

産婦人科領域における Sulbactam・Ampicillin の基礎的、臨床的研究

張 南薫

昭和大学医学部産婦人科学教室*

福永完吾

国際親善総合病院産婦人科

国井勝昭

国井産婦人科病院

木村武彦・齊藤 裕・鈴木 明

松岸威伸

亀田総合病院産婦人科

β -lactamase inhibitor, Sulbactam (SBT) と ABPC の 1 : 2 配合剤 SBT・ABPC について、産婦人科領域で検討を行ない、以下の結果を得た。

1. 抗菌力：産婦人科臨床分離株12種、153株（中 β -lactamase 産生株123株）に対する感受性分布を検討した。SBT・ABPC の MIC 値は、平均 $3.13\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、多くの菌種において ABPC より抗菌力がすぐれ、殊に β -lactamase 高度産生菌に好い抗菌力を示した。

2. 吸収、排泄：1回1.5g、12時間間隔連続5回静注時の血清中濃度は、投与後5分値 ABPC $51.6\sim 71.8\mu\text{g/ml}$ 、SBT $34.8\sim 41.4\mu\text{g/ml}$ 、12時間値 0、半減期 ABPC 0.83時間、SBT 0.86時間で、蓄積効果はなかった。12時間内の尿中排泄率は ABPC $58.6\sim 72.0\%$ 、SBT $63.0\sim 76.9\%$ で、蓄積傾向はなかった。

3. 骨盤死腔滲出液中濃度：滲出液中に良好に移行し、1.5g点滴静注後1～4時間目にピーク値 ABPC $5.9\sim 16.9\mu\text{g/ml}$ 、SBT $4.12\sim 11.9\mu\text{g/ml}$ 、1.5g 静注で2時間目にピーク値 ABPC $19.1\sim 21.6\mu\text{g/ml}$ 、SBT $11.6\sim 16.4\mu\text{g/ml}$ に達し、長時間にわたり、主要菌種の MIC₉₀ に達する濃度が持続し、SBT・ABPC は併行する推移を示した。

4. 性器組織内濃度：子宮動脈血清中にはピーク値 ABPC $31.5\sim 36\mu\text{g/ml}$ 、SBT $20.8\sim 21.3\mu\text{g/ml}$ が認められ、組織中にはピーク値 ABPC $6.6\sim 27\mu\text{g/g}$ 、SBT $7.06\sim 15.4\mu\text{g/g}$ が得られた。ABPC と SBT は併行する推移を示した。

5. 臨床成績：骨盤腹膜炎11例、ダグラス窩膿瘍1例、子宮内膜炎32例、合計44例に対し、本剤1回1.5g、1日2～3回投与で、疾患別臨床効果、有効率95.5%、疾患別細菌学的効果、消失率72.7%、分離菌別細菌学的効果、消失率85.1%の結果であり、このうち β -lactamase 産生菌の消失率は76%であった。副作用はなかった。

6. 以上の成績から、産婦人科領域における SBT・ABPC の有用性が示唆された。

Key words : SBT・ABPC, Tissue penetration, Pharmacokinetics, Antibacterial activity, Gynecological infection

Sodium sulbactam は1977年 Pfizer 社で開発された β -lactamase inhibitor で、Penicillanic acid sulfone である。Sodium sulbactam (以下 SBT) それ自体は一部の菌種を除き抗菌力は弱いが、各種細菌の産生する Penicillinase 型 β -lactamase を強く、Cephalosporinase 型 β -lactamase を中等度に非可逆的に不活化する。この特性から SBT を各種 β -lactam 剤と配合すると、 β -

lactamase による活性低下を防ぎ配合された抗生物質は耐性菌に対しても抗菌力を発揮させることができる³⁾⁴⁾⁵⁾。SBT は安全性も高く、すでに Cefoperazone と配合した注射剤も開発され普及しており、その有用性は評価されている⁷⁾。

今回、耐性菌の増加している Ampicillin (以下 ABPC) を配合対象として検討した結果、SBT・ABPC (配合比

* 東京都品川区旗の台1-5-8

1:2)はABPC単独に比し、耐性菌でのMICの増強が著明に認められ配合意義が認められた。

1985年より全国規模のSBT・ABPC研究会が組織され、基礎的、臨床的研究が行なわれ、1987年11月、第35回日本化学療法学会西日本支部総会においてその成果が報告された²⁾。

われわれもこの研究会の一環として、産婦人科領域で検討を行ない、結果を得たので報告する。

I. 実験方法

1. 抗菌力

SBT・ABPCの試験管内抗菌力は産婦人科臨床分離株12菌153株について日本化学療法学会標準法に準じ、最小発育阻止濃度(MIC)をPiperacillin (PIPC), Cefazolin (CEZ)と比較測定した。

β -lactamaseの検出は、アシドメトリーディスク及びニトロセフィンディスクの2種のディスク法により行ない、アシドメトリーディスク陽性の場合を β -lactamase高度産生菌(H)、ニトロセフィンディスクのみ陽性の場合を β -lactamase低度産生菌(L)と分類した。

2. 各種体液および組織内濃度

(1) 対象および薬剤投与方法、検体採取法

血清および尿中濃度は肝腎機能正常な入院患者にSBT・ABPC 1.5gを静注し、投与後一定時間の血液および尿を採取し、血液は血清分離後、尿はそのまま-20℃に凍結保存した。

組織内濃度は、子宮筋腫で単純子宮全摘術施行症例に術前SBT・ABPCを1.5g静注し、手術的に摘出した子宮、付属器などの各組織を分離採取し、濃度測定まで-20℃で凍結保存した。

採取時間は両側子宮動脈結紮時とし、子宮動脈血と肘静脈血を同時に採取し、血清分離後、組織と同様に凍結保存した。

骨盤死腔滲出液中濃度は、広汎性子宮全摘術施行後、SBT・ABPC 1.5gを静注または1時間点滴静注し、投与後一定時間に滲出液をドレーンより採取し、同時に肘静脈より採血し、滲出液は遠心上清、血液は血清を凍結保存した。

(2) 測定方法

血清、尿、滲出液等の体液中濃度の定量は、ABPCは*M.luteus* ATCC9341を検定菌とするディスク法により、SBTは原則として*E.coli*273を検定菌とするディスク法によったが検出限界付近の低濃度の検体は、更にGC-MS法又はHPLC法を併用した。

組織内濃度は切除組織片の各1gをホモジナイザーで組織乳剤とし、これを0.1Mリン酸緩衝液で希釈し、その遠心上清を血清の場合に準じて測定した。

3. 臨床的検討

(1) 対象および方法

臨床試験は、子宮内感染、骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍を対象とし、昭和61年6月から63年4月までの間に昭和大学関連施設を受診した患者44例を対象とした。

投与方法は1回1.5g、1日2回静注または点滴静注を原則とした。

(2) 効果判定基準

臨床効果、細菌学的効果並びに臨床検査成績などを総合的に勘案し、主要自覚症状が3日以内に著しく改善され、治癒に至った場合を著効とし、主要自覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合を有効とし、改善されない場合を無効とした。

細菌学的効果は、菌の消失したものは陰性化、菌量、菌種の減少は減少とし、菌種の変化したものは菌交代、変化のないものは不変とした。

II. 成績

1. 試験管内抗菌力

S.aureus 25株の感受性分布はFig.1に示すようにSBT・ABPCはABPCよりもMIC値の高い領域で好い感受性を示し、高度耐性株はなかった。他剤との比較ではCEZの感受性分布が最も良く、SBT・ABPCはこれに次いだ。

S.epidermidis 8株についてはFig.2に示す如く、SBT・ABPCはABPCに比し、一段階程度感受性が良くなっており、他剤との比較ではCEZに次ぐMIC分布であった。

E.faecalis に対する感受性は良好で、耐性菌もなく、ABPCに次ぐ感受性であった(Fig.3)。

E.coli 46株については、 β -lactamase非産生株ではSBT・ABPCとABPCでは感受性分布にほとんど差がないが、 β -lactamase産生株では、SBT・ABPCの感受性がすぐれていた(Fig.4)。

K.pneumoniae 19株については、SBT・ABPCの抗菌力は明らかにABPCよりも良好であり、他剤との比較ではCEZが最もすぐれ、次いでPIPC、SBT・ABPCの順であった(Fig.5)。

