

慢性呼吸器疾患に合併した肺・気道感染に対する Sulbactam/Cefoperazone の効果

鶴谷 秀人・長野 準

国立療養所南福岡病院呼吸器科

新しく開発された β -lactamase inhibitor である Sulbactam と Cefoperazone の合剤を 20 例の呼吸器感染症患者に使用した。

投与方法は 1 回 1～4g 1 日 2 回、5～47 日間点滴静注で行なった。臨床効果は著効 4 例、有効 7 例、やや有効 5 例、無効 4 例で有効率は 55.0% であった。細菌学的効果については、20 例中 15 例から起炎菌が分離され、うち 8 例では完全に菌が消失した。副作用は下痢と嘔気が各 1 例に見られた。

臨床検査異常については、本剤に起因すると疑われるアルカリフォスファターゼの上昇が 2 例に認められた。

Cefoperazone は第 3 世代のセファロスポリンで、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に広い抗菌スペクトラムを有し、初期の β -lactam 系抗生物質に比して、とくにインドール陽性変形菌(プロテウス)、エンテロバクター・クロアカ、インフルエンザ菌、緑膿菌などに対し強い抗菌活性を示す¹⁾。一方、Sulbactam(penicillanic acid sulfone) は新しい半合成の β -lactamase 阻害剤で、従来の β -lactam 系抗生物質の抗菌力を上げ、かつ強力にする²⁾³⁾⁴⁾。

Sulbactam/Cefoperazone はこの両者を組み合わせたもので、Cefoperazone が阻止しえない抵抗性のある菌種に対する有効性が期待される。そこで今回、Sulbactam/Cefoperazone を呼吸器感染症患者、とくに重症例に投与し、その有効性と安全性を検討した。

I. 対象および方法

対象患者は昭和 56 年 1 月から昭和 57 年 2 月までの間に、慢性呼吸器疾患により当院に入院していた患者で、呼吸器感染症の合併をみたものである。なお慢性呼吸器疾患は重症で肺・気道感染を頻発して抗生物質の投与をくりかえしているもの、あるいは長期にわたり種々の抗生物質を連続して投与しているものとした。

投与方法は Cefoperazone 500mg と Sulbactam 500mg の計 1000mg を含有する Sulbactam/Cefoperazone の 1 バイアル(1000mg) ないし 2 バイアル(2000mg) を 200～250ml の輸液に溶解し、およそ 60 分で点滴静注した。通常 1 日 2 回、7～14 日間の連続投与とし、症例によっては 1 回 2 バイアル以上、また 14 日間以上の投与も可とした。

II. 効果判定基準

臨床的効果の判定は肺炎例については、胸部レントゲン写真所見を中心に行ったが、気管支炎その他の例につ

いては自覚症状すなわち喀痰の量、性状、および咳の推移と、検査所見すなわち白血球数、好中球(%), CRP、赤沈の変化を中心に判定し、発熱、息切れ、胸部ラ音、動脈血ガス所見などその他の臨床所見を参考として、担当医により著効、有効、やや有効、無効、不明の 5 段階で判定した。

細菌学的効果は喀痰中細菌を同定して、(++) 以上認められた場合に、本剤投与後消失、減少、不変、菌交代のいずれかに判定し、投与前に(+) 認めた場合ないし同定出来なかった例については、不明と判定した。

総合臨床効果は臨床的效果に細菌学的効果を加味して著効、有効、やや有効、無効、不明の 5 段階で判定した。

安全性は本剤投与後の副作用症状について、その種類、程度、発現時期、経過、転帰および処置をチェックし、本剤との関連を有、無、疑、不明のいずれかに判定した。また可能なかぎり本剤投与前後で臨床諸検査を実施した。主たる項目は一般血液検査、CRP、赤沈、血清電解質、肝機能、一般尿尿、血清クレアチニン、BUN などである。

III. 成績

1. 対象の背景

表 1 に投与症例一覧表を示す。

性別と年齢：投与患者数は 16 名であるが、そのうち 2 名は 2 回ずつ、1 名は 3 回投与したので、投与症例数は 20 例である。性別は男 18 例、女 2 例で男性が圧倒的に多い。年齢は 36 歳から 73 歳におよび平均 56 歳である。

