

## 尿路感染症に対する Sulbactam/Cefoperazone の基礎的・臨床的検討

酒井 茂・西尾 彰・熊本 悦明・長谷川昌子

札幌医科大学泌尿器科学教室

(主任：熊本悦明教授)

新しい $\beta$ -lactamase 阻害剤である Sulbactam (SBT) と Cefoperazone (CPZ) の合剤である SBT/CPZ について、基礎的・臨床的検討を行った。

1) 抗菌力 (MIC) : CPZ および SBT/CPZ (SBT : CPZ = 1 : 1) の両者について MIC を測定した。*E. coli* および *Proteus* sp. では CPZ が 3.13~6.25  $\mu$ g/ml 以上の MIC を示した株は、SBT を併用することにより MIC の低下が認められた。*K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Enterobacter* sp. では CPZ と SBT を併用しても MIC の低下は認められなかった。*P. aeruginosa* では CPZ 単独の方が SBT/CPZ よりも低い MIC を示した。

2) 臨床成績 : 複雑性尿路感染症11例に対し、SBT/CPZ を投与し、72.7%の有効率を得た。2例において、CPZ 2.0g/日、5日間投与後に、SBT/CPZ を投与したが、1例は有効、1例は無効という結果であった。 $\beta$ -lactamase 産生株に対しては、7株中4株 (57%) で菌消失をみた。副作用に関しては、1例において GOT・GPT の上昇が認められたのみであった。

新たな化学療法剤の開発とともに感染症の変貌が指摘され、臨床上、大きな問題となっている。その細菌側の要因として最も大きいものは、耐性菌の出現であり、特に現在最も頻用されている $\beta$ -lactam 抗生剤に対する耐性機構は、主としてそれらを加水分解する $\beta$ -lactamase を細菌が産生することによる。これに対する対策としては、 $\beta$ -lactamase に分解されない新抗生剤の開発と、 $\beta$ -lactamase を阻害する薬剤を併用して既存の抗生剤の抗菌力を強化させる方法が試みられている。

Sulbactam (以下 SBT と略す) は、Fig. 1 に示す構造をもつ薬剤であり、これ自身はほとんど抗菌力を有しないが、PCase 型 $\beta$ -lactamase に対して強い不可逆的不活化作用を有する $\beta$ -lactamase 阻害剤である<sup>1)</sup>。一方、cefoperazone (以下 CPZ と略す) は、いわゆる第3世代 cephem 系抗生剤に属し、グラム陽性菌、グラム陰性菌に幅広くかつ強い抗菌力を有しているが、 $\beta$ -lactamase に対しては、CEPase に安定であるが、PCase により若干加水分解されるという特徴がある。従ってこれら2つの薬剤を併用することにより、CPZ よりさらに広範囲の抗菌 spectrum をもつことが考えられ、感染症治療薬剤としてさらに優れた臨床効果をあげることが期待される。

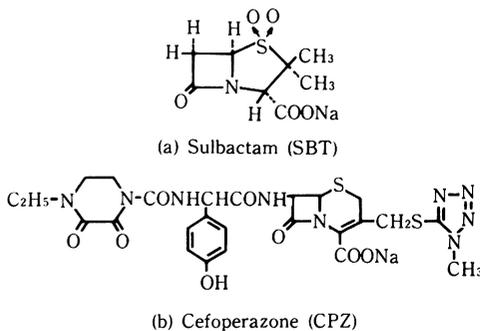
我々は、このたび SBT と CPZ の配合剤 (以下 SBT/CPZ と略す) に関し、若干の基礎的・臨床的検討を行う機会を得たので、その結果につき報告する。

### 対象および方法

#### 1. 細菌学的検討

教室保存の尿路感染症分離株のうち、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *S. marcescens*, *P. mirabilis*, Indole 陽性 *Proteus* sp., *P. aeruginosa* の7菌種について、最小発育阻止濃度 (以下 MIC と記す) を測定した。測定方法は、化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従い、各菌種25株について、接種菌量は $10^6$  CFU/ml にて測定し、抗菌剤は CPZ 単独および CPZ と SBT の1 : 1の合剤について MIC を測定した。

Fig. 1 Chemical structure of sulbactam and cefoperazone



2. 臨床的検討

当科入院の複雑性尿路感染症11例に SBT/CPZ の 1 : 1 合剤を投与し、その臨床効果を検討した。投与方法は、SBT 1g と CPZ 1g の合剤を生理食塩水 200 ml に溶解し、これを 1 日 2 回 (SBT 2.0g, CPZ 2.0g/日) 5 日間点滴静注し、臨床効果は、UTI 薬効評価基準 (第 2 版)<sup>3)</sup> に従い判定した。なお、一部の症例においては、CPZ 2.0g/日、5 日間投与し、CPZ が無効であることを確認した上で、それに引き続き、SBT/CPZ を 5 日間投与した。また、SBT/CPZ を 5 日間投与し、無効と判定したうちの 1 例には、更に 5 日間投与し、10 日間投与における臨床効果を検討した。

