

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

田中正利・松本哲朗・尾形信雄・熊澤浄一

九州大学医学部泌尿器科学教室*

伊東健治

九州労災病院泌尿器科

佐藤伸一

済生会八幡病院泌尿器科

平田 弘

広島赤十字病院泌尿器科

九州大学泌尿器科および関連3施設において、Sulbactam (SBT) と Ampicillin (ABPC) の配合剤である SBT・ABPC 注射用の慢性複雑性尿路感染症18例に対する有効性と安全性について検討した。試験期間は1985年7月より1986年7月までで、SBT・ABPCを1日3g分2、5日間連続で、one shot 静注または点滴静注した。

臨床効果の判定はUTI薬効評価基準(第三版)に準じて行い、著効7例、有効3例、無効3例で総合有効率は76.9%であった。

細菌学的には22株中すべての株が消失し、100%の菌消失率であり、 β -lactamase 産生菌と非産生菌で菌消失率に差は認められなかった。

自・他覚的副作用は全例において認められず、臨床検査値異常は2例に認められたが、重篤なものはない。

Key words: SBT・ABPC, 複雑性尿路感染症, β -lactamase

Sulbactam・Ampicillin はファイザー社で開発された β -lactamase 阻害剤 Sulbactam (SBT) と Ampicillin (ABPC) を1:2(力価比)の割合で配合した注射用抗生剤である。

SBTはFig. 1に示す化学構造式を有する半合成の Penicillanic acid 誘導体であり、それ自体はほとんど抗菌力は示さず単独では抗菌剤としての有用性は小さいが、多くの β -lactamase を不可逆的に不活性化するため、他の β -lactam 薬剤と併用した場合耐性菌に対しても抗菌力を発揮することが期待出来る¹⁾²⁾。

今回、ABPCにSBTを配合したSBT・ABPCを慢性複雑性尿路感染症に対して使用し、臨床効果と安全性について検討を加えた成績を報告する。

I. 対象と方法

対象は九州大学泌尿器科とその関連3施設に1985年7月より1986年7月までの間に入院した複雑性尿路感染症18例であった。男性13例、女性5例で、年齢は21歳から78歳に分布し、平均62.8歳であった。投与方法は1回1.5gの朝・夕2回 one shot 静注または点滴静注投与で、投与期間は5日間とした。

II. 臨床効果および副作用の判定

本剤投与開始日と投与終了日に臨床症状の観察と検査を行い、臨床効果の判定はUTI薬効評価基準(第三版)³⁾に準じて判定した。副作用についてはアレルギー反応など自・他覚的症状を検討し、投与前・後の臨床検査として一般血液検査、肝、腎機能などについて検討した。

III. 成績

本剤を投与した18例の詳細をTable 1に一括して示した。UTI薬効評価基準に合致した症例は13例で、著効7例、有効3例、無効3例で総合有効率76.9%であった(Table 2)。

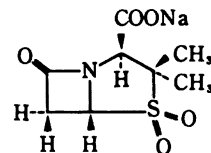


Fig. 1. Chemical structure of sodium sulbactam

* 〒812 福岡市東区馬出3-1-1

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

Patient no.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Py- uria	Bacteriuria*				Evaluation**		Side effects	Remarks	
						dose /day	route	duration (days)		species	count	SBT・ABPC	MIC (10 ⁶) ABPC	β-lac tamase	UTI			Dr
1	73	F	CCC neurogenic bladder	-	G-4	1.5 g×2	DI	5	#	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	200	200	H	excellent	excellent	-	-
2	58	M	CCC post-prosta- tectomy	-	G-6	1.5 g×2	DI	5	#	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. putida</i>	10 ⁷	12.5 3.13 400 >800	100 1.56 >800 >800	H - L H	moderate	moderate	-	eosino- philia 0→16→7
3	47	M	CCC neurogenic bladder	-	G-6	1.5 g×2	DI	5	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁶	400 3.13	>800 3.13	L -	excellent	excellent	-	-
4	63	M	CCC neurogenic bladder	-	G-4	1.5 g×2	DI	5	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	12.5	800	H	excellent	excellent	-	-
5	67	M	CCC neurogenic bladder	-	G-6	1.5 g×2	DI	5	#	<i>C. diversus</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>P. maltophilia</i> <i>F. meningosepticum</i>	10 ⁷ 10 ⁶	12.5 3.13 >800 >800	100 25 >800 >800	H L H H	poor	poor	-	-
6	70	F	CCC bladder tumor	-	G-6	1.5 g×2	DI	5	+	<i>E. cloacae</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	100 12.5	>800 25	H H	excellent	excellent	-	-
7	70	M	CCC BPH neurogenic bladder	-	G-4	1.5 g×2	DI	5	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	6.25	50	L	excellent	excellent	-	-

