

呼吸器感染症を対象とした Sultamicillin の基礎的臨床的研究

松本 慶蔵・田口 幹雄・隆杉 正和・坂本 翊
宇塚 良夫・永武 毅・原田 知行・渡辺貴和雄

長崎大学 熱帯医学研究所内科

Sultamicillin は 1 分子中に ampicillin と β -lactamase 阻害剤である Sulbactam を 1 : 1 で結合させた“mutual prodrug”といわれる経口抗生剤である。

Sultamicillin の MIC は呼吸器系の病原性の明確な *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* の 10^6 接種に対して測定され、*B. catarrhalis*62株、*H. influenzae*101株 (内、 β -lactamase 産生11株)、*S. pneumoniae*48株のうち、ABPC 耐性 β -lactamase 産生菌はすべて Sultamicillin に対しては感受性であった。

Sultamicillin は呼吸器感染症患者21例 (慢性気管支炎12例、気管支拡張症 5 例、肺気腫感染 2 例、びまん性汎細気管支炎、肺線維症感染、各々 1 例) に 1 日 750mg~2250mg を経口投与し、臨床的検討を行った。

起炎菌は Sultamicillin 投与後、12例 [*H. influenzae* (6 株中、 β -lactamase 産生 1 株) による感染 6 例、*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis* による感染各々 2 例] で除菌された。

一方、*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* の各々 1 株は、Sultamicillin 投与後存続した。これらの細菌学的効果は臨床的結果を反映しており、臨床の有効性は 71.4% (15/21) であった。副作用として、1 例に軟便を認めたが処置せず継続投与した。

Sultamicillin は呼吸器感染症、特に β -lactamase 産生株による感染症に対して非常に効果的で安全な β -lactam 抗生剤であると評価した。

1960年代初め頃より、抗生物質の構造と機能の相関に始まる種々の誘導体合成の進歩により、合成 penicillin や cephem 系抗生物質が連続的に開発されてきたことは衆知の事である。

その広範な使用に伴って、いわゆる β -lactam 剤に耐性の菌も増加し、これに対応する新誘導体が開発されつつある。通常 β -lactam 剤に耐性のしくみは主として β -lactamase の産生にあり、それによる薬剤の加水分解による抗菌力の失活がその基本である。かかる耐性菌対策の 1 つとして、米国ファイザー社により、この度 β -lactamase 阻害剤: sulbactam (以下 SBT) と ampicillin (以下 ABPC) を 1 : 1 にエステル結合した mutual prodrug である Sultamicillin (以下 SBTPC) が開発された¹⁾。

今回私共は本剤について抗菌力、ヒト血中濃度と喀痰中濃度などの基礎的研究ならびに呼吸器感染症に対する、本剤の有効性ならびに副作用について検討を加え、興味ある知見を得たので報告する。

1. 実験材料ならびに方法

1) 抗菌力

主として慢性気道感染症の患者の喀痰から定量培養法

で $\geq 10^7$ CFU/ml に分離され、病原性明確な *Branhamella catarrhalis*62株、*S. pneumoniae*48株、*H. influenzae*101株 (内 β -lactamase 産生 *H. influenzae*11株) について日本化学療法学会標準法に準じ、 10^6 CFU/ml の菌液を 1 白金耳接種し、MIC を測定した。

2) 血中濃度および喀痰内移行濃度

健康成人男子 3 名に本剤 1 錠 (375mg) 投与後の血清中濃度を経時的に採血し検討した。

Table 1 に示す症例 No. 11 において本剤 1 錠投与後の血清中濃度と喀痰中濃度を bioassay で測定した。喀痰は N-アセチルシステインを 1/5 量加え振盪ミキサーでホモジナイズしてのち測定した。本剤は mutual prodrug であるため、SBT については ABPC 耐性の *E. coli*273株を用い、検定培地に ABPC (80 μ g/ml) を添加し、カップ法で測定した。標準曲線は SBT の pH7.0 PBS 希釈系列で作製した。

