

臨床分離株の β -lactamase 産生と Sulbactam・Ampicillin の 呼吸器感染症に対する臨床効果の検討

早瀬 満・大谷信夫

金沢医科大学 呼吸器内科*

山崎美智子・包原久志・池端 隆

同 中央臨床検査部

当院中検細菌室に提出された各種検体から分離した臨床分離株、グラム陽性球菌320株、腸内細菌群160株、グルコース非発酵グラム陰性桿菌122株、*Haemophilus* 属と *Branhamella* 属など67株について、 β -lactamase 産生頻度と各種抗生物質に対する薬剤感受性を検討したところ、*S.aureus* のペニシリナーゼ産生率は58.1%で、アンピシリン耐性率は100%であったが、ペニシリナーゼ非産生株のアンピシリン耐性率は18.4%であった。また *Branhamella* sp., *Moraxella* sp. ではペニシリナーゼ産生率はそれぞれ45.5%、16.7%でこれら3菌種に対して SBT・ABPC の細菌学的効果が期待しう。

臨床効果の検討として、当院呼吸器内科に入院した19例20エピソードの呼吸器感染症に Sulbactam・Ampicillin (SBT・ABPC) を投与したところ、マイコプラズマ肺炎を除いた19エピソードで著効2、有効11、やや有効5、無効1の結果が得られ、有効率は68.4%であった。やや有効以下の6例は全例基礎疾患を有し、1例を除いて5例は70歳以上の高齢者であった。起炎菌は19エピソードのうち16エピソードで判明した。*Haemophilus influenzae* が *Pseudomonas aeruginosa* に菌交代した1エピソードと *Haemophilus influenzae* が残存した1エピソードの計2エピソードを除いた14エピソードで本剤によって除菌しえ、除菌率は87.5%であった。更に本剤投与による重篤な副作用や臨床検査成績の異常は見られず、SBT・ABPC は呼吸器感染症の治療に有用な薬剤といえよう。

Key words: SBT・ABPC, 呼吸器感染症, *B.catarrhalis*, 臨床分離株, β -lactamase

感染症の診断、治療には起炎菌の決定が重要である事は論をまたないところである。臨床分離株の薬剤感受性については多くの報告があり^{1),2),3),4),5)}特に β -lactam 系抗生剤の使用頻度の多い本邦では^{6),7),8)} β -lactamase 産生による耐性菌の増加が指摘され^{9),10)}大きな問題となっている。一方、化学療法剤に関してはこの β -lactamase に対して拮抗的に作用する β -lactamase 阻害剤であるクラバン酸やスルバクタム (SBT) が注目されている^{11),12)}。今回、私達は sulbactam と ampicillin の注射用合剤である Sulbactam・Ampicillin (SBT・ABPC) を呼吸器感染症に投与する機会を得たので、その臨床効果について報告する。併せて当院中央臨床検査部細菌室に提出された臨床検体より分離された臨床分離株の β -lactamase 産生の頻度と薬剤感受性の結果を報告する。

I. 対象および方法

1 臨床分離株の β -lactamase 産生の頻度と薬剤感受性：昭和62年4月の1カ月間に金沢医科大学病院中央臨床検査部細菌室に提出された全ての検体より分離された菌株のうち、起炎菌の可能性の高い菌株の薬剤感受性と β -lactamase 産生について検討した。薬剤感受性

試験に用いた薬剤は ABPC, PIPC, SBPC, CEX, CEZ, CMZ, CPZ, CAZ, CFS, EM, MINO, CP, GM, AMK, FOM, NFLX の16剤で K-B 法 (BBL) で行なった。

β -lactamase 産生の有無は β -チェック (台糖ファイザー) を用いて行なった。

2 SBT・ABPC の検討

(1) 臨床効果の検討 (Table 1-1, 1-2)：昭和61年5月から昭和62年3月までの11カ月間に金沢医科大学呼吸器内科を受診した呼吸器感染症例19例20エピソードを対象とした。男16例、女3例で年齢は31歳から78歳に分布し、60歳以上が14例と高齢者が多くを占めていた。それぞれのエピソードの臨床診断は肺炎7、気管支肺炎6、肺化膿症1、マイコプラズマ肺炎1、COPD acute exacerbation 3、気管支拡張症の2次感染2で、特に前投薬の有無はできるかぎり調査した。基礎疾患あるいは合併症はマイコプラズマ肺炎の1例を除き全例に見られた。その詳細は Table 1 に示すが12例は気道・肺になんらかの病変を有していた。

(2) 臨床効果の判定基準、起炎菌が判明しているエビ

* 〒920-02 石川県河北郡内灘町大学1-1

ソードは細菌学的効果も加味し、本剤投与前後の臨床症状（自覚症状として咳、痰の量及び性状、発熱、呼吸困難など、他覚所見としてラ音、チアノーゼなど）と胸部X線写真所見および臨床検査成績（赤沈、白血球数とそ

の百分比、CRP、動脈血ガス分析）の変化を総合して臨床効果を以下のように判定した。本剤投与後3日以内に改善をみた時は著効 (excellent)、1週間以内に改善した時は有効 (good)、1週間以上の投与でも改善した時は

Table 1-1. Cases treated with SBT・ABPC

Case no.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Underlying disease (complication)	Dosage (vials)*
1	71	M	bronchopneumonia	Silicosis, DM, gastric ulcer, UTI	1 v. × 2 × 7 days = 14 v.
2	78	M	bronchopneumonia	COPD, IHD, UTI	1 v. × 2 × 12 days = 24 v.
3	31	F	mycoplasma pneumonia	-	1 v. × 2 × 4 days = 8 v.
4	31	M	pneumonia	bronchial asthma	1 v. × 2 × 9 days = 18 v.
5	77	M	pneumonia	multiple myeloma	1 v. × 2 × 32 days = 64 v.
6	65	M	pneumonia	DM, liver dysfunction	2 v. × 2 × 10 days = 40 v.
7	65	M	COPD acute exacerbation	COPD, liver dysfunction	1 v. × 2 × 10.5 days = 21 v.
8	75	F	pneumonia	esophageal hiatus hernia, anemia	1.5 v. × 2 × 3.5 days = 10.5 v.
9	71	M	bronchopneumonia	silicosis, DM, gastric ulcer	2 v. × 2 × 4.5 days = 18 v.
10	75	M	bronchopneumonia	chronic bronchitis, fracture of rib	1 v. × 2 × 20 days = 40 v.

