

Sultamicillin に関する基礎的・臨床的研究

岡本 緩子・前原 敬悟・飯田 夕・間瀬 勘史・米津 精文・安永幸二郎

関西医科大学第1内科教室

上田 良弘・大久保 滉

関西医科大学付属洛西ニュータウン病院内科

新しく米国 Pfizer 社で開発された Sultamicillin (SBTPC) は Ampicillin (ABPC) と β -ラクタマーゼ阻害剤である Sulbactam (SBT) とをエステル結合して、トシル塩とした経口抗菌剤である。これにつき基礎的・臨床的検討を行った。

臨床分離細菌について本剤の MIC を測定し、ABPC、CCL および CEX のそれと比較した。*S. aureus* では ABPC の耐性株にも抗菌力を示した。*E. coli* には ABPC とほぼ同程度、*Klebsiella* には ABPC より MIC が小さかったが、*P. mirabilis* には一般に ABPC より大きい MIC を示した。しかし後者の ABPC 高度耐性菌にある程度の抗菌力を示した。*P. vulgaris* は比較薬剤の MIC が 100 μ g/ml 以上の株がほとんどであったが、SBTPC にはある程度の感受性を示す株が多かった。

SBTPC の 1 回 750mg を成人男子 5 名に内服させ、空腹時、食後および制酸剤併用の 3 群について ABPC と SBTPC の血中濃度ならびに尿中排泄を cross-over 法で比較検討した。ABPC、SBTPC とともに血中濃度および投与 2 時間後までの尿中濃度は食後投与群にもっとも高く、ついで空腹時、制酸剤併用の順であった。なお 6 時間までの尿中回収率には投与方法による差を認めなかった。

呼吸器感染症 14 例、尿路感染症 7 例および 2 例の大腸炎、計 23 例に本剤の 1 日 750~1500mg を 4~14 日間投与した。その結果 87% の有効率を得た。

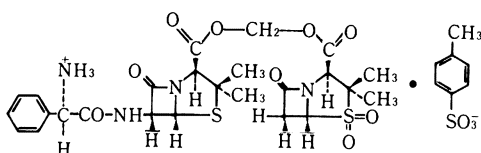
副作用として 1 例に強度の全身倦怠感および発熱、他の 1 例に軽度の下痢を認めた。臨床検査値異常として、GOT・GPT・ALP の上昇、GOT・GPT の上昇、ALP の上昇および赤血球数ならびにヘモグロビンの軽度減少がそれぞれ 1 例ずつに認められた。

Sultamicillin (以下 SBTPC) は米国の Pfizer 社の Groton 中央研究所において開発された経口用半合成 β -lactam 剤で、Ampicillin と β -lactamase 阻害剤である Sulbactam (以下 SBT) とをエステル結合させたものをトシル塩にした薬剤で、腸管より吸収された際再びそれぞれに分解され、各種の細菌に抗菌力を発揮するとされている¹⁾。

今回、われわれは Sultamicillin について基礎的、臨床的に検討を行ったのでその成績を報告する。

Sultamicillin tosilate の構造式を Fig. 1 に示す。

Fig. 1 Chemical structure of Sultamicillin tosilate



I. 感受性検査

1. 方法

各種臨床分離菌に対する SBTPC の MIC を測定し、同時に ABPC (Ampicillin), CCL (Cefaclor) および CEX (Cephalexin) のそれと比較検討した。測定方法は従来よりわれわれが行ってきた日本化学療法学会標準法²⁾により、接種菌量は原液 (10⁸ cfu/ml) および 100 倍希釈 (10⁶ cfu/ml) の両者について行った。

2. 結果

S. aureus 53 株に対する SBTPC の MIC は菌量 10⁸ cfu/ml の場合 0.05 μ g/ml より 100 μ g/ml まで幅広く分布し、うち 11 株が 0.78 μ g/ml 以下にあり、一方 17 株が 12.5 μ g/ml であった。ABPC についても 0.78 μ g/ml 以下の株と、6.25 μ g/ml 以上の株とに分れ、これを SBTPC と比較すると、MIC の低い株では大差はないが、MIC の高い株では SBTPC の方が優っていた。CCL および CEX に対してはこれらの MIC の低い株において 3~4 段 SBTPC の方が MIC が小さかった (Fig. 2)。

すなわち ABPC の累積曲線では CCL と CEX は同様なカーブで立ち上り、SBTPC よりおそいが、立ち上りの角度は SBTPC よりも高い (Fig. 2, 3)。

E. coli 52 株に対する SBTPC の MIC は菌量が 10^8 cfu/ml では、すべてが $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以上にあり、菌量が 10^6 cfu/ml になると $0.78 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ のものと $50 \mu\text{g/ml}$ 以上のものに分れ、ABPC とはほぼ同様なカーブを示す。それに対し CCL および CEX は MIC $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の高い株では SBTPC よりもさらに大きい MIC を示した。CEX より CCL の方が SBTPC より抗菌力がよい株が多い (Fig. 4, 5)。

Klebsiella 54 株に対する SBTPC の MIC は菌量 10^8 cfu/ml では 2 株を除き、すべてが $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上にあるが、ABPC より MIC が小さい。 10^6 cfu/ml の菌量ではほぼ 1 段 MIC が小さくなる。CCL の抗菌力はもっともよく、ついで CEX, SBTPC の順で ABPC はもっとも弱い (Fig. 6, 7)。

P. mirabilis 48 株の SBTPC に対する MIC は菌量が 10^8 cfu/ml では、うち 41 株が $3.12 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ で、菌量が 10^6 cfu/ml ではそれらは $1.56 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ となる。しかも CCL と ABPC の累積曲線はほぼ一致し、ついで

SBTPC, CEX の順となっている。相関図で見たのが Fig. 9 で、ABPC の感受性側では SBTPC は ABPC や CCL より抗菌力が劣るが、これに対し $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌には SBTPC は $12.5 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ とやや小さい MIC を示している (Fig. 8, 9)。

P. vulgaris は 10^8 cfu/ml では SBTPC の MIC は $3.12 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布しているのに対し、他の比較薬剤は全株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示している。菌量 10^6 cfu/ml では SBTPC では高度耐性の株が少なくなり、CCL においても MIC が 1 ～ 2 段小さくなるものがあるが、他の薬剤ではやはりすべてが $100 \mu\text{g/ml}$ 以上である (Fig. 10, 11)。

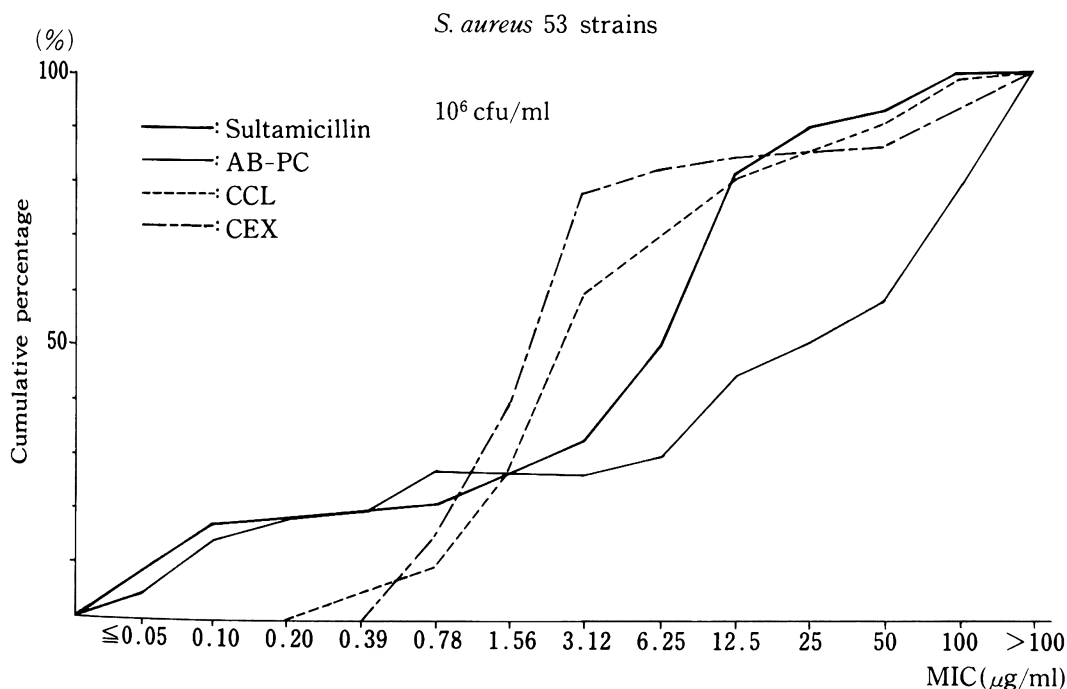
II. 吸収・排泄 (ヒト血中濃度と尿中排泄)

1. 方法

ABPC の測定には培地として Antibiotic medium No. 1 を用い、*M. luteus* ATCC9341 を検定菌とし、SBT には Brain Heart Infusion で、*E. coli* 273 を検定菌とし、いずれも帯培養法³⁾によった。なお、標準用の希釈液としては血中濃度測定にはヒト血清を、尿中濃度測定には pH6.0 のリン酸緩衝液を用いた。

健康成人 5 名に SBTPC を 1 回 750mg ($375\text{mg} \times 2$)

Fig. 2 Cumulative Curve of MIC



錠) 内服させ、以後30分、1、2、3、4、6時間に採血し、1方2時間毎に採尿し pH7.0のリン酸緩衝液で20倍に稀釈してABPCとSBTの測定に供した。

これらを早朝空腹時、一定食*摂取後および制酸剤(重曹1.0g)内服後のcross-overで比較検討した(*約250 Calのミックス・サンドイッチと200mlのコーヒーマル)。

2. 結 果

a) ABPCおよびSBTの血中濃度(Table 1, Fig. 12)

空腹時投与群の血中濃度のピークは2時間後にあり、その高さは平均 $2.46 \pm 0.34 \mu\text{g/ml}$ 、制酸剤投与群では血中濃度の上昇が遅く、3時間後に $1.74 \pm 0.55 \mu\text{g/ml}$ で制酸剤による低下が認められた。食後投与群では血中濃度のピークは早く、1時間後にあり平均 $5.42 \pm 1.02 \mu\text{g/ml}$ と3群中もっとも高い血中濃度を示した。

一方、SBTの血中濃度も同様の傾向を示した。すなわち空腹時投与群の血中濃度のピークは2時間後にあり、 $2.38 \pm 0.62 \mu\text{g/ml}$ で、制酸剤投与群では血中濃度の上昇が遅く、2時間、3時間によりやく $1.10 \mu\text{g/ml}$ に達した。食後投与の血中濃度のピークは1時間後で $4.36 \pm 1.29 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 2, Fig. 13)。

