

泌尿器科領域における Sultamicillin の基礎的および臨床的検討

守殿 貞夫・藤井 明・荒川 創一・原田 益善
片岡 陳正・Sia I. C.・石神 襄次
神戸大学医学部泌尿器科学教室

Ampicillin と Sulbactam のエステル結合体である β -lactam 系経口用抗生剤 Sultamicillin (SBTPC) につき基礎的および臨床的検討を行い、以下の知見を得た。

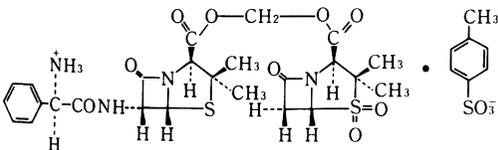
1) 抗菌力：8種グラム陰性桿菌各60株に対する SBTPC の MIC 分布を、ABPC, CCL, CEX および BRL25000 を比較対照薬として検討した。

E. coli および *K. pneumoniae* に対しては、SBTPC は CCL に次いで2番目にすぐれた成績であった。*C. freundii*, *E. cloacae* および *S. marcescens* では、SBTPC は BRL25000 に次ぐ2番目にすぐれた成績であった。*P. mirabilis* および *P. vulgaris* では SBTPC が最もすぐれていた。*P. aeruginosa* では全株耐性であった。

2) 臨床成績：急性単純性膀胱炎20例中、有効率95.5%で、除菌率も91.3%であった。複雑性尿路感染症35例中有効率は68.6%で、除菌率は90%であった。各種グラム陽性菌、*E. coli* および *Proteus* に対し特にすぐれた除菌効果を示した。淋菌性尿道炎26例中、有効率は96.2%であった。本剤投与95例中、副作用を6例（軟便1，下痢2，嘔吐1，上腹部痛1および発疹1）にみたが、すべて軽度で一過性であった。臨床検査値上1例で Al-P の上昇および他の1例で GOT, GPT, T-Bil. の上昇を認めた。

Sultamicillin tosilate (SBTPC) は、米国 Pfizer 社において開発された、新しい β -lactam 系経口抗生物質で、Fig. 1 の構造式から成る。本剤は、Ampicillin (ABPC) と β -lactamase 阻害剤である Sulbactam (SBT) とのエステル結合体であり、経口投与後、腸管壁エステラーゼにより分解され、ABPC と SBT とに解離、吸収される。すなわち、SBT の β -lactamase 阻害効果により、ABPC 耐性菌に対しても抗菌性を期待し得、また、それぞれを単独投与したときよりも高い血中濃度を示す、いわゆる mutual prodrug である。著者らは、本剤について基礎的検討を行うとともに、各種尿路感染症および淋菌性尿道炎に対するその臨床効果ならびに安全性につき検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of Sultamicillin tosilate



I. 基礎的検討

1. 方法

教室保存の尿路感染症から分離されたグラム陰性桿菌8種 (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*) 各60株につき、本剤の MIC を測定した。測定は日本化学療法学会標準法(接種菌量 10^6 cells/ml)に従い、比較対照薬は ABPC, CCL, CEX および BRL25000 とした。

2. 結果

1) *E. coli* (Fig. 2)；本剤の MIC のピークは $6.25 \mu\text{g/ml}$ で、CCL にはやや劣るが、BRL25000 と同等の抗菌力を示した。

2) *K. pneumoniae* (Fig. 3)；CCL に次ぐ成績で、MIC のピークは $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。

3) *C. freundii* (Fig. 4)；耐性菌が多いが、5薬剤の中では BRL25000 に次ぐ2番目にすぐれている。

4) *E. cloacae* (Fig. 5)；*C. freundii* と同様である。MIC のピークは $200 \mu\text{g/ml}$ と耐性側にあるが、5薬剤の中では BRL25000 につく抗菌性が認められた。

Fig. 2 Sensitivity distribution of *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections (60 strains) : Inoculum size 10^6 cells/ml

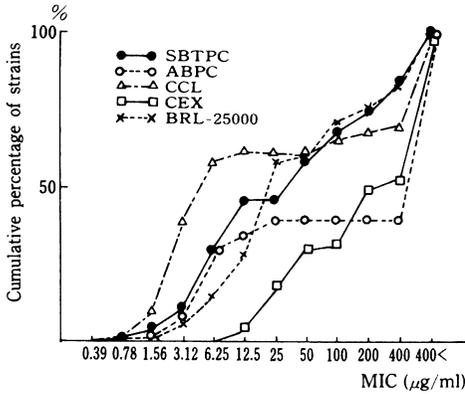


Fig. 3 Sensitivity distribution of *Klebsiella pneumoniae* isolated from urinary tract infections (60 strains) : Inoculum size 10^6 cells/ml

