

## 呼吸器感染症に対する Sultamicillin の臨床的検討

加藤 政仁・加藤 錠一・鈴木 幹三・吉友 和夫・岸本明比古・山本 素子  
 都筑 瑞夫・山本 俊幸・武内 俊彦  
 名古屋市立大学医学部第一内科学教室  
 花木 英和・林 嘉光・宇佐美郁治  
 名古屋市立東市民病院内科

新しく開発された経口半合成  $\beta$ -lactam 剤である sultamicillin を肺炎 4 例, 急性気管支炎 7 例, 急性咽喉炎 1 例, 慢性気道感染症急性増悪 6 例の計 18 例の各種呼吸器感染症に使用した。

臨床効果は肺炎 66.7%, 急性気管支炎および急性咽喉炎 75%, 慢性気道感染症急性増悪 50% の有効率であり, 全体の有効率は 66.7% であった。

細菌学的効果は *S. pneumoniae* 1 株, *H. influenzae* 3 株, *E. coli* 1 株, *C. freundii* 1 株が消失し, 交代菌として *S. pneumoniae* 1 株, *K. pneumoniae* 1 株, *P. aeruginosa* 1 株がみられた。

副作用は下痢, 腹痛などの消化器症状が 3 例, 眠気が 1 例みられ, そのうち 3 例は服薬を自分で中止した。本剤中止後症状は速やかに改善した。臨床検査値異常として GPT 上昇 1 例, 好酸球増多 2 例みられたがいずれも軽度であった。

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 sulbactam (SBT) をエステル結合しトシル塩としたものである<sup>1)</sup>。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 ABPC と SBT に分離するが, それぞれ単独で経口投与した場合より ABPC, SBT とともに高い血中濃度が得られることより mutual prodrug と呼ばれている<sup>2)</sup>。SBT は  $\beta$ -lactamase inhibitor として penicillinase 型を強く, cephalosporinase 型を中等度に不活化し, そのため本剤は各種細菌の耐性株にも ABPC の抗菌力が及ぶようになる<sup>3)</sup>。

Sultamicillin 錠は 1 錠中に Sultamicillin tosilate を Sultamicillin として 375mg (力価) 含有し, ABPC として 220.5mg (力価) に相当する。

このような特徴を有する本剤を臨床的に用いる機会を得たのでその成績について報告する。

## I. 投与対象および方法

投与対象は昭和 58 年 4 月から昭和 58 年 9 月までに名古屋市立大学医学部第一内科および関連病院である名古屋市立東市民病院内科を受診した男性 8 例, 女性 10 例の計 18 例で, 年齢は 30 才から 80 才 (平均 57.4 才) である。疾患の内訳は肺炎 4 例, 急性気管支炎 7 例, 急性咽喉炎 1 例, 慢性気道感染症急性増悪 6 例である。

投与方法は本剤 1 錠 (375mg) を 1 日 3 回～4 回, 毎食後および就寝前に経口投与した。投与期間は 2 日～14

日 (平均 9 日) で総投与量は 6 錠～56 錠 (平均 36 錠) である。

## II. 効果判定

効果判定は臨床効果と細菌学的効果に分けて検討した。

臨床効果は体温, 咳嗽, 喀痰量, 胸部レ線像, 白血球数, CRP, 赤沈値などの自他覚的所見の改善を目標として, つぎのような基準により各主治医が判定した。

著効 (Excellent) : 本剤投与後 7 日以内に自他覚的所見の著しい改善がみられたもの。

有効 (Good) : 本剤投与後 7 日以内に自他覚的所見の明らかな改善がみられたもの。

やや有効 (Fair) : 本剤投与後 7 日以内に自他覚的所見の軽度の改善がみられたもの。

無効 (Poor) : 本剤投与後 7 日以内に自他覚的所見の改善がみられなかったもの。

判定不能 (Unknown) : 臨床効果を判定できないものの。

細菌学的効果は分離菌の動向により消失 (Eradicated), 減少 (Decreased), 菌交代 (Replaced), 不変 (Unchanged), 不明 (Unknown) に判定した。

