

皮膚科領域におけるスルタミシリンの基礎的、臨床的検討

池田 政身・山本 康生・荒田 次郎

高知医科大学皮膚科学教室

皮膚科領域において Ampicillin と Sulbactam の mutual prodrug である Sultamicillin について基礎的、臨床的検討を行った。

- 1) 皮膚感染病巣より分離した *S. aureus* に対する Sultamicillin, Ampicillin, Cephalexin の抗菌力を検討した。10⁸ cells/ml 接種時では、Sultamicillin は Ampicillin とほぼ同時であり、Cephalexin より優れていた。10⁹ cells/ml 接種時では Sultamicillin が最も優れていた。
- 2) ラットに Sultamicillin 及び Ampicillin を経口投与し、Ampicillin と Sulbactam の血清中、皮膚内濃度を検討した。Ampicillin 濃度はいずれも Sultamicillin 投与群が Ampicillin 投与群よりも高値を示した。Sulbactam に関しては、皮膚内濃度の方が血清中濃度より高く検出された。
- 3) 臨床効果は、皮膚科領域感染症14例中、著効1、有効11、判定不能2例で有効率は100%であった。副作用としては1例に下痢を認めた。

ラットを用いて Sultamicillin (SBTPC) および Ampicillin (ABPC) 投与時の ABPC および Sulbactam (SBT) の血清内濃度を比較検討し、更に皮膚感染症より分離した *S. aureus* に対する SBTPC の MIC を ABPC と比較した。

また皮膚感染症に対する SBTPC の臨床的効果についても検討を加えた。

I. ラット生体内濃度

1. 方法

約200gの雄のラット各5匹を用い、SBTPCを20mg/kg、ABPCを11.75mg/kgそれぞれ経口投与し、投与30分後に血液および皮膚を採取した。血液は遠沈した後、血清を分離しそれを試料とした。皮膚はラットの背を剃毛し、アセトンにて汚れを除去した後採皮し、皮下脂肪組織をハサミにて切除したものをを用いた。採皮片をハサミにてできるだけ細かく裁断したあと、2倍量のPBSに浮遊させた後、ホモゲナイザーにてホモゲナイズし1時間静置した後、超高速遠沈(10,000rpm, 10分)を行ない、その上清を皮膚の試料とした。しかるのちに血清内、皮膚内のSBTおよびABPCの濃度を測定した。微生物学的定量法としては、SBTはABPC耐性の*E. coli* 273株を用い、ABPCは*Micrococcus luteus* ATCC 9341を用いて円筒平板法に定量した。また化学的定量法としては血清内のSBTの測定に対しガスクロマトグラフ/質量分析(GC/MS)法を用いた。なお測定は台階フアイザー研究所および当科にて行った。

2. 結果: Table Iに示す。

A. 血清中濃度: SBTPC投与群ではABPCは0.9~2.1 μ g/mlの血清中濃度を示し、ABPC投与群では0.27~1.2 μ g/mlの血清中濃度を示して、SBTPC投与群の方が約2倍程高い値を示した。SBTは微生物学的定量法では検出できなかったが、GC/MS法では0.08~0.23 μ g/mlの血清中濃度を示した。

B. 皮膚内濃度: SBTPC投与群ではABPCは0.08~0.36 μ g/g、ABPC投与群では0.01~0.06 μ g/gの皮膚内濃度を示し、SBTPC投与群の方が皮膚内濃度が高くなっていた。SBTは0.1~0.24 μ g/gの皮膚内濃度を示した。

II. 臨床分離株に対する抗菌力

1. 方法

皮膚感染病巣より分離した教室保存の*S. aureus* 39株に対し、SBTPC、ABPC、CEXの3薬剤のMICを日本化学療法学会標準法²⁾に従い、接種菌量10⁸ cells/mlで測定しそれぞれ比較検討を行った。また接種菌量10⁹ cells/mlにおけるMICもあわせて測定した。

2. 結果

接種菌量10⁸ cells/mlにおけるMICをFig. 1に示した。SBTPCは3.13 μ g/ml付近にピークがあり、ABPCは1.56 μ g/ml付近にそのピークを認めた。CEXは6.25 μ g/ml付近がピークとなり、SBTPCとABPCはほぼ同じで、CEXはそれらより1管程大きなMICとなった。

接種菌量10⁹ cells/mlにおけるMICをFig. 2に示した。SBTPCでは12.5 μ g/ml、ABPCでは25 μ g/ml、

Table 1. Serum and skin levels of SBT and ABPC after oral administration of sultamicillin (20mg/kg) or ABPC (11.75 mg/kg) in rats

1. Sultamicillin (n = 5)

Serum (μg/ml)

Rat No.		1	2	3	4	5
SBT	PT	*0.13	*0.20	*0.08	*0.23	*0.15
	KMS	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
ABPC	PT	1.95	1.22	1.40	1.51	0.84
	KMS	1.6	1.2	2.1	2.1	0.9

