

呼吸器感染症における Sulbactam・Ampicillin の使用経験

武部 和夫

弘前大学医学部第三内科*

田村 豊一・遠藤 勝美・米田 政志・井戸 康夫・対馬 史博

北秋中央病院 内科

相楽 衛男・岡本 勝博

弘前市立病院 内科

呼吸器疾患13例について Sulbactam・Ampicillin の臨床効果、副作用ならびに臨床検査値への影響について検討した。

呼吸器疾患の内訳は肺炎8例、慢性気管支炎1例、マイコプラズマ肺炎4例であったが、マイコプラズマ肺炎は臨床効果判定から除外した。

臨床効果判定可能な肺炎8例、慢性気管支炎1例はすべて有効であった。

自覚的副作用は認められなかった。臨床検査値異常は GOT, GPT, LDH の軽度上昇および GOT, GPT の軽度上昇が各々1例にみられた。

Key words : Sulbactam・Ampicillin, 呼吸器感染症

Sulbactam は1977年にファイザー社で開発された β -lactamase inhibitor で、それ自身は少数の菌種を除いて抗菌力が弱い、各種の細菌が産生するペニシラーゼ型 β -lactamase を強く、セファロスポリナーゼ型 β -lactamase を中等度に不可逆的に不活化する¹⁾。今回、台糖ファイザー社から Sulbactam と Ampicillin との配合剤 (1:2) が作られた。Ampicillin はグラム陽性菌からグラム陰性菌、特にインフルエンザ菌、大腸菌、変形菌 (特にプロテウス・ミラビリス)、サルモネラ菌、赤痢菌などに強い抗菌力を持っているが、これらの各種細菌の産生する β -lactamase には不安定である。そこで Sulbactam・Ampicillin 配合剤は、Ampicillin 単独に比べて、耐性株での MIC 増強が顕著に認められるとされている。

そこで著者らは Sulbactam・Ampicillin の呼吸器感染症症例に於ける臨床効果と安全性を検討したので報告する。

I. 対象および方法

弘前大学医学部第三内科関連病院で呼吸器感染症と診断された13症例に Sulbactam・Ampicillin を投与した。その内訳は、細菌性肺炎8例、慢性気管支炎1例、マイコプラズマ肺炎4例である。マイコプラズマ肺炎の診断には単独血清でマイコプラズマ補体結合反応 (CF) が64倍以上、間接的赤血球凝集反応 (IHA) が320倍以上あるいは急性期と回復期のペア血清で4倍以上の上昇を

示したときに診断した。患者の年齢は23歳から74歳までであり、20代3例、30代2例、50代2例、60代2例、70代4例であった。このうちマイコプラズマ肺炎はすべて50歳以下であった。基礎疾患の認められたものはマイコプラズマ肺炎の4例を除いた9例中7例にみられ、その内訳は細菌性肺炎例では気管支拡張症1例、気管支拡張症と心不全合併1例、慢性気管支炎1例、肺癌1例、高血圧症、胃潰瘍がそれぞれ1例に合併していた。慢性気管支炎の症例は糖尿病と高血圧症が合併していた1例である。

本剤の1日投与量は全例3gで1回1.5gを朝、夕2回に分け30分から90分間の点滴静注を行った。

投与日数は細菌性肺炎例で11日より15日間、慢性気管支炎で6日間であった。マイコプラズマ肺炎では1例が14日間投与し、その他の3例は3日、5日、6日間の投与であった。

臨床効果判定は、慢性気管支炎では体温、咳嗽、喀痰量とその性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼの自覚所見の改善および白血球、赤沈、CRP の臨床検査成績の改善から著効、有効、やや有効、無効と判定した。