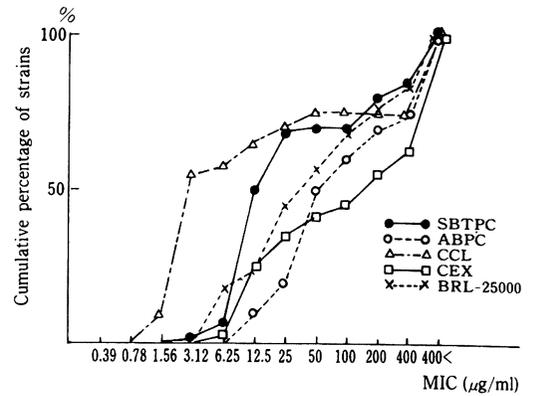


Fig. 4 Sensitivity distribution of *Citrobacter freundii* isolated from urinary tract infections (60 strains) : Inoculum size 10^6 cells/ml

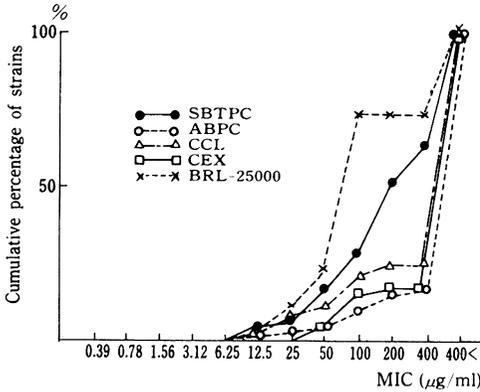


Fig. 5 Sensitivity distribution of *Enterobacter cloacae* isolated from urinary tract infections (60 strains) : Inoculum size 10^6 cells/ml

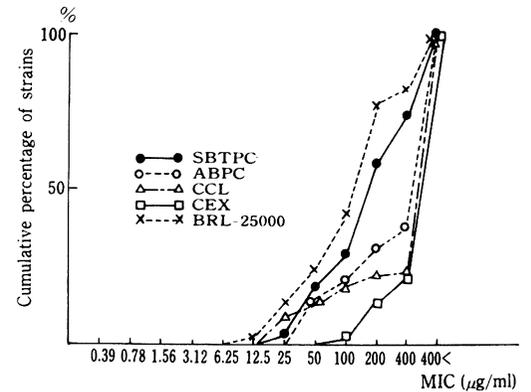


Fig. 6 Sensitivity distribution of *Proteus mirabilis* isolated from urinary tract infections (60 strains) : Inoculum size 10^6 cells/ml

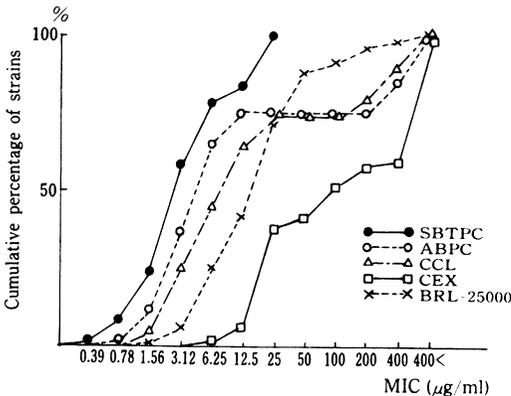


Fig. 7 Sensitivity distribution of *Proteus vulgaris* isolated from urinary tract infections (60 strains) : Inoculum size 10^6 cells/ml

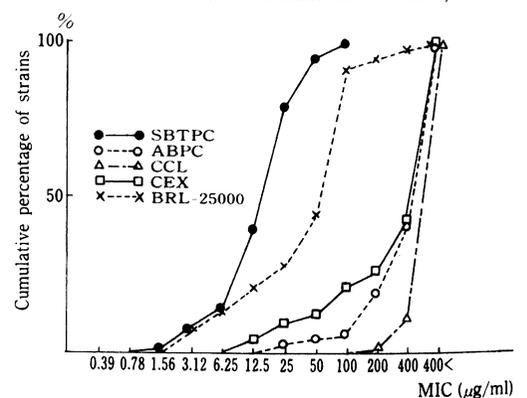


Fig. 8 Sensitivity distribution of *Serratia marcescens* isolated from urinary tract infections (60 strains): Inoculum size 10^6 cells/ml

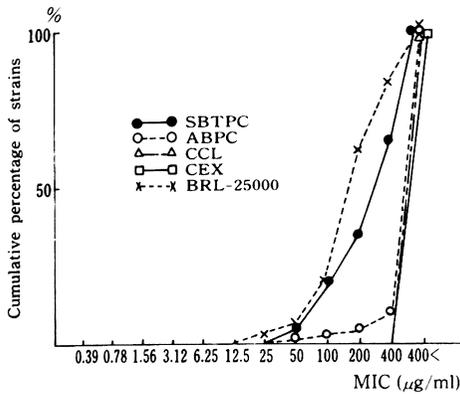
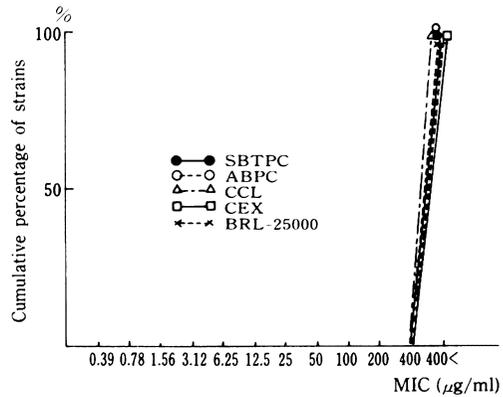


