

## Sulbactam・Ampicillinに関する臨床的研究

関根 理・薄田芳丸・青木信樹・湯浅保子・甲田 豊

信楽園病院 内科\*

清水武昭

信楽園病院 外科

呼吸器感染症 8例, 腹部, 胆道感染症 7例に sulbactam・ampicillin (以下 SBT・ABPC) を使用した。このうち腎機能の中等度障害のみられる 2例, 慢性腎不全で持続腹膜炎 (以下 CAPD) 施行中の 1例計 3例で投与後の血中濃度を測定し, 前者の 1例で尿中回収率を測定した。中等度腎機能障害例では SBT, ABPC ともに血中濃度半減期が健康成人の場合よりも若干延長した。尿中回収率は良好であった。腎不全例では薬剤の血中滞留が著明であった。

臨床効果は全体で著効 2, 有効 10, 無効 3 の成績で,  $\beta$ -lactamase 産生菌の分離例を含め, すぐれたものであった。臨床的な副作用はみられず, 臨床検査値の異常を来たしたものが 2例みられた。

**Key words:**  $\beta$ -lactamase inhibitor, Respiratory tract infection, Biliary tract infection, Serum levels, Renal failure

Sulbactam (以下 SBT) はファイザー社で開発された  $\beta$ -lactamase inhibitor で, それ自体の抗菌力は殆ど有用性をもたないが, 各種の細菌が産生する  $\beta$ -lactamase のペニシリナーゼ型を強く, セファロスポリナーゼ型を中等度に不活化する。この特性を生かし,  $\beta$ -lactamase によって失活する  $\beta$ -lactam 剤と配合してその薬剤の本来の抗菌力を発揮させ, 抗菌スペクトルを拡大させることが可能となった。すでに cefoperazone との合剤である Sulperazon が実用化されている。

各種細菌で耐性菌の増加している ampicillin (以下 ABPC) はその耐性化が菌の産生する  $\beta$ -lactamase によるものが多く, したがって SBT との配合でその有用性を回復させ得ることが内服剤で確認されている (Sultamicillin)。今回我々は両薬剤の注射用合剤である Sulbactam・Ampicillin (SBT・ABPC) を 15例の感染症例に使用して有効性と安全性について検討し, 併せて腎機能障害例における吸収, 排泄の測定を行って用法に若干の検討を加えたので報告する。

## 1. 腎機能障害時の血中濃度と尿中排泄

肺気腫に肺炎を合併した 82歳の男性 (Ccr 19.3ml/min), 胃癌手術後の腹腔内感染で腹水中から  $\beta$ -lactamase (+) の *Staphylococcus aureus* が分離された 57歳の男性 (Ccr 32.8ml/min), 慢性腎不全で CAPD 治療中に  $\beta$ -lactamase (+) の *S.aureus* による腹膜炎を発症した 50歳の男性の 3例で本剤治療中の血中濃度を測定し, 腹腔内感染例では尿中濃度, 尿中回収率をも

測定した。ABPC は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を検定菌とするディスク法により, SBT はガスクロマトグラフィ定量分析 (GC-MS) 法により測定した。

肺気腫の症例 1 は 1 回 1.5g 1 日 2 回の点滴静注であるが,  $\beta$ -phase での血中濃度半減期は SBT 0.93hr, ABPC 1.13hr と比較的短く, 次回静注直前値はそれぞれ 0.10 $\mu$ g/ml, 0.09 $\mu$ g/ml と低値であった (Fig. 1)。

腹腔内感染の症例 2 は 1 回 3g を 1 日 1 回 30 分の点滴静注で使用したが, peak は点滴終了時で SBT 60.1, ABPC 98.5 $\mu$ g/ml であり, 腎機能障害は症例 1 よりも軽度であるにもかかわらず,  $\beta$ -phase 半減期は SBT 1.41 hr, ABPC 1.51hr とむしろ延長傾向がみられた。12時間後の血中濃度はともに 1  $\mu$ g/ml 以下であり, 1 日 1 回の用法は結果的には適切とはいえなかったものと考えている。なお, この例の腹水中濃度測定は行わなかった。尿中濃度は初めの 2 時間尿で SBT 1426 $\mu$ g/ml, ABPC 2450 $\mu$ g/ml の高値が得られ, それぞれ約 50% がこの時間で回収された。24 時間での回収率はそれぞれ 89.4%, 76.7% であった。健康成人の場合<sup>1)</sup> よりも尿中濃度はやや低く, 回収率も若干下まわる結果であった (Fig. 2, Fig. 3)。