CCC : chronic complicated cystitis * before treatment ** UTI : Criteria of the Japanese UTI Committee *** H : β-lactamase high producing organism
 BPH : benign prostatic hypertrophy after treatment L : β-lactamase low producing organism
 Dr : Dr's evaluation - : β-lactamase non producing organism

Table 1-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with SBT·ABPC

Patient no.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Py- uria	Bacteriuria*				Evaluation**		Side effects	Remarks	
						dose /day	route	duration (days)		species	count	MIC (10 ⁶)		*** β-lac tamase	UTI			Dr
8	63	M	CCC neurogenic bladder Bladder stone	-	G-4	1.5 g×2	IV	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	400	800	H	excellent	excellent	-	-
9	74	M	CCC BPH	-	G-4	1.5 g×2	IV	5	#	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	200	200	H	moderate	moderate	-	-
10	76	M	CCC urethral tumor	-	G-4	1.5 g×2	IV	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	>800	>800	H	moderate	excellent	-	-
11	44	M	CCC neurogenic bladder	-	G-6	1.5 g×2	IV	5	#	<i>E. cloacae</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>P. vulgaris</i> <i>M. Morganii</i>	10 ⁷	25 3.13 25 50	50 25 >800 400	H H H H	excellent	excellent	-	-
12	21	M	CCC neurogenic bladder	-	G-4	1.5 g×2	IV	5	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	50	>800	H	poor	poor	-	-
13	78	M	CCC prostatic cancer	-		1.5 g×2	DI	5	-	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>F. meningosepticum</i>	10 ⁶	200 400 100	400 >800 200	H H H	excellent	excellent	-	-
14	65	M	CCC BPH	-		1.5 g×2	DI	5	+	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶	<0.05 1.56	≤0.05 1.56	- -	moderate	moderate	-	-

CCC : chronic complicated cystitis * before treatment ** UTI : Criteria of the Japanese UTI Committee *** H : β-lactamase high producing organism
BPH : benign prostatic hypertrophy after treatment Dr : Dr's evaluation - : β-lactamase non producing organism

Table 1-3. Clinical summary of complicated UTI patients treated with SBT・ABPC

Patient no.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Py-uria	Bacteriuria*					Evaluation**		Side effects	Remarks
						dose/day	route	dura-tion (days)		species	count	MIC (10 ⁴)		*** β-lac tamase	UTI	Dr		
15	76	F	CCC chyluria	-	/	1.5g×2	IV	5	-	<i>A. calcoaceticus</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁶ 10 ⁵	6.25 100	>800 100	H -	/	moderate	-	
16	68	M	CCC BPH	-	/	1.5g×2	IV	5	# -	- -	- -	- -	- -	- -	/	moderate	-	
17	43	F	CCP renal stone	-	G-3	1.5g×2	DI	5	# ±	<i>P. mirabilis</i> YLO	10 ⁵ 10 ³	3.13	3.13	-	poor	moderate	-	S-GOT: S-GPT 49 ↓ 32 ↓ 338 ↓ 449
18	74	F	CCP renal stone	-	/	1.5g×2	DI	5	-	-	-	-	-	-	/	moderate	-	

