

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

山田大介・那須良次・津川昌也・岸 幹雄・公文裕巳・大森弘之
岡山大学医学部泌尿器科学教室* (主任：大森弘之教授)

難波克一

岡山市市民病院泌尿器科

片山泰弘

玉野市民病院泌尿器科

赤沢信幸・朝日俊彦

香川県立中央病院泌尿器科

β -lactamase 阻害剤である Sulbactam と Ampicillin を 1 対 2 で配合した薬剤 SBT・ABPC の複雑性尿路感染症に対する有効性と安全性について検討した。

対象は複雑性尿路感染症 24 例で、投与量は 1 回 1.5 g 1 日 2 回連続 5 日間投与した。UTI 薬効評価基準 (第 3 版)¹⁾ に基づく総合臨床効果の判定では、有効率は 75% (18/24) であった。細菌学的効果では、29 株中 23 株 (79%) が消失した。副作用としては自他覚的には特に認めず、肝機能検査にて 24 例中 3 例に異常値の出現、24 例中 1 例に好塩基球の増加を認めたが、いずれも一過性かつ軽度であり、臨床上特に問題になるものではなかった。

Key words: 複雑性尿路感染症, Sulbactam, Ampicillin, β -lactamase 阻害剤

現在、抗菌性化学療法剤として β -lactam 剤が常用され、また新しい β -lactam 剤が次々に開発されているが、その一方で耐性菌の増加も問題になっている。

各種細菌の β -lactam 剤への耐性機構としては、 β -lactamase 産生、外膜の薬剤透過性の変化、 β -lactam 剤の作用点である murein transpeptidase の変化などが知られているが、現実には β -lactamase 産生による耐性菌が大部分を占めるとされている²⁾。

今回、耐性菌対策の一つとして開発された β -lactamase 阻害剤である penicillanic acid sulfone (Sulbactam: SBT) (Fig. 1) と β -lactam 剤である Ampicillin (ABPC) (Fig. 2) との配合剤 SBT・ABPC を使用する機会を得たので、複雑性尿路感染症におけるその有用性を検討した。

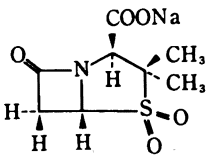


Fig. 1. Chemical structure of sodium sulbactam

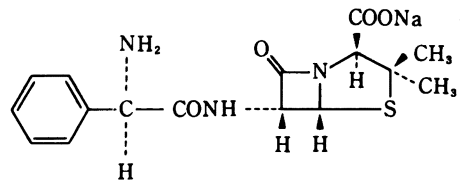


Fig. 2. Chemical structure of sodium ampicillin

1. 対象および方法

昭和60年7月より昭和61年3月までに岡山大学医学部泌尿器科並びに関連病院泌尿器科に入院中の複雑性尿路感染症患者のうち本試験の同意の得られた24例を対象とした。内訳は全例男性であり、年齢は49歳から82歳、平均72.1歳であった。

投与量は SBT・ABPC として 1 日 3 g とし、各々朝夕 2 回に分け、one shot 静注した。投与期間は連続 5 日間であった。

臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準 (第 3 版) に基づく判定の他に、主治医判定を行った。

2. 臨床成績

症例は一括して Table 1 に示したが、24 例すべて慢性複雑性膀胱炎であった。全例 UTI 基準合致例であり、総

* 岡山市鹿田町2-5-1

Table 1-(1). Clinical summary of complicated UTI patients treated with sulbactam-ampicillin

