

800 mg の経口投与における血中濃度の変化では、5'-DFuR は投与1時間まで次第に上昇し、以後2時間まで peak を維持し、以後次第に低下を示した。5-Fu についても静注に比べ、かなり長時間血中濃度が維持されていた。このことから、5'-DFuR は経口投与でかなり消化管からの吸収があることが認められた。

次に 5'-DFuR を術中静脈内投与した後、手術摘出組織中と同時に採血した血中における 5'-DFuR と 5-Fu 濃度の比較では、5'-DFuR は常に組織内が血中より低い値を示したが、5-Fu は常に組織内が高い値を示した。

同様に 5'-DFuR の術前経口投与の例における腫瘍組織内と血中濃度の検討でも、5'-DFuR は腫瘍組織より血中濃度が高い値を示したが、5-Fu は腫瘍組織が血中濃度より高い値を示した。

胃癌症例における 5'-DFuR の術前経口投与の症例における腫瘍組織と、それに隣接する正常組織における 5'-DFuR と 5-Fu 濃度の検討では 5'-DFuR は両者の間に殆ど差を認めないが、5-Fu では腫瘍組織が正常組織に比べ明らかに高い値を示した。

以上の結果から、先の基礎的検討における 5'-DFuR から 5-Fu への分解に関与する thymidine phosphorylase 活性が、腫瘍内で正常に比べ、著しく高いこととはほぼ一致する臨床的結果が得られた。

さらに、脳腫瘍における検討では、脳腫瘍組織においても thymidine phosphorylase 活性は極めて高いにも拘らず、5'-DFuR は血中より極めて低く、その結果、5-Fu 濃度も血中より低い値を示した。このことから脳組織では、5'-DFuR そのものの移行に barrier の存在があることが示唆された。最後に、本剤を用いたヒト癌患者に対する抗腫瘍効果については、現在進行中であるが、そのうち特に腫瘍縮小効果がみられた胃癌、乳癌、胆道癌などにつき供覧した。

結語：5'-DFuR は、5-Fu の誘導体であり、ヒト腫瘍組織では正常組織より活性の高い thymidine phosphorylase によって 5-Fu に活性化される。したがって、これを癌患者に投与した場合、選択的に腫瘍組織内で高い 5-Fu 濃度が得られた。この結果、副作用が少なく、より高い抗腫瘍効果が期待される。

今後、臨床例で例数を増して、詳細な検討が望まれる。

新薬シンポジウム

Sultamicillin

はじめに

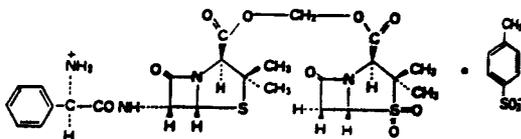
西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科

横田健

順天堂大学医学部細菌

Sultamicillin は、ampicillin (ABPC) と sulbactam (SBT) をエステル結合で1分子化したものの tosyl 塩である。375 mg の sultamicillin (ABPC として 220 mg) を含む錠剤を経口投与すると、吸収されるとき腸管粘膜細胞の esterase で加水分解され、当量の ABPC と SBT となり血中に入る。それぞれ単独で経口投与したときより両者とも高い血中濃度が得られ、"mutual prodrug" としての価値をもつうえ、SBT が β -lactamase inhibitor として働くので、ABPC 耐性菌にも抗菌力が及ぶようになる。



Sultamicillin tosylate の安全性が確認され、前臨床試験、臨床第1相試験、および小規模第2相試験を行ない、その有用性が示唆されたので、1983年2月から全国規模の研究会が組織され、1984年6月現在まで基礎的ならびに臨床的研究が続けられつつあり、各種感染症の治療における有用性を示す成績が蓄積されるとともに、その副作用も既に実用化されている内服 β -lactam 抗生物質に比べ特に多くないことが明らかにされたので、sultamicillin tosylate について各方面から検討を加えるため、シンポジウムが開催された。

