

Sulbactam・Ampicillinの臨床的検討

渡辺健太郎・小山 優

東京共済病院 内科*

Pfizer社が今回開発したSulbactam・Ampicillinを用いてわれわれは各種感染症16例に本剤を投与し、その臨床的效果の検討を施行した。

症例は急性肺炎4例、急性気管支炎2例、慢性気管支炎1例、肺化膿症1例、急性胆のう炎3例、急性腎盂腎炎4例、髄膜炎1例の計16例である。

臨床的效果は著効2例、有効10例、やや有効2例、無効2例であった。有効以上の成績は75%であった。

細菌学的には当初より不明のもの多く、消失3例、不変1例、判定不能12例であった。

副作用は全例に臨床的にはみられなかったが、臨床検査成績で1例に血小板減少がみられた。

本剤は、中等症以上の症例に十分効果を発揮し得る有用性のある薬剤と考える。

Key words: SBT・ABPC, β -lactamase, 呼吸器感染症, 胆道感染症, 尿路感染症

Sulbactamは各種の細菌が産生するペニシリナーゼ型 β -lactamaseを強く、セファロsporin型 β -lactamaseを中等度に不可逆的に不活化する¹⁾⁴⁾。

この特性からSulbactamを種々の β -lactam剤と配合することにより β -lactamaseによる失活を防ぎ配合された抗生物質の抗菌力を増強することが出来る。すでにCefoperazoneと配合した注射剤が開発され広く使用されている。

Sulbactam・Ampicillin(以下SBT・ABPCと略す)は1バイアル中に(1:2)を1.5g含有する粉末注射剤である。

I. 投与対象及び投与方法

われわれは本剤を用い、各種感染症に対する臨床的效果を検討した。肺炎4例、急性気管支炎2例、慢性気管支炎1例、肺化膿症1例の呼吸器感染症8例、急性胆のう炎3例の胆道感染症3例、急性腎盂腎炎4例の尿路感染症4例、髄膜炎1例の計16例に投与した。何れも入院患者である。

投与方法は何れも点滴静注法で、原則として1回1.5g 1日2回投与したが、重症感染症は1回3g 1日2回とした。

投与日数は最低3日間より、最高19日間であり、総投与量は最低18gより最高108gであった。

臨床的效果の判定基準は呼吸器感染症では、発熱、咳嗽、喀痰などの臨床症状の他に白血球数、赤沈値、胸部X-P所見などの臨床所見を参考とし、著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。

細菌学的所見については起炎菌と思われるものに関して治療後の検査成績により、消失、不変、菌交代、判定不能の4段階に判定した。

また、胆道感染症、尿路感染症、髄膜炎についてもこれに準じ、臨床的には自覚的症狀、検査所見の改善度などを参考にして効果判定し、細菌学的にもその治療経過との推移により同様な判定をした。

II. 成績

呼吸器感染症は急性肺炎4例、急性気管支炎2例、慢性気管支炎1例、肺化膿症1例の計8例で、このうち急性肺炎3例、急性気管支炎2例の計5例は有効であり、急性肺炎1例、慢性気管支炎1例の計2例はやや有効であった。肺化膿症の1例は無効であった。この症例は63才の男性で入院後直ちに本剤を1回3g 1日2回投与したが、高熱が続き咳嗽、喀痰も減少せず白血球数もほぼ不変で臨床症状はまったく改善されず、検出菌が*Enterococcus*であったので、3日間で投与を中止し、他剤に変更した。細菌学的には消失2例、不変1例でその他5例は判定不能であった。判定不能例中の2例は治癒後に急性肺炎の1例に喀痰中に*Escherichia coli*を認め、急性気管支炎の症例では*Klebsiella*が検出されていた。2症例共に治癒しているのでこれらの検出菌が起炎菌とは考えられず、菌の病原性も弱く原因不明であるか何らかの理由でそれぞれの喀痰中より検出されたものであると思われる。

