

Ampicillin と  $\beta$ -lactamase inhibitor である sulbactam の併用に関する細菌学的研究

五島瑳智子・小川正俊・金子康子・川崎賢二・桑原章吾

東邦大学医学部微生物学教室\*

$\beta$ -lactamase の inhibitor である sulbactam と ampicillin との併用効果を検討した。

Ampicillin と sulbactam (比率 2 : 1) の *in vitro* 抗菌作用を ampicillin, sulbactam, sultamicillin, augmentin と比較した。

Sulbactam は *Acinetobacter calcoaceticus* に対し抗菌力がみとめられるが、大部分の菌種に対し抗菌力を示さない。しかし ampicillin と共存すると ampicillin を不活化する  $\beta$ -lactamase 産生株に対する ampicillin の抗菌力を増強した。特にこの抗菌力の増強傾向は *S. aureus*, *P. vulgaris*, *M. morganii*, Penicillinase 産生 *N. gonorrhoeae*, *B. fragilis* において強く認められた。

マウス実験感染においても、*in vitro* の成績を反映して、ampicillin と sulbactam 併用は、 $\beta$ -lactamase 産生菌において優れた治療効果を示した。

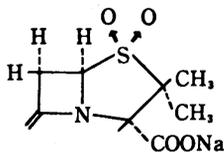
**Key words** : Ampicillin, Sulbactam,  $\beta$ -lactamase inhibitor, 配合剤

ペニシリンと類似した母核構造をもつ sulbactam は  $\beta$ -lactamase inhibitor としての作用を有しているが、抗菌力が弱いため単独では抗菌剤として実用性を持たない。

しかし  $\beta$ -lactamase 産生菌に対して、 $\beta$ -lactam 剤との併用により  $\beta$ -lactamase 活性を阻害し、特に  $\beta$ -lactamase に水解されやすい  $\beta$ -lactam 剤の抗菌力を増強する。

本報告では ampicillin と sulbactam を 2 : 1 の比率で併用した場合の *in vitro*, *in vivo* 抗菌力を検討した成績を報告する。

Fig. 1 に sulbactam の構造式を示した。



sodium (2S,5R)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate 4,4-dioxide

Fig. 1. Chemical structure of sulbactam

### 実験材料

#### 1. 使用菌株

教室保存株および昭和55—60年の間に臨床材料から分離したグラム陽性菌及びグラム陰性菌の多数株を使用した。

#### 2. 使用薬剤

Ampicillin (ABPC, 909 $\mu$ g/mg, 明治製菓)

Sulbactam (SBT, 914 $\mu$ g/mg, 台糖ファイザー)

Sultamicillin (SBTPC, 711 $\mu$ g/mg, 台糖ファイザー)

Augmentin (845 $\mu$ g/mg, ビーチャム薬品)

Amoxicillin (AMPC, 842 $\mu$ g/mg, ビーチャム薬品)

Clavulanic acid (CVA, 827 $\mu$ g/mg, ビーチャム薬品)

#### 3. 感受性測定

前培養に Mueller Hinton broth (MHB: Difco), 感受性測定に Mueller Hinton medium (MHM: Difco) を用いて、日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法に準じておこなった<sup>1)</sup>。

SBT と ABPC の併用 (SBT·ABPC) は 1 : 2 とした。 $\beta$ -lactamase 産生の臨床分離株を用いた配合比の検討で、ABPC と SBT の最適配合比は 1 : 1 ~ 2 : 1 の範囲にあることが確認されている<sup>2)</sup>。*S. pneumoniae* および *S. pyogenes* には Brain Heart infusion agar (BHI: Difco) を測定培地として用いた。

*H. influenzae* では、Mueller Hinton medium に Fildes の消化血液を 5% 加え測定用培地とした。

*B. pertussis* の場合、前培養には 20% 馬血液添加の Bordet-Gengou agar base (Difco) を用いて 48 時間培養を行ない、1% casamino acid および 0.35% NaCl 溶液に懸濁した。測定用培地は 10% 馬血液添加の Bordet Gengou agar base を使用した。

*N. gonorrhoeae* では、GC medium base (Difco) に supplement として、cocarboxylase 0.001g glu-

\* 東京都大田区大森西 5 丁目 21 番 16 号

cose 20g, glutamine 0.5g を蒸留水100ml に溶解し、培地に 2% の割合で加え、ろうそく培養にて測定した。

嫌気性菌の場合には、前培養に GAM broth (日水)、測定用培地には GAM 寒天培地 (日水) を用いた。

#### 4. 殺菌作用

*P. vulgaris* GN76 を用い、Mueller Hinton broth (Difco) に培養し、菌量が約  $10^6$  cells/ml になったときに、各抗菌剤の 1/2MIC, 1 MIC, 2 MIC 量を添加し、37°C にて振とう培養をおこなった。

薬剤添加後、1, 3, 6, 24 時間に生菌数を測定した。

#### 5. $\beta$ -lactamase に対する安定性の測定

##### 1) 酵素液の調製

吉田らの方法を用いた<sup>3)</sup>。すなわち、 $\beta$ -lactamase 産生菌株を普通ブイオン (NB, pH7.0, 栄研) 250ml にて、37°C 1 夜振とう培養し、遠沈集菌後、少量の NB に浮遊し、超音波にて菌体を破壊した。さらに破壊液を遠沈、無菌濾過し、濾液を全量 250ml になるように NB で

調製し、酵素原液とした。これを更に NB にて 100 倍に希釈し、酵素液として実験に使用した。

##### 2) 酵素活性の測定 (Bioassay 法)

上記酵素液に ABPC, SBT を 2 : 1 (ABPC 50  $\mu$ g/ml, SBT 25  $\mu$ g/ml) の割合に加え、37°C で 0.5, 1, 2, 4 時間 incubate した後、100°C 1 分の熱処理にて酵素を不活化し、反応液中の ABPC を測定した。対照として SBTPC, SBT, ABPC をそれぞれ単剤で使用し、同様の操作で ABPC または SBT の残存力価を調べた。反応液の薬剤残存力価は各薬剤の検定菌を使用した薄層ディスク法により測定した。なお検定菌として ABPC では *M. luteus* ATCC 9341, SBT では *E. coli* 273 を用いた。

#### 6. マウス実験感染における治療効果

マウスは、ICR 系、雄、体重  $19 \pm 1$  g、4 週齢を 1 群 6 匹として用い、*M. morgani* GN125, *E. coli* 35, *P. vulgaris* GN76, *E. coli* ML1410RGN823, *P. vulgaris*

Table 1. Antibacterial spectrum

Organism	MIC ( $\mu$ g/ml)				
	SBT·ABPC (1:2)	ABPC	SBT	SBTPC	Augmentin
<i>S. aureus</i> 209-P	6.25	25	>100	50	25
<i>M. luteus</i> ATCC9341	$\leq 0.2$	$\leq 0.2$	>100	$\leq 0.2$	$\leq 0.2$
<i>B. subtilis</i> ATCC6633	$\leq 0.2$	$\leq 0.2$	>100	$\leq 0.2$	$\leq 0.2$
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	12.5	12.5	>100	6.25	3.13
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	12.5	50	50	12.5	25
<i>K. oxytoca</i> 1	12.5	>100	50	12.5	25
<i>S. flexneri</i> 2a2	3.13	3.13	50	6.25	25
<i>S. typhi</i> S60	3.13	1.56	50	3.13	25
<i>P. mirabilis</i> 1287	6.25	1.56	>100	6.25	25
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	6.25	100	>100	6.25	>100
<i>M. morgani</i> IFO 3848	6.25	12.5	>100	6.25	100
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	25	25	>100	25	>100
<i>P. inconstans</i> IFO 12930	25	1.56	>100	6.25	100
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	25	12.5	>100	25	>100
<i>C. freundii</i> 2	>100	>100	>100	50	100
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	>100	>100	>100	>100	>100
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	25	>100	>100	50	100
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	25	100	>100	25	100
<i>A. xylooxidans</i> TMS 73	100	100	>100	>100	100

Inoculum size:  $10^6$  cells/ml

9を感染菌として腹腔内に接種し、1時間後に各薬剤を投与した。SBT・ABPC, ABPC, SBTおよびAugmentinは皮下投与し、SBTPCは経口投与した。感染後5日間生死を観察し、マウスの生存率からVan der Waerden法によりED<sub>50</sub>を算出した。

#### 7. マウス血清中濃度

実験感染と同じマウスを使用した。薬剤を皮下投与、SBTPCは経口投与後、5分、15分、30分、1時間、2時間目にそれぞれのマウス8匹から採血した血液をプールし、各時点で血清中濃度を測定した。

測定法は、ABPCでは *M. luteus* ATCC9341, SBTでは *E. coli* 273, AMPCでは *M. luteus* ATCC 9341, CVAでは *K. pneumoniae* ATCC 29665を検定菌とする薄層ディスク法を用いた。なお検量線はマウス血清により各薬剤を希釈して作成した。

### 実験成績

#### 1. 抗菌スペクトラム

当教室保存の各種グラム陽性菌およびブドウ糖非発酵菌を含むグラム陰性菌に対するABPCとSBTの2:1の併用効果をABPC, SBT, SBTPC, augmentinと比較した (Table 1, 2)。

ABPCとSBTの併用により、10<sup>6</sup>cells/ml接種において *K. oxytoca*, *P. vulgaris* および *A. calcoaceticus* では抗菌力がABPC単剤より3管強く、SBTPCと同程度であった。しかし他の菌株ではSBTの併用効果は認められず、SBT・ABPCのMIC(両剤の和で表示)はABPCのMICと同等か、1管程度劣った。

各種のβ-lactamase産生菌に対する抗菌スペクトラムをTable 3, 4に示した。

ABPCとSBTの併用によりABPCの抗菌活性が増強され、多くの菌株においてABPC単剤のMICより小さい値を示した。

嫌気性菌に対する抗菌スペクトラムはTable 5, 6のとおりである。

Table 2. Antibacterial spectrum

Organism	MIC (μg/ml)				
	SBT・ABPC (1:2)	ABPC	SBT	SBTPC	Augmentin
<i>S. aureus</i> 209-P	≤0.2	0.1	100	≤0.2	0.39
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	≤0.2	≤0.2	100	≤0.2	≤0.19
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	≤0.2	≤0.2	25	≤0.2	≤0.19
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	3.13	6.25	25	3.13	1.56
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	12.5	12.5	25	12.5	12.5
<i>K. oxytoca</i> 1	6.25	50	25	6.25	12.5
<i>S. flexneri</i> 2 a 2	3.13	1.56	50	3.13	3.13
<i>S. typhi</i> S60	3.13	1.56	50	3.13	1.56
<i>P. mirabilis</i> 1287	1.56	0.78	100	3.13	1.56
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	1.56	12.5	50	0.78	1.56
<i>M. morgani</i> IFO 3848	1.56	3.13	50	3.13	25
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	3.13	1.56	>100	6.25	12.5
<i>P. inconstans</i> IFO 12930	0.39	≤0.2	>100	0.39	1.56
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	12.5	6.25	100	12.5	>100
<i>C. freundii</i> 2	12.5	25	>100	12.5	50
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	100	100	>100	>100	>100
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	12.5	100	12.5	12.5	50
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	3.13	6.25	100	3.13	12.5
<i>A. xylosoxidans</i> TMS 73	25	25	>100	50	25