研究施設

[基礎]: 群馬大学、順天堂大学、順天堂大学附病、東邦大学、岐阜大学、鎌倉市、京都薬科大学 [内科、呼吸器科]: 北海道大学第二、岩見沢労災病院、東北大学抗酸菌病研究所、いわき市立総合磐城共立病院、竹田総合病院、新潟大学第二、新津医療センター、水原郷病院、信楽園病院、国立霞ヶ浦病院、東京慈恵会医科大学第二、順天堂大学、東京女子医科大学、杏林大学第一、東京都養育院付属病院、東京厚生年金病院、虎の門病院、東京共済病院、川崎市立川崎病院、横浜通信

病院、金沢医科大学、富山県立中央病院、名古屋市立大学第一、京都大学結核胸部疾患研究所第一、関西医科大学第一、多根病院、川崎医科大学、徳島大学第三、国立兵庫病院、九州大学第一、国立療養所南福岡病院、国立療養所大牟田病院、長崎大学第二、長崎大学熱帯医学研究所、大分医科大学〔小児科〕：神戸市立中央市民病院〔外科〕：天使病院、日本大学駿河台病院第三、慶応義塾大学、名古屋市立大学第一、大阪市立大学第二、福岡大学第一〔皮膚科〕：東京大学、東京医科大学、関西医科大学、岡山大学、高知医科大学、長崎大学〔産婦人科〕：順天堂大学、昭和大学、岐阜大学、富山県立中央病院、京都府立医科大学、川崎医科大学〔耳鼻咽喉科〕：順天堂大学、日本医科大学、いわき市立総合磐城立病院、関東通信病院、川崎市立川崎病院、名古屋市立大学、関西労災病院、岡山大学〔眼科〕：新潟大学、水原郷病院、いわき市立常磐病院〔口腔外科〕：東京医科歯科大学第一、東海大学、愛知学院大学〔泌尿器科〕：札幌医科大学、秋田大学、東京慈恵会医科大学、東京大学、東京都養育院付属病院、東海大学、平塚市民病院、浜松医科大学、名古屋保健衛生大学、岐阜大学、金沢大学、福井医科大学、京都大学、神戸大学、岡山大学、川崎医科大学、広島大学、徳島大学、九州大学、佐賀医科大学、久留米大学、鹿児島大学。

1. 細菌学的検討

横 田 健

順天堂大学医学部細菌

1. Sultamicillin の理論的背景

Sultamicillin tosylate は ampicillin (ABPC) と sultabactam (SBT) のエステル結合物の tosyl 塩である。mutual prodrug として腸管からの吸収が、それぞれ単独で経口投与したときより良くなるうえ、腸管粘膜細胞の esterase で水解され単離した SBT が β -lactamase inhibitor として、penicillinase (PCase) 型 β -lactamase を強く、cephalosporinase (CEPase) 型 β -lactamase を中等度に永久不活化するので、PCase や CEPase を産生することにより ABPC に耐性を示す菌株にも抗菌力が及ぶようになる。Tosyl 酸の存在は ABPC の抗菌力にも、SBT の β -lactamase 不活化力にも全く影響を与えないことが確認された。

Sultamicillin tosylate は酸性溶液中では安定だが、pH 7.0 以上の溶液中では自然に ABPC と SBT に分かれ、その半減期は 0.3 時間以下なので、特に esterase 処理をしなくとも、用時調製液で菌に対する MIC 測定は可能である。しかしペニシリン結合蛋白 (PBP) の競合結

合実験は反応時間が短いので、あらかじめ ABPC と SBT に解離させた液を使わなければならない。

2. 抗菌力

Sultamicillin tosylate の抗菌力を、化療標準法、 10^8 CFU/ml 液スポット法で検討した。ABPC の抗菌力が及ぶ多くのグラム陽性菌、R plasmid をもたない *E. coli* などの強毒グラム陰性菌にはもちろん、ABPC の抗菌力が及び難い *K. pneumoniae*、*P. vulgaris* などの弱毒グラム陰性桿菌まで、sultamicillin tosylate の抗菌域は拡大する。

