

Sultamicillin に関する基礎的・臨床的研究

青沼 清一・佐々木玲子・大沼 菊夫・渡辺 彰・佐々木昌子・大泉 耕太郎・今野 淳
東北大学抗酸菌病研究所内科

β -lactamase 阻害剤である Sulbactam (SBT) と Ampicillin (ABPC) とが ester 結合した Sultamicillin (SBTPC) の臨床分離株に対する抗菌力を測定して ABPC, Cloxacillin (MCIPC), Cefaclor (CCL) のそれと比較検討するとともに, SBTPC の呼吸器感染症に対する臨床効果, 細菌学的効果, 副作用について検討した。

S. aureus に対する本剤の MIC 分布のピークは $1.56\mu\text{g/ml}$ にあり, MCIPC より劣り, ABPC と同等で, CCL より優れていた。*S. epidermidis* に対しては $3.13\mu\text{g/ml}$ にピークを有し, ABPC より劣るが, MCIPC, CCL より優れていた。*E. coli* では $6.25\sim 25\mu\text{g/ml}$ にピークがあり, *K. pneumoniae* に対しては $6.25\mu\text{g/ml}$ にピークを有し, いずれも CCL より劣るが ABPC より優れていた。

呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果は, 気管支拡張症の感染性増悪 2 例と気管支拡張症に併発した肺炎 1 例には有効であったが, 肺癌に併発した肺炎の 1 例には無効であった。細菌学的効果では, 分離された *H. influenzae* 3 例のうち 1 例は *S. pneumoniae* に交代したが, 他の 2 例は消失した。副作用はみられず, 臨床検査値の異常化として 1 例に GOT および GPT の軽度上昇がみられた。

Sultamicillin (SBTPC) は, 1979 年, 米国の Pfizer 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ル酸塩としたもので, Fig. 1 にその化学構造式を示す。

SBTPC は酸性条件では安定で, 経口投与時に腸管から吸収される際, 非特異的エステラーゼにより速やかに加水分解され, 当量の SBT と ABPC に解離する。その血中濃度は, それぞれを単独で経口投与した時よりも高く, mutual prodrug と呼ばれる新しい価値を持っている¹⁾²⁾³⁾。遊離した SBT は β -lactamase inhibitor として penicillinase 型を強く, cephalosporinase 型を中等度に不活化するので⁴⁾⁵⁾, 各種細菌の耐性株にも ABPC の抗菌力が及ぶようになると言われている³⁾。また SBT 自体は, 多くの細菌に対する抗菌活性は弱いが, *Acinetobacter calcoaceticus* と *Neisseria gonorrhoeae* には抗菌活性を示す⁶⁾⁷⁾⁸⁾。

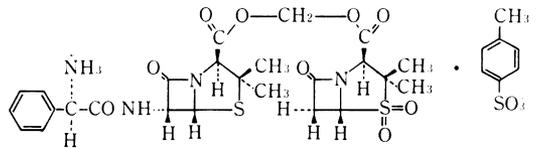
今回, 私共は SBTPC の *in vitro* 抗菌力を測定すると共に, 呼吸器感染症患者に本剤を投与して, その臨床効果, 細菌学的効果, 副作用について検討したので報告する。

1. 抗 菌 力

1. 測定方法

日本化学療法学会標準法により, 主に喀痰から分離さ

Fig. 1 Chemical structure of sultamicillin tosilate



れた下記菌株に対する SBTPC, ABPC, Cefaclor (CCL) の MIC を測定した。なお, *S. aureus* および *S. epidermidis* については Cloxacillin (MCIPC) の MIC も測定した。接種菌量は 10^6 cells/ml である。

<i>S. aureus</i>	20 株
<i>S. epidermidis</i>	19 株
<i>E. coli</i>	20 株
<i>K. pneumoniae</i>	20 株

2. 成 績

S. aureus に対する MIC 分布と累積曲線を Fig. 2 に, SBTPC と ABPC との感受性相関の分布を Fig. 3 に示した。SBTPC の MIC 分布のピークは $1.56\mu\text{g/ml}$ にあり, ABPC とほぼ同等で, MCIPC より 2 段階劣るが CCL より優れていた。ABPC との感受性相関をみると, ほぼ相関していた。*S. epidermidis* 19 株に対する本剤の MIC 分布のピークは $3.13\mu\text{g/ml}$ にあり, AB

