

Sulbactam/Cefoperazone の泌尿器科領域における 基礎的臨床的研究

岡田 敬司・川嶋 敏文・宮北 英司・西澤 和亮・村上 泰秀
木下 英親・松下 一男・河村 信夫・大越 正秋
東海大学医学部泌尿器科学教室
柳 岡 正 範・長久保 一 朗
公務員共済組合連合会立川病院

β -lactamase 阻害剤 Sulbactam (SBT) と Cefoperazone (CPZ) を 1 : 1 の比率で配合した配合剤について基礎的、臨床的検討を行った。

健康成人 4 名に本剤 2 g をクロスオーバー法で 1 時間点滴と 2 時間点滴により投与し血清中、尿中濃度を測定した。

血清中 SBT, CPZ の点滴終了時における濃度は、1 時間点滴の場合それぞれ 50.9, 104.5 $\mu\text{g/ml}$ で各々の半減期は 0.97, 2.1 時間であった。2 時間点滴の場合にはそれぞれ 30.9, 72.3 $\mu\text{g/ml}$, 1.02, 2.1 時間であった。

SBT, CPZ の投与後 24 時間までの尿中回収率は、1 時間点滴の場合それぞれ 86.0, 24.5%, 2 時間点滴の場合 90.0, 25.2% であった。

複雑性尿路感染症例 14 例に対して本剤を 1 回 1 g 1 日 2 回点滴静注または直接静注を行い、UTI 薬効評価基準に従って臨床効果を判定したところ有効率は 79% であった。また細菌学的には 70.0% の消失率であった。

自・他覚的副作用は全例認められず、臨床検査値でも本剤投与に基因すると思われる異常はみられなかった。

Sulbactam (SBT) は penicillanic acid sulfone で、 β -lactamase inhibitor として Pfizer 社で開発された分子量 255.22 の Fig. 1 のような構造式を有する物質である。この sulbactam を既に市販されている Cefoperazone (分子量 667.7) に 1 : 1 の割合で配合したものが Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ) である。従って本剤は Cefoperazone (CPZ) 耐性菌で β -lactamase 産生菌にも有効性を示すことが期待された。本剤を試供されたので、健康成人 4 名に投与し、SBT と CPZ の血中、尿中濃度を測定し、尿中回収率を調べるとともに、SBT と CPZ の経時的濃度変化を検討した。また臨床症例 12 例に本剤を使用し、その効果を検討した。

I. 材料と方法

1. 基礎的検討

健康成人男子 4 名 (Table 1) に対し、本剤 2 g を 5%ブドウ糖液 250ml に溶解し、クロスオーバー法で 1 時間点滴と 2 時間点滴で投与し、血清中、尿中濃度を測定し、尿中回収率を求めた。また CPZ と SBT の濃度比も血液、尿について調べた。本剤の濃度測定は

Fig. 1 Chemical structure of sodium sulbactam

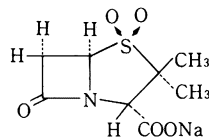


Table 1 Subject in pharmacokinetic study

| Subject | Name | Sex | Age | Body weight |
|-----------------|------|-----|----------------|----------------|
| A | K | M | 27 | 56.0 |
| B | I | M | 25 | 56.0 |
| C | U | M | 22 | 68.0 |
| D | K | M | 23 | 65.0 |
| Mean \pm S.E. | - | - | 24.3 \pm 1.1 | 61.3 \pm 3.1 |

SBT と CPZ を別個に行った。すなわち, SBT は *E. coli* 603 (CPZ 高度耐性菌) を検定菌とし, CPZ を 150 $\mu\text{g/ml}$ となるよう調整した brain heart infusion agar (Difco) を用いて測定した。CPZ は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とし antibiotic medium No. 1 (Difco) を培地として測定した。いずれの場合も血清稀釈は, モニトロール I 血清, 尿稀釈は PBS を使用した。

2. 臨床的検討

東海大学病院泌尿器科および立川共済病院泌尿器科に入院した慢性複雑性腎盂腎炎患者 4 名と, 慢性複雑性膀胱炎患者 10 名の計 14 名に SBT/CPZ 1 g を 1 日 2 回 5 日間, 5%ブドウ糖液 250ml に溶解し, 1 時間で点滴静注または 20%ブドウ糖液 20ml に溶解し, one-shot 静注で投与し臨床効果を見た。

II. 成績

1. 基礎的検討

本剤 2 g を 5%ブドウ糖液 250ml に溶解し, 1 時間もしくは 2 時間で点滴静注した時の SBT, CPZ 各々の血中濃度を Table 2 に示した。各々の平均値を 1 時間点滴と 2 時間点滴に分け, SBT 濃度と CPZ 濃度を比較できるように示したものが Table 3 である。1 時間点滴の場合, 点滴終了後 2 時間経過すると CPZ と SBT の濃度比は約 5 となる。2 時間点滴の場合点滴終了後 2 時間ではその濃度比は 4.7 である。これらをグラフに示したものが Fig. 2 である。

尿中濃度および回収率を Table 4, 5 に示した。各々 1 時間点滴, 2 時間点滴の場合を現わしている。尿中回収率の平均値を示したものが Table 6 である。1 時間点滴

