

複雑性尿路感染症に対する Sulbactam と Cefoperazone 併用の臨床的意義

河田 幸道・兼松 稔・西浦 常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

熊本 悦明

札幌医科大学泌尿器科学教室

土田 正義

秋田大学医学部泌尿器科学教室

大越 正秋・河村 信夫

東海大学医学部泌尿器科学教室

新島 端夫

東京大学医学部泌尿器科学教室

町田 豊平

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

名出 頼男

名古屋保健衛生大学医学部泌尿器科学教室

久住 治男

金沢大学医学部泌尿器科学教室

多田 茂

三重大学医学部泌尿器科学教室

石神 襄次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

大森 弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

仁平 寛己

広島大学医学部泌尿器科学教室

黒川 一男

徳島大学医学部泌尿器科学教室

百瀬 俊郎

九州大学医学部泌尿器科学教室

熊沢 浄一

佐賀医科大学外科学講座泌尿科部門

江藤 耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

岡元健一郎

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

小酒井 望・小栗 豊子

順天堂大学医学部臨床病理学教室

横田 健

順天堂大学細菌学教室

田中 恒男

東京大学医学部保健学科保健管理学教室

※論文執筆者

β -Lactamase inhibitor である sulbactam (SBT) を cefoperazone (CPZ) に配合することの臨床的意義を明確にするために、CPZ の単独投与例を対照に二重盲検比較を行った。

対象は複雑性尿路感染症で、1 日量として SBT 1g と CPZ 1g の配合剤を投与する S₂ 群、SBT 2g と CPZ 2g の配合剤を投与する S₄ 群、CPZ 2g を単独投与する C₂ 群の 3 群について比較した。いずれも 1 日量を 2 回に分け、静注により 5 日間投与した後に UTI 薬効評価基準により臨床効果を判定したが、3 群の背景因子には全く差を認めなかった。

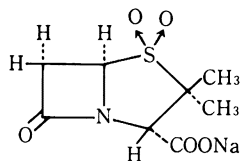
総合有効率は S₂ 群 68.3%、S₄ 群 79.5%、C₂ 群 55.3% と、S₂、S₄ 群の有効率が C₂ 群より有意に高く、また UTI 疾患病態群別には、第 1 群において S₄ 群が S₂、C₂ 群より、第 4 群と第 6 群では S₂、S₄ 群が C₂ 群よりそれぞれ有意に高い有効率であった。

細菌学的効果は S₂ 群 81.6%、S₄ 群 82.3%、C₂ 群 69.6% と、S₂、S₄ 群の細菌消失率が C₂ 群より有意に高く、この傾向はとくに β -lactamase 高生産菌において著明であり、また菌種別には *S. marcescens* の消失率が、S₂、S₄ 群において C₂ 群より有意に高かった。副作用については 3 群間に差を認めなかった。

以上の成績から、 β -lactamase inhibitor である SBT を CPZ に配合することは、複雑性尿路感染症を治療する上で意義があり、とくに β -lactamase 産生菌に対して有意義であると考えられた。

Sulbactam (SBT) は米国ファイザー社中央研究所で開発された β -lactamase inhibitor で、Fig 1 の構造式を有する。SBT 自体の抗菌力は一部の細菌を除いて弱いですが、各種細菌の産生する β -lactamase と不可逆的に結合してその活性を阻害することから、各種の β -lactam 剤を配合することにより、その抗菌力を増強することが可能と期待されている。¹⁾

Fig. 1 Chemical structure



Sodium sulbactam

一方 cefoperazone (CPZ) は我国で開発された新しい cephem 系抗生物質で、すでに臨床的にも用いられ、緑膿菌を含めた各種グラム陰性桿菌に対する強い抗菌力と、優れた体内動態から複雑性尿路感染症の治療に有用性の高い薬剤として評価されている。しかし、CPZ は cephalosporinase (CEPase) には安定であるが、ある種の penicillinase (PCase) には若干分解されることが知られている。^{2) 3)}

SBT の β -lactamase 阻害効果は一部 CEPase 型のものにも示されるが、その結合親和性の点から主として PCase 型のものに示されるので、SBT を CPZ に配合することにより CPZ の唯一の欠点である PCase による分解を補うことが出来るのではないかと考えから、SBT と CPZ の配合剤についての検討が行われ、CPZ 耐性株に対

しても SBT/CPZ 配合剤が抗菌力を示すことが報告されている。^{4) 5)}

そこで我々は、CPZ に SBT を配合することの臨床的意義を客観的に評価する目的で、複雑性尿路感染症に対する SBT/CPZ 配合剤の臨床効果を、配合剤の組成分の 1 つである CPZ 単独投与例を対照として、二重盲検法により比較検討した。

対象および検討方法

1. 対象疾患および患者条件

尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症を対象とし、患者条件としては 5 コ/hpf 以上の膿尿と 10⁴ コ/ml 以上の細菌尿を有する 16 才以上の症例とした。これらの症例は、全国 65 施設の泌尿器科に昭和 56 年 12 月から昭和 57 年 5 月までの間に入院中の症例である。

2. 供用薬剤

検討薬剤として 1 バイアル中 SBT 0.5g と CPZ 0.5g を含有する製剤と、SBT 1g と CPZ 1g を含有する製剤の 2 種類を、また対照薬剤として、1 バイアル中 CPZ 1g を含有する製剤を準備した。これらのバイアルは、外観上識別不能とし、いずれも 1 症例分 11 バイアルを外観上識別不能な白箱に収め、薬剤名を「静注用 SCC」と記載したラベルを貼付し、一連番号を付した。

薬剤の割付けはあらかじめコントローラー(田中恒男)が無作為に行い、組ごとにセットして各研究参加施設に送付したが、キーテーブルは検討期間終了までコントローラーが保管した。

薬剤の含量試験は、薬剤割付け後、コントローラーが無作為に抽出した 3 種類の薬剤、各 6 バイアルについて、

臨床検討開始前と終了後の2回、国立予防衛生試験所に依頼して行った。含量試験は高速液体クロマトグラフ法により行ったが、SBT/CPZ 配合剤の場合は SBT および CPZ を同時に定量した。

3. 投与方法

3種類の薬剤とも1回1バイアルを1日2回(朝, 夕), 生理食塩液20mlに溶解して静注した。この場合, 1日量として SBT 1g と CPZ 1g の配合剤が投与される群を S₂ 群, SBT 2g と CPZ 2g の配合剤が投与される群を S₄ 群, CPZ が単独で1日2g 投与される群を C₂ 群と呼ぶことにした。

このような投与量を設定した理由は, 複雑性尿路感染症に対する CPZ の一般的投与量が1日2g であること, これに対して SBT と CPZ の配合剤は, 配合剤としての量が CPZ と同量であれば十分であるか, あるいは配合剤に含まれる CPZ の量が同量である必要があるかを明確にすることも今回の検討のひとつの目的であったことによる。

なお, 投薬期間は UTI 薬効評価基準^{6) 7)}にしたがい5日間とした。

4. 臨床効果の判定

臨床効果の判定は, 投薬前後に検尿および尿培養を行い, UTI 薬効評価基準にしたがい総合臨床効果, 細菌学的効果などについて行った。この場合, 患者条件に違反した症例などは除外とし, また副作用のため投薬が中止された症例などは脱落例として, いずれも臨床効果の判定は行わないこととした。

自覚症状については, 症状を呈した症例についてのみ自覚症状に対する効果を検討し, 総合臨床効果とは別に集計した。

これらの除外, 脱落および臨床効果の判定は, 研究代表者(西浦常雄), コントローラー(田中恒男), 細菌学的検討担当者(小酒井望, 横田健)および16名の共同研究者(酒井茂, 原田忠, 岡田敬司, 岸洋一, 小野寺昭一, 鈴木恵三, 河田幸道, 大川光央, 堀内英輔, 守殿貞夫, 赤沢信幸, 安川明広, 藤村宣夫, 中車田誠一, 江藤耕作, 大井好忠)からなる効果判定委員会において開鍵前に行った。

UTI 薬効評価基準による臨床効果の判定とは別に, 治療担当医が独自の基準で判定した臨床効果についても検討したが, この場合は著効, 有効, やや有効, 無効の4段階に判定することとした。

5. 分離菌の同定および MIC の測定

臨床検討期間中に分離された細菌は, 順天堂大学臨床

病理学教室および同大学細菌学教室において, 開鍵前に同定, MIC の測定および β -lactamase 産生能を検討した。

MIC の測定は, 日本化学療法学会標準法⁸⁾にしたがい, 10^8 コ/ ml と 10^6 コ/ ml 接種時について, CPZ と SBT /CPZ 配合剤の MIC を測定したが, 今回の検討には原則として, 10^6 コ/ ml 菌液接種時の MIC を用いることとした。また配合剤の MIC は, CPZ の濃度ではなく, 配合剤としての濃度で示した。