一方 ABPC については *Micrococcus luteus* を検定菌とし、Antibiotic medium No. 1 を培地とし、カップ法で測定した。標準曲線は ABPC の pH7.2 PBS 希釈系列で作製した。いずれも濃度は阻止円径から最小自

乗法により求めた。

3) 臨床的検討

全症例の成績の概要を Table 1 に示す。呼吸器感染症 21 例に本剤の投与を行い、細菌学的効果、臨床効果、副作用の検討を行った。

呼吸器感染症の内訳は慢性気管支炎 12 例（うち 1 例は気管支喘息合併）気管支拡張症 5 例、肺気腫感染 2 例、びまん性汎細気管支炎、肺線維症感染各々 1 例である。投与方法は、1 回 1 錠 (375mg)、1 日 3 回経口投与を主としたが、全体としては 1 日 750mg~2250mg に亘り各々 1 日 2~3 回に分割して投与した。臨床効果の判定は、著効、有効、やや有効、無効とし、既報の判定基準にて

判定した。更に本剤の投与前後の臨床症状、理学的所見、血液生化学検査を行い臨床症状の副作用と共にその異常所見の有無を検討した。

II 結 果

1) 抗菌力

Fig. 1 に 1982 年 1 月より 1983 年 9 月までに分離された *B. catarrhalis* 62 株の本剤に関する抗菌力を検討して得た成績を図示した。抗菌力は本剤を加え 6 剤につき検討した。抗菌力はこれら薬剤の MIC にて示した。SBT PC が SBT と ABPC の 1 : 1 モルのエステル結合体であり、SBTPC が SBT+ABPC より 1~2 管程劣る成績であるのは当然の結果と考えられる。

Table 1 Clinical effect of Sultamicillin

No.	Case	Sex	Age (y.o.)	B.W. (kg)	Diagnosis	Causative organism	Dosage (Tab. × Times × Day)	Clinical effect	Side effect
1	J. I.	M	74	58	Chr. bronchitis	Normal flora	2×3×7	good	(-)
2	J. I.	M	74	58	Chr. bronchitis	Normal flora	1×3×7	good	(-)
3	Y. M.	F	75	55	Chr. bronchitis	<i>H. influenzae</i> 1×10 ⁷ /ml→(-)	1×3×7	good	(-)
4	A. T.	F	58	51	Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> 4×10 ⁸ /ml→7×10 ⁷ /ml	1×3×7	fair	(-)
5	T. H.	M	58	53	Chr. bronchitis	<i>B. catarrhalis</i> 10 ⁸ /ml→(-)	1×3×7	good	(-)
6	S. N.	M	55	64	Chr. bronchitis	<i>H. influenzae</i> 1×10 ⁸ /ml→(-)	1×3×7	good	(-)
7	M. O.	M	58	63	Chr. bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> 1×10 ⁸ /ml→(-)	1×3×7	good	(-)
8	T. T.	F	57	53	Chr. bronchiolitis	<i>K. pneumoniae</i> 2×10 ⁸ /ml→1×10 ⁸ /ml	1×3×7	fair	(-)
9	I. M.	M	78	52	Emphysema	<i>B. catarrhalis</i> 10 ⁸ /ml→(-)	1×3×7	good	(-)
10	S. M.	M	65	51	Emphysema	<i>S. aureus</i> 10 ⁷ /ml→(-)	1×3×7	good	(-)
11	S. M.	F	70	40	Bronchiectasis	Normal flora	1×3×7	good	(-)
12	Y. K.	M	64	38	Pul. fibrosis	<i>S. aureus</i> 1×10 ⁸ /ml→(-)	1×3×7	good	(-)
13	M. I.	M	76	54	Chr. bronchitis	Normal flora	1×2×7	fair	(-)
14	Y. Y.	M	63	68	Chr. bronchitis	Normal flora	1×3×7	fair	(-)
15	T. T.	M	68	54	Chr. bronchitis	<i>H. influenzae</i> 10 ⁸ /ml→(-) <i>S. pneumoniae</i> 2×10 ⁷ /ml→(-)	2×3×5	good	(-)
16	M. Y.	M	48	53	Chr. bronchitis	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ /ml→(-)	1×2×5	good	(-)
17	H. O.	F	72	58	Chr. bronchitis Bronchial asthma	Normal flora	2×2×7	fair	(-)
18	T. T.	M	68	54	Chr. bronchitis	<i>H. influenzae</i> 1×10 ⁸ /ml→(-) β-lactamase(+)	1×3×5	good	(-)
19	A. M.	F	69	48	Bronchiectasis	Normal flora → <i>H. influenzae</i> 2×10 ⁸ /ml	1×3×5	fair	(-)
20	T. I.	M	63	49	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i> 2×10 ⁷ /ml→(-)	2×2×6	good	soft stool
21	T. E.	M	35	62	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i> 2×10 ⁷ /ml→(-)	2×2×6	good	(-)

