

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 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 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 のみのものと差がなかった。しかし、CPZ の MIC が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の株の中に SBT/CPZ の MIC が $100 \mu\text{g/ml}$ 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、頬部蜂窩織炎 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、好酸球増多が 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きている。しかし、この薬剤は Cephalosporinase (CEP ase) には安定であるが、Penicillinase (PC-ase) 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)}。

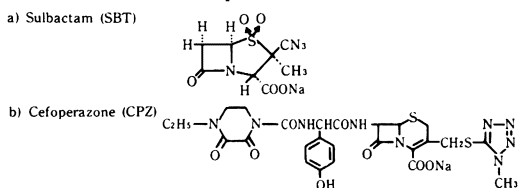
そこで、CPZ と SBT が 1 : 1 の合剤である SBT/CPZ が製剤化されたので、われわれもこの合剤の臨床分離菌に対する抗菌力、臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無、有用性などについて検討したので報告する。

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、日本化学療法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オン (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を用いた (接種菌量 10^6 cells/ml と表示)。

分離菌株の β -lactamase 産生能の検出には、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 高産生菌(H)、後者のみ陽性のとき β -lactamase 低産生菌(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、胆嚢炎3例、敗血症およびその疑4例、頬部蜂窩織炎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、造血管腫瘍症例では 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とにより、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、白血球増多の改善、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ったときや、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ったものを「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効果を検討した。

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、血清生化学的検査を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 μ g/mlであり、12.5 μ g/ml以下は36株、82%で、25～100 μ g/mlが8株、18%に認められた。SBTはすべて100 μ g/ml以上で、CPZは大部分が3.13～6.25 μ g/mlで、12.5 μ g/ml以下は38株、86%であったが、100 μ g/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 μ g/ml以上の2株が50～100 μ g/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 μ g/mlの1株、3%のほかはすべて12.5 μ g/ml以上で、殆んどが25～100 μ g/mlであった。SBTはすべて100 μ g/ml以上で、CPZは12.5 μ g/mlが7株、19%で、25～50 μ g/mlが27株、75%と多く、他は100 μ g/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 μ g/ml以下で、0.20～0.78 μ g/mlに31株と大きな山があり、残りの3株も25～50 μ g/mlであった。SBTは12.5～100 μ g/mlで、大部分が25～50 μ g/mlであった。CPZは12.5 μ g/ml以下が53株、91%で、半数近くが0.20 μ g/ml以下と優れた抗菌力であったが、100 μ g/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 μ g/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 μ g/ml以下が49株、91%で、その多くは0.39～0.78 μ g/mlであった。しかし、100 μ g/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 μ g/ml以上で、殆んどが25～100 μ g/mlであった。CPZは12.5 μ g/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 μ g/mlが45株、81%で、12.5 μ g/mlの2株のほかに、25 μ g/ml以上のものも8株、15%も認められた。SBTはすべて25 μ g/ml以上で、多くが50～100 μ g/mlであった。CPZは3.13 μ g/ml以下が46株、84%で、12.5 μ g/mlの1株を入れて85%であり、25 μ g/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 μ g/ml以下は22株、63%で、多くが3.13

~6.25μg/ml であり、100μg/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100μg/ml ないしそれ以上であった。CPZ は12.5μg/ml 以下が23株、66%で、100μg/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50μg/ml の2株を除いて、52株、96%が6.25μg/ml 以下で、その多くが1.56μg/ml であった。SBT は50μg/ml の1株のほかはそれ以上であった。CPZ は6.25μg/ml 以下が50株、93%で、多くが0.78~1.56μg/ml と SBT/CPZ より1段階優れていた。しかし、25~50μg/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12.5μg/ml 以下が8株、53%にすぎず、50~100μg/ml にも小さい山が認められた。SBT はすべて50μg/ml ないしそれ以上であった。CPZ は12.5μg/ml 以下が7株、47%で、100μg/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0.20μg/ml のほか *Salmonella* sp. は1.56~12.5μg/ml であった。SBT はすべて25~50μg/ml で、CPZ は *S. flexneri* の0.10μg/ml と *Salmonella* sp. の0.78~12.5

μg/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6.25~12.5μg/ml で、100μg/ml 以上は2株、5%にすぎなかった。SBT はすべて100μg/ml 以上で、CPZ は12.5μg/ml 以下が33株、85%で、100μg/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100μg/ml 以上の1株を除いて3.13~25μg/ml で、12.5μg/ml 以下が半数を占めていた。SBT は25と50μg/ml の2株のほか、100μg/ml 以上であった。CPZ は12.5μg/ml が2株にすぎず、4株は25μg/ml で、100μg/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 (μg/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 (μg/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 CPZ

