

Sultamicillin の臨床的検討

渡辺 一功・池本 秀雄

順天堂大学医学部内科学教室

Ampicillin と sulbactam をエステル結合した mutual prodrug である sultamicillin を呼吸器感染症13例に使用したので、その臨床成績について報告する。

投与方法：1日量3錠を分3で経口投与し、投与日数は3日から14日間であった。

成績：呼吸器感染症の13例のうち急性気管支炎5例中有効5例、急性咽頭炎4例中有効3例、やや有効1例、急性扁桃腺炎1例は有効、慢性気管支炎2例中2例有効、慢性細気管支炎1例は無効であり、全体の有効率は13例中11例有効の84.6%で、やや有効1例、無効1例であった。

副作用：消化器症状、アレルギー症状は全例認めず、検索しえた範囲内では本剤によると思われる臨床検査値異常は認めなかった。

以上の結果より本剤は中等症以下の呼吸器感染症に対する治療剤として有用性のある薬剤と考えられる。

Penicillin G (PCG) が1941年に英国の FLOREY と CHAIN により実用化されて以来、近年の β -ラクタム系抗生剤の開発は目ざましく、その広域抗菌スペクトラムと強力な抗菌力、高い安全性から今日の化学療法剤の主力となっている。しかし、一方において耐性菌の増加が治療を困難にし、臨床重要な問題となってきている。これらはグラム陰性菌の最外層の構造物、外膜の薬剤通過性の低下、 β -ラクタム環を加水分解で開裂し抗菌力を奪う β -ラクタマーゼの産生、作用点である murein-transpeptidase (PC 蛋白結合) の変化などによることが報告されている。

1978年、ENGLISH ら²⁾ は penicillamin sulfone (sulbactam, SBT) にも β -ラクタマーゼ阻害作用があり、既存の β -ラクタム系抗生剤を組み合わせると耐性菌に協力的抗菌作用を示すことを報告している。SBT はそれ自体の抗菌力は弱いが、多くの β -ラクタマーゼを不可逆的に不活化する。本邦ではペニシラーゼ型 β -ラクタマーゼに部分的に加水分解される cefoperazone (CPZ) と配合した注射剤が開発されている。

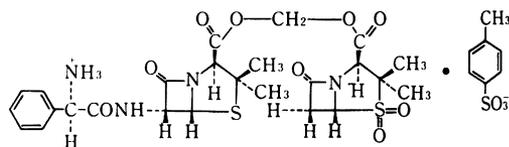
Sultamicillin tosilate は1979年、米国 Pfizer 社 Groton 中央研究所で開発された経口半合成 β -ラクタム系抗生剤で、ampicillin (ABPC) と sulbactam (SBT) をエステル結合したシル塩としたものである。

Sultamicillin 錠は1錠中に sultamicillin tosilate を sultamicillin として375mg (力価) 含有し、ABPC としては220.5mg (力価) に相当する。本剤は経口投与すると

腸管から吸収され、エステラーゼで分解されて当量の ABPC と SBT に解離し、それぞれを単独経口投与したときより、ABPC、SBT とともに高い血中濃度がえられ“mutual prodrug”といわれる新しいタイプの薬剤である。本剤の化学構造は Fig. 1 に示すごとくである。

今回、我々は本剤を呼吸器感染症13例に使用する機会をえたので、その成績について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of sultamicillin tosilate



I. 対 象

対象は順天堂大学医学部内科および関連病院内科の外來患者13例であり、男性4例、女性9例。年齢は23歳より74歳に分布しており、平均年齢は57歳であった。疾患の内訳は急性気管支炎5例、急性咽頭炎4例、急性扁桃腺炎1例、慢性気管支炎の急性増悪2例、慢性細気管支炎1例である (Table 1)。

II. 投与方法ならびに使用期間

薬剤投与方法は sultamicillin 錠を1回1錠 (375 mg)、1日3回、計3錠を経口投与した。使用期間は3日より14日で、平均投与日数は6.5日、総投与量は9錠より42錠、平均19錠であった。