## III. 成績

疾患別臨床効果 (Table 1) は, 肺炎 4 例中著効 1 例, 有効 1 例, やや有効 1 例, 判定不能 1 例。急性気管支炎は 7 例中有効 5 例, やや有効 1 例, 無効 1 例。急性咽喉

炎1例は有効。慢性気道感染症急性増悪は6例中有効2例、やや有効1例、無効1例、判定不能2例であった。全体では著効1例、有効9例、やや有効3例、無効2例、判定不能3例であり有効以上は66.7%であった。なお判定不能例はいずれも副作用のため自分で服薬を中止した症例である。

細菌学的効果は急性気管支炎のCase7で分離された

*H. influenzae*, *C. freundii* および慢性気道感染症急性増悪のCase14での *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, Case16での *H. influenzae* がそれぞれ消失した。しかし肺炎のCase3で分離された *E. coli* は *K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* に菌交代し、また慢性気道感染症急性増悪のCase17は常在菌から *S. pneumoniae* に菌交代した。

Table 1 Clinical results

Case	Name	Age (years)	Sex	Diagnosis Underlying disease	Daily dose	Total dose	Isolated organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	O.K.	68	M	Pneumonia	1T × 3	42T	N.F.	Fair		-
2	H.T.	30	F	Pneumonia	1T × 3	6T	N.F.	Unknown		Diarrhea
3	Y.H.	80	F	Pneumonia Arteriosclerosis	1T × 3	42T	<i>E. coli</i> ++ ↓ <i>P. aeruginosa</i> +++ <i>K. pneumoniae</i> +++	Good	Replaced	-
4	N.U.	73	F	Pneumonia Liver cirrhosis	1T × 4	56T	N.F.	Excellent		-
5	K.K.	73	M	Acute bronchitis pleural fibrosis	1T × 4	28T	N.F.	Good		-
6	O.S.	32	M	Acute bronchitis	1T × 4	28T	N.F.	Good		GPT ↑
7	K.W.	51	F	Acute bronchitis	1T × 4	28T	<i>H. influenzae</i> ++ <i>C. freundii</i> + ↓ N.F.	Good	Eradicated	-
8	Y.T.	40	F	Acute bronchitis	1T × 4	44T	N.F.	Good		-
9	I.K.	70	F	Acute bronchitis	1T × 4	56T		Good		Eosinophilia
10	Y.M.	30	F	Acute bronchitis	1T × 3	24T	N.F.	Fair		Diarrhea Eosinophilia
11	S.M.	62	M	Acute bronchitis	1T × 3	21T	N.F.	Poor		-
12	N.T.	50	F	Acute pharyngitis	1T × 4	28T	N.F.	Good		-
13	H.Y.	65	F	Acute exacerbation Bronchiectasis	1T × 4	56T		Good		-
14	W.S.	75	M	Acute exacerbation Chronic bronchitis with emphysema	1T × 4	56T	<i>S. pneumoniae</i> +++ <i>H. influenzae</i> + ↓ N.F.	Good	Eradicated	-
15	K.T.	46	M	Acute exacerbation Bronchiectasis	1T × 4	11T	N.F.	Unknown		Diarrhea Abdominal pain
16	T.S.	49	F	Acute exacerbation Chronic bronchitis	1T × 4	56T	<i>H. influenzae</i> ↓ N.F.	Fair	Eradicated	-
17	K.T.	68	M	Acute exacerbation Diffuse panbronchiolitis	1T × 4	56T	N.F. ↓ <i>S. pneumoniae</i>	Poor	Replaced	-
18	T.M.	71	M	Acute exacerbation Diffuse panbronchiolitis Angina pectoris	1T × 3	12T	N.F.	Unknown		Sleepy