Inoculum size: 10<sup>6</sup> cells/ml

Table 3. *In vitro* activity against  $\beta$ -lactamase-producing strains

Organism	RICHMOND type	SBT · ABPC (1 : 2)	ABPC	SBT	SBTPC	Augmentin
<i>S. aureus</i> 35		12.5	>400	200	12.5	1.56
<i>S. marcescens</i> 78	1a	>400	>400	>400	>400	400
<i>M. morgani</i> GN 125	1a	25	>200	400	25	400
<i>P. rettgeri</i> GN 624	1a	200	>400	400	200	400
<i>P. inconstans</i> GN 627	1a	200	>400	400	25	400
<i>E. cloacae</i> 91	1a	200	>400	200	50	200
<i>C. freundii</i> GN 346	1a	100	>400	100	50	100
<i>E. coli</i> 35	1b	25	100	25	25	100
<i>P. vulgaris</i> GN 76	1c	25	>400	200	25	100
<i>P. aeruginosa</i> 11	1d	>400	>400	>400	>400	400
<i>P. mirabilis</i> GN 79	2b	100	>400	400	100	100
<i>E. coli</i> ML 1410 RGN 14	3	50	>400	50	50	50
<i>E. coli</i> ML 1410 RGN 823	3	400	>400	200	400	25
<i>E. coli</i> 18	3	100	>400	200	50	50
<i>K. pneumoniae</i> 134	4	50	>400	200	25	25
<i>K. pneumoniae</i> GN 69	4	100	>400	100	25	50
<i>E. coli</i> ML 1410 RGN 238	5a	100	>400	100	50	50
<i>P. vulgaris</i> 9	5	50	>400	400	25	50
<i>P. aeruginosa</i> 47	5	>400	>400	>400	>400	>400

Inoculum size  $10^8$  cells/ml( $\mu$ g/ml)Table 4. *In vitro* activity against  $\beta$ -lactamase-producing strains

Organism	RICHMOND type	SBT · ABPC (1 : 2)	ABPC	SBT	SBTPC	Augmentin
<i>S. aureus</i> 35		1.56	3.13	200	6.25	0.78
<i>S. marcescens</i> 78	1a	>400	>400	400	>400	400
<i>M. morgani</i> GN 125	1a	3.13	25	50	3.13	100
<i>P. rettgeri</i> GN 624	1a	100	100	200	50	400
<i>P. inconstans</i> GN 627	1a	100	400	200	12.5	200
<i>E. cloacae</i> 91	1a	200	>400	100	50	200
<i>C. freundii</i> GN 346	1a	50	400	50	25	100
<i>E. coli</i> 35	1b	25	100	25	12.5	50
<i>P. vulgaris</i> GN 76	1c	12.5	200	100	12.5	12.5
<i>P. aeruginosa</i> 11	1d	>400	>400	>400	400	400
<i>P. mirabilis</i> GN 79	2b	25	>400	100	25	25
<i>E. coli</i> ML 1410 RGN 14	3	25	>400	50	25	12.5
<i>E. coli</i> ML 1410 RGN 823	3	200	>400	100	200	25
<i>E. coli</i> 18	3	50	>400	50	25	12.5
<i>K. pneumoniae</i> 134	4	6.25	>400	25	3.13	1.56
<i>K. pneumoniae</i> GN 69	4	100	50	50	50	6.25
<i>E. coli</i> ML 1410 RGN 238	5a	50	>400	25	25	25
<i>P. vulgaris</i> 9	5	12.5	>400	50	12.5	12.5
<i>P. aeruginosa</i> 47	5	>400	>400	>400	400	400

Inoculum size  $10^8$  cells/ml( $\mu$ g/ml)

ABPC と SBT の併用により、ABPC 単独時より抗菌力の増強効果が認められた。

## 2. 各種臨床分離株に対する抗菌力

昭和55年から56年の間に臨床検体から分離した *S. aureus* 27株に対し SBT・ABPC (1:2) は  $10^8$  cells/ml 接種では SBTPC と同程度の抗菌力 ( $MIC_{90}$ : 12.5  $\mu$ g/ml) を示し、ABPC 単剤および augmentin より強い活性をしめした。 $10^8$  cells/ml 接種では ABPC, SBTPC, augmentin と同程度の抗菌力 ( $MIC_{90}$ : 6.25  $\mu$ g/ml) をしめした。SBT には抗菌力が認められなかった (Fig. 2)。

外来患者から昭和60年に分離された *S. aureus* 21株に対しては、SBT・ABPC の抗菌力は  $10^8$  cells/ml 接種時において、augmentin, SBTPC よりやや強く、 $MIC_{90}$  は 12.5  $\mu$ g/ml で ABPC ( $MIC_{90}$ : 100  $\mu$ g/ml) より明らかに強かった。 $10^8$  cells/ml 接種の場合には SBT を除く4剤は同程度の抗菌力 ( $MIC_{90}$ : 3.13  $\mu$ g/ml) を示した。(Fig. 3)。

入院患者から昭和60年に分離された *S. aureus* 38株に対する SBT・ABPC の抗菌力は augmentin,

SBTPC, ABPC より  $10^8$ ,  $10^8$  cells/ml 接種時ともに強い傾向を示したが、その  $MIC_{90}$  はそれぞれ 50  $\mu$ g/ml, 25  $\mu$ g/ml で、入院患者由来株の薬剤耐性度は外来患者由来株に比べ明らかに高かった (Fig. 4)。

Methicillin 耐性 *S. aureus* (MRSA) 98株に対し、SBT・ABPC の感受性ピークは  $10^8$  cells/ml では 50  $\mu$ g/ml,  $10^8$  cells/ml では 25  $\mu$ g/ml に認められた。ABPC, SBT, SBTPC, augmentin より抗菌力は強かったが、 $10^8$  cells/ml で SBT・ABPC が 12.5  $\mu$ g/ml で発育阻止した株は 20株 (24%) にすぎなかった (Fig. 5)。

*S. pneumoniae* 30株の場合、SBT は 0.05  $\rightarrow$   $10^8$   $\mu$ g/ml ( $10^8$  cells/ml 接種) の感受性分布を示した。これに対して SBT・ABPC, ABPC, SBTPC, augmentin にはいずれも強い抗菌力が認められた。 $10^8$  cells/ml 接種時においても SBT・ABPC は ABPC, SBTPC, augmentin と同様に強い抗菌力を示した (Fig. 6)。

*S. pyogenes* の場合、SBT・ABPC の抗菌力は  $10^8$ ,  $10^8$  cells/ml 接種時とも ABPC, SBTPC, augmentin と同程度に強いことが認められた (Fig. 7)。

*E. faecalis* 91株に対し SBT を除きいずれも有効で

Table 5. Antibacterial activity against anaerobic bacteria

Organism	MIC ( $\mu$ g/ml)				
	SBT・ABPC (1:2)	ABPC	SBT	SBTPC	Augmentin
<i>B. fragilis</i> GM 7004	6.25	>100	12.5	12.5	6.25
<i>B. thetaiotaomicron</i>	0.78	6.25	25	0.78	0.78
<i>B. distasonis</i> TMS 58	0.78	6.25	25	0.78	0.78
<i>B. vulgatus</i> ATCC 29327	3.13	1.56	>100	0.78	6.25
<i>F. necrophorum</i> TMS 82	0.39	0.78	100	1.56	0.1
<i>F. varium</i> TMS 112	0.39	0.39	50	0.78	0.1
<i>F. nucleatum</i> TMS 110	0.39	0.39	50	1.56	0.1
<i>P. prevotii</i> GM 1001	1.56	25	100	50	1.56
<i>P. variabilis</i> GM 1002	$\leq 0.025$	0.39	100	0.78	$\leq 0.025$
<i>P. asaccharolyticus</i> TMS 83	0.78	0.78	100	0.78	0.39
<i>P. magnus</i> ATCC 14956	0.05	0.39	50	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
<i>C. sporogenes</i> TMS 118	0.39	0.39	50	0.78	0.1
<i>C. botulinum</i> type A	0.78	6.25	50	50	0.78
<i>C. botulinum</i> type B	>100	>100	>100	>100	6.25
<i>C. botulinum</i> type C	0.39	0.39	50	$\geq 0.025$	0.1
<i>C. botulinum</i> type D	0.78	0.78	50	0.78	0.39
<i>C. botulinum</i> type E	0.39	0.39	50	1.56	0.1
<i>C. botulinum</i> type F	0.78	3.13	50	1.56	0.39
<i>C. perfringens</i> ATCC 13123	25	25	>100	25	0.19
<i>C. difficile</i> No.11011	6.25	6.25	>100	6.25	6.25
<i>C. difficile</i> TMS 29	3.13	3.13	>100	1.56	0.78
<i>C. tetani</i> TMS 89	1.56	0.78	50	1.56	0.78

Inoculum size:  $10^8$  cells/ml

Table 6. Antibacterial activity against anaerobic bacteria

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	SBT·ABPC (1:2)	ABPC	SBT	SBTPC	Augmentin
<i>B. fragilis</i> GM 7004	3.13	100	12.5	12.5	3.13
<i>B. thetaiotaomicron</i>	0.78	3.13	12.5	0.78	0.39
<i>B. distasonis</i> TMS 58	0.78	3.13	12.5	0.78	0.39
<i>B. vulgatus</i> ATCC 29327	1.56	1.56	>100	1.56	1.56
<i>F. necrophorum</i> TMS 82	0.1	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
<i>F. varium</i> TMS 112	0.1	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
<i>F. nucleatum</i> TMS 110	0.1	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
<i>P. prevotii</i> GM 1001	1.56	12.5	12.5	1.56	0.78
<i>P. variabilis</i> GM 1002	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
<i>P. asaccharolyticus</i> TMS 83	0.39	0.19	25	0.19	0.19
<i>P. magnus</i> ATCC 14956	$\leq 0.025$	0.78	0.1	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
<i>C. sporogenes</i> TMS 118	0.19	0.19	50	0.05	0.05
<i>C. botulinum</i> type A	0.78	0.78	25	0.39	0.78
<i>C. botulinum</i> type B	1.56	1.56	>100	1.56	1.56
<i>C. botulinum</i> type C	0.19	0.19	50	0.1	0.1
<i>C. botulinum</i> type D	0.78	0.78	25	0.39	0.39
<i>C. botulinum</i> type E	0.19	0.19	50	0.1	0.1
<i>C. botulinum</i> type F	0.78	0.78	25	0.39	0.39
<i>C. perfringens</i> ATCC 13123	0.78	0.78	100	0.39	0.05
<i>C. difficile</i> No.11011	6.25	3.13	>100	1.56	1.56
<i>C. difficile</i> TMS 29	3.13	0.78	>100	0.39	0.39
<i>C. tetanii</i> TMS 89	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.39

Inoculum size:  $10^8$  cells/ml

あるが、 $10^8$ ,  $10^6$  cells/ml 接種時において抗菌力の強さは ABPC, augmentin, SBTPC, SBT·ABPC の順となった (Fig. 8).

*E. coli* 35株において、SBT·ABPCの抗菌力は ABPC 耐性株にも有効なことが認められ、 $10^8$ ,  $10^6$  cells/ml 接種時において、SBT·ABPCの抗菌力は SBTPC と同程度であった (Fig. 9).

*K. pneumoniae* に対しては、 $10^8$  cells/ml および  $10^6$  cells/ml 共に SBT·ABPC の抗菌力は augmentin より 1-2 管程度弱く、SBTPC と同程度であった (Fig. 10).

*P. mirabilis* の場合、 $10^8$  cells/ml 接種において、SBT·ABPC の抗菌力は ABPC, SBT, SBTPC, augmentin より強かった。 $10^6$  cells/ml 接種では、SBT·ABPC は augmentin より 1 管程度抗菌力が弱いが、SBTPC と同程度、ABPC より 1 管程度強いことが認められた (Fig. 11).

*P. vulgaris* では、SBT·ABPC の抗菌力は  $10^8$  cells/ml において augmentin と同程度、 $10^6$  cells/ml では augmentin, SBTPC と同程度であった (Fig. 12).