Table 2 Serum concentration of SBT and CPZ after 2hr. and 1hr. drip infusion

| SBT | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|------|
| | Infusion time | 0.5 | 1 | 1.25 | 1.5 | 2 | 2.25 | 2.5 | 3 | 4 | 6 | 8 |
| 1 | 2hr | 13.3 | 26.2 | — | — | 32.8 | 25.1 | 21.0 | 10.2 | 5.0 | 1.3 | N.D. |
| | 1hr | 44.6 | 63.8 | 37.5 | 31.6 | 22.0 | — | — | 7.0 | 3.3 | N.D. | N.D. |
| 2 | 2hr | 15.2 | 23.8 | — | — | 39.0 | 23.8 | 15.6 | 9.9 | 3.9 | N.D. | N.D. |
| | 1hr | 34.8 | 59.8 | 33.6 | 22.1 | 11.5 | — | — | 4.8 | 2.5 | N.D. | N.D. |
| 3 | 2hr | 17.6 | 22.5 | — | — | 27.0 | 18.1 | 14.0 | 10.1 | 4.0 | 1.4 | N.D. |
| | 1hr | 31.4 | 42.0 | 28.3 | 26.9 | 11.5 | — | — | 5.0 | 3.1 | N.D. | N.D. |
| 4 | 2hr | 18.1 | 19.7 | — | — | 24.6 | 18.1 | 12.5 | 8.4 | 3.7 | 1.4 | N.D. |
| | 1hr | 31.4 | 38.0 | 29.2 | 19.8 | 9.2 | — | — | 5.2 | 2.5 | N.D. | N.D. |
| Mean \pm S.E. | 2hr | 16.1 \pm 1.1 | 23.1 \pm 1.4 | — | — | 30.9 \pm 3.2 | 21.3 \pm 1.9 | 15.8 \pm 1.9 | 9.7 \pm 0.4 | 4.2 \pm 0.3 | 1.2 \pm 0.2 | — |
| | 1hr | 35.6 \pm 3.1 | 50.9 \pm 6.4 | 32.2 \pm 2.1 | 25.1 \pm 2.6 | 13.6 \pm 2.9 | — | — | 5.5 \pm 0.5 | 2.9 \pm 0.2 | — | — |

| CPZ | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|---------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|
| | Infusion time | 0.5 | 1 | 1.25 | 1.5 | 2 | 2.25 | 2.5 | 3 | 4 | 6 | 8 |
| 1 | 2hr | 30.8 | 60.0 | — | — | 77.0 | 67.0 | 53.8 | 41.5 | 19.8 | 8.8 | 3.5 |
| | 1hr | 89.4 | 120.0 | 91.4 | 78.0 | 60.8 | — | — | 36.0 | 19.4 | 7.0 | 3.1 |
| 2 | 2hr | 34.3 | 49.7 | — | — | 78.0 | 66.6 | 56.9 | 33.4 | 17.4 | 6.3 | 2.9 |
| | 1hr | 68.4 | 114.0 | 98.0 | 55.0 | 39.8 | — | — | 24.0 | 11.4 | 4.2 | 1.2 |
| 3 | 2hr | 29.4 | 46.5 | — | — | 64.0 | 52.0 | 37.3 | 27.2 | 15.2 | 6.9 | 3.3 |
| | 1hr | 49.5 | 84.0 | 53.9 | 44.7 | 34.4 | — | — | 20.0 | 10.5 | 4.6 | 1.6 |
| 4 | 2hr | 35.3 | 54.0 | — | — | 70.2 | 67.0 | 50.2 | 45.2 | 27.3 | 16.2 | 8.4 |
| | 1hr | 73.9 | 100.0 | 75.2 | 60.0 | 44.2 | — | — | 31.2 | 20.3 | 11.0 | 6.8 |
| Mean \pm S.E. | 2hr | 32.5 \pm 1.4 | 52.6 \pm 2.9 | — | — | 72.3 \pm 3.3 | 63.2 \pm 3.7 | 49.6 \pm 4.3 | 36.8 \pm 4.1 | 19.9 \pm 2.6 | 9.6 \pm 2.3 | 4.5 \pm 1.4 |
| | 1hr | 70.3 \pm 8.2 | 104.5 \pm 8.0 | 79.6 \pm 9.8 | 59.4 \pm 7.0 | 44.8 \pm 5.7 | — | — | 27.8 \pm 3.6 | 15.4 \pm 2.6 | 6.7 \pm 1.6 | 3.2 \pm 1.3 |

Table 3 Serum levels of SBT and CPZ (D.I.V. 2g 1 or 2 hr)

2 hr D.I.V.

| Drug | D.I.V. after administration | | | | | | | | | |
|------|-----------------------------|-----------|-----------|----------------|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--|
| | 30' | 1 hr | 2 hr (0) | 2 hr 15' (15') | 2 hr 30' (30') | 3 hr (1 hr) | 4 hr (2 hr) | 6 hr (4 hr) | 8 hr (6 hr) | |
| SBT | 16.1 ±1.1 | 23.1 ±1.4 | 30.9 ±3.2 | 21.3 ±1.9 | 15.8 ±1.9 | 9.7 ±0.4 | 4.2 ±0.3 | 1.2 ±0.2 | < 1 | |
| CPZ | 32.5 ±1.4 | 52.6 ±2.9 | 72.3 ±3.3 | 63.2 ±3.7 | 49.6 ±4.3 | 36.8 ±4.1 | 19.9 ±2.6 | 9.6 ±2.3 | 4.5 ±1.4 | |

1 hr D.I.V.

| Drug | D.I.V. after administration | | | | | | | | | |
|------|-----------------------------|------------|----------------|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--|
| | 30' | 1 hr (0) | 1 hr 15' (15') | 1 hr 30' (30') | 2 hr (1 hr) | 3 hr (2 hr) | 4 hr (3 hr) | 6 hr (5 hr) | 8 hr (7 hr) | |
| SBT | 35.6 ±3.1 | 50.9 ±6.4 | 32.2 ±2.1 | 25.1 ±2.6 | 13.6 ±2.9 | 5.5 ±0.5 | 2.9 ±0.2 | < 1 | < 1 | |
| CPZ | 70.3 ±8.2 | 104.5 ±8.0 | 79.6 ±9.8 | 59.4 ±7.0 | 44.8 ±5.7 | 27.8 ±3.6 | 15.4 ±2.6 | 6.7 ±1.6 | 3.2 ±1.3 | |

