

尿路感染症に対する Sulbactam/Cefoperazone の有効、 有用性と安全性に関する検討

鈴木 恵 三

平塚市民病院泌尿器科

名出 頼男・柳岡 正範・藤田 民夫

浅野 晴好・小川 忠

名古屋保健衛生大学医学部泌尿器科学教室

新しい注射用合成抗菌剤 sulbactam/cefoperazone のヒト前立腺液 (PF) への濃度移行測定と 32 例の尿路感染症の治療に用い、その有効性、有用性と安全性に対する評価を行った。

PF への移行は、1g one shot 静注後で sulbactam が $<1.6 \mu\text{g/ml}$ ($n=6$), cefoperazone が $0.35 \mu\text{g/ml}$ ($n=6$) の濃度を検出した。

尿路感染症に対する治療は、慢性複雑性症 19 例、慢性単純性症 1 例、急性単純性症 12 例の計 32 例を対象とした。投与方法は全例点滴静注又は静注によった。1 日投与量は $1 \sim 2 \text{ g}$ で、期間は慢性症で概ね 5 日、単純性症では 3 日とした。UTI 薬効評価基準による臨床効果判定では、慢性複雑性症 18 例中 14 例が有効 (著効 + 有効) で、有効率 77.8%、急性単純性症では、9 例中 9 例、100% の有効率を得た。15 例の慢性症の起炎菌のうち β -lactamase 産生菌は 17 株中 8 株 (47%) であった。この 8 株中 7 株 (87.5%) が本剤の治療で消失または減少した。

安全性に関する検討では、自覚的副作用として下痢 6 例と antabuse 様作用と思われる 1 例を経験した。下痢の症例は投与中止後全例が正常に復した。Antabuse 様作用は、無処置で 1 時間程度で回復した。

臨床検査値の異常は、確実に本剤によると思われる例は GOT, GPT 上昇をみた 1 例であった。

本剤は尿路感染症に対する新たな有力な注射用抗菌剤である。副作用として下痢に対する配慮と、外来投与では antabuse 様作用に対する注意が肝要である。

Sulbactam/cefoperazone (以下 SBT/CPZ) は、sulbactam (SBT) と cefoperazone (CPZ) をそれぞれ 1 : 1 に等配合した新しい合成抗菌剤である。合成剤とした主な目的は、 β -lactamase 阻害効果を有する SBT を配合することにより、CPZ 耐性菌にも有効性をもたらせるように配慮されたことである。その化学構造式は、Fig. 1 に示した。

我々は本剤の有効性、有用性ならびに安全性を検討する目的で、若干の基礎的検討と 32 例の尿路感染症に対する治療を行い、評価を試みたので報告する。

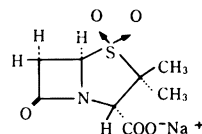
I. 実験材料および方法

1. 基礎的検討

ヒト前立腺液 (prostatic fluids, PF) への移行。

前立腺炎患者 5 名より得た PF 6 検体について本剤の濃度を測定した。方法は本剤 1g (SBT 0.5g, CPT 0.5g 含有) を生理食塩液 20ml に溶解し one shot 静注した後、1 時間後に前立腺マッサージを行い採取した PF

Fig. 1 Chemical structure of sulbactam



を被検体とした。同時に採取した血清とともに濃度を測定し、血中濃度との対比を求めた。

濃度測定方法は bioassay によった。検定菌としては SBT は *Comamonas terrigena* ATCC 8461 を、CPZ は *M. luteus* 9341 を用いた。

2. 臨床的検討

SBT/CPZ により治療を行った症例は全て尿路感染症で、計 32 例である。内容は慢性複雑性症 19 例 (膀胱炎 15, 腎盂腎炎 4), 慢性単純性腎盂腎炎 1 例, 急性単純性症 12 例 (膀胱炎 11, 腎盂腎炎 1) である。

慢性複雑性症 19 例の患者背景因子のうち、年齢構成は 20~82 歳までである。このうち 65 歳以上の高齢者は 15 例

Table 1 Diffusion of SBT/CPZ into human prostatic fluids(PF)

Case		1	2	3	4	5	6	Average
Samples								
Serum	CPZ	18.4	25.1	22.1	22.2	18.8	20.0	21.1
	SBT	6.4	8.8	8.7	9.9	7.5	8.6	8.3
PF	CPZ	0.5	0.2	0.3	0.4	0.4	0.3	0.35
	SBT	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6
PF/Serum	CPZ	0.007	0.017	0.013	0.028	0.011	0.015	0.016
	SBT	—	—	—	—	—	—	—

