

Sulbactam・Ampicillinに関する基礎的臨床的検討

重岡秀信・桑原健介・亀井 律・瀧井昌英

福岡大学医学部第2内科学教室*

村上紀之

福岡大学病院中央検査部

酒井 博・加藤嘉寛

白十字病院 (福岡)

β -lactamase 阻害剤の Sulbactam と Ampicillin の合剤である注射用 SBT・ABPC について基礎的、臨床的検討を行った。

1) β -lactamase 産生の *H.influenzae* (24株) および *B.catarrhalis* (60株) の SBT・ABPC に対する抗菌力を検討した。ABPC 単独に比し SBT・ABPC では *H.influenzae* の95.8%, *B.catarrhalis* の73.3%の株で2管以上の MIC の低下を認めた。

2) SBT・ABPC を肺炎13例に投与した。効果判定可能であった11例中、著効1例、有効7例、やや有効1例、無効2例の成績を得た。有効率は72.7%であった。細菌学的効果では *S.pneumoniae* 1株、*H.influenzae* 2株、*B.catarrhalis* 1株は除菌されたが、*S.aureus*、*K.pneumoniae* 各1株は残存し、これら2症例は臨床的にも無効であった。

副作用は1例で本剤投与後、悪心、嘔吐を認めたが投与中止後、速やかに改善した。臨床検査値では1例で軽度の好酸球の増加、1例で血小板数の減少を認めたが、いずれも一過性であった。

Key words: SBT・ABPC, β -lactamase, 抗菌力, 肺炎

β -lactamase 阻害剤の Sulbactam と Ampicillin の合剤である SBT・ABPC が開発され、特に β -lactamase 産生菌に対して抗菌力が増強したことが知られている。今回、近年 β -lactamase 産生率の増加が注目されている *Haemophilus influenzae* と *Branhamella catarrhalis* に対する本剤の抗菌力および肺炎に対する臨床効果を検討したので報告する。

I. 材料と方法

1. 抗菌力

1) 臨床分離株

福岡大学病院中央検査部で臨床材料より有意菌として検出した次の2菌種を用いた。すなわち、*H.influenzae* は昭和60年12月より昭和62年10月までの11ヵ月間に分離された β -lactamase 産生菌株(24株)、*B.catarrhalis* は昭和57年より昭和61年までの5年間に分離保存された β -lactamase 産生菌株(60株)を実験に供した。

2) MIC 測定

MIC 測定は、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法を用い、薬剤として ABPC および SBT・ABPC (1:2で配合)について検討した。接種菌量は 10^6 cfu/ml とした。

2. 臨床

1) 対象

昭和61年6月より昭和62年2月までの9ヵ月間に、福岡大学病院および関連施設において治療した肺炎患者13例を対象とした。

患者の内訳は、男7例、女6例、年齢は15歳より90歳で平均59.7歳であり、65歳以上が8例と比較的高齢者が多かった。

2) 投与方法

原則として、SBT・ABPC は1回1.5gを生理食塩水100mlに混入し、1日2回、1時間かけて点滴静注した。投与期間は1ないし14日で、症例別総投与量は1.5gより42gであった。

3) 臨床効果判定

投与開始3日以内に発熱を含め全症状が正常化したものを著効、投薬期間中に全症状が消失したものを有効、同期間中に症状の何らかの改善をみたものをやや有効、症状の改善を認めなかったものを無効とした。あわせて副作用、臨床検査値異常の出現についても検討した。

II. 成績

1. 抗菌力

* 〒814-01 福岡市城南区七隈34

β -lactamase 産生の *H. influenzae* 24株, *B. catarrhalis* 60株に対する ABPC, SBT・ABPC の MIC をそれぞれ, Fig. 1, Fig. 2 に示した。

