

## 尿路感染症における Sultamicillin の基礎的・臨床的検討

島田 剛・川原 元司・川島 尚志・後藤 俊弘・坂本 日朗

片平 可也・福崎 三彦・永田 耕一・大井 好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：大井好忠教授)

加治木邦彦・阿世知節夫

鹿児島市立病院泌尿器科

尿路感染症分離株 *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* 各27株, *P. vulgaris* 17株計260株に対する Sultamicillin (SBTPC), Ampicillin (ABPC), Sulbactam (SBT) の MIC を測定した。*S. epidermidis*, *S. faecalis* に対しては ABPC, SBTPC, SBT の順に強い抗菌力を示した。*E. coli*, *C. freundii* および *K. pneumoniae* に対しては中等度の感受性を示したが, 3 剤間に大差はなかった。*P. mirabilis* に対し ABPC, SBTPC の順に強い抗菌力を示したが, SBT の抗菌力は劣った。*P. vulgaris* に対し SBTPC は ABPC より 3~4 段階抗菌力の増強がみられた。*E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* には 3 剤とも抗菌活性はみとめられなかった。

UTI 薬効評価基準に合致する急性単純性膀胱炎 5 例の総合臨床効果は著効 2 例 (40.0%), 有効 3 例 (60.0%) であり総合有効率は 100% であった。慢性複雑性尿路感染症では UTI 薬効評価基準に合致する 11 例中 8 例 (72.7%) に有効であった。淋疾 29 例に対する主治医判定では, 著効 21 例 (72.4%), 有効 6 例 (20.7%), やや有効 1 例 (3.4%), 無効 1 例 (3.4%) であった。

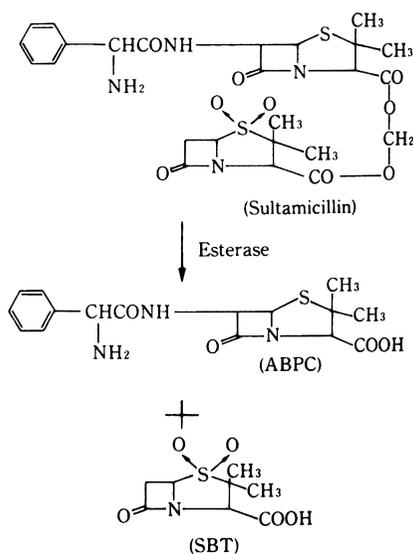
本剤によると思われる副作用は皮疹 1 例, めまいが 1 例にみとめられ, 共に軽度であったが 1 例は投薬を継続し, 他の 1 例は投薬を中止した。

急性単純性膀胱炎の起炎菌は約 80% が *E. coli* であり, 慢性複雑性尿路感染症においても約 15% を占める<sup>1)</sup>。従って Ampicillin (ABPC) が使用される機会が多い。しかし ABPC はグラム陰性桿菌の外膜は通過しても, 表層間隙に存在する  $\beta$ -lactamase により容易に加水分解されるために細菌の  $\beta$ -lactam 剤作用点に到達できない<sup>2)</sup>。しかし  $\beta$ -lactamase inhibitor により  $\beta$ -lactamase の作用を阻止できれば, ABPC はその作用点に到達できる。最近淋疾をはじめ尿路感染症分離株からの  $\beta$ -lactamase 産生株が多く,  $\beta$ -lactamase inhibitor としての薬剤の開発が望まれてきた。

SBTPC は 1979 年, 米国 Pfizer 社で開発された経口半合成  $\beta$ -lactam 剤で ABPC と SBT をエステル結合した独自の pro-drug であり, 体内のエステラーゼにより加水分解されて, 当量の ABPC と SBT に遊離される。このような mutual pro-drug では parent drug である ABPC と SBT の吸収性が著しく改善されると共に, いずれも有用な成分として生体内で相互の協力作用が期待される。SBTPC 100mg は ABPC 58.8mg (力価) に相当し, Fig. 1 のような構造を有する<sup>3)</sup>。今回, 本剤の試験管

内抗菌力ならびに, 淋疾と尿路感染症例に投与した成績について報告する。

Fig. 1 Hydrolysis of sultamicillin



I. 実験方法および材料

1. 抗菌力

尿路感染症患者から分離した教室保存の臨床分離株のうち、*S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* 各27株および *P. vulgaris* 17株計260株に対し、本剤、ABPC、SBT 3剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定法は日本化学療法学会標準法にしたがい平板希釈法で行った。感受性測定用培地として Heart Infusion 寒天 (栄研, pH7.4) を使用し、接種菌量  $10^6$  cells/ml および  $10^8$  cells/ml にて24時間後に判定した。

2. 臨床的検討

鹿児島大学泌尿器科および関連病院泌尿器科を受診した外来患者ならびに入院患者62例を対象とした。そのうちわけは尿路感染では急性単純性膀胱炎6例、慢性複雑性尿路感染症18例計24例であり、前立腺炎2例、淋疾36例を加えた62例である。淋疾では主治医判定可能であったのは29例であった。本剤の投与方法は急性単純性膀胱炎では1日量1125~1500mgを原則として3日間、慢性複雑性尿路感染症では1日量1125~2250mgを原則として5日間、最高16日間投与した。

前立腺炎に対しては急性症の1例に1日量1125mgを3日間、慢性症に対して1日量2250mgを21日間投与した。淋疾では1日量750~1500mgを3日から最高11日まで投与した。急性単純性膀胱炎および慢性複雑性尿路感染症のうち UTI 薬効評価基準 (第2版) に合致した各5, 11例については同基準により臨床効果判定を行っ

た。副作用の検討は53例を対象とした。淋疾の場合にはトランスグロー培地に膿汁を接種後37°C 48時間嫌気性培養後、G-C培地あるいは Thayer-Martin 改良培地に再接種し、37°C 48時間嫌気パック内で再増殖させた。再増殖可能であったものは、グリセリンバッファーにて-80°Cで凍結保存し、東京総合臨床検査センターでの  $\beta$ -lactamase 産生能の検討に供した。

II. 成績

*S. epidermidis* 27株に対する感受性百分率および感受性分布は Fig. 2に示すように  $10^8$  cells/ml 接種で本剤の感受性ピークは  $6.25 \mu\text{g/ml}$  にあり、それ以下に23株 (85.2%) が分布し、良好な感受性を示した。  $0.10 \mu\text{g/ml}$  以下の高度感受性株は ABPC に多くみられた。  $10^6$  cells/ml 接種では  $6.25 \mu\text{g/ml}$  以下に本剤、ABPC ともに25株 (92.6%) 分布した (Fig. 3)。 SBT では両接種菌量とも  $50 \mu\text{g/ml}$  以上の MIC 値を示した。 *S. faecalis* 27株に対する  $10^8$  cells/ml 接種で感受性ピークは本剤  $1.56 \mu\text{g/ml}$ , ABPC  $0.20 \mu\text{g/ml}$  であり、本剤は ABPC より3段階劣る成績であった (Fig. 4)。  $10^6$  cells/ml 接種でも同様の成績であった (Fig. 5)。 *E. coli* 27株に対しては  $10^8$  cells/ml 接種で  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性を示した菌株は本剤で11株 (40.7%), ABPC で13株 (48.1%) であったが、SBT では1株 (3.7%) のみであった (Fig. 6)。  $10^6$  cells/ml 接種では SBT の感受性ピークは  $25 \mu\text{g/ml}$  で中等度の感受性を示したのみであった (Fig. 7)。しかし3剤間に大差はなく、本剤は ABPC と比較して抗菌力の増強はみられなかった。 *C. ferundii* 27株に対しては  $10^8$  cells/ml 接種で3剤間にほとんど差異はな

