

Sultamicillin の産婦人科領域における臨床応用

松田 静治・柏倉 高・伊藤 哲

順天堂大学医学部産婦人科学教室

江東病院 産婦人科

Ampicillin (ABPC) と β -lactamase 阻害剤である sulbactam (SBT) とを、エステル結合により同一分子中に当量ずつ含有する半合成経口 β -lactam 抗生剤である sultamicillin について、産婦人科領域における臨床応用を試みた。即ち、子宮内膜炎、バルトリン腺腫瘍、外陰膿瘍、産褥乳腺炎、尿路感染症など23例に1日量750mg～1125mgを投与し、有効19例、無効4例で有効率82.6%の成績を取め、対象例の多い尿路感染症では78.6%が有効であった。そのほか本剤の特徴である耐性菌に対する臨床効果も症例は少ないが一部に認められているものの十分な評価は今後の検討に待ちたい。本剤の経口投与による副作用は1例も認められていない。

近年 β -lactam 剤が数多く開発され、感染症治療に対する化学療法を中心に占めている。なかでもプロドラッグの登場や β -lactamase 阻害剤など最近では剤型および併用療法面で β -lactam 剤の進歩は著しい。

Sultamicillin (SBTPC) は米国 Pfizer 社で開発された半合成経口 β -lactam 抗生剤で Fig. 1 の構造式を有し、 β -lactamase 阻害剤である sulbactam (SBT) と ampicillin (ABPC) とをエステル結合により同一分子中に当量ずつ含有する。本剤は経口投与 (1錠中 sultamicillin として375mg 含有) で効率よく腸管から吸収され、esterase で分解されて SBT と ABPC に解離し、両者の相互の強力作用を期待した mutual prodrug といわれる新しいタイプの抗生剤である。

今回我々は本剤の提供をうけ産婦人科領域の感染症に対する臨床応用を試みる機会を得たので以下報告する。

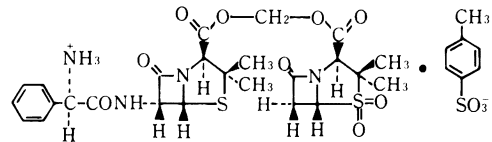
I 臨床応用成績

Sultamicillin を産婦人科領域における性器感染症、尿路感染症など23例に使用した。なお検討期間は昭和58年3月から10月迄である。対象疾患の内訳は子宮内膜炎2例、バルトリン腺腫瘍2例、外陰膿瘍2例、ソケイリン腺炎1例、産褥乳腺炎2例および膀胱炎14例である。本剤の1日投与量は750mg～1125mg (2錠～3錠) で分2～分3投与を行い、投与期間は3～7日、投与総量は3.0g～7.875gにおよんだ。

1. 性器感染症

子宮内膜炎に対する治療効果の判定は、主要自他覚所見が3日以内に改善し、その後治癒に向かった場合を有効 (+)、3日経過しても自他覚所見に改善のみられないものを無効 (-) とした。切開を加えた外性器膿瘍はすべ

Fig. 1 Chemical structure of sultamicillin tosilate



て投与後の自他覚所見より、有効 (+)、無効 (-) と判定した。臨床成績の一覧を示すと Table. 1 のとおりである。成績は内性器感染症 (子宮内膜炎) および外性器感染症 (バルトリン腺腫瘍、外陰膿瘍など) 7例に使用し、全例有効であった。疾患別にみると子宮内膜炎の2例 (うち1例は子宮付属器炎を合併) はいずれも有効で自他覚所見も投与中から改善、消失をみた。このうち症例2では37°Cの軽熱と下腹痛、子宮体部の圧痛があり、子宮内より本剤投与前 *Peptococcus* と *S. epidermidis* が分離されたが、投与3日目に自他覚所見著明に軽快し、投与後の子宮内培養は陰性であった。

