

泌尿器科領域における Sulbactam/Cefoperazone の基礎的臨床的検討

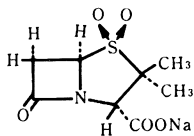
荒川 創一・原田 益善・片岡 陳正
小田 芳経・岡田 弘・梅津 敬一
藤井 昭男・守殿 貞夫・石神 襄次
神戸大学医学部 泌尿器科学教室
(主任：石神襄次教授)

Sulbactam/Cefoperazone に関する基礎および臨床的検討を行い、以下の知見を得た。

- 1) *In vitro* における Sulbactam/Cefoperazone の抗菌性は、*C. freundii* および *Proteus indole*(+) の 10^8 および 10^6 /ml 接種において Cefoperazone にまさり、併用効果を認めた。*K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Proteus indole*(-), *P. aeruginosa* では 10^8 /ml 接種の場合に併用効果が認められた。*E. coli* では併用効果を認めなかった。
- 2) 健常男子 4 名に本剤 4g one shot 静注を行ったところ、5 分後の血中濃度は、Sulbactam 222 μ g/ml, Cefoperazone 376 μ g/ml で、以後漸減した。12 時間までの尿中回収率は、Sulbactam 86.2%, Cefoperazone 25.9% であった。
- 3) 複雑性尿路感染症 31 例に対し、本剤 1 日 2g 2 分割 5 日間投与した。著効 2 例、有効 16 例で総合有効率 58% であった。細菌学的には 33 株中 24 株 73% の消失率であった。自他覚的副作用は 1 例もなかったが、2 例において一過性の肝機能検査値の異常を認めた。

Sodium Sulbactam (以下 SBT とする)は、米国 Pfizer 社で開発された β -lactamase inhibitor (Fig. 1) である。本物質は抗菌性には乏しいが、他の β -lactam 系抗生剤と併用することにより β -lactamase 産生菌に対する殺菌効果を高め得ることが期待される。今回、著者らは SBT と Cephem 系抗生物質 Cefoperazone (以下 CPZ とする) の 1:1 注射用合剤である Sulbactam/Cefoperazone (以下 SBT/CPZ とする) の基礎および臨床的検討を行ったのでその結果を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of Sulbactam



Chemical name : sodium(2S, 5R)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate 4,4-dioxide
Molecular formula : $C_8H_{10}NO_5Na$
Molecular weight : 255.22

I. 基礎的検討

1) 抗菌力

〈方法〉当教室保存の尿路感染分離菌 7 菌種 50~54 株を対象として、それぞれの 10^8 および 10^6 /ml 接種における本剤, SBT, CPZ および CFX の MIC を化学療法学会標準法に基き測定し、その分布を比較検討した。7 菌種の内訳は *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Proteus indole*(+), *Proteus indole*(-) および *Pseudomonas aeruginosa* である。

〈結果〉*E. coli* 54 株 10^8 /ml 接種では、本剤は CFX, SBT より数管すぐれ、CPZ には感受性菌側では 2 管程度劣るか耐性菌側では逆に 2 管まさっていた (Fig. 2)。 10^6 /ml 接種でも同様の傾向で、本剤と CPZ との差は 1 管程度である (Fig. 3)。*C. freundii* 52 株での成績は、 10^8 , 10^6 /ml 接種とも本剤が最も強い抗菌力を示し、CPZ にはほぼ 1 管まさっていた (Fig. 4, 5)。*K. pneumoniae* 50 株では、 10^8 /ml で本剤は CPZ に 1~2 管まさり、CFX には感受性菌側ではまさるが、耐性菌側ではやや劣った (Fig. 6)。 10^6 /ml 接種では、本剤は CPZ とほぼ同等であった (Fig. 7)。*S. marcescens* 54 株においては、 10^8 /ml 接種では 4 剤とも MIC 100 μ g/ml

以上の耐性菌が多かったが、CPZ が他 3 剤に比し耐性菌側で 2 管程度劣っている (Fig. 8)。 $10^6/ml$ 接種では、本剤は CPZ とほぼ同等で、CFX には 1 管、SBT には 2 管程度まさっている (Fig. 9)。*Proteus indole(+)* では、 $10^8/ml$ 接種で本剤は CFX と同等であるが、CPZ には 3 管程度すぐれ併用効果が良く表われている (Fig. 10)。 $10^6/ml$ 接種では、本剤は CFX に 1 管すぐれており、CPZ にもややまさる成績である (Fig. 11)。*Proteus indole(-)* 54 株では、本剤は $10^8/ml$ で CFX より 2 管程度、CPZ よりも数管すぐれているが (Fig. 12)、 $10^6/ml$ 接種では CPZ がややすぐれている (Fig. 13)。*P. aeruginosa* 54 株では、 $10^8, 10^6/ml$ 接種ともに本剤は CFX, SBT には数管まさり、 $10^8/ml$ で CPZ に 1 管まさるが $10^6/ml$ では逆に CPZ にやや劣った (Fig. 14, 15)。