## IV. 代表例の紹介

## Case 3 80才 女性 肺炎

脳動脈硬化症にて外来通院中であり約2ヶ月前より時々咳嗽を認めていた。今回、急に38℃の発熱および咳嗽の増強をきたした。胸部レ線にて両側下肺野に浸潤影を認め本剤を投与す。1回1錠、1日3回、14日間投与にて咳嗽、喀痰の性状の改善および白血球数、CRP、胸部レ線所見の改善がみられ有効と判定した。細菌学的には本剤投与前喀痰より *E. coli* が分離されていたが、投与中止1週間後には *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* に菌交代した。

## Case 4 73才 女性 肺炎

肝硬変にて外来通院中、2～3日前より微熱、咳嗽、喀痰を認め、胸部レ線にて肺炎と診断し本剤を投与す。1回1錠、1日4回、14日間投与を行い、投与1週間後には咳嗽、喀痰、CRP、胸部レ線所見の著しい改善を認めたので著効と判定した。

## Case 9 70才 女性 急性気管支炎

高血圧症にて外来通院中、4～5日前より発熱、咳嗽、喀痰を認め本剤を投与す。1回1錠、1日4回、15日間投与にて臨床症状および白血球数、CRPの改善を認め有効と判定した。

## Case 14 75才 男性 慢性気道感染症急性増悪

肺気腫を伴う慢性気道感染症にて外来通院中、4～5日前より喀痰量増加し膿性となり本剤投与す。1回1錠、1日4回、14日間投与により喀痰量減少し粘性となった。本剤投与前喀痰より分離された *S. pneumoniae*, *H. influenzae* は消失し、白血球数の改善も認め有効と判定した。

## V. 副作用

副作用は下痢、腹痛などの消化器症状が3例、眠気が1例認められ、そのうち3例は服薬を自分で中止した。しかしいずれも本剤中止後自覚症状は速やかに改善した。副作用のみられた4例の概略を示す。

## Case 2 30才 女性 肺炎

本剤1回1錠を毎食後1日3回、2日間服用後下痢をきたし自分で服薬を中止した。本剤中止後、下痢は1日で改善した。

## Case 10 30才 女性 急性気管支炎

本剤1回1錠を毎食後1日3回、3日間服用後下痢をきたした。症状軽度のためその後も継続投与したが下痢は持続、8日間投与後中止にて改善した。

## Case 15 46才 男性 慢性気道感染症急性増悪

本剤1回1錠を毎食後および就寝前の1日4回、3日

間服用後、腹痛、下痢をきたし、自分で服用を中止した。中止後2日間の経過で症状は改善した。

## Case 18 71才 男性 慢性気道感染症急性増悪

本剤1回1錠を毎食後1日3回、2日間服用後眠気を自覚し、しだいに症状強くなり4日目に服用を自分で中止した。中止により症状の発現はみられなかった。

臨床検査値異常としてGPT上昇1例、好酸球増多2例が認められた (Table 2)。その概略を示す。

## Case 6 32才 男性 急性気管支炎

本剤1回1錠、1日4回、7日間投与により、投与前GPT40IUであったが投与後53IUと軽度の上昇がみられた。自覚症状は特に認められなかった。

## Case 9 70才 女性 急性気管支炎

本剤1回1錠、1日4回、15日間投与により、投与前好酸球は2% (240)であったが投与後9% (711)に増加した。6ヶ月後の再検では2% (168)と正常であった。

## Case 10 30才 女性 急性気管支炎

本剤1回1錠、1日3回、8日間投与により投与前好酸球は1% (66)であったが投与後7% (364)に増加した。本剤との関係に疑いはもたれるが、併用薬による影響も否定できない。

## VI. 考察

SBTは $\beta$ -lactamase inhibitorとしてpenicillinase型を強く、cephalosporinase型を中等度に不活化する作用があり、そのため各種 $\beta$ -lactam系抗生剤と併用することによりすぐれた抗菌力を発揮する<sup>1)</sup>。SutamycinはABPCとSBTをエステル結合しトシル塩としたものであり、経口投与すると腸管から吸収されesteraseで分解され当量のABPCとSBTに解離する<sup>1)</sup>。そのため本剤は各種細菌の耐性株にもABPCの抗菌力が及ぶようになる。三橋ら<sup>2)</sup>は各種臨床分離株について本剤の抗菌力を調べ *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* に対してABPCと同様の強い抗菌力を示し、特にABPC耐性の *E. coli* に有効性を発揮したと報告している。小栗ら<sup>3)</sup>はABPC耐性の *H. influenzae* や *Bacteroides* 属菌にすぐれた抗菌力を示したと述べている。