* Each vial contains 1g of ABPC and 0.5g of SBT

Table 1-2. Cases treated with SBT・ABPC

Case no.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Underlying disease (complication)	Dosage (vials)*
11	71	M	pneumonia	pulm. asbestosis, pulm. hypertension	1 v. × 2 × 6.5 days = 13 v.
12	41	M	lung abscess	liver dysfunction	1 v. × 2 × 11.5 days = 23 v.
13	56	M	COPD acute exacerbation	COPD	1 v. × 2 × 7 days = 14 v.
14	62	M	pneumonia	hypertension, anemia, acute panperitonitis	1 v. × 2 × 12 days = 24 v.
15	72	F	bronchopneumonia	interstitial pneumonitis, atypical mycobacteriosis	1 v. × 2 × 7 days = 14 v.
16	75	M	bronchopneumonia	silicosis, epilepsy, DM, pneumothorax, GI bleeding	1 v. × 4 × 20 days = 80 v.
17	67	M	COPD acute exacerbation	COPD, hypertension, gastric ulcer	1 v. × 2 × 10.5 days = 21 v.
18	75	M	bronchiectasis (secondary infection)	bronchiectasis, DM	1 v. × 2 × 12.5 days = 25 v.
19	42	M	pneumonia	bronchiectasis, liver dysfunction	1 v. × 2 × 3 days + 2 v. × 2 × 9 days = 42 v.
20	68	M	bronchiectasis (secondary infection)	old tbc, bronchiectasis, cardiac failure	1 v. × 2 × 8 days = 16 v.

* Each vial contains 1g of ABPC and 0.5g of SBT

やや有効 (fair), 悪化した時は無効 (poor) とした。明らかに本剤の適応のない例は臨床効果判定より除外した。

(3) 投与方法, 投与量, 投与期間 (Table 1-1, 1-2): 投与法は全例点滴静注で, 本剤 1 vial (ABPC 1 g + SBT 0.5 g) を生理食塩液 100 ml に溶解し, 30~60 分で注入した。投与量は 15 例は 1 日量 3 g (2V) 分 2 で投与した。3 例は 1 日量 6 g (4V) で, 2 例は分 2, 1 例は分 4 で投与し, 1 例は 3 日間 3 g (2V) 分 2 で, その後 6 g (4V) 分 2 投与に増量した。残りの 1 例は 4.5 g (3V) を分 2 で投与した。投与期間は 4 日間から 32 日間にわたっており, 投与総量は 12 g (8V) から最高 120 g (80V) に分布していた。

(4) 細菌学的効果: 本剤投与前に喀痰あるいは有熱時には血液を採取した。喀痰は通常の方法でなるべく膿性部を培養した。正常細菌叢と思われる菌種を除いて起炎菌を決定した。血液よりの分離菌種は明らかに汚染菌と判断される菌種以外は起炎菌とした。細菌学的効果は本剤投与前後の起炎菌の消長をみて, 完全に起炎菌が培養陰性になった時は消失 (eradicated), 菌量が減少した時は減少 (decreased), 他の菌に交代をした時は菌交代 (exchanged), 起炎菌が投与前の結果とほぼ同菌量で培養された時は不変 (persistent) と判定した。

(5) 有用性の検討: 有用性は臨床効果と細菌学的効果及び副作用, 臨床検査成績の異常の有無を併せ考え, 有用性あり, 有用性なし, 有用性不明の 3 段階で判定した。

(6) 副作用の有無: 副作用については特にアレルギー反応の有無には留意した。更に本剤の抗菌活性が強いいため腸管内の正常細菌叢の乱れが指摘されており¹³⁾, 下痢, 腹痛などの消化器症状の有無にも留意した。

(7) 臨床検査成績の異常の有無: 本剤投与前後の臨床検査成績を比較した。検査項目としては末梢血中の赤血球数 (RBC), ヘモグロビン (Hb), ヘマトクリット (Ht), 白血球数 (WBC) とその百分比 (特に好酸球増加の有無), 血小板数 (Plts), 肝機能として s-GOT, s-GPT, ALP, γ -GTP, 総ビリルビン (T-Bil), LDH を, 腎機能として BUN, クレアチニン (Cr) と検尿を, さらに電解質として血清中の Na, Cl, K もみた。RBC, Hb, Ht, WBC とその百分比は Hemalog-10 (テクニコン) で, 肝機能と腎機能は SMAC (テクニコン) で測定した。