β -lactamase の検出は, acidometry disk および nitrocefin disk (Chromogenic cephalosporin, glaxo 87/312) を用いて行い, 両 disk とも陽性の場合を β -lactamase 高産生株 (H) とした。グラム陰性桿菌では, そのほとんどが染色体上に CEPase 産生遺伝子を持ち, 薬剤感受性に影響を与えない程度の酵素産生量でも, nitrocefin disk に陽性になることがあるので, acidometry disk に陰性でも nitrocefin disk で陽性の場合を低産生株 (L) とし, 両 disk とも陰性の場合も検出不能という意味で低産生株群に含めた。またグラム陽性球菌については, 連鎖球菌などでは β -lactamase 産生株はまだ見出されていないが, このような非産生株もグラム陰性桿菌の場合と同様, 低産生株 (L) と同じカテゴリーに含めた。

6. 副作用の検討

副作用については除外, 脱落例を含めて検討可能なすべての症例について, 自他覚的副作用と臨床検査値におよぼす影響を検討した。副作用が発現した場合には, 薬剤との関連性を UTI 薬効評価基準にしたがい, 治療担当医が5段階に判定した。

7. 有用性

薬効と副作用などを総合して, 治療担当医が5日間投与における有用性を判定した。この場合, 一端に「非常に満足」, 他端に「非常に不満」, その中央に「どちらともいえない」と記したアナログスケール上の適切な位置に, 「×」印を記入する方法を用いた。

8. 開鍵

検討期間終了後, ケースカードを回収し, 記載事項を確認した後, 効果判定委員会において除外および脱落の判定を行い, 完全に検討条件を満たした症例について, UTI 薬効評価基準にしたがい臨床効果を判定した。

これらの各症例の成績および MIC の測定成績を調査表に記載し, これら判定に対する治療担当医の異議がないことを確認した後, コントローラー立会のもとにキーテーブルが開かれた。

9. 統計的解析

データーの解析は、まず χ^2 検定法または KRUSKAL-WALLIS の H 検定法により 3 群間の比較を行い、有意差の認められた場合には、さらに χ^2 検定法、FISHER の直接確率計算法、または MANN-WHITNEY の U 検定法により 2 群毎の比較を行った。この場合、危険率は両側危険率を採用し、危険率 5%未満を有意水準としたが、図表中には危険率 5%未満の場合には*、1%未満の場合には**印で示し、有意差の認められない場合には N.S. と示した。

結 果

1. 供用薬剤の含量

臨床検討開始前および終了後の 2 回にわたり行われた含量試験の成績は、表示力価に対して SBT 101.1~107.8%、また CPZ 102.0~105.8%の範囲であり、いずれも抗生物質注射剤の含量規格の 90~120%の範囲内であり問題ないと考えられた。

2. 検討症例数

薬剤の投与が行われた症例は Table 1 に示すように総計 540 例であるが、このうち除外の 117 例、脱落の 6 例を除く S₂ 群の 139 例、S₄ 群の 146 例、C₂ 群の 132 例について背景因子の検討、臨床効果および有用性の判定がな

された。

除外および脱落の理由は Table 2 に示したように、除外理由としては菌陰性を含めて菌数が規定の 10⁴ コ/ml に達しなかった症例が 68 例と最も多く、また脱落の 6 例はいずれも副作用のため投薬を中止した症例であったが、除外および脱落率に関して 3 群間に差は認められなかった。

3. 背景因子

各種の背景因子を検討した成績を一括して Fig.2 に示したが、いずれの項目に関しても 3 群間に差は認められなかった。原因菌分布も Table 3 のように 3 群間に差を認めず、いずれの群でも *S. faecalis*, *E. coli*, *S. marcescens*, indole (+) *Proteus*, *P. aeruginosa* などが多く分離されていた。

さらに、原因菌に対する CPZ と SBT/CPZ 配合剤の MIC は、S₂ 群から分離された 223 株中の 204 株、S₄ 群の 249 株中の 206 株、C₂ 群の 214 株中の 194 株の計 604 株について測定されたが、Fig.3 のようにいずれも 3 群間の分布に差を認めなかった。また MIC 測定菌株については、同時に β -lactamase 活性をも測定したが、 β -lactamase 高産生株は S₂ 群に 84 株 (41.2%)、S₄ 群に

Table 1 Patients studied

Patients		S ₂	S ₄	C ₂	X ² -test
No. of patients		176	180	184	N.S.
No. of patients excluded		36	33	48	
No. of drop out patients		1	1	4	
No. of patients evaluated for clinical efficacy		139	146	132	
No. of patients evaluated for usefulness		139	146	132	N.S.
No. of patients evaluated for side effect		176	180	184	N.S.

Table 2 Reason for exclusion and drop out

Reason		S ₂	S ₄	C ₂	X ² -test
Exclusion	Disease out of the object	0	1	1	N.S.
	Pyuria less than 5 cells/HPF	2	3	5	
	Bacteriuria less than 10 ⁴ cells/ml	8	9	10	
	Negative urine culture	16	8	17	
	Infection due to <i>Candida</i> or YLO	4	9	12	
	Violation of protocol	6	3	3	
	Subtotal	36	33	48	—
Drop out	Discontinued due to side effect	1	1	4	—
	Subtotal	1	1	4	—
Total		37	34	52	

82株 (39.8%), C₂ 群に79株 (40.7%) あり, その頻度に関して 3 群間に差を認めなかった ($\chi^2=0.0829$, $p=0.9594$)。

以上の結果から 3 群は均質な集団であり, 比較検討は十分可能と考えられた。

4. 分離菌に対する MIC

薬剤投与群に関係なく, 投薬前の尿中より分離され MIC が測定された細菌604株に対する CPZ と SBT/CPZ 配合剤の MIC を比較すると, 配合剤の MIC が有意に感性側に偏っていたが, その差は平均0.6 管であった。これを菌種別に比較した場合, *Serratia* に対して配合剤の MIC が, CPZ より平均1 管優れている点特徴的で

あった。

また, β -lactamase 産生能と MIC との関係は, Fig 4 のように β -lactamase 低産生菌に対しては両剤の MIC に差が認められないが, β -lactamase 高産生菌に対しては SBT/CPZ 配合剤の MIC が CPZ のそれより 1 管優れていた。しかし両剤とも高産生菌に対する MIC は, 低産生菌に対するより明らかに劣っていた。

β -lactamase 産生能と菌種との関係をみると, β -lactamase 高産生株は 604 株中 245 株 (40.6%) であったが, グラム陽性球菌では10%の頻度であるのに対し, グラム陰性桿菌では49%と高頻度であり, とくに *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* などにおいて高頻度に認め

