

Sultamicillinの眼科的応用のための基礎的、臨床的検討

大石 正夫・永井 重夫・坂上富士男

大桃 明子・米山 恵子

新潟大学眼科

西塚 憲次

水原郷病院眼科

Sultamicillinはampicillinに類似の抗菌スペクトルをあらわして、グラム陽性菌、陰性菌に広く抗菌力を示した。臨床分離の*S. aureus*10株は、sultamicillinの $\leq 0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に感受性を示し、 $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ 、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布の山がみられ2峰性を示した。うち、ampicillinに $25 \mu\text{g/ml}$ および $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ 耐性の各1株は、sultamicillinで $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ のMICを示した。

家兔に本剤を 50mg/kg 1回経口投与して、家兔眼前房水内へ1時間後にampicillinとして $0.76 \mu\text{g/ml}$ のpeak値の移行濃度がみとめられ、6時間後は $0.09 \mu\text{g/ml}$ であった。Peak時の房血比は6.30%であった。Sulbactamは投与1時間後にpeak値 $0.78 \mu\text{g/ml}$ がえられて、房血比は8.52%であった。眼組織内へは、投与1時間でampicillin、sulbactamともそれぞれ外眼部に良く移行し、眼球内部にもかなり良好な移行がみとめられた。

臨床的に、*S. aureus*、*S. epidermidis*、*S. pneumoniae*、*S. viridans*、*P.morganii*などが検出された眼瞼炎、眼瞼結膜炎、外麦粒腫、瞼板腺炎、急性結膜炎、慢性結膜炎、涙囊炎、角膜浸潤、角膜潰瘍の計38症例に、本剤を1回1、2錠、1日2、3回経口投与した。著効9、有効22、やや有効4、無効3の成績がえられた。副作用として1例に下痢がみられたほか、アレルギー反応は1例にもみられなかった。

Sultamicillin (以下、SBTPC) は1979年、米国Pfizer社で研究開発された半合成経口 β -lactam剤である。Ampicillin (ABPC) と β -lactamase阻害剤であるsulbactam (SBT) をエステル結合して、同一分子中に当量ずつ含有する。

本剤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”と呼ばれる新しいタイプの薬剤である¹⁾。その1錠中にSBTPCとして375mg(力価)含有し、ABPCとしては220.5mg(力価)に相当する。

抗菌作用はSBTが β -lactamase inhibitorとして、penicillinase (PCase) を強く、cephalosporinase (CEPase) を中等度に不活化するので、各種細菌の耐性株にもABPCの抗菌力が増強されて、抗菌スペクトルは拡大される。

本剤の眼感染症に対する臨床応用のために、基礎的ならびに臨床的検討を行う機会をえたので、以下にそれらの成績を報告する。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存の菌株9菌種に対する抗菌力 (MIC) を、日本化学療法学会標準法により測定した。接種菌量は、Trypto soy brothに一夜培養した菌液を用いた。なお、SBTPCの溶液作製には、Dimethyl sulfoxide (DM SO) 液で溶解、希釈した。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

眼感染症患者より分離した*Staphylococcus aureus*10株に対する本剤の感受性を、前記同様に測定した。同時にABPCについても検査した。

3. 眼内移行

白色成熟家兔(体重 $2.5 \sim 3.0 \text{kg}$)を用いて、本剤の眼内移行の動態を検討した。1回 50mg/kg の本剤粉末を0.5% sodium carboxymethyl cellulose液 (CMC) で懸濁液とし、ネラトシカテーテルを用いて直接胃内に投与した。投与後、経時的に前房水および血液を採取して、前房水内および血中濃度を測定した。また、前房水内濃度のpeak時に眼球を摘出して、眼組織内濃度を測定した。濃度測定は、bioassay法により、ABPCは*Micrococcus luteus* ATCC9341を検定菌としAntibiotic medium No.1 (Difco)を用い、SBTはABPC高度耐性の

*E. coli*273を検定菌としBHI培地(Difco)にABPCを添加した培地で、いずれもカップ法によった。検体の希釈ならびに標準曲線作製には、pH7.0のリン酸緩衝液を用いた。

