

Sulbactam・Ampicillinに関する臨床的検討

柴 孝也・齋藤 篤・嶋田甚五郎・大森雅久・山路武久
北條敏夫・加地正伸・奥田新一郎・堀 誠治・宮原 正
東京慈恵会医科大学第二内科学教室*

上田 泰

東京慈恵会医科大学

β -lactamase 阻害剤である Sulbactam と Ampicillin との合剤 (以下 SBT・ABPC と略す) について、血清中濃度、尿中排泄、臨床効果、安全性などについて検討し、以下の成績を得た。

健康成人志願者 6 名に SBT・ABPC 750 mg および 1500 mg を、cross over 法で 1 回静注後の最高血清中濃度は、SBT・ABPC 750 mg 投与 5 分後に ABPC $39.2 \pm 5.73 \mu\text{g/ml}$, SBT $18.7 \pm 1.97 \mu\text{g/ml}$, SBT・ABPC 1500 mg 投与では ABPC $78.8 \pm 7.06 \mu\text{g/ml}$, SBT $40.0 \pm 3.50 \mu\text{g/ml}$ であり、血清中濃度半減期は、それぞれ 0.91 ± 0.02 時間、 0.96 ± 0.02 時間、 1.06 ± 0.04 時間、 1.10 ± 0.08 時間であった。

静注後 24 時間までの尿中回収率は、それぞれ $82.10 \pm 3.36\%$ 、 $88.40 \pm 2.73\%$ 、 $79.97 \pm 2.72\%$ 、 $78.09 \pm 1.99\%$ であった。

肺炎 4 例、胆のう炎、敗血症、感染性心内膜炎各 1 例に SBT・ABPC 1 日 1.5～6 g、5～19 日間点滴静注した。臨床効果は有効 5 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。

副作用は全例においてみられず、また、本剤使用前後での臨床検査値にも異常変動は認められなかった。

Key words: Sulbactam・Ampicillin, 体内動態

Sulbactam (以下 SBT と略) は Pfizer 社の Groton 中央研究所で開発された β -lactamase 阻害剤である。すでに SBT 単独、および SBT と Cefoperazone とを 1:1 の割合に配合した SBT/CPZ と、SBT と Ampicillin (以下 ABPC と略) をエステル結合で 1 分子とした Sultamicillin について、体内動態や臨床効果を検討し報告している¹⁾²⁾。今回、SBT と ABPC を 1:2 の割合に配合した SBT・ABPC について、SBT・ABPC 750 mg および SBT・ABPC 1500 mg を 1 回静脈内投与した際の安全性および体内動態について検討するとともに、内科系感染症に対する本剤の臨床評価を試みたので、以下にそれらの成績を報告する。

なお、本試験は、体内動態の検討については 1985 年 3 月～4 月に、臨床効果の検討については同年 9 月～12 月に実施したものである。

I. 体内動態

1. 対象

健康成人男子志願者に対し、本試験 1 週間前に健康診断を行い、その成績および既往歴から本試験の対象として

6 名を選択した (Table 1)。

これらの志願者は年齢は 20～22 歳 (平均 20.5 歳)、体重は 63.4～78.3 kg (平均 69.7 kg) であり、事前に本試験についての十分な説明を受け、同意書に署名した。

2. 試験方法

SBT・ABPC 750 mg および SBT・ABPC 1500 mg を各 1 回静注し、cross over 法により、本剤の安全性および体内動態を検討した。

被験者は I 群、II 群各 3 名に無作為に割り付け、試験薬剤は 20 ml の注射用蒸留水で溶解し、3 分間で静注した (Table 2)。試験薬剤の投与順序は I 群は SBT・ABPC 1500 mg 静注し、1 週間後に SBT・ABPC 750 mg を静注した。

II 群には SBT・ABPC 750 mg を静注し、1 週間後に SBT・ABPC 1500 mg を静注した。

Table 3 の試験計画に従って静注後 5, 15, 30 分, 1, 2, 4, 6, 8, 24 時間後に採血を行い血清中濃度を測定し、尿中回収率は静注後 24 時間までを 0～1, 1～2, 2～4, 6～8, 8～12, 12～24 時間毎に分割摂取し、

Table 4. Serum concentration (SBT・ABPC 750 mg IV)