H. influenzae では, ABPC の MIC 値が $1.56\mu\text{g/ml}$ より $50\mu\text{g/ml}$ 以上に分布していたものが, SBT・ABPC では $0.78\mu\text{g/ml}$ より $6.25\mu\text{g/ml}$ となり全株が感受性菌となった。

β -lactamase 産生の *B. catarrhalis* でも, Fig. 2 に示すように SBT・ABPC では 5 株を除き 1 ないし 6 管の MIC 値の低下をみ, 全株 $0.39\mu\text{g/ml}$ 以下となった。

2. 臨床効果

肺炎13例に本剤を投与した (Table 1)。症例5では本剤初回投与直後に嘔気、嘔吐が出現したため投薬を中止し、効果判定より除外した。また、症例7では基礎疾患の水疱性類天疱瘡による炎症所見、また本剤投薬時うつ血性心不全を合併していたことより、肺炎に対する本剤の臨床効果判定は不能であった。その他の11症例について臨床効果を検討した。

肺炎11例は、基礎疾患に慢性呼吸器疾患を有したものはなかったが陳旧性脳血管障害4例、糖尿病2例を認めた。起炎菌では *H. influenzae* 2例, *Streptococcus pneumoniae* 1例, *Klebsiella pneumoniae* 1例, *Staphylococcus aureus* 1例, 起炎菌不明は6例であった。胸写、血清抗体価よりマイコプラズマ肺炎を疑わせる症例は認めなかった。*K. pneumoniae* 1例, *S. aureus* 1例

では本剤4日間投与で除菌できず、臨床的にも無効であった。起炎菌不明の症例12では本剤投与後解熱し、喀痰、ラ音の消失、胸写上浸潤影がやや改善したが、投与5日後で CRP は $\pm$ となお炎症所見を認め、臨床効果もやや有効にとどまった。*H. influenzae* 2例, *S. pneumoniae* 1例は除菌され、臨床的にも有効であった。その他、起炎菌不明の5例はいずれも有効以上の成績を得た。

総合すると、肺炎11例中著効1例、有効7例、やや有効1例、無効2例であり、有効率72.7%であった。

3. 細菌学的効果

本剤投与前に有意菌として検出された細菌は、*H. influenzae* 2株, *S. pneumoniae* 1株, *K. pneumoniae* 1株, *S. aureus* 1株で、複数菌症例は認めなかった。うち、投与終了後も存続したのは *K. pneumoniae* 1株, *S. aureus* 1株で他は除菌された (Table 2)。菌交代は認めなかった。

4. 副作用および臨床検査値異常

症例5で、本剤1.5gを点滴静注にて投与した直後より、嘔気、嘔吐を認めたが本薬剤中止にて改善した。

本剤投与前後の末梢血液像、血液生化学検査所見、尿所見についての成績を Table 3 に示した。症例3では、本剤投与14日後に好酸球増多 (11%) を認めたが、好酸球数としては $385/\text{mm}^3$ であり、その後の検索では好酸球増多は認めなかった。症例4の無効例で、投与前の血小板数は $13.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ であったが投与3日後、 $4.6 \times$

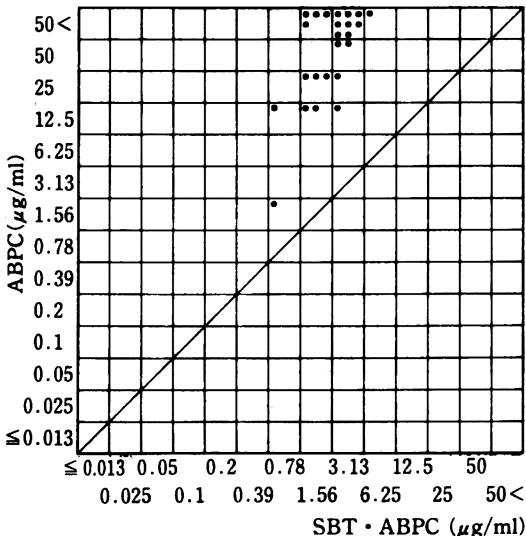


Fig. 1. MIC correlogram of ABPC and SBT・ABPC against β -lactamase-producing *H. influenzae*

