

呼吸器感染症に対する Sulbactam・Ampicillin と Ampicillin の薬効評価比較試験

大泉耕太郎・斎藤 玲・鈴木 明・平賀洋明・武部和夫・田村昌士・小林宏行・斎藤 篤・藤森一平
三木文雄・副島林造・原 耕平・松本慶蔵・今野 淳

SBT・ABPC呼吸器感染症研究会 (小委員会)

本間昭彦

北海道立北見病院 内科

登坂松三

市立釧路総合病院 内科

五十嵐知文・重原克則

国立療養所帯広病院 内科

小野寺壮吉・佐々木信博

旭川医科大学 第一内科

池田裕次

国立療養所道北病院 内科

斎藤 玲

北海道大学医療技術短期大学

鈴木 明・本田泰人

札幌医科大学 第三内科

富沢磨須美

北辰病院 内科

平賀洋明・大道光秀

札幌鉄道病院 呼吸器内科

中山一朗

札幌鉄道病院 内科

平山亮夫・五十川晋

斗南病院 内科

関根球一郎

南一条病院 呼吸器科

伊藤 進

札幌呼吸器科医院 内科

西澤寛俊

西岡病院 内科

阿部守邦

苫小牧市立総合病院 内科

伊藤長英・武内恵輔

王子総合病院 内科

渡辺 一

太平洋炭鉱太平洋病院 内科

菊入 剛・村上 匡

市立室蘭総合病院 第二内科

武部和夫

弘前大学医学部 第三内科

- 岡本勝博・相楽衛男
弘前市立病院 内科
- 田村豊一・遠藤勝実・米田政志
北秋中央病院 内科
- 上原 修
大館市立病院 第二内科
- 宮澤 正・中村光男
板柳中央病院 内科
- 川守田淳
八戸市立市民病院 第二内科
- 田村昌士・伊藤隆司¹⁾
岩手医科大学 第三内科
- 佐藤信久・谷藤一生
河南病院 内科
- 倉光 宏・板倉康太郎
北上済生会病院 内科
- 吉田 司・芳沢正幸
岩手県立中央病院 呼吸器科
- 古田 守
市立秋田総合病院 第三内科
- 林 雅人
平鹿総合病院 第二内科
- 佐藤和男
佐藤病院 内科
- 海塩毅一・麻生 昇
由利組合総合病院 第二内科
- 新藤三郎
一関病院 呼吸器科
- 長井弘策
古川市立病院 第三内科
- 今野 淳²⁾・大泉耕太郎・渡辺 彰
東北大学抗酸菌病研究所 内科*
- 中井祐之・斉藤純一
東北厚生年金病院 呼吸器科
- 本多徳児・有路文雄
仙南病院 内科
- 蓮池照夫
東北中央病院 第一内科
- 仁科盛章・伊藤正幸³⁾
三友堂病院 内科
- 玉木 重
星総合病院 内科
- 梅原鋭寿
白河厚生総合病院 呼吸器科
- 林 泉
いわき市立総合警城共立病院 呼吸器科

伊藤亜司⁴⁾・安西吉行

竹田綜合病院 呼吸器科

上田 泰

東京慈恵会医科大学

斎藤 篤・宮原 正

東京慈恵会医科大学 第二内科

小林宏行

杏林大学医学部 第一内科

佐野靖之・宮本康文

同愛記念病院 内科

藤森一平⁵⁾・小林芳夫⁶⁾

川崎市立川崎病院 内科

滝沢茂夫

聖隷三方原病院 第一内科

三木文雄

多根病院 内科

副島林造・二木芳人

川崎医科大学 呼吸器内科

小田敏郎

山口県立中央病院 内科

原 耕平

長崎大学医学部 第二内科

松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所 内科

林 敏明

長崎成人病センター 内科

宍戸春美⁷⁾

国立療養所川棚病院 内科

島田 馨⁸⁾・後藤美江子⁸⁾

東京大学医科学研究所 感染免疫内科

小川暢也⁹⁾

愛媛大学医学部 薬理学教室

1) 現 北上済生会病院 内科

2) 研究代表世話人

現 東北中央病院 内科

3) 現 東北大学抗酸菌病研究所 内科

4) 故人

5) 現 大口東総合病院 内科

6) 現 慶應義塾大学病院 中央臨床検査部

7) 現 国立療養所東京病院 呼吸器科

8) 細菌学的検討担当

9) コントローラー

Sulbactam・Ampicillin (SBT・ABPC) の呼吸器感染症に対する有効性、安全性および有用性を評価する目的で ampicillin (ABPC) を対照薬とした二重盲検 3 群間比較試験を多施設共同研究により実施した。

臨床効果を小委員会判定による有効率の上で3群間で比較した成績は次のとおりであった。すなわち肺炎・肺化膿症においてはSBT・ABPC 3g投与群82.5%、SBT・ABPC 6g投与群92.1%、ABPC 4g投与群94.6%であり、慢性気道感染症においてはSBT・ABPC 3g投与群86.7%、SBT・ABPC 6g投与群81.6%、ABPC 4g投与群82.1%の有効率であった。いずれの投与群も高い有効率を示し3群間に有意の差を認めなかった。

細菌学的効果を菌消失率でみると、SBT・ABPC 3g投与群93.2%、SBT・ABPC 6g投与群83.7%、ABPC 4g投与群85.4%であり3群間に有意の差を認めなかった。集中検査施設に集積された分離菌のMIC測定の結果、分離菌はSBT・ABPCに対して高い感受性を示したが、ABPC単独に対しても感受性を示す株が多かった。しかし、ABPC単独でのMICが25 μ g/ml以上であった13株に対するSBT・ABPCのMICは2～5段階低かった。

各投与群とも副作用および臨床検査値異常値の発現率は低く、3群間に有意差を認めず、有用性においても各投与群とも高い有用率を示し、3群間に有意の差を認めなかった。

これらの成績より、SBT・ABPCは呼吸器感染症の治療において有用性の高い薬剤と考えられた。

Key words: Sulbactam・Ampicillin, Ampicillin, 呼吸器感染症, 比較試験

SulbactamはPfizer社が開発した β -ラクタマーゼ阻害剤で、それ自体は*Acinetobacter*属等一部の細菌に抗菌力を示すものの、殆んどどの細菌に対しては抗菌力を持たない。

しかし各種細菌が産生し β -ラクタム剤の活性を低下させるペニシリナーゼやセファロスポリナーゼを不可逆的に抑制することから、 β -ラクタム剤の不活化を防止できるとされている¹⁻³⁾。事実これまでにcefoperazoneと1:1の割合に配合した注射剤(sulbactam/cefoperazone)およびampicillinと等モルでエステル結合させた経口剤(sultamicillin)が実用化され、 β -ラクタマーゼ産生にもとづく耐性株による感染症をはじめとする多くの細菌感染症の治療に使用され、優れた臨床成績が得られており、その配合意義が確認されている^{4,5)}。

