

Sulbactam/Cefoperazone 合剤の臨床効果について

橋本伊久雄・沢田 康夫・中村 孝・三上 二郎

天使病院外科

斉藤美知子・戸次 英一

天使病院内科

吉本 正典・西代 博之・中西 昌美・葛西 洋一

北海道大学第一外科

β -lactamase に対する不活化剤 Sulbactam (SBT) と第三世代の cephem 系抗生剤 Cefoperazone (CPZ) の 1 : 1 の合剤 Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ) を用い以下の成績を得た。

胆道系感染症 8 例, 急性腹膜炎 10 例, 急性虫垂炎 2 例, 皮膚および軟部組織感染症 11 例, 計 31 例の臨床効果は著効 8 例, 有効 20 例, やや有効 3 例で有効率は 90.3% であった。

病巣より分離された分離菌は 15 例より 20 株を得たが, 5 例は複数菌感染であった。

全例において副作用は認められず, 本剤によると思われる臨床検査値の異常も認めなかった。また本剤投与前に肝機能の低下を示した症例でも, 悪化を示すことなく, 安全に使用が可能であった。

以上のことより SBT/CPZ は, 外科および内科領域の感染症, 特に胆嚢炎, 腹膜炎等に対して安全性, 有効性において有用であると考えられた。

Sulbactam/Cefoperazone は Cefoperazone (CPZ) と β -lactamase inhibitor である sodium sulbactam (SBT) の 1 : 1 の配合剤である。それぞれの構造式を Fig. 1, 2 に示す。

Fig. 1 Chemical structure of sodium cefoperazone

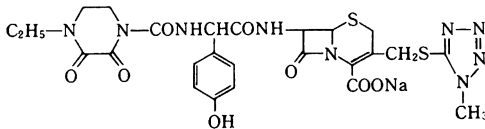
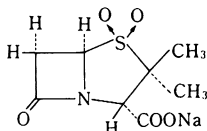


Fig. 2 Chemical structure of sodium sulbactam



Sulbactam は 1977 年米国 Pfizer 社 Groton 中央研究所で開発され, それ自身はごく少数の菌を除いては抗菌力は弱く^{1,2,3,4}, 単独で抗生剤としての有効性は少ないが; 各種細菌の産生する penicillinase 型 β -lactamase を強く, Cephalosporinase 型 β -lactamase を中等度に不可逆的に不活性化作用を有する^{1,5,6}。また安全性も高く, 非

常に安定な物質であることから注射剤としての使用が可能であり, Cefoperazone と併用することにより, Penicillinase 型 β -lactamase で若干加水分解されるという Cefoperazone の唯一の欠点を補い, その抗菌力を増強することができる^{1,7,8}。

そこで著者らは, 本剤を用いて若干の感染症の治療を行いその起炎菌の検索を行った。これらの成績を検討して若干の興味ある知見を得たので報告する。

研究方法

1. 対象症例

症例は 1981 年 1 月より 1982 年 1 月までの 1 年 1 ヶ月間に天使病院外科および内科にて治療をおこなった 31 例を対象とした。うち外来患者は 4 例, 入院患者は 27 例である。年齢は 7 才より 78 才まで, 男性 16 名, 女性 15 名である。疾患別では急性および亜急性の胆嚢・胆管炎 8 例(胆石症 6 例, 臍頭および胆嚢癌各 1 例), 急性腹膜炎 10 例(急性虫垂炎 7 例, 胃潰瘍による胃切除後 2 例, 腸閉塞症 1 例,)皮膚および軟部組織感染症 11 例(外来 2 例, 入院 9 例), および外来にて治療し, 手術をおこなわなかった急性虫垂炎 2 例である。

2. 臨床効果の判定

治療効果の判定は, 自覚, 他覚症状を主体にして, 著効, 有効, やや有効, 無効の 4 区分とし, 各々次の基準によった。

著効 (Excellent) : 投与 3 日以内に自覚症状およ

び他覚症状の消失したものの。菌検査にて起炎菌の消失したものの。

有効 (Good) : 4~5日以内に症状の半数以上が消滅または軽快したもの。菌検査にて起炎菌の消失または減少著明のもの。

やや有効 (Fair) : 6~7日以内に症状の一部が消滅または軽快したもの。起炎菌が減少したもの。

無効 (Poor) : 7日以上経過しても症状が改善しないか悪化したもの。起炎菌の減少しないもの。

3. 起炎菌の検索ならびに MIC の測定

感染病巣より採取した膿汁、膿性腹水、胆汁、膿性浸出液等を嫌気ポーターにて、台糖ファイザー株式会社、生化学研究所に送付し、菌の分離同定および各菌株の SBT, CPZ, SBT/CPZ の MIC を日本化学療法学会標準法により測定した⁹⁾。一部の菌の分離同定および MIC の測定は天使病院検査室にてもおこなったが、常在菌と考えられ、かつ菌数の少ないものを除外して起炎菌とした。

