

Sultamicillinに関する臨床的研究

三木 文雄・生野 善康・井上 英二・葺山 稔・村田 哲人

多根病院内科

高松 健次・宮本 修

和泉市立病院内科

Ampicillin と β -lactamase 阻害剤である Sulbactam のエステル結合体である Sultamicillin の臨床的有用性を検討し、以下の成績を得た。

急性咽頭炎 2 例、急性扁桃炎 1 例、急性気管支炎 4 例、慢性気管支炎の急性増悪 3 例、慢性気管支炎 1 例、肺炎 3 例、感染を伴った肺うっ血 1 例、慢性肺炎 1 例、急性胆嚢炎 1 例、慢性膀胱炎 1 例を対象として、Sultamicillin 1 回 1 錠宛 1 日 3～4 回、3～14 日間経口投与した。

感染症状不明確のため効果判定より除外した 2 例を除いた 16 例中、著効 1 例、有効 13 例、無効 2 例、有効率 87.5% の臨床効果が認められ、細菌学的効果判定可能な 9 例中、菌消失 7 例、菌交代 1 例、不変 1 例の成績が得られた。

副作用として、下痢 2 例、下痢と腹部膨満感 1 例、舌炎 1 例が認められ、うち 2 例は副作用のために投与継続不能であった。また、1 例に好酸球増多加認められた以外、Sultamicillin 投与に伴う臨床検査値の異常化は認められなかった。

以上の成績より、Sultamicillin は、中等症以下の呼吸器感染症に対して高い有効性を示す抗菌薬の一つと考えられるが、消化器系副作用がやや高率に認められることが問題であると考えられる。

Sultamicillin は、米国 Pfizer 社 Groton 中央研究所で開発された半合成経口 β -lactam 系抗生物質であり、Ampicillin (以下 ABPC と略す) と β -lactamase 阻害剤である Sulbactam (以下 SBT と略す) のエステル結合体である。

Sultamicillin 錠は、1 錠中 Sultamicillin tosilate を Sultamicillin 力価として 375mg 含有し、ABPC 力価として 220.5mg に相当する。経口投与後、吸収過程において esterase により分解され、ABPC と SBT に解離し、血中に移行するが、その際得られる血中濃度は、同一量の ABPC および SBT をそれぞれ単独に経口投与した場合に比較して、より高い値を示し、SBT の β -lactamase 阻害作用によって、 β -lactamase 産生株に対しても ABPC の有効性が得られるようになることが特徴とされている^{1,2)}。

今回、この Sultamicillin を内科系感染症に投与し、有効性と安全性について検討を加えたので、その成績を報告する。

I. 研究対象ならびに研究方法

1983年2月より同年10月の間に、多根病院内科ならびに和泉市立病院内科を受診した呼吸器感染症、胆道感染症、尿路感染症、計18例に Sultamicillin を投与した。

患者の内訳は急性咽頭炎 2 例、急性扁桃炎 1 例、急性気管支炎 4 例、慢性気管支炎の急性増悪 3 例、慢性気管支炎 1 例、肺炎 3 例、慢性肺炎 1 例、急性胆嚢炎 1 例、慢性膀胱炎 1 例であり、急性胆嚢炎の 1 例は入院患者であるが、他はすべて外来通院患者である。Table 1 に Sultamicillin 投与対象、基礎疾患・合併症、原因菌、Sultamicillin 投与量を一括表示した。

Sultamicillin の投与は、すべて 1 回 1 錠宛、1 日 3 回あるいは 4 回経口投与した。1 日 3 回投与は、朝、昼、夕、各食後に服用させ、1 日 4 回投与は、毎食後と就寝前に服用させた。

