

Sulbactam・Ampicillinの呼吸器感染症に対する臨床的検討

伊藤隆司・伊東宏昭・田村昌士

岩手医科大学第三内科学教室*

谷藤一生・佐藤信久

河南病院内科

板倉康太郎

北上済生会病院内科

β -lactamase inhibitorであるSulbactamとAmpicillinの合剤(配合比1:2)Sulbactam・Ampicillin(以下SBT・ABPCと略)を細菌性肺炎4例,細気管支炎,気管支拡張症の二次感染,気腫性嚢胞の二次感染の各1例を対象として本剤の有用性について検討した。SBT・ABPC 1.5gは1日2回点滴静注法により投与した。

起炎菌に対する細菌学的検索は喀痰からの分離菌について行い、*H.influenzae*, *A.calcoaceticus*, *S.pneumoniae*, *S.aureus*各1株, *K.pneumoniae* 2株が分離された。7例の症例に対する本剤の臨床効果は著効1例,有効4例,やや有効1例,無効1例であった。細菌学的効果は菌消失2例,菌減少1例,菌交代3例,不明1例であった。

副作用はみられなかったが,臨床検査値の異常として末梢血の好酸球増多が1例にみられた。

Key words: Sulbactam・Ampicillin, 呼吸器感染症

Sulbactam (Fig. 1) はファイザー社で開発された β -lactamase inhibitorで, Sulbactamのみでは少数の菌種を除いて抗菌力は弱く, 単独では抗菌剤としての有用性は少ないが, 各種の細菌が産生するペニシリンナーゼ型の β -lactamaseを強く, セファロスポリナーゼ型の β -lactamaseを中等度に不活化する。

この特性からSulbactamを種々の β -lactam剤と配合することにより, β -lactamaseによる失活を防ぎ配合された抗生剤の抗菌力を増強することが出来る。

最近, 各種細菌に耐性株の増加しているAmpicillinを配合の対象として細菌学的に検討された結果, SBT・ABPC(配合比1:2)ではAmpicillin単独に比べ, 耐性株でのMIC増強が顕著に認められ, 配合意義が認められたり。

細菌性肺炎など7例の呼吸器感染症の患者に対する本

剤の有用性を検討したので報告する。

I. 対象および方法

対象はすべて入院患者でTable 1に示す如く13歳から72歳までの男6例, 71歳の女1例である。

呼吸器感染症の内訳は細菌性肺炎4例, 細気管支炎, 気管支拡張症の二次感染, 気腫性嚢胞の二次感染各1例である。

SBT・ABPCの投与はすべて点滴静注法で, 1回1.5g, 1日2回投与した。投与日数は9日, 10日が各1例で14日が3例および15日が2例であった(Table 1)。

効果の判定は臨床効果と細菌学的効果に分けて行い, 両者の結果を比較検討し総合効果を判定した。

臨床効果は咳嗽, 喀痰, 胸痛, 呼吸困難などの自覚症状, 体温や胸部ラ音などの理学所見を参考にしながら, 本剤の投与前, 投与中(おおむね投与開始後7日目), 投与終了時(おおむね投与開始後14日目)の胸部X線写真, 白血球数, CRPおよび赤沈値の改善度により著効, 有効, やや有効, 無効および不明のいずれかに判定した。

細菌学的効果は喀痰からの分離菌について起炎菌を決定し, 菌消失, 菌減少, 不変, 菌交代および不明のいずれかに判定した。

総合効果は著効, 有効, やや有効, 無効および不明のいずれかに判定した。

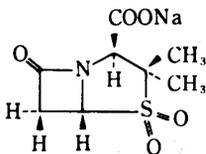


Fig. 1. Chemical structure of sodium sulbactam

また、本剤の安全性を検討する目的で、本剤の投与中に発現した副作用を観察し、さらに本剤の投与中（おおむね投与開始後7日目）、投与終了時（おおむね投与開始後14日目）に、尿、末梢血、肝機能、腎機能、血清電解質について検査した。同時にマイコプラズマ肺炎を区別する目的でマイコプラズマ抗体価、寒冷凝集反応を検査した。以上により、総合効果と予期せざる症状（副作用）や臨床検査値の異常の発現の有無を対比検討したうえで本剤の有用性について、非常に満足、満足、どちらとも言えない、不満、非常に不満および不明のいずれかに判定した。

II. 成績

1. 臨床効果

7例を対象とした臨床効果は著効1例、有効4例、やや有効1例、無効1例であり、有効以上の症例は7例中5例であった（Table 1）。

やや有効の1例は70歳男性の細菌性肺炎の症例であり、無効の1例は68歳男性で気腫性嚢胞の二次感染の症例であった（Table 1）。

2. 細菌学的効果

細菌学的検査は喀痰からの分離菌について行った。7例中起炎菌を認めたものは5例で、その内訳は *Haemophilus influenzae* (*Enterobacter agglomerans* に菌交代)、*Acinetobacter calcoaceticus* (菌消失)、*Klebsiella pneumoniae*、*Morganella morganii* (菌減少)、*Streptococcus pneumoniae* (菌消失)、*Staphylococcus aureus* (*K. pneumoniae* に菌交代) であった。

