

呼吸器感染症における β -lactamase 阻害剤 sulbactam と ampicillin との注射用合剤に関する臨床的研究—特に β -lactamase 産生菌に対する有用性について—

去戸春美*・隆杉正和・宇塚良夫**・高橋 淳・秋山盛登司・広瀬英彦・渡辺貴和雄・松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所 内科

永武 毅

国立療養所川棚病院 呼吸器科

(*現：国立療養所東京病院 呼吸器科*)

(**現：帝京大学附属市原病院 内科)

単独では実用的抗菌力を有しない不可逆的 β -lactamase 阻害剤 sulbactam (SBT) と広域合成 penicillin 剤 ampicillin (ABPC) との注射用合剤 (配合比 SBT: ABPC= 1: 2 (力価)) の呼吸器感染症における臨床的有用性を検討した。肺炎 8 例, 慢性気管支炎 14 例, 気管支拡張症 2 例, 計 24 例の呼吸器感染症を本剤投与の対象とし, 投与量・投与法は, 本剤 1 回 1.5g (SBT 0.5g/ABPC 1.0g), 1 日 2 回, 点滴静注投与を原則とした。

本剤の臨床効果は, 著効 4 例, 有効 18 例, やや有効 1 例, 無効 1 例, 有効以上の有効率 91.7% であった。菌交代を含めた起炎菌の消失率は, 91.3% (21/23) であった。起炎菌のうち, *H.influenzae* 6 株中 1 株, *S.aureus* 7 株中 6 株, ならびに *B.catarrhalis* 1 株, 計 8 株に β -lactamase の産生を確認したが, SBT・ABPC 投与後, これらの β -lactamase 産生菌は全て消失した。 β -lactamase 産生株を含めて, *H.influenzae* (6 株), *S.pneumoniae* (2 株), *S.aureus* (7 株), *B.catarrhalis* (1 株), *K.pneumoniae* (1 株), *A.calcoaceticus* (1 株), *Corynebacterium* (2 株) の全株が消失したのに対して, *P.aeruginosa* 3 株中 2 株は持続し, *P.aeruginosa* (1 株), *S.marcescens* (1 株) が交代菌として出現した。本剤の *in vitro* 抗菌力と相関する細菌学的効果が認められた。副作用では, 24 例中, 1 例に薬疹が認められたのみであり, 臨床検査値の異常変動を呈した症例はなかった。

現在の呼吸器感染症に対する化学療法剤として, SBT・ABPC は, β -lactamase 産生菌に対する優れた有効性と他の β -lactam 剤と同等の安全性が認められ, 第一選択剤となり得る薬剤のひとつであると結論される。

Key words: Sulbactam・Ampicillin, β -lactamase 阻害剤, 呼吸器感染症, β -lactamase 産生菌

近年, β -lactam 剤は, 優れた選択毒性を持つため, 研究, 開発が盛んに行なわれ, 新規 β -lactam 骨格 (母核) が発見されるとともに, 次々と数多くの誘導体が開発され, 現在の抗菌化学療法剤の中で最も大きな比重を占めるようになった。一方, このような β -lactam 剤の繁用に伴って, 病原細菌側においても, 次々と耐性を獲得し, 耐性菌の出現と増加が β -lactam 剤の有効性を低下させた。 β -lactam 剤耐性菌の耐性機作には, ①外膜透過性の低下, ② β -lactamase の産生, ③ β -lactam 剤の作用点 (penicillin-binding proteins: PBPs) の変化, が知られている。現在, 臨床分離される β -lactam 剤耐性菌の大部分は β -lactamase 産生菌であるため, 臨床的な β -lactam 剤耐性菌に対する対策の主体は β -lactamase 産生菌に向けられた。即ち, ① β -lactamase に安定な新規

化学構造を持つ抗菌剤の開発, ② β -lactamase 阻害剤を併用して β -lactamase に不安定な β -lactam 剤の抗菌活性を回復させる方法である。後者の方法は, 1960 年代に耐性ブドウ球菌用 penicillin 剤として開発された cloxacillin, dicloxacillin などと ampicillin (ABPC) とを併用して一部の ABPC 耐性菌にはある程度の相乗効果を示したが, 臨床的には明確な効果を発揮しなかった¹⁾²⁾³⁾。これらの isoxazoyl PCs の β -lactamase に対する拮抗阻害作用が一時的な阻害効果 (可逆的阻害) にとどまっていたためである。1970 年代後半にはいり, 新しいタイプの β -lactamase の不可逆的阻害物質として, 放線菌の代謝産物から得られた clavulanic acid (CVA)⁴⁾⁵⁾ が発見され, 次いで sulbactam (SBT; CP-45,899)⁶⁾ が有機合成され⁷⁾⁸⁾⁹⁾, いずれも既に β -lactamase に比較的不安定な

* 〒204 東京都清瀬市竹丘3-1-1

β -lactam 剤と配合またはプロドラッグ化されて実用化された^{10) 11) 13) 14)}。CVA と SBT の化学構造を Fig. 1 に示す。

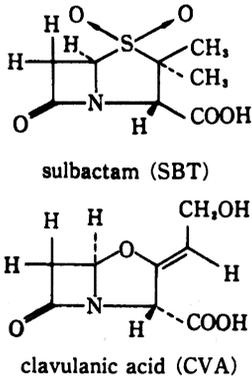


Fig. 1. Chemical structures of sulbactam and clavulanic acid

今回、私共は、SBT と ABPC との注射用合剤(配合比 SBT:ABPC=1:2(力価))の呼吸器感染症における臨床的有用性を検討し、 β -lactamase 産生菌に対する優れた有効性と他の β -lactam 剤と同等の安全性が確認されたので報告する。

研究方法

1. 臨床的有用性の検討

1) 対象症例

SBT・ABPC を投与し、本剤の呼吸器感染症に対する臨床的有用性を検討するため、今回、対象とした症例は、急性呼吸器感染症では、肺炎 8 例、慢性呼吸器感染症では、慢性気管支炎 14 例、気管支拡張症 2 例、合計 24 例である。

2) 投与量・投与方法

呼吸器感染症に対する SBT・ABPC の投与量・投与方法は、本配合剤の呼吸器病原菌に対する *in vitro* 抗菌力、ならびに SBT と ABPC の体内動態、喀痰中移行率を考慮して、本剤 1 回 1.5g (SBT 0.5g・ABPC 1.0g)、1 日 2 回、点滴静注投与を原則とした。

3) 臨床効果判定基準

呼吸器感染症の全症例において、SBT・ABPC の投与前、投与中、投与後に可能な限り喀痰定量培養を行ない、起炎菌の決定およびその消長を調べ、自・他覚所見や臨床検査所見に基づき、既報^{15) 16)}のように、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に判定した。

4) 副作用の検討

臨床症状の詳細な観察を行なうとともに、血液学的検査、肝機能検査、尿検査などを実施し、副作用の有無を

検討した。

2. 起炎菌に対する *in vitro* 抗菌力・ β -lactamase 産生能

SBT・ABPC 投与症例の起炎菌について、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

また、起炎菌の β -lactamase 産生能検査は、ニトロセフィンを用いた chromogenic cephalosporin method (ディスク法) および penicillin G (PCG), cephaloridine (CER) を基質とする acidometric method (ディスク法) で行なった。

