

Sulfobenzylpenicillin にかんする研究

上田 泰・松本 文夫・齊藤 篤・野田 一雄
 嶋田甚五郎・小林千鶴子・大森 雅久・柴 孝也
 山路 武久

東京慈恵会医科大学第三内科学教室

I はじめに

Sulfobenzylpenicillin(SB-PC)はわが国において6-aminopenicillanic acidから合成された広域 penicillin である。本剤の特徴は carbenicillin (CB-PC)と同様に *Pseudomonas* あるいは *Proteus* 属にも、ある程度の抗菌力を示す点にあるといわれている。

以下、われわれは SB-PCの基礎的ならびに臨床的事項について若干の検討を試みた。

II 抗菌力

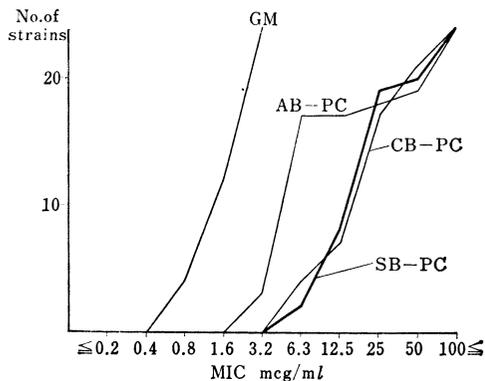
1. 測定方法

病巣由来の *E. coli* (24株), *Proteus mirabilis* (13株), *Pseudomonas aeruginosa* (24株) に対する SB-PCの抗菌力を平板希釈法で測定した。すなわち、SB-PC 100 mcg/ml から 0.2 mcg/ml までの2倍希釈系列に作製した pH 7.2の heart infusion 寒天培地に24時間 bouillon 培養した各種菌液1白金耳(内径1mm)を画線塗抹法にて接種し、37°C, 20時間培養後に各菌種に対する本剤の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

2. 成績

SB-PCの各菌種に対する抗菌力は図1, 2, 3に示す

図1 Susceptibility of *Escherichia coli* to SB-PC (24 strains)



とおりであり、*E. coli* は24株中19株が 25 mcg/ml以下、*Proteus mirabilis* は13株中11株が 12.5 mcg/ml以下で発育を阻止された。一方、*Pseudomonas aeruginosa* は24株中6株が12.5~50 mcg/mlで発育を阻止されたにすぎなかつた。

この成績を ampicillin (AB-PC)のそれと比較すると、*E. coli*には AB-PCがややまさり、*Proteus mirabilis*には SB-PC, AB-PCともにほぼ等しい抗菌力を示した。また、CB-PCとの比較では *E. coli*,

図2 Susceptibility of *Proteus mirabilis* to SB-PC (13 strains)

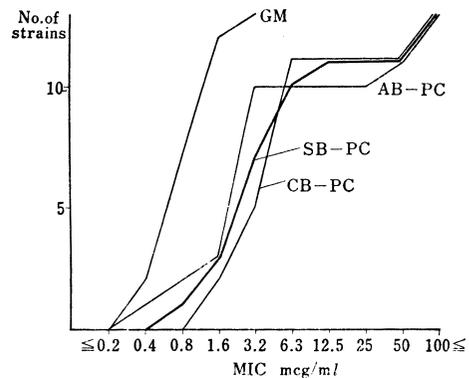
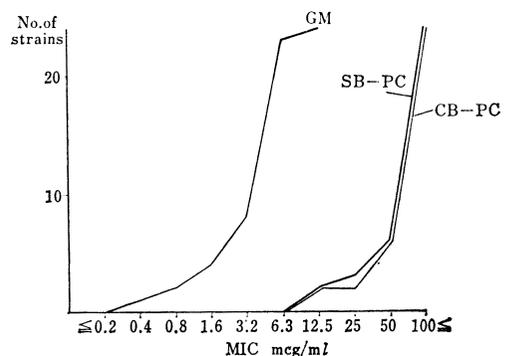


図3 Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to SB-PC (24 strains)



Proteus mirabilis, *Pseudomonas aeruginosa* いずれ

図4 Correlagram between SB-PC and CB-PC
(*E. coli* 24 strains)

