

Sultamicillin の臨床的検討

戸塚 恭一・大井 聖至・熊田 徹平・清水喜八郎

東京女子医科大学内科学教室

新しく開発された半合成経口 β ラクタム剤である Sultamicillin について臨床的検討を行った。外来患者 7 例について検討した。疾患別では、尿路感染症 3 例、呼吸器感染症 4 例であった。原因菌は尿路感染症では *E. coli* 1 例、*P. mirabilis* 1 例、*K. pneumoniae* 1 例、呼吸器感染症 1 例は β -hemolytic *Streptococcus* であった。投与法は 1 日 2 錠 (375mg \times 2) を 2 回経口投与した。

臨床成績は、尿路感染症の 3 例は有効、呼吸器感染症の 1 例は著効、3 例は有効であった。

副作用は、2 例に軟便、1 例に発疹を認めた。本剤投与前後における臨床検査値の変動で、本剤投与によると思われる異常値は認めなかった。

Sultamicillin は 1979 年に Pfizer 社で開発された半合成経口 β ラクタム剤であり、 β ラクタマーゼ阻害剤である sulbactam と ampicillin とをエステル結合により同一分子中に当量ずつ含有する。経口吸収後加水分解され、sulbactam と ampicillin に解離され、それぞれの作用を発揮するため、ampicillin 耐性菌に対して抗菌力が増強され、抗菌スペクトラムが広がることが期待される薬剤である。

今回内科領域の各種感染症に対する臨床的検討を行ったので報告する。

I. 対象および方法

全例外来患者に投与した。投与対象は急性気管支炎 2 例、気管支拡張症 1 例、急性扁桃炎 1 例、急性膀胱炎 2 例、慢性膀胱炎 1 例の計 7 例で、年齢は 19 歳から 64 歳まで平均 42.6 歳であった。基礎疾患を有するものは 1 例で、パンチ症候群であった。原因菌は、尿路感染症では、*E. coli* 1 例、*P. mirabilis* 1 例、*K. pneumoniae* 1 例であった。呼吸器感染症では β -hemolytic *Streptococcus* 1 例であった。1 日投与量は全例 1 回 2 錠 (375mg \times 2) を朝、夕 2 回食後に投与した。総投与量は 16 錠 (6.0g) から 44 錠 (16.5g) までで、平均 29.2 錠 (11.0g) であった。

II. 臨床成績

Sultamicillin 投与による効果は、Table 1 に示すごとくである。効果判定は細菌学的成績および臨床症状、臨床検査成績の改善の有無を勘案し、著効、有効、やや有効、無効と判定した。急性扁桃炎の 1 例が著効、急性気管支炎の 2 例、気管支拡張症の 1 例、急性膀胱炎の 2 例、慢性膀胱炎の 1 例で有効であった。副作用は症例 2、症

例 7 において軟便、症例 3 において発疹を認めた。臨床検査値では、本剤投与と関連した異常値は認められなかった (Table 2)。

症例 1 49 歳 女性 慢性膀胱炎

残尿感を主訴に来院した。昭和 52 年子宮筋腫の手術後しばしば同症状出現するようになる。37°C 前後の発熱を認め、尿培養にて *E. coli* を 10⁸/ml 以上検出した。

Sultamicillin 投与にて臨床症状、膿尿の改善を認めたが、投与後 10 日目の尿培養にて *K. oxytoca* への菌交代が認められた。臨床症状、膿尿の改善より有効とした。臨床検査値は投与前後で GOT が 27, 30, GPT は 42, 45 といずれも軽度の高値を示したが、本剤投与との関連はないものと考えられた。

症例 2 53 歳 女性 急性膀胱炎

頻尿、排尿痛を主訴に来院した。発熱はなく、膿尿を認めた。尿培養にて *P. mirabilis* を 10⁸/ml 以上検出した。Sultamicillin 投与にて、3 日目頃より臨床症状の改善を認め、投与後 7 日目には尿培養は陰性化した。臨床症状は改善し、原因菌も陰性化した。膿尿が持続していたので有効とした。副作用としては、投与後 4 日目より軟便が出現したが以後 5 日間投与継続可能で、中止後正常化した。臨床検査値の異常は認めなかった。

症例 3 30 歳 女性 急性気管支炎

微熱、咽頭痛が持続し、発症より約 1 か月後に、咳嗽、喀痰が強くなり、39.5°C の発熱をきたしたために来院した。急性気管支炎と診断されたが原因菌は検出されなかった。Sultamicillin 投与により下熱し、臨床症状の改善、CRP の陰性化を認めたため有効とした。しかし投与後 3 日目より、上肢、腹部を中心に軽度の発疹を認めた