今回sulbactamとampicillinが1:2の割合で配合された注射剤sulbactam・ampicillin(以下SBT・ABPC)が開発され、呼吸器感染症に対する有効性、安全性、有用性を検討するため、ampicillinを対照薬とする二重盲検群間比較試験法による臨床評価を、多施設共同研究にて実施したのでその成果を報告する。

なお、本試験は昭和60年11月より62年3月までの期間に実施したものである。

試験方法

1. 対象疾患および対象症例

慢性的呼吸器感染症(慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎の急性増悪など)ならびに細菌性肺炎および肺化膿症の入院患者で、発熱、膿性痰、白血球増多、好中球核左方移動、赤沈亢進、CRP陽性、胸部X線などの所見から感染症状が明確な症例を対象とし、細菌感染が不明確な症例や重篤な基礎疾患、合併症を有する症例、セ

ラチア属、緑膿菌による感染症例などは対象から除外した。

2. 試験薬剤および割り付け

試験方法は二重盲検法によるSBT・ABPC 1.5g \times 2/日投与群(以下S₃群)、SBT・ABPC 3.0g \times 2/日投与群(以下S₆群)、ABPC 2.0g \times 2/日投与群(以下A₄群)の3群間比較試験とし、試験薬剤を下記のとおりとした。

被験薬剤-1: SBT・ABPC 1.5g〔1バイアル中sulbactamを0.5g(力価)、ampicillinを1.0g(力価)含有〕

被験薬剤-2: SBT・ABPC 3.0g〔1バイアル中sulbactamを1.0g(力価)、ampicillinを2.0g(力価)含有〕

対照薬剤: ABPC 2.0g〔1バイアル中ampicillinを2.0g(力価)含有〕

各薬剤はハンガー付100mlバイアルに充填し、薬剤の色調や性状等の外観ならびに容積等による識別を不能とするため、淡黄色透明のフィルムで被包したバイアルを更に白色不透明のフィルムでシュリンク包装した。

薬剤はいずれも29バイアルを1症例分として1箱に納め厳封し、コントローラーにより包装外観上を含め識別不能性が確認されたものを使用した。

コントローラーは愛媛大学医学部薬理学教室 小川暢也がこの任にあたり、これらの薬剤の無作為割り付けを行うとともに、キーテーブルを開鍵時まで厳重に保管した。

また、コントローラーにより無作為に抽出されたそれぞれの薬剤について試験開始前および試験終了後の計2回、国立予防衛生研究所で、その含量を測定した。

3. 投与方法および投与期間

1回1バイアルを生理食塩水100mlで溶解し、1時間点滴静注した。投与は1日2回(朝・夕)行い、投与期間は原則として14日間とし、少なくとも7日間は投与することとした。

4. 併用薬剤

他の抗菌剤や副腎皮質ステロイド剤、非ステロイド系抗炎症剤、消炎薬剤、解熱剤、 γ -グロブリン製剤の併用は原則として禁止したが、消炎効果をもたない鎮咳、去痰、気管支拡張剤の併用は可とした。また吸入療法や補液、強心剤投与、酸素吸入などの一般的処置ならびに基礎疾患に対する処置は行ってもよいこととした。

5. 症状の観察および検査

1) 症状の観察

投与前および投与開始後は原則として毎日、体温、咳嗽、喀痰(量、性状)、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼなどの症状について観察を行った。

2) 臨床検査

胸部レントゲン撮影、血液学的検査、血清生化学検査、尿検査について、投与前、投与開始4日目、8日目、15日目のあらかじめ決められた実施スケジュールにもとづいて行った。

3) 細菌検査

投与前、投与開始4日目(必要に応じ)、8日目、15日目に各施設の方法により喀痰中の菌を分離検索するとともに、分離菌を東京大学医学研究所感染免疫内科(島田 馨教授)に送付し、SBT-ABPC、ABPCに対する感受性および β -ラクタマーゼ産生能の測定を集中的に実施した。

4) 副作用

試験期間を通して新たに発現した自他覚的副作用について観察を行い、副作用が発現した場合は、その症状、程度、発現日、経過、薬剤との関連性などについて記録した。

6. 有効性、安全性および有用性の判定

1) 主治医による判定

各症例を担当した主治医が重症度、臨床効果、細菌学的効果、概括安全度、有用性についての判定を行った。

2) 小委員会による判定

各施設における試験終了後、全症例の調査表および胸部X線フィルムを1カ所に集積し、薬剤番号、患者名、施設名および主治医による臨床効果、有用性などの記載箇所をブラインドした調査表および胸部X線フィルムについて、主治医判定とは別途に、小委員会(表記構成委員)がその評価を以下の基準で行った。

(1) 除外症例

当初定められた実施要綱に従い、個々の症例について解析対象としての重否を検討し、試験薬剤の評価を厳密に比較できるようにした。

(2) 胸部X線像の読影

ブラインドした胸部X線フィルムについて1枚ごとに松本ら⁹⁾が定めた基準に従い、病巣の広がり、陰影の性状などの所見を基に、0点(正常)~10点(最重症)の11段階に分けて採点した。

(3) 重症度および臨床効果の判定

投与前の胸部X線所見(点数)と臨床症状、検査所見から、重症度を重症、中等症、軽症の3段階で判定した。また、これら胸部X線所見、臨床症状、検査所見の推移を投与前と比較して、臨床効果を著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。

(4) 細菌学的効果の判定

投与前、後において喀痰中より原因菌の分離検索が実施できた症例について、原因菌の消長により、細菌学的効果を消失、減少または部分消失、不変、菌交代の4段階で判定した。

(5) 有用性

臨床効果と安全性を勘案し、試験薬剤の有用性をTable 1の基準によって判定した。

7. 關鍵

關鍵研究会において、全ての症例の取り扱いおよび調査表の記録、小委員会による判定結果が、出席研究者全員により承認された後、コントローラーがキーテーブルを開封し、症例ごとの薬剤コードを公開した。

8. 統計的解析

資料の解析はノンパラメトリック法に基づいて、Yatesの補正を用いた χ^2 検定法およびKruskal-WallisのH検定法を用いた。H検定法で有意の差が認められた場合にはSchefféの多重比較法および拡張Mantel-Haenszel法による検討も行った。危険率は両側危険率を採用し、危険率5%以下を有意水準とした。

成 績

1. 試験薬剤の含量試験

試験開始前および試験終了後の計2回、国立予衛衛生研究所で測定した試験薬剤の含量はTable 2に示すとおり、いずれの薬剤も試験前後において基準を満たしていた。

2. 症例の構成

総投与症例数はFig. 1に示すように364例であり、小委員会における有効性の検討は66例を除く298例(S₁群102例、S₂群101例、A₁群95例)について行われた。

安全性の検討は基礎疾患重篤例や他抗生剤併用例などの15例を除く349例(S₁群116例、S₂群121例、A₁群112

Table 1. Criteria for usefulness

Clinical effect	Severity of side effects or grade of abnormal laboratory findings			
	none	mild	moderate	severe
Excellent	#	+	±	-
Good	+	+	±	-
Fair	±	±	-	-
Poor	-	-	-	△
Unevaluable	?	-	-	-

