

耳鼻咽喉科領域における Sultamicillin の臨床的検討

川上晋一郎・米田 智明・岡田 聡子・小倉 義郎

岡山大学医学部耳鼻咽喉科学教室

Sultamicillin は ABPC と β -lactamase 阻害剤である sulbactam のエステル結合体である。

Sultamicillin を 20 例に投与し、臨床的検討を行なった。投与方法は 1 回 375mg を 1 日 3 回、7 日から 14 日間経口投与した。臨床的効果は急性扁桃炎、急性副鼻腔炎の有効率 100%、慢性副鼻腔炎の急性増悪 80%、急性中耳炎 50%、慢性中耳炎の急性増悪 50% であった。起炎菌は *S. aureus* が 6 例にみられ、細菌学的効果は 50.0% の消失率で、*S. epidermidis* は 3 例にみられ消失率は 66.7% であった。副作用は発疹が 1 例に認められた。

Sultamicillin tosilate (SBTPC) は Pfizer 社で開発された経口半合成 β -ラクタム剤で、 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等量ずつ含有し、トシル塩とした抗生物質である。SBTPC は分子式 $C_{25}H_{30}N_4O_9S_2 \cdot C_7H_8O_3S$ (分子量 766.85) で、Fig. 1 の様な化学構造式をもつ。

ABPC 感受性株には ABPC と同等で CEX より優れた抗菌性を有している。ABPC 耐性菌に対しては抗菌力が増強され、ABPC より広い抗菌スペクトラムを示している。本剤を耳鼻咽喉科領域感染症に投与し、臨床的効果および副作用について検討したので報告する。

I. 材料と方法

1) 対象疾患

岡山大学付属病院耳鼻科外来を昭和 58 年 6 月から昭和 58 年 12 月までに訪れた、16 歳から 66 歳までの急性感染症患者 20 名を対象とした。男性 10 名、女性 10 名、平均年齢 40.5 歳であった。疾患の内訳は、Table 1、2、3 に示すごとく、急性扁桃炎 4 例、急性副鼻腔炎 3 例、慢性副鼻腔炎の急性増悪 5 例、急性中耳炎 2 例、慢性中耳炎の急性増悪 6 例であった。

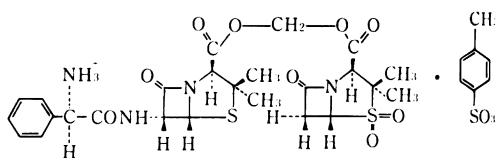
2) 投与量並びに投与期間

SBTPC 1 回量 375mg (1 錠) を 1 日 3 回経口投与した。投与期間は 7 日から 14 日間である。

3) 臨床的効果判定

効果の判定は臨床症状、臨床検査所見の改善を基準とした。本剤投与後 3 日以内に臨床症状が自・他覚的に著明に改善したものを著効 (Excellent)、臨床症状の改善が投与開始後 1 週間以内に認められたものを有

Fig. 1 Chemical structure of sultamicillin tosilate



効 (Good)、自覚症状はある程度まで改善したが治癒にはいたらぬ、臨床検査成績も改善傾向を示し無効といえないものをやや有効 (Fair)、自・他覚症状、臨床検査成績ともに不変又は悪化したものを無効 (Poor) と判定した。

4) 副作用の検討

薬剤の投与前及び投与後 7 日目に血液検査 (赤血球数、Hb、Ht、血小板、白血球数、及び分画)、肝機能検査 (GOT、GPT、Al-P、LDH)、腎機能 (BUN、クレアチニン) 検査を施行した。

II. 臨床成績

Table 4 に示すように臨床効果は急性扁桃炎 4 例では、著効 2 例、有効 2 例、急性副鼻腔炎 3 例は著効 1 例、有効 2 例で、有効率 100% であった。慢性副鼻腔炎の急性増悪 5 例では著効 1 例、有効 3 例で有効率 80% であった。急性中耳炎 2 例では有効 1 例、慢性中耳炎の急性増悪 6 例では著効 1 例、有効 2 例であった。

細菌学的には、急性扁桃炎で *S. epidermidis*、*S. viridans* 各 1 株ずつが検出され、SBTPC に対する MIC は両者とも 3.13 μ g/ml であった。急性副鼻腔炎で *S. epidermidis*、*S. aureus* が各 1 株ずつみられ、*S. aureus* の MIC は 12.5 μ g/ml であった。慢性副鼻腔炎の急性増悪

