

## Sulfobenzylpenicillin の基礎的および臨床的検討

名出 頼男・鈴木恵三・長久保一朗・大越正秋

慶応義塾大学医学部泌尿器科学教室

半合成 penicillin の類としては、gram 陰性桿菌群(主として大腸菌またはその近縁菌群)に抗菌 spectrum を広げた ampicillin と、indole 陽性 *Proteus* 群および *Pseudomonas* 群に spectrum を拡大し得た carbenicillin が画期的なものとされて来た。ここに述べる sulfobenzylpenicillin (sulfocillin) は、ほぼ carbenicillin に等しい抗菌 spectrum を持つものとして見出された。我々はこの薬剤について、いささかの基礎的

および臨床的検討を加えたので、この結果を述べることにする。

## (1) 試験管内抗菌力

表1に示すとおり、carbenicillin (CB-PC) と sulfobenzylpenicillin (SB-PC) とはほぼ等しい抗菌 spectrum を示すが、大腸菌に対しては CB-PC のほうがやや小さい MIC 値を示すものが多い。

表1

	SB-PC	CB-PC	AB-PC	CER		SB-PC	CB-PC	AB-PC	CER
<i>E. coli</i>					<i>Cloaca</i>				
5	12.5	1>	2.5	2.5	402	25	5	100	500
7	25	5	2.5	2.5	403	250	100	50	2.5
10	3.13	2.5	2.5	2.5	<i>Prot. mir.</i>				
14	12.5	2.5	5	5	519	6.3	0.5>	1	500
24	12.5	5	2.5	2.5	529	0.8>	2.5	.1	2.5
37	6.3	5	5	2.5	531	3.1	0.5>	100	500
61	12.5	2.5	2.5	2.5	<i>Morganella</i>				
79	12.5	2.5	2.5	5	617	1.6	2.5	100	250
101	50	5	2.5	5	618	1.6	1	2.5	—
104	12.5	2.5	2.5	5	620	0.8>	1	100	100
105	12.5	5	2.5	2.5	621	6.3	1	50	50
107	12.5	2.5	2.5	2.5	623	1.6	1	50	50
109	6.3	2.5	2.5	2.5	<i>Rettgerella</i>				
117	6.3	2.5	2.5	2.5	728	3.1	2.5	50	50
120	6.3	—	1>	—	730	250	—	500<	500<
<i>Citrobacter</i>					743	500<	500	500	5
205	500<	2.5	—	100	744	1.6	0.5>	25	50
208	12.5	2.5	—	100	<i>Providencia</i>				
<i>Klebsiella</i>					803	12.5	2.5	—	50
76	500<	500<	500<	50	<i>E. coli K-12</i>				
309	500<	—	250	10	R533	500<	—	—	—
313	500<	500	250	10	R743	500<	500<	500<	10
334	250	—	—	—					
335	250	—	—	—					
344	250	—	500	—					
346	250	250	50	5					

一方、緑膿菌については、比較的最近分離された53株につき検査して見た。その結果はSB-PCのMICのpeakはCB-PCの示すMIC値のpeakより1段階低いほうに寄っていることが判つた。

(2) Penicillinase による水解

Gram 陰性桿菌由来のR因子を大腸菌 K-12株に移した時生産する、β-lactamase (penicillinase) による水解され方をCB-PC・SB-PCで比較して見た。測定法はNovickのIodometryをやや改変したものをを用いた。その結果は表2に示したように、両者とも水解速度はampicillinやbenzylpenicillinに比し非常に小さかつた。

表2 Degradation of penicillins by β-lactamase

benzylpenicillin	100
ampicillin	68
carbenicillin	7
sulfobenzylpenicillin	7

Enzyme source 20,000×g sup.  
of sonicate of *E.coli* K-12  
infected with R-factor from Rett 743  
Activity 14.5 unit/ml measured by the  
method of Novick

(3) 臨床成績

表3に示すとおり、臨床例は10例であるが、そのうち5例は1日1ないし2gの通常投与量によるもの(第1群)で他の5例は1日8ないし13gの大量投与量によるものである(第2群)。但しその中の1例は小児で125 mg/kg投与した。

第1群は急性膀胱炎2例、慢性膀胱炎2例、急性腎盂腎炎1例よりなるが、起炎菌は *E. coli* 2株, *Enterobacter*, *Klebsiella* および *Proteus mirabilis* 各1株であつた。これら起炎菌のうち *E. coli* を除く3株はどれも耐性パターンの広いものであつたが、SB-PCはこの全例に有効であつた。但し1例は再発を見ている。