	Volunteer no.	before	Time after IV								
			5'	15'	30'	1'	2'	4'	6'	8'	24'
ABPC	1.	ND	62.5	30.0	16.0	6.50	2.60	0.42	0.12	ND	ND
	2.	ND	27.5	23.0	14.0	6.50	2.00	0.40	0.12	ND	ND
	3.	ND	32.5	20.0	13.5	6.00	1.30	0.76	0.08	ND	ND
	4.	ND	32.5	18.0	14.5	7.00	2.30	0.54	0.12	ND	ND
	5.	ND	35.0	20.5	14.0	6.00	2.80	0.42	0.16	ND	ND
	6.	ND	45.0	21.0	13.5	7.00	2.60	0.68	0.20	0.04	ND
	Mean ± SE	ND	39.2 ± 5.73	22.1 ± 1.88	14.3 ± 0.42	6.50 ± 0.20	2.27 ± 0.25	0.54 ± 0.07	0.13 ± 0.20	0.01 ± 0.01	ND
SBT	1.	ND	26.0	15.9	9.66	4.72	1.92	0.23*	0.11*	ND*	ND*
	2.	ND	14.4	12.8	7.36	4.06	1.12	0.15*	0.10*	ND*	ND*
	3.	ND	14.6	11.4	6.18	2.88	0.88	0.15*	0.10*	ND*	ND*
	4.	ND	19.7	12.5	7.50	3.92	1.40	0.21*	0.10*	ND*	ND*
	5.	ND	18.3	10.6	6.72	4.12	1.48	0.37*	0.10*	ND*	ND*
	6.	ND	19.1	9.86	6.54	4.52	1.72	0.39*	0.15*	ND*	ND*
	Mean ± SE	ND	18.7 ± 1.97	12.3 ± 0.99	7.33 ± 0.56	4.04 ± 0.29	1.42 ± 0.29	0.25 ± 0.04	0.11 ± 0.01	ND	ND
							Bioassay	ABPC	ND : ≤ 0.03 μg/ml		
								SBT	ND : ≤ 0.72 μg/ml		
							*GC-MS	SBT	ND : ≤ 0.05 μg/ml		

Table 5. Serum concentration (SBT・ABPC 1500mg IV)

	Volunteer no.	before	Time after IV								
			5'	15'	30'	1'	2'	4'	6'	8'	24'
ABPC	1.	ND	75.0	47.5	23.5	10.0	4.00	0.80	0.20	0.08	ND
	2.	ND	72.5	35.0	24.5	10.5	4.00	1.00	0.20	0.08	ND
	3.	ND	52.5	32.5	18.5	10.0	1.00	0.80	0.16	0.04	ND
	4.	ND	87.5	67.5	27.0	16.0	6.00	1.00	0.24	0.08	ND
	5.	ND	97.5	67.5	29.3	19.5	6.00	1.40	0.26	0.08	ND
	6.	ND	87.5	52.5	25.3	18.0	7.00	1.60	0.42	0.16	ND
	Mean ± SE	ND	78.8 ± 7.06	50.4 ± 6.80	24.7 ± 1.63	14.0 ± 1.94	4.67 ± 0.97	1.10 ± 0.15	0.25 ± 0.04	0.09 ± 0.02	ND
SBT	1.	ND	38.5	27.5	14.3	6.76	2.76	0.15*	0.10*	ND*	ND*
	2.	ND	32.4	22.4	17.0	7.50	2.52	0.77*	0.23*	0.06*	ND*
	3.	ND	28.5	20.2	12.5	6.12	2.48	0.36*	0.19*	ND*	ND*
	4.	ND	42.0	25.7	15.2	7.48	3.12	0.39*	0.15*	0.11*	ND*
	5.	ND	49.2	24.6	18.3	8.40	3.52	0.73*	0.26*	0.13*	ND*
	6.	ND	49.3	24.9	18.5	9.64	4.24	1.23*	0.38*	0.13*	ND*
	Mean ± SE	ND	40.0 ± 3.50	24.2 ± 1.15	16.0 ± 1.06	7.65 ± 0.56	3.11 ± 0.30	0.61 ± 0.16	0.22 ± 0.04	0.07 ± 0.02	ND
							Bioassay	ABPC	ND : ≤ 0.03 μg/ml		
								SBT	ND : ≤ 0.72 μg/ml		
							*GC-MS	SBT	ND : ≤ 0.05 μg/ml		