Mean ± S.E.
N = 4

Fig. 2 Serum level of SBT and CPZ

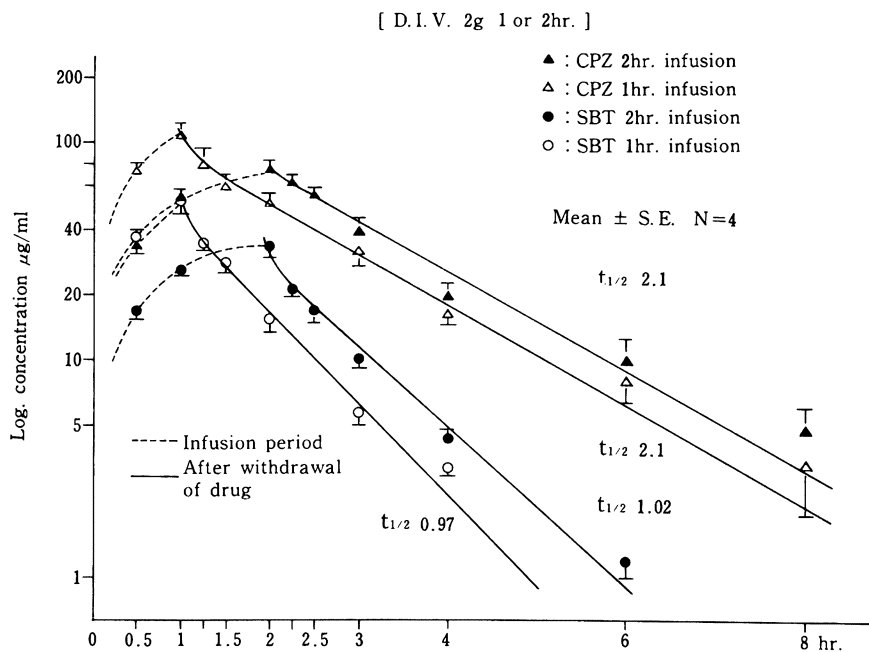


Table 4 Urinary excretion of SBT and CPZ (2 g, 2 hour drip infusion)

| Subject | SBT | | | | | | CPZ | | | | | |
|---------------|----------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------|------------------|----------------|-----------------|-----------------|--|
| | collection time (hr) | | | | | | collection time (hr) | | | | | |
| | 0-2 | -4 | -6 | -8 | -24 | -8 | 0-2 | -4 | -6 | -8 | -24 | |
| A | urine volume * | 80 | 50 | 110 | 110 | 850 | 80 | 50 | 110 | 650 | 850 | |
| | drug conc. ** | 6087.5 | 3900.0 | 500.0 | 18.0 | 8.8 | 1475.0 | 1017.5 | 245.0 | 17.8 | 8.5 | |
| | excretion mg | 487.0 | 195.0 | 55.0 | 11.7 | 7.5 | 118.0 | 50.9 | 27.0 | 11.6 | 7.2 | |
| | % excretion | 48.7 | 19.5 | 5.5 | 1.2 | 0.8 | 11.8 | 5.1 | 2.7 | 1.2 | 0.7 | |
| | accumulated mg | 487.0 | 682.0 | 737.0 | 748.7 | 756.2 | 118.0 | 168.9 | 195.9 | 207.5 | 214.7 | |
| | % accumulated | 48.7 | 68.2 | 73.7 | 74.9 | 75.6 | 11.8 | 16.9 | 19.6 | 20.8 | 21.5 | |
| B | urine volume * | 110 | 80 | 80 | 300 | 1300 | 110 | 80 | 80 | 300 | 1300 | |
| | drug conc. ** | 5425.0 | 3400.0 | 845.0 | 46.4 | 4.2 | 875.0 | 1125.0 | 353.0 | 38.0 | 5.2 | |
| | excretion mg | 596.8 | 272.0 | 67.6 | 13.9 | 5.5 | 96.3 | 90.0 | 28.2 | 11.4 | 6.8 | |
| | % excretion | 59.7 | 27.2 | 6.8 | 1.4 | 0.6 | 9.6 | 9.0 | 2.8 | 1.1 | 0.7 | |
| | accumulated mg | 596.8 | 868.8 | 936.4 | 950.3 | 955.8 | 96.3 | 186.3 | 214.5 | 225.9 | 232.7 | |
| | % accumulated | 59.7 | 86.9 | 93.6 | 95.0 | 95.6 | 9.6 | 18.6 | 21.5 | 22.6 | 23.3 | |
| C | urine volume * | 65 | 50 | 50 | 220 | 740 | 65 | 50 | 50 | 220 | 740 | |
| | drug conc. ** | 6875.0 | 5000.0 | 1325.0 | 74.0 | 4.2 | 1110.0 | 1225.0 | 497.5 | 51.0 | 21.6 | |
| | excretion mg | 446.9 | 250.0 | 66.3 | 16.3 | 3.1 | 72.2 | 61.3 | 24.9 | 11.2 | 16.0 | |
| | % excretion | 44.7 | 25.0 | 6.6 | 1.6 | 0.3 | 7.2 | 6.1 | 2.5 | 1.1 | 1.6 | |
| | accumulated mg | 446.9 | 697.0 | 763.3 | 779.6 | 782.7 | 72.2 | 133.5 | 158.4 | 169.6 | 185.6 | |
| | % accumulated | 44.7 | 69.7 | 76.3 | 78.0 | 78.3 | 7.2 | 13.4 | 15.8 | 17.0 | 18.6 | |
| D | urine volume * | 90 | 60 | 90 | 240 | 1040 | 90 | 60 | 90 | 240 | 1040 | |
| | drug conc. ** | 7650.0 | 5325.0 | 750.0 | 62.8 | 13.2 | 1750.0 | 1900.0 | 700.0 | 100.0 | 12.8 | |
| | excretion mg | 688.5 | 319.5 | 67.5 | 15.1 | 13.7 | 157.5 | 114.0 | 63.0 | 24.0 | 13.3 | |
| | % excretion | 68.9 | 32.0 | 6.8 | 1.5 | 1.4 | 15.8 | 11.4 | 6.3 | 2.4 | 1.3 | |
| | accumulated mg | 688.5 | 1008.0 | 1075.5 | 1090.6 | 1104.3 | 157.5 | 271.5 | 334.5 | 358.5 | 371.8 | |
| | % accumulated | 68.9 | 100.8 | 107.6 | 109.1 | 110.4 | 15.8 | 27.2 | 33.5 | 35.9 | 37.2 | |
| Mean ±S.E. | urine volume * | 86.3 ±9.4 | 60.0 ±7.1 | 82.5 ±12.5 | 352.5 ±100.6 | 982.5 ±122.6 | 86.3 ±9.4 | 60.0 ±7.1 | 82.5 ±12.5 | 352.5 ±100.6 | 982.5 ±122.6 | |
| | drug conc. ** | 6509.4 ±482.1 | 4406.3 ±906.5 | 855.0 ±172.7 | 50.3 ±12.2 | 7.6 ±2.2 | 1302.5 ±387.2 | 1316.9 ±198.9 | 448.9 ±98.4 | 51.7 ±17.5 | 12.0 ±3.6 | |
| | excretion mg | 554.8 ±54.7 | 259.1 ±25.8 | 64.1 ±3.1 | 14.3 ±1.0 | 7.5 ±2.3 | 111.0 ±18.1 | 79.1 ±14.3 | 35.8 ±9.1 | 14.6 ±3.2 | 10.8 ±2.3 | |
| | % excretion | 55.5 ±5.5 | 25.9 ±2.6 | 6.4 ±0.3 | 1.4 ±0.1 | 0.8 ±0.2 | 11.1 ±1.8 | 7.9 ±1.4 | 3.6 ±0.9 | 1.5 ±0.3 | 1.1 ±0.2 | |
| | accumulated mg | 554.8 ±54.7 | 814.0 ±77.3 | 878.1 ±79.3 | 892.3 ±79.6 | 899.8 ±81.3 | 111.0 ±18.1 | 190.1 ±29.3 | 225.8 ±38.1 | 240.4 ±41.1 | 251.2 ±41.4 | |
| | % accumulated | 55.5 ±5.5 | 81.4 ±7.7 | 87.8 ±7.9 | 89.3 ±8.0 | 90.0 ±8.1 | 11.1 ±2.0 | 19.0 ±2.9 | 22.6 ±3.8 | 24.1 ±4.1 | 25.2 ±4.1 | |

