

## 産婦人科領域における Sultamicillin の基礎的・臨床的研究

張 南薫・宮下 尚夫・市川 敬二・細川 隆・横尾 洋一・船津 雅之

昭和大学医学部産婦人科学教室

福永 完吾

大平病院産婦人科

国井 勝昭

国井産婦人科病院

新しい経口半合成  $\beta$ -lactam 系抗生物質 sultamicillin について産婦人科領域で検討を行い、以下の結果を得た。

1. 抗菌力：産婦人科臨床分離株 7 種 177 株に対する感受性分布を検討した。その MIC<sub>80</sub> は、*S. epidermidis* 6.25 $\mu$ g/ml, *S. aureus* 6.25 $\mu$ g/ml, *E. coli* 6.25 $\mu$ g/ml, *K. pneumoniae* 6.25 $\mu$ g/ml, *S. marcescens* >200 $\mu$ g/ml, *C. freundii* 100 $\mu$ g/ml, *E. cloacae* 100 $\mu$ g/ml で、多くの菌種において sultamicillin の抗菌力は ABPC より優れ、殊に  $\beta$ -lactamase 高度産生菌に優れた効果を示した。

2. 吸収、排泄、組織移行：本剤 750mg 経口投与後の血清中濃度は SBT 5.86~8.53 $\mu$ g/ml, ABPC 12.15~15.75 $\mu$ g/ml で、8 時間内の尿中排泄率は、SBT, ABPC とともに約 50~55% であった。750 mg 経口投与後 28 分~29 時間 55 分内に臍帯血清中に SBT 0.1~1.6 $\mu$ g/ml, ABPC 0.01~1.16 $\mu$ g/ml, 羊水中に SBT 0.15~8.95 $\mu$ g/ml, ABPC 0.01~7.5 $\mu$ g/ml の移行が認められた。また、750mg 経口投与後、1~5 時間 20 分間に子宮動脈血清中に SBT 0.46~2.45 $\mu$ g/ml, ABPC 0.48~2.60 $\mu$ g/ml, 性器組織内に SBT 0.2~1.0 $\mu$ g/ml, ABPC 0.11~1.2 $\mu$ g/ml の移行が認められた。

3. 臨床成績：婦人科的性器感染症 26 例、尿路感染症 14 例に使用し、100% の臨床有効率、88.9% の疾患別細菌学的効果認められた。副作用は投与後胃痛を 1 例に認め、検査値異常はなかった。

上記の諸成績から産婦人科領域における sultamicillin の有効性が認められた。

Sultamicillin は 1979 年 Pfizer 社で新たに開発された半合成経口  $\beta$ -lactam 抗生剤で、 $\beta$ -lactamase 阻害作用を有する sulbactam (以下 SBT) と、ampicillin (以下 ABPC) とをエステル結合により同一分子中に当量ずつ含有させたものである。本剤は、SBT と ABPC 両剤の経口吸収性を改善すると同時に、加水分解された時遊離する ABPC と SBT の協力作用を期待した "mutual pro-drug" といわれる新しいタイプの薬剤である<sup>1,2)</sup>。本剤は、酸性条件下では安定で、経口投与後腸管から吸収され、腸壁のエステラーゼにより加水分解され ABPC と SBT とに遊離し、生体内で ABPC と SBT として作用する。ABPC の吸収性が改善されているので ABPC の血中または組織中濃度は ABPC の単独投与時よりも高く<sup>3)</sup>、また SBT も近似した吸収のパターンを示すので、生体内での協力作用が期待できる。この結果、本剤は、ABPC の耐性菌に対して抗菌力が増強され、抗菌スペクトルも ABPC 単独よりも拡大しているとされている。

Sultamicillin は以上のような理論の下に開発された

もので、その特徴を発揮して臨床各分野で効果をあげることが期待される。

これらの諸点につき、1983 年 2 月、全国規模の研究会が組織されて共同研究が行われ、1984 年 6 月、第 32 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムにおいてその成果が検討され、有用性が評価された。

われわれもこの共同研究に参加し、産婦人科領域において検討を行い、結果を得たので、ここに報告する。

## I. 試験方法

## 1. 抗菌力

Sultamicillin の試験管内抗菌力は産婦人科病巣由来の臨床分離菌 7 種 177 株について日本化学療法学会標準法<sup>4)</sup>に準じて、最小発育阻止濃度 (MIC) を ampicillin (ABPC), cefaclor (CCL), cephalixin (CEX) を比較薬剤として測定した。

$\beta$ -lactamase の検出は、アシッドメトリーディスク及びニトロセフィンディスクの 2 種のディスク法により行い、アシッドメトリーディスクで陽性の場合を  $\beta$ -lacta-

mase 高度産生菌 (H), ニトロセフィンディスクのみに陽性の場合  $\beta$ -lactamase 低度産生菌 (L) と分類した。

## 2. 各種体液及び組織内濃度

### (1) 対象および薬剤投与方法, 検体採取法

組織内濃度は, 子宮筋腫で単純子宮全摘術施行の症例に術前 sultamicillin 750mg を経口投与し, 手術的に摘出した子宮, 付属器などの各組織を分離採取し, 濃度測定まで  $-20^{\circ}\text{C}$  で凍結保存した。採取時間は両側子宮動脈結紮時とし, 子宮動脈血と肘静脈血を同時に採取し, 血清分離後, 組織と同様に凍結保存した。

臍帯血, 羊水中濃度は分娩前の産婦に本剤 750mg を内服させ, 分娩時, 母体血, 臍帯血, 羊水を採取して測定した。

### (2) 測定方法

血清, 尿, 羊水等の体液中濃度の定量は, ABPC は bioassay 法により, SBT は原則としては bioassay 法によったが, 検出限界付近の低濃度の検体は, 更に GC-MS 法を併用した。

組織内濃度は切除組織片の各約 1 g をホモジナイザーで組織乳剤とし, この組織乳化液を 0.1M リン酸緩衝液で希釈し, その遠心上清を血清の場合に準じて測定した。

## 3. 臨床的検討

### (1) 対象及び方法

臨床試験は, 子宮内感染症, 付属器感染症, 外性器感染症, 尿路感染症等を対象とし, 昭和 58 年 2 月から 59 年 2 月までの間に昭和大学関連施設を受診した患者 40 例を対象とした。

投与方法は 1 回 1 Tab (375mg), 1 日 3 回経口投与を原則とした。

### (2) 効果判定基準

臨床的効果, 細菌学的効果並びに臨床検査成績などを総合的に勘案し, 主要自覚症状が 3 日以内に著しく改善され, 治癒に至った場合を著効とし, 主要自覚症状が 3 日以内に改善の傾向を示し, その後治癒した場合を有効とし, 主要自覚症状が 3 日経過しても改善されない場合を無効とした。

細菌学的効果は, 菌の消失したものは陰性化, 菌量, 菌種の減少は減少とし, 菌種の変化したものは菌交代, 変化のないものは不変とした。

## II. 成績

### 1. 試験管内抗菌力

*S. epidermidis* 8 株の感受性分布は Fig. 1, 2 に示すように, sultamicillin は  $1.56\mu\text{g/ml}$  で約 75% の菌の発

育を阻止し, 比較薬剤 ABPC, CCL, CEX と比べると, 本剤は多くの株で低い MIC 値を示した。 $\beta$ -Lactamase 高度産生株は 8 株中 5 株で, その感受性分布を ABPC と比較すると Table 1 の如く, sultamicillin がやや MIC 値が低かった。

*S. aureus* 40 株については Fig. 3, 4 に示すように, sultamicillin の抗菌力は  $10^6$  cells/ml では, 低濃度においては他剤との差は少ないが,  $6.25\mu\text{g/ml}$  以上では差が大きくなり,  $10^8$  cells/ml では更に差が大きくなり, 特に ABPC との差は大きかった。 $\beta$ -Lactamase 高度産生株は 40 株中 36 株で, その感受性分布を ABPC と比較すると, Table 2 に示すように, sultamicillin の方に MIC 値の低い株が多く, 感受性の良いことが示された。

