

Sulbactam・Ampicillinの *in vitro* 抗菌力および呼吸器感染症に関する臨床的検討

渡辺 彰・大泉耕太郎・青沼清一・小野玲子・本田芳宏・徳江 豊・今野 淳
 東北大学抗酸菌病研究所内科*

β -lactamase阻害剤のSulbactamとAmpicillinの1対2の配合剤であるSulbactam・Ampicillinの *in vitro* 抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床効果、細菌学的効果、副作用を検討した。検討した全菌種（黄色ブドウ球菌、インフルエンザ菌、ブランハメラ、大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクター、セラチア、緑膿菌）において、Sulbactamの添加によるAmpicillinの抗菌力の増強が見られたが、特にPenicillinase産生株において著明な抗菌力の増強が見られた。

呼吸器感染症10例（肺炎4例、慢性気道感染症2例、肺癌二次感染4例）に対して本剤を1日3～6g、点滴静注した。効果判定可能な9例における臨床効果は、有効7例、無効2例であり、有効率は77.8%であった。10例から5株の有意の病原細菌を分離し、全株が本剤の投与により消失した。副作用として薬剤熱と好酸球数増多を各1例に認めしたが、いずれも軽度であり、投与終了後には消失あるいは正常化した。

以上より、本剤は呼吸器感染症に対する第一次選択薬剤の一つとしての位置を有すると考えられる。

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

Pfizer社で開発された β -lactamase阻害剤のSulbactam (SBT) については、既に、本邦でもCefoperazone (CPZ) との配合剤¹⁾、あるいはAmpicillin (ABPC) との結合製剤²⁾として実用化されている。これらの薬剤では、特に β -lactamase産生菌による感染症に対する優れた有用性が知られている。結合製剤²⁾とは異なるが、単にABPCと配合した場合でも、種々の β -lactamase産生菌に対して優れた発育阻止効果を示す、とされる³⁻⁵⁾。今回、本邦でも、SBTとABPCの1:2の配合剤が開発されて基礎的・臨床的に種々の検討が行われたが、私共も同様の検討を行った。Fig. 1にはSBTとABPCの化学構造式を示した。

基礎的検討として、種々の臨床分離病原細菌に対するSBT・ABPCのMICを測定して、ABPC及びその他の薬剤と比較検討し、一部の株についてPenicillinase (PCase) を測定してSBT配合の効果について検討した。更に、臨床的検討として、種々の呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果、細菌学的効果及び副作用を検討して、本剤の臨床的位置付けについて考察したので以下に報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

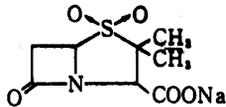
MICの測定にはダイナテックMIC 2000システム (Dynatech Laboratories Inc.) による微量液体培地希釈法を用いた。MICを測定した薬剤はSBT・ABPC、

ABPC、Piperacillin (PIPC)、Cefazolin (CEZ) の4薬剤である。MIC測定の対象とした菌は東北大学抗酸菌病研究所付属病院及び仙台厚生病院において分離された以下の8菌種、計155株である。

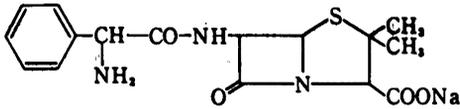
<i>Staphylococcus aureus</i>	20株
<i>Haemophilus influenzae</i>	25株
<i>Branhamella catarrhalis</i>	10株
<i>Escherichia coli</i>	20株
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20株
<i>Enterobacter cloacae</i>	20株
<i>Serratia marcescens</i>	20株
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20株

各薬剤の倍数希釈系列をMueller-Hinton broth (MHB, Difco) を用いて作成し、これをダイナテックMIC 2000システムのディスプレイにより96個 (8×12) のウェルを有するマイクロタイター・プレートの各ウェルに無菌的に0.1mlずつ分注した。一方、上記の155株をMHBで37℃、20時間培養し、その10倍希釈液を同システムのイノキュレーターにより各ウェルに0.0015 mlずつ接種した。この方法での接種菌量はグラム陽性球菌では10⁶CFU/ml、グラム陰性桿菌の場合10⁴CFU/mlとなる。なお、*H. influenzae*と*B. catarrhalis*においては、培地に5%のFildes enrichment (Difco) を加えた。菌液を接種した後、37℃、20時間培養して各ウェル内の混濁を肉眼的に観察し、感受性を判定した。

* 〒980 仙台市星陵町4-1



Sulbactam



Ampicillin

Fig. 1. Chemical structure of sulbactam and ampicillin

S. aureus, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*の全株(55株)についてPCaseの活性の程度をpH指示薬法⁹⁾により検討した。すなわち、基質としてPenicillin Gを、pH指示薬としてBromocresol purple (Difco)を用いて一定の割合に含有させたディスクを作成した。このディスク上に被検株のコロニーの1白金耳量を塗抹して、ディスクの色調が青色から黄色に変化するものをPCase陽性と判定した。

2. 成績

1) *S. aureus*に対する各薬剤のMICの分布と累積曲線をFig. 2に示した。被検20株中12株がPCaseを産生していた。SBT・ABPCは低濃度ではABPCと同等の抗菌力であるが、1.56 μ g/ml以上の高濃度では1~2段階強い抗菌力を示し、かつ、PIPCより2~3段階強い抗菌力を示した。

2) *H. influenzae*に対する成績をFig. 3に示した。被検25株中5株がPCaseを産生していた。0.78 μ g/ml以上の濃度では本剤はABPC及びPIPCより強い抗菌力を示した。

