

外科的感染症に対する Sultamicillin の有用性の臨床的検討：皮膚・軟部組織感染症を中心に

鈴木啓一郎・相川 直樹・奥沢星二郎・石引 久弥

慶応義塾大学医学部外科学教室

Ampicillin と sulbactam をエステル結合させることにより、ampicillin 耐性菌を含む広い抗菌スペクトラムと腸管からの高い吸収性がもたらされた新しい経口抗生剤である sultamicillin を皮膚・軟部組織感染症を中心とした外科的感染症17例に投与し、臨床的検討を行った。

投与方法は、本剤375mg を1日2回から4回経口投与とし、各患者あたりの総投与量は3.75g から42gであった。臨床的検討では17例の外科的感染症のうち、有効15例、無効2例の結果を得た。

副作用については、本剤によると思われる自他覚所見の異常及び検査値の異常は認めなかった。

Sultamicillin は多くの β -lactamase を不可逆的に不活性化する sulbactam (SBT) と ampicillin (ABPC) とをエステル結合により同一分子中に当量ずつ含有する経口用半合成 β -lactam 系抗生剤である。本剤は酸性条件下では安定であり、経口投与により腸管から効率よく吸収され腸壁のエステラーゼにより速やかに加水分解され SBT と ABPC を遊離し、生体内では ABPC と SBT として作用する。吸収された ABPC の血清中濃度、組織内濃度は ABPC の単独投与に比べ2～3倍高く、また吸収された SBT も ABPC とよく似た血清中濃度の推移を示す¹⁾。SBT は、ABPC に対する各種細菌の β -lactamase 作用を不可逆的に阻害するため、本剤は ABPC の β -lactamase 産生菌に対する抗菌力が増大され、*K. pneumoniae*, *P. mirabilis* 等にも強い抗菌力を示すとともに、SBT の持つ *B. fragilis*, *Acinetobacter* 属等に対する抗菌力も有し、広い抗菌スペクトラムを特徴とする²⁾。

われわれは本剤の外科領域における有用性を検討するために、皮膚・軟部組織感染症15例を含む17例の外科的感染症に本剤を投与して、その臨床効果並びに副作用の観察を行った。

I. 対象および方法

対象は昭和57年12月から昭和59年1月までの間に当院外科で扱った外科的感染症の患者で、入院5名、外来12名の合計17名である。年齢は、21歳から80歳までの成人で、平均年齢は46.5歳であり、性別は男子8名、女子9名であった。感染症の内訳は、皮膚表在性感染症13例、化膿性乳腺炎、肛門膿瘍、腎盂腎炎、ソケイ部リンパ節炎の各1例の合計17例であった (Table 1)。

Sultamicillin の投与は、1回375mg を1日2回から4回、経口投与とした。1日2回および3回投与の場合

は食後30分に投与、1日4回投与では毎6時間投与とした。

臨床効果の判定の基準は、本剤投与開始後3日以内に感染症に関連した自他覚所見の改善をみたものを有効 (Good)、自他覚所見の改善にそれ以上の日数を要したものをやや有効 (Fair)、自他覚所見が不変かあるいは増悪したものを無効 (Poor) とした。

副作用の検討としては、本剤投与に関連した自他覚所見の変化の他に、入院症例及び5例の外来症例では本剤の投与前、中、後に採血し、白血球数、肝機能、腎機能の変動を観察した。

II 成 績

1. 臨床効果

各症例における本剤投与量、分離菌と臨床効果を Table 1に示した。症例1から3は、感染粉瘤の症例であり、3例とも切開排膿するとともに本剤を投与し、臨床効果は有効であった。症例4から6は、瘰癧の症例である。症例4では、切開排膿、症例5と6では抜爪するとともに本剤を投与した。3例とも炎症所見改善し有効とした。症例7では、両下腿のII度熱傷創の感染例であるが、局部にバラマイシン軟膏を使用するとともに本剤を投与し滲出量減少し炎症所見消失、有効と判定した。症例8は、進行乳癌の症例で、癌の皮膚浸潤部が自潰して感染を起こしたが、本剤投与後解熱し有効と判定した。症例9は、魚骨を指に刺して放置したため皮下膿瘍となった症例であるが、切開し魚骨除去するとともに本剤を投与した。炎症所見改善し有効とした。

