

## Sultamicillin の眼科領域における検討

いわき市立常磐病院眼科

葉田野 博

Sultamicillin の眼科領域における基礎的・臨床的検討を行った結果、次の結論を得た。

1. 家兎の実験によると50mg/kg 経口投与後の ABPC の血清中濃度および涙液中濃度のピークは30分にあり、それぞれ36.0 $\mu$ g/ml, 12.5 $\mu$ g/ml と高値を示した。また房水中濃度のピークは60分にあり、1.28 $\mu$ g/ml を示した。その結果本剤の涙液中移行は房水中移行より良好なることが知られた。
2. 臨床分離株 4 菌種に対する Sultamicillin の抗菌力をみると、*K. pneumoniae* に対する MIC 分布は6.25~25 $\mu$ g/ml, *E. cloacae* に対する MIC 分布は12.5~>100 $\mu$ g/ml, *S. aureus* に対する MIC 分布は $\leq$ 0.2~>100 $\mu$ g/ml, *S. epidermidis* に対する MIC 分布は $\leq$ 0.2~12.5 $\mu$ g/ml に分布していた。
3. 臨床効果をみると、麦粒腫11例に対し有効8例、やや有効3例、角膜感染症5例に対しては有効5例、急性涙囊炎1例に対しては、やや有効であった。結局総症例数17例に対し、Sultamicillin の有効率は17例中13例が有効で、76.4%であった。

Sultamicillin (SBTPC) は1979年、米国の Pfizer 社 Groton 中央研究所で開発された経口半合成  $\beta$ -lactam 剤で ampicillin (ABPC) と sulbactam (SBT) をエステル結合させトシル塩としたものである。SBTPC 1錠は375mg, ABPC として220.5mg に相当する力価を含有している。また SBTPC は生体内でエステラーゼにより加水分解されて当量の ABPC と SBT を遊離する mutual prodrug である。SBTPC の投与はそれぞれの単独で経口投与された時より SBT, ABPC ともに高い血中濃度が得られ<sup>2)</sup>遊離した SBT は  $\beta$ -lactamase inhibitor として penicillinase 型を強く、cephalosporinase 型を中等度に不活性化する<sup>3,4)</sup>ので各種耐性菌株にも ABPC の抗菌力が及ぶようになると云われている<sup>5)</sup>。

今回、われわれはこの新機軸の半合成経口剤である SBTPC を使用し眼科領域における基礎的、臨床的検討を行ったので、その成績を報告する。

## I. 実験方法

## 1. 臨床分離株に対する抗菌力

昭和58年度、眼科外来を訪れた眼感染症の患者の病巣より分離した菌のうち、分離頻度の多い菌、すなわち *S. aureus*, *S. epidermidis* などのグラム陽性菌と *E. cloacae*, *K. pneumoniae* などのグラム陰性菌、それぞれ20株に対する SBTPC の MIC 分布を検討した。測定方法は日本化学療法学会標準法に従い接種菌量は10<sup>8</sup> cells/ml 白金耳を使用した。

## 2. 家兎の血清中、房水中および涙液中濃度

SBTPC を3kg 前後の白色成熟家兎に50mg/kg を経口投与し、一定時間毎に家兎から、血液は心穿刺により、房水、涙液は1時点、1家兎、1眼より採取した。

これらの材料に移行する ABPC の濃度を測定した。測定方法は *M. luteus* ATCC9341 を検定菌とする薄層カップ法により測定した。測定培地は antibiotic medium No. 1 (Difco) を用いた。また移行濃度の力価は0.1M リン酸緩衝液によって作成した標準曲線により計算した。次に涙液中濃度の測定であるが、その測定には検定菌、培地は前述の血清、房水中濃度の測定の場合と同様であるが、測定方法は薄層ペーパーディスク法を用いた。涙液採取には東洋濾紙 No. 6 を直径6mm にくりぬき、これを採取時間1分前に採取眼の結膜囊内に挿入し、涙液を吸収せしめた。実験値は2家兎2眼の平均値で示してある。なお今回の実験では SBT の移行濃度は測定していない。