*M. morganii* の場合、 $10^8$  cells/ml 接種においては 5 剤とも抗菌力は弱かった。 $10^6$  cells/ml 接種では SBT·ABPC, SBTPC 共その抗菌力は ABPC よりも 3 管程度強かった (Fig. 13).

*P. rettgeri* の場合、 $10^8$  cells/ml においては 5 剤とも抗菌力が弱かった。 $10^6$  cells/ml では抗菌力の強さは ABPC, SBTPC, SBT·ABPC, augmentin, SBT の順となった (Fig. 14).

*P. stuartii* 23株に対しては  $10^8$  cells/ml では抗菌力が弱い、 $10^6$  cells/ml の場合には SBT·ABPC は ABPC, SBTPC と同程度の抗菌力を示し、augmentin より強かった (Fig. 15).

*S. marcescens*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* に対しては 5 剤とも抗菌力は弱く、 $10^8$  cells/ml での SBT·ABPC の MIC は  $100\mu\text{g/ml}$  以上に分布した。

*X. maltophilia* では  $10^8$  cells/ml において 5 剤とも抗菌力を示さず、 $10^6$  cells/ml の場合においても、 $25\mu\text{g/ml}$  以下の MIC を示す株は SBT·ABPC では 23%、ABPC 23%、SBT 0%、SBTPC 18%、augmentin 8% と抗菌力は全体的に弱かった。

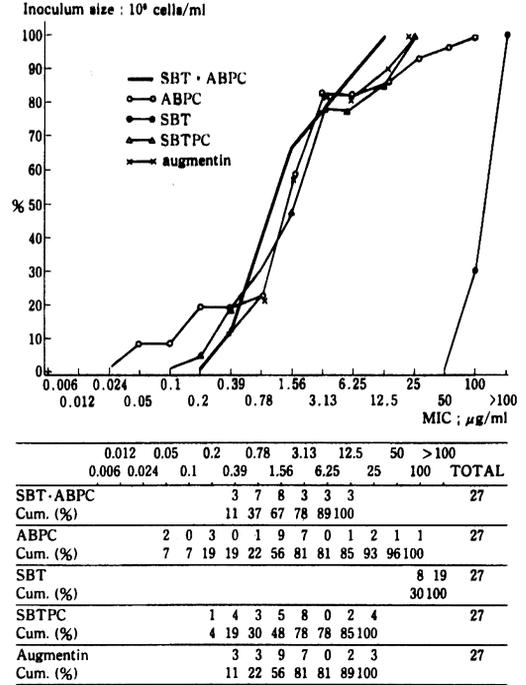
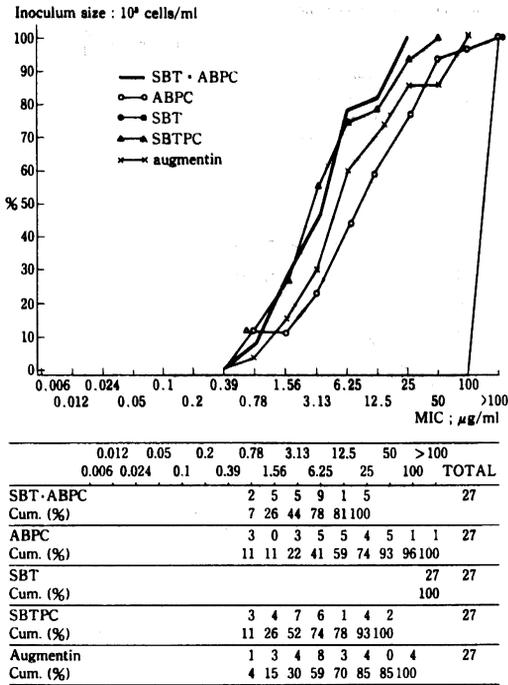


Fig. 2. Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. aureus*, 27 strains

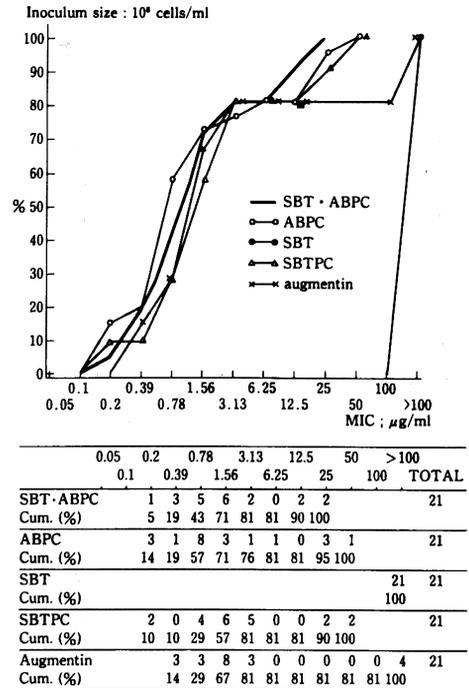
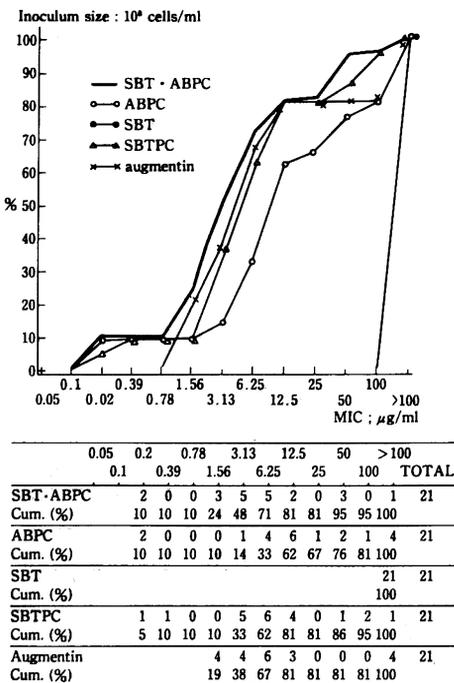


Fig. 3. Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. aureus*, 21 strains (outpatients)

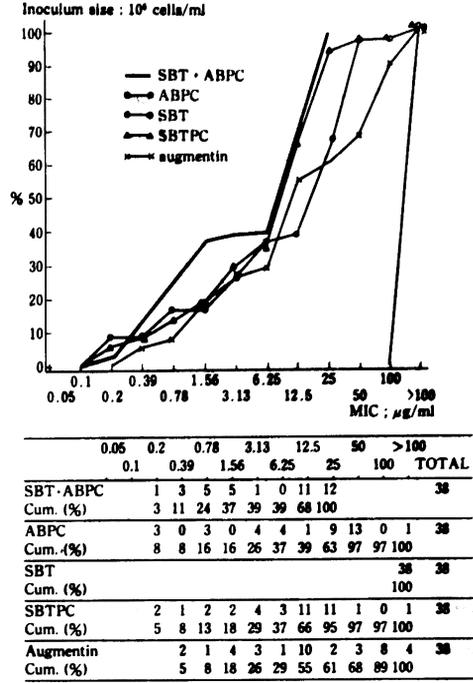
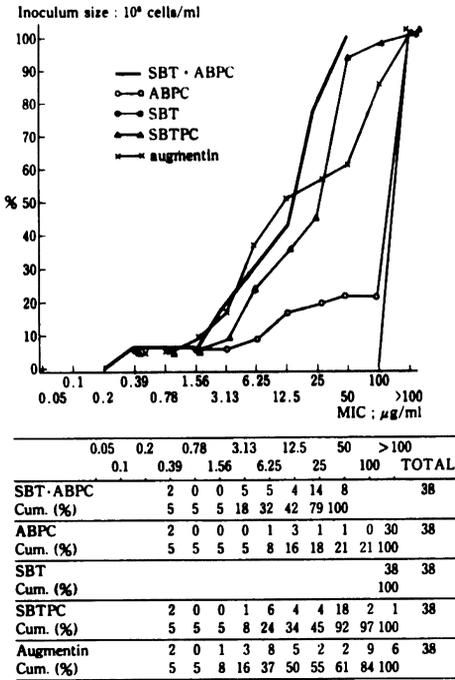


Fig. 4. Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. aureus*, 38 strains (inpatients)

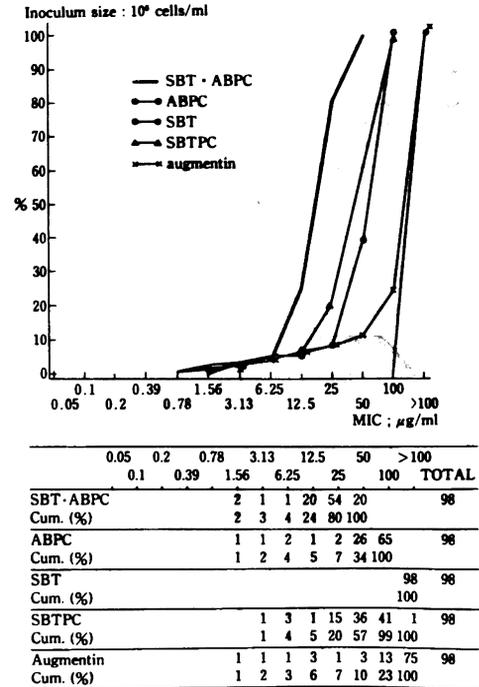
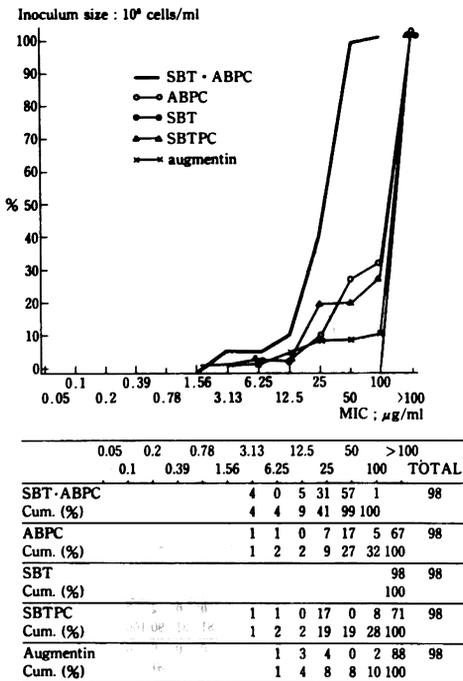
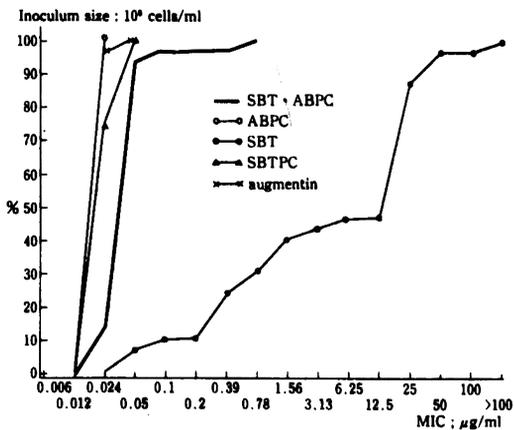
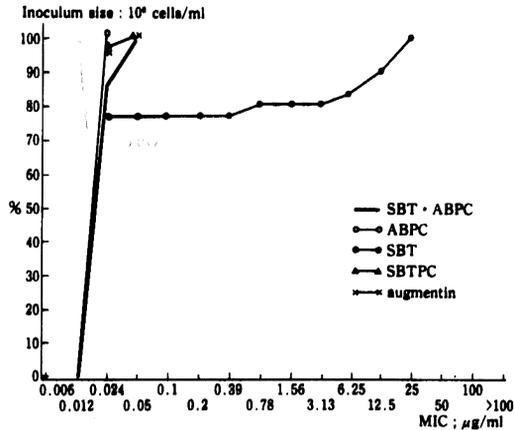


