

Sulfobenzylpenicillin の外科領域における基礎的、臨床的検討

柴田清人・伊藤忠夫・藤井修照・品川長夫

高橋英城

名古屋市立大学医学部第一外科学教室

Broad spectrum の半合成 penicillin として、すでに市販されている carbenicillin (以下、CB-PC と略す) の carboxyl 基が, sulfo 基に置換されている sulfobenzylpenicillin (以下、SB-PC と略す) は, グラム陰性, 陽性の病原菌に対して有効であり, 近年各科領域において問題となつているグラム陰性桿菌, ことに緑膿菌, 変形菌に対しても抗菌力を有することを特徴として登場した, 武田薬品により開発された新合成 penicillin である。

われわれは, SB-PC の血中濃度, 尿中排泄量, 胆汁内濃度, 外科的感染巣より分離せる病原性ブドウ球菌, 大腸菌, 変形菌, 肺炎桿菌, 緑膿菌に対する抗菌力ならびに臨床使用成績について検討を加えたので報告する。

1. 血中濃度, 尿中排泄

SB-PC 500 mg を健康成人 5 例に筋注し, 血中濃度および尿中濃度を枯草菌 PCI219 株を検定菌とする薄層カップ法にて測定した。血中濃度については第 1 表, 第 1 図に示すとおり 1 例は筋注後 30 分に最高値を示すが, 他の 4 例は 1 時間後に最高値を示す。5 例の平均値を見ると, 1 時間後に 9.2 mcg/ml と最高値を示し, 以後 2 時間値 4.1 mcg/ml, 3 時間値 1.8 mcg/ml であり, 6 時間後には全例測定不能でありその血中濃度は速やかに減少

表 1 SB-PC 500mg 筋注時血中濃度 (mcg/ml)

	1/2h	1h	2h	3h	6h
A	6.1	7.1	3.6	2.4	0
B	6.8	9.4	5.3	1.8	0
C	4.8	4.6	2.6	1.7	0
D	7.1	13.0	4.4	1.9	0
E	7.5	12.0	4.6	1.0	0
Mean	6.5	9.2	4.1	1.8	0

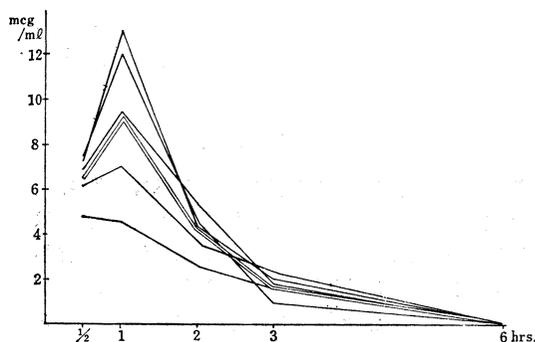


図 1 SB-PC 500 mg 筋注時血中濃度

した。一方第 2 表, 第 2 図のとおり SB-PC 500 mg 筋注時尿中排泄は極めて高く, 注射後 30 分~1 時間に平均

表 2 SB-PC 500 mg 筋注時尿中排泄

	0~1/2h	1/2~1h	1~2h	2~3h	3~6h	6~12h	12~24h	6 時間 総排泄量
A	2520 126.0	3800 76.0	2600 30.0	1700 85.0	290 87.0	0	0	404 mg
B	530 55.7	2000 80.0	1850 133.0	1050 99.8	280 112.0	109 30.0	0	480.5
C	1110 93.5	3160 94.8	1120 112.0	630 138.6	235 42.2	102 60.0	0	481.1
D	2000 80.0	5400 81.0	3800 133.0	1860 74.4	702 119.0	0	0	487.4
E	2500 25.0	3200 169.6	1200 69.0	660 42.0	120 29.4	37 21.0	0	334.0
Mean	1732 76.0	3512 98.3	2114 95.4	1180 88.0	325 77.9	50 22.2	0	437.2 (87.4%)

(上段 mcg/ml, 下段 mg)

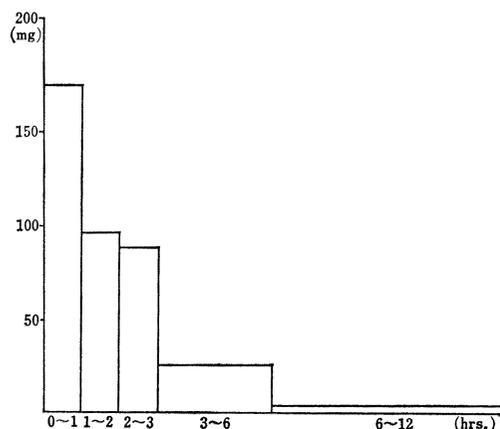


図2 SB-PC 500 mg 筋注時尿中排泄

98.3 mg の最高値を示し、注射後 0～2 時間で平均 269.7 mg とその50%以上が尿中回収される。6～12 時間後では 22.2 mg と低値になっており、SB-PC の尿中回収率は 6 時間以内に 97%～67% (平均 87.4%) と、高率に排泄されている。

