

## 外科的領域における Sulbactam/Cefoperazone の使用経験

山本 博・古原 清・志村 秀彦

福岡大学医学部第1外科学教室

$\beta$ -lactamase の inhibitor である Sulbactam と、強い抗菌力、広い抗菌スペクトラムを持つ Cefoperazone とを 1 : 1 に配合した、Sulbactam/Cefoperazone を外科的感染症12例に使用した。

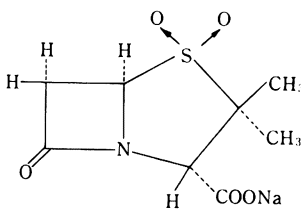
術後腹腔内膿瘍6、腹部手術創感染4、直腸切断術後会陰創感染2の12例で、臨床的には、著効1、有効7、やや有効3、判定不能1の結果を得た。有効率72.7%であった。細菌学的には、本剤使用前に検出した *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *P. putrefaciens*, *C. freundii*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *B. fragilis* のうち、*S. aureus* 1株、*E. cloacae* 1株、*P. putrefaciens* 1株を除く全株が除菌された。このことから、広く強い抗菌力を持つ合剤と言える。

全症例に副作用は見られなかった。臨床検査値では、GOT、GPT 両者が正常上限を越えたもの2例、GOT のみ上限を越えたもの2例がみられたが、本剤との関連が疑われるのは1例のみである。

これらのことから、Sulbactam/Cefoperazone は外科的感染症に対して有用な、新しい抗生剤であると考えられる。

近年、新しい  $\beta$ -lactam 剤の発展は目覚ましく、抗菌力の強い、抗菌スペクトラムの拡大された薬剤が次々と開発されている。その反面、薬剤に抵抗性をもつ耐性菌の出現は重大な問題を提起している。一般に、 $\beta$ -lactam 剤に対する耐性菌の抵抗機構は、 $\beta$ -lactamase の産生によるもの他、細菌外膜の薬剤通過性の変化、murein transpeptidase の変化などによるとされているが、最も重要なものは  $\beta$ -lactamase 産生による耐性獲得である<sup>1)</sup>。それに対する策としては  $\beta$ -lactamase に対し安定性の高い薬剤を開発することと、 $\beta$ -lactamase 阻害剤を  $\beta$ -lactam 剤と併用することなどが考えられる。

Sulbactam (SBT) は、 $\beta$ -lactamase 阻害剤として1977年に Pfizer 社 Groton 研究所において開発された Penicillanic acid sulfone で、次の如き構造式を有している。



Sodium Sulbactam

SBT は、抗菌力そのものは弱いですが、各種細菌が産生する  $\beta$ -lactamase に対して強い阻害作用を持ち、その作用は不可逆的であるとされる。SBT は安定性も高く、また毒性は低いとされている。したがって、本剤を  $\beta$ -lactam 剤と併用すれば  $\beta$ -lactamase による耐性菌に対して  $\beta$ -lactamase を阻害する様に作用するため、本来  $\beta$ -lactam 剤が持っている抗菌力を十分発揮させ得ると期待される<sup>2)</sup>。

Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ) は、SBT と CPZ を 1 : 1 に配合した合剤であり、CPZ の優れた抗菌力、広い抗菌スペクトラム<sup>3)</sup> と加えて  $\beta$ -lactamase に対する抵抗性が更に強化された興味深い薬剤である。

我々は、今回 SBT/CPZ を外科的感染症12例に使用し、その臨床効果、細菌学的効果、及び副作用などについて検討する機会を得たので報告する。

## 対象患者及び投与方法

対象患者は、昭和56年3月から12月までに当科に入院した37歳から68歳までの成人で、何れも基礎疾患を持つ男性6、女性6の計12例である。

基礎疾患は、壊疽性腭炎1、肝硬変を伴う食道静脈瘤1、回盲部狭窄・胆石症1、肝内胆管拡張を伴う肝膿瘍1、回盲部ペーチェット1、胃癌2、S状結腸癌1、直腸癌1、肛門直腸癌1、胆のう癌1、膵頭癌1であった。

投与方法は、1回1gを1日2回5%ブドウ糖250ml

に溶解して点滴静注したもの7例，1回2gを1日2回5%ブドウ糖250mlに溶解して点滴投与したもの2例，1gを20mlの生理食塩水に溶解して1日2回ワンショット静注したもの3例で，投与日数は5日から14日，総投与量は10gから28gであった。

