

小児科領域における Sulfobenzylpenicillin の基礎的ならびに臨床的検討

西村忠史・小谷 泰・浅谷泰規

大阪医科大学小児科学教室

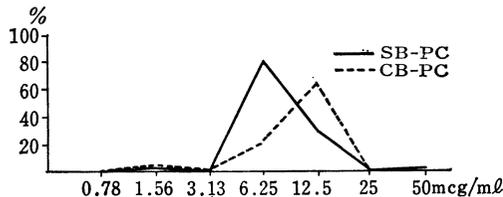
今日小児細菌性感染症に合成 penicillin 製剤の果たした治療効果は極めて大きい。なかでも ampicillin (AB-PC) のような広域抗菌スペクトラムを有する製剤は日常診療に供されることが甚だ多い。今度、武田薬品化学研究所にて開発された sulfobenzylpenicillin (SB-PC) は化学構造上 AB-PC, carbenicillin (CB-PC) と類似しており AB-PC の amino 基, CB-PC の carboxyl 基が sulfo 基に置換されたものである。したがって AB-PC と同様にグラム陽性, 陰性菌に抗菌力を有し, とくに CB-PC に似て緑膿菌, 変形菌に対しても有効性を有している。グラム陰性桿菌感染症の増加が指摘され, その治療に種々の困難がとり上げられている現況下では本剤の開発, その治療効果に対する期待は大きい。そこで著者らは主に小児グラム陰性桿菌感染症に対し本剤の治療を試み, 併せて若干の基礎的検討を行なったのでその成績について述べる。

SB-PC 感受性

病巣分離 coagulase 陽性ブ菌23株, 大腸菌15株, 変形菌29株, 緑膿菌31株について SB-PC 感受性を日本化学療法学会標準法に準じて行ない, CB-PC のそれと比較した。

(1) coagulase 陽性ブ菌に対する SB-PC 感受性

SB-PC 感受性分布は 1.56~50 mcg/ml の間にあつて, 分布の peak は 6.25 mcg/ml にみられ, 23株中22株は 12.5 mcg/ml 以下の濃度で发育阻止されている。CB-PC 感受性分布 peak は 12.5 mcg/ml で SB-PC,



	株数	M I C mcg/ml				
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5
SB-PC	23		1		19	7
CB-PC	23	1	1	1	5	15

Staph. aureus 209P SB-PC 3.13mcg/ml
CB-PC 1.56mcg/ml

図1 Staph. aureus に対する SB-PC, CB-PC 感受性

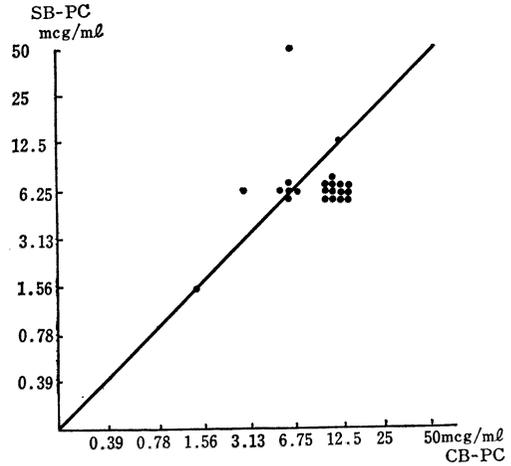
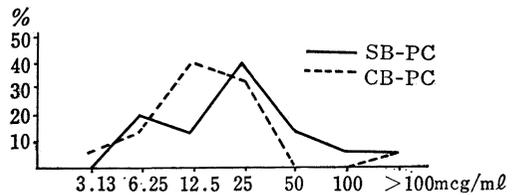


図2 Staph. aureus に対する SB-PC, CB-PC 感受性相関



	株数	M I C mcg/ml						
		3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
SB-PC	15		3	2	6	2	1	1
CB-PC	15	1	2	6	5			1