第2群は急性前立腺膀胱炎1例、急性腎盂腎炎1例、慢性腎盂腎炎3例(内1例は急性喚発を反覆するもの)より成り、起炎菌は、*E. coli* 2株, *Rettgerella* および *Pseudomonas* 各1株、未同定の gram-negative 桿菌1株であつた。大量投与を行なつた理由は、病巣への高濃度到達性を目的としたものや、起炎菌のMIC値が高いものもあるが、最初から大量投与を試みたものもある。この群でもいちおう全例有効と思われる細菌学のおよび臨床的反応を示した(但し小児の1例はさして大量ではない)。しかし、BUNの軽度の上昇を見た1例と、GOT、

表3

番号	年齢	性	診断	基礎疾患	起炎菌	尿中白血球	投与量	細菌学的反応	臨床的反応	中止後経過	判定	備考
178	♂	慢性前立腺炎	前立腺剔除後	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>5</sup> /ml<	++	2g×8日	1週後無菌	元来無症状	2週後まで良好	有効		
210	♂	慢性膀胱炎	神経因性膀胱	<i>Prot. mir.</i> 10 <sup>5</sup> /ml<	++	2g×14日	"	"	2週後再発	"		
328	♀	急性腎盂腎炎	無	<i>Enterobacter</i> 10 <sup>5</sup> /ml<	++	2g×7日 1g×7日	"	2日で下降 経過良	4週後まで良好	"		
444	♀	急性膀胱炎	"	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> /ml<	++	2g×5日	3日後無菌	"	4週後まで良好	"		
532	♀	急性膀胱炎	"	"	++	"	"	"	2週後まで良好	"		
669	♂	急性前立腺膀胱炎	前立腺症	<i>Rettgerella</i> 10 <sup>5</sup> /ml<	++	13g×11日	1週後無菌	翌日解熱 1週後尿中白血球(-)	4週後まで良好	"	BUN (22→155) Cr (1.5→2.7) 上昇(?)	
72	♀	右慢性腎盂腎炎	右尿管瘤 右水腎尿管症	<i>Pseudomonas</i> 10 <sup>5</sup> /ml<	++	2g×21日	翌日無菌	翌日解熱 尿中白血球(+)	2週後他病院で腎別	"		
819	♀	右慢性腎盂腎炎 急性喚発	右不完全重複腎炎	未同定 gram 陰性桿菌	7-8/hpf	8g×8日	5日後無菌	4日後解熱 5日後白血球4-5/hpf	6週後まで良好	"	GOT (31→93) 上昇 GPT (18→70)	
926	♀	左急性腎盂腎炎	左腎軽度の形成不全	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> /ml<	++	10g×5日	4日後無菌	3日後解熱 4日後尿白血球(-)	2週後まで良好	"		
1020	♀	右慢性腎盂腎炎	右慢性腎炎 右腎出血	"	++	8g×14日 13g×14日	8gで消失せず(菌数減少)13gで無菌	腎出血はやや減少	4週後まで良好	"		

GPTの上昇を見たものが各1例あつた。前者はBUN上昇(22→155 mg/dl)とcreatinine上昇(1.5→2.7 mg/dl)との上昇の度合が違いすぎ、臨床所見(食欲、全身状態等)から見て、検査段階に失敗のあつたものようである。退院当日の検査であつたため、再採血等は行なえなかつた。これら反応の度合と、副作用から考え、いたずらには大量投与は行なうべきでなく、対象疾患、対象菌群を或る程度限定し、多数症例で投与量の段階的变化に対応する細菌学のおよび臨床的反應を検討す

ることが必要であろう。

#### 結 論

SB-PCは、その抗菌 spectrum の広さから見て、また臨床治験例から見て治療に困難を感じることの多い緑膿菌や変形菌群感染症に対し有用性の期待される薬剤と考えられる。penicillin系薬剤共通の特徴である大量投与の可否については、対象を限定した dose-response study が必要であると考えられる。

## BASIC AND CLINICAL EVALUATION OF SULFOBENZYL PENICILLIN

YORIO NAIDE, KEIZO SUZUKI, ICHIRO NAGAKUBO  
and MASAKI OHKOSHI

Department of Urology, School of Medicine, Keio University

Antibacterial spectrum of sulfobenzylpenicillin (SB-PC) was about equal to that of carbenicillin (CB-PC). Against *E. coli*, SB-PC was more active than CB-PC. MIC of SB-PC in which a distribution peak of 53 comparatively new clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* was lower than that of CB-PC.

Degradation of SB-PC and CB-PC with  $\beta$ -lactamase was very low as compared with that of ampicillin and benzylpenicillin.

Ten patients with chronic prostatitis, chronic cystitis, acute and chronic pyelonephritis and acute prostatocystitis were treated with SB-PC. Five cases received 1 to 2 g daily and the other 5 cases received 8~13 g daily. Results were good in all the cases.