CAPD 腹膜炎の症例 3 は 6 時間後までの血中濃度測定であるが, 3g 1 日 1 回 30 分の点滴静注で両剤とも高い血中濃度が持続し, とくに ABPC は 100 $\mu$ g/ml を上まわる濃度が数時間保たれていたことになる。使用直前にも前日使用の薬剤が SBT 9.75, ABPC 29.5 $\mu$ g/ml

\* 950-21 新潟市西有明町 1 番 27 号

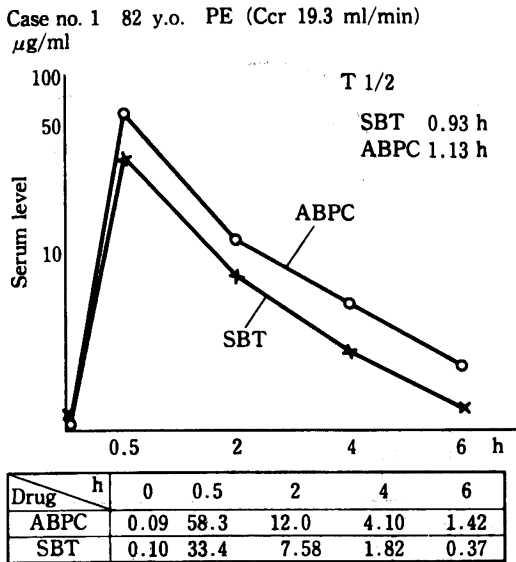


Fig. 1. Serum levels of SBT・ABPC after twice daily 1.5g d.i. in patient with renal failure

