

## 複雑性尿路感染症に対する Sulbactam/Cefoperazone の基礎的、臨床的検討

赤沢 信幸・石戸 則孝・大橋 洋三  
 沖宗 正明・宮田 和豊・公文 裕巳  
 松村 陽右・大森 弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

(主任：大森弘之教授)

近 藤 淳

岡山赤十字病院泌尿器科

難 波 克 一

岡山市民病院泌尿器科

白 神 健 志

岡山済生会病院泌尿器科

片 山 泰 弘

玉野市民病院泌尿器科

赤 枝 輝 明

津山中央病院泌尿器科

Sulbactam と Cefoperazone を 1 : 1 で配合した薬剤について抗菌力、腎機能障害時の体内動態および複雑性尿路感染症に対する治療成績と副作用について検討した。

1) 尿路感染症分離株に対する本剤の MIC を測定した。*E. coli*、*Klebsiella*、*P. mirabilis* に対し強い抗菌力を示し、*P. vulgaris*、*P. aeruginosa* にも良好な成績であったが、*Serratia* ではやや劣った抗菌力であった。Cefoperazone 単独の抗菌力との比較では、*P. vulgaris* に強い併用効果を認めた。

2) 腎障害患者における本剤の体内動態を検討した。Sulbactam は Ccr の低下に従って血中濃度は高濃度のまま遷延した。尿中回収率は Ccr の低下で減少したがその程度には一致しなかった。Cefoperazone も同様に血中濃度は遷延したが、むしろ肝機能障害時に著しい血中半減期の延長を認めた。尿中回収率は全体に低率であったが、逆に肝機能障害時には健康成人のそれを上まわる成績であった。

3) 複雑性尿路感染症 27 例に本剤を投与した。投与量別に、1 日 2 g 投与群 (17 例)、1 日 4 g 投与群 (10 例) に分け臨床効果を検討した。UTI 薬効評価基準およびその補遺に従って効果判定した結果、有効率は 2 g 投与群で 58.8%、4 g 投与群で 70% と、dose response を認めた。

細菌学的効果を見ると、2 g 投与群で 17 株中 15 株 (88.2%)、4 g 投与群で 16 株中 15 株 (93.8%) がそれぞれ消失した。

副作用としては自・他覚的には特に認めず、検査値で GOT の軽度一過性上昇を認めたが、臨床上的問題となるものではなかった。

近年  $\beta$ -lactam 剤の使用頻度の上昇と共に、その耐性菌の増加が問題となっている。耐性機構として、 $\beta$ -lactamase 産生、外膜の薬剤通過性の変化、 $\beta$ -lactam 剤の作用点である murein transpeptidase の変化、などが知られているが、現実には  $\beta$ -lactamase 産生による耐性菌が大部分を占めるとされている。<sup>1)</sup>

今回、耐性菌対策の一つとして開発された  $\beta$ -lactama-

se 阻害剤である penicillanic acid sulfone (Sulbactam, SBT) (Fig. 1) を  $\beta$ -lactam 剤である Cefoperazone (CPZ) (Fig. 2) と併用する機会を得たので、基礎的・臨床的に検討を加え、報告する。

### I. 基礎的検討

#### 1. 臨床分離株に対する抗菌力

測定方法：尿路感染症例より分離された教室保存のグ

Fig. 1 Chemical structure of sodium sulbactam

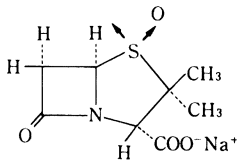
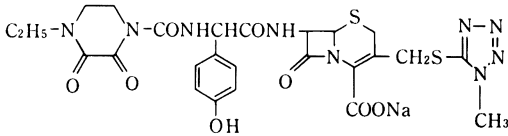


Fig. 2 Chemical structure of sodium cefoperazone



ラム陰性桿菌6菌種123株に対し、SBTとCPZを1:1で配合した薬剤のMICを日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従い、接種菌量 $10^6$  cells/mlで測定し、同時に測定したCPZ単独のMICと比較検討した。なお、培地はMueller-Hinton agar (BBL)を用い、SBT/CPZ併用時のMICは両剤の和で示した。

成績: Fig. 3~Fig. 8に各菌種における累積百分率として示した。CPZ単独のMICとの比較では、*E. coli* 27株 (Fig. 3)、*Klebsiella* 10株 (Fig. 4)、*Serratia* 27株 (Fig. 5)、*Proteus mirabilis* 27株 (Fig. 6)では両剤ともほぼ同程度の累積分布を示した。*Proteus vulgaris* 15株 (Fig. 7)ではSBT/CPZの配合剤が2~3管程度優れていた。*Pseudomonas aeruginosa* 17株 (Fig. 8)ではCPZ単独がわずかに1管程度優れていた。

Fig. 3 Sensitivity distribution of *E. coli* 27 strains Inoculum size ;  $10^6$ /ml

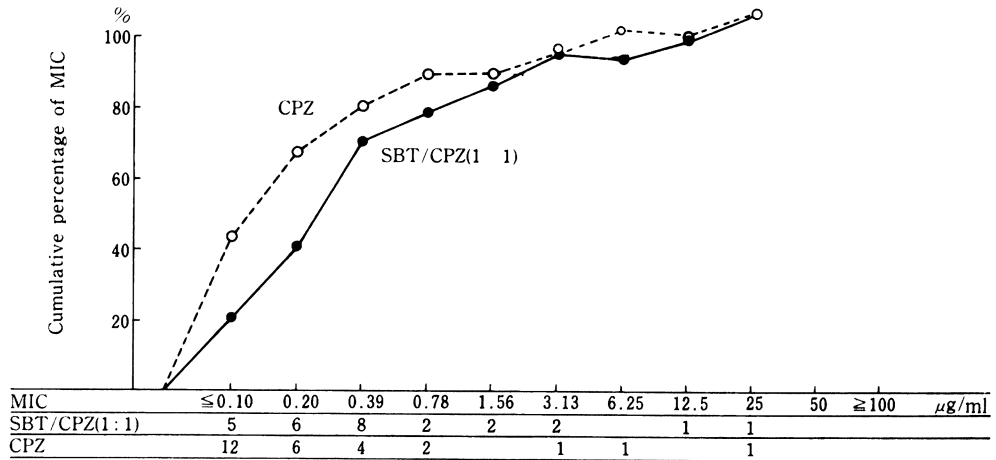


Fig. 4 Sensitivity distribution of *Klebsiella* 10 strains Inoculum size ;  $10^6$ /ml

