

## 耳鼻咽喉科領域における Sultamicillin の基礎的ならびに臨床的検討

森 慶人・馬場 駿吉・木下 治二

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

丸尾 猛

愛知県厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

Sultamicillin に関する基礎的ならびに臨床的研究を行ない、次の結果を得た。

- 1) Sultamicillin 750mg 投与後の ABPC, SBT の扁桃組織移行濃度を測定した。  
内服 1 時間後の平均血中濃度は ABPC 2.54~3.60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , SBT 1.88~4.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$  で、扁桃組織内では ABPC 0.24~0.60 $\mu\text{g}/\text{g}$ , SBT 0.50~0.96 $\mu\text{g}/\text{g}$  であった。
- 2) Sultamicillin を耳鼻咽喉科領域感染症に使用し、その有効率は 54.6% であった。
- 3) 副作用は認められなかった。

Sultamicillin は、Pfizer 社で新たに開発された半合成経口  $\beta$ -ラクタム抗生剤であり、 $\beta$ -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 (Fig. 1)。

本剤は、腸壁のエステラーゼにより加水分解されて SBT と ABPC を遊離し、生体内では ABPC と SBT として作用する mutual prodrug である。

今回、我々は耳鼻咽喉科領域感染症における sultamicillin の基礎的ならびに臨床的検討を行い、若干の成績を得たので報告する。

### I. 血清ならびに口蓋扁桃組織内移行

#### 1. 対象

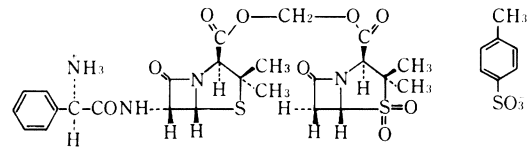
口蓋扁桃摘出を目的として入院した成人 7 名である。

#### 2. 方法

本剤 750mg を内服させ、約 60 分~100 分後の血清ならびに口蓋扁桃組織内濃度を測定した。摘出した扁桃は -80°C に凍結したのちメスにてスライスし、0.1M PBS pH7.4 を加え、強力超音波発生装置 (久保田 Insonator Model 200M) にて出力 200W, 2~2.3A で 20 分間 homogenize し、10000 回転 10 分間の冷却遠沈後その上清を検体とした。

検定菌および培地は、ABPC 用にそれぞれ *M. luteus* ATCC 9341, antibiotic medium No. 1 (Difco) を、SBT 用にそれぞれ、*E. coli* 237, ABPC 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$  含有の HI-寒天培地 (Difco) を用い、micro-pore 法の bioassay にて測定した。標準曲線の作成には、血清用として Monitrol-I を、扁桃用として 0.1M PBS pH7.4 を使

Fig. 1 Chemical structure of sultamicillin tosilate



用した。

### 3. 成績

成績は、Table II に示した。

本剤 750mg 内服後の ABPC の血清中および口蓋扁桃組織内濃度は、60 分後でそれぞれ 2.54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~3.60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 0.24 $\mu\text{g}/\text{g}$ ~0.60 $\mu\text{g}/\text{g}$ , 80 分後で、2.40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 0.33 $\mu\text{g}/\text{g}$ , 100 分後では 1.80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 0.27 $\mu\text{g}/\text{g}$  であった。

また、SBT の血清中および口蓋扁桃組織内濃度は、60 分後でそれぞれ 1.88 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~4.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 0.50 $\mu\text{g}/\text{g}$ ~0.96 $\mu\text{g}/\text{g}$ , 80 分後で 0.60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 0.40 $\mu\text{g}/\text{g}$ , 100 分後で 0.65 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 0.60 $\mu\text{g}/\text{g}$  であった。

### II. 臨床成績

#### 1. 対象

慢性中耳炎 3 例, 中耳根治手術後後遺症 1 例, 先天性耳瘻孔化膿症 1 例, 急性副鼻腔炎 3 例, 急性陰窩性扁桃炎 1 例, 急性扁桃炎 1 例, 急性咽頭炎 1 例の合計 11 例について臨床的検討を行った。その概要を Table 2 に示した。投与対象の年齢は 25~71 歳の成人で、男 3 例, 女 8 例であった。

