

産婦人科領域における Aminobenzyl Penicillin の基礎的、臨床的検討

高瀬善次郎・石川 明・水谷 一弥

松下道雄・池 冽

日本医科大学真柄産婦人科教室

(昭和 42 年 6 月 14 日受付)

半合成 Penicillin の 1 種の Aminobenzyl-PC (AB-PC) について 2, 3 の基礎的実験並びに臨床実験を行ない、いささかの知見を得たので、その概要について報告する。

I. 基礎実験

1. 感受性

妊産婦腔内から分離したコアグラエゼ陽性ブドウ球菌および大腸菌について、3 濃度ディスクを使用して感受性を測定した成績は表 1, 2 のようである。すなわち、AB-PC に対する感受性株はブドウ球菌においては 62.5% であり、大腸菌においては 53.4% であつた。次に教

表 1 妊産婦腔内からの分離株

	PC-G	SM	CP	TC	EM	OM	KM	NB	AB-PC
ブドウ球菌 (コアグラエゼ 陽性)	75.0	37.5	75.0	75.0	75.0	75.0	100.0	50.0	62.5

(%)

表 2 妊産婦腔内からの分離株

	PC-G	SM	CP	TC	KM	CL	AB-PC
大腸菌	6.9	77.4	90.6	65.1	97.7	81.4	53.4

(%)

表 3 各種合成の PC コアグラエゼ陽性ブドウ球菌に対する MIC

	PC-G	PE-PC	PP-PC	DMP-PC	MPI-PC	MCI-PC	AB-PC
1	80.0	>80.0	>80.0	>80.0	20.0	20.0	80.0
2	1.25	>80.0	80.0	>80.0	20.0	1.25	40.0
3	40.0	>80.0	80.0	>80.0	40.0	10.0	20.0
4	40.0	2.5	20.0	2.5	0.62	1.25	2.5
5	40.0	5.0	2.5	5.0	0.62	1.25	0.62
6	20.0	1.25	2.5	1.25	0.62	0.62	5.0
7	5.0	1.25	5.0	1.25	0.62	0.62	5.0
8	1.25	2.5	1.25	2.5	0.62	1.25	0.62
9	1.25	1.25	2.5	1.25	1.25	10.0	2.5
10	10.0	1.25	2.5	1.25	5.0	5.0	2.5
11	20.0	5.0	1.25	5.0	1.25	2.5	5.0
12	2.5	2.5	1.25	2.5	1.25	0.62	1.25

(mcg/ml)

室保存のコアグラエゼ陽性ブドウ球菌 12 株について各種合成 PC の MIC を検した成績は表 3 のようであつて、1, 2, 3 の 3 株を除いてみると 0.625~5.0 mcg/ml の間で発育を阻止するものである。

2. 各種移行濃度

AB-PC 250 mg を経口投与した際の各種移行濃度を、枯草菌 PCI 株芽胞を試験菌として、木村氏濾紙法により測定した。なお、羊水、臍帯血中濃度はその性質上、同一患者から時間を追つて採取することは不可能なので、個々の患者について測定したものである。また、これら各種移行濃度はそれぞれ 3~5 例の平均値である。

1) 血清中濃度

表 4 に示すように、2 時間で peak になり、8 時間でも 0.07 mcg/ml の値であつた。

2) 羊水中濃度

表 4 のように 1 時間から 6 時間までの間、0.2~0.4 mcg/ml の値であり、ほとんど差はみられず、特に peak もない。

3) 臍帯血中濃度

表 4 のように投与後 2 時間で peak になり、4 時間 30 分でも 0.4 mcg/ml であるが、7 時間 30 分では測定不能であつた。

4) 悪露中濃度

表 4 に示すように、3 時間値が peak であり、0.5 mcg/ml であつたが、6 時間では測定不能である。

5) 乳汁中濃度

表 4 に示すように、乳汁中への移行は比較的少なく、また特に peak もなく、3 時間から 5 時間の間は 0.2 mcg/ml の値を持續する。また 8 時間後でも 0.14 mcg/ml であつた。

6) 尿中排泄

表 5 に示すように、投与後 2 時間以内が最も排泄が多く 42.5 mg/ml であり、8 時間までの総量は 63.9 mg/ml であつた。また、これは投与量の 25.6% の回収率になる。

3. 母乳を経由しての新生児血中への移行
分娩後 3 日目の褥婦に AB-PC 250 mg を

表 4 AB·PC の各種移行濃度 (250 mg 内服)

