

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

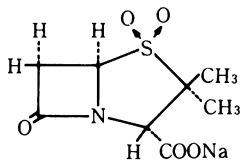
由良 二郎・品川 長夫・石川 周  
高岡 哲郎・早川 義秋・真下 哲司  
中村 明茂・三宅 孝・林 宇多子  
名古屋市立大学医学部第一外科学教室

新しい注射用  $\beta$ -lactamase 阻害剤である Sulbactam と、セフェム系抗生剤である Cefoperazone との合剤について、基礎的臨床的検討を外科領域において行い、次の結果を得た。

- (1) 抗菌力：外科病巣分離の *E. coli*, *Klebsiella* において Cefoperazone 耐性菌が各々 2 株、3 株あり、Sulbactam の合剤は *Klebsiella* の 1 株を除いて良い抗菌力を示した。*P. aeruginosa* では、Cefoperazone 単独と、合剤での併用効果はあまり認められなかった。
- (2) 吸収排泄：Sulbactam の胆汁中移行は Cefoperazone より低く、6 時間までの胆汁中回収率は 0.10% から 0.15% であった。
- (3) 臨床使用成績：外科的感染症 17 例に本合剤を使用し、著効 1 例、有効 13 例、やや有効 2 例、不明 1 例で有効率 87.5% と良好であった。副作用に関して、本剤によると思われる自覚的なものは全例に認めなかった。

Sodium sulbactam は、1977 年米国ファイザー社 Groton 中央研究所で開発された注射用  $\beta$ -lactamase inhibitor で、Fig. 1 の如く構造式を有する Penicillanic acid sulfone である。

Fig. 1 Chemical structure



Sodium sulbactam

Sodium sulbactam それ自身は極く少数の菌種を除いて抗菌力が弱く、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リンナーゼ型  $\beta$ -lactamase を強く、またセファロsporinナーゼ型  $\beta$ -lactamase を中等度に不可逆的に不活化する。この特性から本剤を種々の  $\beta$ -lactam 剤と配合することにより、 $\beta$ -lactamase による不活化を防ぎ、配合された抗菌力を増強することができる。

本剤は安定な物質であり、安全性についても特に問題となるような所見はなく、ヒトの静脈内投与にて高い血中濃度が得られ、体内ではほとんど代謝されることなく

6 時間までに 90% が尿中に排泄される。

今回我々は、本剤とセフェム系抗生剤である Cefoperazone との 1 対 1 の合剤の提供を受けたので、外科領域における基礎的・臨床的検討を行い、若干の結果を得たので報告する。なお、Sulbactam/Cefoperazone 配合剤の前臨床試験、臨床第 1 相試験などにおいて、本剤の安全性が確かめられている。

### I. 実験材料および方法

#### (1) 抗菌力

外科病巣分離の *E. coli* 19 株、*Klebsiella* 20 株、*P. aeruginosa* 14 株について Sulbactam (以下 SBT) と Cefoperazone (以下 CPZ) との 1 対 1 の合剤の抗菌力を、日本化学療法学会標準法に従って、その最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を測定し、あわせて CPZ 単独、Cefazolin (CEZ) について比較検討した。なお、合剤での濃度は CPZ 濃度で示したので薬剤量としては倍量である。

#### (2) 吸収排泄

臨床例 4 例において本剤の胆汁中濃度を測定した。測定方法は SBT については、CPZ に高耐生で  $\beta$ -lactamase 産生の *E. coli* 603 株を検定菌として用い、同時に CPZ の最終濃度が 150  $\mu\text{g}/\text{ml}$  となるように混和した培地を用いたカップ法にて行った。また CPZ については、SBT の存在に影響され

ない *M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌とするカップ法にて行った。標準曲線作製および検体の希釈には、血清用には Monitrol I、胆汁用には 1/15 M phosphate buffer (pH7.0) を用いた。

(3) 臨床使用成績

外科的感染症17例に SBT/CPZ を使用し、その臨床効果、安全性について検討した。

II. 結 果

(1) 抗菌力

*E. coli* 19 株では、 $10^6$ 個/ml 接種にて合剤の MIC は全株  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下により、ピークは  $0.2 \mu\text{g/ml}$  ないしそれ以下と優れていた。これに対して CPZ 単独では、 $200 \mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性株が 2 株認められ、この 2 株において SBT の併用効果がみられた。CEZ では  $1.6 \mu\text{g/ml}$  が MIC のピークで、