このような特徴を有する本剤を肺炎4例、急性気管支炎7例、急性咽喉炎1例、慢性気道感染症急性増悪6例の計18例の各種呼吸器感染症に使用した。その臨床効果は肺炎66.7%、急性気管支炎および急性咽喉炎75%、慢性気道感染急性増悪50%の有効率を得、全体の有効率は66.7%であった。細菌学的効果は *S. pneumoniae* 1株、*H. influenzae* 3株、*E. coli* 1株、*C. freundii* 1株

Table 2 Clinical laboratory findings before and after treatment with sultamicillin

Case	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plat ( $\times 10^4$ )	WBC	Eosino (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (K.A.) (I.U.)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B 368	11.8	34.1	31.1	8000	3	12	8	206	14	0.7
	A 351	11.3	32.7	30.1	5700	4	12	10	218	11	0.6
2	B 438	13.0	39.1	20.1	7400	4	—	—	—	—	—
	A 375	12.0	35.2	20.7	3900	5	13	10	94	—	—
3	B 381	11.0	33.7	27.6	9000	1	27	14	321	17	0.9
	A 400	11.8	36.0	35.7	4600	2	21	13	232	20	1.0
4	B 381	8.9	26.9	27.2	4600	2	24	16	106	10	0.8
	A —	—	—	—	—	—	28	18	101	13	0.8
5	B 372	13.2	37.7	24.5	12300	0	19	19	60	16	1.9
	A 401	13.0	38.3	27.5	7200	3	24	28	68	23	2.1
6	B 566	16.8	49.7	19.5	8700	4	25	40	75	14	0.9
	A 556	16.8	48.3	16.0	6400	4	28	53	73	15	1.0
7	B 437	13.5	40.9	25.7	5900	5	22	43	77	15	0.9
	A 422	13.4	40.0	22.7	6000	6	20	14	78	12	0.7
8	B 453	14.3	41.0	26.1	7800	0	10	17	60	14	0.8
	A 404	13.0	36.2	25.9	6200	0	20	16	56	13	0.8
9	B 521	15.2	46.0	24.2	12000	2	30	19	104	16	1.0
	A 487	14.3	44.0	26.4	7900	9	22	14	88	17	0.9
10	B 386	12.6	36.7	20.5	6600	1	12	10	96	14	0.7
	A 363	11.9	33.3	22.6	6200	7	15	13	81	15	0.6
11	B 364	11.5	33.9	17.2	4600	6	24	16	142	15	1.1
	A 403	12.9	37.8	20.6	5700	4	34	25	161	15	0.9
12	B 510	14.8	43.4	18.3	4100	2	21	24	65	20	0.8
	A 500	14.2	41.8	33.3	6000	4	22	26	74	22	0.7
13	B 400	11.7	34.1	23.1	9300	4	18	9	79	17	0.7
	A 379	11.1	32.1	18.9	4000	4	12	15	61	22	0.7
14	B 447	13.2	39.0	26.2	9300	—	22	15	68	15	1.0
	A 437	13.0	37.7	31.7	6800	2	15	19	76	14	1.0
15	B 491	14.8	43.3	31.3	7900	0	18	18	96	19	0.8
	A 498	15.0	44.4	26.6	9500	0	20	10	89	17	0.9
16	B 487	14.1	42.0	28.6	8300	—	25	28	77	11	0.9
	A 486	14.2	42.5	23.9	10100	2	20	39	66	13	0.8
17	B 427	12.6	38.1	21.2	8300	5	20	10	85	10	0.8
	A 445	13.0	40.2	23.2	9700	2	26	5	84	11	0.8
18	B 405	11.4	34.6	16.9	5400	4	15	12	161	32	1.3
	A 466	13.2	40.1	20.5	8200	0	16	12	167	22	1.0

