

## 細菌性前立腺炎に対する sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) の基礎的検討と臨床成績

平塚市民病院泌尿器科 (部長 : 鈴木恵三)

鈴木 恵三, 堀場 優樹

### LABORATORY AND CLINICAL STUDY OF SULBACTAM/CEFOPERAZONE (SBT/CPZ) ON BACTERIAL PROSTATITIS

Keizo Suzuki and Masaki Horiba

*From the Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital*

The cefoperazone and sulbactam concentrations in human prostatic fluid were measured following intravenous administration of sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) and its clinical efficacy and safety in the treatment of 11 patients with acute or chronic bacterial prostatitis were evaluated. Cefoperazone concentrations in prostatic fluid (PF) one hour after an intravenous infusion of SBT/CPZ at a dose of 1 g and 2 g were  $0.57 \pm 0.26 \mu\text{g/ml}$  and  $1.37 \pm 0.86 \mu\text{g/ml}$ , respectively, both exceeding the MIC against most of the isolated strains from expressed prostatic secretion (EPS). The sulbactam levels in PF at doses of 1 g and 2 g of SBT/CPZ were  $0.30 \pm 0.18 \mu\text{g/ml}$  and  $0.38 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$ , respectively, both of which were high enough to potentiate antimicrobial activity of cefoperazone.

The peak of MIC distribution of sulbactam/cefoperazone against *E. coli* (14 strains) and *S. epidermidis* (21 strains) isolated from EPS of patients with bacterial prostatitis was in a range of  $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$  and  $0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  as described for the cefoperazone concentration, respectively, which were superior to those of cefoperazone, ceftazidime and piperacillin, all compared as control. SBT/CPZ exhibited 8 fold or more potent antimicrobial activity than cefoperazone against  $\beta$ -lactamase producing *E. coli* and CNS.

Clinically, SBT/CPZ was given to 11 patients diagnosed as having bacterial prostatitis in a daily dose of 2~4 g for 5 to 8 days. The drug was found to be effective in all (100%) of 5 patients with acute prostatitis and in 3 (75.0%) of 4 patients who were judged to be assessable among 6 chronic patients.

No side effects of any kind were observed in any of the patients treated. In laboratory tests, a transient thrombocytopenia was reported for one patient.

SBT/CPZ is particularly useful in the treatment of acute bacterial prostatitis caused by GNR. This drug is useful for chronic prostatitis those, caused primarily by CNS which is susceptible to this agent. This drug is available as an injectable form, subjects for its appropriate usage will be those who show acute exacerbation of infection or who do not respond to oral therapy.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1333-1343, 1991)

**Key words:** Sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), Bacterial prostatitis, Penetration of antibiotics

### 結 言

Sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) は sulbactam (SBT) と cefoperazone (CPZ) が力価比で 1 : 1 に配合されている注射用抗生物質である。本剤の最大の特徴は、 $\beta$ -lactamase を阻害する SBT を配合することで、CPZ がこの酵素の影響を受けることなく本来の抗菌活性を示すことである<sup>1)</sup>。SBT/CPZ はすでに市販 (商品名 ; スルペラゾン<sup>®</sup>, sulperazon<sup>®</sup>, フ

ァイザー製薬株式会社) されてから約 5 年の歴史をもち、各科領域感染症に対して有用な抗菌剤として優れた臨床評価を受けている。しかし本剤ではこれまでのところ細菌性前立腺炎 (bacterial prostatitis, BP) の治療に対する有用性に対し詳細な検討がなされていない。今回われわれは SBT/CPZ の BP に対する有用性を検討する目的で、基礎的・臨床的検討を行った。

基礎的には前立腺液 (prostatic fluid, PF) への移行濃度の測定、前立腺炎患者の前立腺圧出液 (express-

ed prostatic secretion, EPS) から分離した細菌に対する SBT/CPZ をはじめとする薬剤の抗菌力および  $\beta$ -lactamase 産生能を測定した。臨床的には BP (急性と慢性を含む) と診断した患者に SBT/CPZ 1日 2~4g を 1~2 回に分けて 5~8 日間投与した。そして治療成績と安全性について検討し、本剤の BP に対する有用性を評価した。

## 対象と方法

### 1. 実施対象

平成 2 年 2 月より 11 月までに平塚市民病院泌尿器科外来を受診し、細菌性前立腺炎と診断された 11 例に本剤を使用した。

なお、試験開始にあたって、本試験に参加することについての説明を行い、患者の同意を得て実施した。

### 2. 基礎的検討

1) PF への移行濃度。慢性前立腺炎と診断され急性増悪のない鎮静期にある患者に、SBT/CPZ 1g (n=3) ないし 2g (n=2) を生理食塩液 100ml に溶解し 15~20 分かけて点滴投与 (i.v.d.) した。注射終了後 1 時間の検体採取までは排尿させずに待機させ、その後前立腺マッサージで EPS を採り、これを PF の検体として扱った<sup>2)</sup>。同時に採血を行って血清中濃度測定の試料とした。

濃度測定は原則として、CPZ は検定菌として *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を用いた bioassay 法で<sup>3)</sup>、SBT は高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法で実施した<sup>4)</sup>。

2) 抗菌活性。今回の検討を含め最近の 2 年間に当院で前立腺炎患者の EPS から分離し、主たる起炎菌と考えられた *Escherichia coli* と *Staphylococcus epidermidis* を含む Coagulase negative staphylo-

cocci (CNS) に対する最少発育阻止濃度 (MIC) を測定した。方法は日本化学療法学会標準平板希釈法 (再改訂法)<sup>5)</sup> に従い、 $10^6$  CFU/ml の接種菌量で行った。被験薬は SBT/CPZ および対照として CPZ, ceftazidime (CAZ), piperacillin (PIPC) の計 4 剤である。ここでは SBT/CPZ の MIC は CPZ 単独の MIC と比較しやすいように MIC の表示を CPZ のみの値で行うこととした。なお本剤の特徴である  $\beta$ -lactamase 産生株に対する抗菌活性をみるために、benzylpenicillin (PCG) と cefazolin (CEZ) を基質とした acidometry disc method で上記分離菌につき定性的に酵素活性を測定した<sup>6)</sup>。 $\beta$ -lactamase 産生能の判定は、それぞれの disc 上に pH 7.0 の 0.01 M 磷酸塩緩衝液 30  $\mu$ l を滴下後被検体のコロニーを白金耳により disc 表面に直接塗布し、10 分以内に変色したものを (卍), 10~20 分以内に変色したものを (卐), 20~30 分以内を (+), 30 分以上にて変色したものを (※), 変色をきたさなかったものを (-) と判定して、(卍)~(+) を  $\beta$ -lactamase 産生株とした。なお、上述の *E. coli*, CNS に対する SBT/CPZ の抗菌力と CPZ 単独の抗菌力の比較は correlogram で図示する方法でも検討を行った。

