

Sulfobenzylpenicillin (SB-PC) の基礎および臨床的研究

石山俊次・川上 郁・中山一誠・岩本英男
 岩井重富・大島聰彦・鷺取睦美・川辺隆道
 鈴木邦夫・村上不二哉
 日本大学医学部石山外科学教室

まえがき

Sulfobenzylpenicillin (SB-PC) は武田薬品工業で開発された新半合成 penicillin である。その化学構造は carbenicillin や ampicillin と酷似しており、グラム陽性菌に対して ampicillin にやや劣る程度の抗菌力をもち、緑膿菌や変形菌を含むグラム陰性桿菌には carbenicillin とほぼ同等の抗菌力をもつことが知られた。また動物実験でも、皮下、腹腔内および静脈内注射で用いると、carbenicillin と同等の治療効果をあげることができる。安定な物質で、注射によって速やかに有効血中濃度に達し、体内で metabolite をつくらず、6 時間で約 60% が尿中に回収される。特に肝への移行がよく、胆汁中には高濃度に移行する。毒性が少ない。

このような性質がそのまま臨床応用に向けられて、実用化すれば、わが国最初の国産半合成 penicillin として期待されるわけであって、われわれも、臨床応用に必要な若干の基礎知見とともに臨床検討を行なってみた。

I. 抗菌スペクトル

教室保存の標準菌株に対する SB-PC の抗菌力を検討した。方法は、寒天平板希釈により heart infusion agar, pH7.0 を使用し、37°C で 24 時間培養後の最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。その結果、SB-

表1 Antibacterial spectrum of SB-PC

	MIC (mcg/ml)		
	SB-PC	CB-PC	AB-PC
1 <i>Staphylococcus aureus</i> 209P	3.12	0.8	0.05
2 <i>Staphylococcus aureus</i> Terashima	0.8	0.2	0.05
3 <i>Staphylococcus aureus</i> Smith	25	3.12	0.2
4 <i>Staphylococcus aureus</i> Newman	3.12	0.8	0.1
5 <i>Staphylococcus aureus</i> Rosenbach FDA 209P	3.12	0.4	0.05
6 <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	3.12	1.56	0.1
7 <i>Streptococcus</i> MG	6.25	1.56	0.1
8 <i>Streptococcus faecalis</i>	100	6.25	0.8
9 <i>Micrococcus lysodeikticus</i>	3.12	3.12	0.2
10 <i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	3.12	0.4	0.05
11 <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.2	0.2	0.05
12 <i>Bacillus cereus</i> var. <i>mycoides</i> ATCC 11778	6.25	100	25
13 <i>Bacillus cereus</i> var. <i>mycoides</i> ATCC 9654	0.8	>100	12.5
14 <i>Bacillus cereus</i> var. <i>mycoides</i> ATCC 5B	6.25	>100	50
15 <i>Corynebacterium</i> NOZI	0.8	0.8	0.05
16 <i>Escherichia coli</i> B	3.12	1.56	0.4
17 <i>Escherichia coli</i> K12	12.5	25	6.25
18 <i>Escherichia coli</i> C14	1.56	1.56	1.56
19 <i>Escherichia coli</i> NIHJ	6.25	3.12	1.56
20 <i>Escherichia coli</i> IAM	6.25	25	12.5
21 <i>Escherichia coli</i> BMW	1.56	0.8	0.4
22 <i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	>100	>100	50
23 <i>Shigella sonnei</i>	3.12	3.12	3.12
24 <i>Proteus morgani</i> No.1001	6.25	0.8	>100
25 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	1.56	3.12	>100
26 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Tsuchiji	50	100	>100

PC はグラム陽性球菌に対しては AB-PC および CB-PC よりやや劣る抗菌力であつた。即ち, *Staph. aureus* に対する MIC は 0.8~25 mcg/ml, *Streptococcus* では 6.25~100 mcg/ml であつた。グラム陰性菌については, *E. coli* では CB-PC とほぼ同等の抗菌力で 1.56~12.5 mcg/ml の MIC であり, *Pseudomonas* については 1.56~50 mcg/ml であつた (表 1)。

これを要するに, SB-PC の抗菌力は CB-PC および AB-PC に近似しているが, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *E. coli*, *Sarcina lutea*, *Corynebacterium* などに対しては CB-PC, AB-PC にやや劣り, *B. cereus*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* などに対してはこれらに優れ, *Klebsiella*, *Aerobacter* に対しては共に適応がないものとみられる。そして *Proteus* と *Pseudomonas* に対する抗菌効果は, この種の penicillin として期待をもてるものと思われる。

