

Sulbactam/Cefoperazone に関する基礎的・臨床的研究

松本 慶蔵・野口 行雄・田口 幹雄・永武 毅・隆杉 正和
坂本 翊・吉田 俊昭・力富 直人・渡辺貴和雄

長崎大学熱帯医学研究所内科

β -ラクタマーゼ阻害剤 Sulbactam と Cefoperazone の 1 : 1 の合剤に関する研究を行った。慢性気道感染症の病原菌の *B. catarrhalis* 47 株の MIC 分布 (10^6 cfu/ml 接種) は Sulbactam 0.2 ~ > 100 μ g/ml, Cefoperazone 0.05 ~ 3.12 μ g/ml に対し, 本合剤では 0.013 ~ 0.78 μ g/ml と抗菌力の増強が認められた。一方, 非病原性 *Neisseria* 105 株の MIC 分布 (10^6 cfu/ml 接種) は Sulbactam 0.39 ~ > 100 μ g/ml, Cefoperazone 0.025 ~ 6.25 μ g/ml に対し, 本合剤では 0.006 ~ 1.56 μ g/ml と *B. catarrhalis* 程には抗菌力の改善は認められなかった。慢性細気管支炎の 2 例で本合剤の血清中濃度と喀痰中濃度の測定を行った。喀痰中移行率は Sulbactam (1 例のみ測定可) で 1.6%, CPZ で 1.9 ~ 3.0% であった。両剤とも気管支分泌型と推測された。

急性肺炎 1 例, 慢性気管支炎 4 例, 気管支拡張症 1 例, 慢性細気管支炎 3 例, 急性腎盂腎炎 1 例に本合剤 1 回 0.5 ~ 2 g, 1 日 1 ~ 2 回, 3 ~ 10 日間の点滴静注を行い, 全例除菌され, 臨床的に有効以上の成績を得た。起炎菌は *S. pneumoniae* 2 例, *H. influenzae* 5 例, *B. catarrhalis* 1 例, *M. Morganii* 1 例であった。*B. catarrhalis* は β -ラクタマーゼ産生菌で, β -ラクタマーゼ非抵抗性ペニシリンの投与で無効であったが, 本合剤の投与で有効であった症例である。副作用は投与中止後無処置で改善した下痢を 1 例に認めた。compromised host における β -ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌感染症にも投与し得ると思われた。

近年の目覚ましい化学療法の発達は, 著しい感染症の変貌をもたらした。即ち, 呼吸器感染症にあっては, 肺炎球菌, 黄色ブドウ球菌などグラム陽性球菌感染症の占める割合が次第に少なくなり, グラム陽性桿菌感染症の此める割合が大きくなってきた。特に compromised host における末期感染症においては多剤耐性のグラム陰性桿菌による感染症が重要となっている。

1981 年末から 1982 年初めにかけて, いわゆる第三世代のセフェム剤が一般臨床の場で用いられるようになり, 本合剤 Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ) の一方の成分である Cefoperazone (CPZ) もこの第三世代の抗生物質群に属している。ようやくその使用が始まったばかりであるが, 投与抗生物質によって大きく左右される起炎菌の変化の動向は今後更に注目されることである。本研究は, β -ラクタマーゼ阻害剤の Sulbactam (SBT) と CPZ の 1 : 1 の合剤に関する研究であるが, 本合剤研究の意義は, 本剤が前述のように今後も益々増加するであろう compromised host におけるグラム陰性菌感染症就中 β -ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌感染症の治療にいかなる地位を占めるかを明らかにすることにある。こうした意味で, 私共は本合剤に関する研究を行い, 新知

見を得たので報告する。

I. 実験材料および方法

1) 抗菌力

主として慢性気道感染症の患者の喀痰から定量培養法で $\geq 10^7$ cfu/ml に分離され, 病原性の裏付けのある *Br-anhamella catarrhalis*¹⁾²⁾ 47 株を日本化学療法学会標準法に準じて 10^6 cfu/ml の菌液 1 白金耳接種で MIC を測定した。対照として非病原性 *Neisseria* 105 株の MIC も測定した。

β -ラクタマーゼ産生試験は産生試験用ディスク (Marion Scientific Co.) を用いて定性的に行った。

2) 血清中および喀痰中濃度測定

Table 1 に示す症例 6 および症例 7 において本剤の点滴静注投与後の血清中濃度と喀痰中濃度を bioassay で測定した。喀痰は 20% N-アセチルシステインを 1/5 量加え, 振盪ミキサーでホモジナイズしてから測定した。本剤は合剤であるので, SBT については β -ラクタマーゼ産生かつ CPZ 高度耐性の *E. coli* 603 株の 37°C 18 時間培養液 (BHI broth) の 9 倍希釈液を検定菌とし, BHI 寒天培地に CPZ を加え, その濃度が単独で検定菌の発育を阻止しない濃度の 150 μ g/ml となるように加えた。検