Fig. 5. Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. aureus*, 98 strains (MRSA)

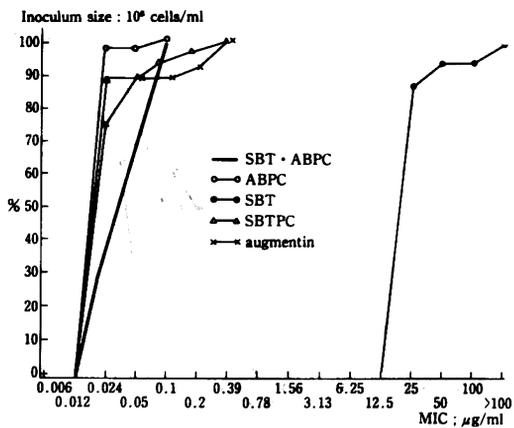


	0.012	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	TOTAL					
SBT-ABPC	4	24	1	0	0	1			30					
Cum. (%)	13	93	97	97	97	100								
ABPC		30							30					
Cum. (%)		100												
SBT	2	1	0	4	2	3	1	1	0	12	3	0	1	30
Cum. (%)	7	10	10	23	30	40	43	47	47	87	97	97	100	
SBTPC	22	8												30
Cum. (%)	73	100												
Augmentin		29	1											30
Cum. (%)		97	100											

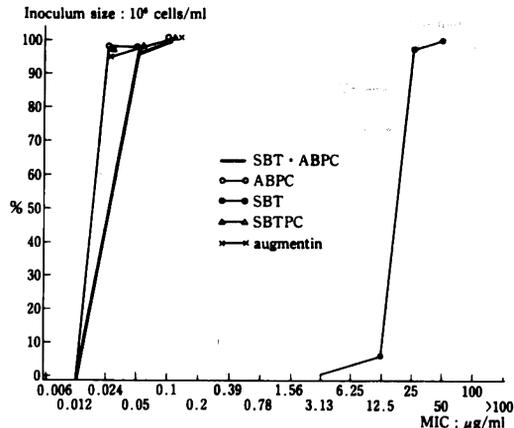


	0.012	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	TOTAL				
SBT-ABPC	26	4							30				
Cum. (%)	87	100											
ABPC	30								30				
Cum. (%)	100												
SBT	23	0	0	0	0	1	0	0	1	2	3	30	
Cum. (%)	77	77	77	77	77	77	80	80	80	83	90	100	
SBTPC	29	1											30
Cum. (%)	97	100											
Augmentin		29	1										30
Cum. (%)		97	100										

Fig. 6. Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. pneumoniae*, 30 strains

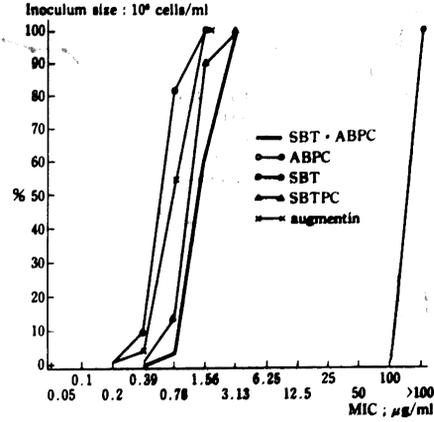
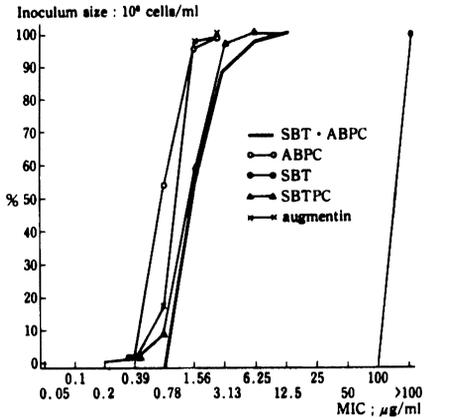


	0.012	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	TOTAL		
SBT-ABPC	13	11	12						36		
Cum. (%)	36	67	100								
ABPC	35	0	1						36		
Cum. (%)	97	97	100								
SBT							31	3	0	2	36
Cum. (%)							86	94	94	100	
SBTPC	32	0	2	1	1					36	
Cum. (%)	89	89	94	97	100						
Augmentin	27	5	0	1	3					36	
Cum. (%)	75	89	89	92	100						



	0.012	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	TOTAL	
SBT-ABPC	16	19	1						36	
Cum. (%)	44	97	100							
ABPC	35	0	1						36	
Cum. (%)	97	97	100							
SBT						1	1	33	1	36
Cum. (%)						3	6	97	100	
SBTPC	35	0	1						36	
Cum. (%)	97	97	100							
Augmentin	34	1	1						36	
Cum. (%)	94	97	100							

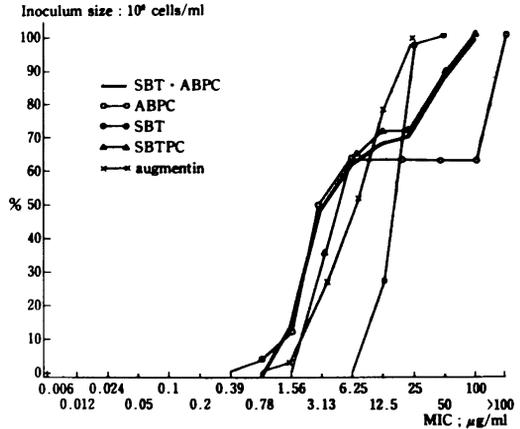
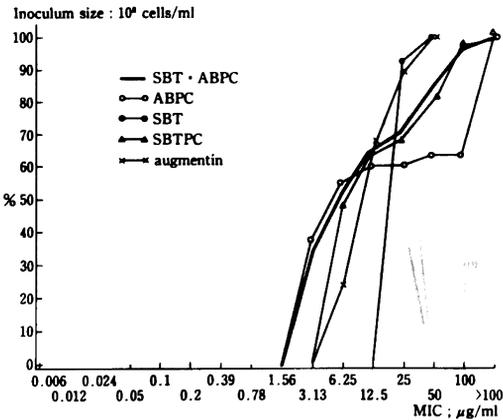
Fig. 7. Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. pyogenes*, 36 strains



	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
SBT-ABPC					46	35	9	1						91
Cum. (%)					51	89	99	100						
ABPC			1	46	40	4								91
Cum. (%)			1	52	96	100								
SBT											91			91
Cum. (%)											100			
SBTPC					8	43	37	3						91
Cum. (%)					9	56	97	100						
Augmentin				15	74	2								91
Cum. (%)				16	98	100								

	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
SBT-ABPC					2	55	34							91
Cum. (%)					2	63	100							
ABPC				8	66	17								91
Cum. (%)				9	81	100								
SBT												91		91
Cum. (%)												100		
SBTPC					12	70	9							91
Cum. (%)					13	90	100							
Augmentin				3	45	43								91
Cum. (%)				3	53	100								

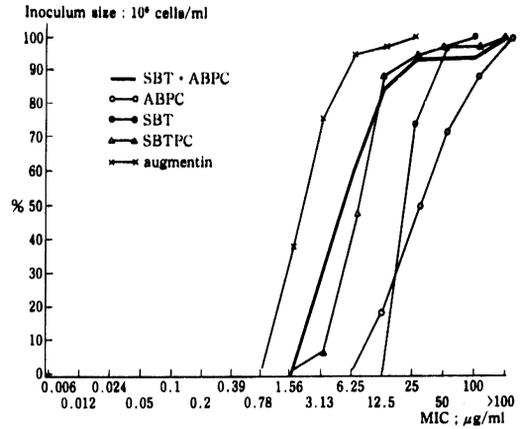
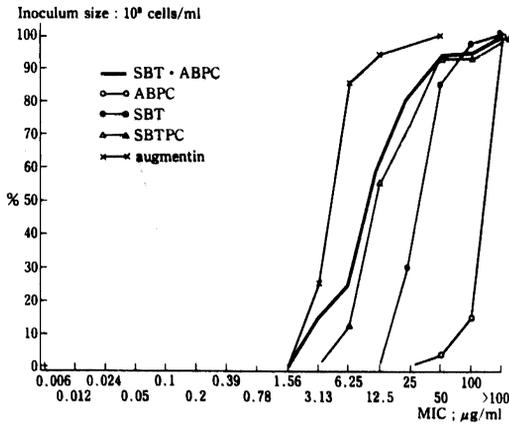
Fig. 8. Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. faecalis*, 91 strains



	0.012	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	TOTAL			
SBT-ABPC					12	6	5	2	5	4	1	35
Cum. (%)					34	51	66	71	86	97	100	
ABPC				13	6	2	0	1	0	13		35
Cum. (%)				37	54	60	60	63	63	100		
SBT							32	3				35
Cum. (%)							91	100				
SBTPC				17	5	2	4	6	1			35
Cum. (%)				49	63	69	80	97	100			
Augmentin				8	14	9	4					35
Cum. (%)				23	63	80	100					

	0.012	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	TOTAL			
SBT-ABPC					5	12	5	2	1	6	4	35
Cum. (%)					14	49	63	69	71	89	100	
ABPC				1	3	13	5	0	0	0	12	35
Cum. (%)				3	11	49	63	63	63	63	100	
SBT							9	25	1			35
Cum. (%)							26	97	100			
SBTPC					11	11	3	0	6	4		35
Cum. (%)					31	63	71	71	89	100		
Augmentin				1	7	8	11	8				35
Cum. (%)				3	23	46	77	100				

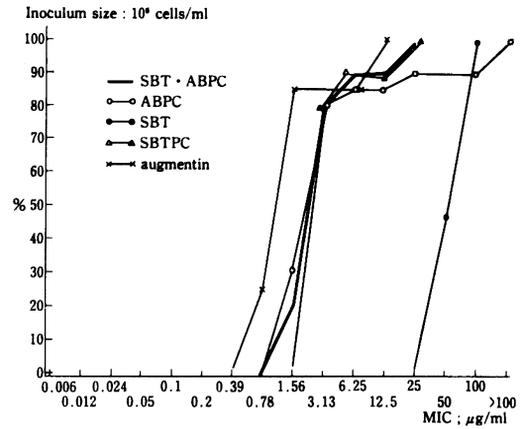
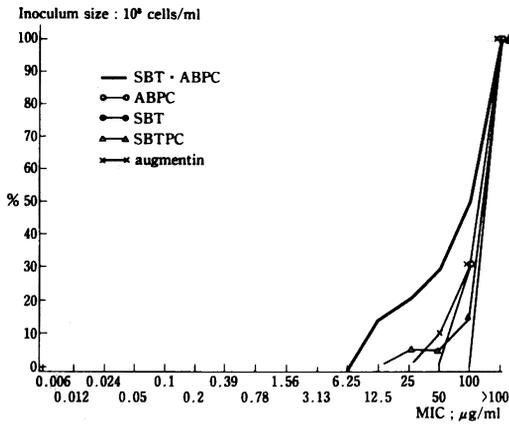
Fig. 9. Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. coli*, 35 strains



	0.012	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	25	50	>100	TOTAL		
SBT·ABPC					5	3	12	7	4	0	2	33
Cum. (%)					15	24	61	82	94	94	100	
ABPC							1	4	28			33
Cum. (%)							3	15	100			
SBT							11	17	4	1		33
Cum. (%)							33	85	97	100		
SBTPC					4	14	6	7	0	2		33
Cum. (%)					12	55	72	94	94	100		
Augmentin					8	20	3	1				33
Cum. (%)					21	85	94	97	100			

