

## 新内服抗生剤 Sultamicillin の臨床的研究 (臨床効果と人組織内濃度について)

沢田 康夫・橋本伊久雄・中村 孝・三上 二郎

天使病院 外科

戸次 英一

天使病院 内科

Ampicillin (ABPC) と  $\beta$ -lactamase 阻害剤 Sulbactam (SBT) のエステル結合剤 Sultamicillin (SBTPC) 内服剤を用い、皮膚、軟部組織感染症10例、胆道系感染症8例、急性腹膜炎5例、計23例に対して Sultamicillin 錠1回1錠 (375mg) 1日2~3回、5~12日間投与を施行して、著効4例、有効15例、やや有効3例、無効1例の成績を得た。起炎菌の判明したものは15例で15株を得た。このうち *Escherichia coli* 3株、*Staphylococcus aureus* 1株は耐性であったが、他の株は  $10^6$  cells/ml にて  $50\mu\text{g/ml}$  以下の MIC をしめた。全例において副作用はなく、本剤によると思われる臨床検査値の異常も認めなかった。

胆道系感染症の4例、急性虫垂炎の3例において、術前 SBTPC 3錠 (1125mg) を頓用せしめ、胆汁、腹水、胆嚢壁、虫垂の SBT および ABPC 濃度を測定した。総胆管胆汁内濃度は、内服後99分~235分までで SBT  $0.1\sim 1.8\mu\text{g/ml}$ 、ABPC  $0.44\sim 3.35\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢胆汁は SBT  $0.15\sim 2.3\mu\text{g/ml}$ 、ABPC  $0.01\sim 9.50\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁では SBT  $0.3\sim 0.4\mu\text{g/g}$ 、ABPC  $0.01\sim 0.59\mu\text{g/g}$ 、腹水は内服後75~200分で SBT  $1.04\sim 2.7\mu\text{g/ml}$ 、ABPC  $1.92\sim 4.45\mu\text{g/ml}$ 、虫垂壁は SBT  $0.4\sim 4.3\mu\text{g/g}$ 、ABPC  $0.05\sim 1.32\mu\text{g/g}$  をしめた。胆道感染症例には肝機能障害例、肝硬変症例もあり、本剤の移行は内服剤であるにもかかわらず比較的良好であるといえる。

近年、抗菌化学療法剤の進歩普及は目ざましく、とくにその主流をなしている  $\beta$ -lactam 系抗生剤は、広域抗菌スペクトラルと強力な抗菌力および高い安全性と相まって広く使用されるに至っている。しかし、同時にこれらの薬剤に対する耐性菌の増加が臨床上の重要な問題となって来た<sup>1)2)3)</sup>。

これらの耐性菌への対策として  $\beta$ -lactamase 阻害剤の開発がおこなわれ、その一つとして、1977年 Pfizer 社は Sulbactam (SBT) を開発した。

SBT は経口投与時の吸収は悪く、経口剤としては使用出来ないが、1979年 Pfizer 社で新たに開発された Sultamicillin (SBTPC) は SBT と Ampicillin (ABPC) とをエステル結合させた経口半合成  $\beta$ -lactam 剤である<sup>4)~11)</sup>。

著者らは本剤を用いて、皮膚、軟部組織感染症、胆道系感染症、急性腹膜炎術後の治療を試みた。急性腹膜炎では術後短期間、他の静注用抗生剤を使用した後 SBTPC の内服を投与した。さらに一部の症例で手術前に SBTPC を投与して、術中採取した体液、組織内の SBT および ABPC 濃度を測定した。以上の結果より若干の興味ある所見を得たので報告する。

## I. 研究方法

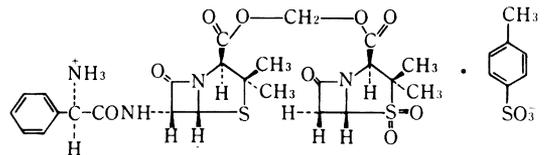
### 1. 使用薬剤

一般名：Sultamicillin tosilate (SBTPC と略す)

化学名：Hydroxymethyl (2 S, 5 R, 6 R) -6-[(R) (2-amino-2-phenylacetamido)]-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo(3, 2, 0)heptane-2-carboxylate, (2 S, 5 R) -3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo(3, 2, 0)heptane-2-carboxylate(ester), S, S-dioxide : p-toluenesulfonate salt

構造式は Fig. 1のごとくである。

Fig. 1 Chemical structure of sultamicillin tosilate



分子式： $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}_2 \cdot \text{C}_7\text{H}_3\text{O}_3\text{S}$

分子量：766.85

SBTPCは1979年、米国のPfizer社Groton中央研究所で開発された $\beta$ -lactamase阻害剤SBTとABPCをエステル結合によって同一分子中に当量ずつ含有する半合成経口 $\beta$ -lactam剤である。本剤は構成成分であるSBTとABPCの両剤の経口吸収性を改善すると同時に、加水分解により遊離するSBTとABPCの相互の協力作用を期待した薬剤で“mutual prodrug”といわれる新しいタイプの薬剤である。本剤は酸性条件下では安定であり、経口投与により腸管から効率よく吸収され、腸壁のエステラーゼにより速やかに加水分解される。SBTPC(分子量:594.65)1分子は、生体内でABPC(分子量:349.40)およびSBT(分子量233.24)各1分子となりSBTPC100mgはABPC58.8mg(力価)に相当する。

本剤は1錠中Sultamicillin tosilateをSultamicillinとして375mg含有する白色のフィルムコーティング錠である。安定性を増すために、トシル酸塩が使用されているが、吸収時に遊離されるトシレート(Sodium p-toluenesulfonate)は毒性が低く、生体内では代謝を受けず、ほとんど未変化体として尿、糞中に排出される。SBTPCは動物実験等により安全性の確認されている薬剤である<sup>40)</sup>。

## 2. 対象症例

症例は1982年3月より10月までの8ヶ月間に天使病院外科および内科にて治療をおこなった23例を対象とした。うち外来患者は8例、入院患者は15例である。年齢は7才より75才まで、男性9例、女性14例であった。疾患別では、外来を主とする皮膚および軟部組織感染症10例、急性および亜急性胆嚢炎7例、胆石を合併する亜急性胆嚢・胆管炎1例、急性虫垂炎に合併する腹膜炎5例である。

SBTPCの投与は1回1錠(375mg)を経口にて1日2~3回おこなったが、急性虫垂炎のうち2例は手術前に3錠(1125mg)を頓用せしめた。術後投与は内服が可能となつてから1回1錠、1日2~3回投与せしめた。投与期間は4~12日間で、最大投与総量は10,125mgであった。

## 3. 臨床効果の判定

治療効果の判定は、自覚、他覚症状を主体にして、著効、有効、やや有効、無効の4区分とし、おのおの次の基準によつた。

著効(Excellent):投与3日間以内に自覚症状および他覚症状の消失したもの。菌検査にて起炎菌の消失したもの。

有効(Good):4~5日以内に症状の半数以上が消褪ま

たは軽快したもの。菌検査にて起炎菌の消失、または減少著明のもの。

やや有効(Fair):6~7日以内に症状の一部が消褪または軽快したもの。起炎菌の減少したもの。

無効(Poor):7日以上経過しても症状が改善しないか悪化したもの。起炎菌の減少しないもの。

起炎菌の検査は、病巣より分離された菌のうち、常在菌と考えられ、且つ菌数の少ないものを除外して起炎菌とし、日本化学療法学会標準法<sup>12)</sup>により測定するために、試料を嫌気ポーターにて、台糖ファイザー株式会社、生化学研究所に送付して、菌の分離同定、MICの測定をSBTPCおよびABPCについておこなつた。なお一部の菌については天使病院検査室においても施行した。