II. 結 果

(1) 臨床効果 (Table 2-1, 2-2, 3, 4): 本剤投与 19 例 20 エピソードのうちマイコプラズマ肺炎の 1 例 1 エピソードを除いた 18 例 19 エピソードについて臨床効果を判定したところ, 著効 (excellent) 2 エピソード, 有効 (good) 11 エピソード, やや有効 (fair) 5 エピソード, 無効 (poor) 1 エピソードで有効以上をまとめた有効率は 13/19 (68.4%) であった。やや有効以下の 6 例 6 エピソードのうち 1 例は 41 歳であったが, 他の 5 例は全て 70 歳以上の高齢者であり, 更に基礎疾患あるいは合併症が全例にみられた。前投薬は 4 例 5 エピソードで判明し, ABPC, PIPC, CLDM がそれぞれ 1 エピソードで, OFLX が 2 エピソードであった。

ABPC 投与で改善せず本剤投与に変更して有効であった 1 例 (エピソード No. 1) を示す (Fig. 1)。

症例は 71 歳の男性で瓦製造業に若い頃から従事し, 数年前より塵肺症の診断を受けていた。昭和 60 年 (70 歳) 9 月に気胸を併発し当科に入院した。その後, 当科外来で経過観察中であったが, 昭和 61 年 4 月 30 日夕より咳痰, 全身倦怠感, 労作時呼吸困難を認め, 5 月 1 日朝よ

Table 2-1. Summary of cases treated with SBT-ABPC

Case no.	Current therapy	Causative organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects	Usefulness
1	ABPC	<i>H. influenzae</i>	eradicated	good	-	+
2	OFLX	<i>S. pneumoniae</i> <i>B. catarrhalis</i>	eradicated	good	-	+
3	-	<i>M. pneumoniae</i>	unjudged	unjudged	-	-
4	-	<i>S. pneumoniae</i>	eradicated	good	-	+
5	unknown	<i>H. influenzae</i>	bacterial exchanged	fair	-	unknown
6	CLDM	unknown	unjudged	good	-	+
7	-	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	eradicated	good	-	+
8	-	unknown	unjudged	poor	-	-
9	OFLX	<i>S. pneumoniae</i>	eradicated	good	-	+
10	-	<i>S. pneumoniae</i>	eradicated	fair	-	+

Table 2-2. Summary of cases treated with SBT・ABPC

Case no.	Current therapy	Causative organism	Bacteriological effects	Clinical effects	Side effects	Usefulness
11	—	<i>H. influenzae</i>	persistent	fair	—	—
12	unknown	<i>S. aureus</i>	eradicated	fair	—	unknown
13	—	<i>S. pneumoniae</i> <i>B. catarrhalis</i>	eradicated	excellent	—	+
14	—	<i>S. pneumoniae</i>	eradicated	good	—	+
15	—	<i>H. influenzae</i>	eradicated	good	—	+
16	PIPC	unknown	unjudged	fair	—	unknown
17	—	<i>B. catarrhalis</i> <i>S. aureus</i>	eradicated	excellent	—	+
18	—	<i>H. influenzae</i>	eradicated	good	—	+
19	unknown	<i>H. influenzae</i>	eradicated	good	—	unknown
20	—	<i>B. catarrhalis</i>	eradicated	good	—	+

Table 3. Clinical summary

Total : 19 cases, 20 episodes

	Excellent	Good	Fair	Poor	
No. of episodes	2	11	5	1	Mycoplasma pneumoniae 1

Clinical efficacy rate 13/19=68.4%

Table 4. Fair and poor case (6 cases)

Case no.	Age	Underlying disease (complication)
5	77	multiple myeloma
8	75	esophageal hiatus hernia, anemia
10	75	chronic bronchitis, rib fracture
11	71	pulm. asbestosis, pulm. hypertension
12	41	liver dysfunction
16	75	silicosis, epilepsy, DM pneumothorax, GI bleeding

り発熱も見たため、同日当科外来受診し入院した。入院時痰より *Haemophilus influenzae* (β -lactamase negative), *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis* (β -lactamase positive) の3菌種を分離した。*B. catarrhalis* は β -lactamase positive であったが ABPC の感受性が良好であったので、5月1日入院日より ABPC 4 g/day 投与を開始した。しかし、微熱が続き5月6日の痰より *H. influenzae* を再分離し β -lactamase 産生は陰性であったが、同時に分離された *Klebsiella oxytoca* が β -lactamase 産生陽性であったため、5月8日より本剤の投与を開始した。本剤投与開始後、徐々に痰の量、呼吸困難、ラ音は改善傾向を示し、

臨検値も並行して改善し、投与7日目で呼吸器症状はほとんどなくなったが、発熱、頻尿をみ、再度 CRP の陽性化、WBC の増加も見られ *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis* による呼吸器感染症は本剤投与で改善したが、尿路感染症を続発したと判断し NFLX を投与したところ症状、臨検値の異常は軽快した。本例は ABPC 投与で *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis* は消失したが、菌交代で出現した *Klebsiella* が β -lactamase を産生し *H. influenzae* の消失を妨げたいわゆる Indirect pathogenecity を見たエピソードで、本剤の適応がある典型的なエピソードといえよう。

(2) 細菌学的効果 (Table 2-1, 2-2) : 対象症例19例20エピソードの内 *Mycoplasma pneumoniae* の関与1例以外18例19エピソードで、起炎菌の判明したのは16エピソードで *S. pneumoniae* 4, *S. pneumoniae*+*B. catarrhalis* 2, *S. pneumoniae*+*H. influenzae* 1, *Staphylococcus aureus* 1, *S. aureus*+*B. catarrhalis* 1, *H. influenzae* 6, *B. catarrhalis* 1 でエピソード No.5 の *H. influenzae* が *Pseudomonas aeruginosa* に菌交代したエピソードとエピソード No.11 の *H. influenzae* が不変であった例の計2エピソード以外の14エピソードは除菌しえ、除菌率は14/16 (87.5%) であった。

