

## 呼吸器感染症における Sultamicillin の臨床的検討

伊藤 亜司

竹田綜合病院 呼吸器科

$\beta$ -lactamase 阻害剤である sulbactam と ampicillin をエステル結合した sultamicillin を呼吸器感染症に使用し、その有効性を検討した。

対象は、肺炎 3 例、肺化膿症 1 例、びまん性汎細気管支炎 2 例、慢性気管支炎の急性増悪 1 例、気管支拡張症及び肺気腫の混合感染がそれぞれ 1 例ずつの計 9 例であった。

臨床効果は、有効 8 例、無効 1 例で、有効率は 88.9% であった。Sultamicillin 投与による副作用及び臨床検査値異常は認められなかった。

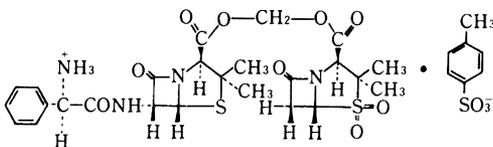
Sultamicillin tosilate (SBTPC) は、1979 年米国 Pfizer 社で新しく開発された経口半合成  $\beta$ -lactam 剤で Fig. 1 の構造を有する。

本剤の特徴は、ampicillin (ABPC) と  $\beta$ -lactamase 阻害剤の sulbactam (SBT) をエステル結合し単一分子の pro-drug としていることである。

pro-drug にすることにより、ABPC 及び SBT の血中濃度は、それぞれ単独で経口投与するときよりも高い値が得られ、また ABPC と SBT という組み合わせから両剤の相乗効果が期待され、各種細菌の耐性株にも ABPC の抗菌力が及ぶようになると言われる<sup>1,2,3)</sup>。

今回われわれは本剤を呼吸器感染症 9 例に投与し、その臨床効果および副作用について検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of sultamicillin tosilate



## I. 対象および方法

昭和 58 年 5 月から 10 月までの間に竹田綜合病院呼吸器科に入院ないし外来通院した 9 例を対象に本剤を投与した。

年齢は、29 歳から 79 歳で、男性 5 例、女性 4 例であった。疾患の内訳は肺炎 3 例、肺化膿症 1 例、びまん性汎細気管支炎 2 例、慢性気管支炎の急性増悪 1 例、気管支拡張症及び肺気腫の混合感染がそれぞれ 1 例ずつであっ

た。

投与方法は、1 回 375mg を 1 日 3 ~ 4 回、食後 30 分に服用させた。投与日数は 7 日 ~ 14 日間である。

臨床効果は、発熱、咳嗽、喀痰などの自覚的症候の他、白血球数、CRP 値の変動などの検査所見及び胸部 X 線像の改善、起因菌の消長及び胸部理学的所見を参考として著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で判定した。

## II. 成績

呼吸器感染症 9 例に対する本剤の治療成績を Table 1 に示す。

全体では、有効 8 例、無効 1 例で有効率は 88.9% であった。疾患別では、肺炎の 3 例、びまん性汎細気管支炎の 2 例、慢性気管支炎急性増悪の 1 例、感染を伴う気管支拡張症の 1 例及び感染を伴う肺気腫の 1 例にはすべて有効であり、肺化膿症の 1 例には無効であった。また、本剤治療前に bacampicillin (BAPC) 750mg/day、7 日間投与で再発したびまん性汎細気管支炎の 1 例 (症例 No. 5)、同様に BAPC 750mg/day、14 日投与で再発した感染を伴う気管支拡張症の 1 例 (症例 No. 8) 及び、cefaclor (CCL) 750mg/day、7 日間投与で無効であった感染を伴う肺気腫の 1 例 (症例 No. 9) にはすべて有効であった。

臨床分離菌のうち起炎菌と思われるものは 6 株あり、*H. influenzae* 5 株、*K. pneumoniae* 1 株であった。*H. influenzae* の 1 株は消失し 4 株は減少した。*K. pneumoniae* 1 株は不変であった。

