

Sultamicillin の *in vitro* における抗菌作用

伊子部志津子・三橋 進

群馬大学医学部微生物学教室

Sultamicillin(SBTPC)の抗菌力を ampicillin(ABPC), BRL25000を対照薬剤として *in vitro* において測定し、以下の結果を得た。

- 1) 標準菌株, グラム陽生菌およびグラム陰性菌18菌種22株に対して SBTPCは広い抗菌スペクトラムを示し、数菌種を除くと MIC<0.05~12.5 $\mu$ g/mlの範囲で有効であった。この傾向は BRL25000と類似していた。
- 2) 臨床分離株, 15菌種各37~100株について SBTPCの抗菌力を調べたところ, SBTPCは *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* に対しては強い抗菌力を示したが, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *P. morgani*, *E. cloacae* に対しては無効であった。この傾向は BRL25000と同様であった。その他の菌種に対しては中等度の抗菌力を示した。*P. rettgeri*, *P. inconstans*, *C. freundii* に対する抗菌力は BRL25000に比べるとやや優れていた。ABPC耐性 *E. coli* に対して, SBTPCは BRL25000と同様な抗菌力を示した。
- 3) 10種の異なる  $\beta$ -lactamase 産生菌株(いずれも ABPCの MICは $\geq$ 100)に対しては *P. aeruginosa* と *S. marcescens* を除くすべてに対して抗菌力を示し、特にプラスミド性ペニシリナーゼ産生株には強い抗菌力を示した。セファロsporinナーゼ産生 *P. morgani* に対しては BRL25000は無効であったが, SBTPCは良好な抗菌力を示した。

Sultamicillin(SBTPC)は米国 Pfizer 社で開発された新しい半合成経口  $\beta$ -ラクタム抗生剤である。当抗生剤は  $\beta$ -lactamase の阻害剤である sulbactam (SBT) と ampicillin (ABPC) とが分子ずつエステル結合したものであり, mutual pro-drug といわれる新しいタイプの薬剤である。

われわれは SBTPC のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対する抗菌力を *in vitro* で測定し検討を行ったのでその成績を報告する。

## I. 実験材料および方法

## 1. 使用薬剤

SBTPC (台糖ファイザー株式会社), ABPC (富山化学工業株式会社), BRL25000(ビーチャム薬品株式会社)を用いた。BRL25000は amoxicillin (AMPC) と,  $\beta$ -lactamase 阻害剤 clavulanic acid (CVA) を 2 : 1 の割合で含む配合剤である。

## 2. 使用菌株

各種病巣由来細菌および各種薬剤耐性プラスミド保有菌は, 当教室保存株を用いた。更に各種の抗菌活性測定用標準菌株についても検討した。

## 3. 使用培地

感受性測定用ブイオン培地 (ニッスイ) とその寒天加

培地を用いた。

## 4. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従った。寒天平板希釈法により, 感受性測定用ブイオン培地で37°C18時間培養した試験菌液を約10<sup>5</sup>cells/mlになるように希釈し, その0.05mlを薬剤加寒天培地に接種し37°C18時間培養後発育の有無を判定, 試験菌の発育が見られない最小濃度をもって MIC とした。

## II. 実験結果

## 1. 標準菌株を用いての抗菌スペクトラム

SBTPCの抗菌スペクトラムを ABPC, BRL25000を対照薬として比較検討した (Table 1)。SBTPCは ABPCと同様の広い抗菌スペクトラムを示したが, *S. schottmuelleri*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *P. rettgeri*, *E. aerogenes* 等の標準菌株に対しては無効であった。この傾向は ABPC, BRL25000においても同様であった。

## 2. 臨床分離株に対する感受性分布

臨床分離株15菌種, 各37~100株について, SBTPCの感受性分布を調べた。対照薬としては ABPC と BRL25000を用いた。Fig. 1~15にそれらの結果を示した。

