

Sultamicillinに関する細菌学的研究

五島瑳智子・小川 正俊・金子 康子・宮崎 修一・辻 明良・桑原 章吾
東邦大学医学部微生物学教室

Sultamicillinは β -lactamaseのinhibitor, sulbactamとampicillinがエステル結合をしたampicillinの経口用 pro-drug である。

Sultamicillinの*in vitro* 抗菌作用をampicillin, cephalixinおよびcefaclorなどの経口用 β -lactam 剤と比較した。Sulbactamは大部分の臨床分離株に抗菌力を示さないが, sultamicillinとしてampicillinと共存するとampicillinを不活化する β -lactamase産生株に対するampicillinの抗菌力を増強する。特に, この抗菌力の増強傾向は, *S. aureus*, *P. vulgaris*および*M. morganii*において顕著であった。また 10^6 cfu/mlの接種菌量において, *E. coli*, *K. pneumoniae*などのampicillin高度耐性株に対するampicillinの抗菌力をある程度回復した。また各種の β -lactamaseによるampicillinの加水分解は, sulbactamの存在によって阻止されることを確認した。

Cephalixinおよびcefaclorに高度耐性で, ampicillinにも耐性の各種グラム陰性菌によるマウスの実験感染に対し, sultamicillinの経口投与はampicillin, cephalixinおよびcefaclorより明らかに優れた治療効果を示した。また*B. fragilis*と*E. coli*の混合感染マウスに対し, 本剤はampicillin, cephalixinおよびcefaclorよりも有効であった。

Sultamicillinは経口用 β -lactam 剤で, ampicillinとsulbactamをエステル結合しトシル塩としたものである (Fig. 1)。

Sultamicillin 375mgがampicillinとして220.5mgに相当する。Sultamicillinは経口投与されると腸管から吸収され, esteraseで分解されて当量のampicillinとsulbactamに解離する。遊離したsulbactamは β -lactamaseのinhibitorとして, penicillinase産生株によるampicillinの分解を阻止し, この種の耐性株に対するampicillinの抗菌活性を増強するといわれている。

本報では, sultamicillinの*in vitro*, *in vivo* 抗菌作用を検討した実験成績について報告する。

I. 実験材料および実験方法

1. 使用菌株

当教室の保存株および臨床材料から分離された各種のグラム陽性菌, 陰性菌を試験菌として用いた。

2. 使用薬剤

Sultamicillin (SBTPC, 711 μ g/mg, 台糖ファイザー)

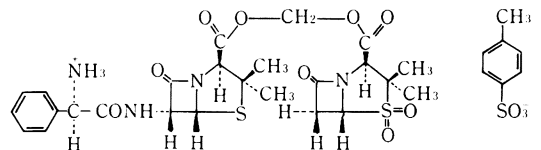
Ampicillin (ABPC, 911 μ g/mg, 藤沢薬品)

Sulbactam (SBT, 914 μ g/mg, 台糖ファイザー)

Cephalixin (CEX, 900 μ g/mg, 萬有製薬)

Cefaclor (CCL, 960.6 μ g/mg, 塩野義製薬)

Fig. 1 Chemical structure of sultamicillin tosilate



Clavulanic acid (CVA, 784 μ g/mg, ビーチャム薬品)

Amoxicillin (AMPC, 842 μ g/mg, ビーチャム薬品)

Augmentin (AMPC : CVA = 2 : 1, ビーチャム薬品)

3. 感受性測定法

日本化学療法学会標準法に準じて行った¹⁾。測定用培地は Mueller hinton agar (Difco) を用いた。なお MIC は試験菌の 10^6 cfu/ml および 10^8 cfu/ml の両接種条件で測定した。

4. 殺菌作用

P. vulgaris GN76を Mueller hinton brothに37°Cで培養し, 生菌数が約 10^7 cfu/mlに到達したときに, 各抗菌剤をそれぞれ1/4, 1/2, 1, 2, 4 MICを添加し, 37°Cで振盪培養を行った。薬剤添加後1, 3, 6, 24時

間に生菌数を測定した。

5. β -lactamase に対する安定性の測定

それぞれ異なった β -lactamase を産生する試験菌を普通ブイヨン (NB, 栄研) 250ml に接種し, 37°C で一夜振盪培養し, 遠心, 集菌した。少量の NB に菌体を浮遊し, 超音波処理により破壊した。さらに菌を遠心して断片を除去し, 上清を無菌ろ過した液に NB を加え, 250 ml とし, これを粗酵素原液として用いた。この液を NB にて100倍に希釈し, 酵素液として実験に使用した。

上記酵素液 1 容に各薬剤液をそれぞれ 9 容加え, 基質の最終濃度を $50\mu\text{g/ml}$ とした。この反応液を 37°C で 0.5, 1, 2, 4 時間 incubate した後, 100°C, 1 分の熱処理により酵素を不活化した。反応液中の残存薬剤濃度をそれぞれの薬剤の検定菌を用い, 薄層ディスク法により測定した。

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 $19\pm 1\text{ g}$, 4 週齢を用い, *E. coli* 35, *E. coli* ML1410 RGN823, *P. vulgaris* GN76, *P.morganii* GN125, *B. fragilis* GM7004, *E. coli* C11 を感染菌とし, 腹腔内に接種し, 1 時間後に各薬剤を経口投与した。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_{50} 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ブールし, 各時点での血清中濃度を測定した。

測定法は ABPC は *M. luteus* ATCC9341, sulbactam は *E. coli* 273, CEX および CCL は *B. subtilis* ATCC6633 を検定菌とする薄層ディスク法を用いた。なお検量線は薬剤をそれぞれマウス血清希釈によって作成した。

II. 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醗酵菌を含むグラム陰性桿菌に対する sultamicillin の感受性を ABPC, sulbactam の各単独および対照の抗菌剤として CEX ならびに CCL と比較した (Table 1, 2)。

Sulbactam 単独では 10^6 cfu/ml 接種における *Pseudomonas putida* ATCC17464 を除き, 抗菌力は全般に弱く, 単剤では *in vivo* 効果が期待し得る MIC 値を示さなかった。 10^6 cfu/ml 接種条件で ABPC 感受性菌に対する sultamicillin の抗菌力は ABPC と大差なかつ