Bioassay limit of SBT : <1.6 μ g/ml

1g, i.v., 1 hour

で、全体の78.9%を占めた。性比は、男13例に対し女性6例で、約2:1であった。単純性症13例は1例のみが男性で、残る12例は全て女性であった。年齢は23~42歳で、全てが青・壮年層であり、複雑性症とは際だった対照を示した。

本剤の投与法は全例静注によった。One shot 静注(I.V)の場合は、1gを生理食塩液20mlに溶解し、3~5分かけて投与した。点滴静注(D.I)は、1gを電解質輸液又は5%ブドウ糖液500mlに溶解し、2時間前後で投与した。I.Vの症例は全てが外来通院の症例であるのに対して、D.Iは全て入院症例であった。

慢性複雑性症の1日投与量は、1g×1か15例、1g×2が4例であった。投与期間は概ね5日間であるが、3日投与が1例、7日投与が2例含まれている。

単純性症は全て1日1回1g、I.Vで投与した。投与期間は2~5日であるが、概ね3日間であった。

薬効評価はUTI薬効評価基準⁶⁾に合致する例はこれに従い、しない例は主治医判定によった。UTI基準によって判定し得た例は、複雑性症19例中18例、単純性症13例中9例であった。

本剤による臨床的検討にあたっては、可能な限り、分離菌の同定と感受性測定その他に β -lactamaseの測定を行った。 β -lactamase検出方法は、アシドメトリーディスク法によった⁹⁾。

なお、本剤投与に先だち、序め皮内テストを行い、陰性と測定した後に治療を開始した。本剤の治療期間中は、他の抗菌性薬剤をはじめ、効果に影響を与えと考えられる薬剤との併用投与は全例に行わなかった。

II. 成 績

1. 基礎的検討

ヒト前立腺液(PF)への移行(Table 1)

PF内のCPZの濃度は0.2~0.5 μ g/mlの範囲で平均0.35 μ g/mlであった。これに対してSBTは全て<1.6 μ g/ml(検出限界、1.6 μ g/ml)であった。CPZの血

中濃度の平均は21.1 μ g/mlなので、PF内の濃度比は0.016(1.6%)である。尚、SBTの血中濃度の平均は8.3 μ g/mlであった。

2. 臨床的検討

(1) 慢性複雑性尿路感染症

症例の一覧はTable 2に示した。これをUTI薬効評価基準によって総合的效果を表わしたものがTable 3である。著効(excellent)6, 有効(moderate)8, 無効(poor)4で、著効、有効を合わせた総合有効率は18例中14例、77.8%であった。細菌尿に対する効果は、消失(eliminated)8, 減少(decreased)4, 不変(unchanged)3, 菌交代(replaced)3で、消失と減少を合わせた効果は18例中12例、66.7%であった。膿尿に対する効果は、正常化(cleared)8, 減少4, 不変6で、正常化と減少を合わせた有効率は細菌尿と同じで、18例中12例、66.7%であった。

主治医による効果判定は19例(3日投与の1例を含む)について行ったが、著効6, 有効10, やや有効1, 無効2で、やや有効までを有効とした有効率は19例中17, 89.5%であった。

病態群別の成績を示したものがTable 4である。単独菌感染例の総合成績は、14例中12例が著効又は有効で、有効率85.7%であった。混合感染例4例では、2例が有効で、有効率50%であった。

菌種別の成績はTable 5に示した。投与前に分離された菌種は11種24株であった。このうち除菌された株数は16で、66.7%であった。CandidaとY. L. O.を除くと、22株中16株が消失したこととなり効果は72.7%となる。主な菌種に対する効果をみると、GNBではE. coli 8株中6株、75%, E. agglomerans 2株中2株、100%, P. aeruginosa 2株中2株、100%, このほかCitrobacterは1株であったが消失をみた。ではS. epidermidis 4株中3株、75%, S. faecalisは2株中2株、100%に効果を認めた。