Fig. 2 Sensitivity distribution of *S. epidermidis* (27 strains)

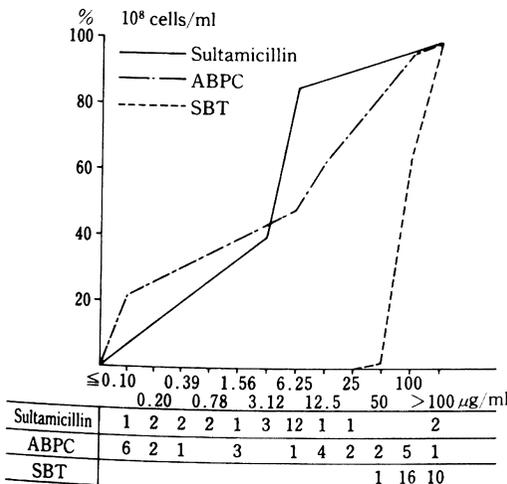


Fig. 3 Sensitivity distribution of *S. epidermidis* (27 strains)

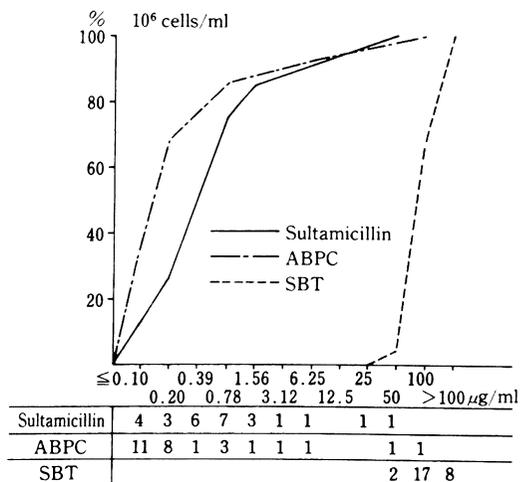


Fig. 4 Sensivity distribution of *S. faecalis* (27 strains)

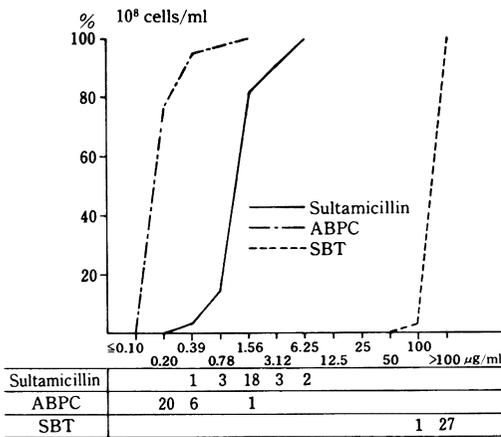


Fig. 5 Sensivity distribution of *S. faecalis* (27 strains)

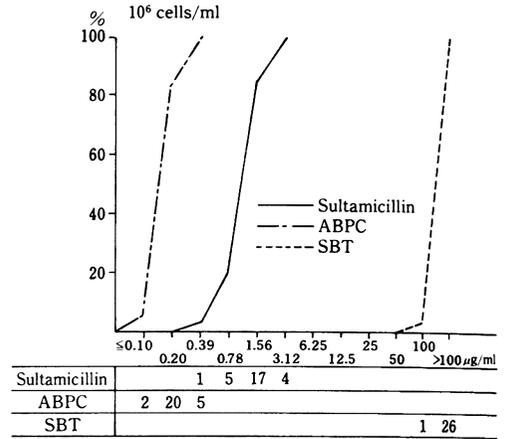


Fig. 6 Sensivity distribution of *E. coli* (27 strains)

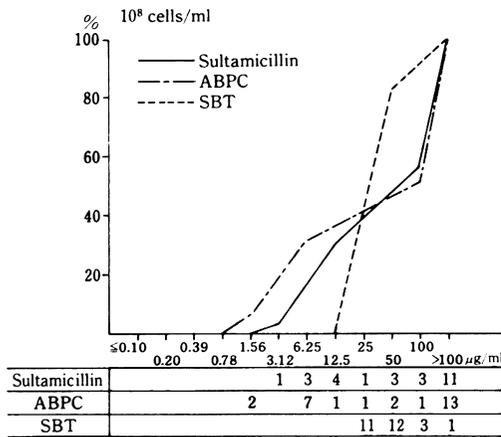


Fig. 7 Sensivity distribution of *E. coli* (27 strains)

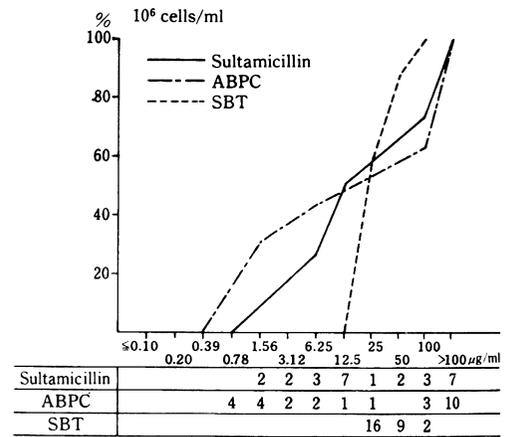


Fig. 8 Sensivity distribution of *C. freundii* (27 strains)

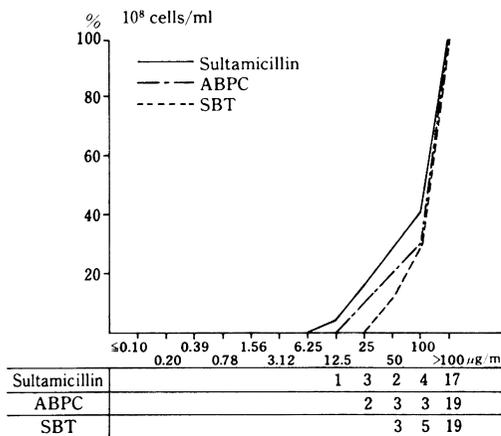


Fig. 9 Sensivity distribution of *C. freundii* (27 strains)

