

## 泌尿器科領域における Sultamicillin の臨床使用成績

太田 信隆・増田 宏昭・牛山 知己・藤井 一彦・畑 昌宏  
大見 嘉郎・鈴木 和雄・田島 惇・阿曾 佳郎

浜松医科大学泌尿器科学教室（主任：阿曾佳郎教授）

Ampicillin と sulbactam が ester 結合した薬剤である sultamicillin を急性単純性膀胱炎34例、急性単純性腎盂腎炎1例、慢性複雑性尿路感染症9例の計44例に投与し、臨床効果を検討した。投与量は375mg を1日3回、または750mg を1日2回で、3～27日間経口投与した。急性単純性尿路感染症に対する総合臨床効果は、著効27例（77%）、有効8例（23%）で有効率は100%であった。慢性複雑性尿路感染症に対する総合臨床効果は、著効2例（22%）、有効6例（67%）、無効1例（11%）であり、有効率は89%であった。副作用に関しては1例に下痢、1例に軟便がみられたが軽度のものであり投与中止には至らなかった。臨床検査値の異常はみられなかった。

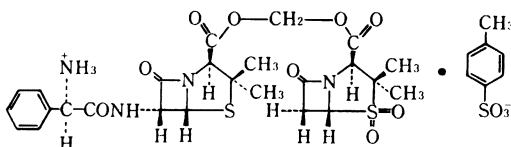
Sultamicillin (SBTPC) は1979年米国 Pfizer 社で開発された経口半合成  $\beta$ -lactam 剤で、Fig. 1 に示す構造式を有する。

SBTPC は、互いに薬理作用をもつ  $\beta$ -lactamase 阻害剤の sulbactam (SBT) と ampicillin (ABPC) が ester で結合した薬剤であり、mutual prodrug とよばれる。本剤は酸性条件下では安定で、経口投与時、腸管から吸収される際には、エステラーゼによりすみやかに加水分解され、等量の SBT と ABPC に解離する<sup>1)</sup>。

SBTPC を経口投与したときには、ABPC と SBT を単独で投与したときよりも高い ABPC と SBT の血中濃度を得ることができる<sup>2)</sup>。遊離した SBT は、それ自体の抗菌活性は弱いか<sup>3)</sup>、各種細菌の産生する  $\beta$ -lactamase の penicillinase 型を強く、また cephalosporinase 型を中等度に不活性化するので、各種細菌の耐性株にも ABPC の抗菌力が及ぶようになると言われている<sup>4)</sup>。

今回、われわれは本剤を尿路感染症に対して使用し、その有効性と安全性を検討する機会を得たのでその成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of sultamicillin tosilate



## I. 対象及び方法

投与対象は昭和58年4月より昭和58年9月までに浜松医科大学泌尿器科および関連施設で診療した患者のうち、尿路系に感染を認めた成人（16歳以上）合計44例である。性別は男性5例、女性39例で、年齢は19歳～92歳であった。疾患の内訳は、急性単純性膀胱炎34例、急性単純性腎盂腎炎1例、慢性複雑性尿路感染症9例（膀胱炎6例、腎盂腎炎3例）であった（Table 1, 4）。投与量および投与方法は、本剤375mg を1日3回、または750mg を1日2回で3～27日間投与した。

臨床効果の判定は、UTI 薬効評価基準（第2版）<sup>5)</sup> に準じて行った。

副作用については、自他覚的症状は44例全例について、また検査可能であった症例については、血液像、肝機能、腎機能を検討した。

なお、起炎菌の MIC および  $\beta$ -lactamase 産生能の測定は、台糖ファイザー株式会社生化学研究所に依頼した。 $\beta$ -Lactamase 産生能は、nitrocephin disc と acidmetry disc の2種類の disc を使用し、両 disc 陽性を高度産生 (H)、nitrocephin disc 陽性で acidmetry disc 陰性を低度産生 (L)、両 disc 陰性を非産生 (-) と便宜上分類した。