結 果

1. 細菌学的検討 (Fig. 2~Fig. 8)

*E. coli* (Fig. 2) では、CPZ は 0.39 $\mu$ g/ml 以下と 25 $\mu$ g/ml に MIC のピークをもつ 2 峰性の分布を示した。また 12.5 $\mu$ g/ml 以上の MIC を示す株は 8 株 (32%) であり、3 株 (12%) が 100 $\mu$ g/ml を示した。SBT/CPZ では、測定株の MIC は全て 50 $\mu$ g/ml 以下に分布し、CPZ で 6.25~100 $\mu$ g/ml の MIC を示した株は、およそ 1 段階低い MIC を示した。しかし、CPZ で 1.56 $\mu$ g/ml 以下の MIC を示した株は、SBT/CPZ ではやや高い MIC を示し、これらの株では、CPZ 単独の方が低い MIC を示す傾向にある。

*K. pneumoniae* (Fig. 3) に対する CPZ の MIC は広い分布を示し、25 $\mu$ g/ml 以下に 21 株 (84%)、200 $\mu$ g/ml 以上に 4 株 (16%) であったが、SBT/CPZ により明らかな MIC の低下傾向は認められない。

*Enterobacter* sp. (Fig. 4) に対しては、CPZ の MIC は 0.78 $\mu$ g/ml 以下に 7 株 (28%)、6.25 $\mu$ g/ml 以上に 18 株 (72%) と 2 峰性の分布を示し、この傾向は SBT/CPZ によってもほとんど変化が認められない。

*S. marcescens* (Fig. 5) に対しては、CPZ の MIC は 0.39 $\mu$ g/ml から 200 $\mu$ g/ml まで広く分布し、かつ 0.39 $\mu$ g/ml 以下と 100 $\mu$ g/ml にピークを持つ 2 峰性の分布を示した。12.5 $\mu$ g/ml 以下の MIC を示す株は 13 株 (52%) であった。SBT/CPZ では、CPZ が 1.56 $\mu$ g/ml 以下の MIC を示した株では MIC が上昇する傾向にあり、6.25 $\mu$ g/ml 以上の MIC を示した株では MIC が低下する傾向が認められた。

*P. mirabilis* (Fig. 6) に対しては、CPZ の MIC は 3.13 $\mu$ g/ml 以下に 21 株 (84%)、25 $\mu$ g/ml 以上に 4 株 (16%) と 2 峰性分布を示し、SBT/CPZ では、全株 0.78~12.5 $\mu$ g/ml の範囲に分布し、特に CPZ で 25~

50 $\mu$ g/ml の MIC を示した株は、全株とも 12.5 $\mu$ g/ml 以下に分布した。

Indole 陽性 *Proteus* sp. (Fig. 7) に対する CPZ の MIC は、全株 25 $\mu$ g/ml 以下に分布し、そのピークは 0.39 $\mu$ g/ml と 25 $\mu$ g/ml であるが、SBT/CPZ では、1.56 $\mu$ g/ml にピークをもち、0.39~25 $\mu$ g/ml に分布した。また CPZ が 25 $\mu$ g/ml の MIC を示した 5 株中 4 株は、SBT/CPZ では MIC の低下を示したが、CPZ で MIC が 1.56 $\mu$ g/ml 以上に分布した株は、SBT/CPZ により CPZ よりも低い MIC を示す傾向にある。

*Pseudomonas aeruginosa* (Fig. 8) に対しては、CPZ の MIC は 6.25 $\mu$ g/ml にピークをもち、全株とも 3.13~12.5 $\mu$ g/ml に分布した。SBT/CPZ の MIC は、12.5 $\mu$ g/ml にピークを示し、3.13~50 $\mu$ g/ml に分布した。累積百分率では、SBT/CPZ よりも CPZ が 1~2 段階低い MIC を示した。

2. 臨床的検討 (Table 1~Table 5, Fig. 9~Fig. 11)

複雑性尿路感染症 11 例に、SBT/CPZ を投入し、その臨床効果を判定した。症例の一覧表を Table 1 に示したが、その中で、症例 5 および症例 10 は、SBT/CPZ 投与前に CPZ 2.0g/日 を 5 日間投与し無効と判定し、これ

