

呼吸器感染症に対する Sultamicillin の使用経験

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

Ampicillin (ABPC) と sulbactam (SBT) とがエステル結合した sultamicillin の薬効および安全性を呼吸器感染症21症例に使用検討し、次の成績および結論を得た。

1. 臨床分離菌 *S. pneumoniae* 4株, *H. influenzae* 4株, *S. aureus* 2株, *P. aeruginosa* 1株, 計11株中10株が消失した (除菌率90.9%)。2. 21例の臨床成績は、著効8例, 有効11例, やや有効1例, 無効1例であった (有効率90.5%)。3. 副作用は、腹痛をともなう下痢が1例みられたのみで、臨床検査値異常の出現はみられなかった。4. 以上から sultamicillin は有効性が高く、かつ有用性、安全性の高い抗生剤といえる。

Sultamicillin は ampicillin (ABPC) と β -lactamase 阻害剤の sulbactam (SBT) がエステル結合したものであり、内服することにより腸管から吸収され、吸収と同時に生体内のエステラーゼにより加水分解されて、当量の ABPC と SBT に分解するいわゆる mutual prodrug である (Fig. 1)。この際 prodrug は吸収が著しく高まると共に、分解した両剤が生体内で協力作用を行うことも期待され、新しいタイプの抗生剤といえる。

Sultamicillin 中に含まれる ABPC は従来の ABPC と同じであるから抗菌力、スペクトラム、薬効評価、安全性その他は今までの ABPC と同じと考えてよいが、SBT はその性質上 *K. pneumoniae*, *Proteus* sp, *S. aureus*, *B. fragilis* 等における β -lactamase を阻害するため、これらの菌種に対し ABPC との併用効果が出現する。従って sultamicillin の抗菌スペクトラムは ABPC より拡大し更にシャープとなる。

Sultamicillin は 1錠375mg であるが、sultamicillin

100mg に対し ABPC58.8mg 力価に相当する。従って sultamicillin 1錠は ABPC220mg 力価に相当する。Sultamicillin の吸収は ABPC で比較すると1.5~2倍上昇し、血中 ABPC 濃度も従来の ABPC 単独投与より高い¹⁾。従って ABPC のみと比較しても有効性が高まるものと期待される。

ABPC と SBT が同時に作用することによる副作用および安全性、認容性等についても検討する必要がある、今回21症例の呼吸器感染症に使用し検討したので報告する。

I. 目 的

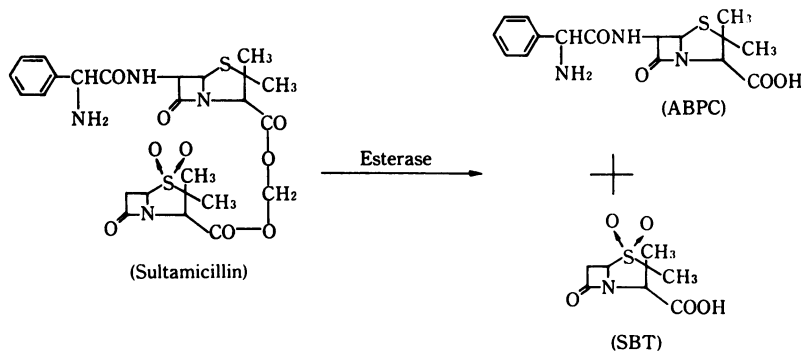
Sultamicillin の呼吸器感染症 (以下 RTI) に対する有効性、有用性、安全性、認容性等を検討する。

II. 対 象

17才から73才までの男性9例, 女性12例, 計21例で、肺炎3例, 急性気管支炎4例, 慢性気管支炎の急性増悪14例である。

基礎疾患を有するものは16例あり、陳旧性肺結核2例、

Fig. 1 The structure of Sultamicillin



中葉症候群 1 例、気管支喘息 3 例、慢性肺気腫 3 例、肺線維症 1 例、気管支拡張症 2 例、気管支喘息と陳旧性肺結核の合併 1 例、肺気腫と気管支拡張症の合併 1 例、気管支喘息と気管支拡張症の合併 1 例、肺気腫と陳旧性肺結核の合併 1 例である。

III. 投与方法、投与量および投与期間

Sultamicillin 375mg を 1 日 3 回のもの 18 例、1 日 4 回のもの 3 例にかまずに経口投与した。投与期間は 7 日間 17 例、14 日間 4 例であった。

