

皮膚科領域における Sultamicillin の基礎的・臨床的検討

梅村 茂夫・野原 望

岡山大学医学部皮膚科学教室

Ampicillin と sulbactam のエステル結合剤である, sultamicillin の皮膚科領域における基礎的・臨床的検討を行い以下の結果を得た。

皮膚感染病巣より分離した *S. aureus* 27 株, *S. epidermidis* 23 株に対する sultamicillin の MIC は *S. aureus* で $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下の株が 74.1%, *S. epidermidis* で $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下の株が 100% であった。また β -lactamase 陽性 *S. aureus* に対する MIC は, 接種菌量 $10^8/\text{ml}$ において $3.13\mu\text{g/ml}$ 以上の株が, そして接種菌量 $10^8/\text{ml}$ において $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上の株で sultamicillin は ampicillin よりも優れていた。

30 例の皮膚感染症患者に sultamicillin を 1125mg/day あるいは 1500mg/day 投与したが, 著効 12 例, 有効 16 例, やや有効 1 例, 無効 1 例であり, 副作用は全症例において認められなかった。

以上より sultamicillin は皮膚感染症に用いて有効かつ安全性の高い薬剤といえる。

Sultamicillin (SBTPC) は 1979 年 Pfizer 社で開発された半合成経口 β -lactam 抗生剤であり, β -lactamase 阻害剤である 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。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 ABPC と SBT として作用する。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, 従来の経口 β -lactam 抗生剤と比較すると SBTPC の抗菌スペクトラムは格段に広い。

I. 材料と方法

1. 感受性試験

当科において皮膚感染病巣より分離した *S. aureus* 27 株, *S. epidermidis* 23 株について, SBTPC, ABPC, CEX, CCL の最小発育阻止濃度 (MIC) を, 日本化学療法学会による寒天平板希釈法²⁾で測定した。

S. aureus 27 株について penicillin G を基質とした brom cresol purple による Acidimetry 法 (ペーパーディスクによる)³⁾を用いて β -lactamase の検出を行い, SBTPC, ABPC の MIC の比較を行った。

2. 臨床症例での検討

15 歳以上の皮膚感染症患者に対して 1 日量 1125mg (分 3) あるいは 1500mg (分 2 または分 4) を食後経口投与した。投与期間は 3 日以上とし, 原則として投与開始日, 3 日目, 7 日目, 10 日目, 14 日目に自他覚所見,

副作用の有無を観察した。外科的処置は細菌培養のための最小限度の穿刺以外は行わず, 他の抗生剤, 抗炎症剤, 解熱鎮痛剤, 外用療法の併用は行わなかった。

臨床効果は, 主治医により著効 (Excellent), 有効 (Good) やや有効 (Fair), 無効 (Poor) の 4 段階にて判定した。

原則として投与開始日, 投与終了時に一般細菌培養を行い, 菌種の同定, SBTPC, ABPC に対する感受性および β -lactamase 産生能の測定を行った。

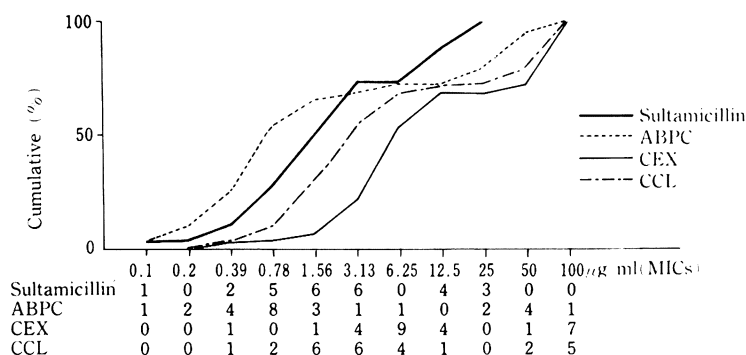
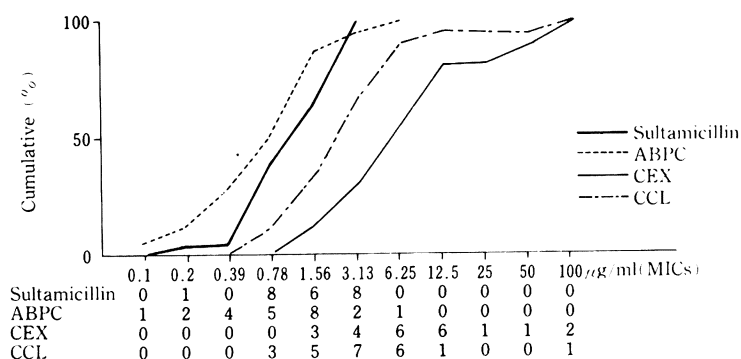
β -lactamase 産生能は, ートロセフィン法³⁾および acidimetry 法³⁾により行い, ニトロセフィン法, acidimetry 法ともに陽性のものを High producer (H), ートロセフィン法で陽性, acidimetry 法で陰性のものを Low producer (L) と便宜上分類した。