各種臨床分離細菌に対する sultamicillin tosylate の抗菌力を、ABPC、cephalexin (CEX)、および cefaclor (CCL) と比較すると、*S. aureus* と *S. epidermidis* では全体的に CEX や CCL より MIC が小さく、耐性株では ABPC にも勝っていた。*S. faecalis* では CEX、CCL より遙かに優れ、ABPC に近い抗菌力を示した。*S. pneumoniae* にも sultamicillin は ABPC に匹敵する強い力を示した。

グラム陰性菌の *N. gonorrhoeae* には CCL には劣るものの、CEX より強く、ABPC 耐性の PPNG にも感受性菌同様の強い抗菌力を示した。*E. coli* の ABPC 耐性株や *Klebsiella* には ABPC より強い抗菌力を示したが、CEX と CCL より MIC が大きかった。弱毒グラム陰性桿菌中、CEX、CCL、ABPC の抗菌域が及ばない *P. vulgaris*、その他のインドール陽性 *Proteus* に sultamicillin tosylate はかなりの抗菌力を示したが、*Enterobacter*、*Serratia*、*Citrobacter*、などに対しては、他の 3 剤には勝るものの、その抗菌力は弱かった。また *P. aeruginosa* は全株 sultamicillin tosylate 100 μ g/ml 程度の耐性を示した。本剤は ABPC 耐性 *H. influenzae* に対しても CEX や CCL より強い抗菌力を示した。嫌気性菌の *B. fragilis* に対する sultamicillin tosylate の抗菌力は強く、全株 6.25 μ g/ml 以下で増殖が阻止された。*A. calcoaceticus* には SBT が強い抗菌力をもつので、sultamicillin が他の 3 剤より遙かに勝っていた。

Sultamicillin tosylate の臨床試験で得られた 1,824 株の分離菌全体に対する本剤の抗菌力を ABPC、CEX、および CCL と比較すると、3.13 μ g/ml 以上の MIC を示す株では、本剤が他の 3 剤に勝り、特に β -lactamase 高度産生株でその差が顕著であった。

3. まとめ

Sultamicillin tosylate は ABPC と SBT の mutual prodrug なので、効率的に腸管から吸収されたあと、 β -lactamase を SBT が失活させ、耐性菌にまで ABPC の抗菌力が及ぶよう工夫されている。細菌学的検討の成績からは有用な新薬剤と考えられた。

2. 吸収・分布・代謝・排泄

齋藤 篤

東京慈恵会医科大学第2内科

Sultamicillin は ampicillin (ABPC) と β -lactamase 阻害剤の sulbactam (SBT) とを ester 結合することによって、抗菌力の増強を図るとともに ABPC, SBT 相互の経口吸収性を改良した新しい経口用の抗生剤である。本剤は胃内では安定で、主として小腸上部で吸収され、腸壁の esterase により速やかに加水分解されて ABPC と SBT とに遊離し、高い血中濃度の得られることが動物実験により明らかにされている。

Sultamicillin は当初 340 mg 含有の錠剤 (ABPC 200 mg, SBT 133.6 mg 相当) を用いて臨床第一相試験が実施されたが、その後の臨床検討は 375 mg (ABPC 220.6 mg, SBT 146.6 mg 相当) 錠で行なわれることになった。

Sultamicillin 1 錠 (375 mg) を健康成人男子 5 例に空腹時 1 回経口投与した際の ABPC と SBT の血中濃度は、内服 0.5 時間後に 2.47 $\mu\text{g/ml}$, 2.98 $\mu\text{g/ml}$ の最高値を示した。その後両者はほぼ類似の推移をとりながら減衰し、8 時間後にはほとんどが血中から消退した。ABPC, SBT の主要排泄経路はともに腎・尿路であり、内服後 8 時間までの尿中回収率は、それぞれ 54.5%, 65.0% であった。

本剤 2 錠 (750 mg) を健康成人男子 5 例に空腹時 1 回投与した際の血中濃度は、内服 0.5~1 時間後に ABPC で 8.1~8.9 $\mu\text{g/ml}$, SBT で 8.2~8.4 $\mu\text{g/ml}$ とほぼ同等の最高値を示したのち、SBT の方がやや速やかに血中から消退した。同一症例に同量を食後投与したときには、最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は ABPC, SBT とともに 1~2 時間と空腹時投与に比べて若干の遅延がみられたものの、血中半減期 ($T_{1/2}$), 血中濃度時間曲線下面積 (AUC) には有意の差は認められなかった。8 時間尿中回収率は両者ともに約 50% で、食事の影響はみられなかった。なお制酸剤を同時投与した際には吸収は遅延し、ABPC, SBT とともに 2~3 時間後に最高値となり、AUC は低値を示した。