胆道感染症の3例は何れも無石急性胆のう炎の症例で胆汁は採取されていないが著効1例、有効2例であり、

* 東京都目黒区中目黒2-3-8

Table 1. Clinical results of sulbactam・ampicillin

| Case no. | Age | Sex | Diagnosis | Daily dose | Duration (days) | Total dose | Isolated organism | Clinical effect | Side effects |
|----------|-----|-----|----------------------|----------------|-----------------|------------|---|-----------------|--------------|
| 1 | 86 | M | pneumonia | 1.5×2 | 11 | 33 | ND ↓ <i>E.coli</i> (#) | good | (-) |
| 2 | 86 | M | pneumonia | 1.5×2 | 15 | 45 | <i>E.coli</i> ↓ (-) | good | (-) |
| 3 | 86 | M | pneumonia | 1.5×2 | 15 | 45 | NF | good | (-) |
| 4 | 65 | F | pneumonia | 1.5×2 | 14 | 42 | <i>H.influenzae</i> ↓ (-) | fair | (-) |
| 5 | 75 | M | acute bronchitis | 3.0×2 | 6 | 36 | ND ↓ <i>K.pneumoniae</i> (+) | good | (-) |
| 6 | 69 | F | acute bronchitis | 1.5×2 | 8 | 24 | NF ↓ <i>S.aureus</i> | good | (-) |
| 7 | 85 | M | chronic bronchitis | 1.5×2 | 14 | 42 | <i>K.pneumoniae</i> (#) ↓ <i>K.pneumoniae</i> (+) | fair | (-) |
| 8 | 63 | M | lung abscess | 3.0×2 | 3 | 18 | <i>Enterococcus</i> sp. (+) | poor | (-) |
| 9 | 85 | M | acute cholecystitis | 1.5×2 | 14 | 42 | | good | (-) |
| 10 | 68 | M | acute cholecystitis | 3.0×2 1.5×2 | 8 6 | 66 | | excellent | (-) |
| 11 | 69 | M | acute cholecystitis | 1.5×2 | 11 | 33 | | good | (-) |
| 12 | 57 | F | acute pyelonephritis | 1.5×2 | 9 | 27 | <i>E.coli</i> ↓ (-) | good | (-) |
| 13 | 77 | F | acute pyelonephritis | 3.0×2 | 18 | 108 | <i>Candida</i> ↓ <i>Candida</i> | good | platelets |
| 14 | 84 | M | acute pyelonephritis | 1.5×2 | 16 | 46.5 | | excellent | (-) |
| 15 | 78 | M | acute pyelonephritis | 1.5×2 | 14 | 42 | | good | (-) |
| 16 | 59 | M | meningitis | 3.0×3 | 4 | 36 | | poor | (-) |

