

## 産婦人科領域における Sulbactam・Ampicillin の臨床的検討

山元貴雄・保田仁介・金尾昌明・岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室\*

(主任 岡田弘二 教授)

新しく開発された Sulbactam (SBT) と Ampicillin (ABPC) を 1 : 2 の割合で配合した SBT・ABPC について産婦人科領域感染症に対する有用性評価の研究を行い、以下の結果を得た。

1. 子宮内膜炎 1 例、子宮溜膿腫 1 例、骨盤腹膜炎 2 例、ダグラス窩膿瘍 3 例、骨盤死腔炎 3 例、計 10 例に本剤投与をおこなったところ、有効 5 例、無効 5 例で、有効率 50.0% であった。
2. 細菌学的効果は、分離された 23 株中消失 16 株、存続 4 株、不明 3 株で、菌消失率は 80.0% を示した。
3. 本剤投与を行った全例に自覚的副作用および臨床検査値異常を認めなかった。

**Key words:** 産婦人科性器感染症,  $\beta$ -lactam, ベータラクタマーゼ阻害剤, スルバクタム・アンピシリン

Sulbactam (SBT) は<sup>1)2)</sup>、ファイザー社で開発された  $\beta$ -lactamase 阻害剤であり Fig. 1 に示す構造式を有する。Sulfon  $\beta$ -lactam 化合物である。

SBT は、*Acinetobacter*、*N.gonorrhoeae* などごく一部の菌種には抗菌力を示すが、ほとんど抗菌力を有していない。しかし、SBT は、各種細菌が産生する penicillinase 型  $\beta$ -lactamase を強力に、cephalosporinase 型  $\beta$ -lactamase を中等度に不活化する能力を備えている<sup>1)2)</sup>。Sulbactam・Ampicillin (SBT・ABPC) は SBT と ABPC を 1 : 2 に配合した注射用抗生物質である。

本剤は ABPC 耐性の  $\beta$ -lactamase 産生菌に対しても抗菌力が強化されており、しかも SBT の持つ抗菌力により、広範囲な抗菌スペクトラムを有する。

SBT・ABPC は静脈内投与により、投与量に比例した血中濃度が得られ、生物学的半減期は SBT、ABPC の両者共、約 1 時間である。本剤は生体内ではほとんど代謝を受けなく、投与後 6 時間までに両剤共、約 80% が未変化体として尿中に排泄される<sup>3)</sup>。

今回、我々は産婦人科領域における臨床的有用性を検討する機会を得たので報告する。

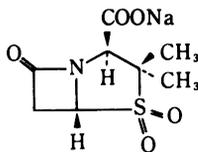


Fig. 1. Chemical structure of SBT

## I. 臨床例の検討

## 1. 投与対象

昭和 61 年 10 月から昭和 62 年 8 月までの京都府立医科大学附属病院産婦人科の入院患者のうち、種々の性器感染症を有する 10 例を対象とした。投与対象例の年齢は 26~77 歳に分布しており、体重は 29~66kg であった。

感染症の内訳は子宮内膜炎 1 例、子宮溜膿腫 1 例、骨盤腹膜炎 2 例、ダグラス窩膿瘍 3 例、骨盤死腔炎 3 例である。なお、基礎疾患に悪性腫瘍を有する症例が 8 例含まれている。

## 2. 投与方法

投与方法は全例 SBT・ABPC を生理食塩水 100ml に溶解し、点滴静注を行った。

投与量は 1 回 1.5~3.0g、1 日 2~3 回投与した。

投与期間は、最低 3 日間から最高 12 日間で、症例あたりの総投与量は、13.5g 1 例、15g 1 例、18g 1 例、25.5g 1 例、28.5g 1 例、30g 1 例、33g 2 例、45g 1 例、60g 1 例であった。なお、本剤投与期間中に他の抗菌性薬剤の投与を行ってはいない。