1. 臨床効果判定基準

起炎菌の動向および臨床症状の変化ならびに臨床検査値の動向を以下の基準にもとづき本剤投与前、3 日後、7 日後、14 日後に判定した。

著効：起炎菌が 3 日以内に消失し、発熱、咳、痰などの臨床症状が 3 日以内に著明改善し、CRP、WBC、ESR などの臨床検査値が 3 日以内に著明に改善したもの。

有効：起炎菌が 7 日以内に消失するか、著明に減少し、臨床症状および臨床検査値が 7 日以内に改善するか、14 日以内に正常に戻ったもの。

やや有効：起炎菌の減少が認められても、14 日たっても消失せず、14 日以内に臨床症状の改善および臨床検査値の正常化の傾向がみられても正常化しないもの。

無効：14 日たっても菌の減少がみられなかったり、菌交代症を来したものの、または臨床症状および臨床検査値のまったく改善しないものあるいは悪化したもの。

IV. 成績

1. 細菌学的効果 (Table 1)

Sultamicillin 投与前に喀痰から分離された細菌で起炎菌と推定されたものは 11 株あり、*S. pneumoniae* 4 株、*H. influenzae* 4 株、*S. aureus* 2 株、*P. aeruginosa* 1 株であった。Sultamicillin 投与により 10 株は消失したが、*H. influenzae* の 1 株は残存した。除菌率は 90.9 % であった。

2. 臨床成績 (Table 1)

先に述べた効果判定基準に従って判定すると、著効 8 例、有効 11 例、やや有効 1 例、無効 1 例であり、有効率は 90.5 % であった。

3. 副作用

21 例中 1 例に下痢がみられたが、その他に重篤な副作用はみられなかった。下痢の症例は、投薬 8 日目から軽い腹痛を伴う下痢で、14 日間の投薬は続けられる程度であった。便の培養を行ったが *E. coli* のみ分離され、*C. difficile*、*K. oxytoca* 等は証明されなかった。投薬終了後 5 日で下痢は止まった。

臨床検査値の異常はみられなかった (Table 2)。

V. 考察

ABPC は種々の β -lactamase により不活性化されるため、有効菌種に限界がある。また、経口ペニシリン剤は吸収の程度から血中濃度の上昇にも限界がある。こうした弱点を両者同時に改善できるもので、従来の ABPC より安全性が低下しないものが開発されるなら、抗生剤の一つの大きな進歩といえる。

最近 KBT²⁾、BAPC、TAPC など ampicillin の pro-drug の開発が進み、次第に改良されつつあるが、sultamicillin もその代表と言えよう。

Ampicillin はグラム陽性菌には現在でも極めて大切な薬剤である。特に第 3 世代 cepheims が多用されたり、monobactam 等グラム陰性菌専門薬が開発されるにおよび、*S. aureus* の増加傾向や *S. epidermidis* の台頭が問題となってきている現在、ampicillin の必要性は再評価されねばならない。

ただ、従来 ampicillin が有効とされていた *S. aureus*、*S. epidermidis*、*Neisseria gonorrhoeae*、*S. pyogenes*、*H. influenzae*、*Shigella* sp 等に次第に耐菌性が出現していることは重要で、ampicillin が prodrug として改良されたからと言って安心ばかりしてもいられないことは確かである。しかし、sultamicillin のように sulbactam との協力作を目的とするものであれば β -lactamase を inhibit する性質を利用し、まだかなりの菌種に有効性を保持し得るため、本剤の評価は高いと言えよう。

本剤は国外においても評価されているが^{3,4)}、国内においても第 32 回日本化学療法学会総会で新薬シンポジウム⁵⁾にとりあげられ、高い評価を得た。

その新薬シンポジウムでの RTI における成績は 361 症例においてなされ、全体の有効率が 75.6 % であった。我々の成績では有効率 90.5 % と平均よりかなり高く、症例を或る程度えらべば相当程度的好成績を上げられるものと考ええる。

分離菌別細菌学的効果ではグラム陽性菌には 83.8 %、グラム陰性菌には 74 %、全体として 76.4 % の除菌率を示し注目すべき成績が得られているが、我々の場合も 90.9 % の除菌率が得られて好成績と言える。

