

Amoxycillin にかんする基礎的臨床的研究

大久保 滉・岡本 緩子・右馬文彦・牧野純子

関西医科大学第一内科学教室

はじめに

英国のビーチャム社で開発された経口ペニシリン剤である Amoxycillin (AMPC) は ABPC と同様、酸に安定で、しかも ABPC の半量で有効血中濃度に達するとされている。

今回私どもは AMPC の諸種細菌に対する感受性をしらべるとともに、その血中濃度、尿中回収率を測定し、さらに臨床例に使用して、その効果を検討したので報告する。

感受性検査

臨床分離の菌株および一部教室保存の各種の菌について、寒天平板希釈法で AMPC の MIC を測定し、同時に他の Penicillin 系抗生剤の感受性をもしらべ比較した。

Staph. aur. 59 株に対する AMPC の MIC は 0.05~100 mcg/ml までひろく分布しているが、

そのうち 39 株が 3.1 mcg/ml 以下にある。

これを他の Penicillin 系と比較し検討した。それぞれの抗生剤と AMPC との cross sensitivity を Fig. 1, 2 に示した。まず、PC G と比較してみると (Fig. 1 (a)), うち 15 株が AMPC の MIC に一致し、他は 1~6 段の

Fig. 1 (b)

Staph. aur. 59 st.

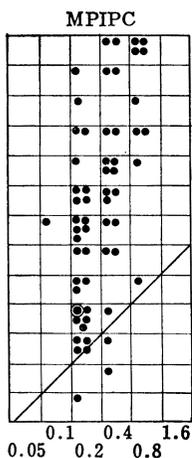


Fig. 1 (a)

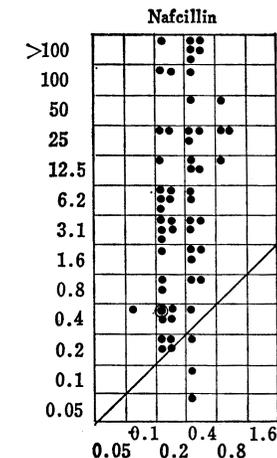
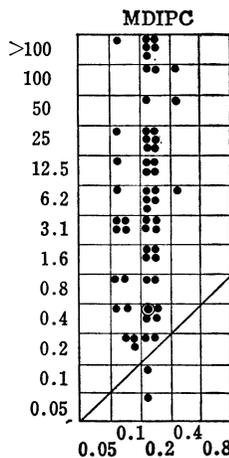


Fig. 1 (c)

Staph. aur. 59st.

