

Sultamicillin の基礎的・臨床的研究

栗村 統・増田 忠司・佐々木英夫・金藤 英二・福原 弘文

国立呉病院 内科

村井 知也・野崎 公敏

国立呉病院 放射線科

上田 博是・丸山 泰助・森岡 祐介

国立呉病院 薬剤科

土井 秀之・河野 通子・下中 秋子・横田 和子

国立呉病院 臨床検査科

田村偉久夫

国立呉病院 臨床研究部

SBTとABPCのmutual prodrugであるSBTPCに関する基礎的及び臨床的検討を行った。

臨床分離保存株551株についてSBTPCのMICを測定し、ABPCと比較した。接種菌量は 10^6 cells/mlである。グラム陽性球菌に対してはABPCがややまさっていた。*Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Hemophilus*, *P. mirabilis*, *p. rettgeri* および *P. inconstans* に対してもABPCがややまさっていた。*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. vulgaris*, *P. morgani*, *Acinetobacter*, *V. parahemolyticus* 及び *Plesiomonas* に対しては、SBTPCがすぐれた抗菌力を示した。*Serratia* および *P. maltophilia* に対しては両者に差はなかった。ABPC耐性 *E. coli* に対して、SBTPCはよりよい抗菌力を示した。

呼吸器感染症2例、尿路感染症2例および不明熱1例について臨床効果を検討した。尿路感染症2例に対し有効で、その他に対しては効果はみられなかった。

副作用として1例に下痢を、さらに他の1例に好酸球増多を伴うトランスアミナーゼ値の上昇がみられた。

Pfizer社で開発された sultamicillin (SBTPC) は、sulbactam (SBT) と ampicillin (ABPC) が1分子ずつ ester 結合した mutual prodrug であり、腸管から吸収されて SBT と ABPC に加水分解される¹⁾。SBT と ABPC の併用は、ABPC 耐性の細菌に対して、ABPC の抗菌力を有意に増強すると報告された²⁾。従って SBTPC の経口投与は、ABPC 耐性菌による感染症に対して効果が期待できる。今回我々は供与された SBTPC を用いて、その試験管内抗菌力を ABPC と比較するとともに、少数例ではあるが臨床効果を検討したので、その結果について報告する。

I. 抗 菌 力

1. 材料ならびに方法

当院に保存されている臨床分離株について、化学療法学会標準法に従って最少発育阻止濃度 (MIC) を測定した³⁾。感受性ディスク用培地 (栄研) を使用し、血液寒天培地およびチョコレート寒天培地には3%の羊赤血球を

加えた。接種菌量は 10^6 cells/mlである。

使用した菌株は下記の通りである。

グラム陽性菌：*S. aureus* 36株、*S. epidermidis* 30株、*α-Streptococcus* 15株、*Enterococcus* 15株、計96株。

グラム陰性菌：*E. coli* 40株、*Shigella* 15株、*S. typhi* 20株、*Salmonella* 20株、*K. pneumoniae* 20株、*K. oxytoca* 20株、*Citrobacter* 20株、*Serratia* 20株、*Enterobacter* 20株、*P. mirabilis* 20株、*P. vulgaris* 20株、*P. morgani* 20株、*P. rettgeri* 15株、*P. inconstans* 20株、*P. aeruginosa* 20株、*P. maltophilia* 20株、*P. cepacia* 20株、*Acinetobacter* 20株、*Flavobacterium* 20株、*V. parahemolyticus* 20株、*Aeromonas* 20株、*Plesiomonas* 5株、*Haemophilus* 20株、計455株。

II. 結 果

グラム陽性球菌に対する抗菌力を Table 1に示した。*S. aureus* に対して SBTPC の MIC は $0.39\mu\text{g/ml}$ から $50\mu\text{g/ml}$ まで広く分布し、peak は $3.13\mu\text{g/ml}$ であ

Table 1 MICs of Sultamicillin and Ampicillin against Gram-positive cocci (10^6 cells/ml)