Table 2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with SBT/CPZ

No	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI Group	Treatment		Symptoms	Pyuria	Bacteria			Evaluation		Side reaction
					Dose g×/day	Route	Duration days		Species	Count	MIC	β-L	UTI	
1	77	M	CCC	1	1 × 1	IV	5	—	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	3.12	+	Moderate	None
			BPH					+	<i>K. oxytoca</i>	10 ⁷	0.19	+		
2	70	F	CCC	4	1 × 1	IV	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.19	—	Excellent	"
			Urethral caruncle					—	—	—				
3	73	M	CCC	4	1 × 1	IV	5	+	<i>P. maltophilia</i>	10 ⁷	25	—	Poor	BUN 17.8→22.2
			Bladder tumor					+	<i>P. maltophilia</i>	10 ⁴	12.5	+		
4	49	F	CCC	4	1 × 1	IV	3	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.09	—	—	None
			Neurogenic bladder					—	—	—				
5	47	M	CCC	4	1 × 1	IV	5	+	<i>E. agglomerans</i>	10 ⁷	0.09	—	Moderate	GOT 41.9→38.6
			Urethral injury					—	<i>S. epidermidis</i>	>10 ³	3.12	—	Excellent	19.9→53.8
6	73	F	CCC	4	1 × 1	IV	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	12.5	+	Moderate	GOT 41.0→52.0
			Bladder tumor					+	<i>E. coli</i>	<10 ³				
7	72	M	CCC	4	1 × 1	IV	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56	+	Excellent	None
			BPH					—	—	—				
8	75	M	CCC	1	1 × 1	IV	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.19	—	Excellent	"
			BPH					—	—	—				
9	82	M	CCC	1	1 × 1	IV	5	+	<i>S. epidermidis</i>	>10 ⁷	1.56	—	Excellent	"
			BPH					—	—	—				
10	78	F	CCC	4	1 × 1	IV	5	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁷	0.78	±	Moderate	"
			Bladder diverticulum					—	—	—				
11	82	M	CCC	5	1 × 2	DI	7	+	<i>C. trachomatis</i>	10 ⁶	50	+	Moderate	"
			BPH					+	YLO	<10 ³				
12	71	M	CCC	4	1 × 1	IV	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵			Excellent	Antabuse like reaction
			BPH					—	—	—				
13	70	M	CCC	6	1 × 1	IV	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁸	12.5	+	Poor	S-CT 1.9→2.4
			Bladder tumor					+	<i>Candida</i>	10 ³				
14	68	M	CCC	4	1 × 1	IV	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.19	—	Excellent	None
			Prostatic ca					—	—	—				
15	78	M	CCC	1	1 × 2	DI	7	+	<i>S. faecalis</i>	<10 ³			Moderate	"
			BPH					—	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁷				
16	76	M	CCC	3	1 × 1	IV	5	+	<i>Candida</i>	10 ³			Moderate	"
			Urethral stricture					+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.78	+	Moderate	"
17	20	M	CCC	6	1 × 1	IV	5	+	<i>E. coli</i>	<10 ³	0.78	—	Moderate	None
			Ureteral stricture					—	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	6.25	—	Moderate	
18	73	F	CCC	6	1 × 2	DI	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ²	3.12	+	Moderate	GOT 42→54
			Hydronephrosis					+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁸			Poor	
19	57	F	CCC	1	1 × 2	DI	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷			Poor	None
			Neurogenic bladder					+	<i>Enterobacter</i>	10 ⁶			Moderate	
20	42	F	CCC	5	1 × 1	IV	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	<10 ³	0.19	—	—	Diarrhea
								—	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	3.12	—	Excellent	

CCC : Chronic complicated cystitis CCP : Chronic complicated pyelonephritis CSP : Chronic simple pyelonephritis

Table 3 Overall clinical efficacy of SBT/CPZ in complicated U. T. I.

Bacteriuria		Pruria	Cleared		Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated			6		1	1	8 (44.4%)
Decreased					2	2	4 (22.2%)
Replaced			1		1	1	3 (16.7%)
Unchanged			1			2	3 (16.7%)
Efficacy on pyuria			8 (44.4%)		4 (22.2%)	6 (33.3%)	Case total 18
Excellent			6 (33.3%)			Overall effectiveness rate 14/18 (77.8%)	
Moderate			8				
Poor(or Failed)			4				

Table 4 Overall clinical efficacy of SBT/CPZ classified by type of infection 1-2 g/day, 5 days treatment

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	5 (27.8%)	2	2	1	80.0%
	2nd group (Post prostatectomy)	(%)				%
	3rd group (Upper U. T. I.)	1 (5.6%)		1		100.0%
	4th group (Lower U. T. I.)	8 (44.4%)	4	3	1	87.5%
	Sub total	14 (77.8%)	6	6	2	85.7%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (5.6%)		1		100.0%
	6th group (No catheter idnwelt)	3 (16.7%)		1	2	33.3%
	Sub total	4 (22.2%)		2	2	50.0%
Total		18 (100%)	6	8	4	77.8%

Table 5 Bacteriological response to SBT/CPZ in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	8	6 (75.0%)	2
<i>K. oxytoca</i>	1	(0%)	1
<i>C. freundii</i>	1	1 (100.0%)	
<i>E. agglomerans</i>	2	2 (100.0%)	
<i>S. marcescens</i>	1	(0%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	2	2 (100.0%)	
<i>P. maltophilia</i>	1	(0%)	1
<i>S. epidermidis</i>	4	3 (75.0%)	1
<i>S. faecalis</i>	2	2 (100.0%)	
<i>Candida</i>	1	(0%)	1
YLO	1	(0%)	1
Total	24	16 (66.7%)	8

