

Sulbactam・Ampicillin に関する研究

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部*

富沢磨須美

札幌北辰病院内科

中山一朗

札幌鉄道病院内科

阿部守邦

苫小牧市立総合病院内科

佐藤 清

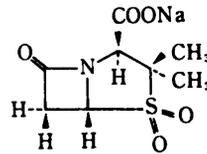
北海道大学医学部附属病院検査部

Sulbactam (SBT)・Ampicillin (ABPC) は β -lactamase 阻害剤の SBT と広域ペニシリン系製剤 ABPC との 1 : 2 の配合剤である。臨床分離の *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* など172株に対する MIC を、ABPC 単独および SBT 1, 5, 10 μ g/ml 添加時の 4 系列でみた。SBT の添加により ABPC の MIC は上昇し、特に SBT の量が多いほど、その効果は高かった。ただし、*P.aeruginosa* では変化がなかった。10例の感染症患者に、本剤1.5g 1日2回の点滴静注7~14日間行い、臨床効果をみた。全例が有効であった。ABPC ディスク感受性 (-) の起炎菌も含めて、細菌学的にすべて菌消失であった。副作用はなく、軽度の GPT 上昇が1例に認められた。

Key words: Sulbactam・Ampicillin, Ampicillin の抗菌力, Sulbactam の併用効果, 臨床成績

Sulbactam (SBT) および Ampicillin (ABPC) の構造式を Fig. 1 に示した。SBT は1977年ファイザー社で開発された β -lactamase 阻害剤である。SBT それ自身の抗菌力は弱いが、各種の細菌が産生するペニシリナーゼ型 β -lactamase を不可逆的に強く不活化する。セファロスポリナーゼ型 β -lactamase に対しては中等度である。本剤を β -lactamase に弱い β -lactam 剤と併用することにより、その欠点を補い、より強い抗菌力を得ることが期待される。我が国においては、既に Cefoperazone (CPZ) と 1 : 1 の配合剤が使用されている。CPZ 自体強い抗菌力をもち、ペニシリナーゼ型 β -lactamase に若干弱い程度であるので、SBT の併用が現在では十分生かされていないと考えられる。ABPC は1963年より使用されているペニシリン系製剤である。 β -lactamase により水解され、各種細菌に耐性株の増加がみられる。 β -lactamase 阻害剤との併用により、その有効性を上げることが期待される²⁾³⁾。その結果、SBT と ABPC の 1 : 2 の配合剤が造られた⁴⁾。臨床分離株に対する ABPC の抗菌力と SBT 添加時における変化と、本剤の臨床効果についての検討

1) sulbactam (SBT)



2) ampicillin (ABPC)

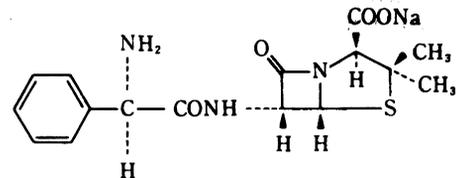


Fig. 1. Chemical structure of sulbactam and ampicillin

* 札幌市北区北14条西5丁目

を行ったので報告する。

I. 方法

1. 抗菌力

北海道大学医学部附属病院検査部で、臨床材料より分離された *Staphylococcus aureus* 27株、*Escherichia coli* 27株、*Klebsiella pneumoniae* 27株、*Proteus mirabilis* 16株、*Morganella morganii* 21株、*Serratia marcescens* 27株、*Pseudomonas aeruginosa* 27株の計172株について、日本化学療法学会標準法に従い、MICを測定した。使用薬剤はABPC単独と、SBTを培地中に1, 5, 10 μ g/ml添加し、それにABPCを単独時と同様に加えたものの4系列で行った。接種菌量は10⁶cells/mlとした。なお、菌接種にはマイクロプランターMIT-Pを用いた。