検討成績

1. 胆道感染症に対する検討

8症例についての結果を Table 1 に示した。8例中、女性7例、男性1例であるが、5例は急性例、他の3例は亜急性例で、症例2と症例7は胆嚢癌と癌性腹膜炎および臍頭癌例で他の6例は胆石症例であった。SBT/CPZ の投与法は1回1g、1日2回の点滴静注で、投与期間は5~10日間である。全例有効の成績を認め、副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認めなかった。胆汁の培養により起炎菌の判明したものは2例で、いずれも *E. coli* を得た。

以下若干の興味ある症例について略記する。

症例6. 日〇目〇、33才、女、体重59kg、昭和56年4月8日夜より右上腹部痛があり、超音波診断で胆石を発見され、4月9日 ABPC 1g 静注による治療を受けたが軽快せず、筋性防禦も著明となり、急性胆嚢炎として4月10日入院した。肝機能は GOT 150, GPT 111, Al-p 15.5, Total bilirubin 1.1mg/dl, BUN 25.0 と低下していたが、SBT/CPZ 1g、1日2回の点滴静注治療を10日間施行した。4日後症状は軽快し有効と判定したが、肝機能も順調に回復し GOT 72, GPT 44, Al-p 11.2, Total bilirubin 0.6 となったので4月20日胆嚢摘出術を施行した。胆嚢管は結石により閉塞し、中等度の胆嚢壁の炎症を認めた。起炎菌は胆汁培養陰性で不明であった。

症例7. 竹〇ト〇、38才、女、体重55.5kg、昭和56年1月初旬より黄疸が現れ、1月7日内科入院。CET 4g

点滴静注による治療を施行しながら精査し、外科的黄疸と判明、1月22日外科に転科した。CTM 1g、1日2回の点滴静注を施行し、経皮胆管造影により総胆管下部の狭窄を認め、経皮胆管ドレナージを施行、さらに1月28日胆嚢瘻による胆汁瘻を作製した。CTM による治療中、胆汁培養にて *Pseudomonas aeruginosa* を認めたので SBPC 10g、1日2回の治療に変更、胆管炎は軽快していたが、3月初旬再び悪化し CMZ 2g 点滴静注、TOB 120mg 筋注の併用に変更、一部軽快したが、3月24日再び悪化のため SBT/CPZ 1g、1日2回の点滴静注10日間に変更した。この時点では胆汁中に菌は証明されなかった。2日で下熱し、4日にて胆汁も清澄となり、有効と判定したが、肝転移を有する臍頭部癌で、癌性腹膜炎を併発しており根治手術不能であった。56年4月2日、胆嚢十二指腸吻合による胆汁瘻の内瘻化手術を施行した。2ヶ月後、原病により死亡までの経過は略良好であった。

2. 急性腹膜炎および虫垂炎に対する検討

Table 2 にこの結果を示す。症例9から14までの6例は急性虫垂炎に合併した種々の程度の限局性腹膜炎、症例15は回腸部の癒着による腸閉塞症に伴った汎発性腹膜炎、症例16、17は胃潰瘍による胃切除後の限局性腹膜炎、症例18は手術をおこなった急性虫垂炎兼限局性腹膜炎、症例19、20は外来において白血球数増多は比較的軽度であったが臨床症状著明で急性虫垂炎と診断し、手術をすすめたが、患者の都合により、手術を施行しなかった症例である。12例中、8例は男性、4例が女性、年齢は7才より78才、外来2例、入院10例であった。SBT/CPZ の投与量は全例1回1g、外来の2例は1日1回3日間静注、入院症例は、症例18のみ1日1回点滴静注、他の例は1日2回投与で3~8日間であった。臨床効果は著効6例、有効6例で、やや有効、無効例はなかった。起炎菌の判明したものは4例で、2例は *E. coli*、2例は *E. coli* と *K. pneumoniae* の混合感染であった。全例において副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常を認めなかった。

以下興味ある若干の症例について略記する。

症例15. 大〇か〇、78才、女、体重56kg、50年前、帝王切開分娩、20年前子宮筋腫にて子宮摘出術を受く。昭和56年12月10日頃より腹部膨満、便秘があり、内科医院に入院し CBPC 10g の点滴静注を5日間施行、浣腸等の処置をうけたが軽快せず、嘔気、嘔吐が頻回となり、12月15日、腸閉塞症として外科入院手術を施行した。開腹すると大量の混濁した腹水があり、回腸の中央部に癒着による狭窄があり、腸切除、端々吻合を施行し、ドレ

ナージをおこなった。腹水の培養により *E. coli* と *K. pneumoniae* を得たが、MIC は 10^8 、 10^6 cells/ml とともに SBT 単独 $25.0 \mu\text{g/ml}$ 、CPZ 単独 $0.09 \mu\text{g/ml}$ 、SBT/CPZ 合剤で $0.045 \mu\text{g/ml}$ をしめた。SBT/CPZ 1 g 1 日 2 回の点滴静注により腹膜炎の治療を 7 日間施行したが、3 日目で排液よりの菌の培養は陰性となり、4 日以下熱し、臨床症状も軽快し有効と判定した。

