

Amoxycillin の基礎的臨床的検討

金 沢 裕

新潟鉄道病院内科

倉 又 利 夫

青森鉄道病院薬剤科

橋 本 正

西新潟病院内科

グラム陰性桿菌にも抗菌力をしめす合成 penicillin の 1 つ Ampicillin (aminobenzyl-penicillin) は広範囲抗生剤の 1 つとして広く使用されている。Amoxycillin¹⁾ は Ampicillin 側鎖のベンゼン核のパラ位に OH 基を導入した新誘導体で、その抗菌力は Ampicillin と同様であるが、腸管からの吸収性がよく Ampicillin に比し高い血中濃度がえられるといわれている。今回 Amoxycillin の試供をうけ、その抗菌力、体液中活性濃度、ならびに臨床的検討を行なったので報告する。

抗菌力について

測定法： 培地としては MUELLER-HINTON 変法（感性ディスク用）培地（pH7.4）（日水）を、前培養としてはトリプトソーヤ broth（日水）を用い日本化学療法学会標準法によつた。

供試菌株： 臨床材料から分離した Table 1 のような 8 種 77 株を用いた。

測定成績： Table 1 に示すように、*Staph. aureus* 39 株中 33 株、*E. coli* 8 株中 6 株、*Proteus mirabilis* 3 株中 3 株、*Salmonella* 7 株中 7 株、*Streptococcus faecalis* 2 株は MIC 3.1 mcg/ml 以下の高感受性を示したが、*Klebsiella*、*Proteus* (*Pr. mirabilis* を除く)、*Yersinia enterocolitica* はこれに比し低感受性であり、*Pseudomonas* 5 株中 5 株、*Proteus* 8 株中 1 株、*E. coli* 8 株中 1 株は MIC 100 mcg/ml 以上の耐性を示した。

体液中活性濃度について

測定法： 検定菌 *B. subtilis* PCI 219 芽胞を 10⁶/ml 程度に接種した感性ディスク用培地（変法 MUELLER-HINTON 培地 pH 6.5 に修正）を検定平板とする薄層平

Table 1 Antimicrobial activity of amoxycillin against organisms isolated from clinical sources

Organism	No. of strains	MIC (mcg/ml)														
		≤0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.6	3.1	6.2	12	25	50	100	100<
<i>Staph. aureus</i>	39			6	5	5	2	5	5	5	4	2				
<i>E. coli</i>	8						1	1	3	1	1					1
<i>Klebsiella</i>	4											1	1	1	1	
<i>Proteus group</i>	8							2*		1*	2	2				1
<i>Salmonella</i>	7						2	4	1							
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5															5
<i>Streptococcus faecalis</i>	2					1	1									
<i>Yersinia enterocolitica</i>	4												1	2	1	

Total (77)

**Proteus mirabilis*MIC of reference strains : *Staph. aureus* 209 P 0.1 mcg/ml*E. coli* NIHJ

0.39 "

板カップ法²⁾を用いた。なお血清の場合は被検、標準液とも pH 6.5 1/10 M phosphate buffer で 2 倍に希釈し、尿は 40 倍、胆汁は 20 倍、同様 buffer で希釈しサンプルとした。

測定成績：本測定法では 0.02 mcg/ml 以上の濃度が充分測定可能であつたので 500 mg, 1000 mg 6 時間毎服用中の各 1 例について血清中濃度を測定した。その成績は Fig. 1 のように、それぞれ 2.2~3.6, 2.5~5.2 mcg/ml であつた。

Fig. 1 Blood levels in 2 adults during continuous administration of amoxycillin in every 6 hours