2. 臨床成績

昭和60年8月より昭和61年3月までに治療を行った内科的感染症患者10例に対して本剤を使用した。使用方法はSBT・ABPC1.5gを1日2回点滴静注で投与し、投与期間は7日間を原則とした。効果は細菌学的効果と臨床効果で判定した。細菌学的効果は病巣よりの材料より検出された起炎菌と推定されたものの消長により、菌消失 (Eliminated), 菌減少 (Decreased), 菌存続 (Persisted), 菌交代 (Replaced)の4段階で判定した。臨床効果は、臨床症状と細菌学的効果を総合的にみて、主治医により、著効 (Excellent), 有効 (Good), やや

有効 (Fair), 無効 (Poor)の4段階で判定した。副作用については、薬剤の投与期間中の自覚症状を詳細にチェックした。また、薬剤の投与前後で、血液検査、肝機能検査、腎機能検査などの臨床検査を施行した。

II. 結果

1. 抗菌力

7菌種についてのMICの成績と累積曲線をFig. 2に示した。*S.aureus* 27株では、ABPC単独では12.5 μ g/ml以上が19株と約70%をしめた。SBTの添加により25 μ g/ml以下に分布した。特にSBTの添加量を多くすることにより0.78 μ g/ml以下の感受性株が増加した。*E. coli* 27株では、ABPC単独では、6.25 μ g/mlと>100 μ g/mlの2峰性を示した。SBTの添加により、両峰の株が共に1~2管感受性がよくなった。*K.pneumoniae* 27株では、ABPC単独では12.5 μ g/ml以上に分布し、>100 μ g/mlの高度耐性株が15株あった。SBTの添加で感受性がよくなり、特にSBT10 μ g/mlの添加で著明であった。*P.mirabilis* 16株では、ABPC単独では0.78~3.13 μ g/mlと25 μ g/ml以上に分れた。SBTの添加で1~2管よくなったが、25 μ g/mlの株がSBT 5 μ g/ml以上の添加で、すべて1.56 μ g/ml以下になった。*M.morganii* 21株では、ABPC単独で18株が>100 μ g/mlであった。SBT 1 μ g/mlの添加では、ほとんど変化がなかったが、5 μ g/ml以上で1~2管の移動が認められた。*S.marcescens* 27株では、ABPC単独ではすべ

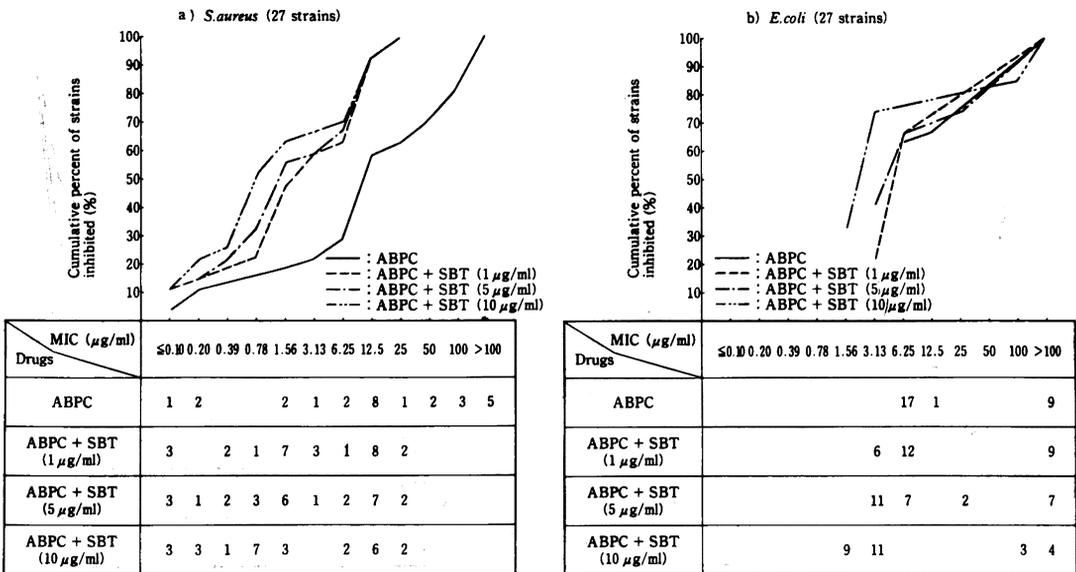


Fig. 2. Antibacterial activity of ampicillin with or without SBT against clinical isolates (10⁶ cells/ml)

