

## Sultamicillin に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症に対する臨床的検討

富田 弘志・猿渡 勝彦・長沢 正夫・中里 博子・古賀 宏延・福田 義昭・渡辺 講一  
田中 光・小森 宗敬・重野 芳輝・鈴山 洋司・泉川 欣一・斉藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第二内科学教室

賀来 満夫・草野 展周・餅田 親子・菅原 和行・山口 恵三

長崎大学医学部附属病院検査部

小田 敏郎・大田 迪祐・池辺 璋・中野 正心・岩崎 博圓・堤 恒雄

長崎大学医学部第二内科関連施設

経口半合成  $\beta$ -lactam 剤 sultamicillin の基礎的研究および呼吸器感染症に対する臨床的検討を行った。

1) 抗菌力：標準菌27株と臨床分離株14菌種729株について、sultamicillin, ABPC, AMPC, BRL-25000 (BRL), sulbactam (SBT), clavulanic acid (CVA) の MIC 値を、マイクロブイオン希釈法にて測定し、比較検討した。

本剤の抗菌力は、*S. aureus*, *S. epidermidis* に対しては、BRL, AMPC, ABPC とほぼ同等であり、*K. pneumoniae*, *P. vulgaris* に対しては、BRL よりやや劣るものの、AMPC, ABPC より優れていた。また ABPC, AMPC の耐性株に対しても優れた抗菌活性を示した。

2) 血中および喀痰内濃度：慢性気道感染症 4 例に、本剤750mg を経口投与し、血中と喀痰内の本剤濃度を経時的に観察した。最高血中濃度は投与 1～2 時間後に ABPC として 5.9～13.7  $\mu\text{g/ml}$ 、SBT として 4.2～7.5  $\mu\text{g/ml}$  が得られた。喀痰内濃度のピークは、ABPC として 0.13～0.52  $\mu\text{g/ml}$ 、SBT として 0.2～1.3  $\mu\text{g/ml}$  の濃度が得られた。

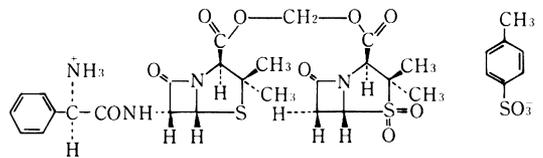
3) 呼吸器感染症に対する効果および副作用：呼吸器感染症33例を対象とし、本剤の臨床効果と副作用について検討した。有効率は69.7%で、細菌学的には、26例中15例(57.7%)に除菌効果が得られた。副作用及び臨床検査値の異常は認めなかった。

Sultamicillin は1979年、米国 Pfizer 社によって開発された、経口半合成  $\beta$ -lactam 剤で、Fig. 1 に示すように、ampicillin (ABPC) と  $\beta$ -lactamase 阻害剤の sulbactam (SBT) をエステル結合させた tosyl 塩である。本剤は酸性側では比較的安定であるため、胃内では安定で、主に小腸上部で吸収され、腸壁の esterase により水解され、当量の ABPC と SBT に解離し、高い血中濃度が得られる<sup>1)</sup>。

Sultamicillin 錠は、sultamicillin として375mg 含有し、ABPC としては220.5mg (力価) に相当する。SBT は  $\beta$ -lactamase inhibitor として、penicillinase 型を強く、cephalosporinase 型の一部を中等度に不活化するので、 $\beta$ -lactamase 産生の各種細菌等にまで ABPC の抗菌活性を示すとされている<sup>2)</sup>。

今回私達は、標準菌種27株と各種臨床分離の14菌種729株に対する本剤の抗菌力を、ABPC, amoxicillin (AMPC), BRL, SBT, CVA と比較し、また 4 例の慢性気道

Fig. 1 Chemical structure of sultamicillin tosylate



感染症例に本剤を投与した際の血中および喀痰内移行濃度を測定した。さらに、呼吸器感染症33例に投与した場合の臨床効果および副作用について検討したので報告する。

## I. 基礎的研究

### 1. 抗菌力

#### 1) 材料と方法

標準菌27株、臨床分離株 729 株 (*Staphylococcus aureus* 50株, *Staphylococcus epidermidis* 41株, *Strep-*

*tococcus faecalis*43株, *Streptococcus pneumoniae*65株, *Escherichia coli*52株, *Enterobacter cloacae*50株, *Citrobacter freundii*55株, *Proteus mirabilis*48株, *Proteus vulgaris*50株, *Proteus rettgeri*50株, *Klebsiella pneumoniae*47株, *Morganella morganii*52株, *Haemophilus influenzae*72株, *Serratia marcescens*54株)について, sultamicillin の最小発育阻止濃度(MIC)を測定し, AMPC, ABPC, BRL, CVA, SBTのそれと比較した。MIC測定は MIC2000(ダイナテック社)を用いたマイクロイオン希釈法<sup>2)</sup>にて行い, 接種菌量は, *H. influenzae*は $10^4$ CFU/mlとし, 他はすべて $10^5$ CFU/mlとした。*H. influenzae*には, Schaedler's broth1000mlに対して, 不活化馬溶血液(10ml), vitamin K<sub>1</sub>(0.5 $\mu$ l), NAD(50mg), fildes enrichment(15ml), Mg<sup>2+</sup>(25mg), Ca<sup>2+</sup>(50mg)を添加したものを基礎培地とした。その他の菌には, Mueller-Hinton broth(Difco)1000mlに対し, Mg<sup>2+</sup>(25mg), Ca<sup>2+</sup>(50mg)を添加し, さらにブドウ糖(終濃度1%)とフェノールレッド(終濃度0.01%)を加えたものを基礎培地とした。本法のMIC値は, 化学療法学会規定の寒天平板希釈法による $10^6$ 接種の際のMIC値に良好な相関を示す事が認められている<sup>2)</sup>。

## 2) 成績

教室保存の標準菌株27株に対するMIC測定成績を, Table 1に示した。*S. aureus*, *S. epidermidis*, *M. luteus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii*, *S. sonnei*, *S. typhi*, *S. typhimurium*, *S. marcescens*に対しては, 本剤はAMPC, BRL, ABPCとほぼ同等の抗菌活性を示した。*K. pneumoniae* DENKENに対しては, AMPC, BRL, ABPCとほぼ同等の抗菌活性を示したが, *K. pneumoniae* PCI602, ATCC13883に対しては, AMPC, ABPCよりも2~3管以上優れてはいるものの, BRLよりは2管劣っていた。*E. cloacae*に対しては, AMPC, ABPC, BRLよりも優れており, *P. vulgaris*に対しても, AMPC, BRL, ABPCとほぼ同等ないし優れていた。*P. aeruginosa*に対しては, 1種の菌を除いて, 他の薬剤より優れていた。

臨床材料分離株729株に対する本剤とAMPC, BRL, ABPC, CVA, SBTの抗菌活性の成績を, MIC分布および累積曲線でFig. 2~15に示した。*S. aureus*, *S. epidermidis*に対する本剤のMIC値は, 0.05から25 $\mu$ g/mlと広く分布し, AMPC, BRL, ABPCとほぼ同等で, ピークはそれぞれ1.56 $\mu$ g/ml, 0.39 $\mu$ g/mlであった。*S. pneumoniae*に対する本剤のMICは, AMPC,

BRL, ABPCよりも1管程度劣っていたが, ピークは0.05 $\mu$ g/mlで, 全株0.78 $\mu$ g/mlで発育は阻止された。

*E. coli*, *S. faecalis*, *P. mirabilis*に対しては, 本剤のMICはAMPC, BRL, ABPCよりも1管程度劣っており, *E. coli*に対するMICのピークは6.25 $\mu$ g/ml, *S. faecalis*に対するMICのピークは1.56 $\mu$ g/ml, *P. mirabilis*に対するMICのピークは1.56 $\mu$ g/mlであった。しかしながら, AMPC, ABPCに100 $\mu$ g/ml以上耐性の*E. coli*に対し, 本剤はより優れた抗菌活性を示した。

*H. influenzae*に対しては, 本剤のMICのピークは0.78 $\mu$ g/mlで, AMPC, BRLとほぼ同程度の抗菌活性を示し, ABPCより1管程度劣るが, 25 $\mu$ g/ml以上の耐性側でABPC, AMPCよりも抗菌活性が優れていた。

*E. cloacae*, *C. freundii*に対しては, 本剤のMICはいずれも6.25 $\mu$ g/ml以上で, 他の薬剤とほぼ同程度の抗菌活性であった。