Fig. 9 Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urinary tract infections (60 strains): Inoculum size 10^6 cells/ml



5) *P. mirabilis* (Fig. 6); 本剤が最もすぐれた抗菌力を示し、MICのピークは $3.12 \mu\text{g/ml}$ で全株が $25 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。

6) *P. vulgaris* (Fig. 7); 本剤が最もすぐれ、全株 $100 \mu\text{g/ml}$ 以下のMICで、そのピークは $25 \mu\text{g/ml}$ であった。

7) *S. marcescens* (Fig. 8); 全株が $50 \mu\text{g/ml}$ 以上のMICであり、 $400 \mu\text{g/ml}$ をこえるものが21株と多く、BRL25000には1管劣ったが、他剤にはまさっている。

8) *P. aeruginosa* (Fig. 9); 全株が5薬剤すべてに対し $400 \mu\text{g/ml}$ をこえる耐性菌であった。

以上、*P. aeruginosa*を除く7種グラム陰性桿菌に対する本剤の抗菌力は、ABPCに比し明らかにすぐれていた。

II. 臨床的検討

1. 方法

1) 急性単純性膀胱炎 (Acute uncomplicated cystitis. 以下AUCとする) 24例に対し、本剤1回375mgを1日3回毎食後 (ただし2例のみ1日2回朝・夕食後) に投与し、その効果および安全性を検討した。

2) 複雑性尿路感染症 (Complicated urinary tract infection. 以下C-UTIとする) 45例に対し、本剤を5日間以上投与し検討した。なお、1日投与量は $375 \text{mg} \times 3$ が38例、 $750 \text{mg} \times 2$ が2例、 $750 \text{mg} \times 3$ が5例である。以上AUC、C-UTIともに、それらの臨床効果はUTI薬効評価基準第2版²⁾および同補遺³⁾により判定された。

3) 淋菌性尿道炎 (Gonococcal urethritis. 以下GUとする) 26例に対し、本剤 $375 \text{mg} \times 3$ /日、3日間投与し、STD研究会判定基準暫定案により薬効を評価した。

2. 結果

1) AUC (Table 1) の総合臨床効果 (Table 2) は、20例中著効15例、有効4例で、有効率は95.5%であった。細菌学的効果 (Table 3) をみると、最も多く分離された *E. coli* 17株をはじめとし、23株中 *S. epidermidis*, GPR各1株を除いて消失した。投与後出現菌は1株もみられていない。

2) C-UTI (Table 4) の総合臨床効果 (Table 5) は、35例中著効7例、有効17例、無効11例で、有効率は68.6%であった。これらを病態疾患群別 (Table 6) にみると、1群で57%、3群で71%、4群で92%という有効率であり、単独菌感染29例での有効率は72%であった。一方、複数菌感染の6例での有効率は、50%という成績であった。細菌学的効果 (Table 7) は、全体で43株中90%と高い除菌率であった。特にグラム陽性菌 (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. viridans*, GPRおよび *E. faecalis*) の除菌率は100%であり、*E. coli* も13株中12株が消失している。存続したのは *E. coli*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *Pseudomonas* 各1株および *S. marcescens*, *P. aeruginosa* 各2株であった。投与後出現菌 (Table 8) は、全部で7菌種8株であった。

3) 26例のGU (尿道炎症状があり、尿道分泌物の培養により淋菌が証明されたか、あるいは分泌物のグラム染色で、多核白血球内にグラム陰性双球菌が認められるもの) に対する薬剤投与による総合臨床効果 (3日目判定、Table 9) は、著効20例、有効5例、無効1例で有効率96.2%であった (判定基準: 著効: 淋菌、分泌物とも消失、有効: 淋菌は消失したが膿または漿性分泌物が残存、無効: 淋菌が残存)。分離された淋菌に対する本剤のMIC

Table 1-1 Clinical summary of uncomplicated UTI patient treated with Sultamicillin

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose mgx/day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC	UTI	Dr		
1	56	♀	AUC	0.375x2	P.O.	3	++ -	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	50	Excellent	Excellent	-	
2	48	♀	AUC	0.375x3	P.O.	3	+ -	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵		Excellent	Excellent	-	
3	41	♀	AUC	0.375x3	P.O.	3	+ -	++	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶		Excellent	Excellent	-	
4	31	♀	AUC	0.375x2	P.O.	3	+ -	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁵		Excellent	Excellent	-	
5	23	♀	AUC	0.375x3	P.O.	10	+ -	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Moderate	Good	-	Excellent (10 day's evaluation)
6	30	♀	AUC	0.375x3	P.O.	10	+ -	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶		Moderate	Excellent	-	Excellent (10 day's evaluation)
7	62	♀	AUC	0.375x3	P.O.	5	+ -	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵		Moderate	Good	-	
8	42	♀	AUC	0.375x3	P.O.	4	+ -	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵		Excellent	Excellent	-	
9	35	♀	AUC	0.375x3	P.O.	10	+ -	+	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵		Excellent	Excellent	-	
10	38	♀	AUC	0.375x3	P.O.	3	+ -	+	GPR	10 ⁵		Excellent	Good	-	

