

Sulfobenzylpenicillin の基礎および臨床的研究

真下啓明・加藤康道・矢嶋 戦

北海道大学医学部第二内科学教室

中山 一 朗

札幌鉄道病院内科

富 沢 磨須美

札幌北辰病院内科

出 内 秀 人

栗山日赤病院内科

松 本 義 孝

北見日赤病院内科

松 井 克 彦

滝川市立病院内科

Sulfobenzylpenicillin (以下, SB-PC と略記) は新しく開発された α -sulfobenzylpenicillin disodium 塩であり, ブドウ球菌のペニシリナーゼによつて破壊されず, グラム陽性および陰性菌に広い抗菌スペクトルをもち, かつ緑膿菌などにも抗菌力を示すといわれる。今回本剤につき2, 3の基礎的および臨床的検討をおこなつたので報告する。

実験方法ならびに実験結果

1. 抗菌力

教室保存の病巣より分離した黄色ブドウ球菌58株, 緑膿菌20株を用い, 日本化学療法学会標準法に従い, 平板希釈法でその最小発育阻止濃度を測定した。測定培地には

heart infusion 寒天培地を用い, tryptosoy broth 18時間培養菌液を1白金耳画線塗抹し, 18時間培養して, 肉眼的に集落の発生の有無で阻止限界を判定した。結果は Tab. 1 に示した。

黄色ブドウ球菌では, SB-PC の MIC は6.3と12.5 mcg/ml にピークがあり, 3.2~25 mcg/ml の分布をしている。これを既に発表した CB-PC の成績¹⁾と比較してみると, CB-PC では, MIC のピークは6.3 mcg/ml にあり1.6~>100 mcg/ml に巾広く分布し, 100 mcg/ml 以上の耐性株が3株あった。緑膿菌では, MIC は, 400 mcg/ml 以上のものが8株あり, 12.5~>400 mcg/ml に分布している。CB-PC についても同様の成績が得られ, 緑膿菌に対しては, 両者共, 抗菌力が充分ではないと考えられる。

2. 吸収, 排泄および体内分布

SB-PC をヒトおよびイヌに投与し, その吸収排泄を検討した。なお生物学的力価の測定はすべて溶連菌 S-8 株を用いる重層法によりおこなつた。

i) ヒトに500 mg 筋注時の血中濃度および尿中排泄腎障害のない臨床例2例に SB-PC 500 mg 筋注, 経時的に血液および尿を採取し, 血清はそのまま, 尿は BSS で10倍に希釈して測定した。結果は Tab. 2 に示した。

2例の血中濃度は, 類似した値を示し, 1時間目平均17.0, 2時間目8.7, 4時間目0.9 mcg/ml であつた。尿中濃度は, 730~500 mcg/ml で, 回収率は第1例では, 6時間までに81%, 第2例では, 4時間目までに35

Table 1 Susceptibility of *Staphylococci* and *Pseudomonas* to SB-PC*S. aureus*

	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100 mcg/ml
SB-PC	58			4	23	21	10			
CB-PC	60		3		23	9	9	9	4	3

Ps. aeruginosa

	6.3	12.5	25	50	100	400	>400 mcg/ml
SB-PC	20	1		1	4	6	8
CB-PC	20	2			3	7	8

Table 2 Serum and urinary concentration and urinary recovery of SB-PC in human subjects (500 mg, i. m.)

Serum concentration	1	2	4	6	h.
A	19.0	9.4	1.0	<0.4	mcg/ml
B	14.0	8.0	0.8	—	

Urine concentration	Urinary recovery
A	730 mcg/ml (0-6)h 408 mg(81%)
B	500 (0-4) 175 (35%)