Strain	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>S. aureus</i> 36 strains	Sultamicillin					2	1	9	12	9	2		1	
	Ampicillin			2		2	3	8	10	3	4	2	2	
	Ampicillin (DMSO)				2	1	4	6	9	4	3	2	5	
<i>S. epidermidis</i> 30 strains	Sultamicillin				4	4	2	6		3	6	3	1	1
	Ampicillin		2	3	2	3	2	4	1	2	2	5	1	3
α - <i>Streptococcus</i> 15 strains	Sultamicillin		4	5	2	1				1	1		1	
	Ampicillin		5	5	1		1	1		1		1		
<i>Enterococcus</i> 15 strains	Sultamicillin							3	12					
	Ampicillin						7	8						

った。ABPCもほぼ同様に分布したが、2株のMICは $0.1\mu\text{g/ml}$ にあり、SBTPCに比してややまさる傾向がみられた。*S. epidermidis*に対してもSBTPCのMICは $0.2\mu\text{g/ml}$ から $100\mu\text{g/ml}$ まで広く分布し、 $1.56\mu\text{g/ml}$ と $12.5\mu\text{g/ml}$ にpeakがみられ、 $100\mu\text{g/ml}$ にABPCで3株あった耐性株が1株に減少していた。ABPCも同様に2峰性のpatternがみられたが、 $0.05\mu\text{g/ml}$ に2株があり、*S. aureus*と同様の傾向であった。 α -*Streptococcus*および*Enterococcus*に対しては、ABPCが1管程度すぐれていた。

*Enterobacteriaceae*に対する抗菌力をTable 2およびTable 3に示した。

*E. coli*を感受性ディスクによりABPC感受性株と非感受性株に分け、各群20株についてMICを測定した。感受性群ではSBTPCとABPCの抗菌力の間には差はみられなかったが、非感受性群では明らかにSBTPCがすぐれていた。*Shigella*およびチフス菌を含めて*Salmonella*に対しては、ABPCが1乃至2管程度すぐれていた。*Citrobacter*に対してもABPCがややすぐれていた。*K. pneumoniae*および*K. oxytoca*に対しては、ABPCのMICのpeakは $50\mu\text{g/ml}$ 、一方SBTPCのpeakは $12.5\mu\text{g/ml}$ と $25\mu\text{g/ml}$ にあり、SBTPCがややすぐれていた。*Serratia*及び*Enterobacter*に対しては、両剤の間に差はみられなかった。

P. mirabilis, *P. rettgeri* および *P. inconstans* に対してはSBTPC、ABPCとも $0.78\mu\text{g/ml}$ から $100\mu\text{g/ml}$ まで幅広いMIC分布を示したが、ABPCの方がよ

り高濃度側に分布する傾向であった。*P. vulgaris* および *P.morganii* に対してはSBTPCのMICは $12.5\mu\text{g/ml}$ から $100\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのpeakは $50\mu\text{g/ml}$ であったが、ABPCではMICは $50\mu\text{g/ml}$ より高濃度域に分布した。

P. aeruginosa および *P. cepacia* に対してはSBTPC、ABPCともにほとんど抗菌力を示さなかった。*P. maltophilia* では一部感受性株のみみられたが、両剤間に差はなかった。*Acinetobacter* に対しては、明らかにSBTPCがすぐれていたがこれはSBT自体の抗菌力によるものであろう。*Flavobacterium* および *Aeromonas* に対しては両剤ともほとんど抗菌力はみられなかった。*Plesiomonas* に対してSBTPCのMICは $1.56\mu\text{g/ml}$ から $6.25\mu\text{g/ml}$ に分布し、ABPCより2管程度すぐれていた。*Hemophilus* に対しては、感受性域でABPCがややすぐれていたが、検討した20株中2株はABPCに高度耐性株であった。SBTPCに対しては高度耐性株はみられなかった (Table 4)。