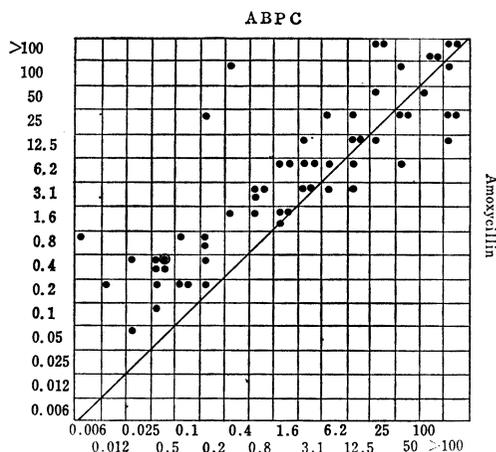
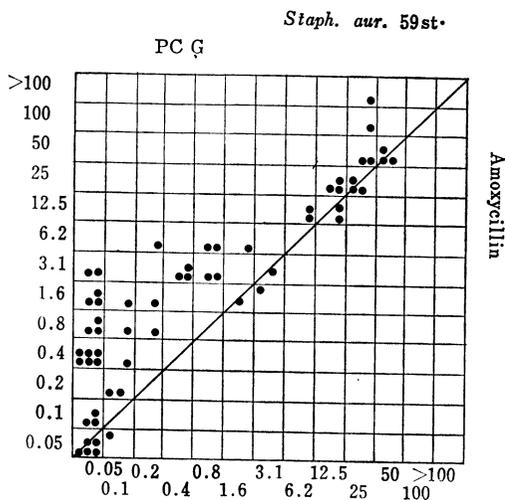
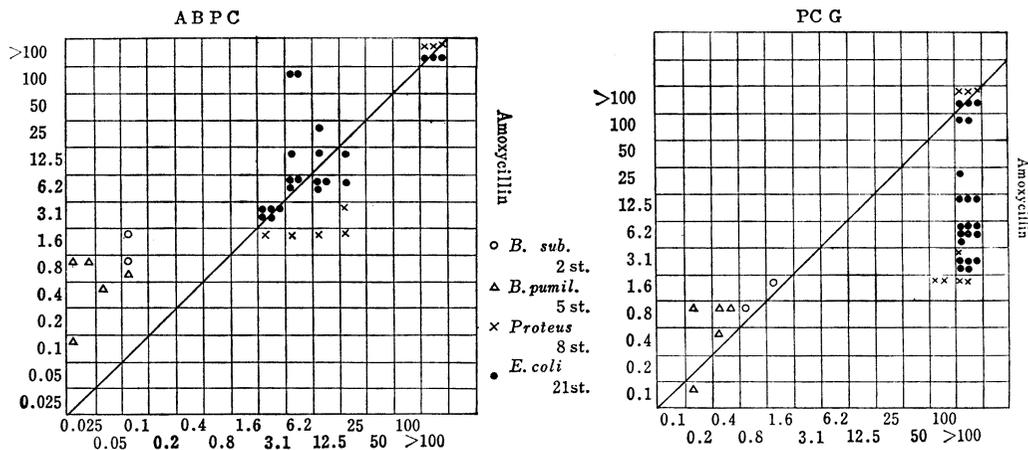


Fig. 2 (a)



差で PC G のほうが感受性が良い。また MPIPC, MDIPC および Nafcillin との cross sensitivity では, Fig. 1 (b) のように明らかに AMPC が, これら抗生剤の感受性より劣っている。つぎに ABPC との比較においては (Fig. 1 (c)), 1~2 段の差で ABPC のほうが MIC の低いものもあるが, ほぼ似た感受性を示している。

つぎにグラム陽性・陰性桿菌についてしらべたのが Fig. 2 (a), (b), (c) である。E. coli では AMPC は 21 株中, 大部分 (16 株) が 25~3.1 mcg/ml にあり, これらは ABPC 以外の他の Penicillin 系抗生剤には, すべて 100 mcg/ml 以上の耐性を示している。いつぼう, ABPC と AMPC とは同様な感受性を示す株が多く, うち 3 株は, この両者に交叉耐性を示している。Proteus vulgaris 8 株の AMPC の MIC は 1.6 mcg/ml が 4 株, 1 株が 3.1 mcg/ml にあり, 他の 3 株は 100

Fig. 2 (b)

