

新しい経口抗生剤 Sultamicillin の尿路感染症と淋疾に対する有効性と有用性の検討

鈴木 恵三・玉井 秀亀

平塚市民病院泌尿器科

名出 頼男・藤田 民夫・小川 忠・浅野 晴好・柳岡 正範、花井 俊典

藤田学園保健衛生大学泌尿器科学教室

置塩 則彦・石黒 幸一

静岡赤十字病院泌尿器科

アンピシリンと β -ラクタマーゼ阻害剤であるスルバクタムをエステル結合した、新内服抗生剤スルタミシリンの尿路感染症に対する有効性、安全性を検討した。

スルタミシリンの1日投与量と投与日数は、急性単独純性膀胱炎では、375mg×2を3日間、慢性複雑性UTIでは、750～1500mgを5日間である。

総投与例数は、急性単純性膀胱炎24例、慢性複雑性UTI15例、淋疾の2例で、計41例であった。UTI薬効評価判定基準により、急性単純性膀胱炎18例と慢性複雑性UTIの計31例が薬効評価された。有効以上の有効率は、急性単純性で94.4% (17/18)、慢性複雑性で53.8% (7/13)、淋疾で50% (1/2)であった。

自覚的副作用として消化器障害を10例に認め、その内訳は、下痢4例、軟便4例、血便1例と胃部不快感1例であった。投与中止例は4例で、3例は数日で正常に復したが、血便1例は10日間の入院治療を要した。臨床検査値の異常は認められなかった。

スルタミシリンは、UTIと淋疾の治療上有効性において、ABPCに優るが、消化器系副作用の発症頻度が高いことを考慮する必要がある。

Sultamicillin tosilate (SBTPC) は Ampicillin (ABPC) と β -lactamase inhibitor である Sulbactam (SBT) をエステル結合させた、経口の新しい mutual prodrug である (Fig. 1)。本剤を尿路感染症 (UTI) と淋疾の治療に供し、有効性と有用性について検討を行った。

本剤は、特に β -lactamase 産生菌に対して ABPC より優れた抗菌活性を示すことから、検討の1つの主眼をこのような細菌に対する感受性と臨床例における有効性を追求することにおいた。

I. 対象と方法

1. 対象疾患

UTI 39例 (急性単純性24例、慢性複雑性15例) と男子の急性淋菌性尿道炎 (GCU) 2例の計41例である。

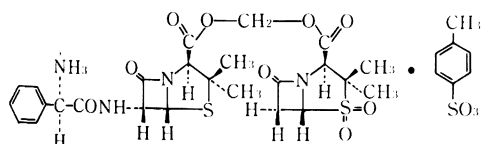
患者の年齢分布は17～91歳までに及んでいる。性別では男性11例、女性30例で、性比は男26.8対女73.2の割合である。女性が多かった理由は、急性単純性膀胱炎 (acute simple cystitis, AUC) の症例が多かったことによる。

患者はいずれも外来受診者で、検討期間は昭和58年3月から昭和58年11月までの9ヶ月である。

2. 投与方法・量・期間

全て経口投与によった。AUC では本剤を1日2錠 (1錠中 Sultamicillin 375mg 含有)、食後分2で与えた。慢性複雑性尿路感染症 (chronic complicated UTI, C-CUTI) では、1日2～3～4錠を分2または分3で投与した。投与期間は、AUC では3～7日であるが概ね3日間である。C-CUTI では5～14日間であるが、5日投与がもっとも多かった。最高投与日数は14日間である。また最高総投与量は、1500mg を12日間投与した例で、18gであった。GCU の2例のうち1例は1日3錠、7日間

Fig. 1 Chemical structure of Sultamicillin tosilate



投与したが、1例は8錠、3.0gを初診時に1回と9日目に1回と計2回のみ服用させた。

3. 臨床効果の判定

AUC24例のうち UTI 薬効評価基準¹²⁾により評価が可能であった例は18例であった。C-CUTI では同基準によるものは15例中13例であった。この基準から逸脱した例と、GCU の2例は主治医の判定によった。

この他に、今回の臨床分離株の一部について薬剤感受性と β -lactamase 産生能を測定した。これ等の成績と臨床成績との関係をも検討した。

4. 安全性の検討

自覚的副作用は問診と視診によった。臨検値は C-CUTI 症例を中心に14例について、投与前後の末 血、肝機能、腎機能について検討した。

II. 成績

1. 急性単純性膀胱炎 (AUC)