### 3. 臨床的検討

1) 対象患者および診断法：尿路系に基礎疾患をもたない BP と診断した患者で、急性 5 例、慢性 6 例の計 11 例である。このうち入院治療例が 6 例 (症例 1~6)、外来治療例が 5 例 (症例 7~11) であった。

診断は全例初診時に Stamey<sup>7)</sup> らの示した方法により行った。初尿 (VB<sub>1</sub>)、中間尿 (VB<sub>2</sub>)、マッサージ後尿 (VB<sub>3</sub>) はウリカルトを用い、EPS はシードスワブ法を用い細菌検査に供した<sup>2)</sup>。検体はすべて東京総合臨床検査センターに送付し、細菌の同定と定量培養を行った。また分離された細菌は上記抗生物質の

Table 1. Diffusion of SBT/CPZ into human prostatic fluids (PF) at 1 hr after i.v. injection of 1g

Samples		Case No.			Range
		1	2	3	Mean $\pm$ SD
Serum	CPZ	36.4	26.8	36.4	33.20 $\pm$ 5.54
	SBT	8.9	6.27	7.52	7.56 $\pm$ 1.32
PF	CPZ	0.76	0.28	*0.68	0.57 $\pm$ 0.26
	SBT	0.24	0.16	0.51	0.30 $\pm$ 0.18
PF/Serum (%)	CPZ	2.09	1.04	1.87	1.67 $\pm$ 0.55
	SBT	2.70	2.55	6.78	4.01 $\pm$ 2.40

CPZ: N.D., <0.25  $\mu$ g/ml (bioassay)

SBT: N.D., <0.05  $\mu$ g/ml (HPLC)

\*: CPZ: N.D., <0.07  $\mu$ g/ml (HPLC)

Table 2. Diffusion of SBT/CPZ into human prostatic fluids (PF) at 1 hr after i.v. injection of 2g

Samples		Case No.		Range
		1	2	Mean $\pm$ SD
Serum	CPZ	66.6	65.3	66.00 $\pm$ 0.92
	SBT	22.4	17.4	19.90 $\pm$ 3.54
PF	CPZ	0.76	1.97	1.37 $\pm$ 0.86
	SBT	0.47	0.29	0.38 $\pm$ 0.13
PF/Serum (%)	CPZ	1.14	3.02	2.08 $\pm$ 1.33
	SBT	2.10	1.67	1.89 $\pm$ 0.30

CPZ: N.D., <0.25  $\mu$ g/ml (bioassay)

SBT: N.D., <0.05  $\mu$ g/ml (HPLC)

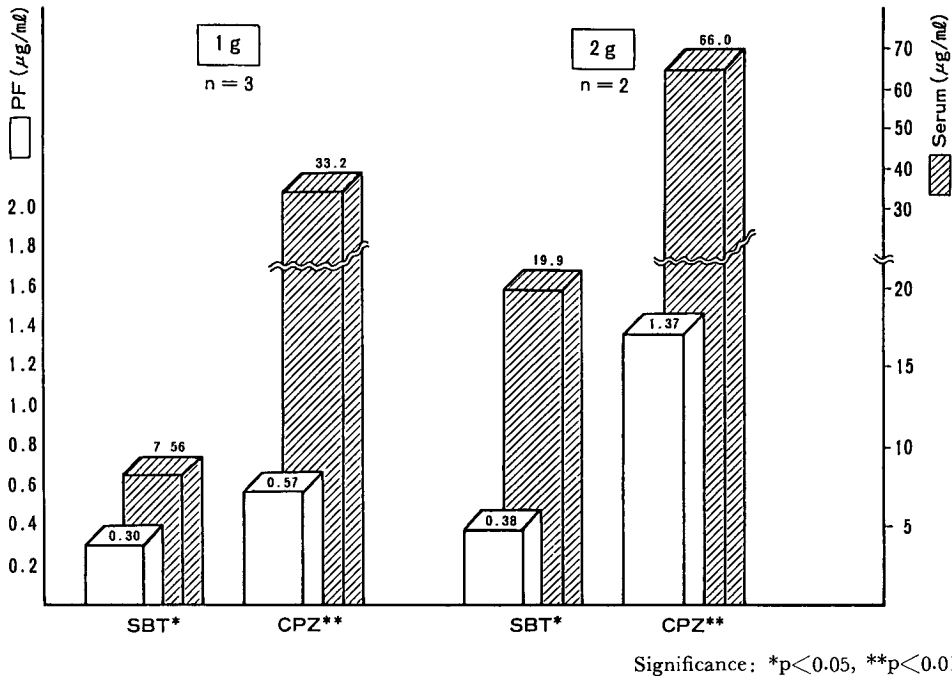


Fig. 1. Diffusion of SBT/CPZ into human prostatic fluids (PF) and serum levels at 1 hr after i.v. injection of 1 g and 2 g

MIC, および  $\beta$ -lactamase 産生能を測定した。

なお, *Chlamydia trachomatis* の混合感染を検討する目的で, 5例で血清 IgG, IgM を測定した。

2) 治療方法と効果判定: すべての症例に SBT/CPZ 1~2 g を生理食塩液 100 ml に溶解して1日1~2回, 15~20分かけて i.v.d. で投与した。入院症例で輸液を行っている場合は, 側管よりピギーバック法にて投与した。投与期間は5~8日間(症例8の2日間投与を除く)で平均6.4日であった。なお全例において他の抗菌剤および解熱・消炎鎮痛剤等の併用は行っていない。

臨床効果は EPS 中の細菌の動向を中心に評価した。その他発熱・排尿痛, EPS 中の膿球の推移などを加え主治医による効果判定を行った。なお最近示された「前立腺炎における化学療法剤の薬効評価法」<sup>9)</sup> で評価し得た症例は, この評価法でも判定した。