P.mirabilis は β -lactamase産生株が1株あるが、SBT・ABPCはABPCよりも好い感受性を示した(Fig.6)。

M.morganii についてもSBT・ABPCはABPCよりも好い感受性を示した(Fig.7)。

P.rettgeri に対してもSBT・ABPCはABPCより低いMIC値を示した(Fig.8)。

C.freundii に対しては、SBT・ABPCのMICは6.25~25 μ g/mlと、200 μ g/ml>の二峰性に分れたが

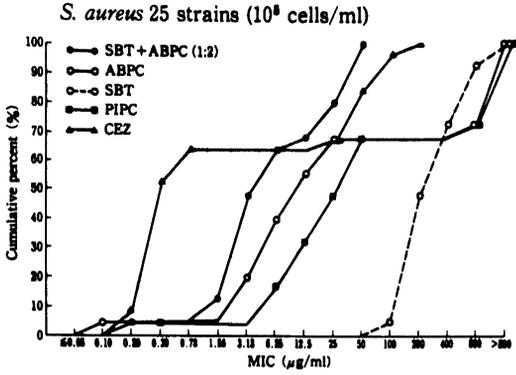


Fig. 1. Sensitivity distribution of clinical isolates

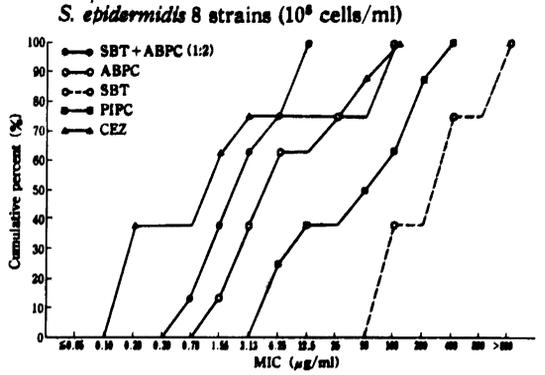


Fig. 2. Sensitivity distribution of clinical isolates

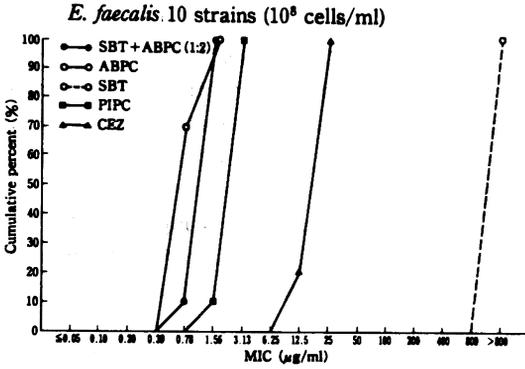


Fig. 3. Sensitivity distribution of clinical isolates

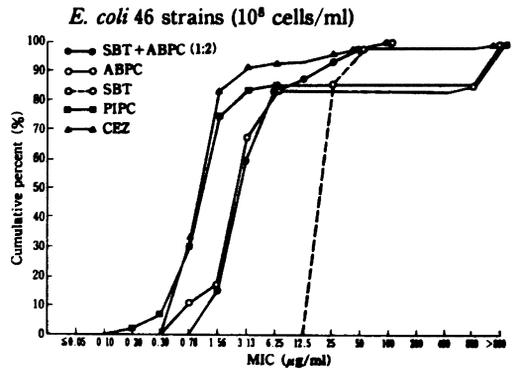


Fig. 4. Sensitivity distribution of clinical isolates

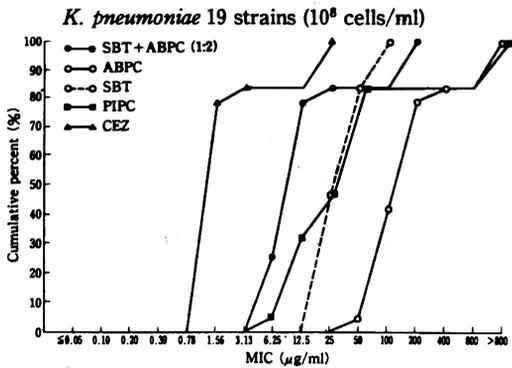


Fig. 5. Sensitivity distribution of clinical isolates

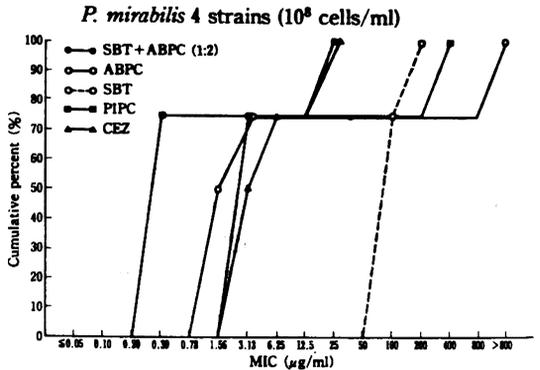


Fig. 6. Sensitivity distribution of clinical isolates

ABPCよりは好い分布を示した (Fig. 9)。

E.aerogenes は全株 β -lactamase 産生株で、SBT·ABPCのMICは PIPC とほぼ同程度であり、ABPC、CEZは全株 $>800\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 10)。

E.cloacae のMIC分布は PIPCが最もすぐれ、次いで SBT·ABPC、ABPC、SBT、CEZの順であった (Fig. 11)。

S.marcescens については Fig. 12に示すようにいずれも感受性が悪く、すべてが β -lactamase 産生株であり、SBT·ABPCのMIC分布は ABPCよりやや低かった。

これを総括すると、Fig. 13に示す如く、 β -lactamase 産生株123株についてのMIC分布をみると、SBT·ABPCのMICは ABPCより明らかに低く、耐性株も少ないことが示されている。

2. 連続投与時の血清中濃度

婦人科手術予定患者で肝腎機能正常な症例2名に SBT·ABPC 1.5gを12時間間隔で連続5回静注した場

合の血清中濃度を Table 1及び Fig. 14に示した。投与後5分目の血清中濃度は ABPC $51.6\sim 71.8\mu\text{g/ml}$ 、SBT $34.8\sim 41.4\mu\text{g/ml}$ で、以後経時的に減少して、12時間ではいずれも検出限界以下となり、ABPCとSBTの消長はほぼ同じ傾向であり、蓄積の傾向はなかった。消失半減期は ABPC 0.83 ± 0.03 時間、SBT 0.86 ± 0.04 時間であった。

3. 尿中排泄

血清中濃度測定の一症例において、同時に、尿中排泄を12時間毎に測定した、Table 2に示すように投与後12時間内の尿中排泄率は ABPC $58.6\sim 72.0\%$ 、SBT $63.0\sim 76.9\%$ で、蓄積の傾向はなかった (Fig. 15)。

4. 骨盤死腔滲出液中濃度

広汎性子宮全摘出術後の症例4例に本剤を1.5g点滴静注した場合の骨盤死腔滲出液中濃度を Fig. 16~19に示した。点滴終了後30分値は ABPC $0.02\sim 9.45\mu\text{g/ml}$ 、SBT $0\sim 7.32\mu\text{g/ml}$ であり、ピーク値は1~4時間目にあつて、ABPC $5.9\sim 16.9\mu\text{g/ml}$ 、SBT

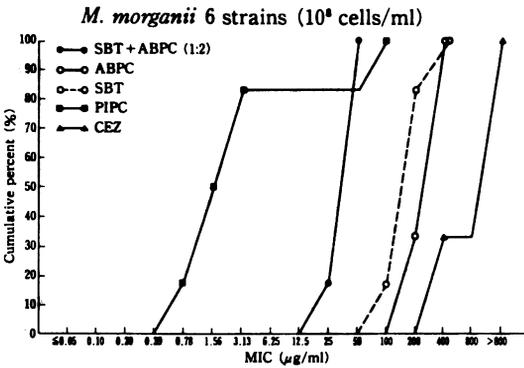


Fig. 7. Sensitivity distribution of clinical isolates

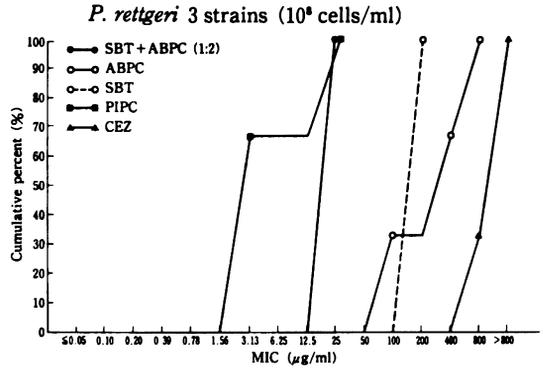


Fig. 8. Sensitivity distribution of clinical isolates

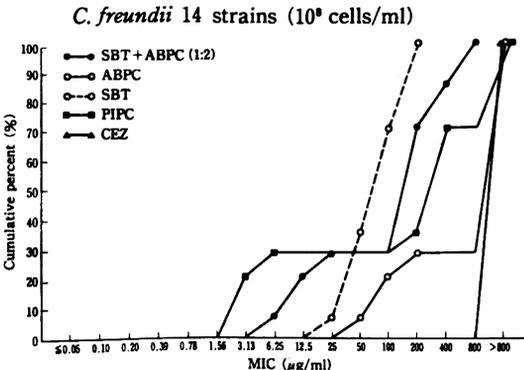


Fig. 9. Sensitivity distribution of clinical isolates

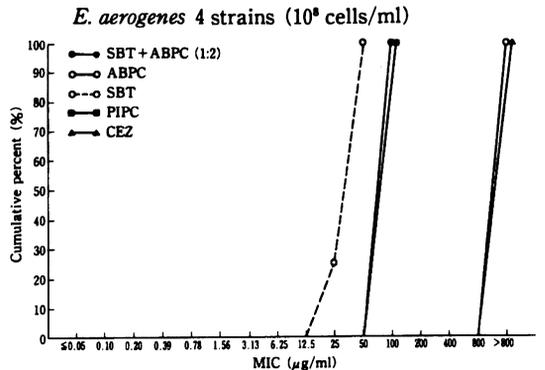


Fig. 10. Sensitivity distribution of clinical isolates

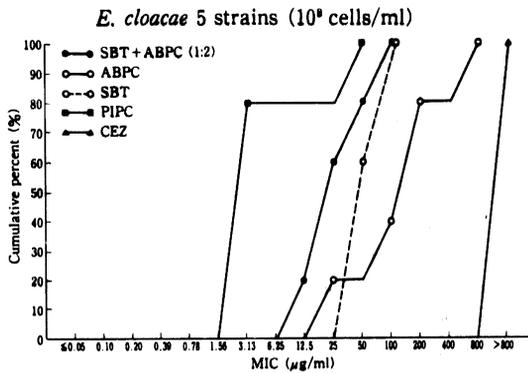


Fig. 11. Sensitivity distribution of clinical isolates

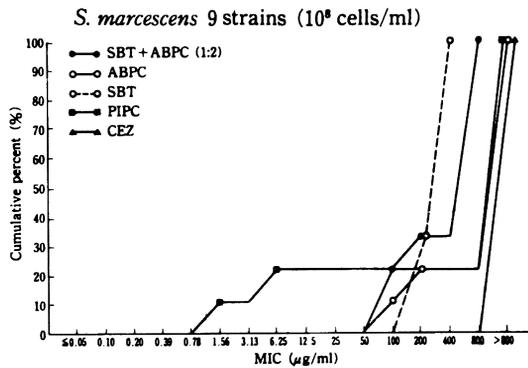


Fig. 12. Sensitivity distribution of clinical isolates

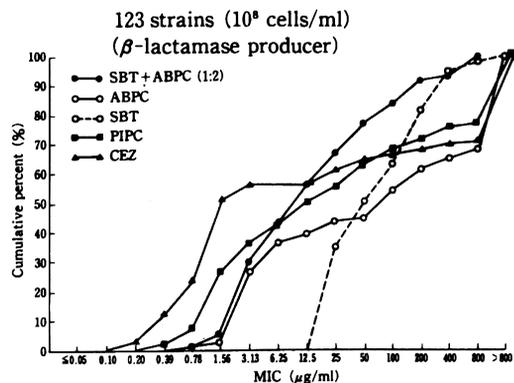


Fig. 13. Sensitivity distribution of clinical isolates

4.12~11.9 μ g/mlが得られた。また、本剤1.5g静注後の骨盤死腔滲出液中濃度は Fig. 20, 21の如く、投与後30分値は ABPC 0~1.85 μ g/ml, SBT 0.06~0.98 μ g/ml, ピーク値は2時間目にあつて ABPC 19.1~21.6 μ g/ml, SBT 11.6~16.4 μ g/ml であり、12時間後にも高濃度が認められた。いずれも ABPC, SBT は、滲出液中で併行した推移を示すことが観察された。

