

最近分離した各種病原細菌の Amoxycillin 感受性

小 酒 井 望

順天堂大学医学部臨床病理学教室

小 栗 豊 子

同 附属病院中央臨床検査室

最近広域ペニシリン剤がつきつきに登場し、細菌感染症の化学療法に広く使用されている。そして他の抗生物質に較べて、副作用が比較的少ないために、大量投与も行なわれるようになり、広域ペニシリン剤はセファロスポリン剤とならんで、化学療法の中で大きな役割を占めるようになった。

今回新しく開発された Amoxycillin (AMPC) は、Ampicillin (ABPC) と類似した抗菌力をもつといわれる広域ペニシリン剤であるが、私どもは最近分離した病原細菌、とくにグラム陰性桿菌について、本剤の抗菌力を測定した。そして主として本剤と ABPC の抗菌力を比較し、菌種によつては他の広域ペニシリン剤、セファロリジン (CER) とも比較した。なお将来の大量投与の可能性も考え、従来一般に用いられている 100 mcg/ml からの 2 倍希釈濃度の希釈法によらないで、1,600 mcg/ml の高濃度からの希釈法を用いて抗菌力を測定した。

I 実験材料および方法

1) 供試菌株

1972年後半から1973年4月までに、本院中央臨床検査室において各種臨床材料から分離した下記菌株を用いた。

溶血レンサ球菌	237株
<i>Escherichia coli</i>	100株
<i>Klebsiella</i>	10株
<i>Enterobacter</i>	1株
<i>Citrobacter</i>	5株
<i>Proteus mirabilis</i>	82株
<i>Proteus vulgaris</i>	14株
<i>Morganella</i>	54株

<i>Reitgerella</i>	4株
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13株
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	18株
<i>Pseudomonas putida</i>	7株
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	3株
<i>Pseudomonas putrefaciens</i>	4株
<i>Pseudomonas alcaligenes</i>	6株
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1株
<i>Pseudomonas cepacia</i>	1株
<i>Acinetobacter anitratus</i>	23株
<i>Achromobacter</i>	7株
<i>Alcaligenes</i>	6株
<i>Flavobacterium</i>	9株
<i>Mima</i> group	24株
計	629株

以上のうち、溶血レンサ球菌はA群が主で、B, C, G群が少数加わっているが、D群(腸球菌)は含まれていない。

2) 感受性測定法

MIC の測定は日本化学療法学会標準法¹⁾に準じて行なつた。但し抗生物質の濃度段階は、1,600 mcg/ml から2倍希釈とした。そして抗生物質含有平板培地は、溶血レンサ球菌の場合は5%羊脱線維素血液加 Heart infusion 寒天、*Proteus mirabilis* および *Proteus vulgaris* を除く菌種では Heart infusion 寒天を用いた。両 *Proteus* の場合は遊走を防ぐ目的で、Heart infusion 寒天に寒天濃度が3%になるように寒天を加えて用いた。

使用した抗生物質は、AMPC, ABPC のほか、Car-

Table 1 Distribution of susceptibility of β -hemolytic *Streptococci* to AMPC and ABPC

Drug	Number of strains	MIC (mcg/ml)									
		≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13
AMPC	237	152	43	7	32	3					
ABPC	237	69	116	13	17	22					

benicillin (CBPC), Sulbenicillin (SBPC), CER である。

II 実験結果

1) 溶血レンサ球菌

溶血レンサ球菌 237 株の AMPC, ABPC 感受性は Table 1 に示すとおりで、両剤の 0.1 mcg/ml で全株が発育を阻止された。両剤の MIC の相関は、Fig. 1 に示した。図に見られるように、両剤の MIC はほぼ相関しているが、AMPC の MIC が ABPC のその 1/2 の菌株がかなり多い。

2) 腸内細菌

Escherichia coli, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* の AMPC, ABPC 感受性は、Table 2 に示した。また両剤の MIC の相関は、Fig. 2 に示した。*E. coli* では 88% が両剤の 12.5 mcg/ml で発育を阻止されたが、*Klebsiella* は 10 株全部が 12.5 mcg/ml で発育を阻止されなかった。いずれの菌種でも 1,600 mcg/ml で発育を阻止されない菌株は極めて少数であつた。なお、AMPC と ABPC の MIC は、Fig. 2 のようにほぼ相関している。

