

## Sulbactam・Ampicillinの臨床的検討

武田 元

長岡赤十字病院内科\*

$\beta$ ラクタマーゼ阻害剤である sulbactam (SBT) と ABPC の配合剤である SBT・ABPC の臨床的効果と副作用について検討した。

急性化膿性髄膜炎 1 例 (2 エピソード), 肺炎 3 例, 肺炎の疑い (肺癌) 1 例, 膀胱炎 1 例に SBT・ABPC を使用し, 著効 2 例 (3 エピソード), 有効 2 例, 判定不能 2 例の成績であった。副作用はみられなかったが, 検査値の異常として軽度の白血球減少が 2 例にみられた。

**Key words:** Sulbactam・Ampicillin, 細菌学的効果, 臨床効果, 副作用

Sulbactam・Ampicillin (SBT・ABPC) は  $\beta$ ラクタマーゼ阻害剤である Sodium Sulbactam (SBT)<sup>1)</sup> と Sodium ampicillin (ABPC) を 1:2 の比率で配合した注射剤で,  $\beta$ ラクタマーゼ産生菌に対する ABPC の効力の復活を目的としたものである<sup>2)</sup>。

SBT の化学構造は Fig. 1 のとおりである<sup>3)</sup>。

私は SBT・ABPC を臨床的に使用する機会を得たので, その成績を報告する。

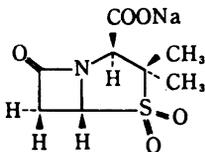


Fig. 1. Chemical structure of sodium sulbactam

## I. 症例および方法

昭和61年5月から62年1月までの9カ月間における長岡赤十字病院の入院患者のなかで, 細菌感染症と診断された6症例7エピソードを対象に SBT・ABPC を 1.5g 1日2回点滴静注し, その効果および副作用について検討した。

症例は14歳から83歳までの男性3例, 34歳から84歳までの女性4例で, 疾患の内訳は急性化膿性髄膜炎1例(2エピソード), 肺炎3例, 膀胱炎(複雑性尿路感染)1例, 肺炎の疑い(肺癌)1例であった。

SBT・ABPC の投与法は 1.5g を電解質液 100~200 ml に溶解して 30~60 分間で点滴静注した。1 日投与量は全例 3g で, 投与期間は 5~21 日間であった。

効果の判定は, 起因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覚所見の改善度をみた臨床的効果の2面から実施し, 起因菌不明の症例では, 自覚所見の改善度のみをみて行った。臨床的効果については著効, 有効, やや有効, 無効の4段階に分けて判定した。

著効: 3日以内に平熱にならないまでも解熱し, 自覚症状が著明に改善し, CRP, 白血球数, 赤沈などの臨床検査値が改善したもの。

有効: 自覚症状や臨床検査値が7日以内に改善し, 起炎菌が消失したもの。

やや有効: 14日以内に自覚症状や臨床検査値の改善がみられても, 消失しないし正常化せず, 起炎菌の減少がみられたものの消失しないもの。

無効: 14日以上たっても自覚症状や臨床検査値が全く改善せず, 起炎菌の減少がみられないもの。

副作用については, SBT・ABPC の投与中連日アレルギー反応などの有無を観察し, SBT・ABPC による治療開始前より治療終了後まで, できるだけ定期的に検尿, 検血, 生化学的検査などを行い, SBT・ABPC によると思われる異常値の発見に努めた。

## II. 成績

各症例についての概要は Table 1 に示したが, 個々の症例についてより詳細に説明する。

症例 1: 34歳, 女性, 化膿性髄膜炎

昭和54年8月下垂体腫瘍のため経鼻的到達法による摘出術を受けている。昭和60年10月に起因菌は不明であったが, 髄液所見より化膿性髄膜炎と診断され, 入院治療を受けている。

