

子宮頸癌術後尿路感染症に対する SBT/CPZ (Sulbactam/Cefoperazone) の基礎的および臨床的検討

早崎 源基・近藤 英明・伊藤 邦彦・野田 克巳

岐阜大学医学部産科婦人科学教室

1. 教室保存臨床分離菌株の *E. coli* において 10^8 接種時でCPZのMIC $50\mu\text{g/ml}$ 以上の菌株を130株中28株(21.5%)認め、これらの菌株に対してSBT/CPZは著明な抗菌力を示した。
2. 広汎子宮全摘術後の尿路感染症に対してSBT/CPZによる治療の有効率は96.2%であった。CPZ耐性菌による感染症例で83.3%が有効であった。
3. SBT/CPZ 1g 1時間点滴静中時の尿中濃度およびSBT/CPZの尿中濃度比はほぼ12時間にわたって臨床効果が期待できる。

SBT/CPZは β -lactamase阻害剤としてのSulbactam (SBT)とCefoperazone (CPZ)との注射用合剤 (SBT:CPZ = 1:1)である。

SBTはそれ自身の抗菌力が弱く、単独での有用性は少ないが、各種細菌が産生する β -lactamaseのうち、Penicillinase (PCase)型とIc型Cephalosporinase (CEPase)を強く、その他のCEPaseを軽度で不可逆的に不活化する。

CPZはブドウ球菌を含むグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌にわたる広域の細菌に抗菌力を持つ。しかし、PCase型およびIc型 β -lactamaseで軽度加水分解される。

SBTをCPZに配合すると耐性菌にもCPZの抗菌力が期待できるほか、抗菌域が拡大し、他の第3世代Cephem各1剤では得られない広域性を示すようになる。¹⁾

今回、我々は子宮頸癌術後尿路感染症を対象として、CPZ耐性菌の頻度の調査、SBT/CPZの尿中濃度測定およびSBT/CPZによる臨床成績を検討したので報告する。

I. 基礎的検討

A. 抗菌力

1) 実験方法

昭和54年および55年度に広汎子宮全摘術後尿路感染症例より検出した教室保存臨床分離菌株のうち、*Escherichia coli* 130株、*Klebsiella pneumoniae* 33株、*Enterobacter* spp. 17株 (*E. cloacae* 10株、*E. aerogenes* 6株、*E. agglomerans* 1株)、*Proteus* spp. 10株 (*P. mirabilis* 8株、*P. vulgaris* 2株)、*Morganella morganii* 10株に対するSBT/CPZ (1:1)、SBT/CPZ (1:2)、CPZ、SBT、Cefoxitin (CFX)、Amoxillin (AMPC)、Cephalexin (CEX)のMICを測定し

た。測定方法は日本化学療法学会標準法²⁾に従った。同時に各菌株の β -lactamaseの定性試験をPenicillin Gを基質とするBromcresol purple法³⁾によって施行した。

2) 成績

*E. coli*に対するMICはSBT/CPZ (1:1)では 10^8 接種時で $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下、 10^6 接種時で $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下に全株が分布し、各々 $1.56\mu\text{g/ml}$ 、 $0.78\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。SBT/CPZ (1:2)では 10^8 接種時で $25\mu\text{g/ml}$ 以下、 10^6 接種時で $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下に全株が分布し、各々 $1.56\mu\text{g/ml}$ 、 $0.78\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。CPZでは 10^8 接種時で $0.19\mu\text{g/ml}$ と $12.5\mu\text{g/ml}$ に2峰性のピークを認め、 $0.09\sim 800\mu\text{g/ml}$ 以上の広範囲に分布し、28株(21.5%)が $50\mu\text{g/ml}$ 以上で、そのうち8株(6.2%)が $800\mu\text{g/ml}$ 以上であった。しかしながら 10^6 接種時には全株が $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下に分布しており、 $0.39\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。

SBTでは 10^8 接種時で $25\sim 100\mu\text{g/ml}$ に、 10^6 接種時で $12.5\sim 100\mu\text{g/ml}$ に分布しており、ピークは各々 $50\mu\text{g/ml}$ 、 $25\mu\text{g/ml}$ に認めた。CFXでは 10^8 接種時で $1.56\sim 50\mu\text{g/ml}$ に、 10^6 接種時で $0.78\sim 25\mu\text{g/ml}$ に分布しており、 $3.12\mu\text{g/ml}$ 、 $1.56\mu\text{g/ml}$ に各々ピークを認めた。 10^8 接種時に $50\mu\text{g/ml}$ の2株(1.5%)を認めた。AMPCでは 10^8 接種時で $1.56\sim 800\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、112株(86.2%)が $50\mu\text{g/ml}$ 以上で、そのうち106株(81.5%)が $800\mu\text{g/ml}$ 以上であった。 10^6 接種時でも $0.78\sim 800\mu\text{g/ml}$ 以上に分布しており、106株(81.5%)が $50\mu\text{g/ml}$ 以上で、そのうち101株(77.7%)が $800\mu\text{g/ml}$ 以上であった。CEXでは 10^8 接種時で $3.12\sim 200\mu\text{g/ml}$ に、 10^6 接種時で $3.12\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ に分布し、各々 $12.5\mu\text{g/ml}$ 、 $6.25\mu\text{g/ml}$ にピーク

を認めた。10⁸ 接種時に 50 µg/ml 以上の 5 株 (3.8%) を認めた (Table 1)。

E. coli 130 株中 56 株 (43.1%) に β-lactamase が検出された。10⁸ 接種時において β-lactamase が検出された 56 株に対する CPZ の MIC は 3.12~800 µg/ml 以上に分布し、検出されなかった 74 株に対する MIC は 0.09~50 µg/ml に分布していた。SBT/CPZ (1:1) では β-lactamase が検出された 56 株に対する MIC は 0.39~12.5 µg/ml に分布し、検出されなかった 74 株は 6.25 µg/ml 以下に分布していた。β-lactamase が検出された 56 株では全株に SBT と CPZ との抗菌力に対する相乗効果が認められた。β-lactamase が検出されなかった 74 株においても CPZ の MIC が 3.12~50 µg/ml の 47 株には抗菌力の相乗効果が認められたが、1.56 µg/ml 以下の 27 株には認められず、CPZ 単独の MIC と変わらなかった (Fig. 1)。10⁶ 接種時においては β-lactamase が検出された 56 株に対する CPZ および SBT/CPZ (1:1) の MIC は 0.19~6.25 µg/ml に分布、検出されなかった 74 株に対する各々の MIC は 0.78 µg/ml および 1.56 µg/ml 以下に分布していた。10⁸ 接種時に比較し β-lactamase 検出の有無にかかわらず CPZ と SBT/CPZ (1:1) の MIC はほぼ同じで、著明な抗菌力に対する SBT と CPZ との相乗効果は認められなかった (Fig. 2)。

K. pneumoniae に対する MIC は SBT/CPZ (1:1) では 10⁸ 接種時で 200 µg/ml 以下、10⁶ 接種時で 50 µg/ml 以下に分布し、0.39 と 50 µg/ml および 0.19 と 12.5 µg/ml に各々 2 峰性のピークを認めた。SBT/CPZ (1:2) では 10⁸ 接種時で 200 µg/ml 以下、10⁶ 接種時で 25 µg/ml 以下に分布し、0.19 と 50 µg/ml および 0.045 と 25 µg/ml に各々 2 峰性のピークを認めた。CPZ では 10⁸ 接種時で 0.09~800 µg/ml 以上、10⁶ 接種時で 0.045~50 µg/ml に分布し、0.39 と 800 µg/ml および 0.19 と 25 µg/ml に各々 2 峰性のピークを認めた。SBT では 10⁸ 接種時で 12.5~800 µg/ml、10⁶ 接種時で 6.25~400 µg/ml に分布し、各々 50 と 25 µg/ml にピークを認めた。CFX では 10⁸ 接種時で 0.39~400 µg/ml、10⁶ 接種時で 0.19~400 µg/ml に分布し、各々 6.25 と 3.12 µg/ml にピークを認めた。AMPC では 10⁸ 接種および 10⁶ 接種時ともに 3.12~800 µg/ml 以上に分布し、各々 33 株中 31 株 (93.9%) および 33 株中 18 株 (54.5%) が 800 µg/ml 以上であった。CEX では 10⁸ 接種時で 3.12~800 µg/ml に、10⁶ 接種時で 3.12~400 µg/ml に分布し、各々 6.25 µg/ml にピークを認めた (Table 2)。

K. pneumoniae 33 株中 22 株 (66.7%) に β-lactamase が検出された。10⁸ 接種時において β-lactamase が検出された 22 株に対する CPZ の MIC は 16 株が 200 µg/ml 以上に、残り 6 株は 0.09~0.78 µg/ml に分布し、

Table 1 Sensitivity distribution of *Escherichia coli* isolated from UTI after radical hysterectomy for cervical cancer (N : 130)

| Drug | Inoculum size (cells/ml) | MIC (µg/ml) | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--------------------------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|----|-----|-----|-----|-----|------|
| | | ≤0.045 | 0.09 | 0.19 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.12 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 200 | 400 | 800 | 800< |
| SBT/CPZ (1 : 1) | 10 ⁸ | 1 | 4 | 7 | 10 | 21 | 47 | 18 | 16 | 6 | | | | | | | |
| | 10 ⁶ | 6 | 6 | 8 | 35 | 40 | 15 | 16 | 4 | | | | | | | | |
| SBT/CPZ (1 : 2) | 10 ⁸ | | 1 | 8 | 13 | 30 | 39 | 14 | 19 | 5 | 1 | | | | | | |
| | 10 ⁶ | 3 | 11 | 13 | 34 | 37 | 12 | 18 | 2 | | | | | | | | |
| CPZ | 10 ⁸ | | 7 | 11 | 4 | | 5 | 6 | 28 | 31 | 10 | 14 | 5 | 1 | | 1 | 7 |
| | 10 ⁶ | 5 | 8 | 26 | 43 | 20 | 4 | 21 | 3 | | | | | | | | |
| SBT | 10 ⁸ | | | | | | | | | | 52 | 74 | 4 | | | | |
| | 10 ⁶ | | | | | | | | | 1 | 106 | 22 | 1 | | | | |
| CFX | 10 ⁸ | | | | | | 18 | 64 | 38 | 6 | 2 | 2 | | | | | |
| | 10 ⁶ | | | | | 10 | 56 | 54 | 6 | | 4 | | | | | | |
| AMPC | 10 ⁸ | | | | | | 1 | 5 | 7 | 5 | | 1 | | 3 | 2 | 1 | 105 |
| | 10 ⁶ | | | | | 1 | 1 | 9 | 8 | 3 | 2 | | | | 5 | 33 | 68 |
| CEX | 10 ⁸ | | | | | | | 1 | 18 | 74 | 32 | 2 | | 3 | | | |
| | 10 ⁶ | | | | | | | 40 | 75 | 12 | | | | | | | |