濃度推移を Table 4, 5, Fig. 1 に, two compartment model による薬動力学パラメーターを Table 6, 7 に示すごとくである。SBT・ABPC 750 mg 投与では静注 5 分後に ABPC $39.2 \pm 5.73 \mu\text{g/ml}$, SBT $18.7 \pm 1.97 \mu\text{g/ml}$ のピーク値を示し, 以後は比較的速やかに低下し, β -phase における血清中濃度半減期 $T_{1/2}(\beta)$ は ABPC 0.91 ± 0.02 時間, SBT 0.96 ± 0.02 時間であ

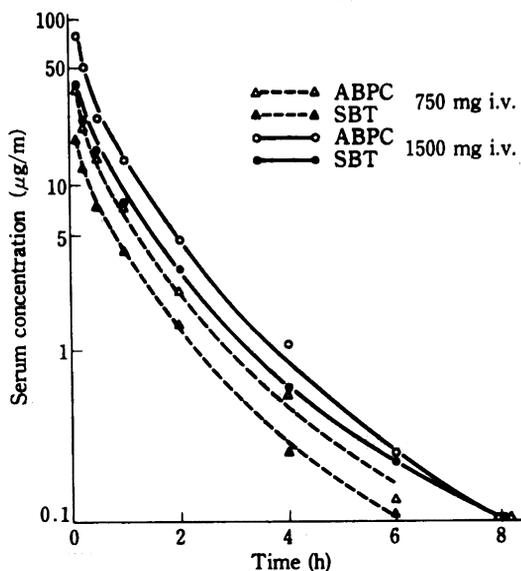


Fig. 1. Serum concentration of SBT and ABPC (N=6)

った。

また, SBT・ABPC 1500 mg 投与では静注 5 分後に ABPC $78.8 \pm 7.06 \mu\text{g/ml}$, SBT $40.0 \pm 3.50 \mu\text{g/ml}$ のピーク値を示し, 以後 SBT・ABPC 750 mg 同様比較的速やかに低下し, 血清中濃度半減期 $T_{1/2}(\beta)$ は ABPC 1.06 ± 0.04 時間, SBT 1.10 ± 0.08 時間であった。

静注後 24 時間までの尿中回収率は SBT・ABPC 750 mg 静注で ABPC $82.10 \pm 3.36\%$, SBT $88.40 \pm 2.73\%$, SBT・ABPC 1500 mg 静注で ABPC $79.97 \pm 2.72\%$, SBT $78.09 \pm 1.99\%$ と両剤ともほぼ同等の尿中回収率であった (Table 8, Fig. 2, 3)。

全投与例に自・他覚的な副作用は認められなかった。

また, SBT・ABPC 750 mg および SBT・ABPC 1500 mg の静注前と 24 時間後の臨床検査において異常変動例は 1 例も認められなかった (Table 9, 10)。

II. 臨床成績

1. 対象ならびに使用方法

内科系一般細菌感染症を対象に SBT・ABPC の臨床成績を検討した。症例の内訳は, 肺炎 4 例, 胆のう炎 1 例, 敗血症 1 例, 感染性心内膜炎 1 例の計 7 例であった。

年齢分布は 41 歳から 88 歳までで, 男性 5 例, 女性 2 例であった。

SBT・ABPC の投与量は症例の重症度や腎機能の程度に応じて 1 日 1.5 ~ 6 g, 投与期間は 5 ~ 19 日間, 総投与量は 13.5 ~ 54 g であった。

2. 臨床効果判定基準

Table 6. Pharmacokinetic parameters of serum level (SBT・ABPC 750mg IV)

Drug	Parameter	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	α (h^{-1})	β (h^{-1})	$T_{1/2} \cdot \beta$ (h)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)
ABPC		39.2	5.70	0.77	0.91	27.11
		± 5.73	± 0.77	± 0.02	± 0.02	± 1.36
SBT		18.7	4.92	0.73	0.96	14.58
		± 1.97	± 0.77	± 0.02	± 0.02	± 0.81

Mean \pm SE (N=6)

Table 7. Pharmacokinetic parameters of serum level (SBT・ABPC 1500mg IV)

Drug	Parameter	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	α (h^{-1})	β (h^{-1})	$T_{1/2} \cdot \beta$ (h)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)
ABPC		78.8	4.16	0.66	1.06	53.06
		± 7.06	± 0.51	± 0.02	± 0.04	± 4.97
SBT		40.0	4.59	0.65	1.10	31.60
		± 3.50	± 0.60	± 0.06	± 0.08	± 2.66

Mean \pm SE (N=6)