診断名および基礎疾患：投与対象とした呼吸器感染症は急性気管支炎、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎 (DPB) がそれぞれ 5 例ずつ、急性肺炎 4 例、気管支肺炎 1 例である。この肺・気道感染の背景にある基礎疾患

Table 1 Clinical results of SBT/CPZ

No.	Case	Age (y)	Sex	Diagnosis (severity)	Underlying disease (severity)	Daily Dose (g)	Day	Total dose	Bacteriological response	Efficacy	Side effect
1	T.M.	36	M	Chronic bronchitis (moderate)	Bronchial asthma (severe)	4.0 8.0	9 7) 23 7	120	<i>P. mirabilis</i> (eradicated) <i>P. aeruginosa</i> (replaced)	good	none
2	K.I.	56	M	Chronic bronchitis (severe)	Pulmonary emphysema (severe)	2.0 4.0	8) 15 7	44	<i>P. aeruginosa</i> (unchanged) <i>E. aerogenes</i> (eradicated) <i>P. aeruginosa</i> (replaced)	none poor	none none
3	H.N.	51	M	Diffuse panbronchiolitis (severe)		4.0	20	80			
4	H.F.	39	M	Acute pneumonia (slight)	Bronchiectasis (moderate)	2.0 4.0	7) 21 14	70	Gram(-) Bac. (eradicated)	good	none
5	M.H.	73	M	Acute bronchitis (moderate)	Pulmonary emphysema (severe)	4.0	26	104	<i>E. aerogenes</i> (eradicated) <i>K. pneumoniae</i> (replaced)	poor	none
6	H.O.	50	F	Diffuse panbronchiolitis (severe)	Bronchiectasis (severe)	4.0	16	64	<i>P. aeruginosa</i> (eradicated) Gram (-) Bac. (replaced)	none	Diarrhea
7	K.M.	61	M	Bronchopneumonia (moderate)	Bronchial asthma (severe)	6.0	17	102	<i>K. pneumoniae</i> (eradicated) <i>E. aerogenes</i> (replaced)	Excellent	none
8	T.O.	67	M	Acute bronchitis (moderate)	Bronchial asthma (severe)	4.0	16	64		good	none
9	H.N.	51	M	Diffuse panbronchiolitis (severe)		4.0	15	60	<i>P. aeruginosa</i> (unchanged)	none	none
10	G.S.	54	M	Chronic bronchitis (moderate)	Bronchiectasis (severe)	6.0	47	282	<i>P. aeruginosa</i> (unchanged)	poor	none
11	N.A.	46	M	Diffuse panbronchiolitis (severe)	Old tuberculosis (moderate)	2.0	8	16	<i>P. aeruginosa</i> (decreased)	poor	none
12	H.N.	52	M	Acute pneumoniae (moderate)	Diffuse panbronchiolitis (severe)	6.0	33	198		Excellent	none
13	K.M.	62	M	Acute bronchitis (moderate)	Bronchial asthma (severe)	8.0 6.0	19) 33 14	236	<i>K. pneumoniae</i> (eradicated)	Excellent	none
14	T.S.	51	M	Acute pneumoniae (moderate)	Bronchial asthma (severe)	4.0	24	96		Excellent	none
15	T.O.	67	M	Acute bronchitis (moderate)	Bronchial asthma (severe)	4.0 2.0	11) 22 11	66		good	none
16	M.M.	72	M	Acute pneumoniae (severe)	Pulmonary fibrosis (severe)	4.0	22	88	Gram (-) Bac. (eradicated)	good	none
17	G.N.	56	M	Acute bronchitis (moderate)	Old tuberculosis (severe)	2.0	14	28	<i>P. aeruginosa</i> (decreased)	good	none
18	I.N.	62	M	Diffuse panbronchiolitis (severe)		6.0 4.0	15) 26 11	134	<i>P. aeruginosa</i> (unchanged)	poor	none
19	Y.M.	46	M	Chronic bronchitis (severe)	Bronchiectasis (severe)	6.0 4.0	34) 38 4	220	<i>P. aeruginosa</i> (unchanged)	good	none
20	T.N.	63	F	Chronic bronchitis (severe)	Bronchiectasis (severe)	2.0	5	10	<i>(P. aeruginosa)</i>	none	nausea