Fig. 2 Background characteristics

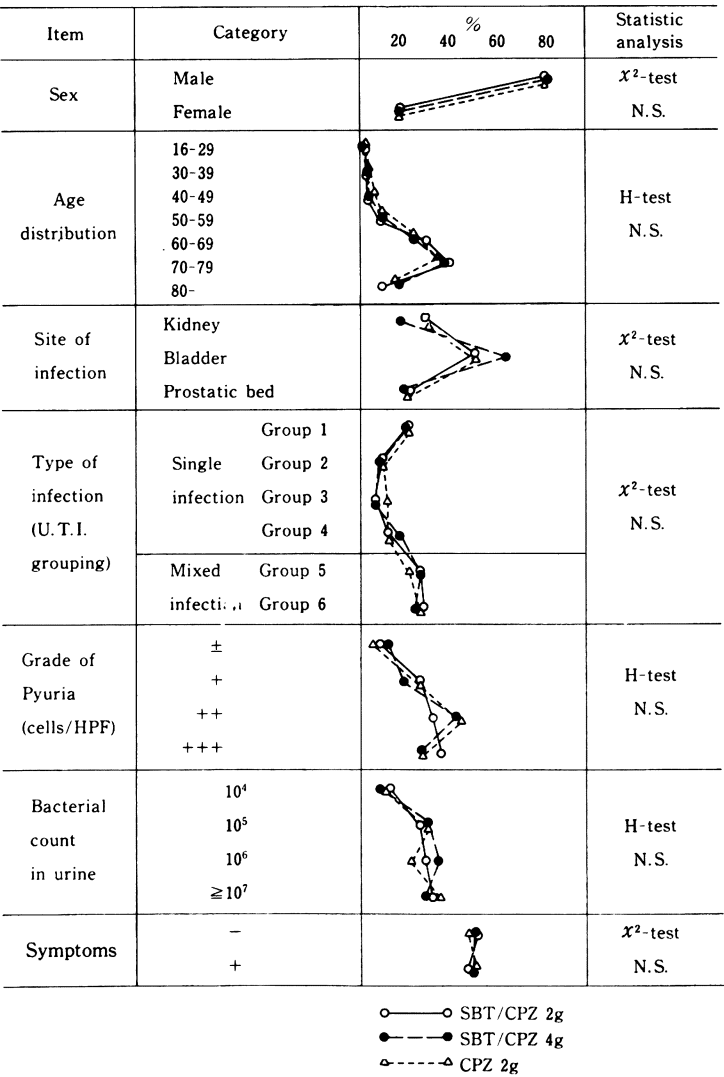


Table 3 Organisms isolated from urine

	Isolates	S ₂	S ₄	C ₂	X ² -test
GPB	<i>S. aureus</i>	8	5	3	N.S.
	<i>S. epidermidis</i>	4	9	7	N.S.
	<i>S. faecalis</i>	30	45	38	N.S.
	Other GPB	3	3	4	N.S.
	Subtotal	45	62	52	N.S.
GNR	<i>E. coli</i>	22	26	21	N.S.
	<i>Citrobacter</i>	6	7	8	N.S.
	<i>K. pneumoniae</i>	14	7	6	N.S.
	<i>Klebsiella</i> sp.	5	5	3	N.S.
	<i>Enterobacter</i>	16	19	9	N.S.
	<i>S. marcescens</i>	33	37	39	N.S.
	<i>Serratia</i> sp.	1	1	4	N.S.
	<i>P. mirabilis</i>	5	5	6	N.S.
	Indole (+) <i>Proteus</i>	20	24	14	N.S.
	<i>P. aeruginosa</i>	29	24	27	N.S.
	<i>Pseudomonas</i> sp.	10	15	9	N.S.
	<i>Acinetobacter</i>	8	6	7	N.S.
	<i>Alcaligenes</i>	4	2	4	N.S.
	<i>Flavobacterium</i>	3	4	3	N.S.
	Other GNR	2	3	2	N.S.
	Subtotal	178	185	162	N.S.
Anaerobe	<i>B. fragilis</i>	0	1	0	N.S.
	<i>Peptococcus</i>	0	1	0	N.S.
	Subtotal	0	2	0	N.S.
	Total	223	249	214	—

Fig. 3 Sensitivity distribution of isolates (10⁶ cells/ml)

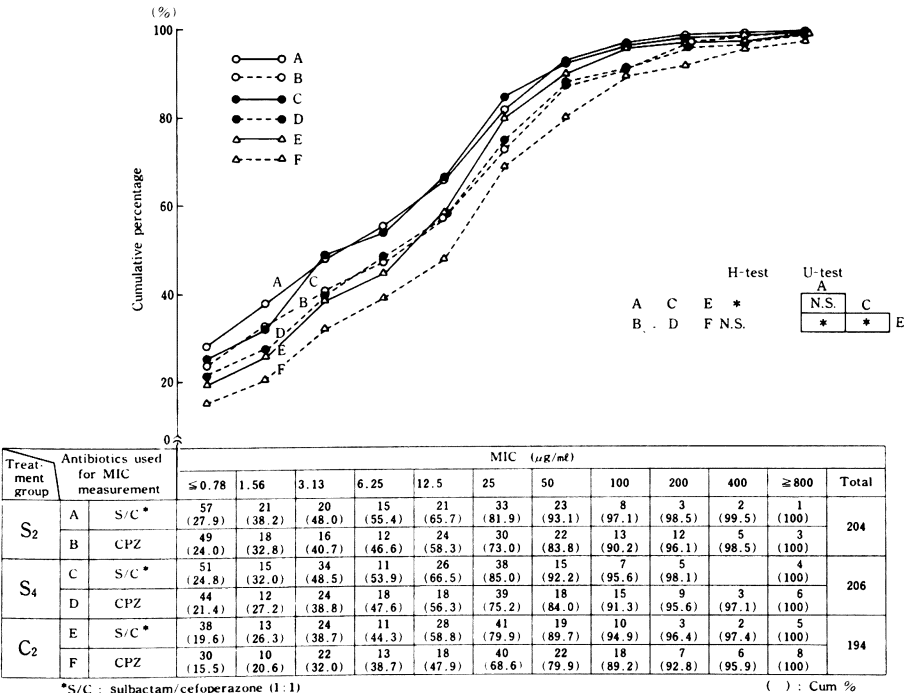
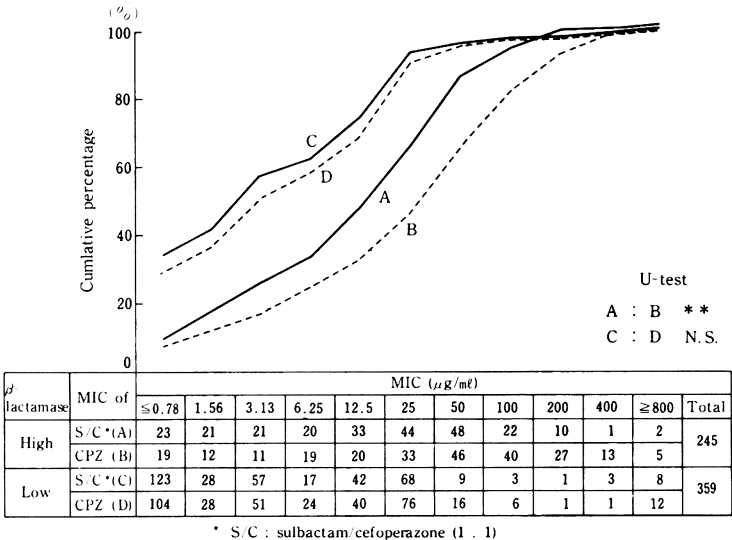


Fig. 4 β -lactamase producing ability and MIC
(10^6 cells/ml)



られた。

5. 臨床効果

i) 総合臨床効果

UTI 薬効評価基準により判定した総合臨床効果は、Table 4 のように著効と有効を加えた総合有効率はS₂群で68.3%、S₄群で79.5%、C₂群で55.3%であり、S₂群およびS₄群における効果がC₂群より有意に高かった。これをUTI疾患病態群毎に比較した場合には、第1群、第4群、第6群において有意差が認められたが、第1群ではS₄群の効果がS₂群より高く、第4群と第6群ではS₂群およびS₄群の効果がC₂群に比し高かった。

総合臨床効果判定の指標とした膿尿に対する効果と細菌尿に対する効果との関係はTable 5に示したが、膿尿効果ではS₄群がC₂群より有意に高く、また細菌尿効果はS₄群が最も高く、次いでS₂群、C₂群の順であり、この間にいずれも有意差が認められた。

ii) 治療担当医が判定した臨床効果

治療担当医が独自の基準で判定した臨床効果も、Table 6のように有効以上はS₂群で64.0%、S₄群で72.6%、C₂群で48.5%であり、S₂群およびS₄群における効果がC₂群より有意に優れていた。

iii) 症状に対する効果

症状を呈した症例における個々の症状に対する効果は、Table 7のようにいずれの症状に対しても3群間に差を認めなかった。

iv) 細菌学的効果

細菌学的効果は、Fig.5 のようにS₂群から分離された

223株中の182株(81.6%)、S₄群249株中の205株(82.3%)、C₂群214株中の149株(69.6%)が消失し、S₂群およびS₄群における細菌学的効果がC₂群に比し有意に高かった。これを菌種別にみると、S₂群およびS₄群におけるS. marcescensの消失率がC₂群に比し有意に高かった。またCitrobacterも各群の株数は少ないが、S₂群およびS₄群における消失率がC₂群のそれより有意に高かった。

β -lactamase 産生能と細菌学的効果との関係では、Fig.6 のように β -lactamase 高産生菌に対しては、S₂群およびS₄群の効果がC₂群より有意に高いが、 β -lactamase 低産生菌に対する効果は3群間で差を認めなかった。さらにS₂群とS₄群では、高産生菌に対する効果と低産生菌に対する効果の間に差を認めないが、C₂群では高産生菌に対する効果が低産生菌に対するより有意に低かった。

これを菌種別に検討すると、 β -lactamase 高産生菌の中ではE. coliとS. marcescens、低産生菌の中ではS. marcescensに対するS₂群とS₄群の効果が、C₂群より有意に高かったが、S. marcescensに対しては β -lactamase 産生能に関係なく、ともに配合剤の効果が高い点が注目された。

MIC と細菌学的効果との関係はTable 8に示したが、S₂群では配合剤のMICが25 μ g/ml 以下で効果が高く、167株中145株(86.8%)が消失しているが、MIC $\geq$ 50 μ g/ml では37株中22株(59.5%)と消失率は有意に低下している($\chi^2=13.4909$, $p<0.0001$)。S₄群では配合

