

Sulbactam/Cefoperazone 注射剤の経胎盤移行と臨床応用

松田 静治・柏倉 高・国保健太郎・平山 博章

順天堂大学医学部産婦人科学教室

江東病院産婦人科

Cefoperazone と β -lactamase 阻害剤である Sulbactam の 1:1 の配合剤である Sulbactam/Cefoperazone 注射剤について経胎盤移行の検討を行なうほか、産婦人科領域における臨床応用を試みた。

本剤を産婦16例に1回1.0g 静注した場合の臍帯血、羊水中への移行は比較的スムーズであり、臍帯血中濃度の上では Cefoperazone の移行も速く、一方羊水中へは Sulbactam の移行が良好で羊水濃度が高い結果を得、Cefoperazone, Sulbactam それぞれの薬剤の特徴がみられた。

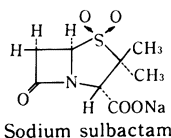
臨床応用として骨盤内感染症、尿路感染症7例に1日2.0g (静注、点滴静注) 4～6日間投与し、85.7%の有効率を取めたが、Cefoperazone 耐性菌に対する効果については症例上評価することはできなかった。

なお副作用として特記すべきものを認めていない。

近年 β -lactam 剤の進歩が著しく、抗菌力の強さと安全性の面で化学療法を中心を占めているが、これら薬剤についても β -lactamase 産生による耐性菌の問題がクローズアップされて来た。従ってこれら耐性菌対策の一方法として最近では β -lactamase 阻害剤と既存の β -lactam 剤との併用が検討され出している。

Sulbactam は Pfizer 社で開発された β -lactamase 阻害剤であり¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾、このものと Cefoperazone との 1:1 の配合剤がここに報告する Sulbactam/Cefoperazone 注射剤 (配合剤) である。本剤の成分の一つである Sodium sulbactam (SBT) は下図のようにペニシリン骨格を有し、それ自身の抗菌力は弱いが、 β -lactamase に強い不可逆的阻害作用をもち、安定性も高く、注射用 β -lactam 剤との併用により耐性菌に抗菌力を発揮し、併用効果が期待される。一方、これと配合される Sodium cefoperazone (CPZ) は、グラム陰性桿菌、嫌気性菌を中心に広い抗菌作用を有する新しいセフェム剤である⁶⁾⁷⁾。また、SBT、CPZともよく吸収され、毒性についても問題となる所見は得られていない。

今回我々は本剤の提供を受け、経胎盤移行に関する基礎的検討とともに、産婦人科領域における臨床応用に対する機会を得たので、以下報告する。



I. 経胎盤移行

A. 実験方法

それぞれ SBT 500mg, CPZ 500mg を含有する SBT/CPZ 1.0g を産婦16例 (妊娠37週～42週) に分娩前に1回 one shot 静注を行い、胎児娩出時の臍帯血および羊水を採取するほか、同時に母体血を採取し、本剤の経胎盤移行すなわち母児間移行を検討した。

濃度の測定は、SBT の定量には *E. coli* 603 を検定菌とする bioassay 法またはガスクロマトグラフ法により、CPZ の定量には *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする bioassay 法により測定した。

