

## 呼吸器感染症に対する Sultamicillin (SBTPC) の臨床的検討

中西 通泰・小笹晃太郎・柴田 安宅・前川 暢夫

京都大学結核胸部疾患研究所 内科学第一

Sultamicillin (SBTPC) を急性あるいは慢性の呼吸器感染症10例に単独投与し、著効1例、有効5例、やや有効1例、無効2例、除外1例(肺結核)の成績を得た。

1日投与量は全例において、1日3錠で、投与日数は7日間(4例)、13日間(1例)、14日間(5例)であった。

副作用は全例に認めず、臨床検査での異常値発現は、1例において Al-p 値の軽度上昇を認めたが無処置のまま投与終了後間もなく正常に復した。

投与前に起炎菌が分離されたのは3例のみで、うち *H. influenzae* の2例は、投与により消失した。*K. ozaenae* が分離された1例は、投与後の検査が行われず細菌学的効果は不明で、臨床効果は無効であった。

臨床効果が無効であった他の1例は、珪肺に合併した慢性気管支炎の症例で、14日間の投与で症状の改善がみられず、投与前の検査では菌は分離されなかったが、投与中の検査で *S. marcescens* が検出された。

Sultamicillin (SBTPC) は  $\beta$ -lactamase を産生する耐性菌の対策として、米国 Pfizer 社で開発された経口用の半合成  $\beta$ -lactam 剤で、ampicillin (ABPC) と  $\beta$ -lactamase 阻害剤である sulbactam (SBT) がエステル結合により同一分子中に等量ずつ含有されている。

本剤は腸管から吸収され、esterase で分解され、SBT と ABPC を遊離するが、それぞれ単独投与されたときより高い血中濃度が得られ、かつ SBT の  $\beta$ -lactamase inhibitor としての働きにより、penicillinase を産生する ABPC 耐性菌にも抗菌力が期待できることになる。

今回、われわれは、10例の呼吸器感染症の治療に本剤を使用する機会を得たので、その成績を報告する。

## I. 材料・方法

ABPCの投与が適切と考えられた急性あるいは慢性の呼吸器感染症の10例を対象とし、SBTPCを食後30分に単独投与した。

対象の年齢は、40歳から68歳までに分布し、男7例、女3例で、外来9例、入院1例である。妊婦および授乳中の女性、心、腎または肝に高度な障害を有する患者、PC系剤に対するアレルギーおよび既往のある患者などは対象から除外した。

1日投与量は全例とも3錠(1錠中にSBTPC375mg, ABPCとしては220.5mg相当を含有)で、これを1日3回に分割し、食後に経口投与した。

投与期間は7日間が4例、13日間が1例、14日間が5例であった。

対象の疾患の種類は、急性気管支炎1例、肺炎2例、気管支拡張症4例(随伴する感染の急性増悪)慢性気管支炎2例(感染の急性増悪)、肺結核1例(効果判定から除外)であった。

## II. 成績

臨床効果の判定は、X線経過、症状改善度、臨床検査値の推移などをもとに主治医が総合判定した。判定は、著効、有効、やや有効、無効の4段階の判定とし、これらを症例一覧表(Table 1)では、+++、++、+、-で示した。

細菌学的検査としては、投与の前後に起炎菌検索を行ない、分離菌の同定ならびに感受性検査を行った。細菌学的効果は、起炎菌の消長をもとに、消失、減少、不変、菌交代の4段階で判定し、Table 1ではこれらを+++、++、+、alteredで示した。

副作用の出現には注意し、臨床検査は投与の前後で行い、Table 2にその成績を示した。

## (1) 臨床効果

効果判定から除外した1例を除いた9例中、著効1例(気管支拡張症)、有効5例(急性気管支炎1例、肺炎1例、気管支拡張症2例、慢性気管支炎1例)、やや有効1例(肺炎)、無効2例であった。

Table 1 Clinical Summary of Cases treated with Sultamicillin

Case No.	Age	Sex	BW	Diagnosis	Underlying disease Complication	Isolated organism	Sultamicillin			Effect		Side effect
							Daily dose	Days	Total	Clin.	Bact.	
1	68	m	41	Bronchitis	Pulmonary tuberculosis	n. f.	3 Tab.	14	42 Tab.	++	/	-
2	68	m	50	Pneumonia	Pulmonary emphysema	n. f.	3	14	42	++	/	-
3	47	m	60	Pneumonia	-	n. f.	3	7	21	+	/	-
4	63	m	50	Bronchiectasis	Chr. paranasal sinusitis	<i>K. ozaenae</i>	3	7	21	-	/	-
5	55	m	50	Bronchiectasis	Chr. paranasal sinusitis	n. f.	3	7	21	++	/	-
6	58	f	33	Bronchiectasis	-	<i>H. influenzae</i>	3	13	39	+++	+++	-
7	40	f	62	Bronchiectasis	Chr. paranasal sinusitis	n. f.	3	14	42	++	/	-
8	65	f	38	Chronic bronchitis	Silicosis	n. f.	3	14	42	-	/	-
9	43	m	64	Chronic bronchitis	-	<i>H. influenzae</i>	3	7	21	++	+++	-
10	49	m	41	Pulmonary tuberculosis	-	n. f.	3	14	42	/	/	-

