

## 呼吸器感染症に対する Sultamicillin の臨床効果の検討

高村研二・高村光子・河野浩太・小林宏行

杏林大学医学部第一内科学教室

呼吸器感染症20例(気管支拡張症7例,慢性気管支炎5例,瀰慢性汎細気管支炎3例,肺炎3例,急性気管支炎2例)に Sultamicillin, 1125mg~2250mg/day を5~21日間にわたり経口投与し,その臨床効果を検討した。

その結果,有効15例,やや有効2例,無効3例の臨床成績が示され,有効率は75%であった。

副作用および検査値の異常として,下痢1例,軟便2例,Prothrombin時間の延長2例が示され,全症例の25%に相当した。

Sultamicillin (Sultamicillin tosilate, hydroxymethyl (2S, 5R, 6R)-6-((R)-(2-amino-2-phenylacetamido))-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo (3.2.0) heptane-2-carboxylate, (2S, 5R)-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo (3.2.0) heptane-2-carboxylate (ester), S, S-dioxide; p-toluensulfonate salt) は1979年 Pfizer 社で開発された半合成経口β-ラクタム抗生剤であり, β-lactamase 阻害剤である sulbactam (SBT) と ampicillin (ABPC) とをエステル結合により同一分子中に当量ずつ含有し, その構成成分である両剤の経口吸収性を改善すると同時に, 加水分解された時遊離する SBT と ABPC の協力作用を期待した“mutual prodrug”といわれる新しいタイプの薬剤である。

著者らは今回, 呼吸器感染症に対して本剤を使用する機会をえたのでその成績を報告する。

## I. 対象および方法

1. 対象: 昭和57年12月より昭和58年11月までの間に当科を受診した30才~81才までの活動性の呼吸器感染症症状を有する外来患者15名, 入院患者5名を対象とした。

その内訳は気管支拡張症7例, 慢性気管支炎5例, 瀰慢性汎細気管支炎3例, 肺炎3例, 急性気管支炎2例である (Table 1)。

2. 投与方法: ペニシリン系薬剤に対するアレルギーおよび既往のある症例は除外した。

投与方法は, 1日3回, 各375mg 又は750mg を食直後に服用させるか, もしくは1日2回, 各750mg を朝, 夕食直後に服用させた。

投与方法等の詳細は Table 1 に示した。

3. 臨床効果判定: 原則として本剤使用前後における喀痰中の細菌検査, 胸部レ線像, 末梢血所見および臨床症

状を観察し, 成績の判定は本剤使用終了時にこれらを行った。

臨床症状, 所見の評価にあたっては, 特に体温, 喀痰量とその性状, 白血球数, CRP を観察した。

喀痰量は1日50ml 以上を++++, 50~10ml を++, 10ml 以下を+として記し, さらに減少した場合は個数で示した。

また胸部レ線像は, 本剤使用前の異常陰影の広がりには I がその90%以上が消失, II を有意改善, III が不変, IV を悪化とした。

これらの臨床症状, 検査成績の推移を考慮して以下の基準に基づいて判定した。

著効: 7日以内に上記臨床症状の消失, 検査成績の改善傾向を認め, かつ起病菌の消失を認めたもの。

有効: 7日以内に上記臨床症状および検査成績の改善傾向を認め, かつ起病菌の消失, 又は著明な減少を認めたもの。

やや有効: 上記臨床症状, 検査成績, および起病菌の消長のいずれかに改善傾向が認められたもの。

無効: 投与全経過にわたり臨床症状, 検査成績等に改善の示されなかったもの。

## II. 成績

成績は一括して Table 1 に示した。細菌学的には, 全症例では除菌率71% (10/14), 不変29% (4/14), 菌交代14% (2/14) であった。

起病菌として分離された個々の菌は, *H. influenzae* 6例, *S. aureus* 2例, *E. coli* 1例, *K. pneumoniae* 3例, *P. aeruginosa* 1例, *P. mirabilis* 1例, Normal flora 6例であった。

