

外科領域における Sulbactam・Ampicillin の臨床使用成績

酒井 克治・上田 隆美・森本 健

大阪市立大学医学部第二外科学教室*

藤本 幹夫

藤井寺市立道明寺病院 外科

森本 譲

東住吉森本病院 外科

Sulbactam・Ampicillin (SBT・ABPC) の外科領域感染症に対する有効性および安全性について検討した。

疾患別臨床効果は、穿孔性腹膜炎 5 例中著効 4 例、有効 1 例、胆管炎 4 例中著効 3 例、やや有効 1 例、肝膿瘍 1 例は著効、直腸癌術後会陰部創感染 1 例は著効、乳癌術後創感染 1 例は無効であり、12 例中著効 9 例、有効 1 例、やや有効 1 例、無効 1 例、有効率 83.3% となった。

本剤に起因すると思われる自他覚的副作用および臨床検査値の変動は全く認められなかった。

Key words: Sulbactam・Ampicillin, β -lactamase, 外科領域感染症

Sulbactam (SBT) は、1977 年 Pfizer 社 Groton 中央研究所において開発された β -lactamase 阻害剤 Penicilanic acid sulfone である。このものは、それ自身の抗菌力は弱いが、各種の細菌が産生する Penicillinase を強く、cephalosporinase を中等度に不可逆的に不活性化作用をもち、各種の注射用 β -lactam 薬剤に併用すると、その薬剤のもつ抗菌スペクトラム、抗菌力が強化され、優れた臨床効果が期待される。

今回は、SBT との配合剤として Ampicillin (ABPC) が選ばれ、1:2 の比率で配合された (Fig. 1)。

I. 臨床成績

我々は SBT・ABPC を外科領域感染症に試用したので、その成績を報告する。

1) 投与症例および投与方法

SBT・ABPC を外科領域感染症 12 例に投与した。対象は、男 7 例、女 5 例、年齢は 34 歳～72 歳。平均 54.8 歳であった。

薬剤投与は、全例 1 回 1.5g、1 日 2～3 回点滴静注とし、投与日数は 6～10 日、平均 7.5 日、総投与量は 18～31.5g、平均 23.3g であった。

疾患別内訳は、穿孔性腹膜炎 5 例、胆管炎 4 例、肝膿瘍 1 例、術後創感染 2 例であった。

2) 効果判定基準

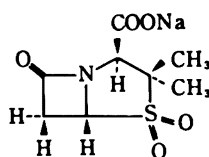
臨床効果の判定は、著者らが従来から用いている判定基準に基づいて行った。すなわち著効は 5 日以内に投与開始時の炎症症状の 2/3 以上が消失した場合、有効は、

7 日以内に炎症症状の 2/3 以上が消失した場合、やや有効は 14 日以内に何らかの症状の改善が認められた場合、無効は 14 日間投与後、症状の改善が全く認められないか、悪化した場合とした (Table 1)。

3) 臨床効果

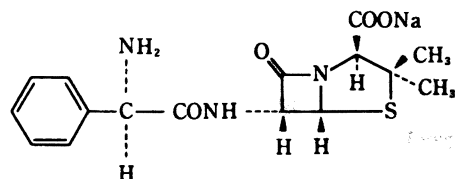
虫垂穿孔性腹膜炎、十二指腸穿孔性腹膜炎各 2 例はい

Sulbactam



(MW=255.22)

Ampicillin



(MW=371.39)

Fig. 1. Chemical structure of sulbactam and ampicillin

* 大阪市阿倍野区旭町1-5-7

Table 1. Criteria for evaluating efficacy of agent on surgical infections

Excellent	More than 2/3 of the symptoms and signs disappear within 5 days after onset of the treatment.
Good	More than 2/3 of the symptoms and signs disappear within 7 days after onset of the treatment.
Fair	Any one of the symptoms and signs disappear within 14 days after onset of the treatment.
Poor	None of the symptoms and signs disappear or their aggravation is observed after 14 days.

Table 2. Clinical summary of cases

Case no.	Age Sex	Diagnosis (underlying disease)	Isolated organism	β -lactamase	Treatment			Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects	Pre-treatment effect
					Daily dose (g $\times$ times)	Days	Total (g)				
1	34 F	perforative peritonitis (acute appendicitis)	(ascites) (-)		1.5 $\times$ 2	8	24	excellent	unknown	(-)	(-)
2	67 M	perforative peritonitis (acute appendicitis)	(pus) <i>K. pneumoniae</i>	L	1.5 $\times$ 2	7	21	excellent	eradicated	(-)	(-)
3	50 M	perforative peritonitis (duodenal ulcer)	(ascites) (-)		1.5 $\times$ 2	6	18	excellent	unknown	(-)	(-)
4	61 M	perforative peritonitis (duodenal ulcer)	(ascites) (-)		1.5 $\times$ 2	7	21	excellent	unknown	(-)	(-)
5	39 M	perforative peritonitis (gastric ulcer)	(ascites) (-)		1.5 $\times$ 2	10	30	good	unknown	(-)	(-)
6	72 F	cholangitis (cholangioma)	(bile) <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> sp. <i>Bacteroides</i> sp.	H H H	1.5 $\times$ 2	7	21	excellent	persisted	(-)	(-)
7	64 F	cholangitis (cholangioma)	(bile) (-)		1.5 $\times$ 2	8	24	fair	unknown	(-)	BRL28500 (poor) LMOX (poor)
8	66 M	cholangitis (cholangioma)	(bile) <i>S. marcescens</i>	H	1.5 $\times$ 2	7	21	excellent	persisted	(-)	CPM (poor)
9	60 M	cholangitis (gastric cancer)	(bile) <i>C. freundii</i>	H	1.5 $\times$ 2	8	24	excellent	persisted	(-)	THR-221 (poor)
10	36 M	liver abscess (-)	(pus) (-)		1.5 $\times$ 2	8.5	25.5	excellent	unknown	(-)	ABPC (poor)
11	56 F	perineum wound infection (rectal cancer)	(pus) <i>E. coli</i>	H	1.5 $\times$ 3	7	31.5	excellent	persisted	(-)	CPM (poor)
12	53 F	postoperative wound infection (breast cancer)	(pus) <i>S. aureus</i>	H	1.5 $\times$ 2	6	18	poor	persisted	(-)	CET (poor)

Table 3. Clinical efficacy of sulbactam + ampicillin

Infectious disease	No. of Cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)
Peritonitis	5	4	1			5/5 (100.0)
Cholangitis	4	3		1		3/4 (75.0)
Liver abscess	1	1				1/1
Postoperative wound infection	2	1			1	1/2
Total	12	9	1	1	1	10/12 (83.3)

ずれも著効、胃潰瘍穿孔性腹膜炎は有効、胆管炎4例中、胆汁から菌が分離された3例はいずれも著効、菌陰性1例はやや有効、肝膿瘍1例は著効、直腸癌術後会陰部創感染1例は著効、乳癌術後創感染1例は無効であった (Table 2)。

疾患別臨床効果は腹膜炎5例中著効4例、有効1例、胆管炎4例中著効3例、やや有効1例、肝膿瘍1例は著効、術後創感染2例中著効、無効各1例であり、12例中著効9例、有効、やや有効、無効各1例、有効率は83.3%となった (Table 3)。

12例全例に菌検索を実施したところ、6例から8株の菌が分離された (Table 4)。

K.pneumoniae と *Klebsiella* sp の2株は消失したが、他の5菌種6株はいずれも存続したものの、分離菌別臨床効果は、*S.aureus* が分離された術後創感染例以外、全例著効であった。

また、各菌株に対する SBT・ABPC、ABPC および PIPC の MIC を Table 4 に示した。いずれの菌株に対しても SBT・ABPC は、ABPC と同等かあるいは優れた抗菌力を有しており、特に *Klebsiella* sp, *Citrobacter*, *Serratia*, *Bacteroides* sp などの β -lactamase low または high producer において、MIC の改善が認められた。

4) 副作用

本剤投与に起因すると思われる自・他覚的副作用は全く認められなかった。また、全例に本剤投与前後における臨床検査値の変動を観察したところ、症例11において GOT 値、GPT 値の軽度、一過性上昇が認められたが、原疾患によるもので、本剤との関係はないものと考えられる (Table 5)。

II. 考 察

β -lactamase 産生の耐性菌が増加しつつある今日、優

れた抗菌力を有するとともに β -lactamase に対してより安定な薬剤が必要とされている。

ペニシリン剤は、構造上、多種多様な誘導体の合成が比較的困難であるためか、 β -lactamase に対する安定性を増強する目的で β -lactamase 阻害剤との併用が試みられている。既に、Clavulanic acid (CVA) と Amoxicillin (AMPC) との合剤 (CVA・AMPC) および SBT と Cefoperazone (CPZ) との合剤 (SBT・CPZ) がそれぞれ経口用、注射用として臨床に供されている。

SBT・ABPC は SBT に ABPC を組み合わせた製剤であるが、前述の2剤と同様の配合剤である。経口剤としては ABPC と SBT を ester 結合させ、生体内で加水分解を受けることにより、それぞれが効力を発揮するという、mutual prodrug¹⁾ と呼ばれる構造をもった Sultamicillin が既に発売されており、著者らも外科領域感染症に対する臨床成績について報告した²⁾。

今回は注射剤として SBT・ABPC の外科領域での有用性について検討した。

注射用 SBT・ABPC は 1.5 g 中、ABPC 1 g (力価) を含有し、1.5 g 静注時の血中濃度は、5分後 ABPC 78.8 μ g/ml, SBT 40.0 μ g/ml, 1時間後 ABPC 14.0 μ g/ml, SBT 7.65 μ g/ml, 6時間後には ABPC 0.25 μ g/ml, SBT 0.22 μ g/ml となり、血中半減期はいずれも約1時間、尿中排泄率は ABPC, SBT とともに約80%であった。なお、ABPC および SBT をそれぞれ単独または併用投与した際の血中濃度および尿中排泄にはほとんど差は認められなかったと報告されている³⁾。

したがって、今回外科領域感染症12例に対して、本剤1回1.5 g、1日2～3回点滴静注投与を行った。

その結果、虫垂穿孔性および十二指腸潰瘍穿孔性腹膜炎各2例は、いずれも術後ドレナージとともに本剤投与を開始したところ、菌陰性化を含むすべての臨床症状が

Table 4. Susceptibility of clinical isolated organism

Case no.	Isolated organism before treatment	MIC (μg/ml)						β-lactamase	Isolated organism after treatment	β-lactamase
		SBT-ABPC		ABPC		PIPC				
		10 ^a	10 ^a	10 ^a	10 ^a	10 ^a	10 ^a			
2	(pus) <i>K.pneumoniae</i>	6.25	3.13	25	12.5	6.25	1.56	L	NG	
6	(bile) <i>E.coli</i>	3.13	1.56	3.13	1.56	0.78	0.39	H	(bile) <i>E.coli</i>	H
	<i>Klebsiella</i> sp.	12.5	12.5	50	25	6.25	3.13	H	<i>Bacteroides</i> sp.	H
	<i>Bacteroides</i> sp.	6.25	3.13	200	200	100	50	H		
8	(bile) <i>S.marcescens</i>	200	200	>800	>800	>800	400	H	(bile) <i>S.marcescens</i>	H
9	(bile) <i>C.freundii</i>	200	100	>800	>800	200	50	H	(bile) <i>C.freundii</i>	H
11	(pus) <i>E.coli</i>	3.13	3.13	3.13	3.13	0.78	0.78	H	(pus) <i>E.coli</i>	H
12	(pus) <i>S.aureus</i>	12.5	1.56	25	1.56	100	6.25	H	(pus) <i>S. aureus</i>	

Table 5. Laboratory findings before and after treatment

Case no.		GOT (KU)	GPT (KU)	AI-P (U & KA)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eosino (%)
1	B.	8	6	4.1	14	0.9	385	11.4	31.0	17,900	
	A.	22	24	8.8	8	0.7	377	11.1	29.4	9,000	
2	B.	15	12	9.0	22	1.32	477	14.5	49.9	13,300	1
	A.	30	17	8.0	14	0.98	458	13.6	42.6	6,300	4
3	B.	16	22	3.7	15	1.1	388	13.1	32.5	12,200	
	A.	44	47	5.6	14	0.9	362	12.0	30.8	5,200	
4	B.	32	19	5.6	11	1.0	496	15.8	45.4	3,200	
	A.	13	7	3.9	6	0.4	355	10.8	33.1	6,200	
5	B.	15	18	5.6	17	1.7	389	10.7	29.7	3,400	
	A.	22	34	10.1	12	0.7	447	12.5	35.6	8,000	
6	B.	22	25	31.5	21	0.95	342	10.2	35.5	14,800	
	A.	32	20	22.5	15	0.82	340	9.9	31.5	7,000	
7	B.	116	90	118	37	1.79	345	10.5	34.9	17,600	
	A.	37	30	43.7	33	1.4	446	13.8	43.9	17,500	
8	B.	40	63	23.2	13		450	14.0	41.1	11,300	3
	A.	22	22	47.0	10		539	15.9	45.2	9,700	5
9	B.	48	25	9.1	27		400	11.2	35.6	5,800	3
	A.	50	25	9.7	14		411	11.0	37.1	5,200	2
10	B.	25	68	11.5	11	1.0	457	14.3	40.6	15,000	0
	A.	31	47	12.2	11	0.9	497	15.4	46.9	6,400	6
11	B.	20	22	7.6	14	0.55	301	9.4	26.6	11,300	1
	A.	48	58	10.8	18	0.72	349	9.9	31.0	7,300	1
12	B.	29	24	5.2	14	0.8	389	12.4	36.7	7,800	2
	A.	19	28	4.6	16	0.8	338	10.6	31.6	4,000	1

5日以内に消失したため、著効と判定した。胃潰瘍穿孔性腹膜炎1例は本剤投与7日後にはすべての臨床症状の消失を認め、有効と判定した。

これらの穿孔性腹膜炎はいずれも急性であり、適切な外科的処置を施行するとともに本剤投与を行うことにより、本剤がすみやかに奏効し、極めて良好な結果が得られたものとする。

胆管炎症例4例はいずれも胆管癌あるいは胃癌を基礎疾患とし、閉塞性黄疸のため減黄を目的としてPTCDが施行されている。

胆汁から *E. coli*, *Klebsiella* sp, *Bacteroides* sp が検出された症例6では、菌の陰性化は認められなかったものの、本剤投与5日以内に解熱および膿性胆汁の消失を認め、著効と判定した。なお、投与前に検出された *Klebsiella* sp, *Bacteroides* sp はいずれも β -lactamase high producer で、これらの菌に対する本剤のMICはABPC単独に比し、SBTによる改善が認められた。症例7は胆汁中から菌が検出されず、また前治療薬としてBRL 28500, LMOX が投与されたが、改善は認められないため本剤投与を行った症例である。腹部所見の改善は認められたものの、low grade fever が存続したため、やや有効と判定した。症例8は胆汁中から *S. marcescens* が分離され、前治療薬としてはCPMが投与されており、症例9では *C. freundii* が分離され、THR-221が投与されているなど、いずれもcompromised hostにおけるopportunistic pathogenによる感染症といえる。さらに両菌種とも β -lactamaseのhigh producerであり、ABPCの抗菌力はいずれも800<であった。したがって本剤投与によっても菌は存続したものの、2症例とも5日以内に解熱、胆汁混濁が消失し、その後再燃を認めなかったことから、著効と判定した。

以上、胆管炎4例はいずれも高齢、担癌患者であり、セフェム系注射剤が前治療薬として投与されるなど、compromised hostの要因が大きく関与しているにも

かわからず、本剤投与により良好な成績が得られたことは、ペニシリン剤に対する認識をより新しくする必要がありと考えられる。肝膿瘍症例は膿から菌は分離されなかったが、本剤投与5日以内にすべての臨床症状の改善を認めたため、著効と判定した。

直腸癌術後会陰部創感染症例は、膿中より *E. coli* が分離され、 β -lactamase high producer であるものの本剤のMICは3.13 μ g/mlでありABPCと同様であった。本剤投与後、*E. coli* は存続したが、発熱、発赤、leukocytosisの改善を認めたため著効と判定した。なお、本例は本剤1回1.5g 1日3回投与を行った症例である。

乳癌術後創感染例は、ドレーン先端部および膿から *S. aureus* が分離されており、 β -lactamase high producer であるものの、本剤の抗菌力はABPCと同等で1.56 μ g/mlであった。本剤投与6日後においても、排膿、疼痛、熱感の消失が認められず、無効と判定した。しかし抗菌力、体内動態から勘案すると、本例は本剤投与が適切な症例と考えられ、無効となった原因は病巣への薬剤移行が不十分によると考えられた。いずれにしても、SBTとABPCとの配合剤であるSBT・ABPC注射剤はSBTとABPCをester結合した経口剤とともに有用な薬剤であると考ええる。

文 献

- 1) 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
- 2) 酒井克治, 藤本幹夫, 上田隆美, 他8名: 外科領域における皮膚・軟部組織感染症に対するSultamicillinの臨床使用成績. *Chemotherapy* 33 (S-2): 446~456, 1985
- 3) FOULDS G, STANKEWICH J P, MARSHALL D C, O'BREIN M M, HAYES S L, WEIDLER D J, McMAHON F G: Pharmacokinetics of Sultamicillin in Humans. *Antimicrob Agents Chemother* 23 (5): 692~699, 1983

SULBACTAM·AMPICILLIN IN SURGERY

KATSUJI SAKAI, TAKAMI UEDA and KEN MORIMOTO

The Second Division, Department of Surgery, Osaka City University Medical School

1-5-7 Asahi-machi, Abeno-ku, Osaka 545, Japan

MIKIO FUJIMOTO

Department of Surgery, Fujiidera City Domyoji Hospital

YUZURU MORIMOTO

Department of Surgery, Morimoto Hospital

We studied the efficacy and safety of sulbactam·ampicillin (SBT·ABPC) in the treatment of surgical infections.

Clinical efficacy was excellent in 4 and good in 1 of 5 cases with perforation peritonitis; excellent in 3 and fair in 1 of 4 cases with cholangitis; excellent in 1 case of liver abscess; excellent in 1 case of perineum wound infection following surgical procedure for rectal carcinoma, but poor in 1 case of surgical wound infection after removal of breast cancer. Overall efficacy was excellent in 9 cases out of 12, good in 1, fair in 1 and failed in 1 case, with an efficacy rate of 83.3%.

No subjective or objective adverse reactions or changes in clinical test values related to dosing of this agent were observed.