

皮膚科領域における Sultamicillin の臨床的検討

若新 多汪・徳田 安章

東京医科大学皮膚科学教室（主任：徳田安章教授）

ABPC と SBT (Sulbactam) とがエステル結合した Sultamicillin を皮膚科領域疾患の20例に使用して、その有効性および副作用について検討した。投与方法は原則として1回1錠 (375mg) を1日3回食後、経口とした。臨床使用結果は、著効9例、有効6例、やや有効5例、無効0例で有効率は75%であった。消化器症状などの臨床および臨床検査上の副作用は認められなかった。対象20例中15例より菌が検出され、*S. aureus*、*S. epidermidis*、*S. pyogenes*、*S. faecalis*、*S. sanguis* I、*N. pharyngis*、*P. mirabilis*、*P. aeruginosa* が分離同定された。これらに対する Sultamicillin の MIC は $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ (Inoculum size 10^6) から $800 \mu\text{g/ml}$ の範囲であり、ABPC のそれと近似していた。

今回 Pfizer 社で開発された Sultamicillin は、 β -lactamase 阻害剤である sulbactam (SBT) と ampicillin (ABPC) とがエステル結合したもので、同一分子中に当量ずつ含有されており、腸管より吸収されエステラーゼにより加水分解された時遊離する両者の相互の協力作用を期待しうる半合成経口抗生剤である。その構造式を Fig. 1 に示す。本剤を皮膚科領域感染症例に使用してその有効性について検討したので報告する。

I. 方 法

1. 対 象

東京医科大学皮膚科の外来および入院患者20例を対象とした。その内訳は癬および癰腫症6例、二次感染4例（基礎疾患は、有棘細胞癌の潰瘍、接触皮膚炎、虫刺症、陰茎結核疹）、痤瘡3例、膿痂疹3例、よう1例、慢性膿皮症1例、細菌疹1例、汗腺炎1例である（Table 1）。

2. 投与方法

本剤の投与方法は、原則として1回1錠 (375mg) を1日3回食後30分に経口内服とした。但し症例10は10歳であり、1日2回とした。投与日数は最短4日、最長32日であったが薬効による臨床症状の改善度に従って投薬中止を決定した。しかし治癒した時点で必ずしも投薬を中止できなかった。

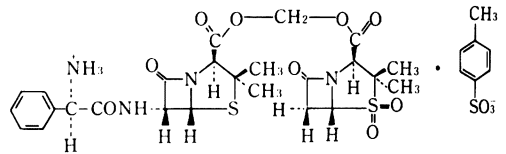
3. 効果判定

治療効果判定は、次の判定基準²⁾によったが有程度幅ももたせた。

著 効：3日以内かなりの改善、5日以内にほとんど治癒したもの。

有 効：5日以内かなりの改善、7日以内にほとん

Fig. 1 Chemical structure of sultamicillin tosylate



ど治癒したもの。

やや有効：明らかに症状の改善をみとめるが治癒にそれ以上を要したもの。

無 効：症状の改善を認めない。または増悪をきたしたもの。

II. 臨床成績

臨床成績の概略は Table 1 に一括表示した。

(1) 癬および癰腫症

癬5例では、著効2例、有効2例、やや有効1例であり、原因菌は *S. aureus* が3例、*S. epidermidis* が1例、培養不能が1例であった。内服期間は4~21日であり、4例ともに菌は消失したが、臨床的改善度により1例はやや有効とした。