て $>10\mu\text{g/ml}$ であったが、SBTの添加で感受性がよくなり、 $10\mu\text{g/ml}$ の添加では $6.25\mu\text{g/ml}$ の株もあった。*P.aeruginosa* 27株では、SBTの添加の効果はほとんど無かった。

2. 臨床成績

SBT・ABPCの臨床評価を行った10例の概要についてTable 1に示した。症例は慢性気管支炎6例、肺炎2例、急性腎盂腎炎1例、慢性膀胱炎1例である。男5例、

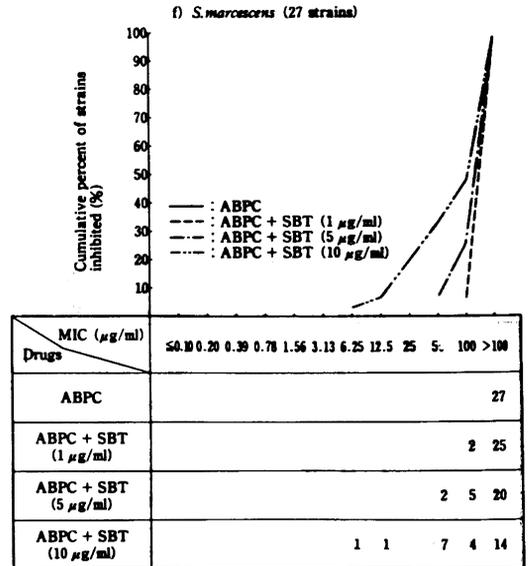
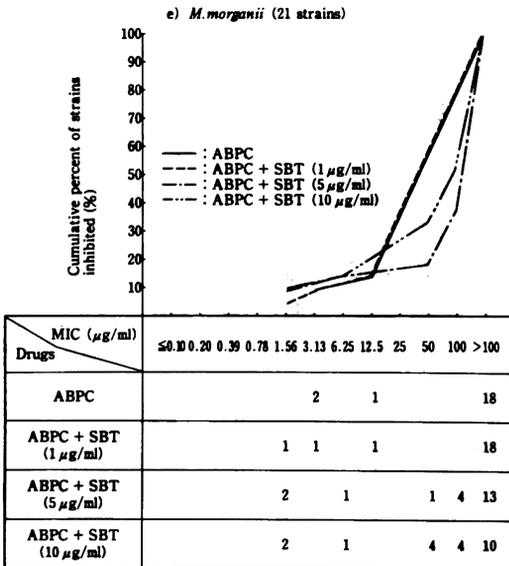
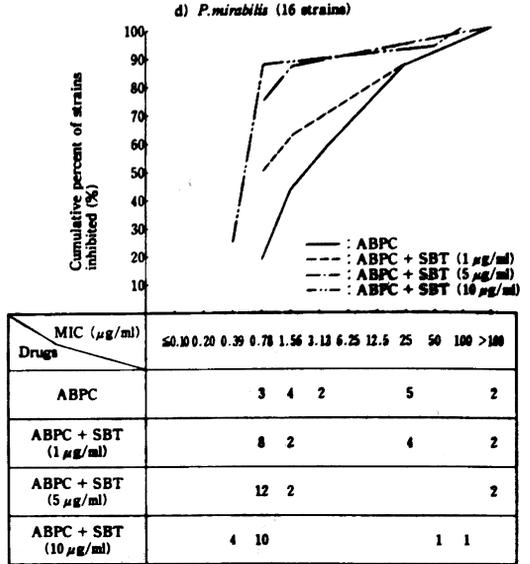
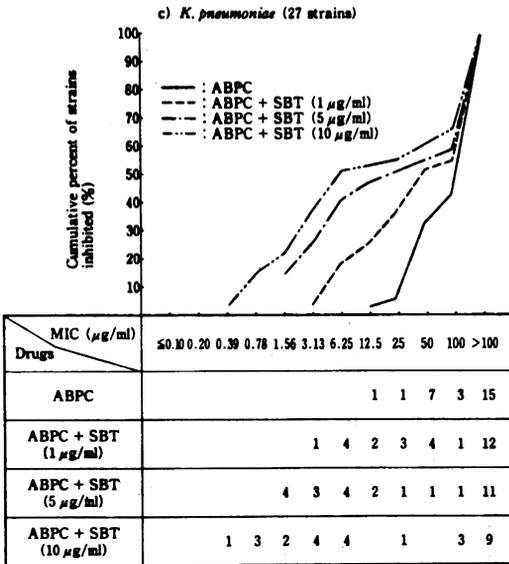


