

## Sultamicillin の基礎的・臨床的検討

澤江 義郎・岡田 薫・熊谷 幸雄・仁保 喜之

九州大学第1内科, 医療技術短大部

新しく開発された ampicillin (ABPC) と sulbactam (SBT) をエステル結合した経口用広域性ペニシリン剤である sultamicillin (SBTPC) について, 基礎的, 臨床的検討を行った。

SBTPC の抗菌力を接種菌量  $10^6$  cells/ml のときの MIC で測定したところ, MIC が  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下の占める割合は, *S. aureus* 89%, *S. faecalis* 96%, *E. coli* 55%, *K. pneumoniae* 48%, *K. oxytoca* 33%, *E. cloacae* 59%, *E. aerogenes* 17%, *S. marcescens* 4%, *P. mirabilis* 79%, *P. vulgaris* 45%, *P. morganii* 0%, *Citrobacter* sp. 27%, *Salmonella* sp. 80%, *S. flexneri* 100%, *P. aeruginosa* 47%, その他の *Pseudomonas* sp. 63% であり, ABPC 耐性株に ABPC よりも優れた抗菌力が認められた。

健康成人男子 4 名に SBTPC 750mg を空腹時に内服させたときの平均血清中濃度は 1 時間後に ABPC  $5.14 \mu\text{g/ml}$ , SBT  $3.50 \mu\text{g/ml}$  の山があり, それぞれの  $T_{1/2}$  は 1.16 時間; 1.11 時間とほぼ一致していた。このときの 8 時間後までの累積尿中排泄率は ABPC 46%, SBT 41% であった。

肺炎 1 例, 気管支炎 2 例, 咽喉頭炎 1 例, 扁桃炎 4 例, 鼻咽頭炎 1 例, リンパ節炎 1 例, 癩及び瘰癧 3 例, 不明熱 2 例の計 15 例に, SBTPC 1 日 1.125~2.25g, 4~28 日間使用したところ, 著効 2 例, 有効 9 例, やや有効 2 例, 判定不能 2 例で, 有効率 85% であった。また, 副作用として 1 例に発疹がみられ, GOT, GPT の上昇が 3 例に認められた。

新しく開発された経口用抗生物質である sultamicillin (以下 SBTPC と略) は, 広く用いられている広域性ペニシリンの ampicillin (ABPC) と  $\beta$ -lactamase 阻害剤の 1 つである sulbactam (SBT) とをエステル結合させて tosil 塩としたもので, Fig. 1 に示すような構造のものである。SBTPC は酸性条件に安定で, 経口投与により腸管から吸収され, 直ちに esterase により ABPC と SBT とに加水分解される。このとき, それぞれの単独投与時よりも高い血中濃度が得られ, 有用な相互協力作用が生体内で得られると云われている。

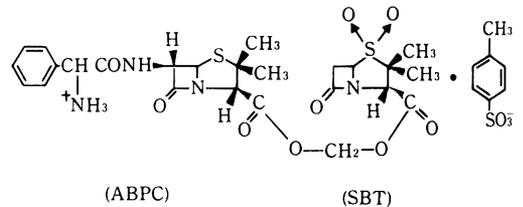
そこで, SBTPC の臨床分離菌株に対する抗菌力を測定するとともに, 健康成人に内服させたときの血清中 ABPC, SBT 濃度及び尿中排泄率を測定した。同時に, SBTPC を臨床応用したときの臨床効果, 副作用の有無など SBTPC の有用性を検討したので報告する。

## I. 材料及び方法

## 1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

九大第一内科入院患者の各種臨床材料から主として昭和 57 年 2 月から昭和 58 年 3 月までの間に分離された *S. aureus* 27 株, *S. faecalis* 27 株, *E. coli* 31 株, *K. pneumoniae* 23 株, *K. oxytoca* 3 株, *E. cloacae* 22 株, *E. aeroge-*

Fig. 1 Chemical structure of sultamicillin tosilate



nes 6 株, *S. marcescens* 26 株, *P. mirabilis* 14 株, *P. vulgaris* 11 株, *P. morganii* 2 株, *Citrobacter* sp. 15 株, *Salmonella* sp. 5 株 (*S. typhi* 1 株, *S. paratyphi* A 1 株, C 群 3 株), *S. flexneri* 1 株, *P. aeruginosa* 19 株, その他の *Pseudomonas* sp. 8 株 (*P. cepacia* 2, *P. maltophilia* 1, *P. putida* 1, *P. fluorescens* 4) について, 日本化学療法学会標準法に準じて SBTPC 及び対照薬としての ABPC と SBT の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。なお SBTPC は水に不溶性のため, 標準溶液の作成及び希釈は dimethylsulfoxide (DM SO) を用いた。また, 接種菌液はトリプトソイブイオン (栄研) による一夜増菌培養液を滅菌生理食塩液にて 100 倍に希釈したもの (Inoculum size:  $10^6$  cells/ml と表

Table 1 Background of Healthy Volunteers

Case	Age	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	Body surface (m <sup>2</sup> )
M. O.	37	M	171	52	1.60
M. S.	34	M	170	72	1.83
J. K.	30	M	166	64	1.72
T. N.	30	M	163	54	1.57
Mean ±SD	33 ±3.4		167.5 ± 3.7	60.5 ± 9.3	1.68 ±0.12

示)を用いた。

### 2. 血清中及び尿中 ABPC, SBT 濃度測定

Table IIに示すような4名の健康成人男子(平均年齢33才, 平均体重60.5kg, 平均体表面積1.68m<sup>2</sup>)にSBTPC375mg錠の2錠を空腹時に内服させたときの血清中ABPC, SBT濃度とそれらの尿中排泄量を測定した。すなわち, 朝食抜きの空腹時にSBTPC750mgを内服させ, 0, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8時間後に約5ml採血し, 凝固したのち血清を分離した。同時に, 内服前に排尿させ, その一部を採尿するとともに, 内服時から8時間後まで2時間毎に排尿させ, その尿量を測定し, その一部を採尿した。これらの血清及び尿はABPC, SBT濃度測定時まで-70°Cに保存した。

ABPC濃度測定は *M. luteus* ATCC9341 を検定菌とする Bioassay 法によった。すなわち, 測定培地として antibiotic medium No. 1 (Difco) を用い, 検定菌を BHI broth (Difco) で28°C 48時間培養した菌液を1.5%に含有したもので薄層ディスク法により測定した。標準溶液の作成には人血清及び pH6.0PBS を用いた。