: very useful + : useful ± : slightly useful
 - : useless △ : should not be used ? : unevaluable

Table 2. Test results of sulbactam and ampicillin (activity)

Drug		Activity (%)	
		before trial	after trial
SBT・ABPC 1.5g	SBT	99.4	97.0
	ABPC	101.7	97.5
SBT・ABPC 3.0g	SBT	97.2	97.0
	ABPC	100.9	99.3
ABPC 2.0g	ABPC	97.9	103.2

例)について行われた。

これら除外症例の内訳および除外理由を Table 3, 4 に示した。採用症例、除外症例とも薬剤群間に偏りは認められなかった。

3. 背景因子

有効性を検討した症例の背景因子を Table 5 に示した。各群とも約半数の症例が何らかの基礎疾患を有していた。また、重症度では S₃ 群に 1 例の重症例がみられた以外は全て軽症または中等症の症例であった。

投与開始時症状を Table 6 に示した。赤沈値および胸部 X 線点数の重症度分布に有意差が認められた (H 検定法: P < 0.05)。

Scheffé の多重比較法により検討したところ、赤沈値においては S₃ 群と A₄ 群間に、胸部 X 線点数においては S₃ 群と A₄ 群間に有意の差が認められた (Scheffé 法: P < 0.05)。その他の背景因子において 3 群間に有意の偏りは認められなかった。

4. 原因菌の感受性分布

原因菌が確認され細菌学的検討が可能であった 135 株中、78 株について投与開始前の MIC が測定された。SBT・ABPC および ABPC のいずれに対する感受性分布においても 3 群間に有意の差は認められなかった (Fig. 2)。しかし、各投与群における分離菌の SBT・

ABPC に対する感受性は ABPC に対する感受性よりも高く、とくに MIC が 25 μg/ml 以上の ABPC 低感受性菌 13 株に対する SBT・ABPC の MIC は ABPC より 2 ~ 5 段階低かった (Table 7)。

5. 臨床効果

1) 総合臨床効果

総合臨床効果を Table 8 に示した。肺炎群における有効率は S₃ 群 82.5% (47/57 例)、S₆ 群 92.1% (58/63 例)、A₄ 群 94.6% (53/56 例) であり、S₃ 群の有効率が S₆ 群、A₄ 群に比してやや低いものの有意の差ではなかった。

逆に慢性気道感染群においては、S₃ 群 86.7% (39/45 例)、S₆ 群 81.6% (31/38 例)、A₄ 群 82.1% (32/39 例) と S₃ 群が最も高い有効率を示したが、この場合も 3 群間に有意の差はなく、総合でも S₃ 群、S₆ 群、A₄ 群はそれぞれ 84.3%、88.1%、89.5% と高い有効率を示し、3 群間に有意の差は認められなかった。

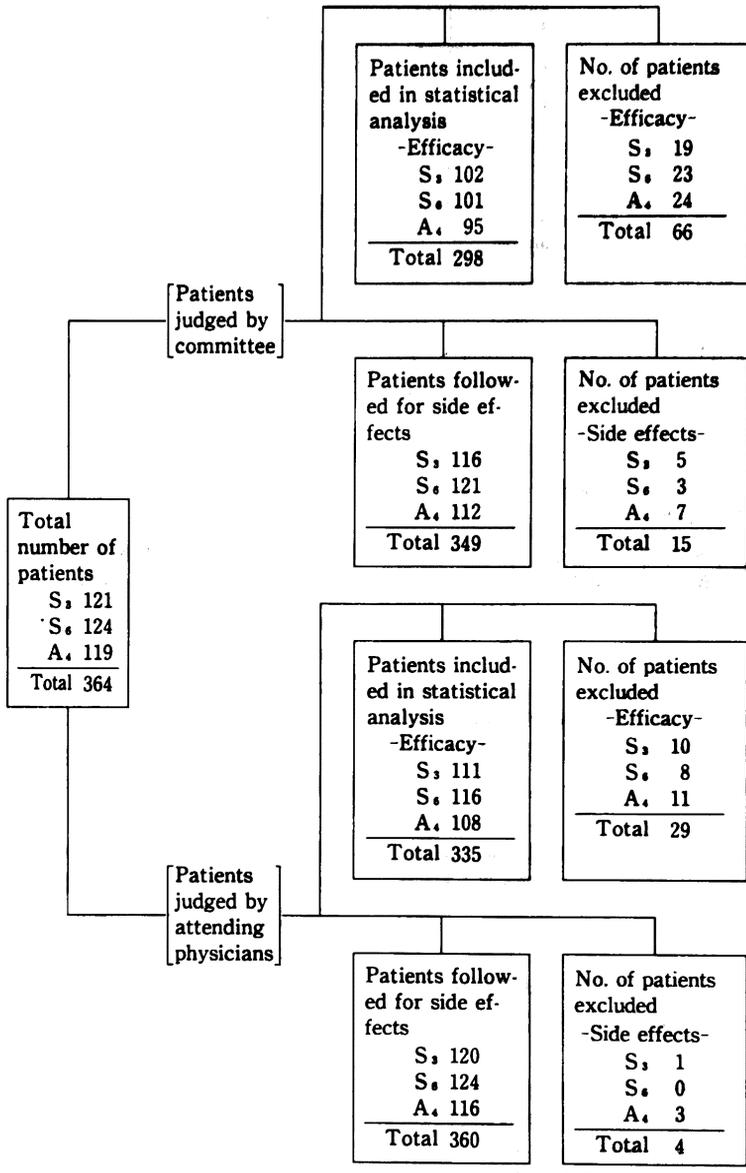
なお、背景因子において赤沈値と胸部 X 線点数の重症度分布に有意の差があったので、拡張 Mantel-Haenszel 法により背景因子を補正し、臨床効果を検討した。いずれの場合でも 3 群間に有意の差は認められなかった。

また主治医による判定では、有効率は委員会の判定結果より若干低いものの、委員会判定同様 3 群間に有意の差は認められなかった。

2) 細菌学的効果

細菌学的効果を Table 9 に示した。各群から分離された菌の種類および株数には偏りはみられず、S₃ 群から分離された 44 株中 41 株 (93.2%)、S₆ 群から分離された 43 株中 36 株 (83.7%)、A₄ 群から分離された 48 株中 41 株 (85.4%) が消失し、S₃ 群の消失率がやや高かったものの 3 群間に有意の差は認められなかった。

菌別に消失率をみると、グラム陽性菌中 *Staphylococcus aureus* では S₃ 群 (2/2 株)、S₆ 群 (5/5 株) と 100%



χ^2 test: NS

S₁: sulbactam · ampicillin 1.5g × 2/day
 S₂: sulbactam · ampicillin 3.0g × 2/day
 A: ampicillin 2.0g × 2/day