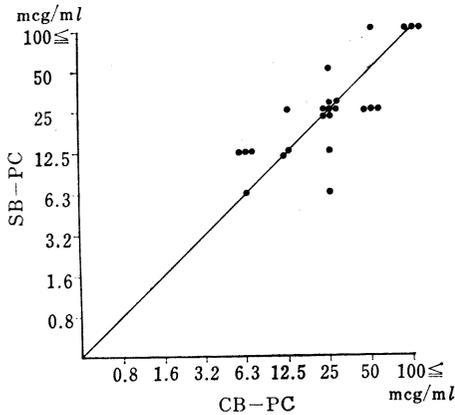


図5 Correlagram between SB-PC and CB-PC
(*Proteus mirabilis* 13 strains)

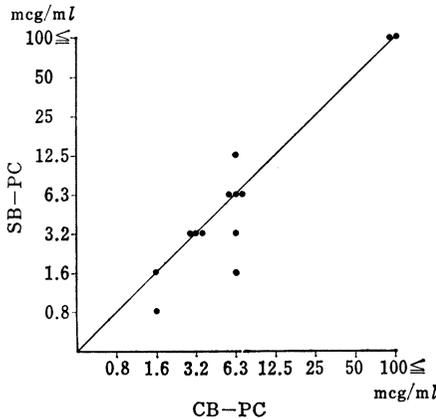
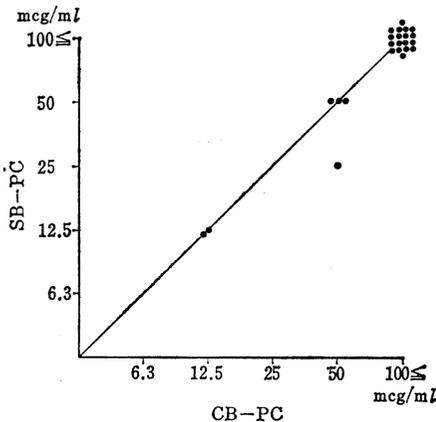


図6 Correlagram between SB-PC and CB-PC
(*Pseudomonas* 24 strains)



の菌種に対してもSB-PCはCB-PCと同じ程度のMICであった。

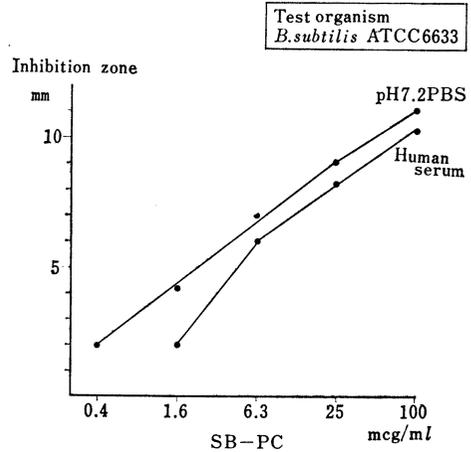
E. coli, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* についてSB-PCとCB-PCの感受性相関を検討した成績は図4, 5, 6のとおりであり, 本剤とCB-PCの間には密接な相関関係が認められた。

III 血中濃度, 尿中排泄

1. 測定方法

SB-PCの血中濃度測定にさきだち, pH 7.2の磷酸緩衝液(PBS)稀釈およびヒト血清稀釈で本剤のstandard curveを作製して検討したところ図7のとおり,

図7 Standard curve of SB-PC



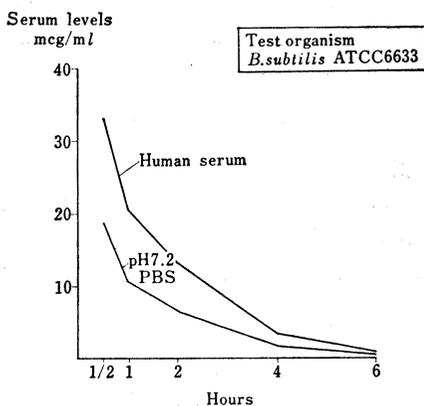
pH 7.2 PBSとヒト血清との間に阻止帯の長さで1~2mmの差が認められた。そこで, 本剤の血中濃度測定にはstandard curveとしてpH 7.2 PBSとヒト血清稀釈の両者を用いた。