II. 培地 pH および菌量の抗菌力に及ぼす影響

試験管内抗菌力に及ぼす培地 pH, 菌量の影響を *Staph. aureus* 209P 株, *E. coli* B 株, *Pseud. aerug.* NCTC 10490 株を用いた感受性試験によつて検討した。pH の影響については *Staph. aur.* 209P 株, *Pseud. aerug.* NCTC 10490 株で酸性側において軽度の抗菌力の増強を認めた。接種菌量の影響については, $10^0 \sim 10^{-4}$ で著しい変化は認めなかつた (表 2)。

III. 病巣分離菌の感受性分布

前項と同様の方法で, 主として外科病巣よりの病巣分離菌の感受性 (MIC) を求め, その分布状態を検討した。

1) 黄色ブドウ球菌

コアグラールゼ陽性ブドウ球菌 54 株について, SB-PC, CB-

表 2 Effect of medium-pH and inoculum size on activity of SB-PC heart infusion agar, mcg/ml

Test org.	Inocul.	pH 6.0	pH 7.0	pH 8.0
<i>Staph. aur.</i> 209P	undilut.	0.8	3.12	3.12
	10^{-2}	0.4	0.8	0.8
	10^{-4}	0.2	0.4	0.4
<i>E. coli</i> B	undilut.	3.12	3.12	6.25
	10^{-2}	3.12	3.12	3.12
	10^{-4}	3.12	1.56	3.12
<i>Ps. aeruginosa</i> NCTC 10490	undilut.	0.8	1.56	1.56
	10^{-2}	0.8	1.56	1.56
	10^{-4}	0.4	0.8	1.56

表 3 Sensitivity distribution of *Staphylococci* to SB-PC in surgical field.

(54 strains)

MIC (mcg/ml)

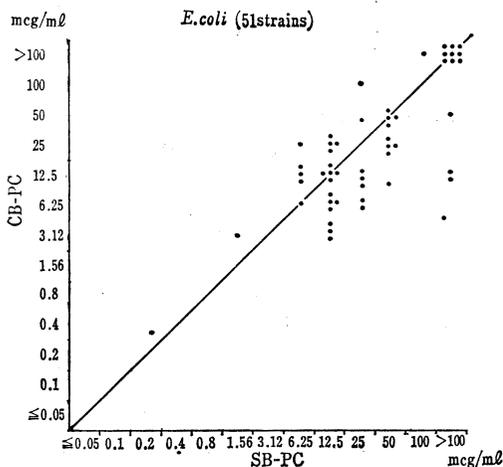
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
SB-PC						5	13	22	11		1		2
CB-PC				3	6	4	4	11	21	3			2
AB-PC	4	7	2		3	5	4	6	5	1	8	1	8
CP		10	3	16	11		1					11	2
TC				2	24		1		1		1	2	23
KM				4	3	7	8	7	5	5	1	2	12
SM					3	1	9	9	4	3	1	1	23
GM	3	1	4	2	6	10	9	7	7	2	2		1

表4 Sensitivity distribution of *E. coli* to SB-PC in surgical field.

(51 strains)

	MIC (mcg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
SB-PC						1		5	16	7	9	1	12
CB-PC							5	7	14	9	6	1	10
AB-PC							1	14	8	4	4	1	18
CER						1	19	12	4	3	3	1	8
CET								1	14	14	8	3	11
CEG								1	4	5	11	13	17
CEX								2	19	12	7	2	9
CEZ						10	18	7	2	3	2	4	5
TC						2	9	5	3	1		3	28
CP							4		19	1		1	26
NA							1		7	30	7	4	2
KM							1	9	13	24			4
SM							2	10	5	1			33
GM					2	4	7	32	6				

図1 Cross resistance



PC, AB-PC, CP, TC, KM, SM, GM 等と比較した(表3)。SB-PCでは1.56~>100 mcg/ml に分布し54株中49株までが1.56~12.5 mcg/ml にあつた。

この結果は、SB-PC の抗菌力が CB-PC にほぼ匹敵し、AB-PC, CP, TC, GM などよりやや弱い、そして高度耐性菌では、SM, TC, KM, AB-PC に対するより少ないとみることができる。

2) 大腸菌 病巣分離の51株の大腸菌については、SB-PC の感受性(MIC)は、1.56~>100 mcg/ml に分布し、51株中38株が1.56~50 mcg/ml であり、CB-PC とほぼ同じ分布を示している。SB-PC と CB-PC との相関々係を検討したが、これは交叉耐性が認められる(表4, 図1)。

3) 緑膿菌 病巣分離の54株の緑膿菌では、SB-PC の感受性(MIC)は12.5~>100 mcg/ml に分布しており、CB-PC と比較して1段階程度抗菌力は劣る(表5)。また図2に認められるように、CB-PC との交叉耐性は高度に認められた。

4) 変形菌 病巣分離の20株の変形菌については、CB-PC, AB-PC, CP, TC, KM, SM, GM と比較

表5 Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa* to SB-PC in surgical field.

