

Sulbactam/Cefoperazone の外科領域における基礎的・臨床的検討

露木 建・相川 直樹・奥沢星二郎・石引 久弥

慶応義塾大学医学部外科学教室

Sulbactam (SBT) と Cefoperazone (CPZ) を1:1に配合した合剤 Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ) を外科的感染症13例と術後感染予防11例に使用し、その基礎的・臨床的検討を行った。

投与方法は本剤1回1~2gを1日2~3回、生理的食塩水100mlに溶解し30分間で点滴静注した。総投与量は8~64g、投与期間は4~16日であった。

外科的感染症13例に対する臨床効果は、有効6例、やや有効2例、無効5例であった。また11例の胃癌術後予防投与症例については、いずれも術後感染症の発症はみなかった。

基礎的検討として、胃癌根治術後の腹腔内浸出液への薬剤移行を測定した。腹腔内浸出液量は1日目から経日的に減少傾向を示した。浸出液中の SBT 濃度は本剤2g/日投与または4g/日投与で、ほぼ安定した移行を示した。一方 CPZ の浸出液中濃度は本剤2g/日投与で4 μ g/ml 前後の値を示したのに対して、4g/日投与では12~15 μ g/ml となった。SBT の安定した腹腔内浸出液への移行と CPZ の *in vitro* の抗菌特性の成績からみて多くの菌種に対し効果が期待できるものと考えられた。

副作用としては、予防投与例の1例で本剤投与に関連あると考えられる皮膚発疹を経験した。他は自・他覚症状ならびに検査成績上、本剤と直接関連のあると思われる異常所見は認めなかった。

Sulbactam (SBT) は、それ自身の抗菌力は弱く単独では抗菌剤としての有用性は少ないが、各種の細菌が産生するペニシラーゼ型 β -lactamase を不可逆的に不活化し、またセファロスポリナーゼ型 β -lactamase に対しても中等度の不活化作用を有する。¹⁾ 最近、 β -lactam 系薬剤の使用頻度増加とともに、これらに対する耐性菌が外科臨床上重要な問題となってきている。われわれは、既存の優れた抗菌スペクトラムを有する CPZ と SBT を1:1に配合した合剤 SBT/CPZ を用いて種々の外科手術後の感染症症例を中心に、その臨床効果と副作用の検討を行った。また、その体内動態特性を知る目的で、胃癌根治術後の腹腔内浸出液中への本剤移行に関して基礎的検討を行ったので報告する。

I. 対象および方法

1. 臨床的検討

外科的感染症13例に本剤を投与した。対象患者は年齢22~71歳(平均54.4歳)、体重34~59kg(平均46.9kg)の成人で、男9例、女4例である。治療対象となった感染症の内訳は膿胸3例、汎発性腹膜炎3例、限局性腹膜炎2例、敗血症2例、右横隔膜下膿瘍、嚥下性肺炎、創感染各1例であった (Table 1)。

合剤としての本剤 (SBT/CPZ) の投与方法は1回1gまたは2gを生理的食塩水100mlに溶解し1日2回また

は3回、30分間で点滴静注した。投与量は1日量として2~6g、投与期間は4~16日(平均8.9日)、総投与量は8~64g(平均27.2g)であった。

臨床効果の判定基準は、本剤投与開始後3日以内に自・他覚的所見の改善を認めたものを有効 (Good)、自・他覚的所見の改善に4日以上を要したものをやや有効 (Fair)、自・他覚的所見が不変または増悪したものを無効 (Poor) とした。

原則的に本剤投与前後に細菌学的検索を行い、分離菌の Ampicillin (ABPC)、Cephaloridine (CER)、Gentamicin (GM) に対する感受性を1濃度ディスク法により検定した。

副作用の検討は、外科的感染症投与例13例および後述する術後感染予防投与例11例について行い、本剤投与後の自・他覚的異常の観察ならびに原則として本剤の投与前、中、後に採血し、白血球数、血小板数、血清クレアチニン、BUN、GOT、GPT 値の変化を検討した。

2. 基礎的検討

胃癌根治術後に感染予防の目的で11例に本剤を投与し、その腹腔内浸出液中移行を測定した。対象患者の年齢は46~78歳(平均62.9歳)、体重44~69kg(平均54.5kg)、男10例、女1例であった (Table 2)。本剤 (SBT/CPZ) の投与方法は1回1gまたは2gを1日2回、生理

