

Sulbactam/Cefoperazone 配合剤の 泌尿器科領域における基礎的・臨床的検討

広島大学医学部泌尿器科学教室

安川 明広・榊 知果夫・畑地 康助

中野 博・仁平 寛巳

厚生連尾道総合病院泌尿器科

林 睦雄・大西 喜夫・森山 浩之

Cefoperazone と、 β -lactamase 阻害剤である Sulbactam との配合剤について、臨床的検討と腎機能障害患者での吸収・排泄に関する検討を行った。

臨床成績は、複雑性尿路感染症18例に使用し、膿尿に対する有効率は18例中8例（44%）、細菌学的効果は全分離菌19株中16株（84%）に消失が見られ、総合臨床効果は有効率78%であった。

吸収および排泄に関しては、腎機能障害が高度になるに従って、Cefoperazone では血中濃度の半減期の延長および尿中排泄率の低下を認めた。Sulbactam は Cefoperazone と比較して中等度の腎機能障害例でも尿中への移行は良好であった。

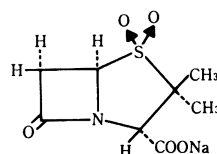
Sulbactam (SBT) は Pfizer 社 Groton 研究所において新しく開発された β -lactamase 阻害剤で、Fig. 1 のような構造を有す。本剤と、 β -lactam 薬剤である Cefoperazone (CPZ) との配合剤は、CPZ の抗菌スペクトラム、抗菌力を低下させることなく、 β -lactamase に対する抵抗性を強化することが知られている¹⁾²⁾ 今回我々は複雑性尿路感染症に SBT 0.5g と CPZ 0.5g（1：1 の比率）との配合剤を使用する機会を得たので、その基礎的検討と合わせて、臨床成績を報告する。

I. 実験材料および方法

対象は広島大学医学部附属病院泌尿器科および尾道総合病院泌尿器科における入院患者で、34歳から87歳までの男子14例、女子4例、計18例のいずれも尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症例である。男子は中間尿ならびにカテーテル尿、女子はカテーテル尿を採取し、その定量培養法によって細菌数が 10^4 /ml 以上を認めたものである。疾患の内訳は、慢性複雑性膀胱炎13例（うちカテーテル留置2例）、慢性複雑性腎盂腎炎5例であった。基礎疾患についてみると、前立腺肥大症7例、腎・尿管結石5例、前立腺癌3例、膀胱腫瘍2例、尿道狭窄1例であった。

投与方法は SBT 0.5g/CPZ 0.5g を朝・夕1日2回、点滴静注（5%糖液 250ml に溶解）あるいは one shot 静注（生理食塩液 20ml に溶解）し、連続5日間の投与を行った。投与前後で尿検査、尿中細菌定量培養および薬剤感受性試験を行い、副作用については、本剤に基づ

Fig. 1 Chemical structure of sodium sulbactam (SBT)



分子式： $C_8H_{10}NO_5SNa$

分子量：255.22

化学名：sodium(2S, 5R)-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3. 2. 0] heptane-2-carboxylate 4, 4-dioxide

くと思われるアレルギー症状に留意すると共に、治療に伴う末梢血液像、血小板、肝機能および腎機能の変動を検討した。臨床効果は UTI 研究会の複雑性尿路感染症における薬効評価基準³⁾により判定した。

基礎的研究として腎機能障害患者における SBT および CPZ の吸収・排泄を知る目的で、腎機能障害患者6例に本剤を5%糖液 250ml に溶解、点滴静注後の血中濃度および尿中濃度を測定した。腎機能は内因性クレアチニン・クリアランス（以下 Ccr と略）を指標に Ccr 50~80ml/min. のものを軽度腎機能障害群とし、Ccr が30~50ml/min. のものを中等度腎機能障害群とした。血中濃度は点滴開始後1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.5, 6.0, 8.0 時間に採血して測定し、尿中濃度は点滴開始後0~1, 1~2, 2~5, 5~8 時間に採取した尿について測定した。SBT および CPZ の定量はそれぞれ *E. coli* 603 と *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カッパ法