治療効果の判定に際して、Sultamicillin 投与開始後きわめて速やかに症状の改善を認め、Sultamicillin 投与中止後も症状の再燃をみない場合を著効、Sultamicillin 投与開始後明らかに症状の改善を認めた場合を有効、Sultamicillin 投与後症状の改善傾向を認めた場合あるいは Sultamicillin 投与により明らかに症状の改善を認めても Sultamicillin 投与中止後症状の再燃を認めた場合をやや有効、Sultamicillin 投与によって症状の改善が認められない場合を無効と臨床効果を判定した。

臨床効果の判定と平行して、Sultamicillin 投与前後の原因菌の消長を基として細菌学的効果の判定を実施した。

Table 1 Clinical Results with Sultamicillin Therapy

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying dis.)	Causative organism	Medication	Clin. effect	Bact. effect	Side effect
1	60 F	<u>Acute pharyngitis</u> (DM, Hypertention)	?	1 Tab x 4 11 days	Good	?	-
2	41 M	<u>Acute pharyngitis</u> (DM)	?	1 Tab x 4 11 days	Good	?	-
3	32 M	<u>Acute tonsillitis</u>	?	1 Tab x 3 7 days	Good	?	-
4	56 F	<u>Acute bronchitis</u> (DM, Hypertention)	<i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i>	1 Tab x 4 7 days	Good	Eradicated	-
5	52 M	<u>Acute bronchitis</u> <u>Chr. pharyngitis</u>	<i>S. aureus</i>	1 Tab x 4 7 days	Poor	Persisted	-
6	29 F	<u>Acute bronchitis</u>	<i>S. aureus</i>	1 Tab x 4 8 days	Good	Eradicated	-
7	66 F	<u>Acute bronchitis</u> (DM, Hypertention)	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>	1 Tab x 4 9 days	Good	Eradicated	Glossitis
8	66 F	<u>Chr. bronchitis</u> <u>Acute exacerb.</u> (DM, Pulm. emphysema)	?	1 Tab x 4 14 days	Good	?	-
9	73 M	<u>Chr. bronchitis</u> <u>Acute exacerb.</u> (Bronchial asthma)	?	1 Tab x 3 3 days	Good	?	Diarrhea
10	73 M	<u>Chr. bronchitis</u> <u>Acute exacerb.</u> (Hypertention)	<i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i>	1 Tab x 4 14 days	Good	Eradicated	Eosinophilia
11	71 M	<u>Chr. bronchitis</u>	?	1 Tab x 3 7 days	Excluded	Excluded	Diarrhea Abd. distention
12	30 M	<u>Pneumonia</u>	<i>H. influenzae</i>	1 Tab x 3 11 days	Excellent	Eradicated	-
13	43 M	<u>Pneumonia</u> (Old pulm. tbc)	<i>S. pneumoniae</i>	1 Tab x 3 10 days	Good	Eradicated	-
14	73 M	<u>Pneumonia</u> (Chr. bronchitis)	?	1 Tab x 3 10 days	Good	?	-
15	41 F	<u>Infected pulm</u> <u>congestion</u> (DM)	<i>S. aureus</i>	1 Tab x 4 7 days	Excluded	Excluded	-
16	74 M	<u>Chr. pneumonia</u> (DM, Hypertention)	<i>S. pneumoniae</i>	1 Tab x 4 14 days	Good	Replaced (<i>K. pneumoniae</i>)	Diarrhea
17	68 F	<u>Acute cholecystitis</u> (Gall stone)	?	1 Tab x 3 3 days	Poor	?	-
18	69 M	<u>Chr. cystitis</u> (BPH, Liver ca.)	<i>S. faecalis</i>	1 Tab x 3 7 days	Good	Eradicated	-

Table 2 Summary of Clinical Efficacy

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Excluded	Total
Acute Pharyngitis		2				2
Acute Tonsillitis		1				1
Acute Bronchitis		3		1		4
Chr. Bronchitis (acute exacerb.)		3				3
Chr. Bronchitis					1	1
Pneumonia	1	2				3
Infected pulmonary congestion					1	1
Chr. pneumonia		1				1
Sub total	1 (92.9%)	12		1	2	16

