尿路感染症患者に対するSultamicillinの臨床的検討

藤村　宣夫・上間　健造・鳴尾　精一・黒川　一男（主任：黒川一男　教授）
徳島大学医学部泌尿器科学教室

泌尿器科領域の尿路感染症外来患者にSultamicillinを投与し，つぎの結果を得た。

総合臨床効果判定は，UTI薬効評価基準に従い，急性単純膀胱炎には1錠×2回/日，3日間，慢性複雑性尿路感染症には，1錠×2～3回/日または2錠×2回/日，5日間投与後に行った。

1）総合臨床効果は，急性単純性膀胱炎では7例すべてが著効。慢性複雑性尿路感染症では，30例中，著効15例，有効4例，無効11例で，有効率は63%であった。2）細菌学的効果は，49株中，消失35株（71.4%），存続14%であった。

3）副作用は，1例に嘔気がみられたのみで，その他には何ら憂慮すべきものは認められなかった。

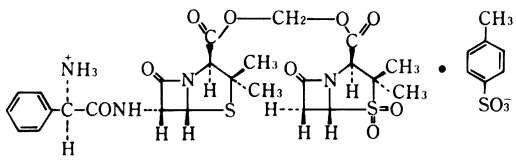
β-lactam剤に対する耐性菌への対策として，Pfizer社はβ-lactamase阻害剤であるSulbactamを開発し，CefoperazoneとSulbactamを配合した注射剤の臨床治験が行われ，著者らも，台糖ファイザー社から提供を受け複雑性尿路感染症に投与し，その成績を報告した[1]。

SultamicillinはAmpicillinとSulbactamとがエステル結合した半合成経口β-lactam系抗生物質で，生体内ではAmpicillinとSulbactamとして相互の協力作用を期待した新しいタイプのmutual prodrugとして注目されている[2]。

今回，台糖ファイザー社の依頼により，本剤を泌尿器科領域の各種尿路感染症に投与し，臨床的評価を行ったので，報告する。

Sultamicillin tosilateの化学構造式はFig. 1の通りである。

Fig. 1　Chemical structure of Sultamicillin tosilate



I. 対象および方法

昭和58年3月から9月までの間に徳島大学泌尿器科外来を受診した37例を対象とした。尿路感染症の内訳は急性単純性膀胱炎7例，慢性複雑性膀胱炎27例，慢性複雑性腎盂腎炎3例で，年令は16才から74才（平均47才）までで，性別は男子19例，女子18例であった。

また，複雑性尿路感染症の基礎疾患は，前立腺肥大症11例，神経因性膀胱炎10例，前立腺癌，水腎症各2例，腎結石，膀胱尿管逆流，前立腺結石，尿道狭窄，後腹膜腫瘍各1例である。

投与方法は，急性単純性膀胱炎には，1回1錠(Sultamicillinとして375mg含有）を朝夕2回，7～14日間，慢性複雑性尿路感染症には，1回1錠を朝夕2回または毎食後3回か，1回2錠を朝夕2回，5～21日間服用させた。

II. 効果判定

総合臨床効果判定は，急性単純性膀胱炎は排尿痛，膿尿，細菌尿を指標とし，複雑性尿路感染症は膿尿，細菌尿を指標として，その推移に基づいたUTI研究会が定めたUTI薬効評価基準（UTI判定）に従った。この他にも原則として全投与終了後に主治医独自の方法（主治医判定）による判定も併せて行った。

III. 成績

1．急性単純性膀胱炎（Table 1, 2）

7例に投与し，UTI判定，3日目の主治医判定とも全例著効を示した。また最終投与日に判定出来た2例も著効であった。

起炎菌は*E. coli* 5例，*C. freundii*，*S. epidermidis*各1例であった。

2．慢性複雑性尿路感染症（Table 3, 4, 5）

UTI判定では，30例中，著効15例（50%），有効4例（13%），無効11例（37%）で，総合有効率は63%であった。

疾患病態群別の有効率は単独感染群では，21例中，著効9例，有効3例，無効9例で57%，混合感染群では9

Table 1 Clinical summary of acute uncomplicated cystitis cases treated with Sultamicillin