B : before      A : after

が除菌され、交代菌として *S. pneumoniae* 1 株、*K. pneumoniae* 1 株、*P. aeruginosa* 1 株がみられた。

やや有効および無効例を検討すると、肺炎例 (Case 1) および急性気管支炎例 (Case 10, Case 11) では、発熱、白血球数、CRP などの炎症反応が比較的軽度の症例であり、胸部 X-P 所見の改善のおくれ、咳、痰などの自覚症状のおくれがその臨床効果を下げている。しかし本剤

中止後は他の抗生剤を使用しないか、または投与してもその抗生剤が無効であり、むしろ本剤中止後は抗生剤療法とは関係なく自然治癒した症例であった。慢性気道感染症急性増悪の有効率は低率である。

Case 16 は本剤中止後も、喀痰、呼吸困難持続していたのでやや有効と判定したが、本患者は急性増悪時他の抗生剤はいずれもやや有効程度であり、抗生剤療法の限界

と思われる症例である。Case 17は無効例であるがその後 AMPC 1g 14日間投与が有効であった。本剤と AMPC との抗菌力の比較、および本剤中止時喀痰より *S. pneumoniae* が分離された事などから、本剤が確実に服用されたかどうか疑っている。本剤治療の際、薬の説明を充分に行ったつもりであるが、薬局を通さず薬を直接手わたすといった行為が多少なりとも患者に不安感を与え、薬の服用をためらったのかもしれない。しかし患者はまちがいに服用したと主張され本剤は無効と判定をした。

副作用は下痢を主体とする消化器症状が3例みられ投与2～3日後に出現している。2例は自分で服用を中止し、中止後1～2日で症状は改善し、1例は継続投与可能であった。また眠気が1例みられたが本剤中止により

症状は改善した。臨床検査値異常として GPT 上昇1例、好酸球増多2例がみられたがいずれも軽度であった。

以上本剤は各種呼吸器感染症に対し有効かつ安全性の高い薬剤である。

#### 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, 1984
- 2) 三橋 進, 伊予部志津子: Sultamicillin の抗菌作用について。第32回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム、Sultamicillin: 191, 1984
- 3) 小栗 豊子, 猪狩 淳: 臨床材料より分離した各種病原細菌の Sultamicillin 感受性。第32回日本化学療法学会、新薬シンポジウム、Sultamicillin: 191~192, 1984

## CLINICAL EVALUATION OF SULTAMICILLIN IN THE FIELD OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

MASAHITO KATO, JOICHI KATO, KANZO SUZUKI,  
KAZUO YOSHITOMO, AKIHIKO KISHIMOTO, MOTOKO YAMAMOTO,  
MIZUO TUZUKI, TOSHIYUKI YAMAMOTO and TOSHIHIKO TAKEUCHI

The first department of Internal Medicine  
Nagoya City University, School of Medicine

HIDEKAZU HANAOKI, YOSHIMITSU HAYASHI and IKUJI USAMI  
Nagoya City Higashi General Hospital

Sultamicillin, a new  $\beta$ -lactam antibiotic, was administered to 18 patients.

Clinical efficacy rate obtained was 66.7% in 4 cases of pneumonia, 75.0% in one case of acute laryngitis and 7 cases of acute bronchitis, 50.0% in 6 cases of acute exacerbation of chronic respiratory tract infection, and 66.7% in overall cases.

On bacteriological response, following results were obtained that one strain of *S. aureus*, 3 strains of *H. influenzae*, one strain of *E. coli*, one strain of *C. freundii*, and each one strain of *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* were eradicated after administration.

Side effects were observed in 3 cases of diarrhea and one case of sleepiness and 3 cases were discontinued the administration.

As laboratory findings, slight elevation of S-GPT in one case and that of eosinophile in 2 cases were observed.