

Sulfobenzylpenicillin についての基礎的臨床的研究

大久保 滉・藤本安男・岡本緩子・呉 京修

牧野 純子

関西医科大学第一内科学教室

緒 言

Sulfobenzylpenicillin (以下, SB-PC) は本邦で新しく合成された penicillin で, 広い抗菌スペクトラムをもち, グラム陽性菌および緑膿菌, 変形菌その他の陰性菌にも抗菌力をしめし, その態度は carbenicillin (以下, CB-PC) に似るとされている。

われわれは SB-PC の患者分離の諸種菌に対する最小発育阻止濃度を測定し, 他の抗生物質のそれと比較した。さらにラットを用いて各臓器内分布を時間的に測定し, また家兔をつかって胆汁内排泄状態をしらべ CB-PC と比較検討した。なお SB-PC を 9 例の臨床例に使用し, その効果を観察したので報告する。

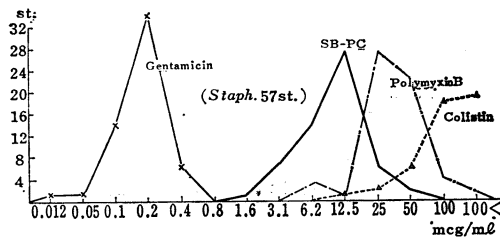
感受性検査

患者から分離した *Staph. aureus*, *Pseudomonas*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* などに対する感受性を測定した。

測定法は化学療法学会試案¹⁾ にもとづく寒天平板希釈法によつて行なつた。

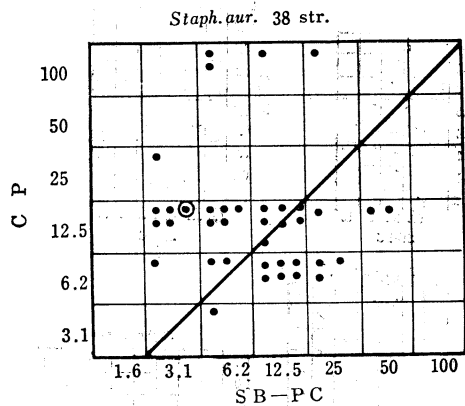
I. *Staph. aureus* に対する抗菌力

Staph. aureus 57 株に対する SB-PC の感受性は, その 27 株が 12.5 mcg/ml にあるが, 100 mcg/ml 以上の耐性のもはなかつた。gentamicin の MIC の peak は 0.2 mcg/ml にあり, polymyxin B のそれは 25 mcg/ml にある。しかし colistin では大部分が 50 mcg/ml 以上の耐性をしめした (図 1)。

図 1 *Staph. aureus* の感受性分布

つぎにその他の抗生剤との感受性の相関をみると, chloramphenicol は *Staph. aureus* 38 株中, 9 株が

SB-PC と同じ MIC をしめすが, chloramphenicol に 100 mcg/ml のもので SB-PC に 6.2~25 mcg/ml のものが 4 株あり, 他は SB-PC と 2~3 段の幅のある感受性をしめしている (図 2)。

図 2 *Staph. aureus* の感受性相関(SB-PC : CP)

penicillin 系では (図 3), PC-G および AB-PC に 6.2 mcg/ml 以上の耐性のもは SB-PC に対する感受性が 2~5 段以上低くなつてい。MDI-PC と MPI-PC および nafcillin については 4~5 段の差で SB-PC のほうが感受性が低い。

CB-PC は *Staph. aureus* 55 株中 11 株が SB-PC と同じ感受性をしめし, その他は大体 1~2 段の差で MIC が上下し, 両者よく似た感受性をしめしているが一部 CB-PC のほうが数段高いものがある。

cephalosporin 系では (*Staph. aureus* 39 株), CEX は SB-PC と同じ MIC のものと, その 1~2 段上下の範囲にあるものがある。CER, CET および CEZ では, ほとんどすべての株が SB-PC より感受性が高い (図 4)。

kanamycin, kanendomycin, gentamicin および vistamycin に対しては SB-PC より感受性が高い (図 5)。

tetracycline 系では, tetracycline に 100 mcg/ml 以上の耐性のもが SB-PC に 3.1~50 mcg/ml の MIC をしめしている。minocycline には SB-PC よ