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment: Dose /day	Treatment: Duration (day)	Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*: Species	Bacteriuria*: Count	Evaluation**: UTI	Evaluation**: Dr.	Remarks
1	44	F	AUC	1Tx2	3 (7)	+	+	*E. coli*	10^5	Excellent	Excellent	(−)
						−	−	−	−			
2	24	F	AUC	1Tx2	3 (14)	+	+	*S. epidermidis*	10^5	Excellent	Excellent	(−)
						−	−	−	−			
3	67	F	AUC	1Tx2	3 (7)	+	+	*E. coli*	10^4	Excellent	Excellent (Excellent)***	(−)
						−	−	−	−			
4	50	F	AUC	1Tx2	3 (7)	+	+	*E. coli*	10^5	Excellent	Excellent	(−)
						−	−	−	−			
5	24	F	AUC	1Tx2	3 (7)	++	+	*E. coli*	10^4	Excellent	Excellent (Excellent)	(−)
						−	−	−	−			
6	67	F	AUC	1Tx2	3 (7)	+	++	*E. coli*	10^5	Excellent	Excellent	(−)
						−	−	−	−			
7	69	F	AUC	1Tx2	3 (7)	++	++	*C. freundii*	10^5	Excellent	Excellent	(−)
						−	−	−	−			

* Before treatment / After treatment

** UTI: UTI Criteria by the committee of UTI after 3-day treatment
Dr.: Dr.'s evaluation after 3-day treatment

*** Evaluation after final administration

Table 2 Sultamicillin overall clinical efficacy in acute uncomplicated cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	7									7 (100%)
	Decreased (Replaced)										0 (0%)
	Unchanged										0 (0%)
Effect on pain		7 (100%)									
Effect on pyuria		7 (100%)									
Excellent		7 (100%)						Overall effectiveness rate 7/7 (100%)			
Moderate		0									
Poor		0									

Table 3–1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with Sultamicillin

Case No.	Age	Sex	Diagnosis / Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment: Dose /day	Treatment: Duration (day)	Pyuria*	Bacteriuria* Species	Evaluation** UTI	Evaluation** Dr.	Remarks
1	61	M	CCC / BPH	(–)	4	1T x 3	5 (7)	+++ / –	*E. coli* 10^5 / –	Excellent	Excellent	(–)
2	73	M	CCC / BPH	(–)	6	1T x 3	5	+ / –	*E. coli*, *P. mirabilis*, *E. faecalis* 10^6 / –	Excellent	Excellent	(–)
3	74	M	CCC / BPH	(–)	6	2T x 2	5	+ / –	*P. mirabilis*, *M. morganii*, *C. diversus*, *E. faecalis* 10^5 / –	Excellent	Excellent	(–)
4	61	F	CCC / Neurogenic bladder	(–)	4	1T x 3	5	+ / –	*K. pneumoniae* 10^7 / *K. pneumoniae* 10	Moderate	Moderate	(–)
5	72	M	CCC / BPH	Urethra	5	1T x 3	5	+ / ±	*P. vulgalis*, *E. faecalis* 10^6 / *P. vulgaris* $<10^3$	Moderate	Moderate	(–)
6	65	M	CCC / Prostatic carcinoma	(–)	4	1T x 3	5	++ / +	*K. pneumoniae* 10^5 / *K. pneumoniae* 10^3	Poor	Poor	(–)
7	71	M	CCC / BPH	(–)	4	2T x 2	5 (21)	+++ / ±	*S. marcescens* 10^5 / *S. marcescens* 10^3	Poor	Poor (Excellent)***	(–)
8	61	F	CCC / Neurogenic bladder	(–)	6	1T x 3	5	+ / –	*E. coli*, *K. ozaenae* 10^5 / *E. coli*, *K. ozaenae* 10^4	Poor	Poor	(–)
9	48	M	CCC / Retroperitoneal tumor	Urethra	5	2T x 2	5 (14)	+ / +	*P. rettgeri*, *E. cloacae* 10^6 / *P. rettgeri*, *E. cloacae* 10^6	Poor	Poor	(–)

* Before treatment / After treatment

** UTI: UTI Criteria by the committee of UTI after 5-day treatment
Dr.: Dr.'s evaluation after 5-day treatment

*** Evaluation after final treatment

Table 3-2 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with Sultamicillin