Fig. 1 Correlation of antimicrobial activity between AMPC and ABPC β -hemolytic *Streptococci*

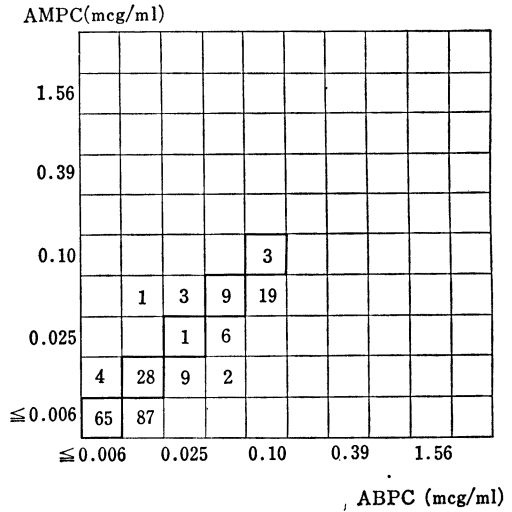


Table 2 Distribution of susceptibility of *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* and *Citrobacter* to AMPC and ABPC

Organism	Drug	No. of strains	MIC (mcg/ml)												
			≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1600
<i>E. coli</i>	AMPC	100	1			10 72 5			1			2 7		2	
			1(1.0%)			87(87.0%)			1(1.0%)			9(9.0%)		(2%)	
<i>E. coli</i>	ABPC	100	1			15 64 8			1			2 9		9	
			1(1.0%)			87(87.0%)			1(1.0%)			11(11.0%)			
<i>Klebsiella</i>	AMPC	10						1 2 2	5(50.0%)		2 1 2*	5(50.0%)			
								5(50.0%)			5(50.0%)				
<i>Klebsiella</i>	ABPC	10						1 3 1	5(50.0%)		4(2**) 1	5(50.0%)			
								5(50.0%)			5(50.0%)				
<i>Enterobacter</i>	AMPC	1									1				
											(100%)				
<i>Enterobacter</i>	ABPC	1									1**				
											(100%)				
<i>Citrobacter</i>	AMPC	5	1		1						1 1 1				
			1(20.0%)		1(20.0%)						3(60.0%)				
<i>Citrobacter</i>	ABPC	5	1		1 1		1							1	
			1(20.0%)		2(40.0%)		1(20.0%)							(20.0%)	

* : Not examined at the concentration of more than 1600 mcg per ml.

** : Not examined at the concentration of more than 200 mcg per ml.

Table 3 Distribution of susceptibility of *Proteus* group to AMPC and ABPC

Organism	Drug	No. of strains	MIC (mcg/ml)												
			≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1600
<i>Pr. mirabilis</i>	AMPC	82	2 6 23 31(37.8%)			7 6 2 15(18.3%)			1 2 3(3.7%)			1 1 13 15(18.3%)			18 (22.0%)
	ABPC	82	1 13 14(17.1%)			26 2 4 32(39.0%)			1 2 3(3.7%)			2 1 3(3.7%)			30 (36.6%)
	CBPC	62	10 5 15(24.2%)			14 1 2 17(27.4%)			3 3(4.8%)			1 1 2 4 8(12.9%)			19 (30.6%)
	SBPC	62	3 12 9 24(38.7%)			3 3 4 10(16.1%)			1 1 2(3.2%)			1 4 1 6(9.7%)			20 (32.3%)
	CER	62				5 15 7 27(43.6%)			6 2 8 16(25.8%)			8 5 6 19(30.7%)			
<i>Pr. vulgaris</i>	AMPC	14										1 5 5 3 14(100%)			
	ABPC	14										1 2 5 8(57.1%)			6 (42.9%)
	CBPC	10				1 1(10%)			7 1 8(80%)						1 (10%)
	SBPC	10				2 1 3(30%)			6 6(60%)						1 (10%)
	CER	10										2 1 5 2 10(100%)			
<i>Morganella</i>	AMPC	54	1 1(1.9%)			1 1(1.9%)			1 4 13 18(33.3%)			15 7 5 7 34(63.0%)			
	ABPC	54	1 1(1.9%)			1 1(1.9%)			1 2 7 10(18.5%)			24 4 5 2 35(64.8%)			7 (13.0%)
	CBPC	53	1 14 17 32(60.4%)			4 7 1 12(22.6%)			1 1(1.9%)			1 1(1.9%)			7 (13.2%)
	SBPC	53	1 2 14 17(32.1%)			12 3 3 18(34.0%)			4 4 2 10(18.9%)			1 1(1.9%)			7 (13.2%)
	CER	53				1 1 2(3.8%)			1 1(1.9%)			2 13 24 4 43(81.1%)			7 (13.2%)
<i>Rettgerella</i>	AMPC	4							1 1 2(50%)			2 2(50%)			
	ABPC	4							1 2 3(75.0%)			1 1(25.0%)			
	CBPC	3	1 1(33.3%)			1 1(33.3%)			1 1(33.3%)						
	SBPC	3	1 1(33.3%)			1 1(33.3%)			1 1(33.3%)						
	CER	3							1 1(33.3%)			1 1 2(66.7%)			