たが, *K. pneumoniae* IFO3512, *K. oxytoca* 1, *C. freundii* 2, *P. putida* ATCC17464, *A. calcoaceticus* NCTC7844, *A. faecalis* NCTC655, *A. xylosoxidans* TMS73 などの ABPC 耐性株または低感受性株に対して sultamicillin は ABPC よりも強い抗菌力を示した。

2. 各種臨床分離株に対する抗菌力

S. aureus に対しては 10^6 cfu/ml の接種では, sultamicillin は各株を $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止したが, ABPC, CEX および CCL では 20 株中 3 株が $25\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した。すなわち 3 株の ABPC 高度耐性株に sultamicillin は有効であった。Sultamicillin の *S. aureus* に対する抗菌力の増強は 10^8 cfu/ml の条件においても明確に認められた (Fig. 2)。

S. faecalis に対し CEX, CCL, sulbactam はすべて耐性であったが, sultamicillin は 10^6 cfu/ml の条件で 19 株中 14 株には MIC が $0.78\sim 3.12\mu\text{g/ml}$ と有効で, 残り 5 株は耐性であった。これらの耐性株は ABPC にも耐性で, ABPC 耐性 *S. faecalis* に sultamicillin は抗菌力を示さなかった。同様な傾向が 10^8 cfu/ml においても認められた (Fig. 3)。

E. coli 17 株のうち 15 株は 10^6 cfu/ml の接種条件において, ABPC に高度耐性 (MIC: $50\sim >100\mu\text{g/ml}$) で 2 株が $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示したが, sultamicillin では MIC はやや感性側に移行した。すなわち ABPC に対する MIC が $100\mu\text{g/ml}$ 以上の菌株が 14 株に対し, sultamicillin では 4 株であった (Fig. 4)。

K. pneumoniae 19 株は 10^8 cfu/ml では全株が ABPC に対し MIC $>100\mu\text{g/ml}$ と耐性であったが, sultamicillin では MIC が $6.25\sim >100\mu\text{g/ml}$ に分布し, $100\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株は 8 株であった (Fig. 5)。

P. mirabilis 20 株は 10^6 cfu/ml で 19 株は ABPC に感受性 (MIC: $1.56\sim 3.12\mu\text{g/ml}$) で 1 株のみが MIC $25\mu\text{g/ml}$ であった。この 1 株は sultamicillin にも耐性で, 残り 19 株に対して sultamicillin は ABPC よりやや抗菌力は弱かった。この菌種に対しては CCL が最も抗菌力が強かった (Fig. 6)。

P. vulgaris 20 株に対し, ABPC の MIC は 10^6 cfu/ml で $100\sim >100\mu\text{g/ml}$ を示す株は 13 株, MIC $6.25\sim 25\mu\text{g/ml}$ 4 株, 他の 3 株は $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性株であった。Sultamicillin では 19 株の MIC は $6.25\sim 50\mu\text{g/ml}$ に分布し, $100\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の高度耐性株は認められなかった (Fig. 7)。

M.morganii 20 株に対しても 10^6 cfu/ml で, *P. vul-*

Table 2 Antibacterial spectrum of sultamicillin

Species	MIC : µg/ml					
	SBTPC	ABPC	SBT	CEX	CCL	
<i>S. aureus</i> 209-P	≤0.19	≤0.19	50	1.56	1.56	
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	≤0.19	≤0.19	50	0.78	0.39	
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	≤0.19	≤0.19	50	≤0.19	≤0.19	
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	≤0.19	≤0.19	50	0.39	≤0.19	
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.78	3.12	25	6.25	3.12	
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	0.78	12.5	25	3.12	0.78	
<i>K. oxytoca</i> 1	0.78	12.5	25	3.12	0.78	
<i>S. flexneri</i> 2a2	1.56	0.78	50	6.25	1.56	
<i>S. typhi</i> S60	0.39	0.39	>100	3.12	0.78	
<i>P. mirabilis</i> 1287	0.39	≤0.19	50	12.5	0.78	
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	0.39	0.78	50	6.25	0.78	
<i>M. morgani</i> IFO 3848	0.39	0.78	50	25	25	
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	3.12	0.78	>100	6.25	12.5	
<i>P. inconstans</i> IFO 12930	3.12	0.78	>100	6.25	1.56	
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	12.5	25	50	>100	>100	
<i>C. freundii</i> 2	12.5	100	25	50	>100	
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	>100	>100	>100	>100	>100	
<i>P. putida</i> ATCC 17464	6.25	100	1.56	>100	>100	
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	12.5	>100	50	>100	>100	
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	12.5	100	25	>100	>100	
<i>A. xylosoxidans</i> TMS 73	1.56	6.25	50	12.5	100	
<i>F. meningosepticum</i> TMS 466	3.12	6.25	50	>100	100	

Inoculum size : 10⁸ cfu/ml

Table 1 Antibacterial spectrum of sultamicillin

Species	MIC : µg/ml					
	SBTPC	ABPC	SBT	CEX	CCL	
<i>S. aureus</i> 209-P	≤0.19	≤0.19	100	6.25	3.12	
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.78	3.12	50	1.56	0.78	
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	≤0.19	≤0.19	50	0.78	0.39	
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	≤0.19	≤0.19	50	0.78	0.39	
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	6.25	6.25	25	25	12.5	
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	3.12	>100	25	3.12	1.56	
<i>K. oxytoca</i> 1	12.5	>100	100	>100	25	
<i>S. flexneri</i> 2a2	1.56	6.25	50	12.5	12.5	
<i>S. typhi</i> S60	3.12	0.78	50	6.25	1.56	
<i>P. mirabilis</i> 1287	>100	>100	>100	>100	3.12	
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	>100	100	>100	>100	>100	
<i>M. morgani</i> IFO 3848	25	12.5	>100	>100	>100	
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	25	12.5	>100	>100	>100	
<i>P. inconstans</i> IFO 12930	50	25	>100	>100	>100	
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	50	50	>100	>100	>100	
<i>C. freundii</i> 2	50	>100	100	>100	>100	
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	>100	>100	>100	>100	>100	
<i>P. putida</i> ATCC 17464	>100	>100	>100	>100	>100	
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	>100	>100	50	>100	>100	
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	25	>100	25	>100	>100	
<i>A. xylosoxidans</i> TMS 73	100	>100	>100	>100	>100	
<i>F. meningosepticum</i> TMS 466	25	25	>100	>100	>100	

