

Kanamycin の産婦人科領域に於ける使用成績

(特に投与方法による濃度分布に就いての実験的研究)

藤森速水・森沢桂一・柳原一揆

大阪市立大学医学部産婦人科学教室

(昭和 35 年 10 月 25 日受付)

I 緒 言

Kanamycin (KM) は 1955 年梅沢博士等により発見された広スペクトル抗生物質であり、すでに多くの基礎的、臨床的研究がなされているが、産婦人科方面に於ける検討は未だ充分ではない。それ故、我々は KM を産婦人科の見地から実験的、臨床的に研究を行なうと同時に、特に各種投与方法による諸臓器、特に女性性器への濃度分布の時間的消長について検索した結果興味ある成績を得た故、茲に報告する。

II 本 論

A) 投与方法如何による KM 濃度分布 (吸収と排泄) 定量法としては、枯草菌 PCI-129 株を試験菌としてカップ法により生物学的に測定した。実験動物として

表 1 Kanamycin 200 mg/kg 筋注後、正常成熟ラッテ諸臓器内濃度 (mcg/ml) の消長

検査時間 臓器	1時間	2時間	4時間	6時間	12時間	24時間
肺	58.1	39.1	7.2	6.6	2.8	痕
脾	41.3	36.5	11.4	6.8	3.0	0
肝	25.0	34.1	25.0	15.1	痕	0
腎	833.0	843.3	253.0	92.0	76.2	50.0
子宮	52.8	28.0	15.6	9.8	4.5	0
卵巣	23.6	20.3	18.8	15.0	4.4	0
血清	285.0	24.5	8.4	7.8	0	0
尿	28000.0	17000.0	1700.0	260.0	60.0	12.0

表 2 Kanamycin 50 mg/kg 筋注後、正常成熟ラッテ諸臓器内濃度 (mcg/ml) の消長

検査時間 臓器	1時間	2時間	4時間	6時間	12時間	24時間
肺	27.6	20.7	23.0	14.6	痕	0
脾	21.0	15.0	9.3	痕	0	0
肝	22.0	14.7	5.4	痕	0	0
腎	108.0	84.0	76.6	62.8	35.0	12.0
子宮	21.0	15.0	7.5	痕	0	0
卵巣	12.0	8.4	6.6	0	0	0
血清	25.0	16.5	10.5	4.2	痕	0
尿	4400.0	4100.0	3300.0	340.0	30.0	10.8

表 3 Kanamycin 200 mg/kg 筋注後、妊娠ラッテ諸臓器内濃度 (mcg/ml) の消長

検査時間 臓器	1時間	2時間	4時間	6時間	12時間	24時間
肺	16.1	20.2	14.5	9.9	9.25	0
脾	19.3	25.7	9.6	5.4	痕	0
肝	16.2	27.2	12.1	2.5	痕	0
腎	488.9	689.4	120.0	60.0	39.5	16.5
子宮	48.9	24.9	4.8	3.3	痕	0
卵巣	29.9	23.9	13.0	痕	0	0
胎盤	52.8	26.9	5.1	4.0	痕	0
胎児	4.75	6.9	2.4	0	0	0
羊水	55.0	20.0	5.2	痕	0	0
血清	262.5	32.5	4.8	1.9	0	0
尿	16000.0	6500.0	1900.0	315.0	100.0	0

表 4 KM-Hakulan 50 mg/kg 臍内投与後、成熟ラッテ諸臓器内濃度 (mcg/ml) の消長

検査時間 臓器	1時間	2時間	3時間	4時間
肝	11.2	12.0	5.7	3.6
腎	38.4	57.6	13.2	5.7
子宮	12.6	4.5	3.6	0
卵巣	10.2	4.2	痕	0
血清	13.8	3.9	1.2	痕

は、ウィスター系成熟雌ラッテを用いた。

(1) 筋肉内注射

50 mg/kg, 200 mg/kg の 2 群に分け、各臓器内分布を測定した (表 1, 2, 3)。

KM の各臓器内分布は何れも 1~2 時間値に於いて最高値を示し、12 時間値より 24 時間値に至り 0 となったが、特に腎に於いては、50 mg/kg 群にて、24 時間値 12 mcg/g, 200 mg/kg 群にて、16.5~50 mcg/g の高値を示した。

