

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

横山 隆

広島大学医学部附属病院総合診療部*

児玉 節・竹末芳生・藤本三喜夫・村上義昭・今村裕司・瀬分 均

広島大学医学部第一外科学教室

新しい注射用 β -lactamase 阻害剤である Sulbactam と広域 PC 系抗生剤である Ampicillin の合剤について、外科領域において基礎的、臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1. 抗菌力：MRSA については ABPC より抗菌力は増強され、又 Coagulase negative *Staphylococcus* においても同様の傾向を認めた。

MSSA, *Enterococcus* については強い抗菌力を示したが、ABPC よりやや劣っていた。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp, *Citrobacter* spp でいずれも ABPC より抗菌力は増強したが、*Enterobacter* spp, *Citrobacter* spp ではいずれも高い MIC を示し臨床効果は期待し難いと考えられた。*Acinetobacter* spp に対しては強い抗菌力を示した。

2. 臨床使用成績：腹腔内感染 4 例、胆道系感染 8 例、皮膚軟部組織感染 4 例の 16 例に本剤を投与し、有効 14 例、無効 2 例と有効率 87.5% の優れた臨床効果を認めた。

副作用に関しては本剤によると思われる自他覚所見、臨床検査値に特に異常は認めなかった。

Key words : SBT・ABPC, β -ラクタマーゼ, 抗菌力, 外科

Sulbactam (SBT) は 1977 年 Pfizer 社において開発された β -lactamase inhibitor であるが¹⁾、それ自体は極く少数の菌種を除いて抗菌力を示さない。しかし各種の細菌が産生する penicillinase 型 β -lactamase を不可逆的に不活化する²⁾。また ampicillin は広域 penicillin で、一時期外科領域でも広く用いられたが、最近細菌が産生する penicillinase により加水分解を受け、これらの酵素を産生する細菌に対して抗菌力を充分発揮しない為、使用頻度が減少している。この ABPC と β -lactamase 阻害剤である SBT を併用する事により、penicillinase を産生する ABPC 耐性菌に対して抗菌力を示す事が報告され³⁾ その有用性が期待される所である。

我々は注射用 SBT・ABPC (SBT : ABPC 1 : 2 の割合で配合) の供与をうけ、外科領域感染に対する若干の基礎的臨床的検討を行ったので報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

広島大学第一外科に入院した患者病巣から分離した Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 25 株 (MRSA, DMPPC の最小発育阻止濃度 (MIC) が 12.5 μ g/ml 以上), Methicillin-sensitive *S. aureus* 9 株 (DMPPC の MIC が 6.25 μ g/ml 以下の株), Coagulase negative *Staphylococcus* (CNS) 40 株,

Enterococcus spp 51 株, *E. coli* 38 株, *K. pneumoniae* 24 株, *Enterobacter* spp 10 株, *Citrobacter* spp 12 株, *Acinetobacter* spp 14 株について SBT・ABPC の MIC を日本化学療法学会標準法に従い測定した³⁾。

なお SBT・ABPC についてはその混合比は 1 : 2 とし、両者の合計の濃度をもって MIC を標示した。

2. 測定成績

MRSA 25 株に対する MIC の分布は Fig. 1 の如く、ピーク値は 25 μ g/ml と比較的高い値を示した。ABPC と比較するとやや良好な抗菌力を示し、CEZ, CMZ より 1 ~ 2 濃度段階強い抗菌力であった。

MSSA 9 株に対する MIC の分布は Fig. 2 の如く、ピーク値は 1.56 μ g/ml、全株が 3.13 μ g/ml 以下と良好な抗菌力を示した。しかし ABPC よりやや抗菌力が劣る事から、penicillinase 産生株が含まれていないと考えられる。他剤との比較では CEZ よりやや劣り、CMZ よりやや優れていた。

CNS 40 株に対する MIC 分布は Fig. 3 の如く 0.20 ~ 100 μ g/ml と幅広い分布を示し、いわゆる二峰性分布であった。ABPC と比較すると ABPC も同様に幅広い分布を示すが二峰性の MIC の高いピークが ABPC の方がより高く、耐性株がより多い。その他の薬剤では CEZ, CMZ よりやや良好な抗菌力を示した。

* 広島市南区霞 1-2-3

Enterococcus spp 51株に対する SBT・ABPC の MIC 分布は Fig. 4 の如く、ピーク値は1.56 μ g/ml と良好な抗菌力を示した。ABPC と比較すると若干抗菌力は劣っていたが、CEZ, CMZ よりは強い抗菌力を有し、充分臨床効果が期待出来るものと思われた。

E.coli 38株に対する SBT・ABPC の MIC の分布は Fig. 5 の如くピーク値は6.25 μ g/ml, 12.5 μ g/ml 以下に82%の株が分布しており良好な抗菌力を示した。ABPC と比較すると MIC のピーク値は ABPC が 3.13 μ g/ml と低いが、ABPC では38株中21%が100 μ g/ml 以上に分布しており、高度耐性株が存在している。CEZ, CMZ, CTM はいずれも本剤より優れた抗菌力を示した。

K.pneumoniae 24株に対する本剤の MIC 分布は Fig. 6 の如く、ピーク値は6.25 μ g/ml, 12.5 μ g/ml 以下に75%が分布し、比較的良好な抗菌力を示した。ABPC と比較すると 2~3 濃度段階良好な抗菌力を示した。

Enterobacter spp 10株に対する本剤の MIC 分布は Fig. 7 の如く、ピーク値は100 μ g/ml と ABPC と比較すれば良好であったが、臨床効果は期待出来難いと思われた。

Citrobacter spp 12株に対する本剤の MIC の分布は Fig. 8 の如く、*Enterobacter* と同様にピーク値は100 μ g/ml で ABPC と比較すれば 1~2 濃度段階良好な

抗菌力ではあったが、同様に臨床効果は期待出来ないと考えられた。

Acinetobacter spp 14株に対する本剤の MIC の分布は Fig. 9 の如く、ピーク値は6.25 μ g/ml, 全株が12.5 μ g/ml 以下と良好な抗菌力を示した。ABPC, CEZ, CMZ, CTM と比較しても、本剤は著明に優れた抗菌力を有していた。この理由は SBT が *Acinetobacter* に対して、特に優れた抗菌力を有している⁹⁾と考えられた。

II. 臨床的検討

1. 対象及び投与方法

対象は広島大学第一外科に入院加療を行った16例で、症例の一覧表を Table 1 に示した。

対象疾患としては腹腔内感染 4 例、胆道系感染 8 例、その他の外科的感染症 4 例である。

本剤の投与方法は1.5~3.0g を 5%ブドウ糖液100 ml に溶解し、1時間かけて、1日2回点滴静注した。総投与量は9~66g であった。

2. 効果判定

臨床効果の判定には臨床症状及び検査値(白血球数, CRP, 赤沈等), 検出菌の変化を目安とし、2日以内に炎症所見の著明な改善を認めたものを著効(#), 5日以内を有効(+), 7日以内をやや有効(+), それ以外を無効(-)とした。

臨床効果をみると、腹腔内感染では4例中有効4例と優れた臨床効果を認めた。胆道系感染8例では有効6例、

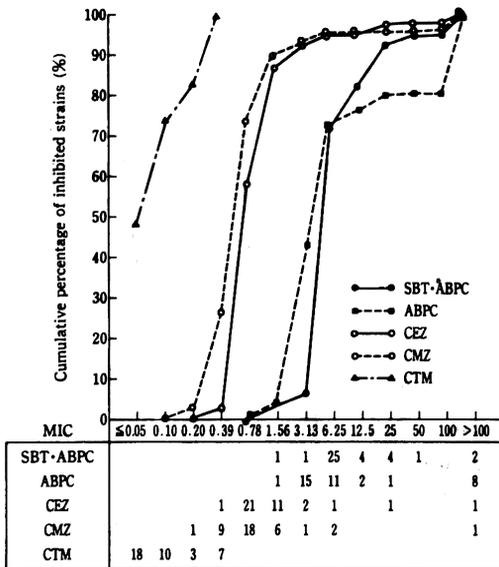


Fig. 5. *E. coli* (38 strains)

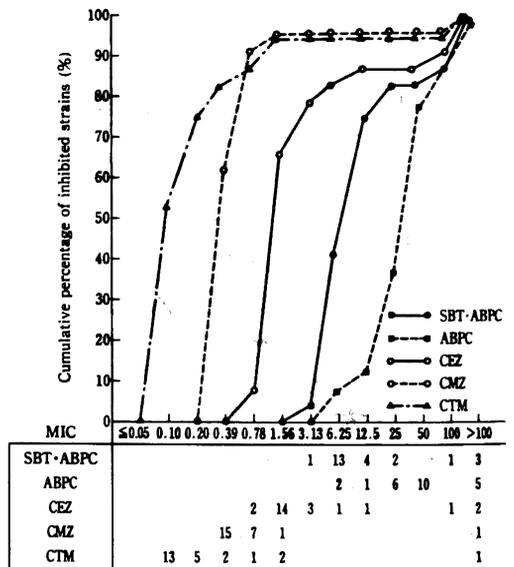


Fig. 6. *K. pneumoniae* (24 strains)

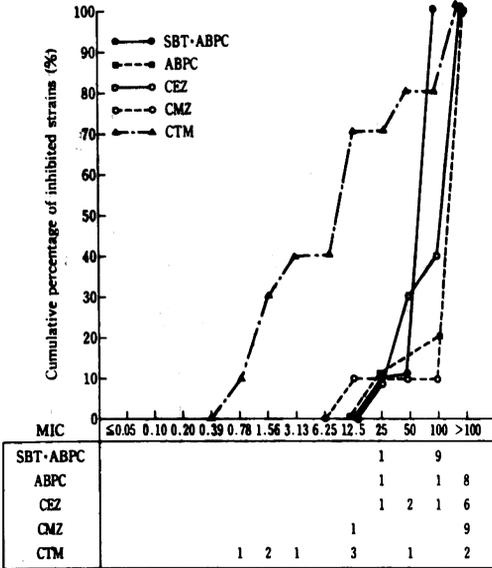


Fig. 7. *Enterobacter* spp. (10 strains)

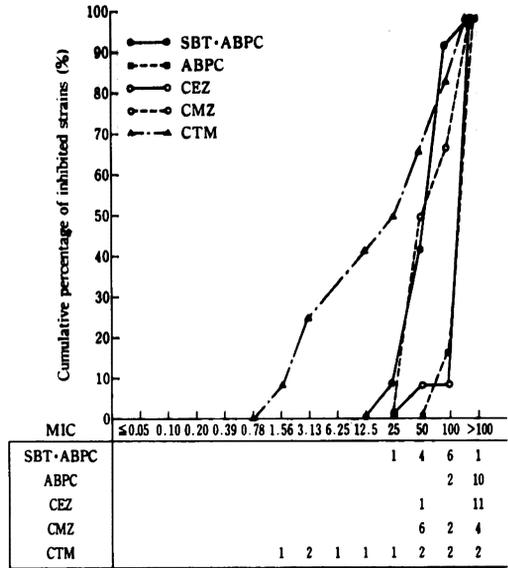


Fig. 8. *Citrobacter* spp. (12 strains)

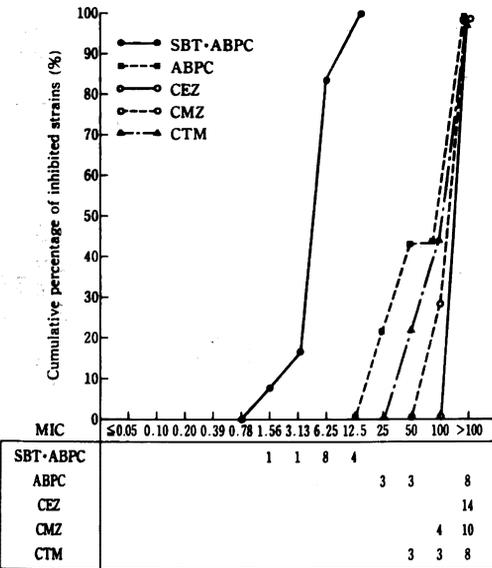


Fig. 9. *Acinetobacter* spp. (14 strains)

無効2例であった。

無効症例はいずれも基礎疾患として、悪性腫瘍を有していた。症例(6)では胆汁中細菌として *P.aeruginosa*, *E.faecalis* を検出、投与後胆汁中細菌は消失したが、炎症所見は増悪した。恐らくこれらの症例は悪性腫瘍に随伴した感染で、臨床効果を発揮しにくい局所的要因が悪性腫瘍によりもたらされているものと考えられた。

その他の外科的感染症は主として皮膚軟部組織感染症であるが、4例すべてが有効と優れた臨床効果を認めた。全体的には有効14例、無効2例で有効率87.5%であった。

3. 細菌学的効果

検出菌は Table 2 に示した通り27株でグラム陽性球菌9株、グラム陰性桿菌16株、嫌気性菌2株であった。

細菌学的効果を見るとグラム陽性球菌で85.7%の菌消失率、*S.aureus* の1株が投与後も持続した。グラム陰性桿菌では73.3%の菌消失率で、殊に *K.pneumoniae* の2株が共に消失しなかった。嫌気性菌は2株共に投与後消失し、全体では79.2%と満足すべき菌消失率であった。

4. 副作用

副作用については自覚的所見及び、臨床検査値の異常について検討した。

自覚的所見では投与例のいずれにも異常を認めなかった。

Table 1. Clinical results of SBT-ABPC therapy

Case no.	Age & Sex	Infectious disease (underlying disease)	Isolated organism	Dosage schedule		Clinical course	Effect	Side effects
				dose (g x t/day x days)	total dose			
Abdominal Infections	1	panperitonitis due to sigmoid colon perb. (rectal Ca)	<i>E. coli</i> , <i>Enterococ.</i> , <i>Peptostreptococ.</i> , <i>Bacteroides</i> sp.	1.5 x 2 x 8 (g) (time) (days)	22.5 g	fever dropped course good	(+)	(-)
	2	local peritonitis due to appendicitis	<i>E. coli</i> , <i>P.aeruginosa</i>	1.5 x 2 x 6	16.5 g	fever dropped general condition became good	(+)	(-)
	3	local peritonitis due to appendicitis	Not detected (Ascites)	1.5 x 2 x 6	16.5 g	Fever dropped	(+)	(-)
	4	peritonitis due to appendicitis	<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i>	1.5 x 2 x 8	24 g	fever dropped WBC improved	(+)	(-)
	5	cholangitis (Ca of papilla vata)	<i>E. faecium</i>	1.5 x 2 x 7	19.5 g	fever dropped CRP improved	(+)	(-)
	6	cholangitis (cholangiocarcinoma)	<i>P.aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i>	1.5 x 2 x 4	10.5 g	fever continued CRP not improved	(-)	(-)
	7	cholangitis (cholangiocarcinoma)	<i>P.aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i>	1.5 x 2 x 7	18 g	fever dropped symptoms disappeared	(+)	(-)
	8	cholangitis (pancreas head Ca)	Not detected	1.5 x 2 x 4	10.5 g	fever continued	(-)	(-)
	9	cholangitis (anomalous arrangement)	<i>E. coli</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>E. cloacae</i>	1.5 x 2 x 3	9 g	organisms disappeared	(+)	(-)
	10	cholangitis (choledochus stone)	Not detected	1.5 x 2 x 5	15 g	fever dropped general condition improved	(+)	(-)
	11	acute suppurative cholangitis (choledochus stone)	Not detected	1.5 x 2 x 6	15 g	CRP improved clinical symptoms improved	(+)	(-)
	12	acute suppurative cholangitis (choledochus stone)	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>	1.5 x 2 x 7	18 g	clinical symptoms improved WBC improved	(+)	(-)
	13	suppurative lymphangitis (lymphangioma)	Not detected (Blood)	1.5 x 2 x 5	12 g	fever dropped WBC improved	(+)	(-)
	14	wound infection (burns)	<i>S. aureus</i> , <i>S. agalactiae</i>	1.5 x 2 x 2 3.0 x 2 x 10	64.5 g	organisms disappeared fever dropped	(+)	(-)
	15	acute suppurative fasciitis (ASO)	<i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i>	1.5 x 2 x 12	36 g	clinical symptom improved	(+)	(-)
	16	phlegmon of the head (trauma)	<i>M. morganii</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. avium</i> , <i>Aeromonas hydrophila</i>	3.0 x 2 x 11	66 g	clinical symptom improved	(+)	(-)
Other Surgical Infections								

Table 2. Bacteriological response to SBT・ABPC

	No of strains	Responses			Eradication rate (%)
		eradicated	unchanged	unknown	
<i>S.aureus</i>	2	1	1		50
<i>Strept. agalactiae</i>	1	1			100
<i>Enterococcus spp.</i>	6	4		2	100
<i>E.coli</i>	6	6			100
<i>K.pneumoniae</i>	2		2		0
<i>K.oxytoea</i>	1	1			100
<i>P.mirabilis</i>	1	1			100
<i>M.morgagnii</i>	1		1		0
<i>E.cloacae</i>	1	1			100
<i>Aeromonas hydrophilia</i>	1		1		0
<i>P.aeruginosa</i>	3	2		1	100
<i>Bacteroides spp.</i>	1	1			100
<i>Peptostreptococcus</i>	1	1			100
Total	27	19	5	3	79.2

臨床検査値異常については本剤投与前後の臨床検査値の推移を Fig. 10 に示した。

赤血球数、白血球数、Hb、Ht、血小板については特に異常を認める傾向はみられなかった。血小板で症例(11)において、本剤投与前に $5.7 \times 10^4 / \text{mm}^3$ であったが、投与後 $70.1 \times 10^4 / \text{mm}^3$ と増加したが、これはステロイド剤の投与と関連を有しているものと思われる。総ビリルビン、直接型ビリルビンの上昇を投与後認めた症例は症例(6)でこれは原疾患の増悪に基づくものと考えられた。GOT、GPT が投与後上昇した症例は(5)(7)(8)(9)で、症例(5)(7)(8)は胆道系悪性腫瘍、症例(9)吻合部狭窄に感染を合併した症例で、いずれも原疾患の影響が大きいと考えられ、本剤投与との因果関係はないものと考えられた。

Alkaline phosphatase, LAP, γ -GTP の胆道系酵素ではいずれも特に投与後異常を呈した症例は認めなかった。

LDH は症例(6)(11)で投与後上昇したが、症例(6)は悪性腫瘍、症例(11)は重症感染によりショック症状を呈したため上昇したものと思われた。

BUN, Creatinine の両者共、投与後特に増悪する傾向も認められず、臨床検査値の推移からみて、特に本剤に起因すると思われる異常は認めなかった。

III 考 案

SBT・ABPC は β -lactamase inhibitor である SBT と penicillinase により分解されやすい ABPC を組み合わせ、penicillinase を産生する ABPC 耐性菌

に対して抗菌力を持たせようとした注射剤である。今回我々は外科的感染病巣から分離した臨床株に対する本剤の MIC を測定すると共に、外科的感染症に対する本剤の臨床効果を検討するために 16 症例に投与し検討した。

その結果、MRSA25 株では ABPC に比し 1~2 濃度段階 MIC が改善し、36% の株が $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に分布した。

MSSA では ABPC より若干抗菌力は劣るも全株が $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の MIC を示した。

CNS では $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に 80% が分布し、ABPC が 50% であるのに比しかなり抗菌力が増強した。

Enterococcus spp 51 株では ABPC よりやや抗菌力は低下したが 96% が $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に分布した。

E.coli 38 株では MIC のピーク値は $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$, $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に 82% が分布、ABPC より高度耐性菌が減少していた。*K.pneumoniae* 24 株では ABPC に比し、2~3 濃度段階抗菌力が増強した。

