

Sulbactam・Ampicillin の臨床的検討

佐野靖之・宮本康文・高橋 真・荒井千明・徳富研二

同愛記念病院 内科*

島田 馨

東京大学医科学研究所 感染免疫内科

β -lactamase inhibitorである Sulbactam (SBT) と Ampicillin (ABPC) を 1 : 2 の比率で配合した注射剤 Sulbactam・Ampicillin を呼吸器感染症14例に投与し、その臨床効果、細菌学的効果および安全性について検討した。

疾患の内訳は肺炎 8例、気管支炎 1例、慢性気管支炎 2例、気管支拡張症の二次感染 1例、び慢性汎細気管支炎 1例、扁桃炎 1例であり、その臨床効果は著効 4例、有効 7例、無効 2例、判定不能 1例で、全体の有効率は84.6%であった。

細菌学的効果は13例中9例から起炎菌として *Streptococcus pneumoniae* 3株、*Escherichia coli* 1株、*Klebsiella pneumoniae* 1株、*Citrobacter freundii* 1株、*Enterobacter cloacae* 1株、*Serratia marcescens* 1株、*Proteus mirabilis* 1株、*Haemophilus influenzae* 2株、*Pseudomonas aeruginosa* 1株、*Pseudomonas putida* 1株の計13株が検出され、投与後分離検索を実施しなかったため細菌学的効果が不明であった *E. cloacae*、*S. marcescens*、*P. aeruginosa* の3株を除くすべての株が消失した。

副作用は発疹・発赤が1例、薬疹が1例にみられた。臨床検査値異常として軽度の好酸球増多が1例と WBC 減少が1例みられた。

Keywords : Sulbactam・Ampicillin, 呼吸器感染症

Sulbactam は1977年ファイザー社 Groton 中央研究所で開発された β -lactamase inhibitor で、Fig. 1 に示すような化学構造式の Sodium penicillanate sulfone である。このもの自身はほとんど抗菌力がないが、各種細菌が産生する Penicillinase 型 β -lactamase を強く、また Cephalosporinase 型 β -lactamase を中等度に不可逆的に不活化するとされている¹⁾。

この度 Sulbactam (SBT) と Ampicillin (ABPC) を 1 : 2 に配合した注射剤 SBT・ABPC の呼吸器感染症に対する有用性を検討する機会を得たので、その結果について報告する。

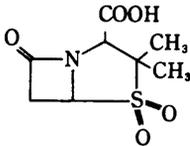


Fig. 1. Chemical structure of sulbactam

I. 対象および方法

同愛記念病院内科に入院中の患者で、呼吸器感染症と診断された14例を対象とした。各症例の概要を Table 1 に示した。その内訳は肺炎 8例、気管支炎 1例、慢性気管支炎 2例、気管支拡張症の二次感染 1例、び慢性汎細気管支炎 1例、扁桃炎 1例である。対象症例の年齢は27歳から77歳で、平均年齢は54.9歳であった。基礎疾患として気管支喘息 8例、気管支喘息+肺気腫 2例、肺気腫 1例、オウム病 1例で、14例中12例は何らかの基礎疾患を有していた。細菌学的検査は同愛記念病院で分離同定した後、MIC、 β -lactamase 産生能について台糖ファイザー新薬開発センターに送付し測定した。

投与方法は SBT・ABPC を殆どの例では、1回1.5g 1日2回点滴静注で行ったが、1例は副作用のため途中より1回0.75g 1日2回投与に減量し、また1例は1回3g 1日2回投与で行った。効果判定は臨床症状(咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、呼吸困難、胸部ラ音等)および臨床検査成績(赤沈値、白血球数、CRP等)の改善を指標とし、以下の基準によって行った。