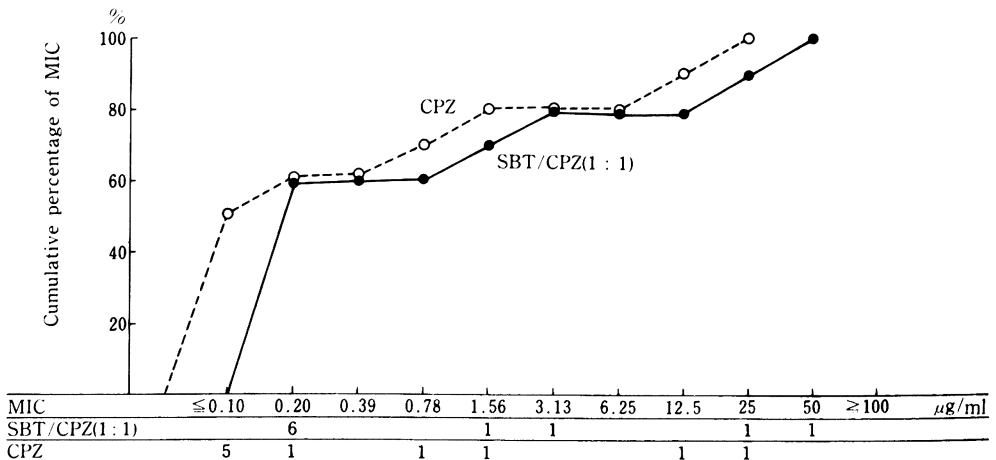


Fig. 5 Sensitivity distribution of *Serratia 27* strains Inoculum size ;  $10^6$ /ml

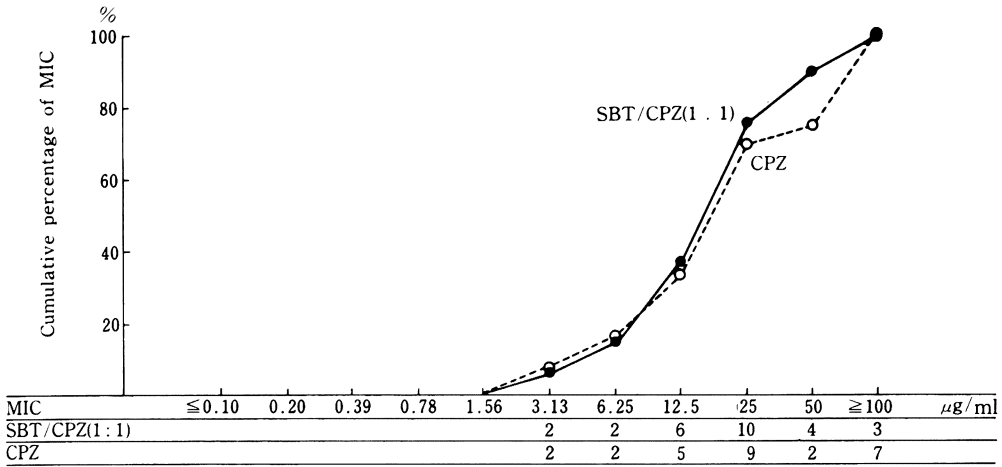


Fig. 6 Sensitivity distribution of *Proteus mirabilis 27* strains Inoculum size ;  $10^6$ /ml

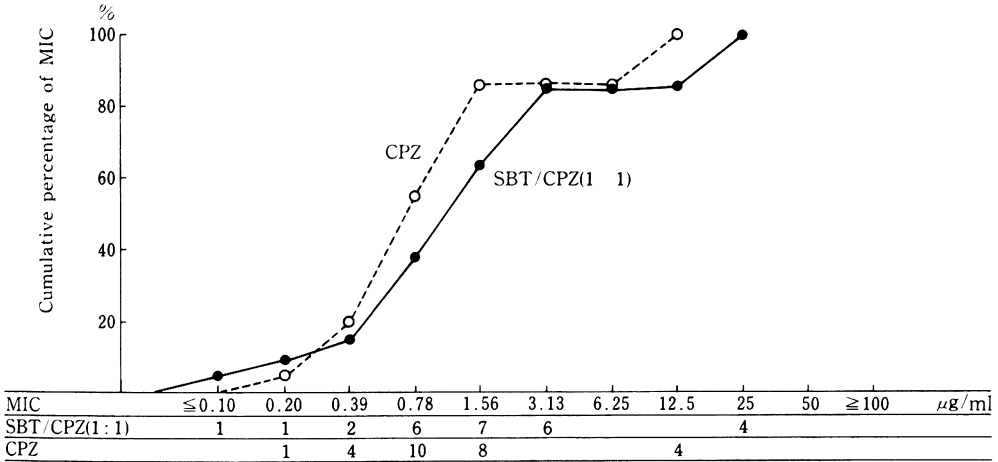


Fig. 7 Sensitivity distribution of *Proteus vulgaris 15* strains Inoculum size ;  $10^6$ /ml