## 3. 効果判定基準

効果判定基準は以下の基準により行った。

**著効** 主要自覚症状が 3 日以内に著しく改善し、治癒に至った場合。

**有効** 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。

**無効** 主要自覚症状が 3 日を経過しても改善されない場合。

なお、手術、切開等の外科的処置を併用した場合は、著効とはせず、すべて有効と判定した。

#### 4. 臨床成績

Table 1に本剤投与症例の年齢、体重、診断名および基礎疾患、投与方法、投与期間、総投与量、分離菌、 $\beta$ -lactamase産生能、細菌学的効果および副作用の有無を示した。

また、Table 2に各症例を疾患群別に分類した。Table 2に示すごとく、子宮内感染については、子宮内膜炎1例は有効であった。だが、子宮溜膿腫1例は無効であった。

骨盤内感染症8例については、骨盤腹膜炎2例は共に有効、ダグラス窩膿瘍3例は有効1例、無効2例、骨盤死腔炎3例は有効1例、無効2例であった。

以上10例の産婦人科性器感染症に対し、本剤投与を行った結果、有効5例、無効5例で有効率50%であった。

#### 5. 分離菌別臨床効果

Table 3に分離菌別臨床効果を示した。

単独感染は5例で、うち2例がグラム陽性菌、他の3例は嫌気性グラム陽性菌1例、嫌気性グラム陰性菌2例であった。

これらに対する本剤の臨床効果は *Bacteroides* spによる2例以外の症例に認められ、有効率は60.0%であった。

複数菌感染は5例で、うち1例は好気性グラム陽性菌同志、1例はこれらに嫌気性菌が加わったもの、1例は好気性グラム陽性菌と嫌気性グラム陰性菌、1例は好気性グラム陰性菌と嫌気性菌、他の1例は好気性グラム陽性菌と好気性グラム陰性菌と嫌気性グラム陰性菌によるものであった。これらに対する本剤の臨床効果は、単独菌感染の場合と同様 *Bacteroides* spの関与した症例には認められず、有効率は40.0%であった。

複数菌感染では、好気性グラム陽性菌2種による1例と、これらに嫌気性グラム陰性菌である *Bacteroides* spが関与した3例は、いずれも無効であった。

本剤はABPCに比して、*Bacteroides* spに対する抗菌力が改善されてはいるものの、今回の *Bacteroides* sp検出症例に対しては十分な臨床効果を得ることができなかった。

また、これら5例の無効例は、全て基礎疾患に悪性腫瘍を有する、いわゆる compromised hostであった事も、その大きな一因であろう。

本剤の細菌学的効果は、全体で80.0%の菌消失率であり、好気性グラム陽性菌では85.7%、好気性グラム陰性菌では75.0%、嫌気性グラム陽性菌では71.4%の菌消失率を示し、好気性、嫌気性のグラム陽性菌に対しては満

足すべき成績であった。

#### 6. 細菌学的効果

Table 4に本剤の細菌学的効果を示した。本剤投与を行った全例から17菌種23株が検出された。

分離菌の内訳は、好気性菌ではグラム陽性菌が5菌種8株、グラム陰性菌が4菌種4株、嫌気性菌ではグラム陽性菌が3菌種3株、グラム陰性菌が5菌種8株であった。

本剤の菌消失率は好気性グラム陽性菌では85.7%、好気性グラム陰性菌では75.0%、嫌気性グラム陽性菌では100%、嫌気性グラム陰性菌では71.4%であった。

すなわち23株中、消失16株、存続4株、不明3株で、本剤の全体的な細菌学的効果は80.0%を示した。

#### 7. 副作用ならびに臨床検査値異常

副作用に関しては留意して観察を行ったが、本剤投与による自覚症状は認められなかった。

また、Table 5, 6に本剤投与前後の血液一般、肝機能、腎機能等の臨床検査値の変動を示したが、本剤投与に起因する臨床検査値異常の発現は全例に認められなかった。