SBT 測定は  $\beta$ -lactamase 産生の ABPC 高度耐性菌である *E. coli*273 を検定菌とする Bioassay 法によったが, 測定限界以下のものについてはガスクロマトグラフィー質量分析 (GC-MS) 法によって測定した。Bioassay 法は測定培地として BHI 寒天培地 (Difco) を用い, 検定菌を BHI broth (Difco) にて37°C, 18時間培養した菌液の20倍希釈液を1%に, さらに ABPC80 $\mu$ g/ml を含有したもので薄層ディスク法により測定した。GC-MS 法は血清に内部標準物質 (6-bromopenicillanic acid) 及び0.1MPBS (pH7.0) を加えたのちエチルエーテルにて洗滌し, 酢酸エチルにて抽出した。これにジアゾメタン飽和エーテル溶液を加えてメチルエステル化反応を行い, 溶媒を留去し, 残渣をベンゼンに溶解してガスクロマトグラフにかけた。

### 3. 臨床効果と副作用の有無

九大病院第一内科の入院及び外来患者の肺炎1例, 気管支炎2例, 咽喉頭炎1例, 扁桃炎4例, 鼻咽喉炎1例, リンパ節炎1例, 瘡及び瘰癧3例, 不明熱2例の計15例にSBTPC375mg錠を使用し, その臨床効果と副作用の有無を検討した。

SBTPCの投与法は1回1~2錠を1日3~4回, 食後あるいは食前と就眠前に服用させた。投与期間は4~28日であった。

臨床効果の判定は自覚症状の改善と炎症局所所見の改善, 起炎菌の消失や検査成績の正常化によった。すなわち, 自覚症状と炎症局所所見の改善がみられ, 起炎菌の消失, 検査成績の正常化のみられたものを「有効」とし, とくに1週間以内の短期間に有効であったものを「著効」とした。自覚症状の改善はみられても検査成績の正常化が不十分であったものや自覚症状の改善が十分でなかったものを「やや有効」とし, 自覚症状, 炎症局所所見, 検査成績のいずれも改善しなかったものを「無効」とした。また, 感染症所見が必ずしも明確でなく, 臨床効果判定が明らかにできなかったものを「判定不能」とした。

細菌学的効果は起炎菌の消長を「菌消失」, 「菌減少」, 「菌残存」, 「菌交代」と判定し, 起炎菌が明らかでなかった場合の消長は「不明」とした。しかし, 喀痰の喀出が止まり, 菌検索ができなかった場合は「菌消失」とした。

副作用については, 患者の訴えをよく聞くとともに, 血液学的検査, 血清生化学的検査をできるだけ定期的に施行し, その成績の変動を観察した。

## II. 成 績

### 1. 臨床分離菌に対する SBTPC の抗菌力

九大第一内科入院患者の臨床材料から分離された菌株について測定した SBTPC と対照としての ABPC, SBT の MIC の累積百分率は Table 2 のようであった。なお, SBTPC100 $\mu$ g/ml は ABPC58.8 $\mu$ g/ml + SBT39.1 $\mu$ g/ml に相当している。

*S. aureus*27株では, SBTPC はすべて25 $\mu$ g/ml 以下であり, その多くは6.25~12.5 $\mu$ g/ml で, 12.5 $\mu$ g/ml 以下が89%を占めていた。ABPC は0.39 $\mu$ g/ml が4%に認められたものの, その多くは1.56~6.25 $\mu$ g/ml で, 12.5 $\mu$ g/ml 以下が93%となっており, SBTPC にはなかった50~100 $\mu$ g/ml が7%に認められた。SBT はすべて100 $\mu$ g/ml 以上であった。

*S. faecalis*27株では SBTPC は0.78~3.13 $\mu$ g/ml が96%で, 100 $\mu$ g/ml が1株, 4%に認められた。ABPC は0.20~1.56 $\mu$ g/ml が96%で, 残りも50 $\mu$ g/ml と,

Table 2 Cumulative Percents of MICs Clinical Isolates for SBTPC, ABPC and SBT

Strain	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )													
		$\leq 0.05$	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>S. aureus</i> (27)	SBTPC						7	15	78	89	100				
	ABPC				4		11	56	81	93		96	100		
	SBT													100	
<i>S. faecalis</i> (27)	SBTPC					7	67	96					100		
	ABPC		15	48	93	96						100			
	SBT													100	
<i>E. coli</i> (31)	SBTPC	3					6	19	45	55		65	77	100	
	ABPC					3	6	35	52					100	
	SBT									3	68	94	100		
<i>K. pneumoniae</i> (23)	SBTPC								4	48	74	83	91	100	
	ABPC									4	30	74	78	100	
	SBT										52	74	91	100	
<i>K. oxytoca</i> (3)	SBTPC									33		67	100		
	ABPC											33		100	
	SBT										33	67		100	
<i>E. cloacae</i> (22)	SBTPC	9						14	23	59	73	86		100	
	ABPC									5	9	23	50	100	
	SBT										5	68	100		
<i>E. aerogenes</i> (6)	SBTPC						17				67	100			
	ABPC										17			100	
	SBT										67	100			
<i>S. marcescens</i> (26)	SBTPC								4		15	38	69	100	
	ABPC						4					8	15	100	
	SBT												50	100	
<i>P. mirabilis</i> (14)	SBTPC						7	71	79		86	100			
	ABPC						21	86						100	
	SBT												7	100	
<i>P. vulgaris</i> (11)	SBTPC							18	27	45	55	100			
	ABPC								27					100	
	SBT												55	100	
<i>P. morgani</i> (2)	SBTPC										50	100			
	ABPC													100	
	SBT												50	100	
<i>Citrobacter</i> sp. (15)	SBTPC	13	27									40	73	80	100
	ABPC													100	
	SBT											60	73	100	
<i>Salmonella</i> sp. (5)	SBTPC								40	80		100			
	ABPC					20		80		100					
	SBT										20	100			
<i>S. flexneri</i> (1)	SBTPC				100										
	ABPC							100							
	SBT												100		
<i>P. aeruginosa</i> (19)	SBTPC	42							47			68	84	100	
	ABPC				5									100	
	SBT										11			100	
Other <i>Pseudomonas</i> sp. (8)	SBTPC	50									63		88	100	
	ABPC													100	
	SBT											13	25	100	

