

## 腎・尿路感染症における Aminobenzyl Penicillin

上田 泰・中村 昇・松本文夫・斎藤 篤  
野田一雄・中村喜典・嶋田甚五郎

東京慈恵会医科大学上田内科

(昭和 42 年 10 月 14 日受付)

Aminobenzyl-Penicillin (以下 AB-PC) はグラム陰性桿菌をも含めた広汎な細菌に抗菌力を有する合成 PC の 1 つである。腎への高い臓器集中性と、したがって尿中に高濃度に排泄されることから、とくに腎・尿路感染症の治療に期待がかけられている。われわれは本剤について腎の面から 2, 3 の検討を行なったので、以下その成績を記述する。

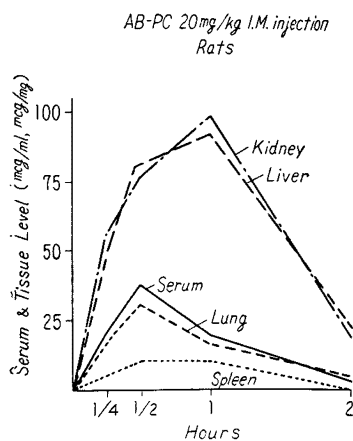
## I. AB-PC の吸収, 排泄

## 1) 臓器内濃度

体重 120 g 前後の健常ラットを用い、各ラットとも 20 mg/kg の割合で AB-PC を大腿に筋注し、注射後 15 分, 30 分, 1 時間, 2 時間に断頭、できるだけ虚血化して検討した。検討臓器は肺, 肝, 腎および脾の 4 臓器である。測定はこれら諸臓器に 4 倍量の buffer を加えて Homogenizer によつて乳化した emulsion の遠沈上清を用い、溶連菌を検定菌とした重層法によつて実施した。

成績は図 1 のとおりで、腎, 肝が最も高く以下、血液, 肺, 脾の順となる。とくに腎, 肝は血中濃度の 2~5 倍の高値を示しており、ACRED ら<sup>1)</sup>の報告と同様、本剤は動物実験では腎臓, 肝臓への移行のよいことを示している。

図 1 AB-PC の臓器内濃度



## 2) 尿中排泄

本剤の尿中排泄は KNUDSEN ら<sup>2)</sup>によれば 6 時間以内に投与量の 30% 以上が尿中にみられると報じ、STEWART ら<sup>3)</sup>は 1 日全尿中に投与量の 60% 程度がみられると報告している。

われわれは健常成人に本剤を経口および筋注投与し、溶連菌を検定菌とした重層法で尿中濃度を測定した。経口投与時、筋注投与時とも尿中濃度はきわめて高く、6 時間までの尿中回収率は、500 mg 経口投与時が 68.4% (図 2)、250 mg 筋注投与時は 68.0% (図 3) であり、前記の報告と同様、本剤は尿中への移行がきわめて高い。

図 2 AB-PC の尿中排泄

500 mg Per os

Urinary recovery 68.4%  
(6 hours)

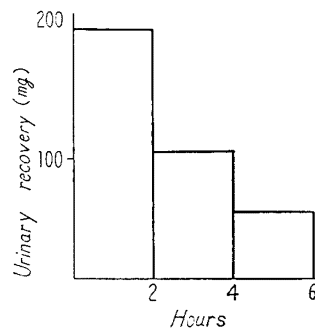
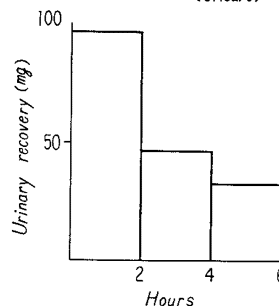


図 3 AB-PC の尿中排泄

250 mg I.M. injection

Urinary recovery 68.0%  
(6 hours)



ことがうかがわれる。

### 3) 腎 Clearance 値

腎機能正常な成人男子の AB-PC Clearance の平均値は 154.1 ml/min. であつて、この値は PC-G, Cephalothin (以下 CET) について高く、Cephaloridine (以下 CER) とほぼ同程度である (表 1)。

## II. AB-PC の大腸菌に対する感受性

本剤の諸菌に対する抗菌力については SUTHERLAND ら<sup>4)</sup> を始め多数の報告があるが、いずれもグラム陽性菌および陰性菌に対して広く感受性を有している。今回われわれは腎・尿路感染症患者から分離した大腸菌 100 株に対する感受性を平板希釈法によつて測定し、同時に SM, TC, CP, KM, CL, Nalidixic acid (以下 NA), CET, CER, Gentamicin (以下 GM) の感受性も測定し、比較した。

その成績は表 2 に示すとおりで、本剤の感受性分布は 1.6~100 mcg/ml 以上にあり、感受性分布の Peak は 3.2~6.3 mcg/ml にあつて、KM, NA, CER, GM よりはやや劣るが、SM, TC, CP よりは優れた感受性を示している。また CET とは類似した感受性分布を示す。