別にみると、気管支喘息6例、気管支拡張症5例、DPB 4例、慢性肺炎腫2例、陳旧性肺結核2例、肺線維症1例である。呼吸器感染症そのものは重症9例、中等症10例、軽症1例で約半数が重症である。しかし基礎疾患は重症18例、中等症2例で大半を重症が占めている。気管支喘息は全例が重症、慢性型、ステロイド依存性の難治性喘息である。

本剤投与前抗生物質使用の有無：本剤投与前直前まで他の抗生物質を投与していた例は16例で、投与していなかった例は4例である。いずれの例も抗生物質が長期にわたり連続して投与されているか、投与がくりかえされている。

併用薬：18例にステロイドが併用されており、投与されていないのは症例4と11の2例である。本剤に他の抗生物質が併用されていたのは症例11のみで、すでに投与されていたセフスロジンに上乗せたものである。

投与期間および投与量：投与期間は副作用のため中止した症例20の5日間をのぞくと8日から47日におよんでおり、平均22日である。1日の投与量は2.0gから8.0gの間で、4.0g投与された例が最も多い。総投与量は症例20をのぞけば、16gから282gである。

投与方法：全例1日2回点滴静注により、主として200～250mlの5%ブドウ糖ないし電解質液に混じて、45～60分間で投与された。2～3の例で100mlあるいは500mlの輸液とともに、前者で30分、後者で90～120分かけて投与された。

2. 効果

1) 細菌学的効果

本剤投与前喀痰より分離された細菌は表1にみるごとくであるが、菌が証明されなかった例は4例で、緑膿菌が(+)証明されたのが1例である。本剤投与後この5例はそのままで、したがって細菌学的効果不明である。(+)以上の菌を認めた15例はすべてグラム陰性菌で、本剤投与後消失8例、減少2例、不変5例となり、消失率53%、減少率14%、あわせて67%である。なお菌消失8例のうち5例は、本剤投与途中での検査により菌交代がみられており、投与中止の時点でそのうち3例は交代菌が減少、2例は不変であった。

菌交代で出現した細菌もふくめ、最も検出頻度の高かった菌は緑膿菌の10例で、エンテロバクター、クレブシエラ、グラム陰性桿菌がそれぞれ3例ずつ、プロテウス1例であった。

2) 総合臨床効果

肺炎5例（急性肺炎4例、気管支肺炎1例）について

は著効3例、有効2例であり、有効以上は100%である。気管支炎10例（急性気管支炎5例、慢性気管支炎の増悪5例）では急性気管支炎の場合、著効1例、有効3例、やや有効1例で有効以上は80%である。慢性気管支炎の場合、有効2例、やや有効1例、無効2例で有効以上は40%である。DPB 5例はやや有効3例、無効2例となって有効以上はみられない。呼吸器感染症としてみる限り、最も有効であったのは肺炎であり、急性気管支炎、慢性気管支炎、DPBの順であった。

これら対象疾患の重症度別効果は、重症9例には著効例がなく、有効2例、やや有効3例、無効4例となって有効以上は22.2%であり、中等症および軽症の11例では著効4例、有効5例、やや有効2例となって有効以上は81.8%で無効例はない。なおこの重症例の基礎疾患の内訳はDPB 3例、気管支拡張症3例、肺線維症、慢性肺炎腫、陳旧性肺結核各1例ずつである。

以上をまとめた総合効果は著効4例、有効7例、やや有効5例、無効4例となり、有効以上は55.0%、やや有効以上を入れると80.0%である。

3) 副作用および一般臨床検査成績

副作用は下痢と嘔気各1例ずつで、10%に認めたことになる。下痢をみたのは症例6で本剤の投与を開始して2日目の夜からはじまり、当初、水様便が1日2回から10日目の1日6回まで回数が漸増したが、11日目以後は回数は5～6回に固定して軟便となった。16日目まで本剤を中止したところ、翌日は軟便5回、その翌日は普通便3回、以後5日間普通便1日2回で、その後は正常化して普通便1日1回となった。この例はDPBの末期で気管支拡張症を合併しており、本剤は無効と判定されたが、他の薬剤がすべて無効であったため16日間投与を継続した。

