

Sulbactam・Ampicillinに関する臨床的検討

小林芳夫*・藤森一平**

川崎市立川崎病院内科

現 *慶応義塾大学医学部中央臨床検査部

**大口東総合病院内科

呼吸器感染症が疑われた4例の患者に Sulbactam・Ampicillin を投与した。4例中1例は肺癌である事が判明し臨床効果の検討からは除外した。残る3例のうち肺化膿症および肺炎の56歳男性例、77歳女性例は起病菌は不明であったが、有効と判定した。62歳男性の慢性気管支炎の急性増悪は *Haemophilus influenzae* が起病菌として推定されたが、SBT・ABPCの投与により有効であった。細菌学的には *Klebsiella ozaenae* に菌交代した。

肺癌患者を含めた4例で、本剤の投与にともなうと考えられる臨床的副作用は認められなかった。肺化膿症の症例で本剤によると思われる血清酵素の上昇が認められたが、軽度かつ一過性であった。

Key words: Penicillinase阻害剤, Sulbactam・Ampicillin

Sulbactam (SBT) はファイザー社で開発された β -lactamase 阻害剤で、主として Penicillinase を阻害する薬剤である¹⁾。本剤は Ampicillin (ABPC) との併用により Penicillinase 産生 ABPC 耐性菌に有効である事が *in vitro* の実験結果により報告されている²⁾。

今回この SBT と ABPC の合剤を台糖ファイザー社より提供を受け臨床的に使用する機会を得たので、その成績を報告する。

I. 対象と方法

昭和60年4月から昭和61年3月までに川崎市立川崎病院に呼吸器感染症を疑われて入院した患者4名に SBT・ABPC を投与した。

投与方法は1 vial中に SBT 0.5g, ABPC 1.0g を含んだ合剤 SBT・ABPC 1.5g を輸液200mlに溶解し、1時間かけて朝、夕点滴静注投与した。

臨床効果の判定は、著効、有効、やや有効、無効の4段階で行なった。その判定根拠は各症例ごとに呈示した。

SBT・ABPCの投与にともなう臨床検査値の変動の有無を可能な限り調査した。その検査項目は末梢血液血清 BUN 値、血清 Creatinine 値、血清 GOT 値、血清 GPT 値、血清 Al-p 値および血清 LDH 値である。

また SBT・ABPC 投与中には臨床症状、臨床効果の観察とともに、本剤投与によると考えられる発熱、発疹、悪心、嘔吐、といった副作用の有無についても検討を加えた。

II. 成績

呼吸器感染症を疑い SBT・ABPC が投与された症例

は4症例であった (Table 1)。このうち症例4は SBT・ABPC 投与中に喀痰細胞診より Class V adenocarcinoma と診断され外科に転科し、臨床効果の判定よりは除外した。

残る3症例に関し、臨床経過およびその臨床効果の判定根拠を以下に示した。

1. 症例1 56歳 男性

昭和61年3月1日ころより胸痛および咳嗽をみとめ、咳嗽時呼吸困難をも認め、発熱をともなうため3月4日本院受診、即日入院となった。入院時39.4℃に及ぶ発熱を認め、胸部X線写真にて右下肺および左中下肺野に浸潤陰影を認めた。左中肺野にはニボウを伴ない、右下肺野に比較して濃厚な陰影であった。肺膿瘍と診断し SBT・ABPC 1回1.5g 1日2回の投与を3月4日より開始した。3月5日より解熱傾向を認め、3月9日には完全解熱を得た。咳嗽、喀痰、胸痛、呼吸困難等の呼吸器症状も3月9日には消失した。4月6日の胸部X線写真において左中肺野に僅かに線状陰影を残すのみとなり、4月7日にて薬剤の投与を中止した。臨床効果は有効と判定した。投与前の喀痰培養では常在菌叢のみであり、細菌学的効果は不明であった。臨床的副作用は認めなかったが、投与中 GOT 値が32, GPT 値が29と極く軽度上昇した (Table 2)。投与後正常値に復した事より本剤投与にともなう変動と考えられた。

2. 症例2 77歳 女性

昭和61年3月6日発熱およびフラつき感を主訴として来院、3月8日再受診した。3月6日の胸部X線写真

にて左上肺野に浸潤陰影を認め肺炎と診断、即日入院後 SBT・ABPC 1.5g 1日2回の投与を開始した。入院時 37.6°Cの発熱を認めた。胸痛を認めたが咳嗽および喀痰は明らかでなかった。3月9日には37°Cと解熱傾向を認め、3月10日より胸痛も消失した。3月11日には平熱となり、3月12日37.1°Cの微熱を認めたが3月13日より完全解熱、3月14日の胸部X線写真では陰影が消失し、3月15日に本剤の投与を中止した。3月8日白血球数 23,200/ μ m³であったが、3月10日7,200/ μ m³と正常化、CRP値も3月10日6+が3月18日+と良好化した。臨床効果は有効と判定した。細菌学的効果は不明であった。本剤投与によると考えられる副作用は認めず、また本剤の投与前後で検査した臨床検査値の変動は認めなかった

(Table 2)。

3. 症例3 62歳 男性

昭和60年4月より慢性気管支炎にて経過観察中であったが、8月に入り咳嗽、喀痰増加し、8月13日より外来にて Amoxicillin 1回500mg 1日3回1週間投与されたが、咳嗽、喀痰量が増加し、歩行時の呼吸困難、夜間の咳嗽回数の増加のため不眠状態となり8月27日入院となった。