## 4. 体液、組織内濃度試料の採取、測定法

SBTPC内服投与後の血液、胆汁、膿性腹水、組織などのSBTおよびABPC濃度測定試料は次のように採取した。術前にSBTPC3錠1,125mgを頓用せしめ、術中に試料を採取した。手術前に抗生剤を投与されていた患者では、充分な排泄時間をおいたことを確かめて実施した。頓用内服後より試料採取までの時間を調べ、またなるべくこの時間に末梢血を採取して、血中濃度と対比せしめた。総胆管胆汁、胆嚢内胆汁、膿性腹水はなるべく経時的に採取することを心掛けた。切除した胆嚢、虫垂等は内腔を開き、表面に付着した血液、胆汁、膿汁等をぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗浄して、なるべく速やかに-20℃にて凍結保存した。試料は凍結状態のまま台糖ファイザー株式会社生化学研究所に送付して測定に供した。濃度測定法の概要は以下の如くである。SBTおよびABPCに分けてbioassay法により測定した。

### 1) SBT測定法

培地中に $\beta$ -lactamase産生能を有し、かつABPCに対して高度耐性の検定菌*E. coli*273と、単独では本検定菌の発育を阻止しない量のABPCを培地に加え、cupまたはdiscにSBTを含む検体を置くと、SBTの拡散が起こり、培地中のABPCとの相乗効果により検定菌の発育を阻止し、検体中のSBT量に比例した阻止円が形成されることを応用して測定した。測定用培地にBHI寒天培地(Difco)を用い検定菌に*E. coli*273を使用、培地にABPC80 $\mu$ g/mlを加えて28℃にて18~20時間培養後阻止円を測定した。

標準曲線は胆汁、腹水及び各組織試料測定用にはSBTの0.1M phosphate buffer solution, pH6.0(PBS)希釈標準試料を用い、血清試料測定用には、ヒト血清に

よる希釈標準試料液を用いて作成した。

この際の測定限界は PBS 標準曲線法にて  $0.2\mu\text{g/ml}$ 、血清標準曲線法にて  $0.4\mu\text{g/ml}$  であった。

## 2) ABPC 測定法

ABPC に感受性が高く、かつ SBT にはほとんど感受性をしめさない *Micrococcus luteus* ATCC9341 を検定菌とする bioassay 法にて測定した。その測定限界は PBS 標準曲線法にて  $0.01\mu\text{g/ml}$ 、血清標準曲線法にて  $0.03\mu\text{g/ml}$  であった。

## II. 検 討 成 績

Table 1 から Table 8 にこれらの結果をしめした。Table 1 は皮膚軟部組織感染症における臨床効果、Table 2 は胆道系感染症に対する効果、Table 3 は急性虫垂炎に合併する腹膜炎に対する臨床効果、Table 4 は疾患別臨床効果のまとめ、Table 5 に分離された起炎菌と臨床効果の関連をしめした。Table 6 は手術時における本剤内服後の胆汁および胆嚢壁内濃度、Table 7 には急性虫垂炎における内服後の本剤濃度を腹水および虫垂壁で検索した結果をしめし、Table 8 には臨床検査値をしめした。

以下、疾患別に検討成績について述べる。

### 1. 皮膚、軟部組織感染症

Table 1 にしめした 10 例について検討した。8 例は外来患者、2 例が入院患者である。年齢 7 才より 64 才、男 6 名、女 4 名である。1 回 1 錠 (375mg) を 1 日 3 回投与が 2 例、他の 8 例は 1 日 2 回投与であった。投与期間は 5 日から 12 日間である (平均 7.2 日)。

疾患別では、入院症例の動脈閉塞による壊死下腿切断創の感染 2 例、外傷創感染 2 例、胃切除、虫垂切除、直腸切断術後の創部膿瘍各 1 例、乳癌術後の創部潰瘍感染 1 例、面疔 1 例、急性乳腺炎 1 例である。起炎菌の分離された例は 9 例で全例単数菌感染であったが、うち 5 株は ABPC 耐性で SBTPC 感受性をしめした。これは *E. coli* 3 株、*S. aureus* 2 株である。

臨床効果は著効 2 例、有効 5 例、やや有効 2 例、無効 1 例であるが、著効例は *S. aureus* 感染例であった。やや有効例は乳癌術後症例および動脈閉塞症の 2 例、無効例は動脈閉塞症例であった。以下若干の症例について略記する。

症例 3. 42 才、女性、体重 58kg

昭和 58 年 3 月 22 日、左乳癌 Medullary tubular adenocarcinoma にて根治切除術を施行、術後経過は略良好であったが 4 月 10 日頃より創部に潰瘍を形成、4 月 17 日退院せるも、創感染し、ABPC1.5g を投与せるも排膿

持続し、5 月 2 日より SBTPC375mg 1 日 3 回投与に変更する。菌培養は陰性で起炎菌は不明であったが、1 週間に排膿の減少を認めるも、持続するためやや有効と判定した。

症例 8. 35 才、男性、体重 60kg

昭和 49 年 3 月、両下肢閉塞性動脈炎にて、左足壊死のため左足切断、左腰部交感神経節切除をせるも、左足潰瘍形成をくりかえし、58 年 6 月 27 日入院、7 月 18 日、左大腿切断を施行し、術後 CMZ 2 g 1 日 2 回点滴静注にて投与していたが、創感染し一時軽快せるも再発、軽快をくりかえし、9 月 26 日より CMZ により治療していたが、創より *S. faecalis* が分離されたので 10 月 12 日より SBTPC375mg 1 日 2 回投与に変更した。MIC は ABPC、SBTPC とも  $3.13\mu\text{g/ml}$  であったが、排膿は減少せず、起炎菌もやや減少したのみであったので無効と判定した。本症例は動脈閉塞のため、感染巣への薬剤移行が不良のために無効であったと考えられる。

症例 10. 30 才、男性、体重 71kg

昭和 53 年 3 月発症の両下肢閉塞性動脈炎で、57 年 1 月、左足切断、58 年 8 月 29 日創部潰瘍に植皮術を施行せるも感染し、CMZ 4 g、CBPC10g 等にて治療していたが、一時軽快せるも再発し、菌培養により *S. faecalis* を得たので 10 月 10 日より SBTPC375mg 1 日 2 回に変更した。菌に対する MIC は ABPC0.39、SBTPC0.78  $\mu\text{g/ml}$  であったが、菌の減少は認められたが排膿がやや減じたのみであったのでやや有効と判定した。本症例も前例と同様血行不全のためにやや有効に止まったものと考えられる。

### 2. 胆道系感染症

Table 2 に検討した 8 例の臨床効果をしめした。さらに症例 11 から 14 の 4 例に対して、臨床効果検討終了後に施行した手術時に採取した試料による SBT および ABPC の胆汁および胆嚢壁内濃度をしめした (Table 6)。

年齢は 42 才より 75 才、男性 3 例、女性 5 例で、1 回 375 mg、症例 12 のみ 1 日 3 回投与で、他は 1 日 2 回投与、投与期間は 6 ~ 9 日間 (平均 7 日) である。全例胆石を合併しているが、症例 14 は、胆嚢および総胆管に結石を有している。症例 12 と 15 は糖尿病を合併しており、症例 12 はさらに肝硬変症、症例 18 は慢性肝炎を合併している。また症例 12 と 14 は肝機能の中等度低下があり、症例 18 は軽度低下をしめしていた。起炎菌の分離された例は症例 11、12 の 2 例でいずれも SBTPC 投与前に内科にておこなった十二指腸ゾンデにより採取したもので *F. coli* を

Table 1 Clinical efficacy of Sultamicillin after oral administration on infectious diseases of skin and soft tissues