5. 骨盤内性器組織内濃度

子宮動脈血と肘静脈血との血清中 ABPC および SBT 濃度は Table 3, 4 及び Fig. 22, 23 に示す如く、よく近似した数値を示し、投与後30分前後にピーク値 ABPC 31.5~36 μ g/ml, SBT 20.8~21.3 μ g/ml が得られ、以後経時的に減少し、7時間前後で、ABPC 0.2 μ g/ml, SBT 0.05 μ g/ml 前後が得られた。ABPC と SBT は併行した推移を示した。子宮各部位及び付属器の組織内濃度は、ピーク値 SBT 7.06~15.4 μ g/g, ABPC 6.6~27 μ g/g に分布し、7時間前後で、ABPC 0.05~0.18 μ g/g, SBT 0.05~0.27 μ g/g となった。

組織中においても ABPC と SBT は併行した消長を示した。

III. 臨床成績

対象となった症例は Table 5 に示すように骨盤腹膜炎11例、ダグラス窩膿瘍1例、子宮内膜炎32例、計44例である。投与方法は1回1.5g, 1日2~4回静注または点滴静注で、投与期間は3~13日間、平均5.3日で、総投与量は9~39g, 平均15.9g である。

1) 疾患別臨床効果 (Table 6)

表に示す如く、骨盤腹膜炎11例、全例有効、ダグラス窩膿瘍1例有効、子宮内膜炎32例中、著効1例、有効29例、やや有効1例、無効1例で、有効率は42/44, 95.5% であった。このうち、治療前に細菌が検出された症例は36例で、そのうち β -lactamase 産生菌であった症例は20例であるが、このうち19例が有効以上であり、その有効率は95.0% であった。

2) 疾患別細菌学的効果 (Table 7)

治療前の細菌検査では、骨盤腹膜炎11例のダグラス窩穿刺液、腹水、膿などの病巣材料から8例に菌が検出され、複数菌4例、単独菌4例であり、その細菌学的効果は消失6例、菌交代2例であった。そのうち3例が β -lactamase 産生菌であったが3例とも消失した。

ダグラス窩膿瘍の1例はダグラス窩穿刺液から3菌種が検出され、そのうち2菌種は β -lactamase 高度産生株であったがいずれも消失し、菌交代した。子宮内膜炎は32例中27例から治療前に菌が検出され、このうち、24例が細菌学的効果が判定できたが、消失11例、減少4例、不変5例、菌交代4例であった。そのうち、 β -lactamase

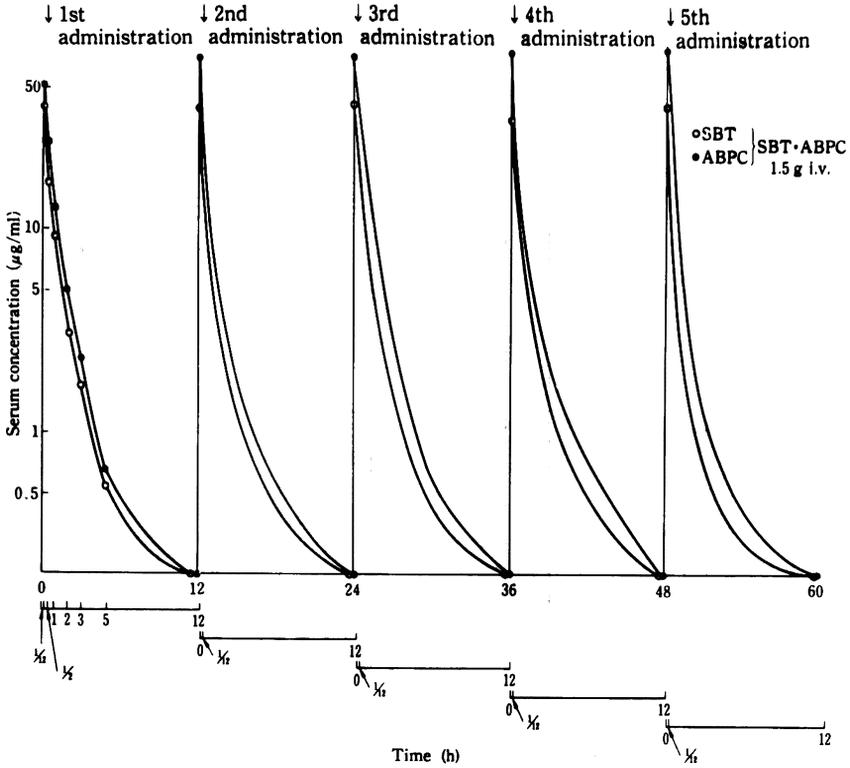


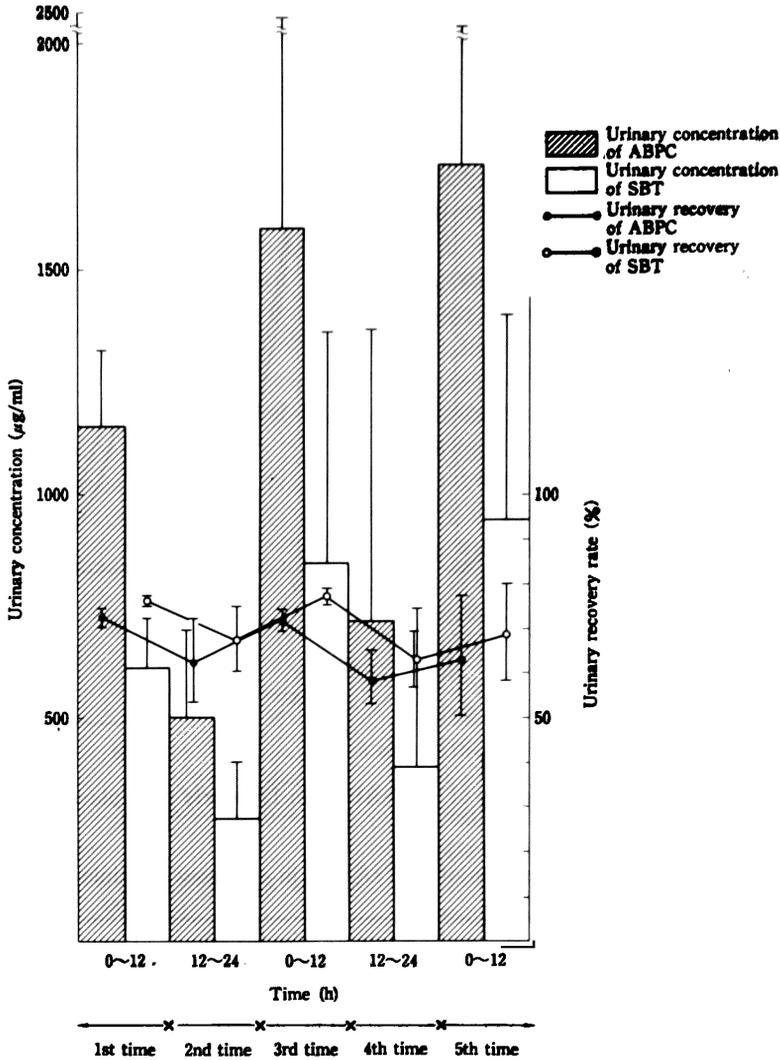
Fig. 14. Serum concentration of SBT·ABPC in 12-hourly multiple-dose trial

Table 1. Serum concentration of SBT·ABPC in a 12-hour multiple-dose trial
First administration

Case no.	Age	Sex	Body weight (kg)	Dose (g)	Drug	Serum concentration (µg/ml)						T _{1/2} (h)	
						1/12 h	1/2 h	1 h	2 h	3 h	5 h		12 h
1	42	F	52.5	1.5	ABPC		25.9	12.0	4.01	2.14	0.47	ND	0.81
					SBT		13.6	6.8	3.22	1.24*	0.30*	ND	0.83
2	32	F	47.0	1.5	ABPC	51.6	27.4	13.4	6.00	2.54	0.87	ND	0.85
					SBT	40.6	20.4	11.5	5.05	2.32	0.78*	ND	0.89
Mean ± SD					ABPC	51.6	26.7 ± 1.1	12.7 ± 1.0	5.0 ± 1.4	2.34 ± 0.3	0.67 ± 0.3	ND	0.83 ± 0.03
					SBT	40.6	17.0 ± 4.8	9.2 ± 3.3	4.1 ± 1.3	1.78 ± 0.8	0.54 ± 0.3	ND	0.86 ± 0.04

Case no.	Drug	2nd administration		3rd administration		4th administration		5th administration		12 h
		before	1/12 h	before	1/12 h	before	1/12 h	before	1/12 h	
1	ABPC	ND	68.0	ND	69.3	ND	72.5	ND	74.8	ND
	SBT	ND	35.7	ND	36.4	ND	39.9	ND	40.6	ND
2	ABPC	ND	71.3	ND	72.3	ND	52.5	ND	68.8	ND
	SBT	ND	42.3	ND	46.4	ND	29.7	ND	40.6	ND
Mean ± SD		ND	69.7 ± 2.3	ND	70.8 ± 2.1	ND	62.5 ± 14.1	ND	71.8 ± 4.2	ND
		ND	39.0 ± 4.7	ND	41.4 ± 7.1	ND	34.8 ± 7.2	ND	40.6 ± 0	ND

* : HPLC ND < 0.05



• Fig. 15. Urinary excretion of SBT·ABPC in 12hrs interval multiple-dose trial

Table 2. Urinary excretion of SBT·ABPC in a 12-hour multiple-dose trial

Case no.	Age	Sex	Body weight kg	Dose (g)	Drug	Urinary concentration (µg/ml) recovery (%)				
						1st administration 0~12 h	2nd administration 12~24 h	3rd administration 0~12h	4th administration 12~24 h	5th administration 0~12 h
1	42	F	52.5	1.5	ABPC	1025 (73.8)	346 (69.2)	875 (70.0)	246 (64.0)	1088 (54.4)
					SBT	529 (76.2)	182 (72.8)	474 (75.8)	130 (67.6)	602 (60.2)
2	32	F	47.0	1.5	ABPC	1275 (70.1)	650 (55.3)	2313 (74.0)	1181 (53.1)	2375 (71.3)
					SBT	691 (76.0)	361 (61.4)	1218 (78.0)	649 (58.4)	1282 (76.9)
Mean ± SD					ABPC	1150 ± 177 (72.0 ± 2.6)	498 ± 215 (62.3 ± 9.8)	1594 ± 1017 (72 ± 2.8)	714 ± 661 (58.6 ± 7.7)	1731.5 ± 910 (62.9 ± 12.0)
					SBT	610 ± 115 (76.1 ± 0.1)	271.5 ± 127 (67.1 ± 8.1)	846 ± 526 (76.9 ± 1.6)	389.5 ± 367 (63.0 ± 6.5)	942 ± 481 (68.6 ± 11.8)