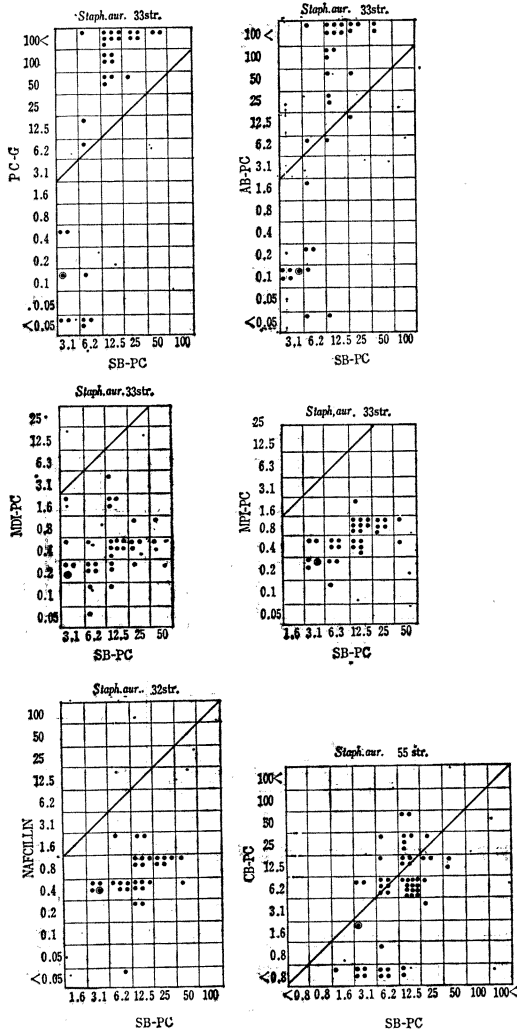


図3 *Staph. aureus* の感受性相関 (PC系)

り感受性が高い (図6)。

polymyxin B は SB-PC より感受性が低く, colistin も, はるかに低い感受性を示している (図7)。

II. *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力

Pseudomonas aeruginosa 67株の SB-PC に対する感受性は, すべて MIC が 6.2 mcg/ml 以上にあり, 他の抗生物質と比較すると図8(a)のように peak が, polymyxin B, gentamicin, colistin, CB-PC について SB-PC の順にならんでいる。

これらの抗生物質のそれぞれと SB-CP との間の感受性の相関をみると, polymyxin B, gentamicin および colistin では SB-PC のほうが MIC が高く, CB-PC は SB-PC に似た感受性を示している (図8(b))。

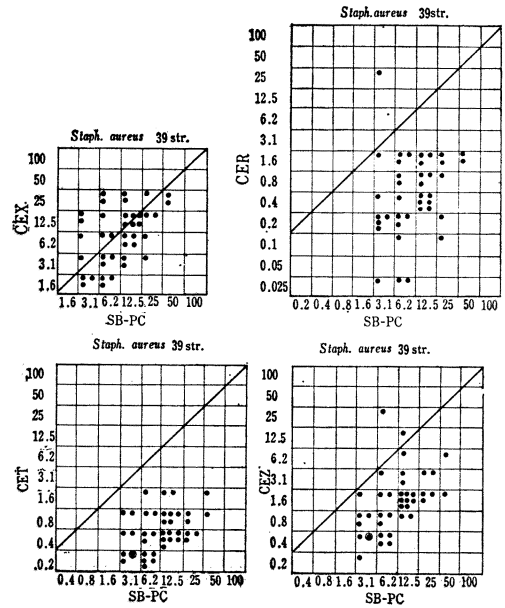


図4 *Staph. aureus* の感受性相関 (SB-PC : cephalosporin 系)

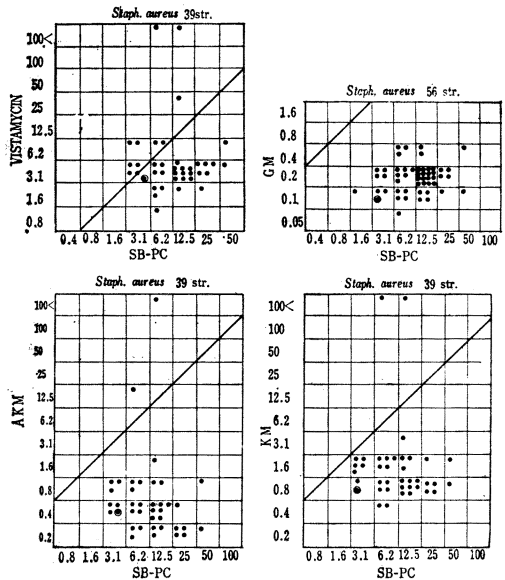


図5 *Staph. aureus* の感受性相関 (SB-PC : aminoglycoside 系)

III. *Escherichia coli* に対する抗菌力

SB-PC に対する *E. coli* 22株の感受性分布は図9のように 3.1~50 mcg/ml に分布し, その 8株が 12.5 mcg/ml にある。

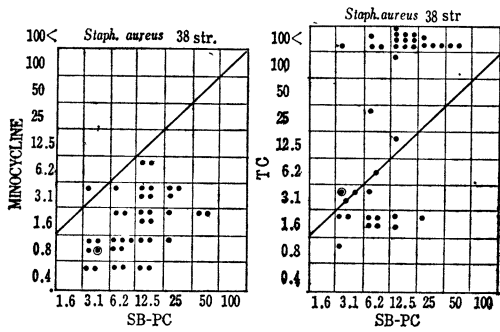


図6 *Staph. aureus* の感受性相関 (SB-PC : TC 系)

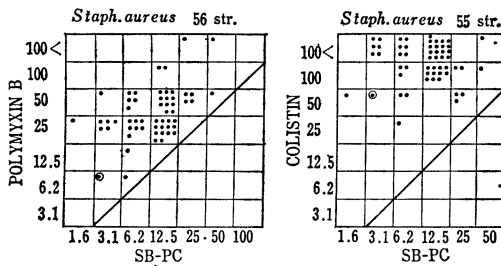


図7 *Staph. aureus* の感受性相関 (SB-PC : polymyxin B, colistin 系)