Fig. 2 Correlation of antimicrobial activity between AMPC and ABPC
E. coli, Klebsiella, Citrobacter

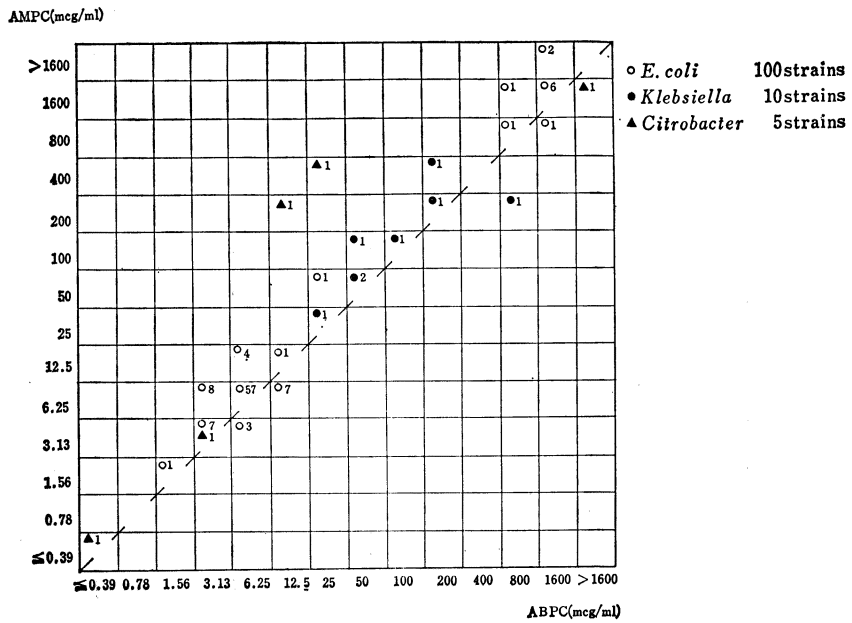


Fig. 3 Correlation of antimicrobial activity between AMPC and ABPC
Proteus group

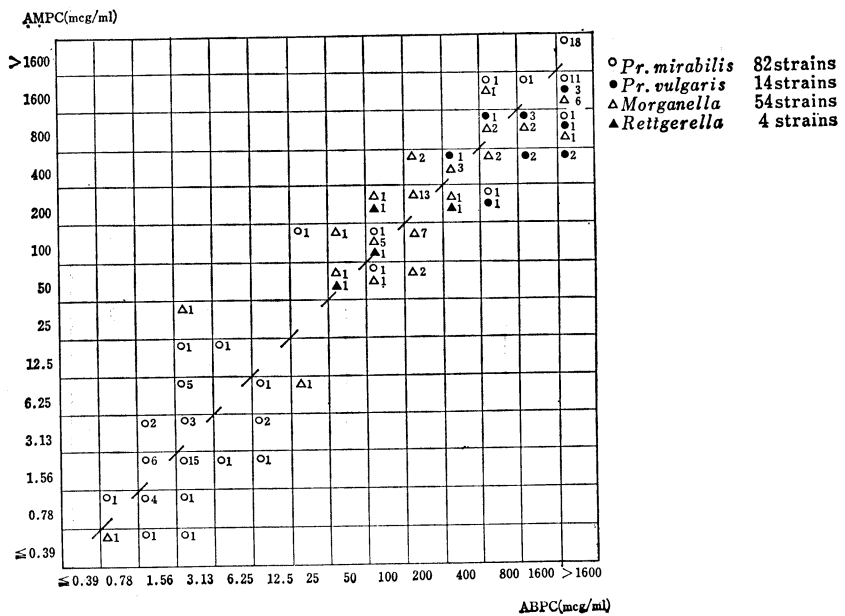


Table 4 (1) Distribution of susceptibility of genus *Pseudomonas* to AMPC, ABPC and other antibiotics

Organism	Drug	No. of strains	MIC (mcg/ml)												
			≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1600
<i>P. aeruginosa</i>	AMPC	13					1 1(7.7%)						7 11(84.6)	4	1 (7.7%)
	ABPC	13				1 1(7.7%)							8 8(61.5%)	4	4 (30.8%)
	CBPC	4				1 1(25.0%)							3 3(75.0%)		
	SBPC	4				1 1(25.0%)							3 3(75.0%)	3	
	CER	4											1 1 2 4(100%)		
<i>P. maltophilia</i>	AMPC	18											6 7 5 18(100%)		
	ABPC	18						1 1(5.6%)					2 8 3 3 16(88.9%)	1 (5.6%)	
