

泌尿器科領域における Sulbactam・Ampicillin の基礎的、臨床的検討

太田信隆・森永聡一郎・平井正孝・山口安三・牛山知己・田島 惇・阿曾佳郎*

浜松医科大学泌尿器科学教室 (主任・阿曾佳郎教授)

広瀬 淳・増田宏昭

遠州総合病院 泌尿器科 (医長・増田宏昭)

鈴木 明彦

社会保険浜松病院 泌尿器科

三橋 孝・神林知幸

磐田市立総合病院 泌尿器科 (医長・神林知幸)

*現東京大学医学部泌尿器科学教室

β -lactamase inhibitor の Sulbactam と注射用 Ampicillin を 1 : 2 で配合した薬剤について、水腎症患者における体内動態および慢性複雑性尿路感染症に対する臨床的研究を行った。

1) 水腎症患者における本剤の体内動態を検討した。Sulbactam, Ampicillin の尿中回収率は Ccr と一致して増減し、血中半減期は両者間でほぼ等しかった。

2) 31例の慢性複雑性感染症に対し、Sulbactam・Ampicillin を 1 回 1.5g 1 日 2 回投与し、薬剤の治療効果と安全性を検討した。UTI 薬効評価基準による効果判定例は 22 例であり、その有効率は 90.9% であった。

自他覚的副作用を認めた症例はなかったが、1 例に好酸球の上昇を認めた。

Key words: SBT・ABPC, 複雑性尿路感染症, 水腎症, 体内動態, β -lactamase

Sulbactam (以下 SBT) は、Pfizer 社で開発された β -lactamase inhibitor で、単独では、*Neisseria gonorrhoeae*, *Acinetobacter calcoaceticus* など一部の菌を除きほとんどの菌種に対し抗菌力を示さない¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。

しかし、各種細菌の産生する β -lactamase の penicillinase 型を強く、また、cephalosporinase 型を中等度に不活性化するので各種細菌の薬剤耐性株にも ABPC の抗菌力が及ぶようになると言われている¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。

今回、われわれは SBT と ABPC の配合剤を使用する機会を得たので、基礎的検討として、体内動態を、また臨床的に慢性複雑性尿路感染症における有効性と安全性を検討した。

I. 体内動態

方法：水腎症を呈する腎尿管結石手術症例 3 例に術直後 SBT・ABPC を投与し、観察腎への移行性、および尿中での配合比に変化がないかを検討した。Table 1 に示すように症例 1, 2 は経尿道的に腎および尿管結石の手術をおこなった症例、症例 3 は経皮的に腎結石の手術を行った症例である。

血中濃度は静注後 1, 2, 4, 8 時間後に採血を行いその濃度を測定した。尿中回収率については、0~2 時

間尿、2~4 時間尿、4~6 時間尿、6~8 時間尿、8~10 時間尿を採取し、尿中濃度を測定し、その回収率を算出した。

なお、分腎機能の測定、薬剤の尿中排泄の測定は、患側腎については腎盂に留置した片 J カテーテルまたは腎瘻を用いて採尿し、健側腎については尿道留置カテーテルを用いた。なお、3 症例共、手術をおこなった患側腎にみられた血尿が、尿道留置カテーテル尿ではみられないことを確認した。腎機能を Table 1 に示した。

測定方法：SBT については、検定菌として *Escherichia coli* 273 (β -lactamase 産生、ABPC 高度耐性) を用いて bioassay で測定した。濃度の低い所 ($\leq 0.8 \mu\text{g/ml}$) では HPLC を用いて測定した。

ABPC については、検定菌として *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を用いて bioassay を行った。

成績：症例 1 の 10 時間での累積尿中回収率は健側腎で ABPC 34.6%, SBT 43.8%, 患側腎で ABPC 5.2%, SBT 6.2% であった。

血中濃度半減期は、ABPC 1.03 時間、SBT 1.34 時間であった (Fig. 1, Table 2)。

症例 2 は高度の水腎症がみられた症例である。10 時間

Table 1. Background of subjects in the pharmacokinetic study

No.	Age	Sex	weight	Diagnosis Operation	Dose	Ccr*(l/day)		Creatinine*(mg/day)	
						Normal kidney	Abnormal kidney	Normal kidney	Abnormal kidney
1	51	F	62	Lt-renal stone f-TUL**	SBT 0.5 g ABPC 1.0 g	123.8	41.0	743.4	246.6
2	75	M	42	Lt-ureteral stone f-TUL**	SBT 0.5 g ABPC 1.0 g	55.9	9.3	502.7	84.0
3	45	M	56	Lt-renal stone f-TUL**	SBT 0.5 g ABPC 1.0 g	77.3	43.4	772.8	433.5

* value on the first day after operation
 ** f-TUL : fiberoptic transurethral lithotripsy