*K. pneumoniae*に対しては, 本剤のMICはいずれも6.25 $\mu$ g/ml以上で, ピークは12.5 $\mu$ g/mlにあり, BRLよりも2管程度劣るものの, AMPC, ABPCよりは2~3管程度優れていた。*P. vulgaris*に対しては, 本剤のMICのピークは25 $\mu$ g/mlであったが, AMPC, ABPCより2管以上優れ, BRLよりも1管程度劣っていた。*P. rettgeri*に対しては, 本剤のMICのピークは50 $\mu$ g/mlと他の薬剤同様抗菌力は劣っていたが, 100 $\mu$ g/ml以上の高度耐性株は比較薬剤中最も少なかった。

*M. morganii*に対しては, 本剤のMICのピークは25 $\mu$ g/mlにみられ, AMPC, BRL, ABPCよりも2管以上抗菌活性が優れており, 高度耐性株は極めて少なかった。

*S. marcescens*に対しては, 本剤は他の薬剤同様抗菌活性は非常に劣っていた。

## 2. 本剤投与後におけるヒトの血中および喀痰中濃度

### 1) 実験方法

慢性気道感染症4例(77歳, 男性, 40kg, 慢性気管支炎; 74歳, 女性, 41.6kg, 慢性気管支炎; 46歳, 男性, 65kg, 慢性気管支炎; 61歳, 男性, 53kg, びまん性汎細気管支炎)を対象に, sultamicillin 750mgを経口投与し, 投与前および投与後1, 2, 4, 6時間目に採血して血中濃度の測定を行い, また喀痰については, 投与前および投与後より1時間ごとに6時間目まで全量減菌シャーレに採取し, 本剤の濃度を測定した。

SBTおよびABPCの血中濃度測定には, ヒト血清

Table 1 MICs of sultamicillin and other antimicrobial agents to standard strains

Kind of standard strains	MICs ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	AMPC	BRL	ABPC	SUL*
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0.1	0.2	$\leq 0.05$	0.1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	0.78	0.78	0.78	1.56
<i>Micrococcus luteus</i> PCI 1001	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0.1	0.1
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	3.13	3.13	3.13	6.25
<i>Escherichia coli</i> BHN	0.78	1.56	0.2	0.78
<i>Escherichia coli</i> Kp	1.56	3.13	1.56	1.56
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	3.13	6.25	3.13	6.25
<i>Shigella dysenteriae</i> EW3	0.39	0.39	0.2	0.2
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW 10	1.56	3.13	0.78	1.56
<i>Shigella flexneri</i> 3a EW 14	0.78	1.56	0.78	0.78
<i>Shigella boydii</i> EW 29	0.78	0.78	0.2	0.2
<i>Shigella sonnei</i> EW 35	0.78	0.78	0.39	0.39
<i>Salmonella typhi</i> H 901	0.39	0.78	0.39	0.78
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	0.78	1.56	0.78	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	>100	3.13	100	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> DENKEN	0.78	1.56	0.78	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	>100	6.25	100	25
<i>Enterobacter cloacae</i> ATCC 23355	50	100	25	12.5
<i>Serratia marcescens</i> ATCC 8100	100	100	100	50
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100-1	0.39	0.39	0.1	0.2
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 13315	25	1.56	12.5	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> KOBAYASHI	>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	100	>100	50	12.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	100	>100	50	12.5
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	100	>100	50	12.5

\*SUL : Sultamicillin

を、喀痰内移行濃度の測定には、0.1M リン酸緩衝液 pH6.0を用いて標準曲線を作成し、SBTには *E. coli* 273を、ABPCには *M. luteus* ATCC9341を検定菌とした薄層カップ法を用いた。

## 2) 実験成績

成績を Fig. 16~19に示した。Sultamicillin750mg を経口投与した際の血中濃度のピーク値は、SBTとしては、4.2~7.5 $\mu\text{g/ml}$  (平均6.0 $\mu\text{g/ml}$ ) で、そのうち空腹時投与の2例は1時間目に、食後投与の2例では2時間目にみられた。ABPCとしては、血中濃度のピーク値は、5.9~13.7 $\mu\text{g/ml}$  (平均9.15 $\mu\text{g/ml}$ ) で、同様に

空腹時投与の2例は1時間目に、食後投与の2例では2時間目にみられた。同時に採取した喀痰中の濃度のピークは、SBTとしては、0.2~1.3 $\mu\text{g/ml}$  (平均0.575 $\mu\text{g/ml}$ ) で、そのうち3例は2~3時間目に、他の1例は1~2時間目にみられ、ABPCとしては、0.13~0.52 $\mu\text{g/ml}$  (平均0.287 $\mu\text{g/ml}$ ) で、それぞれ1~2時間目、2~3時間目、3~4時間目、5~6時間目に認められた。

なお、最高血中濃度に対する最高喀痰中濃度の比率は、SBTとしては3.8~17.3%、ABPCとしては2.2~4.24%であった。

Fig. 2 MIC distribution of sultamicillin and other antimicrobial agents against *S. aureus* (50 strains)

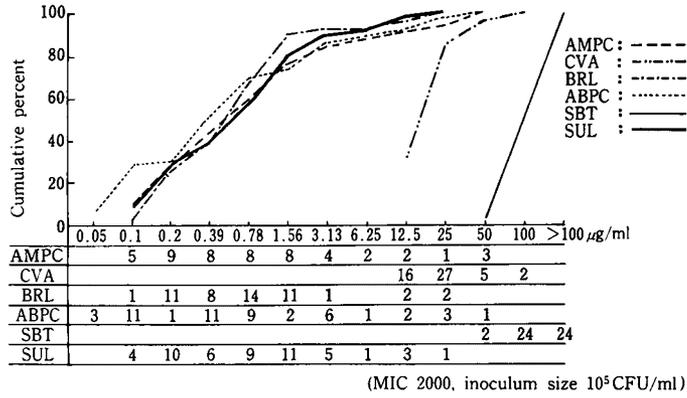


Fig. 3 MIC distribution of sultamicillin and other antimicrobial agents against *S. epidermidis* (41 strains)

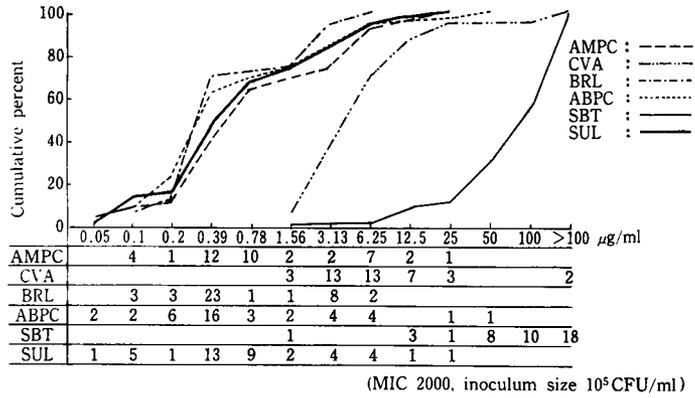


Fig. 4 MIC distribution of sultamicillin and other antimicrobial agents against *S. pneumoniae* (65 strains)