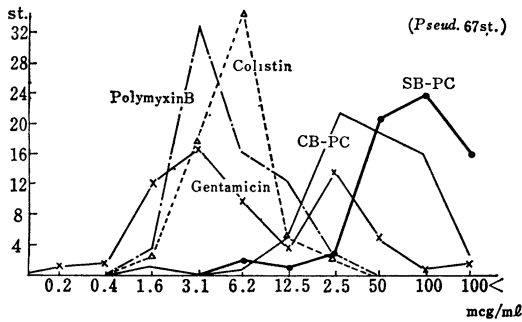


図8(a) *Pseudomonas aeruginosa* の感受性分布

他の抗生剤との相関をみると PC-G 100 mcg/ml 以上の耐性で SB-PC 12.5~25 mcg/ml の株があり、また AB-PC より SB-PC のほうが感受性が高いものがある (図10)。CB-PC では SB-PC と同じ MIC のものもあるが、SB-PC より MIC のひくいものが多い。

kanamycin, kanendomycin, gentamicin および vistamycin は SB-PC より高い抗菌力を示している (図11)。

cephalosporin 系では、CEZ および CER は SB-PC のほうが感受性が低いものが多い。CET および CEX では SB-PC より MIC の低いもの高いものなど

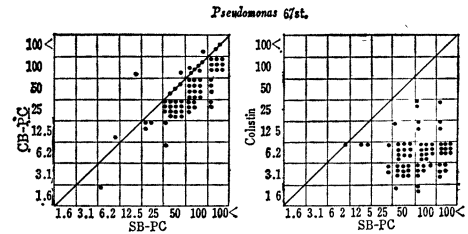
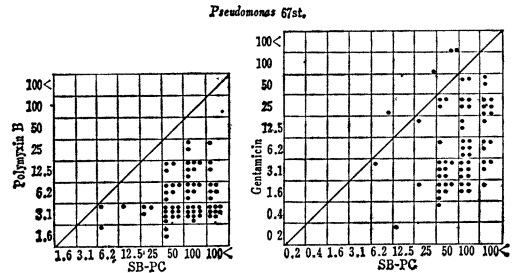


図8(b) *Pseudomonas aeruginosa* の感受性相関 (SB-PC : polymyxin B, gentamicin, carbenicillin, colistin)

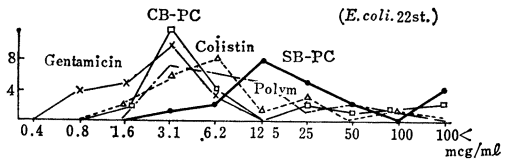


図9 *Escherichia coli* の感受性分布

種々である (図12)。

polymyxin B, colistin では SB-PC と同じ MIC のものもあるが SB-PC より MIC の低いものが多い (図13)。

IV. *Klebsiella*, *Proteus* に対する抗菌力

Klebsiella の感受性分布は図14のようであるが、相関をみると (図10~13), SB-PC は CB-PC 同様21株すべて 100 mcg/ml 以上の耐性である。

PC-G, AB-PC および CB-PC に 100 mcg/ml 以上耐性のは SB-PC にも 100 mcg/ml 以上の耐性である。

kanamycin, kanendomycin, gentamicin, vistamycin, polymyxin B および colistin については SB-PC に 100 mcg/ml 以上の耐性で、これら抗生剤に 6.2 mcg/ml 以下の MIC を示している株が多い。

cephalosporin 系では SB-PC に 100 mcg/ml 以上の耐性で 12.5 mcg/ml 以下の MIC を示すものが多い (図12)。

Proteus 7株の SB-PC に対する感受性分布は図15

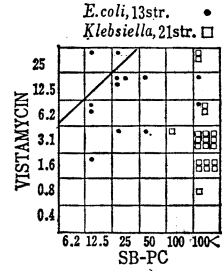
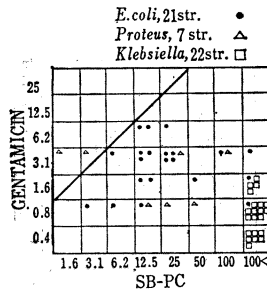
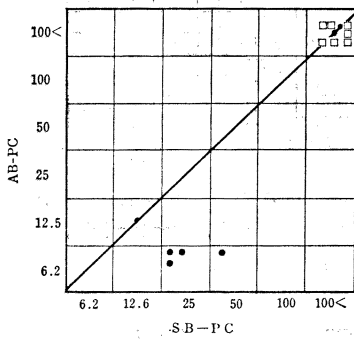
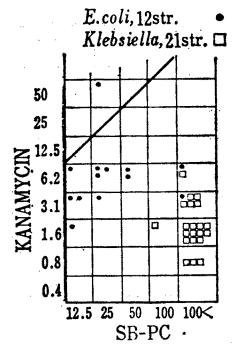
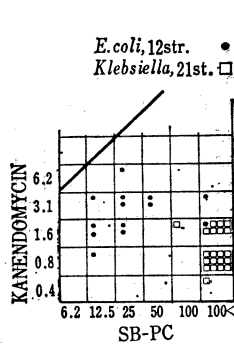
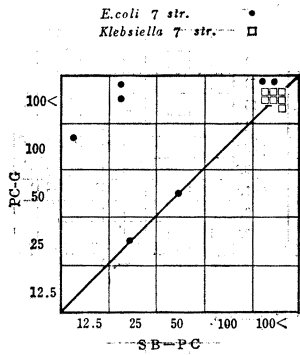