成績

1. 臨床的有用性の検討成績

呼吸器感染症に対する臨床的有用性の検討のため SBT・ABPC を投与した 24 症例の概要を Table 1 に、本剤投与前後の臨床検査成績を Table 2 に示す。Case No.9~12, Case No.7 と 23, Case No.16 と 18 および Case No.19 と 21 は、各々、同一患者における、時期を異にした感染エピソードである。

1) 疾患別臨床効果

呼吸器感染症 24 症例における SBT・ABPC の疾患別臨床効果を Table 3 に示す。24 例中、著効 4 例、有効 18 例、やや有効 1 例、無効 1 例、有効以上 91.7% という高い有効率が得られた。

2) 起炎菌別細菌学的効果

呼吸器感染症患者より得られた喀痰は全て定量培養を行ない、細菌学的効果を判定した。起炎菌 23 株 (*Haemophilus influenzae* 6 株、*Streptococcus pneumoniae* 2 株、*Staphylococcus aureus* 7 株、*Branhamella catarrhalis* 1 株、*Klebsiella pneumoniae* 1 株、*Pseudomonas aeruginosa* 3 株、*Acinetobacter calcoaceticus* 1 株、*Corynebacterium* 2 株) および交代菌 2 株 (*P.aeruginosa* 1 株、*Serratia marcescens* 1 株) を推定し得たので、細菌学的効果との関連について一括して、Table 4 に示す。起炎菌の MIC 測定成績ならびに β -lactamase 産生能検査成績を Table 5 に示す。

菌交代を含めた起炎菌の消失は、23 株中 21 株に認められ、起炎菌消失率 91.3% と高率であった。起炎菌のうち、*H.influenzae* 6 株中 1 株、*S.aureus* 7 株中 6 株、ならびに *B.catarrhalis* 1 株、計 8 株に β -lactamase の産生を確認したが、SBT・ABPC の投与により、これらの β -lactamase 産生菌は全て消失した。前記の β -lactamase 産生が証明された菌株を含めて、*H.influenzae* (6 株)、*S.pneumoniae* (2 株)、*S.aureus* (7 株)、*B.catarrhalis* (1 株)、*K.pneumoniae* (1 株)、*A.calcoaceticus* (1 株)、*Corynebacterium* (2 株) の全株が

Table 1. Summary of data for clinical profile, causative organisms, and results of treatment with sulbactam-ampicillin (1)

Case no.	Age, Sex, Body weight	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	β-lactamase		MICs (10 ⁶ cfu/ml) of		Administration of SBT・ABPC		Clinical effect	Side effects	
					nitro-cephin	acido-metry	SBT・ABPC	ABPC	daily dosage & route	dura-tion			total dose
1	49y.o., M, 55kg	chronic bronchitis	chronic pulmonary emphysema	<i>H. influenzae</i> 9×10 ⁷ ↓ (-)	(+)				1.5 g×2 d.i.	6 days	18 g	good	none
2	74y.o., M, 34kg	chronic bronchitis	none	<i>H. influenzae</i> 3×10 ⁸ ↓ (-)	(-)				1.5 g×2 d.i.	8 days	24 g	good	none
3	65y.o., F, 54kg	pneumonia	chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> 1×10 ⁸ ↓ (-)	(-)				1.5 g×2 d.i.	8 days	24 g	good	none
4	72y.o., F, 38kg	chronic bronchitis	chyluria	<i>H. influenzae</i> 1×10 ⁸ ↓ <i>P. aeruginosa</i> 2×10 ⁸ <i>H. influenzae</i> (L-forms) ↓ (-)	(-)	(-)	0.39	0.39	1.5 g×2 d.i.	7 days	21 g	good	none
5	31y.o., F, 35kg	pneumonia	none	<i>H. influenzae</i> 2×10 ⁸ ↓ (-)					1.5 g×2 d.i.	2 days	6 g	good	skin eruptions
6	32y.o., F, 38kg	bronchiectasis	none	<i>H. influenzae</i> 2×10 ⁸ ↓ (-)					1.5 g×2 d.i.	4 days	9 g	fair	none
7	71y.o., M, 72kg	chronic bronchitis	pneumoconiosis	<i>S. pneumoniae</i> 6×10 ⁷ ↓ (-)					1.5 g×2 d.i.	5 days	13.5g	excellent	none
8	51y.o., F, 45kg	chronic bronchitis	none	<i>S. pneumoniae</i> 5×10 ⁷ ↓ (-)	(-)	(-)	≤0.05	≤0.05	1.5 g×2 d.i.	11 days	31.5g	good	none
9	53y.o., M, 37kg	chronic bronchitis	old pulm. tbc., chronic respira. failure, giant bulla	<i>S. aureus</i> 4×10 ⁷ ↓ (-)	(+)				1.5 g×2 d.i.	9 days	25.5g	good	none
10	53y.o., M, 37kg	chronic bronchitis	old pulm. tbc., chronic respira. failure, giant bulla	<i>S. aureus</i> 2×10 ⁸ ↓ (-)	(+)				1.5 g×2 d.i.	7 days	19.5g	good	none
11	53y.o., M, 37kg	chronic bronchitis	old pulm. tbc., chronic respira. failure, giant bulla	<i>S. aureus</i> 4×10 ⁷ ↓ (-)	(+)				1.5 g×2 d.i.	7 days	21 g	excellent	none
12	53y.o., M, 36kg	chronic bronchitis	old pulm. tbc., chronic respira. failure, giant bulla	<i>S. aureus</i> 1×10 ⁸ ↓ (-)	(+)	(+)	3.13	6.25	1.5 g×2 d.i.	7 days	21 g	good	none
13	81y.o., F, 34kg	chronic bronchitis	old pulmonary tuberculosis	<i>S. aureus</i> 3×10 ⁸ ↓ (-)	(+)	(+)	1.56	12.5	1.5 g×2 d.i.	13 days	39 g	good	none

SBT・ABPC : sulbactam-ampicillin

ABPC : ampicillin

Table 1. Summary of data for clinical profile, causative organisms, and results of treatment with sulbactam-ampicillin (2)

