

Sulbactam・Ampicillinの臨床的検討

山作房之輔・鈴木康稔

水原郷病院内科*

宇野勝次

水原郷病院薬剤科

SBT・ABPCを急性扁桃炎1例、扁桃周囲膿瘍1例、急性気管支炎3例、慢性気管支炎1例、気管支肺炎1例、肺炎3例、肺気腫2次感染1例、急性腎盂腎炎1例、慢性腎盂腎炎1例、菌血症1例、計14例に使用した。用法は1.5g 1日2回静注13例、点滴1例である。臨床効果は全例有効で、分離した起炎菌6株はすべて除菌された。副作用は発熱を1例に認め、臨床検査値異常として好酸球増加2例、肝機能障害2例がみられたが、3例に実施したLeucocyte Migration Inhibition Test (LMIT)は1例にのみSBTに陽性を示した。

Key words : SBT・ABPC, β -lactamase産生菌, LMIT

Sulbactam・Ampicillin (SBT・ABPC)は β -lactamase inhibitorであるsodium sulbactam (SBT)とsodium ampicillin (ABPC)の1:2の合剤で、各種細菌の産生するpenicillinaseをSBTによって不活化してABPCの活性を保持しようとするもので、私どもは14例の各種感染症患者に本剤を使用して、その有用性を検討した。

対象と使用方法

対象は1986年10月から1987年4月までの間に水原郷病院内科と当院内科で健康管理を行なっている特別養護老人ホーム白鳥荘で診療した患者14例である。年齢は20歳から86歳で、男7例、女7例である。

感染症の内訳は急性扁桃炎、扁桃周囲膿瘍各1例、急性気管支炎3例、慢性気管支炎1例、気管支肺炎1例、肺炎3例、肺気腫2次感染1例、急性、慢性腎盂腎炎各1例、菌血症1例の計14例である。

用法は1.5gずつ1日2回静注13例、点滴1例である。臨床効果判定は自覚症状と検査所見の改善、ならびに細菌学的効果との総合判定で、主治医により4段階判定を行った。

本剤による副作用、あるいは臨床検査値異常が疑われた場合には、可能な限り β -lactam剤の遅延型アレルギーに対して高い陽性率を示すLeucocyte Migration Inhibition Test (LMIT)¹⁾²⁾を実施して、本剤との関連を判定する参考にした。

臨床成績

概要はTable 1に示したが、臨床効果は全例に有効であった。起炎菌のMICは10⁶接種時のものである。症例1と14について補足説明する。

症例1は肺癌(小細胞癌)に強力な化学療法を行ない、白血球数1400、好中球19%の顆粒球減少とともに*Streptococcus agalactiae*による急性化膿性扁桃炎を発症し、SBT・ABPCのMICは0.1 μ g/mlで、4日目に解熱し、白血球数は4700となり、扁桃の膿栓も5日目に消失して有効であった。

症例14は脳梗塞のために寝たきりの気管支拡張症患者で、持続的に*Pseudomonas aeruginosa*を喀痰中に排出していたが、発熱とともに血液培養で*Staphylococcus aureus*を証明した。SBT・ABPCのMICは25 μ g/mlであったが血液培養は陰性となった。

副作用、臨床検査値異常

臨床的な副作用は1例に発熱を認めた。心筋梗塞を基礎疾患にもつ症例12に*Enterococcus faecalis*の急性腎盂腎炎が起り、Ofloxacin 600mg 4日間内服が無効でSBT・ABPC 1日3g静注3日目と4日目に39 $^{\circ}$ Cに達する発熱がみられ、中止して解熱した。後に再び述べるがLMITは陰性であった。

SBT・ABPC使用前後の臨床検査値はTable 2に示した。

臨床検査値異常の中、本剤による可能性が考えられるものは4例あり、症例8と14に好酸球増加がみられ、症例8ではLMITは実施しなかった。症例14は*P.aeruginosa*による気管支拡張症に対して1箇月前にCefoperazone (CPZ)を用い、その際にも最高38%の好酸球増加を認めており、今回も使用前の1%が4日目に17%、8日目に42%に達して中止した。LMITはCPZ、Cefbuperazone (CBPZ)とともにSBTに陽性

