

## 注射用 Sulbactam・Ampicillin の呼吸器感染症に対する臨床的検討

林 敏明・井上 祐一・増山泰治・道津安正・須山尚史・河野 茂・山口恵三・廣田正毅・原 耕平

長崎大学医学部第二内科\*

平潟洋一・下口和矩・餅田親子・菅原和行・白井敏明

(長崎大学付属病院検査部)

渡辺謙一・堤 恒雄

(長崎市立成人病センター)

小田敏郎・大田迪祐

(山口県立中央病院内科)

呼吸器感染症に対し  $\beta$ -lactamase 阻害剤である Sulbactam と Ampicillin を 1 : 2 に配合した Sulbactam・Ampicillin 注射薬の臨床的有用性を検討し以下の成績を得た。

対象疾患：気管支拡張症 3 例，びまん性汎細気管支炎 2 例，慢性気管支炎の急性増悪 6 例，肺炎 8 例，閉塞性肺炎および陳旧性肺結核＋感染それぞれ 1 例，その他 1 例の計 22 例である。

臨床効果：感染症状不明確 3 例，対象外疾患 1 例，副作用のため投与早期に中止した 1 例を除いた臨床効果判定可能な例は 17 例であった。その効果は，著効 5，有効 8，やや有効 4 で，有効率 76.5% であった。

細菌学的効果：14 例より 17 株が分離され，そのうち 14 株が消失，2 株が減少，1 株が持続し，除菌率は 82.3% であった。特に *S.aureus*，*S.pneumoniae* を含む 7 株はすべて消失した。*H.influenzae* の 6 株は，4 株が消失し，2 株が減少した。

副作用：発疹を 1 例（出現後投与中止）に認めた。臨床検査値異常では，2 例に好酸球増多を，3 例に肝機能異常を認めたが，いずれも継続投与可能であった。

以上の成績より，Sulbactam・Ampicillin は呼吸器感染症に対し有用な薬剤と考えられた。

**Key words**：注射用 Sulbactam・Ampicillin,  $\beta$ -lactamase inhibitor, 呼吸器感染症

Sulbactam・Ampicillin 注射剤は，1979 年 Pfizer 社で開発された  $\beta$ -lactamase inhibitor の Sulbactam (SBT) と Ampicillin (ABPC) を 1 : 2 に配合したもので，近年各種細菌に耐性株が増加している ABPC に MIC の増強が顕著にあらわれ，高い配合意義が認められている。Fig. 1 に SBT の化学構造式を示す。

SBT は  $\beta$ -lactamase のうち penicillinase 型を強く，cephalosporinase 型の一部を中等度に不活性化する<sup>1)</sup> の

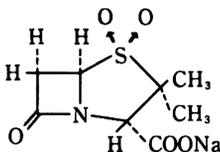


Fig. 1. Chemical structure of sodium sulbactam

で， $\beta$ -lactamase 産生 ABPC 耐性感染症に本剤の有効性が期待できる。

経口用 Sultamicillin (SBTPC, SBT と ABPC をエステル結合) は既に臨床試験が終了し，その優れた有効性が示唆されているが，私達は今回は本注射剤についての呼吸器感染症に対する臨床的評価を行ったので，それらの成績について報告する。

### I. 基礎的検討

私達は既に経口用 Sultamicillin の論文<sup>2)</sup>にて基礎的検討を詳報した。その要約を述べると，抗菌力では Table 1 および Fig. 2～5 に示すように，教室保存の標準株と臨床分離株の MIC は，*Staphylococcus aureus*，*Staphylococcus epidermidis* に対しては BRL, AMPC, ABPC とほぼ同等であり，*Klebsiella pneumoniae*，*Proteus vulgaris* には BRL よりもやや劣るものの，AMPC や ABPC より優れていた。また ABPC や AMPC の耐性株に対しても，優れた

\* 長崎市坂本町7-1

抗菌活性を示した。

## II. 臨床的検討

### 1) 対象症例ならびに投与方法

対象患者：昭和60年7月から昭和61年9月までに、長崎大学第二内科およびその関連病院（長崎市立成人病センター、山口県立中央病院）において入院治療を行った呼吸器感染症22例を対象とした。症例の内訳は、気管支拡張症3例、びまん性汎細気管支炎2例、慢性気管支炎6例、急性肺炎8例、閉塞性肺炎および陈旧性肺結核に感染を合併したもののそれぞれ1例、その他1例であった。年齢は15～76歳（平均52.6歳）、男性12例、女性10例であった。

投与方法：本剤1.5g～3.0gを朝夕2回、点滴静注を行い、総投与量は4g～84gであった。

本剤投与中は、他の抗菌剤やステロイド剤、ガンマグロブリン製剤などの併用は行わなかった。

### 2) 臨床的効果判定

本剤の有効性については、臨床的および細菌学的効果を総合的に検討して判定を行った。

臨床的には発熱、咳嗽、喀痰（量、性状）などの臨床症状と胸部レントゲン上の改善度を、検査値では末梢白血球数とその分画、血沈、CRPなどの炎症所見の改善度を参考にし、さらに起炎菌が判明した症例では菌の消長を重視した。

総合効果判定は以上のことを重視した上で、本剤投与後速やかに自他覚症状が改善しかつ起炎菌が消失したものを著効(卍)、本剤投与後3～4日で自他覚症状が軽減し、投与終了時には起炎菌が消失または減少したものを有効(卍)、とした。自他覚症状がある程度改善したものの治癒には至らず、検査所見にも軽度の改善が認められて無効と言えないものをやや有効(+), 自他覚症状、検査所見ともに不変または増悪したものを無効(-), 投与

Table 1. MICs of sultamicillin and other antimicrobial agents for standard strains

