

Sulfobenzylpenicillin の臨床治験

勝 正孝・伊藤周治・島田佐伸・小泉 宏・古明地智

川崎市立病院内科

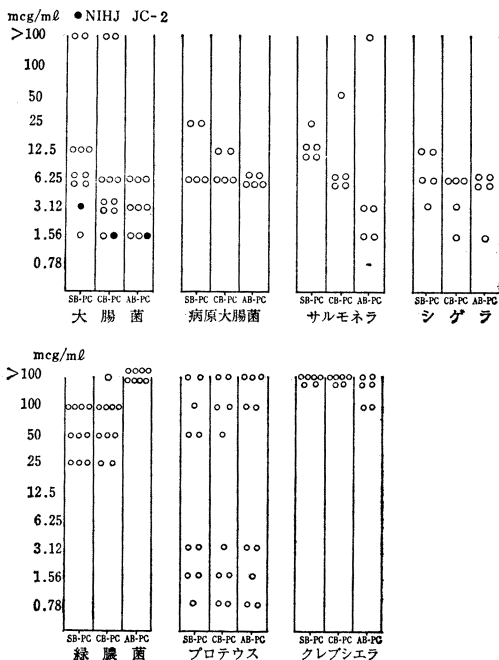
Sulfobenzylpenicillin (SB-PC) は我が国で新たに開発された合成ペニシリンで、化学構造は carbenicillin の carboxyl 基が sulfo 基に置き換ったもので、広範囲の抗菌スペクトルを有し、緑膿菌、プロテウスなどによるグラム陰性菌感染症に対する効果が期待されている。

我々は、この薬剤について、数種のグラム陰性菌に対するその抗菌力、注射後の血中濃度の推移および臨床成績を検討する機会を得たので報告する。

I. 抗 菌 力

病巣より分離された大腸菌およびグラム陰性菌数種に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定、従来の広域合成ペニシリンである carbenicillin (CB-PC) および ampicillin (AB-PC) と対比し図1に示した。各種グラム陰性菌に対する抗菌力は、大腸菌12.5~1.56, 病原大腸菌 25~6.25, サルモネラ 25~12.5, シゲラ 12.5~3.12 mcg/ml とほぼ CB-PC, AB-PC と同等であった。また、緑膿菌は100~25.0 mcg/ml, プロテウスでは

図1 各種グラム陰性桿菌に対する MIC

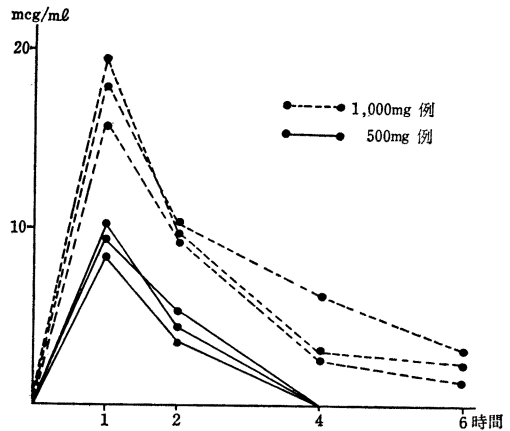


mirabilis で3.12~0.75 mcg/ml であつたが、*vulgaris* では50 mcg/ml 以上に分布した。クレブシエラはほとんど感受性がなかつた。

II. 血 中 濃 度

本剤 500 mg ないし 1,000 mg を筋注し、1時間毎に採血、4~6時間まで力価を測定した。測定法は薄層カップ法で、検定菌は枯草菌 PCI 219, 標準曲線は pH 7.0 リン酸緩衝液で稀釈した(図2)。血中濃度は500 mg 筋注では1時間後が最高で 8.3~10.0 mcg/ml を示し、4時間後には血液の中から消失している。1,000 mg 筋注では、やはり1時間後が16.0~19.4 mcg/ml と最高値を示し、6時間後で1.3~2.4 mcg/ml という値を得た。

図2 血中濃度 (SB-PC)



III. 臨 床 成 績

対象は当院内科入院患者で、尿路感染症10例、胆道感染症4例、呼吸器感染症3例、亜急性細菌性心内膜炎1例の計18例(男10例, 女8例)であつたが、胆道感染症を除くと殆どどの症例が、糖尿病、肝硬変症、脳軟化症、腫瘍、腎障害などの基礎疾患を有しているものであつた(表1)。

使用法は、一般的には1日2.0~3.0gを2~3回に分けて筋注、経過観察しつつ増量した。結局、症例18の亜急性細菌性心内膜炎(図5)を除くと1日2.0~4.0gを3~18日間使用した。なお、慢性腎盂腎炎による腎不全