** : µg/ml

* : ml

Table 5 Urinary excretion of SBT and CPZ (2 g, 2 hour drip infusion)

| | SBT | | | | | | CPZ | | | | | | |
|---------------|----------------------|-------------------|-------------------|------------------|----------------|----------------|----------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|
| | collection time (hr) | | | | | | collection time (hr) | | | | | | |
| | 0-2 | -2 | -4 | -6 | -8 | -24 | 0-2 | -2 | -4 | -6 | -8 | -24 | |
| E | urine volume * | 50 | 20 | 40 | 170 | 50 | 740 | 50 | 20 | 40 | 170 | 50 | 740 |
| | drug conc. ** | 8700.0 | 10250.0 | 3200.0 | 240.0 | 177.0 | 7.6 | 1762.5 | 2400.0 | 1225.0 | 600.0 | 166.5 | 9.8 |
| | excretion mg | 435.0 | 205.0 | 128.0 | 40.8 | 8.9 | 5.6 | 88.1 | 48.0 | 49.0 | 102.0 | 8.3 | 7.3 |
| | % excretion | 43.5 | 20.5 | 12.8 | 4.1 | 0.9 | 0.6 | 8.8 | 4.8 | 4.9 | 10.2 | 0.8 | 0.7 |
| | accumulated mg | 435.0 | 640.0 | 768.0 | 808.8 | 817.7 | 823.3 | 88.1 | 136.1 | 185.1 | 287.1 | 295.4 | 302.7 |
| | % accumulated | 43.5 | 64.0 | 76.8 | 80.9 | 81.8 | 82.3 | 8.8 | 13.6 | 18.5 | 28.7 | 29.5 | 30.3 |
| F | urine volume * | 80 | 130 | 130 | 120 | 90 | 460 | 80 | 130 | 130 | 120 | 90 | 460 |
| | drug conc. ** | 6000.0 | 2350.0 | 1275.0 | 206.0 | 76.8 | 7.5 | 1062.5 | 371.3 | 290.0 | 84.2 | 61.5 | 10.0 |
| | excretion mg | 480.0 | 305.5 | 165.8 | 24.7 | 6.9 | 3.5 | 85.0 | 48.2 | 37.7 | 10.1 | 5.5 | 4.6 |
| | % excretion | 48.0 | 30.6 | 16.6 | 2.4 | 0.7 | 0.4 | 8.5 | 4.8 | 3.8 | 1.0 | 0.6 | 0.5 |
| | accumulated mg | 480.0 | 785.5 | 951.3 | 976.0 | 982.9 | 986.4 | 85.0 | 133.2 | 170.9 | 181.0 | 186.5 | 191.1 |
| | % accumulated | 48.0 | 78.6 | 95.1 | 97.6 | 98.3 | 98.6 | 8.5 | 13.3 | 17.1 | 18.1 | 18.7 | 19.1 |
| G | urine volume * | 65 | 60 | 80 | 150 | 375 | 900 | 65 | 60 | 80 | 150 | 375 | 900 |
| | drug conc. ** | 5500.0 | 3625.0 | 1800.0 | 200.0 | 23.9 | 5.3 | 945.0 | 832.5 | 645.0 | 120.0 | 15.7 | 8.7 |
| | excretion mg | 357.5 | 217.5 | 144.0 | 30.0 | 9.0 | 4.8 | 61.4 | 50.0 | 51.6 | 18.0 | 5.9 | 7.8 |
| | % excretion | 35.8 | 21.8 | 14.4 | 3.0 | 0.9 | 0.5 | 6.1 | 5.0 | 5.2 | 1.8 | 0.6 | 0.8 |
| | accumulated mg | 357.5 | 575.0 | 719.0 | 749.0 | 758.0 | 762.8 | 61.4 | 111.4 | 163.0 | 181.0 | 186.9 | 194.7 |
| | % accumulated | 35.8 | 57.5 | 71.9 | 74.9 | 75.8 | 76.3 | 6.1 | 11.1 | 16.3 | 18.1 | 18.7 | 19.5 |
| H | urine volume * | 130 | 180 | 160 | 130 | 90 | 860 | 130 | 180 | 160 | 130 | 90 | 860 |
| | drug conc. ** | 3500.0 | 1300.0 | 875.0 | 196.5 | 81.6 | 5.7 | 630.8 | 380.8 | 358.8 | 290.0 | 212.5 | 31.0 |
| | excretion mg | 455.0 | 234.0 | 140.0 | 25.6 | 7.3 | 4.9 | 82.0 | 68.5 | 57.4 | 37.7 | 19.1 | 26.7 |
| | % excretion | 45.5 | 23.4 | 14.0 | 2.6 | 0.7 | 0.5 | 8.2 | 6.9 | 5.7 | 3.8 | 1.9 | 2.7 |
| | accumulated mg | 455.0 | 689.0 | 829.0 | 854.6 | 861.9 | 866.8 | 82.0 | 150.5 | 207.9 | 245.6 | 264.7 | 291.4 |
| | % accumulated | 45.5 | 68.9 | 82.9 | 85.5 | 86.2 | 86.7 | 8.2 | 15.1 | 20.8 | 24.6 | 26.5 | 29.1 |
| Mean ±S.E. | urine volume * | 81.3 ±17.4 | 97.5 ±35.7 | 102.5 ±26.6 | 142.5 ±11.1 | 151.3 ±75.2 | 740.0 ±99.3 | 81.3 ±17.4 | 97.5 ±35.7 | 102.5 ±26.6 | 142.5 ±11.1 | 151.3 ±75.2 | 740.0 ±99.3 |
| | drug conc. ** | 5925.0 ±1071.1 | 4381.3 ±2013.2 | 1787.5 ±507.5 | 210.6 ±10.0 | 89.8 ±31.9 | 6.5 ±0.6 | 1100.2 ±238.8 | 996.2 ±480.2 | 629.7 ±212.8 | 273.6 ±117.7 | 114.1 ±45.5 | 14.9 ±5.4 |
| | excretion mg | 431.9 ±26.5 | 240.5 ±22.5 | 144.4 ±7.9 | 30.3 ±3.7 | 8.0 ±0.5 | 4.7 ±0.5 | 79.1 ±6.0 | 53.7 ±5.0 | 48.9 ±4.1 | 42.0 ±21.0 | 9.7 ±3.2 | 11.6 ±5.1 |
| | % excretion | 43.2 ±2.6 | 24.1 ±2.3 | 14.5 ±0.8 | 3.0 ±0.4 | 0.8 ±0.1 | 0.5 ±0.0 | 7.9 ±0.6 | 5.4 ±0.5 | 4.9 ±0.4 | 4.2 ±2.1 | 1.0 ±0.3 | 1.2 ±0.5 |
| | accumulated mg | 431.9 ±26.5 | 672.2 ±44.4 | 816.8 ±50.2 | 847.1 ±48.1 | 855.1 ±47.6 | 859.8 ±47.3 | 79.1 ±6.0 | 132.8 ±8.1 | 181.7 ±9.9 | 223.7 ±26.1 | 233.4 ±27.7 | 245.0 ±30.2 |
| | % accumulated | 43.2 ±2.6 | 67.3 ±4.5 | 81.7 ±5.0 | 84.7 ±4.8 | 85.5 ±4.8 | 86.0 ±4.7 | 7.9 ±0.6 | 13.3 ±0.8 | 18.2 ±1.0 | 22.4 ±2.6 | 23.4 ±2.8 | 24.5 ±3.0 |