Table 8. Urinary excretion

Drug	0-1 (h)		1-2 (h)		2-4 (h)		4-6 (h)		6-8 (h)		8-12 (h)		12-24 (h)		0-24 (h)		
	Volun- teer no.	Concent- ration ($\mu\text{g/ml}$)	Excre- tion (%)														
ABPC	1.	3125	47.5	162.5	11.64	125	6.4	45	2.29	12.5	0.40	2.5	0.14	0.42	0.07	68.44	
	2.	5000	67	1250	11.25	125	5.5	47.5	1.00	14.0	0.26	1.9	0.15	0.4	0.06	85.22	
	3.	5000	76	275	8.14	125	4.5	25	0.86	5	0.31	1.1	0.15	0.36	0.06	90.02	
	4.	6250	72.5	1687.5	12.8	167.5	1.76	100	1.88	11	0.52	1	0.05	0.4	0.05	89.56	
	5.	4375	63	350	8.05	337.5	8.24	100	1.78	13	0.65	5	0.26	0.6	0.11	82.1	
	6.	2500	54	500	12.6	237.5	7.70	100	2.04	20.5	0.45	5	0.35	1.2	0.09	77.23	
Mean	4375.0	63.33	704.2	10.75	185.4	5.68	69.6	1.64	12.7	0.43	2.75	0.18	0.56	0.07	82.10		
\pm SE	\pm 559.0	\pm 4.46	\pm 252.3	\pm 0.87	\pm 35.3	\pm 0.97	\pm 14.0	\pm 0.24	\pm 2.24	\pm 0.06	\pm 0.75	\pm 0.04	\pm 0.13	\pm 0.01	\pm 3.36		
SBT・ABPC 750 mg	1.	1865	56.7	89.8	12.86	92.8	9.50	21.78	2.21	8.4	0.53	1.32	0.15	ND	0	81.95	
	2.	2200	58.96	670	12.06	75.9	6.68	30.5	1.28	7.98	0.29	ND	0	ND	0	79.27	
	3.	2205	67.03	190	11.25	102.8	7.40	19.3	1.33	1.8	0.22	ND	0	ND	0	87.23	
	4.	3182.5	73.8	962.7	14.6	99	2.14	49.6	1.86	5.2	0.50	ND	0	ND	0	92.9	
	5.	2375	68.4	242	11.1	214	10.4	61.6	2.19	6.34	0.63	2.48	0.25	ND	0	92.97	
	6.	1150	50.0	284	14.3	121	7.84	62	2.53	17.02	0.75	3.44	0.49	ND	0	95.91	
Mean	2162.9	62.5	541.1	12.7	117.6	7.33	40.8	1.9	7.79	0.49	1.21	0.15	ND	0	88.40		
\pm SE	\pm 271.0	\pm 3.58	\pm 141.5	\pm 0.61	\pm 20.2	\pm 1.18	\pm 7.94	\pm 0.21	\pm 2.08	\pm 0.08	\pm 0.61	\pm 0.08			\pm 2.73		
ABPC	1.	9375	58.1	1625	9.75	325	5.33	100	0.90	10.5	0.28	0.8	0.04	6	0.47	74.87	
	2.	8125	54.4	2187.5	9.41	125	5.40	100	1.22	22.3	0.25	5.5	0.19	1.3	0.06	70.93	
	3.	5937.5	62.9	250	11.5	541.7	7.04	150	2.19	17	0.37	4	0.19	ND	0	84.19	
	4.	7812.5	57.81	2437.5	12.68	425	3.91	125	1.75	10	0.40	3	0.13	0.68	0.05	76.73	
	5.	21875	70	1750	7.53	1125	6.86	250	1.70	50	0.36	6	0.18	0.46	0.04	86.67	
	6.	5937.5	59.37	2000	15.60	487.5	7.61	225	2.66	45	0.71	9.5	0.33	4	0.14	86.42	
Mean	9843.8	60.43	1708.3	11.08	504.9	6.03	158.3	1.74	25.8	0.4	4.8	0.18	2.07	0.13	79.97		
\pm SE	\pm 2466.9	\pm 2.22	\pm 415.3	\pm 1.16	\pm 137.8	\pm 0.57	\pm 26.4	\pm 0.26	\pm 7.14	\pm 0.07	\pm 1.21	\pm 0.04	\pm 0.96	\pm 0.07	\pm 2.72		
SBT・ABPC 1500 mg	1.	4800	59.5	1002.5	12.0	204.5	6.71	255	4.59	9.76	0.53	ND	0	3.76	0.59	83.92	
	2.	4125	55.3	1220	10.5	60.6	5.24	61	1.24	14.02	0.31	2.76	0.19	ND	0	72.78	
	3.	2650	56.2	113	10.4	194.6	5.06	86	2.51	10.82	0.48	2.28	0.22	ND	0	74.87	
	4.	3535	52.32	1450	15.08	267	4.91	64.3	1.80	5.24	0.42	1.2	0.10	ND	0	74.63	
	5.	8875	56.8	1667.5	14.34	805	9.82	151.1	2.19	35.7	0.51	4.92	0.30	ND	0	83.96	
	6.	2525	50.5	890	13.88	305	9.52	130.6	3.08	27.5	0.87	5.64	0.39	1.56	0.11	78.35	
Mean	4418.3	55.1	1057.2	12.7	306.1	6.88	124.7	2.57	17.2	0.52	2.8	0.2	0.89	0.12	78.09		
\pm SE	\pm 958.9	\pm 1.32	\pm 221.8	\pm 0.82	\pm 105.4	\pm 0.92	\pm 31.1	\pm 0.48	\pm 4.82	\pm 0.08	\pm 0.88	\pm 0.06	\pm 0.63	\pm 0.10	\pm 1.99		