2. 胆汁内濃度

第 3 表は、体重 2 kg の 2 羽の家兎を用い、胆汁中濃度を測定したもので、血中濃度と比較した。検査方法は血中濃度と同様に行なった。SB-PC 20 mg/kg を筋注したものであるが、2 例ともに血中濃度は 30 分後に最高値を呈しているが、胆汁中には 30 分後で血中濃度の約 8

倍、1 時間後に 20 倍、2 時間後で 14 倍とかなり高濃度に認められた。しかも 4 時間後、6 時間後においても、34 mcg/ml、40 mcg/ml 以下と認められた。

表 3 血中および胆汁中濃度 (家兎 20 mg/kg 筋注)

		1/2 h	1 h	2 h	4 h	6 h
A	血中	14.2	9.7	2.6	0	0
	胆汁中	150	185	100	33	30 ↓
B	血中	22.2	13.2	9.4	0	0
	胆汁中	130	23.0	68	35	50
平均	血中	18.2	11.5	6.0	0	0
	胆汁中	140	208	84	34	40 ↓

(mcg/ml)

3. 抗菌力

外科的感染症の病巣より分離された黄色ブドウ球菌 21 株、大腸菌 17 株、肺炎桿菌 16 株、変形菌 14 株、緑膿菌 20 株について、SB-PC の抗菌力を寒天平板希釈法により測定し、CB-PC と ampicillin (以下、AB-PC) のそれと比較検討した。なお、測定法は日本化学療法学会により定められた方法に準じて行なった (第 4 表参照)。

黄色ブドウ球菌 21 株について SB-PC は、CB-PC および AB-PC と比較し、200 mcg/ml 以上という高度耐性株がないかわりに、CB-PC および AB-PC のよう

表 4 病巣分離菌に対する抗生剤感受性

(%)

		Antibiotics mcg/ml	>200	200	100	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	0.8	0.4	0.4 <
<i>Staphylococcus aureus</i> 21 strains	SB-PC				1 (5)	1 (5)	6 (29)	2 (10)	5 (24)	5 (24)	1 (5)			
	CB-PC		1 (5)	1 (5)	4 (19)	3 (14)	2 (10)	1 (5)	2 (10)	1 (5)		2 (10)		4 (19)
	AB-PC		8 (38)	3 (14)					1 (5)	3 (14)				6 (29)
<i>E. coli</i> 17 strains	SB-PC		7 (41)	1 (6)		1 (6)		2 (12)	5 (29)	1 (6)				
	CB-PC		6 (35)	1 (6)	2 (12)		2 (12)	1 (6)	2 (12)	3 (18)				
	AB-PC		9 (53)	2 (12)			2 (12)		2 (12)	2 (12)				
<i>Klebsiella</i> 16 strains	SB-PC		15 (94)	1 (6)										
	CB-PC		12 (75)	3 (19)	1 (6)									
	AB-PC		11 (69)	3 (19)	1 (6)	1 (6)								
<i>Proteus</i> 14 strains	SB-PC		2 (14)		1 (7)	1 (7)		1 (7)	1 (7)	3 (21)	4 (29)			1 (7)
	CB-PC		1 (7)	1 (7)		1 (7)	1 (7)		1 (7)	2 (14)	5 (36)	2 (14)		
	AB-PC		5 (36)	1 (7)	1 (7)	1 (7)		1 (7)		1 (7)	4 (29)			
<i>Pseudomonas</i> 20 strains	SB-PC		3 (15)	4 (20)	4 (20)	7 (35)	1 (5)	1 (5)						
	CB-PC		3 (15)	7 (35)	6 (30)	2 (10)	2 (10)							
	AB-PC		18 (90)	1 (5)				1 (5)						