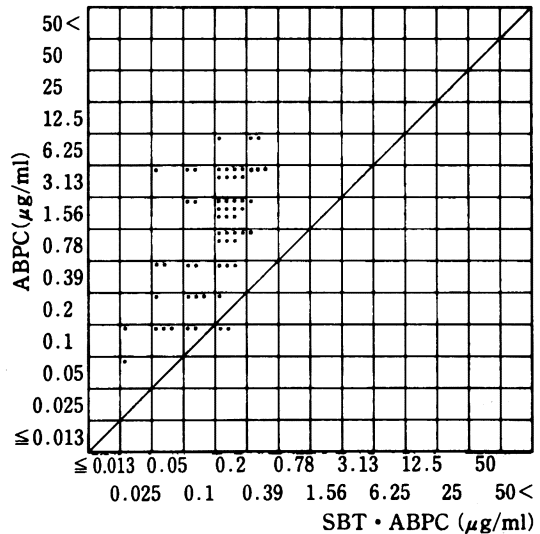


Fig. 2. MIC correlogram of ABPC and SBT・ABPC against β -lactamase-producing *B. catarrhalis*

Table 1. Therapeutic effect of SBT•ABPC

Case no.	Age Sex	BW (Kg)	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose×Duration (g) (days)	Total dose (g)	Organism	Clinical effect	Side effects
1	31 M	56.4	pneumonia	(-)	3.0× 9	27	NF ↓ NF	good	(-)
2	90 F	51	pneumonia	(-)	3.0×14	42	NF ↓ NF	good	(-)
3	90 F	36	pneumonia	(-)	3.0×14	42	<i>S.pneumoniae</i> ↓ NF	good	(-)
4	69 F	40	pneumonia	CVA DM	3.0× 4	9	<i>K.pneumoniae</i> ↓ <i>K.pneumoniae</i>	poor	(-)
5	69 M	55	pneumonia	(-)	1.5× 1	1.5	NF ↓ NT	unevaluable	nausea vomiting
6	22 F	61	pneumonia	SLE Sjögren syndrome	3.0× 7	18	<i>H.influenzae</i> ↓ NF	good	(-)
7	81 F	54	pneumonia	bullous pemphigoid	3.0× 3	9	<i>B.catarrhalis</i> ↓ NF	unevaluable	(-)
8	60 F	46	pneumonia	(-)	3.0×13	37.5	NF ↓ NF	good	(-)
9	35 M	69	pneumonia	(-)	3.0× 9	27	NF ↓ NT	excellent	(-)
10	15 M	57	pneumonia	(-)	3.0× 4	9	<i>S.aureus</i> ↓ <i>S.aureus</i>	poor	(-)
11	71 M	76	pneumonia	(-)	3.0× 8	21	<i>H.influenzae</i> ↓ NF	good	(-)
12	77 M	40	pneumonia	old CVA	3.0× 7	21	NF ↓ NT	fair	(-)
13	66 M	53.5	pneumonia	DM old CVA	3.0×12	36	NF ↓ NT	good	(-)

NF : normal flora NT : not tested

Table 2. Bacteriological effect of SBT•ABPC

Organism	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Unknown	Total	Rate of eradication
<i>S.aureus</i>			1			1	0/1 (0%)
<i>S.pneumoniae</i>	1					1	1/1 (100%)
<i>K.pneumoniae</i>			1			1	0/1 (0%)
<i>H.influenzae</i>	2					2	2/2 (100%)
<i>B.catarrhalis</i>	1					1	1/1 (100%)
Total	4		2			6	4/6 (66.7%)