E. coli NIH SB-PC 6.25mcg/ml
CB-PC 3.13mcg/ml

図3 E. coli に対する SB-PC, CB-PC 感受性

CB-PC の感受性相関よりみて SB-PC は CB-PC に比し抗菌力は1濃度段階強い。

(2) 大腸菌に対する SB-PC 感受性

SB-PC 感受性分布 peak は 25 mcg/ml で CB-PC のそれは 12.5 mcg/ml で SB-PC, CB-PC 感受性相関では SB-PC の抗菌力は CB-PC よりやや劣り 15 株中 7 株は 1 濃度段階弱く, 6 株は同等であつた。

(3) 変形菌に対する SB-PC 感受性

変形菌では 1.56 mcg/ml に感受性分布 peak がみられ, 29株中17株は 6.25 mcg/ml 以下の濃度で发育阻止

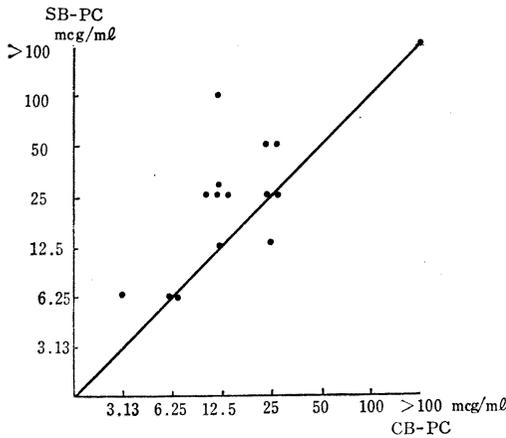


図4 *E. coli*に対する SB-PC, CB-PC 感受性相関

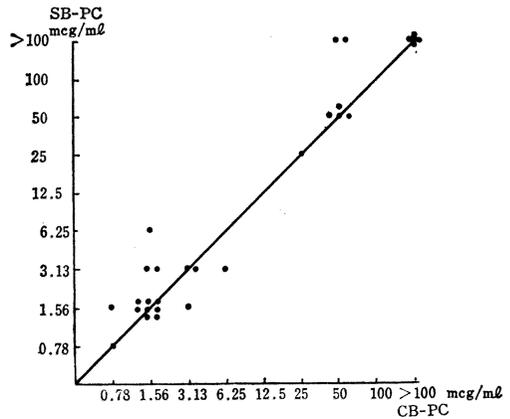
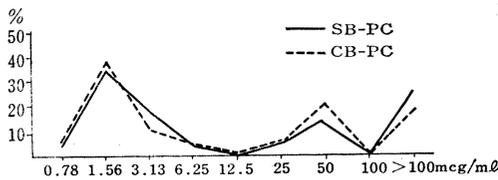


図6 *Proteus* に対する SB-PC, CB-PC 感受性相関



	株数	M I C mcg/ml								
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
SB-PC	29	1	10	5	1		1	4		7
CB-PC	29	2	11	3	1		1	6		5

Pr. vulgaris

	株数	M I C mcg/ml								
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
SB-PC	14	2		1						6
CB-PC	14	2		1			1	6		4

Pr. mirabilis

SB-PC	15	1	8	4	1					1
CB-PC	15	2	9	2	1					1

図5 *Proteus* に対する SB-PC, CB-PC 感受性

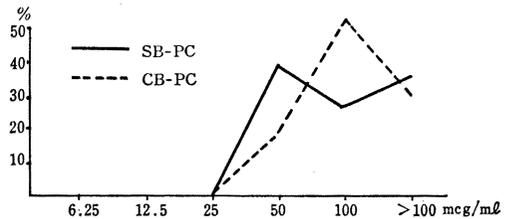
され、CB-PC と同等の抗菌力を示した。とくに *Proteus mirabilis* に対する抗菌力はすぐれ15株中14株は6.25 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止されている。

(4) 緑膿菌に対する SB-PC 感受性

SB-PC 感受性分布は50 mcg/ml から100 mcg/ml 以上濃度で、分布 peak は50 mcg/ml、CB-PCでは100 mcg/ml を示し、感受性相関からは両者ほとんど等しい抗菌力を示したが、31株中6株はSB-PCが1濃度段階つよい抗菌力を示した。

