

Aminobenzyl-Penicillin に関する臨床的研究

青河寛次・石原政芳・金尾昌明
 京都府立医科大学産婦人科学教室（主任：徳田教授）
 国立舞鶴病院産婦人科

（昭和 42 年 10 月 14 日受付）

I. い と ぐ ち

Aminobenzyl-Penicillin (AB-PC) (Penbritin) は英国ビーチャム社研究所で1957年に単離された6-amino-penicillanic acid の誘導体であり、合成された最初の Broad-Spectrum Penicillin として知られている。そこで、AB-PC の臨床価値を明らかにするため、私は臨床分離株の薬剤感受性及び臨床試用成績を検討したので報告する。

II. 臨床分離株の薬剤感受性

Broad-Spectrum PC としての AB-PC は、元来、*Staphylococcus pyog. aureus* : 0.05 mcg/ml, *Streptococcus pyog.* : 0.01~0.02 mcg/ml, *Diplococcus pneumoniae* : 0.02~0.05 mcg/ml の MIC を示すだけでなく、グラム陰性菌にも良好な感受性を有しており、たとえば *Escherichia coli* : 5.0 mcg/ml, *Proteus vulgaris* : 5.0 mcg/ml, *Pr. mirabilis* : 1.25 mcg/ml, *Shigella* 属 : 0.5~1.25 mcg/ml である。AB-PC はこのようにグラム陽性菌・グラム陰性菌にすぐれた感性を示すので、単独の感性菌に使用されるだけでなく、すすんで混合感染にも有用な抗生物質である。しかしながら、広い抗菌スペクトルを有するにかかわらず、その主な投与対象菌は、やはり大腸菌感染とその混合感染と思われる。

そこで、臨床分離大腸菌に対し AB-PC がどのような感受性を示すか、を明らかにするため、わが国で AB-PC が使用されはじめた 1963 年以後の測定成績を連続的に観察した。すなわち、1963 年より 66 年までの 4 年

間に、毎年 300 株ずつの臨床分離株を Agar-plate 法により測定したところ、表 1 の結果をえた。

これによると、AB-PC は 3.2 mcg/ml をするどい peak とする 1 相性の感受性曲線を示す。しかし、高濃度域にも毎年若干株が分布しており、これは自然耐性株と推定される。いま、1963 年度と 66 年度の成績を図 1 のごとくプロットして対比すると、この 4 年間に感受性分布の動きが全くないことが容易に了解される。そして、MIC 6.3 mcg/ml 以上を耐性菌と仮定すると、1963 年 : 35.7%、64 年 : 32.0%、65 年 : 34.3%、66 年 : 36.3% であるから、感受性分布と同様に、大腸菌の AB-PC 耐性率もこの 4 年間同一な事実が明らかである。

近年、大腸菌の多剤耐性株出現が著るしいことは図 2 でも見られるとおりであつて、ことに SM・CP・TC 3 剤耐性株は 40% に達している。前述のごとく AB-PC には自然耐性株がかなり存在するけれども、他方、多剤耐性株が激増しつつあること、またこの 4 年間に感受性分

図 1 大腸菌の AB-PC 感受性分布

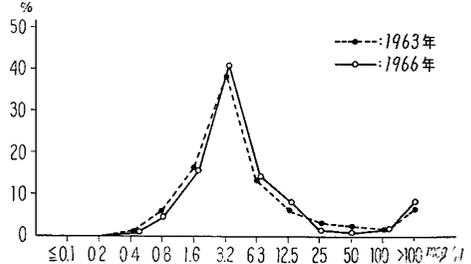
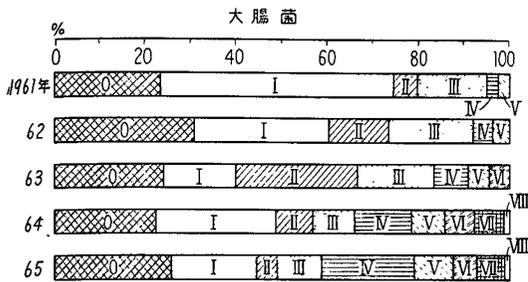