Case no.	Age	Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter	UTI group	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects
							species	count	UTI	Dr	
1	72	M	CCC neurogenic bladder	+	G-1	+	<i>P.aeruginosa</i>	10 ⁶	moderate	good	—
2	79	M	CCC BPH	—	G-2	# #	<i>Enterococcus sp.</i> <i>P.aeruginosa</i>	10 ⁴ <10 ³	moderate	good	—
3	75	M	CCC BPH	—	G-2	+	<i>Providencia sp.</i>	10 ⁷	moderate	good	—
4	82	M	CCC BPH	—	G-2	# #	<i>P.aeruginosa</i> <i>P.aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ³	poor	poor	—
5	75	M	CCC BPH	+	G-1	+	<i>P.aeruginosa</i> <i>P.aeruginosa</i>	10 ⁶ <10 ³	moderate	good	—
6	62	M	CCC BPH	—	G-2	+	<i>S.marcescens</i>	10 ⁶	moderate	good	—
7	73	M	CCC bladder cancer	+	G-1	+	<i>S.marcescens</i>	10 ⁵	moderate	good	—
8	74	M	CCC BPH	—	G-2	+	<i>S.marcescens</i> <i>P.putida</i>	10 ⁴ 10 ⁴	poor	poor	—
9	49	M	CCC urethral stricture	+	G-1	# #	<i>C.fremidii</i> <i>C.fremidii</i> Yeast	10 ⁷ <10 ³	moderate	good	—
10	68	M	CCC BPH, urethral stricture	—	G-2	+	<i>E.faecalis</i>	10 ⁶	moderate	good	—
11	65	M	CCC BPH	—	G-6	# —	<i>P.aeruginosa</i> <i>Proteus sp.</i>	10 ³	excellent	excellent	—
12	68	M	CCC prostatic cancer	+	G-1	+	<i>Providencia sp.</i>	10 ⁶	moderate	good	—

CCC : chronic complicated cystitis

before

after

BPH : benign prostatic hypertrophy

*UTI : criteria by the Japanese UTI Committee

Dr : Dr's evaluation

Table 1-(2). Clinical summary of complicated UTI patients treated with sulbactam・ampicillin

Case no.	Age	Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter	UTI group	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects
							species	count	UTI	Dr	
13	75	M	CCC BPH, prostatic stone	+	G-1	# ±	<i>S.aureus</i>	10 ⁶ —	moderate good	good	GOT ↑ GPT ↑
14	74	M	CCC BPH, renal stone	+	G-1	+ +	<i>P.aeruginosa</i> <i>Achromobacter</i>	10 ⁷ 10 ⁸	poor	poor	—
15	76	M	CCC prostatic cancer	—	G-4	+ —	<i>P.vulgaris</i>	10 ⁷ —	excellent	excellent	—
16	81	M	CCC prostatic cancer	+	G-1	+ #	<i>S.marcescens</i> <i>S.epidermidis</i> Yeast	10 ⁶ 10 ⁴	poor	poor	—
17	81	M	CCC BPH	+	G-1	# —	<i>E.coli</i>	10 ⁷ —	excellent	excellent	GOT ↑ GPT ↑
18	72	M	CCC BPH	—	G-2	+ +	<i>S.marcescens</i> <i>P.putida</i>	10 ⁷ 10 ⁴	poor	poor	—
19	73	M	CCC BPH	+	G-5	+ #	<i>E.cloacae</i> <i>S.marcescens</i> <i>E.cloacae</i>	10 ⁶ 10 ⁶	poor	poor	—
20	66	M	CCC BPH	—	G-4	+ ±	<i>P.aeruginosa</i> <i>P.aeruginosa</i> Yeast	10 ⁶ < 10 ⁶	moderate	good	—
21	74	M	CCC bladder cancer	—	G-4	+ #	<i>S.epidermidis</i>	10 ⁵ —	moderate	good	—
22	77	M	CCC BPH	—	G-6	# +	<i>S.marcescens</i> <i>E.faecalis</i>	10 ⁷ —	moderate	good	—
23	65	M	CCC BPH	—	G-6	# +	<i>E.cloacae</i> <i>P.aeruginosa</i> <i>Flavobacterium</i> sp.	10 ⁷ —	moderate	good	Baso. ↑ GPT ↑ ALP ↑ γ-GTP ↑ LAP ↑
24	74	M	CCC BPH	—	G-4	+ #	<i>P.cepacia</i>	10 ⁶ —	moderate	good	—