Table 1は対象とした症例の一覧を示したものである。Table 2は UTI 薬効評価基準によって判定した総合成績を示した。その内容は著効8例、有効9例、無効1例で、有効以上の総合有効率は18例中17例の有効率94.4%であった。個々の内容についてみると、細菌尿に対して消失10例、減少4例、不変4例、で消失率は55.6%、消失と減少を有効とした有効率でみると77.8%であった。膿尿に対しては正常化13例、減少3例、不変2例で、正常化率は72.2%で、正常化と減少を合わせたものを有効とした有効率は88.9%であった。Table 3は菌種別の効果を示したものである。治療前に4種18株の細菌を検出した。治療後に消失した菌株数は12株で、除菌率は66.7%であった。*E. coli*については14株中8株57.1%が除菌された。投与後出現菌は、1種1株を検出した。

2. 慢性複雑性尿路感染症 (C-CUTI)

Table 4は対象とした症例の概要をまとめたものである。このうち UTI 基準に合致した例13例の総合成績を示したものが Table 5である。著効5例、有効2例、無効6例で、有効以上の総合有効率は53.8%であった。膿尿に対する効果は、正常化7例、減少1例、不変5例で、減少以上を有効とした率は61.5%である。細菌尿に対しては、消失7例、菌交代1例、不変5例で、減少以上を有効とした率は53.8%であった。

Table 6は病態群別の有効率を示したものである。単独菌感染群では66.7%の有効率に対して、複数菌感染群では25%、全体では53.8%であった。

Table 7は菌種別の除菌効果と投与後出現菌をみたものである。治療前に11種20株の細菌が分離された。この

うち治療後に消失した株は計14株、70.0%であった。主な株についてみると、*E. coli*では4株中3株で消失率75.5%であった。投与後出現菌は、4種6株が検出された。

3. 臨床分離株の感受性、 β -lactamase 産生株

Table 8は AUC より分離した19株について対照薬として ABPC, SBT, CEX, CCL を用いた感受性測定の成績である。*E. coli*11株では SBTPC に対する MIC は 3.13~200 μ g/ml に分布し、ピークは3.13~6.25 μ g/ml であった。これに対して ABPC の MIC は3.13~>800 μ g/ml 分布した。ピークは2峰性で、3.13~6.25 μ g/ml 感受性域と $\geq$ 800 μ g/ml 耐性域にあった。感受性株では、SBTPC と ABPC との間に MIC の差はないが、高度耐性をみた3株 (いずれも β -lactamase 産生株) では3管ないし5管以上の差で SBTPC の感受性が優っていた。しかし感受性の閾値には達せず、50~200 μ g/ml の MIC にとどまった。この他 *Klebsiella* 2株では、SBTPC の MIC が2~3管 ABPC より優った。*S. epidermidis*, *S. faecalis* には両者に差はなく、優れた感受性を示した。全19株中 β -lactamase 産生株は7株、36.8%に認めた。

Table 9は C-CUTI より分離した9種11株に対する感受性を示したものである。各菌種が少なく、断定的なことはいえないが、ABPC に比べて同等かまたは数管 SBTPC の MIC が優った結果であった。特に2株の *A. faecalis* はいずれも β -lactamase 産生株で、ABPC には6.25~25 μ g/ml 感受性であったが、SBTPC には1.56~3.13 μ g/ml と2~3管優れた結果をみた。抗菌活性を認めなかった菌種は *P. maltophilia* 1株で、 β -lactamase 産生株であった。全体でみると11株中5株、45.5%が β -lactamase 産生株であった。

4. 急性淋菌性尿道炎

僅か2例であるが、その成績は Table 10に示した。1例は1日3錠を分3で与え、1例は初診時と9日後に1回8錠を内服させた。いずれも3日以内に細菌と症状は消失したが、膿球の消失が不充分であった。前例では7日後に正常化、後例では2回投与後9日で膿球が残存し、やや有効にとどまった。

5. 総合成績

41例のうち、除外・脱落を除いた38例について、主治医の判定を行った (Table 11)。UTI のうち AUC は有効以上が19例、86.4%であった。C-CUTI では7例が有効以上で、率は50.0%であった。淋疾2例を含めた総合有効率は38例中26例が有効以上で、68.4%の結果を得た。