3) *B. catarrhalis*に対する成績をFig. 4に示した。被検10株全てがPCaseを産生していた。本剤はABPCより5段階強く、かつ、検討薬剤中で最も強い抗菌力を示した。

4) *E. coli*に対する成績をFig. 5に示した。本剤はCEZよりは2段階程度劣るが、PIPCやABPCより強い抗菌力を示した。

5) *K. pneumoniae*に対する成績をFig. 6に示した。本剤はCEZより2段階程度劣るものの、PIPCより2段階、ABPCより4段階強い抗菌力を示した。

6) *E. cloacae*に対する成績をFig. 7に示した。本剤

はABPCやCEZより強く、PIPCとはほぼ同等の抗菌力を示した。

7) *S. marcescens*に対する成績をFig. 8に示した。本剤はPIPCよりは劣るものの、ABPCより1/2~1段階強い抗菌力を示した。

8) *P. aeruginosa*に対する成績をFig. 9に示した。本剤の抗菌力はPIPCより劣り、そのMICは全て50 μ g/ml以上に分布したが、ABPCよりは1~2段階強い抗菌力を示した。

II. 臨床成績

1. 対象と薬剤投与方法・量

呼吸器感染症10例にSBT・ABPCを投与してその臨床効果、細菌学的効果及び副作用について検討した。本剤の投与対象の内訳は、急性肺炎4例、びまん性汎細気管支炎1例、肺線維症1例、肺癌二次感染4例であった。

症例の年齢分布は23歳から72歳、平均52.5歳であり、性別は男4例、女6例であった。体重は35kgから70kgに分布し、平均53.6kgであった。薬剤は全例において1日2回に分けて点滴静注投与したが、1日投与量は3gが5例、6gが5例であった。投与日数は4日から15日にわたり、平均8.7日であった。総投与量は21gから90gにわたり、平均37.4gであった。

2. 臨床効果判定の基準

臨床効果の判定に際しては、臨床症状(咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、呼吸困難、胸部ラ音など)及び臨床検査成績(細菌学的所見、赤沈値、白血球数、CRP、 α_2 -グロブリン、胸部X線写真所見など)の改善を目標としたが、従来から私共は細菌学的効果を重視して呼吸器感染症の判定基準を次のように設定している。

著効：喀痰から病原細菌が消失し、臨床症状の改善が速やかかつ著しく、投与開始3日以内に改善傾向が強く認められたもの、及びほぼこれに準ずるもの。

有効：喀痰中から病原細菌が消失あるいは著明に減少し、臨床症状の改善が投与開始5日以内に認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

やや有効：細菌学的効果を認めるが臨床症状の改善が少なかったもの、又は細菌学的効果はなかったが投与開始1週間以内に臨床症状の改善が得られたもの。

無効：細菌学的にも臨床的にも改善の認められないもの、あるいは悪化したもの。

3. 成績

Table 1に症例の一覧を示し、Table 2に疾患別の総合臨床効果を示した。10例のうちびまん性汎細気管支炎の1例(症例5)は効果判定から除外したが、この例では、慢性呼吸不全による二次的赤血球数増多(RBC > 700 $\times 10^4$ /mm³)のために、炎症反応の亢進が見かけ上出

現しなかったものと考えられた。効果判定が可能であった9例に対するSBT・ABPCの臨床効果の内訳は有効7例、無効2例であり、有効率は77.8%であった。Table 3は細菌学的効果についてのまとめである。10例から5株の有意な病原細菌を分離したが、その内訳は*S. aureus*、*Staphylococcus epidermidis*及び β -streptococcusが各1株ずつ、*H. influenzae*が2株であった。全株が本剤の投与により消失した。菌交代が2例に見られたがいずれも臨床症状の増悪はなく、菌交代現象にとどまった

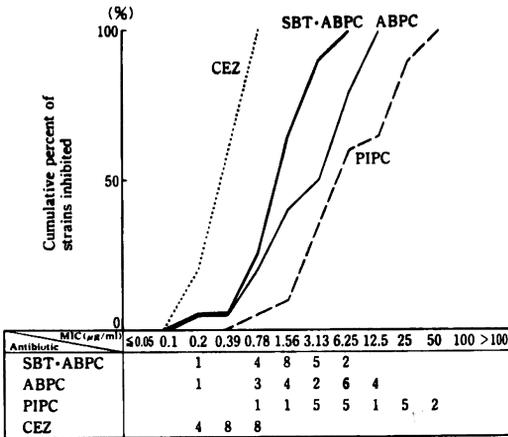
ものと判断した。

以下に代表的な症例の経過概要と臨床効果を簡単に記す。

[症例2] 34歳 女 47kg 急性肺炎、中葉症候群

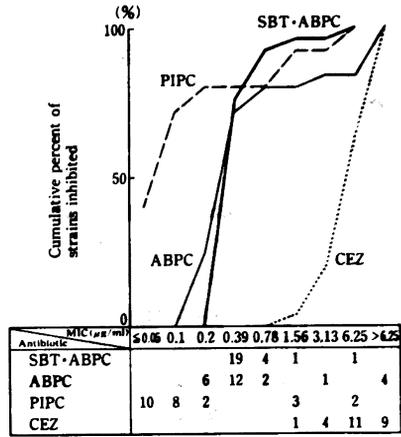
Fig. 10に臨床経過を示した。

昭和60年7月17日から微熱と血痰が出現し、7月20日に当科を受診した。胸部X線写真で右下肺野に炎症性浸



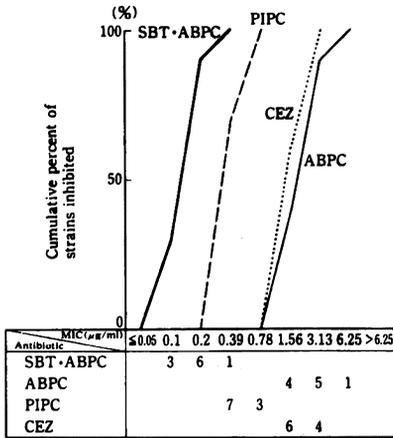
* 12 of 20 strains produced penicillinase