安全性については自覚的副作用と治療前後の末梢血, 肝, 腎機能に関する臨床検査値の変動をみた。

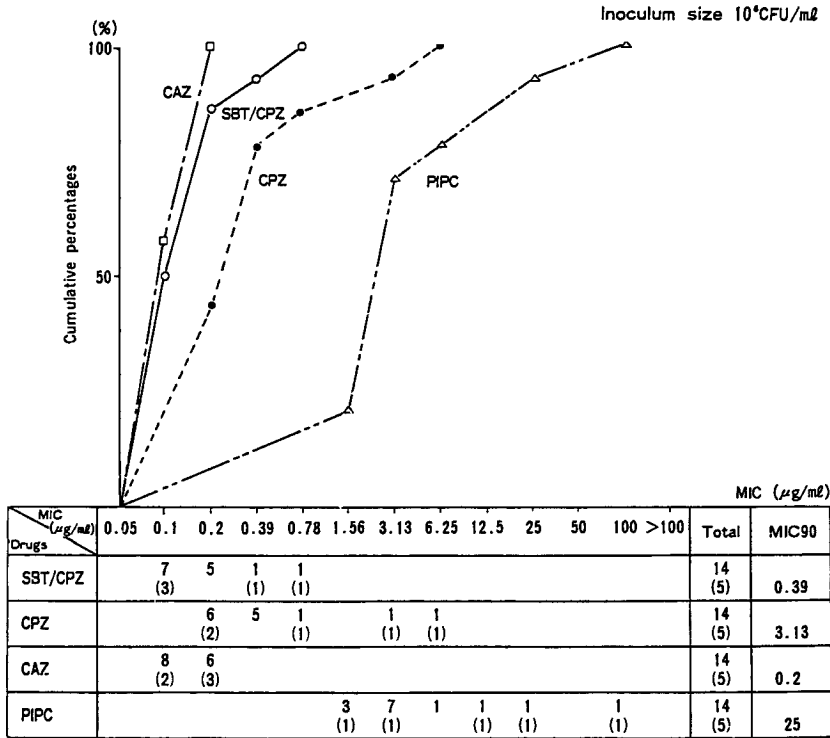
## 成 績

### 1. 基礎的検討

1) PF への移行濃度 (Table 1, 2, Fig. 1). SBT/CPZ 1 g 投与1時間後の PF 内の平均濃度は CPZ  $0.57 \pm 0.26 \mu\text{g/ml}$ , SBT  $0.30 \pm 0.18 \mu\text{g/ml}$  であ

り, 血清中濃度は CPZ で  $33.20 \pm 5.54 \mu\text{g/ml}$ , SBT で  $7.56 \pm 1.32 \mu\text{g/ml}$  であった。SBT/CPZ 2 g 投与1時間後の PF 内濃度は, CPZ  $1.37 \pm 0.86 \mu\text{g/ml}$ , SBT  $0.38 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$  であり, 血清中濃度は CPZ  $66.00 \pm 0.92 \mu\text{g/ml}$ , SBT  $19.90 \pm 3.54 \mu\text{g/ml}$  であった。この成績から SBT/CPZ 1 g と 2 g 投与で, CPZ の PF 内濃度に明らかに dose response がみられた。CPZ の PF 内濃度を対血清比でみると, SBT/CPZ 1 g 投与では  $1.67 \pm 0.55\%$ , 2 g では  $2.08 \pm 1.33\%$  とほとんど差がなかった。一方, SBT の対血清比は SBT/CPZ 1 g で  $4.01 \pm 2.40\%$ , 2 g で  $1.89 \pm 0.30\%$  であった。この結果から CPZ, SBT それぞれ血清中濃度のおよそ2%, SBT では2~4%が PF へ移行していることがわかった。なお CPZ と SBT の濃度を比較すると, CPZ が SBT のおよそ2~3倍の高い値を示した。

2) 抗菌活性. *E. coli* 14株に対する SBT/CPZ の MIC 分布は CAZ とほぼ同様で, そのピークは  $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$  の範囲にあり, 強い抗菌活性を示した。対照とした CPZ よりは約1管, PIPC よりは約4管以上優れた MIC であった (Fig. 2)。*S. epidermidis* 21株に対しては, 対照の3剤とはかなり差のある抗菌力を示した。すなわち SBT/CPZ のピークは  $0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  にあり CPZ より約4管優



( ) : β-lactamase producer

Fig. 2. Susceptibility of 14 strains of E. coli isolated from prostatitis

り、CAZ、PIPCより4管以上の強い活性を示した (Fig. 3)。CorrelogramによるE. coli 14株に対するCPZ単独との抗菌活性の比較では、大きな差が認められた (Fig. 4)。14株中β-lactamase産生株は5株 (35.7%)存在し、このうち2株のβ-lactamaseを高度に産生する菌株にはSBT/CPZはCPZよりおよそ3管強い活性を示した。その他β-lactamaseを産生する株に対しては1~3管のSBT/CPZの抗菌力の増強がみられ、β-lactamase非産生の9株に対してもそれぞれ1管の増強が認められた。CNSでは31株のうち27株 (87.1%)がβ-lactamase産生株であった。β-lactamase産生能とMICの相関が菌株によってばらつきがみられるが、β-lactamaseを高度に産生する菌株に対してはSBT/CPZの抗菌活性がより優った (Fig. 5)。