Fig. 2. Antibacterial activity of ampicillin with or without SBT against clinical isolates (10^6 cells/ml)

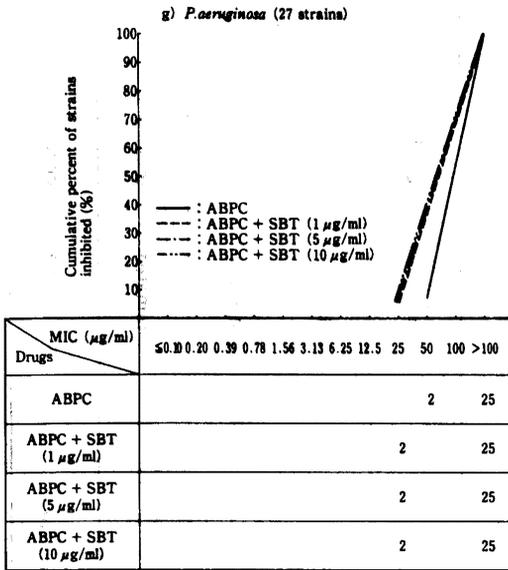


Fig. 2. Antibacterial activity of ampicillin with or without SBT against clinical isolates (10^6 cells/ml)

女5例で、年齢は39～85歳で、平均64.1歳であった。1日投与量は全例1回1.5g 1日2回計3.0gの点滴静注で行われた。投与期間は7日間6例、8日間2例、9日間、14日間各1例であった。Table 2に疾患別の臨床効果を示したが、全例有効の成績であった。Table 3に細菌学的効果のまとめを示したが、起炎菌が特定されたものが8例あって、そのすべてが菌消失された。起炎菌のABPCディスク感受性の成績をまとめたものをTable 4に示したが、Ⅲ、Ⅳの7株はともかくとして、Ⅰの3株も菌消失であった。以上の成績をまとめてみると、本剤の特長となるABPCディスク感受性Ⅰの菌が起炎菌となった症例に対する効果である。症例3の慢性気管支炎でABPC(Ⅰ)の*E.coli*、症例9、10の尿路感染症でABPC(Ⅰ)の*K.pneumoniae*が起炎菌となっており、3例ともに菌消失し、臨床効果も有効であった。SBTの効果が発揮されたとみてよい症例であった。

副作用は特に認められなかった。本剤投与前後の臨床検査値をTable 5に示した。症例7でGPTが18→36に上昇がみられた。極めて軽度の変化であるが、異常反応とした。