SB-PC の吸収, 排泄

SB-PC の血中濃度ならびに尿中排泄量は普通寒天



	株数	M I C mcg/ml			
		25	50	100	>100
SB-PC	31		12	8	11
CB-PC	31		6	16	9

図7 *Ps. aeruginosa* に対する SB-PC, CB-PC 感受性

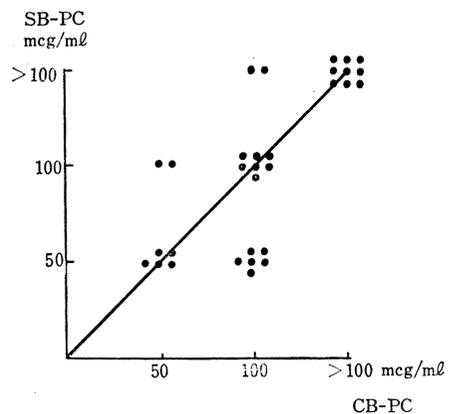


図8 *Ps. aeruginosa* に対する SB-PC, CB-PC 感受性相関

(pH 6.5) を用い、*B. subtilis* PCI 219 を検定菌として川上・鳥居氏重層法で測定した。なお標準曲線を予備実験にて1/10 M 磷酸緩衝液(pH 7.0)、人血清希釈液に

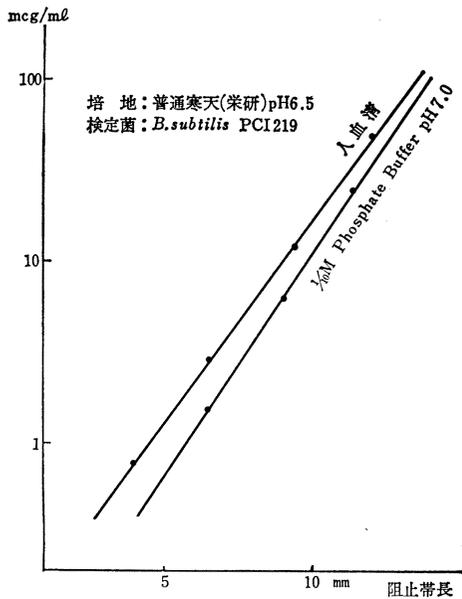
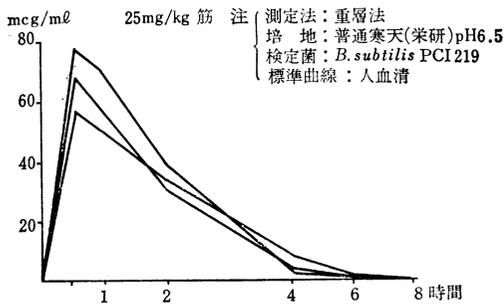


図9 SB-PC の標準曲線 (重層法)

て作製して検討したが、人血清希釈にて阻止帯長の短縮がみられることから、血中濃度測定には人血清希釈液を、尿中濃度測定には磷酸緩衝液を用いて標準曲線を作製した。

血中濃度は筋注、静注の場合について検討した。即ち筋注では SB-PC 体重 kg 当り 25 mg 1 回筋注し、30分、1、2、4、6、8 時間後に採血して測定した。静注は solita 3号 500 ml を点滴し、点滴静注例ではこれに SB-



性別	年齢	体重	血中濃度 mcg/ml					
			30分	1	2	3	6	8時間
♂	5才6カ月	17.5kg	78 (32)	70 (29)	40 (12.5)	3.6 (N.D)	0.5	N.D.
♂	8才	25kg	56 (21)	50 (19)	34 (10)	8.6 (1.2)	0.4 (N.D.)	N.D.
♂	10才2カ月	24kg	68 (29)	56 (21)	32 (9.2)	4.8 (0.5)	0.5 (N.D.)	N.D.
平均			67.3	58.7	35.3	5.7	0.47	N.D.

