆石症、糖尿病などが多かった。起炎菌の明らかにし得たものは、呼吸器感染症では *Aeromonas*, *E. coli*, *Enterobacter*, *S. aureus* であり、胆囊炎では *E. coli*, *K. pneumoniae*、敗血症（疑）では *S. faecalis*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* であった。また、本剤の投与直前に他の抗生剤が使用されていたものが6例あり、CEZ, CMZ, CPZ, ABPC, LCMなどであった。

SBT/CPZの使用量は1日2～6g, 2～5日間で造血器腫瘍の4例ではAminoglycoside系薬剤が併用されていた。

臨床効果は全体として著効2例、有効5例、やや有効3例、無効2例、判定不能2例であり、有効率は58%で、やや有効まで入れると83%であった。とくに胆囊炎では全例が著効ないし有効であり、CPZ無効例に著効であったのが注目された。敗血症例では *K. pneumoniae* 例が著効であったが、*E. coli*, *S. epidermidis* によるものはやや有効にすぎず、*S. faecalis* によるものは無効であった。細菌学的効果として菌消失が明らかにされたものは7例、菌残存が1例で、他のものは明らかではなかった。

副作用として問題となるようなものは全く認められなかった。臨床検査成績では Table 14に示すように、1例に明らかな好酸球增多が認められた。また、肝機能検査異常として、GOT, GPT 上昇3例、Al-p 上昇2例、T. Bil 上昇が1例に認められ、症例としては4例に変化がみられたが、これらはいずれも肝疾患を基礎に持つものであり、GOT, GPT, Al-p, T. Bil 上昇例は明らかに原疾患の悪化によるものであった。

III. 考 察

CPZは広域の抗菌スペクトラムを有する優れたCephalosporin系抗生物質であり、既にひろく臨床に用いられている。しかし、PCase型の β -lactamaseにはある程度の加水分解を受けることが明らかにされており¹⁾、 β -lactamase inhibitorとの併用がより有用なものとなると言える⁴⁾。一方、SBTはpenicillanic acidの誘導体として新しく開発された薬剤で、 β -lactamase in-

hibitorとしての働きがあることが証明されている^{2,3)}。そこで、SBTとCPZの1:1の合剤であるSBT/CPZが新しい注射用Cephalosporin系抗生剤として開発された。

われわれが検討した臨床分離菌に対する抗菌力をみると、SBT/CPZのMICが12.5 μ g/ml以下の占める割合と80%発育阻止濃度(MIC₈₀)をみてみると、*S. aureus* 82%, 12.5, *S. faecalis* 3%, 100, *E. coli* 95%, 6.25, *K. pneumoniae* 91%, 6.25, *Enterobacter* sp. 85%, 3.13, *S. marcescens* 63%, >100, *Proteus* sp. 96%, 3.13, *Citrobacter* sp. 53%, 100, *Salmonella* and *Shigella* sp. 100%, 3.13, *P. aeruginosa* 79%, 25, その他の *Pseudomonas* sp. 50%, 25 μ g/mlであり、グラム陽性菌では *S. faecalis*, グラム陰性桿菌では *S. marcescens*, *Citrobacter* sp., *Pseudomonas* sp. などで劣るもの、全体として優れた抗菌力である。これらの抗菌力はCPZのMICにはば等しいか、SBTとの合剤となった分だけ低下している成績で、SBTの β -lactamaseとしての力が明確になっていない。しかし、CPZのMICが100 μ g/ml以上のものがSBT/CPZでは100 μ g/ml以下になっているものもあり、これらは β -lactamase高産生菌にのみに認められていることは、実験的事実⁴⁾と合わせて考え、SBTの有用性があると思われる。 β -lactamase高産生菌がすでに増加しつつあるが、これらの高度耐性菌が増加した時点で有用となろう。

また、われわれの調べ得なかった菌種の中では *S. pyogenes* や *H. influenzae* に SBT/CPZのMICの殆どが0.39 μ g/ml以下と非常に優れており、*B. fragilis* にもCPZにない優れた抗菌力が認められている⁵⁾。

SBTそのものについての抗菌力は *E. coli* など腸内細菌群で25～50 μ g/ml程度のものが認められたが、100 μ g/ml以上のMICのものが多かった。しかし、*Neisseria* sp.のみには強い抗菌力が認められており^{2,3)}、興味深い。

SBT/CPZの吸収・排泄については検討し得なかつたが、SBTの血中濃度の上昇がCPZの約1/2であり、しかも半減時間がCPZの1.8時間に対し1.2時間と早いことが⁵⁾、試験管内での配合比と必ずしも一致していないと言える。しかし、SBTは β -lactamaseと不可逆的に強固に結合するために、時間的すれば問題なかろうと言われている。また、CPZが胆汁排泄型に対し、SBTが尿中排泄型と排泄パターンが異なっていることも注意しておく必要があろう。