PCより1段階劣るもののMCIPC, CCLより優れていた (Fig. 4)。ABPCとは、ほぼ相関する成績であった (Fig. 5)。 *E. coli*20株に対してはSBTPCのMIC分布のピークは6.25~25 μ g/mlにあり, CCLより2段階劣るが, ABPCより優れていた (Fig. 6)。ABPCに200 μ g/ml以上の14株中13株は本剤に12.5~100 μ g/mlであった (Fig. 7)。 *K. pneumoniae*に対するMIC分布と累積曲線を Fig. 8に, SBTPCとABPCとの感受性相関の分布を Fig. 9に示した。SBTPCのMIC分布のピークは6.25 μ g/mlにあり, CCLより2段階劣るがABPCより2段階優れていた。全株においてABPCよりSBTPCの方が低いMIC値を示していた。

Fig. 2 Distribution and cumulative percentage of MICs of sultamicillin and other β -lactams against *S. aureus* (20 clinical isolates)

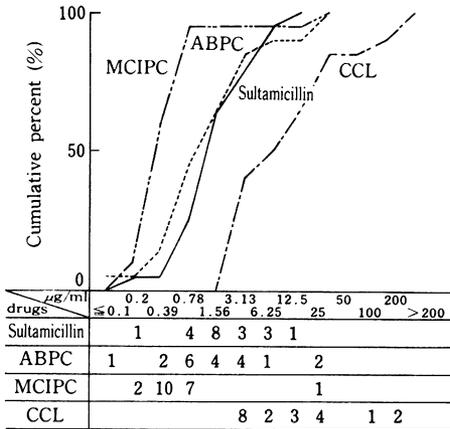
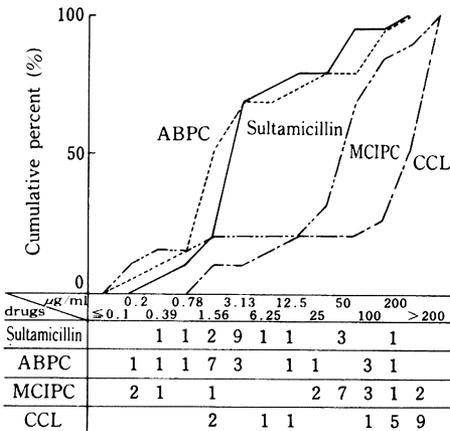


Fig. 4 Distribution and cumulative percentage of MICs of sultamicillin and other β -lactams against *S. epidermidis* (19 clinical isolates)



II. 臨床成績

1. 薬剤の投与対象と方法

呼吸器感染症患者4名に, SBTPCを1回1錠 (375mg)を1日4回, 毎食後および就寝前に経口投与した。投与期間は5~7日であった。全例が男性で, 年齢は32~82歳, 体重は54~61.5kgであった。

2. 成績

成績を Table 1に示した。臨床効果は, 気管支拡張症の感染性急性増悪2例と, 気管支拡張症に併発した肺炎1例の計3例は有効であったが, 肺癌に併発した肺炎の1例は無効であった。本剤投与前に, 3例から *H. influenzae* が分離され, 1例は *S. pneumoniae* に交代した

Fig. 3 Correlation of MICs between sultamicillin and ABPC (*S. aureus* 20 strains)

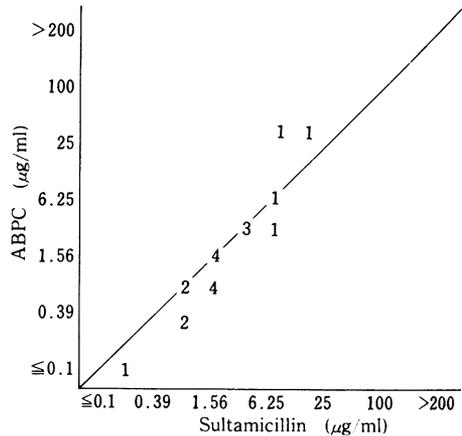


Fig. 5 Correlation of MICs between sultamicillin and ABPC (*S. epidermidis* 19 strains)

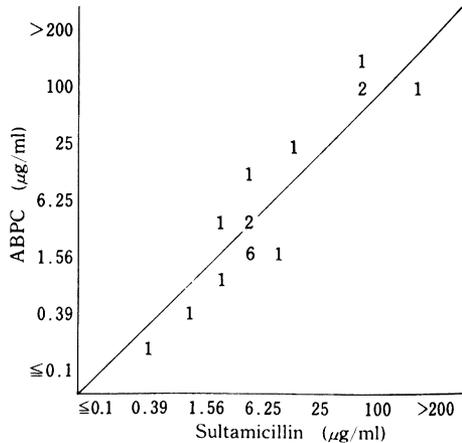


Fig. 6 Distribution and cumulative percentage of MICs of sultamicillin and other β -lactams against *E. coli* (20 clinical isolates)