*H. influenzae* 6例の除菌率は100%であったが *S. marcescens* への菌交代が1例認められた。

Table 1 Clinical case

Case	Disease (underlying Dis.)	Organism	Dosis	Fever	Sputum	WBC	X-ray	CRP	PTT	GOT	GPT	Al-P	BUN	Creat	Side effect	Clinical effect
1	M Bronchiectasis (Old Tbc)	S. aureus (-)	750mg × 3 × 14	37.6 36.0	P +++ PM+	8300 6700	II	+	80% 46.5%	40 31	30 26	10.0 10.0	19.2 21.2	1.0 1.0	prolongation of prothrombin time	good
2	30 Bronchiectasis (n.p)	Normal flora	750mg × 3 × 14	37.8 36.4	P ++ PM+	10700 7000	II	+++	/	15 16	15 16	7.0 7.2	14.0 15.0	0.8 0.7	(-)	good
3	F Bronchiectasis (n.p)	H. influenzae (-)	750mg × 3 × 7	36.8	P + PM+	4300 5200	III	/	100% 100%	18 15	10 12	7.8 6.2	10.6 10.2	0.7 0.7	(-)	fair
4	70 Bronchiectasis (n.p)	Normal flora	750mg × 2 × 10	36.4 36.0	PM+ -	5800 4200	I	±	/	20 21	18 17	8.5 7.6	13.6 12.0	1.1 0.9	(-)	good
5	70 Bronchiectasis (n.p)	P. aeruginosa P. aeruginosa	750mg × 2 × 13	36.8 36.6	PM+ PM+	5800 5200	II	±	/	16 18	6 6	6.0 6.0	16.6 16.2	0.7 0.8	(-)	poor
6	64 Bronchiectasis (n.p)	P. mirabilis P. mirabilis	375mg × 3 × 7	36.4 36.4	P ++ M ±	6700 6200	I	±	89% 89%	20 22	9 15	6.5 5.8	21.9 21.1	1.4 1.4	(-)	good
7	37 Bronchiectasis (n.p)	H. influenzae (-)	750mg × 2 × 8	38.3 36.4	PM++ M ±	6100 4400	I	+	/	14 17	7 5	7.3 8.0	10.5 14.0	0.8 0.8	(-)	good
8	54 Chr. bronchitis (n.p)	H. influenzae S. marcescens	750mg × 3 × 21	36.6 36.4	P +++ PM++	9500 8800	II	+++	/	155 33	77 30	15.0 12.4	15.9 13.0	0.6 0.8	(-)	good
9	M Chr. bronchitis (Old Tbc)	H. influenzae (-)	750mg × 3 × 14	37.2 36.2	PM+ -	8000 7200	I	+++	87% 100%	17 17	10 12	7.2 6.2	18.6 18.2	1.0 1.2	(-)	good
10	M Chr. bronchitis (Old Tbc)	E. coli (-)	375mg × 3 × 13	36.8 36.2	PM+ M +	8400 6800	II	+	100%	16 18	8 12	3.8 4.9	20.0 13.0	0.7 1.1	(-)	good
11	70 Chr. bronchitis (n.p)	K. pneumoniae K. pneumoniae	750mg × 2 × 14	37.0 36.4	PM+ PM+	6600 7700	I	±	/	17 15	11 12	8.8 10.3	10.4 10.1	1.0 1.0	(-)	good
12	F Chr. bronchitis (n.p)	S. aureus P. aeruginosa	750mg × 2 × 14	36.4 36.5	PM+ PM+	7500 7700	II	-	100% 100%	16 19	10 11	5.8 6.5	12.1 11.3	0.8 0.8	diarrhea	poor
13	F Panbronchiolitis (Sinusitis)	Normal flora	375mg × 3 × 7	38.0 38.0	PM++ PM++	6500 5600	IV	++	91% 92%	14 23	11 15	7.5 8.2	16.9 19.0	0.8 0.8	(-)	poor
14	41 Panbronchiolitis (n.p)	Normal flora	750mg × 2 × 14	37.7 36.3	P ++ M +	9200 5600	II	±	/	15 21	11 10	10.0 9.0	19.0 19.2	0.8 0.7	loose stool	good
15	M Panbronchiolitis (n.p)	K. pneumoniae K. pneumoniae	750mg × 2 × 19	36.4 36.4	PM+ PM+	10400 5700	II	-	100% 100%	28 24	18 25	9.2 7.2	17.4 15.8	0.9 0.7	urticaria	fair
16	81 Bronchopneumonia (Emphysema)	H. influenzae (-)	375mg × 3 × 5	38.1 36.6	PM5 + -	6400 6100	I	+	/	25 13	14 10	6.6 6.5	25.7 26.0	1.6 1.2	(-)	good
17	M Pneumonia (n.p)	Normal flora	750mg × 2 × 14	36.6 36.2	PM+ -	11800 9000	I	++	100% 61%	17 22	8 16	6.0 8.5	14.2 17.1	0.7 0.9	prolongation of prothrombin time	good
18	F Middle lobe synd. (n.p)	H. influenzae (-)	750mg × 2 × 10	36.6 36.4	P + M ±	6300 6200	I	-	97% 98%	16 15	16 16	7.2 8.0	17.2 16.6	0.8 0.9	loose stool	good
19	F Bronchitis (D.M)	K. pneumoniae (-)	375mg × 3 × 14	38.0 35.6	P ++ -	10100 7400	III	-	100% 100%	13 15	17 25	6.3 5.9	14.3 15.4	1.0 0.9	(-)	good
20	F Acute bronchitis (Asthma bronchiale)	Normal flora	375mg × 3 × 7	37.4 36.2	P + M ±	8600 7800	II	/	/	16 18	12 13	6.3 6.7	17.7 16.4	0.8 0.8	(-)	good

*S. aureus* については2例とも除菌されたが、1例では *P. aeruginosa* へ菌交代した。

*E. coli* 1例は除菌された。

*K. pneumoniae* 3例中1例は除菌されたが、残り2例では菌数の減少や症状の改善が認められたが、加療後も本菌の排出がみられた。

*P. aeruginosa*, *P. mirabilis* 各1例についても、細菌学的消失は認められなかったが、*P. mirabilis* 症例では臨床症状が改善された (Table 2)。