図示のように ABPC, AMPC 両剤共約50%に認められている高度耐性菌は, SBTPC と SBT+ABPC の2剤にすべて感受性で, SBTPC ではその分布は0.025 μ g/ml \sim 1.56 μ g/mlにあり, SBT+ABPC では0.006 \sim 0.39 μ g/mlに分布した。

CEX の抗菌力は低く, MINO の抗菌力は0.2 μ g/ml にピークを示した。

また同様に Fig. 2は *S. pneumoniae* 48株 (1981 \sim 1983年) についての MIC 成績を示した。従来通り ABPC の抗菌力を反映して MIC0.05 μ g/ml をピークとし, すべて高感受性を示した。又 SBT と ABPC の合剤も同様高い抗菌力が示された。

Fig. 3に *H. influenzae* 101株の MIC 成績を示した。ABPC において感受性菌は MIC0.39 μ g/ml がそのピーク MIC であるが, 耐性化を示している11株の MIC は6.25 μ g/ml に認められた。しかし, SBTPC の抗菌力は MIC0.39 μ g/ml \sim 3.13 μ g/ml にあり2峰性分布は認められなかった。本耐性株はすべて β -lactamase 産生 *H. influenzae* であり, Fig. 4に特に ABPC 耐性の11株をえらび, その菌についての SBTPC の MIC を示した。明らかに MIC の改善が認められている。

2) 血中濃度および喀痰内移行濃度

Fig. 1 MICs of sultamicillin against respiratory pathogenic *Branhamella catarrhalis* 62 strains, inoculum size 10⁶CFU/ml

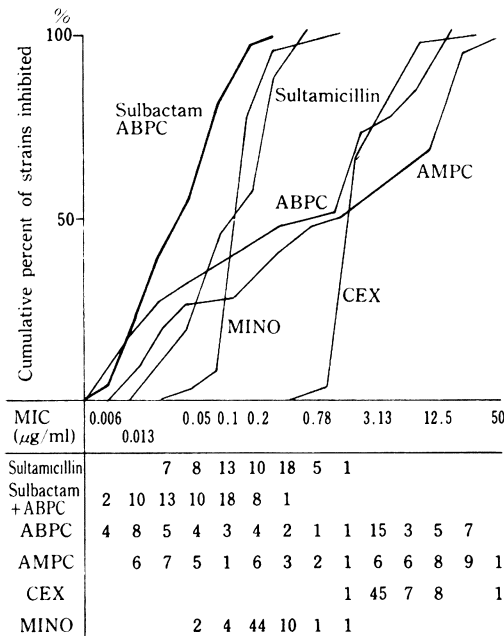


Fig. 5に Volunteer の血中濃度および症例 No. 11の血中, 喀痰中濃度を示した。共に SBTPC 1錠を食後30分後に服用させた成績を示している。Volunteer では服用1時間後にピーク血中濃度が ABPC では4.02 μ g/ml, SBT では2.96 μ g/ml であった。肝腎機能の正常な症例11では1錠投与後血中濃度はそれぞれ3.80 μ g/ml, 2.68 μ g/ml であり, 年令及び体重による両薬剤の吸収量の差異が示唆された。喀痰中濃度は3錠投与2時間後に ABPC0.1096 μ g/ml の出現をみたが, 他の ABPC, SBT 共その濃度は検出感度以下であった。