Kind of standard strains	MICs ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	AMPC	BRL	ABPC	SUL*
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0.1	0.2	$\leq 0.05$	0.1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	0.78	0.78	0.78	1.56
<i>Micrococcus luteus</i> PCI 1001	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0.1	0.1
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	3.13	3.13	3.13	6.25
<i>Escherichia coli</i> BHN	0.78	1.56	0.2	0.78
<i>Escherichia coli</i> Kp	1.56	3.13	1.56	1.56
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	3.13	6.25	3.13	6.25
<i>Shigella dysenteriae</i> EW 3	0.39	0.39	0.2	0.2
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW 10	1.56	3.13	0.78	1.56
<i>Shigella flexneri</i> 3a EW 14	0.78	1.56	0.78	0.78
<i>Shigella boydii</i> EW 29	0.78	0.78	0.2	0.2
<i>Shigella sonnei</i> EW 35	0.78	0.78	0.39	0.39
<i>Salmonella typhi</i> H 901	0.39	0.78	0.39	0.78
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	0.78	1.56	0.78	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	>100	3.13	100	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> DENKEN	0.78	1.56	0.78	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	>100	6.25	100	25
<i>Enterobacter cloacae</i> ATCC 23355	50	100	25	12.5
<i>Serratia marcescens</i> ATCC 8100	100	100	100	50
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100-1	0.39	0.39	0.1	0.2
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 13315	25	1.56	12.5	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> KOBAYASHI	>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	100	>100	50	12.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	100	>100	50	12.5
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	100	>100	50	12.5

\* SUL : sultamicillin

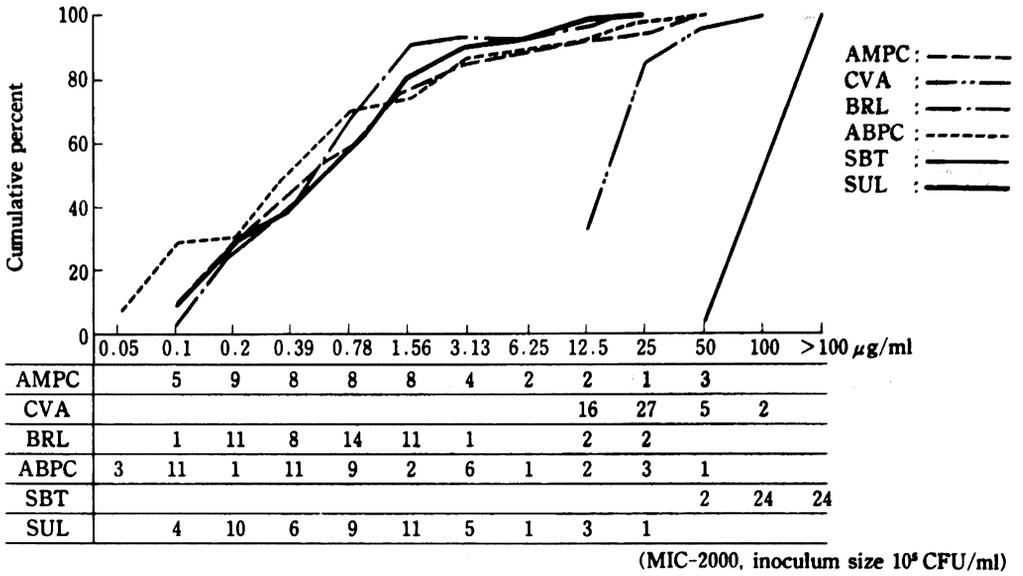


Fig. 2. MIC distribution of sultamicillin and other antimicrobial agents against *S. aureus* (50 strains)

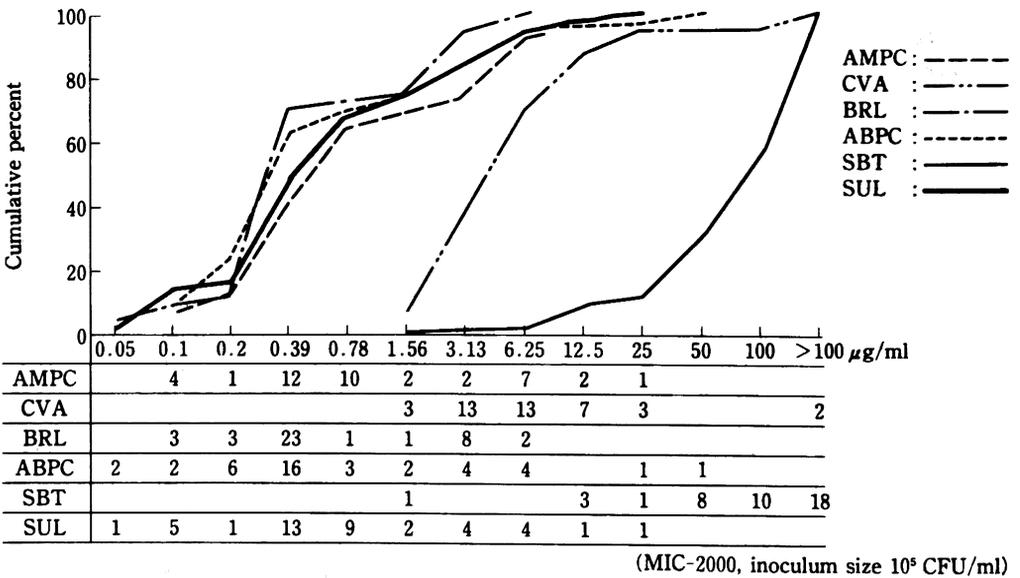


Fig. 3. MIC distribution of sultamicillin and other antimicrobial agents against *S. epidermidis* (41 strains)

