

皮膚科領域における Sultamicillin の 基礎的・臨床的検討

渡辺 晋一・久木田 淳

東京大学医学部皮膚科学教室

諸種の細菌性皮膚感染症を対象として、ABPCと β -lactamase阻害剤 sulbactam (SBT)を同一分子中に含有する sultamicillin の治療効果と病巣分離菌に対する薬剤感受性を検討した。対象患者数は33例(男19例,女14例,年齢14~62歳)で、その内訳は毛嚢炎7例,癬8例,癬腫症3例,膿痂疹性湿疹2例,伝染性膿痂疹1例,化膿性爪囲炎4例,化膿性汗腺炎3例,炎症性粉瘤4例,外傷後の二次感染1例であった。1日投与量は sultamicillin を375mg含有する錠剤を3~6錠内服させ、投与期間は3~28日であった。その治療成績は著効16例,有効15例,やや有効2例,無効0例で、著効・有効以上を有効率とすると有効率93.9%であった。病巣分離菌の内訳は、*S. aureus*16株、*S. epidermidis* 9株、*S. pyogenes* 2株で、その他のいくつかの好気性菌、嫌気性菌が1株ずつ分離された。これら分離菌に対する MIC は大部分が6.25 μ g/ml以下で、ABPCと比較すると数段低い値を示すものが多かった。この傾向は β -lactamase産生菌に特に顕著であった。また本剤使用による自・他覚的な副作用は認められず、一般臨床検査でもS-GPTで軽度の上昇が見られた他は、本剤のためと思われる異常値は認められなかった。

近年 β -ラクタム系抗生剤の進歩は目覚しいが、同時にこれら薬剤に対する耐性菌の増加が目立っている。その理由の一つとして β -lactamaseを産生する菌の増加があげられる。

今回米国ファイザー社で開発された sultamicillin は ABPC と β -lactamase 阻害剤 sulbactam (SBT) を同一分子中に含有する mutual prodrug で、 β -lactamase 産生菌に対しても強い抗菌活性を有することが確認されている^{1,2)}。そこで我々は、種々の細菌性皮膚感染症に対し sultamicillin を用い、その有効性と安全性を検討した。

I. 症例および用法

昭和57年12月から58年9月までに東京大学医学部付属病院皮膚科を受診した患者のうち、毛嚢炎7例,癬8例,癬腫症3例,膿痂疹性湿疹2例,伝染性膿痂疹1例,化膿性爪囲炎4例,化膿性汗腺炎3例,炎症性粉瘤4例,外傷後の二次感染1例の合計33例につき治療を行った。但し、妊婦および授乳中の女性、重篤な基礎疾患・合併症を有する症例および心・腎または肝に高度な障害を有する症例は除外した。

対象患者の性別は男19例,女14例で、年齢は14~62歳であった。

治療に用いた錠剤は1錠中に sultamicillin を375mg含有するもので、これを1日3~6錠内服させ、投与期間は3~28日であった。薬の併用は、本剤の効果判定

に影響を及ぼすものはさけ、開放創が多い関係上若干の外用剤を用いたが、原則としてアクリノール硼酸亜鉛華軟膏の貼布を行い、膿痂疹性湿疹には、ステロイドの外用を行った。

II. 効果判定

細菌性皮膚感染症に対する抗生物質の有効性の判定は、自・他覚所見、臨床検査成績、原因菌の減少ないし消失などを考慮して行われる³⁾。ここでは本剤使用3~7日後にほとんど治癒状態にいたり、その後再燃のみられないものを著効、症状の著しい改善をみたものを有効、症状の一部に改善をみたものをやや有効、上記の治療中全く改善がみられなかった場合を無効とし、本治療の効果判定は上記の基準に沿って総合的に下された主治医の判断によった。

また細菌学的効果は薬剤の投与前後の細菌検索成績から菌消失、減少、菌交代、不変の4段階で判定したが、著効あるいは治癒のため菌の分離が不可能となったものは菌消失とし、他のものは不明とした。

