

Sulbactam・Ampicillin の複雑性尿路感染症に対する臨床的検討

井坂茂夫・岡野達弥・島崎 淳

千葉大学医学部泌尿器科学教室*

β -lactamase 阻害剤である Sulbactam と Ampicillin との 1 対 2 の配合剤である Sulbactam・Ampicillin を複雑性尿路感染症 8 例に投与し、臨床効果と副作用を検討した。投与量は 1 日 3 g で、5 日間投与し効果の判定は投与終了後に行った。総合臨床効果は、有効 4 例、無効 2 例、判定不能 2 例で、有効率 66.7% であった。菌消失率は、9 株中 7 株、77.8% であった。

副作用としては、自覚症状を呈した例はなく、1 例に GPT, AL-P の軽度一過性の上昇を認めた。

Key words: Sulbactam・Ampicillin, 尿路感染症

Sulbactam・Ampicillin (以下 SBT・ABPC) は SBT と ABPC の配合比を 1 対 2 とした注射用配合剤で、 β -lactamase 産生 ABPC 耐性菌感染症にも有効性が期待できる¹⁾。そこで今回我々は、複雑性尿路感染症に対する本剤の臨床効果、細菌学的効果および副作用について検討したので報告する。

I. 対象および方法

(1) 対象と投与方法

投与対象は、昭和 61 年 5 月より同年 11 月までに千葉大学医学部附属病院泌尿器科における入院患者で、複雑性尿路感染症患者 8 例 (男子 4 例、女子 4 例、年齢 34~75 歳、平均 58.1 歳) であった。その内訳は、慢性腎盂腎炎 7 例、慢性膀胱炎 1 例であり、うちカテーテル留置 7 例であった。基礎疾患としては、腎結石 4 例、膀胱癌 2 例、前立腺癌 1 例、前立腺肥大症 1 例であった。投与方法は、SBT・ABPC 1.5 g を 20 ml の生理食塩液に溶解し 3 分間で one shot 静注、朝夕 2 回にわけ投与した。投与期間は 5 日間 7 例、4 日間 1 例であった。

(2) 効果判定

UTI 研究会の薬効評価基準 (第 3 版)²⁾ に準じた。

(3) 副作用

全例について自覚的の症状および投与前後の血液像、肝機能、腎機能を検討した。

II. 結 果

(1) 総合臨床効果

症例の概要および臨床成績を一括して Table 1 に示した。治療前に起炎菌の同定できなかった症例が 2 例あり、したがって UTI 薬効評価基準に従い判定可能であった症例は 6 例であった。

6 症例の総合臨床効果を Table 2 に示した。有効 4 例、無効 2 例で、有効率は 66.7% (4/6) であった。膿尿

と細菌尿に対する効果をみると、膿尿については正常化 1 例、改善 1 例、不変 4 例であった。細菌尿については、菌消失 4 例、不変 2 例であった。

UTI 薬効評価基準に従い分類した病態群別の臨床効果を Table 3 に示した。単独菌感染カテーテル留置症例の第 1 群では、2 例全例が有効であった。第 3 群の 1 例は回腸導管術後に発症した急性腎盂腎炎であり、有効であった。複数菌感染カテーテル留置症例の第 5 群では、3 例中有効 1 例、無効 2 例であった。

(2) 細菌学的効果

Table 4 に示すごとく、本剤投与前に 9 株が分離された。その内訳は *S. aureus* 2 株、*C. freundii* 1 株、*P. mirabilis* 2 株、*R. aeruginosa* 3 株、*P. putida* 1 株であった。そのうち 7 株が投薬後消失した。投薬後も消失しなかったのは *P. aeruginosa* の 2 株であり、菌消失率は 77.8% (7/9) であった。なお β -lactamase 高度産生 6 株では 4 株が消失し菌消失率は 66.7% (4/6) であった。本剤投与後新たに出現した株は認められなかった。

(3) 副作用

本剤投与に関連した自覚的副作用は全く認められなかった。一般臨床検査値の異常として、1 例に GPT, AL-P の上昇を、1 例に BUN, S-Cr の上昇を認めた。Case No. 1 では GPT (9 → 88 U/L), AL-P (70 → 166 U/L) と異常変動を示し、本剤投与終了後速やかに正常に復したので本剤投与の影響によると思われる。Case No. 5 では、投与直前の検査は実施しておらず 9 日前の検査値との対比ではあるが、BUN (19 → 88 mg/dl), S-Cr (0.9 → 5.0 mg/dl) と変動し、急性腎不全となった。この症例は本剤投与以前からの病状として、脱水症および敗血症をきたしており、急性腎不全の発症がたまたま本剤投与時期に一致したものと思われ、本剤投与と急性

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

Patient no.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter	UTI group	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects
			Underlying condition					Species	Count	UTI	Dr	
1	34	F	CCP	renal stone	+	G-5	+	<i>P.aeruginosa</i> <i>P.putida</i>	10 ⁶	moderate	good	GPT ↑ AL-P ↑
							-	-				
2	75	M	CCP	prostatic cancer	+	G-5	#	<i>P.aeruginosa</i> <i>G.freundii</i>	10 ⁶	poor	poor	-
							#	<i>P.aeruginosa</i>	10 ⁶			
3	64	F	CCP	renal stone	+	G-5		<i>S.aureus</i> <i>P.aeruginosa</i>	10 ⁶	poor	good	-
							<i>P.aeruginosa</i>	10 ⁶				
4	58	M	CCP	bladder cancer	-	G-3	+	<i>P.mirabilis</i>	10 ⁶	moderate	excellent	-
							-	-				
5	61	M	CCP	BPH	+	G-1	#	<i>S.aureus</i>	10 ⁶	moderate	excellent	BUN ↑ S-Cr ↑
							+	-	-			
6	62	M	CCC	bladder cancer	+	G-1	#	<i>P.mirabilis</i>	10 ⁶	moderate	good	-
							#	-	-			
7	62	F	CCP	renal stone	+	/	#	-	-	/	fair	-
							#	-	-			
8	49	F	CCP	renal stone	+	/	+	-	-	/	fair	-
							#	-	-			

