

外科領域における Sultamicillin の基礎的、臨床的検討

由良 二郎・品川 長夫・石川 周・城 義政・河辺 章夫

紫田 純孝・三宅 孝・中村 明茂・水野 裕支

名古屋市立大学医学部第一外科学教室

新しい経口用抗生剤である sultamicillin について、外科領域における基礎的、臨床的検討を行ない次の結果を得た。

- 1) 抗菌力：外科病巣分離の *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* について sultamicillin の抗菌力 (MIC) を測定した。Sultamicillin は ampicillin 耐性の各菌種に対して 2～3 管ほど良好な抗菌力を示した。
- 2) 吸収・排泄：総胆管 T-チューブドレナージの臨床例の 3 例において sultamicillin 750mg を経口投与し、血中および胆汁中の ABPC および sulbactam (SBT) の濃度を測定し、あわせて 2 例において ABPC 500mg 経口投与と cross-over 法にて比較した。Sultamicillin 内服時の血中濃度の平均をみると 1 時間値が $5.3\mu\text{g/ml}$ とピーク値を示し、ABPC 投与時の平均 $3.2\mu\text{g/ml}$ の約 1.6 倍であった。一方、SBT の血中濃度も 1 時間で $1.5\mu\text{g/ml}$ のピーク値であった。胆汁中 ABPC 濃度は sultamicillin 投与時でピーク値は $6.6\mu\text{g/ml}$ から $7.9\mu\text{g/ml}$ にあり、ABPC 投与時の 2.5～3 倍の高い成績であった。SBT の胆汁中ピーク値は $1.2\mu\text{g/ml}$ から $2.8\mu\text{g/ml}$ であった。
- 3) 臨床使用成績：皮膚軟部組織感染症を中心とした外科的感染症 51 例に sultamicillin を使用した。その臨床効果は、著効 14 例、有効 25 例、やや有効 12 例であり、有効率 76.5% であった。

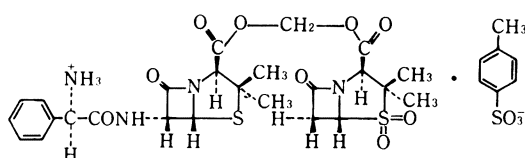
副作用として 2 例に下痢を認め発現率 3.9% であった。また臨床検査値の変動において、1 例に好酸球増多 (0%→9%) を認めた他は特に異常変動を認めなかった。

これらの成績より sultamicillin の外科領域における有用性が認められた。

Sultamicillin¹⁾ は 1979 年、米国 Pfizer 社 Groton 中央研究所で開発された、経口用半合成 β -lactam 剤で、ampicillin (ABPC) と sulbactam (SBT)²⁾ をエステル結合し、tosil 塩としたものである。本剤の化学構造を Fig. 1 に示したが、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。sultamicillin は ABPC と SBT を各々単独で経口投与されたときより高い血中濃度が得られ、“mutual prodrug” と呼ばれる新しい価値を有し、かつ遊離した SBT が β -lactamase inhibitor として作用するため、ABPC に耐性の各種細菌に対しても ABPC の抗菌力が及ぶようになるという二重の利点を有する薬剤である。本剤は酸性条件では安定であり、経口投与にて腸管から吸収され、esterase で分解され当量の SBT と ABPC に分解する。

本剤の急性、悪急性、慢性的各毒性試験、生殖性試験、一般薬理作用等が既に検討され、その高い安全性より臨床第 I 相試験、および小規模臨床試験の成績よりその有用性が示唆されている。

Fig. 1 Chemical structure of Sultamicillin tosilate



今回、われわれは本剤の提供を受けたので外科領域における基礎的、臨床的検討を行ない、その有用性、安全性について若干の結果を得たので報告する。

I. 方 法

(i) 抗菌力：外科病巣分離 *Staphylococcus aureus* 14 株, *E. coli* 20 株, *Klebsiella* 20 株について、化学療法学会標準法³⁾に従ってその最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を測定した。検討薬剤は sultamicillin, ABPC, および cephalexin (CEX) とし、接種菌量は 10^8 個/ml と 10^6 個/ml とした。

(ii) 胆汁中移行：臨床例 3 例において本剤内服後

の血中、および胆汁中の ABPC および SBT 濃度について検討した。症例はいずれも胆石症術後の総胆管 T-チューブドレナージである。

Sultamicillin の投与方法は早朝空腹時に 2 錠 (750 mg), ABPC として 441mg 含有を服用した。また 2 例において ABPC 単独として 500mg を早朝空腹時投与して cross-over 法にて比較検討した。

濃度測定は、ABPC については *M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌に、SBT は ABPC 耐性の *E. coli* 273 株を検定菌に、あらかじめ培地中に ABPC 最終濃度 80 $\mu\text{g/ml}$ となるような平板培地を用いた薄層カップ法にて測定した。標準曲線作成には、血清用には Monitrol I を、胆汁用には 1/15M phosphate buffer (pH8.0) を用いた。

(iii) 臨床使用成績：皮膚軟部組織感染症を中心とした 51 例に sultamicillin を投与し、その臨床効果、安全性、有用性について検討した。本剤の投与方法は 1 回 1 錠 (375mg) を 1 日 3 回、または 1 回 2 錠 (750mg) を 1 日 2 回の投与方法を原則とした。臨床効果の判定は教室の効果判定基準に従って行なった。すなわち著効とは投与 3 日以内に主要症状の消失または軽快をみたもの、有効とは 5 日以内に主要症状の消失または軽快をみたもの、やや有効とは何らかの改善をみたもの、無効とは症状の不変なもの又は悪化したものとした。なお、切開等の外科処置の有無は判定に考慮しなかった。

安全性に関しては、本剤投与による自他覚的副作用の有無を検討し、更に可能な範囲で本剤投与前後の臨床検査値の変動についても検討した。

なお、本剤投与前後に細菌学的検索を行ない分離菌の β -lactamase 産生性、sultamicillin と ABPC に対する感受性を検討した。

II. 結 果

(i) 抗菌力：*S. aureus* 14 株における 10^8 個/ml 接種では sultamicillin の MIC は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下から 50 $\mu\text{g/ml}$ へと幅広く分布し、そのピークは 6.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。