Table 2. Laboratory findings

| No. | | Blood | | | | | Hemogram | | | | | | Liver Function | | | Renal Function | |
|-----|---|--------------------------|--------------|-----------|----------------------------|--------------------------|----------|------|---|---|----|----|----------------|-------------|--------------|----------------|-----------------|
| | | RBC ($\times 10^6$) | Hb (g/dl) | Ht (%) | Plts. ($\times 10^4$) | WBC ($\times 10^3$) | ST | SEGS | B | E | M | LY | GOT (KA) | GPT (KA) | Al-P (KA) | BUN (mg/dl) | S-Cr (mg/dl) |
| 1 | B | 384 | 12.2 | 39.0 | 17.6 | 159 | 15 | 58 | 0 | 1 | 4 | 22 | 29 | 8 | 231 | 17.4 | 1.1 |
| | A | 362 | 11.6 | 35.8 | 34.9 | 84 | 8 | 62 | 0 | 2 | 2 | 26 | 26 | 13 | 229 | 11.8 | 1.2 |
| 2 | B | 366 | 11.5 | 36.4 | 25.6 | 94 | 1 | 43 | 1 | 1 | 9 | 45 | 40 | 27 | 299 | 8.8 | 1.1 |
| | A | 316 | 10.0 | 31.4 | 17.1 | 70 | 3 | 47 | 1 | 1 | 4 | 44 | 26 | 17 | 258 | 14.5 | 1.1 |
| 3 | B | 375 | 12.2 | 38.0 | 23.4 | 177 | 11 | 78 | 1 | 2 | 4 | 4 | 21 | 9 | 200 | 15.0 | 1.7 |
| | A | 319 | 10.4 | 31.8 | 30.6 | 50 | 11 | 48 | 1 | 4 | 12 | 24 | 21 | 8 | 220 | 18.4 | 1.1 |
| 4 | B | 387 | 11.3 | 35.1 | 46.3 | 196 | 15 | 79 | 0 | 1 | 3 | 2 | 17 | 13 | 270 | 11.7 | 0.9 |
| | A | 373 | 11.9 | 34.0 | 31.8 | 64 | 12 | 50 | 1 | 6 | 4 | 27 | 19 | 13 | 238 | 7.0 | 0.8 |
| 5 | B | 405 | 13.6 | 39.6 | 15.5 | 135 | 33 | 44 | 1 | 0 | 10 | 12 | 35 | 29 | 153 | 28.0 | 1.1 |
| | A | 374 | 12.3 | 36.1 | 19.6 | 72 | 11 | 46 | 0 | 3 | 8 | 27 | 21 | 29 | 192 | 9.7 | 1.0 |
| 6 | B | 506 | 15.1 | 46.6 | 28.5 | 89 | 16 | 73 | 0 | 6 | 3 | 2 | 19 | 10 | 205 | 19.6 | 0.9 |
| | A | 485 | 14.3 | 44.1 | 29.7 | 67 | 5 | 54 | 1 | 7 | 9 | 24 | 17 | 10 | 185 | 20.7 | 0.9 |
| 7 | B | 357 | 11.2 | 34.2 | 18.6 | 99 | 63 | 36 | 0 | 0 | 0 | 1 | 26 | 21 | 215 | 20.3 | 1.0 |
| | A | 354 | 11.3 | 35.7 | 36.4 | 69 | 4 | 70 | 0 | 1 | 3 | 22 | 14 | 11 | 205 | 14.7 | 1.0 |
| 8 | B | 366 | 11.6 | 35.7 | 32.3 | 145 | 13 | 71 | 0 | 0 | 4 | 12 | 39 | 28 | 303 | 15.9 | 1.0 |
| | A | 360 | 11.3 | 34.4 | 38.8 | 99 | 1 | 79 | 0 | 1 | 7 | 11 | | | | | |
| 9 | B | 365 | 9.4 | 29.3 | 17.2 | 51 | 34 | 62 | 0 | 0 | 2 | 2 | 78 | 73 | 319 | 44.7 | 2.2 |
| | A | 385 | 10.2 | 29.8 | 17.1 | 64 | 8 | 64 | 0 | 2 | 7 | 19 | 11 | 7 | 283 | 11.4 | 1.2 |
| 10 | B | 512 | 15.2 | 47.1 | 17.7 | 141 | 15 | 78 | 0 | 0 | 3 | 4 | 329 | 75 | 560 | 16.5 | 1.3 |
| | A | 426 | 13.3 | 39.4 | 26.6 | 54 | 5 | 48 | 2 | 3 | 6 | 36 | 25 | 21 | 423 | 17.5 | 1.4 |
| 11 | B | 429 | 13.3 | 38.9 | 16.8 | 92 | 8 | 67 | 0 | 1 | 10 | 14 | 138 | 179 | 257 | 15.7 | 1.3 |
| | A | 470 | 14.5 | 42.6 | | 63 | 2 | 42 | 1 | 2 | 9 | 44 | 22 | 30 | 148 | 9.8 | 1.3 |
| 12 | B | 465 | 9.7 | 31.8 | 23.9 | 214 | 15 | 79 | 0 | 0 | 5 | 1 | 20 | 10 | 290 | 29.8 | 0.8 |
| | A | 484 | 9.8 | 33.2 | 24.3 | 42 | 1 | 45 | 0 | 2 | 16 | 36 | 17 | 6 | 286 | 18.4 | 0.7 |
| 13 | B | 374 | 11.2 | 34.7 | 28.3 | 137 | 9 | 83 | 0 | 1 | 2 | 5 | 86 | 33 | 672 | 10.6 | 1.1 |
| | A | 385 | 11.6 | 36.2 | 4.6 | 39 | 10 | 49 | 3 | 0 | 4 | 34 | 18 | 7 | 366 | 11.3 | 0.8 |
| 14 | B | 351 | 11.6 | 34.3 | 6.6 | 97 | 4 | 69 | 1 | 6 | 9 | 5 | 14 | 17 | 192 | 58.9 | 1.9 |
| | A | 306 | 9.9 | 30.6 | 18.3 | 62 | 3 | 70 | 1 | 6 | 2 | 18 | 14 | 5 | 169 | 58.5 | 2.1 |
| 15 | B | 488 | 14.4 | 43.6 | 16.4 | 155 | 10 | 83 | 0 | 0 | 2 | 5 | 14 | 8 | 184 | 32.5 | 2.0 |
| | A | 475 | 13.9 | 41.2 | 28.5 | 47 | 4 | 59 | 1 | 0 | 6 | 30 | 22 | 15 | 212 | 17.7 | 1.2 |
| 16 | B | 467 | 16.3 | 48.3 | | 94 | | | | | | | 40 | 28 | 186 | 18.6 | 1.2 |
| | A | 489 | 16.9 | 51.5 | | 95 | 2 | 94 | 0 | 0 | 0 | 4 | | | | | |

