

呼吸器感染症における Sulbactam・Ampicillin の臨床的検討

大塚盛男・高橋伸楨・亀山昌明・内藤隆志・佐藤浩昭
陶山時彦・矢野平一・佐藤哲夫・吉澤靖之・長谷川鎮雄
筑波大学臨床医学系呼吸器内科*

β -lactamase 阻害剤である Sulbactam (SBT) と Ampicillin (ABPC) の注射用配合剤 SBT・ABPC の呼吸器感染症に対する臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討した。

急性肺炎 2 例、急性気管支炎 1 例、慢性気管支炎 4 例、気管支拡張症 1 例に本剤を 1 回 1.5g 1 日 2 回、6～16 日間静注あるいは点滴静注し、75% の有効率を得た。起炎菌は *S. pneumoniae* 2 例、*S. aureus* 1 例、*H. influenzae* 1 例、*Alteromonas putrefaciens* 1 例であり、全例除菌された。 β -lactamase 産生菌は 2 例みられたが、臨床効果、細菌学的効果とも良好であった。副作用は、1 例に軽度の皮膚痒痒感を認めたのみであった。

Key words : 呼吸器感染症, β -lactamase 阻害剤, Sulbactam・Ampicillin

Sulbactam・Ampicillin は β -lactamase 阻害剤である Sulbactam (SBT) と Ampicillin (ABPC) との 1 : 2 の注射用配合剤である。SBT は β -lactamase 阻害剤であるが、penicillinase 型の β -lactamase に対する不活化作用は高度であり、cephalosporinase 型 β -lactamase に対する作用は中等度とされている¹⁾。SBT と ABPC を同時に β -lactamase 産生菌に作用させた場合、 β -lactamase による ABPC の失活が阻止され、その抗菌力が増強されると考えられている²⁾。すでに SBT・ABPC を ester 結合させた経口抗生剤 Sultamicillin が市販され、軽症呼吸器感染症に対する有効性について報告されている³⁾。

今回我々は SBT・ABPC の注射製剤を中等症呼吸器感染症患者に投与する機会を得たので、その臨床効果、細菌学的効果、副作用について報告する。

対象および方法

昭和 61 年 4 月から昭和 62 年 3 月までに筑波大学呼吸器内科に入院した中等症呼吸器感染症患者を対象とし、SBT・ABPC (以下本剤) 投与前後の臨床症状、臨床検査成績について検討した。症例の年齢は、23 歳から 81 歳、平均 66 歳で、性別は男 6 例、女 2 例であり、体重は 31kg から 64.5kg ; 平均 47.1kg である。投与方法は静注あるいは点滴静注で、1 回 1.5g、1 日 2 回とした。投与期間は、6 日から 16 日、平均 10.4 日で、総投与量は 18g から 48g、平均 31.1g であった (Table 1)。細菌学的検索として、本剤投与前後に喀痰より菌の分離、同定を行い、起炎菌と思われる菌を分離した場合には、台糖ファイザー株式会社新薬開発センターにて MIC および β -

lactamase 産生の有無を測定した。MIC は、SBT、ABPC、ABPC について化学療法学会標準法⁴⁾に従い測定し、 β -lactamase 産生能については、酸測定法ディスク、発色セファロディスク⁵⁾により判定した。

効果判定基準

臨床効果の判定は、臨床症状 (咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、呼吸困難、胸部ラ音など) および臨床検査成績 (細菌学的所見、赤沈値、白血球数、CRP、胸部レ線所見など) を参考にして総合的に行った。本剤投与後速やかに臨床症状が消失し、検査成績も正常化したものを著効、本剤投与後 3～4 日で症状が軽減し、投与終了時には検査成績もほぼ正常化したものを有効とした。本剤投与終了時までに症状、検査成績が軽度改善し、無効とはいえないものをやや有効とし、症状、検査成績とも不変または増悪したものを無効とした。また、臨床的観察や検査成績より副作用の有無について検討を加えた。

成 績

Table 1 に症例のプロフィールおよび薬剤の効果を示し、Table 2 に疾患別の臨床効果を示した。8 例に対する本剤の効果は、著効 0 例、有効 6 例、やや有効 1 例、無効 1 例で、有効率は 75% であった。やや有効の症例 4 は、基礎疾患に肺癌を持つ慢性気管支炎症例で、本剤投与により喀痰中の *Streptococcus pneumoniae* は消失し、咳嗽、喀痰もやや改善したが、時々微熱がみられた。検査成績では治療前後とも白血球数の増多、CRP の上昇がみられたが、これは感染によるものではなく肺癌によるものと判断し、本症例では主に臨床症状を中心に判定しやや有効とした。無効例の症例 8 は検査成績で CRP