本剤 1 錠 (375 mg) を健康成人男子 10 例に 1 日 2 回、15 日間連続投与したときの ABPC, SBT の血中動態は、1 日目、8 日目、15 日目でほとんど変化なく、それぞれ T_{max} 0.7~1.2 時間, 0.75~1.1 時間, 最高血中濃度値 (C_{max}) 4.6~5.9 $\mu\text{g/ml}$, 3.7~4.4 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ 0.9 時間, 0.9~1.1 時間であった。8 時間尿中回収率は、ともに 60~70% の範囲にあり、蓄積性は認めら

れなかった。p-toluene sulfone 酸 (PTSA) は、吸収後未変化体としてほぼ 100% 尿中に回収され、蓄積性はみられなかった。糞便中には ABPC, SBT, PTSA のいずれもが、ほとんど検出されなかった。

Sultamicillin の喀痰中への移行は一般によく、750 mg 投与により ABPC 0.1~0.5 $\mu\text{g/ml}$, SBT 0.1~1.3 $\mu\text{g/ml}$ の比較的持続する喀痰中濃度が得られた。扁桃中には、ABPC は血中濃度の 12~15%, SBT は検出限界以下~92% の移行率を示した。胆汁中へは内服 2~5 時間後に ABPC, SBT とともに血中濃度と同等またはそれ以上の移行が認められた。本剤はまた子宮、卵巣など婦人性器への移行性にも優れ、ABPC, SBT とともに比較的高い組織内濃度が得られた。また臍帯血、羊水中へもよく移行した。

Sultamicillin をラットおよび家兎に経口投与し、皮膚、口腔組織、眼組織内濃度などを測定した結果では、ABPC と SBT はともに類似の分布状態を示した。

以上より、Sultamicillin は体内動態の面でも mutual prodrug としての特徴を備えた経口用抗生剤であると結論され、臨床各科での有用性が期待される。

3. 内科領域

原 耕 平

長崎大学第二内科

Sultamicillin の内科領域での全国 34 施設において検討された臨床成績について報告した。

投与総症例数は 444 例であったが、対象外疾患の 2 例、感染症状不明確なもの 7 例、副作用のため中止したもの 9 例の 18 例を除外した 426 例が解析の対象となった。呼吸器感染症が 361 例と最も多く、次いで尿路感染症の 55 例で、その他胆道感染症、腸炎などが 10 例を占めた。男女ほぼ同数で、60 歳代が最も多く、次いで 70 歳代、50 歳代となつて、50 歳以上のものが全体の 67.6% を占めた。半数以上が 1 日 3 錠 (1 錠 375 mg) の投与で、次いで 4 錠投与が多く、そのほとんどが 1 日 2~3 回の投与であった。

疾患別にその臨床効果を検討してみた。まず、呼吸器感染症 361 例での有効率は 75.6% であったが、急性の呼吸器感染症 158 例では 86.1% と優れ、慢性のもの 203 例では 67.5% とやや劣る成績であった。本剤が経口剤であることから、上気道炎や急性気管支炎などに使用されたものが 107 例あったが、上気道炎で 93.1%、気管支炎で 85.9% の成績が得られ、肺炎・肺化膿症では 82.4% の成績であった。これに対し、慢性呼吸器感染症では、慢性気管支炎で 72.9%、気管支拡張症で

63.6%の有効率で、気管支喘息や肺気腫に感染が加わったものやびまん性汎細気管支炎では53.3%と劣る成績であった。尿路感染症55例での有効率は89.1%であったが、そのうち急性症の42例では92.9%、慢性症の13例では76.9%であった。胆道感染症の3例では1例のみが有効で、その他の感染症7例の有効率は85.7%であった。以上を総括すると、426例における臨床効果は、著効53例、有効276例、やや有効47例、無効50例となって、その有効率は77.2%であった。

