

尿路感染症における Sulbactam と Cefoperazone の合剤の基礎的臨床的検討

大井 好忠・小島 道夫・後藤 俊弘・川島 尚志・岡元健一郎

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

永田 進一・陳 英輝・八木静男

佐賀県立病院好生館泌尿器科

Sulbactam と Cefoperazone の 1 : 1 の合剤の尿路感染症分離菌 (*E. coli* 31株, *K. pneumoniae* 32株, *P. mirabilis* 30株, *P. vulgaris* 31株, *Enterobacter* 31株, *S. marcescens* 30株, *P. aeruginosa* 31株) 計216株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法で 10^8 , 10^6 /ml 接種にて測定し, Cefoperazone のそれと比較して Sulbactam の β -lactamase inactivator としての価値を検討した。

その結果, *S. marcescens* と *P. aeruginosa* に対しては Sulbactam の β -lactamase inactivator としての併用効果は 10^8 /ml 接種では認められなかったが, 他の菌種では 10^8 /ml 接種において 1 ~ 2 段階感受性側への移行が認められた。

慢性複雑性尿路感染症33例に本合剤を投与した。UTI 薬効評価基準 (第2版) により評価し得た31例の臨床効果は総合有効率58.1%であった。単独菌感染の有効率は23例中65.2%, 複数菌感染では8例中37.5%である。カテーテル留置群 (1, 5群)16例の有効率は37.5%であった。細菌学的効果は除菌率66.7%であった。

自覚的副作用として1例 (3%) に嘔気, 嘔吐がみられ, 本合剤の投薬は中止された。また他の1例 (3%) に下痢が認められたが本剤の中止には至らなかった。臨床検査値異常は GOT, GPT の軽度上昇3例, Al-p の軽度上昇1例が認められた。

新しい抗生物質が開発され普及すると, 必ず選択的に耐性菌が出現することは, 抗菌化学療法においては避け難い宿命とも言える。しかし過去においても Penicillin G (PC-G) 耐性ブドウ球菌対策として, Penicillinase 安定な cloxacillin, dicloxacillin がつくられてきた事実がある。

細菌が抗菌剤に対して耐性化する生化学的機構として, 酵素による薬剤の不活化, 薬剤の細菌細胞内透過性の低下, 薬剤作用点の酵素的修飾による薬剤感受性の低下, 薬剤作用点の増量があげられる¹⁾。

いわゆる第1世代 cephem 系抗生物質は尿中細菌の産生する β -lactamase によって容易に失活した²⁾。

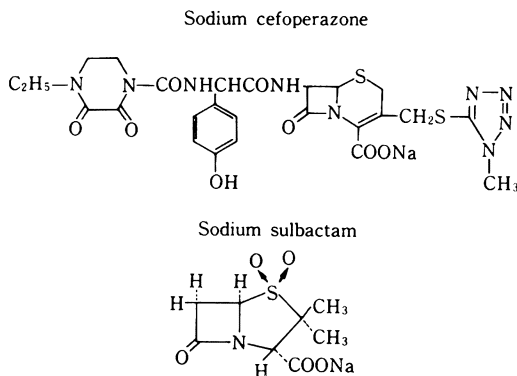
β -lactamase により安定で, しかも外膜透過性の良いものを求めて, いわゆる第2, 第3世代 cephem 系抗生物質が開発され, 既に臨床に供せられている。しかし所謂第3世代 cephem 系抗生物質に対しても耐性菌が存在することも事実である^{3) 4) 5) 6)}。

β -lactam 系抗生物質に対する細菌の耐性化の機構は β -lactamase によるものが大部分であるので, その対策として β -lactamase を不活化または阻害する thienamycin, clavulanic acid ならびに sulbactam (SBT) が開発されてきた⁷⁾。SBT 自体は *Neisseria* 属菌以外の細菌に対する

抗菌力は弱い, β -lactamase に安定であり, ampicillin, cephalothin と併用して著明な相乗効果を示すことが報告されている^{8) 9) 10)}。

本邦においては SBT と第3世代 cephem 系抗生物質である cefoperazone (CPZ)⁵⁾ との合剤として開発されている。今回, この合剤の尿路感染症分離菌に対する抗菌力ならびに慢性複雑性尿路感染症患者33例に対する臨床成績について報告する。Fig. 1 に SBT と CPZ の構造式を示した。

Fig. 1 Chemical structure



材料および方法

試験管内抗菌力

鹿児島大学泌尿器科において尿路感染症患者から分離同定した *E. coli* 31株, *K. pneumoniae* 32株, *P. mirabilis* 30株, *P. vulgaris* 30株, *Enterobacter* 31株, *S. marcescens* 30株ならびに *P. aeruginosa* 31株の計216株を対象とした。日本化学療法学会標準法により 10^8 , 10^6 /ml 接種で SBT, CPZ と両者の合剤の抗菌力を測定し比較検討した。普通寒天(栄研 pH7.0)を用い、菌液接種には佐久間製作所製プランターを用い、37°C, 20時間培養後 MIC を測定した。

臨床的検討

鹿児島大学ならびに佐賀県立病院泌尿器科に入院中の、尿路に基礎疾患をもつ33例の慢性複雑性尿路感染症患者を対象として臨床的有用性を検討した。初期の3例を除き、SBT と CPZ (1 : 1) の合剤を1日量2又は4gを2回に分けて20%糖液20mlに溶解して静注投与した。投与期間は5日間とし、翌日の尿中白血球、尿培養成績から判定した。薬効評価は UTI 薬効評価基準第2版¹¹⁾ならびに補遺の判定基準に合致する31例に行い、副作用の検討は全例が対象となった。

研究成績

試験管内抗菌力

E. coli に対する抗菌力は、 10^8 /ml 接種では Fig. 2 の如く SBT/CPZ の MIC のピークは $3.12\mu\text{g/ml}$ に見られ、 $0.2\mu\text{g/ml}$ 以下から $200\mu\text{g/ml}$ 以上まで幅広い分布を示し、CPZ は $3.12\mu\text{g/ml}$ と $200\mu\text{g/ml}$ より高度耐性株の二峰性の感受性分布を示した。 $12.5\mu\text{g/ml}$ より感受性側には両剤とも18株(58.1%)が分布しているので、CPZ 耐性株が SBT の存下に感受性側にシフトするが、CPZ 感受性株のより感受性側へのシフトは少ないと考えられた。SBT と CPZ が 1 : 1 の合剤であり、MIC は合剤として算定してある。この *E. coli* 31株の、 10^8 /ml 接種での SBT 自体の MIC は $0.2\mu\text{g/ml}$ 以下2株, $25\mu\text{g/ml}$ 1株, $50\mu\text{g/ml}$ 7株, $100\mu\text{g/ml}$ 以上21株であり、 $25\mu\text{g/ml}$ 以上に29株(93.5%)が分布した (Table 1)。従って本合剤が $25\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示す菌株では、本合剤中の CPZ の感受性は SBT の配合によって1段階感受性側に移行するものと解釈される。

10^6 /ml 接種では CPZ は $0.2\mu\text{g/ml}$ より感受性株から $200\mu\text{g/ml}$ より耐性株まで幅広い MIC が得られた。SBT/CPZ でも $0.78\mu\text{g/ml}$ と $50\mu\text{g/ml}$ に二峰性の感