SBTPCは *S. aureus*, *S. epidermidis* の両菌種に対

Table 1 Antibacterial spectrum of sultamicillin against standard strains

Standard strains	MIC( $\mu\text{g/ml}$ )		
	SBTPC	ABPC	BRL25000
<i>S. aureus</i> FDA209P JC1	0.4	0.1	0.4
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	<0.05	<0.05	<0.05
<i>S. aureus</i> MS353	0.2	<0.05	0.4
<i>S. pyogenes</i> Cook	<0.05	<0.05	<0.05
<i>M. luteus</i> ATCC9341	12.5	3.1	6.25
<i>B. subtilis</i> ATCC6633	3.1	3.1	3.1
<i>E. coli</i> NIHJ JC2	6.25	6.25	0.8
<i>E. coli</i> K12 C600	1.65	0.8	1.65
<i>K. pneumoniae</i> PCI602	0.8	0.4	0.8
<i>S. typhimurium</i> IID971	0.4	0.1	1.65
<i>S. typhi</i> 901	0.8	0.8	1.65
<i>S. paratyphi</i> 1015	0.4	0.1	0.8
<i>S. schottmuelleri</i> 8006	100	25	50
<i>S. marcescens</i> IAM1184	100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> IFO3445	50	25	100
<i>P. aeruginosa</i> NCTC10490	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> PA01	3.1	1.65	12.5
<i>P.morganii</i> IFO3848	6.25	1.65	3.1
<i>P. mirabilis</i> IFO3849	3.1	25	1.65
<i>P. vulgaris</i> OX19	6.25	50	3.1
<i>P. vulgaris</i> HX19	0.4	0.8	0.4
<i>P. rettgeri</i> IFO3850	100	>100	50
<i>E. aerogenes</i> ATCC13048	100	100	50
<i>E. cloacae</i> 963	<0.05	<0.05	<0.05

しては良好な抗菌力を示し、感受性のピークはそれぞれ  $1.6\mu\text{g/ml}$  と  $0.8\mu\text{g/ml}$  にあった。SBTPC の *S. aureus* に対する抗菌力は ABPC、BRL25000 と比べるとやや弱く、*S. epidermidis* に対しても ABPC、BRL25000 と比べてやや劣っていた (Fig. 1, 2)。

*E. coli* の SBTPC に対する感受性ピークは  $6.25\mu\text{g/ml}$  であり、SBTPC は ABPC、BRL25000 とほぼ同等の良好な抗菌力を示したが、特に ABPC に耐性を示す一群の *E. coli* は、BRL25000 に対すると同様に SBTPC にも感受性化した (Fig. 3)。

*K. pneumoniae*、*K. oxytoca* の SBTPC に対する感受性のピークはそれぞれ  $6.25\mu\text{g/ml}$ 、 $12.5\mu\text{g/ml}$  にあり、いずれの場合も SBTPC の抗菌力は ABPC の抗菌力を上まわっていたが、BRL25000 と比べると劣ってい

た (Fig. 4, 5)。

*S. marcescens*、*P. aeruginosa* に対しては SBTPC は ABPC、BRL25000 と同様にほとんど抗菌力を示さなかった (Fig. 6, 7)。

*Proteus* 属の菌種に対し、SBTPC は、*P. mirabilis* には強い抗菌活性を示したが、インドール陽性の *Proteus* 属の各菌種に対する抗菌力は弱かった。*P. mirabilis* の SBTPC に対する感受性ピークは  $3.1\mu\text{g/ml}$  であり、ABPC、BRL25000 とほぼ同様の低い MIC 値を示した (Fig. 8)。*P.morganii* は SBTPC に対して ABPC、BRL25000 よりやや感受性であったが、感受性ピークは  $50\mu\text{g/ml}$  で有効とはいえなかった (Fig. 9)。

