

## 尿路感染症に対する Sulfobenzylpenicillin の使用経験

石神襄次・原 信二・三田俊彦・斉藤 博

守 殿 貞 夫

神戸大学医学部泌尿器科学教室

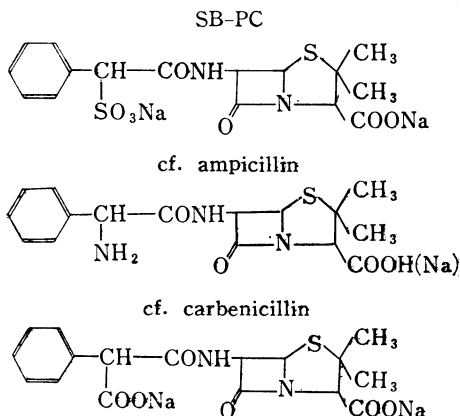
## 緒 言

Sulfobenzylpenicillin(以下, SB-PC) は武田薬品工業において開発された新合成 penicillin であり, 図 1 のような構造を有している。構造上 ampicillin (以下, AB-PC) および carbenicillin (以下, CB-PC) に類似しており, 試験管内においてはグラム陽性菌に対する抗菌力は AB-PC に較べやや劣るが, *Pseudomonas*, *Proteus* を含むグラム陰性菌にも, carbenicillin と同等の抗菌力を有し, 非経口投与により尿中および胆汁中に高濃度の活性物質の排泄されることが知られている。

私共は今回, 本剤の尿路感染症に対する基礎的ならびに臨床的検討を行なう機会を得たので, 以下にそれらの成績を報告する。

【化学名】 Disodium  $\alpha$ -sulfobenzylpenicillin

【構造式】

【分子式】  $C_{16}H_{16}N_2Na_2O_7S_2$ 

【分子量】 458.4

【物理化学的性状】

- 外 観：白色粉末
- 溶解性：水, メタノールに易溶, エタノールにやや難溶, アセトン, ベンゼン, クロロホルムに難溶。

図 1

## 基礎的検討

## 1. 血中濃度

腎機能正常な健康成人 3 例に 0.5 g 筋注投与, および

2 例に 0.5 g 静注投与し血中濃度を測定した。測定方法は薄層 cup 法を用い, 検定菌として *Bacillus subtilis* PCI 219 株を使用し, pH 7.0 の phosphate buffer を standard curve として測定した。結果は図 2, 3 のように, 筋注の場合 peak は 30 分後にみられ, 平均 5.0 mcg/ml に達し, 1 時間後には平均 4.9 mcg/ml, 2 時間後に 3.4 mcg/ml, 4 時間後に 2.4 mcg/ml, また 6 時間後にも 1.8 mcg/ml 認めた。

一方 0.5 g 静注投与の場合 peak は 15 分後にみられ, 平均 8.6 mcg/ml に達し, 30 分で 7.3 mcg/ml, 1 時間で 4.7 mcg/ml, 2 時間で 3.8 mcg/ml, 3 時間で 2.0 mcg/ml また 4 時間でも 0.99 mcg/ml 認めた。