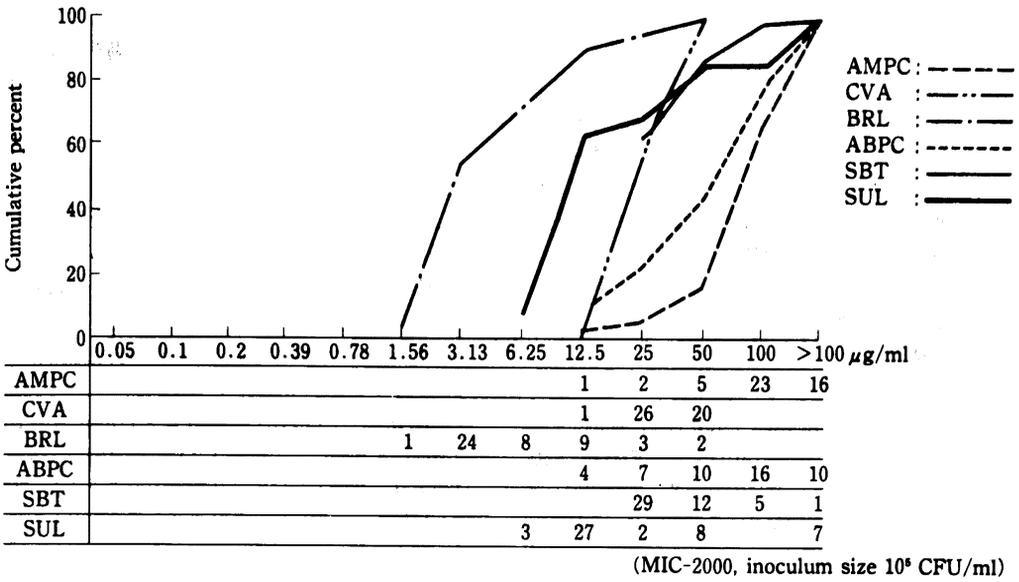


Fig. 4. MIC distribution of sultamicillin and other antimicrobial agents against *K. pneumoniae* (47 strains)

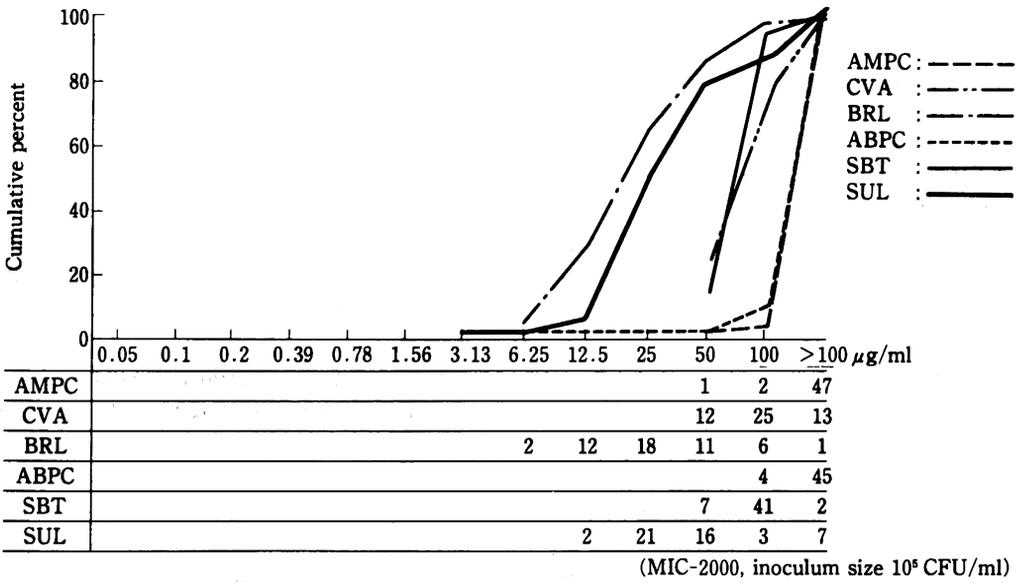


Fig. 5. MIC distribution of sultamicillin and other antimicrobial agents against *P. vulgaris* (50 strains)

前の炎症所見が不明確な例、副作用のため短期間で投与を中止した例、対象外疾患にて脱落した症例は判定不能(?)とした。

安全性に関しては、本剤投与後の自他覚所見、とくに発熱、発疹、搔痒感、下痢、軟便、出血傾向、中枢神経症状などの発現に注意を払うとともに、臨床検査値では赤血球、ヘモグロビン、血小板、白血球およびその分画などの血液学的検査、GOT、GPT、Al-p、ビリルビンなどの肝機能検査、さらにBUN、クレアチニン、電解質などの血液生化学所見および尿所見などについても、異常値の出現の有無を観察した。

### 3) 成績

#### a) 総合臨床効果

Table 2に総合的臨床成績を中心として、症例ごとに投与量、分離菌の消長、 $\beta$ -lactamase産生の有無、炎症所見および胸部レントゲン所見の改善度、副作用の有無などを一括して示し、Table 3に各疾患別の総合臨床効果のまとめを示した。

疾患別にみると、気管支拡張症では3例中有効1、判定不能2、びまん性汎細気管支炎では2例中、有効1、判定不能1、慢性気管支炎では6例中、著効2、有効3、やや有効1、肺炎では8例中、著効3、有効3、やや有効1、判定不能1、閉塞性肺炎および陳旧性肺結核に感染を合併した例ではいずれもやや有効であった。

疾患別有効率は、慢性気管支炎で83%、慢性気道感染症全体で87.5%、肺炎で86%であった。

判定不能例が5例にみられたが、その理由として、症例1、2、4は投与前の炎症所見が不明確であり、症例16は投与2日目に副作用のため中止された例であった。症例22は、炎症反応、胸部レントゲン所見ともに著明な改善を見たが、マイコプラズマ抗体の上昇があり、対象外疾患とした。

以上の成績を総合すると、呼吸器感染症全体では、判定可能であった17例中、著効5、有効8、やや有効4で、有効以上の症例は13となり、76.5%の有効率であった。

#### b) 細菌学的効果

分離菌別の細菌学的効果を、Table 4に示した。グラム陽性球菌では*S. aureus* 2株、*Streptococcus pneumoniae* 5株が分離されたが、全株が消失した。グラム陰性桿菌では、*Haemophilus influenzae* が6株と最も多く分離され、4株が消失、2株が減少した。*Escherichia coli*、*Haemophilus parainfluenzae* および *Acinetobacter calcoaceticus* の各1株は消失、*P. aeruginosa* の1株は存続していた。

全体的な菌の消失率をみてみると、17株中、除菌されたものは14株(82.3%)、減少したものが2株(11.8%)、

変化のみられなかったもの1株(5.9%)であった。

#### c) 症例

次にTable 2のうちから、良好な経過をとった2症例を呈示する。

症例7: S.M. 63歳、女性 (Fig. 6)