3) 臨床的検討

本剤投与一覧表を Table 1に示した。起炎菌判明例は14例で, *H. influenzae* 6例, *B. catarrhalis* 2例, *S. aureus* 2例, *K. pneumoniae* 1例, *S. pneumoniae* 1例, *P. aeruginosa* 1例, *S. pneumoniae* と *H. influenzae* の複数菌感染1例であり, 細菌学的には *K. pneumoniae* 1例, *P. aeruginosa* 感染症1例を除いてすべて除菌された。臨床症状をも勘案した有効性判定では21例中15例, 71.4%が有効であった。

次に特徴的症例を提示する。

症例 No. 1, 2は同一症例であり, 本剤投与以前に β -lactamase 産生 *H. influenzae* の出現をみた慢性気管

Fig. 2 MICs of Antibiotics against respiratory pathogenic *S. pneumoniae* 48 stains, inoculum size 10⁶CFU/ml (1981 \sim 1983)

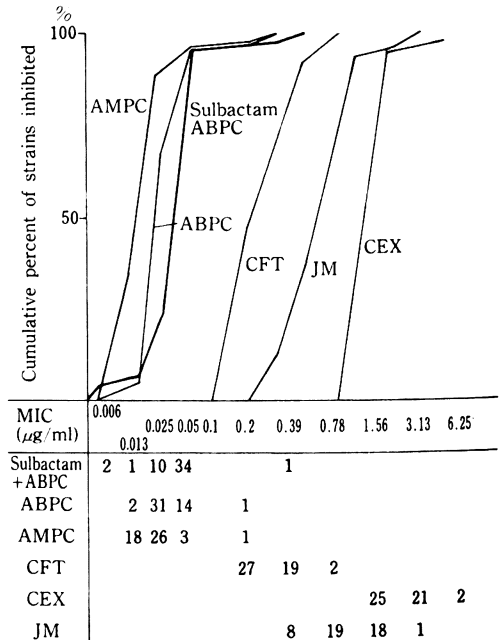
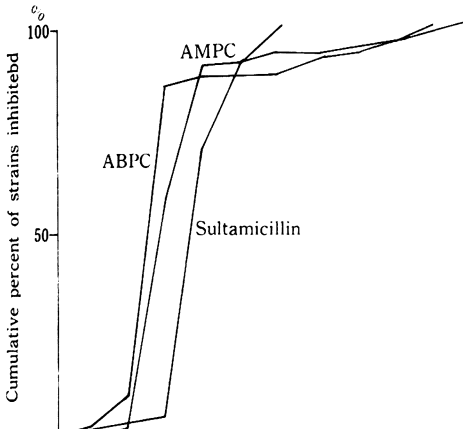


Fig. 3 MICs of sultamicillin against respiratory Pathogen *H. influenzae* 101 strains, inoculum size 10^6 CFU/ml



MIC (μg/ml)	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
Sultamicillin			5	66	20	10					
ABPC	2	9	77	2			4	1	2	4	
AMPC		2	56	33	1	3		1	1	3	1

