

## Amoxycillin にかんする基礎的研究ならびに呼吸器感染症への応用

原 耕平・斉藤 厚・中富昌夫・岩永正明

長崎大学医学部第二内科

那須 勝・猿渡勝彦・林 愛・餅田親子

同 検査部

## はじめに

Amoxycillin ( $\alpha$ -amino-*p*-hydroxy-benzylpenicillin) は, Beecham 社で開発された新合成 penicillin であり, その抗菌スペクトルは Aminobenzyl-penicillin (以下 ABPC) と類似しているが, 内服した場合 ABPC に比し, 血中濃度が約 2 倍に上昇するといわれている<sup>1, 2)</sup>. 本剤にかんしてわが国では 1973 年 6 月札幌における日本化学療法学会総会で新薬シンポジウムとして検討された。著者らもこれにアンケート機関として参加したが, そのうち肺炎, 肺化膿症における well-controlled study の成績は集計者から別途に報告される予定であるので, ここでは本剤の抗菌力, 人における血中, 尿中

濃度, および Rat 臓器内濃度について, ABPC と比較した成績について述べ, さらに呼吸器感染症 6 例の使用経験について報告する。

## 実験方法および実験成績

## 1. 保存株および臨床分離株に対する抗菌力

## 実験方法

当教室保存菌 23 株と臨床分離株として各種臨床材料から最近分離されたグラム陽性球菌 255 株, グラム陰性桿菌 879 株, 合計 1,157 株に対する Amoxycillin と ABPC の抗菌力を日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>にしたがつて測定した。保存菌株については, このほか Carbenicillin (CBPC) および Sulfbenzyl-penicillin (SBPC) の抗

Table 1 Sensitivity of standard strains

	MIC (mcg/ml)			
	Amoxycillin	ABPC	CBPC	SBPC
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	0.39	0.10	0.78	1.56
" Smith	0.20	0.03		
" Terajima	0.39	0.03		
<i>Streptococcus hemolyticus</i> S <sub>23</sub>	0.39	0.03		
<i>Streptococcus faecalis</i>	0.78	1.56		
" faecium	0.78	1.56		
<i>Sarcina lutea</i> ATCC-9341	0.39	≤0.01	≤0.03	≤0.03
" PCI-1001	0.39	≤0.01	0.10	0.39
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC-6633	0.05	0.03	0.20	0.39
<i>Escherichia coli</i> NIHJ-JC 2	6.25	6.25	12.5	25
" BHN	12.5	0.78	12.5	50
" B	0.78	0.39	0.39	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI-602	>100	>100	>100	>100
" Denken	1.56	1.56	6.25	12.5
<i>Salmonella typhi</i> H 901	0.78	0.78	3.13	6.25
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-3	12.5	12.5	25	50
" flexneri 2 a EW-10	3.13	1.56	6.25	6.25
" 3 a EW-14	1.56	1.56	6.25	6.25
" sonnei EW-33	0.78	0.39	0.78	1.56
" boydii EW-29	1.56	0.78	0.78	1.56
<i>Pseudomonas arg.</i> Kobayashi	>100	>100	50	50
<i>Proteus vulgaris</i>	>100	>100	25	25
" mirabilis	1.56	1.56	6.25	3.13

Table 2 Sensitivity of gram-positive cocci isolated from various diagnostic materials

	No. of strain	Drugs	MIC (mcg/ml)														
			≤0.01	0.03	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staphylococcus aureus</i>	88	Amoxycillin				2	9	5	4	2	8	9	3	7	4	8	27
		ABPC				4	8	5	3	4	3	12	3	6	4	6	30
<i>β-Streptococcus</i>	46	Amoxycillin	33	4		4	2	2				1					
		ABPC	6	26	1	3	3	2	3	2							
<i>Enterococcus</i>	121	Amoxycillin			1	1		2	108	8		1					
		ABPC			1	1			2	104	12		1				