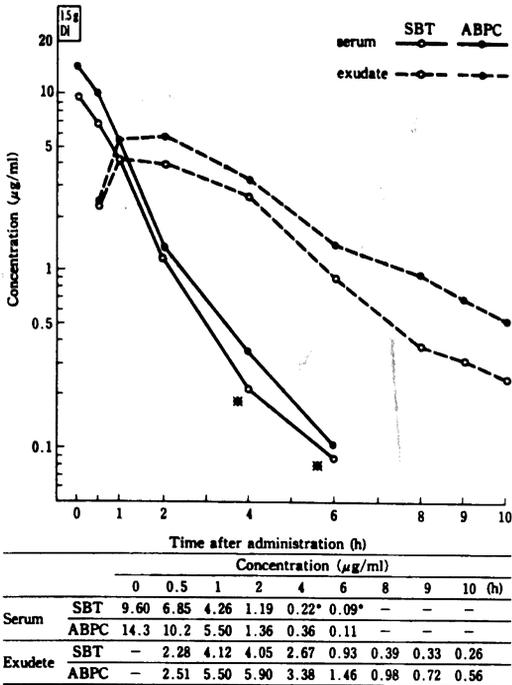


Fig. 16. Concentration of SBT and ABPC in serum and pelvic dead space exudate following administration of SBT·ABPC (1.5g) DIV

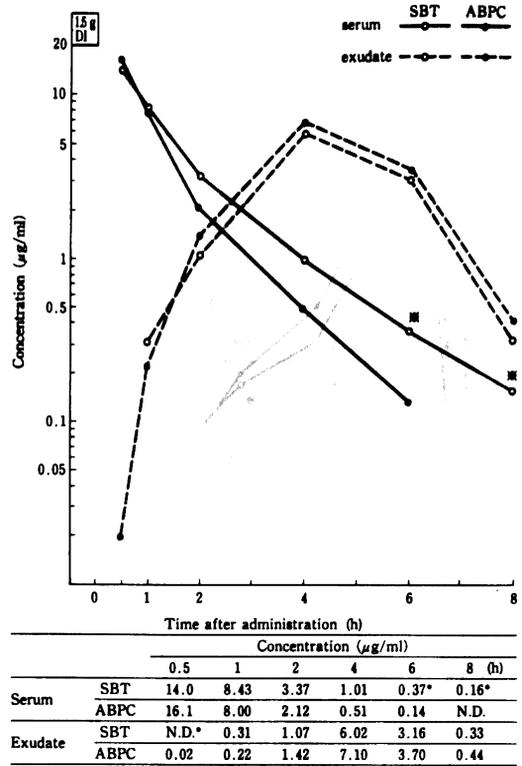


Fig. 17. Concentration of SBT and ABPC in serum and pelvic dead space exudate following administration of SBT·ABPC (1.5 g) DIV

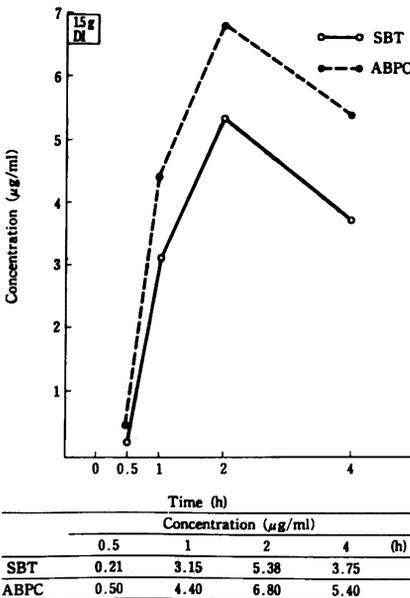


Fig. 18. Concentration of SBT and ABPC in pelvic dead space exudate following administration of SBT·ABPC (1.5 g) DIV

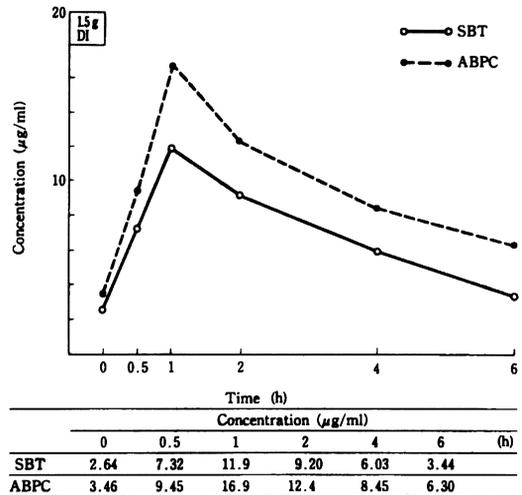
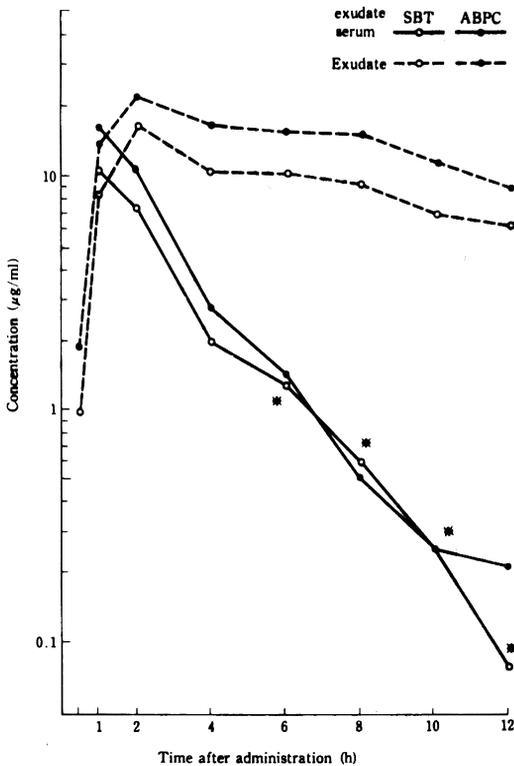


Fig. 19. Concentration of SBT and ABPC in pelvic dead space exudate following administration of SBT·ABPC (1.5 g) DIV



	Time after administration (h)	Concentration (µg/ml)							
		0.5	1	2	4	6	8	10	12 (h)
Serum	SBT	-	10.6	7.36	1.98	1.30*	0.61*	0.25*	0.22*
	ABPC	-	16.1	10.8	2.76	1.46	0.52	0.26	0.08
Exudate	SBT	0.98	8.32	16.4	10.5	10.5	9.70	7.10	6.44
	ABPC	1.85	13.4	21.6	16.6	15.9	15.2	11.8	9.20

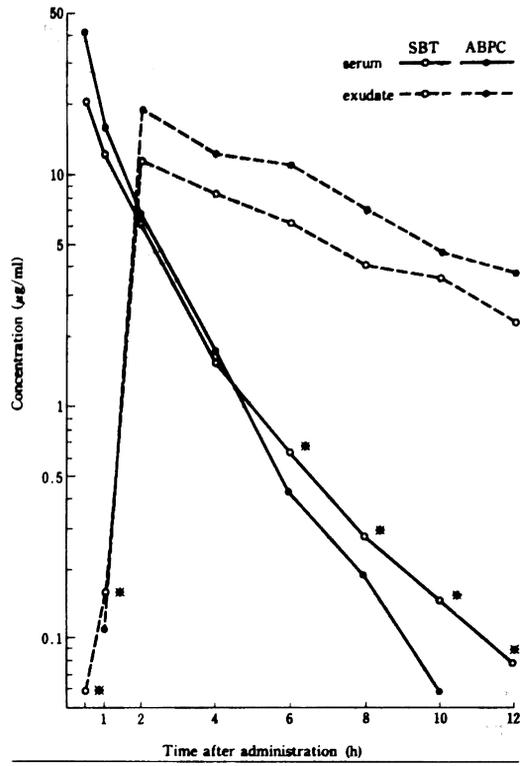
* HPLC

Fig. 20. Concentration of SBT and ABPC in serum and pelvic dead space exudate following administration of SBT·ABPC (1.5 g) IV

産生菌によるものは16例であり、その細菌学的効果は消失8例、減少4例、不変2例、菌交代1例、不明1例の結果であった。

3) 分離菌別細菌学的効果 (Table 8)

菌検出例36例中、単独菌感染は14例、複数菌感染は22例で、これらのうちから好気性グラム陽性菌11菌種38株、グラム陰性菌8菌種21株、嫌気性菌9菌種13株が検出された。その細菌学的効果は表示のように、好気性のグラム陽性菌では消失22株、不変5株、菌交代8株、不明3株で、消失率85.7%、グラム陰性菌では消失13株、不変5株、菌交代2株、不明1株で消失率75.0%、嫌気性菌では消失7株、不変0、菌交代5株、不明1株で消失率100%で、総括すると、消失42株、不変10株、菌交代15株で不明5株で消失率85.1%であった。



	Time after administration (h)	Concentration (µg/ml)							
		0.5	1	2	4	6	8	10	12 (h)
Serum	SBT	20.4	12.1	6.28	1.56	0.65*	0.28*	0.15*	0.08*
	ABPC	41.0	16.1	6.70	1.72	0.43	0.19	0.06	N.D.
Exudate	SBT	0.06*	0.16*	11.6	8.32	6.34	4.11	3.64	2.30
	ABPC	N.D.	0.11	19.1	12.5	11.2	7.10	4.71	3.88

ABPC: ND<0.05µg/ml

* HPLC

Fig. 21. Concentration of SBT and ABPC in serum and pelvic dead space exudate following administration of SBT·ABPC (1.5 g) IV

また、このうちβ-lactamase産生菌は26株(36.1%)で、そのうち15株が消失、6株が不変、菌交代4株、不明1株で消失率76%であった。

4) 副作用

本剤投与によるアレルギー反応等の副作用は全例に認めなかった。また、臨床検査値異常変化の症例も認めなかった (Table 9)。

5) 総括

以上の臨床成績を総括すると、SBT·ABPCは産婦人科的感染症に対し、良好な臨床効果と細菌学的効果が認められ、副作用はなかった。

IV. 考 案

SBT·ABPCは、ABPCとβ-lactamase阻害剤である Sulbactamを2:1に配合したもので、両者の投

Table 3. Tissue concentration of SBT in intrapelvic genital organs following administration of SBT·ABPC (1.5 g)