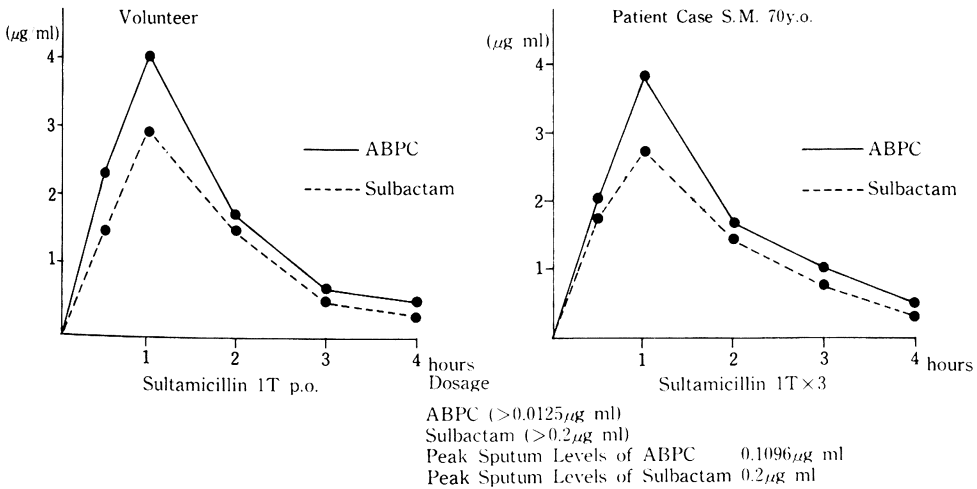
支炎症例である。急性増悪症状を呈したため CFT 1 日 1.5g 7 日間投与するも改善が認められず、咳嗽、膿性喀痰の増加があり、上記の ABPC 耐性 *H. influenzae* による感染を疑い、本剤を 1 日 6 錠および 1 日 3 錠 7 日間の投与を行ったが、喀痰培養で *H. influenzae* を検出することは出来なかった。しかし喀痰の減少、膿性度の改善が認められ、臨床症状の改善から有効と判定した。

症例 No.4 は *P. aeruginosa* 感染による気管支拡張症例で、本剤を投与したが除菌することは出来なかった。尚本剤の本菌に対する MIC は $100\mu\text{g/ml}$ であり、無効の原因は明白であった。症例 No.8 は *K. pneumoniae* 感染によるびまん性汎細気管支炎症例であり、SBTPC

Fig. 4 MICs of sultamicillin against respiratory pathogenic β -lactamase producing *H. influenzae* 11 strains, inoculum size 10^6 CFU/ml

MIC	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
Sultamicillin	1	10					
ABPC			4	1	2	4	

Fig. 5 Serum and sputum levels of sultamicillin



ABPC ($>0.0125\mu\text{g/ml}$)
 Sulbactam ($>0.2\mu\text{g/ml}$)
 Peak Sputum Levels of ABPC $0.1096\mu\text{g/ml}$
 Peak Sputum Levels of Sulbactam $0.2\mu\text{g/ml}$

1日3錠7日間の投与で無効であった。症例 No. 5, 9の *B. catarrhalis* 感染による慢性気管支炎症例および肺気腫感染例では本剤投与により除菌され、本剤の β -lactamase 産生菌に有効である特性が確認された。症例 No. 18は β -lactamase 産生 *H. influenzae* による慢性気管支炎症例であり、本剤投与により、細菌学的、臨床的にも有効であった。すなわちこの菌に対する MIC は ABPC50 μ g/ml であり、本剤では1.56 μ g/ml と抗菌力が著明に増強されている。症例 No. 19はのう胞状気管支拡張症例であり、肺シンチグラムにて、病巣部の血流欠損が認められ、本症例の血中および喀痰中の濃度測定の結果は持たないが、本剤の病巣への移行が低かったものと推察された。本剤投与後に *H. influenzae* が出現したが、喀痰の減少等を認められ、やや有効と判定した。本剤の本菌に対する MIC は3.13 μ g/ml であり、本剤の病巣部への移行が低かったものと示唆された症例である。今回主に本剤3錠7日間の投与を行ったが症例数が少ないため投与量、投与日数での有効性は明確にできなかった。

Table 2に本剤投与前後の血液生化学検査の一覧表を提示した。このように異常所見は認められていない。又本剤投与によると思われる臨床的副作用は認められなかった。症例 No. 20の軟便は本剤投与中止を必要とせず、そのまま継続投与を行うことが可能であった。