Fig. 2 Susceptibility to CPZ and SBT/CPZ

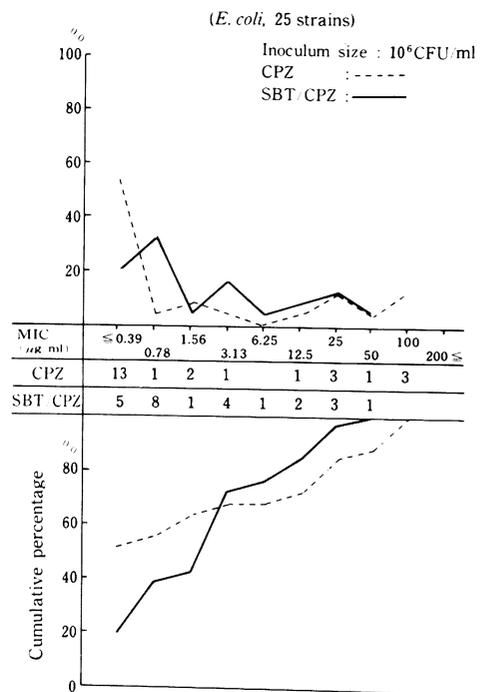


Fig. 3 Susceptibility to CPZ and SBT/CPZ

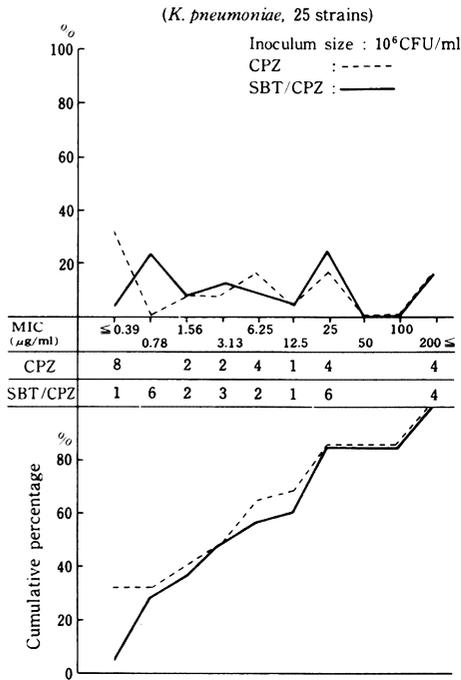


Fig. 4 Susceptibility to CPZ and SBT/CPZ

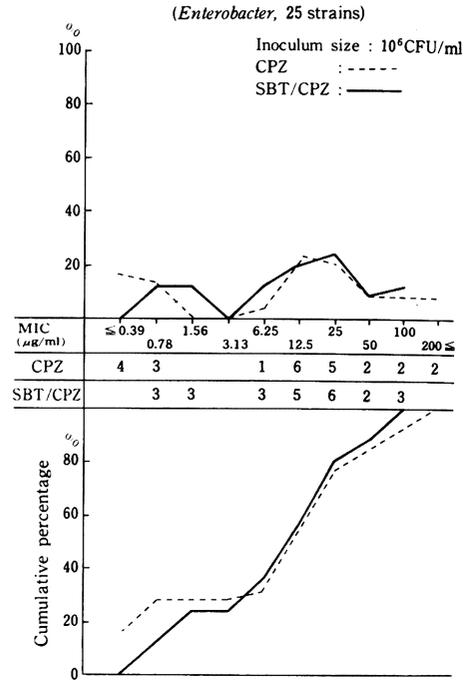


Fig. 5 Susceptibility to CPZ and SBT/CPZ

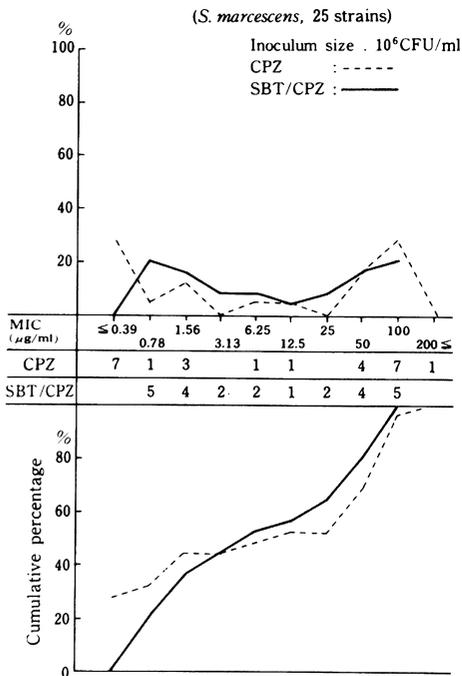


Fig. 6 Susceptibility to CPZ and SBT/CPZ

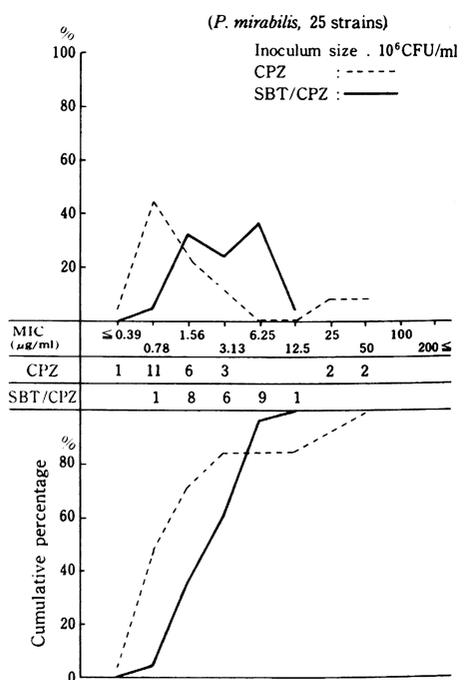


Fig. 7 Susceptibility to CPZ and SBT/CPZ

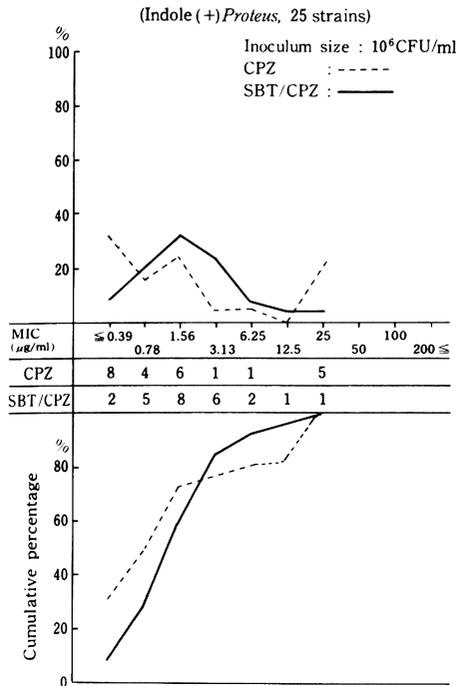
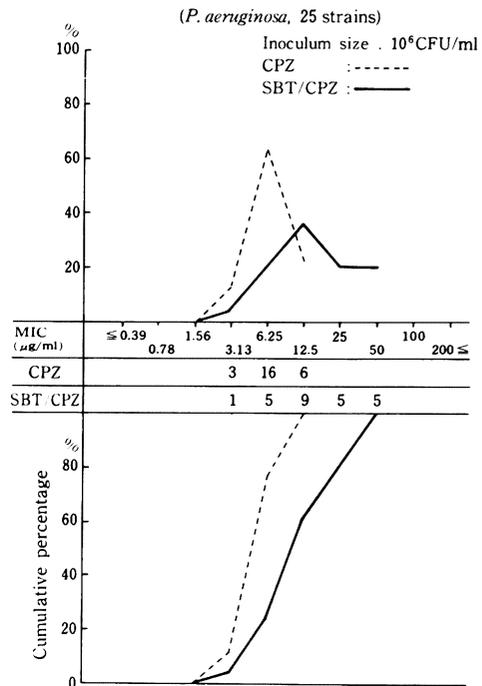


Fig. 8 Susceptibility to CPZ and SBT/CPZ



に引き続き SBT/CPZ を投与した症例であり、また症例 11 は SBT/CPZ を 5 日間投与後、無効と判定した症例であるが、さらに 5 日間 (計 10 日間) 投与し、その臨床効果を判定した症例である。

SBT/CPZ 5 日間投与後の総合臨床効果については、著効 1 例、有効 7 例、無効 3 例で、総合有効率は 73% であった (Table 2)。病態群別臨床効果は Table 3 に示した。全例とも単独感染であり、各群の有効率は、第 1 群 (カテーテル留置例) が 60%、第 2 群 (前立腺肥大症術後症例) が 100%、第 3 群 (他の上部尿路感染症) が 67%、第 4 群 (他の下部尿路感染症) が 100% であった。また症例 11 は、5 日間投与では無効と判定した症例であるが、更に 5 日間 (計 10 日間) 投与することにより、有効 (主治医) と判定した症例である。

細菌学的効果と MIC、および  $\beta$ -lactamase 産生性との関係を Table 4-5 に示した。起炎菌は、*S. marcescens* 5 株、*P. aeruginosa* 2 株、*K. oxytoca* 1 株、*E. cloacae* 1 株、*A. calcoaceticus* 1 株、*S. faecalis* 1 株であった。*S. marcescens* は 5 株中 2 株が消失し、菌消失率は 40% であった。他の 5 菌種は、いずれも 100% の菌消失率が得られ、合計では 11 株中 8 株が消失し、73% の菌消失率であった。細菌学的効果と MIC との関係では、