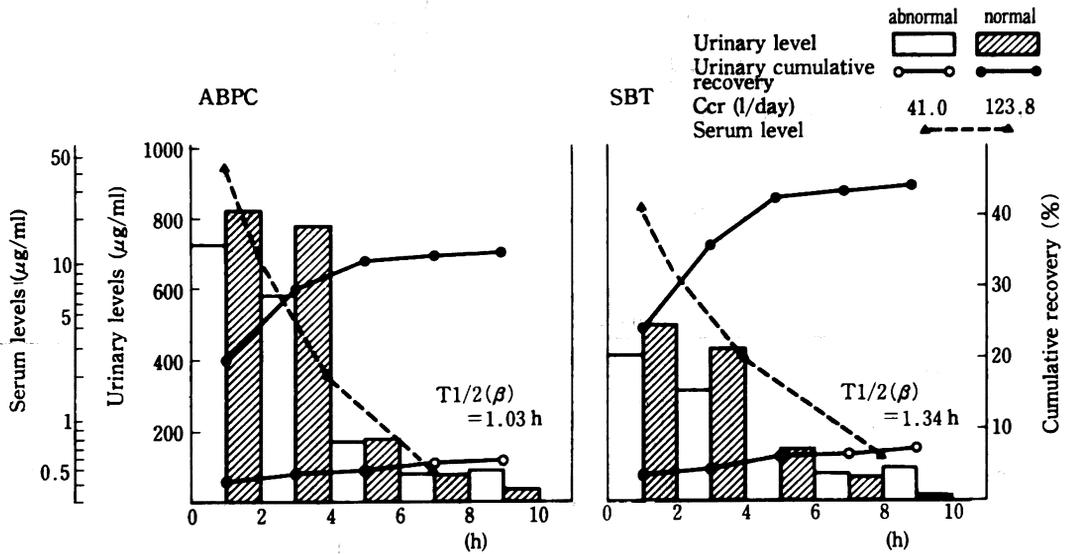


Fig. 1. Serum levels and urinary excretion of SBT・ABPC (Case 1)

Table 2. Urinary excretion of SBT・ABPC (Case 1)

Time (h)		0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	Cumulative recovery
Normal kidney	ABPC (μg/ml) (%)	825 (19.8)	738 (10.3)	175 (4.0)	75.8 (0.2)	31.5 (0.3)	(34.6%)
	SBT (μg/ml) (%)	499 (23.9)	431 (12.1)	149 (6.9)	61.4 (0.4)	27.9 (0.5)	(43.8%)
Abnormal kidney	ABPC (μg/ml) (%)	725 (2.7)	575 (1.7)	173 (0.4)	78.3 (0.2)	95.0 (0.2)	(5.2%)
	SBT (μg/ml) (%)	411 (3.0)	312 (1.9)	133 (0.6)	70.5 (0.3)	89.3 (0.4)	(6.2%)

() : recovery rate

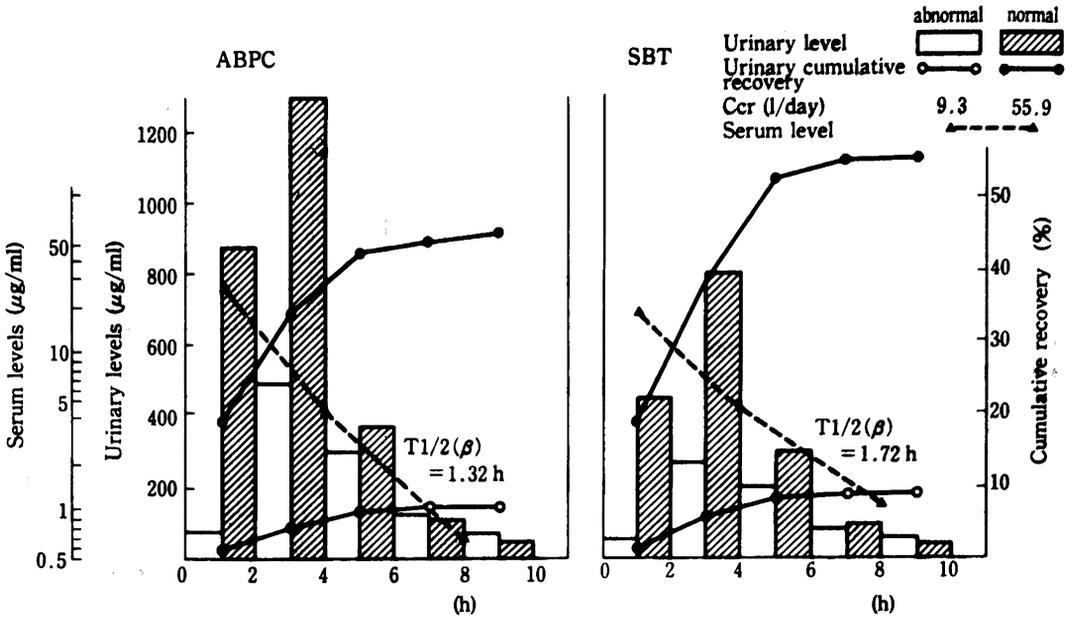


Fig. 2. Serum levels and urinary excretion of SBT·ABPC (Case 2)

Table 3. Urinary excretion of SBT·ABPC (Case 2)

Time (h)		0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	Cumulative recovery
Normal kidney	ABPC (μg/ml) (%)	881 (18.9)	1325 (15.9)	374 (9.0)	114 (1.3)	54.3 (0.8)	(45.9%)
	SBT (μg/ml) (%)	446 (19.2)	809 (19.4)	299 (14.4)	88.5 (1.9)	45.4 (1.4)	(56.3%)
Abnormal kidney	ABPC (μg/ml) (%)	75.5 (0.8)	490 (3.9)	308 (1.8)	123 (0.7)	68.0 (0.1)	(7.3%)
	SBT (μg/ml) (%)	58.9 (1.3)	270 (4.3)	199 (2.4)	82.9 (1.0)	56.1 (0.2)	(9.2%)

