

## Sultamicillin の基礎的、臨床的検討

金沢 裕

新津医療センター病院内科

新しい経口抗生剤である Sultamicillin について、その有用性を基礎的及び臨床的に検討し若干の知見をえたのでここに報告する。

*In vitro* では *N. gonorrhoeae* 8 株および *H. influenzae* 9 株につき検討した。両菌株の  $\beta$ -lactamase 産生 ABPC 耐性株に対し、SBTPC は  $\beta$ -lactamase 非産生 ABPC 感受性株に近い MIC を示した。

臨床的には  $\beta$ -lactamase 産生 *K. oxytoca* による急性膀胱炎 1 例、*H. influenzae* による慢性気管支炎の急性増悪 1 例の計 2 例に本剤を 1 回 1 錠(375mg)、1 日 3 回、10 日間および 14 日間使用し、いずれも有効性が認められた。自・他覚的副作用および臨床検査値の異常は見られなかった。

Sultamicillin tosilate (以下 SBTPC) は 1979 年、米国の Pfizer 社で開発された経口半合成  $\beta$ -lactam 剤で、Ampicillin (以下 ABPC) と  $\beta$ -lactamase 阻害剤である Sulbactam (以下 SBT) をエステル結合しトシル塩としたもので、その構造式は Fig. 1 に示す通りである。本剤は酸性側では比較的安定であるため、胃内では安定で、主に小腸上部より吸収され、腸壁の非特異的 esterase により加水分解され、当量の ABPC と SBT に解離し、ABPC、SBT それぞれを単独で経口投与した時よりも高い血中濃度が得られるという<sup>1,2,3)</sup>。

SBT は  $\beta$ -lactamase inhibitor として、penicillinase 型を強く、cephalosporinase 型を中等度に不活化するので、本剤は各種細菌の ABPC 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<sup>3)</sup>。

今回、著者は *in vitro* 抗菌力を一部の菌について測定すると共に、内科領域の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。

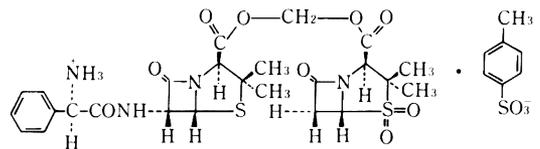
## 1. 抗 菌 力

## 1. 実験材料及び方法

臨床分離の *Neisseria gonorrhoeae* 8 株及び臨床分離の *Haemophilus influenzae* 9 株に対して、本剤及び ABPC の *in vitro* 抗菌力について検討した。

*N. gonorrhoeae* は 5% 綿羊血加血液寒天培地 (感性ディスク用培地日水使用) を用い日本化学療法学会標準法で 5% CO<sub>2</sub> の環境下で 10<sup>6</sup>/ml 接種による MIC を測定した。*H. influenzae* については 5% 綿羊血加チョコレート寒天培地 (感性ディスク用培地日水) を用い、日

Fig. 1 Chemical structure of sultamicillin tosilate



本化学療法学会標準法で 10<sup>6</sup>/ml 接種による MIC を測定した。また、 $\beta$ -lactamase 産生能は金沢らが先に報告した<sup>4)5)</sup>感受性ディスクを用いる簡易法で ABPC に対する不活化率を測定して判定した。

## 2. 実験成績

(1)  $\beta$ -lactamase 産生について

不活化率測定成績及びそれによる  $\beta$ -lactamase 産生の有無の判定は Table 1 のようで、*N. gonorrhoeae* は 8 株中 3 株、*H. influenzae* は 9 株中 4 株に  $\beta$ -lactamase 陽性の成績が得られた。

(2) 測定 MIC と  $\beta$ -lactamase 産生能との関係

両菌種についての MIC と  $\beta$ -lactamase の関係を示すと Table 2 のようであった。

*N. gonorrhoeae* については ABPC に対し、 $\beta$ -lactamase 非産生株で 0.19~0.39  $\mu$ g/ml、 $\beta$ -lactamase 産生株で 6.25~12.5  $\mu$ g/ml に分布した。一方、SBTPC に対しては  $\beta$ -lactamase 非産生株で 0.39~0.78  $\mu$ g/ml、 $\beta$ -lactamase 産生株で 0.78~1.56  $\mu$ g/ml に分布した。

*H. influenzae* については ABPC に対し、 $\beta$ -lacta-

Table 1 Inactivation rate and  $\beta$ -lactamase production determined by using sensitivity disc

Content in a disc : ampicillin 30  $\mu$ g  
Incubation time in hour at 37°C : 1 hour

Organism	No. of strains tested	Inactivation rate	No. of strains corresponding to inactivation rate and $\beta$ -lactamase production
<i>N. gonorrhoeae</i>	8	0.0 ..... 4	} ..... $\beta$ -lactamase (-) } ..... (+)
		0.04 ..... 1	
		0.85 ..... 1	
		1.0 ..... 2	
<i>H. influenzae</i>	9	0.0 ..... 4	} ..... (-) } ..... (+)
		0.08 ..... 1	
		0.97 ..... 2	
		1.0 ..... 2	

Table 2 Susceptibilities of clinical isolates to Sultamicillin or to Ampicillin

Inoculum size : approx. 10<sup>6</sup>/ml

*N. gonorrhoeae*

Strains	MIC ( $\mu$ g/ml) of Ampicillin							
	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.19
$\beta$ -lactamase (-)							1	4
$\beta$ -lactamase (+)		2	1					
Strains	MIC ( $\mu$ g/ml) of Sultamicillin							
	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.19
$\beta$ -lactamase (-)						1	4	
$\beta$ -lactamase (+)					1	2		