SBTPCよりも1段階以上優れていた。SBTはすべて100 $\mu$ g/ml以上であった。

*E. coli*31株では、SBTPCは12.5 $\mu$ g/ml以下が55%で、その多くは3.13~12.5 $\mu$ g/mlであり、残りは50~100 $\mu$ g/mlと100 $\mu$ g/ml以上とが半数ずつを占めていた。ABPCは52%が6.25 $\mu$ g/ml以下であったが、残りはすべて100 $\mu$ g/ml以上の耐性株であった。SBTはすべて12.5~100 $\mu$ g/mlで、その多くが25~50 $\mu$ g/mlであった。

*K. pneumoniae*23株では、SBTPCは6.25~12.5 $\mu$ g/mlが48%で、25~100 $\mu$ g/mlが43%であり、100 $\mu$ g/ml以上は9%であった。ABPCは12.5 $\mu$ g/ml以下は4%にすぎず、25~100 $\mu$ g/mlが74%、残りは100 $\mu$ g/ml以上であり、SBTPCが1段階以上優れていた。SBTも25 $\mu$ g/mlが52%と半数を占め、100 $\mu$ g/ml以下が91%とある程度の抗菌力が認められた。

*K. oxytoca* 3株では、SBTPCは12.5 $\mu$ g/mlの33%のほかは50~100 $\mu$ g/mlであり、ABPCは33%が50 $\mu$ g/mlで、そのほかは100 $\mu$ g/ml以上とSBTPCが2段階近く優れていた。SBTは25~50 $\mu$ g/mlが67%で、残りの1株が100 $\mu$ g/ml以上であった。

*E. cloacae*22株では、SBTPCは12.5 $\mu$ g/ml以下が59%で、多くが6.25~12.5 $\mu$ g/mlであったが、0.05 $\mu$ g/ml以下が9%に認められた。また、25~50 $\mu$ g/mlが27%で100 $\mu$ g/ml以上は14%にすぎなかった。ABPCは12.5 $\mu$ g/ml以下は5%にすぎず、100 $\mu$ g/ml以下も50%で、残りは100 $\mu$ g/ml以上で、SBTPCが3段階以上優れていた。SBTは殆んどが50~100 $\mu$ g/mlであった。

*E. aerogenes* 6株では、SBTPCは1.56 $\mu$ g/mlの17%のほかは25~50 $\mu$ g/mlであった。ABPCは50 $\mu$ g/mlの17%のほかは100 $\mu$ g/ml以上であり、SBTPCの方が5段階優れていた。SBTはすべて25~50 $\mu$ g/mlで、SBTPCに近い抗菌力が認められた。

*S. marcescens*26株では、SBTPCは6.25 $\mu$ g/mlの4%のほかに、25~100 $\mu$ g/mlが69%で、残りは100 $\mu$ g/ml以上であった。ABPCは4%の1.56 $\mu$ g/mlのほかに、50~100 $\mu$ g/mlが11%にすぎず、残りは100 $\mu$ g/ml以上で、SBTPCの方がやや優れた抗菌力であった。SBTはすべて100 $\mu$ g/mlないしそれ以上であった。

*P. mirabilis*14株では、SBTPCは1.56~6.25 $\mu$ g/mlが79%があり、残りも25~50 $\mu$ g/mlであった。ABPCは1.56~3.13 $\mu$ g/mlが86%とSBTPCよりやや優れていたが、そのほかのものはすべて100 $\mu$ g/ml以上であった。SBTは100 $\mu$ g/mlが7%で、そのほかは100 $\mu$ g/ml

以上であった。

*P. vulgaris*11株では、SBTPCはすべて3.13~50 $\mu$ g/mlで、12.5 $\mu$ g/ml以下は45%であった。ABPCは3.13 $\mu$ g/mlの27%のほかは100 $\mu$ g/ml以上であり、SBTPCの方が非常に優れた抗菌力であった。また、SBTはすべて100 $\mu$ g/mlないしそれ以上であった。

*P. morganii* 2株では、SBTPCは25~50 $\mu$ g/mlで、ABPCはすべて100 $\mu$ g/ml以上であり、SBTも100 $\mu$ g/mlないしそれ以上で、SBTPCがやや優れていた。

*Citrobacter* sp. 15株では、0.10 $\mu$ g/ml以下が27%で、25~100 $\mu$ g/mlが53%とやや多く、100 $\mu$ g/ml以上が20%であった。ABPCはすべて100 $\mu$ g/ml以上であり、SBTPCに劣っていた。SBTは50~100 $\mu$ g/mlが73%で、そのほかは100 $\mu$ g/ml以上であった。

*Salmonella* sp. 5株では、SBTPCは6.25~12.5 $\mu$ g/mlが80%で、残りが50 $\mu$ g/mlであった。ABPCはすべて0.78~12.5 $\mu$ g/mlで、SBTPCよりも2段階優れていた。SBTはすべて25~50 $\mu$ g/mlであった。

*S. flexneri* 1株では、SBTPCは0.39 $\mu$ g/mlで、ABPCは3.13 $\mu$ g/mlと劣り、SBTは50 $\mu$ g/mlであった。

*P. aeruginosa*19株では、SBTPCは0.05 $\mu$ g/ml以下が42%と多く、6.25 $\mu$ g/mlを入れると47%となり、50~100 $\mu$ g/mlが37%で、残りが100 $\mu$ g/ml以上であった。ABPCは25 $\mu$ g/ml以下が11%のほかは100 $\mu$ g/ml以上であり、SBTはすべて100 $\mu$ g/ml以上であった。

その他の *Pseudomonas* sp. 8株では、SBTPCは50%が0.05 $\mu$ g/ml以下で、さらに12.5 $\mu$ g/mlが13%と優れた抗菌力が認められ、50 $\mu$ g/mlが25%、残りが100 $\mu$ g/ml以上であった。ABPCはすべて100 $\mu$ g/ml以上で、SBTは25~50 $\mu$ g/mlが25%のほかはすべて100 $\mu$ g/ml以上であった。

