

Sulbactam・Ampicillin の臨床的検討

和田光一・鈴木紀夫・嶋津芳典・星野弘之・田崎和之・五十嵐謙一・庭山昌俊・荒川正昭
新潟大学医学部第二内科学教室*

β -lactamase inhibitor である Sulbactam (SBT) と Ampicillin (ABPC) を 1 : 2 で配合した Sulbactam・Ampicillin (SBT・ABPC) を、10例の感染症症例に使用し、臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値の変動について検討した。

対象症例は27~71歳で、男2例、女8例であった。SBT・ABPCは全例点滴静注で使用し、10例中9例は使用量1日1.5g~6.0gであり、使用日数は6~20日、総使用量は9.0~114gであった。他の1例は慢性腎不全のため2日に1.5g1回投与し、7日間で総投与量6.0gであった。対象疾患は、菌血症3例、肺炎1例、感染を伴った慢性気管支炎2例、間質性肺炎1例、DPB1例、皮下膿瘍1例、シャント感染1例であった。起炎菌は、菌血症では *S.pneumoniae*, *K.pneumoniae*, α -*streptococcus* 各1例で、呼吸器感染症では *S.aureus*, *B.catarrhalis* 各1例であり、皮下膿瘍の起炎菌は *S.aureus* と anaerobic GPC であった。他は不明であった。

SBT・ABPCの臨床効果は、著効1例、有効9例であった。細菌学的効果は、消失6例、不明4例であった。

本剤によると思われる副作用は全例で認めなかったが、臨床検査値の検討で好酸球増加を1例、GOT、GPT軽度上昇を1例認めた。

Key words : SBT・ABPC, 菌血症シャント感染, *K.pneumoniae*, 慢性腎不全

Sulbactam・Ampicillin (SBT・ABPC) は、Pfizer社で開発された β -lactamase inhibitor である Sulbactam (SBT) と Ampicillin (ABPC) を 1 : 2 に配合した注射剤である。

SBT・ABPCは、SBTがABPCに対する各種細菌の β -lactamase 作用を不可逆的に阻害し¹⁾、また SBT 自身が *Bacteroides fragilis*, *Acinetobacter* 属に良好な抗菌力をもつため、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* などのグラム陽性菌および *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Acinetobacter* 属などのグラム陰性菌、*B. fragilis* などの嫌気性菌に対し良好な抗菌力をもつ。

今回我々は、SBT・ABPCを使用する機会をえたので、その臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値の変動についての成績を報告する。

I. 症例および方法

昭和61年4月から62年3月までの12ヶ月間における新潟大学医学部付属病院第二内科の入院症例のうち、菌血症3例、呼吸器感染症5例、皮膚、軟部組織感染症2例の計10例を対象にして、SBT・ABPCを使用し、その効果と副作用について検討した。患者は男2例、女8例

で、年齢27歳から71歳までであった。SBT・ABPCは全例点滴静注で、腎機能正常例には1日2回にわけ使用し、1日使用量は3~6gであった。腎不全4例には1~2日で1.5gを使用した。

効果の判定は、起炎菌の明らかな症例では細菌の消失の有無をみた細菌学的効果と自他覚所見の改善度をみた臨床効果の2面から実施した。臨床効果については主治医の意見を採用し、著効、有効、やや有効、無効の4段階にわけて判定した。

副作用については、特に発疹などのアレルギー反応と下痢などの消化器症状について注意深く観察し、その有無を確かめた。また、SBT・ABPCによると思われる臨床検査値(末梢赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、S-GOT、S-GPT、アルカリフォスファターゼ、血清総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、血清Na、K、Cl、尿蛋白)の異常の有無を、本剤使用前後の値を比較することにより確かめた。

II. 成 績

(1) 臨床効果及び細菌学的効果

各症例についての概要は Table 1 に示した。菌血症 (No.1~No.3) は3例で、症例1、2の2例は基礎疾

* 〒951 新潟市旭町通1番町754

患が SLE であった。症例 1 は肺炎を伴っていて、起炎菌は *S.pneumoniae* であった。本剤使用后 2 日目には下熱し、除菌され、著効であった。症例 2 は腎盂腎炎を伴った菌血症で、起炎菌は *K.pneumoniae* であった。本剤使用后 4 日目には下熱し、除菌され、有効であった。本例の起炎菌に対する MIC は、ABPC が 10^9 , 10^8 CFU/ml. 接種で $800\mu\text{g/ml}$, $800\mu\text{g/ml}$ 以上で、PIPC が、 $50\mu\text{g/ml}$, $800\mu\text{g/ml}$, SBT・ABPC はともに $25\mu\text{g/ml}$ であった。症例 3 は人工血管と十二指腸が fistula を形成し、菌血症をおこした症例で、起炎菌は α -streptococcus であった。本剤使用后 4 日目には下熱し、除菌され有効であった。