CCC : chronic complicated cystitis before after
BPH : benign prostatic hypertrophy after
**UTI : criteria by the Japanese UTI Committee
Dr : Dr's evaluation

合臨床効果判定では著効3例、有効15例、無効6例で、総合有効率は75%であった (Table 2)。膿尿に対する効果は正常化3例 (13%)、改善4例 (17%)、不変17例 (71%) で正常化を含めた改善率は29% (7/24例) であり、細菌尿に対する効果は、陰性化15例 (63%)、減少3例 (13%)、菌交代3例 (13%)、不変3例 (13%) で陰性化と減少を合わせたいわゆる減少率は75% (18/24例) であった。

疾患病態群別に検討した成績では、単独菌感染群20例では著効2例、有効13例、無効5例で有効率75%、複数菌感染群は4例あり著効1例、有効2例、無効1例で有効率75%であった。カテーテル留置例は10例で著効1例、有効6例、無効3例で有効率70%であった (Table 3)。

膿尿に対する改善率が細菌学的効果に比して低いのは、今回の対象症例24例中1群が9例、2群が7例と難

治例が多かったためと思われる⁴⁾。

3. 細菌学的効果

本剤投与前に尿中より分離された菌株は14菌種29株であり、その内訳を Table 4 に示した。*S.marcescens* と *P.aeruginosa* がそれぞれ7株と最も多く分離されており、それぞれ除菌率は、86% (6/7株)、57% (4/7株) であった。全体としては、本剤投与によって13菌種23株が除菌されており、菌消失率は79%であった。

投与後出現菌は *S.epidermidis* 1株、*P.aeruginosa* 1株、*P.putida* 2株、*Achromobacter* 1株、Yeast 3株の計8株であった (Table 5)。

全症例のうち MIC 及び β -lactamase 産生能の測定が可能であった19症例20株について、細菌学的効果と MIC の関連を Table 6 に、 β -lactamase 産生能と細菌

Table 2. Overall clinical efficacy of sulbactam•ampicillin in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3	3	9	15 (63%)
Decreased		1	2	3 (13%)
Replaced			3	3 (13%)
Unchanged			3	3 (13%)
Efficacy on pyuria	3 (13%)	4 (17%)	17 (71%)	case total 24
Excellent	3		Overall effectiveness rate 18/24 (75%)	
Moderate	15			
Poor (or failed)	6			

Table 3. Overall clinical efficacy of sulbactam•ampicillin classified by the type of infection

Group		No. of patients (%)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelling)	9 (38)	1	6	2	78
	2nd group (Post-prostatectomy)	7 (29)		4	3	57
	3rd group (Upper UTI)	0				
	4th group (Lower UTI)	4 (17)	1	3		100
	Sub-total	20 (83)	2	13	5	75
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelling)	1 (4)			1	0
	6th group (Catheter not indwelling)	3 (13)	1	2		100
	Sub-total	4 (17)	1	2	1	75
Total		24 (100)	3	15	6	75

Table 4. Bacteriological response to sulbactam・ampicillin in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted *
<i>S. aureus</i>	1	1 (100)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100)	
<i>E. faecalis</i>	2	2 (100)	
<i>Enterococcus</i> sp.	1	1 (100)	
<i>E. coli</i>	1	1 (100)	
<i>E. cloacae</i>	2	1 (50)	1
<i>C. freundii</i>	1	0 (0)	1
<i>S. marcescens</i>	7	6 (86)	1
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100)	
<i>Proteus</i> sp.	1	1 (100)	
<i>Providencia</i> sp.	2	2 (100)	
<i>P. aeruginosa</i>	7	4 (57)	3
<i>P. cepacia</i>	1	1 (100)	
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1 (100)	
Total	29	23 (79)	6 (21)

* persisted: regardless of bacterial count

Table 5. Strains appearing after sulbactam・ampicillin treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (13)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (13)
<i>P. putida</i>	2 (25)
<i>Achromobacter</i>	1 (13)
Yeast	3 (38)
Total	8 (100)

