

産婦人科領域における SBTPC (Sultamicillin) の基礎的・臨床的検討

高瀬善次郎・三好 敏裕・藤原 道久・中山 雅人・白藤 博子

川崎医科大学産婦人科学教室

Sultamicillin tosilate の抗菌力、各種移行濃度および臨床成績について検討した。

臨床分離株に対する抗菌力 (10^6 cells/ml) は、MIC のピークが *S. aureus* で $3.13\mu\text{g/ml}$ 、*E. coli* で $6.25\mu\text{g/ml}$ 、*P. mirabilis* で $3.13\sim 6.25\mu\text{g/ml}$ 、*P. vulgaris* で $12.5\mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* で $12.5\mu\text{g/ml}$ であった。

母体に本剤を 375mg 経口投与した際の母体血、臍帯血、羊水および母乳移行について検討し、また、分娩前母体に本剤 375mg 投与した新生児の血中濃度について検討を行った。

産婦人科領域感染症 43 例に sultamicillin を投与し、著効 14 例、有効 27 例、不明 2 例、有効率 100% の結果を得た。

Sultamicillin によると考えられる副作用は全例に認められなかったが臨床検査値異常は 3 症例に認められた。

Sultamicillin (SBTPC) は米国ファイザー社で開発された、経口半合成 β -lactam 剤で、ampicillin (ABPC) と β -lactamase 阻害剤である sulbactam (SBT) をエステル結合したシトル塩とした mutual prodrug である。構造式を Fig. 1 に示す。SBTPC は腸管から吸収され、esterase で分解されて当量の SBT と ABPC に解離し、それぞれ単独で経口投与したときより高い血中濃度が得られる。また、遊離した SBT が β -lactamase を不活化するので、各種細菌の耐性株にも ABPC の抗菌力が及ぶことが知られている。

I. 材料と方法

1. 抗菌力

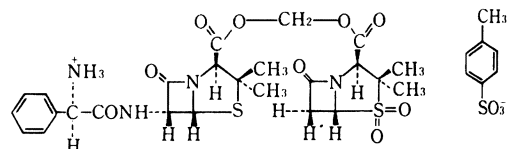
当教室保存の臨床分離株、*S. aureus* 50 株、*S. faecalis* 50 株、*E. coli* 50 株、*K. pneumoniae* 50 株、*P. mirabilis* 50 株、*P. vulgaris* 27 株、*S. marcescens* 50 株の計 327 株を用いて日本化学療法学会標準法³⁾により最小発育阻止濃度 (MIC) を SBTPC および ABPC、SBT、cefaclor (CCL) について測定した。なお、接種菌量は 10^8 cells/ml および 10^9 cells/ml であった。

2. 各種移行濃度

SBTPC 375mg を経口投与した際の母体血、臍帯血、羊水および母乳について検討した。また、分娩前、母体に SBTPC 375mg 経口投与した際の新生児血中濃度も検討した。

濃度測定は、ABPC は *M. luteus* ATCC9341、SBT の測定には *E. coli* 273 を検定菌とし、薄層カップ法で行

Fig. 1 Chemical structure of sultamicillin tosilate



い、標準曲線には pH 6.0、0.1M リン酸塩緩衝液を用いた。

3. 臨床

対象は、昭和 58 年 5 月から 11 月までに当科を受診した、入院患者 22 名、外来患者 21 名の計 43 名で、年齢は 24 歳から 73 歳にわたっていた。対象疾患は性器感染症 2 例、外陰部膿瘍 2 例、尿路感染症 39 例 (膀胱炎 36 例、腎盂腎炎 3 例) であった。

投与方法は SBTPC 375mg 錠を 1 回 1～2 錠を 1 日 2～4 回、3～10 日間経口投与した。

II. 成績

1. 抗菌力

臨床分離株の感受性分布を Fig. 2～8 に示した。

S. aureus においては、ほぼ ABPC と同様の抗菌力であったが、 10^8 cells/ml 接種において $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上では SBTPC は ABPC より優れており、ABPC に $> 100\mu\text{g/ml}$ の耐性株が 10 株あり、ABPC 耐性 *S. aureus* に対して SBTPC の抗菌力がやや増強されたものと考えられる。

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

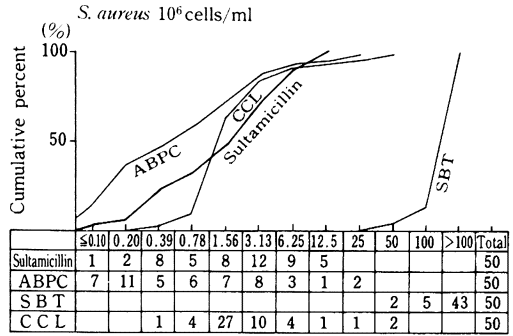
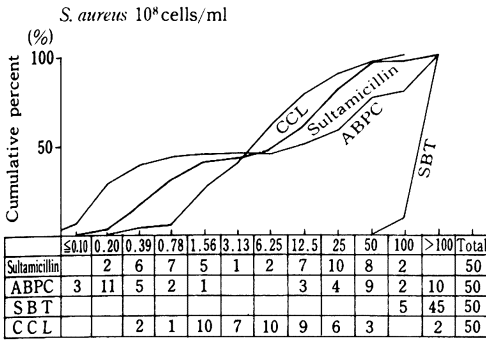