昭和61年5月22日昼に突然悪寒が出現し, 熱感あり。夕方より頭痛, 嘔気のみられ, 翌日当科外来を受診した。

Table 1. Results of clinical trial with SBT·ABPC

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Daily dosage	Duration (days)	Bacteriological effects	Clinical effects	Side effects
1	34	F	acute purulent meningitis	<i>H. influenzae</i>	1.5 g×2	15	eradicated	excellent	none
2	64	F	pneumonia	normal flora	1.5 g×2	7	unknown	excellent	none
3	56	M	pneumonia	normal flora	1.5 g×2	14	unknown	good	none
4	14	M	pneumonia	mycoplasma pneumoniae (serological)	1.5 g×2	5	unknown	unknown	none
5	83	M	susp. pneumonia	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	1.5 g×2	13	eradicated	unknown	none
6	34	F	acute purulent meningitis	<i>H. influenzae</i>	1.5 g×2	21	eradicated	excellent	none
7	84	F	chronic cystitis	<i>E. coli</i>	1.5 g×2	7	eradicated	good	none

髄液検査で好中球主体の細胞増多を認め、即入院となった。

入院時、頭痛が激しく、嘔気、嘔吐あり、項部強直がみられた。直ちに SBT·ABPC の点滴静注を開始した。3日目に解熱し、嘔気、嘔吐、項部強直は消失したが、頭痛は続いていた。外来受診時の髄液培養で *Haemophilus influenzae* を分離した。その菌株は  $\beta$  ラクタマーゼを産生しておらず、ABPC に対する MIC は  $10^8$ 、 $10^8$  接種共に  $0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

入院7日目に頭痛も消失し、9日目の髄液培養では *H. influenzae* を分離しなかった。その後の経過は順調で、15日間で治療を終了した。

臨床効果は著効、細菌学的効果は消失とした。検査値の異常として白血球数の減少 (2,800~2,900) がみられたが、SBT·ABPC との関係は不明であった。

症例2: 64歳、女性、肺炎

昭和61年5月25日より発熱、咳嗽、喀痰ありということで、5月27日に当科外来を受診した。胸部 X 線写真で右中肺野に肺炎様陰影を認め、即入院となった。入院翌日より SBT·ABPC の点滴静注を開始した。入院2日目に解熱し、5日目より咳嗽、喀痰は消失した。治療開始3日目の胸部 X 線写真では、陰影はほとんど吸収されており、7日目には全く消失していた。臨床効果は著効、細菌学的効果は不明であった。副作用はみられなかったが、検査値の異常として軽度の白血球減少がみられた。

症例3: 56歳、男性、肺炎

昭和61年6月17日頃より咳嗽が出現した。6月20日より喀痰も加わったため近医を受診し、発熱を認めた。6

月23日胸部 X 線写真で右下肺野に肺炎様陰影を認め、肺炎の診断で CEZ の点滴静注を受け、咳嗽、喀痰は減少した。しかし、6月30日の胸部 X 線写真で陰影が縮小しておらず、7月1日紹介されて当科外来を受診し、即入院となった。

入院時より SBT·ABPC の点滴を開始し、咳嗽は4日目より消失した。15日目の胸部 X 線写真で肺炎様陰影はほとんど消失した。臨床的效果は有効、細菌学的効果は不明であった。副作用および SBT·ABPC によると思われる検査値の異常はみられなかった。

症例4: 14歳、男性、肺炎

昭和61年9月12日より咳嗽、喀痰、微熱が続き、近医より治療を受けても症状が軽快しないということで、9月19日当科外来を受診した。胸部 X 線写真で右下肺野に肺炎様陰影を認め、即入院となった。

入院後、SBT·ABPC の点滴静注を開始したが、9月22日の胸部 X 線写真で陰影の拡大を認めたために、9月23日より DOXY 100mg/日の点滴静注に変更した。その後の経過は順調で、9月30日の胸部 X 線写真では陰影はほとんど消失しており、10月1日退院した。マイコプラズマ CF 抗体価は入院時2倍 (-) であったが、9月26日には256倍 (+) で、マイコプラズマ肺炎と診断した。副作用、SBT·ABPC によると思われる検査値の異常はみられなかった。