## 3. 臨床検討

昭和58年7月より同年12月まで当科外来を訪れた眼感染症患者のうち麦粒腫11例、角膜感染症5例、急性涙囊炎1例、計17例に SBTPC 1回1錠(375mg) 1日3回投与を原則としその成績を検討した。また17症例中7例の病巣より SBTPC 投与前に分離された菌別による臨床効果も検討した。なお副作用の検討として Vital sign は、施行していない。もっぱら投与後の自覚的な症

状を主体として検討した。

II. 成績

1. 臨床分離株に対する SBTPC の MIC 分布の成績は Fig. 1 のとおりである。

*S. aureus* に対する MIC 分布は  $\leq 0.2 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$  と広く分布し、そのピークは  $12.5 \mu\text{g/ml}$  にありこの時の MIC 分布の累積百分率は 65% であった。

また *S. epidermidis* に対する MIC 分布をみると  $\leq 0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  にあり、そのピークは  $3.12 \mu\text{g/ml}$  にて、この時の MIC 分布の累積百分率は 80% であった。

一方 *K. pneumoniae* に対する MIC 分布をみると  $6.25 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  にあり、 $12.5 \mu\text{g/ml}$  がピークにて、その時の MIC 分布の累積百分率は 95% であった。また *E. cloacae* に対する MIC 分布は  $12.5 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$  にあり、ピークは  $100 \mu\text{g/ml}$  にて、その時の MIC の累積百分率は 80% であった。

2. SBTPC 50mg/kg 投与後の家兎の血清、房水、涙液中濃度の成績は Fig. 2, Table 1 のとおりである。

家兎の血清中移行でのピーク値は投与後 30 分にて  $36.0 \mu\text{g/ml}$  と高値を示し、4 時間後では  $1.4 \mu\text{g/ml}$  となり、6 時間後には  $0.38 \mu\text{g/ml}$  を示した。一方、房水中移行では、その濃度のピークは投与後 1 時間にあり  $1.28 \mu\text{g/ml}$  を示し、6 時間で  $0.25 \mu\text{g/ml}$  が認められた。房水中濃度ピーク時における房血比は 10.2% であった。ま

た涙液中移行をみるとその濃度のピークは投与後 30 分にて  $12.5 \mu\text{g/ml}$  を示し、その時の涙血比は 34.7% と涙液中移行の良好さを示した。

3. 臨床成績

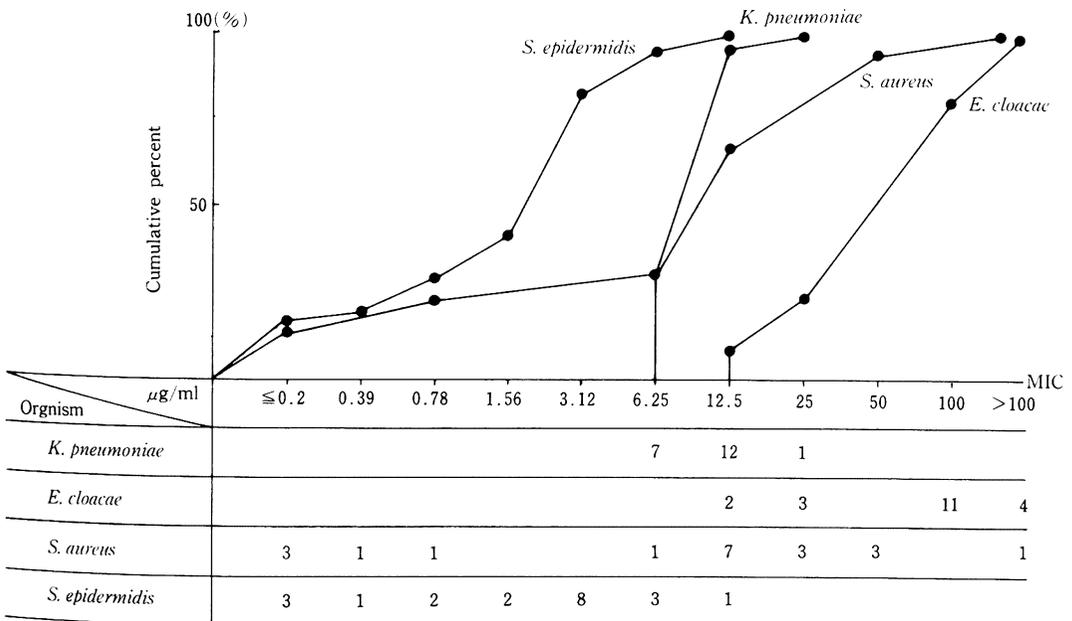
全症例 17 例、うち麦粒腫 11 例、角膜感染症 5 例、急性涙囊炎 1 例に SBTPC を 1 回 375mg、1 日 3 回を毎食後 30 分に内服せしめ 3 ~ 9 日間投与し、効果を検討した。その成績は Table 2 のとおりである。