Table 1. Clinical results with sulfamethylthiazolidine dihydroxyacetate in acute tonsillitis

Case	Age	Sex	Diagnosis	Daily dose (mg)	Duration (days)	Isolated organism	MIC (10 ⁶ : μg/ml) SBTPC ABPC	β-Lactamase	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
1	16	F	Acute tonsillitis	375×3	7	<i>S. epidermidis</i>	3.13 12.5	High	Persisted	Excellent	(-)
2	42	M	Acute tonsillitis	375×3	7	<i>Corynebacterium</i>	≤0.05 ≤0.05	(-)	Eradicated	Good	(-)
3	26	F	Acute tonsillitis	375×3	9	<i>S. viridans</i>	3.13 1.56	(-)	Eradicated	Good	(-)
4	25	F	Acute tonsillitis	375×3	7	GPR	0.78 0.78	(-)	Eradicated	Excellent	(-)

Table 2. Clinical results with sulfamethylthiazolidine dihydroxyacetate in acute sinusitis and chronic sinusitis (acute exacerbation)

Case	Age	Sex	Diagnosis	Daily dose (mg)	Duration (days)	Isolated organism	MIC (10 ⁶ : μg/ml) SBTPC ABPC	β-Lactamase	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
5	37	F	Acute sinusitis	375×3	7	-				Good	(-)
6	66	M	Acute sinusitis	375×3	7	<i>S. epidermidis</i>		High	Eradicated	Excellent	(-)
7	58	F	Acute sinusitis	375×3	11	<i>S. aureus</i>	12.5 100	High	Eradicated	Good	skin eruption
8	24	F	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	375×3	14	<i>S. epidermidis</i>	0.39 0.39	High	Eradicated	Good	(-)
9	23	M	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	375×3	7	<i>Corynebacterium</i>	0.10 ≤0.05	(-)	Eradicated	Good	(-)
10	60	F	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	375×3	7	<i>S. aureus</i>	1.56 12.5	High	Persisted	Good	(-)
11	62	M	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	375×3	14	-				Good	(-)
12	45	F	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	375×3	7	-				Excellent	(-)
										Fair	(-)

Table 3. Clinical results with sultamicillin in acute otitis media and chronic otitis media (acute exacerbation)

Case	Age	Sex	Diagnosis	Daily dose (mg)	Duration (days)	Isolated organism	MIC (10 ⁶ : µg/ml) SBTPC ABPC	β-Lactamase	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
13	30	M	Acute otitis media	375 × 3	7	<i>S. aureus</i>	6.25 25	High	Decreased	Fair	(-)
14	32	F	Acute otitis media	375 × 3	7	-				Good	(-)
15	35	F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	375 × 3	7	<i>S. aureus</i>	12.0 100	High	Eradicated	Fair	(-)
16	57	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	375 × 3	7	<i>P. aeruginosa</i>		Low	Persisted	Excellent	(-)
17	40	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	375 × 3	7	<i>P. aeruginosa</i>		High	Decreased	Good	(-)
18	46	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	375 × 3	7	<i>S. aureus</i>	3.13 12.5	High	Persisted	Poor	(-)
19	32	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	375 × 3	7	<i>S. aureus</i>	3.13 25	High	Eradicated	Good	(-)
20	37	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	375 × 3	7	<i>S. agalactiae</i> <i>P. aeruginosa</i>	0.20 0.10 400 800	(-) High		Fair	(-)

Table 4 Clinical response to SBTPC

Diagnosis	Cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Effective rate (%)
Acute tonsillitis	4	2	2			100
Acute sinusitis	3	1	2			100
Chronic sinusitis (acute exacerbation)	5	1	3	1		80
Acute otitis media	2		1	1		50
Chronic otitis media (acute exacerbation)	6	1	2	2	1	50
Total	20	5	10	4	1	75

では, *S. epidermidis*, *S. aureus* が1株ずつ検出され, MICはそれぞれ0.39, 1.56 μ g/mlであった。慢性中耳炎の急性増悪症例では, *S. aureus* 3株, *P. aeruginosa* 2株が検出され, *S. aureus* のMICは3.13~12.5 μ g/mlであった。混合感染は *S. epidermidis* と *Corynebacterium* の組合せが1例, *S. agalactiae* と *P. aeruginosa* の組合せが1例みられた。 β -lactamaseはhigh 11例, low 1例で, マイナス5例であった。