* : GC/MS

Skin (μg/g)

Rat No.		1	2	3	4	5
SBT	PT	0.48	0.39	0.24	0.42	0.18
	KMS	0.24	0.19	0.1	0.19	0.1
ABPC	PT	0.63	0.51	0.42	0.48	0.30
	KMS	0.36	0.2	0.15	0.15	0.08

3. ABPC (n = 5)

Rat No.		1	2	3	4	5	
ABPC	Serum (μg/ml)	PT	0.15	0.48	1.17	0.57	0.26
		KMS	0.27	0.37	1.2	0.37	0.49
	Skin (μg/g)	PT	0.18	0.15	0.45	0.12	0.18
		KMS	0.05	0.03	0.01	0.06	0.05

PT : Pfizer Taito

KMS : Kochi Medical School

CEX では50μg/ml 付近にピークが出現し、SBTPCのMICが最もすぐれていた。MIC6.25μg/ml以上の耐性菌では10⁶cells/mlでSBTPC 3%, ABPC 5%, 10⁸cells/mlではSBTPC58%, ABPC83%とSBTPCの方が耐性菌が少なかった。

III. 臨床的検討

1. 対象および方法

昭和58年3月から同年8月までの間に当科外来を受診した16歳以上の成人で、癩、癩腫症、丹毒、膿疱性瘡、毛包炎、二次感染などの皮膚感染症を対象とし、本剤

Fig. 1 Susceptibility of *S. aureus* (39 strains)

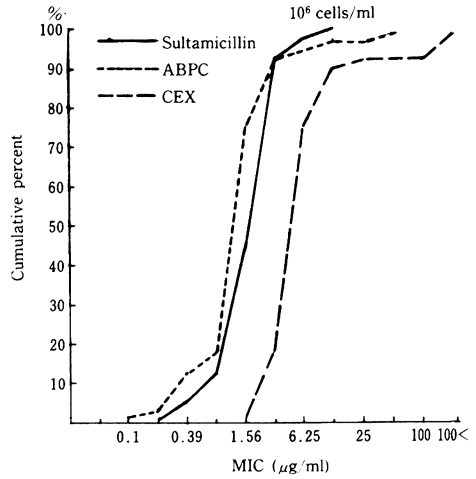
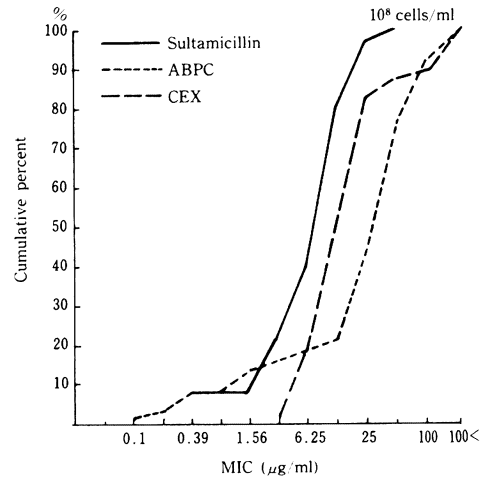


Fig. 2 Susceptibility of *S. aureus* (39 strains)



(1錠中SBTPC375mg含有)を1日3錠分3又は1日4錠分2にて経口投与した。効果判定は主治医判定により行った。すなわち、投与1週間以内にほぼ治癒と認められるものを著効、投与1週間以内に臨床症状が大幅に改善されたものを有効、一部臨床症状が改善されたものをやや有効、効果のみられなかったものを無効とした。

2. 結果

14例の症例一覧を Table 2に示す。14例中著効1例、有効11例、判定不能2例であり、有効率は100%であった。疾患別では、癩、癩腫症5例中著効1例、有効4例、

Table 2 Clinical results of Sultamicillin

No. case	Age Sex	Diagnosis	Dose × days	Isolated microorganism	MIC (μg/ml) (10 ⁶)		Clinical effect	Side effect
					SBTPC	ABPC		
1 H.T.	26 M	Secondary infection	4 × 5	<i>S. epidermidis</i>	3.13	3.13	Good	-
2 Y.M.	32 M	Furuncle	4 × 11	<i>S. aureus</i> <i>S. faecium</i>	3.13 3.13	3.13 1.56	Good	-
3 N.I.	20 F	Secondary infection	4 × 15	N.D.	/	/	Good	-
4 H.I.	21 M	Folliculitis	4 × 9	<i>S. aureus</i>	0.39	0.1	Good	-
5 K.H.	27 M	Furuncle	3 × 7	<i>S. aureus</i>	1.56	1.56	Good	-
6 K.N.	16 M	Acne pustulosa	3 × 15	negative	/	/	Good	-
7 H.S.	52 F	Erysipelas	3 × 15	negative	/	/	Good	-
8 A.N.	35 F	Furunculosis	3 × 3	<i>S. aureus</i>	0.2	0.1	Excellent	-
9 K.K.	69 M	Furunculosis	3 × 8	<i>S. aureus</i>	0.2	0.1	Good	-
10 C.S.	28 F	Furuncle	3 × 4	N.D.	/	/	Good	-
11 T.T.	55 M	Secondary infection	3 × 7	<i>S. aureus</i>	3.13	6.25	Good	-
12 M.O.	56 M	Secondary infection	3 × 4	negative	/	/	Good	-
13 S.F.	41 M	Secondary infection	3 × 3	<i>Peptococcus anaerobius</i>	0.39	0.2	Unknown	-
14 F.M.	82 F	Secondary infection	3 × 14	negative	/	/	Unknown	Diarrhea