(54 strains)

MIC (mcg/ml)

	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
SB-PC									2	4	5	29	14
CB-PC							1			1	4	19	29
GM						1	15	21	9	6	2		
COM								8	33	11		1	1

图2 Cross resistance

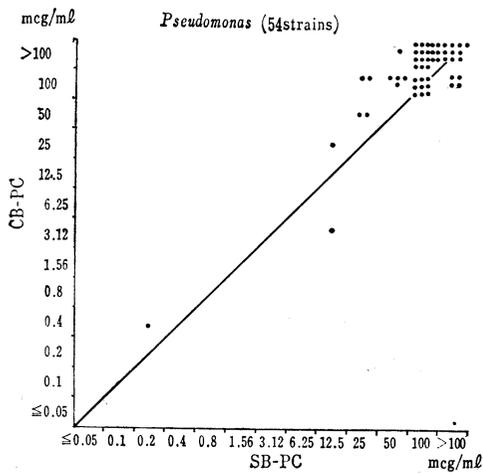


图3 Cross resistance

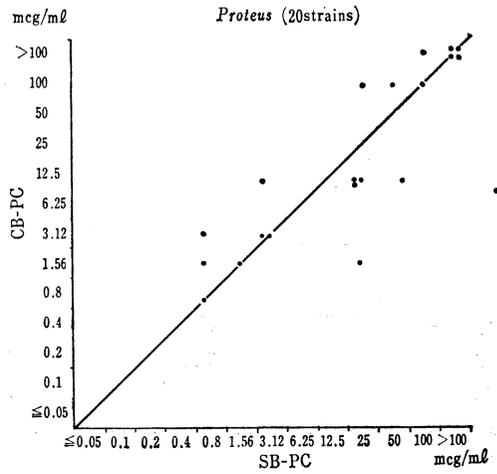


表6 Sensitivity distribution of *Proteus* to SB-PC in surgical field.

(20 strains)

MIC (mcg/ml)

	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
SB-PC					3	1	3			5	2	2	4
CB-PC					1	3	3		5			3	5
AB-PC					2	3					1	6	8
CP						1	1			14	2	1	1
TC					4	2	1		1			8	4
KM						1		3	2	3	2	6	3
SM						4	4	8		1			3
GM				1		2	3	4	5	4			1

表7 Kinetics of penicillin-derivatives by various β -lactamase

	<i>Staph. aur.</i> 2040	<i>E. coli</i> 1228	<i>Kleb. pneum.</i> PCI 602	<i>Cloaca</i>	<i>Pseudo. aerug.</i> 483
	Km	Km	Km	Km	Km
PC-G	11.0×10^{-6} M	1.6×10^{-5} M	—	—	—
AB-PC	17.1×10^{-6} M	23.75×10^{-6} M	—	—	—
CB-PC	5.28×10^{-6} M	28.4×10^{-6} M	11.1×10^{-6} M	11.1×10^{-6} M	1.7×10^{-6} M
SB-PC	4.86×10^{-6} M	26.0×10^{-6} M	10.24×10^{-6} M	1.3×10^{-6} M	10.23×10^{-6} M
CEX	—	21.1×10^{-6} M	—	—	—
CER	—	6.0×10^{-6} M	—	—	—
CEZ	—	4.37×10^{-6} M	—	—	—

表8 Protein binding of SB-PC
*ultra-filtration method

	100	50	25 mcg/ml	Average
Moni-trol serum	54.0%	57.0%	53.6%	54.9%
horse serum	32.0%	36.6%	35.6%	34.7%

した。SB-PC の感受性 (MIC) は $0.8 \sim >100$ mcg/ml に分布し、 $0.8 \sim 3.12$ mcg/ml に 7 株、 $25 \sim >100$ mcg/ml に 13 株存在した。これは CB-PC とほぼ同じ分布である (表6)。CB-PC との感受性の相関々係も認められた (図3)。

