

Sulbactam・Ampicillin の臨床的研究

二木芳人・田坂佳千・角 優・築山邦規・中島正光・渡辺正俊・矢木 晋・副島林造
川崎医科大学呼吸器内科*

β -lactamase inhibitor である Sulbactam (SBT) と Ampicillin (ABPC) との1:2配合剤 SBT・ABPC について臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

肺炎3例、膿胸2例、気管支拡張症5例、敗血症1例および急性腎盂腎炎1例の計12例に本剤1回1.5~3.0g 1日2回の点滴静注で3~16日間使用した結果、有効10例、無効2例の有効率83.3%であった。

β -lactamase 産生の *S. aureus*, *H. influenzae* 各2株が起炎菌であった計4例は全例有効であったが、その除菌率は33.3%であった。

副作用は認められず、臨床検査成績では1例に軽度一過性の好酸球増多と GOT, GPT 上昇を各々1例認めたのみであった。

Key words: Sulbactam・Ampicillin, β -lactamase, 呼吸器感染症, Sulbactam

Sulbactam (SBT) は Pfizer 社で開発された β -lactamase 阻害剤で、Fig. 1 の化学構造式を有する。本剤は単剤では *Acinetobacter calcoaceticus* などごく一部の菌を除いてほとんど抗菌活性を示さないが、各種細菌の産生する β -lactamase を低濃度で不活化し、既存の β -lactam 系抗生物質と併用することによって、優れた臨床的有用性が発揮される¹⁾²⁾。

既に経口剤としては Ampicillin (ABPC) と本剤のエステル型合剤である Sultamicillin (SBTPC)³⁾、また注射剤としては Cefoperazone (CPZ)⁴⁾ と本剤の1対1合剤である SBT・CPZ が開発、市販されているが、今回注射剤として ABPC と本剤を2対1合剤とした SBT・ABPC について、主に呼吸器感染症例に使用し、その有効性ならびに安全性について検討したので以下にその成績を報告する。

I. 研究方法

対象症例は、昭和60年7月から62年3月までに当川崎医科大学呼吸器内科入院の12症例で、疾患の内訳は肺炎3例、膿胸2例、気管支拡張症の二次感染増悪5例の呼

吸器感染症10例及び敗血症、急性腎盂腎炎各1例の計12例である。年齢は30~75歳、平均53歳で、性別は男性7例、女性5例であった。

これらに対し SBT・ABPC 1回1.5~3.0g を1日2回いづれも1時間の点滴静注で3日から最長16日間使用して、臨床的有效性並びに安全性について検討した。さらに本剤投与前後の臨床検査成績についても可能な限り測定し、臨床検査値の異常変動の有無を確認した。

臨床効果は発熱、咳嗽、喀痰量と性状、胸部ラ音などの臨床症状の改善の程度ならびに胸部レ線所見、赤沈値、白血球数、CRP 値などの臨床検査所見の改善の程度及び起炎菌消失の有無により、著効、有効、やや有効、無効の四段階に評価した。

なお、分離菌の β -lactamase 産生の有無は、 β -lactamase detection disk により、陰性(-)、陽性(+)、高度陽性(++)の三段階に判定し、それぞれ β -lactamase、非産生、軽度産生、高度産生株と評価した。

II. 成績

SBT・ABPC 使用症例の一覧及び臨床成績を Table 1 に示した。

肺炎の3例中、症例3はマイコプラズマ抗体価が発病第10病日で CF titer 256倍以上、IHA で160倍と陽性を示し、マイコプラズマ肺炎と診断された。他の2例は各々 *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* が起炎菌であり、*H. influenzae* は β -lactamase 高度産生株であった。本剤1回1.5g 1日2回の投与で、前者は陰影の改善、自覚症状、検査成績の改善もみられ有効で

