

尿路感染症に対する Sulfobenzylpenicillin の基礎的、臨床的研究

河田栄人・中川克之・江藤耕作・重松 俊

久留米大学医学部泌尿器科学教室（主任 重松 俊教授）

I. 緒 言

SB-PC は disodium α -sulfobenzylpenicillin の化学名を有し（以後、SB-PC と略す）、試験管内の細菌学的研究の結果、広い抗菌スペクトラムを有し、グラム陽性菌、緑膿菌、変形菌を含むグラム陰性菌に対し、すぐれた抗菌力を有することが明らかにされている。我々は当教室における尿路感染症に対して、本剤を使用する機会をえたので、2, 3 の基礎的実験を行なうと共に、臨床的効果について報告する。

II. 基礎的実験

(1) 血中濃度

a) 検定培地および培地 pH

pH 6.0 に修正した heart infusion agar

b) 検定菌

Bacillus subtilis PCI 219株

c) 検定方法ならびに結果

pH 7.2 heart infusion agar に継代培養した検定菌を4時間、pH 7.0肉汁ブイヨンに継代し、1500 rpm 5分間遠沈し、菌沈渣を pH 6.0 の 1/10M phosphate buffer により 10 倍稀釈後、45°C に溶解した pH 6.0 heart infusion agar に接種した平板 カップ 法により測定した。

健康成人4名に SB-PC 500 mg 筋注後、30分、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間に採血し、血中濃度を測定した。その成績は図1に示すとおりで投与後30分に20 mcg/ml と peakを示し、1時間後には18 mcg/ml、2時間後 16 mcg/ml、3時間後 8 mcg/ml、4時間後 2 mcg/ml を示し、5時間後には測定出来なかつた。これにより本剤は早期に血中に移行し、3時間後も 8 mcg/ml 以上の高濃度を維持するという結果を得た。

(2) 尿中濃度および尿中排泄量

検定培地、検定菌、検定方法は、血中濃度を測定した方法に準じた。SB-PC 500 mg 筋注後における尿中濃度は血中濃度測定と同一の健康成人4名にて測定した。その成績は図2に示すとおりで、2~4時間後に990 mcg/ml を示し、漸次減少し、12~24時間後にも12.5 mcg/mlを示した。また尿中排泄量は図3に示すとおりで、総排泄量 397.4 mg、排泄率は79.48%であった。

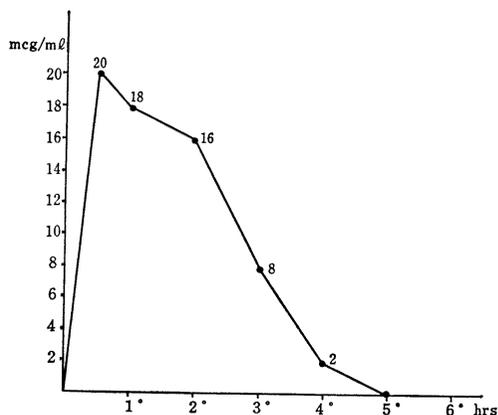


図1 SB-PC 500 mg 筋注
血中濃度 健康成人4名平均

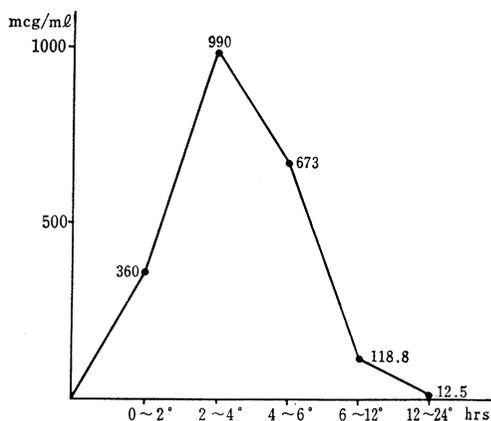


図2 SB-PC 500 mg 筋注
尿中濃度

III. 臨床成績

我々の教室および関連病院の外来および入院患者のうちの尿路感染症患者24名に対して SB-PC を使用した。投与方法は1日1000 mg~1500 mg を2回または3回に分けて筋注し、投与期間は3日~5日である。治療効果判定は尿所見および臨床症状のいずれも改善されたものを著効、いずれか一方が改善されたものを有効、いずれも改善されなかつたものを無効、として判定した。

