

## Amoxycillin (BRL 2333) にかんする実験的研究および臨床観察

河盛勇造・西沢夏生

国立泉北病院

河村正一・江藤 浩

大和病院

## I 緒 言

広域抗菌スペクトラムを有する半合成ペニシリンの1新物質として、Amoxycillin が提出され、すでにその抗菌性および吸収排泄などについて報告されている<sup>1,2)</sup>。私どもも本物質の提供を受け、2, 3の実験を行なった後、少数例ながら臨床に応用する機会を得たので、以下にその成績を記述する。なお、Amoxycillin は以下AMPC と略称する。

## II 試験管内抗菌力

日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>により、希釈寒天平板法を用いて、AMPC の各種細菌に対する発育阻止作用を、ABPC および CBPC と比較検討した。

その成績は Table 1 に示したとおりで、まず黄色ブドウ球菌20株に対しては、a) のとおり、AMPC は MIC

0.20 mcg/ml と 3.13 mcg/ml に2つの峰を有する分布を呈し、ほぼ ABPC のそれと一致していたが、CBPC よりは MIC 値の低いものが多かつた。なお菌株中、209 P 株に対しては AMPC 0.20 mcg/ml, ABPC 0.20 mcg/ml, CBPC 1.56 mcg/ml の MIC が得られた。

グラム陰性桿菌に対しては、大腸菌の2株中1株では3剤が同じ MIC 6.25 mcg/ml, 1株では ABPC が 3.13 mcg/ml, AMPC 12.5 mcg/ml, CBPC 25.0 mcg/ml とともに劣る抗菌力を呈していた。変形菌、緑膿菌に対しては AMPC と ABPC はまったく同程度で、ほとんど抗菌力を示さず、CBPC が有効な菌株にも無効であつた。

## III 投与後の血清中濃度

AMPC は経口投与により使用されるので、本物質お

Table 1 *In vitro* antibacterial activity of amoxycillin (AMPC), ampicillin (ABPC) and carbenicillin (CBPC)

Standard method of Japan Society of Chemotherapy

a) *Staphylococcus aureus*, 20 strains

Antibiotics	MIC (mcg/ml)								
	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25
AMPC	0	6	3	0	2	5	3	1	0
ABPC	4	3	2	0	1	7	1	1	1
CBPC	0	0	0	1	4	6	9	0	0

## b) Gram-negative rods

Strains	AMPC	ABPC	CBPC
<i>E. coli</i> NIHJ	6.25 mcg/ml	6.25 mcg/ml	6.25 mcg/ml
"	12.5	3.13	25.0
<i>Proteus vulg.</i> KS	>100	>100	>100
" <i>mirab.</i>	>100	>100	12.5
" "	>100	>100	3.13
<i>Pseudo. aerug.</i>	12.5	12.5	12.5
"	>100	>100	100
"	>100	>100	50

Table 2 Serum concentrations of amoxicillin (AMPC) and ampicillin (ABPC) after single oral administration (mcg/ml)

Cases	Antibiotic	AMPC			ABPC		
		Hours after administration			Hours after administration		
	Dose	1	2	4	1	2	4
Case 1. 43 years, female, 58 kg	250 mg	5.0	3.2	1.5	1.5	3.1	0.8
	500 mg	11.0	6.5	4.0	5.4	5.6	3.2
Case 2. 57 years, female, 41 kg	500 mg	10.2	11.5	5.2	4.5	5.6	3.0

Table 3 Antistaphylococcal activity of serum after 500 mg single oral administration of amoxicillin (AMPC) and ampicillin (ABPC)

Case : 57 years, female, 41 kg

Test organism : *Staphylococcus aureus* Ikuta, MIC AMPC : 3.13 mcg/ml

ABPC : 3.13 "

Hours after administration	AMPC					ABPC				
	Serial dilution rate of serum				Control	Serial dilution rate of serum				Control
	4×	8×	16×	32×		4×	8×	16×	32×	
1 hour	+	+	++	++	+++	+	+	++	+++	+++
2 hours	+	+	++	++	+++	+	+	++	+++	+++

よび ABPC の各 250 mg または 500 mg を、肝および腎の障害を有しない感染症患者に投与し、1, 2 および 4 時間後の血清中濃度を定量した。なお、AMPC と ABPC 投与の間には 3 日間の間隔をおいて cross over した。

定量法は *B. subtilis* PCI-219 株を指示菌とした重層法を用い、pH 7.0 の磷酸緩衝液による既知濃度希釈液が示した阻止帯を基準として判定した。

成績は Table 2 に示したとおりで、AMPC 250 mg 内服 1 時間後に 5.0 mcg/ml、500 mg 投与 1 時間後に 10~11 mcg/ml の血清中有効濃度が得られたのに対し、ABPC 内服後の最高値はむしろ 2 時間後にあつて、1 時間後の濃度は 250 mg 投与後に 1.5 mcg/ml、500 mg 投与後に 4.5~5.4 mcg/ml にとどまっていた。また 2 および 4 時間後の血清中濃度も AMPC 内服後のほうが ABPC 内服後よりも高値となつていた。

このうち第 2 例の 1 および 2 時間後血清について、その抗ブドウ球菌作用を検討した。実験は各血清を中性ブイオンによつて 4, 8, 16 および 32 倍に希釈し、これに両物質による MIC がともに 3.13 mcg/ml の黄色ブドウ球菌生菌株の 18 時間ブイオン培養 100 倍希釈液を、0.1 ml/5ml の割合で接種して、18 時間 37°C においた後、発育程度を肉眼で判定する方法によつた。