	CBPC	18						3 5 4 12(66.7%)					4 2 6(33.3%)		
	SBPC	18						1 1 4 6(33.3%)					7 2 1 2 12(66.7%)		
	CER	18					1 1(5.6%)						2 6 8(44.4%)	9 (50.0%)	
<i>P. putida</i>	AMPC	7						2 2 4(57.1%)					1 2 3(42.9%)		
	ABPC	7						1 1(14.3%)					2 2 4(57.1%)	2 (28.6%)	
	CBPC	7											1 2 1 1 5(71.4%)	2 (28.6%)	
	SBPC	7											2 3 5(71.4%)	2 (28.6%)	
	CER	7											1 2 3(42.9%)	2 (28.6%)	
<i>P. fluorescens</i>	AMPC	3					1 1(33.3%)			1 1(33.3%)			1 1(33.3%)		
	ABPC	3					1 1(33.3%)						1 1(33.3%)		1 (33.3%)
	CBPC	3					1 1(33.3%)						1 1 2(66.7%)	1	
	SBPC	3							1 1(33.3%)				1 1(33.3%)		1 (33.3%)
	CER	3							1 1(33.3%)				1 1(33.3%)		1 (33.3%)

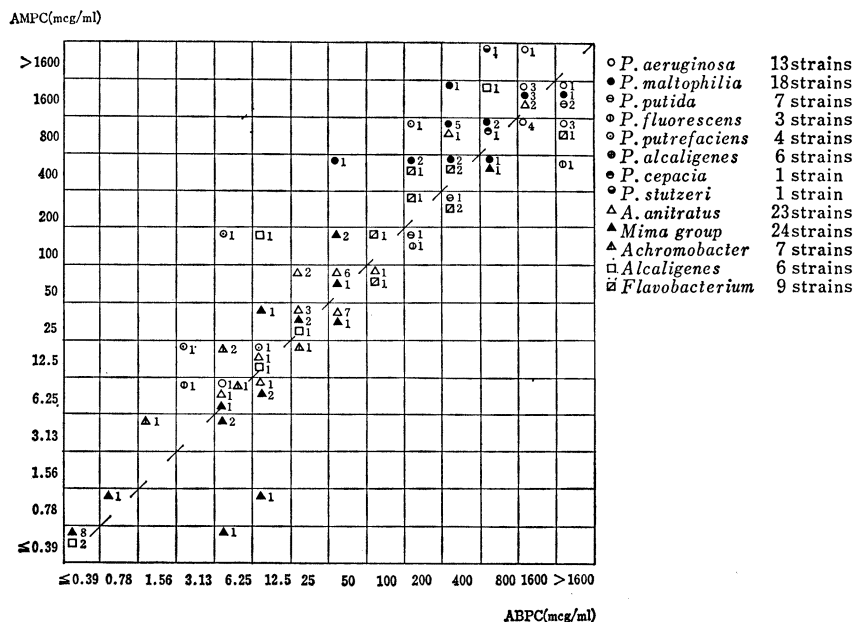
Table 4 (2) Distribution of susceptibility of genus *Pseudomonas* to AMPC, ABPC and other antibiotics