体中の SBT と培地中の CPZ の相乗効果で検定菌の発育が阻止される。平板培地でカップ法によって、28°C 24 時間培養で測定した。標準曲線は SBT の pH7.0 PBS 希釈系列で作製した。

一方、CPZ については *M. luteus* ATCC 9341 株の 28°C 48 時間培養液 (BHI broth) を検定菌とし、Antibiotic medium No. 1 を培地とするカップ法で、28°C 24 時間培養で測定した。標準曲線は CPZ の pH7.0 PBS 希釈系列で作製した。いずれも濃度は阻止円径から最小自乗法により計算で求めた。

3) 臨床的検討

Table 1 に示す呼吸器感染症延べ 9 例、尿路感染症 1 例の計 10 例に本剤の投与を行い、細菌学的効果、臨床的効果、副作用の検討を行った。呼吸器感染症の内訳は急性肺炎 1 例、慢性気管支炎 4 例、気管支拡張症 1 例、慢性細気管支炎 (びまん性汎細気管支炎) 3 例である。起炎菌決定法は喀痰・尿の細菌定量培養法による。投与法は点滴静注投与とし、1 回 0.5g ~ 2g、1 日 1 ~ 2 回投与とした。臨床効果の判定は、著効、有効、やや有効、無効とし、既報³⁾の判定基準に即して行った。本剤の投与前後の臨床症状、理学的所見、血液生化学的検査、検尿などを行い、副作用の有無をチェックした。

II. 結 果

1) 抗菌力

Fig. 1 に *B. catarrhalis* 47 株と、非病原性 *Neisseria*

105 株の 10^6 cfu/ml 菌液の 1 白金耳接種における MIC 成績を示した。即ち、*B. catarrhalis* においては SBT の MIC は $0.2 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、CPZ の MIC は $0.05 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布した。SBT と CPZ の 1 : 1 の本合剤の MIC は $0.013 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布し、著明な抗菌力の増強が認められた。他の坑生物質の抗菌力と比較すると、抗菌力のよい順に LMOX, CMX, CTX, SBT/CPZ, CTT, CFX, CMZ, CTM, CXM, CPZ, CER, CEZ, SBT, CEX であった。

一方、*Neisseria* においては SBT の MIC は $0.39 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、CPZ の MIC は $0.025 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布した。本合剤の MIC は $0.006 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布したが、MIC の改善は 1 段階希釈程度であった。

Fig. 2 に *B. catarrhalis* 25 株の CPZ 単独と SBT との合剤による MIC の改善の成績を示したが、 β -ラクタマーゼ産生菌の方が非産生菌よりも MIC の改善がよい傾向にあった。対照とした AMPC とクラブラン酸 (CV A) との合剤の 21 株の成績では、 β -ラクタマーゼ産生菌の方は MIC が改善したが、非産生菌では MIC の改善を示さなかったものが 9 株中 7 株あった。

2) 血清中濃度および喀痰中濃度成績

Fig. 3 に症例 6 の血清中濃度と喀痰中濃度を示した。本剤 2g (SBT 1g, CPZ 1g) の 1 時間点滴静注投与時の血清中ピーク濃度は CPZ で $143 \mu\text{g/ml}$, SBT で $47 \mu\text{g/ml}$ でそれぞれ点滴終了直後であった。また喀痰