以上のように制酸剤服用でABPC、SBTともに血中の濃度は空腹時より低くなり、食後投与の血中濃度がもっとも高く、胃内容の状態が本剤の吸収に関与していることがうかがわれた。

b) SBTPC投与後のABPCおよびSBTの尿中排泄・尿中濃度 (Table 2, Fig. 14, 15)

2時間までのABPCの尿中濃度は食後投与にもっとも高く ($1576 \mu\text{g/ml}$)、ついで空腹時投与群 ($1056 \mu\text{g/ml}$)で、制酸剤投与群がもっとも低かった ($825 \mu\text{g/ml}$)。

SBTでも同様、2時間までの尿中濃度は食後投与群が $878 \mu\text{g/ml}$ 、空腹時投与群 $729.2 \mu\text{g/ml}$ で以後低下しているが、制酸剤投与群では2時間までが $287.6 \mu\text{g/ml}$ であったのに対し、2時間～4時間の濃度は $992 \mu\text{g/ml}$ ともっとも高かった。

尿中回収率：

投与6時間後までのABPCの尿中回収率は食後投与群52.6%、制酸剤投与群54.3%、空腹時投与群62.4%で有意の差を認めなかった。

一方、SBTの尿中回収率は投与後6時間までに食後投与群56.6%、空腹時投与群59.7%、制酸剤投与群でも54.4%と大差のない回収率であった。しかし0～

Fig. 3 MIC correlogram

(*S. aureus* 53 strains)

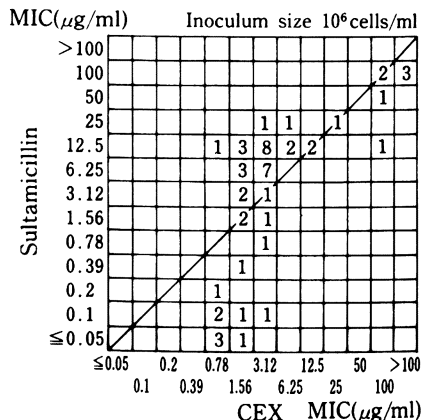
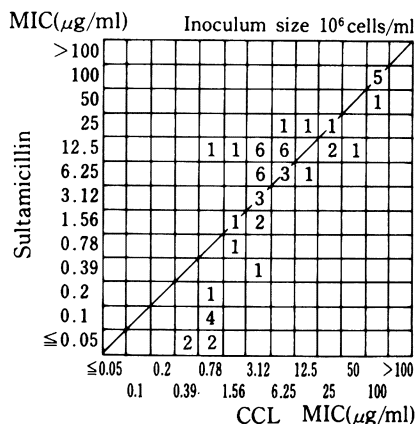
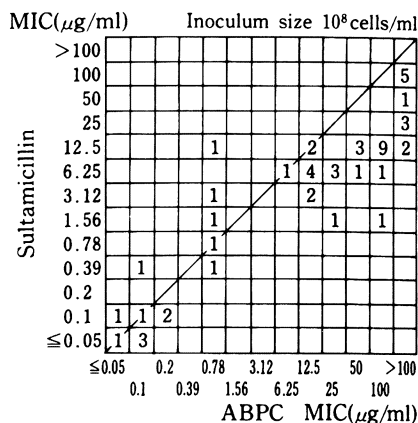
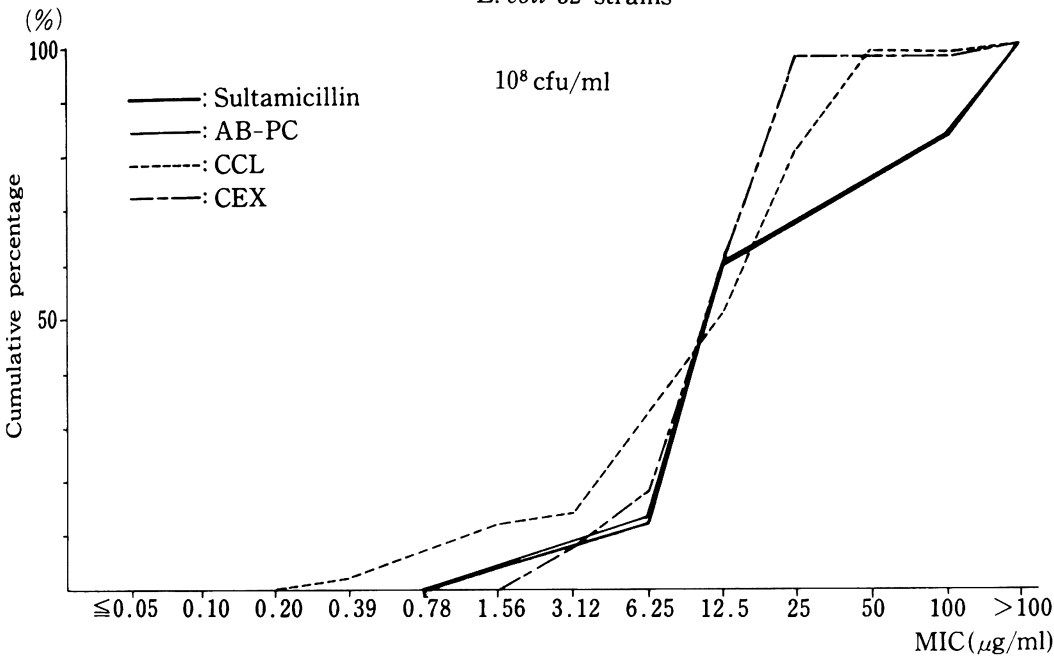


Fig. 4 Cumulative Curve of MIC

E. coli 52 strains

10^8 cfu/ml



E. coli 52 strains

10^6 cfu/ml

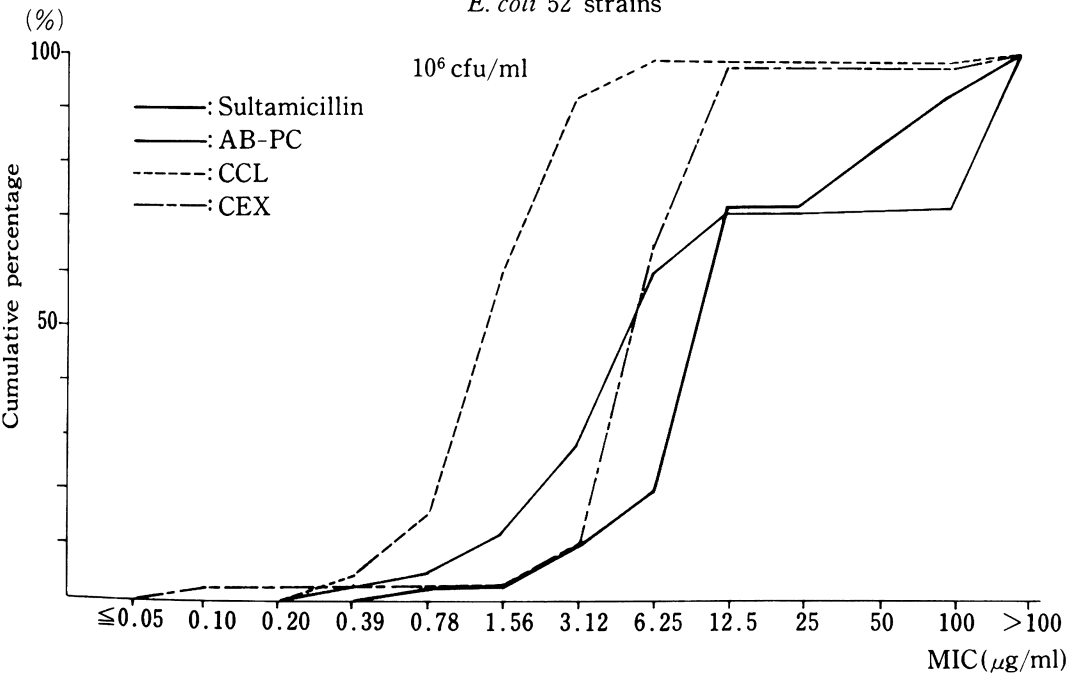


Fig. 5 MIC correlogram

(*E. coli* 52 strains)