症例16. 中○誠○, 41才, 男, 体重51kg, 胃潰瘍にて昭和56年9月16日 Billroth-I 法で胃切除を施行した。術後、感染防止のため CBPC 1 回 5 g, 1 日 2 回の点滴静注を 4 日間おこなったが、 39°C におよぶ発熱が持続し、排液が混濁して来たので、CPZ 1 g 1 日 2 回に変更し 3 日間使用した。しかし排液が増量し下熱せぬため CPZ を 1 回 2 g に増量し 3 日間投与した。排液が膿性となったため、CPZ は無効と判定し、9月26日より8日間 SBT/CPZ 1 g 1 日 2 回点滴静注に変更した。3 日後下熱し、5 日にて排液は清澄となり、8 日にて排液停止しドレーンを抜去し得たので有効と判定した。

起炎菌は数回に亘り培養したが陰性のため不明である。

症例17. 大○利○, 64才, 男, 体重70kg, 昭和56年2月4日、胃潰瘍にて胃切除を施行した。術後 CBPC 5g, 1 日 2 回の点滴静注, 3 日目より AMK 100mg 1 日 2 回の筋注を併用していたが、2月11日よりドレーンからの排膿が現れ、2月12日より SBT/CPZ 1 g 1 日 2 回に変更、7 日間点滴静注にて投与した。3 日後排膿は著明に減少し、7 日にて停止し、著効と判定した。菌の培養は陰性のため起炎菌は不明である。

3. 皮膚および軟部組織感染症

Table 3 にこの結果を示した。症例21, 22は外来症例、症例23から31は入院症例である。症例23から25の3例は膿瘍および痔瘻症例であるが、症例26より31までの6例は閉塞性血栓性動脈炎および動脈硬化性動脈閉塞症による下肢の血行障害のための壊死または難治性潰瘍例である。11例中7例は男性、4例は女性であった。年齢は8才より70才であった。SBT/CPZ の投与方法は、1回 1 g, 1 日 1 回投与が3例、1回 1 g, 1 日 2 回投与が6例、1回 2 g, 1 日 2 回投与が1例で、1例は1回 1 g より 2 g に増量した。3例は静注にて投与したが他は点滴静注法によった。投与期間は3日より20日間であった。

臨床効果は11例中、著効2例、有効6例、やや有効3例で無効例はなかった。全例において副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。起炎菌の判明したものは9例であったが、そのうち3例は複数菌感染であった。

以下若干の興味ある症例について略記する。

症例26. 菅○ナ○, 70才, 女, 体重55kg, 5年前より脳動脈硬化症があり、入退院をくりかえしていたが、56年4月頃より右下肢のチアノーゼが現れ、次第に増強し4月中旬右下肢に巨大潰瘍を形成し、大量の膿汁排泄を認めた。4月20日、外科転科 CEZ 4 g, GM 120mg の併用により治療せるも効果なく、CPZ 2 g 1 日 2 回の点滴静注に変更した。しかし排膿減少せず無効であったので CPZ を中止し、SBT/CPZ 1 g 1 日 2 回に変更した。菌検索を膿汁培養によりおこなったが、*Streptococcus faecalis* と *Pseudomonas maltophilia* が検出された。

S. faecalis の MIC は 10^8 、 10^6 cells/ml とともに SBT 800.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上、CPZ 50.0 $\mu\text{g/ml}$ 、SBT/CPZ 100.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。*P. maltophilia* は SBT 800.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上、CPZ は 10^8 で 400.0 $\mu\text{g/ml}$ 、 10^6 では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ を示し、SBT/CPZ は 10^8 で 50.0 $\mu\text{g/ml}$ 、 10^6 で 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

SBT/CPZ 投与後、排膿はやや減少したが、下熱し、全身状態は著しく改善されたので臨床効果はやや有効とし、昭和56年5月8日、右大腿切断術を施行した。

術後 SBT/CPZ 2 g 1 日 2 回の点滴静注を行い、2 日以下熱し、経過は良好に見えたが、4 日目より排膿が現れ、起炎菌は同様であったが菌数の減少を認めたのでやや有効と判定した。患者は5月14日急性心不全を合併して死亡した。

症例31. 氏○俊○, 53才, 男, 体重70kg, 昭和56年11月22日、突然下半身麻痺とチアノーゼが現れ、11月24日入院した。肝機能の高度障害があり、GOT 1476, GPT 3152, 総 Bilirubin 1.6 mg/dl を認め、腹部大動脈は腎下部で閉塞し、両下肢の運動は全く不能であった。肝臓治療法にて肝機能はやや回復したが、両下腿脛骨筋の壊死が現われた。CET 4 g を 11 日間点滴静注、次いで CBPC 10 g を 32 日間使用、いずれも無効で 57 年 1 月 5 日より CMZ 4 g 点滴静注、GM 120 mg の筋注の併用により一時軽快したが再発し、1 月 16 日より 14 日間 CPZ 4 g の点滴静注を行い、一時軽快したが再び悪化し、1 月 29 日より 10 日間 SBT/CPZ 2 g 1 日 2 回の点滴静注を施行した。1 月 25 日の肝機能は GOT 142, GPT 303, Al-p 9.4, 総 Bilirubin 0.9 mg/dl と回復していた。膿の培養により *Enterobacter cloacae* を得たが MIC は CPZ 10^8 で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、 10^6 で 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、SBT/CPZ は 10^8 、 10^6 とともに 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。SBT/CPZ 使用後排膿は減少し、菌も減少したが少量の排膿が持続しやや有効と判定した。本症例は SBT/CPZ 治療