4. 臨床治験

対象症例は、新潟大学および水原郷病院の眼科外来を受診した眼感染症38例で、その内訳は、眼瞼炎、眼瞼結膜炎各3例、外麦粒腫2例、瞼板腺炎7例、急性結膜炎8例、慢性結膜炎1例、急性涙囊炎3例、慢性涙囊炎6例、角膜炎3例および角膜潰瘍2例である。

本剤375mg含有錠剤を、1回1ないし2錠、1日2ないし3回内服せしめて、臨床効果と安全性を検討した。結膜、涙囊および角膜炎の感染症には、0.5%ABPC水溶液を調製して点眼した。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトル

Table 1に示すごとくである。SBTPCの抗菌力は、*Haemophilus aegyptius*0.2 μ g/ml, *Moraxella lacunata* \leq 0.2 μ g/ml, *Streptococcus pneumoniae* \leq 0.2~0.78 μ g/ml, *Corynebacterium diphtheriae*0.39~0.78 μ g/ml, *Neisseria gonorrhoeae* \leq 0.2 μ g/ml, *Streptococcus hemolyticus* \leq 0.2 μ g/ml, *Streptococcus viridans*0.78 μ g/ml, 3.13 μ g/ml, *Staphylococcus aureus* \leq 0.2~12.5 μ g/ml, *Pseudomonas aeruginosa*>100 μ g/mlであった。*Staphylococcus aureus*209Pは \leq 0.2 μ g/mlであった。

この成績は、先に私共が報告した並記のABPCの成績²⁾に類似するもので、本剤はグラム陽性菌、*P. aeruginosa*を除くグラム陰性桿菌に広い抗菌スペクトルを示すことがわかった。

2. 臨床分離の*S. aureus*感受性

Fig. 1に示すごとくである。

SBTPCには \leq 0.2~12.5 μ g/mlの感受性分布を示し、 \leq 0.2 μ g/mlおよび6.25 μ g/mlに2峰性の分布の山を示した。ABPCでは \leq 0.2~ \geq 100 μ g/mlに広く分布して、6.25 μ g/mlにpeakを示した。また、ABPCに25 μ g/ml, \geq 100 μ g/mlにそれぞれのMICを示した耐性株は、SBTPCに6.25 μ g/mlおよび12.5 μ g/mlのMICを示し、より低濃度側で感受性を示した。

すなわち、SBTPCの*S. aureus*感受性分布はABPCより低濃度側にあつて、ABPCに高度耐性株にもかなりの抗菌力を示すことが知られた。

3. 眼内移行

眼内移行の成績は、すべて2眼ないし3眼の平均値であらわした。

1) 前房水内濃度

ABPCの成績をFig. 2に示した。

投与1時間後に0.76 μ g/mlのpeak値濃度がえられて以後は漸減し、6時間には0.09 μ g/mlの移行濃度をみとめた。同時に測定した血中濃度は、1時間でpeak値12.07 μ g/mlに達して、以後減少して6時間後は0.18 μ g/mlであった。房水内濃度の血中濃度に対する比、房血比は、房水濃度のpeak時(1時間)で6.30%であった。

SBTでは1時間後にpeak値0.78 μ g/mlを示し、以後はゆるやかに減少して6時間後も0.31 μ g/mlの濃度をみとめた。血中濃度は1時間がpeakで9.16 μ g/mlを示し、以後すみやかに減少して6時間では<0.4 μ g/mlであった。房血比は1時間値で8.52%であった(Fig. 3)。