Fig. 2 MICs of SBT/CPZ and CPZ against *E. coli* isolated from UTI

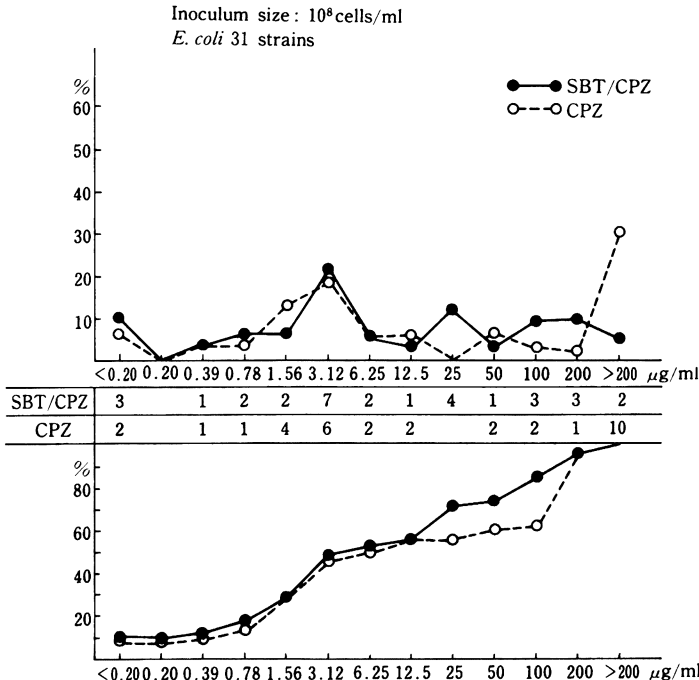


Table 1 Antibacterial Activities of SBT
Against Bacteria Isolated From Patients With UTI

Species	Inoculum size	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100 < μg/ml	Total
<i>E. coli</i>	10 ⁸	2							1	7	6	15	31
	10 ⁶	2						1	14	2	4	8	
<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁸					1			2	2	6	21	32
	10 ⁶					1		1	7	3	4	16	
<i>Enterobacter</i>	10 ⁸									3	15	13	31
	10 ⁶								4	9	12	6	
<i>S. marcescens</i>	10 ⁸											30	30
	10 ⁶									3	2	25	
<i>P. mirabilis</i>	10 ⁸	1								1	5	23	30
	10 ⁶	1							1	13	7	8	
<i>P. vulgaris</i>	10 ⁸									1	7	23	31
	10 ⁶								1	6	11	13	
<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁸											31	31
	10 ⁶									1		30	
Total												216	

受性ピークが見られるものの、0.2μg/ml から200μg/ml まで幅広い感受性分布を見せた。10⁶/ml 接種における SBT の MIC は 0.2μg/ml 以下 2 株、12.5μg/ml 1 株、25μg/ml 14 株、50μg/ml 2 株、100μg/ml 以上 12 株であり、25μg/ml 以上に 28 株 (90.3%) が分布した。Fig. 3 に示すように、一見 SBT/CPZ の MIC が CPZ と同じかやや劣るような成績である。しかし本合剤に 0.78μg/ml の MIC を示す 8 株に対する SBT の MIC は全て 25μg/ml、本合剤に 50μg/ml の 5 株は SBT に全て 100μg/ml 以上の耐性であった。従って本合剤中の CPZ としての MIC は 1 段階感受性側に移行することになると理解されるが、10⁶/ml 接種では事実上の合剤による抗菌力の増強は少ないと考えられた。

K. pneumoniae 32 株に対する 10⁸/ml 接種時の抗菌力は CPZ は 12.5μg/ml ~ 25μg/ml と 200μg/ml にほぼ二峰性に MIC ピーク値を認め、SBT/CPZ でも 50μg/ml にピークが認められるもの < 0.2μg/ml から > 200μg/ml に幅広く分布した (Fig. 4)。SBT の 10⁸/ml 接種における *K. pneumoniae* に対する抗菌力は 1 株の 3.13μg/ml を除き全て 25μg/ml 以上であった (Table 1)。CPZ に 25μg/ml 以上の菌株は 18 株 (56.3%) で、本合剤に 50μg/ml 以上の菌株数と一致するので、合剤中の CPZ の MIC 値と CPZ 単独の MIC 値はほぼ一致すると考えられた。実測値において CPZ の MIC 値と比し、本合剤の MIC 値が優れた菌株は 6 株のみであった。10⁶/ml 接種においては CPZ の MIC のピークは 1.56μg/ml とみられるが、本合剤の MIC は < 0.2μg/ml から 200

μg/ml まで幅広い分布を示した。従って 10⁸/ml 接種時の成績と同様に *K. pneumoniae* に対しては SBT 併用による CPZ の抗菌力増強に及ぼす影響は少ないと考えられた (Fig. 5)。

Enterobacter に対して 10⁸/ml 接種時の CPZ の抗菌力は 6.25μg/ml の 1 株を除き全て 50μg/ml 以上であった (Fig. 6)。SBT の本菌に対する抗菌力も全て 50μg/ml 以上であるので、本合剤に含有される CPZ の抗菌力は SBT の併用により CPZ 単独時より 1 段階以上感受性側にシフトするものと理解される。しかし合剤としての MIC と CPZ のそれと比較すると、12.5μg/ml 以下の感受性株は 6 株であり CPZ の 1 株よりも多い反面、本合剤では 200μg/ml より耐性株が 7 株存在することになる。10⁶/ml 接種では本合剤と CPZ の MIC 分布はほぼ同等と考えられた。しかし本合剤中の CPZ の MIC として計算すると、CPZ 単独の場合よりも MIC ピークは 1 段階感受性側に移行する (Fig. 7)。

S. marcescens では 10⁸/ml 接種時には本合剤としての MIC は CPZ 単独よりも 1 段階耐性側にシフトするが、本合剤中の CPZ の MIC とは同等であり、本菌に対しては 10⁸/ml 接種において SBT の抗 β-lactamase 効果は認められなかった (Fig. 8)。10⁶/ml 接種では Fig. 9 のごとく MIC ピークは本合剤で 100μg/ml、CPZ 単独で 200μg/ml であり、本合剤中の CPZ としての MIC は 2 段階優れた結果となった。

P. mirabilis に対しては 10⁸/ml 接種で CPZ は 6.25μg/ml と 100μg/ml 以上に二峰性の感受性パターンを

示し、Fig. 10のごとく100 μ g/ml以上の耐性株は12株(40%)に達している。一方本合剤のMICピークは12.5 μ g/mlにあり、明らかにCPZ単独よりも抗菌力が増強されている。しかし10⁶/ml接種ではその差はFig. 11のごとく小さくなり、両剤ともMICのピーク値が1.56 μ g/mlと極めて感受性となり、本合剤中のCPZのMICとして換算すると1段階感受性が増強されたと言える。

*P. vulgaris*に対しても10⁸/ml接種ではFig. 12のごとく、本合剤の方がCPZに比し高度耐性菌は少ないと考えられる。10⁶/ml接種では、本合剤の方が1~2段階優れた抗菌力を示すものと思われた(Fig. 13)。

*P. aeruginosa*に対する本合剤の10⁸/ml接種時におけるMICは全株50 μ g/ml以上に分布し、CPZより1段階劣る結果が得られた(Fig. 14)。 *P. aeruginosa*に対しては、本合剤中のCPZのMICはCPZ単独のMICとはほぼ同じと考えられ、SBTの抗 β -lactamase作用は*P. aeruginosa*に対して10⁸/ml接種では無効という結果となった。10⁶/ml接種でも、MICピークは本合剤50 μ g/ml、CPZ 25 μ g/mlであり、10⁸/ml接種時よりは感受性側にシフトするがSBT併用の効果は判然としなかった(Fig. 15)。

臨床成績

慢性複雑性尿路感染症患者33例にSBTとCPZ 1:1の合剤を5日間投与した成績をTable 2に一覧した。初期の3例ではCPZ 2g、SBT 1gを分2で静注投与したが、他の症例では12例は1日量SBT、CPZ各1gを分2で、18例は各2gを分2で静注投与した成績である。症例20は副作用のため投与を継続し得ず、症例26は投薬前細菌数不足のため脱落とした。UTI薬効評価基準第2版¹¹⁾に準じて臨床効果の判定を行い得たのは31例である。