著効 投与開始3日以内に明らかな解熱傾向が現れ、1

Table 1. Clinical results of sulbactam + ampicillin

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose (g)	Duration (day)	Clinical isolates		Effect		Side effects
						before	after	bacteriological	clinical	
1	76 F	pneumonia	bronchial asthma	1.5×2	14	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. putida</i> <i>C. freundii</i>	<i>S. marcescens</i>	replaced	good	—
2	61 M	pneumonia	bronchial asthma	1.5×2	12	normal flora	NT	unknown	good	—
3	77 M	pneumonia	bronchial asthma	3.0×2	4	<i>E. cloacae</i>	NT	unknown	poor	—
4	61 M	pneumonia	bronchial asthma pulmonary emphysema	1.5×2	12	<i>S. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	normal flora	eradicated	good	—
5	27 M	pneumonia	bronchial asthma	1.5×2	9	<i>S. pneumoniae</i>	normal flora	eradicated	excellent	—
6	56 M	pneumonia	bronchial asthma	1.5×2	11	normal flora	NT	unknown	good	—
7	48 F	pneumonia	bronchial asthma	1.5×2	9	normal flora	normal flora	unknown	excellent	—
8	44 M	pneumonia	bronchial asthma pulmonary emphysema	1.5×2	9	normal flora	normal flora	unknown	good	drug eruption
9	58 F	acute bronchitis	bronchial asthma	1.5×2	4	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	NT	unknown	unevaluable	—
10	47 F	chronic bronchitis	bronchial asthma	1.5×2	14	<i>P. mirabilis</i>	<i>A. xylosoxydans</i>	replaced	poor	—
11	73 M	chronic bronchitis	pulmonary emphysema	1.5×2	13	<i>H. influenzae</i>	<i>E. cloacae</i> <i>K. pneumoniae</i>	replaced	good	—
12	66 F	secondary infection in bronchiectasis	—	1.5×2	11	<i>S. pneumoniae</i>	normal flora	eradicated	excellent	—
13	42 F	DPB	—	1.5×2	9	<i>H. influenzae</i>	normal flora	eradicated	excellent	—
14	32 F	acute tonsillitis	psittacosis	1.5×2 0.75×2	3 2	NT	NT	unknown	good	rash redness

NT: not tested

週間以内に完全に解熱し、薬剤中止時にはCRPを含めた炎症所見がほとんど消失したものの。

有効：速やかに解熱したが、胸部レ線陰影、白血球数など炎症所見の改善が遅れたもの。

やや有効：解熱傾向は認められるが、1週間後も完全に37℃以下にならず、その他検査所見の著明な改善が得られなかったもの。

無効：発熱その他の所見に何ら改善が得られなかったもの。

II. 臨床成績

1) 臨床効果

臨床効果のまとめをTable 2に示した。肺炎8例中2例は著効で、5例が有効、1例が無効であった。慢性気管支炎2例中1例は有効で、1例は無効であった。気管支拡張症の二次感染、び慢性汎細気管支炎はともに著効であり、扁桃炎1例は有効であった。

なお、症例9は喘息発作のためプレドニンを投与したため、下腹部膨満感、背筋収縮異常の訴えがあり、本剤とは関係ないと考えられたが、患者の希望もあり、投与を中止したため効果判定から除外した。

効果判定可能な13例の臨床効果は、著効4例、有効7例、無効2例であり、有効以上の有効率は84.6%であった。

以下に代表的な症例の臨床経過について記す。

症例1. 76歳、女、肺炎 (Fig. 2)

昭和60年7月12日、咳嗽、喀痰、微熱を主訴とし当科外来に受診。Cefaclor 1.5g/日の5日間投与により症状の軽度改善をみるも、投与中止後の胸部レ線像で陰影の増大を認め、7月19日入院。入院後、発熱はなかったが、陰影がさらに増大、喀痰中より *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas putida*, *Citrobacter freundii* が培養されたため、7月22日より SBT・ABPC1.5g 1日2回の点滴静注を開始した。投与7日

後より咳嗽消失、喀痰も殆ど出なくなり、2週後の胸部レ線像では陰影を僅かに認めるのみとなった。投与後の喀痰中より *Serratia marcescens* が少数培養されたが、臨床症状著しく改善しており有効と判定した。

症例13. 42歳、女、び慢性汎細気管支炎 (Fig. 3)

昭和51年頃より発症したび慢性汎細気管支炎であり、これまで入退院をくりかえしていたが、前回は昭和60年4月25日～7月19日まで当科に入院、その後外来にて follow してきたが、呼吸困難が増強し、膿性痰の増量もみられ、8月17日～19日の3日間 Amoxicillin 2g/日経口投与するも無効のため8月20日当科へ第6回目の入院となった。

喀痰から *Haemophilus influenzae* (卅) が培養されたため8月20日から SBT・ABPC1.5g 1日2回の点滴静注を施行した結果、翌8月21日より痰の色が淡黄色に、また呼吸困難も解消し、8月24日には痰は白色となり、量も少なくなった。1週後の検査では *H. influenzae* も消失したので有効と判定した。

2) 細菌学的効果

肺炎の起炎菌として *Streptococcus pneumoniae* 2株、*Escherichia coli* 1株、*K. pneumoniae* 1株、*C. freundii* 1株、*P. putida* 1株、*Enterobacter cloacae* 1株が分離されたが、本剤投与により *E. cloacae* を除く全ての菌が消失した。*E. cloacae* については担当医が本剤の効力が期待できないと判断し、Amikacin, Latamoxef に薬剤を変更したため、細菌学的効果は不明とした。

また、*K. pneumoniae*, *P. putida* および *C. freundii* の複数菌が分離された症例では、これらの菌は消失したが投与後出現菌として *S. marcescens* がみられた。

慢性気管支炎の2例においては起炎菌とみられた *Proteus mirabilis*, *H. influenzae* はともに消失したが、*P. mirabilis* の場合は *Alcaligenes xylosoxydans* が、*H. influenzae* の場合は *E. cloacae*, *K. pneumoniae* が投

Table 2. Clinical effects of sulbactam・ampicillin (summary)

Diagnosis	Clinical effect					Total	Efficacy rate(%)
	Excellent	Good	Fair	Poor			
Pneumonia	2	5	0	1	8	87.5	
Chronic Bronchitis	0	1	0	1	2	50.0	
Secondary infection in bronchiectasis	1	0	0	0	1	100	
DPB	1	0	0	0	1	100	
Acute tonsillitis	0	1	0	0	1	100	
Total	4	7	0	2	13	84.6	