III. 考 察

細菌が抗生物質に耐性化を示す主要機序として、1) 薬剤不活化酵素の産生、2) 薬剤の菌体透過性の減少、3) 薬剤作用点の変化があげられる。はじめに記述したように、今日臨床分離株の β -lactam 耐性菌の多くは、これら薬剤を加水分解して抗菌力を奪う β -lactamase 産生におうものが多い¹⁾。そのため β -lactamase 阻害剤である SBT と β -lactam 剤の併用は、これらの細菌感染症の治療薬としてその意味で著しく期待されるものである。同様な β -lactamase 阻害剤は既に英国ピーチャム研究陣の開発したクラブラン酸があり、この薬剤を加えた合剤 BRL25000の呼吸器感染症に対する効果は既に報告したところである²⁾。

SBT とクラブラン酸の差異はクラブラン酸が penicillinase にのみ有効なのに対し、SBT が penicillinase のみならず cephalosporinase にまで及ぶものであることから、その β -lactamase 産生菌に幅広く作用することが期待され、基礎的にも抗菌力が更に拡大している。Sulbactam は CPZ との合剤（注射剤）が臨床的に応用され、その効果も明確であったが³⁾、今回は合剤ではなく

ABPC とエステル結合した mutual prodrug で更に経口剤であるところに特色がある。

今回私共が検討した臨床分離株については β -lactamase 産生 *H. influenzae* に対して SBTPC は抗菌力が高くかつ、また現在急増し注目されている β -lactamase 産生の多い、*B. catarrhalis* に対しても抗菌力が高く、臨床的にもこの2菌感染症に対し、有効性が期待された。実際に *H. influenzae*、*B. catarrhalis* 慢性呼吸器感染症の有効率は高く、その効果が確認されている。

今日の慢性呼吸器感染症での主要起炎菌は *H. influenzae*、*S. pneumoniae*、*B. catarrhalis*、*P. aeruginosa*、*S. aureus* であり急性呼吸器感染症、特に急性気管支炎の起炎菌は上記5菌中の前者3者であることが、私共により明らかとなっている。経口薬剤の関係からその適応は、呼吸器感染症では急性気管支炎のすべて、及び慢性気管支炎の中等症がその中心となろう。従って本剤のこれら疾患に対する有効性の有無が本剤の有用性のかぎを握るものである。その意味で上述の *H. influenzae*、*B. catarrhalis* 感染症に対する高い有効率の示す意義は大きいものと思われる²⁾。扱て、無効例について私共の成績を考察するに効果の期待された肺炎桿菌性感染では無効であった。しかし本例は DPB で薬物移行性が低率であったがためと思われ、やや有効であった気管支拡張症と考え合せ、私共の投与量に関する限り、その有効性の限界かとも思われる。しかし本剤の β -lactamase 阻害の果す役割は投与量の増加なども考慮して、入院治療における注射療法の機会を減少せしめる可能性が考えられる。更に指摘しておくべきことに、呼吸器感染症における複数菌の関与であり、更に間接効果の可能性に対する本剤の有効性の点である⁵⁾⁶⁾。既に私共が詳細に報告したように複数菌感染は約19%に達し、その組合わせは先述の5菌中の組合わせ、とりわけ *H. influenzae* と *B. catarrhalis*、*S. pneumoniae* の組合わせが最も多い。今日肺炎球菌は私共が分離し得た病原菌に関する限り β -lactam 剤に臨床的にも耐性菌と考えられるものはなく、それと組合わせの *H. influenzae* と *B. catarrhalis* の ABPC 耐性菌にも有効であることから、かかる複数菌感染に有用であることは推定に難くない。更に呼吸器感染症の特性から慢性気道感染症では、上部気道からの種々の落込みによる感染に関しまだ十分な知識は集積されていないが、間接効果も考えられ、それらがもし β -lactamase 産生菌である場合、SBTPC の感染間接効果に対する抑制作用も推定しうる。尚仮定の段階であるが、この事実は相当信頼するに足ると思われるがここでは記述せす別の