Table 1 Results of sultamicillin therapy

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
					days			
1	K.K.	49	F	Chronic cystitis	750mg x 2 10	<i>E. coli</i> 10 ⁸ /ml → <i>K. oxytoca</i> 10 ⁵ /ml	Good	(-)
2	M.K.	53	F	Acute cystitis	750mg x 2 7	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁷ /ml → (-)	Good	Soft Stool
3	S.I.	30	F	Acute bronchitis	750mg x 2 5	N.F.	Good	Exanthema
4	T.K.	51	F	Bronchiectasis	750mg x 2 11	N.F.	Good	(-)
5	N.A.	19	M	Acute tonsillitis	750mg x 2 4	β-hemolytic <i>streptococcus</i> (++) → (-)	Excellent	(-)
6	H.S.	64	F	Acute bronchitis (Banti's syndrome)	750mg x 2 7	N.F.	Good	(-)
7	S.K.	32	F	Acute cystitis	750mg x 2 7	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁸ /ml → (-)	Good	Soft Stool

N.F.: Normal flora

Table 2 Laboratory data before and after sultamicillin therapy

No	Name	Hb (g/dl)	RBC (x10 ⁴)	WBC	Platelet (x10 ⁴)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (KA)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	U-Prot	
1	K.K.	bef.	14.9	521	7400	24.0	27	42	6.4	14.9	1.1	±
		aft.	14.3	502	7900	21.9	30	45	7.2	21.8	1.1	-
2	M.K.	bef.	12.4	423	3600	14.5	23	14	9.5	15.6	1.2	-
		aft.	12.8	439	4400	23.3	19	13	9.7	16.2	1.1	-
3	S.I.	bef.	13.8	451	4400	11.6	14	10	4.7	15.5	1.2	++
		aft.	13.0	432	3900	18.2	18	7	5.3	17.2	1.0	±
4	T.K.	bef.	10.3	365	7700	46.3	17	7	9.4	11.3	0.9	-
		aft.	11.3	394	6800	24.4	17	7	8.7	11.7	0.9	-
5	N.A.	bef.	15.5	551	13000	31.2	16	10	7.6	19.7	1.4	-
		aft.	14.8	515	5400	33.2	24	15	9.0	17.7	1.2	-
6	H.S.	bef.	11.8	372	3200	8.2	15	8	12.3	25.5	1.2	-
		aft.	11.2	351	2600	6.3	22	11	9.9	23.8	1.1	+
7	S.K.	bef.	11.0	349	3200	18.0	21	14	4.6	13.6	0.9	±
		aft.	10.4	339	5600	15.6	21	16	4.2	14.8	0.9	-

U-Prot: Urine protein

ため5日間の投与で中止した。投与中止後発疹はただちに消失した。臨床検査値には薬剤投与前後で異常値は認めなかった。

症例4 51歳 女性 気管支拡張症

数年来にわたり咳嗽、喀痰が多く、気管支拡張症の診断のもとに近医に通院していた。昭和58年7月半ば頃より、咳嗽、喀痰が強くなり、発熱38.5℃をきたしたため来院した。原因菌は検出されなかったが、Sultamicillin投与後4日目には下熱し、咳嗽、喀痰の軽減を認め、CRPも2+から陰性化し、赤沈も62mm/1時間から16mm/1時間へと改善したため有効とした。副作用は認めず、臨床検査値にも異常を認めなかった。

症例5 19歳 男性 急性扁桃炎

昭和58年10月20日頃より咳嗽が出現し、一時軽快していたが、11月3日39℃の発熱、咽頭痛が出現し来院した。扁桃の発赤、腫大が強くなり、培養にてβ-hemolytic streptococcusを分離した。Sultamicillin投与により、発熱、咽頭痛は軽快し、菌は消失し、CRPも5+から陰性化し、赤沈は25mm/1時間から7mm/1時間へと軽快したため著効とした。副作用は認めず、臨床検査値にも異常は認めなかった。

症例6 64歳 女性 急性気管支炎

昭和46年よりパンチ症候群にて通院中の患者で、昭和58年9月2日頃より咳嗽、喀痰が出現し、6日頃より38℃の発熱をきたしていたため来院。原因菌は検出されなかった。Sultamicillin投与後4日目頃より下熱し、咳嗽、喀痰の軽減を示したため有効とした。副作用は認めず、Sultamicillin投与に関連した臨床検査値の異常は認めなかった。

症例7 32歳 女性 急性膀胱炎

排尿痛、微熱にて来院した。膿尿を認め、尿培養にて*K. pneumoniae*を 10^8 /ml以強認めた。Sultamicillin投与にて下熱し、排尿痛の軽快、膿尿の消失、尿中細菌の陰性化、CRP 2+の陰性化を認めたため有効とした。副作用としては投与後3日目より軟便が出現したが薬剤7日間投与後軽快した。臨床検査値の異常は認めなかった。

