

複雑性尿路感染症に対する Sulbactam/
Cefoperazone の基礎的、臨床的検討
—— β -lactamase 産生菌に対する協力作用 ——

大川 光央・中嶋 孝夫・元井 勇

島村 正喜・平野 章治・久住 治男

金沢大学医学部・泌尿器科学教室

(主任：久住治男教授)

小坂 哲志・西野 昭夫・打林 忠雄

舞鶴共済病院・泌尿器科

(主任：小坂哲志医長)

小酒井 望

順天堂大学医学部・臨床病理学教室

(主任：小酒井望教授)

小栗 豊子

順天堂大学附属順天堂医院・中央検査室

(主任：小酒井望教授)

β -lactamase 阻害剤である Sulbactam (SBT) と Cefoperazone の 1 対 1 の配合剤 (SBT/CPZ) を慢性複雑性尿路感染症患者に使用し、臨床効果を中心に検討した。投薬方法は、本配合剤 2g を 1 日 2 回静注し、効果の判定は UTI 薬効評価基準に準じて、原則として 5 日間投薬終了後に行った。32 例についての結果は、著効 5 例 (15.6%)、有効 18 例 (56.3%)、無効 9 例 (28.1%) で有効率は 71.9% であった。除外例を含む 41 例についての副作用の観察では、4 例に軽度な下痢、1 例に動悸などが認められた。なお、本配合剤投薬と関係ありと考えられた臨床検査値の異常変動は認められなかった。尿中分離菌の 81 株について、paper strip acidometric assay および chromogenic cephalosporin method により β -lactamase 産生の有無を検討した。両測定法のいずれかで β -lactamase 陽性と判定された菌株は 44 株 (54.3%) で、これら菌株に対する MIC 値は CPZ あるいは SBT 単独より SBT/CPZ で小さくなる傾向が認められた。

Sulbactam (SBT) は、新しく開発された β -lactamase inhibitor で、Fig. 1 に示した化学構造式を有する。SBT は、単独での抗菌力は弱い、 β -lactam 剤と配合することにより配合された抗生剤の抗菌力を増強することが可能と報告されている¹⁻³⁾。一方、Cefoperazone (CPZ) は、いわゆる第 3 世代のセフェム系抗生剤の 1 つで、現在臨床で広く使用されている。

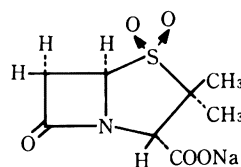
今回、SBT と CPZ の 1 対 1 の配合剤 (以下、SBT/CPZ) を尿路感染症 (以下、UTI) に使用し臨床的検討を行うとともに、 β -lactamase 産生菌との関係についても検討したのでその成績を報告する。

対象および方法

1. 対象

臨床効果判定の対象となった症例は、UTI 薬効評価

Fig. 1 Chemical structure of SBT



基準^{4,5)}の患者条件を満足する慢性複雑性 UTI 患者 32 例で、疾患別内訳は慢性腎盂腎炎 1 例および慢性膀胱炎 31 例であった。投薬前の尿中菌数不足 (10^4 /ml 未満) のため効果判定の対象から除外された 9 例を含めた計 41 例の、年齢、性、尿路の基礎疾患、カテーテル留置の有無などの患者特性については Table 1 に一括して示した。

Table 1-1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with SBT/CPZ (2g x 2/day)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI grouping	Treatment		Pyuria*1	Species (β -lactamase)	Bacteriuria*1		Evaluation*3		Side effect
						Route	Duration (day)			Count	MIC*2 (SBT/CPZ)	UTI	Dr	
1	74	F	CCP*4 Bladder tumor	+ (Renal fistula)	G-5	I.V.	5	++	<i>S. marcescens</i>	$>5 \times 10^5$	100 200 6.25 12.5	Poor	Poor	+ Diarrhea
2	71	M	CCC*5 Prostatic cancer	-	G-4	D.I.	4	++	<i>P. aeruginosa</i> (-)	$>10^6$	6.25 12.5	Moderate	Moderate	+ Tachycardia
3	83	M	CCC Bladder tumor	-	G-4	D.I.	5	+++ ++	<i>C. freundii</i> (+) <i>Candida</i> sp.	$>10^6$ $<10^3$	3.12 50	Moderate	Moderate	+ Diarrhea
4	70	M	CCC BPH*6	-	G-2	D.I.	5	+	-	-	-	/	Unclear	-
5	60	M	CCC Prostatic cancer	-	G-2	D.I.	5	++ +	<i>S. marcescens</i> (+)	$>10^5$	25 50	Moderate	Fair	-
6	69	M	CCC BPH	-	G-2	D.I.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> (-)	10^5	6.25 12.5 25 25	Moderate	Moderate	-
7	64	M	CCC BPH	-	G-2	D.I.	5	++ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10^3 10^3	-	/	Unclear	-
8	72	M	CCC BPH	-	G-2	D.I.	5	+	<i>E. coli</i> (+)	10^5	1.56 3.12 1.56 3.12	Moderate	Moderate	-
9	68	M	CCC BPH	-	G-2	D.I.	5	+	-	$<10^3$	25 50	/	Unclear	-
10	71	M	CCC BPH	-	G-6	D.I.	5	++	<i>S. marcescens</i> (+) <i>S. faecalis</i>	$>10^5$ $>10^5$	25 50 25 50	Moderate	Moderate	-
11	65	M	CCC BPH	-	G-2	D.I.	5	++	<i>S. marcescens</i> (+)	$>10^5$	25 50	Excellent	Moderate	-
12	70	M	CCC BPH	-	G-6	D.I.	5	++	<i>P. aeruginosa</i> (-) <i>C. freundii</i> (+) <i>S. aureus</i> (+) <i>S. marcescens</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (-) <i>A. lwoffii</i>	$>0.3 \times 10^4$ $>0.3 \times 10^4$ $>0.3 \times 10^4$ 0.5×10^4 2.5×10^3 2.5×10^3	6.25 12.5 12.5 50 25 100 25 50 6.25 6.25	Poor	Poor	-