III. 臨床効果

慢性気管支炎2例、急性膀胱炎1例、慢性膀胱炎1例、不明熱1例、合計5例にSBTPC錠 (1錠中Sultamicillinとして375mg (力価) 含有) を投与した。Table 5およびTable 6に示す。

症例1: 22歳、女性、慢性気管支炎

37.0°C から 37.3°C 程度の微熱、咳嗽、黄色痰が2カ月続いたために来院した。胸部レ線像はとくに異常は認めなかった。喀痰からは*H. parainfluenzae*, *Neisseria*,

Table 2 MICs of Sultamicillin and Ampicillin against Gram-negative Bacilli (10^6 cells/ml)

Strain	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>E. coli</i> sensitive 20 strains	Sultamicillin						2	1	16	1				
	Ampicillin						2	9	9					
<i>E. coli</i> resistant 20 strains	Sultamicillin									2	2	6	3	7
	Ampicillin								1	2		1	16	
<i>Shigella</i> 15 strains	Sultamicillin						1	7	6			1		
	Ampicillin					1	5	5	2			1		
<i>S. typhi</i> 20 strains	Sultamicillin				2	18								
	Ampicillin		1	11	6	2								
<i>Salmonella</i> 20 strains	Sultamicillin					1	7	10						2
	Ampicillin					9	9							2
<i>K. pneumoniae</i> 20 strains	Sultamicillin								2	12	3		1	2
	Ampicillin									1	1	11	4	3
<i>K. oxytoca</i> 20 strains	Sultamicillin								1	3	9	2	1	4
	Ampicillin									1		11	2	6
<i>Citrobacter</i> 20 strains	Sultamicillin								9	5		3	3	5
	Ampicillin								5	5	1	3	1	5
<i>Serratia</i> 20 strains	Sultamicillin										1	7	8	4
	Ampicillin									1	1	5	2	11
<i>Enterobacter</i> 20 strains	Sultamicillin							1		4	7	3	3	2
	Ampicillin							1		1	6		3	9

Table 3 MICs of Sultamicillin and Ampicillin against Gram-negative Bacilli (10^6 cells/ml)

Strain	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>P. mirabilis</i> 20 strains	Sultamicillin						1	6	10	2			1	
	Ampicillin						1	11	5	1				2
<i>P. vulgaris</i> 20 strains	Sultamicillin									1	5	11	2	1
	Ampicillin													20
<i>P.morganii</i> 20 strains	Sultamicillin									2	8	9	1	
	Ampicillin											3	8	9
<i>P. rettgeri</i> 15 strains	Sultamicillin						2	2		1	1	9		
	Ampicillin					1	1	1		2	1	3	1	5
<i>P. inconstans</i> 20 strains	Sultamicillin					2				2	4	11	1	
	Ampicillin					1		1	2		4	8	4	

Table 4 MICs of Sultamicillin and Ampicillin against Gram-negative Bacilli (10^6 cells/ml)

Strain	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>P. aeruginosa</i> 20 strains	Sultamicillin										1		4	15
	Ampicillin												2	18
<i>P. maltophilia</i> 20 strains	Sultamicillin						1		1	2	1	4	6	5
	Ampicillin							2		1	3	4	2	8
<i>P. cepacia</i> 20 strains	Sultamicillin										1			19
	Ampicillin												1	19
<i>Acinetobacter</i> 20 strains	Sultamicillin							7	9	4				
	Ampicillin									2	9	9		
<i>Flavobacterium</i> 20 strains	Sultamicillin										1		1	18
	Ampicillin									1				19
<i>V. parahemolyticus</i> 20 strains	Sultamicillin								1	15	4			
	Ampicillin						1			4	5	3	6	1
<i>Aeromonas</i> 20 strains	Sultamicillin												1	19
	Ampicillin												2	18
<i>Plesiomonas</i> 5 strains	Sultamicillin						1	2	2					
	Ampicillin							2			2	1		
<i>Haemophilus</i> 20 strains	Sultamicillin			3	1	7	3	2	3			1		
	Ampicillin	1	2	3	5		5	1	1					2