臨床診断: 慢性気管支炎

昭和53年頃より咳嗽や喀痰が出現し、昭和55年冬期よりしばしば急性増悪をくり返していた。今回は、昭和60年10月1日より、38℃台の発熱と共に喀痰量の増加があり、胸部レントゲン上両肺野にびまん性小粒状影の増強が認められ入院となった。入院時白血球数1,170、CRP 4(+), 血沈1時間値103と中等度の炎症所見を認め、喀痰からは*H. influenzae* が(卍)に検出され、本菌による急性増悪として、SBT・ABPCを1.5g、1日2回の点滴静注を開始した。投与3日目には下熱し、喀痰量の減少あり、2週間後には炎症所見の消失を認め、喀痰細菌も口腔内常在菌となった。自覚症状の改善もあり、著効と判定した。

なお、本症例の*H. influenzae* は $\beta$ -lactamase非産生株で、SBT・ABPCに対するMICは0.78mcg/mlであった。

症例17: T.I. 16歳、男性 (Fig. 7)

臨床診断: 急性肺炎

昭和61年1月末より咳嗽出現するも放置、2月24日早朝より38℃台の発熱が出現し、同時に胸痛を伴っていた。2月27日近医を受診し、胸部レントゲンにて右下肺野の浸潤影を指摘され、肺炎として同日紹介されて入院となった。入院時検査では、白血球数9400、CRP 2(+), 血沈1時間値22と中等度の炎症所見あり、喀痰からは*S. pneumoniae* と*H. influenzae* が分離された。SBT・ABPC、3.0gを1日2回、11日間の点滴静注をうけ、速やかに発熱の消失と胸部レントゲン像の改善をみた。また喀痰中の細菌も4日目には正常化したため、著効と判定した。マイコプラズマ抗体は2週間後も上昇を示さなかった。臨床検査値異常や副作用は認めなかった。

#### d) 副作用

本剤投与前後における自他覚的副作用を検討すると共に (Table 2), 血液生化学的検査を実施し、その推移をみた (Fig. 8~9)。

自他覚的には、1例(症例16)において本剤1回1.5g、1日2回投与にて2日目に全身性の発疹が出現した。主治医は本剤との因果関係は濃厚と判定した。臨床検査値では好酸球増多が2例(症例12, 20)に認められたが、いずれも軽微なものであった。肝機能検査で3例(症例4, 5, 22)において5件(GOT 2件, GPT 3件)のトランスアミナーゼの軽度の上昇がみられたが、症例4

Table 2-1. Clinical Effect of Sulbactam-Ampicillin

Case no.	Age·Sex·BW	Clinical diagnosis Underlying disease	Daily dose (duration) Total dose	Isolated organisms	$\beta$ -lactamase productibility	B.T. WBC CRP ESR	Chest x-p	Effect*	Side effects Remarks
1	15·F·46	bronchiectasis	1.5 g×2 (8) 21 g	<i>H. influenzae</i> ( $1 \times 10^6$ ) ↓ <i>H. influenzae</i> ( $8 \times 10^6$ )	(+)	36.6 6600 (-) 35 ↓ ↓ ↓ 37.2 9100 3+ 40	unchanged	(?)	none
2	41·M·57	bronchiectasis polycythemia vera	1.5 g×2 (8) 42 g	<i>S. pneumoniae</i> (#) <i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (#)		36.8 6300 (-) 1 ↓ ↓ ↓ 36.6 7000 (-) 2	slightly improved	(?)	none
3	75·M·41	bronchiectasis	1.5 g×2 (14) 42 g	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ NF	(-)	39.5 11100 5+ 79 ↓ ↓ ↓ 36.6 9300 1+ 58	unchanged	(+)	none
4	36·M·59	diffuse panbronchiolitis	1.5 g×2 (8) 24 g	<i>H. influenzae</i> ( $4 \times 10^7$ ) ↓ <i>H. influenzae</i> ( $6 \times 10^7$ )		37.1 5600 (-) 35 ↓ ↓ ↓ 36.6 5500 (-) 20	unchanged	(?)	GPT 16→47
5	38·M·60	diffuse panbronchiolitis chronic hepatitis	3.0 g×2 (14) 84 g	<i>S. aureus</i> ( $2 \times 10^6$ ) <i>E. coli</i> ( $2 \times 10^6$ ) ↓ NF		38.6 14300 2+ 53 ↓ ↓ ↓ 37.0 6600 1+ 45	unchanged	(+)	GOT 32→103 GPT 45→106
6	54·F·40	chronic bronchitis	1.5 g×2 (8) 24 g	NF		36.9 6000 2+ 112 ↓ ↓ ↓ 36.5 6400 (-) 30	unchanged	(+)	none
7	63·F·35	chronic bronchitis	1.5 g×2 (14) 42 g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ NF	(-)	38.5 11700 4+ 103 ↓ ↓ ↓ 36.6 5600 (-) 50	slightly improved	(#)	none
8	59·F·47	chronic bronchitis	1.5 g×2 (9) 25.5 g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ NF	(-)	36.9 7500 5+ 85 ↓ ↓ ↓ 36.9 3600 (-) 53	slightly improved	(#)	none