ABPC、SBTのそれぞれ1時間における前房水内濃度は0.76 μ g/ml、0.78 μ g/mlではほぼ1:1の割合であ

Table 1 Antimicrobial spectrum

Organism	No. of strains	10 ⁸ cells/ml (μ g/ml)	
		Sultamicillin	ABPC
<i>Haemophilus aegyptius</i>	4	0.2	1.56
<i>Moraxella lacunata</i>	7	\leq 0.2	\leq 0.2
<i>S. pneumoniae</i>	8	\leq 0.2~0.78	\leq 0.2~0.78
<i>C. diphtheriae</i>	4	0.39~0.78	0.2~0.39
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	\leq 0.2	\leq 0.2
<i>S. hemolyticus</i>	2	\leq 0.2	\leq 0.2
<i>S. viridans</i>	2	0.78, 3.13	0.78
<i>S. aureus</i>	4	\leq 0.2~12.5	\leq 0.2~25
<i>P. aeruginosa</i>	2	>100	>100
<i>S. aureus</i> 209 P	1	\leq 0.2	\leq 0.2

Fig. 1 Sensitivity distribution of *S. aureus*

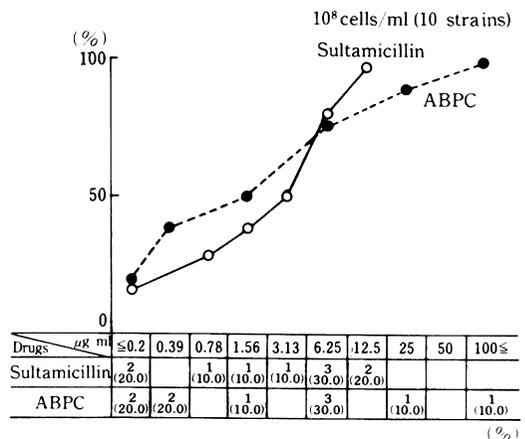
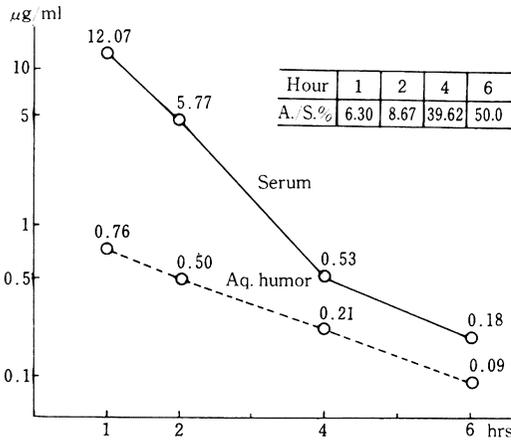


Fig. 2 Aqueous humor and serum level of ABPC (Rabbit Sultamicillin 50mg/kg P.O.)



った。

2) 眼組織内濃度

投与1時間における各眼組織内濃度をFig. 4に示した。

ABPC濃度は強膜で5.2µg/gともっとも高値を示し、球結膜4.2µg/gがこれに次ぎ、以下、外眼筋3.1µg/g、眼瞼2.76µg/g、網脈絡膜0.78µg/g、虹彩毛様体0.74µg/g、前房水0.64µg/ml、角膜0.38µg/gの順であった。水晶体、硝子体、視神経には移行をみなかった。

SBT濃度は強膜が6.52µg/gでABPC同様もっとも高濃度で、以下外眼筋6.28µg/g、球結膜5.28µg/g、眼瞼4.52µg/g、虹彩毛様体2.44µg/g、前房水1.9µg/ml、角膜1.24µg/g、網脈絡膜1.14µg/g、硝子体0.2µg/mlの移行濃度をみとめた。水晶体、視神経には証明されなかった。

以上、ABPC、SBTの各濃度をみるに、およそSBTの方がABPCより高値を示しているが、個々の組織ではABPCとSBTはほぼ並行して移行する傾向がうかがわれた。

III. 臨床成績

成績はTable 2に示すごとくである。

症例1~3は眼瞼炎で、2例は*S. aureus*、1例は*S. epidermidis*が分離された。本剤を1日3錠内服せしめて、5日間に15錠を投与して1例に著効、2例有効であった。

症例4~6は眼瞼結膜炎である。眼脂分泌と眼瞼の発赤、腫脹をみとめ、培養で*S. aureus*、*S. epidermidis*、*S. viridans*、*P.morganii*などが検出された。1日3錠投与により4~7日で著効、有効、やや有効が各1例にみら

Fig. 3 Aqueous humor and serum level of SBT (Rabbit Sultamicillin 50mg/kg P.O.)