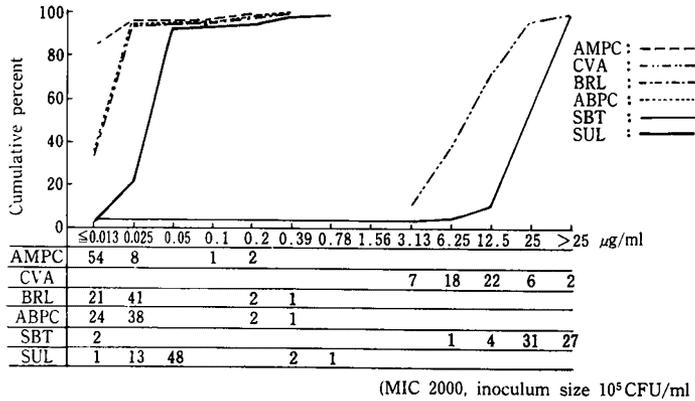
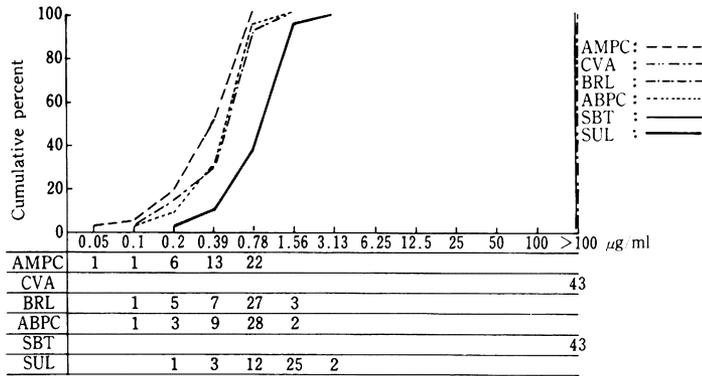
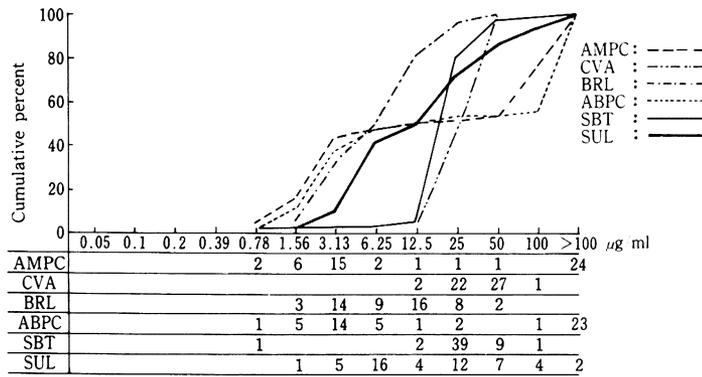


Fig. 5 MIC distribution of sultamicillin and other antimicrobial agents against *S. faecalis* (43 strains)



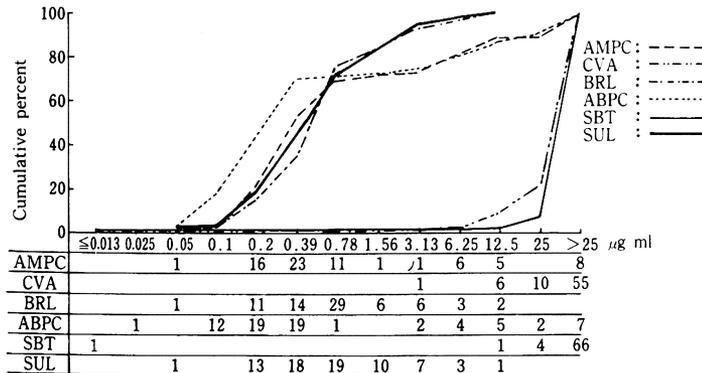
(MIC 2000, inoculum size 10<sup>5</sup>CFU/ml)

Fig. 6 MIC distribution of sultamicillin and other antimicrobial agents against *E. coli* (52 strains)



(MIC 2000, inoculum size 10<sup>5</sup>CFU/ml)

Fig. 7 MIC distribution of sultamicillin and other antimicrobial agents against *H. influenzae* (72 strains)



(MIC 2000, inoculum size 10<sup>3</sup>CFU/ml)

Fig. 8 MIC distribution of sultamicillin and other antimicrobial agents against *E. cloacae* (50 strains)

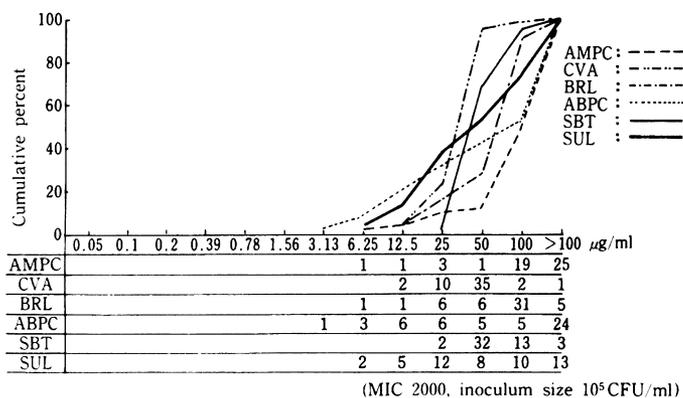


Fig. 9 MIC distribution of sultamicillin and other antimicrobial agents against *C. freundii* (55 strains)

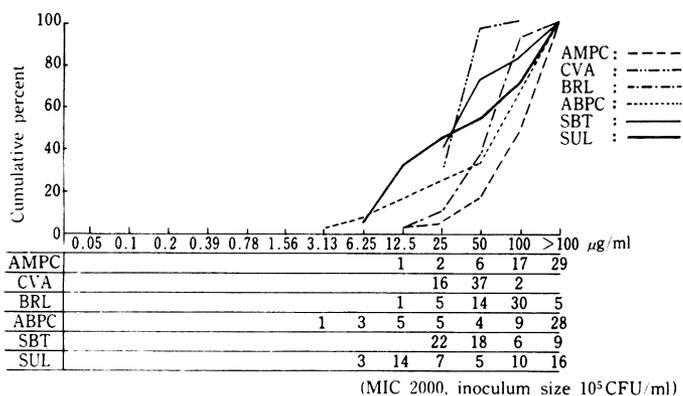


Fig. 10 MIC distribution of sultamicillin and other antimicrobial agents against *K. pneumoniae* (47 strains)

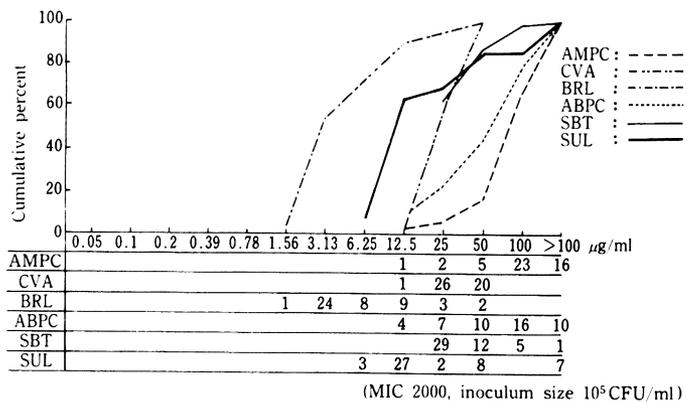


Fig. 11 MIC distribution of sultamicillin and other antimicrobial agents against *P. mirabilis* (48 strains)

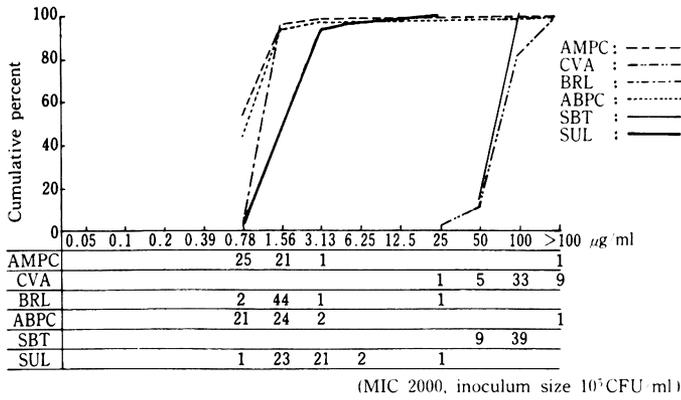


Fig. 12 MIC distribution of sultamicillin and other antimicrobial agents against *P. vulgaris* (50 strains)

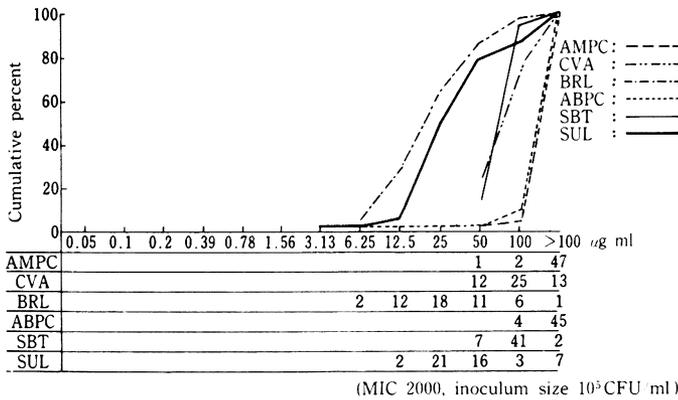


Fig. 13 MIC distribution of sultamicillin and other antimicrobial agents against *P. rettgeri* (50 strains)