Table 1 Clinical effect of Sulbactam/Cefoperazone after intravenous administration to patients with biliary tract infectious diseases

Case Age Sex Body wt.	Diagnosis	SBT/CPZ (g×time×day) Injection Route	Isolated organism	MIC(10 ⁶ cells/ml)		Clinical effect	Adverse effect	Remarks
				CPZ	SBT/CPZ			
1. TK 40yrs F 65kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis	1×2×8 i. v. d.	<i>E. coli</i>	0.09	0.045	Good	None	
2. HI 72yrs F 42.5kg	Acute cholecyst-cholangitis with gall bladder cancer, carcinomatous peritonitis	1×2×8 i. v. d.	No growth			Good	None	Before SBT/CPZ treatment effect of CBPC 5g CTZ 2g i. v. d. for 9 days was recurred.
3. TN 65yrs F 60.5kg	Subacute cholecyst-cholangitis with cholecystcholelithiasis	1×2×7 i. v. d.	No growth			Good	None	Before SBT/CPZ treatment, effect of ABPC 1.5g p. o. for 5 days was poor
4. HS 53yrs F 60.5kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis	1×2×7 i. v. d.	No growth			Good	None	
5. NN 51yrs M 59kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis	1×2×5 i. v. d.	No growth			Good	None	Before SBZ/CPZ treatment, effect of CEZ 2g i. v. d. for 10 days was recurred.
6. SH 33yrs F 59kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis	1×2×10 i. v. d.	No growth			Good	None	Before SBT/CPZ treatment, effect of ABPC 1g i. v. for a day was poor.
7. TT 38yrs F 55.5kg	Acute cholecyst-cholangitis with obstructive jaundice due to head of pancreatic cancer	1×2×10 i. v. d.	No growth			Good	None	Before SBT/CPZ treatment, effect of CET 4g i. v. d. for 15 days was poor. CTM 2g i. v. d. for 13 days, recurred, SBPC 20gi. v. d. for 24 days, recurred, CMZ 2g i. v. d. and TOB 120mg i. m. for 21 days, recurred.
8. NM 39yrs F 62kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis	1×2×9 i. v. d.	<i>E. coli</i>	0.09	0.045	Good	None	

Table 2 Clinical effect of Sulbactam/Cefoperazone after intravenous administration to patients with acute peritonitis and acute appendicitis

Case Age Sex Body wt.	Diagnosis	SBT/CPZ (g × time × day) Injection route	Isolated organism	MIC(10 ⁶ cells/ml)		Clinical effect	Adverse effect	Remarks
				CPZ	SBT/CPZ			
9. TK 7yrs M 22kg	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis	1 × 2 × 4 i. v. d.	<i>E. coli</i>	0.09	0.045	Excellent	None	
10. HM 21yrs M 58kg	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis	1 × 2 × 3 i. v. d.	<i>E. coli</i>	0.045	0.045	Excellent	None	
11. YU 48yrs F 67kg	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis	1 × 2 × 4 i. v. d.	No growth			Good	None	
12. HM 10yrs M 30kg	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis	1 × 2 × 3 i. v. d.	No growth			Excellent	None	
13. CU 19yrs F 57kg	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis	1 × 2 × 3 i. v. d.	No growth			Excellent	None	
14. TI 53yrs M 60kg	Phlegmonous appendicitis with localized peritonitis	1 × 2 × 4 i. v. d.	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	0.2 0.2	0.09 0.09	Good	None	
15. KO 78yrs F 56kg	Diffuse peritonitis with intestinal obstruction	1 × 2 × 7 i. v. d.	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	0.09 0.09	0.045 0.045	Good	None	Before SBT/CPZ treatment, effect of CBPC 10g i. v. d. for 5 days was recurred
16. MN 41yrs M 51kg	Post-operative localized peritonitis after gastrectomy, gastric ulcer	1 × 2 × 8 i. v. d.	No growth			Good	None	Before SBT/CPZ treatment, effect of CBPC 10g i. v. d. for 4 days was poor, CPZ 2g i. v. d. 3 days, poor. CPZ 4g i. v. d. 3 days, poor.
17. TD 64yrs M 70kg	Post-operative localized peritonitis after gastrectomy, gastric ulcer	1 × 2 × 7 i. v. d.	No growth			Excellent	None	Before SBT/CPZ treatment, effect of CBPC 10g i. v. d. for 8 days added AMK 200mg i. m. for 5 days was poor.
18. TK 7yrs M 22kg	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis	1 × 1 × 4 i. v. d.	No growth			Excellent	None	
19. KH 30yrs M 56kg	Acute appendicitis	1 × 1 × 3 i. v.	Unknown			Good	None	Outpatient, no operation
20. FY 18yrs F 56kg	Acute appendicitis	1 × 1 × 3 i. v.	Unknown			Good	None	Outpatient, no operation

Table 3 Clinical effect of Sulbactam/Cefoperazone after intravenous administration on patients with skin and soft tissue infectious diseases