図11 *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* の感受性相関 (SB-PC : aminoglycoside 系)

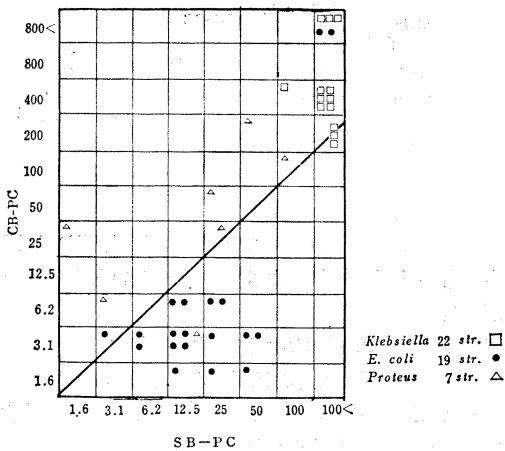


図10 *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* の感受性相関 (SB-PC : PC-G, AB-PC, CB-PC)

のようで 1.6~100 mcg/ml にあり gentamicin および CB-PC では SB-PC のほうが MIC の低いものがあり, polymyxin B および colistin でもこれらに 100 mcg/ml 以上の耐性でありながら SB-PC に対しては 1.6 あるいは 3.2 mcg/ml という低い MIC を示すものがある (図10, 11, 13)。

V. 標準株の感受性 (表1)

標準株 *Staph. aureus* 209P の SB-PC に対する感受

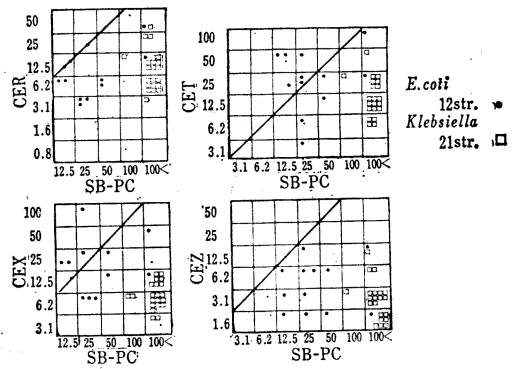


図12 *E. coli*, *Klebsiella* の感受性相関 (SB-PC : cephalosporin 系)

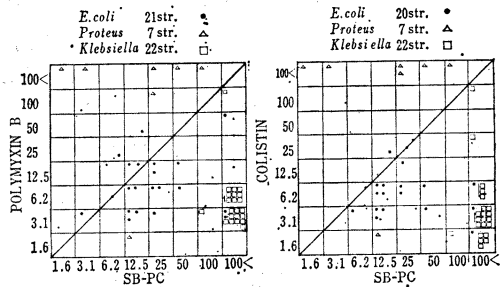


図13 *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* の感受性相関 (SB-PC : polymyxin B, colistin)

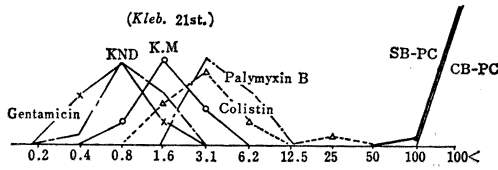


図14 *Klebsiella* の感受性分布

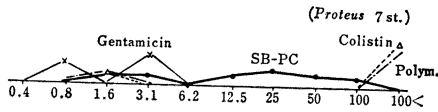


図15 *Proteus* の感受性分布

表1 標準株の感受性 (SB-PC)

	<i>Staph. aur.</i> 209P	<i>B. sub.</i> PCI 219
SB-PC	3.1	0.8
Polymyxin B	6.2	3.1
Gentamicin	0.1	0.05
Colistin	50	50

性は 3.1 mcg/ml, polymyxin B 6.2, gentamicin 0.1, colistin 50 mcg/ml であつた。また枯草菌 PCI 219株の SB-PC に対する感受性は 0.8, polymyxin B 3.1, gentamicin 0.05, colistin 50 mcg/ml であつた。