## 2. SBTPCの吸収・排泄

4名の健康成人男子がSBTPC750mgを空腹時に内服したときの血清中ABPC及びSBT濃度はTable 3, 4の通りであった。すなわち、ABPCはM.O.例では45分後までは測定限界値以下であり、1時間後から測定可能となり、4時間後に5.20 $\mu$ g/mlの最高値となり、8時間後には0.15 $\mu$ g/mlと減少した。J.K.例では30分後に2.68 $\mu$ g/mlとなったが、その後は徐々に減少し、4時間後には0.16 $\mu$ g/mlとなり、その後は測定限界値以下となった。M.S.例及びT.N.例では30分後が5.80~8.68 $\mu$ g/mlの高値で、45~60分後に10.10 $\mu$ g/mlのピーク値となり、その後は比較的急速に減少し、4時間後には0.46~0.78 $\mu$ g/mlとなり、6時間後0.16~0.19

$\mu\text{g/ml}$ で、8時間後には測定限界値以下となった。そこで、これら4例の平均値をみると、1時間後が $5.14\mu\text{g/ml}$ のピーク値で、4時間後まで $1.65\mu\text{g/ml}$ の値が維持され、6時間後には $0.30\mu\text{g/ml}$ で、8時間後は測定限界の $0.05\mu\text{g/ml}$ であった。しかし、吸収パターンが極端に異ったM.O.例を除いた3例の平均値をみると、30分後が $5.72\mu\text{g/ml}$ で1時間後に $6.75\mu\text{g/ml}$ のピーク値となり、2時間後 $1.86\mu\text{g/ml}$ 、4時間後 $0.47\mu\text{g/ml}$ となり、6時間後は $0.13\mu\text{g/ml}$ で、8時間後は測定限界値以下であった。

他方、SBTはM.O.例では1時間後まで測定限界以下であり、1.5時間後にはじめて $0.1\mu\text{g/ml}$ となり、4時間後に $4.36\mu\text{g/ml}$ と高くなり、6時間後には $0.1\mu\text{g/ml}$ と減少し、8時間後には測定限界以下となっていた。また、J.K.例では30分後に $1.68\mu\text{g/ml}$ となるが、その後は僅かに減少し、1時間後 $1.56\mu\text{g/ml}$ で、1.5時間後には $0.2\mu\text{g/ml}$ と減少し、2時間後には $0.1\mu\text{g/ml}$ となり、以後は測定限界値以下であった。M.S.例では30分後には $3.92\mu\text{g/ml}$ となり、1時間後に $6.84\mu\text{g/ml}$ のピーク値となって、2時間後には $1.68\mu\text{g/ml}$ と減少し、4時

間以後は測定限界値以下となった。T.N.例では30分後に $8.80\mu\text{g/ml}$ と高いピーク値となり、以後徐々に減少し、1.5時間後には $4.68\mu\text{g/ml}$ となり、2時間後 $2.48\mu\text{g/ml}$ 、4時間後 $0.1\mu\text{g/ml}$ と減少して、6時間以後は測定限界値以下となった。

これら4例の平均値でみると、30分後 $3.60\mu\text{g/ml}$ と1時間後に $3.50\mu\text{g/ml}$ の2つの山となり、2時間後には $1.09\mu\text{g/ml}$ となり、4時間後 $1.12\mu\text{g/ml}$ となるものの、6時間以後は測定限界値以下であった。ここで、吸収パターンの極端に異なったM.O.例を除いた3例の平均値は30分後に $4.80$ 、1時間後 $4.67\mu\text{g/ml}$ で、1.5時間後 $2.91$ 、2時間後 $1.42\mu\text{g/ml}$ となり、4時間後は測定限界値以下であった。

これらの平均値を図示したのがFig.2であるが、ABPC、SBTの両者の血清中濃度はよく平行して増減しており、SBTがABPCの約70%を示していた。また、4名の平均値から求められたone compartment open modelによる薬力学的パラメーターはTable5に示すように、ABPCの $T_{1/2}$ が $1.16$ 時間、AUCが $11.47\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$ で、SBTのそれらが $1.11$ 時間、 $7.99\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$

Table 3 Serum Concentration of ABPC after Oral Administration of 750mg of SBTPC

Case	Age	Sex	Serum concentration of ABPC ( $\mu\text{g/ml}$ )								
			0	0.5h	0.75h	1h	1.5h	2h	4h	6h	8h
M. O.	37	M	<0.04	<0.04	<0.04	0.30	0.60	0.92	5.20	0.86	0.15
J. K.	30	M	<0.04	2.68	2.09	1.95	1.56	0.77	0.16	0.03	<0.04
M. S.	34	M	<0.04	5.80	6.90	10.10	4.80	1.95	0.46	0.16	<0.04
T. N.	30	M	<0.04	8.68	10.10	8.20	6.30	2.87	0.78	0.19	0.03
Mean $\pm$ SD			<0.04	4.29 $\pm$ 3.76	4.77 $\pm$ 4.58	5.14 $\pm$ 4.75	3.32 $\pm$ 2.68	1.63 $\pm$ 0.98	1.65 $\pm$ 2.38	0.31 $\pm$ 0.38	0.05 $\pm$ 0.07

Table 4 Serum Concentration of SBT after Oral Administration of 750mg of SBTPC

Case	Age	Sex	Serum concentration of SBT ( $\mu\text{g/ml}$ )								
			0	0.5h	0.75h	1h	1.5h	2h	4h	6h	8h
M. O.	37	M	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	0.1*	0.1*	4.36	0.10*	<0.05*
J. K.	30	M	<0.05*	1.68	1.60	1.56	0.2*	0.1*	<0.05*	<0.05*	<0.05*
M. S.	34	M	<0.05*	3.92	4.68	6.84	3.84	1.68	<0.05*	<0.05*	<0.05*
T. N.	30	M	<0.05*	8.80	6.84	5.60	4.68	2.48	0.1*	<0.05*	<0.05*
Mean $\pm$ SD			<0.05	3.60 $\pm$ 3.82	3.28 $\pm$ 3.07	3.50 $\pm$ 3.24	2.21 $\pm$ 2.40	1.09 $\pm$ 1.19	1.12 $\pm$ 2.16	0.05	0.05