Table 1 Clinical results of Sulbactam Cefoperazone

No.	Case	Age	Sex	B.W.	Diagnosls	Causative organism	Dosage	Clinical effect	Side effect
1	Y.D.	22y.o.	Female	42kg	Acute pneumonia	<i>H. influenzae</i> 1×10^7 ml \rightarrow (-)	1g \times 2 \times 3days	excellent	Diarrhea
2	H.O.	70y.o.	Female	56kg	Chronic bronchitis (Bronchial asthma)	Mixed infection	1g \times 1 \times 5days	good	(-)
3	T.M.	77y.o.	Female	45kg	Chronic bronchitis (Ishemic heart disease)	<i>H. influenzae</i> 5×10^8 ml \rightarrow (-)	1g \times 2 \times 8days	good	(-)
4	C.K.	80y.o.	Female	39kg	Chronic bronchitis (Chronic hepatitis)	<i>S. pneumoniae</i> 2×10^8 ml \rightarrow (-)	1g \times 2 \times 5days	good	(-)
5	Y.K.	74y.o.	Male	49kg	Chronic bronchitis (Chronic pulmonary emphysema) (Diabetes mellitus)	<i>H. influenzae</i> 2×10^9 ml \rightarrow (-)	1g \times 2 \times 7days	good	(-)
6	H.F.	32y.o.	Male	51kg	Bronchiectasis of RML	<i>S. pneumoniae</i> 2×10^7 ml \rightarrow (-)	1g \times 2 \times 5days	good	(-)
7	H.T.	67y.o.	Male	67kg	Chronic bronchiolitis	<i>H. influenzae</i> 3×10^7 ml \rightarrow (-)	1g \times 2 \times 10days	good	(-)
8	H.T.	67y.o.	Male	67kg	Chronic bronchiolitis	<i>B. catarrhalis</i> 7×10^8 ml \rightarrow (-)	0.5g \times 2 \times 7days	good	(-)
9	T.F.	78y.o.	Male	44kg	Chronic bronchiolitis	<i>H. influenzae</i> 2×10^8 ml \rightarrow (-)	2g \times 2 \times 7days	good	(-)
10	Y.E.	62y.o.	Female	43kg	Acute pyelonephritis (Malignant thymoma)	<i>M. morgani</i> 7×10^8 ml \rightarrow (-)	1g \times 1 \times 5days	good	(-)

Fig. 1 MICs against *Branhamella catarrhalis* and *Neisseria* species

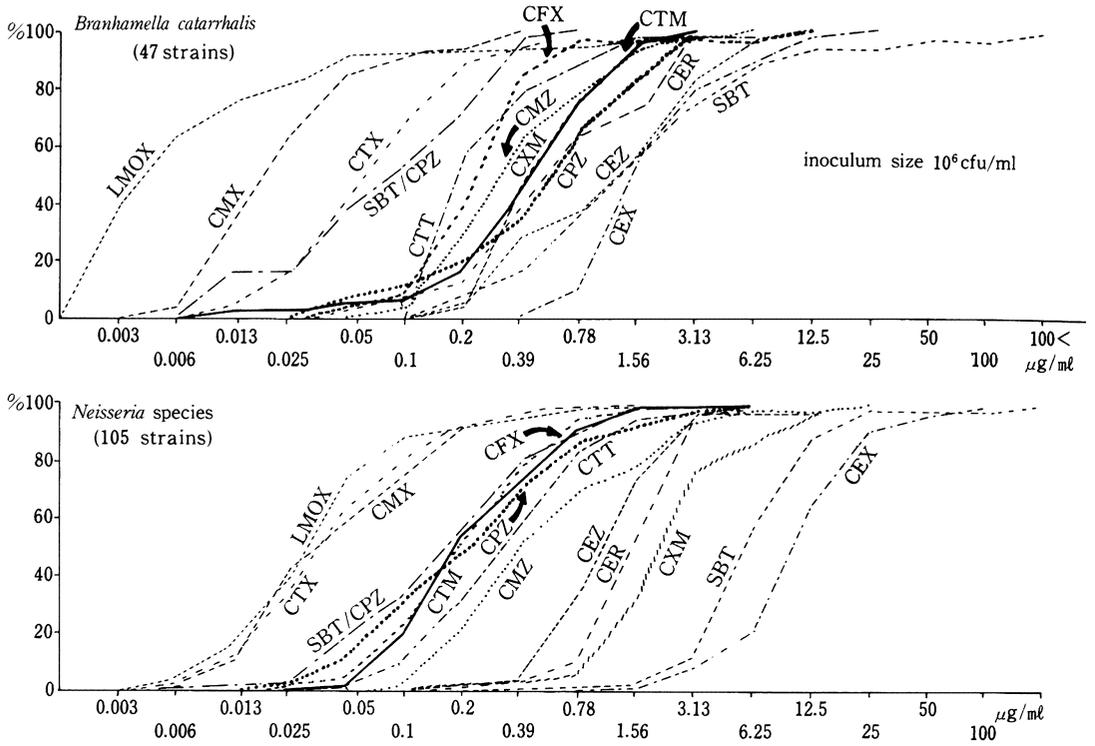


Fig. 2 MICs of Sulbactam/Cefoperazone and CVA/AMPC against *Branhamella catarrhalis*