Table 5 Relation between effect on pyuria and bacteriuria

Pyuria Treatment group Bacteriuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria (%)	H-test
Eliminated	S ₂	31	15	34	80 (57.6)	Effect on pyuria *
	S ₄	40	16	40	96 (65.8)	
	C ₂	16	15	30	61 (46.2)	
Decreased	S ₂	4	0	4	8 (5.8)	
	S ₄	3	3	9	15 (10.3)	
	C ₂	1	2	5	8 (6.1)	
Replaced	S ₂	5	2	14	21 (15.1)	Effect on bacteriuria **
	S ₄	3	2	7	12 (8.2)	
	C ₂	2	2	9	13 (9.8)	
Unchanged	S ₂	5	2	23	30 (21.6)	
	S ₄	2	3	18	23 (15.8)	
	C ₂	6	6	38	50 (37.9)	
Effect on pyuria (%)	S ₂	45 (32.4)	19 (13.7)	75 (54.0)	139	Case total
	S ₄	48 (32.9)	24 (16.4)	74 (50.7)	146	
	C ₂	25 (18.9)	25 (18.9)	82 (62.1)	132	

U-test	S ₂		C ₂	S ₂		C ₂
	N.S.	S ₄		*	S ₄	
	N.S.	*		*	**	
	Effect on pyuria			Effect on bacteriuria		

Table 6 Clinical assesment by physicians

Treatment group	Excellent (%)	Moderate (Cum %)	Fair	Poor	Total	H-test
S ₂	33 (23.7)	56 (64.0)	25	25	139	**
S ₄	44 (30.1)	62 (72.6)	25	15	146	
C ₂	21 (15.9)	43 (48.5)	31	37	132	

	S ₂		
U-test	N.S.	S ₄	C ₂
	**	**	

れたすべての症例について検討可能であった。その頻度は、Table 11 のように S₂ 群で 4 例 (2.3%)、5 件、S₄ 群で 3 例 (1.7%)、4 件、C₂ 群で 5 例 (2.7%)、5 件であり、その発現頻度に関して 3 群間に差を認めなかった。このうち投薬を中止した症例は、S₂ 群に 3 例、S₄ 群に 1 例、C₂ 群に 3 例あったが、その頻度に関しても差を認めなかった。

薬剤の投与と関係があると思われた臨床検査値の異常は、Table 12 のように S₂ 群に 10 例 (5.8%)、18 件、

S₄ 群に 13 例 (7.4%)、25 件、C₂ 群に 10 例 (5.6%)、17 件認められたが、その頻度に関して 3 群間に有意差を認めず、またその内訳は Table 13 に示したように、いずれの群においても GOT、GPT の異常がやや多く見られた。これらの異常は大部分が軽度の変動であり、その後の経過を追求し得た症例では、ほとんど一過性の変動と考えられた。

6. 有用性

5 日間の投薬における薬効と副作用などから治療担当

Table 7 Effect on subjective symptoms

Symptoms	Treatment group	Resolved (%)	Improved (Cum %)	Persisted	Total	H-test
Fever	S ₂	23 (67.7)	3 (76.5)	8	34	N.S.
	S ₄	24 (80.8)	1 (83.3)	5	30	
	C ₂	25 (73.5)	6 (91.2)	3	34	
Urinary frequency	S ₂	9 (25.0)	6 (41.7)	21	36	N.S.
	S ₄	12 (27.3)	9 (47.7)	23	44	
	C ₂	10 (23.3)	6 (37.2)	27	43	
Discomfort on urination	S ₂	12 (63.2)	3 (79.0)	4	19	N.S.
	S ₄	20 (69.0)	2 (75.9)	7	29	
	C ₂	12 (50.0)	1 (54.2)	11	24	
Sense of residual urine	S ₂	0	0	0	0	N.S.
	S ₄	3 (75.0)	0 (75.0)	1	4	
	C ₂	1 (100.0)	0 (100.0)	0	1	
Lower abdominal pain or lumbar pain	S ₂	0	0	1	1	N.S.
	S ₄	2 (100.0)	0 (100.0)	0	2	
	C ₂	1 (50.0)	1 (100.0)	0	2	

Table 8 Relation between bacteriological response and MIC

Treatment group	MIC drug	≤0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	≥800	not done	Total
S ₂	S/C*	54/57 (94.7)	20/21 (95.2)	14/20 (70.0)	12/15 (80.0)	17/21 (81.0)	28/33 (84.8)	13/23 (56.5)	5/8 (62.5)	3/3 (100)	1/2 (50.0)	0/1 (0)	15/19 (78.9)	182/223 (81.6)
	CPZ	46/49 (93.9)	18/18 (100)	12/16 (75.0)	10/12 (83.3)	21/24 (87.5)	22/30 (73.3)	19/22 (86.4)	6/13 (46.2)	8/12 (66.7)	4/5 (80.0)	1/3 (33.3)	15/19 (78.9)	
S ₄	S/C*	51/51 (100)	13/15 (86.7)	24/34 (85.3)	8/11 (72.7)	19/26 (73.1)	26/38 (68.4)	11/15 (73.3)	4/7 (57.1)	4/5 (80.0)	0	4/4 (100)	36/43 (83.7)	205/249 (82.3)
	CPZ	44/44 (100)	12/12 (100)	19/24 (79.2)	16/18 (88.9)	15/18 (83.3)	26/39 (66.7)	13/18 (72.2)	9/15 (60.0)	7/9 (77.8)	2/3 (66.7)	6/6 (100)	36/43 (83.7)	
C ₂	S/C*	34/38 (89.5)	12/13 (92.3)	16/24 (66.7)	9/11 (81.8)	15/28 (53.6)	26/41 (63.4)	7/19 (36.8)	4/10 (40.0)	2/3 (66.7)	1/2 (50.0)	4/5 (80.0)	19/20 (95.0)	149/214 (69.6)
	CPZ	29/30 (96.7)	7/10 (70.0)	17/22 (77.3)	9/13 (69.2)	14/18 (77.8)	26/40 (65.0)	13/22 (59.1)	2/18 (11.1)	3/7 (42.9)	4/6 (66.7)	6/8 (75.0)	19/20 (95.0)	

* S/C : sulbactam/cefoperazone (1 : 1)

Table 9 MIC of CPZ and bacteriological response

MIC		MIC ≤ 50 µg/ml		MIC ≥ 100 µg/ml		X ² -test										
		No. of strains	Eradicated (%)	No. of strains	Eradicated (%)											
Treatment group	S ₂	171	148 (86.6)	33	19 (57.6)	**										
	S ₄	173	145 (83.8)	33	24 (72.7)	N.S.										
	C ₂	155	115 (74.2)	39	15 (38.5)	**										
X ² -test	three group	*		*												
	two group	<table><tr><td>S₂</td><td></td></tr><tr><td>N.S.</td><td>S₄</td></tr><tr><td>**</td><td>**</td></tr></table> C ₂		S ₂			N.S.	S ₄	**	**	<table><tr><td>S₂</td><td></td></tr><tr><td>N.S.</td><td>S₄</td></tr><tr><td>N.S.</td><td>**</td></tr></table> C ₂		S ₂		N.S.	S ₄
S ₂																
N.S.	S ₄															
**	**															
S ₂																
N.S.	S ₄															
N.S.	**															