表 1 臨床分離大腸菌の AB-PC 感受性

| mcg/ml | | 0.4 | 0.8 | 1.6 | 3.1 | 6.3 | 12.5 | 25 | 100 | 100 | 100< | 耐性菌 |
|--------|----|-----|-----|------|------|------|------|-----|-----|-----|------|------|
| 1963年 | 株数 | 3 | 18 | 51 | 122 | 39 | 21 | 10 | 8 | 7 | 22 | 107 |
| | % | 1.0 | 6.0 | 17.0 | 40.7 | 13.0 | 7.0 | 3.3 | 2.7 | 2.3 | 7.3 | 35.7 |
| 1964年 | 株数 | 8 | 16 | 60 | 120 | 31 | 18 | 8 | 5 | 6 | 28 | 96 |
| | % | 2.7 | 5.3 | 20.0 | 40.0 | 10.3 | 6.0 | 2.7 | 1.7 | 2.0 | 9.3 | 32.0 |
| 1965年 | 株数 | 6 | 12 | 48 | 131 | 34 | 22 | 9 | 5 | 9 | 24 | 103 |
| | % | 2.0 | 4.0 | 16.0 | 43.7 | 11.3 | 7.8 | 3.0 | 1.7 | 3.0 | 8.0 | 34.3 |
| 1966年 | 株数 | 5 | 15 | 48 | 123 | 42 | 25 | 6 | 3 | 7 | 26 | 109 |
| | % | 1.7 | 5.0 | 16.0 | 41.0 | 14.0 | 8.3 | 2.0 | 1.0 | 2.3 | 8.6 | 36.3 |

図2 多剤耐性の年次推移



布や耐性率の推移を全くみとめないこと、から考えて、大腸菌とその混合感染には有意義な抗生物質と思われる。

III. 試用成績

AB-PC は、尿路・胆道に臓器集中性を有する分布排泄をみとめ、糸球体濾過と腎尿細管分泌により腎から排泄され、経口投与6時間以内に投与量の30%が尿中排泄され、尿中総排泄量の97%が8時間以内に出現するといわれる。そこで、尿路感染に対するAB-PCの臨床意義を確立するため、次のような追求を行なった次第である。

(1) 薬剤投与条件：

AB-PCの治療効果を明らかにするため、投与条件をなるべく一定範囲に限定して、臨床経過を検討した。

1. 臨床診断が下記のものを投与対象に選定した。

A) 上部尿路感染……急～慢性

B) 子宮癌における重症尿路感染

C) 治療性下部尿路感染……TC・CPを主とする薬剤投与無効例

2. 尿中分離菌が、*E. coli*・*Streptococcus*・*Staphylococcus aureus*・*St. albus*を検出し、しかもこれらが一定菌量以上の場合を投与対象とした。

3. 薬剤投与量としては、AB-PC 1日 2.0g ずつを内服させ、(A)群：2週、(B)群：3(～1)週、(C)群：1週ずつを、それぞれ臨床効果に関係なく一律に投与した。

4. 臨床経過の観察は、所定のTrace cardにより、排尿異常・腰痛などの自覚症状、発熱・混濁尿 尿沈渣などの他覚所見並びに尿中細菌の同定・菌数計算・感性測定などを詳細に追求した。

5. 臨床効果の判定は、薬剤投与中止3日後までにおける諸所見の改善状況により総合的に行なつた。

(2) 臨床効果

臨床診断からみたAB-PC投与効果は、表2のとおりである。すなわち、(A)上部尿路感染：9例中6例、(B)子宮癌尿路感染：11例中6例、(C)治療性下部尿路感染：25例中17例が、それぞれ有効ないしやや有効

表2 臨床効果

AB-PC 2.0g/日経口

| 臨床診断 | 例数 | 投与例 | 治療効果 | | | |
|-----------|----|-----|------|---|----|---|
| | | | + | ± | - | ? |
| 上部尿路感染 | 9 | 9 | 4 | 2 | 2 | 1 |
| 子宮癌尿路感染 | 11 | 11 | 4 | 2 | 5 | |
| 治療性下部尿路感染 | 25 | 25 | 14 | 3 | 5 | 3 |
| 計 | 45 | 45 | 22 | 7 | 12 | 4 |

表3 尿路感染分離菌と臨床効果

| 分離菌 | 例数 | 投与例 | 治療効果 | | | |
|------|--|-----|------|---|---|---|
| | | | + | ± | - | ? |
| 単独感染 | <i>Streptococcus faecalis</i> | 4 | 3 | 1 | | |
| | <i>Staphylococcus aureus</i> | 2 | 1 | | 1 | |
| | <i>E. coli</i> | 21 | 8 | 4 | 7 | 2 |
| | <i>Proteus</i> | 2 | 1 | | | 1 |
| | 計 | 29 | 13 | 5 | 8 | 3 |
| 混合感染 | <i>E. coli</i> + <i>Strept. faecalis</i> | 4 | 2 | 1 | 1 | |
| | <i>E. coli</i> + <i>Staphylo. albus</i> | 7 | 5 | | 2 | |
| | <i>E. coli</i> + <i>Staphylo. aureus</i> | 3 | 2 | | 1 | |
| | <i>E. coli</i> + <i>Proteus</i> | 2 | | 1 | | 1 |
| 計 | 16 | 9 | 2 | 4 | 1 | |