菌力も測定した。薬剤の希釈濃度系列は 100 mcg/ml から 2 倍希釈とした。使用培地は *Proteus* だけは遊走を防ぐために BTB 寒天培地 (栄研) を用い、その他のものはすべて Heart infusion agar pH 7.2 (Difco) で行なった。対照としては *Staphylococcus aureus* 209 P および *E. coli* NIHJ-JC 2 を用いた。

実験成績

保存菌 23 株に対する本剤をはじめとする ABPC, CBPC および SBPC の抗菌力を最小発育阻止濃度 (MIC) として表わしたのが、Table 1 である。本剤の抗菌力は、ABPC のそれとほぼ等しく、グラム陽性菌、陰性菌に対してすぐれた抗菌力を示した。しかし *Klebsiella pneumoniae* PCI-602, *Pseudomonas aeruginosa* Kobayashi および *Proteus vulgaris* に対しては、ABPC と同様その MIC は 100 mcg/ml 以上であつた。これら 3 菌種のうち 2 菌種 (*Pseudomonas*, *Proteus vulgaris*)

Fig. 1 *Staph. aureus* (88 strains)

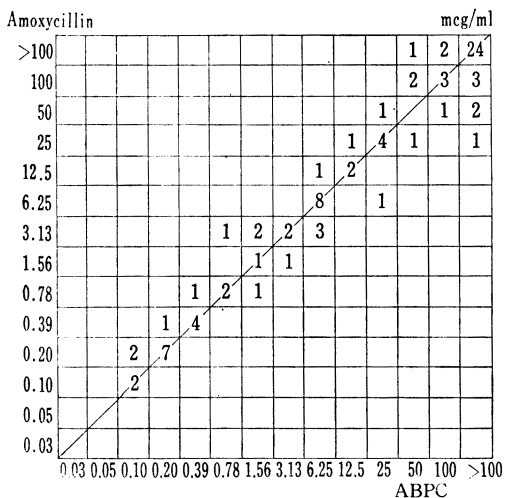


Fig. 2 *β-Streptococcus* (46 strains)

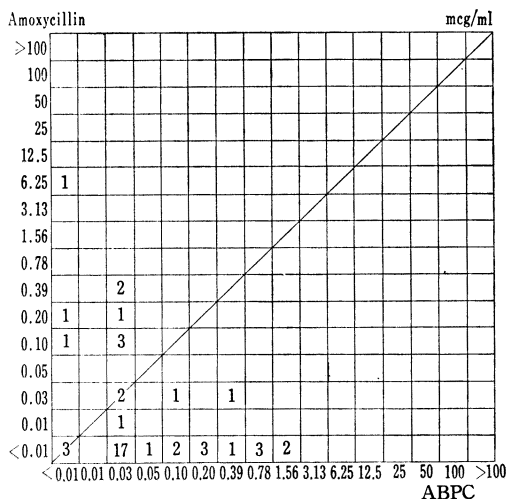
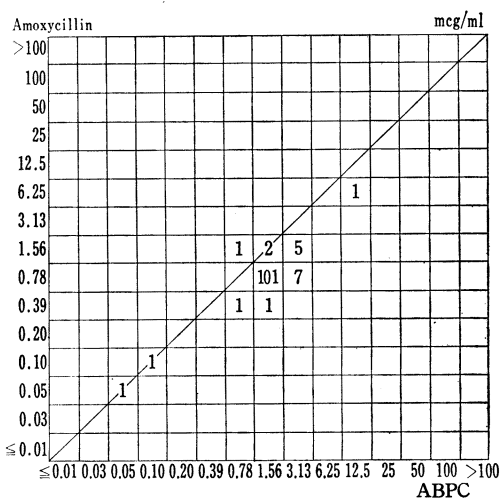


Fig. 3 *Enterococcus* (121 strains)