以上の有効率と背景因子との関連で検討してみた。1日投与量別の臨床効果は、大部分が軽症ならびに中等症であったことも関連していると思われたが、750mg投与で68.2%、1,500mg投与で80.4%、2,250mg投与で91.7%と、一般的には投与量が増加するにつれて臨床効果も優れている成績が得られた。基礎疾患の有無による臨床効果を検討したところ、基礎疾患がないものの有効率は79.1%、あるものでの有効率は75.7%と、僅少なから基礎疾患がないものでの有効率が優れ、この傾向は、呼吸器、尿路、その他のいずれの疾患においても同様であった。

分離菌別の臨床効果を症例数が多かったものだけに検討してみると、肺炎球菌分離例では100%、黄色ブドウ球菌では71.4%で、グラム陽性菌分離例全体では85.1%に有効以上の成績が得られた。これに対し、グラム陰性桿菌分離例では、ヘモフィリスで84.0%、大腸菌で81.3%であったのに対し、クレブシエラでは47.1%、緑膿菌では50.0%と効果が劣り、グラム陰性桿菌分離例の全体では75.8%の有効率であった。

その細菌学的効果は、グラム陽性菌では、*S. pneumoniae*, *S. faecalis*, *S. pyogenes*, *S. epidermidis* では100%の陰性化がみられたのに対し、*S. aureus* では80.0%、*S. viridans* では60.0%の陰性化率で、全体では83.8%の消失をみた。グラム陰性菌では、*H. influenzae* で81.8%、*E. coli* で72.2%の消失をみたが、*K. pneumoniae* は58.6%、*P. aeruginosa* では37.5%の陰性化率で、グラム陰性菌全体の消失率は75.8%であった。本剤がABPCと β -lactamase阻害剤との合剤であるところから、その β -lactamase産生能とMICおよび臨床効果との関連をみたところ、 β -lactamase高産生菌はABPCに対するMICは高いところに分布したが、Sultamicillinに対してはピーク値が下がり、これに対して低ないし非産生菌ではその分布はほとんど変わらなかった。 β -lactamaseが測定できた38株の検討では、 β -lactamase低または非産生菌の細菌学的効果が88.2%であったのに、 β -lactamase高産生菌でも81.0%の菌陰性化が認められた。

4. 外科系領域

由良二郎

名古屋市立大学第一外科

外科系領域のSultamicillin使用成績について述べる。研究協力機関は外科、皮膚科、産婦人科、耳鼻咽喉科、眼科、口腔外科の計31施設である。

総投与症例589例中、判定不能などの理由で13例が除外され、576例について解析を行なった。

投与症例は30歳代をピークにして大部分が青壮年者であり、女性やや多い。投与方法は約70%が1日、1錠、3回(1,125mg)で、一部に2錠×2回、1錠×2回などの例がある。投与期間は約80%が1週間以内で、1日3錠、4~7日間投与が大部分を占めている。

外科系の総合臨床効果は576例中464例、80.6%の有効率で、科別にみると外科80.3%、皮膚科90%、産婦人科98.9%、耳鼻咽喉科64.2%、眼科82.6%、口腔外科77.4%である。

1日の投与量、投与回数別臨床効果はあまり差異を認めないが、1日4回投与例と投与量変更例がやや不良となっている。これは一部疾患の重症度に関連している。軽症、中等症、重症例別の効果はそれぞれ86.7%、78.7%、57.1%である。外科的処置すなわち穿刺、切開などの有無と臨床効果の関係をみると、有が103例、85.8%、無が361例79.2%の有効率となり有意差は認めない。前投薬無効症例に対する臨床効果は35/54、64.8%に認められた。なかでもセフェム系、ペニシリン系の無効例が大部分であったが、それぞれ72.0%、55.5%の有効率である。

分離菌別の臨床効果は、GPC76.6%、GNB86.3%、嫌気性菌70.0%の有効率であり、その細菌学的効果(消失率)はそれぞれ81.6%、85.6%、89.3%、計83.4%の良好な成績を得た。なお混合感染例に対する成績も良好で78.8%の臨床効果を得ている。無効症例の分離菌では*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Proteus* spp. などが比較的頻度が高い検出菌である。近年外科領域においてメチシリン耐性の*S. aureus*が増加しつつあり、その影響が多少関係していると考えられる。