Organism	Drug	No. of strains	MIC (mcg/ml)												
			≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1600
<i>P. putrefaciens</i>	AMPC	4								2 2(50.0%)	1 1(25.0%)		1 1(25.0%)		
	ABPC	4								1 1 1 3(75.0%)			1 1(25.0%)		
	CBPC	4								1 2 3(75.0%)			1 1(25.0%)		
	SBPC	4								2 2(50.0%)	1 1(25.0%)		1 1(25.0%)		
	CER	4								1 1(25.0%)	1 1(25.0%)		2 2(50.0%)		
<i>P. alcaligenes</i>	AMPC	6								1 1(16.7%)	1 2 3(50.0%)		1 1 2(33.3%)		
	ABPC	6								1 1(16.7%)	3 3(50.0%)		1 1 2(33.3%)		
	CBPC	6								1 1 2(33.3%)	2 1 3(50.0%)		1 1(16.7%)		
	SBPC	6								3 3(50.0%)	1 1 2(33.3%)		1 1(16.7%)		
	CER	6								2 1 1 4(66.7%)			1 1 2(33.3%)		
<i>P. stutzeri</i>	AMPC	1													1 (100%)
	ABPC	1											1 (100%)		
	CBPC	1											1 (100%)		
	SBPC	1											1 (100%)		
	CER	1											1 (100%)		
<i>P. cepacia</i>	AMPC	1											1 (100%)		
	ABPC	1											1 (100%)		
	CBPC	1								1 (100%)					
	SBPC	1								1 (100%)					
	CER	1											1 (100%)		

Table 5 Distribution of susceptibility of glucose non-fermentative gram-negative bacilli to AMPC, ABPC and other antibiotics

Organism	Drug	No. of strains	MIC (mcg/ml)															
			≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1600	>1600		
<i>A. anitratus</i>	AMPC	23					2	1	10	9		1						
	ABPC	23					3(13.0%)	1	2	19(82.6%)	5	13	1	1(4.3%)				
	CBPC	23					3(13.0%)	1	1	8	19(82.6%)	4	8	1	1(4.3%)			
	SBPC	23					10(43.5%)	1	1	13	13(56.5%)	3	13	4	1			
	CER	23					2(8.7%)			20(87.0%)	1	1	5	2	6	6	1	1
<i>Achromobacter</i>	AMPC	7					1	1	3					2				
	ABPC	7			1		5(71.4%)	3		1				2				
	CBPC	7		1(14.3%)	3		3(42.9%)	1	1	1(14.3%)				2(28.6%)				
	SBPC	7		3(42.9%)			2(28.6%)	4	1	1(14.3%)				1(14.3%)				
	CER	7					4(57.1%)			2(28.6%)	1			1(14.3%)	1		1	(14.3%)
<i>Alcaligenes</i>	AMPC	6	2					1	1	1	1			1				
	ABPC	6	2					1(16.7%)	2	2(33.3%)	1			1(16.7%)				
	CBPC	6	2					2(33.3%)	1	2	1(16.7%)			1(16.7%)				
	SBPC	6						3(50.0%)	1	1	2(33.3%)			1(16.7%)				
	CER	6	1		2			2(33.3%)	1	3(50.0%)	1			1			1	(16.7%)
<i>Flavobacterium</i>	AMPC	9								1	1		3	3	1			
	ABPC	9								2(22.2%)	2		7(77.8%)	2	4		1	(11.1%)
	CBPC	9								2(22.2%)	2		6(66.7%)	2	4		1	(11.1%)
	SBPC	9											8(88.9%)	2	4	2	1	(11.1%)
	CER	9									2	3	8(88.9%)	2	1	1	1	(11.1%)
<i>Mima</i> group	AMPC	24	9	2				2	3	4	1	2		1				
	ABPC	24	11(45.8%)	1				5(20.8%)	4	4	7(29.2%)	2	4		1(4.2%)			
	CBPC	24	9(37.5%)	3				8(33.3%)	3	9	6(25.0%)	2	1		1(4.2%)			
	SBPC	24	8(33.3%)	2	1			12(50.0%)	3	1	1	3(12.5%)	4	2	5	1		
	CER	24	7(29.2%)	1				5(20.8%)	5	5	11(45.8%)	1	2	6	1	2	1	(4.2%)