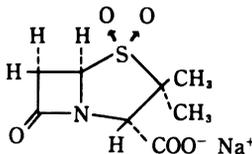


Fig. 1. Chemical structure of sodium sulbactam

Table 1. Clinical efficacy of sulbactam・ampicillin

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying disease	Isolated organisms	Dose duration	Evaluation		Pre-treatment	Side effects
							bacterial	clinical		
1	54 M	pneumonia	moderate	lung cancer	<i>H. influenzae</i> β -lactamase(++)	1.5 g×2×7	persisted	good	CMZ	eosinophilia
2	64 F	pneumonia	severe	pulmonary fibrosis	<i>S. aureus</i>	1.5 g×2×3	persisted	poor	—	—
3	30 F	pneumonia (mycoplasma p.)	mild	none	normal flora	1.5 g×2×8	unknown	good	—	—
4	45 F	pyothorax	moderate	none	<i>S. aureus</i> β -lactamase(+)	1.5 g×2×16	eradicated	good	LMOX CLDM	—
5	64 M	pyothorax	moderate	cardio-myopathy hepatopathy	no growth	3.0 g×2×13	unknown	good	CMX	—
6	62 M	bronchiectasis	moderate	cor pulmonale respiratory failure	<i>B. catarrhalis</i> β -lactamase(-)	1.5 g×2×5	eradicated	poor	PIPC	—
7	63 M	bronchiectasis	mild	chronic sinusitis	no growth	1.5 g×2×6	unknown	good	PIPC	—
8	35 F	bronchiectasis	moderate	none	<i>H. influenzae</i> β -lactamase(++)	1.5 g×2×9	persisted	good	—	—
9	43 M	bronchiectasis	moderate	respiratory failure old p. tbc	normal flora	1.5 g×2×13	→ <i>Klebsiella</i>	good	—	—
10	44 M	bronchiectasis	moderate	respiratory failure old p. tbc	normal flora	1.5 g×2×13	unknown	good	NFLX	—
11	75 M	Phlegmon	moderate	rheumatic arthritis	<i>S. aureus</i> β -lactamase(+)	1.5 g×2×15	unknown	good	—	GOT↑ GPT↑
12	59 F	acute pyelonephritis	mild	old p. tbc	not done	1.5 g×2×10	unknown	good	—	—

Old p. tbc : old pulmonary tuberculosis

あった。しかし本例での *H. influenzae* は治療後も消失しなかった。後者の *S. aureus* の肺炎例は、本剤投与にもかかわらず、発熱、膿性痰、呼吸困難の自覚症状は不変で、3日後の胸部レ線及び白血球数、CRP値はむしろ悪化をみた為、無効として他剤に変更した。

膿胸の症例4, 5は、症例4では β -lactamase 産生の *S. aureus* が胸水より分離され、前投与薬として Latamoxef (LMOX), Clindamycin (CLDM) が8日間併用で使用されているが無効であったもので、症例5は起炎菌は不明であったが、Cefmenoxime (CMX) 1日4g 13日間効果の得られなかったものである。症例4では1日3g, 症例5では1日6gの SBT・ABPCを各々16, 13日間使用した結果、いずれも症状の改善、胸部レ線、検査成績の改善が得られ有効であった。また症例4の *S. aureus* は投与7日目には消失した。

症例6~10の気管支拡張症の5例では、*Branhamella catarrhalis* が1例、*H. influenzae* が1例で起炎菌と考えられ、*H. influenzae* は β -lactamase 高度産生株であった。症例6の *B. catarrhalis* による感染増悪例では、本剤1日3g, 5日の投与で菌は陰性化し、症例7では臨床的にも有効であったが、非産生株の症例6では臨床症状は不変、検査成績の改善も得られず無効であった。症例8は β -lactamase 高度産生 *H. influenzae* による感染増悪例であるが、本剤1日3g, 9日間の投与で有効であったが菌消失は得られなかった。症例9, 10は同一症例の約13ヵ月のインターバルの感染増悪エピソードに本剤を使用したものであり、いずれも投与前の喀痰からは特定の菌種は分離していない。しかし各々本剤1日3g, 13日間の使用で、臨床症状、臨床検査値の改善が得られ有効であった。

症例11は、慢性関節リウマチでsteroid治療の経過中に仙骨部蜂窩織炎を併発した75歳男子である。37.5~38.5°Cの発熱が持続し近医でceftizoximeの投与を受けたが改善しないため当科へ入院してきた。蜂窩織炎の膿から β -lactamase 産生の *S. aureus* が分離され、本菌が起炎菌と考えられた。SBT・ABPCを1日3g, 15日間使用して使用翌日より解熱、CRPも5.8mg/dlから0.3mg/dl以下と改善が得られ、さらに蜂窩織炎も明らかに治癒傾向を示し有効と考えられた。

症例12は急性腎盂腎炎の59歳女性であるが、起炎菌検索が本剤使用前に実施し得ず、起炎菌は不明であった。本剤1日3g, 10日間の治療で解熱し、尿所見、CRP値など検査成績の改善も著明で有効であった。

以上12例全体の有効率は、有効10、無効2の83.3%で、呼吸器感染症に限れば有効8、無効2の80.0%の有効率であった (Table 2)。

Table 3は起炎菌別の有効率を示したが、*S. aureus* で66.7%、*H. influenzae* 100%の有効率で β -lactamase 産生の確認された4症例はいずれも有効の成績であった。