(3) 有用性 (Table 2-1, 2-2) : 総合的に判断して、有用性あり13, 有用性なし3, 不明4で、有用性を判定しえた16エピソードのうち有用性ありは13エピソードで有用率は81.3%であった。

(4) 副作用の有無 (Table 2-1, 2-2) : 臨床的に問題となるような症状、特にアレルギー症状や消化器症状は1例もみられなかった。

(5) 臨床検査成績の異常 (Table 5-1, 5-2) : 臨床検査成績の異常は主として肝機能に見られその内訳は

Case 1. 71 y.o. M, bronchopneumonia pneumoconiosis (DM, gastric ulcer, UTI)

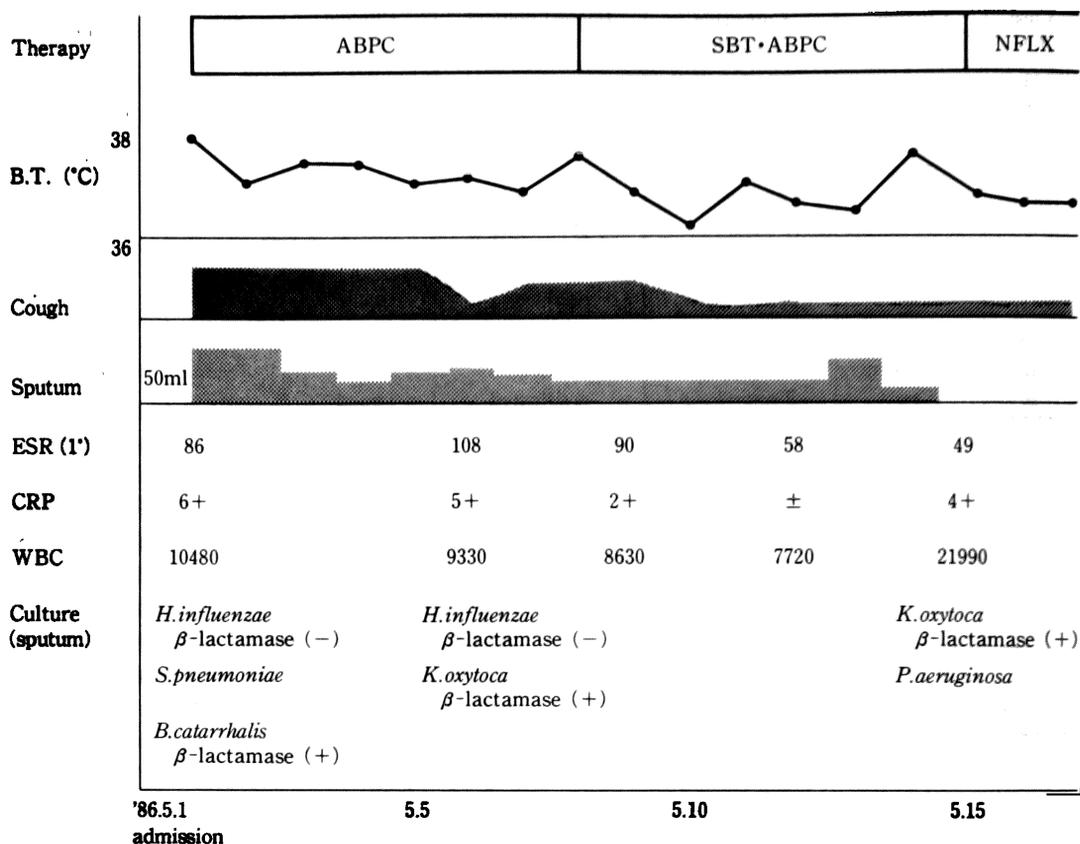


Fig. 1. A case responding well to SBT·ABPC treatment

AL-P 上昇が1, AL-P と Cr 上昇が1, 本剤投与中に s-GOT, s-GPT 軽度上昇2, s-GOT, s-GPT に加えて, AL-P, γ-GTP も軽度上昇が1の計5エピソード(25%)であった。これら臨検値の異常の程度はごく軽度で臨床問題はなく, 治療の必要もなく, 本剤の投与継続に支障はなかった。また投与終了後速やかに正常域に復した。

(6) 臨床分離株の β-lactamase 産生頻度と薬剤感受性率 (Table 6-1, 6-2, 6-3, 6-4): 昭和62年4月1カ月間に当院中検細菌室で分離された臨床分離株をグラム陽性球菌群(GPC), 腸内細菌群(E-GNR), グルコース非発酵グラム陰性桿菌(GNF-GNR), *Haemophilus* sp. と *Neisseria* sp.(HN)の4群に分け, β-lactamase 産生頻度と薬剤耐性率を検討した結果を Table 6-1, 6-2, 6-3, 6-4に示す。なお耐性率は K-B 法の判定基準で I, R と判定した株数の検査対象全株数に対する割合として示した。Table 6-1に GPC 320株の成績を示す。全320

株中ペニシリナーゼ(PCase)産生株は93株(29.1%)で, ABPC, CPZの耐性率が非産生株に比し著しく高かった。菌種別で見ると, *S. aureus*では58.1%がPCase産生陽性でそれら全てABPC耐性であり, PCase産生陰性株のABPC耐性率は15.4%にしかすぎなかった。MRSAはPCase産生の有無にかかわらず, MINO以外の薬剤にほとんどの株が耐性であった。コアグラーゼ陰性 *Staphylococcus*ではPCase産生の有無でABPC耐性率に若干の差がみられた。*Enterococcus* sp. *Streptococcus* sp.にはPCase産生株は1株もみられなかった。ただ, *E. faecalis*以外の *Enterococcus*ではABPC耐性株が高頻度にみられた。