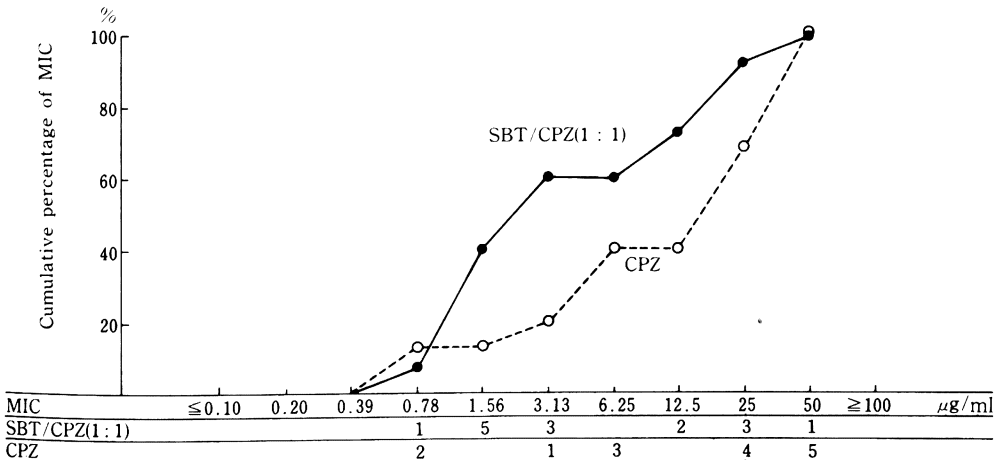
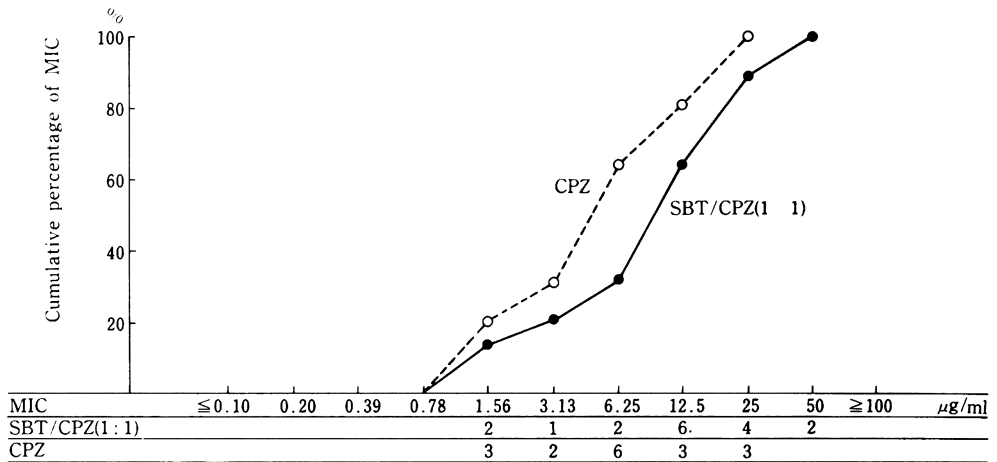


Fig. 8 Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa* 17 strains Inoculum size ; 10<sup>6</sup>/ml



2. 体内動態

方法：SBT/CPZ の体内動態の検討を健康成人1名，軽度腎障害を有する患者3名，軽度腎および肝障害を有する患者1名の計5名につき行った。Table 1 に総腎機能および肝機能を示した。

SBT 500mg および CPZ 500mg を20% glucose に溶解し3分間かけて静脈注射を行った。血中濃度は，静注後30分・60分・120分・240分・360分に採血を行いその濃度を測定した。尿中回収率については，静注後0～2時間尿・2～4時間尿・4～6時間尿・6～12時間尿・12～24時間尿を採取し，尿中濃度を測定し，その回収率を算出した。

濃度測定法：SBT については，β-lactamase 産生で CPZ 高度耐性の *E. coli* 603 を検定菌とし，培地に CPZ を150μg/ml の最終濃度となるように加えて，拡散法による bioassay を行った。CPZ についても，*M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする bioassay を行った。標準曲線は，血清および0.1M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を用い作製した。

Table 1 Laboratory findings of subjects in the pharmacokinetic study

Subject	Renal function			Liver function			
	Ccr	Crea-tinine	BUN	GOT	GPT	Al-P	γ-GTP
A	—	0.9	8.2	17	18	—	—
B	50	0.8	17	6	5	5.0	13
C	40	1.8	29	21	7	3.9	—
D	40	1.7	38	23	12	9.7	16
E	30	1.5	24	17	6	7.2	14

成績：Table 2 に一括して，SBT および CPZ の血中半減期および尿中回収率を示した。SBT は，腎クレアチニンクリアランス (Ccr) の減少に応じて血中半減期の延長を呈し，Fig. 9 に示すように血中濃度の遷延を認めた。

CPZ は，Fig. 10 に示すように腎障害のみでは健康成人に比してその遷延を認めたが，Ccr の程度には一致しなかった。しかし肝障害を合併した症例では著しい血中濃度の遷移を認め，投与後6時間でも 40μg/ml と高値を維持していた。

投与後24時間までの尿中回収率は，SBT では Fig. 11 に示すように健康成人で95%，腎障害患者では35.3%～80.7%と減少を示したが，Ccr の程度とは一致しなかった。

CPZ では Fig. 12 に示すように健康成人で28.1%，腎

Table 2 Biological half-life and urinary recovery rate of SBT/CPZ after a single intravenous administration in 5 cases

Drug	Sub-ject	Lab. test		Biological half-life (hr)	24hrs recovery rate (%)
		Ccr	Al-p		
SBT	A	normal	—	1.02	93.8
	B	50	3.9	1.26	35.3
	C	40	5.0	1.64	80.7
	D	40	9.7	2.06	79.9
	E	30	7.2	2.77	35.8
CPZ	A	normal	—	1.68	28.1
	B	50	3.9	3.14	26.1
	C	40	5.0	3.83	9.7
	D	40	9.7	6.08	32.4
	E	30	7.2	2.95	6.0

