

Aminobenzyl Penicillin (Penbritin) の尿路感染症に対する応用

松田 静治・高田 道夫・番匠 信男

本多 正弘・萩原 璋恭・竹川 恒

順天堂大学医学部産婦人科学教室

(昭和 42 年 6 月 14 日受付)

近年各種合成 PC の発達は目覚ましいものがあるが、DOYLE らにより合成された D(−)- α -Aminobenzyl PC (または [D(−) α -Aminophenylacetamide] penicilanic acid) はそのなかでも Aminopenicillanic acid より誘導された特異なもので、従来の PC 剤と同様にグラム陽性菌に作用するばかりでなく、グラム陰性菌にまで抗菌スペクトルが及んでいるのが特徴である。私共は今回藤沢薬品工業より本剤の提供をうけ尿路感染症に対する臨床応用を試みる機会を得たので、2, 3 の基礎的実験成績と併せて以下報告する。

1. 感受性試験

(a) グラム陽性球菌

主として化膿巣より分離した *Staphylococcus aureus* 25 株、性器、尿路より分離した *Staphylococcus epidermidis*(*albus*) 11 株、尿路由来の *Staphylococcus faecalis*

3 株を用い、本剤に対する感受性試験を平板希釈法で施行し、併せて新しい近似的抗生剤である Hetacillin との比較を試みた。本剤の MIC は *Staphylococcus* では 0.09~1.56 mcg/ml の間にほとんどの株が分布し、2 株が 25 mcg/ml 以上の阻止濃度を示した。Hetacillin との対比では両剤ともほぼ同様の感受性分布がみられ、MIC 6.25 u/ml 以上の PC-G 耐性菌に対しても優れた阻止効果を示すものがあつた。*Streptococcus faecalis* に対しては 3 株とも 0.39 mcg/ml の MIC を示し、Hetacillin に較べ優れた感受性を示した (第 1 表、第 2 表)。

(b) グラム陰性桿菌

尿路および性器より分離した *E. coli* 11 株をはじめ *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Morganella* 等計 19 株に対する感受性試験を同株に実施した。まず、*E. coli*

第 1 表 AB-PC の感受性分布

	株数	MIC (mcg/ml)											
		≤0.045	0.09	0.19	0.39	0.79	1.56	3.12	6.25	12.5	25.0	50.0	≥100
<i>Staph. aureus</i>	25		7	5	4	5	1		1			2	
<i>Staph. epiderm.</i>	11		4	4	2	1							
<i>Strept. faecalis</i>	3				3								
<i>E. coli</i>	11							5	4	1			1
<i>Klebsiella</i>	3												3
<i>Proteus</i>	2							1			1		
<i>Citrobacter</i>	2								1				1
<i>Morganella</i>	1												1

図 1 Aminobenzyl-PC の血中濃度

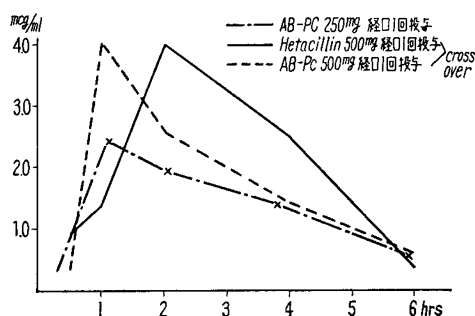
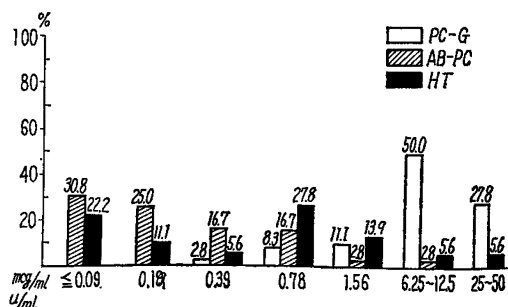