Case no., age(yr), sex and body weight	Diagnosis, remarks	Sultamicillin treatment		Isolated organism MIC <sub>10</sub> <sup>8</sup> , 10 <sup>6</sup> cells/ml ( $\mu$ g/ml) Bacteriological effect	Clinical and adverse effect
		Daily dose, duration(days), total doses,			
1. MA 22F, 52kg	Left acute mastitis,(outpatient), Incision with drainage, Before SBTPC treatment, effect of ABPC 2.0g p. o. for 3days was poor.	375mg $\times$ 3 5days 5,625mg		<i>S. aureus</i> MIC 25.0, 12.5 ABPC>800.0, 100.0 (+++) $\rightarrow$ (-)	Excellent None
2. YY 64M, 62kg	Abscess and fistula of sacral region after rectal amputation, rectum cancer,(outpatient), Before SBTPC treatment, effect of CCL 1.5g p. o. for 7days was recurred.	375mg $\times$ 2 7days 5,250mg		<i>E. coli</i> MIC 12.5, 6.25 ABPC 400.0, 100.0 (++) $\rightarrow$ (-)	Good None
3. SY 42F, 58kg	Post-operative ulcer of left chest after mastectomy, left breast cancer,(outpatient), Before SBTPC treatment, effect of ABPC 1.5g p. o. for 17days was recurred.	375mg $\times$ 3 7days 7,875mg		No growth Unknown	Fair None
4. AS 7F, 35kg	Abdominal abscess after appendectomy, perforative appendicitis,(outpatient)	375mg $\times$ 2 7days 5,250mg		<i>E. coli</i> MIC 6.25, 1.56 ABPC 100.0, 25.0 (+++) $\rightarrow$ (-)	Good None
5. KK 12F, 45kg	Wound infection of left elbow, (outpatient), Before SBTPC treatment, effect of BAPC 1.5g p. o. for 5days was poor.	375mg $\times$ 2 5days 3,750mg		<i>S. aureus</i> MIC 1.56, 0.39 ABPC50.0, 6.25 (+++) $\rightarrow$ (-)	Excellent None
6. MW 7M, 30kg	Infectious wound of right foot (outpatient)	375mg $\times$ 2 7days 5,250mg		<i>S. faecalis</i> MIC 1.56, 1.56 ABPC 1.56, 1.56 (+) $\rightarrow$ (-)	Good None
7. SO 55M, 55kg	Facial furuncle(outpatient)	375mg $\times$ 2 5days 3,750mg		<i>S. epidermidis</i> MIC 1.56, 0.39 ABPC 6.25, 0.78 (++) $\rightarrow$ (-)	Good None
8. OS 35M, 60kg	Infection of amputation wound of left foot due to bilateral thromboangitis obliterans, Before SBTPC treatment, effect of CMZ4g i. v. d. for 15days was recurred.	375mg $\times$ 2 12days 9,000mg		<i>S. faecalis</i> MIC 3.13, 3.13 ABPC 3.13, 3.13 (+++) $\rightarrow$ (++)	Poor None
9. KN 43M, 68kg	Abdominal abscess after gastrectomy, early gastric cancer,(outpatient)	375mg $\times$ 2 5days 3,750mg		<i>E. coli</i> MIC 12.5, 6.25 ABPC 100.0, 50.0 (+) $\rightarrow$ (-)	Good None
10. SN 30M, 71kg	Infection of amputation wound of left foot due to bilateral thromboangitis obliterans, Before SBTPC treatment, effect of CMZ4g i. v. d. for 15days, CBPC 10g i. v. d. for 28days was recurred.	375mg $\times$ 2 12days 9,000mg		<i>S. faecalis</i> MIC 0.78, 0.78 ABPC 0.39, 0.39 (++) $\rightarrow$ (+)	Fair None

p. o. : oral administration, i. v. d. : intravenous drip infusion.

Table 2 Clinical efficacy of Sultamicillin after oral administration on patients with biliary tract infectious diseases

Case no., age(yr), sex and body weight	Diagnosis, remarks	Sultamicillin treatment		Isolated organism	Clinical and adverse effect
		Daily dose, duration(days), total doses		MIC <sub>10</sub> <sup>8</sup> , 10 <sup>6</sup> cells/ml ( $\mu$ g/ml) Bacteriological effect	
11. TS 60F, 54kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis, Before SBTPC treatment, effect of ABPC 4g i. v. d. for 4days was good, and BAPC 1.5g p. o. for 6days was recurred.	375mg $\times$ 2 7days 5,250mg		<i>E. coli</i> MIC 12.5, 6.25 ABPC 400.0, 100.0 (++) $\rightarrow$ (-)	Good None
12. TO 42M, 70kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, diabetes mellitus and liver cirrhosis, Before SBTPC treatment, effect of CEX 1.5g p. o. for 7days was recurred.	375mg $\times$ 3 9days 10,125mg		(before treatment) <i>E. coli</i> MIC 3.13, 1.56 ABPC 6.25, 3.13 (++) $\rightarrow$ (-) (after treatment) <i>P. anaerobius</i> MIC 0.39, 0.39 ABPC 0.2, 0.2 (-) $\rightarrow$ (+)	Good None
13. TK 50M, 73kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis	375mg $\times$ 2 6days 4,500mg		No growth Unknown	Good None
14. HT 52F, 49.5kg	Subacute cholecystitis and cholangitis with cholecyst- choledocholithiasis, cholecystectomy with T-tube drainage	375mg $\times$ 2 8days 6,000mg		No growth Unknown	Good None
15. KM 75F, 45kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis and diabetes mellitus,	375mg $\times$ 2 6days 4,500mg		No growth Unknown	Good None
16. KW 48F, 52kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis	375mg $\times$ 2 6days 4,500mg		No growth Unknown	Good None
17. TO 53F, 57kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis	375mg $\times$ 2 8days 6,000mg		No growth Unknown	Good None
18. MO 4M, 55kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis and chronic hepatitis, Before SBTPC treatment, effect of CBPC 5g i. v. d. for 7days was fair	375mg $\times$ 2 6days 4,500mg		No growth Unknown	Fair None

p. o. : oral administration, i. v. d. : intravenous drip infusion.

Table 3 Clinical efficacy of Sultamicillin after oral administration on patients with acute peritonitis due to appendicitis

Case no., age(yr), sex and body weight	Diagnosis, remarks	Sultamicillin treatment		Isolated organism	Clinical and adverse effect
		Daily dose, duration(days), total dosis,		MIC10 <sup>8</sup> , 10 <sup>6</sup> cells/ml ( $\mu$ g/ml) Bacteriological effect	
19. MH 14F, 50kg	Phlegmonous appendicitis with localized peritonitis, Between SBTPC treatment, CET 2g $\times$ 1, i. v. d. for 2days	1,125mg $\times$ 1 1day 375mg $\times$ 2 5days 4,875mg		No growth Unknown	Good None
20. YN 14F, 47kg	Gangrenous perforative appendicitis with localized peritonitis, Between SBTPC treatment, LMOX 1g $\times$ 2, i. v. d. for 2days	1,125mg $\times$ 1 1day 375mg $\times$ 3 4days 5,625mg		<i>E. coli</i> MIC 12.5, 6.25 ABPC 400.0, 100.0 (+++) $\rightarrow$ (-)	Excellent None
21. CM 67F, 59kg	Gangrenous perforative appendicitis with diffuse peritonitis, Before SBTPC treatment, effect of CET 2g $\times$ 2 i. v. d. for 5days was good, and CEX 1.5g p. o. for 5days was recurred	375mg $\times$ 3 7days 7,875mg		<i>E. coli</i> MIC 1.56, 0.78 ABPC 1.56, 1.56 (+++) $\rightarrow$ (-)	Excellent None
22. AY 22F, 59kg	Gangrenous perforative appendicitis with localized peritonitis, Before SBTPC treatment, effect of LMOX 2g $\times$ 2 i. v. d. for 10days was good	375mg $\times$ 2 8days 6,000mg		<i>S. faecalis</i> MIC 0.78, 0.78 ABPC 0.78, 0.78 (+) $\rightarrow$ (-)	Good None
23. RH 17F 54kg	Phlegmonous empyemic appendicitis with localized peritonitis, Before SBTPC treatment, effect of CMZ 2g $\times$ 2 i. v. d. for 4days was good	375mg $\times$ 2 6days 4,500mg		<i>E. coli</i> MIC 3.13, 1.56 ABPC 50.0, 25.0 (+++) $\rightarrow$ (-)	Good None

p. o. : oral administration, i. v. d. : intravenous drip infusion.