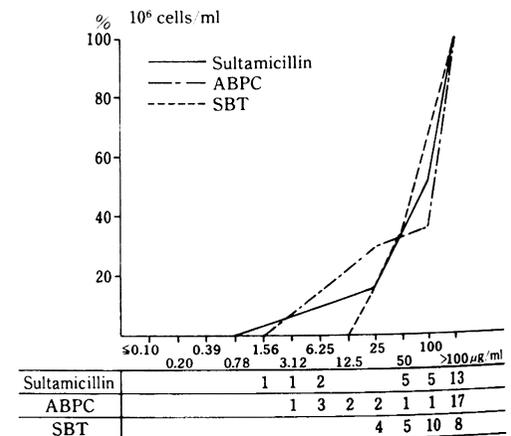


Fig. 10 Sensitivity distribution of *K. pneumoniae* (27 strains)

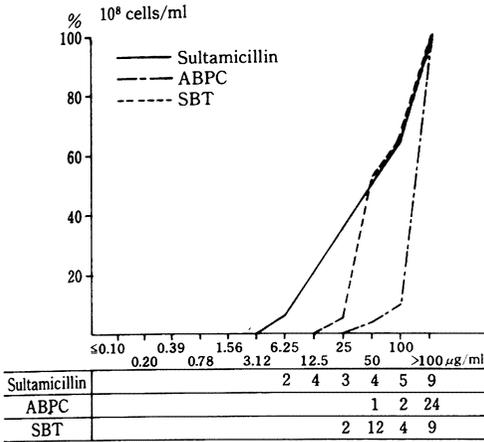


Fig. 11 Sensitivity distribution of *K. pneumoniae* (27 strains)

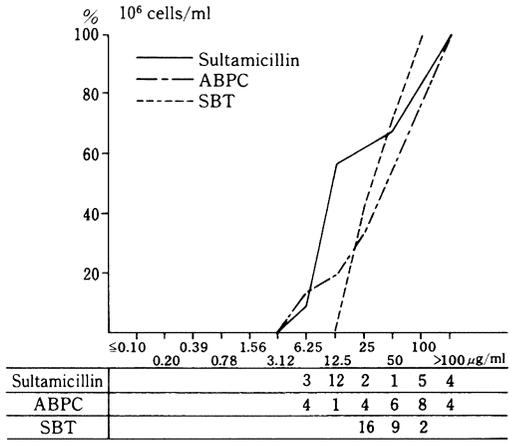


Fig. 12 Sensitivity distribution of *P. mirabilis* (27 strains)

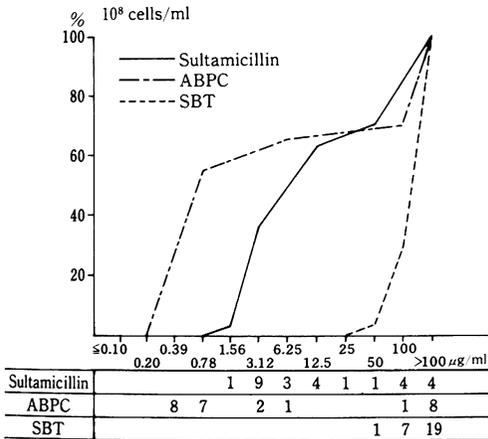


Fig. 13 Sensitivity distribution of *P. mirabilis* (27 strains)

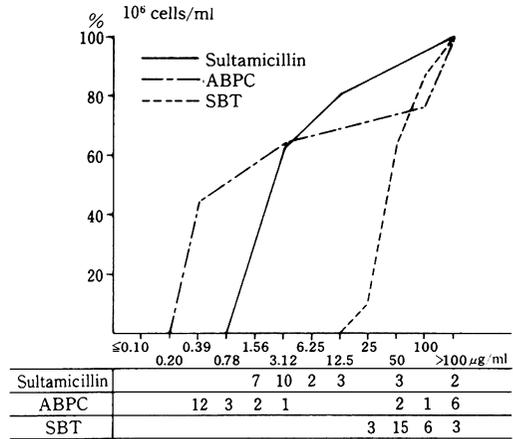


Fig. 14 Sensitivity distribution of *P. vulgaris* (27 strains)

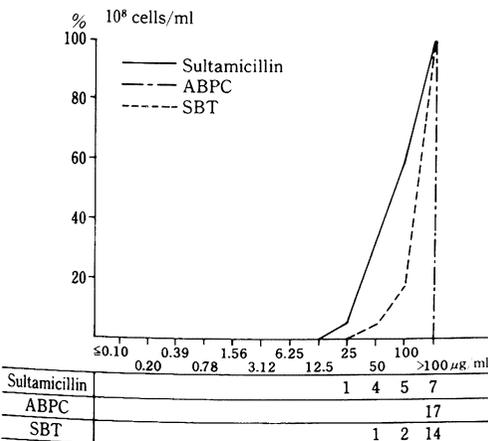


Fig. 15 Sensitivity distribution of *P. vulgaris* (27 strains)

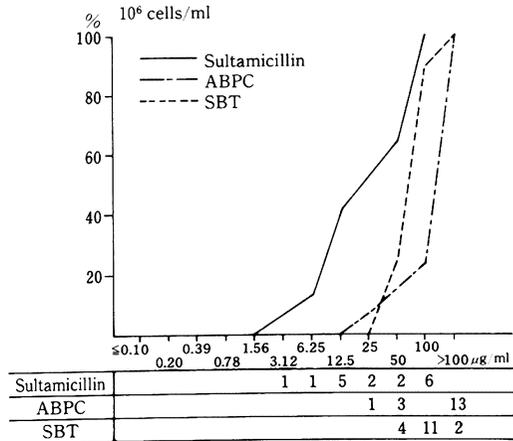


Fig. 16 Sensitivity distribution of *S. marcescens* (27 strains)

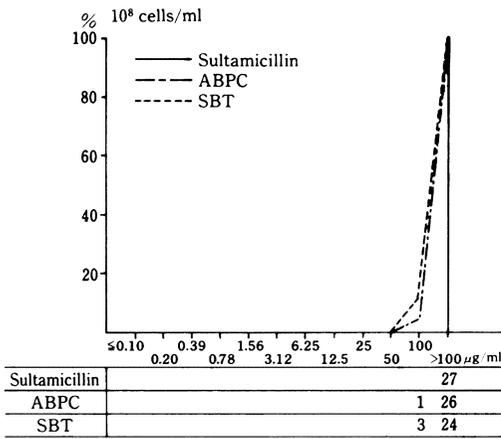


Fig. 17 Sensitivity distribution of *S. marcescens* (27 strains)

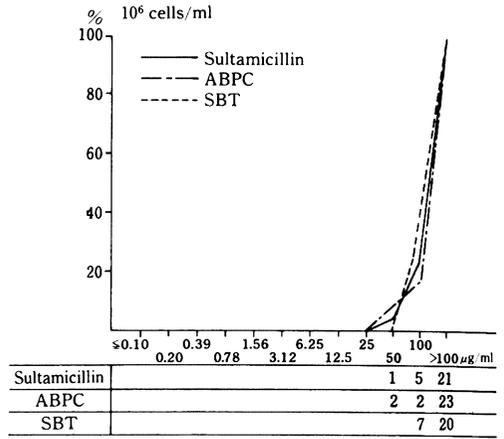


Fig. 18 Sensitivity distribution of *E. cloacae* (27 strains)