Fig. 2. Distribution and cumulative curves of MICs of SBT·ABPC and other β -lactams against 20 clinical isolates of *Staphylococcus aureus**



* 5 of 25 strains produced penicillinase

Fig. 3. Distribution and cumulative curves of MICs of SBT·ABPC and other β -lactams against 25 clinical isolates of *Haemophilus influenzae**



* All of 10 strains produced penicillinase

Fig. 4. Distribution and cumulative curves of MICs of SBT·ABPC and other β -lactams against 10 clinical isolates of *Branhamella catarrhalis**

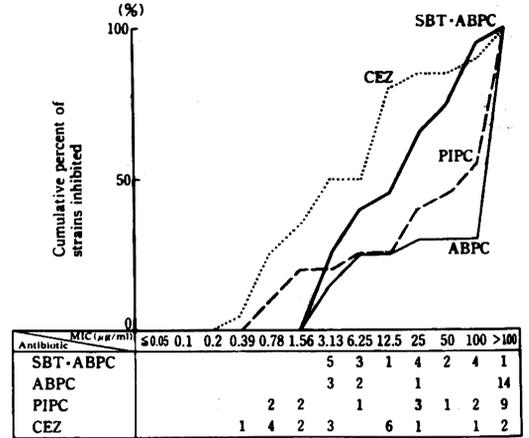


Fig. 5. Distribution and cumulative curves of MICs of SBT·ABPC and other β -lactams against 20 clinical isolates of *Escherichia coli*

潤陰影を認め、上記診断にて7月23日に入院した。入院時の喀痰からは *H. influenzae* を分離した。入院後すぐに本剤3g/日の投与を行って血痰と発熱は消失した。白血球数は10400/mm³から5800/mm³へ改善し、起炎菌も消失して有効と判定した。

[症例3] 72歳 男 66kg 急性肺炎、うっ血性心不全、僧帽弁閉鎖不全症、肥大型心筋症、胃癌

Fig. 11に臨床経過を示した。

以前から左記の心疾患にて当院に通院していたが、昭和60年9月28日から感冒様症状あり、10月3日当科を受診した。胸部X線写真で左中肺野にわずかに炎症性浸潤陰影を認めたため入院し、CPZ 2g/日の投与を開始した。しかし、咳嗽、喀痰、喘鳴、呼吸困難の出現・増悪が見られ、胸部X線陰影も増悪するため10月8日から本剤6g/日の投与に切り替えた。本剤投与を開始する直前の喀痰からは *S. epidermidis* を分離した。投与開始3日後から上記症状と胸部X線陰影の順調な改善が見られ、*S. epidermidis* の消失も得られて有効と判定した。なお

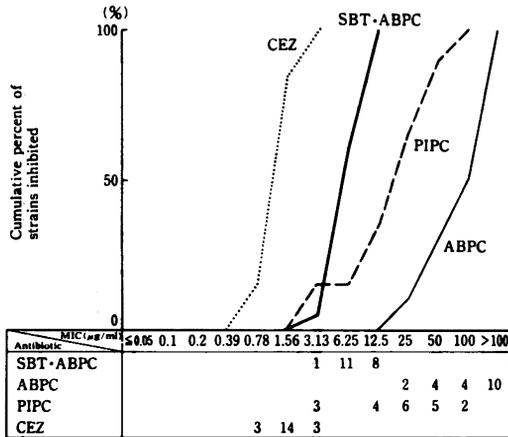


Fig. 6. Distribution and cumulative curves of MICs of SBT・ABPC and other β -lactams against 20 clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*

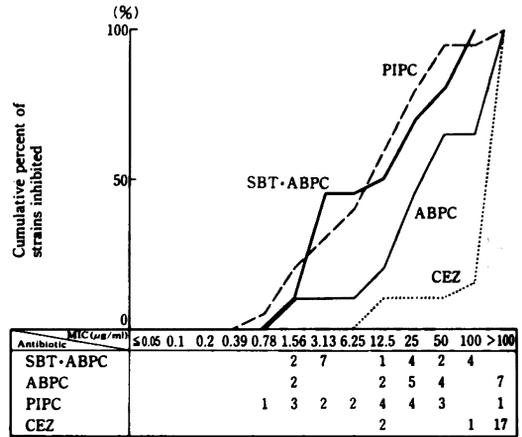


Fig. 7. Distribution and cumulative curves of MICs of SBT・ABPC and other β -lactams against 20 clinical isolates of *Enterobacter cloacae*

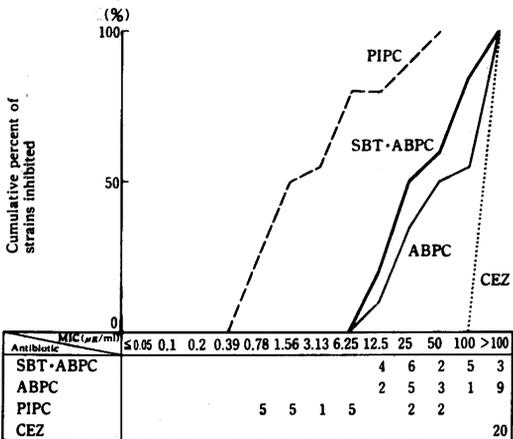


Fig. 8. Distribution and cumulative curves of MICs of SBT・ABPC and other β -lactams against 20 clinical isolates of *Serratia marcescens*