Fig. 9 Serum concentration of SBT after single intravenous injection

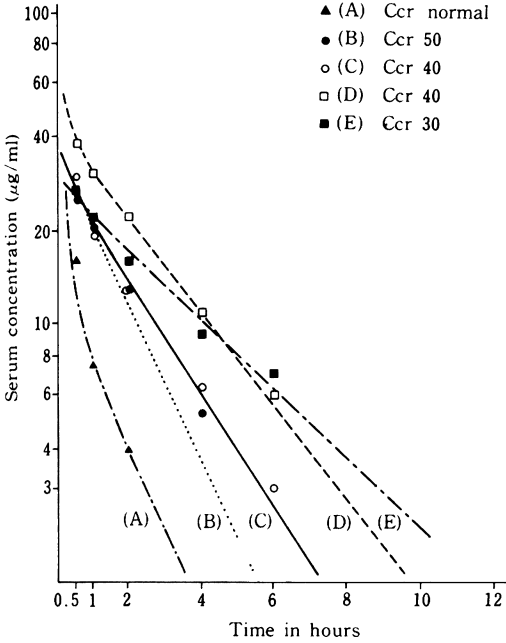


Fig. 10 Serum concentration of CPZ after single intravenous injection

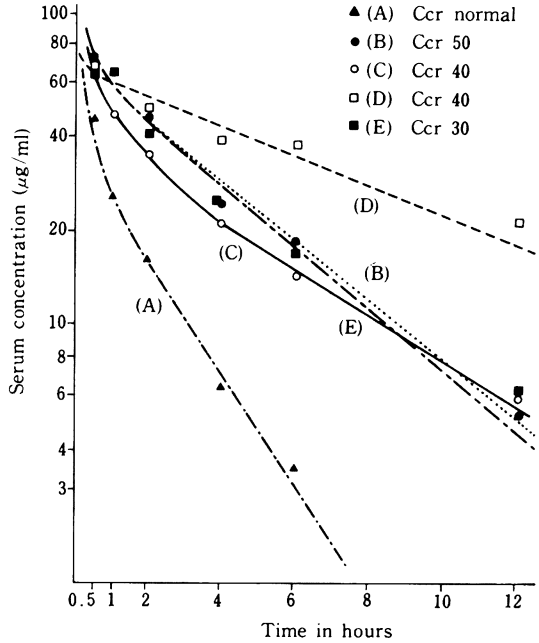


Fig. 11 Urinary excretion of SBT

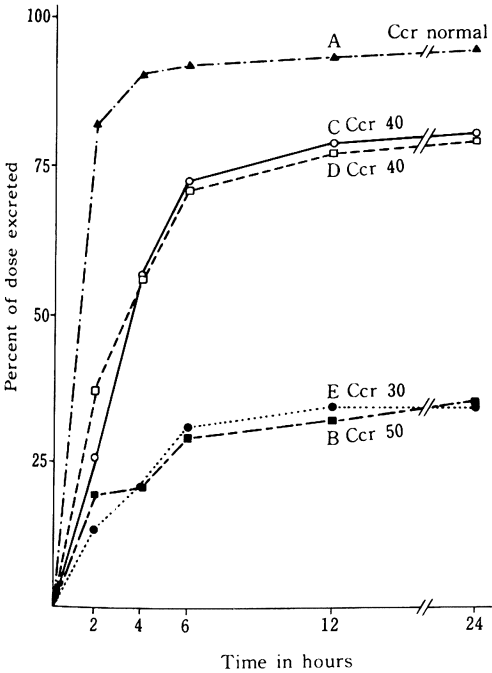
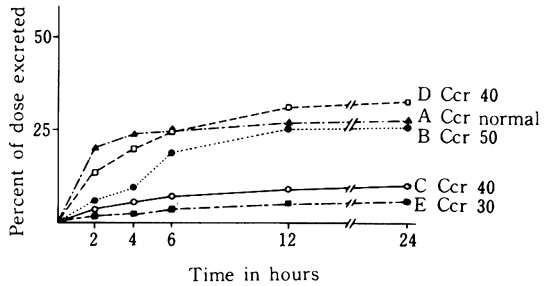


Fig. 12 Urinary excretion of CPZ



障害患者では6.0%~26.1%と減少を示したが、SBTと同様に Ccr の程度とは一致しなかった。さらに注目すべきことに肝障害合併症例では、逆に32.4%と回収率の増加を認めた(症例D)。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

昭和55年12月より昭和56年11月までに岡山大学医学部附属病院泌尿器科およびその関連病院泌尿器科に入院中の複雑性尿路感染症患者27例を対象に本剤を投与した。内訳は男25名、女2名、年齢は52才から86才、平均72.6才であった。