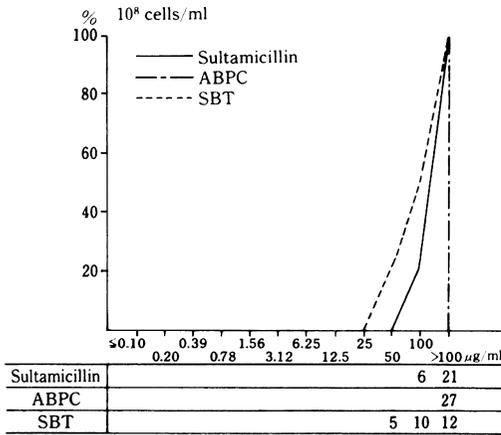


Fig. 19 Sensitivity distribution of *E. cloacae* (27 strains)

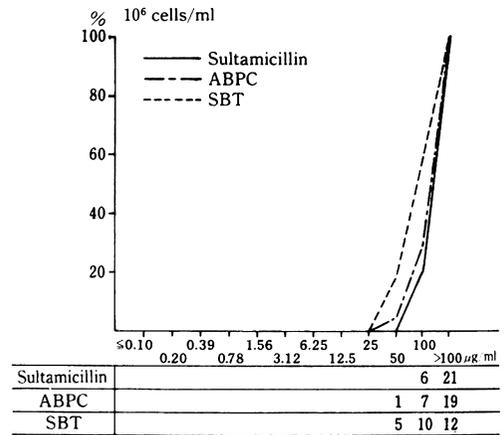


Fig. 20 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* (27 strains)

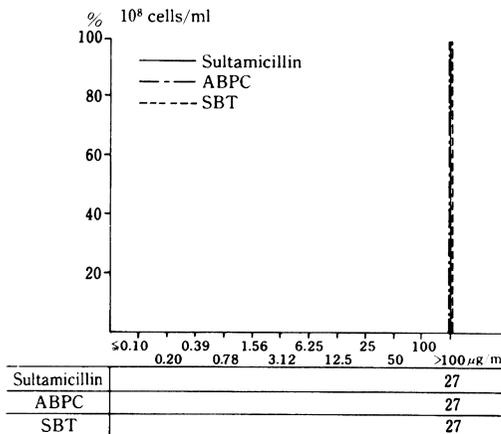
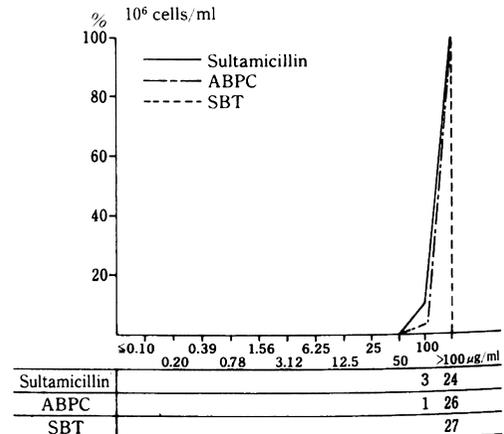


Fig. 21 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* (27 strains)



ったが、本剤がいくぶん優れているといえる (Fig. 8)。 $10^6$  cells/ml 接種では本剤および ABPC とともに 3 段階感受性が良好となる成績であった (Fig. 9)。*K. pneumoniae* 27 株に対しては  $10^8$  cells/ml 接種で本剤は ABPC より 3 段階抗菌力が強く、 $100\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株は本剤で 9 株 (33.3%) ABPC で 24 株 (88.9%)、SBT で 9 株 (33.3%) にみとめられた (Fig. 10)。 $10^6$  cells/ml 接種では 3 剤間に著しい感受性の差はみとめられなかった (Fig. 11)。*P. mirabilis* 27 株に対して  $10^8$  cells/ml 接種では本剤の感受性ピークは  $3.12\mu\text{g/ml}$  と良好であった。ABPC では  $0.39\mu\text{g/ml}$  の感受性株が 8 株 (29.6%) あったが、 $100\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株も 8 株 (29.6%) みられた。SBT の感受性はきわめて劣った (Fig. 12)。 $10^6$  cells/ml 接種では 3 剤とも感受性域の分布が多くなった。 $10^8$  cells/ml 接種時にみられた SBT に  $100\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株 19 株 (70.4%) は  $10^6$  cells/ml 接種では 3 株 (11.1%) に減少した (Fig. 13)。*P. vulgaris* 17 株の成績では  $10^8$  cells/ml 接種で ABPC に対して全株  $100\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性を示したか、本剤は ABPC より 3~4 段階抗菌力の増強がはかられ中等度の感受性を示した (Fig. 14)。 $10^6$  cells/ml 接種では本剤に対しては  $100\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性株はなかったが、ABPC では 13 株 (76.5%) みられた (Fig. 15)。*S. marcescens* 27 株

に対しては両接種群ともすべて  $50\mu\text{g/ml}$  以上に分布し、抗菌力は劣った (Fig. 16) (Fig. 17)。*E. cloacae* 27 株に対しては  $10^8$  cells/ml 接種で  $100\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株は ABPC 100%、本剤 21 株 (77.8%)、SBT 12 株 (44.4%) であった (Fig. 18)。 $10^6$  cells/ml 接種では ABPC に対して  $50\mu\text{g/ml}$  の MIC 値を示す菌株が 1 株 (3.7%) みとめられたのみであった (Fig. 19)。*P. aeruginosa* 27 株に対しては  $10^8$  cells/ml 接種で 3 剤とも全株  $100\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性を示し (Fig. 20)、 $10^6$  cells/ml 接種でも抗菌力は極めて不良であった (Fig. 21)。

### III. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎 6 例に対する治療成績を Table 1 に示す。主治医判定ではすべて有効以上であった。UTI 薬効評価基準に合致する 5 例では、Table 2 に示すように、細菌尿陰性化は 3 例 (60.0%)、膿尿正常化は 3 例 (60.0%) であり、総合臨床効果では有効率 100% であった。細菌学的効果では *E. coli* 3 株中 2 株 (66.7%)、*S. epidermidis* 3 株中 2 株 (66.7%) が除菌された (Table 3)。

慢性複雑性尿路感染症例を Table 4 に示す。UTI 薬効評価基準を満足する症例は 11 例であり、細菌尿の陰性化は 8 例 (72.7%)、膿尿の正常化は 4 例 (36.4%) にみられ、総合有効率は 72.7% であった (Table 5)。病態群別有効率は 1 群 66.7%、3 群 100%、4 群 83.3% であった。