*P. vulgaris* は ABPC に耐性であるが、SBTPC、BRL25000 に対してはやや感受性になった。SBTPC、

Fig. 1 Antibacterial activity of sultamicillin

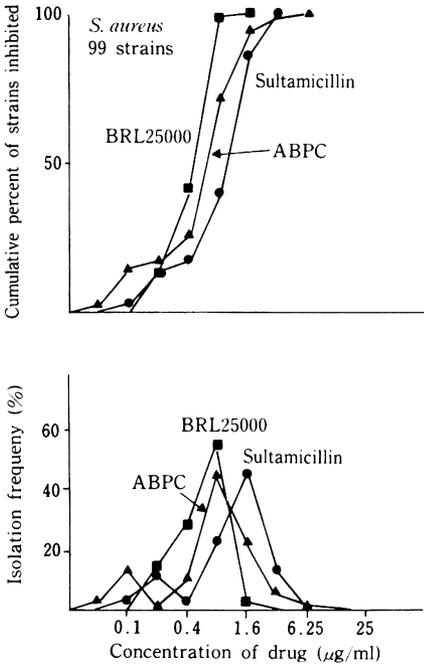


Fig. 2 Antibacterial activity of sultamicillin

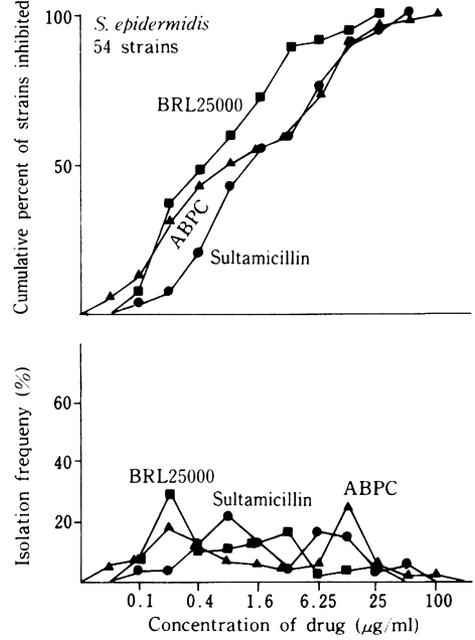


Fig. 3 Antibacterial activity of sultamicillin

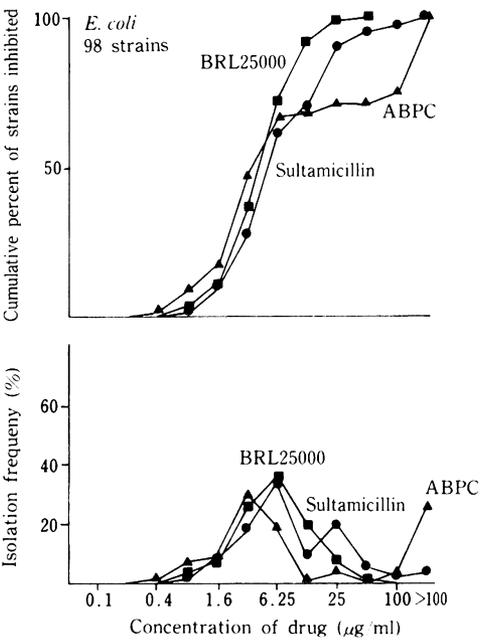


Fig. 4 Antibacterial activity of sultamicillin

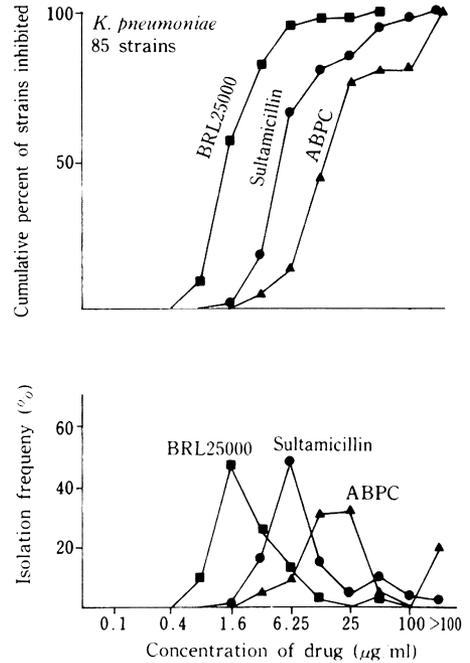


Fig. 5 Antibacterial activity of sultamicillin

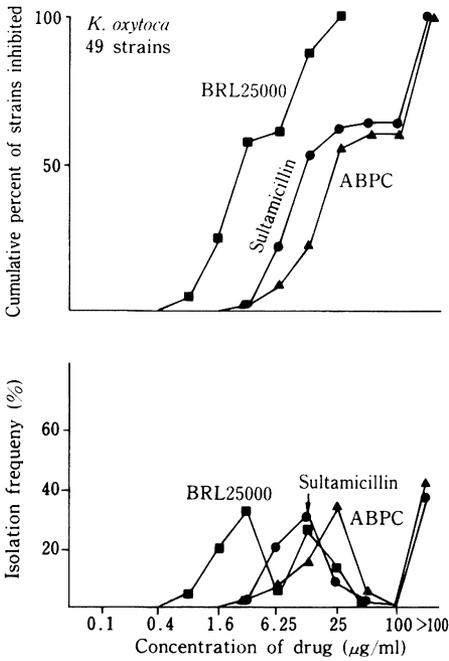


