

外科領域における Sulbactam・Ampicillin の基礎的臨床的検討

由良二郎・品川長夫・水野 章・真下啓二・谷口正哲・保里恵一・福井拓治・桜井 敏・村元雅之
名古屋市立大学医学部第一外科*

グラム陽性菌およびグラム陰性桿菌に対し抗菌スペクトルを有する ABPC と SBT の配合剤について基礎的臨床的検討を行い、次の結論を得た。

本剤の臨床使用症例は胆嚢炎 5 例、胆管炎 2 例、術後創感染 4 例、腹膜炎 2 例、腹腔内膿瘍 1 例の外科的感染症 14 例である。

臨床効果は有効 8 例、やや有効 4 例、無効 2 例であり、有効率は 57.1% (8/14 例) となった。病原菌分離は好気性グラム陽性球菌は 8 株で主として *S.epidermidis* 2 株、*E.faecalis* 2 株、*E.avium* 2 株などであった。グラム陰性桿菌は 8 株分離され、主として *E.coli* 2 株、*K.pneumoniae* 3 株、*C.freundii* 2 株などであった。嫌気性菌は全体で 5 株分離され、*Bacteroides* spp 2 株、*Lactobacillus* spp 2 株などであった。細菌学的効果は消失 2 例、減少 3 例、不変 2 例、交代 1 例および不明 6 例で消失率は 37.5% (3/8 例) であった。自覚的副作用は認められなかったが、本剤との関連性を疑った臨床検査値異常は 14 例中 1 例 (7.1%) に認められた。

胆石症術後の 3 例に本剤 1.5g を静注し、経時的に胆汁中濃度を測定した。投与後 1 時間の胆汁中には ABPC 19.8 μ g/ml、SBT 3.61 μ g/ml、また 8 時間後においては ABPC 3.04 μ g/ml、SBT 0.39 μ g/ml が検出された。

Key words: 外科臨床感染症、胆汁中移行、SBT・ABPC、 β -lactamase 阻害剤

スルバクタム・アンピシリン (SBT・ABPC) はスルバクタムナトリウム (SBT)¹⁾ とアンピシリンナトリウム (ABPC) を 1:2 の割合で配合した抗生物質であり、それらの化学構造式は Fig. 1 の如くである。スルバクタムは *N.gonorrhoeae*、*A.calcoaceticus* など一部の菌種にのみ抗菌力を示し、アンピシリンの抗菌力に影響を与えない β -lactamase 阻害剤である。本配合剤はグラム陽性球菌に優れた抗菌活性を示す上、*E.coli*、*K.pneumoniae*、*P.mirabilis*、*H.influenzae*、*A.calcoaceticus* および *B.fragilis* などのグラム陰性桿菌にも抗菌力を有している²⁾。

また本剤の安全性の面では急性、亜急性、慢性の毒性試験、生殖試験、変異原性試験、抗原性試験、一般薬理試験の結果、特に異常な作用はみとめられず、安全性が確認されている。

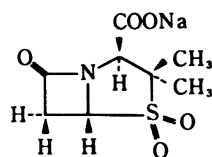
我々は本剤の外科領域における基礎的・臨床的検討を行なったので報告する。

I. 対象と方法

(1) 臨床使用成績：外科的感染症 14 例に本剤を投与し、その有効性および安全性を検討した (Table 1)。対象症例は 31 歳から 78 歳 (平均 55.1 歳) までの男性 6 例、女性 8 例の 14 例であった (Table 2)。疾患の内訳は胆嚢

炎 5 例、胆管炎 2 例、術後創感染 4 例、腹膜炎 2 例、腹腔内膿瘍 1 例であった。投与方法は原則として 1 回 1.5 g を生理的食塩水 100 ml に溶解し、約 30 分かけて点滴静注した。投与回数は 1 日 2 回が 13 例、1 回 3 g 1 日 1 回投与が 1 例であった。投与日数は最短 5 日より最長 12 日 (平均投与日数 7.5 日) であり、総投与量は 15 g より 28.5 g (平均総投与量 21.75 g) であった。

1) Sulbactam (SBT)



2) Ampicillin (ABPC)