① MICs of SBT/CPZ

② MICs of CVA/AMPC

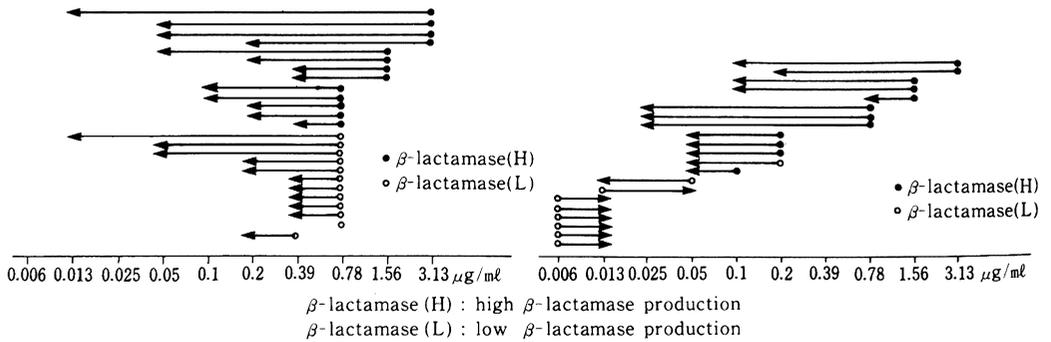
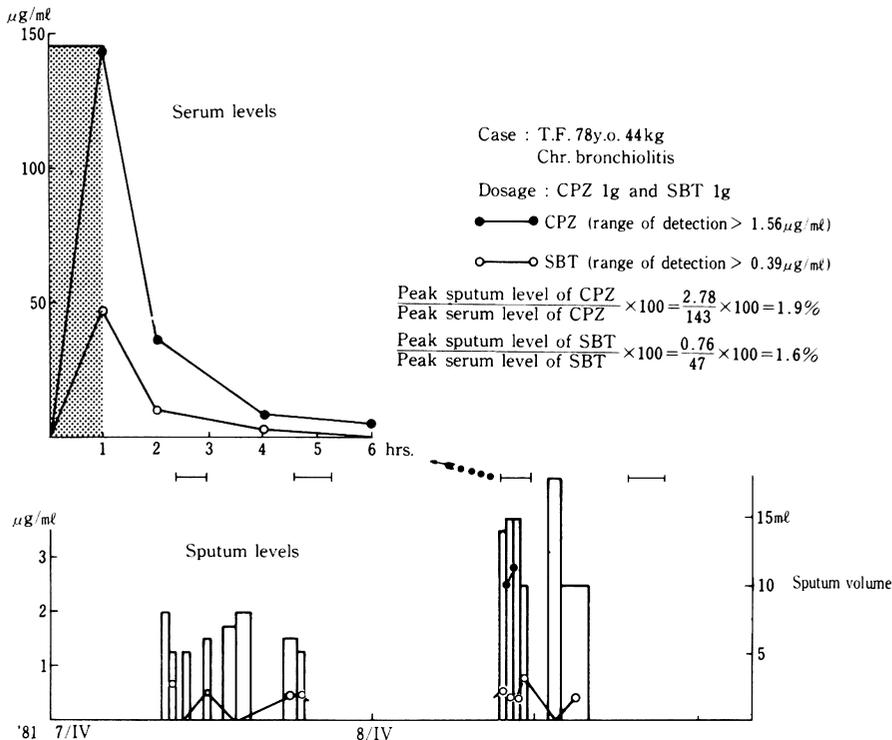


Fig. 3 Serum and sputum concentrations of Sulbactam/Cefoperazone in case No. 6



中ピーク濃度はCPZで2.8 µg/ml, SBTで0.76 µg/mlであった。喀痰中移行率を(ピーク喀痰中濃度) ÷ (ピーク血清中濃度) × 100として計算するとCPZの移行率は1.9%, SBTの移行率は1.6%となった。

Fig. 4に症例7の血清中濃度と喀痰中濃度を示した。本剤1gの1時間点滴静注投与時の血清中ピーク濃度はCPZで128 µg/ml, SBTで80 µg/mlでそれぞれ点滴終了直後であった。また喀痰中ピーク濃度はCPZで3.8 µg/mlであったが, SBTは検出限界以下であった。CPZの喀痰中移行率は3.0%となった。なお, 測定感度はCPZで1.56 µg/ml以上, SBTで0.39 µg/ml以上であった。

3) 臨床成績

本合剤投与症例一覧表をTable 1に示した。起炎菌は慢性気管支炎の1例(第2症例)を除き9例で明らかで、*Streptococcus pneumoniae* 2例、*Hemophilus influenzae* 5例、*B. catarrhalis* 1例、*Morganella morganii* 1例であった。全例著効または有効の臨床効果を得ることができた。細菌学的にも起炎菌を全て除菌することができた。