Fig. 6 Antibacterial activity of sultamicillin

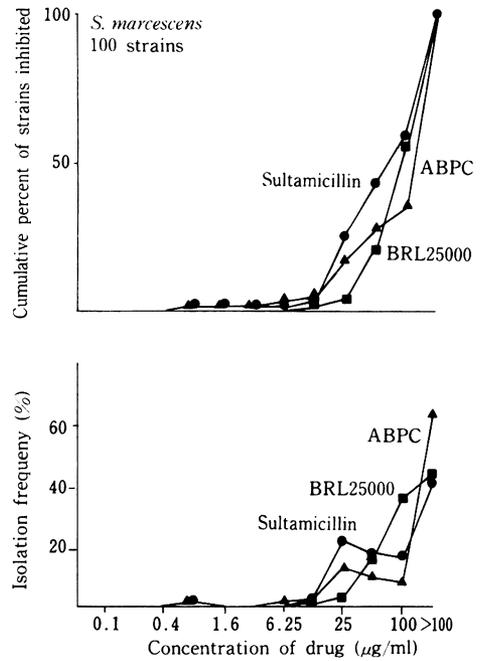


Fig. 7 Antibacterial activity of sultamicillin

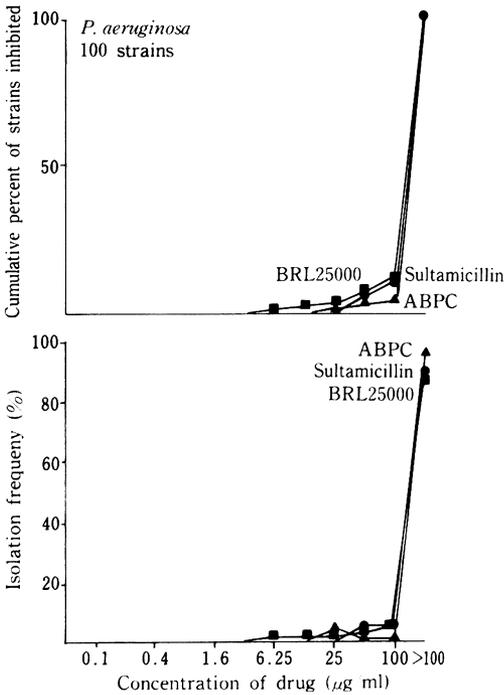
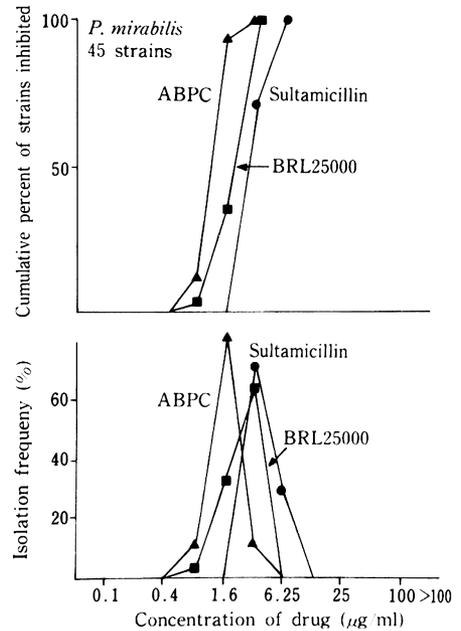


Fig. 8 Antibacterial activity of sultamicillin



BRL25000に対する感受性のピークはそれぞれ50 $\mu$ g/ml, 25 $\mu$ g/mlにあった (Fig. 10)。

*P. rettgeri*はSBTPC, ABPC, BRL25000に対して感受性株から高度耐性株へと広範囲に分布したが, BRL25000高度耐性の株に対して, SBTPCとABPCはある程度の活性を示した (Fig. 11)。この傾向は *P. inconstans*にもみられたが, *P. rettgeri*ほど顕著ではなかった (Fig. 12)。