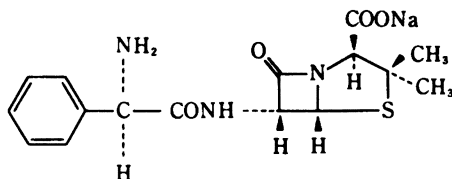


Fig. 1 Chemical structure of sulbactam and ampicillin

* 〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

Table 1-1. Clinical summary of infectious patients treated with SBT・ABPC

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	State	Underlying disease (complication)	Daily dose (/day)	Term (days)	Total dose (g)	Clinical effects	Bacteriological effects	Side effects	Laboratory findings	Isolates (before) ↓ (after)	MIC* (μg/ml)	Pre-treatment
1	70	F	cholecystitis on cholelithiasis	moderate	none	1.5 g×2	5	15	poor	unknown	none	none	NT ↓ NT		MINO
2	48	M	cholecystitis	moderate	none	1.5 g×2	7	19.5	fair	decreased	none	none	<i>K. pneumoniae</i> <i>Bacteroides</i> sp. <i>L. acidophilus</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i>	6.25	CPZ
3	43	F	cholecystitis on cholelithiasis	moderate	none	1.5 g×2	6	18	good	unknown	diarrhea	none	(-) ↓ (-)		CTM
4	66	F	cholecystitis on cholelithiasis	moderate	calculus	1.5 g×2	10	28.5	good	unknown	none	none	(-) ↓ NT		(-)
5	54	M	cholecystitis on cholelithiasis	mild	none	3 g×1	8	24	good	unknown	none	none	NT ↓ NT		(-)
6	78	M	cholangitis	moderate	cholangioma	1.5 g×2	9	27	fair	replaced	none	none	<i>E. faecalis</i> <i>E. avium</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i> <i>C. freundii</i> <i>B. distasonis</i>	1.56 0.78 3.13 1.56 6.25 12.5	(-)
7	61	M	cholangitis on cholelithiasis	severe	colon cancer	1.5 g×2	12	36	good	unknown	none	none	(-) ↓ NT		FOM
8	31	F	wound infection	moderate	ileus	1.5 g×2	7	21	fair	decreased	none	GOT ↑ GPT ↑ Al-P ↑ γGTP ↑ LDH ↑	<i>E. cloacae</i> <i>C. freundii</i> <i>E. faecalis</i> ↓ <i>E. cloacae</i> <i>C. freundii</i>	6.25 12.5 1.56 12.5 6.25	CMZ

* : 10⁶cells/ml

Table 1-2. Clinical summary of infectious patients treated with SBT-ABPC

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	State	Underlying disease (complication)	Daily dose (/day)	Term (days)	Total dose (g)	Clinical effects	Bacteriological effects	Side effects	Laboratory findings	Isolates (before) ↓ (after)	MIC* (μg/ml)	Pre-treatment
9	35	M	wound infection	mild	sigmoid colon cancer	1.5 g × 2	7	21	good	unchanged	none	none	<i>S. epidermidis</i> ↓ <i>S. epidermidis</i>	1.56	LMOX
10	68	M	wound infection	moderate	rectal cancer	1.5 g × 2	7	21	good	eradicated	none	none	<i>E. coli</i> <i>E. amnii</i> <i>C. freundii</i> <i>B. fragilis</i> <i>C. ramosus</i> ↓ (-)	1.56 3.13 3.13 0.78 0.78	(-)
11	59	M	wound infection	moderate	liver cirrhosis obstructive jaundice	1.5 g × 2	7	21	fair	unchanged	none	none	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>	25 25	(-)
12	38	F	peritonitis due to acute appendicitis	moderate	none	1.5 g × 2	8	22.5	good	decreased	none	none	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> ↓ <i>E. coli</i>	1.56 3.13 50	(-)
13	54	M	perforative peritonitis due to duodenal ulcer	severe	diabetes mellitus	1.5 g × 2	5	15	good	eradicated	none	none	<i>Lactobacillus</i> sp. <i>S. agalactiae</i> <i>K. pneumoniae</i> ↓ (-)	0.20 0.20 6.25	unknown
14	66	F	intraabdominal abscess	severe	gastric cancer	1.5 g × 2	5	15	poor	unknown	none	none	<i>S. epidermidis</i> ↓ <i>E. coli</i>	1.56	(-)

10⁶ cells/ml

Table 2. Distribution of patients classified by age and sex

Age	Female	Male	Total
≤29			
30~39	1	2	3
40~49	1	1	2
50~59	3		3
60~69	2	2	4
70≤	1	1	2
Total	8	6	14

臨床効果の判定は教室の判定基準によった。すなわち、著効とは本剤投与3日で主要症状の2/3以上が消失または改善したもの、有効とは投与5日で主要症状の過半数が消失または改善したもの、やや有効とは投与7日で主要症状の過半数が消失または改善したものとし、無効とは7日以上投与しても症状の改善しないもの、あるいは症状が悪化したものとした。

