

## Sultamicillinに関する臨床的研究

鈴木 康稔, 山作房之輔

水原郷病院内科

Mutual prodrug といわれる新しい半合成経口  $\beta$ -lactam 剤である sultamicillin を水原郷病院の患者7名に用い、臨床効果を検討した。

対象患者の内訳は肺炎1例、気管支拡張症1例、急性腸炎1例、膀胱炎1例、急性腎盂腎炎3例で、基礎疾患を有するものが4例あった。尿路感染症の起炎菌は *Klebsiella*, *S. faecalis*, *Hafnia alvei*, *E. coli* が1例ずつであった。

投与量はいずれも1回1錠(375mg)を1日3回経口投与し、投与日数は3~10日間におよんだ。

結果は、肺炎の1例は AMPC 無効例であったが、本剤に変更後胸部レ線上の陰影が少し改善しやや有効であった。気管支拡張症の1例は本剤投与により解熱し有効であった。急性腸炎の1例は起炎菌不明であったが、本剤3日間の投与で下痢が止まり有効であった。膀胱炎の1例は膿尿が改善し、細菌尿が消失し有効であった。急性腎盂腎炎3例のうち1例はあとで敗血症と DIC を合併していると考えられたが、ともに改善し著効であった。他の2例についても、いずれも解熱し、膿尿が改善し、細菌尿も消失して有効であった。

以上7例を総合すると著効1例、有効5例、やや有効1例で有効率は85.7%であった。1濃度 Disk 法での感受性試験で ABPC 耐性菌が2例あったが、いずれも有効であった。

副作用については、肺炎の1例に発疹を認めたが、投与中止後2日目には消失した。また検査した範囲内で、血液・肝・腎ともに異常を認めたものはなかった。

Sultamicillin は1979年、米国 Pfizer 社 Groton 中央研究所で開発された経口半合成  $\beta$ -lactam 剤で、ampicillin (ABPC) と  $\beta$ -lactamase inhibitor である sulbactam (SBT) をエステル結合したシトル塩としたものである。経口投与すると腸管から吸収され、esterase で分解されて当量の SBT と ABPC に解離するが、それぞれ単独で経口投与したときより、SBT, ABPC とともに高い血中濃度が得られる事から“mutual prodrug”と呼ばれる。今回私どもは sultamicillin を使用する機会を得たので、その成績を報告する。

## I. 対象と方法

## 1. 対象

対象患者は、昭和58年4月から昭和58年7月にかけて当院に入院または外来受診した7例で、男性2例、女性5例、年齢は17才から75才にわたる。

内訳は肺炎1例、感染を合併した気管支拡張症1例、急性腸炎1例、膀胱炎1例、敗血症の合併が考えられた急性腎盂腎炎1例及び急性腎盂腎炎2例で、そのうち4例は何らかの基礎疾患を有していた。

原因菌は呼吸器感染症と腸管感染症では不明であった

が、尿路感染症の4例は *Klebsiella*, *S. faecalis*, *Hafnia alvei*, *E. coli* が各1例ずつであった。

## 2. 投与量・投与方法

投与量は全症例とも同じで、1回量1錠(375mg 含有)を1日3回ずつ投与した。

投与方法は本剤が食事の影響を受けにくい薬剤である事からすべて食後経口投与を原則とした。

## 3. 効果判定基準

原因菌の判明している症例についてはその消長を加味し、臨床症状、検査成績から Excellent (著効), Good (有効), Fair (やや有効), Poor (無効) に分類した。

## 4. 副作用

薬剤投与前後の末梢血液所見、肝機能成績、BUN, creatinine 値を比較し、また投与時の悪心、嘔吐、発熱、発疹などの臨床症状にも留意した。

## II. 成績

## 1. 臨床効果 (Table 1)

症例は合計7例であったが、3の基準によって判定した結果は著効1例、有効5例、やや有効1例で、無効例はなかった。

Table 1 Clinical results of sultamicillin

| Case | Name  | Age | Sex | Diagnosis                     | Underlying disease | Organism            | Disk sensitivity of ABPC | Dose    |       | Results | Side effect |      |
|------|-------|-----|-----|-------------------------------|--------------------|---------------------|--------------------------|---------|-------|---------|-------------|------|
|      |       |     |     |                               |                    |                     |                          | Daily   | Total |         |             |      |
| 1.   | S. M. | 57  | M   | Pneumonia                     | Apoplexia          |                     |                          | 1tab.×3 | 7     | 21tab.  | Fair        | Rash |
| 2.   | M. I. | 75  | F   | Bronchiectasis with infection |                    |                     |                          | 1tab.×3 | 10    | 30tab.  | Good        | (-)  |
| 3.   | S. M. | 17  | M   | Acute enterocolitis           |                    |                     |                          | 1tab.×3 | 3     | 9tab.   | Good        | (-)  |
| 4.   | M. M. | 75  | F   | Acute cystitis                | Hypertension       | <i>Klebsiella</i>   | (+)                      | 1tab.×3 | 3     | 9tab.   | Good        | (-)  |
| 5.   | A. A. | 66  | F   | Acute pyelonephritis Sepsis?  | Liver cirrhosis    | <i>S. faecalis</i>  | (#)                      | 1tab.×3 | 5     | 15tab.  | Excellent   | (-)  |
| 6.   | M. S. | 75  | F   | Acute pyelonephritis          | D M                | <i>Hafnia alvei</i> | (-)                      | 1tab.×3 | 7     | 21tab.  | Good        | (-)  |
| 7.   | I. N. | 31  | F   | Acute pyelonephritis          |                    | <i>E. coli</i>      | (-)                      | 1tab.×3 | 8     | 24tab.  | Good        | (-)  |