Table 1. Clinical summary of simple UTI cases treated with Sultamicillin

No.	Case	Age	Sex	B.W. kg	Dosage mg x day	Bacteria isolated	Judgement by UTI criteria			Dr's judgement (Final)	Side effect
							Symp.	WBC	Overall clinical efficacy		
1	F.N.	44	F	45	1125 x 3	<i>S. epid.</i> $10^4$	++	+	Excellent	Excellent	(-)
						-	-	-			
2	M.T.	70	F		1500 x 3	<i>E. coli</i> $10^7$	++	++	Moderate	Excellent	(-)
						-	-	±			
3	H.H.	24	F		1500 x 4	<i>E. coli</i> $10^4$	+	+++	Excellent	Excellent	(-)
						-	-	-			
4	F.F.	63	F		1500 x 3	<i>E. coli</i> $10^6$	+	* ±	-	Excellent	(-)
						-	-	-			
5	T.K.	21	F	55	1125 x 3	<i>E. coli</i> $10^8$	++	+++	Moderate	Moderate	(-)
						<i>S. epid.</i> $10^5$					
						<i>E. coli</i> $10^2$ <i>S. epid.</i> $10^4$					
6	C.H.	62	F		1125 x 4	<i>S. epid.</i> $10^7$	++	+	Moderate	Moderate	(-)
						<i>S. aureus</i> $10^5$					
						<i>Enterobac.</i> $10^7$					

*S. epid.* : *S. epidermidis*

\*note agree with UTI

Table 2. Overall clinical efficacy of Sultamicillin on acute simple cystitis

Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on Bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	2	1							3 (60%)
	Decreased (Replaced)			1						1 (20%)
	Unchanged	1								1 (20%)
Efficacy on pain on urination		5 (100%)								Case total 5
Efficacy on pyuria		3 (60%)			1 (20%)				1 (20%)	
Excellence					2 (40%)					
Moderate					3 (60%)					
Poor (or Failed)										
Overall effectiveness rate 5/5 (100%)										

Table 3. Bacteriological response to Sultamicillin in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated ( %)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	3	2 (67%)	1	
<i>S. epidermidis</i>	3	2 (67%)	1	<i>S. aureus, Enterobacter</i>
Total	6	4 (67%)	2	

混合感染群は5群の1例のみであったが無効であった (Table 6)。細菌学的には *S. epidermidis* の3株, *S. aureus* の1株, *S. faecalis* の5株, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (以下 GNF-GNR と略す) の1株は100%除菌されたが, *E. cloacae* 1株, *P. aeruginosa* 2株が存続した。投与後出現菌は GNF-GNR 1株, であった (Table 7)。

前立腺炎の症例は Table 8に示すように, 1例が慢性前立腺炎で主治医判定は無効であり, 急性前立腺炎の1例は *Serratia* が同定されたが除菌され, 著効と判定された。

淋疾に対する症例は Table 9-1, Table 9-2に示す。主治医判定では, 著効21例 (72.4%), 有効6例 (20.7%), やや有効1例 (3.4%), 無効1例 (3.4%) で総合有効率は93.1%であった。無効と判定された1例は, 1日1125 mg を3日間服用し, 9日目に再発, 12日目に受診したが他剤に変更され, その後は受診しなかったものである。現在 STD 研究会で暫定的に決められている効果判定基準 (Table 10) により, 淋菌消失・尿道分泌物消失を著効, 淋菌消失・尿道分泌物残存を有効, 淋菌残存を無効とし, それぞれ1日目, 3日目 (2~4日を含む), 7日目 (5~8日を含む) で判定し得たものでは, Table 11, Table 12, Table 13に示すように, 1日目有効率は66.7%, 3日目では90.5%, 7日目では100%となった。菌株を送付し再培養可能であったものは症例30, 42, 50および除外脱落となった1例の計4株であったが, いずれも  $\beta$ -lactamase の産生はみとめられなかった。

自覚的副作用は判定の対象となった53例中1例に皮疹 (1.9%), 1例にめまい (1.9%) がみられ, いずれも軽度であったが, 皮疹については治療を中止し, めまいの1例は投薬を継続した。臨床検査値の異常として, BUN の軽度上昇が1例にみられたが, Creatinine の上昇はなく, 本剤の影響とは考えられなかった (Fig. 22)。

#### IV. 考 察

1961年 DOYLEらにより開発された ABPC は抗菌スペクトルが penicillin 剤として, はじめてグラム陰性桿菌にも及んだこと, 経口, 筋注投与ともに可能で投薬し易いことが理由となって臨床的に広く使用されてきた。しかし, ABPC, Carbenicillin は細菌の産生する  $\beta$ -lactamase により容易に不活性化されることから<sup>4)</sup>,  $\beta$ -lactamase inhibitor の開発と,  $\beta$ -lactam 剤との併用の開発がすすめられてきた<sup>5)</sup>。  $\beta$ -lactamase inhibitor 検索の過程において ABPC との併用で耐性菌にも抗菌力を示す合剤として従来から Cloxacillin<sup>6)</sup>, Flucloxacillin<sup>7)</sup> が使用されてきた。その後  $\beta$ -lactamase の永久的不活化剤として clavulanic acid (CVA) が開発された。CVA 自体は各種細菌に対する抗菌力は弱い<sup>8)</sup>が, すでに Amoxicillin と1:2の合剤として開発されている<sup>9)</sup>。しかし, Cephalosporinase 型  $\beta$ -lactamase に対する阻害作用は弱いことが報告されている<sup>8)</sup>。

SBT 自体も一部の *N. gonorrhoeae* や *Acinetobacter* を除いては抗菌力は弱く, 抗生剤としての有用性は少ないが, Richmond II~IV の Penicillinase 型  $\beta$ -lactamase のみならず Ic の Cephalosporinase 型  $\beta$ -lactamase を低濃度で永久不活化するとされている<sup>9)10)</sup>。

今回測定した尿路感染症分離菌に対する本剤, ABPC, SBT の MIC の比較において, *S. faecalis* に対しては本剤の MIC は ABPC に比し3段階劣っていた。この理由としては, グラム陽性菌では  $\beta$ -lactamase 産生菌は *Staphylococcus* のみであり, 本剤の mutual pro-drug としての有用性が発揮できないことと, 本剤が完全に加水分解されたとしても1g中に含まれる ABPC は588mg であるという量的差による結果と考えられる。*E. coli*, *C. freundii*, *P. mirabilis* に対する本剤の抗菌力は ABPC に比し抗菌活性の増強はみとめられなかったが,  $10^6$  cells/ml 接種で100 $\mu$ g/ml 以上の高度耐性株の減少