に 0.4 mcg/ml 以下という高度感受性株もなく、最も高い MIC が 50 mcg/ml であり、MIC 12.5 mcg/ml 以下の株で 92% が占められている。一方 CB-PC および AB-PC においてはそれぞれ 49%, 48% が MIC 12.5 mcg/ml 以下の株である。大腸菌 17 株については SB-PC, CB-PC および AB-PC とともにその感受性パターンは同様であった。MIC 12.5 mcg/ml 以下に感受性を示すものは SB-PC 47%, CB-PC 36% AB-PC 24% であった。肺炎桿菌 16 株については 3 者ともほとんどが 200 mcg/ml 以上の高度耐性株であった。変形菌 14 株について MIC 12.5 mcg/ml 以下に感受性を示すものは SB-PC 71%, CB-PC 71%, AB-PC 43% であり、SB-PC および CB-PC と比較し AB-PC の感受性がやや劣るようである。ついで緑膿菌 20 株についてみると、MIC 50 mcg/ml 以下の感受性を示す株は SB-PC において 45% であり、CB-PC の 20% および AB-PC の 5% に比較しやや感受性も良好と思われた。

4. 臨床使用成績

外科的感染症 16 例について SB-PC の臨床使用成績を検討した。その成績は第 5 表に示すとおり、有効 11 例、無効 2 例、不明 3 例であった。なお効果判定は教室の基準にしたがって判定した。すなわち、主要症状の大部分が 72 時間以内に消退したものを著効、主症状の一部が 5 日以内に消退ないし軽快したものを有効とした。このうち緑膿菌感染例は 7 例で不明 1 例をのぞき 6 例に有効であった。無効例 2 例のうち 1 例は菌検出不能であったが、他の 1 例は *Citrobacter* であり、食道噴門癌術後に発生した腹腔内遺残膿瘍例であった。病巣より分離同定された検出菌は 16 例中の 14 例、14 株でありそのうちわけは緑膿菌 7 株、変形菌 2 株、大腸菌 1 株、肺炎桿菌 1 株、*Citrobacter* 1 株、*Alcaligenes faecalis* 1 株、黄色ブドウ球菌 1 株であった。

投与方法は筋注がほとんどを占め、点滴静注 4 例、新生児の 1 例において 1 回 5 mg の脳室内投与を行なった。投与量は成人において 1 日 1.0~4.0 g を 1~4 回に分けて投与した。また小児においては 1 日 40~100 mg/kg の投与を行なった。投与日数は 3~7 日で長いので 12 日間の投与を行なった。

副作用については数例に筋肉注射例に局所の疼痛を訴えたものがあつたが、硬結を認めるものはなかつた。第 3 図に示すとおり投与前後の GOT, アルカリフォスファターゼ, 総ビリルビン, BUN について調査したが、GOT, アルカリフォスファターゼ, 総ビリルビンについては投与前より肝機能障害を有する症例を除けば、すべ

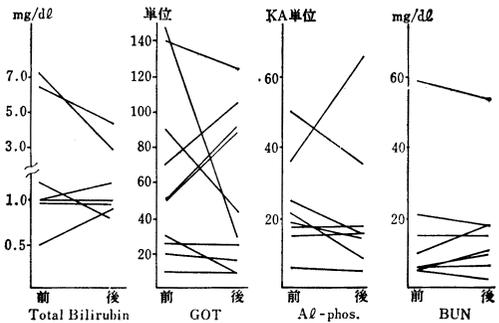


図 3 SB-PC 投与前後の肝・腎機能

て正常範囲内の変動であり、BUN も尿路疾患例で異常値を示した以外には正常範囲内の変動であった。

症例 1. Gastroschisis の症例で、手術を施行したが、創感染を来した。緑膿菌の感染と同時に非常に高熱をきたし創より緑色の分泌物多量を認めるようになったが、SB-PC 投与にて全身状態が非常に好転し膿分泌も減少した。しかし SB-PC 使用後も緑膿菌が完全に消失したわけではないが、局面の改善と全身状態の好転というように臨床上有効と認められたものである。

症例 4. 生後 1 日目の体重 3100 g の先天性脊椎抜裂を伴った水頭症であるが、来院時より抜裂部より髄液の漏出が認められ緑膿菌感染予防のために、gentamicin と SB-PC の全身投与を行ないつつ生後 4 日目に抜裂部の整形手術を行なった。しかし術後高熱とともに髄膜炎症状を呈し髄液中に *Alcaligenes faecalis* が大量に証明されたため、SB-PC 1 回 5 mg を脳室内に注入した。これを 2 回行ない最初の注入から 5 日目には菌は完全に陰性化した。しかし SB-PC 脳室内注入と同時に CEZ の全身投与が併用されており臨床効果と本剤の関係が証明されていないため不明例とした。しかし CEZ の髄液中移行が比較的少ないということから、おそらく効果があつたと考えられる例である。なお脳室内投与による副作用は認められなかつた。