SBT/CPZ (1 : 1) に対する MIC が  $25 \mu\text{g/ml}$  以下の 4 株は、菌種にかかわらず全て消失した。*S. marcescens* では、MIC が  $50 \mu\text{g/ml}$  であった 4 株中 2 株 (50%) が消失し、 $200 \mu\text{g/ml}$  を示した 1 株は、5 日間投与では菌消失せず、さらに 5 日間投与を追加することにより菌消失に至った。*K. oxytoca* の MIC は  $800 \mu\text{g/ml}$  以上であったが、SBT/CPZ の 5 日間投与にて菌消失した。 $\beta$ -lactamase の産生は *S. marcescens* の 5 株、*K. oxytoca* の 1 株、*E. cloacae* の 1 株に確認された。これらの  $\beta$ -lactamase 産生株 7 株中 4 株 (57.1%) で菌消失した。

Fig. 9 に症例 5 の臨床経過を供覧する。この症例は、63 歳の女性で、膀胱腫瘍に対する尿路変向術として回腸導管造設を施行した後慢性複雑性腎盂腎炎の状態の症例である。発熱あり、導管尿より *E. cloacae*  $10^5$ CFU/ml 以上分離し、SBPC 4.0g、CFPC 1.5g で効果なく、まず CPZ 2.0g を投与した。CPZ にても発熱が続き、また尿より *E. cloacae* が引き続き分離されたため、SBT/CPZ を 1 日 2 回点滴静注した。5 日間投与にて解熱し、尿中細菌も消失し、臨床効果も有効と判定した。起炎菌の細菌学的検討では、CPZ に対する MIC は  $10^6$ CFU/ml 接種菌量で  $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、 $\beta$ -lactamase 産生株であったが、

Table 1 Clinical results of complicated U.T.I. cases treated with SBT/CPZ

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Symptoms	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		side effects
			Underlying condition			Dose g × day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC	UTI	Dr	
1	60	M	Chronic cystitis Traumatic urethral stricture	+	G-1	CPZ 1.0 × 2 SBT 1.0 × 2	d. i.	5	—	+	<i>P. aeruginosa</i> —	>10 <sup>5</sup> —	6.25 —	Exce- llent	Exce- llent	
2	83	M	Chronic cystitis BPH Vesical diverticulum	+	G-1	CPZ 1.0 × 2 SBT 1.0 × 2	d. i.	5	—	## ##	<i>A. calcoaceticus</i> —	>10 <sup>5</sup> —	1.56 —	Mode- rate	Mode- rate	
3	76	M	Chronic cystitis BPH	—	G-2	CPZ 1.0 × 2 SBT 1.0 × 2	d. i.	5	+	+	<i>S. faecalis</i> —	10 <sup>4</sup> —	/	Mode- rate	Mode- rate	
4	74	M	Chronic cystitis BPH Vesical stone	—	G-2	CPZ 1.0 × 2 SBT 1.0 × 2	d. i.	5	—	+	<i>S. marcescens</i> —	>10 <sup>5</sup> —	50 —	Mode- rate	Mode- rate	
⑤	63	F	Chronic pyelonephritis Bladder tumor (Ileal conduit)	—	G-3	CPZ 1.0 × 2 SBT 1.0 × 2	d. i.	5	+	+	<i>E. cloacae</i> —	>10 <sup>5</sup> —	12.5 —	Mode- rate	Mode- rate	
6	62	F	Chronic pyelonephritis Bladder tumor	+	G-1	CPZ 1.0 × 2 SBT 1.0 × 2	d. i.	5	+	+	<i>S. marcescens</i> —	>10 <sup>5</sup> —	50 —	Mode- rate	Mode- rate	
7	39	M	Chronic pyelonephritis and cystitis Traumatic urethral stricture	—	G-3	CPZ 1.0 × 2 SBT 1.0 × 2	d. i.	5	+	+	<i>P. aeruginosa</i> —	10 <sup>4</sup> —	25 —	Mode- rate	Mode- rate	GOT ↑ GPT ↑
8	21	M	Chronic cystitis Urethrocutaneous fistula Urethral tumor	—	G-4	CPZ 1.0 × 2 SBT 1.0 × 2	d. i.	5	+	+	<i>K. oxytoca</i> —	>10 <sup>5</sup> —	>800 —	Mode- rate	Mode- rate	
9	58	M	Chronic cystitis Prostatic cancer	+	G-1	CPZ 1.0 × 2 SBT 1.0 × 2	d. i.	5	+	## +	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	>10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup>	50 /	Poor	Poor	
⑩	49	M	Chronic pyelonephritis Bilat. renal stones	—	G-3	CPZ 1.0 × 2 SBT 1.0 × 2	d. i.	5	—	+	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	>10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup>	50 400	Poor	Poor	
11	17	M	Acute pyelonephritis Neurogenic bladder Bilateral VUR	+	G-1	CPZ 1.0 × 2 SBT 1.0 × 2	d. i.	5 (10)	+	## +	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	>10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup>	200 200	Poor	Poor /	Mode- rate

○ : Cases evaluated to be poor after treatment of CPZ 2.0g/day administration.