Table 5 Clinical effects of sultamicillin

Case No.	Name	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Isolate	Doses	Efficacy clin/bact	Adverse reaction
1	Y.T.	22	F	47	chronic bronchitis	<i>H. parainfluenzae</i>	4 Tab. \times 8 days	-/ ?	-
2	K.K.	77	F	45	chronic bronchitis	<i>K. pneumoniae</i>	4 Tab. \times 3 days	-/ ?	diarrhea
3	S.Y.	55	M	50	acute cystitis	?	4 Tab. \times 8 days	+++/?	eosin. GOT, GPT \uparrow
4	M.K.	61	M	43	chronic cystitis	<i>Citrobacter</i>	3 Tab. \times 15 days	++/rep.	-
5	H.N.	79	F	51	F U O	?	6 Tab. \times 6 days	-/ ?	-

Table 6 Laboratory findings before and after the administration of sultamicillin

Case No.	RBC $\times 10^4$	WBC	Plat $\times 10^4$	EOS %	GOT IU	GPT IU	ALP KAU	T. Bil mg/dl	BUN mg/dl	S-Cr mg/dl	CRP
1 B	394	7500	19	0	11	4	4.5	0.7	14.5	0.7	3+
A	409	6700	28	0	10	4	4.6	0.8	13.8	0.7	
2 B	383	7300	15	2	11	6	3.9	0.3	20.2	0.9	0.5+
A											
3 B	479	17000	22	0	18	16	6.6	0.8	17.4	1.2	5+
A	485	7200	21	7	38	60	9.0	0.3	16.9	1.0	0.5+
4 B	482	10300	28	0	34	50	7.9	0.6	24.2	1.6	3.5+
A	433	7500	19	3	14	16	7.3	0.3	17.3	0.9	-
5 B	313	11400	102	5	23	23	11.1	0.6	12.8	0.5	7+
A	339	10800	53	4	29	24	8.5	0.8	9.5	0.8	7+

B: before, A: after

α -Streptococcus が分離されたが、起炎菌とは確定できなかった。SBTPC 1回1錠、毎食後および就眠前に投与した。投与後も体温は37.0°Cから37.5°Cを示し、咳嗽、喀痰も持続したため、臨床効果は無効と判定し、7日後に投与を中止した。副作用および検査値異常は認められなかった。

症例2：77歳、女性、慢性気管支炎

慢性気管支炎の経過中に、咳嗽および喀痰量が増加した。喀痰からは α -Streptococcus と少量の *K. pneumoniae*, *Neisseria* が分離された。慢性気管支炎の急性増悪としてSBTPC 1回1錠、毎食後および就眠前に投与した。7日目に来院したが、服用開始後3日目に下痢が出現したため、SBTPCの服用は自発的に3日間で中止していた。来院時には下痢は消失していたが、咳嗽、喀痰は服用前と大差はなかった。下痢はSBTPCの投与による副作用の可能性が大きい。臨床効果については無効と判定した。

症例3：55歳、男性、急性膀胱炎

39.0°Cの発熱とともに排尿痛、咽頭痛および軽度の咳嗽が出現した。血尿をみとめたために翌日入院した。尿蛋白陽性、沈渣中に多数の赤血球と白血球をみとめたため、SBTPC 1回1錠、毎食後および就眠前に投与した。尿から起炎菌は検出できなかった。投与翌日より体温は正常となり、7日後来院時には症状は全く消失していた。末梢血中の白血球数、CRPも正常化し、尿沈渣中の赤血球は消失し、白血球も1視野中7ないし8個と減少したため、著効と判定した。しかし自覚症はなかったが末梢血中の好酸球が500/mm³と増加し、GOT、GPTもそれ

ぞれ軽度ではあるが上昇した。好酸球増多についての追跡調査は行われていないが、GOT、GPTの異常は1週後にもなお認められた。検査値異常の出現は、SBTPC投与と関係があると思われる。