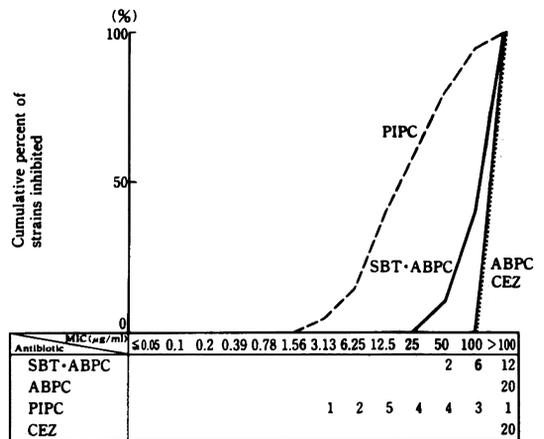


Fig. 9. Distribution and cumulative curves of MICs of SBT・ABPC and other β -lactams against 20 clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*

Table 1. Therapeutic effect of SBT-ABPC on respiratory tract infection

Case no.	Age (yrs)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (underlying disease)	Daily dose × days	Bacteriological response	Body temp. (°C)	BSR (mm/h)	CRP	WBC (/mm ³)	Clinical effect	Side effects
1	23	F	50	acute pneumonia (-)	3 g × 8	normal flora ↓ <i>P. aeruginosa</i> #	37.0 ↓ 36.6	38 ↓ 6	3+ ↓ ±	5500 ↓ 4500	good	(-)
2	34	F	47	acute pneumonia (middle lobe syndrome)	3 g × 11	<i>H. influenzae</i> # ↓ (-)	36.8 ↓ 36.8	24 ↓ 25	ND* ↓ -	10400 ↓ 5800	good	(-)
3	72	M	66	acute pneumonia (heart failure, MR (cardiomyopathy, MK))	6 g × 10	<i>S. epidermidis</i> # ↓ (-)	37.0 ↓ 36.5	76 ↓ 88	4+ ↓ 1+	8800 ↓ 8600	good	(-)
4	72	M	66	acute pneumonia (heart failure, MR (cardiomyopathy, MK))	6 g × 15	not determined	36.3 ↓ 36.3	90 ↓ 55	2+ ↓ ±	9200 ↓ 7400	good	(-)
5	35	F	35	acute exacerbation of diffuse panbronchiolitis	6 g × 5	normal flora ↓ <i>P. aeruginosa</i> #	37.0 ↓ 36.7	1 ↓ 1	- ↓ -	3800 ↓ 3400	excluded from evaluation	(-)
6	71	M	53	secondary infection with pulmonary fibrosis (pneumoconiosis, pneumothorax)	3 g × 7	not determined	36.5 ↓ 37.4	30 ↓ 41	2+ ↓ 2+	8600 ↓ 10000	poor	eosinophilia
7	56	M	70	secondary infection with lung cancer (metastatic lung ca., thyroid cancer)	6 g × 7	<i>S. aureus</i> # ↓ <i>K. pneumoniae</i> #	39.0 ↓ 36.6	22 ↓ 33	5+ ↓ 1+	10600 ↓ 6100	good	(-)
8	69	F	45	secondary infection with lung cancer (primary lung cancer, anemia)	3 g × 12	<i>H. influenzae</i> # ↓ (-)	38.2 ↓ 36.2	55 ↓ 20	5+ ↓ ±	8100 ↓ 6900	good	(-)
9	24	F	47	secondary infection with lung cancer (metastatic lung ca., pancreas cancer)	3 g × 8	<i>β-streptococcus</i> # ↓ <i>H. influenzae</i> #	37.4 ↓ 37.4	12 ↓ 7	2+ ↓ -	4700 ↓ 5900	good	(-)
10	69	F	57	secondary infection with lung cancer (primary lung cancer)	6 g × 4	not determined ↓ normal flora	38.3 ↓ 40.0	94 ↓ 98	6+ ↓ 5+	7600 ↓ 4700	poor	drug fever

* ND=not determined

Table 2. Summary of clinical effect of SBT・ABPC

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				
		excellent	good	fair	poor	excluded from evaluation
Pneumonia	4		4			
Chronic respiratory tract infection	2				1	1
Lung cancer with secondary infection	4		3		1	
Total	10	0	7	0	2	1

Table 3. Bacteriological effect of SBT・ABPC

Isolated organism	No. of strains	Bacteriological effect	
		eliminated	unchanged
<i>S. aureus</i>	1	1 (1)*	
<i>S. epidermidis</i>	1	1	
<i>β-streptococcus</i>	1	1 (1)*	
<i>H. influenzae</i>	2	2	
Total	5	5 (2)*	0