(To be continued)

*1 Before treatment
After treatment
*2 Inoculum size : 10^6 cells/ml
 10^5 cells/ml
*3 UTI : Criteria by the UTI Committee
Dr : Dr's evaluation
*4 CCP : Chronic complicated pyelonephritis
*5 CCC : Chronic complicated cystitis
*6 BPH : Benign prostatic hypertrophy

Table 1-2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with SBT/CPZ (2g x 2/day)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI grouping	Treatment		Pyuria*1	Bacteriuria*1			Evaluation*3		Side effect
						Route	Duration (day)		Species (β-lactamase)	Count	MIC*2 (SBT/CPZ)	UTI	Dr	
13	76	M	CCC BPH	-	G-6	D.I.	5	+	<i>P. maltophilia</i>	$>0.3 \times 10^5$	1.56 50	Poor	Poor	-
									<i>E. aerogenes</i>	$>0.5 \times 10^5$	0.39 0.78			
									<i>E. coli</i>	$>0.2 \times 10^5$	0.39 0.78			
									<i>S. marcescens</i>	0.5×10^4	6.25 12.5			
									<i>P. putida</i>	0.5×10^4	100 200			
14	66	M	CCC BPH	-	G-6	D.I.	5	+++	<i>C. freundii</i>	$>10^5$	50 400	Poor	Poor	-
									<i>S. faecalis</i>	$>10^5$	25 50			
									<i>S. marcescens</i>	0.3×10^4	25 50			
									<i>S. faecalis</i>	0.3×10^4	50			
									<i>A. lwoffii</i>	0.3×10^4	50			
15	81	M	CCC Prostatic cancer	-	G-2	D.I.	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10^5	3.12 6.25	Excellent	Moderate	-
									-	-	-			
16	50	M	CCC Urethral stricture	-	G-6	D.I.	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10^5	100 800 800	Moderate	Poor	-
									<i>S. marcescens</i>	10^5	800			
									<i>S. epidermidis</i>	$<10^3$	>800			
									<i>S. marcescens</i>	$<10^3$	-			
									<i>S. epidermidis</i>	$<10^3$	100 800			
17	70	M	CCC BPH	-	G-2	D.I.	5	+	<i>S. epidermidis</i>	$<10^3$	100 800	Unclear	Unclear	-
									<i>S. epidermidis</i>	$<10^3$	-			
									<i>S. marcescens</i>	$>10^5$	25 50			
									<i>S. marcescens</i>	10^4	25 100			
									<i>A. lwoffii</i>	10^4	-			
18	81	M	CCC Bladder tumor	-	G-2	D.I.	5	+	<i>S. epidermidis</i>	$<10^3$	-	Unclear	Unclear	-
									<i>S. epidermidis</i>	$<10^3$	-			
									<i>S. marcescens</i>	$>10^5$	25 50			
									<i>S. marcescens</i>	10^4	25 100			
									<i>A. lwoffii</i>	10^4	-			
19	70	M	CCC BPH	-	G-2	D.I.	5	+	<i>S. epidermidis</i>	$<10^3$	-	Unclear	Unclear	-
									<i>S. epidermidis</i>	$<10^3$	-			
									<i>S. marcescens</i>	$>10^5$	100 100			
									<i>S. faecalis</i>	$>10^5$	100 100			
									<i>Candida sp.</i>	$<10^2$	-			
20	53	M	CCC BPH	-	G-2	D.I.	5	+	<i>S. marcescens</i>	$>3 \times 10^4$	25 100 0.09	Moderate	Moderate	-
									<i>P. mirabilis</i>	$>3 \times 10^4$	0.09			
									<i>S. faecalis</i>	$>3 \times 10^4$	200 800			
									<i>S. epidermidis</i>	$<10^3$	-			
									-	-	-			
21	76	M	CCC BPH	-	G-6	D.I.	5	+++	<i>S. marcescens</i>	$>3 \times 10^4$	25 100 0.09	Moderate	Moderate	-
									<i>P. mirabilis</i>	$>3 \times 10^4$	0.09			
									<i>S. faecalis</i>	$>3 \times 10^4$	200 800			
									<i>S. epidermidis</i>	$<10^3$	-			
									-	-	-			