Time after administration	Venous serum	Uterine artery serum	Endometrium	Myometrium	Ovary	Oviduct	Portio vaginalis	Cervix
8'	12.2	10.4		3.88			14.2	11.4
15'	16.4	17.0		2.32			7.55	6.38
24'	11.8	12.0		5.52	5.48	6.04	5.98	6.14
33'	16.8	20.8	15.4	14.4		11.4	9.76	10.0
36'	20.4	21.3	11.3	13.0	4.90	6.57	13.3	14.3
47'	8.77	8.18		2.76		3.80	7.18	7.57
53'	8.03	7.98		6.02			4.56	6.21
1'09'	7.39	6.67	4.24				5.05	6.67
1'15'	8.00	7.41	6.57	5.36	5.52	6.08	6.20	5.85
1'17'	12.0	14.2	7.06	8.79		6.73	8.26	7.28
1'20'	10.6	8.96	3.65	3.48	7.06	6.42	4.21	6.42
2'13'	4.72	4.12		1.64			1.78	1.49
2'45'	3.12	3.90	1.38	0.90			1.45	1.57
3'35'	1.34	1.66	0.74**	0.98**	1.16	0.52**	0.89	0.98
4'35'	0.67*	0.54*	0.12**	0.20**		< 0.05**	0.29**	0.17**
4'35'	1.11	1.37	0.37**	0.41**		0.06**	0.72**	0.43**
5'00'	0.37*	0.35*	0.15**	0.15**	0.06	0.07**	0.16**	0.11**
5'15'	0.46*	0.47*	0.08**	0.11**		0.06**	0.13**	0.10**
5'30'	0.15*	0.12*	0.16*	0.22*	0.14*	0.22*	0.14*	0.14*
6'12'	0.12*	0.08*	1.12*	0.27*			0.34*	0.10*
7'05'	0.12*	0.05*	< 0.05**	0.08**			0.10**	0.10**
7'08'	0.18*	0.20*	0.10**	0.27**	0.12**	0.07**	0.12**	0.16**
7'08'	0.12*	0.08*	0.10*	0.11*	0.16*	0.11*	0.14*	0.12*

* HPLC
** GC-MS

与後の体内動態はほぼ等しい消長を示し、SBTは β -lactamaseを不活化して、ABPCは β -lactamase産生菌に対しても抗菌力を発揮し、抗菌力の増強と拡大を期待できる¹⁾⁵⁾⁶⁾。

本剤はこの特徴を発揮して、各科領域の感染症、特に耐性菌感染症に対し、有用な抗菌剤となることが期待される。

これらの諸点に関し、昭和62年11月、第35回日本化学療法学会西日本支部総会において、基礎的、臨床的共同研究の成果が報告され、その有用性が評価された²⁾。

われわれはこの共同研究の一環として本剤を産婦人科領域で検討し、ここに結果を得た。

抗菌力についてみると、学会報告での成績は、各種臨床分離株に対しSBT·ABPCの抗菌力は明らかにABPCより優れ、殊にMICの高い耐性株においてその差が大きく、 β -lactamase高度産生株の感受性はABPCに比し、明らかによくなっており、われわれの成績もほぼこれと一致している。これらは、SBTの効果が表現されているものと考えられる。

本剤の吸収、分布、排泄については、学会での報告では、1.5g静注後の血清中濃度のピーク値はSBT40.0±3.50 μ g/ml、ABPC78.8±7.06 μ g/mlであるが、われわれの検討成績もほぼこれと一致している。消失半減期はSBT·ABPCとも1時間前後であるが、これも一致

Table 4. Tissue concentration of ABPC in intrapelvic genital organs following administration of SBT·ABPC (1.5 g)

Time after administration	Venous serum	Uterine artery serum	Endometrium	Myometrium	Ovary	Oviduct	Portio vaginalis	Cervix
8'	12.9	11.4		4.30			14.5	9.70
15'	13.6	14.4		0.86			4.80	4.10
24'	19.0	18.5		8.95	6.6	5.75	6.45	10.0
33'	26.5	36.0	27.0	24.0		14.0	13.5	13.5
36'	30.5	31.5	14.0	19.0	4.90	6.30	20.0	20.0
47'	8.70	6.60		1.58		2.17	5.00	6.50
53'	9.85	9.20		6.10			4.00	6.80
1'09'	8.10	7.90	4.00				6.60	8.20
1'15'	9.60	9.60	6.80	5.90	3.40	5.60	7.10	6.90
1'17'	15.0	21.0	8.95	8.60		5.05	5.50	7.35
1'20'	11.5	10.8	3.87	4.50	6.20	5.00	5.03	6.70
2'13'	3.96	3.93		1.28			0.98	1.26
2'45'	3.19	5.10	0.78	0.84			1.38	1.30
3'35'	1.36	1.70	0.61	0.69	1.15	0.31	0.81	0.84
4'35'	0.4	0.62	0.11	0.13		0.05	0.26	0.18
4'35'	1.08	1.26	0.26	0.35		0.55	0.50	0.44
5'00'	0.23	0.33	0.10	0.12	0.12	< 0.05	0.18	0.08
5'15'	0.42	0.48	0.10	0.12		0.06	0.14	0.09
5'30'	0.28	0.24	0.18	0.16	0.20	0.18	0.19	0.15
6'12'	0.18	0.16	0.11	0.30			0.47	0.15
7'05'	0.16	0.2	0.05	< 0.05			0.05	< 0.05
7'08'	0.2	0.29	< 0.05	< 0.05	0.12	0.04	0.09	0.12
7'08'	0.12	0.16	0.05	0.07	0.18	0.09	0.12	0.16

している。連続投与後のピーク値はほぼ一定で蓄積の傾向はなく、その消長も同傾向で蓄積は認められなかった、また、SBTとABPCの消長は並行していることが認められ、血中で協力効果を期待できることが示唆された。

尿中排泄率の成績も学会報告における集計と同様であり、連続投与によっても、蓄積の傾向はなく、ほぼ同率の排泄率であった。婦人性器組織及び骨盤死腔滲出液中濃度、すなわち婦人科感染症の標的組織中における薬剤濃度及びその推移については、SBT、ABPCともに移行性の良いことが示され、その濃度は、主な感染起炎菌のMIC₉₀をカバーしており、しかもその推移は両者とも併行しているので、組織中における協力作用が期待できる

ことを示していた。静注、点滴静注いずれの方法によっても同傾向が認められた。骨盤死腔滲出液中では静注の方がより高濃度が長時間持続した。

これらの成績は、抗菌力の成績と共に、本剤の局所における抗菌活性が期待できることを示すものと考えられる。

臨床成績では骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍、子宮内膜炎の44症例に対し、1回1.5g、1日2～4回静脈内投与で44例中42例、95.5%に臨床効果をもとめ、β-lactamase産生菌による症例20例に対しても19例、95.0%の有効率を収めた。

また、細菌学的効果でも全体で85.1%、β-lactamase

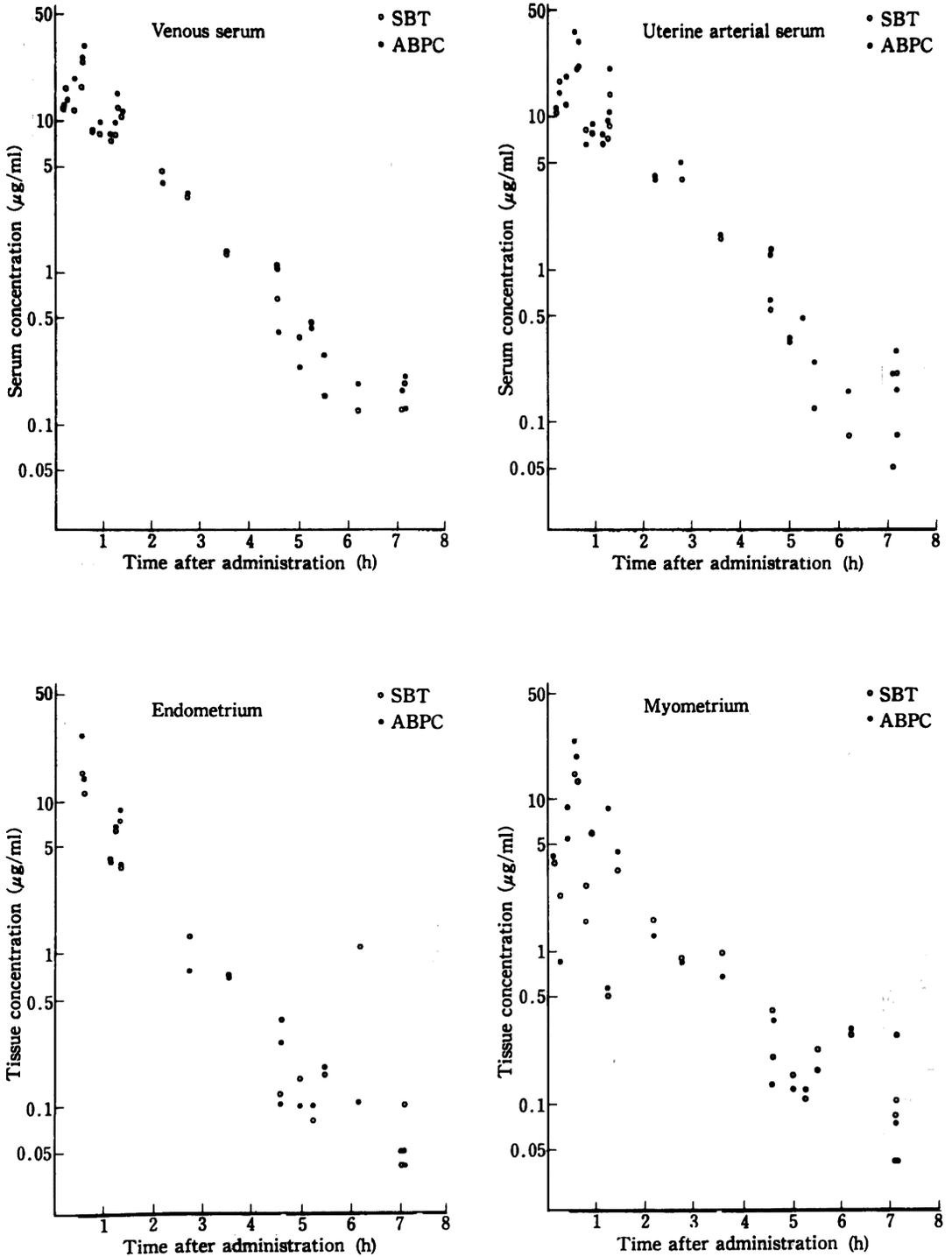


Fig. 22. Concentration of SBT and ABPC following administration SBT·ABPC (1.5 g) (venous serum, uterine arterial serum, endometrium myometrium)