Table 3 Clinical summary of complicated U. T. I. cases treated with SBT/CPZ

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	U.T.I. group	Treatment			Pyuria	Species	Count	$\beta$ -lac.	Bacteriuria*				Evaluation**	Side Effects
					Dose g x day	Route	Duration					10 <sup>6</sup>		10 <sup>5</sup>			
1	67	M	C.C.P. Bladder tumor	G-1	1 x 2	I.V.	5	+++	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup>	+	SBT/CPZ	200	400	>800	Poor	-
2	72	F	C.C.P. Bladder tumor	G-1	1 x 2	I.V.	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup>	-	SBT/CPZ	12.5	6.25	>800	Poor	-
3	69	M	C.C.P. Prostatic cancer	G-1	1 x 2	I.V.	5	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>	-	SBT/CPZ	3.12	1.56	3.12	Poor	-
4	81	M	C.C.C. B.P.H.	G-1	1 x 2	I.V.	5	++	<i>E. cloacae</i>	10 <sup>3</sup>	-	SBT/CPZ	≤0.045	0.19	0.19	Moderate	-
5	76	M	C.C.C. B.P.H.	G-1	1 x 2	I.V.	5	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	+	SBT/CPZ	25	50	400	Moderate	-
6	76	M	C.C.C. B.P.H.	G-1	1 x 2	I.V.	5	±	<i>E. aerogenes</i>	10 <sup>5</sup>	+	SBT/CPZ	6.25	25	800	Moderate	-
7	82	M	C.C.C. B.P.H.	G-1	1 x 2	I.V.	5	+++	<i>P. rettgeri</i>	10 <sup>7</sup>	+	SBT/CPZ	3.12	3.12	6.25	Poor	-
8	77	M	C.C.C. B.P.H.	G-1	1 x 2	I.V.	5	+++	<i>P. vulgaris</i>	10 <sup>6</sup>	-	SBT/CPZ	100	400	>800	Poor	-
9	71	M	C.C.C. post-prostatectomy	G-2	1 x 2	I.V.	5	+++	<i>Citrobacter</i>	10 <sup>7</sup>	+	SBT/CPZ	1.56	3.12	12.5	Poor	-
10	71	M	C.C.C. post-prostatectomy	G-2	1 x 2	I.V.	5	+++	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup>	+	SBT/CPZ	200	100	200	Poor	-
11	78	M	C.C.C. post-prostatectomy	G-2	1 x 2	I.V.	5	-	<i>P. putida</i>	10 <sup>2</sup>	+	SBT/CPZ	6.25	3.12	12.5	Moderate	-
12	73	M	C.C.C. post-prostatectomy	G-2	1 x 2	I.V.	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	-	SBT/CPZ	25	100	400	Moderate	-
13	70	M	C.C.C. B.P.H.	G-4	1 x 2	I.V.	5	+	<i>E. agglomerans</i>	10 <sup>5</sup>	+	SBT/CPZ	6.25	12.5	12.5	Excellent	-
14	86	M	C.C.C. Bladder stone Right renal stone	G-4	1 x 2	I.V.	5	+++	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>7</sup>	+	SBT/CPZ	12.5	50	>800	Excellent	-
15	56	M	C.C.C. Bladder tumor	G-4	1 x 2	I.V.	5	+++	<i>Pseudomonas</i> sp.	10 <sup>7</sup>	-	SBT/CPZ				Moderate	-
16	69	M	C.C.C. Prostatic cancer	G-4	1 x 2	I.V.	5	+++	YLO	<10 <sup>3</sup>	-	SBT/CPZ				Moderate	-
17	85	M	C.C.C. B.P.H.	G-5	1 x 2	I.V.	5	+++	<i>Acinetobacter</i>	10 <sup>4</sup>	-	SBT/CPZ				Moderate	-
								+	YLO	<10 <sup>3</sup>	-	SBT/CPZ	6.25	6.25	12.5	Excellent	-
								+	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup>	-	SBT/CPZ	12.5	25	25	Poor	-
								+++	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>	-	SBT/CPZ	12.5	25	25	Excellent	-
								+++	<i>Candida</i>	10 <sup>3</sup>	+	SBT/CPZ	100	100	400	Moderate	-
								+++	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>	+	SBT/CPZ	100	200	200	Excellent	-
								±	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>3</sup>	+	SBT/CPZ	50	100	>800	Moderate	-
								+++	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>3</sup>	-	SBT/CPZ	25	12.5	25	Poor	-
								+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	-	SBT/CPZ	0.09	0.09	0.19	Excellent	-
								+++	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>3</sup>	-	SBT/CPZ	25	12.5	25	Moderate	-
								+++	<i>S. faecalis</i>	10 <sup>3</sup>	-	SBT/CPZ	25	12.5	50	Poor	-

\* : Before  
\*\* : After  
\*\* : Criteria by the committee of U.T.I.

投与量は SBT/CPZ として 1 日 2 g (17 例) 又は 4 g (10 例) とし、各々朝夕 2 回に分け、one shot 静注した。投与期間は連続 5 日間であった。

臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準<sup>3)</sup> およびその補遺<sup>4)</sup> に従った。

## 2. 臨床成績

### a) 1 日 2 g 投与群

症例は一括して Table 3 に示した。慢性複雑性膀胱炎 14 例では、著効 3 例、有効 7 例、無効 4 例、慢性複雑性腎盂腎炎 3 例では全例無効であった。

膿尿および細菌尿に対する効果を Table 4 に示した。総合効果判定は、58.8% であった。

疾患病態群別に検討した成績を Table 5 に示した。単独菌感染群 16 例では著効 3 例、有効 7 例、無効 6 例で有効率 62.5%、複数菌感染群は 1 例のみで無効であった。

カテーテル留置は 9 例で有効率は 33.3% であった。

### b) 1 日 4 g 投与群

症例は一括して Table 6 に示した。慢性複雑性膀胱炎 7 例では著効 1 例、有効 3 例、無効 3 例で有効率 57.1%、慢性複雑性腎盂腎炎 3 例はすべて著効または有効であった。

膿尿および細菌尿に対する効果を Table 7 に示した。総合有効率は 70% であった。

疾患病態群別効果を Table 8 に示した。単独菌感染群は 5 例で、うち 1 群が 4 例であった。有効率は 40% であった。複数菌感染群は 5 例で全例有効以上であった。カテーテル留置例は 6 例で有効率 66.7% であった。

## 3. 細菌学的効果

### a) 1 日 2 g 投与群

本剤投与前に尿中より分離された菌株は 17 株であり、

Table 4 Overall clinical efficacy of SBT/CPZ in complicated U. T. I. 1.0g×2/day, 5 days treatment

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria					
Eliminated		3	1	4	8 (47.1%)
Decreased					
Replaced			2	5	7 (41.2%)
Unchanged				2	2 (11.8%)
Efficacy on pyuria		3 (17.6%)	3 (17.6%)	11 (64.7%)	Case total 17
	Excellent	3 (17.6%)			Overall effectiveness rate 10/17 (58.8%)
	Moderate	7			
	Poor (or Failed)	7			

Table 5 Overall clinical efficacy of SBT/CPZ classified by type of infection 1.0g×2/day, 5 days treatment

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	8 ( 47.1%)		3	5	37.5%
	2nd group (Post prostatectomy)	4 ( 23.5%)	1	3		100 %
	3rd group (Upper U.T.I.)					
	4th group (Lower U.T.I.)	4 ( 23.5%)	2	1	1	75.0%
	Sub total	16 ( 94.1%)	3	7	6	62.5%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1 ( 5.9%)			1	0 %
	6th group (No catheter indwelt)					
	Sub total	1 ( 5.9%)			1	0 %
Total		17 (100 %)	3	7	7	58.8%