2) 体内動態

〈対象および方法〉健康成人男子 4 名に対して本剤 4g

one shot 静注時の血中濃度、尿中排泄を検討した。対象の平均年齢は 22.3 歳、平均体重は 60.4kg である (Table 1)。薬剤は 20ml 生理食塩水に溶解し、3 分間かけ肘静脈より静注した。経時的に採血、採尿を行い、濃度測定は Bioassay (カップ法) により行い、検定菌は SBT には *E. coli* 603 を、CPZ には *M. luteus* ATCC 9341 を用いた。

〈結果〉4 名の平均値で示すと、SBT, CPZ ともに静注 5 分後に最高血中濃度を示し、それぞれ 222, 376 $\mu g/ml$ であり、以後両者ともに漸減し、SBT は投与 8 時間後に測定限界以下となったが、CPZ は投与 8 時間後でも 6.08 $\mu g/ml$ の血中濃度を示し、24 時間後に測定限界以下となり、その半減期は SBT で 1.04 時間、CPZ で 1.61 時間であった (Fig. 16)。尿中回収率は、SBT は投与後 2 時間で 75.8%、12 時間で 86.2%、24 時間で 86.3% を示し、CPZ は投与後 2 時間で 19.4%、12 時間で 25.9%、24 時間で 26.2% であった (Fig. 17)。

Fig. 2 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by SBT, CPZ, SBT/CPZ and CFX *Escherichia coli* (54 strains)

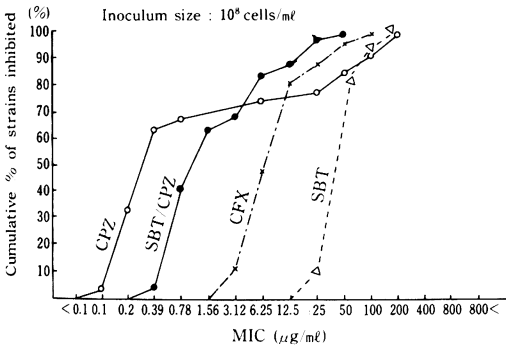


Fig. 3 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by SBT, CPZ, SBT/CPZ and CFX *Escherichia coli* (54 strains)

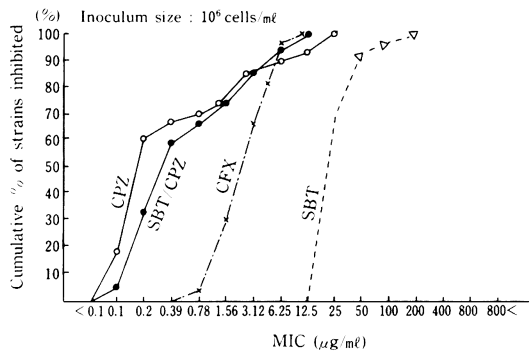


Fig. 4 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by SBT, CPZ, SBT/CPZ and CFX *Citrobacter freundii* (52 strains)

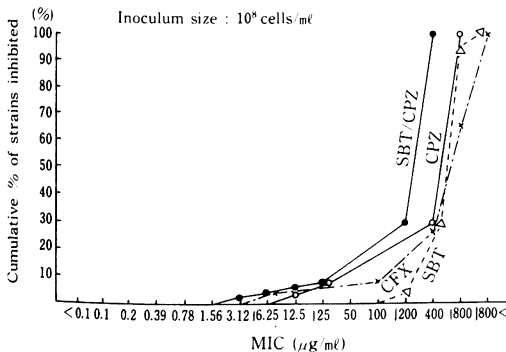


Fig. 5 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by SBT, CPZ, SBT/CPZ and CFX *Citrobacter freundii* (52 strains)

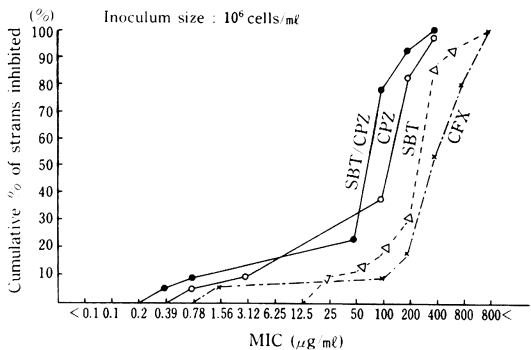


Fig. 6 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by SBT, CPZ, SBT/CPZ and CFX *Klebsiella pneumoniae* (50 strains)

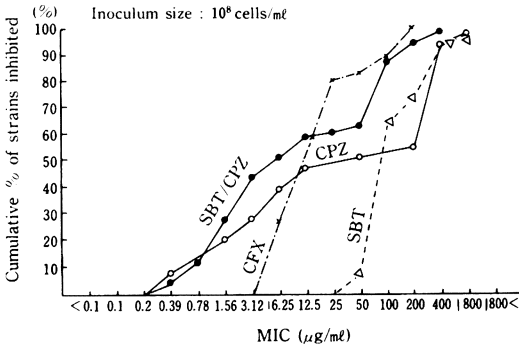


Fig. 7 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by SBT, CPZ, SBT/CPZ and CFX *Klebsiella pneumoniae* (50 strains)