IV. β -Lactamase の影響

SB-PC に対する β -lactamase の作用を検討するため、*Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Cloaca*, *Pseudomonas* より β -lactamase を抽出し酵素反応速度論的に iodometric assay を用い、各種薬剤について検討した。特に SB-PC と CB-PC の比較では黄色ブドウ菌 β -lactamase に対しては両剤とも、ほとんど類似した解離定数 Km を示し、PC-G, AB-PC より β -lactamase に対して分解されにくい。大腸菌 β -lactamase に対しては AB-PC, CB-PC, SB-PC, CEX 等が類似した解離定数 Km を示した。*Klebsiella* β -lactamase に対しても SB-PC, CB-PC とともに、ほとんどかわりないが、CB-PC よりわずかに分解されにくい。一方 *Pseudomonas* β -lactamase に対しては CB-PC のほうが SB-PC より分解されにくい解離定数 Km を示した (表7)。

V. SB-PC の吸収排泄

1) SB-PC の蛋白結合率

moni-trol serum および馬血清を使用して限外濾過法により蛋白結合率を測定した。moni-trol serum では平均 55%, 馬血清では 35% の結合率であった。100~25 mcg/ml の濃度変化の範囲内では、結合率には強い差は認められなかった (表8)。

図4 Standard curve of SB-PC

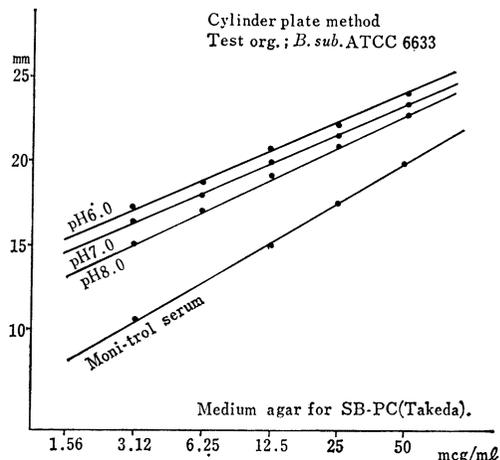


表9 Serum levels of SB-PC
 Method ; Cylinder plate method
 Test org. ; *B. sub.* ATCC 6633
 Medium ; Agar for SB-PC (Takeda)
 500 mg i. m.

	0	1/2	1	2	4	6	hours
T (9.0 mg/kg)	0	9.5	8.4	5.2	3.7	3.0	mcg/ml
I (7.0 mg/kg)	0	14.5	14.0	8.4	3.2	3.2	mcg/ml
N (9.0 mg/kg)	0	18.0	14.7	9.0	Tre.	Tre.	mcg/ml
Average	0	13.8	12.5	7.5	2.4	2.0	mcg/ml

表10 Serum levels of SB-PC
 Method ; Cylinder plate method
 Test org. ; *B. sub.* ATCC 6633
 Medium ; Agar for SB-PC (Takeda)
 1000 mg i. m.

	0	1/2	1	2	4	6	hours
T (9.0 mg/kg)	0	27.0	29.0	13.0	3.0	2.7	mcg/ml
M (15.5 mg/kg)	0	34.0	32.0	16.0	9.0	3.1	mcg/ml
S (17.2 mg/kg)	0	28.0	26.0	13.0	3.9	Tre.	mcg/ml
Average	0	29.6	29.0	14.0	5.3	2.9	mcg/ml

図5 Serum levels of SB-PC

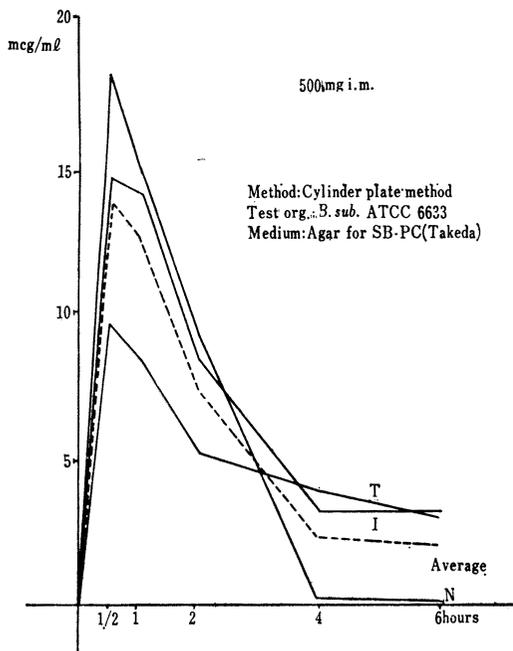
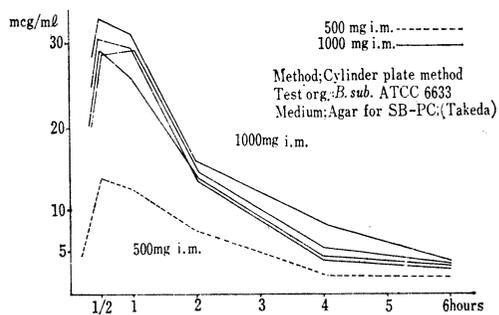