Fig. 1 Correlogram between MICs of SBT/CPZ(1:1) and CPZ against *E. coli*

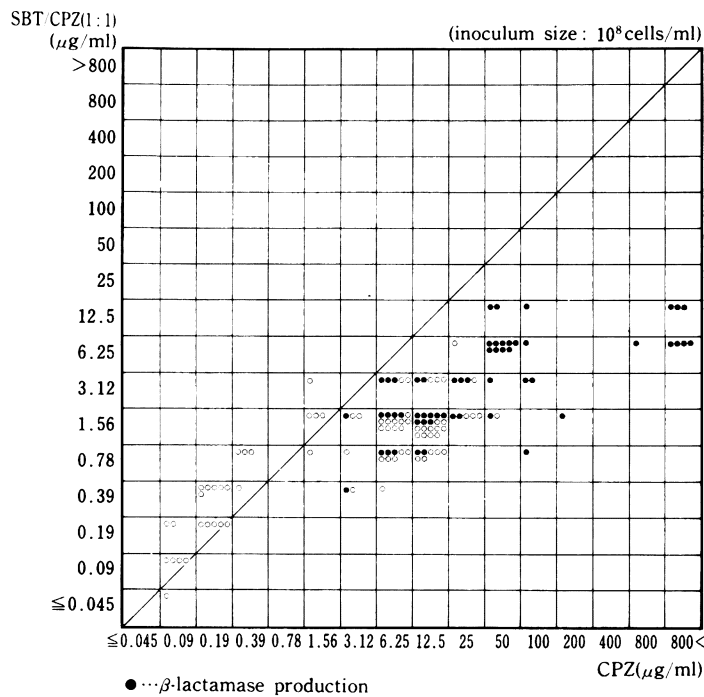


Fig. 2 Correlogram between MICs of SBT/CPZ(1:1) and CPZ against *E. coli*

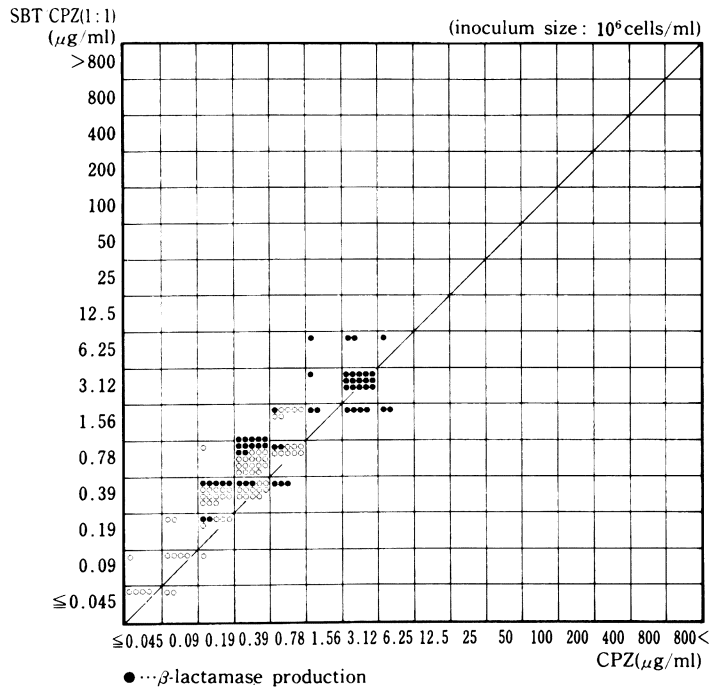


Table 2 Sensitivity distribution of *Klebsiella pneumoniae* isolated from UTI after radical hysterectomy for cervical cancer

(N : 33)

| Drug | Inoculum size (cells/ml) | M I C (μg/ml) | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--------------------------|-----------------|------|------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|-----|-----|-----|------|
| | | ≤0.045 | 0.09 | 0.19 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.12 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 200 | 400 | 800 | 800< |
| SBT/CPZ (1 : 1) | 10 ⁸ | 1 | | 3 | 6 | 5 | | | | | 2 | 9 | 2 | 5 | | | |
| | 10 ⁶ | 4 | 2 | 9 | | | | 3 | 4 | 5 | 5 | 1 | | | | | |
| SBT/CPZ (1 : 2) | 10 ⁸ | 1 | 5 | 6 | 2 | 1 | | | | | 5 | 6 | 4 | 3 | | | |
| | 10 ⁶ | 8 | 5 | 2 | | | 2 | 4 | 3 | 4 | 5 | | | | | | |
| CPZ | 10 ⁸ | | 1 | 2 | 8 | 3 | | | | | | | | 1 | 2 | 9 | 6 |
| | 10 ⁶ | 5 | 4 | 5 | 1 | | 2 | 3 | 3 | 4 | 4 | 2 | | | | | |
| SBT | 10 ⁸ | | | | | | | | | 1 | | 9 | 8 | 7 | 5 | 3 | |
| | 10 ⁶ | | | | | | | | 1 | | 10 | 10 | 6 | 5 | 1 | | |
| CFX | 10 ⁸ | | | | 1 | 1 | 1 | 7 | 15 | 5 | 1 | | 1 | | 1 | | |
| | 10 ⁶ | | | 1 | 1 | 1 | 9 | 13 | 6 | | | | 1 | | 1 | | |
| AMPC | 10 ⁸ | | | | | | | 2 | | | | | | | | 12 | 19 |
| | 10 ⁶ | | | | | | | 2 | | | | | 8 | 5 | | 2 | 16 |
| CEX | 10 ⁸ | | | | | | | 1 | 10 | 7 | 4 | 6 | 3 | 1 | | 1 | |
| | 10 ⁶ | | | | | | | 5 | 15 | 7 | 4 | 1 | | | 1 | | |

検出されなかった11株に対する MIC は2株が $800\mu\text{g/ml}$ 以上に、残り9株は $0.09\sim 0.78\mu\text{g/ml}$ に分布していた。SBT/CPZ (1:1)では β -lactamaseが検出された22株に対する MIC は16株が $25\sim 200\mu\text{g/ml}$ に、残り6株は $0.045\sim 0.78\mu\text{g/ml}$ に分布し、検出されなかった11株に対する MIC は2株が $50\mu\text{g/ml}$ に、残り9株は $0.19\sim 0.78\mu\text{g/ml}$ に分布していた。 β -lactamase 検出の有無にかかわらず CPZ の MIC $200\mu\text{g/ml}$ 以上の18株では全株に SBT と CPZ との相乗効果が認められたが、MIC $0.09\sim 0.78\mu\text{g/ml}$ の15株では CPZ と SBT/CPZ (1:1)との MIC に差を認めなかった (Fig. 3)。 10^6 接種時においては β -lactamase が検出された22株に対する CPZ の MIC は $0.045\mu\text{g/ml}$ 以下から $50\mu\text{g/ml}$ に分布、検出されなかった11株に対する MIC は $0.045\mu\text{g/ml}$ 以下から $6.25\mu\text{g/ml}$ に分布していた。 10^8 接種時に比較し、 β -lactamase 検出の有無にかかわらず33株に対する CPZ と SBT/CPZ (1:1)の MIC はほぼ同じで、著明な SBT による CPZ の抗菌力増強効果は認められなかった (Fig. 4)。

Enterobacter spp. に対する MIC は SBT/CPZ (1:1)では 10^8 接種時で $0.39\sim 50\mu\text{g/ml}$ に、 10^6 接種時で $0.09\sim 25\mu\text{g/ml}$ に分布し、各々 0.78 と $0.19\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。SBT/CPZ (1:2)では 10^8 接種時で $0.09\sim 25\mu\text{g/ml}$ に、 10^6 接種時で $0.09\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ に

分布し、各々 0.19 と $0.09\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。CPZ では 10^8 接種時で $0.19\sim 100\mu\text{g/ml}$ に、 10^6 接種時で $0.09\sim 25\mu\text{g/ml}$ に分布し、各々 0.39 と 0.19 にピークを認めた。SBT では 10^8 接種時で $50\sim 200\mu\text{g/ml}$ に、 10^6 接種時で $25\sim 200\mu\text{g/ml}$ に分布し、各々 $50\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。CFX では 10^8 接種時で $3.12\sim 800\mu\text{g/ml}$ 以上に、 10^6 接種時で $1.56\sim 800\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、各々 800 と $200\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。AMPC では 10^8 および 10^6 接種時ともに $12.5\mu\text{g/ml}$ の *E. cloacae* 1株を除き、残り16株は $200\sim 800\mu\text{g/ml}$ 以上に分布していた。CEX では 10^8 接種時で $200\sim 800\mu\text{g/ml}$ 以上に、 10^6 接種時で $25\mu\text{g/ml}$ の *E. cloacae* 1株を除き、残り16株は $50\sim 800\mu\text{g/ml}$ 以上に分布していた (Table 3)。

β -lactamase が *E. agglomerans* 1株から検出されたが、残り16株からは検出されなかった。 10^8 および 10^6 接種時ともに SBT/CPZ (1:1)と CPZ の MIC はほぼ同じであった (Fig. 5, 6)。

Proteus spp. に対する MIC は SBT/CPZ (1:1)では 10^8 接種時で $0.78\sim 3.12\mu\text{g/ml}$ に、 10^6 接種時で $0.39\sim 1.56\mu\text{g/ml}$ に分布し、各々 3.12 と $1.56\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。SBT/CPZ (1:2)では 10^8 接種時で $0.78\sim 3.12\mu\text{g/ml}$ に、 10^6 接種時で $0.19\sim 1.56\mu\text{g/ml}$ に分布し、各々 $1.56\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。