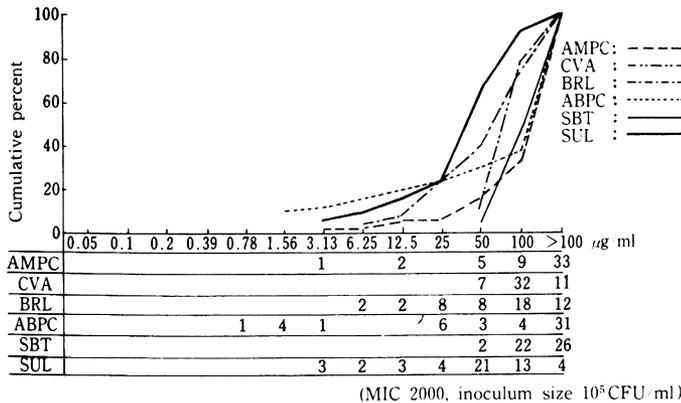


Fig. 14 MIC distribution of sultamicillin and other antimicrobial agents against *M. morgani* (52 strains)

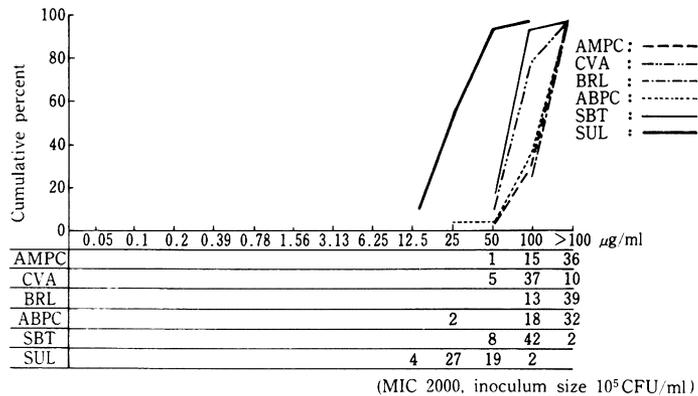
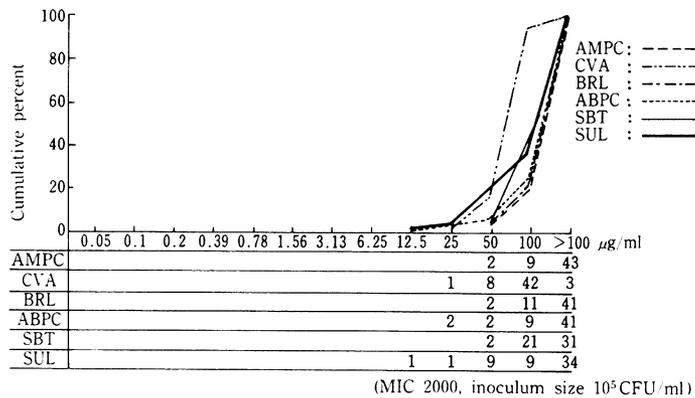


Fig. 15 MIC distribution of sultamicillin and other antimicrobial agents against *S. marcescens* (54 strains)



## II. 臨床的検討

### 1. 対象症例ならびに投与方法

昭和57年12月～昭和58年7月までの長崎大学医学部附属病院第二内科およびその関連病院（長崎市立市民病院、長崎市立病院成人病センター、山口県立中央病院）における、入院および外来の呼吸器感染症患者33名を対象とした。症例の内訳は、慢性気管支炎14例、気管支拡張症7例、肺炎10例、びまん性汎細気管支炎1例、急性気管支炎1例であった。

投与方法は、1回375mg～750mgを1日2～3回経口投与した。投与期間は5～15日間とした。総投与量は5.625gから19.875gであった。

### 2. 効果判定基準

本剤の有用性に関しては、臨床的效果、細菌学的効果

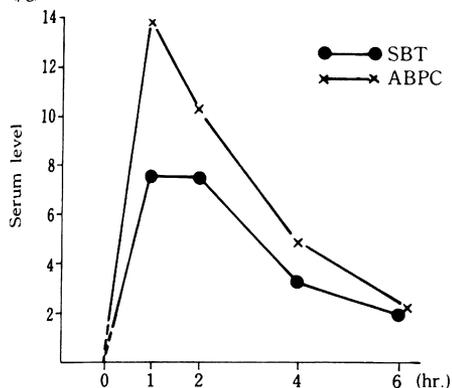
および副作用の有無を総合的に検討し判定を行った。臨床的效果の判定は、発熱、咳嗽、喀痰（性状、量）などの臨床症状、胸部X線写真、白血球数、CRP、血沈などの検査所見、喀痰内細菌の消長などを参考として、総合的に著効（卍）、有効（卍）、やや有効（+）、無効（-）の4段階に判定した。

### 3. 副作用の検討

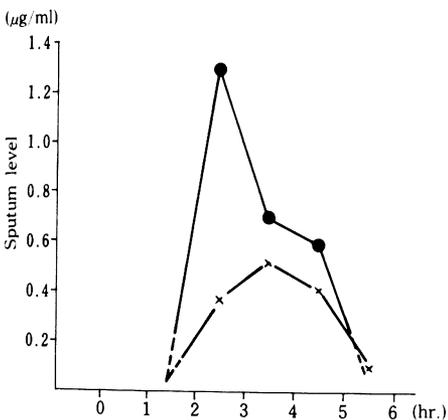
本剤の投与前後に、胃腸症状、発疹、発熱、中枢性神経症状などの自・他覚的異常の出現をチェックするとともに、検査値では、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、白血球数およびその分類、血小板数などの血液学的検査、GOT、GPT、Al-Pなどの肝機能検査、さらにBUN、クレアチニン、尿所見などの腎機能検査の異常値の出現の有無を調べた。

Fig. 16 Serum and sputum levels of sultamicillin

K.T. 77 y.o. M. 40kg (750mg, P.O. fasting)  
Dx. Chronic bronchitis, Sputum : P<sub>2</sub>



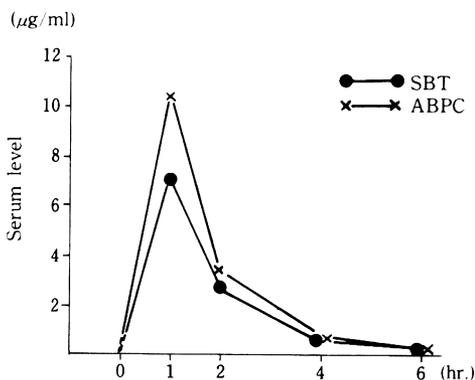
SBT	<0.1	7.5	7.4	3.2	2.0
ABPC	<0.01	13.7	10.2	4.8	2.2



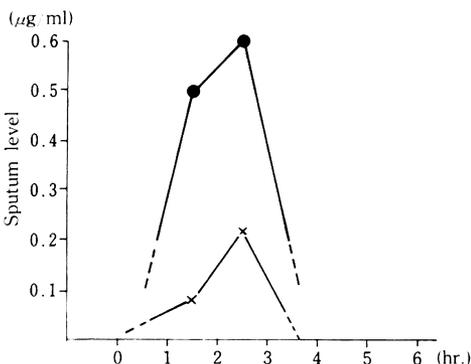
SBT	<0.2	<0.2	<0.2	1.3	0.7	0.6	<0.2
ABPC	<0.04	<0.04	<0.04	0.37	0.52	0.41	0.10

Fig. 17 Serum and sputum levels of sultamicillin

T.T. 74 y.o. F. 41.6kg (750mg, P.O. fasting)  
Dx. Chronic bronchitis, Sputum : P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub>



SBT	<0.1	7.1	2.7	0.6	0.2
ABPC	<0.01	10.4	3.4	0.65	0.2



SBT	<0.2	<0.2	0.5	0.6	<0.2	<0.2	<0.2
ABPC	<0.04	<0.04	0.08	0.22	<0.04	<0.04	<0.04

4. 臨床成績

呼吸器感染症患者33名を対象として本剤の投与を行ったが、男女比は男性13名、女性20名で、50~60歳代が最も多く過半数を占めていた。これらの臨床成績を Table 2~3に示した。33例中著効は1例、有効22例、やや有効5例、無効5例で、33例中有効以上は23例で、有効率は69.7%であった。