	0.012	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	25	50	>100	TOTAL			
SBT·ABPC						9	10	9	3	0	0	2	33
Cum. (%)						27	58	85	94	94	94	100	
ABPC								6	9	8	6	4	33
Cum. (%)								18	45	70	88	100	
SBT								24	8	1			33
Cum. (%)								73	97	100			
SBTPC					2	12	15	2	1	0	1		33
Cum. (%)					6	42	88	94	97	97	100		
Augmentin					12	13	6	1					33
Cum. (%)					36	76	94	97	100				

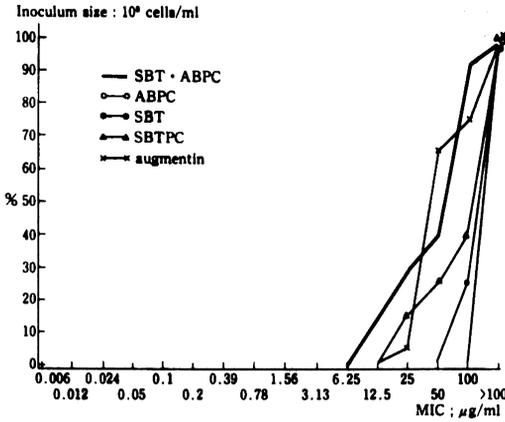
Fig. 10. Sensitivity distribution of clinical isolates of *K. pneumoniae*, 33 strains



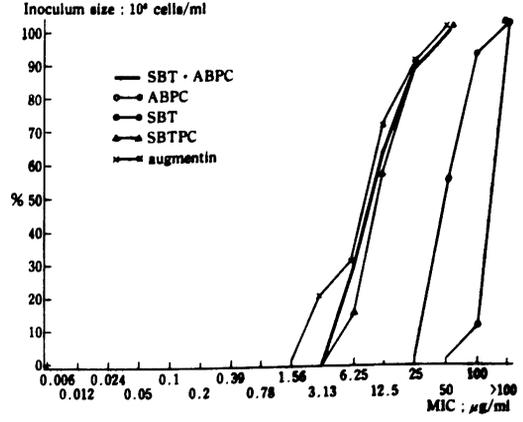
	0.012	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	25	50	>100	TOTAL
SBT·ABPC					3	1	2	4	10	20
Cum. (%)					15	20	30	50	100	
ABPC						6	14			20
Cum. (%)						30	100			
SBT								20		20
Cum. (%)								100		
SBTPC					1	0	2	17		20
Cum. (%)					5	5	15	100		
Augmentin						2	4	14		20
Cum. (%)						10	30	100		

	0.012	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	25	50	>100	TOTAL		
SBT·ABPC					4	12	2	0	2		20	
Cum. (%)					20	80	90	90	100			
ABPC					6	10	1	0	1	0	2	20
Cum. (%)					30	80	85	85	90	90	100	
SBT								9	11		20	
Cum. (%)								45	100			
SBTPC					16	2	0	2			20	
Cum. (%)					80	90	90	100				
Augmentin					5	12	0	0	3		20	
Cum. (%)					25	85	85	85	100			

Fig. 11. Sensitivity distribution of clinical isolates of *P. mirabilis*, 20 strains

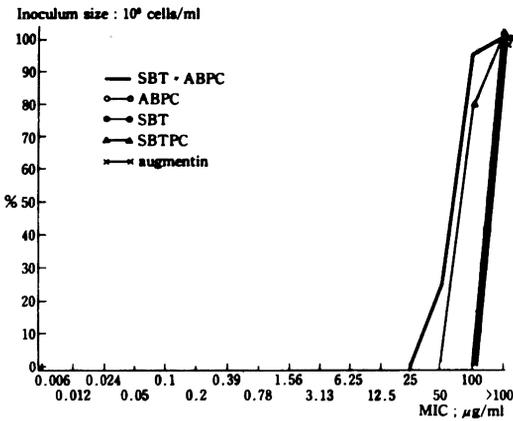


	0.012	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	TOTAL		
SBT·ABPC						3	3	2	10	2	20
Cum. (%)						15	30	40	90	100	
ABPC									20	20	
Cum. (%)									100		
SBT									5	15	20
Cum. (%)									25	100	
SBTPC						3	2	3	12	20	
Cum. (%)						15	25	40	100		
Augmentin						1	12	2	5	20	
Cum. (%)						5	65	75	100		

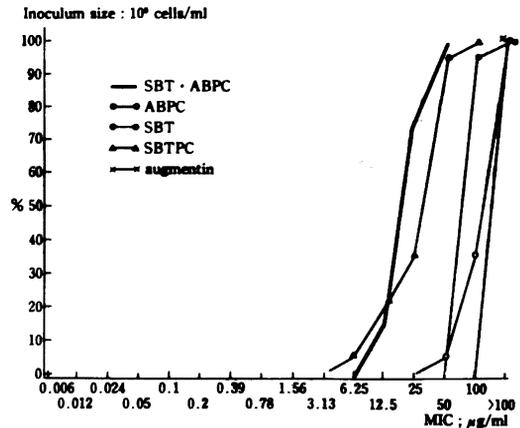


	0.012	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	TOTAL		
SBT·ABPC						5	8	5	2	20	
Cum. (%)						25	65	90	100		
ABPC									2	18	20
Cum. (%)									10	100	
SBT									10	8	20
Cum. (%)									50	90	100
SBTPC						3	9	6	2	20	
Cum. (%)						15	60	90	100		
Augmentin						4	2	8	4	2	20
Cum. (%)						20	30	70	90	100	

Fig. 12. Sensitivity distribution of clinical isolates of *P. vulgaris*, 20 strains



	0.012	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	TOTAL	
SBT·ABPC							5	14	1	20
Cum. (%)							25	95	100	
ABPC									20	20
Cum. (%)									100	
SBT									20	20
Cum. (%)									100	
SBTPC							16	4	20	
Cum. (%)							80	100		
Augmentin									20	20
Cum. (%)									100	



	0.012	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	TOTAL			
SBT·ABPC						3	12	5	20			
Cum. (%)						15	75	100				
ABPC									1	6	13	20
Cum. (%)									5	35	100	
SBT									19	1	20	
Cum. (%)									95	100		
SBTPC						1	3	3	12	1	20	
Cum. (%)						5	20	35	95	100		
Augmentin									20	20		
Cum. (%)									100			

Fig. 13. Sensitivity distribution of clinical isolates of *M. morgani*, 20 strains

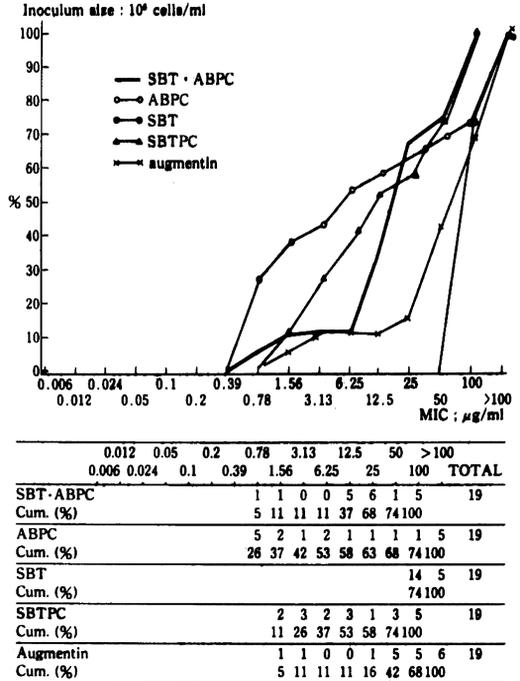
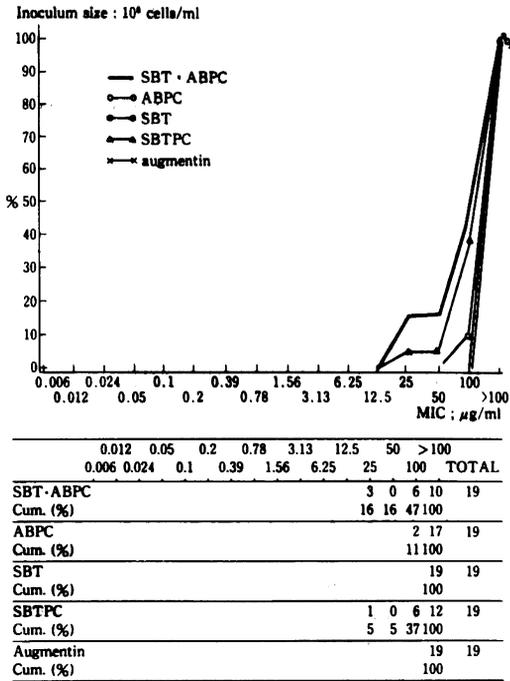


Fig. 14. Sensitivity distribution of clinical isolates of *P. rettgeri*, 19 strains

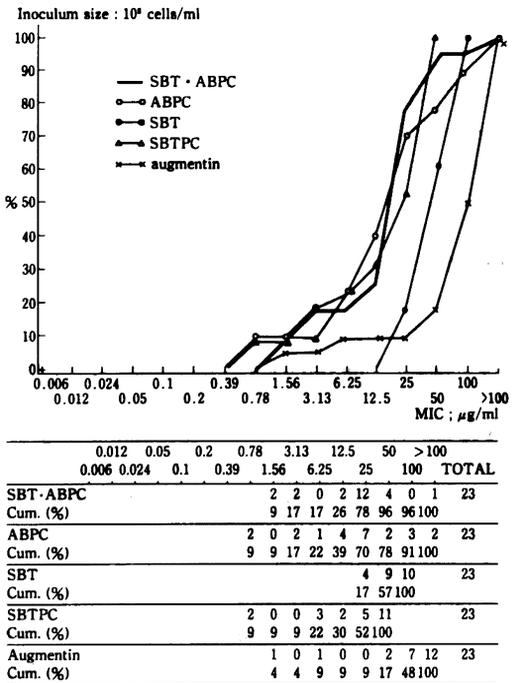
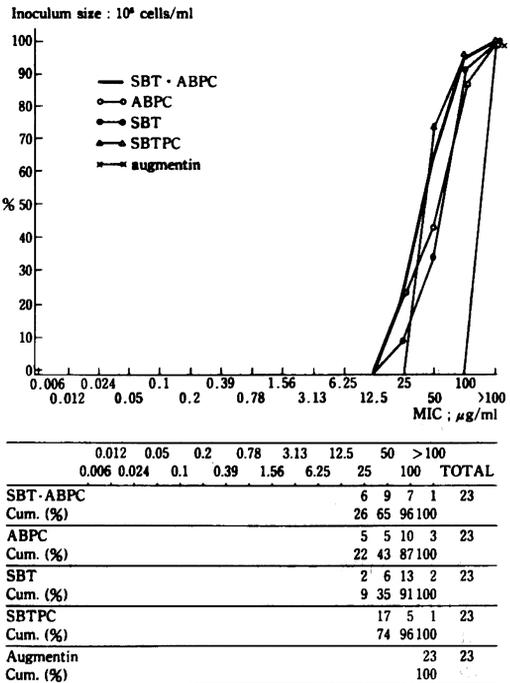


Fig. 15. Sensitivity distribution of clinical isolates of *P. stuartii*, 23 strains

*A. calcoaceticus* 44株に対し、 $10^8$ cells/mlでは5剤とも抗菌力は弱かった。しかし $10^6$ cells/mlでは、抗菌力の強さはSBT, SBTPC, SBT・ABPC, augmentin, ABPCの順となった (Fig. 16)。

*H. influenzae*の場合、ABPCとSBTの併用により、SBTPC, ABPC, SBT, augmentinより強い抗菌力が認められた (Fig. 17)。