Case No.	Age	Sex	Diagnosis: Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment: Dose /day	Treatment: Duration (day)	Pyuria*	Bacteriuria*: Species	Evaluation**: UTI	Evaluation**: Dr.	Remarks
10	58	F	CCP Hydronephrosis	(−)	3	1T x 2	5 (7)	± −	*K. pneumoniae* 10^5 −	Excellent	Excellent	(−)
11	53	M	CCP Hydronephrosis	(−)	3	2T x 2	5 (7)	++ −	*S. epidermidis* 10^4 −	Excellent	Excellent	(−)
12	49	F	CCP Renal stone	(−)	3	2T x 2	5 (7)	+++ +	*E. coli* 10^6 −	Moderate	Moderate (Moderate)	(−)
13	62	F	CCC Neurogenic bladder	(−)	4	1T x 2	5 (7)	+ −	*P. mirabilis* 10^5 −	Excellent	Excellent	(−)
14	44	F	CCC Neurogenic bladder	(−)	4	1T x 2	5 (7)	+ +	*Xanthomonas* 10^4 *Xanthomonas* 10^3	Poor	Poor (Poor)	(−)
15	16	F	CCC VUR	(−)	4	1T x 2	5 (14)	+++ +	*E. cloacae* 10^5 −	Moderate	Moderate (Excellent)	(−)
16	54	F	CCC Neurogenic bladder	(−)	4	1T x 2	5	+ +	*E. coli* 10^6 *E. coli* $< 10^3$	Poor	Fair	Nausea
17	44	F	CCC Neurogenic bladder	(−)	6	1T x 2	5	+ −	*E. faecalis*, *Corynebacterium* 10^5 −	Excellent	Excellent	(−)
18	60	M	CCC BPH	(−)	4	1T x 3	5 (14)	± −	*K. pneumoniae* 10^4 −	Excellent	Excellent	(−)
19	71	M	CCC BPH	(−)	4	1T x 3	5 (14)	+++ +	*S. marcescens* 10^5 *S. marcescens* 10^3	Poor	Fair (Moderate)	(−)

Table 3–3 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with Sultamicillin

Case No.	Age	Sex	Diagnosis / Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment Dose /day	Treatment Duration (day)	Pyuria*	Bacteriuria* Species	Evaluation** UTI	Evaluation** Dr.	Remarks
20	65	M	CCC / Prostatic carcinoma	(–)	4	1T x 3	5 (7)	+++	*K. pneumoniae* 10^6	Poor	Poor	(–)
								+	*K. pneumoniae* 10^4			
21	61	M	CCC / BPH	(–)	6	1T x 3	5 (7)	+	*C. freundii* 10^5 *E. faecalis*	Excellent	Excellent	(–)
								–	–			
22	61	M	CCC / BPH	(–)	6	1T x 3	5 (7)	+	*A. lwofii* 10^5 *A. faecalis*	Excellent	Excellent	(–)
								–	–			
23	70	M	CCC / BPH	(+)	1	2T x 2	5 (14)	+	*E. coli* 10^5	Poor	Moderate (Excellent)	(–)
								+	*E. faecalis* 10^4			
24	73	M	CCC / BPH	(–)	4	2T x 2	5	+	*K. pneumoniae* 10^4	Excellent	Excellent	(–)
								–	–			
25	49	F	CCC / Neurogenic bladder	(–)	4	2T x 2	5 (7)	+	*E. coli* 10^6	Excellent	Excellent	(–)
								–	–			
26	38	M	CCC / Neurogenic bladder	(–)	4	2T x 2	5 (7)	+++	*Achromobacter* 10^6	Poor	Poor	(–)
								++	*Achromobacter* 10^5			
27	31	F	CCC / Neurogenic bladder	(–)	4	2T x 2	5 (14)	+++	*P. mirabilis* 10^6	Excellent	Excellent	(–)
								–	–			
28	56	M	CCC / Prostatic stone	(–)	4	2T x 2	5 (7)	++	*E. coli* 10^6	Poor	Moderate	(–)
								±	*E. coli* 10^3			
29	24	M	CCC / Neurogenic bladder	(–)	4	2T x 2	5 (7)	+++	*C. freundii* 10^5	Excellent	Excellent	(–)
								–	–			
30	31	M	CCC / Uret. stricture	(–)	6	2T x 2	5	+++	*A. calcoaceticus* 10^5 *S. epidermidis*	Excellent	Excellent	(–)
								–	–			

Table 4 Overall clinical efficacy of Sultamicillin in complicated U.T.I.