毛包炎 1 例中有効 1 例, 膿疱性瘡瘡 1 例中有効 1 例, 丹毒 1 例中有効 1 例, 二次感染 6 例中有効 4 例, 判定不能 2 例であった。病巣より分離された菌は *S. aureus* 6 株, *S. epidermidis* 1 株, *S. faecium* 1 株, *Peptococcus anaerobius* 1 株の計 9 株であった。いずれの株も SBTPC, ABPC 共に MIC が 10^6 cells/ml にて $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下であり, 両薬剤間に大きな差はみられなかった。

副作用は症例 14 の 1 例に下痢, 軟便を認めたが, 健胃消化剤の併用にて症状は軽快し, 内服中止後 3 日目で症状は消失した。

IV. 考 案

β -Lactamase 阻害剤である SBT と ABPC とをエステル結合した SBTPC は β -lactamase 産生の耐性ブドウ球菌に対して高い臨床効果が期待され, 化学療法

学会の新薬シンポジウム²⁾でも取り上げられた。

今回我々は SBTPC について基礎的ならびに臨床的に検討した。

ラット生体内濃度では当科および台糖ファイザー研究所の両施設間で多少バラツキはあるが, ABPC の血清中濃度では SBTPC 投与群が平均 $1.6\mu\text{g/ml}$, ABPC 投与群が $0.54\mu\text{g/ml}$ と SBTPC 投与群の方が約 3 倍程の高値を示した。ABPC の皮膚内濃度では SBTPC 投与群が平均 $0.19\mu\text{g/g}$, ABPC 投与群が平均 $0.04\mu\text{g/g}$ と約 5 倍 SBTPC 投与群の方が高かった。血清中濃度と皮膚内濃度を比較すると皮膚内濃度は SBTPC 投与群でも, ABPC 投与群でも共に血清中濃度の約 1/10 であった(台糖ファイザー研究所測定では約 1/3)。SBT は皮膚内濃度の方が血清中濃度より高く検出された。

以上より SBTPC 投与群の方が ABPC 投与群より ABPC の血清中、皮膚内濃度共に高くなると思われた。

本剤の感受性については *S. aureus* に関しては、ABPC に対する MIC の大きな菌にも SBTPC が有効なものがあると思われる。

臨床成績については、今回我々は癬、癬腫症、二次感染など計14例に SBTPC を使用し、うち12例につき効果判定を行い、全例有効以上であった。副作用は1例に下痢、軟便を認めたが、内服中止により症状が消失した。

ABPC に対する *S. aureus* の耐性状況からみると、SBT が加わることにより治療成績が向上している可能性が考えられた。

文 献

- 1) 三橋 進：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76-79, 1981
- 2) 第32回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。Sultamicillin. 札幌, 1984

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON SULTAMICILLIN IN THE FIELD OF DERMATOLOGY

MASAMI IKEDA, YASUO YAMAMOTO and JIRÔ ARATA

The Department of Dermatology, Kochi Medical School

Sultamicillin, a newly developed antibiotic in which ampicillin and the β -lactamase inhibitor sulbactam are linked as an ester, was studied experimentally and clinically in the field of dermatology.

The following results were obtained.

- 1) The *in vitro* antibacterial activity of sultamicillin against *S. aureus* was compared to those of cephalexin and ampicillin.

The activity of sultamicillin was equal to that of ampicillin and superior to that of cephalexin at 10^6 cells/ml inoculation, and sultamicillin was the most active drug at the inoculation size of 10^8 cells/ml.

- 2) Serum and skin levels of ampicillin and sulbactam in rats were studied after oral administration of sultamicillin and ampicillin.

As to serum and skin levels of ampicillin, sultamicillin administrated group was superior to ampicillin group. On the levels of sulbactam, skin level was higher than serum level.

- 3) Total of 14 patients with various skin infections were treated with sultamicillin. Clinical response was excellent in one, good in 11, unknown in 2 and efficacy rate was 100%. Side effect was diarrhea in one patient.