Inoculum size : 10⁸ cfu/ml

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

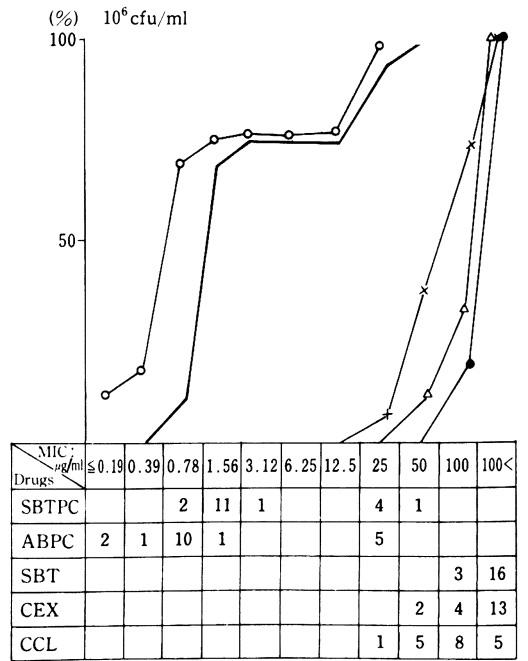
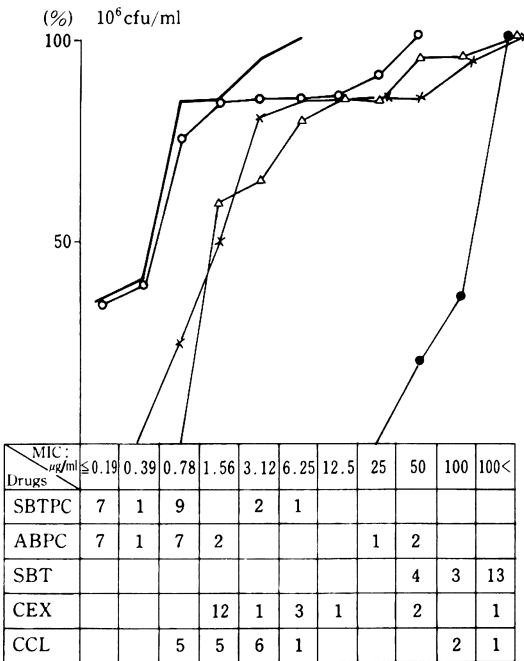
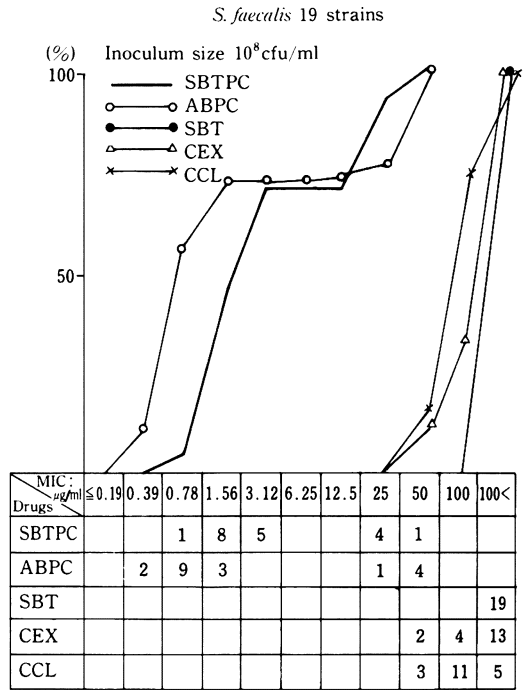
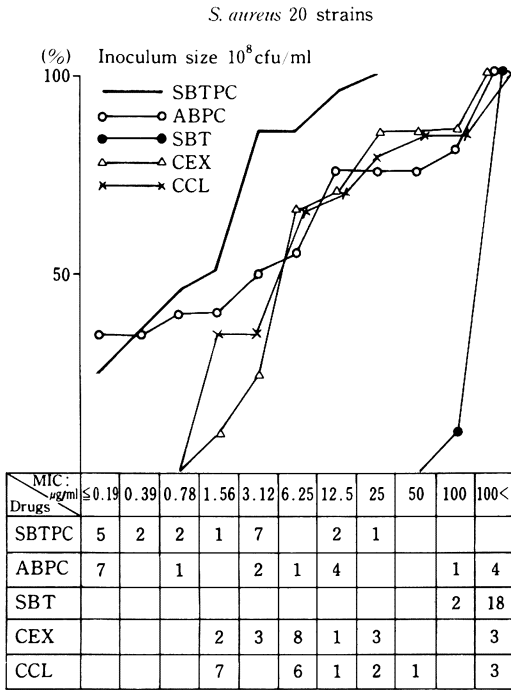