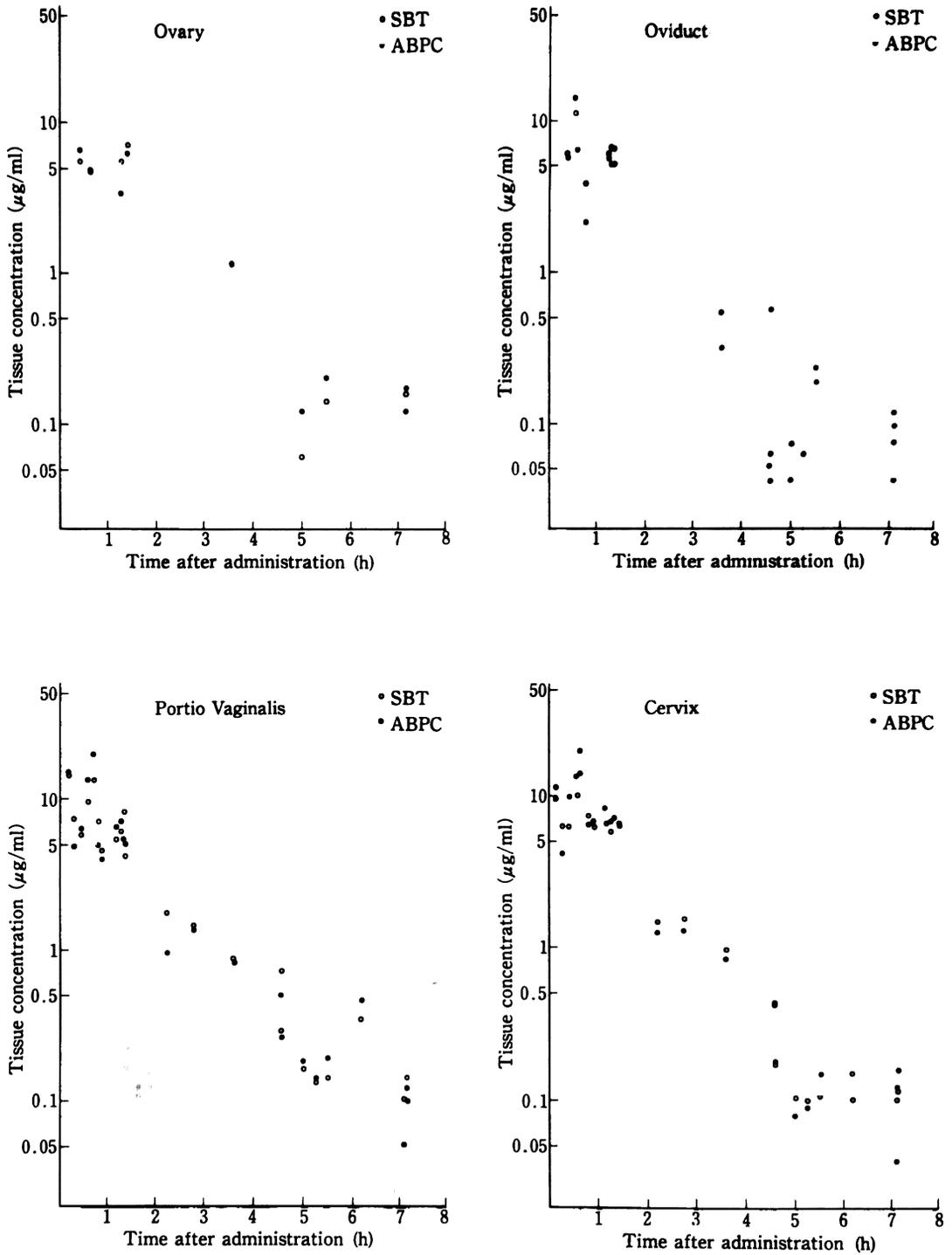


Fig. 23. Concentration of SBT and ABPC following administration SBT·ABPC (1.5 g) (ovary, oviduct, portio vaginalis, cervix)

Table 5-1. Clinical summary of SBT·ABPC treatment

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Organisms before treatment	MIC ($\mu\text{g}/\text{m}\ell$)				β -lactamase	Treatment			Organisms after treatment	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
				SBT·ABPC	ABPC	10 ⁶	10 ⁸		daily dose (g x times)	total days	total (g)				
1	43 F	pelveoperitonitis	(punctured content of Douglas' pouch) <i>E. coli</i> <i>S. salivarius</i>	0.78 0.20	0.78 0.10	0.78 0.10	0.78 0.10	-	1.5x2 DI	6	18	(-)	good	eradicated	-
2	22 F	pelveoperitonitis	(ascites) <i>Peptostreptococcus micros</i> Anaerobic streptococcus <i>V. parvula</i>	≤ 0.05 ≤ 0.05 ≤ 0.05 ≤ 0.05	-	1.5x2 IV	4	10.5	(ascites) <i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	good	replaced	-			
3	25 F	pelveoperitonitis	(-)					-	1.5x2 IV	5	15	(ascites) <i>B. thetaiotaomicron</i>	good	unknown	-
4	42 F	pelveoperitonitis	(pus) <i>S. epidermidis</i>	0.1	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05	-	1.5x2 DI IV	6	18	(-)	good	eradicated	-
5	28 F	Pelveoperitonitis	(pus) <i>S. epidermidis</i>	1.56	0.20	3.13	0.39	L	1.5x2 DI IV	7	21	(-)	good	eradicated	-
6	49 F	pelveoperitonitis	(punctured content of Douglas' pouch) <i>Achnomyces</i> sp. <i>E. faecalis</i>	0.1 1.56	0.1 1.56	≤ 0.05 1.56	≤ 0.05 1.56	-	1.5x2 IV	9	27	(punctured content of Douglas' pouch) <i>B. thetaiotaomicron</i>	good	replaced	-
7	42 F	pelveoperitonitis	(punctured content) <i>E. agglomerans</i>	100	100	>800	800	H	1.5x2 DI	6	18	(-)	good	eradicated	-
8	56 F	pelveoperitonitis	(pus) <i>S. intermedium</i> <i>B. fragilis</i>	0.39 1.56	0.20 0.78	0.20 12.5	0.10 6.25	- H	1.5x2 IV	3	24	(-)	good	eradicated	-
9	28 F	pelveoperitonitis	(pus) <i>Propionibacterium acnes</i>	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	-	1.5x2 IV DI	9	27	(-)	good	eradicated	-
10	35 F	pelveoperitonitis	(-)					-	1.5x3 1.5x2 IV DI	4 5	31.5	(ascites) <i>S. epidermidis</i>	good	unknown	-

Table 5-2. Clinical summary of SBT-ABPC treatment

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Organisms before treatment	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)				β -lactamase	Treatment		Organisms after treatment	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects	
				SBT-ABPC	ABPC	10 ⁶	10 ⁸		daily dose (g x times)	total days (g)					
11	50 F	pyosalpinx pelveoperitonitis	NT						1.5 x 2 DI	13	39	NT	good	unknown	-
12	49 F	douglas' abscess	(punctured content of Douglas' pouch) <i>E. faecium</i> <i>C. freudenii</i> <i>E. cloacae</i>	12.5 200 100	6.25 >800 50	6.25 >800 800	6.25 >800 800	- H H	1.5 x 2 IV	11	31.5	(punctured content of Douglas' pouch) <i>E. coli</i>	good	replaced	-
13	28 F	endometritis	(uterine content) <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	100 1.56	50 0.78	>800 1.56	>800 0.78	H -	1.5 x 2 DI	7	21	(uterine content) <i>E. coli</i>	good	decreased	-
14	26 F	endometritis	(uterine content) <i>E. coli</i>	1.56	0.78	0.78	0.78	-	1.5 x 2 DI	6	18	(-)	good	eradicated	-
15	20 F	endometritis	(uterine content) <i>E. coli</i> <i>S. intermedius</i>	12.5 0.1	6.25 0.1	>800 0.1	100 ≤ 0.05	H -	1.5 x 2 IV	3	9	(uterine content) <i>E. coli</i>	good	decreased	-
16	25 F	endometritis	(uterine content) <i>S. epidermidis</i>	1.56	0.39	12.5	0.39	L	1.5 x 2 IV	3	9	(uterine content) <i>S. epidermidis</i>	good	unchanged	-
17	35 F	endometritis puerperatis	(lochia) <i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	200 1.56	100 0.78	>800 25	>800 12.5	H H	1.5 x 2 DI	6	18	(-)	excellent	eradicated	-
18	24 F	endometritis	(-)						1.5 x 2 DI	4	12	NT	fair	unknown	-
19	26 F	endometritis	(-)						1.5 x 2 DI	5	15	(-)	good	unknown	-
20	33 F	endometritis puerperatis	(uterine content) <i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i>	6.25 1.56	6.25 1.56	12.5 0.78	12.5 0.78	H -	1.5 x 2 IV	4	10.5	(-)	good	eradicated	-

Table 5-3. Clinical summary of SBT·ABPC treatment

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Organisms before treatment	MIC ($\mu\text{g}/\text{m}\ell$)				β -lactamase	Treatment			Organisms after treatment	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
				SBT·ABPC	ABPC	10 ⁶	10 ⁸		daily dose (g × times)	days	total (g)				
21	28 F	endometritis	(uterine content) <i>E. aerogenes</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. agalactiae</i>	100 1.56 0.10	50 1.56 0.10	10 ⁶ 10 ⁸	800 0.78 ≤0.05	H — —	1.5 × 2 IV	4	12	(—)	good	eradicated	—
22	20 F	endometritis	(uterine content) <i>K. pneumoniae</i> <i>S. agalactiae</i> <i>E. faecalis</i>	6.25 0.20 1.56	6.25 0.10 1.56	10 ⁶ 10 ⁸	12.5 0.10 0.78	H — —	1.5 × 2 IV	4	10.5	(—)	good	eradicated	—
23	23 F	endometritis puerperatis	(uterine content) <i>S. epidermidis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i>	12.5 1.56	6.25 1.56	10 ⁶ 10 ⁸	400 0.78	L —	1.5 × 2 IV	4	10.5	(uterine content) <i>K. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i>	good	decreased	—
24	23 F	endometritis	(uterine content) <i>S. epidermidis</i> <i>E. bivius</i>	25 3.13	1.56 3.13	100 200	6.25 100	H H	1.5 × 2 IV	4	12	(—)	good	eradicated	—
25	34 F	endometritis puerperatis	(uterine content) <i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i> <i>Bifidobacterium</i> sp.	25 6.25 1.56	1.56 1.56 1.56	100 25 0.78	1.56 1.56 0.78	H H —	1.5 × 2 IV	3	9	(—)	good	eradicated	—
26	25 F	endometritis puerperatis	(uterine) <i>S. aureus</i>	6.25	1.56	50	1.56	H	1.5 × 4 1.5 × 3 1.5 × 2 IV	1 1 3	19.5	(uterine content) <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	good	unchanged	—
27	19 F	endometritis	(uterine content) CNS <i>Corynebacterium</i> <i>E. faecalis</i>	≤0.05 1.56	≤0.05 1.56	≤0.05 0.78	≤0.05 0.78	— —	1.5 × 2 IV	3	9	(uterine content) <i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i>	good	replaced	—
28	20 F	endometritis	(uterine content) <i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	3.13 0.10	0.39 0.10	6.25 ≤0.05	0.20 ≤0.05	L —	1.5 × 2 IV	3	9	(uterine content) <i>S. epidermidis</i>	good	decreased	—