III. 考 察

数年来 ampicillin の耐性菌の増加が指摘されているが、ampicillin 耐性菌の増加に対する耐性菌対策の1つとして開発されたものが Sultamicillin である。

Sultamicillin は ampicillin と sulbactam をエステル結合し、トシル塩としたもので、それぞれの単独投与時より血中濃度が高くなるため mutual prodrug と

呼ばれている^{1,2,3}。またβラクタマーゼ阻害剤である sulbactam の作用により、ampicillin 耐性のβラクタマーゼ産生菌に有効であることが明らかとなっている^{4,5,6}。本剤の検討については第32回日本化学療法学会において全国の集計成績が報告され、その有用性について討論がおこなわれた⁷。われわれの成績においても、臨床的に1例著効、6例有効なるよい成績がえられた。すなわち急性扁桃炎の1例で著効、急性気管支炎の2例、気管支拡張症の1例、急性膀胱炎の2例、慢性膀胱炎の1例で有効であり、全例で著効ないし有効であった。原因菌の判明したものは4例であった。急性膀胱炎の2例で各々、*P. mirabilis*、*K. pneumoniae*、急性扁桃炎の1例はβ-hemolytic *Streptococcus*、慢性膀胱炎の1例は*E. coli*であった。今回の症例には ampicillin 耐性菌はなかったため本剤の有効性についてはなお症例を追加し、検討すべきであるが、症例7のように本来は ampicillin 有効菌種でない*K. pneumoniae*感染例に本剤が有効であったことは本剤の有用性を示すものである。また投与量についても ampicillin 投与量より少量で有効であることも考えられ、この点についても今後の詳細な比較試験を必要とするものである。全国集計成績では ampicillin 耐性菌の約48%において菌消失をみたと報告されており、今後の耐性菌対策の一つになりうるものと考えられる。

本剤の副作用としてわれわれの症例では2例で軟便、1例で発疹を認めた。第32回日本化学療法学会新薬シンポジウムによると、本剤により下痢、軟便をきたした症例は4.7%であり、発疹は0.4%と報告されている⁷。下痢、軟便の頻度は他剤に比べて高いようであり、原因の究明とともに臨床使用時の十分な注意が必要であろう。

文 献

- 1) BALTZER, B., E. BINDERUP, W. VON DAEHNE, W. O. GODTFREDSSEN, K. HANSEN, B. NIELSEN, H. SORENSSEN & S. VANGEDAL: Mutual pro-Drugs of β-lactam antibiotics and β-lactamase inhibitors. *J. Antibiotics* 33: 1183-1192, 1980
- 2) EMMERSON, A. M.; D. A. COX & L. J. LEES: Pharmacokinetics of sulbactam and ampicillin following oral administration of sultamicillin with probenecid. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 2: 340-344, 1983
- 3) 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
- 4) ENGLISH, A. R. ; J. A. RETSEMA, A. E. GIRARD, J. E. LYNCH & W. E. BARTH : 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
- 5) CP-45,899 in combination with penicillin or ampicillin against penicillin-resistant *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae* and *Bacteroides*. Antimicrob. Agents and Chemother. 17 : 615-622, 1980
- 6) ATIA, W. A. ; A. W. EMMERSON & D. HOLMES : Sultamicillin in the treatment of gonorrhoea caused by penicillin sensitive and penicillinase producing strains of *Neisseria gonorrhoeae*. Br. J. Vener. Dis. 59 : 293-297, 1983
- 7) 第32回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, Sultamicillin, 1984

CLINICAL INVESTIGATION OF SULTAMICILLIN

KYOICHI TOTSUKA, SATOSHI OOI, TEPPEI KUMADA and KIHACHIRO SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

Clinical investigation of sultamicillin, a new semisynthetic β -lactam drug, was performed.

Seven outpatients entered in this study. Three patients were suffered from urinary tract infections (acute cystitis, 2 patients; chronic cystitis, 1 patient) and 4 patients were suffered from respiratory infections (acute tonsillitis, 1 patient; acute bronchitis, 2 patients; bronchiectasis, 1 patient).

Causative pathogens isolated from urinary tract infections were *E. coli*, *P. mirabilis* and *K. pneumoniae*, and β -hemolytic *streptococcus* was isolated from the patient with acute tonsillitis.

Sultamicillin was administrated orally twice a day. The daily dose was 1500 mg and administration period was 4 to 11 days.

Clinical efficacy on urinary tract infections was "good" in 3 patients, and in respiratory infections "excellent" in 1 patient and "good" in 3 patients were observed.

Side effects were soft stool in 2 patients and exanthema in 1 patient. No abnormal change in laboratory value was observed.