本剤投与によると思われる自覚的、他覚的な副作用は全く認められなかった。

また本剤投与前後の臨床検査所見を Table 2 に示すが、本剤によると思われる検査値の異常は認められなかった。

Table 1 Clinical summary of cases treated with sultamicillin

No.	Case	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Pretreated antibiotics	Dose Duration	Isolated organism		Clinical response	Side effect
						Before	After		
1	E.I.	70 M	Pneumonia (Bronchiectasis)		375mg x 4 14 days	N.D.	N.D.	Good	(-)
2	A.I.	29 F	Pneumonia		375mg x 3 7 days	N.D.	N.D.	Good	(-)
3	N.M.	52 F	Pneumonia		375mg x 3 14 days	N.D.	N.D.	Good	(-)
4	M.K.	33 M	D.P.B.		375mg x 3 14 days	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>6</sup>	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>3</sup>	Good	(-)
5	M.H.	59 F	D.P.B.	BAPC 750mg/day 7 days	375mg x 3 14 days	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>8</sup>	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>3</sup>	Good	(-)
6	K.S.	61 M	Chronic bronchitis		375mg x 3 14 days	<i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>5</sup> <i>H. influenzae</i> 10 <sup>8</sup>	<i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>8</sup>	Good	(-)
7	K.O.	41 M	Pulmonary abscess		375mg x 3 8 days	N.D.	N.D.	Poor	(-)
8	M.S.	47 F	Bronchiectasis	BAPC 750mg/day 14 days	375mg x 3 14 days	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>8</sup>	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>3</sup>	Good	(-)
9	N.S.	79 M	Pulmonary emphysema	CCL 750mg/day 7 days	375mg x 3 7 days	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>6</sup>	N.D.	Good	(-)

D.P.B. : Diffuse panbronchioritis

N.D. : Not detectable

Table 2 Clinical laboratory findings

Case No.	RBC (x10 <sup>4</sup> )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Eos. (%)		Neutro. (%)		S-GOT (u)		S-GPT (u)		Al-P		BUN (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	464	475	13.9	14.0	43.2	44.0	9200	5900	2	0	84	81	28	24	22	24	6.1	5.9	9.1	10.2	1.1	0.9
2	441	432	13.4	13.1	40.1	39.0	8800	6600	4	4	72	69	36	40	30	35	5.9	6.3	10.9	15.1	1.0	1.1
3	441	398	13.9	13.2	40.1	38.9	8200	5800	2	2	48	40	14	20	12	18	5.1	5.9	9.2	10.1	0.9	1.0
4	523	516	15.7	15.2	47.0	45.0	7900	6200	3	4	74	54	22	18	20	14	6.9	5.9	9.1	8.8	1.0	0.9
5	319	407	10.0	12.9	29.0	39.0	5500	3100	5	4	66	53	20	28	18	11	6.2	9.6	10.2	10.1	1.0	0.9
6	495	491	16.0	15.8	48.0	47.0	7600	6700	1	3	76	55	21	23	11	13	5.6	6.1	12.0	10.1	0.9	0.9
7	362	393	12.9	13.9	37.5	40.5	8600	12200	4	2	76	80	6	33	10	33	7.5	10.0	10.5	10.9	1.2	1.3
8	406	411	11.6	11.7	37.5	37.9	8800	6200	0	2	74	62	18	22	16	20	5.9	6.1	10.5	8.9	1.0	0.8
9	419	420	14.0	14.1	41.0	40.9	8800	6200	2	3	68	54	20	24	18	22	6.1	5.9	10.1	9.9	1.0	0.8

## III 考 察

SBTPCはABPCとSBTをエステル結合したいわゆる mutual prodrug である。この場合、parent drug である ABPC と SBT の吸収性が著しく改善されるとともに、いずれも有用な成分として生体内で相互の協力作 用が期待される<sup>1,2,3)</sup>。

SBTPCは酸性条件下では安定であり、経口投与時に腸管から吸収される際、非特異的なエステラーゼによりすみやかに加水分解され、当量の SBT と ABPC に解離する。SBTPC375mg (力価)は、ABPCで220.5mg (力価)、SBTで146.5mg (力価)に相当する<sup>3)</sup>。このような化学構造、また薬動学的な特徴はもとより、本剤の最大の特徴は、ABPCの相手として SBT が結合していることにある。SBTは、*Acinetobacter calcoaceticus* と *Neisseria gonorrhoeae* に抗菌力を示す<sup>4,5,6)</sup> 以外にはそれ自体の抗菌活性は弱いが、各種細菌の産生する  $\beta$ -lactamase の penicillinase 型を強く、cephalosporinase 型を中等度に不活化する<sup>7,8)</sup> 作用をもつ  $\beta$ -lactamase 阻害剤である。周知の通り ABPC は現在まで広く使用されており臨床的に有用な薬剤である。また、最近 cephem 系薬剤の進歩とともに、その使用頻度が高まり、逆にグラム陽性菌の感染症も増加傾向であることから ABPC が見なおされつつある。しかしながら ABPC 耐性株の出現頻度は決して少ないとは言えない。その耐性の機序は、菌側が産生する  $\beta$ -lactamase によるものであることから、SBT と組み合わせることにより ABPC の弱点を補い、さらに広いスペクトラムを得ることができる。