AUC: Acute uncomplicated cystitis
GPR: Gram positive rod

* Before treatment
After treatment

** UTI: Criteria by the UTI committee
Dr : Dr's evaluation

Table 1-2 Clinical summary of uncomplicated UTI patient treated with Sultamicillin (continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose mgx/day	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC	UTI		
11	81	♀	AUC	0.375x3	P.O.	3	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵		Poor	Poor	-	
12	22	♀	AUC	0.375x3	P.O.	3	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵		Excellent	Excellent	-	
13	39	♀	AUC	0.375x3	P.O.	3	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵		Excellent	Excellent	Diarrhea	
14	30	♀	AUC	0.375x3	P.O.	4	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵		Excellent	Good	-	
15	36	♀	AUC	0.375x3	P.O.	5	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵		Moderate	Excellent	-	
16	32	♀	AUC	0.375x3	P.O.	4	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵		Excellent	Good	-	
17	62	♀	AUC	0.375x3	P.O.	3	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵		Excellent	Excellent	-	
18	42	♀	AUC	0.375x3	P.O.	3	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵		Excellent	Excellent	-	
19	24	♀	AUC	0.375x3	P.O.	17	++	<i>E. coli</i>	10 ⁴		Excellent	Fair	-	Poor (17 day's evaluation)
20	34	♀	AUC	0.375x3	P.O.	3	+	GPR	<10 ⁴			Fair	upper Abdominal pain	

AUC: Acute uncomplicated cystitis
GPR: Gram positive rod

* Before treatment
After treatment

** UTI: Criteria by the UTI committee
Dr : Dr's evaluation

Table 1-3 Clinical summary of uncomplicated UTI patient treated with Sultamicillin (continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose mgx/day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC	UTI	Dr		
21	28	♀	AUC	0.375x3	P.O.	3	+ - - -	++ - - -	<i>E. coli</i> - - -	10 ⁵ 		Excellent	Excellent	-	
22	32	♀	AUC	0.375x3	P.O.	7	- +	+ - -	<i>E. coli</i> - -	10 ⁵ 			Good	-	Good (7 day's evaluation)
23	30	♀	AUC	0.375x3	P.O.	4	++ - -	++ - -	 	 			Unknown	-	
24	26	♀	AUC	0.375x3	P.O.	5	++ -	++ +	 	 			Fair	-	

AUC: Acute uncomplicated cystitis
 GPR: Gram positive rod

* Before treatment
 After treatment

** UTI: Criteria by the UTI committee
 Dr: Dr's evaluation

Table 2 Overall clinical efficacy of Sultamicillin in acute uncomplicated cystitis

375 mg × 2/day
375 mg × 3/day, 3-day treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Clear-ed	De-creased	Un-changed	Clear-ed	De-creased	Un-changed	Clear-ed	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	15	3		1						19 (95.0%)
	Decreased (Replaced)										(%)
	Unchanged									1	1 (5.0%)
Effect on pain		18 (90.0%)			1 (5.0%)			1 (5.0%)			Total patient 20
Effect on pyuria		16 (80.0%)			3 (15.5%)			1 (5.0%)			
<input type="checkbox"/>	Excellent	15 (75.0%)						Overall effectiveness rate 19/20 (95.5%)			
<input type="checkbox"/>	Moderate	4									
<input type="checkbox"/>	Poor	1									

Table 3 Bacteriological response to Sultamicillin in uncomplicated UTI

Isolated	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. epidermidis</i>	2	1 (50.0)	1
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100)	
G P R	2	1 (50.0)	1
<i>E. coli</i>	17	17 (100)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100)	
	23	21 (91.3)	2

(Table 10) は0.1~0.78 μ g/mlに分布しており, うち2株は β -lactamase産生株であった。これらの株をふくめ, 12株中11株が本剤投与により3日目には消失している。

4) 安全性

① UTI基準に合致せず, 薬効判定の対象から除外されたもの, あるいは種々の原因で脱落したものをふくめ, 本剤投与による副作用の検討が行われた尿路感染症例は69例である。これらにおいて出現した副作用は6例で, その内訳は軟便1, 下痢2, 嘔吐1, 上腹部痛1, 発疹1例であった。それらのうち, 投与予定期間終了前に投与を中止したものは, 嘔吐と上腹部痛の各1例であった。本2例をふくめ, 上記6例に出現した副作用はすべて一過性で, 服薬終了後には速やかに回復している。