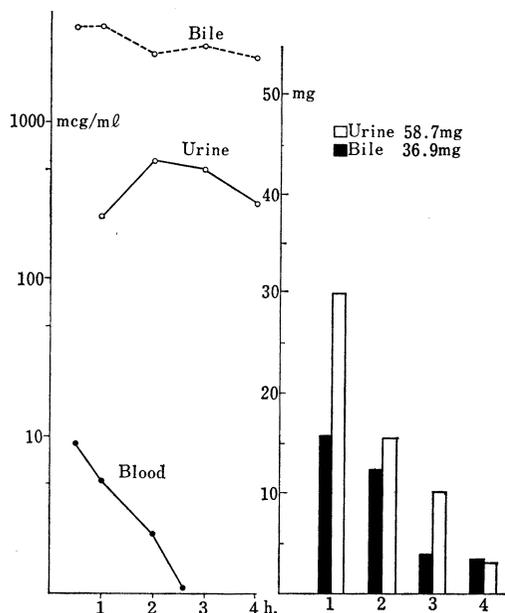
%であつた。この症例の十二指腸液中の抗菌力を、1, 2, 3時間目に測定したが、いずれも8 mcg/ml以下で測定不能であつた。なお、十二指腸液採取時のpHは8.82~6.70, モイレングラハト値は25~70であつた。

ii) イヌに静注時の血中濃度と尿中および胆汁排泄

チオペンタールソーダ麻酔下に開腹し、総胆管にポリエチレン管を、膀胱にはカテーテルを挿入し、胆のうを結紮して胆汁および尿を採取可能にしたイヌに20 mg/kgを静注し、以後血中、尿中、胆汁中濃度と回収量を調べた。

なお、胆汁および尿は、BSSで10倍に希釈後測定し

Fig. 1 Blood, bile and urine concentration and their recoveries of SB-PC in dog



た。また胆汁濃度測定には、前胆汁を10倍希釈したものを標準液として使用した。結果はFig. 1に示した。

静注時血中濃度は低く、30分9 mcg/ml, 1時間5.2 mcg/mlで、4時間目には測定限界以下であつた。胆汁中濃度は高く4000~2500 mcg/mlで尿では560~350 mcg/mlであつた。

4時間目までの回収量は、尿で58.7 mg, 胆汁で36.9 mgで、回収率は、それぞれ37%および23%であつた。静注時の成績からもとめた血中半減時間は、0.65時間で、血清、尿、胆汁からの減少率は、Tab. 3に示された通りで、nafcillinなどと同じく胆汁からの減少率が比較的大きい。

Table 3 Half-life, rates of removal and volume of distribution of SB-PC and CB-PC

	Half-life hour	Rate of removal from			Vol. of distribution
		Serum	Urine	Bile	
SB-PC	0.65	1.06	0.47	0.29	1.3
CB-PC	0.81	0.86	0.59	0.026	0.7

20 mg/kg intravenous administration in the dog

分布容積は1.3であり、他のPC剤あるいはcephalosporin剤にくらべて、組織移行がやや大きいと考えられる。

iii) ラットに筋注時の組織内濃度

ラットに100 mg/kg筋注後、1, 2, 4時間目の各組織内濃度を測定した。1群3匹のWistar系ラットを用い、放血致死後、各組織をとり出し磨碎後、BSSで5倍希釈し、その遠心上清を測定した。標準系列はBSSで作成した。結果はTab. 4に示したが、肝、腎が高

Table 4 Tissue distribution of SB-PC in the rat (100 mg/kg i. m.)

	Serum	Liver	Kidney	Lung	Spleen mcg/ml or g
1°	62.7	415	273	14.5	14.5
2°	5.0	44.8	32.5	trace	trace
4°	2.1	30	5.2	trace	trace

く、肝では、血清濃度の7倍近く、腎では、4倍以上であつたが、肺、脾では低かつた。なお、前述のイヌ4時間目の各組織内濃度を同様にしらべたが、やはり、肝が50 mcg/gと高かつた。

3. 血清蛋白との結合

血清蛋白との結合率をウシ血清を用い限外濾過法でし

らべた。ウシ血清9容にSB-PC 100 mcg/ml 溶液1容を加え、最終濃度を10 mcg/ml とし、滲出液を枯草菌 PCI-219 株を用いるカップ法および溶連菌 S-8 を用いる重層法で測定した。標準系列は BSS (pH 7.2) で作成した。結果は Tab. 5 に示すとおり、PCI-219 を用いたカップ法では、40%、溶連菌 S-8 を用いた重層法では48%の値を得た。

Table 5 Protein binding of SB-PC
10 mcg/ml

Cup plate method B. sub. PCI 219	40%
Vertical method Str. hemolyt. S-8	48%
90% bovine serum. ultrafiltration method	