Table 4 Summary of clinical efficacy after Sultamicillin administration

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate(%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Skin and soft tissue infection	10	2	5	2	1	70.0%
Cholecystitis and cholangitis	8	0	7	1	0	87.5%
Acute peritonitis	5	2	3	0	0	100.0%
Total	23	4	15	3	1	82.6%

Table 5 Correlation of clinical effects and isolated organisms after Sultamicillin administration

Isolated organisms	No. of strains	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
<i>Escherichia coli</i>	8	2	6	0	0
<i>Streptococcus faecalis</i>	4	0	2	1	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2	0	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0	1	0	0
Total	15	4	9	1	1
No growth	8(cases)	0	6	2	0

One strain of *Peptostreptococcus anaerobius* was isolated after sultamicillin administration.

得た。

臨床効果は有効7例、やや有効1例であった。やや有効例は慢性肝炎を合併していた症例18である。以下若干の症例について略記することとする。

症例11. 60才、女性、体重54kg

昭和58年4月29日頃より右上腹部痛が現れ、胆石を発見された急性胆嚢炎として ABPC 4 g の点滴治療を受け軽快し、BAPC1.5g の内服治療を受けていたが再発し、5月9日入院する。右上腹部筋性防禦、自発痛、圧痛があり SBTPC375mg 1日2回の投与により、4日にて症状は消失し有効と判定した。5月17日胆嚢摘出術を施行したが、手術前 SBTPC 3錠1,125mg を頓用せしめ、術中採取した胆汁、胆嚢壁の SBT および ABPC 濃度を測定した。この結果を Table 6 にしめた。症例11の胆嚢壁の変化は充血、肥厚が著明で、胆嚢管は結石により閉塞し、胆嚢胆汁は白色胆汁を呈していた。起炎菌として5月7日の十二指腸液より *E. coli* を得たが、手術時の胆嚢胆汁の培養は陰性で、起炎菌の消失を認めた。

症例12. 42才、男性、体重70kg

数年前より肝硬変症、糖尿病にて治療を受けていたが、58年3月8日上腹部痛があり、胆石を指摘された。胆嚢炎の合併として CEX1.5g の投与を受け一時軽快せるも再発し、3月15日より SBTPC375mg 1日3回の投与を施行した。肝機能は中等度低下し、GOT88、GPT105であったが SBTPC 治療後、GOT45、GPT40と軽快した。3日にて症状は軽快し有効と判定した。内科における十二指腸液培養により *E. coli* を得た。3月24日手術を施行したが、肝は全般に肝硬変を呈し、胆嚢壁の変化は軽度で胆嚢管の閉存を認めた。術前に SBTPC 3

錠を頓用せしめ、胆汁および胆嚢壁の SBT、ABPC 濃度を測定したが、その成績を Table 6 にしめた。この症例は肝機能の低下を認めたと本治療後には改善を認め、SBTPC の肝機能に対する悪影響は少ないものと推定された。手術時の胆汁培養にて *E. coli* は消失したが少量の *P. anaerobius* が認められ、菌交代したものと考えられる。

症例13. 50才、男性、体重73kg

57年10月頃より胆石を指摘されている。58年4月5日入院、右上腹部軽度の圧痛、筋性防禦があり SBTPC375mg 1日2回投与により3日にて症状軽快し有効と判定した。4月12日手術を施行し、術前 SBTPC 3錠を頓用し胆汁および胆嚢壁内濃度を測定した。本症例は他の例より比較的高濃度の移行を認めたと、この結果は Table 6 にしめた。

症例14. 52才、女性、体重49.5kg

58年2月頃より肝機能障害と胆石の存在を指摘され、右上腹部痛にて治療をうけている。58年3月19日入院、軽度の筋性防禦、圧痛があり、GOT115、GPT115であったが SBTPC375mg 1日2回投与を施行した。4日にて症状は軽快し有効と判定した。肝機能は GOT24、GPT45と回復し、4月7日胆嚢摘出術と小豆大の結石が乳頭部に嵌入しており、総胆管切開、結石摘出後 T-tube によるドレナージを施行した。手術前 SBTPC 3錠を頓用せしめ、術中採取した試料による SBT および ABPC 濃度を測定した。その結果を Table 6 にしめた。

症例12と同様に肝機能低下を認めるも、本剤治療中に軽快し、SBTPC は特に肝機能に影響は少ない薬剤であるといえよう。

症例18. 44才、男性、体重55kg

58年8月11日、右上腹部痛があり、胆石症を指摘され8月13日入院した。肝機能の低下があり GOT102, GTP150をしめし、CBPC 5 g点滴静注により胆嚢炎の治療をしていたが、一時軽快せるも再発し8月22日より、SBTPC375mg 1日2回の内服に変更する。5日後症状はかなり軽快したが、圧痛および軽度の筋性防禦が残存し、やや有効と判定した。9月1日、手術を施行したが、胆嚢の肥厚、充血は中等度で、胆嚢胆汁の菌培養は陰性であったが、胆汁中に中等量の白血球の存在を認めた。

### 3. 急性虫垂炎による急性腹膜炎

Table 3に SBTPC 投与による臨床効果の検討成績をしめし、Table 7には症例19および20、さらに他の1例の手術時における腹水および虫垂壁内 SBT, ABPC 濃

度をしめした。SBTPC 3錠を術前に投与し、試料は術中に採取した。

年齢は14才より67才、全例女性で、虫垂切除術とともに症例19を除いて、腹腔内ドレナージを併用している。SBTPCの投与は症例19, 20は術前濃度測定のために SBTPC 3錠 (1,125mg) 投与後手術を施行し、術後2日間は他の抗生剤を点滴静注にて使用し、その後 SBTPCの内服に変更した。症例21~23の3例は他の抗生剤使用後に SBTPCに変更した。投与期間は5~8日間である。起炎菌の分離された症例は4例で *E. coli* 3株, *S. faecalis* 1株を得たが ABPC 耐性で SBTPC 感受性の株は *E. coli* 2株であった。臨床効果は著効2例、有効3例で、やや有効例、無効例はなかった。

Table 6 Sulbactam and ampicillin concentrations in bile and gall bladder wall from patients with biliary tract infection after oral administration of 1125mg of sultamicillin tablets

Case no. of Table2	Diagnosis, remarks	Time after oral administration (minutes)	Sites	Concentration of	
				SBT ( $\mu\text{g/ml}$ )	ABPC ( $\mu\text{g/g}$ )
11. 60F, 54kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis, cystic duct was obstructed, gall bladder bile was "white bile", inflammatory degree of gall bladder wall(+++)	at 84min	Gall bladder bile*	0.15	0.01
		at 85min	Gall bladder bile*	0.15	0.01
		at 99min	Common duct bile	0.15	1.10
		at 100min	Common duct bile	0.15	2.18
		at 112min	Gall bladder bile	0.15	0.02
		at 112min	Gall bladder wall	0.30	0.05
12. 42M, 70kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, diabetes mellitus and liver cirrhosis, cystic duct was opened, inflammatory degree of gall bladder wall(+)	at 90min	Gall bladder bile	0.20	0.14
		at 90min	Gall bladder wall	0.40	0.01
		at 102min	Common duct bile	0.20	0.80
		at 105min	Common duct bile	0.20	1.07
		at 106min	Common duct bile	0.10	0.44
		at 165min	Serum	0.40	0.03
13. 50M, 73kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, cystic duct was opened, inflammatory degree of gall bladder wall(++)	at 135min	Common duct bile	0.50	0.52
		at 136min	Common duct bile	1.80	3.35
		at 140min	Gall bladder bile*	2.30	9.50
		at 148min	Gall bladder bile	1.00	3.55
		at 148min	Gall bladder wall	0.40	0.59
		at 148min	Gall bladder wall	0.40	0.59
14. 52F, 49.5kg	Subacute cholecystitis, cholangitis with cholecyst- choledocholithiasis and obstructive jaundice, cystic duct was opened, inflammatory degree of gall bladder wall(++)	at 207min	Gall bladder bile*	0.10	0.40
		at 230min	Gall bladder bile	0.10	0.49
		at 230min	Gall bladder wall	0.40	0.38
		at 231min	Common duct bile	0.10	1.19
		at 234min	Common duct bile	0.40	1.36
		at 235min	Common duct bile	0.10	1.59
		at 235min	Common duct bile	0.10	1.59
		at 255min	Appendix wall	0.40	0.05

\*The gall bladder bile was collected by puncture during operation.