*B. pertussis*に対し、SBT・ABPCはABPCと同程度の抗菌力を示し、 $10^6$ cells/mlにおいてaugmentinより2管程度まきった (Fig. 18)。

$\beta$ -lactamase非産生 *N. gonorrhoeae* 40株に対し、 $10^8$ ,  $10^6$ cells/ml接種ともに、SBT・ABPCはABPCと同等かあるいは1管程度弱い抗菌力をしめし、augmentin, SBTPC, SBTより強かった (Fig. 19)。

$\beta$ -lactamase産生 *N. gonorrhoeae* (PPNG) 39株に対しては、 $10^8$ cells/ml接種の場合、SBT・ABPCのMICは $1.56\mu\text{g/ml}$ から $>100\mu\text{g/ml}$ と幅広く分布した。 $10^6$ cells/mlではABPCとSBTの併用により、ABPC, SBT, SBTPC, augmentinより強い抗菌力が認められ、全株 $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育が阻止された (Fig. 20)。

*B. fragilis*に対し、 $10^8$ cells/mlおよび $10^6$ cells/mlにおいてSBT・ABPCはaugmentinより1管程度強い抗菌力を示し、ABPC, SBT, SBTPCより3—4管程度優れていた (Fig. 21)。

### 3. 殺菌作用

SBT・ABPC (1 : 2)のMICが $50\mu\text{g/ml}$ の *P. vulgaris* GN76に対し、ABPC, SBT, SBTPC, augmentinと比較した成績を Fig. 22に示した。

*P. vulgaris* GN76に対し、ABPCとSBTの併用により1 MIC, 2 MICにおいて、24時間後においても再増殖が認められなかった。ABPC, SBT, SBTPC, augmentinでは1 MIC, 及び2 MICにおいて、24時間後に再増殖がみられた。

### 4. 各種の $\beta$ -lactamaseの不活化作用に対する安定性

Fig. 23—26に示した各種 $\beta$ -lactamaseによるABPCの分解に対し、SBTが共存するとABPCの分解が阻止されることが認められた。SBTPCの場合にも同様にABPCの活性は残存した。

### 5. マウス感染治療効果

$\beta$ -lactamase産生菌に対するABPCとSBTの併用効果を検討した成績を Table 7にしめした。

*M. organii* GN125ではABPCとSBTの併用における $ED_{50}$ はSBTPCよりやや大きい値であったが、ABPC, SBT, augmentinより小さい値を示した。

*E. coli* 35に対し、SBT・ABPCの $ED_{50}$ は $3.15\text{mg/mouse}$ でありABPCの約1/3, SBTの約1/12, SBTPCの約1/10と強い治療効果を示した。

*P. vulgaris* GN76の場合、SBT・ABPCの $ED_{50}$ は $15.8\text{mg/mouse}$ を示し、SBTPCより若干大きい方が、ABPC, SBT, augmentinは治療効果はみられなかった。

*E. coli* ML1410 RGN823に対しては、 $ED_{50}$ はaugmentinが $3.15\text{mg/mouse}$ , SBT・ABPCは $7.93\text{mg/mouse}$ , ABPCとSBTは $40\text{mg/mouse}$ であり、SBTPCは無効であった。

*P. vulgaris* 9に対するSBT・ABPCの $ED_{50}$ は $13.23\text{mg/mouse}$ で、他の4剤の治療効果は認められなかった。

### 6. マウス血清中濃度

SBT・ABPC (1 : 2), ABPC, SBT, SBTPC, augmentinをそれぞれ $1\text{ mg/mouse}$ ,  $0.5\text{mg/mouse}$ , 投与したときの成績を Fig. 27に示した。

SBT・ABPCの $1\text{ mg/mouse}$ 投与によりABPCは15分がピークで $42\mu\text{g/ml}$ , SBTは5分がピークで、約 $20\mu\text{g/ml}$ あった。

ABPC  $1\text{ mg/mouse}$ 投与においては、15分がピークで $65\mu\text{g/ml}$ , SBT  $1\text{ mg/mouse}$ 投与では、5分がピークで $62\mu\text{g/ml}$ を示した。

SBTPCは経口投与であるために、ABPCのピークは30分にあり $7\mu\text{g/ml}$ , SBTは5分がピークで $5\mu\text{g/ml}$ であった。

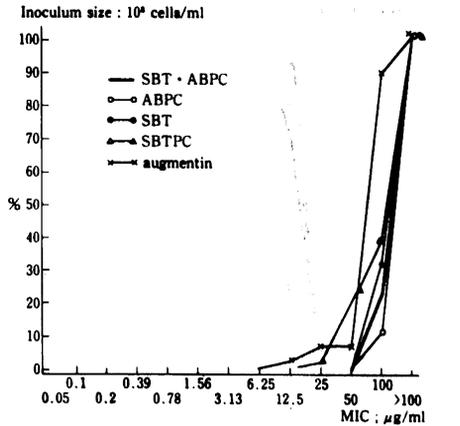
Augmentin  $1\text{ mg/mouse}$ 皮下投与においてAMPICは15分がピークで $35\mu\text{g/ml}$ , CVAは5分がピークで $15\mu\text{g/ml}$ の値がえられた。

### 考 察

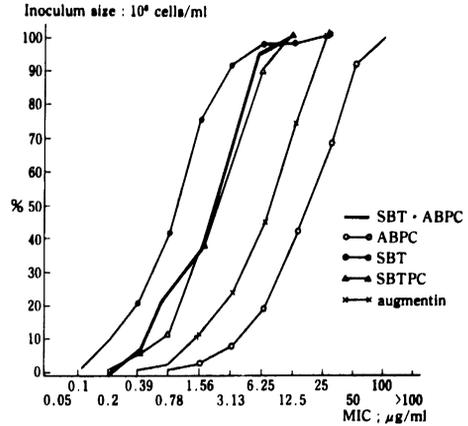
本報告は、 $\beta$ -lactamase inhibitorとして開発されたSBTとABPCの併用効果を検討し、*in vitro*, *in vivo*抗菌作用の特徴をABPC, SBT, SBTPC<sup>4)</sup>, augmentin<sup>5)</sup>と比較した成績である。

$\beta$ -lactamaseのinhibitorとしてMCIPC, MFIPCなどの拮抗阻害剤が知られているが、CVAおよびSBTはこれらと異なり、いわゆる酵素の自殺的阻害剤として作用するため、他剤との併用の有効性が報告されている。<sup>6—10)</sup>

本報告でABPCとSBTの併用効果を検討した結果、ABPC耐性菌に対し有効であることが認められ、特にMRSAを除く *S. aureus*, *P. vulgaris*, *M. organii*などの $\beta$ -lactamase産生株、PPNG, *B. fragilis*に対し強い抗菌力を示した。しかし、*P. rettgeri*, *P. stuartii*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*お

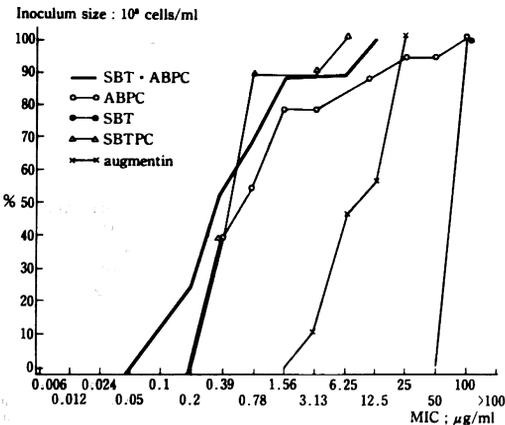


	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	TOTAL		
SBT·ABPC						10	34	44		
Cum. (%)							23	100		
ABPC						5	39	44		
Cum. (%)							11	100		
SBT						14	30	44		
Cum. (%)							32	100		
SBTPC					1	8	8	27	44	
Cum. (%)						2	20	39	100	
Augmentin					1	2	0	36	5	44
Cum. (%)						2	7	7	89	100

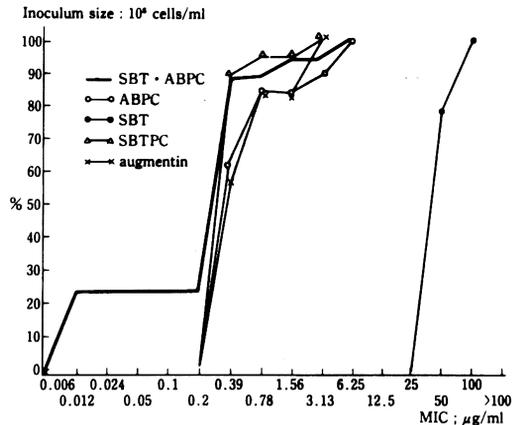


	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	TOTAL			
SBT·ABPC		2	9	5	14	12	2	44			
Cum. (%)		5	25	36	68	95	100	100			
ABPC				1	2	5	9	10	13	4	44
Cum. (%)				2	7	18	39	61	91	100	100
SBT		4	5	9	15	7	3	0	1	44	
Cum. (%)		9	20	41	75	91	98	98	100	100	
SBTPC			2	3	11	11	14	3	44		
Cum. (%)			5	11	36	61	93	100	100		
Augmentin				1	4	5	9	13	12	44	
Cum. (%)				2	11	23	43	73	100	100	

Fig. 16. Sensitivity distribution of clinical isolates of *A. calcoaceticus*, 44 strains

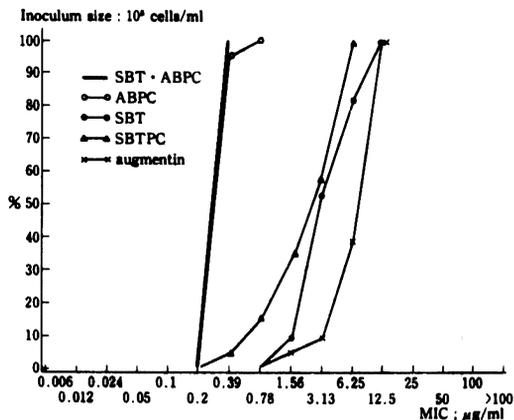


	0.012	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	TOTAL		
SBT·ABPC		2	2	5	3	3	0	0	3	18	
Cum. (%)		11	22	50	66	83	83	83	100	100	
ABPC			7	3	4	0	1	1	1	0	18
Cum. (%)			39	56	78	78	83	89	94	94	100
SBT										18	18
Cum. (%)										100	100
SBTPC			7	9	0	0	2	18	18	18	
Cum. (%)			39	89	89	89	100	100	100	100	
Augmentin					2	6	2	8	18	18	
Cum. (%)					11	44	56	100	100	100	

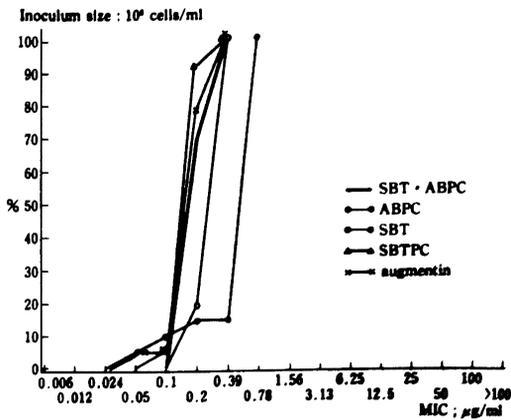


	0.012	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	TOTAL			
SBT·ABPC		4	0	0	0	0	11	0	1	0	2	18
Cum. (%)		22	22	22	22	22	83	83	88	88	100	100
ABPC							11	4	0	1	2	18
Cum. (%)							61	83	83	89	100	100
SBT										14	4	18
Cum. (%)										78	100	100
SBTPC				16	1	0	1	18	18	18		
Cum. (%)				89	94	94	100	100	100	100		
Augmentin				10	5	0	3	18	18	18		
Cum. (%)				56	83	83	100	100	100	100		