(To be continued)

*1 Before treatment
After treatment
*2 Inoculum size : 10^6 cells/ml
 10^6 cells/ml
*3 UTI : Criteria by the UTI Committee
Dr : Dr's evaluation
*4 CCP : Chronic complicated pyelonephritis
*5 CCC : Chronic complicated cystitis
*6 BPH : Benign prostatic hypertrophy

Table 1-3 Clinical summary of complicated UTI caces treated with SBT/CPZ (2g x 2/day)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI grouping	Treatment		Pyuria*1	Bacteriuria*1			MIC*2 (SBT/CPZ)	Evaluation**3		Side effect
						Route	Duration (day)		Species (β-lactamase)	Count	UTI		Dr		
22	80	M	CCC BPH	+ (Urethra)	G-5	D.I.	5	++ — ++	S. marcescens (+) C. freundii (+) S. marcescens (+) C. freundii (+)	> 5 × 10 ⁴ 5 × 10 ⁴ > 5 × 10 ⁴ > 5 × 10 ⁴	25 100 50 100 25 100 50 100	Poor	Poor	—	
23	72	M	CCC Bladder tumor	—	G-4	D.I.	5	+ — ±	S. marcescens (+) C. freundii (+) A. lwoffii (—)	10 ⁴ < 10 ³ < 10 ³	12.5 50 100 6.25 6.25	Moderate	Moderate	—	
24	70	M	CCC BPH	—	G-6	D.I.	5	++ — ++	S. marcescens (+) S. faecalis P. mirabilis A. lwoffii	> 5 × 10 ⁴ > 5 × 10 ⁴ 2.5 × 10 ⁴ 7.5 × 10 ⁴	25 50 —	Poor	Fair	—	
25	78	M	CCC BPH	—	G-2	D.I.	5	+ — ±	S. marcescens (+) — P. aeruginosa (—) C. freundii (+) E. cloacae (—) A. lwoffii A. calcoaceticus	< 10 ³ > 2.5 × 10 ⁴ > 2.5 × 10 ⁴ > 2.5 × 10 ⁴ > 2.5 × 10 ⁴ < 10 ³	100 100 25 25 50 200 0.045 0.39 1.56 3.12	Unclear	Moderate	—	
26	75	M	CCC BPH	—	G-6	D.I.	5	+ — — ±	P. aeruginosa (—) C. freundii (+) E. cloacae (—) A. lwoffii A. calcoaceticus	> 2.5 × 10 ⁴ > 2.5 × 10 ⁴ > 2.5 × 10 ⁴ > 2.5 × 10 ⁴ < 10 ³	25 25 50 200 0.045 0.39	Moderate	Moderate	—	
27	80	M	CCC BPH	—	G-2	D.I.	5	+++ — +	P. mirabilis (—) A. calcoaceticus(+)	10 ⁴ < 10 ³	0.78 1.56 0.39 0.39	Moderate	Moderate	—	
28	73	M	CCC BPH	—	G-6	D.I.	5	++ — — +	S. marcescens (+) P. aeruginosa (—) P. mirabilis (—) P. aeruginosa (—) S. aureus (+)	> 5 × 10 ⁴ > 2.5 × 10 ⁴ > 2.5 × 10 ⁴ > 2.5 × 10 ⁴ > 7.5 × 10 ⁴	25 50 6.25 12.5 0.78 1.56 12.5 12.5 25 100	Poor	Poor	—	
29	67	M	CCC BPH	—	G-2	D.I.	5	++ — ±	— — C. freundii (+)	— — > 10 ⁵	— — 50 200	Unclear	Excellent	—	
30	53	M	CCC Urethral stricture	—	G-4	D.I.	5	++ —	C. freundii (+) —	— —	— —	Excellent	Excellent	—	

(To be continued)