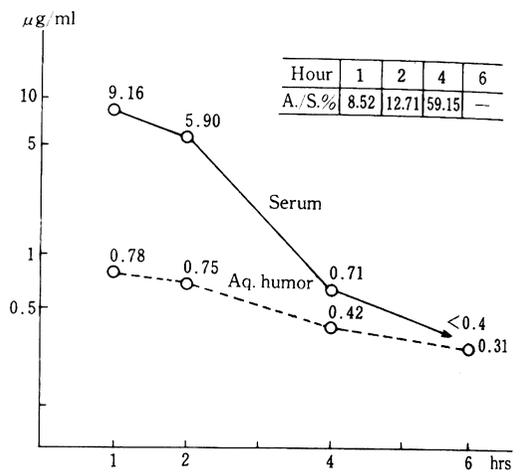
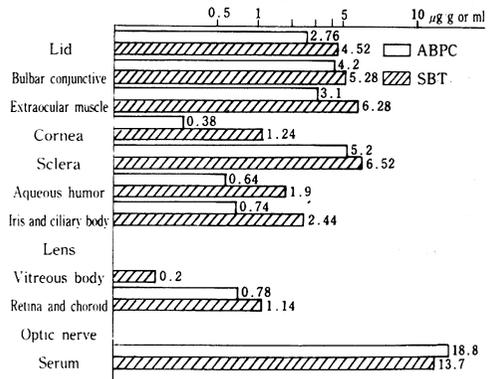


Fig. 4 Ocular tissue concentration sultamicillin (Rabbit, 50mg/kg P.O. 1hr.)



れた。

症例7、8は*S. aureus*、*S. epidermidis*による外麦粒腫で1日3錠、2~3日で2例とも治癒している。

症例9~15の瞼板腺炎は、*S. epidermidis*、*S. aureus*、Anaerobic GPCなどが原因で、眼痛と結膜充血、腫脹を示した。1日3錠、5~7日間投与して、全例に炎症症状は消褪して有効であった。

