

Sulbactam・Ampicillinの腹腔内浸出液移行と外科患者の感染症に対する臨床的検討

菊山成博・相川直樹・鈴木文雄・石引久弥

慶應義塾大学医学部外科学教室*

Sulbactam (SBT) と ampicillin (ABPC) を 1:2 に配合した合剤 sulbactam・ampicillin (SBT・ABPC) を外科患者の感染症 5 例に使用し、本剤の臨床効果の検討を行なった。また胃癌胃切除術後の 3 症例における腹腔内浸出液中への本剤移行を検討した。本剤投与は 1 回 1.5g を生理的食塩水 100ml に溶解、30 分間の点滴静注とし、1 日 2 回投与を行った。

感染症に対する臨床効果は、手術創感染 1 例にやや有効、左下腿熱傷創感染 1 例に有効、左横隔膜下膿瘍 2 例のうち 1 例にやや有効、1 例に無効、骨盤内膿瘍 1 例にやや有効であった。 β -lactamase 高度産生株は 3 株あり、2 株が消失し、1 株は不変であった。

腹腔内浸出液中の SBT 並びに ABPC 濃度の平均値はそれぞれ術後 1 日目 1.82, 2.71 μ g/ml, 2 日目 1.61, 2.51 μ g/ml, 3 日目 1.12, 1.76 μ g/ml であった。

全 8 症例中、本剤投与に直接関係したと考えられる副作用、臨床検査値の異常は認められなかった。

Key words: 腹腔内浸出液, 組織移行性, 外科感染症

Sulbactam (SBT) は、Pfizer 社で開発された β -lactamase 阻害剤であり、それ自身は少数の菌種を除いて抗菌力は弱い、各種の細菌が産生する β -lactamase を不可逆的に不活化する。この特性より SBT を種々の β -lactam 剤と配合することにより、 β -lactamase による失活を防ぎ、配合された抗生剤の抗菌力を増強することが示唆されており¹⁾、外科領域の感染症の治療にその有用性が期待される。

今回われわれは、ABPC と SBT を 2:1 に配合した合剤 Sulbactam・Ampicillin (SBT・ABPC) を外科患者の治療に使用し、その臨床効果と副作用について検討した。

さらに胃癌術後症例において、本剤の腹腔内移行を検討したので報告する。

I. 対象・方法

1. 臨床的検討

昭和 62 年 6 月より昭和 62 年 12 月までの間に慶應義塾大学病院外科で入院治療した外科的感染症 5 例および術後腹腔内浸出液中移行を検討した 3 例の合計 8 例を対象とした。

対象患者は、年齢 33~67 歳 (平均 50.4 歳) の成人で、男性 6 例、女性 2 例である。

感染症の内訳は、手術創感染 1 例、左下腿熱傷創感染 1 例、左横隔膜下膿瘍 2 例、骨盤内膿瘍 1 例である (Table 1)。腹腔内浸出液中移行検討対象は、全例胃癌患者であり、1 例に胃全摘術および胆嚢摘出術、2 例に

胃亜全摘術が施行された (Table 2)。

SBT・ABPC の投与方法は、1 回 1.5g を生理的食塩水 100ml に溶解、30 分間の点滴静注とし、1 日 2 回投与を行った。

本剤投与期間は 4~15 日 (平均 9.0 日)、総投与量は 10.5~45.0g (平均 25.7g) であった。

臨床効果の判定基準は、本剤投与開始後 3 日以内に腹部所見として膨満、圧痛、筋性防御、局所所見として創の疼痛、熱感、排膿の程度および体温、末梢白血球数を含めた自・他覚的所見の改善をみたものを有効 (good)、自・他覚所見の改善に 4 日以上を要したものをやや有効 (fair)、自・他覚所見が不変または増悪したものを無効 (poor) とした。

感染症例からの分離菌については本剤に対する MIC を日本化学療法学会標準法で測定したが、一部の分離菌については 1 濃度ディスク法により ABPC に対する感受性を測定した。さらに、分離菌の β -lactamase 産生能についても測定した。すなわちニトロセフィン ディスクとアシドメトリー ディスクを用い、産生能を高度 (high)、低度 (low)、産生なし (-) の 3 段階で評価した。