* 〒305 茨城県つくば市天王台 1-1-1

が軽度減少したが、臨床症状の改善は全くみられず、細菌学的効果も不明のため無効と判定した。細菌学的所見では、5例に有意な起炎菌が分離され、本剤投与により全例に菌の消失が認められた。また、菌交代現象は認められなかった。Table 3に4例の分離菌の本剤に対するMICおよび β -lactamase産生の有無を示したが、2例に β -lactamase高度産生株が検出された。これらの菌のMIC値では、SBT・ABPCはABPC単独に比較し、著明な低値を示した。

副作用

本剤投与による副作用は、1例について認められた。症状は軽度の痒疹感を訴えたもので、発疹はなく短期間の抗ヒスタミン剤投与により症状は消失し、本剤の継続投与が可能であった。他に消化器症状等の副作用は認められなかった (Table 1)。臨床検査値の変化は Table 4に示したが、本剤投与により明らかな検査値の悪化を示した例は認められなかった。症例5は本剤投与前より

BUNが上昇し、投与後さらに値が上昇している。本例は肺気腫に伴う肺性心のために心不全状態にあり、本剤投与とともに利尿剤が投与されたことと本剤投与期間中食事摂取が十分でなかったことなどによりBUNが上昇したと思われる。本例のクレアチニン値、クレアチニークリアランス値および尿所見は本剤投与前後で変動がなく、本剤による腎機能の悪化によるBUN上昇とは判定しなかった。

考 察

近年、penicillinやcephalosporinなど β -lactam系薬剤の進歩は目覚ましく、現在の化学療法剤の主流となっている。しかし、その使用が一般に普及するに伴って、これらの薬剤に対する耐性菌の増加が臨床重要な問題となって来た。これらの菌の β -lactam剤に対する耐性のしくみは、主に β -lactamase産生によるものであり、この β -lactamase活性の不可逆的阻害剤であるSBTを β -lactam系薬剤に配合すれば、 β -lactamaseを産生

Table 1. Patients profiles

Case no.	Age	Sex	BW (kg)	Diagnosis	Dosage			Clinical effect	Bacteriological response		Side effect
					daily dose	duration (days)	total dose				
1	23	F	54.5	acute pneumonia (atypical mycobacteriosis)	1.5 g×2	10	30 g	good	<i>S.aureus</i> (#)	→NF	itching
2	72	M	49	acute pneumonia (lung cancer)	1.5 g×2	8	22.5 g	good	NF	→NF	(-)
3	70	M	44	acute bronchitis (pulmonary emphysema)	1.5 g×2	6	18 g	good	NF	→NF	(-)
4	75	M	49.5	chronic bronchitis (lung cancer)	1.5 g×2	10	30 g	fair	<i>S.pneumoniae</i> (#)	→NF	(-)
5	81	M	31	chronic bronchitis (pulmonary emphysema) heart failure	1.5 g×2	8	24 g	good	<i>Alteromonas putrefaciens</i> (+)	→NF	(-)
6	76	M	49	chronic bronchitis	1.5 g×2	11	33 g	good	<i>H.influenzae</i> (#)	→NF	(-)
7	65	M	64.5	chronic bronchitis	1.5 g×2	16	48 g	good	<i>S.pneumoniae</i> (#)	→NF	(-)
8	66	F	35	bronchiectasis	1.5 g×2	14	42 g	poor	NF	→NF	(-)

NF : normal flora

Table 2. Clinical efficacy of subactam·ampicillin

No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
Acute pneumonia	2				100%
Acute bronchitis	1				100%
Chronic bronchitis	4		1		75%
Bronchiectasis	1			1	0%
Total	8	6	1	1	75%

する各種耐性菌に対しても β -lactam剤の抗菌力が強化され、優れた臨床効果が期待される。SBT・ABPCはこのような観点から開発された薬剤であり、すでに同様な考えで開発され市販されているSultamicillinやSBTとCPZの配合剤であるSulperazon⁶⁾も優れた臨床効果が報告されている。

今回我々は8例の中等症呼吸器感染症患者に本剤を1回1.5g、1日2回、6~16日間投与し、有効6例、75%の有効率を認めた。細菌学的には、*S. pneumoniae* 2例、*Staphylococcus aureus* 1例、*Haemophilus influenzae* 1例、*Alteromonas putrefaciens* 1例の計5例全例に除菌効果が認められ、副作用としては1例に軽度の皮フ痒痒感を認めたのみであった。 β -lactamase産生菌は2例に認められたが、ともに臨床成績は有効であった。in

vitroの成績でもこれらの菌のMIC値はABPCに比較しSBT・ABPCで著明な低値を示し、SBTによる β -lactamase活性の抑制が示唆された。症例数は少ないものの、今回の成績から本剤が β -lactamase産生菌に対して、臨床的、細菌学的に有効であると推測される。