Table 6-2に E-GNR 160株の成績を示す。この菌群ではPCaseのみを産生するのは, *Klebsiella* sp.に4株見られるのみでセファロスポリナーゼ(CEPase)を産生する株が多く, PCaseも同時に産生する株を含めると90

Table 5-1. Laboratory data before and after SBT・ABPC administration

Case no.	RBC ×10 ⁶ /mm ³	Hb g/dl	Hct %	Plts ×10 ⁴ /mm ³	WBC /mm ³	Eos %	GOT U/L	GPT U/L	Al-P U/L	γ-GTP U/L	T-Bi mg/dl	BUN mg/dl	Cr mg/dl	Remarks
1 B	452	13.4	41.3	31.0	8630	3.9	17	33	82	13	0.3	11	0.7	
A	443	13.8	42.2	27.1	<u>21990</u>	0.5	21	28	100	17	0.5	17	0.8	
2 B	475	14.9	44.3	42.0	6330	0.8	15	15	105	19	0.5	12	0.7	
A	459	13.6	42.1	22.0	4870	4.0	13	17	92	19	0.4	15	0.9	
3 B	389	10.1	32.4	12.3	6570	0.3	30	27	70	6	0.3	15	0.9	
A	<u>320</u>	8.4	26.3	14.9	4970	1.6	46	48	79	16	0.3	6	0.7	
4 B	534	15.9	49.2	27.6	<u>19510</u>	3	16	34	47	19	0.8	19	1.1	
A	487	14.2	43.9	26.0	7540	7.6	19	37	45	17	0.4	14	1.1	
5 B	<u>272</u>	<u>7.9</u>	<u>24.1</u>	31.9	6040	0.5	16	24	95	16	0.4	19	1.2	during therapy
A	<u>324</u>	<u>9.0</u>	<u>28.7</u>	18.4	6290	2.6	25	35	98	16	0.3	17	1.0	GOT ↑ GPT ↑
6 B	435	11.9	38.1	38.1	<u>8270</u>	1.2	<u>47</u>	<u>58</u>	100	15	0.3	<u>33</u>	<u>1.4</u>	
A	446	11.7	38.9	70.9	5000	2.8	30	<u>53</u>	80	24	0.4	19	1.0	
7 B	485	14.8	44.6	20.0	<u>8340</u>	1.2	27	27	<u>111</u>	46	0.7	18	<u>1.3</u>	Al-P ↑
A	499	14.2	44.4	22.9	7780	3.0	41	44	<u>116</u>	11	0.5	16	1.0	
8 B	<u>307</u>	<u>9.9</u>	30.5	19.5	4400		27	20				11	1.0	
A	<u>346</u>	<u>10.0</u>	32.5	15.2	5700	3.1	11	12	82	9	0.2	7	0.9	
9 B	439	13.3	39.8	20.4	<u>10630</u>	0.4	15	19	90	15	0.6	15	1.0	
A	417	12.7	38.3	24.2	6990	3.1	13	29	70	18	0.4	12	0.8	
10 B	475	14.4	43.5	25.0	<u>10650</u>	0.8	25	31	99	30	1.1	14	1.0	Al-P ↑
A	459	14.4	43.7	32.6	4440	4.8	32	44	<u>153</u>	49	0.3	20	<u>1.3</u>	Cr ↑

B : before A : after : abnormal value

Table 5-2. Laboratory data before and after SBT・ABPC administration

Case no.	RBC ×10 ⁶ /mm ³	Hb g/dl	Hct %	Plts ×10 ⁴ /mm ³	WBC /mm ³	Eos %	GOT U/L	GPT U/L	Al-p U/L	γ-GTP U/L	T-Bi mg/dl	BUN mg/dl	Cr mg/dl	Remarks
11 B	419	12.2	37.0	16.5	5180	3.2	22	28	102	22		24	<u>1.3</u>	
A	384	11.0	33.9	17.2	4690	5.1	27	42	99	33		19	<u>1.3</u>	
12 B	381	11.3	34.5	45.0	15600	1.7	20	<u>58</u>	79	47	0.2	10	1.0	
A	452	13.3	41.4	37.8	7340	<u>9.0</u>	64	<u>140</u>	64	38	0.3	12	1.0	
13 B	469	14.7	44.3	17.8	<u>8710</u>	1.3	26	22	59	28	0.6	15	1.1	
A	393	11.9	36.8	18.7	4760	6.8	30	35	40	23	0.2	15	1.1	
14 B	<u>301</u>	<u>10.7</u>	<u>31.9</u>	21.3	<u>15300</u>	0.6	34	<u>46</u>	32	12	<u>2.5</u>	20	<u>1.4</u>	during therapy
A	<u>341</u>	12.4	34.9	24.8	<u>15700</u>	1.1	25	<u>48</u>	75	14	1.0	<u>34</u>	<u>1.4</u>	GOT ↑ GPT ↑
15 B	401	<u>10.4</u>	33.1	22.3	<u>8520</u>	1.1	24	16	83	6	0.5	13	0.8	
A	381	<u>10.1</u>	32.0	24.3	4880	2.6	25	20	74	9	0.4	11	0.9	
16 B	<u>362</u>	11.0	33.3	16.3	<u>13960</u>	1.7	28	39	43	12	0.4	17	0.6	
A	<u>285</u>	<u>9.6</u>	<u>30.3</u>	44.9	<u>12220</u>	1.5	40	<u>52</u>	90	56	0.3	7	0.3	
17 B	<u>503</u>	<u>15.7</u>	<u>46.5</u>	20.8	<u>9610</u>	0.6	21	25	82	29	0.6	18	<u>1.3</u>	
A	463	13.9	43.3	21.1	5250	3.5	23	19	67	28	0.3	17	1.2	
18 B	406	12.4	36.6	36.3	<u>10610</u>	0.5	11	16	<u>107</u>	13	0.4	15	1.1	
A	417	12.3	37.5	33.5	7200	1.9	25	31	<u>108</u>	16	0.3	16	1.0	
19 B	420	13.7	40.4	31.0	<u>10800</u>	5.6	25	24	84	15	0.9	22	0.7	during therapy
A	394	12.0	36.9	48.1	7690	13.8	15	21	101	49	0.4	16	0.9	Al-p ↑ GOT ↑ GPT ↑ γ-GTP ↑
20 B	479	15.2	45.9	11.7	<u>9670</u>	1.2	42	<u>87</u>	<u>107</u>	27	<u>1.6</u>	<u>26</u>	1.2	
A	489	15.0	46.4	22.2	4870	4.0	23	34	99	23	0.7	22	1.1	