Acute Cholecystitis				1		1
Chr. Cystitis		1				1

Total	1 (87.5%)	13		2	2	18

いっぽう、Sultamicillinの安全性の検討を目的として、自覚的な副作用の観察を行うとともに、Sultamicillin投与前後の末梢血液像、肝・腎機能、尿所見などの検査を可能な限り実施した。

II. 成 績

Sultamicillinを投与した18例の個々の治療成績をTable 1に示した。臨床効果はTable 2に示したとおり、著効1例、有効13例、無効2例、判定より除外2例、有効率87.5%の成績であり、細菌学的には菌消失7例、菌交代1例、不変1例、不明7例、判定より除外2例の成績が認められた。

急性咽頭炎2例、急性扁桃炎1例は、いずれも有効、急性気管支炎3例中、2例は*S. aureus*分離例で、このうち1例は有効で*S. aureus*も除菌されたが他の1例では無効、*S. aureus*も残存した。*H. influenzae*と*K. pneumoniae*を原因菌とする症例は有効、細菌学的にも菌消失が認められた。

慢性気管支炎の急性増悪3例中1例の原因菌は*S.*

*aureus*と*K. pneumoniae*であり、他の2例の原因菌は不明であったが、3例すべて臨床的に有効、症例10の原因菌も除菌が認められた。なお、症例9では、Sultamicillin投与3日目より下痢が出現し、投薬を中止したが、中止時すでに急性炎症症状がかなり軽快していたため有効と判定した。

症例11の慢性気管支炎も副作用のため7日間でSultamicillin投与を中止したが、Sultamicillin投与前の感染症状不明確なために、効果判定からは除外した。

肺炎3例はいずれも軽症例であるが、著効1例、有効2例の臨床効果が認められ、細菌学的にも原因菌を把握し得た2例いずれも菌消失が認められた。

症例15は、咳嗽、喀痰を訴え、胸部レ線像で両肺下野に肺炎様陰影を認めSultamicillinの投与を実施したが終始発熱なく、治療開始前の検査成績ならびに利尿剤投与に伴う胸部レ線陰影の改善から肺うっ血が主病変と考えられたため、効果判定から除外した。

症例16は、糖尿病、高血圧症のコントロール中、約6

ヶ月前から咳嗽、喀痰持続し、胸部レ線像で肺炎陰影が引続き存在している患者であるが Sultamicillin 投与により咳嗽、喀痰の軽減、CRP 陰性化、胸部レ線所見の改善を認め、有効と判定した。なお Sultamicillin 投与により喀痰中の *S. pneumoniae* は消失し、代って *K. pneumoniae* の出現をみた。

症例17は、胆石の存在する胆嚢炎で、38°C内外の発熱、

腹部の超音波エコー及びCTで胆嚢壁のかんりの肥厚を伴う胆嚢腫大を認めた症例であるが、Sultamicillin 投与により症状の軽快は認められなかった。

症例18は、前立腺肥大と肝癌を基礎疾患にもつ膀胱炎であるが、Sultamicillinの投与により、膿尿の消失、細菌尿 (*S. faecalis*) の消失を認めた。