Table 4. Clinical summary of complicated UTI cases treated with Sultamicillin

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI Group	Treatment		Pyuria	Organisms	Count	Evaluation		Dr. (Final)	Side effect
					mg/day	days				UTI	Dr.		
7	78	M	C.C.C. BT	G-4	1500	5	++	GNF-GNR	10 <sup>4</sup>	Moderate	Moderate	-	(-)
							+	-					
8	70	M	C.C.C. U-C stomy	G-5	2250	5	+++	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	Poor	Poor	-	(-)
							++	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>				
9	76	M	C.C.C. BT	G-4	1500	5	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>	Poor	Poor	-	(-)
							++	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>				
10	66	F	C.C.P. VUR	G-1	750	14	+	<i>S. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>	Excellent	Excellent	Excellent	(-)
							-	-					
11	66	F	C.C.C. NB	G-4	1500	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup>	Moderate	Excellent	-	(-)
							+	-					
12	65	F	C.C.P. Renal stone	G-3	1500	4	+	<i>S. faecalis</i>	10 <sup>4</sup>	Moderate	Moderate		Skin rash
							+	-					
13	81	M	C.C.C. BPH	G-4	1500	5	+	<i>S. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>	Excellent	Excellent	-	(-)
							-	-					
14	56	F	C.C.P. U-C stomy	G-1	1500	5	+++	<i>S. aureus</i>	10 <sup>4</sup>	Moderate	Moderate	-	(-)
							+	-					
15	80	M	C.C.C. PC	G-4	1500	5	++	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup>	Excellent	Excellent	-	(-)
							-	-					
16	61	F	C.C.P. Renal stone	G-3	1125	14	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>		Poor	Poor	(-)
17	75	M	C.C.C. BPH	G-1	1125	7	++	-				-	
18	81	M	C.C.C. Bladder stone	G-4	1125	14	+++	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>		Poor	Poor	(-)
19		F	C.C.C. NB	G-4	1500	14	++	<i>S. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>			-	(-)
20	72	M	C.C.C. BPH	G-2	1500	14	++	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>				
21	65	M	C.C.C. BT	G-4	1125	7	+++	<i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>3</sup> 10 <sup>4</sup>	Excellent	Excellent	Excellent	(-)
							-	-					
22	63	F	C.C.C. VUR	G-4	1500	16	+++	<i>E. cloacae</i>	10 <sup>5</sup>		Poor	Poor	(-)
23	32	F	C.C.P. VUR	G-3	1125	14	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>			-	(-)
24	82	M	C.C.C. BT NB	G-1	1125	7	+	<i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i>	3 × 10 <sup>2</sup> 10 <sup>4</sup>	Poor	Poor	Poor	(-)
							+	GNF-GNR	10 <sup>7</sup>				

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

BT : Bladder tumor

U-C stomy : Uretero-cutaneo-stomy

VUR : Vesico urethral reflux

NB : Neurogenic bladder

BPH : Benign prostatic hypertrophy

PC : Prostatic cancer

Table 5. Overall clinical efficacy of Sultamicillin in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	4	1	3	8 (72.7%)
Decreased				
Replaced			1	1 ( 9.1%)
Unchanged			2	2 (18.2%)
Efficacy on pyuria	4 (36.4%)	1 (9.1%)	6 (54.5%)	Case total 11
<input type="checkbox"/> Excellent	4 (36.4%)		Overall effective rate 8/11 (72.7%)	
<input type="checkbox"/> Moderate	4 (36.4%)			
<input type="checkbox"/> Poor or failed	3 (27.2%)			

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

Group		No. of cases (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Mono-microbial infection	1st group (Catheter indwelt)	3 (27.3%)	1	1	1	66.7%
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper U.T.I.)	1 ( 9.1%)		1		100%
	4th group (Lower U.T.I.)	6 (54.5%)	3	2	1	83.3%
	Sub total	10 (90.9%)	4	4	2	80.0%
Poly-microbial infection	5th group (Catheter indwelt)	1 ( 9.1%)			1	0%
	6th group (No catheter indwelt)					
	Sub total	1 ( 9.1%)			1	0%
Total		11 (100 %)	4	4	3	72.7%

Table 7. Bacteriological response to Sultamicillin in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated ( %)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>S. epidermidis</i>	3	3 (100%)		GNF-GNR*
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)		
<i>S. faecalis</i>	5	5 (100%)		GNF-GNR*
<i>E. cloacae</i>	2	1 ( 50%)	1	
<i>P. aeruginosa</i>	2	0	2	
GNR	1	1 (100%)		
Total	14	11 ( 79%)	3	

\* Isoalted from the same case

Table 8. Clinical summary of prostatitis treated with sultamicillin

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	UTI Group	Dosage mg/day × d	Bacteria isolated	Pyuria	Symptom	Doctor's evaluation	Side effect
25	23	M	Chronic prostatitis	D	2250 × 21		++	+	Poor	(-)
							+	+		
26	23	M	Acute prostatitis	D	1125 × 3	<i>Serratia</i>	+	++	Excellent	Vertigo
						-	-	-		

Table 9-1. Result of treatment of gonococcal infection with sultamicillin

Case No.	Name	Age	Sex	Judgment day	Discharge	Micturition Pain	Pyuria	<i>N. gonorrhoeae</i>	Staining	Dose/D Days	Response	Side effect
27	I.Y.	29	M	9th	B +++ A -	B + A -	B +++ A +	B +++ A -	Gram	3T 7	Good	(-)
28	M.S.	34	M	6th	B +++ A ±	B + A -	B +++ A +	B +++ A -	Gram	3T 6 2T 3	Excellent	(-)
29	S.T.	28	M	3rd	B +++ A +	B ++ A -	B +++ A +	B +++ A -	Gram	4T 1 3T 6	Good	(-)
30	T.N.	50	M	12th	B +++ A +++	B + A +	B +++ A +++	B +++ A +++	Gram	3T 3	Poor	(-)
31	H.K.	30	M	8th	B + A +	B + A -	B +++ A +	B + A -	Loeffler	4T 1 3T 4	Good	(-)
32	H.K.	26	M	1st	B ++ A +	B + A -	B +++ A +	B +++ A -	Loeffler	4T 1 3T 2 3T 4	Excellent	(-)
33	S.M.	32	M	4th	B +++ A -	B + A -	B +++ A -	B +++ A -	Gram	4T 1 3T 2 2T 4	Excellent	(-)
34	K.O.	31	M	8th	B +++ A -	B + A -	B +++ A -	B +++ A -	Gram	4T 1 3T 3	Excellent	(-)
35	K.K.	34	M	7th	B +++ A -	B + A -	B +++ A +	B +++ A -	Gram	4T 1 3T 2 2T 4	Excellent	(-)
36	T.Y.	23	M	3rd	B +++ A +	B ++ A ±	B +++ A +	B +++ A -	Gram	4T 1 3T 6	Excellent	(-)
37	T.F.	45	M	1st	B +++ A +	B ++ A -	B +++ A +	B +++ A -	Gram	4T 1 3T 7	Excellent	(-)
38	H.A.	20	M	12th	B +++ A -	B ++ A -	B +++ A -	B +++ A -	Loeffler	3T 7	Excellent	(-)
39	H.K.	23	F	7th	B ++ A -	B - A -	B +++ A +	B +++ A -	Loeffler	4T 3 3T 4	Good	(-)
40	S.T.	23	M	26th	B +++ A -	B ++ A -	B +++ A -	B +++ A -	Loeffler	3T 7	Excellent	(-)
41	T.M.	32	M	14th	B ++ A -	B + A -	B +++ A +	B +++ A -	Loeffler	3T 5	Excellent	(-)

B: Before the administration of sultamicillin  
A: After the administration of sultamicillin

