複雑性尿路感染症に対するSulbactam/Cefoperazoneの臨床効果に関する検討

小野寺昭一・町田　豊平・鈴木　博雄・岸本　幸一・清田　浩
東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

β-lactamase阻害剤であるSulbactamと第3世代のCephem剤であるCefoperazoneを1対1に配合したSulbactam/Cefoperazoneを12名の複雑性尿路感染症患者に使用し，臨床効果について検討した。

対象は，何れも慢性複雑性膀胱炎症例で，尿路感染症の基礎疾患としては，前立腺肥大症5例，前立腺癌3例，尿道狭窄が2例で，その他，膀胱腫瘍，神経因性膀胱がそれぞれ1例であった。

投与方法は，Sulbactam/Cefoperazone（1：1）2gを1日1～2回，点滴あるいはone shot静注で投与し，投与期間は全例5日間であった。

その結果，UTI薬効評価基準により効果判定可能な11例の総合臨床効果は，有効5例，無効6例で総合有効率は45.5%であった。

また，主な分離起炎菌に対する細菌学的効果では，*E. coli, K. pneumoniae, Enterobacter*などは除菌されたが，*S. marcescens, P. aeruginosa*に対しては効果が悪く，細菌学的有効率は62.5%であった。

副作用は，1例にGOT，GPT，1例にGOT，GPT，Al-Pの軽度上昇を認めたが，投与の中止により回復した。その他，問題となる副作用は認められなかった。

Sulbactam/Cefoperazone（CPZ）は，注射用のβ-lactamase阻害剤であるSulbactamと第3世代のCephem系抗生剤であるCPZを1対1に配合した新しい抗生物質である。

Sulbactamが，PCase型のβ-lactamaseに対し強い不活化能を有しながら，CEPase（Icを除く）を不活化するには多量を要すると言われているのに対し，CPZは逆に，CEPaseには安定であるが，PCaseに対しては若干弱いという特徴を有している。[1] したがって，両者を合剤とすることは，結果的に両薬剤の欠点を補うことになり，β-lactamase産生菌の増加が指摘されている現在，とくに耐性菌による感染症の治療剤としてその効果が期待されている。

今回，われわれは泌尿器科領域の複雑性尿路感染症にSulbactam/CPZを投与し，その臨床効果について検討した。

1. 対象および投与方法

対象とした症例は，慈恵医大附属病院泌尿器科に入院中の慢性複雑性膀胱炎患者12名で，全例男子であった。また，その年齢分布は，58才から85才までで，平均年齢は72.7才であった。

複雑性膀胱炎の基礎疾患としては，前立腺肥大症5例，前立腺癌3例，尿道狭窄2例で，その他，膀胱腫瘍，神経因性膀胱がそれぞれ1例であった。

投与方法は，Sulbactam/CPZ（1：1）2gを1日1～2回，点滴あるいはone shot静注で投与し，投与期間は全例5日間であった。

2. 効果判定

効果の判定は，UTI薬効評価基準（第二版）[2] に従い，膿尿と細菌尿を指標としてその推移に基づき，著効（Excellent），有効（Moderate），無効（Poor）の3段階に分けて判定した。

3. 成績

A. 臨床効果

対象となった12症例の一覧表をTable 1に示した。この内，症例1のみが1日1回投与であり，他の症例はすべて1日2回5日間投与であった。なお，症例6は，本剤投与前に細菌尿，膿尿とも認められず，副作用の検討のみを行なった。

UTI薬効評価基準により判定可能であった11症例の総合臨床効果をTable 2に示した。

膿尿に対する効果は，正常化0，減少2例，不変9例で改善率18.2%，細菌尿に対しては，消失4例，減少1例，不変6例で有効率45%であった。以上をまとめた総合臨床効果は，有効5例，無効6例で有効率45.5%という成績であった。