*1 Before treatment
After treatment

*2 Inoculum size : 10⁶ cells/ml
10⁸ cells/ml

*3 UTI : Criteria by the UTI Committee
Dr : Dr's evaluation

*4 CCP : Chronic complicated pyelonephritis

*5 CCC : Chronic complicated cystitis

*6 BPH : Benign prostatic hypertrophy

Table 1-4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with SBT/CPZ (2g x 2/day)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI grouping	Treatment		Pyuria*1	Bacteriuria*1			Evaluation*3			Side effect
						Route	Duration (day)		Species (β-lactamase)	Count	MIC*2 (SBT/CPZ)	UTI	Dr		
31	65	M	CCC BPH	-	G-6	D.I.	5	++	<i>S. faecalis</i>	(-)	>4 × 10 ⁴	50	Poor	Poor	-
									<i>E. cloacae</i>	(+)	>3 × 10 ⁴	0.39			
									<i>P. aeruginosa</i>		>3 × 10 ⁴	0.39			
									<i>S. faecalis</i>	(-)	6 × 10 ³	50			
32	81	M	CCC BPH	-	G-6	D.I.	5	+++	<i>C. freundii</i>	(+)	10 ⁵	50	Moderate	Fair	-
									<i>P. mirabilis</i>		10 ⁵	6.25			
									<i>P. aeruginosa</i>	(-)	7.5 × 10 ³	12.5			
									<i>E. aerogenes</i>	(+)	2.5 × 10 ³	3.12			
33	69	M	CCC BPH	-	G-2	D.I.	5	++	<i>S. marcescens</i>	(+)	10 ⁴	25	Moderate	Fair	-
									<i>S. marcescens</i>	(+)	<10 ³	25			
34	43	M	CCP Renal stone	-	G-3	D.I.	5	+++	<i>Staphylococcus</i> sp.		6 × 10 ³	—	Unclear	Unclear	-
									<i>Candida</i> sp.		6 × 10 ⁴	—			
35	89	M	CCC Prostatic cancer	+	G-1	D.I.	5	+++	<i>P. aeruginosa</i>	(-)	10 ⁴	12.5	Moderate	Moderate	-
									<i>Candida</i> sp.		2 × 10 ⁵	25			
36	70	M	CCC Bladder tumor	-	G-4	D.I.	5	+	<i>S. faecalis</i>	(-)	7 × 10 ³	50	Unclear	Unclear	-
									—		—	50			
37	64	M	CCC Bladder tumor	-	G-4	D.I.	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	(-)	10 ⁴	50	Moderate	Moderate	-
									—		—	50			
38	52	M	CCC Bladder tumor	-	G-4	D.I.	5	+++	<i>E. coli</i>	—	7 × 10 ⁴	—	Excellent	Excellent	+ Diarrhea
									—		—	—			
39	71	M	CCC Bladder neck contracture	-	G-4	D.I.	5	+++	<i>E. coli</i>	(+)	>10 ⁵	6.25	Excellent	Excellent	+ Diarrhea
									—		—	12.5			
40	68	M	CCC BPH	+	G-1	D.I.	5	++	<i>S. faecalis</i>	(-)	>10 ⁴	25	Moderate	Moderate	-
									—		—	25			
41	70	M	CCC BPH	-	G-2	D.I.	5	+	<i>S. marcescens</i>	(+)	>10 ⁵	200	Moderate	Moderate	-
									—		—	400			

*4 CCP : Chronic complicated pyelonephritis

*5 CCC : Chronic complicated cystitis

*6 BPH : Benign prostatic hypertrophy

*1 Before treatment
After treatment

*2 Inoculum size : 10^6 cells/ml
 10^5 cells/ml

*3 UTI : Criteria by the UTI Committee
Dr : Dr's evaluation

自他覚的副作用の観察は、除外例9例を含めた41例について行くとともに、そのうちの36例について本剤投薬前後における赤血球数、血色素量、白血球数、BUN、クレアチニン、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼなどの変動について検討した。

2. 投薬方法および効果判定

投薬方法は、1回 SBT および CPZ の各 1g を 1 日 2 回、生理食塩液 20ml に溶解し 3～5 分かけて静注、あるいは電解質輸液 200ml に溶解し 30～60 分かけて点滴静注した。臨床効果の判定は、UTI 薬効評価基準^{4,5)}に準じて、原則として 5 日間投薬終了後に行った。また、各担当医による主観的判定も同時に行った。

3. 細菌学的検討

1) 最小発育阻止濃度 (MIC)

除外および脱落例を含め、本剤投薬前後に尿中から分離された菌株についての CPZ、SBT、SBT/CPZ の MIC を日本化学療法学会の MIC 測定再改訂法⁶⁾に従って測定した。なお、分離菌の同定および MIC 測定は順天堂大学医学部臨床病理学教室および同大学附属中央臨床検査室にて施行された。

2) β -lactamase 産生菌

MIC が測定された菌株について、 β -lactamase 産生の有無を、paper strip acidometric assay⁷⁾ および chromogenic cephalosporin method⁸⁾にて検索した。

Paper strip acidometric assay には、基質として Benzylpenicillin (PCG)、pH 指示薬として brom cresol purple をそれぞれ 15% および 0.1% 含有する BETA LACTAM Reagent Disk™ (Marion Scientific) を用いた。方法は、注射用蒸留水 (pH 6.8～7.0) 1 滴を滅菌角シャーレ上に滴下し、この上に disk を置き水和するのを待つ。水和された disk 上に、トリプトソーヤ寒天平板培地 (日水製薬) にて培養した新鮮培養菌体を濃厚に塗抹し、30 分以内に紫色から黄色に変化したものを陽性と判定した。

Chromogenic cephalosporin method では、まず Nitrocefin、87/312 (Glaxo Ltd.) 5mg を dimethylsulfoxide (和光純薬) 0.5ml に溶解し、さらに 0.05 M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) 9.5ml を加えて 500 μ g/ml の黄色溶液を作成し、別に前記磷酸緩衝液を用いて新鮮培養菌体の約 10^8 /ml の菌液を作成した。ついで、マイクロプレートに作成した Nitrocefin 溶液 0.1ml および菌液 2 滴を加えよく混和し、室温にて 10 分間静置後に黄色から濃赤色に変化したものを陽性と判定した。