* Persisted : regardless of bacterial count

投与後出現菌は Table 6 に示した。計7種8株が検出された。GNB では *Enterobacter* 2株、*K. oxytoca* 1株、*P. morganii* 1株、*P. aeruginosa* 1株等である。GPC では *S. epidermidis* と *S. faecalis* がそれぞれ1株ずつであった。この他に *Candida* が1株検出された。
 β -lactamase については治療前の15例から分離した17菌株について MIC と共に検討した (Table 7)。その結果は17株中8株、47%に β -lactamase 活性が認められた。菌種別にみると *E. coli* 8株中4株、*E. agglomerans* 2株中1株、*C. freundii* と *S. marcescens* は1株中1株、*S. epidermidis* 3株中1株で、その他の菌種では活性を認めなかった。活性を認めた細菌の MIC は0.78~3.12 μ g/ml に入るもの4株と、12.5~50 μ g/ml に入るもの4株と、2峰性分布をみた。活性を認めた菌8株に対する効果は、消失5、減少 (<10³/ml) 2、存続1

で、消失と減少を合わせた有効率は8株中7株、87.5%であった。存続した1株は *S. marcescens* で、その MIC は25 μ g/ml であった。

Table 6 Strains* appearing after SBT/CPZ treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>K. oxytoca</i>	1 (12.5%)
<i>Enterobacter</i>	2 (25.0%)
<i>P. morganii</i>	1 (12.5%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (12.5%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (12.5%)
<i>S. faecalis</i>	1 (12.5%)
<i>Candida</i>	1 (12.5%)
Total	8 (100.0%)

* Regardless of bacterial count

Table 7 Beta-lactamase activity and bacteriological response of SBT/CPZ on clinical isolates from chronic complicated UTI

No.	Case	Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Activity of β -lactamase	Bacteriological response
1	1	<i>S. epidermidis</i>	3.12	+	Eradicated
2	2	<i>E. coli</i>	0.19	—	Eradicated
3	3	<i>P. maltophilia</i>	25	—	Persisted
4	4	<i>E. coli</i>	0.09	—	Eradicated
5	5	<i>E. agglomerans</i>	0.09	—	Eradicated
6	6	<i>E. coli</i>	12.5	+	Decreased
7	7	<i>E. coli</i>	1.56	+	Eradicated
8	8	<i>E. coli</i>	0.19	—	Eradicated
9	9	<i>S. epidermidis</i>	1.56	—	Eradicated
10	10	<i>E. coli</i>	0.78	±	Eradicated
11	11	<i>C. freundii</i>	50	+	Eradicated
12	13	<i>E. agglomerans</i>	12.5	+	Eradicated
13	13	<i>S. marcescens</i>	25	+	Persisted
14	14	<i>E. coli</i>	0.19	—	Eradicated
15	16	<i>E. coli</i>	0.78	+	Decreased
16	17	<i>S. epidermidis</i>	6.25	—	Decreased
17	17	<i>S. faecalis</i>	25	—	Eradicated

(2) 慢性単純性腎盂腎炎 (Table 2)

今回の検討例は1例であるが、*K. pneumoniae* と *S. epidermidis* による混合感染例で、本剤1日1g 5日間投与で、細菌の消失と膿尿の正常化を認め、著効と判定した。

(3) 急性単純性感染症 (Table 8)

急性単純性膀胱炎11例のうち6例は、本剤による治療開始前の数ヶ月以内に膀胱炎を生じ、他の抗菌剤により治療を行ったが再発をみたものである。9例が *E. coli* による感染で、1例は *E. coli* と *K. pneumoniae*、1例は *S. epidermidis* と *S. faecalis* との混合感染であった。

UTI 薬効評価基準による判定では9例中著効8、有効1で有効率100%であった。主治医判定のみを行った2例もいずれも著効であり、全体を通しての主治医判定では著効10、有効1となり100%の有効率で優れた成績であった。尚、治療前に分離した9株について β -lactamase 活性をみたが、*E. coli* 6株のうち3株に活性を認め、他の菌株、菌種は陰性であった。

III. 安 全 性

1. 自覚的副作用

本剤投与により誘発されたと思われる副作用として、下痢6例(発現頻度 32例中6例, 18.8%)と antabuse 様作用と思われる1例(発現頻度 32例中1例, 3.1%) がみられた (Table 9, 10)。