1例は当初に喀痰の吐出がなく起炎菌不明であったが、後に、*Klebsiella oxytoca* が分離され菌交代と判定した。

別の1例は全期間を通じて正常細菌叢の菌しか分離されなかった（Table 1）。

3. 総合効果

臨床効果と細菌学的効果を勘案して以下の如く総合効果を判定した。

その結果臨床効果と同様、著効1例、有効4例、やや有効1例、無効1例であった。

4. 副作用および臨床検査値の異常

7例の症例に本剤の投与を行ったが、本剤の投与中ならびに投与終了後に副作用が発現した症例はなかった。しかし、45歳男性の細気管支炎の症例で本剤投与中に好酸球の増多が認められ、本剤と多分関係ありと判定された（Table 1, Table 2）。

5. 有用性

7例の症例について本剤の有効性と安全性を対比して有用性が決められた。

その結果、非常に満足1例、満足4例、どちらともいえない1例、不満1例であった。

III. 考 察

β -ラクタム剤が無効となる場合の殆どの原因は、細菌が産生する β -lactamase により薬剤が加水分解を受け製剤としての作用を失活することにある。そこで、 β -ラクタム剤の開発は β -lactamase に対して、より安定な薬剤の開発へと努力されてきた。

冒頭で述べた如く、Sulbactam はファイザー社で開発された β -lactamase inhibitor で、*Neisseria gonorrhoeae* と *A. calcoaceticus* など少数の菌種を除いては抗菌力は弱く、単独では、抗菌剤としての有用性は少ない。しかし、各種の細菌が産生するペニシリンーゼ型 β -lactamase に対しては強く、セファロスポリナーゼ型 β -lactamase に対しては中等度に不可逆的に不活性化される。

この薬剤の特徴を利用して、種々の β -ラクタム剤と Sulbactam を配合して抗菌力の増強が計られている。ENGLISH ら²⁾は、1978年に以下の報告をしている。

Sulbactam は Ampicillin と配合することにより、

(1) 感受性菌に対しては Ampicillin の量を減量でき、*S. aureus*、*H. influenzae*、*N. gonorrhoeae* および *K. pneumoniae* など Penicillinase 産生菌に相乗的に作用し抗菌力を増強する。(2) さらに、耐性 *Bacteroides fragilis* の様な Cephalosporinase 産生菌に対して、SBT・ABPC の合剤は優れた活性を示した。(3) また、*Escherichia coli*、*Enterobacter cloacae* を除く多数のグラム陰性の耐性菌に対して抗菌力を示した。

Sulbactam と Ampicillin の配合比について種々の菌種について検討されたが³⁾、1:2 ないし 1:1 で最も強力な相乗効果が認められているが、本試験では配合比 1:2 のものが用いられた。

Sulbactam の体内における吸収、排泄、血中の半減時間は Ampicillin とよく類似しており³⁾、この合剤の意義を高めている。

今回の試験でも、*K. pneumoniae* と *M. morganii* の複数菌が分離された肺炎例でやや有効、起炎菌不明より *K. oxytoca* に菌交代を示した気腫性嚢胞の二次感染例で無効であったが、それ以外の症例では有効以上の成績であった。また、すべての症例で副作用は認められなかった。臨床検査値では、軽度の好酸球増多を1例に認めたのみであった。しかしながら本剤による副作用、臨床検査値の異常変動に関しては従来の注射用 β -ラクタム剤と同様注意深く観察する必要がある。

本剤の経口薬はすでに発売されているが、注射薬としても十分期待できる薬剤である。

Table 1. Clinical trial with subactam-ampicillin

Case no.	Age / sex	Diagnosis (underlying disease)	Daily doses (g×time)× duration (days)	Isolated organism	Effect			Adverse reaction or abnormal laboratory findings	Overall utility
					clinical	bacteriological	overall		
1	13 M	bacterial pneumonia (-)	1.5 g×2×15	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>E. agglomerans</i>	good	replaced	good	none	good
2	72 M	bacterial pneumonia (-)	1.5 g×2×14	<i>A. calcoaceticus</i>	good	eradicated	good	none	good
3	70 M	bacterial pneumonia (-)	1.5 g×2×14	<i>K. pneumoniae</i> <i>M. morgani</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i>	fair	reduced	fair	none	fair
4	40 M	bacterial pneumonia (-)	1.5 g×2×10	normal flora	excellent	unknown	excellent	none	excellent
5	45 M	bronchiolitis (chronic diffuse bronchiolitis)	1.5 g×2×9	<i>S. pneumoniae</i>	good	eradicated	good	eosinophilia 3%→11%(-4%)	good
6	71 F	secondary Infection of bronchiectasis (bronchiectasis)	1.5 g×2×14	<i>S. aureus</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i>	good	replaced	good	none	good
7	68 M	secondary infection of bulla (bulla)	1.5 g×2×15	unknown ↓ <i>K. oxyloca</i>	poor	replaced	poor	none	poor