Table 1 SBT/CPZ in surgical infections

No.	Case Age	Sex B.W.	Diagnosis	Daily dose (Total dose)	Organisms (sensitivity disc)	Effect	Remarks
1	R. A 70Y	♀ 53kg	Pyothorax (Gastric cancer)	2 g × 2 (36g)	<i>S. aureus</i> <i>P. maltophilia</i> <i>S. marcescens</i>	Good	Thoracic drainage
2	H.S. 61Y	♂ 41kg	Pyothorax (Esophagial cancer)	2 g × 2 (28g)	<i>α-Hemo-strept.</i> (ABPC, CER(##), GM(+)) <i>Hemo-parainfluenzae</i> (ABPC, CER, GM(##)) Gram-positive nonsporeforming anaerobic bacillus	Good	Leucopenia Combined with FT-207
3	K.T. 53Y	♂ 47kg	Pyothorax (Esophagial cancer)	2 g × 2 (64 g)	<i>Enterococcus</i> (ABPC(##), CER, GM(+)) <i>α-Hemostrept.</i>	Fair	Combined with ABPC 6g/day
4	T. K. 55Y	♀ 58kg	rt-Subphrenic abscess (Liver cyst)	1 g × 2 (24g)	<i>S. aureus</i> (ABPC(+), CER, GM(##))	Poor	Drainage operation Combined with TOB 120mg/day
5	M.M. 71Y	♂ 47kg	Aspiration pneumonia (Gastric cancer)	1 g × 2 (22g)	<i>E. coli</i> (ABPC, CER(-), GM(##)) <i>Enterococcus</i> (ABPC(##), CER(+), GM(+)) <i>B. fragilis</i> (ABPC, CER, GM(-))	Poor	Combined with OK-432
6	S.S. 58Y	♂ 45kg	Wound infection (Ileus)	1 g × 2 (24g)	<i>Enterobacter</i> (ABPC, CER(-), GM(##)) <i>Klebsiella</i> (ABPC(+), CER, GM(##))	Poor	Combined with LCM 1200mg/day
7	T.S. 64Y	♂ 34kg	Panperitonitis (malignant lymphoma)	2 g × 2 (32g)	<i>P. morganii</i> (ABPC, CER(-), GM(##)) <i>E. coli</i> (ABPC, CER(-), GM(+)) <i>Klebsiella</i> (ABPC(-), CER, GM(##))	Poor	Combined with AMK 200mg/day
8	S.N. 31Y	♂	Sepsis (Gastric cancer)	2 g × 2 (28g)	<i>P. maltophilia</i> (ABPC, CER, GM(-)) <i>E. coli</i> (ABPC, CER, GM(-)) <i>B. fragilis</i> (ABPC, CER, GM(-))	Poor	Drainage
9	C.K. 22Y	♀ 38kg	Local peritonitis (Acute appendicitis)	1 g × 2 (8 g)	negative	Good	
10	T.K. 70Y	♂ 59kg	Sepsis (Pancreas head cancer)	2 g × 3 (42g)	unknown	Good	
11	K.K. 48Y	♂ 51kg	Local peritonitis (Malignant lymphoma)	1 g × 2 (14g)	<i>Enterobacter</i> (ABPC, CER(-), GM(##)) <i>S. aureus</i> (ABPC(-), CER(+), GM(##)) <i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i>	Good	Drainage
12	M.K. 68Y	♀ 35kg	Panperitonitis (Colon perforation)	1 g × 2 (18g)	Gram-positive nonsporeforming anaerobic bacillus (ABPC, CER(##), GM(-))	Fair	Drainage
13	T.T. 36Y	♂ 55kg	Panperitonitis (Duodenal perforation)	1 g × 2 (14g)	negative	Good	Drainage

的食塩水 100ml に溶解し、30分間で点滴静注した。投与期間は 7～14 日 (平均 11.1 日)、総投与量は 18～56g (平均 37.8g) であった。腹腔内浸出液の採取方法は、手術終了直前に正中創より左横隔膜下に balloon catheter または Salem sump tube を挿入留置し、-15cm 水柱圧で持続吸引し手術野となった上腹部の腹腔内浸出液を無菌的に採取した。手術終了時から 24 時間毎に排水量を測定し、さらにその一部を採取して浸出液中の SBT および CPZ 濃度をそれぞれ bioassay により測定した。検定菌として SBT は *E. coli* 603 を、CPZ は *M. luteus* ATCC 9341 を用いた。また SBT は BHI 寒天培地

(Difco) 100ml に CPZ 溶液 (10mg/ml 0.1M リン酸緩衝液, pH 7.0) 1.5ml を加えた培地を用いたディスク法により、CPZ は Antibiotic medium No.1 (Difco) を培地としたディスク法によりその濃度を測定した。両者とも標準液希釈にはモニターール血清を使用した。

II. 結 果

1. 臨床的検討

本剤の臨床効果は 13 例の感染症のうち、有効 6 例 (46.2%)、やや有効 2 例 (15.4%)、無効 5 例 (38.5%) であった (Fig 1)。

有効と判定した 6 例の内訳は膿胸 2 例、限局性腹膜炎

Table 2 Prophylactic administration of SBT/CPZ after surgical operation

No.	Case	Age	Sex	B. W.	Diagnosis	Daily dose (Total dose)	Post-operative infection	Remarks
14	T. K.	76Y	M	45kg	Gastric cancer	2 g×2 (48g)	No	
15	K. M.	54Y	M	69kg	Gastric cancer	2 g×2 (48g)	No	
16	I. N.	78Y	M	47kg	Gastric cancer	2 g×2 (30g)	No	
17	S. O.	46Y	M	56kg	Gastric cancer	2 g×2 (56g)	No	Skin eruption
18	G. T.	75Y	F	44kg	Gastric cancer	1 g×2 (18g)	No	
19	T. M.	51Y	M	57kg	Gastric cancer	2 g×2 (44g)	No	
20	K. N.	56Y	M	59kg	Gastric cancer	1 g×2 (24g)	No	
21	T. T.	67Y	M	44kg	Gastric cancer	1 g×2 (28g)	No	
22	S. K.	68Y	M	65kg	Gastric cancer	2 g×2 (44g)	No	
23	M. S.	58Y	M	63kg	Gastric cancer	2 g×2 (32g)	No	
24	Y. U.	63Y	M	50kg	Gastric cancer	2 g×2 (44g)	No	