## 2. 投与方法

投与量および投与方法は、750mg分2が1例、1500mg分2が9例、2250mg分3が1例で、投与期間は3～7日間であった。

## 3. 成績

効果判定については、おおむね次に示す基準<sup>2)</sup>に従って判定した。

著効：薬剤投与後3日目までに主な症状が消失し、所見に著しい改善がみられたもの。

有効：薬剤投与後6日目までに主な症状が消失し、所見の改善がみられたもの。

やや有効：薬剤投与後7日を超えて、症状の消失ならびに所見の改善がみられたもの。

無効：薬剤投与後も主な症状が消失せず所見の改善もみられないもの、あるいは薬剤投与にもかかわらず症状ならびに所見の悪化したもの。

これらの臨床成績は Table 3に示す如く、著効1例、有効5例、やや有効3例、無効2例であり、有効率は54.6% (6/11) であった。

副作用は全例に認められなかった。

## III. 考 察

Sultamicillinについて耳鼻咽喉科領域における基礎

的ならびに臨床的検討を行った。

血清中ならびに口蓋扁桃組織内移行について、本剤750mgを内服させ検討した。

ABPCの移行は60分後でそれぞれ、2.54 $\mu$ g/ml～3.60 $\mu$ g/ml、0.24 $\mu$ g/g～0.60 $\mu$ g/g、80分後で2.40 $\mu$ g/ml、0.33 $\mu$ g/g、100分後では1.80 $\mu$ g/ml、0.27 $\mu$ g/gであった。また、SBTの移行は60分後で1.88 $\mu$ g/ml～4.56 $\mu$ g/ml、0.50 $\mu$ g/g～0.96 $\mu$ g/g、80分後で0.60 $\mu$ g/ml、0.40 $\mu$ g/g、100分後で0.65 $\mu$ g/ml、0.60 $\mu$ g/gであった。60分後の成績で、ABPCは血清中の10%前後が扁桃組織内へ移行するのに対し、SBTは20%前後が移行するという良好な成績であった。症例が少なく多くを述べられないが、さらに症例を増して検討を加えたいと考える。

臨床成績では Table 3に示すように著効1例、有効5例、やや有効3例、無効2例で有効率は54.6%であった。

Sultamicillinは、Pfizer社で新たに開発された半合成経口 $\beta$ -ラクタム抗生剤であり、 $\beta$ -lactamase阻害剤であるSBTとABPCとをエステル結合により同一分子中に当量ずつ含有し、腸壁のエステラーゼにより加水分解されて、SBTとABPCを遊離し、生体内でABPCとSBTとして作用する点に特徴がある<sup>9)</sup>。今回の我々の検討した症例中、起炎菌が $\beta$ -lactamase high pro-

Table 1 Serum and tonsil levels of ampicillin and sulbactam sultamicillin 750mg P. O. (fasting)

Case No.	Name Sex	Age (yrs)	BW (kg)	Time (min.)	Ampicillin		Sulbactam	
					Serum ( $\mu$ g/ml)	Tonsil ( $\mu$ g/g)	Serum ( $\mu$ g/ml)	Tonsil ( $\mu$ g/g)
1	Y. I. F	17	47	60	3.54	0.43	4.40	0.52
2	M. Y. F	26	54	60	3.50	0.24	3.84	0.70
3	S. T. M	31	63	60	2.60	0.36	1.88	0.50
4	J. O. F	18	47	60	2.54	0.38	1.96	0.50
5	Y. F. F	56	44.5	60	3.60	0.60	4.56	0.96
6	M. A. F	16	56.5	80	2.40	0.33	0.60	0.40
7	K. K. M	34	68.8	100	1.80	0.27	0.65	0.60