副作用の検討としては、本剤投与に関連した自・他覚的所見の異常、ならびに末梢血、生化学検査における異常の出現の有無を検討した。

2. 腹腔内浸出液移行の検討

胃癌術後の 3 例を対象とし (Table 2)、本剤の腹腔内

* 〒160 東京都新宿区信濃町 35

Table 1. Clinical evaluation of SBT·ABPC in surgical patients

Case no.	Age Sex, Body wt.	Infection (underlying disease)	Organisms (MIC 10 ⁶ · β -lactamase** [Sensitivity;disc])	Chemotherapy before SBT·ABPC	SBT·ABPC Dose (total dose)	Clinical effect	Adverse effect
1	33 yrs F 52.5 kg	wound infection (panperitonitis)	<i>Enterobacter cloacae</i> (200 ⁺ ·high) [ABPC(+)] <i>Enterococcus</i> sp. [ABPC(#)]	ABPC 4g ×3 days AMK 200mg ×3 days	1.5 g×2/day (15.0 g)	fair	LDH ↑ (355→ 470I.U./l)
2	34 yrs M 78.0 kg	infected burn wound	<i>S.aureus</i> [ABPC(#)]	CS807 400mg ×5 days	1.5 g×2/day (21.0 g)	good	none
3	45 yrs M 55.5 kg	Lt subphrenic abscess (liposarcoma)	<i>S.epidermidis</i> [ABPC(-)] <i>E.aerium</i> (0.78 ⁺ ·neg**)	CMZ 4g ×13days	1.5 g×2/day (39.0 g)	fair	none
4	56 yrs M 66.0 kg	Lt subphrenic abscess (gastric cancer)	<i>S.aureus</i> (0.78 ⁺ ·high**) <i>S.equinus</i> (0.10 ⁺ ·neg**)	PIPC 4g ×10days	1.5 g×2/day (45.0 g)	poor	none
5	61 yrs M 71.0 kg	intrapelvic abscess (ileus)	<i>B.thetaiotaomicron</i> (1.56 ⁺ ·high**) <i>B.vulgatus</i> (3.13 ⁺ ·high**)	PIPC 4g ×10days GM 80mg ×2days	1.5 g×2/day (21.0 g)	fair	none

* μ g/ml, ** β -lactamase production as determined by nitrocefine/acidometry disc methods

Table 2. Postoperative administration of SBT·ABPC after gastrectomy

Case no.	Age Sex, Body wt.	Clinical diagnosis (operation)	SBT·ABPC (total dose)	Postoperative infection	Adverse effect
6	52 yrs M 51.0 kg	gastric cancer (subtotal gastrectomy)	1.5 g×2/day (22.5 g)	none	none
7	67 yrs F 61.5 kg	gastric cancer cholecystolithiasis (total gastrectomy) (cholecystectomy)	1.5 g×2/day (31.5 g)	none	Al-P ↑ (163 →326 I.U./l)
8	55 yrs M 54.0 kg	gastric cancer (subtotal gastrectomy)	1.5 g×2/day (10.5 g)	none	Al-P ↑ (277 →768 I.U./l)

浸出液中への移行を検討した。本剤の1.5gを1日2回前述した方法で投与した。腹腔内浸出液の採取方法は、手術時開腹直前に左横隔膜下にバルンカテーテルを留置、15cm水柱圧で持続吸引、採取した。

カテーテルより術後3日間の腹腔内浸出液の排液量を24時間ごとに測定し、その一部について、浸出液中のSBTおよびABPCの濃度を測定した²⁾。濃度の測定はSBTには*E. coli* 273を、ABPCには*M. luteus* ATCC 9341をそれぞれ検定菌とするディスク法により行った。

II. 成績

1. 臨床的検討

外科的感染症5例について臨床効果を検討した (Table 1)。

〔症例 1〕

突発性小腸穿孔による汎発性腹膜炎のために、穿孔部閉鎖および腹腔内ドレナージを施行した症例である。術後手術創感染を認め本剤を使用した。5日目に排膿の減少をみたため、やや有効とした。膿より*E. cloacae*および*Enterococcus spp.*が分離されたが、本剤投与後には*S. aureus*が検出された。

〔症例 2〕

左下腿のⅢ度熱傷創感染の症例である。本剤投与後3日で解熱したため有効とした。本剤投与前、創より*S. aureus*が検出されたが、投与後には菌陰性となった。

〔症例 3〕

腹腔内脂肪肉腫にて腫瘍摘出術施行後、左横隔膜下膿

瘍を形成した症例である。CMZ無効のため本剤投与に変更したが、白血球数増多は持続した。本剤投与開始1週間後には排膿の減少をみたため、やや有効とした。細菌学的には、*E. avium*は不変であったが、*S. epidermidis*は消失し、*B. vulgatus*が出現した。

〔症例 4〕

胃癌に対し胃全摘術施行後に左横隔膜下膿瘍を認めた症例である。PIPCより本剤に変更後も自・他覚的所見の改善を認めず無効とした。*S. aureus*および*S. equinus*が検出されたが、投与後には*E. coli*への菌交代がみられた。

〔症例 5〕

直腸癌術後の腸閉塞に対し、回腸切除術を施行した症例である。術後骨盤内膿瘍を認めPIPC、GMを併用したが無効であったため本剤投与に変更し、1週間後に排膿の減少をみたため、やや有効とした。細菌学的には*B. thetaiotaomicron*は残存し、*B. vulgatus*は消失し、*S. epidermidis*が出現した。

以上本剤の外科患者の感染症5例に対する臨床効果は、有効1例、やや有効3例、無効1例であった。

全例に起炎菌と考えられる細菌が分離され、その内訳は好気性細菌ではグラム陽性球菌単独感染が1例、グラム陽性菌の複数菌感染2例、グラム陽性球菌とグラム陰性桿菌の複数菌感染1例、嫌気性グラム陰性桿菌の複数菌感染1例であった。細菌学的効果は、*E. avium* 1株と*B. thetaiotaomicron* 1株が不変であったが、他菌種7株は消失もしくは菌交代がみられた (Table 3)。

Table 3. Bacteriological evaluation of SBT・ABPC

Isolated organism	Case no.	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				β -lactamase production	Bacteriological effect				
		SBT・ABPC		ABPC			eradicated (replaced)	decreased	unchanged	total	replaced organism
		10^8	10^6	10^8	10^6						
<i>S. aureus</i>	2						1			1	
<i>S. aureus</i>	4	3.13	0.78	800	25	high	(1)			1	<i>E. coli</i>
<i>S. epidermidis</i>	3						(1)			1	<i>B. vulgatus</i>
<i>S. equinus</i>	4	0.10	0.10	≤ 0.05	≤ 0.05	none.	1			1	
<i>E. avium</i>	3	0.78	0.78	0.78	0.39	none.			1	1	
<i>Enterococcus sp.</i>	1						1			1	
<i>E. cloacae</i>	1	200	200	>800	>800	high	(1)			1	<i>S. aureus</i>
<i>B. thetaiotaomicron</i>	5	1.56	1.56	25	25	high			1	1	
<i>B. vulgatus</i>	5	6.25	3.13	200	200	high	(1)			1	<i>S. epidermidis</i>
Total							7		2	9	

副作用としての本剤投与による自・他覚的所見の異常は8例全例に認められなかった。

臨床検査値の変動は、本剤投与前・後に測定した末梢血白血球数、ヘモグロビン、血小板数、GOT、GPT、Al-P、LDH、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、Na、Kの12項目に関して検討した (Table 4)。症例1でLDHが投与前より正常値を超えており、投与後さらに上昇を認めたが、本剤との関連は不明である。症例7、8は共に術後腹腔内浸出液中への本剤移行を検討した胃癌手術症例であるが、本剤投与後にAl-Pの上昇がみられた。症例7は胆石症のために胆摘術を同時に施行した症例、症例8は手術時肝転移を認め、肝動注目的で肝動脈にカニューレーションを施行した症例であり、Al-P上昇は本剤投与との直接関連はないと考えられる。

2. 腹腔内浸出液中移行

術後3日間の腹腔内浸出量、浸出液中のSBT濃度およびABPC濃度、浸出液中へのSBTおよびABPC排出量をFig. 1, Fig. 2に示した。

浸出液量は術後1日目140~440ml (平均313.3ml)、2日目30~200ml (平均110.0ml)、3日目1.2~100ml (平均39.7ml)と経時的に減少した。浸出液中SBT濃度は、術後1日目1.57~2.09 $\mu\text{g/ml}$ (平均1.82 $\mu\text{g/ml}$)、

2日目0.56~3.01 $\mu\text{g/ml}$ (平均1.61 $\mu\text{g/ml}$)、3日目0.50~2.34 $\mu\text{g/ml}$ (平均1.12 $\mu\text{g/ml}$)であった。また、浸出液中ABPC濃度は、術後1日目2.32~3.10 $\mu\text{g/ml}$ (平均2.71 $\mu\text{g/ml}$)、2日目1.28~4.29 $\mu\text{g/ml}$ (平均2.51 $\mu\text{g/ml}$)、3日目0.44~4.02 $\mu\text{g/ml}$ (平均1.76 $\mu\text{g/ml}$)であった。浸出液量と浸出液中濃度の積である浸出液中排出量は、SBTが術後1日目219.8~919.6 μg 、2日目90.3~112.0 μg 、3日目0.6~234.0 μg であり、ABPCは1日目324.8~1364.0 μg 、2日目128.7~256.0 μg 、3日目0.5~402.0 μg であった。

III. 考 察

Sulbactam (SBT) は、不可逆的な β -lactamase inhibitorであり、すでにcefoperazoneと配合した注射剤が開発され、われわれもその臨床応用について検討した結果を報告している⁹⁾。一方、ABPCについては最近*S. aureus*, *H. influenzae*, *E. coli*, *B. fragilis*などに耐性菌が増加しつつある。SBTとABPCを1:2に配合したSBT・ABPCは、ABPC単独に比較してこれらの耐性株に対するMIC低下が報告されていることより⁹⁾、これら耐性菌による外科的感染症の治療にその効果が期待される。

今回われわれは、SBT・ABPCの外科領域感染症に関

Table 4. Laboratory findings

No.	WBC /mm ³ (4500 ~7000)	Hb g/dl (♂14~17) (♀11.5~15)	plts ×10 ⁴ (15 ~35)	S-GOT IU/l (7 ~26)	S-GPT IU/l (4 ~36)	Al-P IU/l (120 ~300)	LDH IU/l (185 ~340)	T-Bil mg/dl (0.6 ~1.3)	BUN mg/dl (8 ~21)	Creatinine mg/dl (♂0.3~1.4) (♀0.6~1.1)	Na mEq/l (140 ~145)	K mEq/l (3.8 ~4.5)
1 B	8800	10.1	40.5	30	36	291	355	0.8	2.5	0.6	138.9	4.3
A	6500	11.6	41.9	24	24	170	470	1.0	4.0	0.5	139.7	4.3
2 B	13500	15.4	31.8	52	86	184	272	1.0	11.3	1.3	140.6	4.2
A	12200	16.8	51.9	17	33	201	257	0.5	16.4	1.2	140.1	4.9
3 B	17000	10.9	57.2	40	95	989	275	0.8	20.5	1.4	132.0	5.4
A	12000	11.2	44.2	18	23	194	195	0.3	14.1	1.2	138.4	4.0
4 B	11400	9.0	30.1	26	33	446	348	5.8	11.9	0.7	136.6	4.2
A	7500	10.1	51.2	15	13	263	332	0.8	12.3	0.9	138.7	4.7
5 B	6100	11.7	39.5	294	330	473	491	1.0	7.8	0.8	138.0	3.8
A	4200	11.6	28.5	48	73	315	204	0.8	8.4	0.9	139.5	4.2
6 B	8500	8.6	30.2	9	10	172	136	0.3	9.2	0.7	138.5	4.0
A	3400	10.2	22.5	13	9	232	232	0.4	11.2	0.5	137.9	3.7
7 B	7200	9.3	26.0	15	10	163	208	0.2	10.7	0.8	138.5	4.3
A	7900	10.8	58.9	22	25	326	340	0.4	5.5	0.7	139.7	5.4
8 B	9700	10.5	32.1	22	15	277	473	0.3	17.9	1.2	140.2	5.0
A	11700	10.8	60.2	28	26	768	490	0.4	11.3	1.2	139.1	5.2

B : before administration of SBT・ABPC

A : after administration of SBT・ABPC

() : normal range in our institute

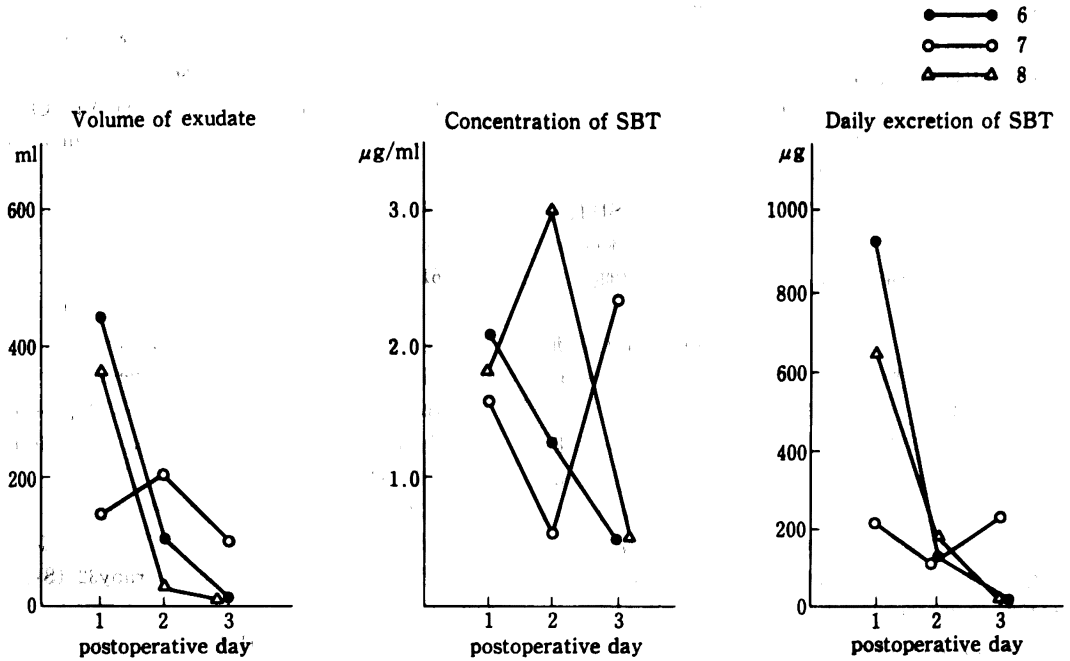


Fig. 1. Penetration of SBT into peritoneal exudate after gastrectomy

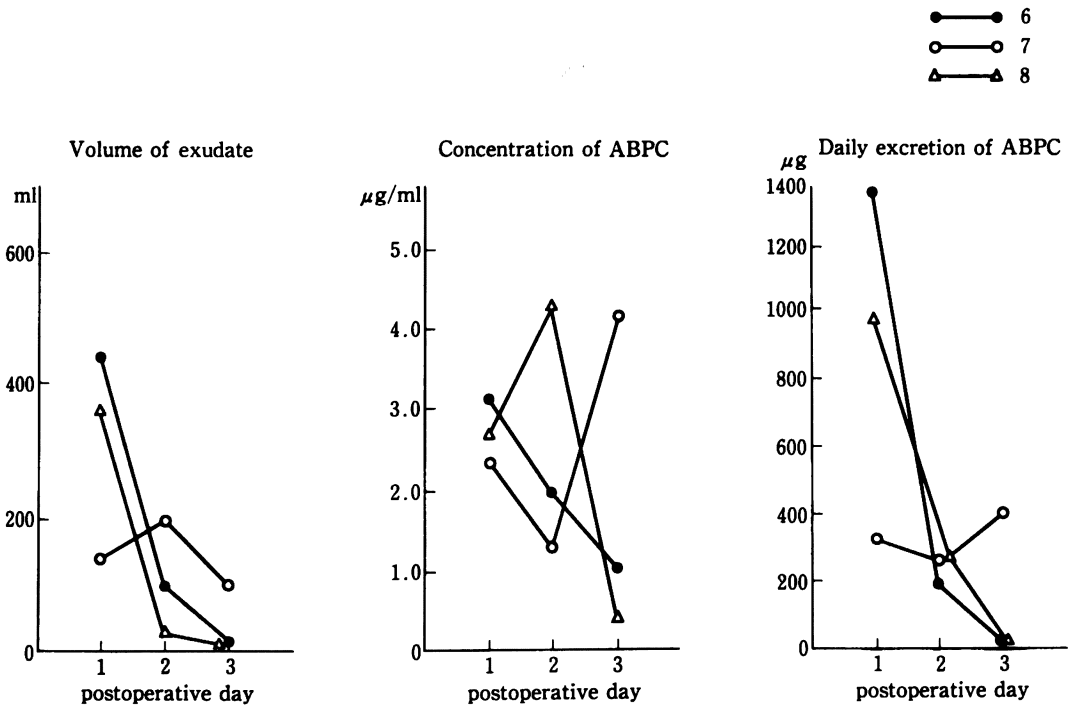


Fig. 2. Penetration of ABPC into peritoneal exudate after gastrectomy

連する基礎的研究として、本剤の術後腹腔内浸出液中への移行を検討した。

術後3日間の腹腔内浸出液中のSBT濃度は平均値1.12~1.82 μ g/mlであり、ABPCのそれは1.76~2.71 μ g/mlであった。

ABPCの腹腔内浸出液中濃度は、われわれが検討した抗生物質の中では低値群に属すると考えられ⁴⁾、SBT、ABPC共に平均値では経日的に濃度が漸減する傾向がみられたが、症例間のばらつきが大きく、一定の傾向を把握できなかった。

臨床的検討では、熱傷創感染例で菌消失がみられ有効と判定したが、腹腔内膿瘍3例および創感染1例に対する効果は無効もしくはやや有効であった。

日本化学療法学会西日本支部総会における一般演題報告⁵⁾では本剤の外科領域における有効率は77.8%、細菌学的効果では菌消失率が78.6%とされている。われわれの少数症例では有効率は5例中1例(20%)にすぎなかった。5例中4例が複数菌感染で、細菌学的効果は2例が不変、1例が菌交代であった。

しかし、 β -lactamase高度産生株で、ABPC単独に比してMICの低下がみられた*S.aureus*、*B.vulgatus*、*B.thetaiotaomicron*のうち前2者で菌消失が観察された。本剤投与による副作用および臨床検査値異常は認められなかった。本剤の腹腔内浸出液への移行は高くなかったが、ペニシリン耐性の*S.aureus*、*H.influenzae*、*B.fragilis*等でMICの低下がみられる点、副作用、検査値

異常の少ない点を考慮して、適応を慎重にすれば、外科領域の感染症に有用な薬剤になりうると考えられる。

文 献

- 1) 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 (4): 615~622, 1980
- 2) AIKAWA N, TSUYUKI K, HANATANI Y, OKUSAWA S and ISHIBIKI K: Intraperitoneal exudate levels of Cefoperazone in patients after gastrectomy. in Sixth International Cefoperazone Symposium. Princeton, *Excerpta Medica*: 432~441, 1983
- 3) 露木 建, 相川直樹, 奥沢星二郎, 石引久弥: Sulbactam/Cefoperazoneの外科領域における基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy*32 (S-4): 404~412, 1984
