

Sulfobenzylpenicillin に関する基礎的ならびに臨床的研究

清水 喜八郎・国井 乙彦

東京大学医学部第一内科学教室

Sulfobenzylpenicillin (以下, SB-PC と略記する) は 6-aminopenicillanic acid の誘導体で本邦で開発された新抗生物質である。化学構造上 ampicillin (AB-PC) および carbenicillin (CB-PC) と似ており, AB-PC の amino 基, CB-PC の carboxyl 基が sulfo 基に置換されたものである。

本剤の基礎的, 臨床的検討を行なったのでその成績について報告する。

I. 抗 菌 力

〔実験方法〕

感染症患者の臨床材料から分離した *E. coli* 20株, *Proteus* 10株 (*P. mirabilis* 9株, *P. vulgaris* 1株) および *Pseudomonas aeruginosa* 40株について SB-PC の MIC を測定し, かつ, CB-PC のそれと比較した。測定方法は日本化学療法学会法を用いた。

〔実験成績〕

表1のとおりで, *E. coli* に対する SB-PC の MIC は 8株が 25 mcg/ml で 12.5 mcg/ml が 5株, 6.3 mcg/ml が 2株, 50 mcg/ml 2株, 100 mcg/ml 以上が 3株であった。CB-PC の MIC は 12.5 mcg/ml が 6株, 6.3 mcg/ml が 5株, 25 mcg/ml 3株, 50 mcg/ml 3株, 100 mcg/ml 以上が 3株であった。

Proteus mirabilis に対する SB-PC の MIC は 3.2 mcg/ml が 6株, 1.6 mcg/ml 1株, 0.4 mcg/ml 以下が 1株, 6.3 mcg/ml が 1株で, CB-PC の MIC は 6.3 mcg/ml が 7株, 3.2 mcg/ml 1株, 0.4 mcg/ml 以下が 1株であった。

Proteus vulgaris の 1株に対する SB-PC の MIC は 100 mcg/ml で CB-PC の MIC は 50 mcg/ml であった。

Pseudomonas aeruginosa に対する SB-PC の MIC は 100 mcg/ml が 16株, 50 mcg/ml 12株, 25 mcg/ml が 1株, 100 mcg/ml 以上が 11株であった。CB-PC の MIC は, 100 mcg/ml 以上が 28株で, 100 mcg/ml が 10株, 50 mcg/ml, 25 mcg/ml がそれぞれ 1株ずつであった。

SB-PC と CB-PC の感受性相関は図1, 図2のとおりで, *E. coli* ではほとんど直線上にのるが, 中には CB-PC のほうが 1段階程度よい抗菌力を示す株が 20株中 8株みられた。これに対し逆に SB-PC のほうが 1段階程度よいものが 20株中 2株であった。

Proteus mirabilis では, SB-PC のほうが 1~2段階よい抗菌力を示したものが 9株中 6株であった。

Pseudomonas aeruginosa では SB-PC のほうが 1~

表1 MIC of SB-PC and CB-PC

(mcg/m)

MIC		≤0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
<i>E. coli</i>	S					2	5	8	2		3
	C					5	6	3	3		3
<i>Prot. mirab.</i>	S	1		1	6	1					
	C	1			1	7					
<i>Prot. vulg.</i>	S									1	
	C								1		
<i>Pseud. aerug.</i>	S							1	12	16	11
	C							1	1	10	28

S : SB-PC

C : CB-PC

図1 Cross resistance to SB-PC and CB-PC

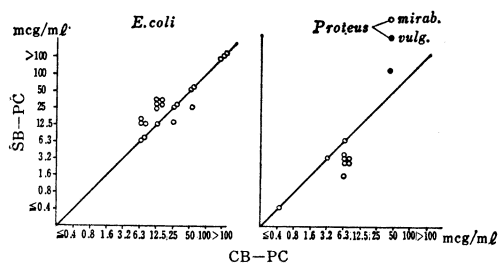
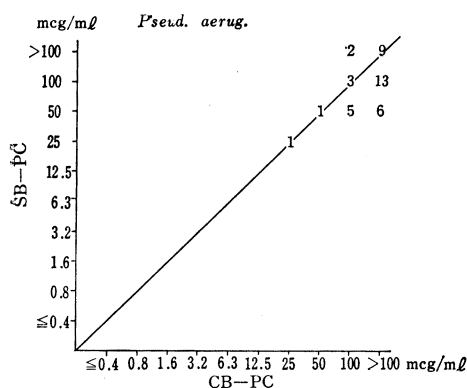