\*measured by GC-MS method

mlであった。

このときの ABPC, SBT の尿中排泄状況を尿量, 尿中濃度, 排泄量でみたのが Table 6, 7である。ABPC は 4 時間後までは 107~2056 $\mu\text{g/ml}$  の高濃度で, 4 名の平均値で 0-2 時間に 112mg, 2-4 時間に 56mg が排泄されており, SBTPC750mg 中の ABPC 相当量 441mg の夫々 25%, 13% であった。その後の 4-6 時間も 22-1437 $\mu\text{g/ml}$  の濃度が持続しており, 平均値で 30mg, 7% が排泄された。しかし, 6-8 時間では 1~160 $\mu\text{g/ml}$  と低濃度となり, 4 mg, 1% と僅かに排泄されているにすぎなかった。そこで, 8 時間後までの累積尿中排泄量は 201mg で, 内服の 46% が排泄されていた。他方, SBT は 4 時間後までは 96~1180 $\mu\text{g/ml}$  の高濃度となり, 4 名の平均値で 0-2 時間 65mg, 2-4 時間 34mg が排泄されており, SBTPC750mg 中の SBT 相当量 293mg の夫々の 22%, 12% であった。つぎの 4-6 時間は 16~928 $\mu\text{g/ml}$  の尿中濃度であり, 18mg, 6% が排泄されていた。また, 6-8 時間は 2-131 $\mu\text{g/ml}$  と低濃度となり, 3 mg, 1% の排泄にすぎなかった。そこで, 8 時間後までの累積では 120mg, 41% であった。

Fig. 2 Mean serum levels of ABPC and SBT in healthy volunteers

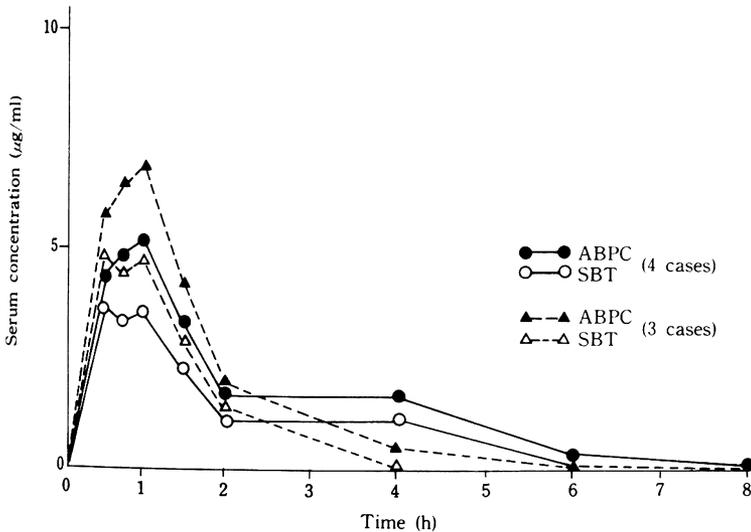


Table 5 Pharmacokinetic parameters of ABPC and SBT after oral administration of SBTPC 750mg in 4 healthy volunteers

Drug	Kel (hr <sup>-1</sup> )	Ka (hr <sup>-1</sup> )	T1/2 (hr)	AUC (hr · μg/ml)	Tmax (hr)	Cmax (μg/ml)	Vd (L)
ABPC	0.59	2.27	1.16	11.47	0.80	4.26	64.07
SBT	0.63	4.40	1.11	7.99	0.52	3.62	58.44

これらの ABPC, SBT の 4 名の平均累積尿中排泄率及び吸収遅延の著明であった M.O. 例を除いた 3 名の平均累積尿中排泄率を図示したのが Fig. 3 である。ABPC, SBT がよく平行して排泄されていた。また血清中の濃度の上昇が極端に遅延した M.O. 例を除いた 3 例での平均でみたとき, 4 時間後までの早期の尿中排泄率が增大するものの, 8 時間後までの累積には差異が認められなかった。

### 3. 臨床効果と副作用

Table 8 に示すように, 九大第一内科入院及び外来患者の 22 才から 77 才までの男子 6 例, 女子 9 例の計 15 例に SBTPC を使用した。疾患は肺炎 1 例, 気管支炎 2 例, 咽喉頭炎 1 例, 扁桃炎 4 例, 鼻咽頭炎 1 例, リンパ節炎 1 例, 癬及び瘰癧 3 例, 不明熱 2 例で, 慢性気管支炎と慢性咽喉頭炎の各 1 例を除くと急性期の炎症によるものばかりであった。しかし, 軽症のものが多く, 半数近くは白血球増多や CRP の認められないものであった。また, 2/3 の症例に何らかの基礎疾患が認められたが, 肝疾患や自己免疫疾患が多かった。原因菌として明らかにできたものは *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*,

Table 6 Urinary Excretion of ABPC after Administration of 750mg of SBTPC

Case	Age	Sex	0-2h			2-4h			4-6h			6-8h			Total	
			C	V	D	C	V	D	C	V	D	C	V	D	D	R
M. O.	37	M	128.0	68	8.7	1834.4	62	113.7	1437.5	58	83.4	160.0	64	10.2	216.0	49.0
J. K.	30	M	548.1	95	52.1	224.4	75	16.8	22.3	210	4.7	0.9	195	0.2	73.8	16.7
M. S.	34	M	762.5	245	186.8	107.5	238	25.6	42.6	258	11.0	12.6	175	2.2	225.6	51.2
T. N.	30	M	2056.3	98	201.5	918.8	74	68.0	271.3	70	19.0	23.5	76	1.8	290.3	65.8
Mean ±SD					112.2 ±96.4			56.0 ±44.5			29.5 ±36.4			3.6 ±4.5	201.4 ±91.3	45.7 ±20.7

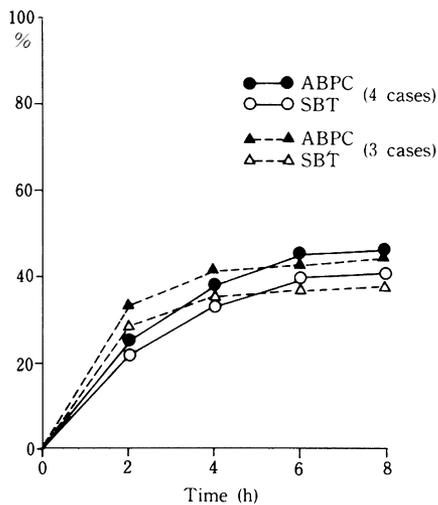
C : Urinary concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ), V : Urine volume (ml), D : Dose (mg), R : Urinary excretion rate (%), (/441mg)