Table 2 Overall clinical efficacy of SBT/CPZ in complicated U. T. I.

Bacteriuria		Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated			1		7	8 (73%)
Decreased						
Replaced						
Unchanged				1	2	3 (27%)
Efficacy on pyuria			1 (9%)	1 (9%)	9 (82%)	case total 11
	Excellent		1 (9%)		Overall effectiveness rate 8/11(73%)	
	Moderate		7 (64%)			
	Poor(or Failed)		3 (27%)			

CPZ 1.0g/SBT 1.0g × 2/day, 5 days treatment

Table 3 Overall clinical efficacy of SBT/CPZ classified by type of infection.

Group		No. of cases (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	5 (45%)	1	2	2	60%
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (18%)		2		100%
	3rd group (Upper U. T. I.)	3 (27%)		2	1	67%
	4th group (Lower U. T. I.)	1 (9%)		1		100%
Total		11 (100%)	1	7	3	73%

Table 4 Bacteriological response to SBT/CPZ in complicated U. T. I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. marcescens</i>	5	2 (40%)	3
<i>P. aeruginosa</i>	2	2 (100%)	
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	1	1 (100%)	
Total	11	8 (73%)	3

CPZ に対し SBT を併用することにより菌消失し、満足すべき臨床効果を得られたものと考えられる。

SBT/CPZ 投与による副作用は、自他覚症状とも全く認められなかった。投与前後の臨床検査値を Fig. 10～11 に示した。1 例において、GOT・GPT の明らかな上昇が認められ、SBT/CPZ の投与が関係したものと考えられる。

#### 考 察

$\beta$ -lactam 系抗生剤の臨床使用が拡大するとともに、それらに対する耐性菌が問題になってきている。臨床材

料から分離される細菌の  $\beta$ -lactam 系抗生剤に対する耐性機構としては、(1) $\beta$ -lactamase による薬剤の不活化と、(2)菌体内への薬剤の透過性の減少が知られている<sup>4)</sup>が、最近の  $\beta$ -lactam 系抗生剤開発の流れは、 $\beta$ -lactamase に対し安定な薬剤を作り上げることにむけられている。 $\beta$ -lactamase に対する対策としては、 $\beta$ -lactamase により分解されない抗生剤の開発と、 $\beta$ -lactamase を阻害する薬剤を併用することにより、従来の抗生剤の抗菌力を維持させようとする試みがなされている。

Sulbactam (SBT) は、それ自身はほとんど抗菌力



Fig. 10 Laboratory findings before and after SBT/CPZ treatment ( 1 )

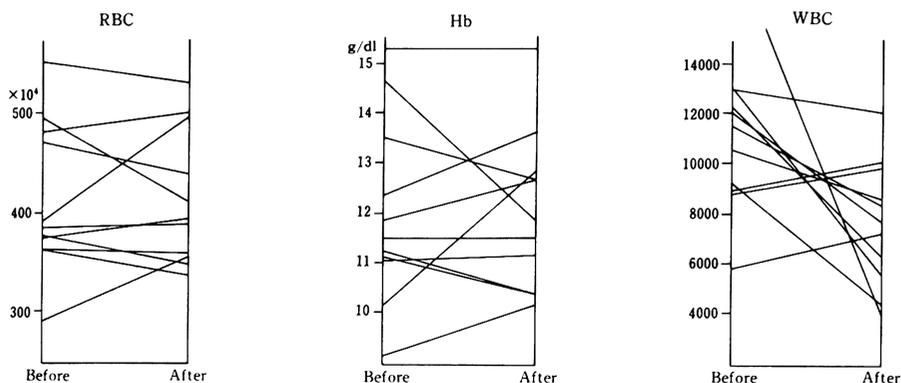
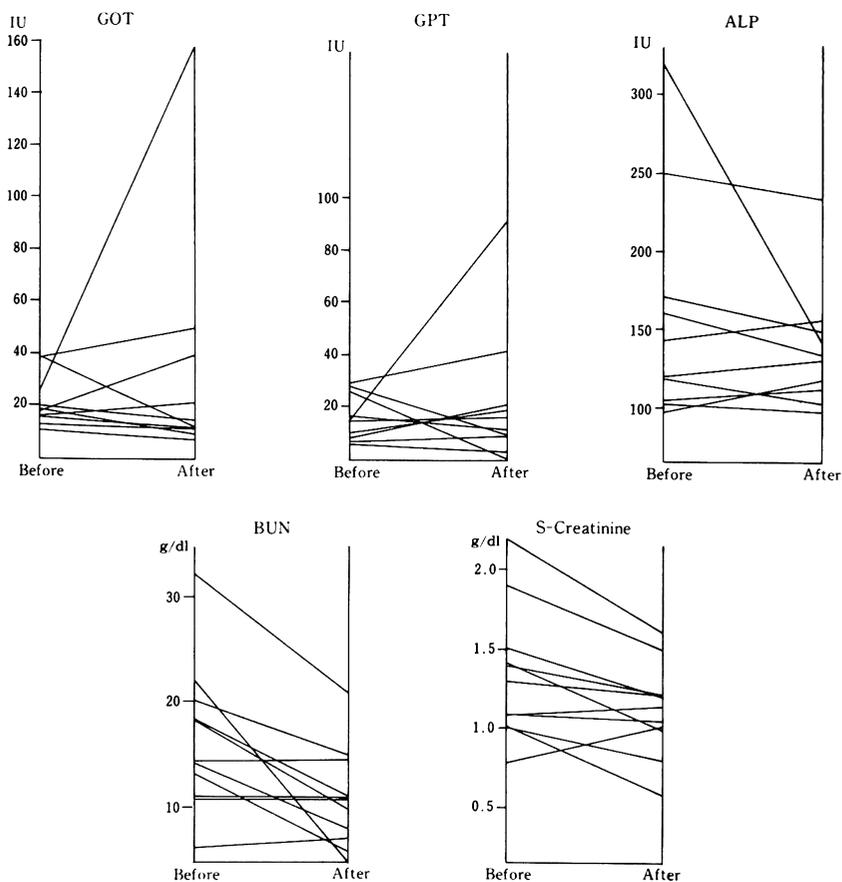