Fig. 2 Susceptibility of *E. coli* to 19 strains( $\times 10^6$ )

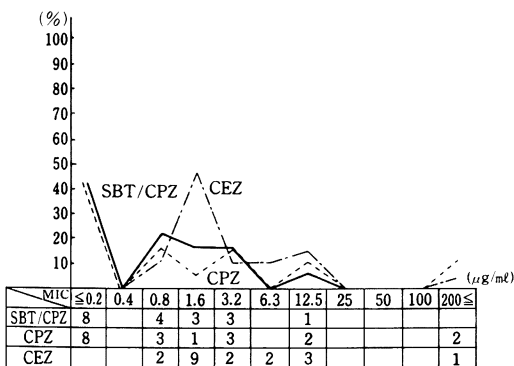
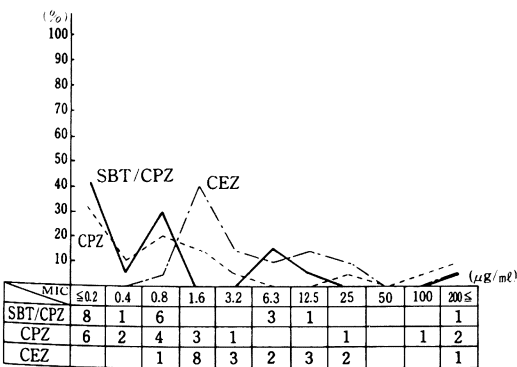


Fig. 4 Susceptibility of *Klebsiella* to 20 strains( $\times 10^6$ )



CPZ 単独より 3 管ほど高くなっていた (Fig.2, Fig. 3)。

*Klebsiella* 20 株では、合剤の MIC は  $10^6$ 個/ml 接種にて  $200 \mu\text{g/ml}$  以上が 1 株みられたが、その他は  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下の MIC であり、ピークは  $0.2 \mu\text{g/ml}$  ないしそれ以下と優れていた。これに対して CPZ 単独では、 $100 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性株が 3 株で、それ以下は合剤と同様の良好な感受性を示した。SBT の併用効果は 2 株にみられた。CEZ では MIC のピークは  $1.6 \mu\text{g/ml}$  にみられた (Fig. 4, 5)。

*P. aeruginosa* 14 株では、合剤の MIC は  $10^6$ 個/ml 接種にて  $0.8 \mu\text{g/ml}$  から  $50 \mu\text{g/ml}$  に分布し、CPZ 単独では  $0.8 \mu\text{g/ml}$  から  $200 \mu\text{g/ml}$  以上に分布がみられ、やや合剤の方が良い MIC を示すものの、SBT の併用による著しい効果は認めなかった。CEZ

Fig. 3 Correlorgrm between CPZ and SBT/CPZ 19 strains( $\times 10^6$ )

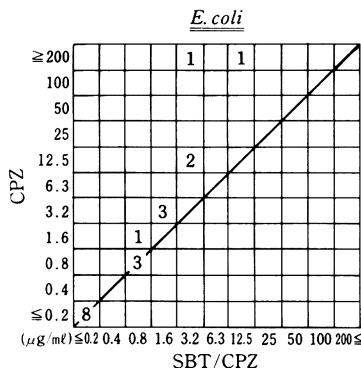


Fig. 5 Correlorgrm between CPZ and SBT/CPZ 20 strains( $\times 10^6$ )

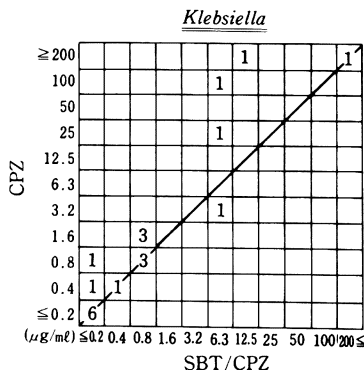
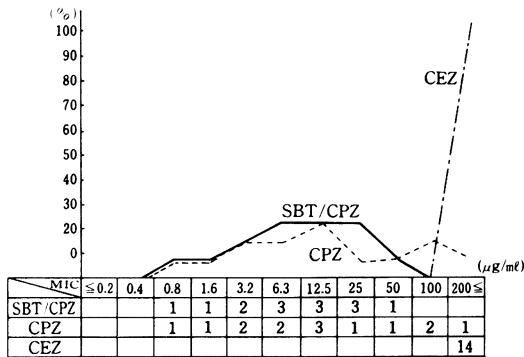