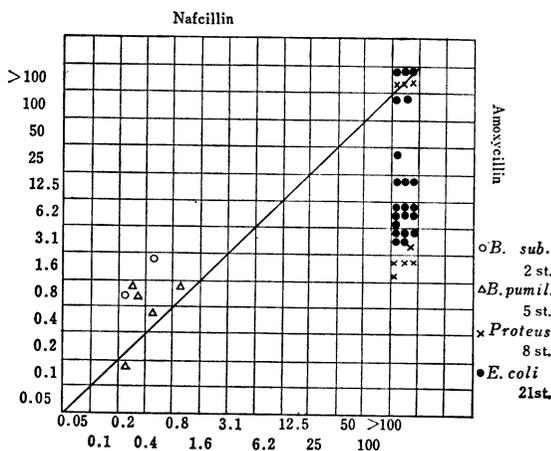
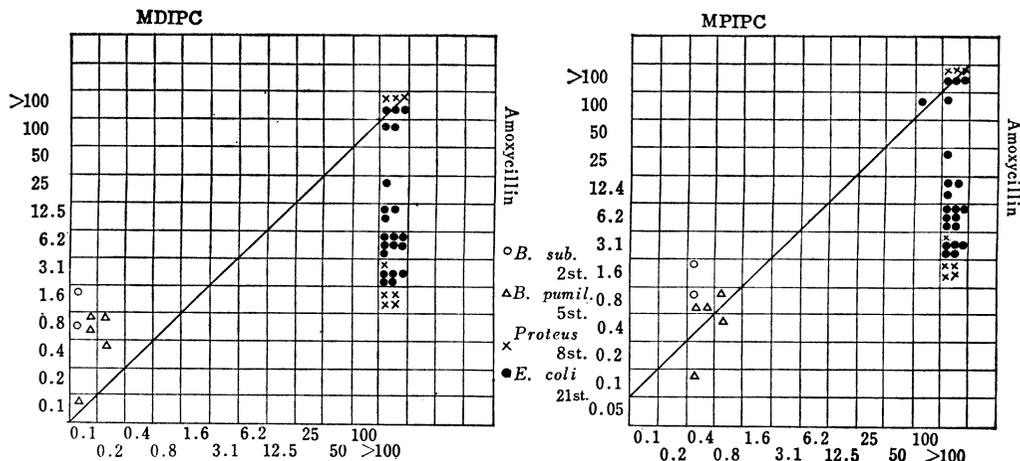


Fig. 2 (c)



mcg/ml 以上の耐性で、これら *Proteus* の Penicillin 系抗生剤に対する感受性は *E. coli* と似ている。

B. pumillus および *B. subtilis* では AMPC に対する MIC が 0.1~1.6 mcg/ml にあり、ABPC とは 3~4 段の差で AMPC のほうが感受性が良く、他の Penicillin 系抗生剤に比しても AMPC のほうが感受性がよい。

吸収, 排泄

健康成人 4 名に AMPC 250 mg を早朝空腹時に内服させ、経時的に、その血中濃度および尿中回収率を測定し、いつば、同一人に ABPC の 500 mg 内服時のそれと cross over した。

方法は枯草菌 PCI-219 株を検定菌とする帯培養法¹⁾で、標準液は pH 7.2 の磷酸緩衝液希釈とヒト血清希釈との両方で作製し、血中濃度測定には後者を、尿中排泄量の測定には前者をもちいた。なおこれら 2 つの標準曲線を比較したばあい、AMPC ではヒト血清希釈のほうが

Fig. 3 Standard curves of amoxycillin

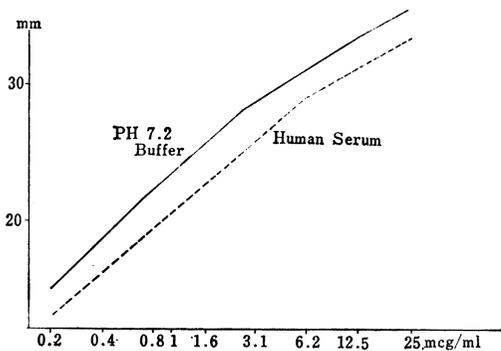


Table 1 Urinary excretion

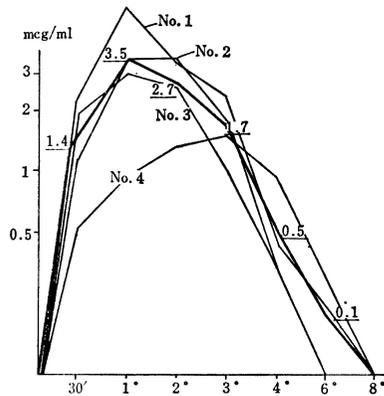
	2 ^o	4 ^o	6 ^o	8 ^o	Tot.	%
No. 1	89.0	47.4	56.7	13.3	206.4	82.4
No. 2	54.0	29.7	9.9	2.2	95.8	38.3
No. 3	175.5	24.0	8.0	1.7	209.2	83.6
No. 4	57.5	51.6	31.2	8.1	148.4	59.2
Avg.	94.0	38.2	26.5	6.3	165.0 mg	65.9