症例5: 83歳、男性、肺炎の疑い

昭和61年11月上旬より咳嗽、喀痰、労作時の息切れが続き、11月27日近医を受診した。胸部 X 線写真で右下肺野に異常陰影を認め、MINO 200mg/日を経口投与され

Table 2. Laboratory tests before and after SBT・ABPC therapy (1)

Case no.		RBC (×10 <sup>4</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eosino (%)	Baso (%)	Neutro (%)	Lymph (%)	Mono (%)	Thrombocytes (×10 <sup>4</sup> )
1	before	458	12.4	40.7	6,900	8	0	69	21	2	15.6
	after	421	11.4	37.3	2,900	3	0	44	48	5	17.2
2	before	509	14.4	45.4	14,100	0	0	82	17	1	16.9
	after	423	11.9	38.1	3,500	1	0	47	34	8	32.5
3	before	411	12.2	36.2	9,400	2	0	53	43	2	50.6
	after	461	13.5	41.2	7,200	5	0	47	47	1	30.3
4	before	462	14.0	40.6	5,700	3	0	71	19	7	18.6
	after	479	14.7	41.3	6,100	1	0	61	32	6	34.1
5	before	428	13.3	40.7	6,600	0	1	51	41	7	35.6
	during	407	13.3	38.9	5,900	1	0	67	27	5	23.2
6	before	419	12.1	36.9	8,700	0	0	91	6	3	17.3
	after	414	11.9	37.4	3,900	0	0	52	38	7	22.0
7	before	332	9.5	31.1	5,900	0	0	79	18	3	25.8
	after	330	10.0	30.2	7,400	0	0	79	17	4	25.1

Table 3. Laboratory tests before and after SBT・ABPC therapy (2)

Case no.		GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	LDH (IU)	γ-GPT (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Serum		
									Na (mEq/l)	K	Cl
1	before	14	9	110	233	10	17.7	1.0	144	4.0	107
	after	17	14	117	217	12	16.1		145	4.1	110
2	before	22	13	149	408	38	14.0	0.9	146	3.7	109
	after	13	13	137	288	25	7.9	0.8	142	3.7	112
3	before	20	23	253	221	63	10.3	0.9	144	3.9	103
	after	21	16	182	238	39	11.6		142	4.0	100
4	before	25	14	298		13	11.7	1.1	142	4.6	104
	after	18	15	305			13.9				
5	before	19	9	203	342		19.1	1.2	123	6.4	104
	during	23	13	183	310	13	17.3	1.1	137	4.2	106
6	before	14	8	108	287	10	15.9	1.0	137	3.8	104
	after	14	6	108	214		16.4		142	4.7	104
7	before	17	3	89	315		9.6		131	3.7	97
	after	19	11	105	319	13	22.2	1.1	124	4.7	88

たが、陰影の縮小はみられなかった。12月3日当科外来に紹介され、胸部断層写真で空洞形成が疑われ、12月6日に入院した。12月8日の喀痰培養で *H. influenzae* と *Streptococcus pneumoniae* が分離されたために、12月11日より SBT・ABPC の点滴静注を開始した。喀痰より両菌は消失したが、胸部 X 線写真上陰影は変化せず、12月24日に気管支鏡検査を行った。右下葉気管支入口部よりほぼ完全に閉塞する腫瘤を認め、生検により扁平上皮癌と診断された。副作用および SBT・ABPC による