② GU26例では, 1例も副作用を認めなかった。したがって全体の副作用発現率は95例中6例6.3%となる。これら95例中一部で, 本剤投与前後の臨床検査値を検討したが, 1例でAl-P (6→25KA)の上昇ならびに他の1例でGOT (70→107KU), GPT (37→50KU)および総ビリルビン (1.4→2.1mg/dl)の上昇を認めたがこれらは一過性であった。

III. 考 察

細菌の細胞壁合成を阻害することにより抗菌性を発揮する β -lactam系抗生剤は, その高い選択毒性のゆえに安全性に富み, また広い抗菌スペクトラムを有することから各科領域感染症に対し広く用いられている。中でもABPCをはじめとする半合成ペニシリン剤は, グラム陽~陰性菌に幅広く抗菌活性を有する特徴をもつ。しかし

Table 4-(1) Clinical summary of complicated UTI patients treated with Sultamicillin

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
			Underlying condition				Dose g x /day	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr		
25	81	♀	CCC	Neurogenic bladder	-	G-4	0.75x3	P.O.	5	+++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	1.56	Excellent	Good	Loose stool	
26	66	♀	CCC	Urethral caruncle	-	G-4	0.375x3	P.O.	5	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	12.5	Moderate	Excellent	-	
27	56	♀	CCC	Contracted bladder	-	G-4	0.75x3	P.O.	5	+++ ++	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	3.12	Moderate	Good	-	
28	81	♂	CCC BPH		+ (Urethra)	G-1	0.75x3	P.O.	5	+++ ++	<i>E. faecalis</i> Y. L. O	10 ⁵ 10 ⁵	3.12	Poor	Fair	-	
29	33	♀	CCC	Neurogenic bladder vesicoureteral reflux	-	G-3	0.75x2	P.O.	5	++	<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	25	Poor	Poor	-	
30	67	♀	CCC	Neurogenic bladder	+ (Urethra)	G-1	0.75x3	P.O.	5	+ +	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁷ 10 ⁵	6.25	Poor	Poor	-	
31	52	♂	CCC	Neurogenic bladder	-		0.375x3	P.O.	5	+	-				Poor	-	
32	32	♀	CCP	Rt-contracted kidney	-		0.375x3	P.O.	5	±	-				Good	-	
33	54	♂	CCC	Bladder tumor	-		0.375x3	P.O.	9	+	-				Good	-	
34	55	♂	CCC	Bladder neck contracture	-		0.375x3	P.O.	3	++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	6.25			-	

CCC: Chronic complicated cystitis
CCP: Chronic complicated pyelonephritis
BPH: Benign prostatic hypertrophy

* Before treatment
After treatment

** UTI: Criteria by the UTI committee
Dr : Dr's evaluation

Table 4--(2) Clinical summary of complicated UTI patients treated with Sultamicillin

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*			Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
			Underlying condition				Dose g x /day	Route	Duration (day)	Pyuria*	Species	Count	MIC	UTI	Dr				
35	68	♂	CCC		-	G-4	0.75x2	P.O.	5	++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	3.12	Excellent	Excellent	-			
			BPH																
36	79	♂	CCC		+ (Urethra)	G-5	0.75x2	P.O.	5	++	<i>P. vulgaris</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	100 >400	Moderate	Good	-			
			BPH																
37	50	♀	CCC		-	G-4	0.375x3	P.O.	12	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Moderate	Good	-	Excellent (12 day's evaluation)		
			Neurogenic bladder																
38	51	♀	CCP		-	G-3	0.375x3	P.O.	12	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴		Poor	Poor	-	Fair (12 day's evaluation)		
			Lt-renal-stone																
39	73	♂	CCC		-	G-4	0.375x3	P.O.	14	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Moderate	Fair	-	Poor (14 day's evaluation)		
			BPH																
40	64	♂	CCC		-	G-4	0.375x3	P.O.	12	++	<i>S. aureus</i>	10 ⁶		Moderate	Good	-	Excellent (14 day's evaluation)		
			BPH	Bladder diverticle															
41	67	♂	CCP		-	G-3	0.375x3	P.O.	10	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Excellent	Excellent	-	Excellent (10 day's evaluation)		
			BPH																
42	61	♀	CCC		-	G-4	0.375x3	P.O.	12	+++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷		Moderate	Good	-	Excellent (12 day's Evaluation)		
			Neurogenic bladder																
43	25	♀	CCC		-	G-4	0.375x3	P.O.	12	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶		Excellent	Excellent	-	Excellent (12 day's evaluation)		
			Bladder diverticle																
44	45	♀	CCP		-	G-3	0.375x3	P.O.	12	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Excellent	Excellent	-	Excellent (14 day's evaluation)		
			Rt-renal-stone																

CCC: Chronic complicated cystitis
 CCP: Chronic complicated pyelonephritis
 PBH: Benign prostatic hypertrophy

* Before treatment / After treatment

** UTI: Criteria by the UTI committee
 Dr : Dr's evaluation

Table 4-(3) Clinical summary of complicated UTI patients treated with Sultamicillin