Table 2. Laboratory findings before and after administration of subcutam•ampicillin

Case no.		Body temp (°C)	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Plts. ($\times 10^4$)	ESR (mm/h)	CRP	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (KAU)	γ -GTP (mU/ml)	D-Bil (mg/dl)	I-Bil (mg/dl)	T-Bil (mg/dl)	LDH (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
1	before	37.8	483	11.5	39.0	11300	2	27.0	102	5+	21	13	11.3	33	0.20	0.57	0.77		12.7	0.87			
	after	36.6	481	12.1	40.0	5200	5	25.0	32	-	19	16	13.5	26	0.35	0.42	0.77		11.8	0.82			
2	before	38.8	504	14.3	45.0	13600	0	21.0	91	6+	21	11	10.7	31	0.35	0.42	0.77	651	28.0	1.09			
	after	37.0	470	12.9	39.0	6100	3	22.0	70	-	19	10	8.5	15	0.20	0.35	0.55		14.2	0.87			
3	before	36.9	390	13.4	39.0	10600	3	26.1	32	2+	24	21	7.1	36	0.30	0.80	1.10	334	19.9	1.10	130.0	4.5	90.0
	after	36.2	329	10.8	32.2	7400	2	29.4	17	\pm	30	23	5.4	18	0.20	0.60	0.80	333	9.7	0.80	133.0	4.2	96.0
4	before	38.0	416	11.8	37.0	6700	4	17.0	36	3+	37	24	7.4	70	0.35	0.42	0.77	251	11.8	0.91	143.0	4.8	105.0
	after	36.2	440	12.9	40.0	5200	3	24.0	18	-	23	26	7.3	54	0.35	0.33	0.68	172	14.7	0.87	141.0	4.2	102.0
5	before	36.9	478	15.4	42.4	7600	3	43.2	16	\pm	12	8	9.3	17	0.20	0.20	0.40	222	19.0	1.10	140.8	3.9	103.3
	after	36.5	468	13.9	40.4	6200	11	39.1	7	-	12	8	7.6	14	0.30	0.20	0.50	222	14.2	1.10	141.0	4.0	103.7
6	before	39.1	323	7.5	24.3	13900			95	6+	13	12	6.0	25	0.10	0.10	0.20	280	26.3	2.70	135.3	3.8	101.7
	after	37.1	361	8.4	26.5	6700	0	35.7	110	\pm	13	6	7.6	21	0.10	0.20	0.30	319	34.0	2.30	140.5	4.2	106.3
7	before	37.3	476	13.7	44.2	9000	1	31.1	50	5+	27	22	7.7	14	0.10	0.40	0.50	406	18.1	1.10	137.0	5.1	96.0
	after	38.0	406	11.6	36.4	6100	0	27.1	83	5+	26	22	6.9	11	0.10	0.20	0.30	225	17.5	0.60	136.0	4.1	100.0

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会西日本支部総会, SULBACTAM·AMPICILLIN, 鹿児島, 1987
- 2) ENGLISH A R, RETSEMA J A, GIRARD A E, LYNCH J E, BARTH W E: CP-45, 899, A beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: Initial bacteriological characterization. *Antimicrob Agents Chemother* 14: 414~419, 1978
- 3) FOULD G, STANKEWICH J P, MARSHALL D C, O'BRIEN M M, HAYES S L, WEIDLER D J, MCMAHON F G: Pharmacokinetics of Sulbactam in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 23: 692~699, 1983

SULBACTAM·AMPICILLIN IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

TAKASHI ITO, HIROAKI ITO and MASAO TAMURA

The third Department of Internal Medicine, Iwate Medical College
19-1 Uchimaru, Morioka 020, Japan

KAZUO TANIFUJI and NOBUHISA SATO

Department of Internal Medicine, Kanan Hospital

KOHTARO ITAKURA

Department of Internal Medicine, Kitakami Saiseikai Hospital

To evaluate the clinical utility of sulbactam·ampicillin, we carried out a trial with 7 patients, including 4 with bacterial pneumonia and 1 each with bronchiolitis, secondary infection of bronchiectasis and secondary infection of bulla.

Clinical efficacy was excellent in 1 patient, good in 4, fair in 1 and poor in 1.

Bacteriological efficacy against 6 strains of clinical isolates including *H.influenzae*, *A.calcoaceticus*, *K.pneumoniae*, with *M.morganii* (mixed infection), *S.pneumoniae* and *S.aureus* was: 2 strains eradicated (*A.calcoaceticus*, *S.pneumoniae*), 2 strains replaced (*H.influenzae*→*E.agglomerans*, *S.aureus*→*K.pneumoniae*, unknown→*K.oxytoca*) and 2 strains reduced (*K.pneumoniae* with *M.morganii*→*K.pneumoniae*). There were no side effects.

As laboratory abnormality, eosinophilia in one patient was observed.