Table 3. Laboratory findings before and after administration

Case no.		RBC ×10 ⁴ /mm ³	Hb g/dl	Ht %	Plts ×10 ⁴ /mm ³	WBC /mm ³	GOT IU/l	GPT IU/l	Al-P IU/l	BUN mg/dl	Cr mg/dl	Urine Protein	Remarks
1	B	423	12.6	38.3	30.2	7,300	11	7	151	10	0.8	(-)	
	A	444	13.5	39.9	30.7	5,100	16	11	152	12	0.7	(-)	
2	B	291	9.4	27.5	11.6	10,000	11	7	130	43	2.0	(±)	
	A	281	8.8	27.1	15.6	5,900	20	17	147	33	1.9	(-)	
3	B	312	9.5	27.8	29.3	22,900	14	10	185	43	0.9	(-)	eosinophila
	A	281	8.4	26.3	61.7	3,500	19	8	146	19	0.8	(-)	0→11%
4	B	488	13.9	47.4	13.5	5,100	50	53	5.7*	58.2	1.5	(+)	platelets
	A	372	11.1	36.9	4.6	4,800	20	35	NT	61.7	1.5	NT	13.5→4.6×10 ⁴ /mm ³
5	B	459	14.7	46.3	26.1	12,400	62	31	10.2*	23.5	1.3	(+)	
	A	466	15.2	45.7	47.9	11,300	47	61	NT	15	1.0	NT	
6	B	338	9.6	28.2	8.7	8,800	17	16	82	10	0.5	(-)	
	A	319	9.0	27.1	6.5	5,800	20	21	95	13	0.5	(-)	
7	B	293	9.1	28.5	46.7	7,500	40	27	214	14	0.7	(-)	
	A	308	9.9	30.3	19.5	17,700	49	29	177	13	0.5	(-)	
8	B	363	11.2	33.5	29.5	10,700	15	8	131	11	0.5	(-)	
	A	411	12.4	38.2	26.9	5,000	22	19	118	13	0.4	(-)	
9	B	464	14.2	43.7	13.5	6,000	25	18	6.2	13	0.9	(±)	
	A	498	15.3	46.0	13.1	5,500	27	36	6.3	11	0.9	(-)	
10	B	506	13.7	44.3	15.1	12,600	21	10	5.3	14	0.9	(+)	
	A	494	13.8	42.3	21.4	14,800	25	21	5.7	12	0.9	NT	
11	B	550	15.8	50.2	11.2	12,600	26	33	5.0	16	0.9	(-)	
	A	485	14.3	43.8	18.9	5,300	25	40	4.7	16	0.9	(-)	
12	B	383	11.0	33.9	18.9	4,600	29	11	5.5	18	0.9	(±)	
	A	395	11.0	34.7	18.6	5,600	NT	NT	NT	NT	NT	NT	
13	B	516	11.6	40.0	27.1	10,700	39	25	9.4	45.0	1.2	(#)	
	A	491	11.0	39.0	28.0	8,200	24	37	NT	7.9	0.7	NT	

B : before A : after NT : not tested
• : KU

10⁴/mm³と低下したため4日目より投与を中止し経過を観察した。5日後6.0×10⁴/mm³、9日後11.3×10⁴/mm³、12日後22.3×10⁴/mm³と次第に増加した。出血傾向等の臨床症状は認めなかった。

III 考 察

近年、薬剤耐性化の原因の1つとして各種臨床分離株でのβ-lactamase産生率の増加が注目されており、特に*B.catarrhalis*においては90%¹⁾、*H.influenzae*においても12.4-20%²⁾³⁾のβ-lactamase産生率が報告されている。これらβ-lactamaseによる耐性化に対し、β-lactamase阻害剤と従来のβ-lactam剤との合剤は*in vitro*での抗菌力が増強し、臨床的にも十分その効果が

期待されている。

今回、β-lactamase産生の*H.influenzae*や*B.catarrhalis*を用いた感受性測定においてもABPC単独に比し、SBT・ABPCでは明らかな抗菌力の増強が認められ、実験に供した全株は感受性株となった。