Table 1 Clinical summary of acute simple cystitis

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptom	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effects
				Dose (mgx/day)	A	B			Species	Count (/m ²)	MIC: µg/ml or disc	UTI	Dr	
1	28	F	AUC	375 x2	4	4	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	50	Excellent	Excellent	None
					0	4	-	-						
2	31	F	AUC	375 x2	3	5	+	+	<i>S. aureus</i>	10 ⁵	1.56	Poor	Moderate	None
					2	5	+	±	<i>E. coli</i> <i>Y.L.O.</i>	10 ⁴ 10 ⁴				
3	23	F	AUC	375 x2	4	4	±	±	<i>E. coli</i>	10 ⁴		Moderate	Moderate	None
					0	4	-	±	<i>E. coli</i>	10 ⁵				
4	36	F	AUC	375 x2	3	3	±	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	50	Moderate	Moderate	None
					0	3	-	-	<i>E. coli</i>	10 ⁴				
5	29	F	AUC	375 x2	4	4	+	±	<i>S. faecalis</i> <i>Y.L.O.</i>	10 ⁴ 10 ³	3.13	NE	Moderate	None
					0	4	-	-	<i>E. coli</i> <i>S.epid, Y.L.O.</i>	10 ⁴ 10 ³	200 0.39			
6	45	F	AUC	375 x2	4	4	+	±	<i>S. epidermidis</i> <i>Y.L.O.</i>	10 ³ 10 ³	0.39	Excellent	Excellent	None
					0	4	-	-	-					
7	38	F	AUC	375 x2	4	4	±	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	6.25	Moderate	Fair	Diarrhea
					0	4	-	-	<i>E. coli</i>	10 ⁴				
8	68	F	AUC	375 x2	4	4	+	-	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ³ 10 ³	6.25 0.1	NE	Moderate	None
					0	4	-	±	<i>S. epidermidis</i>	<10 ³				
9	53	F	AUC	375 x2	4	4	±	±	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	3.13	NE	NE	Hemorrhagic colitis
					0	4	ND	ND	ND					
10	41	F	AUC	375 x2	3	3	±	±	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	6.25	Moderate	Fair	None
					0	3	-	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴				
11	19	F	AUC	375 x2	2	2	±	-	GPC	<10 ³		NE	NE	None
					0	2	-	-	ND					
12	53	F	AUC	375 x2	3	3	±	±	<i>E. coli</i>	10 ⁴		Excellent	Excellent	None
					0	3	-	-	-					
13	31	F	AUC	375 x2	2	2	+	±	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	6.25	NE	Excellent	Diarrhea
					0	2	-	-	-					
14	35	F	AUC	375 x2	3	3	±	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	6.25	Excellent	Excellent	None
					0	3	-	-	-					
15	18	F	AUC	375 x2	2	2	±	±	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	0.1	Moderate	Moderate	Diarrhea
					0	2	-	±	-					
16	34	F	AUC	375 x2	3	3	+	±	<i>E. coli</i>	10 ⁵		Moderate	Excellent	Soft Stool
					0	3	-	-	<i>E. coli</i>	<10 ³				
17	25	F	AUC	375 x2	3	3	±	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	Moderate	Fair	None
					0	3	+	±						
18	60	F	AUC	375 x2	3	3	±	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	Excellent	Excellent	None
					0	3	-	-						
19	42	F	AUC	375 x2	3	3	±	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	Excellent	Excellent	None
					0	3	-	-						
20	23	F	AUC	375 x2	3	3	±	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Excellent	Excellent	None
					0	3	-	-						
21	34	F	AUC	375 x2	3	3	±	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷		NE	Excellent	None
					0	3	-	-						
22	28	F	AUC	375 x2	3	7	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	25	Moderate	Excellent	None
					4	7	-	-	<i>E. coli</i>	<10 ³	100			
23	40	F	AUC	375 x2	3	7	+	±	<i>E. coli</i>	10 ⁵		Moderate	Moderate	None
					4	7	-	-	<i>E. coli</i>	<10 ³				
24	54	F	AUC	375 x2	3	7	±	±	<i>E. coli</i>	10 ⁴	100	Excellent	Excellent	None
					4	7	-	-						

Table 2 Overall clinical efficacy in acute simple cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	8	1				1				10 (55.6%)
	Decreased (Replaced)	3								1	4 (22.2%)
	Unchanged	2	2								4 (22.2%)
Effect on pain		16 (88.9%)									
Effect on pyuria		13 (72.2%)									
	Excellent	8 (44.4%)					Overall effectiveness rate 17/18 (94.4%)				
	Moderate	9									
	Poor	1									

Table 3 Bacteriological response to Sultamicillin in acute simple cystitis

Isolates	No. of Strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	14	8 (57.1)	6
<i>K. Pneumoniae</i>	1	1	
<i>S. aureus</i>	1	1	
<i>S. epidermidis</i>	2	2	
Total	18	12 (66.7)	6

Strains appearing after treatment

Isolates	No. of strains
<i>E. coli</i>	1

6. 安全性

1) 自覚的副作用

消化器系の副作用を10例に認めた (Table 12)。その内容は下痢4例、軟便4例、血便1例と胃部不快感1例である (発現頻度41例中10例, 24.4%)。このうち投与を中止した例は下痢をみた3例と血便をみた1例である。下痢、軟便、血便をみた9例の発症時期は1日目3例、2〜3日目4例、4日目1例と6日目が1例である。投与量や、宿主条件との関連性は明らかでない。処置と転帰については、投与継続可能例が3例、内服を中止した6例 (原疾患の治癒により中止したもの2例と副作用のため中止したもの4例を含む) では、5例は数日内に正常に復したが生便をみた例は、入院治療を要し、10日