Fig. 17. Sensitivity distribution of clinical isolates of *H. influenzae*, 18 strains

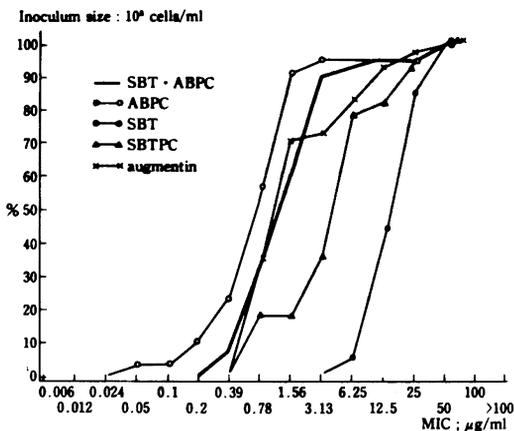


	0.012	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	TOTAL
SBT-ABPC			21						21
Cum. (%)			100						
ABPC		20	1						21
Cum. (%)		95	100						
SBT				2	9	6	4		21
Cum. (%)				10	52	81	100		
SBTPC			1	2	4	5	9		21
Cum. (%)			5	14	33	57	100		
Augmentin				1	1	6	13		21
Cum. (%)				5	10	38	100		

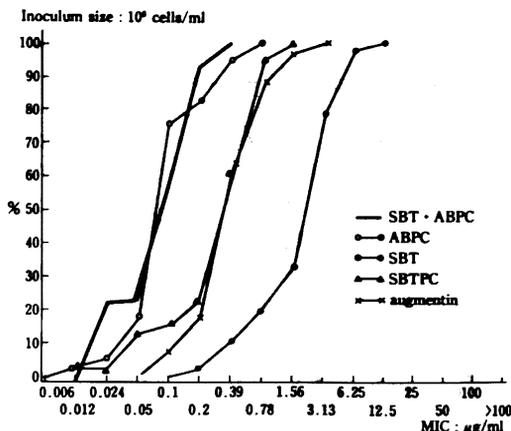


	0.012	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	TOTAL
SBT-ABPC			14	7					21
Cum. (%)			67	100					
ABPC			4	17					21
Cum. (%)			19	100					
SBT		1	1	1	0	18			21
Cum. (%)		5	10	14	14	100			
SBTPC			1	18	2				21
Cum. (%)			5	90	100				
Augmentin		1	0	15	5				21
Cum. (%)		5	5	76	100				

Fig. 18. Sensitivity distribution of clinical isolates of *B. pertussis*, 21 strains

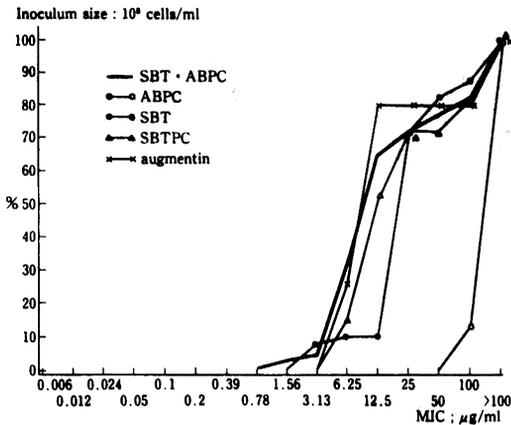


	0.012	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	TOTAL			
SBT-ABPC			3	10	11	12	1	1	0	2	40	
Cum. (%)			8	33	60	90	93	95	95	100		
ABPC		1	0	3	5	12	15	2	0	0	2	40
Cum. (%)		3	3	10	23	53	90	95	95	100		
SBT					2	14	18	6			40	
Cum. (%)					5	40	85	100				
SBTPC			7	0	7	17	2	5	2		40	
Cum. (%)			18	18	35	78	83	95	100			
Augmentin			13	15	1	4	4	2	1		40	
Cum. (%)			33	70	73	83	93	98	100			

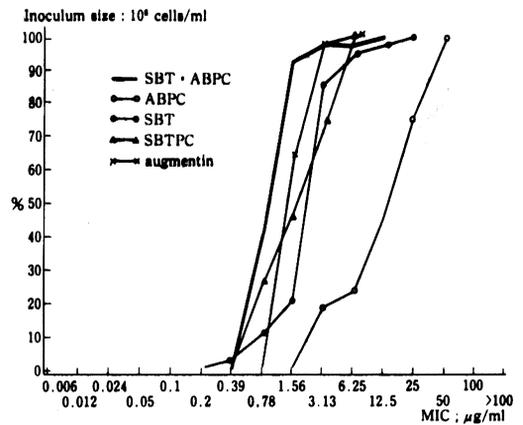


	0.012	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	TOTAL		
SBT-ABPC			9	0	16	12	3			40	
Cum. (%)			23	23	63	93	100				
ABPC		1	1	5	23	3	5	2		40	
Cum. (%)		3	5	18	75	83	95	100			
SBT				1	3	4	5	18	8	1	40
Cum. (%)				3	10	20	33	78	98	100	
SBTPC		1	0	4	1	3	14	15	2		40
Cum. (%)		3	3	13	15	23	58	95	100		
Augmentin			3	4	17	11	4	1		40	
Cum. (%)			8	18	60	88	98	100			

Fig. 19. Sensitivity distribution of clinical isolates of *N. gonorrhoeae*, 40 strains (non-PPNG)

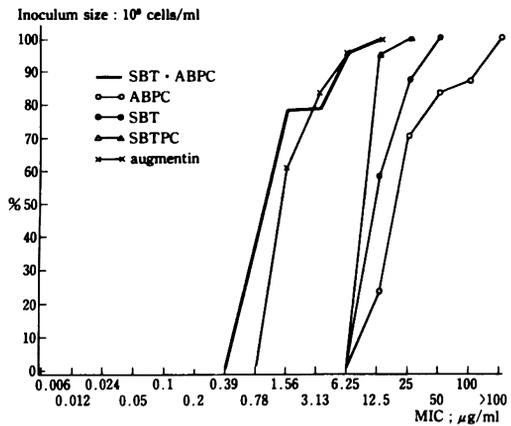


	0.012	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	TOTAL		
SBT-ABPC	1	1	10	13	3	2	2	7	39		
Cum. (%)	3	5	31	64	72	77	82	100			
ABPC							5	34	39		
Cum. (%)							13	100			
SBT			3	1	0	24	4	2	5	39	
Cum. (%)			8	10	10	72	82	87	100		
SBTPC					6	14	8	0	4	7	39
Cum. (%)					15	51	72	72	82	100	
Augmentin					10	21	0	0	0	8	39
Cum. (%)					26	79	79	79	79	100	

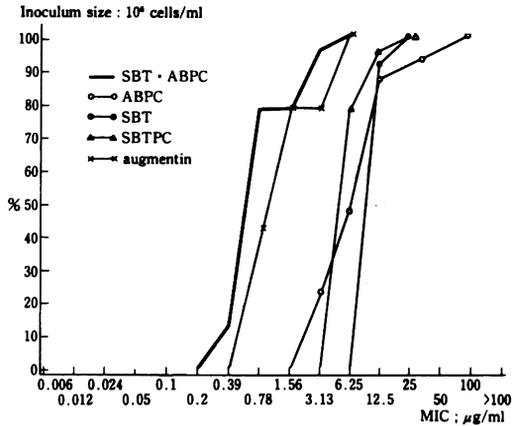


	0.012	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	TOTAL	
SBT-ABPC				15	21	2	0	1	39	
Cum. (%)				38	92	97	97	100		
ABPC					7	2	9	12	9	39
Cum. (%)					18	23	46	77	100	
SBT			1	3	4	25	4	1	1	39
Cum. (%)			3	10	21	85	95	97	100	
SBTPC					10	8	10	11		39
Cum. (%)					26	46	72	100		
Augmentin					24	14	1			39
Cum. (%)					62	97	100			

Fig. 20. Sensitivity distribution of clinical isolates of *N. gonorrhoeae*, 39 strains (PPNG)



	0.012	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	TOTAL	
SBT-ABPC			9	9	0	4	1		23	
Cum. (%)			39	78	78	96	100			
ABPC					5	11	3	1	3	23
Cum. (%)					22	70	83	87	100	
SBT					13	7	3		23	
Cum. (%)					57	87	100			
SBTPC					22	1			23	
Cum. (%)					96	100				
Augmentin			14	5	3	1			23	
Cum. (%)			61	83	96	100				



	0.012	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	TOTAL	
SBT-ABPC				3	15	0	4	1	23	
Cum. (%)				13	78	78	96	100		
ABPC					5	6	9	1	1	23
Cum. (%)					22	48	87	91	96	100
SBT						21	2		23	
Cum. (%)						91	100			
SBTPC					18	4	1		23	
Cum. (%)					78	96	100			
Augmentin			9	9	0	5			23	
Cum. (%)			39	78	78	100				

Fig. 21. Sensitivity distribution of clinical isolates of *B. fragilis*, 23 strains

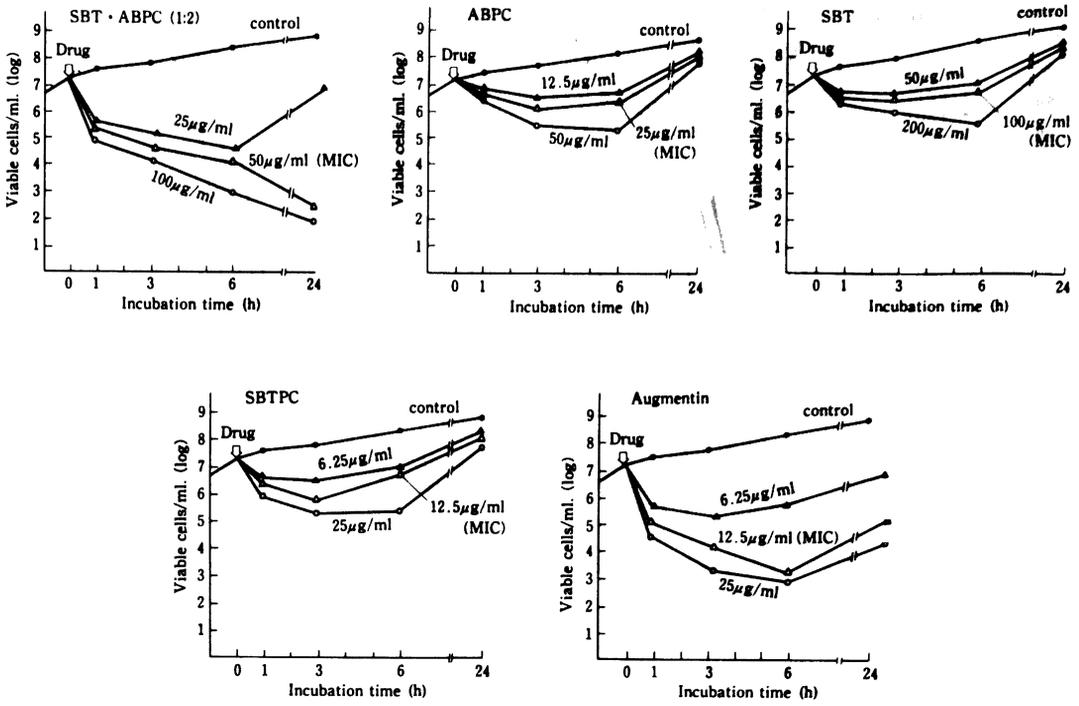


Fig. 22. Bactericidal activity of SBT · ABPC, ABPC, SBT, SBTPC and augmentin against *P. vulgaris* GN 76

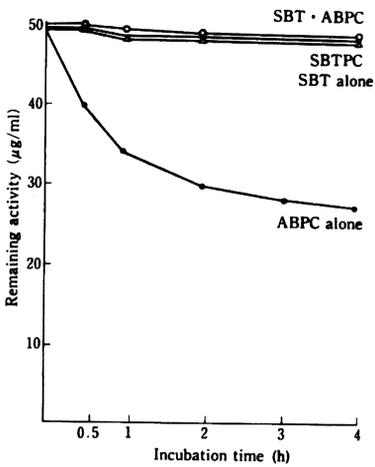


Fig. 23. Stability of ABPC to  $\beta$ -lactamase in the presence of SBT *M. Morganii* GN 125 (Richmond type 1a)

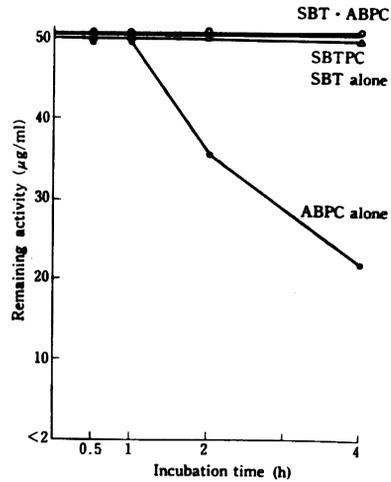


Fig. 24. Stability of ABPC to  $\beta$ -lactamase in the presence of SBT *E. coli* 35 (Richmond type 1b)

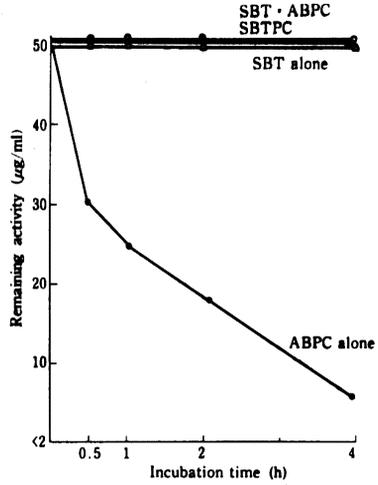
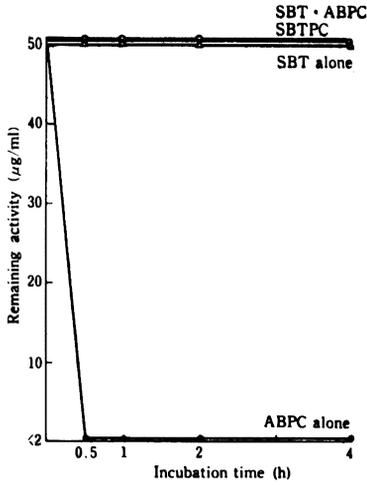


Fig. 25. Stability of ABPC to  $\beta$ -lactamase in the presence of SBT  
*E. coli* ML1410 RGN 823 (Richmond type III)

Fig. 26. Stability of ABPC to  $\beta$ -lactamase in the presence of SBT  
*P. vulgaris* No.9 (Richmond type V)

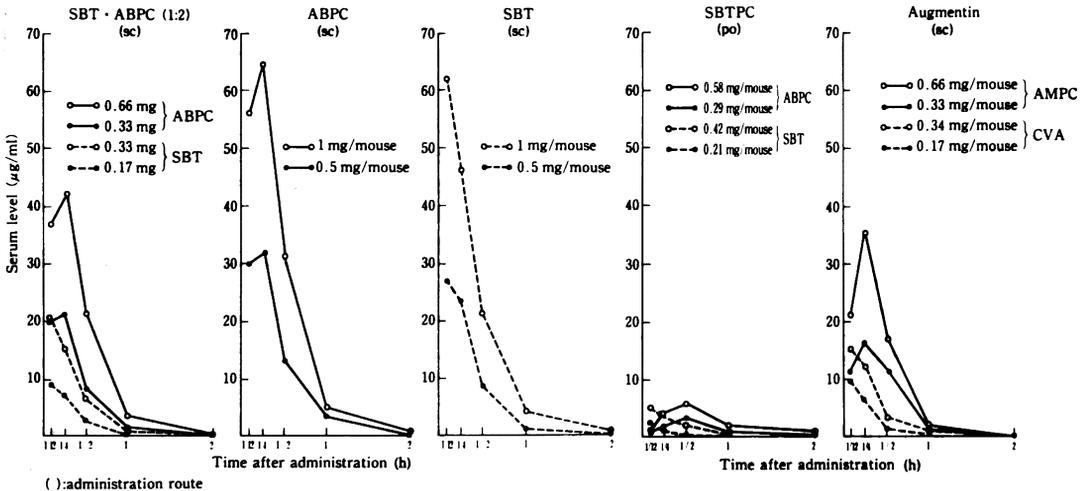


Fig. 27. Serum levels of SBT + ABPC and other antibiotics in mice

よび *X. maltophilia* においては、SBT の ABPC 増強効果は明らかではなかった。

*E. coli* 35, その他の各種の ABPC 耐性  $\beta$ -lactamase 産生グラム陰性桿菌によるマウス実験感染に対し、ABPC, SBT 単剤では無効であるが、SBT + ABPC (1 : 2), SBTPC は治療効果を示した。すなわち *in vitro* で認められた SBT の  $\beta$ -lactamase 不活化効果が *in vivo* においても証明され、ABPC と SBT が効果的にマウス体内に分布し、治療効果が発揮されるこ

とが認められ、 $\beta$ -lactamase 産生菌感染症に対する本併用の有効性が実験的に確認された。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 2) 川崎賢二, 新美博仕, 後迫敏幸, 松永敏幸：Sulbactam + Ampicillin の抗菌活性。Chemotherapy 36 (S-8) : 34~57, 1988

Table 7. Therapeutic effect of SBT•ABPC and other antibiotics on experimental infection in mice

Organism (challenge dose) <sup>a)</sup> cfu/mouse	$\beta$ -lactamase Richmond type	Drug	Administration route <sup>b)</sup>	MIC $\mu$ g/ml		ED <sub>50</sub> <sup>c)</sup> mg/mouse
				10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	
<i>M.morganii</i> GN 125 (2.5×10 <sup>6</sup> ) 3 MLD	I a	SBT•ABPC (1:2)	S.C.	50	12.5	3.14(2.35-4.21)
		ABPC	S.C.	>100	25	3.96(3.15-5.00)
		SBT	S.C.	>100	50	40
		SBTPC	P.O.	25	3.13	2.0(1.2-3.3)
		augmentin	S.C.	>100	100	>40
<i>E.coli</i> 35 (1×10 <sup>6</sup> ) 5 MLD	I b	SBT•ABPC (1:2)	S.C.	25	6.25	3.15(1.94-5.11)
		ABPC	S.C.	100	100	10(6.9-14.5)
		SBT	S.C.	25	25	40
		SBTPC	P.O.	25	12.5	31.6
		augmentin	S.C.	100	50	>40
<i>P.vulgaris</i> GN 76 (8×10 <sup>7</sup> ) 4 MLD	I c	SBT•ABPC (1:2)	S.C.	>100	50	15.8
		ABPC	S.C.	>100	>100	>40
		SBT	S.C.	>100	>100	>40
		SBTPC	P.O.	25	12.5	12.6(8.4-18.9)
		augmentin	S.C.	100	12.5	>40
<i>E.coli</i> ML 1410 RGN 823 (6×10 <sup>7</sup> ) 1 MLD	III	SBT•ABPC (1:2)	S.C.	>100	50	7.93(5.25-11.99)
		ABPC	S.C.	>100	>100	40
		SBT	S.C.	>100	100	40
		SBTPC	P.O.	>100	>100	>40
		augmentin	S.C.	25	25	3.15(2.20-4.30)
<i>P.vulgaris</i> 9 (5×10 <sup>7</sup> ) 1.25 MLD	V	SBT•ABPC (1:2)	S.C.	>100	12.5	13.23
		ABPC	S.C.	>100	>100	>40
		SBT	S.C.	>100	50	>40
		SBTPC	P.O.	50	12.5	40
		augmentin	S.C.	25	12.5	>40

a) 5% Mucin was added to the suspension

b) Drugs were administered to mice 1h post-infection

c) ED<sub>50</sub> values were calculated by Van der Waerden method.  
Numbers in parentheses indicate 95% confidence limits.

- 3) 吉田 勇, 小川正俊, 宮崎修一, 西勝恵子, 五島瑳智子: グラム陰性桿菌の産生する不活化酵素に対する各種  $\beta$ -lactam 系薬剤の安定性。Chemotherapy 29 : 865-879, 1981
- 4) 五島瑳智子, 小川正俊, 金子康子, 宮崎修一, 辻明良, 桑原章吾: Sultamicillin に関する研究。Chemotherapy 33 (S-2) : 37-53, 1985
- 5) 五島瑳智子, 小川正俊, 金子康子, 宮崎修一, 辻明良, 桑原章吾:  $\beta$ -lactamase 産生菌における clavulanic acid の  $\beta$ -lactamase inhibitor の効果—clavulanic acid と amoxicillin および ampicillin との併用における抗菌作用の増強—。Chemotherapy 30 (S-2) : 20-29, 1982
- 6) READING C, COLE M : Clavulanic acid : a beta-

lactamase inhibitory beta-lactam from *Streptococcus clavuligerus*. Antimicrob Agents Chemother 11 : 852-857, 1977

- 7) ENGLISH AR, RETSEMA JA, GIRARD AE, LYNCH JE, BARTH WE : CP-45899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: initial bacteriological characterization. Antimicrob Agents Chemother 14 : 414-419, 1978
- 8) FU KP, NEU HC : Comparative inhibition of  $\beta$ -lactamase by novel  $\beta$ -lactam compounds. Antimicrob Agents Chemother 15 : 171-176, 1978
- 9) ASWAPOKEE N, NEU HC : A sulfone  $\beta$ -lactam

- compound which acts as a  $\beta$ -lactamase inhibitor. J Antibiotics 31 : 1238~1244, 1978
- 10) 五島達智子, 小川正俊, 金子康子, 辻明良, 宮崎修一, 桑原章吾:  $\beta$ -lactamase inhibitor である sul-

bactam と cefoperazone の併用による *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 32 (S-4) : 38~50, 1984

## IN VITRO AND IN VIVO ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SULBACTAM·AMPICILLIN

SACHIKO GOTO, MASATOSHI OGAWA, YASUKO KANEKO, KENJI KAWASAKI and SHOGO KUWAHARA  
Department of Microbiology, Toho University, School of Medicine,  
5-21-16 Omori-Nishi, Ota-ku, Tokyo 143, Japan

We investigated the *in vitro* and *in vivo* antimicrobial effect of a combination of ampicillin (ABPC) and the potent irreversible  $\beta$ -lactamase inhibitor, sulbactam (SBT).

The *in vitro* antibacterial activity of ABPC combined with SBT at a ratio of 2 : 1 was enhanced against clinical isolates of various species, especially *S. aureus*, *M. morgani*, penicillinase-producing *N. gonorrhoeae* and *B. fragilis*, as compared with that of ABPC alone.

SBT combined with ABPC prevented the hydrolysis of ABPC by  $\beta$ -lactamases and potentiated the bactericidal activity of ABPC against  $\beta$ -lactamase-producing bacteria.

In the treatment of experimental infections due to ABPC-resistant bacteria, a single injection of SBT·ABPC demonstrated potent therapeutic activity, while no such activity was observed with ABPC or SBT alone.