* before treatment ** UTI : Criteria of the Japanese UTI Committee *** H : β-lactamase high producing organism
 after treatment Dr : Dr's evaluation
 CCP : chronic complicated cystitis
 CCC : chronic complicated pyelonephritis
 BPH : benign prostatic hypertrophy

疾患病態群別の臨床効果を Table 3 に示した。単独菌感染と複数菌感染の有効率、それぞれ75.0% (6/8), 80.0% (4/5) であった。群別の有効率をみると、3群0% (0/1), 4群85.7% (6/7), 6群80.0% (4/5) であった。

細菌学的効果では分離菌22株のうちすべての株が消失し、菌消失率は100%であった (Table 4)。MIC と細菌学的効果の関係を Table 5 に示した。100 μ g/ml 以上の MIC を示した7株もすべて消失した。*S. marcescens* の3株、*P. aeruginosa* の3株はすべて100 μ g/ml 以上の MIC を示した。分離された22株のうち19株 (86.4%) が β -lactamase 産生株で、3株 (13.6%) が非産生株であったが、すべて消失し β -lactamase 産生株も非産生株も細菌学的効果に違いがなかった (Table 6)。

MIC 分布と ABPC および本剤の MIC 相関図を Fig. 2 に示したが、 β -lactamase 産生株では ABPC に対する MIC に比して SBT-ABPC に対する MIC が感受性に変化した株が19株中12株みられた。本剤投与後出現菌は6株であり、そのうち YLO が1株あった (Table 7)。

安全性に関しては投与された全症例について検討したが、自・他覚的副作用は全く認められなかった。Table 8 に本剤投与前・後の主な臨床検査値を示した。症例2で好酸球増多を認めたが、本剤投与終了後に軽快した。また症例17で GOT, GPT の上昇を認めたが、本症例では卵胞・黄体混合ホルモン剤を服用しており、同剤の影響も考えられる。

Table 2. Overall clinical efficacy of SBT-ABPC in complicated UTI 5 days treatment
(Criteria for Clinical Evaluation in Complicated UTI)

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	7	1	2	10 (76.9%)
Decreased				
Replaced			3	3 (23.1%)
Unchanged				
Efficacy on pyuria	7 (53.8%)	1 (7.7%)	5 (38.5%)	Patient total 13
Excellent	7 (53.8%)		Overall effectiveness rate 10/13 (76.9%)	
Moderate	3			
Poor (including Failure)	3			

Table 3. Overall clinical efficacy of SBT-ABPC classified by type of infection
(Criteria for Clinical Evaluation in Complicated UTI)

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Mono microbial infection	1st group (Catheter indwelling)					
	2nd group (Post-prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	1 (77.7%)			1	
	4th group (Lower UTI)	7 (53.8%)	4	2	1	85.7%
	Sub-total	8 (61.5%)	4	2	2	75.0%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelling)					
	6th group (No catheter indwelling)	5 (38.5%)	3	1	1	80.0%
	Sub-total	5 (38.5%)	3	1	1	80.0%
Total		13 (100 %)	7	3	3	76.9%

Table 4. Bacteriological response to SBT・ABPC 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>	1	1 (100%)	
<i>E.faecium</i>	1	1 (100%)	
<i>E.coli</i>	2	2 (100%)	
<i>C.diversus</i>	1	1 (100%)	
<i>K.pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>E.cloacae</i>	2	2 (100%)	
<i>S.marcescens</i>	3	3 (100%)	
<i>P.mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>P.vulgaris</i>	1	1 (100%)	
<i>M.morganii</i>	1	1 (100%)	
<i>P.aeruginosa</i>	3	3 (100%)	
<i>P.putida</i>	1	1 (100%)	
<i>A.calcoaceticus</i>	2	2 (100%)	
Total	22	22 (100%)	0