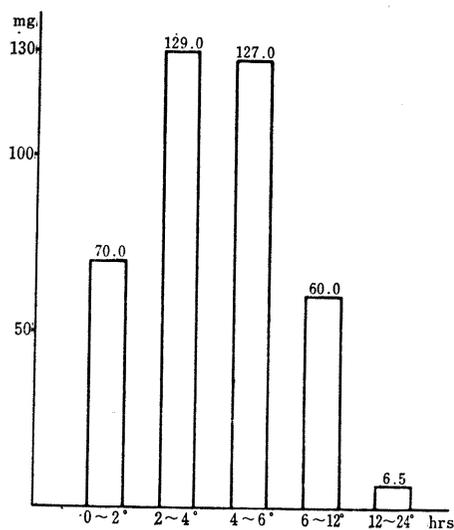


図3 尿中排泄量
総排泄量 397.4 mg
排泄率 79.48%

臨床成績は表1に示すとおりである。次に起炎菌別効果についてみると表2に示すとおりで、起炎菌としては *E. coli* 10株, *Pseudomonas* 2株, *Proteus* 2株, *Staphylococcus albus* 3株, *Staphylococcus aureus* 3株, *Neisseria gonorrhoeae* 2株, Bacteria none 3株, 計25株である。

起炎菌に対する有効率は *E. coli* 70%, その他のグラム陰性桿菌として *Pseudomonas* 2株 (有効率50%), *Proteus vulgaris* 2株 (有効率100%) であった。その他 *Staphylococcus albus* 3株 (有効率33%), *Staphylococcus aureus* 3株 (有効率66%), *Neisseria gonorrhoeae* 2株 (有効率100%) であった。全菌数25株の有効率は64%であった。

疾患別効果についてみると表3-1に示すとおりで、急性感染症9例, 慢性感染症15例, 計24例であり, その有効率は前者で88.9%, 後者で46.7%と明らかな差が認められた。次に単純性感染症型と複雑性感染症型に分けてみると, 表3-2に示すとおりで両者とも12例ずつで, その有効率は前者で75%, 後者で50%であった。この成績

表 1

No.	氏名	年齢	性	症 状	診 断 名	起 炎 菌	投与量 (mg)	日数	効果
1	K. T.	82	♂	術後膀胱炎	前立腺肥大症	<i>Pseudomonas</i>	500×3,	5	有効
2	H. M.	52	♂	残尿感, 血尿, 尿混濁	膀胱腫瘍術後	<i>Proteus vulgaris</i>	500×3,	5	有効
3	T. K.	53	♂	血尿, 排尿痛	右腎腫瘍(術後)	<i>E. coli</i>	500×2,	5	有効
4	M. F.	48	♀	血尿, 排尿痛	水腎症, 腎結石	<i>Staphylococcus albus</i>	500×2,	5	無効
5	K. S.	49	♀	腰痛, 尿混濁	腎結石, 膿腎症	<i>E. coli</i>	500×3,	5	有効
6	M. M.	27	♀	頻尿, 残尿感	慢性膀胱炎	<i>E. coli</i>	500×3,	5	無効
7	S. H.	21	♂	血尿, 右側腹痛	右サンゴ状結石(術後)	<i>Staphylococcus albus</i>	500×3,	4	無効
8	Y. T.	54	♂	頻尿, 残尿感	急性膀胱炎	<i>Staphylococcus aureus</i>	500×2,	5	有効
9	T. K.	34	♀	腰痛, 発熱, 尿混濁	急性腎盂腎炎	(<i>E. coli</i> <i>Staphylococcus albus</i>)	500×2,	5	著効
10	S. O.	72	♂	排尿痛, 頻尿	前立腺肥大症術後膀胱炎	<i>E. coli</i>	500×2,	5	有効
11	H. T.	46	♂	尿混濁, 頻尿	尿管結石(術後)	<i>Staphylococcus aureus</i>	500×2,	4	無効
12	F. A.	38	♂	排尿痛, 発熱, 排膿	急性腎盂腎炎 急性尿道炎	<i>Staphylococcus aureus</i>	500×2,	5	著効
13	M. Y.	42	♀	頻尿	女子再発性尿道膀胱炎	<i>E. coli</i>	500×3,	5	有効
14	K. N.	45	♀	下腹部異和感	女子再発性尿道膀胱炎	<i>E. coli</i>	500×1,	4	無効
15	T. H.	23	♂	排膿	淋菌性尿道炎	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500×2,	4	著効
16	K. W.	21	♂	排膿, 排尿痛	淋菌性尿道炎	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500×1,	5	有効
17	H. N.	27	♂	排尿痛, 尿混濁	非淋菌性尿道炎	<i>Proteus vulgaris</i>	500×2,	5	有効
18	U. M.	36	♀	終末排尿痛	急性尿道炎	<i>E. coli</i>	500×2,	4	有効
19	N. H.	38	♂	排尿痛, 残尿感	膀胱三角部炎	<i>E. coli</i>	500×2,	4	無効
20	K. W.	44	♀	頻尿, 尿混濁	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	500×1,	4	有効
21	T. N.	60	♂	術後感染予防	前立腺肥大症	Bacteria none	500×2,	4	無効
22	Y. A.	21	♂	術後感染予防	精索静脈瘤	Bacteria none	500×3,	4	有効
23	T. F.	38	♂	前部尿道よりの尿流出	尿道瘻	<i>Pseudomonas</i>	500×3,	5	無効
24	H. B.	33	♂	術後感染予防	左尿管結石	Bacteria none	500×3,	5	無効