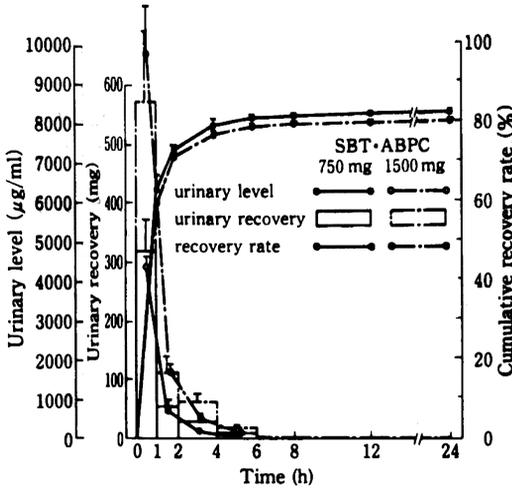


Fig. 2. Urinary excretion of ABPC (N=6)

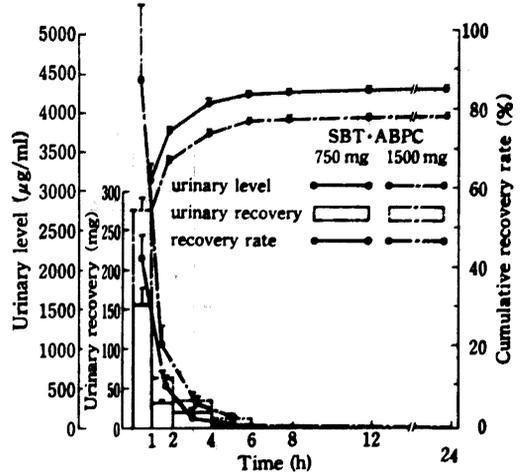


Fig. 3. Urinary excretion of SBT (N=6)

SBT・ABPCの臨床効果は自・他覚所見および臨床検査値の改善度をもとに主治医により判定された主治医判定に従い、細菌学的効果は本剤投与前後での原因菌の消長によって判定した。

3. 成績

本剤の臨床効果は Table 11に示すとおりで、7例中有効5例(有効率71.4%)、やや有効1例、無効1例であった。一方、細菌学的効果は判定可能な4例中3例において原因菌の消失を認め、*Klebsiella pneumoniae*の検出された肺炎例の1例で菌の減少が認められた。

本剤使用中における副作用は全症例においてみられず、また、本剤使用前後での臨床検査成績で本剤によると思われる異常値は認められなかった (Table 12)。

考 察

SBT・ABPCの健康成人志願者に1回静注後の安全性および体内動態を検討し、また内科系諸感染症に対する臨床効果を検討した。

1. 1回静注後の安全性および体内動態

健康成人志願者6名に、1週間間隔のcross over法で、SBT・ABPC 750 mgまたはSBT・ABPC 1500 mgを1回静注した際の最高血清中濃度は、SBT・ABPC 750 mg静注5分後にABPC $39.2 \pm 5.73 \mu\text{g/ml}$ 、SBT $18.7 \pm 1.97 \mu\text{g/ml}$ 、SBT・ABPC 1500 mg静注でABPC $78.8 \pm 7.06 \mu\text{g/ml}$ 、SBT $40.0 \pm 3.50 \mu\text{g/ml}$ に達し、ABPC、SBTとも用量に相関して血清中濃度の上昇がみられた。また、その際のT_{1/2}(β相)はSBT・ABPC 750 mg静注後で、ABPC 0.91 ± 0.02

