

## Sulbactam・Ampicillin の臨床的検討

渡辺一功・磯沼 弘・日比谷一郎・小原共雄・池本秀雄  
順天堂大学医学部内科学教室\*

Sulbactam・Ampicillin (SBT・ABPC) はファイザー社で開発された  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤の Sulbactam (SBT) と Ampicillin (ABPC) を 1 : 2 の割合で配合した注射用合剤である。

今回、我々は 7 例の呼吸器感染症に本剤を投与した。対象患者は男性 4 例、女性 3 例、年齢分布は 29 歳より 78 歳 (平均 67.1 歳)、対象疾患は肺炎 4 例、急性気管支炎 2 例、気管支拡張症 1 例である。

投与方法は 1 回 1.5g、1 日 2 回の点滴静注で、投与期間は 8 ~ 26 日 (平均 13.4 日)、総投与量は 24 ~ 78g (平均総投与量 40.5g) であった。

臨床成績は著効 2 例、有効 4 例、やや有効 1 例で有効率は 85.7% (6/7) であり、疾患別では肺炎 4 例中著効 1 例、有効 3 例、急性気管支炎 2 例中有効 1 例、やや有効 1 例、気管支拡張症の 1 例は著効であった。

副作用としての発疹、発熱、嘔気、嘔吐、下痢は認めず、1 例に便潜血反応強陽性を認めたのみであった。臨床検査値の異常はない。

**Key words:** SBT・ABPC, 呼吸器感染症,  $\beta$ -lactamase 阻害剤

ペニシリンやセフェムなどの  $\beta$ -ラクタム剤は、細菌細胞壁合成阻害剤であり、細胞壁をもたない人体細胞には影響が少なく、質的選択毒性の高い薬剤として広く感染症の治療に使用されている。しかし、近年は  $\beta$ -ラクタム剤耐性菌が増加しており、その対策として、 $\beta$ -ラクタマーゼで加水分解されない安定な誘導体の開発、 $\beta$ -ラクタマーゼの酵素活性を阻害する物質を既存の  $\beta$ -ラクタマーゼに弱い薬剤に併用する方法が取られている。

SBT は 1977 年にファイザー社で開発された  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤であり、Fig. 1 に示すような化学構造式を有している。ABPC の化学構造式は Fig. 2 に示した。この両者を併用することにより、SBT・ABPC はブドウ球菌、レンサ球菌、腸球菌、肺炎球菌、淋菌、*Proteus mirabilis*、インフルエンザ菌のうち ABPC 耐性菌にも抗菌スペクトルをもつようになった。

今回、我々は Sulbactam (SBT) と Ampicillin (ABPC) の合剤である Sulbactam・Ampicillin (SBT・ABPC) (注

射用) を呼吸器感染症 7 例に使用する機会を得たので、その臨床成績、副作用などについて報告する。

## I. 対象ならびに方法

対象患者は順天堂大学医学部内科および関連施設に入院した 7 例の呼吸器感染症症例である。

年齢分布は 29 歳より 78 歳であるが、6 例が 70 歳以上と高齢者であり、平均年齢は 67.1 歳。男女比は男性 4 例、女性 3 例である。

対象疾患の内訳は Table 1 に示すごとくで、肺炎 4 例、急性気管支炎 2 例、感染を伴った気管支拡張症 1 例である。

本剤投与前に  $\beta$ -ラクタム剤に対する薬剤アレルギー既往歴を慎重に問診し、皮内テストを施行したのちに本剤を投与したが、皮内テストが陽性のため本剤が投与できなかった症例はなかった。