* : ml

** : µg/ml

の場合24時間まででSBTは86.0%、CPZは24.5%の回収率であり、2時間点滴の場合はSBTは90.0%、CPZは25.2%の回収率であった。これをグラフに示したものがFig. 3である。また、CPZとSBTの濃度比を血液、尿について示したものがTable 7である。

2. 臨床的検討

本剤1gを5%ブドウ糖液250mlに溶解し、1時間かけて、もしくは20%ブドウ糖液20mlに溶解して約3分かけて1日2回、入院中の尿路感染症患者14名に静脈内投与した。慢性複雑性膀胱炎10名と慢性複雑性腎盂腎

Table 6 Urinary excretion of SBT and CPZ after intravenous infusion of 2g

2hr. D.I.V.

| drug | D.I.V. | after D.I.V. | | | | |
|------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|--|
| | 0-2hr. | -4 hr. | -6 hr. | -8hr. | -24hr. | |
| SBT | 55.5 ±5.5 | 25.9 ±2.6 | 6.4 ±0.3 | 1.4 ±0.1 | 0.8 ±0.2 | |
| CPZ | 11.1 ±1.8 | 7.9 ±1.4 | 3.6 ±0.9 | 1.5 ±0.3 | 1.1 ±0.2 | |

1hr. D.I.V.

| drug | D.I.V. | after D.I.V. | | | | |
|------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| | 0-1 hr. | -2hr. | -4hr. | -6 hr. | -8hr. | -24hr. |
| SBT | 43.2 ±2.6 | 24.1 ±2.3 | 14.5 ±0.8 | 3.0 ±0.4 | 0.8 ±0.1 | 0.5 ±0.0 |
| CPZ | 7.9 ±0.6 | 5.4 ±0.5 | 4.9 ±0.4 | 4.2 ±2.1 | 1.0 ±0.3 | 1.2 ±0.5 |

Fig. 3 Urinary excretion of SBT and CPZ after intravenous infusion of 2g

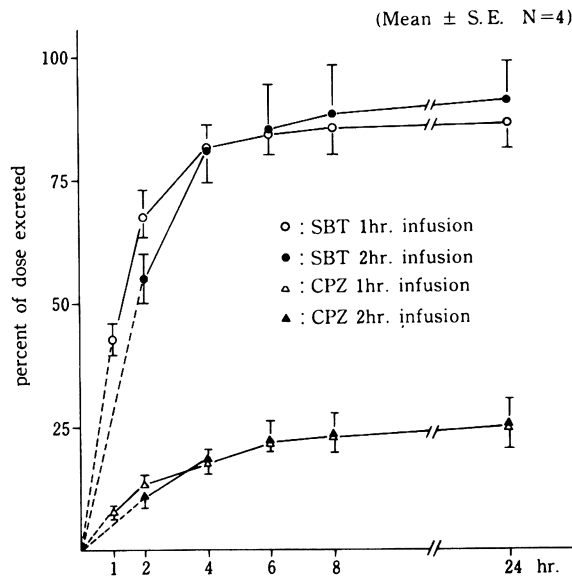


Table 7 Ratio of CPZ and SBT levels (DIV 2g, 1 or 2hr.)