細菌尿に対する効果では31例中16例(51.6%)は消失し、1例は減少したが、4例(12.9%)は菌交代し、10例(32.3%)は不変であった。膿尿に対する効果は、正常化5例(16.1%)、改善6例(19.4%)、不変20例(64.5%)であった。その結果、Table 3のごとく著効3例(9.7%)、有効16例(51.6%)、無効12例(38.7%)となり、総合有効率は31例中19例(61.3%)と判定された。

疾患群別効果では、単独菌感染の有効率が23例中16例(69.6%)であるのに、複数菌感染では8例中3例(37.5%)の有効率にとどまった(Table 4)。

第1、5群の留置カテーテル症例の有効率は16例中6例(37.5%)であった。

細菌学的効果は分離された39菌株において検討され、

Fig. 3 MICs of SBT/CPZ and CPZ against *E. coli* isolated from UTI

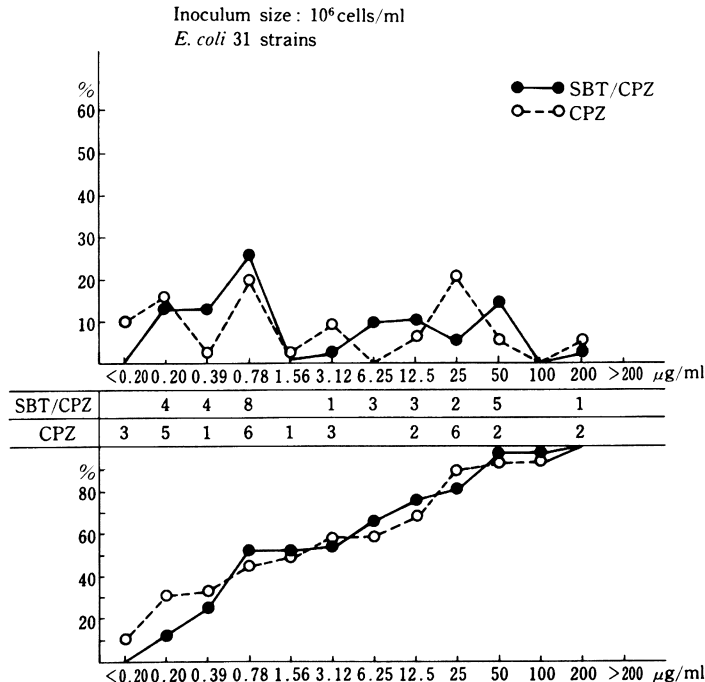


Fig. 4 MICs of SBT/CPZ and CPZ against *K. pneumoniae* isolated from UTI

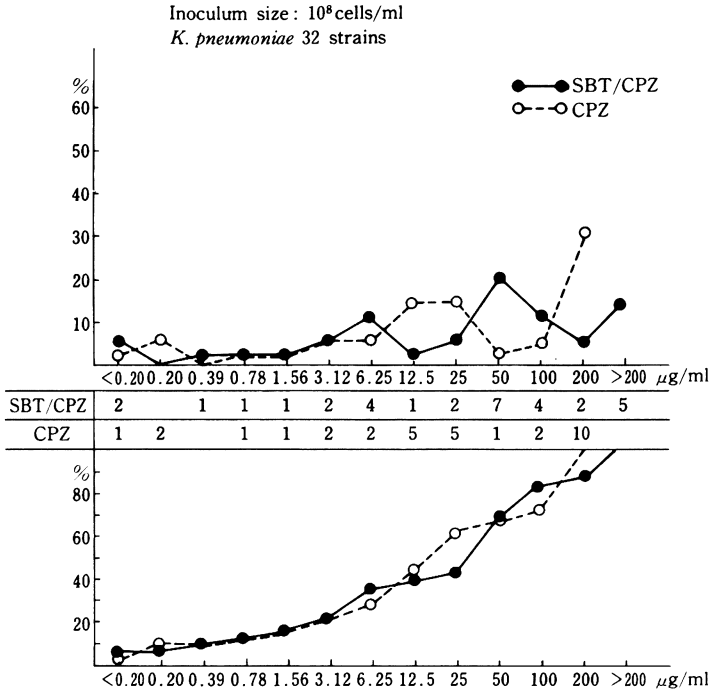