B: before A: after

細菌学的には Table 1 の如く何れも判定不能であった。

尿路感染症 4 例では何れも急性腎盂腎炎であり著効 1 例、有効 3 例で細菌学的には 1 例消失、3 例では菌が検出されておらず判定不能であった。このうち 1 例に *Candida* を認めたが、これは起炎菌とはいえないが、不変であった。

髄膜炎の 1 例は 59 才の男性で臨床症状、リコールを含む検査所見より判定した。本剤を投与したが高熱が続き、白血球数も不変で臨床症状が全く改善されないため 4 日間で中止し他剤に変更した。

III 副作用

臨床的には 1 例も副作用を示すものはなかった。また、臨床検査成績では本剤投与後に血小板が減少した例が 1 例に認められ、投与前、 28.3×10^4 が 1 日 6 日 11 日間の投与後に 4.6×10^4 と減少した (Table 2)。

IV. 考 察

報告によれば、SBT・ABPC は ABPC 単独とその MIC を比較すると、ABPC の耐性株については殆どが SBT・ABPC がすぐれていた^{1)~4)}。

これは SBT の併用により ABPC の β -lactamase への抵抗性が増強され、その感受性が増強されることを示唆しているものと言える。急性肺炎 4 例、急性気管支炎 2 例、慢性気管支炎 1 例、肺化膿症 1 例、急性胆のう炎 3 例、急性腎盂腎炎 4 例、髄膜炎 1 例の計 16 例の臨床的效果は著効 2 例、有効 10 例、やや有効 2 例、無効 2 例であり、有効以上は 75% であった。各症例毎の MIC は測定していないが、無効の 1 例肺化膿症は、起炎菌が *Enterococcus* で ABPC の効果が不十分の菌であり、また髄膜炎の 1 例は 4 日間で中止したため、明らかに本剤が無効であったものと断定はできない。

慢性気管支炎の 1 例は投与量が $1.5g \times 2$ であったため、もう少し増量すれば有効であったかも知れない。細菌学的には当初より菌不明のものが多く、16 例中消失 3 例であった。

不変の 1 例は *Klebsiella pneumoniae* で MIC を測定しておけば原因が明らかになったものと言えよう。またもう 1 例は検出菌が *Candida* であるので不変は当然と言えよう。

われわれの今回の経験では必ずしも適当な症例と言えない例もあり、また投与量についても十分な検討が出来ていない。重症感染症に対しては、より投与量について検討すべきであろう。

1 例に血小板の減少が認められた他には、副作用がみられなかったことから本剤は中等症以上の症例に十分に使用し得る有用性のある薬剤と考えられる。

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-lactamase: initial bacteriological characterization. Antimicrob Agents Chemother 14: 414-419, 1978
- 2) RETSEMA J A, ENGLISH A R, GIRARD A E, ANDERSON M, BRENNAN L, CIMOCHOWSKI C, FAIELLA J, HERBERT C: Sulbactam and ampicillin: synergistic antibacterial activity against hospital isolated of *Enterobacteriaceae*, methicillin-resistant *Staphylococcus*, and anaerobes. 13th ICC proceeding part 23, 1-5, 1983
- 3) PITTS N E, KNIRSCH A K, LEES L, MCBRIDE T J, MEHTA D J: Experience with sulbactam-ampicillin, 14th ICC, beta-lactamase blocking agents: proceeding 25-34, 1985
- 4) 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

KENTARO WATANABE and MASARU KOYAMA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

2-3-8 Nakameguro, Meguro-ku, Tokyo 153, Japan

We evaluated the clinical efficacy of sulbactam·ampicillin, which has been developed by Pfizer, in 16 patients with various infections, namely acute pneumonia 4, acute bronchitis 2, chronic bronchitis 1, lung abscess 1, acute cholecystitis 3, acute pyelonephritis 4, and meningitis 1.

The clinical efficacy was excellent in 2 patients, good in 10, fair in 2 and poor in 2, with an efficacy rate of 75%.

Bacteriologically, pathogenic organisms were unidentifiable in the majority of patients. Pathogenic organisms were eradicated in 3 cases, remained unchanged in 1 and were not identified in 12.

No side effects of clinical significance were observed. But decrease in platelets was found in 1 case in laboratory tests.

From the results obtained, this drug appears to be useful for the treatment of moderate or severe infections.