## II. 考案

今日、細菌感染症の治療に際し、Penicillin系、Cephem系等の $\beta$ -lactam剤が第一選択剤とされる機会が多い<sup>4),5)</sup>。しかしその反面、 $\beta$ -lactam剤の使用頻度、使用量の増加に伴い、耐性菌が年々増加傾向を示していることも重大な問題である<sup>6),7)</sup>。

$\beta$ -lactam剤に対する耐性獲得の主たるものは、 $\beta$ -lactamaseによる失活であるため、本酵素に安定な薬剤の開発あるいは既存の $\beta$ -lactam剤に $\beta$ -lactamaseの酵素活性を不活化する薬剤を配合することにより、耐性菌にも効果を発揮させるという2つの手段が試みられている。

SBTは $\beta$ -lactamase阻害剤で、単独では抗生剤としての有用性はほとんどないが、各種の細菌が産生する $\beta$ -lactamaseを不可逆的に不活化することにより、配合された薬剤の $\beta$ -lactamaseによる失活を防ぐことが理論的に可能である<sup>8)</sup>。

SBTは静脈内投与により、高い血中濃度が得られ、その生物学的半減期は約1時間である。また本剤は生体内ではほとんど代謝を受けることなく、投与後6時間まで、80%が未変化体として尿中に排泄される<sup>9)</sup>。

SBTは、我が国においては、注射剤では Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ)が、経口剤では Sultamicillin (SBTPC)が既に開発され、我々もその成績を発表した。

本剤の基礎的、臨床的評価は、第35回日本化学療法学

Table 1. Clinical effects of SBT-ABPC

Case no.	Age (y.o.)	B.W. (kg)	Diagnosis (underlying disease)	Premedication	Administration			Isolated organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			$\beta$ -lactamase*	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
					daily dose (g $\times$ times)	dura- tion (days)	total dose (g)		SBT-ABPC	ABPC	10 <sup>6</sup>				
1	33	61	endometritis (uterine myoma)	cefmetazole	1.5 $\times$ 1 1.5 $\times$ 2	1 9	28.5	<i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i>	1.56 0.78	0.78 0.78	0.78 0.78	—	eradicated	good	—
2	54	54	pyometra (ut. corpus cancer) stage II	THR-221	1.5 $\times$ 2	11	33	<i>B. biformis</i>					unchanged	poor	—
3	26	45	pelvic peritonitis (absence of vagina)	minocycline	1.5 $\times$ 2	6	18	<i>E. faecalis</i>	1.56	1.56	0.78	—	replaced	good	—
4	61	58	pelvic peritonitis (ut. cervical cancer) stage III	latamoxef	1.5 $\times$ 2 3.0 $\times$ 2	4 8	60	<i>P. prevotii</i>	1.56	0.78	0.78	—	eradicated	good	—
5	67	66	Douglas' abscess (ovarian cancer) stage II	none	3.0 $\times$ 2	5	30	<i>E. coli</i> <i>S. intermedius</i> <i>Bifidobacterium</i>	3.13 0.20 3.13	3.13 0.10 1.56	1.56 0.05 1.56	H — —	eradicated	good	—
6	66	29	Douglas' abscess (ovarian cancer) stage II	cefazolin	1.5 $\times$ 2	5	15	<i>E. aerogenes</i> <i>E. faecium</i> <i>K. oxytoca</i> <i>C. freundii</i> <i>B. vulgatus</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> <i>B. fragilis</i>	50 1.56 800 50 25 12.5	25 1.56 800 25 400 800	400 1.56 >800 200 800	H H H H	decreased	poor	—
7	77	44	Douglas' abscess (ovarian cancer) stage I	none	3.0 $\times$ 1 3.0 $\times$ 2	1 5	33	<i>S. constellatus</i> <i>B. fragilis</i>	0.39 3.13	0.39 1.56	0.20 50	— H	unknown	poor	—
8	36		parametritis (ut. corpus cancer) stage I	cefotaxime	3.0 $\times$ 1 3.0 $\times$ 2	1 7	45	<i>E. faecalis</i>					eradicated	good	—
9	61	58	parametritis (Uterine cervical cancer) stage II	latamoxef	1.5 $\times$ 3	3	13.5	<i>B. thetaiotaomicron</i>	12.5	12.5	800	H	replaced	poor	—
10	49	60	parametritis (uterine cervical cancer) stage II	none	1.5 $\times$ 1 1.5 $\times$ 2	1 8	25.5	<i>B. thetaiotaomicron</i> <i>P. anaerobius</i> <i>E. faecium</i> <i>S. epidermidis</i>	1.56 25 100 12.5	1.56 12.5 100 3.13	25 12.5 50 25	H — — L	decreased	poor	—

\* $\beta$ -lactamase H : high producer, L : low producer

Table 2. Summary of clinical effects

Type of infection	Diagnosis	No of cases	Clinical effect			Efficacy rate (%)
			excellent	good	poor	
Intrauterine infection	endometritis	1		1		
	pyometra	1			1	
	subtotal	2		1	1	1/2 (50.0)
Pelvic infection	pelvic peritonitis	2		2		
	Douglas' abscess	3		1	2	
	parametritis	3		1	2	
	subtotal	8		4	4	4/8 (50.0)
Total		10		5	5	5/10(50.0)

Table 3. Clinical effect of SBT・ABPC classified by causative isolates

Isolate	No. of cases	Clinical effect			Efficacy rate (%)
		excellent	good	poor	
<i>E. faecalis</i>	2		2		
<i>P. prevotii</i>	1		1		
<i>B. bivius</i>	1			1	
<i>B. thetaiotaomicron</i>	1			1	
sub-total	5		3	2	3/5 (60.0)
<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	1		1		
<i>S. constellatus</i> <i>B. fragilis</i>	1			1	
<i>E. coli</i> <i>S. intermedius</i> <i>Bifidobacterium</i>	1		1		
<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecium</i> <i>P. anaerobius</i> <i>B. thetaiotaomicron</i>	1			1	
<i>E. faecium</i> <i>K. oxytoca</i> <i>E. aerogenes</i> <i>C. freundii</i> <i>B. fragilis</i> <i>B. vulgatus</i> <i>B. thetaiotaomicron</i>	1			1	
sub-total	5		2	3	2/5 (40.0)
Total	10	0	5	5	5/10 (50.0)

Table 4. Bacteriological response to SBT·ABPC

Isolate	No. of strains	Eradicated (unknown)	Persisted	Eradicated rate (%)
<i>S.aureus</i>	1	1		
<i>S.epidermidis</i>	1		1	
<i>S.constellatus</i>	1	0(1)		
<i>E.faecalis</i>	3	3		
<i>E.faecium</i>	2	2		
sub-total	8	6(1)	1	6/7 (85.7)
<i>E.coli</i>	1	1		
<i>K.oxytoca</i>	1		1	
<i>E.aerogenes</i>	1	1		
<i>C.freundii</i>	1	1		
sub-total	4	3	1	3/4 (75.0)
<i>S.intermedius</i>	1	1		
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1	1		
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	1	0(1)		
sub-total	3	2(2)		2/2 (100)
<i>B.fragilis</i>	2	1(1)		
<i>B.vulgatus</i>	1	1		
<i>B.thetaiotaomicron</i>	3	2	1	
<i>B.bivius</i>	1		1	
<i>Bifidobacterium</i>	1	1		
sub-total	8	5(1)	2	5/7 (71.4)
Total	23	16(3)	4	16/20 (80.0)

会西日本支部総会一般演題<sup>3)</sup>において報告がなされた。

その中で本剤の臨床分離菌株に対する抗菌力は、*S. pneumoniae* で $\leq 0.05\mu\text{g/ml}$ 、*S.pyogenes* で $0.01\mu\text{g/ml}$ 、*B.catarrhalis* で $0.39\mu\text{g/ml}$ と極めて強力であり、また本剤が ABPC、Piperacillin (PIPC) の両者よりも優れているものは、*S.aureus*、Coagulase negative *Staphylococcus*、*E.coli*、*K.pneumoniae*、*P.vulgaris*、*A.calcoaceticus*、*B.fragilis* 等である。一方、*P.mirabilis* に対しては、PIPC に比して劣るものの、ABPC と同等であり、*H.influenzae* に対しては PIPC よりも優れているものの、ABPC とほぼ同等とされている。

今回臨床的有用性評価を検討する目的で、10例の産婦人科性器感染症に本剤投与を行った結果、有効5例、無効5例で有効率は50.0%であった。有効率が50.0%に止まった理由として、第一に compromised host が全症例の80.0%を占めたこと、次いで第三世代セフェム剤を

中心とした前投薬が行われていたことなどが大きな理由であろう。

本剤の疾患別臨床効果は、子宮内感染については子宮内膜炎1例は有効で、子宮溜膿腫1例はドレナージ施行の上本剤の投与を行ったが無効であった。

骨盤内感染症8例については、骨盤腹膜炎2例は共に有効、ダグラス窩膿瘍3例は、有効1例、無効2例、骨盤死腔炎3例は有効1例、無効2例であった。

次に分離菌別臨床効果を検討すると、単独菌感染では好気性グラム陽性菌の2例、嫌気性グラム陽性菌の1例は、いずれも有効であったが、嫌気性グラム陰性菌の2例は無効であった。これらは共に *Bacteroides* sp.による感染であった。

これらのことより、SBT·ABPC は ABPC の抗菌活性からも明らかのように、グラム陰性弱毒菌や、平素無害菌等のいわゆる日和見菌による感染に対して効果を得

Table 5. Laboratory findings (1)

Case no.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/ $\text{mm}^3$ )		Baso (%)		Eosino (%)		Neuto (%)		Lympho (%)		Mono (%)		Plts. ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		Electrolytes (mEq/l)					
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	Na+	K+	Cl-		
1	384	416	10.7	11.1	32.4	35.4	13,200	9,400	0	3	2	11	84	63	11	15	3	8	37.1	32.7	144	142	3.9	3.7	107	103
2	308	312	8.9	9.1	27.3	27.8	8,800	9,900	1	2	1	1	82	73	10	20	6	4	28.7	39.2	137	142	3.0	3.4	99	102
3	386	332	11.7	10.1	36.1	30.9	5,900	5,000	0	2	0	2	79	50	17	44	4	1	29.5	34.3	138	144	4.1	4.3	102	107
4	369	377	9.4	10.3	29.7	31.5	14,100	4,100	0	1	1	3	88	74	6	14	5	8	34.2	30.5	137	145	4.2	4.0	101	109
5	328	326	10.4	10.6	31.0	30.9	7,200	5,600	0	0	2	3	62	60	27	26	9	11	30.8	38.8	142	142	3.9	4.2	104	107
6	344	321	10.3	9.8	31.9	30.3	4,000	4,500	0	1	0	1	65	68	24	24	11	6	18.3	15.9	135	141	3.1	2.9	98	102
7	327	316	10.5	10.2	31.7	32.9	12,600	9,600	0	0	1	0	79	91	13	7	7	0	44.4	36.2	140	137	3.0	4.5	102	103
8	400	310	11.8	9.2	36.1	28.5	8,000	6,700	2	0	2	2	62	28	33	64	3	5	17.6	30.3	138	141	4.7	3.6	102	105
9	376	319	12.1	10.5	35.4	30.2	3,300	6,700	0	2	2	2	88	57	5	24	5	15	10.3	14.5	135	136	3.7	3.9	100	100
10	443	357	13.6	11.5	42.8	33.8	6,800	4,000	1	0	21	18	62	57	14	19	2	6	29.9	20.1	137	141	3.4	3.6	101	104

B : before treatment A : after treatment

Table 6. Laboratory findings (2)