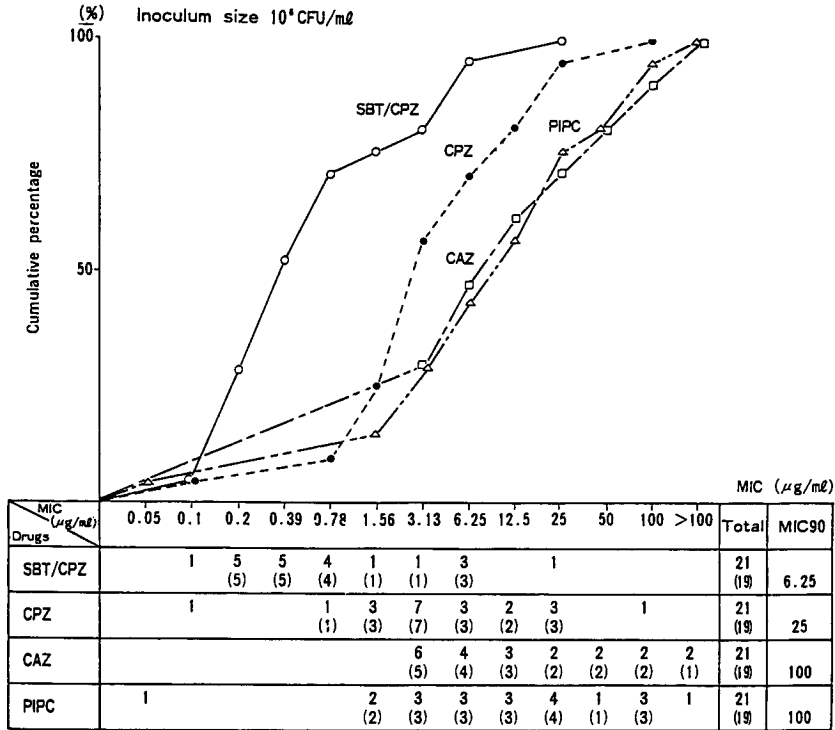
2. 臨床的検討

急性のBP 5例に対する臨床成績につき主治医判定および前立腺炎薬効評価基準による判定をTable 3に示した。EPSの細菌検査より5例のうち4例からはE. coli (3例)とA. calcoaceticus (1例)が分離され、1例からはStreptococcus salivarius

とS. epidermidisが分離された。SBT/CPZはいずれの細菌に対しても0.05~0.78 μg/mlのMICを示した。治療後には1例 (症例4)でE. coliがなお10<sup>2</sup> CFU/ml検出されたが、他の症例ではすべて10<sup>2</sup> CFU/ml以下または陰性化した。EPS中の膿球に対しては5例中4例 (80.0%)に改善が認められ、1例 (20.0%)は不変であった。発熱・排尿痛に対しては全例で正常化をみた。また前立腺の腫脹・圧痛に対しては2例で消失、3例で改善した。主治医判定では著効3例 (60.0%)、有効2例 (40.0%)であった (Table 3)。前立腺炎薬効評価基準では有効5例 (100%)と判定された (Table 5)。

慢性のBP 6例からの分離菌は主にグラム陽性菌で、菌数は10<sup>3</sup>~10<sup>4</sup> CFU/ml (症例10は10<sup>2</sup> CFU/ml未満)であり、必ずしも起炎菌と認定できる例ばかりではなかった。6例中2例 (症例8は菌検査不充分、症例10は菌数不足)は有効性の評価ができなかったが、評価可能であった4例は主治医判定では有効3例 (75.0%)、やや有効1例 (25.0%)、であった (Table 4)。

急性と慢性を併せた細菌学的効果では12株中9株



( ) :  $\beta$ -lactamase producer

Fig. 3. Susceptibility of 21 strains of *S. epidermidis* isolated from prostatitis

(75.0%) が除菌された (Table 6). 細菌学的効果が劣った3株のうち2株は *Staphylococcus haemolyticus* であり, いずれも慢性のBPのPFから分離され, 完全には除菌されなかった. これら2株に対する SBT/CPZ の MIC は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった (Table 6). MIC と細菌学的効果をまとめてみると, SBT/CPZ が  $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$  の MIC を示す菌株は総じて除菌効果が良好であり,  $\geq 1.56 \mu\text{g/ml}$  の菌株は除菌効果が劣る傾向が認められた. 投与終了時前後に実施した菌検査における“投与後出現菌”は4種6株が認められた. CNS が主なるものであり, これら菌株に対する SBT/CPZ の MIC はすべて 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以上であった.

MIC と  $\beta$ -lactamase 産生能との関係で臨床効果 (主治医判定) を検討してみると, 臨床効果の評価が可能であった計9例中  $\beta$ -lactamase 産生菌の関与する症例は8例 (88.9%) 存在し, EPS より分離された延べ12株中8株 (66.7%) が  $\beta$ -lactamase 産生菌であった (Fig. 6).  $\beta$ -lactamase 非産生の4株はすべて *Streptococcus* spp. であった.  $\beta$ -lactamase を産生する8株に対し, SBT/CPZ はいずれの菌株

に対しても CPZ 単独より抗菌力 (MIC) の増強を示し, その程度は1~6管であった. なお, 著効3例からの分離菌に対する SBT/CPZ の MIC 中央値は 0.10  $\mu\text{g/ml}$  であり, 有効例, やや有効例ではそれぞれ 0.30  $\mu\text{g/ml}$ , 6.25  $\mu\text{g/ml}$  で, SBT/CPZ の MIC と臨床効果に関連性が認められた. これら MIC 中央値を CPZ 単独でみると, 著効例で 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , 有効例で 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , やや有効例で 18.75  $\mu\text{g/ml}$  であり, 上記 SBT/CPZ の MIC 中央値の方が2管以上すぐれていた.

なお, 今回の検討では *C. trachomatis* による混合感染は認められなかった.

安全性の検討は全投与例である11例でおこなったが, 自覚的副作用は全例で認められなかった. 末梢血, 肝, 腎機能に関する臨床検査値の変動では, 1例 (症例2) で一過性に血小板数の減少 (前22.5→後7.8→追跡 22.1  $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) がみられた. この1例を除き他に変動は認めなかった (Table 3, 4).