Fig. 6 Susceptibility of *P. aeruginosa* to 14 strains( $\times 10^6$ )



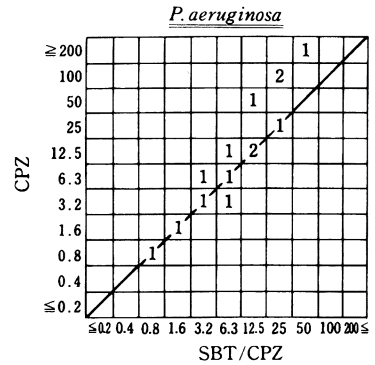
では全株耐性であった (Fig. 6, 7)。

## (2) 吸収排泄

臨床例 4 例において SBT/CPZ の合剤 2.0g を生理食塩液 20ml に溶解して約 3 分間かけて静注した際の血中、胆汁中濃度を測定した。症例 1 は、64 歳女、56kg、胆管癌に対して膵頭十二指腸合併切除術を施行した例で、術後の空腸瘻よりの胆汁及び腹腔内ドレーよりの膿汁について検討した。肝機能検査では、T. Bil 2.8mg/dl, GOT 38mU/ml, GPT 30 mU/ml, Al-p 238mU/ml と軽度黄疸を認め、また BUN 4mg/dl であった。血中濃度は、45 分で CPZ 100.5 $\mu$ g/ml, SBT 38 $\mu$ g/ml, 1 時間で CPZ 78 $\mu$ g/ml, SBT 30 $\mu$ g/ml, 2 時間で CPZ 66 $\mu$ g/ml, SBT 22 $\mu$ g/ml であった。一方、胆汁中濃度は、1 時間までのもので CPZ 10.6 $\mu$ g/ml, SBT 23 $\mu$ g/ml であり、1~2 時間で CPZ 117 $\mu$ g/ml, SBT はピーク値の 34.8 $\mu$ g/ml, 2~3 時間で CPZ は 190 $\mu$ g/ml のピーク値を示し、SBT は 29 $\mu$ g/ml, 3~4 時間では CPZ 137 $\mu$ g/ml, SBT 24 $\mu$ g/ml, 4~5 時間で CPZ 125 $\mu$ g/ml, SBT 22 $\mu$ g/ml, 5~6 時間で CPZ 87 $\mu$ g/ml, SBT 20 $\mu$ g/ml であった。また、腹腔内膿汁の 1 時間までのものでは CPZ 51 $\mu$ g/ml, SBT 27 $\mu$ g/ml であった (Fig 8)。

症例 2 は、58 歳女、58kg、胆石症術後の総胆管 T-チューブの症例で、肝機能検査上 T. Bil 1.2mg/dl, GOT 49mU/ml, GPT 66mU/ml, Al-p 129mU/ml と、僅かに異常を認め、BUN 14mg/dl であった。胆汁中濃度は 0~2 時間で CPZ 1813 $\mu$ g/ml, SBT 13.4 $\mu$ g/ml, 2~4 時間で CPZ 2248 $\mu$ g/ml, SBT 8.0 $\mu$ g/ml, 4~6 時間で CPZ 1768 $\mu$ g/ml, SBT 6.1

Fig. 7 Correlogram between CPZ and SBT/CPZ 14 strains( $\times 10^6$ )



$\mu$ g/ml であった。6 時間までの CPZ 回収率は 26.65%, SBT は 0.14% であった (Fig. 9)。

症例 3 は 50 歳男、56kg、胆石症術後総胆管 T-チューブドレナージの症例で、肝機能検査上、T-Bil 0.3 mg/dl, GOT 23mU/ml, GPT 75mU/ml, Al-p 131mU/ml と軽度高く、BUN 10mg/dl であった。胆汁中濃度は 0~2 時間で CPZ 1750 $\mu$ g/ml, SBT 6.2 $\mu$ g/ml, 2~4 時間で CPZ 3100 $\mu$ g/ml, SBT 3.7 $\mu$ g/ml, 4~6 時間で CPZ 1750 $\mu$ g/ml, SBT 1.8 $\mu$ g/ml であった。6 時間までの胆汁中移行率は CPZ 45.83%, SBT 0.10% であった (Fig. 10)。