Case no.	Age, Sex, Body weight	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	β -lactamase		MICs (10^6 cfu/ml)		Administration of SBT-ABPC				Clinical effect	Side effects
					nitro-cephin	acido-metry	SBT-ABPC	ABPC	daily dosage & route	dura-tion	total dose			
14	92y.o., F, 42kg	chronic bronchitis	old pulmonary tuberculosis	<i>S. aureus</i> 5×10^4 <i>K. pneumoniae</i> 3×10^4 ↓ <i>P. aeruginosa</i> 1×10^4	(-)				1.5 g × 2 d.i.	6 days	18 g	good	none	
15	88y.o., M, 32kg	pneumonia	CVA sequelae, cerebral arterio- sclerosis	<i>S. aureus</i> 5×10^7 <i>P. aeruginosa</i> 6×10^7 ↓ <i>P. aeruginosa</i> 8×10^4	(+)				1.5 g × 2 d.i.	9 days	27 g	good	none	
16	57y.o., M, 58kg	chronic bronchitis	pneumoconiosis	<i>B. catarrhalis</i> 2×10^7 ↓ (-)	(+)				1.5 g × 2 d.i.	8 days	24 g	good	none	
17	24y.o., F, 53kg	bronchi- ectasis	none	<i>Corynebacterium</i> 1×10^8 ↓ (-)	(-)		≤ 0.05	≤ 0.05	1.5 g × 2 d.i.	5 days	15 g	good	none	
18	57y.o., M, 57kg	chronic bronchitis	pneumoconiosis	<i>Corynebacterium</i> 1×10^7 ↓ (-)					1.5 g × 2 d.i.	8 days	22.5g	good	none	
19	72y.o., M, 34kg	pneumonia (DIC)	C.P.E., chron. bronchitis, chr. respir. fail., cirrhosis of liver	<i>P. aeruginosa</i> 3×10^4 ↓ <i>P. aeruginosa</i> 2×10^7					3.0 g × 2 d.i.	3 days	15 g	poor	none	
20	88y.o., M, 50kg	pneumonia	CVA sequelae, cerebral arterio- sclerosis	<i>P. aeruginosa</i> 1×10^4 <i>A. calcoaceticus</i> 3×10^4 ↓ (-)					1.5 g × 2 d.i.	7 days	19.5g	good	none	
21	72y.o., M, 35kg	pneumonia	C.P.E., chron. bronchitis, chr. respir. fail., cirrhosis of liver	normal flora ↓ <i>S. marcescens</i> 3×10^4					3.0 g × 2 d.i.	5 days	30 g	excellent	none	
22	78y.o., F, 34kg	pneumonia	old pulmonary tuberculosis	unknown					1.5 g × 2 d.i.	15 days	43.5g	good	none	
23	71y.o., M, 72kg	pneumonia	pneumoconiosis, chronic bronchitis	normal flora ↓ <i>E. cloacae</i> 2×10^4 <i>S. marcescens</i> 2×10^4					1.5 g × 2 d.i.	8 days	24 g	excellent	none	
24	85y.o., M, 47kg	chronic bronchitis	pleuritis carcinomatosa (metastatic adenocarcinoma)	normal flora ↓ normal flora					3.0 g × 2 d.i.	6 days	30 g	good	none	

SBT-ABPC : sulbactam-ampicillin

ABPC : ampicillin

Table 2. Laboratory findings before and after treatment with sulbactam-ampicillin (1)

Case no.	RBC		Hb		WBC		Eosino		Baso		Neutro		Lympho		Mono		Platelets	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1.	435	402	14.0	12.9	5,100	4,600	3	1	0	0	51	55	37	41	9	3	18.7	17.4
2.	355	304	11.4	9.4	9,700	5,200	2	2	0	0	75	73	19	21	4	4	16.5	37.6
3.	461	379	11.3	9.3	10,600	5,400	0	0	1	0	75	69	15	28	9	3	22.8	28.6
4.	397	374	12.2	11.9	3,600	3,100	4	5	1	1	38	48	47	35	12	11	26.4	30.1
5.	467	461	13.2	13.0	5,400	8,200	0	0	0	0	75	82	14	15	10	1	16.4	20.6
6.	462	466	11.9	10.9	7,800	8,400	1	2	1	3	69	48	20	40	9	7	NT	NT
7.	474	454	14.7	13.6	11,200	5,500	1	3	0	0	88	60	7	35	4	2	14.0	15.8
8.	351	361	10.9	11.1	5,200	4,100	1	6	0	0	63	31	30	56	6	7	34.4	28.8
9.	421	443	12.3	12.9	8,600	4,700	2	6	0	0	66	60	23	30	9	4	25.0	21.7
10.	406	423	12.5	12.7	3,900	4,600	6	5	3	0	54	62	32	30	5	3	16.8	26.6
11.	463	412	13.8	12.7	4,900	3,800	1	6	1	0	77	39	13	50	8	5	16.3	16.6
12.	458	474	13.5	14.2	4,400	4,700	2	6	0	0	61	67	33	26	4	1	17.6	15.6
13.	359	318	10.5	9.6	5,500	4,400	5	4	1	1	61	68	26	27	7	0	5.2	20.5
14.	366	345	12.2	11.3	9,200	7,700	1	1	0	0	81	80	13	11	5	8	24.0	26.0
15.	350	330	11.3	9.7	4,400	3,700	2	4	0	0	70	70	28	23	0	3	17.4	19.3
16.	416	420	14.0	13.2	7,800	5,500	3	4	0	2	76	64	16	19	5	11	19.1	18.9
17.	445	461	12.7	13.2	6,700	4,500	1	5	2	0	71	47	23	42	3	6	22.4	24.3
18.	NT	370	NT	11.0	NT	5,000	NT	8	NT	0	NT	63	NT	25	NT	4	NT	17.5
19.	310	405	11.1	13.9	4,800	4,900	0	0	0	0	95	75	1	23	4	2	5.8	4.1
20.	315	315	8.3	8.6	11,100	4,700	0	2	0	0	88	71	8	25	4	2	18.2	21.0
21.	358	269	13.1	9.7	3,800	7,500	1	1	1	0	62	80	32	13	4	6	4.2	7.6
22.	312	359	10.1	11.1	5,100	4,100	4	7	0	0	69	67	26	22	1	4	31.8	20.2
23.	441	450	13.2	13.4	15,400	4,800	0	7	0	0	88	54	9	30	3	4	14.2	17.6
24.	459	399	14.7	12.4	21,000	10,900	0.5	2	0	0	86	73	8.5	19	4.5	6	14.6	6.5

B: before A: after

NT: not tested

Table 2. Laboratory findings before and after treatment with sulbactam-ampicillin (2)

Case no.	GOT		GPT		A-I-P		LDH		BUN		S-Creatinine		Urine protein		ESR		CRP	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1.	47	26	39	26	6.7	5.5	307	283	13.6	14.3	0.83	0.95	-	-	6	6	-	-
2.	14	31	4	13	6.4	5.5	288	398	28.2	20.8	1.89	1.89	±	+	89	47	6+	1+
3.	48	16	39	22	239	244	318	245	20	15	1.0	0.8	NT	NT	NT	NT	6+	6+
4.	22	19	16	18	142	131	282	269	22	18	0.8	0.8	2+	2+	NT	NT	-	-
5.	84	112	90	148	200	187	439	502	9	7	0.8	0.8	-	NT	61	55	4+	4+
6.	13	NT	9	NT	151	NT	365	NT	10	NT	0.9	NT	-	NT	1	15	5+	2+
7.	21	16	14	11	4.2	3.7	347	325	11.2	9.5	1.21	1.25	-	-	4	9	1+	-
8.	15	18	10	13	121	137	312	301	10	14	0.9	1.1	NT	NT	NT	NT	+	-
9.	17	19	7	9	7.2	7.1	286	273	14.1	9.7	0.92	1.00	-	-	38	21	1+	1+
10.	16	17	6	7	7.0	7.1	303	274	18.0	14.7	0.89	0.91	-	-	10	11	-	-
11.	17	14	7	5	8.9	6.6	294	271	15.4	16.5	0.82	0.88	-	-	7	16	2+	1+
12.	14	17	7	8	7.2	7.1	306	319	19.2	17.5	0.92	0.89	-	-	8	5	1+	-
13.	36	19	23	8	4.7	3.7	372	335	16.2	10.8	0.73	0.86	-	-	49	58	6+	1+
14.	17	29	8	16	5.7	5.6	412	424	11.0	9.2	0.61	0.68	-	NT	20	5	3+	1+
15.	65	48	32	20	8.5	9.4	323	294	16.2	12.0	0.46	0.44	-	-	29	26	3+	±
16.	27	19	7	11	4.3	4.0	263	280	13.1	10.1	0.73	0.70	±	-	34	10	2+	±
17.	13	13	9	7	118	118	301	NT	15	19	0.9	1.1	NT	NT	16	15	+	-
18.	17	20	6	8	3.6	3.5	262	282	13.7	10.6	0.71	0.63	±	-	47	57	3+	1+
19.	38	32	11	5	7.7	4.3	397	396	17.7	23.4	1.00	1.04	NT	NT	13	8	1+	3+
20.	14	14	7	8	5.5	5.3	356	330	14.3	7.5	1.56	1.42	(7.2%)	(3.0%)	86	97	6+	3+
21.	61	31	17	13	8.8	6.7	315	336	42.7	40.4	1.42	1.08	2+	-	3	5	5+	2+
22.	14	25	8	12	6.4	7.3	293	276	12.8	16.5	0.98	1.13	-	-	77	34	2+	-
23.	16	14	11	8	3.7	3.5	325	302	9.5	11.6	1.25	1.40	-	-	13	6	6+	1+
24.	33	38	11	20	6.9	6.7	733	880	23.0	15.6	1.23	1.09	2+	+	7	9	6+	6+