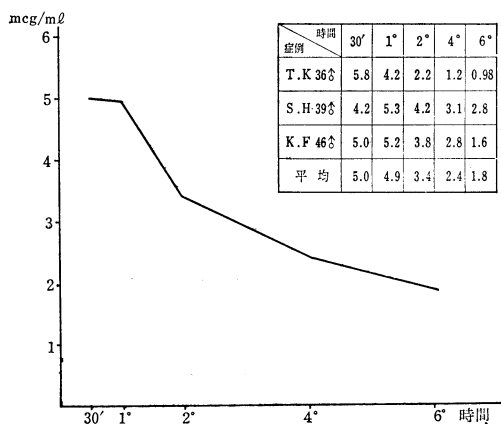


図 2 SB-PC 0.5 g 筋注投与後血中濃度

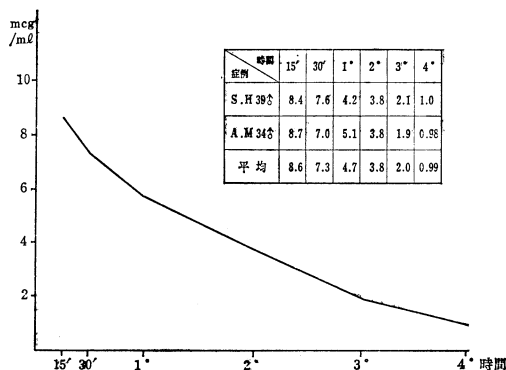


図 3 SB-PC 0.5 g 静注投与後血中濃度

2. 尿中排泄率

尿中排泄率も血中濃度と同様に健康成人3例に0.5g筋注、2例に0.5g静注投与し測定した。筋注後の尿中排泄率は図4のように2時間内に約24%~64%平均37.8%、4時間までに45.6%~84.2%平均60.9%、6時間までに49.1%~88.9%平均70.0%、また12時間で59.9%~95.6%平均78.1%の排泄を認めた。一方静注投与時の尿中排泄率は図5のように2時間までに72.2%、75.5%で平均73.9%また4時間までに93.7%、96.5%で平均95.1%の排泄を認めた。

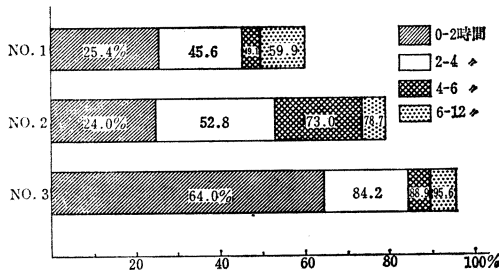


図4 SB-PC 0.5g筋注後尿中排泄率

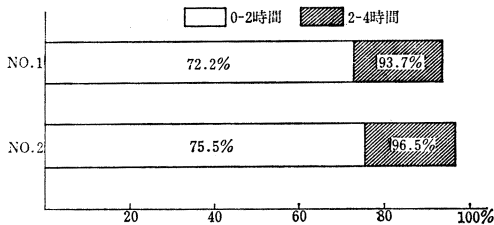


図5 SB-PC 0.5g静注後尿中排泄率

3. 抗菌力

尿路感染症患者より分離した臨床分離株22株中*E. coli*は13株で、SB-PC および CB-PC 両者に100 mcg/ml以上の耐性株3株を除いては、SB-PCに対し3.12 mcg/ml~12.5 mcg/mlで、CB-PCに比し1管程感受性の良いものが3株あり、その他はCB-PCとほぼ同程度の感受性を示した。*Pseudomonas* 5例および*Klebsiella* 3例および*Enterobacter* 1例は全例SB-PC、CB-PC両者に100 mcg/ml以上の耐性株であった(表1, 2, 図6)。

臨床的検討

1. 対象患者

昭和45年2月より7月までに神戸大学医学部附属病院泌尿器科に来院した外来患者中、単純な尿路感染症(合併症のない急性膀胱炎、急性腎盂炎)患者8例および入院患者中複雑な尿路感染症(合併症を有する膀胱炎、腎