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
			Underlying condition	Neurogenic bladder			Dose g x /day	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr		
45	64	♂	CCP		-	G-3	0.375x3	P.O.	12	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁶		Moderate	Good	-	Excellent (12 day's evaluation)
			Prostatic stone	±													
46	43	♂	CCP		-	G-6	0.375x3	P.O.	12	+++	<i>E. coli</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷		Moderate	Excellent	-	Excellent (12 day's evaluation)
			Neurogenic bladder	±													
47	66	♂	CCC		-	G-4	0.375x3	P.O.	5	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁵		Moderate	Good	-	
			BPH Prostatic stone	+													
48	69	♂	CCC		-	G-2	0.375x3	P.O.	12	++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵		Poor	Fair	-	Poor (14 day's evaluation)
			BPH	+													
49	72	♂	CCP		-	G-3	0.375x3	P.O.	5	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	1.56	Excellent	Excellent	-	
			BPH	-													
50	75	♂	CCC		-	G-4	0.375x3	P.O.	5	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁵		Excellent	Excellent	-	
			BPH	-													
51	68	♀	CCP		-	G-3	0.375x3	P.O.	12	++	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁵		Moderate	Good	-	Good (12 day's evaluation)
			Renal stone	+													
52	47	♀	CCC		+	G-1	0.375x3	P.O.	5	++	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵		Moderate	Good	Diar-rhea	
			Neurogenic bladder	±													
53	71	♂	CCC		+	G-1	0.375x3	P.O.	19	+++	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵		Moderate	Good	-	Good (19 day's evaluation)
			Bladder tumor	±													
54	80	♂	CCC		+	G-5	0.375x3	P.O.	19	+	<i>E. faecalis</i> <i>Pseudomonas</i> sp	10 ⁵		Poor	Good	-	Poor (19 day's evaluation)
			BPH	+													

CCC: Chronic complicated cystitis
 CCP: Chronic complicated pyelonephritis
 PBH: Benign prostatic hypertrophy

* Before treatment
 After treatment

** UTI: Criteria by the UTI committee
 Dr : Dr's evaluation

Table 4-(4) Clinical summary of complicated UTI patients treated with Sultamicillin

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria *	Bacteriuria *			Evaluation **		Side effects	Remarks
			Underlying condition				Dose g x /day	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr		
55	61	♂	CCC		-	G-6	0.375x3	P.O.	12	+	<i>Pseudomonas E. faecalis</i>	10 ⁵		Poor	Good	-	Good (12 day's evaluation)
			Bladder stone Neurogenic bladder	++						10 ⁴							
56	63	♂	CCC		+ (Urethra)	G-1	0.375x3	P.O.	12	++	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵		Moderate	Good	-	Good (12 day's evaluation)
			BPH	±													
57	72	♂	CCC		+ (Urethra)	G-5	0.375x3	P.O.	12	++	<i>S. viridans P. aeruginosa</i>	10 ⁵		Poor	Good	Eruption	Good (12 day's evaluation)
			BPH	++						10 ⁵							
58	76	♂	CCC		+ (Urethra)	G-1	0.375x3	P.O.	12	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁵		Poor	Good	-	Good (12 day's evaluation)
			Bladder tumor	++						10 ⁵							
59	73	♂	CCC		+ (Urethra)	G-1	0.375x3	P.O.	2	++	<i>P. vulgaris S. aureus E. faecalis</i>	10 ⁵		Unknown		Vomiting	
			Neurogenic bladder	+													
60	75	♂	CCC		+ (Urethra)	G-1	0.375x3	P.O.	12	+	<i>P. vulgaris</i>	10 ⁵		Moderate	Fair	-	Good (12 day's evaluation)
			BPH	-						10 ⁴							
61	72	♂	CCC		+ (Urethra)	G-5	0.375x3	P.O.	12	+++	<i>E. coli A. anitratum E. faecalis</i>	10 ⁵		Moderate	Good	-	Good (12 day's evaluation)
			Bladder tumor	++													
62	81	♂	CCC		-	G-4	0.375x3	P.O.	12	++	GPR	10 ⁵		Moderate	Good	-	Good (12 day's evaluation)
			Bladder tumor	+													
63	57	♂	CCC		-	G-4	0.375x3	P.O.	12	+	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁵		Poor	Poor	-	Poor (14 day's evaluation)
			BPH Bladder diverticle	+						10 ⁵							

** UTI: Criteria by the UTI committee
Dr : Dr's evaluation

* Before treatment
After treatment

CCC: Chronic complicated cystitis
CCP: Chronic complicated pyelonephritis
PBH: Benign prostatic hypertrophy

Table 4-(5) Clinical summary of complicated UTI patients treated with Sultamicillin