### 考 察

SBT/CPZ 静注投与時の CPZ の PF への移行濃

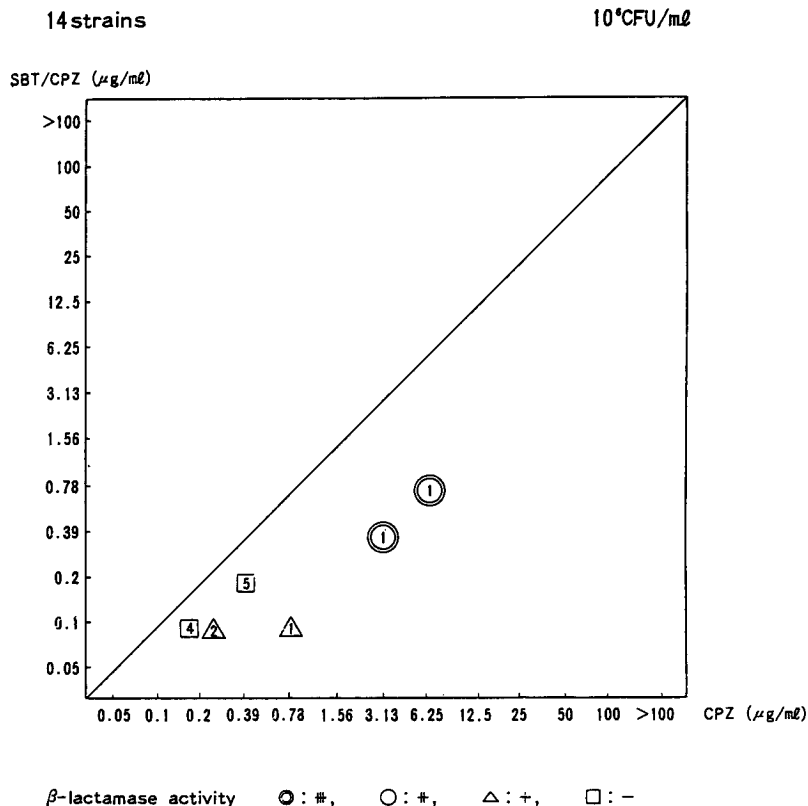


Fig. 4. Correlogram of MIC between SBT/CPZ and CPZ against E. Coli. 14 strains 10<sup>6</sup>CFU/ml

度は、投与後1時間値で血清中濃度のおよそ4%を示した。この濃度は類縁のセフェム剤<sup>9)</sup>と同等であり、値で見るとPFへの移行は血清中濃度に比べて低い。前立腺組織への移行濃度を測定した赤沢ら<sup>10)</sup>の報告では、SBT/CPZ 2g投与1時間後でCPZの濃度は平均15.8 μg/gであり、これと比較するとPF内の濃度である平均1.37 ± 0.86 μg/mlはおおよそ9%の移行となる。一般にセフェム系抗生物質は前立腺の外膜の透過性が劣り、さらに実質から管腔への移行は種々の条件で血清中濃度と比べて低いことが認められており、本剤におけるCPZも例外ではないと思われる<sup>9)</sup>。しかしCPZのPF内濃度の値をみると、SBT/CPZ 1g投与で0.57 ± 0.26 μg/ml、2gで1.37 ± 0.86 μg/mlであるから、今回の臨床検討でEPSから分離されたほとんどの菌株のMICを上回っている。特に急性症の主な起炎菌であるE. coliに対しSBT/CPZのMICは0.1~0.78 μg/mlであった。実際に臨床例における細菌学的効果を見ると、3例中2例で菌消失し、1例で明らかな菌数の減少を示している。このSBT/CPZの細菌学的効果はin vitro

抗菌力を反映したものと思われた。菌数の著減をみた1例(症例4)ではSBT/CPZ 1日量4g、7日間投与後になおE. coli (MIC: 0.1 μg/ml) 10<sup>2</sup>CFU/mlの残存を認めた。これは前立腺炎が尿路感染症(UTI)とは異なり、治療に対する反応の態度が異なることを意味しているものと思われる。すなわちPFへの薬剤の移行が尿中への移行に比べ低いことが、このようにたとえ感受性菌による炎症であっても短時日では容易に完全に除菌され得ないことを示している。急性症では通常臨床症状は3~4日にほとんど軽快または正常化してしまうが、この時期に化学療法を中止すると再発や慢性化を招く恐れがある。従って本剤に感受性を示す細菌による急性のBPでは1回2gを1日2回、すなわち1日量4gを1週間投与するのが適当と考える。

なお、SBTのPFへの移行濃度につき考察すると、出口らのin vitro試験の報告<sup>12)</sup>ではβ-lactamase産生菌に対しCPZの抗菌力が4倍以上増強するに要するSBTの最少濃度はE. coliで0.10 μg/mlとされている。このためSBT/CPZ 1g投与時にお

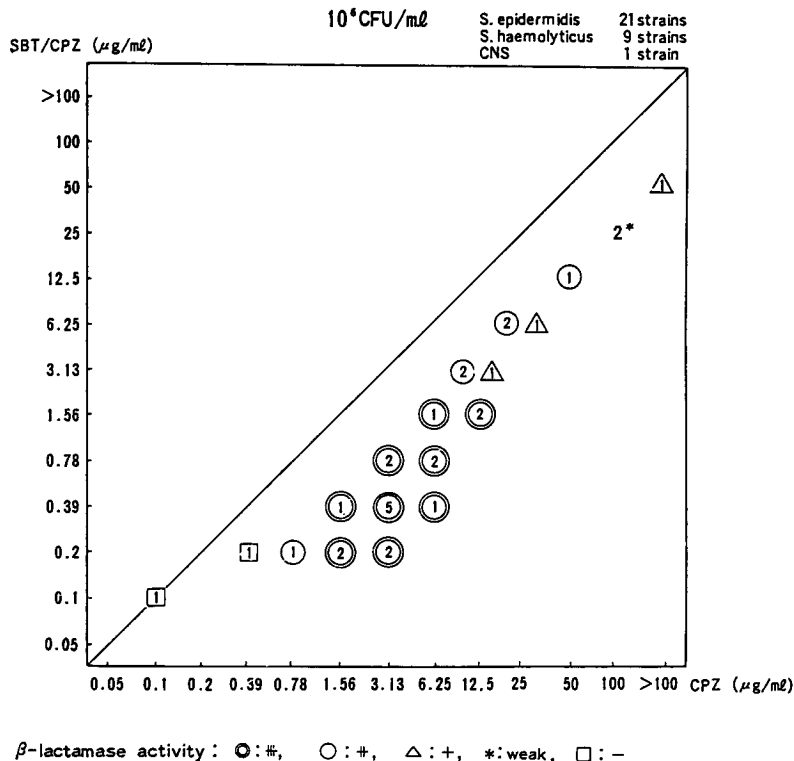


Fig. 5. Correlogram of MIC between SBT/CPZ and CPZ against CNS 10<sup>6</sup> CFU/ml

ける  $0.30 \pm 0.18 \mu\text{g/ml}$ , 2g 投与時  $0.38 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$  の SBT の PF 内移行濃度は,  $\beta$ -lactamase 産生菌が起炎菌である BP に対し CPZ の抗菌力を増強するに足る移行と思われた。

近年ではニューキノロン剤 (NQ) が BP に対して有力な抗菌剤として高く評価されている<sup>13,14)</sup>。しかし NQ は経口剤であるので, 急性症にみられる発熱等の全身症状を伴う症例では輸液とともに注射用抗菌剤の投与がより有用である。今回の検討でこうした条件に叶った抗菌剤の1つとして SBT/CPZ は有用な薬剤であることが確認された。特に *E. coli* のうち  $\beta$ -lactamase を高度に産生する菌株に有効性が期待できることは大きなメリットと考えられる。