成 績

1. 臨床効果

UTI 薬効評価基準^{4,5)}により判定された慢性複雑性 UTI 32 例の総合臨床効果は、著効 5 例 (15.6%)、有効 18 例 (56.3%)、無効 9 例 (28.1%) で有効率は 71.9% であった (Table 1, 2)。これを UTI 薬効評価基準による疾患病態群別にみた成績を Table 3 に示したが、単独菌感染 19 例および複数菌感染 13 例の有効率は、それぞれ 94.7% および 38.5% であった。

細菌学的効果では、投薬前に尿中から分離された *Serratia marcescens* 13 株中 8 株、*Pseudomonas aeruginosa* 9 株中 5 株、*Citrobacter freundii* 7 株中 6 株、*Streptococcus faecalis* 8 株中 6 株、*Escherichia coli* 4 株中 3 株、*Proteus mirabilis* 4 株中 4 株、*Enterobacter cloacae* 2 株中 2 株など計 52 株中 38 株 (73.1%) が本剤投薬後に消失した (Table 4)。投薬後出現菌としては、*Acinetobacter lwoffii* 5 株、*S. marcescens* 3 株、*C. freundii*、*Acinetobacter calcoaceticus* および *P. aeruginosa* 各 2 株など計 22 株認められた (Table 5)。

2. 副作用

自他覚的副作用としては、4 例に下痢が認められたが、いずれも軽度なもので投薬を中止するまでにはなかった。また、慢性心不全を有する 1 例に、7 回目投薬時に動悸、胸部不快感、冷汗が認められたが、投薬中止により症状出現 4 時間後には軽快した。また、臨床検査成績のまとめを Table 6 に示したが、担当医により本剤と関係ありと判定された異常変動は認められなかった。

3. 細菌学的結果

1) MIC

本試験期間中、比較的多くの菌株が分離された *S. marcescens*、*P. aeruginosa* および *S. faecalis* の CPZ、SBT および SBT/CPZ の MIC 測定成績を Table 7 に示した。*S. marcescens* については、両剤の配合により抗菌力は増強される傾向が認められた。しかし、*P. aeruginosa* および *S. faecalis* については、両剤の配合効果は認められなかった。なお、各症例についての分離菌株に対する SBT/CPZ の MIC は Table 1 の MIC 記入欄に記載した。

2) β -lactamase

β -lactamase 産生の有無が検索された 81 株についての結果を Table 8 に示した。Paper strip acidometric assay により、*S. marcescens* 25 株中 3 株、*C. freundii* 10 株中 10 株、*E. coli* 6 株中 2 株、*S. aureus* 2 株中 2 株

Table 2 Overall clinical efficacy of SBT/CPZ in complicated UTI (2g x 2/day)

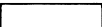
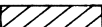
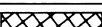
Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	5	3	8	16 (50.0%)
Suppressed	2	0	3	5 (15.6%)
Replaced	0	2	3	5 (15.6%)
Unchanged	0	0	6	6 (18.8%)
Efficacy on pyuria	7 (21.9%)	5 (15.6%)	20 (62.5%)	Case total 32
 Excellent	5 (15.6%)		Overall effectiveness rate 23/32 (71.9%)	
 Moderate	18 (56.3%)			
 Poor	9 (28.1%)			

Table 3 Overall clinical efficacy of SBT/CPZ according to the type of infections

Group		No. of cases (Percentage shared)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Mono-microbial Infection	1st group (Indwelling catheter)	2 (6.2%)	0	2	0	100 %
	2nd group (Post prostatectomy)	10 (31.3%)	2	7	1	90 %
	3rd group (Upper UTI)	0 (0 %)	0	0	0	0 %
	4th group (Lower UTI)	7 (21.9%)	3	4	0	100 %
	Sub total	19 (59.4%)	5	13	1	94.7%
Poly-microbial Infection	5th group (Indwelling catheter)	2 (6.2%)	0	0	2	0 %
	6th group (No indwelling catheter)	11 (34.4%)	0	5	6	45.5%
	Sub total	13 (40.6%)	0	5	8	38.5%
Total		32 (100 %)	5	18	9	71.9%

Table 4 Bacteriological response to SBT/CPZ in complicated UTI

Isolates	No. of strain	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. marcescens</i>	13	8 (61.5%)	5
<i>P. aeruginosa</i>	9	5 (55.6%)	4
<i>C. freundii</i>	7	6 (85.7%)	1
<i>S. faecalis</i>	8	6 (75.0%)	2
<i>E. coli</i>	4	3 (75 %)	1
<i>P. mirabilis</i>	4	4 (100 %)	0
<i>E. cloacae</i>	2	2 (100 %)	0
<i>P. maltophilia</i>	1	1 (100 %)	0
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100 %)	0
<i>A. lwoffii</i>	1	1 (100 %)	0
<i>S. aureus</i>	1	1 (100 %)	0
<i>S. epidermidis</i>	1	0 (0 %)	1
Total	52	38 (73.1%)	14