Fig. 4 Correlation of antimicrobial activity between AMPC and ABPC
Glucose non-fermentative gram-negative bacilli



次に, *Proteus* 群 (*Pr. mirabilis*, *Pr. vulgaris*, *Morganella*, *Rettergella*) の AMPC, ABPC, CBPC, SBPC, CER 感受性は, Table 3 のとおりである。CBPC 以下の薬剤に対しては, 検査株数が多少少ない。一般に *Proteus* 群に対しては, CBPC, SBPC のほうが他剤よりも強い抗菌力を示している。しかし両剤を含めていずれの薬剤の高濃度でも発育を阻止されない菌株が, かなり多数認められる。なお AMPC と ABPC を比較すると, ABPC のほうに 1,600 mcg/ml で発育を阻止されない菌株が多数あり, Fig. 3 にみられるように, AMPC の MIC が ABPC のその 1/2 以下の菌株がかなり多数見られる。

3) ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌群

Pseudomonas 属各菌種の AMPC, ABPC, CBPC, SBPC, CER 感受性は Table 4 (1) (2) に示すとおりで, *Pseudomonas* 属に対しこれら 5 剤の抗菌力は比較的弱く, いずれの菌種でも 12.5 mcg/ml で発育を阻止される菌株は少数にしか過ぎない。測定株数が少ないので明らかではないが, *P. aeruginosa* では CBPC, SBPC の抗菌力がすぐれ, *P. maltophilia* では CER の抗菌力が他剤より劣るようにみえる。

その他のブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌では, Table 5 にみられるとおり, 菌種によつて 5 剤に対する感受性にかんがりの差がある。5 剤とも *Acinetobacter*, *Flavobacterium* に対して抗菌力が弱く, とくに CER は

Acinetobacter に対して弱い。

Fig. 4 に, *Pseudomonas* 属を含めたブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌に対する AMPC, ABPC の MIC の相関を示した。AMPC の MIC のほうが小さいものが多少多いけれども, ほぼ相関しているとみてよい。

III 考 察

私どもは最近分離した溶血レンサ球菌, 腸内細菌, *Pseudomonas* を含むブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌について AMPC と ABPC の抗菌力を比較した。また, *Proteus* 群, ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌については, ほかに CBPC, SBPC, CER の抗菌力も測定し, AMPC, ABPC と比較した。AMPC と ABPC の比較では, 溶血レンサ球菌, *Proteus* 群においては, AMPC の MIC のほうがやや小さい菌株が多いが, その他の菌株では両剤の抗菌力はほぼ同程度と考えられる。すなわち, AMPC と ABPC は, 私どもの検査した範囲の菌種では, 抗菌スペクトルも, 抗菌力も比較的よく類似していると言えよう。

Proteus 群と *Pseudomonas aeruginosa* に対して, ABPC よりも CBPC, SBPC がより強い抗菌力を示すことは周知の事実であるが, AMPC も ABPC と同様, これらの菌種に対しては CBPC, SBPC よりも抗菌力が劣っていることは明らかである。しかし *Pseudomonas aeruginosa* 以外の *Pseudomonas* 属の菌種に対しては, *P. maltophilia* を除けば, AMPC, ABPC と CBPC,