II. 結 果

1. 感受性試験

当科で皮膚感染病巣より分離した *S. aureus* 27 株に対する SBTPC, ABPC, CEX, CCL の MIC を Fig. 1 に, *S. epidermidis* 23 株に対する SBTPC, ABPC, CEX, CCL の MIC を Fig. 2 に示す。

S. aureus の 50% の株の発育が阻止される MIC 値は $\text{ABPC} < \text{SBTPC} < \text{CCL} < \text{CEX}$ の順であったが, 70% 以上の株の発育が阻止される MIC 値は ABPC と SBTPC が逆転して $\text{SBTPC} < \text{ABPC} < \text{CCL} < \text{CEX}$ となり, 特に耐性菌に対して SBTPC の抗菌力が良好であった。また $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下の株は SBTPC 74.1%, AB

Fig. 1 MICs to *S. aureus*, 27 strains, inoculum size 10^6 cells/mlFig. 2 MICs to *S. epidermidis*, 23 strains, inoculum size 10^6 cells/ml

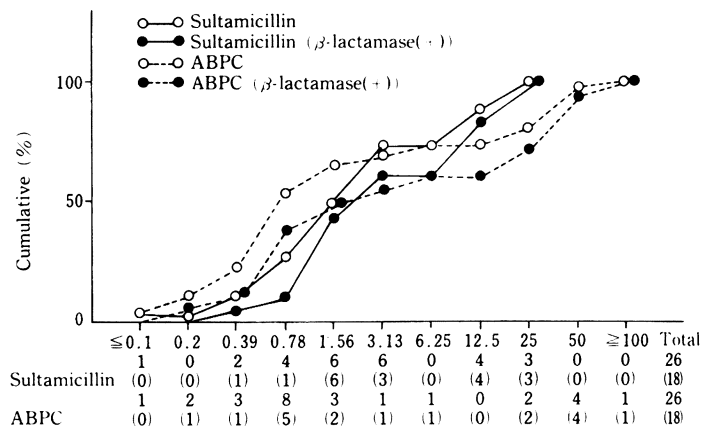
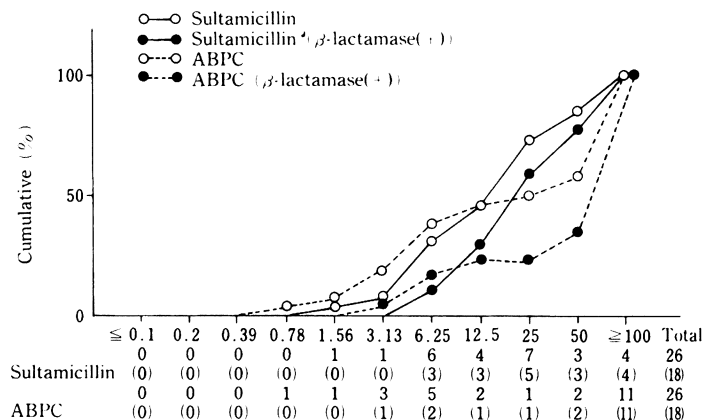
PC70.4%, CCL55.6%, CEX22.2%であった。

S. epidermidis では全体として ABPC が最も抗菌力が強く、次いで SBTPC、以下 CCL、CEX の順であった。各薬剤間の差は 1 管程度ずつであった。また $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下の株は SBTPC100%, ABPC96.3%, CCL55.6%, CEX25.9%であった。

S. aureus 27 株のうち β -lactamase 陽性株は、18 株すなわち 69.2% に認められた。それらに対する SBTPC、ABPC の MIC を接種菌量 10^6 個/ml の場合を Fig. 3 に、 10^8 個/ml の場合を Fig. 4 に示す。 10^6 個/ml の場合も 10^8 個/ml の場合も、*S. aureus* 全体における SBTPC と ABPC の MIC の差よりも β -lactamase 陽性株における SBTPC と ABPC の MIC の差の方が大きかった。特に 10^8 個/ml の場合に著しかった。