2例, 汎発性腹膜炎および敗血症各1例であった。有効例のうち起炎菌検索を行った5例中, 菌陰性例は急性虫垂炎による限局性腹膜炎(症例9)と十二指腸潰瘍穿孔による汎発性腹膜炎(症例13)の2例であった。有効例で細菌を検出し得た3例はいずれもグラム陽性球菌とグラム陰性桿菌の混合感染症例であった(症例1, 2, 11)。

やや有効と判定した2例のうち, 食道癌術後の膿胸(症例3)は, CERおよびABPC感受性の *Enterococcus* が分離され, ABPCとの併用を行い4日目より解熱し, ドレーンからの排膿も減少した。他の1例はS状結腸穿孔による汎発性腹膜炎(症例12)で本剤使用後ゆるやかな解熱傾向と, ドレーン排液量の減少を認めた。

無効と判定した5例のうち, 肝嚢胞術後の右横隔膜下膿瘍(症例4)では起炎菌がCER, GM感受性の *S. aureus* であり, 本剤とTOBの併用を行ったにもかかわらず症状の改善は得られなかった。

細菌学的検索が可能であった12例中, 2例は菌陰性であり, 残る10例中8例が複数菌感染であった。分離菌は25株で, その内訳は好気性グラム陽性菌8株, 好気性グラム陰性菌13株, 嫌気性菌4株であった。分離菌種別にみた臨床効果をTable 3に示した。好気性グラム陽性菌に対する臨床効果は4/8(50%), 好気性グラム陰性菌5/13(38.5%), 嫌気性菌1/4(25%)であった。

胃癌根治術後予防的に本剤を投与した11例には, いずれも腹膜炎, 創感染を含む術後感染症は認められなかった(Table 2)。

副作用の検討結果では, 症例17において本剤投与15日目に全身に赤色の発疹が出現した(Fig 1, 2)。本剤投与を中止後4日目には発疹は自然消褪したが, 投与期間中本剤の他に発疹の原因となりうると考えられる薬剤は使用しておらず, 本剤中止後に消褪したことから, 発疹

出現は本剤投与と関連があると考えられる。その他, 本剤と関連した自・他覚的異常症状は認めなかった。

本剤投与前後の検査成績をFig. 3, 4に示した。末梢血所見では症例8において白血球数が増加したが, 本例では投与前より高値であり, 本剤の投与効果のみられなかったものであった。血小板数では投与後高値を示した7例のうち症例4を除いた6例は胃癌根治術脾合併切除例であった。また症例4は肝嚢胞ドレナージ術後であるが投与前より血小板数は高値を示していた。腎機能検査上, 症例5, 12でBUN, 血清クレアチニンの上昇が投与前から認められた。肝機能検査ではGOT, GPT値の上昇が症例8, 15, 16, 19に認められた。症例8は胃癌術後胆管炎より敗血症を併発した症例であり, 症例15, 16, 19では, 本剤投与開始直前に行われた手術操作, 麻酔などによる影響もGOT, GPT値の上昇に関与しているものと考えられた。

以上より, 本剤投与に直接関係していると考えられる検査値の異常は認められなかった。

2. 基礎的検討

胃癌根治術後の腹腔内浸出液量, 浸出液中SBT, CPZ濃度およびそれぞれの総排出量の経日的変化を感染症予防投与例11例中10例について検討した(Fig. 5, 6)。症例15は浸出液中のヘモグロビン濃度が3.0g/dl以上を示したために, この検討から除外した。

投与量別にみると本剤2g/日(SBT, CPZの量としてはそれぞれ1g/日)投与群は3例, 4g/日(同じくそれぞれ2g/日)投与群が7例であった。1日浸出液量は, 本剤2g/日投与群では1日目186.7ml, 2日目54.3ml, 3日目52.0mlなのに対して, 4g/日投与群では175.0ml, 129.4ml, 39.8mlであった。浸出液中SBT濃度は2g/日投与群で1日目より平均2.3μg/ml, 2.9μg/ml,

Table 3 Isolated organisms and clinical effects of SBT/CPZ

Isolated organisms	Clinical effect			Total
	Good	Fair	Poor	
<i>S. aureus</i>	2	0	1	3
<i>S. epidermidis</i>	1	0	0	1
<i>α-Haem. strept.</i>	1	1	0	2
<i>Enterococcus</i>	0	1	1	2
Gram-positive non-spore-forming anaerobic bacillus	1	1	0	2
<i>Corynebacterium</i>	1	0	0	1
<i>E. coli</i>	0	0	3	3
<i>Klebsiella</i>	0	0	2	2
<i>Enterobacter</i> spp.	1	0	1	2
<i>S. marcescens</i>	1	0	0	1
<i>P. morganii</i>	0	0	1	1
<i>P. maltophilia</i>	1	0	1	2
<i>H. parainfluenzae</i>	1	0	0	1
<i>B. fragilis</i>	0	0	2	2