(): recovery rate

後の尿中回収率は、健側腎で ABPC 45.9%, SBT 56.3%、患側腎で ABPC 7.3%, SBT 9.2%であった。

血中濃度半減期は、ABPC 1.32時間、SBT 1.72時間であった (Fig. 2, Table 3)。

症例 3 での10時間での尿中回収率は、健側腎で ABPC 53.1%, SBT 53.9%、患側腎で ABPC 17.8%, SBT 19.3%であった。血中濃度半減期は、ABPC 2.78時間、SBT 2.00時間であった (Fig. 3, Table 4)。

Fig. 4に10時間後の尿中回収率と Ccr との関係を示した。ABPC、SBT 共に患側腎での尿中排泄は減少して

おり、その程度は健側腎と患側腎の Ccr 比にはほぼ一致していた。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

投与対象は昭和61年6月より昭和61年12月までに浜松医科大学付属病院泌尿器科およびその関連病院泌尿器科に入院中の複雑性尿路感染症の成人 (16歳以上) の31例である。

性別は男性21例、女性10例で、年齢は24~85歳であった。

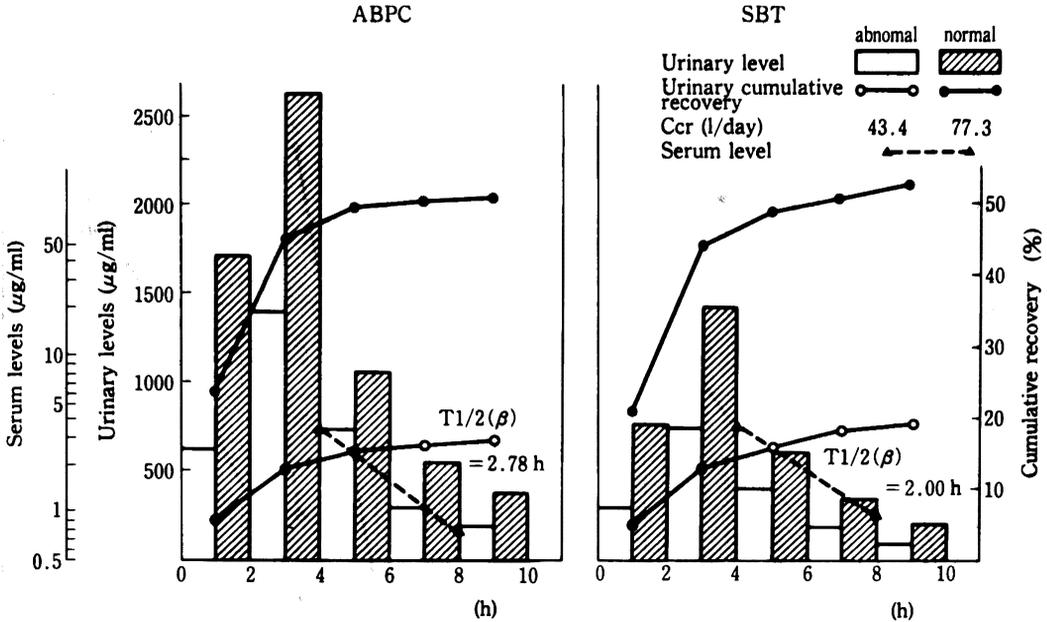


Fig. 3. Serum levels and urinary excretion of SBT・ABPC (Case 3)

Table 4. Urinary excretion of SBT・ABPC (Case 3)

Time (h)		0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~10	Cumulative recovery
Normal kidney	ABPC (µg/ml) (%)	906 (9.1)	3688 (14.8)	2638 (21.1)	1050 (4.2)	559 (2.2)	380 (1.7)	(53.1%)
	SBT (µg/ml) (%)	379 (7.6)	1768 (14.1)	1420 (22.7)	602 (4.8)	341 (2.7)	227 (2.0)	(53.9%)
Abnormal kidney	ABPC (µg/ml) (%)	238 (1.2)	1150 (4.0)	1394 (7.0)	738 (3.0)	299 (1.5)	208 (1.1)	(17.8%)
	SBT (µg/ml) (%)	110 (1.1)	599 (4.2)	753 (7.5)	411 (3.3)	196 (2.0)	105 (1.2)	(19.3%)

(): recovery rate

疾患の内訳は、慢性複雑性腎盂腎炎20例、慢性複雑性膀胱炎11例であった (Table 5)。

投与量および投与方法は、SBT・ABPCが1:2の配合剤1.5gを1日2回、5~8日間投与した。

UTI効果判定可能であった症例は31例中22例であり、その臨床効果の判定はUTI薬効評価基準(第3版)に準じて行った。

安全性の検討としての自覚的副作用および臨床検査値の推移を検討した。

薬剤投与前後の尿をウリカルト(栄研)で一夜培養後、直ちに台糖ファイザー株式会社新薬開発センターに送付し、尿中分離菌の同定、各薬剤のMIC測定、β-lactamase産生のチェックを依頼した。

β-lactamase産生能は、nitrocephin diskとacidmetry diskの2種類のdiskを使用し、両disk陽性を高度産生(H)、nitrocephin disk陽性でacidmetry disk陰性を低度産生(L)、両disk陰性を非産生(-)と便宜上分類した。