と思われる検査値の異常はみられなかった。

症例6：34歳、女性、化膿性髄膜炎

症例1と同一人である。昭和61年12月3日より悪寒、発熱、頭痛が続き、翌日嘔吐も加わり当科外来を受診した。髄液検査で細胞増多を認め、即入院となった。

ただちに SBT・ABPC の点滴静注を開始し、3日目には嘔気、嘔吐は消失し、5日目に平熱となり、7日目には頭痛もみられなくなった。入院時の髄液培養よりやはり *H. influenzae* を分離したが、ABPC に対する

MICは $10^8$ 接種で $6.25\mu\text{g/ml}$ 、SBT・ABPCに対して $1.56\mu\text{g/ml}$ で、 $\beta$ ラクタマーゼ高度産生菌であった。21日間のSBT・ABPCの投与で髄液所見は正常化し、治療を終了した。

臨床効果は著効、細菌学的効果は消失であった。副作用およびSBT・ABPCによると思われる検査値の異常はみられなかった。

症例7：84歳、女性、膀胱炎

右半身麻痺のため、昭和61年10月6日に入院した。尿失禁のため膀胱留置カテーテルを挿入しており、膿尿、細菌尿をくり返していた。昭和62年1月13日の尿培養で*Escherichia coli*  $10^7/\text{ml}$ を分離し、SBT・ABPCの点滴静注を開始した。1月17日には尿中の菌は消失し、臨床効果は有効、細菌学的効果は消失とした。副作用およびSBT・ABPCによると思われる検査値の異常はみられなかった。

### III. 考 察

Table 1のように、急性化膿性髄膜炎1例（2エピソード）、肺炎3例、肺炎の疑い（肺癌）1例、複雑性尿路感染1例の6例（7エピソード）にSBT・ABPCを使用し、下記の成績を得た。

細菌学的効果では、起因菌の明らかな3エピソードのすべてに菌の消失をみた。臨床効果は著効2例（3エピソード）、有効2例、判定不能1例、除外1例（マイコプラズマ肺炎）であった。副作用は1例にもみられず、

Table 2, 3の如く、SBT・ABPCとの関係は不明であるが、軽度の白血球減少が2例にみられた。

ABPCにSBTを加えた目的は、ABPC耐性菌のうち、 $\beta$ ラクタマーゼ産生菌にまで抗菌スペクトルを拡大することにある<sup>2)</sup>。そういう意味では、 $\beta$ ラクタマーゼ産生菌やABPC耐性菌による感染症に対する本剤の効果をみるのが理想的であるが、残念ながら今回の症例の分離菌には、 $\beta$ ラクタマーゼ産生菌は1例（症例6例）にみられたに過ぎず、ABPC耐性菌もみられなかった。しかし、症例6では治療に成功しており、SBTとABPCの配合の効果が実証された。

### 文 献

- 1) ENGLISH A R, RETSEMA J A, GIRARD A E, LYNCH J E, BARTH W E: 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
- 2) RETSEMA J A, ENGLISH A R, GIRARD A E: CP-45, 899 in Combination with Penicillin or Ampicillin against Penicillin-Resistant *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae* and *Bacteroides*. *Antimicrob Agents Chemother* 17: 615-622, 1980

## CLINICAL STUDIES ON SULBACTAM·AMPICILLIN

HAJIMU TAKEDA

Department of Internal Medicine, Nagaoka Red Cross Hospital,  
2-6-1 Nisseki-cho, Nagaoka, Niigata 940, Japan

Sulbactam (SBT) is an inhibitor of several bacterial beta-lactamases and works synergistically against many resistant organisms when co-administered with ampicillin (ABPC). SBT·ABPC is a fixed combination of SBT and ABPC in a 1:2 ratio.

SBT·ABPC was given intravenously to 3 patients with pneumonia, 1 with 2 episodes of acute purulent meningitis, 1 with chronic cystitis and 1 with lung cancer and suspected pneumonia. These patients received the drug for 5 to 21 days in doses of 3g/day. Four (5 episodes) of these patients responded well to the therapy.

Although no adverse reaction was observed, mild leukopenia, an abnormal laboratory finding, was seen in two patients.