III 考 案

β -lactam 剤に対する細菌の耐性化機構の一つとし

て、 β -lactamase 産生によるものがある。そのため、この β -lactamaseを阻害することにより β -lactam 剤の働きを保持することが出来る。SBTは如様な目的をもった β -lactamase阻害剤である。すでにSBT・CPZ、Sultamicillinなどが製剤化され、臨床に使用されている。SBT・ABPCは同様の目的で造られたが、ABPCに対する耐性菌が増加している時であるので、この製剤の効力が期待される。臨床分離の7菌種について、ABPC単独とSBT添加で、MICの差を検討した。*S.aureus*、*K.pneumoniae*、*S.marcescens*などで、大きな感受性の上昇が認められた。*E.coli*、*P.mirabilis*、*M.morganii*などでは、その影響は小さかった。*P.aeruginosa*では効果はなかった。 β -lactamase産生の度合の大きい細菌ほどSBTの影響が大きくなるものと考えられた。

10例の感染症患者でSBT・ABPCの臨床評価を行ったが、全例有効であった。特にABPCディスク感受性Ⅰの*E.coli*、*K.pneumoniae*を起炎菌とする3症例にも有効性を示したことが本剤の特長といえる。

ABPCは感受性菌に対しては、切れ味のよい広域ペニシリン製剤であるが、 β -lactamaseに弱く、その産生菌が増加の傾向を示しているので、その使用が制限されてきているが、SBTとの配合により、本来の効果を発揮することが出来るようになった。そのような意味で、SBT・ABPCは、その有用性が期待出来る製剤である。

文 献

- 1) 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 : 414~419, 1978
- 2) 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
- 3) PLOUFFE J F : Treatment of infections caused by ampicillin-resistant pathogens with a combination of ampicillin and CP-45, 899. Antimicrob Agents Chemother 21 : 519~520, 1982
- 4) Sulbactam・Ampicillin. 第35回日本化学療法学会西日本支部総会、鹿児島島、1987

Table 1. Clinical effect with sulbactam-ampicillin treatment

Case no.	Sex	B.W. (Kg)	Diagnosis	Underlying disease	Administration		Bacteriological finding		Clinical effects	Side effects		
					daily dose (g × times) days	total dose (g)	route	before			after	
1	M	52	chronic bronchitis	hypertension cerebral infarction	1.5 × 2 7	21.0	DI	<i>S. pneumoniae</i> ABPC (#)	—	eliminated	good	—
2	M	41	chronic bronchitis	bronchiectasis coronary atherosclerosis	1.5 × 2 7	21.0	DI	<i>A. calcoaceticus</i> ABPC (+)	—	eliminated	good	—
3	M	63	chronic bronchitis	atrial fibrillation hyperthyroidism	1.5 × 2 7	21.0	DI	<i>S. pneumoniae</i> ABPC (#) <i>E. coli</i> ABPC (-)	—	eliminated	good	—
4	F	43	chronic bronchitis	pulmonary emphysema	1.5 × 2 8	24.0	DI	<i>H. influenzae</i> ABPC (+)	—	eliminated	good	—
5	F	50	chronic bronchitis	bronchiectasis	1.5 × 2 8	24.0	DI	<i>H. influenzae</i> ABPC (+)	—	eliminated	good	—
6	F	48	chronic bronchitis	bronchiectasis	1.5 × 2 9	27.0	DI	<i>H. influenzae</i> ABPC (#)	—	eliminated	good	—
7	M	67	pneumonia	hypertension	1.5 × 2 7	21.0	DI	NF	—	unknown	good	GPT ↑
8	M	92	pneumonia	—	1.5 × 2 14	42.0	DI	NF	NF	unknown	good	—
9	F	60	acute pyelonephritis	diabetes mellitus	1.5 × 2 7	21.0	DI	<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁴) ABPC (-)	—	eliminated	good	—
10	F	49	chronic cystitis	ischemic heart disease hypertension	1.5 × 2 7	21.0	DI	<i>E. coli</i> (10 ⁷) ABPC (#) <i>K. pneumoniae</i> (10 ⁷) ABPC (-)	—	eliminated	good	—

