

呼吸器感染症における Sulbactam・Ampicillin の気道内動態と臨床

林 泉・大沼 菊夫

いわき市立総合磐城共立病院 呼吸器科*

Sulbactam および ampicillin の気道内動態を検討するため、慢性気道感染症の患者にクロスオーバー法により sulbactam・ampicillin および ampicillin を静脈内投与し、血清中、喀痰中の sulbactam および ampicillin の濃度を測定した。

Sulbactam・ampicillin 3 g 投与後の血清中 C_{max} は sulbactam 33.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、ampicillin 47.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、喀痰中 C_{max} はそれぞれ 2.40 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、1.50 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。喀痰中の C_{max} の血清中 C_{max} に対する比は sulbactam 0.07、ampicillin 0.03 であった。

一方、ampicillin 2 g 投与後の ampicillin の血清中 C_{max} は 41.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、喀痰中 C_{max} は 0.97 $\mu\text{g}/\text{g}$ であり、喀痰中 C_{max} の血清中 C_{max} に対する比は 0.02 であった。

喘息を伴った慢性気管支炎の急性増悪期の症例では、ampicillin は喀痰中にかなり移行したが、びまん性汎細気管支炎の症例では移行が悪かった。

4 例の呼吸器感染症の患者に sulbactam・ampicillin を投与し、臨床的検討を試みた。効果判定できなかった 1 例を除き 3 例とも有効であった。副作用は認められなかった。

Key words: Sulbactam・Ampicillin, 呼吸器感染症, 喀痰中濃度

気道は外界と直接連絡しており、常に細菌と接する機会があり、喀痰が温床となって細菌が増殖し、host の条件いかんでは容易に炎症の原因となり得る。したがって、気道感染を扱う場合、起炎菌および host の状態に加えて選択抗生物質の気道内動態を知り、適切な治療を行うことが肝要となる。

Sulbactam・Ampicillin (以下 SBT・ABPC) は従来の ampicillin (以下 ABPC) に β -lactamase 阻害剤の sulbactam (以下 SBT) を配合させた注射用抗生剤である。

今回 SBT・ABPC を投与した場合の SBT および ABPC の気道内動態を、ABPC 単独投与した場合と比較検討するとともに、呼吸器感染症に対する若干の臨床検討を試みたので、その成績を報告する。

I. SBT および ABPC の気道内動態

SBT および ABPC の気道内動態を検討するため、慢性気道感染症の患者にクロスオーバー法により SBT・ABPC および ABPC を静脈内投与し、血清中、喀痰中の SBT および ABPC の濃度を測定した。

1. 方法

喀痰排泄のある慢性気道感染症の患者 3 名に、初回 SBT・ABPC 3 g を 60 分かけて点滴静注し、薬剤投与開始前、投与開始 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12 時間後に採血およびそれぞれの区間の喀痰全量を採取し、血清中および喀痰中の SBT, ABPC の濃度を測定した。

また初回 SBT・ABPC 投与試験の 3 日後に同じ患者に ABPC 2 g を投与し、同じ方法で血清中および喀痰中の ABPC の濃度を測定した。

血清中、喀痰中の SBT および ABPC の濃度測定は、SBT は *Escherichia coli* 273, ABPC は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする bioassay 法によって行った (検出限界: SBT 0.72 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、ABPC 0.03 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。SBT の bioassay 法で検出限界以下の微量定量は高速液体クロマトグラフ法 (HPLC 法) により測定した (検出限界: 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。

2. 結果

各薬剤投与後の血清中、喀痰中 SBT および ABPC 濃度の平均推移を Table 1 および Fig. 1 に示した。

SBT・ABPC 3 g (ABPC としては 2 g 含有) 投与後の血清中 SBT および ABPC 濃度は、60 分間の点滴静注終了時にそれぞれ最高値 33.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、47.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、以後ほぼ同じパターンで比較的速やかに減少した。喀痰中 SBT および ABPC 濃度のピークは血清中よりやや遅れて現れ、投与開始 3~4 時間後の喀痰中にそれぞれ最高値 2.40 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、1.50 $\mu\text{g}/\text{g}$ を示し、以後漸減した。最高喀痰中濃度の最高血清中濃度に対する比は SBT 0.07、ABPC 0.03 であった。

