

## 複雑性尿路感染症に対する Sultamicillin の 臨床的検討

山下 拓郎・松田 央一・江藤 耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

$\beta$ -lactamase 阻害剤である sulbactam (以下 SBT) と ampicillin (以下 ABPC) をエステル結合したいわゆる mutual prodrug である sultamicillin を久留米大学泌尿器科入院患者及び外来患者のうち、慢性複雑性尿路感染症の20例に使用した。疾患別内訳は、全例慢性膀胱炎であった。投与方法は sultamicillin を1回375mg、1日3回、計1125mg を食後経口投与した。投薬期間は原則として5日間とした。

UTI 薬効評価基準に合致した19例の臨床効果は、著効4例、有効10例、無効5例で、有効率は74%であった。細菌学的効果では、投与前に分離された23株中17株(74%)が除菌された。副作用としては、自覚症状、及び臨床検査値において異常を認めなかった。

SBTは1977年米国 Pfizer 社中央研究所で開発された Penicillanic acid sulfone で、下記の化学構造式を有する (Fig.1)。

SBTはそれ自身の抗菌力は弱く、単独では抗菌剤としての有用性は少ないが、 $\beta$ -lactamase inhibitor としての効果を持ち、各種の細菌が産生するペニシリナーゼ型  $\beta$ -lactamase を強く、セファロスポリナーゼ型  $\beta$ -lactamase を中等度に、不可逆的に不活化する。この特性より本剤を種々の  $\beta$ -lactam 剤と配合することにより、 $\beta$ -lactamase による失活を防ぎ、配合された抗生剤の抗菌力を増強する事ができる。

今回、SBT と ABPC をエステル結合させた、sultamicillin を慢性複雑性尿路感染症に対して使用し、臨床的效果と安全性の検討を行ったので、その結果を報告する。

例であった。

年齢は37才から75才で、ほとんどが高齢者で占められており、性別は、男性11例、女性9例であった。

### 2. 投与方法

投与方法は、1回 sultamicillin 375mg を1日3回、計1125mg を食後経口投与にて連続5日間以上投与した。

### 3. 治療効果判定

効果判定は UTI 薬効評価基準<sup>1)</sup>(第2版及び補遺)によるものと共に、主治医判定も行った。

### 4. 副作用検査

副作用については、投与前後の自覚症状の問診と共に、投与前後に血液一般、血液生化学的検査を行った。

## II. 使用成績

### 1. 臨床効果

Sultamicillin 投与20症例のうち、UTI 薬効評価基準に合致する19症例の年齢、基礎疾患、尿所見、分離菌、その他の詳細は、Table 1に示す通りである。

臨床効果判定は、Table 2に示すように、19症例中、著効4例、有効10例、無効5例となり、有効率は74%であった。

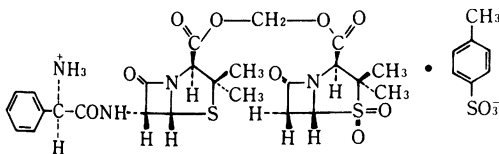
これらを UTI 群別に分類すると、Table 3に示すように、単独感染群では、有効率は、1群57%、2群67%、4群80%で有効率を総合すると67%であった。

一方、混合感染群では、有効率は5群100%、6群100%、総合100%であった。

### 2. 細菌学的効果

尿中分離菌の推移は Table 4に示すごとくで、分離さ

Fig. 1 Chemical structure of Sultamicillin tosilate



## I. 治験方法

### 1. 対象症例

久留米大学病院泌尿器科入院、及び外来患者のうち尿路に基礎疾患を有し、慢性複雑性尿路感染症と診断された20例を対象とした。疾患の内訳は全例、慢性膀胱炎である。カテーテル留置症例は9例で、すべて尿道留置症

Table 1-1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with Sultrimicillin