* : Regardless of bacterial count

Table 5 New strains* isolated after the SBT/CPZ treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>A. lwoffii</i>	5 (22.7%)
<i>S. marcescens</i>	3 (13.6%)
<i>C. freundii</i>	2 (9.1%)
<i>A. calcoaceticus</i>	2 (9.1%)
<i>P. aeruginosa</i>	2 (9.1%)
<i>P. putida</i>	1 (4.5%)
<i>P. mirabilis</i>	1 (4.5%)
<i>E. aerogenes</i>	1 (4.5%)
<i>S. aureus</i>	1 (4.5%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (4.5%)
<i>Candida</i> sp.	3 (13.6%)
Total	22 (100 %)

* : Regardless of their bacterial count

Table 6 Changes in laboratory test results

Item	No. of patients evaluated	Normal range → Normal range	Abnormal range → Normal range	Abnormal range → Abnormal range		Normal range → Abnormal range	Aggravated reactions (relation to SBT/CPZ)
				Improved or unchanged	Aggravated		
RBC	36 (100%)	23 (63.9%)	0 (0%)	13 (36.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hb	36 (100%)	23 (63.9%)	0 (0%)	13 (36.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
WBC	36 (100%)	28 (77.8%)	2 (5.6%)	6 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
BUN	35 (100%)	30 (85.7%)	0 (0%)	5 (14.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Creatinine	36 (100%)	29 (80.6%)	1 (2.8%)	6 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
GOT	36 (100%)	30 (83.3%)	1 (2.8%)	5 (13.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
GPT	36 (100%)	33 (91.7%)	0 (0%)	3 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Al-P	36 (100%)	35 (97.2%)	0 (0%)	1 (2.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	287 (100%)	231 (80.5%)	4 (1.4%)	52 (18.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
No. of patients with aggravated laboratory test results					0		

Table 7 Minimum inhibitory concentrations of CPZ, SBT and SBT/CPZ

Isolate (No. strains)	Drug	Inoculum size (cells/ml)	MIC (μg/ml)										
			1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800
<i>S. marcescens</i> (25)	CPZ	10 ⁶ 10 ⁸	1				6	13 2	7	3 4	1 4	4	1 4
	SBT	10 ⁶ 10 ⁸						3	16 14	4 6	1 4		1 1
	SBT/CPZ	10 ⁶ 10 ⁸			1	2 1	17 2	1 14	2 4	1 2		1	1
<i>P. aeruginosa</i> (13)	CPZ	10 ⁶ 10 ⁸	1	5 2	4 5	2 3	1 3						
	SBT	10 ⁶ 10 ⁸								1	3 3	4 3	5 7
	SBT/CPZ	10 ⁶ 10 ⁸	1		6 2	2 6	3 3	1 2					
<i>S. faecalis</i> (11)	CPZ	10 ⁶ 10 ⁸				1 1	8 8	2 2					
	SBT	10 ⁶ 10 ⁸											11 11
	SBT/CPZ	10 ⁶ 10 ⁸						2 1	8 7	1 3			

が陽性と判定されたが、*P. aeruginosa* 13株および *S. faecalis* 11株はすべて陰性で、全菌株では22.2%の陽性率であった。一方、chromogenic cephalosporin methodにおいては、*S. marcescens* 25株中24株、*C. freundii* 10株中10株、*E. coli* 6株中2株、*S. aureus* 2株中1株が陽性と判定されたが、*P. aeruginosa* および *S. faecalis* はすべて陰性で、全菌株についての陽性率は51.9%であった。

両測定法のいずれかで陽性であったのは81株中44株(54.3%)で、そのうち比較的菌株数の多かった3菌種についてのMICからみた両剤の配合効果をまとめるとTable 9のとおりである¹⁾。いずれも、両剤を配合することにより、MICは小さくなる傾向が認められた。

考 按

SBT/CPZは、SBTを併用することにより、CPZの抗菌力のβ-lactamaseによる失活を防ぐことを目的とした新しい配合剤である。一方、複雑性UTIは一般に

難治性であり、その原因菌の中にはβ-lactamase産生菌が高い割合を占めていることが予想されているが、その実態は必ずしも明確ではない。そのため、われわれはSBT/CPZを慢性複雑性UTIに使用し、その臨床的検討を行うとともに、β-lactamase産生菌との関係についても検討した。

慢性複雑性UTI患者32例のUTI薬効評価基準による総合有効率は71.9%であった。対象症例のうち70歳以上の高齢者が20例(65%)を占め、また基礎疾患に悪性腫瘍を有する患者が10例含まれていることを考慮すれば、前記有効率は評価しうるものと考えられた。担当医の判定による有効率は59.4%とUTI薬効評価基準によるものに比しやや低率であった。これは、UTI薬効評価基準が細菌尿および膿尿の推移を指標として判定するものであるが、今回の結果は膿尿に改善がみられなかった症例が60%以上存在したことを担当医が重視したことによるものかも知れない。細菌学的効果の面からみると、投

Table 8 Detection of β-lactamases by paper strip acidometric assay and chromogenic cephalosporin method

Isolate	No. strains	No. positive (%) by paper strip acidometric assay	No. positive (%) by chromogenic cephalosporin method
<i>S. marcescens</i>	25	3 (12.0%)	24 (96.0%)
<i>P. aeruginosa</i>	13	0	0
<i>S. faecalis</i>	11	0	0
<i>C. freundii</i>	10	10 (100%)	10 (100%)
<i>E. coli</i>	6	2 (33.3%)	2 (33.3%)
Other GNR*	14	1 (7.1%)	5 (35.7 %)
<i>S. aureus</i>	2	2 (100%)	1 (50.0%)
Total	81	18 (22.2%)	42 (51.9%)

* : Gram negative rods.