下痢についてみると6例がいずれも単純性感染症例で女性であった。投与から発症までの経過は、2例が1回投与後で、このうち1例は数時間後に生じた。他の4例のうち2例は2日後より、他の2例は3日後に発症した。下痢の内容は5例が水様、粘性便であり、1例は泥状便であった。排便回数はほとんどが1日5～6回で、症状の強かった2例は以後の投薬を中止した。他の4例は継続したが、単純性症であったために原疾患に対する治療効果が満足すべきものであったので、治療を中止した例は2例で、他の2例は軽症とされたので5日目まで治療を続けた。回復までの経過は、中止後1日までが3例、2日目までが2例、3日目までが1例であった。この間は全て無処置で経過をみた。

Antabuse 様作用の1例(症例12)は、71歳男性で前立腺肥大症による尿閉で来院した。残尿370mlと膿尿を認めたので、本剤を1g、5日間外来で投与した。起炎菌は *E. coli* であった。5日目の投与終了後、その晩(最終投与時より約9時間後)日本酒を約1合飲んだところ、その直後より気分不快と心悸亢進がみられ、臥床して1時間ほどしたら治ったという。尚、この例では他医から血圧降下剤(内容不明)の投与を受けていた。こうした症状は本人が飲酒により通常経験しないことであり本剤による antabuse 様作用と考えてよいものと思われる。

Table 8 Clinical summary of simple UTI cases treated with SBT/CPZ

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI Group	Treatment			Symptoms	Pyuria	Bacteria				UTI	Dr.	Side reaction
					Dose g/day	Route	Duration days			Species	Count	MIC	β -L			
21	31	F	*ASC	A	1 × 1	IV	3	++ —	## —	<i>E. coli</i> —	>10 ⁷ —	1.56 —	+ —	Excellent	Excellent	None
22	38	F	*ASC	A	1 × 1	IV	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	— —	— —	Excellent	Excellent	"
23	39	F	*ASC	A	1 × 1	IV	3	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	— —	— —	Excellent	Excellent	"
24	40	F	*ASC	A	1 × 1	IV	3	++ —	## —	<i>E. coli</i> <i>Candida</i>	10 ⁴ <10 ³	0.78 —	— —	Excellent	Excellent	
25	36	F	*ASC	A	1 × 1	IV	3	++ —	## —	<i>E. coli</i> <i>Candida</i>	>10 ⁷ —	— —	— —	Excellent	Excellent	
26	32	M	ASC	A	1 × 1	IV	5	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	3.12 —	+ —	Excellent	Excellent	"
27	31	F	ASC	A	1 × 1	IV	3	+ —	## ±	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	ND —	+ —	Moderate	Moderate	"
28	28	F	*ASC	A	1 × 1	IV	2	++ —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ —	— —	— —	—	Excellent	Diarrhea
29	35	F	ASC	A	1 × 1	IV	2	++ —	## —	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁴ 1	0.19 ≤0.045	— —	—	Excellent	"
30	27	F	ASC	A	1 × 1	IV	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	0.09 —	— —	Excellent	Excellent	"
31	34	F	ASC	A	1 × 1	IV	3	+ —	+ —	<i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁵	3.12 50	— —	Excellent	Excellent	"
32	23	F	ASP	B	1 × 2	IVD	5	## —	++ —	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁷	— —	— —	—	Excellent	"

* Relapsed case within a few months treated with another antibacterial drug
ASC : Acute simple cystitis
ASP : Acute simple pyelonephritis

Table 9 Side effects of SBT/CPZ (1)

No.	Case No.	Age Sex	Side effects	Daily dose (g)	Days appeared on	Severity	Frequency of defecation per day	Drug administration	Treatment on diarrhea	Follow up
1	20	42 F	Diarrhea	1	3	+	5 - 6	Continued	None	Recovered on 2nd day
2	28	28 F	Diarrhea	1	2	++	5 - 6	Discontinued	None	Recovered on 1st day
3	29	35 F	Diarrhea	1	2	++	5 - 6	Discontinued	None	Recovered on 2nd day
4	30	27 F	Diarrhea	1	1	+	5 - 6	Continued	None	Recovered on 1st day
5	31	34 F	Diarrhea	1	3	+	5 - 6	Continued	None	Recovered on 3rd day
6	32	23 F	Diarrhea	2	1	++	6 - 7	Continued	None	Recovered on 1st day

Frequency against all cases : 6/32, 18.8%

Table 10 Side effects of SBT/CPZ (2)

No.	Case No.	Age Sex	Item	Days appeared on	Treatment	Recovery
1	12	71 M	Antabuse-like reaction	5 days	None	1 hour