疾患別有効率では、有効以上の症例として、それぞれ気管支拡張症で71% (5/7), 慢性気管支炎80% (4/5), 慢性汎細気管支炎33% (1/3), 肺炎 (中葉症候群を含む) 100% (3/3), 急性気管支炎100% (2/2) であった。

なお全疾患では75% (15/20) の有効率であった (Table 3)。

副作用としては全症例の25% (5/20) に認められたが、その内訳は下痢1例, 軟便2例, prothrombin time 延長2例であった。

下痢, 軟便等の消化器症状は、いずれも軽度で投与中止にいたらず、投与続行中軽快した。

また prothrombin time 延長症例でも臨床的な出血傾向は示されなかった。

### III. 考 按

先にも述べたように本剤は  $\beta$ -lactamase 阻害剤である SBT と ABPC とをエステル結合により同一分子中に当量含有する製剤で、両剤の経口吸収の改善と、両者の生体内での相互協力作用を期待して投与される薬剤である<sup>1)</sup>。

本剤の呼吸器感染症に対する問題点として SBT と ABPC が肺組織、および気管分泌物へ一致して存在するかどうか考えられる。

我々のさきの検討では、肺洗滌液中への SBT 移行度が小さく、移行が認められた場合は、血痰症例であることが示された<sup>2)</sup>。

この成績の解釈にあたっては、いわゆる、“blood-bronchus barrier” が炎症時に破られるとの観点もあり<sup>3)</sup>、炎症の消長との関連において今後検討する必要がある。

症例数が少ないとはいえ、今回の成績中、肺炎、気管支炎例では、いずれも著明な改善が示され (各100%), より難治例と考えられる気管支拡張症、慢性気管支炎例でも、高い有効率 (各71%, 80%) が示されたことは、注目に値するといえよう。

慢性汎細気管支炎と考えられる症例の有効率は33%であったが、これは経口剤の限界性を示すものと考えられ、今後この種の経口剤の治験に際し、その症例の選

Table 2 Causative organisms

Organisms	Case	Eradication	Unchange	Replacement
<i>H. influenzae</i>	6	6	0	1 ( <i>S. marcescens</i> )
<i>S. aureus</i>	2	2	0	1 ( <i>P. aeruginosa</i> )
<i>E. coli</i>	1	1	0	0
<i>K. pneumoniae</i>	3	1	2	0
<i>P. aeruginosa</i>	1	0	1	0
<i>P. mirabilis</i>	1	0	1	0

Normal Flora : 6 Cases

Table 3 Clinical effects

	Cases	Good	Effectiveness
Bronchiectasis	7	5	71%
Chr. bronchitis	5	4	80%
Panbronchiolitis	3	1	33%
Pneumonia	3	3	100%
Bronchitis	2	2	100%
Total	20	15	75%

状でこの点を考慮する必要があると思われる。

副作用としては下痢等の消化器症状が多かったが、Hartley<sup>1)</sup>らの volunteer での経過と同じく投与続行にて軽快する傾向にあった。今後症例を増して検討すべき問題であると考えられた。

#### 文 献

- 1) HARTLEY S. and WISE R. : A three-way crossover study to compare the pharmacokinetics and acceptability of Sultamicillin at two dose levels with that of ampicillin. *J. Antimicrob. Chemother.* 10: 49-55, 1982
- 2) 第30回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム II Sulbactam / Cefoperazone 抄録集, P90, 1982
- 3) HALPRIN, G. M. and McMAHON, S. M. : Cephalixin concentrations in sputum during acute respiratory infections. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 3: 703-707, 1973.

## CLINICAL STUDIES ON SULTAMICILLIN IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

KENJI TAKAMURA, MITSUKO TAKAMURA, KOTA KONO and HIROYUKU KOBAYASHI

The First Department of the Internal Medicine, School of Medicine,  
Kyorin University.

Sultamicillin, a mutual prodrug of ampicillin and sulbactam, was studied for its clinical efficacy in 7 cases with bronchiectasis, 5 cases with chr. bronchitis, 3 cases with diffuse panbronchiolitis, 3 cases with pneumonia and 2 cases with acute bronchitis.

The therapeutic responses were good in 15 cases, fair in 2 cases and poor in 3 cases. The rate of efficacy was 75%.

As far side effects associated with the drug, gastrointestinal symptoms including 2 cases with loose stool and a case of diarrhea and 2 cases with prolongation of prothrombin time were noted (25% of total cases). These findings did not disturb the continuance of therapy.

Loose stool and diarrhea eased towards the end of the courses and stopped completely soon after, and there is no clinical manifestation of bleeding tendency.

The above results suggest the efficacy of the sultamicillin for the treatment of respiratory tract infection, but the usefulness of this drug is uncertain for its relatively higher appearance of its side effects.