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

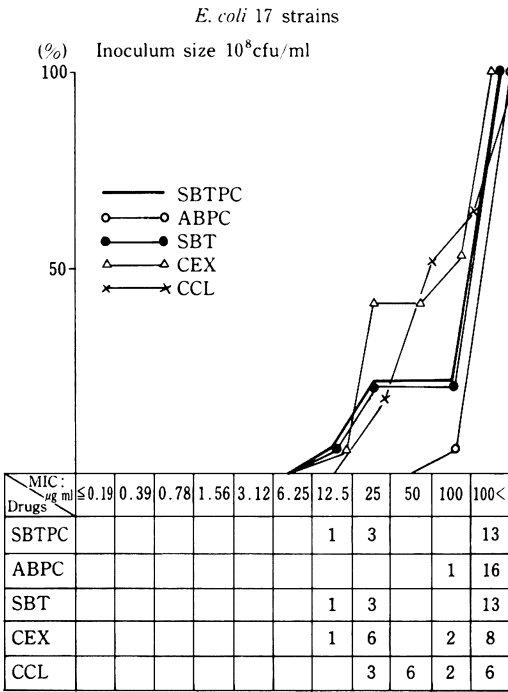


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates

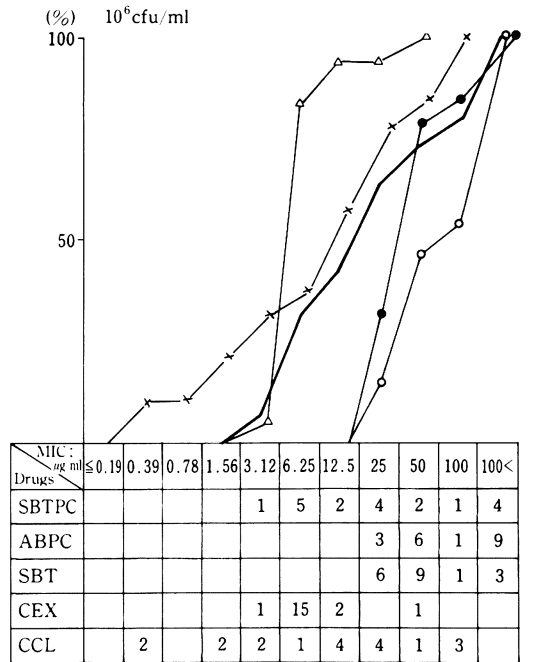
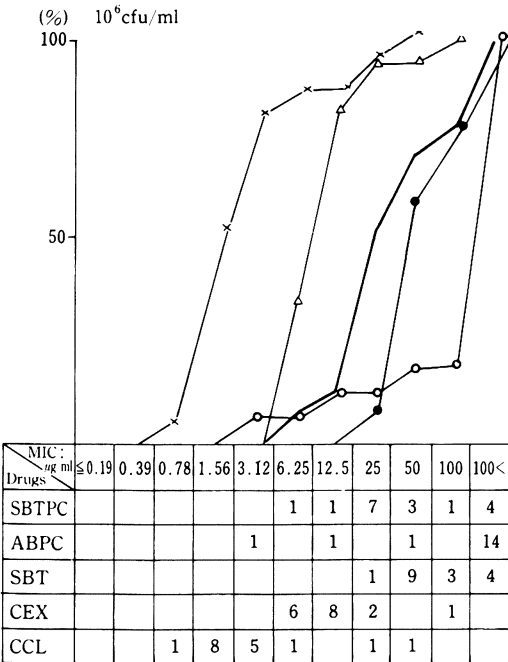
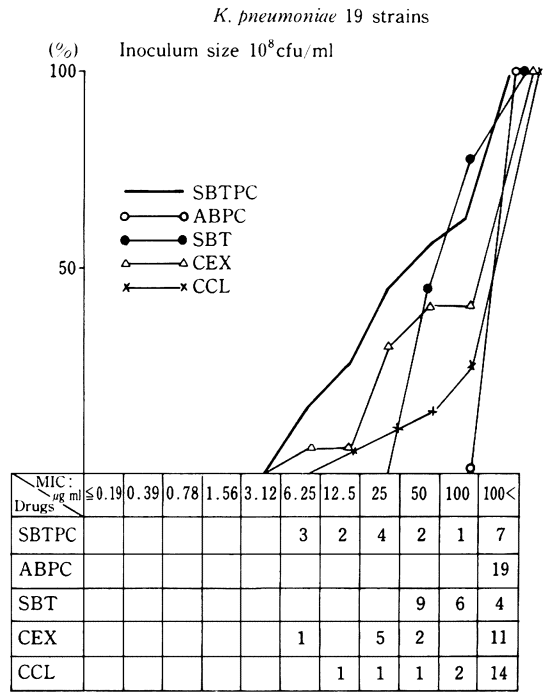
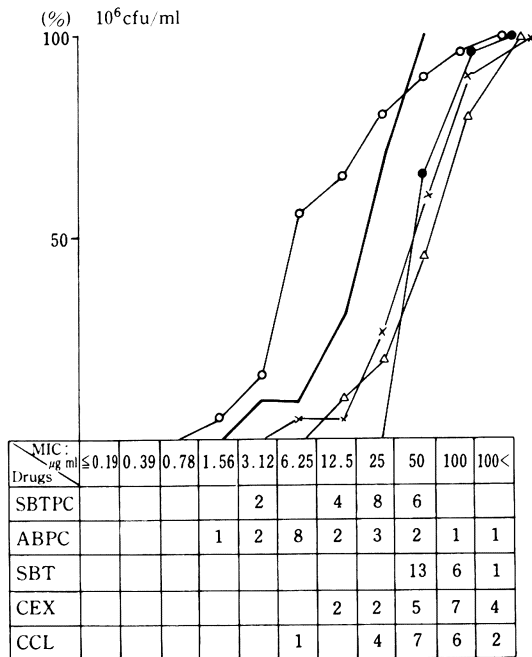
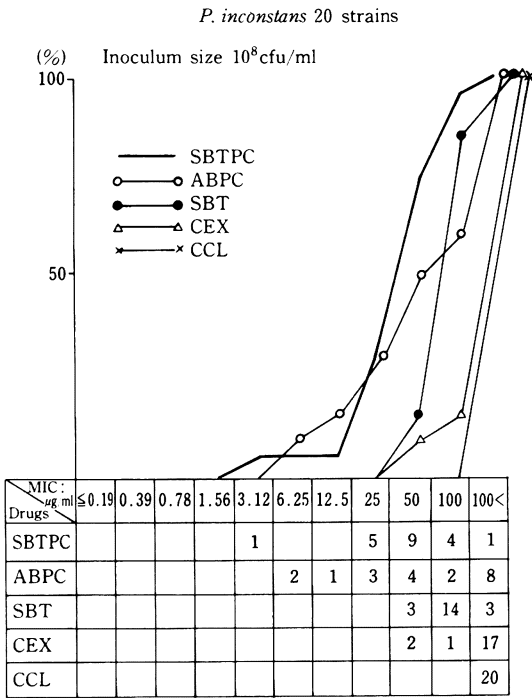


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates



garis の場合とはほぼ同様な傾向が認められ、sultamicillin の MIC は 12.5~50µg/ml に分布し、ABPC を含めて対照薬剤と比較して強い抗菌力を示した (Fig. 8)。

P. rettgeri および *P. inconstans* の両菌種に対して sultamicillin は ABPC と比較して、10⁶ cfu/ml および 10⁸ cfu/ml の両条件下で優れた抗菌力を示さなかった (Fig. 9, 10)。

3. 各種の β-lactamase に対する sultamicillin および subactam の不活化作用

Fig. 11 に示したとおり、各種の β-lactamase による ABPC の分解に対して sultamicillin 中の ABPC は極めて安定で、用いた条件においては全く分解を受けなかった。また sultamicillin として subactam と共存する ABPC は、多くの酵素に対して CEX および CCL より安定であった。

4. 殺菌作用

ABPC の MIC が 25µg/ml の *P. vulgaris* GN76 に対し、sultamicillin の殺菌作用を ABPC と比較した (Fig. 12)。