*E. coli* 50 株の感受性分布は Fig. 5, 6 に示す如く, sultamicillin の抗菌力は比較薬剤と比べ, ほゞ中間に位置し, MIC のピークは  $3.13\mu\text{g/ml}$  にあるが, ABPC より高いものが多い。これは  $\beta$ -lactamase 高度産生株が 50 株中 10 株と少いためとみられる。 $\beta$ -Lactamase 高度産生株のみの比較では Table 2 のように sultamicillin の感受性分布は低い方に多く, ABPC は  $200\mu\text{g/ml}$  以上が多かった。

*K. pneumoniae* 40 株については, Fig. 7, 8 に示すように, sultamicillin の抗菌力は CCL, CEX などの cephem に次ぎ, ABPC よりは良い抗菌力を示し, MIC のピークは  $6.25\mu\text{g/ml}$  であった。 $\beta$ -Lactamase 高度産生株は 40 株中 39 株で, その感受性分布を ABPC と比較すると, Table 2 のように, sultamicillin の MIC のピークは  $6.25\mu\text{g/ml}$  に集中し, ABPC のそれは  $25\mu\text{g/ml}$  で, 明らかに sultamicillin の抗菌力が優れていた。

*S. marcescens* については Fig. 9, 10 に示すように, いずれも感受性が悪く, すべてが  $\beta$ -lactamase 高度産生株であり, MIC は  $100\mu\text{g/ml}$  以上であったが, その中では, sultamicillin の MIC は最も低かった (Table 2)。

*C. freundii* についても Fig. 11, 12 に示すように, 4 者の中では sultamicillin の抗菌力が最も良いが,  $12.5\mu\text{g/ml}$  と  $100\mu\text{g/ml}$  以上との二峰性に分かれた。 $\beta$ -lactamase 高度産生株は 20 株中 17 株で, MIC のピークは Table 2 に示すように sultamicillin は  $100\mu\text{g/ml}$ , ABPC は  $>800\mu\text{g/ml}$  であった。

*E. cloacae* 10 株も全部が  $\beta$ -lactamase 高度産生株で, Fig. 13, 14 に示すように, 4 抗生剤の中では, sultamicillin の抗菌力は最も良いが良好ではなく,  $12.5\mu\text{g/ml}$  以上を要した。

Table 1 Sensitivity distribution of  $\beta$ -lactamase high producing strains to sultamicillin and ampicillin

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Drug	<0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800	Total
		<i>E. cloacae</i>	Sultamicillin								3	4		3			
	ABPC							3	2	1	1				3		10
<i>S. epidermidis</i>	Sultamicillin			2	2	1											5
	ABPC		2		1		2										5
<i>P. morgani</i>	Sultamicillin									2							2
	ABPC													2			2

Table 2 Sensitivity distribution of  $\beta$ -lactamase high producing strains to sultamicillin and ampicillin

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Drug	<0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800	Total
		<i>E. coli</i>	Sultamicillin							1	4	1	4				
	ABPC								1				2	2		4	10
<i>K. pneumoniae</i>	Sultamicillin						10	21	3	2	2	1					39
	ABPC								8	21	5			1	3	1	39
<i>S. aureus</i>	Sultamicillin				1	8	15	4	4	4							36
	ABPC			1		10	10	3			6	6					36
<i>C. freundii</i>	Sultamicillin							3	1			7	5	1			17
	ABPC							2		1		1			1	12	17
<i>S. marcescens</i>	Sultamicillin											1	3	5			9
	ABPC											1				8	9