学的効果を Table 7 に示した。まず MIC との関係では、MIC200 μ g/ml 以下の 8 菌種 8 株については全株消失しており、MIC400 μ g/ml の株では菌消失率は 67% (6/9 株)、MIC800 μ g/ml の株では菌消失率は 67% (2/3 株) と、菌消失率は MIC と良く相関していた。また、*S. marcescens* については、7 株中 MIC の測定された 6 株がすべて MIC 400 μ g/ml 以上にもかかわらず菌消失率 86% (6/7 株) と良好な成績を示した。次に β -lactamase 産生能との関係では、計測された 20 株のうち 17 株が β -lactamase 産生能をもち、かつそのうち 13 株が β -lactamase 高度産生株であったが、本剤の投与で、 β -lactamase 高度産生株 13 株中 11 株が消失した。

4. 主治医による効果判定

主治医による臨床効果判定では著効 3 例、有効 15 例、

やや有効 1 例、無効 5 例であり、有効率 (著効+有効) は 24 例中 18 例 (75%) であった。

5. 副作用

本薬剤による自他覚的副作用は認められなかったが、臨床検査値の異常として、3 例に本剤投与後、肝機能検査にて異常値の出現 (症例 13, 17, 23)、1 例に好塩基球の増加 (症例 23) を認めた (Table 8)。しかし、これらの検査値異常はその後の再検によっていずれも正常化、あるいは改善を示しており一過性のものと考えられた (Table 9)。

6. 考察

Ampicillin は 1961 年に開発され、グラム陽性、グラム陰性菌に幅広く抗菌力を示し、特に腸球菌への抗菌力が強い広域スペクトル半合成ペニシリンである⁵⁾。しかしその使用量の増加につれて、 β -lactamase 産生耐性菌の増加を来し近年抗菌力の低下を来しつつある。一方、1977 年ファイザー社によって開発された Sulbactam はそれ自体では抗菌力は限られており臨床効果はあまり望めないが、各種細菌が産生する β -lactamase と共有結合することにより非可逆的に不活化する特徴を有している。その β -lactamase に対する不活化作用は、penicillinase 及び oxyiminocephalosporinase に対して強力であるだけでなく、cephalosporinase に対しても僅かに阻害作用を有しており、阻害剤として比較的広いスペクトルを有している⁶⁾。従って、Ampicillin に Sulbactam を配合することによりその抗菌力、特に β -

Table 6. Relation between MIC and bacteriological response to sulbactam-ampicillin treatment in complicated UTI (10^6 cells/ml)

Isolated Organism	MIC of sulbactam-ampicillin ($\mu\text{g/ml}$)										Not done	Total	
	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800			
<i>S.aureus</i>		1/1											1/1(100)
<i>S.epidermidis</i>		1/1											1/1(100)
<i>E.faecalis</i>		1/1									1/1		2/2(100)
<i>Enterococcus sp.</i>		1/1											1/1(100)
<i>E.coli</i>	1/1												1/1(100)
<i>E.cloacae</i>							1/1	0/1					1/2(50)
<i>C.freundii</i>											0/1		0/1
<i>S.marcescens</i>									4/4	2/2	0/1		6/7(86)
<i>P.vulgaris</i>				1/1									1/1(100)
<i>Proteus sp.</i>											1/1		1/1(100)
<i>Providencia sp.</i>											2/2		2/2(100)
<i>P.aeruginosa</i>									2/4	0/1	2/2		4/7(57)
<i>P.cepacia</i>						1/1							1/1(100)
<i>Flavobacterium sp.</i>											1/1		1/1(100)
Total	1/1 (100)	4/4 (100)		1/1 (100)			1/1 (100)	1/1 (100)	6/9 (67)	2/3 (67)	7/9 (78)		23/29 (79)