\* (#) excellent, (+) good, (-) poor, (?) unevaluable

Table 2-2. Clinical Effect of Sulbactam-Ampicillin

Case no.	Age·Sex·BW	Clinical diagnosis Underlying disease	Daily dose (duration) Total dose	Isolated organisms	$\beta$ -lactamase producibility	B.T. WBC CRP ESR	Chest x-p	Effect*	Side effects Remarks
9	64·M·44	chronic bronchitis old pulmonary tbc.	1.5 g×2 (13) 39 g	<i>A. calcoaceticus</i> (2×10 <sup>7</sup> ) ↓ NF		36.6 5500 2 + 123 ↓ ↓ ↓ 36.4 6200 '2 + 84	unchanged	(+)	none
10	59·M·59	chronic bronchitis old pulmonary tbc.	1.5 g×2 (7) 21 g	NF		37.4 10700 6 + 21 ↓ ↓ ↓ 36.2 7400 (-) 12	remarkably improved	(#)	none
11	63·F·71	chronic bronchitis	3.0 g×2 (11) 66 g	NF		36.7 4200 2 + 27 ↓ ↓ ↓ 36.6 4800 (-) 10	unchanged	(#)	none
12	66·F·35	acute pneumonia	1.5 g×2 (7) 21 g	<i>H. parainfluenzae</i> (#) ↓ NF		39.2 11700 4 + 35 ↓ ↓ ↓ 36.7 3600 (-) 20	Remarkably improved	(#)	Eos. 117→396
13	64·F·35	acute pneumonia I. I. P	1.5 g×2 (15) 43.5 g	<i>S. pneumoniae</i> (2×10 <sup>6</sup> ) ↓ NF		39.3 6000 2 + 98 ↓ ↓ ↓ 37.4 5000 + 102	unchanged	(#)	none
14	67·F·49	acute pneumonia bronchiectasia	15 g×2 (8) 21 g	<i>S. aureus</i> (2×10 <sup>7</sup> ) ↓ <i>M. morgani</i> (2×10 <sup>4</sup> )		36.6 3500 (-) 25 ↓ ↓ ↓ 36.7 3500 (-) 18	slightly improved	(+)	none
15	72·M·51	acute pneumonia cerebral infarction	1.5 g×2 (11) 33 g	NF		38.2 3000 6 + 57 ↓ ↓ ↓ 37.3 7300 3 + 62	slightly improved	(#)	none
16	36·F·45	acute pneumonia	1.5 g×2 (2) 4 g	NF		38.0 4900 6 + 40		(?)	Skin eruption

Table 2-3. Clinical Effect of Sulbactam-Ampicillin

Case no.	Age-Sex·BW	Clinical diagnosis Underlying disease	Daily dose (duration) Total dose	Isolated organisms	$\beta$ -lactamase producibility	B.T. WBC CRP ESR	Chest x-p	Effect*	Side effects Remarks
17	16·M·56.5	acute pneumonia	3.0 g×2 (11) 63 g	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> ↓ NF		37.3 9400 2+ 26 ↓ ↓ ↓ 36.8 5000 (-) 7	remarkably improved	(#)	none
18	53·M·50	acute pneumonia	3.0 g×2 (13) 78 g	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ NF		39.1 3400 2+ 35 ↓ ↓ ↓ 36.8 3400 (-) 43	remarkably improved	(#)	none
19	59·M·55	acute pneumonia liver cirrhosis	1.5 g×2 (8) 24 g	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ NF		39.7 7500 4+ 25 ↓ ↓ ↓ 36.4 4700 (-) 35	remarkably improved	(#)	none
20	58·M·49	obstructive pneumonia lang cancer	1.5 g×2 (9) 25.5 g	NF		37.2 13700 5+ 65 ↓ ↓ ↓ 36.9 9200 4+ 40	unchanged	(+)	Eos. 137→552
21	76·F·38	infection with pulmonary tbc.(old)	3.0 g×2 (14) 84 g	NF		36.7 5700 1+ 30 ↓ ↓ ↓ 36.6 5600 (-) 23	slightly improved	(+)	none
22	34·M·49	mycoplasma pneumonia	1.5 g×2 (14) 42 g	NF		39.2 7100 6+ 90 ↓ ↓ ↓ 36.5 4300 (-) 25	remarkably improved	(?)	GOT 32→43 GPT 28→73

Table 3. Clinical response with SBT-ABPC in respiratory tract infection

Clinical diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable	Efficacy rate (%)
Bronchiectasis	3		1			2	1/1 (100)
Diffuse panbronchiolitis	2		1			1	1/1 (100)
Chronic bronchitis	6	2	3	1			5/6 (83)
Acute pneumonia	8	3	3	1		1	6/7 (86)
Obstructive pneumonia	1			1			0/1 (0)
Infection with old pulmonary tbc	1			1			0/1 (0)
Mycoplasma pneumonia	1					1	— —
Total	22	5	8	4		5	13/17 (76.5)

Table 4. Bacteriological effect of SBT-ABPC with regard to various isolates

Isolates	Total	Eliminated	Decreased	persisted	Elimination rate (%)
<i>S. aureus</i>	2	2			2/2 (100)
<i>S. pneumoniae</i>	5	5			5/5 (100)
<i>E. coli</i>	1	1			1/1 (100)
<i>H. influenzae</i>	6	4	2		4/6 (67)
<i>H. parainfluenzae</i>	1	1			1/1 (100)
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1			1/1 (100)
<i>P. aeruginosa</i>	1			1	0/1 (0)
Total	17	14	2	1	14/17 (82.3)

では1週間後、症例5は2週間後正常に復した。症例22は慢性肝炎を伴っていた。

他の血液像、腎機能には有意な異常を認めなかった。

### III. 考 案

近年の $\beta$ -lactam系抗生物質の開発は目ざましいものがあり、とくに第三世代セフェム系抗生物質は広い抗菌スペクトラムおよび強い抗菌力を有するため、広く臨床で用いられている。しかし10年前まで感染症の主流をなしたグラム陰性桿菌群のうち、腸内細菌の分離頻度は第三世代の使用頻度が高まるにつれ減少傾向を示している。一方、第三世代セフェム系の欠点として、グラム陽性球菌、特にブドウ球菌に対する抗菌力はむしろ弱くなったことから、臨床材料からのブドウ球菌の分離頻度が

高くなって来つつある<sup>9)</sup>。さらに従来より用いられてきたペニシリン系抗生物質で十分に抗菌力がカバーできていた*H. influenzae*やブドウ球菌などにおいて、 $\beta$ -lactamase産生株の分離頻度が増加しており、かつてほどの抗菌力が期待できなくなっている。

このような状況の中で、今回、Pfizer社より新しく開発された注射用 Sulbactam・Ampicillinは、 $\beta$ -lactamase inhibitorである Sulbactamに Ampicillinを1:2に配合することにより、 $\beta$ -lactamase産生性のABPC耐性株に対して抗菌力の増大を期待して開発されたものである。