健康成人2例にSB-PC 500mgを1回筋注し, 筋注後30分, 1, 2, 4, 6時間にそれぞれ採血して血中濃度を測定した。方法は検定菌に*B. subtilis* ATCC 6633株を用いた重層法によつた。

血中濃度測定に際して同時に本剤筋注1時間まで, 1~2時間, 2~4時間, 4~6時間の尿中濃度を測定し, これに各時間の尿量に乗じて6時間までの尿中排泄量を求め, 使用量との比から尿中回収率を算出した。

ついで, 慢性糸球体腎炎由来の高度腎障害患者2例について, SB-PC 500mgを1回筋注し, 筋注後30分, 2, 6, 24時間の血中濃度をstandard curveにヒト血清稀釈を用いた重層法で測定した。また, creatinine clearance (Ccr) 1.9 ml/min. の症例については筋注後24時間までの尿中回収率を求めた。

図8 Serum levels of SB-PC
Normal adults
500mg I. M. inj.



2. 成績

健康成人における SB-PC の血中濃度の平均は図8のとおりであり、筋注30分後に peak に達し、ヒト血清稀釈では33.0 mcg/ml, pH 7.2 PBS 稀釈では18.8 mcg/ml を示したが、以後、比較的すみやかに減少し、4時間後にはそれぞれ3.1 mcg/ml, 1.5 mcg/ml となり、6時間後にはいずれも痕跡となつた。しかし、ヒト血清稀釈 standard curve を用いて測定した時の値は PBS 稀釈にくらべて約2倍の高値を示した。half life は前者の場合1.0時間、後者では0.8時間である。

本剤の尿中排泄は図9のとおり、6時間までの尿中回収率は平均63.2%と良好であつた。

図9 Urinary excretion of SB-PC
500mg I. M. inj.

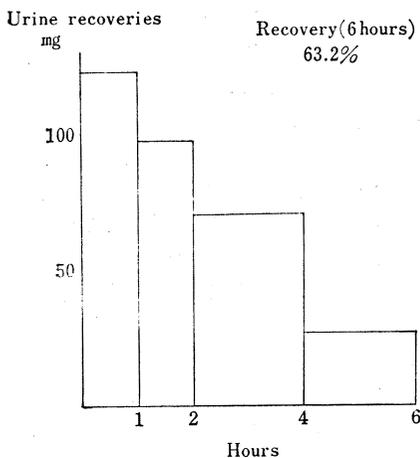
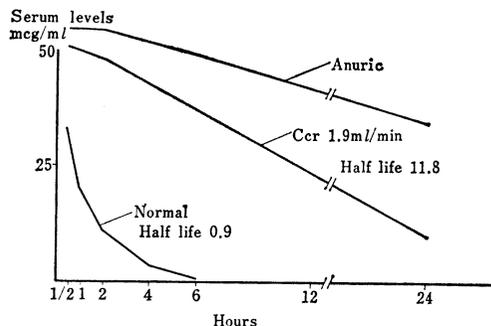


図10 Serum levels of SB-PC in uremic patients
500mg I. M. inj.



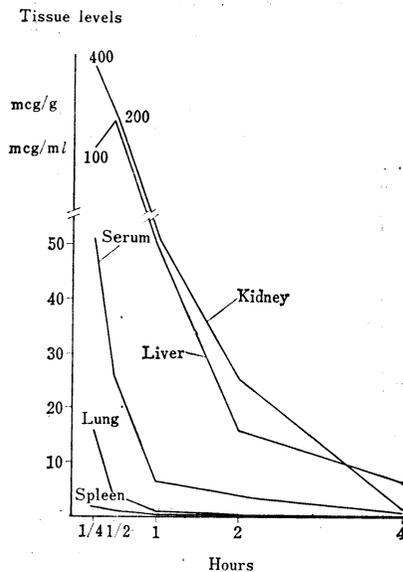
高度腎障害患者の血中濃度は図10に示すとおり、健康人にくらべて高値を示すとともに著明な遅延を認め、Ccr 1.9 ml/min. の症例の half life は11.8時間であつた。また、同症例での筋注後24時間までの尿中回収率は18.4%にすぎなかつた。