Fig. 3 Correlogram between MICs of SBT/CPZ(1:1) and CPZ against *K. pneumoniae*

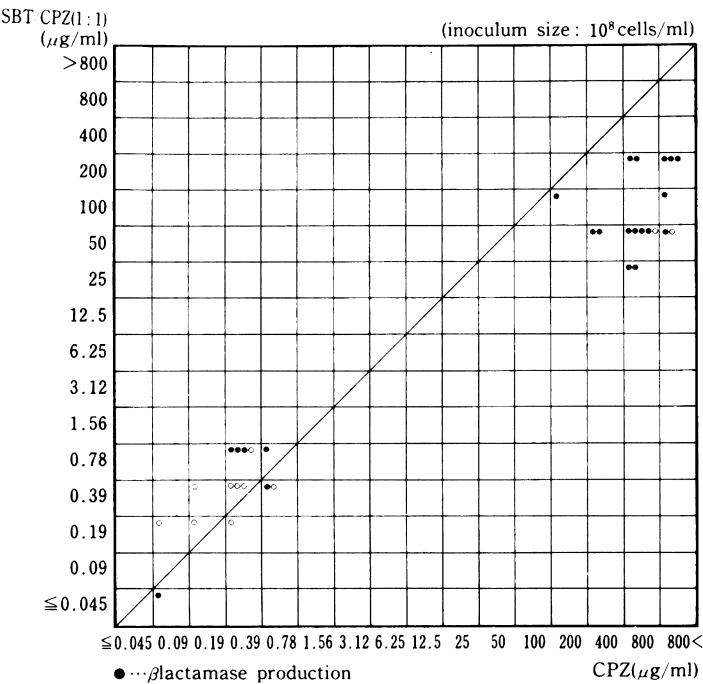


Fig. 4 Correlogram between MICs of SBT/CPZ(1:1) and CPZ against *K. pneumoniae*

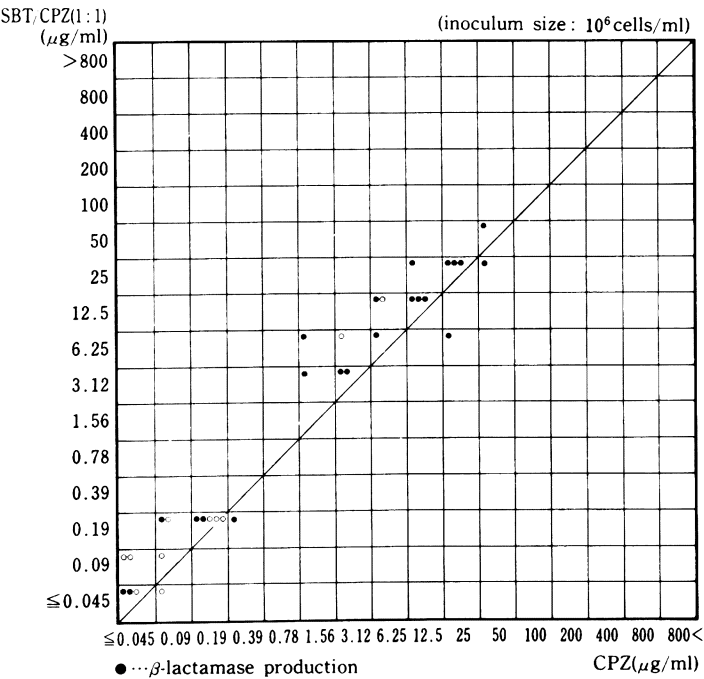


Table 3 Sensitivity distribution of *Enterobacter* spp. isolated from UTI after radical hysterectomy for cervical cancer
(N : 17; *E. cloacae*, 10, *E. aerogenes*, 6, *E. agglomerans*, 1)

| Drug | Inoculum size (cells/ml) | MIC (μg/ml) | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--------------------------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|-----|-----|-----|------|
| | | ≤0.045 | 0.09 | 0.19 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.12 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 200 | 400 | 800 | 800< |
| SBT/CPZ (1 : 1) | 10 ⁸ | | | | 3 | 6 | 2 | 2 | 1 | | 1 | 2 | | | | | |
| | 10 ⁶ | | 1 | 5 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | | 1 | | | | | | |
| SBT/CPZ (1 : 2) | 10 ⁸ | | 2 | 4 | 1 | 3 | 1 | 3 | | 1 | 2 | | | | | | |
| | 10 ⁶ | | 8 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | | | | | | | |
| CPZ | 10 ⁸ | | | 3 | 5 | 2 | 2 | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| | 10 ⁶ | | 5 | 6 | | 1 | 1 | 3 | | | 1 | | | | | | |
| SBT | 10 ⁸ | | | | | | | | | | | 8 | 7 | 2 | | | |
| | 10 ⁶ | | | | | | | | | | 3 | 11 | 2 | 1 | | | |
| CFX | 10 ⁸ | | | | | | | 1 | | 2 | | | 2 | 2 | 3 | 4 | 3 |
| | 10 ⁶ | | | | | | 1 | | 1 | 1 | | 1 | 3 | 4 | 1 | 3 | 2 |
| AMPC | 10 ⁸ | | | | | | | | | 1 | | | | 1 | 4 | 3 | 8 |
| | 10 ⁶ | | | | | | | | | 1 | | | | 4 | 3 | 1 | 8 |
| CEX | 10 ⁸ | | | | | | | | | | | | | 3 | | 4 | 10 |
| | 10 ⁶ | | | | | | | | | | 1 | 3 | 2 | | 3 | 4 | 4 |

Fig. 5 Correlogram between MICs of SBT/CPZ(1:1) and CPZ against *Enterobacter* spp.

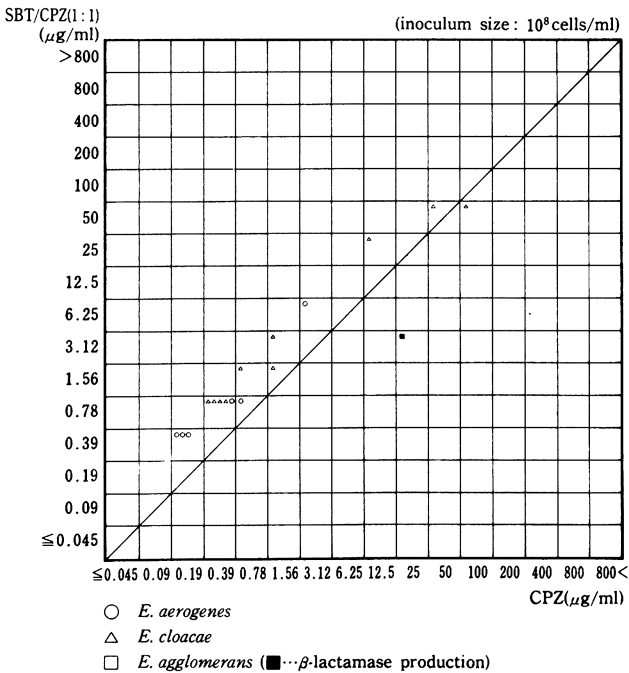
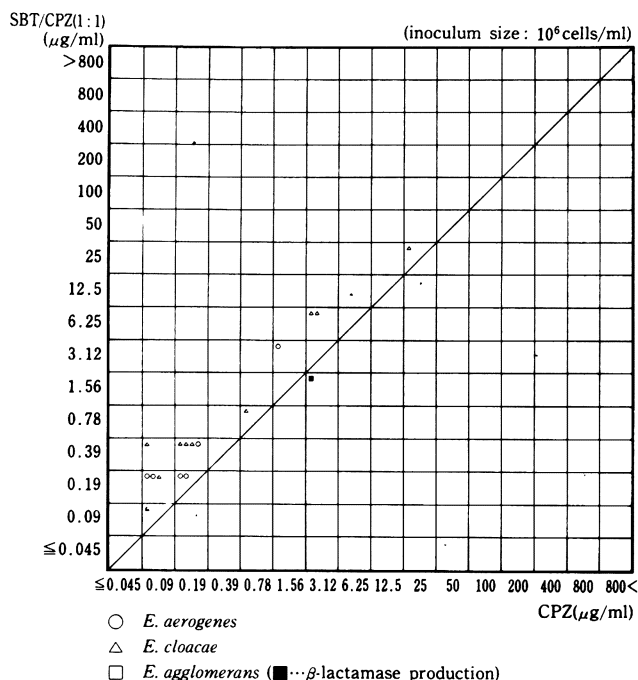


Fig. 6 Correlogram between MICs of SBT/CPZ(1:1) and CPZ against *Enterobacter* spp.