Table 7 Sulbactam and ampicillin concentrations in purulent ascites and appendix wall from patients with acute appendicitis after oral administration of 1,125mg of Sultamicillin tablets

Case no. of Table3	Diagnosis, remarks	Time after oral administration		Concentration of	
		(minutes)		SBT ( $\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$ )	ABPC ( $\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$ )
19, 14F, 50kg	Phlegmonous appendicitis with localized peritonitis, organism no growth	at 75min	Appendix wall	4.30	1.32
		at 75min	Purulent ascites	2.70	4.45
20, 14F, 47kg	Gangrenous perforative appendicitis with localized peritonitis, organism in pus <i>E. coli</i> MIC SBTPC 12.5, 6.25 ABPC 400.0, 100.0	at 195min	Purulent ascites	1.04	1.94
		at 197min	Appendix wall	0.70	0.20
		at 200min	Serum	1.23	0.66
		at 200min	Purulent ascites	1.38	1.97

以下若干の症例について略記する。

症例19. 14才, 女性, 体重50kg

58年4月12日, 早朝より右下腹部痛を訴え来院, 筋性防禦も著明で入院, 即日手術を施行した。混濁膿性腹水はやや大量で限局性腹膜炎を合併するも虫垂の変化は軽度であった。手術前, 組織内濃度測定および腹膜炎治療を兼用する目的でSBTPC 3錠(1,125mg)投与後虫垂切除を施行した。虫垂および腹水内SBTおよびABPC濃度はTable 7に示した。手術当日術後にCET 2gを点滴静注, 手術翌日朝のみ同様にCET 2gを点滴静注後, 手術翌日よりSBTPC375mg 1日2回5日間投与した。3日にて症状は消失し, 有効と判定した。起炎菌は菌の培養陰性のため不明である。

症例20. 14才, 女性, 体重47kg

前日午後より右下腹部痛があり, 嘔吐を伴って58年4月25日入院, 手術を施行した。虫垂は中央部に穿孔し, 限局性腹膜炎を合併していた。手術前SBTPC 3錠を頓用せしめ, 術中採取した試料よりSBTおよびABPC濃度を測定した。その結果はTable 7に示した。術後手術当日および翌日LMOX 1g 1日2回の点滴静注を施行し, 4月27日よりSBTPC375mg 1日3回の内服に変更した。内服再開後3日にて排膿は停止し著効と判定した。起炎菌として膿性腹水の培養により*E. coli*を得たがABPCには耐性, SBTPCには $10^8$ で12.5,  $10^6$ で6.25 $\mu\text{g/ml}$ の感受性を示した。4月28日の培養は陰性で菌は消失したものと考えられ4月29日, ドレーンを抜去し得た。

症例22. 22才, 女性, 体重59kg

58年9月20日, 穿孔性虫垂炎, 限局性腹膜炎にて虫垂切除, ドレナージを施行, 術後10日間LMOX 2g 1日2回の点滴静注により腹膜炎の治療を施行した。LMOXにより排膿は減少し軽快したが, 少量の排膿があり9月30日の培養に*S. faecalis*を認めたのでSBTPC375mg 1日2回内服に変更した。5日間で排膿は停止し有効と判定した。

#### 4. 症例のまとめ

Table 4にSBTPCの臨床成績をまとめて示した。Table 5には分離菌と臨床効果の関係を示した。全例23例中, 著効4例, 有効15例, やや有効3例, 無効1例(有効率82.6%)を認めた。分離された起炎菌は15株で, 全例単数菌であったが, *E. coli* 8株, *S. faecalis* 4株, *S. aureus* 2株, *S. epidermidis* 1株を得た。8例は菌培養陰性で起炎菌は不明である。分離菌のうち*S. faecalis*の2株は除菌されず, 臨床的にもやや有効, 無効症例であった。分離菌のうちABPCに100.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌は*E. coli* 3株, *S. aureus* 1株であったが, SBTPCにはいずれも感受性を示した。また, *E. coli*の1株はSBTPC治療後嫌気性菌の*P. anaerobius*の少量に菌交代を認めた。

Table 8にSBTPC投与前後の臨床検査値成績をまとめて示した。SBTPC投与前の検査成績で肝機能の低下が若干認められるが, 本剤投与により悪化した症例はなく, かかる症例でも安全に投与が可能であった。全例においてSBTPCによると思われる臨床検査値の異

常は認められず、また全例においてアレルギー、循環系、消化器系、泌尿器系等の副作用は認められなかった。

#### 5. SBTPC 投与後の人組織内濃度

Table 6, Fig. 2に胆道系感染症における胆汁および胆嚢壁内濃度を、Table 7, Fig. 3には急性虫垂炎における腹水および虫垂壁内濃度を SBT および ABPC に分離測定して示した。全例、手術前に SBTPC 3錠 (1,125 mg) を頓用せしめ、術中に検体を採取して測定に供した。以下測定結果を各項目別に検討する。

#### 1) 血中濃度

内服後165分、200分の2検査で検索したにすぎないが SBT 値は0.40および1.23 $\mu\text{g/ml}$ 、ABPC 値は0.03および0.66 $\mu\text{g/ml}$ をしめた。

#### 2) 総胆管胆汁内濃度

4例において内服後99分から235分にわたり、10検体について検索したが SBT 値は0.10~1.80 $\mu\text{g/ml}$  (平均0.37 $\pm$ 0.55 $\mu\text{g/ml}$ )を認め、ABPC 値は0.44~3.35 $\mu\text{g/ml}$  (平均1.36 $\pm$ 0.95 $\mu\text{g/ml}$ )をしめた。

#### 3) 胆嚢胆汁内濃度

一部は手術中の胆嚢穿刺により、試料を求めたが一部は摘出胆嚢より採取した。胆嚢管の閉塞の有無により大差があり、閉塞例では低値をしめし、開存例では総胆管胆汁よりも高濃度の抗生剤移行をしめすことがある。症例11の胆嚢管閉塞例では3検体を測定して SBT 0.15 $\mu\text{g/ml}$ 、ABPC 0.01~0.02 $\mu\text{g/ml}$  (平均0.01 $\pm$ 0.01 $\mu\text{g/ml}$ )をしめた。他の3例は開存例で

Table 8 Laboratory findings in patients before and after administration of Sultamicillin