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
			Underlying condition				Dose g x /day	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr		
64	82	♂	CCC		-	G-2	0.375x3	P.O.	7	++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	Poor	Poor	-		
			BPH							++	<i>Serratia</i>	10 ⁵					
65	65	♂	CCC		-	G-4	0.375x3	P.O.	12	+	Normal flora		Unknown	Unknown	-		
			BPH	Bladder stone						+							
66	69	♂	CCC		-	G-2	0.375x3	P.O.	5	+			Unknown	Unknown	-		
			BPH							+							
67	65	♂	CCC		-	G-2	0.375x3	P.O.	19	+	Normal flora		Unknown	Unknown	-		
			BPH							-							
68	82	♂	CCC		-	G-2	0.375x3	P.O.	19	++	Normal flora		Unknown	Unknown	-		
			BPH							++							
69	73	♂	CCC		-	G-2	0.375x3	P.O.	5	+++	Y. L. O	10 ⁵	Poor	Poor	-		
			BPH							+++	Y. L. O	10 ³					

CCC: Chronic complicated cystitis
 CCP: Chronic complicated pyelonephritis
 PBH: Benign prostatic hypertrophy

* Before treatment
 After treatment

** UTI: Criteria by the UTI committee
 Dr : Dr's evaluation

Table 5 Overall clinical efficacy of Sultamicillin in complicated UTI
0.375 ~ 0.75 g x 2 ~ 3/day, 5-day treatment

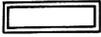
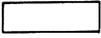
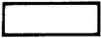
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria					
Eliminated		7	7	6	20 (57.1%)
Decreased					(%)
Replaced		3	1	4	8 (22.9%)
Unchanged				7	7 (20.0%)
Efficacy on pyuria		10 (28.6%)	8 (22.9%)	17 (48.6%)	Patient total 35
 Excellent	7 (20.0%)		Overall effectiveness rate 24/35 (68.6%)		
 Moderate	17				
 Poor (or Failed)	11				

Table 6 Overall clinical efficacy of Sultamicillin classified by the type of infection

Group		No. of Patient (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	7 (20.0%)		4	3	57.1%
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (5.7%)			2	0 %
	3rd group (Upper UTI)	7 (20.0%)	3	2	2	71.4%
	4th group (Lower UTI)	13 (37.1%)	5	7	1	92.3%
	Sub total	29 (5.7%)	8	13	8	72.4%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	4 (11.4%)		2	2	50.0%
	6th group (Catheter not indwelt)	2 (5.7%)		1	1	50.0%
	Sub total	6 (17.1%)		3	3	50.0%
Total		35 (100%)	8	16	11	68.6%

一方、これらに対する耐性菌の増加が、その適応を減じていることが大きな問題となっている。これら現況に対処する一つの手段として、耐性の最も大きなメカニズムとされている β -lactamase を阻害する Sulbactam (SBT) が開発され、従来の β -lactam 剤と併用することが考案された。注射剤においては、すでに Cefoperazone との合剤の効果が検討され、尿路感染症に対してすぐれた成績が得られている⁴⁵⁾。今回、経口剤として ABPC と SBT とがエステル結合した Sultamicillin (SBT PC) が開発され、腸管からの効率のよい吸収と、体内での両 component の併用効果を得ることが意図された。

著者らは、SBT PC の in vitro 抗菌活性およびその臨床効果、安全性につき検討した。その結果、抗菌力では *P. aeruginosa* を除き、7種のグラム陰性桿菌において本剤は ABPC 単剤に比し明らかにすぐれた成績を示し

た。特に *P. mirabilis* および *P. vulgaris* に対しては、高度耐性菌が認められず、低い MIC を示しており、対照薬に明らかに勝っている。また、いわゆる弱毒グラム陰性桿菌である *C. freundii*、*E. cloacae* および *S. marcescens* に対しても、全般に MIC は高いものの、中等度感受性の菌株が認められ、尿中における高い排泄 level ではその効果が期待し得ることが示唆された。

臨床検討では、急性単純性膀胱炎 (AUC) では、95.5% の有効性が示され、うち著効率が75%と高かった。除菌率も91.3%であり、本感染症に対しては1日投与量は375mg×3で十分と考えられた。複雑性尿路感染症 (C-UTI) では全体で35例中68.6%の有効率であった。これらを1日投与量別にみると、375mg×3が28例と最も多く、その有効率は71% (20/28) であり、750mg×2が100% (2/2)、750mg×3が40% (2/5) であった。また、

Table 7 Bacteriological response to Sultamicillin in complicated UTI

Isolate	No. of strain	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1 (100)	
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100)	
<i>S. viridans</i>	1	1 (100)	
<i>E. faecalis</i>	8	8 (100)	
G P R	1	1 (100)	
<i>E. coli</i>	13	12 (92.3)	1
<i>E. cloacae</i>	1	0 (0)	1
<i>E. aerogenes</i>	1	0 (0)	1
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100)	
<i>P. vulgaris</i>	2	2 (100)	
<i>P. aeruginosa</i>	4	2 (50.0)	2
<i>Pseudomonas</i> sp	2	1 (50.0)	1
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1 (100)	
<i>A. anitratum</i>	1	1 (100)	
<i>S. marcescens</i>	2	0 (0)	2
Total	43	35 (89.7)	8

* regardless of bacterial count

Table 8 Strains appearing after Sultamicillin in complicated UTI

Isolate	No. of strains* (%)
<i>E. coli</i>	1 (12.5)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (12.5)
<i>Klebsiella</i> sp	1 (12.5)
<i>P. mirabilis</i>	1 (12.5)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (12.5)
<i>S. liquefaciens</i>	1 (12.5)
Y L O	2 (25.0)
Total	8