癰腫症の1例は、著効例で *S. aureus* が検出されたが、10日間の内服にて菌は消失した。

(2) 痤瘡

3例とも膿疱性痤瘡で、有効2例、やや有効1例。*S. aureus*、*S. epidermidis* が1例ずつから検出されたが、他の1例は培養不能。

14~28日間の内服にて臨床的改善が得られ、膿疱の新生が認められなくなった。

Table 1 Clinical Results

No.	Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily doses	Dura- tion (days)	Causative organisms	MIC (μ g/ml)		β -lactamase	Result	Side effect	Pre- antibiotics
								SBTPC (10 ⁶)	ABPC (10 ⁶)				
1	T. U.	44 M	Furuncle	Neuritis optica sinistra	1×3 1×3	8 4	<i>S. aureus</i>	3.13	3.13	+	Fair	-	BAPC
2	Y. T.	64 F	Furuncle	-	1×3	4	Not done				Excellent	-	-
3	K. S.	31 M	Furuncle	-	1×3	6	<i>S. aureus</i>	25	100	+	Excellent	-	-
4	T. U.	34 M	Furuncle	-	1×3	21	<i>S. epidermidis</i>	0.78	0.39	+	Good	-	-
5	S. T.	42 M	Furuncle	-	1×3	14	<i>S. aureus</i>	3.13	3.13	+	Good	-	-
6	T. T.	39 F	Furunculosis	Collagen disease	1×3	10	<i>S. aureus</i>	3.13	3.13	+	Excellent	-	DOXY
7	H. S.	23 F	Acne pustulosa	-	1×3	14	Not done				Good	-	-
8	K. S.	21 F	Acne pustulosa	-	1×3	14	<i>S. epidermidis</i>				Fair	-	-
9	Y. F.	26 F	Acne pustulosa	-	1×3	28	<i>S. aureus</i>				Good	-	-
10	T. U.	10 M	Impetigo	-	1×2	5	<i>S. aureus</i>	1.56	1.56	+	Excellent	-	-
11	M. I.	22 F	Impetigo	-	1×3	7	<i>S. aureus</i>	3.13	1.56	+	Excellent	-	-
12	T. I.	25 M	Impetigo	-	1×3	7	<i>N. pharyngis</i> <i>S. sanguis</i> I	1.56 0.39	0.78 0.39	-	Excellent	-	-
13	H. N.	19 M	Carbuncle	-	1×3	11	Not done				Excellent	-	-
14	S. H.	54 M	Pyoderma chronica glutaealis	-	1×3	14	<i>P. mirabilis</i>	1.56	0.78	-	Fair	-	-
15	K. K.	19 M	Bacterid	-	1×3	11	<i>S. pyogenes</i>	≤ 0.05	≤ 0.05	-	Good	-	-
16	T. S.	35 M	Hidradenitis suppurativa	-	1×3	7	Not done				Excellent	-	-
17	M. Y.	62 F	Cancerous ulcer with secondary infection	Squamous cell cancer	1×3	32	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	800 25	>800 100	+	Fair	-	BAPC
18	N. K.	27 F	Contact dermatitis with secondary infection	Tinea pedis	1×3	5	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i>				Excellent	-	-
19	C. S.	57 F	Insect bite with secondary infection	Hypertension	1×3	4	Not done				Good	-	CCL
20	T. J.	48 M	Penis tuberculide with secondary infection	-	1×3	8	<i>S. faecalis</i>	3.13	1.56	-	Fair	-	MINO BAPC

(3)膿痂疹

3例で、ともに著効例で、内服5～7日間で菌消失をみた。原因菌は2例が *S. aureus* による単独感染、*N. pharyngis* と *S. sanguis* I の混合感染が1例であった。症例10は10歳であり1日2回の内服とした。

(4)癰

排膿がみられなかったため検体採取が不能で、原因菌は不明であるが、11日間の内服期間内に臨床的改善が得られた著効の1例である。

(5)臀部慢性膿皮症

P. mirabilis による単独感染で14日間の内服にても改善度に乏しいやや有効の1例。

(6)細菌疹(微生物性皮膚炎)

S. pyogenes の単独感染例で11日間の内服にて菌も消失した有効の1例。

(7)化膿性汗腺炎(急性型)

1例について本剤を7日間投与。十分な臨床効果の得られた著効例。培養不能で細菌学的な検討は行えなかった。

(8)二次感染

第1例は有棘細胞癌の癌性潰瘍で、*P. aeruginosa* と *S. aureus* の混合感染例で、32日間の内服にても臨床効果は充分でなく、やや有効とした。

第2例は、接触皮膚炎(足白癬に対する抗真菌剤による)への二次感染で、原因菌は *S. aureus*、*S. pyogenes* であったが、5日間の内服にて菌消失。著効と判定。

第3例は虫刺症への二次感染で4日間の内服にて改善が得られ、有効と判定したがこの例も培養不能で、細菌学的検討は未施行であった。

第4例は陰茎結核疹への二次感染で *S. faecalis* が検出されたが、8日間の内服にても効果は少く、やや有効とした。

III. 細菌学的検討

20例中15例より18菌株が分離同定され、その内訳は *S. aureus* が9、*S. pyogenes* が2、*S. epidermidis* が2、*P. aeruginosa*、*S. faecalis*、*N. pharyngis*、*S. sanguis* I、*P. mirabilis* が各1であった(12例が単独感染、3例が2種菌の混合感染)。

S. aureus に対する Sultamicillin の MIC は 1.56～25 μ g/ml (Inoculum size 10⁶, 以下同じ)で、*S. pyogenes*、*S. epidermidis*、*P. aeruginosa*、*S. faecalis*、*N. pharyngis*、*S. sanguis* I、*P. mirabilis* に対しては順に、 \leq 0.05、0.78、800、3.13、1.56、0.39、1.56であった。また ABPC の MIC は *S. aureus* 以下順に 1.56～100、