B. 実験成績

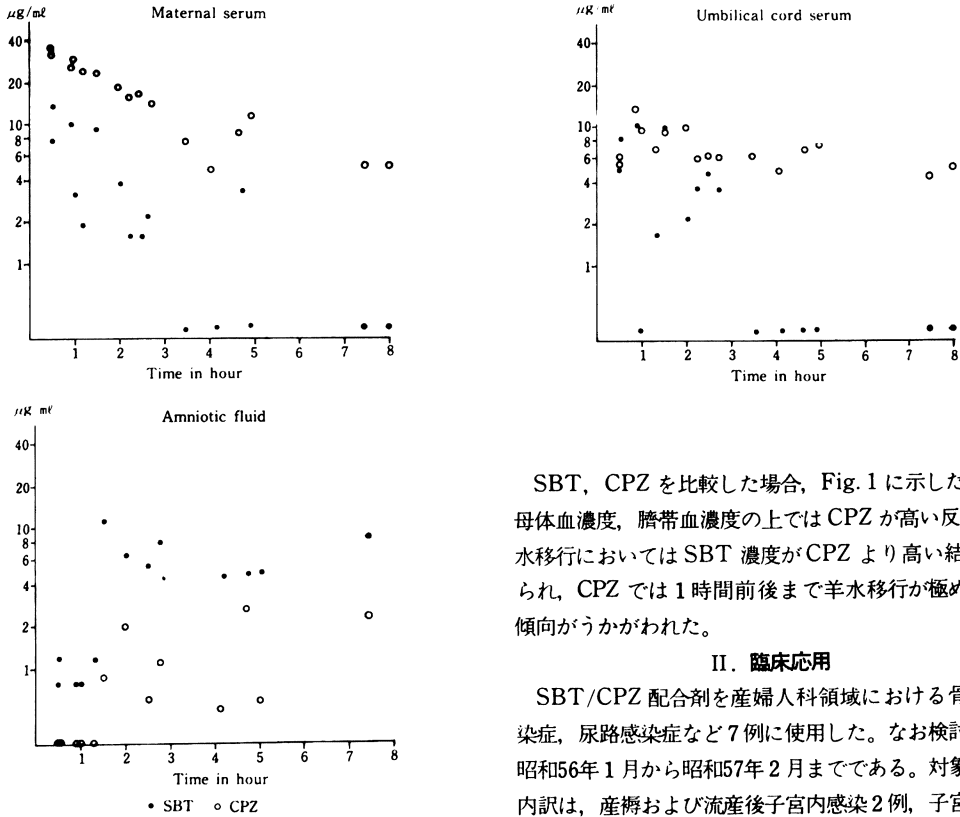
成績は Table 1, Fig. 1 のとおりである。対象産婦16例における材料採取までの時間は30分から8時間である。母体血中濃度では30分後採取例が最も高く、以後漸減し、臍帯血移行は1～2時間で母体血中濃度の1/2～1/3程度の移行がみられる (CPZ の濃度移行の比較)。血中移行の比較では CPZ の方が SBT より濃度が高く、SBT は3時間以降急激な濃度の低下をみる。

本剤の羊水中移行であるが、13例について検討を行い、いずれも値にばらつきはみられるもののかなりの移行が認められるほか、SBT で羊水移行の値が高い特徴がみられる。ここで CPZ 1.0g 単独静注時の成績⁷⁾と本剤中の CPZ 0.5g (500mg) の成績を比較すると、2倍の含有量である前者の母体血、臍帯血および羊水中濃度が高く、明らかに dose response がみられている (Table 2)。

Table 1 Placental transfer of SBT/CPZ (1.0g i.v.)

No.	Time after administration	Maternal serum μg/ml		Umbilical cord serum μg/ml		Amniotic fluid μg/ml	
		SBT	CPZ	SBT	CPZ	SBT	CPZ
1	30'	13.3	31.6	8.4	5.5	1.2	< 0.1
2	30'	7.7	36.3	5.0	6.2	< 0.8	< 0.1
3	50'	10.0	26.0	10.2	13.3	< 0.8	< 0.1
4	1	3.1	29.5	< 1.5	9.6	< 0.8	< 0.1
5	1 20'	1.9	24.9	1.7	7.0	1.2	< 0.1
6	1 30'	9.4	24.1	9.9	8.4	11.5	0.9
7	2	3.8	18.9	2.2	9.9	6.5	2.0
8	2 16'	1.6	15.7	3.6	6.0	—	—
9	2 30'	1.6	16.4	4.7	6.2	5.7	0.6
10	2 45'	2.2	14.5	3.6	6.0	8.6	1.1
11	3 30'	< 1.5	7.6	< 1.5	6.1	—	—
12	4 10'	< 1.5	4.8	< 1.5	4.8	4.7	0.5
13	4 40'	3.2	8.7	< 1.5	6.9	4.9	2.8
14	5	< 1.5	11.7	< 1.5	7.3	5.0	0.6
15	7 30'	< 1.5	5.3	< 1.5	4.2	8.4	2.4
16	8	< 1.5	5.3	< 1.5	5.1	—	—

Fig. 1 Placental transfer of SBT/CPZ (1.0g iv)