図2 Cross resistance to SB-PC and CB-PC



2段階より抗菌力を示したものが40株中24株で逆にCB-PCのほうが1段階よかつたものは2株に過ぎなかつた。

II. 臓器内濃度

a) 生物学的活性濃度の測定

〔実験方法〕

200 g 前後の雄のラットを用い、SB-PC を 40 mg/kg、および 100 mg/kg それぞれ大腿部に筋注した時の血中濃度および臓器内濃度を測定した。測定法は検定菌として *Streptococcus hemolyticus* Cook を用い重層法により、標準曲線作製にはリン酸 buffer (pH 7.0) を使用した。菌量は 10^6 /ml 程度になるように調整し、培地として HI ブイヨンに寒天 0.7% の割に加え、これに綿羊の脱線維素血液を10%の割に加えたものを使用した。なお *Strept. hemolyticus* Cook に対する SB-PC の MIC は 0.8~1.6 mcg/ml で、上記方法による測定の下限は 1.6 mcg/ml であつた。

動物は経時的に全採血により屠殺し、血液、肝、腎、肺につき各々分けて4倍量の 1/15 Mol リン酸 buffer

を加えて冷水で冷やしながらガラスホモジェナイザーで磨碎し、遠沈後上清を被検物とした。血液は血清を分離して測定した。

〔実験成績〕

表2に示すとおりで、40 mg/kg 筋注の場合いずれもピークは1時間後にあり、その値は血清1.8~9.4 mcg/ml、肝 45~50 mcg/g、腎 22.5~32 mcg/g で肺では証明できなかつた。3時間後、5時間後では血清およびいずれの臓器においても証明できなかつた。

100 mg/kg 筋注の場合も同様の過程をとるが、1時間後にピークを示しその値は血清 10.5~12.5 mcg/ml、肝 142.5 mcg/g、腎 49.0~110.0 mcg/g、肺 11.0~6.1 mcg/g でとくに肝と腎で高濃度を示した。3時間後では肝1例が5.2 mcg/g、腎では2例でそれぞれ2.2~3.4 mcg/g であつたほかは証明できず、5時間後ではすべての被検物で証明不能であつた。要するに本剤は筋注部位よりの血中移行が速やかでかつ排泄も速やかであることを示している。そして肝、腎において高濃度に証明され血中濃度の数倍から10数倍の値を示している。

表2 Serum and tissue concentration of SB-PC
Rat ♂

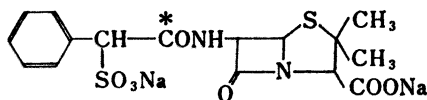
Dose	Time	No.	Serum	Liver	Kidney	Lung
40 mg/kg i. m.	1 h	1	1.8 mcg/ml	45mcg/g	22.5	—
		2	9.4	50	32.0	—
	3 h	3	—	—	—	—
		4	—	—	—	—
	5 h	5	—	—	—	—
		6	—	—	—	—
100 mg/kg i. m.	1 h	1	10.5	142.5	49.0	11.0
		2	12.5	142.5	110.0	6.1
	3 h	3	—	—	2.2	—
		4	—	—	—	—
	5 h	5	—	5.2	3.4	—
		6	—	—	—	—
	3 h	7	—	—	—	—

b) アイソトープ標示 SB-PC の測定

SB-PC の phenylacetic acid の炭素原子をアイソトープでラベルしたもの(図3)で specific activity が 1.88 μ ci/mg のものをラベルしない SB-PC と混ぜて溶解し SB-PC 10 μ ci が 26.6 mg になるように調整し

て使用した。前述のラットと同様のラットを用い、10 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ (=26.6 mg/kg) の割合に右大腿部に筋注射し、経時的に(筋注後1時間、3時間、5時間)血液、尿、各臓器(肝、腎、肺、心、脾、左大腿部の筋肉)および糞便をとって、D. T. MAHIN *et al.*¹⁾ の方法によつて、液体シンチレーションカウンターでカウントしそのd.p.m. の対数で表現した。

図3 ^{14}C -labeled SB-PC



Spec. act. 1.88 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

〔実験成績〕

図4、図5に示すとおりで、各群2例の平均値をとつてある。

血中濃度は1時間後が最高で3時間、5時間と速やかに減少する。尿中排泄は速やかでかつ高濃度(血中濃度の数百倍)にみられ、1時間、3時間がほぼ同程度で、5時間でやや減少している。臓器では肝および腎内濃度が高く血中濃度の10倍~10数倍程度となつており、肝、腎ともほぼ平行して次第に減少している。他の臓器(肺、心、筋、脾)では、ほぼ血中濃度に近い値で推移している。また糞便中の値は(sampleの着色をみることもあり)やや正確さに欠けるが、3時間、5時間と濃度が次第に高くなつていく。これは胆汁その他腸管内に排泄されてくるものが次第に増加してくるためと考えられる。