時間	1	2	2.30	3	3.30	4.30	5	6	7.30	8
血清	0.83	1.7		1.0			0.43			0.07
羊水	0.3	0.2			0.4	0.3		0.4		
臍帯血	0.6	0.8		0.5		0.4			0	
悪露	0.4		0.4	0.5		0.3		0		
乳汁	0.14			0.2			0.2			0.14

(mcg/ml)

表 5 尿中排泄 (250 mg 内服)

	0~2	2~4	4~6	6~8	計	回収率
尿	42.5	25.0	5.1	1.4	63.9	25.6%

(mg/ml)

筋注し、筋注後1, 3, 6, 12時間に母乳を採取して、母乳中への抗生物質の移行を検し、この間同時に3時間毎に新生児に授乳させて、新生児血中への移行を検した。また、母乳採取時に母体血も採取し、その濃度を比較検討してみた。その成績は表6のようであつて、母乳中への移行は個体差が強く、症例1, 5ではほとんど各時間とも測定可能であるが、症例2では各時間ともに痕跡程度であり測定不能であつた。また、新生児血中濃度も全例に測定不能であつた。すなわち、AB·PCは、授乳中の婦人に他の合併症の治療のために投与しても、その新生児にはなんら影響を与えないものである。

II. 臨床成績

1. 経口投与例

経口投与したものは表7に示すように17例であつて、1日の投与量は1~2gである。

症例1~4は前期破水の妊婦に感染予防の目的でAB·PCを経口投与した症例である。ところで前期破水をおこすと、破水後6時間で羊水中に菌の上昇がみられるようになり、12時間後にはほとんど全例に羊水中に菌が証明されるようになるのであつて、この場合に化学療法を行わないと、胎児の子宮内感染や分娩後産褥熱をおこ

表 6 AB·PC 250 mg 筋注時の母血清、母乳、新生児血中への移行濃度

時間 症例	母血清				母乳				新生児血中			
	1°	3°	6°	12°	1°	3°	6°	12°	1°	3°	6°	12°
1	4.5	1.3	(-)	(-)	0.1	0.17	0.12	0.1	(-)	(-)	(-)	(-)
2	6.2	0.4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
3	6.2	0.9	(-)	(-)	(-)	(-)	0.1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
4	3.4		(-)	(-)	(-)	0.08	0.1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
5	5.0	3.3	(-)	(-)	0.1	0.12	0.12	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

(-): 測定不能

(mcg/ml)

すなどの危険がある。そこでAP·PCを1日1g, 2~4日使用したのであつて全例に有効であつた。

症例5は前期破水時なんらの処置も行わずに、従がつて分娩後高度の発熱を来し、当院へ送られて来たものであるが、1日1gの投与を3日間行ない、改善の傾向がみられないため他剤に代えて治癒した症例である。

症例6は内臓試験撮把後子宮内感染をおこした症例で1日2g 4日間の投与により治癒した。

症例7は腔式子宮全摘除術発熱を来した症例で、1日1gの投与を4日間行なつたが、改善の傾向がみられず、1日2gに増量し治癒したものである。

症例8~10は骨盤腹膜炎、付属器炎などの患者に1日2gの投与を行なつたもので全例有効であつた。

症例11は子宮頸癌術後の原因不明の発熱に1日1gを投与し有効であつた症例であり、症例12は子宮癌再発時の発熱に1日2g使用して無効であつた症例である。

症例13~15は子宮頸癌手術前後の腎盂腎炎に使用した症例で1日1~2gの投与により、3例は有効であつた。しかし菌の陰性化はみられない。

症例17は一般婦人の腎盂腎炎に1日2g, 9日間投与した症例で、菌の陰性化もみられ有効であつた症例である。

以上、経口投与を行なつた症例は17例であるが、このうち1日1gを使用したものは9例であり、6例有効であつた。また、1日2gを使用したものは9例であり、うち8例が有効である。なお、これらのうちの1例は1日1gの使用では無効であつたが、2gに増量することにより有効であつた。

2. 筋肉注射例

AB·PCの筋注を行なつたものは表8のように9例であり、その疾患も経口投与例と類似のものに使用した。投与量は1日1~2gであり、これを2~4回にわけて筋注した。これらのうち症例5の骨盤死腔炎は1日1gを4回に分けて筋注し、改善の傾向はみられたのであるが、投与中に再発した症例であつて無効であつた。また、症

例7の子宮頸癌術後の腎盂腎炎の症例は、経口投与例の場合と同じく、1日1g 5日間の投与では臨床症状、細菌数ともに改善の傾向がみられず、1日2gに増量して効果があつたものである。しかし、これも菌の陰性化はみられなかつた。