() : 標準曲線...Buffer

図10 SB-PC の血中濃度

PC 体重 kg 当り 50 mg を加え 6 時間点滴、また single shot 例では SB-PC 体重 kg 当り 25 mg 1 回静注した。なお採血測定は静注後 15 分、30 分、1、2、4、6、8 時間に行なった。尿中排泄量は SB-PC 体重 kg 当り 25 mg 1 回筋注後 2、4、6、8 時間に採尿し測定した。

対象は筋注の場合 5 歳 6 カ月～10 歳 2 カ月の健康小児 3 例、静注は 5 歳 6 カ月、6 歳 2 カ月の小児である。なお点滴静注では 4 歳 9 カ月の腸炎症例についても検討した。

SB-PC 筋注時の血中濃度は 30 分後に濃度 peak を示し、平均 67.3 mcg/ml で 1 時間 58.7 mcg/ml、2 時間 35.3 mcg/ml、4 時間 5.7 mcg/ml と急速に低下し、6 時間 0.47 mcg/ml で 8 時間後にはほとんど血中に証明されない。なお半減期は 2 時間である。次に静注の場合であるが長時間の点滴を行なうため予め各種の溶液に SB-PC を溶解し室温にて安定性を比較検討した。即ち溶解時の濃度を 100 として 12 時間までの濃度をみると、solita 3号を用いた場合は 12 時間まではほとんど力価の低下はみられないが、磷酸緩衝液、5%糖液では 6 時間以降やや低下傾向がみられる。したがって点滴静注 6 時間の検討では室温による力価への影響を無視して測定値を算出した。

表1 SB-PC 安定性と溶解液
1/10 M phosphate buffer pH 7.2

	溶解時	3時間後	6時間後	12時間後
室温	28°C	28°C	30°C	30°C
SB-PC	100	100	97.3	97.0
CB-PC	100	100	95.0	93.5
5% Glucose				
SB-PC	100	100	98.9	98.9
CB-PC	100	100	97.0	97.0
Solita 3号				
SB-PC	100	100	99.8	99.9
CB-PC	100	100	99.7	99.7

点滴静注例 (6 歳 2 カ月) では SB-PC 1.0 g (50 mg/kg) 投与後 30 分の血中濃度は 21 mcg/ml、1 時間 20 mcg/ml、2 時間 22 mcg/ml、4 時間 25 mcg/ml、6 時間 27 mcg/ml となり、8 時間後即ち点滴中止後 2 時間には急速に低下して 1.7 mcg/ml となる。

一方 single shot (5 歳 6 カ月) では SB-PC 412.5 mg (25 mg/kg) 投与後の血中濃度 peak は 15 分で 124 mcg

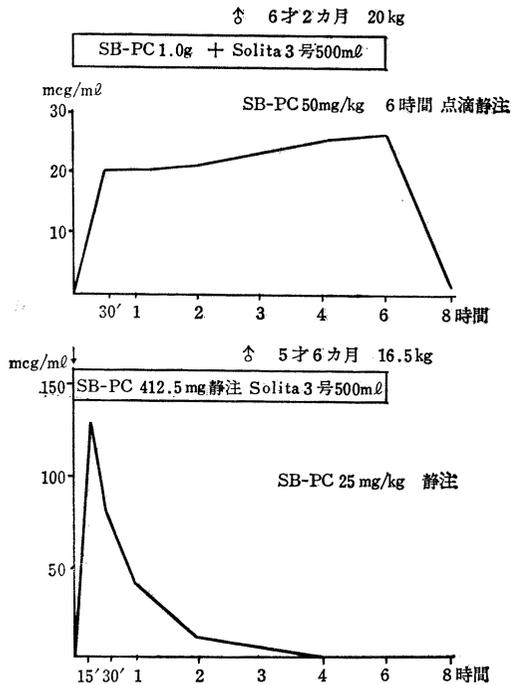


図11 SB-PC の点滴静注， 静注時の血中濃度

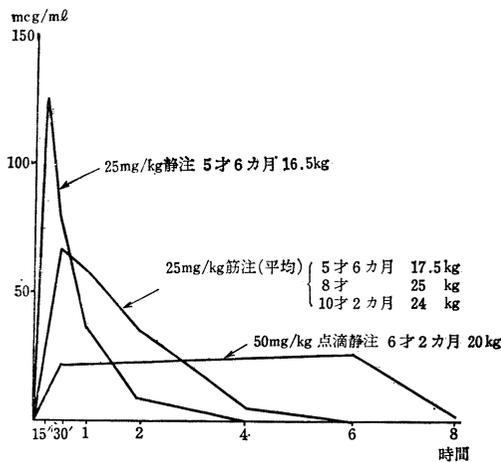


図12 SB-PC の静注， 点滴静注， 筋注時の血中濃度

/ml であり，30分後 80 mcg/ml，1時間後 58 mcg/ml と極めて急速に低下し 2 時間後 8.4 mcg/ml となるが 4 時間後には血中に証明されない。図 12 はそれぞれ筋注，静注，点滴静注時の血中濃度推移を比較して示したものである。