私達が既に報告した本剤の経口薬である、Sultamicillinの各種標準菌株および臨床分離株に対する抗菌力の

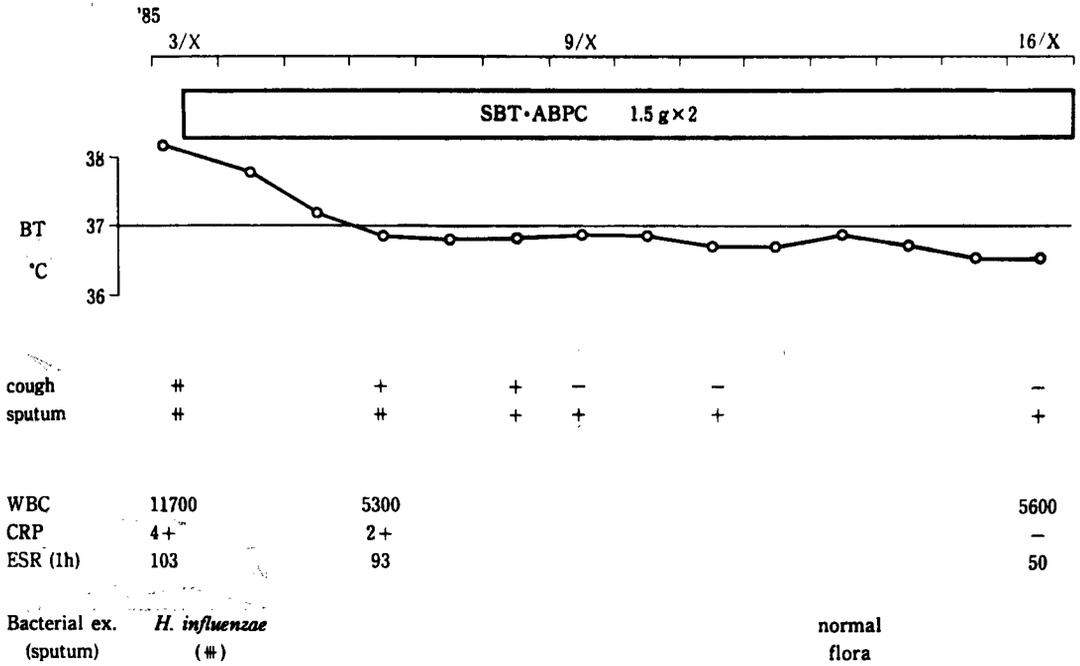


Fig. 6. Case no. 7 63 y.o. F. (chronic bronchitis)

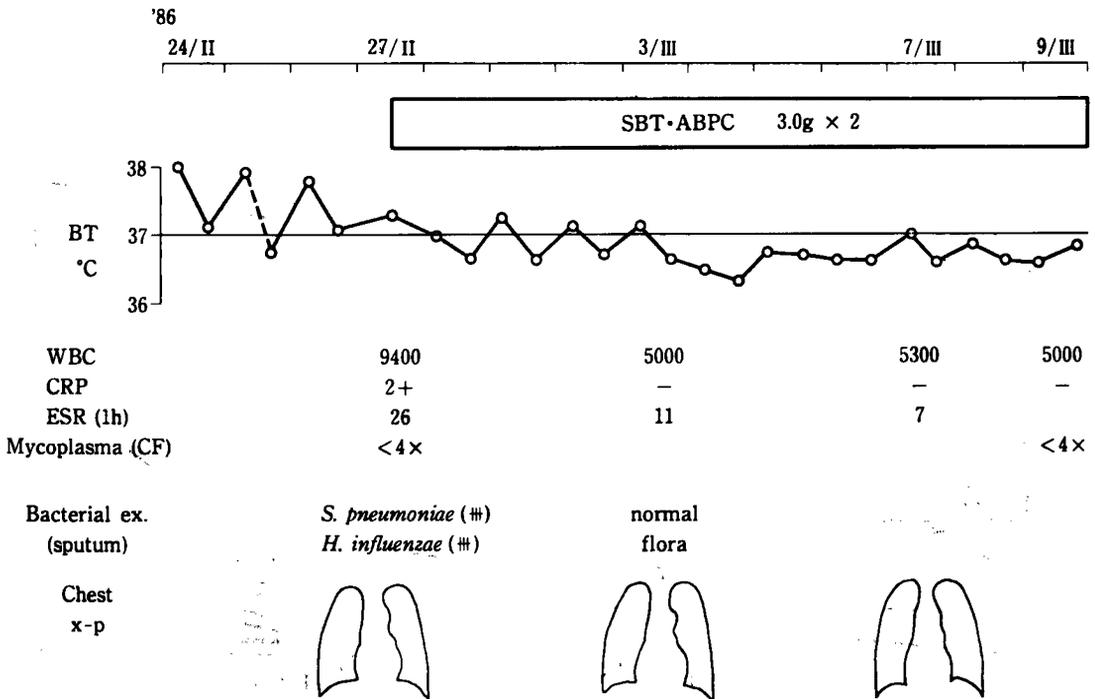


Fig. 7. Case no. 17 16 y.o. M. (acute pneumonia)