に対しては CBPC, SBPC はいずれも 50 mcg/ml 以下でその発育を阻止したが, *Klebsiella pneumoniae* PCI-602 に対しては抗菌力は認められなかった。そして前記 2 菌種を除けば, その他のものについては Amoxycillin は ABPC と同様に CBPC, SBPC よりもその抗菌力はすぐれていた。

臨床材料分離グラム陽性球菌 255 株に対する MIC の分布を菌種別に一括して ABPC と比較して, Table 2 に示した。また, 各菌種について本剤と ABPC の相関関係をみたものが, Fig. 1, 2, 3 である。

*Staphylococcus aureus* 88株では, Amoxycillin の MIC 値は 0.10~100 mcg/ml 以上まで広く分布し, 88 株中 85 株 (40%) に対する MIC は 100 mcg/ml またはそれ以上であり, これは ABPC とまったく同様であった。β-*Streptococcus* 46 株はすべて Lancefield の A 群菌であったが, 本剤は全株 6.25 mcg/ml 以下でその発育を阻止し, とくに 0.01 mcg/ml 以下の低濃度のものが 46 株中 32 株 (69%) 存在した。ABPC についてもほぼ同様の結果であったが, おのおのの菌株についてみる

と (Fig. 2), 本剤と ABPC は必ずしも相関しない成績であった。*Enterococcus* 121 株のなかの多くのものは, *Streptococcus faecalis* であったが, 本剤の抗菌力は ABPC とまったく同様かややまさる成績であり, 両者は完全な相関性を示した (Fig. 3)。なお, β-*Streptococcus*, *Enterococcus* には本剤に対して耐性を示す株は皆無であった。

グラム陰性桿菌 879 株に対する抗菌力は, 菌種別に Table 3, 4 に示し, そのうち菌株の多い *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella*, *Proteus* および *Pseudomonas aeruginosa* の 4 菌種については ABPC との相関をおのおの Fig. 4, 5, 6, 7 に呈示した。

*E. coli* 110 株では, 本剤の MIC はその 43% が 6.25~12.5 mcg/ml に分布し, 100 mcg/ml またはそれ以上のものが約 40% 存在した。この傾向は ABPC についても同様であり, 両者にはかなりの相関が認められた (Fig. 4)。*Klebsiella* 335 株については, 本剤も ABPC もほとんどその抗菌力は認められず 335 株中わずか 4 株が 3.13 mcg/ml 以下の濃度で発育を阻止された。*Proteus*

Table 3 Sensitivity of gram-negative bacilli isolated from various diagnostic materials (1)

	No. of strain	Drugs	MIC (mcg/ml)								
			0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Salmonella typhi</i>	7	Amoxycillin	4	1						1	1
		ABPC	2	2	1			1			1
<i>Citrobacter</i>	41	Amoxycillin						2		9	30
		ABPC					1	4	2	4	30
<i>Shigella</i>	9	Amoxycillin		1	2	4		1			1
		ABPC		2	3	1	1				2
<i>E. coli</i>	110	Amoxycillin		1	5	22	25	6	6	3	42
		ABPC	1		8	28	14	5	8	5	41
<i>Klebsiella</i>	335	Amoxycillin	1	3		1		2	6	38	284
		ABPC		3	1		4	3	29	44	251
<i>Ent. aerogenes</i>	43	Amoxycillin				3			1	3	36
		ABPC				2	1	1	3	2	34
<i>Ent. cloacae</i>	40	Amoxycillin									40
		ABPC							5	2	33
<i>Hafnia</i>	12	Amoxycillin				3	1				8
		ABPC				2	2		1	1	6

Table 4 Sensitivity of gram-negative bacilli isolated from various diagnostic materials (2)

