

## 複雑性尿路感染症に対する sultamicillin の臨床的検討

岡所 明・徳永 周二・庄田 良中・島村 正喜・平野 章治・大川 光央・久住 治男

金沢大学医学部泌尿器科 (主任:久住治男教授)

川崎 賢二・沖 俊一

台糖ファイザー(株) 新薬開発センター生化学研究所

新しく開発された経口用半合成抗生剤である sultamicillin を複雑性尿路感染症患者11例に対して使用し、その有効性および安全性を検討した。投薬方法は、本剤750mg を1日2回、食後30分に経口投薬し、投薬期間は原則として5日間とした。投薬前の尿培養が陰性であった1例を除く10例についてのUTI薬効評価基準による総合有効率は80%であった。細菌学的効果は除菌率83.3%で、投薬後新たに出現した菌株は認められなかった。副作用として下痢、軟便が各1例に認められたが、いずれも重篤なものではなかった。臨床検査値異常として1例に軽度かつ一過性のプロトロンビン時間の延長が認められた。以上より、本剤は尿路感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

Pfizer社で開発された経口用半合成抗生剤である sultamicillin は、ampicillin と  $\beta$ -lactamase 阻害剤である sulbactam とがエステル結合した mutual pro-drug で、構造式を Fig. 1 に示す。本剤は腸壁のエステラーゼにより加水分解され、ampicillin と sulbactam を遊離して両者の協力作用が期待できる抗菌剤である。われわれは本剤を尿路感染症患者に投薬し、その臨床効果を中心に検討したので報告する。

### I. 対象および方法

#### 1. 対象

対象は金沢大学医学部附属病院泌尿器科の外来患者10例、入院患者1例の計11例で、全例慢性複雑性膀胱炎患者であった。内訳は男子9例、女子2例で平均年齢は67.6歳であった (Table 1)。

#### 2. 投薬方法

全例に sultamicillin を1回750mg、朝夕2回、食後30分に経口投薬し、投薬期間は原則として5日間とした。

#### 3. 効果判定

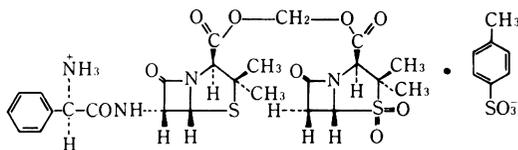
効果判定はUTI薬効評価基準<sup>12)</sup>に準じて施行した。ただし、1例は投薬前の尿培養で菌が陰性であったため、UTI薬効評価基準による判定は施行せず主治医判定のみ施行した。

### II. 成績

#### 1. 臨床効果

UTI薬効評価基準による総合臨床効果は、著効2例(20%)、有効6例(60%)、無効2例(20%)で総合有効率は80%であった (Table 2)。また、投薬前尿培養が陰

Fig. 1 Chemical structure of sultamicillin tosylate



性でUTI薬効評価基準に基づき除外となった1例も含めた11例における主治医判定は著効3例、有効3例、やや有効2例、無効3例であった。やや有効以上を有効として取り扱うとその有効率は72.7%であった。

UTI薬効評価基準による疾患病態群別の成績をTable 3に示した。しかし、第4群の症例が70%を占めており、また症例数が少ないこともあり、群別による有効率の比較は困難であった。

#### 2. 細菌学的効果 (Table 4)

投薬前に分離された12株のうち、本剤投薬により10株が消失し、除菌率は83.3%であった。投薬後新たに出現した菌株は認められなかった。分離株数の比較的多かった菌種についてみると、*Escherichia coli* が4株中3株(75.0%)、*Serratia marcescens* が3株中2株(66.7%)、*Streptococcus epidermidis* が2株中2株(100%)それぞれ消失していた。

分離菌のMICと細菌学的効果について検討してみるとMIC100 $\mu$ g/ml以下の7株はすべて消失しており、MIC200 $\mu$ g/ml以上の3株は1株(33.3%)が消失して

Table 1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with sultamicyllin  
(750 mgx2/day, for 5 days)