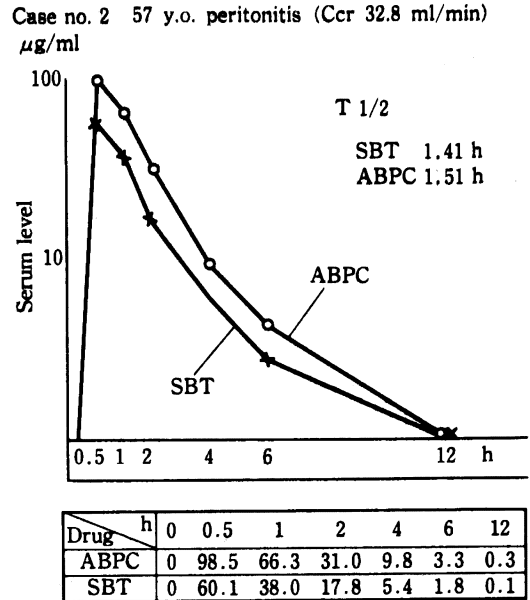


Fig. 2. Serum levels of SBT・ABPC after 3g d.i. in patient with renal failure

の濃度で残存していた。慢性腎不全で血液透析または腹膜透析をうけている症例では1日1回の使用で十分な血中濃度が維持できるものと考えられる (Fig. 4)。

## 2. 臨床成績

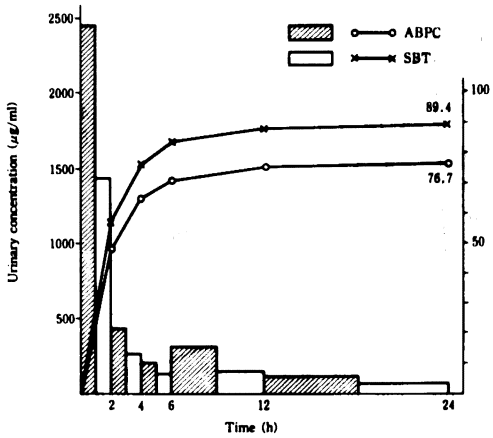
(1) 対象：昭和61年10月から62年12月まで信楽園病院で入院治療を行った15症例で、男性13例、女性2例、年齢は29歳から82歳までである。呼吸器感染症が8例のうち扁桃炎1例、肺炎3例、慢性気道疾患の感染4例であった。腹部、胆道感染症7例、うちCAPD腹膜炎1例、術後腹腔内感染（膿瘍）1例、胆道、脾感染症5例であった。原因菌は呼吸器感染症では6例で確認され、 *$\beta$ -Streptococcus*、*Streptococcus pneumoniae*、*Branhamella catarrhalis*によるものが各1例、*S.aureus*によるものが2例、*S.pneumoniae*と*Haemophilus influenzae*の複数菌感染が1例であった。このうち症例3の*B. catarrhalis*と症例5の*S.aureus*が $\beta$ -lactamase陽性であった。腹腔内感染の症例9、10はともに $\beta$ -lactamase陽性の*S.aureus*が腹水から分離され、これを対象に本剤を使用した。胆嚢炎から多臓器不全に陥り、胆汁外瘻を造設した症例11の胆汁からは*Eshcherichia coli*、*Klebsiella oxytoca*、*Bacteroides fragilis*が分離され、複数菌感染と判断した。

(2) 用法、用量：SBT・ABPCとして1回1.5gを1日2回使用したものが7例、1回3gを1日2回使用したものが6例、腎機能障害があつて3gを1日1回使用したものが2例であった。呼吸器感染症の場合は重症度あるいは合併症、基礎疾患の如何によって1回量を1.5gと3gとに使い分けたが、腹部、胆道感染症では薬剤の移行を考慮し、原則として1回3gとした。用法は全例糖液または電解質液に溶解しての点滴静注とし、腎不全例では水分負荷を勘案して溶解液量を100mlとした。

(3) 効果判定：原因菌の判明している場合はその動向を加味し、臨床症状の改善の度合、炎症反応(CRP、末梢血白血球数、赤沈値)の推移により著効 excellent、有効 good、やや有効 fair、無効 poorに区分した。他剤との併用で本剤の効果が確認できぬ場合、副作用等により3日間以内で使用を中止した場合は判定不能 undeterminedとした。臨床効果とは別個に細菌学的に消失 eradicated、減少 decreased、残存または存続 persisted、菌交代 alternated、不明 undeterminedの判定を行った。

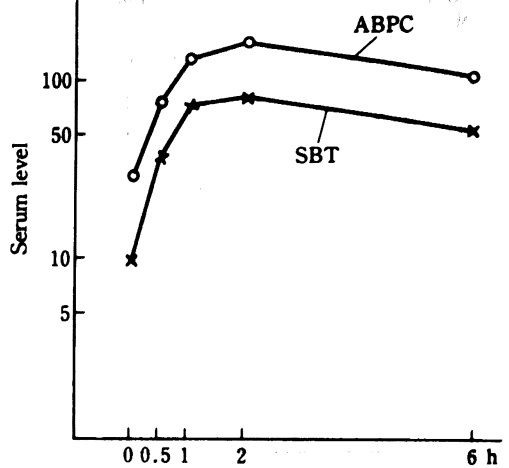
(4) 副作用に関する検索：本剤使用に伴う発疹、発熱、胃腸障害などの臨床的副作用の発現に留意した。

Case no. 2 57 y.o. peritonitis (Ccr 32.8 ml/min)



Urinary excretion		0~2 h	2~4 h	4~6 h	6~12 h	12~24 h	0~24 h
ABPC	concentration (µg/ml)	2,450	425	204	315	108	
	volume (ml)	400	780	560	280	200	
	recovery rate (%)	49.0	16.6	5.6	4.4	1.1	76.7
SBT	concentration (µg/ml)	1,426	246	134	154	64.1	
	volume (ml)	400	780	560	280	200	
	recovery rate (%)	57.0	19.2	7.4	4.5	1.3	89.4