全経過平熱であったが、8月29日より SBT・ABPC 1回1.5g 1日2回投与を開始した。

喀痰量は少量で変化がみられなかったが、咳嗽回数は減少し、夜間の不眠状態は9月2日より消失した。8月27日のCRP+は9月2日には陰性化した。9月11日に

Table 1. Cases treated with sulbactam・ampicillin

Case no.	Age	Sex	Disease	sulbactam・ampicillin \times (g) \times (/day) \times (days)	Isolated organism	before after	Clinical effect
1	56	male	lung abscess	1.5 \times 2 \times 35	NF NT		good
2	77	female	pneumonia	1.5 \times 2 \times 8	NT NT		good
3	62	male	chronic bronchitis	1.5 \times 2 \times 14	<i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>K. ozaenae</i>		good
4	69	male	lung cancer	1.5 \times 2 \times 10	NF NT		not evaluated

NF normal flora
NT not tested

Table 2. Laboratory findings

Case no.	WBC (/ μ m ³)	RBC ($\times 10^4$ / μ m ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plts ($\times 10^4$ / μ m ³)	CRP	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-P (IU)	LDH (IU)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	19500	320	10.2	31.7	58.1	6+	18	21	110	277	12.9	1.1
	6100	383	11.8	36.2	24.5	—	28	26	64	199	14.6	1.1
2	23200	401	12.9	38.0	25.6	(6+)*	19	7	134	302	10.9	0.8
	5300	401	12.7	37.7	56.0	+	18	5	116	271	13.7	0.9
3	6800	369	12.1	36.9	40.3	+	18	12	110	272	11.5	0.8
	4600	356	11.3	34.4	22.0	—	25	8	60	352	11.5	0.8
4	6400	401	13.1	39.4	26.4	+	21	6	82	413	18.7	1.3
	6600	392	12.6	38.2	25.2	NT	17	12	81	347	20.4	1.4

normal range S-GOT 8-30 IU S-Al-P 51-152 IU BUN 9.2-23.5 mg/dl

S-GPT 3-25 IU S-LDH 195-370 IU Creatinine 0.7-1.3 mg/dl

upper : before administration

lower : after administration

(*) : during administration

て薬剤の投与を中止したが、臨床的には有効と判定した。

投与前の喀痰培養では *Pseudomonas aeruginosa* が $\#$ 、*Haemophilus influenzae* が $\#$ 検出された。投与中 *H. influenzae* は消失したが、*P. aeruginosa* は検出され、投与後検出菌は、*P. aeruginosa* $\#$ および *Klebsiella ozaenae* $\#$ であった。細菌学的には菌交代と考えた。本症の起原菌は *H. influenzae* と考えられたが、本菌の ABPC に対する一濃度ディスク (昭和ディスク[®]) には感受性成績は $\#$ かつ、台糖ファイザー社より提供を受けた Beta Lactamase Detection Disk による β -lactamase の産生は陰性であった。

本剤によると考えられる臨床的な副作用および臨床検査値異常は認めなかった (Table 2)。

III 考 察

新しく開発された β -lactamase 阻害剤である SBT と ABPC との合剤である SBT・ABPC を呼吸器感染症 3 例に使用して全例有効という満足すべき結果を得た。このうち肺膿瘍に於ては 35 日間という長期投与を要したが、これは通常の肺炎に比しニホウを形成した膿瘍である点よりやむを得ないものと考えられた。

しかし他の 2 例での投与期間は 8 日から 14 日間であり、肺炎および慢性気管支炎の投与期間としては現在一般的である投与期間であり²⁾、2 例とも有効性が認められた事は本剤の有用性を物語るものである。

但し肺炎および肺膿瘍の 2 例では起原菌を特定出来ず、また慢性気管支炎例では *H. influenzae* が起原菌と推定されはしたが、本菌は SBT・ABPC 投与の対象とな

るべき β -lactam 耐性菌ではなく、ABPC 感性菌であった。したがって本症例は ABPC 単独でも有効であった可能性が残された。従って本剤の特徴を生かした使用法が検討可能な感染症での症例を対象としてさらに評価する必要があると考えられる。

然し、臨床効果の判定より除外した 1 例を含めて明らかな副作用もなく、1 例に軽度の血清 GOT、GPT 値の一過性の異常を認めたに過ぎなかった事は、安全性の面からも、今後耐性菌感染症に使用して、その有効性を検討する価値のある薬剤と考えたい。

I. 文 献

- 1) ENGLISH AR, RETSEMA JA, GIRARD AZ, 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
- 2) RETSEMA JA, ENGLISH AR, GIRARD AZ: 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) 三木文雄他: 呼吸器感染症に対する BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) と Piperacillin の薬効比較試験成績。感染症誌 61: 914~943, 1987

CLINICAL STUDIES ON SULBACTAM·AMPICILLIN

YOSHIO KOBAYASHI* and IPPEI FUJIMORI**

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital
12-1 Shinkawadori, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210, Japan(* Present address: Central Laboratories, Keio University Hospital,
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan)(** Present address: Department of Internal Medicine, Oguchi Higashi Hospital,
2-14-1 Irie, Kanagawa-ku, Yokohama, Kanagawa 221, Japan)

Three patients admitted to Kawasaki Municipal Hospital with one case each of pulmonary abscess, pneumonia and chronic bronchitis, were successfully treated with sulbactam·ampicillin, 1.5g b.i.d..

No causative organisms were detected in 2 patients, 1 with pulmonary abscess, and 1 pneumonia. *Haemophilus influenzae* was isolated from the patient with chronic bronchitis and determined to be a causative organism.

Serum GOT and GPT levels were slightly and transiently elevated in the patient with pneumonia. No significant side effects, however, were detected.