B: before A: after
NT: not tested

Table 3. Clinical results of treatment with sulbactam・ampicillin for respiratory tract infections

Type of infection	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Pneumonia	2	5		1	8
Chronic bronchitis	2	12			14
Bronchiectasis		1	1		2
Total	4	18	1	1	24
	22 (91.7%)				

Table 4. Bacteriologic results of treatment with sulbactam・ampicillin for respiratory tract infections

Organisms	No. of strains	Bacteriologic effect			
		eradicated*	decreased	persisted	superinfected
<i>H. influenzae</i>	6 [1] #	6 [1] #			
<i>S. pneumoniae</i>	2	2			
<i>S. aureus</i>	7 [6] #	7 [6] #			
<i>B. catarrhalis</i>	1 [1] #	1 [1] #			
<i>K. pneumoniae</i>	1	1			
<i>P. aeruginosa</i>	4	1		2	1
<i>S. marcescens</i>	1				1
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1			
<i>Corynebacterium</i>	2	2			
Total	25 [8] #	21 [8] #	0	2	2

[] # no. of β -lactamase-producing strains

* rate of eradication was 91.3%

(no. of strains eradicated/no. of causative strains before the treatment=21/23)

Table 5. MICs of β -lactam antibiotics and β -lactamase tests

Case no.	Causative organism	MIC (μ g/ml)		Inoculum size : $\frac{10^8 \text{ cfu/ml}}{10^8 \text{ cfu/ml}}$				β -lactamase test		
		SBT・ABPC	ABPC	SBT	PIPC	CEZ	CMZ	chromogenic cephalosporin	acidometry	
									PCG	CER
4	<i>H. influenzae</i>	$\frac{0.39}{0.39}$	$\frac{0.39}{0.39}$	$\frac{200}{200}$	$\frac{\leq 0.05}{\leq 0.05}$	$\frac{25}{25}$	$\frac{3.13}{3.13}$	(-)	(-)	(-)
8	<i>S. pneumoniae</i>	$\frac{\leq 0.05}{\leq 0.05}$	$\frac{\leq 0.05}{\leq 0.05}$	$\frac{50}{50}$	$\frac{\leq 0.05}{\leq 0.05}$	$\frac{0.10}{0.10}$	$\frac{0.39}{0.39}$	(-)	(-)	(-)
12	<i>S. aureus</i>	$\frac{3.13}{12.5}$	$\frac{6.25}{100}$	$\frac{400}{400}$	$\frac{25}{400}$	$\frac{1.56}{3.13}$	$\frac{3.13}{3.13}$	(+)	(+)	(-)
13	<i>S. aureus</i>	$\frac{1.56}{12.5}$	$\frac{12.5}{>800}$	$\frac{100}{100}$	$\frac{25}{>800}$	$\frac{0.78}{3.13}$	$\frac{0.78}{0.78}$	(+)	(+)	(-)
17	<i>Corynebacterium</i>	$\frac{\leq 0.05}{0.10}$	$\frac{\leq 0.05}{0.10}$	$\frac{1.56}{3.13}$	$\frac{0.20}{0.39}$	$\frac{\leq 0.05}{\leq 0.05}$	$\frac{0.20}{0.20}$	(-)	(-)	(-)

SBT・ABPC : sulbactam・ampicillin

PIPC : piperacillin

PCG : penicillin G

ABPC : ampicillin

CEZ : cefazolin

CER : cephaloridine

SBT : sulbactam

CMZ : cefmetazole

消失したのに対して、*P.aeruginosa* 3株中2株は持続し、*P.aeruginosa* (1株)、*S.marcescens* (1株)が交代菌として出現した。本剤の *in vitro* 抗菌力と相関する細菌学的効果が認められた。なお、*P.aeruginosa*の関与する混合感染の症例 (Case No.20)で、SBT・ABPCが無効と考えられる本菌が消失しているのは、他の起炎菌 (*A.alcoaceticus*) に対する本剤の効果によって、同時に *P.aeruginosa* も消失したものと推測される。

3) 副作用の検討

SBT・ABPCを投与した24例中、1例 (Case No.5)に薬疹が認められた。肺炎に対してSBT・ABPC、1回1.5g、1日2回を点滴静注法にて治療中の投与2日目(4回目)の点滴静注後より全身の発疹が認められたため、本剤による薬疹と考え、本剤を中止し他β-lactam剤の投与に変更した。本剤投与中止2日後には発疹は消失した。重篤な副作用とは考えられなかった。本症例以外には副作用と考えられる自覚症状を呈した症例はなかった。

SBT・ABPCの投与により臨床検査値の異常を呈した症例は認められなかった。

4) 代表的症例の検討

① β-lactamase産生 *H.influenzae*による慢性気管支炎(慢性肺気腫) : Case No.1; H.D., 49歳, 男性 (Fig.

2)

昭和58年頃より咳嗽、喀痰、労作時呼吸困難を自覚するようになった。時々、発熱を伴い、膿性痰を喀出するなど、急性増悪を繰り返していたが、次第に悪化し、昭和61年11月11日、精査と治療のため、入院した。昭和62年1月21日より、咳嗽と喀痰量の増加があり、膿性痰の喀出を認め、急性増悪と診断し、1月30日よりSBT・ABPCの1回1.5g、1日2回、点滴静注投与を開始した。起炎菌として、β-lactamase産生の *H.influenzae* biotype 6 (9×10^7 /ml)が分離された。本剤の投与により起炎菌は消失し、咳嗽・喀痰量の減少、喀痰膿性度の改善が認められ、本剤は有効と判定した。

② *H.influenzae* (β-lactamase陰性)による慢性気管支炎 : Case No.2; S.Y., 74歳, 男性 (Fig. 3)

約1年前より慢性気管支炎のため通院中であった。昭和62年5月16日より38℃台の発熱があり、咳嗽・喀痰が増加し、5月17日より膿性痰を喀出し、食欲不振となったため、5月18日、外来を受診して、治療の目的で入院となった。同日の喀痰定量培養にて *H.influenzae* biotype 1が 3×10^8 /mlに分離され、起炎菌と決定された。本菌のβ-lactamaseは陰性であった。5月18日よりSBT・ABPCを1回1.5g、1日2回、点滴静注法にて投与開始したところ、起炎菌は投与2日後には消失し、