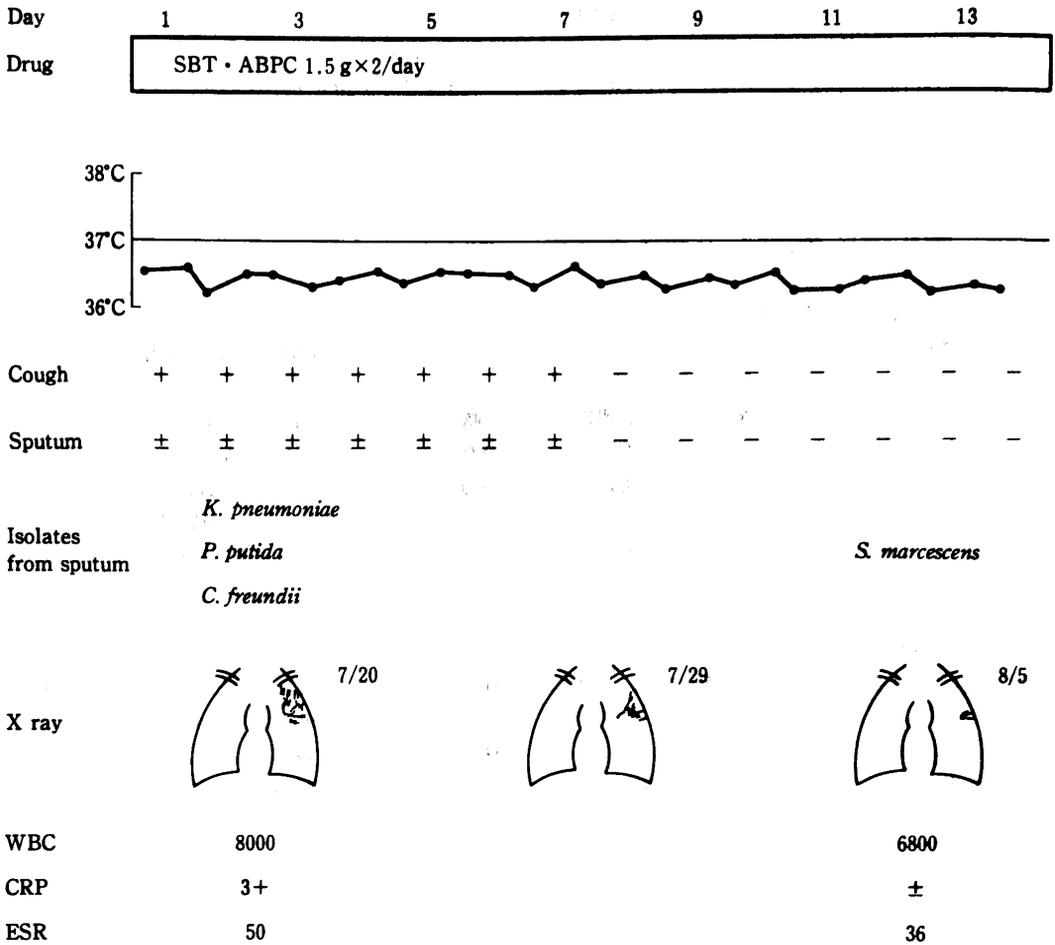


Fig. 2. Case no. 1, 76 y.o. F. (Pneumonia)

与後出現菌としてみられた。気管支拡張症の二次感染の症例では起炎菌の *S.pneumoniae* が消失していた。

β -lactamase 産生菌は全分離菌13株中7株あり、そのうち投与後にも培養検索が可能であった4株について細菌学的効果が検討できた。4株中 β -lactamase 低度産生菌であった *K.pneumoniae*, *P.putida*, *E.coli* の3株が消失したのみならず、 β -lactamase 高度産生菌であった *C.freundii* の1株も消失した。

3) 安全性

本剤を投与した14例中副作用は発疹・発赤1例と薬疹1例のあわせて2例に認められたが、重篤なものはなく、対症療法しながら減量投与継続中、または投与中止により速やかに症状は消失した。

臨床検査値異常は WBC 減少例が1例、好酸球増多例が1例認められたが (Table 3)、いずれも軽度であった。

III 考 察

近年セフェム系抗生剤の開発はめざましく、これら薬剤の抗菌スペクトラムはグラム陰性桿菌にまで拡大された。しかしこれらの薬剤は、菌の産生する β -lactamase により加水分解され易く、その抗菌活性には一定の限界があった。この弱点を克服する一つの試みとして既存の薬剤に β -lactamase inhibitor を配合したものが検討され、既に Clavulanic acid は Amoxicillin と配合され経口剤の形で、Subactam は Cefoperazone と配合され注射剤として、また Ampicillin とエステル結合した mutual prodrug として経口剤の形で実用化され