図6 Serum levels of SB-PC



2) 標準曲線 SB-PC の standard-curve 作成にあたり、*B. subtilis* ATCC 6633株を検定菌とするカップ法で行なつた。培地は SB-PC 用培地 (武田) を用いた。pH の影響については酸性側で阻止円が大であつた。moni-trol serum では低い値を示しており、buffer 溶液に比較して 2 段階程度低い curve となつている (図 4)。

3) 血中および尿中濃度 健康成人男子 3 名につき、SB-PC 500 mg および 1000 mg 筋注した場合の、1/2, 1, 2, 4, 6 時間後の血中濃度および尿中濃度を測定した。測定方法は薄層カッ法で検定菌は *B. subtilis*

表11 Urine concentrations of SB-PC

500 mg i. m.

	0	1/2	1	2	4	6	hours	Recovery
T (9.0 mg/kg)	0	165	1166	750	560	184	mcg/ml	191.5 mg (38.4%)
		90	30	70	120	120	ml	
		14.9	34.8	52.5	67.2	22.1	mg	
I (7.0 mg/kg)	0	420	1000	1400	580	100	mcg/ml	212.7 mg (42.4%)
		170	24	40	85	120	ml	
		71.4	24.0	56.0	49.3	12.0	mg	
N (9.0 mg/kg)	0	1000	3200	2900	1300	200	mcg/ml	203.0 mg (40.6%)
		30	20	20	30	60	ml	
		30.0	64.0	58.0	39.0	12.0	mg	

Average recovery 202 mg (40.4%)

表12 Urine concentrations of SB-PC

1000 mg i. m.

	0	1/2	1	2	4	6	hours	Recovery
N (17.2 mg/kg)	0	1500	3800	2200	500	240	mcg/ml	881 mg(88.1%)
		68	40	60	390	460	ml	
		102	332	132	195	110	mg	
I (15.5 mg/kg)	0	1000	1760	1660	1100	550	mcg/ml	650 mg(65.0%)
		78	56	96	192	190	ml	
		78	98	159	211	104	mg	
S (17.2 mg/kg)	0	2350	4700	1950	1000	382	mcg/ml	539 mg(53.9%)
		43	36	58	120	110	ml	
		101	169	113	120	36	mg	

Average recovery 690 mg (69.0%)

ATCC 6633 株を用い、培地は SB-PC 用培地 (武田) を使用した。検体の希釈には血中濃度の場合は健康成人血清、尿中濃度には健康成人尿を使用した。血中濃度は 500 mg 筋注時、30分が最高値で平均13.5 mcg/ml、2時間が7.5 mcg/ml、6時間で2.0 mcg/ml であつた (表9, 図5)。1000 mg筋注時では30分が最高値で29.6 mcg/ml、2時間が14.0 mcg/ml、6時間で2.9 mcg/ml であつた (表10, 図6)。尿中濃度の測定も血中濃度と同様の方法で測定した。500 mg 筋注時の尿中濃度では、最高値は1~2時間にあり、1000~3000 mcg/ml を示し、6時間までの回収率は40.4%であつた (表11)。1000 mg 筋注時では最高値はやはり、1~2時間にあつて、6時間までの回収率は69.0%であつた (表12)。

VI. 臓器内濃度

成熟ラット3匹1群に SB-PC 200 mg/kg および 20

mg/kg 筋注し、その臓器内移行を検討した。15分、30分、1時間後および2時間後に屠殺し、脱血した後、各々の臓器を剔出し生理食塩水で洗滌、ホモジナイズし遠沈する。その上清を被検液として血中濃度と同様な生物学的定量法で組織内の SB-PC 濃度を測定した。その結果、濃度の順位は腎、肝が高く、次いで肺、脾、脳であつた。特に肝、腎では血中濃度より常に高い値を示していた (表13, 14)。