バルトリン腺腫瘍の2例に対する効果は本剤を4～5日間投与し、投与後局所所見は著明に改善し、いずれも有効であった。この2例の膿瘍からの検出菌は症例3では *E. coli*, *S. faecalis*, *S. epidermidis*, 症例4では *B. fragilis*, *S. epidermidis* と複数菌が分離された。本膿瘍ではいずれも小切開を併用したため効果は著効とせず、有効と判定した。

外陰膿瘍の2例 (検出菌は症例5, *S. aureus*, *Peptococcus*, 症例6, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Peptococcus*) に対する本剤の効果は5～7日間投与し、

Table 1 Clinical effects of sultamicillin (Intrapelvic infections)

No.	Name	Age	Diagnosis	Isolated organism		Dose			Note	Clinical effect	Side effect
				Before	After	Daily dose (mg)	Duration (day)	Total dose (g)			
1	K.I	23	Endometritis Right adnexitis			750 (bid)	7	5.25	Lower abdominal pain ↓ Tenderness of uterus ↓ Light adnexa resistance ↓	+	-
2	A.A	37	Endometritis	<i>Peptococcus</i> (++) <i>S. epidermidis</i> (+)	(-)	1,125 (tid)	7	7.875	Tenderness of uterus ↓ Lower abdominal pain ↓ Slight fever ↓	+	-
3	E.T.	31	Bartholin abscess	<i>E. coli</i> (+) <i>S. faecalis</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+)	(-)	750 (bid)	4	3.0	Pain, Redness ↓ Joint use incision	+	-
4	M.N	42	Bartholin abscess	<i>B. fragilis</i> (++) <i>S. epidermidis</i> (+)	(-)	750 (bid)	5	3.75	Redness (goose egg size) ↓ Pain ↓ Joint use incision	+	-
5	K.O	31	Vulva abscess	<i>S. aureus</i> (++) <i>Peptococcus</i> (+)	<i>S. aureus</i> (+) <i>Peptococcus</i> (+) <i>Anaerobes</i> GPB (+)	750 (bid)	7	5.25	Thumb size abscess ↓ WBC 10500 → 7400 Joint use incision	+	-
6	M.S	37	Vulva abscess	<i>α-streptococcus</i> (++) <i>Corynebact.</i> (+) <i>Peptococcus</i> (++)	(-)	1,125 (tid)	5	5.625	Thumb size abscess ↓ Redness, pain ↓ Joint use incision	+	-
7	N.O	27	Inguen lymphadenitis			750 (bid)	7	5.25	Pain, Pressure pain ↓ Swelling ↓ WBC 15700 → 8100	+	-
8	K.K	30	Puerperal mastitis			750 (bid)	6	4.5	Slight fever, Mastodynia → Redness ↑ Change abscess	-	-
9	N.M	31	Puerperal mastitis			1,125 (tid)	6	6.75	Fever, ↓ Redness ↓ Mastodynia ↓ WBC 10200 → 8300	+	-

Table 2 Clinical effect of sulfamnicillin (UTI)