Table 2 Laboratory data

	RBC		WBC		GOT		GPT		Al-P		LDH		BUN		Creatinine		Urine protein	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1 J. I.	454	420	6100	5900	30	29	11	14	358	314	378	365	18	17	0.9	0.9	NT	-
2 J. I.	425	430	5600	4300	26	26	11	11	343	317	347	322	17	16	0.9	1.0	-	-
3 Y. M.	427	381	13100	4700	28	30	18	15	6.5*	6.8	409	384	15.8	15.6	1.1	1.0	-	-
4 A. T.	427	454	6200	6700	23	24	17	17	7.0*	7.3	303	340	20.5	17.5	0.8	0.8	-	-
5 T. H.	333	389	6300	6400	20	25	8	9	6.0*	6.4	NT	NT	14.2	15.1	1.3	1.3	-	-
6 S. N.	552	531	5500	5600	37	23	85	50	203	181	267	224	14	11	1.1	1.0	NT	NT
7 M. O.	398	NT	5600	NT	22	NT	8	NT	191	NT	243	NT	17	NT	1.0	NT	NT	NT
8 T. T.	404	397	6600	5600	16	18	8	8	90	100	306	306	14	14	0.8	0.8	NT	NT
9 I. M.	399	375	5100	5100	19	16	7	9	5.7*	4.8	NT	NT	14.8	18.3	1.3	1.2	-	-
10 S. M.	291	309	4300	4900	20	21	8	6	3.9*	4.0	269	NT	31.7	28.0	2.7	2.2	-	-
11 S. M.	401	416	5800	4700	17	18	7	7	205	190	313	262	13	13	0.7	0.7	-	-
12 Y. K.	433	422	10200	10700	42	26	105	40	186	158	770	764	13	12	0.3	0.6	5.8	6.0
13 M. I.	423	427	4000	5100	19	16	18	12	159	157	262	252	14	14	0.9	1.0	-	-
14 Y. Y.	455	431	6400	5900	20	16	14	12	145	146	251	264	15	14	1.3	1.3	NT	NT
15 T. T.	350	432	4900	5600	15.7	20.2	6.2	15.8	7.5*	10.3	300	306.4	14.7	14.3	1.5	1.2	-	-
16 M. Y.	520	480	8800	5200	14	19	9	16	158	150	301	274	13	12	1.2	1.0	-	NT
17 H. O.	516	503	8500	7300	20	21	7	11	212	201	349	360	11	8	0.8	0.8	NT	NT
18 T. T.	419	409	5300	3800	18.8	18.2	5.1	7.8	9.4*	8.8	335	289	13.2	14.5	1.1	0.8	NT	NT
19 A. M.	392	414	5600	5400	21	20	8	8	162	163	346	395	10	15	0.9	1.0	NT	NT
20 T. I.	509	530	6900	5400	24	24	18	14	186	171	281	282	9	8	0.9	0.9	NT	NT
21 T. E.	482	NT	6700	NT	28	NT	22	NT	118	NT	306	NT	11	NT	1.0	NT	NT	NT

*K. A. unit

NT: Not tested

機会にゆずりたい。

次に副作用についてみるに、私共の経験では、軽症の軟便があったのみで、他にみるべき副作用も異常検査所見も認められなかった。経口広範囲抗菌性物質では、特に下部腸管細菌叢の変化が、その投与により招来されることが少なくないが、この点での心配はないと思われる。

扱て、本剤の投与量について考察するに、著者らの21症例といった少数例で多くを語り得ないが、1日1錠3回投与は、軽症、中等症の呼吸器感染症治療には血中濃度からみて、起炎菌が本剤に感受性の限り有効性が期待できる。しかしながら、本剤中のSBTの喀痰中濃度測定は他の薬物に比べ複雑かつ困難で、3症例について測定を試みたが、提示に値する成績は1例にすぎず、その点での議論ができない点が甚だ残念であった。1例の成績から述べることはむしろ混乱を招くことから、臨床成績とこれ迄の私共の成績から推定するに止めたい。かかる