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

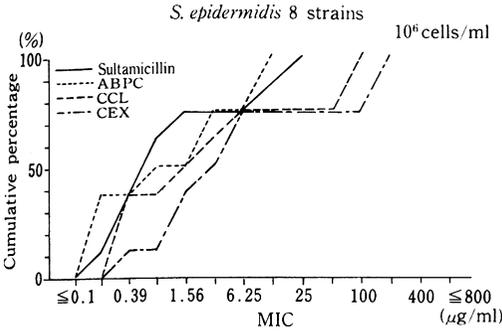


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

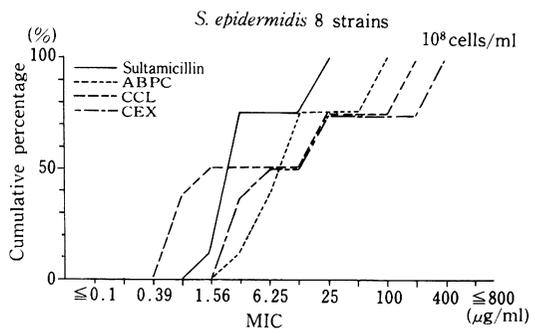


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

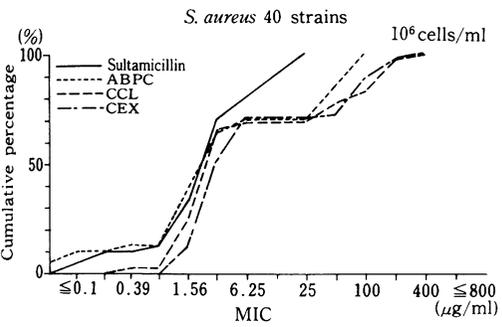


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

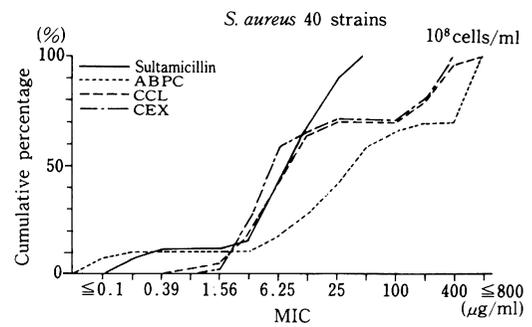


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates

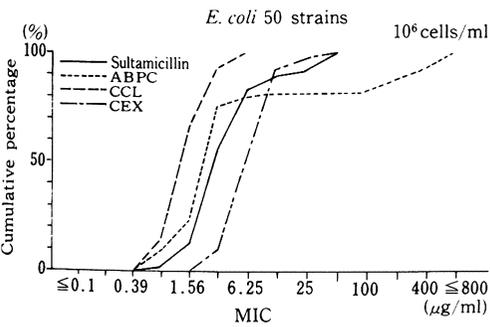


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates

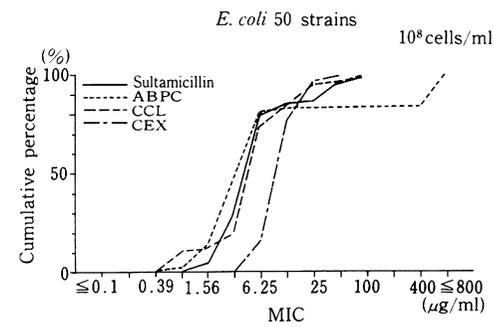


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates

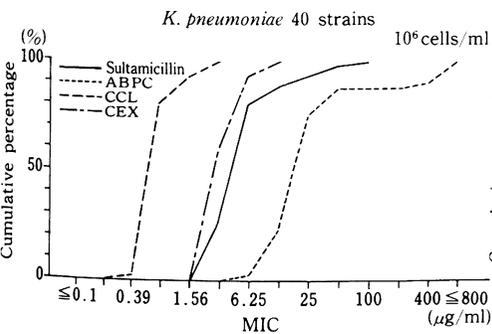


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates

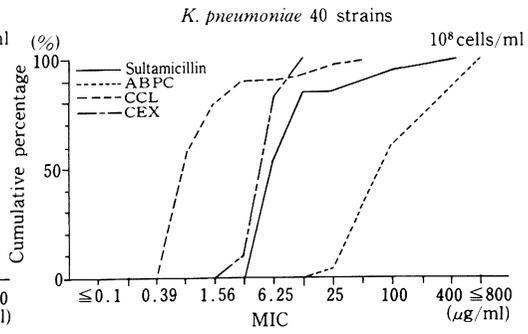


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates

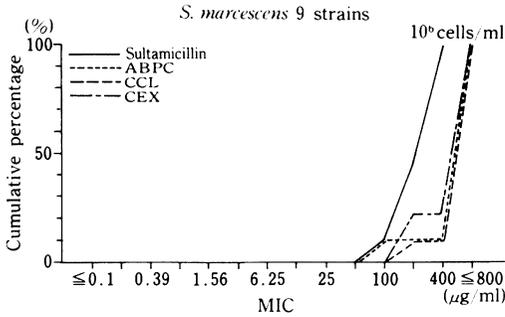


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates

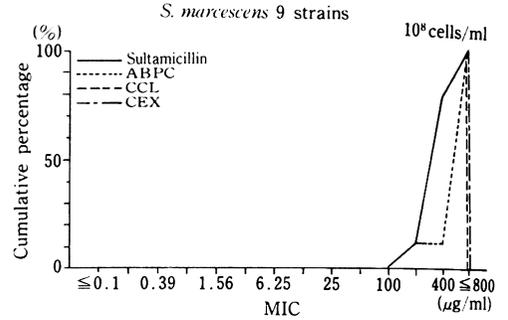


Fig. 11 Sensitivity distribitino of clinical isolates

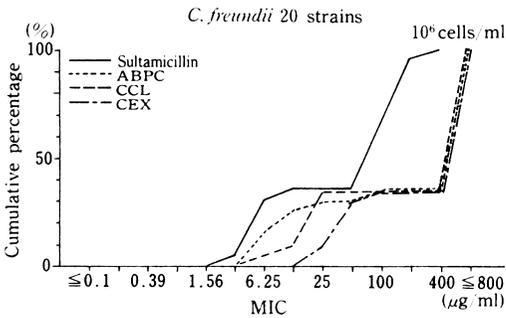


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates

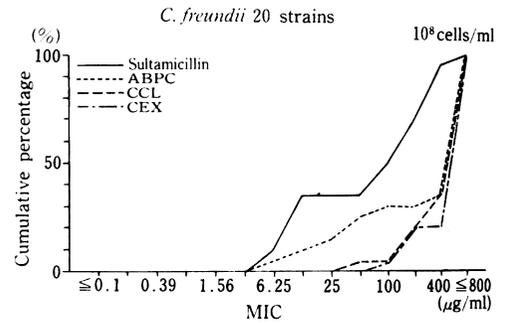


Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates

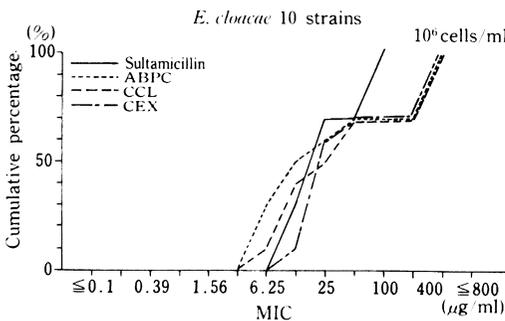
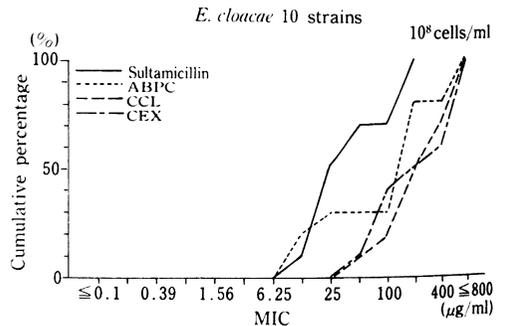


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates



*Proteus* spp.については、 $\beta$ -lactamase 高度産生株はそのうち、*P. morganii* の2株のみであるが、MICは25  $\mu\text{g/ml}$ であり、ABPCは400  $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 1)。

#### 2. 血中濃度

婦人科手術予定患者で肝腎機能正常な症例2名に sultamicillin750mg を経口投与した場合の血清中濃度を Fig. 15に示した。症例 A は、投与後、血清中濃度のピークが1時間目にみられたが、症例 B ではピーク値は2時間目に認められた。その値は ABPC12.15~15.75  $\mu\text{g/ml}$ 、SBT5.86~8.52  $\mu\text{g/ml}$  で、症例 B の方がやや低値であった。6時間目の数値は、ABPC0.2~0.4  $\mu\text{g/ml}$ 、SBTは0.1~0.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。

#### 3. 尿中排泄 (Fig. 16)

血清中濃度測定の場合と同じく750mg 経口投与後の尿中排泄を検討した。症例 B においては、血清中濃度の消長で明らかのようにピークに達するのがおくれ、尿中排泄動態も症例 A は2時間内に最高値に達したが、症例 B では4時間後に最高に達した。しかし、4時間以降の排泄はほぼ同様に、8時間内の尿中排泄は、両者とも約58%であった。

#### 4. 骨盤内性器組織内濃度

子宮動脈血清と肘静脈血清との ABPC および SBT 濃度はそれぞれ Table 3, 4に示す如く、吸収の悪い症例もあるが、子宮動脈血と肘静脈血の血清中濃度はよく近似した推移を示し、最高値は3時間38分で、ABPCが2.43~2.60  $\mu\text{g/ml}$ 、SBTが2.37~2.45  $\mu\text{g/ml}$  であり、経時的に減少し、5時間20分で ABPC0.48~0.52  $\mu\text{g/ml}$ 、SBT0.46~0.47  $\mu\text{g/ml}$  であった。子宮各部位および付属器各部位の組織内濃度は ABPC が0.11~1.20  $\mu\text{g/ml}$ 、SBT が0.2~1.0  $\mu\text{g/ml}$  の間に分布した。組織中濃度にはバラツキが認められた。

#### 5. 臍帯血、羊水中移行濃度

胎児側への移行を観察するため、分娩前 sultamicillin750mg を1回経口投与し、分娩直後に臍帯血、羊水および母体血を採取して測定した。成績は Table 5に示すように、投与後28分より29時間55分にわたる種々の時間帯内に合計20例に測定を行った。

母体血清中の ABPC 濃度は投与後28分の2.84  $\mu\text{g/ml}$  を最高値として、5時間55分には0.24  $\mu\text{g/ml}$  が認められた。9時間以降の例では0.018~0.08  $\mu\text{g/ml}$  と低濃度であった。SBT 濃度は2.49  $\mu\text{g/ml}$  をピーク値とし、0.1  $\mu\text{g/ml}$  の間に分布した。9時間以降は0.1  $\mu\text{g/ml}$  以下の低濃度であった。

臍帯血清中の ABPC 濃度は1.16~0.01  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、9時間以降は低濃度であり、SBT 濃度は1.6~0.1  $\mu\text{g/ml}$  が認められ、9時間以降は低濃度であった。羊水中の ABPC 濃度は7.5~0.01  $\mu\text{g/ml}$  に分布してバラツキが多く、SBT 濃度は8.95~0.15  $\mu\text{g/ml}$  に分布した。Fig. 17にその経過を示した。

### III. 臨床成績

#### 1. 対象および投与方法

昭和58年2月より昭和59年2月までに昭和大学産婦人科関連施設に来院した産婦人科的感染症40例に使用した。そのうちわけは Table 6-1~2に示すように、外陰部膿瘍4例、バルトリン腺膿瘍、膣壁膿瘍、外陰炎、各1例、子宮内膜炎13例、付属器炎2例、子宮内膜炎兼付属器炎4例、急性単純性膀胱炎13例、急性腎盂腎炎1例、合計40例である。