一方 ABPC 単独では多くが 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高い MIC を示し耐性傾向が認められ、また CEX ではピークの MIC は 6.3 $\mu\text{g/ml}$ にあるものの高度耐性株もみられた。 10^8 個/ml 接種では本剤と ABPC 単独との MIC は比較的類似の傾向を示し、本剤の分布は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ から 25 $\mu\text{g/ml}$ 、ピークは 1.6 から 3.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。CEX では分布は 1.6 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上にあり、ピークは 6.3 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 2, 3)。 *E. coli* 20 株にお

ける 10^8 個/ml 接種では、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す株が ABPC で 13 株みられたのに対して sultamicillin では 9 株と、やや良い傾向にあった。CEX ではその多くが MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ を示していた。 10^6 個/ml 接種でもほぼ同様な傾向を示し、MIC の高い菌株において ABPC 耐性菌より sultamicillin はやや優れた抗菌力を示していた (Fig. 4, 5)。

Klebsiella 20 株では、 10^8 個/ml 接種で ABPC は全て 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示したのに対して、sultamicillin は 6.3 $\mu\text{g/ml}$ から 25 $\mu\text{g/ml}$ に 14 株の分布を認めた。CEX では MIC のピークは 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。 10^6 個/ml 接種では全体にやや感受性が良好となり、本剤は ABPC より 1 管ほど優れた MIC を示し、そのピークは 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。CEX の MIC のピークは 6.3 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 6, 7)。

(ii) 胆汁中移行：症例 1, 71 歳女性、体重 34.6 kg、肝機能検査で T. Bil 0.9 mg/dl, GOT 33 mU/ml, GPT 19 mU/ml, Al-p 116 mU/ml, また BUN 7 mg/dl と正常値を示していた。本剤内服後の血中 ABPC と SBT 濃度は 1 時間で 3.35 と 0.3 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間で 4.25 と 1.5 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間で 1.7 と 0.49 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間で 0.70 $\mu\text{g/ml}$ と検出域以下であった。一方胆汁中濃度は 0～1 時間で ABPC 2.35 $\mu\text{g/ml}$ 、SBT は検出域以下、1～2 時間で各々 4.9 と 0.62 $\mu\text{g/ml}$ 、2～3 時間で 5.3 と 2.55 $\mu\text{g/ml}$ 、3～4 時間で 4.7 と 0.76 $\mu\text{g/ml}$ 、4～5 時間で 6.55 と 1.10 $\mu\text{g/ml}$ 、5～6 時間で 4.1 と 0.44 $\mu\text{g/ml}$ であり、各々血中より高い胆汁中ピーク値を示した (Fig. 8)。

症例 2, 49 歳女性、体重 43.5 kg, T. Bil 0.9 mg/dl, GOT 70 mU/ml, GPT 126 mU/ml, Al-p 150 mU/ml, BUN 11 mg/dl, sultamicillin 750mg 内服時の血中の ABPC は 1 時間で 4.7 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間で 3.55 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間で 1.9 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間で 0.46 $\mu\text{g/ml}$ 。一方 ABPC を 500mg 単独で内服した際の血中濃度は 1 時間で 3.15 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間で 1.8 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間で 0.43 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間では検出不能であり、sultamicillin 内服時の方が約 1.5 倍高い血中ピーク値を示した。SBT は 1 時間で 1.5 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間で 1.1 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間で 0.29 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間では検出不能であった。一方胆汁中濃度は sultamicillin 投与で ABPC 濃度 0～1 時間で 1.25 $\mu\text{g/ml}$ 、1～2 時間で 7.9 $\mu\text{g/ml}$ 、2～3 時間で 6.2 $\mu\text{g/ml}$ 、3～4 時間で 7.3 $\mu\text{g/ml}$ 、4～5 時間で 2.6 $\mu\text{g/ml}$ 、5～6 時間で 1.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方、ABPC 投与の際の胆汁中濃度は 0～1 時間で 0.62 $\mu\text{g/ml}$ 、1～2 時間で 2.3 $\mu\text{g/ml}$ 、2～3 時間で 3.1 $\mu\text{g/ml}$ 、3～4 時間で 1.4 $\mu\text{g/ml}$ 、4～5

Fig. 2 Susceptibility of *S. aureus*
14 strains ($\times 10^8$)

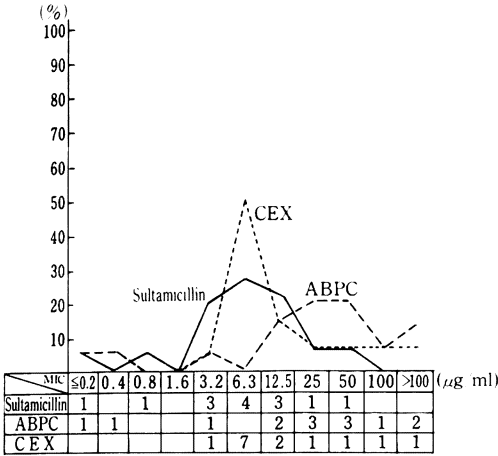


Fig. 3 Susceptibility of *S. aureus*
14 strains ($\times 10^6$)

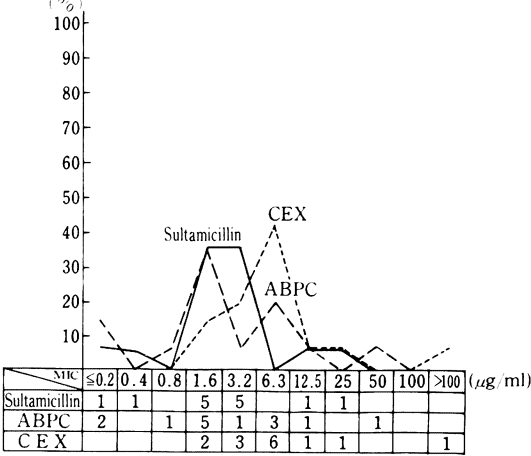


Fig. 4 Susceptibility of *E. coli*
20 strains ($\times 10^8$)