Table 2 Clinical studies with sultamicillin

No.	Case Age Sex	Diagnosis	Administration		Symptom and progress	Effect	Side effect	Bacterial isolate	MIC 10 <sup>6</sup> cells		$\beta$ -lactamase detection disk
			Daily dose (tab)	Term (day)					SBTPC	ABPC	
1	J. T. 44 M	Chronic suppurative otitis media	4 (b. i. d)	6	9.0	Sec(++) → (++)	Poor	—	12.5	100	H
2	K. O. 58 F	Chronic suppurative otitis media	4 (b. i. d)	5	7.5	Otalgia (+) → (-) 2d 4d Redness (+) → (-) 5d Sec (+) → (-)	Good	—	400	>800	L
3	K. M. 70 F	Chronic suppurative otitis media	4 (b. i. d)	5	7.5	Otalgia (+) → (-) 4d Sec (++) → (-)	Good	S. aureus GPR P. maltophilia	3.13	25	H
4	C. M. 25 F	Middle ear postoperative infection	4 (b. i. d)	7	10.5	Otalgia (±) → (-) 6d 6d Sec (++) → (-)	Good	—	200	400	L
5	M. I. 55 F	Fistula auris congenita abscess	4 (b. i. d)	7	10.5	Redness (±) → (-) Sec (++) → (++)	Fair	—	1.56	1.56	—
6	M. N. 34 F	Acute paranasal sinusitis	4 (b. i. d)	7	10.5	Sec (+) → (-) 7d Choanal drip (++) → (±)	Good	—	—	—	—
7	T. K. 58 M	Acute paranasal sinusitis	6 (t. i. d)	7	15.8	Sec (+) → (-) 7d	Good	—	0.78	0.39	—
8	K. M. 27 F	Acute paranasal sinusitis	4 (b. i. d)	3	4.5	Pain (++) → (+) 3d Sec (+) → (+)	Poor	—	—	—	—
9	Y. K. 71 F	Acute lacunar tonsillitis	4 (b. i. d)	7	10.5	Pain (+) → (±) 7d Pussy plug (+) → (++)	Fair	—	0.20	0.05	L
10	Y. N. 31 F	Acute tonsillitis	4 (b. i. d)	7	10.5	Pain (+) → (±) 7d Redness (++) → (++) Swelling (±) → (±)	Fair	—	≤0.05 0.39 ≤0.05	≤0.05 0.39 ≤0.05	— — —
11	S. I. 69 M	Acute pharyngitis	2 (b. i. d)	4	3.0	Pair (+) → (-) 3d Redness (+) → (-) Swelling (+) → (-)	Excellent	—	0.39	0.20	L

Table 3 Efficacy of sultamicillin by diagnosis of disease

Diagnosis \ Efficacy	Total	Excellent	Good	Fair	Poor
Chronic suppurative otitis media	3		2		1
Middle ear postoperative infection	1		1		
Fistula auris congenita abscess	1			1	
Acute paranasal sinusitis	3		2		1
Acute lacunar tonsillitis	1			1	
Acute tonsillitis	1			1	
Acute pharyngitis	1	1			
Total	11	1	5	3	2

efficacy rate 54.5% (6/11)

ducerでABPCのMICに比べsultamicillinのMICが良好であったのは1例だけであったため、本剤の特徴が臨床成績に反映されなかったのは残念であるが、当教室で中耳炎から分離された*S. aureus*の92%が $\beta$ -lactamase producerであり、グラム陰性菌においても $\beta$ -lactamase producerが増加しつつある最近の傾向から、本剤のような $\beta$ -lactamase阻害剤をエステル結合させた薬剤は、今後大いに期待される薬剤であると考え

#### 文 献

- 1) 和田 健二：抗生物質の組織移行濃度測定に関する基礎的研究—特に耳鼻咽喉科領域の微量検体における検討—。名市大医誌29：4, 491~511, 1979
- 2) 馬場 駿吉, 和田 健二：耳鼻咽喉科領域症に対するTalampicillin hydrochlorideの臨床応用。感染症学雑誌49：650~655, 1975
- 3) 波多野 勉：耳鼻咽喉科領域におけるBacampicillinの検討。Chemotherapy27：401~404, 1979
- 4) 第32回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウムSultamicillin。札幌，1984

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON SULTAMICILLIN IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

YOSHITO MORI, SHUNKICHI BABA and HARUJI KINOSHITA

Department of Otorhinolaryngology, Medical School,  
Nagoya City University

TAKESHI MARUO

Department of Otorhinolaryngology, Showa Hospital

From the laboratory and clinical studies on Sultamicillin, the following results were obtained.

- 1) Serum levels and the tissue levels of ABPC and SBT in the tonsil were determined after oral administration of 750mg sultamicillin.  
The mean levels at 1 hour after oral administration were ABPC 2.54 ~ 3.60  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , SBT 1.88 ~ 4.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  in the serum and ABPC 0.24 ~ 0.60  $\mu\text{g}/\text{g}$ , SBT 0.50 ~ 0.96  $\mu\text{g}/\text{g}$  in the tonsil, respectively.
- 2) Sultamicillin was administered orally to 11 cases with otorhinolaryngological infections. The overall efficacy rate was 54.6%.
- 3) No side effects were observed.