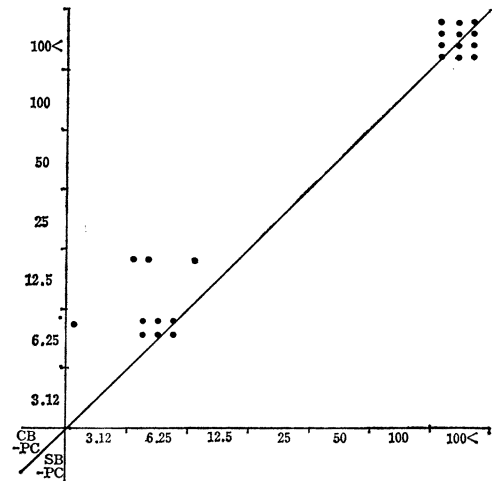


図6 尿路感染分離菌のSB-PC, CB-PC感受性の相関

盂炎)患者15例について検討した。

2. 投与方法

筋注投与の16例は全例1日1g1回投与で投与日数4~5日で、静注投与の8例では1日1回1g投与が2例で残り6例は1日2g、2回に分割投与であった。

3. 臨床成績

効果判定は自覚症状の消失および菌の消失共に認めたものを著効+, いずれか一方を認めたものを有効+, 両者共に認めなかったものを無効-とし、その結果は表1, 2に示すように24例中著効10例、有効3例、無効11例で、有効率54.2%であった。そのうち単純な尿路感染症9例は1例の急性腎盂炎以外全て急性膀胱炎症例で著効6例、有効1例、無効2例で有効率77.8%であった。一方複雑な尿路感染症は15例で、膀胱腫瘍術後、前立腺摘除後の膀胱炎および腎盂尿管形成術後、尿管結石術後、回腸導管形成術後の腎盂炎に使用したが、とり立てて効果の良かったグループは認められず、結果は15例中著効4例、有効2例、無効9例で有効率40%であった(表3)。

臨床効果とMICとの関係は、著効例は12.5 mcg/ml以下で、100 mcg/ml以上を示したものは2例を除いて全て無効であった(表4)。

次に起因菌別に見てみると*E. coli* 12例中著効8例、有効1例、無効3例で有効率75%で、その他では*Pseudomonas* 5例中有効1例、無効4例で有効率20%、また*Proteus* は2例で著効また*Klebsiella* は2例で無効であった。*E. coli* について単純な尿路感染症と複雑な尿路感染症とに分けてみると前者では7例中著効5例、有効1例、無効1例で有効率85.7%で、後者では5例中

表1 SB-PC の単純な尿路感染症に対する治療効果

No.	年齢・性	疾患名	起 因 菌	投 与 方 法			効果	副 作 用	MIC	
				筋・静	1日量 (g)	投与日数			SB-PC	CB-PC
1	K. T. 44 ♀	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	筋	1.0	5	+	注射部疼痛	6.25	6.25
2	A. H. 60 ♀	"	<i>E. coli</i>	筋	1.0	5	+	"	6.25	12.5
3	T. S. 25 ♀	"	<i>E. coli</i>	筋	1.0	5	+	"	3.12	6.25
4	I. I. 35 ♂	急性腎盂炎	<i>E. coli</i>	筋	1.0	5	+	"	6.25	6.25
5	T. K. 32 ♀	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	筋	1.0	5	+	-	6.25	12.5
6	S. H. 40 ♀	"	<i>Proteus</i>	筋	1.0	4	+	-		
7	T. A. 30 ♂	"	<i>E. coli</i>	筋	1.0	5	+	-	6.25	6.25
8	S. I. 36 ♀	"	<i>E. coli</i>	筋	1.0	5	-	-	12.5	12.5
9	A. T. 44 ♀	"	<i>Klebsiella</i>	筋	1.0	5	-	-	>100	>100