Fig. 11 Laboratory findings before and after SBT/CPZ treatment ( 2 )



を有しないが、 $\beta$ -lactamase、特にPCase型 $\beta$ -lactamaseおよびIc型CEPaseに対し、強い不活力を有していることが知られている<sup>5)</sup>。従って、細菌の産生する $\beta$ -lactamaseにより不活性化される抗生剤とこれら $\beta$ -lactamase阻害剤との併用により、従来よりある抗生剤の抗菌力を確保しようとする試みがなされている。近年、SBTと、いわゆる第3世代cephalosporin系抗生剤であるcefoperazone(CPZ)の1:1配合剤が作られ、CPZの弱点をSBTにより補い更に広範囲な抗菌スペクトラムをもたせることが期待されている。我々もこの配合剤に対し、若干の基礎的・臨床的検討を行った。

抗菌力においては、CPZのみのMICとSBT/CPZのMICを比較検討した。*P. aeruginosa*に対しては、SBT/CPZのMICが明らかに上昇した(Fig. 8)。*E. coli*、*Proteus* sp.においては、CPZが3.13~6.25 $\mu$ g/ml以上を示した株は、SBT/CPZによりMICの低下傾向を示し、1.56 $\mu$ g/ml以下を示した株は、むしろMICの上昇傾向を示し、3.13 $\mu$ g/mlを境界として異なる反応を示した(Fig. 2, 6, 7)。その理由としては、CPZのMICが高い株の中には $\beta$ -lactamase産生株が含まれていることが推測され、これらの株でSBT/CPZによりCPZの抗菌力が回復され、SBT/CPZの方が低いMICを示しているものと考えられる。一方、CPZが低いMICを示した株には、 $\beta$ -lactamase産生株は含まれず、SBT/CPZでは、CPZの濃度が1/2になっているためにMICが上昇する傾向を示したものと考えられる。同様な傾向は、*S. marcescens*、*Enterobacter* sp.においても若干みられるが、これらの菌種におけるCPZのMICとSBT/CPZのMICには、ほとんど変化がみられない(Fig. 4, 5)。また、*K. pneumoniae*においても、CPZおよびSBT/CPZの両者のMIC分布はほとんど一致しており、CPZにSBTを併用することによるCPZの抗菌力の回復は認められなかった(Fig. 3)。また、*P. aeruginosa*においては、 $\beta$ -lactamase産生株はなく、CPZ単独の方が強い抗菌力を示している。*E. coli*、*Proteus* sp.では、CPZが高いMICを示した株は、恐らく $\beta$ -lactamaseを産生していると思われ、SBTを併用することにより、明らかに抗菌力が強化された。一方、*K. pneumoniae*、*S. marcescens*、*Enterobacter* sp.においては、CPZのみとSBT/CPZでは、MICの相違はほとんどみられない。従って、SBT/CPZの臨床的検討においては、*E. coli*および*Proteus* sp.のCPZが比較的高いMICを示す株による感染において、所期の目的とする治療効果をあげられるか否か、興味のもたれると