次に病態症例として腸炎(4 歳 9 カ月) 患児に SB-PC 点滴静注した場合をみると，本例は既に入院前に某医に受診，投薬をうけていたために点滴開始前 34 mcg/ml

の血中濃度を示しており，また臨床症状ならびに検査所見からも脱水症状を呈していた。SB-PC 800 mg (50 mg/kg) を solita 3 号 500 ml に溶解 12 時間点滴のスケジュールで治療を開始した。

血中濃度は図示せるように点滴開始後 1 時間で 44.0 mcg/ml となり，以後ほぼ一定した血中濃度推移を示し，12 時間後には 58.0 mcg/ml に達している。前述の点滴症例では solita 3 号 500 ml，SB-PC 50 mcg/ml を 6 時間点滴静注して血中濃度は 20~27 mcg/ml と本症例に比し低い。これは本症の場合脱水症状があり，尿量も 12 時間で 100 ml と少なく，この点の影響が大きいと考えられる。

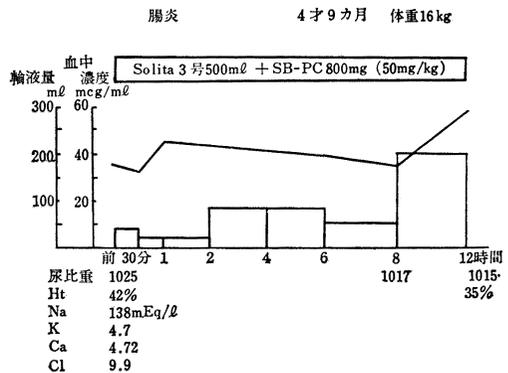


図13 SB-PC 点滴静注時の血中濃度

尿中排泄は 3 例について検討した。SB-PC 体重 kg 当り 25 mg 1 回筋注後 8 時間までに排尿された全尿を回収して測定，排泄率は投与量との比をもつて表わした。筋注後 4 時間までに大部分は排泄され，第 2 例の 6 時間まで測定した症例を除けば筋注後 8 時間までの排泄率は 75.7%，84.7%であった。

SB-PC の臨床効果

小児各種細菌性感染症即ち気道感染症 2 例，膿胸 1 例，腸管感染症 5 例，手術後感染症，熱傷感染それぞれ 1 例，計 10 例に SB-PC の治療を試みた。年齢は 1 カ月~14 歳，投与方法は筋注 6 例，点滴静注 2 例，点滴静注後筋注を行なったもの 2 例である。なお筋注例で局所散布を併用したものが 1 例ある。投与量は 1 日 500~4500 mg で体重 kg 当り 53~187 mg で，4~25 日間投与した。臨床効果判定は急性気道感染症では投与後 72 時間，腸管感染症では 96 時間までに症状の改善，菌消失をみたものを有効とし，その他の症例では臨床症状ならびに細菌学的検査の好転を参考にして効果を判定した。

治療効果は 10 例中有効 7 例，無効 3 例で，気道感染症

表2 SB-PC の尿中排泄

25 mg/kg 筋注

測定法：重層法
培地：普通寒天(栄研) pH 6.5
検定菌：*B. subtilis* PCI 219
標準曲線：1/10 M 磷酸緩衝液 pH 7.0

氏名	性別	年齢	体重	尿中排泄量 (mg)				総排泄量 (mg)	排泄率 (%)
				2	4	6	8時間		
	♂	5歳6ヵ月	17.5 kg	400	22.5	0.28	0.96	423.7	84.7
	♂	8歳	25 kg	56	88	5.5		(149.5)	(23.9)
	♂	10歳2ヵ月	24 kg	288	160	5.0	1.65	454.7	75.7