Frequency against all cases : 1/32, 3.1%

Table 11 Laboratory test

No.	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		S-GOT (K.U.)		S-GPT (K.U.)		Al-P (K.A.)		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
1	309	311	9.3	9.5	27.4	27.5	6,800	5,900	39.9	37.4	23.9	18.5	9.1	7.5	6.4	6.6	50.3	44.0	2.2	2.1
2	423	408	11.4	10.8	34.4	33.1	6,000	4,700	21.0	23.0	25.8	23.4	1.8	7.7	11.1	10.1	14.0	17.1	0.9	1.0
3	353	351	13.5	12.9	40.2	38.2	4,900	5,400	8.1	6.0	48.2	25.9	28.8	9.9	9.0	7.7	17.8	22.2	1.3	1.3
4	413	—	13.4	—	38.9	—	12,900	—	24.5	—	14.0	—	4.5	—	7.7	—	9.4	—	0.7	—
5	540	549	16.9	17.4	47.6	49.5	5,900	6,100	19.3	17.6	41.0	78.6	19.9	53.8	6.5	—	17.4	18.6	1.1	1.1
6	372	379	12.3	11.3	36.6	34.1	5,500	6,100	11.3	13.1	41.4	52.0	14.8	18.7	8.3	10.4	17.3	9.4	1.2	0.9
7	451	423	14.9	14.2	43.7	41.1	8,500	4,400	18.1	18.9	16.4	18.7	6.9	7.9	7.6	6.4	15.2	18.5	1.2	1.2
8	407	406	13.3	12.9	37.6	38.5	3,900	3,900	—	—	28.1	25.9	10.5	14.7	6.2	5.9	18.9	15.6	1.1	1.0
9	499	483	15.3	14.7	45.5	44.5	10,400	7,200	21.6	23.9	27.8	36.2	11.3	12.8	7.9	7.8	13.5	10.3	1.1	1.1
10	419	426	13.1	13.4	38.6	40.1	6,900	6,200	15.0	16.3	18.2	18.5	7.9	9.9	11.2	—	15.4	12.1	1.0	0.9
11	353	399	12.5	13.7	37.4	41.3	7,500	7,300	—	—	134	198	72	115	11.3	14.3	18.0	19.0	1.0	1.0
12	430	420	14.1	13.8	40.2	40.0	9,400	4,500	14.2	16.9	18.1	20.2	6.4	8.2	7.9	5.9	11.5	10.8	1.1	1.1
13	381	372	11.9	10.9	35.5	33.7	6,200	5,400	19.7	26.0	20.5	19.8	9.7	9.2	7.0	8.8	22.9	19.6	1.9	2.4
14	404	397	13.0	12.5	37.7	36.9	8,400	11,800	19.7	24.7	16.4	11.6	7.0	4.6	6.4	7.8	17.3	19.2	1.4	1.5
15	398	412	11.2	11.9	39.0	36.2	4,000	4,200	20.4	15.8	22	14	10	4	9.4	5.3	14	7	1.9	0.7
16	496	479	16.1	15.1	47.4	44.7	25,200	14,700	11.3	10.6	19.2	23.2	11.0	10.7	16.4	14.2	16.1	13.5	1.0	1.0
17	455	452	14.3	13.1	40.4	38.6	5,100	5,700	14.8	16.4	20.1	16.2	9.7	6.3	7.1	7.3	19.8	19.2	1.2	0.9
18	340	357	10.5	10.6	30.2	31.8	4,000	3,200	12.6	14.7	42	54	34	40	5.5	6.2	13	16	1.1	1.5
19	398	400	11.9	11.9	35.1	35.1	4,700	6,400	20.8	18.1	15	22	10	16	6.4	6.2	8	9	0.7	0.9
20	390	437	12.1	13.2	35.0	38.8	4,800	3,800	17.4	18.4	24.7	22.6	11.9	10.5	5.0	4.4	11.2	10.6	1.2	1.1
26	477	482	15.2	14.7	43.8	43.6	14,000	5,100	16.6	17.9	21.7	26.4	10.0	14.9	8.3	7.8	12.3	13.6	1.2	1.4
27	—	425	—	12.7	—	38.1	—	8,400	—	15.6	—	24.3	—	11.4	—	9.0	—	11.3	—	0.8
28	—	447	—	12.7	—	38.1	—	6,800	—	24.9	—	15.5	—	7.3	—	4.8	—	12.9	—	0.9
29	—	457	—	14.6	—	41.7	—	7,500	—	10.3	—	58.2	—	49.7	—	9.3	—	10.1	—	1.1
30	—	453	—	14.5	—	42.3	—	9,100	—	18.5	—	11.1	—	7.2	—	4.5	—	8.6	—	1.0
32	375	352	12.2	11.4	36.0	33.0	33,200	2,900	—	—	14	26	8	18	3.5	3.4	14	10	0.8	0.8