Table 1 Clinical summary of sultamicillin

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms*	Effect		Side effect
				Daily dose (tab x)	Duration (days)	Total dose (tab)		Clinical	Bacteriological	
1. M.K.	23	F	Acute tonsillitis	1 x 3	4	12	N.D. N.D.	Good	Unknown	(-)
2. T.M.	52	F	Acute pharyngitis R.A.	1 x 3	7	21	N.D. N.D.	Good	'	(-)
3. F.Y.	62	F	Acute pharyngitis D.M., Hypertension	1 x 3	3	9	N.D. N.D.	Good	"	(-)
4. C.H.	70	F	Acute bronchitis Hypertension	1 x 3	3	9	N.D. N.D.	Good	"	(-)
5. K.I.	68	F	Acute pharyngitis Chr. thyroiditis	1 x 3	7	21	N.D. N.D.	Fair	"	(-)
6. H.I.	31	M	Acute bronchitis	1 x 3	4	12	N.D. N.D.	Good	"	(-)
7. M.N.	45	F	Acute bronchitis Hyperthyroidism	1 x 3	7	21	N.D. N.D.	Good	"	(-)
8. J.S.	69	M	Acute bronchitis Polycythemia	1 x 3	7	21	N.F. N.D.	Good	'	(-)
9. K.I.	69	F	Acute pharyngitis Hypertension	1 x 3	7	21	N.D. N.D.	Good	"	(-)
10. K.I.	58	F	Acute bronchitis	1 x 3	4	12	N.D. N.D.	Good	"	(-)
11. R.D.	57	M	D.P.B.	1 x 3	7	21	<i>H. influenzae</i> <i>H. influenzae</i>	Poor	Persisted	(-)
12. T.M.	74	M	Chronic bronchitis	1 x 3	14	42	<i>H. influenzae</i> <i>H. influenzae</i>	Good	'	(-)
13. M.K.	62	F	Chronic bronchitis	1 x 3	10	30	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	Good	"	(-)

D.P.B.: Diffuse paronchiolitis

N.D.: Not done

N.F.: Normal flora

* Before treatment
After treatment

III. 臨床効果

臨床効果の判定は本剤投与3日以内に、自他覚所見の改善が認められたものを著効、4～7日以内のものを有効とし、自他覚所見のいずれかの改善がみられたものをやや有効、全く改善がみられなかったか、または悪化したものを無効とした。

各症例に対する本剤の臨床成績は Table 1 および Table 2 に示すとおりである。急性気管支炎は5例中5例有効、急性咽頭炎は4例中3例有効、やや有効1例、急性扁桃腺炎1例は有効、慢性気管支炎2例中2例有効、慢性細気管支炎1例は無効であり、計13例中11例が有効で有効率は84.6%であった。

起因菌を同定したものは3例で、*H. influenzae* 2例、

P. aeruginosa 1例であるが何れも除菌不能であったが、しかしディスク法による ABPC の感受性は良好であった。*H. influenzae* の分離された慢性気管支炎の1例、*P. aeruginosa* の分離された慢性気管支炎の1例は除菌されなかったが、自他覚症状の改善をみたため有効と判定した。

IV. 副作用

本剤投与中に下痢、軟便、心窩部不快感などの消化器症状、また発疹、発熱などのアレルギー症状を呈したものは1例もなかった。また本剤投与前後または本剤投与後に臨床検査を施行しえた症例は10例である。末梢血液検査成績は Table 3 に示すごとくで本剤投与により著しく変化した症例はない。症例8は基礎疾患に多血症をも

Table 2 Clinical results of sultamicillin

Clinical diagnosis	No. of cases	Results			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Acute bronchitis	5		5		
Acute pharyngitis	4		3	1	
Acute tonsillitis	1		1		
Chronic bronchitis	2		2		
Diffuse panbronchiolitis	1				1
Total	13		11	1	1

Table 3 Laboratory findings before (B) and after (A) administration of sultamicillin (1)

No. Case	Age	Sex	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Htc (%)		Pl ($\times 10^4$)		Eosino (%)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1. M.K.	23	F										
2. T.M.	62	F										
3. F.Y.	52	F	507	469	15.1	14.3	44.7	40.2		44.6	0	0
4. C.H.	70	F		409		12.3		35.7		16.4		0
5. K.I.	68	F										
6. H.I.	31	M	446			13.9		40.5			0	
7. M.N.	45	F		563		15.9		49.7		22.5		1
8. J.S.	69	M	670	700	18.0	18.5	53.6	56.2	18.8	21.7	7	2
9. K.I.	69	F		389		11.1		33.5		10.1		1
10. K.I.	58	F	363	346	11.5	11.0	33.8	31.7			1	3
11. R.D.	57	M	484	462	14.7	14.1	42.9	40.6	34.6	30.5	2.5	1
12. T.M.	74	M	375	382	9.8	10.0	29.4	29.6	36.2	36.4	1	5
13. M.K.	62	F	412	414	12.8	13.0	37.0	37.5	22.6	22.5	0	2

Table 4 Laboratory findings before (B) and after (A) administration of sultamicillin (2)