Fig. 1. Case distribution

Table 3. Reasons for exclusion from the evaluation of clinical efficacy

Reason	S ₃	S ₆	A ₄	χ^2 test
Diagnosis not included in the protocol	6	5	5	NS
No or insufficient signs of respiratory tract infection	0	4	0	
Serious underlying disease	3	8	5	
Infection with <i>Pseudomonas</i> sp.	4	2	6	
Infection with <i>Serratia</i> sp.	0	0	1	
Discontinued due to side effects	2	1	0	
Symptoms improved by previous other antibiotics	0	1	0	
Deviation from protocol	4	2	7	
Concurrent use of other antibiotics or corticosteroids	1	0	3	
Dosage insufficient	1	2	4	
Dosage insufficient and severe hepatic disorder	1	0	0	
Other antibiotics given prior to study entry	1	0	0	
Total	19	23	24	

Table 4. Reasons for exclusion from the assessment of safety

Reason	S ₃	S ₆	A ₄	χ^2 test
Diagnosis not included in the protocol	1	0	0	NS
Serious underlying disease	2	3	4	
Concurrent use of other antibiotics or corticosteroids	1	0	3	
Dosage insufficient	1	0	0	
Total	5	3	7	

であったのに対し、A₄群(5/7株)では71.4%であった。分離株の多かった *Streptococcus pneumoniae* は S₃群(17/17株)、S₆群(12/12株)、A₄群(11/11株)と全株が消失した。

一方、グラム陰性菌中 *Branhamella catarrhalis* は分離株が少なかったものの S₃群(2/2株)、S₆群(1/1株)、A₄群(1/1株)とも全株が消失し、*Klebsiella pneumoniae* では S₃群(5/7株)、A₄群(5/8株)であったのに対し、S₆群の5株は全て存続した。分離株の頻度

の高かった *Haemophilus influenzae* では S₃群(12/12株)、S₆群(12/12株)と100%の消失率であったのに対し、A₄群では85.7%(12/14株)であった。いずれの菌の消失率においても3群間に有意の差は認められなかった。

また、 β -ラクタマーゼ産生能と細菌学的効果の関係を Table 10に示した。 β -ラクタマーゼ産生能については83株で測定でき、そのうち β -ラクタマーゼ高度産生株は20株(24.1%)と少なく、多くの菌は β -ラクタマーゼ

Table 5. Backgrounds of patients

Drug		S ₁	S ₂	A ₁	Statistical test
		No. of cases			
		102	101	95	
Sex	Male	64	60	54	P=0.6979 NS ¹⁾
	Female	38	41	41	
Age	<20	3	1	1	KW=5.9266 (P=0.0516) NS ²⁾
	20~29	6	4	2	
	30~39	10	15	6	
	40~49	3	9	4	
	50~59	23	23	18	
	60~69	27	16	27	
	70~79	21	30	30	
≥80	9	3	7		
Body weight (kg)	<40	11	8	15	KW=0.2715 (P=0.8731) NS ²⁾
	40~49	29	40	29	
	50~59	37	28	24	
	60~69	23	17	23	
	≥70	1	7	3	
	Unknown	1	1	1	
Underlying disease	-	47	45	45	P=0.9249 NS ¹⁾
	+	55	56	50	
Pre-treatment with antibiotics	-	92	90	85	P=0.9672 NS ¹⁾
	+	10	11	10	
Concomitant drugs	-	45	47	41	P=0.8859 NS ¹⁾
	+	57	54	54	
Severity	Mild	57	58	48	KW=0.9775 (P=0.6134) NS ²⁾
	Moderate	44	43	47	
	Severe	1	0	0	
Medication period (days)	≤ 3	1	1	0	KW=0.4377 (P=0.8034) NS ²⁾
	4~ 7	10	6	5	
	8~13	22	25	23	
	14	69	69	67	

1) χ^2 test: NS

2) H-test: NS

低度産生株または非産生株であった。 β -ラクタマーゼ高度産生株の菌消失率は S₁ 群100% (3/3株), S₂ 群80% (4/5株), A₁ 群66.7% (8/12株) であり, A₁ 群の消失率がやや低かったものの3群間に有意の差は認められなかった。

6. 安全性

1) 副作用

試験期間中に発現した副作用のうち, 試験薬剤との関連性が否定できないものを Table 11 に示した。副作用

発現率は S₁ 群6.0% (7/116例), S₂ 群6.6% (8/121例), A₁ 群5.4% (6/112例) といずれの群でも低く, 3群間に有意の差は認められなかった。主な副作用の種類は各群とも発疹など皮膚のアレルギー症状で, 重篤なものはみられなかった。

2) 臨床検査値異常

試験薬剤との関連性が否定できない臨床検査値異常発現件数を Table 12 に示した。

主な異常変動は各群とも好酸球増多, S-GOT, S-GPT

Table 6. Initial signs and symptoms

Drug		S ₁	S ₂	A ₁	Statistical test
		No. of cases			
		102	101	95	
Body temperature (°C)	<37	21	20	18	KW=0.2532 (P=0.8811) NS ¹⁾
	37- <38	41	38	40	
	38- <39	30	31	28	
	39-	10	12	9	
Cough	-	4	3	6	KW=0.5447 (P=0.7616) NS ¹⁾
	+	56	60	46	
	+	42	38	43	
Sputum (volume)	-	11	6	8	KW=0.0225 (P=0.9888) NS ¹⁾
	+	42	48	41	
	+	36	39	37	
	#	13	8	9	
Sputum (property)	-	21	20	18	KW=0.2532 (P=0.8811) NS ¹⁾
	M	41	38	40	
	PM	30	31	28	
	P	10	12	9	
Dyspnea	-	66	69	56	KW=1.4834 (P=0.4763) NS ¹⁾
	+	31	23	32	
	+	5	9	7	
Chest pain	-	75	66	59	P=0.2185 NS ¹⁾
	+	27	34	36	
Rales	-	36	34	31	KW=0.4496 (P=0.7987) NS ¹⁾
	+	42	50	52	
	+	24	17	12	
Dehydration	-	91	95	89	P=0.4972 NS ¹⁾
	+	10	6	6	
Cyanosis	-	92	93	89	P=0.7913 NS ¹⁾
	+	9	8	6	
PaO ₂ (mmHg)	≥80	9	9	7	KW=0.2620 (P=0.8772) NS ¹⁾
	60- <80	10	13	14	
	40- <60	9	8	6	
	<40	1	0	2	
PaCO ₂ (mmHg)	<49	25	29	28	P=0.1909 NS ¹⁾
	≥50	4	1	1	
WBC (×10 ⁹ /mm ³)	<8	34	32	23	KW=0.5597 (P=0.7559) NS ¹⁾
	8- <12	35	39	44	
	12- <20	27	25	22	
	≥20	6	5	6	
ESR (mm/hr)	<20	14	18	9	KW=8.4789 (P=0.0144) * ²⁾
	20- <40	26	31	19	
	40- <60	19	19	18	
	≥60	41	31	46	
CRP	-	4	2	4	KW=0.8088 (P=0.6674) NS ¹⁾
	±-#	38	38	28	
	≥#	53	53	54	
X-ray	1	2	0	3	KW=7.0830 (P=0.0290) * ⁴⁾
	2	10	7	4	
	3	15	13	9	
	4	21	18	17	
	5	4	16	10	
	6	5	5	9	
	7	0	1	1	
	8	0	0	0	
	9	0	0	0	
	10	0	0	0	