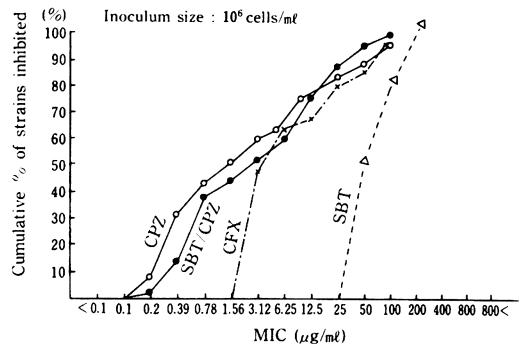


Fig. 8 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by SBT, CPZ, SBT/CPZ and CFX *Serratia marcescens* (54 strains)

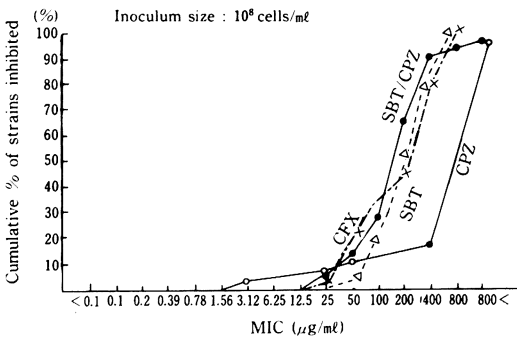


Fig. 9 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by SBT, CPZ, SBT/CPZ and CFX *Serratia marcescens* (54 strains)

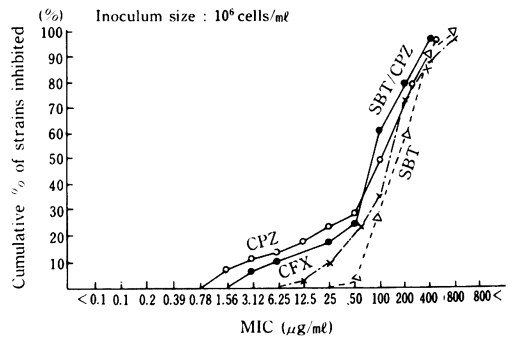


Fig. 10 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by SBT, CPZ, SBT/CPZ and CFX *Proteus indole (+)* (52 strains)

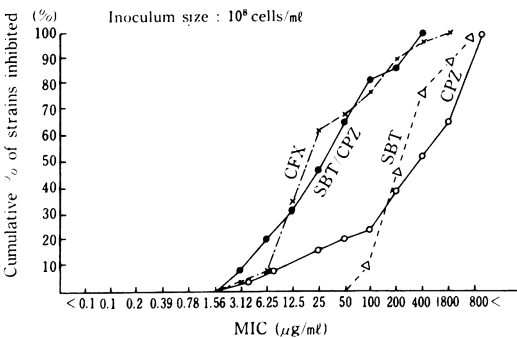


Fig. 11 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by SBT, CPZ, SBT/CPZ and CFX *Proteus indole (+)* (52 strains)

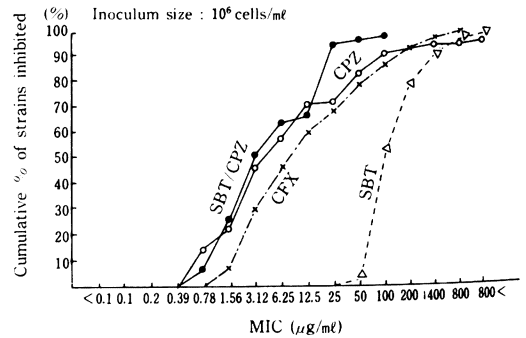


Fig. 12 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by SBT, CPZ, SBT/CPZ and CFX *Proteus indole* (-) (54 strains)

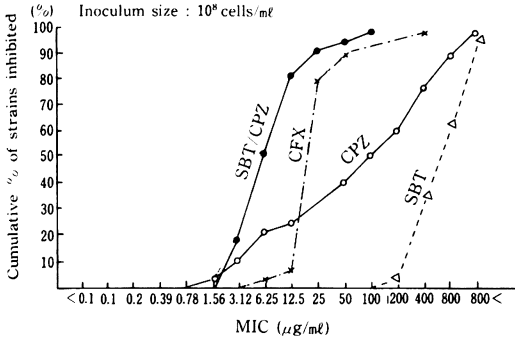


Fig. 13 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by SBT, CPZ, SBT/CPZ and CFX *Proteus indole* (-) (54 strains)