対象感染症は，術後腹腔内膿瘍6，腹部手術創感染4，直腸切断術後の会陰創感染2であった（Table 1）。

臨床効果判定の基準は次のとおりとした。

著効：自覚的所見の消失，他覚的所見の正常化および起炎菌の陰性化のいずれもが5日以内に認められた場合。

有効：上記3項目のうち2項目に改善，正常化・陰性化があった場合。

やや有効：上記3項目のうち1項目に改善，正常化・陰性化が認められた場合。

無効：いずれにも改善がみられないかまたは増悪した場合。

## 成 績

### 1. 細菌学的効果

本薬剤使用前に検出した分離菌とその推移についてみると，*S. aureus* 1株減少，*S. epidermidis* 2株消失，*S. faecalis* 2株消失，*E. coli* 3株消失，*C. freundii* 1株消失，*E. cloacae* 1株消失，1株減少，*K. pneumoniae* 1株消失，*K. oxytoca* 1株消失，*P. aeruginosa* 1株消失，*P. cepacia* 1株消失，*P. putrefaciens* 1株消失，1株不変，嫌気性菌では*B. fragilis* 1株の消失をみた。

本剤投与後新たに検出されたものとしては，*E. cloacae*，*P. aeruginosa*，*S. faecalis* 各1株を認めた。

### 2. 臨床成績

対象患者は何れも基礎疾患を有するが，感染症としては，術後腹腔内膿瘍6，腹部手術創感染4，直腸切断術後会陰創感染2であった。腹腔内膿瘍のうち1例は胆管炎を併発していた。臨床効果は分離菌の推移と共に Ta-

Table 1 Clinical cases of administration of SBT/CPZ

No.	Case	Underlying Disease	Diagnosis	Administration	Duration (days)	Total dosis
1	M.S. 37 M	Intestinal Behcet	Wound infection	1g × 2 D.I.	7	14g
2	Y.M. 66 M	Pancreatic cancer	Wound infection	1g × 2 D.I.	7	14g
3	F.M. 52 F	Necrotic pancreatitis	Intra-abd. abscess	1g × 2 D.I.	10	20g
4	O.T. 68 F	Gallbladder cancer	Intra-abd. abscess	1g × 2 D.I.	5	10g
5	M.M. 67 F	Gastric cancer	Intra-abd. abscess	1g × 2 D.I.	7	14g
6	K.Y. 65 M	Liver cirrhosis Esoph. varices	Wound infection	1g × 2 D.I.	7	14g
7	I.S. 49 M	Gastric cancer	Intra-abd. abscess	1g × 2 D.I.	14	28g
8	M.Y. 43 F	Ileocecal stenosis Cholelithiasis	Wound infection	1g × 2 I.V.	7	14g
9	U.Y. 43 M	Rectal cancer	Perineal infection after Miles' op.	1g × 2 I.V.	7	14g
10	T.A. 65 M	Ano-rectal cancer	Perineal infection after Miles' op.	1g × 2 I.V.	7	14g
11	Y.S. 66 F	Sigmoidal cancer	Intra-abd. abscess	2g × 2 D.I.	6	22g
12	H.K. 54 F	Intrahepatic duct dilatation Liver abscess	Intra-abd. abscess Post-op. Cholangitis	2g × 2 D.I.	6	20g

ble 2 に示す (Table 2)。

著効1, 有効7, やや有効3で, 他剤併用のため判定不能(症例12)としたもの1であり, 判定不能例を除いた有効率は72.7%となる。

### 3. 副作用

全例, 臨床症状を呈する様な副作用は認められなかった。また, 本剤使用前後の臨床検査値の変動を, 赤血球数, 白血球数, 血小板数, S-GOT, S-GPT, Al-P, LDH, LAP, BUN, クレアチニンについて示す (Table 3)。

GOT, GPT 両方が正常上限 (40, 35 karmen 単位以下) を越えたもの2例, GOT のみが正常上限を越えたもの2例がみられた。GOT のみが高値を示した2例は, それぞれ肝硬変, 胆管炎を伴う肝臓病を基礎疾患にもつ症例で, 日頃から検査値の変動があり, また高値といっ

ても, 35→44, 31→42と正常上限40を僅かに越えたもので, 本剤との関連は否定できると考える。また, GOT, GPT 両方が高値を示した2例のうち1例は1日2gを14日間投与した症例で, 投与開始10日目には正常範囲 (27, 24) にあったものが投与中止後9日目に GOT 59, GPT 49 と軽度の上昇を示したもので, やはり本剤との関連はないと思われる。他の1例は1gを1日2回7日間使用した例で, 使用前, GOT 50, GPT 19であったものが, 使用中(5日目), 47, 44となり, 投薬終了後4日目, GOT 41, GPT 55 となった。GOT 値は次第に下降したがGPT 値は漸次上昇したもので, 本剤との因果関係が疑われると考えている。