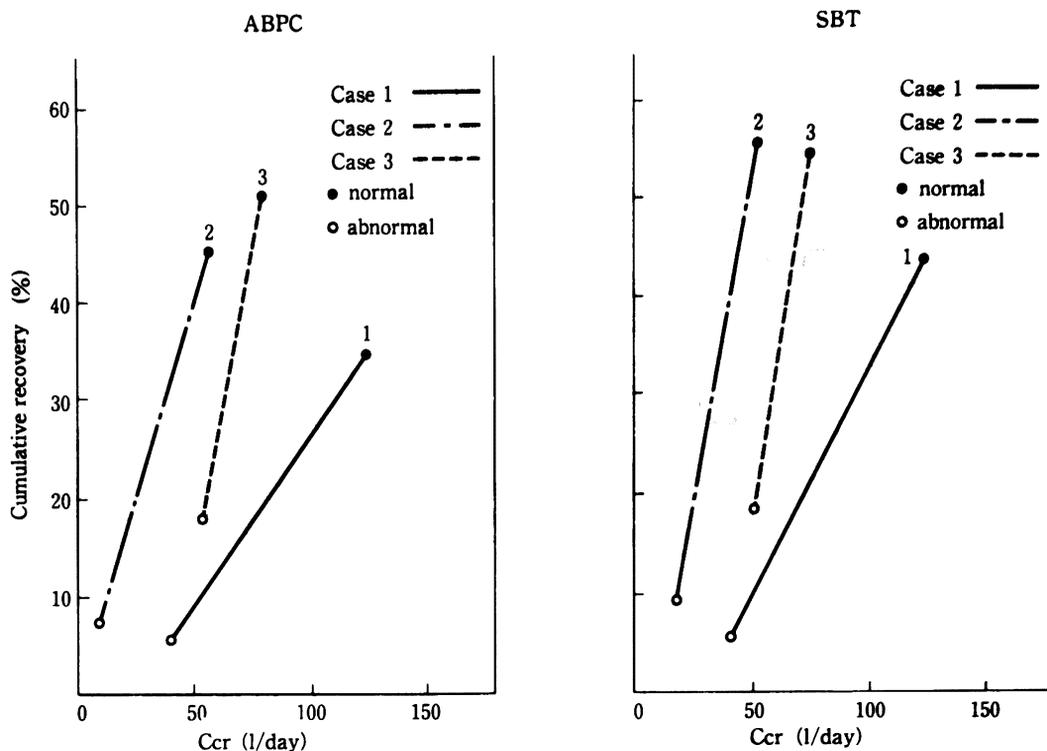


Fig. 4. Urinary excretion (10 h) vs. Ccr

2. 成績

慢性複雑性尿路感染症31例の成績一覧を Table 5 に示した。

UTI 効果判定症例22例の総合臨床効果を Table 6 に示した。

膿尿に対する効果は、正常化10例(45.5%)、改善3例(13.6%)、不変9例(40.9%)で、細菌尿では陰性化16例(72.8%)、減少3例(13.6%)、不変2例(9.1%)および菌交代1例(4.5%)であった。膿尿、細菌尿を指標とした総合臨床効果は、著効8例(36.4%)、有効12例(54.5%)、無効2例(9.1%)であり、有効率は90.9%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見たのが Table 7 である。単独感染症は14例で、そのうちカテーテル留置症例2例(9.1%)、その他の上部尿路感染症8例(36.4%)、その他の下部尿路感染症4例(18.2%)であった。複数菌感染は8例で、そのうちカ

テーテル留置症例4例(18.2%)、非留置症例4例(18.2%)であった。群別の有効率をみると、第1群50% (1/2)、第3群100% (8/8)、第4群100% (4/4)、第5群75% (3/4)、第6群100% (4/4) であった。

次にUTI 効果判定症例の細菌学的効果についてみると、投与前分離菌は34株で、その内訳は E.coli 10株と最も多く、次いで *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* 各3株であり、消失率は全体で85.3%であった (Table 8)。

投与後出現菌は Table 9 に示したように、*Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter agglomerans*, *Pseudomonas cepacia*, *Xanthomonas maltophilia* 各1株、YLO 2株であった。

全31症例において、SBT・ABPC 投与中に本剤によると思われる自他覚的異常所見は認めなかった。

本剤投与前後の臨床検査値の変動は症例13で投与後に好酸球の上昇(8%)が認められた (Table 10)。

Table 5-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with SBT・ABPC

Pa- tient no.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment			Pyuria*	species	count	β- lac.	MIC			Evaluation**		Side Effects	
					dose g × /day	route	duration					10 ⁶ SBT・ABPC	10 ⁶ ABPC	10 ⁶ SBT・ABPC	10 ⁶ ABPC	UTI		Dr
1	75	M	CCP BPH	G-1	1.5×2	DIV	8	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	-	0.78	0.39	0.78	0.39	excellent	excellent	-
2	59	F	CCP UPJ stricture	G-3	1.5×2	DIV	5	-	<i>E. coli</i>	10 ⁷	H	1.56	1.56	1.56	1.56	excellent	good	-
3	70	F	CCP neurogenic bladder	G-3	1.5×2	DIV	5	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	-	0.78	0.78	0.78	0.39	excellent	good	-
4	62	M	CCP renal stone	G-3	1.5×2	DIV	5	#	<i>S. liquefaciens</i> <i>S. marcescens</i> <i>X. maltophilia</i>	10 ⁶ <10 ⁶	-					moderate	good	-
5	76	M	CCP BPH	G-3	1.5×2	DIV	5	#	<i>E. coli</i>	10 ⁶	-	1.56	0.78	0.78	0.39	moderate	good	-
6	78	M	CCP BPH	G-3	1.5×2	DIV	5	#	<i>E. coli</i>	10 ⁶	H	6.25	6.25	6.25	6.25	excellent	excellent	-
7	75	M	CCP BPH	G-3	1.5×2	DIV	5	-	<i>E. coli</i>	10 ⁶	H	3.13	3.13	3.13	3.13	excellent	good	-
8	73	M	CCP VUR BPH	G-3	1.5×2	DIV	5	#	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	-	1.56		1.56	0.78	moderate	good	-
9	50	M	CCP ureteral stone	G-3	1.5×2	DIV	5	±	<i>P. cepacia</i> <i>S. agalactiae</i>	10 ⁶ 10 ⁶	-	0.20	0.10	0.10	0.10	moderate	good	-
10	36	F	CCP renal stone	G-6	1.5×2	DIV	5	+	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	H	50 0.10	200 ≤0.05	25 0.10	200 ≤0.05	excellent	good	-