- 4) AIKAWA N, SUZUKI H, ISIBIKI K: Penetration of antibiotics into intraperitoneal exudate after gastrectomy. in *Recent Advances in Chemotherapy*, Univ. of Tokyo Press: 193~196, 1986
- 5) 第35回日本化学療法学会西日本支部総会, Sulbactam/Ampicillin, 鹿児島, 1987

PENETRATION OF SULBACTAM·AMPICILLIN (SBT·ABPC) INTO
INTRAPERITONEAL EXUDATE AND CLINICAL EVALUATION OF
SBT·ABPC IN SURGICAL INFECTIONS

SHIGEHIRO KIKUYAMA, NAOKI AIKAWA, FUMIO SUZUKI and KYUYA ISHIBIKI

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

35 Shinano-machi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

We evaluated the clinical effect of SBT·ABPC in 5 patients with surgical infections. The concentration of SBT·ABPC in postoperative intraperitoneal exudate was also determined. SBT·ABPC was administered by intravenous drip in a dose of 1.5g b.i.d. dissolved in 100ml of 0.9% NaCl.

The clinical effect of SBT·ABPC was good in 1 case of infected burn injury, fair in 2 cases of wound infection and left subphrenic abscess, and poor in 2 cases of left subphrenic abscess and intrapelvic abscess. No postoperative infections were observed in three patients covered with SBT·ABPC after gastrectomy. Adverse effects directly attributable to SBT·ABPC were not detected.

The mean concentrations of SBT·ABPC in postoperative intraperitoneal exudate were 1.82/2.71 μ g/ml, 1.61/2.51 μ g/ml and 1.12/1.76 μ g/ml for days 1-3 after gastrectomy.