* regardless of bacterial count

Table 9 Overall clinical efficacy of Sultamicillin in gonococcal urethritis (3 day) (375 mg × 3/day)

Excellent	20 (76.9%)
Moderate	5 (19.2%)
Poor	1
Total	26

Table 10 Relation between MIC and bacteriological response in gonococcal urethritis

MIC (μg/ml)	0.1	0.2	0.39	0.78	Total
Eradicated	2/3	4/4	1(1)/1	4(1)/4	11(2)/12
No. of strain					

() : β-lactamase producing strain

1日375mg×3の投与例のうち5例が尿路にカテーテルを留置中のUTI病態疾患群別の1群に相当するものであるが、その有効率は80% (4/5)であった。このように、C-UTIに対しても本剤1日375mg×3投与で満足すべき効果が得られている。細菌学的効果は、全体で85%と高い除菌率であり、グラム陽性菌は*E. faecalis*をふくめ94%が除菌された。グラム陰性菌では、*Proteus*は4株とも、*P. aeruginosa*は4株中2株が消失している。UTI群別で1, 5および6群ですぐれた有効率が得られていることから、いわゆる弱毒菌感染に対しても、一定の効果が期待し得るものと思われた。淋菌性尿道炎に対しては、本剤375mg×3/日、3日間投与により淋菌の消失が29例中25例で得られ、著効が21例であり満足すべき成績と考えられる。また、β-lactamase産生の淋菌に対しても低いMICを示しかつ除菌されており、SBTの効果を示唆された。副作用は、95例中6例に認められ、うち1例は投与を中止している。6例中、下痢および軟便が3例を占め、発疹の1例以外はすべて消化器症状であった。程度に関しては、特に重篤なものはなく、またすべて一過性であった。臨床検査値上は、特に問題となる異常はみられていない。

以上より、本剤は1日375mg×3回の用量で各種尿路感染症および淋菌性尿道炎に対し有効な薬剤と考えられた。とりわけ弱毒菌による複雑性尿路感染症に対しても効果が期待できることが示された。また、安全性に関しては、下痢等の消化器症状に留意するべきとは考えられるが、従来のβ-lactam剤に比し、特に問題となるものではないと考えられた。

文 献

- 1) 第32回日本化学療法学会総会(札幌), 新薬シンポジウム, Sultamicillin. 1984
- 2) 大越正秋, 他: UTI薬効評価基準. Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 3) 大越正秋, 他: UTI薬効評価基準補遺. Chemotherapy 28: 1354~1358, 1980

- 4) 荒川創一, 原田益善, 片岡陳正, 小田芳経, 岡田弘, 梅津敬一, 藤井昭男, 守殿貞夫, 石神襄次: 泌尿器科領域における Sulbactam/Cefoperazone の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 32(S-4): 538~548, 1984
- 5) 河田幸道, 他(20施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Sulbactam と Cefoperazone 併用の臨床的意義。Chemotherapy 32(S-4): 606~626, 1984

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON SULTAMICILLIN IN THE UROLOGICAL FIELD

SADAO KAMIDONO, AKIRA FUJII, SOICHI ARAKAWA,
MASUYOSHI HARADA, NOBUMASA KATAOKA, SIA I.C. and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

(Chief: Prof. Joji Ishigami)

Sultamicillin, a newly developed antibiotic in which ampicillin and β -lactamase inhibitor sulbactam are linked as an ester, was studied fundamentally and clinically.

The following results were obtained.

1. Antimicrobial activity

The *in vitro* antimicrobial activities of sultamicillin were compared to those of ABPC, CCL, CEX and BRL25000 against 8 species of gram negative rods.

Sultamicillin showed potent antimicrobial activity next to CCL against *E. coli* and *K. pneumoniae*, and next to BRL25000 against *C. freundii*, *E. cloacae* and *S. marcescens*. Sultamicillin was the most active drug against *P. mirabilis* and *P. vulgaris*. All strains of *P. aeruginosa* were resistant to the all drugs.

2. Clinical evaluation

Clinical effectiveness rate on total of 20 patients with acute uncomplicated cystitis was 95.5% and the eradication rate of causative organisms was 91.3%.

On 35 patients with chronic complicated U.T.I., clinical effectiveness rate was 68.6% and eradication rate was 90%. Especially, some kind of gram positive bacteria and *Proteus* species were successfully eradicated by sultamicillin.

On 26 patients with gonococcal urethritis, clinical effectiveness rate was 96.2%.

Side effects were observed in 6 cases (loose stool 1, diarrhea 2, vomiting 1, upper abdominal pain 1, eruption 1), but these symptoms were not severe and disappeared soon. Abnormal laboratory data due to the drug were observed in 3 cases (elevation of Al-P 1, elevation of GOT and GTP 1, elevation of total bilirubin 1), but these returned within normal limit soon.