表2 SB-PC の複雑な尿路感染症に対する治療効果

No.	年齢・性	疾患名	起 因 菌	投 与 方 法			効果	副作用	MIC	
				筋・静	1日量 (g)	投与日数			SB-PC	CB-PC
1	S. K. 70 ♂	膀胱腫瘍術後膀胱炎	<i>E. coli</i>	筋	1.0	5	+	注射部疼痛	6.25	6.25
2	J. F. 63 ♂	前立腺肥大症膀胱炎	<i>E. coli</i>	筋	1.0	5	+	"	6.25	6.25
3	K. S. 64 ♂	膀胱腫瘍術後膀胱炎	<i>Enterobacter</i>	筋	1.0	5	-	"	>100	>100
4	N. J. 58 ♀	膀胱腫瘍術後膀胱炎	<i>Enterobacter Pseudomonas</i>	静	2.0	6	-	-		
5	O. Y. 19 ♂	膀胱腫瘍術後膀胱炎	<i>E. coli</i>	静	1.0	5	-	-	>100	>100
6	S. M. 50 ♂	前立腺摘除後膀胱炎	<i>E. coli</i>	筋	1.0	5	-	-	>100	>100
7	K. K. 44 ♀	右尿管結石術後腎盂炎	<i>E. coli</i>	筋	1.0	5	+	-	6.25	6.25
8	S. K. 75 ♂	前立腺摘除後膀胱炎	<i>Pseudomonas</i>	筋	1.0	5	-	注射部疼痛	>100	>100
9	T. T. 21 ♂	右水腎症術後腎盂炎	<i>Pseudomonas</i>	筋	1.0	5	-	"	>100	>100
10	T. K. 62 ♀	膀胱腫瘍術後膀胱炎	<i>Proteus</i>	静	2.0	6	+	-	12.5	
11	S. A. 74 ♂	前立腺剔除後膀胱炎	<i>Klebsiella</i>	静	2.0	6	-	-	>100	>100
12	K. K. 50 ♂	経尿道的前立腺摘除後膀胱炎	<i>Klebsiella E. coli</i>	静	2.0	5	+	-	>100 >100	>100 >100
13	T. Y. 64 ♂	回腸導管形成術後腎盂炎	<i>Pseudomonas</i>	静	2.0	6	+	-	>100	>100
14	S. S. 28 ♀	腎盂尿管形成術後腎盂炎	<i>Pseudomonas</i>	静	1.0	6	-	-	>100	>100
15	A. M. 35 ♀	腎盂尿管形成術後腎盂炎	<i>Pseudomonas</i>	静	2.0	6	-	-	>100	>100

著効3例，無効2例で有効率60%であった（表5，6，7）。

1日投与量と臨床効果については，1g筋注投与群では16例に使用し著効9例，有効1例，無効6例で有効率62.5%，また1g静注投与群では2例に使用し2例とも

無効であった。2g静注投与群では6例に使用し著効1例，有効2例，無効3例で有効率50%で，1g投与群の有効率が高いように思われるが，16例中半数以上の9例が単純な尿路感染症に使用された点また16例中11例が*E. coli*でありそのうち10例のMICが12.5mcg/ml以

表3 SB-PC の疾患別治療効果

単純な尿路感染症					複雑な尿路感染症				
疾患名	症例数	著効	有効	無効	疾患名	症例数	著効	有効	無効
急性膀胱炎	8	5	1	2	膀胱腫瘍術後膀胱炎	5	2	0	3
急性腎盂炎	1	1	0	0	前立腺摘除後膀胱炎	4	1	0	3
					経尿道の前立腺摘除後膀胱炎	1	0	1	0
					尿管結石術後腎盂炎	1	1	0	0
					水腎症術後腎盂炎	1	0	0	1
					腎盂尿管形成術後腎盂炎	2	0	0	2
					回腸導管形成術後腎盂炎	1	0	1	0
合計	9	6	1	2	合計	15	4	2	9
有効率	77.8%				有効率	40%			

表4 SB-PC 治療効果と MIC との関係

22株 ○：単純な尿路感染症  
×：複雑な尿路感染症

効果	著効	MIC (mcg/ml)						
		3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
効	○	○○○○						
	×	×××	×					
果	有効	○						××
	無効			○				○ ×××× ××××