本剤の投与方法は 1 錠 (375mg) を 1 日 3 ~ 4 回の経口投与がかなり良く、重症には 2 錠 2 ~ 3 回が良いと考える。

安全性については従来の ampicillin とほとんど同じと考えてよく、我々の経験にもある如く下痢が最も多く、

Table 1. Clinical response of Sultamicillin to RTI

No.	Name Age, Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration	Organism isolated		Clinical effect	Side effect
					Before	After		
1	Y. S. 33 M	Pneumonia	(-)	Tab days 1 x 3 x 7	N. F.	N. F.	Excellent	(-)
2	T. T. 64 F	"	Old tbc	1 x 3 x 7	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	"	(-)
3	N. F. 62 F	"	Middle lobe synd	1 x 3 x 7	N. F.	N. F.	"	(-)
4	Y. F. 28 F	Acute bronchitis	(-)	1 x 3 x 7	N. F.	N. F.	"	(-)
5	M. I. 17 F	"	Asthma bronch	1 x 3 x 7	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	"	(-)
6	S. S. 31 F	"	(-)	1 x 3 x 7	N. F.	N. F.	Good	(-)
7	H. K. 49 F	"	(-)	1 x 3 x 14	N. F.	N. F.	"	(-)
8	T. T. 52 M	Chr. bronchitis	C.P.E.	1 x 3 x 7	N. F.	N. F.	Excellent	(-)
9	I. S. 73 F	"	Fibrosis	1 x 3 x 7	<i>S. aureus</i>	(-)	"	(-)
10	S. Y. 73 M	"	Asthma bronch Old tbc	1 x 4 x 7	<i>H. influenzae</i>	(-)	"	(-)
11	M. M. 45 F	"	Old tbc	1 x 3 x 7	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	Good	(-)
12	S. S. 62 F	"	Asthma bronch	1 x 3 x 7	N. F.	N. F.	"	(-)
13	T. K. 49 F	"	Bronchiectasis C.P.E.	1 x 3 x 7	<i>P. aeruginosa</i>	(-)	"	(-)
14	S. H. 46 M	"	Bronchiectasis Asthma bronch	1 x 3 x 7	N. F.	N. F.	"	(-)
15	Y. E. 71 F	"	Bronchiectasis	1 x 3 x 7	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	"	(-)
16	D. E. 63 M	"	C.P.E.	1 x 3 x 14	N. F.	N. F.	"	(-)
17	E. Y. 71 M	"	C.P.E. Old tbc	1 x 3 x 7	N. F.	N. F.	"	(-)
18	E. A. 44 M	"	Asthma bronch	1 x 3 x 7	<i>H. influenzae</i>	(-)	"	(-)
19	H. S. 64 M	"	(-)	1 x 4 x 7	<i>H. influenzae</i>	(-)	"	(-)
20	T. S. 49 F	"	Bronchiectasis	1 x 3 x 14	<i>S. aureus</i>	(-)	Fair	Diarrhea Abdomi- nal pain
21	S. U. 68 M	"	C.P.E.	1 x 4 x 14	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	Poor	(-)

Table 2. Laboratory findings in patients before and after administration of Sultamicillin

	RBC $\times 10^4/\text{mm}^3$	WBC	Hb	E %	Platelet $\times 10^4/\text{mm}^3$	CRP	GOT U/ml	GPT U/ml	Al-P KAU	BUN mg/dl	Cr
1	506	9600	15.4	0	27.7	+2	18	18	4.8	21.5	0.9
	490	4800	15.0	0	23.2	—	19	20	4.0	22.3	0.9
2	395	18800	12.1	0	30.6	+3	39	28	15.4	22.4	0.7
	341	11400	10.4	2	36.6	—	16	29	18.4	18.6	0.7
3	422	4400	12.7	1	34.0	+2	21	13	6.5	17.1	1.0
	453	6500	13.8	2	39.2	+3	20	20	8.2	20.0	1.0
4	398	5400	11.8	5	20.3	+1	11	9	5.1	15.1	0.7
	385	4600	11.5	3	24.4	—	21	9	4.4	15.0	0.7
5	507	3900	15.2	0	15.1	+1	20	5	6.9	12.8	0.8
	485	6900	15.0	2	23.0	—	18	9	6.2	12.6	0.7
6	416	8300	12.1	1	28.0	+1	13	14	4.0	12.3	0.4
	395	6700	11.5	1	30.4	—	12	16	3.5	12.6	0.4
7	349	2900	6.3	0	38.3	+1	19	14	5.6	14.1	0.4
	350	3400	6.5	2	39.9	—	20	19	5.4	14.8	0.5
8	481	7100	14.9	2	25.9	+1	23	15	8.1	24.1	0.8
	496	6700	15.1	1	24.1	—	17	12	6.7	23.3	0.8
9	328	8500	9.9	0	41.3	+2	14	10	5.5	12.1	0.6
	334	6500	9.9	1	32.8	—	21	7	6.5	13.3	0.6
10	449	6100	14.3	1	16.2	+1	17	11	6.2	19.1	0.8
	442	6400	13.8	1	11.0	—	18	22	7.1	18.5	0.7
11	447	6100	13.7	9	27.1	+1	16	10	4.1	18.3	0.8
	424	8400	12.9	1	29.0	—	19	11	3.2	20.4	0.8
12	418	5700	13.0	5	16.7	+2	20	13	4.8	16.3	0.6
	400	5000	12.6	4	17.3	—	20	14	4.8	18.2	0.6
13	395	9200	13.0	0	23.1	—	18	16	7.3	21.2	1.2
	387	4800	13.2	1	26.4	—	20	15	6.9	18.6	1.0
14	489	5000	14.9	0	17.2	+1	16	17	5.6	18.5	0.9
	505	4200	15.4	2	18.3	—	25	21	4.9	15.4	0.8
15	425	9400	12.0	5	24.7	+2	18	13	9.2	15.5	0.6
	400	5800	11.6	2	25.0	—	14	7	6.9	16.2	0.6
16	432	8400	14.0	3	32.0	+2	26	20	6.1	12.5	0.6
	431	3500	14.0	3	33.4	—	30	24	5.9	14.6	0.7
17	473	10100	14.8	0	24.2	+2	18	6	6.0	16.6	0.6
	460	4900	14.2	3	35.1	—	23	13	5.4	15.5	0.6
18	513	10600	15.4	1	44.4	±	19	11	5.9	13.5	0.7
	502	8500	15.3	5	43.5	—	14	12	5.8	14.0	0.8
19	418	10800	12.6	1	32.9	+2	16	16	9.8	17.7	0.8
	416	8800	12.8	0	28.5	—	23	13	7.9	16.7	0.9
20	383	13400	12.4	1	30.5	+1	27	11	10.3	14.6	0.7
	376	2900	12.2	0	28.3	—	23	13	6.3	17.6	0.7
21	484	10500	13.8	0	31.8	+2	15	12	6.3	9.9	0.5
	474	6900	13.7	7	33.1	+	19	13	6.7	10.6	0.8