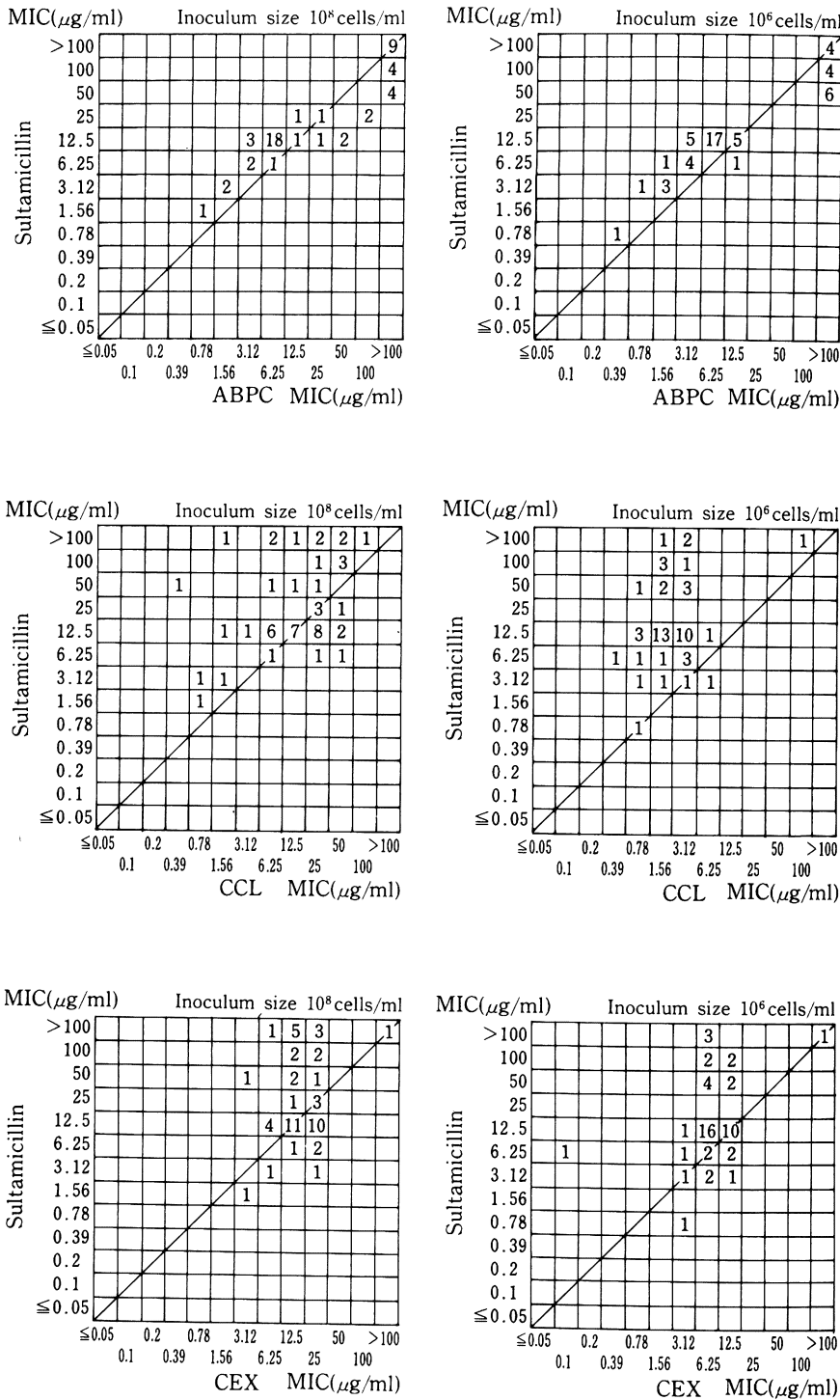


Fig. 6 Cumulative Curve of MIC

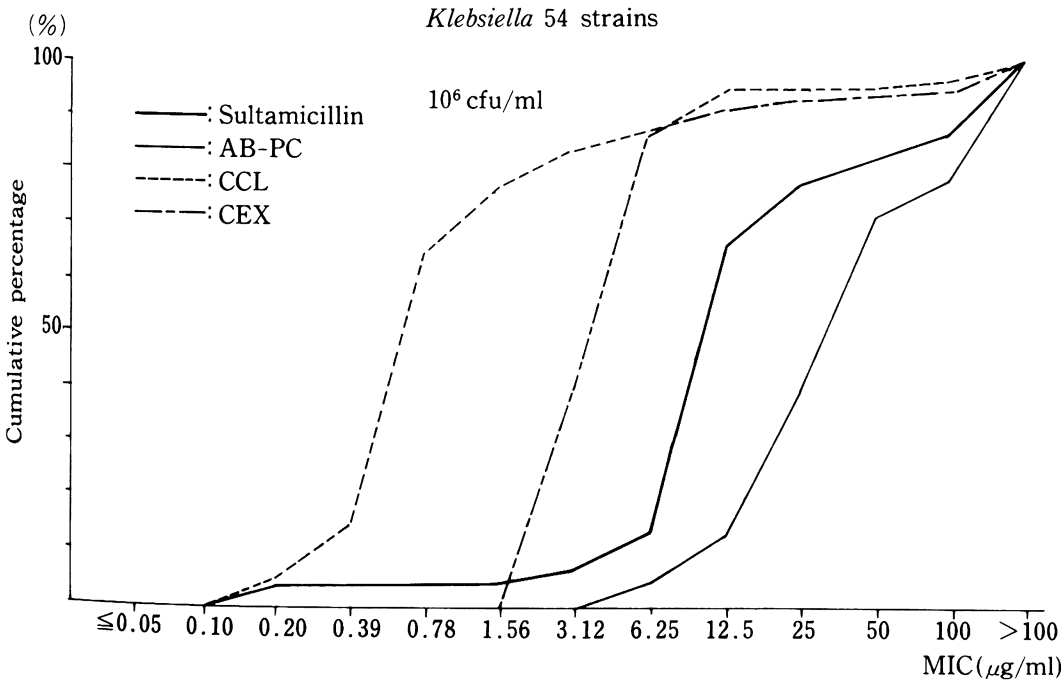
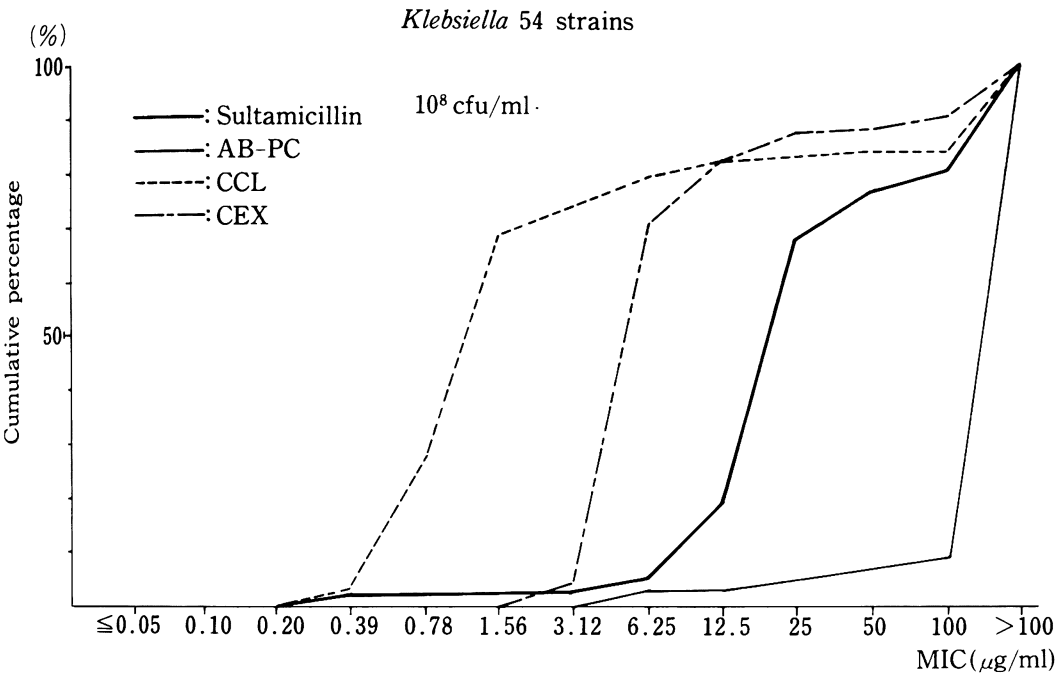


Fig. 7 MIC correlogram

(*Klebsiella* 54 strains)

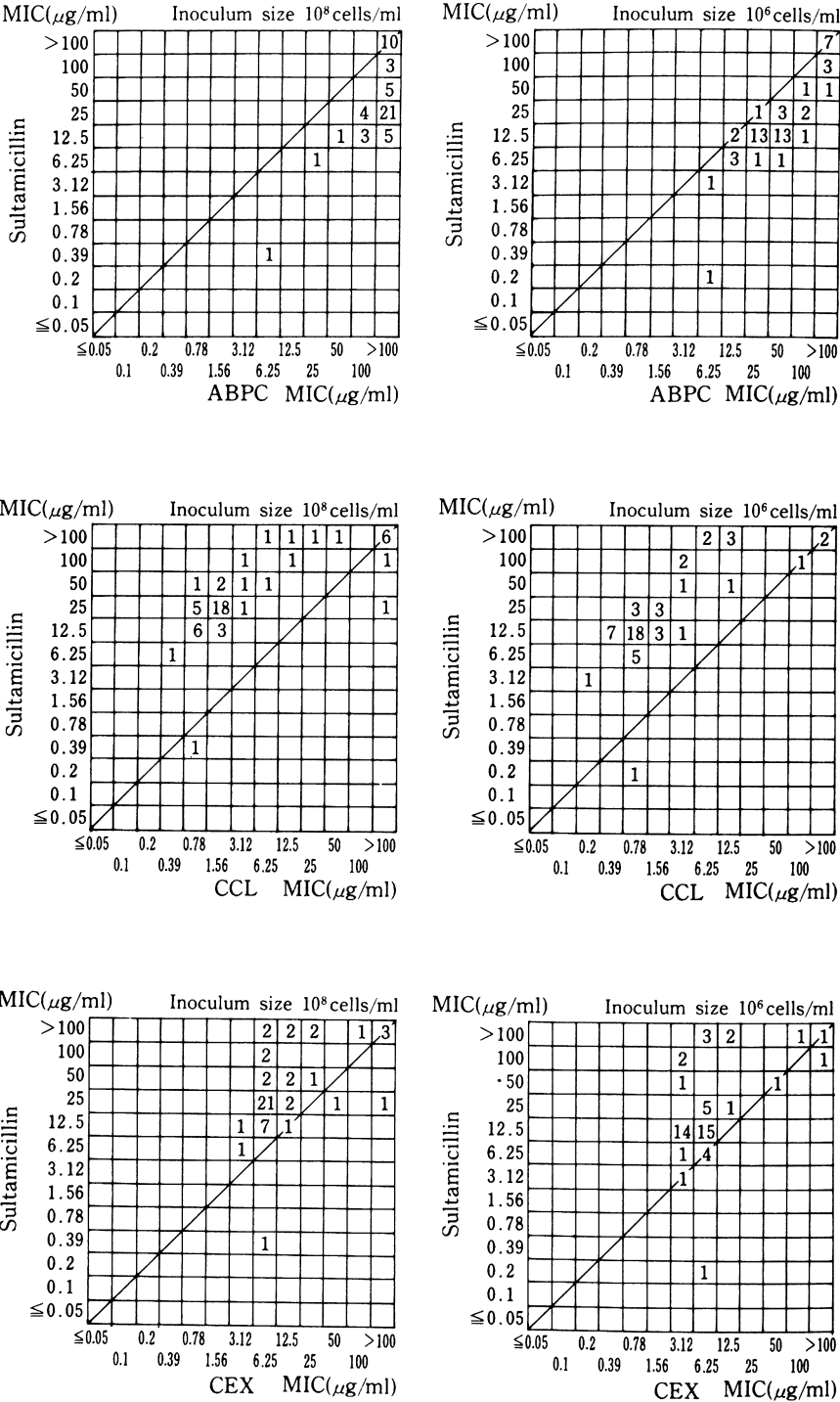
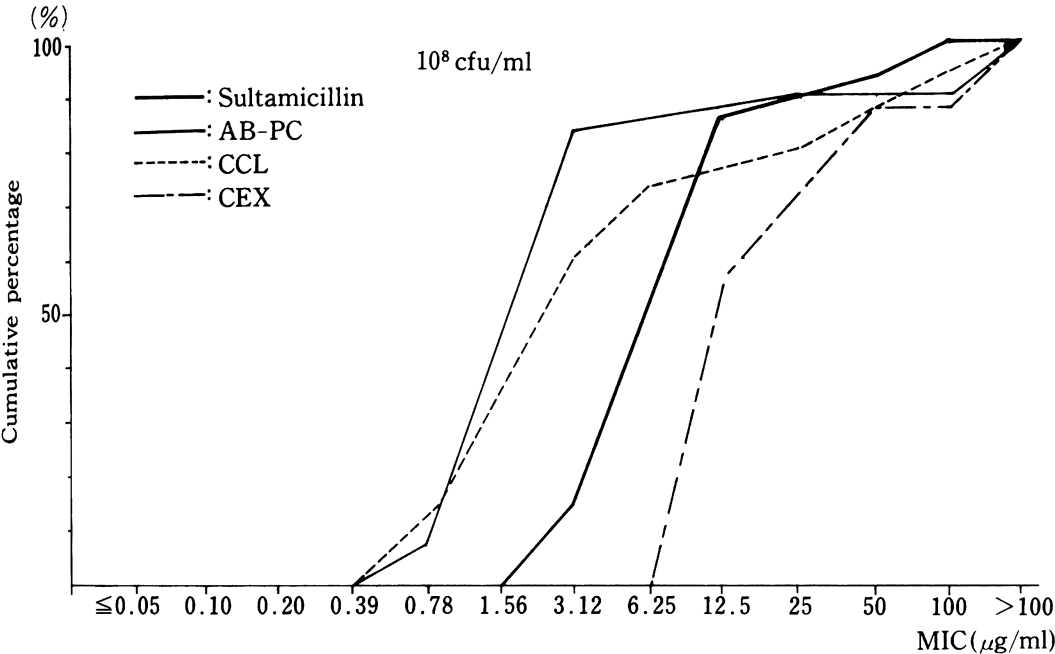