血 中 濃 度

SB-PC の血中濃度を heart-infusion-agar で *Bac. subtilis* PCI 219株をもちいる帯培養法²⁾でおこなつた。standard curve の作製は SB-PC の人血清希釈と

pH 7.2 の 磷酸緩衝液希釈の両方で行なつた。その結果、緩衝液希釈のほうが血清希釈よりも阻止帯が長く出る (図16)。

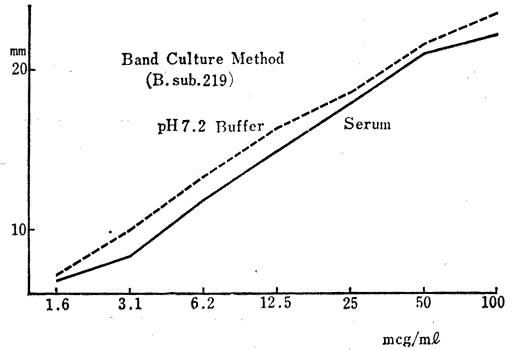


図16 SB-PC の standard curve

早朝空腹時に SB-PC 1回 500mg を筋注した健康成人3名の血中濃度は表2, 図17に示すとおりである。peak は30分ないし1時間にあり血清希釈標準液による平均値は30分17.1, 1時間 16.5 mcg/ml で、以後下降し、6時間2.2, 8時間 1.1 mcg/ml となる。また 1g 1回筋注時の血中濃度は1例にすぎないが peak は1時間目

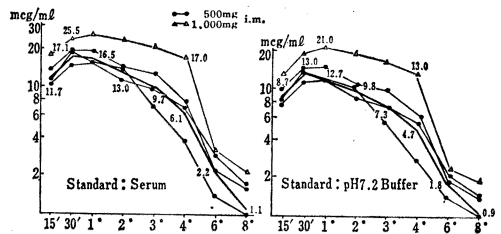


図17 血中濃度 (SB-PC)

表2 血 中 濃 度 (SB-PC)

	Blood levels									Dose	Standard solution
	SB-PC i.m.										
	15'	30'	60'	2°	3°	4°	6°	8°			
No. 1	13.5	19.0	19.0	14.5	12.5	7.8	2.4	1.6	0.5 g	Serum	
No. 2	10.5	14.5	15.0	11.0	9.5	6.8	2.8	1.7			
No. 3	11.0	18.0	15.5	13.5	7.0	3.7	1.4	0			
Avg.	11.7	17.1	16.5	13.0	9.7	6.1	2.2	1.1			
No. 4	17.5	23.5	25.5	23.0	20.5	1.7	3.2	2.4	1.0 g	Buffer	
No. 1	10.0	14.5	14.5	11.0	9.5	6.1	1.9	1.4	0.5 g		
No. 2	7.8	11.0	11.5	8.4	7.3	5.3	2.1	1.5			
No. 3	8.4	13.5	12.0	10.0	5.3	2.7	1.3	0			
Avg.	8.7	13.0	12.7	9.8	7.4	4.7	1.8	0.9			
No. 4	13.0	19.0	21.0	18.5	16.0	13.0	2.3	1.9	1.0 g		

表3 血中濃度 (CB-PC)

Blood levels										
CB-PC i. m.										
	15'	30'	1°	2°	3°	4°	6°	8°	Dose	Standard solution
No. 1	8.1	9.2	16.0	5.9	2.6	2.1	1.4	0	0.5 g	Serum
No. 2	17.5	15.0	12.5	11.0	4.2	2.0	0.6	0		
No. 3	13.0	10.5	9.9	3.6	2.1	1.2	tr.	0		
Avg.	12.9	11.6	12.8	6.8	3.0	1.8	0.7	0		
No. 4	36.0	25.0	15.0	12.5	12.5	7.8	2.6	1.5	1.0 g	
No. 1	5.6	8.2	10.0	4.2	2.0	1.7	1.1	0	0.5 g	Buffer
No. 2	11.0	9.6	8.2	7.2	3.2	2.0	0.6	0		
No. 3	8.2	7.0	6.6	2.9	1.7	1.1	tr.	0		
Avg.	8.3	8.2	8.2	4.8	2.4	1.6	0.6	0		
No. 4	19.5	14.5	9.6	8.0	8.0	5.2	2.2	1.2	1.0 g	

にあり血清希釈標準液では 25.5 mcg/ml であつた。

同様な方法で CB-PC を SB-PC と同じ被験者に筋注し cross over して血中濃度を測定した。CB-PC で

も血清希釈標準液では緩衝液希釈標準液より阻止帯が短かく出ている (図18)。

cross over の成績は図19, 20, 表2, 3 にしめすように SB-PC は CB-PC よりやや血中濃度の高い傾向がある。15分値のみ [J.M.] 例のように CB-PC のほうが高い例もあるが、一般に SB-PC のほうが高い血中濃度を持続している。

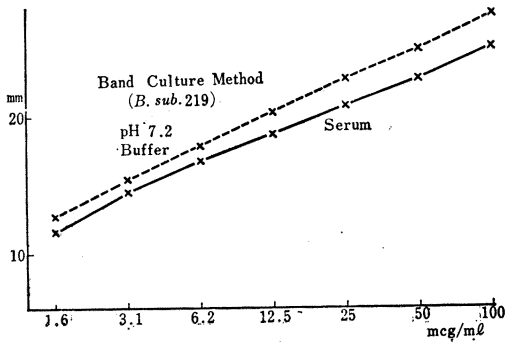


図18 CB-PC の standard curve

尿中排泄

血中濃度測定と同時に、尿を SB-PC 投与後2時間毎に8時間まで採取し、これを pH 7.2 の磷酸緩衝液で20倍に希釈し血中濃度と同様にして測定した。ただしこのばあい、同じ磷酸緩衝液希釈による標準曲線を用いた。