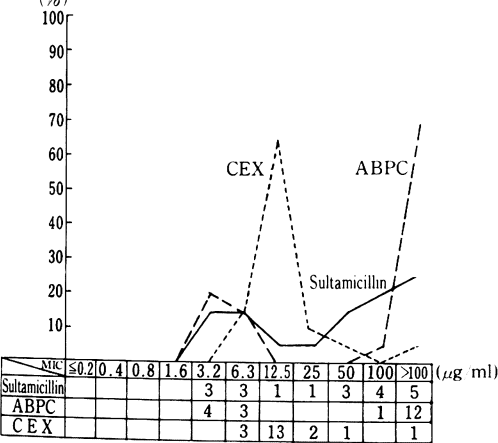


Fig. 5 Susceptibility of *E. coli*
20 strains ($\times 10^6$)

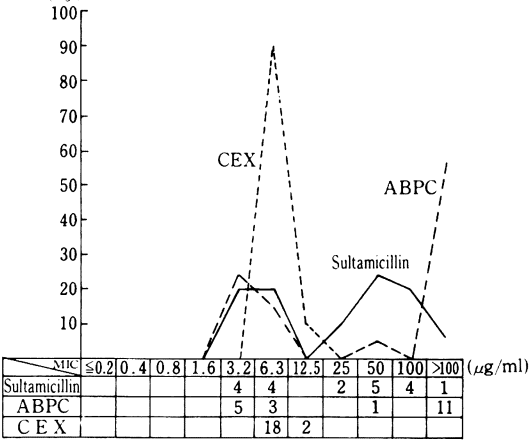


Fig. 6 Susceptibility of *Klebsiella*
20 strains ($\times 10^8$)

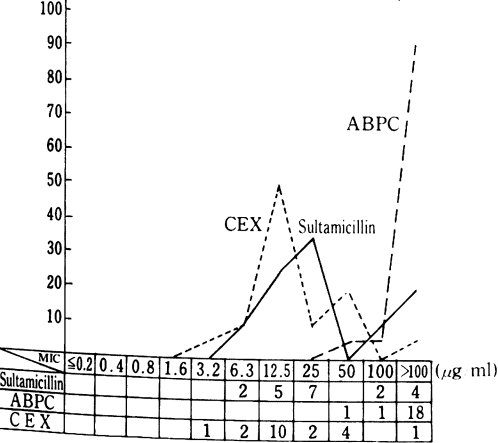
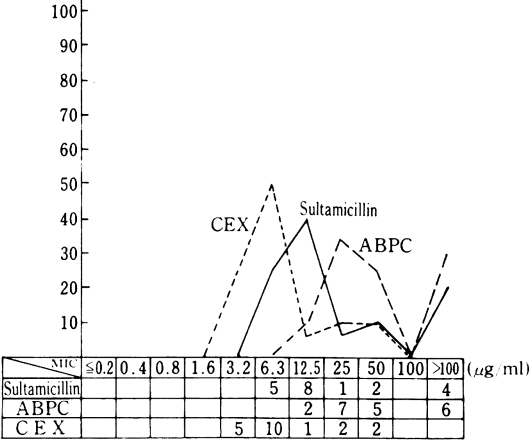


Fig. 7 Susceptibility of *Klebsiella*
20 strains ($\times 10^6$)



時間で0.60 μ g/ml, 5~6時間で0.26 μ g/mlを示し,胆汁中 ABPCのピーク値は, sultamicillin投与の方が約2.5倍高い値を示した。胆汁中 SBT濃度は0~1時間では検出不能, 1~2時間で2.8 μ g/ml, 2~3時間で2.2 μ g/ml, 3~4時間で0.65 μ g/ml, 4~5時間で0.40 μ g/ml, 5~6時間では検出不能であった(Fig. 9)。

症例3, 40歳女性, 55kg, T. Bil 0.7mg/dl, GOT134 mU/ml, GPT164mU/ml, Al-p 111mU/ml, BUN12 mg/dl と transaminase 値の軽度上昇を認めている。sultamicillin 内服時の血中 ABPC 濃度は, 1時間で7.9 μ g/ml, 2時間で6.7 μ g/ml, 4時間で4.4 μ g/mlを示し, 一方 ABPC 単独投与では1時間で3.4 μ g/ml, 2時間で4.0 μ g/ml, 4時間で2.2 μ g/mlであり, sultamicillin 投与時の方が約2倍高い血中 ABPCのピーク値を示した。SBTの血中濃度は1時間で2.6 μ g/ml, 2時間で2.2 μ g/ml, 4時間で1.03 μ g/mlであった。一方胆汁中濃度は sultamicillin 投与で ABPC 濃度は0~1時間で3.3 μ g/ml, 1~2時間で7.2 μ g/ml, 2~3時間で3.8 μ g/ml, 3~4時間で3.0 μ g/ml, 4~5時間で2.7 μ g/ml, 5~6時間で2.7 μ g/mlであり, ABPC 単独投与時の胆汁中濃度は0~1時間では検出不能, 1~2時間で0.74 μ g/ml, 2~3時間で1.8 μ g/ml, 3~4時間で2.2 μ g/ml, 4~5時間で1.68 μ g/ml, 5~6時間で0.93 μ g/mlを示し, sultamicillin 投与時の方が胆汁中 ABPC 濃度が約3倍高いピーク値を示した。胆汁中 SBTは0~1時間では検出不能, 1~2時間で1.21 μ g/ml, 2~3時間で0.65 μ g/ml, 以下3~6時間では検出不能であった(Fig. 10)。

(iii) 臨床使用成績: 皮膚軟部組織感染症を中心とする51例に本剤を使用した。年齢は17歳から68歳, 平均40.8歳, 男女比は34:17であった。疾患別にみると感染性粉瘤が20例と最も多く, 次いで皮下膿瘍9例, 瘰癧5例, 創感染5例, 蜂巣炎4例, 癰3例, 肛門周囲膿瘍3例, その他2例となっている。薬剤の投与方法としては, sultamicillin (375mg) 1回1錠1日3回が23例, 1回2錠1日2回が26例, 1回2錠1日3回が1例, 1回1錠1日2回が4例であり, 投与日数は3日から13日, 平均8.0日, 総投与量は4.5gから24.75gとなっている。