Case no.	GOT (KU)		GPT (KU)		A/P (KAU)		Bilirubin (mg/dl)		BUN (mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	direct	total	B	A	B	A
1	7	7	6	4	6.2	5.8	0.1	0.1	17	11	0.7	0.8
2	42	13	35	5	21.3	8.1	0.2	0.2	16	16	2.1	2.1
3	14	13	10	11	2.8	2.7	0.2	0.1	14	13	0.7	0.7
4	88	10	88	10	19.6	6.4	0.4	0.2	12	11	1.2	1.1
5	28	21	12	10	4.8	4.1	0.7	0.3	17	14	1.2	1.0
6	17	14	4	4	6.0	5.2	0.4	0.3	14	12	0.7	0.7
7	16	11	3	6	4.7	4.4	0.3	0.2	18	13	1.2	1.4
8	77	40	107	61	13.7	8.6	0.3	0.3	17	10	0.9	0.9
9	16	10	14	9	5.5	4.9	0.6	0.4	9	9	1.2	1.0
10	10	10	3	4	4.3	2.8	0.3	0.2	12	11	0.6	0.6

B : before treatment A : after treatment

ることは困難であると思われるが、今後増加が予想されるグラム陽性菌、あるいは耐性菌由来の感染症に対しては有用性が期待される。

最後に副作用であるが、本剤投与を行った全例に自覚的な副作用、および臨床検査値異常を認めなかった。

#### 文 献

- 1) ENGLISH A R, RETSEMA J A, GIRARD A E, LYNCH J E, BARTH W R: CP-45, 899, A beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactamase: Initial antibacteriological characterization. *Antimicrob Agents Chemother* 14: 414~489, 1978
- 2) ASWAPOKKEE N, NEU H C: A sulfone  $\beta$ -lactam compound which acts as  $\beta$ -lactamase inhibitor. *J Antibiot* 31: 1238~1244, 1978
- 3) 第35回日本化学療法学会西日本支部総会, Sulbactam・Ampicillin. 鹿児島, 1987
- 4) 高瀬善次郎: 院内感染, 特に術後感染と抗生物質の選択. *産婦人科* 44: 731~736, 1977
- 5) 岡田弘二, 金尾昌明: 産婦人科領域における術後感染症とその治療. *産婦人科治療* 43: 1~5, 1981
- 6) 松田静治: 各科における難治性感染症 産婦人科感染症. *最新医学* 38: 1790~1796, 1983
- 7) 岡田弘二, 山元貴雄: 感染症の変貌と化学療法 婦人科. *抗生物質から化学療法の領域* 1: 51~55, 1985
- 8) 横田 健:  $\beta$ -Lactamase 阻害剤と  $\beta$ -Lactamase 抵抗性薬剤の将来. *日本臨床* 39: 10~17, 1981
- 9) 山元貴雄, 保田仁介, 金尾昌明, 岡田弘二: 産婦人科領域における Sultamicillin の臨床的検討. *Chemotherapy* 33 (S-2): 730~733, 1985

## SULBACTAM・AMPICILLIN IN OBSTETRIC-GYNECOLOGICAL INFECTIONS

TAKAO YAMAMOTO, JINSUKE YASUDA, MASAOKI KANAO and HIROJI OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. Hiroji Okada),

Kyoto Prefectural University of Medicine,

465 Kajii-cho, Kawaramachidori-Hirokojiagaru, Kamikyo-ku, Kyoto 602, Japan

The clinical usefulness of sulbactam (SBT) and ampicillin (ABPC) combined in a ratio of 1:2 was evaluated in patients with a variety of obstetric-gynecological infections and the following results were obtained.

1. Sulbactam・Ampicillin was given to a total of 10 patients including 1 with pelvic peritonitis, and 3 with Douglas' abscess and pelvic cavity infections. Five patients responded well to treatment but the remaining 5 did not, giving an efficacy rate of 50%.

2. The bacteriological efficacy rate in 23 strains of clinical isolates was 80.0%, 16 eradicated, 4 persisting and 3 unevaluable.

3. No subjective or objective side effects or abnormal clinical laboratory test values due to this drug were observed in any of the patients enrolled in the study.