No. Case	Age	Sex	S-GOT(u)		S-GPT(u)		Al-P(K-AU)		Creatinine (mg/dl)		BUN (mg/dl)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1. M.K.	23	F										
2. T.M.	62	F										
3. F.Y.	52	F	17	16	21	11	7.9	6.6		1.2		
4. C.H.	70	F		21		9		4.8		0.9		
5. K.E.	68	F										
6. H.I.	31	M	48	43	30	25	6.8	6.9	0.8	1.0		
7. M.N.	45	F		22		10		8.5		0.9		
8. J.S.	69	M	30	36	15	19	6.4	7.2	1.7	1.7		
9. K.I.	69	F		10		8		10.8		1.0		
10. K.I.	58	F		14		7		6.4		0.7		
11. R.D.	57	M	16	16	10	12	8.8	7.4	0.8	0.8	8	8
12. T.M.	74	M	21	22	12	10	11.6	11.5	0.7	0.7	12	13
13. M.K.	62	F	15	20	7	16	7.8	7.3	0.5	0.8	10	13

っている。

血液生化学的検査値は Table 4に示すが、本剤投与により著しく変動したものは認めない。

V. 考按および結語

近年のβ-ラクタム剤の開発には目をみはるものがあり、その抗菌力は極めて強く、かつ広域スペクトラムをもつものが多い。しかし一方では、これらの抗生剤に極めて早く耐性を獲得していく菌もみられ、これらの新しい抗生剤の使用と細菌の耐性獲得とか臨床問題となってきた。β-ラクタム系抗生剤に対する耐性獲得の1つに、菌の産生するβ-ラクタマーゼによるβ-ラクタム環の開裂があるが、sultamicillin tosilateは1979年、米国 Pfizer 社 Groton 中央研究所で開発された経口半合成β-ラクタム系抗生剤であり、ABPCとSBTをエステル結合シトシル塩としたものである。

本剤を経口投与すると腸管から吸収され、エステルで分解されて当量のABPCとSBTに解離し、それぞれを単独で投与したときよりもABPC、SBTともに高い血中濃度がえられ、遊離したSBTがβ-ラクタマーゼ阻害剤としてペニシリンナーゼ型を強く、またセフアロスポリナーゼ型を中等度に不活化するため、各種細菌の耐性株にもABPCの抗菌力が及ぶようになる。

今回、我々は急性呼吸器感染症10例と慢性気道感染症の3例に本剤を投与し、急性呼吸器感染症では9例、慢

性気道感染症2例に有効で、有効率84.6%の成績であった。我々の症例数は少なく、これのみで軽々に本剤の有用性を論ずることはできないが、sultamicillin 新薬シンポジウムの集計³⁾では、急性呼吸器感染症158例中有効以上は136例、有効率86.1%であり、その内訳は上気道炎27/29(有効率93.1%)、急性気管支炎67/78(85.9%)、肺炎・肺化膿症42/51(82.4%)、慢性呼吸器感染症203例中有効以上が137例、有効率67.5%であり、その内訳の主なものは慢性気管支炎86/118(72.9%)、びまん性汎細気管支炎6/13(46.2%)、気管支拡張症に感染を合併したものの35/55(63.6%)であり、急性呼吸器感染症で高い有効率を示し、慢性呼吸器感染症では低い有効率を示している。

細菌学的には13例中2例に*H. influenzae*、1例に*P. aeruginosa*が分離されたが、*P. aeruginosa*はABPCの抗菌スペクトラムからみても当然であるが、ABPCに感受性のあった*H. influenzae*が除菌できなかった理由は不明である。

本剤の副作用として消化器症状とアレルギー性症状が心配されたが全症例にみられなかった。また血液生化学的検査でも本剤投与前後または投与後に施行しえた13例中10例では異常値を認めなかった。

以上の成績から本剤は軽症ないし中等度の呼吸器感染症に対する治療剤として有用性のある薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 横田健：感染症(織田敏次, 五島雄一郎編), p. 107-125, 朝倉書店, 東京, 1983
- 2) ENGLISH, A. R., RETSEMA, J. A., GIRARD, A. E., LYNCH, J. E. & BARTH, W. E.: CP-45, 899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: Initial bacteriological characterization. *Antimic. Agents & Chemother.* 14: 414-419, 1978
- 3) 第32回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, Sultamicillin, 1984 (札幌)

CLINICAL STUDY ON SULTAMICILLIN

KAZUYOSHI WATANABE and HIDEO IKEMOTO

Department of Internal Medicine, Juntendo University
School of Medicine

Sultamicillin, a new antibiotic consisting of sulbactam and ampicillin, was administered to 13 patients with respiratory tract infections (acute bronchitis 5 cases, acute pharyngitis 4 cases, acute tonsillitis one case, chronic bronchitis 2 cases and diffuse panbronchiolitis one case).

Sultamicillin was given orally 3 tablets/day for 3 to 14 days.

Clinical efficacy was good in 11 cases, fair in one case and poor in one case.

No side effects were observed.

From these results, it is concluded that sultamicillin is an effective antibiotic in the treatment of moderate respiratory tract infection.