VII. 臨床成績

外科系疾患21例に SB-PC を使用した。疾患別内訳は、創感染8例、膿瘍5例、骨髓炎3例、瘰癧2例、その他癰腫症、腹膜炎、胆道感染、それぞれ1例で、そのうち4例に切開が加えられている。患者年齢は21才から89才にわたっている。使用量については、1回使用量は、筋注では500~1000 mg、静注では2000~3000 mg で

表13 Tissue concentration of SB-PC

200 mg/kg

Average : 3 rats

	0	1/4	1/2	1	2	hours
Liver	0	440	220	200	64	mcg/g
Kidney	0	500	300	220	7.4	"
Lung	0	120	60	44	14.6	"
Spleen	0	52	33	12.4	—	"
Brain	0	12	2.8	4.2	—	"
Serum	0	94	76	70	9.5	mcg/ml

表14 Tissue concentration of SB-PC

20 mg/kg

Average : 3 rats

	0	1/4	1/2	1	2	hours
Liver	0	44.0	68.0	34.0	5.6	mcg/g
Kidney	0	86.0	43.0	27.0	4.5	"
Lung	0	20.0	8.2	6.6	—	"
Spleen	0	6.0	9.0	—	—	"
Brain	0	—	—	—	—	"
Serum	0	30.0	27.5	13.5	2.3	mcg/ml

表15 Clinical responses from SB-PC

No.	Name	Sex	Age	Disease	Organism	Sensitivity	Dose/day (mg)	Days	Total dose	Adju. therapy	Side effect	Response
1	R. F.	M	36	panaritium			1000×1i. m.	3	3.0g	incision	—	good
2	Y. M.	M	29	furunculosis	<i>Staph. aureus</i>		500×1i. m.	4	2.0g	—	—	good
3	I. K.	M	40	infected wound			500×1i. m. 500×1local	1	1.0g	—	—	—
4	H. Y.	M	40	infected wound	<i>Cloaca</i>	CLS, LM, PC, SM, EM, CP, TC, OM, KM	500×1i. m. 500×1local	7 4	3.5g 2.0g	—	—	good
5	N. Y.	M	89	infected wound			500×1	3	1.5g	—	—	good
6	T. N.	M	51	fistula after appendectomy	<i>E. coli</i>		500×1 500×1local	7 18	3.5g 9.0g	—	—	poor
7	Y. Y.	M	36	infected wound	<i>Pseudomonas</i>	PC, SM, EM, CP, TC, OM, KM	500×2i. m. 500×1local	11 14	11.0g 7.0g	—	—	good
8	A. I.	F	24	panaritium	no growth	GM, PL-B, LM, SA +++ + - -	500×1i. m.	2	1.0g	incision	pain	—

表16 Clinical responses from SB-PC

No.	Name	Sex	Age	Disease	Organism Sensitivity	Dose/day	Days	Total dose	Adju. therapy	Side effect	Res- ponse
9	M. M.	M	41	confused wound osteomyelitis	<i>Pseudomonas aerug.</i> PC, SM, EM, CP, TC, OM, KM, CLS, LM, SA	500×2 i. m.	5	5.0g	—	—	good
						500×1 local	12	6.0g			
						500×2 i. m.	15	15.0g			
						500×1 local	15	7.5g			
10	I. A.	M	23	periproctal abscess	<i>Klebsiella</i>	500×1 i. m.	2	1.0g	incision	—	good
11	K. N.	M	38	osteomyelitis	<i>Pseudomonas aerug.</i> PC, SM, EM, CP, TC, OM, KM, CLS, LM, SA	500×2 i. m.	12	12.0g	—	—	good
						500×1 local	12	6.0g			
12	T. Y.	M	49	abdominal abscess fistula after appendectomy	<i>Klebsiella</i>	500×1 i. m.	5	2.5g	—	—	good
13	K. N.	F	69	abdominal abscess	<i>E. coli</i> <i>Cloaca</i> PC, SM, CP, TC, CL, CER, KM, Nd <i>E. coli</i> — † † † † † † † † <i>Cloaca</i> — + — † † † † — † †	500×2 i. m.	3	3.0g	—	—	poor