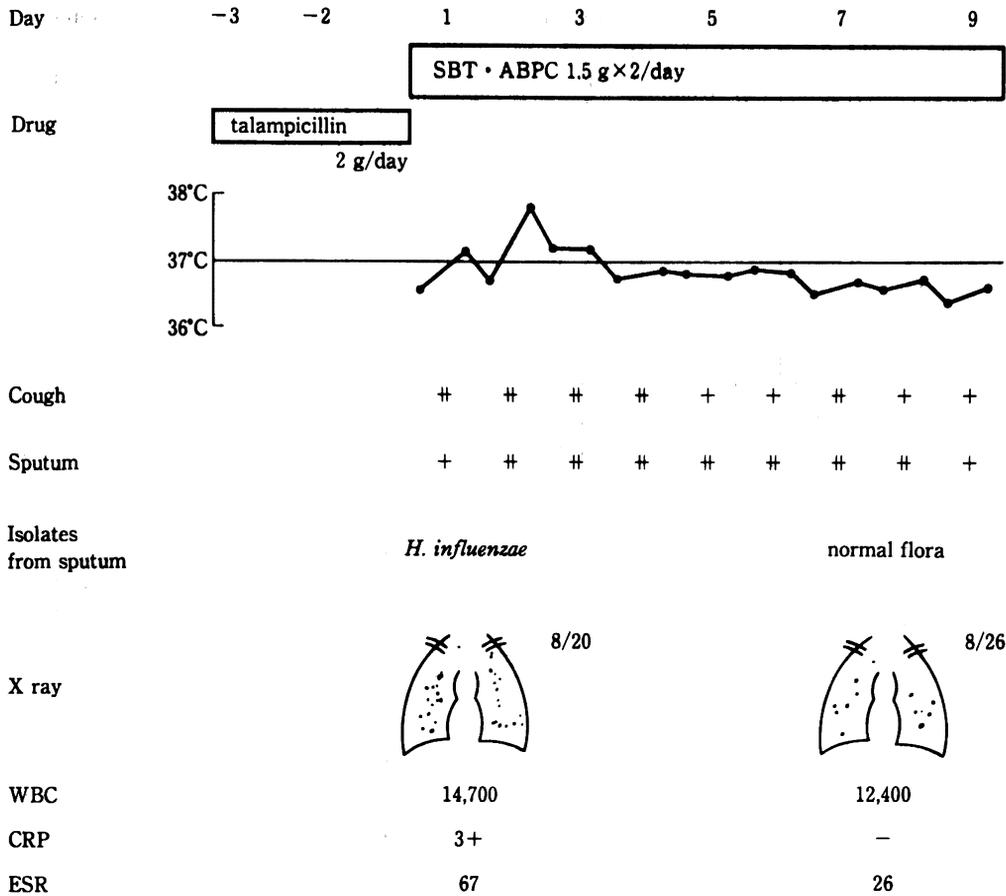


Fig. 3. Case no. 13, 42 y.o. F. (DPB)

ている²⁾³⁾⁴⁾。

Sulbactam は海外において主に ABPC との配合剤として検討されており *in vitro* でも *in vivo* でも ABPC 耐性の *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, *Bacteroides fragilis* 等において ABPC の抗菌力を増強させ、しかも殺菌的に作用することが確認されている⁵⁾⁶⁾⁷⁾。

私共は今回、呼吸器感染症で検討を行ったが、SBT・ABPC 投与による有効以上の有効率は 84.6% (11例/13例) と高い有効率であった。

無効例は 2 例あり、そのうち肺炎の 1 例は起炎菌として *E. cloacae* (β -lactamase 高度産生株) を認め、ABPC の MIC (10⁸ cells/ml) は >800 μ g/ml、SBT・ABPC

の MIC も 200 μ g/ml を示しており、解熱効果もなく途中で Amikacin, Latamoxef に変更した症例で無効とした。他の 1 例は慢性気管支炎の症例で起炎菌の *P. mirabilis* は消失したが、*A. xylosoxydans* が菌交代として出現し、臨床的にも解熱効果なく、喀痰の量、性状とも改善が認められず無効と判定した。

以上、SBT・ABPC は呼吸器感染症に対して臨床的にも細菌学的にも優れた効果を示した。

β -lactamase 高度産生株にたいする細菌学的効果については今回 *C. freundii* 1 例のみの経験なので結論することは困難であるが、SBT・ABPC は ABPC 耐性菌に有効であり、近年増加しつつある β -lactamase 高度産生株の *S. aureus*, *H. influenzae* などによる呼吸器感

Table 3. Laboratory findings before and after administration of sulbactam · ampicillin

