

## Amoxycillin の内科領域における基礎的ならびに臨床的検討

伊藤 章・田中一男・田端忠夫・栗原牧夫・小田切繁樹

横浜市立大学医学部第一内科学教室

(主任：福島孝吉教授)

## I 結 言

Amoxycillin (AMPC, BRL 2333) は Ampicillin (ABPC) の側鎖のベンゼン核のパラ位に水酸基を導入したもので、英国 Beecham 社研究所で開発された経口用半合成ペニシリンで Ampicillin と同様に広範囲の抗菌スペクトラムを有する。しかし Ampicillin と較べると吸収性にすぐれ、ヒトにおいては Ampicillin と同量の内服により約2倍の血中濃度が得られるとされ注目されている新抗生物質である。今回、われわれは本剤を臨床的に用いる機会を得、若干の基礎的検討も行なつたのでそれらの成績について報告する。

## II 基礎的検討

## A 実験方法

## a) 試験管内抗菌力

本学 中検細菌室から分与を受けた新鮮臨床分離株、すなわち *St. aureus* 51株, *E. coli* 27株, *Proteus mirabilis* 17株, *Klebsiella* 10株につき、ABPC と Amoxycillin について化学療法学会標準法に基づき平板希釈法により Minimal inhibitory concentration (MIC) を測定した。

## b) 血清中濃度

健康成人 2例に AMPC を早朝空腹時に1回 250mg

および 500mg 内服させ、定期的に血清を採取し、*B. sub.* ATCC 6633株を検定菌とした Disc 法で、濃度を測定した。なお、標準液は pooled human serum を用いた。また、本例に1週間後に ABPC を同量内服させ、cross over を行ない、1例では、食後に AMPC 500mg を内服させて食事の影響による濃度の変化もあわせて観察した。

## B 実験成績

## a) 抗菌力

*St. aureus* 51株は、ほぼすべての MIC 値に分布しており、AMPC, ABPC 間で特に差は認められなかつた。

*E. coli* 27株は MIC 1.56~12.5mcg/ml の間に AMPC は22株が、ABPC は23株が分布し、両薬剤間で差は認められない。

同様に *Proteus* 群, *Klebsiella* についても Table 1 のとおりで、AMPC, ABPC とも MIC はほぼ同じ分布を示した。

## b) 血清中濃度

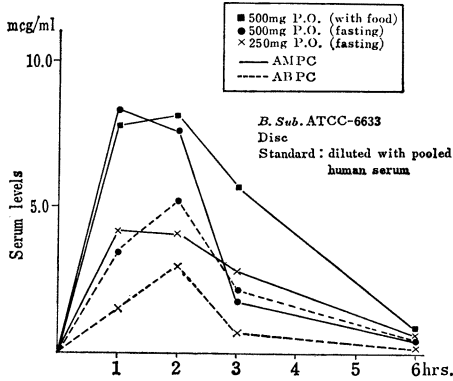
## 1) 同量内服後

AMPC, ABPC 各 500mg および 250mg 空腹時内服後の血清中濃度は、500mg はA例 (35才, ♂ 53kg),

Table 1 Sensitivity of clinical isolates

Organisms	Drugs	Minimal inhibitory concentration (mcg/ml)											Total	
		≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50		≥100
<i>St. aureus</i>	Amoxycillin	2	15	4	1		1	2	1	2	4	7	12	51
	ABPC	4	15	2	1	1		1	2	3	2	8	12	
<i>E. coli</i>	Amoxycillin						1	2	12	7	1	1	3	27
	ABPC							4	13	6	1	1	2	
<i>Proteus mirabilis</i>	Amoxycillin					2	1	7	4				3	17
	ABPC					2	2	8	2				3	
<i>Klebsiella</i>	Amoxycillin							1			1		8	10
	ABPC								1		1	1	7	

Fig. 1 Blood concentrations of amoxycillin



250 mg はB例 (32才, ♂ 56 kg) でおのおの cross over したが, AMPC 500 mg 内服後および 250 mg 内服後とも, 1時間に 8.3 mcg/ml, 4.2 mcg/ml で peak を示し, 6時間後まで測定可能であつた。いつぼう, ABPC 500 mg および 250 mg 内服後の血清中濃度は, いずれも 2 時間後に 5.1 mcg/ml, 3.0 mcg/ml と peak を示し, AMPC のほうが, 同量であれば ABPC の約 2 倍の血清中濃度であつた。また, 投与症例が異なるが, AMPC 250 mg 内服後の血清中濃度は, ABPC 500 mg 内服後の血清中濃度とほぼ同じであつた。

2) 食事による影響

A例において, AMPC 500 mg 内服を空腹時と食後 30分後で cross over を行なつているが, 2時間後および 3時間後には, 食後のほうが空腹時内服例より高い濃度を示したが, 食事によつて血清中濃度は, ほとんど影響を受けないといえる。