Fig. 5 MICs of SBT/CPZ and CPZ against *K. pneumoniae* isolated from UTI

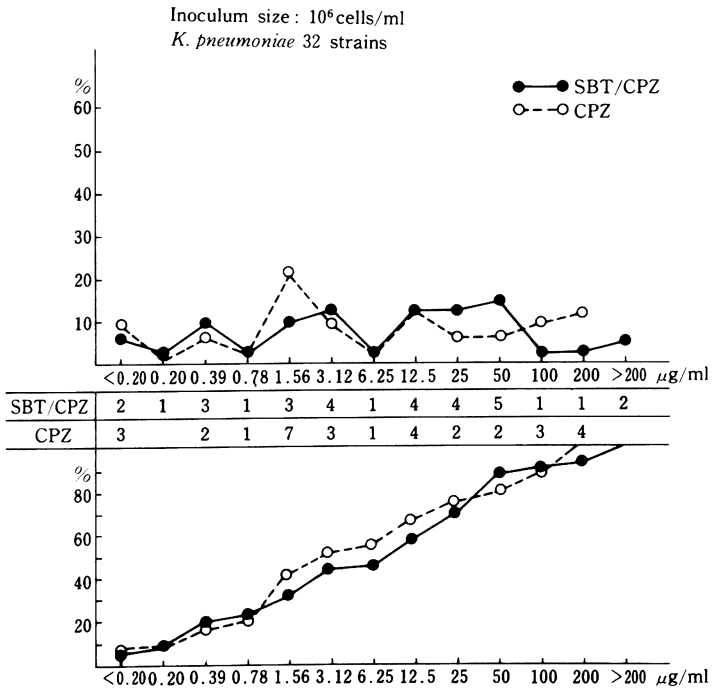


Fig. 6 MICs of SBT/CPZ and CPZ against *Enterobacter* isolated from UTI

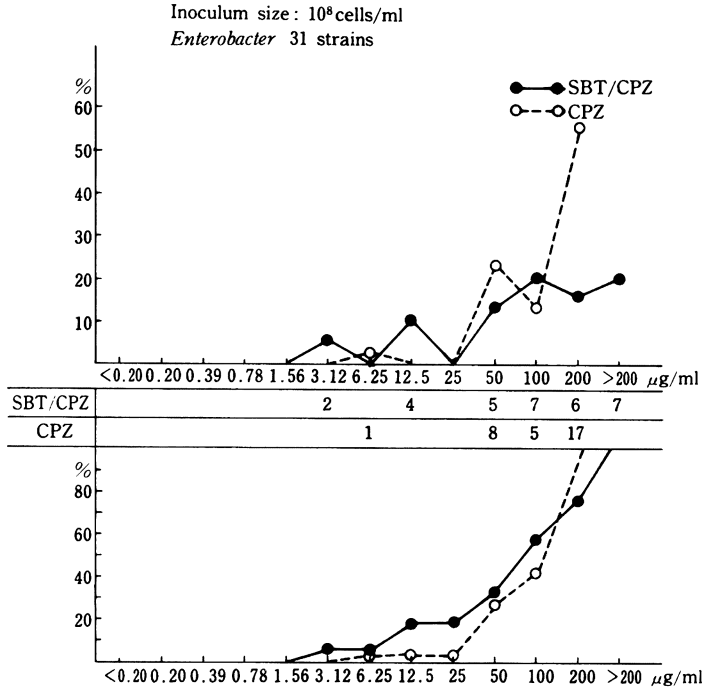


Fig. 7 MICs of SBT/CPZ and CPZ against *Enterobacter* isolated from UTI

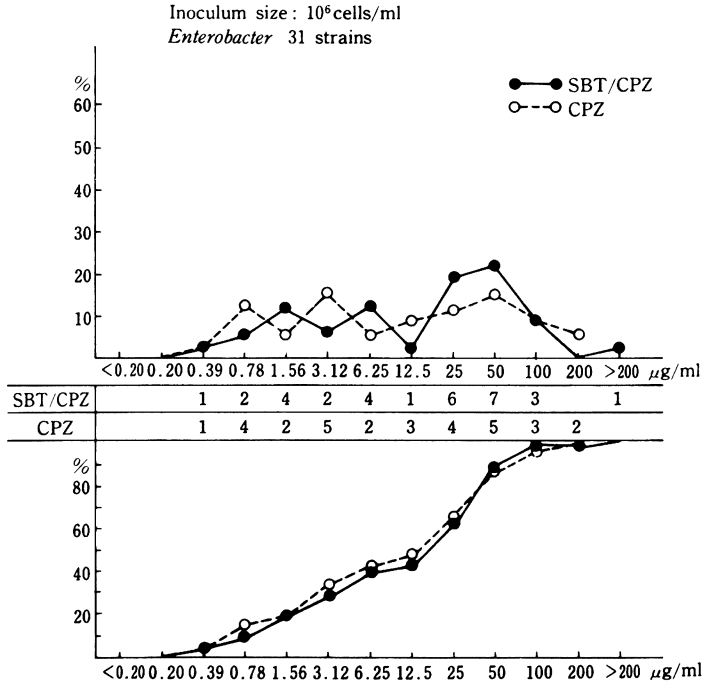


Fig. 8 MICs of SBT/CPZ and CPZ against *S. marcescens* isolated from UTI

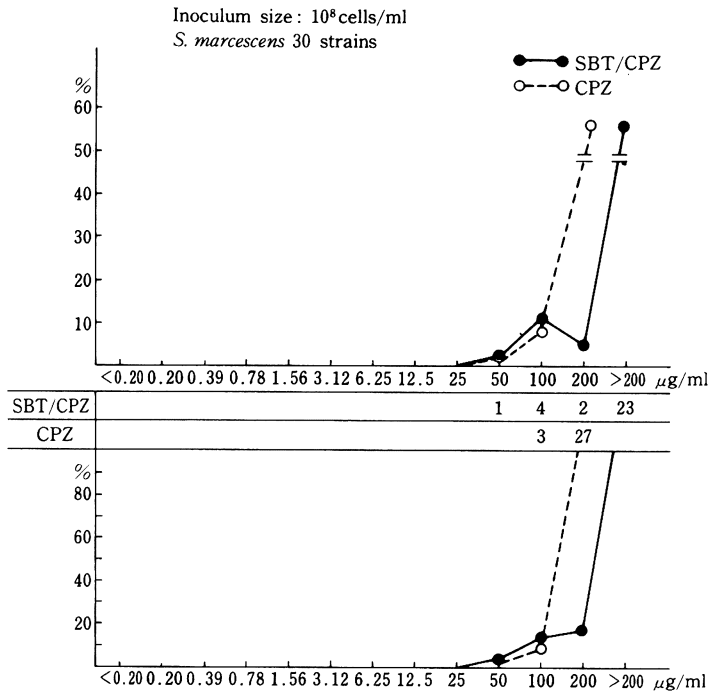


Fig. 9 MICs of SBT/CPZ and CPZ against *S. marcescens* isolated from UTI

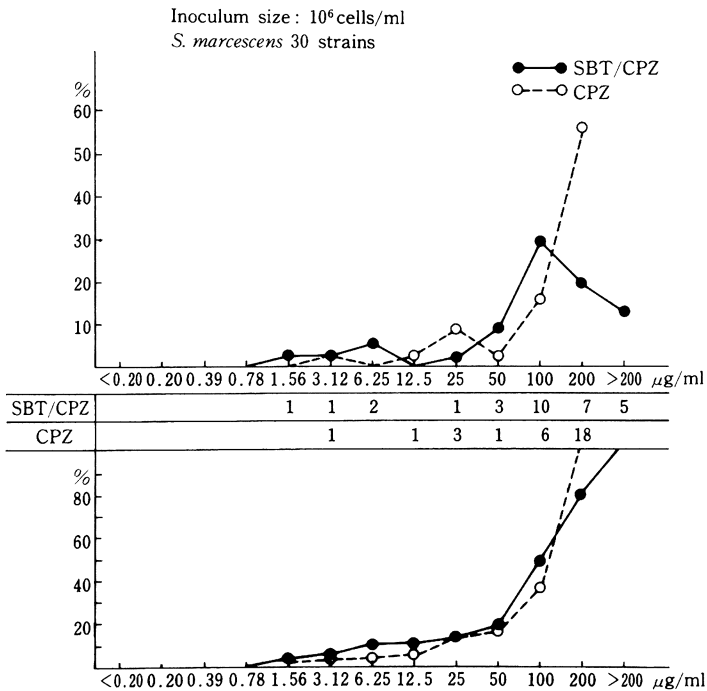


Fig. 10 MICs of SBT/CPZ and CPZ against *P. mirabilis* isolated from UTI