Table 5. Relation between MIC and bacteriological response to SBT・ABPC treatment

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$) inoculum size 10^8 cells/ml											Total	
	≤ 0.1	0.2	0.37	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		>100
<i>S.aureus</i>								1/1					1/1
<i>S.epidermidis</i>								1/1					1/1
<i>E.faecalis</i>						1/1							1/1
<i>E.faecium</i>						1/1							1/1
<i>E.coli</i>								1/1		1/1			2/2
<i>C.diversus</i>								1/1					1/1
<i>K.pneumoniae</i>							1/1						1/1
<i>E.cloacae</i>									1/1		1/1		2/2
<i>S.marcescens</i>												3/3	3/3
<i>P.mirabilis</i>						1/1							1/1
<i>P.vulgaris</i>									1/1				1/1
<i>M.morganii</i>										1/1			1/1
<i>P.aeruginosa</i>												3/3	3/3
<i>P.putida</i>												1/1	1/1
<i>A.calcoaceticus</i>						2/2							2/2
Total						5/5	1/1	4/4	2/2	2/2	1/1	7/7	22/22

Table 6. β -lactamase activity and bacteriological response to SBT·ABPC in clinical isolates from complicated UTI

Isolate	β -lactamase (+)		β -lactamase (-)	
	no. of strains	bacteriological effect	no. of strains	bacteriological effect
<i>S. aureus</i>	1	1/1 (100%)		
<i>S. epidermidis</i>	1	1/1 (100%)		
<i>E. faecalis</i>			1	1/1 (100%)
<i>E. faecium</i>			1	1/1 (100%)
<i>E. coli</i>	2	2/2 (100%)		
<i>C. diversus</i>	1	1/1 (100%)		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1/1 (100%)		
<i>E. cloacae</i>	2	2/2 (100%)		
<i>S. marcescens</i>	3	3/3 (100%)		
<i>P. mirabilis</i>			1	1/1 (100%)
<i>P. vulgaris</i>	1	1/1 (100%)		
<i>M. morgani</i>	1	1/1 (100%)		
<i>P. aeruginosa</i>	3	3/3 (100%)		
<i>P. putida</i>	1	1/1 (100%)		
<i>A. calcoaceticus</i>	2	2/2 (100%)		
Total	19	19/19 (100%)	3	3/3 (100%)