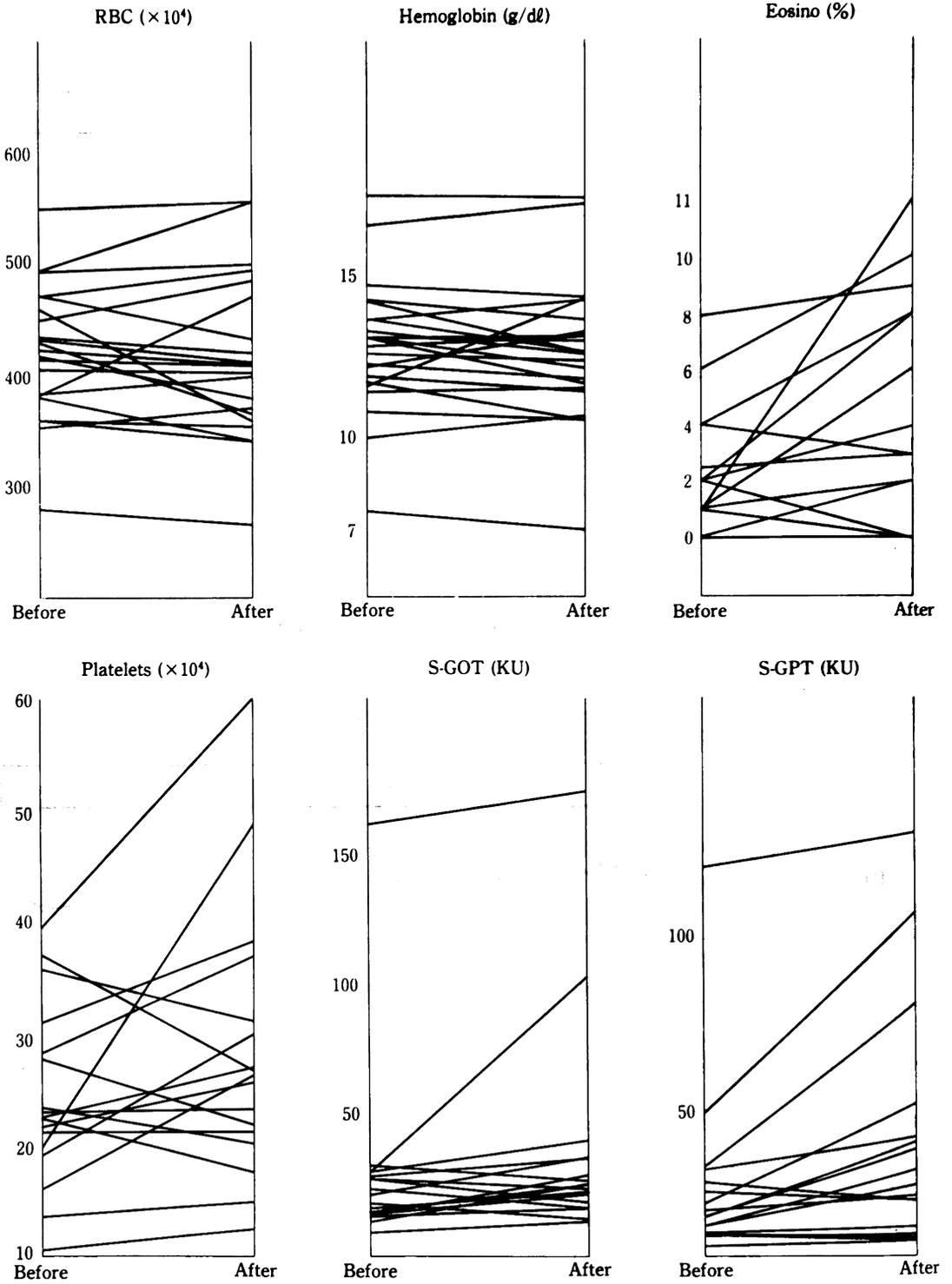


Fig. 8. Laboratory data before and after administration of SBT-ABPC

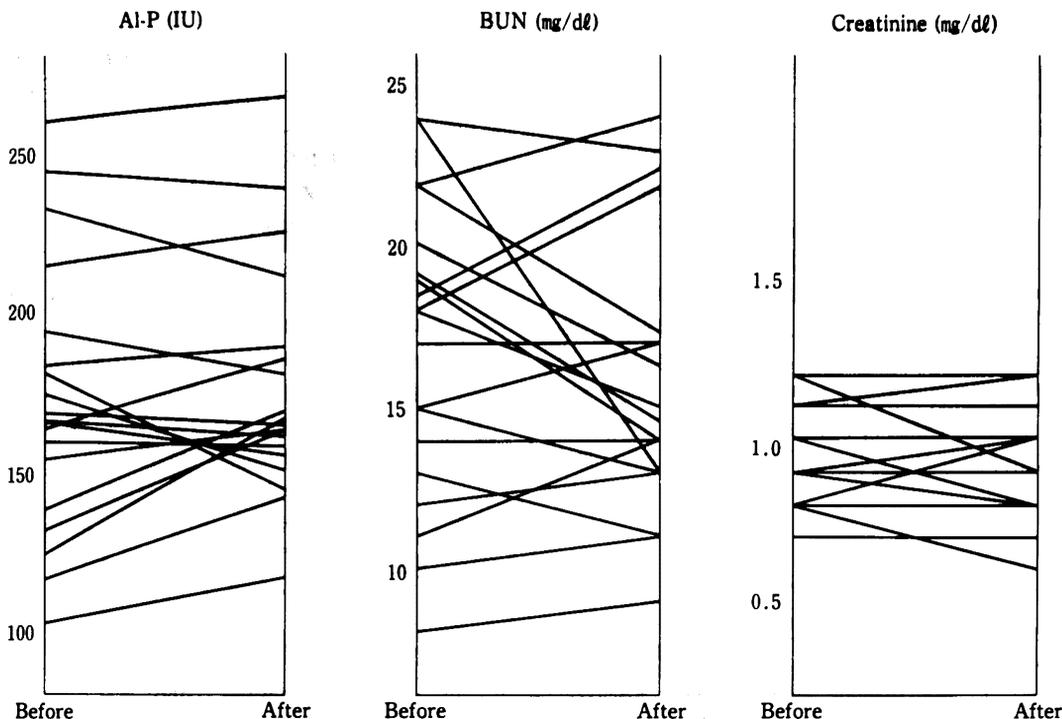


Fig. 9. Laboratory data before and after administration of SBT・ABPC

検討では、*S.aureus*, *S.pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* などのグラム陽性球菌に優れた成績を示し、また近年増加の傾向にある *B.catarrhalis* の  $\beta$ -lactamase 産生株に対する検討では、本菌の産生するペニシラーゼ型の  $\beta$ -lactamase に比較的安定で ABPC よりも 1 管ほどすぐれていた。また呼吸器感染症の主要起炎菌の一つである *H.influenzae*<sup>9)</sup> に対しては、NFLX にはわずかに劣るものの、従来の経口セフェム剤よりも明らかに優れた抗菌力を示した。