Table 9-2. Result of treatment of gonococcal infection with sultamicillin

Case No.	Name	Age	Sex	Judgement day	Discharge	Micturition Pain	Pyuria	<i>N. gonorrhoeae</i>	Staining	Dose/D Days	Response	Side effect
42	K.K.	23	M	3rd	B ++ A -	B ++ A +	B ++ A +	B + A -	Gram	3T 6	Good	(-)
43	Y.S.	35	M	3rd	B ++ A -	B ++ A +	B + A ±	B + A -	Gram	3T 6	Excellent	(-)
44	M.F.	19	M	7th	B ++ A -	B ++ A -	B ++ A -	B + A -	Gram	3T 11	Excellent	(-)
45	T.N.	22	M	3rd	B ++ A -	B ++ A +	B + A -	B + A -	Gram	3T 3	Excellent	(-)
46	K.H.	33	M	4th	B ++ A -	B ++ A -	B ++ A ±	B + A -	Loeffler	3T 11	Excellent	(-)
47	M.Y.	25	M	7th	B + A -	B + A -	B ++ A +	B ++ A -	Loeffler	3T 8	Fair	(-)
48	H.M.	30	M	3rd	B + A -	B + A -		B + A -	Loeffler	3T 6	Excellent	(-)
49	K.K.	29	M	3rd	B + A -	B + A -	B + A -	B + A -	Loeffler	3T 6	Excellent	(-)
50	T.I.	24	M	3rd	B + A -	B + A -	B + A -	B + A -	Gram	3T 6	Excellent	(-)
51	K.K.	81	M	3rd	B + A -	B ++ A -	B + A -	B + A -	Loeffler	3T 6	Excellent	(-)
52	F.T.	30	M	3rd	B + A -	B + A -	B + A -	B + A -	Gram	3T 3	Excellent	(-)
53	R.K.	30	M	3rd	B + A ±	B + A -	B ++ A -	B + A -	Loeffler	3T 7	Good	(-)
54	K.K.	18	M	3rd	B + A -	B ++ A -		B + A -	Loeffler	3T 6	Excellent	(-)
55	K.H.	31	M	3rd	B + A -	B + A -	B ++ A -	B + A -	Loeffler	3T 6	Excellent	(-)

B : Before the administration of sultamicillin  
A : After the administration of sultamicillin

をみとめた。各薬剤間で比較すると *E. coli* で ABPC で 10株 (37.0%)、本剤 7株 (25.9%)、*C. freundii* では ABPC 17株 (63.0%)、本剤 13株 (48.1%)、*P. mirabilis* では ABPC 6株 (22.2%)、本剤 2株 (7.4%) という成績であった。10<sup>8</sup> cells/ml 接種でも同様である。これらの事実は、 $\beta$ -lactamase 産生株に対する  $\beta$ -lactamase inhibitor としての SBT の有用性を示していると思われる。*K. pneumoniae* では 10<sup>8</sup> cells/ml 接種の成績で本剤が ABPC に比し 3段階感受性であった。*K. pneu-*

*moniae* の Penicillinase 産生能は染色体性に伝達される性質のものであり酵素産生量も少ないために SBT の効果は得難いと考えられるが、この事実は興味深い。*P. vulgaris* に対して ABPC はほとんど抗菌力を示さない成績であったが、本剤は中等度の感受性を示した。SBT が Richmond Ic 型 Cephalosporinase を強く不活化する事実をあらわしていると思われる。*S. marcescens*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* に対しては本剤は抗菌力を示さず、適応外菌種と思われる。

Table 10 Evaluation criteria for clinical efficacy in gonococcal disease

Excellent	Gonococcus (-), Discharge (-)
Good	Gonococcus (-), Discharge (+)
Poor	Gonococcus (+)

Table 11 Clinical efficacy of Sultamicillin for gonococcal disease

1 day treatment		Overall effective rate 6/9 (66.7%)
Excellent	0	
Good	6	
Poor	3	
Total	9	

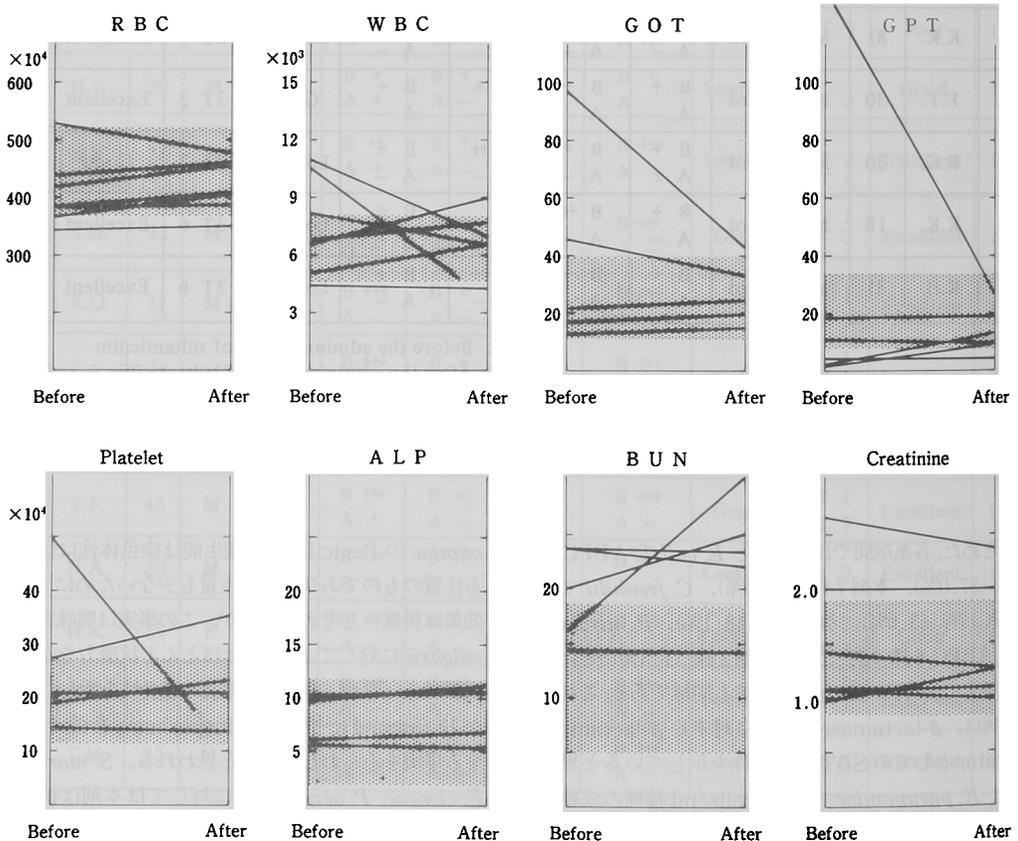
Table 12 Clinical efficacy of Sultamicillin for gonococcal disease

3 days treatment		Overall effective rate 19/21 (90.5%)
Excellent	13	
Good	6	
Poor	2	
Total	21	

Table 13 Clinical efficacy of Sultamicillin for gonococcal disease

7 days treatment		Overall effective rate 16/16 (100%)
Excellent	15	
Good	1	
Poor	0	
Total	16	