CPZ では 10^8 接種時で $0.39 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に、 10^6 接種時で $0.19 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、各々 $1.56 \mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。SBT では 10^8 接種時で $200 \sim 400 \mu\text{g/ml}$ に、 10^6 接種時で $50 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ に分布し、各々 200 と $100 \mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。CFX では 10^8 接種時で $3.12 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に、 10^6 接種時で $3.12 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、各々 12.5 と 3.12 にピークを認めた。AMPC では 10^8 および 10^6 接種時ともに *P. mirabilis* 8 株は $1.56 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$ に、*P. vulgaris* 2 株は $800 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布していた。CEX では 10^8 および 10^6 接種時ともに *P. mirabilis* 8 株は $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に、*P. vulgaris* 2 株は $200 \sim 800 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布していた (Table 4)。

P. mirabilis, *P. vulgaris* とともに β -lactamase が検出されなかったが、*P. vulgaris* 2 株において 10^8 接種時に SBT による CPZ の抗菌力増強が認められた (Fig. 7, 8)。

M. morganii に対する MIC は SBT/CPZ (1:1) では 10^8 接種時で $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に、 10^6 接種時で $0.78 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$ に分布し、各々 3.12 と $1.56 \mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。SBT/CPZ (1:2) では 10^8 接種

時で $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に、 10^6 接種時で $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、各々 3.12 と $1.56 \mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。CPZ では 10^8 接種時で $3.12 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に、 10^6 接種時で $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、各々 3.12 と $0.78 \mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。SBT では 10^8 および 10^6 接種時とも $100 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。CFX では 10^8 接種時で $12.5 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に、 10^6 接種時で $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、各々 25 と $12.5 \mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。AMPC では 10^8 および 10^6 接種時とも $400 \sim 800 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布していた。CEX では 10^8 および 10^6 接種時とも $800 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布していた (Table 5)。

全株において β -lactamase は検出されなかった。また 10^8 および 10^6 接種時ともに SBT/CPZ (1:1) と CPZ の MIC はほぼ同じであった (Fig. 7, 8)。

B. 血中濃度および尿中濃度

1) 実験方法

広汎子宮全摘術後に恥骨上膀胱瘻を造設し尿路管理を行い、膀胱機能が回復し恥骨上カテーテルを抜去する直前の術後20～24日目の5症例に SBT/CPZ (1:1) 1g

Table 4 Sensitivity distribution of *Proteus* spp. isolated from UTI after radical hysterectomy for cervical cancer

(N : 10; *P. mirabilis*, 8, *P. vulgaris*, 2)

| Drug | Inoculum Size (cells/ml) | MIC (μg/ml) | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--------------------------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|-----|-----|-----|------|
| | | ≤0.045 | 0.09 | 0.19 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.12 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 200 | 400 | 800 | 800< |
| SBT/CPZ (1 : 1) | 10 ⁸ | | | | | 1 | 2 | 7 | | | | | | | | | |
| | 10 ⁶ | | | | 1 | 1 | 8 | | | | | | | | | | |
| SBT/CPZ (1 : 2) | 10 ⁸ | | | | | 1 | 8 | 1 | | | | | | | | | |
| | 10 ⁶ | | | 1 | | 4 | 5 | | | | | | | | | | |
| CPZ | 10 ⁸ | | | | 1 | 1 | 6 | 1 | | | 1 | | | | | | |
| | 10 ⁶ | | | 1 | 1 | 1 | 7 | | | | | | | | | | |
| SBT | 10 ⁸ | | | | | | | | | | | | | 9 | 1 | | |
| | 10 ⁶ | | | | | | | | | | | 2 | 6 | 2 | | | |
| CFX | 10 ⁸ | | | | | | | 4 | 1 | 5 | | | | | | | |
| | 10 ⁶ | | | | | | | 6 | 4 | | | | | | | | |
| AMPC | 10 ⁸ | | | | | | 7 | 1 | | | | | | | | | 2 |
| | 10 ⁶ | | | | | | 7 | 1 | | | | | | | | 1 | 1 |
| CEX | 10 ⁸ | | | | | | | | | 4 | 4 | | | | | | 2 |
| | 10 ⁶ | | | | | | | | | 6 | 2 | | | 1 | | | 1 |

Fig. 7 Correlogram between MICs of SBT/CPZ(1 : 1) and CPZ against *P. mirabilis*, *P. vulgaris* and *M. morganii*

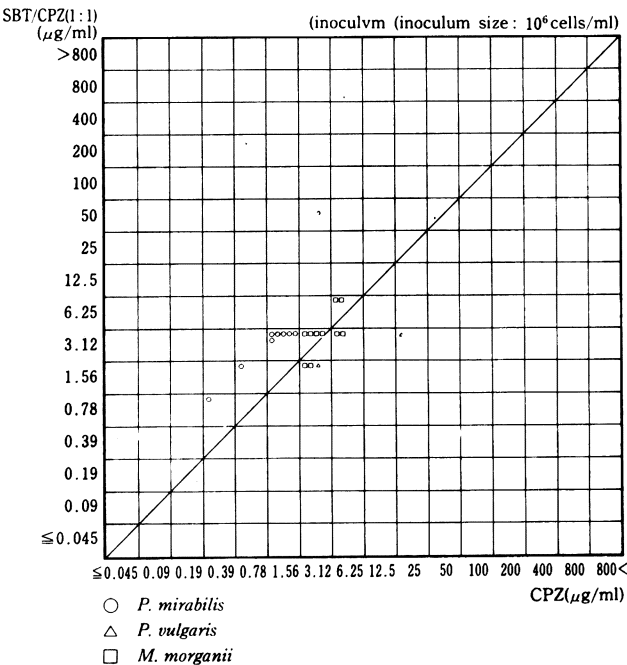
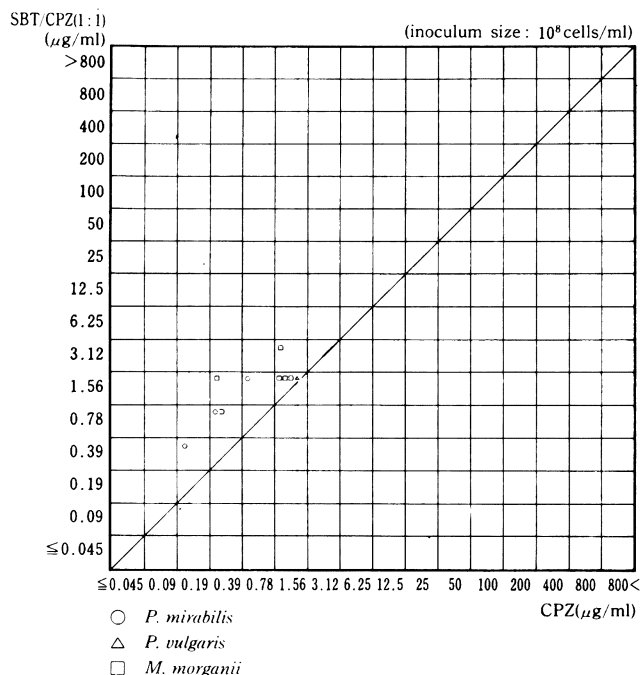


Fig. 8 Correlogram between MICs of SBT/CPZ(1:1) and CPZ against *P. mirabilis*, *P. vulgaris* and *M. morganii*



をソリタ T3® 200ml に溶解し、自動点滴注入ポンプを用いて 1 時間点滴静注を施行した。

投与前および点滴終了直後より 1 時間毎に 12 時間目まで尿を恥骨上カテーテルより採取し、尿量を測定し、一部を 3000 rpm 30 分遠沈し、上澄部分を直ちに -70°C に冷凍保存し、濃度測定検体とした。また投与前および点滴開始後 1 時間、3 時間、6 時間、12 時間目に肘静脈血 5ml を採取、3000 rpm 30 分遠沈し、血清を採取、 -70°C に冷凍保存し、濃度測定検体とした。

SBT および CPZ 濃度測定は台糖ファイザー薬理研究所にて、SBT は *E. coli* 603 を検定菌とする薄層ディスク法、CPZ は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層ディスク法にて行った。測定限界値は SBT は $1\mu\text{g/ml}$ 、CPZ は $1.6\mu\text{g/ml}$ であった⁴⁾。

2) 成績

(1) 肘静脈血清中濃度

CPZ は 1 時間目 (点滴終了時) $58.38 \pm 4.69\mu\text{g/ml}$ 、3 時間目 $18.32 \pm 3.78\mu\text{g/ml}$ 、6 時間目 $8.38 \pm 2.12\mu\text{g/ml}$ 、12 時間目 $3.03 \pm 0.21\mu\text{g/ml}$ であった。SBT は 1 時間目 $23.56 \pm 6.23\mu\text{g/ml}$ 、3 時間目において 1 例にて

測定不能で 4 例平均 $3.00 \pm 0.63\mu\text{g/ml}$ で、6 時間目以後は全例測定限界値以下であった (Table 6)。

(2) 尿中濃度

CPZ の尿中濃度は 1 時間値 $266.40 \pm 158.17\mu\text{g/ml}$ 、2 時間値 $242.10 \pm 109.00\mu\text{g/ml}$ 、3 時間値 $559.74 \pm 213.73\mu\text{g/ml}$ 、4 時間値 $445.74 \pm 202.24\mu\text{g/ml}$ 、5 時間値 $307.46 \pm 213.04\mu\text{g/ml}$ 、6 時間値 $209.04 \pm 210.04\mu\text{g/ml}$ 、7 時間値 $169.54 \pm 125.68\mu\text{g/ml}$ 、8 時間値 $120.58 \pm 130.58\mu\text{g/ml}$ 、9 時間値 $39.80 \pm 16.11\mu\text{g/ml}$ 、10 時間値 $32.26 \pm 26.23\mu\text{g/ml}$ 、11 時間値 $55.40 \pm 33.46\mu\text{g/ml}$ 、12 時間値 $25.26 \pm 15.90\mu\text{g/ml}$ であった。SBT の尿中濃度は 1 時間値 $1661.50 \pm 1401.70\mu\text{g/ml}$ 、2 時間値 $1136.50 \pm 855.46\mu\text{g/ml}$ 、3 時間値 $1704.50 \pm 804.23\mu\text{g/ml}$ 、4 時間値 $1160.66 \pm 570.41\mu\text{g/ml}$ 、5 時間値 $536.84 \pm 241.03\mu\text{g/ml}$ 、6 時間値 $295.22 \pm 231.11\mu\text{g/ml}$ 、7 時間値 $172.88 \pm 98.03\mu\text{g/ml}$ 、8 時間値 $93.06 \pm 67.54\mu\text{g/ml}$ 、9 時間値 $33.96 \pm 29.16\mu\text{g/ml}$ 、10 時間値 $16.98 \pm 6.06\mu\text{g/ml}$ 、11 時間値 $39.68 \pm 63.92\mu\text{g/ml}$ 、12 時間値 $7.16 \pm 1.90\mu\text{g/ml}$ であった。

尿中回収率は 12 時間目までで、SBT が 72.00 ± 13.18

Table 5 Sensitivity distribution of *Morganella morganii* isolated from UTI after radical hysterectomy for cervical cancer

(N : 10)

| Drug | Inoculum Size (cells/ml) | MIC (μg/ml) | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|-----------------------------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|-----|-----|-----|------|
| | | ≤0.045 | 0.09 | 0.19 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.12 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 200 | 400 | 800 | 800< |
| SBT/CPZ (1 : 1) | 10 ⁸ | | | | | | 2 | 6 | 2 | | | | | | | | |
| | 10 ⁶ | | | | | 1 | 8 | 1 | | | | | | | | | |
| SBT/CPZ (1 : 2) | 10 ⁸ | | | | | | 2 | 7 | 1 | | | | | | | | |
| | 10 ⁶ | | | | | 3 | 7 | | | | | | | | | | |
| CPZ | 10 ⁸ | | | | | | | 6 | 4 | | | | | | | | |
| | 10 ⁶ | | | | 2 | 4 | 4 | | | | | | | | | | |
| SBT | 10 ⁸ | | | | | | | | | | | | 3 | 7 | | | |
| | 10 ⁶ | | | | | | | | | | | | 8 | 2 | | | |
| CFX | 10 ⁸ | | | | | | | | | 1 | 7 | 2 | | | | | |
| | 10 ⁶ | | | | | | | | | 7 | 3 | | | | | | |
| AMPC | 10 ⁸ | | | | | | | | | | | | | | 2 | 6 | 2 |
| | 10 ⁶ | | | | | | | | | | | | | | 5 | 5 | |
| CEX | 10 ⁸ | | | | | | | | | | | | | | | | 10 |
| | 10 ⁶ | | | | | | | | | | | | | | | 8 | 2 |

Table 6 Serum level of SBT/CPZ (1 g : 60 min ; d. i.)

| Case | Age | B.W. | 1 (hr.) | | 3 | | 6 | | 9 | | 12 | |
|-------------------|-----|------|--------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-----|-------------------|-----|-----|-----|-------------------|
| | | | SBT (μg/ml) | CPZ (μg/ml) | SBT | CPZ | SBT | CPZ | SBT | CPZ | SBT | CPZ |
| 1. R.M. | 67 | 43.0 | 21.3 | 65.0 | 3.2 | 15.3 | ND | 9.1 | | | ND | 2.6 |
| 2. A.K. | 61 | 56.7 | 23.3 | 56.8 | 3.9 | 18.4 | ND | 8.3 | ND | 4.8 | ND | 2.6 |
| 3. M.F. | 56 | 64.5 | 15.1 | 51.5 | 2.7 | 20.1 | ND | 7.9 | | | ND | 3.2 |
| 4. H.G. | 50 | 60.0 | 34.4 | 62.0 | 2.2 | 13.5 | ND | 5.0 | | | ND | ND |
| 5. F.H. | 58 | 55.0 | 23.7 | 56.6 | ND | 24.3 | ND | 11.6 | | | ND | 3.7 |
| Mean ± S.D. | | | 23.56 ± 6.23 | 58.38 ± 4.69 | 3.00 ± 0.63 | 18.32 ± 3.78 | | 8.38 ± 2.12 | | | | 3.03 ± 0.21 |

%, CPZ が25.25±7.60%であった。

SBT/CPZ の尿中濃度比は1時間目 6/1, 2時間目 4/1, 3時間目 3/1, 4時間目 2.6/1, 5時間目 1.7/1, 6時間目 1.4/1, 7時間目 1/1, 8時間目 1/1.3, 9時間目 1/1.2, 10時間目 1/1.9, 11時間目 1/1.4, 12時間目 1/3.5 で, 8時間目以後においては尿中濃度比の逆転がみられた (Table 7-1, 2)。

II. 臨床的検討

1) 対象および投与方法

昭和56年1月より12月までに尿路感染症を認めた子宮

頸癌にて広汎子宮全摘術後入院患者26名を対象とした。年齢は31～68才 (平均49.9±9.6), 体重は35.5～64.5kg (平均49.9±6.8) であった。単一菌感染症例21例, 混合菌感染症例5例であった。

投与方法は SBT/CPZ (1 : 1) 1g をソリタ T3® 200ml に溶解し, 1時間点滴静注を12時間毎に5日間行った。

2) 臨床効果判定

投与前および投与開始後5日目にカテーテル中間尿を採取し, ウリカルト® による尿細菌定量培養および尿沈

Table 7-1 Urinary excretion of SBT/CPZ (1 g ; 60 min ; d. i.)

| Case | Excretion rate (mg/h) Concentration (µg/ml) | 0 – 1 | | 1 – 2 | | 2 – 3 | | 3 – 4 | | 4 – 5 | | 5 – 6 | |
|----------------|--|---------|--------|---------|--------|---------|--------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | SBT | CPZ | SBT | CPZ | SBT | CPZ | SBT | CPZ | SBT | CPZ | SBT | CPZ |
| 1. R.M. | Excretion rate | 82.5 | 12.26 | 184.50 | 23.85 | 74.38 | 16.18 | 36.76 | 9.14 | 18.30 | 5.62 | 22.71 | 8.84 |
| | Concentration | 1100.0 | 163.5 | 1025.0 | 132.5 | 1062.5 | 231.2 | 668.3 | 166.2 | 481.7 | 147.8 | 277.0 | 107.8 |
| 2. A.K. | Excretion rate | 59.10 | 13.20 | 87.13 | 42.03 | 63.35 | 28.00 | 38.29 | 19.53 | 21.38 | 13.95 | 10.22 | 10.58 |
| | Concentration | 985.0 | 220.0 | 425.0 | 205.0 | 1810.0 | 800.0 | 617.5 | 315.0 | 237.5 | 155.0 | 50.6 | 52.4 |
| 3. M.F. | Excretion rate | 137.43 | 27.32 | 67.25 | 17.39 | 31.95 | 12.15 | 36.38 | 19.05 | 14.35 | 11.90 | 11.21 | 10.93 |
| | Concentration | 1272.5 | 253.0 | 1102.5 | 285.0 | 1775.0 | 675.0 | 1212.5 | 635.0 | 410.0 | 340.0 | 97.5 | 95.0 |
| 4. H.G. | Excretion rate | 145.25 | 18.9 | 133.90 | 21.32 | 44.25 | 8.81 | 26.33 | 6.40 | 41.47 | 13.46 | 4.61 | 2.23 |
| | Concentration | 4150.0 | 540.0 | 2575.0 | 410.0 | 2950.0 | 587.5 | 2025.0 | 492.5 | 715.0 | 232.0 | 461.0 | 222.5 |
| 5. F.H. | Excretion rate | 112.00 | 21.77 | 108.23 | 34.71 | 27.75 | 15.15 | 8.96 | 4.34 | 39.48 | 31.14 | 18.88 | 18.16 |
| | Concentration | 800.0 | 155.5 | 555.0 | 178.0 | 925.0 | 505.0 | 1280.0 | 620.0 | 840.0 | 662.5 | 590.0 | 567.5 |
| Mean ± S.D. | Excretion rate | 107.26 | 18.69 | 116.20 | 27.86 | 48.34 | 16.06 | 29.34 | 11.69 | 27.00 | 15.21 | 13.53 | 10.15 |
| | | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± |
| | Concentration | 36.43 | 6.23 | 45.51 | 10.20 | 20.00 | 7.27 | 12.34 | 7.14 | 12.57 | 9.50 | 7.22 | 5.69 |
| | | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± |
| | | 1661.50 | 266.40 | 1136.50 | 242.10 | 1704.50 | 559.74 | 1160.66 | 445.74 | 536.84 | 307.46 | 295.22 | 209.04 |
| | | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± |
| | | 1401.70 | 158.17 | 855.46 | 109.00 | 804.23 | 213.73 | 570.41 | 202.24 | 241.03 | 213.04 | 231.11 | 210.04 |

Table 7-2 Urinary excretion of SBT/CPZ (1 g ; 60min; d. i.)

| 6 – 7 | | 7 – 8 | | 8 – 9 | | 9 – 10 | | 10 – 11 | | 11 – 12 | | Cumulative recovery rate (%) |
|--------|--------|-------|--------|-------|-------|--------|-------|---------|-------|---------|-------|------------------------------------|
| SBT | CPZ | SBT | CPZ | SBT | CPZ | SBT | CPZ | SBT | CPZ | SBT | CPZ | |
| 9.06 | 3.51 | 5.11 | 3.36 | 4.32 | 4.05 | 2.13 | 1.87 | 1.40 | 1.95 | 0.68 | 0.81 | SBT 88.37% CPZ : 18.29% |
| 226.5 | 87.7 | 108.7 | 71.5 | 43.2 | 40.5 | 21.3 | 18.7 | 10.8 | 15.0 | 9.5 | 11.3 | |
| 4.53 | 19.78 | 3.31 | 7.47 | 1.83 | 4.55 | 1.46 | 2.37 | 0.88 | 3.15 | 0.51 | 4.36 | SBT 58.40% CPZ : 33.79% |
| 25.9 | 113.0 | 13.9 | 26.4 | 18.7 | 46.4 | 15.0 | 24.4 | 9.7 | 34.6 | 5.4 | 46.4 | |
| 4.88 | 5.05 | 3.49 | 6.17 | 1.02 | 2.09 | 1.08 | 2.70 | 8.01 | 5.38 | 0.44 | 1.57 | SBT 63.50% CPZ : 24.34% |
| 122.0 | 126.3 | 34.2 | 60.5 | 9.7 | 19.9 | 7.7 | 19.3 | 154.0 | 103.5 | 8.0 | 28.5 | |
| 12.82 | 6.15 | 2.09 | 1.13 | 3.73 | 2.86 | 2.03 | 1.75 | 0.84 | 4.01 | 0.73 | 0.71 | SBT 83.61% CPZ : 17.55% |
| 267.0 | 128.2 | 174.0 | 94.5 | 81.0 | 62.2 | 23.1 | 19.9 | 13.6 | 64.7 | 7.9 | 7.7 | |
| 6.47 | 11.38 | 2.02 | 5.25 | 4.64 | 7.95 | 0.68 | 3.00 | 0.92 | 5.33 | 0.49 | 3.18 | SBT 66.10% CPZ : 32.27% |
| 223.0 | 392.5 | 134.5 | 350.0 | 17.2 | 30.0 | 17.8 | 79.0 | 10.3 | 59.2 | 5.0 | 32.4 | |
| 7.55 | 9.17 | 3.20 | 4.68 | 3.11 | 4.30 | 1.48 | 2.34 | 2.41 | 3.96 | 0.57 | 2.13 | SBT 72.00 ± 13.18% |
| ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | |
| 3.44 | 6.63 | 1.26 | 2.48 | 1.60 | 2.26 | 0.62 | 0.53 | 3.14 | 1.47 | 0.13 | 1.59 | CPZ 25.25 ± 7.60% |
| 172.88 | 169.54 | 93.06 | 120.58 | 33.96 | 39.80 | 16.98 | 32.26 | 39.68 | 55.40 | 7.16 | 25.26 | |
| ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | |
| 98.03 | 125.68 | 67.54 | 130.58 | 29.16 | 16.11 | 6.06 | 26.23 | 63.92 | 33.46 | 1.90 | 15.90 | |

Table 8 Clinical summary of UTI in postoperative patients for cervical cancer, treated with SBT/CPZ

| Case No. | Age | B.W. | UTI group | Pyuria | Bacteriuria | | | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | Evaluation (UTI) | Side effects | Remarks |
|----------|-----|------|-----------|------------|---|--------------------|------------------|--------------------------|----------------------|--------------|----------------------|------------------|--------------------------|--------------------------------|
| | | | | | Species | β -lactamase | Count (cfu/ml) | SBT/CPZ 10^4 | 10^6 | 10^4 | CPZ 10^6 | | | |
| 1. T.K. | 40 | 43.0 | G-3 | +++ + | <i>E. coli</i> No growth | + | 10^7 | 0.39 | 0.19 | 0.19 | 0.09 | Moderate | None | |
| 2. S.H. | 66 | 54.5 | G-4 | ++ — | <i>E. coli</i> No growth | + | 10^5 | 0.39 | 0.19 | 0.09 | ≤ 0.045 | Excellent | Diarrhea | |
| 3. M.M. | 47 | 57.0 | G-3 | +++ — | <i>E. coli</i> No growth | + | 10^6 | 1.56 | 0.78 | 3.12 | 0.19 | Excellent | None | |
| 4. E.M. | 50 | 46.5 | G-4 | +++ + | <i>S. faecalis</i> No growth | — | 10^6 | 50 | 50 | 25 | 25 | Moderate | None | |
| 5. N.K. | 41 | 44.5 | G-4 | ++ — | <i>E. coli</i> No growth | + | 10^4 | 0.78 | 0.78 | 1.56 | 0.19 | Excellent | None | |
| 6. S.H. | 66 | 54.0 | G-4 | +++ — | <i>E. coli</i> No growth | — | 10^5 | 0.19 | 0.09 | 0.19 | ≤ 0.045 | Excellent | Diarrhea GPT 21–60 | |
| 7. M.O. | 39 | 55.0 | G-4 | ++ ± | <i>E. coli</i> No growth | + | 10^5 | 25 | 6.25 | 400 | 3.12 | Moderate | None | |
| 8. A.K. | 52 | 46.0 | G-4 | ++ — | <i>E. coli</i> No growth | + | 10^5 | 12.5 | 3.12 | 800 | 3.12 | Excellent | GOT 34–113 GPT 38–103 | |
| 9. C.T. | 31 | 35.5 | G-1 | +++ +++ | <i>P. cepacia</i> <i>P. cepacia</i> | ++ + | 10^5 10^4 | 100 100 | 25 25 | 50 50 | 12.5 12.5 | Poor | None | indwelling catheter of ureters |
| 10. E.Y. | 50 | 47.0 | G-4 | +++ + | <i>E. coli</i> No growth | — | 10^7 | 0.39 | 0.19 | 0.09 | 0.09 | Moderate | None | |
| 11. S.H. | 44 | 50.5 | G-6 | ++ — | (1) <i>E. aerogenes</i> (2) <i>E. coli</i> No growth | ++ + | 10^7 10^7 | 6.25 12.5 | 3.12 6.25 | 800 100 | 1.56 3.12 | Excellent | None | |
| 12. F.O. | 35 | 43.0 | G-6 | +++ ± | (1) <i>K. pneumoniae</i> (2) <i>E. coli</i> No growth | ++ + | 10^6 10^6 | 3.12 0.78 | 0.19 0.78 | 0.39 25 | ≤ 0.045 0.19 | Moderate | GOT 10–173 GPT 24–193 | |
| 13. E.T. | 47 | 62.0 | G-6 | ++ ± | (1) <i>K. pneumoniae</i> (2) <i>E. coli</i> No growth | — — | 10^7 10^7 | 0.19 0.78 | ≤ 0.045 0.39 | 0.19 6.25 | 0.09 0.19 | Moderate | None | |
| 14. H.T. | 53 | 60.0 | G-4 | ++ — | <i>E. coli</i> No growth | — | 10^7 | 0.78 | 0.39 | 6.25 | 0.19 | Excellent | None | |
| 15. M.Y. | 44 | 47.0 | G-4 | ++ — | <i>K. pneumoniae</i> No growth | — | 10^7 | 100 | 6.25 | 800 | < 6.25 | Excellent | None | |
| 16. S.M. | 42 | 45.0 | G-3 | +++ — | <i>S. faecalis</i> No growth | — | 10^7 | 50 | 50 | 25 | 25 | Excellent | None | |
| 17. R.M. | 67 | 43.0 | G-1 | ++ — | <i>E. cloacae</i> <i>P. cepacia</i> | — — | 10^7 10^4 | 0.39 50 | 0.19 25 | 0.39 50 | 0.09 25 | Moderate | None | suprapubic bladder drainage |
| 18. Y.O. | 48 | 47.8 | G-4 | +++ — | <i>E. coli</i> No growth | — | 10^7 | 3.12 | 1.56 | 6.25 | 0.78 | Excellent | None | |
| 19. H.G. | 51 | 50.5 | G-4 | +++ — | <i>E. coli</i> No growth | — | 10^7 | 1.56 | 0.78 | 3.12 | 0.39 | Excellent | None | |
| 20. M.F. | 56 | 64.5 | G-4 | ++ — | <i>P. aeruginosa</i> No growth | — | 10^7 | 12.5 | 6.25 | 6.25 | 3.12 | Excellent | GOT 18–100 GPT 28–160 | |
| 21. Y.H. | 50 | 48.5 | G-4 | ++ — | <i>K. pneumoniae</i> No growth | — | 10^7 | 0.39 | 0.19 | 0.39 | 0.09 | Excellent | GOT 31–39 GPT 41–47 | |
| 22. R.M. | 68 | 42.0 | G-4 | ++ — | <i>E. coli</i> No growth | — | 10^7 | 1.56 | 1.56 | 50 | 0.39 | Excellent | None | |
| 23. A.K. | 61 | 56.7 | G-6 | ++ — | (1) <i>P. cepacia</i> (2) <i>S. aureus</i> No growth | — — | 10^7 10^7 | 6.25 6.25 | 6.25 0.78 | 25 6.25 | 12.5 1.56 | Excellent | None | |
| 24. C.S. | 53 | 50.0 | G-6 | +++ — | (1) <i>K. pneumoniae</i> (2) <i>E. coli</i> No growth | — — | 10^7 10^7 | 0.09 0.19 | ≤ 0.045 0.09 | 0.09 0.78 | ≤ 0.045 0.09 | Excellent | None | |
| 25. E.M. | 44 | 56.5 | G-3 | +++ — | <i>E. coli</i> No growth | + | 10^7 | 0.78 | 0.78 | 25 | 1.56 | Excellent | None | |
| 26. C.S. | 53 | 47.5 | G-3 | +++ + | <i>E. coli</i> No growth | — | 10^7 | 0.39 | 0.19 | 3.12 | 0.09 | Moderate | GPT 26–40 | |

渣検鏡を行い、臨床効果は UTI 薬効評価基準 (第2版)⁵⁾ に基づいて、著効、有効、無効の3段階に判定した。また検出菌に対する SBT/CPZ (1:1) と CPZ の MIC を測定する²⁾ と同時に検出菌の β -lactamase の定性試験を Penicillin G を基質とする Bromcresol purple 法³⁾ にて施行した。

副作用については投与後の自覚症状の間診、投与前および投与後の血液性状、生化学的検査を行い検討した。

3) 治療成績

各症例の膿尿、尿中細菌の SBT/CPZ 投与前後の変化は Table 8 に示すとおりであった。

UTI 薬効評価基準⁵⁾ に従い SBT/CPZ の総合臨床効果を判定するに、膿尿消失率69%、細菌消失率92%であり、著効例は26例中17例 (65.4%)、有効例 8 例 (30.8%)、無効例 1 例 (3.8%) で、著効と有効を加えた有効率は96.2%であった (Table 9)。

Table 9 Overall clinical efficacy of SBT/CPZ in UTI after radical operation for cervical cancer (SBT/CPZ 1g; every 12 hrs, 60 min. d.i.; 5 days treatment)

| Pyuria Bacteriuria | Cleared | Decreased | Unchanged | Effect on Bacteriuria |
|--------------------------|------------|-----------|-----------|---|
| Eliminated | 17 | 7 | | 24 (92%) |
| Decreased | | | | |
| Replaced | 1 | | | 1 (4%) |
| Unchanged | | | 1 | 1 (4%) |
| Effect on Pyuria | 18 (69%) | 7 (27%) | 1 (4%) | Patient total 26 |
| Excellent | 17 (65.4%) | | | Overall effectiveness rate 25/26 (96.2%) |
| Moderate | 8 (30.8%) | | | |
| Poor (including failure) | 1 (3.8%) | | | |

Table 10 Bacteriological response to SBT/CPZ treatment in UTI after radical operation for cervical cancer

| Isolates | No. of strains | Eradicated | Persisted* |
|----------------------|----------------|------------|------------|
| <i>E. coli</i> | 18 | 18 | |
| <i>K. pneumoniae</i> | 5 | 5 | |
| <i>E. aerogenes</i> | 1 | 1 | |
| <i>E. cloacae</i> | 1 | 1 | |
| <i>P. aeruginosa</i> | 1 | 1 | |
| <i>P. cepacia</i> | 2 | 1 | 1 |
| <i>S. aureus</i> | 1 | 1 | |
| <i>S. faecalis</i> | 2 | 2 | |
| Total | 31 | 30 (96.8%) | 1 |

* Persisted: regardless of bacterial count

CPZ 感受性菌による感染症例は20例で、全例が SBT/CPZ の治療に有効であった。

CPZ 耐性菌 (10^8 接種時 MIC 50 μ g/ml 以上) による感染症例は6例あり、5例 (83.3%) に有効であった。無効の1例 (症例9) は両側水腎症のため両側尿管カテーテル留置中の *P. cepacia* (MIC 50 μ g/ml) による感染症例であった。

26症例より検出した菌株は31株で、*E. coli* 18株 (58.1%) と最も多く、*K. pneumoniae* 5 株、*P. cepacia* と *S. faecalis* 各 2 株、*E. aerogenes*、*E. cloacae*、*P. aeruginosa* および *S. aureus* 各 1 株であった。投与終了時において継続して認められた菌株は *P. cepacia* 1 株で、除菌率は96.8%であった (Table 10)。

5 日目の尿細菌培養に新しく出現した菌株は *P. cepacia* 1 株で、これに対する SBT/CPZ の MIC は 10^8 接種で 50 μ g/ml、 10^6 接種で 25 μ g/ml であった。

SBT/CPZ 投与前に検出した細菌31株に対する 10^6 および 10^8 接種時の MIC を SBT/CPZ と CPZ とで比較すると、 10^6 接種時には CPZ の MIC は 25 μ g/ml 以下に、SBT/CPZ の MIC は 50 μ g/ml 以下に分布し、両者に抗菌力の差を認めなかったが、 10^8 接種時には SBT/CPZ は CPZ の MIC 50 μ g/ml 以上の 7 菌株において *P. cepacia* 1 株を除く、*E. coli* 4 株、*K. pneumoniae* 1 株、*E. aerogenes* 1 株に対して強い抗菌力を示した。

E. coli 9 株、*K. pneumoniae* 1 株、*E. aerogenes* 1 株および *P. cepacia* 1 株の合計12株に β -lactamase が検出された。そのうち 10^8 接種時において 7 株は CPZ の MIC 25~800 μ g/ml に、残り 5 株は CPZ の MIC

Fig. 9 Correlogram between MICs of SBT/CPZ(1:1) and CPZ against clinical isolates

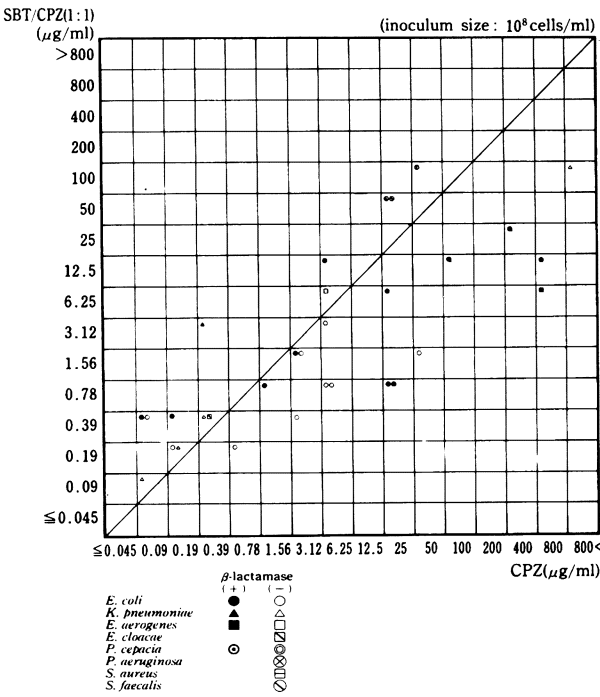


Fig. 10 Correlogram between MICs of SBT/CPZ(1:1) and CPZ against clinical isolates

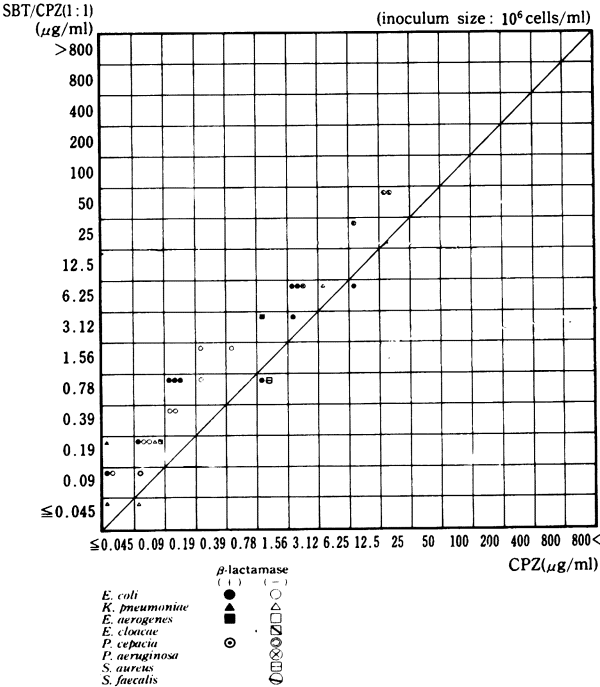


Table 11-1 Laboratory findings before and after administration of SBT/CPZ

| Case No. | RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | | Hb (g/dl) | | Ht (%) | | WBC (/mm ³) | | Plt ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | | GOT (IU/l) | | GPT (IU/l) | |
|----------|-----------------------------------|-------|-----------|-------|--------|-------|-------------------------|-------|-----------------------------------|-------|------------|-------|------------|-------|
| | Before | After | Before | After | Before | After | Before | After | Before | After | Before | After | Before | After |
| 1. | 421 | 376 | 13.3 | 12.1 | 40.0 | 35.5 | 4900 | 3300 | 13.2 | 15.5 | 13 | 20 | 40 | 15 |
| 2. | 428 | 448 | 13.3 | 14.2 | 40.9 | 41.6 | 7700 | 8000 | 27.7 | 25.0 | 23 | 16 | 46 | 21 |
| 3. | 260 | 253 | 9.0 | 8.4 | 26.2 | 25.0 | 3100 | 2900 | 13.3 | 12.6 | 117 | 39 | 185 | 68 |
| 4. | 378 | 372 | 11.7 | 11.5 | 34.8 | 32.6 | 3400 | 3600 | 24.4 | 17.6 | 9 | 36 | 12 | 40 |
| 5. | 449 | 468 | 13.9 | 14.2 | 41.3 | 40.5 | 3000 | 2500 | 22.2 | 13.7 | 40 | 43 | 17 | 21 |
| 6. | 381 | 397 | 11.9 | 12.5 | 35.7 | 36.8 | 6800 | 5300 | 19.8 | 22.8 | 16 | 33 | 21 | 60 |
| 7. | 394 | | 12.7 | | 37.6 | | 4400 | | 20.1 | | 13 | | 6 | |
| 8. | 378 | 422 | 11.7 | 12.6 | 35.4 | 38.6 | 5600 | 6100 | 54.9 | 34.4 | 34 | 113 | 38 | 103 |
| 9. | 285 | 316 | 8.4 | 9.4 | 27.0 | 30.0 | 8600 | 4800 | 34.9 | 26.3 | 11 | 22 | 17 | 26 |
| 10. | 468 | 465 | 14.3 | 14.6 | 41.1 | 40.2 | 2600 | 2600 | 16.2 | 20.9 | 93 | 34 | 142 | 54 |
| 11. | 396 | 434 | 10.4 | 10.9 | 32.0 | 34.0 | 3900 | 4700 | 24.8 | 19.7 | 24 | 25 | 17 | 14 |
| 12. | 491 | 443 | 14.5 | 13.3 | 42.8 | 40.5 | 8500 | 7900 | 27.2 | 43.4 | 10 | 173 | 24 | 193 |
| 13. | 482 | 458 | 13.5 | 13.3 | 40.7 | 40.1 | 3600 | 3200 | 13.5 | 14.7 | 24 | 21 | 35 | 24 |
| 14. | 393 | 403 | 12.7 | 12.4 | 36.4 | 36.7 | 3200 | 2900 | 23.5 | 28.7 | 16 | 16 | 14 | 13 |
| 15. | 374 | 317 | 11.4 | 9.9 | 35.0 | 31.0 | 8700 | 5900 | 33.3 | 26.0 | 29 | 28 | 12 | 8 |
| 16. | 437 | 412 | 12.8 | 12.6 | 37.7 | 36.9 | 4100 | 2900 | 17.0 | 24.5 | 18 | 19 | 19 | 20 |
| 17. | 363 | 354 | 10.7 | 10.8 | 32.2 | 32.7 | 3700 | 3500 | 18.2 | | 15 | 15 | 9 | 8 |
| 18. | 311 | 293 | 10.0 | 9.3 | 30.6 | 28.1 | 5100 | 3300 | 35.4 | 31.4 | 13 | 17 | 7 | 8 |
| 19. | 386 | 365 | 11.9 | 11.6 | 36.3 | 35.0 | 9200 | 4600 | 22.2 | 26.3 | 12 | 20 | 13 | 18 |
| 20. | 367 | 388 | 11.8 | 12.3 | 34.7 | 36.5 | 10300 | 4300 | 43.2 | 24.4 | 18 | 100 | 28 | 160 |
| 21. | 369 | 372 | 12.1 | 12.2 | 35.8 | 36.5 | 5700 | 7000 | 28.4 | 25.9 | 31 | 39 | 41 | 47 |
| 22. | 334 | 343 | 10.6 | 10.8 | 32.1 | 30.3 | 2200 | 1800 | 13.6 | 12.3 | 12 | 27 | 8 | 17 |
| 23. | 353 | 379 | 11.4 | 11.9 | 33.4 | 35.6 | 4500 | 2700 | 28.0 | 19.5 | 23 | 16 | 24 | 10 |
| 24. | 342 | 352 | 11.6 | 11.9 | 33.0 | 35.0 | 13000 | 5700 | 24.5 | 35.4 | 58 | 15 | 66 | 28 |
| 25. | 440 | 450 | 14.3 | 14.2 | 40.9 | 41.8 | 4600 | 4600 | 18.3 | 10.9 | 17 | 18 | 22 | 18 |
| 26. | 341 | 347 | 11.5 | 12.0 | 33.1 | 34.0 | 4000 | 3600 | 18.9 | 17.4 | 20 | 23 | 26 | 40 |