後に軽快した。この症例について以下に経過の概要を述べる。この内容は東海大学病院第6内科学教室 (主任三輪 剛教授) 牧野孝史医師と岐阜大学嫌気性菌実験施設 (主任上野一恵教授) からデータの提供をいただいた。症例、53才、主婦、診断・急性膀胱炎

起炎菌・*P. mirabilis*、既往歴として約12年前にPC系と思われる薬剤で発疹を生じたことがある。Sultamicillinは4月14日から4月17日まで、1回1錠 (375mg) 1日2回食後30分以内服し、併用薬は無い。7錠目までの内服では特別の異常は認められなかったが、4月17日 (日) 夜9時頃8錠目を内服した。

その後1時間に排便をみたがほぼ正常であった。それから1〜2時間して軽度の腹痛を覚え始め、深夜0時頃排便したところ下痢を認め、その内容は血性であった。4月18日 (月) 午前4時頃、腹部痛は増強し、排便したところ鮮血便の下痢を認めたため、早朝、東海大学病院内科へ入院した。入院当日の午前10時まで、4回の下痢 (血性) があり、4月19日まで10回の下痢便が認められた。4月19日には便の性状はやや粘調となってきた。

東海大学入院直後の内視鏡検査では、入口より盲腸部まで出血性病変をみとめ出血性大腸炎と診断された。1週後の内視鏡所見では正常に復していた。糞便の細菌検査では *K. oxytoca* が検出され、嫌気性菌は認めなかった。患者はABPC内テストで強陽性を示し、SBTPCをつぶして、リンパ球刺激試験 (LST) を行ったところ陽性反応が認められた。

入院後の経過は良好で4月28日に退院した。退院日早朝の患者の便を岐阜大学嫌気性菌実験施設に輸送し、嫌気性菌培養及び *Clostridium toxin* を測定し、Table 13の結果が得られた。

Table 4-1 Clinical Summary of Complicated UTI Cases

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (Route)	UTI group	Treatment				Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effect
						Dose (mgx/day)	A	C	Total dose (g)		Species	Count (/ml)	MIC:µg/ml or disc	UTI	Dr	
25	91	M	CCC BPH	(+)	G-5	750x2	5	5	7.5	#	<i>A. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁵	1.56 0.10	Excellent	Excellent	None
26	77	M	CCP Urethral stricture	(-)	G-3	750x2	5	5	7.5	±	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	12.5	Excellent	Excellent	None
27	75	F	CCC Bladder tumor	(-)	G-4	750x2	5	5	7.5	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	Excellent	Excellent	None
28	66	F	CCC Neurogenic bladder	(+)	G-1	750x2	5	7	10.5	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	200	Poor	Poor	None
29	72	F	CCC Urethral stricture	(-)	G-6	375x2	7	7	5.25	+	<i>E. coli</i> <i>E. aerogenes</i>	10 ⁴ 10 ⁴	3.13 50	Poor	Fair	Stomach discomfort
30	17	F	CCP VUR	(-)	G-6	375x2	5	14	10.5	±	<i>K. oxytoca</i> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	6.25 1.56 0.39	Poor	Fair	Soft stool
31	47	F	CCP VUR	(-)	G-3	375x2	5	5	3.75	#	<i>S. faecium</i>	10 ⁴	3.13	Excellent	Excellent	None
32	72	M	CCP Bladder tumor	(-)	G-6	750x2	2	2	3.0	-	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. mirabilis</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	50 6.25 3.13	NE	NE	Diarrhea

Table 4-2 Clinical Summary of Complicated UTI Cases

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (Route)	UTI group	Treatment				Pyuria	Bacteriuria				Evaluation		Side effect
			Underlying condition			Dose (mgx/day)	A	C	Total dose (g)		Species	Count (/ml)	MIC:µg/ml or disc	UTI	Dr		
33	42	M	CCC	(+)	G-5	750x2	5	5	7.5	#	<i>S. aureus</i>	10 ⁷	1.56	Poor	Poor	Soft stool	
			<i>S. faecalis</i>								10 ⁷	3.13					
			<i>A. faecalis</i>								10 ⁷	3.13					
34	72	M	Urethral stricture	(+)	G-1	750x2	0	5	18	#	GPC	10 ⁴		Moderate	Moderate	Soft stool	
			Y.L.O.								10 ⁴	0.39					
			<i>S. epidermidis</i>								10 ⁷						
35	86	M	CCC	(+)	G-1	750x2	5	5	7.5	#	<i>P. cepatia</i>	10 ⁷	6.25	Poor	Poor	None	
			<i>P. cepatia</i>								10 ⁷						
			<i>E. coli</i>								10 ⁷	6.25					
36	79	M	BPH	(–)	G-4	750x2	2	5	10.5	–	–	10 ⁷		Excellent	Excellent	None	
37	75	M	CCC	(+)	G-1	750x2	5	5	7.5	–	<i>P. maltophilia</i>	10 ⁷	800	Poor	NE	None	
			<i>S. faecalis</i>								10 ⁷	3.13					
			<i>P. maltophilia</i>								10 ⁷	>800					
38	58	M	CCP	(+)	G-1	375x3	5	7	7.9	#	<i>C. freundii</i>	10 ⁶		Modelate	Modelate	None	
			<i>C. albicans</i>								<10 ³						
			<i>S. faecalis</i>								10 ⁶						
39	56	F	Urethral diverticulum	(+)	G-1	375x3	5	5	5.6	#	<i>S. faecalis</i>	10 ⁶		Poor	Poor	None	
			<i>S. faecalis</i>								10 ⁶						
			<i>S. marcescens</i>								10 ⁶						