## II. 成績

### 1. 急性単純性尿路感染症

急性単純性膀胱炎34例と急性腎盂腎炎1例の計35例の臨床成績を Table 1 に、またその総合臨床効果を Table 2 に示した。

排尿痛に対する効果は、消失33例（94%）、軽快2例（6%）で、膿尿に関しては、正常化28例（80%）、改善3例

Table 1-1 Clinical summary of simple U.T.I. cases treated with sulfamicrosilin

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis | Treatment |                | Symptom* | Pyuria* | Bacteriuria*                           |                                    |                 |                                      | Evaluation** |           | Side effect |             |
|----------|-----|-----|-----------|-----------|----------------|----------|---------|--|------------------------------------|-----------------|--------------------------------------|--------------|-----------|-------------|-------------|
|          |     |     |           | Dose/day  | Duration (day) |          |         | Species                                | Count                              | $\beta$ lac.*** | MIC (10 <sup>6</sup> )<br>SBTPC ABPC | U.T.I.       | Dr.       |             |             |
| 1        | 22  | F   | ASC       | 2Tx2      | 3              | ++       | +       | <i>E. coli</i>                         | 10 <sup>5</sup>                    | -               | 1.56                                 | 0.78         | Moderate  | Fair        | (-)         |
| 2        | 42  | F   | ASC       | 2Tx2      | 3              | ++       | +       | <i>P. aeruginosa</i>                   | <10 <sup>3</sup>                   | L               | 100                                  | 100          | Excellent | Excellent   | (-)         |
| 3        | 24  | F   | ASC       | 2Tx2      | 3              | ++       | ++      | <i>E. coli</i>                         | 10 <sup>7</sup>                    | L               | 3.13                                 | 3.13         | Excellent | Good        | (-)         |
| 4        | 73  | F   | ASC       | 2Tx2      | 3              | ++       | ++      | <i>E. coli</i>                         | 10 <sup>6</sup>                    | L               | 3.13                                 | 3.13         | Excellent | Excellent   | (-)         |
| 5        | 38  | F   | ASC       | 2Tx2      | 3              | +        | +       | <i>E. coli</i>                         | 10 <sup>4</sup>                    | -               | 1.56                                 | 1.56         | Excellent | Good        | (-)         |
| 6        | 35  | F   | ASC       | 2Tx2      | 3              | +        | ++      | <i>P. mirabilis</i>                    | 10 <sup>5</sup>                    | -               | 3.13                                 | 1.56         | Excellent | Good        | loose stool |
| 7        | 52  | F   | ASC       | 2Tx2      | 3              | ++       | +       | <i>E. coli</i>                         | 10 <sup>7</sup>                    | L               | 6.25                                 | 6.25         | Excellent | Good        | (-)         |
| 8        | 33  | F   | ASC       | 2Tx2      | 3              | ++       | ++      | <i>E. coli</i>                         | 10 <sup>5</sup>                    | H               | 12.5                                 | 200          | Moderate  | Good        | (-)         |
| 9        | 92  | F   | ASC       | 1Tx3      | 7              | ++       | +++     | <i>E. coli</i>                         | <10 <sup>3</sup>                   | H               | 100                                  | >800         | Moderate  | Fair        | (-)         |
| 10       | 27  | F   | ASC       | 1Tx3      | 3              | ++       | +       | <i>E. coli</i>                         | 10 <sup>7</sup>                    | L               | 3.13                                 | 3.13         | Moderate  | Fair        | (-)         |
| 11       | 37  | F   | ASC       | 1Tx3      | 7              | +        | +       | <i>E. coli</i><br><i>K. pneumoniae</i> | 10 <sup>5</sup><br>10 <sup>3</sup> | L<br>H          | 3.13<br>6.25                         | 3.13<br>12.5 | Excellent | Good        | (-)         |
| 12       | 26  | F   | ASC       | 1Tx3      | 3              | ++       | +       | <i>E. coli</i>                         | 10 <sup>6</sup>                    | L               | 3.13                                 | 3.13         | Excellent | Excellent   | (-)         |

\*\*\* U.T.I.: U.T.I. criteria by the committee of U.T.I.

\*\* Dr.: Dr.'s evaluation

Before treatment

\* After treatment

ASC: Acute simple cystitis

H:  $\beta$ -lactamase high producing organismL:  $\beta$ -lactamase low producing organism-:  $\beta$ -lactamase non-producing organism

Table 1-2 Clinical summary of simple U.T.I. cases treated with sultramycin

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis | Treatment |                | Symptom* | Pyuria* | Bacteriuria*        |                 |                  |       | MIC (10 <sup>6</sup> ) |           | Evaluation** |     | Side effect |
|----------|-----|-----|-----------|-----------|----------------|----------|---------|---------------------|-----------------|------------------|-------|------------------------|-----------|--------------|-----|-------------|
|          |     |     |           | Dose/day  | Duration (day) |          |         | Species             | Count           | $\beta$ -lac.*** | SBTPC | ABPC                   | U.T.I.    | Dr.          |     |             |
| 13       | 64  | F   | ASC       | 1Tx3      | 3              | ++       | +       | <i>E. coli</i>      | 10 <sup>6</sup> | L                | 6.25  | 6.25                   | Excellent | Excellent    | (-) |             |
| 14       | 47  | F   | ASC       | 2Tx2      | 3              | ++       | +++     | <i>E. coli</i>      | 10 <sup>6</sup> | -                | 3.13  | 1.56                   | Excellent | Excellent    | (-) |             |
| 15       | 43  | F   | ASC       | 1Tx3      | 3              | ++       | +       | <i>E. coli</i>      | 10 <sup>6</sup> | -                | 1.56  | 1.56                   | Excellent | Excellent    | (-) |             |
| 16       | 32  | F   | ASC       | 1Tx3      | 3              | +        | +       | <i>E. coli</i>      | 10 <sup>4</sup> | L                | 3.13  | 3.13                   | Excellent | Excellent    | (-) |             |
| 17       | 31  | F   | ASC       | 1Tx3      | 3              | +        | ++      | <i>P. mirabilis</i> | 10 <sup>6</sup> | -                | 3.13  | 1.56                   | Excellent | Excellent    | (-) |             |
| 18       | 36  | F   | ASC       | 1Tx3      | 3              | ++       | +++     | <i>E. coli</i>      | 10 <sup>6</sup> | L                | 3.13  | 3.13                   | Excellent | Excellent    | (-) |             |
| 19       | 51  | F   | ASC       | 1Tx3      | 3              | ++       | +       | <i>E. coli</i>      | 10 <sup>5</sup> | L                | 6.25  | 3.13                   | Excellent | Excellent    | (-) |             |
| 20       | 86  | F   | ASC       | 1Tx3      | 3              | +        | ++      | <i>E. coli</i>      | 10 <sup>6</sup> | L                | 6.25  | 6.25                   | Moderate  | Good         | (-) |             |
| 21       | 63  | F   | ASC       | 1Tx3      | 3              | ++       | ++      | <i>E. coli</i>      | 10 <sup>6</sup> | -                | 1.56  | 0.78                   | Excellent | Good         | (-) |             |
| 22       | 19  | F   | ASC       | 1Tx3      | 3              | +        | ++      | <i>E. coli</i>      | 10 <sup>7</sup> | L                | 3.13  | 3.13                   | Excellent | Excellent    | (-) |             |
| 23       | 33  | F   | ASC       | 2Tx2      | 3              | +        | ++      | <i>E. coli</i>      | 10 <sup>5</sup> | H                | 12.5  | 400                    | Excellent | Good         | (-) |             |
| 24       | 25  | F   | ASC       | 2Tx2      | 3              | +        | ++      | <i>E. coli</i>      | 10 <sup>4</sup> | H                | 25    | 800                    | Moderate  | Fair         | (-) |             |

ASC: Acute simple cystitis

\* Before treatment  
\* After treatment

U.T.I.: U.T.I. criteria by the committee of U.T.I.