症例 4 は、58 歳男、36kg、胆管癌にて、PTC ドレナージの施行してある症例である。肝機能検査上、T. Bil 5.0mg/dl, GOT 250mU/ml, GPT 245mU/ml, Al-p 236mU/ml と、まだ中等度の黄疸を認め、また BUN 20mg/dl であった。本剤投与後の胆汁中濃度は、0~2 時間で CPZ 29 $\mu$ g/ml, SBT 12.5 $\mu$ g/ml, 2~4 時間で CPZ 29 $\mu$ g/ml, SBT 7.5 $\mu$ g/ml, 4~6 時間で、CPZ 29.5 $\mu$ g/ml, SBT 1.5 $\mu$ g/ml であった。6 時間までの胆汁中移行率は、CPZ 0.45%, SBT 0.15% であった (Fig. 11)。

## (3) 臨床使用成績

外科的感染症 17 例に SBT/CPZ を使用した (Table 1)。年齢は 21 歳から 77 歳となっており、男女比は 12 : 5 であった。本剤の投与方法は 1 回 1~2g の点滴静注で 1 日 2 回が中心で、総投与量は 8g から 138g となっていた。疾患別には、術後感染合併症が 8 例と最も多く、次いで胆道感染 5 例、その他腹膜炎、肛門周囲膿瘍、肝膿瘍、壊疽性筋膜炎各 1 例となっていた。分離菌としては、*E. coli* 4 株、*E.*