Table 9 Synergism of CPZ and SBT against β-lactamase positive strains

Isolate	No.* β-lactamase positive strains	Inoculum size (cells/ml)	MIC (μg/ml)					
			CPZ		SBT		SBT/CPZ	
			Range	Mode	Range	Mode	Range	Mode
<i>S. marcescens</i>	24	10 ⁶	3.12 - >800	50	50 - >800	100	6.25 - >800	25
		10 ⁸	50 - >800	100	100 - >800	100	12.5 - >800	50
<i>C. freundii</i>	10	10 ⁶	3.12 - 200	50	50 - 800	400	3.12 - 50	50
		10 ⁸	100 - >800	>800	100 - >800	800	25 - 400	100
<i>E. coli</i>	3	10 ⁶	0.78 - 3.12		25 - 50		0.78 - 1.56	
		10 ⁸	6.25 - 25		25 - 100		1.56 - 3.12	

* : β-Lactamase could be detected by use of paper strip acidometric assay or chromogenic cephalosporin method.

薬前の全分離菌株の消失率は73.1%であったが、10株以上認められた *S. marcescens* の消失率は70%未満であり、若干低率であった。

本剤投薬に関連したと考えられる副作用として4例に下痢が認められたが、いずれも軽度なもので投薬中止にはいたらなかった。しかし、抗菌力が増すとともに腸内細菌叢の変化に由来すると考えられる下痢は予想されるところである。今回は糞便中 *Clostridium difficile* の検索などは行っていないが、臨床経過からみて偽膜性大腸炎は否定できると考えられるものの、本剤の排泄動態、すなわち CPZ の胆汁中への高い排泄率^{9,10)} を考えると、下痢に対する配慮は必要であろう。また1例に動悸などの症状がみられたが、7回目の投薬時に出現したものであり、また本例は前立腺癌の広範な全身転移および慢性心不全を有しており、本剤投与との関係は必ずしも明確ではなかった。

ところで、セフェム系およびペニシリン系抗生剤は、化学構造上 β -lactam 環を有していることから β -lactam 系抗生剤と呼ばれているが、その薬剤耐性機構のうち β -lactamase による加水分解が重要な問題と認識されるようになった¹¹⁾。そのため、 β -lactamase に対する安定性を増すため、セフェム系では7位、ペニシリン系では6位の側鎖を変えた新しい β -lactam 系抗生剤が登場してきた¹²⁾。一方、 β -lactamase 活性の阻害物質を利用する方法も検討されてきている。放線菌の代謝産物から発見された Clavulanic acid は、penicillinase 型 β -lactamase の不活性化が強く、これと Amoxicillin (AMPC) との配合剤は AMPC 耐性菌に対しても協力的抗菌活性を示し、われわれもこれが臨床効果に充分反映することを UTI で経験している^{13,14)}。SBT も penicillinase 型 β -lactamase や Ic 型 cephalosporinase の不活性化を有し、 β -lactam 系抗生剤と併用することにより強力な協力作用が期待されている¹⁵⁾。

β -lactamase 活性の測定にはこれまで種々の方法が報告されているが¹⁶⁾、その多くは煩雑な操作を必要とするため、臨床応用可能な簡便な測定法が望まれていた。今回測定に用いた paper strip acidometric assay および chromogenic cephalosporin method は、いずれもいわゆる rapid β -lactamase test といわれているものであり、培地上に細菌が発育すれば短時間のうちに結果が判明する利点を有する。paper strip acidometric assay は、 β -lactamase により PCG が加水分解されて penicilloic acid ができ、この過程において酸性化するため pH 指示薬の brom cresol purple が紫色から

黄色に変化することを利用したものである。また、Chromogenic cephalosporin method は、 β -lactamase により Nitrocefin が加水分解されると黄色から濃赤色に変化することを利用したものである。今回 β -lactamase 産生の有無が検索された81株の陽性率は、PCG を基質とする方法で22.2%、Nitrocefin を基質とする方法で54.3%であった。この陽性率の相違は、基質が異なることが主な理由と考えられるが、Nitrocefin の反応は極めて敏感で、血清、アルブミン、glutathion などの物質により false positive を示すとの指摘もあり⁸⁾、問題も残っている。

今回の測定成績について、両測定法のいずれかで β -lactamase 陽性と判定された菌株の MIC をみると、CPZ あるいは SBT 単独より SBT/CPZ の MIC 値が小さくなる傾向が認められ、両剤の配合による協力作用と考えられた。一方、*P. aeruginosa* 13株、*S. faecalis* 11株など β -lactamase 陰性と判定された菌株の MIC 値は両剤の配合によってもほとんど変化は認められなかった。