*E. cloacae*に対してはSBTPC, ABPC, BRL25000はいずれも無効であった (Fig. 13)。

*C. freundii*はそのほとんどがABPCに耐性を示したが, SBTPCには比較的感受性化し, 感受性のピークは12.5 $\mu$ g/mlにあった。BRL25000のピークが100 $\mu$ g/mlにあることから, SBTPCは *C. freundii*に対してはBRL25000より強い抗菌力を示すことがわかった (Fig. 14)。

*H. influenzae*はSBTPC, ABPC, BRL25000三薬剤のいずれにも感受性を示したがSBTPC, BRL25000両薬剤はABPCに比べて, 全般に活性が強かった。SBTPCに対する *H. influenzae*の感受性のピークは1.56 $\mu$ g/mlにあった (Fig. 15)。

Table 2に各菌種に対するMIC<sub>50</sub>とMIC<sub>90</sub>値をまと

めた。各種の臨床分離株に対するSBTPCの抗菌力はBRL25000とほぼ同等であったが, ABPCに比べると *K. pneumoniae*, *P. morganii*, *P. vulgaris*, *H. influenzae*等の菌種に対する抗菌力はやや増強された。SBTPCは特に *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. mirabilis*, *H. influenzae*に対してはBRL25000と同様強い抗菌力を示した。BRL25000と比べると *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*に対してはやや劣り, *P. rettgeri*, *P. inconstans*, *C. freundii*に対してはやや優る中等度の抗菌力を示した。 *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *P. morganii*, *E. cloacae*に対してはSBTPCはBRL25000と同様無効であった。

臨床分離 *E. coli*よりABPC耐性株を集めSBTPCの抗菌力をみたところ, Fig. 16に示すようにABPC耐性株にSBTPCは抗菌活性を示す傾向が顕著にみられた。しかしながらその抗菌力はBRL25000に比べるとやや劣っていた。

3.  $\beta$ -lactamase産生菌に対する抗菌力

異なるペニシラーゼ産生を支配する各種薬剤耐性プラスミド<sup>3)</sup>, Rms212(I型), Rms213(II型), Rte16(III型), Rms149(IV型)を保有する *E. coli*はいずれも高濃度のABPCに耐性であるが, SBTPCには感受性で