Fig. 8 Cumulative Curve of MIC

P. mirabilis 48 strains

10⁸ cfu/ml



P. mirabilis 48 strains

10⁶ cfu/ml

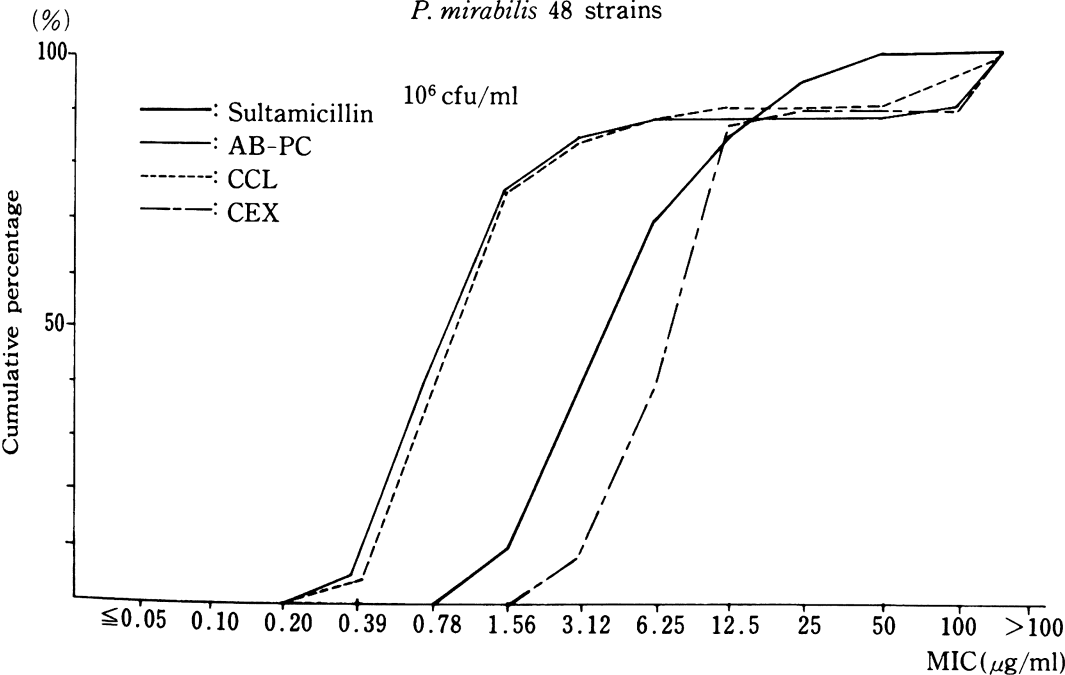


Fig. 9 MIC correlogram

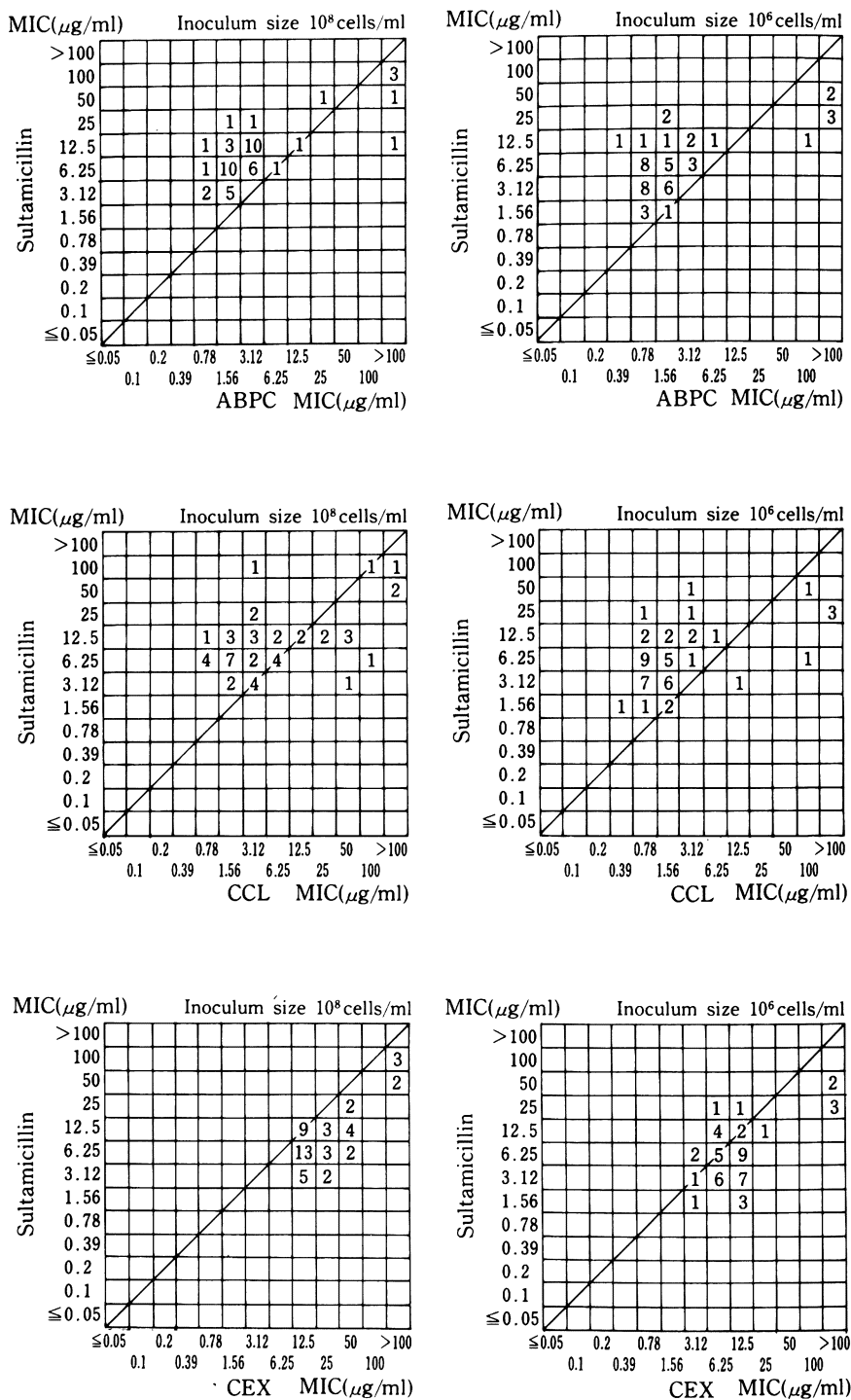
(P. mirabilis 48 strains)