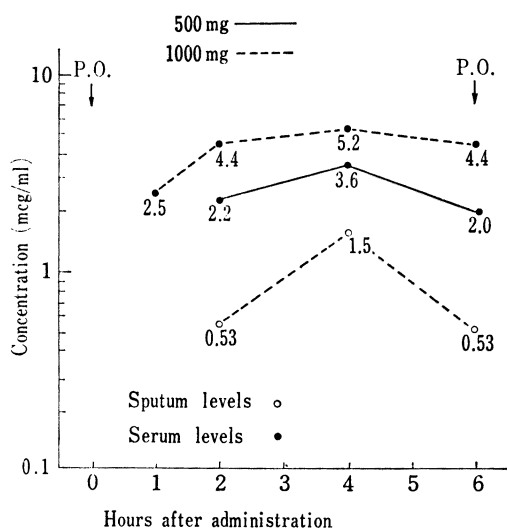


Fig. 2 Urinary level and urinary recovery during continuous administration of amoxycillin in every 6 hours in an adult

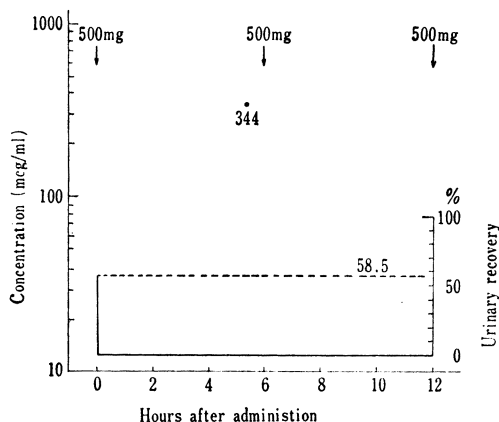
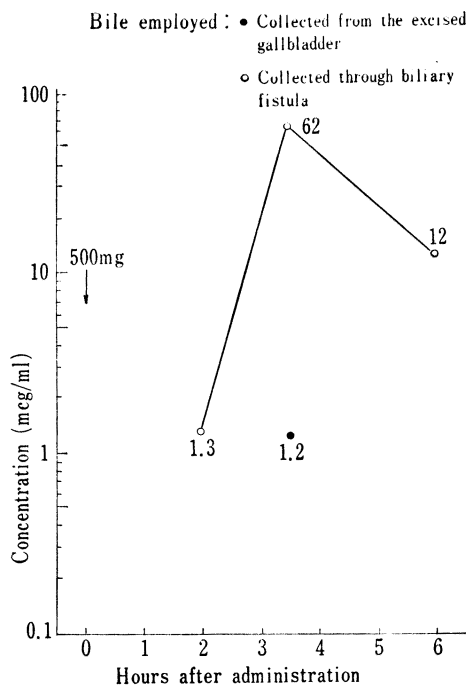


Fig. 3 Concentration of amoxycillin in bile after a single oral administration



500 mg 6 時間毎服用例の尿中濃度は、Fig. 2 のように平均 344 mcg/ml 程度で回収率は 58.5% であつた。

また 500 mg 服用後の胆汁内濃度 (胆汁瘻から採取) のピークは 62 mcg/ml であつた (Fig. 3)。

臨床使用経験

Amoxycillin を少数例ではあるが臨床的に使用して、その臨床効果を検討した。その概要は Table 2 に示すように、インフルエンザ菌による気管支炎、肺化膿症の各 1 例に有効であつた。しかし 2 例とも四肢に粟粒大紅斑状の皮疹を生じたが、薬剤中止後すみやかに消失した。

参考症例：僧帽弁閉塞不全症に併発した腸球菌による亜急性細菌性心内膜炎の 1 例に対して、TC, CER 投与で解熱、血液培養も陰転していたが、分離腸球菌が Amoxycillin に Table 3 のように高感受性を示したので、念のために本剤 4000 mg 1 日量を 22 日間にわたって投与した。本例は全治したと考えられるが Amoxycillin の治療上の有効性は不明であるので参考症例に止めたい。しかし本例では 4000 mg の大量を 22 日間にわたって服用したが、自覚的に副作用はなく、投与終了 2 日目の尿は糖 (-)、蛋白 (-)、沈渣 (赤血球 1~2/F, 円柱 (-))、血清 GOT 15.5, GPT 19 で肝・腎機能障害はみられなかつた。

Table 2 Clinical cases

Sex Age	Diagnosis	Symptoms	Isolated organism and drug-sensitivity	Dosage of AMPC	Result	Side effect
M 33 y	Bronchitis	before treatment cough ++ purulent sputum + after treatment cough + serous sputum ±	before treatment <i>H. influenzae</i> (++) PCG + 2.4 u/ml SM # 1.8 µg/ml KM # 2.0 " TC ++ 5.2 " CP # 1.3 " EM # 1.0 " ABPC # 0.72 " CER ++ 3.0 " AMPC 1.56 " dilution method after treatment <i>H. influenzae</i> (-)	250 mg × 4 day × 7	good	miliary-sized red rash on extremities (2 days after stoppage of AMPC administration)
M 49 y	Lung abscess	before treatment foul smelling mucopurulent sputum approx. 20 ml/day chest X-ray film: an apple-sized infiltrative shadow in rt. lower lungfield after treatment no sputum	causative organism not identified from sputum because of its contamination	250 × 4 day × 29	good	miliary-sized red rash on extremities at the end of AMPC administration

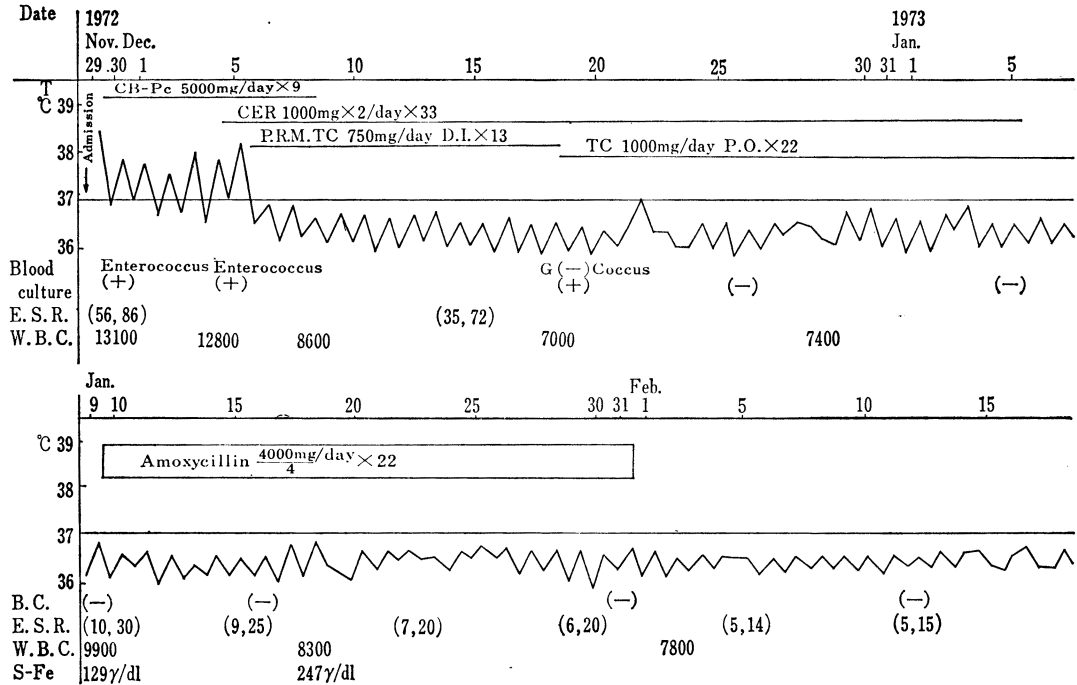
AMPC : Amoxycillin

Table 3 Drug-sensitivity of *Enterococcus* isolated

SM	+	24 mcg/ml	EM	+++	0.2 mcg/ml	} disc method
KM	+	25 "	CER	+	17 "	
PCG	++	2.0 u/ml	CP	+++	3.6 "	
TC	++	4.1 mcg/ml	ABPC	+++	1.4 "	
AMPC		0.78 mcg/ml	(dilution method)			