Table 13. Clinical results of cases treated with SBT/CPZ

Case	Age	Sex	B.W.	Clinical Diagnosis	Underlying Diseases	Causative Pathogen	Preceding Therapy	Dosage of SBT/CPZ	Clinical Effect	Bacterial Effect	Side Effect
1) M.M.	63	M	43	Pneumonia	Cryptococcal Meningitis	<i>Aeromonas C. neoformans</i>	—	2.0 x 12 (div)	Good	Eradicated	—
2) T.T.	63	M	55	Mixed infection of Pulmonary Tuberculosis	Pulm. Tuberculosis, D.M.	<i>E. coli</i>	—	2.0 x 22 (div)	Good	Eradicated	—
3) H.H.	61	M	—	Pyothorax	Diabetes mell.	<i>M. tuberculosis</i>	?	CMZ	3.0 x 22 2.0 x 33 (div)	Good	Unknown
4) G.M.	62	M	—	Pleuritis	Hypernephroma, D.M.	Normal Flora	—	4.0 x 4.5 (div)	Unknown	Unknown	—
5) S.O.	59	M	62	Acute Bronchitis	Acute Leukemia	<i>Enterobacter</i>	CBPC 15 CEZ 6 x 1 GM 0.04	2.0 x 2 (+GM 0.04) (div)	Unknown	Unknown	—
6) H.S.	29	F	60	Acute Pharyngitis	Acute Leukemia Diabetes insip.	<i>S. aureus</i>	—	6.0 x 12 (+GM or AMK) (div)	Fair	Eradicated	—
7) M.N.	32	M	62	Cholecystitis	Cholelithiasis	?	CTM 2.0 x 3 CPZ 6 + GM 0.08 x 4 ABPC 2.0 x 70	4.0 x 10 (div)	Excellent	Unknown	—
8) S.N.	67	M	47	Cholecystitis	Cholelithiasis, Liver Cancer	<i>E. coli</i>	—	2.0 x 21 (div)	Good	Unknown	—
9) K.I.	78	M	47	Cholecystitis	Malignant Lymphoma	<i>K. pneumoniae</i>	—	2.0 x 9 (div)	Good	Eradicated	—
10) C.H.	51	F	42	Sepsis	SLE	<i>S. faecalis</i>	LCM 1.2	2.0 x 4 (div)	Poor	Eradicated	—
11) S.N.	67	M	52	Sepsis	Cholelithiasis, Liver Cancer	<i>E. coli</i>	—	2.0 x 13 4.0 x 7 (div)	Fair	Eradicated	—
12) K.K.	58	M	58	Sepsis ?	Hemopoietic dysplasia	<i>S. epidermidis</i>	—	2.0 x 4 (div)	Fair	Persisted	—
13) N.K.	23	F	49	Sepsis	Crohn's dis.	<i>K. pneumoniae</i>	CEZ 2.0 x 2	1.0 x 2 2.0 x 1 (div)	Excellent	Eradicated	—
14) T.A.	45	M	60	Cellulitis	Hemopoietic dysplasia	<i>Candida</i>	MINO 0.3 x 10 GM 0.18 x 11	4.0 x 7 (+GM 0.18) (div)	Poor	Unknown	—

Table 14. Laboratory findings of cases treated with SBT/CPZ

Case	Age	Sex	Test time	Hemanalysis				CRP	ESR	Liver function				Renal function	
				Hb	RBC	Ht	WBC			GOT	GPT	ALP	T.Bil	BUN	Creat.
1) M.M.	63	M	B	10.3	344	31.9	9800	72	1	—	34	20	33	88	0.5
			A	9.9	319	30.9	9800	71	0	—	13	15	37	66	0.3
2) T.T.	63	M	B	9.4	360	33	19250	84	2	7+	121	27	24	141	0.4
			A	12.5	381	35	7150	32	3	—	71	10	16	92	0.2
3) H.H.	61	M	B	10.1	341	33	9800	70	6	—	123	90	76	22.5*	0.6
			A	11.5	317	31	6300	50	14	—	101	180	28	27.3*	0.4
4) G.M.	62	M	B	8.5	328	27	10600	77	0	8+	168	71	85	423	0.3
			A	11.1	400	33	10800	84	0	7+	134	35	85	388	0.4
5) S.O.	59	M	B	10.7	357	30	161700	2	1	5+	9	60	71	245	0.9
			A	9.4	280	30	165700	3	2	—	11	—	—	—	39
6) H.S.	29	F	B	8.1	209	24.5	1200	3	16	4+	23	9	27	52	0.3
			A	8.9	240	28.5	1300	3	0	—	56	12	26	53	0.4
7) M.N.	32	M	B	13.1	430	37.5	11100	79	4	7+	43	9	8	5.3*	0.9
			A	14.2	459	40.2	5500	62	2	1+	20	18	19	7.1*	0.3
8) S.N.	67	M	B	9.5	327	5100	5	5+	62	50	36	146	1.1	17	1.3
			A	10.8	420	5000	67	2	—	50	109	92	145	1.2	18
9) K.I.	78	M	B	10.6	325	32	6200	92	0	4+	103	24	42	72	1.6
			A	11.1	336	34	4300	69	3	±	56	29	44	62	0.3
10) C.H.	51	F	B	7.6	243	28	13600	86	0	4+	104	100	101	162	0.3
			A	6.3	210	22	10000	89	1	4+	104	72	67	115	0.2
11) S.N.	67	M	B	8.5	272	27	6900	92	0	4+	58	60	26	167	1.1
			A	7.0	226	25	7000	92	1	4+	78	82	58	306	1.1
12) K.K.	58	M	B	5.7	163	17	4400	54	0	1+	23	21	17	69	0.9
			A	6.9	201	—	6500	50	0	—	9	29	17	69	1.3
13) N.K.	23	F	B	13.0	440	39	9500	76	2	1+	52	13	45	102	0.3
			A	11.8	405	37	5800	75	8	2+	75	17	43	139	0.4
14) T.A.	44	M	B	6.8	219	19	1000	16	0	5+	144	16	116	133	0.5
			A	11.3	341	36	900	5	0	6+	96	8	87	224	1.4