IV 臓器内濃度

1. 測定方法

体重300g前後の wistar 系 rat を用い、SB-PC 20 mg/kg を1回筋注し、筋注後15, 30分, 1, 2, 4時間にそれぞれ3匹あて断頭致死せしめ、血清、肺、肝、腎、脾内濃度を測定した。血清はそのまま、各臓器には

図11 Tissue levels of SB-PC
at 20mg/kg I. M. inj.



pH 7.2 の PBS を 5 倍量あて加えて homogenizer によつて乳化せしめた emulsion の遠沈上清を測定に供した。測定は溶連菌 S-8 株を用いた重層法, standard curve は pH 7.2 の PBS 稀釈である。

2. 成績

Rat における SB-PC の臓器内濃度は図11のとおり、腎および肝で圧倒的に高く、peak 時の値は前者で 400 mcg/ml、後者では 200 mcg/ml であり、ついで、血清、肺、脾の順であつた。

V 臨床成績

1. 対象

内科系一般細菌感染症のうち敗血症 2 例、胆のう炎、急性腎盂腎炎、慢性腎盂腎炎および気道感染症と尿路感染症を併発した akinetic mutism 各 1 例の計 6 例に本剤を使用した。年齢分布は 23~68 才である。

2. 使用方法ならびに使用量

原則として筋注にて使用し、1 日 2.0~3.0 g (使用期間 7~104 日)、総量は 14.0~208.0 g である。

3. 成績

臨床効果判定は SB-PC 使用 3 日以内に自・他覚所見の改善が認められたものを著効、4~7 日以内のものを有効、8~14 日以内のものをやや有効とし、本剤の使用によつても症状が改善されないか、増悪するものを無効とした。

各症例に対する SB-PC の臨床効果は表 1 に示すとおり、著効 2 例、有効 2 例、やや有効 1 例、他剤との併用のために効果判定不能のもの 1 例であつた。

副作用は 6 例中 3 例に筋注時、注射局所の疼痛がみ

られたほか、第 1 例において本剤使用中に SGOT、SGPT 値の軽度の上昇が認められた。

以下、2、3 の症例について略記する。

症例 1 I. G. 26 歳, 男, 敗血症 (図 12)

慢性腎不全のために external shunt を用いて間歇的に血液透析を行なっている症例。約 1 カ月間にわたる弛張熱が持続し、白血球数 14300~15200/mm³, 血液像で核左方移動が著明であつた。血液培養の結果 *Pseudomonas aeruginosa* を検出した。SB-PC の検出菌に対する MIC は 12.5 mcg/ml であつた。本剤を 1 日 2.0 g あて朝・夕分割筋注にて使用したところ、6 日目より下熱し、同時に自・他覚所見も著明に改善した。なお、経過中に SB-PC の血中濃度におよぼす血液透析の影響を検討したところ、本剤が透析膜よりかなり排泄される事実を認めた。この成績は血液透析療法を施行中の患者に本剤を使用する際の用量決定にあたり有益な示唆を与えてくれるものと推察される。

副作用としては本剤使用 19 日後に SGOT (60 u/ml), SGPT (68 u/ml) 値の軽度上昇を認めたが、使用中により正常値に戻つた。

症例 4 E. F. 25 歳, 女, 急性腎盂腎炎 (図 13)

Proteus mirabilis を原因菌とした急性腎盂腎炎で、入院時の体温 37.4°C, 右腰部叩打痛著明、白血球数 8100/mm³, 尿沈渣所見で多数の白血球塊と pale cell (80% 以上) を認めた。SB-PC の原因菌に対する MIC は 6.3 mcg/ml であり、本剤を 1 回 1.0 g, 朝・夕 2 回筋注したところ、翌日より下熱傾向を示すとともに白血球数、尿沈渣所見の改善がみられ、細菌尿も消失した。本剤が著効を奏した症例である。