B : before A : after : abnormal value

株 (58.8%) が CEPase 産生陽性であった。E.coli では CEPase 産生株は 14 株 (34.1%) でそれら全てが ABPC, CPZ, NFLX, PIPC に感受性があり, CEPase と PCase 同時産生株の全てが ABPC 耐性であった。

Table 6-3 に GNF-GNR122 株の成績を示す。P.aeruginosa では β -lactamase 産生の有無にかかわらず ABPC には全株耐性であった。ただ, CPZ, NFLX, PIPC, CAZ, CFS に対する感受性は β -lactamase 産生の有無で大きな差が見られた。P.aeruginosa 以外の GNF-GNR も同様の傾向であった。

Table 6-4 に HN 群 67 株の成績を示す。

H.influenzae は PCase のみを産生する株はなく, PCase, CEPase を同時に産生する株が 49 株中 3 株 (6.1%) にみられ, その 3 株ともに ABPC 耐性であった。B.catarrhalis, Moraxella sp. では PCase のみを産生した株がそれぞれ 5 株, 1 株みられ ABPC 耐性株も見られた。

III 考 察

本邦に於ける抗生物質の使用状況は前述のごとく β -

lactam 系薬剤が他の系列の抗生剤に比し圧倒的に多く, これら薬剤に対する耐性菌の出現は大きな問題である事も前述の通りであり, 本剤のような β -lactamase に拮抗作用を持つ薬剤に期待するところが大きい。

我々は呼吸器感染症に対する SBT・ABPC の臨床的検討をしたが, 68.4% の有効率を得た。呼吸器感染症の起炎菌は S.pneumoniae, H.influenzae, B.catarrhalis の 3 菌種が多いことは周知の事実であり, これら 3 菌種についての in vitro の結果と併せ考えると B.catarrhalis 感染症に本剤の有用性があると思われる。H.influenzae 感染症については, 検討した株数が少なくはっきりしたことは言えず今後の課題である。ただ, 呈示した臨床例で S.pneumoniae, B.catarrhalis が ABPC 投与で除菌されたにもかかわらず, H.influenzae が本剤投与でようやく除菌されたエピソードがあったことから, 本剤の H.influenzae 感染症の適応が示唆されると考えている。

In vitro で見られた E.coli の結果で CEPase のみを産生する菌株が ABPC の感受性が良好であった事実

Table 6-1. β -lactamase production and drug resistance ratio (%)
(Gram-positive coccus group)

Organism	No. of strains	β -Lactamase*	ABPC	CPZ	MINO	GM	NFLX	CEX	CEZ	CMZ	EM
Staphylococcus aureus	13	- 41.9 %	15.4 %	0	0	7.7	7.7	0	0	0	7.7
	18	P 58.1	100	0	0	11.1	0	5.6	0	0	0
Methicillin-resistant Staphylococcus aureus	8	- 14.0	100	75.0	25.0	50.0	87.5	100	87.5	75.0	87.5
	49	P 86.0	100	75.5	4.1	75.5	77.6	91.8	81.6	79.6	85.7
Coagulase negative Staphylococcus spp.	21	- 44.7	38.1	0	0	42.9	9.5	33.3	9.5	19.0	23.8
	26	P 55.3	65.4	3.8	3.8	19.2	7.7	46.2	7.7	19.2	26.9
Enterococcus faecalis	79	- 100	0	20.3	88.6	98.7	64.6	100	87.3	100	36.7
	0	P 0									
other Enterococcus spp.	23	- 100	65.2	69.6	69.6	87.0	69.6	95.7	95.7	95.7	56.5
	0	P 0									
Streptococcus pneumoniae	30	- 100	0	63.3	50.0	43.3	0	0	0	26.7	20.0
	0	P 0									
Streptococcus pyogenes	4	- 100	0	0	25.0	0	0	25.0	25.0	0	25.0
	0	P 0									
Streptococcus agalactiae	22	- 100	13.6	0	40.9	100	90.9	27.3	0	18.2	0
	0	P 0									
other Streptococcus spp.	27	- 100	18.5	3.7	44.4	11.1	63.0	18.5	3.7	11.1	29.6
	0	P 0									
TOTAL	227	- 70.9	18.1	17.2	56.8	67.0	55.9	58.6	48.0	52.0	37.9
	93	P 29.1	90.3	40.9	3.2	47.3	43.0	62.4	45.2	47.3	52.7

* - : β -lactamase-negative
P : penicillinase-positive

Table 6-2. β -lactamase production and drug-resistance ratio (%) (Enterobacteriaceae)