SB-PC 500 mg 筋注時の8時間までの尿中排泄量は3例平均 364.7 mg で72.9%という高い排泄率で、同一

人に cross over した CB-PC では8時間平均排泄量 305.7 mg, 61.4%の回収率で SB-PC より多少低いようであつたが顕著な差ではない (表4, 図19, 20)。

臓器内濃度

濃度測定は、枯草菌 PCI 219 株を用いる帯培養法²⁾によつた。

I. SB-PC の臓器エマルジョンよりの試験管内回収率
体重 200 g 前後のラットを瀉血死させ、各臓器をとり出し、乳鉢で磨細し、SB-PC

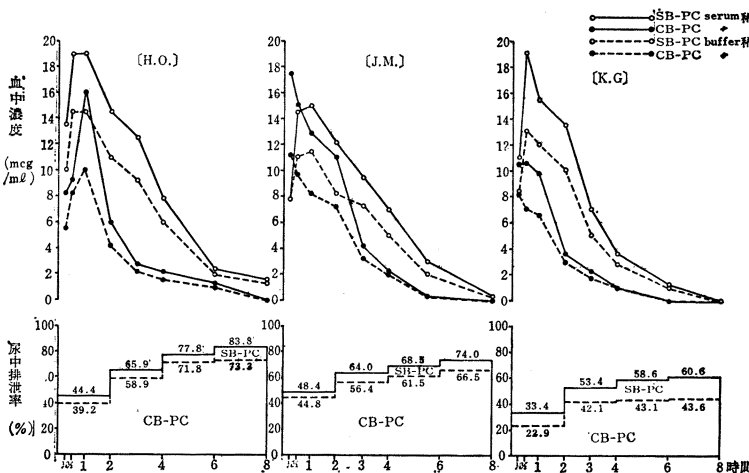


図19 血中濃度 SB-PC, CB-PC cross over による比較 (500mg i. m.)

表4 尿中排泄 (SB-PC, CB-PC の cross over)

SB-PC i. m.							
	2°	4°	6°	8°	Total	%	Dose
No. 1	222.0	107.8	59.4	30.1	419.3	83.8	0.5 g
No. 2	242.0	78.0	22.4	29.4	371.8	74.3	
No. 3	165.2	100.0	28.0	10.2	303.4	60.6	
Avg.	209.7	95.3	36.6	23.2	364.8 mg	72.9%	
CB-PC i. m.							
	2°	4°	6°	8°	Total	%	Dose
No. 1	190.8	99.0	46.0	12.8	348.6	69.7	0.5 g
No. 2	224.0	58.3	25.5	22.5	330.3	66.1	
No. 3	114.4	96.1	25.0	2.6	238.1	47.6	
Avg.	176.4	84.5	32.3	12.6	305.7 mg	61.4%	
No. 4	282.0	125.0	225.0	164.5	796.5	80.0	1.0 g

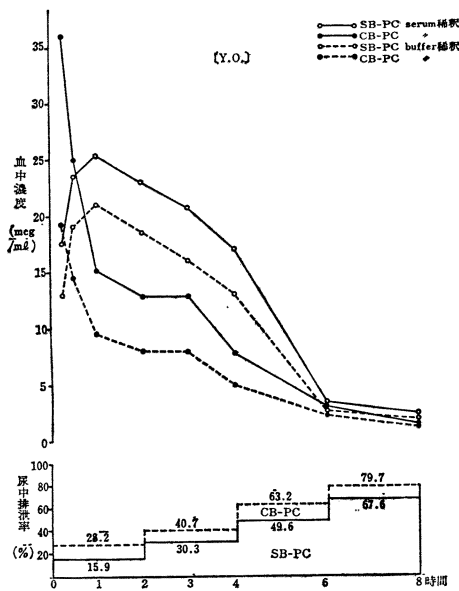


図20 血中濃度 SB-PC, CB-PC の cross over による比較 (1000mg i. m.)

の生食水溶液を4倍量添加し、5倍希釈臓器エマルジョンとして24時間冷所に保存し、十分に拡散均一化させてから上清のSB-PC濃度を帯培養法で測定した。なおSB-PCの理論的最終濃度は0.8 mcg/mlおよび8 mcg/mlになるようにした。

各臓器について3匹のラットによる値を平均した結果は表5のとおりで、低濃度(0.8 mcg/ml)、高濃度(8 mcg/ml)とも80%以上の回収率である。

同様な実験をCB-PC, AB-PCについて行なった成

表5 Recovery rate of SB-PC

average of 3 rats (mcg/g)

Theoretical value	0.80	8.0
Liver	0.63	6.6
Spleen	0.63	7.5
Kidney	0.56	7.9
Lung	0.65	9.9
Muscle	0.65	8.2
Brain	0.60	5.9
Blood	0.71	10.6