Fig. 5 Bacteriological response

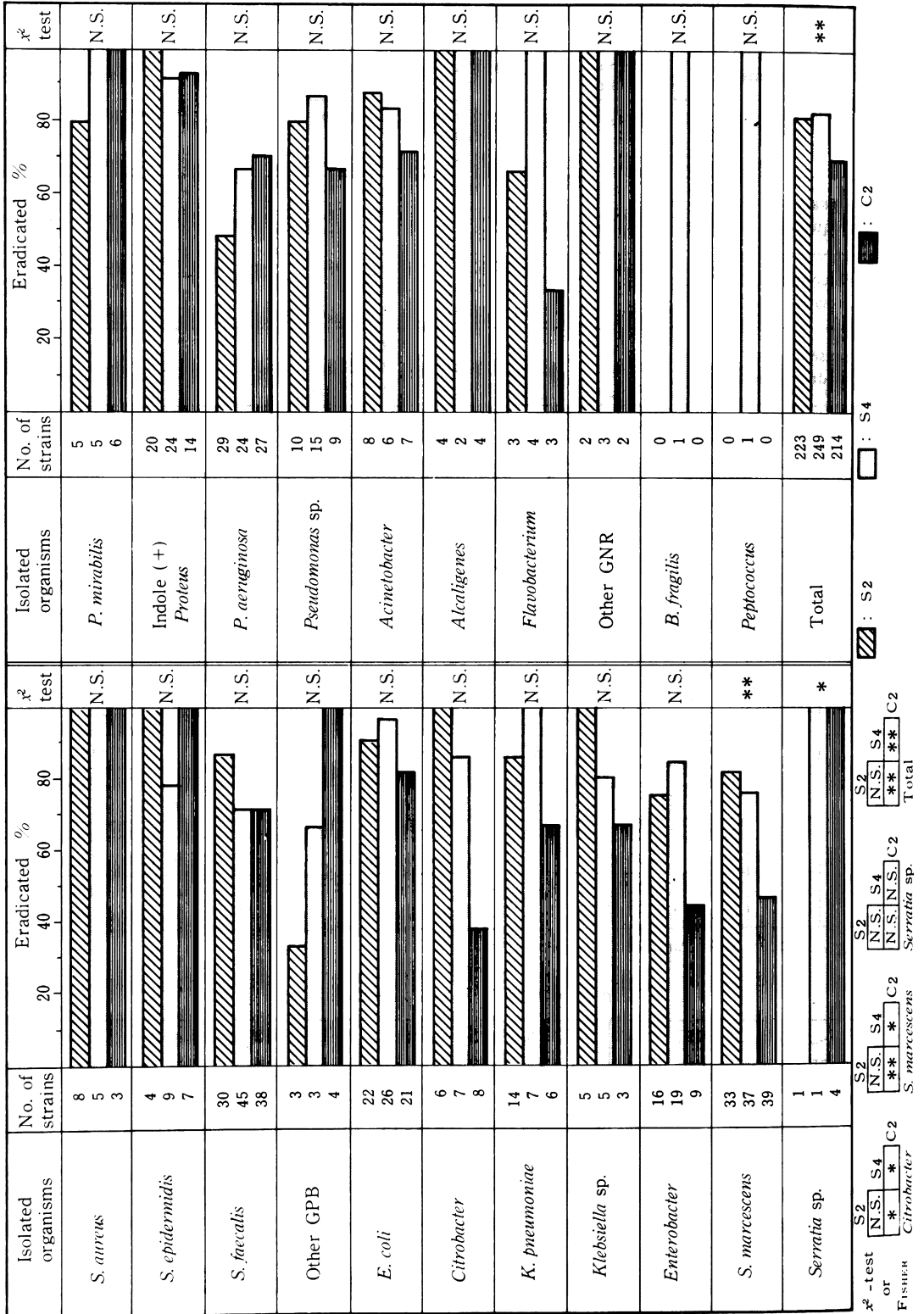


Fig. 6 Bacteriological response of β -lactamase high producing and low producing organisms

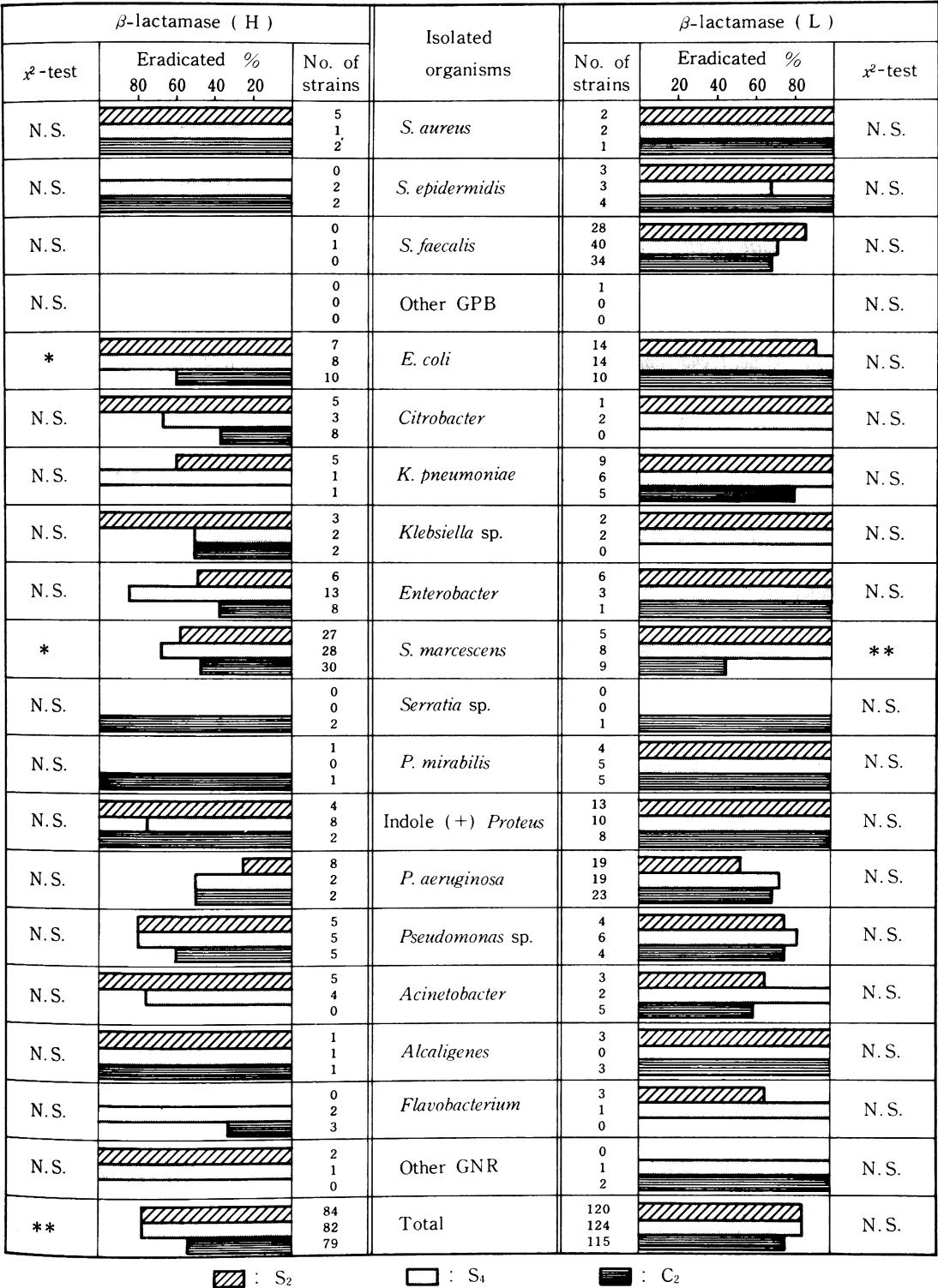


Table 10 Strains appearing after treatment

Isolated organisms		S ₂	S ₄	C ₂	X ² -test
GPB	<i>S. aureus</i>	0	1 (0.7)	1 (0.8)	N.S.
	<i>S. epidermidis</i>	2 (1.4)	3 (2.1)	6 (4.5)	
	<i>S. faecalis</i>	7 (5.0)	2 (1.4)	5 (3.8)	
	Other GPB	1 (0.7)	1 (0.7)	0	
	Total	10 (7.2)	7 (4.8)	12 (9.1)	
GNR	<i>E. coli</i>	0	0	1 (0.8)	N.S.
	<i>Citrobacter</i>	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.8)	
	<i>Klebsiella</i>	0	1 (0.7)	2 (1.5)	
	<i>Enterobacter</i>	0	2 (1.4)	1 (0.8)	
	<i>Serratia</i>	3 (2.2)	1 (0.7)	6 (4.5)	
	<i>P. mirabilis</i>	0	0	1 (0.8)	
	Indole (+) <i>Proteus</i>	0	2 (1.4)	1 (0.8)	
	<i>P. aeruginosa</i>	6 (4.3)	4 (2.7)	4 (3.0)	
	Other <i>Pseudomonas</i>	12 (8.6)	5 (3.4)	6 (4.5)	
	<i>Acinetobacter</i>	0	1 (0.7)	3 (2.3)	
	<i>Alcaligenes</i>	1 (0.7)	0	0	
	<i>Flavobacterium</i>	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.5)	
	Other GNR	0	0	1 (0.8)	
	Total	26 (18.7)	19 (13.0)	29 (22.0)	
Fungi		16 (11.5)	24 (16.4)	9 (6.8)	**
Grand Total		52	50	50	
No. of patients with strains appearing after treatment		38/139 (27.3)	42/146 (28.8)	38/132 (28.8)	N.S.
No. of patients evaluated					

X ² -test	S ₂		() : %	
	N.S.	S ₄		
	N.S.	**	C ₂	
Fungi				

医が判定した有用性は、Fig.7 のように60点以上はS₂群が75.5%、S₄群が81.5%、C₂群は62.9%であり、S₄群に対して最も高い評価が与えられ、ついでS₂群、C₂群の順であったが、この間にそれぞれ有意差が認められた。