表 1 Clinical results of SB-PC

Name	Age & Sex	Diagnosis	Underlying conditions	Organism (MIC of SB-PC) mcg/ml	SB-PC			Response	Side effects
					Dose (g/day)	Route & Duration (days)	Total dose (g)		
1 I. G.	26 M	Sepsis	Chronic renal failure	<i>Pseudomonas</i> (12.5)	2.0	i. m. × 20	40	Good	Pain SGOT ↑ SGPT ↑
2 K. S.	24 M	Sepsis	Chronic renal failure	Gram-neg. rod	2.0	i. m. × 8	16	Unidentified	—
3 E. I.	61 F	Cholecystitis	—	—	3.0	i. m. × 10	30	Excellent	Pain
4 E. F.	25 F	Acute pyelonephritis	—	<i>Proteus mirabilis</i> (6.3)	2.0	i. m. × 7	14	Excellent	Pain
5 Y. N.	68 F	Chronic pyelonephritis	Urolithiasis	<i>Proteus vulgaris</i> (6.3)	2.0	i. m. × 10	20	Good	—
6 R. K.	23 M	R T I U T I	Akinetic mutism	<i>Pseudomonas</i> (50)	2.0	i. m. × 104	208	Not bad	—

図12 [Case 1] I.G. 26 y, M. Sepsis, Chronic renal failure

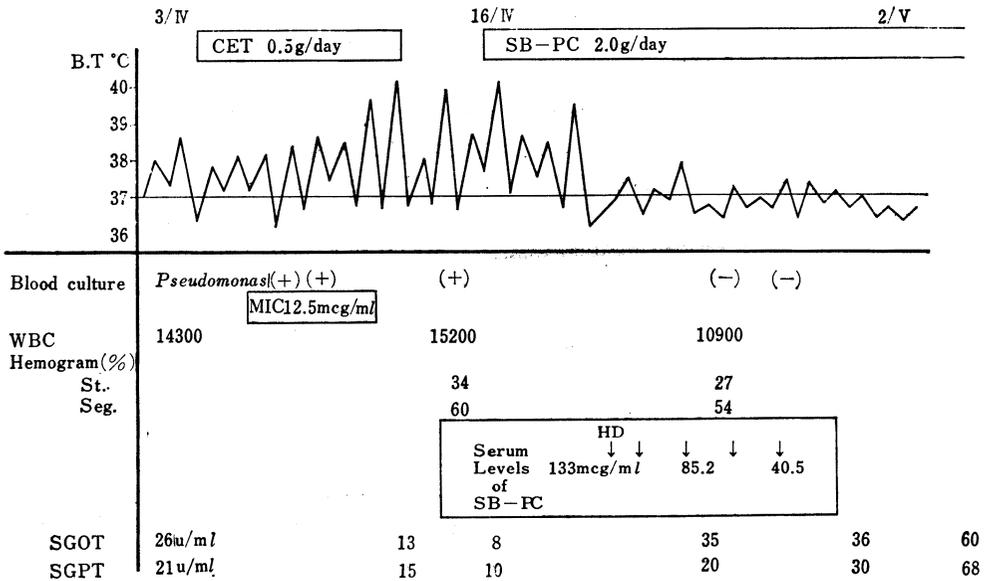
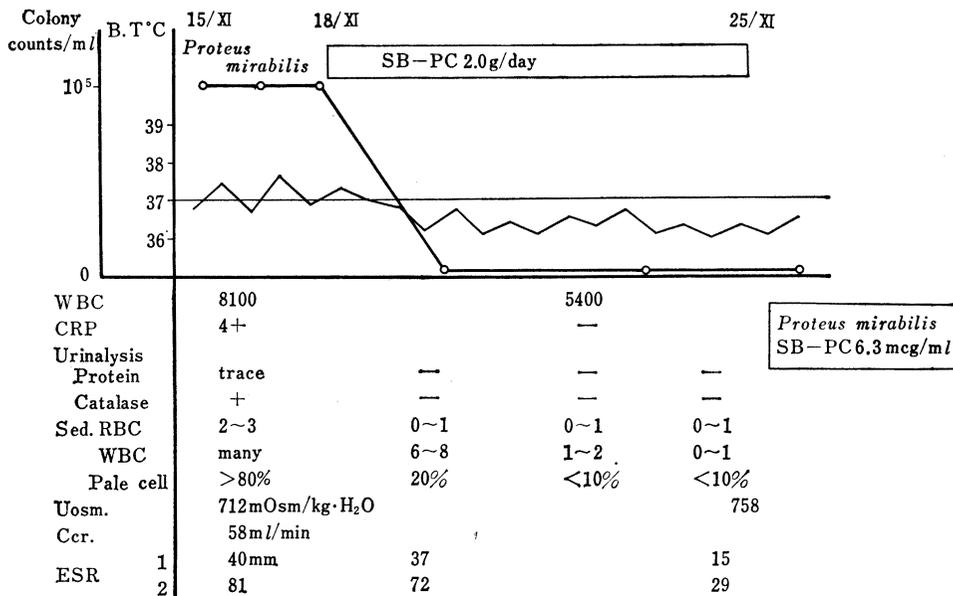