感染性粉瘤の症例をまとめると Table 1の如くなる。分離菌としては *S. epidermidis* が10株と最も多く, 次いで *P. anaerobius* 5株とこの両菌種がほとんどを占めている。これらに対する sultamicillin の 10^6 個/ml接種での MICは全て1.56 μ g/ml 以下と良好であり, その臨床効果は著効5例, 有効10例, やや有効5例で有効

以上の有効率は75%であった。なお, 外科的処置として14例に切開が, 1例に穿刺が施行されている。皮下膿瘍9例, 肝膿瘍1例を Table 2に示した。皮下膿瘍9例よりの分離菌は *S. aureus* が5株と最も多く, その他 *E. coli*, *Hafnia*, *Clostridium* などが1株ずつ分離されている。これらの菌の sultamicillin に対する感受性は *S. aureus* 3株が MIC12.5 μ g/ml, また *Hafnia alvei* が MIC50 μ g/ml と高い値を示したほかは良好な感受性を示し, 臨床効果は著効6例, 有効1例, やや有効2例で有効率は77.8%であった。なお, 切開またはドレーナージが7例に施行されている。

症例30の肝膿瘍は多発性肝膿瘍の一部破裂による横隔膜下膿瘍のため入院した症例で, 症状軽快後の CT スキャンにて小肝膿瘍像を認めたため外来で本剤を投与した例である。自他覚的な症状はなく, CT 像上にて縮小傾向がみられたので臨床効果有効と判定されている。

瘰癧5例, 外傷または手術後の創感染5例, 蜂巣炎4例, を Table 3に示した。外科的処置が瘰癧で4例, 創感染で2例, 蜂巣炎で1例に施行されており, その臨床効果は, 瘰癧で著効2例, 有効3例, 創感染では著効1例, 有効2例, やや有効2例, 蜂巣炎では有効3例, やや有効1例であった。

癰3例, 肛門周囲膿瘍3例, 乳腺炎1例を Table 4に示した。外科的処置が4例に施行されているが, その臨床効果では3例とも有効, 肛門周囲膿瘍では有効2例, やや有効1例であった。症例51は30歳男性での女性化乳房に合併した乳腺炎であったが, 臨床効果はやや有効であった。

以上51例の臨床効果をまとめると Table 5の如くなり, 瘰癧, 癰は100%の有効率であり, 感染性粉瘤, 皮下膿瘍は75%程度であった。一方, 創感染や肛門周囲膿瘍はやや低く60%台であった。全体としては著効14例, 有効25例, やや有効12例, 無効0で有効以上の有効率は76.5%であった。

分離細菌別の臨床効果を Table 6にまとめた。51症例のうちで45例より細菌が分離され41例は単独分離, 4例が混合分離であった。菌種としては *S. epidermidis* が15株と最も多く次いで *S. aureus* 11株, *P. anaerobius* 5株の順となり, その多くはグラム陽性球菌 (GPC) であった。 *E. coli*, *P. aeruginosa* などのグラム陰性桿菌 (GNR) は少ない傾向にあった。

S. aureus 分離例の有効率は72.7%, *S. epidermidis* では69.2%であった。単独感染全体では有効率70.7%, 混合感染4例では4例とも有効以上の成績であった。

Fig. 8 Serum and bile levels of ampicillin and sulbactam

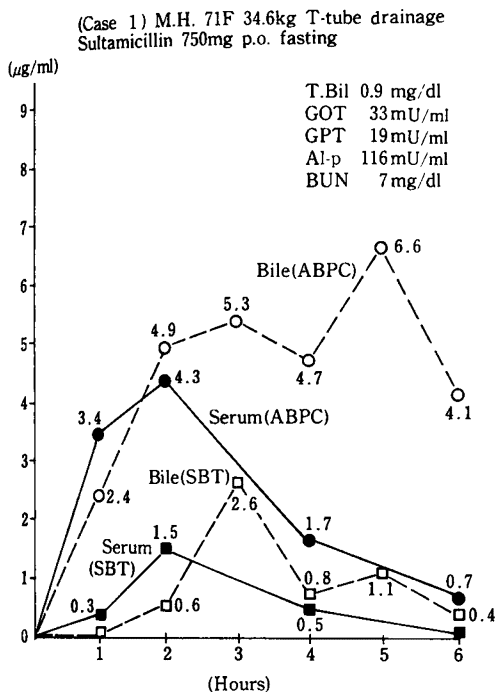


Fig. 9 Serum and bile levels of ampicillin and sulbactam

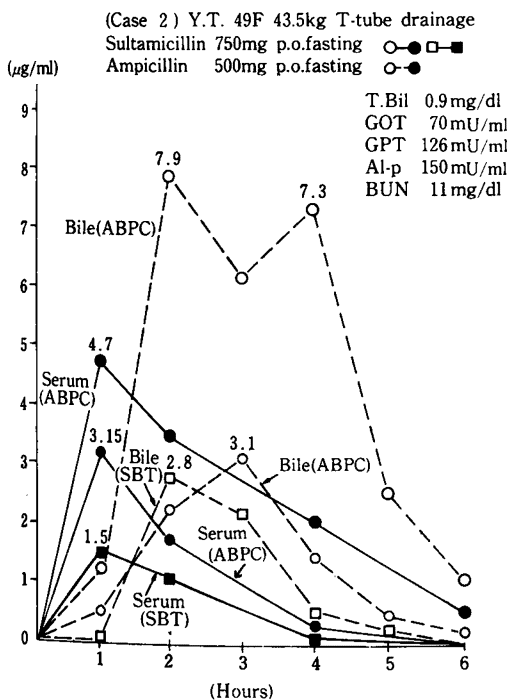
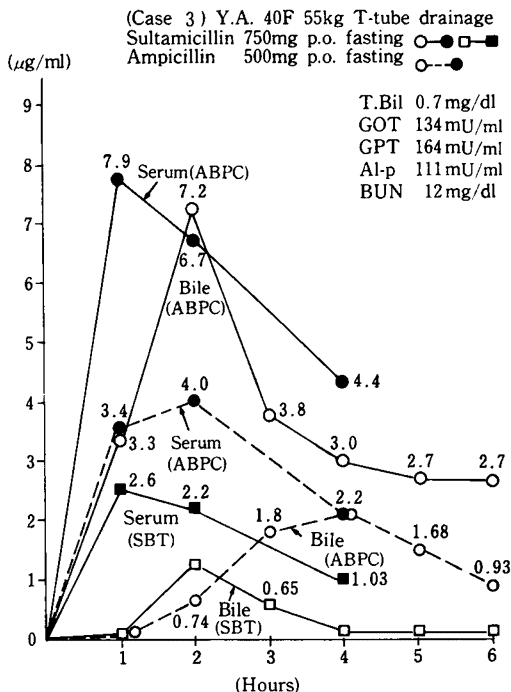