Table 1 Clinical results of UTI cases treated with SBT/CPZ

No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Dosage	Pyuria*	Organism*	β-lactamase*	Count*	Evaluation	Side effect
1	67 M	C. C. C. (BPH)	2 g× 1 5 days	++	*S. marcescens*	+	10^5	Poor	S-GOT ↑ S-GPT ↑
					S. liquefaciens	+			
				+++	*S. marcescens*	+	10^4		
2	85 M	C. C. C. (P Ca)	2 g× 2 5 days	++	*S. marcescens*	+	10^7	Poor	–
					S. liquefaciens	+			
				+++	*S. marcescens*	+	10^4		
3	83 M	C. C. C. (BPH)	2 g× 2 5 days	++	*S. marcescens*	+	10^8	Moderate	–
				+++	*S. marcescens*	+	$10^{<3}$		
4	69 M	C. C. C. (BPH)	2 g× 2 5 days	+++	*S. marcescens*	+	10^7	Poor	S-GOT ↑ S-GPT ↑ Al-P ↑
				+	*S. marcescens*	+	10^5		
5	81 M	C. C. C. (BPH)	2 g× 2 5 days	+++	*P. aeruginosa*	+	10^4	Poor	–
				+++	*P. aeruginosa*	+	10^4		
6	58 M	C. C. C. (Urethral stricture)	2 g× 2 5 days	–	–				–
				–	–				
7	68 M	C. C. C. (Urethral stricture)	2 g× 2 5 days	+	*S. marcescens*	+	10^7	Poor	–
				+++	*S. marcescens*	+	10^4		
8	70 M	C. C. C. (BT)	2 g× 2 5 days	+++	*E. cloacae*	+	10^4	Moderate	–
					E. coli	–			
				+++	–		–		
9	73 M	C. C. C. (BPH)	2 g× 2 5 days	+++	*S. marcescens*	+	10^5	Moderate	–
				+++	–		–		
10	76 M	C. C. C. (P Ca)	2 g× 2 5 days	+++	*P. aeruginosa*	+	10^7	Poor	–
					S. marcescens	+			
				+++	*P. aeruginosa*	+	10^6		
					S. faecalis	–			
11	73 M	C. C. C. (Neurogenic bladder)	2 g× 2 5 days	++	*P. vulgaris*	N. D.	10^6	Moderate	–
					GNB				
				+++	*S. faecalis*	N. D.	$10^{<3}$		
12	69 M	C. C. C. (P Ca)	2 g× 2 5 days	+++	*Citrobacter*	N. D.	10^6	Moderate	–
				+	*S. faecalis*	N. D.	10^2		

*Before treatment / After treatment

C. C. C. : Chronic complicated cystitis
BPH : Benign prostate hypertrophy
P Ca : Prostate cancer
BT : Bladder tumor
N. D. : Not detected

臨床効果を病態群別にみると，第1群，カテーテル留置の5例では，2例に有効で40%，第2群，前立腺術後の感染症例は1例であったが有効で100%，第5群，混合感染でカテーテル留置の3例では1例に有効で33%，第6群，カテーテル非留置症例では2例中有効1例で有効率50%という結果であった（Table 3）。

B．細菌学的効果

今回の臨床的検討で分離された菌のβ-lactamase 産生の測定は症例11と12を除いてアシドメトリー法により行なわれたが，対象となった株のうち，症例8より分離された*E. coli*を除いて全株β-lactamase (+)であった（Table 1）。これらの起炎菌に対する細菌学的効果はTable 4に示した。

最も多く分離された*Serratia marcescens*に対しては，7株中消失2株，減少1株で残りの4株が存続した。*Pseudomonas aeruginosa*に対しては効果が得られず，2株とも存続した。その他の株については，*Serratia liquefaciens, Enterobacter cloacae, E. coli, Proteus vulgaris, Citrobacter* sp, Other GNBなど，何れも少数ではあったが除菌され，以上を総合した細菌学的有効率は62.5%という成績であった。

4．副　作　用

本剤投与前後の臨床検査値の変動をFig. 1，2に示した。症例1で，S-GOTが29から42 ku/ml，S-GPTが17から46ku/mlに上昇し，症例4では，S-GOTが18から50ku/mlに，S-GPTが18から68ku/mlに，Al-Pが183から443mu/mlに上昇した。しかし，両症例とも本剤の投与中止後正常に復した。