Table 4は細菌学的効果を示したが、*S. aureus* 2株中1株、50%、*H. influenzae* 2株中0株、0%、*B. catarrhalis* は1株中1株、100%の除菌率で全体では5株中2株、40%にとどまった。

臨床的副作用は全例にみられず、使用前後の臨床検査成績では、症例1で本剤使用中、軽度一過性の好酸球増多 (0%→13%→5%) と症例11でGOT (19→26→18), GPT (19→40→29)の軽度一過性上昇を認めただのみであった。

III 考 案

広域ペニシリン剤の代表格である ABPC は、*Streptococcus pneumoniae* や *H. influenzae* などの呼吸器感染症の主要病原体に対する優れた抗菌活性を背景に第一選択剤として高く評価されてきた薬剤の一つである。しかし近年、*S. aureus* や *H. influenzae* などの β -lactamase 産生による耐性菌の増加が問題となり、この対策の一つとして Clavulanic acid (CVA) ⁴⁾ や SBT が開発され、CVA・AMPC や SBTPC は経口剤として既に臨床で広く使用され、高い有用性が評価されている。

注射剤としては β -lactamase に不安定なセフェム剤である CPZ と SBT を 1 : 1 合剤とした SBT・CPZ があるが、ペニシリン剤との合剤には Ticarcilline と CVA の 15 : 1 合剤、BRL-28500 (CVA-TIPC) ⁵⁾ が先に開発され、TIPC に勝る有用性が比較試験で示されている⁶⁾。

今回の SBT・ABPC は、呼吸器感染症の治療上極めて理想的な組合せであり、*S. aureus* や *H. influenzae* の耐性菌感染症には有用性も高いものと考えられた。我々の検討症例も、この点を考慮して β -lactamase 産生菌による感染症や他剤無効例を主に選択したが、臨床的には β -lactamase 産生の確認された *S. aureus*, *H. influenzae* 各2例、計4例に対しては全例有効の満足すべき成績を得た。また、他剤無効例は6例 (症例1, 4, 5, 6, 7, 10) あり、これらについても5例有効、1例無効の成績を得た。しかし細菌学的には *H. influenzae* が2株いずれも除菌されず、*S. aureus* の1株とあわせて全体で40%の除菌率であった。これらの菌存続例 (症例1, 2, 8) はいずれも感染重症度が中等度から重症の症例であり、このような症例では1回投与量もしくは1日投与回数の増加も検討するべきと考えられる。

本剤の安全性については、臨床検査成績では軽度一過性の好酸球増多と GOT, GPT 上昇を各々1例認めただ

Table 2. Overall clinical efficacy of sulbactam·ampicillin (classified by diagnosis)

Diagnosis	Number of cases	Clinical evaluation				Efficacy rate
		excellent	good	fair	poor	
Pneumonia	3		2		1	66.7 %
Pyothorax	2		2			100 %
Bronchiectasis	5		4		1	80 %
Phlegmon	1		1			100 %
Acute pyelonephritis	1		1			100 %
Total	12	0	10	0	2	83.3 %

Table 3. Overall clinical efficacy of sulbactam·ampicillin (classified by causative organisms)

Organisms	Number of cases	Clinical evaluation				Efficacy rate
		excellent	good	fair	poor	
<i>S.aureus</i>	3**		2**		1	66.7 %
<i>H.influenzae</i>	2**		2**			100 %
<i>B.catarrhalis</i>	1				1	0 %
Unknown	6		6			100 %
Total	12	0	10	0	2	83.3 %

* β -lactamase producer

Table 4. Bacteriological response of sulbactam·ampicillin

Organisms	Number of strains	Response			Eradication rate
		eradicated	persisted	changed	
<i>S.aureus</i>	2*	1*	1		50 %
<i>H.influenzae</i>	2**		2**		0 %
<i>B.catarrhalis</i>	1	1			100 %
Total	5	2	3	0	40 %