Amoxycillin 250mg per os

	2 ^o	4 ^o	6 ^o	8 ^o	Tot.	%
No. 1	27.0	54.8	46.2	30.0	158.0	31.6
No. 2	63.0	86.8	30.6	8.6	189.0	37.8
No. 3	162.0	120.0	108.0	27.0	417.0	83.4
No. 4	51.0	59.8	37.2	17.4	165.4	33.1
Avg.	75.8	80.4	55.5	20.8	232.4 mg	46.5

ABPC 500mg per os

Fig. 4 Blood levels of amoxycillin (250 mg, per os)

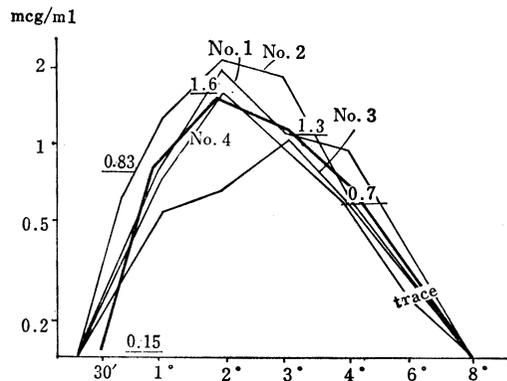


緩衝液希釈 (pH 7.2) より阻止帯が短く出た (Fig. 3)。

1) 血中濃度

AMPC 250 mg 1 回内服時の血中濃度は Fig. 4 のように、その平均ピークは 1 時間後にあり、30 分 1.4、1 時間 3.5、2 時間 2.7、3 時間 1.7、4 時間 0.5 mcg/ml、6 時間目で 4 例中、1 例が測定限界外であるが他の 3 例は trace、8 時間目で全例みとめ得なかつた。これに対し、同一例に ABPC の 500 mg を内服させたときの血中濃度 (Fig. 5) の平均ピークは 2 時間後にあり、30 分 0.15、1 時間 0.83、2 時間 1.6、3 時間 1.3、4 時間 0.7 mcg/ml で 6 時間で trace、8 時間目に測定限界外であつた。すなわち、AMPC は ABPC の半量の投与

Fig. 5 Blood levels of ABPC (500 mg, per os)



で 2 倍以上の血中濃度をしめしている。

2) 尿中排泄 (Table 1)

AMPC 250 mg 内服時の 8 時間までの尿中回収率は 38.3~83.6%、平均 65.9% である。それに対し、ABPC

Table 2 Cases treated with amoxycillin

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Isolated organism & its sensitivity	Amoxycillin		Result	Side effects
						Dose (total)	Days		
1	S. T.	32	♀	Acute tonsillitis	<i>Hemoph. parainfl.</i> EM, ABPC ++; CP, PC G ++; TC +; MCIPC -	15 g	15 d	good	(-)
2	I. T.	35	♂	Acute tonsillitis	β -hemolyt. <i>Strept.</i> PC G, ABPC, CP ++; KM, TC ++; MCIPC +; EM -	5 g	5 d	fair	(-)
3	K. B.	36	♂	Purulent tonsillitis	<i>Hemoph. parainfl.</i> TC, CP, EM, ABPC ++; PC G, ++; KM, MCI +	9 g	9 d	good	(-)
4	I. I.	31	♂	Acute pharyngitis, bronchitis	α -hemolyt. <i>Strept.</i> PC G, ABPC, CP, EM ++; TC, MCIPC ++; KM -	8 g	8 d	good	(-)
5	S. G.	64	♀	Acute bronchitis	<i>Staphyl. epid.</i> KM, TC ++; CP ++; SM, ABPC +; PCG -	7 g	7 d	fair	(-)
6	K. B.	23	♂	Acute bronchitis	α -hemolyt. <i>Strept.</i> CP, EM ++; PC G, ABPC, TC ++; KM, MCIPC -	7 g	7 d	good	(-)
7	K. H.	52	♂	Acute bronchitis	<i>Diploc. pneum.</i> PC G, ABPC, KM, TC, CP, EM, MCIPC ++	23 g	23 d	fair	(-)
8	K. M.	25	♀	Acute bronchitis	α -hemolyt. <i>Strept.</i> PC G, ABPC, KM, TC, CP, EM, MCIPC ++	7 g	7 d	none	(-)
9	K. K.	60	♀	Acute bronchitis	α -hemolyt. <i>Strept.</i> TC, CP ++; KM, SM ++; ABPC, PC G -	7 g	7 d	good	(-)
10	K. D.	75	♀	Broncho-pneumonia	<i>Staphyl. epid.</i> PC G, ABPC, TC, CP, EM, KM, MCIPC ++	18 g	18 d	good	(-)
11	S. D.	19	♂	Broncho-pneumonia	<i>Neisseria</i> PC G, ABPC, CP, TC, OM, CP, SM, KM, GM ++	7 g	7 d	fair	(-)
12	M. G.	65	♂	Broncho-pneumonia	<i>Staphyl. aureus</i> MCIPC, ABPC, EM, CP, OM, TC, CET, CER, KM, GM ++; PC G ++	7 g	7 d	good	(-)
13	T. T.	18	♀	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> CP, ABPC ++; SM ++	4 g	4 d	good	(-)