Fig. 8 Serum, bile and pus levels of SBT/CPZ

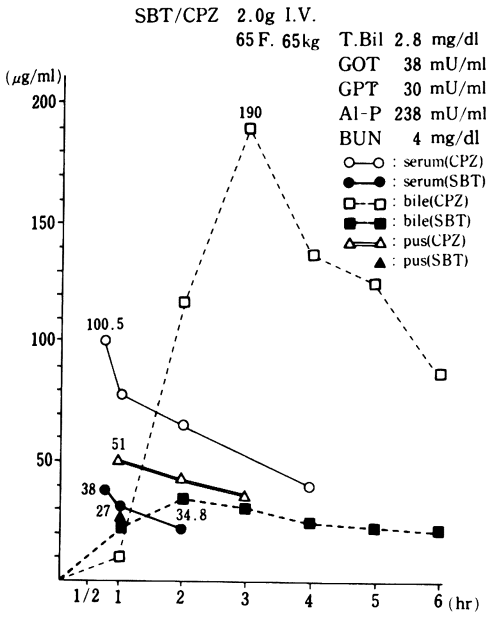


Fig. 9 Bile levels of Sulbactam and Cefoperazone

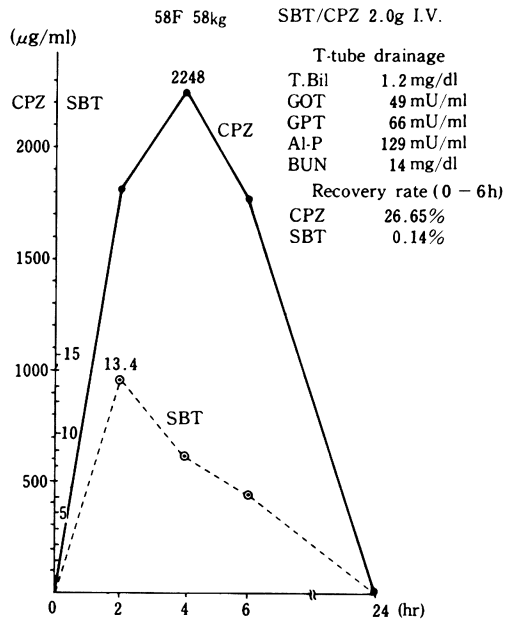


Fig. 10 Bile levels of Sulbactam and Cefoperazone

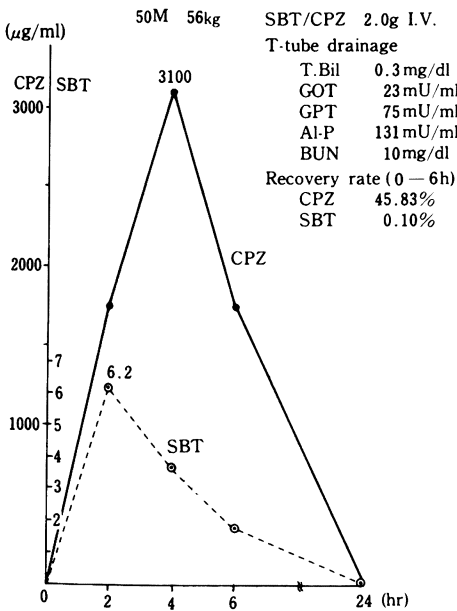


Fig. 11 Bile levels of Sulbactam and Cefoperazone

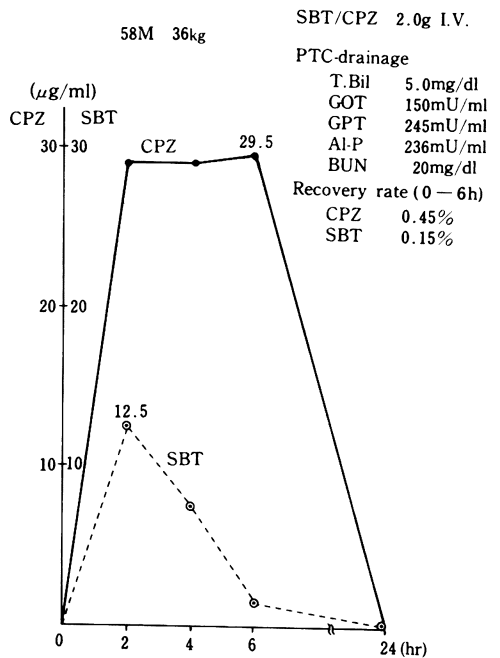


Table 1 Clinical results of Sulbactam/Cefoprazone therapy

Case	Age	Sex	Diagnoses	Organisms	Route	Treatment			Side effect	Clinical effect	Remarks
						Dose gx./day	Duration days	Total			
1	55	F	Peritonitis due to acute appendicitis	<i>E. coli</i>	D. I.	1 × 2	8	16	none	good	appendectomy drainage
2	36	M	Cholangitis	<i>P. morganii</i> <i>S. faecalis</i> <i>B. fragilis</i>	D. I.	2 × 3 2 × 2 2 × 1	7 21 6	138	none	good	
3	62	M	Intrapelvic peritonitis	<i>P. aeruginosa</i>	D. I.	2 × 2	7	28	none	fair	
4	31	F	Subphrenic abscess after hepatectomy	negative	D. I.	1 × 2	14	28	none	unknown	
5	70	M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	D. I.	1 × 2	11	22	none	good	incision
6	71	F	Infected wound after total gastrectomy	<i>K. pneumoniae</i>	D. I.	2 × 2	11	44	none	fair	panction
7	77	F	Infected wound after total pelvic exentration	<i>E. cloacae</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i>	D. I.	1 × 2	9	18	none	good	
8	74	M	Cholangitis (Cholelithiasis)	unknown	D. I.	1 × 2	6	11	none	good	
9	68	M	Intraperitoneal abscess after total gastrectomy	<i>P. morganii</i> <i>S. faecalis</i>	D. I.	1 × 2	9	18	none	good	
10	60	F	Intraperitoneal abscess after peritonitis	<i>S. faecalis</i>	D. I.	2 × 2	11	42	none	good	drainage
11	37	M	Cholangitis due to stenosis of biliary tract	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>B. fragilis</i>	D. I.	1 × 2	15	29	none	good	PTC
12	21	M	Liver abscess	unknown	D. I.	2 × 2	16	64	none	good	drainage
13	62	M	Peritonitis after sigmoidectomy	<i>E. aerogenes</i> <i>α-Streptococcus</i>	D. I.	1 × 4 1 × 3 1 × 2	3 3 3	28	none	good	drainage
14	50	M	Infected wound after total pelvic exentration	<i>Enterococcus</i> group <i>S. epidermidis</i>	D. I.	2 × 2	8	30	none	good	
15	56	M	Cholangitis after cholecystectomy	<i>E. cloacae</i>	D. I.	1 × 2	4	8	none	excellent	
16	37	M	Cholangitis	unknown	D. I.	2 × 2	9	36	none	good	
17	68	M	Necrotizing fasciitis	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> group <i>β-Streptococcus</i>	I. V.	1 × 4	7	28	none	good	incision