AMPC : Amoxycillin

Fig. 4 41 years-old, male. Subacute bacterial endocarditis



結 語

新合成 penicillin・Amoxycillin について 2, 3 の基礎的臨床的検討を行なった。

1) 臨床分離の 8 種 77 株についてその抗菌力を寒天平板希釈法で測定した。

Staph. aureus 39 株中 33 株, *E. coli* 8 株中 6 株, *Proteus mirabilis* 3 株中 3 株, *Salmonella* 7 株中 7 株, *Streptococcus faecalis* 2 株中 2 株は MIC 3.1 mcg/ml 以下の高感受性を示した。 *Klebsiella*, *Proteus* (*mirabilis* を除く), *Yersinia enterocolitica* はこれに比し低感受性であった。 *Pseudomonas* 5 株中 5 株, *E. coli* 8 株中 1 株, *Proteus* 8 株中 1 株は MIC 100 mcg/ml 以上の耐性を示した。

2) 体液中活性濃度を *B. subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層カップ法で測定した。

500 mg, 1000 mg 6 時間毎服用各 1 例の血中濃度は 2.2~3.6, 2.5~5.2 mcg/ml で 500 mg 服用中の尿中濃

度は平均 344 mcg/ml, 回収率は 58.5% であり, 500 mg 服用後の胆汁濃度ピークは 62 mcg/ml であつた。

3) 臨床的にインフルエンザ菌による気管支炎 1 例, 肺化膿症 1 例に本剤を用いていずれも有効であつた。副作用として 2 例とも一過性の皮疹を生じた。

4000 mg 1 日量 22 日間服用の 1 例には副作用は, まつたくみとめられなかつた。

文 献

- 1) ACRED, P.; P. A. HUNTER, L. MIZEN & G. N. ROLINSON : α -Amino- β -hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new broad-spectrum semisynthetic penicillin : *In vivo* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* -1970 : 416~422, 1971
- 2) 金沢裕, 倉又利夫, 七里義雄, 堀祐久, 富樫和夫, 田沢和内, 大倉憲吾 : Phenoxypopyl-penicillin および Aminobenzyl-penicillin の体液中濃度測定法, ディスクによる感受性測定法ならびに臨床経験. *J. Antibiotics, Ser. B* 16(1) : 50~57, 1963

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON AMOXYCILLIN

YUTAKA KANAZAWA

Department of Internal Medicine, Niigata Railway Hospital

TOSHIO KURAMATA

Department of Pharmacy, Aomori Railway Hospital

and TADASHI HASHIMOTO

Department of Internal Medicine, Nishi-Niigata Hospital

- 1) The antibacterial activity of amoxycillin against 77 bacterial strains of 8 species isolated from clinical sources was determined by the agar dilution method.

All of 7 *Salmonella* strains, all of 3 *Proteus mirabilis* strains, 6 of 8 *E. coli* strains, 33 of 39 *Staph. aureus* strains and 2 of 2 *Streptococcus faecalis* strains showed high sensitivity with the MIC less than 3.1 mcg/ml. While, the sensitivity of *Klebsiella*, *Proteus* (except *mirabilis*) and *Yersinia enterocolitica* were proved to be lower. All of 5 *Pseudomonas* strains, 1 of 8 *E. coli* strains and 1 of 8 *Proteus* strains showed the resistance with the MIC more than 100 mcg/ml.

- 2) The active concentration of amoxycillin in the body fluids was assayed by the thin-layer cylinder-plate method using *B. subtilis* PCI 219 as a test organism to the lower limit of 0.02 mcg/ml.

Blood levels during the oral administration of 500 mg 6-hourly and of 1000 mg 6-hourly were 2.2~3.6 and 2.5~5.2 mcg/ml, respectively. Urine level during the oral administration at the dose of 500 mg 6-hourly was 344 mcg/ml and the recovery was 58.5%. A peak of bile level after a single oral administration of 500 mg was 62 mcg/ml.

- 3) Oral administration of amoxycillin was found to be effective in a case of acute bronchitis caused by *Haemophilus influenzae* and a case of pulmonary abscess. Transient rash occurred as side effect in both cases.

No side effect was noticed in a case given 4000 mg daily for 22 days.