妊娠ラッテ 200 mg/kg 注射群に於いては、羊水中濃度は 1 時間値 55.0 mcg/ml で、血清中濃度の約 1/5 に相当する。胎児への移行は非常に少なく、2 時間値が最高で僅か 6.9 mcg/g を示すに過ぎず、6 時間後には殆

んど0となつている。

KM の尿中への排泄は、200 mg/kg 筋注 ラッテにつき、24 時間までの値をしらべた所、妊娠例 46.75%、非妊娠例 52.01% で両者の間に有意の差は認められなかつた。

(2) KM 腔錠

泡沫体療法剤たる Hakulan (1 錠 0.5 g) に KM 100 mg を含有せしめた KM・ハクランを製作し、ラッテの腔内に挿入し、その濃度分布を測定した。KM 50 mg/kg 投与後の臓器内分布は表 4 の如く、腔壁より KM がかなり速かに吸収される事を示している。筋注同様腎に於いて最高値を示した。尿中濃度は 1 時間値 150 mcg/ml を示し、6 時間に於ける KM の回収率は 25.8% であつた(尿量 1.7 cc, 濃度 1,750 mcg/cc) (表 5, 6)。

表 5 Kanamycin 投与による人血清中、尿中濃度及び排泄量
KM 1g 筋注

時 間	1	2	4	6	12	24	計
血中濃度 mcg/cc	65	50	26	9.6	2.4	0	512.5 (51.2%)
尿中濃度 mcg/cc	300	6,500	7,500	5,500	600	12.9	
尿中回収量 mg	9	65	37.5	275	120	6	
尿 量 cc	30	10	5	50	200	470	

表 6 KM 1g 筋注

時 間	1	2	4	6	12	24	計
血中濃度 mcg/cc	120	70	67	15	1.85	0	551.4 (55.1%)
尿中濃度 mcg/cc	13	8,000	7,000	2,300	27.5	0	
尿中回収量 mg	0.43	240	70	137.5	137.5	0	
尿 量 cc	35	30	10	45	500	100	

表 7 KM 1g 腹腔内撒布

時 間	1	2	4	6	12	24	計
血中濃度 mcg/cc	120	94	49	28	0	0	559.9 (55.9%)
尿中濃度 mcg/cc	9.8	5,000	9,000	5,000	130	18	
尿中回収量 mg	0.0196	15	270	250	19.5	5.4	
尿 量 cc	2	3	30	50	150	300	

表 8 Kanamycin 投与による人、血清中、尿中濃度及び排泄量
KM 2g 腹腔内撒布

時 間	1	2	4	6	12	24	計
血中濃度 mcg/cc	80	80	120	110	25	2.8	424.7 (21.2%)
尿中濃度 mcg/cc	10	5,000	6,000	1,200	500	70	
尿中回収量 mg	0.1	85	150	60	110	19.6	
尿 量 cc	10	17	25	50	220	280	

表 9 KM 100 mg 子宮頸管内投与 (KM-Hakulan)

時 間	1	2	4	6	計
血中濃度 mcg/cc	3.3	11.7	8.7	2.7	8.74 (8.74%)
尿中濃度 mcg/cc	41	246	35	18	
尿中回収量 mg	1.64	6	0.7	0.4	
尿 量 cc	40	25	20	25	

(3) KM 投与後の人、血清中、尿中濃度及び排泄量
a) 筋肉内注射 (表 5, 6)

筋肉内投与時の人血清中及び尿中濃度は、表 5, 6 の如く、血清中濃度は 1 時間値に於いて、尿中濃度は 2 時間値で最高を示した。尿中回収率は 51.2~55.1% であつた。

b) 腹腔内撒布 (表 7, 8)

KM 1g, 2g を腹腔内に撒布し、その血中、尿中濃度をみるに、血中濃度は、1~2 時間値に於いて最高値を示し、尿中濃度は 4 時間値で最高となつた。尿中回収率は 55.9~21.2% であつた。

c) 子宮頸管内投与 (表 9)