| Serum | | | | | | | | | | | | |
|----------------|------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------|
| Time of D.I.V. | Drug | 0.5 | 1 | 1.25 | 1.5 | 2 | 2.25 | 2.5 | 3 | 4 | 6 | 8hrs. |
| 1 hr | CPZ | 1.98 ±0.16 | 2.11 ±0.18 | 2.46 ±0.21 | 2.41 ±0.28 | 3.51 ±0.46 | - | - | 7.27 ±1.77 | 5.49 ±1.02 | N.D. | N.D. |
| | SBT | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | - | - | 1 | 1 | N.D. | N.D. |
| 2 hr | CPZ | 2.05 ±0.15 | 2.21 ±0.21 | - | - | 2.39 ±0.18 | 3.00 ±0.24 | 3.22 ±0.36 | 3.88 ±0.57 | 4.90 ±0.84 | 7.78 ±1.74 | N.D. |
| | SBT | 1 | 1 | - | - | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | N.D. |

Urine

| Time of D.I.V. | Drug | 0-1 | -2 | -4 | -6 | -8 | -24hrs. |
|----------------|------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 1 hr | CPZ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | SBT | 5.49 ±0.19 | 4.59 ±0.62 | 3.06 ±0.45 | 1.30 ±0.47 | 1.06 ±0.24 | 0.58 ±0.14 |
| 2 hr | CPZ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | SBT | 5.22 ±0.57 | 3.44 ±0.31 | 2.04 ±0.35 | 1.10 ±0.19 | 0.77 ±0.20 | |

炎4名のうち尿道に留置カテーテルをおいているものが8名と半数以上を占めている。投与期間はいずれの場合も5日間で、UTI薬効評価基準¹⁾に従ってその効果を判定した結果をTable 8に示した。症例数は少ないがUTI薬効評価基準による群別効果をみたのがTable 9である。これらをまとめて表にしたものがTable 10で、14例中著効3、有効8で79%の有効率を示した。細菌学的効果を示したのがTable 11で、20株中14株70.0%の細菌が消失した。残存したのは*S. aureus*, *S. marcescens*, *Klebsiella* 1株中1株, *Citrobacter* 2株中2株, *P. aeruginosa* 2株中1株であった。投与後出現菌としては*Corynebacterium* sp. 1株が検出された。

本剤によると思われる副作用は認められず、血液諸検査で投与前後に本剤によると思われる異常値を示したものがなかった (Table 12)。

III. 考 案

本剤の特徴はすでに市販されている Cefoperazone (CPZ) に β -lactamase inhibitor である Sulbactam (SBT) を配合したことが第一にあげられる。この配合理由として、CPZ が PCase で若干加水分解されるのに対し、SBT は PCase を少量で不活化できることなどがあげられる。また両者の併用効果は *in vitro* において 1:4 から 4:1 までの範囲で強い併用効果が認められ

るとされており、マウスの腹腔内感染に対する治療効果においては CPZ, SBT 比が 8:1 から 1:16 までの範囲で併用効果が認められたという²⁾。そこで我々は本剤 2g を 1 時間もしくは 2 時間点滴で投与し、CPZ, SBT の血中および尿中濃度、尿中回収率を調べ、両剤の濃度比についても検討した。

我々が行った吸収排泄試験の結果でみると、CPZ と SBT の血中濃度比は 1 時間点滴による場合で、本剤投与終了後 3 時間まで 1.98 から 7.27 の間に取っており、尿中濃度比も 8 時間までで 1.06 から 5.49 になっている。また 2 時間点滴では血中濃度比は投与終了後 2 時間までで 2.05 から 4.90 の範囲にあり、投与終了後 4 時間で 7.78 になっている。尿中濃度比は 8 時間までで 1.10 から 5.22 にある。これらの成績をまとめたのが Table 7 である。CPZ と SBT の比が血中濃度では増加してゆくの、尿中濃度比では減少してくるが、これは SBT の血中半減時間が CPZ より速く、また CPZ の尿中回収率が SBT に比して低いことによっていると考えられる。ちなみに 1 時間および 2 時間点滴における血中最高濃度は点滴終了時で、それぞれ CPZ 104.5 μ g/ml, SBT 50.9 μ g/ml と CPZ 72.3 μ g/ml と SBT 30.9 μ g/ml となる。また 1 時間点滴終了後 5 時間および 2 時間点滴終了後 4 時間での血中濃度は CPZ 6.7 μ g/ml, SBT <1 μ g/ml と、

Table 8 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with SBT/CPZ

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis Underlying condition | Catheter (route) | U.T.I. group | Treatment | | Symptoms | Pyuria | Bacteriuria | | | Evaluation | | Side effect |
|----------|-----|-----|--------------------------------------|---------------------|-----------------|------------------|--------|----------|-----------|--|------------------------------------|-------|------------|-----------|----------------|
| | | | | | | dose g x /day | Route | | | Duration (day) | Species | Count | MIC | UTI | |
| 1 | 52 | M | CCC Bladder stone | (-) | 6 | 1 x 2 | D.I.V. | 5 | +++ | <i>E. coli</i> <i>S. epiderm.</i> | 10 ⁷ | — | Moderate | Moderate | — |
| 2 | 21 | F | CCP Lt. VUR | (-) | 3 | 1 x 2 | D.I.V. | 5 | +++ ++ | <i>Corynebact.</i> | 10 ⁴ | — | Moderate | Moderate | — |
| 3 | 52 | F | CCP Ureteral stricture | (-) | 6 | 1 x 2 | D.I.V. | 5 | ++ + | <i>S. epiderm.</i> <i>Corynebact.</i> | 10 ⁴ | — | Moderate | Moderate | — |
| 4 | 66 | M | CCC Prostatic ca. | (+) | 5 | 1 x 2 | D.I.V. | 5 | +++ ++ | <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> | 10 ⁷ 10 ⁷ | — | Poor | Poor | — |
| 5 | 83 | M | CCC BT | (+) | 5 | 1 x 2 | D.I.V. | 5 | +++ ++ | <i>S. marcescens</i> <i>Enterobacter</i> <i>S. aureus</i> <i>Corynebact.</i> | 10 ⁶ 10 ³ | — | Poor | Moderate | — |
| 6 | 29 | M | CCC Prostatic ca. | (-) | 4 | 1 x 2 | D.I.V. | 5 | +++ — | <i>E. coli</i> | 10 ⁵ | — | Excellent | Excellent | — |
| 7 | 39 | M | CCC Neurogenic blad. | (+) | 1 | 1 x 2 | D.I.V. | 5 | + — | <i>Citrobacter</i> <i>Citrobacter</i> | 10 ⁵ 10 ² | — | Moderate | Fair | — |
| 8 | 73 | M | CCC BPH | (+) | 1 | 1 x 2 | D.I.V. | 5 | ++ — | <i>Enterobacter</i> | 10 ⁴ | — | Excellent | Excellent | — |
| 9 | 72 | M | CCC BPH | (+) | 5 | 1 x 2 | D.I.V. | 5 | ++ — | <i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter</i> | 10 ⁵ 10 ⁴ | — | Poor | Moderate | — |
| 10 | 69 | M | CCC BT | (-) | 4 | 1 x 2 | D.I.V. | 5 | ++ + | <i>P. aeruginosa</i> | 10 ⁴ | — | Moderate | Fair | — |
| 11 | 48 | M | CCP Renal stone | (+) | 1 | 1 x 2 | D.I.V. | 5 | + + | <i>Streptococcus</i> | 10 ⁵ | — | Moderate | Moderate | — |
| 12 | 48 | M | CCC BT | (+) | 1 | 1 x 2 | D.I.V. | 5 | + — | <i>Streptococcus</i> | 10 ⁴ | — | Excellent | Moderate | — |
| 13 | 61 | F | CCP Renal stone | (-) | 3 | 1 x 2 | D.I.V. | 5 | +++ ++ | <i>E. coli</i> | 10 ⁷ | — | Moderate | Moderate | — |
| 14 | 40 | F | CCC V.V. fistula | (+) | 5 | 1 x 2 | D.I.V. | 5 | +++ ++ | <i>E. coli</i> <i>S. viridans</i> | 10 ⁶ | — | Moderate | Moderate | — |