Table 5 Overall clinical efficacy in complicated UTI

Pyuria \ Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	5	1	1	7 (53.8%)
Decreased	0	0	0	0
Replaced	0	0	1	1
Unchanged	2	0	3	5
Effect on pyuria	7	1	5	13
Excellent	5 (38.5%)		Overall effectiveness rate 7/13 (53.8%)	
Moderate	2			
Poor	6			

Table 6 Overall clinical efficacy in complicated UTI classified by the type of infection

Group		No. of patients	Excel.	Mod.	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	G-1	5	0	2	3	40%
	G-2	0	0	0	0	0
	G-3	2	2	0	0	100%
	G-4	2	2	0	0	100%
	Sub total	9	4	2	3	66.7%
Polymicrobial infection	G-5	2	1	0	1	50%
	G-6	2	0	0	2	0
	Sub total	4	1	0	3	25%
Total		13	5	2	6	53.8%

Table 7 Bacteriological response to Sultamicillin in complicated UTI

Isolates	No. of Strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coil</i>	4	3	1
<i>K. oxytoca</i>	1		1
<i>E. aerogenes</i>	1		1
<i>P. maltophilia</i>	1		1
<i>P. cepacia</i>	1		1
<i>A. faecalis</i>	2	2	
<i>S. aureus</i>	2	2	
<i>S. epidermidis</i>	4	4	
<i>S. faecium</i>	1	1	
<i>S. faecalis</i>	2	1	1
<i>C. freundii</i>	1	1	
Total	20	14 (70.0%)	6

Table 8 Susceptibility of clinical isolates and β -lactamase activity
(acute simple systities)

Isolates		MIC ($\mu\text{g/ml}$)					B-L activity
		SBTPC	ABPC	SBT	CEX	CCL	
1	<i>E. coli</i>	200	>800	100	12.5	12.5	+
2	<i>E. coli</i>	50	>800	50	6.25	3.13	+
3	<i>E. coli</i>	3.13	3.13	25	6.25	1.56	+
4	<i>E. coli</i>	50	800	50	12.5	6.25	+
5	<i>E. coli</i>	6.25	6.25	25	6.25	1.56	—
6	<i>E. coli</i>	6.25	6.25	25	12.5	3.13	—
7	<i>E. coli</i>	6.25	3.13	25	6.25	0.78	+
8	<i>E. coli</i>	6.25	3.13	25	6.25	0.78	—
9	<i>E. coli</i>	3.13	3.13	25	6.25	0.78	—
10	<i>E. coli</i>	3.13	3.13	25	12.5	1.56	—
11	<i>E. coli</i>	3.13	3.13	25	6.25	0.78	—
12	<i>K. pneumoniae</i>	6.25	25	25	6.25	0.78	+
13	<i>K. pneumoniae</i>	6.25	50	25	6.25	0.78	—
14	<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.39	50	3.13	0.78	+
15	<i>S. epidermidis</i>	0.10	≤ 0.05	50	3.13	0.78	—
16	<i>S. epidermidis</i>	0.10	≤ 0.05	50	3.13	0.39	—
17	<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.20	400	6.25	3.13	—
18	<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.20	200	3.13	1.56	—
19	<i>S. faecalis</i>	3.13	1.56	>800	200	100	—

Table 9 Susceptibility of clinical isolates and β -lactamase Activity

Isolates		MIC ($\mu\text{g/ml}$)					B-L activity
		SBTPC	ABPC	SBT	CEX	CCL	
1	<i>P. mirabilis</i>	6.25	6.25	100	12.5	0.78	—
2	<i>K. oxytoca</i>	12.5	25	25	6.25	1.56	+
3	<i>A. faecalis</i>	1.56	6.25	100	12.5	1.56	+
4	<i>A. faecalis</i>	3.13	25	100	12.5	1.56	+
5	<i>A. calcoaceticus</i>	3.13	25	1.56	400	100	—
6	<i>P. aeruginosa</i>	50	100	400	>800	>800	—
7	<i>P. maltophilia</i>	400	400	>800	>800	>800	+
8	<i>P. cepacia</i>	25	25	3.13	50	25	—
9	<i>S. epidermidis</i>	0.10	≤ 0.05	100	1.56	0.78	—
10	<i>S. epidermidis</i>	12.5	50	400	25	25	+
11	<i>S. faecalis</i>	1.56	0.78	800	100	100	—