KM-Hakulan 1 桿 (KM 100 mg 含有) を子宮頸管内に挿入後の血中濃度及び尿中排泄量は表 9 の如く、血中濃度は何れも 2 時間値に於いて最高値を示し (11.7 mcg/ml), 尿中回収率は 8.74% であつた。

B) 臨床的経験

(1) 産婦人科感染症に対する使用成績 (表 10)

表 10 に示す如く、産婦人科感染症治療に用いて、14 例中有効 12 例、疑問又は無効 2 例であり、付属器炎、骨盤腹膜炎に於いて、各 1 例に無効がみられた。

更にこれを分離菌別にみると、その治療効果は表 11 の如く、原因菌不明の 2 例が無効であつた。

(2) 手術後の感染予防に対する使用成績 (表 12)

産婦人科的手術後の感染予防に用いた成績は表 12 の如くて、63 例中、有効 53 例、疑問又は無効 1 例で、10 例中 9 例は子宮癌根治手術後の感染予防に用いた例であつた。

表 10 Kanamycin 筋注による産婦人科感染症の治療概況

病名	年令	例数	KM 投与概況			治療効果		治療率		副作用
			1回量	1日量	使用総量	有効	疑問または無効	有効	疑問又は無効	
膀胱炎	19~63	5	1g	1g	2~10g	5例	0例	100%	0%	なし
附属器炎	21~39	4	1	1	1~3	3	1	75	25	注射部疼痛
産褥熱	22	1	1	1	7	1	0	100	0	なし
淋菌性頸管炎	29	1	1	1	5	1	0	100	0	なし
膣炎	29	1	1	1	3	1	0	100	0	なし
骨盤腹膜炎	21	1	1	1	2	0	1	0	100	なし
外陰炎	20	1	1	1	2	1	0	100	0	なし

表 11 分離細菌別にみた感染症治療効果

投与方法	分離細菌	実験例数	有効例数	無効例数	投与方法	分離細菌	実験例数	有効例数	無効例数	
筋注	大腸菌属感染症	5	5	0	経膣投与	大腸菌属感染症	7	7	0	
	ブドウ球菌感染症	3	3	0		ブドウ球菌感染症	18	8	10	
	連鎖球菌感染症	1	1	0		連鎖球菌感染症	3	1	2	
	淋菌感染症	1	1	0		ブドウ球菌 } 感染症	2	2	0	
	Proteus 属感染症	1	1	0			連鎖球菌 } 感染症	3	3	0
	(原因菌不明)	(3)						大腸菌		

表 12 Kanamycin 投与による産婦人科手術後感染予防の治療概況

病名	年令	例数	KM 投与概況			治療効果		治療率		副作用	
			投与方法	1回量	1日量	使用総量	有効	疑問又は無効	有効		疑問又は無効
子宮筋腫	23~51	6	腹腔内撒布筋注	1~2g	1~2g	1~4g	6	0	100	0	なし
附属器腫瘍	27~63	5	"	1~3	1~3	1~39	4	1	80	20	注射部位疼痛
附属器膿瘍	48	1	"	1	1	4	1	0	100	0	なし
不妊手術	25~33	2	"	1	1	2	2	0	100	0	なし
人工肛門造設術	50~52	2	"	2~3	2~3	8~20	2	0	100	0	注射部位疼痛
子宮癌根治手術	30~65	47	"	1~4	1~4	4~36	42	5	89.4	10.6	注射部位疼痛硬結

投与方法は、何れも手術時腹腔内撒布、その後1日1~4g筋注)。

(3) KM-Hakulan 投与による産婦人科的感染症治療成績(表13)

表13に示す如く、主訴を帯下及び下腹部痛とする、膣炎、子宮膣部糜爛、子宮頸管炎、子宮内膜炎、頸管カタル等の患者27例に用いて、有効15例、疑問又は無効12例の成績を得た。

更に以上の結果を起炎菌別にみると、ブドウ球菌感染症18例中10例に無効例が、連鎖球菌感染症3例中2例に無効例がみられた(表11)。

C 副作用

(1) 長期連続投与時(実験的研究)