である。

これら症例の尿中分離菌と臨床効果との相関性をみると表3のようになる。すなわち、単独感染：29例中18例に投与効果のみとめ、このうち最も多い*E. coli*：21例では12例に相当し、また、*Streptococcus faecalis*：4例には全例に効果のみとめたから、この両者に対しては、とくに有用なことがわかる。

いつぼう、混合感染：16例は*E. coli*と他菌との併存するものであつて、*Staphylococcus aureus*・*Strept. faecalis*・*Staphylo. albus*・*Proteus*との混合感染にも11例が投与効果を示す。従がつて、投与スペクトルの広いAB-PCは、*E. coli*と他菌との混合感染に有効なので、本剤の適応として大きな特徴と解せられる。

次に、尿分離菌の感受性と臨床効果との相関性を図3のごとくプロットし、混合感染のさいにはMICの高い菌種で表現してみた。その成績をみると、AB-PCのMIC：25mcg/mlではやや有効例が多く存在しており、MIC：12.5mcg/ml以下の感性の場合、おおむね有効な事実が推察される。

図8 尿路感染のAB-PC投与無効例

| | | 臨床所見 | | | | 無効例 | | |
|--------|--------|------|------|-----|----|--------|---------|-----------|
| | | 感受性 | 自他発症 | 尿沈渣 | 菌数 | 上部尿路感染 | 子宮癌尿路感染 | 抗薬性下部尿路感染 |
| 薬剤選択因子 | 耐性菌 | - | / | / | ∨ | | | ○○○ |
| | | - | / | / | ∨ | | | |
| | 混合感染 | + - | - | / | ∨ | | | |
| | | + - | - | / | ∨ | | | |
| 宿主側因子 | 菌交代症 | + ↓ | / | / | ∨ | ○○ | | ○ |
| | | - ↓ | - | / | ∨ | | | |
| | 病巣濃度不足 | + - | / | / | ∨ | | | |
| | | + - | - | / | ∨ | | | |
| 局所要因 | | + - | / | / | ∨ | | ○○ | |
| | | - - | / | / | ∨ | | ○○○ | ○ |

2例があり、また、子宮癌尿路感染では、宿主側の局所要因によるものばかりであった。

IV. む す び

多剤耐性大腸菌の出現傾向は近年著しいものがあり、AB-PCは大腸菌、または大腸菌を中心とする混合感染

に有用である。ことに、尿路集中性を有する本剤は、多くの尿路感染に有効であり、尿中分離菌のMIC:12.5 mcg/ml 以下の場合とくに確かな効果を期待できる。

尿路感染の化学療法の経過中、菌の消失は必ずしも臨床効果を反映しないので注意が必要であり、膿尿の推移はかなり密接な相関性を示した。

本論文の要旨は、Penbritin 研究会(昭和42年2月、東京都)及び日本医学会総会で発表した。

徳田教授の御教示に感謝する。

参 考 文 献

- 1) R. SUTHERLAND *et al.*: J. Clin. Path. 17, 461 (1964)
- 2) W. BRUMFITT *et al.*: Lancet 1, 130(1962)
- 3) W. BRUMFITT *et al.*: Brit. J. Clin. Pract. 18, 503(1964)
- 4) E. G. MC QUEEN: New Zealand Med. J. 173 (1963)

A CLINICAL STUDY WITH PENBRITIN (AMPICILLIN)

KANJI SEIGA, MASAYOSHI ISHIHARA & MASAOKI KANEKO

Obstetrics & Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

(Director: Prof. TOKUDA) & Maizuru National Hospital

1) Ampicillin was administered to 9 cases with upper urinary infections, 11 with urinary infections complicated with uterine cancer and 25 with lower urinary infections resistant to other antibiotics in a daily dose of 2g for 1 to 2 weeks and effective in 6 and 17 cases respectively. Ampicillin was ineffective because of alternation of causative organisms in upper urinary infections, disordered local factors on host in urinary infections complicated with uterine cancer, and also resistance of organisms in lower urinary infections resistant to other antibiotics.

Treatment with ampicillin was effective when the MIC of causative organisms was 12.5 mcg/ml or less.

2) Sensitivity distribution curve of *E. coli* isolated from focuses has been almost constant since 1963 when ampicillin began to be used.

3) Disappearance of organisms does not always reflect clinical effect in chemotherapy of infections of urinary tracts.

An intimate interrelation was found between clinical effect and changes of number of leucocytes in urinary sediment.