CCP : chronic complicated pyelonephritis
 CCC : chronic complicated cystitis
 BPH : benign prostatic hypertrophy

before
 after

**UTI : criteria of the Japanese UTI Committee
 Dr : Dr's evaluation

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

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		1	3	4 (66.7%)
Decreased				
Replaced				
Unchanged	1		1	2 (33.3%)
Efficacy on pyuria	1 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (66.6%)	Patient total 6
Excellent	Overall effectiveness rate 4/6 (66.7%)			
Moderate				4
Poor (including Failure)				2

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

Group		No. of Patient (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomi- crobial infection	1st group (Catheter indwelling)	2 (33.3)		2		100.0
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	1 (16.7)		1		100.0
	4th group (Lower UTI)					
	sub total	3 (50.0)		3		100.0
Polymi- crobial infection	5th group (Catheter indwelling)	3 (50.0)		1	2	33.3
	6th group (No catheter indwelling)					
	sub total	3 (50.0)		1	2	33.3
Total		6 (100.0)		4	2	66.7

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

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	2(1)	2(1) (100.0)	
<i>C. freundii</i>	1(1)	1(1) (100.0)	
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100.0)	
<i>P. aeruginosa</i>	3(3)	1(1) (33.3)	2
<i>P. putida</i>	1(1)	1(1) (100.0)	
Total	9(6)	7(4) (77.8)	2 (22.2)

() β -lactamase high produce *Persisted: Regardless of bacterial count

腎不全の発症の関連性は乏しいと推測された。

考 察

近年耐性菌による尿路感染症の頻度が高くなり、なかでも複雑性尿路感染症の起炎菌は多剤耐性菌が多く、その治療に際し臨床的重要な問題となっている。耐性菌に対する新薬の開発もつぎつぎと行われており、そのなかで β -lactam系薬剤は抗菌スペクトラムの拡大や抗菌力の増強により尿路感染症治療の主力となっている。 β -lactam剤に対する耐性機構として、 β -lactamase高度産生による耐性菌が大部分を占めており、この対策として β -lactamase阻害薬 Sulbactamが開発された¹⁴⁾。Sulbactamはそれ自身の抗菌力はごく微力であるが、 β -lactam剤と配合することにより、 β -lactamase産生耐性菌に対しても強力な抗菌力を発揮することができる。Sulbactamと Cefoperazone の合剤 (スルペラゾン) はすでに臨床応用されているが、*in vitro*⁵⁾ および *in vivo* の臨床的検討⁶⁾ においても、Cefoperazone 単独

にくらべすぐれた成績が報告されている。Sulbactam と Ampicillin の合剤については Retsema ら²⁾ の細菌学的研究でも β -lactamase 産生による耐性菌に対し有効に作用することが報告されている。今回、我々の SBT·ABPC の臨床的検討でも、複雑性尿路感染症に対し、有効率66.7%と良好な成績をおさめ、なかでも β -lactamase を高度産生した6株中4株を消失させることができた。細菌学的には、元来 ABPC の抗菌スペクトラムの外にあると考えられた *P. aeruginosa* の2株が投与後も存続して検出されたのを除いて、*S. aureus* 2株、*C. freundii* 1株、*P. mirabilis* 2株、*P. putida* 1株は全て除菌された。ABPC 単独では期待できないすぐれた抗菌力が臨床的にも証明されたと言える。自覚的副作用は1例も認められず、臨床検査値異常として本剤の影響と考えられる GPT、ALP の軽度上昇を1例認めたのみであり、安全性の高い薬剤であると考えられた。

以上により、本剤は複雑性尿路感染症に対して有用な

薬剤であると思われた。

参考文献

- 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 betalactams : 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) UTI研究会 (代表 大越 正秋) : UTI 薬効評価基準 (第3版)。*Chemotherapy* 34 (5) : 408~441, 1986
- 4) FOULDS G, STANKEWICH J P, MARSHALL D C, O'BRIEN M M, HAYES S L, WEIDLER, MCMAHON F G : Pharmacokinetics of sulbactam in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 23 : 692~699, 1983
- 5) 西野武志, 中沢季美, 大槻雅子, 谷野輝雄 : Sulbactam と Cefoperazone の併用による *in vitro* 抗菌作用について。 *Chemotherapy* 32 (S-4) : 51~65, 1983
- 6) 押 正也, 岸 洋一, 新島端夫, 小林克己, 西村洋司, 斎藤 博, 石井泰憲, 塚田 修 : Sulbactam/ Cefoperazone の複雑性尿路感染症に対する臨床的検討。 *Chemotherapy* 32 (S-4) : 469~476, 1984

SULBACTAM・AMPICILLIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

SHIGEO ISAKA, TATSUYA OKANO and JUN SHIMAZAKI

Department of Urology, School of Medicine, Chiba University,

1-8-1 Inohana, Chiba 280, Japan

Sulbactam・ampicillin (SBT・ABPC) was given intravenously to 8 patients with complicated urinary tract infection for 5 days at a daily dose of 3g.

The overall clinical efficacy was rated as moderate in 4, poor in 2 and unjudgeable in 2, with an efficacy rate of 66.7%.

Bacteriologically, 7 (77.8%) of 9 strains were eradicated.

No subjective side effect was observed in any of the treated cases. An abnormal laboratory finding was seen in one patient with slight elevation of S-GPT and Al-P.