時間、SBT 0.96 ± 0.02 時間、SBT・ABPC 1500 ml静注後で、ABPC 1.06 ± 0.04 時間、SBT 1.10 ± 0.08 時間で、両投与群ともABPCとSBTはほぼ同等の血清中濃度半減期を示した。

Fouldsら^{4),5)}もSBT・ABPC 1500 mgを静注した際の最高血清中濃度は15分後でABPC 57.5 $\mu\text{g/ml}$ 、SBT29.7 $\mu\text{g/ml}$ でT_{1/2}(β相)はABPC、SBTとも約1時間であったと報告しており、われわれの今回の成績はこれとほぼ同様の成績であった。

また、本試験での静注後24時間までの尿中回収率は、SBT・ABPC 750 mg静注でABPC $82.10 \pm 3.36\%$ 、SBT $88.40 \pm 2.73\%$ 、SBT・ABPC 1500 mg静注でABPC $79.97 \pm 2.72\%$ 、SBT $78.09 \pm 1.99\%$ と、両投与時ともABPCとSBTはほぼ同じで、高い尿中回収率を示した。

Brown⁶⁾もABPC 500 mgとSBT 500 mgを静注した際の24時間までの尿中回収率は、ABPC $85.2 \pm 21.34\%$ 、SBT $83.2 \pm 11.08\%$ と報告しており、尿中回収率においてもわれわれの成績はこれとほぼ一致するものであった。

一方、安全性の面から検討すると、SBT・ABPC 750 mg、1500 mgの両投与群ともに全経過を通じて自・他覚所見に異常は認められなかった。

臨床検査値は、SBT・ABPC 1500 mg投与後に、白血球減少(3300→3100)が1例にみられたが、本試験開始1週間前の検査でも3600と少なく、薬剤による影響とは考えにくく、その他の血液学的、血清生化学的検査、

Table 10. Laboratory data before and after administration of SBT-ABPC 1500 mg

Item	Volunteer no. 1		Volunteer no. 2		Volunteer no. 3		Volunteer no. 4		Volunteer no. 5		Volunteer no. 6	
	before	after										
Hematology												
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	547	578	474	489	459	450	494	505	465	458	508	506
Hb (g/dl)	16.3	17.2	14.5	15.0	14.1	13.7	15.4	15.8	14.2	13.9	15.3	15.1
Ht (%)	47.7	50.1	41.9	43.4	40.4	39.6	44.0	45.0	41.2	41.3	43.8	44.8
Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	306	328	280	277	265	270	302	315	248	236	267	274
WBC (/mm ³)	5900	6700	5000	5000	4700	3700	4600	5200	3300	3100	5300	4600
Differential												
Neutro (%)	50	54	39	46	50	52	36	51	34	46	41	57
Eosino (%)	3	3	1	6	4	5	6	6	6	6	2	3
Baso (%)	1	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	1
Mono (%)	1	1	1	1	1	2	0	4	1	4	1	0
Lympho (%)	45	42	59	45	45	41	58	39	59	43	56	39
S-GOT (mU/ml)	24	25	18	22	28	20	16	20	12	10	10	11
S-GPT (mU/ml)	29	31	9	13	20	16	14	19	5	5	6	10
LDH (mU/ml)	257	314	315	236	315	320	215	206	218	191	224	214
Al-P (BLu/l)	2.0	2.4	2.5	2.0	2.2	2.2	2.0	2.1	2.9	2.8	2.4	2.4
Total bilirubin (mg/dl)	0.6	0.6	1.0	0.5	0.7	0.4	0.5	0.5	0.6	0.4	0.6	0.6
Direct bilirubin (mg/dl)	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2
BUN (mg/dl)	11	13	17	17	19	17	18	19	13	13	16	17
Total cholesterol (mg/dl)	184	205	204	188	178	174	175	184	158	144	176	168
Sodium (mEq/l)	141	143	141	140	140	142	141	141	143	140	142	141
Potassium (mEq/l)	4.0	5.0	4.5	4.4	4.0	4.8	4.2	4.5	4.3	4.3	4.1	4.4
Chloride (mEq/l)	100	99	103	104	100	95	106	101	103	104	105	102
Total protein (g/dl)	7.3	8.1	7.2	7.4	7.5	7.4	7.4	7.8	7.2	7.0	7.5	7.6
Albumin (%)	72.5	68.3	70.5	68.7	66.4	66.7	62.8	64.2	69.4	72.2	70.2	70.3
α_1 globulin (%)	5.0	4.8	4.4	4.1	3.3	4.1	4.4	4.4	3.7	5.3	2.9	3.2
α_2 globulin (%)	4.8	7.7	7.5	6.6	7.9	8.4	9.8	9.7	7.7	5.1	6.7	7.2
β globulin (%)	8.5	9.7	8.0	7.5	8.7	8.8	8.7	8.2	8.1	7.8	7.8	7.4
γ globulin (%)	9.0	9.2	9.4	12.8	13.4	11.8	14.1	13.3	10.9	9.3	12.1	11.7
A/G	2.7	2.2	2.4	2.2	2.0	2.0	1.7	1.8	2.3	2.6	2.4	2.4
Coombs' test	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Specific gravity	1.025	1.030	1.031	1.025	1.027	1.021	1.026	1.025	1.036	1.032	1.028	1.023
pH	6.0	6.0	6.0	6.0	7.0	6.0	6.0	6.0	6.0	5.0	6.0	5.0
protein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
glucose	-	-	±	-	-	-	-	-	±	-	-	-
urobilinogen	+	±	+	±	++	±	+	+	+	+	+	+
occult blood	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis												