考 察

1. MIC について

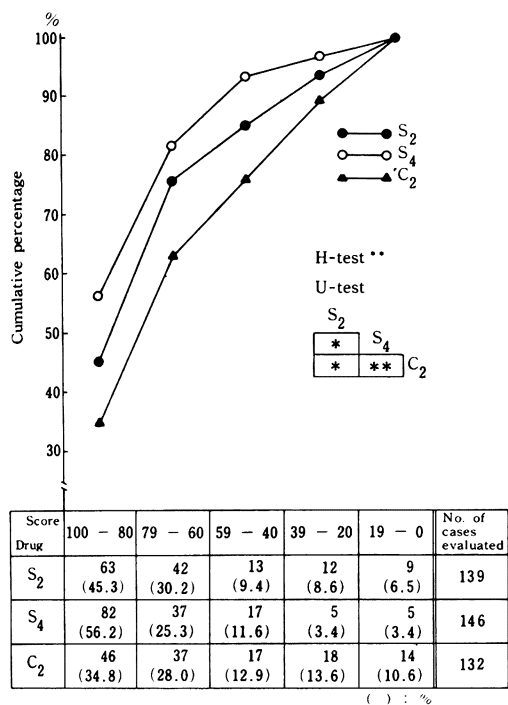
今回の検討に際しては、配合剤のMICはCPZの濃度ではなく、配合剤としての濃度で示したが、分離された尿路感染菌604株に対するSBT/CPZ配合剤のMICは、CPZのそれより平均0.6管優れていた。これをβ-lactamase産生能との関係でみた場合、低産生菌に対する両剤のMICには差を認めないが、高産生菌245株に対しては配合剤のMICがCPZのそれより平均1管優れており (Fig.4)、MICの点からはCPZにSBTを配

合したことの意義が認められたと言えよう。

しかし、高産生菌に対する配合剤のMICは、低産生菌に対するよりはなお劣っており、SBTがすべてのtypeのβ-lactamaseに対して十分な阻害効果を持つものではないことも示されたと言える。

SBTの配合によりCPZの抗菌力が増強されたとしても、臨床的に十分効果が期待し得る範囲、または臨床効果が期待できない範囲内でのMICの変動であれば臨床的にはあまり意味がない。そこで、かりに尿路感染症に対して臨床効果を期待し得るMICの上限を50μg/mlと考えると、CPZのMICが100μg/ml以上で臨床効果を期待し難い株は、β-lactamase高産生菌245株中85株 (34.7%) あるが、このうちの50株 (58.8%) はSBTの配合によりMICが50μg/ml以下となっており、配合剤のMICが100μg/ml以上の株は高産生株中35株

Fig. 7 Usefulness



(14.3%)と、CPZ 単独の場合に比し有意に頻度が低下しており ($\chi^2=26.4975$, $P<0.0001$), SBT 配合の効果は臨牀的にも期待し得るであろうと考えられた。

2. 臨床効果について

総合臨床効果を全体としてみた場合、S₂ および S₄ 群における効果は C₂ 群より有意に高かったが、今回の C₂ 群の成績は、先に報告された carbenicillin との比較試験⁹⁾における CPZ 1日 2g 投与の複雑性尿路感染症に対する効果とほぼ同等であり、また患者背景因子も似通っていることから、けっして低いものではなく、やはり S₂, S₄ 群の効果が優れていると判断してよいものと思われる。

これを疾患病態群毎に比較した場合、第1群においては S₄ 群の効果が S₂, C₂ 群より有意に高く、また第4群と第6群では S₂, S₄ 群の効果が C₂ 群より有意に高い成績であった。第4群と第6群に関しては SBT を配合したことの効果によると考えられる。第1群において、S₂ 群の成績が S₄ 群より低かった理由は、この群では *P. aeruginosa* の分離率が他の疾患病態群に比し高率であること、またこの *P. aeruginosa* に対しては SBT 配合の効果は望めず、CPZ 自体の抗菌力が効果を左右するが、S₂ 群においては CPZ の投与量が1日 1g であるため、そ

の絶対量が不足したことが原因と考えられる。

各薬剤投与群内で疾患病態群別効果を比較すると、S₂ 群では第1群に対して58.6%と最も低く、ついで第5群が61.1%とカテーテル留置例に対する効果が若干低くなっているが、S₄ 群では最も効果の低い第5群に対しても71.8%の有効率を示し、疾患病態に関係なく、いずれも高い効果を示している。

これに対し C₂ 群では、最も効果の低い第5群で44.8%、第2、第6群で50%であり、最も高い第3群でも73.3%であった。これらのことから SBT/CPZ 配合剤の複雑性尿路感染症に対する1日投与量としては、1日 2g 投与でも CPZ の1日 2g 単独投与よりは優れており、通常投与量として妥当と考えられるが、カテーテル留置症例などの難治例等に対してはなお十分とは言えず、1日 4g まで増量して投与することが適当と考えられた。

細菌学的効果でも、S₂, S₄ 群が C₂ 群より有意に高かったが、これを β -lactamase 高産生菌と低産生菌とに分けて検討した場合、低産生菌に対する細菌学的効果は3群間に差を認めなかったのに対し、高産生菌に対しては、S₂, S₄ 群の効果が C₂ 群に比し有意に高く、SBT 配合の効果が臨牀的にも示されたと言うことができよう。

また菌種別には、*Citrobacter*, *S. marcescens* に対する S₂ または S₄ 群の効果が C₂ 群より高かったが、これらの菌種では、 β -lactamase 高産生菌の頻度が高いことがひとつの理由と考えられる。しかし *S. marcescens* では、高産生菌、低産生菌のいずれにおいても配合剤の効果が優れており、低産生菌に対しても配合剤の効果が優れていた理由は明確ではない。しかし、 β -lactamase 低産生の *S. marcescens* に対する CPZ と SBT/CPZ 配合剤の MIC には、全く差が認められないことから、SBT 自体に *S. marcescens* に対する抗菌作用があったとは考え難い。そこで個々の菌株について MIC を検討すると、配合剤投与の S₂, S₄ 群の13株に対する CPZ および配合剤の MIC はいずれもすべて 12.5 μ g/ml 以下で、これらの全株が消失しているのに対し、C₂ 群の9株に対する CPZ の MIC は4株が 25 μ g/ml 以上であり、このうち3株までが存続していることより、おそらくこの MIC の偏りが原因と考えられる。

投与後出現微生物を認めた症例の頻度は3群間に差を認めず、いずれも複雑性尿路感染症における一般的出現頻度の範囲内であると考えられた。しかし出現菌の内訳では配合剤投与群、とくに S₄ 群においては一般細菌の頻度は低くなっているが、真菌類の頻度が高い点が注目された。最近の新しい広域かつ強力な抗生物質によって複雑

Table 11 Side effects

(): %

Symptom		No. of side effect				Relation to the drug				
		Severity			Total	Definite	Probable	Possible	Not probably	Not definitely
		+++	++	+						
S ₂	Nausea			1	1 (0.6)			1		
	Vomitting	1			1 (0.6)	1				
	Facial flushing	1			1 (0.6)		1			
	Feeling of warmth	1			1 (0.6)		1			
	Saliva secretion excess			1	1 (0.6)			1		
	No. of patients evaluated (176 cases)	3		2	5	1	2	2		
						5				
		4 (2.3)				4 (2.3)			0	
S ₄	Nausea		1		1 (0.6)	1				
	Abdominal discomfort			1	1 (0.6)		1			
	Numbness of left face		1		1 (0.6)	1				
	Chest discomfort	1			1 (0.6)	1				
	No. of patients evaluated (180 cases)	1	2	1	4	3	1			
						4				
		3 (1.7)				3 (1.7)			0	
C ₂	Diarrhea	1	1		2 (1.1)		1	1		
	Headache		1		1 (0.5)		1			
	Rash	1			1 (0.5)	1				
	Shock-like symptom	1			1 (0.5)		1			
	No. of patients evaluated (184 cases)	3	2		5	1	3	1		
						5				
		5 (2.7)				5 (2.7)			0	

Statistical analysis on incidence of side effect among 3 groups : N.S. (X^2 -test)