Fig. 10 Cumulative Curve of MIC

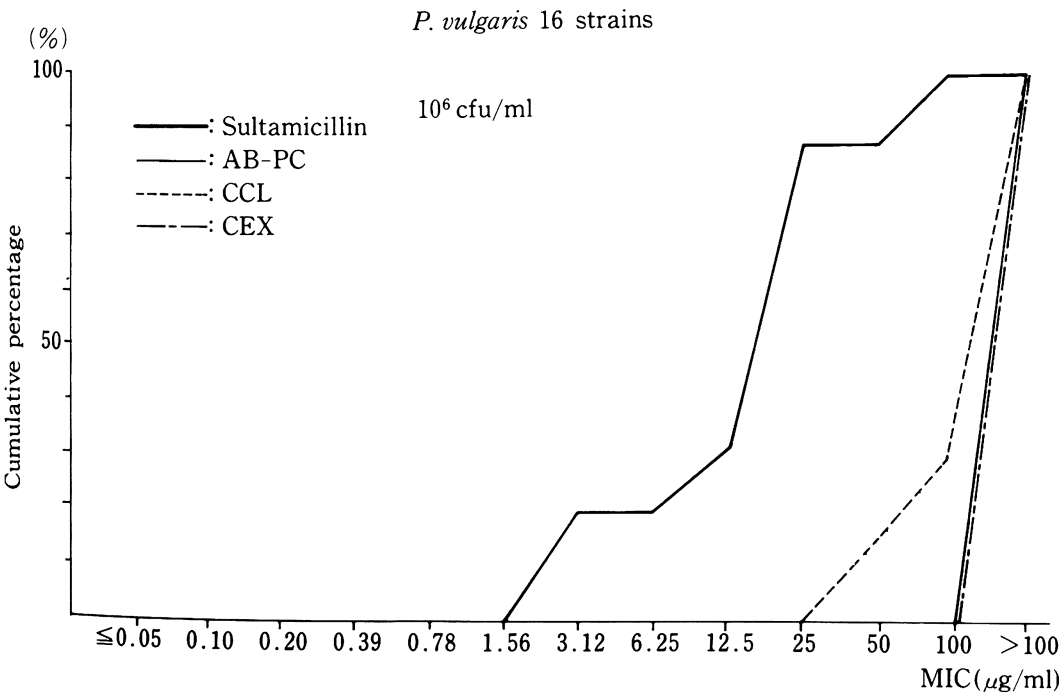
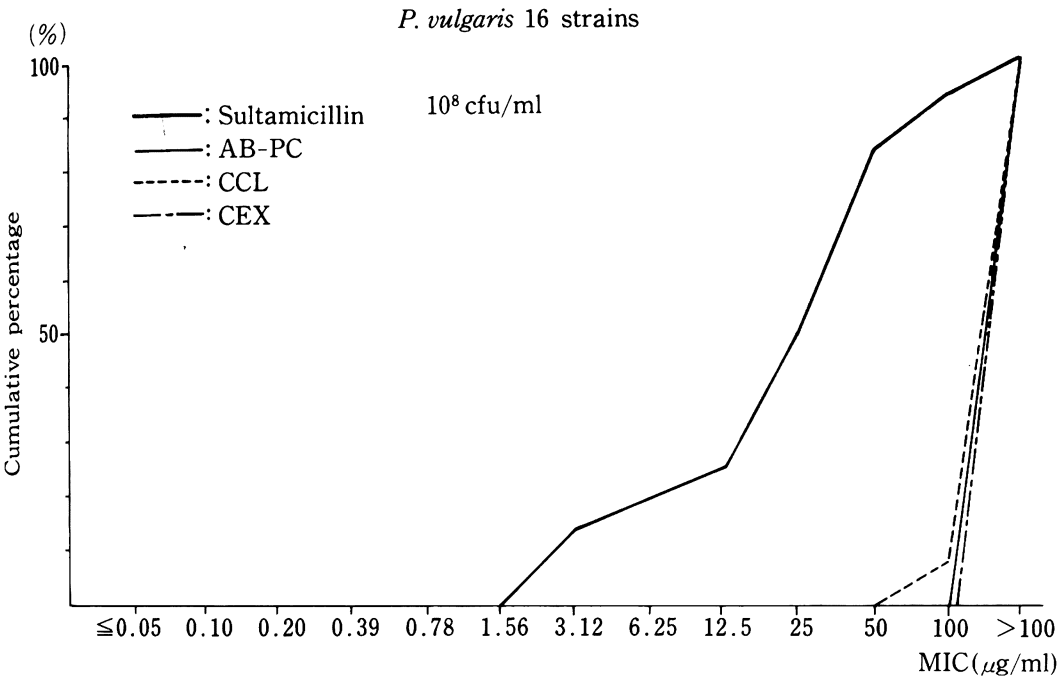
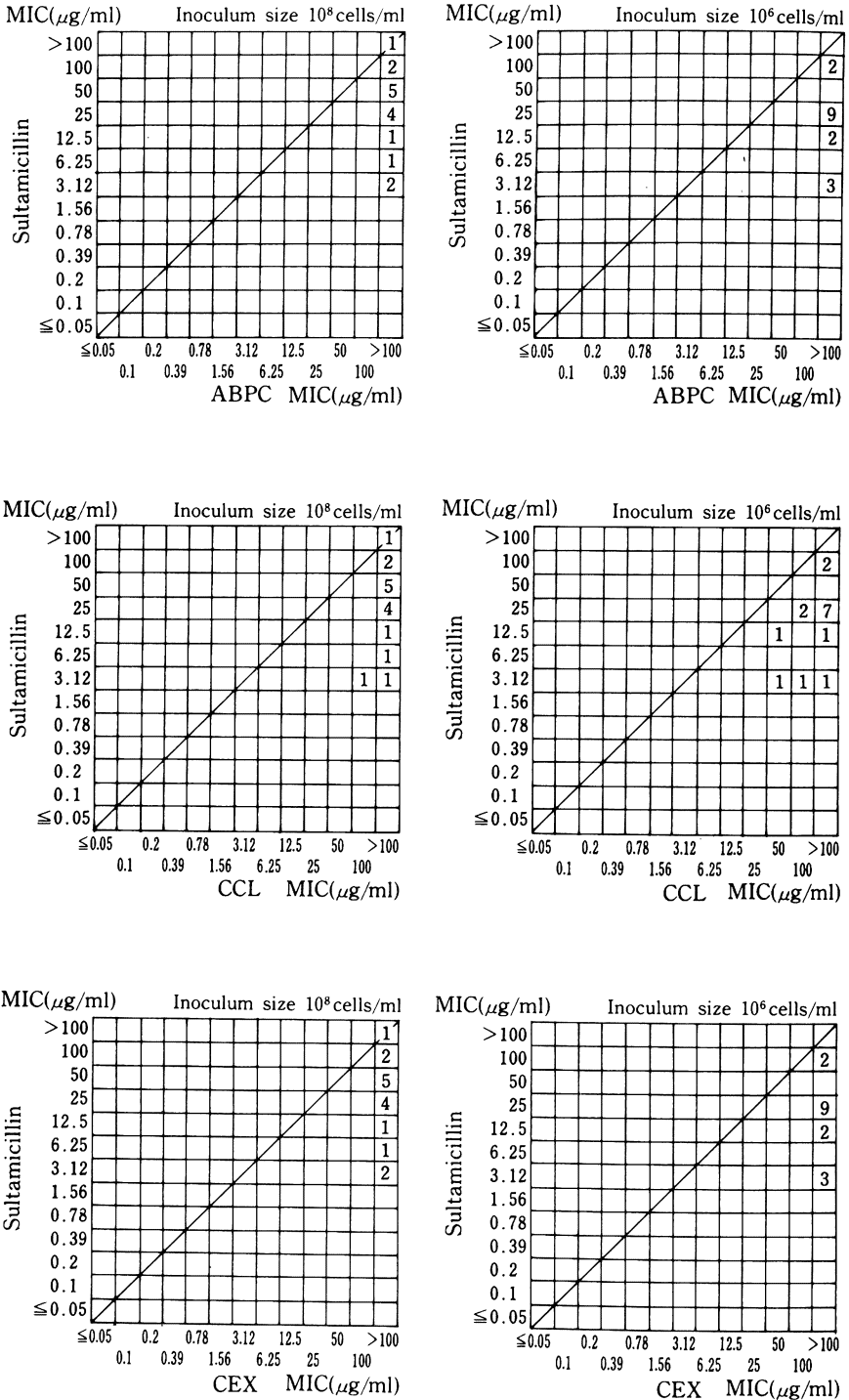


Fig. 11 MIC correlogram

(*P. vulgaris* 16 strains)



2時間の回収率は制酸剤投与群では他の2群より低値を示した。

III. 臨床的研究

1. 対象および方法

対象症例は19才から66才までの患者23例で、うち女性13名、男性10名である。

対象感染症は急性咽頭炎1例、急性扁桃炎1例、急性気管支炎8例、慢性気管支炎4例、急性膀胱炎4例、急性腎盂腎炎1例、慢性腎盂腎炎2例および急性腸炎2例である (Table 3)。

投与方法はSBTPC 1回375~750mgを1日2~4回 (1日量750~1500mg)を食前・後あるいは、さらに眼前に経口で投与した。投与期間は1例は薬熱のため2日間で中止したが、他は4~14日間であった。

2. 効果判定

効果判定については臨床症状と臨床検査値の速やかに改善したものを「著効」、明らかに症状の改善を認めたものを「有効」、臨床検査値は改善したが、臨床症状の改善が不明瞭なものを「やや有効」、臨床症状も臨床検査値も改善しなかったものを「無効」とした。

細菌学的効果としては、投与前後における起炎菌と推定された分離菌の変化を「消失」、「存続」、「菌交代」と区別して判定した。また本剤投与後、菌検索の行えなかったもの、あるいははじめから起炎菌が同定できなかったものは「評価不能」とした。

一方、副作用症状ならびに本剤投与前後における臨床検査値 (末梢血液像、肝・腎機能)の変動についても検討を行った。

3. 成績

臨床効果：

呼吸器感染症14例では、著効1例、有効13例、有効率は100%であった。

尿路感染症7例中、1例は薬熱のため2日間の投与で中止し無効、他の1例がやや有効、残りの5例に有効で、有効率71%であった。

2例の腸炎では、1例は有効、他の1例は無効であった。

全体的有効率は87%である (Table 4)。

細菌学的効果：

呼吸器感染症の *H. influenzae* 4例、*K. aerogenes* 1例は除菌され、*S. pneumoniae* と *H. influenzae*、*E. cloacae* + *K. oxytoca* および *C. diversus* + *H. influenzae* の複数分離例の各1例でも何れも菌が消失した。1例、*H. influenzae* の急性気管支炎1例は臨床的に有効

であったが、*S. marcescens* と *K. aerogenes* に菌交代した。

尿路感染の *K. aerogenes* および *Enterococcus* の各1例は除菌されたが、*E. coli* の2例は存続した (Table 5)。

Fig. 16にNo.2の扁桃炎の経過を示した。

無効と判定した症例について検討すると、No.20の糖尿病およびそれによる腎性貧血を基礎にもつ65才の女性で、慢性腎盂腎炎 (細菌尿が持続していたが発熱を認めなかった) が急性増悪して発熱をきたして入院、尿中菌は *E. coli* 10^6 cfu/mlを検出、本剤投与を開始した所、体温はさらに上昇、全身倦怠感強度となり服用2日後より患者自身内服を拒否しはじめた。発熱状態がもとの腎盂腎炎増悪初期とは異なり、本剤による可能性が考えられ中止、以降解熱し、AI-Pの上昇を認めた副作用例ではあるが、本剤2日間内服による尿中菌数全く不変であったため無効と判定した。以降 cefotiam 投与で尿中菌は急速に減少した。

No.22の急性腸炎は5日前より下痢、悪心および腹痛が持続した50才の女性で、本剤投与で臨床的改善が認められなかった。以後この例は来院せず経過不明である。

臨床症状的な副作用としては投与前微熱であったものが本剤服用後38度台の発熱と強度の全身倦怠感をきたした1例 (No.20)。発熱は患者が内服を中止して解熱した。本例は糖尿病およびそれに伴う網膜症、腎症ならびに貧血など基礎疾患をもっていた。以前に ABPC を投与したことがあるが、その時には何の訴えもなかった。他に投与中の軽度な下痢便の排泄を示した例 (No.5) を認めた。

臨床検査値異常 (Table 6) としてNo.6の65才の男性の急性気管支炎に本剤を1回750mgを朝夕に、4日間投与後 GOT は28IU より70IU に、GPT は18IU より50IU、AI-P が263IU より302IU に上昇した。これらは中止3日目にはそれぞれ正常値となったため本剤による異常値と考えられた。

No.11 (慢性気管支炎、57才男性) も本剤の1日1.5g 11日間投与により臨床的に有効であったが、投与終了時 GOT および GPT の上昇を認め、以後速やかに回復した。

No.18 (糖尿病を基礎にもつ63才の女性) は急性膀胱炎に対して1日1.5gを4日間投与しただけで、Hb が投与前13.6g/dlであったが投与終了時10.4g/dlに減少した。なお赤血球数も 468×10^4 より 355×10^4 となった。

No.20 (上述の薬熱例) は、AI-P が162→228IU と上昇

Table 1 Serum concentration of ABPC and SBT after single oral dose

(375 mg Tab x 2)