肺炎の症例では慢性気管支炎の効果判定基準の他に胸部レ線所見の改善度から著効、有効、やや有効、無効と判定した。

さらに本剤投与時の副作用と臨床検査値より安全性

* 〒036 弘前市在府町5

Table 1. Clinical results of SBT-ABPC

Case no.	Diagnosis	Underlying disease	Dose (g × time × day)	Organisms				MIC (10 ⁶ Cells/ml)		Clinical effect	Side effects
				before	β*	after	β*	SBT-ABPC	ABPC		
1	pneumonia	bronchiectasis heart failure	1.5 g × 2/day × 11days DI	normal flora	—	normal flora			good	(—)	
2	pneumonia	chronic bronchitis	1.5 g × 2/day × 14days DI	normal flora		normal flora			good	(—)	
3	pneumonia	bronchiectasis	1.5 g × 2/day × 14days DI	<i>K. oxyloca</i>	—	not tested		12.5	50	good	(—)
4	pneumonia	lung cancer	1.5 g × 2/day × 15days DI	normal flora		no growth				good	(—)
5	pneumonia	(—)	1.5 g × 2/day × 15days DI	<i>K. pneumoniae</i> (#)	H	<i>K. pneumoniae</i> (#)	H	25	800	good	(—)
6	pneumonia	gastric ulcer	1.5 g × 2/day × 14days DI	normal flora		normal flora	L	6.25	50	good	(—)
7	pneumonia	(—)	1.5 g × 2/day × 15days DI	normal flora		not tested				good	(—)
8	pneumonia	hypertension	1.5 g × 2/day × 15days DI	normal flora		normal flora				good	(—)
9	bronchitis	diabetes mellitus hypertension	1.5 g × 2/day × 6days DI	no growth		no growth				good	(—)
10	pneumonia (mycoplasma)	(—)	1.5 g × 2/day × 14days DI	normal flora		normal flora				unknown	(—)
11	pneumonia (mycoplasma)	(—)	1.5 g × 2/day × 6days DI	normal flora		not tested				unknown	(—)
12	pneumonia (mycoplasma)	(—)	1.5 g × 2/day × 5days DI	not tested		not tested				unknown	(—)
13	pneumonia (mycoplasma)	(—)	1.5 g × 2/day × 3days DI	normal flora		normal flora				unknown	(—)

* β-lactamase H : high producer L : low producer — : non producer

を、また臨床効果と安全性より有用性を判定した。

II. 臨床成績

各症例の概要を Table 1 に示した。

細菌性肺炎 8 例、慢性気管支炎 1 例はすべて有効であった。

マイコプラズマ肺炎の症例については、症例 10 で本剤 14 日間投与により下熱、咳嗽、喀痰、呼吸困難、ラ音の消失、胸部レ線所見の改善がみられた。その他の症例では本剤を 3 日より 6 日間使用したが、自覚所見、レ線所見の改善がみられなかった。

臨床効果を Table 2 にまとめて示した。マイコプラズマには細胞壁がないので細胞壁に作用する β -lactam 剤には極めて抵抗が強く、無効とされている。そこでマイコプラズマ肺炎に対する本剤の効果判定を除外した。本剤投与時に分離した菌は、*Klebsiella oxytoca* 1 株と *Klebsiella pneumoniae* 1 株であった (Table 1)。Sulbactam・Ampicillin 配合剤と Ampicillin のこれら細菌に対する抗菌力は 10^8 cells/ml 接種で *K. oxytoca* に対し Sulbactam・Ampicillin に $12.5\mu\text{g/ml}$ 、Ampicillin に $50\mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* に対して Sulbactam・Ampicillin で $25\mu\text{g/ml}$ 、Ampicillin で $800\mu\text{g/ml}$ 、 10^6 cells/ml 接種では、*K. oxytoca* に対して Sulbactam・Ampicillin で $6.25\mu\text{g/ml}$ 、Ampicillin で $12.5\mu\text{g/ml}$ であり、*K. pneumoniae* に対して Sulbactam・Ampicillin で $12.5\mu\text{g/ml}$ 、Ampicillin で $50\mu\text{g/ml}$ であった。