分離菌の β -lactamase産生能と本剤の細菌学的効果を見ると、産生能の高い株に対しては76.7%、lowまたは非産生株に対しては77.9%の消失率となり、両者間に差を認めない。すなわち本剤が β -lactamaseに対して有効に作用していることを示している。 β -lactamase産生能とMICの関係を本剤とABPCについて比較すると、高度産生株に対しては明らかにABPCに優ってお

り、摂取菌量の多い 10^8 cells の成績で特に顕著な差がみられた。

使用症例を疾患別にみると、外科、皮膚科では癰、よう、感染症粉瘤、膿瘍などの各種皮膚、軟部組織感染症をはじめ、腹腔内感染、胆道系感染、肛門周囲膿瘍などに対し優れた成績を示し、242 例中 204 例、84.3% の有効率である。産婦人科領域では子宮内感染、子宮付属器炎、膀胱炎、外陰部膿瘍などいずれも 100% の有効率であり、その他各種感染症を合わせ計 87 例に対し 86 例、98.9% の成績である。耳鼻科領域では扁桃炎、咽喉頭炎、副鼻腔炎、耳嚢などいずれも 80% 以上の有効率であるが、中耳炎例に対してはやや不良である。これは緑膿菌や緑膿菌属の感染例が多く含まれていたためである。眼科では眼腺炎、麦粒腫、角膜炎、角膜潰瘍などに対しいずれも 100% の有効率であり、計 46 例中 38 例、82.6% の成績を得た。口腔外科では歯周囲炎、顎骨炎など計 53 例中 41 例、77.4% の有効率である。

以上外科系領域の各種感染症 576 例に対する有効率は 80.6% で、特に細菌学的効果が優れており、GPC で 81.6%、GMR で 85.6%、嫌気性菌で 89.3% の消失率を得た。 β -lactamase 産生株に対する効果が優っている結果が、臨床成績に良く反映している。

5. 泌尿器科領域

河田 幸道

福井医科大学泌尿器科

泌尿器科領域では全国 21 施設およびその関連施設から 1,130 例が集積されたが、効果判定不能例などの 83 例を除く 1,047 例について解析が行なわれた。その内訳は男性 662 例 (63.2%)、女性 385 例 (36.8%) であり、疾患別には単純性尿路感染症 236 例、複雑性尿路感染症 413 例、淋菌性尿道炎 359 例、その他の感染症 39 例である。薬剤の投与方法は 1 錠 (375 mg) \times 2 回が 202 例、1 錠 \times 3 回が 544 例、2 錠 \times 2 回が 230 例であり、投薬期間は 3 日以内が 202 例、4~5 日間が 247 例、6~7 日間が 338 例、8~14 日間が 213 例、15 日以上が 47 例であった。

まず単純性尿路感染症に対しては、単純性腎盂腎炎の 4 例はいずれも有効以上、単純性膀胱炎では 232 例中 213 例 (91.8%) が有効以上であり、単純性尿路感染症全体としては 91.9% の有効率であった。この場合、投与量、投与回数による臨床効果の差は明確ではなかった。単純性尿路感染症のうち UTI 薬効評価基準の条件に合致した症例は 182 例あり、その有効率は 97.3% であった。また細菌学的効果では 188 株中 175 株 (93.1%)

が消失したが、グラム陽性球菌は 88.9%、グラム陰性桿菌は 93.5%、分離頻度の最も高い *E. coli* では 94.2% の細菌消失率であった。 β -lactamase 産生能を検討した 93 株中、 β -lactamase 高産生菌は 29 株 (31.2%) 認められたが、その消失率は 89.7% であり、低または非産生菌の消失率 95.3% と有意差を認めなかった。

