

Table 2 Clinical Results of Sultamicillin

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Daily Dose	Duration (days)	Total Dose	Isolated Organism	Clinical Effect	Side Effect
1	N.O.	72	F	Pneumonia	2T×2	14	56	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	Good	(-)
2	S.G.	25	F	Acute bronchitis	1T×3	3	9	Normal flora	Good	(-)
3	N.H.	69	F	Acute bronchitis	2T×3	7	42	<i>S. aureus</i> ↓ <i>H. influenzae</i>	Good	(-)
4	T.G.	68	M	Acute bronchitis	2T×2	7	28	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i>	Good	(-)
5	T.T.	57	F	Acute bronchitis	2T×2	7	28	<i>S. canis</i> <i>H. influenzae</i> ↓ <i>E. cloacae</i>	Good	(-)
6	K.T.	59	F	Acute bronchitis	2T×2	5	20	<i>H. parainfluenzae</i> ↓ (-)	Good	(-)
7	K.S.	30	F	Acute bronchitis	1T×3	4	12	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	Good	(-)
8	M.K.	29	M	Acute bronchitis	1T×3	7	21	Normal flora	Good	(-)
9	Y.S.	38	F	Acute bronchitis	1T×3	7	21	<i>H. haemolyticus</i> ↓ <i>S. pneumoniae</i>	Poor	(-)
10	T.O.	30	M	Acute bronchitis	1T×3	4	12	<i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>H. parainfluenzae</i>	Good	(-)
11	M.M.	58	M	Acute bronchitis	2T×2	6	24	<i>H. parainfluenzae</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i> <i>S. pneumoniae</i>	Good	(-)
12	M.A.	61	F	Acute bronchitis	2T×2	7	28	<i>S. aureus</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i>	Fair	(-)
13	F.F.	34	F	Acute bronchitis	2T×2	7	28	Normal flora	Good	(-)
14	F.Y.	73	F	Chronic bronchitis	1T×3	7	21	Normal flora	Fair	Stomach-ache
15	T.†	46	M	Chronic bronchitis	2T×3	4	24	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>H. influenzae</i>	Poor	(-)
16	T.S.	78	F	Secondary infection with bronchiectasis	1T×3	14	42	<i>H. parainfluenzae</i> ↓ <i>H. parainfluenzae</i>	Fair	(-)
17	S.T.	35	F	Pharyngitis	2T×2	5	20	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	Good	(-)
18	T.M.	49	M	Acute tonsillitis	1T×3	4	12	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	Good	(-)
19	Y.N.	57	M	Acute tonsillitis	1T×3	3	9	<i>H. parainfluenzae</i> ↓ (-)	Good	(-)
20	M.S.	41	M	Acute tonsillitis	1T×3	7	21	<i>H. parahaemolyticus</i> ↓ (-)	Good	(-)
21	K.M.	26	M	Acute tonsillitis	1T×3	7	21	Normal flora	Good	(-)

Table 3 Laboratory Findings

Case No.	Blood											Liver function			Renal function		
	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plt ($\times 10^4$)	WBC ($\times 10^2$)	Hemogram						GOT (K.A.)	GPT (K.A.)	Al-P (K.A.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	
						ST	SEG	B	E	M	Ly						
1	B	413	12.4	37.5		88	35	38	1	1	7	18	12	6	7.5	8.5	0.9
	A	418	12.6	37.5		64	12	45	0	0	3	40	15	7	7.6	11.2	1.1
2	B	510	15.4	47.0	20.0	96	45	32	0	4	10	9	11	8	5.8	12.5	0.7
	A	490	14.9	45.0	19.0	66	15	35	0	6	6	38	10	7	4.9	13.5	0.7
3	B	405	11.7	37.5	28.4	110	5	70	0	0	9	16	14	14	10.6	13.7	0.7
	A	370	10.8	34.0	20.2	31	2	55	1	2	5	36	14	9	10.5	17.8	0.6
4	B	468	15.0	42.0	24.8	63	11	31	2	7	8	41	12	11	6.4	22.7	1.3
	A	460	14.9	42.0	25.3	76	9	40	3	2	9	42	9	12	7.4	20.4	1.1
5	B	472	13.8	41.0	15.5	40	1	39	0	2	1	57	13	11	6.2	13.4	0.9
	A	452	13.2	39.0	15.9	41	8	37	1	5	5	44	13	9	6.7	14.0	0.8
6	B	356	11.6	34.0	38.0	58	17	57	0	6	6	14	11	11	6.7	16.2	1.0
	A	341	11.1	33.0	50.3	28	4	33	3	6	1	53					
7	B	438	13.9	40.5	28.7	87	14	56	0	1	5	24	12	7	4.3	12.8	0.7
	A	478	15.0	43.3	26.4	43	9	44	0	5	5	37	13	7	4.5	9.8	0.7
8	B	486	13.8	42.5	21.0	98	19	46	0	0	12	23	8	6	7.7	10.2	1.0
	A	485	13.6	41.4	23.5	56	15	45	0	2	6	32	6	5	7.8	11.1	1.0
9	B	429	13.9	42.0	22.3	82	27	18	0	0	2	46	12	13	7.1	13.0	0.9
	A	397	12.4	38.5	24.6	86	11	53	0	0	5	31	11	10	6.5	12.6	0.9
10	B	487	15.5	45.0	20.6	166	13	74	1	0	4	8	10	6	8.1	16.6	0.9
	A	465	14.4	42.5	24.3	46	3	41	3	1	2	50	8	5	6.9	20.0	1.0
11	B	418	14.0	41.0		105	10	45	1	7	5	32	13	5	5.0	20.9	1.1
	A	420	14.4	40.5		80	14	50	0	3	7	26	13	10	6.3		
12	B	420	11.9	36.0	33.4	84	13	46	0	3	3	35	9	9	7.9	15.8	0.9
	A	434	12.6	36.0	34.6	94	7	45	2	5	1	40	11	2	7.6	14.3	1.0
13	B	356	11.3	33.0		59	2	60	1	6	5	26	7	5	5.7	22.3	1.0
	A	366	11.4	34.0		39	4	47	0	2	9	38	7	6		16.2	0.9
14	B	438	13.5	41.5	26.4	81	4	56	0	0	6	34	14	8	10.0	16.4	0.7
	A	404	12.5	39.0	28.2	51	22	49	0	0	4	25	12	16	9.8	18.3	0.8
15	B	550	16.4	50.0	29.4	121	2	64	0	2	5	27	11	14	7.4	11.7	0.9
	A	527	15.7	47.5	25.0	98	2	60	0	1	4	33	12	12	6.9	12.5	0.9
16	B	391	8.4	27.5	33.1	60	0	51	2	2	9	36	14	10	7.6	18.8	0.9
	A	421	9.0	30.0	32.8	66	8	55	1	3	8	25	15	9	6.9	15.2	1.1
17	B	438	14.7	43.5		66	21	38	2	2	4	33	8	5	5.9	10.0	0.6
	A					59							7	5	6.1	10.0	0.7
18	B	482	15.6	45.5	20.6	82	29	30	0	1	4	36	17	17	6.3	14.8	1.1
	A	492	14.8	46.0	21.2	48	0	57	0	1	4	38	16	10	5.9	15.2	0.9
19	B	454	14.7	44.5	24.5	84	3	34	1	6	2	46	20	11	7.7	27.6	1.2
	A	464	15.1	46.0	20.1	49	5	52	0	4	5	34	20	12	8.6	22.0	1.1
20	B	474	15.4	45.0	26.4	105	7	61	0	0	5	27	12	9	6.7	16.5	1.0
	A	470	15.2	44.0	24.6	54	0	55	1	2	4	38	11	7	6.5	15.6	1.0
21	B	516	16.1	46.0	20.5	167	23	53	0	0	12	12	12	8	4.2	13.0	1.1
	A					82							12	9	3.9		

検討した。

2. 成績

Table 1に示すように *S. aureus* 29株については感受性菌が多く、両者の間には殆ど差違がなかった。*E. coli* 31株については ABPC 高度耐性株が大部分であり、ABPC の MIC は $800\mu\text{g/ml}$ の株が14株と多いのに対し本剤は $200\mu\text{g/ml}$ の株が13株と多く、本剤の方が ABPC よりやや感受性がすぐれていた。*C. freundii* 2株と、*S. typhimurium* 1株では株数が少ないため比較は難しいが ABPC 高度耐性株であり、ABPC よりも本剤の方が感受性がややすぐれていた。

II. 臨床成績

1. 投与対象及び投与方法

対象は当院通院患者で肺炎1例、急性気管支炎12例、慢性気管支炎2例、気管支拡張症二次感染1例、咽頭炎1例、急性扁桃炎4例の呼吸器感染症21例である。投与量は1回2錠（1錠中 sultamicillin 375mg 含有）1日2回投与が8例、1回1錠1日3回投与が11例、1回2錠1日3回投与が2例であり、投与期間は3日～14日間である。

2. 成績

呼吸器感染症の効果判定基準は臨床的には発熱、咳嗽、喀痰などの臨床症状の他に白血球増多、CRP 値などの検査所見、肺炎では胸部 X 線所見も参考とし有効、やや有効、無効と判定し、細菌学的所見については起炎菌と思われるものに関して治療後の検査成績により消失、不変、菌交代、不明の4段階に判定した。