次に主な症例について述べる。

症例4, 25歳, 女, 急性扁桃炎

咽頭痛, 嚥下痛, 発熱を訴え受診した。扁桃部の発赤, 膿苔が認められたが, SBTPC投与後3日目には, 自覚的・他覚的所見が改善した。臨床的效果は著効, 細菌学的効果は消失と判断した。副作用は認めなかった。

症例6, 66才, 男, 急性副鼻腔炎

膿性鼻汁, 鼻閉を訴え受診した。鼻腔粘膜は充血, 腫脹し, 両中鼻道より中等量の膿性鼻汁を認めた。鼻X線では両上顎洞にびまん性陰影が見られた。SBTPC投与後3日目には膿性鼻汁は消失し, 粘膜の充血も消退した。臨床的效果は著効, 細菌学的効果は消失と判断した。副作用は認めなかった。

症例19, 32歳, 慢性中耳炎の急性増悪症

耳漏を訴え受診した。鼓膜穿孔部より多量の膿性分泌物を認めた。SBTPC投与後3日目には膿性分泌物は減少し, 7日目には粘液性分泌物がわずかに付着する程度となった。臨床的效果は有効, 細菌学的効果は消失と判断した。副作用は認めなかった。

III. 副作用

本剤投与前後における血液検査は Table 5に示すが, 肝機能, 腎機能障害などの臨床検査値の異常は見られなかった。症例7は投与11日目に発疹が見られたが, 投薬中止後3日目に消失し, 他の副作用症状はみられなかった。

IV. 考察

SultamicillinはSBTとABPCがエステル結合したもので, 単独で経口投与したときより, SBT, ABPCとも, より高い血中濃度が得られる^{1,2)}。遊離したSBTが β -lactamase inhibitorとなり, penicillinase型を強く, cephalosporinase型を中等度に不活化するので, 各種細菌の耐性株に対してもABPCの抗菌力が及ぶようになる³⁾。

今回, 耳鼻咽喉科領域感染症(急性扁桃炎, 急性副鼻腔炎, 急性中耳炎, 慢性副鼻腔炎の急性増悪, 慢性中耳炎の急性増悪)の20例に, SBTPC 1日投与量1.125gを7~14日間投与し, 臨床的な検討を行なった。分離菌では, *S. aureus* が6例みられ, β -lactamaseは全て高産生であった。抗菌力をSBTPCとABPCと比較すると, 全例SBTPCのMICが低値であった。細菌学的効果は, 50%の消失率であった。

*S. epidermidis*は3例で, β -lactamaseは全て高産生であり, 菌の消失率は66.7%であった。*P. aeruginosa*は3例みられ, 消失例は1例の不明を除いて認められなかった。第32回日本化学療法学会の新薬シンポジウム⁴⁾の報告では, 本剤の有効率は, 急性扁桃炎で84.2%, 急性副鼻腔炎で81.8%, 急性中耳炎で45.5%, 慢性副鼻腔炎の急性増悪で80%, 慢性中耳炎の急性増悪で37.5%であった。われわれの症例では, 急性扁桃炎, 急性副鼻腔炎では100%, 慢性副鼻腔炎の急性増悪では80%の有効率と優れた成績であった。急性中耳炎で50%, 慢性中耳炎の急性増悪で50%の有効率であった。いずれも新薬シンポジウムよりやや良好な結果であった。副作用については, 発疹が1例にみられたが, 中止後3日目に消失した。血液検査では, 投与後に異常はみられなかった。以上より, 本剤は副作用が少なく, 急性扁桃炎, 急性副鼻腔炎, 慢性副鼻腔炎の急性増悪に対して有用な薬剤と考えられる。