により測定した。

II. 結 果

1. 臨床成績

複雑性尿路感染症に対する SBT/CPZ 使用による治療成績を Table 1 に一括表示した。

1) 膿尿および細菌尿に対する効果

治療による膿尿の推移は正常化 5 例 (28%), 改善 3 例 (17%), 不変 10 例 (56%) であった。細菌尿では陰性化 12 例 (67%), 菌交代 4 例 (22%), 不変 2 例 (11%) であった (Table 2)。

2) 疾患病態群別治療効果

疾患病態群別にみると、第 2 群が 6 例と最も多く、次いで第 3、第 4 群の 5 例、第 1、第 5 群の 1 例の順で、疾患群別有効率は第 1、第 5 群を除くと 67~100% であった (Table 3)。以上から臨床効果を判定すると、著効 4 例 (22%), 有効 10 例 (56%), 無効 4 例 (22%) であり、著効と有効を合わせて 78% の有効率を見た。

3) 細菌学的効果

治療前に分離し得た起炎菌は 19 株で、*S. marcescens* と *E. coli* が 4 株と最も多く、次いで *P. mirabilis*, *S. faecalis*, *S. epidermidis* の 2 株がみられた。投与後の菌消失率は *P. mirabilis* の 50%, *S. marcescens* の 75%, *E. cloacae* の 0% を除き、その他の菌株では 100% と良好な消失率であった (Table 4)。これらの治療前に分離した起炎菌の MIC と細菌学的効果との関係を見ると、*E. coli* は全て 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上のものに *S. marcescens* 3 株と *E. cloacae* 1 株がみられたが、これらの菌の消失率はそれぞれ 75%, 0% であった (Table 5)。

4) 副作用について

本剤投与に基づくと思われるものとして、Case 2 で投与直後よりかゆみを訴えたが、投与後 1 時間以内には消失している。血液、生化学的臨床検査の異常は全例に認められなかった (Table 6)。

2. 吸収・排泄

1) 血中濃度

腎機能軽度低下群 3 例、中等度低下群 3 例について各群の血中濃度の平均値の経時的推移を Fig. 2 に示した。軽度腎機能低下群では CPZ および SBT の平均血中濃度はそれぞれ点滴開始後 1 時間目 44.7, 17.9, 2 時間目 23.2, 7.6, 3 時間目 14.5, 4.0, さらに 8 時間目では CPZ 3.1 $\mu\text{g/ml}$, SBT は測定感度以下の低濃度となった。中等度腎機能低下群では CPZ および SBT はそれぞれ点滴開始後 1 時間目 50.7, 22.5, 2 時間目 29.7,

11.2, 3 時間目 25.5, 6.7, 8 時間目では CPZ 8.6 $\mu\text{g/ml}$, SBT は測定感度以下となった。CPZ および SBT の血中濃度はいずれも時間の推移と共に漸次低下するが、中等度腎機能低下群では軽度腎機能低下群に比較して CPZ の血中濃度は高値を示した。これに対し SBT は両群間で有意な差は見られなかった。血中濃度の半減期をみても軽度低下群では CPZ 1.9 時間, SBT 1.1 時間, 中等度低下群ではそれぞれ 3.0 時間, 1.4 時間と腎機能障害が高度になるに従って CPZ の血中濃度高値の持続と半減期の延長がみられた。

2) 尿中濃度

腎機能低下の 2 群の尿中濃度の平均値を Fig. 3 に示した。軽度腎機能低下群の CPZ の尿中濃度は 0~1 時間で 98.4, 1~2 時間で 123.9, 2~5 時間で 69.3, 5~8 時間では 43.7 $\mu\text{g/ml}$ を示し、投与後 8 時間までの CPZ 尿中排泄率は 20.4% であった。SBT の尿中濃度は同様に 593, 538, 216, 75.6 $\mu\text{g/ml}$ を示し、投与後 8 時間までの尿中排泄率は 86.5% であった。中等度腎機能低下群の CPZ の尿中濃度は 0~1 時間 153.8, 1~2 時間 197.7, 2~5 時間 137.2, 5~8 時間では 45.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し、投与後 8 時間までの尿中排泄率は 19.1% であった。SBT の尿中濃度は同様に 838, 980, 416, 97 $\mu\text{g/ml}$ で投与後 8 時間までの尿中排泄率は 76.2% であった。以上から CPZ の尿中への排泄は SBT に比較して低く、腎機能障害が高度になるにつれて両者とも尿中への排泄が低下する傾向が得られた。

III. 考 察

近年 penicillin 系, cephalosporin 系薬剤の使用頻度の上昇とともに、これら薬剤への耐性菌の増加が臨床的重要な問題となってきた。この原因の一つには β -lactamase 産生による耐性菌の増加があげられる。これら耐性菌への対策として β -lactamase に対する安定性の高い薬剤を開発するか、あるいは β -lactamase 阻害剤を既存の β -lactam 薬剤と併用するかの 2 つの手段が考えられる。SBT は後者の考え方に沿って開発されたもので、本物質はそれ自身の抗菌力は弱い、 β -lactamase に対し強い不可逆的阻害作用をもち、安定的が高く、毒性が低いので、各種注射用 β -lactam 薬剤と併用すると耐性菌に対しても抗菌力を発揮させることが期待できる²⁾。

CPZ は広範囲抗菌スペクトラムを有する β -lactam 薬剤で、尿路感染症における臨床の有効性については我国でも既に多くの報告を見る⁴⁾⁵⁾ SBT と CPZ の併用は *in vitro* の成績をみても優れた抗菌作用を発揮すること

Table 1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with SBT/CPZ

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation UTI	Side effects
						Dose g x /day	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC (10 ⁶)		
1	65	♀	Chr. pyelonephritis Ureteral stone	—	G-3	1 x 2	d.i.	5	++ ++	<i>P. aeruginosa</i> —	10 ⁵ —	12.5 —	Moderate	—
2	34	♀	Chr. pyelonephritis Renal stone	—	G-3	1 x 2	d.i.	5	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	0.78 —	Excellent	Itching
3	54	♂	Chr. cystitis BPH (post-ope)	—	G-2	1 x 2	d.i.	5	+++ ++	<i>S. marcescens</i> —	10 ⁴ —	50 —	Moderate	—
4	87	♂	Chr. cystitis BPH (post-ope)	—	G-2	1 x 2	d.i.	5	++ ±	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	0.78 —	Moderate	—
5	73	♂	Chr. cystitis Prostatic cancer	+	G-1	1 x 2	d.i.	5	+++ —	<i>S. faecalis</i> <i>Candida</i>	10 ⁵ 10 ⁵	25 —	Moderate	—
6	80	♂	Chr. cystitis Prostatic cancer	—	G-4	1 x 2	d.i.	5	++ —	<i>C. freundii</i> —	10 ⁵ —	3.12 —	Excellent	—
7	65	♂	Chr. cystitis BPH (post-ope)	—	G-2	1 x 2	i.v.	5	+++ ++	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	>10 ⁴ >10 ⁴	200 200	Poor	—
8	79	♂	Chr. cystitis Urethral stricture	—	G-4	1 x 2	i.v.	5	+++ +++	<i>Acinetobacter</i> <i>Candida</i>	10 ⁵ ≤10 ³	1.56 —	Poor	—
9	62	♂	Chr. pyelonephritis Renal stone	—	G-3	1 x 2	i.v.	5	+++ +	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁵ —	1.56 —	Moderate	—