細菌学的には7例中尿路感染症の4例にのみ原因菌と考えられる菌を分離できたが、いずれも菌は消失し、細菌学的に有効であった。

次に各症例について経過の概要を述べる。

症例1：基礎疾患に脳梗塞があり右片麻痺と失語症を伴う。昭和58年3月22日より38℃台の発熱および胸痛を訴え、3月24日に来院した。胸部レ線の上に2右下肺野に肺炎様陰影を認めたのでAMPC1500mg/日を14日間投与したところ、胸痛はとれたが胸部レ線陰影が悪化したため無効と判定し本剤に変更した。4月7日よりsultamicillin 3錠/日を7日間投与したところ、発熱は続いたが胸部レ線陰影がわずかに改善し、やや有効と判定した。

症例2：基礎疾患に気管支拡張症があり、胃潰瘍も合併していた。外来治療中昭和58年4月16日より咳嗽・胸痛および39.5℃の発熱がみられ、4月18日に来院した。胸部レ線は特記すべき所見がなく、気管支拡張症に感染を合併したものと考えた。4月18日よりsultamicillin 3錠/日を10日間使用したところ、投与5日目より解熱し、咳嗽・胸痛も消失したことから、有効と判定した。

症例3：昭和58年4月8日朝から腹痛および水様性下痢が続くために4月9日入院した。細菌性の急性腸炎を考えて便培養を試みたが有意な菌は証明できなかった。しかし4月9日よりsultamicillin 3錠/日を3日間投与したところ、投与翌日には腹痛が軽減し、水様便も軟便に変わり、投与2日後には腹痛が消失し、普通便となり有効であった。

症例4：基礎疾患に高血圧症があり、昭和55年4月に右腎下垂で手術した既往歴をもつ。昭和58年4月14日夕より心窩部痛が出現し、某医にて治療を受けたが良くならないため、4月15日当院を受診した。鎮痛剤を投与したがおも腹痛が続くため、検査したところ膿尿が認められ、中間尿培養でも*Klebsiella*が $10^7$ /ml証明され膀胱炎と判明した。Sultamicillin 3錠/日を3日間投与したところ、腹痛が消失し膿尿が改善し菌も消失して有効であった。

症例5：肝硬変症を基礎疾患に持つ。昭和58年4月21日昼頃から38℃の発熱があり某医にて治療を受けたが、4月22日朝も発熱し、悪寒が出現したために当院を受診し入院となる。カテーテル尿培養から*E. coli* $10^6$ /mlが証明されたが、血液培養は前投薬の影響から菌は陰性であった。急性腎盂腎炎と考え、azthreonam 3g/日を8日間使用したが、37℃台の発熱が続き尿中細菌も*S. faecalis*に菌交代したために本剤に変更した。Sultami-

cillin 3錠/日を5日間投与したところ、菌が消失し微熱も出なくなったので著効とした。ただし後に判明した事であるが、本剤に変更した頃はWBC21,400、CRP 5(+)であるにもかかわらず血沈が10mm/hとあまり亢進しておらず、血小板数が5.3万と低く肝機能もかなり悪化していた事から、敗血症およびそれにより引き起こされたDICを合併していた可能性が強いが、本剤投与後は血小板数、肝機能ともに改善していた。

症例6：糖尿病を基礎疾患にもち、治療中であったがコントロールは不良であった。昭和58年9月下旬より体がなんぎで寝てばかりいるようになり10月4日に入院となる。発熱、膿尿がみられ、中間尿培養で*Hafnia alvei*が $10^7$ /ml証明され急性腎盂腎炎と判明した。10月6日よりsultamicillin 3錠/日を7日間投与したところ、解熱し、菌が消失し、膿尿も改善して有効であった。本菌に対するABPCのdisk感受性成績は(-)であった。

症例7：昭和58年6月28日より発熱がみられ、某医にてAMPCの投与を受けたが解熱しないため6月29日に紹介され入院となる。検尿したところ膿尿がみられ、中間尿培養で*E. coli*が $10^7$ /ml証明された。この菌のdisk感受性成績はABPCに(-)であり、MICを測定したところ、接種菌量 $10^6$ /mlでABPCに対しては800μg/mlと高かったが、sultamicillinでは25μg/mlで、β-lactamaseも強く認められた。しかしsultamicillin 3錠/日を8日間投与したところ解熱し、菌が消失し、膿尿も改善して有効であった。