表 2 AB-PC のブドウ球菌に対する感受性比較



では1株 (MIC>100) を除き 3.12~6.25 mcg/ml で本剤は発育を阻止した。他菌種は株数が少ないため分布についての結論は得られなかったが、*Citrobacter*, *Proteus* にも感受性を示すものがみられた。また Hetacillin との比較では両剤とも同程度の発育阻止傾向が窺われた (第1表)。

2. 血中濃度

健康成人2例に早朝空腹時本剤を 250 mg 1回経口投与し、1, 2, 4, 6 時間後に採血、その血中濃度を重層法により測定した。成績は図1に示すように1時間後に peak に達し (平均 2.32 mcg/ml), 以後漸減した。次に 500 mg 1回経口投与後の血中濃度を同様に測定し cross over study (2例)により Hetacillin と比較した結果、両側ともほぼ同様の濃度消長が得られたが、peak は

AB-PC で1時間後 (平均 4.1 mcg/ml) にみられ、Hetacillin に較べ吸収が早い結果を得た (図1)。

3. 臓器内濃度

体重 250 g 前後の妊娠ラットを用いて3匹を1群とし、AB-PC 100 mg/kg 筋注し、1 時間、3 時間後に各臓器を剔出、ホモゲナイズし、氷室放置後遠沈、その上清を被検液として重層法により測定すると、肝、腎、脾において AB-PC はかなりの濃度を示し、3時間後には子宮、胎盤、胎仔肝への移行も認められた。また手術患者を対象に術前本剤を 250 mg 宛 3~4 回経口投与し、手術時の剔出臓器、すなわち子宮、卵巢等の濃度を組織乳剤で測定した。第1例、第2例とも子宮への移行が比較的よく認められた (第3表)。

5. 臨床成績

AB-PC を産婦人科領域における尿路感染症計 29 例に使用した。対象疾患の内訳は当科外来を来院した急性膀胱炎ならびに術後の尿路感染症 (子宮頸癌術後ほか) で大部分は経口投与の症例である (筋注2例)。経口の1日投与量を 1.5 g 群 (500 mg 3回経口投与)、1.0 g 群 (250 mg 宛4回経口投与) に分け、前者 17 例、後者 9 例で1例には 2.0 g 投与を試みた。筋注の2例は 250 mg 宛1日4回投与を原則とした。尿中起因検出菌の内訳は *E. coli* が18例と最も多く、以下 *Klebsiella*, *Citrobacter* の各2例 *Proteus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus* 各1例、*Staphylococcus epidermidis* (albus) 4例で大部分の症例に尿の定量培養による菌数算定を併せ行なつた。治療成績は第4, 5, 6表に示す通りで、これを総括したものが第7表である。菌種別効果では *E. coli* を起因とするものは18例中16例に効果がみられ、*Staph. aureus* や *Staph. epiderm. (albus)* は全例有効であつたが、*Citrobacter* は2例中1例、*kle-*

第3表 臓器内移行

	妊娠ラット臓器内濃度 (mg/kg)		ヒト性器内濃度 (mg)		
	1000	1000	750 (250×3) 2 1/2	1000 (250×4) 3	1000 (250×4) 2 3/4
投与量	1000	1000			
時間	1	3			
血中	9.0	25.0	0.26	1.90	2.18
脳	1.0	痕跡			
肺	2.24	1.08			
心	2.8	1.68			
肝	23.2	6.0			
脾	9.6	7.6			
腎	14.4	2.2			
子宮	1.2	9.0	0.76	1.16	
胎盤		12.8	(卵巣) 痕跡		痕跡
羊水		痕跡	腔 0.28		
胎仔脳		0			
胎仔肝		6.0			

第4表 AB-PC の使用成績 (その1)

No.	氏 名	年齢	排尿痛	頻尿	残尿感	起 因 菌	菌数/ml	投 与 方 法			効果	症状消失までの日数	感受性 (Disc)	副作用	備 考 (耐 性)
								1 日 量 (g)	日 数	総量 (g)					
1	R. I.	27	+	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	1.5	5	7.5	+	3	卅	—	血 尿
2	A. K.	26	卅	卅	+	<i>Staph. aureus</i>	10 ⁶	1.5	7	10.5	+	5	卅	—	
3	M. O.	24	+	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	1.5	3	4.5	—	—	—	—	SM, TC 右水腎症 CP
4	T. Y.	45	+	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸	1.5	5	7.5	+	4	卅	—	
5	M. T.	25	+	卅	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	1.5	9	13.5	+	7	—	—	SM, TC, CP
6	A. S.	24	—	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	1.5	5	7.5	+	5	卅	—	
7	Y. H.	37	+	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	1.5	4	6.0	+	4	卅	—	
8	M. K.	26	+	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	1.5	3	4.5	+	3	卅	—	
9	T. T.	45	+	卅	+	<i>Proteus</i>	10 ⁵	1.5	9	13.5	+	8	卅	—	子宮筋腫 術後 SM, CP, TC
10	K. M.	57	+	—	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	1.5	5	7.5	+	3	卅	—	
11	E. F.	42	+	+	+	<i>Klebsiella</i>	10 ⁶	1.5	4	6.0	—	—	—	—	

第5表 AB-PC の使用成績 (その2)

No.	氏名	年齢	排尿痛	頻尿	残尿感	起 因 菌	菌数/ml	投 与 方 法			効果	症状消失までの日数	感受性 (Disc)	副作用	備 考 (耐性型)
								1日量 (g)	日数	総量 (g)					
12	Y. E.	42	+	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	1.5	4	6.0	+	4	卅	—	
13	M. S.	44	+	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	1.0	4	4.0	+	4	卅	—	子宮筋腫術後
14	K. N.	46	—	+	+	<i>Staph. alb.</i>	10 ⁴	1.0	5	5.0	+	3	卅	—	"
15	T. Y.	43	+	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸	1.0	5	5.0	+	4	卅	—	血 尿
16	E. O.	29	+	—	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.0	3	3.0	+	3	卅	—	
17	J. N.	39	±	+	+	<i>Strep. hemolyt.</i> (A.D. 群以外)	10 ⁴	1.0	4	4.0	+	3	卅	—	KM, TC, SM
18	A. T.	48	—	+	+	<i>Staph. alb.</i>	10 ⁴	1.5	4	6.0	+	3	卅	—	子宮筋腫術後 SM, TC, CP
19	Y. K.	58	発熱 +	—	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.5	3	4.5	—		—	—	骨盤腹膜炎
20	D. I.	49	子宮頸癌術 後細菌尿			<i>E. coli</i>	10 ⁸	1.0	6	6.0	+		卅	発疹	SM, CP, TC
21	M. I.	44	"			<i>Citrobacter</i>	10 ⁸	1.5	3	4.5	—		—	—	
22	K. K.	50	"			<i>Citrobacter</i>	10 ⁴	1.0	5	5.0	+		卅	—	
23	T. N.	51	"			<i>Staph. alb.</i>	10 ⁸	1.5	3	4.5	+		卅	—	断 端 癌 SM, CP, TC
24	H. E.	40	発熱 +	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	筋注 1.0	5	5.0	+		卅	—	子宮筋腫術後 骨盤腹膜炎
25	M. G.	36	+	+	+	<i>Klebsiella</i>	10 ⁶	筋注 1.0	3	3.0	—		—	—	" SM, CP, TC

第6表 AB-PC の使用成績 (妊婦尿路感染症)

No.	氏名	年齢	月 数	起 因 菌	投与法 (経口)			効 果	症状消失までの日数	感受性 (Disc)	副作用
					1日量	日 数	総 量				
26	K. M.	26	妊 娠 4 カ月	<i>E. coli</i>	1.5	6	9.0	+	4	卅	—
27	Y. M.	24	妊 娠 6 カ月	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml	1.0	4	4.0	+	4	卅	—
28	K. Y.	29	妊 娠 8 カ月	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml	(2.0) 1.0	11	130	+	3	卅	+
29	T. I.	23	産 褥 10T	<i>Staph. alb.</i> 10 ⁵	1.0	4	4.0	+	3	卅	—

第7表 AB-PC (尿路感染症) 治療成績

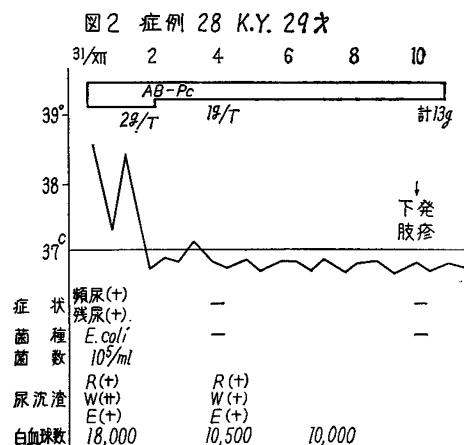
起 因 菌	症例数	有 効	無 効
<i>E. coli</i>	18	16	2
<i>Klebsiella</i>	2		2
<i>Proteus</i>	1	1	
<i>Citrobacter</i>	2	1	1
<i>Staph. aureus</i>	1	1	
<i>Staph. epiderm.</i>	4	4	
<i>Strept. hemolyt.</i>	1	1	
計	29	24	5

qiella は2例とも無効でこれらはいずれも感受性試験の成績と一致した。結局本剤投与29例中24例が有効で無効は5例となっている。対象例が経口投与が主で筋注

の使用例が少なく(2例中1例無効)、また重症例に使っていないことから筋注剤については今後の検討が待たれる。有効例の尿中菌、症状消失までの投与日数は平均4日で、効果は本剤の感受性成績(Disc法)と一致したほか SM, CP, TC 等の耐性菌感染にも奏効した例がみられた。無効例は自他覚的症状残り、いずれも菌の消失を認めなかつたものである。疾患別では急性の尿路感染症の有効率が極めて高く、速やかに症状、菌の改善、消失がみられ、妊産婦の尿路感染症にもよく奏効するが、子宮癌術後の細菌尿(顕症化を呈してないもの)では一時的に本剤で菌消失をみても根治が困難な場合が多く、予防投与後の顕症化例では本薬剤の効果はあまり期待できない。以下、代表例について略述する。

症例 28 K. Y. 29 歳 妊 娠 8 カ月腎盂腎炎

妊 娠 7 カ月時、高熱、悪感、腰痛を訴えて入院、腎盂



腎炎 (*E. coli*) の診断で化学療法を受けた。その後1カ月して再び高熱、腰痛、頻尿および残尿感を訴えて年末に入院した。TTC-Test 陽性で尿中より *E. coli* ($10^5/ml$) が検出された。そこで AB-PC 1日 2.0 g 投与で治療を開始したところ、3日後解熱、膀胱症状も消失、5日後には尿培養で菌数 20/ml 以下となった。その後暫時服用をつづけ、10日後下肢に発疹を生じたため治療を中止した。この間の無熱期間を利用し I. P. Renogram を施行、右腎盂の拡大、排泄遅延が認められた。なお本例はその後順調に経過し、3月に健康生児を分娩した (図2)。

副作用：本剤服用中に下肢、軀幹に発疹 (痒感を伴う) を来した2例があるが、その他には胃腸症状ははじめ特記すべきものを認めていない。

総 括

Aminobenzyl-PC はグラム陽性菌のみならずグラム陰性桿菌にまで有効なことが特徴であるといわれているが、この点 PC がグラム陰性桿菌に奏効しないという宿命的な弱点を打破した本剤は新しい評価を高めるものと思われる。われわれは産婦人科領域の尿路感染症に広領域 PC である AB-PC を使用し、みるべき効果を収めた。殊に尿路感染症起因菌の過半を占める *coli* group のうち *E. coli* の大部分が 3.12~6.25 mcg/ml ずつ発育を阻止されるほか、症例のなかで TC, SM, CP 等の重

耐性株にも本剤で感受性で示すものが認められた。AB-PC が尿路感染症に臨床応用上じゅうぶん適応があるとみられる理由として、吸収がよいこと、かつ尿路系への排泄が優れていることがあげられる。われわれの実験でも経口投与でじゅうぶんな血中濃度が保たれ、各臓器への移行も良好であつたほか KNUDSEN によれば尿路には投与量の 30% が 6~8 時間内に排泄されることが利点とされている。今回われわれの使用例は主に経口投与であるが、*E. coli* を起因とする症例の有効率が特に高率であつた。従がつて腎盂腎炎、膀胱炎、その他の尿路感染症には本剤がじゅうぶん適応があると思われる。なかでも妊娠時の無症候性細菌尿の意義が指摘されている今日、*E. coli* による妊娠時の腎盂腎炎に対する本剤の応用価値が認められたことは大いに注目したい。

む す び

合成 PC である Aminobenzyl-PC を産婦人科領域の尿路感染症に応用し検討を加えた。

1) ブドウ球菌、グラム陰性桿菌等に対する発育阻止濃度を測定し、特に本剤の *coli* form に対する感受性効果を立証した。

2) 本剤は経口投与後吸収が早く、かつ各臓器への移行も良好である。

3) 29 例の尿路感染症を使用し 24 例に有効の成績を得た。

参 考 文 献

- 1) ROLINSON, G. N. *et al.*: Brit. Med. J., 5246, 191, 1961
- 2) KNUDSEN, E. T. *et al.*: Brit. Med. J., 5246, 198, 1961
- 3) STEWART, G. T. *et al.*: Brit. Med. J., 5246, 200, 1961
- 4) LOHMEYER, H. *et al.*: Z. Geburtsh., 164, 184, 1965
- 5) KENNEDY, W. P. U. *et al.*: Brit. Med. J., 19, 962, 1963
- 6) BRUMFITT, W. *et al.*: Brit. J. Clin. Pract., 18, 503, 1964
- 7) BRUMFITT, W. *et al.*: Lancet, 1, 130, 1962
- 8) SUTHERLAND, R. *et al.*: J. Clin. Path., 17, 461, 1964

CLINICAL EVALUATION OF AMINOBENZYL PENICILLIN (PENBRITIN) IN URINARY TRACT INFECTIONS

SEIJI MATSUDA, MICHIO TAKADA, NOBUO BANSHO,
MASAHIRO HONDA, AKIMITSU HAGIWARA and WATARU TAKEKAWA

Department of Gynecology and Obstetrics, Juntendo University
Faculty of Medicine, Tokyo

Both laboratory and clinical evaluation of aminobenzyl penicillin (AB-PC), a recently introduced semi-synthetic penicillin, has been pursued to determine its spectrum of antimicrobial activity, its potency, blood and tissue levels following intramuscular or oral administration, and its usefulness in the treatment of urinary tract infections in gynecology and obstetrics.

1) The results of assays for its growth-inhibitory concentrations toward Staphylococci and gram-negative bacilli stress its profound antibacterial activity against Coliform group bacilli.

2) Oral AB-PC has proven to be promptly absorbed from the intestine and hence to yield high tissue concentrations.

3) Of 29 patients with urinary tract infections (*i.e.* acute cystitis and postoperative urinary tract infections) who were treated, 24 exhibited satisfactory therapeutic responses to the agent. Its effectiveness was particularly remarkable with *E. coli* infections. Clinical usefulness of AB-PC in urinary tract infections therefore is unquestioned.