SBT、CPZ を比較した場合、Fig. 1 に示したように母体血濃度、臍帯血濃度の上ではCPZが高い反面、羊水移行においてはSBT 濃度がCPZ より高い結果が得られ、CPZ では1時間前後まで羊水移行が極めて低い傾向がうかがわれた。

II. 臨床応用

SBT/CPZ 配合剤を産婦人科領域における骨盤内感染症、尿路感染症など7例に使用した。なお検討期間は昭和56年1月から昭和57年2月までである。対象疾患の内訳は、産褥および流産後子宮内感染2例、子宮内膜炎

Table 2 Placental transfer of CPZ

No.	Time after administration	Maternal serum	(1.0g i. v.) $\mu\text{g/ml}$	
			Umbilical cord serum	Amniotic fluid
1	40'	82.2	26.3	—
2	55'	74.0	26.5	2.0
3	1 20'	65.7	24.8	2.6
4	2 20'	40.5	13.0	1.8
5	3 30'	19.5	8.2	—
6	4 20'	9.3	3.6	4.8
7	6 40'	5.7	2.6	3.0

1例、頸管炎1例、骨盤腹膜炎2例、腎盂腎炎1例で、本剤の1日投与量は2.0g/日D.I. 5例、2g I.V. 2例であり、投与期間は4～6日、投与総量は計8～16gに及んだ。

治療効果の判定は、子宮内感染症では主要自他覚所見が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合を著効(+)、主要自他覚所見が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に向った場合を有効(+), 3日経過しても自他覚所見に改善のみられないものを無効(−)とした。臨床成績の一覧を示すとTable 3のとおりである。

以上の成績を疾患別にみると、骨盤内感染症6例中子宮内感染の2例はいずれも有効で、子宮内よりの分離菌(*Peptococcus*, *E. coli*, および *E. coli*, *Bacteroides*)は4～5日後に培養陰性となり、自他覚所見も本剤投与後改善をみた。このうち症例1の産褥子宮内感染は早期破水、遷延分娩後の発症例で、軽熱持続し、下腹痛と多少悪臭のある悪露の排出をみ、子宮内培養で*Peptococcus*と*E. coli*を検出した。本剤1日2.0gの点滴静注により治療を開始したところ3日目に解熱し、4日後には子宮内培養も陰性、悪露所見や自他覚所見も消失した。

骨盤腹膜炎の2例に対する効果は本剤を5～6日間投与し、1例有効、1例無効の結果を得た。有効例の症例4は子宮筋腫を合併した妊娠2ヵ月流産後の骨盤腹膜炎で38℃台の発熱と下腹痛を訴えて入院した。子宮体部とダグラス窩の圧痛が強く、ダグラス窩穿刺(非膿性)の細菌培養は陰性、初めCFX 1日4.0g 3日間投与するも効果なく、自他覚所見不変のため本剤を投与、2日後解熱し、子宮体部とダグラス窩の圧痛抵抗も漸次軽快し、白血球数(15400→8300)、CRP(5(+))→(−)も著明に改善に向かったので有効と判定した。症例5の無効例は卵巣癌に合併した症例で、ダグラス窩より*Enterobacter* (CPZ感受性菌)を分離したが、本剤投与で自他覚所見の改善をみなかったものである。そのほか流産後の

子宮内膜炎(症例3)および*N. gonorrhoeae*による頸管炎(頸管淋)(症例6)の症例に対しても本剤の効果が認められた。なかでも配偶者も淋疾の治療中である後者は本剤1日2.0gの静注後2日目より著明な膿性帯下の減少をみ、*N. gonorrhoeae*も2日後頸管の培養で陰性であった著効例である。

尿路感染症では子宮頸癌で癌化学療法施行中発症した腎盂腎炎(カテーテル留置中)に本剤を使用し有効であった。すなわち本剤の尿中起炎菌である*E. coli*, *P. morganii*, および*Serratia*はいずれもCPZ感受性菌であり、臨床経過の上でも主要症状である発熱、腰痛などが投与後3日目より消失、尿沈渣所見(膿球)も著明な減少～消失をみ、5日後の尿培養も陰性であった。