症例10は、血友病 A の患者である。某医で右ソケイ部より採血した後、血腫形成し保存的に治療したが軽快せず、他医で血腫除去したが、創哆開し感染を伴い皮下膿瘍を生じ来院した。Fig. 1は、皮下膿瘍腔の造影写真であ

Table 1. Sultamicillin in surgical infections

No.	Case Age	Sex	Diagnosis	Daily dose Day (Total dose)	Organisms [sensitivity; disc]	Effect	Remarks
1	H.I. 65Y.	Male	Infected atheroma	375mg x 2 x 5 (3.75g)	<i>S. epidermidis</i> [ABPC, CER, GM(++)]	Good	Incision
2	H.M. 33Y.	Male	Infected atheroma	375mg x 3 x 4 (4.5g)	<i>Peptococcus</i> [ABPC, CER(++), GM(-)] Non spore forming gram positive rod [ABPC, CER(++), GM(-)]	Good	Incision
3	M.A. 35Y.	Male	Infected atheroma	375mg x 4 x 5 (7.5g)	<i>S. epidermidis</i> [ABPC, CER, GM(++)]	Good	Incision
4	J.O. 46Y.	Female	Felon	375mg x 3 x 5 (5.625g)	<i>Staphylococcus sp.</i> [ABPC, CER, GM(++)]	Good	Incision
5	M.I. 24Y.	Female	Felon	375mg x 4 x 5 (7.5g)	<i>S. epidermidis</i> <i>Staphylococcus sp.</i>	Good	Nail resection
6	I.S. 58Y.	Female	Felon	375mg x 4 x 5 (7.5g)	<i>Staphylococcus sp.</i> <i>S. epidermidis</i>	Good	Nail resection
7	T.M. 21Y.	Female	Burns	375mg x 3 x 5 (5.625g)	<i>Corynebacterium</i> (right leg) <i>S. epidermidis</i> (left leg)	Good	-
8	S.N. 51Y.	Female	Skin infection (breast cancer)	375mg x 4 x 7 (10.5g)	<i>Serratia</i> [GM(++), CER(-)], <i>S. epidermidis</i> [CER, GM(++), ABPC(-)]	Good	-
9	Y.M. 44Y.	Female	Subcutaneous abscess	375mg x 4 x 5 (7.5g)	<i>S. epidermidis</i>	Good	Incision
10	K.N. 56Y.	Male	Subcutaneous abscess (Hemophilia A)	375mg x 3 x 10 (11.25g)	<i>Klebsiella</i> [CER, GM(++), ABPC(+)] <i>E. coli</i> [ABPC, CER, GM(++)] <i>Enterococcus</i> [ABPC(++), CER, GM(+)] <i>B. fragilis</i> [ABPC, CER(-)]	Good	-
11	Y.N. 50Y.	Male	Subcutaneous abscess	375mg x 4 x 28 (42g)	<i>Fusobacterium nucleatum</i> [ABPC, CER(++), GM(-)]	Good	-
12	M.E. 36Y.	Male	Hidradenitis suppurativa	375mg x 4 x 10 (14.25g)	<i>Acinetobacter</i> [ABPC, GM(++), CER(-)] <i>Candida albicans</i>	Poor	-
13	K.T. 54Y.	Male	Wound infection (ASO)	375mg x 3 x 9 (10.125g)	<i>P. mirabilis</i> [ABPC, CER, GM(++)]	Poor	Prosthetic graft
14	K.N. 35Y.	Female	Suppurative mastitis	375mg x 3 x 6 (6.75g)	<i>Peptococcus</i> [ABPC, CER(++)]	Good	Incision
15	S.S. 80Y.	Male	Periproctal abscess	375mg x 3 x 9 (10.125g)	<i>S. aureus</i> [CER, GM(++), ABPC(-)] <i>E. coli</i> [CER, GM(++), ABPC(-)]	Good	Incision
16	S.O. 62Y.	Female	Pyelonephritis (rectal cancer)	375mg x 3 x 9 (10.125g)	<i>Enterococcus</i> ($> 10^5$) [GM(+), ABPC, CER(-)] <i>P. aeruginosa</i> ($> 10^5$) [GM(++), ABPC, CER(-)]	Good	Colon conduit
17	M.T. 40Y.	Female	Lymphadenitis	375mg x 4 x 5 (7.5g)	—	Good	-