呼吸器感染症 (No. 4 ~ No. 8) は、肺炎 1 例、感染を伴った慢性気管支炎 2 例、間質性肺炎 1 例、び慢性汎細気管支炎 (DPB) 1 例の計 5 例で検討した。症例 4 の肺炎は、起炎菌が *S.aureus* であり、除菌され、臨床的にも

有効であった。症例 5, 6 の慢性気管支炎例、症例 7 の間質性肺炎例はいずれも起炎菌は不明であったが、自他覚所見の改善が見られ、有効であった。症例 8 の DPB 例は起炎菌は *Branhamella catarrhalis* であり、除菌され、臨床的にも有効であった。

皮膚、軟部組織感染症 (No. 9, 10) では、皮下膿瘍の症例と人工透析のためのシャント部の感染の症例に使用した。症例 9 は、起炎菌は *S.aureus* と嫌気性グラム陽性球菌であったが、SBT・ABPC 使用で、膿瘍は消失し、有効であった。症例 10 は、起炎菌不明であったが、本剤使用后 3 日目には下熱し、有効であった。

以上をまとめると、SBT・ABPC の臨床効果は著効 1 例、有効 9 例であった。細菌学的効果は菌消失 6 例、不明 4 例であった。

本剤使用による副作用は認めなかった。

本剤使用前後の臨床検査値の変動については Table 2

Table 1. Clinical results of SBT・ABPC treatment

No.	Age	Sex	Diagnosis		Treatment			Isolated organism	Effect		Side effects
			underlying disease		daily dose (g)	duration (days)	total dose (g)		bacteriological	clinical	
1	35	F	bacteremia		6.0	7	42	<i>S.pneumoniae</i>	eradicated	excellent	none
			SLE					(-)			
2	27	F	bacteremia		6.0	9	54	<i>K.pneumoniae</i>	eradicated	good	none
			SLE					(-)			
3	48	M	bacteremia		6.0	19	114	α -streptococcus	eradicated	good	none
								(-)			
4	71	F	pneumonia		1.5	7	12	<i>S.aureus</i> (#)	eradicated	good	none
			CRF RA					NF			
5	57	F	chr. bronchitis	1.5/2 days		7	6	NF	unknown	good	none
			CRF								
6	70	F	chr. bronchitis		6.0	10	60	NF	unknown	good	none
			B・A					NF			
7	57	F	I・P+infection		6.0	15	87	NF	unknown	good	eosinophilia
								NF			
8	64	F	DPB		3.0	9	27	<i>B.catarrhalis</i> (#)	eradicated	good	GOT.GPT ↑
								NF			
9	71	F	subcutaneous abscess		1.5	20	30	<i>S.aureus</i> (#) <i>anaerobic GPC</i> (#)	eradicated	good	none
			CRF, Felty's synd.					(-)			
10	52	M	shunt infection		1.5	6	9	ND	unknown	good	none
			CRF					ND			

NF: normal flora ND: no data

Table 2. Laboratory findings

Case no.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^4$)	Eosino (%)	Baso (%)	Neutro (%)	Lymph (%)	Mono (%)	Thrombocytes ($\times 10^6$)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	AI-P (IU/l)	S-Bili rubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Urine Protein
1	B	293	7.8	25.8	5,600					33.6	16	20	80	0.2	25	1.1	144	3.9	103	4+
	A	270	7.3	23.2	4,400					31.3	22	19	120	0.4	23	1.0	142	4.0	102	3+
2	B	351	11.3	33.3	13,400		91	3	2	7.2	35	42	245	0.8	47	2.0	140	3.9	105	2+
	A	317	10.1	30.2	9,500					48.8					19	0.7	145	3.6	106	+
3	B	332	10.0	29.1	7,900					30.3	10	5	141		8	0.8	144	4.0	108	-
	A	375	10.4	31.8	9,600					36.8	10	7	152	0.4	5	0.7	141	4.6	102	-
4	B	260	6.9	21.3	3,300	1	73	19	7	7.5	20	8	245	0.4	35	3.5	140	4.2	109	
	A	240	6.6	19.7	2,300	1	48	40	11	4.8	22	9	265	0.5	36	3.7	141	4.8	106	
5	B	241	7.1	21.1	10,100	1	85	12	1	25.2	9	4	94	0.3	100	5.4	129	3.1	92	2+
	A	236	6.7	20.6	4,300	4	61	23	9	25.5	8	4	86	0.3	88	5.8	137	3.2	99	\pm
6	B	511	11.0	35.9	6,500					24.7	22	15	130	0.7	16	0.6	143	4.0	95	-
	A	484	10.6	33.5	7,600					25.7	12	13	106	0.7	19	0.6	142	4.8	93	-
7	B	515	14.0	44.0	12,100	3	69	21	7	20.4	23	10	137	0.6	13	0.8	138	4.3	101	-
	A	485	13.7	41.6	5,000	14	36	48	3	21.4	26	17	121	0.7			141	4.2	105	-
8	B	396	11.1	34.8	3,900	1	66	23	10	20.4	20	12	111	0.3	9	0.5	148	3.4	106	-
	A	398	11.5	34.5	3,900		69	31		19.4	62	52	130	0.4	12	0.5	148	3.8	106	-
9	B	251	7.1	22.6	3,800					9.3	40	20	218	0.4	36	2.1	138	5.0	112	-
	A	206	6.1	18.5	4,500					9.8	52	33	421	0.3	24	0.9	138	4.0	112	-
10	B	182	5.4	17.0	3,706	11	56	30	3	8.4	40	41	167	0.5	70	7.3	145	4.0	111	4+
	A	154	4.8	14.4	3,500	11	45	41	2	8.5	34	31	142	0.3	69	7.2	144	4.2	112	3+

B : before A : after

に示したが、本剤によると思われる異常は、症例7で好酸球が3%より14%へ増加、症例8でGOT、GPTが各々62、52IU/mlと軽度上昇したのみであった。

III. 考 察

ABPCは、*S.aureus*、*S.pneumoniae*、*S.pyogenes*などのグラム陽性菌に対し強い抗菌力をもつ。本剤はこれに β -lactamase inhibitorのSBTを配合したことにより、近年多く見られる β -lactamase産生の*H.influenzae*、*E.coli*、*P.vulgaris*および従来ABPCが無効であった*K.pneumoniae*などのグラム陰性菌に対しても良好な抗菌力をもつようになった。さらに、SBTは*B.fragilis*、*Acinetobacter*属に対し、良好な抗菌力をもつため、SBT・ABPCはABPCの抗菌スペクトラムを広げ、グラム陰性桿菌に対する抗菌力を増したことになる。

これらの*in vitro*での効果は、今回の我々の臨床検討にも反映されていた。すなわち、*S.pneumoniae*による菌血症には著効を示し、 α -streptococcusによる菌血症にも有効であった。さらにABPCのMICが800 μ g/mlの*K.pneumoniae*による菌血症にも有効であった。また、SBT・ABPCは*H.influenzae*、*S.pneumoniae*に良好な抗菌力をもつので、*Pseudomonas aeruginosa*以外を起炎菌とした呼吸器感染症によい適応があると思われる。実際今回検討した呼吸器感染症では全例有効であった。皮膚、軟部組織の感染症2例に対しても有効であり、結局全例で有効以上の成績が得られた。細菌学的効果も起炎菌の明らかな症例では、全て除菌されていた。

今回の我々の検討では、10例のうち4例が慢性腎不全の症例であった。SBT、ABPCはNa塩であり、セファロsporin類のように腎に、より負担がかかることもなく、さらにK塩の製剤よりこれらの症例では使用し易い。3例には1日1.5g、1例には隔日で透析終了後1.5g使用したが、SBTとABPCは共に主として尿中に排泄される²⁾ため、蓄積を防ぐためには、この程度の使用量が適当であると思われる。これらの症例では、副作用、臨床検査値異常は認められず、いずれも有効であった。

副作用、臨床検査値の変動についての検討では、本剤によると思われる副作用は認められなかったが、1例で好酸球の増加、1例でGOT、GPTの上昇を認めた。しかし、これらはいずれも軽度であり、特に処置を必要とせず、治療終了とともに軽快した。

SBT・ABPCは、ABPCの抗菌スペクトラムを拡大し、多くの感染症に有用であると思われる。

文 献

- 1) 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
- 2) ROGERS H J, BRADBROOK I D, MORRISON P J, SPECTOR R G, COX D A, LEES L J: Pharmacokinetics and bioavailability of Sultamicillin estimated by high performance liquid chromatography. J Antimicrob Chemother 11: 435~445, 1983

CLINICAL STUDY OF SULBACTAM・AMPICILLIN

KOICHI WADA, NORIO SUZUKI, YOSHINORI SHIMAZU, HIROYUKI HOSHINO, KAZUYUKI TASAKI,

KENICHI IGARASHI, MASATOSHI NIWAYAMA and MASAOKI ARAKAWA

Department of Medicine (II), School of Medicine, Niigata University,

754 Ichibancho, Asahimachidori, Niigata 951, Japan

Sulbactam・Ampicillin was administered intravenously to 3 patients with bacteremia caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* and α -streptococcus, 5 patients with respiratory tract infection and 2 with soft tissue infection. The patients received the drug for 6 to 20 days in a dose of 1.5-6.0 g/day, except 1 patient who was given the drug every other day.

Clinical effect was excellent in 1 case and good in 9. Bacteriological effect was eradication in 6 cases and unknown in 4.

As for abnormal laboratory findings possibly related to this drug, eosinophilia and elevation of GOT, GPT were seen in one case each.

No side effects, however, were found.