P. vulgaris GN76 に対する sultamicillin の MIC は 12.5µg/ml と ABPC の 1/2 濃度であった。両薬剤の殺菌力はほぼ MIC に対応し、添加濃度の上昇とともに生菌数の減少傾向は強化された。ただ両薬剤の場合とも MIC の 2 倍濃度で 6 時間まで *P. vulgaris* GN76 の増殖は阻止されたが、24 時間後に再増殖が認められた。

5. マウス感染治療効果

(1) 単独菌による感染

ABPC 高度耐性の *E. coli* 35, *E. coli* ML1410 RGN823, *P. vulgaris* GN76 および *M. morgani* GN125 によるマウスの感染に対して、sultamicillin の ED₅₀ 値を ABPC, augmentin, AMPC, CEX, CCL など他剤と比較した (Table 3)。*E. coli* 35 では、sultamicillin のみが有効で ED₅₀ 31.6mg/mouse を示し、他剤はすべて ED₅₀ が >40mg/mouse を示し無効であった。

E. coli ML1410 RGN823 では sultamicillin の ED₅₀ は 20mg/mouse で augmentin (ED₅₀: 3.15 mg/mouse) 以外の薬剤はすべて無効であった。

P. vulgaris GN76 および *M. morgani* GN125 感染に対して sultamicillin の ED₅₀ はそれぞれ 12.6mg/mouse および 2.0mg/mouse を示したが、他剤は全く効果が認められなかった。

(2) 混合感染

ABPC に高度耐性の *B. fragilis* GM7004 および

Fig. 11-1 Inactivation of different types of β -lactamase by sultamicillin and sulbactam

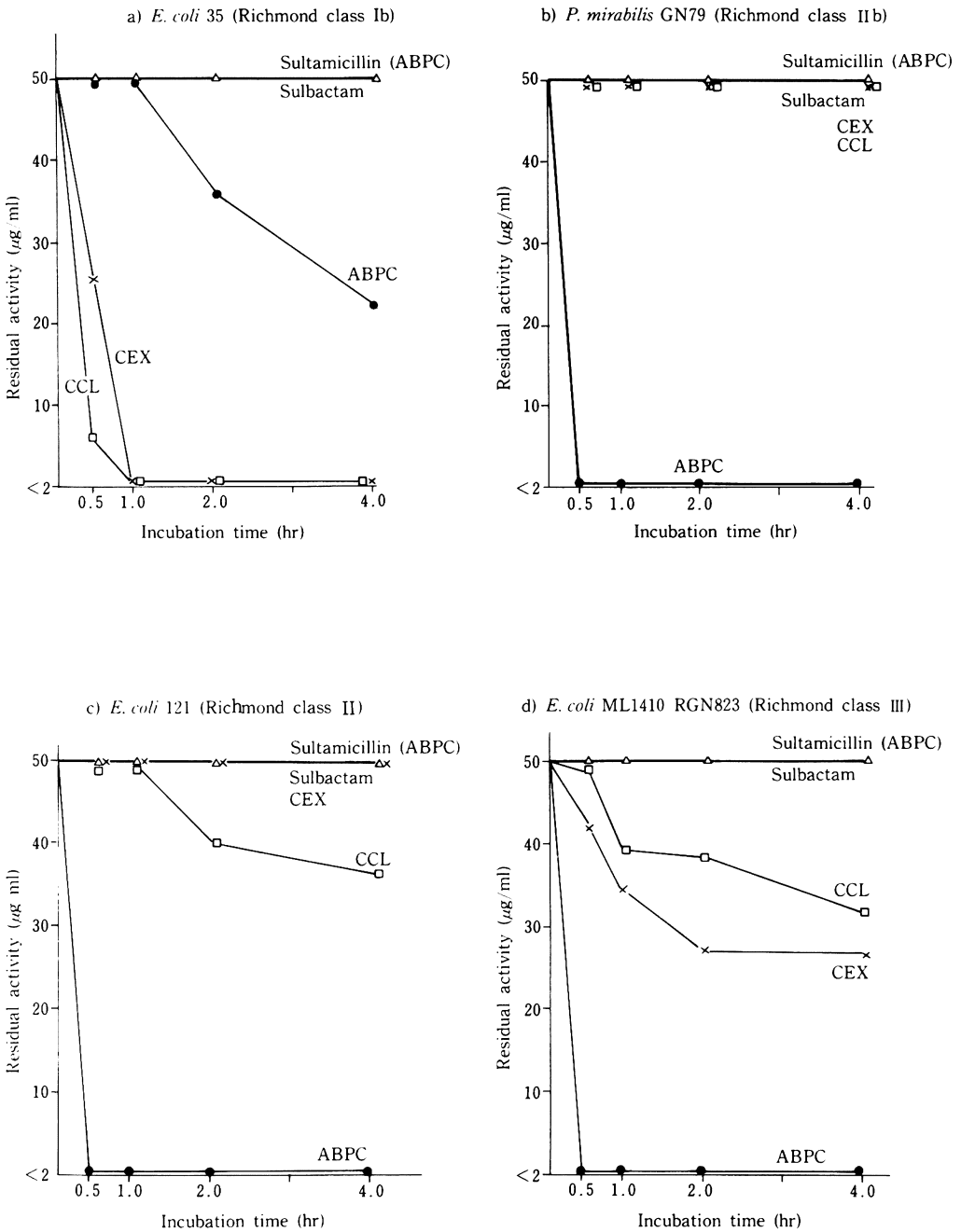
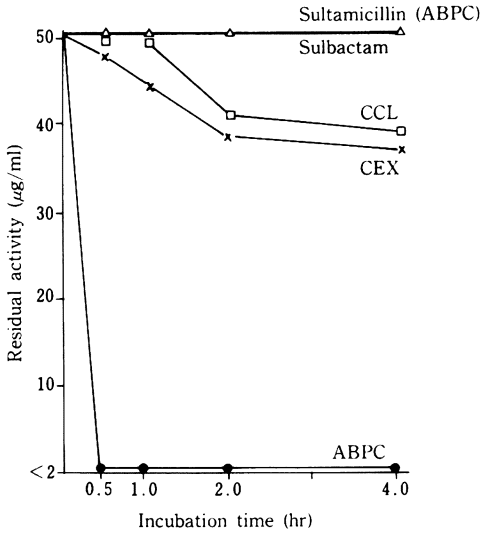
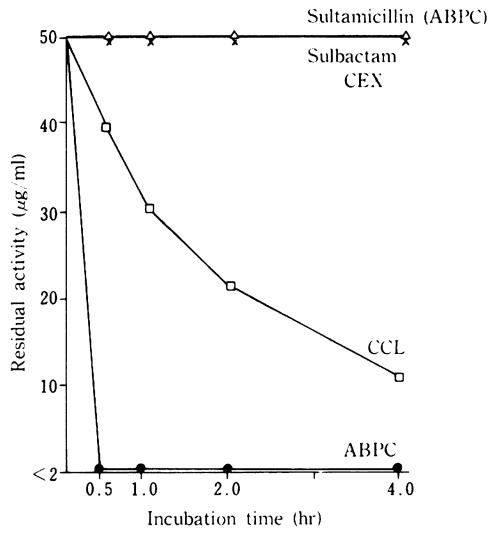