Case Age Sex Body wt	Diagnosis	SBT/CPZ (g×time×day) Injection route	Isolated organism	MIC(10 ⁶ cells/ml)		Clinical effect	Adverse effect	Remarks
				CPZ	SBT/CPZ			
21. HO 8yrs M 35kg	Right cervical abscess	1×1×3 i. v.	<i>Salmonella</i> <i>sp.</i>	0.19	1.56	Good	None	Puncture of pus, outpatient
22. TO 67yrs F 53kg	Right femoral abscess	1×1×3 i. v.	<i>E. coli</i>	0.045	0.045	Excellent	None	Incision, drainage, outpatient
23. KK 12yrs F 38kg	Abdominal abscess	1×2×3 i. v.	<i>E. coli</i>	0.045	0.045	Excellent	None	Incision, drainage
24. Hs 19yrs F 61kg	Right cervical abscess with lymph cyst	1×1×5 i. v. d.	No growth			Good	None	
25. NT 30yrs M 70kg	Fistula ani with abscess	1×2×4 i. v. d.	<i>E. coli</i>	0.09	0.045	Good	None	
26. NK 70yrs F 55kg	Left leg amputate wound infection, bilateral arteriosclerotic arterial obstruction	1×2×8 2×2×6 i. v. d.	<i>S. faecalis</i> <i>P. maltophilia</i>	50.0 6.25	100.0 12.5	Fair	None	Before SBT/CPZ treatment, effect of CEZ 4g i. v. d. and GM 120mg i. m. for 5 days, CPZ 4g i. v. d. for 7 days was poor.
27. SO 54yrs M 60kg	Right 2nd toe necrosis with bilateral thromboangitis obliterans of femoral artery	1×2×7 i. v. d.	No growth			Good	None	Before SBT/CPZ treatment, clinical effect of DOXY 200mg p. o. for 24 days, CBPC 5g i. v. d. for 41 days was recurred.
28. TI 60yrs M 57.5kg	Right leg amputate wound infection, diabetes mellitus, bilateral arteriosclerotic iliac arterial obstruction	1×2×20 i. v. d.	<i>S. faecalis</i> <i>P. maltophilia</i>	12.5 0.78	25 1.56	Fair	None	Before SBT/CPZ treatment, effect of CET 4g i. v. d. for 21 days, AMK 200mg i. m. for 38days, CBPC 10g i. v. d. for 10 days was poor.
29. HT 70yrs M 40.5kg	Right leg abscess and left leg amputate wound infection, bilateral arteriosclerotic iliac arterial obstruction	1×2×10 i. v. d.	<i>S. marcescens</i> <i>A. xylosoxidans</i>	12.5 0.39	6.25 0.39	Good	None	Before SBT/CPZ treatment, effect of CEX 1.5g p. o. for 17 days was poor.
30. TN 50yrs M 60kg	Left leg amputate wound infection, bilateral femoral thromboangitis obliterans	1×2×7 i. v. d.	<i>P. morgani</i>	0.39	0.39	Good	None	Before SBT/CPZ treatment, effect of CET 4g i. v. d. and TOB 120mg i. m. for 17 days was poor.
31. TU 53yrs M 70kg	Bilateral lower leg necrosis with acute thrombosis of abdominal aorta and spinal paralysis	2×2×10 i. v. d.	<i>E. cloacae</i>	3.13	0.78	Fair	None	Before SBT/CPZ treatment, clinical effect of CPZ 4g i. v. d. for 14 days was recurred

Table 4 Summary of clinical effect after SBT/CPZ administration

Diagnosis	No of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Cholecystitis and cholangitis	8	0	8	0	(0)	100.0
Acute peritonitis	10	6	4	0	(0)	100.0
(due to acute appendicitis)	(7)	(5)	(2)	(0)	(0)	(100.0)
(due to ileus)	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)	
(after gastrectomy)	(2)	(1)	(1)	(0)	(0)	
Acute appendicitis	2	0	2	0	(0)	100.0
(not operated)						
Skin and soft tissue infection	11	2	6	3	(0)	72.7
(arterial obstruction)	(6)	(0)	(3)	(3)	(0)	(50.0)
(other infectious disease)	(5)	(2)	(3)	(0)	(0)	(100.0)
Total	31	8	20	3	0	90.3%

Table 5 Correlation of clinical effects and isolated organisms

Isolated organisms	No of strains	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
<i>Escherichia coli</i>	9	4	5	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	0	2	0	0
<i>Streptococcus faecalis</i>	2	0	0	2	0
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	2	0	0	2	0
<i>Serratia marcescens</i>	1	0	1	0	0
<i>Proteus morgani</i>	1	0	1	0	0
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1	0	1	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0	0	1	0
<i>Salmonella sp.</i>	1	0	1	0	0
Total	20	4	11	5	0

Table 6-1 Laboratory findings in patients before and after administration of SBT/CPZ

Case	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Plate. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT	S-GPT	ALP	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
1.	Before	450	14.1	42.0	8,500	4	20.5	15	6.7	0.6	18.1	1.0	142.5	3.8	109.0
	After	435	13.8	39.0	6,700	3	21.9	8	5.8	0.5	14.5	1.1	143.5	3.9	111.5
2.	Before	378	12.3	38.5	9,800			25	8.7	0.6	15.1		142.5	3.8	99.3
	After	370	11.9	36.0	7,500			15	10	5.8	18.0		150.3	3.6	105.8
3.	Before	415	13.6	39.5	8,700		20.5	18	5.8	0.6	15.0	1.1	140.9	3.9	101.5
	After	411	13.7	40.0	4,200		15.0	15	5.9	0.8	18.1	1.0	142.5	3.9	98.5
4.	Before	430	13.6	40.5	10,500	3	20.0	25	5.8	0.6	10.6		140.5	3.7	105.1
	After	418	13.3	38.0	4,500	3	23.5	20	4.5	0.6	15.0		143.5	3.9	112.8
5.	Before	520	15.8	45.0	10,300		25.5	35	7.8	0.6	15.0		143.5	3.8	103.5
	After	495	14.7	43.0	6,500		19.8	25	7.8	0.6	18.1		150.3	3.9	110.5
6.	Before	415	13.8	42.5	11,200	2	23.5	150	15.5	1.1	25.0	1.1	143.5	4.1	115.3
	After	405	13.4	40.0	6,000	2	20.0	72	44	11.2	15.1	1.0	140.5	3.9	111.5
7.	Before	385	11.8	38.5	10,500	4	28.5	75	111	9.5	4.0	1.0	145.0	3.7	98.5
	After	365	12.1	38.0	8,500	2	32.5	81	50	10.5	3.2	10.1	1.1	142.5	3.9
8.	Before	435	13.6	39.5	9,500	2	20.5	25	20	6.4	10.1	1.1	142.0	3.7	111.0
	After	427	13.2	40.5	7,000	2	18.4	21	19	4.4	13.1	1.0	141.5	3.9	108.5
9.	Before	425	13.7	39.5	12,500		23.5	15	10	5.6	18.0	1.1			
	After	420	13.6	38.5	5,600		19.5	10	9	7.5	15.0	1.0			
10.	Before	425	13.6	38.0	12,600			15	10	8.1	15.0	1.1			
	After	412	13.5	40.0	5,600			10	8	7.6	10.1	1.0			
11.	Before	465	13.4	39.5	10,500	3		25	28	6.3	10.1				
	After	459	13.5	38.0	5,000	3		20	18	5.8	15.1				
12.	Before	485	14.1	39.5	13,800						10.5				
	After	478	13.9	38.0	5,500			10	14	8.7	11.3				
13.	Before	420	13.9	38.5	9,800		19.5	10	8	4.5	18.0				
	After	435	14.1	37.0	5,000		23.5	15	10	7.8	15.0				
14.	Before	495	14.8	38.5	12,900		25.5	25	20	8.5	18.5				
	After	480	14.5	37.0	5,000		20.5	20	18	7.8	15.1				
15.	Before	413	13.9	37.5	12,500			41	20	6.4	18.5		137.6	4.6	92.3
	After	420	13.7	38.5	4,500			20	10	6.9	10.1		143.5	3.9	107.8

Table 6-2 Laboratory findings in patients before and after administration of SBT/CPZ

Case	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Plate ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT	S-GPT	ALP	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	SC-r (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
Before	415	12.4	39.5	9,800	2	35.3	45	75	6.9	0.6	14.5	1.2	143.5	3.6	98.5
16. After	456	13.1	38.5	4,500	3	19.5	25	19	6.8	0.5	15.1	1.1	148.8	3.9	111.8
Before	425	13.4	38.5	9,500	2	25.4	20	15	5.6	0.5	20.1	1.1	145.1	3.9	111.7
17. After	430	13.7	38.5	5,600	2	20.0	15	10	4.1	0.6	15.0	1.0	142.5	3.9	108.9
Before	485	12.6	39.5	12,500											
18. After	502	13.1	38.0	5,000											
Before				9,800											
19. After				5,600											
Before	412	13.2	38.5	9,900											
20. After	420	13.6	37.5	5,000											
Before	395	13.5	39.5	8,900											
21. After	398	13.7	38.0	4,500											
Before				8,500											
22. After				4,500											
Before	404	12.6	38.0	12,500			10	15	6.7	0.6	15.6				
23. After	415	12.7	39.5	6,000			10	9	5.6	0.5	10.1				
Before	476	13.6	38.5	8,700	3	25.5	15	10	7.6	0.6	10.5	1.1			
24. After	470	13.6	37.5	4,800	3	18.5	18	15	7.7	0.6	13.5	1.0			
Before	505	14.8	40.0	6,800	3	25.5	20	15	6.7	0.6	13.0	1.0	149.8	3.9	111.3
25. After	495	14.6	39.5	5,500	4	19.8	18	15	7.3	0.6	11.5	1.1	151.3	3.9	108.7
Before	375	10.9	36.0	8,900	4	30.3	35	40	6.7	0.6	10.1		140.5	3.2	105.6
26. After	335	9.6	33.0	5,600	3	35.5	40	50	4.5	0.5	20.5		142.5	3.2	111.5
Before	493	13.5	38.5	9,500		25.5	25	20	5.6	0.6	15.0	1.1	145.6	3.8	98.6
27. After	485	13.5	37.0	5,600		18.9	20	18	6.3	0.6	10.5	1.0	153.2	3.9	112.5
Before	345	12.1	35.5	12,500	2	25.6	40	55	6.5	0.6	10.6	1.1	152.6	3.6	111.7
28. After	365	12.5	39.5	6,500	4	35.5	25	20	5.4	0.6	18.1	1.0	141.5	3.7	108.5
Before	385	12.6	35.5	9,500	2	25.5	20	25	7.6	0.5	15.0	1.0	142.5	3.9	111.5
29. After	410	13.1	40.0	5,600	2	18.5	10	10	5.4	0.6	15.1	1.0	140.5	3.8	107.0
Before	375	13.1	38.0	12,600			35	40	9.1	0.6	15.1	1.0	142.5	3.9	98.9
30. After	385	13.0	38.5	7,600			20	15	7.6	0.5	10.1	1.1	144.5	3.8	99.9
Before	410	12.5	38.0	11,000	0.5	25.3	142	303	9.4	0.9	25.2		139.5	3.5	92.7
31. After	400	12.3	38.0	7,500	2	22.9	40	75	7.9	0.5	19.5		150.3	3.9	112.5