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation UTI	Side effects
			Underlying condition				Dose g x /day	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC (10 ⁶)			
10	65	♂	Chr. cystitis	+ Urethra	G-5	1 x 2	i.v.	5	+++	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁴	100	Poor	-		
			BPH						+++	<i>S. faecalis</i>	>10 ⁴	50				
									+++	<i>S. epidermidis</i>	10 ³	25				
11	58	♂	Chr. cystitis	-	G-2	1 x 2	i.v.	5	+++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	6.25	Moderate	-		
			BPH (post-ope)						++	-	-	-				
									+++	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁵	0.78				
12	74	♀	Chr. pyelonephritis	-	G-3	1 x 2	d.i.	5	+++	-	-	-	Moderate	-		
			Renal stone						+	-	-	-				
									+	-	-	-				
13	76	♂	Chr. cystitis	-	G-4	1 x 2	d.i.	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	3.12	Moderate	-		
			Prostatic cancer						-	-	-	-				
									-	-	-	-				
14	82	♂	Chr. cystitis	-	G-4	1 x 2	d.i.	5	++	<i>P. morganii</i>	10 ⁵	0.78	Excellent	-		
			Bladder tumor						-	-	500	-				
									-	-	-	-				
15	52	♂	Chr. cystitis	-	G-4	1 x 2	d.i.	5	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.045	Excellent	-		
			Bladder tumor						-	-	-	-				
									-	-	-	-				
16	34	♀	Chr. pyelonephritis	-	G-3	1 x 2	d.i.	5	+++	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁵	0.78	Moderate	-		
			Renal stone						+++	-	-	-				
									+++	-	-	-				
17	73	♂	Chr. cystitis	-	G-2	1 x 2	d.i.	5	+++	<i>E. cloacae</i>	10 ⁴	400	Poor	-		
			BPH (post-ope)						+++	<i>E. cloacae</i>	10 ³	800				
									+++	-	-	-				
18	68	♂	Chr. cystitis	-	G-2	1 x 2	i.v.	5	+++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	400	Moderate	-		
			BPH (post-ope)						+	<i>S. faecalis</i>	≤10 ³	50				
										<i>S. epidermidis</i>	≤10 ³	12.5				

* Before administration
After administration

Table 2 Overall clinical efficacy of SBT/CPZ in complicated U.T.I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	4	2	6	12 (67%)
Decreased				
Replaced	1	1	2	4 (22%)
Unchanged			2	2 (11%)
Efficacy on pyuria	5 (28%)	3 (17%)	10 (56%)	Case total 18
Excellent	4 (22%)		Overall effectiveness rate 14/18 (78%)	
Moderate	10 (56%)			
Poor	4 (22%)			

Table 3 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)	1 (6%)		1		100 %
	2nd group (Post prostatectomy)	6 (33%)		4	2	67 %
	3rd group (Upper U.T.I.)	5 (28%)	1	4		100 %
	4th group (Lower U.T.I.)	5 (28%)	3	1	1	80 %
	Sub total	17 (94%)	4	10	3	82 %
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (6%)			1	0 %
	6th group (No catheter indwelt)	(%)				%
	Sub total	1 (6%)			1	0 %
Total		18 (100%)	4	10	4	78 %

Table 4 Bacteriological response to SBT/CPZ in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strain	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	4	4 (100%)	0
<i>S. marcescens</i>	4	3 (75%)	1
<i>S. faecalis</i>	2	2 (100%)	0
<i>P. mirabilis</i>	2	1 (50%)	1
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. morganii</i>	1	1 (100%)	0
<i>C. freundii</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. cloacae</i>	1		1
<i>Acinetobacter</i>	1	1 (100%)	0
Total	19	16 (84%)	3 (16%)

* Persisted : Regardless of bacterial count

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response in SBT/CPZ treatment

Isolate	MIC (μg/ml) Inoculum size 10 ⁶ cells/ml										Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	> 100	
<i>E. coli</i>	1/1	3/3									4/4
<i>S. marcescens</i>								1/1	1/1	1/2	3/4
<i>S. faecalis</i>							1/1	1/1			2/2
<i>P. mirabilis</i>		1/2									1/2
<i>S. epidermidis</i>			1/1		1/1						2/2
<i>P. aeruginosa</i>						1/1					1/1
<i>P. morganii</i>		1/1									1/1
<i>C. freundii</i>				1/1							1/1
<i>E. cloacae</i>										0/1	0/1
<i>Acinetobacter</i>			1/1								1/1
Total	1/1 (100%)	5/6 (83%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	1/3 (33%)	16/19 (84%)