Fig. 11-2 Inactivation of different types of β -lactamase by sultamicillin and sulbactam

e) *K. pneumoniae* GN 69 (Richmond class IV)



f) *E. coli* ML 1410 RGN238 (Richmond class V)



g) *B. fragilis* GM7004

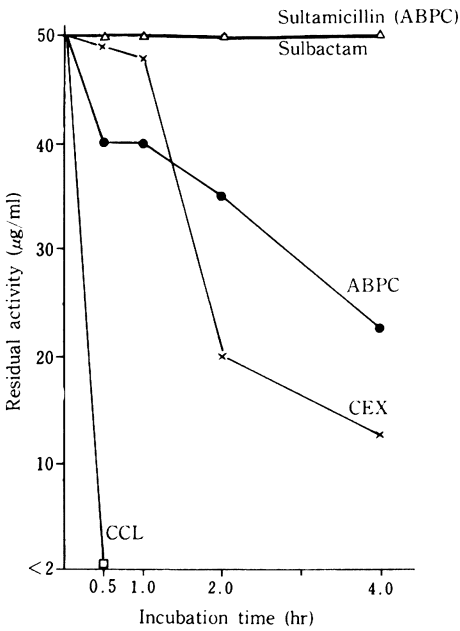


Fig. 12 Bactericidal activity of sultamicillin, ampicillin and sulbactam against *P. vulgaris* GN76

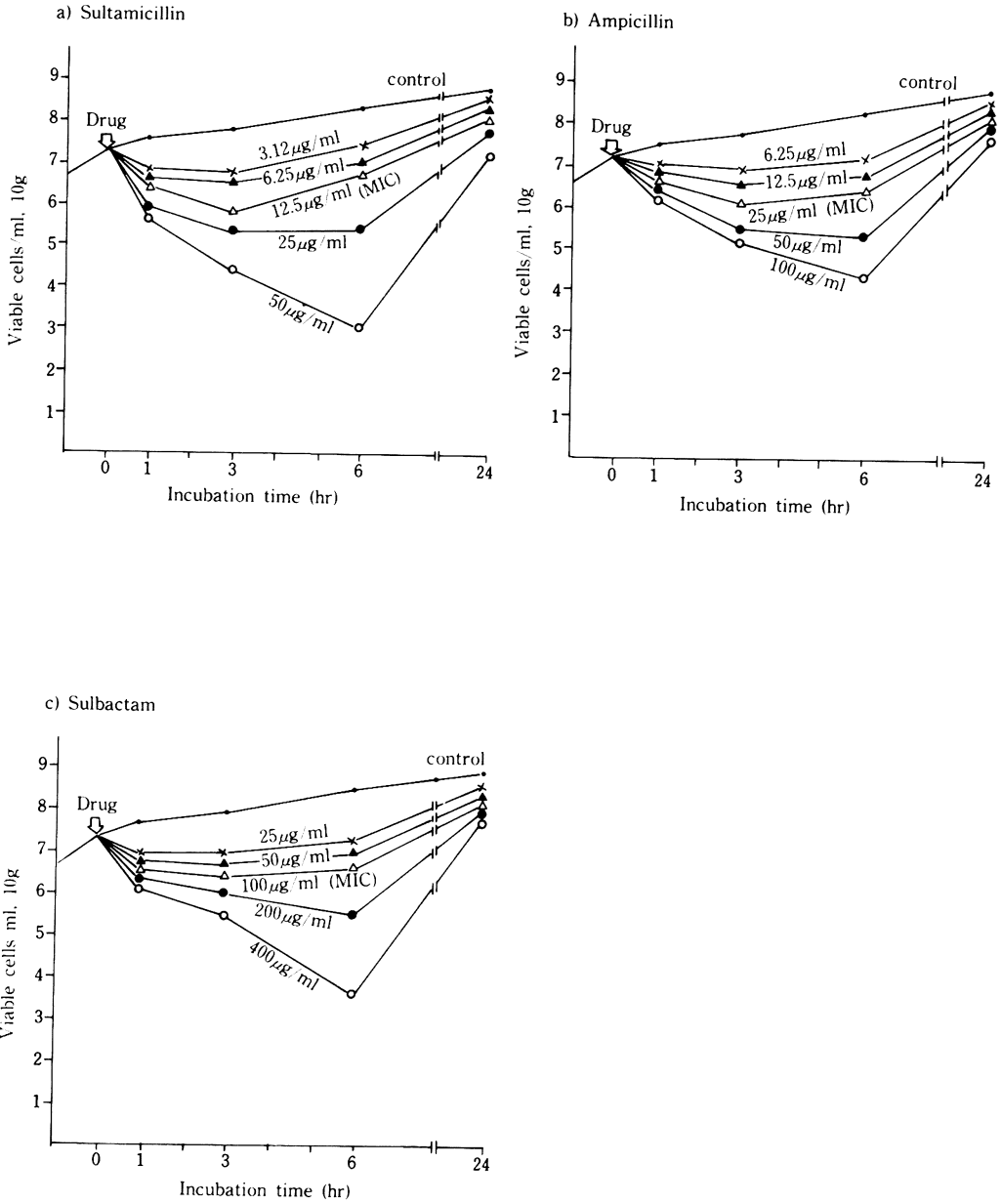


Table 3 Therapeutic effect of sultamicillin and related antibacterial drugs on experimental infection in mice