(2) 胆汁中移行：胆石症術後の総胆管 T-チューブドレナージ施行症例3例において本剤の血漿中及び胆汁中移行を測定した。測定時期は胆汁分泌の比較的安定する術後約2週間目以後とし、本剤1.5gを20mlの生理的食塩水に溶解し、約2分間かけて静注して胆汁中移行を血漿中濃度と共に経時的測定した。測定時間は静注後0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8時間目とした。

SBTの濃度測定は *E.coli* 273株を検定菌とし、Brain Heart Infusion寒天培地 (Difco) を測定用培地とした bioassay 法で行い、ABPCの濃度測定は *M.luteus* ATCC 9341株を検定菌とし、Antibiotic medium No. 1 (Difco) を測定用培地とした bioassay 法⁹⁾で行った。また胆汁中の微量の SBT の濃度測定は HPLC—電気化学検出法¹⁰⁾または GC-MS 法¹¹⁾にて測定した。また臨床分離菌の SBT・ABPC に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は日本化学療法学会標準法¹²⁾に基づく寒天培地希釈法で行い、接種菌量は 10^6 /ml とした。

II. 結 果

(1) 臨床使用成績：解析対象症例は胆嚢炎5例、胆管炎2例、術後創感染4例、腹膜炎2例および腹腔内膿瘍1例の合計14例で、これらの重症度は軽症2例、中等症9例、重症3例であった。全体としての臨床効果は有効8例、やや有効4例、無効2例であり、有効率は57.1% (8/14例)となった。疾患別にみると胆嚢炎57.1% (4/7例)、創感染50.0% (2/4例)、腹膜炎100% (2/2例)で腹腔内膿瘍の1例は無効であった (Table 3)。

重症度別には軽症は2例で有効率100%、中等症は9例で有効率44.4%、重症は3例で有効率66.7%であった。

これらの症例の基礎疾患は胆管癌1例、結腸・直腸癌3例、胃癌1例、イレウス1例、肝硬変1例、糖尿病1例であった。これらの症例の基礎疾患のうち悪性腫瘍症例は5例で、有効3例、やや有効1例、無効1例となり、有効率は60.0% (3/5例)を占めた。その他の基礎疾患を有した症例では有効1例、やや有効2例となり有効率は33.3% (1/3例)となった。基礎疾患を有する症例全体の臨床効果は有効4例、やや有効3例、無効1例で有効率は50.0% (4/8例)であり、基礎疾患を有しない症例の臨床効果は有効4例、やや有効1例、無効1例で有効率66.7% (4/6例)であった。

また感染発症時に当初より本剤が投与されたものは7例、また他剤が投与され臨床効果が得られなかったため本剤に変更されたものが7例 (このうち1例は抗生剤不明)であった。前投与抗生物質はセフトリアム、セフォペラゾン、ラタモキシセフ、ホスホマイシン、セフメタゾール、ミノサイクリンなどであった。前者の臨床効果は有効4例、やや有効2例、無効1例で有効率は57.1% (4/7例)であり、後者すなわち他剤の既に使用されていた症例の臨床効果は有効4例、やや有効2例、無効1例で有効率は同等であった。

感染病巣から分離された細菌についてみると、好気性グラム陽性球菌は8株で主として *S.epidermidis* 2株、

Table 3. Clinical efficacy of SBT・ABPC classified by infections

Diagnosis	Total cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
Cholecystitis	5		3	1	1	3/5 (60.0%)
Cholangitis	2		1	1		1/2 (50.0%)
Wound infection	4		2	2		2/4 (50.0%)
Peritonitis	2		2			2/2 (100.0%)
Intraabdominal abscess	1				1	0/1
Total	14		8	4	2	8/14 (57.1%)

E. faecalis 2株, *E. avium* 2株などであった。グラム陰性桿菌は8株分離され、主として *E. coli* 2株, *K. pneumoniae* 3株, *C. freundii* 2株などであった。嫌気菌は全体で5株分離され、*Bacteroides* spp 2株, *Lactobacillus* spp 2株などであった (Table 4)。これら分離菌の本剤に対する感受性を検討した。6.25 μ g/ml 以下を感受性株とし、12.5 μ g/ml 以上を非感受性株とすると、好気性グラム陽性球菌では87.5% (7/8株) が感受性を示し、*S. aureus* 1株 (MIC 25 μ g/ml) が耐性を示していた。好気性グラム陰性桿菌では87.5% (7/8株) が感受性を示し、*C. freundii* 1株 (MIC 12.5 μ g/ml) がやや耐性を示していた。一方、嫌気性菌では3株とも感受性を示していた。全体では89.5% (17/19株) が感受性を示していた。また高度耐性株は1株もなかった。

細菌学的効果は疾患別にみて胆嚢炎、胆管炎で50.0% (1/2例)、腹膜炎で50.0% (1/2例)、術後創感染で25.0% (1/4例) であった。全体では消失2例、減少3例、不変2例、交代1例および不明6例で消失率は37.5% (3/8例) であった (Table 5)。細菌別では好

気性グラム陽性球菌は50.0% (4/8株) の消失率で *S. aureus* 1株 (MIC 25 μ g/ml), *S. epidermidis* 2株 (ともに MIC 1.56 μ g/ml), *E. faecalis* 1株 (MIC 1.56 μ g/ml) が不変のまま存続した。好気性グラム陰性桿菌は50.0% (4/8株) の消失率で *E. coli* 1株 (MIC 50 μ g/ml), *K. pneumoniae* 1株 (MIC 6.25 μ g/ml), *E. cloacae* 1株 (MIC 12.5 μ g/ml), *C. freundii* 1株 (MIC 6.25 μ g/ml) が存続した。一方、嫌気性菌は100% (5/5株) の消失率で、全体の消失率は61.9% (13/21株) であった。本剤投与後出現菌は *E. coli* 1株, *K. pneumoniae* 1株 (MIC 3.13 μ g/ml), *C. freundii* 1株 (MIC 6.25 μ g/ml), *B. distasonis* 1株 (MIC 12.5 μ g/ml) が認められた (Table 6)。また症例12の *E. coli* は本剤8日間投与中に MIC が1.56 μ g/ml から50 μ g/ml に上昇し、耐性が獲得されたと推察される。

自他覚的副作用は認められなかった。本剤投与前後の臨床検査を施行し (Table 7)、主治医が本剤との関連性を疑った臨床検査値異常は14例中1例 (7.1%) に認められた。症例8で GOT 33 IU から108 IU, GPT 21 IU から226 IU, AL-P 53 IU から118 IU, γ -GTP 35 IU

Table 4. Bacteriological response of clinical isolates against SBT-ABPC

Isolated organisms	Total strains	Bacteriological effects		Eradication rate
		eradicated	unchanged	
Aerobic Gram-positive cocci				
<i>S. aureus</i>	1		1	0 / 1
<i>S. epidermidis</i>	2	1	1	1 / 2 (50.0%)
Other streptococci	1	1		1 / 1 (100.0%)
<i>E. faecalis</i>	2	1	1	1 / 2 (50.0%)
<i>E. avium</i>	2	2		2 / 2 (100.0%)
Subtotal	8	5	3	5 / 8 (62.5%)
Aerobic Gram-negative rods				
<i>E. coli</i>	2	1	1	1 / 2 (50.0%)
<i>K. pneumoniae</i>	3	2	1	2 / 3 (66.7%)
<i>E. cloacae</i>	1		1	0 / 1
<i>C. freundii</i>	2	1	1	1 / 2 (50.0%)
Subtotal	8	4	4	4 / 8 (50.0%)
Anaerobes				
<i>B. fragilis</i>	1	1		1 / 1 (100.0%)
Other <i>Bacteroides</i> sp.	1	1		1 / 1 (100.0%)
Other anaerobes	3	3		3 / 3 (100.0%)
Subtotal	5	5		5 / 5 (100.0%)
Total	21	14	7	14/21 (66.7%)

Table 5. Clinical efficacy of SBT・ABPC classified by infection

Diagnosis	Total cases	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Unknown	Eradication rate
Cholecystitis	5		1			4	0/1
Cholangitis	2				1	1	1/1 (100%)
Wound infection	4	1	1	2			1/4 (25.0%)
Peritonitis	2	1		1			1/2 (50.0%)
Intraabdominal abscess	1					1	0/0
Total	14	2	2	3	1	6	3/8 (37.5%)

Table 6. Strains appearing after SBT・ABPC treatment

Isolate	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
<i>E. coli</i>	1	
<i>K. pneumoniae</i>	1	3.13
<i>C. freundii</i>	1	6.25
<i>B. distasonis</i>	1	12.5
Total	4	

から83 IU, LDH 166 IUから216 IUと上昇を認めた。これらの異常値はいずれも中等度以下のものであり、その後の follow up によりほとんど正常値に復している (Table 8)。

(2) 胆汁中移行：胆石症術後の総胆管 T-チューブドレナージ施行症例3例において本剤の胆汁中移行を測定した。

症例1：50歳、女性、体重55kg

診断名：胆嚢・総胆管結石症

胆摘術、総胆管切開術および T-チューブドレナージ術後20日目に胆汁中移行検査を施行した。血液生化学検査では軽度の貧血および肝機能障害を認めた (Table 9)。血漿中の ABPC 濃度は投与後30分で29.5 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間で14.2 $\mu\text{g/ml}$ となり以後、漸減して8時間で0.14 $\mu\text{g/ml}$ が測定された。SBTの濃度は投与後30分で19.4 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間で11.3 $\mu\text{g/ml}$ となり以後、漸減して8時間で0.05 $\mu\text{g/ml}$ が測定された。一方、ABPCの胆汁中濃度は1時間で16.5 $\mu\text{g/ml}$ が測定され、以後ほぼ直線的に漸減していき8時間後には0.3 $\mu\text{g/ml}$ が測定された。SBTの胆汁中濃度は投与後1時間で4.99 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間で1.84 $\mu\text{g/ml}$ となり以後、漸減して8時間では検出不能となった (Fig. 2)。

症例2：41歳、男性、体重62.5kg

診断名：総胆管結石症

胆摘術、総胆管切開術および T-チューブドレナージ術後27日目に検査施行した。血液生化学検査では中等度

の黄疸および肝機能障害を認めた (Table 9)。血漿中の ABPC 濃度は投与後30分で36.5 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間で10.3 $\mu\text{g/ml}$ となり以後、漸減して8時間で0.09 $\mu\text{g/ml}$ が測定された。SBTの濃度は投与後30分で22.6 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間で8.09 $\mu\text{g/ml}$ となり以後、漸減して8時間で0.19 $\mu\text{g/ml}$ が測定された。一方、ABPCの胆汁中濃度は1時間で9.40 $\mu\text{g/ml}$ が測定され、以後漸減していき8時間後には0.32 $\mu\text{g/ml}$ が測定された。SBTの濃度は投与後1時間で2.69 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間で1.77 $\mu\text{g/ml}$ となり以後、漸減して8時間では0.22 $\mu\text{g/ml}$ となった (Fig. 3)。

症例3：79歳、男性、体重45kg

診断名：胆石症

胆摘術、総胆管切開術および T-チューブドレナージ術後16日目に検査施行した。血液生化学検査では中等度の貧血および軽度の低蛋白血症および肝機能障害を認め、血清クレアチニン値は1.6mg/mlと高かった (Table 9)。血漿中の ABPC 濃度は投与後30分で44.0 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間で37.0 $\mu\text{g/ml}$ となり以後、漸減して8時間で6.30 $\mu\text{g/ml}$ が測定された。SBTの濃度は投与後30分で28.1 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間で20.2 $\mu\text{g/ml}$ となり以後、漸減して8時間で4.47 $\mu\text{g/ml}$ が測定された。一方、ABPCの胆汁中濃度は1時間で33.5 $\mu\text{g/ml}$ が測定され、以後漸減していき8時間後には8.5 $\mu\text{g/ml}$ が測定された (Fig. 4)。SBTの濃度は投与後1時間で3.15 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間で3.11 $\mu\text{g/ml}$ となり以後、漸減して8時間で0.95 $\mu\text{g/ml}$ が測定された。

III. 考 察

今日、感染症の予防および治療にあたりペニシリン系あるいはセフェム系抗生物質すなわち β -lactam 剤が頻用されている。このためペニシリナーゼやセファロスポリナーゼなどの β -lactamase を産生する細菌が増加し、抗菌療法に抵抗する症例が増加している。 β -lactamase 阻害剤と β -lactam 剤との合剤はそれらの細菌を起死回生とする感染症の治療に有効である。