症例4：61歳、男性、慢性膀胱炎

脳硬塞による麻痺性膀胱のために常に細菌がみられ、膀胱炎をくりかえしている患者である。38.1°Cの発熱がみられたため、SBTPC 1回1錠を毎食後に投与した。投与4日目より体温は正常となり、末梢血の白血球数およびCRPも正常化し、15日間で投与を終了した。投与前に尿中から 7×10^5 /mlの *Citrobacter* が検出されたが、投与11日目の尿では *Citrobacter* は消失し、*Klebsiella* に交替した。更に投与終了時の尿からは *Klebsiella* に加えて *P. maltophilus* が検出された。菌交替はみられたが、臨床的には有効と判定した。副作用はみられなかった。

症例5：79歳、女性、不明熱

悪寒をもって発熱し耳介後部、前額部、乳房に、圧痛をともなった小指頭大の硬結が出現した。硬結は1週間には消退したが、夕刻になると38.0°C程度の発熱が持続するため、12日後に来院した。血液培養、諸種ウイルス並びにリケッチアに対する抗体価の測定を行ったが、診断に役立つ情報は得られなかった。しかし *Brucella abortus* に対する凝集価は有意に高かった。来院後3日間無投薬で経過を観察したが解熱傾向がみられないため、SBTPC 1回2錠、毎食後に投与した。臨床症状に改善がみられず、6日間で投与を中止した。無効と判定したが、副作用はみられなかった。その後 cefoperazone 1

日2.0gを投与し、2週後に治癒した。血清中の抗体価からブルセラ症が疑われたが、家畜等との接触もなく、積極的にブルセラ症と診定することができなかった。

IV. 考 察

β -Lactamase産生株に対し新しいcephem系抗生剤の出現が相ついでいる一方、 β -lactamase阻害剤と β -lactam系抗生剤の併用が試みられている。 β -Lactamase産生、cefoperazone(CPZ)耐性株に対して、SBT/CPZ合剤がすぐれた抗菌力を示すことが報告された⁹⁾。我々もSBT/CPZ合剤についての報告を行ったが、CPZ自体の抗菌力がすぐれていたため、SBT添加の効果は判然としなかった⁹⁾。SBTPCはSBTとABPCがester結合したmutual prodrugで、腸管より吸収されてSBTとABPCに水解され各々の作用を発揮するとされ、理論的には理にかなった薬剤といえよう。

まず我々はSBTPCの*in vitro*の抗菌力を、28菌種、551株についてABPCと比較検討した。MIC測定にあたり、SBTPCは水に難溶のため、dimethylsulfoxide(DMSO)に溶解する必要がある。そのためSBTPCの抗菌力測定用培地には、1%のDMSOが含有されている。そのためにDMSOがABPCの抗菌力に与える影響を検討する必要がある、ABPCのMIC測定用培地に1%のDMSOを加え、*S. aureus*に対する抗菌力をABPC単独の場合と比較した。

Table Iに示す様に、ABPC単独のシリーズとDMSOを加えたシリーズとの間に差はなく、1%のDMSOの添加はABPCの抗菌力に影響を与えないことが確認された。

今回我々が得た成績から、グラム陽性球菌に対するSBTPCのMIC分布は、ABPCに比して1管程度おとっていた。同じ傾向はグラム陰性桿菌の*Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Haemophilus*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*及び*P. inconstans*にもみられた。*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. vulgaris*, *P. morganii*, *Acinetobacter*, *V. parahemolyticus*及び*Plesiomonas*に対してはあきらかにSBTPCがまさっていた。*Serratia*及び*P. maltophilia*に対しては両剤間に差はなかった。*P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *Flavobacterium*及び*Aeromonas*に対しては、両剤ともみるべき抗菌力はなかった。SBTPCはSBTとABPCが1分子ずつ結合しているため、SBTPC分子中のABPCとSBTの比はほぼ1.5:1となり、SBTPC中の