### 考 按

近年, 新しい抗生物質の開発は目覚ましく, 広い抗菌

Table 2 Bacteriological and clinical course

	Isolated microorganism		Clinical course	Side effect	Evaluation
	before	after			
1	<i>E. coli</i>	(-)	exudate ↓	(-)	good
2	<i>C. freundii</i> <i>E. cloacae</i> <i>S. epidermidis</i>	(-)	exudate ↓	(-)	good
3	<i>P. aeruginosa</i>	(-)	W.B.C. ↑ CRP ↑ ESR ↑	(-)	fair
4	<i>S. faecalis</i>	(-)	exudate ↓	(-)	good
5	<i>S. epidermidis</i>	(-)	CRP ↓	(-)	good
6	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i> (little)	fever ↓ W.B.C. ↓	(-)	fair
7	<i>P. cepacia</i>	<i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i>	exudate ↓ W.B.C. ↑ fever →	(-)	fair
8	no growth	(-)	exudate ↓ W.B.C. ↑ fever ↓	(-)	good
9	<i>E. coli</i>	(-)	exudate ↓ fever →	(-)	good
10	<i>P. putrefaciens</i> <i>E. cloacae</i>	<i>E. cloacae</i> (little) <i>S. faecalis</i> (little)	exudate ↓ W.B.C. ↓	(-)	good
11	<i>S. faecalis</i> <i>K. oxytoca</i> <i>B. fragilis</i>	(-)	exudate ↓ stink ↓ W.B.C. ↓	(-)	excellent
12	<i>E. coli</i> <i>P. putrefaciens</i>	<i>S. marcescens</i> <i>Enterobacter</i> <i>P. putrefaciens</i>	W.B.C. ↓ fever ↓	(-)	unknown

Table 3 Laboratory findings before and after administration of SBT/CPZ

Case No.		RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Platlet (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (K-A)	LDH (Wr-U)	LAP (G-R-U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	before	351	7,500	43.5	50	19	7.0	263	143	12	0.6
	after	355	6,300	50.0	41	55	7.3	212	144	15	0.7
2	before	361	3,800	17.8	27	25	9.5	337	234	16	0.9
	after	355	3,400	12.8	30	25	7.6	301	201	19	0.5
3	before	365	5,400	27.0	34	32	11.6	324	200	13	0.8
	after	393	11,600	24.2	14	10	8.3	268	139	14	0.5
4	before	413	7,000	20.0	33	26	8.9	360	161	15	0.8
	after	391	6,200	10.3	31	18	8.6	293	149	13	0.7
5	before	472	4,200	19.2	34	18	9.7	438	158	10	0.8
	after	461	2,800	18.6	32	14	7.6	338	154	8	0.4
6	before	368	10,100		35	18	13.0	402	195	11	0.7
	after	366	9,700	32.6	44	24	16.6	317	195	11	0.7
7	before	270	7,600		27	22	15.9	282	315	15	0.7
	after	375	11,200		59	49	14.9	310	240	17	0.8
8	before	316	8,000	77.3	26	18	32.6	310	326	12	0.8
	after	321	9,700	29.8	22	12	30.4	274	304	10	0.7
9	before	399	11,300	18.2	19	21	9.8	530	155	11	0.6
	after	414	10,300	44.2	27	34	18.5	380	185	12	0.8
10	before	355	12,800	22.3	11	4	7.1	227	104	16	0.8
	after	359	7,700	53.6	17	7	4.5	294	124	10	1.0
11	before	405	6,300	33.1	13	8	6.7	342	117	6	0.7
	after	372	5,300	29.7	15	11	6.3	213	118	9	0.5
12	before	359	11,900	58.8	31	22	16.5	418	294	11	0.6
	after	357	6,900	52.2	42	24	18.4	485	307	16	0.6

スペクトラムと強い抗菌力を持つ薬剤が次々と開発され実用化されている。しかしその一方で、耐性菌の出現は大きな問題を投げかける様になった。中でも、 $\beta$ -lactamase 産生菌が示す耐性は臨床にも問題で、薬剤の強い抗菌力が阻害され十分の効果を発揮できないに至る。その点から、 $\beta$ -lactamase に対して安定性の高い薬剤を開発するか、或いは各種細菌が産生する  $\beta$ -lactamase を阻害する物質を併用するかでその関門を越える事が必要となる。