表2 起炎菌別効果判定

菌 株 別	例数	著効	有効	無効	有効率
<i>E. coli</i>	10	1	6	3	70(%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2		1	1	50
<i>Proteus vulgaris</i>	2		2		100
<i>Staphylococcus albus</i>	3	1		2	33
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1	1	1	66
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2	1	1		100
Bacteria none	3		1	2	33
計	25	4	12	9	64

表3-1 疾患別効果判定

疾 患 別	例数	著効	有効	無効	有効率
急性感染症	9	3	5	1	88.9%
慢性感染症	15		7	8	46.7%
計	24	3	12	9	62.5%

表3-2 疾患別効果判定

疾 患 別	例数	著効	有効	無効	有効率
単純性感染症	12		6	3	75%
複雑性感染症	12	3	6	6	50%
計	24	3	12	9	62.5%

表4 起炎菌感受性テスト

症例 No.	SM	KM	TC	EM	CM	CER	AB-PC	PC	GM	CL	効果	起 炎 菌
1	+	+	-	-	-	-	-	-	++	+	有効	<i>Pseudomonas</i>
2	+	+	+	+	+	++	++	-	++	+	有効	<i>Proteus vulgaris</i>
3	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	有効	<i>E. coli</i>
4	++	-	+	+	-	+	+	-	-	-	無効	<i>Staphylococcus albus</i>
5	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	有効	<i>E. coli</i>
6	++	+	+	-	-	+	++	+	+	+	無効	<i>E. coli</i>
7	+	+	+	+	-	++	+	+	+	++	無効	<i>Staphylococcus albus</i>
8	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	有効	<i>Staphylococcus aureus</i>
9	+	+	-	-	-	+	++	+	++	-	著効	<i>E. coli</i> <i>Staphylococcus albus</i>
10	+	+	-	-	-	++	+	-	+	-	有効	<i>E. coli</i>
11	+	-	-	+	-	++	+	+	+	-	無効	<i>Staphylococcus aureus</i>

表5 副作用について

症例No.	氏 名	自覚的副作用	他覚的副作用	腎 機 能		肝 機 能		血 沈
				投与前 BUN	投与後 BUN	投与前	投与後	
2	H. M.	ナ シ	菌交代症	14.0 mg/dl	28.0 mg/dl	正	不変	軽度亢進
4	M. F.	胃腸障害	ナ シ	正	不変	正	不変	不変
7	S. H.	ナ シ	頸部発疹	正		正	不変	不変
12	F. A.	軽い悪心	ナ シ			正	不変	不変