*cloacae*, *B. fragilis* 各3株, *Proteus* 2株となっており, また *Streptococcus faecalis* を含む *Enterococcus* group が6株もあった。

症例1は55歳女, 虫垂穿孔性腹膜炎で, 手術とともに本剤を使用し, 発熱, 排膿, 局所所見など投与5日目までに改善し有効であった。膿汁より *E. coli* を検出した。

症例2は, 36歳男, 総胆管拡張症術の胆管炎で, cefmenoxime を投与するも効果なく, 本剤1日6gの投与に変更し, 5日目までに解熱し症状も改善し, 有効であった。しかしその後も一過性に発熱がみられるため, 本剤投与量を減量して計34日間, 総量138gを投与した。この間, 黄疸, CRP, 白血球数, 血小板数, 血沈植などはほぼ正常化した。

症例3は62歳男, 骨盤内臓器全摘術後の骨盤内死腔感染で, 緑膿菌を検出し, 本剤を使用した。やや排膿が減少したものの死腔が大きいほか他の所見は改善せず, やや有効であった。

症例4は31歳女, 肝外傷による肝右葉切除術後の胆汁性横隔膜下膿瘍で, 菌は検出されなかったが発熱が続き, 本剤を投与した。既に急性腎不全, 肝障害などがあり, 効果判定可能な症例ではなかった。しかし投与終了後の穿刺にて排液を認めなかった。

症例5は70歳男, 肛門周囲膿瘍で, 切開とともに本剤を使用し有効であった。

症例6は71歳女, 胃全摘術後の創感染で穿刺により *K. pneumoniae* を検出したが, 本剤を投与するも局所の疼痛がやや軽減したのみで改善は少なく, やや有効であった。

症例7は77歳女, 骨盤内臓器全摘術後の正中創感染で, 膿汁より *E. cloacae*, *S. marcescens*, *S. faecalis* を検出した。本剤投与により疼痛, 排膿は5日間ほとんど消失し有効であった。しかし, 投与後の分泌物の細菌検索にて *P. aeruginosa* を検出した。

症例8は74歳男, 胆石症に合併した胆管炎で, 本剤投与により解熱, 腹痛・白血球数の正常化を認め, 有効であった。

症例9は68歳男, 胃全摘術後の腹腔内膿瘍で, 膿汁より *P.morganii*, *S. faecalis* を検出した。本剤投与により解熱, 排膿の消失, 白血球数の正常化を認め, 有効であった。

症例10は60歳女, 胆汁性腹膜炎ドレナージ手術後の壞疽性胆嚢炎による腹腔内膿瘍で, ドレナージ処置とともに本剤を使用した。膿汁より *S. faecalis* を検出

したが, 本剤投与により高熱, 腹痛, 排膿の改善を認め有効であった。

症例11は37歳男, 胆道狭窄に伴う逆行性胆管炎で, 本剤投与により高熱は速やかに改善し, CRP, 白血球数も改善し有効であった。投与8日目に施行したPTCより *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis* を検出した。

症例12は21歳男, 肝膿瘍で高熱と肝腫大, 腹痛を認め本剤を投与したが, 症状の改善少なく, 9日目に経皮経肝的に膿瘍内ドレナージを施行した。ドレナージ後, 速やかに症状の改善を認め, ドレナージ処置併用して臨床効果有効であった。なお, 穿刺による膿汁より菌は検出されなかった。

症例13は62歳男, S状結腸術後の縫合不全による腹膜炎で, 術後7日目に人工肛門造設と腹腔ドレナージ手術を施行した。膿性腹水より *E. aerogenes*,  $\alpha$ -*Streptococcus* を検出したが, 本剤投与により速やかに解熱し, 5日目までに排膿もほとんど漿液性で少量となり, 有効であった。

症例14は50歳男, 直腸癌再発に対する骨盤内臓器全摘術後の会陰部創感染で, *Enterococcus* group と, *S. epidermidis* を検出した。本剤投与に変更後, 排膿減少し解熱も認め有効であった。腫瘍が一部残ったため除菌はされなかった。