表1 SB-PC 使用例一覧表

症例	性	年齢	疾患名	原因菌	使用量	効果	備考
1	♂	70	腎盂腎炎	プロテウス	2.0g/日×7	有効	糖尿病, 脳動脈硬化症
2	♂	68	腎盂腎炎	大腸菌	2.0g/日×10	有効	肝硬変症, 糖尿病, 腹水あり
3	♀	64	腎盂腎炎	大腸菌	2.0g/日×10, 1.0g/日×4	有効	肝硬変症, 糖尿病, 腹水あり
4	♀	39	腎盂腎炎	ミクロコッカス	2.0g/日×7	有効	卵巣腫瘍, 甲状腺機能低下症
5	♀	57	腎盂腎炎	大腸菌	2.0g/日×12	有効	脳軟化症
6	♀	35	腎盂腎炎	クレブシエラ	2.0g/日×7	やや有効	高血圧症
7	♀	26	腎盂腎炎	腸球菌	2.0g/日×7	やや有効	糖尿病, 妊娠
8	♂	69	腎盂腎炎	クレブシエラ	3.0g/日×7	無効	グラヴィツ腫瘍肺転移
9	♀	33	腎盂腎炎	大腸菌 クレブシエラ	2.0g/日×18	無効	腎不全(尿毒症)
10	♂	70	腎盂腎炎	プロテウス 他3種	2.0g/日×7(静注)	無効	糖尿病, 脳軟化症(死亡)
11	♂	39	胆嚢炎	大腸菌	3.0g/日×6	有効	胆石⊖
12	♂	59	胆嚢炎	大腸菌	2.0g/日×15	有効	胆石⊖
13	♀	21	胆嚢炎	クレブシエラ	2.0g/日×7	無効	胆石⊖
14	♀	61	胆嚢炎	クレブシエラ	2.0g/日×15	無効	胆嚢造影にて胆道に異常認められた。
15	♂	35	気管支拡張症	不明	3.0g/日×10	有効	
16	♂	60	肺化膿症	不明	2.0g/日×5, 4.0g/日×4	無効	
17	♂	73	肺炎	不明	3.0g/日×3	無効	脳軟化症(死亡)
18	♂	38	亜急性細菌性心内膜炎	緑連菌	6.0g/日×7, 9.0g/日×14 (3g静注)	有効	心弁膜症(MSI)

(尿毒症)と思われる症例9で1日2.0gを18日間使用している。また、症例18では初めは1日6.0gを6回に分けて筋注、後に更に3.0gを点滴静注し計1日9.0gを使用した。

自覚症状・検査所見の改善、菌の消失の有無などより効果を判定した。尿路感染症では腎盂腎炎10例中5例有効、2例やや有効、3例無効であった。なお、無効例中2例は基礎疾患重篤で死亡しており、他の1例は尿毒症であった。胆道感染症では胆のう炎4例中2例有効、他の2例は無効であった。有効例は2例とも大腸菌、一方無効例は2例ともクレブシエラであった。肺感染症では3例中、有効1例、無効2例、無効例中症例16の肺化膿症は、他剤(カナマイシン、ステロイドホルモン併用)に変更して治癒した。亜急性細菌性心内膜炎の1例は有

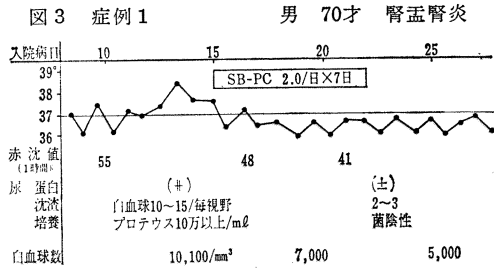
効であった。

結局、有効例11(61%)、無効例7であった。なお、原因菌がクレブシエラの場合、5例中4例無効、しかも全例において菌消失を得られなかった。

次に2, 3の症例を示す。

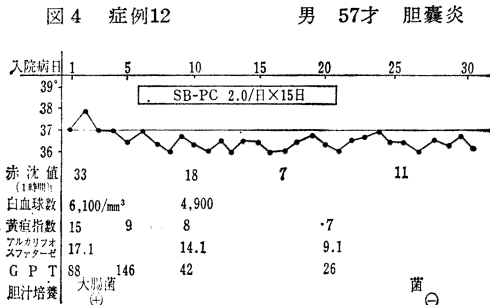
症例1 70才 男

糖尿病, 高血圧, 脳動脈硬化症として入院加療中に発熱をきたし、尿培養にて1 ml 中プロテウス菌を10万以上認められた。排尿障害はなかった。腎盂腎炎とみなしSB-PCを朝・夕1.0gずつ1日2.0g筋注、7日間使用にて下熱し、尿蛋白、沈渣所見改善し、尿培養も菌陰性となった(図3)。