以上を総括すると、骨盤内感染症、尿路感染症あわせて7例中著効1例(淋菌性頸管炎)、有効5例、無効1例の成績を得、著効、有効あわせて6例(有効率85.7%)に本剤は有効であった。

他方、本剤の特徴である耐性菌に対する臨床効果をみると、複数菌のうちCPZ耐性の*Bacteroides*を検出した流産後子宮内感染に本剤が奏効した1例を経験した。細菌学的効果の無効例(症例5)を除き、本剤投与前初日に菌を検出した4例で消失率100%を得た。

III. 副作用

本剤の点滴静注、静注による副作用は特に認めていない。また投与後の肝機能(S-GOT, S-GPT, Al-pなど)、腎機能(BUN, 尿蛋白など)を5例で検討したが、特に異常所見を認めなかった。

IV. 考 按

近年 β -lactam剤であるcephem系抗生剤の開発にはみるべきものがあり、CPZを含む第三世代cephem剤が昨年より新たに登場した。第三世代のcephem剤は各種のopportunistic pathogenに対して抗菌域が拡大しており、臨床的にはこれらの菌による難治感染症

Table 3 Clinical effect of SBT/CPZ

No.	Name	Age	Diagnosis	Organism	Dose			Note	Clini- cal effect	Side effect
					Daily	Day	Total			
1	T. K.	22	Puerperal fever	① <i>Peptococcus</i> (+) ② <i>E. coli</i> (+)	2.0g (DI)	6	12.0g	Fever ↘, Lochia ↘ After 4 days organism(-) ② ABPC(-), CEZ(-), CPZ(+)	+	-
2	A. I.	25	Intrauterine infection after abortion	① <i>E. coli</i> (+) ② <i>Bacteroides</i> (#)	2.0g (DI)	5	10.0g	Fever ↘, Lower abdominal pain ↘ After 5 days organism(-) ① CPZ(+) ② ABPC(-), CEZ(-),CPZ(-)	+	-
3	S. K.	24	Endometritis		2.0g (IV)	4	8.0g	Fever(-), Lower abdominal pain ↘ Tenderness of uterus ↘	+	-
4	Y. E.	29	Pelvoperitonitis		2.0g (DI)	5	10.0g	Fever ↘, Lower abdominal pain ↘ Tenderness of uterus and douglas porch ↘ WBC 15400→8300, CRP 5(+) → (-)	+	-
5	H. E.	51	Pelvoperitonitis	① <i>Enterobacter</i> (#)	2.0g (DI)	6	12.0g	Fever →, Lower abdominal pain → ① SBPC(-), CEZ(-), ABPC(-), CPZ(+)	-	-
6	R. I.	30	Cervicitis	<i>N. gonorrhoeae</i> (#)	2.0g (IV)	5	10.0g	Pus like discharge ↘, Fever(-) → (-) After 2 days organism(-)	#	-
7	K. M.	70	Pyelonephritis	① <i>P. morganii</i> (#) ② <i>Serratia</i> (#) ③ <i>E. coli</i> (+)	2.0g (DI)	6	12.0g	Fever ↘, Lower back pain ↘ Finding of Urinary sediment ↘ ① ABPC(-), CEZ(-), CPZ(+) ② ABPC(-), CEZ(-), CPZ(+) ③ ABPC(-), CPZ(+)	+	-

や、R 因子保有菌の薬剤耐性菌感染症の治療に効果が期待される。しかし第三世代の薬剤といえども万能ではなく、グラム陰性桿菌には強い抗菌力作用が期待できるが、ブドウ球菌に対する抗菌力は弱い。また、これらの薬剤に対する耐性菌の出現も次第に注目されており、耐性菌対策の一つとして、 β -lactamase 阻害剤と既存の β -lactam 剤との併用が検討されている⁸⁾。本剤の成分の一つである SBT は単独では抗菌作用が弱く、抗菌剤として使用できないが、 β -lactamase の作用を阻害する特性を有し、 β -lactam 剤との併用により抗菌力の増強、抗菌範囲の拡大が期待されることも報告されている。CPZ と SBT の併用に関する基礎的な検討として、CPZ の penicillinase により若干加水分解され易い性質が、SBT の強い penicillinase 阻害作用によって拮抗されることもあげられている¹⁾。