* before treatment • after treatment •• UTI: Criteria of the Japanese UTI Committee
 Dr: Dr's evaluation
 CCC: chronic complicated cystitis
 CCP: chronic complicated pyelonephritis
 BBH: benign prostatic hypertrophy
 VUR: vesico-ureteral reflux
 UPJ: uretero pelvic Junction

Table 5-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with SBT-ABPC

Pa- tient no.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*					Evaluation**		Side Effects		
					dose g × /day	route	duration		species	count	β- lac.	MIC			UTI		Dr	
								10 ⁶										
								SBT-ABPC			A/BPC							
11	43	M	CCP ureteral stone	G-6	1.5×2	DIV	5	+	<i>P. putida</i> <i>A. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶	H H —	400 200 3.13	100 100 1.56	100 400 1.56	100 400 1.56	moderate	good	—
12	51	M	CCP ureteral stone	G-6	1.5×2	DIV	5	±	<i>X. maltophilia</i> <i>P. putida</i> <i>Flavobacterium</i> sp.	10 ⁶	H H H	>800 800 >800	400 400 400	400 200 >800	400 400 >800	moderate	excellent	—
13	56	M	CCP ureteral stone renal stone	G-6	1.5×2	DIV	5	+	<i>E. cloacae</i> <i>C. freundii</i> <i>X. maltophilia</i> <i>P. acidovorans</i>	10 ⁶	H H H H	400 400 400 100	>800 >800 >800 800	200 200 200 50	800 >800 400 400	moderate	poor	Enzimo ↑ 6-446 -288
14	83	M	CCC BPH	G-1	1.5×2	DIV	5	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁶	H H	400 800	>800 >800	400 400	>800 >800	poor	poor	—
15	77	M	CCC neurogenic bladder	G-5	1.5×2	DIV	5	#	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i> YLO	10 ⁶ 10 ⁶	H —	25	>800	12.5	100	poor	fair	—
16	61	M	CCC BPH	G-4	1.5×2	DIV	5	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ <10 ⁶	L —	400	>800	200	>800	moderate	good	—
17	64	M	CCC BPH	G-4	1.5×2	DIV	5	#	<i>E. coli</i>	10 ⁶	—	1.56	1.56	0.78	0.78	moderate	good	—
18	78	M	CCC BPH	G-4	1.5×2	DIV	5	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	—	—	—	—	—	moderate	good	—
19	71	M	CCC BPH	G-4	1.5×2	DIV	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	H	6.25	50	1.56	1.56	excellent	good	—
20	69	F	CCC neurogenic bladder	G-5	1.5×2	DIV	5	#	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>E. coli</i> <i>E. agglomerans</i>	10 ⁷ <10 ⁶	H —	25 0.78	800 0.78	25 0.78	400 0.78	moderate	good	—

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

* before treatment
 * after treatment

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

Table 5-3. Clinical summary of complicated UTI patients treated with SBT・ABPC

Pa- tient no.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*					Evaluation**		Side Effects	
				dose g x/day	route duration		species	count	β lac.	MIC			UTI		Dr
21	71 M	CCC prostatic cancer	G-5	1.5x2	DIV 5	# +	<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i>	10 ⁸	12.5 0.78	400 0.39	6.25 0.78	25 0.39	moderate	good	-
22	75 M	CCC bladder tumor	G-5	1.5x2	DIV 5	# -	<i>E. cloacae</i> <i>P. putida</i>	10 ⁸	H H	>800 >800	200 800	>800 >800	excellent	good	-
23	76 M	CCP BPH		1.5x2	DIV 5	# -	-	-	-	-	-	-	-	good	-
24	24 F	CCP renal stone		1.5x2	DIV 5	# -	-	-	-	-	-	-	-	good	-
25	55 F	CCP renal stone		1.5x2	DIV 5	# #	YLO YLO	10 ⁴ 10 ⁴	-	-	-	-	-	good	-
26	35 F	CCP renal stone		1.5x2	DIV 5	+ -	-	-	-	-	-	-	-	good	-
27	73 M	CCP BPH		1.5x2	DIV 7	# +	-	-	-	-	-	-	-	good	-
28	66 F	CCP VUR		1.5x2	DIV 6	# -	-	-	-	-	-	-	-	excellent	-
29	30 F	CCP VUR		1.5x2	DIV 6	# -	<i>E. coli</i> YLO YLO <i>S. epidermidis</i>	10 ⁸ <10 ⁸	H -	1.56 12.5	1.56 12.5	1.56 6.25	excellent	excellent	-
30	67 M	CCC BPH		1.5x2	DIV 5	+ -	-	-	-	-	-	-	-	good	-
31	85 F	CCC renal stone		1.5x2	DIV 5	# +	-	-	-	-	-	-	-	good	-

CCC: chronic complicated cystitis • before treatment •• UTI: Criteria of the Japanese UTI Committee