Fig. 9 Antibacterial activity of sultamicillin

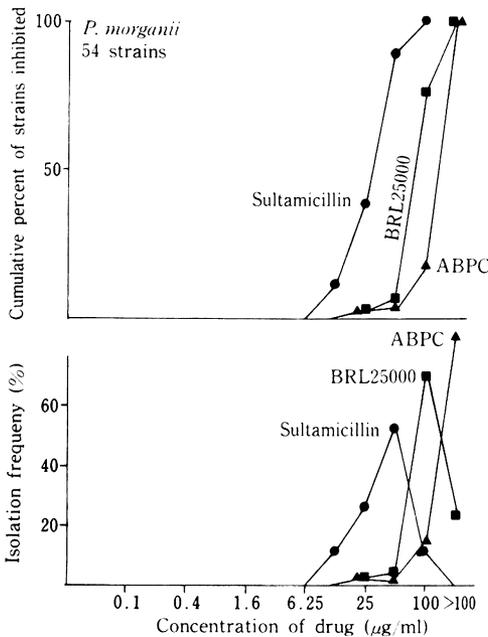


Fig. 10 Antibacterial activity of sultamicillin

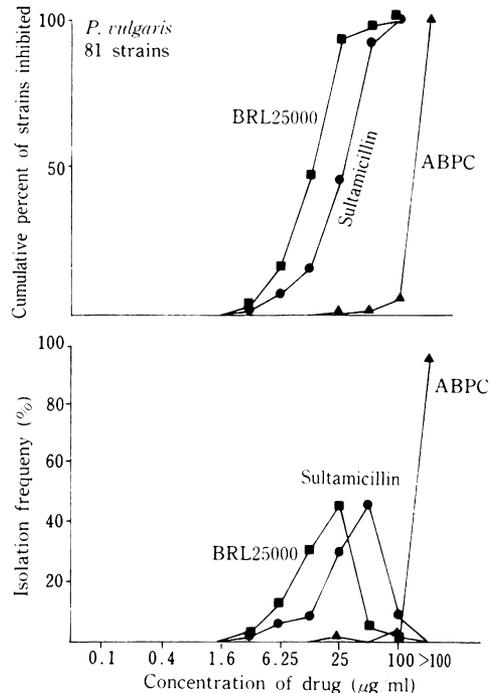


Fig. 11 Antibacterial activity of sultamicillin

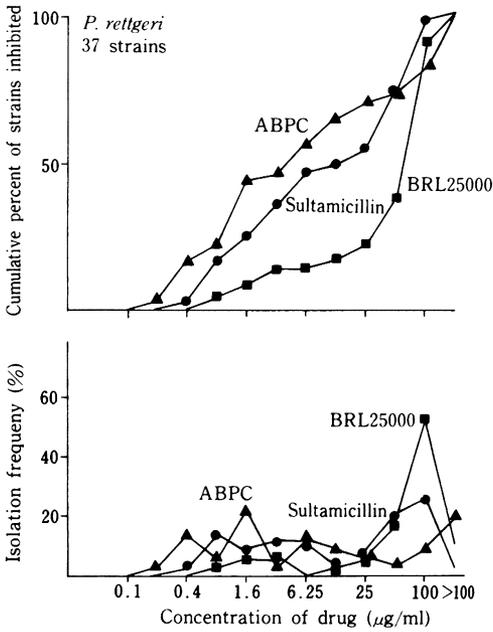


Fig. 12 Antibacterial activity of sultamicillin

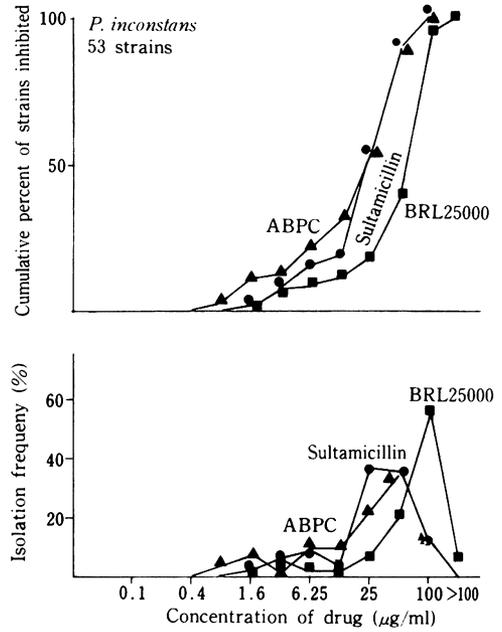


Fig. 13 Antibacterial activity of sultamicillin

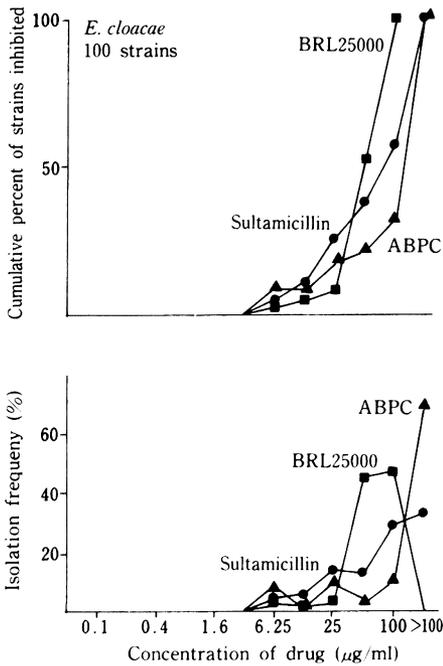


Fig. 14 Antibacterial activity of sultamicillin

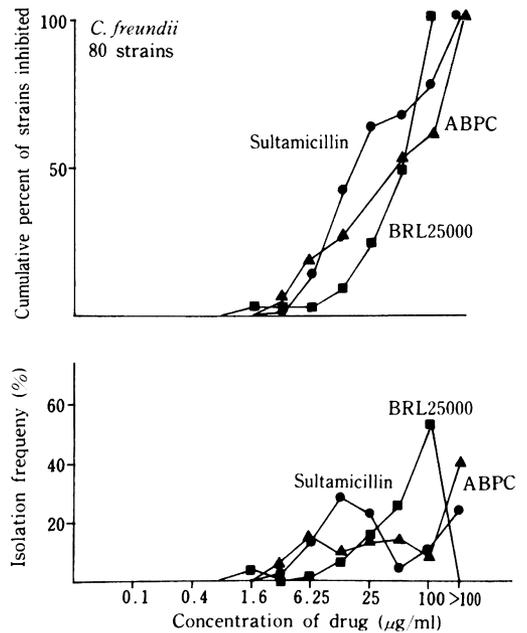


Fig. 15 Antibacterial activity of sultamicillin

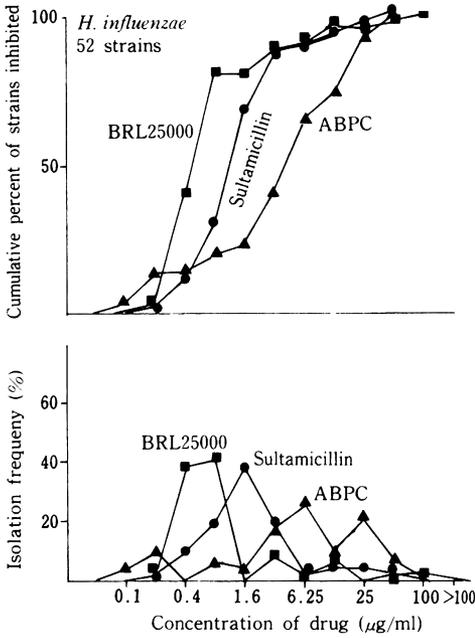


Fig. 16 Antibacterial activity of sultamicillin

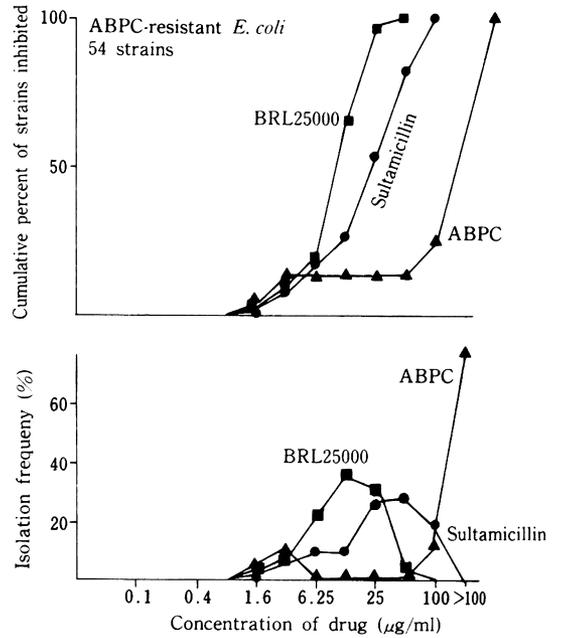


Table 2 Antibacterial activity of sultamicillin

Organism	No. of strains	MIC <sub>50</sub> (µg/ml)			MIC <sub>90</sub> (µg/ml)		