績^{3),4)}と比較すると図21のとおりである。すなわちSB-PCはCB-PCよりやや回収率が低く、CB-PCはSB-PCよりも低い。

II SB-PCのラット臓器内濃度

体重200gのラットに体重kg当り9mgのSB-PCを筋注し、1/2, 1, 2, 4時間目に瀉血死させ、以下回収実験と同じ操作により各臓器内濃度を測定した。各群3匹の平均値は表6のとおりである。表6(a)は実測値そのまま、いわゆるfree SB-PCの値を示し、(b)は試験管内回収率で補正したものである。濃度は腎、肝>血液>肺>脾の順で、筋肉および脳には証明できなかった。このような各臓器内濃度の時間的推移をCB-PC, AB-PCについて同様の実験を行なった成績^{3),4)}をともに図示すると、図22のとおりで、同種のpenicillinであるCB-PCとよく似ているが濃度の高さはSB-PCがやや高いようである。

III 胆汁内排泄

体重2kg余の家兔を開腹し、総胆管にビニール・チ

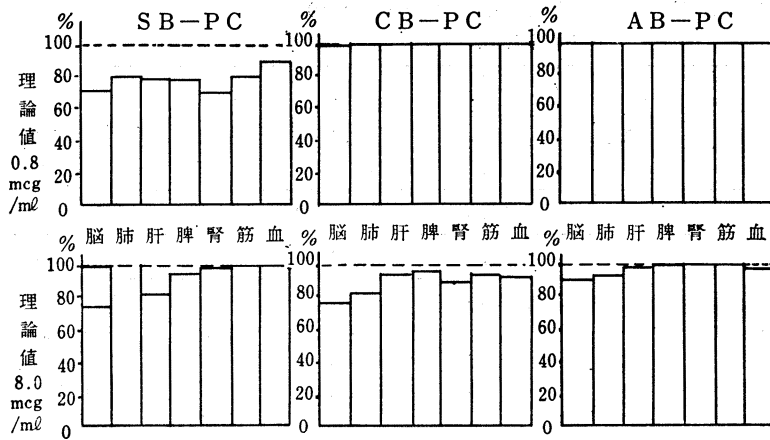


図21 臓器エマルジョンによる回収実験 (SB-PC, CB-PC, AB-PC の比較)

表 6 (a) Tissue concentrations of SB-PC(free) average of 3 rats ; 9 mg/kg i. m.

Organ	Time after inj.			
	1/2	1	2	4
Liver	17.6	5.8	1.4	0
Spleen	2.65	3.36	2.2	2.46
Kidney	19.6	11.4	3.23	1.9
Lung	5.58	4.4	2.7	2.5
Muscle	0	0	0	0
Brain	0	0	0	0
Blood	6.4	3	0.26	0

(mcg/g)

表 6 (b) Tissue concentrations of SB-PC(total) (corrected by recovery rates) average of 3 rats ; 9 mg/kg i. m.

Organ	Time after inj.			
	1/2	1	2	4
Liver	22	7.25	1.85	0
Spleen	3.4	4.3	2.85	3.15
Kidney	22	13.3	4.5	2.9
Lung	6.25	5.35	3.4	3.2
Muscle	0	0	0	0
Brain	0	0	0	0
Blood	6.4	3	0.26	0

(mcg/g)

ューブを入れて胆汁を自由に流出せしめておき、SB-PC 6 mg/kg を耳静脈に注入した後、毎10分に胆汁を採取して、そのSB-PC濃度を帯培養法で測定し、同時に血中濃度も測定した。このばあい標準としては buffer 希釈液を用いた。その結果は図23のとおり胆汁中には血

中濃度の20倍以上に達する高濃度で排泄された。胆汁内総排泄量は 226 mcg で投与量の 1.7% に相当した。こういう胆汁内への高濃度の排泄は CB-PC と同様である⁵⁾。

臨床使用成績

SB-PC を胆嚢炎 1 例、肺炎 1 例、腎盂腎炎 2 例、外科的感染症 2 例、縦隔洞膿瘍 1 例、白血病の発熱例 2 例、計 9 例に使用し、その臨床効果を検討した。投与量は 1 日量 1 g ないし 4 g とし、これを

筋注した。投与日数 1 日あるいは 2 日というものもあるが、大体 7~14 日で、筋注の局所痛以外には特に副作用をみとめなかつた (表 7)。

症例 1. 肺炎の例 (図 24) ではステロイドを併用しているが有効であった。起炎菌は前後の喀痰中の菌より考えて *Neisseria* と思われる。 α -*Streptococcus* は normal flora の contamination と考えられ、また *Klebsiella* は菌量も少なく、また AB-PC 耐性でもあるので臨床的経過より起炎菌と考えられない。

症例 2. 胆嚢炎例で扁桃炎および全身皮膚の膿疱があつたが SB-PC で解熱した。しかし本症は当初十二指腸ゾンデが成功せず、SB-PC 投与前の菌は不明であり、解熱後の B-胆汁には *Pseudomonas* を証明し、これだけが起炎菌かどうか判定不能であるが、いちおう臨床的に有効と考えられた。その後 gentamicin を使用して無菌化に成功している。