表 1 AB-PC の腎 Clearance 値

Antibiotics	Clearance
AB-PC	154.1 ml/min.
Hetacillin	41.2
PC-G	636.0
CET	386.4
CER	147.0
SM	65.6
TC	59.3

## III. AB-PC の臨床成績

本剤の臨床成績にかんしては、STEWART ら<sup>9)</sup> が他薬剤の治療に反応しない Coliform, 大腸菌, 変形菌, 連鎖球菌を原因菌とする尿路感染症の小児に投与してすぐれた効果を報告し、BRUMFITT ら<sup>10)</sup> も尿路感染症に用いてかなりの効果を報告している。われわれは上記の腎集中性、好感受性をもととして腎・尿路感染症患者に用い、本剤の臨床成績を検討した。また他抗生剤の治療効果と比較するために、尿流障害のない、大腸菌性腎盂腎炎を選び、細菌尿消失までの期間と、尿沈渣所見改善までの期間を、治療薬剤別に比較した。

### 1) 腎 尿路感染症に対する AB-PC の治療成績

腎・尿路感染症のうち、急性腎盂腎炎 4 例、慢性腎盂腎炎 7 例、計 11 例に AB-PC を使用した。原因菌は大

表 2 AB-PC の *E. coli* に対する感受性

	MIC mcg/ml								
	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100 or >100
	100 株								
AB-PC			8	34	28	4	6	8	12
SM		8	4	5	15	6	9	2	51
TC		17	8	10	9	2	5		49
CP			21	9	17	4	1		48
KM		8	21	28	38	5			
CL			4	17	29	44	6		
NA		26	35	24	12	2	1		
CET		1	8	7	26	30	13	4	11
CER	2	2	32	34	17	8	3		2
GM		47	49	4					

表 3 AB-PC の臨床成績

Pyelonephritis (11 cases)

Case	Sex	Age	Clinical Diagnosis	Organism	Administration			Result	Side Effect
					Dose/day	Duration	Total Amount		
E. S.	F	24	Acute Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	2.0 oral	7 days	14 g	+	-
E. M.	F	45	"	"	"	"	"	+	-
K. M.	F	28	"	"	"	5 days	10 g	+	-
*Y. Y.	F	36	Chronic Pyelonephritis	"	"	10 days	20 g	-	-
**T. O.	F	30	"	"	2.0 IM inj.	14 days	28 g	+	-
M. K.	F	24	"	"	2.0 oral	7 days	14 g	+	-
*N. O.	M	32	"	<i>E. coli, Proteus</i>	"	"	"	-	-
*N. Y.	F	63	"	<i>Proteus</i>	"	"	"	-	-
K. Y.	F	29	"	"	"	10 days	20 g	+	-
A. A.	F	26	Acute Pyelonephritis	<i>Staph. aureus</i>	"	7 days	14 g	+	-
A. T.	F	26	Chronic Pyelonephritis	<i>Strept. faecalis</i>	"	"	"	+	Eruption

\* Obstructive.

\*\* Abnormality of urinary tract.

腸菌 6 例, 変形菌 2 例, 両者が検出された症例が 1 例, その他ブ菌, 連鎖球菌が 1 例ずつである。

本剤の投与量は 1 日 2.0 g, 1 例の筋注投与以外は経口投与で使用した。投与期間は 5~14 日間, 投与総量は 10~28 g である。

成績は表 3 のとおりで, 尿中細菌が消失し, かつ尿沈渣所見にも改善の認められたものを(++)、尿中細菌は消失したが, 尿沈渣所見に改善の認められないものを(+), 尿中細菌も消失せず, かつ尿沈渣所見にも全く改善の認められないものを(-)と表現すると, 急性腎盂腎炎 4 例, 慢性腎盂腎炎 2 例は (+)~(++) であつたが, 他の 3 例は効果を認めなかつた。なお無効例はすべて尿流障害を有する症例である。以下, 有効例について治療経過の概略を述べる。

症例 1 E.S. 24 歳, 女, 急性腎盂腎炎

発熱を主訴として入院し, 諸臨床検査によつて大腸菌を原因菌とする急性腎盂腎炎と診断した。最初 TC を 1 日 2.0 g 経口投与したが, 細菌尿および尿沈渣所見の改善がみられず, 38~39°C の発熱が持続した。そこで AB-PC 1 回 500 mg, 6 時間毎の経口投与に変更したところ, 3 日目の尿培養で細菌尿は消失, 7 日目には尿沈

図 4 E.S. 24y. Female. Acute Pyelonephritis (E.coli)