SBT は  $\beta$ -lactamase 阻害剤として Pfizer 社で開発された Penicillanic acid sulfone で、これ自体の持つ抗菌力は弱いから、各種細菌が産生する  $\beta$ -lactamase を不活性化する事が知られている。

SBT/CPZ は、SBT と CPZ を 1 : 1 に配合した合剤で、強力な CPZ の抗菌力を、細菌の産生する  $\beta$ -lactamase に対してより安定化したものと考えられる事ができる。

CPZ は、それ自体  $\beta$ -lactamase にある程度安定性をもち、特に CEPase には安定であるが PCase 型  $\beta$ -la-

ctamase に対しては弱いとされている。一方 SBT は PCase を少量で不可逆的に不活化する事が知られている。この両者を併用する事は合理的であり、 $\beta$ -lactamase の存在下であっても CPZ の強い抗菌力を発揮できるため、臨床的にその効果について大きな期待を持ち得る。また、この合剤は安定であり、毒性試験や薬理試験でも安全性が確かめられている。

我々は本剤の供与を受け、12例に使用した。腹腔内膿瘍 6例、腹部手術創感染 4例、直腸切断術後の会陰創感染 2例である。

腹腔内膿瘍 6例からは、全例膿性分泌物から起炎菌を分離した。

検出菌は、*S. epidermidis* 1, *S. faecalis* 2, *P. aeruginosa* 1, *P. cepacia* 1, *K. oxytoca* 1, *E. coli* 1, *P. putrefaciens* 1, 嫌気性菌では *B. fragilis* 1であった。本剤 5~14日間、10~28gの使用で全株が消失した。*P. cepacia* を検出した症例 7では、14日間28gの使用で *P. cepacia* は消失したものの *E. cloacae*, *P. aeruginosa* を検出するようになった。臨床的には他剤併用のため判定不能

となった症例12を除く5例で著効1, 有効2, やや有効2であった。

腹部手術創感染4例から菌を検出したのは3例であった。

検出菌は, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *K. pneumoniae* 各1株で, *S. epidermidis*, *E. coli*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *K. pneumoniae* は消失, *S. aureus* は減少を認めた。臨床的には有効3, やや有効1であった。

直腸切断術後会陰創感染の2例からは, *E. coli*, *E. cloacae*, *P. putrefaciens* 各1株を検出, 本剤の使用により *E. coli*, *P. putrefaciens* は消失し, *E. cloacae* は菌量の減少を認めた。本剤使用后, 1例から新しく *S. faecalis* を少量検出するに至った。臨床的には2例とも有効であった。

全症例を通じ, 検出された18株のうち, *S. aureus*, *E. cloacae* の各1株に菌量の減少を認めたが, 他の15株が除菌されるという高い抗菌力を示した。なお本剤の使用後に新たに出現した菌は *S. faecalis*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *Enterobacter* 各1株であった。総合的には, 著効1, 有効7, やや有効3で, 有効率72.7%であった。

#### 文 献

- 1) 澤井哲夫, 山岸三郎: ペニシリナーゼによるβ-ラクタム抗生剤。三橋進編, 薬剤耐生機構の生化学, 165~185頁, 学会出版センター, 東京, 1981
- 2) 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
- 3) 第27回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムI。T-1551抄録集, 1979

## CLINICAL STUDIES OF SULBACTAM/CEFOPERAZONE IN SURGICAL FIELD

HIROSHI YAMAMOTO, KIYOSHI KOHARA and HIDEHIKO SHIMURA

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Sulbactam, a new semisynthetic β-lactamase inhibitor, in combination with cefoperazone (1:1) was studied in clinical. SBT/CPZ was administrated by intravenous drip infusion to twelve patients with surgical infection. The patients are six with postoperative intraabdominal abscess, four with operative wound infection and two with perineal infection after Miles's operation.

Response was excellent in one, good in two and fair in two patients out of six intraabdominal abscess. Good in three and fair in one out of four patients with wound infection and good in two patients with perineal infection after Miles's operation. Overall effective rate was 72.7%. One case of intraabdominal abscess was dropped out because the patient was administrated another antibiotics in same period.

No side effect was observed in any case.

Elevation of GOT and GPT was observed in two patients and that of GOT was in two patients. Except one with elevation of GOT, the pathological data of GOT and GPT were considered without relation to this drug.