次に複雑性尿路感染症では、複雑性腎盂腎炎の 85 例中有効以上は 50 例 (58.8%)、複雑性膀胱炎では 328 例中 205 例 (62.5%) であり、全体としての有効率は 61.7% であったが、この場合も dose response は明確でなかった。複雑性尿路感染症のうち UTI 薬効評価基準の条件に合致した症例は 322 例あり、その有効率は 68.0% であったが、これを疾患病態群別にみた場合、第 1 群、第 5 群のカテーテル留置症例における有効率が 40.5% と若干低いものの、カテーテル非留置症例における有効率は全体で 76.2% と優れていた。細菌学的効果では 412 株中 315 株 (76.5%) が消失したが、グラム陽性球菌の消失率は 97.7%、グラム陰性桿菌は 67.4% であり、菌種別にみると *S. epidermidis* (97.7%)、*S. faecalis* (96.2%)、*E. coli* (85.9%)、*P. mirabilis* (93.3%)、インドール陽性 *Proteus* (85.6%) などの消失率は高いが、*Serratia* (39.4%)、*P. aeruginosa* (17.9%) などの消失率は低かった。 β -lactamase 産生能を検討した 228 株中 100 株 (43.9%) が β -lactamase 高産生菌であったが、その消失率は 65.0% であり、低または非産生菌の消失率 75.8% との間に有意差を認めなかった。投与後出現菌を認めた症例は 322 例中 57 例 (17.7%) と低率であった。

男子淋菌性尿道炎では 359 例中有効以上の症例が 314 例 (87.5%) であったが、これを 1 日投与量別にみると、有効率は 750 mg で 79.4%、1,125 mg で 88.3%、1,500 mg で 100% となり、dose response があるように思われた。

その他の感染症に対する効果は、非淋菌性尿道炎では 9 例中有効以上が 7 例 (77.8%)、前立腺炎の 6 例と副睾丸炎の 2 例では全例が有効以上、また女性の淋菌性尿管炎では 22 例中 21 例 (95.5%) が有効以上であった。結局、泌尿器科領域で検討の行なわれた 1,047 例全体としては著効例が 484 例 (46.2%)、著効を含めた有効率が 822 例 (78.5%) であった。

β -lactamase 高度産生菌に対しても優れた効果が得られたことは、sulbactam の β -lactamase inhibitor としての作用によるものであり、これらの成績から sulbactam 配合の意義が明確になったものと考えられる。

6. 副作用

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

Sultamicillin の副作用について、全国 87 研究施設より集積された 2,163 例を対象として検討を行なった。

各科別にみた症例数は、内科 444 例、泌尿器科 1,130 例、外科 145 例、皮膚科 102 例、産婦人科 90 例、耳鼻咽喉科 152 例、眼科 46 例、口腔外科 54 例であった。臨床的に認められた副作用の発現例数は 139 例で、発現率は 6.4% であった。各科別の発現率では、口腔外科が最も多く 14.8%、次いで内科で 10.1%、泌尿器科が 6.6% で、他科は 2.6~1.1% であった。症例は男 1,217 例、女 946 例と男が多く、年齢構成では 20~39 歳が多かった。男女別発現率は男 5.1%、女 8.1% と女に多く、年齢別では 70~79 歳が 10.8% と多かった。

副作用の種類は、消化器症状が多く 124 例 5.7% であった。その内訳は、下痢が 79 例 3.7% と最も多く、胃痛、腹痛を伴ったものが 8 例あった。その程度は、軽症、中等症が大部分で、重症のものは 3 例であった。血便が 2 例あった。1 例は重症で出血性大腸炎の診断がつけられた。他の 1 例は大腸ポリープよりの出血とされた。軟便は 21 例であった。下痢、血便、軟便で副作用の 73% を占め、便異常の副作用が多かった。少数例ではあるが、便中の *C. difficile* を調べているが、いずれも陰性であった。その他、心窩部、胃部などの上腹部不快感が 5 例、上腹部痛が 7 例、食欲不振 3 例、嘔気 4 例、嘔吐 2 例、舌炎 1 例であった。アレルギー症状は 11 例 0.5% で、内訳は発疹 9 例 0.4%、皮膚炎 1 例、薬物熱 + 全身倦怠 1 例であった。その他のものとして、頭重感、頭がボーッとする、耳鳴り、眠気が各 1 例あった。全体に副作用の程度は軽度、中等度で、重症とされたものは 8 例であった。処置として投薬を中止したものは 55 例であった。発疹は 9 例中 8 例が中止され、消化器症状は 1/3 が中止されたが、他は投与継続された。薬剤との因果関係では有とされたものは 87 例であった。副作用の発現時期は 4 日以内で 85.1% であった。投与量との関係では 1 錠 (375 mg) 3 回の例数が 1,285 例と多く、発現率は 5.5%、2 錠 2 回が 426 例で 10.6% と、用量による影響が考えられたが、2 錠 3 回の 68 例で 1.5% と少なく、明らかな用量依存は認められなかった。