Table 12 Clinical abnormal value

No.	Case	Item	Relation to drug	Remarks
1	# 3	BUN 17.8→22.2	Possible	
2	# 5	S-GOT 41.0→78.6	Definite	
		S-GPT 19.9→53.8	Definite	
3	# 6	S-GOT 41.0→52.0	Probable	Liver cirrhosis
4	#13	Scr 1.9→ 2.4	Probable	Renal insufficiency
5	#18	S-GOT 42 →54	Probable	

2. 臨床検査値異常

臨床検査値は、治験症例32例のうち、26例について投与前後の肝、腎、末梢血について測定した (Table 11)。本剤によると思われる検査値異常は Table 12 に示した。このうち本剤によると断定できるものは症例 5 の GOT、GPT の軽度の上昇例 1 例のみで、他の症例 6 の GOT 上昇、症例13の Scr の上昇、症例18の GOT 上昇例は、本剤による可能性ありと考えられた例である。症例 3 は、BUN の軽度上昇例であるが、Scr の上昇がみられないので疑問とした。これらの異常値は、中止後数週間以内に元の値に復した。

IV. 考 察

1. 基礎的検討

ヒト前立腺液 (PF) への濃度移行をみると、本剤を 1 g one shot 静注後 1 時間で CPZ が平均で 0.35 μ g/ml、SBT は < 1.6 μ g/ml であった。CPZ の対血清濃度に比べて低かった。一般に cephem 系抗菌剤は血中濃度の数パーセントの移行が普通で、本剤も特に例外ではなかった⁵⁾。SBT については測定限界が 1.6 μ g/ml と高いので、全て濃度を検出し得なかったのも、今後は更に測定方法の精度を高めることにより、低濃度まで測定を行う予定である。

この成績から臨床、既に細菌性前立腺炎への有用性と有効性について推測を述べれば、本剤は GNB に対してはかなり優れた抗菌力を示し⁷⁾、MIC が PF 内濃度より小さいものが多いので、起炎菌となる菌種によっては満足すべき治療効果が期待できる。今後は実際に前立腺炎に対する治療を行い、評価を行いたい。

2. 臨床的検討

慢性複雑性尿路感染症19例のうち18例は、UTI 薬効評価により効果判定が可能であった。その総合成績は18例中14例、77.8%の優れた有効率であった。今回の対象患者は15例が外来通院であるが、基礎疾患は必ずしも軽症ではなく、ほとんどが中等症の例である。こうした症

例に 1 日に 1 回、1 g 投与、5 日間での治療成績が優れていたことは、分離菌に対する感受性にみられるように、MIC が低いことが主な原因と考えられる。細菌に対する有効率が66.7%、膿尿に対する有効率も66.7%とこの種の感染症に対しては充分満足すべき成績であった。

無効の 4 症例に対し、簡単な考察を加えると、症例 3 は *P. maltophilia* による感染で、MIC が 25 μ g/ml であった。細菌の推移は、 $10^7 \rightarrow 10^4$ /ml と減少をみたが、今一つ切れ味が劣った。こうした症例では dose up により更に優れた効果が期待できたと思われる。症例13、症例18、症例19はいずれも基礎疾患の程度が重症で、かつ前 2 例は 3 種の複数菌感染であったことが無効の主要因であったと考えられる。

以上の点からみると、基礎疾患が軽症または中等症で、単独菌感染の場合は 1 日 1 回、1 g の投与でも十分な治療効果が得られるが、重症な場合でかつ複数菌感染では 1 日 2 g の投与でも有効性が劣ることがわかる。このことは病態群別の成績をみれば一層明らかで、単独菌感染群では14例中12例、85.7%の有効率を示したのに対して、複数菌群では 4 例中 2 例、50%と前者に比べて効果が劣ったことに示されている。未だ症例数が充分でなく、更に検討を要するが、複数菌による感染例では 1 日 2 g 以上の投与を要すると思われる。

菌種別効果については GNB 全般に切れ味のよい成績を示しているが、このうち *E. agglomerans* と *P. aeruginosa* に対してそれぞれ 2 株ではあるが、いずれも消失したことは特に評価に値する。GPC でも *S. epidermidis* 4 株中 3 株、75%、*S. faecalis* 2 株中 2 株、100%の消失を認め有効性が認められたが本剤は一般に GNB に比べ抗菌性は劣るので、更に症例を増した検討が必要である。

β -lactamase 産生菌に対する効果は 8 株中 7 株、87.5%に有効であったことからみると、本剤の開発目的がこういった菌種におかれていることからみて、その目的を