\*\*\*

H:  $\beta$ -lactamase high producing organism  
L:  $\beta$ -lactamase low producing organism  
-:  $\beta$ -lactamase nonproducing organism

Table 1-3 Clinical summary of simple U.T.I. cases treated with sultamicillin

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis | Treatment |                | Symptom* | Pyuria* | Species              | Bacteriuria*     |                  |       | MIC (10 <sup>6</sup> ) |        | Evaluation** |           | Side effect |
|----------|-----|-----|-----------|-----------|----------------|----------|---------|----------------------|------------------|------------------|-------|------------------------|--------|--------------|-----------|-------------|
|          |     |     |           | Dose/day  | Duration (day) |          |         |                      | Count            | $\beta$ -lac.*** | SBTPC | ABPC                   | U.T.I. | Dr.          |           |             |
| 25       | 72  | F   | ASC       | 2Tx2      | 3              | ++       | ++      | <i>E. faecalis</i>   | 10 <sup>4</sup>  | -                | -     | 3.13                   | 1.56   | Excellent    | Good      | (-)         |
| 26       | 33  | F   | ASC       | 1Tx3      | 3              | ++       | +       | <i>E. coli</i>       | 10 <sup>4</sup>  | H                | -     | 25                     | 800    | Excellent    | Excellent | (-)         |
| 27       | 72  | F   | ASC       | 1Tx3      | 7              | +++      | ++      | <i>E. coli</i>       | 10 <sup>7</sup>  | L                | -     | 3.13                   | 3.13   | Moderate     | Good      | (-)         |
|          |     |     |           |           |                | +        | ±       | <i>E. coli</i>       | <10 <sup>3</sup> | L                | -     | 6.25                   | 6.25   |              |           |             |
| 28       | 39  | F   | ASC       | 1Tx3      | 3              | +        | +       | <i>E. coli</i>       | 10 <sup>5</sup>  | L                | -     | 6.25                   | 6.25   | Excellent    | Good      | diarrhea    |
|          |     |     |           |           |                | -        | -       | -                    | -                | -                | -     | -                      | -      |              |           |             |
| 29       | 67  | F   | ASC       | 1Tx3      | 7              | ++       | +++     | <i>E. coli</i>       | 10 <sup>6</sup>  | L                | -     | 3.13                   | 1.56   | Excellent    | Excellent | (-)         |
|          |     |     |           |           |                | -        | -       | -                    | -                | -                | -     | -                      | -      |              |           |             |
| 30       | 20  | F   | ASC       | 1Tx3      | 7              | +++      | +++     | <i>E. coli</i>       | 10 <sup>7</sup>  | L                | -     | 6.25                   | 3.13   | Excellent    | Excellent | (-)         |
|          |     |     |           |           |                | -        | -       | <i>K. pneumoniae</i> | <10 <sup>3</sup> | H                | -     | 6.25                   | 25     |              |           |             |
| 31       | 39  | F   | ASC       | 1Tx3      | 8              | +        | +       | <i>E. coli</i>       | 10 <sup>6</sup>  | L                | -     | 3.13                   | 6.25   | Moderate     | Good      | (-)         |
|          |     |     |           |           |                | -        | ±       | -                    | -                | -                | -     | -                      | -      |              |           |             |
| 32       | 34  | F   | ASC       | 1Tx3      | 3              | +        | +       | <i>E. coli</i>       | 10 <sup>7</sup>  | L                | -     | 6.25                   | 3.13   | Excellent    | Good      | (-)         |
|          |     |     |           |           |                | -        | -       | -                    | -                | -                | -     | -                      | -      |              |           |             |
| 33       | 34  | F   | ASC       | 1Tx3      | 3              | ++       | ++      | <i>E. coli</i>       | 10 <sup>4</sup>  | L                | -     | 1.56                   | 1.56   | Excellent    | Excellent | (-)         |
|          |     |     |           |           |                | -        | -       | -                    | -                | -                | -     | -                      | -      |              |           |             |
| 34       | 29  | F   | ASC       | 1Tx3      | 3              | +        | +       | <i>E. coli</i>       | 10 <sup>7</sup>  | L                | -     | 6.25                   | 3.13   | Excellent    | Excellent | (-)         |
|          |     |     |           |           |                | -        | -       | -                    | -                | -                | -     | -                      | -      |              |           |             |
| 35       | 51  | F   | ASP       | 1Tx3      | 3              | ++       | +++     | <i>K. pneumoniae</i> | 10 <sup>4</sup>  | H                | -     | 6.25                   | 25     | Moderate     | Good      | (-)         |
|          |     |     |           |           |                | -        | +++     | -                    | -                | -                | -     | -                      | -      |              |           |             |

ASC: Acute simple cystitis      \* Before treatment      U.T.I.: U.T.I. criteria by the committee of U.T.I.      \*\*\*  
 ASP: Acute simple pyelonephritis      After treatment      \*\*Dr.: Dr.'s evaluation      H:  $\beta$ -lactamase high producing organism  
 L:  $\beta$ -lactamase low producing organism  
 -:  $\beta$ -lactamase nonproducing organism

Table 2 Overall clinical efficacy of sultamicillin in uncomplicated U.T.I.