CCP: chronic complicated pyelonephritis • after treatment Dr: Dr's evaluation

BPH: benign prostatic hypertrophy

VUR: vesico-ureteral reflux

Table 6. Overall clinical efficacy of SBT·ABPC in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	8	3	5	16 (72.8%)
Decreased	1		2	3 (13.6%)
Replaced	1			1 (4.5%)
Unchanged			2	2 (9.1%)
Efficacy on pyuria	10 (45.5%)	3 (13.6%)	9 (40.9%)	Patient total 22
Excellent	8 (36.4%)		Overall effectiveness rate 20/22 (90.9%)	
Moderate	12			
Poor	2			

Table 7. Overall clinical efficacy of SBT·ABPC classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	poor	Overall effectiveness rate
Monomi- crobial infection	1st group (Catheter indwelling)	2 (9.1%)	1		1	50%
	2nd group (Post prostatectomy)	(%)				%
	3rd group (Upper UTI)	8 (36.4%)	4	4		100%
	4th group (Lower UTI)	4 (18.2%)	1	3		100%
	Sub total	14 (63.6%)	6	7	1	92.9%
Polymi- crobial infection	5th group (Catheter indwelling)	4 (18.2%)	1	2	1	75%
	6th group (No catheter indwelling)	4 (18.2%)	1	3		100%
	Sub total	8 (36.4%)	2	5	1	87.5%
Total		22 (100%)	8	12	2	90.9%

III. 考 察

現在、 β -lactamase 抗生剤が臨床で多く使用されているが、近年これらの薬剤に対する細菌の耐性化が問題となっている。この原因は菌から産生される β -lactamase による β -lactam 環の加水分解が主な原因である。

SBT·ABPC は β -lactamase inhibitor として開発された SBT を既存の ABPC と併用することにより、

ABPC のもつすぐれた抗菌力を復活させる目的で開発された注射用配合剤である³⁾⁵⁾⁶⁾。

SBT·ABPC の配合比は基礎的検討により 1:2 が最適とされているが⁷⁾⁸⁾⁹⁾、腎機能障害患者での尿中排泄がどのように保たれるか、否かは興味をもたれる所である。今回我々は SBT·ABPC の水腎症患者における体内動態および 31 例の複雑性尿路感染症の臨床検討を行

Table 8. Bacteriological response to SBT・ABPC in complicated UTI

Isolate	No. of strain	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S.epidermidis</i>	3	3(100 %)	
<i>Streptococcus</i> sp.	2	2(100 %)	
<i>E.faecalis</i>	3	3(100 %)	
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1(100 %)	
<i>E.coli</i>	10	7(70 %)	3
<i>Enterobacter</i> sp.	2	2(100 %)	
<i>P.mirabilis</i>	1	1(100 %)	
<i>P.aeruginosa</i>	3	1(33.3%)	2
<i>Pseudomonas</i> sp.	4	4(100 %)	
<i>C.freundii</i>	1	1(100 %)	
<i>A.faecalis</i>	1	1(100 %)	
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1(100 %)	
<i>X.maltophilia</i>	2	2(100 %)	
Total	34	29(85.3%)	5

*regardless of bacterial count

Table 9. Strains* appearing after SBT・ABPC treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>S.aureus</i>	1
<i>S.marcescens</i>	1
<i>E.agglomerans</i>	1
<i>P.cepacia</i>	1
<i>X.maltophilia</i>	1
YLO	2
Total	7

*regardless of bacterial count

った。

分腎尿の採取では、患側腎の尿がカテーテル周囲より流出し、膀胱尿に混入し患側からの正確な全量採取が困難となることがある。Bailey¹⁰⁾らは尿の混入の有無を確認するため、色素をカテーテルより注入し、混入のないことを確認しているが、今回われわれの検討では患側腎にみられた血尿が健側尿に混入していないことをもって、便宜上尿の混入はないものとした。

水腎症患者の尿中回収率を患側腎と健側腎と比較するとその比は、両者間の Ccr 比とはほぼ一致しており、患側腎では Ccr 比に一致して尿中回収率が低下していた。

患側腎での SBT, ABPC の回収率には差はなく、両薬剤の配合比に変化はみられなかった。尿中濃度については 3 症例とも SBT, ABPC のいずれも患側腎の Ccr に比較し、予想以上に高い尿中濃度を認めた。健側、患側の Ccr 比が 6 : 1 と大きい症例 2 を例にとると、ABPC の最大尿中濃度は、健側で 1325 μ g/ml であるのに対し、患側では 490 μ g/ml と低下は軽度であり、SBT についても同様の結果であった。患側腎では尿量がすくないことが尿中濃度を高める結果になったと考えられるが、尿路感染症に対しては有利な結果になっている。