投与方法は、1回1錠 (sultamicillin375mg 含有)、1日3回とし、他の抗菌剤は併用しなかった。

#### 2. 疾患別臨床効果 (Table 7)

外陰部膿瘍、バルトリン腺膿瘍、膣壁膿瘍、外陰炎等の外陰感染症7例に対しては、穿刺、切開等を併用した例もあるが1日3錠、4~14日間の使用で7例とも有効であった (代表的症例 CaseNo.5, Fig. 18に示した)。子宮内膜炎の13例は、5例が単独菌感染、8例が菌不明例で、本剤1日3錠、3~10日間投与で、著効3例、有効10例の結果を得た (代表症例 CaseNo.16, 17, 21を Fig. 19, 20, 21に示した)。子宮内膜炎兼付属器炎の4例に対しては、1日3錠、4~10日間の投与で著効1例 (Case No.13, Fig. 22)、有効3例の結果であった。付属器炎は2例あったが2例とも1日3錠5日間投与で全例有効であった。急性単純性膀胱炎は13例であったが、1日3錠、3~6日間投与で著効10例、有効3例 (UTI 薬効評価基準) の結果であり、急性腎盂腎炎の1例は (CaseNo.35, Fig. 23)、1日4錠3日間、1日6錠6日間の投与で有効であった。以上、6種疾患40例に対して、著効14例、有効26例の結果で、100%の有効率であった。

#### 3. 疾患別細菌学的効果

Table 8に示す如く、子宮内膜炎兼付属器炎の4例中、消失2例、菌交代1例、不明1例、子宮内膜炎13例中消失3例、不変2例、不明8例、付属器炎は2例とも不明、外陰部感染症7例中、消失3例、菌交代1例、不変1例、不明2例、急性単純性膀胱炎13例中、消失12例、菌交代1例、急性腎盂腎炎1例は消失で、総計すると消失21例、不変3例、菌交代3例、不明13例で、菌検出例27例中、消失及び菌交代を併せた消失率は88.9%であった。

Fig. 15 Serum concentration of ABPC and SBT in female patients after single oral dose of 750mg sultamicillin

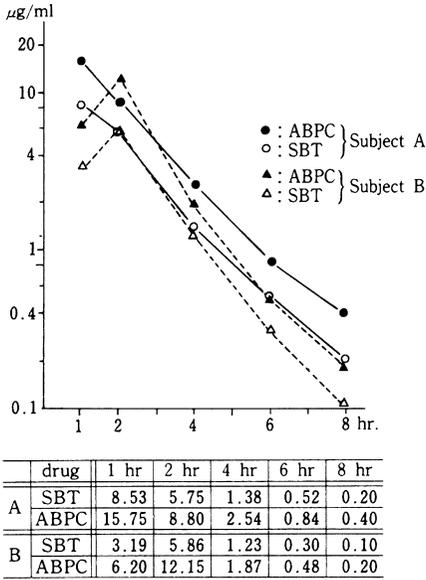


Fig. 16 Urinary concentration and recovery rate of ABPC and SBT in female patients after single oral dose of 750mg sultamicillin

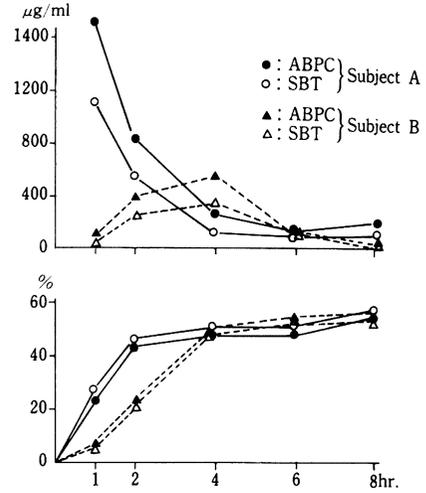


Table 3 Tissue concentration of ABPC in intrapelvic genital organ after oral administration of 750mg sultamicillin

Time after administration	Venous Surum	Uterine artery serum	Endometrium	Myometrium	Perimetrium	Ovary	Oviduct	Portio Vaginalis	Cervix
1 : 10	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	<0.04		<0.04	<0.04	<0.04
1 : 30	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	<0.04			<0.04	<0.04
2 : 00	1.90	2.20	1.20	0.41	0.71	0.28	0.45	1.20	0.72
2 : 20	0.22	0.20	<0.04	<0.04	<0.04		0.05	<0.04	<0.04
3 : 15	1.06	1.12	0.27	0.36	0.32		0.44	0.76	0.57
3 : 38	2.43	2.60	0.38	0.17	<0.04		0.41	1.20	0.50
4 : 20	0.80	0.52	0.16	0.16	0.06	0.29	0.16	0.40	0.16
4 : 34	0.66	0.50	0.18	0.15	0.14	<0.04	0.12	0.28	0.22
5 : 10	0.70	0.59	0.20	0.23	0.26	0.34	0.34	0.37	0.43
5 : 20	0.52	0.48	0.11	0.07	0.18	<0.04	0.14	0.21	0.19

Table 4 Tissue concentration of SBT in intrapelvic genital organ after oral administration of 750mg sultamicillin

Time after administration	Venous serum	Uterine artery serum	Endometrium	Myometrium	Perimetrium	Ovary	Oviduct	Portio vaginalis	Cervix
1:10	<0.1*	<0.1*	<0.2*	<0.2*	<0.2*		<0.2*	<0.2*	<0.2*
1:30	<0.1*	<0.1*	<0.2*	<0.2*	<0.2*			<0.2*	<0.2*
2:00	1.91	2.15	1.0*	0.4*	0.8*	<0.2*	0.4*	1.3*	0.8*
2:20	<0.1*	<0.1*	<0.2*	<0.2*	<0.2*		<0.2*	<0.2*	<0.2*
3:15	1.21	1.32	<0.2*	0.3*	0.4*		0.4*	0.80	0.68
3:38	2.37	2.45	0.4*	<0.2*	<0.2*		0.74	1.00	0.76
4:20	0.68	0.73	<0.2*	<0.2*	<0.2*	<0.2*	<0.2*	0.4*	<0.2*
4:34	0.49	0.50	<0.2*	<0.2*	<0.2*	<0.2*	<0.2*	<0.2*	<0.2*
5:10	0.55	0.57	<0.2*	<0.2*	<0.2*	0.3*	0.3*	0.4*	0.4*
5:20	0.47	0.46	<0.2*	<0.2*	<0.2*	<0.2*	<0.2*	<0.2*	<0.2*

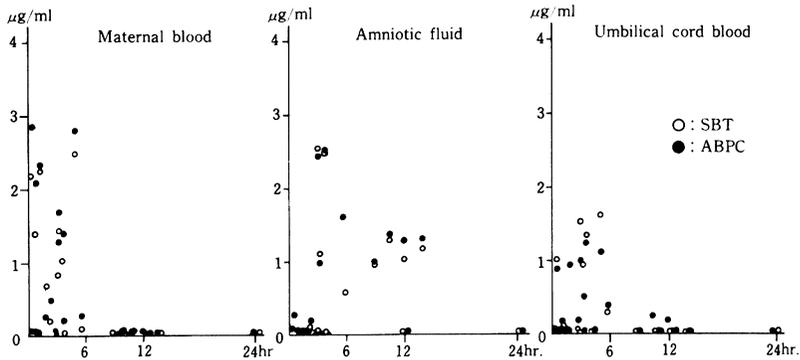
\* : GC-MS Method

Table 5 Transference of ABPC and SBT in to umbilical cord blood and amniotic fluid after oral administration of 750mg sultamicillin