4. 臨床例における検討

当教室および関連病院内科で取扱った各種感染症25例に SB-PC を投与し、臨床効果を検討した。症例の内訳は、呼吸器感染症8例、胆道感染症4例、尿路感染症12例、その他1例である。結果は Tab. 6, 7 に示した。

投与量は1日1.0~2.0g (1例のみ0.5g)、期間は5日~30日間であった。

呼吸器感染症では著効1例、有効3例、やや有効2例、無効1例、判定不能1例であった。

肺化膿症の例 (R. H.) は、昭和45年2月、胸部X-P で異常陰影があり、KM, SF, INH の抗結核剤を使用、陰影がかなり消失した。

同年9月、化学療法中にもかかわらず、急性増悪し、胸部 X-P で胸水を伴う異常陰影を認め、喀痰検査で、結核菌陰性、Klebsiella および S. epidermidis を検出、SB-PC 1日2.0g、20日間投与し、下熱、胸部X-P所

Table 6 SB-PC 臨床成績 (1)

疾患群	氏名	年齢・性	診断	検出菌		G: PC-G A: AB-PC M: MPI-PC	投与量× 日数 (g)	効 果	副 作用	疼 痛	備 考
				前	後						
気 道 感 染 症	S. S.	14 ♂	急性化膿性扁桃炎	β-Str.	G ++ A ++	N. T.	1.5×6	++	-	+	
	M. N.	73 ♀	慢性気管支炎	S. aur.	G - A - M ++	N. T.	1.5×10	-	-	++	
	R. H.	19 ♂	肺化膿症	Klebsiella S. epider.	G AM ++ +- ++ ++	C. albicans Morganella	2.0×20	±	-	+	KM, IHMS
	T. T.	37 ♂	右気管支肺炎	Pneumoc. S. epider.	G +++ A +++ M +++	C. albicans S. epider.	1.0×15	+	-	±	
	H. S.	48 ♂	右肺炎 (葉間肋膜炎)	Hafnia ?	G - A - M -	N. T.	2.0×14	++	-		AKM
	Y. S.	44 ♂	気管支肺炎	S. aur	G + A - M ++	N. T.	1.5×10	+	-	+	
	T. S.	43 ♂	気管支肺炎	β-Str.	A ++	N. T.	1.5×9	+	-	++	
K. E.	73 ♂	急性肺炎	S. aur.	G ++ A ++	S. aur. G ++ A ++	1.5×6	±	-	?		
胆 道 感 染 症	S. O.	44 ♀	急性胆のう炎	Str. faecalis 7.2×10 ⁴ / S. epider. ml	-	-	2.0×3 1.0×5	+	貧血?	+	
	K. N.	34 ♀	急性胆のう炎	Ps. aerug. 18×10 ⁴ / S. aur. ml	Ps. aerug. 10 ⁴ /ml S. aur.	-	1.0×7	-	-	±	
	A. S.	57 ♀	急性胆のう炎	E. coli 10 ⁸ /ml	E. coli 12×10 ⁴ /ml	-	1.0×10	+	-	+	
	Y. U.	43 ♀	急性胆のう炎	S. epider. 9.6×10 ⁴ / Morganella Ps. aerug. ml	-	-	1.0×5	+	-	+	

Table 7 SB-PC 臨床成績 (2)