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

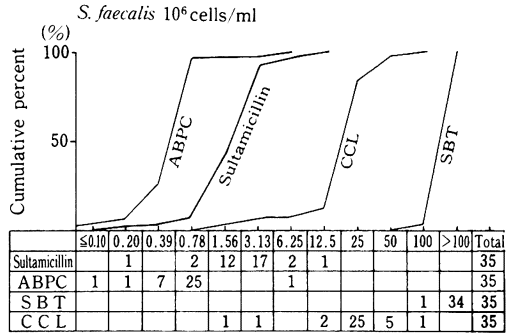
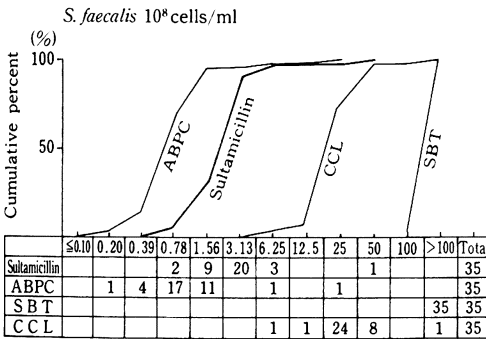


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

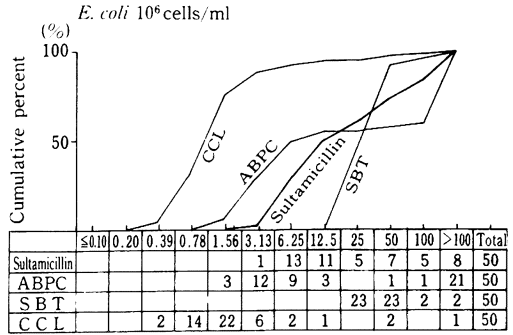
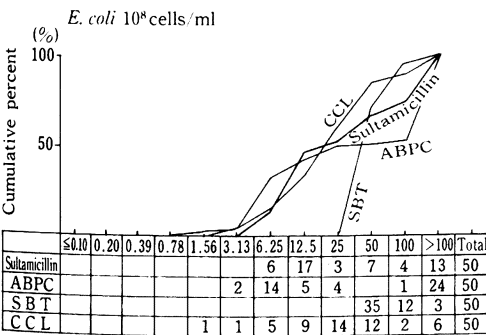


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates

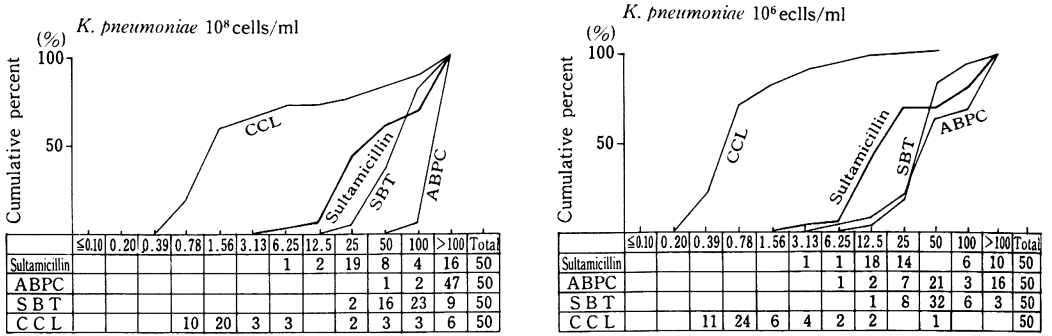


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates

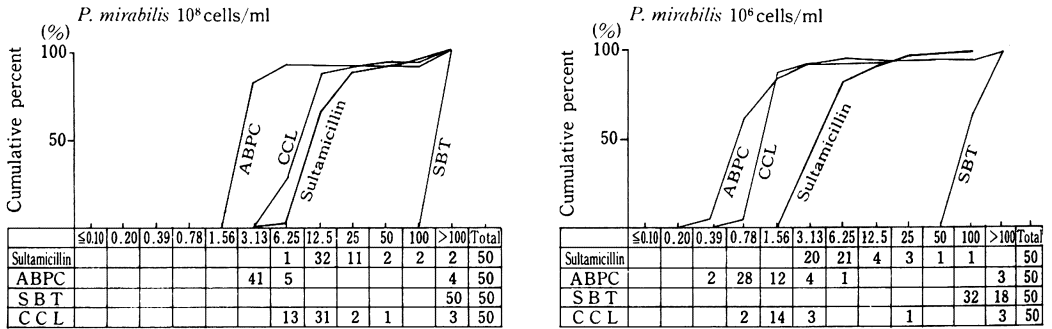


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates

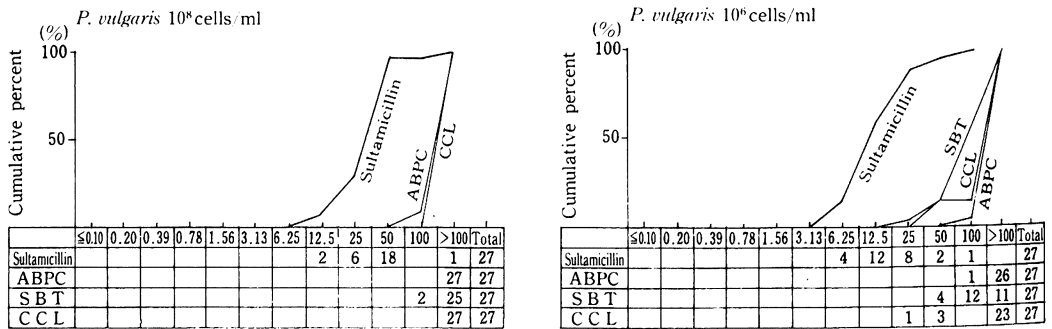
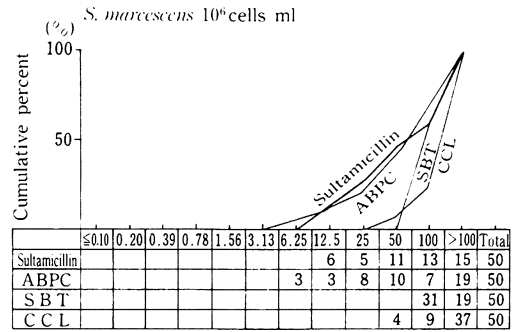
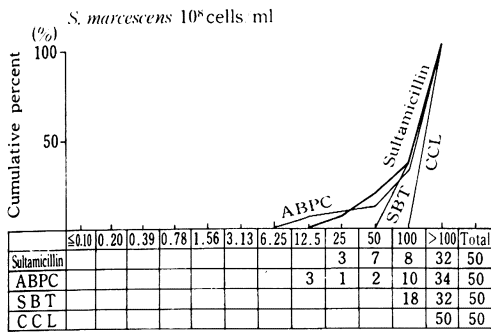