## 2. 副作用

臨床的には症例1で本剤投与5日目に全身の発疹が認められた。しかし比較的軽いものであった事からその後も2日間投与を継続したが、発疹はそれ程増強もしなかった。一応合計7日間の投与で薬剤を中止したが、中止後2日目には発疹も消失した。

薬剤投与前後の検査成績をTable 2に示す。末梢血液所見、肝機能、腎機能検査に特記すべき異常は認められなかった。

## III. 考 案

Sultamicillin錠は、構成成分であるβ-lactamase inhibitorであるSBTがpenicillinase型β-lactamaseを強く、cephalosporinase型β-lactamaseを中等度に不活化する事から、各種細菌の耐性株にもABPCの抗菌力が及ぶようになった。今回私どもが経験した症例の中にも、1濃度disk法で調べたABPC耐性菌は2株あったが、いずれも本剤の投与により有効であった。そのうちの1株は菌のMICが測定してあり、接種菌量

Table 2 Laboratory findings before and after treatment of sultamicillin<sup>1</sup>

| Case | Name  |   | RBC<br>( $\times 10^4 / \text{mm}^3$ ) | Hb<br>(g/dℓ) | WBC<br>(/mm <sup>3</sup> ) | Eosin.<br>(%) | S GOT<br>(IU) | S GPT<br>(IU) | Al-P<br>(KAU) | BUN<br>(mg/dℓ) | Creat<br>(mg/dℓ) |
|------|-------|---|--|--------------|----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|------------------|
| 1.   | S. M. | B | 442                                    | 10.4         | 8,000                      | 1             | 71            | 73            | 18.8          | 15             | 1.2              |
|      |       | A | 463                                    | 11.0         | 7,300                      | 1             | 77            | 74            | 15.0          | 17             | 1.2              |
| 2.   | M. I. | B | 376                                    | 10.6         | 6,000                      | 3             | 18            | 11            | 6.6           | 33             | 2.5              |
|      |       | A | 346                                    | 10.5         | 8,900                      | 4             | 2             | 8             | 6.6           | 33             | 3.4              |
| 3.   | S. M. | B |  |              |                            |               |               |               |               |                |                  |
|      |       | A |  |              |                            |               |               |               |               |                |                  |
| 4.   | M. M. | B | 440                                    | 12.4         | 6,800                      | 0             |               |               |               | 23             | 1.1              |
|      |       | A | 350                                    | 10.8         | 3,400                      | 1             | 20            | 8             | 8.6           | 15             | 1.1              |
| 5.   | A. A. | B | 372                                    | 13.1         | 21,400                     | 1             | 180           | 199           | 15.6          | 53             | 1.8              |
|      |       | A | 322                                    | 11.6         | 7,400                      | 1             | 45            | 37            | 5.2           | 19             | 1.3              |
| 6.   | M. S. | B | 370                                    | 11.1         | 7,400                      | 0             | 9             | 7             | 7.0           | 18             | 1.3              |
|      |       | A | 377                                    | 11.4         | 5,800                      | 1             | 18            | 19            | 8.3           | 22             | 1.4              |
| 7.   | I. N. | B | 392                                    | 11.4         | 12,800                     | 0             | 23            | 19            | 4.0           | 10             | 1.1              |
|      |       | A | 383                                    | 10.9         | 3,500                      | 3             | 17            | 15            | 4.8           | 10             | 1.0              |

(B : before therapy, A : after therapy)

が10%/mlの時 ABPC 800 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に対し、sultamicillinは25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

症例5の敗血症とDICを合併したと思われる例では本来このような経口剤は使用すべきでなく、注射剤にて治療するのが一般的である。しかし単なる腎盂腎炎と考えて本剤を使用したか、本剤使用中に敗血症とDICを合併していたことに気づいた。たまたま非常に経過が良かったのでそのまま継続して投与したところ著効となり、無事に投与を終了できた。本例から分離された *S. faeca-*

*lis* について1濃度 disk 法で調べた ABPC の感受性は(卍)で高感受性を示していた。

臨床効果についてみると7症例に使用し、著効1例、有効5例、やや有効1例で有効率は85.7%と高く、基礎データを反映した優れた成績を得た。

#### 文 献

- 1) 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 OF SULTAMICILLIN

YASUTOSHI SUZUKI and FUSANOSUKE YAMASAKU

Department of Internal medicine, Suibarago Hospital

Sultamicillin was administered to 7 cases consisting of one case with pneumonia, one case with bronchiectasis with infection, one case with acute enterocolitis, one case with acute cystitis and 3 cases with pyelonephritis. Efficacy was evaluated to be excellent in one case, good in 5 cases and fair in one case.

Sultamicillin was effective in 6 out of 7 cases in total with an efficacy rate of 85.7%.

As a side effect of sultamicillin, exanthema was observed in one case.