CCC : Chronic complicated cystitis

CCP : Chronic complicated pyelonephritis

Table 9 Overall clinical efficacy of SBT/CPZ classified by type of infection

Criteria for clinical evaluation in complicated U.T.I.

| Group | | No. of cases (Percent of total) | Excellent | Moderate | Poor | Overall effectiveness rate |
|------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------|----------|------|----------------------------|
| Single infection | 1st group (Catheter indwelt) | 4 (29%) | 2 | 2 | | 100% |
| | 2nd group (Post prostatectomy) | | | | | |
| | 3rd group (Upper U.T.I.) | 2 (14%) | | 2 | | 100% |
| | 4th group (Lower U.T.I.) | 2 (14%) | 1 | 1 | | 100% |
| | Sub total | 8 (57%) | 3 | 5 | | 100% |
| Mixed infection | 5th group (Catheter indwelt) | 4 (29%) | | 1 | 3 | 25% |
| | 6th group (No catheter indwelt) | 2 (14%) | | 2 | | 100% |
| | Sub total | 6 (43%) | | 3 | 3 | 50% |
| Total | | 14 (100%) | 3 | 8 | 3 | 79% |

Table 10 Overall clinical efficacy of SBT/CPZ in complicated U.T.I.

Criteria for clinical evaluation in complicated U.T.I.

| Pyuria | | Cleared | Decreased | Unchanged | Efficacy on bacteriuria |
|------------------|--------------------|---------|-----------|---|-------------------------|
| Bacteriuria | Eliminated | 3 | 2 | 5 | 10 (71%) |
| | Decreased | 1 | | | 1 (7%) |
| | Replaced | | | | 0 (0%) |
| | Unchanged | 1 | | 2 | 3 (21%) |
| | Efficacy on pyuria | 5 (36%) | 2 (14%) | 7 (50%) | 14 |
| Excellent | | 3 (21%) | | Overall effectiveness rate 11/14 (79%) | |
| Moderate | | 8 | | | |
| Poor (or Failed) | | 3 | | | |

Table 11 Bacteriological response to SBT/CPZ in complicated U.T.I.

| Isolates | No. of strain | Eradicated (%) | Persisted |
|------------------------|---------------|-----------------|-----------|
| <i>S. aureus</i> | 1 | 0 (0%) | 1 |
| <i>S. epidermidis</i> | 2 | 2 (100%) | |
| <i>S. faecalis</i> | 1 | 1 (100%) | |
| Other GPC | 3 | 3 (100%) | |
| <i>E. coli</i> | 4 | 4 (100%) | |
| <i>P. aeruginosa</i> | 2 | 1 (50%) | 1 |
| <i>Corynebacterium</i> | 2 | 2 (100%) | |
| <i>S. marcescens</i> | 1 | 0 (0%) | 1 |
| <i>Citrobacter</i> | 2 | 0 (0%) | 2 |
| <i>Klebsiella</i> | 1 | 0 (0%) | 1 |
| <i>Enterobacter</i> | 1 | 1 (100%) | |
| Total | 20 | 14 (70%) | 6 |

CPZ 9.6 $\mu\text{g/ml}$, SBT 1.2 $\mu\text{g/ml}$ である。一方、尿中回収率は8時間までも、24時間までもほとんど差がなく、血中濃度とCPZ, SBTの濃度比から考えても本剤2gの投与方法としては、2時間点滴の方が1時間点滴より良好な結果が得られると思われた。

次に臨床的効果であるが、尿道留置カテーテル患者8名を含む14名に対し、著効3、有効8と79%の有効率を示した。無効の3例はいずれもカテーテル留置症例であり、さらに複数菌感染を有するものであった。また、主治医判定では著効1、有効10、やや有効2、無効1であった。無効例における検出菌は、*P. aeruginosa* と *S. marcescens*, *Klebsiella* と *Citrobacter S. aureus* と *Enterococcus* の組み合わせであった。