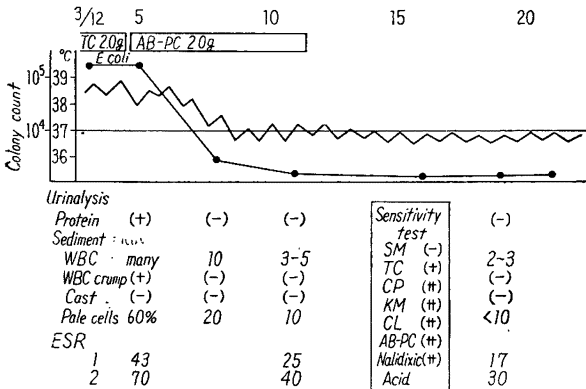
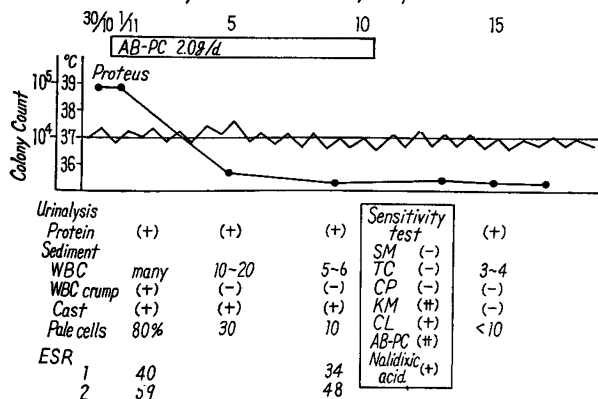


図 5 K.Y. 29y. Female. Chronic Pyelonephritis (Proteus)



渣も著しく改善し, 有効の結果を得た (図 4)。

症例 9 K.Y. 29 歳, 女, 慢性腎盂腎炎

変形菌を原因菌とする慢性腎盂腎炎であり, 感受性の結果から AB-PC 1 回 500 mg, 6 時間毎に経口投与したところ, 4 日目に細菌尿は消失し, 9 日目には尿沈渣所見も改善され, 有効の結果を得た (図 5)。

2) 大腸菌性腎盂腎炎に対する AB-PC の効果

本剤の腎・尿路感染症に対する化療効果を評価する目的で, 他の抗生剤の化療効果との比較を試みた。

症例を一定にするために, 対象としては尿流障害のない大腸菌性腎盂腎炎を選び, 化療効果の判定には, 細菌尿消失までの期間と, 尿沈渣所見改善までの期間を治療薬剤別に比較した。

(1) 細菌尿消失までの期間

大腸菌性腎盂腎炎の治療に最も使用頻度の高い AB-PC, NA, CER, KM 使用例について, 治療開始より細菌尿消失までの期間を比較した成績は図 6 のとおりで, 細菌尿は NA 使用例の 2 例を除けば, ほとんどの症例が 2~4 日間で消失しており, 細菌尿消失までの日数については, AB-PC と他抗生剤の間に差を認めない。もちろんこれらの症例に化学療法を行なう際は, 感受性試験の結果から最も有効と思われる薬剤を使用した。

(2) 尿沈渣所見改善までの期間

治療開始より, 尿沈渣所見改善までの期間を抗生剤別に比較した成績は図 7 のとおりで, AB-PC 使用例では, 治療開始より 5 日目に 1 例, 7 日目

図 6 大腸菌性腎盂腎炎に対する化療効果 細菌尿消失までの期間 (薬剤別)

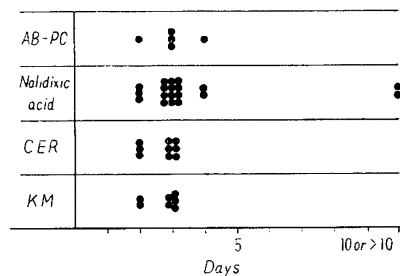
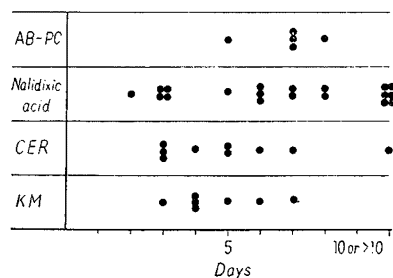


図 7 大腸菌性腎盂腎炎に対する化療効果 尿沈渣所見改善までの期間 (薬剤別)



に3例, 8日目に1例, 尿沈渣所見の改善をみており, 10日以上使用しても尿沈渣所見に全く改善をみない症例は認められない。

これに対して他抗生剤使用例は, 治療開始2日後には早くも尿沈渣所見の改善を認める症例もあり, とくにKM使用例は尿沈渣所見改善までの期間が早い傾向を示している。しかし, NA使用例に6例, CER使用例に1例, 10日以上使用しても全く尿沈渣所見に改善をみない症例も認められる。