n. f. : Normal flora

Table 2 Laboratory Findings before and after Sultamicillin Treatment

Case No.	Before (B) or after (A) treatment	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	CRP	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	B	433	12.0	39	83	16	10	50	+	13	1.1
	A	420	12.0	38	56				-	11	1.0
2	B	403	12.4	37	53	12	10	35	+	23	1.5
	A	431	12.9	40	46	13	6	33	-	23	1.5
3	B	472	14.6	44	44	13	11	24	-		
	A										
4	B	458	13.5	43	79	12	6	47	++	17	
	A	475	14.1	44	105	14	6	53	+	16	
5	B	434	13.0	39	124	16	8	36	+++	10	
	A	430	12.0	38	42	14	10		+	10	
6	B	404	12.0	37	89	15	7	33	+	15	1.0
	A	418	12.2	38	62	16	10	33	-	13	1.0
7	B	430	12.5	37	151	12	7	22	+	10	
	A	462	12.9	39	94	11	7	20		11	
8	B	408	11.9	38	73	15	6	39	+	20	1.0
	A	380	11.4	36	77	12	6	33	-	18	0.8
9	B	477	13.9	45	84	16	8	30	-	11	
	A	460	13.8	43	52	13	9	29	-	13	
10	B	501	14.5	45	65	18	6	33	-		
	A										
		5-19	4-25	20-48						8-19	0.8-1.7

Normal range

除外例 (症例No10) は、定期検診で右上肺野に液面像を有する空洞が発見されたもので、喀痰中結核菌は塗抹陰性であった。肺結核の疑いはあったが、ABPC投与も適切と考え本剤を使用した。投与2週間後のX線所見は不変であったので、直ちに肺結核の化学療法を開始した。本剤の投与前に行った喀痰の培養で結核菌陽性であった。

## (2) 無効例の検討

無効例は2例であり、うち1例 (症例No.4) は気管支拡張症で、昭和36年および57年に感染増悪のため入院の既往がある。今回は58年4月、38℃以上の熱、膿性痰多量、全身倦怠があり、外来で本剤を使用した。しかし症状の改善はみられず、白血球数も増加し、分離菌は *K. ozaenae* で、ABPCに感受性が無いことが判明したので、投与は7日間で中止した。中止後は sulfamethoxa-

zole-trimethoprim (ST) に変え、これにより軽快した。

無効の他の1例 (症例No.8) は、珪肺を基礎疾患に持つ慢性気管支炎で、昭和51年には肺結核の治療を受けている。今回は57年12月暮頃から、血沈促進、X線写真の増悪があり、肺結核の治療が行われたが、むしろ発熱が加わるなど治療効果がないので入院した。

入院後の気管支鏡検査では、多量の膿性痰を認めたが起炎菌を分離出来ず、結核菌も塗抹陰性で、CRP陽性、発熱が続くため本剤投与を開始した。患者の都合により投与4日目に退院し、以後外来での治療となり、投与期間は14日となったが、この間38℃の熱が散発し、投与10日目の喀痰から *S. marcescens* が検出され、これはABPCに感受性がなかった。

その後、cefroxadine, minocycline, STの投与を試みたがいずれも副作用 (ふらつき、頭重感など) のため

使用できず、去痰剤のみで経過観察された。

### (3) 細菌学的効果

投与前に起炎菌が分離できたのは3症例のみで、うち *H. influenzae* の2例では消失し、その臨床効果も著効と有効であったが、*K. ozaenae* の1例は細菌学的効果は不明で、臨床効果は無効であった。

### (4) 臨床検査値

異常値の出現は1例(症例No.4)にみられた。すなわち、Al-p値が47から53(正常値20~48)への軽度の上昇であり、無処置で間もなく正常に復した。

### (5) 副作用

全例において認めなかった。

## III. 考 察

$\beta$ -lactam 剤は化学療法剤の主流となっているが、使用頻度の上昇とともに、これに対する耐性菌の増加が臨床上の重要な問題となっている。これら耐性菌の耐性機構は、 $\beta$ -lactamase 産生によるのが大部分であるので、耐性菌への対策として、既存の  $\beta$ -lactam 剤に  $\beta$ -lactamase 阻害剤を使用することは合理的である。

SBTはPfizer社で開発された  $\beta$ -lactamase 阻害剤で、それ自身の抗菌力は弱い、 $\beta$ -lactamase に対して強い不可逆的阻害作用を有する。

本剤に関する新薬シンポジウムでの報告によると、投与対象は内科系では呼吸器感染症が大部分であり、1

日投与量は3錠ないし4錠のものが多く87%を占めた。そして、呼吸器感染症に対する有効率は、急性感染症で36.1%、慢性感染症(慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症+感染など)で67.5%、計75.6%であった。

$\beta$ -lactam 剤投与無効症例に対する臨床効果が注目されるが、PC系使用例ではこれが64.3%、セフェム系では60%であり、本剤の有用性が示された。

この報告におけると同様な疾患を対象としたわれわれの成績も、少数例ながら、これとほぼ同じであった。

副作用では、腸内細菌叢に対する作用から、下痢、軟便などの消化器症状が多いことが予想され、新薬シンポジウムでの報告では、この発現率は4.8%で、他の種類の副作用より発現が多かった。われわれの症例には副作用の発現は認めなかった。

臨床検査では、異常値出現はAl-p値のごく軽度の上昇を1例に認めたのみであった。

以上のことから、本剤は呼吸器感染症の治療において、ABPCとSBTの協力作用をもとにした新しいタイプの経口剤として、有用でありかつ安全なることが示唆された。

## 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. 1984

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

MICHIYASU NAKANISHI, KOHTARO OZASA, ATAKA SHIBATA and NOBUO MAEKAWA

First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University

Sultamicillin, a new orally active semisynthesized  $\beta$ -lactam antibiotic composed of ABPC and sulbactam, was applied to the treatment of ten patients with respiratory infections.

The drug was administered orally, three tablets daily, divided into three doses, for 7 to 14 days.

The results were as follows; clinical effectiveness was excellent in one case, good in five cases, slightly good in one case, ineffective in two cases, and one case was excluded due to contraindication of the drug (pulmonary tuberculosis).

No side effect was observed. Slight temporary elevation of Al-p value was observed in one case.