臨床検査値異常例は 61 例にみられた。検査実施例よりみた頻度は 6.3% であった。GOT 上昇 7 例、GPT 上昇 5 例、GOT、GPT 上昇 8 例、Al-P 上昇 1 例、その

他 LDH 上昇も加えて 7 例であった。白血球減少 3 例、好酸球増多は 26 例 (他の検査と併発した 3 例も含む) 2.7% に認められた。その他、プロトロンビン時間延長、部分トロンボプラスチン時間延長が 4 例、BUN 上昇 2 例、尿糖陽性 1 例であった。これらの変化はいずれも軽度であり、薬剤との因果関係“有”とされたものは 9 例のみであった。

Sultamicillin の副作用の発現頻度は、他の PC 系経口剤に比べて少ない方であるが、下痢、軟便が多いことが特徴である。しかし、アレルギー症状は非常に少なかった。この副作用の発現要因を検討するため、健康成人 8 名に本剤 1 錠 1 日 3 回 5 日間服用し、便の性状、便中の細菌学的検査、便中の薬物動態の検査を行なった。各例についてはあらかじめ placebo を 5 日間服用し、その間に同様の検査を行ない比較対照とした。Sultamicillin 服用で糞便重量が増し、水分含量が増加した。糞便中細菌の変動は、2 日目に細菌数が極めて減少し、特に嫌気性菌数の減少が著明で、5 日目には回復する傾向を示した。だが、この傾向は個人差が大きかった。1 例で *C. difficile* およびその毒素が認められた。便中の薬物濃度は、便中の β -lactamase の影響によるところが大きかった。下痢、軟便を生ずる原因としては便中の細菌叢の変化が主なものであり、これは他の抗生物質でも認められるものであった。

ま と め

西浦 常雄

岐阜大学医学部泌尿器科

横田 健

順天堂大学医学部細菌

以上の検討結果より

1. Sultamicillin は吸収後速やかに加水分解されて ampicillin と sulbactam に遊離し、それぞれの単独投与時よりも高い体液内濃度が得られ、p-toluene sulfone 酸は未変化体としてほぼ 100% 尿中に回収される。

2. sulbactam は PCase 型の β -lactamase に強く、CEPase 型を中等度に不活化するので、本剤は β -lactamase 産生耐性菌に抗菌力を示すようになると同時に、ampicillin の抗菌力の及ばなかった弱毒性グラム陰性桿菌群にまである程度抗菌スペクトラムが拡大した。

3. 全国 87 研究機関ならびにその関連病院で各科領域にわたって 2,163 症例に本剤が投与され、臨床効果が評価された 2,049 例において 78.8% の有効率が得られている。グラム陽性菌分離症例もグラム陰性菌分離症例も、ほぼ同率の有効率であったが、*Pseudomonas* や

Serratia 感染における臨床効果は低かった。細菌学的効果は β -lactamase 高度産生株も低産生株も全く同様な消失率であった。

4. 副作用は検討可能な 2,163 例中 139 例 6.4% にみられたが、その主なものは下痢 (3.7%), 軟便 (1.0%), 発疹 (0.4%) で、臨床検査値異常は著明ではなかつた。

5. 以上より本剤は臨床の場で使用に値する薬剤と考えられた。本剤のような β -lactamase 抵抗性と広域スペクトラムという性格を持った経口剤による化学療法の際には、消化器系副作用についての配慮が必要であると思われる。