No.	Name	Age	Diagnosis	Organism		Dose			Symptoms (Pain of urination)		Urinary sediment (Pyuria)		Note (Disc)	Clinical effect	Side effect
				Before	After	Daily dose (mg)	Duration (day)	Total dose (g)	Before	After	Before	After			
1	C.K.	40	Cystitis	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	- (3 days)	1,125 (tid)	4	4.5	+	-	+	-	ABPC +++	+	-
2	Y.S.	32	Cystitis	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	- (3 days)	1,500 (bid)	4	6.0	+	-	+	-	ABPC +++	+	-
3	T.S.	48	Cystitis	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml (3 days)	1,500 (bid)	3	4.5	+	±	+	-	ABPC - CET -	-	-
4	H.T.	37	Cystitis	<i>P. mirabilis</i> > 10 ⁵ /ml	- (4 days)	1,125 (tid)	6	6.75	+	-	+	-	ABPC +++	+	-
5	T.N.	64	Cystitis	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	- (3 days)	1,125 (bid)	4	4.5	+	-	+	-	ABPC -	+	-
6	H.S.	34	Cystitis	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	- (3 days)	1,500 (bid)	5	7.5	+	-	-	-	ABPC +++	+	-
7	R.O.	46	Cystitis	<i>S. faecalis</i> 5.4 x 10 ⁴ /ml	- (3 days)	1,125 (tid)	4	4.5	+	-	+	-	ABPC ++ CMZ -	+	-
8	S.K.	19	Cystitis	<i>S. epidermidis</i> > 10 ⁵ /ml	<i>S. epidermidis</i> > 10 ⁵ /ml (3 days)	1,500 (bid)	3	4.5	+	+	+	+	ABPC +++	-	-
9	F.S.	28	Cystitis	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	- (4 days)	750 (bid)	4	3.0	+	-	+	-	ABPC -	+	-
10	M.A.	26	Cystitis	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	- (4 days)	750 (bid)	4	3.0	+	-	+	-	ABPC +++	+	-
11	H.T.	31	Cystitis (puerperal)	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml (3 days)	750 (bid)	4	3.0	+	+	+	+	ABPC - CEX -	-	-
12	R.K.	45	Cystitis	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	- (4 days)	750 (bid)	4	3.0	+	-	+	-	ABPC +++	+	-
13	K.N.	40	Cystitis	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	- (3 days)	750 (bid)	6	4.5	+	-	+	-	ABPC +++	+	-
14	T.I.	42	Cystitis + Vulva furuncle	<i>E. coli</i> (+) urine > 10 ⁵ /ml <i>S. aureus</i> (+) pus	- (4 days) - (4 days)	750 (bid)	5	3.75	+	-	+	-	ABPC - CEZ - CET - (urine)	+	-

いずれも有効(2例共小切開併用)と判定した。そのほかソケイリンノ膿炎(症例7)についても7日間本剤を投与し有効であった。

2. 産褥乳腺炎

産褥2~3週に発生した膿瘍形成をみない産褥乳腺炎2例に本剤を6日間投与し、1例は発熱、乳房痛および局所所見の軽快ないし消失を認め、有効と判定したが、他の1例は膿瘍化傾向大となり、本剤無効と判定した。

3. 尿路感染症

本剤を尿路感染症14例に1日750mg~1500mg、3~6日間投与した。対象はすべて急性単純性膀胱炎である。起炎菌(検出菌)の内訳は11例から *E. coli* が分離されたほか、*P. mirabilis* が1例、*S. faecalis* と *S. epidermidis* が各1例である。効果判定は自覚症状(排尿痛)の消失、尿中細菌の消失、尿沈渣所見(膿尿)をもとに下し、3~4日目の検査で菌消失、その他他覚所見の消失をみたものを有効(+), 3日目の検査で菌陽性、並びに自他覚所見の改善をみないものを無効(-)とした(Table. 2)。

成績は有効11例、無効3例(有効率78.6%)の結果が得られているが、無効例は *E. coli* によるもの2例のほかに *S. epidermidis* による1例である。臨床効果と起炎菌の感受性効果(ABPCのDisc感受性)には10例で一致がみられている。また起炎菌のABPC(-)3例は本剤有効であり、無効3例中2例はABPC(-)であった。

4. 臨床成績のまとめ

以上本剤の効果を総括すると性器感染症、尿路感染症あわせて23例中有効19例、無効4例で、有効率82.6%の成績が得られた。このうち性器感染症、産褥乳腺炎では全例に効果が認められているが、尿路感染症では対象が急性単純性膀胱炎ではあるが、78.6%とやや低い有効率であった。細菌学的効果をみると尿路感染症の代表的な起炎菌である *E. coli* では11例中9例有効であり、すべて複数菌が分離された性器感染症では1例を除き、投与後は菌陰性ないしは膿汁採取不能であった。他方本剤の特徴である耐性菌に対する臨床効果をみると、尿路感染症においてABPC耐性菌に有効なもの3例を経験している。