Table 10 Clinical summary of gonococcal infection

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Discharge	Micturi- tion pain	Pyuria	<i>N. gonor- rhea</i>	Evaluation	Side effect
				Dose (mg×/ day × day)	Total dose(g)						
40	33	M	GCU	375×3×7	7.9	##	##	##	+	Moderate	None
						—	—	—	—		
41	22	M	GCU	3000×1×1	6	+	+	+	+	Fair	None
				3000×1×1		+	—		—		

Table 11 Overall summary of doctor's evaluation

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Excluding cases	Efficacy rate (%)	
		Excellent	Moderate	Fair	Poor		Excellent	Excellent + Moderate
Acute simple cystitis	22	12	7	3		2	54.5	86.4
Chronic complicates UTI	14	5	2	2	5	1	35.7	50.0
GCU	2		1	1			0	50.0
Total	38	15	11	6	5	3	39.5	68.4

Table 12 Incidence of side effects

Type of side effect		No. of side effects				Relation to the drug				
		Severity of symptoms			Total (%)	Definite	Probable	Possible	Probably not	Definitely not
		##	+	+						
Diarrhea		1	3		4 (9.8)	4				
Soft stool			1	3	4 (9.8)		4			
Hemorrhagic colitis		1			1 (2.4)	1				
Stomach discomfort			1		1 (2.4)	1				
Total No. of cases evaluated	Total No. of side effects	2	5	3	10	6	4			
						10			0	
	41	Total No. of case with side effects				10 (24.4%)			10 (24.4%)	
									0	

Table 13 Bacteriological Study of Stool
(Case No. 9)

(10 days after admission)

Isolates from faeces	Result
Toxin producing <i>S. aureus</i> :	(-)
<i>K. oxytoca</i> :	(-)
<i>C. difficile</i> :	10 ³ (small number)
<i>C. difficile</i> toxin :	(-) (latex agglutination method)

2. 臨床検査値異常

臨床検査値は、治験症例41例のうち、14例について投与前後の肝、腎、末梢血について測定した (Table 14)。このうち本剤によると断定できるもの、又は可能性ありと考えられる異常値は認められなかった。

III. 考 察

SBTPCの臨床における有効性は、AUCに示された有効率が94.4%と極めて優れていたこと、また C-CUTI に対しては53.8%と有効率は必ずしも高いとはいえないが、不適応菌種による感染例が多く含まれていたことや基礎疾患等を考慮すると、内服の抗生物質として UTI の治療上有効性の評価は、高いものを与えてよいと思われる。この評価の裏付けとしては臨床から分離した細菌の感受性を ABPC と比較すると、特に β -lactamase 産生株については SBTPC が ABPC より数段優れており、開発目的の理論的根拠を立証していることである。

問題は安全性とのバランスである。本剤のもっとも留意すべき安全性に関する点は、消化器への影響、特に下痢、軟便、血便等に関するものである。今回の検討においてこうした症例は41例中9例に認められ発症頻度は22.0%であった。この数値は、既存の各種抗菌剤の発症頻度に比べて、高値のように思われる。このうち投与中止例は4例で、全症例に対する頻度は9.8%であった。このうち3例は、中止後数日内に軽快、回復したが、1例は先に安全性の項で症例呈示して、詳述したように、出血性大腸炎と診断され、10日間の入院治療を必要とした。

抗菌剤によって誘導される下痢、軟便、血便の例は、最近ではかなりの報告がみられるようになった³⁴⁾。この主な原因には、多くのことがあげられているが、薬剤側からみると、抗菌スペクトラムの拡大と抗菌活性が著しく増強されたことである。こうした薬剤は、直接経口摂取されたものはそのまま腸管内へ入り、非経口投与されたものは胆汁を介して腸管内へ薬剤が拡散される。その結果、腸内細菌叢の変動を生じ、通常は好気性菌も嫌気

性菌も減少する。これ等に代って増殖してくる細菌がみられ、これに起因する下痢が生ずるものと考えられている⁵⁾。この種の細菌では *C. difficile* や *K. oxytoca* がよく知られている⁶⁾。特に前者は偽膜性腸炎の原因菌として重要視されているが⁷⁾、最近では全てこれによるものとは考えられておらず、腸内細菌全般の変動が背景にあることも重要な要因といわれている⁸⁾。更に嫌気性菌の減少は胆汁酸の代謝に影響を与え、この分解が遅延することにより水分の吸収が阻害される結果、下痢症状が出現すると報告されている⁹⁾。

急性出血性大腸炎の原因については、下痢と出血とを分けて考えており、下痢の原因は先に述べた理由をあげている。出血の原因としては mast cell を中心とする炎症機転の関与を考えており、腸管局所における即時型アレルギーであるとしている¹⁰⁾。