Fig. 10 Serum and bile levels of ampicillin and sulbactam



また細菌学的効果は、不明の14例を除き37例全てが消失となっていた。

また本剤について最も興味のある点は、細菌の産生する β -lactamase の有無とその効果である。分離細菌の β -lactamase 産生能力を high producer (アシドメトリーディスク陽性、ニトロセフィンディスク陽性)、low producer (ニトロセフィンディスクのみ陽性)、非産生 (両ディスク陰性) にわけて検討した成績を Table 7 にまとめた。すなわち分離株数43株中、high producer は19株で、本剤使用での臨床効果は有効率は78.9%、low producer の5株での有効率は60%、非産生株の19株では有効率は73.7%であった。したがって sultamicillin は β -lactamase 産生株に対しても非産生株と同等ないそれ以上の効果を示すものと考えられた。

また各分離菌の sultamicillin に対する感受性をみると、*P. aeruginosa* 2株、*Fusobacterium mortiferum* 1株が MIC100 μ g/ml 以上の耐性株であったが、その他の菌株はほとんどが12.5 μ g/ml 以下の良好な感受性株であった。

ABPC に対する感受性はこれ以外に *S. aureus* において MIC100 μ g/ml の耐性株が5株みられ、これらはいずれも β -lactamase high producer であった。

Table 1 Clinical results of sultamicillin (infected atheroma)

No.	Age	Sex	Dosage schedule	Organisms	β -lactamase	MIC (10^6 /ml)		Clinical results	Adverse reaction	Remarks
						SBTPC	ABPC			
1	21	F	1Tx3x8day	<i>S. epidermidis</i>	(-)	0.20	0.10	Fair	none	
2	34	F	1Tx3x8day	<i>S. epidermidis</i>	(-)	0.20	0.10	Good	none	
3	68	F	1Tx3x8day	<i>P. anaerobius</i>	(-)	0.10	0.10	Fair	none	
4	34	F	2Tx2x5day	<i>P. anaerobius</i>	(-)	0.39	0.10	Excellent	none	Incision
5	60	M	2Tx2x13day	<i>P. anaerobius</i>	(-)	0.20	0.20	Fair	none	Incision
6	23	M	1Tx3x10day	<i>S. epidermidis</i>				Excellent	none	Incision
7	35	M	2Tx2x11day	<i>Corynebacterium</i> sp.	(-)	≤ 0.05	≤ 0.05	Good	none	Incision
8	46	M	2Tx2x8day	unknown				Good	none	Incision
9	44	F	2Tx2x7day	<i>S. epidermidis</i>	(-)	0.20	0.10	Good	none	Incision
10	31	M	1Tx3x11day	<i>Corynebacterium</i> sp.	(-)	0.10	≤ 0.05	Good	none	
11	68	F	1Tx3x8day	<i>P. anaerobius</i>				Good	none	Puncture
12	31	M	2Tx2x4day	<i>S. epidermidis</i>	(-)	0.39	0.20	Fair	none	Incision
13	26	F	1Tx2x3day	<i>S. epidermidis</i>	(-)	1.56	0.78	Excellent	none	Incision
14	28	F	1Tx3x7day	<i>Bacillus brevis</i>				Good	none	
15	28	M	1Tx2x7day	<i>S. epidermidis</i>	(H)	1.56	1.56	Fair	none	Incision
16	35	F	1Tx3x7day	<i>Peptococcus</i> sp.				Good	none	Incision
17	54	M	1Tx2x7day	<i>S. epidermidis</i>	(-)	0.20	0.10	Good	none	Incision
18	53	M	2Tx2x7day	<i>S. epidermidis</i>	(L)	≤ 0.05	≤ 0.05	Excellent	none	Incision
19	35	F	2Tx2x7day	<i>P. anaerobius</i>	(-)	≤ 0.05	≤ 0.05	Excellent	none	Incision
				<i>Eubacterium lentum</i>	(-)	≤ 0.05	≤ 0.05			
20	27	M	2Tx2x7day	<i>S. epidermidis</i>	(H)	0.78	0.39	Good	none	Incision

Table 2 Clinical results of sultamicillin (subcutaneous abscess, liver abscess)

No.	Age	Sex	Disease	Dosage schedule	Organisms	β -lactamase	MIC (10^6 /ml)		Clinical results	Adverse reaction	Remarks
							SBTPC	ABPC			
21	57	F	Subcutaneous abscess	1Tx3x8day	<i>S. milleri</i> I	(-)	0.78	0.39	Excellent	none	Incision
22	31	M	Subcutaneous abscess	2Tx3x11day	<i>S. aureus</i>	(H)	12.5	100	Good	none	Drainage
23	34	M	Subcutaneous abscess	1Tx3x8day	<i>S. aureus</i>	(H)	12.5	100	Excellent	none	Incision
24	50	M	Subcutaneous abscess	1Tx3x8day	<i>Hafnia alvei</i>	(H)	50	> 800	Excellent	none	
25	26	M	Subcutaneous abscess	2Tx2x7day	<i>E. coli</i>	(L)	3.13	1.56	Fair	none	Puncture
26	73	M	Subcutaneous abscess	2Tx2x13day	<i>S. aureus</i>	(H)	12.5	100	Fair	none	Incision
27	59	M	Subcutaneous abscess	2Tx2x5day	<i>Clostridium bifermentans</i>	(-)	≤ 0.05	≤ 0.05	Excellent	none	Incision
28	38	M	Subcutaneous abscess	1Tx3x6day	<i>S. aureus</i>	(H)	6.25	12.5	Excellent	none	Incision
29	17	F	Subcutaneous abscess	1Tx2x7day	<i>S. aureus</i>	(H)	3.13	3.13	Excellent	none	
30	61	M	Liver abscess	2Tx2x10day	unknown				Good	none	