Case no. 3 50 y.o. µg/ml



Drug	h	0	0.5	1	2	6
ABPC		29.5	77.5	133	165	108
SBT		9.75	36.9	72.0	82.3	53.4

Fig. 4. Serum levels of SBT·ABPC after once daily 3.0g d.i. in patient with CRF (CAPD)

Fig. 3. Urinary excretion of SBT·ABPC after 3g d.i. in patient with renal failure

また可能な限り使用前, 使用中, 使用後の血液学的, 生化学的検査を行った。腎機能の指標として血中尿素窒素 (BUN), クレアチニン (Cr), 肝機能に関してアルカリフォスファターゼ (Al-P), トランスアミナーゼ (GOT, GPT), 乳酸脱水素酵素 (LDH), 骨髓, 造血機能, 全身的過敏反応に関するものとして末梢血へマトクリット (Ht), 血小板数 (Platelet), 白血球数 (WBC), 好酸球百分比 (Eo), 直接クームス試験 (coombs) を検索した。Table には示していないがプロトロンビン活性度に関しても可能な限り, 治療前後で比較を行った。

(5) 結果

i) 臨床効果 (Table 1)

呼吸器感染症は 8 例中著効 1, 有効 5, 無効 2 の成績であった。著効の症例 6 は感染を反復する気管支拡張症で, *S.pneumoniae*, *H.influenzae* による発熱, 咳嗽, 喀痰が続いていたが, 本剤 1.5g 1 日 2 回の使用で 2 日目から平熱となり, 諸症状の改善, CRP, 白血球数の正常化, 菌の消失が速やかにみられた。有効の 5 例はそれぞれ順調な改善であった。無効の症例 1 は肺気腫を基礎にもつ肺炎であり, 原因菌不明で 1.5g 1 日 2 回の治療を

開始したが, 喀痰量の減少傾向はみられたもののその膿性度, 胸部ラ音, X 線所見などに改善がみられず, 使用 5 日目に喘息発作様呼吸困難を来して他剤に変更した。この例では後に述べる如く, 検査値の異常がみられた。症例 7 は脳卒中後遺症で長期臥床中の 77 歳の男性の肺炎で, 気管内挿管で気道確保の上本剤治療を開始した。3g 1 日 2 回の使用 4 日間で下熱をみず, X 線所見の改善もなく, 白血球数がむしろ増加したため他剤に変更した。吸引痰中の *S.aureus* は減少傾向がみられたものの臨床経過とは相関しなかった。この症例も臨床検査値の異常がみられた。

腹部, 胆道感染例のうち CAPD 腹膜炎, 胃癌手術後腹腔内感染例はともに 3g 1 日 1 回の使用で, それぞれ原因菌とみられた *S.aureus* が消失し, 順調に改善した。とくに症例 9 はこの菌に対しディスク法で感受性を示した CER, MINO などを使用して効果がなかったため, 著効と判定した。この株は ABPC に対し  $10^6$ /ml で  $200\mu\text{g}$ /ml,  $10^6$ /ml で  $50\mu\text{g}$ /ml, SBT·ABPC に対しては  $10^6$ /ml,  $10^6$ /ml とも  $50\mu\text{g}$ /ml の MIC であった。症例 10 の株は ABPC に対し  $10^6$ /ml で  $400\mu\text{g}$ /ml,  $10^6$ /ml で

100 $\mu$ g/ml, SBT・ABPCに対しては10<sup>8</sup>/ml, 10<sup>6</sup>/mlとも50 $\mu$ g/mlのMICであった。 $\beta$ -lactamase inhibitor効果といえるものと考えている。