Table 7. β -lactamase producibility and bacteriological response

β -lactamase Organism	(-)			Low			High		
	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S.aureus</i>							1	1 (100)	
<i>S.epidermidis</i>							1	1 (100)	
<i>E.faecalis</i>	1	1 (100)							
<i>Enterococcus sp.</i>	1	1 (100)							
<i>E.coli</i>	1	1 (100)							
<i>E.cloacae</i>							2	1 (50)	1
<i>C.freundii</i>									
<i>S.marcescens</i>							6	6 (100)	
<i>P.vulgaris</i>							1	1 (100)	
<i>Proteus sp.</i>									
<i>Providencia sp.</i>									
<i>P.aeruginosa</i>				4	2 (50)	2	1	0	1
<i>P.cepacia</i>							1	1 (100)	
<i>Flavobacterium sp.</i>									
Total	3	3 (100)		4	2 (50)	2	13	11 (85)	2

Table 8. Changes in laboratory test results

Item	Total no. of patients evaluated	Doctor's evaluation								
		Aggravated (relation to the drug)						Unchanged	Improved	
		definite	probable	possible	sub-total	probably not	definitely not			sub-total
RBC	24 (100)								23 (96)	1 (4)
Hb	24 (100)								23 (96)	1 (4)
Ht	24 (100)								23 (96)	1 (4)
WBC	24 (100)								20 (83)	4 (17)
Eosino	22 (100)								22 (100)	
Baso	22 (100)		1 (5)		1 (5)				21 (96)	
Neutro	22 (100)								18 (82)	4 (18)
Lympho	22 (100)								19 (86)	3 (14)
Mono	22 (100)								21 (96)	1 (5)
Plts	6 (100)					1 (17)		1 (17)	5 (83)	
GOT	24 (100)		2 (8)		2 (8)				21 (88)	1 (4)
GPT	24 (100)		2 (8)	1 (4)	3 (13)				21 (88)	
ALP	24 (100)			1 (4)	1 (4)				23 (96)	
BUN	24 (100)								23 (96)	1 (4)
S-Cr	24 (100)								22 (92)	2 (8)
No. of patients with aggravated laboratory test results		3/24 (13)				1/24 (4)				

(:) : %

Table 9. Cases with aggravation in laboratory test results

Case no.	Sex	Age	
13	M	75	GOT (32→97→33*) GPT (34→84→42*)
17	M	81	GOT (12→41→30*) GPT (14→85→51*)
23	M	65	Baso. (0→4→1*) GPT (24→50→16*) LAP (30.7→45.9→31.9*) ALP (8.7→13.3→9.5*) γ-GTP (33→72→49*)

* follow-up data

lactamase 産生菌に対する抗菌力の増加が期待される。同種の試みは他にも行われており、例えば、非可逆的 β -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid と Amoxicillin との配合剤、Sulbactam と Cefoperazone との配合剤も製品化され、有効性の高い抗生剤と

して評価も高い⁷⁾。

今回、我々は24例の慢性複雑性膀胱炎を対象としたが、本剤投与前に尿中より分離された菌は20株中17株 (85%) が、 β -lactamase 産生株であり近年の β -lactamase 産生耐性菌の増加を裏付ける結果であった。すなわち、今回の様な対象症例においては、 β -lactamase 対策が必要不可欠であると言える。今回の臨床的検討では、総合有効率は75%と高く、カテーテル留置例においても有効率70%と良好な結果を得た。また、細菌学的効果でも、菌株の消失率79%と良好な成績であった。これは Sulbactam と Cefoperazone との配合剤⁷⁾あるいは Clavulanic acid と Ticarcillin の配合剤⁸⁾と比しても遜色の無い有効率であり、今回の対象症例の背景因子を考えれば、良好な結果と言えるであろう。

また、細菌学的効果と MIC との関係においては、菌消失率は MIC によく相関していた。すなわち本剤はその *in vitro* での効果が臨床使用に際し良く反映される薬剤であると言える。更に、近年の弱毒尿路感染菌の代表的な菌の1種である *S. marcescens* 7株については、MIC 400 μ g/ml 以上であるにもかかわらず7株中6株