500 mg 内服では31.6~83.4%, 平均46.8%である。

臨床使用成績

AMPC を扁桃炎 3 例, 咽頭気管支炎および気管支炎 6 例, 肺炎 3 例, 腎盂腎炎 1 例の計13例に使用して, そ

の臨床効果を検討した。Table 2 はその一覧である。

症例 1 32才 ♀ 急性扁桃炎

約 1 週間前から咽頭痛, つづいて 39°C 台の発熱をきたし, それらが持続するため来院し, 喀痰から *Haemoph.*

parainfluenzae を検出した。1日1gのAMPC使用により約1週後に白血球数は投与前値の16,300から5,500になり、約2週後に治癒した。

症例 2 35才 ♂ 急性扁桃炎

来院3日前から咽頭痛および37°C台の発熱あり、初診時、白苔をみとめる第Ⅱ度の扁桃肥大があつた。AMPC 1日1g 5日間の使用で解熱を認め、咽頭痛も消失したが扁桃肥大は同程度に残つていた。咽頭からは β -haem. *Strept.* を検出し、やや有効と判定した。

症例 3 36才 ♂ 急性化膿性扁桃炎

初診前日から39°C台の発熱および咽頭痛をきたし、当時白苔ある扁桃肥大を認め、1日1gのAMPCの使用により翌日から解熱し、3日目には扁桃の腫脹もなくなりAMPCを中止したところ4日目から再び38°C台の発熱をきたし、再度AMPCの使用で翌日から解熱、4日間の使用で治癒させ得た例である。咽頭から *Haem. parainfluenzae* を検出した。

症例 4 31才 ♂

咽頭気管支炎

来院5日前から咳嗽、喀痰および咽頭痛をきたし、AMPC 1日1g投与、6日目頃から、それら症状が軽減し、8日目には治癒と判定し得た。

症例 5 64才 ♀

急性気管支炎

2～3日来、37°C台の発熱および咳嗽、喀痰をきたした例で、AMPC 1日1g 7日間の使用で、発熱ならびに喀痰は消失したが、咳嗽は、AMPC使用前と不変でやや有効と判定したものである。

症例 6 23才 ♂

急性気管支炎

初診7日前から、咳嗽、喀痰、咽頭痛をきたし、漸次それらが増強し、2日前から37.4°Cに発熱して来院、AMPC 1日1g使用、3日目頃から咳嗽、喀痰が消失し平熱となつた。

症例 7 52才 ♂ 急性気管支炎

喀痰中から *Diplococcus pneumoniae* を検出した気管支炎の症例で、来院約10日前から咳嗽、喀痰をきたし、AMPC 1日1g使用、15日目頃から喀痰が消失し、つづいて20日目から咳嗽もなくなつた。