Table 3 Clinical results of sultamicillin (felon, infected wound, phlegmon)

No.	Age	Sex	Disease	Dosage schedule	Organisms	β -lac-tamase	MIC (10^6 /ml)		Clinical results	Adverse reaction	Remarks
							SBTPC	ABPC			
31	68	F	Felon	1T $\times$ 3 $\times$ 4day	unknown				Good	(+)	Diarrhea
32	30	F	Felon	1T $\times$ 3 $\times$ 8day	<i>S. aureus</i>	(H)	12.5	100	Good	none	Incision
33	44	M	Felon	2T $\times$ 2 $\times$ 7day	<i>K. oxytoca</i>	(H)	3.13	25	Good	none	Incision
					<i>C. freundii</i>	(L)	3.13	3.13			
34	54	F	Felon	2T $\times$ 2 $\times$ 7day	<i>S. aureus</i>	(-)	0.20	0.10	Excellent	none	Incision
35	36	F	Felon	2T $\times$ 2 $\times$ 7day	<i>S. epidermidis</i>	(H)	0.39	0.39	Excellent	(+))	Incision Diarrhea
36	36	M	Infected wound	1T $\times$ 3 $\times$ 8day	<i>S. aureus</i>	(H)	25	100	Fair	none	
37	44	M	Infected wound	2T $\times$ 2 $\times$ 10day	<i>S. faecalis</i>	(-)	1.56	1.56	Good	none	Incision
38	27	M	Infected wound	1T $\times$ 3 $\times$ 11day	unknown				Good	none	
39	54	F	Infected wound	2T $\times$ 2 $\times$ 10day	<i>P. aeruginosa</i>	(L)	800	>800	Fair	(+))	Eosino (0 $\rightarrow$ 9%)
40	34	M	Infected wound	2T $\times$ 2 $\times$ 7day	<i>S. epidermidis</i>	(H)	0.78	0.39	Excellent	none	Incision
					<i>P. aeruginosa</i>	(H)	200	>800			
41	67	M	Phlegmon	1T $\times$ 3 $\times$ 8day	<i>S. aureus</i>				Good	none	
42	27	M	Phlegmon	1T $\times$ 3 $\times$ 6day	unknown				Good	none	
43	28	M	Phlegmon	1T $\times$ 3 $\times$ 8day	<i>S. epidermidis</i>	(H)	0.78	0.39	Good	none	
					<i>Bacillus</i> sp.	(H)	25	>800			
44	63	M	Phlegmon	2T $\times$ 2 $\times$ 10day	<i>S. aureus</i>	(-)	0.20	0.20	Fair	none	Incision

Table 4 Clinical results of sultamicillin (others)

No.	Age	Sex	Disease	Dosage schedule	Organisms	β -lac-tamase	MIC (10^6 /ml)		Clinical results	Adverse reaction	Remarks
							SBTPC	ABPC			
45	33	M	Furuncle	2T $\times$ 2 $\times$ 9day	<i>S. aureus</i>	(H)	6.25	12.5	Good	none	
46	43	M	Furuncle	1T $\times$ 3 $\times$ 9day	<i>S. epidermidis</i>	(H)	0.39	0.39	Good	none	Drainage
47	23	M	Furuncle	2T $\times$ 2 $\times$ 7day	<i>Peptococcus magnus</i>	(-)	0.20	0.10	Good	none	Incision
48	27	M	Periproctal abscess	2T $\times$ 2 $\times$ 9day	unknown				Good	none	Incision
49	50	M	Periproctal abscess	1T $\times$ 3 $\times$ 8day	<i>Fusobacterium mortiferum</i>	(H)	100	>800	Fair	none	
50	35	M	Periproctal abscess	1T $\times$ 3 $\times$ 8day	<i>E. coli</i>	(L)	3.13	3.13	Good	none	Incision
51	30	M	Mastitis	1T $\times$ 3 $\times$ 10day	<i>S. epidermidis</i>				Fair	none	

Table 5 Overall clinical effects of sultamicillin

Diagnosis	Cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy Rate
Infected atheroma	20	5	10	5		75.0%
Subcutaneous abscess	9	6	1	2		77.8%
Felon	5	2	3			100 %
Infected wound	5	1	2	2		60 %
Phlegmon	4		3	1		75 %
Furuncle	3		3			100 %
Periproctal abscess	3		2	1		66.7%
Other	2		1	1		50 %
Total	51	14	25	12	0	76.5%

Table 6 Clinical evaluation treated with sultamicillin on clinical organisms

Organisms	No. of strains	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
<i>S. aureus</i>	11	4	4	3		8/11 (72.7%)
<i>S. epidermidis</i>	13	4	5	4		9/13 (69.2%)
<i>S. faecalis</i>	1		1			1/1
<i>S. milleri</i>	1	1				1/1
<i>E. coli</i>	2		1	1		1/2
<i>P. aeruginosa</i>	1			1		1/1
<i>Bacillus brevis</i>	1		1			1/1
<i>Hafnia alvei</i>	1	1				1/1
<i>Corynebacterium</i> sp.	2		2			2/2
<i>Clostridium</i> sp.	1	1				1/1
<i>P. anaerobius</i>	4	1	1	2		2/4
<i>Peptococcus</i> sp.	2		2			2/2
<i>Fusobacterium</i> sp.	1			1		0/1
<i>P. anaerobius</i> + <i>Eubacterium</i> sp.	1	1				1/1
<i>K. oxytoca</i> + <i>C. freundii</i>	1		1			1/1
<i>S. epidermidis</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1	1				1/1
<i>S. epidermidis</i> + <i>Bacillus</i> sp.	1		1			1/1
Total	45	14	19	12	0	33/45 (73.3%)

Table 7 Clinical effect on the production of β -lactamase

Production of β -lactamase	Strains	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
High producer	19	7	8	4		15/19 (78.9%)
Low producer	5	1	2	2		3/5 (60.0%)
Non producer	19	7	7	5		14/19 (73.7%)
Total	43	15	17	11	0	32/43 (74.4%)