2. 臨床成績

皮膚感染症患者 30 例に SBTPC を投与した結果を Table I に示す。男性 21 例、女性 9 例で、年齢は 17 歳から 79 歳、 1125mg/day 投与したもの 24 例、 1500mg/day 投与したもの 6 例であった。感染症名としては毛嚢炎 7 例、疔 6 例、疔腫症 3 例、よう 1 例、蜂窩織炎 2 例、膿瘍 2 例、膿疱性痤瘡 1 例、集簇性痤瘡 1 例、感染粉瘤 2 例、二次感染症 5 例であった。投与日数は 3 日から 19 日であった。病巣より分離された菌は、*S. aureus* 10 株、*S. epidermidis* 7 株、その他 5 株、または 2 例において 2 種以上の菌が分離され、菌陰性は 7 例であった。分離された菌のうち β -lactamase 産生の有無を検討したものは 25 株で、high producer が 13 株 low producer が 3 株、 β -lactamase 陰性のものは 9 株であった。

Fig. 3 MICs to *S. aureus* 26 strains, inoculum size 10^6 cells/mlFig. 4 MICs to *S. aureus* 26 strains, Inoculum size 10^8 cells/ml

臨床効果は、著効12例、有効16例、やや有効1例、無効1例で、有効率は93.3%であった。やや有効の1例は症例14の集簇性痤瘡の症例で、無効の1例は症例28の膿瘍の症例であった。

副作用は全例に認められなかった。

III. 考 察

皮膚細菌感染症の原因菌は主としてグラム陽性菌（特に *S. aureus*, *S. epidermidis*）⁴⁾である。また細菌の β -lactam 抗生剤に対する耐性獲得の機序としては β -lactamase 産生によるのが一般的である。今回の我々の実験では Fig. 1に示した如く ABPC の MIC が $3.13 \mu\text{g/ml}$ (接種菌量 $10^6/\text{ml}$) 以上の耐性側で SBTPC の方が明らかに ABPC よりも優れた抗菌力を示している。これは Fig. 3に示した β -lactamase 産生の有無の検討の結

果、 β -lactamase が SBT により阻害されたことによるということが出来る。同様の結果は BRL25000 (clavulanic acid-Amoxicillin) vs. Amoxicillin の二重盲検試験⁵⁾においても得ている。

S. epidermidis では全体として ABPC の方が SBTPC よりも優れた抗菌力を示している (Fig. 2) が、SBTPC の MIC は全て $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下 (接種菌量 $10^6/\text{ml}$) であった。

30例の皮膚感染症患者に SBTPC を投与したが、全体としての有効率は93.3%であった。皮膚感染症に対する他の新しい抗菌剤での筆者らの検討では、DL-8280で80%、TMS-19-Q-GCで100%の有効率であり、本剤は、これらの抗菌剤に並ぶきわめて良好な臨床効果を示している。また明らかな副作用は全例に認められず、

Table 1 Clinical Summary

No.	Name Age, Sex	Diagnosis	Tab. × times	Duration	Isolated organisms	MIC $\frac{\text{Sultamicillin}}{\text{ABPC}}$	β -lac.	Clinical effect
1	K. K. 41, M	Furuncle	1 Tab. × 3	12	<i>S. aureus</i>	$\frac{25}{100}$	H	Excellent
2	Y. I. 79, M	Folliculitis	2 Tab. × 2	7	<i>S. aureus</i>	$\frac{3.13}{3.13}$	H	Good
3	Y. F. 71, M	Furunculosis	1 Tab. × 3	7	<i>S. aureus</i>	$\frac{1.56}{1.56}$	L	Good
4	H. F. 41, F	Folliculitis	2 Tab. × 2	7	<i>S. aureus</i>	$\frac{3.13}{6.25}$	H	Good
5	Y. M. 30, M	Folliculitis	1 Tab. × 3	12	<i>S. epidermidis</i>	$\frac{0.78}{0.39}$	H	Excellent
6	T. I. 48, F	Furunculosis	2 Tab. × 2	7	<i>S. aureus</i>	$\frac{12.5}{100}$	H	Good
7	M. K. 77, M	Secondary Infection Lymphangitis	1 Tab. × 3	14	<i>S. aureus</i>	$\frac{6.25}{6.25}$	L	Good
8	T. O. 60, M	Folliculitis	2 Tab. × 2	5	<i>Corynebacterium</i> spp.	$\frac{0.1}{\leq 0.05}$	—	Good
9	M. O. 27, F	Infectious atheroma	1 Tab. × 3	12	<i>S. epidermidis</i>	$\frac{0.1}{\leq 0.05}$	H	Good
10	M. T. 46, F	Infectious atheroma	2 Tab. × 2	14	<i>K. pneumoniae</i>	$\frac{6.25}{12.5}$	H	Good
11	K. T. 17, M	Acne pustulosa	1 Tab. × 3	15	—			Good
12	K. F. 64, M	Furuncle	1 Tab. × 3	14	<i>K. oxytoca</i> <i>Bacillus</i> spp.	$\frac{12.5}{25} \frac{0.2}{0.1}$	H —	Good
13	S. O. 56, M	Furuncle	1 Tab. × 3	7	<i>S. epidermidis</i>	$\frac{0.1}{0.1}$	—	Excellent
14	K. O. 27, M	Acne conglobata	1 Tab. × 3	9	<i>Bacillus</i> spp.	$\frac{\leq 0.05}{\leq 0.05}$	L	Fair
15	H. O. 28, M	Folliculitis	1 Tab. × 3	7	<i>S. epidermidis</i>	$\frac{0.1}{\leq 0.05}$	—	Good