る。本剤投与により、滲出液量の減少及び解熱を認め有効と判定した。症例11は、虫刺傷後右下腿に皮下膿瘍を生じた患者であるが、切開排膿とともに本剤を投与し炎症症状の改善を認め有効と判定した。症例12は、両側臀部の化膿性汗腺炎の症例である。近医で抗生剤投与されたが軽快せず本院受診した。本剤投与後、疼痛、排膿等の臨床症状改善せず無効とした。症例13、閉塞性動脈硬化症で、人工血管によるバイパス術後、人工血管に塞栓を生じ、下腿壊死のため下肢切断、断端形成施行した症例であるが、創感染、人工血管への感染を生じ、排膿を認めた。本剤投与したが、症状軽快せず無効とした。症例14は、化膿性乳腺炎の患者でCCL投与していたが改善せず、切開排膿するとともに本剤に変更した。排膿の消失、炎症所見の改善を認め有効と判定した。症例15は、肛門膿瘍の患者で、切開排膿とともに本剤投与し、炎症所見の改善を認め有効とした。

症例16は、直腸癌で骨盤内臓器全摘術、結腸導管による尿路変更術を施行後、術直後より発熱、腰背部痛を認め腎盂腎炎と診断し本剤を投与した。解熱傾向を認め有効と判定した。症例17は、右ソケイ部リンパ節炎の患者であるが、本剤投与後、疼痛及びリンパ節腫脹等改善し有効と判定した。

臨床効果判定は、17例中有効15例、無効2例(有効率88.2%)であった。

感染症17例中、16例中に起炎菌が分離された。分離菌種別にみた臨床効果を Table 2に示した。分離菌は27株で、その内訳はグラム陽性球菌14株、グラム陰性桿菌7株、嫌気性菌5株、その他1株であった。菌種別にみた有効率では、グラム陽性球菌14/14(100%)、グラム陰性桿菌5/7(71.4%)、嫌気性菌5/5(100%)、その他0/1(0%)であった。