*H. influenzae*

Inoculum size : approx. 10<sup>6</sup>/ml

Strains	MIC ( $\mu$ g/ml) of Ampicillin							
	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.19
$\beta$ -lactamase (-)							2	3
$\beta$ -lactamase (+)		1	2	1				
Strains	MIC ( $\mu$ g/ml) of Sultamicillin							
	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.19
$\beta$ -lactamase (-)					1	3	1	
$\beta$ -lactamase (+)				1	2	1		

Table 3 Clinical results with SBTPC

No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms isolated before ↓ after	β-lactamase (+) (-)	Daily dose (tab × time)	Duration (day)	Clinical course before → after	Effect		Side effect
										Bacteriological	Clinical	
1	83	F	Acute cystitis	Femur-neck fracture	<i>K. oxytoca</i> ↓ (-)	(+)	1 × 3 (375mg × 3)	10	Fever : 37.8°C → afebrile urinary frequency → (-) cloudy → clear Urine : { protein (+) → (-) RBC (+) → 2-6/F WBC (++) → 0-2/F	eradicated	good	-
2	73	M	Acute recurrence in chronic bronchitis	Emphysema Old pulmonary tuberculosis	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	(-)	1 × 3 (375mg × 3)	14	Fever : (-) → (-) Sputum : { volume/day (30-40ml) → (0-5ml) purulent → mucoid	eradicated	good	-

Table 4 Laboratory findings

Case No.	RBC (× 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (× 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Platelet (× 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (I. U.)	GPT (I. U.)	Al-P (K. A.)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	before	8.4	28.4	87	19.3	18	9	12.3	11.7	
	after	396	8.5	29.0	42.8	14	8	7.3	11.0	
2	before	365	12.0	68	36.5	20.8	8.6	7.4	21.2	0.7
	after	394	12.5	38.0	30.8	16	11	8.2	20.0	1.0

mase 非産生株で0.19~0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、 $\beta$ -lactamase 産生株で3.12~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。

SBTPC に対しては  $\beta$ -lactamase 非産生株で0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、 $\beta$ -lactamase 産生株で0.78~3.12 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。

両菌株とも  $\beta$ -lactamase 産生 ABPC 耐性株では ABPC の MIC 値に比べ、SBTPC の MIC 値の低下がみられた。逆に  $\beta$ -lactamase 非産生 ABPC 感受性株では両菌株とも ABPC の MIC 値に比し SBTPC の MIC 値が1~2管程度劣っていた。これは SBTPC 中の ABPC の量に関連したものと考えられた。

## II. 臨床経験

*K. oxytoca* による急性膀胱炎及び *H. influenzae* による慢性気管支炎各1例に本剤を投与し、臨床効果を検討することができた。その臨床経過は Table 3に示す通りでいずれも有効であった。また、本剤によると思われる副作用は自・他覚的にも、臨床検査 (Table 4) 上からも全くみられなかった。

*K. oxytoca* は  $\beta$ -lactamase 産生菌であったが臨床的にも細菌学的にも有効であり、本剤の特長を裏付けるものと考えられた。また、 $\beta$ -lactamase 非産生 ABPC 感受性 *H. influenzae* による慢性気管支炎に対し有効性を示したが、基礎実験の成績からも耐性菌に対する有効性がある程度推定されるので、 $\beta$ -lactamase 産生 *H. influenzae* に対する有効性が今後期待される。

## III. 考察

*N. gonorrhoeae* および *H. influenzae* による感染症に第1選択剤とされている ABPC に対し  $\beta$ -lactamase 産生耐性株の増加が最近注目され問題となっているが、SBTPC は上述の実験成績から明らかに  $\beta$ -lactamase の活性を阻害し、MIC の低下を来たすことが証明された。臨床的に ABPC 耐性  $\beta$ -lactamase 産生の *K. oxytoca* を検出した尿路感染症の1例及び ABPC 感受

性の *H. influenzae* を検出した慢性気管支炎の急性増悪の1例のいずれにも有効性を示した。また本剤によると思われる副作用は見られなかった。

したがって SBTPC は ABPC の抗菌スペクトラムを拡大し、臨床的適応症の範囲を拡大しうるものと推定された。

終わりに使用菌株の一部として耐性菌株を分与下さった順天堂大学臨床病理学、小酒井望教授、小栗豊子先生に厚く感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) BALTZER, B. ; E. BINDERUP, W. VON DAEHNE, W. O. GODTFREDSSEN, B. NIELSEN, H. SORENSEN & S. VANGEDAL : Mutual pro-drugs of  $\beta$ -lactam antibiotics and  $\beta$ -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) 金沢 裕, 倉又利夫 : 感受性ディスクを用いる細菌の化学療法剤不活能の簡易測定法, 第11回薬剤耐性菌シンポジウム講演記録, p34, 8月, 赤城, 1982
- 5) KANAZAWA Y. : A simple method for determination of drug-inactivating ability of bacteria using sensitivity disc, Abstract of the 12th World Congress of Pathology P435, Oct. 1983, Tokyo

## STUDIES ON SULTAMICILLIN

YUTAKA KANAZAWA

Department of Internal Medicine,  
Niitsu Medical Center Hospital

(1) In vitro sensitivity of 9 strains of *H. influenzae* and 8 strains of *N. gonorrhoeae* including  $\beta$ -lactamase producer was determined by the agar dilution method. As the results, SBTPC showed almost similar MIC to  $\beta$ -lactamase producer i.e. ABPC resistant strains as well as ABPC sensitive strains in both bacterial species.

(2) SBTPC was administered to 2 cases; 1 case of urinary tract infection due to *K. oxytoca*,  $\beta$ -lactamase producer and 1 case of chronic bronchitis due to *H. influenzae*,  $\beta$ -lactamase non-producer.

In both cases, clinically and bacteriologically good results was observed. No any side effect was observed in both cases.