Fig. 1 Systemic eruption in case 17

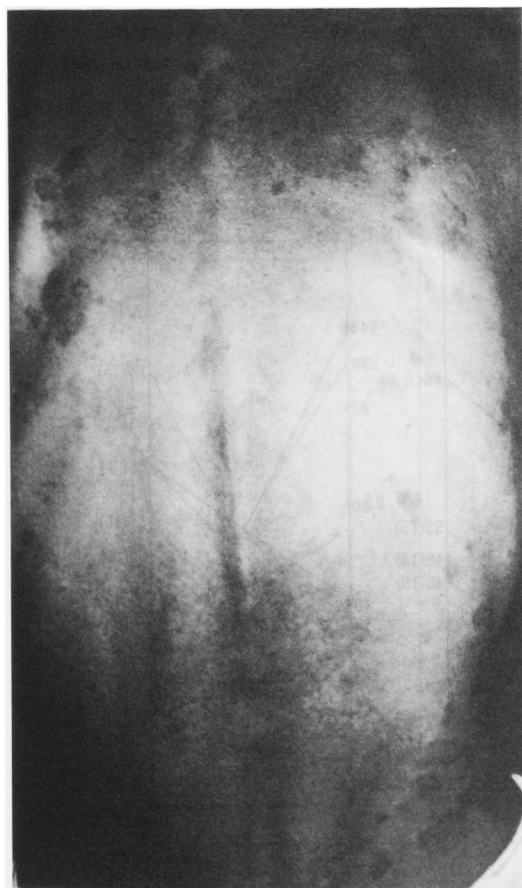


Fig. 2 Systemic eruption in case 17

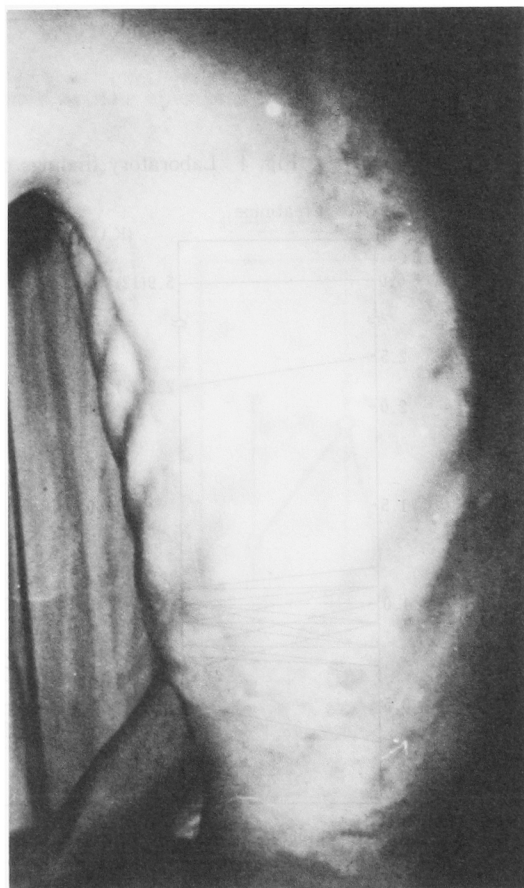


Fig. 3 Laboratory findings of patients treated with SBT/CPZ

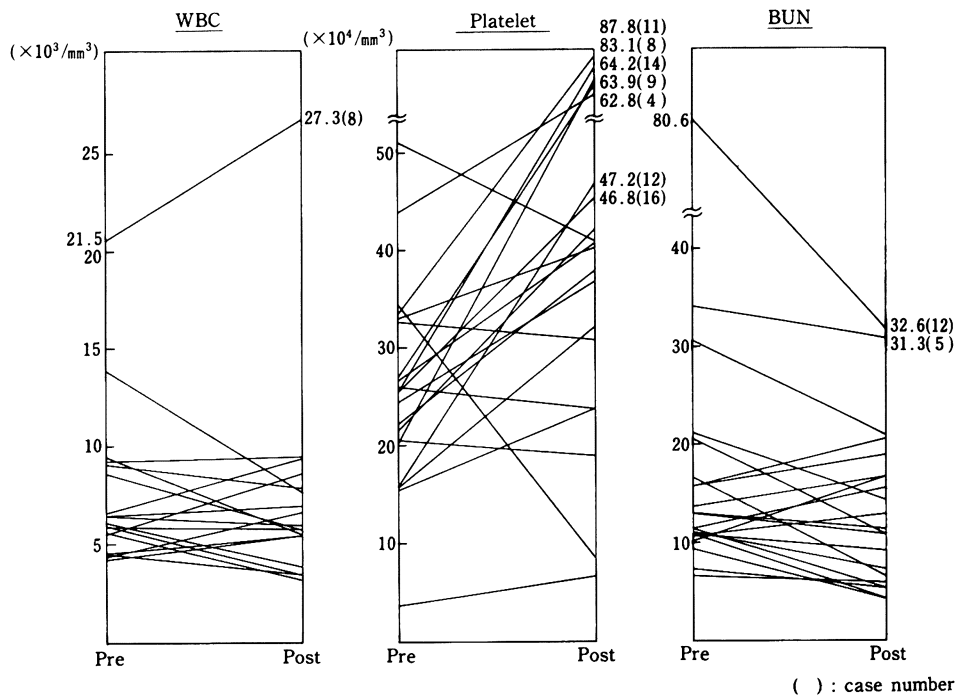


Fig. 4 Laboratory findings of patients treated with SBT/CPZ

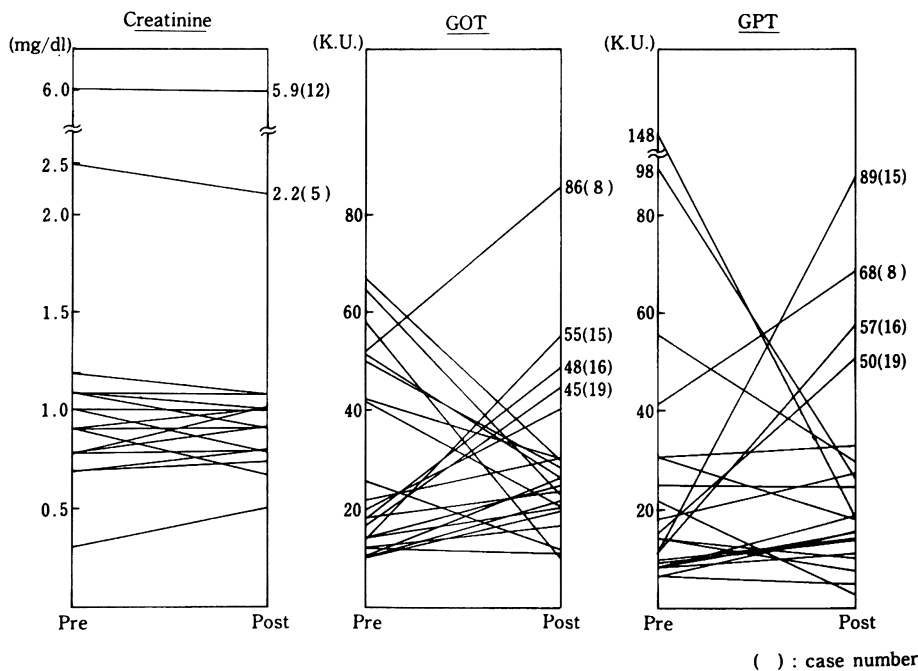


Fig. 5 Excretion of SBT in peritoneal exudate after gastrectomy

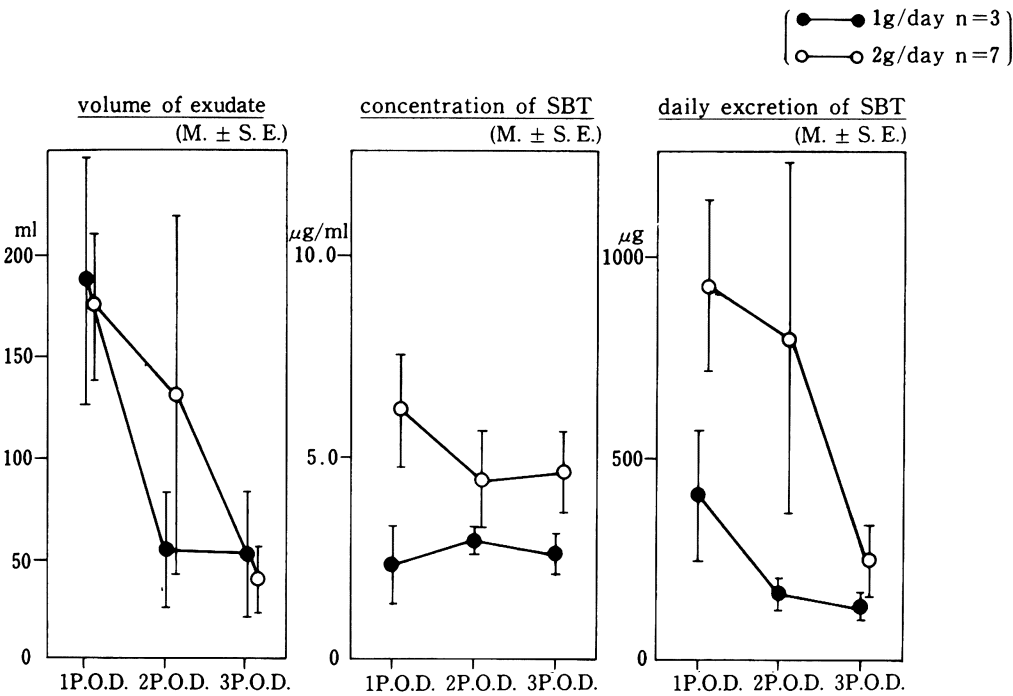
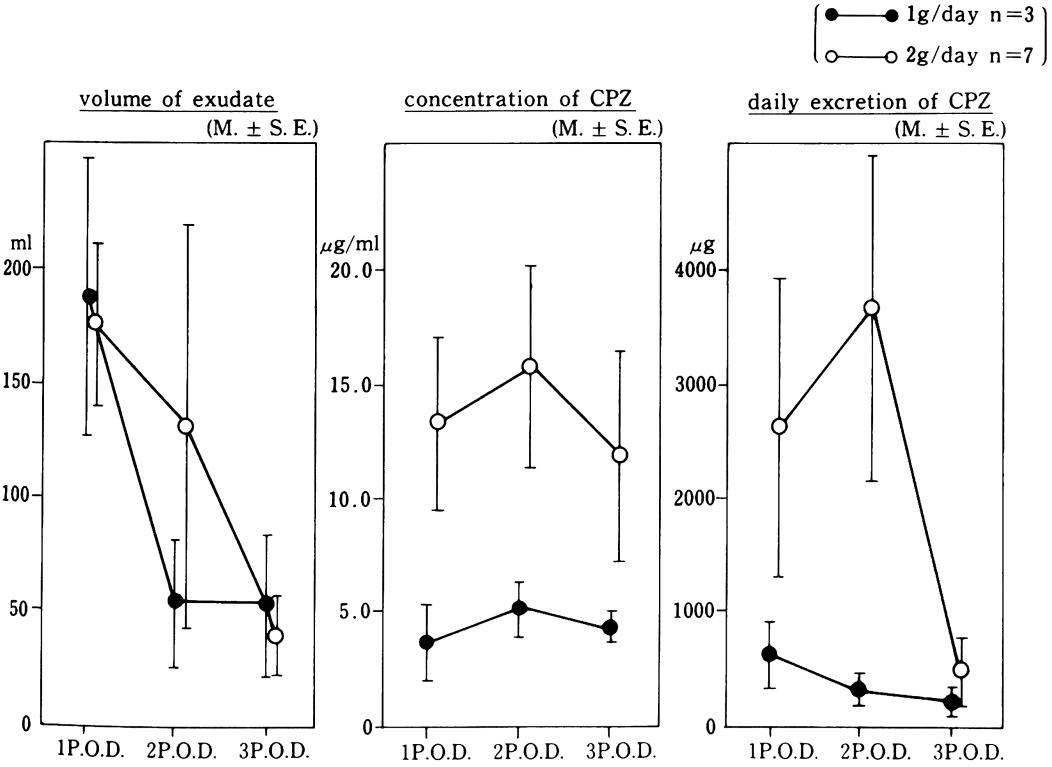


Fig. 6 Excretion of CPZ in peritoneal exudate after gastrectomy



2.6 μ g/ml と変化し、4g/日 投与群では平均6.1 μ g/ml、4.4 μ g/ml、4.6 μ g/ml を示した。一方 CPZ 濃度は 2g/日 投与群で平均 3.6 μ g/ml、5.1 μ g/ml、4.4 μ g/ml であったが、4g/日 投与群では平均 13.2 μ g/ml、15.6 μ g/ml、11.3 μ g/ml と高値を示した。浸出液量と濃度の積であらわされる総排泄量は SBT が 2g/日 投与群で平均 403.0 μ g、158.0 μ g、123.3 μ g、4g/日 投与群で平均 915.6 μ g、782.6 μ g、240.2 μ g であり、CPZ は 2g/日 投与群で平均 607.3 μ g、311.7 μ g、233.7 μ g、4g/日 投与群で平均 2615.6 μ g、3652.1 μ g、476.4 μ g を示した。

Ⅲ. 考 察

SBT と CPZ を 1：1 に配合した合剤である本剤を外科臨床例に使用し、外科的感染症に対する臨床効果と胃癌手術後腹腔内浸出液への本剤移行および副作用を検討した。

13例の外科的感染症に対する本剤の臨床効果は有効6例、やや有効2例、無効5例であり、やや有効以上の有効率は 8/13 (61.5%) であった。外科的感染症の治療においてドレナージ術は、適切な抗生剤の選択とともに重要な要素と考えられる。対象症例中6例に何らかのドレナージが行われている。症例4は肝嚢胞に対する開窓ドレナージを試み術後右横隔膜下膿瘍を併発した。CER 感受性のグラム陽性球菌が起炎菌であるにもかか