本剤の吸収、排泄はシンポジウム¹⁾での報告によると、血中濃度の半減期は SBT より CPZ の方がやや長い、尿中排泄は SBT の方が CPZ より多い。

本剤の母児間移行を経胎盤移行の成績から検討してみると、臍帯血中への本剤の移行を産婦16例で検討した成績でみた場合、母体血濃度、臍帯血濃度の上では CPZ が高く、投与後1～2時間の場合臍帯血中へは母体血中濃度の1/2～1/3程度の移行がみられる。また SBT では3時間以降で臍帯血中への移行は検出限界値以下であった。一方本剤の羊水移行を13例を対象に検討を試みたが、SBT の羊水移行がよく、CPZ より高い羊水濃度が得られている。以上から本剤の経胎盤移行は決して低くはなく、CPZ、SBT それぞれの薬剤別の特徴がみられたことは興味深い。

臨床応用成績であるが、骨盤内感染症、尿路感染症計7例に1日2.0g(点滴静注、静注)分2投与で計4～6日間投与し、著効、有効あわせて6例(有効率85.7%)、無効1例の成績を得た。また本剤の細菌学的効果も臨床効果からうなづけるところであるが、ただ今回重症難治症例を含めて対象症例数が比較的少ないこともあり、本剤の特徴である CPZ 耐性菌に対する臨床効果を充分評

価することができなかった。今後症例を追加して再検討したい。結局、本剤の特徴からみた使用上の位置づけを考えた場合、産婦人科領域では耐性菌に基づく骨盤内感染症が主な対象と考えられる。

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) ENGLISH, A. R.; J. A. RETSEMA, A. E. GIRARD, J. E. LYNCH & W. E. BARTH: CP-45899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams. Antimicrob. Agents Chemother. 14: 414～419, 1978.
- 3) ASWAPOKEE, H. & H. C. NEU: A sulfone beta-lactam compound which acts as a beta-lactamase inhibitor. J. Antibiotics 31: 1238～1244, 1978
- 4) FU, K. P. & H. C. NEW: Comparative inhibition of beta-lactamases by nobel beta-lactam compounds. Antimicrob. Agents Chemother. 15: 171～176, 1979.
- 5) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: Clavulanic acid and CP-45899, a comparison of their *in vitro* activity in combination with penicillins. J. Antimicrob. Chemother. 6: 197～206, 1980.
- 6) LABA, H. et al: Comparative pharmacokinetics of cefoperazone and cefotaxime. Clinical Therapeutics 7 (special issue): 80～88, 1980
- 7) 松田静治、古谷 博、丹野幹彦、柏倉 高: Cefoperazone (T-1551) の産婦人科領域における基礎的臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-6): 779～788, 1980
- 8) 松田静治、丹野幹彦、柏倉 高、清田明憲: 産婦人科領域における BRL 25000 Clavulanic acid-Amoxycillin の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 30 (S-2): 538～547, 1982.

PLACENTAL TRANSFER AND CLINICAL EVALUATION OF SULBACTAM/CEFOPERAZONE IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, TAKASHI KASHIWAKURA, KENTARO KUNIYASU
and HIROAKI HIRAYAMA

Department of obstetrics and gynecology, Juntendo University, School of Medicine

Department of obstetrics and gynecology, Koto Hospital

Sulbactam/cefoperazone is a combination drug of above two drugs at a ratio of 1 to 1. One gram of this drug was intravenously administered to 16 women before labor and maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid levels of sulbactam and cefoperazone were determined. Good transfer of both drugs into umbilical cord serum and amniotic fluid were recognized. In umbilical cord serum, cefoperazone was higher than sulbactam and in amniotic fluid, sulbactam was higher than the other. It represented different disposition of the two drugs.

Seven patients of intrapelvic infection or urinary tract infection were intravenously administered (bolus or drip infusion) sulbactam/cefoperazone at a daily dose of 2g for 4 ~ 6 days. Eighty five point seven percent of clinical effectiveness rate was obtained. Efficacy of this drug for infections with cefoperazone resistant organism was not evaluated in this trial.

No abnormal reaction due to the drug was not detected.