III. 治療成績

Table 1, 2に全症例の内訳と治療成績のまとめを示した。前記の基準に従って効果判定された33例中、著効16例,有効15例,やや有効2例,無効0で、著効・有効をもって有効率を算出すると93.9% (31/33) となった。

症例1 M. S. 32歳, 男性。

Table 1. Clinical results classified by diagnosis

Disease	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
Folliculitis	7	3	4		
Furuncle	8	5	3		
Furunculosis	3		2	1	
Eczema impetiginosum	2	1	1		
Impetigo contagiosa	1	1			
Bacterial paronychia	4	3	1		
Hydroadenitis suppurativa	3	2		1	
Inflammatory atheroma	4		4		
Secondary infection	1	1			
Total	33	16	15	2	

初診：昭和58年1月14日。現病歴は初診4日前より左耳介後面におでき様皮疹が生じ、徐々に増大し、痛みを持ってきたため当科を受診した。現症は左耳介後面に小豆大の発赤、腫脹する浸潤性紅色丘疹が存在し、中央に膿栓を1個みる (Fig.1)。自発痛はないが、圧痛あり。Sultamicillinを1日6錠内服し、内服6日後には Fig. 2の如く完治した。効果判定：著効。

IV. 副作用

本剤の副作用と思われる自・他覚症状の異常は認められなかった。また症例8で本剤使用後の臨床検査値で軽度のGOT, GPT, γ -GTPの上昇がみられたが、本症例は肝機能異常既往を有する症例で、本剤との因果関係はあまり強くないと思われた。その他症例1, 4の2例でS-GPTの軽度の上昇が見られた他は本剤のためと思われる検査異常値は認められなかった (Table 3)。

V. 病巣分離菌と薬剤感受性

病巣より起炎菌または病原菌を分離しえたものは30症例であり、分離菌の内訳は *S. aureus* 16株, *S. epidermidis* 9株, *S. pyogenes* 2株で、*Peptostreptococcus micros*, *Peptococcus anaerobius*, *Corynebacterium* spp., *α -Streptococci*, *Bacillus* spp., *Pseudomonas putida*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Citrobacter freundii*, *Hafnia alvei* はそれぞれ1株であった。このうち分離菌の消失がみられたものは15例で、不明が18例、菌交代現象の起こったもの1例であった (Table 2)。

化学療法学会標準法⁹⁾で接種菌量を 10^8 個/mlの条件で、sultamicillinとABPCのMICを測定した (Table 4)。これによると sultamicillinの方がABPCに比し1~3管ほど低い値を示すものが多かった。特に皮膚科領域で分離される頻度の高い *S. aureus* 16株と *S. epidermidis* 9株に対する sultamicillinとABPCの感受性

分布をみると Fig. 3, Fig. 4の如くなり、sultamicillinの方がABPCに比べ抗菌活性が強いことがわかる。この傾向は特に β -lactamase産生菌で顕著であった。

次いで臨床分離株の β -lactamase産生能をみると、分離された *S. aureus* 16株中3株 (18.7%) は β -lactamase産生能を有していなかったが残りの13株 (81.3%) は高い β -lactamase産生能を有し、皮膚科領域で分離される *S. aureus* の大部分は β -lactamaseを有する耐性菌であることがわかった。また分離された *S. epidermidis* 9株中3株 (33.3%) は高い β -lactamase産生能を有し、1株 (11.1%) は低い β -lactamase産生能があり、残りの5株は (55.6%) は β -lactamase産生能はなかった。

VI. 考察

ペニシリン系薬剤は、セフェム系薬剤と同様に細菌の壁合成を阻害することにより溶菌をおこす殺菌性の強い抗生物質といわれている⁹⁾。また同時に壁合成阻害剤であるから、本来細胞壁を有していないヒトに対しては最も毒性の少ない薬剤として、安全性の面からも利点を有する薬剤である。そのため、現在我が国ではかなり頻繁に用いられている薬剤の一つであるが、そのためかペニシリン耐性菌の増加が大きな問題となっている。