一方 ABPC 2 g 単独投与後の ABPC の最高血清中濃度は点滴終了時に 41.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、最高喀痰中濃度は投与

Table 1. Serum and sputum levels of SBT and ABPC (summary)

Drug		Sample	Time after administration (h)							
			1	2	3	4	5	6	9	12
SBT・ABPC 3 g	SBT	serum	33.4 ±3.91	22.0 ±12.0	9.34 ±4.45	4.83 ±2.38	3.14 ±1.49	1.64 ±0.70	0.40 ±0.17	0.13 ±0.07
		sputum	0.23 ±0.23	1.92 ±0.41	2.11 ±0.30	2.40 ±0.42	2.07 ±0.30	0.77 ±0.07	0.44 ±0.14	0.23 ±0.17
	ABPC	serum	47.2 ±4.48	30.4 ±14.7	12.5 ±6.05	5.89 ±2.83	3.83 ±1.78	1.94 ±0.77	0.53 ±0.24	0.20 ±0.11
		sputum	ND	1.06 ±0.68	1.20 ±0.74	1.50 ±0.84	1.19 ±0.60	0.53 ±0.29	0.23 ±0.12	0.06 ±0.03
ABPC 2 g	ABPC	serum	41.6 ±7.59	21.4 ±8.59	9.90 ±4.52	5.32 ±2.34	2.57 ±0.97	1.49 ±0.62	0.40 ±0.12	0.12 ±0.06
		sputum	0.07 ±0.07	0.73 ±0.73	0.97 ±0.94	0.59 ±0.59	0.17 ±0.17	0.11 ±0.11	0.04 ±0.04	ND

Mean ± SE (μg/ml or g) ND: not detected

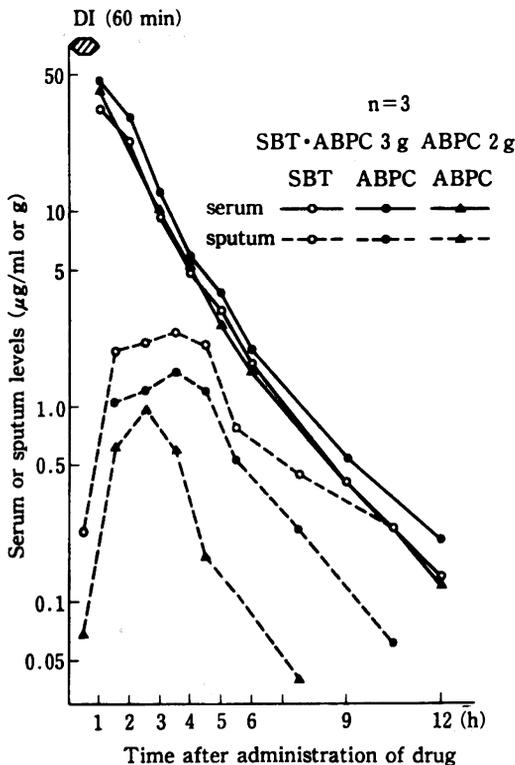


Fig. 1. Serum and sputum levels of sulbactam (SBT) and ampicillin (ABPC) (Summary)

開始2～3時間後の喀痰中に $0.97\mu\text{g/g}$ と、SBT・ABPC投与時とはほぼ同程度の濃度およびその後の推移を示した。

ABPCの最高喀痰中濃度の最高血清中濃度に対する比は0.02であった。

喀痰中への移行を症例ごとに検討してみると、気管支喘息を伴った慢性気管支炎の1例(Fig. 2)では、SBT・ABPC投与時、ABPC投与時とも喀痰中ABPC濃度は血清中濃度の約10～20分の1の濃度で推移し、かなりの移行を示した。