ころである。

SBT/CPZの臨床的検討では、11例の複雑性尿路感染症にSBT/CPZを投与し、73%の有効率を得た(Table 2)。この成績は、以前に当科において行ったCPZ単独の臨床的検討<sup>6)</sup>とほとんど一致した成績であった。一方、SBT/CPZの全国的な臨床的検討における、複雑性尿路感染症の有効率65%<sup>7)</sup>を上回る成績であった。当科の検討において、CPZのみとSBT/CPZの成績に差がみられない原因としては、起炎菌の違いによるものと考えられる。すなわち、今回の細菌学的検討から、*E. coli*および*Proteus* sp.の $\beta$ -lactamase産生株による感染症に対して、SBT/CPZの治療効果が最も期待されるが、今回の当科における検討では、これらの菌種による感染症を検討の対象とすることができなかったためと考えられる(Table 4)。

また、対象症例の起炎菌の $\beta$ -lactamase産生をみると、7株(64%)において $\beta$ -lactamase産生が認められたが(Table 5)、この中の4株(57%)は、SBT/CPZの投与により菌消失した。またこれらの株に対するSBT/CPZ(1:1)のMICは、12.5 $\mu$ g/ml 1株、50 $\mu$ g/ml 2株、100 $\mu$ g/ml以上1株であり、MICと菌消失は必ずしも相関しない結果であった。また、症例5に対しては、まずCPZ 2.0g/日、5日間投与し、CPZが無効であったことを確認した上で、SBTを追加投与した結果、菌消失せしめ、有効と判定できた。この症例の起炎菌である*E. cloacae*のMICは、CPZ 6.25 $\mu$ g/ml、SBT/CPZ 12.5 $\mu$ g/ml(接種菌量10<sup>6</sup>CFU/ml)であったが、CPZ単独では菌消失せしめることができず、SBTを併用することによって菌消失に至ったことは、SBTの $\beta$ -lactamase阻害剤としての臨床的有効性を示しているものと考えられる。

また、副作用に関しては、臨床検査値(GOT・GPT)の異常が1例に認められたのみであり、SBT/CPZは安全に投与できる薬剤と考えられる。

以上、SBT/CPZの臨床的検討から、総合有効率では、CPZ単独による当科での検討とほぼ同じ成績が得られたが、細菌学的検討の結果からは、起炎菌の種類により、更に高い有効率が期待できるものと思われる。また、CPZ無効例、特に $\beta$ -lactamase産生菌によるCPZ無効例において、SBT/CPZの有効性が期待される。

#### 文 献

- 1) ENGLISH, A. R.; J. A. RETSEMA, R. E. GIRARD, J. E. LYNCH & W. A. BARTH: CP-45,899, a beta-lactamase inhibitor that extends the anti-

- bacterial spectrum of beta-lactamase; initial bacteriological characterization. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 414~419, 1978
- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
  - 3) 大越正秋, 他：UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (第2版)。 *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
  - 4) 三橋 進 編：薬剤感受性測定法, 1・6 薬剤耐性機構 (三橋 進)。14~21頁, 講談社, 1980
  - 5) 横田 健：ペーターラクタマーゼ・インヒビター。 *医学のあゆみ* 111: 931~937, 1979
  - 6) 坂 丈敏, 熊本悦明, 西尾 彰：Cefoperazone (T-1551) に関する基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 28 (S-6): 651~660, 1980
  - 7) 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

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON SULBACTAM/CEFOPERAZONE TREATMENT IN URINARY TRACT INFECTIONS

SHIGERU SAKAI, AKIRA NISHIO, YOSHIAKI KUMAMOTO  
and MASAKO HASEGAWA

Department of Urology Sapporo Medical College  
(Director: Prof. Y. KUMAMOTO)

Basic and clinical studies were carried out on Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ), a combined antibacterial agent composed of a mixture of cephalosporins and  $\beta$ -lactamase inhibitor (1:1). The results of those studies were as follows.

- (1) Antibacterial activity (MIC): The MICs of both CPZ and CPZ/SBT were determined for several species of bacteria, using clinical isolates. In the strain of *E. coli* and *Proteus* sp., it was found that strains which showed MICs higher than 3.13 ~ 6.25  $\mu\text{g/ml}$  for CPZ were inhibited by lower SBT/CPZ concentration. In the strain of *K. pneumoniae*, *S. marcescens* and *Enterobacter* sp., there were not so significant difference of MICs between CPZ and SBT/CPZ. CPZ showed lower MICs against tested strains of *P. aeruginosa* than SBT/CPZ.
- (2) Clinical results: A total of 11 patients diagnosed as having complicated urinary tract infections were treated with SBT/CPZ. The overall efficacy rate was 72.7% (8/11). In regard to bacteriological response of  $\beta$ -lactamase producing strains, 57.1% of these strains (4/7) were eradicated by SBT/CPZ. There were not subjective side effects in these patients, but in one patient GOT and GPT elevated.