UTI 効果判定症例の臨床効果は、慢性複雑性腎盂腎炎

Table 10. Laboratory findings

No.	RBC×10		Hb(g/dl)		WBC×100		N		EO		BA		MO		LY		PLTS		GOT		GPT		AL-P		T-BIL		BUN		CREAT		NA		K		CL	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	576	509	17.3	14.7	98	53	0	0	5	94	64	6	29	1	14.7	31.0	158	20	117	39	24.0	14.7	20.0	16.0	1.6	1.3	141	142	3.3	4.0	103	102				
2	396	379	12.1	11.8	62	30	0	1	0	2	76	39	21	54	3	13.9	15.9	17	19	5	9	187	152	0.20	0.20	0.8	0.8	141	144	3.6	3.9	101	105			
3	461	400	13.6	11.4	64	41	0	2	2	3	76	53	11	37	11	18.1	26.1	14	14	9	10	139	121	0.10	0.20	1.0	1.0	144	141	4.1	4.7	107	100			
4	477	501	15.9	16.3	73	75	3	1	0	0	64	67	31	32	2	0	23.0	23.0	19	19	15	20	151	143	0.40	0.10	1.0	1.1	143	143	4.1	4.2	104	104		
5	544	502	15.2	13.9	93	86	0	1	0	1	67	58	20	34	12	6	14.8	21.8	30	36	22	43	253	238	0.60	0.40	1.8	1.3	138	144	4.4	4.5	101	105		
6	361	354	11.5	11.4	50	60	1	1	3	2	50	57	43	39	3	1	20.7	28.5	20	11	14	10	9.4	9.4	0.43	0.40	1.1	1.1	145	143	4.0	4.5	102	104		
7	459	410	14.4	12.5	95	53	2	0	3	8	72	53	23	39	0	0	20.5	23.0	23	10	8	14	6.8	5.5	0.43	0.43	1.2	1.3	139	144	3.8	3.6	97	105		
8	349	345	10.8	11.0	63	60	0	0	1	3	78	55	21	42	0	0	33.0	26.9	33	28	57	31	8.0	8.0	0.42	0.29	0.9	0.9	146	145	4.3	4.5	102	104		
9	464	475	13.0	14.2	70	101	2	0	2	0	69	0	19	5	0	0	28.0	0	16	13	8	4	5.3	5.0	0.40	0.60	1.2	1.2	139	139	3.3	3.2	105	103		
10	471	455	14.5	13.7	63	50	0	0	2	0	56	42	0	0	0	0	14.6	14.1	21	21	11	10	5.5	4.2	0.81	0.52	0.8	0.7	139	138	4.3	3.8	102	108		
11	402	409	13.2	13.1	74	146	3	0	9	0	49	24	0	0	14	0	18.7	20.0	36	31	47	29	6.0	5.2	0.60	1.10	0.9	0.8	145	136	4.3	3.3	106	98		
12	546	533	18.0	17.9	58	59	2	0	2	1	47	82	42	15	7	2	15.3	20.6	13	13	9	14	6.7	5.0	0.70	0.70	0.9	0.9	141	141	3.8	3.8	110	110		
13	407	401	11.3	11.2	94	55	1	1	0	8	75	25	14	35	9	7	50.3	67.6	16	16	11	11	5.5	5.5	0.60	0.30	1.5	1.0	141	141	5.1	5.1	99	99		
14	472	480	14.3	14.7	82	68	1	1	3	9	57	36	38	53	1	1	19.5	17.5	17	18	7	11	152	150	0.20	0.20	1.0	1.1	144	141	3.9	4.2	104	104		
15	454	432	11.7	11.1	149	118	1	1	24	19	51	67	18	6	6	7	38.9	40.4	16	15	10	11	308	244	0.10	0.10	1.7	1.5	138	138	3.9	3.9	101	102		
16	493	536	15.2	15.8	275	83	0	0	0	3	85	55	12	34	3	8	15.3	20.2	21	18	28	13	170	170	0.60	0.60	1.1	1.2	139	144	3.6	3.9	104	106		
17	303	344	9.9	11.1	54	41	1	0	1	1	67	46	29	47	2	6	20.1	19.6	43	30	26	22	214	269	0.40	0.40	1.0	1.0	140	143	4.2	4.6	107	107		
18	403	389	12.2	12.1	38	49	1	5	2	7	53	44	37	41	6	3	22.3	26.2	19	19	7	8	233	228	0.10	0.10	0.8	0.8	140	141	3.8	3.9	107	106		
19	420	424	14.1	14.4	44	42	3	0	6	4	58	56	25	30	4	9	18.6	20.5	15	20	9	14	6.0	7.8	0.70	0.50	1.5	1.3	138	137	3.8	3.6	105	103		
20	412	355	12.8	11.2	106	43	1	0	1	7	70	46	20	40	8	7	19.8	18.3	25	21	11	19	168	148	0.10	0.20	1.8	1.4	143	144	4.0	4.0	104	108		
21	277	296	8.8	9.3	51	46	1	1	5	6	65	68	19	20	10	5	13.6	20.2	32	26	2	3	55.7	60.2	0.30	0.30	0.6	0.6	138	137	3.8	4.6	105	103		
22	421	399	13.1	13.5	54	45	1	2	4	5	58	52	31	35	5	6	19.6	16.7	18	15	12	10	8.6	8.9	0.20	0.40	1.0	0.9	144	141	4.5	4.2	109	106		
23	430	422	14.2	13.6	115	62	0	0	1	6	76	46	23	44	2	0	34.6	32.9	21	12	13	12	6.1	5.8	0.50	0.35	1.0	1.3	142	140	3.7	3.8	96	96		
24	470	412	14.3	12.3	80	44	2	1	6	76	46	23	44	2	0	22.2	23.6	13	19	9	13	4.5	3.9	1.13	0.26	1.1	1.1	142	143	4.4	3.7	104	100			
25	347	329	10.4	9.9	84	52	1	0	0	85	29	14	68	0	0	30.8	32.4	34	17	14	11	4.5	3.9	0.62	0.19	1.8	1.0	142	142	3.8	4.6	108	102			
26	290	319	8.2	7.0	67	43	1	1	6	51	49	48	49	0	0	32.9	21.4	22	15	18	11	3.2	4.1	0.58	0.30	1.7	1.7	139	143	4.0	4.1	98	102			
27	462	397	13.2	11.3	107	59	0	0	6	87	63	13	29	0	2	24.9	24.9	26	23	20	18	6.3	4.9	0.40	0.40	2.1	1.3	135	140	5.2	4.2	99	103			
28	371	368	11.4	11.6	92	35	2	1	0	2	79	74	14	21	5	2	18.8	19.4	27	27	12	13	7.1	6.8	15.0	11.0	0.9	0.9	139	140	3.3	3.7	103	106		
29	436	443	13.3	13.0	98	59	0	1	0	4	78	59	21	35	1	1	17.0	17.2	17	25	10	5	3.5	2.8	11.0	12.0	0.8	0.9	138	139	4.0	3.9	104	107		
30	489	496	14.8	14.8	78	76	0	0	2	1	48	52	50	47	0	0	23.8	27.1	17	15	12	21	7.9	7.5	0.09	0.38	12.7	13.2	0.9	0.9	144	141	3.7	4.0	105	105
31	341	368	9.4	10.3	67	54	0	0	0	78	58	24	40	0	0	26.8	25.8	21	22	12	11	7.1	6.5	0.28	0.45	21.3	13.9	0.8	0.7	141	140	4.1	4.2	103	103	