本治療の臨床効果は腹膜炎では100%、胆嚢、胆管炎は57.1%、創感染50.0%であった。また糖尿病、肝硬変、

Table 7. Laboratory findings before and after administration of SBT-ABPC

Patient no.	RBC 10 ⁶ /mm ³	Hb g/dl	Ht %	WBC /mm ³	Baso %	Eosino %	Stabs %	Segs %	Lymphs %	Mono %	Plts 10 ³ /mm ³	GOT IU/l	GPT IU/l	Al-p IU/l	T-Bil mg/dl	γ-GTP IU/l	LDH IU/l	LAP IU/l	BUN mg/dl	S-Cr mg/dl	CRP
1	B 407	12.9	37.9	9400	0	0	38	44	13	5	16.9	42	31	141	1.0	22	425	54			1+
	A			7300								43	34	251		34	391				6+
2	B 538	16.3	48.1	5800							25.9	27	51	27.1	0.6	181	264	488	6.9	0.7	
	A 526	16.0	47.1	14900	0	0	4	81	11	4	35.7	20	32	11.3	0.4	67	343	251	9.1	0.9	
3	B 407	12.7	37.5	4700	0	3	5	58	33	1	31.1	13	10	5.2	0.3	45	232	243	5.8	0.7	
	A 449	14.1	42.0	7100	3	3	5	60	24	4	32.4	18	15	6.0	0.7	39	274	175	4.2	0.7	
4	B 367	11.5	35.0	22100	0	0	9	86	5	0	47.0	87	82	100	0.8	76	234	80	12.4	0.5	
	A 354	10.5	32.0	5400	0	3	1	52	41	3	37.0	26	49	116	0.3	41	240	86	12.5	0.5	-
5	B 373	11.3	32.9	6900	0	0	28	58	14	0	15.8	40	29	76	0.5	41	371		18.5	1.2	6+
	A 420	13.0	37.2	6900	0	3	10	58	28	1	31.7	32	33	83	0.6	31	378		14.3	1.3	
6	B 254	9.3	27.0	3100	0	1	16	49	29	4	8.0	28	14	273	5.2	124	291	61	15.7	0.6	2+
	A 258	9.1	27.0	3000	0	0	2	68	30	0	5.0	29	18	290	4.6	207	321	66	12.2	0.6	
7	B 295	10.8	32.5	9100	0	0	27	61	8	3	20.0	67	39	25.2	14.4		476		32	1.9	2+
	A 323	11.2	35.2	9800	1	0	30	55	8	7	20.0	77	65	20.1	14.1		394		20	2.0	
8	B 354	11.5	34.8	10400	2	0	2	72	10	14	30.9	33	21	53	0.3	35	166	39	15	0.7	3+
	A 374	12.1	36.3	4900	2	0	70	20	6	2	42.5	108	226	118	0.2	83	216		17	0.7	2+
9	B 461	14.0	41.6	5600	1	1	4	59	26	9	27.9	38	88	63	0.9	50	184	42	10	1.0	1+
	A 459	13.7	41.5	4500	2	2	16	38	40	2	33.9	19	40	56	0.9	26	115	33	9	1.0	
10	B 322	9.5	28.2	14300	0	0	12	74	10	4	44.2	18	25	81	0.5	39	140	41	21	0.7	4+
	A 282	8.3	24.5	5400	0	0	20	50	22	6	41.3										
11	B 298	10.6	29.7	10900	0	4	16	56	18	6	10.1	103	55	153	32.3	20	108	45	47	1.8	
	A 313	10.7	30.1	14100	0	0	2	86	4	8	13.5	329	290	138	32.4	21	175	66	41	2.9	
12	B 384	11.5	34.4	4800								13	9	52	0.7	9	127	25	10	0.8	4+
	A 394	11.7	35.1	6600	0	4	3	45	45	3	37.3	28	31	62	0.3	13	177	28	14	0.7	1+
13	B 568	18.2	54.5	9400	0	0	8	47	34	11	32.7	21	20	103	1.8	32	230	40	27	1.4	6+
	A 389	12.4	37.5	12400	0	2	12	54	22	8	37.4	25	56	120	2.3	96	203	57	14	0.7	
14	B 330	9.4	28.5	6900	0	5	11	50	19	12	32.4	40	75	114	0.9	99	216	51	6	0.7	6+
	A 340	9.6	29.3	6100	2	0	0	51	27	20	47.2	103	116	318	0.8	235	242	124	17	0.5	6+

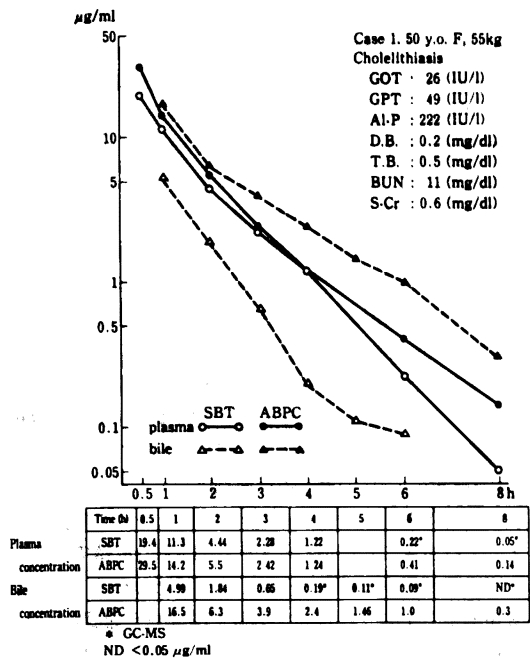


Fig. 2. Concentration of SBT and ABPC in plasma and bile after i.v. administration of SBT・ABPC 1.5 g

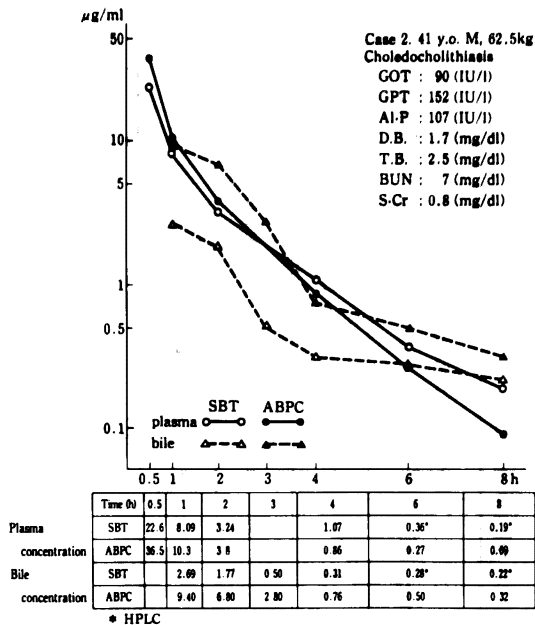


Fig. 3. Concentration of SBT and ABPC in plasma and bile after i.v. administration of SBT・ABPC 1.5 g

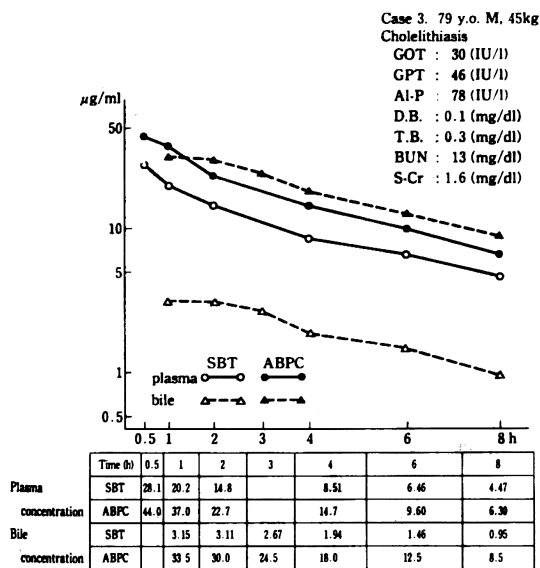


Fig. 4. Concentration of SBT and ABPC in plasma and bile after i.v. administration of SBT・ABPC 1.5 g

Table 8. Abnormal laboratory findings

Case no.	Item	Before	Under	After	Follow-up.
8	GOT	33	25	108	24
	GPT	21	87	226	76
	Al-P	53	70	118	104
	γ-GTP	35	59	83	59
	LDH	166	147	216	139

Table 9. Laboratory findings in cases studied on biliary levels

Case no.	Age	Sex	Body weight	Diagnosis	RBC 10 ⁶ /mm ³	Hb g/dl	Ht %	WBC /mm ³	Plts 10 ³ /mm ³	TP g/dl	T.Bil mg/dl	D.Bil mg/dl	GOT IU/l	GPT IU/l	ALP IU/l	Cho-E IU/dl	γ-GTP IU/l	LDH IU/l	ZTT KU/l	BUN mg/dl	S-Cr mg/dl
1	50	F	55 kg	cholelithiasis	375	11.6	34.2	4,000	27.8	6.8	0.5	0.2	26	49	222	451	19	134	6.7	11	0.6
2	41	M	62.5kg	choledocholithiasis	424	13.9	40.7	6,500	19.5	6.7	2.5	1.7	90	152	107	352	74	146	9.3	7	0.8
3	79	M	45 kg	cholelithiasis	281	9.1	26.5	4,500	17.6	5.2	0.3	0.1	30	46	78	268	30	190	9.0	13	1.6