Table 5 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Platelet ($\times 10^4$)		GOT (U)		GPT (U)		AL-P (BLU, KAU)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	464	445	13.6	12.8	41.1	39.3	5100	4500	18.5	21.4	12	18	8	7	8.0	7.8	12.7	11.7	0.75	0.66
2	481	488	14.2	14.3	44.0	44.0	7900	7000	32.9	31.5	18	37	19	29	49	55	16.2	17.2	0.90	1.08
3	418	404	13.4	12.4	38.0	36.9	9400	8600	23.8	31.7	24	17	19	12	52	47	14.7	13.7	0.54	0.63
4	431	423	12.8	11.7	37.2	36.2	11400	4800	16.3	22.2	14	16	14	9	30	26	11.6	10.2	0.59	0.58
5	418	445	12.8	13.0	38.0	40.2	7300	5700	22.3	23.5	14	17	9	10	34	36	11.2	16.0	0.72	0.89
6	391	397	12.4	12.9	40.5	41.0	6400	5800	28.0	26.0	29	31	12	13	5.4	5.2	14.3	11.0	1.10	1.10
7	419	383	12.8	11.9	41.0	37.9	9000	6700	15.0	26.0	35	39	30	30	9.0	7.9	14.7	16.4	0.80	0.80
8	530	561	16.1	16.0	46.0	49.0	6400	8100	15.0	20.0	18	22	14	17	5.6	5.4	9.0	9.3	1.20	1.20
9	455	461	13.7	13.7	39.7	40.0	6700	6500	33.8	37.4	16	16	11	10	39	40	9.0	12.4	0.63	0.67
10	456	469	14.6	15.0	44.1	44.4	5000	6900	30.9	32.2	17		14		5.3		9.8		0.77	
11	469	477	13.9	15.1	42.3	43.5	11700	8200	25.5	21.9	16	18	11	13	78	77	11.6	12.6	1.01	1.08
12	480	471	14.7	14.5	43.6	42.9	9700	9600	28.3	30.4	21	23	17	19	63	59	10.6	11.6	0.54	0.56
13	449	434	13.7	14.0	41.4	39.9	6400	4400	35.1	35.2	25	25	19	17	55	45	14.8	16.4	1.02	1.03
14	423	424	13.1	12.8	38.0	38.0	8000	9000	29.4	26.4	21	20	19	12	61	58	17.6	16.9	0.91	0.62
15	477	468	14.2	14.1	43.0	42.5	3900	4000	10.0	17.0	13	17	4	5	4.5	3.6	10.1	12.2	0.80	0.90
16	487	468	14.8	14.3	44.0	42.0	6000	5200	22.9	21.8	22	18	14	10	39	35	11.3	14.3	0.97	0.93
17	443		14.2		41.0		8500		30.4		25		20		59		15.2		0.94	
18	563	540	17.0	16.0	49.1	47.6	7400	6400	36.2	36.7	48	42	64	69	51	48	10.1	11.0	0.89	0.80
19	440		14.4		41.2		9900		29.0		15	15	7	6	65	66	13.0	15.0	0.92	0.98
20	491		16.4		47.5		9500		32.1		116		107		89		10.9		0.55	

文 献

- 1) ROGERS H. J. et al. : Pharmacokinetics and bioavailability of sultamicillin estimated by high performance liquid chromatography. J. Antimicrob. Chemother. 11 : 435-445, 1983.
- 2) EMMERSON A. M. : Pharmacokinetics of sulbactam and ampicillin following oral administration of sultamicillin with probenecid. Eur. J. Clin. Microbiol., 2 : 340-344, 1983.
- 3) DAVIS, B. I. et al : Clinical, bacteriological and pharmacokinetic results from an open trial of sultamicillin in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. J. Antimicrob. Chemother. 13 : 161-170, 1984.
- 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

CLINICAL STUDIES OF SULTAMICILLIN IN THE OTORHINOLARYNGEAL FIELD

SHIN-ICHIRO KAWAKAMI, TOMOAKI YONEDA,
SATOKO OKADA and YOSHIO OGURA

Department of Otolaryngology, Okayama University Medical School

Sultamicillin, an ester compound of ampicillin and sulbactam (inhibitor of β -lactamase), was administered to 20 patients at a dose of 1.125 g/day orally.

Effective rates for acute tonsillitis and acute paranasal sinusitis were 100%, chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation) 80%, acute otitis media 50%, and chronic otitis media (acute exacerbation) 60%, respectively.

Bacteriological responses were 50% in *S. aureus* (6 cases), 66.7% in *S. epidermidis* (3 cases). Side effect was observed in one case as skin eruption.

Sultamicillin demonstrated a high therapeutic efficacy against acute tonsillitis, acute paranasal sinusitis and chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation).