

Sulfobenzylpenicillin に関する研究

青河寛次・三好和彦・皆川正雄

社会保険神戸中央病院産婦人科

山路邦彦・杉山陽子

近畿母児感染症センター

sulfocillin (SB-PC) は、化学名 disodium α -sulfo-benzylpenicillin で、最近、武田薬品研究所が開発した半合成 penicillin である。半合成 penicillin に関する一連の研究として、本剤の臨床意義を明らかにするため、われわれは、その抗菌作用・体内移行・臨床成績などを検討したので、以下報告する。

I. 抗菌作用

臨床分離菌株の SB-PC に対する感受性を、化学療法学会標準法に準じ測定した。主に heart infusion agar (pH 7.0) を用い、接種菌量 10^8 で、37°C、24時間の MIC を追求した。

最近われわれが臨床分離した諸種細菌 149 株の感受性分布は、表 1 のとおりである。即ち、*Staphylococcus aureus* 50 株は、1.56~>100 mcg/ml に広く分布するが、このうち 3.12~12.5 mcg/ml に 74% が相当し、>100 mcg/ml 株は 16% である。*Streptococcus pyogenes* は 0.39~0.78 mcg/ml、*Diplococcus pneumoniae* は 1.56~3.12 mcg/ml である。*E. coli* 50 株は 1.56~>100 mcg/ml に分布し、6.25~25 mcg/ml に 62% があり、 ≥ 50 mcg/ml 28% である。*Proteus group* は、

菌株によりかなり著しい感受性差をみとめた。*Pseudomonas aeruginosa* 14 株は、50 mcg/ml 5 株、100, >100 mcg/ml 3, 6 株である。

SB-PC が他剤に比し特徴的と考えられる *Proteus group* に対する感受性を更に追求するため、近年われわれが臨床分離し保存中の同株 54 株につき、諸種抗生物質に対する感受性分布をみると、表 2 のとおりである。即ち、gentamicin を除く各抗生物質のいずれもが、変形菌に対する感受性分布の幅は極めて広く、菌株による著しい差異があり、かつ、>100 mcg/ml 株が多い。しかし、SB-PC の MIC は ≤ 6.25 mcg/ml 株が 55.5% あり、>100 mcg/ml 株は 15 株であつた。そして *Proteus group* 54 株に対する SB-PC の傾向は、carbenicillin に類似し、かつ、それよりも感受性側と耐性側とに明らかに分れている様相が推察される。

II. 体内移行

SB-PC 投与時の体内移行を明らかにするため、*B. subtilis* ATCC 6633 を被検菌とする薄層 cup 法によりその体内濃度を追求した。標準曲線の作製は、血中濃度には血清、その他には pH 7.2 の磷酸緩衝液を用いた。

表 1 Susceptibility of isolated strains to sulfobenzylpenicillin

	No. of strains	MIC (mcg/ml)										
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staphylo. albus</i>	6					2	1	1				2
<i>Staphylo. aureus</i>	50				1	9	16	12	1	3		8
<i>Strepto. pyog.</i>	3		1	2								
<i>Diplococ. pneum.</i>	3				2	1						
<i>Klebsiella pneum.</i>	8								2	1	2	3
<i>E. coli</i>	50				2	3	8	17	6	2	3	9
<i>Proteus vulgaris</i>	5				3		1		1			
<i>Proteus rettgeri</i>	1					1						
<i>Proteus mirabilis</i>	5			2	1							2
<i>Proteus morgani</i>	2				2							
<i>Proteus providencia</i>	1						1					
<i>Pseud. aeruginosa</i>	14									5	3	6

表2 Susceptibility of *Proteus*-group recently isolated to various antibiotics

Antibiotics	No. of strains	MIC (mcg/ml)										
		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
SB-PC	54			8	17	4	1		1	4	4	15
CB-PC	54			7	14	5	5	3	4	2	2	12
AB-PC	54		2		4	7	6		3	10	5	17
TC	54			2		2	6	2	5	2	6	29
CP	54				2		4	7	1	4	2	34
CL	54			2	2		2	2	6	14	2	24
SM	54					1	8	13	8	2	2	20
KM	54			2		3	4	10	4	21	2	8
NA	54				1	2	8	19	8	2	5	9
CER	54						7	3	6	12	4	22
GM	54			4	12	18	14	3	3			

血中濃度・尿中排泄は健康婦人4例，胎児側移行は分娩前の経腔分娩6例を被検対象とし，SB-PC 1.0g 1回筋肉内投与した。

1) 血中濃度

健康非妊婦人4例(平均体重 44.3kg)の血中濃度を測定したところ，表3のとおりである。即ち，SB-PC投与30分後12.9~19.5(平均16.2)mcg/mlで，1時間値11.5~15.2(平均13.7)mcg/mlであり，2時間値6.2~10.5(平均8.6)mcg/mlで，これは30分値の1/2にあたる。次いで，4時間値1.0~3.7(平均2.3)mcg/mlで急速な低下を来し，6時間値 trace~1.0(平均0.6)mcg/mlである。

2) 尿中排泄

0~2時間値 平均 389mg であるが，2~4時間値 134mg であり前者の1/3弱となる。4~6時間値は 93mg で1/4相当である。

結局，6時間までの尿中回収率は，44.1~80.1(平均61.6)%となる。

3) 胎児側移行

分娩30'~140'前にSB-PCを筋注したところ，臍帯血には6.3~2.8mcg/mlで母体血の1/2~1/4である。

また，検索した3例中2例に羊水内移行をみとめ，また，胎児尿にもみとめた。

III. 臨床成績

産婦人科領域感染症8例に対しSB-PCを1回1.0gずつ1日2回筋肉内投与し，4~7日間持続したところ，表6の成績をえた。即ち，急性膀胱炎2例は *E. coli* (MIC 12.5mcg/ml および 25mcg/ml)を検出し，本剤2g×5日間投与により，有効およびやや有効な結果をえた。

vistamycin 療法が無効だった亜急性膀胱炎例は，尿から *Proteus mirabilis* (MIC 3.12mcg/ml)を検出したが，2g×5日間筋注で全所見が好転し，中止7日後の follow up でも異常をみとめなかつた。

2カ月来，尿流障害を伴う慢性膀胱炎例では，本剤投与に先立ち AB-PC 2g×7日内服が無効に終り，*Pseudomonas aeruginosa* (MIC 50mcg/ml)をみとめた。そして，SB-PC 2g×5日筋注にもかかわらず，細菌尿・膿尿・臨床症状の改善を呈さなかつた。

一方，亜急性子宮付属器炎では，SB-PC 2g×5日間投与により，微熱・血性帯下の消失を来したがなお下腹

表3 Blood levels of sulfobenzylpenicillin following single 1.0g intramuscular dose in adults

Case				Blood levels (mcg/ml)				
No.	Years	Sex	Body weight	1/2	1	2	4	6 hrs.
No. 1	19	F	45	19.5	15.2	8.1	2.0	0.5
No. 2	21	"	49	15.4	13.0	9.7	3.7	0.9
No. 3	19	"	43	17.0	14.1	10.5	2.5	trace
No. 4	23	"	40	12.9	11.5	6.2	1.0	1.0
Mean	21	F	44.3	16.2	13.7	8.6	2.3	0.6

表4 Urinary excretion of sulfobenzylpenicillin following single 1.0 g intramuscular dose in adults

Case No.	Urinary excretion (mg)			Urinary recoveries (%)
	0-2	2-4	4-6時	
No. 1	562	127	112	80.1
No. 2	258	113	70	44.1
No. 3	426	174	120	72.0
No. 4	311	120	81	51.2
Mean	389	134	93	61.6

表5 Foetal levels of sulfobenzylpenicillin following single 1.0 g intramuscular dose on labour

Case No.	Hours after admin.	SB-PC concentration (mcg/ml)			
		Maternal blood	Foetal blood	Amniotic fluid	Foetal urine
No. 1	30'	20.3	5.5	1.9	470
No. 2	55'	14.0	6.3		
No. 3	60'	16.5	4.1	trcae	720
No. 4	85'	10.2	5.7		
No. 5	95'	12.6	3.4	4.5	
No. 6	140'	6.2	2.8		