Table 7 Urinary Excretion of SBT after Administration of 750mg of SBTPC

Case	Age	Sex	0-2h			2-4h			4-6h			6-8h			Total	
			C	V	D	C	V	D	C	V	D	C	V	D	D	R
M. O.	37	M	76.5	68	5.2	1157.5	62	71.8	928.3	58	53.8	131.2	64	8.4	139.2	47.3
J. K.	30	M	380.0	95	36.1	144.7	75	10.9	16.2	210	3.4	2.1	195	0.4	50.8	17.3
M. S.	34	M	417.5	245	102.3	96.0	238	22.8	32.0	258	8.3	9.7	175	1.7	135.1	46.0
T. N.	30	M	1180.0	98	115.6	402.5	74	29.8	108.0	70	7.6	16.2	76	1.2	154.2	52.4
Mean ±SD					64.8 ±52.8			33.8 ±26.5			18.3 ±23.8			2.9 ±3.7	119.8 ±46.7	40.7 ±15.9

C : Urinary concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ), V : Urine volume (ml), D : Dose (mg), R : Urinary excretion rate (%), (/294mg)

Fig. 3 Mean urinary excretion rates of ABPC and SBT after oral administration of SBTPC 750mg (ABPC : 441mg, SBT : 294mg) in healthy volunteers



*H. influenzae*, *Klebsiella*, *S. marcescens* で、グラム陽性球菌によると考えられたものが多く、グラム陰性桿菌によると考えられたものは *S. marcescens* の検出された肺炎例のみで、他の2例ではグラム陽性球菌との混合感染であった。また、正常菌叢のみであったものや不明であったものが半数を占めていた。

SBTPC の使用量は1日3錠 (1.125g) ~ 6錠 (2.25g) 4~28日間であった。

臨床効果は全体として、著効2例、有効9例、やや有効2例、判定不能2例であり、有効率は84.6%であった。*H. influenzae* と *S. aureus* の検出された急性扁桃炎例及び正常菌叢のみであった急性扁桃炎と急性肝炎の合併例の2例は自覚症状はある程度改善したが、検査成績の改善がないため「やや有効」とした。また、慢性関節リウマチから来た発熱と検査値異常と最終的に診断された2例では、血液培養から *S. epidermidis* が検出されたり、明らかに咽頭痛の存在したものであったが、RAに対する治療が奏効しており、効果判定からは除外した。細菌学的効果として、6例で原因菌は消失したが、その中の2例に *Klebsiella* 及びブドウ糖非醗酵菌への菌交代現象が認められた。

Table 8 Clinical Results of Cases Treated with SBTPC

Case	Age	Sex	B. W.	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	Dosage of Sultamicillin	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
1. E. S.	51	F	55.5	Peumonia	AIHA, Nephritis	<i>S. marcescens</i>	2.25 × 12	Good	Eradicated	—
2. K. A.	66	M	54.0	Acute bronchitis	Hypertention, DM, Hepatitis	Normal flora	1.50 × 7	Good	Unknown	—
3. T. F.	58	M	74.5	Chronic bronchitis	Post op. adhesion of lung cancer	Normal flora	2.25 × 28	Good	Unknown	—
4. H. K.	55	F	39.0	Chronic pharin-golaryngitis	Siogren's synd.	<i>S. pneumoniae</i> <i>Klebsiella</i> sp.	1.125 × 14	Good	Superinfected ( <i>K. pneumoniae</i> )	—
5. H. A.	28	F	51.5	Acute tonsillitis	—	<i>S. agalactiae</i>	1.50 × 8	Excellent	Eradicated	—
6. T. A.	30	M	60.0	Acute tonsillitis	—	<i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i>	1.50 × 8	Fair	Superinfected ( <i>Klebsiella</i> ) (NF-GNB)	—
7. Y. T.	25	F	50.0	Acute tonsillitis	—	Normal flora ( <i>S. epidermidis</i> )	1.125 × 7	Good	Unknown	—
8. Y. I.	26	M	63.5	Acute tonsillitis	Acute hepatitis	Normal flora	2.25 × 8	Fair	Unknown	Exanthema
9. C. T.	28	F	50.0	Acute nasopharyngitis	—	<i>S. pneumoniae</i>	2.25 × 6	Excellent	Eradicated	—
10. K. M.	22	M	60.5	Lymphadenitis	—	?	2.25 × 4	Good	Unknown	—
11. M. Y.	53	F	42.0	Fruncler	Aplastic anemia DM	?	2.25 × 7	Good	Unknown	—
12. N. T.	59	M	59.0	Fruncler	Liver cirrhosis	<i>S. aureus</i>	1.50 × 5 1.125 × 5	Good	Eradicated	—
13. Y. S.	77	F	60.0	Panaritium	Arteriosclerosis Gastriculcer	?	1.50 × 10	Good	Unknown	—
14. Y. S.	65	F	47.0	FUO (Bacteremia)	RA	( <i>S. epidermidis</i> )	2.25 × 7	Unknown	Unknown	—
15. C. T.	31	F	56.0	FUO (Tonsillitis)	RA susp.	Normal flora	1.50 × 5	Unknown	Unknown	—

副作用として、急性肝炎を合併していた例に発疹がみられたが、その他の症例では何ら認められなかった。SBTPC投与前後の臨床検査成績の変動をみたのがTable 9であるが、発疹のみられた急性肝炎合併のほか、基礎疾患として肝疾患のあった2例にGOT、GPTの上昇がみられ、その出現頻度は20%と、やや高率であった。その他の検査成績には急性肝炎の進展による変化がみられたほかに、とくに著明な変動は認められなかった。

### III. 考 察

広域性経口用のペニシリン剤として新しく開発されたSBTPCはABPCに $\beta$ -lactamase inhibitorであるSBTをエステル結合させ、血中にて両者の相乗作用を期待するものであるが、両剤の血中への吸収も単剤のときよりも良好となるといった興味ある薬剤である<sup>12)</sup>。そこで、われわれもこの薬剤について基礎的、臨床的検討を試みた。

SBTPCの臨床分離菌に対する抗菌力を $10^6$  cells/mlの接種菌量のとときのMICで測定し、同時に測定したABPC、SBTの抗菌力と比較し、その相乗効果の有無を検討した。