Time after administration	SBT( $\mu\text{g/ml}$ )			ABPC( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Maternal blood	Amniotic fluid	Cord blood	Maternal blood	Amniotic fluid	Cord blood
0:25	<0.1*	<0.15	<0.1*	<0.02	<0.01	<0.018
0:25	<0.1*	<0.15	<0.1*	<0.018	<0.01	<0.01
0:28	2.2	<0.15	1.07	2.84	0.25	0.89
0:45	<0.1*	<0.15	<0.1*	0.02	<0.01	<0.018
0:54	1.4*	<0.15	<0.1*	2.53	<0.01	0.08
1:30	2.24	<0.15	<0.1*	2.32	<0.01	<0.018
2:17	0.66	<0.6	0.98	0.23	<0.01	<0.018
2:35	0.2	<0.15	0.1	0.49	0.21	0.17
3:10	0.82	1.14	0.88	1.27	0.97	0.47
3:10	1.42	2.47	1.54	1.74	2.11	1.03
3:15	<0.1*	<0.15	<0.1*	0.17	0.02	0.06
4:08	<0.1*	<0.15	<0.1*	0.21	0.16	0.08
4:10	1.07	2.48	1.37	1.41	2.51	1.16
4:55	2.49	3.95	1.6	2.81	3.6	1.12
5:55	0.1*	<0.6	0.3*	0.24	1.6	0.38
9:10	<0.1*	0.95	<0.1*	<0.018	0.99	0.07
9:50	<0.1*	8.95	<0.1*	0.04	7.5	0.11
11:15	<0.1*	1.34	<0.1*	0.08	1.49	0.13
12:23	<0.1*	1.07	<0.1*	0.04	1.29	0.20
12:35	<0.1*	<0.15	<0.1*	<0.018	<0.01	<0.018
14:10	<0.1*	1.19	<0.1*	0.06	1.33	0.11
29:55	<0.1*	<0.15	<0.1*	<0.018	0.08	<0.018

\*GC-MS Method

Fig. 17 Transference of ABPC and SBT into umbilical cord blood and amniotic fluid after oral administration of 750mg sultamicillin



#### 4. 起炎菌別細菌学的効果

菌検出例27例中、単独菌感染は23例、複数菌感染は4例で、これらのうちから6菌種、32株が検出された。その細菌学的効果はTable 9の如く、*S. aureus* 4株では、消失3株、菌交代1株、*S. epidermidis* 4株は消失3株、不変1株、*S. faecalis* 4株は消失3株、菌交代1株、*E. coli*16株は消失14株、不変1株、菌交代1株、*E. aerogenes* 2株は、消失1株、不変1株、*P. mirabilis* 2株は消失2株で、総括すると、消失26株、不変3株、菌交代3株で、菌消失率は32株中29株90.6%であった。

#### 5. 副作用

本剤使用后、1例に胃痛を認めたが、継続投与可能であった。他にいわゆるアレルギー症状は認めなかった。また、臨床検査値異常は検査のできた31例についてはTable 10に示すように異常変化の症例はなかった。

#### 6. 総括

以上の臨床成績を総括すると、sultamicillinは産婦人科的感染症に対し、良好な臨床効果が細菌学的効果が認められ、副作用は少なかった。

### IV. 考 察

Sultamicillinは、ABPCと $\beta$ -lactamase阻害剤であるsulbactam (SBT) がエステル結合した単一分子 (mutual prodrug) であり、腸管より吸収されると、加水分解されてABPCとSBTを等量ずつ遊離する。体

内での薬物動態はほぼ等しい推移を示すので、SBTは $\beta$ -lactamaseを不活化して、ABPCは $\beta$ -lactamase産生菌に対しても抗菌力を発揮し、抗菌力の増強と拡大が期待できる、などの特長を持っている<sup>2)</sup>。

本剤はこれらの特徴を発揮して各科領域の感染症に対し、有用な抗菌剤となることが期待される。

これらの諸点について、昭和59年6月、第32回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムにおいて、基礎的、臨床的共同研究の成果が報告され、その有用性が評価されたり。

われわれはこのシンポジウムの一環として本剤を産婦人科領域で検討し、ここに結果を得た。

抗菌力に関する検討成績について考察すると、シンポジウムにおける成績では、各種臨床分離株に対し、sultamicillinの抗菌力は明らかにABPCより優れており、殊に、MIC値の高い耐性株においてその差が大きく、 $\beta$ -lactamase高度産生株の感受性分布は、ABPCに比し、明らかにMICの低い方に分布しているものが多かった。われわれの検討した成績でも、ほぼこれと一致した成績で、sultamicillinはABPCよりもMIC値の低い株が多かった。これらは、SBTの効果が表現されているものと考えられる。このことは、シンポジウムにおける臨床的成績の細菌学的効果にも現われており、検出菌のうちの $\beta$ -lactamase高度産生株の消失率は76.7% (外

Table 6-1 Clinical summary of sultamicillin in OBGYN-infections

Case (Name)	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Isolated before organism after	Dosis	Clinical efficacy	Bacteriological response	Side effect
1 (N. T.)	41	52	Endometritis L. adnexitis	<u><i>S. faecalis</i></u> <u><i>E. coli</i></u>	1tab. × 3 × 7days	Good	Replaced	None
2 (Y. N.)	43	55	Endometritis L. adnexitis	<u><i>E. coli</i></u> <u><i>S. faecalis</i></u> (-)	1tab. × 3 × 10days	Good	Eradicated	None
3 (S. M.)	23	48	Endometritis L. adnexitis	(-) (-)	1tab. × 3 × 4days	Good	None detected at baseline	Gastralgia
4 (H. N.)	24	51	Vulvoabscess	(-) (-)	1tab. × 3 × 6days	Good	None detected at baseline	None
5 (Y. K.)	29	64	Vulvoabscess	<u><i>S. epidermidis</i></u> (-)	1tab. × 3 × 4days	Good	Eradicated	None
6 (M. N.)	27	55	Endometritis	(-) (-)	1tab. × 3 4days	Good	None detected at baseline	None
7 (S. S.)	47	54.5	Endometritis	(-) (-)	1tab. × 3 × 10days	Good	None detected at baseline	None
8 (T. H.)	28	86	Endometritis	<u><i>E. coli</i></u> (-)	1tab. × 3 × 4days	Excellent	Eradicated	None
9 (Y. K.)	41	65.5	Endometritis	<u><i>E. coli</i></u> <u><i>E. coli</i></u>	1tab. × 3 × 4days	Good	Unchanged	None
10 (M. M.)	35	53	Endometritis	(-) (-)	1tab. × 3 × 5days	Good	None detected at baseline	None
11 (I. T.)	74	56	Vulvoabscess	<u><i>S. aureus</i></u> (-)	1tab. × 3 × 10days	Good	Eradicated	None
12 (K. A.)	64	50	Bartholinian abscess	(-) (-)	1tab. × 3 × 4days	Good	None detected at baseline	None
13 (M. T.)	19	51	Endometritis R. adnexitis	<u><i>E. coli</i></u> (-)	1tab. × 3 × 7days	Excellent	Eradicated	None
14 (K. K.)	24	48	Endometritis	(-) N. D.	1tab. × 3 × 4days	Good	None detected at baseline	None
15 (E. M.)	25	54	Endometritis	(-) N. D.	1tab. × 3 × 3days	Good	None detected at baseline	None
16 (K. T.)	31	63	Puerperal endometritis	(-) (-)	1tab. × 3 × 5days	Good	None detected at baseline	None
17 (S. O.)	23	57	Endometritis	<u><i>E. aerogenes</i></u> <u><i>E. aerogenes</i></u>	1tab. × 3 × 4days	Good	Unchanged	None
18 (K. M.)	31	52	Adnexitis	(-) (-)	1tab. × 3 × 5days	Good	None detected at baseline	None
19 (K. T.)	23	62.5	R. adnexitis	(-) (-)	1tab. × 3 × 5days	Good	None detected at baseline	None
20 (Y. O.)	19	57	Abscess of vaginal wall	<u><i>S. aureus</i></u> <u><i>E. aerogenes</i></u>	1tab. × 3 × 7days	Good	Replaced	None