今回みられた出血性大腸炎の例では、12年前にペニシリンと思われる薬剤で発疹を生じた既往があること、入院後の ABPC の皮内テストで強陽性を示したことで、リンノ球幼弱化試験 (LST) で陽性であったこと等からみて、出血の要因はアレルギーが関与している可能性が考えられる。従って問診にあたり、アレルギーに関する既往歴を充分確認することが肝要であったと思われる。注射剤の場合は、routine にアレルギーテストが行われるので、臨床上かなり注意して投与するが、経口の場合、古い既往であると看過してしまうおそれがある。アレルギーによって血便が惹起される可能性があるということを充分認識する必要がある。下痢の原因は、*K. oxytoca* や *C. difficile* が検出されているので、先述したように菌交代症に伴うこれ等の菌の増殖が主因と考えられる。

今回の SBTPC の臨床検討で、比較的多くみられた下痢、軟便の背景には、本剤の抗菌活性が好気性菌ばかりでなく、嫌気性菌にも増強されたことが考えられる。特に *Bacteroides* には ABPC や CCL に比べて優れた抗菌活性を示すので、腸内細菌叢には、これ等薬剤を投与した時よりもより多い変動が予想される。*Bacteroides* は先にも触れたように胆汁酸の代謝に関与するので、これが減少すると胆汁酸が貯留し、その結果水分吸収が悪くなり下痢の要因となりうる。この他にも多くの原因が関与しているであろうが、これ等は今後の検討課題である。

最後に本剤の有用性について言及すると、下痢、軟便等の消化器系副作用の発現頻度が高かった点は安全性の面で評価が落ち、有効性で優る点を割引いて評価しなくてはならない。特に経口剤であるので、対象はほとんど

Table 14 Laboratory findings before and after treatment

Case	Item	RBC ($\times 10^4$)	WBC	Hb (g/dl)	Ht (%)	S-GOT	S-GPT	Al-p	BUN	S-Cr.
25	Before	454	7300	13.7	40.6	21.6	10.4	8.1	18.9	1.2
	After	429	6900	12.7	37.5	19.6	9.8	7.8	17.9	1.1
26	Before	509	4100	15.5	45.8	22.1	9.4	7.5	14.5	1.2
	After	475	3800	14.6	42.6	23.5	8.8	7.0	13.6	1.0
27	Before	495	5100	16.4	48.5	20.8	5.0	13.1	13.8	0.8
	After	515	5500	16.7	48.4	20.4	7.9	11.3	15.5	0.9
28	Before	334	4000	10.2	30.5	23.1	9.6	20.1	8.1	0.8
	After	334	5300	10.3	31.0	19.8	4.9	13.9	9.0	0.9
29	Before	394	4500	11.2	34.6	25.7	6.6	9.0	19.5	0.9
	After	422	5300	11.3	34.6	21.3	3.9	10.3	14.0	1.5
30	Before	454	7500	13.2	39.7	16.0	6.6	4.4	10.0	0.9
	After	471	8100	13.6	40.9	14.7	6.0	4.8	14.2	0.8
32	Before	460	6400	16.0	47.9	18.9	7.0	7.6	16.0	1.0
	After	455	6300	15.9	47.0	19.1	8.3	9.0	12.2	0.9
33	Before	451	7100	13.9	41.0	22.3	11.8	5.2	14.9	0.9
	After	466	7200	14.3	42.2	28.1	13.6	4.9	12.0	0.8
34	Before	334	7300	10.6	31.6	16.4	6.2	10.4	19.3	1.6
	After	327	6700	10.4	30.7	23.8	6.0	10.9	18.9	1.6
35	Before	376	5500	11.4	33.2	25.4	11.7	7.0	34.1	2.5
	After	376	6600	11.5	33.5	20.7	9.4	8.5	34.4	2.0
36	Before	426	6700	13.3	38.9	17.0	8.3	16.5	18.5	1.2
	After	439	6700	13.4	40.5	16.2	7.3	20.8	13.8	1.1
37	Before	437	5700	13.5	39.6	27.8	23.3	6.6	12.1	1.1
	After	440	5900	13.6	39.7	18.0	11.2	6.9	12.1	1.1
38	Before	485	8100	15.0	45.3	10.0	14.0	69	10.0	0.9
	After	426	5500	13.3	40.5	10.0	15.0	73	11.0	0.8
39	Before	388	5700	10.6	32.5	15.0	12.0	84	19.0	0.7
	After	374	6500	10.4	30.8	10.0	6.0	64	21.0	0.6

外来患者が予想される。このことは疾患の程度は軽症が多いことを意味するので、治療対象疾患を上回る程度の副作用を招いた場合、治療の意義が失われる。従って、投与に際しては、有効性に関して、本剤の選択理由を明らかにした上で、なお安全性への配慮を充分行う必要があらう。