副作用として、症例7では Sultamicillin 投与7日目

Table 3 Laboratory Findings Before and After Sultamicillin Therapy

Case No.		RBC x 10 ⁴	Hb g/dl	WBC	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (K-A)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B	522	15.4	9000	17	16	9.3	21	1.2
	A	480	14.7	5400	22	13	7.5	18	1.3
2	B							10	0.8
	A	457	14.6	8100	22	15	3.0	7	0.8
3	B	528	15.7	9700	9	7	5.4	14	0.7
	A	537	15.6	8800	9	8	5.6	13	0.7
4	B				17	11	6.7	11	0.6
	A				12	14	6.6	15	0.6
5	B	416	13.4	9500	16	9	5.6	19	0.8
	A	413	13.1	10000	14	12	5.1	18	0.7
6	B	460	15.2	3700	14	9	5.5	8	0.8
	A	402	13.6	6800	16	10	3.7	12	0.6
7	B	399	13.2	15900	30	13	16.0	13	0.8
	A	427	13.8	5000	29	15	14.9	13	0.7
8	B	461	12.4	5000	27	18	10.5	13	0.6
	A	491	14.1	5300	25	16	9.9	15	0.7
9	B	495	14.9	17500	16	24	4.0	18	0.8
	A	498	15.0	6000	16	24	4.5	18	0.6
10	B	500	15.9	6300	20	10	5.3	23	1.3
	A	503	16.0	5700	25	17	5.9	22	1.5
11	B	488	15.3	5200	15	13	9.2	19	0.5
	A				15	9	8.6	25	0.6
12	B	480	15.0	8700	23	20	7.4	17	0.9
	A	492	15.1	6100	21	20	7.7	13	1.0
13	B	400	12.2	8000	16	11	6.8	24	0.7
	A	420	13.3	5400	26	18	7.4	22	0.9
14	B	483	14.7	12200	12	7	6.1	32	1.3
	A	469	14.1	6000	15	5	6.1	20	1.0
15	B				34	32	6.1	13	0.8
	A								
16	B	477	14.1	9900	14	6	5.9	23	1.7
	A	518	15.7	5700	19	8	6.0	16	1.4
17	B	378	11.5	4500	12	6	3.5	11	0.5
	A	301	8.7	4100	9	5	3.4	18	0.6
18	B	442	13.5	4200	186	83	9.1	17	0.9
	A	412	12.9	4400	199	71	7.9	18	0.9

より舌炎の出現を認めたと投与継続は可能、9日間で Sultamicillin 投与を終了し、それとともに舌炎も改善した。症例9では投薬3日目から下痢が出現し、Sultamicillin 投与を中止した。下痢は投与中止により軽快した。症例11に於ては、Sultamicillin 投与5日目頃から下痢と腹部膨満感が出現、7日間で投薬を中止し、中止により副作用症状は消失した。症例16に於ても、Sultamicillin 投与2日目より下痢が現われたが患者は服用を継続し、14日間で投薬終了、その後下痢は消失した。

上記4症例以外に、自覚的な副作用は認められなかった。

Sultamicillin 投与前後に実施した臨床検査成績を Table 3 に示した。症例10に於て、Sultamicillin 投与後好酸球増多を認めたと以外、Sultamicillin 投与に伴う臨床検査値の異常化は認められなかった。なお、症例11で Sultamicillin 投与後 BUN の軽度の上昇が認められたが、下痢に伴う脱水に由来するものと考えられた。

III. 総括と考察

ABPC と β -lactamase 阻害剤である SBT のエステル結合体である Sultamicillin の臨床的有用性を検討する目的で、呼吸器感染症16例、胆道感染症1例、尿路感染症1例、計18例に Sultamicillin 1回1錠宛、1日3~4回、3~14日間経口投与し、臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値異常化の有無を検討した。

感染症状不明確のために効果判定より除外した2例を除いた16例中、著効1例、有効13例、無効2例、有効率87.5%の有効率が認められた。このうち、症例の大多数を占めた呼吸器感染症14例では、著効1例、有効12例、無効1例、有効率92.9%の臨床成績であった。細菌学的効果をもみても、原因菌の決定が可能であり、細菌学的効果判定可能であった9例中、菌消失7例、菌交代1例、不変1例のすぐれた成績であった。

Sultamicillin は経口用製剤であり、したがって、今回投与対象として選択した患者は、急性胆嚢炎の1例を除いて、いずれも中等症以下の症例であり、重篤な基礎疾患・合併用を有する症例は含まれていないが、上記の臨床効果ならびに細菌学的効果は、かなり注目に値する良好な成績と考えられた。今回、Sultamicillin を投与した患者より分離した原因菌の β -lactamase 産生性につい