細菌学的効果を Table 3に示した。菌種別にみた菌消

Fig. 1 Fistelography in the case 10



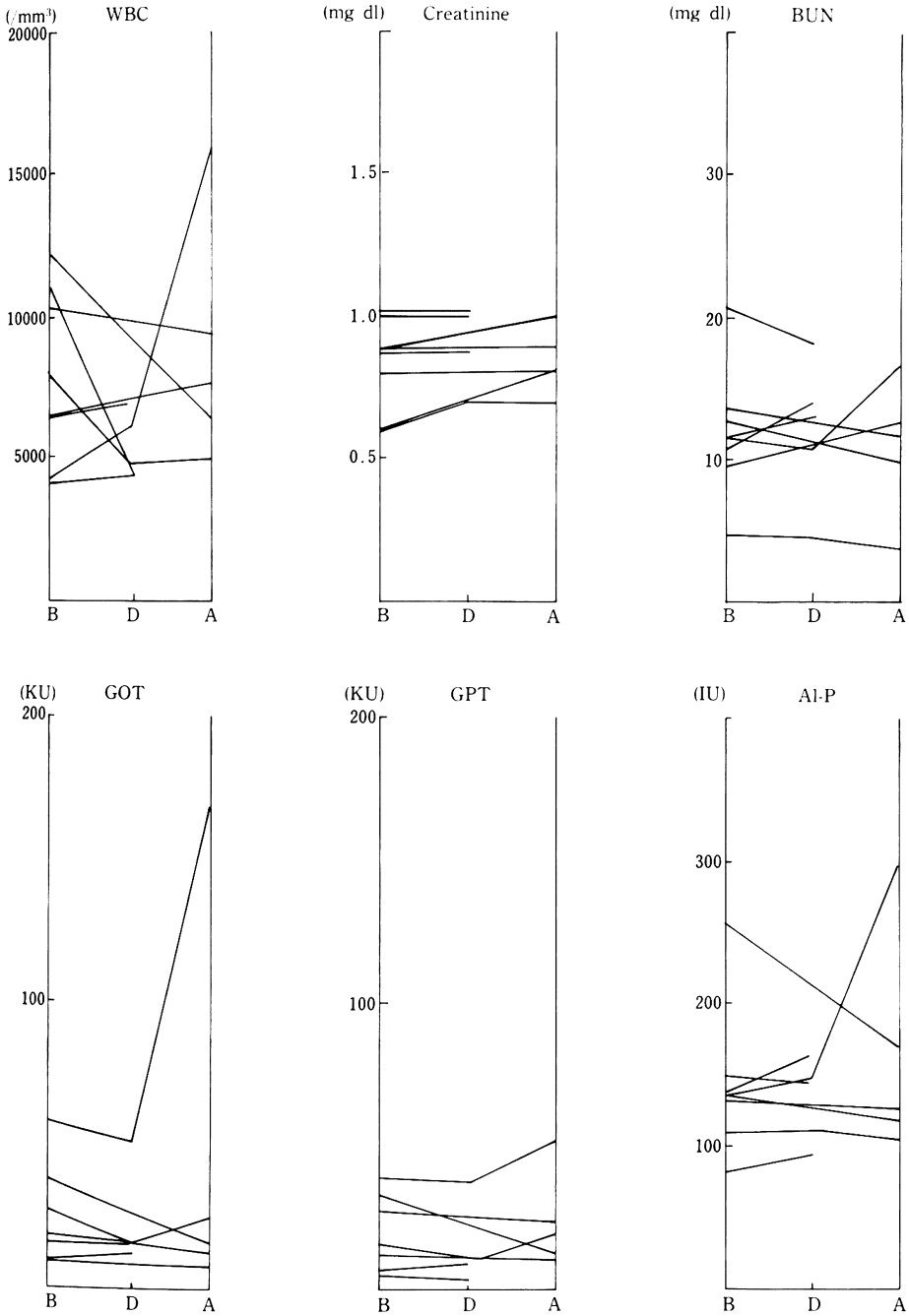
Table 2. Isolated organisms and clinical effect of sultamicillin

Isolated organisms	Clinical effect			Total
	Good	Fair	Poor	
<i>S. aureus</i>	1			1
<i>S. epidermidis</i>	7			7
<i>E. faecalis</i>	2			2
<i>Staphylococcus sp.</i>	3			3
<i>Corynebacterium</i>	1			1
<i>E. coli</i>	2			2
<i>Klebsiella</i>	1			1
<i>Serratia</i>	1			1
<i>P. mirabilis</i>			1	1
<i>P. aeruginosa</i>	1			1
<i>Acinetobacter</i>			1	1
<i>Peptococcus</i>	2			2
<i>B. fragilis</i>	1			1
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1			1
Non spore forming gram positive rod.	1			1
<i>Candida albicans</i>			1	1
Total	24	0	3	27