以上より、SBT/CPZ は CPZ に耐性を示す β -lactamase 産生菌により惹起された複雑性 UTI に対して有用性の高い薬剤となりうるものと考えられた。

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) ENGLISH, A. R.; J. A. RETSEMA, A. E. GIRARD, J. E. LYNCH & W. E. BARTH: CP-45,899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: Initial bacteriological characterization. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 414~419, 1978
- 3) RETSEMA, J. A.; A. R. ENGLISH & A. E. GIRARD: CP-45,899 in combination with penicillin or ampicillin against penicillin-resistant *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae* and *Bacteroides*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 615~622, 1980
- 4) 大越正秋、河村信男 (UTI 研究会代表): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 5) 大越正秋 (UTI 研究会代表): UTI 薬効評価基準 (補遺)。Chemotherapy 28: 1351~1358, 1980
- 6) 五島瑳智子、徐慶一郎、河喜多龍祥、小酒井望、三橋 進、西野武志、大沢伸孝、田波洋二: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。

Chemotherapy 29 : 76~79, 1981

- 7) SLACK, M. P. E.; D. B. WHELDON & D. C. TURK :
A rapid test for β -lactamase production by *Haemophilus influenzae*. Lancet 2 : 906~907, 1977
- 8) O'CALLAGHAN, C. H. A.; A. MORRIS, S. M. KIRBY
& A. H. SHINGLER : Novel method for detection of
 β -lactamase by using a chromogenic cephalospo-
rin substrate. Antimicrob. Agents Chemother.
1 : 283~288, 1972
- 9) 石井哲也, 横山 隆, 市川 徹, 土方 正 : 外科
領域における Cefoperazone (T-1551) の基礎的・
臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-6) : 631~634,
1980
- 10) 岸川英樹, 中山文夫 : Cefoperazone (T-1551) 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
- 11) 横田 健 : 耐性機構の新しい知見。内科37 : 188~
196, 1976
- 12) 桑原章吾 : β -ラクタム抗生物質の現況と将来。感
染症 9 : 41~48, 1979
- 13) 大川光央, 庄田良中, 菅田敏明, 沢木 勝, 島村
正喜, 中下英之助, 黒田恭一 : 急性単純性膀胱炎
および慢性複雑性尿路感染症に対する BRL 25,000
(Clavulanic acid-Amoxicillin) の臨床評価。Che-
motherapy 30 (S-2) : 482~495, 1982
- 14) 大川光央, 他 (17施設) : 複雑性尿路感染症に対
する BRL 25,000 (Clavulanic acid-Amoxicillin)
と Amoxicillin の二重盲検法による臨床評価。Ch-
emotherapy 31 (S-2) : 44~63, 1983
- 15) 横田 健 : β -lactamase 阻害剤と β -lactamase 抵
抗性薬剤の将来。日本臨床 39 : 10~17, 1981.
- 16) 山岸三郎, 沢井哲夫 : グラム陰性菌の β -lactamase
について (その分類を中心として)。日細菌誌 30 :
615~629, 1975

CLINICAL AND BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF A MIXTURE OF SULBACTAM AND CEFÓPERAZONE IN THE TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTION

MITSUO OHKAWA, TAKAO NAKASHIMA, ISAMU MOTOI,
MASAYOSHI SHIMAMURA, SHOJI HIRANO and HARUO HISAZUMI

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

(Director: Prof. H. HISAZUMI)

SATOSHI KOZAKA, AKIO NISHINO and TADAO UCHIBAYASHI

Department of Urology, Maizuru Kyosai Hospital

(Director: Dr. S. KOZAKA)

NOZOMU KOSAKAI

Department of Clinical Pathology, Juntendo University, School of Medicine

(Director: Prof. N. KOZAKA)

TOYOKO OGURI

Clinical Laboratories, Juntendo University Hospital

(Director: Prof. N. KOZAKA)

Basic studies have revealed that sulbactam has a weak antibacterial activity and potent inhibitory activity against bacterial β -lactamases, and that a mixture of sulbactam and cefoperazone, at a rate of 1 : 1, produced an additive increase in antimicrobial activity *in vitro*. The clinical efficacy and safety of this mixture were evaluated in 41 patients with chronic complicated urinary tract infection. These patients received intravenously 2 g of the mixture twice daily for 5 days. According to the response criteria defined by the UTI Committee, Japan, in 32 evaluable patients the excellent was 15.6%, moderate 56.3% and poor 28.1%, and the overall effectiveness was 71.9%. Out of the 41 patients, 4 developed a diarrhea and 1 a tachycardia. There was no laboratory abnormalities caused by the treatment. β -Lactamase productions of 81 strains isolated from urine specimens were qualitatively determined by both a paper strip acidometric assay and a chromogenic cephalosporin method. Approximately 50% of the isolates were β -lactamase positive. The MICs of the mixture against the β -lactamase-positive strains were lower than those against either sulbactam or cefoperazone.