

Sulfobenzylpenicillin の基礎的臨床的検討

中川圭一・渡辺健太郎・福井 洸・可部順三郎

木原 令夫

東京共済病院内科

横 沢 光 博

東京共済病院検査科

Sulfobenzylpenicillin(以下, SB-PC と略す)は我が国で研究開発された新しい広域合成 penicillin 製剤で 6-aminopenicillanic acid (6-APA) の誘導体の 1 つである。化学構造上 AB-PC および CB-PC と類似し, AB-PC の amino 基, CB-PC の carboxyl 基が sulfo 基に置換されたもので抗菌 spectrum は AB-PC に類似し, かつ CB-PC と同様 *Pseudomonas*, *Proteus* にも抗菌力を有すると言われている。また本剤は腸管から吸収されないため筋注または静注によつて投与される。

われわれは SB-PC を 20 例の各種感染症に応用し, 若干の基礎的検討を加えたので, ここに報告する。

I. SB-PC の *Pseudomonas*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus* に対する感受性

表 1 のとおり病巣由来の *Pseudomonas* 50 株について SB-PC と CB-PC との MIC を比較してみると両者共に 50 mcg/ml のものが多く, ほぼ同様の抗菌力を示している。*E. coli* 50 株についてみると SB-PC MIC

Table 1 Sensitivity of *Pseudomonas*, *E. coli* and *Staphylococcus aureus* against SB-PC*Pseudomonas aeruginosa*

Anti-biotics	Number of strains	MIC (mcg/ml)										
		0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
SB-PC	50					1	2	1	7	26	10	3
CB-PC	50						2	5	5	31	4	3
GM	50	5		1	9	19	13	2				

E. coli

Anti-biotics	Number of strains	MIC of NIHJ	MIC (mcg/ml)								
			0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
SB-PC	50	3.13			1	9	13	16	2		9
CB-PC	50	0.78	1	1	10	15	14				9
AB-PC	50	0.78	1		4	18	13	3	2	3	7

Staphylococcus aureus

Anti-biotics	Number of strains	MIC of 209P FDA	MIC (mcg/ml)									
			0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
SB-PC	50	3.13				11	14	18	3	4		
CB-PC	50	0.39	2	11		6	21	5	1	4		
AB-PC	50	0.2	1	15	3	6	16	4	2	4		

は 12.5 mcg/ml ないし 25 mcg/ml の株が大部分で CB-PC あるいは AB-PC に比し若干抗菌力が劣っている。 *Staphylo. aureus* に対しても *E. coli* と同様 SB-PC は AB-PC, CB-PC よりも抗菌力が劣っている。

II. SB-PC 筋注後および点滴静注中の血中濃度

血中濃度は 5 例において 500 mg 筋注後のそれを測定したが表 2 のとおり 1 時間で peak に達し、6 時間では 0 となる。また SB-PC 2000 mg を 5% ブドウ糖 500 ml に混和し、1 分間約 4 cc の割合ではほぼ 2 時間で点滴静注した例では表 2 に示すとおり、前者よりはるかに血中濃度が高く 2 時間で peak となるが、筋注同様 6 時間では 0 となっている。

III. SB-PC 筋注後の尿中排泄

表 3 のとおり腎障害のない患者 4 例について測定した

が、8 時間までに 1 例を除き 50% 以上排泄され、本剤の尿への排泄のよいことを示している。

IV. 臨床成績

患者はいずれも入院患者で呼吸器感染症 5 例、胆道感染症 5 例、尿路感染症 10 例である。投与量は筋注で 1 回 0.5 g または 1 g を 8 時間毎に、点滴静注では 1 日 1 回 3 g ないし 4 g を投与した。1 例は両者を併用している。総投与量は少ないものは 11.5 g、多いものは 124 g におよび投与期間も 7 日間より長きは 31 日間に達するものもあつた。効果判定は自覚症状、肺陰影、白血球数、CRP 値、血沈値、胆汁および尿所見、更に検出菌の SB-PC 使用前後の経過より、臨床的效果と細菌学的効果とにわけて判定した。また、いちおう起炎菌は消失しても、菌交代症を起したものは細菌学的無効と判定した。その成績は表 4 に示すとおりである。呼吸器感染症