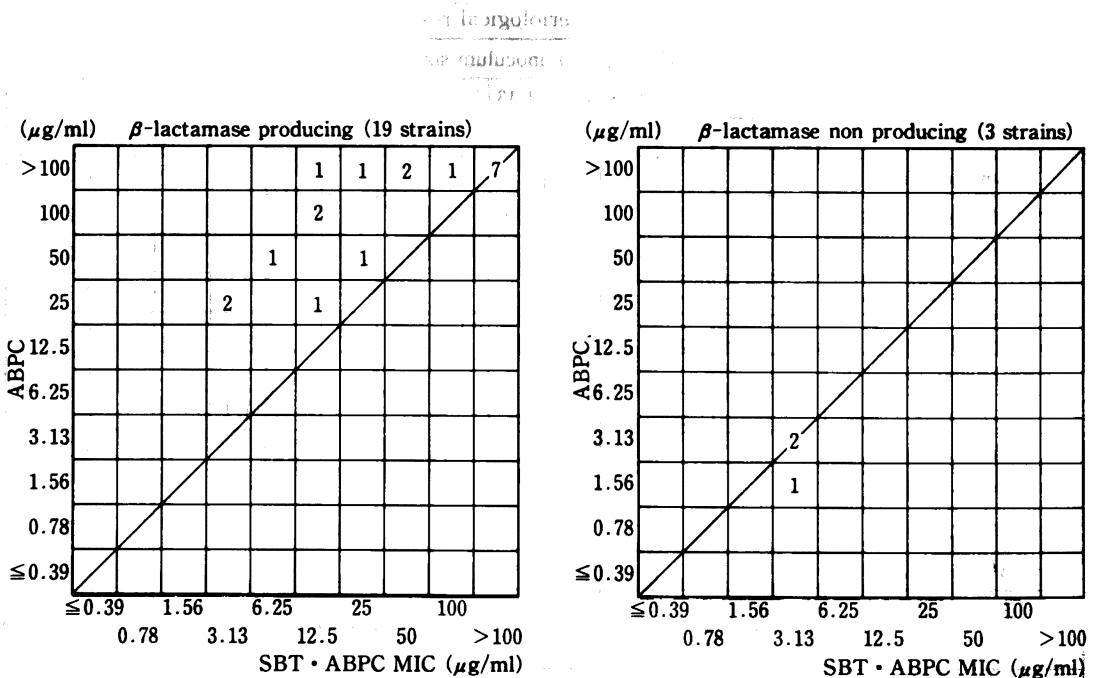


Fig. 2. Correlogram between MICs of SBT·ABPC and ABPC.

IV. 考 察

第3世代セフェム系薬剤をはじめとし、近年の抗菌剤の開発はめざましく、感染症の治療に大きく貢献してきた。しかし反面、耐性菌も多くみられ、その耐性機構の主なものは β -lactamaseによるものとされている。

β -lactamase阻害剤であるSBTはすでにABPCとエステル結合させた経口用の合剤、すなわちSultamicillinとして既に開発市販され、我々も若干の臨床経験を有している。その慢性複雑性尿路感染症に対する有効率は50.7%、菌消失率は68%と経口剤としてはまずまずの数値を得ている⁴⁾。

SBTとABPCを1:2の割合で配合した注射用の本剤は慢性複雑性尿路感染症に対して、総合有効率76.9% (10/13)と高い有効率を示した。これは本剤のすぐれた抗菌力に加え、難治性とされる第1群、第5群のカテテル留置症例が1例も含まれていなかったのも影響し

ていると考えられる。

細菌学的にも菌消失率は100%とすぐれ、グラム陽性菌および陰性菌共に高い消失率を示し、抗菌スペクトラムの広さを示している。 β -lactamase産生株と非産生株で菌消失率の差は見られず、また β -lactamase産生株でABPCに対するMICに比してSBT・ABPCに対

Table 7. Strains* appearing after SBT・ABPC treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains
<i>F.meningosepticum</i>	2 (33%)
<i>S.marcescens</i>	1 (17%)
<i>P.aeruginosa</i>	1 (17%)
<i>P.maltophilia</i>	1 (17%)
YLO	1 (17%)
Total	6 (100%)

* : Regardless of bacterial count

Table 8-1. Laboratory findings in patients before and after administration of SBT・ABPC

Case no.	Treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	WBC (10 ³ /mm ³)	Eosino (%)	Hb. (g/dl)	GOT (U/ml)	GPT (U/ml)	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)
1	B	359	39	1	11.2	19	10	0.9	23
	A	374	54	2	12.3	23	13	1.0	18
2	B	471	46	0	11.4	16	7	1.0	10
	A	457	51	16	11.1	18	19	1.0	11
3	B	487	60	0	14.1	18	41	1.0	22
	A	496	46	0	14.6	19	29	1.1	14
4	B	454	51	1	14.4	25	32	1.1	14
	A	471	49	2	14.4	37	37	1.1	11
5	B	432	35	0	13.4	21	14	0.6	9
	A	427	32	2	13.2	20	20	0.6	10
6	B	493	96	NT	14.3	24	18	1.0	12
	A	491	74	NT	14.0	NT	27	1.0	12
7	B	458	107	2	13.8	19	14	1.2	20
	A	412	95	3	11.7	18	12	1.1	13
8	B	359	46	2	11.9	38	33	0.9	17
	A	379	48	3	12.4	39	37	1.0	15
9	B	345	87	NT	10.9	22	9	1.05	16.3
	A	374	87	NT	11.9	17	12	1.0	13.6
10	B	389	221	NT	12.7	17	11	1.07	16.2
	A	414	72	NT	13.2	14	8	0.97	14.5
11	B	445	41	1	12.9	13	7	1.0	14
	A	428	33	2	12.7	14	8	1.0	12

Table 8-2. Laboratory findings in patients before and after administration of SBT·ABPC