気管支拡張症 3、びまん性汎細気管支炎 2、慢性気管支炎の急性増悪 6、肺炎 8、閉塞性肺炎および陳旧性肺結核+感染それぞれ 1、その他 1 の計 22 例の呼吸器感染症に、本剤 1.5~3.0g、1 日 2 回点滴静注した場合の臨床効果を検討した。結果は著効 5、有効 8、やや有効 4、判定不能 5 で、その有効率は 76.5% であった。疾患別にみると、慢性気道感染症では 87.5%、肺炎で 86% の有効率であった。このことは最近開発され、順次その臨床応用が始まった他のセフェム系の新薬において、慢性気道感染症に対する有効率が 70% 台であったことと比べても優れたものと思われる。分離菌別にみると、グラム陽性球菌群の *S.aureus* 2 株、*S.pneumoniae* 5 株の計 7

株はすべて除菌された。グラム陰性桿菌では、もっとも多く分離された *H.influenzae* では、6 株中 4 株が消失し、2 株が減少した。*E.coli*, *H.parainfluenzae* および *A.calcoaceticus* の各 1 株はいずれも消失した。これらの成績は ABPC の本来の特徴であるグラム陽性球菌に対する強い抗菌力から考えると当然の結果であった。また私達が測定した臨床分離の *S.aureus* 50 株の MIC<sub>90</sub> は 1.56mcg/ml、*S.pneumoniae* 65 株の MIC<sub>90</sub> は 0.05 mcg/ml と高感受性であった。*H.influenzae* については私達の成績では MIC<sub>90</sub> は 1.56mcg/ml と感受性株が多かったが、6 株中 4 株の消失にとどまったことは、疑問の残るところであるが、いずれも難治性気道感染症の症例であり、病巣局所への移行性に問題があったものと思われた。なお、4 株の *H.influenzae* において  $\beta$ -lactamase 産生の有無が検討されたが、うち 3 株の非産生株はすべて除菌され、陽性の 1 株だけが存続していた。これは本剤の抗菌力から考えると納得出来ないものであるが、前述と同じ理由とも思われた。その他の菌種として、*P.aeruginosa* 1 株が分離されたが、標準株や臨床分離株の MIC 分布をみても遠く及ばない感受性であり、除菌出来ないのは無理のないことと思われた。

副作用としては、SBTの追加によりABPCそのものに対する副作用の頻度より増加するのではないかと考えていたが、今回の症例では22例中1例に発疹が見られたのみで、投与中止と共に速やかに改善を示したことから、余り問題はないものと思われた。また臨床検査値異常では、2例に好酸球増多が、3例に肝機能異常が認められたが、特に投与を中止することなく治療が継続された。その内2例の肝機能値異常については、1例は基礎疾患として慢性肝炎を有しており、主治医の判定でも疾患本来のものであり、関係はないらしいとしている。他の1例はマイコプラズマ肺炎の症例で、本疾患ではしばしばトランスアミナーゼの上昇が報告されていることから、その因果関係は不明であった。これらより、本剤の副作用は従来の $\beta$ -lactam剤に比べて安全性に問題

はないと考えられた。

以上の成績より、本剤は $\beta$ -lactamase産生菌の増加が問題となっている現在、注射用ペニシリン系抗生剤として広く、急性および慢性呼吸器感染症に対して有効かつ安全な薬剤と思われた。

#### 文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会西日本支部総会、一般演題、Sulbactam・Ampicillin、鹿児島、1987
- 2) 富田弘志、他：Sultamicillinに関する基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 33 (S-2) : 369~387, 1985
- 3) 重野芳輝、斉藤 厚：グラム陽性菌による肺炎。日本臨床 524 : 359~366, 1985
- 4) 原 耕平、山口恵三：呼吸器感染症の治療。カレントセラピー 1 (10) : 109~122, 1983

## SULBACTAM·AMPICILLIN IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

TOSHIAKI HAYASHI, YUICHI INOUE, TAIJI MASUYAMA, YASUMASA DOTSU, TAKASHI SUYAMA

SHIGERU KOHNO, KEIZO YAMAGUCHI, MASAKI HIROTA and KOHEI HARA

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

7-1 Sakamoto, Nagasaki, 852, Japan

YOICHI HIRAKATA, KAZUNORI SHIMOGUCHI, CHIKAKO MOCHIDA,

KAZUYUKI SUGAWARA and TOSHIAKI USUI

Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

KOICHI WATANABE and TSUNEO TSUTSUMI

Nagasaki Municipal Hospital

TOSHIRO ODA and HIROSUKE OHTA

Department of Internal Medicine, Yamaguchi Prefectural Central Hospital

We performed clinical studies on Sulbactam·Ampicillin (SBT·ABPC), a new injectable antimicrobial agent, combining Ampicillin (ABPC) and Sulbactam (SBT), a new  $\beta$ -lactamase inhibitor, in respiratory tract infections.

In all 22 patients with bronchiectasis (3), panbronchiolitis (2), acute exacerbation of chronic bronchitis (6), pneumonia (8), obstructive pneumonia (1), old pulmonary tuberculosis+infection (1), and suspected mycoplasma pneumonia (1), were treated with 1.5-3.0g of SBT·ABPC daily by intravenous drip infusion.

Clinical response was excellent in 5, good in 8, and fair in 4 patients; 5 patients were not evaluable. The overall efficacy rate was 76.5%.

Of 17 strains isolated from 14 patients in whom assessment of bacteriological efficacy was possible, 14 were finally eradicated (82.3%).

As a side effect, skin eruption was observed in 1 patient. As abnormal change in the clinical laboratory test, eosinophilia was noted in 2 patients, and mild elevation of S-GOT and/or S-GPT in 3. We therefore conclude that SBT·ABPC is a useful antibiotic in treating patients with respiratory tract infections.