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino- phils (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	ESR (mm/h)	GOT (KU)	GPT (KU)	AL-P (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	393	12.3	38.5	8,000	3.0	18.3	50	12	5	7.3	28.5	1.2
	A	398	12.4	38.1	6,800	3.0	20.7	36	11	7	6.5	24.8	1.2
2	B	516	14.6	43.7	8,400	10.5	25.9	22	15	16	5.2	13.4	1.0
	A	502	13.9	42.1	8,200	2.0	22.8	6	11	12	4.4	11.5	1.0
3	B	431	13.8	42.5	16,500	0	30.9	ND	18	12	8.1	16.1	ND
	A	437	14.0	42.5	7,000	0	35.5	ND	28	19	9.1	8.5	ND
4	B	444	14.2	43.3	11,000	0.5	23.7	16	14	11	5.4	8.6	1.0
	A	447	14.5	42.7	7,500	3.0	22.5	3	27	20	5.9	9.9	1.2
5	B	484	14.8	45.5	25,200	0.5	29.8	42	14	13	7.6	7.8	1.4
	A	477	14.9	45.4	8,500	6.5	47.8	17	25	34	7.2	8.7	1.1
6	B	548	16.4	51.0	13,300	10.5	31.9	ND	13	13	6.2	13.1	1.1
	A	504	15.4	46.8	8,300	6.5	33.2	30	11	8	6.0	10.4	1.2
7	B	510	15.2	47.2	8,900	7.0	36.7	24	15	9	6.0	6.4	0.8
	A	485	14.4	44.0	5,300	5.0	38.0	10	12	10	5.7	9.8	0.9
8	B	439	13.7	43.2	8,500	2.0	29.4	45	14	12	ND	8.9	0.8
	A	448	14.5	42.7	3,100*	1.5	20.8	13	29	27	5.7	8.6	1.0
9	B	459	13.0	39.2	9,500	1.0	31.8	9	18	9	6.3	10.8	0.9
	A	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
10	B	504	13.9	41.0	7,400	0.5	11.1	ND	9	4	3.9	7.9	0.8
	A	515	14.3	43.0	7,500	0	9.2	ND	11	9	4.4	8.5	0.6
11	B	442	14.3	42.8	10,400	6.0	18.1	24	12	4	6.9	9.4	1.1
	A	398	13.0	38.6	7,100	2.0	17.6	10	15	9	5.8	12.7	1.1
12	B	393	11.8	35.0	11,200	0.5	28.1	95	28	15	4.9	19.4	1.3
	A	313	9.4	28.2	4,700	3.0	33.9	60	16	9	4.1	10.0	0.9
13	B	484	14.4	41.6	14,700	0.5	31.2	67	12	11	5.9	9.4	1.0
	A	446	13.2	39.0	12,400	0	33.9	26	8	7	6.3	10.5	0.9
14	B	417	12.4	37.4	13,900	0	29.9	62	25	10	5.8	9.5	0.8
	A	427	12.7	37.4	5,600	(11.0**)	18.1	28	ND	ND	ND	ND	ND

B : before A : after ND : not determined

* abnormal value

** abnormal value in the middle of treatment

感染症に有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) FU KP, NEU HC : Comparative inhibition of β -lactamase by novel β -lactam compounds. Antimicrob Agents Chemother 15 : 171~176, 1979
- 2) 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム II, Sulbactam/Cefoperazone, 東京, 1982
- 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) 第29回日本化学療法学会, 新薬シンポジウム, BRL 25000, 長崎, 1981
- 5) ENGLISH AR, RETSEMA JA, GIRARD AE, LYNCH JE, BARTH WE : 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

- 6) 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
- 7) PITTS N E, KNIRSCH A K, LEES L, McBRIDE TJ, MEHTA D J : Experience with Sulbactam/Ampicillin. 14th ICC, beta-lactamase blocking agents : 25~34, 1985

CLINICAL EVALUATION OF SULBACTAM·AMPICILLIN

YASUYUKI SANO, YASUFUMI MIYAMOTO, MAKOTO TAKAHASHI, CHIAKI ARAI and KENJI TOKUTOMI

Department of Internal Medicine, Doai Memorial Hospital

2-1-11 Yokoami, Sumida-ku, Tokyo 130, Japan

KAORU SHIMADA

Department of Infectious Disease and Applied Immunology,

The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

Sulbactam·ampicillin (SBT·ABPC), a combination of sulbactam (SBT) and ampicillin (ABPC) in a ratio of 1:2, was intravenously administered to 14 patients with respiratory tract infection.

Clinical efficacy in the 14 cases was excellent in 4, good in 7, poor in 2, and unevaluable in 1. The efficacy rate was 84.6%.

Thirteen strains of organisms were isolated from 9 cases. All isolated organisms were eradicated except 3 strains in 2 cases, for which no bacteriological tests were conducted after treatment. As side effects, rash/redness and drug eruption were observed, also slight eosinophilia and leukopenia in 1 case each. Sulbactam·ampicillin showed good clinical and bacteriological efficacy.