Table 3. Bacteriological response of sultamicillin

Isolated organisms	Eradicated	Decreased	Unchanged	Unknown	Total
<i>S. aureus</i>			1		1
<i>S. epidermidis</i>	5			2	7
<i>E. faecalis</i>	1	1			2
<i>Staphylococcus sp.</i>	3				3
<i>Corynebacterium</i>				1	1
<i>E. coli</i>	1	1			2
<i>Klebsiella</i>	1				1
<i>Serratia</i>				1	1
<i>P. mirabilis</i>			1		1
<i>P. aeruginosa</i>			1		1
<i>Acinetobacter</i>	1				1
<i>Peptococcus</i>	2				2
<i>B. fragilis</i>	1				1
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1				1
Non spore forming gram positive rod	1				1
<i>Candida albicans</i>				1	1
Total	17	2	3	5	27

Fig. 2 Laboratory findings of patient treated with Sultamicillin



B : Before. D : During. A : After.

失率は、グラム陽性球菌9/11(81.8%)、グラム陰性桿菌3/6(50%)、嫌気性菌5/5(100%)であった。

2. 副作用

全17症例において、sultamicillin投与中本剤によると思われる自覚的異常所見は認めなかった。

本剤投与の前、中、後にわけた臨床検討成績をFig 2に示した。症例16で、投与後、白血球数(16900/mm³)、GOT値(171KU)、A 1-P(293IU)の上昇を認めたが、肝動脈塞栓術による変動と考えられた。sultamicillin投与によると思われる検査値の異常は認められなかった。

II. 考 察

Sultamicillinは β -lactam系抗生剤耐性菌に対しても感受性を示し、また腸管からの吸収が良好なことから、有用な経口抗生剤として、その臨床応用が期待されている。われわれは、経口的化学療法の対象となることの多い皮膚・軟部組織感染症例を中心に、外科的感染症17例に本剤を投与し、その臨床的效果と副作用について検討した。

外科的感染症に対する本剤の臨床効果は、17例中有効15例、無効2例であり、有効率は88.2%と良好であった。無効であった2症例は、他剤無効の*Acinetobacter*によ

る化膿性汗腺炎と下肢切断後に人工血管への感染を伴った難治性感染症であった。

本剤の細菌学的効果を、菌消失率でみると嫌気性菌(100%)とグラム陽性球菌(81.8%)は良好であった。グラム陰性桿菌(50%)は低かった。

副作用に関しては、本剤によると思われる自覚所見の異常及び検査値の異常は認めなかった。

最近ブドウ球菌をはじめとするグラム陽性球菌感染症が再び増加する傾向にあり、ペニシリナーゼ産生のブドウ球菌も問題となっているが、以上われわれの得た本剤の臨床効果、副作用の検討結果から、sultamicillinは外科領域においてとくに、グラム陽性球菌を起炎菌とし、外来治療のされることの多い皮膚・軟部組織感染症の治療に有用な経口抗生剤であると考えられた。

文 献

- 1) ROGERS H. J. et al : Pharmacokinetics and bioavailability of sultamicillin estimated by high performance liquid chromatography. J. Antimicrob. Chemother. 11 : 435-445, 1983
- 2) 第32回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, Sultamicillin. 1984

CLINICAL EVALUATION OF SULTAMICILLIN IN SURGICAL INFECTION WITH SPECIAL REFERENCE TO THE TREATMENT OF SKIN AND SOFT TISSUE INFECTIONS

HIROICHIRO SUZUKI, NAOKI AIKAWA, SEIJIRO OKUSAWA
and KYUYA ISHIBIKI

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

A clinical trial of sultamicillin has been performed in 17 patients with surgical infections including 15 cases of skin and soft tissue infections. Sultamicillin was administered per oral in the amount of 375 mg bid, tid, or qid for the periods ranging 4 to 28 days, the total dose per patient was 3.75 to 42g.

As for the clinical effects, 15 patients (88.2%) showed good response, and two had poor response. All patients with gram-positive cocci infections showed good response, whereas, patients with gram-negative infections had effective rate of 71.4%. There was no adverse reactions nor abnormality in laboratory tests observed in relation to sultamicillin administration.