ABPC量は同量のABPCに対し約60%である(ABPC: MW350, SBT: MW233)。SBTの結合したABPCが、ABPCと同じ抗菌力を示すとすれば、SBTPCとABPCの抗菌力の間には、1管程度の差が出て当然のことである。また両剤間のMIC分布に差のない場合には、ABPCにSBTが結合することにより、1管程度MICがよくなったことになる。*E. coli*については、感受性ディスクを用いてABPC感受性株と非感受性株にわけ、それぞれ20株ずつについて検討した結果をTable 2に示した。感受性株に対しては両剤間に差がなく、非感受性株に対しては明らかにSBTPCがすぐれていた。以上の*in vitro*の結果から、mutual prodrugとしてSBTPCは、ABPC同等かあるいはよりすぐれた抗菌力を示すことが判明した。*In vivo*では解離したSBTとABPCが、より合理的に、より効果的に相互の本来の作用をあらわすものと思われる。

臨床効果は気道感染症2例、尿路感染症2例、原因不明の発熱1例について検討した。気道感染症2例中1例は下痢が発現したため、3日で服用を中止した。両症例とも効果はみられなかった。尿路感染症の2例に対してはともに有効以上の効果がみられたが、1例に好酸球増多をとまうトランスアミナーゼ値の軽度上昇がみられた。不明熱はブルセラ症がうたがわれた例であるが、効果はみられなかった。臨床効果について云々するにはあまりにも症例が少ないが、やや副作用の多い感をうけた。

文 献

- 1) BALTZER B. et al.: Mutual prodrugs of β -lactam antibiotics and β -lactamase inhibitors. *J. Antibiot.* 33: 1183-1192, 1980
- 2) ASWAPOKEE N. and NEU H. C.: A sulfone β -lactam compound which acts as a β -lactamase inhibitor. *J. Antibiot.* 31: 1238-1244, 1978
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 23: 1-2, 1975
- 4) 上田泰他: Sulbactam/Cefoperazone. 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムII, 1982
- 5) 栗村 統, 佐々木英夫, 荒谷義彦, 金藤英二, 村井知也, 野崎公敏, 小坂 勤, 丸山泰助, 竹本親生, 森藤 明, 谷川真澄, 土井秀之, 田村偉久夫, 下中秋子, 横田和子: Sulbactam/Cefoperazoneの基礎的, 臨床的効果の検討。Chemotherapy 32: S-4, 323-330, 1984

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON SULTAMICILLIN

OSAMU KURIMURA, TADASHI MASUDA, HIDEO SASAKI,

EJI KANETO and HIROFUMI FUKUHARA

Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

TOMOYA MURAI and KIMITOSHI NOZAKI

Department of Radiology, Kure National Hospital

HIROSHI UEDA, TAISUKE MARUYAMA and YUSUKE MORIOKA

Department of Pharmacy, Kure National Hospital

HIDEYUKI DOI, MICHIKO KONO, AKIKO SHIMONAKA and KAZUKO YOKOTA

Department of Bacteriology, Kure National Hospital

IKUO TAMURA

Institute of Clinical Research, Kure National Hospital

Clinical and laboratory studies were performed on SBTPC (mutual prodrug of SBT and ABPC).

MICs of SBTPC against 551 clinically isolated strains were measured, and compared with those of ABPC. Against Gram positive cocci ABPC was superior by one grade to SBTPC. Against *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Hemophilus*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri* and *P. inconstans* the same results as to Gram-positive cocci were obtained. Against *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. vulgaris*, *P.morganii*, *Acinetobacter*, *V. parahemolyticus* and *Plesiomonas* SBTPC was superior to ABPC. Against *Serratia* and *P. maltophilia* both drug showed the same pattern in MIC distribution. Against ABPC resistant *E. coli*, SBTPC showed much stronger antimicrobial activity than ABPC.

SBTPC was administered to two cases of respiratory tract infection, also two cases of urinary tract infection and a case of FUO. Good clinical results were obtained in the cases of urinary tract infection.

As to adverse reaction, diarrhea in one case and the elevation of transaminase activity with eosinophilia in another case were observed.