疾患群	氏名	年齢・性	診 断	検 出 菌		投与量× 日 数 (g)	効 果	副 作 用	疼 痛	備 考
				前	後					
尿 路 感 染 症	K. Y.	55 ♀	急性腎盂腎炎	<i>E. coli</i> 3×10 ⁸ /ml	—	1.5×7	++	—	++	
	K. W.	29 ♀	"	<i>E. coli</i> 12×10 ⁸ /ml <i>S. epider.</i>	—	1.0×17	++	—	+	
	A. M.	51 ♀	"	<i>E. coli</i> 10 ⁸ /ml	—	1.0×10	+	—	+	
	S. N.	85 ♀	急性膀胱炎	<i>E. coli</i> 26×10 ⁸ /ml	—	2.0×9	+	—	+	
	T. K.	58 ♀	"	<i>E. coli</i> >10 ⁸ /ml	—	2.0×14	++	—	±	
	S. Y.	59 ♀	"	<i>Proteus</i> >10 ⁸ /ml	—	2.0×10	++	—	±	
尿 路 感 染 症	K. K.	60 ♀	"	<i>E. coli</i> <i>S. aur.</i> >10 ⁸ /ml	—	2.0×30	++	—		
	S. H.	65 ♀	"	<i>E. coli</i> >10 ⁸ /ml	—	2.0×5	+	—	+	中止後3 日目 <i>Klebsiella</i> 出現
	K. H.	43 ♀	"	<i>E. coli</i> 2.6×10 ⁸ /ml <i>Enterococ.</i>	<i>E. coli</i> 2.5×10 ⁸ /ml	0.5×10	—	—	±	
	T. M.	56 ♀	"	<i>E. coli</i> 29×10 ⁸ /ml	—	1.0×10	+	—	+	
	T. I.	62 ♀	"	<i>E. coli</i> 52×10 ⁸ /ml	<i>E. coli</i> 10 ⁸ /ml <i>Klebsiella</i>	1.0×16	±	—	+	
	H. T.	57 ♀	"	<i>E. coli</i> <i>Enterococ.</i> 10 ⁸ /ml	—	1.0×11	++	—	+	
	T. S.	30 ♀	急性細菌性腸炎	<i>Cloaca</i> <i>Arizona</i>	NT.	2.0×9	++	—		

見の改善，喀痰量の減少がみられたが，11月に入つて再度悪化し，12月1日死亡した。また肺炎例（H.S.）では同時に，aminodeoxykanamycin の併用をうけているので，著効であつたにもかかわらず，判定は困難である。

尿路感染症では，著効7例，有効4例，やや有効1例，無効1例であつた。無効例は，糖尿病を合併した急性膀胱炎で，SB-PC 1日0.5gとAB-PC 1日1.0gを併用，7日間治療したが，菌数（大腸菌）減少せず，KDMに切りかえ，1週間後に，菌消失，軽快した。また，もう1例の糖尿病を合併した急性膀胱炎では，SB-PC 中止後，1週間に菌数の増加をみ，KDM，GMの併用で菌が陰性となり軽快した。また大腸菌が検出された例で，SB-PC 5日間使用し，菌陰性となつたが，中止後3日目に *Klebsiella* が検出された。

その他の例では，いずれも菌の消失，自他覚所見の改善がみられた。

副作用としては，疼痛が，圧倒的に多く，25例中21例にみられ，急性胆のう炎の例で，治療中，貧血（使用前，R 438×10⁴，Hb 91%，使用后，R 383×10⁴，Hb 78%）がみられたが，肝機能，腎機能その他には変化はみられなかつた。

考案と総括

SB-PC の抗菌力を，黄色ブ菌，緑膿菌について検討した。

黄色ブ菌に対しては，中等度の抗菌力を示し，CB-PCと同様のピークを示したが，CB-PCの場合にみられたような，高度耐性株はみられなかつた。緑膿菌に対しては，CB-PCと同様の分布を示し，ほとんどの株が100

mcg/ml 以上であつた。この感受性からみると、SB-PC、CB-PC とも、緑膿菌に対しては、尿路感染症など排泄臓器の感染症以外には、大きい効果は期待できないと考える。

SB-PC の吸収排泄等、体内動態をイヌ、ラット、ヒトで検討した。イヌに静注した場合、血中濃度は低く、4 時間目には測定不能であつたが、胆汁中濃度は高濃度を持続し、その胆汁回収率は尿中回収率の約 60% を示した。したがって胆汁からの減少率は比較的大きい。この傾向は nafcillin などと同様である²⁾。

静注時求めた体内分布容積は、ペニシリン、セファロスポリン諸剤と異なり比較的大きく、この点マクロライド剤、あるいはテトラサイクリン剤と同様、組織内移行が大と考えられる。血中半減時間は、他の PC 剤と同様に短い。

ラットの組織内濃度では、肝、腎が最も高く、肝では血清の 7 倍近く、腎では 4 倍以上であつたが、肺、脾では低かつた。この傾向も nafcillin と同様である。イヌの場合もやはり肝が最も高かつた。

ヒトに SB-PC を筋注した時の血中濃度は、30 分ないし 1 時間に最高濃度を示し、4 時間には非常に低濃度となつた。

尿中排泄は良好で、排泄率は他の PC 剤と同様に高い。またヒトで、十二指腸液中にどの程度排泄されるか検討したが、検出不能であつた。これは腸管中の胃酸その他によつて破壊されるためかもしれない。

25 例の各種感染症に対する臨床効果を見たが、24 例中 18 例に有効で、有効率 75% であつた。気道感染症では、

原因菌と断定しがたい菌が多く検出されたが、6 例中 4 例に有効であつた。胆道、尿路感染症では、原因菌は大腸菌が大多数であつたが、有効例が非常に多かつた。このことは、薬剤の胆汁中、尿中濃度がきわめて高いことと関係があると思われる。

副作用については、多くの例で注射部位の疼痛を訴え、また 1 例で経過中に貧血がみられたが、これが薬剤投与と直接因果関係があるか否か、確かめ得なかつた。なおこの症例では coombs 試験は検討されていない。

注射後の疼痛は、大量投与時特に問題になると思われるが、この点さらに製剤の改善が望まれよう。また今回はアレルギーの問題、とくに他の PC 剤との交叉免疫性については検討していないが、構造的に CB-PC、AB-PC と類似しており、交叉反応性も当然考えられるわけであり、注意を要する。

結 語

今回は耐性ブドウ球菌および緑膿菌を検出した症例についての十分な検討をなし得なかつたが、この点今後も臨床レベルでの研究がのぞまれる。またとくに副作用について一層検討を加える必要があろう。

文 献

- 1) 真下啓明ほか：Carbenicillin の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 17 : 1117~1124, 1969
- 2) 真下啓明ほか：Nafcillin の基礎的検討と臨床効果。Chemotherapy 19 : 697~704, 1971

BASIC AND CLINICAL EVALUATION OF SULFOBENZYL PENICILLIN

KEIMEI MASHIMO, YASUMICHI KATO and OSAMU YAJIMA

Department of Internal Medicine, Hokkaido University, School of Medicine

ICHIRO NAKAYAMA

Sapporo Tetsudo Hospital

MASUMI TOMIZAWA

Sapporo Hokushin Hospital

HIDETO IDEUCHI

Kuriyama Red-Cross Hospital

YOSHITAKA MATSUMOTO

Kitami Red-Cross Hospital

KATSUHIKO MATSUI

Takigawa City Hospital

Antibacterial activity of sulfobenzylpenicillin (SB-PC) against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* was examined. Of the 58 strains of *Staphylococcus aureus*, 48 strains were susceptible to 12.5 mcg/ml or less of SB-PC and no strains were highly resistant to SB-PC. Eighteen of the 2) *Pseudomonas aeruginosa* strains were resistant to lower than 100 mcg/ml of SB-PC.

Absorption, excretion and distribution of SB-PC were examined in man, dogs and rats.

Mean blood level in 2 human subjects given SB-PC in dose of 500 mg, i.m., was 17.0 mcg/ml at 1 hour, 8.7 mcg/ml at 2 hours and 0.9 mcg/ml at 4 hours. Cumulative urinary excretion was 81% 6 hours after dosing in 1 case and 35% at 4 hours in the other case.

In dogs, the blood level of SB-PC following intramuscular injection (20 mg/kg) was low (9 mcg/ml at 30 minutes). The SB-PC concentrations in the bile and urine were 4000~2500 mcg/ml and 560~350 mcg/ml, respectively.

SB-PC given to rats (100 mg/kg, i.m.) distributed into liver and kidneys at high concentrations, which were 7 and 4 times as high as the blood level, respectively.

Low protein binding rate of the antibiotic was found in ultrafiltration study.

Clinical trials with SB-PC were done in 25 patients with various infections. Eighteen of 24 cases with respiratory-tract, biliary-tract and urinary-tract infections responded to therapy, rate of effectiveness being 75%. Especially, the cases with biliary-tract and urinary-tract infections mostly due to *E. coli* showed good response.

During the therapy anemia was noted in 1 case. However, no other untoward side effects were noted except the pain at the site of injection.