Table 5-4. Clinical summary of SBT-ABPC treatment

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Organisms before treatment	MIC ($\mu\text{g}/\text{m}\ell$)				β -lactamase	Treatment		Organisms after treatment	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
				SBT-ABPC	ABPC	10 ⁶	10 ⁸		daily dose (g \times times)	total (g)				
29	34 F	endometritis	(uterine content) CNS <i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i>	6.25	3.13	3.13	3.13	H	1.5 \times 2 IV	4	10.5	good	eradicated	-
				3.13	3.13	1.56	1.56	-						
				6.25	1.56	25	3.13	L						
				1.56	1.56	1.56	1.56	-						
30	28 F	endometritis puerperatis	(uterine content) <i>S. milleri</i>	0.1	0.1	0.1	0.1	-	1.5 \times 2 IV	4	10.5	good	replaced	-
31	20 F	endometritis	(uterine content) <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	1.56	1.56	1.56	1.56	H	1.5 \times 2 IV	8	22.5	good	eradicated	-
				1.56	1.56	0.78	0.78	-						
32	35 F	endometritis	(-)						1.5 \times 2 IV	3	9	good	unknown	-
33	33 F	endometritis	(uterine content) <i>E. coli</i>						1.5 \times 2 IV	5	13.5	good	eradicated	-
34	29 F	endometritis	(uterine content) <i>K. pneumoniae</i>						1.5 \times 2 IV	4	12	good	unchanged	-
35	47 F	endometritis	(-)						1.5 \times 2 IV	4	12	good	unknown	-
36	32 F	endometritis	NT						1.5 \times 2 1.5 \times 1 IV	7 2	24	good	unknown	-
37	24 F	endometritis	(uterine content) <i>Chromobacterium</i>						1.5 \times 2 IV	4	12	good	unchanged	-
38	19 F	endometritis	(uterine content) <i>S. epidermidis</i> <i>B. bivius</i>	12.5	1.56	50	1.56	H	1.5 \times 2 DI	5	15	good	replaced	-
				6.25	3.13	200	100	H						

Table 5-5. Clinical summary of SBT·ABPC treatment

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Organisms before treatment	MIC ($\mu\text{g}/\text{m}\ell$)				β -lactamase	Treatment		Organisms after treatment	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects	
				SBT·ABPC 10 ⁶	ABPC 10 ⁶	ABPC 10 ⁸	10 ⁸		daily dose (g×times)	total days (g)					
39	32 F	endometritis	(uterine content) <i>Peptostreptococcus micros</i>	0.39	0.20	0.20	0.10	-	1.5×2 IV	4	12	NT	good	unknown	-
40	22 F	endometritis	(uterine content) <i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	12.5 0.2	1.56 0.2	50 0.1	1.56 0.1	H -	1.5×2 DI	4	12	NT	poor	unknown	-
41	20 F	endometritis	(uterine content) <i>γ-streptococcus</i> <i>S. milleri</i> <i>S. mitis</i> <i>Corynebacterium</i> sp. <i>S. salivarius</i>	0.1 0.2 0.2 0.1	0.1 0.2 0.2 0.1	0.1 0.1 0.1 0.1	0.1 0.1 0.1 0.1	- - - -	1.5×2 DI	5	15	(-)	good	eradicated	-
42	20 F	endometritis	(uterine content) <i>E. faecalis</i>	1.56	1.56	1.56	1.56	-	1.5×2 DI	4	12	(uterine content) <i>B. bivius</i>	good	replaced	-
43	17 F	endometritis	(uterine content) <i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>						1.5×2 DI	5	15	NT	good	unknown	-
44	28 F	endometritis	(uterine content) <i>E. faecalis</i>	0.78	0.78	0.78	0.78	-	1.5×2 IV	3	9	(uterine content) <i>E. faecalis</i>	good	unchanged	-

Table 6. Clinical efficacy of SBT·ABPC on diagnosis

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Cases with β -lactamase producing organism				
						excellent	good	fair	poor	total
Pelveoperitonitis		11			11		3			3
Douglas' abscess		1			1		1			1
Endometritis	1	29	1	1	32	1	14		1	16
Total	1	41	1	1	44	1	18		1	20

Table 7. Bacteriological response of SBT·ABPC on diagnosis

Diagnosis	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Unknown	Total	Cases with β -lactamase producing organism					
							eradicated	decreased	unchanged	replaced	unknown	total
Pelveoperitonitis	6			2	3	11	3					3
Douglas' abscess				1		1				1		1
Endometritis	11	4	5	4	8	32	8	4	2	1	1	16
Total	17	4	5	7	11	44	11	4	2	2	1	20

産生菌に対しても76%の消失率が得られたが、これは学会報告での集計成績と同程度、同傾向であり、抗菌力や体内動態などの基礎的成績と一致するといえる。

副作用については、3.6%の発現率という報告であり、われわれは1例も経験しなかったが、SBTを配合したことによって増加したともみられないので、従来のABPCと同程度と考えられ、同様の注意を要するものとする。

V. ま と め

β -lactamase inhibitorであるSulbactam (SBT) とABPCの1:2配合剤SBT·ABPCについて、産婦人科領域感染症について検討を行ない、以下の結果を得た。

1. 抗菌力：産婦人科臨床分離株12種、153株(中 β -lactamase産生株123株)に対する感受性分布を検討した。SBT·ABPCのMIC値は、平均3.13 μ g/mlにピークがあり、多くの菌種においてABPCより抗菌力がすぐれ、殊に β -lactamase高度産生菌に好い抗菌力を示した。

2. 吸収、排泄：1回1.5g、12時間間隔連続5回静注時の血清中濃度は、投与後5分値ABPC51.6~71.8 μ g/ml、SBT34.8~41.4 μ g/ml、12時間値0、半減期ABPC0.83時間、SBT0.86時間で、蓄積傾向はなかつ

た。12時間内の尿中排泄率はABPC 58.6~72.0%、SBT 63.0~76.9%で、蓄積傾向はなかった。

3. 骨盤死腔滲出液中濃度：滲出液中に良好に移行し、1.5g点滴静注後1~4時間目にピーク値ABPC 5.9~16.9 μ g/ml、SBT 4.12~11.9 μ g/ml、1.5g静注では2時間目にピーク値ABPC 19.1~21.6 μ g/ml、SBT 11.6~16.4 μ g/mlに達し、長時間にわたり、主要菌種のMIC₉₀に達する濃度が持続し、SBT·ABPCは併行する推移を示した。

4. 性器組織内濃度：子宮動脈血清中にはピーク値ABPC 31.5~36 μ g/ml、SBT 20.8~21.3 μ g/mlが得られ、組織中にはピーク値ABPC 6.6~27 μ g/g、SBT 7.06~15.4 μ g/gが得られた。ABPCとSBTは併行する推移を示した。

5. 臨床成績：骨盤腹膜炎11例、ダグラス窩膿瘍1例、子宮内膜炎32例、合計44例に対し、本剤1回1.5g、1日2~4回投与で、疾患別臨床効果、有効率42/44 95.5%、疾患別細菌学的効果、消失率72.7%、分離菌別細菌学的効果、消失率85.1%の結果が得られ、このうち β -lactamase産生菌の消失率は76%であった。副作用はなかった。

6. 以上の成績から、産婦人科領域感染症におけるSBT·ABPCの有用性が示唆された。

Table 8. Bacteriological response by isolate

		Isolate	No. of strains	Eradicated	Unchanged	Replaced	Unknown	Eradicated rate (%)
Aerobic	Gram positive	<i>S. aureus</i>	2 (2)	1 (1)	1 (1)			1/2 (1/2)
		<i>S. epidermidis</i>	10 (7)	4 (3)	3 (2)	1 (1)	2 (1)	5/8 (4/6)
		CNS	2	1		1		2/2
		<i>S. agalactiae</i>	2	2				2/2
		<i>S. milleri</i>	2	1		1		2/2
		<i>S. salivarius</i>	2	2				2/2
		<i>S. mitis</i>	1	1				1/1
		<i>γ-streptococcus</i>	1	1				1/1
		<i>E. faecalis</i>	11	7	1	3		10/11
		<i>E. faecium</i>	1			1		1/1
		<i>Corynebacterium</i>	4	2		1	1	3/3
	subtotal	38 (9)	22 (4)	5 (3)	8 (1)	3 (1)	30/35(85.7) (5/8(62.5))	
Aerobic	Gram negative	<i>E. coli</i>	10 (5)	7 (3)	2 (2)		1	7/9 (3/5)
		<i>K. pneumoniae</i>	4 (3)	2 (2)	2 (1)			2/4 (2/3)
		<i>E. aerogenes</i>	1 (1)	1 (1)				1/1 (1/1)
		<i>E. agglomerans</i>	1 (1)	1 (1)				1/1 (1/1)
		<i>E. cloacae</i>	2 (2)	1 (1)		1 (1)		2/2 (2/2)
		<i>P. mirabilis</i>	1	1				1/1
		<i>C. freundii</i>	1 (1)			1 (1)		1/1 (1/1)
		<i>Chromobacterium</i>	1		1			0/1
	subtotal	21 (13)	13 (8)	5 (3)	2 (2)	1	15/20(75.0) (10/13(76.9))	
Anaerobic		<i>Peptostreptococcus micros</i>	2			1	1	1/1
		<i>S. intermedius</i>	2	2				2/2
		<i>Anaerobic streptococcus</i>	1			1		1/1
		<i>Actinomyces</i> sp.	1			1		1/1
		<i>Propionibacterium acness</i>	1	1				1/1
		<i>Bifidobacterium</i> sp.	1	1				1/1
		<i>V. parvula</i>	1			1		1/1
		<i>B. fragilis</i>	2 (2)	2 (2)				2/2 (2/2)
		<i>B. bivius</i>	2 (2)	1 (1)		1 (1)		2/2 (2/2)
	subtotal	13 (4)	7 (3)		5 (1)	1	12/12(100) (4/4(100))	
Total			72 (26)	42 (15)	10 (6)	15 (4)	5 (1)	57/67(85.1) (19/25(76.0))