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**	Side effect
						Dose g x /day	Route	Duration (day)			Species	Count		
1	55	M	C.C.C. Urethral trauma	(+) Urethra	G-5	0.375 x 3	P.O.	12	(-)	(++)	<i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>6</sup> (-)	Moderate	(-)
2	58	F	C.C.C. Neurogenic bladder	(-)	G-6	0.375 x 3	P.O.	5	(-)	(+++)	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup>	Moderate	(-)
3	68	F	C.C.C. Bladder tumor	(-)	G-4	0.375 x 3	P.O.	12	(-)	(+)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	Poor	(-)
4	75	F	C.C.C. Bladder tumor	(-)	G-4	0.375 x 3	P.O.	12	(-)	(+++)	<i>S. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup>	Moderate	(-)
5	61	F	C.C.C. Neurogenic bladder	(+) Urethra	G-1	0.375 x 3	P.O.	14	(-)	(+)	<i>Proteus sp.</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	Moderate	(-)
6	73	M	C.C.C. Urethral stenosis	(+) Urethra	G-5	0.375 x 3	P.O.	14	(-)	(±)	<i>Serratia sp.</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup> (-)	Moderate	(-)
7	59	F	C.C.C. Neurogenic bladder	(+) Urethra	G-1	0.375 x 3	P.O.	14	(-)	(+++)	<i>E. coli</i> <i>Candida</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup>	Moderate	(-)
8	40	M	C.C.C. Neurogenic bladder	(+) Urethra	G-1	0.375 x 3	P.O.	14	(-)	(±)	<i>Enterobacter sp.</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	Poor	(-)
9	70	F	C.C.C. Bladder tumor	(-)	G-4	0.375 x 3	P.O.	5	(+)	(+++)	<i>S. aureus</i>	10 <sup>6</sup> (-)	Moderate	(-)

\* Before treatment  
After treatment

\*\* Criteria by the committee of UTI

Table 1-2 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with Sultamicillin

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**	Side effect
						Dose g x /day	Route	Duration (day)			Species	Count		
10	59	M	C.C.C. Bladder tumor	(-)	G-4	0.375 x 3	P.O.	5	(-)	(-)	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus, E. coli</i> <i>Candida</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	(-)	
11	52	M	C.C.C. Bladder tumor	(-)	G-4	0.375 x 3	P.O.	5	(+)	(+)	<i>S. aureus</i>	8 x 10 <sup>5</sup>	Excellent	(-)
12	59	M	IC.C.C. Prostatic carcinoma	(+) Urethra	G-1	0.375 x 3	P.O.	5	(-)	(+)	<i>S. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>	Excellent	(-)
13	65	M	C.C.C. Bladder tumor	(-)	G-4	0.375 x 3	P.O.	5	(-)	(+)	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	Excellent	(-)
14	40	F	C.C.C. Vesicovaginal fistula	(-)	G-6	0.375 x 3	P.O.	5	(-)	(+)	<i>P. morganii</i> <i>P. vulgaris</i>	10 <sup>6</sup>	Moderate	(-)
15	37	F	C.C.C. Vesicovaginal fistula	(+) Urethra	G-1	0.375 x 3	P.O.	5	(-)	(+)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	Poor	(-)
16	62	F	C.C.C. Bladder tumor	(+) Urethra	G-1	0.375 x 3	P.O.	5	(-)	(+)	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	Poor	(-)
17	74	M	C.C.C. Prostatic hypertrophy	(-)	G-2	0.375 x 3	P.O.	5	(+)	(+)	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>	Moderate	(-)
18	53	M	C.C.C. Bladder neck sclerosis	(-)	G-2	0.375 x 3	P.O.	5	(-)	(-)	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup> 2 x 10 <sup>3</sup>	Poor	(-)
19	51	M	C.C.C. Urethral trauma	(+) Urethra	G-1	0.375 x 3	P.O.	5	(-)	(+)	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>2</sup>	Moderate	(-)
20	71	M	C.C.C. Prostatic hypertrophy	(-)	G-2	0.375 x 3	P.O.	5	(-)	(+)	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	Excellent	(-)

\* Before treatment  
After treatment

\*\* Criteria by the committee of UTI

Table 2 Overall clinical efficacy of sultamicillin in complicated U.T.I.  
0.375g x 3/day, 5 days treatment

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Bacteriuria					
Eliminated		4	2	3	9 (47%)
Decreased				1	1 ( 5%)
Replaced		1	3		4 (21%)
Unchanged			2	3	5 (26%)
Effect on pyuria		5 (26%)	7 (37%)	7 (37%)	Pt. total 19
	Excellent	4 (21%)			Overall effectiveness rate 14/19 (74%)
	Moderate	10			
	Poor	5			

Table 3 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)	7 ( 37%)	1	3	3	57%
	2nd group (Post prostatectomy)	3 ( 16%)	1	1	1	67%
	3rd group (Upper U.T.I.)	0 ( %)				%
	4th group (Lower U.T.I.)	5 ( 26%)	2	2	1	80%
	Sub total	15 ( 79%)	4	6	5	67%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2 ( 11%)		2		100%
	6th group (No catheter indwelt)	2 ( 11%)		2		100%
	Sub total	4 ( 21%)		4		100%
Total		19 (100%)	4	10	5	74%