Case No.	Sex Age	Urinary tract infection		Catheter (route)	UTI grouping	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation	Side effect	
		Underlying condition					Species	Count			MIC
1	M 72	C.C. B.P.H.		-	4	++	<i>S. epidermidis</i>	>10 <sup>5</sup>	Moderate	-	
						±		0.39			
2	M 73	C.C. Neurogenic bladder		-	4	++	<i>E. coli</i>	>10 <sup>6</sup>	Poor	-	
						++		400			
3	F 65	C.C. Vesical stone		-	4	++	<i>E. coli</i>	>10 <sup>6</sup>	Moderate	-	
						+		3.13			
4	M 76	C.C. B.P.H.		-	4	+++	<i>S. marcescens</i>	>10 <sup>5</sup>	Excellent	-	
						-		400			
5	M 74	C.C. B.P.H.		-	2	+++	<i>E. coli</i>	5x10 <sup>4</sup>	Moderate	-	
						+++		0.78			
6	M 68	C.C. Prostatic cancer		-	4	+++	<i>P. vulgaris</i>	>10 <sup>5</sup>	Moderate	-	
						±		6.25			
7	M 60	C.C. Neurogenic bladder		-	4	++	<i>S. marcescens</i>	>10 <sup>5</sup>	Excellent	-	
						-		100			
8	M 59	C.C. B.P.H.		-	4	++	<i>E. coli</i>	>10 <sup>6</sup>	Moderate	*1	
						+++		1.56			
9	M	C.C.		-	6	++	<i>γ-Streptococcus</i>	>10 <sup>5</sup>	Moderate	-	
								<i>α-Streptococcus</i>			>10 <sup>5</sup>
								<i>S. epidermidis</i>			5x10 <sup>4</sup>
10	M	B.P.H., Vesical stone C.C.		+	1	++	<i>S. marcescens</i>	>10 <sup>6</sup>	Poor	*2	
						++		200			
11	F 58	C.C. Neurogenic bladder Bilateral hydronephrosis	(Urethra)	-		+++	<i>S. marcescens</i>	>10 <sup>5</sup>	(Poor)**	-	
						++		200			

\* : before treatment  
after treatment

\*\* : Evaluation by the doctor in charge

C.C.: Chronic cystitis  
B.P.H.: Benign prostatic hypertrophy

\*1: Diarrhea (++)

\*2: Loose stools (+)

Prolonged prothrombin time  
(12.9→15.3→12.7 sec)

Table 2. Overall clinical efficacy of sulfamicillin in complicated UTI patients (750mg x 2/day, for 5 days)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	2	4	2
Decreased				0 (0%)
Replaced				0 (0%)
Unchanged			2	2 (20%)
Effect on pyuria	2 (20%)	4 (40%)	4 (40%)	Patient total 10
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent		2 (20%)	Overall effectiveness rate 8/10 (80%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		6		
<input type="checkbox"/> Poor (including failure)		2		

Table 3. Shared rate and overall effectiveness rate according to the grouping

Group	No. of patients (Shared rate)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effective- ness rate
<b>Monomicrobial infection</b>					
Group 1 (catheter indwelt)	1 (10%)			1	0%
Group 2 (post prostatectomy)	1 (10%)		1		100%
Group 3 (upper UTI)	0				
Group 4 (lower UTI)	7 (70%)	2	4	1	86%
Subtotal	9 (90%)	2	5	2	78%
<b>Polymicrobial infection</b>					
Group 5 (catheter indwelt)	0				
Group 6 (catheter not indwelt)	1 (10%)		1		100%
Subtotal	1 (10%)	0	1	0	100%
Total	10 (100%)	2	6	2	80%

Table 4. Relation between bacteriological response and minimum inhibitory concentration (MIC) in complicated UTI patients

Isolate	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				Inoculum size $10^6$ CFU/ml						Not done	Total	
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200			400
<i>E. coli</i>		1/1	1/1	1/1						0/1			3/4
<i>S. marcescens</i>									1/1	0/1	1/1		2/3
<i>S. epidermidis</i>	2/2												2/2
<i>P. vulgaris</i>					1/1								1/1
$\alpha$ - <i>Streptococcus</i>												1/1	1/1
$\gamma$ - <i>Streptococcus</i>												1/1	1/1
Total (Eradicated %)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)				1/1 (100%)	0/2 (0%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	10/12 (83.3%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