尿検査などでは何らの異常所見もみられなかった。

以上の成績から SBT と ABPC は体内ではほぼ同様のパターンで推移するものと判断され、SBT と ABPC の 1 : 2 の割合での配合は合理的であると考えられる。また血清中濃度半減期から推察して、本剤を臨床上使用する際は 1 日 2 ~ 3 回投与が適当と考えられる。

2. 臨床効果

SBT・ABPC を内科系感染症 7 例に使用し、有効 5 例、やや有効 1 例、無効 1 例の成績を得た。やや有効の 1 例は、僧帽弁閉鎖不全症で、人工弁置換術後に *Streptococcus mitis* による亜急性性感染性心内膜炎を発症し、本剤を 1 日 4.5g 12 日間使用して起炎菌は消失したが、臨床症状が完全に軽快しなかった 1 例である。無効の 1 例は胆石症に胆のう炎を併発した症例で、*Klebsiella* sp., *E. coli*, *Enterococcus faecalis* の混合感染であり、本剤 1 日 3g、5 日間使用したが、臨床症状および検査所見は改善しなかった。

副作用および臨床検査値の異常は、全例において認められなかった。

以上のように、本剤の基礎的、臨床的検討を通じ、高い有効性と安全性が確認され、近年、 β -lactamase 産生による耐性菌の増加が注目されている折から、Sulbactam・Ampicillin は β -lactamase 産生、 β -lactam 系抗生剤耐性菌感染症に対して大いに期待できる抗生剤といえよう。

文 献

- 1) 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 柴 孝也, 山路武久, 井原裕直, 北條敏夫, 加地正伸, 三枝幹文, 宮原 正, 上田 泰: Sulbactam の臨床第一相試験。C chemotherapy 32 : 192~201, 1984
- 2) 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 柴 孝也, 山路武久, 井原裕直, 北條敏夫, 加地正伸, 三枝幹文, 宮原 正, 上田 泰: Sulbactam/Cefoperazone に関する臨床的研究。Chemotherapy 32 : 202~213, 1984
- 3) 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 柴 孝也, 山路武久, 北條敏夫, 加地正伸, 奥田新一郎, 宮原 正, 上田 泰: Sultamicillin にかんする研究。Chemotherapy

Table 11. Clinical result with SBT・ABPC

Case no.	Age / Sex	Clinical diagnosis	Isolated organism	SBT・ABPC		Response		Side effects	Remarks
				daily dose	dura-tion	clinical	bacterio-logical		
1	71 / M	pneumonia	<i>S. pneumoniae</i>	1.5×2 DI	11 days	good	eradicated	-	cancer of prostate
2	57 / F	pneumonia	<i>K. pneumoniae</i>	1.5×1 DI	19 days	good	decreased	-	multiple myeloma chronic renal failure
3	88 / M	cholecystitis	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	1.5g×2 DI	5 days	poor	inevaluable	-	cholelithiasis
4	60 / M	pneumonia	ND	1.5g×2 DI	13 days	good	inevaluable	-	renal insufficiency
5	41 / M	pneumonia	ND	1.5g×2 DI	14 days	good	inevaluable	-	nephrotic syndrome
6	72 / F	sepsis	<i>E. coli</i>	1.5g×2 3.0g×2 1.5g×2 DI	2 days 4 days 4 days	good	eradicated	-	liver cirrhosis cholelithiasis renal insufficiency
7	53 / M	infective endocarditis	<i>S. mitis</i>	1.5g×3 DI	12 days	fair	eradicated	-	mitral insufficiency