| Symptom                       |                          | Resolved |           |            | Improved |           |            | Unchanged |           |            | Efficacy on bacteriuria                    |
|-------------------------------|--------------------------|----------|-----------|------------|----------|-----------|------------|-----------|-----------|------------|--|
| Pyuria                        |                          | Clear-ed | Im-proved | Un-changed | Clear-ed | Im-proved | Un-changed | Clear-ed  | Im-proved | Un-changed |  |
| Bacteriuria                   | Eliminated               | 27       | 1         | 3          |          |           | 1          |           |           |            | 32 (91%)                                   |
|                               | Suppressed               | 1        |           |            |          | 1         |            |           |           |            | 2 ( 6%)                                    |
|                               | Unchanged                |          | 1         |            |          |           |            |           |           |            | 1 ( 3%)                                    |
| Efficacy on Pain on Urination |                          | 33 (94%) |           |            | 2 (6%)   |           |            | ( %)      |           |            | Case total<br>35                           |
| Efficacy on Pyuria            |                          | 28 (80%) |           |            | 3 (9%)   |           |            | 4 (11%)   |           |            |  |
| Excellent                     | <input type="checkbox"/> | 27 (77%) |           |            |          |           |            |           |           |            | Overall effectiveness rate<br>35/35 (100%) |
| Moderate                      | <input type="checkbox"/> | 8        |           |            |          |           |            |           |           |            |  |
| Poor                          | <input type="checkbox"/> | 0        |           |            |          |           |            |           |           |            |  |

(9%), 不変4例(11%)であった。一方細菌尿に対しては菌消失32例(91%), 減少2例(6%), 不変1例(3%)であった。排尿痛, 膿尿, 細菌尿の3項目を指標とした総合臨床効果は, 著効27例(77%), 有効8例(23%)で有効率は100%であった。

SBTPCの急性単純性膀胱炎に対する細菌学的効果についてみると, 投与前分離菌は36株で, その内訳は *E. coli* 31株, *K. pneumoniae* 2株, *P. mirabilis* 2株, *E. faecalis* 1株であった(Table 3)。 *E. coli* は31株中3株が存続したが, 残りの株はすべて消失をみた。また ABPCに対する MICが25 $\mu$ g/mlで  $\beta$ -lactamase 高度産株の *E. coli* (case 8, 23, 24, 26) 4株, *K. pneumoniae* (case 35) 1株に対し有効に作用し, 著効または有効の臨床効果を得た。

## 2. 慢性複雑性尿路感染症

### 慢性複雑性尿路感染症9例の成績一覧

を Table 4に, 総合臨床効果を Table 5に示した。

膿尿に対する効果は, 正常化3例(33%), 改善1例(11%), 不変5例(56%)で, 細菌尿では陰性化7例(78%), 不変1例(11%)および菌交代1例(11%)であった。膿尿, 細菌尿を指標とした総合臨床効果は, 著効2例(22%), 有効6例(67%), 無効1例(11%)であり, 有効率は89%であった。

UTI薬効評価基準に従い分類した病態群別の臨床効果をみたのが Table 6である。単独感染症のみ9例で, そのうちカテーテル留置症例2例(22%), その他の上部尿路感染症3例(33%), その他の下部尿路感染症4例(44

Table 3 Bacteriological response to sultamicillin in simple U.T.I.

| Isolates             | No. of strain | Eradicated (%) | Persisted* |
|----------------------|---------------|----------------|------------|
| <i>E. faecalis</i>   | 1             | 1              | 0          |
| <i>E. coli</i>       | 31            | 28 (90)        | 3          |
| <i>K. pneumoniae</i> | 2             | 2              | 0          |
| <i>P. mirabilis</i>  | 2             | 2              | 0          |
| Total                | 36            | 33 (92)        | 3          |

\* regardless of bacterial count

%)であった。群別の有効率をみると, 第1群100% (2/2), 第3群67% (2/3), 第4群100% (4/4)であった。

次に細菌学的効果についてみると, 投与前分離菌は9株で, その内訳は *S. epidermidis* 2株, *E. coli* 2株, *P. mirabilis* 2株, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* がそれぞれ1株ずつであった。 $\beta$ -Lactamase 高度産生株の *K. pneumoniae* の1株 (case 43) が存続したが残りの株はすべて消失を見た (Table 7)。