しかし、びまん性汎細気管支炎(以下DPB)の1例(Fig. 3)では、SBT・ABPC投与時喀痰中ABPCの濃度はSBTのそれよりやや低いものの、若干の移行を示したのに対し、ABPC単独投与時では投与開始2～3時間後の喀痰中に僅かに検出されたにとどまり、その他の時間における濃度は検出限界以下であった。

また同じくDPBの他の1例(Fig. 4)では、SBT・ABPC投与時においてもABPC投与時においても喀痰中にABPCを検出することはできず、喀痰中にはSBT・ABPC投与時のSBTのみ検出された。

II. 呼吸器感染症に対するSBT・ABPCの臨床検討

呼吸器感染症の患者にSBT・ABPCを投与し、その有効性、安全性などを検討した。

1. 対象

27歳から52歳までの男性3例、女性1例、計4例で、肺炎3例、マイコプラズマ肺炎1例であった。基礎疾患

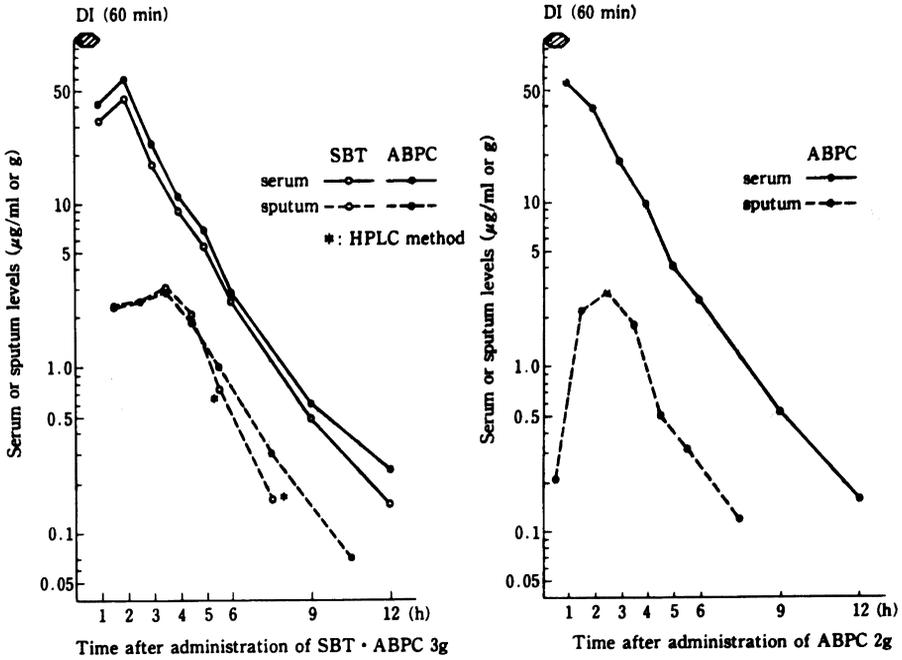


Fig. 2. Serum and sputum levels of SBT and ABPC (60 y.o. F, Chronic bronchitis, asthma)