Table 6 Laboratory data before and after treatment with SBT/CPZ in patients of complicated UTI

Case No.	RBC (x10 ⁴)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Platelet (x10 ⁴)		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (U)		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	398	401	13.2	12.9	39.8	40.1	5600	5200	23.7	23.8	12	14	11	13	46	50	13	12	0.9	1.0
2	429	438	12.9	13.2	37.3	37.3	9500	9400	23.5	28.1	47	34	47	35	72	66	15	10	1.1	1.2
3	426	432	13.2	13.8	37.1	39.2	12400	6900	25.3	24.1	26	24	23	26	63	66	16	17	0.9	1.0
4	394	407	11.9	12.1	33.7	34.7	4900	4700	15.8	17.6	56	56	19	36	106	116	17	17	1.2	1.0
5	501	485	15.7	15.5	43.1	41.8	8500	6900	24.4	27.8	23	24	20	26	80	105	9	17	1.6	1.7
6	361	383	12.5	13.1	35.6	37.1	10200	6900	14.9	13.2	35	53	8	21	101	51	15	18	1.8	1.7
7	432	428	13.2	13.3	39.4	38.5	7400	6500			15	10	18	12	8.0	8.3	13.4	13.9	0.8	0.8
8	403	367	13.9	12.7	40.6	36.4	10100	6500			20	22	12	11	6.9	5.5	13.7	12.3	1.0	0.9
9	482	438	15.8	14.2	44.5	43.7	8300	7000			22	20	10	16	5.9	5.7	14.3	19.4	0.8	0.8
10	467	464	15.3	15.1	44.4	44.6	9100	5800			20	20	9	12	12.5	11.6	15.3	21.8	0.9	1.0
11	423	425	13.6	13.7	39.4	39.3	5600	6800			17	14	21	16	7.9	9.6	14.2	13.3	0.7	0.9
12	331	319	10.2	10.6	43.8	47.8	9300	9900	47.8	43.8	46	44	52	45	108	95	13	6	0.8	0.9
13	231	254	9.2	9.8	25.4	27.8	6200	4800	38.9	42.7	20	21	4	4	92	97	14	11	1.0	1.1
14	326	322	10.5	10.7	30.3	30.5	4500	6200	25.5	24.6	23	23	10	13	100	100	19	14	1.2	1.4
15	527	516	16.8	16.6	48.8	48.3	6400	5600	29.6	23.5	31	20	31	29	89	82	14	13	1.0	1.2
16	443	450	10.6	10.8	33.3	35.7	8800	8000	21.6	21.8	17	15	13	11	107	103	12	13	0.4	0.5
17	403	400	12.4	12.2	37.0	49.3	10200	8000	35.9	49.3	30	25	15	11	88	72	12	13	1.2	1.2
18	427	401	13.7	12.7	40.3	37.9	6200	5300			16	15	15	6	6.9	5.9	15.4	18.8	0.7	0.9

B : before treatment A : after treatment

Fig. 2 Serum levels after drip infusion of SBT/CPZ (0.5g/0.5g) in patients with various renal dysfunction