Organisms	Drugs	Challenge dose cfu/mouse	MIC $\mu\text{g/ml}$		ED ₅₀ * mg/mouse
			10 ⁸	10 ⁶	
<i>E. coli</i> 35	Sultamicillin	2.2×10^7	25	12.5	31.6
	ABPC		100	100	>40
	Sulbactam		25	25	>40
	Augmentin		100	50	>40
	AMPC		400	200	>40
	CVA		100	25	>40
	CEX		>400	400	>40
	CCL		>400	100	>40
<i>E. coli</i> ML1410 RGN823	Sultamicillin	6×10^7	400	200	20.0
	ABPC		>400	>400	>40
	Sulbactam		200	100	>40
	Augmentin		25	25	3.15 (2.2~4.3)
	AMPC		>400	>400	>40
	CVA		>400	25	>40
	CEX		>400	6.25	>40
	CCL		>400	25	>40
<i>P. vulgaris</i> GN 76	Sultamicillin	5×10^7	25	12.5	12.6 (8.46~18.9)
	ABPC		>400	25	>40
	Sulbactam		200	100	>40
	Augmentin		100	12.5	>40
	AMPC		>400	200	>40
	CVA		>400	50	>40
	CEX		>400	>400	>40
	CCL		>400	>400	>40
<i>M. morgani</i> GN 125	Sultamicillin	2.5×10^8	25	3.12	2.0 (1.21~3.30)
	ABPC		200	25	>40
	Sulbactam		400	50	>40
	Augmentin		400	100	>40
	AMPC		400	200	>40
	CVA		>400	25	>40
	CEX		>400	>400	>40
	CCL		>400	>400	>40

*ED₅₀ : VAN DER WAERDEN method.

Mice : ICR, 4 W, ♂, 19±1g, 6 animals/group

MLD : *E. coli* 35 2×10^7 (+)cfu/mouse*E. coli* ML1410 RGN 823 6×10^7 (+)cfu/mouse*P. vulgaris* GN76 2×10^7 (+)cfu/mouse*M. morgani* GN125 8×10^7 (+)cfu/mouse

(+) : 5% mucin added.

Table 4 Therapeutic effect of sultamicillin and other related antibacterial drugs on mice infected simultaneously with *B. fragilis* and *E. coli*

Drugs	Challenge dose c. f. u. /mouse		MIC $\mu\text{g/ml}$				ED ₅₀ * mg/mouse
	<i>B. fragilis</i> GM7004	<i>E. coli</i> C11	<i>B. fragilis</i> GM7004 10 ⁸ 10 ⁶	<i>E. coli</i> C11 10 ⁸ 10 ⁶			
Sultamicillin	1.25 × 10 ⁸	1.3 × 10 ⁸	100	25	25	3.12	0.312 (0.222~0.441)
ABPC			>800	800	6.25	1.56	0.717 (0.473~1.08)
Sulbactam			50	12.5	50	25	>40
CEX			>800	400	25	3.12	20
CCL			>800	>800	12.5	0.78	6.59 (5.48~7.93)

* : VAN DER WAERDEN method. administration : p. o. 1hr after infection

mouse : ICR, 4W, ♂, male, 19 ± 1g, 10 animals/group

MLD : *B. fragilis* GM7004 5 × 10⁹ cells/mouse
E. coli C11 3 × 10⁸ cells/mouse

ABPCに感受性の *E. coli* C11による混合感染に対して sultamicillin の ED₅₀ は 0.312 mg/mouse と最も小さい値を示し、CEX および CCL よりも明らかに優れた治療効果を示した (Table 4)。

上記の両菌種による混合感染に対して、各種の量で sultamicillin, CEX を経口投与し、マウスの生存率と死亡マウスの血液中の両細菌の消長を観察した (Fig. 13)。死亡マウスの血中からは challenge した *E. coli* および *B. fragilis* が認められ、*E. coli* の場合には例外なく 10⁶ cfu/mouse、*B. fragilis* では 10⁵ cfu/mouse が認められた。マウス生存数および血中生菌数より、sultamicillin は CEX より優れた効果を示した。

6. マウス血清中濃度

Sultamicillin, CEX および CCL をそれぞれ 1 mg/mouse, 0.5 mg/mouse, ABPC, sulbactam は sultamicillin 中の ABPC, sulbactam の換算量を投与した成績を Fig. 14, 15 に示した。

Sultamicillin 1 mg/mouse 投与において ABPC は 30 分がピークで 6 $\mu\text{g/ml}$ 、sulbactam は 5 分がピークで 5 $\mu\text{g/ml}$ の値であった。

Sultamicillin 投与により ABPC 単独投与よりも ABPC の血清中濃度のピークは高く、sulbactam 濃度

についても、sulbactam の単独投与よりも sultamicillin 投与時の sulbactam のピーク値は高かった。しかし sultamicillin 投与後の ABPC の血清中濃度は CEX, CCL より低かった。

III. 考 察

本報告は β -lactamase inhibitor として開発された sulbactam を ABPC とエステル結合させた sultamicillin の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用の特徴を各単剤と比較した成績である。

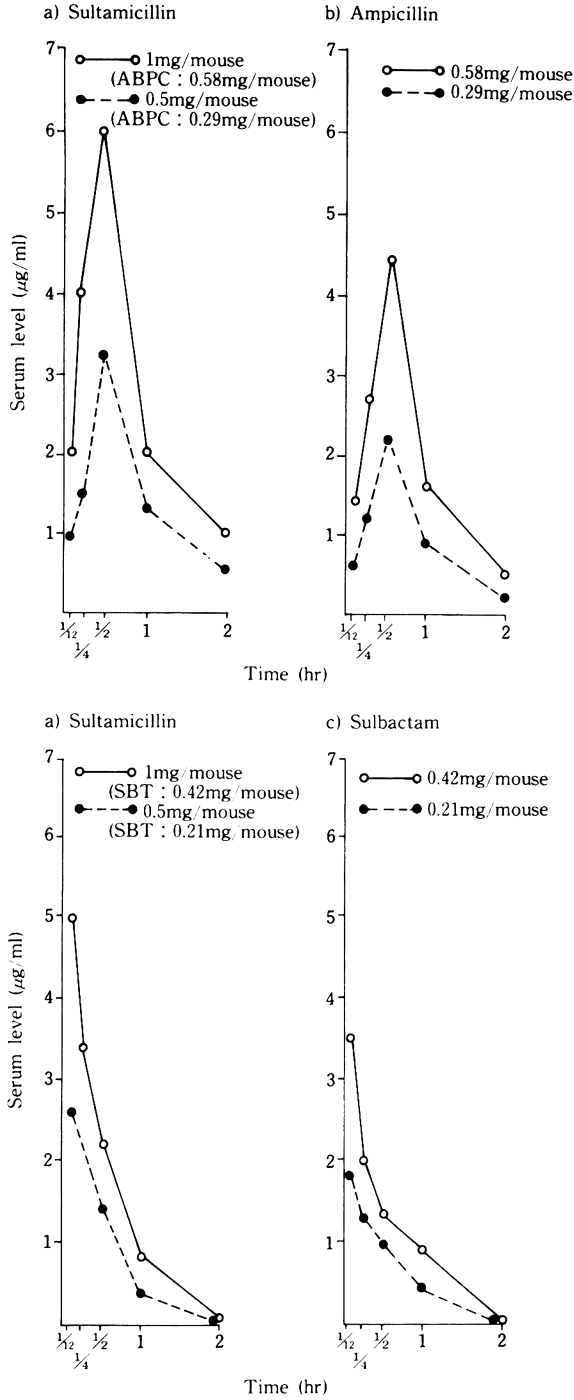
β -lactamase の inhibitor として MCIPC, MFIPC などの拮抗阻害剤が知られているが、clavulanic acid および sulbactam などはいわゆる酵素の自殺的阻害剤として作用し、他剤との併用が報告されている²⁻⁶⁾。