Table 6 Clinical summary of complicated U. T. I. cases treated with SBT/CPZ

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	U.T.I. group	Treatment			Pyuria	Species	Count	β-lac.	Bacteriuria*				Evaluation**	Side effects
					Dose g x day	Route	Duration					SBT/CPZ	CPZ	SBT/CPZ	MIC		
18	66	F	C.C.P. Bladder tumor	G-1	2 x 2	I.V.	5	+++	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	+	3.12	1.56	6.25	3.12	Moderate	-
19	69	M	C.C.P. Renal stone	G-1	2 x 2	I.V.	5	+++	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>4</sup>	±	12.5	6.25	12.5	25	Moderate	-
20	64	M	C.C.C. Neurogenic bladder	G-1	2 x 2	I.V.	5	+++	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>	-	25	12.5	50	50	Poor	-
21	86	M	C.C.C. B.P.H.	G-1	2 x 2	I.V.	5	++	<i>Candida</i>	10 <sup>3</sup>						Poor	-
22	77	M	C.C.C. B.P.H.	G-2	2 x 2	I.V.	5	+	<i>Serratia sp.</i>	10 <sup>7</sup>						Poor	-
23	52	M	C.C.P. Renal stone	G-5	2 x 2	I.V.	5	±	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>						Poor	-
24	71	M	C.C.C. Neurogenic bladder	G-5	2 x 2	I.V.	5	+++	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup>	-	50	25	50	25	Moderate	-
25	82	M	C.C.C. Bladder cancer	G-6	2 x 2	I.V.	5	++	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>6</sup>	-	0.78	0.39	1.56	0.78	Moderate	-
26	64	M	C.C.C. B.P.H.	G-6	2 x 2	I.V.	5	±	G.N.B.	10 <sup>3</sup>						Moderate	-
27	68	M	C.C.C. Prostatic cancer	G-6	2 x 2	I.V.	5	±	<i>C. diversus</i>	10 <sup>7</sup>	+	0.045	≤0.045	0.09	≤0.045	Moderate	-
									<i>S. viridans</i>	10 <sup>7</sup>	-	12.5	12.5	25	12.5	Moderate	-
									<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>	±	12.5	12.5	25	25	Moderate	-
									<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>6</sup>	-	0.09	0.09	0.19	0.39	Moderate	-
									<i>P. cepacia</i>	10 <sup>2</sup>						Moderate	-
									<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>	±	6.25	3.12	6.25	3.12	Excellent	-
									<i>P. maltophilia</i>	10 <sup>4</sup>						Excellent	-
									<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	+	25	12.5	25	25	Excellent	-

\* : Before  
\*\* : After  
\* : Criteria by the committee of U.T.I.



Table 7 Overall clinical efficacy of SBT/CPZ in complicated U. T. I. 2.0g×2/day, 5 days treatment

Bacteriuria	Pyuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	2	3	1	6 (60%)
Decreased				
Replaced		1	2	3 (30%)
Unchanged			1	1 (10%)
Efficacy on pyuria	2 (20%)	4 (40%)	4 (40%)	Case total 10
Excellent		2 (20%)		Overall effectiveness rate 7/10 (70%)
Moderate		5		
Poor (or Failed)		3		

Table 8 Overall clinical efficacy of SBT/CPZ classified by type of infection 2.0g×2/day, 5 days treatment

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	4 ( 40%)		2	2	50%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 ( 10%)			1	0%
	3rd group (Upper U.T.I.)	( %)				%
	4th group (Lower U.T.I.)	( %)				%
	Sub total	5 ( 50%)		2	3	40%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2 ( 20%)	1	1		100%
	6th group (No catheter indwelt)	3 ( 30%)	1	2		100%
	Sub total	5 ( 50%)	2	3		100%
Total		10 (100%)	2	5	3	70%

Table 9 Bacteriological response to SBT/CPZ in complicated U. T. I. 1.0g×2/day, 5 days treatment

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100 %)	
<i>S. marcescens</i>	4	3 ( 75 %)	1
<i>Serratia</i> sp.	1	1 (100 %)	
<i>E. coli</i>	1	1 (100 %)	
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100 %)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100 %)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100 %)	
<i>Acinetobacter</i>	1	1 (100 %)	
<i>P. aeruginosa</i>	2	1 ( 50 %)	1
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1 (100 %)	
<i>E. aerogenes</i>	2	2 (100 %)	
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100 %)	
Total	17	15 ( 88.2%)	2

\* : Persisted : regardless of bacterial count

Table 10 Strains appearing after SBT/CPZ treatment in complicated U. T. I. 1.0g×2/day, 5 days treatment

Isolates	No. of strains ( %)
<i>P. aeruginosa</i>	3 ( 30%)
<i>P. putida</i>	1 ( 10%)
<i>Citrobacter</i>	1 ( 10%)
<i>S. marcescens</i>	1 ( 10%)
<i>Serratia</i> sp.	1 ( 10%)
Y.L.O.	2 ( 20%)
<i>Candida</i>	1 ( 10%)
Total	10 (100%)

\* : regardless of bacterial count

その内訳を Table 9 に示した。グラム陽性菌は 1 株、グラム陰性菌は 16 株で消失率は 88.2% であった。

投与後出現菌は、*P. aeruginosa* 3 株を含む 10 株であった (Table 10)。

b) 1 日 4 g 投与群

本剤投与前に分離された菌株は 16 株であり、その内訳を Table 11 に示した。グラム陽性菌 2 株、グラム陰性

菌14株で消失率は93.8%であった。

投与後出現菌は、*P. aeruginosa* 2株を含む6株を認めた (Table 12)。

全症例について、細菌学的効果と、MIC の関連を、 $10^6$  cells/ml 接種については Table 13 に、 $10^8$  cells/ml 接種については Table 14 に示した。全体に良好な成績のため、特に相関は認められなかった。

Table 12 Strains appearing after SBT/CPZ treatment in complicated U. T. I.  $2.0g \times 2/day$ , 5 days treatment