症例 8 25才 ♀ 急性気管支炎

5日前から39°C台の発熱および咽頭痛をきたし壳葉

にて、それらは消失したが、以後咳嗽をきたすようになって来院。AMPC 1日1g使用で喀痰量の減少をみたが咳嗽は7日目にもなお持続していた。

症例 9 60才 ♀ 急性気管支炎

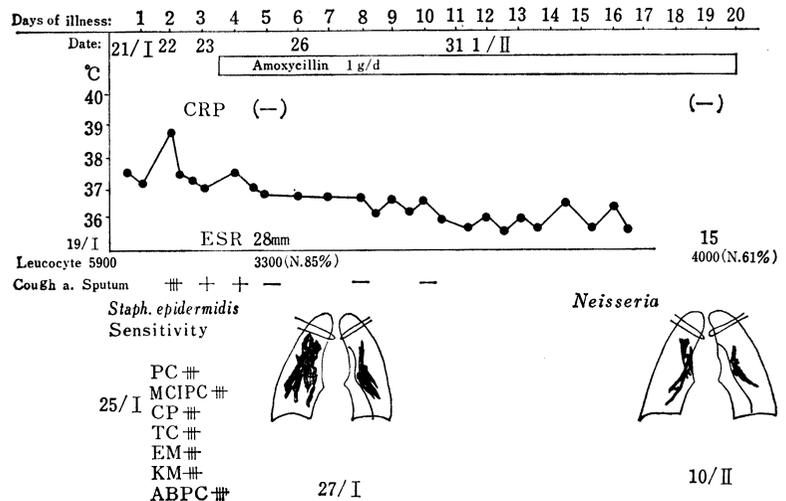
喀痰からABPCおよびPCGに耐性の α -*Strept.*を証明し、これが実際に原因菌であつたかどうかは不明であるが諸症状がAMPC 7日間(1日1g)投与で消失した例である。

症例 10 75才 ♀ 気管支肺炎

約3日前から咳嗽、喀痰あり、37°～38°Cの発熱あり、初診時、右肺中～下野に淡い陰影をみとめた。AMPC 1日1g使用により、4日目には平熱となり諸症状も消失し、以後18日間使用で胸部所見の改善をみとめた(Fig. 6)。

症例 11 19才 ♂ 気管支肺炎

Fig. 6 Case No. 10 Bronchopneumonia 75 ♀



喀痰中からPCGおよびABPCに感受性、MIPICに耐性のNeisseria属菌を検出した例でAMPC 1日1gの投与7日間発熱および喀痰はほとんど消失したが咳嗽が残り、やや有効と判定した。