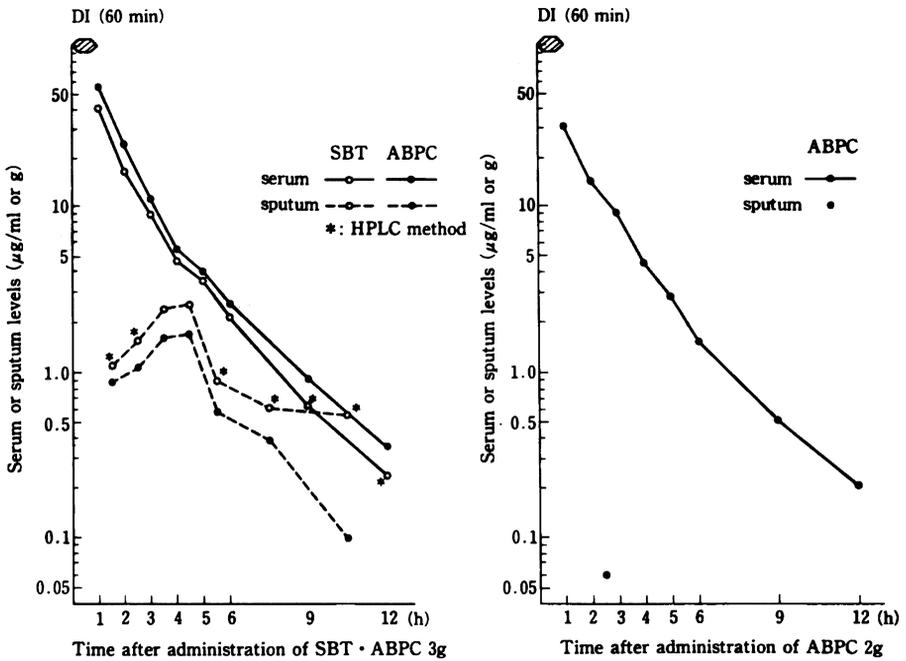


Fig. 3. Serum and sputum levels of SBT and ABPC (70 y.o. M, DPB)

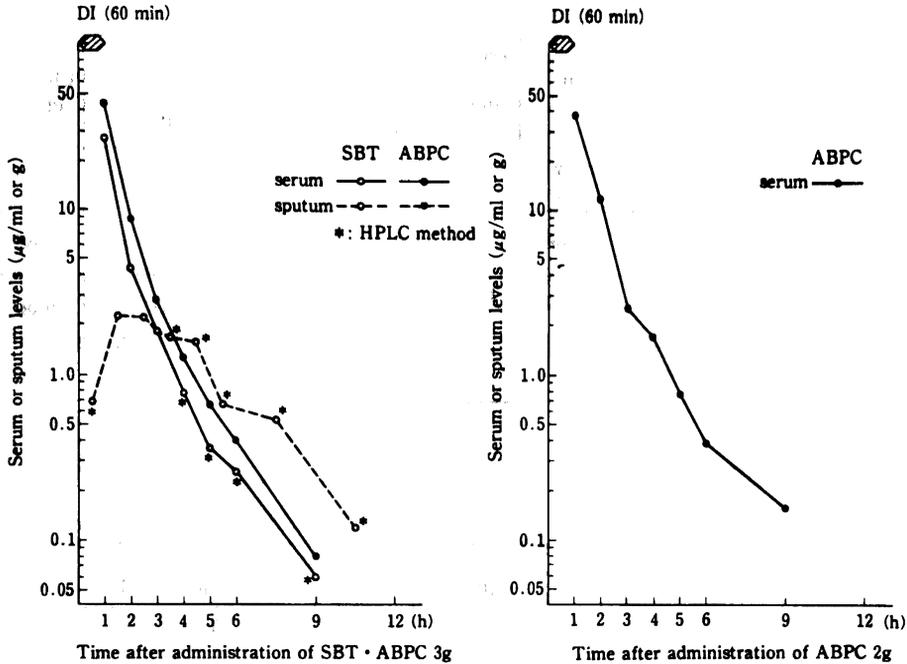


Fig. 4. Serum and sputum levels of SBT and ABPC (40 y.o. M, DPB)

を有するものは3例あり、それぞれ気管支喘息、肺癌、肺結核であった。

2. 投与方法、投与量および投与期間

SBT・ABPC 1.5gを1日2回(朝・夕)点滴静注した。投与期間は4例とも14日間であった。

3. 臨床効果

マイコプラズマ肺炎の症例で、マイコプラズマ抗体の上昇と共に自然治癒が始まったため、臨床効果を不明とした1例を除き、肺炎の3例はいずれも有効であった(Table 2)。

4. 安全性

副作用の発現例は1例も認められなかったが、臨床検査成績においてGOT, GPTの軽度上昇例および好酸球増多例がそれぞれ1例みられた(Table 3)。いずれも試験終了後すみやかに正常に復した。