症例8は症例7と同一症例であるがβ-ラクタマーゼ産

生菌であった*B. catarrhalis*感染の慢性細気管支炎の症例である。昭和49年末頃から咳嗽、膿性喀痰、労作時呼吸困難があり昭和53年6月7日より入院中であった。経過表をFig. 5に示したが、昭和56年5月末から喀痰中に*B. catarrhalis*が出現し、徐々に菌数が増加するとともに喀痰量も増え、そこでβ-ラクタマーゼ非抵抗性の新ペニシリン剤を投与したが、自覚症状の改善がなかったため(その後菌数が一時的に減少したが、再増加していることが判明した)、本剤の投与に切りかえた。起炎菌の*B. catarrhalis*は最初はβ-ラクタマーゼ非産生菌であったが、その後β-ラクタマーゼ産生菌となったことが後に明らかとなった。*B. catarrhalis*に対する抗菌力は新ペニシリン剤、CPZよりも本合剤が特に優れていることが明確であった。本合剤1回0.5g 1日2回の点滴静注投与で速やかに*B. catarrhalis*が喀痰中から消失し、喀痰量の減少を伴い、咳、呼吸困難などの自覚症状の改善が認められた。

なお、Table 2に各症例の起炎菌のMIC成績を示した。MICは0.025~0.78 µg/mlの間で本剤は優れた抗菌力を示していた。

Table 3に本剤投与前後の臨床検査成績を示した。本

Fig. 4 Serum and sputum concentrations of Sulbactam/Cefoperazone in case No. 7

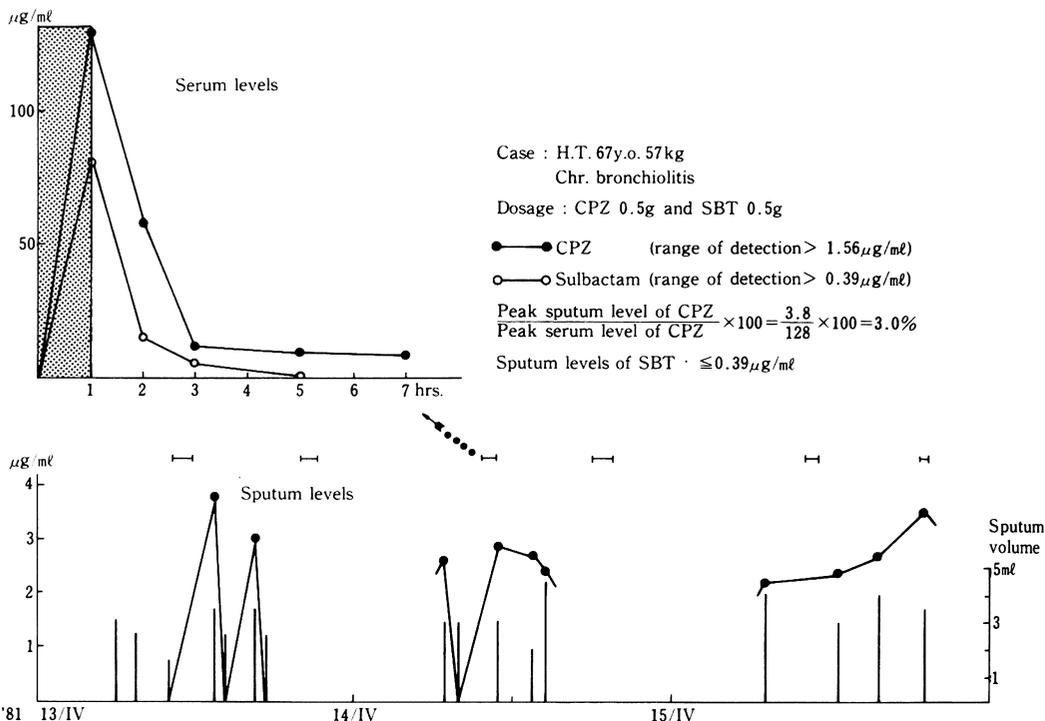


Fig. 5 Clinical course of case No. 8

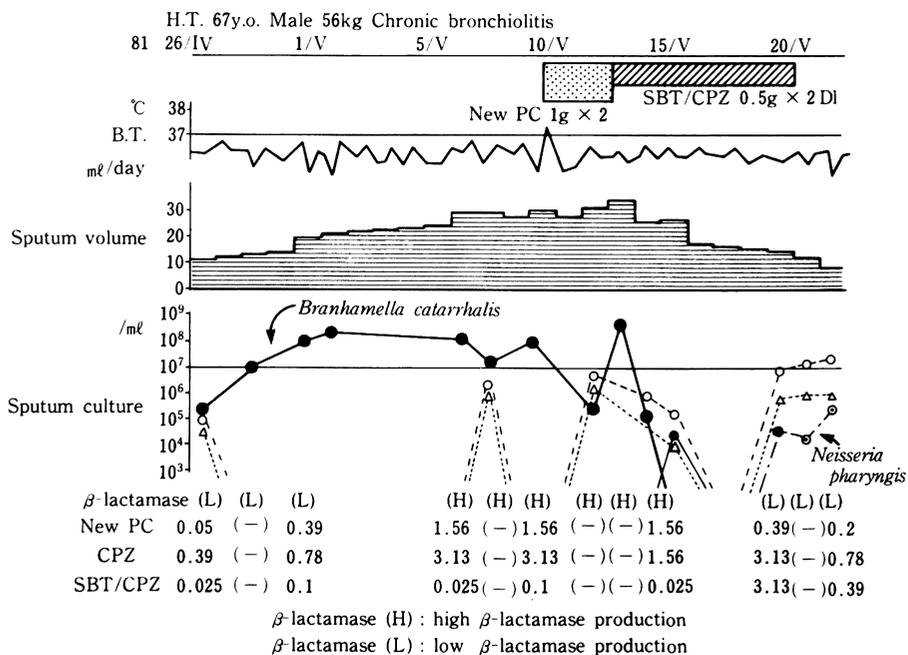


Table 2 MICs of Sulbavtam/Cefoperazone against causative organisms

No. Case	Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		CPZ	SBT	SBT/CPZ
3	T. M. <i>H. influenzae</i>	0.39	25	0.78
5	Y. K. <i>H. influenzae</i>	1.56	50	0.78
6	H. F. <i>S. pneumoniae</i>	>0.1	25	>0.1