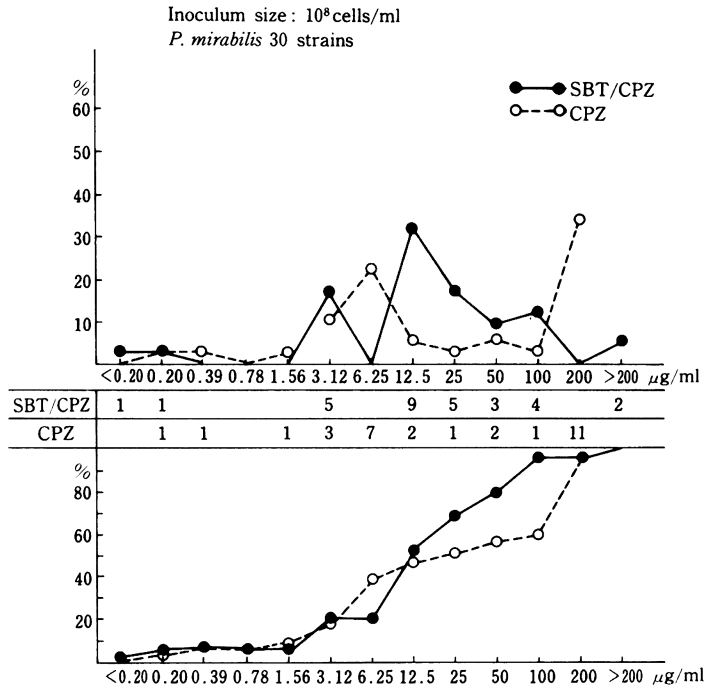


Fig. 11 MICs of SBT/CPZ and CPZ against *P. mirabilis* isolated from UTI

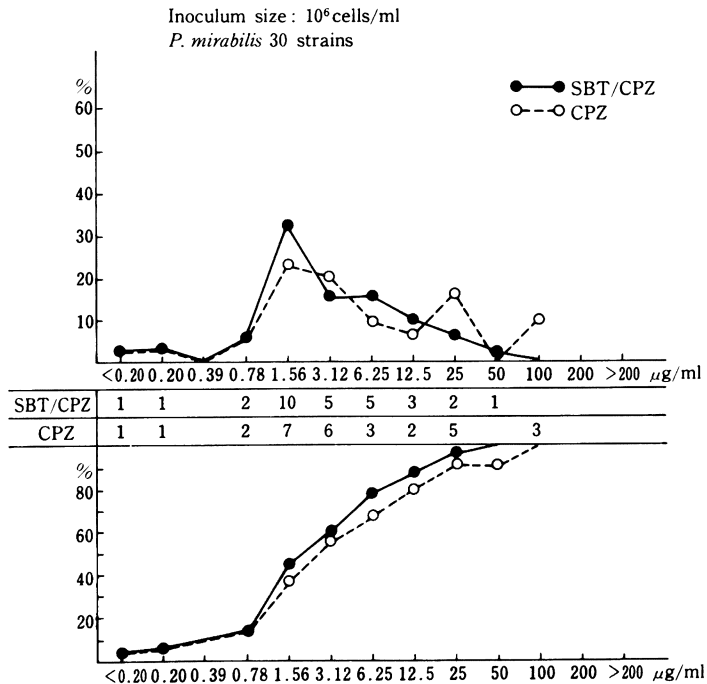


Fig. 12 MICs of SBT/CPZ and CPZ against *P. vulgaris* isolated from UTI

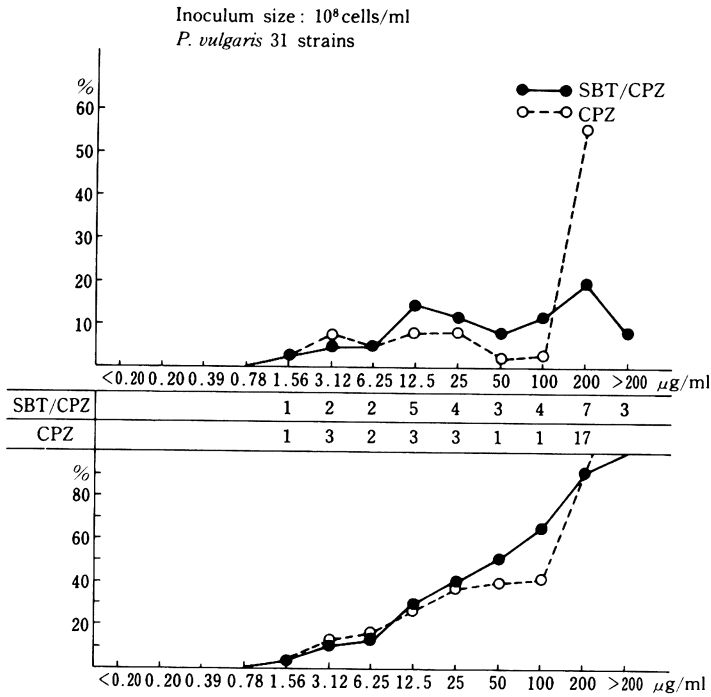


Fig. 13 MICs of SBT/CPZ and CPZ against *P. vulgaris* isolated from UTI

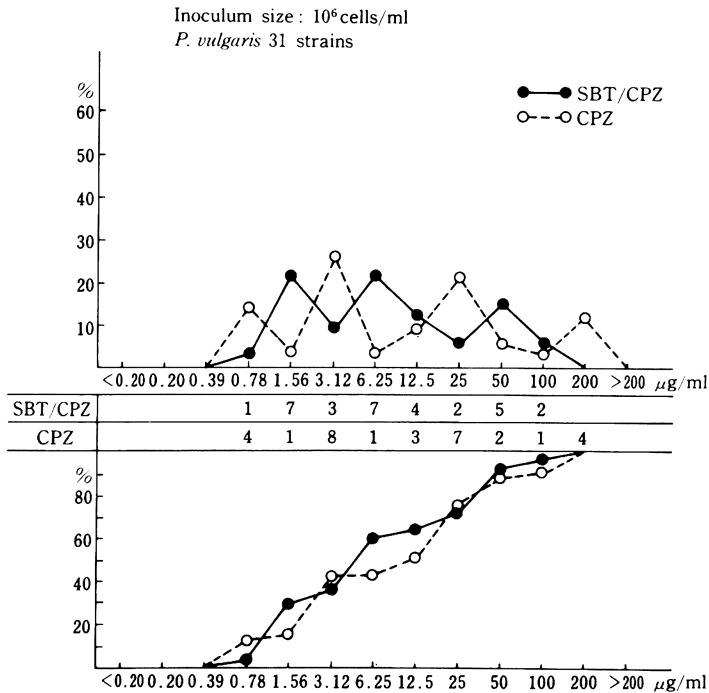


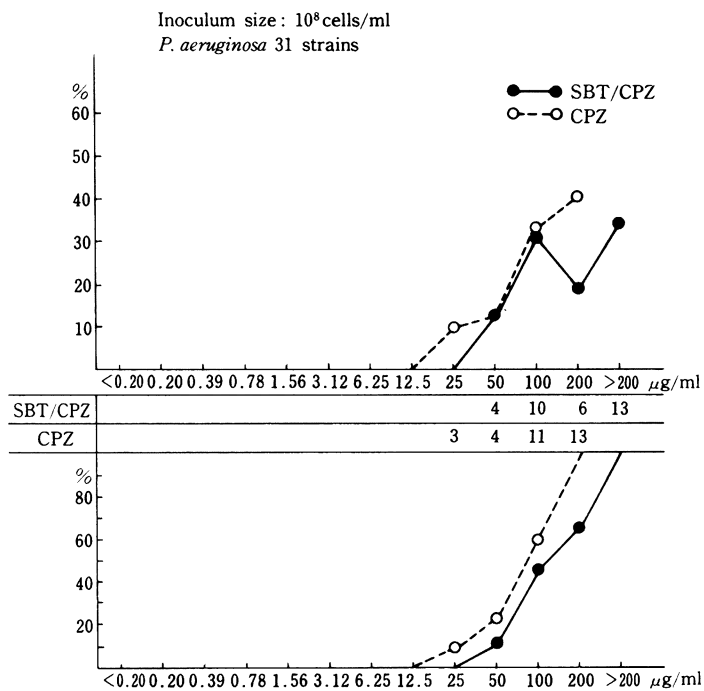
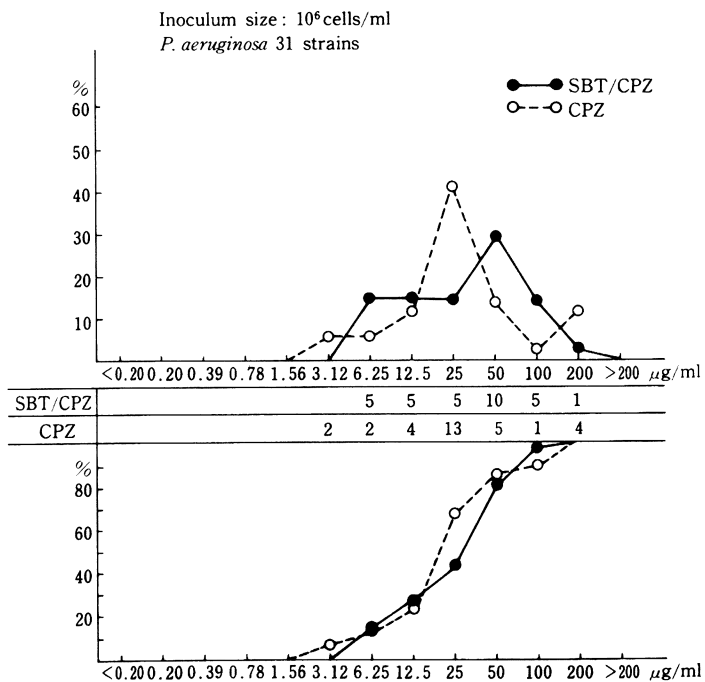
Fig. 14 MICs of SBT/CPZ and CPZ against *P. aeruginosa* isolated from UTIFig. 15 MICs of SBT/CPZ and CPZ against *P. aeruginosa* isolated from UTI