() : 6時間値

表3 SB-PC の治療効果

No.	病名	性別	年齢 歳.月.	1日投与量 ()mg/kg	投与 期間	病原細菌	症状好 転までの 日数	菌陰性 化までの 日数	効果	副作用
1	扁桃炎	♂	14.0	2500 mg (53)	4日	<i>Staph. epid.</i> : PC-G(-), SM(-), CP(+), TC(-), CER(-), KM(-), EM(-)	2	6	有効	-
2	喉頭炎 気管支炎 喉頭狭窄	♂	.1	500 (119)	7	<i>Klebsiella</i> : AB-PC(-), CP(-), TC(-), SM(-), KM(-), CER(-), GM(-)	-	-	無効	-
3	膿胸	♀	.4	1000(147) 500(73)	4* 7*	<i>Ps. aerg.</i> : PC-G(-), TC(-), SM(-), CP(-), KM(-), CER(-), EM(-), GM(+), SB-PC>100, CB-PC>100	10	5	有効	-
4	腸炎	♀	.2	750 (163)	7	<i>E. coli</i> : AB-PC(+), CP(+), TC(+), SM(+), KM(+), CER(-)	-	-	無効	-
5	"	♀	2.0	2000 (160)	4	<i>E. coli</i> : AB-PC(+), CP(+), TC(-), SM(-), KM(+), CER(-), GM(+), NA(+)	-	-	無効	-
6	大腸炎	♀	4.0	1600 (100)	5	<i>Klebsiella</i>	3	3	有効	疼痛
7	"	♀	7.6	1000(50) 1500(75)	4 1	-	3	-	有効	-
8	"	♂	8.0	2250 (73)	4	<i>E. coli</i> : SM(-), CP(-), TC(-), KM(-), CER(+), NA(+), GM(+)	3	3	有効	-
9	Klippel-Feil 症候群 人工肛門感染	♀	.4	750 (187)	25*	<i>Ps. aerg.</i> : TC(+), KM(-), CER(-), PC-G(+), CL(+), AB-PC(-), SB-PC>100, CB-PC 50	15	15	有効	-
10	熱傷(Ⅱ度)	♂	10.0	4500(173) 250(局所)	8* 16*	<i>Ps. aerg.</i> : SM(-), TC(+), KM(-), CER(-), GM(+), PLB(+), CL(+), SB-PC100, CB-PC 100	12	25	有効	-

• 点滴 ◦ 点滴→筋注

* *Pr. vulgaris* 混合感染(10日後)……19日目陰性化
* *Pr. mirabilis* 混合感染……7日目陰性化
* *Staph. aureus*→*Ps. aeruginosa*

では無効1例、腸管感染症では4例中無効2例であった。

症例 1. 急性扁桃炎, 14歳 男

来院3日前より発熱、咽頭痛にて某医でCP, LMの療をうけていたが解熱せず本院を訪れた。体温38.3°C, 扁桃白色義膜著明、咽頭は強度に発赤していた。SB-PC 1日2.5g (53 mg/kg) 2回に分け筋注した。翌日より解熱、3日目には扁桃義膜も消失した。入院時扁桃義膜

より *Staph. epidermidis* を検出した。3日後の培養にて同菌を証明したが菌数は減少しており、6日目陰性。 *Neisseria* を検出するのみとなった。

症例 2. 急性喉頭炎, 気管支炎, 喉頭狭窄 1ヵ月 男
来院2週間前より発熱39.0°C, 時々呼吸困難があり、咳嗽、嘔吐を訴えていた。とくに吸気時の呼吸困難が次第に強くなったため来院。

上記診断にて入院した。入院時は体温37.1°C, 喘鳴著

明、白血球数 11500/mm³、咽頭、喀痰より *Klebsiella* を検出した。GM 10日間使用し症状の好転を認めたが、喘鳴、*Klebsiella* 消失せず 1日 SB-PC 500 mg (119 mg/kg) の筋注を行なった。7日間使用するも喀痰の減少なく、菌消失もみられなかつたため無効と判定した。