Case no., age, sex	RBC( $10^4$ )		Hb(g/dl)		Ht(%)		WBC		S-GOT		S-GPT		Al-phos		BUN(mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1. 22 F	455	450	14.3	14.1	39.5	38.5	10,500	4,500	15	25	20	15	6.3	7.1	18.0	9.8
2. 64 M	500	485	15.8	15.3	42.0	40.0	7,500	4,500	35	25	25	20	7.1	6.8	9.8	8.5
3. 42 F	445	441	13.8	13.7	38.5	38.0	7,500	5,500	35	25	20	15	7.6	6.7	10.1	9.8
4. 7 F	445	450	13.1	13.2	39.0	38.5	8,200	4,500		13		10	7.5	9.8	9.6	
5. 12 F	438	444	13.7	13.7	38.5	39.0	7,900	4,000		15		10	6.8	11.0	9.8	
6. 7 M	485	480	14.1	13.9	38.5	39.0	6,500	4,000		20		18	9.6	10.1	11.3	
7. 55 M	495	505	14.3	14.1	38.5	38.0	7,800	5,000		10		10	5.6		10.1	
8. 35 M	410	426	13.6	14.1	39.5	43.0	8,600	8,500	35	19	25	13	5.3	6.3	18.0	12.6
9. 43 M	485	470	13.6	13.5	41.5	40.0	6,800	5,000	25	20	20	15	5.6	6.8	10.5	13.6
10. 30 M	480	493	14.8	15.6	45.5	46.5	8,000	8,400	73	56	82	54			16.2	15.3
11. 60 F	435	448	14.0	14.1	43.0	46.0	7,500	4,400	25	15	15	11	7.1	6.0	10.8	9.7
12. 42 M	425	445	14.6	13.9	40.0	39.5	8,700	5,000	88	45	105	40	8.9	6.5	18.0	13.6
13. 50 M	475	462	14.6	14.5	44.0	43.0	8,500	6,600	35	19	30	31	8.3	7.6	8.9	7.6
14. 52 F	497	427	10.7	9.5	35.0	31.0	7,700	6,300	115	24	115	45	30.6	12.9	16.2	13.5
15. 75 F	437	450	13.9	13.7	40.0	38.5	8,700	5,900	21	15	12	10	4.8	5.6	10.1	11.3
16. 48 F	455	439	13.6	13.7	38.5	37.5	7,900	4,500	25	18	20	10	7.6	6.8	11.3	9.8
17. 53 F	434	425	13.7	13.3	40.0	37.0	8,500	4,500	35	18	25	15	7.6	5.4	10.3	9.6
18. 44 M	485	470	14.6	14.3	39.5	38.5	6,800	4,000	50	25	40	20	7.6	6.8	11.3	10.6
19. 14 F	445	450	14.3	14.3	43.0	40.0	16,500	5,000	15	10	10	8	7.6	6.3	8.9	10.1
20. 14 F	465	455	14.5	14.3	43.0	40.0	17,800	5,500	15	10	10	8	7.6	7.3	15.0	9.8
21. 67 F	355	380	12.6	13.1	43.0	37.0	15,600	5,000	40	25	30	20	5.8	3.9	19.5	8.9
22. 22 F	435	445	13.6	13.7	38.5	38.5	6,500	5,000	30	20	25	15	7.6	5.4	10.1	9.8
23. 17 F	450	460	14.1	14.2	38.5	38.0	5,600	5,000	25	20	20	15	5.8	6.3	10.3	9.8

B : before, A : after treatment of Sultamicillin.

Fig. 2 Sulbactam and ampicillin concentrations in serum, bile and gall bladder wall after 1125mg oral administration

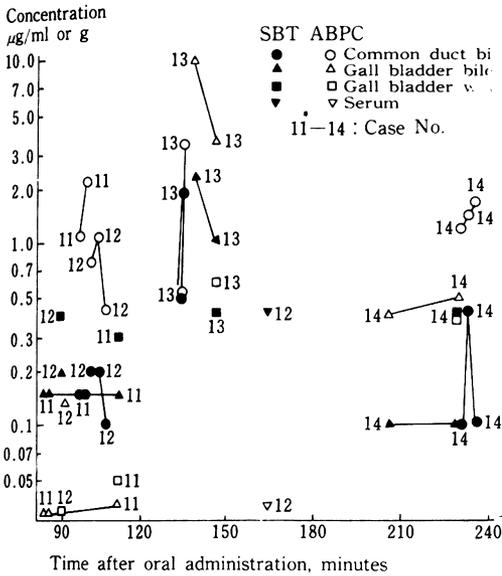
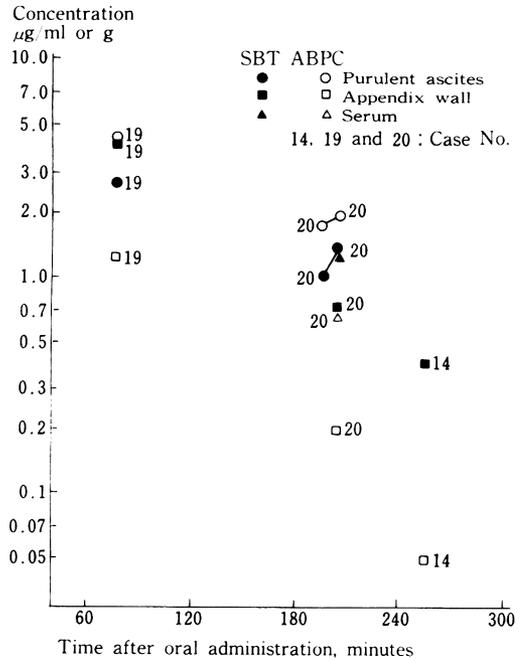


Fig. 3 Sulbactam and ampicillin concentrations in serum, purulent ascites and appendix wall after 1125mg oral administration



5検体で測定し SBT0.10~2.30 $\mu\text{g/ml}$  (平均0.74 $\pm$ 0.32 $\mu\text{g/ml}$ ), ABPC0.14~9.50 $\mu\text{g/ml}$  (平均2.82 $\pm$ 1.20 $\mu\text{g/ml}$ )であった。

4)胆嚢壁内濃度

4例で測定した結果 SBT0.30~0.40 $\mu\text{g/g}$  (平均0.38 $\pm$ 0.18 $\mu\text{g/g}$ ), ABPC0.01~0.59 $\mu\text{g/g}$  (平均0.26 $\pm$ 0.13 $\mu\text{g/g}$ )を認めた。

5)膿性腹水内濃度

急性虫垂炎の2例より内服後75分~200分までに3検体を検索して SBT1.04~2.70 $\mu\text{g/ml}$  (平均1.71 $\pm$ 0.98 $\mu\text{g/ml}$ ), ABPC1.94~4.45 $\mu\text{g/ml}$  (平均2.79 $\pm$ 1.48 $\mu\text{g/ml}$ )を得た。

6)虫垂壁内濃度

胆石症手術に際して摘出した症例14の虫垂は炎症を伴わない虫垂であるが、内服後255分にて SBT0.40, ABPC0.05 $\mu\text{g/g}$ をしめた。これに対して急性虫垂炎の症例19では、内服後75分で SBT4.30, ABPC1.32 $\mu\text{g/g}$ を認め、症例20では内服後197分で SBT0.70, ABPC0.20 $\mu\text{g/g}$ と高濃度の移行を認めた。

III. 考 按

抗生剤の臨床効果を検討するに当たって、対象感染症患者の起炎菌の分離同定、その薬剤に対する最小発育阻止濃度 (MIC) の検索をするとともに、患者に治療を試みて臨床効果の検討をすることが一般におこなわれている。この際その患者の吸収排泄の動態をその薬剤で検索し得れば極めて有意義である。とくに目的とする感染病巣における薬剤動態を検索し得れば、とくに有用であろう。化学療法施行時の人体内における吸収、排泄の動態は、血中濃度の推移、尿よりの排泄動態について検索されているのが一般であるが、抗生剤が感染症の治療を目的としている以上、目標とする感染病巣内濃度、とくにその動態が重要であるといえる。しかしこれを人体内において検索することは殆ど不可能で、投与後の一時点での濃度検索値の多数の集積によって検討する他はなく、これらの研究が病巣内抗生剤動態の検討上有意義であるといえよう。

今日まで、多くの研究者によって、各種の化学療法剤の人体内における各種体液、組織内濃度の検索がおこなわれている<sup>13)~30)</sup>。組織内濃度は感染を有さぬ状態で検索