皮膚科領域で分離される起炎菌の多くは、*S. aureus* で、次いで *S. epidermidis* が多くみられ、両者で大部分を占めるとされている⁹⁾。しかし、今回皮膚感染症より分離された *S. aureus* は、80%以上が高い β -lactamase産生菌で、従来からある広域ペニシリン系薬剤では抗菌力を期待できない。従って、耐性ブドウ球菌による感染症に対してはもっぱら耐性ブドウ球菌用ペニシリンが用いられてきたが、本薬剤は他の細菌に対しては抗菌力があまり強くなく、また感受性を有するブドウ球菌に対し

Table 2. Clinical summary of sultamicillin

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Isolated organisms*	Clinical effect	Side effect
			Underlying disease	Daily dose (Tab x times)	Duration (days)			
1	32	M	Folliculitis	2 x 3	4	(-)	Excellent	(-)
			(-)			(-)		
2	32	M	Furuncle	2 x 3	6	<i>S. aureus</i>	Excellent	(-)
			Urticaria perstans			(-)		
3	36	M	Hydradenitis suppurativa	2 x 3	7	<i>Peptostreptococcus micros</i>	Fair	(-)
			Acromegaly					
4	26	M	Folliculitis	2 x 2	7	<i>S. epidermidis</i>	Excellent	(-)
			(-)			(-)		
5	47	M	Inflammatory atheroma	2 x 3	7	<i>Peptococcus anaerobius</i>	Good	(-)
			(-)			<i>S. epidermidis</i>		
6	58	M	Inflammatory atheroma	2 x 2	7	<i>S. epidermidis</i>	Good	(-)
			(-)					
7	21	F	Bacterial paronychia	1 x 3	7	<i>S. aureus</i>	Excellent	(-)
			Ingrown nail			(-)		
8	60	M	Furuncle	1 x 3	7	<i>S. epidermidis, Corynebacterium spp.</i>	Excellent	(-)
			(-)			(-)		
9	57	M	Bacterial paronychia	1 x 3	7	<i>S. aureus</i>	Excellent	(-)
			(-)			(-)		
10	32	M	Folliculitis	1 x 3	7	<i>S. epidermidis</i>	Excellent	(-)
			(-)			(-)		
11	32	M	Furuncle	1 x 3	4	<i>S. aureus, α-streptococci, Bacillus spp.</i>	Excellent	(-)
			(-)			(-)		
12	18	F	Furunculosis	1 x 3	7	<i>S. aureus</i>	Good	(-)
			(-)					
13	34	F	Eczema impetiginosum	1 x 3	3	<i>S. aureus</i>	Excellent	(-)
			(-)			(-)		
14	20	F	Folliculitis	1 x 2	28	<i>P. putida</i>	Good	(-)
			(-)					
15	25	M	Folliculitis	1 x 3	7	<i>S. epidermidis</i>	Good	(-)
			(-)					
16	28	M	Furuncle	2 x 2	6	<i>S. epidermidis</i>	Good	(-)
			Eczema					
17	41	F	Furuncle	1 x 3	4	<i>S. aureus</i>	Excellent	(-)
			(-)			(-)		
18	26	M	Folliculitis	1 x 3	7	<i>S. epidermidis</i>	Good	(-)
			(-)					
19	28	F	Furunculosis	1 x 3	14	<i>S. aureus</i>	Fair	(-)
			(-)					
20	27	M	Inflammatory atheroma	1 x 3	2	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	Good	(-)
			(-)	1 x 1	7			
21	62	M	Bacterial paronychia	2 x 2	3	<i>Citrobacter freundii, Hafnia alvei</i>	Excellent	(-)
			Eczema					
22	41	F	Inflammatory atheroma	1 x 2	7	<i>S. aureus, S. epidermidis</i>	Good	(-)
			Pustulosis palmaris et plantaris					
23	33	M	Hydradenitis suppurativa	2 x 2	7	<i>S. aureus</i>	Excellent	(-)
			Eczema			(-)		
24	25	F	Secondary infection	2 x 2	4		Excellent	(-)
			(-)					
25	15	M	Folliculitis	2 x 2	19	<i>S. pyogenes</i>	Good	(-)
			Atopic dermatitis					
26	33	F	Hydradenitis suppurativa	2 x 2	6	<i>S. epidermidis</i>	Excellent	(-)
			(-)			(-)		
27	14	M	Impetigo contagiosa	1 x 3	2	<i>S. aureus</i>	Excellent	(-)
			Miliaria	1 x 2	2			
28	39	F	Bacterial paronychia	2 x 2	7		Good	(-)
			(-)					
29	29	F	Furuncle	2 x 2	3	<i>S. aureus, S. pyogenes</i>	Good	(-)
			(-)					
30	35	F	Furunculosis	2 x 2	6	<i>S. aureus</i>	Good	(-)
			(-)					
31	36	F	Furuncle	2 x 2	3	<i>S. aureus</i>	Excellent	(-)
			(-)			(-)		
32	48	F	Eczema impetiginosum	2 x 2	4	<i>S. aureus</i>	Good	(-)
			(-)					
33	27	M	Furuncle	3 x 1	5	<i>S. aureus</i>	Good	(-)
			Lichen amyloidosis					