症例 16. (第 4 図参照)、頸管妊娠にて子宮全剔出術をうけたが術後より高熱、悪心嘔吐、下腹部痛ありて来院、骨盤腹膜炎より敗血症となつた症例である。白血球増多、血液培養にて黄色ブドウ球菌が証明され、CP, CB-PC, NF-PC の投与を行ない一応解熱したかに思われたが再度発熱、白血球増多を来し腹膜炎の症状を呈し、血液培養にて変形菌が証明された。SB-PC 1 日 4 g の点滴静注を行ない投与後 5 日目には解熱し白血球数も正常となり臨床症状も改善された有効例である。SB-PC 投与前後の GOT, BUN の変動は正常範囲内であった。

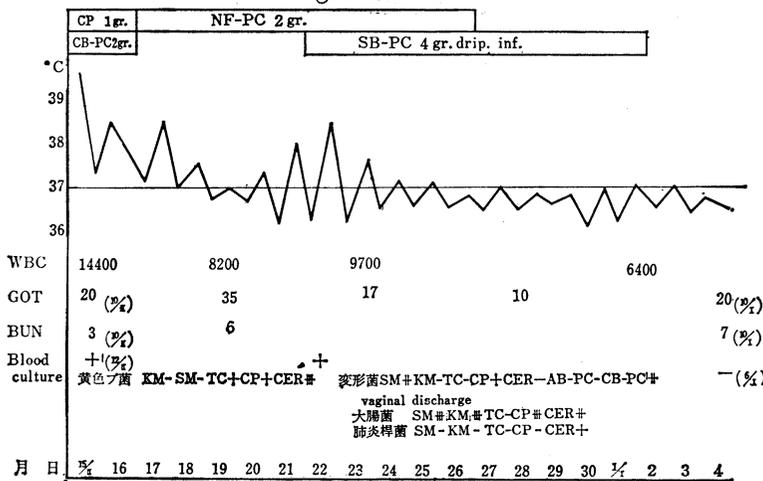


図4 症例15. M. Y. 41歳♀敗血症 (骨盤腹膜炎)

結 語

1. 吸収排泄

SB-PC 500 mg 筋注投与の血中濃度はほぼ1時間で最高値に達し平均 9.2 mcg/ml であり、以後次第に減少し6時間後で測定不能となる。尿中排泄値は30分~1時間後に平均 98.3 mgの最高値を示し、6時間総排泄量は平均87.4%と高率である。また家兔胆汁中濃度は血中濃度に比較し非常に高く最高1時間後で血中濃度の約20倍となる。

肝機能、腎機能の異常は認められなかった。

以上の外科領域における SB-PC について主にグラム陰性桿菌に対する感受性、吸収ならびに排泄、臨床治療の面より検討した。緑膿菌に対する SB-PC 感受性成績をみると、MIC 50 mcg/ml 前後の株が多いが、これに対処するには、SB-PC の大量投与を必要とすると考えられる。その他大腸菌、変形菌などには比較的良好なる感受性を示すものも多く、本剤は緑膿菌、変形菌をはじめとするグラム陰性桿菌にも有効な広範囲の感染症に効果を示す新しい合成 penicillin と考える。

2. 抗菌力

黄色ブドウ球菌、大腸菌、変形菌に対しては、12.5 mcg/ml 以下の感受性株はそれぞれ93%, 47%, 71%であった。肺炎桿菌はほとんどが200 mcg/ml 以上の高度耐性株であり、緑膿菌では50 mcg/ml 以下の感受性株は45%であった。

3. 臨床使用成績

外科的感染症患者16名に使用し、有効11例、無効2例、不明3例であった。副作用として局所の疼痛を訴えた例があったが、アレルギー症状、

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON SULFOBENZYL PENICILLIN IN SURGICAL FIELD

KIYOHITO SHIBATA, TADAO ITO, MICHITERU FUJII, NAGAO SHINAGAWA and HIDEKI TAKAHASHI

The First Department of Surgery, Nagoya City University, School of Medicine

Following results were obtained by our basic and clinical studies on sulfobenzylpenicillin.

1) Four decimal six to 13.0 mcg/ml of blood concentration and more than 2,000 mcg/ml of maximal concentration in urine were obtained at an early stage after intramuscular injection of 500 mg in healthy adults.

2) Forty-seven to 93% of the tested strains of *Proteus*, *E. coli* and *Staphylococci* were sensitive to sulfobenzylpenicillin with MIC of 12.5 mcg/ml or lower. MIC of sulfobenzylpenicillin ranged from 12.5 to 50 mcg/ml against 45% of the *Pseudomonas* strains tested. All the strains of *Klebsiella* were resistant to sulfobenzylpenicillin with MIC of 200 mcg/ml or higher.

3) Sulfobenzylpenicillin was administered to 16 patients with surgical infections. Eleven cases re-

sponded to therapy, 2 failed to respond and 3 were unidentified. No particular side effects were observed.