嘔気を認めたのは症例20で、本剤投与開始後3日目から始まり、全身倦怠感も加わって両症状とも毎日に増強し、食思も減退して来たので5日間投与して中止した。中止後2日目から嘔気、全身倦怠感ともに消失した。

一般臨床検査は投与前のみ行った症例11および20をのぞいた18例において施行しており、表2および表3に投与前後における主な検査成績を示す。表2における諸成績は感染の推移を示す指標とした。

表3にみる検査成績から本剤投与後異常値を示したものは、アルカリフォスファターゼ4例、BUN 3例である。このうち前後の経過から本剤によるかも知れないとの疑いを持たれた異常は症例13および14のアルカリフォスファターゼで、本剤との関係ありとされたものは認め

Table 2. Laboratory findings (1)

No.	Case	Age	WBC (/mm ³)		Neutro (%)		CRP		ESR (1 hr.)	
			B	A	B	A	B	A	B	A
1	T.M.	36	14400	13500	92	83	5	0.5	10	3
2	K.I.	56	12100	10500	78	82	1	(-)	23	7
3	N.H.	51	11900	13400	69	67	6	1	85	27
4	H.F.	29	3300	5000	51	51	2	(-)	19	8
5	M.H.	73	6600	7300	59	56	(-)	0.5	6	6
6	H.O.	50	8600	7500	68	75	2	2	63	56
7	K.M.	61	11200	8600	77	70	7	(-)	70	24
8	T.O.	67	20100	12200	79	66	4	0.5	26	8
9	H.N.	51	12000	13000	71	56	1	0.5	37	38
10	G.S.	54	7800	7700	74	75	2	—	—	—
11	N.A.	46	9900	—	32	—	6	—	—	—
12	H.N.	52	17500	13700	80	65	6	1	97	25
13	K.M.	62	15500	11300	93	76	6	(-)	30	14
14	T.S.	51	18800	15300	92	76	5.5	1	87	22
15	T.O.	67	18700	11100	81	68	4	1	10	21
16	M.M.	72	7700	12000	62	71	2	0.5	51	16
17	G.N.	56	9300	10200	71	87	1	(-)	—	—
18	I.N.	62	10900	10500	92	83	3	3	22	7
19	Y.M.	46	12100	9500	72	76	3	4	100	88
20	T.N.	63	9400	—	70	—	1	—	50	—

B: Before administration, A: After administration

Table 3. Laboratory findings (2)

No.	Case	Age	RBC ($\times 10^4$)		BUN (mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)		S-GOT		S-GPT		ALP		Total dose (g)
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A			
1	T.M.	36	436	495	13	20	0.81	0.85	6	11	9	10	10.5	5.9	120
2	K.I.	56	463	465	13	15	0.77	0.90	15	14	15	21	17.5	14.6	44
3	H.N.	51	443	455	21	33	1.38	1.27	16	19	13	9	7.2	7.9	80
4	H.F.	29	431	440	11	10	0.68	0.67	23	27	21	23	6.3	7.8	70
5	M.H.	73	432	420	14	13	0.94	0.87	21	24	10	14	4.0	3.7	104
6	H.O.	50	383	405	13	13	0.40	0.46	16	17	9	8	5.3	5.8	64
7	K.M.	61	477	473	12	15	0.81	0.87	13	14	14	14	4.9	6.4	102
8	T.O.	67	484	459	28	23	1.02	0.92	24	10	25	15	11.4	20.0	64
9	H.N.	51	461	445	28	27	1.12	1.29	17	19	14	22	8.2	5.7	60
10	G.S.	54	260	277	13	12	0.78	0.72	12	17	9	10	4.4	6.3	282
11	N.A.	46	347	—	9	—	0.59	—	15	—	7	—	8.9	—	16
12	H.N.	52	356	427	19	20	0.99	0.93	12	13	12	12	6.4	6.0	198
13	K.M.	62	508	451	13	17	0.92	0.86	14	10	14	14	10.8	15.9	236
14	T.S.	51	486	542	13	13	0.90	0.94	13	10	14	12	8.6	11.7	96
15	T.O.	67	488	474	23	15	1.02	1.08	13	6	9	5	8.6	13.4	66
16	M.M.	72	472	519	24	24	1.27	1.14	24	21	11	21	8.2	7.5	88
17	G.N.	56	505	549	25	27	0.93	1.02	30	34	24	24	5.7	5.2	28
18	I.N.	62	455	431	21	25	0.61	0.65	17	15	14	7	6.4	6.0	134
19	Y.M.	46	443	413	11	9	0.62	0.68	22	30	16	20	7.9	7.3	220
20	T.N.	63	386	—	9	—	0.69	—	13	—	5	—	8.7	—	10