症例16~23の急性結膜炎には、1例には1日2錠を、他はすべて1日3錠内服せしめて2~6日間で、著効4、有効3、やや有効1の結果がえられた。

症例24の慢性結膜炎には1日2錠でやや有効の成績であった。

症例25~27は急性涙囊炎で、*S. epidermidis*、*S. pneumoniae*、GPRが検出された。1例には1回2錠1日3回

Table 2 Clinical results of sultamicillin

No.	Age Sex	Diagnosis	Eye	Organism	Daily dosage (tab.)	Days of administration	Total dose (tab.)	Effect	Side effect
1	72 ♀	Blepharitis	OD	<i>S. aureus</i>	1 × 3	5	15	+	-
2	62 ♂	Blepharitis	OD	<i>S. aureus</i>	1 × 3	5	15	+	-
3	41 ♂	Blepharitis	OS	<i>S. epidermidis</i>	1 × 3	5	15	++	-
4	70 ♂	Blepharo-conjunctivitis	Both	<i>S. epidermidis</i> <i>A. calcoaceticus</i>	1 × 3	7	21	+	-
5	65 ♀	Blepharo-conjunctivitis	Both	<i>P. morgani</i>	1 × 3	5	15	++	-
6	67 ♀	Blepharo-conjunctivitis	Both	<i>S. aureus</i> <i>S. viridans</i>	1 × 3	4	12	±	-
7	31 ♀	Hordeolum	OD	<i>S. aureus</i>	1 × 3	3	9	+	-
8	24 ♀	Hordeolum	OS	<i>S. epidermidis</i>	1 × 3	2	6	+	-
9	24 ♂	Meibomianitis	OD	Anaerobic GPC	1 × 3	5	15	+	-
10	17 ♀	Meibomianitis	OS	<i>S. epidermidis</i>	1 × 3	5	15	+	-
11	25 ♀	Meibomianitis	OS	<i>S. epidermidis</i>	1 × 3	5	15	+	-
12	37 ♀	Meibomianitis	OS	<i>S. epidermidis</i>	1 × 3	6	18	++	-
13	20 ♀	Meibomianitis	OS	GPR	1 × 3	6	18	+	-
14	53 ♀	Meibomianitis	OS	<i>Bacillus</i> sp.	1 × 3	4	12	+	-
15	74 ♀	Meibomianitis	OS	<i>S. aureus</i> <i>S. faecalis</i>	1 × 3	7	21	++	-
16	51 ♂	Acute conjunctivitis	Both	<i>S. pneumoniae</i>	1 × 3	6	18	+	-
17	36 ♀	Acute conjunctivitis	Both	(-)	1 × 3	5	15	±	-
18	60 ♀	Acute conjunctivitis	OS	<i>S. epidermidis</i>	1 × 3	6	18	+	-
19	52 ♀	Acute conjunctivitis	OD	<i>S. aureus</i>	1 × 3	5	15	+	-
20	23 ♀	Acute conjunctivitis	OD	<i>E. agglomerans</i>	1 × 3	4	12	++	-
21	55 ♂	Acute conjunctivitis	OS	<i>S. epidermidis</i>	1 × 3	4	12	++	-
22	35 ♀	Acute conjunctivitis	OS	<i>S. epidermidis</i>	1 × 2	2	4	++	-
23	45 ♀	Acute conjunctivitis	OS	<i>S. epidermidis</i> <i>S. haemolyticus</i> <i>S. viridans</i>	1 × 3	4	12	++	-
24	77 ♀	Chronic conjunctivitis	Both	<i>S. epidermidis</i> <i>S. viridans</i>	1 × 2	3	6	±	-
25	43 ♂	Acute dacryocystitis	OD	<i>S. epidermidis</i>	2 × 3	7	42	+	-
26	46 ♀	Acute dacryocystitis	OS	<i>S. pneumoniae</i>	1 × 3	7	21	+	-
27	70 ♀	Acute dacryocystitis	OS	GPR	1 × 3	6	18	+	-
28	61 ♀	Chronic dacryocystitis	OD	<i>S. aureus</i> <i>α-Streptococcus</i>	1 × 3	6	18	+	-
29	50 ♀	Chronic dacryocystitis	OD	<i>S. epidermidis</i>	1 × 3	6	18	±	-
30	30 ♂	Chronic dacryocystitis	OD	<i>S. epidermidis</i>	1 × 3	6	18	-	-
31	29 ♀	Chronic dacryocystitis	OD	<i>S. epidermidis</i>	1 × 3	6	18	-	-
32	74 ♀	Chronic dacryocystitis	OS	<i>γ-Streptococcus</i> <i>S. epidermidis</i>	1 × 3	4	12	-	-
33	79 ♀	Chronic dacryocystitis	OS	<i>S. epidermidis</i> <i>S. viridans</i>	1 × 3	7	21	+	Diarrhea
34	36 ♂	Corneal infiltration	OS	(-)	1 × 3	5	15	+	-
35	70 ♀	Corneal infiltration	OS	<i>S. viridans</i> <i>S. epidermidis</i>	1 × 3	2	6	+	-
36	45 ♂	Corneal infiltration	OD	<i>S. epidermidis</i>	1 × 3	4	12	++	-
37	73 ♂	Corneal ulcer	OD	<i>Corynebacterium</i>	1 × 3	7	21	+	-
38	50 ♂	Corneal ulcer	OS	<i>S. epidermidis</i>	1 × 3	2	6	+	-

計6錠、他の2例は1日3錠を内服させて、6～7日間で涙嚢部皮膚の発赤、腫脹、疼痛は軽減して有効に作用した。

症例28～33は慢性涙嚢炎で、涙嚢部を圧迫して膿性分泌物の逆流がみとめられた。分泌物から*S. aureus*, *S. epidermidis*, α -*Streptococcus*などが分離培養された。生理食塩液による涙嚢洗滌を併用しながら、本剤を1日3錠内服せしめたが、2例は6、7日間で膿性分泌物は消失して有効であったが、他の4例には所見の改善がみられず、やや有効1、無効3の結果であった。