観点からみて、下気道病巣部において恐らくMICに達する濃度が移行しているものと思われる。それ故感受性が低い細菌種或いは菌株においては、この量で十分であるか否かは、他の症例と考え合わせ判定さるべきものと思われる。 β -lactam阻害剤と有用 β -lactam剤との協力作用をねらった薬剤は、新しい誘導体或いは抗生剤の発達と比較して、どちらがすぐれているか、軽々には論じ行ないが、耐性機構が益々明らかになるにつれ、幅広くかつ強力な β -lactamase阻害剤の開発が望まれるところである。

以上SBTPCの呼吸器感染症に対する有効性について、基礎的、臨床的に検討し、更に今日の呼吸器感染症の起炎菌の現状、感染間接効果の仮定も加えて考察したが、臨床的な面に関してみても、本剤が今日の呼吸器感染症に有用で研究的にも甚だ興味ある薬剤であると結論できる。

文 献

- 1) 横田 健：新しい抗生物質の使い方。ライフサイエンス
- 2) 松本慶蔵他：呼吸器感染症を場とする Amoxicillin と β -lactamase 阻害剤 Clavulanic acid との合剤 (2 : 1) BRL25000 の臨床評価。Chemotherapy 30 (S-2) : 349~357, 1982
- 3) 松本慶蔵他：Sulbactam/cefoperazone に関する基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 32 (S-4) : 368~375, 1984
- 4) 松本慶蔵他：ブランハメラ カタラーリス慢性呼吸器感染症。臨床成人病11 : 591~595, 1981
- 5) MADDOCKS, J. L. & J. R. MAY : Indirect Pathogenicity of Penicillinase Producing Enterobacteria in Chronic Bronchial Infections. Lancet 1 : 793~795, 1969
- 6) MADDOCKS : Indirect Pathogenicity. J. Anti-microb. chemother. 6 : 307~309, 1980

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON SULTAMICILLIN WITH SPECIAL REFERENCE TO THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

KEIZO MATSUMOTO, MIKIO TAGUCHI, MASAKAZU TAKASUGI,
TASUKU SAKAMOTO, YOSHIO UZUKA, TSUYOSHI NAGATAKE
TOMOYUKI HARADA and KIWAO WATANABE

Department of Internal Medicine,
Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

Sultamicillin is an oral antibiotic, a mutual prodrug of Ampicillin (ABPC) and Sulbactam (SBT), developed as a β -lactamase inhibitor, in 1 to 1 mol ratio.

MIC of Sultamicillin was tested against inoculum 10^6 colony-forming units of respiratory pathogenic *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, and *S. pneumoniae*. Of 62 strains of *B. catarrhalis*, 101 strains of *H. influenzae* (11 strains producing β -lactamase in 101), and 48 strains of *S. pneumoniae* tested, all strains including ABPC resistant β -lactamase producing organisms were sensitive to Sultamicillin.

Sultamicillin was orally administered 750 mg ~ 2250 mg/day to 21 patients with respiratory tract infection (12 in chr.bronchitis, 5 in bronchiectasis, 2 in pulmonary emphysema with infection, 1 in chr.bronchiolitis and pulmonary fibrosis with infection) and clinical evaluation was performed.

Causative organisms were eradicated in 12 cases [infection caused by *H. influenzae* (1 strain producing β -lactamase in 6), 2 *S. aureus*, *S. pneumoniae* and *B. catarrhalis*] after treatment with Sultamicillin.

In contrast, one strain each of *K.pneumoniae* and *P. aeruginosa* persisted after sultamicillin administration. These bacteriological responses were reflected in the clinical result. Overall clinical effectiveness was 71.4% (15/21). In 1 case, soft stool developed, but disappeared with no therapy.

Sultamicillin was evaluated to be a very effective and safe β -lactam antibiotic against respiratory tract infection, especially caused by β -lactamase producing strains.