	No. of strain	Drugs	MIC (mcg/ml)								
			0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Serratia</i>	48	Amoxycillin				1		1	6	17	23
		ABPC					1	4	16	9	18
<i>Proteus vulgaris</i>	17	Amoxycillin							1	1	15
		ABPC						1	1		15
<i>Proteus mirabilis</i>	53	Amoxycillin	1	34	5						13
		ABPC	2	33	4				1	2	11
<i>Morganella</i>	41	Amoxycillin								1	40
		ABPC							1	1	39
<i>Rettgerella</i>	14	Amoxycillin							2	2	10
		ABPC						1	2	2	9
<i>Providencia</i>	11	Amoxycillin								2	9
		ABPC								4	7
<i>Ps. aeruginosa</i>	98	Amoxycillin					2		1	1	94
		ABPC					2			3	93

70 株中 *Proteus vulgaris* 17 株に対しては、本剤も ABPC もほとんど抗菌力を有しなかつたが、*Proteus mirabilis* 53 株は感性菌と耐性菌に明瞭に区分され、両剤とも被験 53 株中その 75% に対し 3.13 mcg/ml 以下の MIC を示した。その他のグラム陰性桿菌に対しても本剤は、ABPC と同様のパターンを示し、*Salmonella typhi* および *Shigella* には良好な抗菌力を示したが、

*Citrobacter*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Hafnia*, *Serratia*, *Morganella*, *Rettgerella* および *Providencia* の各腸内細菌には概して、その MIC は高値であつた。*Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa*) に対しては 98 株中 2 株を除けば、本剤の MIC は 50 mcg/ml 以上であり、ABPC と同様本菌に対してはほとんど抗菌力を示さない成績であつた (Fig. 7)。

Fig. 4 *E. coli* (110 strains)

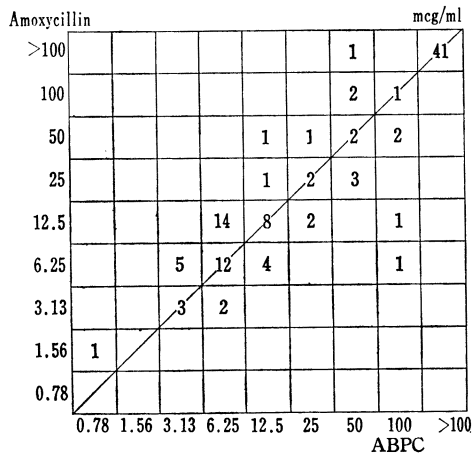


Fig. 5 *Klebsiella* (335 strains)

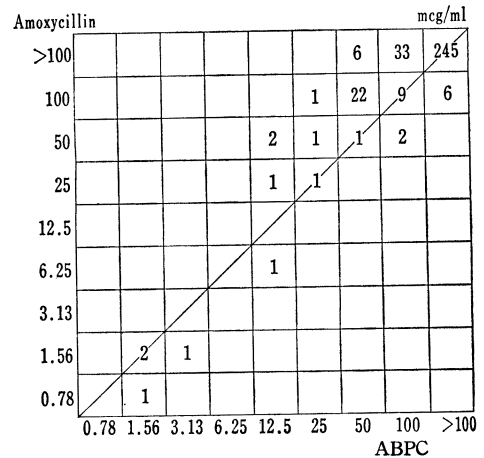


Fig. 6 *Proteus* (70 strains)

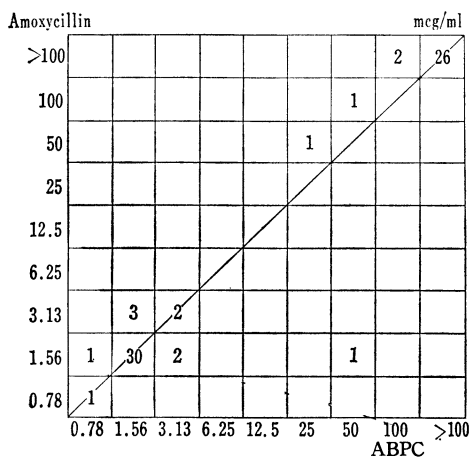
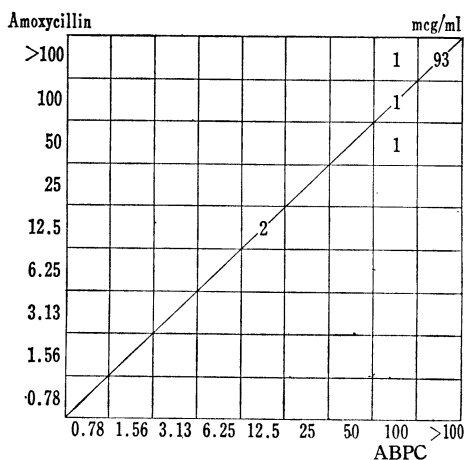