症例15は56歳男, 胆石症術後T-チューブ造影後の胆管炎で, *E. cloacae* が検出された。本剤投与により速やかに解熱し著効であった。

症例16は37歳男, 胆道狭窄症における胆管炎で, 本剤投与により悪寒戦慄は消失し, 解熱も認め有効であった。

症例17は68歳男, 会陰部の壞疽性筋膜炎の症例で, 既に急性腎不全を合併し, 人工透析を必要としていたが, 膿汁より *E. coli*, *Enterococcus* group,  $\beta$ -*Streptococcus* を検出した。本剤投与後, 速やかに腫脹が消退し, 全体に分泌量が減少し乾燥傾向となり, 本剤の臨床効果としては有効であった。

以上, 外科的感染症17例に本剤を使用し, その臨床効果は, 著効1例, 有効13例, やや有効2例, 不明1例であり, 「有効」以上の有効率は87.5%と良好であった。

副作用に関しては, 全例について, 特に本剤によると考えられる自覚的なものは認めなかった。また, 臨床検査値の変動においては, 一部に基礎疾患によると考えられる変動がみられるものの, 特に本剤投与に

Table 2 Laboratory findings before and after SBT/CPZ treatment

Case No.	RBC( $\times 10^4$ )		WBC		Hb(g/dl)		GOT(mU/ml)		Al-p(mU/ml)		BUN(mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	408	399	8600	5700	11.8	11.5	25	23	73	68	17	11
2	494	485	17900	5100	13.6	13.4	52	58	390	440	17	
3	358	378	11900	12900	11.2	11.9	96	118	324	270	22	16
4	309	337	28600	15000	10.2	10.7	58	93	390	1160	41	59
5	353	309	13400	4700	12.0	10.4	25	16	120	77	14	13
6	350	311	10300	6900	10.3	8.9	21	12	70	66	13	7
7	426	378	5400	4000	12.0	10.6	49	44	78	61	8	8
8	250	267	8800	5400	7.4	7.8	30	22	77	65	38	21
9	373	363	13300	6800	10.3	10.0	28	35	228	204	23	15
10	393	431	11300	6100	11.8	12.9	112	103	204	210	10	13
11	550	555	15900	7000	15.2	14.6	265	46	352	340	7	9
12	411	442	30000	5800	11.7	12.2	37	43	348	225	6	
13	337	393	18900	10200	9.8	11.6	30	117	51	105	17	23
14	400	343	8500	7800	12.9	11.0	60	43	114	83	25	10
15	390	401	11200	4600	11.8	12.0	171	103	219	310		
16	351	539	9200	5300	11.3	14.6	48	55	238	250		
17	461	246	22500	16600	14.7	7.8	104	311	109	94	104	76

よと思われる異常値は、全例に認めなかった(Table 2)。

### III. 考 察

SBT はその特徴として penicillinase (P Case) と IC型  $\beta$ -lactamase を少量で不可逆的に不活化し、また *E. coli* の PB1A に最も強い親和性を示すことより、CPZ の欠点でもある PCase による若干の加水分解を防ぎ、かつ作用点においても両剤間の協力作用が期待できると言われている。まずこれらを MIC から見ると、教室の成績でも *E. coli* (PCase) や、*Klebsiella* (IV 型 PCase) においてはこれらの PCase を阻害する為 CPZ 耐性菌が感受性菌となっていることが認められている。その他にも *Staphylococcus*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. morgani*, *P. cepacia*, *Acinetobacter* そして *B. fragilis* には相乗効果がみられるものの、*P. aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *E. cloacae* などの cephalosporinase 産出性の菌株にはほとんど協力作用はみられていない。しかし、これらの菌株に対しては CPZ が元来強い抗菌力を示しており、従って SBT/CPZ の合剤は従来にない強い抗菌力を有する第 3 世代セフェム剤となり得ると考えられる。

次に、合剤であることより、両剤の体内における吸収排泄に差のみられることが考えられる。すなわち、CPZ は胆汁排泄型のセフェム剤であるのに対して SBT は尿中排泄型の薬剤であり、またその血中半減期も CPZ より SBT の方が短いと報告されている。このような合