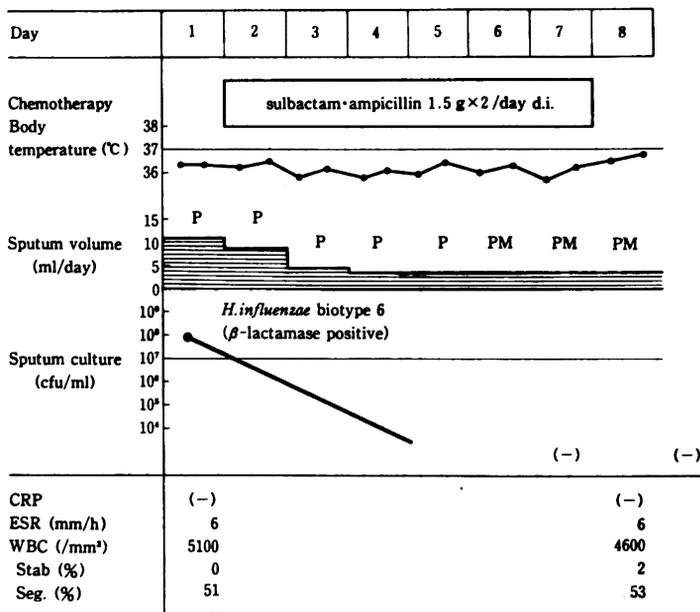


Fig. 2. Chronic bronchitis: β-lactamase-producing *H. influenzae* infection: Case no. 1, 49 y.o. M, 55 kg (chronic pulmonary emphysema)

下熱、咳嗽・喀痰量の減少、喀痰膿性度の低下、急性炎症反応 (CRP, WBC, ESR) の改善が認められ、有効と判定した。

③ *S.pneumoniae* による慢性気管支炎 (塵肺症) : Case No.7; C.N., 71歳, 男性 (Fig. 4)

昭和62年2月23日, 咳嗽, 喀痰, 労作時呼吸困難を主訴として, 近医の紹介により当科を初診, その後入院精査にて, 職歴, 胸部 X-P, 換気機能検査などにより塵肺症に伴う気管支炎と診断された。その後の臨床経過は良好で引続き入院していたが, 1泊の自宅外泊より帰院後の昭和62年4月23日, 38.2℃の発熱と喀痰量の増加を認めたため, 急性増悪と診断して, 同日の夕方より SBT・ABPC の1回1.5g, 1日2回, 点滴静注投与を開始した。起炎菌は *S.pneumoniae* (6×10^7 /ml) であった。投与翌日の午後には下熱し, 速やかな咳嗽・喀痰の改善を認め, WBC, CRP が正常化したので, 起炎菌の消失と併せ, 本剤の効果は著効と判定した。

④ β -lactamase 産生 *S.aureus* による慢性気管支炎 (陳旧性肺結核, 慢性呼吸不全, プラ) : Case No.11; M.M., 53歳, 男性 (Fig. 5)

肺結核後遺症による慢性呼吸不全にて入院中であったが, 時々, 感染による急性増悪を繰り返していた。昭和61

年10月17日頃より, 38℃台の発熱, 呼吸困難の増悪と胸痛を訴え, 咳嗽・喀痰の増加, 膿性痰の喀出が認められたため, 急性増悪と診断し, 昭和61年10月21日, SBT・ABPC の投与 (1回1.5g, 1日2回, 点滴静注) を開始した。起炎菌は β -lactamase 産生の *S.aureus* (4×10^7 /ml) であった。起炎菌の消失に伴って, 速やかな下熱, 咳嗽と喀痰量・性状の改善, 胸痛の消失, 呼吸困難の改善, CRP の改善, 核左方移動の正常化が得られ, 著効と判定した。

⑤ β -lactamase 産生 *S.aureus* による慢性気管支炎 (陳旧性肺結核) : Case No.13; C.M., 81歳, 女性 (Fig. 6)

昭和46年6月, 肺結核にて入院治療を受けた。昭和60年8月以後, 結核菌は一度も証明されないが, 咳嗽・喀痰が認められ, 時々, 発熱を伴う急性増悪を繰り返していた。昭和62年4月15日より発熱, 咳嗽・喀痰量の増加があり, 急性増悪と診断し, 4月17日, SBT・ABPC を1回1.5g, 1日2回, 点滴静注投与により治療を開始した。起炎菌は β -lactamase 産生の *S.aureus* (3×10^6 /ml; SBT・ABPC の 10^6 cfu/ml 接種時 MIC は $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$, ABPC の同 MIC は $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$) であった。起炎菌の消失に伴って, 下熱, 咳嗽と喀痰量減少, CRP の改善,

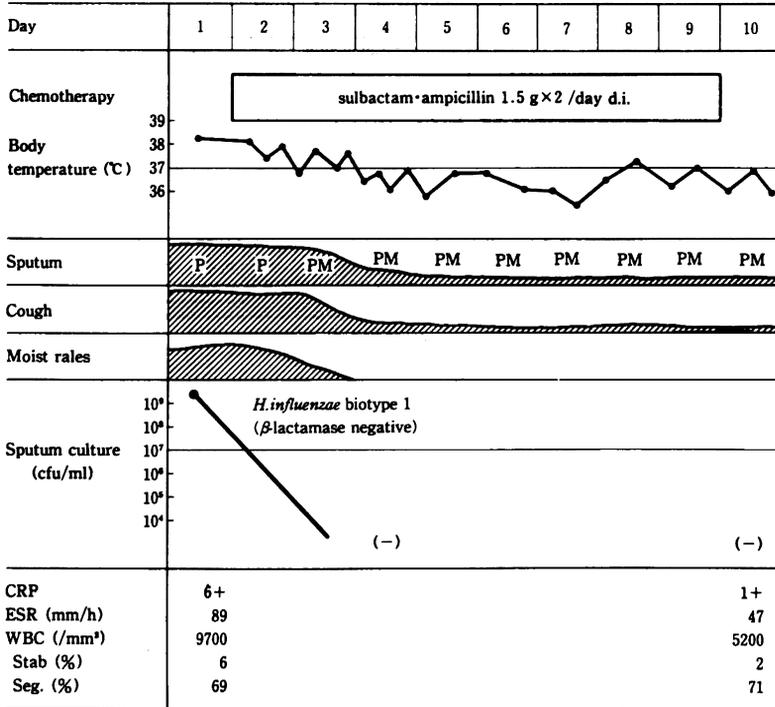


Fig. 3. Chronic bronchitis: *H. influenzae* infection: Case no. 2, 74 y.o. M, 34 kg

核左方移動の正常化が得られ、有効と判定した。

⑥ β -lactamase 産生 *B. catarrhalis* による慢性気管支炎 (塵肺症): Case No.16: K.M., 57歳, 男性 (Fig. 7)

昭和55年12月, 当科初診で, 塵肺症と慢性気管支炎の合併と診断され, 急性増悪を繰り返していた。今回は昭和61年5月29日より入院中であったが, 昭和62年2月23日頃より咳嗽・喀痰の増加と膿性痰の喀出に伴って呼吸困難と胸部聴診にてラ音が認められ, 2月26日より, 急性増悪と診断して SBT・ABPC の投与 (1回1.5g, 1日2回, 点滴静注) を開始した。起炎菌は β -lactamase 産生の *B. catarrhalis* (2×10^7 /ml) であった。本剤の投与4日目には起炎菌は消失し, 咳嗽と喀痰量・性状の改善, 呼吸困難の消失, 急性炎症反応 (CRP, ESR) の改善が認められ, 有効と判定した。