症例34～36の角膜浸潤には、0.5%ABPC水溶液の点眼を併用して、本剤を1日3錠内服で治療した。結膜嚢内の培養で*S. epidermidis*, *S. viridans*が検出され、2～5日間の投与で角膜の浸潤巣は消褪して有効に作用している。

症例37, 38は角膜潰瘍で、潰瘍部から*Corynebacterium*, *S. epidermidis*が検出された。0.5%ABPCの水溶液の点眼と本剤の1日3錠投与により2～7日で2例とも潰瘍の消失がみられて有効であった。

以上、全38症例の効果を一括表示するにはTable 3のようになる。

著効9、有効22、やや有効4、無効3の成績で、有効以上が31例となり、有効率81.6%であった。

副作用として、1例(症例33)に1日3錠内服開始して3日目に1日10回程の下痢症状を呈したが、そのまま内服を継続して5日以後には改善された。その他にアレルギー反応はみられなかった。

次に、今回の症例から検出された菌株のうち、SBTPCおよびABPCの薬剤感受性が検査された症例について、その臨床効果との関係をみたものがTable 4である。

症例4, 5, 19, 21はいずれもABPCに高度耐性菌であったが、SBTPCにはより低いMICの感受性で、臨床効果も著効ないし有効であった。

すなわち、ABPC耐性菌症例に、本剤が細菌学的にも臨床的にも有効であることが明らかであった。

IV. 考 察

SBTPCは、ABPCと β -lactamase阻害剤であるSBTをエステル結合することにより、PCaseを強く、CEPaseを中等度に不活化して、各種細菌の耐性株にもABPCの抗菌力が及ぶようになった新しい経口半合成 β -lactam剤である。

今回、私共は眼感染症に対する本剤の臨床応用のために、基礎的ならびに臨床的に効果と安全性を検討したものである。

それによれば、本剤はABPCの抗菌スペクトルにはほぼ類似していたが、臨床分離の*S. aureus*の感受性検査で、ABPCに25 μ g/ml以上の耐性株に本剤は12.5 μ g/ml以下のMICを示した。

このことはSBTの β -lactamase阻害作用によるもので、本剤の抗菌力の特徴が示されたものといえる。

本剤の抗菌作用について、第32回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムの成績によれば、臨床分離のABPC耐性*S. aureus*26株(平均MIC25 μ g/ml)は、SBTPCに平均3.2 μ g/mlMICで感受性をあらわした。その他、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* sp., *S. marcescens*などグラム陰性桿菌でABPCに平均MICで>200 μ g/ml, >400 μ g/mlの高度耐性株は、本剤には平均MIC12.5～37.5 μ g/mlで感受性を示したと報告されている。

以上のごとく、SBTPCがABPC耐性菌に対しても、より低いMICの感受性で抗菌力を発揮することが分かった。

本剤の眼内移行についての報告はまだない。私どもの実験によれば、白色成熟家兎に本剤を50mg/kg 1回経口投与して、前房水内へABPCとして1時間後に0.76 μ g/mlのpeak値がみとめられ、SBTでは同様1時間後に0.78 μ g/mlにpeak値がえられた。すなわち、本剤の前房水内への移行濃度は、ABPC、SBTはほぼ1:1の割合となる。

1時間値の房血比は、ABPCで6.30%、SBTで8.52%であった。

先に私どもがABPC単独投与した際の家兎眼における成績²⁾をみるに、ABPC50mg/kg経口投与して2時間

Table 3 Clinical effect of sultamicillin

Diagnosis	No.	Effect			
		++	+	±	-
Blepharitis	3	1	2		
Blepharo-conjunctivitis	3	1	1	1	
Hordeolum	2		2		
Meibomianitis	7	2	5		
Acute conjunctivitis	8	4	3	1	
Chronic conjunctivitis	1			1	
Acute dacryocystitis	3		3		
Chronic dacryocystitis	6		2	1	3
Corneal infiltration	3	1	2		
Corneal ulcer	2		2		
Total	38	9	22	4	3