痛はひきつづき存続した例をふくみ、2例がやや有効と判定された。

37.6~38.1°Cの発熱と白血球増多、ならびに下腹痛・著しい圧痛性抵抗をみとめた産褥骨盤内感染では、vistamycin→PM-TC投与がいずれも無効であり、発病9日目よりSB-PC療法に変更したが、本剤4日間投与でも症状は不変だった。

帝切術後腹壁の術創化膿で、PM-TC静注無効例の膿からは、*Staphylococcus aureus*(MIC 12.5 mcg/ml)を検出した。本剤2g×7日筋注により、微熱の正常化と共に膿性分泌も漸次消退し、良性肉芽の増殖におもむいた。

自験例の投与時副作用としては、8例中4例に筋注部位の疼痛を訴えた。しかし、血液・腎肝機能・尿など、通常の臨床検査成績は、投与前後に異常値を経験した例はなかった。

IV. む す び

Sulfobenzylpenicillinの臨床意義を明らかにするため、臨床化学療法の立場から若干の検討を行ない、次の知見をえた。

1. 最近の臨床分離諸細菌149株のSB-PC感受性を測定したところ、*Staphylococcus aureus*は3.12~12.5mcg/mlに74%、*E. coli*は6.25~25mcg/mlに62%が相当した。変形菌は、菌株による差が著しいが、carbenicillinに近似した良好な抗菌力を示した。*Pseudomonas aeruginosa* 14株中5株のMICが50mcg/mlであった。

2. 本剤1gを筋注した成人では、30分後16.2mcg/mlの血中濃度を示し、6時間後まで血中にみとめられた。尿中回収率(6時間)は61.6%である。胎児側移行は、臍帯血で母体血の1/2~1/4程度であった。

3. 産婦人科感染症8例を治療したところ、6例に有効であった。

本論文の要旨は、第19回日本化学療法学会総会(昭和46年6月、東京都)で発表した。

参 考 文 献

- 1) KNUDSEN, E. T.; G. N. ROLINSON & R. SUTHERLAND: Carbenicillin: A new semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. Brit. Med. J. 3: 75~78, 1967
- 2) Carbenicillin シンポジウム, 第16回日本化学療法学会総会発表(昭43)
- 3) Sulfobenzylpenicillin シンポジウム, 第19回日本化学療法学会総会発表(昭46)

表6 Clinical effects of sulfobenzylpenicillin in gynecological-obstetrical field

Diagnosis	No. of tested cases	Daily-dose × period (g×days)	Clinical results					
			Excellent	Good	Fair	Ineffective	Questionable	
UTI	Non-complicated	3	2×5		2	1		
	Complicated	1	2×5				1	
Intrapelvic genital inf.	3	2×4~5			2	1		
Postoperative inf.	1	2×7		1				
Total	8		0	3	3	2	0	

STUDIES ON SULFOBENZYL PENICILLIN

KANJI SEIGA, KAZUHIKO MIYOSHI and MASAO MINAGAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe Social Insurance Central Hospital

KUNIHICO YAMAJI and YOKO SUGIYAMA

The Kinki Center for Infections Diseases of Mothers and Children

Clinical significance of sulfobenzylpenicillin (SB-PC) has been examined from the standpoint of clinical chemotherapy.

1) One hundred and forty-nine clinical isolates recently obtained were tested for the susceptibility to SB-PC. Seventy-four% of the *Staphylococcus aureus* strains were susceptible to SB-PC at 3.12~12.5 mcg/ml, while 62% of the *E. coli* strains at 6.25~25 mcg/ml. The susceptibility of *Proteus* sp. to SB-PC greatly varied with strains. The antibacterial pattern of SB-PC against this species was as good as that of carbenicillin. Five of the 14 strains of *Pseudomonas aeruginosa* showed MIC of 50 mcg/ml.

2) The blood level of SB-PC in adults given a single dose of 1 g i.m. was 16.2 mcg/ml on the average 30 minutes after administration. SB-PC was detectable in blood until 6 hours after administration. Cumulative urinary recovery was 63.1% 6 hours after administration. The blood level in the umbilical cord of the fetus was one half to one fourth of the mother's level.

3) Six out of the 8 patients with obstetric and gynecological infections responded well to SB-PC therapy.