Table 12 Changes in laboratory test

(): %

Item	Treatment group	No. of patients evaluated	Physician's evaluation								
			Aggravated (due to drug)							Un- changed	Im- proved
			Defi- nite	Prob- able	Possi- ble	Sub total	Not probably	Not de- finitely	Sub total		
RBC	S ₂	173					3	4	7 (4.0)	163	3
	S ₄	176			1	1 (0.6)	1	7	8 (4.5)	162	5
	C ₂	176					3	4	7 (4.0)	164	5
Hb	S ₂	173					3	4	7 (4.0)	161	5
	S ₄	176			1	1 (0.6)	1	6	7 (4.0)	163	5
	C ₂	177					3	4	7 (4.0)	163	7
Ht	S ₂	173					3	4	7 (4.0)	162	4
	S ₄	176			1	1 (0.6)	1	7	8 (4.5)	163	4
	C ₂	177					2	4	6 (3.4)	164	7
WBC	S ₂	172					1		1 (0.6)	146	25
	S ₄	176						1	1 (0.6)	156	19
	C ₂	176					2	1	3 (1.7)	159	14
Eosino- phile	S ₂	76			1	1 (1.3)	1	1	2 (2.6)	72	1
	S ₄	72			3	3 (4.2)	1		1 (1.4)	64	4
	C ₂	77			1	1 (1.3)				74	2
Platelet	S ₂	143								142	1
	S ₄	139					2		2 (1.4)	133	4
	C ₂	147						1	1 (0.7)	145	1
S-GOT	S ₂	167		3	1	4 (2.4)	2	2	4 (2.4)	158	1
	S ₄	171	1	1	4	6 (3.5)	1	1	2 (1.2)	155	8
	C ₂	174		1	4	5 (2.9)	3	1	4 (2.3)	156	9
S-GPT	S ₂	167		2	2	4 (2.4)	2	2	4 (2.4)	157	2
	S ₄	171	1	2	2	5 (2.9)	1	1	2 (1.2)	156	8
	C ₂	174		1	1	2 (1.1)	2	1	3 (1.7)	166	3
γ-GTP	S ₂	98		1	3	4 (4.1)	1	2	3 (3.1)	90	1
	S ₄	108	1			1 (0.9)	1	1	2 (1.9)	104	1
	C ₂	106		1	1	2 (1.9)				101	3
Al-p	S ₂	162		1	1	2 (1.2)	3	3	6 (3.7)	151	3
	S ₄	165		2	3	5 (3.0)	1	1	2 (1.2)	156	2
	C ₂	170		1	2	3 (1.8)	1	1	2 (1.2)	165	0
BUN	S ₂	170			2	2 (1.2)		2	2 (1.2)	155	11
	S ₄	171		1		1 (0.6)	2	2	4 (2.3)	159	7
	C ₂	175			2	2 (1.1)	1	1	2 (1.1)	164	7
S-Cr	S ₂	169			1	1 (0.6)		2	2 (1.2)	165	1
	S ₄	172		1		1 (0.6)				168	3
	C ₂	174			2	2 (1.1)	1	1	2 (1.1)	166	4
No. of patients with aggravated laboratory test		S ₂	10/173 (5.8)				18/173 (10.4)				
		S ₄	13/176 (7.4)				17/176 (9.7)				
		C ₂	10/177 (5.6)				16/177 (9.0)				
X ² -test			N.S.				N.S.				

Table 13 Cases with aggravation in laboratory test

Drug	No.	Age	Sex	Items and changes of abnormal values
S ₂	221	65	M	GOT (31→58), GPT (24→68), r-GTP (63→143)
	246	54	M	GPT (21→43→25 ^a)
	363	81	M	Al-p (272→726), r-GTP (103→221)
	433	65	M	GOT (20→91), GPT (25→201), Al-p (105→199), r-GTP (76→234)
	441	74	M	r-GTP (23→52→30 ^a)
	495	82	M	GOT (37→51)
	505	55	F	GOT (46→77), GPT (38→48)
	586	87	M	BUN (18.1→31.5), S-Cr (1.9→2.2)
	753	79	M	BUN (19→26)
	881	77	M	Eosino (122(1%)→897(13%))
S ₄	95	60	M	GOT (30→64→28 ^a), GPT (40→131→59 ^a), Al-p (220→497→399 ^a)
	131	74	M	Eosino (546(6.5%)→790(10%))
	136	38	M	Al-p (8→20)
	163	91	M	GOT (9→23)
	164	80	M	Eosino (180(3%)→560(8%))
	182	80	M	BUN (20→54), S-Cr (1.0→3.3)
	251	63	M	GOT (17→26→14 ^a), GPT (22→115→9 ^a), Al-p (173→316→107 ^a)
	362	70	F	GOT(93→162→34 ^a), GPT(76→136→36 ^a), Al-p(228→318→305 ^a), r-GTP(69→123→141 ^a)
	485	71	M	GOT (26→77), GPT (30→65), Al-p (10.7→14.1)
	501	71	M	GOT (38→48)
	602	80	M	RBC (405→378), Hb(14.5→13.0), Ht(40.2→37.6)
	712	44	M	GPT (30→63→101 ^a)
	883	53	M	Eosino (310(5%)→1150(23%))
C ₂	122	67	M	GOT (35→54→31 ^a), GPT (34→62→26 ^a)
	316	72	M	GOT (67→86)
	356	75	M	GOT (11→91→23 ^a)
	361	49	F	GOT (47→118), GPT (51→109), Al-p (377→488), r-GTP (106→145)
	472	56	M	GOT (468→687→199 ^a), Al-p (13.4→14.4→13.4 ^a)
	494	78	M	S-Cr (1.1→1.6→1.1 ^a)
	565	71	M	Eosino (465(3%)→902(11%))
	594	77	M	BUN (37.1→40.5→29.5 ^a), S-Cr (3.1→4.0→2.9 ^a)
	771	81	M	Al-p (9.3→12.4→8.8 ^a), r-GTP (68→169→72 ^a)
	886	65	M	BUN (17.9→20.2)

a : Follow up

性尿路感染症を治療した場合、投与後出現微生物としての真菌類の出現頻度が高いことはすでに指摘したところであり¹⁰⁾、また尿路における真菌の定常性は一般に低く、したがってその病原的意義も明確ではないが、今後やはり注意を要する問題であろう。

3. 副作用について

今回の検討における S₂ および S₄ 群の副作用は、頻度に関しては C₂ 群と差を認めず、また一般臨床試験の全国集計で得られた910例中副作用発現42例(4.6%)¹¹⁾より若干低率であった。これは全国集計成績では、下痢、軟便が42例中27例と比較的多く報告されたのに対し、今回の検討では C₂ 群に下痢を1例認めたのみで、S₂、S₄ 群には1例も認められなかったことが影響したものと考え

られる。

また、臨床検査値の異常を呈した症例の頻度についても3群間に差を認めず、GOT、GPT値の上昇を中心とした一過性、軽度の変動であり、CPZ単独投与群と比べてくに異質の副作用も認められないことから、SBT配合による副作用の増強はないものと考えられた。

謝 辞

本研究に参加された臨床施設および担当医を以下に示し、深甚なる謝意を表します。

本研究に参加された臨床施設および担当医

札幌医科大学泌尿器科 (熊本悦明, 酒井茂)
 秋田大学医学部泌尿器科 (土田正義, 原田忠, 能登宏光)
 仙北組合総合病院泌尿器科 (大矢晃)
 東京大学医学部泌尿器科 (新島端夫, 岸洋一, 押正也)
 三井記念病院泌尿器科 (西村洋司, 小林克己)
 埼玉中央病院泌尿器科 (石井泰憲)
 武蔵野赤十字病院泌尿器科 (仁 藤博)
 亀田総合病院泌尿器科 (塚田修)
 東京都養育院附属病院泌尿器科 (中内浩二)
 東京慈恵会医科大学泌尿器科 (町田豊平, 小野寺昭一, 岸本幸一)
 国立大蔵病院泌尿器科 (斉藤賢一)
 東海大学医学部泌尿器科 (大越正秋, 河村信夫, 岡田敬司)
 立川共済病院泌尿器科 (長久保一朗, 玉井秀亀)
 金沢大学医学部泌尿器科 (久住治男, 大川光史, 中嶋孝夫)
 舞鶴共済病院泌尿器科 (小坂哲志)
 岐阜大学医学部泌尿器科 (西浦常雄, 河田幸道, 兼松稔)
 大垣市民病院泌尿器科 (磯貝和俊)
 高山赤十字病院泌尿器科 (酒井俊助)
 長浜赤十字病院泌尿器科 (鄭漢彬)
 名古屋保健衛生大学病院泌尿器科 (名出頼男)
 平塚市民病院泌尿器科 (鈴木恵三)
 静岡赤十字病院泌尿器科 (置塩則彦)
 三重大学医学部泌尿器科 (多田茂, 堀内英輔, 有馬公伸)
 済生会松阪病院泌尿器科 (森脩, 鈴木紀元)
 神戸大学医学部泌尿器科 (石神襄次, 守殿貞夫, 荒川創一)
 姫路赤十字病院泌尿器科 (富岡収)
 関西労災病院泌尿器科 (広岡九兵衛)
 兵庫県立加古川病院泌尿器科 (大島秀夫)
 兵庫県立尼崎病院泌尿器科 (彦坂幸治)
 西脇市立西脇病院泌尿器科 (片岡頌雄)
 岡山大学医学部泌尿器科 (大森弘之, 松村陽右, 赤沢信幸, 石戸則孝)
 岡山市立市民病院泌尿器科 (難波克一)
 岡山赤十字病院泌尿器科 (近藤淳)
 玉野市立玉野市民病院泌尿器科 (片山泰弘)
 津山中央病院泌尿器科 (赤枝輝明)