判定基準は主治医判定として 3 日以内で治癒または症状の軽減改善のみられたものを有効、3 日ないしはそれ以上投与するも一部の病状のみしか改善が見られなかったものをやや有効、3 日ないしそれ以上投与するも病状の改善がみられないのも無効とした。

その成績は麦粒腫 11 例中有効 8 例、やや有効 3 例、角膜感染症 5 例中有効 5 例、急性涙囊炎 1 例はやや有効であった。総体的にみて 17 例中 13 例が有効にて有効率 76.4% を示した。次に 17 例中 SBTPC 投与前に菌の検出された症例は 7 例にて、その分離菌別の臨床効果の成績は Table 3 のとおりである。

7 例中 4 例からは *S. epidermidis* が検出され、3 例は *E. agglomerans* であった。これらのうち *E. agglomerans* 1 例がやや有効、他の 2 例は有効で、その有効率は 66.6% であった。また、*S. epidermidis* の分離された症例はすべて有効で、その有効率は 100% であった。

Fig. 1 MICs of Sultamicillin



$10^8$  cells/ml

Fig. 2 Concentration of ABPC in the serum, aqueous humor and tear of rabbits after administration of SBTPC 50 mg/kg

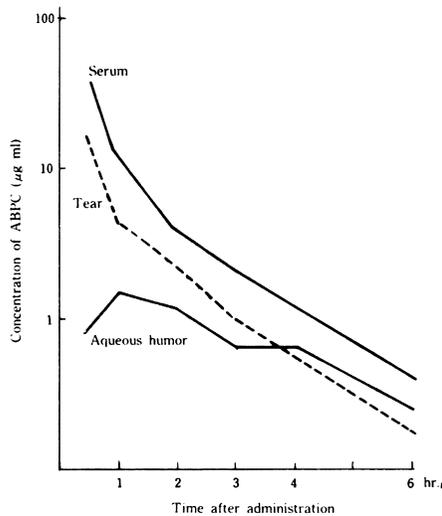


Table 1

Time (hr)	µg/ml				
	Serum	Aqueous humor	Tear	Aqueous humor serum	Tear serum
0.5	36.0	0.82	12.5	0.022	0.347
1	12.5	1.28	4.3	0.102	0.344
2	4.7	1.06	2.3	0.225	0.489
3	2.6	0.68	1.0	0.261	0.384
4	1.4	0.66	0.62	0.471	0.442
6	0.38	0.25	<0.2	0.657	-

### III. 考 察

当科外来を訪れた眼感染症の病巣より分離された菌のうち、分離頻度の多い4種の菌、すなわちグラム陽性菌である *S. aureus*, *S. epidermidis* とグラム陰性菌である *K. pneumoniae*, *E. cloacae* 等に対する SBTPC の MIC 分布をみると *S. aureus* は  $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$  から  $> 100 \mu\text{g/ml}$  まで広く分布し  $0.78 \mu\text{g/ml}$  では25%, MIC 分布のピークである  $12.5 \mu\text{g/ml}$  では65%の菌株の発育が阻止されることが知られた。また *S. epidermidis* に対する MIC 分布は  $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$  から  $12.5 \mu\text{g/ml}$  まで分布し、 $0.78 \mu\text{g/ml}$  以下では30%, MIC 分布のピークである  $3.12 \mu\text{g/ml}$  では80%の菌株の発育が阻止され、SBTPC は *S. epidermidis* に対し *S. aureus* より強い抗菌力を示した。