* 〒959-21 新潟県北蒲原郡水原町岡山町13-23

Table 1. Clinical results of SBT-ABPC

| Case no. | Sex Age | Clinical diagnosis (underlying disease) | Causative organisms | MIC of SBT-ABPC ($\mu\text{g/ml}$) * | | Administration of SBT-ABPC | | | Clinical effect | Bacteriological effect | Remarks |
|----------|------------|--|----------------------|--|----------|---------------------------------|--------------------|-------------------|-----------------|------------------------|---|
| | | | | ABPC | SBT-ABPC | daily dose (g \times time) | duration (days) | total dose (g) | | | |
| 1 | M 47 | acute tonsillitis lung cancer, agranulocytosis | <i>S. agalactiae</i> | 0.1 | 0.1 | 1.5 \times 2 i.v. | 9 | 27 | good | eradicated | WBC:1400 neutrophils: 19% |
| 2 | F 34 | peritonsillar abscess | | | | 1.5 \times 2 i.v. | 8 | 24 | good | | |
| 3 | M 30 | acute pharyngitis, acute bronchitis | (ASLO \times 480) | | | 1.5 \times 2 i.v. | 7 | 21 | good | | |
| 4 | F 68 | acute bronchitis congestive heart failure, diabetes | <i>H. influenzae</i> | 0.2 | 0.2 | 1.5 \times 2 i.v. | 14 | 42 | good | eradicated | |
| 5 | F 56 | acute bronchitis asthma bronchiale | | | | 1.5 \times 2 i.v. | 10 | 30 | good | | |
| 6 | M 86 | chronic bronchitis | <i>H. influenzae</i> | 0.39 | 0.39 | 1.5 \times 2 i.v. | 14 | 42 | good | eradicated | |
| 7 | F 89 | bronchopneumonia | | | | 1.5 \times 2 i.v. | 8 | 24 | good | | |
| 8 | F 20 | pneumonia | | | | 1.5 \times 2 i.v. | 7 | 21 | good | | eosinophilia |
| 9 | M 55 | pneumonia | | | | 1.5 \times 2 i.v. | 9 | 27 | good | | |
| 10 | F 81 | pneumonia | | | | 1.5 \times 2 i.v. | 16 | 48 | good | | |
| 11 | M 81 | secondary RTI pulmonary emphysema | | | | 1.5 \times 2 i.v. | 15 | 45 | good | | |
| 12 | M 77 | acute pyelonephritis myocardial infarction | <i>E. faecalis</i> | 1.56 | 0.78 | 1.5 \times 2 i.v. | 4 | 10.5 | good | eradicated | drug fever elevation of GOT, GPT γ -GTP |
| 13 | F 81 | chronic pyelonephritis | <i>E. faecalis</i> | | | 1.5 \times 2 i.v. | 14 | 40.5 | good | eradicated | elevation of GOT, GPT, Al-P, γ -GTP |
| 14 | M 66 | septicaemia bronchiectasis, CVA | <i>S. aureus</i> | 25 | 100 | 1.5 \times 2 d.i. | 9 | 27 | good | eradicated | eosinophilia |

* 10⁶ CFU/ml

Table 2. Laboratory findings before and after treatment of SBT・ABPC

| Case no. | RBC($\times 10^9$) | | Hb | | WBC | | Eosino(%) | | GOT | | GPT | | Al-P | | γ -GTP | | BUN | | S-Cr | |
|----------|----------------------|-----|------|------|--------|--------|-----------|----|-----|-----|-----|-----|------|-----|---------------|-----|-----|----|------|------|
| | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A |
| 1 | 329 | 349 | 9.9 | 10.6 | 1,400 | 7,900 | 2 | 0 | 16 | 29 | 15 | 59 | 164 | 517 | 20 | 67 | 15 | 11 | 0.7 | 0.85 |
| 2 | 427 | 394 | 13.5 | 12.1 | 19,500 | 5,000 | 0 | 3 | 11 | 30 | 8 | 50 | 122 | 84 | 5 | 19 | 14 | 9 | 0.59 | 0.49 |
| 3 | 535 | 510 | 15.7 | 15.2 | 5,000 | 4,000 | 0 | 4 | 47 | 18 | 78 | 31 | 201 | 163 | 120 | 78 | 14 | 13 | 0.92 | 0.84 |
| 4 | 415 | 415 | 11.1 | 11.3 | 11,500 | 8,700 | 0 | 0 | 9 | 15 | 12 | 14 | 454 | 215 | 79 | 60 | 20 | 22 | 1.3 | 1.3 |
| 5 | 504 | 511 | 17.0 | 17.3 | 6,000 | 12,000 | 9 | 1 | 59 | 63 | 51 | 90 | 177 | 149 | 56 | 74 | 23 | 29 | 0.64 | 0.62 |
| 6 | 373 | 353 | 11.1 | 11.1 | 8,100 | 4,100 | 5 | 4 | 22 | 20 | 12 | 12 | 130 | 115 | 9 | 7 | 17 | 14 | 0.85 | 0.90 |
| 7 | 186 | 364 | 6.8 | 12.0 | 6,500 | 3,300 | 0 | 1 | 79 | 91 | 33 | 58 | 261 | 194 | 14 | 15 | 42 | 29 | 1.88 | 1.13 |
| 8 | 467 | 493 | 11.9 | 12.8 | 11,200 | 5,900 | 1 | 10 | 14 | 18 | 7 | 12 | 101 | 108 | 6 | 8 | 10 | 10 | 0.59 | 0.65 |
| 9 | 515 | 498 | 16.7 | 16.1 | 14,500 | 8,700 | 1 | 0 | 20 | 52 | 33 | 67 | 229 | 197 | 159 | 191 | 11 | 11 | 0.76 | 0.71 |
| 10 | 405 | 436 | 10.5 | 11.7 | 5,300 | 5,000 | 0 | 0 | 50 | 30 | 34 | 20 | 102 | 276 | 7 | 18 | 16 | 15 | 0.79 | 0.66 |
| 11 | 495 | 415 | 13.2 | 11.4 | 5,500 | 3,700 | 0 | 4 | 43 | 41 | 15 | 23 | 240 | 149 | 14 | 14 | 29 | 19 | 0.56 | 0.67 |
| 12 | 421 | 454 | 12.8 | 13.4 | 4,300 | 6,900 | 0 | 0 | 144 | 284 | 158 | 269 | 351 | / | 31 | 139 | 22 | 19 | 0.96 | 0.65 |
| 13 | 356 | 364 | 10.7 | 11.3 | 4,200 | 5,700 | 5 | 7 | 14 | 193 | 6 | 181 | 181 | 651 | / | 124 | 23 | 19 | 0.29 | 0.37 |
| 14 | 365 | 376 | 10.8 | 10.9 | 13,300 | 11,100 | 1 | 42 | 22 | 26 | 11 | 14 | 128 | 143 | 13 | 12 | 19 | 16 | 0.32 | 0.52 |