* β -lactamase producer

みで(Table 5), 臨床的副作用は全例にみられなかった。

以上の結果, 本剤 SBT·ABPC は呼吸器感染症に有用かつ安全な薬剤の一つと考えられるが, その適応症例を適確に選択することが必要である。

文 献

- 1) 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
- 2) 二木芳人, 渡辺正俊, 中浜 力, 川西正泰, 沖本二郎, 川根博司, 松島敏春, 副島林造: Sulbactam/Cefoperazone に関する基礎的・臨床的研究. Chemotherapy, 32 (S-4): 316~322, 1984
- 3) 二木芳人, 中川義久, 守屋 修, 日野二郎, 渡辺正俊, 岸本寿男, 川根博司, 松島敏春, 副島林造: 呼吸器感染症に対する Sultamicillin の臨床的検討. Chemotherapy, 33 (S-2): 324~330, 1985
- 4) 副島林造, 二木芳人, 川西正泰, 松島敏春, 沖本二郎, 中浜 力: BRL-25000 (Clavulanic acid Amoxicillin) に関する基礎的・臨床的研究. Chemotherapy, 30 (S-2): 304~313, 1982
- 5) 二木芳人, 川西正泰, 渡辺正俊, 日野二郎, 梅木茂宣, 川根博司, 副島林造: BRL-28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の基礎的・臨床的研究. Chemo-

Table 5. Laboratory findings of sulbactam•ampicillin

Case no.	Ht %		Hb g/dl		RBC 10 ⁶ /mm ³		WBC /mm ³		Eosino %		S-GPT i.u.		S-GOT i.u.		Al-Pase i.u.		BUN mg/dl		Creatinine mg/dl	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	31.1	31.1	10.3	10.7	352	351	14,200	6,700	0	5	10	11	9	12	69	81	12	14	0.9	1.2
2	44.4	43.0	13.7	13.4	478	452	12,500	14,400	1	0	15	11	10	11	60	86	17	14	0.7	0.4
3	38.5	38.3	13.6	12.3	438	417	9,400	4,700	1	0	13	-	16	-	59	-	7	-	0.6	-
4	29.4	29.4	8.5	9.0	388	383	10,300	4,400	1	4	15	10	11	14	80	48	10	11	0.6	0.6
5	34.0	37.3	11.3	12.2	367	406	8,100	7,300	23	4	37	27	22	13	204	124	16	19	0.8	0.8
6	44.8	43.5	12.3	12.5	626	617	10,000	12,000	0	2	111	8	15	11	58	65	18	11	0.9	0.7
7	35.9	35.6	11.5	11.3	401	403	7,900	5,100	2	3	7	9	12	13	44	45	19	18	1.0	1.0
8	35.4	36.5	11.9	11.7	396	403	13,200	4,500	3	5	19	20	17	22	50	44	9	10	0.8	0.7
9	33.7	30.8	10.3	9.4	425	380	6,300	6,700	0	0	16	22	26	35	54	55	12	12	0.9	0.8
10	31.9	-	9.7	-	411	-	6,200	6,800	0	1	14	16	10	30	78	70	11	-	0.6	-
11	35.8	38.5	11.9	12.6	381	393	5,200	9,100	0	2	19	29	19	18	69	65	21	21	1.0	1.0
12	27.5	25.5	9.3	8.1	311	290	6,800	5,300	2	3	19	9	15	-	166	83	17	19	1.9	1.7

therapy, 34 (S-4) : 639~647, 1986
6) 三木文雄, 副島林造, 二木芳人他: 呼吸器感染症に
対する BRL28500 (Clavulanic acid·Ticarcillin)

と Ticarcillin の薬効比較試験成績. 感染症学雑誌, 61 (8) : 944~979, 1987

CLINICAL STUDIES ON SULBACTAM·AMPICILLIN

YOSHIHITO NIKI, YOSHIKAZU TASAKA, MASARU SUMI, KUNINORI TSUKIYAMA, MASAMITSU NAKAJIMA,
MASATOSHI WATANABE, SUSUMU YAGI and RINZO SOEJIMA

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
577 Matsushima, Kurashiki 701-01, Japan

We carried out clinical studies on sulbactam·ampicillin (SBT·ABPC), a new injectable antibiotic composed of a 2:1 mixture of ABPC and SBT, a β -lactamase inhibitor. The following results were obtained.

A total of 12 patients (3 with pneumonia, 2 with pyothorax, 5 with bronchiectasis, 1 with phlegmon and 1 with pyelonephritis) were treated with 1.5-3.0 g of SBT·ABPC twice a day for 3-16 days.

Clinical efficacy was evaluated as good in 10 and poor in 2. The overall efficacy rate was therefore 83.3%.

All 4 cases whose causative bacteria were β -lactamase producers (*S.aureus* 2, *H.influenzae* 2) were evaluated as good, but the eradication rate of these bacteria was only 33.3%.

No subjective side effect was noted, but slight and transient eosinophilia was observed in one patient and elevation of GOT, GPT in another during therapy.