副作用に関しては2例において下痢を認めた。症例31は、本剤1回1錠、1日3回投与の症例で3日目より激しい下痢を来した本剤の投与を中止した。中止後約1週間で下痢は軽快した。また症例35は本剤1回2錠1日2回投与の症例で3日後より下痢が始まったが、対症療法を併用して本剤投与継続し、6日目には症状軽快した。この2例以外に特に本剤によると考えられる自他覚的副作用は認めなかった。また臨床検査値の変動において16例に本剤投与前と後（一部に投与中も含める）の臨床検査値の変動を検討したが、症例39において好酸球数が0%から9%へと上昇した以外には全例本剤によると思われる異常変動は認めなかった（Table 8）。

III 考 察

Sultamicillinはampicillinとsulbactamをエステル結合し tosil 塩としたものであり、この両剤は体内で多くのβ-lactamase産生菌に対して相乗的に作用し、そのために sultamicillinはいわゆる mutual prodrugといわれる従来までみられなかった全く新しい考えにより開発された薬剤である。経口用抗生剤としての pro-drug には、吸収後に ABPC として作用し、ABPC とし

て経口投与した際より高い血中濃度が得られるという特徴を有した talampicillin⁵⁾や bacampicillin⁶⁾などがあり、既に臨床に広く用いられているが、近年、R-プラスミッドによるβ-lactamase産生の耐性のブドウ球菌、*E. coli* などが増加しており、単なる ABPC ではその効果が期待し難い場合が多い。しかし今回検討した sultamicillinは、ABPC と同時にβ-lactamase 阻害剤である SBT も優れた血中濃度を示し、この SBT との相乗効果は優れた抗菌力を可能にすると思われる。

SBTは既に本邦において cefoperazone との注射用配合剤²⁾として臨床治験が終了しており、その強いβ-lactamase 阻害作用が認められている。今回は ABPC と SBT の組合せであるが我々の成績でも ABPC 耐性の *S. aureus*、*E. coli* または ABPC の抗菌力の及ばない *Klebsiella* に対しても優れた抗菌力を示すことが認められた。これ以外にも *Proteus vulgaris* や *Bacteroides fragilis* に対しても（いずれも CMXase を産生）優れた抗菌力を示していると報告³⁾されている。

経口抗生剤としてβ-lactamase 阻害剤との配合剤としては既に BRL-25000⁷⁾の臨床治験が終了している。本

487 Table 8 Laboratory findings before (B) and after (A) sultamicillin therapy

No.	RBC (10 ⁴ /mm ³)		Hb (mg/dl)		WBC		GOT (U/l)		GPT (U/l)		Al-P (U/l)		BUN (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	487	482	13.2	13.3	6400	5300	14	26	10	14	60	54	9	7
7	499	510	15.9	16.2	6400	6200	13	16	6	10	*11.2	*10.2	8.1	10
21	371	359	10.9	10.3	7200	6600	36	23	37	25	69	76	17	21
22	480	447	15.8	15.0	10200	7400	26	25	14	28	*2.8	*2.7	13.7	15.9
24	393	410	15.9	14.8	5800	6400	18	20	19	23	92	98		
26	376	326	12.1	10.6	6300	6100	25		16		43		16.8	
30	422	457	13.0	14.3	4700	4400	20	22	7	10	*7.4	*7.0	10.3	23.3
31	422	385	12.5	11.5	3300	2900	24	28	10	19	98	92	16	13
36	508	511	14.8	15.0	4600	4100	20	15	17	18	91	94	11	11
37	469	474	14.9	15.0	6300	4900	24	39	23	35	*4.1	*4.2	14.4	14.9
39	415	424	12.9	13.3	9300	6000	48	35	43	32	140	85		
40	497	491	14.9	14.7	4700	5200	31	17	10	8	*9.1	*9.5	8.2	7.9
45	475	475	15.3	15.4	4600	4800	17	16	9	11	*7.2	*7.2	14.5	13.8
47	501	503	15.0	15.2	7800	8300	27	29	29	29	*7.4	*7.4	15.9	8.5
48	502	485	13.0	13.1	8200	8000							11.6	12.3
51	537	521	16.7	16.3	14100	16400	28	24	24	20	*6.6	*7.5	10.9	14.2

* : K.A.U.

剤は amoxicillin と clavulanic acid (CVA) との 2 : 1 の配合剤であり、本剤の如く prodrug ではないため、その吸収は各々単剤の場合と差は認めていない。しかしながら CVA は SBT より安定で吸収が良好なため経口用配合剤として効果が期待されたと思われる。

次に本剤の特徴である高い血中濃度が得られることを、胆道系に疾患を有した総胆管 T-チューブドレナージ施行中の症例において胆汁中移行も含めて検討してみた。

ABPC の血中濃度は sultamicillin 750mg 投与時で 3 例平均が 1 時間 5.3 μ g/ml、2 時間 4.9 μ g/ml、4 時間 2.67 μ g/ml。一方、ABPC 500mg 単独投与で 2 例平均は 1 時間で 3.28 μ g/ml、2 時間 2.9 μ g/ml、4 時間 1.32 μ g/ml と、sultamicillin 750mg (ABPC として 441mg 含有) 投与の方が約 1.6 倍の高い濃度を示した。また SBT の血中濃度も高く、1 時間で 1.5 μ g/ml、2 時間にて 1.6 μ g/ml を示した。一方胆汁中濃度は症例によってそのピーク時間などに差がみられるが ABPC 濃度としては sultamicillin 投与でピーク値は 6.6 μ g/ml から 7.9 μ g/ml にあり、これらのピーク値は ABPC 投与でのピーク値 2.2 μ g/ml、3.1 μ g/ml の 2.5~3 倍の高い成績であった。一方胆汁中 SBT 濃度のピーク値は 1.2 μ g/ml から 2.8 μ g/ml と比較的高い値を示した。これらの成績より prodrug である sultamicillin は ABPC 単独よりも高い血中濃度を示し、同時に SBT も高いレベルに達することが認められた。またこれらの胆汁中移行も良好であり、薬剤濃度と両剤の相乗効果による強い抗菌力を考えると、胆道感染に対しても経口用抗生剤としてかなりの効果が期待されるものと考えられる。