K. oxytoca は、その後検査がなされておらず細菌学的効果は不明としたが、*K. pneumoniae* は本剤投与後も継続していたが、臨床症状の改善をみたので起炎菌とは考えられなかった。

Sulbactam・Ampicillin 投与による副作用は 1 例も認められなかった。本剤投与前後の臨床検査値を Table 3 に示した。

本剤投与前に正常値を示し、本剤投与後に異常値を示した症例は、症例 1 で LDH の軽度上昇が認められた。

また、症例 1 と症例 2 では、本剤投与前に GOT、GPT の軽度上昇がみられたが、本剤投与後も低下せず上昇がみられている。本剤投与後に前値の 2 倍以上の値を示したものは、症例 1 の GPT のみであった。これら GOT、GPT の上昇と本剤との関係については、症例 1 では本剤によるものと考えられ、症例 2 では本剤と関係あるかも知れないと考えられた。

症例 2 では本剤投与後に赤血球数の減少、症例 4 で赤血球数および血色素量の減少がみられたが、これらの症例では本剤投与前に発熱あるいは食欲不振などがあって脱水状態にあったと考えられ、炎症の改善と共に発病前の状態に戻っており、本剤との関係はないものと思われる。

III. 考 察

Sulbactam は各種細菌が産生する Penicillinases と Cephalospolinases の阻害剤である。それ自身は少数の菌種を除いて抗菌力が弱く、単独では抗菌剤としての有用性は少ない。しかし Sulbactam を種々の β -lactam 剤と配合することにより、 β -lactamase による失活が防かれ、配合した β -lactam 剤の抗菌力が増強される。すでに Sulbactam と Cefoperazone とを配合した注射剤が開発された。Sulbactam と Ampicillin との併用については、マウスにおいて Ampicillin 耐性 *Staphylococcus aureus*、*Haemophilus influenzae*、*K. pneumoniae* と *Proteus vulgaris* による感染実験で Sulbactam と Ampicillin の 1 : 1 の組合せの配合で著明な抗菌活性を示したとしている³⁾。

ヒトにおいて Sulbactam の半減期は 1 時間で、非経口投与で約 75% がそのままの状態に尿中に排泄され、Sulbactam と Ampicillin、Penicillin G、Cefoperazone の併用では、Sulbactam とこれらの β -lactam 剤の Pharmacokinetics には影響を与えないとしている⁴⁾。Sulbactam と Ampicillin を 1 : 2 の割合で配合したときには、Ampicillin 感受性株に対しては抗菌力の増強は殆ど認められないが、Ampicillin 耐性株の多

Table 2. Clinical effect of SBT・ABPC

Diagnosis \ Clinical effects	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)
pneumonia		8			8	100
chronic bronchitis		1			1	100
Total		9			9	100

Table 3. Laboratory findings

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	LDH (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	before	392	12.5	26.7	39	38	46	111	13	0.8
	after	341	10.6	—	69	102	57	337	16	0.7
2	before	407	14.4	15.3	50	37	53	83	18	0.7
	after	328	12.4	20.8	80	70	53	77	21	1.0
3	before	367	12.1	40.9	10	8	16	63	17	1.1
	after	356	11.8	37.2	14	7	16	—	18	1.1
4	before	426	14.3	44.3	11	15	49	67	13	0.9
	after	342	11.7	—	16	22	64	91	6	0.8
5	before	471	14.5	—	14	11	4.1*	—	10.7	1.0
	after	436	13.3	20.1	17	18	3.9*	—	9.0	1.0
6	before	444	14.5	16.4	12	7	4.9*	301	14.8	0.7
	after	434	13.9	22.0	17	18	5.7*	264	15.4	0.7
7	before	483	15.7	16.0	16	12	8.2*	220	8.7	0.7
	after	484	15.8	—	30	30	8.1*	304	8.0	0.9
8	before	324	10.4	17.6	60	32	4.4*	764	10.0	0.8
	after	—	—	—	13	16	4.3*	292	14.3	0.6
9	before	525	16.0	16.6	13	12	50	69	18	0.7
	after	517	15.1	—	11	8	46	62	17	0.8
10	before	373	12.0	16.0	98	76	15.5*	403	6.5	0.6
	after	407	13.0	25.9	21	23	8.7*	335	9.2	0.7
11	before	426	9.3	25.9	35	35	4.4*	—	9.9	0.8
	after	320	9.3	—	—	—	—	—	—	—
12	before	453	13.6	11.9	14	6	3.5*	390	13.9	0.9
	after	448	13.2	—	—	—	—	—	—	—
13	before	424	11.2	18.2	18	11	5.2*	492	10.7	0.7
	after	406	10.6	27.1	19	10	4.9*	512	5.7	0.7