症例 3. 膿胸 4カ月 女

昭和45年10月5日より左膿胸にて入院、穿刺膿汁より *Staph. aureus* を検出した。10月6日 drainage 施行、CER, KM, MCI-PC の治療を続け、呼吸困難も漸次軽転し、10月10日頃には体温も 37.0°C になつた。入院時白血球数 19700/mm³、入院第14日目膿汁の淡緑色に気付き直ちに培養 *Ps. aeruginosa* を証明した。10月17日より SB-PC 1.0g 4日間、500 mg 7日間計11日間に亘って筋注した (73~147 mg/kg)

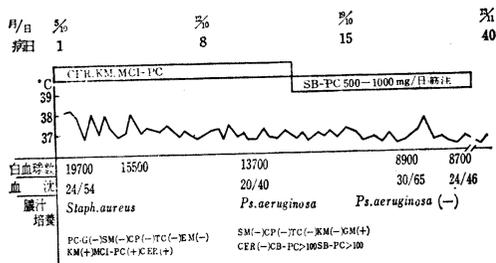


図14 症例 3 膿胸 4カ月 女

投与 4日目にはなお *Ps. aeruginosa* を認めたが、8日目には陰性となり膿汁の排出もみとめられず、胸部レ線所見も改善された。なお *Ps. aeruginosa* に対する B-PC の MIC は 100 mcg/ml 以上であつた。

症例 8. 急性大腸炎 8歳 男

発熱 39.0°C、嘔吐、粘血便の主訴で来院した。急性

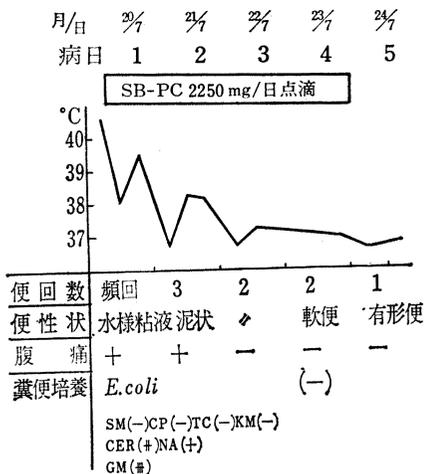


図15 症例 8 大腸炎 8歳 男

大腸炎の診断にて SB-PC 1日 2250 mg (78 mg/kg) を solita 3号と点滴静注を行ない、4日間継続した。入院第2日目より嘔吐、便回数も減少、便性状も流便状となつた。腹痛も第3日目には消失し、第5日目には便も正常となつた。なお入院時の糞便より *E. coli* を検出したが、第4日目の培養では陰性であつた。

症例10. 熱傷 (Ⅱ度) 10歳 男

癩癩の発作にて倒れ、胸腹部に熱湯を浴び入院する。入院13日目より緑色分泌物に気付き培養にて *Ps. aeruginosa* を検出した。直ちに SB-PC 1日 4.5 g 筋注を行ない、8日間投与した。分泌物の緑色は漸次軽減したが菌陰性化が見られぬため、9日目より SB-PC 1日 250 mg 局所散布を行なった。16日間の使用により菌も消失し、局所症状も著しく改善された。

副作用

筋注例において1例(第6症例)局所に強い疼痛を訴えた。10例中6例について血清トランスアミナーゼの測定を行なったが、症例10では SB-PC 1日 4.5 g 筋注 8日後に GOT 15.5 単位より 35 単位、GPT 3.0 単位より 33.5 単位に上昇した。

むすび

小児におけるグラム陰性桿菌の重要性はそれが今日全身感染症の主要起炎菌として注目されているところにある。加えてこれら感染症が年少児に多く発症していることを考えれば緑膿菌、変形菌等のグラム陰性桿菌に有効な新しい抗生物質の出現は本当に待ち望まれたものである。しかしこれら感染症の年齢的要因を考えた場合臨床効果はもちろんのこと、その用法、用量、副作用についても十分な検討が加えられねばならない。