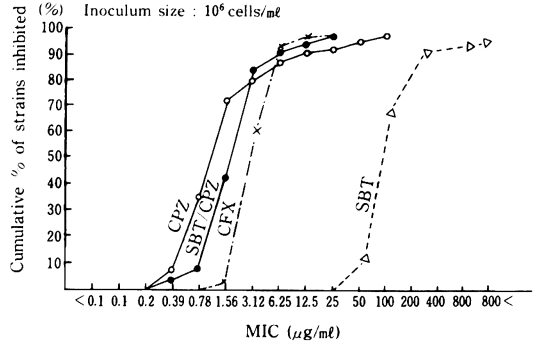


Fig. 14 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by SBT, CPZ, SBT/CPZ and CFX *Pseudomonas aeruginosa* (54 strains)

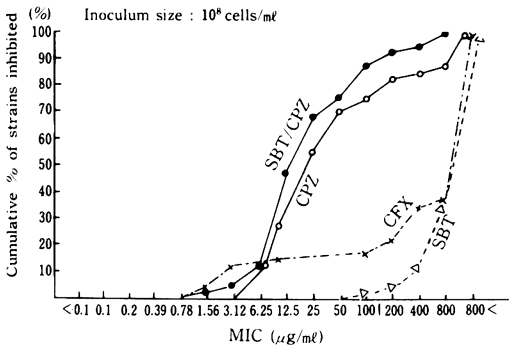


Fig. 15 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by SBT, CPZ, SBT/CPZ and CFX *Pseudomonas aeruginosa* (54 strains)

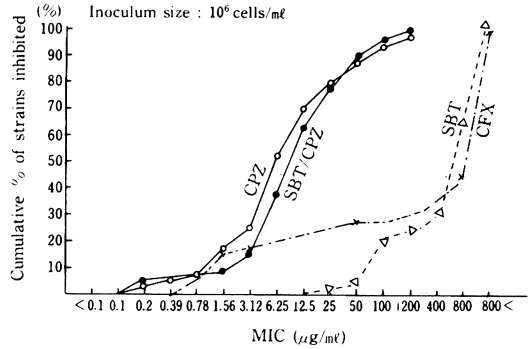


Fig. 16 Serum concentration of SBT and CPZ after single intra-venous injection (4 gram one shot)

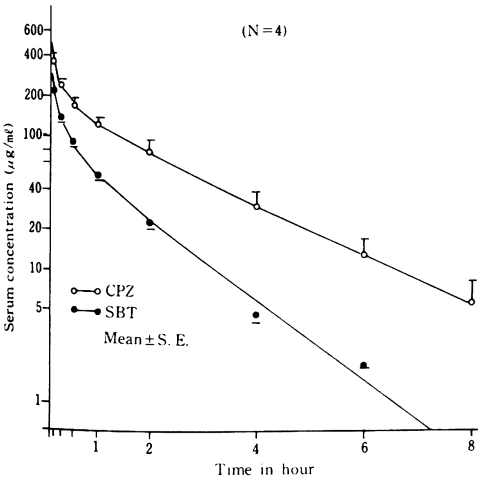


Fig. 17 Urinary excretion of SBT and CPZ after single intra-venous injection (4 gram one shot)

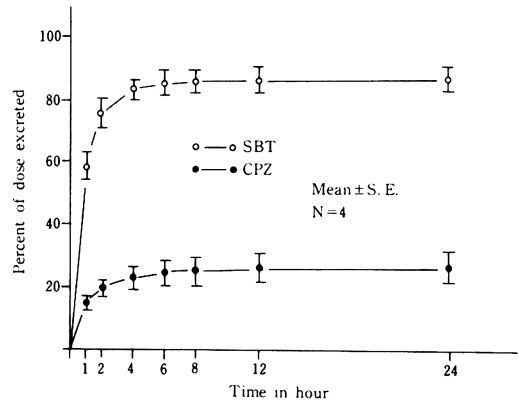


Table 1 Subjects in pharmacokinetic study

Subject	Name	Sex	Age	Body weight
A	M.K.	M	22	64.5
B	T.T.	M	22	59.0
C	M.B.	M	22	61.0
D	M.H.	M	23	57.0
Mean ± S.E.	—	—	22.3 ± 0.3	60.4 ± 1.6

II. 臨床的検討

〈対象および方法〉昭和56年1月から10月までの間に当科に入院した複雑性尿路感染症患者31例に対し、本剤1日2g 2分割 (one shot または点滴静注) で5日間連続投与した。薬効の判定は、UTI 薬効評価基準第二版¹⁾に従い行った。また投与中、後に自他覚的副作用を check するとともに、投与前後に採血を行ない一般臨床検査を施し、本剤の安全性を検討した。なお、Acidometry によりこれら患者の本剤投与前尿中分離菌の β -lactamase 産生の程度を検索した。