\leq 0.05、0.39、 $>$ 800、1.56、0.78、0.39、0.78であった。

また18菌株のうち β -lactamase 産生株は9、非産生株は5、不明4であった。 β -lactamase 産生菌に対する Sultamicillin の抗菌力については、*S. aureus* の2株で、MIC が25と ABPC の100に比して優れていたが、*S. aureus* の4株、*P. aeruginosa* 1株では、Sultamicillin と ABPC の MIC は同一であり、更に *S. aureus* 1株、*S. epidermidis* 1株では逆に Sultamicillin の方が ABPC の MIC より一段階ではあるが劣る数値を示していた。

IV. 副作用

対象20例中19例には、消化器症状などの臨床上また臨床検査成績上ともに投薬による副作用は認められなかった。1例(症例17)は基礎疾患に皮膚癌があり、抗癌剤使用による肝障害が存しており、本剤投与にて異常値を示したとは考えられなかった。従って20例について、副作用は全く認められなかった。

V. 考察

本剤は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て ABPC と SBT を遊離し、生体内では両者として作用する。

本剤は吸収の良好性が指摘されており²⁾、吸収された ABPC の血中濃度、組織内濃度は、ABPC 単独投与のときに比べて2～3倍高く、かつ投薬後約1時間で、ABPC、SBT ともに血中濃度はピークに達する^{2,3)}。

SBT は β -lactamase 阻害剤として作用し、 β -lactam 系抗生剤と併用することによって、単独では抗菌力が弱い β -lactamase 産生菌に対して併用した抗菌剤の抗菌力を発揮させ得ることが知られている⁴⁾。

以上のことにより皮膚感染症にも本剤は有効と考え20例について臨床試験を行ったが、75%の有効率が得られた。その内訳は深在性膿皮症(癰、癰腫症、よう、臀部慢性膿皮症、化膿性汗腺炎)9例中、著効4例、有効2例の計6例で、有効以上の有効率は66.7%であった。表在性膿皮症(伝染性膿痂疹、膿疱性痤瘡、微生物性皮膚炎、二次感染)11例では著効4例、有効4例の計8例で、有効以上の有効率は72.7%となった。ことに伝染性膿痂疹(3例)は全例が著効であった。一方、細菌学的検討では、分離・同定された菌に対する本剤の MIC は ABPC のそれと近い値を示した。また β -lactamase 産生株に対する MIC もおおむね ABPC と大差ない値を示した。すなわち、penicillinase を産生するのはグラム陽性球菌であるが、我々の試験例では13例が検出され

penicillinase 産生の有無を検定した10株のうち明らかに SBT によると思われる感受性増強菌株は高度耐性の2株にすぎなかった。残る8株は感受性が比較的大であったため SBT の影響が認められなかったものと考えられる。また、cephalosporinase を産生するグラム陰性菌は3株しか検出されなかったので抗 cephalosporinase 作用の如何は検討できなかった。

文 献

- 1) 徳田安章：膿皮症の抗生物質療法。皮膚科の臨床 13(4)：246～262, 1971
- 2) HARTLEY, S. & R. WISE: A three-way crossover study to compare the pharmacokinetics and acceptability of sultamicillin at two dose levels with that of ampicillin. J. Antimicrob. Chemother. 10 : 49-55, 1982
- 3) ROGERS, H. J. ; I. D. BRADBROOK, P. J. MORRISON, R. G. SPECTOR, D. A. COX & L. J. LEES : Pharmacokinetics and bioability of sultamicillin estimated by high performance liquid chromatography. J. Antimicrob. Chemother. 11 : 435-445, 1983
- 4) EMMERSON, A. M. ; D. A. COX & L. J. LEES : Pharmacokinetics of sulbactam and ampicillin following oral administration of sultamicillin with probenecid. Eur. J. Clin. Microbiol. 2 : 340-344, 1983

CLINICAL STUDIES OF SBTPC (SULTAMICILLIN) IN THE FIELD OF DERMATOLOGY

KAZUHIRO WAKASHIN and YASUAKI TOKUDA
The Department of Dermatology, Tokyo Medical College
(Director: Prof. Yasuaki Tokuda)

Sultamicillin (SBTPC), an ester of sulbactam (SBT) and ABPC, was administered orally to 20 patients with dermal infections at a dose of 375 mg t.i.d. after meal, and its clinical efficacy and safety for dermatological diseases were assessed.

The clinical results were "excellent" in 9 cases, "moderate" in 6 cases, "fair" in 5 cases, and "poor" in none. The overall efficacy rate was 75%.

Neither symptomatic nor biochemical side effects were observed during the therapy.

From 18 out of the 20 patients treated, pathogenic bacteria such as *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. faecalis*, *S. sanguis I*, *N. pharyngis*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* were isolated and identified. The MIC's of SBTPC against these bacteria ranged from ≤ 0.05 to 800 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$ at the inoculum size of 10^6 cells/ $\text{m}\ell$, similar to those of ABPC.