		SBTPC	ABPC	BRL25000	SBTPC	ABPC	BRL25000
<i>S. aureus</i>	99	1.6	0.8	0.8	3.2	1.6	0.8
<i>S. epidermidis</i>	54	1.6	0.8	0.8	12.5	12.5	12.5
<i>E. coli</i>	98	6.25	6.25	6.25	50	>100	6.25
<i>K. pneumoniae</i>	85	6.25	25	1.6	50	>100	6.25
<i>K. oxytoca</i>	49	12.5	25	3.1	>100	>100	25
<i>S. marcescens</i>	100	100	>100	100	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i>	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. mirabilis</i>	45	3.1	1.6	3.1	6.25	1.6	3.1
<i>P.morganii</i>	54	50	>100	100	100	>100	>100
<i>P. vulgaris</i>	81	50	>100	25	50	>100	25
<i>P. rettgeri</i>	37	25	6.25	100	100	>100	>100
<i>P. inconstans</i>	53	25	25	100	100	100	100
<i>E. cloacae</i>	100	100	>100	50	>100	>100	100
<i>C. freundii</i>	80	25	50	100	>100	>100	100
<i>H. influenzae</i>	52	1.6	6.25	0.8	6.25	25	6.25

Table 3 Antibacterial activity of sultamicillin against  $\beta$ -lactamase producing strains