以上、AB·PC 1日1gを筋注した症例は7例であり、これらのうち5例が有効であつた。また1日2gを筋注したものは3例であり、3例ともに有効であつた。

表 7 AB-PC (経口例)

症例	疾患名	検出菌	菌数		感受性	投与量			効果	副作用
			投与前	投与後		1日	日数	全量(g)		
1	前期破水(感染予防)					0.25×4	2	2	(+)	(-)
2	"					0.25×4	4	3.5	(+)	(-)
3	"					0.25×4	2	2	(+)	(-)
4	"					0.25×4	3	3	(+)	(-)
5	子宮内感染(前期破水)	<i>E. coli</i>			PC-G(-), SM(+), KM(++) CP(-), TC(-), CL(##)	0.25×4	3	3	(-)	(-)
6	子宮内感染(試験掻把)					0.5×4	6	12	(+)	(-)
7	術後発熱					0.25×4	4	4	(-)	(-)
						0.5×4	5	10	(+)	(-)
8	骨盤腹膜炎	<i>E. coli</i>			PC-G(-), SM(+), KM(++) CP(-), TC(-), CL(++)	0.5×4	12	24	(+)	(-)
9	卵管溜膿腫					0.5×4	13	25.5	(+)	(-)
10	卵管炎					0.5×4	4	7.0	(+)	(-)
11	子宮癌術後発熱					0.25×4	8	7.5	(+)	(-)
12	子宮癌再発					0.5×4	5	10	(-)	(-)
13	腎盂腎炎(子宮癌術前)	<i>E. coli</i>	8×10 ⁶	3×10 ⁸		0.25×4	11	11	(+)	(-)
14	腎盂腎炎(子宮癌術後)	<i>E. coli</i>	3×10 ⁶	4×10 ⁶	PC-G(-), SM(+), KM(++) CP(-), TC(-), CL(++)	0.25×4	10	10	(-)	(-)
15	"	<i>E. coli</i>	4×10 ⁶	2×10 ⁸	PC-G(-), SM(-), KM(++) CP(-), TC(-), CL(++)	0.5×4	7	14	(+)	(-)
16	"	<i>E. coli</i>	4×10 ⁶	3×10 ²	PC-G(-), SM(++), KM(-) CP(+), TC(-), CL(##)	0.5×4	16	31	(+)	(-)
17	腎盂腎炎	<i>E. coli</i>	5×10 ⁶	0	PC-G(-), SM(+), KM(##) CP(+), TC(-), CL(##)	0.5×4	9	17	(+)	(-)

表 8 AB-PC (筋注例)

症例	疾患名	検出菌	菌数		感受性	投与量			効果	副作用
			投与前	投与後		1日	日数	全量(g)		
1	術後発熱					0.5×2	6	6	(+)	(-)
2	卵管炎+卵巣のう腫					0.5×2	11	11	(+)	(-)
3	卵管溜膿腫	陰性				0.25×4	18	17.5	(+)	(-)
4	子宮癌Ⅲ期術後発熱					0.25×4	7	7	(+)	(-)
5	骨盤死腔炎(子宮癌Ⅳ期)	<i>E. coli</i>			PC-G(-), SM(-), KM(-) CP(-), TC(-), CL(##)	0.25×4	16	16	(-)	(-)
6	子宮癌再発後発熱					0.25×4	4	4	(+)	(-)
7	腎盂腎炎(子宮癌術後)	<i>E. coli</i>	6×10 ⁶ 5×10 ⁹	5×10 ⁶ 1×10 ⁴	PC-G(-), SM(-), KM(++) CP(-), TC(-), CL(##)	0.25×4	5	5	(-)	(-)
						0.5×4	5	5	(+)	(-)
8	"	<i>E. coli</i>	9×10 ⁷	7×10 ⁸	PC-G(-), SM(+), KM(++) CP(+), TC(-), CL(++)	0.5×4	7	14	(+)	(-)
9	腎盂腎炎(妊娠3ヵ月)	<i>E. coli</i>	6×10 ⁶	1×10 ⁹ 以下	PC-G(-), SM(++), KM(##) CP(+), TC(-), CL(##)	0.5×4	9	18	(+)	(-)

3. 膀胱内注入法(子宮頸癌手術後の尿路感染予防)

子宮頸癌の術後の尿路感染症は、婦人科疾患としての単純な膀胱炎、あるいは腎盂腎炎などの場合と条件を異にするものであり、また、これの原因菌のほとんどが高度耐性大腸菌であり、更に、ひとたび尿中に菌が陽性化

すると、感受性抗生物質の大量投与を長期にわたって行なつても菌が陰性化することはほとんどないことなどについては、しばしば報告しているところである。先に述べた AB-PC の臨床例でも、菌数の減少はみられても陰性化はみられていない。

表 9 子宮頸癌術後の採尿法による尿中菌の変動

	留置カテーテル法 (87例)	6時間毎導尿法 (66例)	時間導尿後膀胱内注入 KM 100 mg/回 (44例)	時間導尿後膀胱内注入 AP・PC 100 mg/回 (14例)
術後菌出現平均日	6.8日	13.6日	(-)	17.7日
顕症化群	5.7日	11.5日	(-)	13.0日
非顕症化群	7.9日	14.5日	(-)	22.5日
7日以内の菌出現率	68.0%	9.1%	0%	7.1%
最終菌出現率	96.4%	86.3%	0%	28.5%
顕症化率	54.0%	34.8%	0%	14.3%

ところで表9に示すように、従来一般に行なわれている留置カテーテル法、あるいは時間導尿法においては菌の尿中への出現率は、それぞれ96.4%、86.3%であり、腎盂腎炎の発症率もそれぞれ54.0%、34.8%である。

ついでわれわれは各種の抗生物質を時間導尿後膀胱内に注入して、尿中への菌の侵入を防ぐための検索を行なつて来たのであつて、現在のところ Kanamycin 溶液を注入することにより、これを完全に防いでいる。

そこで、AB・PCにおいても同様に、これの10 mg/ml 溶液を10 ml ずつ時間導尿後膀胱内注入を試みた。その成績は表9に示すようであつて14例に行かない、菌の最終的出現率を28.5%におさえ、従がつて顕症化率も14.3%におさえることが出来た。なお、これの1回量を増量すれば、さらに良好な結果が得られるものと考えられる。

4. 副作用

全例に認められなかつた。

III. ま と め

1) 3濃度ディスクを用いて、妊産婦腔内から分離したコアグラエゼ陽性ブドウ球菌の感受性を検したところ感受性株は62.5%であつた。また、同様大腸菌の感受性株は53.4%であつた。

2) 教室保存のコアグラエゼ陽性ブドウ球菌の試験管内のMICは12株中3株を除いて、0.625~5.0 mcg/ml

である。

3) 経口投与により各種移行濃度を検したところ、従来の抗生物質とはほぼ同様である。

4) 授乳中の褥婦に AB・PC 250 mg を筋注し、母乳中への移行および母乳を経由しての新生児への移行を検したが、母乳中への移行も僅かであり、新生児血中への移行濃度は全例ともに痕跡程度であり測定不能であつた。すなわち、授乳中の褥婦に AB・PC を投与しても新生児に影響はない。

5) 臨床成績は経口投与例のうち1日1g投与では9例中6例に有効であり、1日2g投与では9例中8例に有効であつた。

また、筋注例のうち1日1g筋注では7例中5例に有効であり、1日2g筋注では3例中3例ともに有効であつた。

6) 1日1g投与(経口、筋注とも)において効果がない場合に、2gに増量し、有効なものがみられたのであつて、投与量については症例によつて考慮する必要がある。

7) 子宮頸癌術後の尿路感染症予防の目的で AB・PC 溶液1回100 mg を時間導尿後膀胱内に注入し、良好な結果を得た。

8) 副作用の著るしいものは全く認められなかつた。

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON AMINOBENZYL- PENICILLIN IN OBSTETRIC AND GYNECOLOGIC FIELDS

Z. TAKASE, M. D., A. ISHIKAWA, M. D., I. MIZUTANI, M. D.,
M. MATSUSHITA, M. D. and K. IKE, M. D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School,
Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

Summary

The authors studied aminobenzylpenicillin (AB-PC) basically and clinically and obtained the following results: 1) Susceptibilities of *Staph. aureus* and *E. coli*, both isolated from vagina of pregnant women, to aminobenzylpenicillin were studied by means of 3 concentrations disc method and the former showed the susceptibility in 62.5% and the latter in 53.4%. 2) MIC of AB-PC for the maintained *Staph. aureus in vitro* was 0.625~5.0 mcg/ml. 3) The concentrations of the transferred AB-PC in various kinds of body fluid were similar to those of other antibiotics. 4) The transfer into the circulatory blood of the new born infants through the lactation in the maternal intramuscular injection of 250 mg AB-PC was investigated but the level was almost immeasurable. 5) Good results were obtained in the treatment of infection in obstetric and gynecologic fields by the oral administration or the intramuscular injection in doses of 1~2 g daily. 6) Good results were obtained for the prophylaxis against the postoperative urinary tract infection in cancer of the cervix by instilling 100 mg of AB-PC into the vesical bladder for each time. 7) No specific side effect was observed in all cases.