B: Before administration, A: After administration

ていない。その他に血清 Na の低下、LDH の上昇を各 1 例ずつ、尿沈査の異常を 2 例に認めたが、本剤とは無関係であった。

3. 考 案

Cefoperazone は β -lactamase 抵抗性と、グラム陰性桿菌、とくに緑膿菌への抗菌力の増強、さらに生体内代謝安定性を企図して開発され、その結果、緑膿菌に対して抗菌力が強いだけでなく、インフルエンザ菌、肺炎球菌及び肺炎桿菌にも抗菌力を有している⁵⁾。このことは呼吸器感染症の 4 大起炎菌すべてに抗菌力を有することになり、松本によると呼吸器感染症に対する有効性は、81.8%と極めて高い⁵⁾。また呼吸器科領域 (316 例) における効果は 80.1%と報告されている¹⁾。

これに β -lactamase 阻害剤の Sulbactam を 1:1 の割合で加えた Sulbactam/Cefoperazone は抗菌力がさらに強力が広範囲になることが期待される。Sulbactam の特異性から β -lactamase 産生菌で Sulbactam/Cefoperazone の MIC が Cefoperazone 単独のそれより低い細菌による感染症例への投与が最も望ましいと考えられる。

今回の臨床的な本剤の効果を重症の慢性呼吸器疾患を有して、中等症ないし重症の呼吸器感染症を合併した症例に対して用い、その効果と安全性を検討した。

対象例の基礎疾患がほとんどすべて重症の慢性呼吸器疾患であること、本剤投与対象とした呼吸器感染症が重症と中等症が半数ずつであったこと、18 例でステロイドが投与されていたこと、そして他の抗生物質が全例で直前まで投与されていたか、投与がくりかえされていたこと、などにより対象症例はかなり重症であったと考えられる。

喀痰より検出された細菌は全例がグラム陰性菌であり緑膿菌が最も多かった。菌の消失率は 53%で減少もあわせると 67%である。菌交代して出現した菌もふくめ細菌別に効果を見るとエンテロバクター、クレブシエラ、プロテウスはすべて消失ないし減少しているが、グラム陰性桿菌は 3 例のうち消失 2 例、不変 1 例である。緑膿菌は 10 例のうち、消失 1 例、減少 3 例で最もわるい。細菌の種類により本剤の効果に差がみられている。

総合臨床効果は有効以上が 55%、やや有効以上は 80%で、さほどよいとは言えないが、すでに述べたごとく菌種により効果に差がみられており、さらに呼吸器感染症の内容別に見ると、慢性気管支炎の再燃 (5 例) は有効以上 40%、DPB (5 例) では有効以上は認めていないが、急性気管支炎例 (5 例) は 80%が有効以上で、肺炎例 (5