Organism	No. of strains	β -lactamase*	ABPC	CPZ	MINO	GM	NFLX	CEX	CEZ	AMK	PIPC	
<i>Escherichia coli</i>	15	—	36.6%	20.0%	0	46.7	0	0	46.7	6.7	0	20.0
	0	P	0									
	14	C	34.1	0	0	7.1	7.1	0	71.4	0	7.1	0
	12	P&C	29.3	100	0	75.0	0	0	66.7	25.0	0	91.7
<i>Klebsiella spp.</i>	20	—	69.0	90.0	0	85.0	5.0	0	15.0	5.0	0	25.0
	4	P	13.8	100	0	25.0	0	0	50.0	0	25.0	25.0
	1	C	3.4	100	0	100	0	0	100	100	0	100
	4	P&C	13.8	100	25.0	75.0	0	25.0	50.0	75.0	25.0	75.0
<i>Serratia marcescens</i>	4	—	13.8	75.0	25.0	100	25.0	25.0	100	100	25.0	25.0
	0	P	0									
	7	C	24.1	100	14.3	100	0	14.3	100	100	0	42.9
	18	P&C	62.1	100	72.2	94.4	61.1	100	100	100	33.3	100
<i>Enterobacter spp.</i>	3	—	12.0	55.7	0	100	0	0	66.7	66.7	0	33.3
	0	P	0									
	10	C	40.0	90.0	10.0	90.0	0	0	100	100	0	90.0
	12	P&C	48.0	100	91.7	100	25.0	8.3	100	100	0	100
ind.(-) <i>Proteus</i>	12	—	100	8.3	0	100	0	0	100	0	0	8.3
	0	P	0									
	0	C	0									
	0	P&C	0									
ind.(+) ~ <i>Proteus</i>	8	—	38.1	100	12.5	100	12.5	0	100	100	0	25.0
	0	P	0									
	5	C	23.8	100	20.0	100	20.0	0	100	100	0	20.0
	8	P&C	38.1	100	25.0	62.5	37.5	0	100	100	0	100
<i>Citrobacter freundii</i>	0	—	0									
	0	P	0									
	3	C	100	100	0	66.7	0	33.3	100	100	0	0
	0	P&C	0									
TOTAL	62	—	38.8	56.5	3.2	82.3	4.8	1.6	58.1	25.8	1.6	21.0
	4	P	2.5	100	0	75.0	0	0	50.0	0	25.0	25.0
	40	C	25.0	62.5	7.5	62.5	5.0	5.0	90.0	65.0	2.5	20.0
	54	P&C	33.8	100	50.0	85.2	31.5	37.0	88.9	81.5	13.0	96.3

* — : β -lactamase-negative

P : penicillinase-positive

C : cephalosporinase-positive

P&C : penicillinase and cephalosporinase-positive

は、尿路感染症、特に単純性例に本剤の適応があることが示唆されよう。

現在、多くの分野で重大な問題となっている MRSA については、臨床的検討はできなかったが、*in vitro* の結果からは本剤は適応がないと考えられた。

しかしながら、本剤による重大な副作用や臨床検査値の異常は見られず、ABPC 耐性化が *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, 特に *B. catarrhalis* で指摘されており¹⁴⁾、本剤に期待するところが大きく考えている。

文 献

- 1) 那須勝, 宮子博, 柿川恵子, 菅原弘一, 伊東盛夫, 上田寛一: 大分医科大学病院における臨床分離菌の変遷。化学療法の領域 2 (6): 107~114, 1986
- 2) 山内壮一郎, 牟田素子, 山口茂明, 辻川澄, 力富直人, 渡辺貴和雄, 隆杉正和: 沓岐公立病院における臨床分離菌の変遷。化学療法の領域 2 (7): 89~95, 1986
- 3) 鷺津良道, 久世拓巳, 西野圭子, 水谷昭夫: 京都府立医科大学病院における臨床分離菌の変遷。化学

Table 6-3. β -lactamase production and drug-resistance ratio(%)
(glucose non-fermentative Gram-negative rods)

Organism	No. of strains	β -lactamase*	ABPC	CPZ	MINO	CP	GM	NFLX	AMK	FOM	PIPC	CAZ	CFS	SBPC	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	36	—	45.0%	100	19.6	94.4	100	63.9	22.2	38.9	94.4	30.6	27.8	33.3	91.7
	26	C	32.5	100	11.5	100	100	61.5	11.5	30.8	88.5	23.1	11.5	19.2	96.2
	18	P&C	22.5	100	88.9	88.9	100	72.2	44.4	22.2	83.3	100	61.1	94.4	100
Others	19	—	45.3	73.7	21.1	26.3	89.5	68.2	68.4	63.2	94.7	42.1	42.1	89.5	57.9
	14	C	33.3	78.6	21.4	7.1	78.6	50.0	28.6	50.0	100	28.6	14.3	100	57.1
	9	P&C	21.4	100	66.6	29.6	100	77.7	100	88.9	100	87.7	88.9	100	88.9
TOTAL	55	—	45.1	89.1	20.0	72.7	96.4	65.5	38.2	47.3	94.5	34.5	32.7	52.7	80.0
	40	C	32.8	90.0	15.0	67.5	92.5	57.5	17.5	37.5	92.5	25.0	12.5	47.5	82.5
	27	P&C	22.1	100	81.5	74.1	100	74.1	63.0	44.4	88.9	92.6	70.4	96.3	96.3

* — : β -lactamase-negative
 C : cephalosporinase-positive
 P&C : penicillinase and cephalosporinase-positive