BUN, Creatinineについては臨床検査値の異常は認められず，その他，自他覚的な副作用も認めなかった。

Table 2 Overall clinical efficacy of SBT/CPZ treatment in complicated cystitis

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		1	3	4 (36%)
Suppressed			1	1 (9%)
Replaced				0 (0%)
Unchanged		1	5	6 (55%)
Efficacy on Pyuria	0 (0%)	2 (18%)	9 (82%)	Case total 11
	Excellent	0	Overall effectiveness rate	
	Moderate	5	5/11 (45.5%)	
	Poor	6		

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

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	5 (46%)		2	3	40 %
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (9%)		1		100 %
	3rd group (Upper U. T. I.)	0 (%)				%
	4th group (Lower U. T. I.)	0 (%)				%
	Sub total	6 (55%)		3	3	50 %
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	3 (27%)		1	2	33 %
	6th group (No catheter indwelt)	2 (18%)		1	1	50 %
	Sub total	5 (45%)		2	3	40 %
Total		11 (100%)		5	6	45.4%

Table 4 Bacteriological results

Organism	Number of strains	Eliminated	Decreased	Persisted	Effective rate
S. marcescens	7	2	1	4	3/7
S. liquefaciens	2	2			2/2
P. aeruginosa	2			2	0/2
E. cloacae	1	1			1/1
E. coli	1	1			1/1
P. vulagris	1	1			1/1
Citrobacter	1	1			1/1
Other GNB	1	1			1/1
Total	16	9	1	6	10/16(62.5%)

Fig. 1 Laboratory data before and after administration of SBT/CPZ

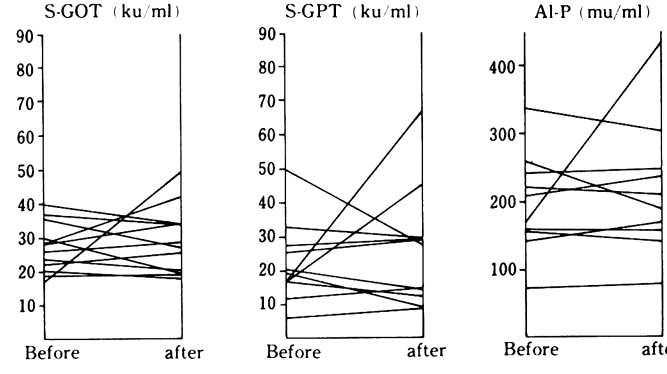
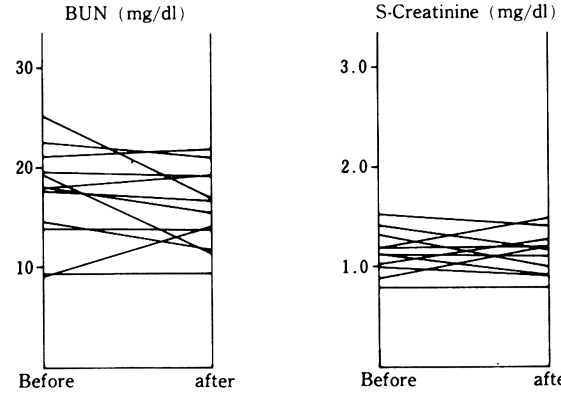


Fig. 2 Laboratory data before and after administration of SBT/CPZ



5. 考　　察

最近のPenicillin剤，Cephem剤の開発と普及には目ざましいものがあるが，一方では，これらのβ-lactam系抗生剤に耐性を示す臨床分離株が増加していることも事実である[3]。

こうした耐性菌のβ-lactam系抗生剤に対する耐性の多くは，菌の産生するβ-lactamaseによる加水分解であることが知られている[4]。したがってその対策として，β-lactamaseに加水分解されにくい新誘導体を開発する方法と，β-lactamaseを不可逆的に不活化する，いわゆるβ-lactamase阻害剤を既存のPC剤あるいはCephem剤と併用する方法の2種類の方法が検討されている[4]。