表17 Clinical responses from SB-PC

No.	Name	Sex	Age	Disease	Organism Sensitivity	Dose/Day (mg)	Days	Total dose	Adju. therapy	Side effect	Res- ponse
14	S. N.	M	35	periproctal abscess	<i>E. coli</i> PC, EM, SM, CP, TC, CL, LCM, KM, CEX + + — † † + + — † †	500×2 i. m.	8	8.0g	incision	—	good
15	E. W.	M	22	Osteomyelitis	<i>Staph. aur.</i> PC, EM, SM, CP, TC, CER, LCM, KM, LM + † † + + — † † † † † †	1000×2 i. m.	16	32.0g	—	pain	poor
16	S. M.	F	56	fistula after appendectomy	G. N. B. PC, EM, TC, SM, KM, CL — + † † — — +	1000×2 i. m.	6	12.0g	—	pain	good
17	K. M.	M	21	fistula after appendectomy		1000×1 i. m.	4	4.0g	—	—	good
18	A. A.	M	36	post operative biliary duct infection		3000×2 i. v.	14	84.0g	—	—	good
19	T. Y.	M	60	local peritonitis and biliary duct infection	<i>Cloaca & Citrobacter</i> PC, CP, TC, CL, CER, KM, AB-PC, NA <i>Cloaca</i> † † † † + † † — † † <i>Citro.</i> + — — † † — — — +	2000×2 i. v.	17	68.0g	—	—	good
20	M. S.	M	32	burn infection	<i>Pseudomonas</i> EM, SM, CP, CER, TC, LCM, KM, LM, SPM — — + — — — — — — —	1000×2 i. m.	20	40.0g	—	—	good
						1000×1 local	11	11.0g			
21	M. S.	F	64	burn		1000×1 i. m.	3	3.0g	—	—	good

あり、多量のもの、点滴静注を行なっている。1日使用量は、筋注の場合、500~1000 mg、静注では4000~6000 mgである。使用日数は1~20日にわたっている。治療効果の判定は、SB-PC 使用後72時間以内に急

速に自覚症状の消失、起炎菌の消失などを認め、使用中後も病状の再燃しないものを有効とし、これには、切開排膿等の外科的治療を行なったものも含めた。無効例は使用後72時間以後も、臨床的または、細菌学的に治

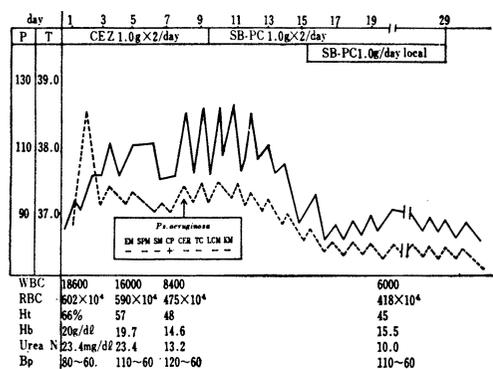
療効果が全く認められず、病状の不变増悪したために、他の治療に変更したものとした(表15, 16, 17)。

No. 3 の創感染および No. 8 の瘻は使用日数少なく、No. 21 は熱傷後感染予防に使用しており、以上3例をのぞいて有効率を検討すると、有効症例15例、無効症例3例で、有効率は83%となつた。しかし、これは、表在性感染症には積極的に局所使用を行なつていることを考慮する必要がある。なお、無効症例中2例は腹壁瘻であり、検出菌は *E. coli* と *Cloaca* の混合感染のものと、*E. coli* 単独感染であつた。他の1例は骨髄炎で *Staph. aureus* が検出された。副作用については、21例中3例に強い局所疼痛を訴えるものがあつた。

症例. No. 20熱傷(第Ⅱ～第Ⅲ度)後緑膿菌感染症

31才、男性、顔面、右上肢、胸部第Ⅱ度熱傷、両側大腿、下腿、臀部第Ⅱ～Ⅲ度熱傷で来院時ショック状態にて、脈搏微弱、120/分、血圧80～60 mmHg、意識障害あり、チアノーゼ出現もあつた。大量の補液その他の治療により、全身状態は改善に向つたが、第8病日より、38～39°Cの発熱が続き、創部位に *Pseudomonas* の感染が認められた。CEZ (1.0g×2/day) 使用を変更し、SB-PC 1.0g×2/day にした結果(図7)のごとく非常に良好な所見を得た。なお、この症例も後ほどSB-PC 1.0g 局所使用を行なつていく。

図7 (No. 20) M.S. 31 year (M) Burn
(Grade Ⅱ～Ⅲ)



結 論

SB-PC (α -sulfovbenzylpenicillin) について基礎的および臨床的に検討し、次のような結論を得た。

1) 抗菌スペクトル プ菌では0.8～3.12 mcg/ml の

範囲で、CB-PC, AB-PC に比較して抗菌力は、やや劣り、大腸菌では、1.56～12.5 mcg/ml で、CB-PC, AB-PC と比較して大差ない。

2) 病巣分離黄色ブ菌(54株)の感受性分布 MIC は1.56～>100 mcg/ml に分布し、54株中49株までが1.56～12.5 mcg/ml にあつた。