疾患別では、慢性気管支炎では14例中有効10例、やや有効2例、無効2例、気管支拡張症では7例中有効3例、やや有効2例、無効2例、肺炎では10例中著効1例、有効8例、無効1例、びまん性汎細気管支炎では、1例中やや有効1例、急性気管支炎では、1例中有効1例で、疾患別有効率は、慢性気管支炎では71.4%、気管支拡張症では42.9%、肺炎では90.0%であった。

無効症例は、慢性気管支炎の2例(No.19, 33)、気管支拡張症の2例(No.11, 13)、肺炎の1例(No.32)の計5例であった。No.11, No.19は *P. aeruginosa* が、No.33では *H. influenzae*, *K. aerogenes* が関与していたが、菌の消失はみられず、臨床症状、炎症所見の改善がみられなかったため無効とした。No.13では起炎菌は不明であったが、臨床症状、炎症所見の改善がみられず無効とした。No.32では、*K. aerogenes* が認められ、治療により消失したが臨床症状の改善はみられず、炎症所見の悪化がみられ、起炎菌ではないと判断し無効とした。細菌学的除菌効果を Table 4に示した。ここには、通常は口腔内常在菌と考えられている *α-Streptococcus*, *Neisseria* を除いた菌を示したが、かならずしも起炎菌とは言えないものも含まれている。*H. influenzae* が15例で分離されており、こ

Fig. 18 Serum and sputum levels of sultamicillin

K.M. 46 y.o. M. 65kg (750mg, P.O. with food)  
Dx. Chronic bronchitis, Sputum: P<sub>1</sub>M<sub>2</sub>

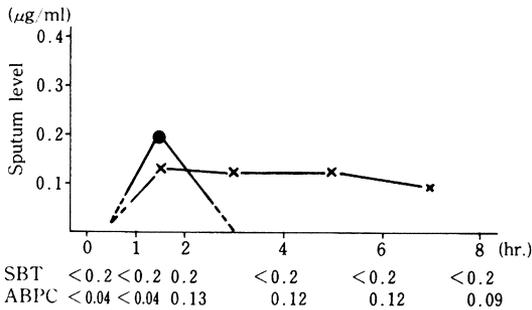
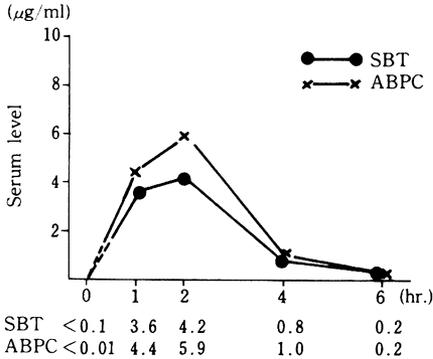
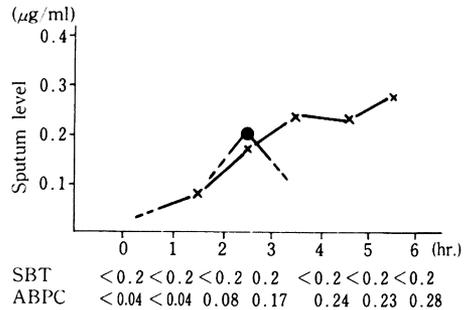
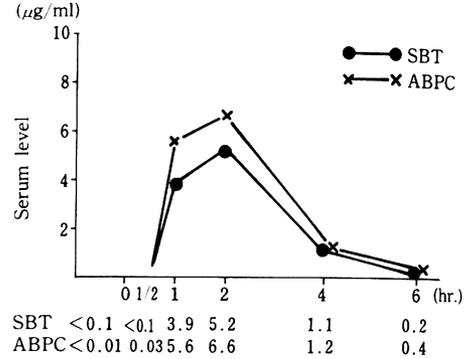


Fig. 19 Serum and sputum levels of sultamicillin

J.H. 61 y.o. M. 53kg (750mg, P.O. with food)  
Dx. D.P.B., Sputum: P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub>



のうち12例 (80%) で除菌され、2例で減少、1例では不変であった。*K. aerogenes* は3例中1例 (33%) で除菌されたが、他の2例では不変であった。*S. aureus* は2例中1例 (50%) で除菌され、*A. anitratus* の1例も除菌されたが、*E. coli* の1例では菌数が減少したにとどまった。*P. aeruginosa* の4例では不変であった。全体的な菌の消失率は57.7%であった。なお治療後に新しく出現した菌は、*E. coli*, *K. oxytoca*, *Acinetobacter*, *M. morgani*, *P. aeruginosa*, *K. aerogenes*, *E. cloacae* の各1株であった。次に本剤が有効であった症例を、経過を追って呈示する。

症例5 M.M. 57歳、男性、臨床診断：慢性気管支炎  
昭和51年頃より咳嗽や喀痰が出現するようになったが、昭和58年1月7日頃より咳嗽、喀痰が増強し、悪寒も出

現するようになったため、慢性気管支炎の急性増悪と考え、sultamicillin375mgを1日3回7日間経口投与した。喀痰細菌検査では、*H. influenzae* (卅), *S. aureus* 数個が検出された。

臨床経過は、Fig. 20に示したように、7日後には臨床症状および検査値の改善を認め、*H. influenzae*, *S. aureus* も消失し、有効と判定した。なお本患者より分離された *H. influenzae* の ABPC に対する MIC 値は、0.05~1 $\mu\text{g/ml}$  で、 $\beta$ -lactamase 産生能は陰性であった。

症例16 N.O. 85歳、女性、臨床診断：肺炎

昭和58年4月中旬より、右胸痛、咳嗽、喀痰が出現。4月22日の胸部 X 線写真にて、右下肺野に浸潤影を認め、肺炎の診断のもとに sultamicillin 750mg を1日3

Table 2 Clinical effect of sultamicillin

No.	Name Age, Sex, B. W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B. T., WBC, CRP, ESR	Chest X-p	*Effect	Side effect Remarks
1	K. N. 61, F	Bronchiectasis	3 Tab. (7) 21 Tab.	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ No sputum	5500 37.5 (79%) 2+ 20 ↓ ↓ ↓ 36.6 6300 (-) 53 (66%)	Not examined	(++)	(-)
2	U. M. 54, F	Bronchiectasis Pul. emphysema	3 Tab. (10) 30 Tab.	<i>P. aeruginosa</i> (+++) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+++)	37.0 10900 (+) ↓ ↓ ↓ 36.6 7900 (+)	Not examined	(+)	(-)
3	Y. N. 53, M	Diffuse panbron- chiolitis	3 Tab. (7) 21 Tab.	Normal flora ↓ Normal flora	37.0 7100 2(+) ↓ ↓ ↓ 36.8 7300 2(+)	Not examined	(+)	(-)
4	S. M. 23, M	Chronic bronchitis	3 Tab. (14) 42 Tab.	<i>K. aerogenes</i> (+++) ↓ <i>K. aerogenes</i> (+++)	9900 2(+) ↓ ↓ 7200 (+)	Not examined	(+)	(-)
5	M. M. 57, M 52	Chronic bronchitis	3 Tab. (7) 21 Tab.	<i>H. influenzae</i> (+++) <i>S. aureus</i> a few ↓ No sputum	36.6 6800 (+) 14 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.4 4100 (-) 1	Not examined	(++)	(-)
6	Y. I. 52, F	Chronic bronchitis	4 Tab. (7) 28 Tab.	<i>S. aureus</i> (+) ↓ <i>S. aureus</i> , a few	37.4 8200 (+) 52 ↓ ↓ ↓ ↓ 37.1 7400 (-) 10	Not examined	(++)	(-)
7	Y. K. 65, F 40	Broncho- pneumonia	4 Tab. (8) 3 Tab. (7) 53 Tab.	Normal flora ↓ Normal flora	37.1 8200 2(+) 25 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.4 6100 (-) 16	Remarkably improved	(++)	(-)
8	H. M. 71, F 42	Bronchiectasis	4 Tab. (7) 28 Tab.	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	38.3 9000 3(+) 30 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.4 5000 (+) 20	Moderately improved	(++)	(-)
9	H. Y. 69, F 35	Chronic bronchitis	3 Tab. (7) 21 Tab.	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	36.9 7000 2(+) 65 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.6 5100 (±) 60	Moderately improved	(++)	(-)
10	T. K. 47, F 42	Chronic bronchitis	3 Tab. (7) 21 Tab.	Not examined ↓ <i>S. marcescens</i> , a few <i>P. aeruginosa</i> , a few	40.0 5900 4(+) 30 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.6 5300 (+) 24	Not examined	(++)	(-)
11	C. I. 25, M 56	Bronchiectasis	3 Tab. (7) 21 Tab.	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	36.5 4700 4(+) 61 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.4 7600 4(+) 42	Not examined	(-)	(-)