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates



E. coli に対し、10⁸ cells/ml 接種の MIC ピークは 12.5 μg/ml、10⁶ cells/ml 接種では、6.25 μg/ml であり、ABPC と差はなかったが、MIC が 25 μg/ml 以上では SBTPC が ABPC よりやや優れていた。

P. mirabilis については、本剤の MIC ピークが 10⁸ cells/ml 接種では 12.5 μg/ml、10⁶ cells/ml 接種で 3.13~6.25 μg/ml であり ABPC より劣っていたが、*P. vulgaris*、*K. pneumoniae* に対しては、10⁸、10⁶ cells/ml 接種ともに、明らかに SBTPC が優れていた。

2. 各種移行濃度

分娩前産婦に SBTPC375mg (1錠) を経口投与し、母体血、臍帯血、羊水移行を投与後 17分~10時間 50分の間の 29 症例について、また母乳中への移行を 5 例の投与後 1~6 時間までと、分娩後の新生児血中濃度を 3 例で 3~24 時間まで検討した。

成績は、Table 1、Table 2、Table 3 にそれぞれ示し、母体血、臍帯血、羊水については、近似時間帯で平均値をとり、グラフ化したものを ABPC 濃度は Fig. 9、SBT 濃度は Fig. 10 に示した。

母体血清中濃度は投与後 1 時間で ABPC が 2.40 μg/ml、SBT が 2.17 μg/ml と、ともにピークに達し以後減少傾向にあった。10 時間 50 分後でも ABPC、SBT とともに測定可能な濃度を持続した。

臍帯血清では、ABPC は 1 時間 39 分後に 0.76 μg/ml、SBT は 57 分後に 0.97 μg/ml とともにピークに達し、ABPC、SBT とともに 10 時間 50 分後にも測定可能であった。

羊水濃度のピークは ABPC では 4 時間 2 分後にみられ、その濃度は 0.56 μg/ml であった。SBT では 6 時間 28 分後の 0.52 μg/ml であった。また、母乳中への移行の

ピークは、ABPC、SBT とともに 4 時間後に ABPC 0.072 μg/ml、SBT 0.10 μg/ml であった。産婦 3 例に、分娩 17分~6 時間 25 分前に SBTPC375mg (1錠) 内服した際の、新生児血中濃度は 1 例で 3 時間後に SBT 0.06 μg/ml が測定されたが、それ以外の時点での ABPC、SBT は測定限界以下の濃度であり、量的には新生児への影響は問題ないと考えられるが、その安全性は確かめられておらず、さらに検討を加える必要がある。なお、測定限界値は ABPC は、0.02 μg/ml、SBT は 0.10 μg/ml である。

III. 臨床的検討

臨床効果の判定は次の基準⁽⁴⁵⁾によった。

著効：主要自覚症状が 3 日以内に著しく治癒した場合

有効：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

無効：主要自覚症状が 3 日経過しても改善されない場合

上記判定基準に従って判定した成績は、Table 4 に示したように 43 例中、著効 14 例、有効 27 例、不明 2 例で有効率は 100% であった。

① 性器感染症

膣炎 1 例と膣断端部感染 1 例の 2 例で、膣炎では、起炎菌として *A. lactobacillus* が分離され、投与後 *Klebsiella* sp., *Y. L. O.* に菌交代したのが有効と判定され、膣断端部感染は細菌学的検討ができず、臨床的にも非感染と考えられ、臨床効果は不明とした。

② 外性器感染症

外陰部膿瘍 1 例は、GPC と嫌気性 GPC が起炎菌とし

Table 1-1 Transference to maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid of ABPC and SBT
(After oral administration of SBTPC375mg)

Case No.	Time	Drug	Maternal serum ($\mu\text{g/ml}$)		Umbilical cord serum ($\mu\text{g/ml}$)		Amniotic fluid ($\mu\text{g/ml}$)	
			ND	Mean	ND	Mean	—	Mean
1	17'	ABPC SBT	ND ND		ND ND		— —	
2	22'	ABPC SBT	0.02 ND		ND ND		ND ND	
3	32'	ABPC SBT	1.20 1.27		0.17 0.30		0.02 ND	
4	40'	ABPC SBT	0.11 0.10	0.82 0.97	ND ND	0.13 0.29	ND ND	
5	42'	ABPC SBT	2.20 2.23		0.40 0.86		ND ND	
6	45'	ABPC SBT	0.14 0.58		ND ND		ND ND	
7	57'	ABPC SBT	2.40 2.17		0.60 0.97		0.05 0.10	
8	1'2'	ABPC SBT	0.18 0.10		0.09 0.10			
9	1'13'	ABPC SBT	ND ND	0.08 0.36	ND ND	0.02 0.26	ND ND	
10	1'13'	ABPC SBT	ND ND		ND ND		ND ND	
11	1'14'	ABPC SBT	0.18 0.20		0.03 0.10		ND ND	
12	1'18'	ABPC SBT	0.12 1.24		0.03 0.95		ND ND	
13	1'34'	ABPC SBT	ND ND		ND ND		ND ND	
14	1'39'	ABPC SBT	1.12 0.80		0.76 0.80		0.02 ND	
15	2'2'	ABPC SBT	0.16 0.10		0.02 ND		ND ND	
16	2'31'	ABPC SBT	0.08 0.10		0.02 ND		ND ND	
17	3'3'	ABPC SBT	0.64 0.50		0.34 0.60		0.19 0.30	
18	3'9'	ABPC SBT	ND ND		ND ND		ND ND	
19	3'18'	ABPC SBT	0.94 0.86		0.24 0.20		ND ND	