Isolates	No. of strains ( % )
<i>S. faecalis</i>	1 ( 16.7%)
<i>P. aeruginosa</i>	2 ( 33.3%)
<i>P. cepacia</i>	1 ( 16.7%)
G.N.B.	1 ( 16.7%)
<i>Candida</i>	1 ( 16.7%)
Total	6 (100 %)

\* : regardless of bacterial count

Table 11 Bacteriological response to SBT/CPZ in complicated U. T. I.  $2.0g \times 2/day$ , 5 days treatment

Isolates	No. of strains	Eradicated ( % )	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>S. viridans</i>	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	1	1 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>C. diversus</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	4	3 ( 75%)	1
<i>P. maltophilia</i>	1	1 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	4	4 (100%)	
<i>Serratia</i> sp.	1	1 (100%)	
Total	16	15 (93.8%)	

\* Persisted : regardless of bacterial count

Table 13 Relation between MIC and bacteriological response in SBT/CPZ treatment ( $10^6$  cells/ml)

Isolates	MIC ( $\mu g/ml$ ) Inoculum size $10^6$ cells/ml										Not done	Total	
	$\leq 0.39$	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>S. viridans</i>						1/1							1/1
<i>E. coli</i>	2/2												2/2
<i>Citrobacter</i>	1/1												1/1
<i>K. pneumoniae</i>	1/1		1/1										2/2
<i>P. mirabilis</i>		1/1											1/1
<i>P. rettgeri</i>					1/1								1/1
<i>P. vulgaris</i>				1/1									1/1
<i>P. aeruginosa</i>				1/1	1/1	1/1	0/1	1/1				1/2	5/7
<i>P. maltophilia</i>												1/1	1/1
<i>Pseudomonas</i>												1/1	1/1
<i>Serratia</i>					1/1	3/3	1/1	1/1	1/1	0/1		2/2	9/10
<i>Acinetobacter</i>												1/1	1/1
<i>Enterobacter</i>							2/2					1/1	3/3
Total	4/4 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	4/4 (100%)	5/5 (100%)	4/5 (80.0%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)	7/8 (87.5%)	31/34 (91.2%)	

Table 14 Relation between MIC and bacteriological response in SBT/CPZ treatment ( $10^8$  cells/ml)

Isolates	MIC ( $\mu g/ml$ ) Inoculum size $10^6$ cells/ml										Not done	Total	
	$\leq 0.39$	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>S. viridans</i>							1/1						1/1
<i>E. coli</i>	2/2												2/2
<i>Citrobacter</i>	1/1												1/1
<i>K. pneumoniae</i>	1/1					1/1							2/2
<i>P. mirabilis</i>			1/1										1/1
<i>P. rettgeri</i>							1/1						1/1
<i>P. vulgaris</i>					1/1								1/1
<i>P. aeruginosa</i>					2/2	1/1	0/1	1/1				1/2	5/7
<i>P. maltophilia</i>												1/1	1/1
<i>Pseudomonas</i>												1/1	1/1
<i>Serratia</i>						2/2	1/1	1/1	1/1	2/3		2/2	9/10
<i>Acinetobacter</i>												1/1	1/1
<i>Enterobacter</i>								1/1	1/1			1/1	3/3
Total	4/4 (100%)		1/1 (100%)		3/3 (100%)	4/4 (100%)	4/5 (80.0%)	4/4 (100%)	2/2 (100%)	2/3 (66.7%)	7/8 (87.5%)	31/34 (91.2%)	

## 4. 副作用 (Table 15)

自覚的他覚的には、本剤によると思われる副作用は認められなかった。臨床検査値では1例にGOTの上昇を認め、本剤の影響を疑わせたが、投与終了後6日目には正常値に復した。

## III. 考 察

$\beta$ -lactamaseはPC系やCEP系抗生剤の $\beta$ -lactam環を開裂しその抗菌力を失わせる酵素であるが、菌種により、産生される酵素が異なり $\beta$ -lactam剤のどの誘導体を分解するかに差がある。<sup>5)</sup>一方、SBTの $\beta$ -lactamaseに対する不活化作用は、試験管内不活性化実験ではRichmond II-IVのPCase型 $\beta$ -lactamaseのみならずIcのCEPase型 $\beta$ -lactamaseを低濃度で永久不活化する<sup>1)</sup>とされている。このようなSBTの特長は、CPZの欠点であるPCaseにやや弱点を補い、配合剤としてCPZの特長を損うことなくより広範囲の抗菌スペクトルを有し、さらに安全性の高い薬剤であること

も加味すれば、臨床的に期待できるものであると考える。

臨床分離株に対する抗菌力は、*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Acinetobacter*, *B. fragilis*に強い併用効果が認められ、しかも $10^8$ CFU/ml接種で著明であった。<sup>1)</sup>

我々の成績でも同様であり、特に*P. vulgaris*に強い抗菌力が認められたことは、SBTのRichmond Ic型 $\beta$ -lactamaseを強く不活性化する性質をあらわしているのではないかと考えられる。

腎障害例における体内動態では、SBTはその障害の程度に従い血中半減期の延長を認め、Ccr 30では健康成人のそれに比し約2倍の延長を示した。しかし、CPZはCcrの低下に伴い血中半減期の延長を認めたが、その程度には一致しなかった。