## 3. 副作用

全投与症例44例について可能な限り自他覚的副作用と臨床検査値の異常について検討した。

本剤投与によると思われる副作用は2例に見られ, 下痢と軟便がそれぞれ1例ずつ認められた。いずれも投与を中止することなく一過性で軽快した。

本剤投与前後の臨床検査値の変動を Table 8に示した。本剤投与による異常は特に認められなかった。

Table 4. Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with sultamnicillin

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis            |                    | Catheter (route) | UTI group | Treatment |                | Pyuria* | Bacteriuria*          |                      |                 |                        | Evaluation** |           | Side effect |     |
|----------|-----|-----|----------------------|--------------------|------------------|-----------|-----------|----------------|---------|-----------------------|----------------------|-----------------|------------------------|--------------|-----------|-------------|-----|
|          |     |     | Underlying condition | Neurogenic bladder |                  |           | Dose /day | Duration (day) |         | Species               | β-lac***             | SBT/PC          | MIC (10 <sup>6</sup> ) | UTI          | Dr.       |             |     |
| 36       | 64  | F   | CCC                  | Neurogenic bladder | (+)              | G-1       | 2T x 2    | 5              | ++      | <i>P. vulgaris</i>    | 10 <sup>5</sup>      | L               | 25                     | > 800        | Excellent | Good        | (-) |
|          |     |     |                      |                    |                  |           |           |                |         | -                     |                      |                 |                        |              |           |             |     |
| 37       | 74  | M   | CCC                  | Neurogenic bladder | (+)              | G-1       | 1T x 3    | 12             | +++     | <i>P. mirabilis</i>   | 10 <sup>5</sup>      | -               | 3.13                   | 1.56         | Moderate  | Good        | (-) |
|          |     |     |                      | Bladder stone      |                  |           |           |                |         | +++                   |                      |                 |                        |              |           |             |     |
| 38       | 83  | M   | CCC                  |                    | (-)              | G-4       | 2T x 2    | 5              | ++      | <i>P. mirabilis</i>   | 10 <sup>5</sup>      | -               | 3.13                   | 1.56         | Moderate  | Fair        | (-) |
|          |     |     |                      | BPH                |                  |           |           |                |         | +                     |                      |                 |                        |              |           |             |     |
| 39       | 62  | M   | CCC                  | Neurogenic bladder | (-)              | G-4       | 2T x 2    | 5              | ++      | <i>E. faecalis</i>    | 10 <sup>6</sup>      | -               | 3.13                   | 1.56         | Moderate  | Good        | (-) |
|          |     |     |                      |                    |                  |           |           |                |         | -                     | YLO                  | 10 <sup>4</sup> |                        |              |           |             |     |
| 40       | 33  | F   | CCC                  | Neurogenic bladder | (-)              | G-4       | 2T x 2    | 5              | +       | <i>E. coli</i>        | 10 <sup>5</sup>      | L               | 6.25                   | 6.25         | Moderate  | Good        | (-) |
|          |     |     |                      |                    |                  |           |           |                |         | ±                     |                      |                 |                        |              |           |             |     |
| 41       | 66  | M   | CCC                  | Neurogenic bladder | (-)              | G-4       | 1T x 3    | 5              | ++      | <i>E. coli</i>        | 10 <sup>4</sup>      | L               | 6.25                   | 6.25         | Moderate  | Good        | (-) |
|          |     |     |                      |                    |                  |           |           |                |         | ±                     |                      |                 |                        |              |           |             |     |
| 42       | 43  | F   | CCP                  | Urethral stenosis  | (-)              | G-3       | 2T x 2    | 5              | ±       | <i>S. epidermidis</i> | 10 <sup>6</sup>      | L               | 0.39                   | 0.20         | Excellent | Good        | (-) |
|          |     |     |                      | Blil, renal stone  |                  |           |           |                |         | -                     |                      |                 |                        |              |           |             |     |
| 43       | 58  | M   | CCP                  | R-renal stone      | (-)              | G-3       | 2T x 2    | 5              | +++     | <i>K. pneumoniae</i>  | 10 <sup>6</sup>      | H               | 12.5                   | 100          | Poor      | Poor        | (-) |
|          |     |     |                      |                    |                  |           |           |                |         | +++                   | <i>K. pneumoniae</i> | 10 <sup>6</sup> | H                      | 400          | > 800     |             |     |
| 44       | 46  | F   | CCP                  | L-renal stone      | (-)              | G-3       | 1T x 3    | 5              | ++      | <i>S. epidermidis</i> | 10 <sup>4</sup>      | H               | 3.13                   | 3.13         | Moderate  | Good        | (-) |
|          |     |     |                      |                    |                  |           |           |                |         | +                     |                      |                 |                        |              |           |             |     |

CCC : Chronic complicated cystitis  
 CCP : Chronic complicated pyelonephritis  
 BPH : Benign prostatic hypertrophy  
 \* Before treatment  
 \*\* UTI: UTI criteria by the committee of UTI  
 \*\*\* H : β-lactamase high producing organism  
 L : β-lactamase low producing organism  
 - : β-lactamase nonproducing organism

Table 5 Overall clinical efficacy of sultamicillin in complicated U.T.I. (5 days treatment)

Criteria for clinical evaluation complicated U.T.I.

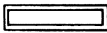
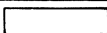
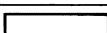
| Bacteriuria  | Pyuria  |           |   | Efficacy on bacteriuria |
|--|---------|-----------|---|-------------------------|
|  | Cleared | Decreased | Unchanged                               |                         |
| Eliminated   | 2       | 1         | 4                                       | 7 (78%)                 |
| Decreased  |         |           |   | ( %)                    |
| Replaced   | 1       |           |   | 1 (11%)                 |
| Unchanged  |         |           | 1                                       | 1 (11%)                 |
| Efficacy on pyuria   | 3 (33%) | 1 (11%)   | 5 (56%)                                 | Case total 9            |
|  Excellent        | 2 (22%) |           | Overall effectiveness rate<br>8/9 (89%) |                         |
|  Moderate         | 6 (67%) |           |   |                         |
|  Poor (or Failed) | 1 (11%) |           |   |                         |

Table 6 Overall clinical efficacy of sultamicillin classified by type of infection

Criteria for clinical evaluation in complicated U.T.I.

| Group            |                                 | No. of cases (Percent of total) | Excellent | Moderate | Poor | Overall effectiveness rate |
|------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------|----------|------|----------------------------|
| Single infection | 1st group (Catheter indwelt)    | 2 ( 22%)                        | 1         | 1        |      | 100%                       |
|                  | 2nd group (Post prostatectomy)  | 0 ( %)                          |           |          |      | %                          |
|                  | 3rd group (Upper UTI)           | 3 ( 33%)                        | 1         | 1        | 1    | 67%                        |
|                  | 4th group (Lower UTI)           | 4 ( 44%)                        |           | 4        |      | 100%                       |
|                  | Sub total                       | 9 (100%)                        | 2         | 6        | 1    | 89%                        |
| Mixed infection  | 5th group (Catheter indwelt)    | 0 ( %)                          |           |          |      | %                          |
|                  | 6th group (No catheter indwelt) | 0 ( %)                          |           |          |      | %                          |
|                  | Sub total                       | 0 ( %)                          |           |          |      | %                          |
| Total            |                                 | 9 (100%)                        | 2         | 6        | 1    | 89%                        |

Table 7 Bacteriological response to sultamicillin in complicated U.T.I.

| Isolates              | No. of strain | Eradicated (%) | Persisted* |
|-----------------------|---------------|----------------|------------|
| <i>S. epidermidis</i> | 2             | 2              |            |
| <i>E. faecalis</i>    | 1             | 1              |            |
| <i>E. coli</i>        | 2             | 2              |            |
| <i>K. pneumoniae</i>  | 1             | 0              | 1          |
| <i>P. mirabilis</i>   | 2             | 2              |            |
| <i>P. vulgaris</i>    | 1             | 1              |            |
| Total                 | 9             | 8 (89)         | 1          |