Ⅲ 臨床的検討

当内科入院中の内科的感染症例 9 例に本剤を投与し, 臨床効果, 副作用等について検討した。

投与症例は, 男 3 例, 女 6 例で, 敗血症および高熱例 2 例, 胆道感染症 2 例, 呼吸器感染症 4 例, 尿路感染症 1 例で, 投与量は 1 日 1.0 g 6 時間毎投与が 4 例, 1 日 2.0 g 6 時間毎投与例が 5 例である。

投与期間は, 最短 8 日間 8.0 g から最長 47 日間 47.0 g で, 平均投与量は 1 症例当り 25.1 g であつた。

検出菌は敗血症の静脈血から, *Staph. epid.* を検出し, AMPC に対する MIC は 0.05 mcg/ml 以下であつた。その他の症例では, 呼吸器感染症のうちの 2 例, すなわち, 気管支拡張症と気管支肺炎例から *Ps. aeruginosa*, *Klebsiella*, *E. coli* などが検出されたが, その他の症例からは, 菌は検出されなかつた。(

臨床効果は著効 1 例, 有効 5 例, やや有効 2 例, 無効

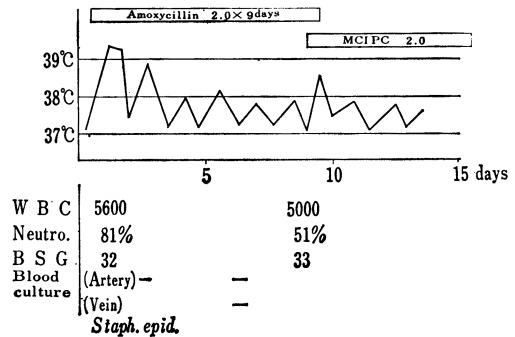
1 例で有効率 88.9% であつた。1.0 g 投与例と 2.0 g 投与例との間での臨床効果に対する差は症例が少ないため一定のことはいえない。

2, 3 の症例を示す。

症例 1 T. A. 24 才 ♂ 敗血症 (?)

39°C 台の高熱が 1 週間以上続いたため来院。動, 静脈血培養で, 静脈血から, *Staph. epidermidis* を検出したため入院。Amoxycillin 2.0 g 投与を行なうことにより徐々に解熱傾向を示したが 9 病日頃から再び発熱したため MCIPC 2.0 g を併用しても 37°C 台の熱は続いた。なお, 本剤投与中, 血液培養は陰性化し, 入院時, 白血球数は 5600 と正常であつたが, 好中球増多 (81%) があり, 投与中に好中球増多もなくなつたが, なお, 37°C 台の熱の続いた症例である。

Fig. 2 Case 1 T. A. 24 y. ♂ Sepsis (?)



症例 2 F. O. 49 才 ♀ Bronchitis

鉄欠乏性貧血のため治療中, 38.5°C の高熱, 咳, 喀痰続いたため入院し, 本剤 2.0 g を投与する。白血球数は 4900 と正常であるが, 好中球増多 (82%) があり, 本剤投与により, 徐々に解熱し, 咳, 喀痰もなくなり, 好中球増多も正常化した。なお, 胸部レントゲンには, 肺紋理増強のみみられただけであつた。

Fig. 3 Case 2 F. O. 49 y. ♀ Bronchitis

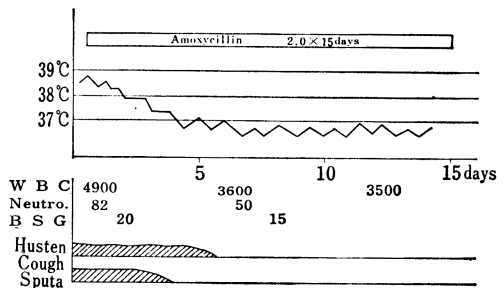


Table 2 Clinical effect of amoxycillin

No.	Name	Age	Sex	Disease	Total dose	Organism	Sensitivity	Response	Side effect	Remarks
1	T. A.	24	M	Sepsis	2.0 g × 9 days	<i>St. epid.</i>	PC $\#$ ABPC $\#$ AMPC $\leq$ 0.05 mcg/ml	fair	—	Bacteriology : After treatment (—) Neutrophilic → normal
2	F. O.	49	F	Bronchitis	2.0 g × 15 days	—		excellent	—	Temperature dropped Neutrophilic → normal Improvement of symptoms
3	K. K.	55	F	Chololithiasis	1.0 g × 8 days	—		fair	—	ESR : 105 → 26
4	T. Y.	58	M	Cardiac insufficiency Pulmonary infarct Bronchopneumonia	2.0 g × 28 days	—		good	—	Improvement of X-ray findings ESR : 86 → 30
5	Y. S.	24	F	SLE High fever	1.0 g × 10 days	—		good	—	Neutro. → normal Temperature dropped with steroid hormone
6	T. Y.	56	F	Chololithiasis Cholecystitis	2.0 g × 10 days	—		poor	—	Fever → unchanged
7	K. O.	60	M	Pyelitis Urinary calculus	1.0 g × 10 days	—		good	—	Improvement of urine findings Temperature dropped
8	M. T.	33	F	Bronchiectasis	2.0 g × 14 days	<i>Ps. aerug.</i> <i>Klebsiella</i>	> 100 mcg/ml 12.5 mcg/ml	good	—	WBC → normal Improvement of lung findings
9	T. N.	64	F	Myelofibrosis Bronchopneumonia	1.0 g × 47 days	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Ps. aerug.</i>	> 100 mcg/ml	good	Anorexia	Temperature dropped Improvement of lung findings with steroid hormone

Table 3 Laboratory

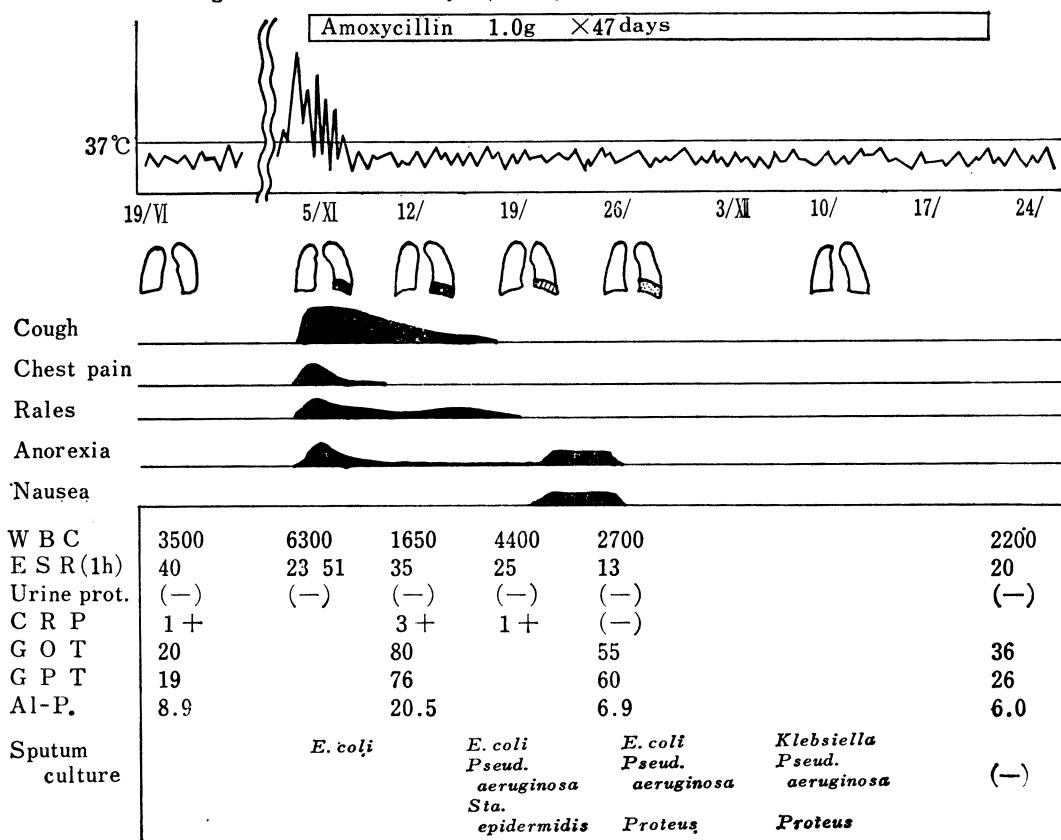
No.	Name	Urine prot.		Urine sediment		BUN		M.G.		GOT	
		before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	T. A.	-	-	normal	normal	11	9	5		14	17
2	F. O.	-	-	normal	normal	25	10			23	11
3	K. K.	-	-	normal	normal					12	11
4	T. Y.	-	-	normal	normal	15	17			156	23
5	Y. S.	+	+	normal	normal	26	27				10
6	T. Y.	-	-	W 1/1~2 SF	W 1~2/1 SF	11		30	70	19	68
7	K. O.	++	-	W numerous	W 2~3/F	18	18				22
8	M. T.	-	-	normal	normal	8	8			21	14
9	T. N.	-	-	normal	normal	18	18	10	10	20	36

症例 9 T. N. 64才 ♀ Myelofibrosis+Broncho-  
pneumonia

骨髄線維症にて Steroid hormon 投与中に 39°C 台の  
高熱, 咳, 胸痛, 胸部ラ音および左下肺に陰影を認めた

ため本剤 1.0g 投与した。喀痰中から, *E. coli*, *Pseud.*  
*aeruginosa* が検出されたが, 2~3 日間で解熱し, 胸痛,  
胸部ラ音および胸部陰影も次第に消失したが, 喀痰中か  
らは, *E. coli* に代わつて *Klebsiella* が検出されたが,

Fig. 4 Case 9 T. N. 64y. ♀ Myelofibrosis+Bronchopneumonia



## findings

GPT		Al-Phos.		BSG		WBC		RBC ( $\times 10^4$ )		Hb (g/dl)	
before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
12	11	13.7	12.5	32	31	5600	4300	429	468	9.0	10.2
1	3	5.2	4.9	20	12	4900	3500	333	317	6.1	5.9
	7	5.5	5.5	105	26	5500					
18	19			86	20	10800	6800				
11	9	5.3	5.8	35	35	7800	8800	317	369		
9	22	72.9	77.7	105	126	12900	11200	277	304	8.6	9.2
	7		7.2			10200	6600				
7	10		3.8			13200	5100	421	410	12.2	12.6
19	26	8.9	6.0	40	20	6300	2200		367	8.6	10.5

咳、痰の消失とともに菌も検出されなくなった。本剤投与後、10日目頃から、軽度の食欲不振、嘔気が認められたが、投与中止には至らず、その後も投与を続け、47日間投与したが、投与後の GOT, GPT, アルカリフォスファターゼは正常範囲内であった。

## IV 副作用

9例中1例で、食欲不振、嘔気が認められたが、投与中止するほどではなく、継続投与が可能であった。他の8例については、特に副作用は認められなかった。

本剤投与前後において、末梢血、肝、腎機能諸検査をできる限り行なつたが、2, 3の症例で疾患によると思われる異常値が認められたが、本剤投与によると思われる異常値は認められなかった。

## V 結語

Amoxycillin を臨的に用いる機会を得、基礎的ならびに臨床的検討を加え、下記の成績を得た。

1. *St. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* についての AMPC, ABPC に対する MIC は両薬剤間に大差はみられなかった。

2. 早朝空腹時、AMPC 250 mg 内服後の血清中濃度は、ABPC 500 mg 内服後の血清中濃度とはほぼ同じであった。

3. 食後と空腹時とは、血清中濃度はほぼ同じで、食事の影響は少ないと思われる。

4. 内科的感染症9例に本剤を投与し、8例(88.9%)で有効であった。

5. 食欲不振、嘔気が1例で認められたが、重篤な副作用は認められなかった。

6. 疾患特有の異常値を除けば、末梢血、肝、腎機能検査値に異常値はみられなかった。

7. 以上から、症例を選んで用いれば、ABPC の半量で同じ臨床効果が期待されるため、有用な新抗生剤といえよう。

本論文の要旨は Amoxycillin 研究会、および第21回日本化学療法学会総会シンポジウムで発表した。

稿を終るに当たり、御校閲を賜った福島孝吉教授を始め、各症例を担当された主治医、臨床分離株を分与して下さった本学中検細菌部の方々に深謝する。

## VI 文献

1. Amoxycillin : 第21回日本化学療法学会総会シンポジウム
2. Amoxycillin 研究会
3. SUTHERLAND, R. *et al.* : Amoxycillin : A new semi-synthetic penicillin. *British Medical Journal* 3 : 13~16, 1972
4. NEU, HAROLD. C. & ELAINE. B. WINSHELL : *In vitro* antimicrobial activity of 6 [D (-)  $\alpha$ -amino-*p*-hydroxyphenylacetamido] penicillanic acid, a new semisynthetic penicillin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*—1970 : 407~410, 1971

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON AMOXYCILLIN  
IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

AKIRA ITO, KAZUO TANAKA, TADAO TABATA,  
MAKIO KURIHARA and SIGEKI ODAGIRI  
The First Department of Internal Medicine,  
Yokohama City University, Medical School  
(Director : Prof. KOKICHI FUKUSHIMA)

From the laboratory and clinical studies on amoxycillin, the following results were obtained.

- 1) There was little difference between amoxycillin and ampicillin as regards the MIC against *St. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* and *Proteus*.
- 2) Serum level of amoxycillin reached following an oral administration of 250 mg early in the morning at fasting, was almost the same as that of ampicillin following an oral dose of 500 mg.
- 3) There was little difference between after meal and at fasting as regards the serum level, and it is considered that food has little influence upon serum level.
- 4) Nine cases of infections in the field of internal medicine were treated with amoxycillin, and in 8 of them good responses were obtained (88.9%).
- 5) No serious side effects were observed except for anorexia and nausea in one case.
- 6) Examination of the peripheral blood and liver and renal function tests revealed no abnormalities except for the abnormal values characteristic of the diseases.