されていることが多く、感染病巣となっている組織または体液を採取できる機会は極めて限られており、この面でも今回の検索は有意義であるといえよう。胆汁への抗生剤移行の検索は、通常、経皮肝内胆管造影時、あるいは T-tube による総胆管ドレナージ時の排泄腎汁によっておこなわれている。手術時に施行する胆汁移行の検索は麻酔による影響はあるが、炎症の存在している人体の病態生理像をそのまま有して居るので、より有用性があるといえよう。また胆嚢胆汁への移行は、手術時以外には検索不能で胆嚢炎に対する検討では、総胆管胆汁の検索よりも直接的な意義があるといえる。急性腹膜炎における膿性腹水への移行も同様で、手術時に検索したものが有意義であり、しかも短時間であっても経時的に検索した数値は有用であろう。胆嚢、虫垂等は人体において摘出し得る数少ない炎症組織であり、これらの抗生剤濃度の測定は、感染病巣そのものであるために極めて有意義であるといえる。

SBTPC は 1979 年 Pfizer 社開発の  $\beta$ -lactamase 阻害剤 SBT と ABPC のエステル型結合剤であるが、SBT が ABPC の  $\beta$ -lactamase 産生菌の  $\beta$ -lactamase 作用を不可逆的に阻害するために、ABPC の抗菌力を増大し、各種臨床分離株に対する抗菌力は、ABPC に比べて、MIC 値の低下は *E. coli*, *K. pneumoniae*, インドール陽性 *Proteus* および *B. fragilis* に対して特に著明であり、*Staphylococcus*, *Citrobacter* および *Enterobacter* に対しても MIC 値の低下が認められる薬剤である。したがって従来の経口  $\beta$ -lactam 抗生剤と比較して SBTPC の抗菌スペクトラムは格段に広がっている<sup>9-11)</sup>。

ABPC は現在最も広く使用されている経口および注射用  $\beta$ -lactam 剤の一つであるが、経口投与においては、吸収の不良性と胃腸障害が難点とされている。ABPC をエステル化することによりこの欠点を除去し、生体内にて活性型の ABPC に変化せしめることにより、一層高い抗菌力をしめすものとして、Talampicillin (TAPC), Pivampicillin (PVAC), Bacampicillin (BAPC) などが開発されている。著者らの以前に検討した BAPC の検索によれば BAPC 内服時の血中濃度は、同量の ABPC に比べ 2 倍以上に達し、しかもピーク値に達する時間も早く 30 分～60 分となっている。BAPC 500mg 内服時の吸収された ABPC の胆汁移行は、対照の ABPC 内服時が trace またはごく少量であるに対して、内服後 1 時間値では総胆管内胆汁  $4.41 \pm 5.52 \mu\text{g/ml}$  ( $n=9$ ), 胆嚢管閉塞を伴う胆嚢内胆汁  $0.17 \pm 0.15 \mu\text{g/ml}$

( $n=5$ ), 非閉塞例にて  $5.77 \pm 5.68 \mu\text{g/ml}$  ( $n=6$ ), 胆嚢壁内濃度  $0.17 \pm 0.09 \mu\text{g/g}$  ( $n=10$ ) をしめた。また内服後 1 時間値の腹水への移行は  $0.69 \pm 0.50 \mu\text{g/ml}$  ( $n=4$ ) をしめし、虫垂壁への移行は軽症の trace 例を除いて  $0.20 \pm 0.12 \mu\text{g/g}$  ( $n=11$ ) を認めた<sup>15)16)</sup>。3錠の SBTPC 内服時の ABPC 量は  $661.5 \text{mg}$  となり、ほぼ BAPC 500mg に匹敵する量となるが、BAPC 内服時よりも良好な胆汁および腹水、あるいは胆嚢、虫垂等の炎症組織への移行をしめたといえる。SBTPC 375mg 空腹時内服の際、SBT と ABPC のピーク値は内服後 1 時間であるが、SBT 値が先に高濃度に達し、投与後 2 時間では ABPC 値が SBT 値よりも高値となり、4 時間値では SBT が ABPC よりも高値をしめすとされている<sup>9)</sup>。

SBT の  $T_{\text{max}}$  は  $0.87 \pm 0.27 \text{hr}$ , ABPC は  $0.92 \pm 0.20 \text{hr}$  であり、SBT の  $C_{\text{max}}$  は  $2.78 \pm 0.36 \mu\text{g/ml}$ , ABPC は  $2.39 \pm 0.38 \mu\text{g/ml}$  とされている<sup>9)</sup>。著者らの今回の組織内濃度の検索では、内服後早期の数値がないため判然としないが、SBT と CPZ の注射用合剤 SBT/CPZ の検索では<sup>29)~30)</sup>、急性虫垂炎の虫垂組織への移行、および膿性腹水への移行において、静注後 10 分までは SBT が CPZ よりも高値をしめし、20～30 分以上の時間では CPZ がはるかに高値をしめすことが認められている。 $\beta$ -lactamase 阻害剤である SBT が抗生剤である CPZ よりも先行することは、合目的であると云え、SBT と ABPC においても同様な傾向があると考えられる。

今回の検索にて分離された起炎菌は 15 株であったが、ABPC に対して  $100.0 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性をしめす株は *E. coli* 3 株, *S. aureus* 1 株であった。これらはいずれも SBTPC には感受性をしめた。臨床検討例のうち、起炎菌が除菌されなかったのは *S. faecalis* が分離された下肢動脈閉塞症における切断創感染例であるが、これらの MIC 値を検討すると ABPC および SBTPC とも  $10^8$ ,  $10^6$  cells/ml にて  $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  の良好な感受性をしめしており、血行障害による感染病巣への薬剤移行が不良なために薬効が不十分であったと考えられる。これらの症例では、潰瘍部分の洗浄、抗生剤の局所投与方法などの併用を考えるべきであろう。

SBTPC による感染症の治療をおこなった 23 例の臨床効果は、著効 4 例、有効 15 例、やや有効 3 例、無効 1 例で、有効率は 82.6% の成績であった。無効例およびやや有効例は前述の下肢動脈閉塞症の 2 例である。

全例において、アレルギーその他の副作用は認められ

ず、本剤によると思われる臨床検査値の異常も認めなかった。また4例において、本剤投与前の肝機能低下を認めたが、本剤投与によって特に悪化を認めなかった。

以上の結果によって Sultamicillin は、胆嚢、胆管炎等の胆道系感染症、皮膚、軟部組織感染症、急性腹膜炎等の感染症治療に際して、重症例を除き、軽症、中等症に対しては、経口投与にて十分な効果を期待出来る薬剤であるといえる。

## 謝 辞

稿を終えるに当たり、起炎菌の分離、同定さらに MIC の測定および本剤の体液、組織内濃度の測定に御協力いただいた台糖ファイザー株式会社 生化学研究所の諸氏に深謝する。