* Isolated organisms:

Before	After
/	/

Table 3. Laboratory findings before and after administration of sultamicillin

* (Normal: 3.0 ~ 10.0 KA units)

No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 ⁴ /mm ³)	SGOT (U/l)	SGPT (U/l)	As-Pase (U/l)	T-Bir. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Ca ²⁺ (mEq/l)
1	Before	467	14.3	43.0	6,800	5	1	48	43	3	25.0	18	19	73	0.4	13	1.1	144	4.1	108
	After	473	14.9	44.2	7,300	9	1	45	37	7	29.7	29	55	96	0.5	11	1.1	152	4.5	113
2	Before	516	15.6	46.6	10,000	14	3	55	25	3	26.8	15	15	82	0.7	12	1.0	144	4.0	103
	After	513	15.6	46.5	11,400	12	2	60	21	5	29.6	14	14	93	0.6	12	0.9	142	3.8	102
3	Before	450	14.3	44.0	12,200	2	1	76	15	6		14	16	69	0.7	14	0.8	143	4.3	102
	After	457	14.1	42.7	5,300	2	1	57	38	2	19.8	14	17	64	0.1	11	0.8	148	4.3	105
4	Before	466	14.9	45.0	3,800	0	0	57	41	2	28.0	29	23	90*	0.7	21.4	1.1	143	4.4	100
	After	436	13.7	42.0	4,900	1	0	53	42	4	17.0	39	41	80*	0.4	18.9	1.0	138	3.6	104
5	Before	462	14.3	44.0	13,100	4	0	63	25	8	27.0	26	16	4.6*		22.7		145	4.1	101
	After	444	14.2	43.0	7,200	2	0	50	43	5	30.0	26	20	4.2*	0.4	13.5	1.0	142	4.4	103
6	Before	481	15.6	46.0	6,100	1	1	51	42	5	32.0	20	15	7.6*	0.4	12.1	1.1	143	4.5	105
	After	446	14.5	44.5	4,900	5	1	35	55	4	31.0	24	16	7.8*	0.5	12.3	1.1	142	4.4	105
7	Before	420	13.4	41.0	7,300	1	2	51	39	7	26.0	19	9	6.8*	0.3	8.4	0.8	134	3.9	97
	After	405	12.4	39.0	6,100	3	1	45	46	5	30.0	16	7	6.3*	0.3	8.1	0.7	138	3.8	103
8	Before	416	13.5	41.0	8,700	1	0	38	51	10	39.0	30	32	7.7*	0.6	15.4	1.2	140	4.8	105
	After	449	13.6	42.0	8,900	1	1	51	45	2	36.0	41	43	8.2*	0.9	10.5	1.0	143	3.9	106
9	Before	397	13.5	40.0	6,100	1	2	69	24	4	29.0	19	11	8.4*	0.3	12.2	0.9	142	3.9	102
	After	460	12.9	39.5	8,900	0	0	63	33	4	26.0	37	21	8.4*	0.3	13.3	0.9	143	4.2	105
10	Before	490	16.7	48.5	6,300	3	0	41	52	4	34.0	20	16	8.9*	0.6	14.0	0.9	144	4.3	107
	After	546	17.0	50.5	6,700						33.0	22	20	9.3*	1.5	16.5	1.1	141	4.0	105