〈結果〉31例の症例一覧を Table 2 に示す。31例中、UTI 薬効評価基準による判定で著効2例、有効16例で、総合有効率は58%である (Table 3)。病態疾患群別有効率は Table 4 に示したとおりで、症例数が16例と多かったカテーテル留置の1群の有効率は63%と比較的良好な成績であった。細菌学的には33株中24株、73%の消失であり、*P. aeruginosa* は9株中4株 (44%)、*Serratia* は8株中6株 (75%) が除菌されていた (Table 5)。MIC と除菌との関係を見ると MIC 100 μ g/ml 以上の12株中10株 (83%) が消失しているが、逆に 1.56 μ g/ml 1株および 12.5 μ g/ml の3株が存続していた (Table 6)。投与後出現菌は、*Yeast* 3株をはじめ計8株であった (Table 7)。31症例中12症例 (Case 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 23, 26) の起炎菌の 10^8 または 10^6 /ml 接種における本剤の MIC は CPZ に対する MIC よりも1管以上すぐれ、しかもこれらの菌はすべて SBT に対しては 200 μ g/ml 以上の MIC であり耐性を示した。この12例のうちの Case 9, 11 を除く10例11菌株で β -lactamase 産生の有無を検索し得た (Acidometry による) が、その結果 Case 23, 26以外の8例9菌株においてその産生の高度であることが示された。その9菌株中全株 (100%) が除菌され、8例中7例 (87.5%) に UTI 薬効評価基準上の有効例を得、 β -lactamase 高度産生菌に対する本剤の有効性が示唆された。

自他覚的副作用は1例もなかった。臨床検査値の異常は、Case 4 で GPT 36→87, Al-P 89→221 と上昇、Case 9 で GOT 20→88, GPT 11→105 と上昇、Case 24 で Hb 11.5→9.6, Na 137→120, Cl 98→86 とそれぞれ低下、Case 31 で GOT 29→125, GPT 29→152 と上昇をみたが、このうち Case 4, 9 では本剤による可能性が強いが、Case 24, 31 は因果関係が明らかでない。また、これらの異常は投薬完了後速やかに正常化した。

III. 考 察

SBT は、ペニシリンに類似した骨格を有する Penicillanic acid sulfate であり、それ自身の抗菌力は一部の菌種以外には一般に弱いが、 β -lactamase を不活化する作用を有する。SBT と同様にペニシリン類似骨格を有する β -lactamase inhibitor の Clavulanic acid に比べると、TEM 1, 2型²⁾ に対してはより強く inhibit するといわれている。

一方、CPZ はすでに市販され日常の診療に用いられている広域スペクトラムを有するセフェム系注射用抗菌剤である。本物質は、 β -lactamase に対して比較的安定ではあるが、一部の cephalosporinase および penicillinase には不安定とされており³⁾、より広域で強い殺菌力を獲得する目的で CPZ と SBT とを合剤として併用投与することが考えられた。これに関し、Fuらは⁴⁾ CPZ と SBT を組み合わせ *in vitro* での抗菌力を検討し、それらの併用効果を認めている。また Yuらは⁵⁾ β -lactamase 産生の *H. influenzae* に対して併用効果を有することを報告している。また、SBT と CPZ の配合比に関しては1:1で最もその併用効果が広く発揮されることが報告⁵⁾ されている。

今回の著者らの成績のうち、まず抗菌力に関しては、本剤の併用効果が 10^8 , 10^6 /ml 接種ともにおいて認められたのは *C. freundii* と *Proteus indole(+)* においてであり、*K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Proteus indole(-)* および *P. aeruginosa* では 10^8 /ml 接種では併用効果が認められたが、 10^6 /ml では明確には表われていない。*E. coli* では、SBT を併用しても 10^8 , 10^6 /ml 接種とも明らかな効果は認められない。これらの成績は、新薬シンポジウムでの全国集計成績⁵⁾ とかなり良く一致するものと考えられる。

体内動態に関しては、本剤 4g one shot 静注投与を行ない検討した。CPZ 単独投与の場合の血中濃度は、2g one shot 静注では、15分後 243.7 μ g/ml、8時間後 11.8 μ g/ml で、そのときの6時間尿中回収率が32.8%と報告⁶⁾ されており、今回の成績とおおむね一致する

Table 2-1 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			Pyuria*		Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
					Dose g x/day	Route	Duration (day)	Count	MIC	Species	Count	MIC	UTI		
1	52 M	C.C.P. Renal stone	-	G-3	1 x 2	I.V.	5	+++ +	<i>S. liquefaciens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ 10 ⁶	100 400	Moderate	Moderate	(-)	
2	64 M	C.C.C. Prostatic cancer	+	G-1 (Urethra)	1 x 2	I.V.	5	+	<i>C. freundii</i>	10 ⁷	50	Moderate	Moderate	(-)	
3	66 M	C.C.P. Prostatic cancer	+	G-1 (Urethra)	1 x 2	I.V.	5	+++ +	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	200	Moderate	Moderate	(-)	
4	29 F	C.C.P. Renal stone	+	G-1 (Urethra)	1 x 2	I.V.	5	+	<i>S. liquefaciens</i>	10 ⁶	100	Moderate	Poor	(-)	GOT 23-24 GPT 36-87 A-I-P 89-221
5	72 M	P.P.I. B.P.H.	+	G-5 (Urethra)	1 x 2	I.V.	5	+++ +	<i>S. liquefaciens</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁷ 10 ⁷	200 200	Moderate	Moderate	(-)	
6	44 M	C.C.P. Renal stone	-	G-3	1 x 2	I.V.	5	++ +	<i>S. liquefaciens</i>	10 ⁴	100	Moderate	Moderate	(-)	
7	73 M	P.P.I. B.P.H.	-	G-2	1 x 2	I.V.	5	+++ +++	<i>S. marcescens</i> <i>S. liquefaciens</i>	10 ⁵ 10 ³	200 200	Poor	Moderate	(-)	
8	81 M	C.C.P. Bladder tumor Rt-hydronephrosis	+	G-1 (Urethra)	1 x 2	D.I.V.	5	+++ +++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁶	1.56 50	Poor	Poor	(-)	
9	81 M	P.P.I. Bladder tumor B.P.H. Bladder stone	+	G-1 (Urethra)	1 x 2	D.I.V.	5	+++ +++	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁴	100 200	Poor	Moderate	(-)	GOT 20-88 GPT 11-105
10	66 M	C.C.P. Prostatic cancer	-	G-3	1 x 2	D.I.V.	5	++ +	<i>K. oxytoca</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁶	6.25 100	Poor	Moderate	(-)	