Table 2 Serum levels of SB-PC in patients after intramuscular administration

No.	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Dose (mg)	SB-PC Serum levels (mcg/ml) at hours						
						Before	½	1	2	3	6	8
1	K. F.	♂	55	42	500	0.0	4.0	3.3	2.1	0.0	0.0	0.0
2	E. K.	♀	29	42	500	0.0	1.6	2.4	1.55	1.14	0.0	0.0
3	N. M.	♂	50		500	0.0	2.5	3.0	2.1	1.34	0.0	0.0
4	K. O.	♀	17	51	500	0.0	2.73	3.80	3.5	2.1	0.0	0.0
5	E. T.	♀	24	36	500	0.0		2.83				

Serum levels of SB-PC in drip infusion

1	S. K.	♀	46	39	2000	0.0	7.3	8.9	15.7	6.25	0.0	0.0
---	-------	---	----	----	------	-----	-----	-----	------	------	-----	-----

Method : Microbiological assay (Capillary tube method)

Test organisms : *Streptococcus hemolyticus* Denken

Buffer : SOERENSEN'S 0.1-M phosphate buffer pH 7.2

Note : Lowest detectable level 0.39 mcg/ml

Table 3 Urinary recovery of SB-PC

No.	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Dose (mg)	0-2 h		2-4 h		4-6 h		6-8 h		Total	
						mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	%
1	K. F.	♂	55	42	500	116.8	400	39.5	100	17.5	120	0.0	150	173.8	34.76
2	E. K.	♀	29	42	500	103.0	145	75.0	250	23.0	240	49.50	110	250.5	50.1
3	N. M.	♂	50		500	104.0	190	136.5	150	217.5	250	trace	190	458.0	91.51
4	K. O.	♀	17	51	500	142.8	70	61.0	50	70.0	50	12.0	50	285.8	57.2

表4 SB-PC の臨床成績

No.	姓名	性	年齢	疾患名	1日投与量	投与期間	総投与量	検査材料・検出菌	臨床的効果	細菌学的効果	SB-PC の MIC
1	S. K.	♂	46	急性肺炎	1g×2筋注 1g 点静	17日	50g	喀痰 前 <i>Klebsiella</i> 後 <i>Klebsiella</i>	+++ ++	有効 無効	<i>Klebsiella</i> >100 mcg/ml 治療前
2	N. H.	♂	82	気管支肺炎 脳軟化症	3g 点静	23日	69g	喀痰 前 <i>Pseudomonas</i> 後 <i>Klebsiella</i>	++ +++	無効 無効	<i>Pseudomonas</i> 25 mcg/ml 治療前 <i>Klebsiella</i> 100 mcg/ml 治療中 治療後
3	S. H.	♂	53	気管支肺炎 陳旧性肺結核	4g 点静	21日	84g	喀痰 前 <i>Diplococcus pneumoniae</i> 後 —	+++ —	有効 有効	
4	S. M.	♀	83	気管支肺炎	4g 点静	7日	28g	喀痰 前 不明 後 <i>Klebsiella</i>	— +	有効 不明	<i>Klebsiella</i> 100 mcg/ml 治療後
5	N. H.	♂	66	気管支肺炎 肺結核	4g 点静	17日	68g	喀痰 前 <i>Klebsiella</i> <i>Hafnia</i> 後 <i>Klebsiella</i>	+++ + ++	有効 無効	<i>Klebsiella</i> >100 mcg/ml <i>Hafnia</i> 25 mcg/ml 治療前 <i>Klebsiella</i> >100 mcg/ml 治療後
6	N. M.	♂	50	急性胆のう炎	0.5g×3筋注	21日	31.5g	胆汁 前 <i>E. coli</i> 後 <i>Klebsiella</i>	+++ ++	有効 無効	<i>Klebsiella</i> >100 mcg/ml 治療中
7	A. K.	♀	29	急性胆のう炎 胆石症	0.5g×3筋注	21日	31.5g	胆汁 前 <i>E. coli</i> <i>Enterococci</i> 後 <i>Enterobacter</i>	++ ++ ++	有効 無効	<i>Enterobacter</i> >100 mcg/ml 治療中
8	A. O.	♀	67	急性胆のう炎 胆石症	1g×3筋注	21日	63g	胆汁 前 <i>Klebsiella</i> 後 <i>Klebsiella</i>	+++ ++	無効 無効	<i>Klebsiella</i> >100 mcg/ml 治療前
9	A. W.	♂	30	急性胆のう炎 胆石症	1g×3筋注	10日	30g	胆汁 前 <i>E. coli</i> 後 —	++ —	有効 有効	<i>E. coli</i> 12.5 mcg/ml 治療前
10	K. H.	♀	53	急性胆のう炎 胆石症	4g 点静	14日	56g	胆汁 前 <i>E. coli</i> 後 <i>Klebsiella</i>	+++ +	無効 無効	<i>E. coli</i> 6.25 mcg/ml 治療前 <i>Klebsiella</i> >100 mcg/ml 治療中 <i>Klebsiella</i> >100 mcg/ml 治療後
11	M. Y.	♂	39	急性腎盂腎炎	0.5g×3筋注	8日	11.5g	尿 前 <i>E. coli</i> 後 —	++ —	有効 有効	<i>E. coli</i> 3.13 mcg/ml 治療前
12	K. W.	♀	28	急性腎盂腎炎	0.5g×3筋注	21日	31.5g	尿 前 <i>E. coli</i> 後 —	++ —	有効 有効	
13	K. O.	♀	17	急性腎盂腎炎	0.5g×3筋注	13日	19.5g	尿 前 <i>E. coli</i> <i>Enterococci</i> 後 —	++ +	有効 有効	

14	K. S.	♀	47	急性腎盂腎炎	4g 点静	11日	44g	尿 前 <i>E. coli</i> 後 —	卅	有効	有効	<i>E. coli</i> 6.25 mcg/ml 治療前
15	T. T.	♀	23	急性腎盂腎炎 脳炎後遺症	4g 点静	31日	124g	尿 前 <i>E. coli</i> 後 <i>E. coli</i>	卅 卅	無効	無効	<i>E. coli</i> >100 mcg/ml 治療中 <i>E. coli</i> >100 mcg/ml 治療後
16	H. S.	♂	23	慢性腎盂腎炎	1g × 2 筋注	10日	20g	尿 前 <i>Proteus</i> 後 —	卅	有効	有効	<i>Proteus</i> 50 mcg/ml 治療前
17	K. T.	♂	73	尿路感染症 肺気腫 肺性心	0.5g × 3 筋注	12日	18g	尿 前 <i>E. coli</i> 後 —	卅	有効	有効	<i>E. coli</i> 3.13 mcg/ml 治療前
18	T. S.	♀	43	尿路感染症 S. L. E.	0.5g × 3 筋注	20日	30g	尿 前 <i>Proteus</i> 後 <i>E. coli</i>	卅 卅	無効	無効	<i>E. coli</i> >100 mcg/ml 治療中
19	F. O.	♀	70	尿路感染症 動脈硬化性心 疾患	0.5g × 3 筋注	14日	21g	尿 前 <i>Klebsiella</i> 後 —	卅	有効	有効	
20	T. O.	♂	46	尿路感染症 横断性脊髄炎	4g 点静	17日	68g	尿 前 <i>Pseudomonas</i> 後 <i>E. coli</i>	卅 卅	有効	無効	<i>Pseudomonas</i> 50 mcg/ml 治療前 <i>E. coli</i> >100 mcg/ml 治療後

5例については表に示すとおり臨床的有効は4例であるが、細菌学的には有効は1例のみであった。1日投与量はいずれも3gないし4gであった。胆道感染症は5例でいずれも急性胆のう炎ではあるが、胆石を合併しているものが4例で表に示すとおり、臨床的有効は3例であるが、細菌学的有効は1例であった。1日投与量は1.5gが2例、3g以上が3例であった。尿路感染症10例では症例11より20に示すとおり、臨床的有効8例、細菌学的有効7例で、前2者に比し有効率が高かった。1日投与量は1.5gの例が10例中6例である。

検出菌別にみると、本剤使用前の症例は、*Pseudomonas* 2例、*Proteus* 2例、*E. coli* 10例、*Klebsiella* 4例、*Diplococcus pneumoniae* 1例、不明1例である。*Pseudomonas* および *Proteus* の4例は原病に重篤な疾患があり、全身状態も不良のものであったため、臨床的にも有効は2例に過ぎず、細菌学的には1例消失をみたが、他の3例は菌交代を来しているが *Pseudomonas* および *Proteus* そのものはすべての症例において消失している。これらの菌のSB-PCに対するMICは50mcg/ml以下であった。*E. coli* 10例では臨床的有効8例、菌の完全消失をみたもの6例で、MICを測定した症例の中SB-PC有効例は12.5mcg/ml以下のもので

あつた。

Klebsiella 4例については、臨床的には3例有効であったが、細菌学的には消失をみたものは尿路感染症の1例のみで、SB-PCのMICはいずれも100mcg/ml、またはそれ以上であった。

V. 副作用

個体の感受性の差により局所の疼痛の強弱はあつたが、大部分のものに筋注では局所に疼痛があつた。しかし注射を中止するには至らなかつた。この他局所の発赤または硬結を認めたものが3例あつた。肝機能、BUN電解質血液所見などには全例変化は認めなかつた。点滴静注では1例も副作用はなかつた。

総括および結語

基礎実験において、SB-PCは *Staphylo. aureus* および *E. coli* に対してはAB-PC および CB-PC より若干抗菌力が劣っているが、*Pseudomonas* に対してはCB-PC とほぼ同程度であつた。

血中濃度は500mg筋注でも比較的高い濃度を得られ、尿中排泄も高率であつた。

臨床成績では20例中臨床的有効15例(75%)、細菌学

的有効9例(47%)であつた。この中、尿路感染症が最も有効で呼吸器感染症、胆道感染症の順であつた。尿路感染症に有効であつたことは、SB-PCの尿中排泄のすぐれていること、またMICの低い*E. coli*によるものが多かつたことから当然と考えられる。呼吸器感染症および胆道感染症に対しては、全身状態の不良のものが多かつたこと、またSB-PCに対するMICの高い*Klebsiella*による症例が多かつたことから、殊に細菌学的効果が低かつたのではないかと思われる。われわれの臨床成績よりみれば、SB-PCの投与量は呼吸器および胆道感染症には1日3~4gを要するが、尿路感染症では1.5g程度で比較的良好な効果をあげ得るものと考えられる。ただ筋注では局所の疼痛を訴えるものが大部分な

ので1日3~4g、あるいはそれ以上を必要とするときは、点滴静注または両者の併用をすべきであろう。

また起炎菌別に考察してみると、*Proteus*, *Pseudomonas*によるものが各2例ずつあつたが、*Proteus*による1例(No.16)はSB-PCにより陰性化し、他の3例はSB-PC投与後、菌交代症を起したとはいえ、いちおうこれらの菌が消失したことから、本剤は*Pseudomonas*, *Proteus*による感染症に対しては有効であると考えられる。また*E. coli*による感染症には効果が期待できるが、*Klebsiella*によるものは耐性菌感染が大部分なので、効果は期待できないものと考えられる。

副作用としては注射局所の疼痛の他はほとんどみとめられなかつた。

BASIC AND CLINICAL EVALUATION OF SULFOBENZYL PENICILLIN

KEIICHI NAKAGAWA, KENTARO WATANABE, KO FUKUI,
JUNZABURO ABE and NORIO KIHARA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Clinical Laboratory, Tokyo Kyosai Hospital

The susceptibility of the clinical isolates of *Staphylococcus aureus* (50 strains) and *E. coli* (50 strains) to sulfobenzylpenicillin (SB-PC) was a little lower than that to ampicillin (AB-PC) and carbenicillin (CB-PC). The isolates of *Pseudomonas aeruginosa* (50 strains), however, were well inhibited with SB-PC at concentrations almost equal to those of CB-PC.

The levels of SB-PC in serum after the intramuscular administration of a single dose of 500 mg of the penicillin were comparatively high. SB-PC given intramuscularly was excreted well at a high rate in urine.

Fifteen of the 20 patients treated with SB-PC responded well to therapy. Of these, 9 cases responded bacteriologically to SB-PC treatment. This bacteriologically good response was recognized in patients with urinary-tract infections (7 of 10), respiratory-tract infections (1 of 5) and biliary-tract infections (1 of 5). The causal organisms of the urinary-tract infections were mostly *E. coli* which were susceptible to SB-PC. Most of the respiratory-tract and biliary-tract infections showing negative bacteriological response, however, were caused by *Klebsiella* sp. which were comparatively resistant to SB-PC. SB-PC was also effective against *Proteus* and *Pseudomonas* infections.

Suitable daily dose was presumed to be 3~4 g against respiratory-tract and biliary-tract infections and 1.5 g against urinary-tract infections when judged from the results of the present clinical trials.

No adverse reactions were noted except the pain at the site of intramuscular injection.