胆道、膈感染症5例は有効4、無効1であった。無効の症例13は脳卒中後遺症で長期臥床中の70歳男性が胆管炎と肺炎を併発したもので、10日間の治療で改善をみず、他剤に変更した。菌検索が可能であった症例11は胆汁から分離の *K. oxytoca*, *E. coli* と *B. fragilis* が消失して *Pseudomonas aeruginosa* と *Klebsiella pneumoniae* に菌交代をみた。その後の検査で *B. fragilis* と *E. coli* は減少して分離されていた。 $\beta$ -lactamase産生能に関する検討は行わなかったが *K. oxytoca* と *B. fragilis* は本来  $\beta$ -lactamase産生菌であるので、細菌学的効果も充分あったものと考えられる。

全体として臨床効果は著効2、有効10、無効3、有効率80%の成績であった。原因菌判明9例中8例が著効または有効であり、うち  $\beta$ -lactamase産生の確認されたのは4例4株であった。

#### ii) 副作用

アレルギー症状、胃腸症状など臨床的な副作用は認められなかった。

#### iii) 臨床検査値の変動 (Table 2)

症例1と症例7のいずれも無効であった高齢者肺炎例に異常がみられた。

症例1は GOT, GPT, LDH がそれぞれ上昇した。患者はこのとき喘息発作様呼吸困難を訴え、胸部 X 線像は陰影の増強があったが主体は肺うっ血と考えられた。肝機能異常もうっ血肝の酵素異常と考えることもできる。しかし同時に測定したプロトロンビ活性度が100%から46%に低下していることもあり、薬剤の影響は無視できない。これらの異常は他剤に変更後、漸次改善した。

症例7は GOT, GPT, LDH, BUN, Cr の上昇と Ht 値の低下をみた。この場合心不全症状は伴っておらず、腎、肝機能は本剤中止後比較的速やかに改善していることから本剤との係わりが考えられる。Ht の低下はその後も持続しており、関連は明らかでない。

症例11と症例15でも Ht の低下がみられるが、これは治療開始時の脱水による異常が、患者の常態に復したものと考えている。

### 3. 考 察

ABPCは初の広域性ペニシリン剤であり、肝・胆道系への移行がすぐれていること、慢性気道感染症の主体菌の一つである *H. influenzae* に有効な薬剤であることなどから一時最も常用された薬剤であった。ブドウ球菌やグラム陰性桿菌の産生する  $\beta$ -lactamase で簡単に不活

化されることから、有力なセフェム剤の出現とともに次第に顧みられなくなる傾向にあった。しかし、 $\beta$ -lactamaseの関与しない菌に対する抗菌力はすぐれたものがあり、 $\beta$ -lactamaseによる不活化の問題を解決すればその有用性は高いものといえるであろう。すでに内服用 sultamicillin の実績もあり、今回の SBT との配合は注射剤として期待のもてるものであった。

我々は8例の呼吸器感染症、7例の腹部、胆道系感染症に SBT・ABPC を使用した。そのうち腎機能障害を有する3例で治療中の本剤の血中濃度を測定し、1例では尿中回収も併せて測定した。慢性腎不全で CAPD 治療中の腹膜炎に3g 1日1回を使用したときは高い血中濃度が持続し、次回使用前でも SBT 9.75 $\mu$ g/ml, ABPC 29.5 $\mu$ g/ml が残存していた。透析導入の腎不全例では1日1回の使用で充分であり、1回量は感染の重篤度によって決定されることでよいと考えられる。Ccr 19.3 ml/min の例と 32.8 ml/min の例では血中濃度半減期は前者で SBT・ABPC とも約1時間、後者は両剤とも約1.5時間であった。この程度の腎機能障害では1日2回か、それ以上の使用回数を要するであろう。Ccr 32.8 ml/min の腹腔内感染例では1日1回の使用で臨床的には有効であったが、3g 点滴静注後12時間で両剤も測定限界まで低下しており、その後次回使用までの12時間は血中に薬剤の存在しない状態だったことになる。腹水中濃度を測定しなかったので断定はできないが、1日2回使用していたならば治療期間の短縮が可能であったことは充分推測できる。