呼吸器感染症の主要起炎菌は*H. influenzae*あるいは*S. pneumoniae*であることから、ABPCは広く用いられる薬剤の1つであるが、近年 β -lactamase産生性のABPC耐性*H. influenzae*の増加が指摘されている⁷⁾。今回の検討から本剤は β -lactamase産生菌に対して有効であることが推測され、呼吸器感染症の治療に優れた臨床効果が期待されるものと考えられる。

文 献

- 1) Fu K P, Neu H C: Comparative inhibition of

Table 3. MICs of subactam-ampicillin against causative organisms

No.	Organisms	β -lactamase activity	MIC(μ g/ml)			
			SBT・ABPC		ABPC	
			10 ^a	10 ^b	10 ^a	10 ^b
1	<i>S. aureus</i>	high	6.25	0.78	>800	3.13
5	<i>Alteromonas putrefaciens</i>	high	12.5	3.13	50	6.25
6	<i>H. influenzae</i>	—	1.56	0.78	0.78	0.39
7	<i>S. pneumoniae</i>	—	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05

Table 4. Laboratory findings

No.	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plts ($\times 10^4$ /mm ³)	Eos (%)	Baso (%)	GOT (U)	GPT (U)	Alp (U)	LDH (U)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Urine Protein	CRP	
1	B	457	12.9	39.5	4900	24.5	6	2	10	7	6.5	259	9.3	0.6	—	2+
	A	430	12.3	36.8	5700	25.4	3	2	10	8	6.4	308	13.5	0.3	—	+
2	B	339	11.1	34.9	6800	17.2	1	2	18	6	6.7	1142	10.5	0.7	—	+
	A	375	10.8	32.3	3800	26.7	4	0	18	7	5.8	778	10.9	0.7	—	—
3	B	389	13.5	41.9	4800	18.2	1	1	15	9	4.7	396	14.4	0.7	—	±
	A	355	12.4	37.4	3000	24.9	4	5	13	7	4.2	349	20.9	0.7	—	—
4	B	420	11.6	35.4	13700	46.2	0	0	12	10	7.6	304	12.8	0.7	—	5+
	A	354	9.7	29.1	12400	59.6	0	0	23	20	11.0	297	10.9	0.6	—	5+
5	B	504	13.1	43.5	4100	17.0	2	2	14	5	6.2	394	31.3	0.7	±	±
	A	537	14.0	45.9	4400	18.1	2	2	17	5	7.7	463	63.9	1.1	—	—
6	B	451	14.0	43.6	10400	38.1	1	0	14	8	8.0	275	17.2	0.8	±	+
	A	430	13.5	41.5	7400	31.4	1	2	10	11	6.0	305	14.6	0.9	±	—
7	B	558	15.9	48.3	6900	21.6	6	2	12	6	6.0	306	14.3	0.6	2+	2+
	A	570	15.7	48.4	6700	20.5	6	4	15	8	5.8	336	14.6	0.8	2+	—
8	B	345	11.0	34.1	6000	28.4	2	1	20	8	8.1	286	10.7	0.5	—	+
	A	358	11.8	35.2	6500	30.0	5	3	19	12	7.3	340	11.1	0.4	—	±

B: before A: after

- β -lactamases by novel β -lactam compounds, Antimicrob Agents Chemother 15: 171~176, 1979
- 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
 - 3) 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
 - 4) 日本化学療法学会: 最少発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について. Chemotherapy 29: 76~79, 1981
 - 5) 水野 全裕: 尿路感染症由来菌の β -lactamase産生能に関する検討—Disk法による β -lactamaseの判定と薬剤感受性について—. Chemotherapy 34: 1101~1109, 1986
 - 6) 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. Sulbactam/Cefoperazone, 東京, 1982
 - 7) 穴戸春美, 高橋 淳, 松本慶蔵, 渡辺貴和雄: β -lactamase産生Ampicillin耐性インフルエンザ菌による慢性呼吸器感染症—その臨床細菌学的解析と化学療法—. 臨床成人病 11: 1791~1802, 1981

SULBACTAM·AMPICILLIN IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

MORIO OHTSUKA, NOBUYOSHI TAKAHASHI, MASAOKI KAMEYAMA, TAKASHI NAITO, HIROAKI SATO, TOKIHIKO SUYAMA, HEIICHI YANO, TETSUO SATO, YASUYUKI YOSHIZAWA and SHIZUO HASEGAWA
Pulmonary Division, Department of Internal Medicine, University of Tsukuba,
1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305, Japan

Eight patients with lower respiratory tract infection were treated with sulbactam·ampicillin (combination ratio 1:2) intravenously at a dose of 1.5 g twice a day for 6-16 days. The overall clinical efficacy rate was 75% and the bacteriological efficacy rate was 100%. An adverse reaction was noted in one patient who complained of itching, though without eruption.