以上のアイソトープを用いた成績は代謝分解産物を含んでいる可能性があるのも、もちろんSB-PCの活性型のもの分布推移をそのまま示すものではないが、bio-assayで得られた成績、すなわち、吸収、排泄が速やか

図4 ^{14}C labeled SB-PC 10 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ i.m. Rat δ

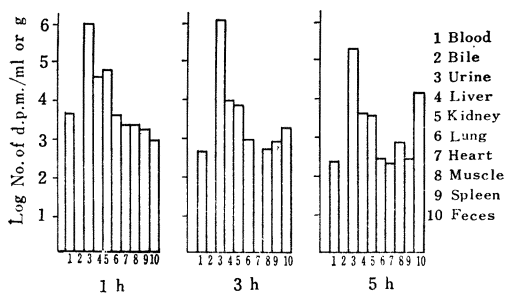
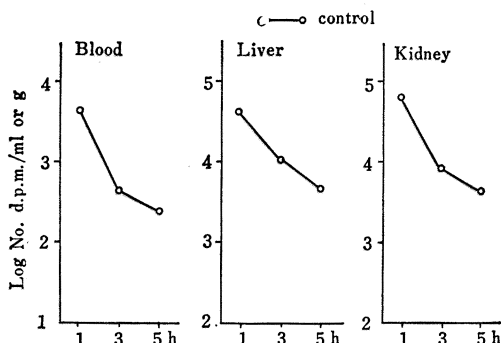


図5 ^{14}C -labeled SB-PC 10 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ i.m. Rat δ



で、肝、腎に高濃度に(血中濃度の数倍~10数倍)証明されることを裏書きするものである。

III. 臨床症例

症例1. 36歳 男

痛風および腎結石に慢性腎盂腎炎が合併した例で、SB-PCの使用前に、colimycin(1日900万単位、約1ヵ月)、AB-PC(1日1g、約3週間)thiamphenicol(1日投与量不明、約3週間)などの投与を受けたが、図6に示すとおり、尿中に*Klebsiella* 10⁶/ml以上、*Pseudomonas aeruginosa* 10⁵/ml以上、*Micrococcus* 10⁵/ml以上培養陽性で尿沈渣に白血球1視野に50~80個を認めた。

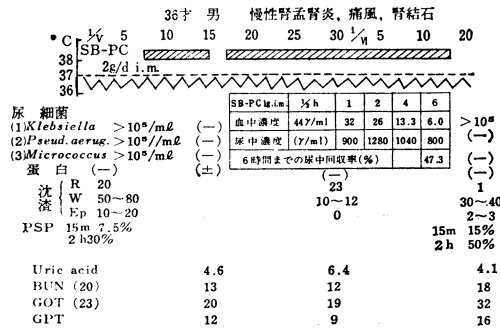
発病後推定約150日後よりSB-PC 1日2gを12時間ごと1日2回に分けて筋注を開始し36日間続けた(中間で検査のため1日中止したので総投与量70g)。臨床症状は治療開始当時、下腹部不快感程度を訴えるのみで平熱、排尿痛、頻尿などの症状は認められず、以後ほとんど自覚症状、著明な理学的他覚所見は認められない。SB-PC治療中一時尿中細菌は陰性化、尿沈渣の白血球数減少を認めたので一応有効と判定したが、本剤の投与中止後尿中に*Klebsiella*が再び10⁶/ml以上に出現してきた。使用前後において、PSP、血中尿酸値、BUN、GOT、GPTなどに著変を認めず、筋注部位の多少の疼痛以外は何ら副作用が認められなかった。

なお本症例において、SB-PC 1g 1回筋注時の血中濃度および尿中排泄を測定した成績を図6に示してある。測定法は重層法を用い、検定菌に*Streptococcus hemolyticus* Cook株を使用した。標準曲線作製にはリン酸緩衝液(pH 7.0)による希釈液を用いた。