その他、腎盂腎炎の 2 例については、起炎菌はいずれも *E. coli* であつたが、AB-PC 感受性 (卅) の例には有効で、AB-PC 感受性 (-) の例には無効であつた。*Klebsiella* を証明した皮下膿瘍には有効か? という程度であり、同じく *Klebsiella* を証明した縦隔洞膿瘍には無効に終つたが、これは上記感受性検査の項で述べたように *Klebsiella* は本剤に対し、ほとんどすべて 100 mcg/ml 以上の耐性を示すことから当然と考えられる。化膿性リンパ節炎 (起炎菌不明) の 1 例には無効で、外科的排膿を必要とした。なお著明な発熱を伴う白血病 2 例に本剤を投与し、うち 1 例で解熱を認めた。本剤のように毒性が少なく大量投与可能でグラム陽性菌、陰性菌の双方に有効な抗生剤は起炎菌不明の感染に対し大量投与を試みることも応用面の 1 つと考えられ、今後検討してみたいと考える。

表7 SB-PC 治験症例

		病名	菌	投与量	効果
1	40♂	肺炎	<i>Neisseria</i>	1g×1 2g×2	有効
2	28♂	胆嚢炎	<i>Pseudomonas</i>	3g×14	有効
3	52♀	腎盂腎炎	<i>E. coli</i> AB-PC (-)	1.5g×2	無効
4	20♀	腎盂腎炎 慢性扁桃炎	<i>E. coli</i> AB-PC (卅)	1.5g×10	有効
5	43♀	皮下膿瘍	<i>Klebsiella</i> AB-PC (-)	1.5g×1	有効 (?)
6	28♂	化膿性リンパ節炎		2g×1 4g×5	無効 (排膿)
7	67♀	縦隔洞瘍	<i>Klebsiella</i> AB-PC (-)	1.5g×1 2g×3 4g×5	無効
*8	44♀	リンパ性白血病		1g×7	解熱す
*9	29♂	急性骨髄性白血病		1g×3 3g×4	解熱せず

PC より一般にやや高く、かつ持続が少し良いという傾向が認められた。

3) SB-PC は尿中によく排泄され、尿中排泄量は CB-PC とほぼ同等である。

4) 胆汁内排泄をウサギを用いて検討したところ、CB-PC と同様に、胆汁内にきわめて高濃度に排泄された。

5) ラットを用いての臓器内濃度では、腎、肝に高く、CB-PC と酷似していたが AB-PC、CB-PC よりやや高い傾向が認められた。

6) 9例の臨床例に1日1~4g を使用し、白血病の1例に解熱効果をみとめ、腎盂腎炎1例および

肺炎、胆嚢炎の各1例に有効であった。なお副作用は1例にも認められなかった。

まとめ

Sulfobenzylpenicillin (SB-PC) について基礎的、臨床的に検討した結果、次のような成績を得た。

1) 病原分離菌について感受性検査を行ない、他の諸種抗生剤に対する感受性と比較し、*Staph. aureus* および *Pseudomonas aeruginosa* は SB-PC に対し carbenicillin (CB-PC) によく似た感受性をもつことをたしかめた。その他 *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* の感受性をも検討した。

2) 成人に筋注後の血中濃度 (cross over) は CB-

文献

- 1) 石山俊次ほか: Chemotherapy 16(1): 98, 1969
- 2) 大久保 滉: 内科宝函 2(10): 906, 1955
- 3) 大久保 滉ほか: Chemotherapy 17(7): 1171, 1969
- 4) 藤本安男ほか: Chemotherapy 16: 403, 1963

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON SULFOBENZYL PENICILLIN

HIROSHI OKUBO, YASUO FUJIMOTO, YURUKO OKAMOTO,

KYOSHU GO and JUNKO MAKINO

First Department of Internal Medicine,

Kansai Medical School, Osaka, Japan

Sulfobenzylpenicillin (SB-PC), a newly synthesized penicillin derivative, was examined on its antibacterial activity, absorption, excretion and distribution in the body. Some clinical trials were also carried out.

1) Tests on the sensitivity of clinical isolates revealed that the sensitivity of *Staphylococcus aureus* strains and *Pseudomonas aeruginosa* strains to SB-PC mostly resembled to that of carbenicillin (CB-PC) among various antibiotics. Clinically isolated *E. coli*, *Klebsiella* and *Proteus* strains were also examined on their sensitivity to SB-PC as well as to other antibiotics.

2) Blood levels of SB-PC in human adults after intramuscular injection were generally higher than those of CB-PC, and their durability, too, was somewhat superior to that of the latter.

3) SB-PC was mainly excreted into the urine at a rate similar to that for CB-PC.

4) Studies on the biliary excretion of SB-PC in rabbits revealed that the antibiotic is excreted into bile at a very high concentration similar to CB-PC.

5) SB-PC was distributed into kidneys and liver at the highest concentration among organs. The behaviour of SB-PC in the rat's body closely resembled that of CB-PC, while tissue concentrations of SB-PC were somewhat higher than those of CB-PC as well as those of aminobenzylpenicillin.

6) Nine patients with various infections were treated with SB-PC (1 to 4 g daily, intramuscularly). Favourable results were obtained in 4 cases: pyelonephritis, 1; pneumonia, 1; cholecystitis, 1; acute leukemia, 1 (alleviation of fever). None of the patients showed any untoward reactions.