まず著者らのえた SB-PC 感受性の成績では CB-PC に比較した場合、coagulase 陽性菌に対する抗菌力は SB-PC は CB-PC に比しややすぐれていたが、変形菌、緑膿菌に対しては著明な差はみられず、大腸菌に対してはやや劣つた。

SB-PC の吸収、排泄について筋注 25 mg/kg 1回で血中濃度 peak は 30 分で平均 67.3 mcg/ml、8時間にはほとんど血中に証明されない。とくに点滴静注時では 50 mg/kg 6時間投与で血中濃度推移は 20~27 mcg/ml と低い。小児の場合点滴静注を日常行なうことが多いが、SB-PC を使用する場合少なくとも 100 mg/kg 以上の投与が必要と考えられる。既に第19回日本化学療法学会総会において母子化療研究会より小児における抗生物質静脈内投与についての勧告がなされているが、本剤においても原則は同じで初期には筋注ないし single shot を

併用することが大切であろう。

SB-PC の臨床成績については10例中有効7例の結果をえている。とくに緑膿菌感染症3例は全例有効であったが、使用量は1日体重kg当り143~187mgと大量を用いた。しかし熱傷症例では8日間173mg/kg筋注によつても菌陰性化が見られず、局所散布によつて菌陰性化が出来た。

症例が少ないためなお今後の検討を必要とするが大腸菌を検出した腸管感染症3例中2例は無効で、尿路感染症に対するSB-PCの有効性の高いという報告にくらべ、腸管感染症では劣るように考えられる。

副作用としては幼児、学童の筋注例ではほとんどが疼痛を訴えているが、とくに激しいものが1例あり、今後小児に対してこの点での配慮が望まれるところである。既に腎機能低下患児使用に際しGOT、GPTの上昇が指摘されており、著者等の熱傷例で8日間投与でGOT、

GPTの軽度ではあるが上昇をみたものがある。グラム陰性桿菌感染症の年齢的特異性また新生児、未熟児における肝腎機能の未熟性を考えると本剤の適用については十分な検討が今後行なわれねばならない。

SB-PCの使用量については1日100mg/kg以上の投与が必要であろう。

文 献

- 1) 新薬シンポジウム Sulfobenzylpenicillin 抄録集：第19回日本化学療法学会総会，1971
- 2) 西村忠史，小谷泰，北川秀雄，藤原弘久：小児科領域における carbenicillin の検討。Chemotherapy 17：1196~1201，1969
- 3) Sulfobenzylpenicillin 説明書：武田薬品化学研究所，1970

CLINICAL AND LABORATORY STUDIES ON SULFOBENZYL PENICILLIN IN PEDIATRIC FIELD

TADAFUMI NISHIMURA, YASUSHI KOTANI and YASUNORI ASATANI
Department of Pediatrics, Osaka Medical College

Laboratory and clinical studies were conducted on sulfobenzylpenicillin.

The sensitivity was measured by the plate dilution method with 23 strains of *Staph. aureus*, 15 strains of *E. coli*, 29 strains of *Proteus* and 31 strains of *Ps. aeruginosa* isolated from patients.

Growth of 86.9% of *Staph. aureus* and of 58.6% of *Proteus* was inhibited at a concentration of not higher than 12.5 mcg/ml. Growth of 73.3% of *E. coli* was inhibited at concentration of 50 mcg/ml or lower.

The peak distribution of the strains of *Ps. aeruginosa* was at 50 mcg/ml. Sulfobenzylpenicillin was given to 3 children in a single intramuscular dose of 25 mg/kg. The blood level reached maximum (67.3 mcg/ml) 30 minutes after injection. The blood level at 8 hours after injection was not detectable.

Sulfobenzylpenicillin was given to children in a single intravenous dose of 25 mg/kg. The blood level reached maximum (124 mcg/ml) at 15 minutes. Studies were also done on the blood level when sulfobenzylpenicillin was intravenously dripped in.

Cumulative urinary excretion of sulfobenzylpenicillin following single intramuscular dosing was 75.7~84.7% 8 hours after administration.

Sulfobenzylpenicillin was effective in 7 of 10 cases with Staphylococcal and gram-negative bacillary infections.

No serious side reactions were observed except local pain. The serum transaminase increased in 1 case.