血中濃度は筋注後30分が最高で44 mcg/mlを示し以後次第に減少し6時間後で6 mcg/mlであった。6時間

までの尿中回収率は47.3%であった。吸収、排泄がきわめて速やか、かつ良好であると考えられる。

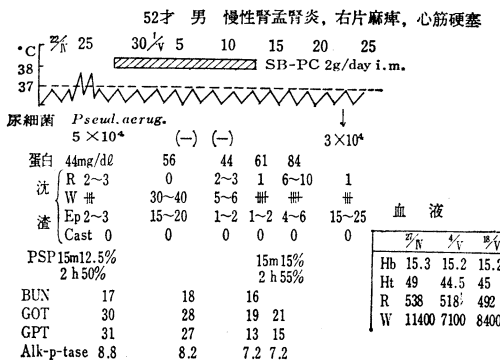
図 6



症例 2. 52歳 男

右片麻痺および心筋硬塞症に慢性腎盂腎炎の合併した例である。SB-PC を1日2g 朝、夕2回に分けて筋注を14日間行なった。図7に示すように体温は一時的に37.8°C 程度の上昇が認められたがその後は平熱であった。尿中細菌は、本剤使用前には *Pseudomonas aeruginosa* が5×10⁴/ml 証明され、尿沈渣に白血球が多数認められた。SB-PC 投与期間中は尿中細菌陰性化、尿中白血球数やや減少を認めやや効果ありと判定したが、投与中止後再び尿中に同じ細菌が3×10⁴/ml 出現し、尿中

図 7



白血球数も再び増加している。

血液像では最初認められた白血球増多(11400/mm³)が正常に復したほか著変なく、PSP, BUN, GOT, G-PT, アルカリフォスファターゼなども本剤使用前後において著変が認められなかった。

筋注時の局所疼痛を多少訴えたが(耐えられないほどではない)、その他の副作用は認められなかった。

総 括

1) SB-PC の抗菌作用は、大腸菌では MIC 25 mcg/ml をしめすものが多く、*Proteus mirabilis* では 3.2 mcg/ml で、緑膿菌では 100 mcg/ml あるいはそれ以上のものが多かったが、50 mcg/ml のところにもかなり分散している。CB-PC との感受性相関をみると大腸菌では CB-PC のほうが1段階程度よいものが20株中8株あり、*Proteus mirabilis* では逆にSB-PC のほうが1段階程度よいものが9株中6株であった。緑膿菌では40株中24株に対し、SB-PC のほうが1~2段階よい抗菌力を示した。

2) 吸収排泄が極めて速やかで、血中濃度は筋注後1時間が最高で3時間以後は測定不能、臓器では1時間で肝、腎に高く、血中濃度の数倍~10数倍の値を示しており、3時間以後では低濃度かあるいはほとんど測定不能であった。なおアイソトープでラベルしたSB-PC の臓器内分布も上記の成績を裏づけるような成績であった。

3) 慢性腎盂腎炎で緑膿菌の検出された2例に本剤を使用した。2例とも使用期間中は尿中細菌陰性となったが、1例は終了後再び陽性となり、他の1例は肺炎桿菌に菌交代している。特記すべき副作用は認められなかった。

文 献

1) MAHIN, D. T. & R. T. LOFBERG: A simplified method of sample preparation for determination of tritium, carbon-14, or sulfur-35 in blood or tissue by liquid scintillation counting. *Analyt. Biochem.* 16: 500~509, 1966

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON SULFOBENZYL PENICILLIN

KIHACHIRO SHIMIZU and OTOHIKO KUNII

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Antibacterial activity of sulfo benzyl penicillin (SB-PC) was examined. MIC of SB-PC was 25 mcg/ml against many strains of *E. coli* and 3.2 mcg/ml against many *Proteus mirabilis* strains. It was 100 mcg/ml or higher against a number of strains of *Pseudomonas aeruginosa*. There was also a fairly large number of *Pseudomonas aeruginosa* strains which were susceptible to 50 mcg/ml.

Eight out of the 20 strains of *E. coli* were more susceptible to carbenicillin (CB-PC) than to SB-PC. While, 6 out of the 9 strains of *Proteus mirabilis* were more susceptible to SB-PC than to CB-PC. Of the 40 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, 24 were more susceptible to SB-PC than to CB-PC.

Absorption and excretion of SB-PC were very rapid in rats. The blood level of SB-PC reached maximum an hour after intramuscular injection, and was not detectable after 3 hours. The concentrations in organs were high in liver and kidneys an hour after administration, being several to some dozen times as high as the blood level. Three hours after dosing, the concentrations of SB-PC in liver and kidneys were greatly reduced or undetectable. Studies with a labelled SB-PC gave the results which endorse the above.

SB-PC was clinically used in 2 patients with chronic pyelonephritis in whom *Pseudomonas aeruginosa* was detected. Sterile urine was obtained in the 2 cases during the course of medication. After treatment was discontinued, however, the urinary bacteria became positive in 1 case and the original infection was replaced by a *Klebsiella* infection in the other case.

No significant side reactions were observed.