Table 4 Drug sensitivity and clinical effect of sultamicillin

No.	Diagnosis	Organisms	(μg/ml)				Clinical effects
			SBTPC		ABPC		
			10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	
4	Blepharo-conjunctivitis	<i>S. epidermidis</i>	3.13	0.78	12.5	0.78	+
		<i>A. calcoaceticus</i>	6.25	3.13	200	100	
5	Blepharo-conjunctivitis	<i>P. morgani</i>	50	25	400	200	++
6	Blepharo-conjunctivitis	<i>S. aureus</i>	6.25	3.13	50	3.13	±
		<i>S. viridans</i>	0.10	0.10	0.05	0.05	
7	Hordeolum	<i>S. aureus</i>	3.13	0.78	6.25	0.78	+
8	Hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	3.13	0.39	6.25	0.20	+
14	Meibomianitis	<i>Bacillus</i> sp.	6.25	3.13	12.5	1.56	+
15	Meibomianitis	<i>S. aureus</i>	6.25	3.13	12.5	3.13	++
		<i>S. faecalis</i>	3.13	1.56	1.56	1.56	
18	Acute conjunctivitis	<i>S. epidermidis</i>	6.25	1.56	50	3.13	+
19	Acute conjunctivitis	<i>S. aureus</i>	25	12.5	>800	100	+
20	Acute conjunctivitis	<i>E. agglomerans</i>	6.25	3.13	3.13	1.56	++
21	Acute conjunctivitis	<i>S. epidermidis</i>	12.5	3.13	200	12.5	++
22	Acute conjunctivitis	<i>S. epidermidis</i>	3.13	0.78	12.5	0.39	++
23	Acute conjunctivitis	<i>S. epidermidis</i>	0.10	0.10	0.05	0.05	++
		<i>S. haemolyticus</i>	0.05	0.05	0.05	0.05	
		<i>S. viridans</i>	0.78	0.39	0.39	0.39	
24	Chronic conjunctivitis	<i>S. viridans</i>	0.10	0.10	0.10	0.10	+
		<i>S. epidermidis</i>	1.56	0.20	1.56	0.10	
32	Chronic dacryocystis	<i>γ-streptococcus</i>	0.20	0.10	0.10	0.10	-
		<i>S. epidermidis</i>	12.5	1.56	25	1.56	
33	Chronic dacryocystis	<i>S. epidermidis</i>	6.25	0.78	50	0.78	+
		<i>S. viridans</i>	0.20	0.20	0.10	0.10	
35	Corneal infiltration	<i>S. viridans</i>	0.10	0.10	0.05	0.05	+
		<i>S. epidermidis</i>	0.10	0.10	0.05	0.05	
36	Corneal infiltration	<i>S. epidermidis</i>	0.10	0.10	0.05	0.05	++

後にpeak値1.4μg/mlの前房水内濃度がえられ、このときの房血比は20.3%であった。

従って、SBTPCにおけるABPCの前房水内移行濃度は、ABPC単独時に比べてよりすみやかにpeakに達するが、房血比による移行率は単独時より低率であり、この理由については不明である。

次に、投与1時間後の眼組織内濃度を測定した結果では、外眼組織にはABPCとして0.38~5.2μg/g、SBTで1.24~6.52μg/gの移行を示し、眼球内部組織ではABPC0~0.78μg/g、SBT0.2~2.44μg/gの移行濃度をみとめた。すなわち、いずれの組織でもSBTがABPCより高値を示す傾向がうかがわれた。

以上の眼組織内濃度で、ABPCの移行濃度は外眼組織、眼球内部ともに大部分に先にTable 1で示した本剤の抗菌スペクトルの有効範囲内に含まれるものであった。

臨床的検討で、私どもは各種細菌による外眼感染症に、本剤を1回1ないし2錠、1日2ないし3回経口投与した。*S. aureus*、*S. epidermidis*およびこれらの複数菌が大部分で、他に*P. morgani*、*Bacillus* sp. および嫌気性菌などが検出された眼瞼炎、眼瞼結膜炎、外麦粒腫、瞼板腺炎、結膜炎、涙囊炎、角膜浸潤および角膜潰瘍にそれぞれ有効に作用した。全38症例中、31例が有効以上で81.6%の有効率がえられている。