一方グラム陰性菌では *K. pneumoniae* に対する MIC 分布は  $6.25 \mu\text{g/ml}$  から  $25 \mu\text{g/ml}$  にあり、MIC 分布のピークである  $12.5 \mu\text{g/ml}$  では菌株の95%に発育が阻止されることが知られた。また *E. cloacae* に対する MIC 分布は、 $12.5 \mu\text{g/ml}$  から  $> 100 \mu\text{g/ml}$  まで分布し、MIC のピークである  $100 \mu\text{g/ml}$  では菌株の80%に発育阻止が認められることになり SBTPC は、*E. cloacae* より *K. pneumoniae* に対し強い抗菌力を示した。

一般にわれわれの検討では SBTPC は *K. pneumoniae* や *E. cloacae* のグラム陰性菌より、*S. aureus* や *S. epidermidis* 等のグラム陽性菌に対し強い抗菌力を示した。

次に SBTPC の眼内移行を知るため家兎に  $50 \text{mg/kg}$  を経口投与し血清中濃度と共に房水中濃度、涙液中濃度

Table 2 Clinical results of Sultamicillin

Case	Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Clinical diagnosis	Daily dose (mg x time)	Duration (day)	Effect	Side effect
1	T.O.	15	M	50	Hordeolum int.	375 x 3	3	Fair	-
2	E.S.	18	F	56	Hordeolum int.	375 x 3	6	Fair	-
3	M.S.	15	F	51	Hordeolum int.	375 x 3	3	Fair	-
4	E.F.	31	F		Hordeolum int.	375 x 3	3	Good	-
5	H.S.	17	M	74	Hordeolum int.	375 x 3	3	Good	-
6	H.O.	52	M	53	Hordeolum int.	375 x 3	3	Good	-
7	T.T.	29	M	57	Hordeolum int.	375 x 3	3	Good	-
8	H.K.	16	M		Hordeolum ext.	375 x 3	3	Good	-
9	Y.U.	17	F	64	Hordeolum ext.	375 x 3	3	Good	-
10	T.U.	17	M	55	Hordeolum ext.	375 x 3	3	Good	-
11	A.N.	68	M	71	Hordeolum ext.	375 x 3	4	Good	-
12	Y.Y.	47	M	64	Infiltration cornea	375 x 3	5	Good	-
13	H.T.	55	M	55	Infiltration cornea	375 x 3	3	Good	-
14	Y.T.	52	M	60	Infiltration cornea	375 x 3	3	Good	-
15	T.T.	47	M	60	Infiltration cornea	375 x 3	3	Good	-
16	H.S.	18	M	57	Infiltration cornea	375 x 3	3	Good	-
17	Y.E.	53	F	47	Dacryocyst- itis acute	375 x 3	9	Fair	-

Table 3 Clinical isolates and disc sensitivity and therapeutic results of Sultamicillin

Case	Clinical diagnosis	Organisms	Disc sensitivity				Effectiveness
			ABPC	SBPC	CEX	EM	
2	Hordeolum int.	<i>E. agglomerans</i>	+	+	+++	+	Fair
5	Hordeolum int.	<i>S. epidermidis</i>					Good
6	Hordeolum int.	<i>E. agglomerans</i>	+	+	+++	+	Good
7	Hordeolum int.	<i>S. epidermidis</i>					Good
9	Hordeolum ext.	<i>S. epidermidis</i>					Good
10	Hordeolum ext.	<i>E. agglomerans</i>	++				Good
11	Hordeolum ext.	<i>S. epidermidis</i>					Good

を検討した。まず房水中濃度であるが投与後1時間にピークがあり1.28 $\mu$ g/mlにてその時の房血比は10.2%であった。この値は最近われわれが検討した経口抗生剤 clavulanic acid-amoxicillin (AMPC) の同量経口投与による家兎の AMPC の房水中濃度のピーク時の約2.5倍、房血比にて約1.6倍多く、SBTPCの眼内移行の良好さを思わせるものであった。また房水中濃度と同様、角膜感染症や、細菌性結膜炎の治療効果も関係する涙液中濃度をみると、SBTPCは投与後30分でピークとなり12.5 $\mu$ g/mlを示し投与後4時間にて0.62 $\mu$ g/mlを示した。またピーク時の涙血比をみると34.7%と高値を示し、この値は clavulanic acid-amoxicillin のピーク時の涙液中濃度の約6.9倍と多く移行することが知られ、この涙液中移行の良好さは SBTPC の特長と思われた。