ND : not detectable

Table 1-2 Transference to maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid of ABPC and SBT
(After oral administration of SBTPC375mg)

Case No.	Time	Drug	Maternal serum ($\mu\text{g/ml}$)	Umbilical cord serum ($\mu\text{g/ml}$)	Amniotic fluid ($\mu\text{g/ml}$)
20	4*2'	ABPC	0.40	0.32	0.56
		SBT	0.20	0.20	0.44
21	4*12'	ABPC	0.32	0.09	ND
		SBT	0.20	0.10	ND
22	4*31'	ABPC	1.12	0.37	0.23
		SBT	1.15	0.52	0.50
23	5*40'	ABPC	0.12	0.17	0.44
		SBT	0.10	0.20	0.40
24	6*25'	ABPC	0.25	0.15	0.25
		SBT	0.30	0.30	0.30
25	6*28'	ABPC	0.20	0.20	0.52
		SBT	0.20	0.30	0.52
26	6*31'	ABPC	0.10	0.20	0.25
		SBT	0.10	0.40	0.30
27	7*26'	ABPC	0.18	0.11	—
		SBT	0.10	0.20	—
28	8*6'	ABPC	0.09	0.08	0.27
		SBT	0.10	0.10	0.50
29	10*50'	ABPC	1.32	0.30	—
		SBT	1.94	0.50	—

ND : not detectable

Table 2 Transference to mother's milk (After oral administration of SBTPC375mg)

Case	Drug	Time after administration ($\mu\text{g/ml}$) (hr)					
		1*	2*	3*	4*	5*	6*
1	ABPC	ND	ND	0.08	0.08	0.08	0.04
	SBT	ND	ND	0.10	0.10	0.10	0.10
2	ABPC	ND	ND	0.08	0.08	0.08	0.04
	SBT	ND	ND	0.10	0.10	0.10	0.10
3	ABPC	ND	ND	ND	0.08	0.08	ND
	SBT	ND	ND	ND	0.10	0.10	ND
4	ABPC	ND	ND	ND	0.04	0.04	ND
	SBT	ND	ND	ND	0.10	0.10	ND
5	ABPC	ND	ND	0.04	0.08	0.04	0.04
	SBT	ND	ND	ND	0.10	0.10	0.10
Mean	ABPC	ND	ND	0.04	0.072	0.064	0.024
	SBT	ND	ND	0.04	0.10	0.10	0.06

Table 3 Transference to newborn serum

Case	Administration before delivery	Drug	Time after administration ($\mu\text{g/ml}$) (hr)				
			3'	6'	9'	12'	24'
1	17'	ABPC	ND	ND	ND	ND	ND
		SBT	ND	ND	ND	ND	ND
2	1'34'	ABPC	ND	ND	ND	ND	ND
		SBT	ND	ND	ND	ND	ND
3	6'25'	ABPC	ND	ND	ND	ND	ND
		SBT	0.06	ND	ND	ND	ND

ND : Not detectable

Fig. 9 Transference to maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid of ABPC after administration of SBTPC

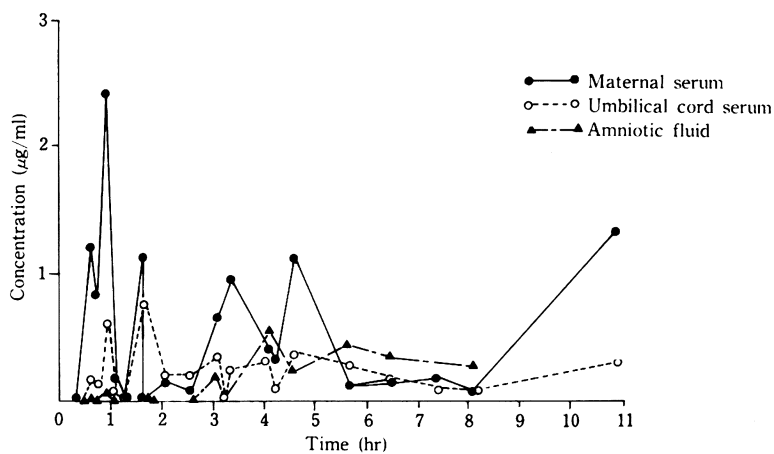


Fig. 10 Transference to maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid of SBT after administration of SBTPC