Case no.	Treatment	RBC (10 ⁶ /mm ³)	WBC (10 ³ /mm ³)	Eosino (%)	Hb. (g/dl)	GOT (U/ml)	GPT (U/ml)	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)
12	B	468	74	3	13.6	18	22	0.6	9
	A	487	67	4	14.2	17	18	0.8	10
13	B	368	26	NT	11.3	35	12	1.0	19
	A	346	27	NT	10.3	33	17	1.0	22
14	B	467	62	NT	15.4	24	37	1.2	14
	A	501	62	NT	16.5	29	41	1.2	13
15	B	295	31	1	9.3	43	26	1.3	20
	A	289	34	1	9.3	51	32	1.1	19
16	B	451	105	0	13.1	24	9	1.1	20
	A	439	55	4	12.7	24	10	1.0	11.9
17	B	479	71	NT	11.7	49	32	1.0	14
	A	507	92	NT	12.3	338	449	0.9	11
18	B	328	75	NT	9.6	15	6	0.8	9
	A	374	68	NT	10.3	22	11	0.9	14

する MIC が感受性に変位した株が 63.2% (12/19) みられ、SBT の添加による効果が示唆された。S. marcescens の 3 株、P. aeruginosa の 3 株は共に本剤に対する MIC が 100 µg/ml 以上と耐性であるにもかかわらず菌は消失しており、宿主側の要因も加味されているのかもしれない。

安全性に関しては本剤の投与された 18 症例中 1 例も副作用はなく、また明らかに本剤の影響と考えられる目立った臨床検査値の異常もなく、安全な薬剤と思われた。

以上より SBT·ABPC は ABPC に SBT が添加されたことにより、抗菌力が増強され、慢性複雑性尿路感染症に対して高い有効性を示し、また安全性に関しても問題なく、有用性の高い薬剤と考えられた。

文 献

- 1) ENGLISH A R, RETSEMA J A, GIRARD A E, LYNCH J E, BARTH W E: CP45, 899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: initial bacteriological characterization. Antimicrob Agents Chemother. 14: 414-419, 1978
- 2) ASWAPOKKEE N, NEU H C: A sulfone β-lactam compound which acts as a β-lactamase inhibitor. J Antibiot 31: 1238-1244, 1978
- 3) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第 3 版). Chemotherapy 34: 408-441, 1986
- 4) 河野博巳, 倉本博, 熊澤浄一, 他 (17 施設): 泌尿器科領域各種感染症に対する Sultamicillin の臨床的検討. Chemotherapy 33 (S-2): 635-662, 1985

SULBACTAM·AMPICILLIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

MASATOSHI TANAKA, TETSURO MATSUMOTO, NOBUO OGATA and JOICHI KUMAZAWA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

3-1-1, Maedashi, Higashi, Fukuoka 812, Japan

KENJI ITO

Department of Urology, Kyushu Rosai Hospital, Kitakyushu

SHINICHI SATO

Department of Urology, Saiseikai Yahata Hospital, Kitakyushu

HIROSHI HIRATA

Department of Urology, Hiroshima Red Cross Hospital, Hiroshima

SBT·ABPC, a combination of Sulbactam and Ampicillin, was evaluated for its clinical efficacy and safety in the treatment of chronic complicated urinary tract infection (UTI).

The drug was administered to 18 patients by single i.v. injection or i.v. drip infusion in a daily dose of 3g in two divided doses for 5 days, and the following results were obtained.

1) Thirteen cases were evaluated according to the Japanese UTI Committee's Criteria. Excellent results were observed in 7 cases, moderate in 3 and poor in 3. The overall efficacy rate was 76.9%.

2) Bacteriologically, all of 22 isolates were eradicated, and the eradication rate for β -lactamase-producing strains was as good as for non-producing strains.

3) No side effects were observed. Abnormal changes in laboratory findings were found in 2 patients (eosinophilia 1, elevation of GOT and GPT 1) but none was serious.

The above results suggest that SBT·ABPC is a useful drug for chronic complicated UTI.