長期連続投与の際の副作用の有無を検するため、

Wister系雌ラットを用い、1群8匹のラットを第1群20mg/kg連日20日間、第2群200mg/kg、20日間夫々筋注、第3群を対照とし、下記の如き実験を行なった。更に妊娠にKMを用いる事の適否を検するため、実験室で交尾妊娠させたラットをも同様3群にわけ、交尾第1日より分娩まで、夫々第1群KM20mg/kg連日、第2群KM200mg/kgを筋注し、第3群を対照として薬剤投与せず、その副作用の有無を検した。

a) 体重の推移(図1, 2)

妊娠群: 第1図の如く、20日間の8例体重平均増加は、第1群56.6g、第2群35.2g、第3群50.5gで、KM20mg/kg注射群はむしろ対照より体重増加が大であつたが、第2群は明らかに体重増加が少なかつた。第2群2例には、体重減少がみられ、内1例は分娩せず妊

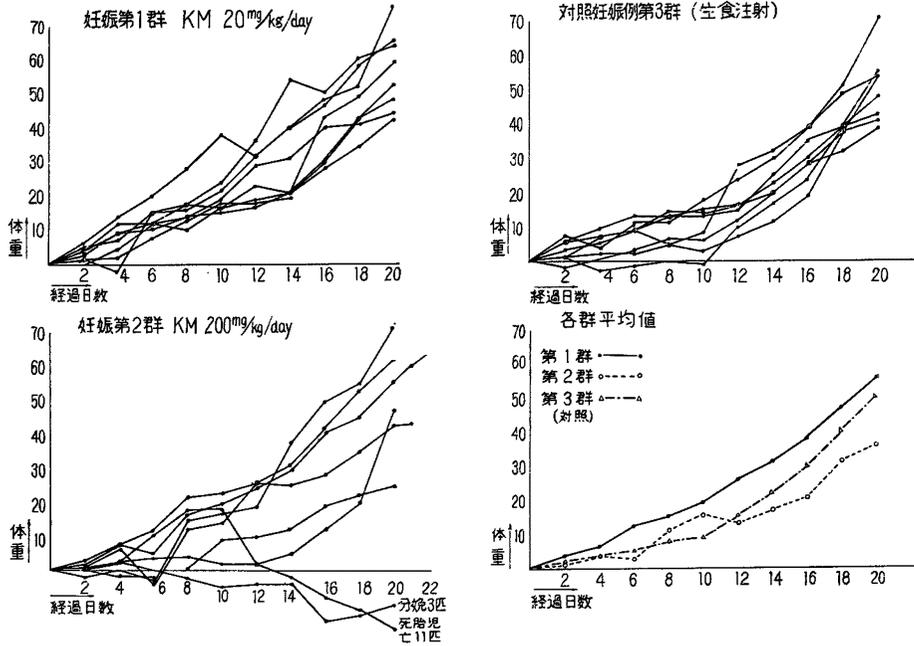
表 13 Kanamycin-Hakulan 投与による産婦人科的感染症治療概況