Table 4 Bacteriological response to sultamicillin in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated ( %)	Persisted
<i>E. coli</i>	5	5 (100%)	
<i>Enterobacter</i> sp.	1	0 ( 0%)	1
<i>Proteus</i> sp.	3	3 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	3	1 ( 33%)	2
<i>Serratia</i> sp.	4	1 ( 25%)	3
<i>S. aureus</i>	2	2 (100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
<i>S. faecalis</i>	3	3 (100%)	0
Total	23	17 ( 74%)	6

Persisted: regardless of bacterial count

れた23株中17株が除菌され(除菌率74%) 6株が存続した。存続菌の内訳は、*Enterobacter* sp. 1株中1株、*P. aeruginosa* 3株中2株、*Serratia* sp. 4株中3株であった。

投与後分離菌としては、Table 5に示す如く、5株が分離された。

### 3. 副作用

投与後の自覚、他覚的異常所見は認めなかった。血液生化学的検査の結果は、Table 6に示す通りで、症例13においてGOT, GPT値が投薬前後において軽度の上昇を示しているが、この症例は慢性肝炎に罹患しており、本剤の影響とは考えられなかった。

## III. 考 察

最近の penicillin 剤, cephem 剤の開発と普及には目ざましいものがあるが、一方では、これらの  $\beta$ -lactam 系抗生剤に耐性を示す臨床分離菌株が増加していることも臨床重要な問題となってきた<sup>2)</sup>。

$\beta$ -lactam 系抗生剤に対する耐性は、主に菌の産生す

る  $\beta$ -lactamase による加水分解であることが知られている<sup>3)</sup>。その対策として、 $\beta$ -lactamase を不可逆的に不活化する、いわゆる  $\beta$ -lactamase 阻害剤として開発されたのが sulbactam であり、本剤自身の抗菌力は弱く、抗生剤としての有用性は少ないが、 $\beta$ -lactamase を不可逆的に不活化することから、既知の抗生剤との併用による抗菌力、抗菌域増大の有用性が示されている<sup>4)</sup>。

Sultamicillin は、この SBT と広域スペクトル半合成 penicillin である ampicillin とをエステル結合した

Table 5 Strains appearing after sultamicillin treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains* ( % )
<i>K. pneumoniae</i>	1 ( 20%)
<i>P. aeruginosa</i>	2 ( 40%)
<i>Candida</i>	2 ( 40%)
Total	5 (100%)

\* : regardless of bacterial count

Table 6-1 Laboratory findings before and after administration of sultamicillin

Case No.	Age	Sex	Before After	RBC ( $10^4/mm^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	GOT (K.U.)	GPT (K.U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	55	M	B	429	13.7	41.5	5600	30.2	39.3	13.9	0.7
			A	418	13.4	42.0	5100	21.9	27.0	12.3	0.8
2	58	F	B	382	12.5	36.8	6900	19.8	13.4	17.5	0.7
			A	389	12.0	37.0	5700	18.7	13.5	20.0	0.9
3	68	F	B	443	14.2	41.8	6000	28.1	14.9	15.1	0.6
			A	412	13.9	40.1	5000	26.3	14.0	10.7	0.7
4	75	F	B	418	12.9	39.6	5600	20.4	9.8	12.5	0.9
			A	420	13.1	38.0	5100	19.5	10.2	13.1	0.9
5	61	F	B	384	11.8	34.4	5000	14.8	8.1	7.6	0.7
			A	397	12.1	35.6	4100	13.9	6.7	8.7	0.6
6	73	M	B	395	12.3	35.6	7000	7.9	6.5	13.1	1.3
			A	414	12.8	36.6	7300	19.2	10.0	15.0	1.2
7	59	F	B	444	14.1	42.6	6000	27.3	13.8	15.1	0.6
			A	351	11.5	33.4	4000	24.8	17.1	5.1	0.5
8	40	M	B	329	9.6	28.7	9200	8.0	6.2	10.9	0.9
			A	283	8.3	24.5	10300	10.6	8.1	18.7	1.6
9	70	F	B	420	13.2	40.7	4300	18.8	6.1	11.5	0.8
			A	393	12.6	37.7	4000	15.7	7.9	13.3	0.9
10	59	M	B	404	13.0	40.7	6800	26.0	13.1	13.2	1.1
			A	401	13.0	39.7	7200	28.0	11.3	14.7	1.2