考 察

呼吸器感染症における主要起炎菌の中には *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* など ABPC の守備範囲のものが多。特に *S. pneumoniae* に対しては ABPC に勝るものはないと言って過言ではない。

以前、*Staphylococcus aureus*, *Branhamella catarrhalis* 等に対しても ABPC は第一選択剤として使用されたが、近年こうした菌種は β -lactamase を産生する株が漸増し、当院ではすでに *S. aureus* で 91%, *H. influenzae* 100%, *B. catarrhalis* 100%, *Klebsiella pneumoniae* 91%, *Escherichia coli* 100% 等と、その産生量に著明な差があるものの、各菌種ほとんどが産生株であり、従来の β -lactam 剤の抗菌力が単剤では及びにくいものとなってきている。

SBT は β -lactamase の働きを阻害する物質であるため、ABPC と併用投与することにより、 β -lactamase 産生株も非産生株と同等に扱い得ることが期待される。

呼吸器感染症、特に慢性下気道感染症における SBT の気道内動態を知ることは、本剤 (SBT・ABPC) の有用性を知ることにつながると思われる。

本剤は SBT 1 に対し、ABPC 2 の混合剤であるため、ABPC 常用量の 2 g に対し、SBT は 1 g が混合されている。我々の検討は、SBT・ABPC 3 g を 60 分間点滴静注したときのものであるが、血清中最高濃度 (C_{max}) は SBT 33.4 µg/ml, ABPC 47.2 µg/ml を示し、以後両者近似したパターンで減少した。これは Cefoper-

Table 2. Clinical response of sulbactam·ampicillin to RTI

No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration (days)	Organism isolated		Clinical effect	Side effects
					before	after		
1	31 F	pneumonia	pulmonary tuberculosis	1.5 g×2 14	NF	NF	good	(-)
2	52 M	pneumonia	lung cancer	1.5 g×2 14	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	good	(-)
3	27 M	pneumonia	bronch. asthma	1.5 g×2 14	NF	NF	good	(-)
4	38 M	mycoplasmal pneumonia	(-)	1.5 g×2 14	<i>K. oxytoca</i>	<i>K. oxytoca</i>	unknown	(-)

NF : normal flora

Table 3. Laboratory findings before and after administration of sulbactam·ampicillin

No.	RBC ×10 ⁴ /mm ³	WBC /mm ³	Hb g/dl	Eosino (%)	Platelets ×10 ⁴ /mm ³	CRP	GOT U/ml	GPT U/ml	A/P KAU	BUN mg/dl	S-Cr mg/dl
1	412	12000	11.6	0	33.9	+6	19	25	232	8.4	0.5
	459	6500	12.6	1	38.5	-	39*	48*	192	11.7	0.5
2	454	9300	14.1	7	44.6	+5	17	15	117	16.1	0.7
	410	6800	12.9	1	37.3	+2	19	21	111	10.1	0.4
3	501	9600	15.2	0	38.0	+2	23	26	115	13.3	0.7
	495	6900	14.2	11*	33.9	-	11	13	93	15.7	0.4
4	486	6400	14.4	0	29.6	+3	32	47	182	14.5	0.6
	466	4300	15.3	1	34.4	-	66	45	141	12.5	0.5

* abnormal value

azone (CPZ) における我々の検討¹⁾とはほぼ同様の推移である。ABPC 2 g 単独での検討をクロスオーバーで行っても、SBT・ABPC の場合と全く同じ推移を示すことがわかった。この時の SBT および ABPC の喀痰内移行を見ると、 C_{max} は血清中よりやや遅れて現れ、投与開始 3~4 時間後にあり、SBT 2.40 μg/g (喀痰内移行率 = 0.07)、ABPC 1.50 μg/g (同 = 0.03) と、SBT の喀痰内移行がやや勝っていると思われる。

臨床効果を改善するため、抗菌剤の併用療法が種々検討されているが、例えば β-lactam 剤とアミノ糖の併用²⁾、FOM と β-lactam 剤など³⁾、抗菌剤と抗菌剤との併用療法が中心と言えよう。

今回のように抗菌剤と抗菌剤でないもの (酵素阻害剤) の併用は、合目的でありながら、新しい考え方と言える。過去には SBT・CPZ (Sulperazon) のように

SBT と第 III 世代 cephem との合剤もあり、かなりの評価を得ている。

もともと β-lactam 剤の喀痰内移行率 (喀痰中 C_{max} / 血清中 $C_{max} \times 100$) は余り高いものではなく、炎症急性期で 1.0~2.0 とされる⁴⁾。これが炎症鎮静期には更にその 1/2 程度に減少するが、各種起炎菌が β-lactamase 産生菌であったとしても、SBT の存在下では非産生株と同様な態度をとると考えられるため、この投与量で十分治療可能となる。Klebsiella sp., Pseudomonas aeruginosa, Serratia sp. など呼吸器にかかわるグラム陰性菌は、細胞壁の透過性が低いため、ABPC など β-lactam 剤が細胞内に到達しにくいものである。

しかも一方では β-lactamase を産生する株が増加し、産生量も増加しつつあり、従って β-lactam 剤の有効性が低下しつつある。SBT・ABPC はこの分野におい

て有利な薬剤であると言える。

呼吸器感染症の中でも、気道感染症の場合、抗生剤の移行性が問題となるが、慢性下気道感染症の中でDPBは特に抗生剤移行が良くないと考えられるが、今回の我々の検討ではSBTのみはDPBの気道内に移行していることが判明した。今後、投与量あるいは投与方法などの検討が必要と思われる。

SBTの安全性に関する検討が必要であるが、我々の4例の臨床検討では特に問題はなかった。

今後種々の菌で β -lactamase産生株が更に増加することが予想される中で、SBT・ABPCの有用性は十分であると考えられる。

文 献

- 1) 林 泉：気道感染症におけるCefoperazoneの体内動態と臨床。Today's therapy 29：1-3, 1983
- 2) 青沼清一，大沼菊夫，渡辺 彰，佐々木晶子，大泉耕太郎，今野 淳，林 泉，岡本宏明：抗生物質の併用に関する研究(II)，緑膿菌に対するCefoperazoneとAminoglycosideの併用に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 30：770-780, 1982
- 3) 林 泉：内科領域の感染症，難治性呼吸器感染症の化学療法。CURRENT THERAPY 6：766-771, 1988

PHARMACOKINETICS AND CLINICAL EVALUATION OF SULBACTAM・AMPICILLIN IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

IZUMI HAYASHI and KIKUO OHNUMA

Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital,

16 Kusehara, Mimaya-machi, Uchigo, Iwaki 973, Japan

This study was performed to examine pharmacokinetics of sulbactam and ampicillin in patients with chronic respiratory tract infection. After sulbactam・ampicillin (SBT・ABPC) and ampicillin (ABPC) were given intravenously in a cross-over method, levels of SBT and ABPC in serum and sputum were determined.

Following the administration of 3g SBT・ABPC, the maximum serum levels of SBT and ABPC were 33.4 μ g/ml and 47.2 μ g/ml, respectively, and the maximum levels in sputum 2.40 μ g/g and 1.50 μ g/g. The ratios of sputum vs. serum C_{max} were 0.07 for SBT and 0.03 for ABPC. The maximum levels in serum and sputum following a dose of 2g ampicillin were 41.6 μ g/ml and 0.97 μ g/g, the ratio of the maximum level in sputum vs. serum being 0.02.

ABPC penetrated well into sputum in the patients with acute exacerbation of chronic bronchitis accompanying asthma, but did not penetrate sufficiently into the sputum of diffuse pan bronchiolitis patients.

SBT・ABPC was clinically evaluated in 4 patients with respiratory tract infection. With one unevaluable case, the efficacy was rated as good in 3 cases. No side effects were observed.