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	15	2		17 (57%)
Decreased	1		1	2 (7%)
Replaced			1	1 (3%)
Unchanged	1	4	5	10 (33%)
Efficacy on pyuria	17 (57%)	6 (20%)	7 (23%)	Case total 30

Excellent	15 (50%)	Overall effectiveness rate 19/30 (63%)
Moderate	4 (13%)	
Poor	11 (37%)	

Table 5 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)	1 (3%)			1	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	(%)				%
	3rd group (Upper U.T.I.)	3 (10%)	2	1		100%
	4th group (Lower U.T.I.)	17 (57%)	7	2	8	53%
	Sub total	21 (70%)	9	3	9	57%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (7%)		1	1	50%
	6th group (No catheter indwelt)	7 (23%)	6		1	86%
	Sub total	9 (30%)	6	1	2	78%
Total		30 (100%)	15	4	11	63%

Table 6 Overall clinical efficacy of Sultamicillin in complicated U.T.I. classified by daily dose

Daily dose \ Eficacy	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)
1T x 2/Day	3	1	2	4/6 (67%)
1T x 3/Day	5	2	4	7/11 (64%)
2T x 2/Day	7	1	5	8/13 (62%)
Total	15 (50%)	4 (13%)	11 (37%)	30

例中，著効6例，有効1例，無効2例で78%であった。

5日目の主治医判定では，30例中，著効15例（50%），有効6例(20%)，やや有効2例，無効7例で，有効率は70%であった。

また5日間以上投与し最終投与日に判定が出来た6例は著効3例，有効2例，無効1例であった。投与量別の有効率（UTI判定）については，1日1錠2回群（6例）は67%，1日1錠3回群（11例）は64%，1日2錠2回群（13例）は62%で dose response はみられなかった（Table 6）。

II. 細菌学的効果

急性単純性膀胱炎から分離された7株（*E. coli* 5，*S. epidermidis* 1，*C. freundii* 1）はすべて消失した。

慢性複雑性尿路感染症から分離された42株では，消失28株（67%），存続14株であった。

主な菌種についてみると，*E. faecalis*（5株），*S. epidermidis*（2株）のグラム陽性菌はすべて消失した。

E. coli は8株中，消失5株(63%)，*K. pneumoniae* は6株中，消失3株(50%)であったが，*P. mirabilis*（4株），*Citrobacter*（3株），*Acinetobacter*（2株）はすべて消失した。

なお，本剤投与終了後に新たに出現した菌は *E. faecalis* 1株のみであった（Table 7）。

III. 副　作　用

副作用では，1例に嘔気がみられたが，服用を中止するには至らなかった（Table 3-2）。

臨床検査値については，5例に末梢血液検査（RBC, Hb, Ht, WBC），肝機能検査(GOT, GPT, AL-P)，腎機能検査(BUN, Creatinine)を行ったが，全例異常は認められなかった（Table 8）。

IV. 考　　察

Sultamicillin は Ampicillin と β-lactamase 阻害剤の Sulbactam がエステル結合した mutual prodrug であるが，腸管から吸収されると速やかに加水分解され，体内では Ampicillin と Sulbactam として作用するため，β-lactamase を産生する ABPC 耐性菌に対して抗菌力が増強され，抗菌スペクトルも ABPC 単独よりも広くなるという特徴をもつことから，ABPC 耐性菌が増加の傾向にある尿路感染症においても，有用性が大いに期待されるところである[3]。

急性単純性膀胱炎から分離される *E. coli* についてみても，再発をくり返す recurrent cystitis からは，ABPC 耐性 *E. coli* の検出率が高く，本治験でも recurrent type の3例（No. 1，3，5）は ABPC 耐性 *E. coli* であったが陰性化しており，中でも，症例5の MIC 値は ABPC：>800μg/ml，Sultamicillin：100μg/ml で，ABPC 高度耐性菌であった。

複雑性尿路感染症については，63%の有効率で経口剤としては極めて良好な成績であったが，これは ABPC の MIC 値に比べて，Sultamicillin の MIC 値の方が2管以上小さい菌が消失したために，著効あるいは有効と判定された症例が9例あったことに起因している。

Table 7 Bacteriological response to Sultamicillin

(AUC)

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
S. epidermidis	1	1 (100)	0
E. coli	5	5 (100)	0
C. freundii	1	1 (100)	0
Total	7	7 (100)	0

(complicated U.T.I.)