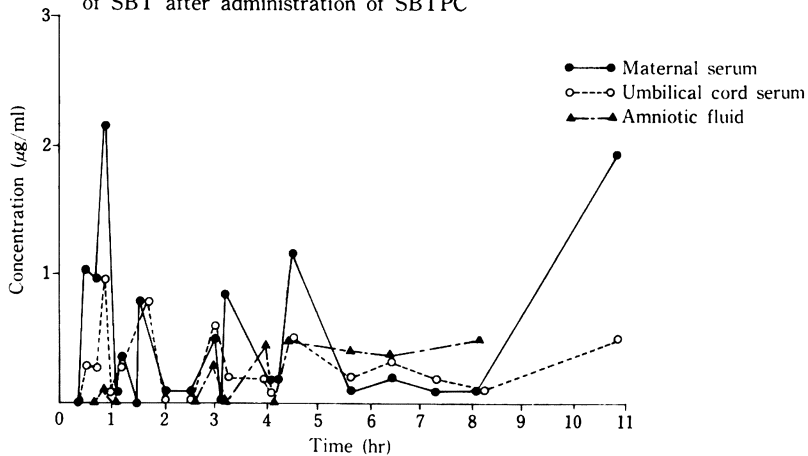


Table 4 Clinical effect of SBTPC

Table 4-1

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Dosage		Total (g)	Isolated organisms and count	Sensitivity (Disc)				Side effects		
			Daily dose (tab.)	Duration (days)			ABPC	SBTPC	PIPC	CEZ		Clinical effects	
1	41 F	Vaginitis	2×2	5	7.5	<i>Lactobacillus</i> sp. <i>Klebsiella</i> sp. Y. L. O.	+	-	++	+++	Good	-	
2	48 F	Vaginal stump abscess	2×2	5	7.5	-	-	-	-	-	-	Unknown	-
3	29 F	Vulva abscess	2×2	10	15	GPC Anaerobic GPC	++	++	++	++	+++	Good	-
4	31 F	Bartholin cystoma	2×2	5	7.5	-	-	-	-	-	-	Unknown	-
5	72 F	Acute pyelonephritis	2×2	5	7.5	<i>E. coli</i> ≥10 ⁸ <i>T. glabrata</i>	+	++	++	++	++	Good	-
6	39 F	Acute pyelonephritis	1×3	6	5.6	<i>E. coli</i> >10 ⁸	+++	+++	+++	+++	+++	Good	-
7	24 F	Acute pyelonephritis	1×3	5	5.6	-	-	-	-	-	-	Good	-
8	47 F	Acute cystitis	2×2	5	7.5	<i>E. coli</i> 10 ⁴	-	-	++	+++	+++	Good	-
9	37 F	Acute cystitis	2×2	5	7.5	-	-	-	-	-	-	Good	-
10	31 F	Acute cystitis	1×3	3	3.4	<i>E. coli</i> ≥10 ⁸	-	-	-	-	++	Excellent	-
11	26 F	Acute cystitis	1×4	5	7.5	<i>E. coli</i> ≥10 ⁸	+++	+++	+++	+++	+++	Good	-
12	33 F	Acute cystitis	1×3	5	5.6	<i>E. coli</i> 10 ⁴	+++	+++	+++	+++	+++	Good	-

Table 4-2

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Dosage		Total (g)	Isolated organisms and count	Sensitivity (Disc)				Clinical effects	Side effects
			Daily dose (tab.)	Duration (days)			ABPC	SBTPC	PIPC	CEZ		
13	41 F	Acute cystitis	1×3	8	9	<i>E. coli</i> ≥ 10 ⁵	+++	+++	+++	+++	Good	-
						<i>E. aerogenes</i> 10 ⁴	-	-	+	-	-	-
						<i>S. epidermidis</i> 10 ⁴	+++	+++	+++	+++	+++	-
14	34 F	Acute cystitis	1×3	5	5.6	<i>S. epidermidis</i> > 10 ⁵	+++	++	+++	+++	Good	-
15	33 F	Acute cystitis	2×2	3	4.5	<i>S. aureus</i> ≥ 10 ⁵	++	-	++	+	Excellent	-
16	47 F	Acute cystitis	1×4	7	10.5	-	-	-	-	-	Good	-
17	31 F	Acute cystitis	1×3	5	5.6	<i>E. coli</i> ≥ 10 ⁵	+++	+++	+++	+++	Good	-
18	47 F	Acute cystitis	1×3	5	5.6	<i>E. aerogenes</i> ≥ 10 ⁵ <i>S. faecalis</i> < 10 ³	-	++	+++	-	Good	-
19	27 F	Acute cystitis	1×4	5	7.5	<i>E. coli</i> 10 ⁴	+++	+++	+++	+++	Good	-
20	55 F	Acute cystitis	1×3	5	5.6	-	-	-	-	-	Good	-
21	54 F	Acute cystitis	1×3	5	5.6	<i>a-streptococcus</i> ≥ 10 ⁵ GPC ≥ 10 ⁵	+++	+++	+++	+++	Good	-
22	48 F	Acute cystitis	1×4	3	3.4	<i>E. cloacae</i> 10 ⁴	-	-	+++	-	Excellent	-
23	35 F	Acute cystitis	1×3	3	3.4	<i>E. coli</i> ≥ 10 ⁵	+++	+++	+++	+++	Excellent	-
24	43 F	Acute cystitis	1×3	5	5.6	-	-	-	-	-	Good	-

Table 4-3

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Dosage		Total (g)	Isolated organisms and count	Sensitivity (Disc)				Side effects	
			Daily dose (tab.)	Duration (days)			ABPC	SBTPC	PIPC	CEZ		Clinical effects
25	42 F	Acute cystitis	1 × 3	5	5.6	<i>E. coli</i> ≥ 10 ⁵	+++	+++	+++	+++	Excellent	-
26	38 F	Acute cystitis	1 × 3	5	5.6	<i>S. faecalis</i> ≥ 10 ⁵ <i>β-streptococcus</i> ≥ 10 ⁵	+++	++	+++	++	Excellent	-
27	38 F	Acute cystitis	1 × 3	5	5.6	<i>E. coli</i> ≥ 10 ⁵	-	-	+++	+++	Excellent	-
28	61 F	Acute cystitis	1 × 3	5	5.6	<i>E. coli</i> ≥ 10 ⁵	-	-	++	++	Excellent	-
29	47 F	Acute cystitis	1 × 3	5	5.6	<i>S. faecalis</i> ≥ 10 ⁵	+++	++	+++	+	Excellent	-
30	49 F	Acute cystitis	1 × 3	5	5.6	-	-	-	-	-	Good	-
31	57 F	Acute cystitis	2 × 2	5	7.5	<i>E. coli</i> ≥ 10 ⁵	+++	+++	+++	+++	Good	-
32	48 F	Acute cystitis	1 × 3	8	9.0	<i>E. coli</i> ≥ 10 ⁵ <i>Klebsiella</i> sp.	-	-	++	+++	Good	-
33	48 F	Acute cystitis	1 × 3	5	5.6	<i>E. coli</i> ≥ 10 ⁵	-	-	++	+++	Good	-
34	26 F	Acute cystitis	1 × 3	6	5.6	<i>E. coli</i> ≥ 10 ⁵	-	-	++	+++	Excellent	-
35	32 F	Acute cystitis	1 × 3	5	5.6	<i>E. coli</i> ≥ 10 ⁵	+++	+++	+++	+++	Good	-
36	73 F	Acute cystitis	1 × 3	5	5.6	<i>E. coli</i> ≥ 10 ⁵	-	-	-	++	Good	-