果しているとみてよい。ただし、今回の検討では CPZ 単独投与との比較がなされていないので確言は避けたい。

3. 安全性

(1) 自覚的副作用

今回の臨床検討で最も頻度の多かった自覚的副作用は下痢であった。本剤は SBT と CPZ の合剤であり、このうち CPZ は高濃度に胆汁内へ移行し、腸管へ排泄されることが解っている⁸⁾。抗菌活性が強く、かつ高濃度に腸管に薬剤が排泄される結果、腸内の常在細菌叢に変化をもたらし、食物の分解に役立っている細菌を減少、消失させ機能に影響を与えたことが一因であろうと思われる。こうした問題に関しては現在なお検討中で、稿を別にして報告する予定である。

なお今回発症をみた症例は、いずれも急性単純性感染症の女性で、全員外来通院者であった。これ等は症状と経過から見て、*C. difficile* に起因するような腸炎とは考えられない⁴⁾。今回は宿主条件が良かったので中止後すぐに軽快につながったと思われるが、宿主条件が悪いと重篤な下痢を招くことも予想され、注意を要する。

従来から、一般に経口抗菌剤であると比較的下痢に注意が払われるが、注射剤の場合は見逃されることが多いので、この点からも重ねて留意すべきことである。

次に、今回経験した antabuse 様作用は、心悸亢進、気分不快といった比較的軽い症状で、一時間程度で軽快した。Antabuse 様作用については、本剤のように化学構造式のうち 3 位の側鎖に thiomethyl tetrazole を有する cephem 系抗生剤は、アルコールとの併用により顔面紅潮、熱感、吐き気、発汗、頭痛、稀に血圧降下、めまいといった症状を来すことが最近の内外の文献に見られる^{1),2),3)}。入院中の症例には、常識的にまず見られないが、外来通院例ではアルコールの飲用は投与期間及び中止後 2 週間程度まで避けるべきである。

臨床検査値の異常では、本剤によると断定できるのは GOT, GPT が 1 例で、異常値も大きなものではなかった。この系統の抗菌剤の肝への影響としては、一般に数パーセントあることが知られており、特筆すべきことではないが、既存の同系剤と同様に留意すべきことである。

文 献

- 1) 石神襄次：セフェム系抗生物質とアルコールの相互作用。医薬ジャーナル：93～96, Aug. 1981
- 2) NEU, H. C. & A. S. PRINCE：Interaction between moxalactam and alcohol. Lancet, June 28：1422, 1980
- 3) PORTIER, H.; J. M. CHALOPIN, M. FREYSZ & Y. TANTER：Interaction between cephalospolins and alcohol. Lancet：263, Aug. 1980
- 4) 大久保況、岡本綾子：偽膜性大腸炎。最新医学 35 (9)：1847～1850, Sept. 1980
- 5) SUZUKI, K.; Y. NAIDE, K. OKADA, M. OHKOSHI & Y. IKI：Diffusion into Human Prostatic Fluids of New Cephem Antibiotic Drugs. Current Chemotherapy & Immunology Proc. 12th. Int. Cong. r of Chemotherapy：432—433, July. 1981
- 6) 大越正秋、他：UTI 薬効価基準(第二版)。Chemotherapy 28 (2)：324～341, 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
- 8) 岸川英樹、中山文夫：Cefoperazone の胆汁中排泄濃度ならびに胆道感染症における臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-6)：635～640, 1980
- 9) 山岸三郎、沢井哲夫：グラム陰性菌の β -lactamase について。日本細菌学雑誌 30 (5)：615～629, 1975

EVALUATION OF SULBACTAM/CEFOPERAZONE IN URINARY TRACT INFECTION

KEIZO SUZUKI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

YORIO NAIDE, MASANORI YANAOKA, TAMIO FUJITA,

HARUYOSHI ASANO and TADASHI OGAWA

Department of Urology, Fujita Gakuen University, School of Medicine

A β -lactamase inhibitor, sulbactam was combined in a ratio of 1:1 for clinical use.

One gram of the drug was administered bolusly to 6 patients and after 1 hour prostatic fluids were collected. Sulbactam concentrations in the fluids were $1.6\mu\text{g/ml}$, and cefoperazone concentrations were average $0.35\mu\text{g/ml}$.

Thirty two patients with urinary tract infections were treated by the drug. Daily doses of 1 or 2g were intravenously infused 3 days for acute, 5 days for chronic cases.

Overall clinical effectiveness rate in 18 chronic complicated urinary tract infections were 77.8%.

The rate in 9 acute simple cystitis was 100%.

Eight strains out of 17 isolates from chronic urinary infections were β -lactams positive.

Seven β -lactamase positive strains out of 8 were eradicated or diminished by the drug.

Six diarrhea and one antabuse like reaction were observed. Diarrhea improved by cessation of the drug. Antabuse like reaction recovered after 1 hour without care.

Abnormal laboratory data due to the drug was an elevation of GOT and GPT.