Table 6-1 Clinical summary of sultamicillin in OBGYN-infections(continued)

Case (Name)	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Isolated before organism after	Dosis	Clinical efficacy	Bacteriological response	Side effect
21 (S. Y.)	35	68	Endometritis	<u>(-)</u> (-)	1tab. × 3 × 4days	Good	None detected at baseline	None
22 (K. H.)	36	55.2	Endometritis	<u>(-)</u> (-)	1tab. × 3 × 4days	Good	None detected at baseline	None
23 (N. K.)	21	50	Endometritis	<u><i>E. coli</i></u> (-)	1tab. × 3 × 4days	Excellent	Eradicated	None
24 (S. Y.)	41	58	Vulvitis	<u><i>S. aureus</i></u> (-)	1tab. × 3 × 14days	Good	Eradicated	None
25 (N. S.)	21	51	Endometritis	<u><i>S. epidermidis</i></u> (-)	1tab. × 3 × 4days	Excellent	Eradicated	None
26 (T. Y.)	44	58	Vulvoabscess	<u><i>S. epidermidis</i></u> <u><i>S. epidermidis</i></u>	1tab. × 3 × 4days	Good	Unchanged	None

Table 6-2 Clinical summary of sultamicillin in OBGYN-infections(UTI)

Case (Name)	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Isolated before organism after	Dosis	Clinical efficacy	Bacteriological response	Side effect
27 (A. S.)	23	48	Acute simple cystitis	<u><i>P. mirabilis</i></u> <u><i>E. aerogenes</i></u> (-)	1tab. × 3 × 3days	Excellent	Eradicated	None
28 (C. O.)	59	41	Acute simple cystitis	<u><i>E. coli</i></u> (-)	1tab. × 3 × 3days	Excellent	Eradicated	None
29 (S. U.)	26	45	Acute simple cystitis	<u><i>E. coli</i></u> (-)	1tab. × 3 × 3days	Excellent	Eradicated	None
30 (I. S.)	49	45	Acute simple cystitis	<u><i>E. coli</i></u> (-)	1tab. × 3 × 3days	Excellent	Eradicated	None
31 (S. T.)	28	46	Acute simple cystitis	<u><i>E. coli</i></u> <u><i>K. oxytoca</i></u>	1tab. × 3 × 3days	Good	Replaced	None
32 (K. S.)	22	46	Acute simple cystitis	<u><i>E. coli</i></u> (-)	1tab. × 3 × 6days	Good	Eradicated	None
33 (K. A.)	27	44	Acute simple cystitis	<u><i>E. coli</i></u> (-)	1tab. × 3 × 3days	Excellent	Eradicated	None
34 (M. S.)	19	57	Acute simple cystitis	<u><i>E. coli</i></u> <u><i>S. faecalis</i></u> (-)	1tab. × 3 × 3days	Excellent	Eradicated	None
35 (N. T.)	41	52	Acute simple cystitis	<u><i>E. coli</i></u> (-)	1tab. × 3 × 3days	Excellent	Eradicated	None
36 (M. T.)	43	55	Acute simple cystitis	<u><i>P. mirabilis</i></u> <u><i>E. coli</i></u> <u><i>S. faecalis</i></u> (-)	1tab. × 3 × 3days	Excellent	Eradicated	None
37 (Y. I.)	26	49	Acute simple cystitis	<u><i>E. coli</i></u> (-)	1tab. × 3 × 3days	Excellent	Eradicated	None
38 (K. F.)	28	58	Acute simple pyelonephritis	<u><i>E. coli</i></u> (-)	1tab. × 4 × 3days 1tab. × 6 × 6days	Good	Eradicated	None
39 (Y. S.)	45	52	Acute simple cystitis	<u><i>S. aureus</i></u> (-)	1tab. × 3 × 6days	Good	Eradicated	None
40 (K. K.)	36	46	Acute simple cystitis	<u><i>S. epidermidis</i></u> (-)	1tab. × 3 3days	Excellent	Eradicated	None

Table 7 Clinical efficacy classified by diagnosis

Diagnosis	Clinical efficacy				Total	Cure rate (%)
	Excellent	Good	Fair	Poor		
Endometritis Adnexitis	1	3			4	100
Endometritis	3	10			13	100
Adnexitis		2			2	100
Vulva infections		7			7	100
Acute simple cystitis	10	3			13	100
Acute simple pyelonephritis		1			1	100
Total	14	26			40	100

Fig. 18 Case 5 Y.K. 29yrs Vulvoabscess

Fig. 19 Case 16 K.T. 31yrs Puerperal endometritis

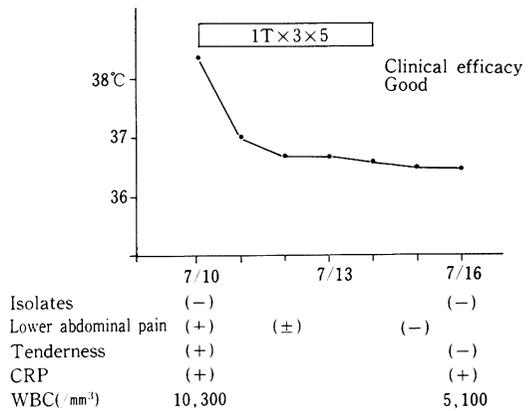
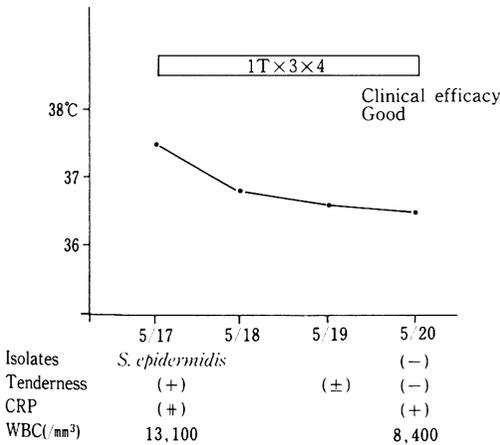


Fig. 20 Case 17 S.O. 23yrs Endometritis

Fig. 21 Case 21 S.Y. 35yrs Endometritis

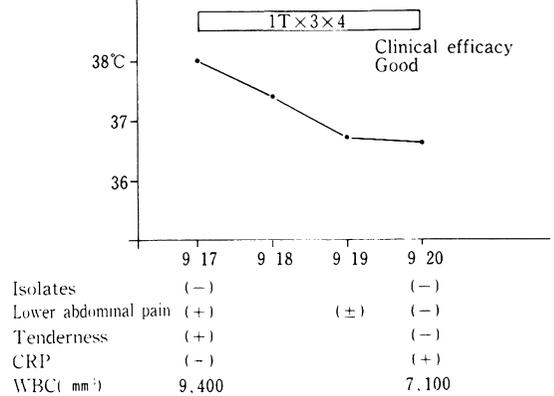
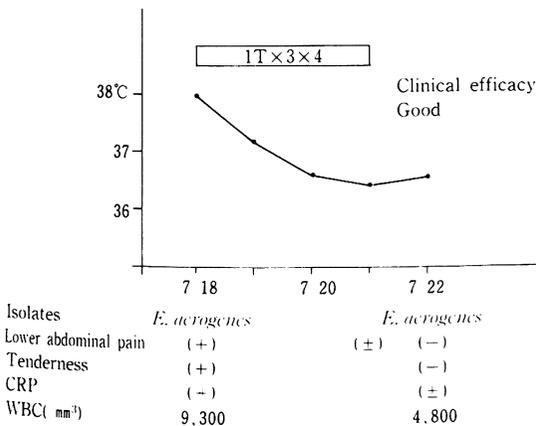
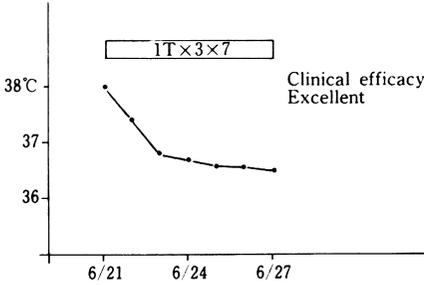
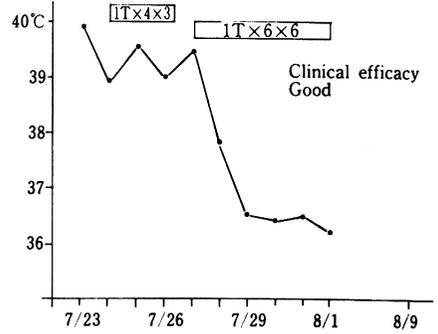


Fig. 22 Case 13 M.T. 19yrs Endometritis, R. adnexitis



Isolates	<i>E. coli</i>	(-)
Lower abdominal pain	(+)	(±) (-)
Tenderness	(+)	(-)
CRP	(+)	(-)
WBC(/mm <sup>3</sup> )	23,000	5,600

Fig. 23 Case 38 K.F. 28yrs Acute simple pyelonephritis



Isolates	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	(-)
Pyuria	27/hpf	2~4/hpf 1~2/hpf
Lumbalgia	(+) (+)	(±)(-)
CRP	6(+)	(-)
WBC(/mm <sup>3</sup> )	12,500	8,900

Table 8 Bacteriological response on diagnosis

Diagnosis	Bacteriological respons					Total
	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	None detected at baseline	
Endometritis Adnexitis	2			1	1	4
Endometritis Adnexitis	3		2		8	13
Vulva infections	3		1	1	2	7
Acute simple cystitis	12			1		13
Acute simple pyelonephritis	1					1
Total	21		3	3	13	40

Table 9 Bacteriological response on isolated organisms

Organism	Bactiriological response				Total
	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	
<i>S. aureus</i>	3			1	4
<i>S. epidermidis</i>	3		1		4
<i>S. faecalis</i>	3			1	4
<i>E. coli</i>	14		1	1	16
<i>E. aerogenes</i>	1		1		2
<i>P. mirabilis</i>	2				2
Total	26		3	3	32

Table 10 Laboratory findings before and after treatment

Item		RBC	WBC	Hb	Ht	S-GOT	S-GOT	Al-p	BUN	S-cr.	CRF
Case		( $\times 10^4$ )	(/mm <sup>3</sup> )	(g/dl)	(%)						
1	Before	497	9000	15.0	40.0	19.2	10.2	5.3	10.7	0.8	++
	after	426	4800	14.5	41.0	29.8	21.3	7.0	11.5	0.8	-
2	before	415	10000	14.5	40.0	27.8	12.1	4.6	14.2	0.9	+
	after	449	6000	12.0	44.0	24.2	19.8	4.9	13.6	1.1	-
3	before	407	8300	13.0	41.0	12.0	6.0	4.3	8.4	0.4	+
	after	413	5300	15.4	43.0	12.0	7.0	3.0	5.4	0.3	-
4	before	418	8500	11.8	38.0	11.0	6.0	7.2	6.4	0.4	+
	after	432	6200	12.1	39.0	12.0	9.0	5.7	6.0	0.3	-
5	before	404	13100	12.2	41.0	11.0	12.0	6.5	5.0	0.2	++
	after	384	8400	12.5	40.0	9.0	6.0	7.1	5.0	0.2	++
6	before	305	8600	10.1	31.0	12.0	8.0	4.1	6.4	0.3	++
	after	308	4700	10.2	34.0	9.0	9.0	4.6	6.3	0.2	+
7	before	387	11200	10.6	37.0	10.0	4.5	5.2	9.5	0.3	+++
	after	393	4200	12.2		7.0	4.0	3.9	8.7	0.4	-
8	before	393	14400	8.9	32.0	7.0	3.0	4.3	7.6	0.3	+
	after	375	7400	8.7	30.0	8.5	3.0	3.5	8.3	0.4	-
9	before	417	8700	14.5	45.0	24.5	33.0	4.2	18.0	0.6	+
	after	385	7300	14.0	40.0	4.0	8.0	3.1	13.5	0.3	-
10	before	376	8600	11.7	41.0	5.0	5.0	5.9	10.5	0.4	+
	after	417	4000	11.6	38.0	11.0	5.0	5.1	9.0	0.4	-
11	before	410	7900	13.0	41.0	15.0	8.0	6.4	22.0	0.3	++
	after	448	4800	14.8	43.0	15.0	14.0	8.8	16.5	0.6	-
12	before	372	9100	12.9	40.0	20.0	18.5	7.4	10.1	0.6	+++
	after	380	3900	13.2	39.0	14.0	15.0	7.4	10.4	0.5	-
13	before	389	23000	13.2	40.0	13.0	8.0	4.6	7.3	0.5	++
	after	398	5600	12.8	39.0	11.0	6.0	4.2	6.8	0.3	-
14	before	434	9000	12.1	38.3						
	after	438	7300	12.5	38.7						
15	before	413	7600	12.5	36.7						
	after	420	7400	12.5	37.0						
16	before	409	10300	12.7	41.0	15.0	13.0	12.9	10.0	0.3	+
	after	434	5100	13.6	42.0	15.0	7.0	4.5	13.4	0.4	+
17	before	413	9300	13.6	41.0	10.0	6.5	6.5	8.0	0.2	++
	after	406	4800	12.9	43.0	10.0	6.0	4.2	8.1	0.2	±
18	before	373	8200	12.5	37.0	7.0	3.0	2.9	14.0	0.2	-
	after	355	5100	11.9	35.0	9.5	6.0	4.0	8.3	0.3	-
19	before	396	8800	11.9	38.0	2.0	8.0	4.5	8.2	0.3	+
	after	408	4400	12.3	41.0	10.0	4.5	4.0	11.7	0.3	-
20	before	371	9200	11.2	38.0	14.0	9.0	8.3	11.6	0.4	+
	after	380	7700	11.2	38.0	31.0	21.0	7.5	12.0	0.3	±
21	before	396	9400	10.6	37.0	8.0	3.0	2.8	8.1	0.1	++
	after	401	7100	10.8	39.0	9.0	6.0	2.6	12.5	0.2	+
22	before	403	8800	13.6	41.0	12.0	11.0	4.4	5.0	0.1	±
	after	405	5400	14.0	42.0	12.0	11.5	4.8	12.1	0.2	-
23	before	417	8300	13.6	44.0	8.0	3.0	6.0	11.8	0.2	±
	after	409	6300	13.3	43.0	9.0	4.0	5.6	8.0	0.2	-
24	before	348	9700	9.8	33.0	6.5	3.0	5.2	9.9	0.6	++
	after	306	6300	8.8	30.0	23.0	25.0	4.2	16.5	0.5	-
25	before	387	9100	10.7	37.0	9.0	5.0	3.6	8.8	0.5	±
	after	389	4200	10.8	36.0	7.0	1.0	3.4	9.8	0.5	-
26	before	353	9100	10.9	36.0	10.0	3.0	5.7	14.7	0.4	±
	after	328	7700	10.5	35.0	11.0	8.0	6.3	8.6	0.4	-
28	before	380	6000	11.8	42.0	21.0	20.0	6.0	11.6	1.0	+
	after	403	3700	12.0	42.0	29.0	19.0	6.0	12.6	1.0	-
31	before	450	7000	13.8	38.0	20.0	18.0	7.0	12.0	1.0	+
	after	458	5500	14.0	39.0	26.7	17.2	7.6	13.2	0.9	-
34	before	490	9000	13.0	36.0	21.0	16.0	10.0	8.0	1.6	+
	after	505	8800	13.4	38.0	28.0	17.9	9.0	9.8	1.8	-
35	before	380	7000	12.0	36.0	21.5	19.8	11.0	13.0	0.9	+
	after	387	6500	12.0	37.0	23.8	21.3	10.1	15.9	0.8	+
38	before	377	12500	11.7	33.8	12.0	8.0	5.2	6.4	0.3	6+
	after	366	8900	11.3	33.6	18.0	12.0	3.9	6.3	0.2	-