年令	診断名	主 訴	治療期間	治療回数	帯下性状		痒 痒		清浄度		膈 内 細 菌		Candida		効果
					治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後	治 療 前	治 療 後	前	後	
28	膈 炎	帯下	6	4	膿多	正常	+	-	III	I	ブドウ球菌(+)	(-)	(-)	(-)	+
38		帯下	9	7	膿	白	-	-	III	III	ブドウ球菌(++)	ブドウ球菌(+)	(-)	(-)	-
20		帯下	5	3	膿	白	+	-	III	I	ブドウ球菌(+)	(-)	(-)	(-)	+
48		帯下	15	6	膿	正常	+	-	III	I	ブドウ球菌(++)	(-)	(-)	(-)	+
30		帯下	20	12	白多	粘	+	-	IV	I	大腸菌(++)	(-)	(-)	(-)	+
42		帯下	32	9	膿	白	-	-	IV	II	ブドウ球菌(++)	ブドウ球菌(+)	(-)	(-)	-
47		帯下	3	2	白	白	+	-	III	III	連鎖球菌(+)	連鎖球菌(+)	(-)	(-)	-
28		外陰部痒	12	6	白多	白	+	-	IV	II	大腸菌(++)	(-)	(-)	(-)	+
49		帯下	10	5	白多	白	+	-	III	II	連鎖球菌(+)	(-)	(-)	(-)	+
34	子宮腔部糜爛	帯下	10	7	粘	正常	-	-	II	I	(-)	(-)	(+)	(-)	+
31		帯下	3	2	膿	膿	+	-	IV	III	ブドウ球菌(++)	ブドウ球菌(++)	(-)	(-)	-
20		帯下	35	25	膿	正常	-	-	IV	I	大腸菌(++)	(-)	(-)	(-)	+
22		帯下	25	12	膿	白	+	-	IV	II	ブドウ球菌(++)	(-)	(-)	(-)	+
35		帯下	10	4	膿	粘	-	-	IV	III	ブドウ球菌(+)	ブドウ球菌(+)	(-)	(-)	+
26	子宮頸管炎	帯下	12	8	白粘	白	-	-	IV	III	ブドウ球菌(++)	ブドウ球菌(++)	(-)	(-)	-
40		帯下	50	17	膿少	白	-	-	IV	III	ブドウ球菌(++)	ブドウ球菌(-)	(-)	(-)	-
29		帯下	16	7	膿	白粘	-	-	IV	III	ブドウ球菌(++)	ブドウ球菌(+)	(-)	(-)	-
32	子宮内炎	帯下	30	18	膿	膿少	-	-	IV	III	大腸菌(+)	ブドウ球菌(+)	(-)	(-)	-
30	頸管カタル	帯下	24	11	膿	正常	-	-	III	I	ブドウ球菌(+)	(-)	(-)	(-)	+
21		帯下	3	2	白	正常	+	-	III	I	大腸菌(++)	(-)	(-)	(-)	+
25		帯下	10	9	白	正常	-	-	IV	II	ブドウ球菌(++)	(-)	(-)	(-)	+
23		帯下	6	6	膿	白粘	-	-	III	II	ブドウ球菌(+)	(-)	(-)	(-)	+
35		帯下	30	6	膿	膿少	-	-	IV	III	ブドウ球菌(++)	ブドウ球菌(-)	(-)	(-)	-
25		帯下	7	5	膿	白	-	-	IV	II	ブドウ球菌(++)	(-)	(-)	(-)	+
46		帯下	9	6	膿	膿少	-	-	IV	III	ブドウ球菌(++)	ブドウ球菌(++)	(-)	(-)	-
35		帯下	9	7	膿	粘少	-	-	III	III	ブドウ球菌(++)	ブドウ球菌(++)	(-)	(-)	-
41		帯下	4	3	膿	粘	-	-	III	III	ブドウ球菌(+)	(-)	(-)	(-)	+
56	膀胱結合膜炎(子宮癌根治手術後)	帯下	11	22	膿	正常	-	-			連鎖球菌(++)	(-)	(-)	(-)	+
35		帯下	8	8	膿	正常	-	-			連鎖球菌(+)	(-)	(-)	(-)	+
59		帯下	5	5	膿	正常	-	-			大腸菌(++)	(-)	(-)	(-)	+
48		帯下	9	18	膿	正常	-	-			大腸菌(+)	(-)	(-)	(-)	+
49		帯下	20	28	膿	正常	-	-			連鎖球菌(++)	(-)	(-)	(-)	+
42		帯下	5	5	膿	正常	-	-			大腸菌(+)	(-)	(-)	(-)	+
34		帯下	23	41	膿	正常	-	-			連鎖球菌(++)	(-)	(-)	(+)	+