投与方法は生理食塩液または電解質液 100 ~ 200ml に溶解し、1 ~ 2 時間の点滴静注で行った。

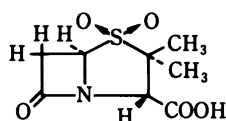


Fig. 1. Chemical structure of sulbactam

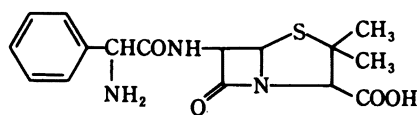


Fig. 2. Chemical structure of ampicillin

Table 1. Clinical trials of SBT · ABPC

Case no.	Age/Sex	Diagnosis (underlying disease)	Daily dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism before ↓ after	Effect		Side effects
							bacteriological	clinical	
1.	71, M	pneumonia	1.5 × 2	14	42.0	NF ↓ NF	unknown	good	(-)
2.	71, F	pneumonia	1.5 × 2	8	24.0	<i>S.pneumoniae</i> (+) ↓ NF	eradicated	good	(-)
3.	73, F	pneumonia	1.5 × 2	14	40.5	ND ↓ ND	unknown	good	(-)
4.	76, M	pneumonia pulmonary emphysema	1.5 × 2	13	39.0	<i>B.catarrahalis</i> (#) ↓ NF	eradicated	excellent	occult bleeding of faces (+)
5.	29, M	acute bronchitis	1.5 × 2	8	24.0	ND ↓ ND	unknown	good	(-)
6.	78, F	acute bronchitis bronchial asthma	1.5 × 2	12	36.0	ND ↓ ND	unknown	fair	(-)
7.	72, M	bronchiectasis old lung tbc	1.5 × 2	26	78.0	<i>H.influenzae</i> (+) ↓ <i>S.aureus</i> (#)	exchanged	excellent	(-)

NF: normal flora, ND: not done

投与量は全症例とも1回1.5g, 1日2回投与で、投与期間は8~26日(平均13.4日)、総投与量は24~78g(平均40.5g)であった。

臨床効果の判定は自・他覚症状のほかには白血球数、CRP、赤沈値、胸部X線所見などの諸検査成績と起炎菌の推移、喀痰量、喀痰の性状などを参考にして総合的に判断し、著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)の4段階とした。

## II. 成績

臨床成績はTable 1に示すごとくで、著効2例、有効4例、やや有効1例で、有効率は85.7%(6/7)であった。

疾患別では肺炎の4例は著効1例、有効3例、急性気管支炎の2例は有効1例、やや有効1例、感染を伴った気管支拡張症の1例は著効の成績であった。

細菌学的効果は4例に本剤投与前に喀痰培養を行ったが、症例1の肺炎例は正常細菌叢のみ、症例2の肺炎例

は *Streptococcus pneumoniae*、症例4の肺炎例は *Branhamella catarrhalis*、症例7の感染を伴った気管支拡張症例は *Haemophilus influenzae* を分離した。本剤の投与により、症例1は不変で正常細菌叢のみであり、症例2の *S.pneumoniae*、症例4の *B.catarrhalis* は除菌しえたが、症例7の *H.influenzae* は *Staphylococcus aureus* に菌交代した。しかし、臨床的には著効例であった。

## III. 副作用

本剤投与によると思われる発熱、嘔吐、嘔吐、発疹などの副作用は認めなかったが、症例4で本剤投与13日後に便潜血反応が強陽性となったため本剤の投与を中止した。本剤投与中止後は潜血反応は陰性となった。なお本症例では2回便培養を試みたが *Clostridium difficile* は陰性であった。

血液生化学的検査はTable 2に示すごとくであるが、

Table 2. Laboratory findings before (B) and after (A) administration of SBT-ABPC

Case no.	Age	Sex	S-GOT (U)		S-GPT (U)		A/P (U)		BUN (mg/dl)		Creat (mg/dl)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1.	71	M	121	22	49	15	17.6	8.4	25.3	15.3	0.9	0.8
2.	71	F	13	17	5	9	12.0	9.6	15.6	15.9	0.7	0.6
3.	73	F	33	22	17	11	5.7	4.5	8.9	8.0	1.2	0.7
4.	76	M	15	16	12	10	8.4	8.6	17.0	19.0	0.6	0.7
5.	29	M	136		128		7.7		12.0		0.6	
6.	78	F	22	15	12	10	5.0	5.1	16.2	12.7	0.7	0.8
7.	72	M	17	22	8	18	5.9	7.0	12.0	13.0	0.8	0.7

Table 3. Laboratory findings before (B) and after (A) administration of SBT-ABPC

Case no.	Age	Sex	RBC ( $\times 10^4/\mu l$ )		Hb (g/dl)		Htc (%)		Plts ( $\times 10^4/\mu l$ )		Eosino (%)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1.	71	M	471	426	15.6	13.7	48.4	41.1	17.0	25.0	0	1
2.	71	F	478		13.9		44.0		35.0		1	
3.	73	F	481	418	15.0	13.0	47.0	42.0	19.2	18.8	0	5
4.	76	M	354	378	11.5	11.8	34.7	35.5	34.3	44.0	5	1
5.	29	M	605		19.2		57.2		27.9		0	
6.	78	F	451	407	14.0	12.4	42.2	38.0	26.8	32.6	1	1
7.	72	M	427	408	12.0	11.6	36.1	34.5	50.8	37.9	0.5	0.5

検索しえた範囲では本剤投与によると思われる異常値は認められなかった。症例5のGOT, GPTは本剤投与前より高値であり、本剤投与5日後も136U, 176Uと高値を持続していた。退院後来院しないため再検はできなかったが、本剤投与前の $\gamma$ -GTP, LAP, LDH値も高値で、アルコール性肝障害によるものと考えられた。