表5 SB-PC の起因菌別治療効果

起 因 菌	症例数	著効	有効	無効	有効率 (%)
<i>E. coli</i>	12	8	1	3	75
<i>Pseudomonas</i>	5	0	1	4	20
<i>Proteus</i>	2	2	0	0	100
<i>Klebsiella</i>	2	0	0	2	0
<i>Enterobacter</i>	1	0	0	1	0
<i>Enterobacter</i>	1	0	0	1	0
<i>Pseudomonas</i>	1	0	0	1	0
<i>Klebsiella</i>	1	0	1	0	100
<i>E. coli</i>					

下の感受性の高い菌であつた点また一方静注投与の8例中で1例を除いて全て 100 mcg/ml 以上の耐性菌であつた点等を加味すると投与量と臨床効果の間には特に関係は認められず使用した感じとして1日2g2回分割投与が望ましいように思われた(表8)。

4. 副作用

24例に使用し、9例が注射部の強い疼痛を訴えたが、全て筋注の場合で、静注投与によりこの問題は解消され

表6 SB-PC の起因菌別治療効果

	症例数	著効	有効	無効	
単純な尿路感染症	<i>E. coli</i>	7	5	1	1
	<i>Proteus</i>	1	1	0	0
	<i>Klebsiella</i>	1	0	0	1
	計	9	6	1	2
複雑な尿路感染症	<i>E. coli</i>	5	3	0	2
	<i>Enterobacter</i>	1	0	0	1
	<i>Proteus</i>	1	1	0	0
	<i>Klebsiella</i>	1	0	0	1
	<i>Pseudomonas</i>	5	0	1	4
	<i>Pseudomonas</i>	1	0	0	1
	<i>Enterobacter</i>	1	0	0	1
	<i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i>	1	0	1	0
計	15	4	2	9	

表7 SB-PC の *E. coli* に対する治療効果

	症例数	著効	有効	無効	有効率 (%)
単純な尿路感染症	7	5	1	1	85.7%
複雑な尿路感染症	5	3	0	2	60.0%

ると思う。その他特に注射を中止せざるを得ない程の副作用は認められなかつた。

考 按

合成 penicillin 系の発展の歴史にはめざましいものがある。

すなわち耐性ブドウ球菌に対して強い抗菌力を有する MPI-PC, MDI-PC 等の一連の合成 penicillin, またグラム陰性、陽性菌の両方に抗菌力をもつ ampicillin 等の開発は画期的なものと言つてよからう。



従来の gentamicin, kasugamycin に見られた重篤な副作用が見られないことより, グラム陰性菌, なかんずく緑膿菌に対して大量投与による臨床効果を検討する必要があると考える。

#### む す び

新合成 penicillin, SB-PC は従来の CB-PC と同等の抗菌力を有し, 尿中にも CB-PC と同様高濃度排泄されることが基礎的実験で確認出来た。臨床効果は24例に使用し著効10例, 有効3例, 無効11例で有効率54.2%で

あつた。そのうち単純な尿路感染に関しては77.8%であつた。特に重篤な副作用は認めなかつた。

#### 参 考 文 献

- 1) 西浦常雄他：泌尿紀要16：185, 1970
- 2) " : 治療47：1495, 1965
- 3) SB-PC 説明書：武田薬品工業 KK
- 4) 江本侃一他：泌尿紀要10：595, 1964
- 5) 石神襄次他：泌尿紀要15：587, 1969
- 6) " : " 15：522, 1969

## CLINICAL TRIALS WITH SULFOBENZYL PENICILLIN IN URINARY-TRACT INFECTION

JOJI ISHIGAMI, SHINJI HARA, TOSHIHIKO MITA,  
HIROSHI SAITO and SADA O MORIDONO

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

Basic studies have revealed that SB-PC, a new semi-synthetic penicillin, has the same antibacterial activity as CB-PC, and that the urinary excretion of SB-PC is also as high as that of CB-PC. Ten out of the 24 cases responded excellently to SB-PC therapy. Three cases showed good response and 11 cases negative response. Thus, the rate of effectiveness was 54.2%. This was 77.8% with regard to simple urinary-tract infections. No severe adverse effects were observed.