グラム陽性菌として *S. aureus* と *S. faecalis* のみにて検討したが、*S. aureus* の大部分が $3.13\sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ で、*S. faecalis* は $1.56\sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、*S. aureus* のABPC耐性株で抗菌力の改善がみられた。しかし、ABPC感受性株にはABPCの含有量が58.8%と少ないために1~2段階劣る成績であった、また、SBT単独では抗菌力が認められなかった。これらの成績は全国集計によるものとも一致しており<sup>1)</sup>、*S. faecalis* ではABPCとSBTの相乗効果のないのが注目される。Retsemaら<sup>3)</sup>もABPC高度耐性の *Staphylococcus* 属に対して、ABPC、AMPC、PCGとSBTとの相乗作用を証明している。また、*S. pneumoniae* や *S. pyogenes* に対しては $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下の優れた抗菌力が100%に認められている<sup>1)</sup>。

グラム陰性桿菌では、ABPC耐性株の多かった *E. coli*、*K. pneumoniae*、*K. oxytoca*、*E. cloacae*、*P. vulgaris* の33~59%のものが $12.5 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下となっており、SBTそのものに $25\sim 100 \mu\text{g/ml}$ の抗菌力があるものの、明らかに両剤による相乗効果が認められた。これらの成績も全国集計のものともよく一致していた<sup>1)</sup>。また *P. aeruginosa* やその他の *Pseudomonas* 属、さらに *Citrobacter* やその他の菌種に $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下のものが認められたが、SBTPCの溶解に用いた

DMSOが影響していると考えられ、SBTPCにそれ程までに強力な抗菌力があるとは考え難い。この点については再検討が必要と思われる。また、ABPC感受性株の多かった *P. mirabilis* や *Salmonella* sp. ではSBTPCはABPCよりも劣っていた。

このほかによく遭遇する菌種で、われわれの検討しなかったものを全国施設での成績でみると、*H. influenzae* には耐性株がなく、大部分が $0.39\sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ で、*B. fragilis* にも $0.78\sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の抗菌力が認められている<sup>1)</sup>。

これらのMICの成績からみると、いわゆる第3世代セフェム系薬剤にみられるような強力な抗菌力は期待できないとしても、菌種によっては十分な抗菌力があるといえる。

SBTPCの吸収、排泄について検討した成績では、個人差が著しく、4名といった少数例から薬剤の性質を推定することは難かしいと云えた。それでも4名の平均値でみると、ABPCは1時間後に $5.14 \mu\text{g/ml}$ のピーク値となり、SBTも同時に $3.50 \mu\text{g/ml}$ と高値になっていた。両薬剤の血中濃度は一定の比率でよく平行して増減しており、1つの薬剤から吸収されていることが明らかであった。4時間後までは両薬剤とも $1 \mu\text{g/ml}$ 前後の濃度が持続するもののABPCは6時間後には $0.30 \mu\text{g/ml}$ となり、8時間後には測定限界値以下で、SBTは6時間後から測定限界値以下となっていた。このときの薬動学的解析ではT<sub>1/2</sub>がABPC1.16、SBT1.1時間とほぼ一致しており、AUCがABPC $11.47 \text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$ でSBTの約1.4倍であった。このT<sub>1/2</sub>は他施設での成績では $0.7\sim 0.9$ 時間のもものが多く<sup>1)</sup>、われわれのものには非常に吸収の遅れていたものが一緒になっているためと思われる。また、両者のV<sub>d</sub>が64、58Lとほぼ一致しているのは、両薬剤の性質が類似しているといえる。同時に、ABPCとSBTの協作用が十分期待できると考えられる<sup>2)</sup>。このときの8時間後までの累積尿中排泄率をみると、ABPCとして46%、SBTとして41%であり、他の施設の成績<sup>1)</sup>と比較するとやや低値であった。また、尿中濃度及び排泄状況もABPC、SBTが1.5~2:1でよく平行しており、両薬剤の相乗効果が期待でき、抗菌力からみて、尿中には十分量排泄されていると云える。そのほか胆汁への移行は血清中濃度と大差なく、良好な移行とは云えない<sup>1)</sup>。

われわれは気管支炎や扁桃炎、咽頭炎といった呼吸器感染症や皮膚膿瘍などの、主としてグラム陽性球菌によると考えられる感染症を対象として15例にSBTPC

Table 9 Laboratory Findings of Cases Treated with SBTPC

Case	Age	Sex	Hemanalysis					ESR	CRP	Liver function				Renal function				Urinalysis					
			Hb	RBC	Ht	WBC	N			E	GOT	GPT	ALP	γ-GT	LDH	TBil.	BUN	Cr	Na	K	Cl	P	S
1. E. S.	51	F	12.7	445	38.8	7500	40	2	15/42	-	25	31	66	53	198	0.4	16	0.8	143	3.4	103	-	-
			13.2	459	39.0	7300	40	0	8/23	-	26	37	70	71	184	0.6	14	0.8	143	3.3	105	-	-
2. K. A.	66	M	11.5	325	32.2	8300	59	3	10/23	-	32	54	69	351	146	0.5	19	1.7	142	4.6	106	-	-
			11.7	336	33.4	6800	61	2	3/13	-	80	108	73	309	167	0.4	36	1.9	142	5.5	107	-	-
3. O. F.	58	M	16.8	508	46.5	11600	70	2	3/7	-	14	21	107	35	170	0.4	20	1.0	144	3.4	106	-	-
			16.6	542	49.3	11300	56	6	3/11	-	19	32	119	53	154	0.4	25	1.1	144	4.2	110	±	±
4. H. K.	55	F	11.1	448	34.8	5500	67	2	19/48	-	29	28	93	18	214	0.3	12	0.8	140	4.0	104	-	-
			11.1	450	35.4	6900	81	1	36/80	-	28	29	94	19	207	0.3	12	0.8	141	4.3	104	-	-
5. H. A.	28	F	12.1	440	38.3	11400	56	2	15/34	6+	14	11	63	11	217	0.9	8	0.7	143	3.8	101	-	-
			11.2	388	34.0	7700	36	4	3/12	±	14	12	52	11	208	0.3	11	0.8	142	4.1	106	-	-
6. T. A.	30	M	15.7	489	42.8	14300	80	0	32/58	5+	23	32	104	30	189	0.6	11	0.9	144	3.7	101	-	-
			15.0	486	41.5	16500	72	1	27/52	2+	18	30	97	32	177	0.5	10	0.9	142	3.8	105	-	-
7. Y. T.	25	F	12.4	424	38.8	5300	24	9		1+	10	12	74	8	167	0.4	14	0.6	138		104	-	-
			12.1	385	35.6	4900	41	5		-	14	17	68	7	158	0.5	13	0.7	143	4.0	108	-	-
8. Y. I.	26	M	15.9	531	46.1	4700	18	0	2/8	4+	154	212	168	133	G	0.8	9	1.2	140	4.5	100	-	-
			15.8	533	46.3	14400	12	1	2/5	1+	675	1450	229	265	875	0.5	10	1.2	142	4.8	103	-	-
9. C. T.	28	F	14.8	486	41.5	6200				-	25	10	138	10	214	0.5	17	1.0	140	4.2	97	-	-
			13.4	461	40.8	5100	63	2		-	19	32	59	12	150	0.9	14	0.7	140	3.9	103	-	-
10. K. M.	22	M	16.5	525	46.6	3900	45	11		-	20	18	75	12	161	0.8	19	1.1	145	3.6	106	-	-
			15.8	526	46.7	4000	51	6		-	16	23	66	12	145	0.6	13	1.1	146	4.0	107	-	-
11. M. Y.	53	F	12.6	304	38.0	2700			18/32	1+	17	13	96	11	171	0.3	16	0.8	143	4.2	109	-	-
			13.6	334	39.0	2800	53	0		-	21	20	110	10	164	0.4	15	0.9	144	3.7	106	-	-
12. N. T.	59	M	16.1	483	44.3	4900			3/8	-	84	131	96	121	205	1.8	14	1.1	144	3.9	103	-	-
			16.3	512	47.1	4800			15/28	-	140	183	83	130	203	1.0	16	1.0	144	4.4	108	-	-
13. Y. S.	77	F	11.9	402	34.5	3800	48	0	14/42	-	32	12	83	6	210	0.4	22	0.9	144	4.1	105	-	-
14. Y. S.	66	F	10.0	340	32	7300	61	13	116/138	5+	9	7	58	19	104	0.3	12	0.9	131	4.1	101	+	-
			9.1	314	27	10800	46	8	116/135	4+	23	19	59	17	173	0.2	21	1.0	139	4.8	108	-	-
15. C. T.	31	F	10.9	399	32.0	6700	87	0	42/83	6+	25	12	55	11	272	0.3	14	0.9	137	3.9	100	±	-
			11.5	421	36.0	9000	74	0	75/117	7+	28	13	71	13	202	0.3	16	0.9	139	4.6	100	++	-