一方, *S. epidermidis* を主とする CNS は未だ BP の起炎菌として広く認められてはいないが, 筆者等のこれまでの検討では明らかに起炎菌と認定できる例もある<sup>15)</sup>。特に慢性症では GNR に比べて分離頻度は高く, むしろ CNS の方が主たる起炎菌と考えた方が妥当の例が多くみられる<sup>2)</sup>。また CNS には程度の差はあるもののかなり  $\beta$ -lactamase 産生菌が認められ, この度の検討でも  $\beta$ -lactamase 産生株は31株中27株 (87.1%) を占めていた。このうち最も多数の

株数を占めた *S. epidermidis* に対し, SBT/CPZ は CPZ 単独や PIPC に比べ MIC<sub>90</sub> で2管 (4倍) もしくは4管 (16倍) 強い抗菌活性を示した。慢性症では NQ や ST 合剤などの内服薬で長期の展望をもって治療を行うことが一般的といえる。従って注射剤は慢性症の増悪症状や内服薬が無効な時に治療に供すべきである。こうした際の薬剤選択の1つとして SBT/CPZ は, *S. epidermidis* をはじめとする CNS に対して特に抗菌活性が優れているので有用性は高いと思われる。ただ CNS のうち *S. haemolyticus* には効果が劣り, その原因は感受性が低いことによるものと思われた。

ここで SBT/CPZ の MIC と細菌学的効果および臨床効果の関連を本剤の PF への移行性を合わせ考察すると, 本剤の投与によりこれら効果が期待できる MIC の break point として, SBT の存在下で CPZ だけの値としては  $0.78 \mu\text{g/ml}$  が予測された。この  $0.78 \mu\text{g/ml}$  を break point として仮定した場合, 今回の検討では CPZ 単独での治療では効果が期待し難く, SBT/CPZ であったがために効果が得られたことが推定される症例として3例 (症例1, 3, 7) があげられ, 効果判定例数に占める割合は

Table 3. Clinical features of acute bacterial prostatitis

Case No.	Treatment		Day after treatment	EPS										Symptoms		Overall clinical efficacy		Chlamydia trachomatis (autobody)	Side effect
	Age (yrs)	daily dose (g × time)		Bacteriology		β-lactamase		MIC(μg/ml, 10 <sup>6</sup> CFU/ml)		WBC		Fever	Pain on micturition	Tenderness or Swelling prostate	UTI	Dr.			
				species	CFU	PCG	CEZ	SBT/CPZ	CPZ	CPZ	CPZ								
1	19	2 × 2	7	<i>A. calcoaceticus</i>	10 <sup>4</sup>	-	+	0.1	6.25	#	+	+	+	Good	Good	IgG 80	-		
80	1		6	<i>S. intermedium</i>	<10 <sup>2</sup>	-	-	0.2	0.2	#	+	-	-	Good	Good	IgM <10	-		
2	57	2 × 2	7	<i>S. haemolyticus</i>	<10 <sup>2</sup>	+	-	>100	>100	#	-	-	-	Good	Good	IgG 10	Platelet ↓		
52	2		2	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	-	+	0.1	0.2	#	+	+	+	Good	Excellent	IgM <10	7.8 ↓		
	6		6	<i>S. haemolyticus</i>	<10 <sup>2</sup>	+	-	>100	>100	+	-	-	-	Good	Good	IgM <10	22.1 ↓		
	6		6	<i>S. epidermidis</i>	<10 <sup>2</sup>	+	-	1.56	6.25	+	-	-	-	Good	Good	IgM <10	22.1 ↓		
3	3	2 × 2	8	<i>S. salivarius</i>	10 <sup>4</sup>	-	-	0.05	0.05	#	+	+	+	Good	Good	IgG <10	-		
36	5		5	<i>S. epidermidis</i>	<10 <sup>4</sup>	-	-	0.05	0.05	#	-	-	-	Good	Excellent	IgM <10	-		
	6		6	<i>S. epidermidis</i>	<10 <sup>4</sup>	-	-	0.78	3.13	+	-	-	-	Good	Good	IgM <10	-		
	8		8	<i>S. epidermidis</i>	<10 <sup>4</sup>	-	-	0.78	3.13	+	-	-	-	Good	Good	IgM <10	-		
	8		8	Negative	<10 <sup>2</sup>	-	-	0.78	3.13	+	-	-	-	Good	Good	IgM <10	-		
4	62	2 × 2	7	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	-	+	0.1	0.2	#	+	+	+	Good	Good	Not done	-		
55	2		2	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	-	+	0.1	0.2	#	+	+	+	Good	Good	Not done	-		
	7		7	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	-	+	0.1	0.2	#	+	+	+	Good	Good	Not done	-		
	7		7	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	-	+	0.1	0.2	#	+	+	+	Good	Good	Not done	-		
	7		7	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	-	+	0.1	0.2	#	+	+	+	Good	Good	Not done	-		
	7		7	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	-	+	0.1	0.2	#	+	+	+	Good	Good	Not done	-		
	7		7	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	-	+	0.1	0.2	#	+	+	+	Good	Good	Not done	-		
	7		7	Negative	<10 <sup>2</sup>	-	+	0.1	0.78	+	+	+	+	Good	Good	Not done	-		
	6		6	Negative	<10 <sup>2</sup>	-	+	0.1	0.78	+	+	+	+	Good	Good	Not done	-		

Table 4. Clinical features of chronic bacterial prostatitis

Case No.	Treatment		Day after treatment	EPS										Symptoms		Overall clinical efficacy		Chlamydia trachomatis (autobody)	Side effect
	Age (yrs)	daily dose (g × time)		Bacteriology		β-lactamase		MIC(μg/ml, 10 <sup>6</sup> CFU/ml)		WBC		Fever	Pain on micturition	Tenderness or Swelling prostate	UTI	Dr.			
				species	CFU	PCG	CEZ	SBT/CPZ	CPZ	CPZ	CPZ								
6	38	2 × 2	6	<i>S. haemolyticus</i>	10 <sup>3</sup>	#	+	1.56	6.25	#	+	+	+	Good	Good	Not done	-		
62	2		2	<i>S. haemolyticus</i>	<10 <sup>2</sup>	#	+	1.56	6.25	#	-	-	-	Good	Good	Not done	-		
	5		5	<i>S. haemolyticus</i>	<10 <sup>2</sup>	#	+	1.56	12.5	±	-	-	-	Good	Good	Not done	-		
7	68	2 × 1	7	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>3</sup>	#	-	0.39	1.56	#	+	+	+	Good	Good	IgG 40	-		
59	1		1	Negative	<10 <sup>2</sup>	-	-	1.56	12.5	#	-	-	-	Good	Good	IgM <10	-		
	6		6	<i>S. simulans</i>	10 <sup>2</sup>	+	-	1.56	12.5	#	-	-	-	Good	Good	IgM <10	-		
8	22	2 × 1	2	<i>P. granulosum</i>	10 <sup>4</sup>	-	-	0.1	0.1	±	+	+	+	non evaluable	non evaluable	IgG <10	-		
80	1		1	Not done		-	-	0.1	0.1	±	-	-	-	non evaluable	non evaluable	IgM <10	-		
9	54	2 × 1	5	<i>S. haemolyticus</i>	10 <sup>3</sup>	#	-	1.56	12.5	#	-	+	+	Fair	Fair	Not done	-		
67	4		4	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>2</sup>	-	-	25	25	#	-	-	-	Fair	Fair	Not done	-		
	4		4	<i>S. haemolyticus</i>	10 <sup>2</sup>	-	-	1.56	12.5	#	-	-	-	Fair	Fair	Not done	-		
10	57	2 × 1	5	<i>S. haemolyticus</i>	<10 <sup>2</sup>	+	-	50	>100	+	+	+	+	non evaluable	non evaluable	Not done	-		
59	4		4	<i>S. haemolyticus</i>	<10 <sup>2</sup>	+	-	50	>100	+	+	+	+	non evaluable	non evaluable	Not done	-		
11	64	2 × 1	5	<i>S. agalactiae</i>	10 <sup>4</sup>	-	-	0.2	0.2	#	-	+	+	Good	Good	Not done	-		
	1		1	<i>S. equinus</i>	10 <sup>3</sup>	-	-	1.56	1.56	#	-	+	+	Good	Good	Not done	-		
	4		4	<i>S. haemolyticus</i>	<10 <sup>2</sup>	+	-	1.56	6.25	#	-	-	-	Good	Good	Not done	-		
	4		4	<i>S. epidermidis</i>	<10 <sup>2</sup>	+	-	6.25	25	+	-	-	-	Good	Good	Not done	-		



Table 5. Overall clinical efficacy of SBT/CPZ in acute prostatitis evaluated by the UTI criteria

Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteria
	WBC	clear-ed	decreased	unchanged	clear-ed	decreased	unchanged	clear-ed	decreased	
Bacteria	eliminated		3	1						3/5 (60.0%)
	decreased (replaced)		1							1/5 (20.0%)
	unchanged									
Effect on symptom	5/5		(100%)			( %)				( %)
Effect on WBC	4/5		(80.0%)			( %)				( %)
Excellent			( %)			( %)				
Moderate	5/5		(100%)							overall efficacy rate
Poor (including failure)									5/5	(100%)

Table 6. Relation between MIC and bacteriological response to SBT/CPZ treatment in bacterial prostatitis

Isolated	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												Inoculum size $10^6$ cfu/ml	Total	
	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100
<i>S. epidermidis</i>				1/1*	1/1*										2/2
<i>S. haemolyticus</i>						0/2*									0/2
<i>S. salivarius</i>	1/1														1/1
<i>S. equinus</i>						1/1									1/1
<i>S. agalactiae</i>			1/1												1/1
<i>E. faecalis</i>										1/1					1/1
<i>E. coli</i>		2/3*													2/3
<i>A. calcoaceticus</i>		1/1*													1/1
Total	1/1 100%	3/4 75.0%	1/1 100%	1/1 100%	1/1 100%	1/3 33.3%				1/1 100%					9/12 75.0%

No. of strains eradicated/No. of strains tested

\*:  $\beta$ -lactamase producer

33.3% (3/9) であった。

これらの成績から SBT/CPZ は  $\beta$ -lactamase 産生菌が多くみられる今日の BP に CPZ 単独治療より優れた効果が期待できるものと考えられた。

なお, *S. salivarius* と *S. epidermidis* が複数で分離された急性症の 1 例 (症例 3) については, EPS 中の菌数 ( $10^3$  CFU/ml) も少なく, *S. salivarius* は口腔内から検出される頻度が多い菌といわれている。これまでにこうした症例は稀有であると考えられたので, 別途症例報告<sup>10)</sup>を行った。

安全性については, 全例に副作用を認めなかった。臨床検査値異常は 1 例に一過性の血小板減少がみられたのみであった。冒頭にも触れたように SBT/CPZ は市販され約 5 年を経過しており, 広く一般の臨床家の間で安全性についての認識は確立されつつあるものと思われる。この意味からも本剤はすでに市販の  $\beta$ -ラ

クタム剤と同様に薬剤の性質が把握されているだけに使用し易く, メリットの 1 つと考えられた。

## 結 語

1. SBT/CPZ 1g もしくは 2g i.v.d. 投与 1 時間後の CPZ の PF への移行濃度は, それぞれ  $0.57 \pm 0.26 \mu\text{g/ml}$ ,  $1.37 \pm 0.86 \mu\text{g/ml}$  であり, EPS からのほとんどの分離菌に対して MIC を上回っていた。一方, SBT の PF への移行は SBT/CPZ 1g, 2g 投与後においてそれぞれ  $0.30 \pm 0.18 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.38 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$  であり,  $\beta$ -lactamase 産生菌に対し CPZ の抗菌力を増強するに足る濃度が認められた。

2. BP 患者の EPS から分離した *E. coli* (14 株) と *S. epidermidis* (21 株) に対する MIC のピークはそれぞれ  $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  に

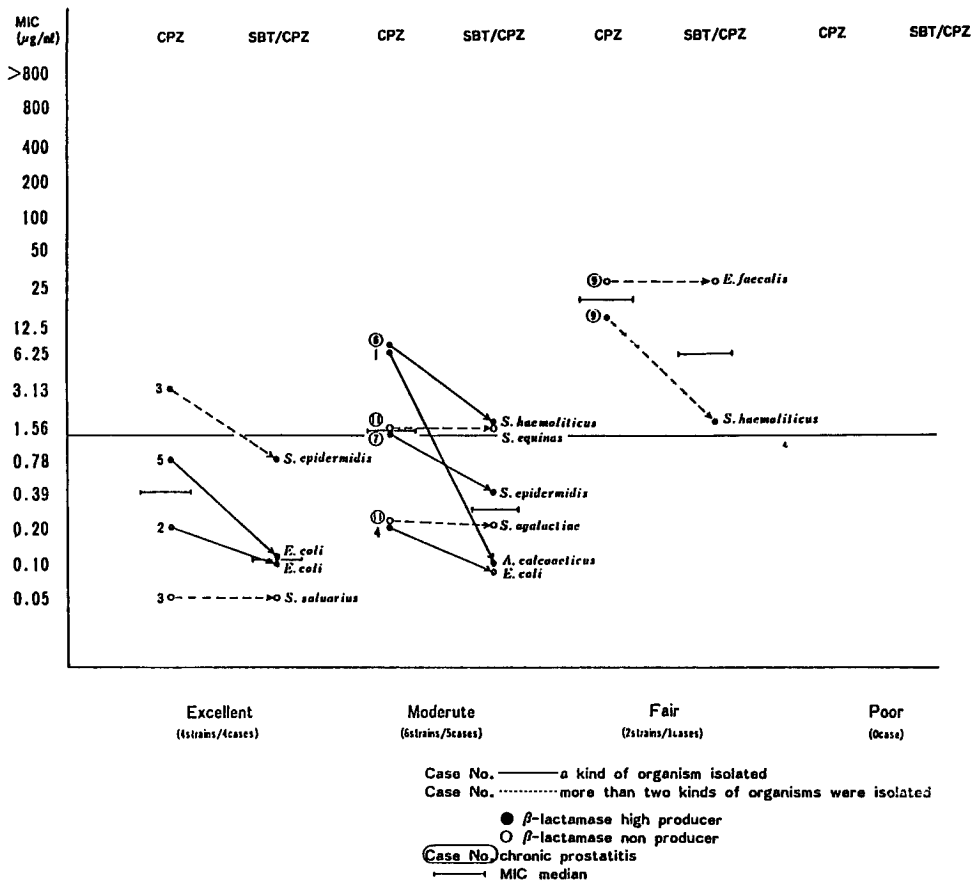


Fig. 6. Correlation between MIC,  $\beta$ -lactamase and clinical effects (Dr's. evaluation)

あり、SBT/CPZ は対照の CPZ, CAZ PIPC と比べ優れた抗菌活性を示した。特に  $\beta$ -lactamase を高度に産生する *E. coli*, CNS に対しては対照とした CPZ に比べ 3 管以上強い抗菌力を示した。

3. 臨床的には BP と診断した患者 11 例に SBT/CPZ 1 日 2~4 g を 5~8 日投与した。急性症には 5 例中 5 例 (100%)、慢性症 6 例中評価可能な 4 例中 3 例 (75.0%) に有効以上の臨床効果を得た。

4. 安全性では全例に副作用を認めなかった。臨床検査値の変動は 1 例に一過性の血小板減少を認めた以外に異常を認めなかった。

5. SBT/CPZ は特に *E. coli* を主とする GNR による急性細菌性前立腺炎の治療に対し有用である。慢性の BP では CNS を主とする本剤に感受性を示す症例に有用であるが、注射剤であるため急性増悪、経口剤無効例等に投与することが適当である。

稿を終えるにあたり、細菌検査を実施いただいた東京綜合臨床検査センター 研究部長出口皓一氏に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 横田 健, 東 映子, 鈴木映子: Sulbactam と cefoperazone 合剤の各種細菌臨床分離株に対する抗菌力. *Chemotherapy* 32 (S-4): 1~10, 1984
- 2) 鈴木恵三: 各種感染症における起炎菌, 前立腺炎. 化学療法領域 6: 104-111, 1990
- 3) 加納 弘, 関口金雄, 立松 洋, ほか: 微生物的定量法ならびに GC または GC-MS 法による Sulbactam および Sulbactam/cefoperazone の定量法. *Chemotherapy* 32 (S-4): 131-141, 1984
- 4) 下岡新雄, 伊藤正実, 松本京子, ほか: 高速液体クロマトグラフィー電気化学検出法および bioassay 法による血中 Sulbactam 濃度の高感度測定法. *Chemotherapy* 36 (S-8): 81-89, 1988
- 5) 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
- 6) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌実, ほか: 急性上気道感染症由来臨床分離株に対する Slutamicil-

- lin の抗菌力. 第1報, *Jpn J Antibiot* **41**: 1194-1204, 1988
- 7) Meares EM and Stamey TA Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest urol* **5**: 492-495, 1968
- 8) 前立腺小委員会: 前立腺炎における化学療法剤の薬効評価法について. *泌尿紀要* **35**: 427-445, 1989
- 9) 鈴木恵三: 臓器内濃度および分泌物内濃度の測定とその意義. *前立腺化学療法領域* **3**: 31-39, 1987
- 10) 赤沢信幸, 古川正隆, 水野全裕, ほか: Sulbactam-cefoperazone 配合剤の前立腺組織内移行に関する検討. *Chemotherapy* **33**: 548-552, 1985
- 11) Stamey TA: *Urinary infections* 191~199. *The Williams and Wilkins* 1972
- 12) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌実, ほか:  $\beta$ -ラクタマーゼ産生臨床分離株に対する Sulbactam と Ampicillin, Cefoperazone との抗菌協力作用, 微量液体希釈法を応用した成績. *The Jpn J Antibiot* **43**: 1214-1224, 1990
- 13) 鈴木恵三, 玉井秀亀, 名出頼男, ほか: 細菌性前立腺炎に対する Ofloxacin の基礎的検討と臨床的評価. *泌尿器科紀要* **30**: 1505-1518, 1984
- 14) 鈴木恵三, 高梨勝男, 名出頼男, ほか: 細菌性前立腺炎に対する Norfloxacin の臨床的検討. *Chemotherapy* **34**: 597-608, 1986
- 15) 鈴木恵三: パネルディスカッション, 尿路性器感染症の治療はいかにあるべきか—前立腺炎—. 第78回日本泌尿器科学会総会, 札幌, 1990
- 16) 鈴木恵三, 堀場優樹: グラム陽性球菌による急性細菌性前立腺炎の1例. 第1回尿路感染症, プログラム抄録集33, 東京, 1990

(Received on March 29, 1991)  
(Accepted on May 20, 1991)

(迅速掲載)