No.	Name Age, Sex, B. W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B. T., WBC, CRP, ESR	Chest X-p	*Effect	Side effect Remarks
12	S. Y. 31, M 56	Bronchiectasis	3 Tab. (14) 42 Tab.	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ <i>H. influenzae</i> (+++) <i>E. coli</i> , a few	36.5 15600 5(+) 90 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.5 14100 4(+) 55	Not examined	(+)	(-)
13	T. S. 54, F 46	Bronchiectasis	3 Tab. (7) 21 Tab.	Normal flora ↓ Normal flora	37.0 6700 2(+) 66 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.4 6400 2(+) 67	Not changed	(-)	(-)
14	I. N. 68, M 60	Chronic bronchitis	3 Tab. (7) 20 Tab.	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ Normal flora	36.6 9200 6(+) 74 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.2 7400 2(+) 83	Not examined	(++)	(-)
15	H. S. 67, F 39	Chronic bronchitis	4 Tab. (5) 18 Tab.	<i>H. influenzae</i> , a few ↓ Normal flora	37.0 5700 (±) 50 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.4 5200 (-) 24	Not examined	(++)	(-)
16	N. O. 85, F 65	Pneumonia	6 Tab. (7) 42 Tab.	<i>H. influenzae</i> (+++) <i>E. coli</i> (+++) ↓ <i>E. coli</i> (++)	36.6 5600 3(+) 75 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.6 6700 (±) 35	Remarkably improved	(++)	(-)
17	K. M. 59, F 45	Pneumonia	4 Tab. (7) 28 Tab.	Normal flora ↓ Normal flora	37.0 6500 (+) 30 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.2 5200 (-) 16	Remarkably improved	(++)	(-)
18	F. Y. 19, M 48	Pneumonia	4 Tab. (7) 28 Tab.	Normal flora ↓ Not examined	38.2 12300 6(+) 42 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.4 8100 2(+) 20	Remarkably improved	(+++)	(-)
19	M. T. 51, F 42	Chronic bronchitis	3 Tab. (10) 30 Tab.	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	36.4 9800 2(+) 112 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.4 9700 2(+) 58	Not examined	(-)	(-)
20	S. K. 58, F 44	Chronic bronchitis	3 Tab. (5) 15 Tab.	<i>H. influenzae</i> , a few ↓ <i>K. oxytoca</i> , a few	37.2 9900 3(+) 95 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.8 4600 (+) 90	Not changed	(++)	(-)
21	Y. H. 48, F	Broncho- pneumonia	4 Tab. (8) 32 Tab.	Normal flora ↓ Normal flora	36.5 5900 (+) 30 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.3 3500 (-) 12	Moderately Improved	(++)	(-)
22	H. M. 40, M	Broncho- pneumonia	4 Tab. (11) 44 Tab.	Normal flora ↓ Normal flora	37.2 8400 (+) 27 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.5 7400 (-) 10	Moderately improved	(++)	(-)

No.	Name Age, Sex, B. W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B. T., WBC, CRP, ESR	Chest X-p	*Effect	Side effect Remarks
23	T. N. 42, M	Broncho- pneumonia	4 Tab. (10) 40 Tab.	Normal flora ↓ <i>Acinetobacter</i> <i>Proteus morganii</i>	37.2 8000 6(+) 71 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.8 4000 (-) 13	Remarkably improved	(++)	(-)
24	S. F. 64, M 45	Chronic bronchitis	3 Tab. (7) 21 Tab.	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ Normal flora	36.8 6100 (-) ↓ ↓ ↓ 36.6 5400 (-)	Not changed	(++)	(-)
25	H. U. 55, F 49	Pneumonia	3 Tab. (7) 21 Tab.	<i>H. influenzae</i> (++) ↓ Normal flora	38.3 6000 ↓ ↓ 36.4 4000	Remarkably improved	(++)	(-)
26	S. K. 66, F 35	Chronic bronchitis	3 Tab. (13) 39 Tab.	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+++)	36.8 10000 2(+) ↓ ↓ ↓ 36.5 5600 (-)	Moderately improved	(++)	(-)
27	H. T. 28, F 40	Bronchiectasis	3 Tab. (10) 30 Tab.	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ Normal flora	36.6 12700 ↓ ↓ 36.6 7700 (-)	Moderately improved	(++)	(-)
28	S. M. 60, F 30	Chronic bronchitis	4 Tab. (7) 28 Tab.	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ <i>H. influenzae</i> (+)	38.0 4800 (+) 97 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.5 5400 (-) 65	Not examined	(++)	(-)
29	J. N. 37, M 60	Pneumonia	4 Tab. (7) 28 Tab.	Normal flora ↓ Normal flora	37.2 11800 6(+) 46 ↓ ↓ ↓ ↓ 5300 (±) 26	Remarkably improved	(++)	(-)
30	M. F. 24, F 49	Acute bronchitis	4 Tab. (7) 28 Tab.	<i>H. influenzae</i> (++) ↓ No sputum	36.5 8800 (+) 16 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.0 6500 (-) 10	Not examined	(++)	(-)
31	K. G. 70, F 49	Chronic bronchitis	4 Tab. (7) 28 Tab.	<i>A. anitratus</i> ↓ <i>K. aerogenes</i> , a few <i>E. cloacae</i> , a few	36.5 9600 2(+) 90 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.5 7200 2(+) 28	Not changed	(+)	(-)
32	S. U. 91, M 42	Pneumonia	4 Tab. (7) 28 Tab.	<i>K. aerogenes</i> (+) ↓ Normal flora	36.5 10800 3(+) ↓ ↓ ↓ ↓ 36.5 15000 6(+)	Not changed	(-)	(-)
33	H. Y. 71, M 61	Chronic bronchitis	3 Tab. (14) 42 Tab.	<i>H. influenzae</i> (++) <i>K. aerogenes</i> , a few ↓ <i>H. influenzae</i> (+) <i>K. aerogenes</i> , a few	36.5 7000 2(+) 48 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.5 7300 2(+) 43	Not changed	(-)	(-)

\*(+++Excellent,(++)Good,(+)Fair,(-)Poor

Table 3 Clinical efficacy of sultamicillin

No. of cases		Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
Chr. bronchitis	14		10	2	2	10/14 (71.4%)
Bronchiectasis	7		3	2	2	3/7 (42.9)
Pneumonia	10	1	8		1	9/10 (90.0)
Panbronchiolitis	1			1		0/1 (0)
Acute bronchitis	1		1			1/1 (100)
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>1</b>	<b>22</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>23/33 (69.7)</b>

Table 4 Bacteriological effects of sultamicillin

No. of strains		Eradicated	Decreased	Persisted
<i>H. influenzae</i>	15	12	2	1
<i>K. aerogenes</i>	3	1		2
<i>E. coli</i>	1		1	
<i>S. aureus</i>	2	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	4			4
<i>A. anitratus</i>	1	1		
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>15</b>	<b>4</b>	<b>7</b>

15/26 (57.7%)