8	H. T. <i>B. catarrhalis</i>	1.56	50	0.025
10	Y. E. <i>M. morgani</i>	1.56	50	0.78

剤投与後に検査値異常を来したものはなかった。

副作用の訴えのあったのは症例1の水様下痢であったが、本合剤投与中止後速やかに改善をみた。副作用の下痢の病因は不明であった。

Ⅲ. 考 察

私共は本合剤 SBT/CPZ の一方の成分である CPZ について既に詳細な研究を行い報告⁴⁾している。その研究成績の要点は以下の如くである。

1) *in vitro* 抗菌力における特長は、呼吸器感染症の四大起炎菌 *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* をはじめ *E. coli*, *Enterobacter* species などのグラム陰性桿菌に対しても、臨床的に用いられ得る抗菌力を有している。

2) *in vitro* 抗菌力および臨床効果からみて *P. aeruginosa* に対して抗菌力を有する broad spectrum 抗生物質で、呼吸器病原菌に対する all-round な抗菌力を持つ。

3) *S. pneumoniae* と *H. influenzae* が起炎菌の場合に $0.5\text{g} \times 2/\text{day}$ の点滴静注、*P. aeruginosa* の場合に $3.0\text{g} \times 2/\text{day}$ の点滴静注で優れた臨床効果が得られた。

4) β -ラクタマーゼ抵抗性が必ずしも強くない可能性が示唆された。

即ち、 β -ラクタマーゼ抵抗性が必ずしも強くない可能性はあるものの、呼吸器感染症の治療にはそれ程重大な問題は今の時点ではなかったということである。緒言でも述べたごとく、CPZ は1982年に一般臨床に用いられるようになったばかりであり、本研究の意義は将来起こるであろう起炎菌の変貌・耐性化に向けて、ほとんどの耐性菌の主たる耐性機構である β -ラクタマーゼ産生による耐性菌による感染症に対する本合剤の効果を臨床的に評価することである。呼吸器感染症の起炎菌がどのように変貌していくかは今後明らかになっていくことであるが、私共はその一つの現われとしての β -ラクタマーゼ産生⁵⁾ および非産生⁶⁾ の ABPC 耐性 *H. influenzae* と β -