本報では sultamicillin の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用を他の経口 β -lactam 剤と比較した。

Sultamicillin は ABPC を加水分解する β -lactamase 産生菌に対し、ABPC 単独と比較して有効であることが認められた。特に *S. aureus*, *P. vulgaris*, *M. morganii* などの ABPC 高度耐性株に有効性が確認された。

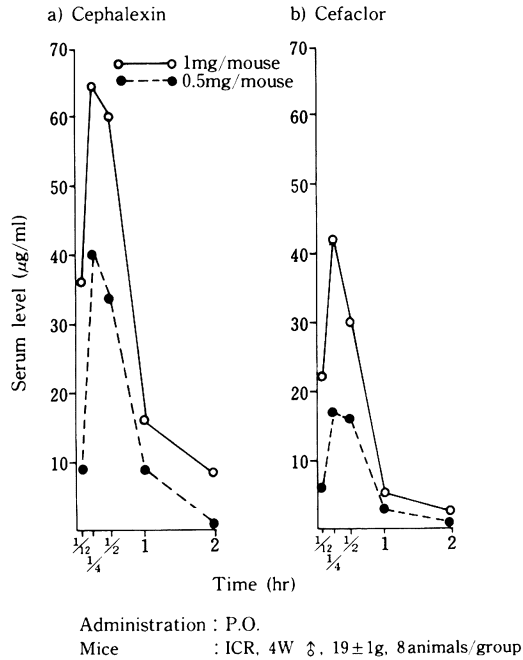
E. coli 35, その他各種の ABPC 耐性グラム陰性桿菌によるマウス実験感染に対し、ABPC, sulbactam 両剤とも無効であるが sultamicillin は治療効果が認められ

Fig. 14 Comparative serum concentrations of ampicillin and sultactam in mice after an oral administration of sultamicillin and ampicillin or sulbactam alone



Administration : P.O.
 Mice : ICR, 4W ♂, 19 ± 1g, 8 animals/group

Fig. 15 Serum concentrations of cephalixin and cefaclor in mice after an oral administration



た。すなわち *in vitro* で認められた sulbactam の β -lactamase 不活化効果は *in vivo* でも証明され、ABPC と sulbactam が効果的にマウス体内に分布し、治療効果を発揮させることが証明された。

また *B. fragilis* (β -lactamase 産生菌) と *E. coli* の混合感染において sultamicillin の治療効果は ABPC, CCL, CEX などより優れた効果を示したのも、全く同様の機序によるものと考えられる。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 2) READING, C. & M. COLE : Clavulanic acid : a β -lactamase-inhibiting β -lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents Chemother. 11 : 852~857, 1977
- 3) ENGLISH, A. R. ; J. A. RETSEMA, A. E. GIRARD, J. E.

LYNCH & W. E. BARTH : CP-45,899, a β -lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of β -lactams : initial bacteriological characterization. Antimicrob. Agents Chemother. 14 : 414~419, 1978

- 4) FU, K. P. & H. C. NEU : Comparative inhibition of β -lactamase by novel β -lactam compounds. Antimicrob. Agents Chemother. 15 : 171~176, 1978
- 5) ASWAPOKKEE, N. & H. C. NEU : A sulfone β -lactam compound which acts as a β -lactamase inhibitor. J. Antibiotics 31 : 1238~1244, 1978
- 6) 五島瑛智子, 小川正俊, 金子康子, 辻 明良, 宮崎修一, 桑原章吾 : β -Lactamase inhibitor である Sulbactam と Cefoperazone の併用による *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 32 (S-4) : 38~50, 1984

BACTERIOLOGICAL STUDIES ON SULTAMICILLIN

SACHIKO GOTO, MASATOSHI OGAWA, YASUKO KANEKO,
SHUICHI MIYAZAKI, AKIYOSHI TSUJI, and SHOGO KUWAHARA

Department of Microbiology, Toho University School of Medicine

Sultamicillin, an ester of ampicillin and sulbactam with the β -lactamase-inhibitory activity, is a mutual pro-drug of ampicillin for oral use. The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of sultamicillin were compared with those of oral β -lactams such as ampicillin, cephalexin and cefaclor. Although sulbactam alone had little activity against the majority of organisms tested, except *Pseudomonas putida*, sultamicillin exerted the considerable activity against β -lactamase-producing strains which were resistant to ampicillin and other β -lactams susceptible to the enzymes. Such tendency was remarkably noted in the strains of *S. aureus*, *P. vulgaris* and *M. morgani*. Furthermore, at the inoculum size of 10^6 cfu/ml, sultamicillin was also active to a certain extent, against *E. coli* and *K. pneumoniae* which were highly-resistant to ampicillin.

Hydrolysis of ampicillin by various types of β -lactamases was inhibited by sulbactam which is a component of sultamicillin. In the infection in mice, the therapeutic effect of oral sultamicillin on infections due to Gram-negative bacilli, resistant to ampicillin, cephalexin and cefaclor was by far superior to those of the reference β -lactams. In the mixed infection with *E. coli* and *B. fragilis* in mice, sultamicillin was more potent in therapeutic effect than ampicillin, cephalexin or cefaclor.