Table 4-4

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Dosage		Isolated organisms and count	Sensitivity (Disc)				Side effects			
			Daily dose (tab.)	Duration (days)		Total (g)	ABPC	SBTPC	PIPC		CEZ		
37	45 F	Acute cystitis	1 × 3	5	5.6	<i>E. coli</i> ≥ 10 ⁵	++	++	++	+++	Good	-	
38	45 F	Acute cystitis	1 × 3	5	5.6	<i>E. coli</i> ≥ 10 ⁵ <i>S. faecalis</i> ≥ 10 ⁵	+++	+	+++	+++	+	Excellent	-
39	35 F	Acute cystitis	1 × 3	5	5.6	<i>E. coli</i> ≥ 10 ⁵	+++	+++	+++	+++	+++	Excellent	-
40	26 F	Acute cystitis	1 × 3	5	5.6	-	-	-	-	-	-	Excellent	-
41	56 F	Acute cystitis	1 × 3	5	5.6	<i>Klebsiella</i> sp. ≥ 10 ⁵ <i>P. mirabilis</i> ≥ 10 ⁵	-	-	++	++	+	Excellent	-
42	35 F	Acute cystitis	1 × 3	5	5.6	-	-	-	-	-	-	Good	-
43	60 F	Acute cystitis	1 × 4	5	7.5	<i>S. epidermidis</i> < 10 ⁵	-	-	-	-	-	Good	-

Table 5-1

Table 5 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC ($\times 10^6/mm^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. ($\times 10^3/mm^3$)	S-GOT (KU)	S-GPT (KU)	AI-Pase (IU/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	CRP (mg/dl)
2	Before	425	13.8	38.9	9000						36.6										0.9
	After	424	13.7	39.1	8600						43.6										0.3
3	Before	419	13.2	39.5	9100						19.8	12	8	39		15					8.9
	After	400	12.5	37.7	6600						21.1	11	6	41		19					1.2
5	Before	376	10.3	31.8	7600	1.0	1.0	69.0	23.0	6.0	16.9	10	10	54	0.7	12	0.6				8.9
	After	432	9.3	28.9	3300	6.0	0	29.0	58.0	7.0	15.0	11	7	46	0.4	8	0.6				1.2
6	Before	373	11.1	32.1	12700	2.0	0	75.0	17.0	6.0	30.4	9	9	66	0.2	12	0.6				11.4
	After	379	11.4	32.9	4600	4.0	0	56.0	33.0	7.0	43.2	12	12	59	0.2	13	0.6				0.6
7	Before	352	10.6	31.1	8300	0	2.0	63.0	28.0	7.0	22.4	11	6	27	1.4	10	0.7				11.6
	After	357	10.5	31.5	7400	5.0	2.0	68.0	19.0	6.0	43.8	10	7	34	0.9	13	0.6				6.1
10	Before	502	13.0	38.5	4600	2.0	0	47.0	48.0	3.0	45.3	10	8	65		14	0.6				0.7
	After	456	12.3	35.3	5200	3.0	0	48.0	47.0	2.0	29.8	10	10	55		9	0.7				0.3
11	Before	394	12.5	35.6	4500						25.5	15	14	45		9					
	After	388	12.3	35.6	4100						24.8	12	14	41		11					
12	Before	425	12.8	37.2	6900						20.0	12	14	50		15					
	After	438	13.3	39.0	5600						20.2	13	14	54		15					
13	Before	391	11.6	33.7	5000	3.0	0	62.0	32.0	3.0		13	16	47		15	0.8				0.3
	After	394	11.6	33.9	7000	1.0	0	75.0	22.0	2.0		15	17	45		13	0.7				0.3
14	Before	441	12.5	37.7	10700	3.0	0	77.0	16.0	4.0	18.3	10	9	41		9	0.6				0.3
	After	465	13.1	39.4	6800	0	0	72.0	24.0	4.0	23.2	10	9	51		11	0.7				0.7
15	Before	427	12.7	38.2	6600						16.4	10	11		0.5	12	0.7				0.3
	After	398	12.2	35.6	4300						14.4	14	16		0.5	13	0.8				0.3
16	Before	454	11.2	35.1	5700						30.5										
	After	453	11.3	35.2	5300						33.2										
17	Before	437	14.0	40.4	9800						20.1	6	13	37		13					
	After	415	13.4	38.4	4200						22.9	9	11	35		15					
18	Before	393	12.1	37.4	5900						41.1	11	11	35		6	0.6				0.3
	After	388	12.4	37.3	5200						37.9	11	8	34		6	0.6				0.3
21	Before	452	12.3	39.2	5800						24.0	35	36	154	0.5	12	0.4				0.3
	After	373	10.6	32.7	4500						17.7	30	22	126	0.3	13	0.4				0.3
22	Before	447	12.7	38.9	9600	3.0	1.0	66.0	29.0	1.0	44.3	13	10	57	0.3	13	0.7				0.3
	After	396	11.7	35.3	6200	5.0	0	57.0	31.0	7.0	35.4	11	9	48	0.2	11	0.5				0.7
23	Before	364	11.6	34.4	5200	6.0	2.0	44.0	46.0	2.0		8	10	33	0.4	12	0.8				0.3
	After	369	11.4	35.1	3400	4.0	3.0	46.0	37.0	10.0		7	9	32	0.5	11	0.8				0.3
24	Before	337	8.8	28.8	3800	3.0	1.0	56.0	34.0	6.0	26.8	14	11	33	0.3	13	0.8				0.3
	After	366	10.2	32.8	4400	4.0	0	56.0	31.0	9.0	23.4	20	22	25	0.3	8	0.8				0.3