わらず臨床効果が認められなかったのは、十分なドレナージ効果が得られなかったためと推察された。また症例8は、胃癌術後の胆管炎から敗血症となった重症感染症例であった。ABPC、CER、GM に対してともに耐性であるグラム陰性桿菌と嫌気性菌が起炎菌として分離された混合感染であった。ドレナージを行い本剤を投与し、その効果が期待されたが臨床的に効果は認められなかった。これに対して、症例2は食道癌術後に右膿胸を併発した症例 (Fig. 7, 8) である。グラム陽性菌とグラム陰性菌の複数菌による重症感染症であり、これに本剤投与とともにドレナージをおこなった結果、翌日より解熱し胸部 X-P 上の陰影も消失した (Fig. 9) ため有効と判定した。これら対照的な3症例の経験は、外科的重症感染症に対してドレナージを併用しかつ感受性のある抗生剤投与をおこなう事の必要性を改めて強調させる。今後さらに β -lactam 薬剤に対する耐性菌の出現と、それらによる複数菌感染症の増加が予態されるが、これに対する対策の一つとして、本剤のような既存の優れた抗菌スペクトラムを有する薬剤と β -lactamase 阻害剤との合剤の果たす役割が期待される。

腹腔内浸出液中への薬剤移行を、本剤2g/日 投与した群3例と、4g/日 投与した群7例につき検討を加えた結果では、浸出液量は第2日目に多少のばらつきがみられ

Fig. 7 H.S. 61yrs. Male 41kg Esophageal cancer

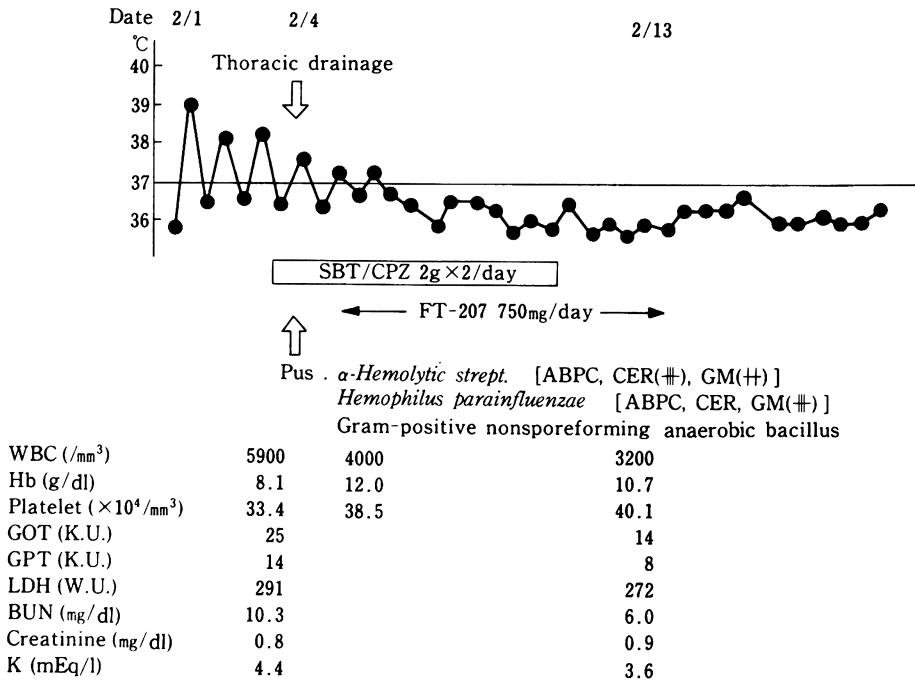


Fig. 8 Chest x-ray findings of case 2 (before therapy)

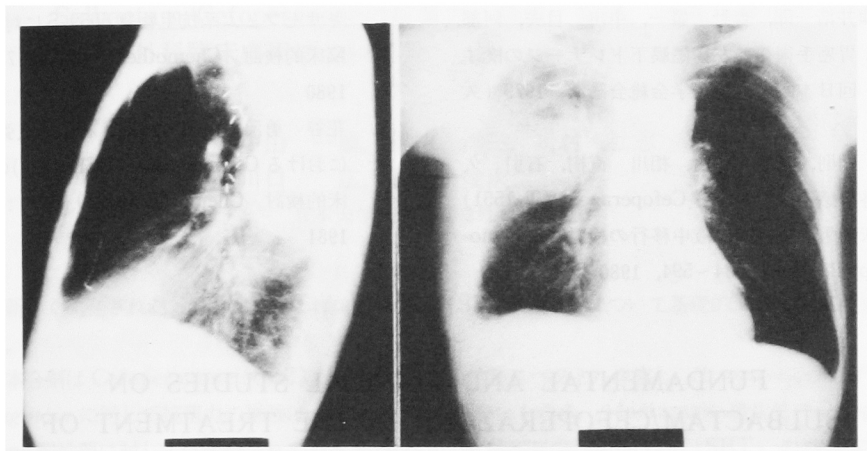
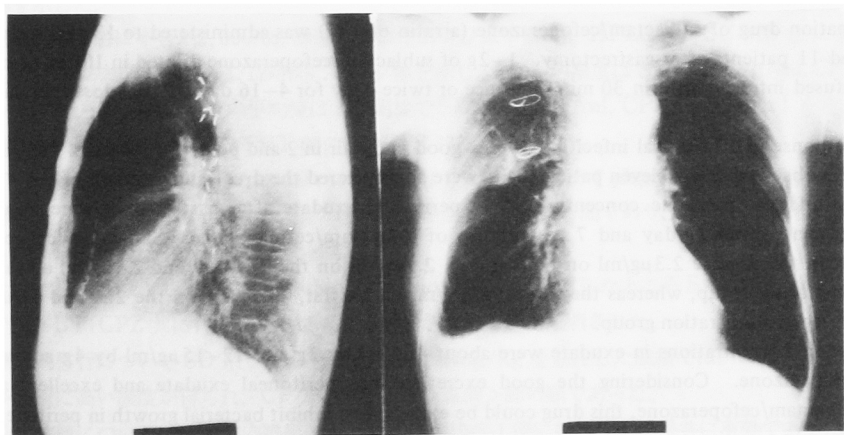