Table 2-1. Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with SBT/CPZ

No.	Case	Age	Sex	B.W. Kg	Diag. Underlying condit.	U.T.I. group	Dosage	Bacteriuria isolated	Judgement by UTI criteria			Side effect
									Symp.	Pyuria	Overall clinical efficacy	
1	I.S.	72	M	56	BT	G-4	CPZ 2g SBT 1g	<i>Enterobac.</i> 10 ⁷	-	+++	Excellent	-
								-	-	-		
2	S.O.	70	M	43	post-TUR-P	G-2	"	<i>P. rettgeri</i> 10 ⁵	-	++	Moderate	-
								-	-	++		
3	N.W.	31	M	58	Neurog. Bladder	G-1	"	<i>K. pneumo.</i> 10 ⁶	-	++	Poor	-
								<i>K. pneumo.</i> 10 ³	-	-		
4	J.K.	79	M	53	post-TUR-P	G-2	CPZ 2g SBT 2g	<i>Enterobacter</i> 10 ⁵	-	++	Excellent	-
								-	-	-		
5	S.O.	70	M	43	post-TUR-P	G-4	"	<i>P. rettgeri</i> 10 ⁸	-	+++	Moderate	-
								-	-	+		
6	R.T.	51	M	51	Renal stone	G-5	"	<i>S.m., S.f.</i> 10 ⁸	fever	+++	Poor	ALP↑
								<i>S. marcescens</i> 10 ⁷	-	++		
7	J.H.	52	M	48	BT	G-4	"	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	-	++	Moderate	-
								-	-	±		
8	M.S.	72	M	58	Bladder foreign body	G-4	"	<i>Enterobacter</i> 10 ⁸	-	++	Moderate	-
								-	-	±		
9	E.H.	83	M	51	BT	G-1	"	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁸	fever	+++	Moderate	-
								unknown 10 ³	-	+		
10	M.M.	29	M	56	Renal stone	G-5	"	<i>P. aerg. P.m.</i> 10 ⁷	fever	+++	Poor	GOT↑ GPT↑
								<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴	-	+		
11	M.S.	67	M	51	PC	G-2	"	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷	fever	++	Moderate	-
								-	-	+		
12	T.Y.	74	M	43	BT Uretero-cutaneo.	G-1	"	<i>Enterobacter</i> 10 ⁷	-	++	Moderate	-
								<i>K. pneumo.</i> 10 ⁴	-	-		
13	M.K.	53	M	58	BT	G-4	"	<i>K. pneumo.</i> 10 ⁶	-	++	Moderate	-
								-	-	++		
14	M.M.	72	M	40	PC	G-1	"	<i>S. marcescens</i> 10 ⁸	-	+	Moderate	-
								-	-	+		
15	K.T.	76	F	32	BT	G-1	"	<i>S. faecalis</i> 10 ⁸	m. pain	++	Poor	Diarrhea
								<i>S. faecalis</i> 10 ³	m. pain	++		
16	T.A.	63	M	60	BT	G-4	"	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	fever	+++	Moderate	-
								-	-	+		
17	K.K.	56	F	44	BT	G-1	CPZ 1g SBT 1g	<i>Serratia</i> 10 ⁷	fever	+++	Poor	-
								<i>Serratia</i> 10 ³	-	++		
18	T.N.	65	F	35	Bladder Tbc	G-1	"	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	fever	++	Moderate	-
								-	-	+		

Table 2-2. Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with SBT/CPZ

No.	Case	Age	Sex	B.W. Kg	Diag. Underlying condit.	U.T.I. group	Dosage	Bacteriuria isolated	Judgement by UTI criteria			Side effect
									Symp.	Pyuria	Overall clinical efficacy	
19	S.N.	60	F	41	BT	G-5	CPZ 2g SBT 2g	<i>S. faecalis</i> 10 ⁶ <i>P. mirabilis</i> 10 ⁴ <i>P. mirabilis</i> 10 ² Unknown 10 ³	-	+++	Poor	-
20	K.F.	15	F	43	Hydro-nephrosis	G-3	CPZ 1g SBT 1g	<i>P. aeruginosa</i>	fever	++	Drop out	Nausea Vomitting
21	T.M.	73	M	41	BT	G-1	"	<i>S. faecalis</i> 10 ⁵ <i>S. faecalis</i> 10 ³	-	++	Poor	-
22	S.T.	19	M	60	Ureter stone	G-3	"	<i>S. faecalis</i> 10 ⁵ <i>S. faecalis</i> 10 ³ <i>S. epidermid.</i> 10 ³	fever	+++	Poor	-
23	Z.T.	76	M	76	PC	G-5	"	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ <i>S. faecalis</i> 10 ⁵ -	-	+++	Moderate	-
24	A.K.	22	F	60	Hydro-nephrosis	G-5	"	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ <i>Serratia</i> 10 ⁵ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ <i>Serratia</i> 10 ⁵	-	++	Poor	-
25	Y.M.	19	F	40	Renal stone	G-3	CPZ 2g SBT 2g	<i>E. coli</i> 10 ⁷ <i>E. coli</i> 10 ²	fever	++	Moderate	-
26	S.T.	37	M	45	Ureter stone	G-3	CPZ 1g SBT 1g	<i>S. epidermid.</i> 10 ³ <i>S. epidermid.</i> 10 ³	fever	±	Drop out	GOT↑ GPT↑
27	S.O.	73	M	49	PH	G-2	"	<i>Serratia</i> 10 ⁶ -	fever	++	Moderate	-
28	K.S.	60	F	38	BT Ureterocutaneo.	G-1	"	<i>Enterobacter</i> 10 ⁷ <i>Pseudo. sp.</i> 10 ⁵	fever	++	Poor	-
29	T.H.	73	M	46	Ureter tumor	G-3	"	<i>S. epidermid.</i> 10 ⁵ -	-	+	Moderate	GOT↑ GPT↑
30	N.S.	65	M	51	PH	G-1	"	<i>Serratia</i> 10 ⁶ <i>Serratia</i> 10 ⁴	fever	++	Poor	-
31	N.K.	69	M	52	PH	G-6	CPZ 2g SBT 2g	<i>E. coli</i> 10 ⁵ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ -	-	++	Excellent	-
32	T.M.	62	M	48	BT	G-6	"	<i>Enterobacter</i> 10 ⁶ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ <i>Enterobacter</i> 10 ³	-	++	Poor	-
33	T.M.	59	F	44	BT	G-5	"	<i>Acinetobac.</i> 10 ⁶ <i>Pseudo. sp.</i> 10 ⁶ -	-	++	Moderate	-

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

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria					
Eliminated		3	4	9	16 (51.6%)
Suppressed				1	1 (3.2%)
Replaced		1	1	2	4 (12.9%)
Unchanged		1	1	8	10 (32.3%)
Efficacy on pyuria		5 (16.1%)	6 (19.4%)	20 (64.5%)	Case total 31
	Excellent	3 (9.7%)		Overall effectiveness rate 19/31 (61.3%)	
	Moderate	16 (51.6%)			
	Poor (or failed)	12 (38.7%)			

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 gr (Indwelling Catheter)	10	32.3%		4	6	40.0%
	2nd gr (Post Prostatectomy)	4	16.1%	1	3		100 %
	3rd gr (Upper U.T.I.)	3	9.7%		2	1	66.7%
	4th gr (Lower U.T.I.)	6	16.1%	1	5		100 %
	Sub total	23	74.2%	2	14	7	69.6%
Mixed Infection	5th gr (Indwelling Catheter)	6	19.4%		2	4	33.3%
	6th gr (No Indwelling Catheter)	2	6.5%	1		1	50.0%
	Sub total	8	25.8%	1	2	5	37.5%
	Total	31		3	16	12	61.3%