これらの成績を考慮して、外科的感染症例に sultamicillin を使用した。対象疾患は本剤が経口剤であることより主として外来で取り扱われる皮膚軟部組織感染症となった。本剤の投与方法としては 1 回 2 錠 750mg を 1 日 2 回と 1 回 1 錠 375mg を 1 日 3 回の投与がほとんどであった。分離細菌としては主として *S. epidermidis*、*S. aureus* が多く、次いで *P. anaerobius* や *Peptococcus*-sp.、*E. coli* などが少数みられた。

疾患別に臨床効果をみると感染性粉瘤で有効率 75.0%、皮下膿瘍で 77.8%、療疔で 100% とまずまずであったが創感染では 60% と低い成績であった。これは *P. aeruginosa* など感受性の悪い菌が検出された例が多かったためと考えられる。

全体としては 76.5% の有効率で良好な成績と考えられる。この成績を既に行なわれた CVA-AMPC の合剤である BRL-25000[®] の教室における主として皮膚軟部

組織感染に対する有効率 65% と比較するとやや優れた成績であった。

1 日投与量別に有効率を比較すると 375mg 1 日 3 回の例では 18/23 (78.3%)、750mg 1 日 2 回の例では 18/24 (75.0%) とほとんど差を認めず、この両者の投与方法でまずまずの有効性が認められた。また分離細菌別に有効率をみると、*S. aureus* で 72.7%、*S. epidermidis* で 69.2% であり差を認めなかった。また本剤の最も特徴である β -lactamase 阻害剤である SBT の有用性を検討するため、分離細菌の β -lactamase 産生の程度によってその臨床効果をみた。 β -lactamase 産生株が 43 株中 24 株と半数以上に認められ、high producer で 15/19 (78.9%)、low producer で 3/5 (60.0%)、非産生菌で 14/19 (73.7%) と β -lactamase 産生と有効率には差はなく、本剤が β -lactamase 産生株にも同様に高い効果を有することが認められた。

強い抗菌性薬剤を内服すると下痢等の消化器症状が副作用として発生する頻度が高くなるが、今回、我々が検討した 51 例中自他覚的副作用は 2 例 (3.9%) にみられ、いずれも下痢症状であった。このうち 1 例は投与中止を必要としたが、特に重篤なものではなく 1 週間にて軽快した。この他に発疹などのアレルギー性の副作用などは全例に認めなかった。この発生頻度は先に検討された BRL-25000[®] の際の悪心・嘔吐、胃部不快感の 3 例の発生 (14.3%) より低い成績であった。しかしながら全国集計での消化器症状の発生率は sultamicillin で 5.7%¹⁾、BRL-25000 で 2.3%²⁾ と逆に sultamicillin に高く、本剤の臨床使用にあたってはこれら消化器症状の有無に注意を払う必要があると思われる。

臨床検査の変動においては 16 例において検討したが、1 例において好酸球が 0% から 9% へと増加したが好酸球数に計算すると 540/mm³ であり、本剤による軽度の上昇と考えられた。これ以外に検血一般、生化学的検査において異常値は認められず、本剤の安全性には特に問題となる点はないと考えられた。

以上の成績より sultamicillin は外科的感染症、特に皮膚軟部組織感染症に対してその有用性が十分に期待される経口用抗生剤であると結論された。

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。札幌、1984
- 2) 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

- 3) 五島瑳智子, 徐慶一郎, 河喜多龍祥, 小酒井望, 三橋 進, 西野武志, 大沢伸孝, 田波 洋; 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 (1), 76~79, 1981
- 4) 澤井哲夫, 高橋郁子; β -ラクタマーゼ活性測定法とその応用。蛋白質・核酸・酵素 23 (5), 391~400, 1978
- 5) 柴田清人, 由良二郎, 藤井修照, 品川長夫, 西 秀樹, 鈴木芳太郎, 高岡哲郎, 内田吉則; 外科領域における Talampicillin hydrochloride の基礎的・臨床的検討。感染症学雑誌 49, 578~583, 1975
- 6) 柴田清人, 由良二郎, 品川長夫, 鈴木一也, 上井孝司, 石川 周, 高岡哲郎; 外科領域における Bacampicillin の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-4), 213~215, 1979
- 7) 第29回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, BRL25000。長崎, 1981
- 8) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 高岡哲郎, 早川義秋, 三宅 孝, 中村明茂; 外科領域における BRL-25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 30 (S-2), 379~386, 1982

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF SULTAMICILLIN IN THE SURGICAL FIELD

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, SHU ISHIKAWA,
YOSHIMASA TACHI, AKIO KOBE, YOSHITAKA SHIBATA,
TAKASHI MIYAKE, AKISHIGE NAKAMURA and HIROSHI MIZUNO

First Department of Surgery, Nagoya City University,
Medical School

Fundamental and clinical studies of sultamicillin in the surgical field were performed and following results were obtained.

1) Antibacterial activity

Against 54 strains of *S. aureus*, *E. coli* and *Klebsiella*, antibacterial activities of sultamicillin were examined. Strong antibacterial activity of sultamicillin was shown against ampicillin resistant strains of *S. aureus*, *E. coli* and *Klebsiella*.

2) Absorption and excretion

On three patients with choledochal T-tube drainage, 750mg of sultamicillin was administered per os fasting and on 2 cases, a cross-over study with 500mg of ABPC was examined, respectively. After administration of sultamicillin, the peak serum concentration of ABPC was 5.3 $\mu\text{g/ml}$ and that of SBT was 1.5 $\mu\text{g/ml}$. On the other hand, after administration of ABPC, the peak serum concentration of ABPC was 3.2 $\mu\text{g/ml}$. The peak bile concentrations of ABPC were from 6.6 to 7.9 $\mu\text{g/ml}$ after administration of sultamicillin and these data were 2.5 or 3 times higher than those after administration of ABPC. The peak bile levels of SBT were 1.2 or 2.8 $\mu\text{g/ml}$ on each case.

3) Clinical results

Fifty-one patients with surgical infection chiefly soft tissue infection were treated with 3 or 4 tablets daily of sultamicillin (375 mg). The clinical results were excellent in 14 cases, good in 25 and fair in 12. Overall efficacy rate was 76.5%. Diarrhea was observed in 2 cases. One case of eosinophilia was noted in the laboratory findings.