さらに注目すべきことに、肝障害を合併する症例では著明な血中半減期の延長を認めたのみならず尿中回収率が健康成人のそれを上まわる結果となった。このことは、

Table 15 Changes in laboratory test result

Item	Total No. of cases	No. of cases with changes in laboratory test result*					Deterioration attributed to drug
		A	B	C	D	E	
RBC	27 (100%)	21 (77.8%)	0 (0 %)	6 (22.2%)	0 (0%)	0 (0 %)	0 (0 %)
Hemoglobin	27 (100%)	20 (74.1%)	0 (0 %)	7 (25.9%)	0 (0%)	0 (0 %)	0 (0 %)
Hematocrit	27 (100%)	20 (74.1%)	0 (0 %)	7 (25.9%)	0 (0%)	0 (0 %)	0 (0 %)
WBC	27 (100%)	23 (85.2%)	1 (3.7%)	3 (11.1%)	0 (0%)	0 (0 %)	0 (0 %)
Platelet	25 (100%)	25 (100%)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0%)	0 (0 %)	0 (0 %)
S-GOT	27 (100%)	25 (92.6%)	0 (0 %)	1 ( 3.7%)	0 (0%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)
S-GPT	27 (100%)	25 (92.6%)	0 (0 %)	2 ( 7.4%)	0 (0%)	0 (0 %)	0 (0 %)
Al-P	27 (100%)	26 (96.3%)	0 (0 %)	1 ( 3.7%)	0 (0%)	0 (0 %)	0 (0 %)
BUN	27 (100%)	25 (92.6%)	1 (3.7%)	1 ( 3.7%)	0 (0%)	0 (0 %)	0 (0 %)
S-Creatinine	27 (100%)	26 (96.3%)	1 (3.7%)	0 ( 0 %)	0 (0%)	0 (0 %)	0 (0 %)
Total	268 (100%)	236 (88.1%)	3 (1.1%)	28 (10.4%)	0 (0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Deterioration cases					1		1

A: Within normal range

B: Improved

\* C: Abnormal value (no deterioration)

D: Abnormal value (deterioration)

両剤の主排泄経路の差に起因すると考えられるが、一例のみで断定することを避け、今後の検討を待ちたい。しかし、本配合剤を腎障害および肝障害に投与する場合、投与量を十分に考慮する必要があると考える。

臨床効果であるが、1日2g投与群と1日4g投与群では、総合有効率は前者では58.8%、後者では70%であり、カテーテル留置群だけの比較でも前者は33.3%、後者は66.6%の有効率を示し、投与量による dose response が認められた。

細菌学的には、*Serratia* sp. *Pseudomonas* sp. を含むグラム陰性菌に対し有効で、除菌率は1日2g投与群で88.2%、1日4g投与群で93.8%と高く、同じ第3世代のCZX<sup>6)</sup>、LMOX<sup>7)</sup>との比較でも、投与時期・投与患者が異なるため断定はできないが、本配合剤の方がやや優れていると考えられた。しかし、*Pseudomonas* sp. が投与後出現菌・存続菌として多くみられたことは、留意すべき点である。

副作用としては、特に重篤なものは認められなかった。

以上より、SBTとCPZを1:1で配合した本剤は、複雑性尿路感染症に有用な薬剤であると考えられた。

## 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) 日本化学療法学会 MIC 測定改定委員会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 3) 大越正秋、他：UTI 薬効評価基準。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 4) 大越正秋、他：UTI 薬効評価基準補遺。Chemotherapy 28: 1354~1358, 1980
- 5) 上田 泰、真下啓明編：今日の化学療法、 $\beta$ -lactamase(横田 健)ライフサイエンス、53~58頁、1980
- 6) 鎌田日出男、他(5施設および関連施設)：泌尿器科領域における Ceftizoxime の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28(S-5): 743~755, 1980
- 7) 石戸則孝、宮田和豊、平野 学、高本 均、荒木 徹、大森弘之：複雑性尿路感染症に対する基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28(S-7): 827~839, 1980

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON SULBACTAM/CEFOPERAZON IN URINARY TRACT INFECTIONS

NOBUYUKI AKAZAWA, NORITAKA ISHIDO, YOZOH OOHASHI,  
MASAAKI OKIMUNE, KAZUTOYO MIYATA, HIROMI KUMON,  
YOUSUKE MATSUMURA and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Okayama University, Medical School  
(Chief: Prof. H. Ohmori)

ATSUSHI KONDOH

Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital

KATSUICHI NANBA

Department of Urology, Okayama City Hospital

KENJI SHIRAGA

Department of Urology, Okayama Saiseikai Hospital

YASUHIRO KATAYAMA

Department of Urology, Tamano City Hospital

TERUAKI AKAEDA

Department of Urology, Tsuyama Prefectural Center Hospital

A new combination drug Sulbactam/Cefoperazone, incorporated in the ratio 1:1, was investigated on antimicrobial activity, pharmacokinetics in the patients with impaired renal function and clinical effectiveness and side effect in the urological field.

1. MICs of SBT/CPZ were measured against clinical isolates of urinary tract infections. SBT/CPZ exhibited excellent activity against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and moderate activity against *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* but inferior activity against *Serratia*. When compared with CPZ alone, SBT/CPZ showed superior activity against *P. vulgaris*.
2. Pharmacokinetic property of SBT/CPZ in the patients with impaired renal function was evaluated. Serum concentration of SBT was maintained at high level for long term, accompanied the deterioration of Ccr. Urinary recovery rate of SBT was decreased in the patients with deteriorated Ccr, but correlation between recovery rate and Ccr was not recognized. Serum concentration of CPZ in the patients with deteriorated Ccr was delayed as well as SBT, but definite prolongation of T-half of CPZ was observed in the patient with associated liver damage. Urinary recovery rate of CPZ was limited at low level in the patients with normal liver function but marked increase of urinary recovery was noticed in the case of associated liver damage.
3. SBT/CPZ was administered to 27 patients with complicated urinary tract infections. The patients were classified into 2 groups by the dose level. To patients in group 1, 1 gram of SBT/CPZ was administered twice daily. To patients in group 2, two grams of SBT/CPZ was administered twice daily. In accordance with "UTI criteria for clinical evaluation of antibiotic agents", the following efficacy rates were obtained. The effective rate of group 1 was 58.8% and group 2 was 70.0% which suggested the dose dependency of SBT/CPZ in the clinical efficacy. On bacteriological evaluation, fifteen of 17 organisms (88.2%) and 15 of 16 organisms (93.8%) were eradicated in group 1 and group 2, respectively. No subjective side effect was complained in any case in this investigation but slight elevation of GOT was observed in one patient.