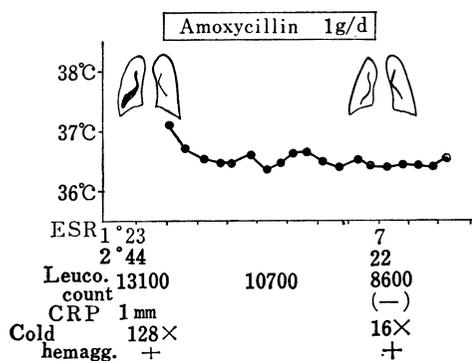
症例 12 65才 ♂ 気管支肺炎

Staph. aur. を喀痰中から多数検出した気管支肺炎例で、Fig. 7のようにAMPC 1日1g 7日間の使用により諸症状が消失した(Fig. 7)。

症例 13 18才 ♀ 急性腎盂腎炎

尿中から*E. coli*を多数証明した例で、AMPC 1日1g 4日間の使用で自、他覚的に著明に症状の改善をみとめた。

Fig. 7 Case No. 12 Bronchopneumonia 65 ♂

Sputum 1) *Staphylococcus aureus**2) α -haemolytic *Streptococcus*

* Sensitivity (卍) MCIPC, EM, OM, CET, ABPC, CP, TC, KM, GM, CER
 (卍) PC

考按ならびに結論

私どもは ABPC と同じく抗菌スペクトルの広い経口ペニシリンである AMPC について、臨床分離株および教室保存の菌の MIC を測定したところ、*Staph. aur.* は AMPC に対し、ABPC とよく似た感受性を示すが他の Penicillin 系 (PC G, MIPIC, MDIPC) および Nafcillin よりは感受性が低い。*E. coli* ならびに *Proteus* は、ABPC とほぼ同じような感受性を示し、他の Penicillin 系に耐性であるのに AMPC には 25 mcg/ml 以下の感受性を示している株を認めた。このことは諸家の報告²⁾³⁾と一致する。

AMPC は ABPC の半量で ABPC と同程度の血中濃度を得られるという報告があるが²⁾³⁾、私どもの AMPC 250 mg 1 回空腹時に内服させた 4 例の成人健康者血中

濃度は、cross over した ABPC 500 mg より以上の血中濃度を得ることができた。尿中排泄率も AMPC のほうが高く、ABPC 500 mg より AMPC 250 mg のほうが排泄量の多い例もあつた。これらのことは AMPC の吸収が良好なことを示している。

臨床的に上気道、呼吸器感染症 (12例) および腎盂腎炎 (1例) に AMPC を使用し、有効 8 例、やや有効 4 例、無効 1 例の結果を得た。私どもが使用したのは主として急性疾患であるが、慢性感染症にも相当有効であるとされている⁴⁾。以上の成績から、AMPC はグラム陰性菌感染症 (*E. coli*, *Proteus* など)、ことに気道感染症に使用してみる価値のある内服ペニシリン剤であると考えられる。

文 献

- 1) 大久保澁, 岡本綾子: 体液, 組織中の抗生物質濃度の生物学的微量測定。日本臨床 31(2): 441~447, 1973
- 2) SUTHERLAND, R. & G. N. ROLINSON: α -Amino- β -hydroxybenzyl-penicillin, a new semisynthetic penicillin: *In vitro* evaluation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*—1970: 411~414, 1971
- 3) SUTHERLAND, R.; E. A. P. CROYDON & G. N. ROLINSON: Amoxycillin, a new semisynthetic penicillin. *British Medical Journal* 3: 13~19, 1972
- 4) MAY, J. R. & A. INGOLD: Amoxycillin in the treatment of chronic non-tuberculous bronchial infections. *Brit. F. Dis. Chest* 66: 185~191, 1972

STUDIES ON AMOXYCILLIN - ITS ANTIBACTERIAL ACTIVITY, ABSORPTION, EXCRETION AND CLINICAL APPLICATION

HIROSHI ŌKUBO, YURUKO OKAMOTO, FUMIHIKO UBA and JUNKO MAKINO
First Department of Internal Medicine, Kansai Medical School, Osaka

1) Antibacterial activity : *Staph. aureus* strains showed quite similar M. I. C. of amoxycillin (AMPC) to those of ABPC, *i. e.* higher than those of PC G, MPIPC or nafcillin. AMPC and ABPC showed similar activities (M. I. C. ≤ 25 mcg/ml) against *E. coli* and *Proteus* strains.

2) Blood levels and urinary excretion : Cross over tests using four volunteers revealed that oral administration of 250 mg AMPC gives rather higher blood levels than that of 500 mg ABPC. Urinary recovery rate of AMPC was higher than that of ABPC; amounts recovered from urine after 250 mg dosage of AMPC were often larger than those after 500 mg dosage of ABPC.

3) Clinical trials : Twelve cases of respiratory tract infections (bronchopneumonia 3, bronchitis 5, bronchitis with pharyngitis 1, and tonsillitis 3) as well as one case of pyelonephritis were treated with AMPC (mostly 1 g/day, 4~23 days). Eight of the cases responded with good results, four with fair results, although one of them showed no response to the treatment.

The results obtained suggest the usefulness of the drug, especially for the treatment of the gram-negative bacilli infections.