臨床例においては肺炎11例中8例で有効以上の成績を得たが、*K.pneumoniae*、*S.aureus*が検出された各1例では除菌できず、臨床的にも無効であった。*K.pneumoniae*の臨床分離株に対する本剤のMICはABPC単独に比し、低下はしているが、なおMICのpeakは6.25μg/mlにある⁴⁾。*S.aureus*のほとんどの株はβ-lactamase産生菌であり、*S.aureus*に対する

SBT・ABPCとABPC単独での感受性の比較では、MIC値が3.13 μ g/ml以下の感受性域では両剤間にほとんど差は認められないが、MIC値が6.25以上の比較的安全性および耐性域ではSBT・ABPCの方が明らかに3～4管優れている。しかしながら今回の2例では除菌されず臨床的にも無効であった。ただし、これら両菌による呼吸器感染症の占める割合は低く、原因菌の多くは*S.pneumoniae*, *H.influenzae*であり、これらの菌に強い抗菌力を有し、増加しつつある β -lactamase産生菌に対しても効果の期待できる本剤は呼吸器感染症に有用な薬剤であると言えよう。

副作用としては1例で投与直後に嘔気嘔吐を認めたが投薬を中止することによって症状は消失した。症例4で認めた血小板数の減少についてはその他の検査所見より原疾患の肺炎に付随したDIC等は考えにくい。本剤中止

後正常化していることより血小板減少は本剤に起因している可能性が高く、今後の臨床使用に際しては注意することが必要と考えられる。

文 献

- 1) 松本慶藏, 他: 抗生物質の開発と新しい耐性菌, 代 謝 23: 825~834, 1986
- 2) 松本慶藏, 他: 本邦における Ampicillin 耐性インフルエンザ菌感染症の現況—全国12施設による共同研究—, *Chemotherapy* 33: 673~681, 1985
- 3) 佐伯裕子, 小酒井 望, 小栗 豊子: 臨床材料より分離された *Haemophilus influenzae* の血清型, 生物型, および抗生物質感受性について, *感染症誌* 58: 85~90, 1984
- 4) SBT・ABPC 概要 台糖ファイザー株式会社

ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND CLINICAL EFFECT OF SBT・ABPC

HIDENOBU SIGEOKA, KENSUKE KUWAHARA, RITSU KAMEI and MASAHIRO TAKII

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University,

34 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-01, Japan

NORIYUKI MURAKAMI

Clinical Laboratory, Fukuoka University Hospital

HIROSHI SAKAI and YOSHIHIRO KATO

Hakujuji Hospital

We performed bacteriological and clinical studies on sulbactam-ampicillin consisting of a β -lactamase inhibitor, sulbactam (SBT) and ampicillin (ABPC).

1) MICs of SBT・ABPC against β -lactamase-producing *Haemophilus influenzae* (24 strains) and *Branhamella catarrhalis* (61 strains) were determined using a plate dilution method with an inoculum size of 10^6 cells/ml.

The antimicrobial activity of SBT・ABPC against these strains was 2-to 4-fold higher than that of ABPC alone.

2) SBT・ABPC was given to a total of 13 patients with pneumonia by intravenous drip infusion.

In 11 patients judged evaluable for efficacy, clinical response to the treatment with SBT・ABPC was excellent in 1 case, good in 7, fair in 1 and poor in 2.

One strain of *S.pneumoniae*, 2 of *H.influenzae* and 1 of *B.catarrhalis*, recovered from the sputum of these patients at the start of treatment with SBT・ABPC, were eradicated. One strain each of *S.aureus* and *K.pneumoniae* persisted and clinical efficacy in these 2 patients was poor.

As to side effects, nausea and vomiting were observed in 1 case.

These symptoms disappeared, however, soon after cessation of the therapy.

In the laboratory test, transient slight eosinophilia and thrombocytopenia were observed in 1 case each.