* Before treatment
After treatment

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy
C.C.C. : Chronic complicated cystitis
C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
P.P.I. : Post-prostatectomy infection

** UTI : Criteria by the committee of UTI
Dr. : Dr.'s evaluation

Table 2-2 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		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose g x/day	Route		Duration (day)	Species	Count	MIC		
11	79	M	C.C.P. L-ureter tumor	-	G-3	1 x 2	I.V.	5	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	12.5	Excellent	(-)
12	76	M	P.P.I. B.P.H.	-	G-2	1 x 2	I.V.	5	+++ +	<i>C. freundii</i>	10 ⁶	200	Moderate	Moderate (-)
13	73	M	P.P.I. Bladder stone	-	G-2	1 x 2	I.V.	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	12.5	Poor	Poor (-)
14	68	M	C.C.C. Urethral stricture	+	G-1 (Urethra)	1 x 2	I.V.	5	++ +	<i>S. epidermidis</i> <i>Yeast</i>	10 ⁵ 10 ⁴	12.5	Poor	Moderate (-)
15	70	M	C.C.C. Bladder tumor	-	G-4	1 x 2	I.V.	5	+	<i>S. rubidae</i>	10 ⁷	3.12	Moderate	Poor (-)
16	70	M	C.C.C. Prostatic cancer	+	G-1 (Urethra)	1 x 2	D.I.V.	5	+	<i>S. epidermidis</i> <i>Yeast</i>	10 ⁷ 10 ⁷	400	Moderate	Poor (-)
17	68	M	P.P.I. B.P.H.	-	G-2	1 x 2	D.I.V.	5	++ ++	<i>P. putida</i>	10 ⁷	100	Moderate	Moderate (-)
18	78	M	P.P.I. B.P.H.	+	G-5 (Urethra)	1 x 2	D.I.V.	5	+++ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	50 0.39 50	Poor	Moderate (-)
19	65	M	C.C.C. Bladder tumor	-	G-4	1 x 2	I.V.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	12.5 12.5	Poor	Moderate (-)
20	56	M	C.C.C. Penile cancer	+	G-1 (Urethra)	1 x 2	D.I.V.	5	+++ -	<i>P. aeruginosa</i> G(+)	10 ⁷ 10 ⁶	12.5 25	Moderate	Moderate (-)

** UTI : Criteria by the committee of UTI
Dr. : Dr.'s evaluation

* Before treatment
After treatment

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy
C.C.C. : Chronic complicated cystitis
C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
P.P.I. : Post-prostatectomy infection