1) χ^2 test: NS

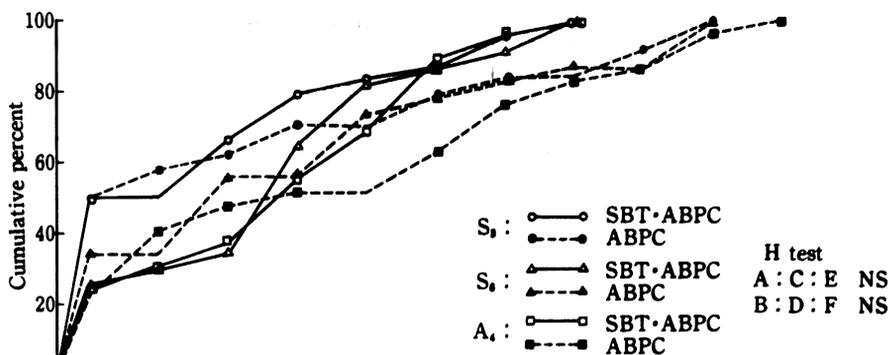
2) H-test: NS

3) H-test: * (P<0.05)

Scheffé: S₁: A₁ $\chi^2=8.471$ (P=0.014) *

4) H-test: * (P<0.05)

Scheffé: S₁: A₁ $\chi^2=6.071$ (P=0.042) *



MIC ($\mu\text{g/ml}$)		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 200	Total
S_3	A SBT·ABPC	12 (50.0)		4 (66.7)	3 (79.2)	1 (83.2)	1 (87.5)	2 (95.7)	1 (100)					24
	B ABPC	12 (50.0)	2 (58.2)	1 (62.5)	2 (70.7)		2 (79.2)	1 (83.2)		2 (91.7)	2 (100)			24
S_4	C SBT·ABPC	6 (25.0)	1 (29.2)	1 (33.3)	7 (62.5)	4 (79.2)	2 (87.5)	1 (91.7)	2 (100)					24
	D ABPC	8 (30.0)		5 (54.2)	3 (66.7)	1 (70.8)	1 (75.0)	1 (79.2)	1 (83.3)		4 (100)			24
A_4	E SBT·ABPC	8 (26.7)	2 (33.3)	2 (40.0)	5 (56.7)	4 (70.0)	6 (90.0)	2 (96.7)	1 (100)					30
	F ABPC	8 (26.7)	5 (43.3)	2 (50.0)	1 (53.3)		3 (63.3)	4 (76.7)	2 (83.3)	1 (86.7)	3 (96.7)	1 (100)		30

Fig. 2. MIC distribution of causative organisms (10^6 cells/ml)

Table 7. MICS of SBT·ABPC against organisms resistant to ABPC

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	ABPC	SBT·ABPC
<i>H. influenzae</i>	50	1.56
"	100	3.13
<i>K. pneumoniae</i>	25	6.25
"	25	6.25
"	25	3.13
"	50	12.5
"	50	12.5
"	50	3.13
"	50	12.5
"	50	6.25
"	50	6.25
<i>K. oxytoca</i>	50	12.5
<i>A. calcoaceticus</i>	50	3.13

の上昇であったが、3群間の発現頻度に有意の差は認められず、またこれら異常値の程度は軽度であり、治療終了後あるいは投与中止後、速やかに正常に復した。

3) 有用性

有用性の判定基準 (Table 1) によって判定した有用性を Table 13 に示した。「有用」以上の有用率は肺炎群において S_3 群 78.3% (47/60例), S_4 群 84.1% (53/63例), A_4 群 87.5% (49/56例) であり, S_3 群に比し S_4 群, A_4 群がやや高かったが、慢性気道感染群においては S_3 群 82.6% (38/46例), S_4 群 76.9% (30/39例), A_4 群 75.6% (31/41例) と、逆に S_3 群の方がやや高い有用率を示した。いずれにしても全体での有用率は S_3 群 78.7%, S_4 群 79.8%, A_4 群 82.5% と高かったが 3群間に有意の差は認められなかった。

考 按

Sulbactam (SBT) は各種細菌が産生する β -ラクタマーゼと不可逆的に結合し、その活性を阻害する。したがって、 β -ラクタマーゼにより加水分解を受けて失活し易い β -ラクタム剤であっても sulbactam の存在下で

Table 8. Clinical response

Diagnosis	Drug	Committee's judgment					Attending physician's judgment					H-test	
		Total no. of cases	Clinical response			H-test	Total no. of cases	Clinical response			H-test		
			excellent	good	fair			poor	excellent	good			fair
Pulmonary parenchymal infections	S ₃	57	3 (82.5%)	44	6	4	KW=4.4777 (P=0.1066) NS	59	11 (76.3%)	34	7	7	KW=2.1438 (P=0.3424) NS
	S ₆	63	7 (92.1%)	51	3	2		69	18 (84.1%)	40	8	3	
	A ₄	56	3 (94.6%)	50	2	1		58	15 (81.0%)	32	8	3	
Chronic respiratory tract infections	S ₃	45	0 (86.7%)	39	2	4	KW=0.2950 (P=0.8629) NS	50	5 (80.0%)	35	3	7	KW=0.1887 (P=0.9100) NS
	S ₆	38	0 (81.6%)	31	4	3		47	5 (74.5%)	30	8	4	
	A ₄	39	1 (82.1%)	31	5	2		48	4 (81.3%)	35	6	3	
Other RTI ¹⁾	S ₃							2	1 (100%)	1	0	0	
	S ₆							0	0	0	0	0	
	A ₄							2	0 (50.0%)	1	1	0	
Total	S ₃	102	3 (84.3%)	83	8	8	KW=2.1664 (P=0.3385) NS	111	17 (78.4%)	70	10	14	KW=0.9651 (P=0.6172) NS
	S ₆	101	7 (88.1%)	82	7	5		116	23 (80.2%)	70	16	7	
	A ₄	95	4 (89.5%)	81	7	3		108	19 (80.6%)	68	15	6	

1) Mycoplasma pneumoniae or atypical pneumonia

Table 9. Bacteriological response (classified by strain)

Causative organisms		S ₁			S ₂			A ₁			Total
		eradi- cated	de- creased	un- changed	eradi- cated	de- creased	un- changed	eradi- cated	de- creased	un- changed	
GPC	<i>S. aureus</i>	2			5			5		2	14
	<i>S. pneumoniae</i>	17			12			11			40
	<i>β-Streptococcus</i>	1			1						2
	sub-total	20			18			16		2	56
GNB	<i>B. catarrhalis</i>	2			1			1			4
	<i>E. coli</i>				2			1			3
	<i>K. pneumoniae</i>	5	1	1			5	5		3	20
	<i>K. oxytoca</i>	1					1	1			3
	<i>K. ozaenae</i>			1							1
	<i>E. cloacae</i>							1			1
	<i>E. aerogenes</i>							1			1
	<i>P. mirabilis</i>				1		1				2
	<i>P. cepacia</i>				1						1
	<i>H. influenzae</i>	12			12			12		2	38
	<i>A. calcoaceticus</i>							1			1
	<i>Acinetobacter</i> sp.				1						1
sub-total	20	1	2	18		7	23		5	76	
Anaerobes	<i>Bacteroides</i>						1				1
	<i>Peptostreptococcus</i>	1					1				2
	sub-total	1					2				3
Total		41	1	2	36		7	41		7	135
Eradication rate (%)		41/44 (93.2)			36/43 (83.7)			41/48 (85.4)			