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
S. epidermidis	2	2 (100)	0
E. faecalis	5	5 (100)	0
E. coli	8	5 (63)	3
P. mirabilis	4	4 (100)	0
P. vulgaris	1	0 (0)	1
P. rettgeri	1	0 (0)	1
M. morganii	1	1 (100)	0
S. marcescens	2	0 (0)	2
K. pneumoniae	6	3 (50)	3
K. ozaenae	1	0 (0)	1
Citrobacter	3	3 (100)	0
E. cloacae	2	1 (50)	1
Corynebacterium	1	1 (100)	0
Acinetobacter	2	2 (100)	0
Alcaligenes	1	1 (100)	0
Xanthomonas	1	0 (0)	1
Achromobacter	1	0 (0)	1
Total	42	28 (67)	14

* regardless of bacterial count

Table 8 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10^4/mm^3)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm^3)	S-GOT* (U)	S-GPT* (U)	Al-Pase** (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	Before	450	14.3	43.6	4200	26	20	6.2	12	1.0
	After	432	14.1	41.6	4800	28	14	5.6	17	1.3
20	Before	408	13.6	39.2	4300	32	19	6.4	13	1.0
	After	416	13.8	40.6	5700	27	22	6.2	11	1.1
21	Before	463	15.2	49.3	7200	38	29	6.6	15	1.0
	After	–	–	–	–	32	31	6.0	16	1.0
23	Before	392	13.2	40.3	6000	42	28	10.1	9	0.9
	After	390	13.0	39.2	4900	40	30	9.3	8	0.9
28	Before	459	14.9	47.2	6400	29	18	5.1	12	0.9
	After	456	15.0	49.2	7000	30	21	6.0	10	0.9

* normal range 0 ~ 40
** normal range 2.7 ~ 10

ちなみに，これら9例の9菌種についてみると，症例2の *E. coli* (ABPC：800μg/ml, Sultamicillin25μg/ml)，症例3の *M. morganii* (ABPC：200μg/ml, Sultamicillin25μg/ml)，症例10の *K. pneumoniae* (ABPC：25μg/ml, Sultamicillin6.25μg/ml)，症例16の *E. coli* (ABPC：>800μg/ml, Sultamicillin50μg/ml)，症例18の *K. pneumoniae* (ABPC：25μg/ml, Sultamicillin6.25μg/ml)，症例22の *A. lwofii* (ABPC：25μg/ml, Sultamicillin1.56μg/ml)，症例24の *K. pneumoniae* (ABPC：>800μg/ml, Sultamicillin200μg/ml)，症例29の *C. freundii* (ABPC：>800μg/ml, Sultamicillin100μg/ml)，症例30の *A. calcoaceticus* (ABPC：25μg/ml, Sultamicillin3.13μg/ml)などで，中にはSultamicillinのMIC値が100, 200μg/mlの株もみられるが，尿中へ薬剤が高濃度に移行する尿路感染症の利点によって，これらの菌も消失をみた。

投与量については，1錠2回，1錠3回，2錠2回の3群間に有効率の差はみられなかったが，1錠2回/日群には混合感染症例（1例のみ）が少なく，分離菌についても *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. faecalis* が含まれていたため高い有効率が得られたと考えられ，一般的には複雑性尿路感染症に対しては1錠3回，2錠2回の投与が望ましいと推察される。

副作用については，1例に嘔気がみられたのみで，その他には何ら憂慮すべきものは認められなかった。

以上，泌尿器科領域の外来各種尿路感染症に対して，Sultamicillinを投与した結果，本剤の有効性，安全性ならびに有用性が確認された。

文　献

1) 藤村宣夫，湯浅健司，田中敏博，小倉邦博，黒川一男：複雑性尿路感染症におけるSulbactam/Cefoperazoneの臨床的検討。Chemotherapy32 (S-4)：570～576，1984

2) 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

3) Baltzer, B. et al : Mutual pro-drugs of β-lactam antibiotics and β-lactamase inhibitors. J. Antibiotics 33 (10)：1183-1192，1980

CLINICAL STUDIES OF SULTAMICILLIN IN URINARY TRACT INFECTION

NOBUO FUJIMURA, KENZOH UEMA,
SEIICHI NARUO and KAZUO KUROKAWA
Department of Urology, School of Medicine, The University of Tokushima

Sultamicillin was used for treatment of urinary tract infection in 37 out-patients.

The daily dose of sultamicillin was 750 mg ~ 1,500 mg orally twice or 3 times a day for 3 ~ 14 days.

Clinical efficacy of Sultamicillin in acute uncomplicated cystitis was excellent in 7 cases (effectiveness rate 100%).

The efficacy in complicated urinary tract infection was excellent in 15 cases, moderate in 4 cases and poor in 11 cases with effectiveness rate of 63%.

Bacteriological response was eradicated in 35 and persisted in 14 out of 49 strains.

Nausea in one case was observed, but no significant hematological, renal and hepatic toxicity was noted in this study.