B : before
A : after

Latamoxef (LMOX), Penicillin-G (PC-G) に疑陽性を示した。症例12は基礎疾患である心筋梗塞のため肝機能を示す酵素は本剤使用前から高値であったが、発熱とともに更に上昇したので、症例13とともに本剤による肝機能障害と考えられた。しかし LMIT は SBT にも ABPC にも陰性であった。

その他、肝機能に変動を認めた症例のうち、症例1は抗癌剤によるもので、症例2は5日目に GOT 96, GPT 117 と上昇したが、継続使用中の8日目にはそれぞれ30, 50に低下し、症例9は使用前から γ -GTP が高くアルコール性肝炎があると思われ、いずれも本剤と関係ないと判定した。症例5の白血球増加は基礎疾患の気管支喘息に Prednisolone を用いたためである。

考 察

SBT と ABPC の合剤としては経口剤として sultamicillin が存在し、 β -lactamase 産生菌に対する有効性が認められている。注射剤の場合には経口剤と異なり腸管内の β -lactamase 産生菌による不活化は起こらないが、病巣局所に於ける酵素産生の起炎菌から ABPC を保護する作用が期待される。私達が分離した6株の起炎菌の中 β -lactamase 産生菌は症例14の *S.*

aureus のみで、 10^8 接種時の MIC は SBT・ABPC 50 $\mu\text{g/ml}$, ABPC > 800 $\mu\text{g/ml}$ の high producer で、ABPC 単剤では血中の *S.aureus* を消失させられなかったと思われ、本剤の有用性が認められた。

著者の1人、宇野による LMIT は cephem 剤の遅延型アレルギーに対して高率に陽性を示したが¹⁾、本剤の場合には3例中1例にのみ陽性であった。CPZ と SBT・ABPC で共に好酸球増加を認め、LMIT が陽性であった症例14の場合、CPZ, CBPZ, LMOX はともに3位側鎖に methyltetrazolylthiomethyl 基があり、構造上の共通性を認め²⁾、また SBT と PC-G は母核が共通であり、本例の以前の薬歴の中に PC-G による感作があり、今回 SBT に反応した可能性も考えられた。

文 献

- 1) 宇野勝次, 山作房之輔: 抗菌剤アレルギーにおける LMIT の臨床的応用. *Chemotherapy* 34: 522~525, 1986
- 2) 宇野勝次, 山作房之輔: Delayed type hypersensitivity における β -lactam 剤の交叉性の検討 (I) Monobactam 剤過敏症における交叉性. *Chemotherapy* 35: 197~204, 1987

CLINICAL STUDY ON SULBACTAM·AMPICILLIN

FUSANOSUKE YAMASAKU, YASUTOSHI SUZUKI and KATSUJI UNO*

Department of Internal Medicine and Pharmacy*, Suibarago Hospital,
13-23 Okayama-cho, Suibara-machi, Kitakanbara-gun, Niigata 959-21, Japan

SBT·ABPC was administered to 14 patients with acute tonsillitis (1), peritonsillar abscess (1), acute bronchitis (3), chronic bronchitis(1), bronchopneumonia (1), pneumonia (3), secondary respiratory infection (1), acute pyelonephritis (1), chronic pyelonephritis (1), and septicaemia (1). In all 14 cases, good clinical effect was obtained. Six causative organisms isolated from 6 patients were all eradicated. Drug fever was observed in 1 case. Abnormal laboratory findings were elevation of GOT, GPT and γ -GTP in 2 cases, and eosinophilia in another 2. A leucocyte migration inhibition test done in 3 of these patients was positive in 1 with eosinophilia.