Table 2-3 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		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Remarks	
						Dose g x/day	Route		Duration (day)	Species	Count	MIC	UTI		Dr.
21	63	F	C.C.C. Vesico-vaginal fistula	+	G-1 (Urethra)	1 x 2	D.I.V.	5	++	<i>Acinetobacter</i>	10 ⁷	3.12	Moderate	Moderate	(-)
									±	<i>Yeast</i>	10 ⁶				
22	69	M	P.P.I.	-	G-2	1 x 2	D.I.V.	5	±	<i>Flavobacterium</i>	10 ⁶	12.5	Poor	Poor	(-)
			B.P.H.						+	<i>Flavobacterium</i>	10 ⁴	6.25			
23	79	M	C.C.C. Prostatic cancer	+	G-1 (Urethra)	1 x 2	D.I.V.	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	50	Poor	Moderate	(-)
									-	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	25			
24	44	M	C.C.P. Lt-renal stone	+	G-1 (Urethra)	1 x 2	D.I.V.	5	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	50	Moderate	Moderate	(-)
									++	<i>C. freundii</i>	<10 ³	0.78			Hb 11.5-9.6 Na 137-120 Cl 98-86
25	73	F	C.C.C. Bladder tumor	+	G-1 (Urethra)	1 x 2	D.I.V.	5	+	<i>C. freundii</i>	10 ⁶	25	Moderate	Moderate	(-)
									++	-	-	-			
26	65	M	C.C.P. Bladder tumor	-	G-3	1 x 2	D.I.V.	5	++	<i>P. rettgeri</i>	10 ⁶	50	Poor	Moderate	(-)
									+	<i>P. rettgeri</i>	10 ⁵	25			
27	70	M	C.C.C. Prostatic cancer	+	G-1 (Urethra)	1 x 2	I.V.	5	++	<i>Acinetobacter</i>	10 ⁷	3.12	Excellent	Moderate	(-)
									-	-	-	-			
28	78	M	C.C.P. Bladder tumor	+	G-1 (Urethra)	1 x 2	D.I.V.	5	++	<i>S. liquefaciens</i>	10 ⁷	100	Poor	Moderate	(-)
									++	<i>S. liquefaciens</i>	10 ⁷	>400			
29	82	M	C.C.C. B.P.H.	+	G-1 (Urethra)	1 x 2	I.V.	5	±	<i>P. rettgeri</i>	10 ⁶	12.5	Poor	Poor	(-)
									+	<i>Yeast</i>	10 ⁶				
30	35	M	C.C.P. Rt-renal stone	-	G-3	1 x 2	I.V.	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.78	Moderate	Poor	(-)
									++	-	-	-			
31	70	M	C.C.C. Prostatic cancer	+	G-1 (Urethra)	1 x 2	I.V.	5	±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	12.5	Moderate	Poor	(-)
									+	-	-	-			GOT 29-125 GPT 29-152

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy
 C.C.C. : Chronic complicated cystitis
 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
 P.P.I. : Post-prostatectomy infection

* Before treatment
 After treatment

** UTI : Criteria by the committee of UTI
 Dr. : Dr.'s evaluation

Table 3 Overall clinical efficacy of SBT/CPZ in complicated U.T.I.
1 g × 2/day, 5 days treatment

Bacteriuria	Pyuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	2	3	10	15 (48%)
Decreased				0 (0%)
Replaced	1	2	4	7 (23%)
Unchanged	2	1	6	9 (29%)
Efficacy on pyuria	5 (16%)	6 (19%)	20 (65%)	31 Case total
Excellent		2 (6.5%)		Overall effectiveness rate 18/31 (58%)
Moderate		16		
Poor		13		

Table 4 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)	16 (52%)	1	9	6	63%
	2nd group (Post prostatectomy)	5 (16%)		2	3	40%
	3rd group (Upper U.T.I.)	6 (19%)	1	3	2	67%
	4th group (Lower U.T.I.)	2 (6%)		1	1	50%
	Sub total	29 (94%)	2	15	12	59%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (6%)		1	1	50%
	6th group (No catheter indwelt)	0 (0%)				0%
	Sub total	2 (6%)		1	1	50%
Total		31 (100%)	2	16	13	58%

Table 5 Bacteriological response to SBT/CPZ in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strain	Eradicated (%)	Persisted *
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
<i>E. coli</i>	1	1 (100%)	0
<i>C. freundii</i>	4	4 (100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	0
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. marcescens</i>	3	2 (67%)	1
<i>S. liquefaciens</i>	5	4 (80%)	1
<i>S. rubidae</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. rettgeri</i>	2	1 (50%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	9	4 (44%)	5
<i>P. putida</i>	1	1 (100%)	0
<i>Acinetobacter</i>	2	2 (100%)	0
<i>Flabobacterium</i>	1	0 (0%)	1
Total	33	24 (73%)	9

* Persisted : regardless of bacterial count

ものである。SBT は、静注後5分で最高血中濃度を示し、以後CPZよりも速やかに血中から消失することが示された。また、SBTの尿中排泄は12時間回収率が86.2%と良好であった。

臨床的検討では、総合有効率58%とCPZ単独投与時の全国集計成績⁶⁾での有効率63%、同じく当教室における臨床検討⁷⁾での有効率63%などに比しやや劣るものであるが、カテーテル留置の1群が16例、5群が2例と両者で過半数を占め、それらの有効率が63%、50%と比較的良好であることから、評価し得るものと考えられる。細菌学的効果では、*P. aeruginosa* 9株中5株が存続しており、これらはMIC上本剤の併用効果が認められないものであり、Fur⁸⁾、SBTとCPZのcombinationで、*P. aeruginosa*にはsynergyは認めないと報告していることから、本剤の弱点とも考えられる。SBT

Table 6 Relation between MIC and bacteriological response in SBT/CPZ treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				Inoculum size 10^6 cells/ml						Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>S. epidermidis</i>						1/1				1/1		2/2
<i>E. coli</i>	1/1											1/1
<i>C. freundii</i>							1/1	1/1		2/2		4/4
<i>K. pneumoniae</i>		1/1										1/1
<i>K. oxytoca</i>					1/1							1/1
<i>S. marcescens</i>										2/3		2/3
<i>S. liquefaciens</i>									3/3	1/2		4/5
<i>S. rubidae</i>				1/1								1/1
<i>P. rettgeri</i>						1/1		0/1				1/2
<i>P. aeruginosa</i>			0/1			3/5		1/3				4/9
<i>P. putida</i>										1/1		1/1
<i>Acinetobacter</i>				2/2								2/2
<i>Flabobacterium</i>						0/1						0/1
Total	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	5/8 (63%)	1/1 (100%)	2/5 (40%)	3/3 (100%)	7/9 (78%)	(%)	24/33 (73%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