Table 11-2 Laboratory findings before and after administration of SBT/CPZ

| Case No. | Al-P (IU/l) | | T. Bili (mg/dl) | | BUN (mg/ml) | | S-Cr. (mg/ml) | | Na (mEq/l) | | K (mEq/l) | | Cl (mEq/l) | |
|----------|-------------|-------|-----------------|-------|-------------|-------|---------------|-------|------------|-------|-----------|-------|------------|-------|
| | Before | After | Before | After | Before | After | Before | After | Before | After | Before | After | Before | After |
| 1. | 33 | 34 | 1.1 | 0.7 | 6.0 | 9.0 | 0.5 | 0.6 | 143 | 145 | 4.6 | 4.2 | 103 | 106 |
| 2. | 35 | 39 | 0.6 | 0.5 | 11.0 | 10.0 | 0.7 | 0.6 | 143 | 143 | 4.6 | 4.8 | 103 | 101 |
| 3. | 43 | 42 | 1.5 | 1.9 | 6.0 | 11.0 | 0.8 | 0.8 | 146 | 143 | 4.1 | 3.7 | 107 | 107 |
| 4. | 27 | 35 | | | 6.0 | 4.0 | 0.6 | 0.8 | 142 | 143 | 4.0 | 3.9 | 106 | 107 |
| 5. | 38 | 34 | 0.4 | 0.4 | 7.0 | 7.0 | 0.5 | 0.6 | 146 | 144 | 4.2 | 4.3 | 103 | 104 |
| 6. | 31 | 36 | 0.6 | 0.6 | 10.0 | 11.0 | 0.5 | 0.6 | 141 | 142 | 4.2 | 4.3 | 102 | 101 |
| 7. | 31 | | 0.5 | | 9.0 | | 0.9 | | 145 | | 4.6 | | 106 | |
| 8. | 103 | 114 | 0.4 | 0.5 | 12.0 | 11.0 | 0.5 | 0.5 | 143 | 148 | 5.0 | 5.1 | 101 | 103 |
| 9. | 35 | 42 | 0.4 | 0.4 | 7.0 | 5.0 | 0.6 | 0.6 | 139 | 144 | 4.4 | 4.7 | 99 | 101 |
| 10. | 18 | 23 | 0.7 | 0.8 | 11.0 | 12.0 | 0.5 | 0.6 | 142 | 144 | 4.4 | 5.1 | 102 | 103 |
| 11. | 26 | 30 | 0.4 | 0.4 | 8.0 | 6.0 | 0.6 | 0.6 | 142 | 142 | 4.6 | 4.0 | 103 | 105 |
| 12. | 37 | 40 | 0.7 | 0.4 | 12.0 | 9.0 | 0.8 | 0.6 | 143 | 145 | 4.7 | 4.5 | 101 | 100 |
| 13. | 173 | 185 | 0.4 | 0.5 | 9.3 | 9.6 | 0.5 | 0.6 | 134 | 142 | 4.4 | 4.1 | 103 | 104 |
| 14. | 141 | 132 | 0.3 | 0.3 | 10.3 | 11.2 | 0.8 | 1.2 | 142 | 141 | 4.1 | 4.1 | 102 | 106 |
| 15. | | 93 | 0.3 | 0.2 | 11.4 | 7.4 | | | 137 | 136 | 4.6 | 4.7 | 102 | 101 |
| 16. | 162 | 207 | 0.3 | 0.4 | 13.3 | 11.8 | 0.7 | 1.1 | 137 | 138 | 4.6 | 4.6 | 100 | 104 |
| 17. | 120 | 105 | 0.5 | 0.4 | 13.7 | 12.8 | 0.8 | 0.9 | 139 | 140 | 4.3 | 4.4 | 105 | 109 |
| 18. | 104 | 97 | 0.2 | 0.2 | 7.7 | 10.7 | 0.7 | 0.7 | 140 | 143 | 4.8 | 4.4 | 103 | 107 |
| 19. | 196 | 178 | 0.5 | 0.4 | 10.1 | 10.3 | 0.7 | 0.8 | 135 | 137 | 3.7 | 4.2 | 101 | 98 |
| 20. | 182 | 218 | 0.6 | 0.5 | 18.1 | 11.4 | 0.6 | 0.7 | 137 | 138 | 3.7 | 3.6 | 103 | 100 |
| 21. | 208 | 176 | 0.7 | 0.6 | 8.4 | 10.4 | 0.8 | 0.8 | 141 | 141 | 3.9 | 4.2 | 107 | 102 |
| 22. | 107 | 99 | 0.4 | 0.5 | 13.2 | 8.1 | | 0.7 | 140 | 142 | 3.9 | 3.8 | 105 | 109 |
| 23. | 193 | 150 | 1.1 | 0.7 | 13.7 | 7.4 | 0.6 | 0.7 | 140 | 139 | 4.1 | 4.3 | 105 | 104 |
| 24. | 264 | 328 | 1.0 | 0.3 | 14.2 | 10.8 | 0.9 | 0.9 | 135 | 142 | 4.5 | 4.5 | 98 | 103 |
| 25. | 125 | 123 | 0.4 | 0.5 | 12.9 | 11.0 | 0.8 | 0.7 | 141 | 141 | 4.2 | 4.2 | 101 | 102 |
| 26. | 188 | 239 | 0.5 | 0.5 | 14.1 | 10.1 | | | 140 | 143 | 4.2 | 4.4 | 105 | 102 |

0.09~3.12 μ g/ml に分布していた (Fig. 9, 10)。

副作用に関しては症例2と症例6において軽度~中等度の下痢を投与開始後2日目に認めた。症例6は症例2と同一患者であり、投与間隔はほぼ1ヶ月間あり、初回は投与終了後5日目には軟便に移行し、2回目は止瀉剤投与により消失した。

投与前後の臨床検査値における異常は症例6と症例26においてGPTの軽度上昇を、症例8、症例12、症例20および症例21においてGOT、GPTの軽度から中等度の上昇を認めた。これら異常値は、経過観察または肝底護療法により数週間以内に軽快した (Table 11-1, 2)。

III. 考 察

広汎子宮全摘術後の尿路感染は頻度が高く、難治性であると同時に検出される菌種も多種で、*E. coli*, *K. pneumoniae* などもABPC、CEXなど β -lactam剤に耐性を示す菌株の検出頻度が高い。

CPZはいわゆる第3世代cephem剤として一般に使用され始めた薬剤であり、高い血中濃度維持と広域の細菌に抗菌力を持つ秀れた抗生剤である。しかし、PCase型およびIc型 β -lactamaseで軽度に加水分解されるため、少数の耐性菌が認められている。¹⁾

教室保存の臨床分離 *E. coli* 130株に対してCPZのMIC測定を行った所、 10^6 接種時では、AMPCに101株 (77.7%) が800 μ g/ml以上の耐性菌であったにもかかわらず、全株が6.25 μ g/ml以下で、耐性菌は認めなかった。しかし 10^8 接種時では0.09~800 μ g/ml以上に分布し、130株中28株 (21.5%) は50 μ g/ml以上で、そのうち8株 (6.2%) は800 μ g/ml以上の高度耐性菌であった。これら菌株は β -lactamase産生能が高いと考えられる菌株であり、SBT/CPZのMICは12.5 μ g/ml以下であり、CPZとSBTとの配合を意義づける結果であった。また、今回行ったMIC測定の結果からは

SBTの配合によりCPZの感受性が阻害される例は認めなかった。

SBT/CPZ 1g 1時間点滴静中時の血中および尿中濃度測定を行った成績はSBTは3時間以後には血中においては測定限界以下になり、問題点があるが、尿中濃度は12時間目においてSBT 7.16 μ g/ml, CPZ 25.26 μ g/mlであり、SBT/CPZ尿中濃度比は投与開始1時間目から12時間目にかけて6/1~1/3.5であり、尿中ではほぼ12時間にわたって臨床効果が期待できる結果であった。

臨床成績においても、尿管カテーテル留置中の *P. cepacia* による感染症例を除いて、CPZ感受性菌および耐性菌による感染症例ともに少数例ながら良好な結果が得られ、臨床的にも本剤の配合意義が示唆された。

文 献

- 1) 上田 泰, 横田 健: 第30回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム (II)。Sulbactam/Cefoperazone. Chemotherapy 30: 1387~1392, 1982
- 2) 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
- 3) NEU, H. C.: Antibiotic inactivation enzyme and bacterial resistance. In: Antibiotics in Laboratory Medicine (Lorian, V., ed.) Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 454~473, 1980
- 4) 加納 弘, 関口金雄, 立松 洋, 下岡新雄, 沖俊一: 微生物学的定量法ならびにGCまたはGC-MS法によるSulbactam及びSulbactam/Cefoperazoneの定量法。Chemotherapy 32(S-4): 131~141, 1984
- 5) 大越正秋, 他: UTI薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES OF SULBACTAM/ CEFOPERAZONE FOR URINARY TRACT INFECTION AFTER OPERATION OF CERVICAL CANCER

MOTOKI HAYASAKI, HIDEAKI KONDO, KUNIIHIKO ITO
and KATSUMI NODA

Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University, School of Medicine

Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ) is a 1:1 formulation comprising an antibiotic cefoperazone and a β -lactamase inhibitor sulbactam.

Bacteriological and clinical evaluation of SBT/CPZ in obstetrics and gynecology was performed.

1. MIC of cefoperazone for clinically isolated *E. coli* was measured. Twenty eight out of 130 strains (21.5%) were over 50 $\mu\text{g/ml}$ at an inoculum size of 10^8 . SBT/CPZ showed superior antibacterial activity for these cefoperazone resistant *E. coli*.
2. Twenty six patients of urinary tract infection after operation of cervical cancer were treated by SBT/CPZ. Overall clinical effectiveness rate was 96.2%. The rate for the infection by cefoperazone resistant organisms were 83.3%.
3. Urinary concentration and ratio of sulbactam and cefoperazone after 1g administration of SBT/CPZ was measured. SBT/CPZ was expected to be effective for 12 hours after administration.