Table 6-4. β -lactamase production and drug-resistance ratio (%)
(*Haemophilus* spp. and *Neisseriaceae*)

Organism	No. of strains	β -lactamase*	ABPC	CPZ	MINO	GM	NFLX	CEX	CEZ	CMZ	EM	PIPC	
<i>Haemophilus influenzae</i>	46	—	93.9%	0	0	67.4	0	0	43.5	63.0	10.9	26.1	0
	0	P	0										
	3	P&C	6.1	100	0	100	0	0	66.6	66.6	0	33.3	0
<i>Branhamella catarrhalis</i>	4	—	36.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	P	45.5	20.0	0	0	0	0	80.0	40.0	0	0	0
	2	P&C	18.2	100	0	0	0	0	0	50.0	0	0	0
<i>Moraxella</i> spp.	5	—	83.3	60.0	0	20.0	20.0	0	20.0	0	0	20.0	0
	1	P	16.7	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	P&C	0										
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1	—	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	P	0										
	0	P&C	0										
TOTAL	56	—	83.5	5.4	0	57.1	1.8	0	58.9	51.8	8.9	23.2	0
	6	P	9.0	83.3	0	0	0	0	66.6	33.3	0	0	0
	5	P&G	7.5	100	0	60.0	0	0	40.0	60.0	0	20.0	0

* — : β -lactamase-negative
 P : penicillinase-positive
 P&C : penicillinase and cephalosporinase-positive

療法の領域 2 (9) : 77~82, 1986

- 4) 山根誠久, 戸坂雅一, 吉田千晶 : 熊本大学医学部付属病院における臨床分離菌の変遷。化学療法の領域 2 (11) : 88~94, 1986
- 5) 早瀬満, 山崎美智子, 池端隆 : 金沢医科大学病院における臨床分離菌の変遷。化学療法の領域 3 (1) : 85~91, 1987
- 6) 野口平司 : 千葉県救急医療センターにおける抗生物質の使用状況。化学療法の領域 2 (4) : 114~119, 1986

- 7) 吉村正一郎, 大野裕子, 竹田亜子, 入山純司, 石郷潮美, 浅野裕子 : 大垣市民病院における抗生物質の使用状況と起炎菌の変遷。化学療法の領域 2 (12) : 80~91, 1986
- 8) 大竹康友, 米倉徹, 割石浩一 : 国立東京第 2 病院における抗生物質, 抗菌剤の使用状況。化学療法の領域 2 (12) : 92~98, 1986
- 9) 宇塚良夫, 永武毅 : 特集 呼吸器感染症 菌圃因子をめぐる最近の動向 *Branhamella catarrhalis*。臨床と細菌 11 (4) : 16~20, 1984

- 10) 中村明夫：特集 呼吸器感染症 菌側因子をめぐ
る最近の動向 *Haemophilus influenzae*. 臨床と
細菌11 (4) : 23~27, 1984
- 11) 早瀬満, 大谷信夫：呼吸器感染症における BRL-
28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床効果
の検討. *Chemotherapy* 34(S-4) : 580~583, 1986
- 12) 中沢久, 高杉益充： β -lactamase とその阻害剤.
化学療法の領域 2 (5) : 122~128, 1986
- 13) 大山馨, 清水隆作：Sulbactam/Cefoperazone の
臨床的検討. *Chemotherapy* 32(S-4) : 281~287,
1984
- 14) 早瀬満, 大谷信夫：特集 新しい感染症と注目さ
れる感染症をめぐってブランハメラ。化学療法の
領域 1 (7) : 36~41, 1985

β -LACTAMASE PRODUCTION RATIO OF CLINICAL ISOLATES AND CLINICAL EFFECT OF SULBACTAM·AMPICILLIN (SBT·ABPC) IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS.

MITSURU HAYASE and NOBUO OHYA

Division of Respiratory Disease, Department of Internal Medicine, Kanazawa Medical University,
1-1 Daigaku, Uchinada-machi, Kahoku-gun, Ishikawa 920-02, Japan

MICHIKO YAMAZAKI, TAKASHI IKEHATA and HISASHI KANEHARA
Central Clinical Laboratory, Kanazawa Medical University Hospital

We evaluated clinical isolates (Gram-positive cocci group, 320 strains; Enterobacteriaceae, 160 strains; non-Enterobacteriaceae GNR, 122 strains; *Haemophilus* sp. and *Neisseria* sp., 67 strains) in the Central Clinical Laboratory of Kanazawa Medical University Hospital for β -lactamase production and drug susceptibility. The penicillinase production ratio of *Staphylococcus aureus* was 58.1% and all these strains were resistant to ABPC. However, the ABPC-resistance rate of penicillinase non-producers was 18.4%. The penicillinase production rates of *Branhamella* sp. and *Moraxella* sp. were 45.5% and 16.7%, respectively.

We therefore consider SBT·ABPC a useful drug for the microbiological eradication of *S.aureus*, *Branhamella* sp. and *Moraxella* sp..

To evaluate the clinical efficacy of SBT·ABPC, this drug was administered to 19 patients with 20 episodes of respiratory tract infection. The clinical efficacy of SBT·ABPC, except in mycoplasmal pneumonia, was excellent in 2 episodes, good in 11, fair in 5 and poor in 1, the overall efficacy rate being 68.4%. In 6 episodes (fair 5, poor 1) the patients were over 70 years old except for 1 patient, who had severe underlying diseases and complications.

The causative organisms were isolated in 16 episodes. The bacterial eradication rate was 87.5%.

No severe side effects or abnormalities in clinical laboratory values were found.

We consider SBT·ABPC to be a useful antimicrobial agent for the treatment of respiratory tract infections.