## 文 献

- 1) 上田 泰, 真下啓明: 今日の化学療法, 感染症原因菌の動向。3-13, ライフサイエンス社, 1980
- 2) 清水喜八郎, 嶋田基五郎:  $\beta$ -ラクタム系抗生物質の化学療法,  $\beta$ -ラクタム系抗生物質の細菌学的検討。3-22, メディカル・ジャーナル社, 1981
- 3) 清水喜八郎, 嶋田基五郎: これからの抗生物質の使い方(日常診療における抗生物質療法), 抗生物質の使用に際して必要な基礎知識-適切な化学療法を行うための基礎的背景-。17-30, メディカル・ジャーナル社, 1982
- 4) Sultamicillin 概要, 台糖ファイザー株式会社, 1982
- 5) 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム II, Sulbactam/Cefoperazone。東京, 1982
- 6) 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
- 7) ENGLISH, A. R.; J. A. RETSEMA, A. E. GIRARD, J. E. Lynch and W. E. BARTH: CP-45899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: initial bacteriological characterization. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 414-419, 1978
- 8) ASWAPOKEE, N. and H. C. NEU: A sulfone  $\beta$ -lactam compound which acts as a  $\beta$ -lactamase inhibitor. *J. Antibiotics* 31: 1238-1244, 1978
- 9) RETSEMA, J. A.; A. R. ENGLISH and A. E. GIRARD: CP-45,899 in combination with penicillin or ampicillin against penicillin-resistant *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae*, and *Bacteroides*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 615-622, 1980
- 10) YU, P. K. W. and J. A. WASHINGTON II: Bacteriological activity of cefoperazone with CP-45,899 against large inocula of  $\beta$ -lactamase producing *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 20: 63-65, 1981
- 11) ENGLISH, A. R.; D. GIRARD and S. L. HASKELL: Pharmacokinetics of sultamicillin in mice, rats and dogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25: 599-602, 1984
- 12) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法 *Chemotherapy* 23(8): 1-2, 1975
- 13) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫: Doxycycline 静注液の組織内濃度について。 *Jap. J. Antibiotics* 28: 775-777, 1975
- 14) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI and E. BEKKI: Dibekacin concentration in various tissues of patients. *Chemotherapy* 26: 377-378, 1978
- 15) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI and E. BEKKI: Bacampicillin concentration in various tissues of patients. *Chemotherapy* 27 (Suppl. 4): 202-205, 1979
- 16) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一: Bacampicillin 経口剤の使用経験。 *Chemotherapy* 27 (Suppl. 4): 197-201, 1979
- 17) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村孝, 三上二郎, 佐橋佳郎: Cefmetazole の組織内濃度について, とくに炎症組織内濃度の経時的变化について。 *Chemotherapy* 27: 275-282, 1979
- 18) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, M. NAKANISHI, Y. KASAI and Y. SAHASHI: Cefmetazole concentration in infected tissues from patients after intravenous administration and clinical effect for patients with cholecystitis and peritonitis. *Current Chemother. and Infectious Disease. Proc. of the 11th ICC and the 19th ICAAC, Amer. Soc. Microbiol., Vol. I: 236-238, 1980*
- 19) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 加藤 博, 松田繁雄: Cefamandole の人組織内濃度について, 特に炎症組織内動態について。 *Chemotherapy* 27 (Suppl. 5): 348-353, 1979

- 20) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘: Cefaclor 経口剤の使用経験。Chemotherapy 27 (Suppl. 7): 453-460, 1979
- 21) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 笠井一弘, 重栖幹夫, 藤本和巳: Cefotaxime の人組織内濃度について, 特に炎症組織内動態について。Chemotherapy 28 (Suppl. 1) 81-88, 1980
- 22) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 加藤 博, 松田繁雄: 6059-S の人組織内濃度について, 特に筋注による組織内動態。Chemotherapy 28 (Suppl. 7): 263-273, 1980
- 23) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, S. HIRASAWA, H. ABE and Y. WATANABE: Cefoperazone concentration in bile and gall bladder wall after intravenous administration. Antimicrob. Agents Chemother. 18: 980-982, 1980
- 24) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 平沢貞子, 阿部 弘, 戸次英一, 渡辺泰雄: Cefoperazone の人組織内濃度について (特に組織内動態について)。Chemotherapy 29: 637-645, 1981
- 25) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 阿部 弘: Cefmenoxime (SCE-1365) の炎症組織内濃度について。Chemotherapy 29 (Suppl. 1): 225-239, 1981
- 26) HASHIMOTO, I.; Y. SAWADA, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, H. FUJITA, M. SAITOH, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI and Y. KASAI and Y. KASAI: Cefmenoxime concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect on patients with cholecystitis and peritonitis. Current Chemother. and Immunother., Proc. 12th ICC, Amer. Soc. Microbiol. Vol. I: 358-360, 1982
- 27) 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 奥田隆夫: Cefpiramide (SM-1652) の人組織内濃度について。Chemotherapy 31 (Suppl. 1): 169-179, 1983
- 28) SAWADA, Y.; I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH, M. TSUJISAKI, M. YOSHIMOTO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI and Y. KASAI: Clinical pharmacokinetics of sulbactam plus cefoperazone in infected tissues following intravenous administration. Proc. 13th ICC, PS4.1/ 6-14, 28th Aug. to 2nd Sept., 1983 (Vienna).
- 29) 中西昌美, 吉本正典, 西代博之, 葛西洋一, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 斉藤美知子, 戸次英一: Sulbactam/Cefoperazone 合剤の人組織内濃度について。Chemotherapy 32 (Suppl. 4): 379-391, 1984
- 30) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 斉藤美知子, 戸次英一, 吉本正典, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一: Sulbactam/Cefoperazone 合剤の臨床効果について。Chemotherapy 32 (Suppl. 4): 392-403, 1984

## STUDIES ON SULTAMICILLIN TISSUE CONCENTRATION AND CLINICAL EFFICACY ON INFECTIOUS DISEASES

YASUO SAWADA, IKUO HASHIMOTO, TAKASHI NAKAMURA,  
and JIROH MIKAMI

Department of Surgery, Tenshi General Hospital  
(St. Franciscan Missionaries of Mary)

EIICHI BEKKI

Department of Internal Medicine, Tenshi General Hospital  
(St. Franciscan Missionaries of Mary)  
Sapporo, Japan

The irreversible  $\beta$ -lactamase inhibitor sulbactam has been combined chemically via ester linkages with ampicillin to form sultamicillin. Upon oral absorption, sultamicillin is completely hydrolyzed to equimolar proportions of sulbactam and ampicillin, thereby acting as an efficient mutual prodrug. Over the past 20 years, the increase in the prevalence of  $\beta$ -lactamase-producing strains of gram-positive and gram-negative bacteria has restricted the usefulness of  $\beta$ -lactam antibiotics. When combined with ampicillin or other  $\beta$ -lactams in a physical mixture, sulbactam restores their original activity both *in vitro* and *in vivo*. Sultamicillin is rapidly hydrolyzed *in vivo*, releasing equimolar proportions of sulbactam and ampicillin to provide effective chemotherapeutic activity.

Sultamicillin (SBTPC) for oral use was administered to 8 outpatients and 15 hospitalized patients with infectious diseases. They were 10 cases with skin and soft tissues infection, 8 with biliary tract infection and 5 with acute peritonitis due to acute appendicitis. Sultamicillin was administered orally in a dose of 375 mg twice or 3 times a day for 5 to 12 days to 23 patients with infectious diseases. The clinical response was rated excellent in 4 cases, good in 15 cases, fair in 3 cases and poor in 1 case. No adverse effects were observed.

In 6 cases of them, 4 cases with acute or subacute cholecystitis and cholangitis and 2 cases of acute localized peritonitis due to appendicitis, SBTPC was administered orally in a dose of 3 tablets (1,125 mg) before the operation, and tissue specimens and body fluids samples were taken during the operation. SBT concentration was determined according to a bioassay method with *Escherichia coli* 273 ( $\beta$ -lactamase producing, ABPC high resistant) as the test organism. ABPC concentration was determined by bioassay with *Micrococcus luteus* ATCC 9341 as the test organism. Concentrations of SBT in common duct bile ranged from 0.1 to 1.8  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , and those of ABPC were 0.44 to 3.35  $\mu\text{g}/\text{ml}$  at 99 to 235 minutes after administration. In gall bladder bile, SBT was 0.15 to 2.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , and ABPC was 0.01 to 9.50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . In gall bladder wall, SBT was 0.3 to 0.4  $\mu\text{g}/\text{g}$ , and ABPC was 0.01 to 0.59  $\mu\text{g}/\text{g}$ . In purulent ascites, SBT was 1.04 to 2.7  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , and ABPC was 1.92 to 4.45  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , at 75 to 200 min after administration. In the appendix wall, SBT was 0.4 to 4.3  $\mu\text{g}/\text{g}$ , and ABPC was 0.05 to 1.32  $\mu\text{g}/\text{g}$ .

In this study, 15 strains of organisms were isolated from infectious fields. One of *Staphylococcus aureus* and 3 strains of *Escherichia coli* were high resistant against ABPC, and the MICs of SBTPC were 0.39 to 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . In these cases, the clinical responses were excellent or good. Therefore, sultamicillin appears to be a very useful drug when used for chemotherapy on acute peritonitis, biliary tract infection and skin and soft tissue infectious diseases.