Table 12 Laboratory findings

| Case No. | RBC ($\times 10^4 / \text{mm}^3$) | | Hb (g/dl) | | Ht (%) | | WBC ($/\text{mm}^3$) | | platelet ($\times 10^4 / \text{mm}^3$) | | S-GOT (K.U.) | | S-GPT (K.U.) | | Al-p (unit) | | T-Bil (mg/dl) | | BUN (mg/dl) | | S-Cr (mg/dl) | |
|----------|-------------------------------------|-----|-----------|------|--------|------|------------------------|-------|--|------|--------------|----|--------------|----|-------------|------|---------------|-----|-------------|----|--------------|-----|
| | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A |
| 1 | 397 | 405 | 11.8 | 12.1 | 34.3 | 35.5 | 9000 | 8400 | 38.7 | 31.2 | 25 | 20 | 29 | 33 | 111 | 83 | 0.3 | 0.5 | 11 | 9 | 1.0 | 1.0 |
| 2 | 387 | 432 | 11.6 | 12.6 | 33.5 | 35.5 | 7400 | 6200 | 19.3 | 22.5 | 8 | 12 | 11 | 14 | 52 | 45 | 1.3 | 0.7 | 12 | 14 | 0.7 | 0.6 |
| 3 | 433 | 458 | 11.5 | 12.1 | 37.1 | 36.2 | 7400 | 3500 | 25.8 | 42.6 | 102 | 9 | 97 | 62 | 89 | 111 | 0.5 | 0.3 | 11 | 10 | 0.8 | 1.0 |
| 4 | 402 | 338 | 11.6 | 10.4 | 36.8 | 31.4 | 7300 | 7100 | 36.2 | 24.2 | 50 | 30 | 54 | 19 | 140 | 113 | 0.3 | 0.2 | 15 | 10 | 0.6 | 0.6 |
| 5 | 423 | 418 | 10.6 | 11.8 | 38.5 | 35.1 | 5400 | 4500 | 29.2 | 25.9 | 39 | 23 | 19 | 16 | 108 | 98 | - | 0.8 | 17 | 12 | 0.9 | 1.0 |
| 6 | 423 | 484 | 13.3 | 14.7 | 38.7 | 44.6 | 15700 | 6500 | - | 21.4 | 19 | 29 | 30 | 39 | - | 77 | - | - | 16 | 11 | - | 1.3 |
| 7 | 294 | 280 | 9.1 | 8.6 | 26.6 | 25.8 | 13400 | 26400 | 33.6 | 38.5 | 11 | 11 | 0 | 9 | 6.0* | - | 1.0 | 0.7 | 14 | 13 | 2.5 | 1.0 |
| 8 | 463 | - | 13.3 | - | 38.7 | - | 7500 | - | 30.4 | - | 11 | - | 3 | - | 4.1* | - | 0.6 | - | 31 | - | 1.5 | - |
| 9 | 408 | 339 | 13.4 | 11.2 | 40.1 | 32.3 | 6400 | 9300 | 34.3 | 33.6 | 12 | 9 | 5 | 4 | 4.0* | 4.0* | 0.5 | 0.4 | 18 | 16 | 1.0 | 1.0 |
| 10 | 458 | 471 | 14.6 | 15.0 | 42.1 | 42.7 | 12200 | 7500 | 22.8 | 34.4 | 8 | 11 | 7 | 14 | 3.4* | 4.7* | 0.9 | 0.4 | 13 | 16 | 0.8 | 0.8 |
| 11 | 468 | 423 | 14.3 | 13.4 | 42.1 | 37.4 | 16300 | 5200 | 16.9 | 27.2 | 36 | 30 | 38 | 13 | - | - | 0.6 | 0.8 | - | - | - | - |
| 12 | 346 | 397 | 10.9 | 12.4 | 31.1 | 35.6 | 8700 | 9800 | 31.6 | 36.5 | 31 | 35 | 30 | 59 | 1.0* | 0.4* | 1.9 | 0.8 | 11 | 13 | 0.7 | 0.7 |
| 13 | 365 | 422 | 11.1 | 11.4 | 34.7 | 34.0 | 7800 | 6600 | 35.8 | 34.3 | 17 | 21 | 17 | 15 | 72 | 65 | 0.6 | 0.5 | 10 | 10 | 0.7 | 0.6 |
| 14 | 335 | 326 | 10.4 | 10.6 | 32.1 | 32.3 | 5700 | 4600 | - | - | 13 | 20 | 14 | 16 | 84 | 94 | 0.4 | 0.4 | 22 | 24 | 1.2 | 1.3 |

B : Before

A : After

* : King-Armstrong unit

細菌学的効果は20株中14株の70.0%が消滅した。また副作用、検査データからみて、本剤に帰因すると思われるような異常は認められなかった。以上のことから、症例数は少ないが本剤は尿路感染症に対してかなり有用と思われた。

文 献

- 1) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28 : 321~341, 1980
- 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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON SULBACTAM/CEFOPERAZONE IN UROLOGICAL FIELD

KEISHI OKADA, TOSHIFUMI KAWASHIMA, EIJI MIYAKITA, KAZUNORI NISHIZAWA,
YASUHIDE MURAKAMI, HIDECHIKA KINOSHITA, KAZUO MATSUSHITA, NOBUO KAWAMURA,
and MASAOKI OHKOSHI

Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

MASANORI YANAOKA and ICHIRO NAGAKUBO

Department of Urology, Tachikawa Kyosai Hospital

A single dose of 2 gram of SBT/CPZ was administered to 4 healthy volunteers by 1 hour DIV and 2 hour DIV, at intervals of 1 week by cross over fashion.

At 1 hour DIV, the peak serum levels were 50.9 $\mu\text{g/ml}$ for SBT and 104.5 $\mu\text{g/ml}$ for CPZ, the biologic half-lives were 0.97 hour for SBT and 2.1 hour for CPZ respectively. Urinary recovery rates during the first 24 hours averaged 86.0% and 24.5% for SBT and CPZ respectively. In case of 2 hour DIV, the peak serum levels were 30.9 $\mu\text{g/ml}$ for SBT and 72.3 $\mu\text{g/ml}$ for CPZ, the half-lives were 1.02 hour for SBT and 2.1 hour for CPZ, and urinary recovery rate averaged 90.0% for SBT and 25.2% for CPZ.

Fourteen patients with complicated urinary tract infection were treated with 1 g twice daily of SBT/CPZ for 5 days by one shot IV injection or D.I. infusion.

Clinical effects of SBT/CPZ based in the criteria of UTI committee resulted in excellent 3 cases and moderate 8 cases, and overall effectiveness rate 79 %.

Bacteriologically, 14(70%) out of 20 strains were eradicated. Neither subjective adverse reaction nor abnormal laboratory finding related to the drug was observed.