Fig. 7 *Ps. aeruginosa* (98 strains)



2. 健康成人男子の血中濃度, 尿中排泄

実験方法

健康成人男子 (24~32才, 体重 48~78 kg) 4 人について, 本剤 250 mg 空腹時 1 回内服後の血中濃度, 尿中排泄状況を経時的に調べた。さらに, 上記 4 人に 1 人を追加した 5 人について, 本剤 500 mg と ABPC 500 mg 内服の cross over による比較実験を行なった。測定方法は *Sarcina lutea* PCI-1001 を被験菌とした Cup 法で行なった。血中濃度測定には, その標準曲線は人血清により作製し, 被験血清の希釈にも人保存血清を用いた。尿の希釈は 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.2) を使用し, その標準曲線も同液を用いた。

実験成績

本剤 250 mg 内服後 30 分, 1, 2, 4, 6 時間の各時点における血中濃度を Table 5 に示した。4 例の平均値をグラフで示したのが Fig. 8 であるが, 内服後 2 時間まで

Table 5 Amoxicillin concentration in blood. 4 volunteers, healthy male adult, 250 mg, p. o. (mcg/ml)

Time (hr.)	1/2	1	2	4	6
Y. I. 24y. 65kg	0.4	0.9	1.5	1.5	0.4
S. N. 29. 48	0	0.5	3.4	1.8	0.4
F. I. 29. 78	0	1.8	1.1	1.3	0.4
M. N. 32. 56	0	0.6	3.2	2.4	0.4
Mean	0.1	1.0	2.3	1.8	0.4

Fig. 8 Amoxicillin concentration in blood. 4 volunteers, healthy male adult. 250 mg, p. o.

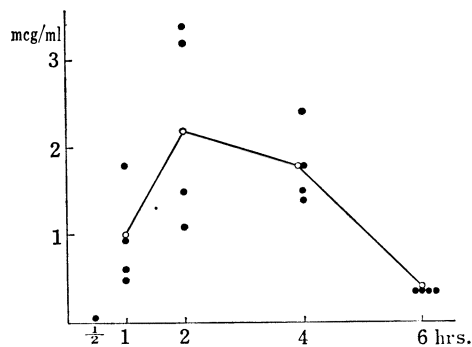
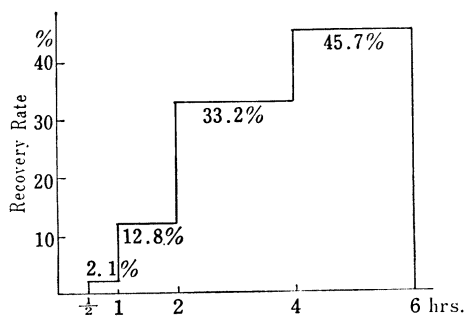


Fig. 9 Urinary excretion of amoxicillin. average of 4 healthy adult males 250 mg p. o.



は各個人間のばらつきはかなり大きかった。平均値で見ると, 血中濃度の peak は 2 時間目にあり, 6 時間後もなお, 全例に 0.4 mcg/ml の活性値を認めた。

同時に測定した尿中排泄状況は各人別に Table 6 に示し, 各時間ごとに平均して 6 時間までの累積回収率として図示したのが, Fig. 9 である。すでに内服 30 分後には尿中にわずかながら本剤の排泄が認められるが, 大部分のものは 2~4 時間後に排泄の peak があり, 6 時間

Table 6 Urinary recovery of amoxycillin.  
4 healthy adult males, 250 mg p.o.