		ABPC (μg/ml)						SBT (μg/ml)					
		30°	60°	120°	180°	240°	360°	30°	60°	120°	180°	240°	360°
Fasted	1	1.45	2.1	2.8	2.8	1.05	0.1	1.25	1.5	3.1	1.65	0.69	0
	2	1.35	2.8	2.85	0.92	0.29	trace	0.88	2.6	3.0	0.79	0	0
	3	0.64	1.75	3.2	1.55	0.62	trace	0.79	1.55	3.9	1.6	0	0
	4	2.9	2.05	1.25	0.41	0.14	trace	3.7	1.7	0.73	0	0	0
	5	4.2	2.25	2.2	0.9	0.53	trace	4.2	1.8	1.15	0	0	0
	Mean ±SE	2.11 ±0.64	2.19 ±0.17	2.46 ±0.34	1.32 ±0.21	0.53 ±0.16	—	2.14 ±0.75	1.83 ±0.21	2.38 ±0.62	0.81 ±0.37	0.14 ±0.14	—
With antacid	1	0	0	0.34	3.4	1.8	0.17	0	0	trace	1.75	0.85	trace
	2	1.45	1.7	3.2	1.7	0.54	0	0	0.8	2.2	0.86	trace	0
	3	0.17	1.15	1.15	2.65	1.0	0	0	trace	0.7	2.0	0.7	trace
	4	0.23	1.6	2.55	1.1	0.42	0.1	0.7	0.9	1.85	0.91	0.72	0
	5	0.58	1.45	0.86	0.22	0.12	0	0.69	1.9	0.76	trace	0	0
	Mean ±SE	0.49 ±0.26	1.18 ±0.3	1.62 ±0.55	1.74 ±0.55	0.78 ±0.30	—	0.28 ±0.17	0.72 ±0.36	1.10 ±0.41	1.10 ±0.36	0.45 ±0.19	—
Postpradial	1	2.0	3.8	3.1	1.3	0.48	0	0.76	5.4	3.7	0.8	trace	0
	2	4.1	5.9	2.8	0.62	0.34	0	4.4	5.0	1.95	0.78	trace	0
	3	0	2.8	3.7	1.95	0.78	0	0	2.6	2.7	0.91	trace	0
	4	2.5	8.6	3.2	1.05	0.5	0	3.6	8.1	3.1	0.88	trace	0
	5	0.24	6.0	2.25	0.64	0.39	0	trace	0.7	9.5	2.3	0.8	trace
	Mean ±SE	1.77 ±0.77	5.42 ±1.02	3.01 ±0.24	1.10 ±0.24	0.50 ±0.08	—	1.75 ±0.95	4.36 ±1.29	4.19 ±1.38	1.13 ±0.30	0.16 ±0.16	—

Fig. 12 Serum concentration of ABPC after single oral dose (375mg Tab×2)

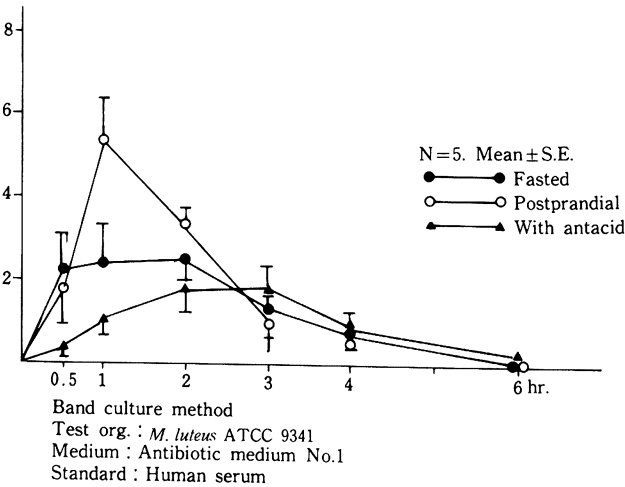


Table 2 Urinary excretion of ABPC and SBT after single oral dose

(375 mg Tab x 2)

		ABPC						SBT					
		Concentration (µg/ml)			Recovery (%)			Concentration (µg/ml)			Recovery (%)		
		0-2h	-4h	-6h	0-2h	-4h	-6h	0-2h	-4h	-6h	0-2h	-4h	-6h
Fasted	1	880	1600	400	30	66	76	640	880	168	32.9	63.0	69.6
	2	1880	880	280	34	50	55	1280	600	134	35.1	51.5	55.2
	3	680	1600	600	31.6	64.3	79.3	136	1360	168	9.5	51.4	57.7
	4	1100	390	144	32.4	43.1	45.7	1140	190	66	50.8	57.8	59.6
	5	740	220	210	43.7	51.2	56.2	450	280	74	40	54	56.6
	Mean	1056	938	326.8	34.4	54.9	62.4	729.2	662	122	33.7	55.5	59.7
With antacid	1	196	1240	600	6.7	37.7	58.1	100	1040	104	5.1	44.3	49.6
	2	2200	1280	320	45	68	75	520	1480	140	16.0	56.5	61.2
	3	580	1000	320	23.7	46.4	57.3	178	1080	96	10.9	47.8	52.7
	4	780	940	21	22	49.7	50.1	260	880	280	11.1	50.2	58.8
	5	370	320	108	20	27	30.9	380	380	88	31.8	44.8	49.6
	Mean	825.2	956	273.8	23.5	45.8	54.3	287.6	992	142	15.0	48.7	54.4
Postprandial	1	880	460	92	30	45.6	49.1	300	600	172	15.4	46.2	56.2
	2	1880	640	160	34	51	55	1200	540	90	32.8	54.8	58.4
	3	940	12.4	220	38	38.4	45.9	210	540	150	12.9	43.9	51.6
	4	2900	1040	200	39	57.9	61.5	1480	580	190	30.4	46.2	51.2
	5	1280	640	124	26	47.8	51.7	1200	480	88	36.9	61.5	65.5
	Mean	1576	558.5	159.2	33.4	48.1	52.6	878	548	138	25.7	50.5	56.6

Fig. 13 Serum concentration of SBT after single oral dose (375mg Tabx2)

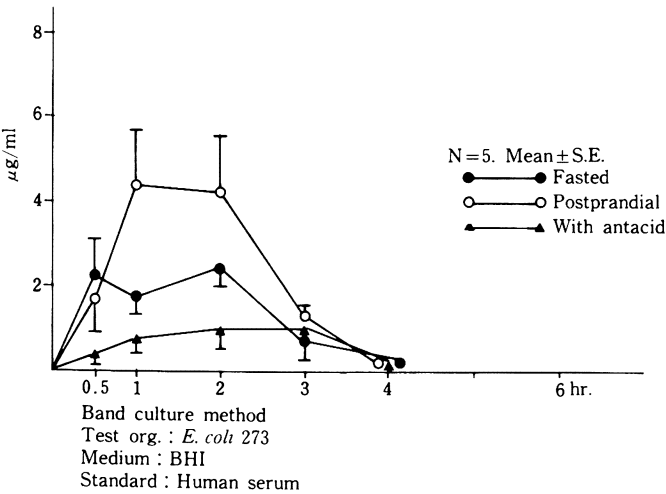


Fig. 14 Urinary excretion of ABPC after single oral dose (375mg Tab×2)

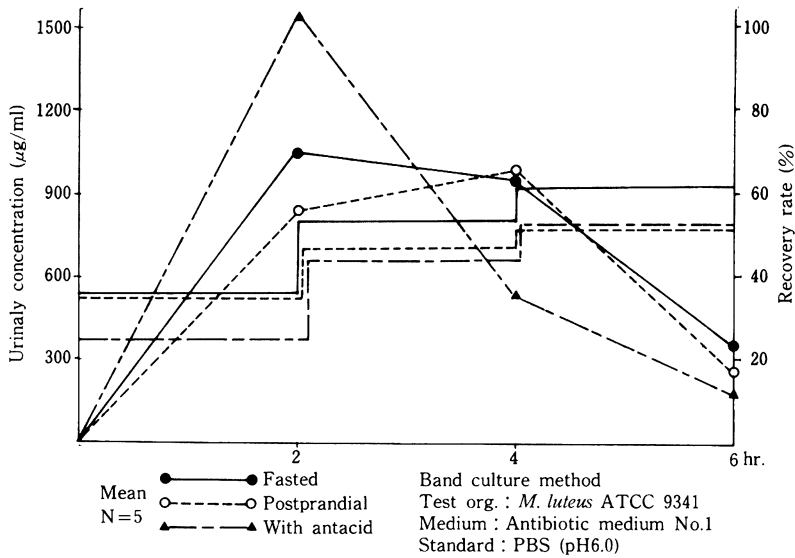


Fig. 15 Urinary excretion of SBT after single oral dose (375mg Tab×2)