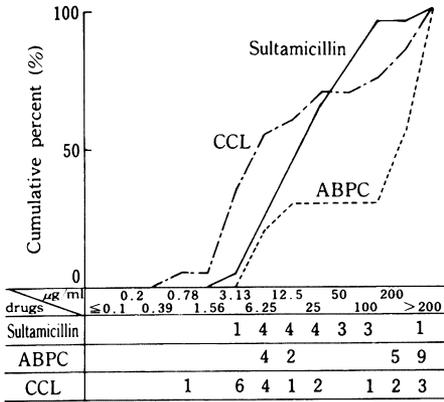


Fig. 7 Correlation of MICs between sultamicillin and ABPC (*E. coli* 20 strains)

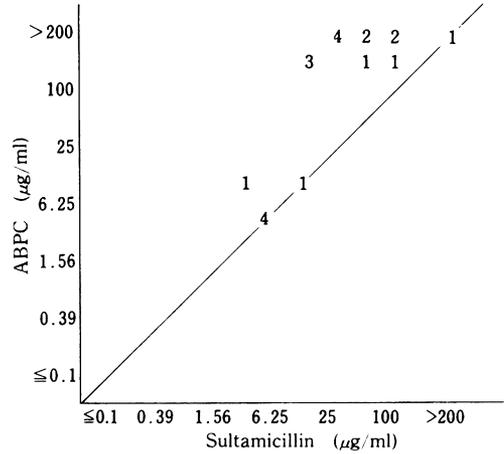


Fig. 8 Distribution and cumulative percentage of MICs of sultamicillin and other β -lactams against *K. pneumoniae* (20 clinical isolates)

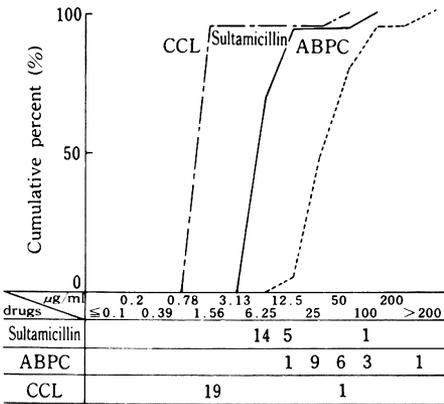


Fig. 9 Correlation of MICs between sultamicillin and ABPC (*K. pneumoniae* 20 strains)

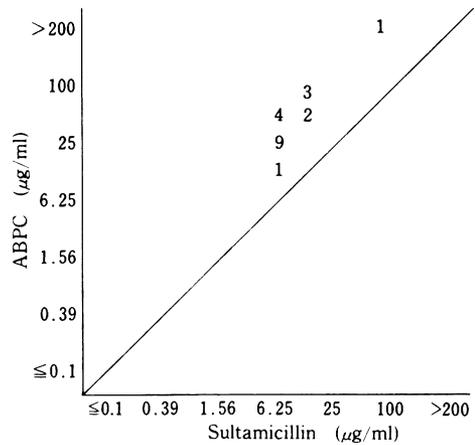


Table 1 Therapeutic effect of Sultamicillin on respiratory tract infection

No.	Sex • Age	Body Weight (Kg)	Diagnosis	Underlying Disease	Daily dose × days	Organisms	Clinical effect	Side effect	Abnormality in laborat. findings
1	M • 45	59	RTI	Bronchiectasis	4tab. ×7	N. D.* ↓ <i>S. pyogenes</i>	Good	(-)	GOT ↑ GPT ↑
2	M • 82	54	RTI	Bronchiectasis	4tab. ×6	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>S. pneumoniae</i>	Good	(-)	(-)
3	M • 32	54	Pneumonia	Bronchiectasis	4tab. ×5	<i>H. influenzae</i> ↓ N. F.**	Good	(-)	(-)
4	M • 61	61.5	Pneumonia	Lung cancer	4tab. ×6	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	Poor	(-)	(-)

*Not determined **Normal flora

が症状の増悪はなく改善し、他の2例は消失した。発疹・消化器症状等の副作用は全例に認められなかったが、臨床検査値の異常化として、1例に GOT および GPT の軽度上昇がみられた。

III. 考 按

Sultamicillin (SBTPC) は mutual prodrug と呼ばれ、内服により主として腸壁で Sulbactam (SBT) と Ampicillin (ABPC) となって吸収され、その血中濃度は、SBT, ABPC をそれぞれ単独で内服した際の血中濃度よりも高い¹⁾²⁾³⁾。これは、SBTPC が酸に安定で、エステル型であるので、腸管から速やかに吸収されるためである。また、SBTPC を内服した際の喀痰中の SBT および ABPC の濃度は、肺炎球菌やインフルエンザ菌などの発育を阻止するのに十分な濃度に達している³⁾。