Table 5-2

Case No.	Before or after treatment	RBC ($\times 10^4/mm^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. ($\times 10^4/mm^3$)	S-GOT (KU)	S-GPT (IU/l)	Al-Pase (IU/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	CRP (mg/dl)
25	Before	417	10.6	33.7	8000	1.0	1.0	69.0	25.0	4.0	42.4	11	9	35	0.3	13	0.8				1.0
	After	379	10.0	32.2	7200	4.0	1.0	70.0	23.0	2.0	54.4	10	10	30	0.2	10	0.7				0.3
26	Before	391	10.2	33.2	6900	6.0	1.0	62.0	26.0	5.0	47.0	8	10	40	0.4	12	0.6				0.3
	After	436	11.5	37.3	3900	3.0	0	49.0	44.0	4.0	36.9	6	7	36	0.3	12	0.7				0.3
27	Before	391	10.5	31.8	7200	4.0	2.0	68.0	19.0	7.0	33.0	18	21	44	0.6	10	0.6				5.1
	After	347	9.8	29.4	4600	8.0	0	61.0	29.0	2.0	27.3	60	62	36	0.3	8	0.5				0.3
28	Before	285	9.2	29.1	5900	3.0	2.0	81.0	10.0	4.0	40.1	11	7	56		13	0.6				1.0
	After	325	10.8	32.9	3100	10.0	3.0	46.0	34.0	7.0	23.5	13	11	68		10	0.6				0.3
29	Before	238	6.6	21.8	8800	1.0	1.0	69.0	24.0	5.0	45.6	7	7	29	0.6	6	0.6				0.3
	After	310	9.5	29.9	6800	2.0	2.0	66.0	20.0	10.0	59.4	9	9	33	0.4	6	0.6				0.3
30	Before	463	13.4	39.9	5600	1.0	1.0	58.0	36.0	4.0	25.6	16	27	95	0.7	16	0.9				
	After	458	13.4	40.0	8200	2.0	2.0	63.0	30.0	3.0	25.7	15	27	88	0.8	17	0.8				
31	Before	310	10.3	31.8	6800	0	0	80.0	12.0	8.0	16.5	21	15	40	0.3	12	0.9	137	2.7	103	0.3
	After	272	8.9	25.9	1590	2.0	0	27.0	70.0	1.0	10.3	41	34	51	0.5	13	1.1	138	3.2	97	1.7
32	Before	370	10.2	30.8	6800	2.0	0	83.0	11.0	4.0	20.7	12	12	31		18	1.3				1.9
	After	321	8.9	27.0	2400	0	0	36.0	56.0	8.0	29.9	10	8	32		8	0.7				0.3
33	Before	313	9.3	26.7	2200	0	0	51.0	43.0	6.0	7.0	9	9	28		9	0.7				0.3
	After	329	10.0	29.5	3500	3.0	0	34.0	46.0	13.0	17.8	12	10	29		9	0.6				0.3
34	Before	406	11.3	33.8	9200						27.8	10	9	85		12					
	After	483	13.3	39.8	5000						25.5	10	10	61		9					
35	Before	414	11.9	35.2	5000						25.3	10	11	37		15					
	After	428	12.4	36.7	3900						27.8	12	11	35		11					
36	Before	447	13.7	40.6	4200						10.6	22	23	79		13					
	After	440	13.5	40.6	3500						11.4	25	22	82		13					
37	Before	376	10.3	30.8	4000	5.0	1.0	48.0	44.0	2.0	47.1	12	12	21	0.4	9	0.7				1.5
	After	407	11.1	33.9	5600	8.0	0	50.0	37.0	5.0	39.6	14	13	17	0.4	12	0.6				0.3
38	Before	337	9.0	28.2	9200	4.0	1.0	67.0	26.0	2.0	62.9	10	17	31	0.3	7					6.3
	After	351	9.3	29.3	7200	9.0	1.0	48.0	35.0	6.0	63.2	11	9	26	0.2	10					1.5
39	Before	388	10.4	31.8	7100	7.0	0	62.0	26.0	5.0	30.6	10	7	32	0.5	14	0.8				0.3
	After	390	10.7	32.2	4600	7.0	1.0	38.0	53.0	1.0	27.9	9	13	31	0.7	11	0.6				0.3
40	Before	393	11.7	33.4	7700	3.0	0	73.0	21.0	3.0	24.8	9	10	42	0.4	16	0.7				0.6
	After	417	12.3	35.7	10000	6.0	1.0	81.0	11.0	1.0	29.7	14	28	48	0.3	12	0.7				0.3
41	Before	361	10.1	29.7	8700	2.0	0	64.0	26.0	7.0	35.2	16	14	49	0.2	12	0.6				1.6
	After	362	9.9	30.7	9600	1.0	0	75.0	23.0	1.0	35.5	12	12	47	0.2	9	0.5				0.3
42	Before	379	11.2	33.0	8400	1.0	0	79.0	13.0	6.0	31.3	12	15	56	0.4	12	0.6				1.5
	After	402	11.8	34.9	6800	3.0	0	65.0	26.0	6.0	35.1	11	12	57	0.3	11	0.6				0.3

で分離され、投与後消失した有効例で、バルトリン腺腫1例は投与前の菌陰性で、臨床的にも非感染症と考えられ臨床効果不明とした。

③ 腎盂腎炎

腎盂腎炎3例はすべて有効例であり、2例に *E. coli* が起炎菌として分離され、1例は消失し、1例は *T. glabrata* に菌交代した。

④ 膀胱炎

膀胱炎36例中、著効14例、有効22例で有効率は100%であった。細菌学的には検出菌の感受性試験を ABPC 1濃度 Disc でできる限り実施し、感受性陰性の菌を ABPC 耐性菌とした。ABPC 耐性菌による単独感染は *E. coli* 8株と *E. cloacae* 1株の9症例で、それらの症例に対する本剤の臨床効果は著効5例、有効4例(有効率100%)で、細菌学的効果も菌陰性化8例、*Klebsiella* sp. に菌交代1例で菌消失率は88.9%と、本剤の ABPC 耐性菌感染症に対する有効性が認められた。