広島大学医学部泌尿器科 (仁平寛己, 中野博, 安川明広)
 国立福山病院泌尿器科 (松本暁, 水谷雅己)
 尾道総合病院泌尿器科 (林睦雄)
 国立呉病院泌尿器科 (平山多秋, 相模浩二)
 徳島大学医学部泌尿器科 (黒川一男, 藤村宣夫, 湯浅健二)
 徳島県立中央病院泌尿器科 (炭谷晴雄)
 国立善通寺病院泌尿器科 (米田文男)
 高松赤十字病院泌尿器科 (今川章夫, 米沢正隆)
 徳島市民病院泌尿器科 (小倉邦博, 淡河洋一)
 阿南医師会中央病院泌尿器科 (小川功)
 高知市民病院泌尿器科 (乾毅, 多田羅潔, 橋本寛文)
 九州大学医学部泌尿器科 (百瀬俊郎, 妹尾康平, 河野博己, 加治慎一)
 佐賀医科大学泌尿器科 (熊沢浄一, 中牟田誠一)
 福岡大学医学部泌尿器科 (坂本公孝, 大島一寛)
 宮崎医科大学泌尿器科 (石澤靖之, 長田幸夫)
 三信会原病院泌尿器科 (原三信)
 国立福岡中央病院泌尿器科 (平田耕造)
 浜の町共済病院泌尿器科 (江本侃一, 相戸賢二)
 九州厚生年金病院泌尿器科 (尾本徹男)
 新日本製鉄八幡製鉄所病院泌尿器科 (永芳弘之)
 福岡県済生会八幡病院泌尿器科 (佐藤伸一)
 北九州市立小倉病院泌尿器科 (安藤定)
 総合せき損センター泌尿器科 (岩坪咲二, 小嶺信一郎)
 宮崎県立宮崎病院泌尿器科 (河野博己)
 国立別府病院泌尿器科 (平野遙, 水ノ江義充)
 広島赤十字病院泌尿器科 (平田弘)
 久留米大学医学部泌尿器科 (江藤耕作, 植田省吾)
 鹿児島大学医学部泌尿器科 (岡元健一郎, 大井好忠, 後藤俊弘)
 鹿児島市民病院泌尿器科 (坂本日郎)
 佐賀県立病院好生館泌尿器科 (永田進一)

文 献

- 1) 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.* 414~419, 1978
- 2) 五島瑳智子, 小川 正俊, 辻 明 良, 金子 康子, 桑原 章吾: 広域合成 cephalosporin, Cefoperazone (T-1551) の *in vitro*, *in vivo* の抗菌作用と細菌学的評価. *Chemotherapy* 28 (S-6): 28

- ～44, 1980
- 3) KING, A., et al.: *In-vitro* antibacterial activity of cefoperazone, a piperazine cephalosporin. J. Antimicrob. Chemother. 8: 107～113, 1981
 - 4) FU, K. P. & H. C. NEU: Synergistic activity of cefoperazone in combination with β -lactamase inhibitors. J. Antimicrob. Chemother. 7: 287～292, 1981
 - 5) 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 Chemother. 20: 63～65, 1981
 - 6) 大越 正秋, 河村 信夫: UTI(尿路感染症)薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28: 321～341, 1980
 - 7) 大越 正秋 (UTI 研究会代表): UTI(尿路感染症)薬効評価基準 (補遺)。Chemotherapy 28: 1351～1358, 1980
 - 8) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76～79, 1981
 - 9) 坂 義人, 他 (13施設及び関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Cefoperazone (T-1551) の臨床評価。Chemotherapy 28 (S-6): 947～974, 1980
 - 10) 河田 幸道, 坂 義人, 清水 保夫, 西浦 常雄: 複雑性尿路感染症に対する各種セファロsporin 剤の効果の比較。第 28 回日本化学療法学会西日本支部総会(演), 長崎, 1980
 - 11) 島田 馨: 副作用。第 30 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。Sulbactam/cefoperazone (演), 東京, 1982

SIGNIFICANCE OF COMBINATION OF SULBACTAM AND CEFOPERAZONE IN THE TREATMENT OF COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

YUKIMICHI KAWADA, MINORU KANEMATSU and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

YOSHIAKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

MASAYOSHI TSUCHIDA

Department of Urology, Akita University, School of Medicine

MASAAKI OHKOSHI and NOBUO KAWAMURA

Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

TADAO NIJIMA

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

TOYOHEI MACHIDA

Department of Urology, The Jikei University, School of Medicine

YORIO NAIDE

Department of Urology, Fujitagakuen University, School of Medicine

HARUO HISAZUMI

Department of Urology, Kanazawa University, School of Medicine

SHIGERU TADA

Department of Urology, Mie University, School of Medicine

JYOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Okayama University, School of Medicine

KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, Tokushima University, School of Medicine

SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine Kyushu University

JOICHI KUMAZAWA

Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School

KOHSAKU ETO

Department of Urology, Kurume University, School of Medicine

KENICHIRO OKAMOTO

Department of Urology, Kagoshima University School of Medicine

NOZOMU KOSAKAI and TOYOKO OGURI

Department of Clinical Pathology, Juntendo University, School of Medicine

TAKESHI YOKOTA

Department of Bacteriology, Juntendo University, School of Medicine

TSUNEO TANAKA

Department of Health Administration, School of Health Science,
Faculty of Medicine, University of Tokyo

Significance of combination of sulbactam, a β -lactamase inhibitor and cefoperazone was clinically evaluated in the treatment of complicated urinary tract infections. The present study was designed to compare the safety and efficacy of combination of sulbactam with cefoperazone and cefoperazone alone by a prospective randomized double blind method.

A total of 417 patients with complicated urinary tract infections were studied from 65 institutes. All patients had underlying urinary disease, pyuria of 5 or more WBCs per high power field and bacteriuria of 10^4 or more bacteria per ml of urine. The patients were randomly assigned to one of three groups and received 0.5g of sulbactam and 0.5g of cefoperazone (S-2 group), 1g of sulbactam and 1g of cefoperazone (S-4 group) or 1g of cefoperazone alone (C-2 group) twice a day every 12 hours for 5 days by intravenous administration. The overall clinical efficacy of the treatment was evaluated by the criteria proposed by the UTI Committee in Japan as excellent, moderate or poor. In addition, bacteriological response to the treatment was determined in relation to the β -lactamase producing capacity of the causative organisms. The persence of β -lactamase was determined by sue of acidometry disc and nitrocefin disc.

Of the 417 patients admitted to the study, 139 patients belonged to S-2 group, 146 belonged to S-4 group and 132 belonged to C-2 group. No significant difference of background characteristics was observed among the 3 treatment groups. The overall results of the treatment were excellent in 22.3%, moderate in 46.0% and poor in 31.7% of the patients in S-2 group, excellent in 27.4% moderate in 52.1% and poor in 20.5% of the patients in S-4 group and excellent in 12.1%, moderate in 43.2% and poor in 44.7% of the patients in C-2 group. Overall clinical efficacies of the treatment in S-2 and S-4 group were significantly higher than those in C-2 group ($p < 0.01$). Overall eradication rates of bacteria in S-2, S-4 and C-2 group were 81.6%, 82.3% and 69.6% respectively. Eradication rates of bacteria in S-2 and S-4 group were significantly higher than those in C-2 group. Eradication rates of *Citrobacter* and *S. marcescens* in S-2 and S-4 group were significantly higher than those in C-2 group.

Eighty-four strains (41.2%) of the 204 strains in S-2 group, 82 strains (39.8%) of the 206 strains in S-4 group and 79 strains (40.7%) of the 194 strains in C-2 group were proved to be β -lactamase producing. Eradication rates of β -lactamase producing bacteris in S-2, S-4 and C-2 group were 77.4%, 76.8% and 53.2% respectively. Eradication rates of β -lactamase producing bacteria in S-2 and S-4 group were significantly higher than those in C-2 group ($p < 0.01$). On the other hand, eradication rates of β -lactamase non-producing bacteria in S-2, S-4 and C-2 group were 85.0%, 85.5% and 76.5% respectively. There were no significant difference in eradication rates of β -lactamase non-producing bacteria among the 3 treatment groups. When eradication rates of β -lactamase producing bacteria were compared with that of β -lactamase non-producing bacteria, no significant difference was observed in S-2 and S-4 group, but eradication rates of β -lactamase producing bacteria were significantly lower than that of β -lactamase non-producing bacteria in C-2 group.

Side effects were recorded in all assessable patients including those excluded from the evaluation of clinical efficacy. Incidence of subjective side effects in S-2, S-4 and C-2 group was 2.3%, 1.7% and 2.7% respectively. Drop related aggravations of laboratory test results were observed in 10 patients (5.8%) in S-2 group, 13 patients (7.4%) in S-4 group and 10 patients (5.6%) in C-2 group. There were no significant difference among the 3 treatment groups regarding the incidence of side effects and combination of sulbactam and cefoperazone appeared to be as well tolerated as cefoperazone alone.

From the results obtained in this study, we concluded that combination of sulbactam and cefoperazone was useful in the treatment of complicated urinary tract infections, especially in those due to β -lactamase producing bacteria.