後 Ceftriaxone を 1 日 1 回 1 g 静注にて使用し、菌は消失したが排膿は持続し、やや有効であった。

4. 臨床効果及び副作用のまとめ

Table 4 にこの結果をまとめて示したが、31 例中、著効 8 例、有効 20 例、やや有効 3 例（有効以上 90.3%）となり無効例はなかった。やや有効と判定された 3 例は、いずれも動脈閉塞の症例であって、病巣部への血行不全を有している患者であった。

病巣より起炎菌の分離された症例は 15 例で、うち 5 例は複数菌感染であった。起炎菌の種類と臨床効果との関係は Table 5 に示したが、やや有効例のうち 2 例は複数菌感染であった。

全例において特記すべき副作用はなく、また SBT/CPZ によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった (Table 6-1, 6-2)。肝機能、腎機能の低下例に対して使用した症例では、これらの機能の改善を投与中に認めた。

考 察

最近の感染症における起炎菌はグラム陰性桿菌群が増加しており、しかも現在主として使用されている合成 penicillin 製剤、および cephalosporin 剤にも耐性を有しているものが増えてきている。この耐性の原因はこれらの菌の産生する β -lactamase によるとされ、この酵素に抵抗性を有する薬剤の開発がおこなわれて来た。また一方で抗菌力を増強することにより耐性菌にも有効性を持たせようとする試みも現れ、この両者を兼ねそなえた薬剤として第三世代と呼ばれる cephalosporin 剤が開発されて来ている¹⁰⁾。

しかし一方、老人人口の急激な増加と、種々の原因による免疫能低下患者の増加は、抗生剤の進歩普及と相まって、通常病原性を有せぬ菌のいわゆる日和見感染症が注目されるようになり、さらに多数の種類菌による複数菌感染症も多く指摘されるようになり、治療上の大きな問題となって来た^{11,12)}。

β -lactamase には、いわゆる日和見病原菌が染色体上に遺伝子を有する cephalosporinase 型 β -lactamase と、伝達性耐性プラスミド (R 因子) の支配する penicillinase 型 β -lactamase の 2 種があるとされている。これらがラクタム系抗生剤に対する細菌の薬剤耐性の原因となっているわけである。 β -lactamase を不活性化する薬剤として Clavulanic acid (CVA) と SBT が開発されて来ている。

SBT/CPZ は CPZ と SBT を 1 : 1 の割合で配合した薬剤であり、本剤は CPZ 単独よりも *Acinetobacter*

および *Bacteroides* におよぶ広範囲の抗菌スペクトラムを有し、また各種細菌の産生する β -lactamase を不可逆的に不活化するため、複数菌感染、日和見感染症などの難治性感染または重症感染症に対しても抗菌力が期待できることになる。

今回の検討では、胆道系感染症で 8 例のうち起炎菌を検索し得た症例は 2 例であり、いずれも CPZ 感受性菌であって本剤の特色は見出し得なかったが全例有効の成績を認めた。腹膜炎症例のうち、起炎菌を分離できたものは 4 例で、いずれも CPZ 感受性菌であった。著効 6 例、有効 4 例の好成績も当然であると言えよう。

CPZ のごとき第三世代の cephem 剤では、急性虫垂炎においても糞石などによる虫垂内腔の閉塞がない軽症例では、抗生剤投与のみで治癒せしめ得ることが多いと言える。

皮膚および軟部組織感染症のうち、6 例は最も難治性である動脈閉塞症の壊死例である。起炎菌の分離された症例は 11 例中 9 例で、3 例は複数菌感染であった。これらの臨床効果は 1 例は有効であったが、2 例はやや有効との成績を得た。いずれも血行不全を有する壊死例であり、効果不十分の原因は血行障害によるものと考えられる。これらの症例では潰瘍部分の洗浄、局所投与法の併用等を考えるべきであろう。SBT/CPZ を使用した全例において、特記すべき副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められず、投与前に肝機能、腎機能の低下例でも特に悪影響は認められなかった。CPZ 使用時に問題とされる下痢、軟便等の症例は一例も認めなかった。また入院患者が主なため、第三世代の cephem 剤投与時に問題となるアンタビユース現象も認められなかった。