() : β-lactamase producer

Table 9-1. Laboratory findings before and after treatment

Case	Item	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	A/P (IU)	BUN	S-Cr	CRP
1	before	450	11.6	36	12900	0	21	12	81	9.8	0.6	2+
	after	454	11.5	36	4600	2	19	11	173	10.1	0.8	-
2	before	360	12.3	37	9200	2	15	7	121	12	0.9	+
	after	350	11.9	36	6800	3	11	5	113	17	1.0	-
3	before	337	10.7	30	8400	2	18	11	126	10	0.8	3+
	after	282	10.8	35	4000	2	20	28	126	90	0.9	-
4	before	345	12.1	36	8000	0	13	6	102	16	1.0	2+
	after	270	9.0	27	6300	1	13	3	81	14	0.8	+
5	before	323	10.2	34	8500	1	53	67	137	7	0.8	+
	after	275	7.7	29	6000	0	10	11	72	11	0.8	-
6	before	340	12.1	37	8500	0	15	12	189	8	0.6	2+
	after	302	10.4	33	5000	2	26	22	229	8	0.7	2+
7	before	354	10.7	32.8	7900	3	21	29	107	12	0.8	+
	after	368	11.0	34.3	5800	5	13	16	117	9	0.8	+
8	before	493	13.2	49.2	17500	0	28	29	229	7	0.8	
	after	460	12.2	37.9	6600	6	25	23	170	12	1.1	+
9	before	475	10.6	38.5	8900	4	12	2	96	9	0.8	+
	after	431	9.4	32.1	5600	6	20	8	106	13	1.0	3+
10	before	450	13.8	43.2	14000	1	29	44	374	11	0.8	9+
	after	310	9.6	26.3	7800	2	17	16	209	13	0.7	+
11	before	389	11.8	33	10300	1	19	18	103	14.3	0.7	6+
	after	357	11.2	34	7700	0	13	5	98	13.0	0.6	2+
12	before	323	10.5	34	8300	2	22	19	132	7	0.7	+
	after	335	10.6	34	5200	1	12	9	137	7	0.8	-
13	before	368	11.3	33.4	11800	0	17	9	93	6.7	0.6	6+
	after	438	13.4	39.1	4500	1	32	23	87	8.2	0.6	-
14	before	464	13.1	40.2	11000		18	10		11.0	0.7	5+
	after	430	12.0	37.5	7100	0						2+
15	before	365	9.6	30	7600	0	15	6	99	12	0.8	+
	after	411	10.2	31	4200	1	13	5	102	11	0.7	-
16	before	448	13.8	42	20900	0	16	8	219	10	0.8	5+
	after	447	13.5	42	10800	2	13	8	202	15	0.9	3+
17	before	358	11.2	33.1	7300	0	10	14	189	9	0.6	2+
	after	370	11.2	34.6	5000	1						1+
18	before	403	12.3	37.6	8800							
	after	379	11.6	35.4	7400	6						
19	before	416	13.5	41	15600	0	15	7	111	11	0.6	+
	after	394	13.0	39	6100	1	11	4	106	12	0.6	-
20	before	386	12.6	38	11700	0	27	18		11	0.9	2+
	after	436	12.5	38	7700	3	28	17		10	0.8	2+
21	before	419	13.3	40	8700	1	17	9	124	13	0.9	+
	after	404	12.1	37	6100	2	18	10	104	14	1.0	-
22	before	407	12.6		18200	0	21	4	132	8	0.7	3+
	after	440	13.8	39.0		7	22	3	125	7	0.7	+

Table 9-2. Laboratory findings before and after treatment

Item Case	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	A/P (IU)	BUN	S-Cr	CRP	
23	before	286	9.3	29	12200	1	15	14	191	11	0.8	-
	after	299	10.3	30	7700	1	18	16	185	12	0.9	+
24	before	356	11.9	33	8500	0	12	9	66	10	1.0	3+
	after	383	12.2	35	5700	3	14	8	68	10	0.8	+
25	before	496	15.4	43	19600	0	32	14		15	1.0	4+
	after	402	13.4	39	8500	3	31	12		14	0.9	+
26	before	428	11.5	37	12300	0	12	8	211	10	0.7	2+
	after	402	10.9	36	7000	2	9	9	193	9	0.8	-
27	before	326	9.9	33.9	15000	0	14	12	124	13	0.7	+
	after	388	11.4	36.9	7300	2	13	11	115	14	0.8	+
28	before	430	13.1	38.2	11300	1	15	5	92	11	0.9	+
	after	438	12.2	40.7	6800	6	12	3	72	12	0.8	-
29	before	434	13.0	38.3	15000	0	11	28	102	11	0.7	4+
	after	437	12.5	37.4	9600	2	31	19	118	13	0.7	3+
30	before	416	12.3	38.1	16200	1	17	4	241	10	0.9	3+
	after	324	9.9	29.1	9000	2	15	1	246	10	0.7	3+
31	before	449	13.4	41.1	12800	1	26	27	71	9	0.6	+
	after	423	12.1	35.5	4500	3	14	20	85	10	0.6	-
32	before	481	13.6	43.4	8800	1	18	10	94	12	0.8	+
	after	416	13.1	36.3	5400	3	16	7	86	13	0.9	+
33	before	378	12.5	33.8	11000	2	14	9	102	11	0.9	+
	after	306	9.9	25.2	5200	2	12	7	90	9	0.8	-
34	before	434	12.8	40.0	12400	0	11	13	99	11	0.7	2+
	after	421	12.7	32.6	8200	4	20	18	127	10	0.7	-
35	before	346	10.9	29.4	8200	1	14	6	84	13	0.7	+
	after	371	11.5	31.5	5200	4	14	4	94	13	0.8	-
36	before	395	11.5	35.8	18800	0	39	39	150	8	0.6	3+
	after	406	11.8	36.4	7400	1	31	39	94	13	0.6	-
37	before	443	12.3	31.8	9800	0	9	13	104	15	0.9	2+
	after	399	12.3	29.1	4200	3	9	10	103	17	1.0	+
38	before	431	13.3	40.7	8400	2	15	6	122	11	0.6	0.16
	after	402	12.3	38.1	7400	3	16	13	119	8	0.9	0.17
39	before	371	10.9	33.5	10900	1	13	9	155	11	0.8	6+
	after	350	10.1	31.7	5300	6	21	16	110	12	0.8	2+
40	before	440	14.4	43.0	6700	1	13	8	104	14	0.6	-
	after	392	12.9	38.6	5900	1						
41	before	480	11.3	36.5	4800		15	20		10	0.7	+
	after	388	10.9	34.7	5500	3	21	19		11	0.6	-
42	before		13.3		9700	5						0.04
	after	457	13.9	41.2	9800	5	16	12	115	14	0.7	0.32
43	before	426	12.2	36.6	9900		16	9		10	0.8	
	after	404	11.4	35.6	7000	3						
44	before	452	13.7	42.5	17000	0	24	4	112	13	0.9	+
	after	406	12.5	41.1	6300	2	32	2	92	12	0.9	

文 献

- 1) Sulbactam / Ampicillin 概要 : 台糖ファイザー株式会社, 1986
- 2) 第35回日本化学療法学会西日本支部総会, Sulbactam · Ampicillin, 鹿児島, 1987
- 3) 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 beta-lactams : Initial bacteriological characterization. *Antimicrob Agents Chemother* 14 (3) : 414~419, Sep.1978
- 4) FOULDS G, STANKEWICH J P, MARSHALL D C, O'BRIEN M M, HAYES S L, WEIDLER D J, MACMAHON G : Pharmacokinetics of Sulbactam in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 23 (5) : 692~699, May.1983
- 5) FOULDS G, STANKEWICH J P, KNIRSCH A K, WEIDLER D J : The Pharmacokinetics of sulbactam and Ampicillin in normal subjects. 13th ICC proceeding part 23, 12~16, 1983
- 6) PITTS N E, KNIRSCH A K, LEES L, MCBRIDE T J, MEHTA D J : Experience with sulbactam · ampicillin, 14th ICC, beta-lactamase blocking agents : Proceeding 25~34, 1985
- 7) 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

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON SULBACTAM·AMPICILLIN IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY.

NANKUN CHO

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Showa University,
1-5-8 Hatanodai, Sinagawa-ku, Tokyo 142, Japan

KANGO FUKUNAGA

Department of Obstetrics and Gynecology, International Goodwill Hospital.

KATSUAKI KUNII

Kunii Hospital.

TAKEHIKO KIMURA, YUTAKA SAITO, AKIRA SUZUKI and ISHIN MATSUKISHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kameda General Hospital.

We studied a combination of sulbactam, a β -lactamase inhibitor, and ampicillin (SBT·ABPC 1:2) in the field of obstetrics and gynecology, and the results were as follows:

1. Antibacterial activity: The sensitivity distribution of SBT·ABPC against 153 clinically isolated strains of 12 species, (including 123 strains of β -lactamase producers) was measured. The mean MIC peak value of SBT·ABPC was 3.13 $\mu\text{g/ml}$, much more sensitive than that of ABPC against most organisms, and especially sensitive against β -lactamase producers.
2. Absorption and excretion: serum concentration and urinary excretion of SBT·ABPC after intravenous injection of 1.5g at 12-hour intervals in 5 sequential administrations were measured. The mean serum concentrations at 5 minutes after injection were 51.6-71.8 $\mu\text{g/ml}$ for ABPC and 34.8-41.4 $\mu\text{g/ml}$ for SBT and 0 $\mu\text{g/ml}$ at 12 hours with a half-life of 0.83 hours for ABPC and 0.86 hours for SBT. The urinary excretion rate within 12 hours was 58.6-72.0% for ABPC and 63.0-76.9% for SBT. There was no trend towards accumulation.
3. Penetration: penetration into intrapelvic dead space exudate was good. The peak level was 5.9-16.9 $\mu\text{g/ml}$ for ABPC and 4.12-11.9 $\mu\text{g/ml}$ for SBT at 1-4 hours after 1.5g drip infusion and 19.1-21.6 $\mu\text{g/ml}$ for ABPC and 11.6-16.4 $\mu\text{g/ml}$ for SBT at 2 hours after 1.5g intravenous injection. The elimination of ABPC was parallel with that of SBT, and levels higher than the MIC_{80s} for the main organisms were maintained for a long time.
4. Concentration in genital organ tissues: peak levels in uterine arterial serum after intravenous injection of 1.5g were 31.5-36 $\mu\text{g/ml}$ for ABPC and 20.8-21.3 $\mu\text{g/ml}$ for SBT; peak tissue levels were 6.6-27 $\mu\text{g/g}$ for ABPC and 7.0-15.4 $\mu\text{g/g}$ for SBT. Their elimination from tissue was parallel.
5. Clinical results: in 44 cases of gynecological infection (pelvic peritonitis 11, douglas' abscess 1, endometritis 32) a daily dose of 3-4.5g of SBT·ABPC produced 95.5% clinical efficacy, 72.7% bacteriological efficacy and 85.1% eradication. The eradication rate against β -lactamase producers was 76%. No side effect was observed.
6. The above results indicate that SBT·ABPC is useful in the field of obstetrics and gynecology.