近年、慢性呼吸器疾患患者の急性増悪の起炎菌として Penicillinase 産生性の *H. influenzae* の増加が指摘されている。本剤は、そのような際にも外来でコントロールするのに適している。

先に臨床検討がなされた BRL25000 は、 β -lactamase inhibitor である clavulanic acid (CVA) と Amoxicillin (AMPC) との合剤である⁹⁾。このものは SBTPC とは異なり、CVA と AMPC が結合しておらずに単に合剤となっているけれども、いずれも内服剤であり、また吸収されれば β -lactamase inhibitor と、ABPC または AMPC である点が類似している。

新薬シンポジウムにおける成績を、BRL25000⁹⁾と比較してみると、肺炎に対する有効率は SBTPC が51例中42例で82.4%、BRL25000 が42例中33例で78.6%であり、全ての呼吸器感染症でみると SBTPC が361例中273例で75.6%、BRL25000 が248例中180例で72.6%となっている。すなわち、本剤は呼吸器感染症に対する治療効果において BRL25000 に優るとも劣らない優れた成績であり、広く臨床へ応用される事が期待される。

文 献

- 1) BALTER B.; E. BINDERUP, W. VON DAEGNE, W. O. GODTFREDSSEN, B. NIELSEN, H. SØRENSEN & S. VANGEDAL: Mutual pro-drugs of β -lactam antibiotics and β -lactamase inhibitors. *J. Antibiotics* 33: 1183~1192, 1980
- 2) ROGERS, H. J.; I. D. BRADBROOK, P. J. MORRISON, R. G. SPECTOR, D. A. COX & L. J. LEES: Pharmacokinetics and bioavailability of Sultamicillin estimated by high performance liquid chromatography. *J. Antimicrob. Chemother.* 11: 435~445, 1983
- 3) 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
- 4) FU, K. P. & H. C. NEU: Comparative inhibition of β -lactamases by novel β -lactam compounds. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 15: 171~176, 1979
- 5) LABIA, R.; V. LELIEVRE & J. PEDUZZI: Inhibition kinetics of three R-factor-mediated β -lactamases by a new β -lactam sulfone (CP45,899). *Biochimica et Biophysica Acta* 611: 351~357, 1980
- 6) ENGLISH, A. R.; J. A. RETSEMA, A. E. GIRARD, J. E. LYNCH & W. E. BARTH: CP-45, 899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: initial bacteriological characterization. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 14: 414~419, 1978
- 7) ASWAPOKKEE, N. & H. C. NEU: A sulfone β -lactam compound which acts as a β -lactamase inhibitor. *J. Antibiotics* 31: 1238~1244, 1978
- 8) RETSEMA, J. A.; A. R. ENGLISH & A. E. GIRARD: CP-45,899 in combination with penicillin or ampicillin against penicillin-resistant *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae* and *Bacteroides*. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 17: 615~622, 1980
- 9) 第29回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, BRL25000, 長崎, 1981

SULTAMICILLIN: ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND CLINICAL INVESTIGATION OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

SEIICHI AONUMA, REIKO SASAKI, KIKUO ONUMA, AKIRA WATANABE,
MASAKO SASAKI, KOTARO OIZUMI and KIYOSHI KONNO

Department of Internal Medicine
The Research Institute for Chest Disease and Cancer
Tohoku University

In vitro antimicrobial activity of Sultamicillin (SBTPC) which is a mutual prodrug of Ampicillin (ABPC) and Sulbactam (SBT), a potent inhibitor of many β -lactamases, was examined by an agar dilution method, and therapeutic efficacy of SBTPC in the treatment of patients with respiratory tract infections was evaluated.

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of SBTPC were compared with those of Cefaclor (CCL), ABPC and Cloxacillin (MCIPC) against following 20 strains each of clinical isolates; *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* and against 19 strains of *Staphylococcus epidermidis*. Reductions in the MICs of ABPC in the presence of SBT were observed in the strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*.

Four patients with respiratory tract infections were administered SBTPC orally q.i.d. for five to seven days at a daily dose of four tablets. Clinical response to the treatment with the drug was good in three patients and poor in one patient. Out of three strains of *Haemophilus influenzae* which were recovered from the sputum of these patients at the start of the treatment with the drug, two strains were eradicated and the other was replaced by *Streptococcus pneumoniae* during the treatment with the drug. As regards adverse reactions, only slight degree of elevation of S-GOT and S-GPT was observed in one patient.