* : KA unit

くに対しては併用により抗菌力の増強が著明にみられるとしている⁹⁾。併用で抗菌力の増強のみられる菌種 (10^6 cells/ml 接種) は *S.aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *K.pneumoniae*, *P.vulgaris*, *H.influenzae*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides fragilis* などである。

著者等は Sulbactam・Ampicillin (配合比 1 : 2) を肺炎 12 例, 慢性気管支炎 1 例に 1 日 3 g (分 2) を投与して臨床的効果, 安全性および有用性を検討した。なお肺炎の 12 例中マイコプラズマ肺炎が 4 例含まれていた。マイコプラズマ肺炎には, β -lactam 剤は無効と言われており, 臨床的効果の有効率の算出から除外し, 安全性, 有用性の算定には加えた。細菌性肺炎 8 例および慢性気管支炎 1 例はすべて有効であり, 有効率 100% であった。これら有効な 9 症例中 7 症例は基礎疾患を合併していた。

細菌学的効果については, 本剤投与時に分離された *K. oxytoca* (β -lactamase 非産性) と *K.pneumoniae* (β -lactamase 高産性) の 2 株について検討を行った。

K. oxytoca はその後の検査は実施しておらず細菌学的には不明, *K.pneumoniae* は本剤投与後も存続したが起炎菌と考えられなかった。

また本剤による副作用は全例において認められなかった。

臨床検査値異常を示したものは, GOT, GPT, LDH 上昇の 1 例と GOT, GPT 上昇の 1 例, 計 2 例にみられたが, LDH を除いて本剤投与前より軽度上昇を示しておりこれらの上昇はいずれも軽度で本剤投与を中止する必要を認めたものはなかった。

本剤の有用性はすべて有用であった。

以上から Sulbactam・Ampicillin は呼吸器感染症に対して, その有効率が高く, 有用性の高い薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) WISE R, ANDREWS J M, BEDFORD K A : Clavulanic acid and CP-45, 899 : A comparison of their *in vitro* activity in combination with penicillins. *J Antimicrob Chemother* 6 : 197-206, 1980
- 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 : 414-419, 1978
- 4) FOULDS G, STANKEWICH J P, MARSHALL D C, OBRIEN M M, HAYES S L, WEIDLER D J, MCMAHON G : Pharmacokinetics of sulbactam in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 23 : 692-699, 1983
- 5) 第35回日本化学療法学会西日本支部総会, Sulbactam・Ampicillin, 鹿児島, 1987

SULBACTAM·AMPICILLIN IN RESPIRATORY DISEASES

KAZUO TAKEBE

The third Department of Internal Medicine, Hirosaki University, School of Medicine

5 Zaifu-cho, Hirosaki 036, Japan

TOYOICHI TAMURA, KATSUMI ENDO, MASASHI YONETA, YASUO IDO and FUMIHIRO TSUSHIMA

Department of Internal Medicine, Hokushu Chuo Hospital

MORIO SAGARA and KATSUHIRO OKAMOTO

Department of Internal Medicine, Hirosaki City Hospital

We studied the clinical and adverse effects of sulbactam·ampicillin in 13 patients with respiratory infections who were given 3 g b.i.d. by drip infusion. Among them were 1 case of chronic bronchitis, 8 of pneumonia and 4 of mycoplasma pneumonia.

The clinical effect was good in 9 patients who were excluded to have mycoplasma pneumonia, the efficacy rate being 100%. As to causative organisms, while the fate of *K. oxytoca* was unknown, *K. pneumoniae* was found to persist.

No side effect was observed. Laboratory findings revealed one case of slight elevation of GOT, GPT and LDH and one case of slight elevation of GOT and GPT.