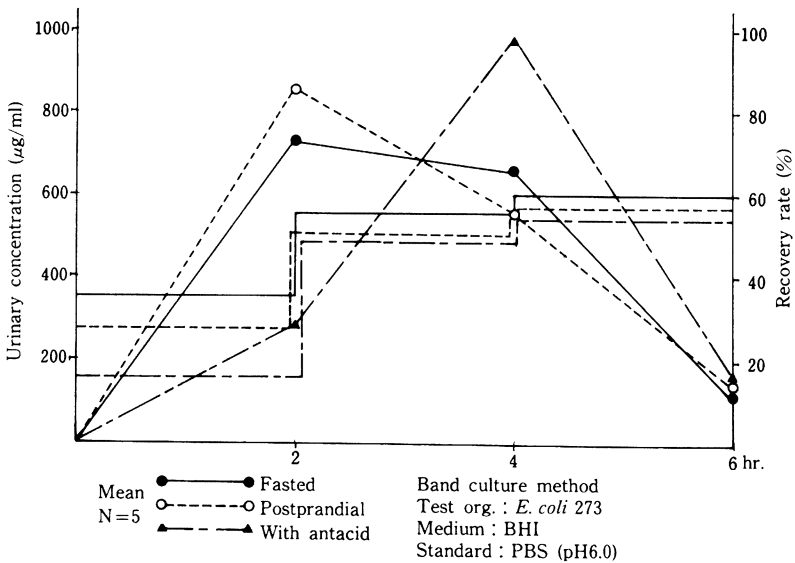


Table 3 Clinical cases treated with Sultamicillin

No	Case	Sex	Age	Inf. diagnosis	Underlying disease	Isolated bact.	Administration		Effect		Side Effect
							Daily dose	Days	Clinical	Bacterial	
1	T.A.	F	45	Acute pharyngitis	SLE	Normal flora	750 x 2	7	Good	Unassessable	(-)
2	K.J.	M	36	Acute Tonsillitis	Behcet'D	<i>E. cloacae</i> <i>K. oxytoca</i>	750 x 2	8	Good	Eradicated	(-)
3	Y.O.	M	49	Acute Bronchitis		Normal flora	750 x 2	4	Good	Unassessable	(-)
4	Y.M.	F	54	Acute Bronchitis	Asthma bronch.	<i>C. diversus</i> <i>H. influenzae</i>	750 x 2	7	Good	Unassessable	(-)
5	M.S.	M	36	Acute Bronchitis	Lung emphy.	N.D.	750 x 2	4	Excellent	Unassessable	Diarrhea
6	H.K.	M	65	Acute Bronchitis		Normal flora	750 x 2	4	Good	Unassessable	GOT ALP↑ GPT
7	E.M.	F	48	Acute Bronchitis		<i>H. influenzae</i>	750 x 2	4	Good	Eradicated	(-)
8	H.F.	M	24	Acute Bronchitis		<i>H. influenzae</i>	750 x 2	4	Good	Eradicated	(-)
9	M.K.	M	41	Acute Bronchitis		<i>K. aerogenes</i>	750 x 2	7	Good	Eradicated	(-)
10	E.N.	F	23	Acute Bronchitis		<i>H. influenzae</i>	750 x 2	12	Good	Substituted: <i>S. marcescens</i> <i>K. aerogenes</i>	(-)
11	Y.N.	M	57	Chr. Bronchitis		<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	750 x 2	11	Good	Eradicated	GOT ↑ GPT
12	K.H.	F	62	Chr. Bronchitis		Normal flora	750 x 2	14	Good	Unassessable	(-)
13	T.K.	F	49	Chr. Bronchitis		Normal flora	375 x 3	7	Good	Unassessable	(-)
14	T.T.	M	51	Chr. Bronchitis	Liver cirrhosis	<i>H. influenzae</i>	375 x 2	13	Good	Eradicated	(-)
15	K.Y.	F	19	Acute cystitis		<i>E. coli</i>	375 x 3	4	Fair	Persisted	(-)
16	T.S.	F	48	Acute cystitis		<i>S. epidermidis</i>	375 x 3	7	Good	Unassessable	(-)
17	T.B.	F	66	Acute cystitis	Diabetes mell.	<i>K. aerogenes</i>	750 x 2	7	Good	Eradicated	(-)
18	M.W.	F	63	Acute cystitis	Diabetes mell.	<i>E. coli</i>	375 x 4	7	Good	Unassessable	RBC ↓ Hb
19	T.S.	F	40	Acute pyelonephritis	Renal stone	<i>S. epidermidis</i>	375 x 2	5	Good	Unassessable	(-)
20	Y.K.	F	65	Chr. pyelonephritis	Diabetes mell. Anemia	<i>E. coli</i>	375 x 4	2	Poor	Persisted	ALP ↑ Drug fever Fatigue
21	H.N.	M	58	Chr. pyelonephritis	D.M, Anemia, Hypertension	Enterococcus	750 x 2	5	Good	Eradicated	(-)
22	M.T.	F	50	Enteritis acuta		<i>E. coli</i>	750 x 2	4	Poor	Unassessable	(-)
23	T.H.	M	40	Enteritis acuta		<i>S. typhimurium</i>	375 x 3	11	Good	Eradicated	(-)

Table 4 Clinical results by Sultamicillin treatment

	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
RTI	Pharyngitis	1	1		
	Tonsillitis	1	1		
	Acute bronchitis	8	1	7	
	Chr. bronchitis	4		4	
	Subtotal	14	1 13 14 (100%)		
UTI	Acute cystitis	4	3	1	
	Acute pyelonephritis	1	1		
	Chr. pyelonephritis	2	1		1
	Subtotal	7	5	1	1
Enteritis acuta		2	1		1
Total		23	1 19 20 (87%)	1 2 3	

Table 5 Bacteriological results by Sultamicillin treatment

		Eradicated	Persisted	Substituted
R.T.I.	$\left\{ \begin{array}{l} S. pneumoniae + H. influenzae \\ H. influenzae \\ K. aerogenes \\ E. cloacae + K. oxytoca \\ C. diversus + H. influenzae \end{array} \right.$	$\left. \begin{array}{c} 1 \\ 4 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{array} \right\} 8$		$\left. \begin{array}{c} 1 \\ \left(\begin{array}{l} S. marcescens \\ K. aerogenes \end{array} \right) \end{array} \right\} 9$
U.T.I.	$\left\{ \begin{array}{l} E. coli \\ K. aerogenes \\ Enterococcus \end{array} \right.$	$\begin{array}{c} 1 \\ 1 \end{array}$	2	$\left. \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \right\} 4$

した。

IV. 考 察

Sultamicillin (SBTPC) は生体内でエステラーゼによって加水分解されて等量の Sulbactam (SBT) と Ampicillin (ABPC) に解離する mutual prodrug である。

SBTPC100mg (力価) は ABPC58.8mg (力価) に相当する¹⁾。一方の SBT も多少の抗菌力を持っているが、これは *Neisseria* 属を除いて諸種細菌に対する MIC が25μg/ml 以上と弱く、その β-lactamase 不活化作用を期待するものである。

本剤の各種臨床分離菌に対する感受性をしらべた結果、*S. aureus* には0.05~100μg/ml に巾広い MIC を示したが、MIC の大きい株については ABPC より抗菌

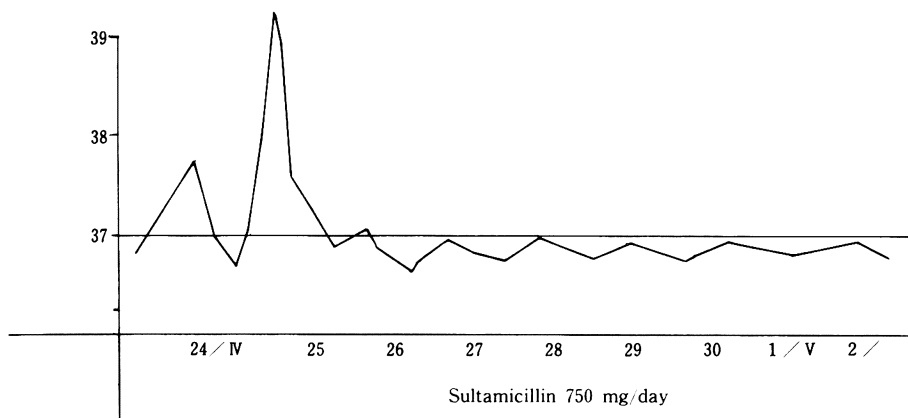
力が強い。*E. coli* には ABPC とほぼ同様の MIC であった。*Klebsiella* では6.25μg/ml 以上の MIC であったが、ABPC よりはあきらかにまざっていた。

P. mirabilis では1.56~25μg/ml で一般に ABPC より2段階程度劣るが ABPC 高度耐性菌には SBTPC の方が抗菌力がよい。

P. vulgaris には ABPC をはじめ比較薬剤はほとんど100μg/ml 以上の MIC であったが、SBTPC には感受性を示す株 (MIC の最小の株は3.12μg/ml) がかなりみられた。

以上のように、一般に SBTPC の抗菌力は ABPC 感受性側では単位当りの ABPC 量の差により ABPC よりやや劣るが、ABPC に対する耐性菌において ^{table} の低下は顕著である。これは ABPC に β-lactamase 阻害

Fig. 16 Acute Tonsillitis (Behcet's Disease) No.2 36 Y. M. (K.J.)



Cough	+	+	+	±	-	-	-	-	-
Sputum	+	+	+	±	-	-	-	-	-
Pharyngial pain	+	+	+	±	-	-	-	-	-
CRP		++++							-
WBC		15,100							7,500

Isolated bact.

*E. cloacae**K. oxytoca*

の目的で SBT を結合させた SBTPC の特性が現われたものといえよう。

なお、対照として測定した CCL, CEX の MIC は *E. coli*, *Klebsiella* については SBTPC よりすぐれていた。

本剤投与後の ABPC の血中濃度は ABPC 単独投与時とくらべて 3～4 倍以上高く、かつ速やかであるとされている。

著者らは空腹時、食後および制酸剤（重曹）同時服用の 3 群につき SBTPC 750mg（ABPC 440mg 相当）を cross-over で、ABPC および SBT の血中濃度を測定した。その結果、食後投与群に ABPC, SBT ともに

っとも高く、ついで空腹時、制酸剤内服群の順であった。一方、投与後 2 時間までの尿中濃度順位も血中濃度と同様の傾向がみられた。このことは胃の内容物が本剤の吸収に大きく関与するものと思われる。投与後 6 時間までの尿中回収率には投与方法による著しい差は認めなかった。

本剤を 23 例の内科感染症に投与し、呼吸器感染に対しては有効率 100%（著効 1 例、有効 12 例）で尿路感染では有効率 71%（有効 5 例、やや有効 1 例、無効 1 例）の結果であり、本剤の有用性が認められた。また腸炎 2 例中 1 例に有効であった。