症例12 57才 男

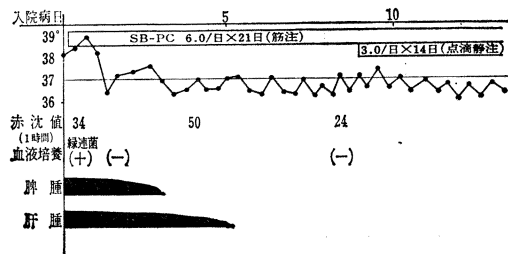
右季肋部痛，高熱を主訴として来院，軽度の肝機能障害を認め，胆汁培養にて大腸菌を検出した。その他諸症状，検査所見などより胆嚢炎とみなし，SB-PCを朝・夕1.0gずつ1日2.0gを筋注，15日間使用した。経過中腹痛などの自覚症状および肝機能障害も漸次改善，胆汁培養にても菌陰性となった(図4)。



症例18 38才 男

心弁膜症(僧帽弁狭窄・閉鎖不全)がある。2, 3週間来，38~39°Cの発熱あり，近医にて感冒として加療されていたが改善しないので某病院を受診，血液培養に

図5 症例18 38才 亜急性細菌性心内膜炎



て菌検出され，亜急性細菌性心内膜炎として当科を紹介され入院した。肝脾腫を認め当科にても動静脈血より緑色連鎖球菌を検出した。白血球増多は認めなかった。SB-PC 1.0gを4時間毎に筋注1日6.0g使用すると下熱傾向をみ，肝脾腫も漸減し，血液培養も陰性となった。しかし第8入院病日頃より微熱再現したので更に3.0gを点滴静注，1日計9.0g使用すると平熱となった(図5)。

IV. 副作用

各症例について，本剤使用中および使用後の尿，血液，肝機能，腎機能(BUN)などについて検討したが，特に本剤使用により悪化したと思えるものはなかった。注射部位の疼痛を訴えるものが多かったが，症例によっては1日1.0gを6回筋注使用したのもあつた。

なお，治療開始前の皮内反応にて陽性と思われる所見を呈し使用を控えたものが3例，注射部に発赤・硬結・水疱形成をきたし直ちに中止したものが1例あつた。

V. まとめ

Sulfobenzylpenicillin について数種のグラム陰性菌に対するその抗菌力，注射後の血中濃度，臨床成績について検討した。

1) 大腸菌，シゲラ，サルモネラに対するMICは12.5~1.56 mcg/ml とかなりの抗菌力を示した。緑膿菌，プロテウス，クレブシエラに対するMICもほぼCB-PCと同等であつた。

2) 血中濃度は1,000 mg筋注で1時間後がピークで16.0~19.4 mcg/ml，6時間後で1.3~2.4 mcg/mlであつた。

3) 各種感染症18例に使用，11例(61%)に有効であつた。なお，症例は全て入院患者で重篤な基礎疾患を有するものが殆んどであつた。

4) クレブシエラ感染症に対しては5例中4例に無効であつた。

5) 注射部位の疼痛以外，特に副作用を認めなかった。

6) 尿路感染症にはかなりの効果を認めたが，他の感染症については症例数少なく，その有効性の判断は下せなかった。

CLINICAL EVALUATION OF SULFOBENZYLPENICILLIN

MASATAKA KATSU, SHUJI ITO, SACHU SHIMADA,

HIROSHI KOIZUMI and KONEJI SATOSHI

Department of Internal Medicine, Kawasaki City Hospital

Sulfobenzylpenicillin (SB-PC) is a new semi-synthetic penicillin, which was produced in Japan and is expected to have a broad antibacterial spectrum. The antimicrobial activities against some strains of gram-negative bacteria and the blood concentration after intramuscular injection have been studied. Some clinical trials in patients with infectious diseases are also reported.

1) The minimal inhibitory concentration (MIC) of SB-PC against *E. coli*, *Shigella* and *Salmonella* was in 12.5~1.56 mcg/ml. MIC of SB-PC against *Pseudomonas*, *Proteus* and *Klebsiella* was almost equal to that of CB-PC.

2) The blood level after intramuscular injection of SB-PC, 1,000 mg, in 3 cases ranged from 16.0 to 19.4 mcg/ml at 1 hour (maximum), which gradually dropped to 1.3~2.4 mcg/ml at 6 hours.

3) SB-PC was administrated to 18 patients with various infectious diseases, most of them being under severe general conditions with basal disease. Eleven of the 18 cases responded to therapy.

4) Administration of SB-PC was done intramuscularly at dose of 2,000~3,000 mg per day, divided into 2-3 times.

5) SB-PC seemed effective against urinary-tract infections. As for other infectious diseases, however, the number of cases was too small to estimate its effectiveness.

6) No remarkable side effect was noted except the injection pain.