次に SBTPC の臨床成績であるが、麦粒腫11例、角膜感染症5例、急性涙囊炎1例、総症例数17例に対し SBTPC 1回375mg、1日3回分服にて3～9日間の投与にていずれも軽症のものであったが、有効例13例、やや有効4例、有効率76.4%を示した。疾患別に臨床効果をみると麦粒腫は11例中有効例8例にて有効率72.7%を示した。投与期間は3日から6日間にて、11例中9例が3日間の投与でその有効率は77.8% (7/9) であった。このことから起炎菌に感受性があっても SBTPC の麦粒腫に対する投与期間は少なくとも3日以上が必要と思われた。一方角膜感染症に対する臨床効果であるが、5例中全例、1回375mg、1日3回、3日間の投与で症状の改善が認められた。これらのことは、SBTPC は動物実験の成績に見られたように人間に対しても同様に房水中移行や涙液中移行の良好さを示唆するものであった。

急性涙囊炎に対する効果であるが、投与量1日375mg $\times$ 3、9日間投与でやや有効の成績であった。本症は軽

症と云えども麦粒腫より重篤であり麦粒腫の場合と同様の投与量では起炎菌にたとえ感受性があってもその臨床効果は劣るものと考えられたが、本疾患に対する SBTPC の臨床評価は1例しかないため断言し得ない。

副作用は17例すべて自覚的に特に思むべき症状は認められなかった。

## 文 献

- 1) BALTZER, B.; E. BINDERUP, W. VON DAEGHNE, W. O. GODTFREDSSEN, B. NIELSEN, H. SØRENSEN & 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) FU, K. P. & H. C. NEU: Comparative inhibition of  $\beta$ -lactamase by novel  $\beta$ -lactam compounds. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15: 171~176, 1979
- 4) LABIA, R.; V. LELIEVRE & J. PEDUZZ: Inhibition kinetics of three R-factor-mediated  $\beta$ -lactamases by a new  $\beta$ -lactam sulfone (CP-45,899). *Biochimica et Biophysica Acta* 611: 351~357, 1980
- 5) 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
- 6) 葉田野博, 平山信隆, 大木清: BRL25000 の眼科領域における検討. *Chemotherapy* 30 (S-2): 598~604, 1982

## STUDIES ON SULTAMICILLIN IN THE FIELD OF OPHTHALMOLOGY

HIROSHI HATANO

Department of Ophthalmology

Iwaki Municipal Joban Hospital

Fundamental and clinical studies on sultamicillin were carried out in the field of ophthalmology, and the following results were obtained.

1. The MICs of sultamicillin against *S. aureus* isolated from infectious eye disease ranged from  $\leq 0.2 \sim 100 \mu\text{g}/\text{m}\ell$ , and against *S. epidermidis* from  $\leq 0.2 \sim 12.5 \mu\text{g}/\text{m}\ell$ , and against *K. pneumoniae* from  $6.25 \sim 25 \mu\text{g}/\text{m}\ell$  and against *E. cloacae* from  $12.5 \sim > 100 \mu\text{g}/\text{m}\ell$ .
2. High concentration of ABPC in tear and low concentration of ABPC in aqueous humor were detected after oral administration of 50 mg/kg sultamicillin in rabbits.
3. Serum concentration of ABPC in rabbits reached a peak at 30 minutes after oral administration of 50 mg/kg sultamicillin and the peak serum level was  $36.0 \mu\text{g}/\text{m}\ell$ .
4. Sultamicillin was administered to 17 patients with eye infections including 11 cases with hordeolum, 5 cases with mild corneal infection and 1 case with dacryocystitis acuta. The effectiveness rate was 76.4% in all cases. No side effects were observed in all cases.