Table 4. Sensitivity of organisms against sultamicillin and ABPC

Case No.	Isolated organisms	β -lactamase production *	MIC ($\mu\text{g/ml}$): 10^8 cells/ml	
			Sultamicillin	ABPC
2	<i>S. aureus</i>	H	25	> 800
3	<i>Peptostreptococcus micros</i>	L	0.39	0.20
4	<i>S. epidermidis</i>	H	6.25	25
5	<i>Peptococcus anaerobius</i>	L	0.78	1.56
6	<i>S. epidermidis</i>	-	3.13	6.25
7	<i>S. aureus</i>	H	12.5	200
8	<i>S. epidermidis</i>	H	6.25	50
	<i>Corynebacterium</i> spp.	-	0.78	0.39
9	<i>S. aureus</i>	H	25	200
10	<i>S. epidermidis</i>	L	0.10	0.10
11	<i>S. aureus</i>	H	12.5	100
	α -streptococci	-	0.39	0.20
	<i>Bacillus</i> spp.	H	25	800
12	<i>S. aureus</i>	-	0.20	0.20
13	<i>S. aureus</i>	H	6.25	12.5
14	<i>Pseudomonas putida</i>	H	400	200
15	<i>S. epidermidis</i>	-	0.10	≤ 0.05
16	<i>S. epidermidis</i>	-	0.10	0.10
17	<i>S. aureus</i>	H	6.25	50
18	<i>S. epidermidis</i>	-	0.10	≤ 0.05
19	<i>S. aureus</i>	H	50	> 800
20	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	L	3.13	25
21	<i>Citrobacter freundii</i>	H	25	200
	<i>Hafnia alvei</i>	L	50	50
22	<i>S. aureus</i>	H	6.25	25
	<i>S. epidermidis</i>	H	1.56	100
23	<i>S. aureus</i>	H	6.25	100
25	<i>S. pyogenes</i>	-	≤ 0.05	≤ 0.05
26	<i>S. epidermidis</i>	-	0.10	≤ 0.05
27	<i>S. aureus</i>	H	6.25	12.5
29	<i>S. aureus</i>	H	25	> 800
	<i>S. pyogenes</i>	-	≤ 0.05	≤ 0.05
30	<i>S. aureus</i>	H	6.25	25
31	<i>S. aureus</i>	-	0.20	0.10
32	<i>S. aureus</i>	H	6.25	25
33	<i>S. aureus</i>	-	0.10	≤ 0.05

*H : High, L : Low

ては他のペニシリン系薬剤より切れあじが悪いという欠点を有している。そこで広い抗菌スペクトラムを有し、しかも β -lactamase を産生する耐性菌に対しても抗菌活性を有する薬剤の登場が切望されていた。

今回、我々が使用した sultamicillin は ABPC とい

う広域ペニシリン系薬剤と β -lactamase 阻害剤という両者の特徴を合わせ持った薬剤で、実際に臨床分離菌の MIC 測定で、多くの分離菌で ABPC より数段すぐれた抗菌活性を有し、臨床効果においても 93.9% という高い有効率を示した。また安全性の面からも有用性の高い薬

Fig. 1 Case No.1 (before treatment)



Fig. 2 Case No.1. (after treatment)

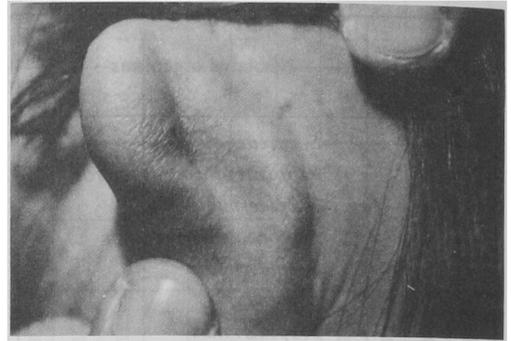


Fig. 3 Sensitivity distribution of *S. aureus* against sultamicillin and ABPC (16 strains)