今回、われわれは呼吸器感染症 9 例に対し本剤を使用し、有効 8 例、無効 1 例で有効率は 88.9% で良好な成績であった。無効の 1 例は 41 歳の男性で肺化膿症の患者であり 1 回 375mg、1 日 3 回、8 日間の治療で自覚所見、胸部 X 線像、CRP などの改善が見られず無効と判定した。起因菌は検出することができなかった。細菌学的効果は、5 例の患者より分離された *H. influenzae* 5 株、*K. pneumoniae* 1 株の 6 株について検討した。*H. influenzae* で除菌されたのは 1 株のみで、他の 4 株については除菌し得なかったが菌量の著しい減少を認めた。混合感染していた *K. pneumoniae* の 1 株は逆に菌量が増加していた。分離された 5 例についての臨床効果はすべて有効であった。

今回のわれわれの成績は、症例数も 9 例と少ないことや、また分離菌の  $\beta$ -lactamase 産生能の測定ができなかったこともあり、本剤の ABPC と SBT をエステル結合させた理論的な意義を臨床面から論ずることはでき

ないが、耐性菌の多い疾患を選択し、起炎菌の検出頻度を高めることができれば、臨床的にその意義を証明することは可能であろう。

今回の 9 例の成績からは、呼吸器感染症に対し良好な成績が得られ、また副作用、臨床検査値異常も全く見られなかったことから、本剤は有用な薬剤と考える。

## 文 献

- 1) BALTZER, B.; E. BINDERUP, W. VON DAEGNE, W. O. GODTFREDSEN, B. NIELSEN, H. SØRENSEN & S. VANGEDAL: Mutual pro-drugs of  $\beta$ -lactam antibiotics and  $\beta$ -lactamase inhibitors. *J. Antibiotics* 33: 1183~1192, 1980
- 2) ROGERS, H. J.; I. D. BRADBROOK, P. J. MORRISON, R. G. SPECTOR, D. A. COX & L. J. LEES: Pharmacokinetics and bioavailability of sultamicillin estimated by high performance liquid chromatography. *J. Antimicrob. Chemother.* 11: 435~445, 1983
- 3) 第32回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, Sultamicillin, 札幌, 1984
- 4) ENGLISH, A. R.; J. A. RETSEMA, A. E. GIRARD, J. E. LYNCH & W. E. BARTH CP-45899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: initial bacteriological characterization. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 414~419, 1978
- 5) ASWAPOKEE, N. & H. C. NEU: A sulfone  $\beta$ -lactam compound which acts as a  $\beta$ -lactamase inhibitor. *J. Antibiotics* 31: 1238~1244, 1978
- 6) RETSEMA, J. A.; A. R. ENGLISH & A. E. GIRARD: CP-45,899 in combination with penicillin or ampicillin against penicillin-resistant *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae*, and *Bacteroides*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 615~622, 1980
- 7) FU, K. P. & H. C. NEU: Comparative inhibition of  $\beta$ -lactamases by novel  $\beta$ -lactam compounds. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15: 171~176, 1979
- 8) LABIA, R.; V. LELIEVRE & J. PEDUZZI: Inhibition kinetics of three R-factor-mediated  $\beta$ -lactamases by a new  $\beta$ -lactam sulfone (CP-45,899) *Biochimica et Biophysica Acta* 611: 351~357, 1980

## CLINICAL EVALUATIONS OF SULTAMICILLIN IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

TSUGUJI ITO

Department of Respiratory disease, Takeda General Hospital

Sultamicillin is a novel antibiotic in which the  $\beta$ -lactamase inhibitor, sulbactam, is chemically linked to ampicillin. It was administered to patients with respiratory tract infections to evaluate its therapeutic efficacy.

Total of 9 patients were consisted of 3 cases with pneumonia, one case with pulmonary abscess, 2 cases with diffuse panbronchioritis, one case with exacerbation of chronic bronchitis, one case with bronchiectasis and one case with pulmonary emphysema.

Therapeutic response was good in 8, poor in one and efficacy rate was 88.9%.

Neither side effect nor abnormal finding in laboratory test was observed.