末梢血液検査はTable 3に示したが、本剤投与により著しく変動した症例はなかった。症例3の好酸球数0→5%も、好酸球実数は320/ $\mu$ lであった。

#### IV. 考 察

既存の $\beta$ -ラクタム剤と併用した場合に、 $\beta$ -ラクタマーゼによる耐性菌に協力作用を示す $\beta$ -ラクタマーゼインヒビターには、1977年にReadingら<sup>2)</sup>により放線菌の代謝産物として発見された clavulanic acid (CVA), 1977年 English<sup>3)</sup>らにより全合成された Sulbactam (SBT), thienamycin をモデルとして全合成された carbapenem 系抗生物質の imipenem と、1978年より知られている6- $\beta$ -bromopenicillanic acidがある<sup>4)</sup>。

全合成された SBT は安定なうえ、動物に対して毒性が低いので注射用 $\beta$ -ラクタマーゼインヒビターとして使いやすい。SBT はそれ自体はほとんど抗菌力を示さないが、各種の $\beta$ -ラクタム剤との配合により $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌に対して協力効果を示す。SBT は主に penicillinase および oxyimino-cephalosporinase を不活化するが、その作用は CVA より弱いといわれている。しかし、CVA が全く作用しない cephalosporinase に対してもわずかに阻害効果を有しており、阻害剤としてのスペクトルは CVA より広い<sup>4)</sup>。さらに SBT の $\beta$ -ラクタマーゼ阻害機構は CVA と同様に酵素と不可逆的な共有結合を生じ、永久的な不活化を行う。

これ迄に SBT と cefoperazone との配合注射剤、SBT と ampicillin をエステル結合し、吸収性を高めた mutual prodrug の Sultamicillin が開発され臨床に供されている。

今回、我々の検討では症例数は少ないが、7例中6例が70歳以上の高齢者であり、肺炎および気管支拡張症例に著明な改善をみたことは注目に値するといえよう。また高齢者が多かったが重篤な副作用もなく、1例に便潜血反応陽性を認めたが、2回の便培養でも *C. difficile* は分離できなかった。

本剤は呼吸器感染症に有用な薬剤の1つと考えられた。

#### 文 献

- 1) 横田 健： $\beta$ -ラクタマーゼインヒビター。Prog. Med., 5: 1373~1378, 1985
- 2) READING C, COLE M: Clavulanic acid: a beta-lactamase inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligenus*. Antimicrob Agents Chemother 11: 857~867, 1977
- 3) 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
- 4) FU K P, NEU H C: Comparative inhibition of  $\beta$ -lactamase by novel  $\beta$ -lactam compounds. Antimicrob Agents Chemother 15: 171~176, 1978

## CLINICAL STUDY OF SULBACTAM·AMPICILLIN

KAZUYOSHI WATANABE, HIROSI ISONUMA, ICHIRO HIBIYA, TOMOO KOHARA and HIDEO IKEMOTO

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Juntendo University,

2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

Sulbactam·Ampicillin (SBT·ABPC) is a fixed combination of ampicillin and a beta-lactamase inhibitor, sulbactam, in a 2:1 ratio which has been developed by Pfizer Inc.

The present study was carried out to evaluate the clinical and side effects of SBT·ABPC given to 7 patients with respiratory infection.

The subjects were 4 males and 3 females aged 29-78 years (mean 67.1 years). Diseases were pneumonia in 4 cases, acute bronchitis in 2 and bronchiectasis with infection in 1.

Patients were given 1.5 g SBT·ABPC twice daily by intravenous drip infusion for 8-26 days (mean 13.4 days), a total dose of 24-78g (mean total dose 40.5g).

The clinical efficacy of the drug was excellent in 2 cases, good in 4 and fair in 1, with an efficacy rate of 85.7% (6/7). Categorized by disease, SBT·ABPC was rated as excellent in 1 case, good in 3 of 4 cases of pneumonia, good in 1, fair in 1 of 2 cases of acute bronchitis, and good in 1 of bronchiectasis. For bacterial examination, sputum from 4 patients was cultured. *S.pneumoniae*, *H.influenzae* and *B.catarrhalis* were isolated from 3 patients. *S.pneumoniae* and *B.catarrhalis* were eradicated after administration of SBT·ABPC.

No side effects such as drug eruption, fever, nausea, vomiting or diarrhea were noted, but in one case occult fecal blood was observed. Laboratory test values were normal before and after administration of SBT·ABPC.