χ² test : NS

Table 10. Bacteriological response (classified by β-lactamase)

Drug β-lactamase	S ₁	S ₂	A ₁	Total	Composition %
High producer	3/3 (100)	4/5 (80.0)	8/12 (66.7)	15/20 (75.0)	24.1
Low producer	1/3 (33.3)	0/3 (0)	3/4 (75.0)	4/10 (40.0)	12.0
Non producer	19/20 (95.0)	16/17 (94.1)	16/16 (100)	51/53 (96.2)	63.9
Total	23/26 (88.5)	20/25 (80.0)	27/32 (84.4)	70/83 (84.3)	

() : % Eradication rate

Table 11. Side effects

Side effects \ Drug	S ₁	S ₂	A ₁	χ^2 test
Eruption	3	1	4	NS
Drug eruption	1	1		
Skin eruption		1		
Itching·wheals	1			
Eruption·joint pain		1	1	
Eczema			1	
Drug fever		2		
Eruption·drug fever		1		
Vascular pain	1			
Diarrhoea·melaena	1			
Stomach discomfort		1		
Incidence (%)	7/116(6.0)	8/121(6.6)	6/112(5.4)	NS

Table 12. Abnormal laboratory findings

Abnormal laboratory findings		S ₁	S ₂	A ₁	χ^2 test
		no. of cases with abnormal changes / no. of measured cases			
R B C	↓	1/112(0.9)	0/115(0)	0/108(0)	NS
Hb	↓	1/112(0.9)	0/115(0)	0/108(0)	
Ht	↓	1/111(0.9)	0/115(0)	0/106(0)	
WBC	↓	1/113(0.9)	1/119(0.8)	2/111(1.8)	
Eosino	↑	9/114(7.9)	12/116(10.3)	10/106(9.4)	
S-GOT	↑	12/110(10.9)	10/111(9.0)	8/105(7.6)	
S-GPT	↑	15/110(13.6)	12/111(10.8)	11/105(10.5)	
Al-p	↑	2/108(1.9)	2/109(1.8)	0/101(0)	
Total bilirubin	↑	2/ 96(2.1)	1/ 98(1.0)	0/ 87(0)	
BUN	↑	1/109(0.9)	0/111(0)	0/106(0)	

() : % Incidence

はβ-ラクタマーゼによる失活を免れ、抗菌力を保持できる。

この原理に基づいて、これまでに cefoperazone (CPZ) と SBT を 1 : 1 の割合に配合した注射剤 (CPZ/SBT) および ampicillin (ABPC) と SBT を等モルで分子内結合させた経口剤 (sultamicillin) が実用化されている。

ABPC は呼吸器感染症の治療に禁用され、その有用性が高く評価されていたが、近年ペニシリナーゼ産生による耐性菌の増加が指摘されるようになって以来、次第に

第一選択剤として選択される機会が減少しつつある感がある。

本試験は、このような現状を踏まえ、ABPC に、上記のβ-ラクタマーゼ阻害剤 SBT を 2 : 1 で配合した合剤の呼吸器感染に対する治療薬としての意義を探ろうとして企画された。

二重盲検法による比較試験は、被験薬 SBT・ABPC 1.5g × 2 / 日群 (S₁群) および 3g × 2 / 日群 (S₂群) および対照薬 ABPC 2g × 2 / 日群 (A₁群) の計 3 群で行われた。対照薬に ABPC を選択したのは、SBT・

Table 13. Usefulness

Diagnosis	Drug	Total no. of cases	Usefulness				H-test
			very useful	useful	slightly useful	useless	
Pulmonary parenchymal infections	S ₃	60	2 (78.3%)	45	6	7	KW = 1.9325 (P = 0.3805) NS
	S ₆	63	4 (84.1%)	49	6	4	
	A ₄	56	2 (87.5%)	47	5	2	
Chronic respiratory tract infections	S ₃	46	0 (82.6%)	38	3	5	KW = 0.3398 (P = 0.8437) NS
	S ₆	39	0 (76.9%)	30	5	4	
	A ₄	41	1 (75.6%)	30	6	4	
Other RTI ¹⁾	S ₃	2	0	0	0	2	—
	S ₆	2	0	0	0	0	
	A ₄	0	0	0	0	2	
Total	S ₃	108	2 (78.7%)	83	9	14	KW = 0.9165 (P = 0.6324) NS
	S ₆	104	4 (79.8%)	79	11	10	
	A ₄	97	3 (82.5%)	77	11	6	

1) Mycoplasmal pneumonia or atypical pneumonia

ABPCの組成の成分であるABPCを対照薬として比較検討することにより、ABPCにSBTを配合した意義を客観的に評価出来ると考えられたからである。

採用された症例の背景因子の3群比較では投与開始時の症状・所見のうち、赤沈値において有意差が認められ(H検定 $P < 0.05$)、また、Schefféの多重比較法によってもS₆群とA₄群間に有意の差が認められたが(Scheffé法: $P < 0.05$)、A₄群ではS₆群に比べ赤沈値の高度亢進例が多く、軽・中等度亢進例が少なかったためと考えられた。同様にX線所見点数の分布において、3群間に有意差が認められ(H検定 $P < 0.05$)、また、Scheffé法でS₃群とA₄群間に有意の差が認められたが(Scheffé法: $P < 0.05$)、S₃群に点数の低いものが多く含まれ、A₄群に点数の高いものが多く含まれていたためと考えられる。

赤沈値の高度亢進例およびX線点数の高点数例が多く含まれているという事実は、効果判定の上で、経験上必ずしも不利には作用しない。むしろ、逆に投与開始時

と治療中あるいは終了時との落差が大きいほど治療効果判定に際し有利に判断されることの方が多い。したがって、これら感染症の程度を示すパラメーターの治療開始前の群間比較の結果、解釈には慎重を期すべきである。

本試験成績の要約は以下のごとくであった。すなわち、肺炎・肺化膿症および慢性気道感染症に対する臨床効果を有効率で比較した場合、小委員会および主治医による判定のいずれにおいても、疾患別、総計ともに80~90%の高い有効率が得られており3群間に有意の差はなかった。また、赤沈値、胸部X線点数の重症度分布に有意の偏りがみられたので、拡張Mantel-Haenszel法により偏りが臨床効果に影響を及ぼしたか否かを検討した。この背景因子を補正した上での臨床効果においても3群間に有意差は認められなかった。このことから背景因子の偏りは薬効評価に影響を及ぼさなかったものと考えられた。