(*) colonization

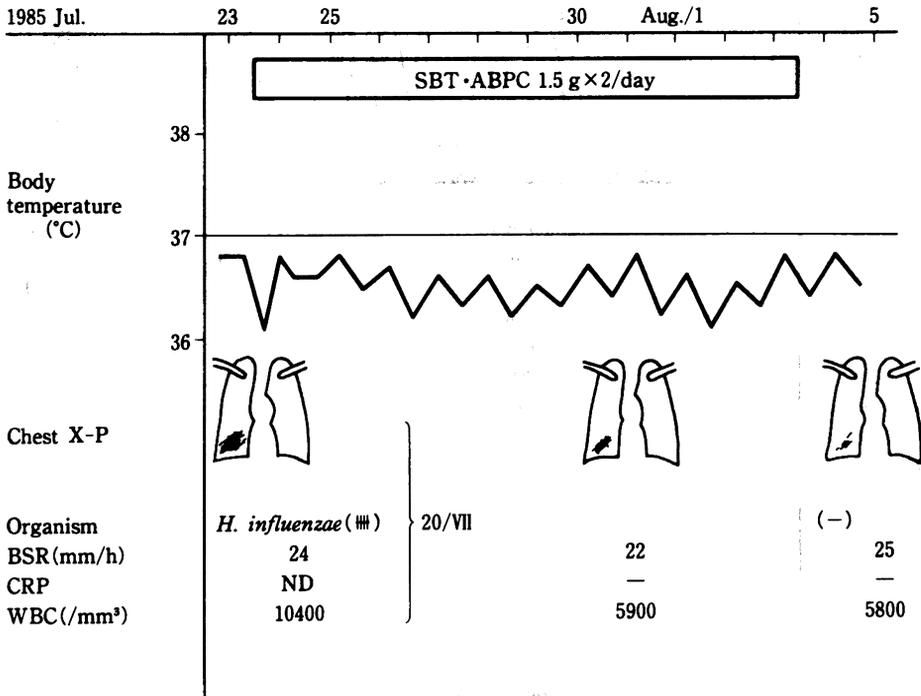


Fig. 10. Case no.2, 34 y.o. F, 47kg
(acute pneumonia, middle lobe syndrome)

この例は、昭和58年にも肺炎に罹患してCPZの投与では改善せず、BRL 28500の投与で改善した既往歴がある。

[症例7] 56歳 男 70kg 閉塞性肺炎、
転移性肺癌、甲状腺癌

Fig. 12に臨床経過を示した。

上記疾患にて当科外来に通院中、昭和60年1月に閉塞性肺炎に罹患して改善した。同年9月下旬、再び高熱、咳嗽、喀痰の出現を見たため9月30日入院した。喀痰か

ら *S. aureus* を分離した。本剤6g/日の投与により、上記症状は順調に改善して1週間後には完全に解熱した。臨床検査成績の改善と起炎菌の消失も得られて有効と判定した。

[症例8] 69歳 女 45kg 肺癌二次感染、原発性肺癌

Fig. 13に臨床経過を示した。

原発性肺癌として入院治療中、昭和60年9月上旬から38℃台の発熱、黄褐色痰の増加が見られ、喀痰からは *H.*

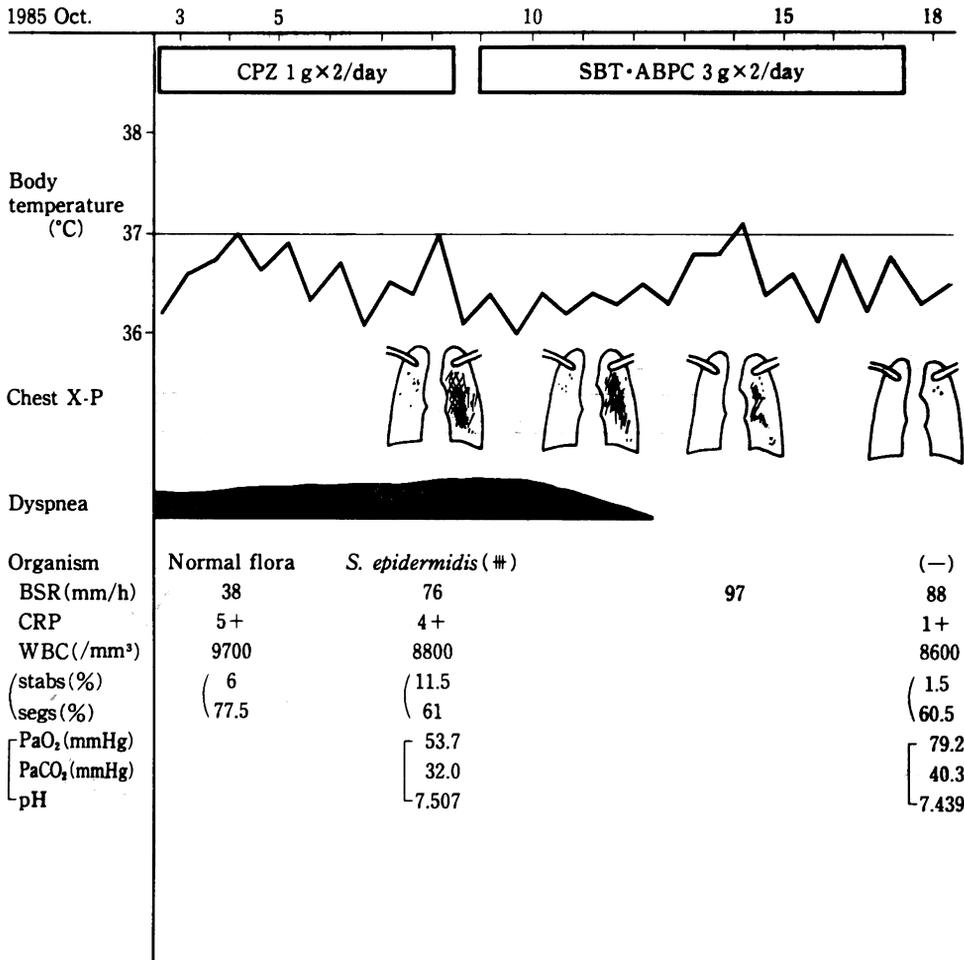


Fig. 11. Case no.3, 72 y.o. M, 66kg
(acute pneumonia, MR
congestive heart failure)
myocarditis