⑤ 副作用

検討症例43例全例につき自覚症状としての副作用は認められなかった。臨床検査値は測定可能であった34例で、血液所見(RBC, Hb, Plat), 腎機能(BUN, S-Cr), 肝機能(Al-P, GOT, GPT)などについて行った(Table 5)。本剤によると考えられる臨床検査値異常は、症例27の GOT 上昇(18→60), GPT 上昇(21→62), 症例38の好酸球上昇(4→9), 好中球分葉減少(58→36)および症例39の好中球分葉減少(57→35), リンパ球増多(26→53)の3例にみられた。

IV. 考 察

ABPCと β -lactamase阻害剤であるSBTをエステル結合したSBTPCは、 β -lactamase産生ABPC耐性菌に対しその有効性が期待されている。

産婦人科領域由来の臨床分離保存株について、SBTPCおよびABPC, SBT, CCLのMICを測定、比較検討したところ、*P. vulgaris* に対してはSBTPCが最も優れており、*S. aureus*, *E. coli* に対しては、ABPC, CCLと同程度であったが、 10^8 cells/ml接種について $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上のMICではSBTPCがABPCよりやや優れていた。

また、*K. pneumoniae* に対してはCCLより劣るがABPCより優れており、細菌学的な面からは *S. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *Klebsiella* などのうち、ABPCに耐性の菌に対し抗菌力を増強している。

分娩前産婦にSBTPC375mg(1錠)を経口投与した際の母体血清中濃度はABPC, SBTとも1時間39分後

にピークに達し、臍帯血血清では、ABPCが1時間39分後、SBTが57分後にそれぞれピークに達し、母体血清との比は約1/2および1/3であった。羊水濃度ではABPCが4時間2分後に、SBTが6時間28分後にピークに達し、母体血清との比はそれぞれ約1/4であった。

母乳中移行は投与4時間後にABPCが $0.072\mu\text{g/ml}$, SBTが $0.10\mu\text{g/ml}$ とピークに達し、また、分娩前に産婦にSBTPC375mg(1錠)投与した際の新生児の血中濃度は1例の3時間後にSBT $0.06\mu\text{g/ml}$ が測定されたが、その他はすべて測定限界以下であった。

臨床成績では、43例に投与し著効14例、有効27例、不明2例で有効率は100%であった。これは経口剤であるため比較的軽症例に使用した結果と考えられるが、ABPC 1濃度 Disc で感受性陰性であり、ABPC耐性菌感染と考えられる9症例に対し、著効5例、有効4例で有効率は100%であったことから、本剤のABPC耐性菌感染症に対する有効性が認められた。

また、副作用は43例中全例に認められなかったが、臨床検査値異常は3例に認められた。本剤が外来使用に十分満足できる薬剤と考えられるが、妊婦などの感染症に使用しての安全性は確立しておらず、今後、さらに検討する必要がある。

文 献

- 1) HARTLAY, S. & WISE, R.: A three-way crossover study to compare the pharmacokinetics and acceptability of Sultamicillin at two dose levels with that of ampicillin. *J. Antimicrob. Chemother.* 10: 49~55, 1982
- 2) 第32回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, Sultamicillin. 札幌市, 1984
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について(1968年制定, 1974年改訂). *Chemotherapy* 29(1): 76~79, 1981
- 4) 高瀬善次郎, 井上久美子, 白藤博子, 内田昌宏: 産婦人科領域における6059-Sの基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 28(S-7): 924~934, 1980
- 5) 高瀬善次郎, 井上久美子, 白藤博子, 内田昌宏: 産婦人科領域におけるCefmenoxime(SCE-1365)の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 29(S-1): 962~970, 1981

CLINICAL AND LABORATORY STUDIES ON SBTPC (SULTAMICILLIN) IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ZENJIRO TAKASE, TOSHIHIRO MIYOSHI, MICHIHISA FUJIWARA,
MASATO NAKAYAMA and HIROKO SHIRAFUJI
Department of Obstetrics and Gynecology,
Kawasaki Medical School

Sultamicillin tosilate (SBTPC), an ester of an antimicrobial agent ampicillin and a β -lactamase inhibitor sulbactam, was studied experimentally and clinically in the field of obstetrics and gynecology, and the following results were obtained.

- 1) The *in vitro* activities of SBTPC against various strains of clinical isolates were compared with those of ampicillin (ABPC), sulbactam (SBT) and cefaclor. SBTPC showed relatively same activity as ampicillin against *S. aureus* and *E. coli*. Against *P. vulgaris* and *K. pneumoniae*, SBTPC was superior to ampicillin, but SBTPC was inferior to ampicillin against *P. mirabilis*.
- 2) 375 mg of SBTPC was orally administered to 29 pregnant women. Peak maternal serum levels of ABPC and SBT were 2.40 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$ and 2.17 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$ respectively, 1 hour after administration. Peak levels in umbilical cord were 0.76 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$ for ABPC 1 hour 39 minutes after administration and 0.97 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$ for SBT 57 minutes after administration. Peak levels in amniotic fluid were 0.56 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$ for ABPC 4 hours 2 minutes after administration and 0.52 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$ for SBT 6 hours 28 minutes after administration.
- 3) SBTPC was orally administered to 43 cases with various types of infection in the obstetrics/gynecology field. The clinical response was evaluated as excellent in 14 cases, good in 27 cases and unknown in 2 cases. The efficacy rate was 100%(41/41). No side effects were observed except slight elevation of serum transaminase (S-GOT, S-GPT) (1 case), elevation of eosinophil and decrease of neutrophil (1 case) and, decrease of neutrophil and elevation of lymphocyte.