科系)と良い効果が報じられており、基礎的成績と一致するものと考えられる。

本剤の吸収、排泄については、シンポジウムの報告では、投与後血中濃度のピークに達する時間は0.8~0.9時間で、ピーク値は2~5  $\mu\text{g/ml}$ 前後(375mg投与)が認められており、また、dose responseも認められている。また、ABPCとSBTの体内での推移は近似している。われわれの得た成績は、血清中濃度はやや高値であったが、尿中排泄率の成績は、シンポジウムの成績とほぼ同様であった。骨盤内性器組織内濃度については、移行を認めたが、一般に低濃度であった。これは、手術前の経口投与で、麻酔の影響もあるので、この成績を以て、組織移行性の良否を評価することはできない。ただ、ABPCとSBTの推移が近似していることから、体内における協力作用は期待できるものと推察された。臍帯血、羊水中移行についても、ABPCとSBTの消長は近似しており協力作用は期待できるものと推察された。

臨床成績では、産婦人科領域の各種感染症40例に対し、比較的軽症の症例が多かった関係もあるが、臨床効果は100%の有効率であり、菌検出例27例に対する細菌学的効果は88.9%であった。これは、シンポジウムにおける集計成績と同傾向、同程度ということができ、抗菌力をはじめとする基礎的成績と一致するものといえよう。

副作用については、シンポジウムの集計では、発現率は6.4%で、そのうち5.7%が消化器症状であり、検査値異常発現率は6.3%であった。われわれの経験では1例の胃痛を認めたのみであるが、他の同系統薬剤同様の注意を要するものと考えられる。

## V. 結 語

新しい経口半合成 $\beta$ -lactam系抗生物質、sultamicillinについて産婦人科領域で検討を行い、以下の結果を得た。

1. 抗菌力：産婦人科臨床分離保存株7種177株に対する感受性分布を検討した。MIC値のピークは1.56~100  $\mu\text{g/ml}$ と幅広く分布したが、多くの菌種において

sultamicillinの抗菌力はABPCよりも優れ、殊に $\beta$ -lactamase高度産生菌に優れた抗菌力を示した。

2. 吸収、排泄、組織移行：本剤750mg経口投与後の血清中濃度はSBT5.86~8.53  $\mu\text{g/ml}$ 、ABPC12.15~15.75  $\mu\text{g/ml}$ で、8時間内の尿中排泄率は、SBT、ABPCとも約50~55%であった。750mg経口投与後28分~29時間55分内に臍帯血清中にSBT0.1~1.6  $\mu\text{g/ml}$ 、ABPC0.01~1.16  $\mu\text{g/ml}$ 、羊水中にSBT0.16~8.95  $\mu\text{g/ml}$ 、ABPC0.01~7.5  $\mu\text{g/ml}$ の移行が認められた。また、750mg経口投与後、1~5時間20分の間に子宮動脈血清中にSBT0.46~2.45  $\mu\text{g/ml}$ 、ABPC0.48~2.60  $\mu\text{g/ml}$ 、性器組織内にSBT0.2~1.0  $\mu\text{g/ml}$ 、ABPC0.11~1.2  $\mu\text{g/ml}$ の移行が認められた。

3. 臨床成績：婦人科的性器感染症26例、尿路感染症14例に使用し、100%の臨床有効率、88.9%の疾患別細菌学的効果を認めた。副作用は投与後胃痛を1例に認め、検査値異常はなかった。

上記の諸成績から産婦人科領域におけるsultamicillinの有効性が認められた。

## 文 献

- 1) 第32回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム、Sultamicillin. 1984
- 2) Sultamicillin概要。台糖ファイザー株式会社、1982
- 3) HARTLEY, S. & WISE, R.: A three-way crossover study to compare the pharmacokinetics and acceptability of Sultamicillin at low dose levels with that of ampicillin. J. Antimicrob. Chemother. 10: 49-55, 1982
- 4) MIC測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126-1128, 1974
- 5) 出口浩一：臨床細菌学の現場からみた細菌感染症の様相。ピーチャム薬品株式会社、1983

## FUNDEMENTAL AND CLINICAL EVALUATIONS OF SULTAMICILLIN IN OBSTETRICAL AND GYNECOLOGICAL FIELD

NANKUN CHO

HISAO MIYASHITA, KEIJI ICHIKAWA, TAKASHI HOSOKAWA,

YOICHI YOKOO, MASAYUKI FUNATSU

Department of Obstetrics and Gynecology,

School of Medicine, Showa University

KANGO FUKUNAGA

Department of Obstetrics and Gynecology,

Ohira General Hospital

KATSUAKI KUNII

Department of Obstetrics and Gynecology,

Kunii Hospital

Sultamicillin, a new semisynthetic oral  $\beta$ -lactam antibiotic, was evaluated on antibacteria susceptibility, pharmacokinetics and clinical efficacy against obstetrical and gynecological infections, and the following results were obtained.

The sensitivity distribution of sultamicillin against 7 species, 177 strains of clinical isolates were measured, and  $MIC_{80}$  value of  $6.25 \mu\text{g}/\text{m}\ell$  against *S. epidermidis*, *S. aureus*, *E. coli* and *K. pneumoniae*,  $100 \mu\text{g}/\text{m}\ell$  against *C. freundii* and *E. cloacae*,  $200 \mu\text{g}/\text{m}\ell$  against *S. marcescens* were obtained.

The antibacterial activity of sultamicillin was superior than that of ABPC in most strains and specially more superior in  $\beta$ -lactamase high producing strains.

The absorption and urinary excretion of sultamicillin after oral administration of 750 mg were measured. The serum concentration of SBT ranged  $5.86 \sim 8.53 \mu\text{g}/\text{m}\ell$ , and that of ABPC  $12.15 \sim 15.75 \mu\text{g}/\text{m}\ell$ .

The urinary excretion rates of SBT and ABPC within 8 hours after administration of sultamicillin were 50 ~ 55% on both.

The penetration of sultamicillin into umbilical cord blood and amniotic fluid found to be good.

The levels of  $0.1 \sim 1.6 \mu\text{g}/\text{m}\ell$  of SBT and  $0.01 \sim 1.16 \mu\text{g}/\text{m}\ell$  of ABPC were found in umbilical cord blood and  $0.15 \sim 8.95 \mu\text{g}/\text{m}\ell$  of SBT and  $0.01 \sim 7.5 \mu\text{g}/\text{m}\ell$  of ABPC in amniotic fluid.

Concentrations in serum and tissues of intrapelvic genital organs were determined following oral administration of 750 mg. Tissue penetration found to be good, with the level of  $0.46 \sim 2.45 \mu\text{g}/\text{m}\ell$  of SBT and  $0.48 \sim 2.60 \mu\text{g}/\text{m}\ell$  of ABPC in uterine arterial serum and  $0.2 \sim 1.0 \mu\text{g}/\text{m}\ell$  of SBT and  $0.11 \sim 1.2 \mu\text{g}/\text{m}\ell$  of ABPC in tissues.

Sultamicillin was given to 26 cases of obstetrical and gynecological infections and 14 cases of UTI with a daily dose of 1125 mg, and 100% of clinical efficacy and 88.9% bacterial response were obtained.

Few side effect (one case of stomachache) was observed.