*influenzae*を分離した。9月12日から本剤3g/日の投与を開始して2日目には平熱化し、臨床検査成績の改善、起炎菌の消失及び臨床症状の改善が得られて有効と判定した。

4. 副作用

本剤投与に伴う副作用及び臨床検査成績に与える影響について検討した。Table 4に臨床検査成績の推移を示した。

本剤が投与された10例のうち1例において発熱が見られた。この例(症例10)は肺癌に合併した感染であるが、入院前から38℃台の発熱が見られた。しかし、本剤の投与開始2日目には39℃、3日目には40℃に及ぶ発熱となったため、4日間で投与を終了したところ翌日からは発熱は38℃以下となった。本剤投与に伴ういわゆる Drug fever と考えられた。

臨床検査成績の異常として1例(症例6)に好酸球数の増多を認めた。この例では本剤投与前の好酸球数5.5%が投与後10.5%に増加した。その後の観察は行っていないが、本剤投与に起因するものである可能性が考えられる。

III. 考 察

臨床において薬剤耐性菌の増加が指摘されてから久しいが、種々の薬剤耐性の機序の中でもβ-lactamase産生によるものが薬剤耐性の大部分を占めるとされる。β-lactam剤におけるβ-lactamaseに対する対策は大きく2つに分けられる。1つはβ-lactamaseに対する阻害剤を開発して、既存のβ-lactam剤と配合あるいは結合する方法であり、もう1つはβ-lactamaseそのものに分解されない新しいβ-lactam剤を開発する方法である。化学構造上の制約から新しい薬剤の開発がやや困

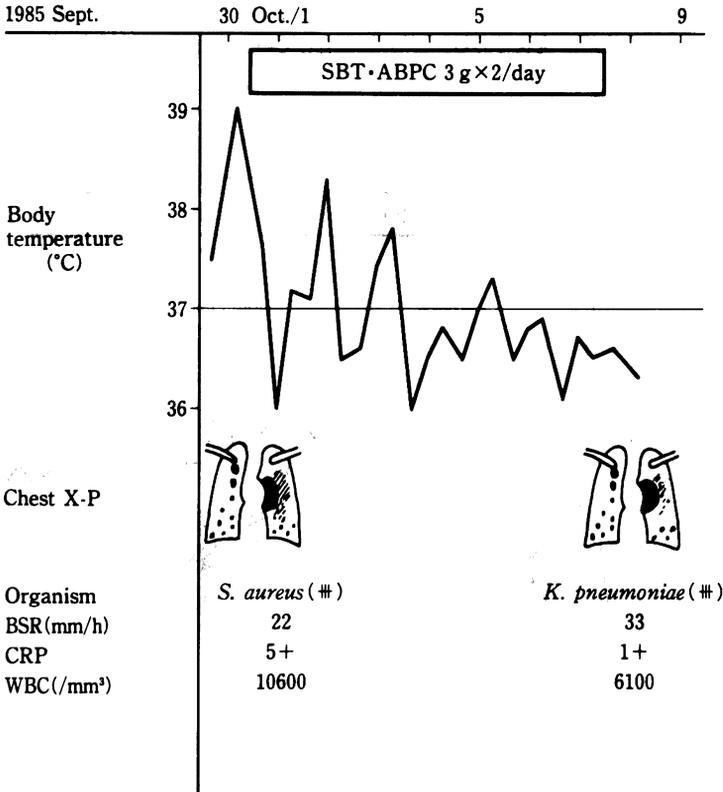


Fig. 12. Case no.7, 56 y.o. M, 70kg
 (obstructive pneumonia)
 (metastatic lung cancer)
 thyroid cancer

難な Penicillin 系薬剤では、前者の方法が主に採用されている。1つが Clavulanic acid の開発であり、SBT の開発がそれに続いた。SBT は Pfizer 社で開発され、それ自身はごく少数の菌種に対してしか抗菌力を示さない、Penam 類似の β -lactam 系抗生物質であるが、強い β -lactamase 不活化作用を有する⁹⁾。本剤に関しては本邦でも既に、CPZ との配合剤¹⁾、あるいは ABPC との結合製剤²⁾として実用化されており、特に β -lactamase 産生菌による種々の感染症に対する優れた有用性が知られている。これらの薬剤に続いて今回、注射用製剤として、SBT と ABPC を 1 対 2 の割合で配合した SBT・ABPC が開発された。

ABPC そのものは、グラム陰性桿菌にまで抗菌力を拡大した最初のペニシリン系薬剤である。呼吸器感染症の分野においても、ABPC は基礎疾患を持たない原発性呼吸器感染症における第 1 次選択薬剤としての位置を有する。しかし、ABPC は β -lactamase に対して不安定であり、近年の β -lactamase 産生菌の増加によってその有用性が若干低下してきつつあるのが現状である。この

ABPC に、 β -lactamase 阻害剤の SBT を配合した場合には、*S. aureus*、*H. influenzae*、*K. pneumoniae*、*Proteus vulgaris*、*Bacteroides fragilis* 等に対して、*in vitro* および *in vivo* において ABPC より強い発育阻止効果を示す³⁻⁵⁾とされる。また、近年臨床上の問題となってきた MRSA (Methicillin-resistant *S. aureus*) に対してもこの両剤間に併用効果がある⁷⁾とされる。さらに、この両剤の体内動態はほぼ近似しており⁶⁾、併用時の相互の干渉も見られない⁸⁾とされる。

以上のことから、注射剤として開発された SBT・ABPC は、近年の感染症に対して ABPC よりもさらに期待出来る薬剤と考えられる。私共の基礎的検討では、特に *S. aureus*、*B. catarrhalis*、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*E. cloacae* において ABPC よりも抗菌力が改善されていた。また、原発性呼吸器感染症の起炎菌として最も頻度の高い *H. influenzae*¹⁰⁾ では、最近 β -lactamase 産生による ABPC 耐性菌が増加して問題となっているが、それに対しても本剤では ABPC の本来有している抗菌力が回復されている。さらに、MRSA は

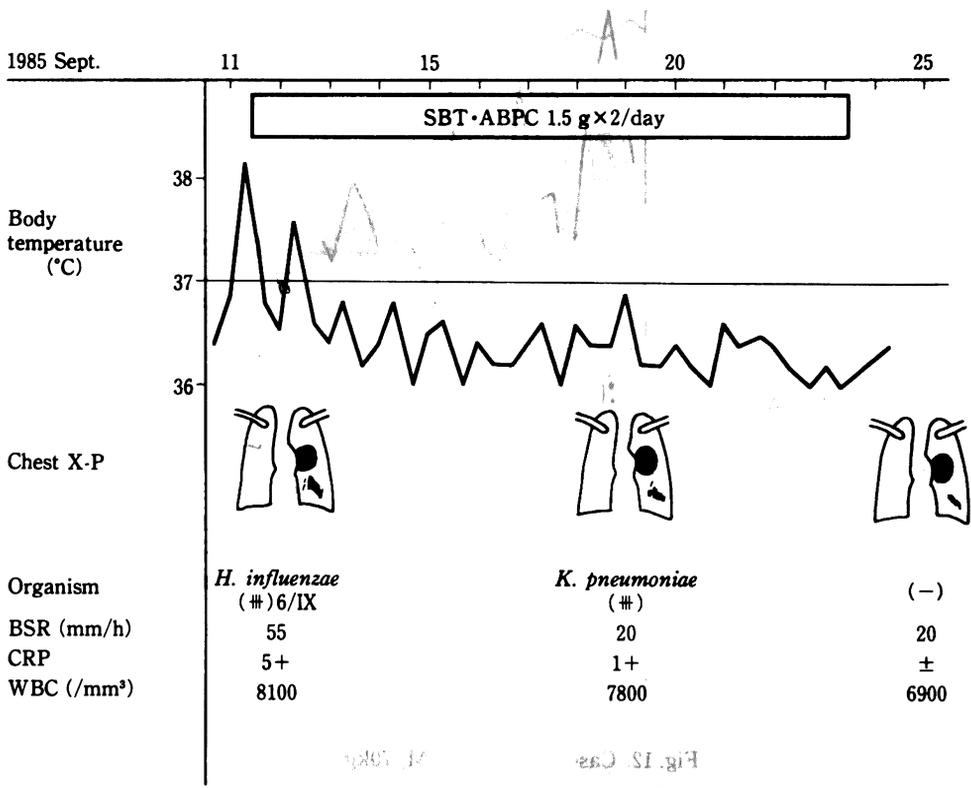


Fig. 13. Case no.8, 69 y.o. F, 45kg.
Secondary infection with lung cancer

Table 4. Laboratory findings before and after administration of SBT・ABPC

No.	Age (yrs)	Body weight (kg)	Daily dose × days	Total dose	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb. (g/dl)	Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Eosino-phil (%)	GOT (10~28IU/L)	GPT (4~27IU/L)	AL-P (60~210U/L)	BUN (6~20mg/dl)	s-Cr. (0.7~1.8mg/dl)	
														before	after
1	23	50	3g × 8	21g	418	13.1	21.0	5500	0.5	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*
					405	12.4	32.0	4500	1.0	17	21	102	13.2	0.6	
2	34	47	3g × 11	31.5g	445	13.0	28.9	10400	1.0	11	8	166	13.4	0.5	
					422	12.3	26.3	5800	3.0	14	11	180	11.4	0.7	
3	72	66	6g × 10	57g	385	12.7	24.7	8800	3.5	28	29	95	29.3	1.2	
					384	12.3	40.6	8600	5.5	23	29	130	34.1	1.3	
4	72	66	6g × 15	90g	351	11.2	27.0	9200	5.0	17	18	114	27.5	1.1	
					341	10.8	29.7	7400	0	17	14	119	22.6	1.2	
5	35	35	6g × 5	30g	714	14.6	17.4	3800	1.0	31	22	101	25.2	0.9	
					674	13.8	17.4	3400	4.5	25	18	105	18.5	0.8	
6	71	53	3g × 7	21g	408	12.5	25.8	8600	5.5	40	37	119	17.9	0.9	
					418	12.6	23.9	10000	10.5	48	60	120	15.0	1.0	
7	56	70	6g × 7	42g	417	13.6	17.2	10600	2.0	16	28	122	19.2	0.8	
					441	14.5	28.9	6100	3.0	22	32	157	11.2	0.7	
8	69	45	3g × 12	36g	288	9.2	20.8	8100	1.5	12	12	165	14.5	0.8	
					265	8.3	30.4	6900	1.5	11	14	176	8.8	0.8	
9	24	47	3g × 8	24g	433	13.4	26.2	4700	3.0	28	31	93	9.3	0.7	
					502	15.4	26.2	5900	1.5	38	44	113	10.6	0.8	
10	69	57	6g × 4	21g	355	9.4	26.3	7600	17.5	10	14	206	9.0	0.7	
					418	11.2	20.8	4700	12.5	14	18	246	15.4	1.0	