1. Y. I. 24 y 65 kg							
Time (hr.)	0~1/2	~1	~2	~4	~6	Total	Recovery
Volume (ml)	50	20	40	250	80	440	44.5%
Level (mcg/ml)	trace	110	520	200	480		
Average (mg)	trace	2.2	20.8	50.0	38.4	111.4	
2. S. M. 29 y 48 kg							
Volume (ml)	8	10	17	37	46	118	44.5%
Level (mcg/ml)	trace	130	1500	1700	470		
Average (mg)	trace	1.3	25.5	62.9	21.6	111.3	
3. F. I. 29 y 78 kg							
Volume (ml)	36	52	62	88	64	302	44.3%
Level (mcg/ml)	13	280	370	470	490		
Average (mg)	0.5	14.6	22.9	41.4	31.4	110.7	
4. M. N. 32 y 56 kg							
Volume (ml)	14	14	36	56	144	264	49.6%
Level (mcg/ml)	3.9	180	860	1000	240		
Average (mg)	0.05	2.5	30.9	56	34.6	124.1	

Table 7 Amoxycillin concentration in blood.  
5 healthy adult males, 500 mg p.o.

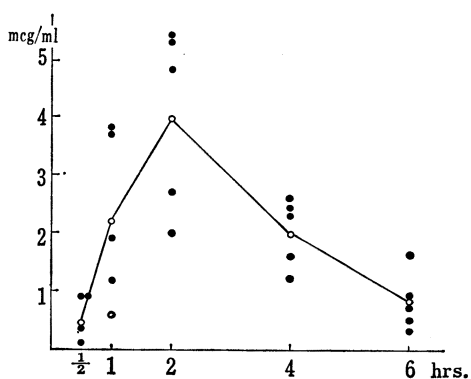
Time (hr.)	(mcg/ml)				
	1/2	1	2	4	6
Y. I. 24 y. 65 kg	0.9	1.2	2.7	2.6	0.7
S. N. 29 48	trace	0.6	4.8	2.4	1.6
F. I. 29 78	0.3	3.8	2.0	1.2	0.3
K. Y. 20 50	0.1	1.9	5.4	1.6	0.9
M. N. 32 56	0.9	3.7	5.3	2.3	0.5
Average	0.4	2.2	4.0	2.0	0.8

目までの排泄量は平均 114.4 mg で、投与量の 45.7% を回収した。

本剤 500 mg についての成績は 5 人について同様に Table 7, 8 および Fig. 10 に示した。血中濃度および尿中排泄の推移は前記 250 mg 内服時と同様であつたが、おのおの値は当然高値を示し、血中濃度の peak は 2 時間後に 4.0 mcg/ml であつた。6 時間後はなお 0.8 mcg/ml を示し、これは 250 mg 内服時の 2 倍の血中濃度であつた。尿中へは 6 時間までに平均 201.7 mg が排泄され、これは 40.4% の回収率であつた。

ABPC 500 mg 内服時の同一人における本剤との血中

Fig. 10 Amoxycillin concentration in blood.  
5 healthy adult males, 500 mg p.o.



濃度比較成績を、すでに述べた本剤 250 mg (4 人) の成績と一緒にグラフに示したのが、Fig. 11 である。ABPC における peak は内服後 4 時間目にあり、その値は平均 2.2 mcg/ml を示した。すなわち、Amoxycillin は ABPC に比し、内服後の血中濃度の上昇はすみやかに 250 mg 内服でも 2 時間後は ABPC 500 mg 内服よりも高値を示したが 4 時間後以降は、この 3 者はほぼ同じ

Table 8 Urinary recovery of amoxycillin.  
5 healthy adult males, 500 mg, p. o.

Time (hr.)	0~1/2	~1	~2	~4	~6	Total	Recovery
<b>1. