

泌尿器科領域における Sulbactam・Ampicillin の臨床的検討

高永登志・岸 洋一・阿曾佳郎・新島端夫

東京大学医学部 泌尿器科*

石井泰憲

社会保険埼玉中央病院 泌尿器科

河村 毅

同愛記念病院 泌尿器科

斉藤 功

東京共済病院 泌尿器科

西村洋司

三井記念病院 泌尿器科

Sulbactam・Ampicillin は sulbactam と ampicillin の 1 : 2 の注射用配合剤である。

本剤を泌尿器科領域感染症の治療に使用し、その治療効果と安全性を検討した。

複雑性尿路感染症17例と前立腺炎2例に対して、東京大学泌尿器科および関連病院泌尿器科において Sulbactam・Ampicillin を使用した。

UTI薬効評価基準第3版によって評価した複雑性尿路感染症11例の総合臨床効果は、著効6例、有効3例で、有効率は82%であった。

主治医判定では、前立腺炎の2例は著効であり、複雑性尿路感染症17例のうち13例が有効以上であった。

細菌学的効果は81.2%にみられた。

副作用は認めなかった。1例にGPTの軽度の上昇が認められた。

このように、SBT・ABPCは尿路感染症の治療に、安全で有効な薬剤であると思われる。

Key words : Sulbactam・Ampicillin, 尿路感染症

Sulbactam・Ampicillin (以下 SBT・ABPC) は β -lactamase inhibitor である sulbactam と ampicillin との注射用配合剤 (1 : 2) である。Sulbactam 自身は少数の菌種を除いて抗菌力は弱く単独では抗菌剤としての有用性は少ないが、各種の細菌が産生するペニシラーゼ型 β -lactamase を強く、セファロスポリナーゼ型 β -lactamase を中等度に不可逆的に不活化することにより、配合された β -lactam 抗生剤の抗菌力を増強するとされている。実際、SBT・ABPC は ampicillin 単独に比べ、耐性株での MIC 増強が認められている¹⁾²⁾。今回われわれは、本剤を尿路感染症に投与し、その臨床効果および安全性について検討したので報告する。

I. 対象と方法

昭和61年7月から62年2月までに東京大学附属病院泌尿器科およびその関連病院泌尿器科における入院患者を対象とした。総投与例は19例で、その内訳は慢性複雑性膀胱炎8例、慢性複雑性腎盂腎炎9例、前立腺炎2例

であった。慢性複雑性尿路感染症17例の基礎疾患としては、前立腺肥大症5例、腎結石4例、膀胱腫瘍2例、尿管結石2例、その他4例であった。

投与方法は、SBT・ABPC 1.5g を朝・夕2回、1日量3g投与し、5~12日間使用した。起炎菌のMIC測定および β -lactamase 産生の有無は台糖ファイザー新薬開発センターにて行った。

効果判定はUTI研究会のUTI薬効評価基準(第3版)³⁾に準じて行い、主治医判定も行った。

副作用に関しては、19例について投与開始から終了までの自覚的副作用の有無を観察し、血液検査の可能であった症例については血液一般、肝機能、腎機能について検討した。

II. 成績

症例の概要および臨床成績を Table 1 に示した。UTI薬効評価基準に合致した11例の総合臨床効果を Table 2 に示した。著効6例(54.5%)、有効3例(27.2%)、無

* 〒113 東京都文京区本郷7-3-1

Table 1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with SBT・ABPC

Case no.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effects
							species	count	UTI	Dr	
1	72	F	CCC neurogenic bladder	-	G-4	# -	<i>P. rettigeri</i> -	10 ⁶ -	excellent	excellent	-
2	80	M	CCC prostatic cancer	+	G-5	+ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> -	10 ⁶ -	moderate	good	-
3	62	M	CCC BPH	-	G-4	# -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ -	excellent	good	-
4	72	M	CCC BPH	-	G-6	+ -	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> -	10 ⁶ -	excellent	excellent	-
5	54	M	CCP bladder cancer	+	G-1	+ -	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁴ 10 ⁶	poor	poor	-
6	20	F	CCP ureteral stone	-	G-3	+ -	<i>S. epidermidis</i> -	10 ⁶ -	excellent	excellent	-
7	20	F	CCP renal stone	-	G-3	+ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ -	excellent	excellent	-
8	35	M	CCP renal stone	-	G-6	+ +	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁶	poor	good	-
9	65	M	CCC BPH	-	G-6	+ +	<i>A. calcoaceticus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> -	10 ⁶ -	moderate	good	-
10	82	F	CCC bladder cancer	-	G-4	+ +	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ -	moderate	fair	-
11	37	F	CCP renal stone	-	G-3	+ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ -	excellent	excellent	-
12	72	M	CCC BPH	-		+ -	- -	- -		good	-
13	33	F	CCC VUR	-		- -	- -	- -		good	-
14	80	M	CCP BPH	-		+ -	- -	- -		fair	-
15	49	M	CCP ureteral stone	-		# -	- -	- -		fair	-
16	24	F	CCP renal abscess	-		- -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ -		good	-
17	39	F	CCP renal stone	-		+ -	- -	- -		excellent	-
18	41	M	prostatitis -	-		+ +	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ -		excellent	-
19	50	M	prostatitis -	-		+ -	- -	- -		excellent	-

* before
after

CCC: chronic complicated cystitis

CCP: chronic complicated pyelonephritis

Table 2. Overall clinical efficacy of SBT·ABPC in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	6		3	9 (81.8%)
Decreased				
Replaced				
Unchanged	1		1	2 (18.2%)
Efficacy on pyuria	7 (63.6%)		4 (36.4%)	Case total 11
	Excellent	6 (54.5%)	Overall efficacy rate 9/11 (81.8%)	
	Moderate	3 (27.2%)		
	Poor (or failed)	2 (18.2%)		

Table 3. Overall clinical efficacy of SBT·ABPC classified by type of infection

Group		No. of cases (%)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelling)	1 (9.1)			1	0
	2nd group (Post-prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	3 (27.3)	3			100
	4th group (Lower UTI)	3 (27.3)	2	1		100
	sub-total	7 (63.6)	5	1	1	85.7
Mixed infection	5th group (Catheter indwelling)	1 (9.1)		1		100
	6th group (No catheter indwelling)	3 (27.3)	1	1	1	66.7
	sub-total	4 (36.4)	1	2	1	75.0
Total		11 (100)	6	3	2	81.8

効2例 (18.2%) で、総合有効率は81.8%であった。膿尿に対する効果では、正常化7例 (63.6%)、不変4例 (36.4%) であり、細菌尿に対する効果では、菌消失9例 (81.8%)、不変2例 (18.2%) であった。

UTI薬効評価基準の分類に従い、病態疾患群別に6群に分け、その臨床効果をまとめたものがTable 3である。単独感染症例7例中1例はカテーテル留置症例で、この症例は無効であったが、3群、4群の各3例は有効以上の成績であった。混合感染症例は4例であった。5群のカテーテル留置症例1例は有効であった。6群のうち2例が有効以上であったが、1例は無効であった。

前立腺炎2例を含む19例の主治医判定では、著効8例、有効7例、やや有効3例、無効1例で、有効率78.9%で

あった。

細菌学的効果を見ると、*E.coli* 5株、*E.faecalis* 3株、*S.epidermidis* 2株、*S.marcescens* 2株、*P.aeruginosa* 2株など、起炎菌として16株が認められ、13株が除菌されたが、*S.marcescens* 2株、*P.aeruginosa* 1株が存続した (Table 4)。

本剤とABPC単独のMICを比較した成績をFig. 1に示した。 β -lactamase高産生菌10株中2株のみがsulbactamを配合することにより、MICが低値を示し、SBT·ABPCの有効性が認められただけであった。しかし、ABPC耐性菌9株中5株に、3管以上のMICの低下を認めた。

19例全例において自・他覚的副作用はまったく認めら

Table 4. Bacteriological response to SBT・ABPC in complicated UTI

Isolates	No. of strain	Eradicated(%)	Persisted
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100 %)	
<i>E. faecalis</i>	3	3 (100 %)	
<i>E. coli</i>	5	5 (100 %)	
<i>S. marcescens</i>	2	0 (0 %)	2
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100 %)	
<i>P. aeruginosa</i>	2	1 (50.0%)	1
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1 (100 %)	
Total	16	13 (81.2%)	3

れなかった。本剤投与前後の血液一般、腎機能、肝機能検査値を Table 5 に示した。本剤によると思われる変動を示したのは、GPT (24→40単位) の上昇を認めた症例 No18 の 1 例のみであった。

III 考 察

複雑性尿路感染症17例のうち、UTI薬効評価基準に合致した11例の総合有効率は81.8%と優れた成績であった。また、この17例は主治医判定でも76.5%の有効率を示し、優れた臨床効果を示した。

起炎菌のうち *S. epidermidis* 2株、*E. faecalis* 3株はいずれも消失し、グラム陽性球菌に強い抗菌力を示した。しかしグラム陰性桿菌11株中 *S. marcescens* 2株、および *P. aeruginosa* 2株中1株の合わせて3株は存続した。この3株は投与前 MIC 値が800を示しており、臨床試験実施要項に記されているように、セラチア属、緑膿菌には、元来抗菌力を示さないで、当然の結果と思われる。

近年 β -lactam 剤の進歩はめざましく、抗菌スペクトラムの拡大、抗菌力の増強が行われている。しかしその使用頻度の増加とともに、これら薬剤への耐性菌の増加も臨床重要な問題となってきた。 β -lactam 剤による耐性機構として、 β -lactamase 産生による耐性菌が大部分を占めるとされている。Sulbactam はこれらの β -lactamase に対し強い不可逆的阻害作用を持っている。

われわれの検討した感染症における起炎菌では、ABPC に対する MIC が $50\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株9株のうち5株に、sulbactam 配合により3管以上 MIC 値が低下しており、耐性菌の約半数に有効性が認められた。全国集計成績でも、同様の傾向が認められている⁴⁾。

複雑性尿路感染症に対する UTI 薬効評価基準による全国集計成績では総合有効率は75.1%であった。われわれの成績がやや良かったのは、成績の悪い第2群（前立

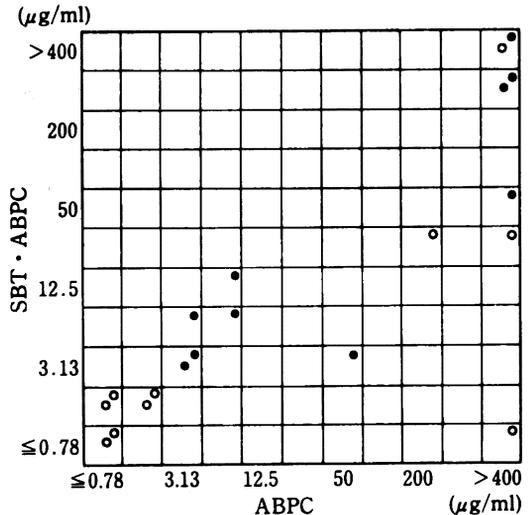


Table 5. Laboratory findings

Case no.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC (/mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		S-GOT (KU)		S-GPT (KU)		AL-P				BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	(IU)		(KAU)		Pre	Post	Pre	Post
															Pre	Post	Pre	Post				
1	325	320	9200	8800	8.7	8.3	28.3	27.6	13.0	19.6	13	15	6	9	274	262			16.0	20.7	0.7	0.8
2	400	379	5900	6000	11.7	11.2	35.0	33.5	30.4	30.6	23	19	10	8	247	207			11.3	9.5	0.8	0.8
3	441	468	10400	10300	14.0	15.2	43.2	45.5	19.0	22.3	10	14	4	14			9.3	8.7	19.3	8.7	1.5	1.2
4	463	442	14800	5200	15.4	14.7	46.2	43.3	13.9	12.8	23	33	15	23			6.9	6.9	14.9	9.7	1.1	0.9
5	333	393	12100	12500	9.5	11.2	28.2	34.2	35.0	51.4	12	19	24	24	669	546			13.0	9.7	1.5	1.4
6	444	427	8500	4800	12.8	12.3	39.2	37.7	28.7	27.8	10	17	4	12	143	128			9.1	8.3	0.9	0.9
7	465	396	25300	7500	13.7	11.6	41.3	35.0	28.9	26.7	6	8	10	8	162	175			6.9	3.5	0.6	0.7
8	436	447	13200	7700	14.7	15.0	42.1	46.3	22.2	41.4	15	23	8	25	220	227			10.0	19.0	1.0	1.0
9	373	-	5700	-	10.9	-	32.4	-	-	-	25	-	25	-	177	-			16.0	-	0.8	-
10	312	311	4400	5000	9.6	9.8	29.7	28.6	30.9	32.5	14	13	7	4			5.4	5.8	15.4	14.0	0.7	0.7
11	480	471	14600	8800	12.5	12.4	39.7	38.3	17.4	30.3	13	23	7	13	286	296			8.1	5.2	0.8	0.7
12	527	432	11900	8000	14.9	12.2	43.5	35.9	25.9	34.0	21	18	17	25	272	234			30.0	13.1	0.8	0.7
13	417	451	7300	7400	13.2	14.0	39.6	42.7	25.3	26.7	18	15	17	13	215	206			8.0	8.0	0.7	0.6
14	427	444	5500	5400	13.3	13.8	41.0	42.4	20.5	28.2	38	18	20	16			5.0	4.4	13.8	15.9	0.9	1.0
15	482	446	7800	7200	14.4	14.9	42.7	41.2	21.9	24.6	13	10	24	11	173	145			12.6	13.2	1.1	0.9
16	333	333	6100	5200	9.6	9.4	28.5	29.8	43.2	45.4	10	28	4	14	254	286			8.0	10.0	0.7	1.0
17	379	365	12300	5800	11.6	11.1	36.8	35.6	15.9	23.4	11	13	7	3	151	139			14.9	11.3	1.7	1.5
18	467	510	11600	5700	15.8	16.6	44.1	47.6	23.7	28.7	37	40	24	40*	248	264			6.0	8.0	0.8	0.8
19	500	503	19000	5500	14.9	15.2	45.2	44.9	11.6	28.9	33	14	58	25	225	192			22.0	15.0	1.4	1.2

* abnormal value observed by doctor

J E, BARTH WE : 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) PITTS N E, KNIRSCH A K, LEES L, MCBRIDE T J, METHA D J : Experience with sulbactam ·

ampicillin, 14th ICC, beta-lactamase blocking agents Proceeding 25~34, 1985

3) UTI 研究会 (代表 大越正秋) : UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (第3版)。Chemotherapy 34 : 408~441, 1986

4) 第35回日本化学療法学会西日本支部總會 (鹿児島), Sulbactam · Ampicillin, 1987

SULBACTAM·AMPICILLIN IN UROLOGY

TAKASHI TOMINAGA, HIROICHI KISHI, YOSHIO ASO and TADAO NIJIMA
Department of Urology (Director: Prof. Y. ASO), Faculty of Medicine, University of Tokyo,
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

YASUNORI ISHII-

Department of Urology, Saitama Central Social Health Insurance Hospital

TAKESHI KAWAMURA

Department of Urology, Doai Memorial Hospital

ISAO SAITOH

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

YOHJI NISIMURA

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

Sulbactam-ampicillin is a fixed combination of sulbactam and ampicillin in a 1: 2 ratio.

We used the drug to treat 17 patients with complicated urinary tract infections and 2 with prostatitis, and evaluated its therapeutic efficacy and safety.

Eleven cases of complicated UTI were assessed according to the 3rd edition of the Criteria for Clinical Evaluation of Antimicrobial Agents in Urinary Tract Infection (Japanese UTI Committee).

Overall clinical efficacy in the 11 patients with complicated UTI was excellent in 6 and moderate in 3, an efficacy rate of 82%.

According to the doctor's evaluation, SBT·ABPC was effective in 2 cases of prostatitis and in 13 of 17 cases of complicated UTI.

The overall bacteriological response rate for all organisms was 81.2%. No adverse effect during therapy was observed.

An abnormal laboratory finding after treatment was slight elevation of GPT in 1 case.

Thus, SBT·ABPC appears to be a safe and effective drug for the treatment of UTI.