副作用として 1 例に発熱・強度の全身倦怠感をきたし

Table 6 Laboratory findings before and after treatment with Sultamicillin

No	Case	RBC ($\times 10^4$) B $\rightarrow$ A	Hb (g/dl) B $\rightarrow$ A	Ht (%) B $\rightarrow$ A	WBC ($\times 10^3$) B $\rightarrow$ A	Eosino (%) B $\rightarrow$ A	Neutro (%) B $\rightarrow$ A	GOT (I.U.) B $\rightarrow$ A	GPT (I.U.) B $\rightarrow$ A	Al-P (KAU) (I.U.) B $\rightarrow$ A	BUN (mg/dl) B $\rightarrow$ A	Creat (mg/dl) B $\rightarrow$ A
1	T.A.	405	12.3	37.7	6.9	0	90	27 $\rightarrow$ 27	15 $\rightarrow$ 16	121 $\rightarrow$ 126	14	0.7
2	K.J.	455 $\rightarrow$ 447	13.0 $\rightarrow$ 13.1	39.9 $\rightarrow$ 39.4	5.7 $\rightarrow$ 7.5	5 $\rightarrow$ 2	52.5 $\rightarrow$ 49	20 $\rightarrow$ 19	23 $\rightarrow$ 31	197 $\rightarrow$ 216	9 $\rightarrow$ 9	0.8 $\rightarrow$ 0.9
3	Y.O.	487 $\rightarrow$ 477	15.0 $\rightarrow$ 14.7	45.5 $\rightarrow$ 44	7.9 $\rightarrow$ 9.3	14 $\rightarrow$ 13.5	55 $\rightarrow$ 50	20 $\rightarrow$ 20	13 $\rightarrow$ 16	278 $\rightarrow$ 288	9 $\rightarrow$ 9	0.8 $\rightarrow$ 0.8
5	M.S.	473 $\rightarrow$ 472	14.1 $\rightarrow$ 14.1	42.6 $\rightarrow$ 42.1	6.3 $\rightarrow$ 4.5	0 $\rightarrow$ 4	91 $\rightarrow$ 41	17 $\rightarrow$ 20	11 $\rightarrow$ 9	207 $\rightarrow$ 194	13 $\rightarrow$ 11	0.9 $\rightarrow$ 0.8
6	H.K.	392 $\rightarrow$ 399	11.6 $\rightarrow$ 12.0	33.9 $\rightarrow$ 35.9	6.5 $\rightarrow$ 12.4	1 $\rightarrow$ 0.5	59 $\rightarrow$ 76	28 $\rightarrow$ 70 $\rightarrow$ 22	18 $\rightarrow$ 50* $\rightarrow$ 18	263 $\rightarrow$ 302* $\rightarrow$ 255	13 $\rightarrow$ 16	0.9 $\rightarrow$ 0.9
8	H.F.	557 $\rightarrow$ 532	17.5 $\rightarrow$ 16.7	50.3 $\rightarrow$ 46.9	3.9 $\rightarrow$ 4.3	1 $\rightarrow$ 4	48 $\rightarrow$ 38	18 $\rightarrow$ 20	5 $\rightarrow$ 7	185 $\rightarrow$ 184	11 $\rightarrow$ 11	1.1 $\rightarrow$ 1.0
9	M.K.	551 $\rightarrow$ 539	16.1 $\rightarrow$ 16.1	47.2 $\rightarrow$ 45.4	5.0 $\rightarrow$ 6.6	2 $\rightarrow$ 0	32 $\rightarrow$ 49	26 $\rightarrow$ 24	24 $\rightarrow$ 22	192 $\rightarrow$ 179	15 $\rightarrow$ 14	1.1 $\rightarrow$ 1.2
11	Y.N.	539 $\rightarrow$ 498	16.1 $\rightarrow$ 15.3	48.1 $\rightarrow$ 45	9.3 $\rightarrow$ 7.8	2.5 $\rightarrow$ 6	52.5 $\rightarrow$ 45	14 $\rightarrow$ 43 $\rightarrow$ 26	20 $\rightarrow$ 71* $\rightarrow$ 39	199 $\rightarrow$ 183	16 $\rightarrow$ 13	1.0 $\rightarrow$ 0.9
12	K.H.	409 $\rightarrow$ 415	12.5 $\rightarrow$ 12.1	38.2 $\rightarrow$ 38.2	7.6 $\rightarrow$ 6.0	0 $\rightarrow$ 2	56 $\rightarrow$ 44	38 $\rightarrow$ 28	21 $\rightarrow$ 12	216 $\rightarrow$ 184	11 $\rightarrow$ 11	0.9 $\rightarrow$ 0.9
13	T.K.	464 $\rightarrow$ 478	14.2 $\rightarrow$ 14.6	41.4 $\rightarrow$ 43.1	5.9 $\rightarrow$ 6.0	2 $\rightarrow$ 4	60 $\rightarrow$ 32	19 $\rightarrow$ 23	10 $\rightarrow$ 14	255 $\rightarrow$ 267	15 $\rightarrow$ 13	0.8 $\rightarrow$ 0.8
14	T.T.	439 $\rightarrow$ 447	14.0 $\rightarrow$ 14.7	43.8 $\rightarrow$ 45.4	4.7 $\rightarrow$ 5.3	2 $\rightarrow$ 1	55 $\rightarrow$ 57	114 $\rightarrow$ 132	78 $\rightarrow$ 74	349 $\rightarrow$ 347	15 $\rightarrow$ 11	0.9 $\rightarrow$ 1.0
15	K.Y.	407 $\rightarrow$ 406	11.4 $\rightarrow$ 11.8	35.1 $\rightarrow$ 35	4.3 $\rightarrow$ 3.7	1 $\rightarrow$ 0	63 $\rightarrow$ 57	13 $\rightarrow$ 14	4 $\rightarrow$ 4	131 $\rightarrow$ 132	10 $\rightarrow$ 8	0.7 $\rightarrow$ 0.7
16	T.S.	414 $\rightarrow$ 413	12.1 $\rightarrow$ 12.2	36.6 $\rightarrow$ 37	5.9 $\rightarrow$ 5.0	1 $\rightarrow$ 1	55 $\rightarrow$ 64	$\rightarrow$ 20	$\rightarrow$ 12	$\rightarrow$ 84	$\rightarrow$ 13	$\rightarrow$ 0.8
17	T.B.	$\rightarrow$ 456	$\rightarrow$ 12.4	$\rightarrow$ 37.3	$\rightarrow$ 9.6	$\rightarrow$ 3	$\rightarrow$ 65	$\rightarrow$ 14	$\rightarrow$ 9	$\rightarrow$ 183	30 $\rightarrow$ 31	1.1 $\rightarrow$ 1.2
18	M.W.	468 $\rightarrow$ 355	13.6 $\rightarrow$ 10.4*	41.7 $\rightarrow$ 32.0	15.8 $\rightarrow$ 7.2	0 $\rightarrow$ 1	88 $\rightarrow$ 66	104 $\rightarrow$ 42	48 $\rightarrow$ 25	1292 $\rightarrow$ 913	25 $\rightarrow$ 18	1.4 $\rightarrow$ 1.3
19	T.S.	480 $\rightarrow$ 413	14.2 $\rightarrow$ 12.4	43.9 $\rightarrow$ 37.1	6.0 $\rightarrow$ 4.1	2 $\rightarrow$ 2.5	63 $\rightarrow$ 58.5	18 $\rightarrow$ 27	11 $\rightarrow$ 19	106 $\rightarrow$ 91	20 $\rightarrow$ 18	0.9 $\rightarrow$ 0.9
20	Y.K.	220	6.3 $\rightarrow$ 6.4	20.2	12.6 $\rightarrow$ 10.2	0.5	91.5	10 $\rightarrow$ 8	3 $\rightarrow$ 4	162 $\rightarrow$ 228	55 $\rightarrow$ 48	3.0 $\rightarrow$ 2.9
21	H.N.	232 $\rightarrow$ 203	6.5 $\rightarrow$ 5.7	20.9 $\rightarrow$ 18.1	9.7 $\rightarrow$ 10.5	2.0 $\rightarrow$ 4.5	80 $\rightarrow$ 73	15 $\rightarrow$ 16	10 $\rightarrow$ 9	17.8 $\rightarrow$ 18.6	42 $\rightarrow$ 41	3.8 $\rightarrow$ 4.7
22	M.T.	436 $\rightarrow$ 463	13.8 $\rightarrow$ 14.8	41.8 $\rightarrow$ 43.0	7.3 $\rightarrow$ 8.2	5 $\rightarrow$ 4	53 $\rightarrow$ 48	20 $\rightarrow$ 21	15 $\rightarrow$ 19	161 $\rightarrow$ 184	10 $\rightarrow$ 13	0.7 $\rightarrow$ 0.7

* Cases showed abnormal data attributable to the drug

て患者自身が服薬を中断したものがあつた。また1例に軽度な下痢がみられた。

臨床検査値異常として1例に GOT・GPT の上昇, 1例に GOT・GPT および Al-P の上昇, 他の1例に Al-P の上昇があり, また赤血球ならびに Hb の軽度減少を認めた例が1例あつたにすぎなかった。

以上の成績からみて, 本剤は従来の経口抗生剤⁴⁾⁵⁾⁶⁾と比べ, 副作用・臨床効果のいずれについても同等もしくはより以上の有用性を示しうものと考えられた。

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, 札幌, 1984
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度測定法。Chemotherapy16: 98, 1968

- 3) 大久保滉, 岡本緩子: 体液, 組織中の抗生物質濃度の生物学的微量測定-とくに帯培養法 Band Culture Method について-日本臨床30 (2): 441~447, 1973
- 4) 大久保滉, 岡本緩子, 呉京修, 右馬文彦, 上田良弘, 前原敬悟: Bacampicillin の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy27, S-4: 143~146, 1979
- 5) 大久保滉, 岡本緩子, 上田良弘, 前原敬悟, 間瀬勘史, 米津精文: BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) における基礎的・臨床的検討。Chemotherapy30, S-2: 273~291, 1982
- 6) 大久保滉, 岡本緩子, 呉京修, 右馬文彦, 上田良弘, 前原敬悟, 牧野純子: Cefaclor の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy27, S-7: 282~290, 1979

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON SULTAMICILLIN

YURUKO OKAMOTO, KEIGO MAEHARA, YUBE IIDA,
KANSHI MASE, SEIBUN YONEZU and KOJIRO YASUNAGA

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

YOSHIHIRO UEDA and HIROSHI OKUBO

Rakusai New Town Hospital, Kansai Medical University

Sultamicillin tosilate (SBTPC), a new oral "mutual prodrug" of ampicillin (ABPC) combined with sulbactam (SBT) developed by Pfizer Co., was studied on its antibacterial activity *in vitro*, serum levels and urinary excretion of ABPC as well as those of SBT in humans after SBTPC administration. The effectiveness of the drug in patients was also examined. The results obtained were as follows:

1) Antibacterial activity *in vitro*: The bacteria isolated from clinical infection foci were examined on their sensitivity against SBTPC, ABPC, cefaclor (CCL) and cefalexin (CEX). SBTPC was found to be active against ABPC-resistant strains of *S. aureus*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* and *P. vulgaris*. Even *P. vulgaris* strains highly resistant to CCL and CEX mostly showed considerable sensitivity to SBTPC.

2) Absorption and urinary excretion in humans: Cross-over studies on the serum levels and the urinary excretion of ABPC and SBT after single oral administration of SBTPC 750mg (equivalent to ABPC 440mg) were made in five healthy volunteers. The drug was given preprandially with or without an antacid (1g Sod. bicarbonate), or postprandially. The highest mean peak level in serum was obtained by the postprandial administration (ABPC $5.42 \pm 1.02 \mu\text{g/ml}$, SBT $4.36 \pm 1.29 \mu\text{g/ml}$; 1 hr after dosage), followed by preprandial without antacid (ABPC 2.46 ± 0.34 , SBT 2.38 ± 0.62 ; 2 hrs after) and that with antacid (ABPC 1.74 ± 0.55 , SBT 1.10 ± 0.36 ; 3 hrs after)

No significant differences were found among the cumulative urinary excretion rates in six hours after those three regimens, although the urinary ABPC and SBT concentrations simulated the course of the serum levels.

3) Clinical trials: Twenty-three patients with various infections (RTI 14, UTI 7, enteritis 2) were treated with SBTPC 750 - 1,500mg/day for 3 - 14 days: Twenty of the cases well responded to the therapy; i.e. efficacy ratio was 87%.

As to the untoward reactions, one of the patients showed drug fever, two of them elevation of serum transaminases, and another slight anemia possibly attributable to the drug therapy.

These results suggest that sultamicillin is an oral antibacterial drug having usefulness at least comparable to those currently used.