図13 [Case 4] E.F. 25 y, F. Acute pyelonephritis

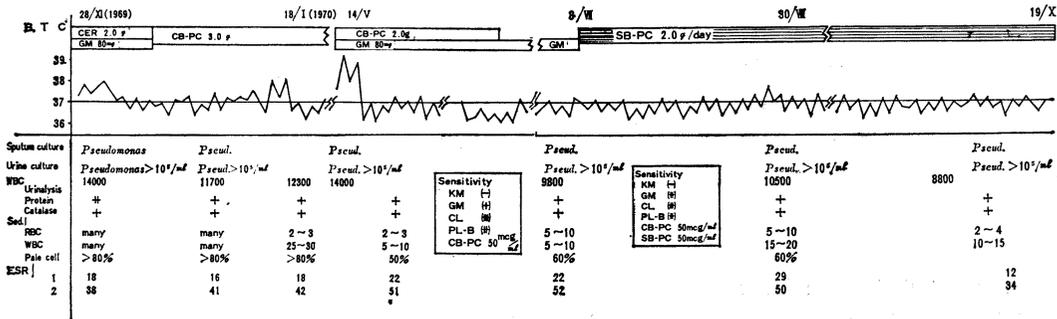


症例6 R.K. 23歳, 男, 気道感染症兼尿路感染症 (図14)

Akinetic mutism で当科に入院した症例。気管分泌

物喀出不能のため気管切開を行ない, また, 失禁状態のために留置カテーテルを挿入したところ, 数日後より発熱, 白血球数増加をみるようになった。気管分泌物およ

図14 [Case 6] R.K. 23 y, M. Respiratory tract infection and urinary tract infection



び尿からともに純培養状に *Pseudomonas aeruginosa* を検出した。まず、CB-PC, gentamicin (GM) による治療を行なったが、ついで、SB-PC 1日 2.0g, 104日間 (208g) の連日筋注に変更したところ、CB-PC, GM 使用の際と同様、病勢の悪化傾向はみられないが、気管分泌物および尿からの *Pseudomonas aeruginosa* は完全には陰転化せず、臨床効果やや有効と判定した。なお、本症例は SB-PC を長期間使用したにもかかわらず、われわれの検討しえた範囲では肝、腎、造血臓器などに副作用を認めなかつた。

VI 考按ならびに結語

1. 抗菌力

Sulfobenzylpenicillin はわが国で開発された広域合成 penicillins である。本剤の抗菌 spectrum および抗菌力は carbenicillin に類似しており、*Pseudomonas*, *Proteus* 属にもある程度の抗菌力を示す点が特徴とされている。

われわれの成績では *E. coli* は24株中19株が25mcg/ml 以下、*Proteus mirabilis* は13株中11株が12.5 mcg/ml 以下で発育を阻止された。一方、*Pseudomonas aeruginosa* は24株中6株が12.5~50 mcg/ml で発育を阻止されたにすぎなかつたが、同じ広域合成 penicillin の ampicillin は *Pseudomonas* に対してはまったく感受性を示さず、また、後述するとおり sulfobenzylpenicillin の腎、肝への好集中性を考慮に入れば、carbenicillin と同様にこれら臓器の感染症には充分使用しうるものと考えられる。

2. 血中濃度, 尿中排泄

Sulfobenzylpenicillin 500 mg, 1回筋注後の血中濃度の peak は30分値にみられ、以後、比較的すみやかに下降し、6時間後には痕跡となつた。half life は standard curve をヒト血清稀釈で行なつた場合には1.0時間、pH 7.2の磷酸緩衝液稀釈では0.8時間であつた。

本剤を同量筋注した際の6時間までの尿中回収率は63.2%であつた。

高度腎機能障害患者の血中濃度は健康人のそれにくらべて高値を示し、かつ、著明な延長が認められた。

本剤の血中濃度、尿中排泄の傾向は carbenicillin とほぼ同様である。

3. 臓器内濃度

Rat に sulfobenzylpenicillin 20 mg/kg を筋注した際の臓器内濃度は腎および肝で極めて高く、以下、血清、肺、脾の順であり、同量使用時の carbenicillin の臓器内濃度より高値を示す傾向を認めた。この成績は腎・尿路感染症あるいは肝・胆道感染症に対する選択抗生剤として有利な点である。

4. 臨床成績

6例の内科系一般細菌感染症に sulfobenzylpenicillin を使用し、著効2例、有効2例、やや有効1例、効果判定不能1例の成績をえた。

副作用としては筋注時の注射局所の疼痛以外では腎不全に敗血症を併発した症例(第1例)に sulfobenzylpenicillin を筋注使用した際、SGOT, SGPT 値の軽度上昇を認めた。ampicillin, carbenicillin 使用時にも同様の結果を招来するとの報告もあり、本剤にかんしても今後さらに検討がなされるべきであろう。

文 献

- 1) 上田泰ほか: Sulfobenzylpenicillin にかんする研究。第19回日本化学療法学会総会発表1971(東京)
- 2) 上田泰ほか: Carbenicillin にかんする研究。Chemotherapy 17: 1140, 1969
- 3) KNIRSCH, A.K. & E. J. GRALLA: Abnormal serum transaminase levels after parenteral ampicillin and carbenicillin administration. New Engl. J. Med. 282: 1081, 1970

STUDIES ON SULFOBENZYL PENICILLIN

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO,
KAZUO NODA, JINGORO SHIMADA, CHIZUKO KOBAYASHI,
MASAHIRO OMORI, KOYA SHIBA and TAKEHISA YAMAJI
Department of Internal Medicine, The Jikei University,
School of Medicine

Some basic and clinical studies were conducted on sulfobenzylpenicillin (SB-PC).

The minimal inhibitory concentrations (MIC) of SB-PC were 25 mcg/ml or less against 79% of the 24 clinical isolates of *E. coli*; 12.5 mcg/ml or less against 85% of the 13 strains of *Proteus mirabilis*; and 12.5~50 mcg/ml against 24% of the 24 strains of *Pseudomonas aeruginosa*. The susceptibility of these organisms to SB-PC was compatible to that of carbenicillin (CB-PC).

The peak concentrations of SB-PC in human blood when assayed after the intramuscular administration of a single dose of 500 mg were reached in 30 minutes. The blood levels rapidly decreased and by 6 hours the levels decreased to trace values. The half life of the blood levels was 1.0 hour when assayed using a serum-diluted standard solution and 0.8 hour when assayed using a pH 7.2 phosphate buffer-diluted solution. In the urine 63.2% of the penicillin was recovered 6 hours after a single 500 mg, i. m., dose of SB-PC. The blood levels in patients with impairment of renal function were sustained elevated as compared with those in healthy subjects. The results were compatible to those obtained on the blood levels and urinary excretion of CB-PC.

The tissue concentrations of SB-PC after a single dose of 20 mg/kg, i. m., in rats were found significantly high in the liver and kidney followed by serum, lung and spleen in decreasing order. The tissue levels were rather higher in SB-PC than those of CB-PC after the administration of the same dose.

Of the 6 patients treated with SB-PC, 2 cases with pyelonephritis and cholecystitis exhibited excellent therapeutic response and 2 cases with sepsis and pyelonephritis showed good response. Another case with urinary-tract infection complicated with respiratory-tract infection showed fair response. The response of 1 case was unidentified.

Three patients complained of the pain at the site of intramuscular injection. A slight increase in SGOT and SGPT was noted in 1 case of sepsis with chronic renal failure.