SBPC の抗菌力の間には顕著な差はなさそうである。

従来希釈法による抗菌力の測定は 100 mcg/ml より 2 倍希釈濃度で行なわれるが、広域ペニシリン剤、セファロスポリン剤では大量投与が行なわれる傾向にあり、その際とくに尿中には高濃度に薬剤が排泄される。こういう場合、100 mcg/ml で発育を阻止されない菌でも、充分発育を阻止される可能性がある。そこで私どもは、これら薬剤については 1,600 mcg/ml より 2 倍希釈濃度で MIC を測定することとした²⁾。腸内細菌、*Pseudomonas* 属、その他ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌は、最近尿路感染から検出される頻度が増加しつつあるが、これらの菌種の中には、100 mcg/ml で発育を阻止されず、800~1,600 mcg/ml で発育を阻止される菌株がかなり多数存在する。AMPC も ABPC と同様、大量投与の可能性があるので、高濃度のところまで MIC を測定した次第である。このような AMPC の高濃度で漸く発育を阻止される菌による尿路感染等が、試験管と同様に生体内でも AMPC の投与によつて治療できるかどうかは、今後の研究にまたなければならぬ。

IV 結 論

私どもは 1972 年後半から 1973 年 4 月までに、順天堂大学附属病院中央検査室で臨床材料から分離された溶血レンサ球菌、腸内細菌 (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* 群), *Pseudomonas* 属 8 菌種、

その他ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌 5 菌種、計 629 株について、AMPC の抗菌力を ABPC のそれと比較した。また *Proteus* 群、*Pseudomonas* 属およびブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌については、CBPC, SBPC, CER の抗菌力とも比較した。そして抗菌力は 1,600 mcg/ml の高濃度まで測定した。

1) AMPC は溶血レンサ球菌に強い抗菌力を示したが、腸内細菌その他グラム陰性桿菌に対しては、菌種によつて差はあるが、100 mcg/ml で発育を阻止されない菌株が多数認められる。しかし 200~1,600 mcg/ml で発育を阻止される菌株はかなり多く認められた。なお *Proteus* 群、*Pseudomonas aeruginosa*, *P. maltophilia* に対しては、ABPC 同様、CBPC, SBPC に比して抗菌力は劣っている。

2) AMPC と ABPC の抗菌力を比較すると、ほぼ相関するが、溶血レンサ球菌と *Proteus* 群では、AMPC のほうが抗菌力が多少強い。

文 献

- 1) 石山俊次他：最小発育阻止濃度測定法の標準化について。Chemotherapy 19: 867—873, 1971
- 2) 小酒井望，小栗豊子：最近分離した各種病原細菌の Sulbencillin 感受性について。新薬と臨床 22: 1317—1325, 1973

AMOXYCILLIN SENSITIVITY ON VARIOUS PATHOGENIC BACTERIA ISOLATED RECENTLY

NOZOMU KOZAKAI

Department of Clinical Pathology, Juntendo University School of Medicine

TOYOKO OGURI

Clinical Laboratories, Juntendo University Hospital

Abstract

The present authors compared the antibacterial activity of amoxycillin (AMPC) and that of ampicillin (ABPC) on 629 strains in total consisting of hemolytic *Streptococcus*, intestinal flora (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* and *Proteus* group), 8 species of *Pseudomonas* genus, and 5 species of other non-glycolitic enzymatic Gram-negative bacilli, which were all isolated from the clinical materials in Clinical Laboratories, Juntendo University Hospital, from the latter half of 1972 to April 1973. As to *Proteus* group, *Pseudomonas* genus and non-glycolitic enzymatic Gram-negative bacilli, the antibacterial activity was compared as well with that of carbenicillin (CBPC), sulbenicillin (SBPC) or cephaloridine (CER). The antibacterial activity was measured to a high concentration as 1,600 mcg/ml.

1) AMPC showed a strong antibacterial activity against hemolytic *Streptococcus*, while there observed numerous strains of intestinal flora and other Gram-negative bacilli of which the growth was not inhibited by the concentration of 100 mcg/ml, although a difference was noticed according to species. There observed, however, fairly many strains which were inhibited the growth at 200~1,600 mcg/ml. The antibacterial activity against *Proteus* group, *Pseudomonas aeruginosa* and *P. maltophilia*, was inferior to the cases with CBPC and SBPC, exactly as in the case with ABPC.

2) There exists approximately a relationship between the antibacterial activity of AMPC and ABPC, while the antibacterial activity of AMPC is somewhat stronger than ABPC against hemolytic *Streptococcus* and *Proteus* group.