Table 2の如く肺炎の1例は比較的軽症ではあったが有効、急性気管支炎12例では10例が有効、1例やや有効、無効1例であった。慢性呼吸器感染症3例ではやや有効2例、無効1例であった。咽頭炎及び急性扁桃炎5例の上気道感染症ではいずれも有効で全体では76.2%の有効率であった。細菌学的には21例中不明の5例を除けば消失7例、不変2例、菌交代7例であった。

III. 副作用

臨床的には胃痛の消化器症状が1例に認められたが軽度のもので、本剤を中止する程のものではなく、また特に処置もしなかった。

本剤投与前後の血液、肝機能、腎機能検査において異常値をきたしたものは Table 3に示すように全く認められなかった。

IV. 考察

臨床分離の *S. aureus* では感受性菌が多く両者には殆ど差違がないが sultamicillin がむしろやや悪かった

が、sultamicillin 中の ABPC 量は約60%であることを考えれば、妥当の結果と考えられる。*E. coli*, *C. freundii*, *S. typhimurium* では ABPC 高度耐性菌が殆どであったが、ABPC の MIC と本剤の MIC を比較すると ABPC に比し本剤の MIC が若干ながらすぐれていた。これは sultamicillin より遊離した SBT により ABPC の β -lactamase への抵抗性が強化され、その抗菌力が増強されたことを示唆しているものと云える。さらに ABPC の β -lactamase 産生菌に対し抗菌力の増大をみるには *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. vulgaris* などの菌を選んで比較すればより SBT の共存効果が現われるものと報告されている。また SBT の共存は ABPC への悪影響も全くないと云われている。これがわれわれの臨床効果にも反映して、呼吸器感染症21例中16例（約76%）が有効、やや有効が3例で無効は2例のみであった。急性症では18例中有効16例（約88%）に達し、比較的軽症とは云え肺炎が治癒したことは特筆される。これに対し慢性の呼吸器感染症3例では有効は1例もなくやや有効2例、無効1例であったが、1回2錠1日3回の1例を除けば他の2例は1回1錠1日3回であり、投与期間も14日間1例で他の2例は7日間以内であり、投与量、投与期間については今後更に症例をまして検討すべきものがあると考えられる。また細菌学的にみれば臨床効果に比し除去率は悪く、21例中不明の5例を除けば16例中消失は7例と低く、菌交代が7例にもみられたことは予想外の感もあり今後の問題点とも云えよう。中等症以下の呼吸器感染症で殊に急性症の症例に対しては、投与量は1回2錠1日2回又は1回1錠1日3回投与でよい効果をあげることができた。

本剤は副作用も少ないことから中等症以下の呼吸器感染症には有用な経口の抗生剤と考えられる。

文 献

- 1) Baltzer, B. et al. : Mutual pro-drugs of β -lactam antibiotics and β -lactamase inhibitors. *J. Antibiotics*. 33(10) : 1183-1192, 1980
- 2) Rogers H. J. et al. : Pharmacokinetics and bioavailability of sultamicillin estimated by high performance liquid chromatography. *J. Antimicrob. Chemother.* 11 : 435-445, 1983
- 3) Emmerson, A. M. : Pharmacokinetics of sulbactam and ampicillin following oral administration of sultamicillin with probenecid. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 2 : 340-344, 1983

ANTIMICROBIAL AND CLINICAL STUDIES ON SULTAMICILLIN

KENTARO WATANABE, MASARU KOYAMA, KATSUHITO ITŌ,
FUKUO IJIMA, RYŪJI AKIYOSHI and KEIICHI NAKAGAWA (late)

Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Clinical Laboratories, Tokyo Kyosai Hospital

Antibacterial activity and clinical efficacy of sultamicillin were investigated and the following results were obtained.

Antibacterial activity was measured with inoculum size of 10^6 cells/ml. MICs of sultamicillin against clinically isolated 29 strains of *S. aureus* which were sensitive to ABPC were almost the same to those of ABPC, but against most of 29 strains of *E. coli*, 2 strains of *C. freundii*, and one strain of *S. typhimurium* which were resistant to ABPC were lower than those of ABPC.

Clinically, sultamicillin was administered to 21 cases with respiratory tract infections; one each of pneumonia, secondary infection with bronchiectasis and pharyngitis, 2 cases of chronic bronchitis, 12 cases of acute bronchitis and 4 cases of acute tonsillitis. Clinical effectiveness was observed in 16 cases out of 21 cases; good in 16 cases, fair in 3 cases and poor in 2 cases.

As for the side effects of the drug, stomachache was observed in one case, but no abnormal laboratory findings were observed.