\* regardless of bacterial count

## III. 考 察

近年、 $\beta$ -lactam 抗生剤の進歩はめざましいものがあるが、その背景にはさまざまな機構で獲得される菌側の耐性化の問題がある。 $\beta$ -Lactam 系抗生剤に対する耐性化の主要因は、菌側から産生される  $\beta$ -lactamase によるものと言われ<sup>5)</sup>、その対策として  $\beta$ -lactamase に安定な薬剤の開発と、また一方  $\beta$ -lactamase を阻害する薬剤の開発が進められている。

Sultamicillin (SBTPC) は後者の目的で開発された sulbactam (SBT) と ampicillin (ABPC) がエステル結合された mutual prodrug と呼ばれる単一分子の薬剤で、従来の prodrug とその目的は同じであり、単独

Table 8-1 Laboratory findings

| Case No. | RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ ) |     | Hb (g/dl) |      | Ht (%) |      | WBC (/mm <sup>3</sup> ) |      | Pt ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) |      | S-GOT (U) |    | S-GPT (U) |    | A-P (K.A.U) |      | T-Bil. (mg/dl) |     | BUN (mg/dl) |      | S-Cr. (mg/dl) |     | Na <sup>+</sup> (mEq/l) |     | K <sup>+</sup> (mEq/l) |     | Cl <sup>-</sup> (mEq/dl) |     |
|----------|-----------------------------------|-----|-----------|------|--------|------|-------------------------|------|----------------------------------|------|-----------|----|-----------|----|-------------|------|----------------|-----|-------------|------|---------------|-----|-------------------------|-----|------------------------|-----|--------------------------|-----|
|          | B                                 | A   | B         | A    | B      | A    | B                       | A    | B                                | A    | B         | A  | B         | A  | B           | A    | B              | A   | B           | A    | B             | A   | B                       | A   | B                      | A   | B                        | A   |
| 1        | 430                               | 429 | 12.5      | 12.4 | 38.0   | 37.8 | 5300                    | 4700 | 26.0                             | 22.4 | 12        | 12 | 7         | 6  | 5.5         | 4.2  | 0.4            | 0.5 | 13.4        | 13.3 | 0.9           | 0.9 | 141                     | 141 | 4.1                    | 4.2 | 103                      | 103 |
| 2        | 521                               | 498 | 15.5      | 15.1 | 45.5   | 46.0 | 5700                    | 6200 | 37.9                             | 27.8 | 14        | 12 | 6         | 6  | 9.3         | 8.6  | 0.5            | 0.4 | 11.9        | 12.4 | 1.0           | 1.0 | 141                     | 142 | 4.1                    | 4.1 | 103                      | 102 |
| 3        | 481                               | 492 | 14.1      | 14.2 | 42.0   | 42.0 | 8100                    | 7600 | 29.9                             | 25.5 | 14        | 13 | 10        | 10 | 5.5         | 5.2  | 1.2            | 1.2 | 13.8        | 12.0 | 0.8           | 0.8 | 140                     | 140 | 3.5                    | 3.8 | 101                      | 98  |
| 4        | 426                               | 445 | 13.2      | 13.2 | 39.8   | 39.9 | 5600                    | 6200 | 14.1                             | 27.3 | 15        | 16 | 5         | 5  | 4.9         | 4.9  | 0.3            | 0.3 | 19.0        | 19.9 | 1.0           | 0.9 | 144                     | 141 | 3.9                    | 4.2 | 104                      | 103 |
| 5        | 434                               | 445 | 13.1      | 13.3 | 39.4   | 39.0 | 8800                    | 5300 | 31.2                             | 29.8 | 10        | 8  | 5         | 7  | 4.6         | 5.0  | 0.6            | 0.4 | 19.6        | 19.1 | 1.0           | 1.0 | 138                     | 139 | 3.9                    | 3.9 | 100                      | 101 |
| 6        | 398                               | 407 | 12.8      | 12.8 | 37.0   | 38.0 | 7200                    | 5900 | 22.3                             | 24.5 | 18        | 17 | 7         | 9  | 5.6         | 5.4  | 0.4            | 0.5 | 12.4        | 13.6 | 1.0           | 1.1 | 138                     | 139 | 4.0                    | 3.8 | 102                      | 104 |
| 7        | 405                               | 421 | 11.8      | 12.0 | 38.0   | 39.0 | 5600                    | 5300 | 13.5                             | 12.4 | 18        | 15 | 12        | 13 | 6.4         | 6.5  | 0.8            | 0.8 | 16.9        | 17.5 | 1.0           | 0.9 | 143                     | 147 | 4.0                    | 4.2 | 109                      | 107 |
| 21       |                                   |     |           |      |        |      |                         |      |                                  |      | 14        | 15 | 6         | 8  | 6.1         | 6.6  | 0.7            | 0.7 | 16.3        | 19.6 | 0.8           | 0.7 | 141                     | 143 | 3.9                    | 4.1 | 105                      | 104 |
| 22       | 381                               | 456 | 11.2      | 13.1 | 34.2   | 39.5 | 7500                    | 8900 | 35.2                             | 25.7 |           |    |           |    | 5.7         | 5.1  | 0.5            | 0.6 | 9.1         | 12.5 | 0.9           | 0.8 | 141                     | 140 | 4.1                    | 3.9 | 102                      | 105 |
| 23       | 421                               | 418 | 11.3      | 11.2 | 35.0   | 37.8 | 3900                    | 4100 | 21.7                             | 20.5 | 25        | 14 | 18        | 7  | 5.2         | 5.1  |                |     | 14.8        | 13.8 | 1.0           | 0.9 | 147                     | 139 | 4.3                    | 3.9 | 95                       | 99  |
| 24       | 436                               | 415 | 11.9      | 12.7 | 38.0   | 40.5 | 3800                    | 3900 | 18.4                             | 21.5 | 25        | 18 | 21        | 17 | 6.4         | 7.2  |                |     | 20.6        | 18.0 | 1.0           | 0.9 | 148                     | 143 | 4.3                    | 4.1 | 101                      | 100 |
| 25       | 413                               | 405 | 12.5      | 12.4 | 38.5   | 38.0 | 8600                    | 4600 | 19.2                             | 20.9 |           |    | 12        | 11 | 13.0        | 12.9 |                |     | 11.0        | 12.7 | 0.9           | 1.1 | 148                     | 149 | 4.4                    | 4.4 | 101                      | 109 |
| 26       | 371                               | 365 | 12.0      | 12.0 | 36.8   | 36.0 | 7500                    | 7700 | 23.5                             | 21.5 | 12        | 14 | 7         | 15 | 4.2         | 5.0  | 0.8            | 0.7 | 10.5        | 12.0 | 0.8           | 0.8 | 138                     | 137 | 3.6                    | 3.5 | 103                      | 101 |
| 27       | 412                               | 398 | 12.8      | 11.7 | 38.7   | 36.0 | 6600                    | 5800 | 18.2                             | 16.5 | 15        | 17 | 9         | 12 | 5.1         | 5.2  | 0.7            | 0.7 | 14.4        | 13.4 | 0.9           | 0.9 | 138                     | 139 | 3.9                    | 4.0 | 101                      | 101 |



Table 8-2 Laboratory findings

| Case No. | RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ ) |     | Hb (g/dl) | Ht (%) |      | WBC (/mm <sup>3</sup> ) | Pt ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | S-GOT (U) | S-GPT (U) | A-P (K.A.U) | T-Bil. (mg/dl) |    | BUN (mg/dl) | S-Cr. (mg/dl) | Na (mEq/l) |       | K (mEq/l) |     | Cl (mEq/dl) |      |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----------|-----------------------------------|-----|-----------|--------|------|-------------------------|----------------------------------|-----------|-----------|-------------|----------------|----|-------------|---------------|------------|-------|-----------|-----|-------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|          | B                                 | A   |           | B      | A    |                         |                                  |           |           |             | B              | A  |             |               | B          | A     | B         | A   | B           | A    | B   | A   | B   | A   | B   | A   |     |     |
| 28       | 450                               | 452 | 12.6      | 13.1   | 38.5 | 40.5                    | 8500                             | 5600      | 19.4      | 21.5        | 11             | 14 | 4           | 7             | 6.1        | 6.3   | 0.5       | 0.7 | 12.7        | 12.0 | 0.8 | 0.8 | 139 | 140 | 4.1 | 3.9 | 102 | 101 |
| 29       | 401                               | 393 | 13.4      | 12.5   | 39.8 | 39.8                    | 6500                             | 7100      | 29.4      | 25.1        | 13             | 22 | 5           | 9             | 7.3        | 9.0   | 0.4       | 1.2 | 20.8        | 15.9 | 0.9 | 0.9 | 141 | 138 | 4.2 | 7.3 | 104 | 99  |
| 30       | 462                               | 409 | 13.4      | 12.1   | 39.6 | 36.8                    | 8700                             | 5400      | 25.0      | 24.2        | 16             | 21 | 5           | 9             | 7.1        | 5.5   | 0.6       | 0.6 | 16.7        | 12.4 | 0.9 | 1.0 | 139 | 139 | 4.0 | 3.8 | 102 | 103 |
| 31       | 465                               | 452 | 14.0      | 14.1   | 42.8 | 42.2                    | 6400                             | 6200      | 29.0      | 27.0        | 14             | 12 | 8           | 10            | 9.6        | 9.2   | 0.7       | 0.7 | 16.0        | 15.2 | 1.0 | 1.1 | 140 | 138 | 4.5 | 4.2 | 101 | 101 |
| 32       | 428                               | 415 | 12.5      | 12.0   | 37.8 | 37.7                    | 5400                             | 6200      | 21.0      | 21.9        | 12             | 12 | 6           | 7             | 4.6        | 4.4   | 0.9       | 0.9 | 15.3        | 10.3 | 0.7 | 0.7 | 138 | 139 | 4.0 | 4.0 | 100 | 101 |
| 33       | 447                               | 438 | 14.3      | 14.0   | 42.3 | 41.6                    | 8700                             | 5400      | 21.4      | 21.7        | 11             | 12 | 7           | 4             | 3.9        | 3.5   | 0.5       | 0.4 | 10.6        | 13.5 | 0.9 | 0.8 | 141 | 140 | 3.7 | 3.9 | 102 | 100 |
| 34       | 441                               | 476 | 14.6      | 16.6   | 39.6 | 40.0                    | 5000                             | 3300      | 14.6      | 16.6        | 12             | 11 | 6           | 7             | 4.6        | 4.4   | 0.9       | 0.8 | 11.6        | 10.6 | 0.9 | 0.9 | 140 | 139 | 3.4 | 3.7 | 102 | 104 |
| 36       | 370                               | 399 | 12.9      | 13.3   | 37.5 | 40.0                    | 4900                             | 4800      | 12.1      | 12.3        | 30             | 39 | 41          | 21            | 18.3       | 18.0  |           |     | 12.2        | 10.9 | 0.9 | 0.9 | 146 | 147 | 3.5 | 3.9 | 103 | 103 |
| 37       | 369                               | 399 | 10.1      | 11.3   | 31.5 | 33.5                    | 5500                             | 6600      | 25.5      | 28.6        | 20             | 18 | 9           | 9             | 19.4*      | 20.8* | 0.4       | 0.4 | 24.0        | 28.0 | 1.5 | 1.4 | 141 | 142 | 4.1 | 4.2 | 105 | 108 |
| 38       | 397                               | 423 | 13.1      | 13.9   | 40.0 | 43.5                    | 10400                            | 12100     | 18.9      | 21.6        | 18             | 22 | 7           | 9             | 6.1        | 6.9   | 0.4       | 0.6 | 19.7        | 20.0 | 1.5 | 1.6 | 144 | 146 | 3.6 | 4.4 | 109 | 112 |
| 40       | 428                               | 441 | 13.4      | 13.6   | 40.7 | 41.5                    | 5000                             | 5600      | 21.8      | 16.6        | 14             | 17 | 12          | 12            | 5.1        | 5.6   | 0.7       | 0.6 | 17.5        | 19.9 | 1.0 | 1.0 | 139 | 138 | 4.4 | 3.8 | 98  | 103 |
| 41       | 370                               | 422 | 12.1      | 12.2   | 35.7 | 37.9                    | 4800                             | 4400      | 39.0      | 30.7        | 13             | 14 | 8           | 8             | 6.4        | 5.5   | 0.3       | 0.3 | 12.0        | 13.3 | 1.1 | 0.9 | 140 | 141 | 3.4 | 4.1 | 103 | 103 |
| 42       | 381                               | 372 | 12.5      | 12.3   | 34.0 | 33.0                    | 7200                             | 6800      | 23.4      | 22.1        | 22             | 25 | 17          | 15            | 5.8        | 5.7   | 0.7       | 0.6 | 18.2        | 17.5 | 1.2 | 1.2 | 136 | 135 | 4.0 | 4.1 | 101 | 99  |
| 44       | 451                               | 422 | 12.8      | 11.9   | 38.6 | 37.5                    | 6100                             | 4600      | 22.1      | 20.2        | 11             | 21 | 4           | 4             | 5.1        | 3.3   | 0.7       | 0.9 |             |      |     |     | 140 | 136 | 3.8 | 3.8 | 104 | 98  |

\* International unit

で経口投与する時よりも高い血中濃度を得ることができ  
る<sup>1)</sup>。

SBTはそれ自身の抗菌活性は弱く<sup>2)</sup>、単独での抗菌剤  
としての有用性は少いが、各種細菌の産生する $\beta$ -lacta-  
maseのうち penicillinase 型を強く、cephalospori-  
nase 型を中等度に不可逆的に不活性化する<sup>3)</sup>。この  
SBTを ABPCと併用することにより、ABPC耐性の  
腸内細菌科の大部分の菌種や、*S. aureus*, *H. influen-*  
*zae*, *B. fragilis* 等において ABPCの抗菌力を増強<sup>2)</sup>し、  
殺菌的に作用する<sup>2)</sup>ことが確認されている。

このような特徴をもつ SBTPCを今回われわれは尿  
路感染症44例に投与した。UTI薬効評価基準による判定  
の結果は、急性単純性膀胱炎34例、急性単純性腎盂腎炎  
1例の計35例に対して著効27例、有効8例で有効率100  
%を得た。一般的に単純性尿路感染症は、どの薬剤でも  
高い有効率を示すが、その点を考慮しても優れた成績で  
あると言える。

慢性複雑性尿路感染症9例に対しては、著効2例、有  
効6例、無効1例で、有効率は89%であった。慢性複雑  
性尿路感染症に対する成績としては、基礎疾患の程度の  
軽い症例が多かったことも大きな要因であると考えられ  
るが、内服剤としては非常に優れた成績であった。

抗菌力については、それぞれの症例の分離菌について、  
その $\beta$ -lactamase産生能と $10^6$  cells/ml接種時の  
MICを Table 1, 4に示したが、今回の分離菌で $\beta$ -lac-  
tamase高度産生株は45株中7株(15.6%)であり、そ  
の内訳は *E. coli* 4株、*K. pneumoniae* 3株であった。

これら7株においてMICはいずれも ABPCに比較し  
て2管から5管優れた成績であった。また $\beta$ -lactamase  
低度産生または非産生株については、SBTPC、ABPC  
ともにほぼ同等のMIC値であった。この結果はSBT  
PCの特徴を良くあらわしていると考えられる。

副作用は、1例に下痢、1例に軟便が認められたが、い  
ずれも投与を中止することなく軽快し、特に重篤なもの  
でなく問題はないと考えた。本剤投与によると思われる  
臨床検査値の異常は認められなかった。

#### 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) RETSEMA, J. A.; ENGLISH, A. R. and GIRARD, A.  
E.: CP-45899 in combination with penicillin or  
ampicillin against penicillin-resistant *Staphylo-*  
*coccus*, *Haemophilus influenzae* and *Bacteroides*.  
*Antimicrob. Agents Chemother.*, 17: 615-622,  
1980
- 3) Fu, K. P. and NEW, H. C.: Comparative inhibi-  
tion of  $\beta$ -lactam compounds. *Antimicrob. Age-*  
*nts Chemother.*, 15: 171-176, 1979
- 4) 大越正秋, 河村信夫 (UTI研究会代表): UTI (尿  
路感染症)薬効評価基準. *Chemotherapy* 28: 321  
-341, 1980
- 5) 横田健:  $\beta$ -lactam 薬剤の抗菌力, とくに  $\beta$ -lacta-  
mase に対する安定性について. *Chemotherapy*  
27: 211-221, 1979

## CLINICAL TRIAL OF SULTAMICILLIN IN URINARY TRACT INFECTIONS

NOBUTAKA OHTA, HIROAKI MASUDA, TOMOMI USHIYAMA,  
KAZUHIKO FUJII, MASAHIRO HATA, YOSHIO OHMI,  
KAZUO SUZUKI, ATSUSHI TAJIMA and YOSHIO ASO  
Department of Urology  
Hamamatsu University School of Medicine

Clinical effect of sultamicillin, a mutual prodrug consisting of ampicillin and sulbactam, was studied in 35 patients with uncomplicated urinary tract infection and in 9 patients with complicated urinary tract infection.

Sultamicillin was orally administered at a dose of 375 mg three times a day, or 750 mg twice a day. Clinical effects of Sultamicillin on patients with uncomplicated urinary tract infection were excellent in 27 cases, moderate in 8 cases, and overall effectiveness rate was 100%. On patients with complicated urinary tract infection, clinical effects were excellent in 2 cases, moderate in 6 cases, poor in 1 case and overall clinical effectiveness rate was 89%.

During the treatment with Sultamicillin, diarrhea and loose stool were observed in 1 case each, but they were weak enough to continue the treatment.