剤での二薬剤の同時投与による体内分布には、何らかの配慮も必要かと考えられる。今回、我々はヒトにおける胆汁中への排泄について検討したが、CPZ は肝機能障害などがなければ合剤 2g の静注にて最高 3100  $\mu$ g/ml の高濃度に達し、また 6 時間までの胆汁中移行率も 45.83 % と極めて高いのに対して、SBT の胆汁中濃度は極めて低値であり、最高でも 35  $\mu$ g/ml であり、6 時間までの胆汁中移行率も 0.10% から 0.15% までと低率であった。また SBT の胆汁中ピークまでの時間も、CPZ より速くみられていた。従って、SBT の胆汁移行は低濃度移行群と考えられ、胆道感染症を考えた場合の合剤での治療方法には、仮に 1 : 1 の配合が最もよい抗菌力を有するならば、全身投与における SBT の増量が必要と考えられる。既に、同様な合剤である AMPC とクラブラン酸の合剤においても、クラブラン酸の方が経口で吸収が速く、胆汁中ピークも早期にみられると報告されており、これら合剤における各臓器での薬剤の相互関係で今後問題になると思われる。

本剤の、外科的感染症における臨床成績については、先に述べた如く、17 例中、有効以上の有効率が 87.5% の成績であり、その疾患の内容が主に術後感染症であったことや、重症感染症が多かったことを考慮すると、極めて良い成績と考えられる。分離菌よりみても *E. coli*, *B. fragilis*, *Proteus* などが多くみられた事も、合剤での効果が期待できた背景かもしれないが、ここでは厳密な意

味での CPZ 単独との比較がなされていないので、合剤での有用性ととの差については論じられなかった。

しかしながら、本剤を使用した印象では、その有用性が CPZ 単独より強く感じられ、特に胆道感染症においてその感が強かった。これらの要因の1つとして、合剤にすることにより、MIC よりもむしろ MBC に対する効果の増強が関与しているものと推察され、臨床成績に反映されたものと考えられる。

本剤の投与方法に関しては、今回は、重症例では1回 2g 1日2回を、中等症までは1回 1g 1日2回を中心に投与したが、まずまずの成績であり、一つの投与量の目安と考えてよいと思われる。

副作用に関しては、今回検討した17例においては、特に本剤によると思われる自覚的なものを全例に認めず、また臨床検査値においても、特に本剤によると思われる異常値は全例に認めなかった。従って、本合剤に関して特にその安全性についての問題はないと考えられる。

以上、外科領域における SBT/CPZ の検討を行った

が、その有用性、安全性が認められ、今後、外科的感染症、特に重症感染症、胆道感染症に広く用いられ得る薬剤であると結論される。

#### 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, 1982, 東京
- 2) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 高岡哲郎, 花井拓美, 松垣啓司: 外科領域における Cefoperazone (T-1151) の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-6): 609~616, 1980
- 3) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について (1968年制定, 1974年改訂)。Chemotherapy 29(1): 76~79, 1981
- 4) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 高岡哲郎, 早川義秋, 三宅 孝, 中村明茂: 外科領域における BRL2500 の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 30 (S-2): 379~386, 1982

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF SULBACTAM/CEFOPERAZONE IN THE SURGICAL FIELD

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, SHU ISHIKAWA, TETSURO TAKAOKA  
YOSHIKI HAYAKAWA, KEIJI MASHITA, AKISHIGE NAKAMURA  
TAKASHI MIYAKE and UTAKO HAYASHI

The first Department of Surgery, Nagoya City University, Medical School

Fundamental and clinical studies of cefoperazone in combination with  $\beta$ -lactamase-inhibitor, sulbactam (SBT/CPZ) was performed in the surgical field, and following results were obtained.

### 1) Antibacterial activity of SBT/CPZ

Bacterial activity of cefoperazone, alone and in combination with sulbactam, was tested against inocula of  $10^6$  colony-forming units of clinical isolates of *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*. Against two of 2 cefoperazone-resistant strains of *E. coli*, and 2 of 2 strains of *Klebsiella*, cefoperazone in combination with sulbactam could have good activities.

Although, against *P. aeruginosa*, no influence of sulbactam on the activity of cefoperazone could be found.

### 2) Biliary excretion

The biliary excretion of cefoperazone was high level, although sulbactam was low level. The recovery-rate of sulbactam until 6 hours after 2.0 gr (i.v.) of SBT/CPZ was ranged from 0.10% to 0.15%.

### 3) Clinical results

SBT/CPZ was administered to 17 cases with surgical infection and clinical results were excellent in 1 case, good in 13, fair in 2 and unknown in 1. No adverse reaction could be found.