今回の研究において CPZ の耐性菌は少数認められたのみであったが、難治性感染症においては、耐性菌がより多数認められることもあると考えられる。かかる際には SBT/CPZ の有用性が大きく現われて来るものと考えられる。

以上の結果により、SBT/CPZ は外科および内科領域の感染症、特に胆道系感染症、急性腹膜炎などに対して安全性、有効性の面よりみて有用であり、1 回 1 g、1 日 2 回の点滴静注によって、その大部分が有効な薬剤であると言えよう。

謝 辞

稿を終えるに当り、起炎菌の分離、同定さらに MIC の測定に御協力いただいた台糖ファイザー株式会社、生化学研究所の諸氏に深謝する。

本論文の要旨は第29回日本化学療法学会，東日本支部総会（昭和57年11月，仙台市）および第13回国際化学療法学会（1983年8月28日～9月2日，オーストリア，ウィーン）において発表した¹³⁾。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) ASWAPOKEE, N. & H. C. NEU: A sulfone β -lactam compound which acts as a β -lactamase inhibitor. *J. Antibiotics* 31: 1238~1244, 1978
- 4) RETSEMA, J. A.; A. R. ENGLISH & A. E. GIRARD: CP-45,899 in combination with penicillin or ampicillin against penicillin-resistant *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae*, and *Bacteroides*. *Antimicrob. Agents chemother.* 17: 615~622, 1980
- 5) FU, K. P. & H. C. NEU: Comparative inhibition of β -lactamases by novel β -lactam compounds. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15: 171~176, 1979
- 6) LABIA, R.; V. LELIEVRE & J. PEDUZZI: Inhibition kinetics of three R-factor-mediated-lactamases by a new β -lactam sulfone (CP-45,899). *Biochimica et Biophysica Acta* 611: 351~357, 1980
- 7) 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
- 8) FU, K. P. & H. C. NEU: Synergistic activity of cefoperazone in combination with β -lactamase inhibitors. *J. Antimicrob. Chemother.* 7: 287~292, 1981
- 9) 日本化学療法学会: 最少発育阻止濃度(MIC)測定法 *Chemotherapy* 23(8): 1~2, 1975
- 10) 清水喜八郎，嶋田甚五郎編， β -ラクタム系抗生物質の化学療法。メディカルジャーナル社，東京，1982
- 11) 螺良英郎，滝下佳寛，田村正和，仁井昌彦: Opportunistic infection (日和見感染) 最新医学34: 1417~1422, 1979
- 12) 清水喜八郎: 感染症原因菌の動向。今日の化学療法。pp. 3~13, ライフ・サイエンス社，東京，1980
- 13) SAWADA, Y.; I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH, M. TSUJISAKI, M. YOSHIMOTO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI: Clinical pharmacokinetics of sulbactam plus cefoperazone in infected tissues following intravenous administration. proceedings of the 13th International Congress of Chemotherapy, part 55, PS 4.1/6-14, 28th August to 2nd September, 1983 (Vienna).

CLINICAL INVESTIGATION OF SULBACTAM/CEFOPERAZONE FOLLOWING INTRAVENOUS ADMINISTRATION

IKUO HASHIMOTO, YASUO SAWADA, TAKASHI NAKAMURA and JIROH MIKAMI
Surgical Department, Tenshi General Hospital

MICHIKO SAITOH and EIICHI BEKKI
Department of Internal Medicine, Tenshi General Hospital
(Franciscan Missionaries of Mary)

MASANORI YOSHIMOTO, HIROYUKI NISHINDAI, YOSHIMI NAKANISHI and YOICHI KASAI
First Surgical Department, School of Medicine, Hokkaido University
Sapporo, Japan

Cefoperazone, a third generation cephalosporin which inhibits most *Enterobacteriaceae*. *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*, is hydrolysed by some penicillinase type of β -lactamase. Combination drug of cefoperazone (CPZ) with β -lactamase inhibitor Sulbactam (SBT), Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ) for parenteral use, was administered to 31 patients with infectious diseases. They were 4 out-patients and 27 hospitalized patients, 15 females and 16 males, from 7 to 78 years old, including 8 with biliary tract infection, 10 with acute peritonitis (7 with acute appendicitis, 2 with post-operative peritonitis after gastrectomy due to gastric ulcer and 1 with panperitonitis due to intestinal obstruction), and 11 with infectious diseases of skin and soft tissues (2 with slight infection of out-patients, 6 with serious infection of legs due to arterial obstruction, and 3 others), and out-patients of acute appendicitis of 2 cases (not operated).

SBT/CPZ in a dose of 1 to 2 g was given by intravenous injection or intravenous drip infusion once or twice a day for 3 to 20 days. The clinical efficacy obtained was excellent in 8 cases, good in 20 cases, fair in 3 cases and poor in none (efficacy rate was 90.3%). Clinical adverse effect was not recognized.

Therefore, Sulbactam/Cefoperazone may be a useful drug for surgical infections.