5) 無効例の解析

24例中, 2例において SBT・ABPC による化学療法が無効またはやや有効であった。

Case No.6では, SBT・ABPC の投与により推定起炎菌である *H. influenzae* は消失したものの, 効果が不十分であり, やや有効と判定し他剤に変更した。当該患

者には高度の cystic type の気管支拡張症が存在するため感染病巣における血流の欠損や低下が認められ, 本剤の病巣中濃度が他の患者に比して低く, 十分な有効性を発揮し得る濃度に達していなかったことが推定された。

Case No.19は, disseminated intravascular coagulation (D.I.C.) を伴った重症肺炎の症例であり, 症状・検査所見が不変または悪化を示し起炎菌が *P. aeruginosa* と判明した時点で SBT・ABPC の効果は期待できないと判断し本剤投与を中止した。起炎菌推定の誤りが本剤無効の原因であった。

考 察

最近の呼吸器感染症における主要起炎菌は, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* の5大起炎菌である¹⁷⁾。 β -lactamase 産生の *H. influenzae*, *S. aureus* に対する ABPC と SBT との著明な相乗効果は, *in vitro* と *in vivo* において証明され, *P. aeruginosa* に対しては, 本菌の産生する β -lactamase をある程度阻害し, SBT と ABPC との相乗効果は認められるが, ABPC, SBT の外膜透過性が極めて低いとため, 臨床的に有効性を発揮する程の *in vitro* 抗菌力はないと報告された⁸⁾。*B. catarrhalis* の産生する

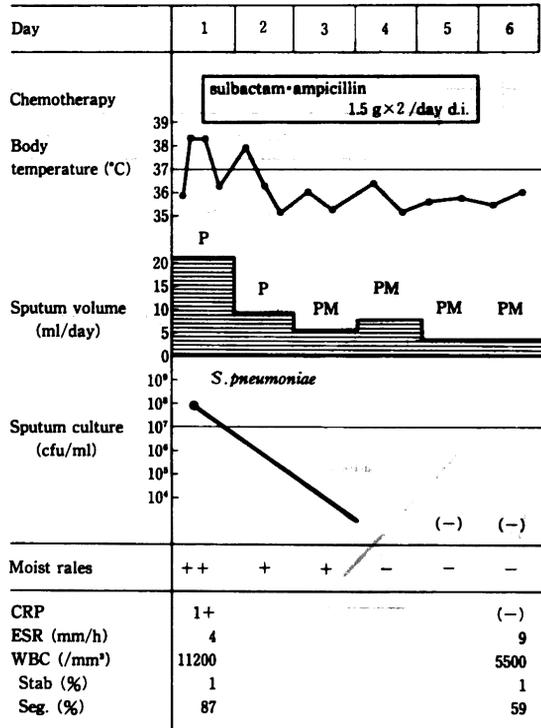


Fig. 4. Chronic bronchitis: *S. pneumoniae* infection: Case no. 7, 71 y.o. M, 72 kg (pneumoconiosis)

β -lactamase も SBT によって阻害されると報告された¹⁸⁾。今回、 β -lactamase 産生 *B. catarrhalis* による慢性呼吸器感染症の 1 例 (Case No.16; Fig. 7) に対し SBT・ABPC の投与が *B. catarrhalis* を消失させ臨床的に有効であり、*B. catarrhalis* の β -lactamase に対する SBT の阻害作用が臨床的にも裏付けられた。*S. pneumoniae* の ABPC 耐性菌は、 β -lactamase の産生は証明されず、PBPs の変異によるもので高度耐性菌はなく、現時点では臨床 ABPC 等の penicillin 剤による治療が可能である¹⁹⁾。今回、2 例 (Case No.7,8) の *S. pneumoniae* 感染症における SBT・ABPC の有効性は、ABPC 自体による効果であると考えられる。最近の呼吸器病原性 *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *S. aureus* の β -lactamase 産生菌の分離率は、各々、約 10~20%、約 90%、少なくとも約 50% 以上と比較的高頻度であり、これらの病原菌が関与する呼吸器感染症の治療において、 β -lactamase 産生菌の存在を考慮に入れる必要がある²⁰⁾。さらに、間接病原性 (indirect pathogenicity)²¹⁾²²⁾ として作用する β -lactamase 産生菌の役割が重要であることを併せて考えなければならない。今回の症例で

は、Table 1, 4 に示すごとく、少なくとも 8 例 (*H. influenzae* 1 例, *S. aureus* 6 例, *B. catarrhalis* 1 例) において β -lactamase 産生菌の起炎菌としての関与を証明した。これらの症例において全て起炎菌は除菌され臨床的に著効または有効であり、ABPC 単独投与に比して β -lactamase 阻害剤を配合した SBT・ABPC の明確な有用性が示された。

Cephem 剤の使用量の増大とともに、呼吸器感染症における *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* などのブドウ糖酵性グラム陰性桿菌の関与が減少している²³⁾。*K. pneumoniae* のクロモゾームによって産生される penicillinase 型 β -lactamase および *E. coli* プラスミド由来の penicillinase 型 β -lactamase は、CVA, SBT によって活性が阻害されるので⁹⁾、これらのグラム陰性桿菌の関与する呼吸器感染症が減少しているとはいえ、今回の Case No.14 のように、 β -lactamase 阻害剤を配合した SBT・ABPC の有用性が発揮される余地がある。

今回、2 例 (Case No.17,18) の *Corynebacterium* 感染症に対して SBT・ABPC が有効であった。これは、

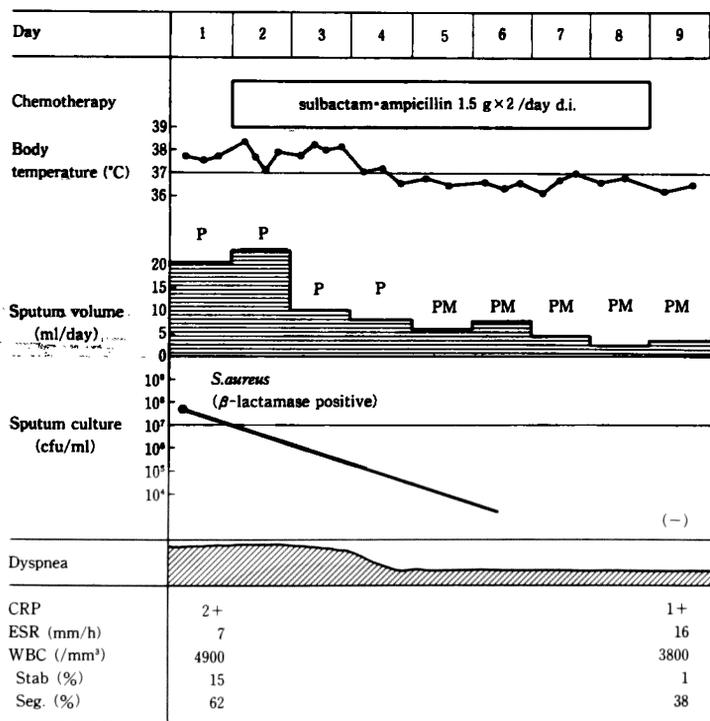


Fig. 5. Chronic bronchitis: β -lactamase-producing *S. aureus* infection: Case no. 11, 53 y.o. M, 37 kg. (old pulmonary tuberculosis, chronic respiratory failure, giant bulla)