は複雑性感染症の治療の困難さを物語っている。

次に感受性テストについては表4に示すとおり、11症例にすぎないが *in vitro* と *in vivo* の間に若干効果の違いがみられた。

副作用については自覚的に胃腸障害、軽い悪心をおおの1例に、他覚的には菌交代症、頸部発疹を1例ずつ認めた。また SB-PC 筋注前後の腎機能 (BUN)、肝機能、血沈などを主として検索した結果、本剤投与前後にほとんど有意の差はみられなかった (表5)。

IV. 考 按

SB-PC は化学構造上 ampicillin (AB-PC) および carbenicillin (CB-PC) と類似し、生物学的に AB-PC と同様広範囲抗菌スペクトラムを示し、かつ CB-PC と同様、緑膿菌、変形菌にも抗菌力を呈し、さらに penicillin G に対して中等度耐性のブドウ球菌に対してもある程度の効力を示すことが報告されている。我々の実験成績においても血中濃度は SB-PC 筋注後、30分において 20 mcg/ml と最高値を示し、投与後3時間においても 8 mcg/ml と高値を示した。

また尿中濃度は2~4時間で990 mcg/ml と最高値を示し、尿中排泄率は24時間に79.48%と極めて高い回収率で尿路感染症には適当な抗生物質であると考えられる。

臨床効果であるが、尿路感染症における薬剤の効果判定基準については、色々と指摘されることが多いが、我々は前述したような基準に従って効果判定を行なった。起炎菌別にみると尿路感染症のうち最も多くみられるグラム陰性桿菌、とくに *E. coli* に対する有効率70%を示し、*Pseudomonas* は2例と少数であるが、50%の有効率を示し、*Proteus vulgaris* には100%の有効率を示した。疾患別にみると急性単純性感染症に対しては極めて高い有効率を示したが、我々が日常治療の困難さを感じている慢性複雑性感染症に対しては50%前後の有効率であった。

副作用については特記すべきことは認められなかったが、1例に菌交代症がみられた。また本剤投与前後の腎機能、肝機能、血沈などを検索した成績では投与前後に殆んど変動はみられなかった。

V. 結 語

1. 健康成人の血中濃度においては30分後に最高値20 mcg/ml を呈し、投与後3時間にて8 mcg/ml とい

う早期血中移行、高濃度が維持されるという好結果を得た。

2. 尿中濃度においても2~4時間に990 mcg/mlと最高値を示し、漸次減少を示し、24時間の排泄率は79.48%と極めて高い排泄率を示した。

3. 起炎菌に対する効果ではグラム陰性桿菌、とくに *E. coli*, *Pseudomonas*, *Proteus vulgaris* に期待する効果が認められた。その他 *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus albus*, *Neisseria gonorrhoeae* にも効果が認められた。

4. 急性単純性炎症に著効をみた。

5. 副作用として特記すべきものはみられなかった。

参 考 文 献

- 1) 戸田忠雄：戸田細菌学，南山堂，1968
- 2) 細菌学実習提要：丸善，1966
- 3) 合成 penicillin SB-71：武田薬品工業株式会社研究開発部，1970

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON SULFOBENZYL PENICILLIN IN URINARY-TRACT INFECTIONS

TAKATO KAWADA, KATSUYUKI NAKAGAWA, KOSAKU ETO and SHUN SHIGEMATSU
Department of Urology, Kurume University, School of Medicine

The blood level of sulfo benzyl penicillin (SB-PC) in healthy adults who were given 500 mg, i. m., reached maximum of 20 mcg/ml 30 minutes after administration, and the level was 8 mcg/ml 3 hours after dosing, showing a good evidence that the drug is smoothly distributed in blood and maintained at high concentrations for a prolonged period.

The concentration in urine was highest (990 mcg/ml) during the period of 2~4 hours after administration, decreasing gradually thereafter. Total urinary recovery of SB-PC during the period of 24 hours after administration was 79.48%.

Bacteriologically, SB-PC was effective against gram-negative bacteria, especially *E. coli*, *Pseudomonas* sp. and *Proteus vulgaris*. It was also effective against *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus albus* and *Neisseria gonorrhoeae*. Patients with acute simple urinary-tract infections excellently responded to SB-PC treatment.

No noteworthy adverse effects were recognized.