Table 12. Laboratory data before and after SBT•ABPC administration

Case no.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	PLTS ($\times 10^4$)	GOT (μ u/ml)	GPT (μ u/ml)	Al-P (BLu/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	314	10.2	37.8	17	10	3.4	29	0.9
	A	349	11.1	47.8	18	12	2.5	21	0.7
2	B	354	10.4	4.3	7	7	1.3	41	4.2
	A	309	8.9	12.8	6	8	1.3	40	4.1
3	B	406	12.3	24.6	50	61	7.8	19	1.0
	A	382	11.4	21.6	91	62	12.4	15	1.0
4	B	471	14.6	21.4	25	27	1.9	16	1.6
	A	506	15.5	2.7					
5	B	432	13.9	25.2	18	30	2.1	16	0.7
	A	460	14.6	44.9	19	30	1.7	18	0.9
6	B	348	10.8	4.1	86	35	3.4	24	1.1
	A	313	9.9	11.0	54	20	3.7	16	1.1
7	B	353	10.7	23.1	21	4	1.5	20	0.9
	A	335	10.0	25.6	17	6	1.8	19	1.0

B: before administration

A: after administration

33 : 226~235, 1985

- 4) FOULDS G, KNIRSCH A K, STANKEWICH J P, WEIDLER DR: The parenteral kinetics of Ampicillin/Sulbactam in man. *Int J Clin Pharm Res V (2)* : 79~86, 1985
- 5) FOULDS G, STANKEWICH J P, MARSHALL D C, O'BRIEN M M, HAYES S L, WEIDLER D J, McMAHN F G : Pharmacokinetics of Sulbactam

in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 23 (5) : 692~699, 1983

- 6) BROWN RM, WISE R, ANDREWS J M, HANCOX J : Comparative pharmacokinetics and tissue penetration of Sulbactam and Ampicillin after concurrent intravenous administration. *Antimicrob Agents Chemother* 21 (4) : 565~567, 1982

CLINICAL STUDIES ON SULBACTAM·AMPICILLIN

KOHYA SHIBA, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, MASAHISA OHMORI, TAKEHISA YAMAJI,
TOSHIO HOJO, MASANOBU KAJI, SHINICHIRO OKUDA, SEIJI HORI and TADASHI MIYAHARA
The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine
3-25-8 Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

YASUSHI UEDA

The Jikei University School of Medicine

We studied the pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of sulbactam, a β -lactamase inhibitor, and ampicillin in combination (hereafter referred to as SBT·ABPC) to obtain the following results.

When a single dose of 750 mg and 1500 mg of SBT·ABPC was given intravenously in a cross-over method to healthy male subjects, the maximum serum levels of ABPC and SBT at 5 min were $39.2 \pm 5.73 \mu\text{g/ml}$ and $18.7 \pm 1.97 \mu\text{g/ml}$ at a dose of 750 mg and $78.8 \pm 7.06 \mu\text{g/ml}$ and $40.0 \pm 3.50 \mu\text{g/ml}$ of a dose of 1500 mg.

Serum half-lives were 0.91 ± 0.02 h for ABPC and 0.96 ± 0.02 h for SBT at 750 mg and 1.06 ± 0.04 h and 1.10 ± 0.08 h at 1500 mg. The urinary recovery rates up to 24 hours after intravenous injection were $82.10 \pm 3.36\%$; $88.40 \pm 2.73\%$ and $79.97 \pm 2.72\%$; $78.09 \pm 1.99\%$.

SBT·ABPC in a daily dose of 1.5 g to 6 g was given by intravenous infusion for 5-19 days to 4 patients with pneumonia, 1 with cholecystitis, 1 with septicemia and 1 with infectious endocarditis. The results of treatment were good in 5 patients, fair in 1 and failed in 1. No side effects or abnormal changes in laboratory tests performed before and after treatment were observed.