Sulbactamは，耐性菌増加への対策として，第2の方法に沿って開発されたβ-lactamase阻害剤であり，それ自身の抗菌力は弱いが，β-lactam系抗生剤と併用することにより，β-lactamaseに対し強い不可逆的作用を有すると言われている[1]。しかし，そのβ-lactamase阻害作用は，必ずしも万能ではない。すなわち，PCase型のβ-lactamaseに対しては強い不活化能を有するが，CEPase型のβ-lactamaseに対しては，その阻害作用が若干弱いという特徴を持っている[1]。併用薬として配合されたCPZは，こうしたSulbactamの特性を勘案の上選ばれた訳であるが，今回のわれわれの複雑性尿路感染症に対する臨床効果の検討では必ずしも満足すべき成績が得られなかった。その原因としていくつかの因子が考えられるが，最大の原因は，分離された起炎菌の約半数がCEPase型のβ-lactamaseを産生する *S. marcescens* であったことであろう。事実，*S. marcescens* に対するSulbactam/CPZの細菌学的有効率が43%(3/7)に留まったことが総合有効率の低下に大きく影響したと思われる。この成績はまた，*S. marcescens* の産生するCEPase型のβ-lactamaseに対して強い阻害作用は期待できないというSulbactamの特徴を表わしているとも言える。しかしながら，同じRichimond分類[5]のIaに属するβ-lactamase産生菌の *S.liquefaciens, Enterobacter, Citrobacter* に対して細菌学的効果が得られたことは，今後の本剤の臨床応用に期待をつなぐものであり，今後さらに臨床症例を重ねて本剤の臨床評価を確立していく必要があることを示すものであろう。

副作用に関しては，1例にGOT，GPTの上昇が，1例にGOT，GPT，Al-Pの上昇がみられたが，本剤の投与中止とともに正常に復し，重篤な状態に至らなかった。2症例とも他に肝機能に影響を及ぼす因子はみあたらず本剤によるものと考えられた。こうした合剤の場合に，検査値の異常がどちらの薬剤によるものかを判定することは困難であるが，われわれが行なったCPZ単独投与の臨床的検討でも同様の成績が得られており[6]，また同剤の新薬シンポジウムの成績[7]と比較してみても特に差はないことから，Sulbactamそのものには問題がないと考えられた。

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) 大越正秋，河村信夫(UTI研究会代表)：UTI薬効評価基準(第2版)。Chemotherapy 28(2)：321～341，1980
3) 中牟田誠一，坂本泰樹，熊沢浄一，百瀬俊郎，竹森紘一：尿路感染分離菌の年次的変遷(第10報)。西日泌尿 43：703～712，1981
4) 横田　健：細菌の薬剤耐性メカニズム。臨泌 35：523～533，1981
5) Richmond. M. H. & R. B. Sykes：The β-lactamases of gram-negative bacteria and their possible physiological role. Adv. Microb. Physiol. 9：31～88，1973
6) 小野寺昭一，町田豊平，寺元　完，岡崎武二郎，高坂　哲：複雑性尿路感染症に対するCefoperazone(T-1551)の臨床的応用。Chemotherapy 28(S-6)：661～668，1980
7) 第27回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウムI。T-1551，1980

CLINICAL TRIAL OF SULBACTAM/CEFOPERAZONE IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

SHOICHI ONODERA, TOYOHEI MACHIDA, HIROO SUZUKI,
KOICHI KISHIMOTO and HIROSHI KIYOTA
Department of Urology, Jikei University, School of Medicine

Clinical effect of Sulbactam/Cefoperazone, a newly developed β-lactamase inhibitor combination with Cefoperazone, was studied in 12 patients with complicated urinary tract infections.

Sulbactam/Cefoperazone was administered at a dose of 2 g (Sulbactam 1 g + Cefoperazone 1 g) by one shot injection or drip infusion once or twice a day for a period of 5 days. Clinical effectiveness of Sulbactam/Cefoperazone was found to be moderate in 5 cases and poor in 6 cases in chronic complicated cystitis. Thus, the overall efficacy rate in chronic complicated cystitis was 45.5%.

Bacteriological efficacy was 62.5%.

During the treatment with Sulbactam/Cefoperazone, S-GOT and S-GPT increased in 1 case and S-GOT, S-GPT and Al-P increased in another case, but they returned to normal range after cessation of therapy.

No other side effect was observed subjectively or objectively.