ラクタマーゼ産生の *B. catarrhalis*¹⁾²⁾ に注目している。ABPC 耐性 *H. influenzae* は CPZ に ABPC 感受性 *H. influenzae* と同等の感受性⁴⁾があるので、本研究では *B. catarrhalis* に対する抗菌力について検討を行った。その結果は、 10^6 cfu/ml 接種における抗菌力の増強という結果を導いた。本合剤は CPZ よりも 2~3 管 (4~8 倍) 優れた抗菌力を有し、LMOX より 2 管 (4 倍)、CMX より 1 管 (2 倍) の開きはあるものの CTX とほぼ同等の抗菌力を示している。このことは CPZ の β -ラクタマーゼに対する不安定性を補うものとして特筆されることである。 10^6 cfu/ml 接種時の MIC 成績は臨床的效果との相関が強い⁷⁾ので、特に意義があるものと思われる。

ところで、私共は呼吸器感染症の抗生物質治療において各抗生物質の喀痰中移行率を報告⁸⁾して来た。この移行率は各抗生物質の呼吸器における“臓器移行性”を比較するうえで重要な役割を負っているが、一方では抗生物質の肺における分泌部位⁹⁾を推定する手段にもなりうることを私共は明らかにしてきた。即ち、抗生物質の気管支内注入法による吸収実験を通して、アミノ配糖体剤が主として肺胞、 β -ラクタム剤が主として気管支から吸収されることを初めて明らかにし、この実験成績を踏まえて、 β -ラクタム剤は慢性気道感染症に対して喀痰中移行率は低いものの臨床効果が優れていること、およびアミノ配糖体制は慢性気道感染症に対して喀痰中移行率が高いものの臨床効果と必ずしも一致しない点を考慮すると肺における抗生物質の吸収部位と分泌部位が同一であると推察された。CPZ の喀痰中移行率は、既報⁴⁾においては 0.196~1.36%、本研究の成績では 1.9~3.0% であり、SBT の喀痰中移行率は 1 例のみ測定可能で 1.6% であった。両剤の移行率は、従来の私共の報告⁸⁾して来た β -ラクタム剤の喀痰中移行率と近似し、両剤とも気管支分泌型であることを推測させ得る。両剤の分泌部位が同一で、気管支分泌型と推測し得ることは、とりもなおさず β -ラクタマーゼ産生菌による気道感染症に特に有効であることを示唆するものである。即ち、病原菌が増殖している気道病巣に両剤が同じところから分泌され得ることを意味し、 β -ラクタマーゼの酵素活性が阻害され、CPZ が病原菌のペニシリン結合蛋白に作用することになり、有効性が期待されることとなる。しかしながら、臨床的にこのことを明白にし得る成績が得られたのは 1 例のみ (第 8 症例、*B. catarrhalis* 感染症)で、*in vitro* 抗菌力の成績を反映するものであった。その他の呼吸器感染症の起炎菌は *S. pneumoniae* もしくは *H. influen-*

Table 3 Laboratory findings

No. Case	RBC		Hb		WBC		CRP		ESR(1)		GOT		GPT		Al-p		Urine protein	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1 Y.D.	451	435	12.4	12.3	10,150	5,200	2+	-	59	23	13	12	6	9	182	161	-	-
2 H.O.	501	485	14.4	14.1	6,900	6,200	±	-	30	16	15	20	11	12	160	197	-	-
3 T.M.	303	317	11.1	10.2	7,000	6,200	NT	NT	25	10	26	31	11	13	9.8	6.8	-	-
4 C.K.	331	332	10.5	10.4	6,100	6,600	+	-	36	18	55	48	22	24	6.4	6.2	-	-
5 Y.K.	399	376	10.4	9.9	4,400	4,600	+	+	96	NT	28	21	12	15	211	190	-	-
6 H.F.	526	478	17.2	16.8	6,500	5,400	NT	NT	2	1	32	NT	53	NT	5.7	NT	-	-
7 H.T.	522	558	14.3	14.9	11,300	4,800	4+	-	53	7	13	21	9	14	150	156	-	-
8 H.T.	529	551	13.9	14.9	11,500	5,000	5+	+	48	50	15	16	10	8	141	135	-	-
9 T.F.	394	378	11.7	11.5	8,600	6,800	3+	+	58	53	9	23	9	11	162	157	-	-
10 Y.E.	354	332	12.5	11.5	11,600	11,300	NT	NT	22	30	14	14	13	14	124	130	+	-

zaeであり、CPZの0.5g×2/dayの点滴静注で十分な臨床効果をもたらすことが既に明らかにされており、結果的にはこのことを再確認したことになった。各起炎菌の本合剤のMIC成績は0.025~0.78μg/mlであったが、各気道病巣あるいは尿路で少なくともこのMIC値以上の本合剤の濃度が得られていると推測される。