呼吸器感染症の6例、腹部、胆道系感染症も6例で著効、有効の成績を得た。そのうち4例で  $\beta$ -lactamase産生の *S. aureus* または *B. catarrhalis* が分離されていた。現時点では  $\beta$ -lactamase産生と薬剤耐性との間にならずしも明確な相関があるといえないようであるが、腹水から分離の *S. aureus* 2株に関してはディスク感受性の薬剤を使用しても効果がなかったのであるから本剤の特色が生かされたものというべきであろう。胆汁外瘻からの排液中の *K. oxytoca* と *B. fragilis* は本来  $\beta$ -lactamase産生菌で ABPC 感受性のないものであるから、この症例に有効で菌の消失、減少をみたことはやはり本剤の力といえるであろう。結石や腫瘍に関連した胆道系感染症では *E. coli*, *Klebsiella*, *B. fragilis*, *S. aureus* など  $\beta$ -lactamaseを産生する多数の菌が関与することが多く、本剤の有用性が示唆される。我々の経験した胆道感染症に対する本剤の使用はその意味で満すべきもので、呼吸器感染症とならば、期待できるものであろう。

臨床的な副作用はなく、無効であった高齢者肺炎の2

Table 1. Clinical results of SBT-ABPC

Case no.	Age (y.o.) Sex	BW (kg)	Diagnosis Underlying disease	Isolated organism (MIC of SBT-ABPC $\mu\text{g/ml}$ )	Dosage g/day days	Evaluation		Remarks
						bacteriological	clinical	
1.	82 M	38	pneumonia pulm. emphysema	NF	1.5×2×5	undetermined	poor	GOT,GPT LDH ↑
2.	80 M	42	chr. bronchitis PE, uremia	<i>S. epidermidis</i>	1.5×2×7.5	undetermined	good	OFLX poor
3.	66 M	62	PE + infection gastric cancer	⊙ <i>B. catarrhalis</i> (≤0.05) β-lact (+).	1.5×2×7	eradicated	good	
4.	77 M	50	old tbc. + infection prostate hypertrophy	⊙ <i>S. pneumoniae</i> (≤0.05) β-lact (-).	1.5×2×9.5	eradicated	good	
5.	30 M	65	pneumonia (-)	⊙ <i>S. aureus</i> (1.56) β-lact (+). <i>K. pneumoniae</i>	1.5×2×7	eradicated	good	
6.	52 F	60	bronchiectasis fatty liver	⊙ <i>S. pneumoniae</i> ⊙ <i>H. influenzae</i>	1.5×2×7	eradicated	excellent	NY198 poor
7.	77 M	46	pneumonia DM, apoplexy	⊙ <i>S. aureus</i>	3.0×2×4	decreased	poor	BUN,Cr ↑ GOT,GPT,LDH ↑ Ht ↓
8.	29 F	49	tonsillitis (-)	⊙ <i>β-Streptococcus</i>	3.0×2×5	eradicated	good	
9.	50 M	57	peritonitis CRF, CAPD	⊙ <i>S. aureus</i> (50) β-lact (+).	3.0×1×14	eradicated	excellent	CEZ,CER MINO poor
10.	57 M	45	intraabdominal abscess operation of gastric ca.	⊙ <i>S. aureus</i> (50)-β-lact (+). <i>E. faecalis</i>	3.0×1×59	eradicated	good	LMOX MINO poor
11.	79 M	51	cholangitis choledocholithiasis	⊙ <i>E. coli</i> , ⊙ <i>K. oxytoca</i> ⊙ <i>B. fragilis</i>	3.0×2×20	eradicated & alternated	good	MOF CBPZ poor
12.	79 M	41	cholecystitis cholelithiasis		1.5×2×9	undetermined	good	
13.	70 M	45	cholangitis, pneumonia apoplexy		3.0×2×10	undetermined	poor	IPM/CS effective
14.	46 M	68	cholangitis cholelithiasis		3.0×2×4	undetermined	good	
15.	48 M	73	pancreatitis choledocholithiasis		3.0×2×29	undetermined	good	

Table 2. Laboratory findings before and after SBT・ABPC therapy  
(B: before therapy, A: after therapy)