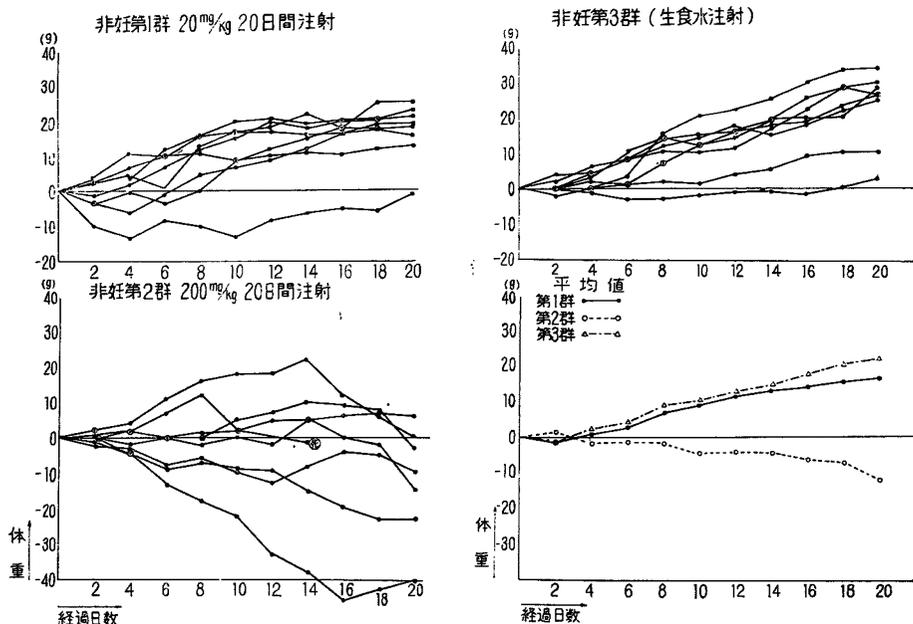
娠 22 日目に死亡した。胎児は 11 匹で略正常に発育していた。他の 1 例は分娩したが、その児数は 3 匹であった。

非妊娠群：その体重推移は第 2 図の如く、20 日間の 8 例体重平均増加は、第 1 群 16.7 g, 第 2 群 12.3 g, 第 3 群 22.5 g で、第 2 群では著明に体重減少がみられた。

第1図 体重推移



第2図 体重推移



b) 血液所見, 白血球数, ヘモグラム, 赤血球数並びに Hb, 血清蛋白量等に著変はみられなかった。

c) 残余窒素 (表 14)

注射前の残余窒素は表 14 の如く, 28.6~39.86 mg/dl : 平均 33.1 mg/dl であった。注射後は各群共増加の傾向がみられたが, 非妊群ではまず正常範囲と考えられる値を示していた。妊娠第1群は, 20 日目の平均値は

38.4 mg/dl で, 非妊第1群より高く, 又, 対照よりも高値を示したが, 尚正常範囲であった。妊娠第2群では 10 日目の平均は 45.37 mg/dl, 20 日目 57.45 mg/dl と, 病的第1度の増加 (STRAUSS の分類) を示している。

しかし乍ら本実験は, 尾静脈よりの採血では充分量が採れず, 頸動脈切断により採血しているため, ラツテ各

表 14 残余窒素 (mg/ml)
妊娠例

第 1 群 20mg/kg	第 1 日	第 10 日	第 20 日	分娩後 3 日
	28.6	36.0	41.95	42.10
29.7	35.4	38.65	37.1	
31.8	32.13	34.62	33.7	

第 2 群 200mg/kg	47.71	54.9	64.85
	43.12	64.25	57.0
	44.28	53.2	59.0

対 照	32.7	36.3
	32.91	
	29.82	

非妊娠例

第 1 群 20mg/kg	注射前	20 日 目
	39.86	38.7
	34.8	31.8

第 2 群 200mg/kg	35.7	36.9
		42.13
		43.14

例についての連続観察ではなく、個体差を考慮する必要がありと考えられる。

d) 尿中蛋白量

表 15 に示す如く、実験前でも 28.0~62.0 mg/dl と、かなりの量の蛋白が尿中にみられた。KM 注射後は一般

表 15 尿中蛋白量 (mg/ml)
妊娠例

第 1 群 200mg/kg	第 1 日	10 日	20 日	分娩後 3 日
	32.0	17.0	62.0	112.0
28.0	32.0	115.0	96.0	
43.0	46.0	36.0	105.0	