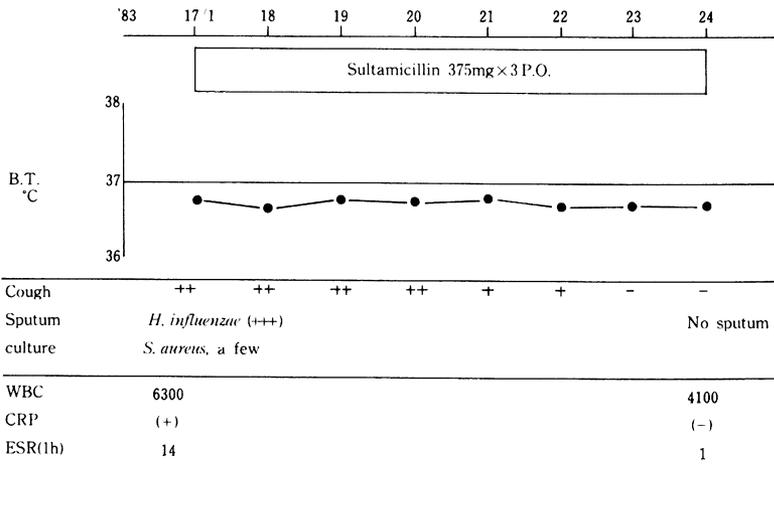
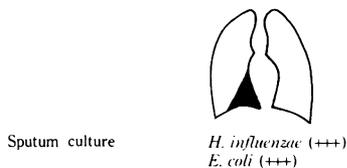
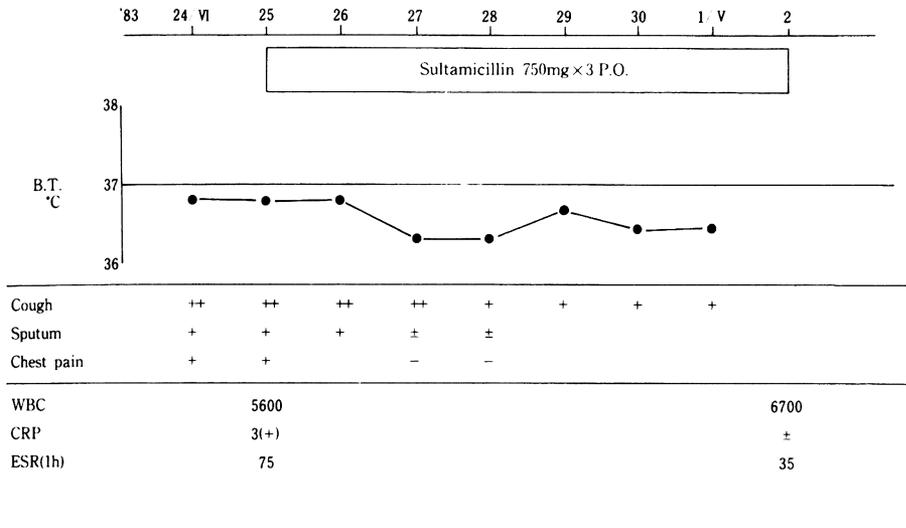
Fig. 20 Case : M.M., 57 y.o., M.  
Clinical diagnosis : Chronic bronchitis

Fig. 21 Case : N.O., 85 y.o., F.  
Clinical diagnosis : *Pneumonia*



回7日間経口投与した。喀痰細菌検査では、*H. influenzae*(卍)、*E. coli*(卍)が検出された。なお3濃度の Disk 検査にて、*H. influenzae*の ABPC に対する感受性は (-) で、*E. coli*は(卍)であった。本剤投与により、*H. influenzae*は消失し *E. coli*は減少した。

臨床経過は、Fig. 21に示したように、7日後には臨床症状、検査値の改善および胸部異常陰影の消失を認めた。以上より有効と判定した。

### III. 副作用

自覚的な副作用は、Table 2に示すごとく全例認められなかった。

本剤投与前後における、血液検査(Hb, platelet)、生化学検査(GOT, GPT, Al-P, BUN, Creatinine)の変動を、Fig. 22~24に示したが、特に異常は認めなかった。

### IV. 考察

Sultamicillinは米国 Pfizer 社によって開発された、経口半合成  $\beta$ -lactam 剤で、主に小腸上部にて吸収され、ABPCと SBT に水解されて作用を発揮する薬剤である。SBT は強力な  $\beta$ -lactamase inhibitor で、peni-

cillinase 型を強く、cephalosporinase 型の1部を中等度に不活化する薬剤である。SBT 自身の抗菌力は弱いが、本剤が  $\beta$ -lactamase に対し強い不可逆的阻害作用を示すため、sultamicillin は、 $\beta$ -lactamase 産生の各種細菌等にまで抗菌活性を示すとされている。喀痰中に  $\beta$ -lactamase 産生菌が存在する場合に  $\beta$ -lactamase により  $\beta$ -lactam 剤が不活化される事も知られており<sup>3)</sup>、この事からも、本剤のように  $\beta$ -lactamase への抵抗性が強化された薬剤は、今後  $\beta$ -lactamase 産生性の各種耐性菌による感染症に対しても、臨床効果が期待される薬剤と考えられる。

今回私達は、各種臨床分離の14菌種729株に対する本剤の抗菌力を検討したが、AMPC と比較すると、*S. aureus*、*S. epidermidis*、*H. influenzae* に対しては、ほぼ同程度の抗菌力を示したが、*E. coli*、*S. faecalis*、*P. mirabilis*、*S. pneumoniae* に対しては1管程度劣っていた。しかしながら、*E. coli*の100 $\mu$ g/ml 以上の耐性側では、本剤がかなり優れていた。また *K. pneumoniae*、*M. morgani*, *P. vulgaris*、*C. freundii* では本剤が優れていた。

Fig. 22 Laboratory data before and after administration of sultamicillin (1)

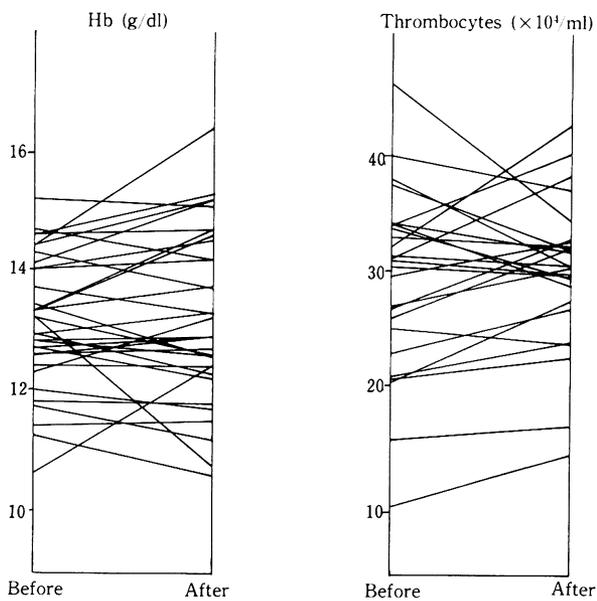


Fig. 23 Laboratory data before and after administration of sultamicillin (2)

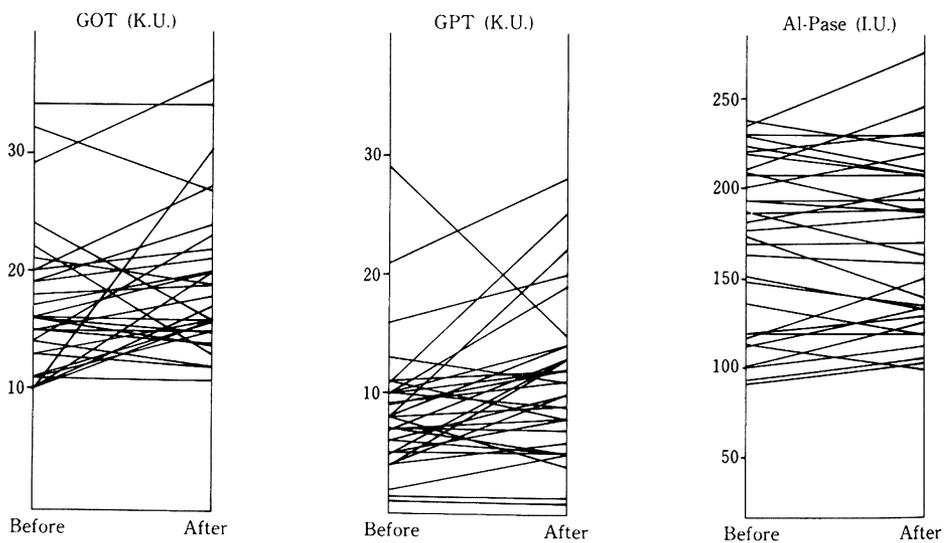
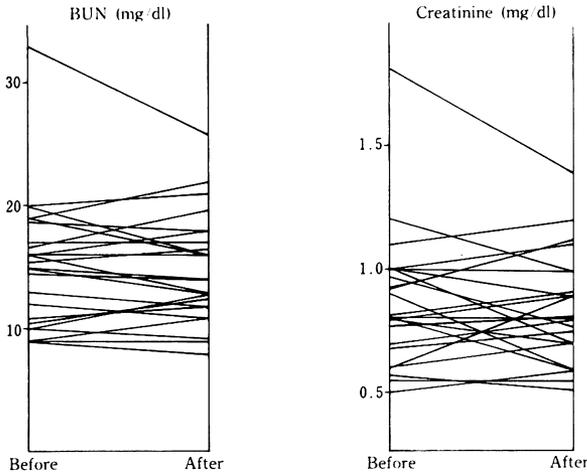