Enterobacter spp, *Citrobacter spp* では共に ABPC より MIC は 1~2 濃度段階改善したが、いずれも高い MIC を示し、臨床効果は期待し難いと考えられた。

Acinetobacter spp では MIC のピーク値が $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ と SBT の強い抗菌力を反映していた。

今回は測定しなかったが、本剤は *B.fragilis* に対して強い抗菌力を有する点で特徴を有しているとされる⁵⁾。この為、臨床的検討では腹腔内感染症を含めて検討した。

臨床例は腹腔内感染 4 例、胆道系感染 8 例、その他皮

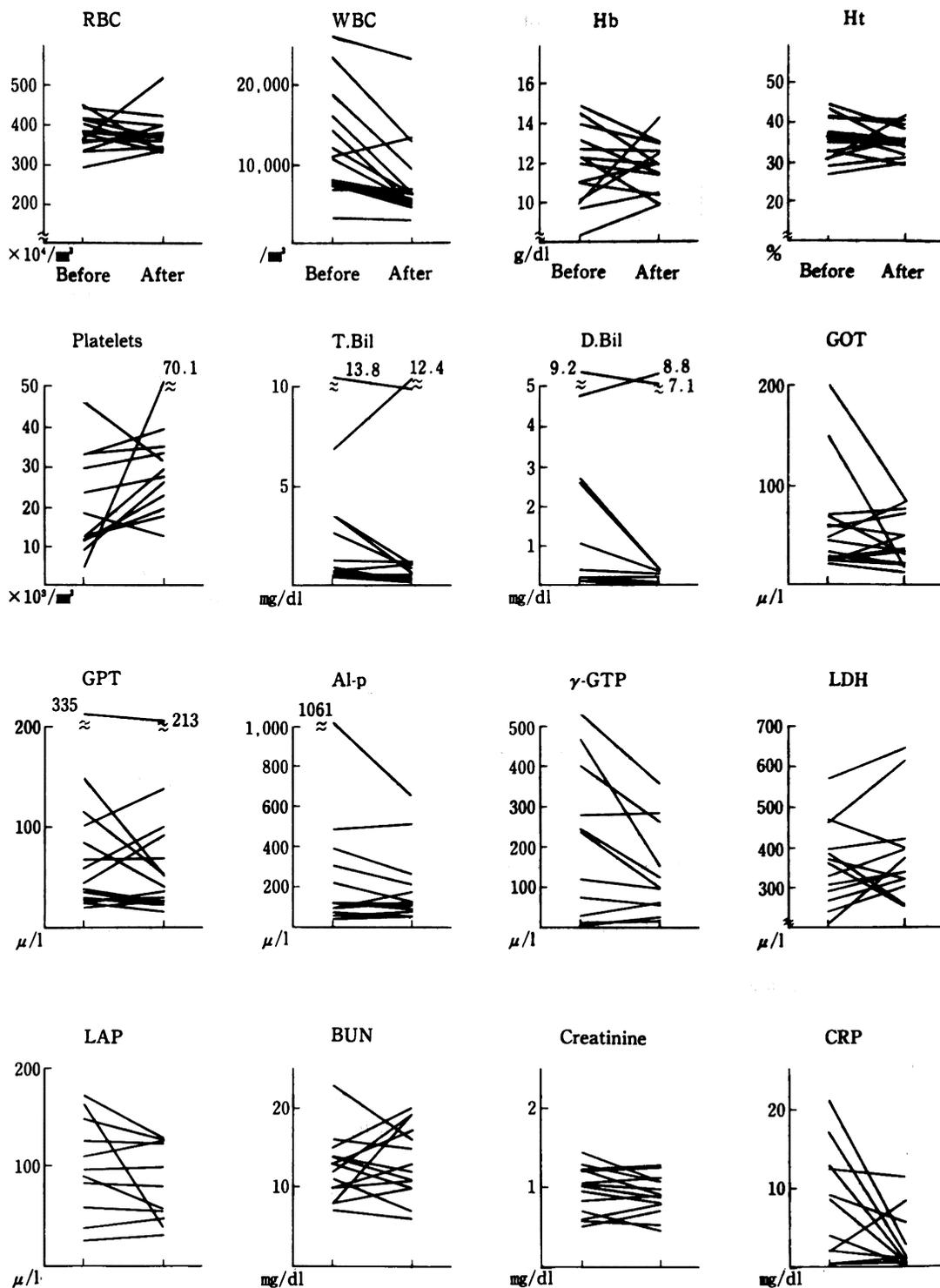


Fig. 10. Laboratory findings before and after administration of SBT•ABPC

膈軟部組織感染 4 例の計 16 例であった。ABPC は胆汁中移行が良好であり⁵⁾、SBT も胆汁中にかなり移行する⁶⁾事から胆道系感染も対象とした。

その結果、腹腔内感染で有効 4 例、胆道系感染で有効 6 例、無効 2 例、その他外科的感染症で有効 4 例で、全体で有効率 87.5% と優れた臨床効果を認めた。細菌学的にも 24 株中 19 株 79.2% の菌消失率を認めた。

副作用については検討した自覚的所見では異常を認めず、又臨床検査値についても本剤に起因すると思われる異常は特に認めなかった。

以上から、注射用 SBT・ABPC は外科領域感染症に対して、有用な治療剤と考えられた。

参 考 文 献

- 1) ENGLISH A R, RETSEMA J A, GIRARD A E, LYNCH J E, BARTH W E : CP-45899, a beta lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta lactams : Initial antibacterial characterization. *Antimicrob Agents Chemother* 14 : 411~419, 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) 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 (1968 年制定 1974 年改訂)。 *Chemotherapy* 29 : 76~79, 1981
- 4) 川崎賢二, 新美博三, 松村好章, 沖俊一 : Sultamicillin の抗菌活性。 *Chemotherapy* 33 (S-2) : 82~101, 1985
- 5) 渡辺邦友, 賀川和直, 武内美登利, 上野一志 : Sultamicillin の嫌気性菌に対する抗菌作用。 *Chemotherapy* 33 (S-2) : 54~62, 1985
- 6) 由良二郎, 品川長夫, 石川周, 高岡哲郎, 早川義秋, 真下哲司, 中村明茂, 三宅孝, 林宇多子 : 外科領域における Sulbactam・Cefoperazone の基礎的、臨床的検討。 *Chemotherapy* 32 (S-4) : 434~441, 1984

BACTERIOLOGICAL ACTIVITY AND CLINICAL EFFICACY OF SULBACTAM・AMPICILLIN IN SURGICAL INFECTIONS

TAKASHI YOKOYAMA

Department of General Medicine, Hiroshima University Hospital
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

TAKASHI KODAMA, YOSHIO TAKESUE, MIKIO FUJIMOTO,
YOSHIKI MURAKAMI, YUJI IMAMURA and HITOSHI SEWAKE

First Department of Surgery, School of Medicine, Hiroshima University

A combination of sulbactam (SBT), a new β -lactamase inhibitor and ampicillin (ABPC), one of the broad-spectrum penicillins, was administered to patients with surgical infections, and its bacteriological effect and clinical efficacy were evaluated.

1. Bacteriological activity:

SBT・ABPC was more potent than ABPC against MRSA as well as coagulase-negative *Staphylococcus* spp. It was also active against MSSA and *Enterococcus* spp though a little less potent than ABPC. While SBT・ABPC exhibited superior potency against *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter* spp and *Citrobacter* spp in comparison with ABPC, the MICs for *Enterobacter* spp and *Citrobacter* spp were so high that no favorable efficacy is expected for infections caused by these organisms. SBT・ABPC showed potent activity against *Acinetobacter* spp.

2. Clinical results:

SBT・ABPC was used in the treatment of 4 patients with intraperitoneal infection, 8 with biliary tract infection and 4 with soft tissue infection. Its efficacy was good in 14 patients and poor in 2, with an efficacy rate of 87.5%.

No adverse reactions or abnormal laboratory parameters regarded as related to dosing of this combination drug were reported in any patient.