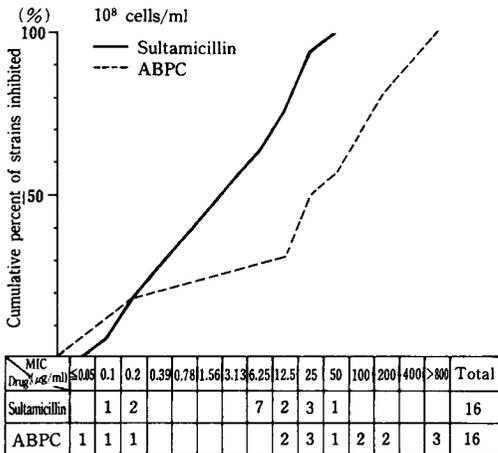
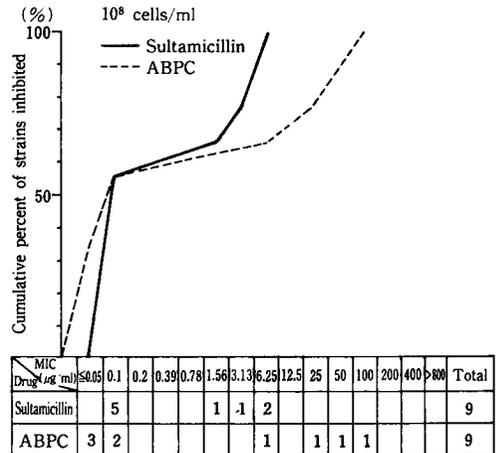


Fig. 4 Sensitivity distribution of *S. epidermidis* against sultamicillin and ABPC (9 strains)



剤であることが確認された。

その他、皮膚科領域で *S. aureus* に次いで分離されることの多い *S. epidermidis* は、まだ β -lactamase 産生能を有する菌は多くはないが、今後他の起炎菌と同様 β -lactamase 産生菌が増加する可能性があり、sultamicillin の有用性がますます高まると思われる。少なくとも *S. aureus* が分離菌の多くを占める皮膚感染症では、耐性ブドウ球菌用のペニシリン系薬剤以外のペニシリン系薬剤は第一選択薬とはなり得ず、また耐性ブドウ球菌用ペニシリンは抗菌スペクトラムが狭いことから sultamicillin は皮膚感染症に対し、今後大いに用いられる薬剤のひとつと思われる。

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) Sultamicillin 概要。台糖ファイザー株式会社, 1982
 3) 川村太郎, 高橋久, 富沢尊儀: 皮膚科領域における cefazolin の治験。Chemotherapy18: 795~797, 1970
 4) MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy22: 1126~1128, 1974
 5) 紺野昌俊: 抗生物質の使い方と留意すべき事項 I. ペニシリン系薬剤。今日の治療指針1984: 801, 1984
 6) 藤田恵一, 他: Cefadroxil の浅在性化膿性疾患群に対する臨床効果。Clin. Eval. 10: 175~200, 1982

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF SULTAMICILLIN IN DERMATOLOGICAL FIELDS

SHINICHI WATANABE and ATSUSHI KUKITA

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tokyo University

Sultamicillin, a new antibiotic, was administered to 33 patients with various dermatosis (mainly suppurative dermatosis): folliculitis (7 cases), furuncle (8 cases), furunculosis (3 cases), eczema impetiginosum (2 cases), impetigo contagiosa (1 case), bacterial paronychia (4 cases), hydroadenitis suppurativa (3 cases), inflammatory atheroma (4 cases) and wound infection (1 case). Clinical results obtained were excellent in 16 cases, good in 15 cases, fair in 2 cases and poor in 0 case. The overall efficacy rate was 93.9%.

No significant side effects were observed clinically, and conventional clinical laboratory tests showed no abnormalities related to the treatment.