いるのみであった。

### 3. 副作用

対象となった11例において、本剤によると考えられた副作用としての自他覚症状は、軟便1例、下痢1例の計2例であった。前者は投薬開始2日後に発現したが軽症であったためそのまま投薬を続け、投薬終了日に消失した。後者は投薬開始4日後に発現したが、重篤ではなかったため止瀉剤を併用して本剤の投薬を継続し、投薬終了2日後に消失した (Table 5)。

全例について投薬前後で臨床検査値の検討を行った結果、本剤に関連あると考えられた異常値は軟便をみた1例に認められ、プロトロンビン時間が12.9秒から15.3秒に延長した。しかし、2週間後の再検で12.7秒と正常に復していた。なお、この症例で出血傾向、肝機能異常は認められなかった (Table 6)。

### III. 考 察

本剤は経口投薬により吸収され、生体内で ampicillin と sulbactam に加水分解される pro-drug である<sup>3)</sup>。その血中動態をみると、投薬後約1時間で ampicillin, sulbactam とともに血中濃度は peak に達し<sup>3,4)</sup>、その血中濃度半減期はそれぞれ0.96時間、1.11時間と報告されている<sup>5)</sup>。また、本剤投薬と ampicillin 投薬との crossover

study では、ampicillin の血中濃度の peak 値は本剤投薬時の方が早くかつ高いことより、本剤の吸収の良好性が報告されている<sup>3)</sup>。投薬後8時間までの尿中排泄は、ampicillin が約60~80%、sulbactam が約60%と報告されている<sup>3)</sup>。

Sulbactam は  $\beta$ -lactamase inhibitor としての作用を有し、 $\beta$ -lactam 系抗生剤との併用で、それぞれ単独では抗菌力が弱い  $\beta$ -lactamase 産生菌に対して抗菌力を発揮することが知られている<sup>5)</sup>。また sulbactam は既に  $\beta$ -lactamase inhibitor として知られている clavulanic acid に比して、各種条件下で安定性が高いとされている<sup>5)</sup>。

以上より、本剤は複雑性尿路感染症に対してもその臨床効果が期待できると考えられた。その結果、臨床効果は UTI 薬効評価基準による判定で総合有効率80%であり、他の  $\beta$ -lactamase inhibitor との合剤になっている経口抗菌剤 BRL25000の成績<sup>6,7)</sup>と比べても劣る成績ではなく、対象症例が UTI 薬効評価基準による第4群に偏っていたことを考慮に入れてもなお満足できる成績であると考えられた。

細菌学的効果に関しては、83.3%の除菌率で、交代菌は認められず、対象症例が尿路に基礎疾患を有していた

Table 5 Incidence of side effects

Type of side effects		Severity of symptoms				Relation to the drug				
		+++	++	+	Total* (%)	Definite	Probable	Possible	Probably not	Definitely not
Loose stools				1	1 (9.1%)		1			
Diarrhea			1		1 (9.1%)		1			
Total No. of patients evaluated	Total No. of side effects	0	1	1	2		2			
11	Total No. of patients with side effects	2 (18%)**				2 (18%)**			0 (0%)**	

$$* : \frac{\text{No. of side effects}}{\text{Total No. of patients evaluated}} \times 100$$

$$** : \frac{\text{Total No. of patients with side effects}}{\text{Total No. of patients evaluated}} \times 100$$

+++ : Discontinued due to side effect

++ : Continued with treatment for side effect

+ : Continued without treatment for side effect

Table 6 Changes in laboratory test results after the 5-day treatment

Item	Total No. of Patients evaluated	Doctor's evaluation								
		Aggravated (Relation to the drug)							Un-changed	Improved
		Definite	Probable	Possible	Subtotal	Probably not	Definitely not	Subtotal		
RBC	11								11	
Hb	11								10	1
Ht	11						1	1	9	1
WBC	11					1		1	7	3
Plt	10								10	
Prothrombin time	9			1	1				7	1
BUN	11								10	1
Creatinine	10								9	1
Na	11								11	
K	11								11	
Cl	11								11	
GOT	11								11	
GPT	11								11	
Al-P	11								11	
LDH	10								10	
Bilirubin	10								10	
No. of patients with aggravated laboratory test results		1				2				