ては検索しなかったが、ABPC あるいは既存の ABPC のプロドラッグの臨床効果^{3,4,5)}に比較して、かなりすぐれた治療効果の認められた原因の一つに、SBT による耐性菌に対する抗菌力の増強ならびに気道内の“indirect pathogen”⁶⁾による ABPC 不活化の阻害があるものと考えられた。

上記のように Sultamicillin の有効性はかなりすぐれたものと考えられたが、いっぽう、下痢、腹部膨満感などの消化器系副作用を訴えたものが3症例、舌炎を訴えたものが1例存在し、うち2例は投薬中止を余儀なくされた。なお、臨床検査値の異常化は好酸球増多の1例のみであった。

以上の成績より、Sultamicillin は、中等症以下の呼吸器感染症に対して高い有効性を示す薬剤の一つと考えられるが、副作用、とくに下痢の出現防止に一考を要するものと考えられた。

(本論文の要旨は第32回日本化学療法学会総会において発表した)

文 献

- 1) ARTHUR R. ENGLISH et al.: "CP-45899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: initial bacteriological characterization. Antimicrobial agents and chemotherapy 14: 414~419, 1978.
- 2) 西本勝太郎他: Sultamicillin の安全性ならびに薬物動態の検討-臨床第一相試験-薬理と治療. 13: 445~456, 1985
- 3) 三木文雄他: Amoxicillin にかんする基礎的ならびに臨床的研究. Chemotherapy 21: 1504~1516, 1973
- 4) 三木文雄他: Pivampicillin にかんする基礎的ならびに臨床的研究. Chemotherapy 22: 467~470, 1974
- 5) 三木文雄他: Talampicillin hydrochloride にかんする基礎的ならびに臨床的研究. 感染症学雑誌 49: 526~533, 1975
- 6) MADDOCKS, J. L. & J. R. MAY: "Indirect pathogenicity" of penicillinase-producing enterobacteria in chronic bronchial infections. Lancet 1: 793~795, 1969

CLINICAL STUDY ON SULTAMICILLIN

FUMIO MIKI, YOSHIYASU IKUNO, EIJI INOUE
MINORU YOSHIYAMA and TETSUTO MURATA

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

KENJI TAKAMATSU and OSAMU MIYAMOTO

Department of Internal Medicine, Izumi City Hospital

The clinical efficacy of sultamicillin, a linked ester of ampicillin and β -lactamase inhibitor, sulbactam, was studied and the following results were obtained.

Enrolled in the study included two patients with acute pharyngitis, one with acute tonsillitis, four with acute bronchitis, three with acute exacerbation of chronic bronchitis, one with chronic bronchitis, three with pneumonia, one with pulmonary congestion accompanied with infection, one with chronic pneumonia, one with acute cholecystitis and one with chronic cystitis. Sultamicillin, one tablet each time, was orally administered three to four times a day for three to 14 days.

Two patients whose symptoms failed to be clearly determined as being infectious were excluded from assessment of the clinical efficacy. The clinical efficacy in other 16 patients was excellent in one patient, good in 13 and poor in two with an efficacy rate of 87.5%. In nine patients with whom assessment of the bacteriological efficacy was possible, causative organisms were found eradicated in seven patients, superseded with a newly emerging bacterial in one and remain unchanged in one.

Side effects reported included diarrhea in two patients, diarrhea accompanied with abdominal distension in one and glossitis in one, and two patients of those were intolerable to continuation of medication because of the side effects. No abnormal change in clinical laboratory tests related to sultamicillin dosing were observed except for one patient in whom eosinophilia was noted.

From the foregoing results, sultamicillin is regarded to be an antibiotic with high therapeutic effectiveness in the treatment of respiratory tract infections of moderate or less severity. On the other hand, however, somewhat high incidence of gastrointestinal side effects caused by the drug would remain as a problem.