イレウスの基礎疾患を有する症例の臨床効果は低く、基礎疾患を有しない症例の66.7%に比較すると難治性であった。また感染発症時に当初より本剤が投与されたものと他剤が投与され臨床効果が得られなかったため本剤に変更されたものの有効率はともに57.1% (4/7例)で差を認めなかった点は興味のあるところであり、β-lactamase 阻害剤の効果が推測される。

外科的感染症から分離された細菌では SBT・ABPC に対して好気性グラム陽性球菌の87.5% (7/8株)が MIC 6.25μg/ml 以下の感受性を示し、*S.aureus* の1株が MIC 25μg/ml と耐性を示した。好気性グラム陰性桿菌でも87.5% (7/8株)が感受性株であり、*C.freundii* の1株が12.5μg/ml であった。一方、嫌気性菌では100% (3/3株)が感受性を示していた。したがってこれらの外科的感染症の第一選択薬剤になると考えられた。全体の有効率がやや低かったが、アンピシリンの投与量としては少量にもかかわらず比較的良好な成績であったと考えられる。また副作用は1例も認められず、臨床検査値異常も1例 (7.1%) で本剤の安全性が確認された。

抗生物質の胆汁中移行に関しては、症例の病態、すなわち栄養状態、肝硬変あるいは肝機能障害の有無、黄疸の期間などにより胆汁中移行は様々である。また術後の症例で T-チューブ挿入状態での検査値であり、生理的な状態での胆汁中移行を反映しているとはいえないが、本剤については3症例とも比較的早期からピーク値に達し、ほぼ直線的に漸減して行ったが、軽度胃機能障害の認められた症例3においては血中、胆汁中の ABPC および SBT の半減期は遅延し、胆汁中の ABPC 濃度は他の2例に比較し高い値を維持した。

以上、外科領域において SBT・ABPC の基礎的・臨床的検討を行い、その有用性が認められた。

協力施設

東海通信病院 外科
 緑市民病院 外科
 多治見市民病院 外科
 刈谷総合病院 外科
 知多厚生病院 外科

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) 加納 弘, 竹居春実, 大森健太郎, 村上昌弘, 下岡新雄, 福島英明, 沖 俊一: Sultamaicillin の実験動物における吸収, 分布, 代謝及び排泄. Chemotherapy 33 (S-2): 128~153, 1985
- 4) 下岡新雄, 伊藤正実, 松本京子, 新美博仕, 松永敏幸, 川崎賢二: 高速液体クロマトグラフィー電気化学検出法及び bioassay 法による血中 Sulbactam 濃度の高感度測定法. Chemotherapy 36 (S-8): 81~89, 1988
- 5) 加納 弘, 関口金雄, 立松 洋, 下岡新雄, 沖 俊一: 微生物学的定量法ならびに, GC または GC-MS 法による Sulbactam 及び Sulbactam/Cefoperazone の定量法. Chemotherapy 32 (S-4): 131~141, 1984
- 6) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. Chemotherapy 29: 76~79, 1981

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON SULBACTAM·AMPICILLIN IN THE SURGICAL FIELD

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, AKIRA MIZUNO, KEIJI MASHITA, MASAOKI TANIGUCHI, KEIICHI HORI,
TAKUJI FUKUI, SATOSHI SAKURAI and MASAYUKI MURAMOTO
First Department of Surgery, Medical School, Nagoya City University,
Kawasumi 1, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya, Aichi 467, Japan

We performed basic and clinical studies on ampicillin in combination with a β -lactamase inhibitor, sulbactam (SBT·ABPC), in the surgical field, and obtained the following results.

1) Clinical results

SBT·ABPC was administered to 14 cases with surgical infection and clinical results were good in 8 cases, fair in 4 and poor in 2. The clinical efficacy rate was 57.1%. The bacteriological results were: eradicated in 2 cases, decreased in 2, unchanged in 3, replaced in 1 and unknown in 6.

The bacteriological efficacy rate was 37.5%.

No side effect was observed. There was 1 case of elevated GOT, GPT, Al-P, γ -GTP and LDH.

2) Biliary excretion

The mean biliary concentrations of ampicillin·sulbactam were 19.8 μ g/ml and 3.61 μ g/ml after 1 hour, and 3.04 μ g/ml and 0.39 μ g/ml after 8 hours, respectively.