副作用として1例、2.6%に下痢症状があらわれたが、内服を中止するほどではなかった。その他アレルギー反応などはみられていない。

新薬シンポジウム³⁾によれば、全2163症例の検討で、139例、6.4%に何らかの副作用がみられて、うち55例が投与中止されていた。その内訳は消化器症状一下痢、軟便などが多く(5.7%)、その他アレルギー症状が0.5%、

頭重感、耳鳴など0.2%となっている。

臨床検査値の異常では61例、6.3%で、好酸球増多が2.4%にみられている。

私どもの症例では2.6%の副作用発現率で、全国集計に比べて低率であった。

以上、SBTPCについて基礎的、臨床的検討を行った結果から、本剤は β -lactamase産生の耐性菌株にも抗菌力をあらわし、経口投与により眼組織内へ有効濃度が移行して、臨床上各種眼感染症に有効で、ABPC耐性菌症例にも有効に作用し、且つ安全性の高い有用な経口抗菌剤であると結論された。

文 献

- 1) BALTZER, B.; E. BINDERUP, W. VON DAERNE, W. O. GODTFREDSSEN, K. HANSEN, B. NIELSEN, H. SØRENSEN and S. VANGEDAL: Mutual pro-drugs of β -lactam antibiotics and β -lactamase inhibitors. *J. Antibiotics* 33: 1183~1192, 1980
- 2) 大石正夫, 今井正雄, 高橋 篤子, 滝沢 元: Saicilin (Ampicillin) の眼科的応用, *眼臨*. 65: 1097~1102, 1971
- 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

MICROBIOLOGICAL, PHARMACOKINETIC AND CLINICAL STUDIES OF SULTAMICILLIN IN OPHTHALMOLOGY

MASAO OOISHI, SHIGEO NAGAI, FUJIO SAKAUE,

AKIKO OOMOMO and KEIKO YONEYAMA

Department of Ophthalmology,

Niigata University, School of Medicine

KENJI NISHIZUKA

Department of Ophthalmology, Suibarago Hospital

Sultamicillin, which possesses an antimicrobial spectrum similar to ampicillin showed antimicrobial activity against both gram positive and negative organisms. MICs for 10 strains of clinically isolated *S. aureus* varied from ≤ 0.2 to $12.5 \mu\text{g/ml}$ showing two peaks at $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ and $6.25 \mu\text{g/ml}$. MICs for the strains resistant to ampicillin, each with MIC of $25 \mu\text{g/ml}$ and $\geq 100 \mu\text{g/ml}$, were $6.25 \mu\text{g/ml}$ and $12.5 \mu\text{g/ml}$, respectively.

Sultamicillin in a dose of 50mg/kg was administered to the rabbits orally and its concentration in aqueous humor was determined. Ampicillin showed the peak concentration of $0.76 \mu\text{g/ml}$ at 1 hour after administration of sultamicillin with a decrease to $0.09 \mu\text{g/ml}$ after 6 hours. The ratio of the aqueous humor concentration at peak time against serum concentration was 6.30%. Sulbactam showed the peak concentration of $0.78 \mu\text{g/ml}$ at 1 hour after administration of sultamicillin and the ratio of the aqueous humor concentration at peak time against serum concentration was 8.52%. Both ampicillin and sulbactam concentrations were found fairly high in the extraocular tissues as well as in the eye balls.

Thirty eight patients with blepharitis, blepharo-conjunctivitis, hordeolum, meibomianitis, acute conjunctivitis, chronic conjunctivitis, dacryocystitis, corneal infiltration or corneal ulcer caused by mainly *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *S. viridans* or *P. morgani*, received orally 1 or 2 tablets of sultamicillin twice or 3 times a day. Sultamicillin was significantly effective in 9 patients, effective in 22 patients, fairly effective in 4 patients, but not effective in 3 patients. As side effects, one patient had diarrhea. No allergic reactions were found in any of the patients.