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

Isoaltes	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)		1
<i>S. faecalis</i>	6	3 (50%)	3	
<i>E. coli</i>	2	1 (50%)	1	
<i>K. pneumoniae</i>	2	1 (50%)	1	1
<i>Enterobacter</i>	6	5 (83%)	1	
<i>P. mirabilis</i>	2	1 (50%)	1	
<i>P. rettgeri</i>	2	2 (100%)		
<i>S. marcescens</i>	6	2 (33%)	4	1
<i>P. aeruginosa</i>	10	8 (80%)	2	
<i>Pseudomonas sp.</i>	1	1 (100%)		1
<i>Acinetobacter</i>	1	1 (100%)		
Total	39	26 (66.7%)	13	4

本剤投与後26株(66.7%)が除菌された(Table 5)。

全ての菌株が除菌されたのは *S. epidermidis*, *P. rettgeri*, *Pseudomonas* sp., *Acinetobacter* であった。*Enterobacter*, *P. aeruginosa* では80~83%の除菌率であり, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* も50%除菌されたが, *S. marcescens* の除菌率は33.3%と不良であった。本剤投薬後出現菌として *S. epidermidis*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Pseudomonas* sp. 各1株が認められた。

本合剤を投与した33例のうち自覚的副作用が認められたのは症例15と20の2例であり, 症例15は投与4日目に軽度の下痢が認められた。症例20では本剤2回投与後嘔吐・嘔気を訴え, 2日目に降投与を中止した。従って自覚症状の発現頻度は6.0%となった。

本剤投薬前後で末梢血を検査し得た30例では, 本剤によると思われる血球減少は認められなかった(Fig. 16)。GOT, GPTの軽度上昇が3例に, Al-pの軽度上昇が1例に認められたが, BUN, Crでは異常値は認められなかった(Fig. 17)。

考 察

質的選択毒性のため主としてグラム陰性桿菌の細胞壁

には作用するが, ヒト細胞に影響を与えないという理由から, β -lactam 剤が臨床的に使用される機会は極めて多い。一方第1世代 cephem 系抗生物質は細菌の産生する β -lactamase によって容易に不活化されるが, ABPC, CBPC など penicillin 系抗生物質も同様である²⁾。そのため CBPC と GM の併用が臨床的に施行されてきた。SBPC も同様である。反面抗生物質の大量投与という, 当時としては止むを得ない状況ながら1つの悪弊をかもし出したのも事実である。

Cephamicin 系抗生物質その他のいわゆる第2世代 Cephem 系抗生物質が開発され, 構造式上 β -lactamase に安定とされたが¹²⁾, 尿路感染症分離菌に対する抗菌力は決して優れているとは言えず, 第3世代 cephem 系抗生物質に至って, *P. aeruginosa* を除いてかなり強い抗菌力を持つに至った¹³⁾。CPZ は同菌にも抗菌力を有する第3世代 cephem 系抗生物質である⁵⁾。しかし, CPZ は PCase 型 β -lactamase にある程度加水分解されるので, 大量に PCase 型 β -lactamase を産生する R-plasmid を持った細菌は高度耐性を示すことがある⁷⁾。事実, 開発の段階でも 10^8 /ml 接種では尿路感染症分離のグラム陰性桿菌は CPZ に $200\mu\text{g/ml}$ 以上耐性菌がみ

Fig. 16 Laboratory findings before and after treatment

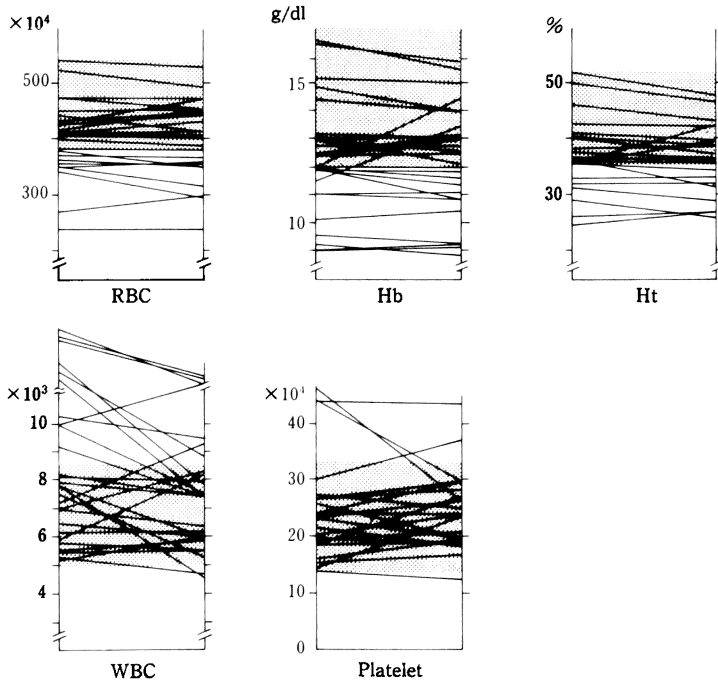
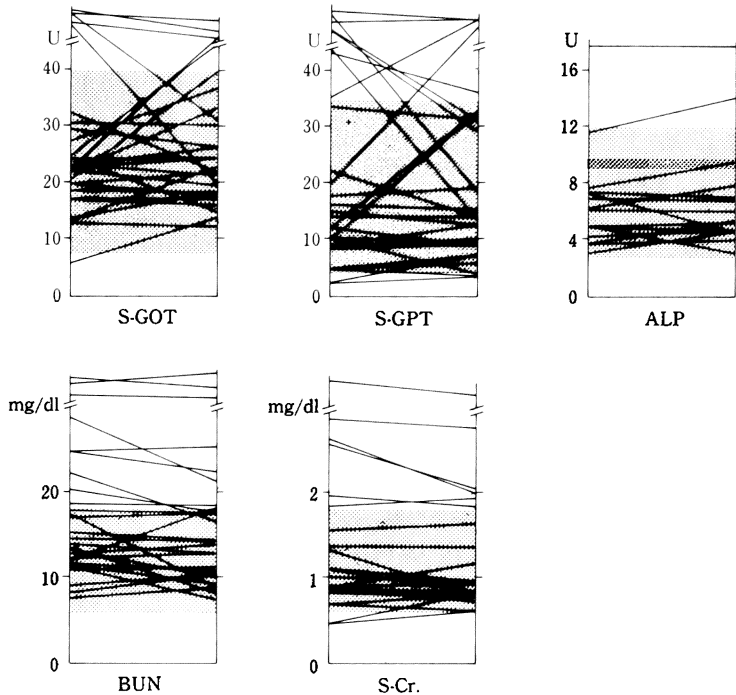


Fig. 17 Laboratory findings before and after treatment



られた⁵⁾。今回の成績でも同様であった。SBTは独自の抗菌力は強くないが^(8) 9)、R-plasmid由来 β -lactamaseを競合的に阻害する一方、染色体由来またはinduceされた β -lactamaseに対する阻害は弱い¹⁰⁾。

この事実はSBTとCPZを合剤として併用する上で理論的に都合がよい。今回教室保存の尿路感染症由来株に対する本合剤の抗菌力をCPZと比較した成績では、むしろ 10^8 /ml接種の場合にSBTによる β -lactamase阻害効果が認められた。 10^6 /ml接種ではCPZの強い抗菌力が影響したものと考えられた。しかし臨床家の立場としてはさらに強い β -lactamase阻害効果を持つ薬剤の出現が期待される。理想的な β -lactamase inhibitorは、PCase型からCEPase型まで広い範囲の酵素に少量で強い永久的不活化作用を持ち、安定で毒性も低く、組み合わせるべき β -lactam剤の体内動態とほぼ等しいものとされる⁷⁾。同じく β -lactamase阻害剤としてAMPCとの合剤で、経口剤で検討されたclavulanic acid (CVA)では、血中動態はほぼ等しかったが、尿中排泄動態が異なるために、尿中においてこの2剤が理想的相乗作用の配合比にならず、期待された臨床効果をあげ得なかったことを指摘した¹⁴⁾。