を使用した。それでも、*S. marcescens* や *H. influenzae* によるものも含まれていた。症例は軽症のものが多かったが、全体として著効2例、有効9例、やや有効2例、判定不能2例で、有効率は85%と非常に優秀な成績であった。しかも、原因菌の明らかにできた6例では、すべて菌が消失していた。しかし、その2例では *Klebsiella* とブドウ糖非醗酵菌への菌交代現象がみられていた。内科領域の全国集計の成績をみると、急性呼吸器感染症は86%の有効率が得られており、慢性になると68%に低下していた。また、尿路感染症では急性症は93%、慢性は77%の有効率で、胆道感染症が33%と低率であったが、SBTPCの排泄パターンを証明しているようで興味深い。

副作用として発疹が1例、6.7%に認められ、臨床検査成績で GOT、GPT の上昇が3例、20%に認められたが、これらの症例はいずれも肝疾患が合併症あるいは基礎疾患として認められているものであった。全国集計での副作用出現頻度は全体として6.4%とわれわれの成績とほぼ一致していたが、その大部分は下痢であり、発疹は0.4

%にすぎなかった。その点、われわれは下痢を経験していない。また、GOT、GPT いずれかの上昇の発現率が約3%となっており、われわれの施設での成績がかなり高率となっている。肝疾患のある症例への投与には注意が必要である。

#### 文 献

- 1) 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
- 2) BALTZER, B.; E. BINDERUP, W. VON DAEHNE, W. O. GODTEREDSEN, K. HANSEN, B. NIELSEN, H. SOR ENSEN & S. VANGEDAL: Mutual Pro-drug of  $\beta$ -lactam Antibiotics and  $\beta$ -lactamase Inhibitors. *J Antibiot.* 33: 1183-1192, 1980.
- 3) 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.

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON SULTAMICILLIN

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA, YUKIO KUMAGAI and YOSHIYUKI NIHO

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine  
and School of Health Sciences, Kyushu University

Laboratory and clinical studies were performed on sultamicillin, a novel broad-spectrum oral antibiotic, which is a linked ester of ampicillin (ABPC) and sulbactam (SBT), and the results were as follows.

## 1. Antimicrobial activity

MICs of sultamicillin (SBTPC) against various clinical isolates were determined. With an inoculum size of  $10^6$  cells/ml, percentage of strains susceptible to 12.5  $\mu\text{g/ml}$  or less were 89% for *S. aureus* 96% for *S. faecalis*, 55% for *E. coli*, 48% for *K. pneumoniae*, 33% for *K. oxytoca*, 59% for *E. cloacae*, 17% for *E. aerogenes*, 4% for *S. marcescens*, 79% for *P. mirabilis*, 45% for *P. vulgaris*, 0% for *S. morganii*, 27% for *Citrobacter* sp., 80% for *Salmonella* sp., 100% for *S. flexneri*, 47% for *P. aeruginosa*, and 63% for other *pseudomonas* sp.. SBTPC was more active than ABPC against ABPC-resistant strains.

## 2. Serum concentration and urinary excretion

Serum concentrations and urinary excretion rates in four healthy volunteers after the oral administration of 750 mg of SBTPC were measured using the bioassay method. The peaks of mean serum concentrations of ABPC and SBT were 5.14  $\mu\text{g/ml}$  and 3.50  $\mu\text{g/ml}$ , respectively, at one hour after the administration. The half lives of ABPC and SBT were 1.16 and 1.11 hr, respectively. The mean cumulative urinary excretion rates of ABPC and SBT after 8 hours were 46% and 41%, respectively.

## 3. Clinical efficacy

One patient with pneumonia, 2 with bronchitis, 1 with pharyngolaryngitis, 4 with tonsillitis, 1 with nasopharyngitis, 1 with lymphadenitis, 3 with furuncle or panaritium, 2 with FUO were treated with SBTPC in daily doses of 1.125 - 2.250 g for 4 - 28 days. Clinical response was excellent in 2, good in 9, fair in 2, unknown in 2 patients. Therefore, its clinical efficacy rate was 85%. Exanthema developed in one patient and GOT, GPT elevations were observed in 3 patients. All of them have liver diseases.