Case no.		Bun (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Al-P (IU)	GOT (IU)	GPT (IU)	LDH	Ht (%)	Platelet (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eo (%)	Coombs test
1.	B	33	0.6	182	19	7	309	37.0	28.3	7900	0	—
	A	37	1.2	253	1468	988	992	34.0	24.4	6900	0	—
2.	B	35	1.0	193	27	20	395	47.0	20.6	15600	1	—
	A	14	0.8	272	30	19	385	42.0	38.6	10600	0	—
3.	B	10	0.6	232	20	12	352	45.0	31.7	8100	1	—
	A	15	0.6	174	19	7	241	40.0	20.4	5200	3	—
4.	B	30	0.9	142	28	11	672	52.0	19.9	13800	0	—
	A	20	0.8	121	25	18	487	44.0	30.8	11300	0	—
5.	B	11	0.8	172	29	44	261	42.0	31.8	11900	3	—
	A	12	0.8	178	32	46	223	46.0	39.2	14300	0	—
6.	B	8	0.6	262	51	59	511	41.0	23.4	15200	0	—
	A	11	0.4	239	17	17	353	39.5	30.1	5400	1	—
7.	B	33	1.1	184	16	17	315	33.0	44.1	13800	0	—
	A	93	2.3	142	112	82	523	21.0	27.6	17300	0	—
8.	B	13	0.5	85	13	5	250	37.0	9.9	8900	0	
	A	14	0.5	79	12	9	288	36.0	17.1	5100	3	
9.	B	71	13.9	98	21	8	344	23.5	25.8	11100	0	
	A	32	9.0	159	12	8	310	22.0	28.5	4100	3	
10.	B	21	0.9	180	87	66	461	35.0	15.3	10000	2	
	A	19	0.7	155	26	19	304	35.0	23.0	6300	6	
11.	B	99	14	401	596	327	1177	36.0	7.8	25300	0	
	A	12	0.8	285	28	24	279	27.0	35.9	4700	4	
12.	B	16	0.7	201	196	74	623	35.5	14.7	9100	1	
	A	13	0.7	165	18	26	289	30.5	24.1	4700	6	
13.	B	23	0.5	953	141	123	387	33.0	26.2	8900	0	
	A	19	0.3	806	91	146	317	36.5	37.2	7200	1	
14.	B	9	0.9	566	287	608	533	47.0	16.7	8800	1	
	A											
15.	B	22	0.8	182	166	391	600	47.0	20.0	15300	0	
	A	14	1.0	127	47	132	287	36.0	21.2	4300	8	

例で臨床検査値の異常があり、本治療との関連が疑われた。使用にあたっては定期的な観察、検査が必要であるべきことは他の薬剤と同様である。

文 献

- 1) 島田馨, 藤井良知: 第35回日本化学療法学会西日本支部総会, 一般演題, Sulbactam/Ampicillin, 吸収・分布・代謝・排泄。鹿児島, 1987

CLINICAL STUDY OF SULBACTAM·AMPICILLIN

OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA, NOBUKI AOKI, YASUKO YUASA and YUTAKA KOHDA

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital, Niigata

TAKEAKI SHIMIZU

Department of Surgery, Shinrakuen Hospital

1-27 Nishiariake-cho, Niigata 950-21, Japan

Sulbactam·Ampicillin was given by intravenous injection to 15 patients: 8 with respiratory tract infection, and 7 with intraabdominal infection including 5 with biliary tract infection.

The serum levels of sulbactam and ampicillin were measured in 3 patients with renal failure. The half-lives of both drugs were slightly prolonged in 2 patients with moderately impaired renal function, and serum levels remained high in 1 uremic patient for a long time.

Clinical efficacy was excellent in 2, good in 10, and poor in 3. In 5 of the 10 cases with good efficacy, beta-lactamase-producing bacteria were isolated as causative organisms. No clinical side-effects were observed in general. Specifically, however, an exacerbation of liver dysfunction and a decrease in prothrombin activity appeared in one elderly patient, and liver and renal damage in another. Other serious adverse effects did not occur.