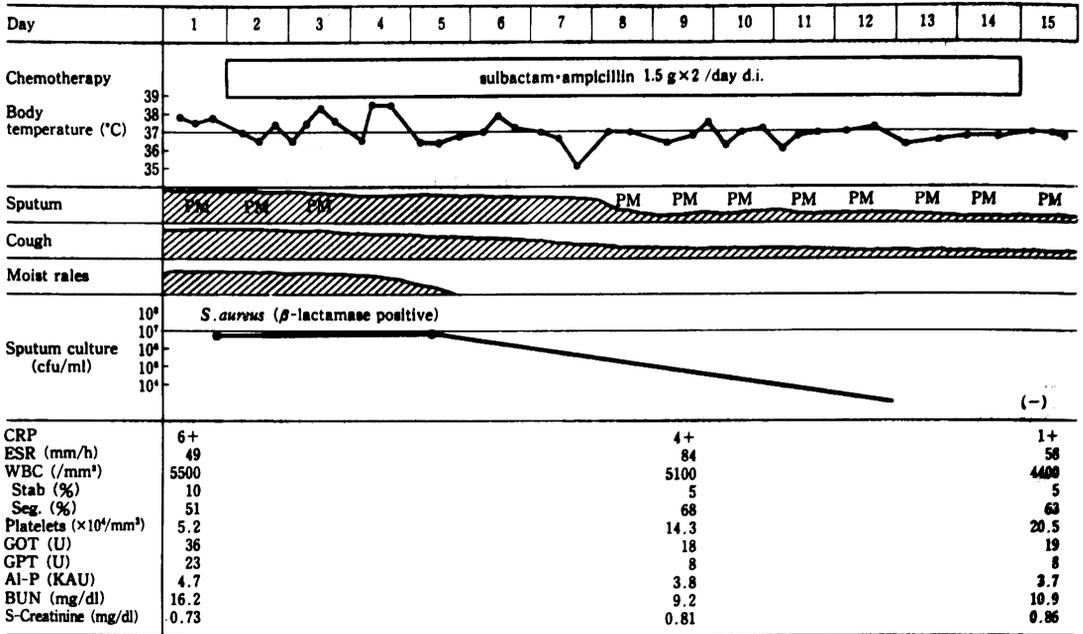


Fig. 6. Chronic bronchitis: β -lactamase-producing *S. aureus* infection: Case no. 13, 81 y.o. F, 34 kg (old pulmonary tuberculosis)

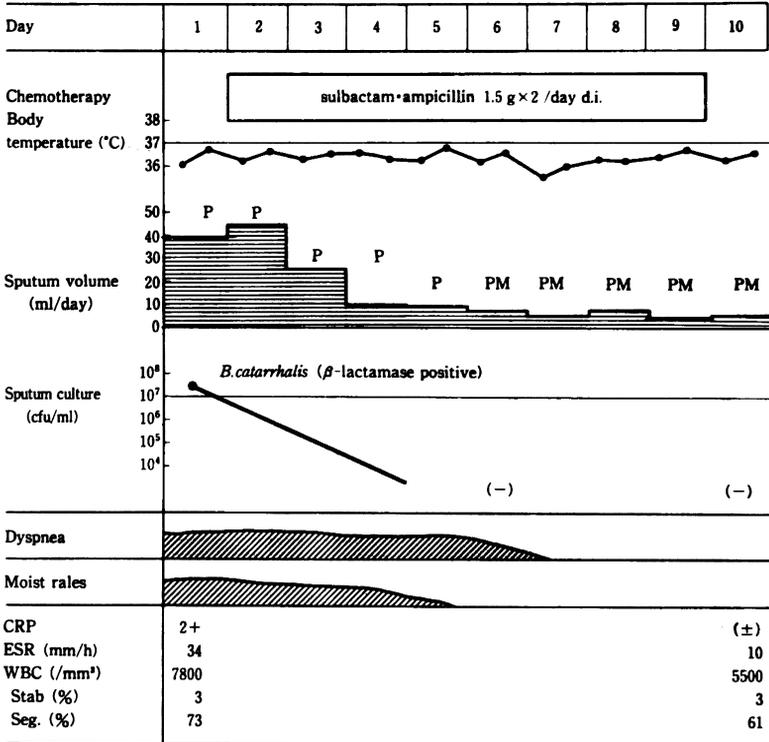


Fig. 7. Chronic bronchitis: β -lactamase-producing *B. catarrhalis* infection: Case no. 16, 57 y.o. M, 58 kg (pneumoconiosis)

ABPC, SBT 両薬剤の呼吸器病原性 *Corynebacterium* に対する *in vitro* 抗菌力が 10^8 cfu/ml 接種時 MIC で、それぞれ、0.05~0.39 μ g/ml, 1.56~25 μ g/ml と優れていたとの報告¹⁴⁾を反映する成績であると考えられる。

SBT・ABPC に β -lactamase 阻害剤として配合されている SBT 自体の *in vitro* 抗菌力は抗菌剤として臨床応用可能なほど高くはないが、例外的に *Neisseria gonorrhoeae*, *Acinetobacter calcoaceticus* に対する SBT の *in vitro* 抗菌力は ABPC より優れている¹⁵⁾。Case No.20 における SBT・ABPC の有効性は、SBT の *A. calcoaceticus* に対する *in vitro* 抗菌力が発揮された結果であると考えられる。

既に実用化されている単独ではほとんど抗菌力を持たない不可逆的 β -lactamase 阻害剤 (CVA, SBT) は、 β -lactamase 本来の基質と極めて類似した化学構造を有し、酵素自殺基質 (suicide substrates) として作用することが知られている。Carbapenem 剤, monobactam 剤も類似の β -lactamase 阻害作用を持つ¹⁾。自殺基質の β -lactamase 阻害作用は β -lactamase のタイプにより異なる。CVA の β -lactamase 阻害剤としての効果が penicillinase に限定されていたのに対して、SBT は cephalosporinase にも β -lactamase 阻害効果を示すが、活性自体は弱いといわれる¹⁶⁾。両 β -lactamase 阻害剤の臨床使用上の適応、効果の優劣、安全性等についての検討は、現時点ではこれらを比較評価し得る成績が未だ蓄積されていないため、今後の課題である。

以上の成績と考察より、 β -lactamase 阻害剤 SBT の ABPC との配合剤は、最近、 β -lactamase 産生菌の関与する機会が増加している呼吸器感染症に対する化学療法剤として、 β -lactamase 産生菌に対する優れた有効性と他の β -lactam 剤と同等の安全性により有用性が高く、かつ第一選択剤となり得る薬剤のひとつであると結論される。