第 2 群 200mg/kg	46.0	15.0	143.0	126.0
		116.0	54.0	112.0
		82.0	126.0	128.0

対 照	49.0	86.0	119.0	98.0
		118.0	62.0	80.0
		98.0	119.0	36.0

非妊娠例

第 1 群 20mg/kg	注射前	10 日	20 日
	82.0	70.0	60.0
43.0	68.0	42.0	
36.0	49.0	18.0	

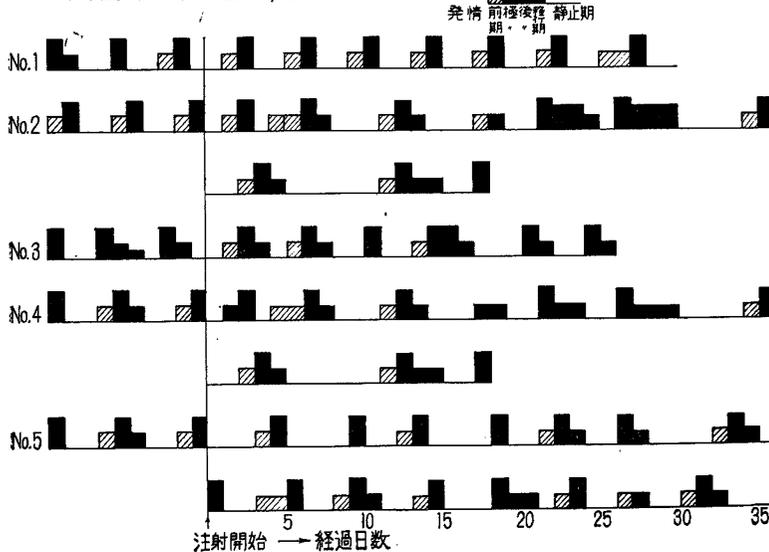
第 2 群 200mg/kg		102.0	34.0
		67.0	80.0
		97.0	36.0

対 照			46.0
			38.0
			62.0

妊娠 18 日目 1,500 mg/kg 筋注例

{前 119 {前 98 {前 98
後 284 後 172 後 172

第 3 図 カマイシン 200 mg/kg 注射時ラッテ性周期



に増加の傾向を示したが、注射後かえって尿中蛋白量が減少しているような例もあり、その日の食物、室温、湿度等が尿量に及ぼす影響は可成り大で、それに伴って蛋白量も変化すると考えられる。しかし、妊娠例では明らかに尿中蛋白量は増加して居り、特に第 2 群では著明な増加がみられ、大量 1,500 mg/kg 1 回投与群では、注射後は約 2 倍に増加している。

e) 尿沈渣所見

KM 注射後 2 時間余りで、尿沈渣中に、白血球、赤血球、脂肪顆粒円柱、紡錘状細胞の出現をみた。長期投与によっても同様所見をみたが、妊、

第4図 対照例

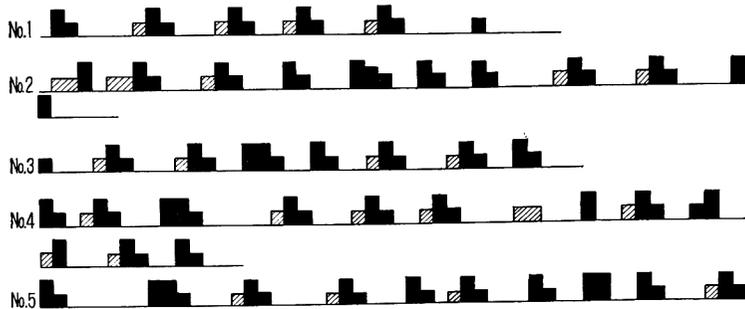


写真1 KM 200 mg 注射群, 肝
H. E. 10×10
中心性脂肪沈着像

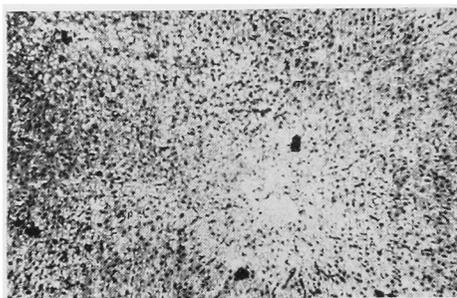
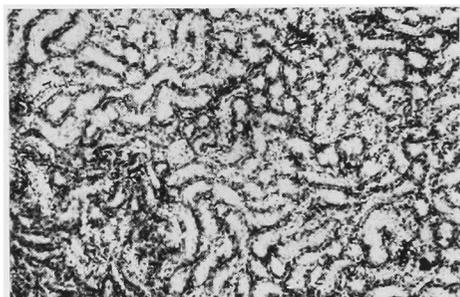