B : before A : after

13例、慢性複雑性膀胱炎9例の計22例に対して、著効8例、有効12例、無効2例で、有効率は90.9%であった。慢性複雑性尿路感染症に対する成績としては、非常に優れた成績であった。

副作用に関しては、本剤によると思われる自他覚的所見の異常は認めなかった。臨床検査の変動を31例において検討し、1例で好酸球0%から8%へと増加したが、好酸球数に換算すると440/mm³であり、本剤による軽度の上昇と考えられた。

これ以外に検血一般、生化学的検査に異常は認められず、本剤の安全性には問題となる点はないと考えられた。

以上の成績により SBT・ABPC は尿路感染症に対して、その有用性が充分に期待される注射用抗生剤であると結論された。

文 献

- 1) ENGLISH A R, JAMES A R, ARTHUR E G, JOHN E L, WAYNE E B : CP-45, 899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactamas : initial bacteriological characterization. *Antimicrob Agents Chemother* 14 : 414~419, 1978
- 2) FOULDS G, JOSEPH P S, DAVID C M, MARK M O, SHERRARD L H, DONALD J I, GILBERT F M : Pharmacokinetics of sulbactam in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 23 : 692~699, 1983
- 3) RETSEMA J A, ENGLISH A R, GIRARD A E, ANDERSON M, BRENNAN L, CIMOCHOWSKI C, FAIELLA J, HERBERT C : Sulbactam and ampicillin : synergistic antibacterial activity against hospital isolated of *Enterobacteriaceae*, methicillin-resistant *Staphylococcus*, and anaerobes. 13th ICC proceeding part 23 1~5, 1983
- 4) FOULDS G, STANKIEWICH J P, KNIRSCH A K, WEIDLER D J : The pharmacokinetics of sulbactam · ampicillin, in normal subjects. *ibid* 12~16, 1983
- 5) 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, 1983
- 6) 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
- 7) 横田 健, 鈴木映子, 新井京子, 川崎賢二 : Sulbactam と Ampicillin 合剤 (SBT・ABPC) の試験管内抗菌力, 作用点, Penicillin 結合蛋白 (PBP) に対する結合親和性および菌の形態変化に及ぼす影響. *Chemotherapy* 36 (S-8) : 1~12, 1988
- 8) 五島瑳智子, 小川正俊, 金子康子, 川崎賢二, 桑原章吾 : Ampicillin と β -lactamase inhibitor である Sulbactam の併用に関する細菌学的研究. *Chemotherapy* 36 (S-8) : 13~33, 1988
- 9) 川崎賢二, 新美博仕, 後迫敏幸, 松永敏幸 : Sulbactam · Ampicillin の抗菌活性. *Chemotherapy* 36 (S-8) : 34~57, 1988
- 10) BAILEY R R, PEDDIE B, MCRAE C U : Antibiotic concentrations in the urine from kidneys of unequal function. *Clin Nephrol* 17 : 258~261, 1982

CLINICAL AND PHARMACOKINETIC STUDIES ON SULBACTAM·AMPICILLIN

NOBUTAKA OHTA, SOICHIRO MORINAGA, MASATAKA HIRAI, YASUZO YAMAGUCHI,

TOMOMI USHIYAMA, ATSUSHI TAJIMA and YOSHIO ASO

Department of Urology (Director : Prof. Y. Aso), School of Medicine, Hamamatsu University

JUN HIROSE and HIROAKI MASUDA

Department of Urology (Director : H.Masuda), Enshu General Hospital

AKIHIKO SUZUKI

Department of Urology, Social Insurance Hamamatsu Hospital

TAKASHI MITSUHASHI and TOMOYUKI KANBAYASHI

Department of Urology (Director : T.Kanbayashi), Iwata City Hospital

We studied the pharmacokinetics of sulbactam, a β -lactamase inhibitor, and ampicillin combined in a ratio of 1: 2 in an injectable form in patients with hydronephrosis. We also assessed its clinical efficacy in chronic complicated urinary tract infection.

1) In the patients with hydronephrosis, the decrease in the recovery rate of sulbactam·ampicillin in urine corresponded to the increase in creatinine clearance and serum half-life, and showed the same values for the two drugs.

2) The therapeutic effect and safety of sulbactam·ampicillin given at a dose of 1.5g twice a day were studied in 31 patients with chronic complicated urinary tract infection. of these, 22 were evaluated according to the criteria of the Japanese UTI Committee, and the overall efficacy rate was 90.9%. No side effects were seen in any of the patients, though eosinophilia was observed in one.