文 献

- 1) 峯 靖弘, 西田 実, 五島瑳智子: Aminobenzylpenicillin と Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin の協力作用に関する研究
III-病原細菌による Aminobenzylpenicillin の分解に対する Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin の阻止作用について。Chemotherapy 17: 979-985, 1969
- 2) 峯 靖弘, 西田 実, 五島瑳智子: Aminobenzylpenicillin と Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin の協力作用に関する研究
III-動物感染治療効果および吸収排泄について。Chemotherapy 17: 986-992, 1969
- 3) 五島瑳智子, 西田 実: ペニシリン系。日本臨牀 43 (春季臨時増刊号) 144-153, 1985
- 4) BROWN A G, BUTTERWORTH D, COLE M, HANSCOMB G, HOOD J D, READING C, ROLINSON G N: Naturally-occurring β -lactamase inhibitors with antibacterial activity. J Antibiot 29: 668-669, 1976
- 5) READING C, COLE M: Clavulanic acid: a β -lactamase-inhibiting β -lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob Agents Chemother 11: 852-857, 1977
- 6) ENGLISH A R, RETSEMA J A, GIRARD A E, LYNCH J E, BARTH W E: CP-45, 899, a β -lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of β -lactams: Initial bacteriological characterization. Antimicrob Agents Chemother 14: 414-419, 1978
- 7) 澤井哲夫: 各種抗生物質の今後の発展, 1. β -ラクタム剤。日本臨牀 42: 524-530, 1984
- 8) 山口明人: β -ラクタム抗生物質による β -ラクタマーゼ自殺反応。代謝 21: 985-993, 1984
- 9) 横田 健: ベーターラクタマーゼ・インヒビター。医学のあゆみ 111: 931-937, 1979
- 10) 松本慶蔵, 宍戸春美, 渡辺貴和雄, 永武毅, 力富直人, 高橋 淳: 呼吸器病原菌に対する Clavulanic acid/Amoxicillin の *in vitro* 抗菌力と本合剤の喀痰中移行一特に β -lactamase 産生 Ampicillin 耐性インフルエンザ菌について。Chemotherapy 30 (S-2): 81-90, 1982
- 11) 松本慶蔵, 宍戸春美, 高橋 淳, 原田知行, 力富直人, 永武 毅, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄, 長野 準, 小山田正孝, 工藤國夫: 呼吸器感染症を場とする Amoxicillin と β -lactamase 阻害剤 Clavulanic acid との合剤 (2:1) BRL 25000 の臨床評価。Chemotherapy 30 (S-2): 349-357, 1982
- 12) 松本慶蔵, 野口行雄, 田口幹雄, 永武 毅, 隆杉正和, 坂本 翔, 吉田俊昭, 力富直人, 渡辺貴和雄: Sulbactam/Cefoperazone に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 32 (S-4): 368-375, 1984
- 13) 松本慶蔵, 田口幹雄, 隆杉正和, 坂本 翔, 宇塚良夫, 永武 毅, 原田知行, 渡辺貴和雄: 呼吸器感染症を対象とした Sultamicillin の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 33 (S-2): 388-394, 1985
- 14) 永武 毅, 松本慶蔵, 力富直人, 宇塚良夫, 宍戸春美, 高橋 淳, 大石和徳, 田口幹雄, 隆杉正和, 坂

- 本 朔, 森戸俊博, ムバキンシヤラ, 渡辺貴和雄: 呼吸器感染症を場とする BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) に関する基礎的・臨床的研究— β -lactamase 産生菌感染症の増加を背景として—. *Chemotherapy* 34 (S-4): 720~732, 1986
- 15) 松本慶蔵, 宍戸春美, 高橋 淳, 原田知行, 永武 毅, 力富直人, 吉田俊昭, 宇塚良夫, 野口行雄, 渡辺貴和雄, 貝田繁雄: 新規半合成 Cephalosporin 剤 Cefpiramide (SM-1652) に関する基礎的・臨床的研究—呼吸器感染症を中心に—. *Chemotherapy* 31 (S-1): 453~469, 1983
- 16) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志, 永武 毅, 力富直人, 大石和徳, 宇塚良夫, 宍戸春美: 慢性気道感染症を対象とした化学療法剤の効果判定に関する研究. *Chemotherapy* 34: 316~330, 1986
- 17) 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 永武 毅, 隆杉正和: 最近の耐性菌. *内科* 59: 1015~1017, 1987
- 18) NAGATAKE T: Clinical significance of respiratory infection caused by *Branhamella catarrhalis* with special reference to β -lactamase producing strains. *Tohoku J Exp Med* 147: 1~13, 1985
- 19) 松本慶蔵 編: 病原菌の今日的意味, 3. 肺炎球菌 (宍戸春美), 101~110 頁, 医薬ジャーナル社, 1987
- 20) 宍戸春美, 永武 毅, 松本慶蔵: 抗菌剤の使用と耐性菌の現状. *臨床と薬物治療* 6: 983-991, 1987
- 21) MADDOCKS J L, MAY J R: "Indirect pathogenicity" of penicillinase-producing enterobacteria in chronic bronchial infections. *Lancet* 1: 793~795, 1969
- 22) MADDOCKS J L: Indirect pathogenicity. *J Antimicrob Chemother* 6: 307-309, 1980
- 23) 島田 馨 編: 感染症と抗生物質の使いかた, 大腸菌・クレブシエラ (宍戸春美, 力富直人, 渡辺貴和雄, 松本慶蔵), 92~96 頁, 文光堂, 1988
- 24) RIKITOMI N, NAGATAKE T, MATSUMOTO K, WATANABE K, MUBAKI N: Lower respiratory tract infections due to non-diphthera corynebacterium in 8 patients with underlying lung diseases. *Tohoku J Exp Med*, 投稿中
- 25) 日本化学療法学会西日本支部總會: Sulbactam/Ampicillin, 細菌学的検討 (横田 健, 藤井良知), 13~46 頁, 1987

SULBACTAM·AMPICILLIN (1:2) IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS WITH SPECIAL REFERENCE TO β -LACTAMASE-PRODUCING ORGANISMS

HARUMI SHISHIDO*, MASAKAZU TAKASUGI, YOSHIO UZUKA**, ATSUSHI TAKAHASHI, MORITOSHI AKIYAMA, HIDEHIKO HIROSE, KIWAO WATANABE and KEIZO MATSUMOTO

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

TSUYOSHI NAGATAKE

Department of Respiratory Diseases, National Kawatana Hospital

(*Present address: Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital, 3-1-1 Takeoka, Kiyose, Tokyo 204, Japan)

(**Present address: Department of Internal Medicine, Teikyo University Ichihara Hospital)

Sulbactam, a derivative of the penam nucleus, is an effective irreversible inhibitor of bacterial β -lactamase and displays synergistic effects against β -lactamase-producing organisms when combined with ampicillin *in vitro*.

We conducted a clinical study to evaluate the efficacy and safety of intravenous drip infusion of sulbactam·ampicillin in the treatment of hospitalized patients with respiratory tract infections. Sulbactam·ampicillin, a fixed combination of sulbactam and ampicillin in a 1:2 ratio, was used to treat twenty-four episodes of respiratory tract infections, including pneumonia (8), chronic bronchitis (14), and bronchiectasis (2). The overall bacteriologic elimination rate for all causative organisms was 91.3% (21/23). Eight strains, including 1 *Haemophilus influenzae*, 6 *Staphylococcus aureus* and 1 *Branhamella catarrhalis* were determined as β -lactamase producers.

The elimination rate for these β -lactamase-producing strains was 100% (8/8). The bacteriologic eradication rate was 100% for all of the *H.influenzae* (6), *Streptococcus pneumoniae* (2), *S.aureus* (7), *B.catarrhalis* (1), *Klebsiella pneumoniae* (1), *Acinetobacter calcoaceticus* (1), and *Corynebacterium* (2) isolates, including β -lactamase-producing strains. Two of three strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated before treatment persisted. One *P.aeruginosa* and one *Serratia marcescens* were isolated at more than 10^7 cfu/ml in the sputum during and/or after treatment.

Clinically significant superinfections with these organisms did not occur. The only side effect was a cutaneous rash, which resolved when treatment was stopped. No adverse laboratory test results were noted in any of the twenty-four cases.

Sulbactam·ampicillin is a safe, effective initial therapy for respiratory tract infections, even those due to β -lactamase-producing strains of *H.influenzae*, *S.aureus*, and *B.catarrhalis*.