写真3 KM 200 mg 注射群, 腎
H. E. 10×10
腎細尿管の混濁腫張変性像



非妊各群共第2群に於いて著明にこれらの出現がみられた。

f) 性周期の変動 (図 3, 4)

KM 注射によつて殆んど影響をうけないが, 第2群では発情期の3~4日の延長をみた例があつた (No. 2, 4)。

g) 組織学的所見

妊第2群では, 肝に中心性脂肪沈着が, かなり著明に見られた例があつた。又, 例によつては少量に中間帯にも脂肪を証明したのもあつた (写真 1, 2)。

腎は, 細尿管主部に著明な脂肪沈着が認められた。又細尿管上皮が脱落した如くに管腔内に充満している所が

あつた (写真 3, 4, 5)。

糸球体には著しい変化は認められなかつた。

他の臓器 (脾, 肺, 胎盤) には特記すべき変化は認められなかつた。

(2) 人に用いた場合の副作用

KM 投与後2時間より, 尿中に類円柱, 円柱, 紡錘状細胞, 赤血球, 上皮細胞の出現

写真2 同右
Sudan III 10×10
同右

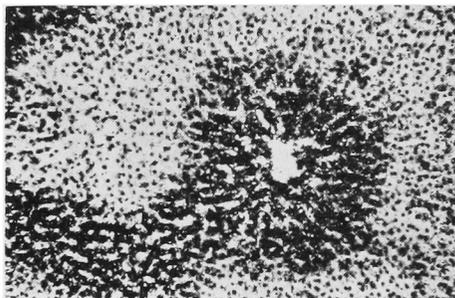


写真4 同右
Sudan III 10×10
同右, 細尿管主部に脂肪沈着が認められる。

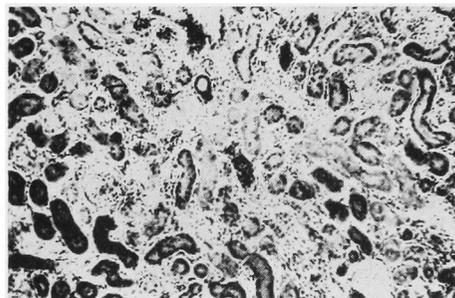
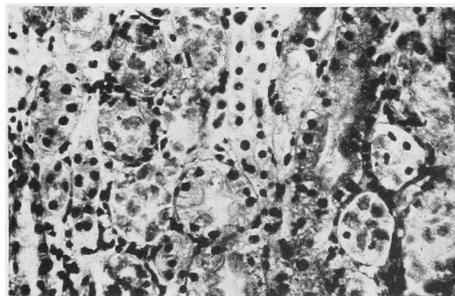


写真5 KM 200 mg 注射群, 腎
H. E. 40×10
細尿管主部上皮が脱落した如く管腔内に充満。



をみ、尿中蛋白量の増加、血清蛋白量の軽度増加をみた。注射部位の疼痛紅斑3例を認めた他特記すべきものはなかつた。KM-Hakulanによる局所投与にても局所の発赤等副作用を認めなかつた。

III 結 論

KMの投与方法如何による臓器内分布、血中、尿中濃度を測定し、臨床的には婦人科感染症に使用し、その効果を検討した。尚その人に対する副作用を検討すると共に、実験的にラットを用いてその長期連続投与時に於け

る副作用を、妊娠時、非妊娠時につき比較検討した。

本論文の内容は第12回日本産婦人科学会総会（昭和35年4月、於徳島）に於いて発表したものであり、その詳細な内容は柳原の論文（産婦人科の進歩、第12巻第4号）及び森沢の論文（産婦人科の進歩、第12巻、第6号）に記載してあり、又本研究に際し、多大の援助を賜つた明治製菓株式会社薬品部の御好意に謝意を表す。