*KA unit

本剤を使用した症例は重篤な基礎疾患を有するものが多く、適応でない症例もあったが、臨床効果の有効率は58%であった。他の薬剤が無効であった6例中4例に有効であり、とくにCPZ無効例に本剤が有効であったのが興味深い。また、胆道感染症に100%有効であったことは、CPZが胆汁排泄型であることからも興味深い。起炎菌種からみて、*S. faecalis*, *S. epidermidis*の検出された症例に無効であったのは、SBT/CPZの抗菌力をよく反映していると言える。これらの成績は全国施設のもの⁵⁾の平均73%に比べるとやや低率であるが、基礎疾患を考慮に入れると当然であると思われる。しかし、SBT/CPZ 1gの1時間点滴静注ではCPZの血中濃度は最高で20μg/ml程度であり、SBT/CPZの1回1g、1日2回の投与例が多かったことから、投与量が不足気味であったかも知れない。

副作用としては臨床症状からは全く認められなかったが、臨床検査成績でGOT/GPT上昇3例、Al-p上昇2例、T.Bil上昇1例が認められたが、いずれも肝疾患を有する症例であり、いずれの検査項目も上昇した1例は肝癌の悪化によるものと思われ、除外して考える必要があろう。しかし、GOT、GPT上昇例が多かったことは注意する必要がある。全国集計⁵⁾では3.6%と思ったより低値となっていた。また、好酸球增多が1例に認めら

れたが、全国集計⁵⁾でも4.7%と最も高い出現率となっており、過敏反応の出現に注意する必要があろう。今後さらに症例を増やして検討してゆく必要があろう。

文 献

- 1) 三橋 進, 南新三郎, 松原信之, 倉茂達徳, 村岡拓己: Cefoperazone (T-1551) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について。Chemotherapy 28(S-6): 1~13, 1980
- 2) ENGLISH, A. R.; J. A. RETSEMA, A. E. GIRARD, J. E. LYNCH & W. E. BARTH: CP-45,899, A beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: initial bacteriological characterization. Antimicrob. Agents Chemother. 14: 414~419, 1978
- 3) ASWAPOKEE, N. & H. C. NEU: A sulfone beta-lactam compound which acts as a beta-lactamase inhibitor. J. Antibiot. 31: 1238~1244, 1978
- 4) FU, K. P. & H. C. NEU: Synergistic activity of cefoperazone in combination with beta-lactamase inhibitors. J. Antimicrob. Chemother. 7: 287~292, 1981
- 5) 第30回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウムII。Snlbactam/Cefoperazone, 東京, 1982

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON SULBACTAM/CEFOPERAZONE

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA, YUKIO KUMAGAI and TOSHIYUKI YANASE
The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, and School of Health Sciences,
Kyushu University

Laboratory and clinical studies were performed on Sulbactam/Cefoperazone, containing a new beta-lactamase inhibitor, Sulbactam (SBT), and Cefoperazone (CPZ).

MICs of SBT/CPZ were determined with 10^6 cells/ml against the clinical isolates derived from in-patients of our clinic. Percentages of strains susceptible to 12.5 μg/ml or less were *S. aureus* 82%, *S. faecalis* 3%, *E. coli* 95%, *K. pneumoniae* 91%, *Enterobacter* sp. 85%, *S. marcescens* 63%, *Proteus* sp. 96%, *Citrobacter* sp. 53%, *Salmonella* and *Shigella* sp. 100%, *P. aeruginosa* 79%, other *Pseudomonas* sp. 50%. These percentages were almost the same as CPZ alone. But some CPZ-resistant strains were slightly become to sensitive. These strains were all positive on the acidmetry disk and chromogenic cephalosporin (87/312) disk test.

Six patients with respiratory tract infection, 3 with biliary tract infection, 4 with bacteremia, and 1 with skin abscess were treated with SBT/CPZ at a dose of 2~6g for 2~55days. Clinical responses were excellent in 2, good in 5, fair in 3, poor in 2, and unknown in 2 patients, efficacy ratio being 58%. No side effect were observed. But, elevation of GOT/GPT and eosinophilia were seen in 3 and a patient, respectively.