Table 6-2 Laboratory findings before and after administration of sultamicillin

Case No.	Age	Sex	Before After	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	GOT (K.U.)	GPT (K.U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
11	52	M	B	450	10.7	37.1	7600	13.0	11.4	11.5	1.2
			A	430	10.2	34.8	6500	18.3	12.2	13.7	0.8
12	65	M	B	478	16.0	46.4	7200	13.0	8.4	12.7	0.7
			A	491	15.4	47.2	6600	11.7	6.7	15.5	0.9
13	65	M	B	385	13.4	39.1	6300	46.2	43.5	18.4	0.8
			A	429	15.1	42.9	4500	48.3	45.7	15.5	0.9
14	40	F	B	448	13.5	40.1	6800	14.5	7.3	16.6	0.9
			A	424	13.4	39.1	4500	12.3	11.2	11.6	0.7
15	37	F	B	375	12.1	35.7	5000	13.6	9.2	11.8	0.6
			A	406	12.9	38.4	4200	10.7	6.2	8.6	0.5
16	62	F	B	310	10.5	33.0	4000	25.2	13.4	24.0	0.9
			A	325	11.2	34.6	8500	13.4	15.3	19.3	0.7
17	74	M	B	392	13.2	38.0	4800	26.0	8.4	16.0	1.2
			A	408	13.9	41.4	6100	28.3	9.1	22.1	1.0
18	53	M	B	387	12.3	38.2	3700	31.2	17.6	11.6	1.1
			A	408	13.0	40.7	4200	31.0	19.0	12.1	1.0
19	51	M	B	457	14.5	45.0	4600	38.2	48.5	11.4	0.9
			A	484	15.7	47.2	6600	34.8	41.6	9.2	0.8
20	71	M	B	395	12.2	37.2	7400	30.6	19.8	14.1	0.9
			A	446	13.9	42.1	6500	26.7	20.3	13.9	1.1

mutual prodrugである。

我々はこの sultamicillin を複雑性尿路感染症20例に使用し、そのうち UTI 薬効評価基準に合致する19症例の総合臨床効果は、著効4例、有効10例、無効5例で、有効率は74%という比較的高い結果が得られた。

細菌学的効果では、分離された23株中17株が除菌され、除菌率74%と、これも高い結果が得られた。

分離菌のうち、 $\beta$ -lactamase 高度産生菌は *Serratia* sp. 4株、*S. epidermidis* 2株、*E. coli* 3株、*Enterobacter* sp. 1株の計10株で、このうち7株が消失し除菌率70%であったことは注目に値する。

当教室の松岡らが、同じく  $\beta$ -lactamase 阻害剤である clavulanic acid と amoxicillin の合剤である BRL 25000 を複雑性尿路感染症12例に使用し、有効率41.7%、除菌率64.3%と報告しているが<sup>5)</sup>、この成績と比較して、本剤は有効率、除菌率ともにより良好な成績を示した。

投与後の自覚、他覚的異常所見は認めなかった。血液生化学的検索については1例において、GOT、GPT 値が投薬前後において軽度の上昇を示しているが、この症

例は慢性肝炎に罹患しており、本剤の影響とは考えられなかった。

以上のことより、本剤は、複雑性尿路感染症に対し、満足のいく臨床効果が得られ、今後さらに症例をかきねることにより、尿路感染症に対する有用性が示されるものとおもわれる。

## 文 献

- 1) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第2版). Chemotherapy 28: 321-341, 1980
- 2) 中牟田誠一, 他: 尿路感染症分離菌の年次の変遷 (第10報), 西日泌尿 43: 703-712, 1981
- 3) 横田 健: 細菌の薬剤耐性メカニズム. 臨泌 35: 523-533, 1981
- 4) ENGLISH, A. R.; J. A. RETSEMA, A. E. GIRARD, J. E. LYNCH & W. E. BARTH: CP-45, 899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: Initial bacteriological characterization. Antimicrob. Agents Chemother. 14: 414-419, 1978

- 5) 松岡 啓, 他: 尿路感染症に対する BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の臨床的検討。Chemotherapy 30: 517-523, 1982

## CLINICAL STUDY OF SULUTAMICILLION ON CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

TAKURO YAMASHITA, YOICHI MATUDA, KOSAKU ETOH

(Director: Kosaku ETOH)

Department of Urology, Kurume University, School of Medicine

A mutal prodrug of sulbactam/ampicillin was administrated by P.O. non fasting at a daily dose of 1125 mg for 5 days to 20 patients of chronic complicated U.T.I.. Clinical results were excellent in 4, moderate in 10 and poor in 5. Overall effectiveness rate was 74%. Seventeen strains out of 23 isolates (70%) were eradicated.

Neither subjective adverse reaction nor abnormal laboratory finding related to the drug was observed.