Inoculum 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 CPZ

Inoculum 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 CPZ

Inoculum 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 CPZ

Inoculum 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 CPZ

Inoculum size : 10⁶ cells/ml

Drug	M I C (μg/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 CPZ

Inoculum size : 10⁶ cells/ml

Drug	M I C (μg/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 CPZ

Inoculum size : 10⁶ cells/ml

Drug	M I C (μg/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 percent

Table 10. Susceptibility of *P. aeruginosa* (39 strains) to SBT/CPZ, SBT and CPZ

Inoculum size : 10⁶ cells/ml

Drug	M I C (μg/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 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						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	(8) 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	(16) 0.39	(2) 0.10
	CMZ	12.5	12.5	0.78
	CEZ	25	12.5	1.56
<i>K. pneumoniae</i> (22)	SBT/CPZ	>100	1.56	0.78
	CPZ	(12) >100	(7) 0.78	(3) 0.78
	CMZ	3.13	>100	>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	
	CPZ	(2) >100	(6) 12.5	
	CMZ	>100	>100	
	CEZ	>100	>100	
<i>Proteus</i> sp. (25)	SBT/CPZ	50	6.3	6.3
	CPZ	(1) 50	(6) 6.3	(18) 3.1
	CMZ	>100	>100	25
	CEZ	>100	>100	25
<i>Citrobacter</i> sp. (15)	SBT/CPZ	100	6.25	
	CPZ	(10) >100	(5) 1.56	
<i>P. aeruginosa</i> (19)	SBT/CPZ		>100	6.3
	CPZ		(18) >100	(1) 6.3
	CMZ		>100	>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、胆嚢炎3例、敗血症（疑）4例、頬部蜂窩織炎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を有しており、造血管腫瘍、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、胆嚢炎では *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日間で造血管腫瘍の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。とくに胆嚢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増多が認められた。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)をみてもみると、*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. など劣るものの、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にほぼ等しいか、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 の殆んどが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程度のもが認められたが、100 μ g/ml以上のMICのもが多かった。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ったが、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、時間的ずれは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> <i>M. tuberculosis</i>	—	2.0 x 22 (div)	Good	Eradicated	—
3) H.H.	61	M		Pyothorax	Diabetes mell.	? (<i>Candida</i>)	CMZ	3.0 x 22 2.0 x 33 (div)	Good	Unknown	Eosinophilia
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 CPZ6+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> (<i>S. epidermidis</i>)	—	2.0 x 13 4.0 x 7 (div) (+TOB 0.12 x 15)	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	N(%)			E	GOT	GPT	ALP	T.Bil	BUN	Creat.
1) M.M.	63	M	B A	10.3 9.9	344 319	31.9 30.9	9800 9800	72 71	1 0	— —	34 13	20 15	33 37	88 66	0.5 0.3	18 14	0.9 0.7
2) T.T.	63	M	B A	9.4 12.5	360 381	33 35	19250 7150	84 32	2 3	7+ —	121 71	27 10	24 16	141 92	0.4 0.2	10 13	1.0 1.0
3) H.H.	61	M	B A	10.1 11.5	341 317	33 31	9800 6300	70 50	6 14	— —	123 101	90 180	76 28	22.5* 27.3*	0.6 0.4	7 10	0.9 0.7
4) G.M.	62	M	B A	8.5 11.1	328 400	27 33	10600 10800	77 84	0 0	8+ 7+	168 134	71 35	85 85	423 388	0.3 0.4	39 38	1.2 1.3
5) S.O.	59	M	B A	10.7 9.4	357 280	30 30	161700 165700	2 3	1 2	5+ 11	9 11	60 71	71 245		0.9	16	1.3
6) H.S.	29	F	B A	8.1 8.9	209 240	24.5 28.5	1200 1300	3 3	16 0	4+ —	23 56	9 12	27 26	52 53	0.3 0.4	10 14	0.8 0.7
7) M.N.	32	M	B A	13.1 14.2	430 459	37.5 40.2	11100 5500	79 62	4 2	7+ 1+	43 20	9 18	8 19	5.3* 7.1*	0.9 0.3	15 13	
8) S.N.	67	M	B A	9.5 10.8	327 420		5100 5000	67	2	5+ —	62 50	50 109	36 92	146 145	1.1 1.2	17 18	1.3 1.1
9) K.I.	78	M	B A	10.6 11.1	325 336	32 34	6200 4300	92 69	0 3	4+ ±	103 56	24 29	42 44	72 62	1.6 0.3	18 18	0.8 0.8
10) C.H.	51	F	B A	7.6 6.3	243 210	28 22	13600 10000	86 89	0 1	4+ 4+	104 104	100 72	101 67	162 115	0.3 0.2	33 24	1.7 1.7
11) S.N.	67	M	B A	8.5 7.0	272 226	27 25	6900 7000	92 92	0 1	4+ 4+	58 78	60 82	26 58	167 306	1.1 3.3	40 9	1.6 0.8
12) K.K.	58	M	B A	5.7 6.9	163 201	17	4400 6500	54 50	0 0	1+ —	23 9	21 29	17 17	69 69	0.9 1.3	19 17	1.1 1.1
13) N.K.	23	F	B A	13.0 11.8	440 405	39 37	9500 5800	76 75	2 8	1+ 2+	52 75	13 17	45 43	102 139	0.3 0.4	7 7	0.5 0.6
14) T.A.	44	M	B A	6.8 11.3	219 341	19 36	1000 900	16 5	0 0	5+ 6+	144 96	16 8	116 87	133 224	0.5 1.4	15 14	0.9 0.8

*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20 μ g/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例は肝臓の悪化によるものと思われ、除外して考える必要がある。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、好酸球増多が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る。今後さらに症例を増やして検討してゆく必要がある。

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 β -lactam compound which acts as a β -lactamase inhibitor. *J. Antibiot.* 31: 1238-1244, 1978
- 4) FU, K. P. & H. C. NEU: Synergistic activity of cefoperazone in combination with β -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. Snbactam/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 β -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 μ g/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 acidimetry 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 2-55 days. 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.