単独の抗菌力について興味ある結果として、Case 21, 27 の2例で投与前分離菌である *Acinetobacter* が共に除菌されたが、これらはともに SBT に対する MIC が $1.56 \mu\text{g/ml}$ と低く、CPZ に対しては $200 \mu\text{g/ml}$, $50 \mu\text{g/ml}$ と高く、SBT/CPZ には共に $3.12 \mu\text{g/ml}$ であった。したがって、SBT が殺菌に主として関与したと考えられた。このように SBT の MIC が CPZ より数倍大きいということは、他の菌種ではまれであり特筆すべきと考える。

前述したように、本剤投与前分離菌が、 β -lactamase 高度産生菌であった8症例中7例87.5%が有効例で、これら9菌株すべてが除菌されたことから SBT と CPZ とを組み合わせた合剤の有効性が臨床的にも示唆された。

副作用に関しては、本剤によると考えられる臨床検査値上の肝機能異常を2例に認めたが、いずれも一過性のものであった。本合剤の安全性については特に問題はないものと考えられた。

文 献

- 1) 大越正秋; 他: UTI 薬効評価基準 (第二版). Chemotherapy 28 : 321~341, 1980
- 2) LABIA, R.; V. LELIEVRE & J. PEDUZZI: Inhibition kinetics of three R-factor mediated β -lactamases by a new β -lactam sulfone (CP-45899). Biochemics et Biophysica. Acta. 611 : 351~357, 1980
- 3) YU, P. K. W. & J. A. WASHINGTON II: Bacterial activity of cefoperazone with CP-45899 against

Table 7 Strains* appearing after SBT/CPZ treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	(%)
<i>E. coli</i>	1	(12.5%)
<i>C. freundii</i>	1	(12.5%)
<i>S. marcescens</i>	1	(12.5%)
<i>S. liquefaciens</i>	1	(12.5%)
G (+)	1	(12.5%)
Yeast	3	(37.5%)
Total	8	(100%)

* : regardless of bacterial count

large inocula of β -lactamase-producing *Haemophilus influenzae*. Antimicrob. Agents. Chemother. 20 : 63~65, 1981

- 4) FU, K. P. & H. C. NEU: Synergistic activity of cefoperazone in combination with β -lactamase inhibitors. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 7 : 287~292, 1981
- 5) 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム II. Sulbactam/Cefoperazone, 1982
- 6) 第27回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I. T-1551, 1979
- 7) 日根野卓, 増田宗義, 三田俊彦, 守殿貞夫, 石神襄次: 複雑性尿路感染症に対する Cefoperazone (T-1551) の基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 28(S-6): 731~740, 1980

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON SULBACTAM/CEFOPERAZONE IN URINARY TRACT INFECTIONS

SOICHI ARAKAWA, MASUYOSHI HARADA, NOBUMASA KATAOKA,
YOSHITSUNE ODA, HIROSHI OKADA, KEIICHI UMEZU, AKIO FUJII,
SADAO KAMIDONO and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University School of Medicine
(Chief Prof. JOJI ISHIGAMI)

Antibacterial activity, pharmacokinetic and clinical studies of a combination drug Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ, a ratio of 1:1) were studied, and obtained the following results.

- 1) Enhanced antimicrobial activity of CPZ was proved by combination of SBT against following organisms; *C.freundii* and *Proteus* indole(+) with both inoculum size of 10^8 and 10^6 CFU/ml; *K.pneumoniae*, *S.marcescens*, *Proteus* indole(-) and *P.aeruginosa* with inoculum size of 10^8 CFU/ml.
Antimicrobial activity of SBT/CPZ was equal to that of CPZ against *E.coli*.
- 2) SBT/CPZ was administered in a single dose of 2.0g intravenously to 4 male healthy volunteers. Mean serum concentration of SBT and CPZ at 5 minutes were 222 and $376\mu\text{g/ml}$ respectively, and the biologic half life of SBT and CPZ were 1.04 and 1.61 hour. Urinary recovery rate of SBT and CPZ during the first 12 hours were 86.2 and 25.9 percent of does administered.
- 3) SBT/CPZ were administered to 31 patients with complicated urinary tract infections at a dose of 1g twice a daily for period of 5 days by one shot IV injection.
The clinical results of SBT/CPZ were excellent in 2 cases, moderate in 16 cases and poor in 13 cases resulting in totally 58% of overall effectiveness rate.
In bacteriological response, eradication of organisms results in 24(73%) and persistence in 9 out of 33 strains.