5. 副作用

本剤の経口投与による副作用には特記すべきものを認めていない。

II. 考 察

SultamicillinはABPCとSBTのmutual pro-drugであるが、SBTは単独では抗菌作用は弱いが、各種細菌の β -lactamase作用を不可逆的に不活性化作用をもち、他の β -lactam剤と併用すると、耐性菌に

対しても抗菌力を発揮すると報告されている。また嫌気性菌に対する抗菌力を有するため sultamicillinの抗菌範囲の拡大が期待される。昨年のシンポジウムにおいては、*K. pneumoniae*, *Proteus group*, *Bacteroides fragilis*, *Acinetobacter* などについてABPC単独よりも本剤の抗菌力の増強が認められているほか、本剤の吸収もABPC、SBTとも血中濃度のピークに到達する時間(30分)、尿中排泄等で類似したパターンを呈することが報告されている。そのほか性器組織内移行や臍帯血中、羊水中移行の成績についても報告された²⁾。我々はさきに β -lactamase阻害剤と抗生剤の併用について clavulanic acid + amoxicillin³⁾ および sulbactam + cefoperazone⁴⁾⁵⁾の抗菌力試験、母児間移行、乳汁移行をはじめ臨床的検討を行って来たが、今回は基礎的検討を除く sultamicillinの臨床的応用の成績を検討した。対象例は性器感染症、産褥乳腺炎、尿路感染症、計23例で有効率82.6%の成績を取めている。このうち性器感染症には、全例に効果がみられたが症例の多数を占める尿路感染症(膀胱炎)では14例中11例有効(有効率78.6%)との効果が保たれており、単独菌感染症例では *E. coli* 感染症例で11例中9例に効果が認められた。結局、本剤は経口剤であることより軽症ないし中等度の感染症が対象となると思われるが、今回我々の実施した治験における症例数では、本剤の特徴であるABPC耐性菌感染症に対する相乗的抗菌効果を評価するには充分とはいえないが、投与量の減少などの面で、臨床的な有用性は十分期待できるものと思われる。副作用については、経口投与に伴い易い消化器症状は我々の経験では1例も認められなかった。

文 献

- 1) BALTZER, B. et al.: Mutual pro-drugs of β -lactam antibiotics and β -lactamase inhibitors. *J. Antibiotics* 33(10): 1183~1192, 1980.
- 2) 第32回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, Sultamicillin. 1984
- 3) 松田静治, 丹野幹彦, 柏倉 高, 清田明憲: 産婦人科領域におけるBRL25000の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 30(S-2): 538~547, 1982.
- 4) 松田静治, 柏倉 高, 国保健太郎, 平山博章: Sulbactam/Cefoperazone注射剤の経胎盤移行と臨床応用. *Chemotherapy* 32(S-4): 627~631, 1984.
- 5) 松田静治, 柏倉 高, 平山博章: Sulbactam/Cefoperazoneの乳汁移行と臨床使用成績. *J. J. A. 38* (2): 223~229, 1985.

CLINICAL APPLICATION OF SULTAMICILLIN IN THE FIELD OF OB-GYN

S. MATSUDA, T. KASHIWAGURA and T. ITO

Juntendo University, Ob-Gyn

Koto Hospital, Ob-Gyn

Sultamicillin is a semi-synthesized beta-lactam antibiotic in which ampicillin (ABPC) and the beta-lactamase inhibitor, sulbactam (SBT), are linked as an ester in an equivalent proportion. We, this time, tried sultamicillin in the treatment of Ob-Gyn infections. Daily doses from 750 mg to 1125 mg of sultamicillin were given to 23 patients with endometritis, Bartholin's abscess, vulvar abscess, puerperal mastitis, UTI etc., and the result was that it was effective in 19 patients, and not effective in 4 with an efficacy rate of 82.6%. In the UTI - many of the patients entered into this category, the treatment produced an efficacy rate of 78.6%. Although the clinical efficacy against penicillin resistant strains was also shown in a small number of patients, further studies will be necessary for definite evaluation of sultamicillin. No drug-related side effects were observed.