本合剤の静注または点滴静注後の血中、尿中におけるSBTとCPZ濃度比は一定範囲内にあり、特に尿中では*in vitro*における相乗効果が期待される濃度比である¹⁵⁾。

教室において検討したCPZの慢性複雑性尿路感染症21例に対する総合臨床効果は有効率57.1%であった⁵⁾。SBTとCPZの合剤を投与した今回の総合有効率は61.3%であり大差なかったが、CPZの投与量としては前回の半量である。一方CPZ開発中における各種細菌に対するMIC⁵⁾と今回の成績を比較すると、 10^6 /ml接種において今回のMIC値の方が高く、市販後本剤の感受性がやや低下しているのも事実であろう。しかし β -lactamase inactivatorとしてのSBTの一併用効果がもう少し強く臨床効果に反映されることが望まれた。慢性複雑性尿路感染症から分離される細菌は強い β -lactamase産生菌が多いので、さらにこのような細菌にも対応できるようSBTが改良されることが望まれるとともに、CPZ以外の β -lactam剤とSBTとの併用も考慮されてよいものと考えられた。特に尿路から分離されることの多い*S. marcescens*はCEPase産生株が多くCPZにも本合剤にもかなり耐性株が多く、また臨床例での除菌率も33%と低率であった。従って、*S. marcescens*, *En-*

*terobacter*などの産生するCEPaseをも不活化できる β -lactamase inhibitorの出現が望まれる。

前回のCPZ⁵⁾の治験において認められた自他覚的副作用と比較して、本合剤投与における自覚症状の発現は大差ないと思われたが、軽度ながらGOT、GPT上昇3例、Al-p上昇1例を認めたので、今後十分慎重に検討されるべきと思われた。

まとめ

尿路感染症患者から分離した216株のグラム陰性桿菌に対する、SBT、CPZならびに合剤のMICを測定し、SBTの β -lactamase inactivatorとしての価値を検討した。またSBTとCPZの合剤を33例に投与し、31例についてUTI薬効評価基準に基づいて臨床効果ならびに副作用について検討した成績を述べた。

文 献

- 1) 澤井哲夫, 山岸三郎: ペニシリナーゼによる β -ラクタム抗生剤耐性。三橋進編, 薬剤耐性機構の生化学: 165~182, 学会出版センター, 東京, 1981
- 2) 大井好忠, 岡元健一郎, 川島尚志, 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 中牟田誠一, 江藤耕作, 三好信行: 尿路感染症における β -lactamaseの基礎的臨床的研究。西日泌尿, 41: 1055~1065, 1979
- 3) 小島道夫, 大井好忠, 川島尚志, 後藤俊弘, 長沼弘三郎, 岡元健一郎, 坂本日朗, 阿世知節夫, 前山泰典, 陣内謙一: 泌尿器感染症におけるCefotaximeの基礎的臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-1): 829~839, 1980
- 4) 川島尚志, 大井好忠, 小島道夫, 後藤俊弘, 柿木敏明, 岡元健一郎, 阿世知節夫, 坂本日朗, 新村研二: 尿路感染症におけるCeftizoximeの基礎的臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-5): 797~811, 1980
- 5) 川島尚志, 大井好忠, 小島道夫, 後藤俊弘, 長沼弘三郎, 岡元健一郎: 尿路感染症におけるCefoperazoneの基礎的臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-6): 768~778, 1980
- 6) 後藤俊弘, 大井好忠, 川島尚志, 小島道夫, 柿木敏明, 岡元健一郎, 陣内謙一, 前山泰典: 尿路感染症における6059Sの基礎的臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-7): 871~882, 1980
- 7) 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
- 8) ENGLISH, A. R.; J. M. RETSEMA; A. E. GIRARD, J. E. LYNCH & W. E. BARTH: CP45899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: initial bacteriological characterization. Antimicrob. Agents Chemother. 14: 414~419, 1978
- 9) ASWAPOKKEE, N. & NEU, H. C.: A sulfone β -lactam compound which acts as a β -lactamase inhibitor. The Journal of Antibiotics 31: 1238~1244, 1978
- 10) FU, K. P. & NEU, H. C.: Comparative inhibition of β -lactamase by novel β -lactam compounds. Antimicrob. Agents Chemother. 15: 171~176, 1979
- 11) 大越正秋, 他: UTI (尿路感染症)薬効評価基準 (第二版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 12) 三橋 進, 井上松久: β -ラクタム抗生物質の耐性機構—とくにセファロスポリナーゼによる耐性機構。三橋進編, 薬剤耐性機構の生化学: 132~161, 学会出版センター, 東京, 1981
- 13) 大井好忠: β -ラクタム系抗生物質の複雑性尿路感染症の治療。清水喜八郎, 嶋田甚五郎編, β -ラクタム抗生物質の化学療法: 103~117, メディカルジャーナル社, 東京, 1982
- 14) 大井好忠, 川島尚志, 後藤俊弘, 小島道夫, 岡元健一郎, 阿世知節夫, 坂本日朗, 永田進一, 陳英輝, 長沼弘三郎, 池田耕治, 川原元司, 才田博幸, 柿木敏明, 花房明憲: 尿路感染症に対するBRL 25000の基礎的臨床的検討。Chemotherapy (S-2): 524~536, 1982
- 15) 斉藤 篤: Sulbactam/Cefoperazone 吸収・分布・代謝・排泄。第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムII, 東京, 1982

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON A COMBINED DRUG WITH SULBACTAM AND CEFOPERAZONE IN URINARY TRACT INFECTION

YOSHITADA OHI, MICHIO OBATA, TOSHIHIRO GOTO,
TAKASHI KAWABATA and KENICHIRO OKAMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

SHINICHI NAGATA, CHAN YING FAI and SHIZUO YAGI

Division of Urology, Saga Prefectural Hospital

Sulbactam, one of beta-lactamase inactivator, has been developed at Pfizer Co. Ltd. in the USA.

Antimicrobial activities of sulbactam cefoperazone and combination of both drugs with rate of 1 to 1 were measured by agar dilution method with inoculation of 10^8 , 10^6 /ml. 216 gram negative rods tested were all isolated from patients with urinary tract infection (UTI). MICs of sulbactam against those bacteria ranged higher than 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ with 10^8 /ml and 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ with 10^6 /ml inoculation except a few strains of *E. coli* and *P. mirabilis*. Although synergistic antibacterial activities were not proved against *S. marcescens* and *P. aeruginosa* with inoculum size of 10^8 /ml, sulbactam seemed to act synergistically with combination of cefoperazone against other gram negative rods.

Combination drug with sulbactam and cefoperazone (1:1) was given to 33 cases with chronic complicated UTI. Of 31 cases clinical evaluation was performed according to criteria proposed by UTI Committee in Japan. Overall clinical effectiveness rate was 61.3%, however, it was 69.6% in 23 cases with monomicrobial infection, while 37.5% in 8 cases with polymicrobial infection. On the other hand, effectiveness rate was 37.5% in 16 cases with indwelling catheter. Elimination of bacteria in the urine was proved to be 66.7% of 39 bacterial strains.

One case complained nausea and vomiting since first day treatment with the drug and discontinued. Slight rising of transaminase in 3 cases and slight elevation of ALP in a case were observed.