Fig. 9 Chest x-ray findings of case 2 (after therapy)



たが、両群とも日を追って減少傾向を示した。これはリンパ節郭清を伴う胃癌術後としては通常の浸出液量およびその変化のパターンといえる²⁾。SBTは腹腔内浸出液中に、両群ともにほぼ一定した濃度で移行し投与量と浸出液中濃度の間に dose dependent の関係がみられた。一方CPZの浸出液中濃度は2g/日投与群で平均して4 μ g/ml前後であったのに対して、投与量が2倍の4g/日投与群では約3倍の12~15 μ g/mlと高い値を示した。

これまでわれわれが検討してきた他の抗生剤の腹腔内浸出液中移行と比較し³⁾⁴⁾⁵⁾、本剤の浸出液中移行は優れており、本剤の抗菌特性を合わせ考えると術後の腹腔内浸出液中の細菌増殖を抑制する効果が期待できるものと

考えられた。

本剤投与前後の検査成績は、末梢血、腎機能検査、肝機能検査上、異常値を示したものは全て原疾患あるいは併存病変によるものと考えられ、明らかに本剤に関連があると思われるものは認められなかった。予防的投与の1例に本剤に関連があると考えられる皮膚発疹が認められたが、その他の重篤な副作用の出現はなかった。

本剤はその優れた抗菌特性と腹腔内移行の点から、消化器手術を中心とする外科領域の感染症の治療に有用な薬剤と評価された。

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) 花谷 勇治, 石引 久弥, 山田 好則, 久保田哲朗, 熊井浩一郎, 吉野 肇一, 中川 目夫, 阿部令彦: 胃癌手術後の左横隔膜下ドレナージの検討。第 41 回日本臨床外科医学会総会講演, 1979 (久留米)
- 3) 山田 好則, 花谷 勇治, 相川 直樹, 石引 久弥: 外科感染症に対する Cefoperazone (T-1551) の臨床効果と腹腔滲出液中移行の検討。Chemotherapy 28 (S-6): 584~594, 1980
- 4) 山田 好則, 花谷 勇治, 石引 久弥: 注射用オキサセフェム系抗生物質 6059-S に対する基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-7): 621~626, 1980
- 5) 花谷 勇治, 山田 好則, 石引 久弥: 外科領域における Cefmenoxime (SCE-1365) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-1): 610~616, 1981

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON SULBACTAM/CEFOPERAZONE IN THE TREATMENT OF SURGICAL INFECTIONS

KEN TSUYUKI, NAOKI AIKAWA, SEIJIRO OKUSAWA and KYUYA ISHIBIKI

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

A combination drug of sulbactam/cefoperazone (a ratio of 1:1) was administered to 13 patients with surgical infections and 11 patients after gastrectomy. 1-2g of sulbactam/cefoperazone diluted in 100ml of physiological saline was infused intravenously in 30 minutes, once or twice daily for 4-16 days. Total doses per patient ranged from 8 to 64g.

Clinical response in 13 surgical infections were: good in 6, fair in 2 and poor in 5 patients. No post operative infections were observed in the eleven patients who were administered the drug after gastrectomy.

Sulbactam and cefoperazone concentrations in peritoneal exudate after gastrectomy were measured in 10 patients, 3 patients given 2g/day and 7 patients 4g of sulbactam/cefoperazone. Sulbactam concentrations in exudate were on the average 2.3 $\mu\text{g/ml}$ on the 1st day, 2.9 $\mu\text{g/ml}$ on the 2nd day and 2.6 $\mu\text{g/ml}$ on the 3rd day in the 2g administration group, whereas they were 6.1 $\mu\text{g/ml}$ on the 1st, 4.4 $\mu\text{g/ml}$ on the 2nd and 4.6 $\mu\text{g/ml}$ on the 3rd day in the 4g administration group.

Cefoperazone concentrations in exudate were about 4 $\mu\text{g/ml}$ by 2g and 12-15 $\mu\text{g/ml}$ by 4g administration of sulbactam/cefoperazone. Considering the good excretion into peritoneal exudate and excellent antibacterial activity of sulbactam/cefoperazone, this drug could be expected to inhibit bacterial growth in peritoneal exudate.

A systemic skin eruption appeared in a patient on the 15th day of prophylactic use, which was considered to be related to the drug. Four days after the discontinuation of the drug, the eruption disappeared. No other adverse reactions nor abnormal laboratory findings related to the use of the drug were observed.