以上の成績から, AB-PC使用例の尿沈渣所見改善までの期間は, 他抗生剤使用例に比較して特別早いという印象は受けず, 尿沈渣所見が改善した症例のみで比較すれば, 改善までの期間は, KM, CER使用例よりもむしろ遅い傾向がうかがわれる。しかし, 菌感受性の差, 病像の差も考えられ, なお検討を要する問題である。

#### IV. 副作用

経口投与を行なった1例に投与3日目頃より軽度の蕁麻疹様発疹を訴えたが, 投薬を中止するまでに至らなかった。

#### V. むすび

腎・尿路感染症について AB-PC の検討を行なった。

1) 臓器内濃度・ラットを用いた成績では腎, 肝が最も高く, 以下, 血液, 肺, 脾の順であり, 本剤は腎臓, 肝臓への移行がよい。

2) 尿中排泄: 本剤の尿中濃度は高く, 経口投与, 筋注投与における6時間までの尿中回収率は68%前後である。

3) 腎 clearance: 本剤の腎 clearance 値は PC-G, CET に次いで高く, 154.1 ml/min. である。

4) 大腸菌に対する感受性: 腎・尿路感染症患者から分離した大腸菌に対する本剤の感受性分布は, 1.6~100 mcg/ml 以上にあり, peak は 3.2~6.3 mcg/ml を示

し, SM, TC, CP よりは優れているが, KM, NA, CER, GM よりは劣っていた。

5) 腎・尿路感染症に対する治療成績: 11例の腎盂腎炎に本剤を使用したところ, 急性腎盂腎炎4例, 慢性腎盂腎炎2例に(+)の効果を認め, 慢性腎盂腎炎2例は(+)であり, 他の慢性腎盂腎炎3例には効果を認めなかつた。ただし, 無効例はすべて尿流障害を有する症例であつた。

6) 大腸菌性腎盂腎炎に対する効果: 本剤を大腸菌性腎盂腎炎に用いると, 細菌尿消失までの期間は, NA, CER, KM に比較して差を認めないが, 尿沈渣所見改善までの期間は, NA使用例より早く, KM, CER使用例よりやや遅い印象を受けた。

7) 副作用: 1例に軽度の蕁麻疹様発疹を訴えたが, 投薬を中止するまでに至らなかった。

#### 参考文献

- 1) ACRED, P., BROWN, D. M., TURNER, D. H. & WILSON, M. J.: Pharmacology and chemotherapy of ampicillin, a new broad-spectrum penicillin. Brit. J. Pharmacol. 18: 356~369, 1962
- 2) KNUDSEN, E. T. & ROLINSON, G. N.: Absorption and excretion of "penbritin" Brit. Med. J. 2: 198~200, 1961
- 3) STEWART, G. T., COLES, H. M. T. & NITON, H. H.: "Penbritin", an oral penicillin with broad-spectrum activity. Brit. Med. J. 2: 200~206, 1961
- 4) SUTHERLAND, R. & ROLINSON, G. N.: Activity of ampicillin *in vitro* compared with other antibiotics. J. Clin. Path. 17: 461~465, 1964
- 5) BRUMFITT, W. & PERCIVAL, A.: Problems in the aetiology diagnosis and treatment of pyelonephritis. Brit. Med. J. Clin. Prac. 16: 253~269, 1962

## A STUDY OF AMINOBENZYL PENICILLIN IN URINARY TRACT INFECTIONS

YASUSHI UEDA, NOBORU NAKAMURA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO,

KAZUO NODA, YOSHINORI NAKAMURA & JINGORO SHIMADA

Department of Medicine, Jikei University School of Medicine

This report relates to some fundamental evaluation of aminobenzyl penicillin (AB-PC) in particular reference to the urinary tract infection.

#### (1) Absorption and excretion:

The urinary concentration of the drug is relatively high. When administered orally in 500 mg or intramuscularly in a single dosage of 250 mg the urinary recovery at 6 hours was approximately 68%.

The organ concentration of the drug was determined in rats and was found to be highest in the kidneys followed by the liver, blood, lungs and spleen in order, indicative of its specific affinity to the kidneys.

(2) Sensitivity of AB-PC to *E. coli* :

The sensitivity of the drug to *E. coli* isolated from the patients with urinary tract infection lies in the range of 1.6 to 100 mcg/ml with its peak sensitivity at 3.2 to 6.3 mcg/ml.

(3) Clinical data :

(a) The effect in urinary tract infections ;

The effect of AB-PC was studied in 11 patients with acute or chronic pyelonephritis in whom 6 improved remarkably, 2 mild to moderately and the rest little or none.

(b) The effect of AB-PC to *E. coli* pyelonephritis :

When administered to *E. coli* pyelonephritis, the required period for the disappearance of bacteriuria was not significantly different from that of NA, CER, and KM, however the period for improving the urinary sediments was definitely shorter in AB-PC as compared to NA but slower than that by KM and CER.