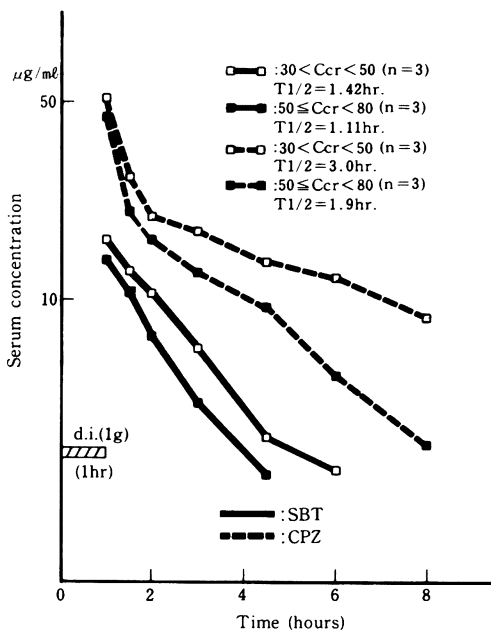
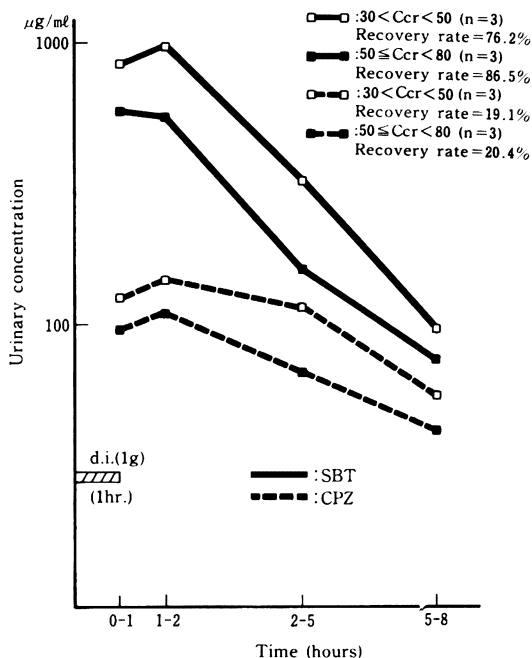


Fig. 3 Urinary levels after drip infusion of SBT/CPZ (0.5g/0.5g) in patients with various renal dysfunction



が知られている。我々の臨床成績でも本剤の複雑性尿路感染症における総合有効率は78%,更に細菌学的効果をもても、19株中16株(84%)に消失がみられた。CPZ単剤投与時⁴⁾では総合有効率60%,細菌学的効果では細菌消失が29株中20株(72%)であったことと比較しても、本剤の臨床的有効性は十分に満足できるものと考えられる。

腎機能障害が高度になればCPZの尿中排泄率の低下がみられるものの、SBTの尿中排泄は良好で、複雑性尿路感染症でのCPZの有効性が更に強化されたものと考えられ、副作用の点からしても重篤なものではなく、本剤は臨床的にも安全性の高い薬剤と考えられた。

文 献

- 1) Yu, P. K. W. & J. A. WASHINGTON II : Bactericidal activity of cefoperazone with CP-45, 899

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

- 2) Fu, K. P. & H. C. Neu, : Synergistic activity of cefoperazone in combination with β -lactamase inhibitors. J. Antimicrob. Chemoth. 7 : 287~292, 1981
- 3) 大越正秋, 他 : UTI 薬効評価基準 (第二版). Chemotherapy 28 (2) : 324~341, 1980
- 4) 林睦雄, 他 : 複雑性尿路感染症に対する cefoperazone の使用経験. Chemotherapy, 28 (S-6) : 741~747, 1980
- 5) 榎知果夫, 中野博 : 男子尿道部感染症に対する cefoperazone の使用経験. 泌尿紀要 26 : 1305~1311, 1980

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF SULBACTAM/CEFOPERAZONE IN THE FIELD OF UROLOGY

AKIHIRO YASUKAWA, CHIKAO MASU, KOSUKE HATAJI,
HIROSHI NAKANO and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, School of Medicine, Hiroshima University

MUTSUO HAYASHI, YOSHIO OHNISHI and HIROYUKI MORIYAMA

Department of Urology, Koseiren Onomichi Hospital

A beta-lactamase inhibitor, sulbactam was combined with cefoperazone at a ratio of 1:1 for clinical use.

Sulbactam/cefoperazone was intravenously administered to 18 patients with chronic complicated urinary tract infections in a daily dose of 2 g for 5 days. Efficacy on pyuria and bacteriuria was 44% and 84%, respectively, 78% of overall clinical effectiveness rate being obtained.

One gram of sulbactam/cefoperazone was intravenously administered to 6 patients with renal insufficiency (3 mild and 3 moderate). Serum half lives and urinary excretion rates of sulbactam were 1.1 hr, 86.5% in mild and 1.4 hr, 76.2% in moderate. Those of cefoperazone were 1.9 hr, 20.4% in mild and 3.0 hr., 19.1% in moderate.