2163症例中79例(3.7%)に見られているがそれほど強いものではない。その他には発疹が9例(0.4%)に見られた程度で、重篤な副作用の報告はほとんどなかったことを見ると、安全性もかなり高いと評価してよい。

SBTによると思われる副作用はほとんどなく、それ自体は極めて安全性の高いものであるから、ABPCとSBTの mutual prodrug は、従って安全性に問題はないと言える。また、この mutual prodrug を分解するエステラーゼは生体内に生理的に存在する酵素であるから当然無害であるわけで、sultamicillin は合理的で有用性の高い、安全な薬剤であると言える。

文 献

- 1) H. J. ROGERS, I. D. BRADBROOK, P. J. MORRISON, R. G. SPECTOR, D. A. COX and L. S. LESS : Pharmacokinetics and bioavailability of Sultamicillin estimated by high performance liquid chromatography. J. Antimicrob. chemother. 11 : 435~445, 1983
- 2) 林 泉 : 呼吸器感染症に対する KBT の使用経験, Chemotherapy 投稿中
- 3) R. WISE : After pro-drugs-mutal pro-drugs, J. Antimicrob. chemother : 7 (5). May, 503~504, 1981
- 4) B. BALTZER, E. BINDERUP, W. VON DAEGNE, W. O. GODTFREDSEN, K. HANSEN, B. NIELSEN, H. SØRENSEN and S. VANGEDAL : mutual pro-drugs of β -lactam antibiotics and β -lactamase inhibitors, Antibiotics : 33, 1183~1192, 1980
- 5) 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

CLINICAL STUDIES ON SULTAMICILLIN IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

IZUMI HAYASHI

Department of Pneumology, Iwaki Kyoritsu General Hospital

Sultamicillin was administered to a total of 21 patients with respiratory tract infections including 3 cases of pneumonia, 4 cases of acute bronchitis and 14 cases of exacerbation of chronic bronchitis.

The drug was administered at a daily dose of 375 mg x 3 in 18 cases and 375 mg x 4 in 3 cases for 7 to 14 days.

The following 11 potential pathogens were recovered from the sputum at a start of the treatment with sultamicillin and 10 pathogens were eradicated during the treatment (eradication rate = 90.9%).

The clinical response to the treatment with sultamicillin was excellent in 8 cases, good in 11 cases, fair in one case and poor in one case (efficiency rate = 90.5%)

The diarrhea with abdominal pain was observed in one case after 8 days of administration but *C. difficile* and *K. oxytoca* were not detected.

From the above results, it is concluded that sultamicillin is one of effective, useful and safety mutual prodrug for the treatment of respiratory tract infections.