Fig. 24 Laboratory data before and after administration of sultamicillin (3)



ABPCと比較すると、*H. influenzae*に対し1管程度劣る以外は、AMPCとはほぼ同様の成績であった。ABPC耐性の*H. influenzae*、*E. coli*に対しても、同様に良好な抗菌活性を示した。近年慢性気道感染症の急性増悪の起炎菌としては、*H. influenzae*が多くを占めているが<sup>5)</sup>、最近 $\beta$ -lactamase産生性のABPC耐性株の増加傾向がみられ、すでに本邦でも10~15%を占めているが、本剤はこれらの症例に対してもかなりの効果が期待できると思われた。本文中でも症例16の*H. influenzae*は、3濃度Disk検査にてABPCに対する感受性が、(-)であったにもかかわらず除菌できた事より、本症例の株は $\beta$ -lactamase産生株とも考えられた。

BRLと比較すると、*S. aureus*、*S. epidermidis*、*H. influenzae*に対しては、ほぼ同様の抗菌力を示したが、*E. coli*、*S. faecalis*、*P. mirabilis*、*S. pneumoniae*に対しては1管程度劣り、*K. pneumoniae*に対しては2管程度劣っていた。また*M. morgani*i、*C. freundii*に対してはやや優れていた。

次に、MIC<sub>80</sub>(臨床分離株の80%を発育阻止する濃度)で、第三世代セフェム系抗生物質と抗菌活性を比較した<sup>6)</sup>。*S. aureus*に対する本剤のMIC<sub>80</sub>は3.13 $\mu$ g/mlでCZX、CTX、CTRXとはほぼ同程度で、*S. pneumoniae*に対しては0.05 $\mu$ g/mlで、CZXとはほぼ同程度であっ

た。本剤投与後におけるヒトの血中および喀痰内濃度について、慢性気道感染症4例を用いて検討した。Sultamicillin750mgを経口投与した場合、SBTの血中濃度のピークは1~2時間目にみられ、その値は4.2~7.5 $\mu$ g/ml(平均6.0 $\mu$ g/ml)で、ABPCの血中濃度のピークは1~2時間目にみられ、その値は5.9~13.7 $\mu$ g/ml(平均9.15 $\mu$ g/ml)であった。喀痰中の濃度に関しては、SBTのピークは1~3時間目にみられ、その値は0.2~1.3 $\mu$ g/ml(平均0.575 $\mu$ g/ml)で、ABPCのピークは1~6時間目までにみられ、その値は0.13~0.52 $\mu$ g/ml(平均0.287 $\mu$ g/ml)であった。このように、SBTの喀痰中濃度にバラツキが認められた背景としては、対象症例の病期期間に伴うblood-bronchus barrierの問題や、喀痰の性状による差、又、急性期が慢性期かによる差などが考えられた。この喀痰中のABPCの値は、他の経口用ペニシリン系抗生物質に比較して良好であった。すでに述べたように、ABPC又はAMPCは喀痰中に存在する $\beta$ -lactamase産生性の細菌により不活化されるが、本剤ではSBTにより不活化がおさえられたためと推察された。

33例の呼吸器感染症患者に、1回375~750mg、1日2~3回、5~15日間経口投与した場合の有効率は、69.7%であった。

細菌学的効果をみた場合、*H. influenzae* 15例中12例、*K. aerogenes* 3例中1例、*S. aureus* 2例中1例、*A. anitratus* 1例中1例の計15例で菌の消失をみた。また *H. influenzae* の1例、*K. aerogenes* の2例、*P. aeruginosa* の4例で除菌効果はみられなかった。

本剤によると思われる副作用は特に認めなかったが、第32回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム(Sultamicillin)の報告では、下痢、軟便等の胃腸症状がやや多いようであり、将来使用するに際し注意が必要と思われた。

以上より、本剤は *S. aureus*、*S. pneumoniae* 等のグラム陽性球菌、および *H. influenzae* 等のグラム陰性桿菌に優れた抗菌活性を認め、その中でも特に AMPC、ABPC に耐性の  $\beta$ -lactamase 産生株、および喀痰内での  $\beta$ -lactamase 産生株の存在する例に特に有効と考えられ、かつ安全性でも優れており、今後呼吸器感染症の治療に優れた効果が期待されるものと考えられた。

## 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。1984
- 2) 山口恵三：マイクロイオン希釈法(MIC2000)による細菌感受性試験。Chemotherapy30：1515～1516, 1982
- 3) 山口恵三、他：BRL25000(Clavulanic acid-Amoxicillin)の基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 30：338～348, 1982
- 4) MADDOCKS, J. L. & J. R. MAY: "Indirect pathogenicity" of penicillinase producing enterobacteria in chronic bronchial infections. Lancet 1 : 793～795, 1969
- 5) 原 耕平, 山口恵三：呼吸器感染症の治療。カレントレビュー 1 (10)：109～122, 1983
- 6) 原 耕平, 鈴木洋司：第3世代セフェム系抗生物質 Ceftizoxime (CZX)。診断と治療71：1364～1370, 1983

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON SULTAMICILLIN

HIROSHI TOMITA, KATSUHIKO SAWATARI, MASAO NAGASAWA,  
HIROKO NAKAZATO, HIRONOBU KOGA, YOSHIKI FUKUDA,  
KOICHI WATANABE, HIKARU TANAKA, MUNETAKA KOMORI,  
YOSHITERU SHIGENO, YOJI SUZUYAMA, KINICHI IZUMIKAWA,  
ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA

2nd Department of Internal Medicine,  
Nagasaki University School of Medicine

MITSUO KAKU, NOBUCHIKA KUSANO, CHIKAKO MOCHIDA,  
KAZUYUKI SUGAWARA, KEIZO YAMAGUCHI

Department of Clinical Laboratory,  
Nagasaki University Hospital

TOSHIRO ODA, MICHISUKE OHTA, AKIRA IKEBE,  
MASAMOTO NAKANO, HIROMARU IWASAKI and TSUNEO TSUTSUMI

Co-studied Hospital of 2nd Department of Internal Medicine  
Nagasaki University School of Medicine

Laboratory and clinical studies on Sultamicillin, a new antibiotic which combine a  $\beta$ -lactam antibiotic, ampicillin and a  $\beta$ -lactamase inhibitor, sulbactam developed by Pfizer Co. Ltd., were carried out and the following results were obtained.

1) Antibacterial activity: Antibacterial activity of sultamicillin against 27 standard strains and 729 clinical isolates were determined by a micro-broth dilution method using the MIC 2000 (DYNATEK) and compared with those of ampicillin (ABPC), amoxicillin (AMPC), BRL-25000 (BRL), sulbactam (SBT) and clavulanic acid (CVA).

Sultamicillin showed excellent activity particularly to  $\beta$ -lactamase producing strains of both gram-positive cocci and gram-negative bacilli among standard strains. Furthermore, antibacterial activity of sultamicillin was same or more active than that of AMPC or ABPC against *S. aureus*, *S. epidermidis*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *M. morgani*, *P. vulgaris* and *C. freundii* of clinical isolates, but same or lesser active against *S. aureus*, *S. epidermidis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *S. faecalis*, *P. mirabilis*, *S. pneumoniae* and *K. pneumoniae* of clinical isolates when compared to that of BRL. Sultamicillin showed excellent activity to ABPC and AMPC resistant strains producing  $\beta$ -lactamase of clinical isolates as well as standard strains.

2) Serum and sputum levels in patients with chronic respiratory tract infections: Four patients with chronic respiratory tract infections were given 750mg of sultamicillin orally. The peak serum levels were 5.9–13.7  $\mu$ g/ml for ABPC and 4.2–7.5  $\mu$ g/ml for SBT 1–2 hours after administrations. The peak sputum levels were 0.13–0.52  $\mu$ g/ml for ABPC and 0.2–1.3  $\mu$ g/ml for SBT.

3) Clinical results: Thirty-three patients with respiratory tract infections (chronic bronchitis 14, bronchiectasis 9, pneumonia 8, DPB 1, acute bronchitis 1) were treated with sultamicillin at doses of 1125 mg to 2250 mg per day for 5 to 15 days. Overall clinical efficacy rate was 69.7% (excellent 1, good 22, fair 5, poor 5). No side effect and abnormality in laboratory findings were observed in any cases.