細菌学的効果を原因菌消失率でみると、S₃群93.2%、S₆群83.7%、A₄群85.4%といずれの治療群でも高率で

あり3群間に有意の差を認めなかった。

β -ラクタマーゼ活性を測定し得た菌株のうち、高度産生株の消失率は、 S_3 群3株中3株(100%)、 S_6 群5株中4株(80%)と高率であったのに対し、 A_4 群では12株中8株(67%)に過ぎなかった。しかし、いずれの群でも β -ラクタマーゼ高度産生株は少数であり、したがって、これらの菌株に対する sulbactam 配合の意義を推計学的有意差を以て明らかにすることは出来なかった。

副作用のうち、自覚症状発現率は S_3 群6.0%、 S_6 群6.6%、 A_4 群5.4%と3群ともほぼ同等の発現率であった。また主な副作用症状が penicillin 系薬剤でしばしば経験される発疹など皮膚アレルギー症状であった。

このことから、副作用発現の主要因は ampicillin にあったと考えられ、sulbactam 添加による新規の副作用症状の発現や発現率の上昇はないものと考えられる。

また、臨床検査値異常の発現例における主な項目は好酸球増多、S-GOT、S-GPT の上昇であり3群間に発現率の上で有意差はなかった。

また、これらの臨床検査値異常の程度は、いずれも軽度であり、投与中止後あるいは治療終了後に全例とも速やかに正常に復した。

臨床効果と安全性を勘案してなされた有用性評価についてみると、有用率の上で3群間に有意の差はなかった。

以上の成績から知られるごとく、本試験が意図した sulbactam 配合の臨床的意義の二重盲検法での比較試験による証明は、その目的を十分には達し得なかった。

その理由として以下の点を指摘し得る。

すなわち、1) 集積された症例の重症度が、軽・中等症に偏り、重症例は1例のみであったこと、2) 細菌学的検討の結果、 β -ラクタマーゼ産生能を測定し得た83株のうち、高度産生株は20株(24.1%)と少なかったこと、3) 原因菌に対する ABPC 単独および、これと sulbactam との配合剤 SBT・ABPC の MIC を測定でき、その分布を比較した結果、ABPC 感性株が多くを占めていたこと、などが上げられる。

要約すると、本試験で集積された症例の多くは *S. pneumoniae* および *H. influenzae* を原因菌とする軽中等症であり、しかも ABPC 感性菌によるものを主としていた。したがって、ABPC 単独で十分な治療効果を期待でき、SBT 存在の有無にかかわらず、各投与群とともに高い有効率が得られた。

別の観点に立てば、原発性肺炎あるいは慢性気道感染症の急性増悪の治療に際し、ABPC は現在もなお十分な有用性を有する薬剤であることを示したとも言える。なお、 S_3 群における ABPC としての1日投与量2gが A_4 群における半量であったにもかかわらず、 S_3 群と A_4

群が同等の有用性を示したことは注目してよい。

一方、この比較試験で集積された ABPC の MIC が $25\mu\text{g/ml}$ 以上であった13株に対する SBT・ABPC の MIC は Table 7 のようであった。すなわち、ABPC の MIC が 50 および $100\mu\text{g/ml}$ であった *H. influenzae* 2 株に対する MIC はそれぞれ $1.56\mu\text{g/ml}$ および $3.13\mu\text{g/ml}$ であった。

また、染色体性にペニシリナーゼを産生する *K. pneumoniae* 9 株および *Klebsiella oxytoca* 1 株の計 10 株に対する SBT・ABPC の MIC は ABPC のその 1/4 ないし 1/15 であった。

さらに、SBT が抗菌力を示す菌種の一つである *Acinetobacter* に対する SBT・ABPC の MIC は $3.13\mu\text{g/ml}$ と強い抗菌力を示した。

結論として、今回の二重盲検法による SBT・ABPC $1.5\text{g} \times 2 / \text{日群}$ (S_3 群)、SBT・ABPC $3\text{g} \times 2 / \text{日群}$ (S_6 群) および ABPC $2\text{g} \times 2 / \text{日群}$ (A_4 群) の3群間の薬効比較試験の成績からは、SBT 配合剤の優位性を推計学的有意差を以て実証し得なかった。

しかし、本合剤 SBT・ABPC の抗菌力に関する細菌学的検討成績⁷⁾ および本成績で明らかにされた ABPC 耐性菌に対する SBT・ABPC の強力な抗菌作用など *in vitro* での検討結果を考慮するとき、現今、増加の傾向を示す *H. influenzae* を初めとする β -ラクタム剤耐性菌による呼吸器感染症の治療に際し、本配合剤の有用性が高まるであろうことは確実である。

文 献

- 1) ENGLISH A R, RETSEMA J A, GIRARD A E, LYNCH J E, BARTH W E: CP-45, 899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: initial bacteriological characterization. *Antimicrob Agents Chemother* 14: 414-419, 1978
- 2) RETSEMA J A, ENGLISH A R, GIRARD A E: CP-45, 899 in combination with penicillin or ampicillin against penicillin-resistant *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae* and *Bacteroides*. *Antimicrob Agents Chemother* 17: 615-622, 1980
- 3) RETSEMA J A, ENGLISH A R, GIRARD A E, ANDERSON M, BRENNAN L, CIMOCHOWSKI C, FAIELLA J, HERBERT C: Sulbactam and ampicillin: synergistic antibacterial activity against hospital isolates of *Enterobacteriaceae*, methicillin resistant *Staphylococcus* and anaerobes. 13th ICC, proceeding, part 23: 1-5, Vienna 1983

- 4) 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
- 5) 第32回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, Sultamicillin, 札幌 1984
- 6) 松本慶蔵, 斎藤 玲, 横山紘一, 楠 正, 小里芳嗣: 細菌性肺炎の治療効果評価方式に関する研究. 臨床薬理 8: 155~168, 1979
- 7) 横田 健, 鈴木映子, 新井京子, 川崎賢二: Sulbactam と Ampicillin 合剤 (SBT・ABPC) の試験管内抗菌力, 作用点, Penicilin 結合蛋白 (PBP) に対する結合親和性および菌の形態変化に及ぼす影響. Chemotherapy 36 (S-8): 1~12, 1988

COMPARATIVE STUDY ON THE EFFICACY OF SULBACTAM-AMPICILLIN AND AMPICILLIN IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

KOTARO OIZUMI, AKIRA SAITO, AKIRA SUZUKI, YOHMEI HIRAGA, KAZUO TAKEBE, MASAO TAMURA, HIROYUKI KOBAYASHI, ATSUSHI SAITO, IPPEI FUJIMORI, FUMIO MIKI, RINZO SOEJIMA, KOHEI HARA, KEIZO MATSUMOTO and KIYOSHI KONNO (Judgment committee),