Fig. 22 Laboratory Test before and after Treatment with Sultamicillin



本剤の臨床成績において、急性単純性膀胱炎では症例は少ないが、100%の有効率を示した。本剤の新薬シンポジウム<sup>3)</sup>においても総合有効率97.2%であり除菌率は*E. coli*で94.2%、*S. epidermidis*で81.8%と良好な成績が示されている。急性単純性膀胱炎においては、臨床症状、尿所見、尿中細菌の消失が薬剤投与後3日以内に得られる抗生剤が至適薬剤と考えられる<sup>11)</sup>が、本剤はこれを十分満足するものと考えられる。

慢性複雑性尿路感染症に対しては総合有効率72.7%、除菌率79%と内服剤としては満足できるものであった。本剤に限らず、一般に内服剤における慢性複雑性尿路感染症に対する治療成績は一般的には不良である。これらの症例は既往に各種抗菌剤の投与をうけているために、耐性菌が多いこと、常に宿主側は易感染状態にあるので、治療対象を厳重に選定することも必要である。

淋疾29例に対する治療成績は主治医判定で無効例は1例のみであり総合有効率は93.1%ときわめてすぐれた成績であった。無効と判定された1例は症例30で本剤1回1錠(375mg)を1日3回、3日間服用し、排膿は消失したが、9日目に再発し、12日目に受診しており、非淋菌性尿道炎の合併が考えられる。淋菌における $\beta$ -lactamase産生菌(PPNG)は近年急激に増加している。岡崎ら<sup>12)</sup>は1982年に臨床分離した50株中10株(20.0%)にPPNGを検出している。また、ABPCのMICは0.0125~100 $\mu$ g/ml以上まで幅広く分布し、0.78 $\mu$ g/ml以上の耐性株は53.5%で半数以上を占めていたと報告している<sup>13)</sup>。SBTはそれ自身*N. gonorrhoeae*にも抗菌力があるので、ABPCとのエステル結合剤である本剤では十分な臨床効果が期待できると思われる。

自覚的副作用の検討では検討可能であった53例中2例(3.8%)にみられたが、いずれも軽度であった。ABPCにおける副作用頻度<sup>14)</sup>に比べて高率ではなかった。これは本剤が代謝過程で中間代謝物をつくらずにABPCに変換されることを示唆している。

#### V. ま と め

尿路感染症患者から分離した*S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*の10菌種260株に対するSultamicillin, ABPC, SBTのMICを測定した。

また、淋疾を含めた尿路感染症患者55例の治療成績について報告し、本剤が急性単純性膀胱炎、淋疾に有用であり、症例を選べば慢性複雑性尿路感染症にも有用性が期待できることをのべた。

#### 文 献

- 1) 大井好忠：尿路感染、原因菌の推移と化学療法の実際。臨床と研究、61：37~43, 1984
- 2) 横田 健： $\beta$ -lactam 剤の抗菌力とくに $\beta$ -lactamase に対する安定性について。Chemotherapy 27：211~222, 1979
- 3) 第32回日本化学療法学会、新薬シンポジウム、Sultamicillin。札幌、1984
- 4) 大井好忠、岡元健一郎、川島尚志、百瀬俊郎、熊沢浄一、中牟田誠一、江藤耕作、三好信行：尿路感染症における $\beta$ -lactamase の基礎的臨床的研究。西日泌尿、41：1055~1065, 1979
- 5) 横田 健： $\beta$ -ラクタム薬剤。新化学療法ハンドブック、P. 81~93、永井書店、1979
- 6) 藤森一平：ペニシリン系抗生物質。抗生物質療法 of 進歩。P. 25~41、メディカルジャーナル社、1983
- 7) 第29回日本化学療法学会、新薬シンポジウム、BRL25000。長崎、1981
- 8) READING, C. & M. COLE : Clavulanic acid, a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents Chemother. 11 : 852~857, 1977
- 9) RETSEMA, J. A., A. R. ENGLISH & A. E. GIRARD : CP-45, 899 in combination with penicillin or ampicillin against penicillin-resistant *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae* and *Bacteroides*. Antimicrob. Agents Chemother 17 : 615~622, 1980
- 10) 第30回日本化学療法学会、新薬シンポジウム、Sulbactam/Cefoperazone。東京、1982
- 11) 大井好忠、川島尚志、加治木邦彦、角田和之：女子急性単純性膀胱炎にたいする Amoxicillin の使用成績。Chemotherapy 21 : 1723~1727, 1973
- 12) 岡崎武二郎、三井一子、鈴野逸雄：男子淋菌性尿道炎に対する Cefoxitin 1 回注射療法の基礎的、臨床的検討(特に $\beta$ -lactamase 産生菌に対する効果について)。Chemotherapy 31 : 717~722, 1983
- 13) 岡崎武二郎、三井一子、鈴野逸雄、町田豊平、小野寺昭一：男子淋疾の臨床的検討と淋疾の細菌学的検討。Chemotherapy 30 : 331, 1982
- 14) 塩田憲三、他(15施設)：肺炎、肺化膿症を対象とした Amoxicillin と Ampicillin の臨床効果比較試験成績。Chemotherapy 21 : 1535~1563, 1973

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF SULTAMICILLIN IN URINARY TRACT INFECTIONS

TAKESHI SHIMADA, MOTOSHI KAWAHARA, TAKASHI KAWABATA,  
TOSHIHIRO GOTO, NICHIRO SAKAMOTO, YOSHIYA KATAHIRA,  
MITUHIKO FUKUZAKI, KOICHI NAGATA and YOSHITADA OHI  
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

KUNIHICO KAJIKI, SETUO AZECHI  
Division of Urology, Kagoshima City Hospital

Sultamicillin (SBTPC), a particular mutual prodrug of Ampicillin (ABPC) and Sulbactam (SBT), has been developed by Pfizer Co. in U.S.A.

MICs of SBTPC, ABPC and SBT were measured against 260 strains of clinical isolates, including *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* and *P. vulgaris* by using agar dilution method.

Strong antimicrobial activity against *S. epidermidis* and *S. faecalis* was proved for ABPC, SBTPC and SBT, in order.

Antimicrobial activities of three drugs against *E. coli*, *C. freundii* and *K. pneumoniae* were moderate and no significant differences were found.

SBTPC was more sensitive to *P. vulgaris* than ABPC, while ABPC was more sensitive to *P. mirabilis*. No antimicrobial activities of these 3 drugs against *E. cloacae*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa* were evident.

Overall clinical efficacy on 5 cases with acute simple cystitis showed excellent in 2 cases (40.0%) and moderate in 3 cases (60.0%) with 100% overall effectiveness according to the criteria of Japanese UTI committee.

Overall clinical effectiveness rate in 11 cases with chronic complicated urinary tract infections were 72.7%.

Of 29 cases of gonorrhoeae, clinical effectiveness rate was evaluated excellent in 21 cases (72.4%), good in 6 cases (20.7%), fair in one case (3.4%), poor in one case (3.4%) by physician's evaluation.

As for side effect, slight skin rash was observed in one case, and slight vertigo was observed in another case.