*10⁶ cells/ml

No.	Name Age, Sex	Diagnosis	Tab. × times	Dura- tion	Isolated organisms	MIC $\frac{\text{Sultamicillin}}{\text{ABPC}}$	β -lac.	Clinical effect
16	H. W. 29, M	Secondary infection Burn	1 Tab. × 3	5	<i>P. aeruginosa</i>			Excellent
17	K. H. 51, F	Folliculitis	1 Tab. × 4	4	—			Excellent
18	T. K. 72, M	Carbuncle	1 Tab. × 3	3	<i>S. aureus</i>	$\frac{12.5}{100}$	H	Good
19	T. K. 29, M	Furuncle	1 Tab. × 3	3	—			Excellent
20	M. K. 57, M	Phlegmon	1 Tab. × 3	9	<i>S. epidermidis</i>	$\frac{0.20}{0.20}$	—	Good
21	T. K. 37, M	Subcutaneous abscess	1 Tab. × 3	10	<i>S. faecium</i>	$\frac{3.13}{3.13}$	—	Excellent
22	T. K. 64, F	Secondary infection lt-1st toe	1 Tab. × 3	9	<i>S. agalactiae</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{0.20}{0.10} \quad \frac{3.13}{1.56} \quad \frac{800}{>800}$	— H H	Good
23	H. Y. 31, M	Frunculosis	1 Tab. × 3	7	<i>S. aureus</i>	$\frac{12.5}{50}$	H	Excellent
24	K. M. 69, F	Secondary infection post operation	1 Tab. × 3	19	—			Excellent
25	S. F. 32, F	Secondary infection lt-sole	1 Tab. × 3	5	—			Good
26	T. H. 31, M	Folliculitis	1 Tab. × 3	14	<i>S. epidermidis</i>	$\frac{6.25}{25}$	H	Good
27	K. O. 29, M	Furuncle	1 Tab. × 3	3	—			Excellent
28	M. K. 21, M	Abscess	1 Tab. × 3	7	—			Poor
29	M. T. 65, M	Phlegmon	1 Tab. × 3	7	<i>S. epidermidis</i>	$\frac{0.39}{0.20}$	—	Excellent
30	H. K. 62, F	Furuncle	1 Tab. × 3	5	<i>S. aureus</i>	$\frac{0.20}{0.10}$	—	Excellent

SBTPCは皮膚感染症に対して有効かつ安全性の高い薬剤といえる。

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) MIC測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy29: 76~79, 1981
- 3) 川崎賢二, 他: Sultamicillinの抗菌活性。Chemotherapy 33 (S-2): 82~101, 1985
- 4) 荒田次郎: 皮膚一般細菌感染症と抗生物質療法。西日本皮膚科43: 559~565, 1981
- 5) 梅村茂夫, 他: 急性皮膚感染症に対する BRL-25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) vs. Amoxicillin の二重盲検試験。Chemotherapy31: 83~96, 1983
- 6) 梅村茂夫, 他: 皮膚科領域における DL-8280の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy32: 991~996, 1984
- 7) 梅村茂夫, 他: 表在性化膿性疾患に対する TMS-19-Q・GC錠の臨床的検討。Chemotherapy32: 515~519, 1984

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF SULTAMICILLIN IN DERMATOLOGICAL FIELD

SHIGEO UMEMURA and NOZOMI NOHARA

Department of Dermatology, Okayama University Medical School

Sultamicillin, a new antibiotic, was studied basically and clinically in the dermatological field. Following results were obtained.

1) The MICs to *S. aureus* (27 strains) and *S. epidermidis* (23 strains) from the region of common skin infection were measured. Concerning to *S. aureus*, strains of 74.1% were under 3.13 μ g/ml of MIC. On the other hand, all strains of *S. epidermidis* were under 3.13 μ g/ml of MIC.

2) The MICs of sultamicillin to β -lactamase positive *S. aureus* were superior to those of ampicillin.

3) Sultamicillin was administered to 30 patients suffering from the common skin infection. Clinical evaluation was as follows: excellent; 12 patients, good; 16 patients, fair; one patient, poor; one patient. No adverse reaction was observed.