4-1 Seiryu-machi, Sendai 980, Japan

AKIHIKO HOMMA

Department of Internal Medicine, Hokkaido Prefectural Kitami Hospital

MATSUMI TOSAKA

Department of Internal Medicine, Kushiro Municipal General Hospital

TOMOFUMI IGARASHI and KATSUNORI KASAHARA

Department of Internal Medicine, National Sanatorium Obihiro Hospital

SOHKICHI ONODERA and NOBUHIRO SASAKI

First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College

YUJI IKEDA

Department of Internal Medicine, National Sanatorium Dohoku Hospital

AKIRA SAITO

College of Medical Technology, Hokkaido University

AKIRA SUZUKI and YASUTO HONNDA

Department of Internal Medicine (Section 3), Sapporo Medical College

MASUMI TOMIZAWA

Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital

YOHMEI HIRAGA and MITUhide OHMICHI

Department of Respiratory Medicine, Sapporo Hospital Hokkaido, Japan Railway Company

ICHIRO NAKAYAMA

Department of Internal Medicine, Sapporo Hospital Hokkaido, Japan Railway Company

AKIO HIRAYAMA and SUSUMU ISOKAWA

Department of Internal Medicine, Tonan Hospital

KYUICHIRO SEKINE

Department of Respiratory Disease, Minami 1-jo Hospital

SUSUMU ITOH

Department of Internal Medicine, Sapporo Respiratory Disease Clinic

HIROTOSHI NISHIZAWA

Department of Internal Medicine, Nishioka Hospital

MORIKUNI ABE

Department of Internal Medicine, Tomakomai Municipal General Hospital

CHOEI ITOH and KEISUKE TAKEUCHI

Department of Internal Medicine, Ohji General Hospital

HAJIME WATANABE

Department of Internal Medicine, Taiheiyo Tanko Hospital

TSUYOSHI KIKUIRI and TADASHI MURAKAMI

Second Department of Internal Medicine, Muroran Municipal General Hospital

KAZUO TAKEBE

Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hirosaki University

KATSUHIRO OKAMOTO and MORIO SAGARA

Department of Internal Medicine, Hirosaki Municipal Hospital

TOYOICHI TAMURA, KATSUMI ENDOH and MASASHI YONEDA

Department of Internal Medicine, Hokushu Central Hospital

OSAMU UEHARA

Second Department of Internal Medicine, Ohdate Municipal Hospital

TADASHI MIYASAWA and MITSUO NAKAMURA

Department of Internal Medicine, Itayanagi Central Hospital

KIYOSHI KAWAMORITA

Second Department of Internal Medicine, Hachinohe Municipal Hospital

MASAO TAMURA and TAKASHI ITOH

Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical College

NOBUHISA SATOH and KAZUO TANIFUJI

Department of Internal Medicine, Kanan Hospital

HIROSHI KURAMISTU and KOHTARO ITAKURA

Department of Internal Medicine, Kitakami Saiseikai Hospital

TSUKASA YOSHIDA and MASAYUKI YOSHIZAWA

Department of Respiratory Disease, Iwate Prefectural Central Hospital

MAMORU FURUTA

Third Department of Internal Medicine, Akita Municipal General Hospital

MASATO HAYASHI

Second Department of Internal Medicine, Hiraga General Hospital

KAZUO SATOH

Department of Internal Medicine, Satoh Hospital

KIICHI KAISHIO and NOBORU ASABU

Second Department of Internal Medicine, Yuri Kumiai General Hospital

SABURO SHINDOH

Department of Respiratory Disease, Ichinoseki Hospital

KOHSAKU NAGAI

Third Department of Internal Medicine, Furukawa Municipal Hospital

KIYOSHI KONNO, KOTARO OIZUMI and AKIRA WATANABE

Department of Internal Medicine, Research Institute for Tuberculosis and Cancer, Tohoku University

HIROYUKI NAKAI and JUNICHI SAITO

Department of Respiratory Disease, Tohoku Koseinenkin Hospital

TOKUJI HONDA and FUMIO ARIJI

Department of Internal Medicine, Sennan Hospital

TERUO HASUIKE

First Department of Internal Medicine, Tohoku Central Hospital

MORIAKI NISHINA and MASAYUKI ITOH

Department of Internal Medicine, Sanyudoh Hospital

SHIGERU TAMAKI

Department of Internal Medicine, Hoshi General Hospital

EIJU UMEHARA

Department of Respiratory Disease, Shirakawa Kosei General Hospital

IZUMI HAYASHI

Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyohritsu General Hospital

TSUGUJI ITOH and YOSHIYUKI ANDO

Department of Respiratory Disease, Takeda General Hospital

YASUSHI UEDA

School of Medicine, The Jikei University

ATSUSHI SAITO and TADASHI MIYAHARA

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, The Jikei University

HIROYUKI KOBAYASHI

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University

YASUYUKI SANO and YASUFUMI MIYAMOTO

Department of Internal Medicine, Dohai Memorial Hospital

IPPEI FUJIMORI and YOSHIO KOBAYASHI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

SHIGEO TAKIZAWA

First Department of Internal Medicine, Seirei Mikatagahara Hospital

FUMIO MIKI

Department of Internal Medicine, Tane Hospital

RINZO SOEJIMA and YOSHIHITO NIKI

Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

TOSHIRO ODA

Department of Internal Medicine, Yamaguchi Prefectural Hospital

KOHEI HARA

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

KEIZO MATSUMOTO

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

TOSHIAKI HAYASHI

Department of Internal Medicine, Center for Adult Diseases, Nagasaki

HARUMI SHISHIDO

Department of Internal Medicine, National Sanatorium Kawatana Hospital

KAORU SHIMADA and MIEKO GOTOH

Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, Institute of Medical Science, University of Tokyo

NOBUYA OGAWA

Department of Pharmacology, School of Medicine, Ehime University

A multi-center double-blind three-group comparison study of sulbactam·ampicillin (SBT·ABPC) vs. ampicillin (ABPC) was performed to evaluate their efficacy, safety and usefulness in the treatment of patients with respiratory tract infections.

The clinical efficacy rated by Investigators' Judgment Committee was compared among three dosage groups of 3g SBT·ABPC, 6g SBT·ABPC and 4g ABPC. In the patients with pulmonary parenchymal infections, the efficacy rate was 82.5%, 92.1% and 94.6%, respectively. In chronic respiratory tract infections, that rate was 86.7%, 81.6% and 82.1%, respectively. All of these three groups showed excellent efficacy rates, and there were no significant differences among them.

The bacterial eradication rate was 93.2%, 83.7% and 85.4%, respectively, suggesting that there were no significant differences in the bacteriological efficacy among the three dosage groups. The MICs, determined at a central laboratory, indicated that almost all the strains were sensitive to SBT·ABPC and many to ABPC alone. The MICs of ABPC were 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and above against 13 strains, whereas those of SBT·ABPC were 2-to 5-fold lower.

All dosage groups exhibited high usefulness rates with a low incidence of side effects and parameter abnormalities in laboratory tests, suggesting no significant differences in safety and usefulness.

The results obtained in this study indicate that SBT·ABPC is useful in the treatment of patients with respiratory tract infections.