NF : normal flora

Table 2. Overall clinical effects of sulbactam·ampicillin

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
Chronic bronchitis	6		6		
Pneumonia	2		2		
Acute pyelonephritis	1		1		
Chronic cystitis	1		1		
Total	10		10		

Table 3. Summary of bacteriological effects

Organisms	No. of strains	Eliminated	Decreased	Persisted	Replaced
<i>S. pneumoniae</i>	1	1			
<i>H. influenzae</i>	3	3			
<i>K. pneumoniae</i>	1	1			
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1			
<i>S. pneumoniae</i> + <i>E. coli</i>	1	1			
<i>K. pneumoniae</i> + <i>E. coli</i>	1	1			
Total	8	8			

Table 4. Relationship between disk sensitivity of ampicillin and bacteriological effects

Sensitivity of ABPC	No. of strains	Bacteriological effects			
		eliminated	decreased	persisted	replaced
※	4	4			
#	3	3			
+					
-	3	3			
Total	10	10			

Table 5. Laboratory findings before and after sulbactam·ampicillin treatment

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (K.A.)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	B	507	15.5	45.3	9,300	3	12.5	21	19	6.7	19.2	0.93
	A	457	14.0	41.2	4,300	1	14.1	21	19	6.8	16.4	0.94
2	B	400	12.4	36.3	9,100	0	19.2	12	9	5.0	14.6	0.81
	A	387	12.1	35.1	5,300	2	23.0	22	15	5.0	12.6	0.88
3	B	531	15.2	43.5	8,400	4	12.5	15	17	9.9	12.1	0.93
	A	500	15.3	41.1	5,800	2	12.7	16	19	8.7	11.8	0.82
4	B	421	13.8	39.5	10,100	2	17.2	19	25	168*	11.0	0.9
	A	416	13.7	38.9	7,200	3	19.5	25	30	172*	11.2	0.9
5	B	445	14.1	40.3	9,700	1	17.2	28	24	176*	12.0	1.0
	A	438	14.0	40.1	7,300	3	19.0	30	26	180*	11.7	1.0
6	B	415	14.0	40.2	9,800	1	16.8	22	16	158*	12.0	1.0
	A	421	14.1	40.6	6,900	3	17.6	28	20	160*	11.0	1.0
7	B	508	16.0	45.9	8,600	4	20.7	18	18	9.9	11.4	1.07
	A	496	16.0	45.0	7,000	1	23.4	25	36	11.3	15.4	1.14
8	B	506	14.5	47.1	9,700	0	25.8	21	49	7.6	11.3	0.7
	A	515	15.5	47.2	4,800	0	31.6	22	29	6.3	11.5	0.8
9	B	442	11.9	34.9	9,700	2	5.5	12	9	8.6	15.2	0.99
	A	425	11.7	33.8	8,400	5	8.3	11	7	6.6	13.9	0.97
10	B	403	11.8	33.9	6,600	4	24.8	19	11	6.3	15.5	0.79
	A	438	12.8	38.2	6,400	1	28.8	17	10	6.2	13.1	0.75

B: before A: after

* IU/l

STUDIES ON SULBACTAM·AMPICILLIN

AKIRA SAITO

College of Medical Technology, Hokkaido University
Nishi-5, Kita-14, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

MASUMI TOMIZAWA

Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

MORIKUNI ABE

Department of Internal Medicine, Tomakomai City Hospital

KIYOSHI SATO

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

Sulbactam·ampicillin (SBT·ABPC) is a formulation consisting of one part of SBT, a β -lactamase inhibitor, and two parts of ABPC, an antimicrobial agent. We investigated the antibacterial activity of ABPC and ABPC with SBT (1, 5 and 10 μ g/ml) against 172 strains of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* using the plate dilution method. The activity of SBT·ABPC was markedly superior to that of ABPC alone against all strains except *P. aeruginosa*.

Ten patients with bacterial infections were treated with 1.5g twice daily of SBT·ABPC for 7-14 days. All showed good clinical response. No side effect occurred, though slightly elevated GPT was observed in one patient.