稿を終るにあたり、臨床資料の提供をいただいた、東海大学第6内科学教室 三輪 剛教授、牧野孝史先生と、糞便の細菌学的検討に御協力いただいた岐阜大学嫌気性菌実験施設 上野一恵教授以下教室員の方々に紙上を借り謝意を表します。

IV. ま と め

SultamicillinをUTI 39例と2例の淋疾に投与した。1日投与量と投与日数は、急性単純性膀胱炎(AUC)では375mg $\times$ 2を3日間、慢性複雑性UTIでは750mg $\sim$ 1500mgを5日間である。効果判定はUTI薬効評価基準によった。

AUCでは18例中17例が有効以上で、有効率94.4%、慢性複雑性UTIには13例中7例が有効以上で、有効率53.8%を得た。淋疾の2例には有効率50%であった。自覚的副作用として消化器障害等を10例認めた。このうち8例は、下痢・軟便で、1例は血便をみた。投与中止例

は4例(頻度9.8%)で、3例は数日で正常に復したが、血便1例は10日間の入院治療を要した。

本剤はUTIと淋疾の治療上有効性においてABPCに優るが、消化器系副作用の発症頻度が高いので、有用性においてある程度、評価を割引いて考える必要がある。

文 献

- 1) UTI研究会：UTI(尿路感染症)薬効評価基準。chemotherapy28：321～341, 1980
- 2) UTI研究会：UTI(尿路感染症)薬効評価基準(補遺)。chemotherapy28：1351～1358, 1980
- 3) 小川欽治他：Ampicillin起因性大腸炎の10例。医療35(10)：919～926, 1981
- 4) 永島和雄他：抗生物質による急性出血性大腸炎の1例。胃と腸18(2)：167～171, 1983
- 5) 秋田博伸：各種抗生剤投与による腸内細菌叢の変動。感染症学雑誌56(12)：1203～1215, 1982
- 6) 本間 道：腸内細菌叢の変動と下痢。小児科23(8)：783～791, 1982
- 7) 稲松孝思他：薬剤性腸炎。臨床と研究61(7)：2148～2151, 1984
- 8) 小林とよ子：抗菌剤投与と*clostridium difficile*による下痢症に関する研究。J. Antibiotics 34(2)：464～476, 1983
- 9) 坂田 宏他：腸内細菌叢と抗生剤。小児科診療47(5)：38～42, 1984
- 10) 鈴木紘一：抗生剤物質腸炎の糞便細菌叢-細菌よりみた急性出血性大腸炎の発生機序-。最新医学38(12)：2481～2489, 1983
- 11) 第32回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム，Sultamicillin。札幌市，1984

CLINICAL STUDIES ON SULTAMICILLIN, A NEW ORAL ANTIBIOTICS, IN THE URINARY TRACT INFECTION AND GONORRHEAL INFECTION

KEIZO SUZUKI and HIDEKI TAMAI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

YORIO NAIDE, TAMIO FUJIOKA, TADASHI OGAWA,

HARUYOSHI ASANO, MASANORI YANAOKA and TOSHINORI HANAI

Department of Urology, School of Medicine,

Fujita Gakuen University

NORIIKO OKISHIO and KOICHI ISHIGURO

Department of Urology, Shizuoka Red Cross Hospital

The clinical and safety evaluation of Sultamicillin, a new oral antibiotics and an ester of ampicillin and β -lactamase inhibitor, sulbactam, was investigated in urinary tract infections.

Sultamicillin was administrated orally, at the dose of 750 mg divided 2 times per day for 3 days to patients with acute simple cystitis and at the dose of 750 ~ 1500 mg divided 2 ~ 3 times per day for 5 days to patients with chronic complicated U.T.I.

The total number of the clinical cases was 41 including 24 cases of acute simple cystitis, 15 cases of chronic complicated U.T.I. and 2 cases of gonorrheal infection. The clinical efficacy of 31 cases (18 with acute simple cystitis, 13 chronic complicated U.T.I.) was evaluated by the criteria which was proposed by the U.T.I. committee, Japan. The clinical effective rate was 94.4% (17/18) in acute simple cases, 53.8% (7/13) in chronic cases, and 50% (1/2) in gonorrheal infection.

As the adverse reaction, 10 cases of gastrointestinal symptoms were observed including 4 cases of diarrhea, 4 cases of soft stool, 1 case of hemorrhagic colities and 1 csse of stomach discomfort. Administration of Sultamicillin was discontinued in 4 cases, and 3 cases were improved rapidly on withdrawal of Sultamicillin, but 1 case with hemorrhagic colitis needed to be hospitalized for 10 days. In the laboratory data, no significant abnormality was observed.

It is concluded that Sultamicillin is superior to Ampicillin in effectiveness in the urinary tract infections and gonorrheal infection, but the high frequency of gastrointestinal symptom after the administration of Sultamicillin should be considered.