Strain	MIC( $\mu$ g/ml)		
	SBTPC	ABPC	BRL25000
<i>E. coli</i> W3630(Rms212)	25	>100	12.5
<i>E. coli</i> W3630(Rms213)	25	100	25
<i>E. coli</i> ML1410(Rte16)	6.25	>100	6.25
<i>E. coli</i> C(Rms149)	6.25	>100	6.25
<i>E. coli</i> GN5482	50	100	50
<i>E. cloacae</i> GN7471	50	>100	50
<i>P. aeruginosa</i> GN10362	>100	>100	>100
<i>P. morganii</i> GN5407	25	>100	>100
<i>S. marcescens</i> GN10857	>100	>100	100
<i>P. vulgaris</i> GN7919	25	>100	12.5

あった。また菌種特異的  $\beta$ -lactamase 産生株, *E. coli*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *P. morganii*, *S. marcescens*<sup>3)</sup> (いずれもセファロスポリナーゼ産生株) と *P. vulgaris*<sup>4)</sup> (オキシミノセファロスポリナーゼ産生株) に対する抗菌力をみたところ, ABPC はいずれにも無効であったが, SBTPC は *E. coli*, *E. cloacae*, *P. morganii*, *P. vulgaris* に抗菌力を示した。一方, BRL25000 は *E. coli*, *E. cloacae*, *P. vulgaris* にのみ抗菌力を示し, *P. morganii* に対しては無効であった。以上の結果はまとめて Table 3 に示した。

### III. 考 察

SBTPC は ABPC と同様の広い抗菌スペクトラムをもち, 特にグラム陽性球菌と *H. influenzae*, *P. mirabilis* に強い抗菌力を示すことがわかった。加えて各種  $\beta$ -lactamase 産生菌である ABPC 耐性菌に有効性を発揮することがわかった。SBTPC は *in vitro* において ABPC の抗菌力と SBT の  $\beta$ -lactamase 阻害作用とを共に発揮している薬剤であると言える。同様のメカニズムをもつ合剤 BRL25000 との比較検討の結果は, 全体的には両薬剤はほぼ類似の抗菌作用をもつことを示している。

### 文 献

- 1) 日本化学療法学会, BRL25000 論文特集号。Chemotherapy 30 (S-2), 1982
- 2) MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) MITSUHASHI, S. and INOUE, M.: Epidemiology and genetics of resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics. In Beta-lactam Antibiotics, Ed. by MITSUHASHI, S., Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 41~56, 1981
- 4) MATSUBARA, N., YOTSUJI, A., KUMANO, K., INOUE, M. and MITSUHASHI, S.: Purification and some properties of a cephalosporinase from *Proteus vulgaris*. Antimicrob. Agents Chemother. 19: 185~187, 1981

---

*IN VITRO* ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF SULTAMICILLIN

SHIZUKO IYOBE and SUSUMU MITSUHASHI

Department of Microbiology, Gunma University School of Medicine

*In vitro* antibacterial activity of sultamicillin (SBTPC) was assayed using ampicillin (ABPC) and BRL25000 as reference drugs.

1. SBTPC had a broad spectrum of *in vitro* antibacterial activity against 22 standard strains of 18 gram-positive and gram-negative species. The MIC levels of SBTPC were ranged from less than 0.05 to 12.5  $\mu\text{g/ml}$  against most of strains tested. Similar results were obtained in BRL25000.
2. Against 15 kinds of species from clinical origin, each of which contained from 37 to 100 strains, SBTPC was potent except to 4 species of *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *P. morganii* and *E. cloacae*. SBTPC was strongly potent against *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. mirabilis* and *H. influenzae*. These results were similar to that in BRL25000. Against other strains of species, SBTPC was moderately effective and the antibacterial activity against *P. rettgeri*, *P. inconstans*, *C. freundii* was much stronger in SBTPC than in BRL25000. SBTPC was effective to ABPC-resistant *E. coli* strains as well as BRL25000.
3. Eight among ten kinds of different  $\beta$ -lactamase-producing strains were sensitive to SBTPC, although their MIC levels of ABPC were more than 100  $\mu\text{g/ml}$ . SBTPC as well as BRL25000 was not potent to cephalosporinase-producing *P. aeruginosa* and *S. marcescens* strains but it was potent to cephalosporinase-producing *P. morganii*, to which BRL25000 was not effective. SBTPC was strongly potent against plasmid-mediated penicillinase-producing strains.