ことも考えあわせると十分満足できる成績と考えられた。さらに *Serratia marcescens* の消失率が66.7%であったことは経口抗菌剤として十分に評価できる成績と考えられた。

副作用として11例中2例(18%)に下痢または軟便が認められたが、いずれも重篤なものではなく投薬終了後に消失していた。これらの副作用の原因として、本剤は $\beta$ -lactamase産生菌に対しても抗菌力が強いいため、腸管内細菌叢の変化に由来するものと推測された。しかしこの2例で便培養は施行しておらず、その詳細は不明であるが、近年問題となっている *Clostridium difficile* の関与する偽膜性大腸炎は、発熱、下血などの臨床症状を伴っておらず、否定的であると考えられた。

軟便をみた1例で、投薬終了後にプロトロンビン時間の軽度延長を認めたが、一過性で2週間後の再検では正常に復しており、肝機能異常も認められなかったことより、腸管内細菌叢の変化によるビタミンKの吸収不足があったのではないかと推察された。

## 文 献

- 1) 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
- 2) 大越正秋 (UTI 研究会代表): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準(補遺)。Chemotherapy 28: 1351~1358, 1980
- 3) HARTLEY, S. & R. WISE: A three-way crossover study to compare the pharmacokinetics and acceptability of sultamicillin at two dose levels with that of ampicillin. J. Antimicrob. Chemother. 10: 49-55, 1982
- 4) ROGERS, H. J.; I. D. BRADBROOK, P. J. MORRISON, R. G. SPECTOR, D. A. COX & L. J. LEES: Pharmacokinetics and bioavailability of sultamicillin estimated by high performance liquid chromatography. J. Antimicrob. Chemother. 11: 435-445, 1983

- 5) EMMERSON, A. M.; D. A. COX & L. J. LEES :  
Pharmacokinetics of sulbactam and ampicillin  
following oral administration of sultamicillin  
with probenecid. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 2 :  
340-344, 1983
- 6) 大川光央, 庄田良中, 菅田敏明, 沢木勝, 島村正喜,  
中下英之助, 黒田恭一: 急性単純性膀胱炎および  
慢性複雑性尿路感染症に対する BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の臨床評価。Chemotherapy 30 (S-2) : 482-495, 1982
- 7) 大川光央, 他(17施設及び関連施設): 複雑性尿路  
感染症に対する BRL25000 (Clavulanic acid-  
Amoxicillin) と Amoxicillin の二重盲検法によ  
る臨床評価。Chemotherapy 31 (S-2) : 44-63, 1983

## CLINICAL EVALUATION OF SULTAMICILLIN IN PATIENTS WITH COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

AKIRA OKASHO, SHUJI TOKUNAGA, RYOCHU SHODA,  
MASAYOSHI SHIMAMURA, SHOJI HIRANO, MITSUO OHKAWA  
and HARUO HISAZUMI

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University  
(Director: Prof. H. Hisazumi)

KENJI KAWASAKI and TOSHIKAZU OKI

Nagoya Biochemical Laboratory, New Product Research, Pfizer Taito Co., Ltd.

Sultamicillin, in which ampicillin and sulbactam, a beta-lactamase inhibitor, are linked as an ester, was orally administered in a dose of 750 mg twice a day for 5 days to 11 patients with complicated urinary tract infections to evaluate the therapeutic efficacy.

In one patient, clinical efficacy could not be evaluated because the bacterial count study of the urine was negative before the treatment. Excellent and moderate responses were obtained in 2 and 6 out of the 11 patients, respectively. Overall efficacy was 80 percent. Ten out of 12 isolates from the urine studied were eradicated by the treatment. As to side effects, diarrhea was noted in one patient, and loose stools and slightly prolonged prothrombin time in another, but these were transient. Sultamicillin proved to be a useful agent for the therapy of urinary tract infections.