*ND = Not determined

入院・外来を問わず増加しつつある¹²⁻¹³⁾が、今回の私共の検討およびChinらの検討⁷⁾から、MRSAに対する本剤の適応も考えられよう。これらのことより、本剤は、薬剤耐性菌の増加により変貌しつつある感染症の現状にも的確に対応し得る薬剤と言えよう。

私共の臨床的検討は、主に肺癌のような重篤な基礎疾患に併発した呼吸器感染症を対象として行った。また、肺炎や慢性気道感染症の症例もいずれも基礎疾患を有しており、今後の臨床の場でも増加していくであろう症例群であると言える。このような症例群に対しても、本剤は満足すべき臨床効果と細菌学的効果を上げ得ることが確認され、かつ、安全性の面でも満足すべき内容を有する薬剤であることが確認された、と言えよう。

以上のことから、呼吸器感染症の分野における本剤の臨床的位置づけとして、第一に基礎疾患を有さない原発性呼吸器感染症に対する適応が考えられる。また、基礎疾患を有する例であっても、今回の私共の症例のように起炎菌を正しく定め得ればその高い有用性が期待出来るものと考えられる。従って、本剤は呼吸器感染症に対する有力な第一次選択薬剤の一つである、と考える。

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) 第32回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. Sultamicillin, 札幌, 1984
- 3) ENGLISH AR, RETSEMA JA, GIRARD AE, LYNCH JE, BARTH WE: 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
- 4) RETSEMA JA, ENGLISH AR, GIRARD AE: CP-45, 899 in combination with penicillin or ampicillin against penicillin-resistant *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae*, and *Bacteroides*. *Antimicrob Agents Chemother* 17: 615~622, 1980
- 5) RETSEMA JA, ENGLISH AR, GIRARD AE, ANDERSON M, BRENNAN L, CIMOCCHOWSKI C, FAIELLA J, HERBERT C: Sulbactam and ampicillin: synergistic antibacterial activity against hospital isolates of *Enterobacteriaceae*, methicillin-resistant *Staphylococcus*, and *anaerobes*. 13th ICC, proceeding, part 23: 1~5, Aug. 28~Sep. 2, 1983 (Vienna)
- 6) 五島達智子, 辻 明良: β -ラクタム系抗生物質と β -ラクタマーゼ. *検査と技術* 9: 464~471, 1981
- 7) CHIN NX, NEU NM, NEU HC: Synergy of sulbactam and ampicillin against methicillin-resistant *Staphylococci*. *Drugs Exptl Clin Res* 12: 939~942, 1986
- 8) FOULDS G, STANKEWICH JP, MARSHALL DC, O'BRIEN MM, HAYES SL, WEIDLER DJ, MCMAHON FG: Pharmacokinetics of sulbactam in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 23: 692~699, 1983
- 9) FOULDS G, STANKEWICH JP, KNIRSCH AK, WEIDLER DJ: The pharmacokinetics of sulbactam and ampicillin in normal subjects. 13th ICC, proceeding, part 23: 12~16, Aug. 28~Sep. 2, 1983 (Vienna)
- 10) 渡辺 彰: 経口抗生物質—その適応決定と中止時期—。急性呼吸器感染症。化学療法の領域 2: 1203~1214, 1986
- 11) 菅野治重: 耐性菌の疫学的検索—千葉大学付属病院における薬剤耐性菌の疫学的検索—。臨床と微生物 13: 141~153, 1986
- 12) 伊藤 章: 耐性菌の疫学的検索—市中病院—。臨床と微生物 13: 155~164, 1986
- 13) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 今野 淳, 井田士朗, 西岡きよ: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (III)。多剤耐性黄色ブドウ球菌分離率の病院間較差, 検体間較差および β -lactamase 産生能との相関。 *Chemotherapy* 35: 699~708, 1987

IN VITRO ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SULBACTAM·AMPICILLIN AND ITS THERAPEUTIC EFFICACY IN LOWER RESPIRATORY INFECTIONS

AKIRA WATANABE, KOHTARO OHIZUMI, SEIICHI AONUMA, REIKO ONO,
YOSHIHIRO HONDA, YUTAKA TOKUE and KIYOSHI KONNO

Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University
4-1 Seiryō-cho, Sendai 980, Japan

We examined the *in vitro* antimicrobial activity of sulbactam·ampicillin (SBT·ABPC), a 2 : 1 composition of ABPC and SBT, a potent inhibitor of β -lactamases, by a microbroth dilution method using the Dynatech MIC-2000 system, and evaluated its therapeutic effect in lower respiratory infections.

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of SBT·ABPC, ABPC, piperacillin (PIPC) and cefazolin (CEZ) against the following 155 clinical isolates were determined: 20 strains each of *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa*, 25 strains of *H. influenzae* and 10 strains of *B. catarrhalis*.

The determination of MICs showed that SBT·ABPC was more active against all the species, especially against β -lactamase-producing strains such as *B. catarrhalis*, *K. pneumoniae* and ABPC-resistant *S. aureus*, *H. influenzae*, *E. coli* and *E. cloacae*, than ABPC.

A daily dose of 3 to 6 g of SBT·ABPC was given by drip infusion to 10 patients: 4 with pneumonia, 2 with chronic respiratory infection and 4 with infection in association with lung cancer. Clinical effect was good in 7 and poor in 2. One patient with diffuse panbronchiolitis was excluded from the clinical evaluation. Five strains that were identified as causative organisms were all eradicated by SBT·ABPC. Drug-induced fever and eosinophilia were observed in one patient each. The adverse reactions disappeared after completion of the therapy.

From the above results, we conclude that SBT·ABPC is most useful as a first choice antibiotic for the treatment of lower respiratory infections.