本合剤の目標細菌はβ-ラクタマーゼ産生菌であり、呼吸器感染症においてはcompromised hostにおける末期感染症の病原菌としてβ-ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌による感染症が主たる対象疾患となると思われる。しかし、かかる重症疾患に対して評価の定まっていない研究段階の薬剤を投与することはいささか問題があり、私共は“通常の”慢性気道感染症を主たる対象に本合剤の投与を行って、1例のみであったがかかる重症疾患に対しても用いられ得る可能性を示唆する成績を得た。今後このような重症患者に注意深く投与して、本合剤の評価が定まり、真の有効性を確立したいと考えているが、これまでの私共の経験から推測し、かかる重症呼吸器感染症例に高い有用性が期待しうる優れた薬物と思われる。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 永武 毅, 渡辺貴和雄: *Branhamella catarrhalis* 性慢性呼吸器感染症。日本医事新報 No. 2961: 31~40, 1981
- 2) 永武 毅, 松本慶蔵, 野口行雄: プランハメラ・カタラーリス性慢性呼吸器感染症。臨床成人病11: 591~595, 1981
- 3) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫, 今岡 誠, 中島康雄, 渡辺貴和雄, 荒井澄夫, 木村久雄, 西岡きよ, 本田一陽: cefatrizineに関する基礎的・臨床的研究——インフルエンザ菌およびインフルエンザ菌呼吸器感染症を中心に——。Chemotherapy

24: 1800~1806, 1976

- 4) 松本慶蔵, 穴戸春美, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 井手政利, 玉置公利, 渡辺貴和雄, 林 雅人, 高杉良吉, 横山紘一, 木村久男: 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): 545~568, 1980
- 5) 穴戸春美, 高橋 淳, 松本慶蔵, 渡辺貴和雄: β-lactamase産生Ampicillin耐性インフルエンザ菌による慢性呼吸器感染症——その臨床細菌学的解析と化学療法——。臨床成人病11: 1791~1802, 1981
- 6) 穴戸春美, 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 高橋淳: 非β-lactamase産生Ampicillin耐性インフルエンザ菌性呼吸器感染症——Ampicillin耐性インフルエンザ菌感染症の現況と今後の対策に関する考察——。臨床成人病10: 1195~1200, 1980
- 7) 松本慶蔵, 他 (39施設): 細菌性肺炎及び肺化膿症を対象とするCefotiam (SCE-963)の臨床評価——Cefazolinを対象とする二重盲検比較試験——。Chemotherapy 27 (S-3): 399~421, 1979
- 8) MATSUMOTO, K. & Y. UZUKA: Concentrations of antibiotics in bronchiolar secretions of the patients with chronic respiratory infections. Chemotherapy (New York) 4: 73~78, 1976
- 9) 野口行雄: 抗生物質の気管支・肺胞系における吸収に関する研究。Chemotherapy 30: 425~436, 1982

CLINICAL AND LABORATORY STUDIES
ON SULBACTAM/CEFOPERAZONE

KEIZO MATSUMOTO, YUKIO NOGUCHI, MIKIO TAGUCHI,
TSUYOSHI NAGATAKÉ, MASAKAZU TAKASUGI, TASUKU SAKAMOTO,
TOSHIAKI YOSHIDA, NAOTO RIKITOMI, KIWAO WATANABE
Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

MICs of cefoperazone, alone and combination with the β -lactamase inhibitor sulbactam, was tested against inocula 10^6 colony-forming units of respiratory pathogenic *Branhamella catarrhalis* per ml. Of 47 strains tested, all strains required 0.05 ~ 3.13 μg of cefoperazone per ml and 0.1 ~ > 100 μg of sulbactam per ml for growth inhibition. Synergy occurred with the combination of sulbactam and cefoperazone and the growth of all strains was inhibited by the presence of 0.013 ~ 0.78 μg of the mixture per ml.

Serum and sputum concentrations were measured in two patients with chronic bronchiolitis and the sputum excretion rate (= peak sputum concentration \div peak serum concentration \times 100%) was calculated. The sputum excretion rate of cefoperazone was 1.9 ~ 3.0% and that of sulbactam was 1.6%, and from these results we suspected that both intravenous cefoperazone and sulbactam were excreted through the bronchi.

Nine patients with respiratory infections and a patients with renal infection were treated with sulbactam/cefoperazone intravenously. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis* and *M. morgani* were disappeared from these patients and they were all improved. Watery diarrhea developed in one female patient with pneumonia, but subsided with no therapy.