その成績は Table 3 に示したとおりで、両剤とも、また 1 および 2 時間後の血清ともに、ほぼ同程度の発育阻止作用を呈していた。

#### IV 臨床観察

私どもが AMPC を臨床に用いたのは、まだわずかに 3 例に過ぎないが、その概要を Table 4 に示した。

すなわち、2 例は急性肺炎患者で、胸部 X 線像にも、1 例は中等症、他の 1 例も軽度の肺炎性陰影を認めており、発熱ならびに膿性喀痰など各種臨床症状も伴っていた。うち 1 例は AMPC 250 mg ずつ 1 日 4 回、他は 500 mg ずつ 1 日 4 回投与し、1 例では急速に症状の緩解および胸部 X 線陰影の改善が見られ、他の 1 例はやや前例よりは遅い速度で好転が得られた。また膿様痰および胸部ラ音を認めた急性気管支炎の 1 例にも AMPC を 2 g ずつ 14 日間投与したが、症状の改善は緩徐であつた。

各症例とも喀痰から黄色ブドウ球菌を証明し、ディスク法により ABPC に感性であつた。これらブドウ球菌は第 1 例および第 3 例では消失、第 2 例では減少をきたしていた。

全例に副作用を認めなかつた。

#### V 総括ならびに考案

すでに報告されているところでは、AMPC の特長は

Table 4 Clinical effects of

Cases	Body weight (kg)	Disease	AMPC		Symptoms before	
			Daily dose (g)	Duration (days)	Infiltration on chest radiogram	Fever
No. 1 male 66 yrs.	52	acute pneumonia	1	11	moderate (disappeared)	39.8°C (subsided)
No. 2 male 27 yrs.	64	acute pneumonia	2	14	minimal (unchanged)	37.6°C (subsided)
No. 3 male 55 yrs.	58	acute bronchitis	2	14	none	none

既存の広域抗菌スペクトラム・ペニシリンとほぼ同等の抗菌力を有し、しかもより早い血中濃度の上昇にあるといえよう。私どもの得た実験成績でも、AMPCのブドウ球菌に対する発育阻止作用はABPCのそれとほぼ同程度で、CBPCよりも優れており、逆にグラム陰性桿菌に対してはCBPCよりもやや劣っていた。

また2症例について行なつたABPCとのcross over実験成績では、AMPC投与1時間後の血清中有効濃度は明らかにABPC投与後のそれよりも高く、2、4時間値においてもやや後者を上廻っていた。

しかし、その血清を用いて直接抗ブドウ球菌作用を検討した実験では、AMPCとABPCの間には差異を証明し得なかつた。

これらのことから、AMPCはABPCよりも確かに吸収が良好で、早期に高い血中濃度を得る利点があり、その抗菌作用もABPCに劣らないのであるから、生体内における化学療法効果は多少ともABPCより上廻ることが期待されたのである。

私どもの臨床経験はなお乏しく、しかも呼吸器感染症だけに限られていて、それゆえに起炎菌の確定も不十分であつたが、3例中1例の急性肺炎例では明らかに著しい臨床症状の改善が認められていた。また全例にならぬ副作用も見なかつたが、これらについては今後より多数の症例について観察した上で、結論を得たいと考え

る。

#### Ⅴ 摘 要

新半合成ペニシリン、Amoxycillinについて実験的ならびに臨床的に検討し、その抗菌力はABPCにほぼ匹敵し、内服後の血中濃度上昇はABPCよりも早く、かつ高値であることを認めた。

3例の呼吸器感染症に投与して、1例に著効、他の1例に有効であり、全例に副作用を見なかつた。

本論文の概要は第21回日本化学療法学会総会（昭和48年6月、札幌）において発表した。

#### 引用文献

1. SUTHERLAND, R. & G. N. ROLINSON:  $\alpha$ -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new semisynthetic penicillin: *In vitro* evaluation. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*-1970: 411~415, 1971
2. NEU, H. C. & E. B. WINSHELL: Pharmacological studies of 6-[D(-) $\alpha$ -amino-*p*-hydroxyphenyl-acetamido] penicillanic acid in humans. *ibid.*-1970: 423~426, 1971
3. 日本化学療法学会効果判定基準研究会 MIC 小委員会: *Chemotherapy* 16: 98, 1968

amoxycillin (AMPC)

and (after) treatment

Sputum	Other symptoms	Bacteria in sputum	Global judgement	Side effect
purulent (disappeared)	cyanosis (disappeared)	<i>Staph. aureus</i> (disappeared)	marked improvement	none
purulent (disappeared)	Râles (disappeared)	<i>Staph. aureus</i> (decreased)	moderate improvement	none
purulent (improved)	Râles (diminished)	<i>Staph. aureus</i> (disappeared)	slight improvement	none

## LABORATORY EXPERIMENTS AND CLINICAL OBSERVATIONS ON AMOXYCILLIN

YUZO KAWAMORI and NATSUO NISHIZAWA  
Senboku National Hospital

SHOICHI KAWAMURA and HIROSHI ETO  
Daiwa Hospital

The laboratory and clinical studies have been carried out with amoxycillin (AMPC), a new broad-spectrum semisynthetic penicillin, and the following results were obtained.

1) The *in vitro* antistaphylococcal activity of AMPC was almost the same as that of ampicillin (ABPC) and slightly superior to that of carbenicillin (CBPC), while the activity against gram-negative rods of AMPC was slightly inferior to that of CBPC.

2) As for the AMPC serum concentration, a peak was over 10mcg/ml in two adults after they received orally 500 mg of AMPC. The above mentioned values are markedly higher than those of the same amount of ABPC.

3) AMPC was administered orally for 11 to 14 days at a daily dose of 250 mg or 500 mg four times to three cases of respiratory infections. As the result, the clinical effect was obtained by AMPC without any side effect.