例) は全例が有効以上となっている。

個々の症例では本剤の投与が救命的であった 2~3 の例がみられる。症例(7)と(13)は同一症例で他のどの薬剤によっても消失しなかった *Klebsiella pneumoniae* が消失して、前者の気管支肺炎、後者の気管支炎が軽快し、基礎疾患である気管支喘息の発作寛解が得られている。症例(12)は常時 *Pseudomonas aeruginosa* を喀痰中に認める重症の DPB 例に合併した急性肺炎を充分治癒せしめて、自宅療養へ切り替えるきっかけを作っている。症例(5)は慢性肺気腫例でくりかえす急性気管支炎のため、3 年にわたる長期入院を余儀なくされていたが、本剤投与後退院している。症例(10)および(19)のごとく常時緑膿菌を排出して悪化の一途をたどっていた気管支拡張症が、それぞれ 47 日間、38 日間投与してその間、やや改善して前者は動脈血ガス成績の改善をみて後者は体動可能となって外泊が可能となっている。

副作用は下痢と嘔気の消化器症状が 2 例のみで、検査所見にみる異常も本剤との関係を肯定されるものは認めていない。唯、下痢などの消化器症状が長期継続すると体液、栄養のバランスをくずし、呼吸不全の増悪等の経過に悪い影響をもたらす可能性があり、注意すべきであろう。

IV. 結 論

グラム陽性菌およびグラム陰性菌に広く抗菌スペクトルを有し、 β -lactamase 産生菌に対しても有効である。Sulbactam/Cefoperazone を、重症の慢性呼吸器疾患を有して、呼吸器感染症を合併した症例 20 例に投与して臨床効果を検討し下記の結果を得た。

① 総合効果は著効 4 例、有効 7 例、やや有効 5 例、無効 4 例で、有効以上は 55.0%、やや有効以上は 80.0%であった。

② 喀痰中よりの有意菌は 15 例に認めすべてグラム陰性菌で消失 (8 例) 率 53%、減少 (2 例) 率 14%であった。消失例 8 例のうち 5 例は本剤投与途中で菌交代がみられ、このうち 3 例は本剤投与を続行して減少した。

③ 副作用は下痢、嘔気がそれぞれ 1 例ずつで、嘔気を訴えた例は 5 日間投与して本剤を中止した。

④ 一般臨床検査所見で特記すべき異常を認めていない。

以上の結果から Sulbactam/Cefoperazone は重症の慢性呼吸器疾患の感染合併例に対し充分有用であった。

文 献

- 1) MASHIMO, K. & O. KUNII : Clinical trials with cefoperazone in the field of internal medicine

- in Japan. Clin. Therapeutics 3: special issue, 159, 1980
- 2) FU, K. P. & H. C. NEU: Synergistic activity of cefoperazone in combination with β -lactamase inhibitors. J. Antimicrobial Chemotherapy 7: 287~292, 1981
 - 3) LABLA, R.; V. LELIEVRE & J. PEDUZZI: Inhibition kinetics of three R-factor-mediated β -lactamases by a new β -lactam sulfone (CP-45,899). Biochim. Biophys. Acta 611: 351~357, 1980
 - 4) YU, P. K. W. & J. A. WASHINGTON II: Bactericidal activity of cefoperazone with CP-45,899 against large inocula of β -lactamase-producing *Haemophilus influenzae*. Antimicrob. Agents Chemother. 20: 63~65, 1981
 - 5) 松本慶蔵, 他: 呼吸器感染症を中心とするcefoperazone (T-1551) の臨床応用に関する基礎的・臨床的研究. Chemotherapy 28 (S-6): 545~566, 1980

CLINICAL STUDY ON SULBACTAM/CEFOPERAZONE IN PULMONARY AND RESPIRATORY INFECTIONS COMBINED WITH CHRONIC RESPIRATORY DISEASE

HIDETO THURUTANI and HITOSHI NAGANO

Department of Internal Medicine, National Minami Fukuoka Chest Hospital

Sulbactam, a new β -lactamase inhibitor and cefoperazone combination (SBT/CPZ) was administered to 20 cases of RTI patients. SBT/CPZ was administered 1~4g twice a day by drip infusion for 5~47 days. Clinical efficacy was excellent in 4, good in 7, poor in 5, and no response in 4 patients, and overall clinical efficacy rate was 55%. Causative organisms were isolated in 15 patients out of 20 patients. Bacteriological effects were obtained in 8 patients. Diarrhea and nausea were noted in each one patient and elevation of Al-P was noted in 2 patients.