(86%)と高い除菌率を示していた。また、*P.aeruginosa* に対しても7株中4株(57%)と比較的良好な成績を示した。このように一般的には無効であろうと予想されるMICの高い菌種に対しても本剤が有効性を示した理由は現時点では不明である。同様の事が、本剤⁹⁾¹⁰⁾あるいは他剤¹¹⁾の臨床効果報告にでも時に見られるようであるが、本剤の尿中への高い排泄レベル、患者条件等の要因が重なったものと考えたい。いずれにしても本剤が複雑性尿路感染症に対し広く使用しうる薬剤である事を裏付ける結果であった。

副作用の面では3例(13%)に本剤投与後、肝機能検査にて異常値の出現。1例(4%)に好塩基球の増加を認めた。やや肝機能検査上の異常値出現率が他剤⁹⁾⁷⁾⁸⁾に比して高い様に思われる。いずれも一過性かつ軽度のものであったが、本剤使用時に肝機能異常について留意する必要はあるかと考える。

以上より、SulbactamとAmpicillinを1対2で配合した本剤は複雑性尿路感染症に対し有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 大越正秋, 他: UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 2) 第30回 日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムII。Sulbactam/Cefoperazone, 東京, 1982
- 3) 赤沢信幸, 石戸則孝, 大橋洋三, 沖宗正明, 宮田和豊, 公文裕巳, 松村陽右, 大森弘之: 複雑性尿路感染症に対するSulbactam/Cefoperazoneの基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-4): 549~560, 1984
- 4) 藤田公生, 川村 実, 村山猛男, 成田佳乃: 経尿道的前立腺切除後の膿尿についての検討。Chemotherapy 35 (5): 411~413, 1987
- 5) 植手鉄男: 抗生物質(選択と臨床の実際) 改訂5版
- 6) 中沢久, 高杉益充: β -ラクタマーゼとその阻害剤。化学療法領域 2 (5): 774~780, 1986
- 7) SULBACTAM/CEFOPERAZONE 論文特集号。Chemotherapy 32 (S-4): 1984
- 8) 坂 義人, 熊本悦明, 酒井 茂 他29名: 複雑性尿路感染症に対するBRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin)の臨床効果。Chemotherapy 35: 563~592, 1987
- 9) 中内浩二: 高齢者尿路感染症のSultamicillinによる治療経験。Chemotherapy 33 (S-2): 516~525, 1985
- 10) 守殿貞夫, 他: 泌尿器科領域におけるsultamicillinの基礎的及び臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-2): 581~595, 1985
- 11) 日影高志, 三橋慎一, 梶鏡年清: 複雑性尿路感染症に対するBRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin)の治験。Chemotherapy 34 (S-4): 890~896, 1986

SULBACTAM・AMPICILLIN IN URINARY TRACT INFECTIONS

DAISUKE YAMADA, YOSITSUGU NASU, MASAYA TSUGAWA, MIKIO KISHI,

HIROMI KUMON and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology (Chief : Prof.H. Ohmori), Okayama University, Medical School

2-5-1 Shikata-cho, Okayama-700, Japan

KATSUICHI NANBA

Department of Urology, Okayama City Hospital

YASUHIRO KATAYAMA

Department of Urology, Tamano City Hospital

NOBUYUKI AKAZAWA and TOSHIHIKO ASAHI

Department of Urology, Kagawa Prefectural Central Hospital

We clinically investigated a new combination drug, sulbactam·ampicillin (SBT·ABPC) at the ratio 1:2, in the urological field.

SBT·ABPC was administered to 24 patients with complicated urinary tract infections at a dose of 1.5 g twice daily for 5 days.

The clinical efficacy rate was 75% according to the criteria of the Japanese UTI committee. Bacteriologically, 23 of 29 organisms (79%) were eradicated.

There were no subjective side effects, but slight elevation of transaminase was noted in three cases.