3) 病巣分離大腸菌(51株)の感受性分布 MIC は1.56～>100 mcg/ml に分布し、51株中38株が1.56～50 mcg/ml であり、CB-PC とほぼ同じ分布を示している。CB-PC と交叉耐性が認められた。

4) 血中濃度および尿中排泄 moni-trol 血清をスタンダードとする cup 法では、500 mg 筋注時、30分が peak で、平均13.5 mcg/ml、2時間値、7.5 mcg/ml、6時間で2.0 mcg/ml であつた。1000 mg 筋注時では、30分が peak で29.6 mcg/ml、6時間では2.9 mcg/ml であつた。

500 mg 筋注時の尿中濃度は1～2時間に peak があり、1000～3000 mcg/ml、6時間までの Recovery は40.4%であつた。また1000 mg 筋注時では、69%であつた。

5) 臓器内濃度 rat 3匹1群での実験では、20 mg/kg 筋注時、肝、腎に高く、次いで肺にも高濃度に出た。200mg/kg筋注時も同様の所見であつた。

6) 臨床使用成績 外科系感染症21例に使用し、効果判定不能3例をのぞく、18例中、有効15例、無効3例で、有効率は83%であつた。副作用としては、21例中3例に強い局所疼痛を訴えるものがあつた。

参 考 文 献

- NOVIK, R. P. : Biochem. J. 83 : 236, 1962
- HENNESSEY, T. D. & M. H. RICHMOND : Biochem. J. 109 : 469, 1968
- 西沢一俊, 志村憲助 : 入門酵素化学(南江堂) 1章～2章, 1969
- SAVATH, L. D. ; M. JAGO & E. P. ABRAHAM : Biochem. J. 96 : 739, 1965
- TE-WENCHANG & LOVIS WEINSTEIN : Antimicro. Agents & Chemoth. 1963 : 278
- 武田薬品工業KK編 : SB-71 第1回研究会記録
- 広海啓太郎, 小野宗三郎 : 蛋白質核酸酵素 5(4) : 210, 1960

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF SULFOBENZYL PENICILLIN (SB-PC)

SHUNJI ISHIYAMA, IKU KAWAKAMI, ISSEI NAKAYAMA,
HIDEO IWAMOTO, SHIGETOMI IWAI, TOSHIHIKO OSHIMA,
MUTSUMI TAKATORI, TAKAMICHI KAWABE, KUNIO SUZUKI,
and FUJIYA MURAKAMI

Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine

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

SB-PC showed MIC of 0.8~3.12mcg/ml against strains of *Staphylococcus aureus* and of 1.56~12.5 against *Escherichia coli* strains. The antibacterial activity was a little lower than that of carbenicillin (CB-PC) and ampicillin (AB-PC) against *Staph. aureus* and almost the same as that of CB-PC and AB-PC against *E. coli*.

The susceptibility of 54 clinical isolates of *Staph. aureus* to SB-PC ranged from 1.56~100 mcg/ml in MIC. Forty-nine of the 54 isolates were susceptible to 1.56~12.5 mcg/ml of SB-PC.

While, the 51 clinical isolates of *E. coli* were susceptible to SB-PC in the range of 1.56~100mcg/ml, 38 of the 51 isolates being in the range of 1.56~50mcg/ml. Cross resistance was recognized between SB-PC and CB-PC.

The blood level of SB-PC following i.m. injection in man in dose of 500mg, showed a mean peak value of 13.5mcg/ml 30 minutes after administration, decreasing gradually to 7.5mcg/ml at 2 hours and 2.0 mcg/ml at 6 hours. In dose of 1000mg, i.m., the level exhibited a mean peak of 29.6mcg/ml at 30 minutes which decreased to 2.9mcg/ml at 6 hours.

The concentration of SB-PC in urine was highest (1000~3000mcg/ml) at 1~2 hours after administration of 500 mg, i.m. The urinary recovery within 6 hours was 40.4% for 500mg i.m. administration and 69% for 1000mg.

SB-PC given to rats in dose of 20 mg/kg was distributed into liver and kidneys at high concentrations. It was also found in lungs at high concentrations. In dose of 200mg/kg, the results were similar to these.

Twenty-one patients with surgical infections were treated with SB-PC. The treatment was successful in 15 patients and not 3. The response was undeterminable in the remaining 3 cases. Three of the 21 cases complained of severe pain at the site of injection.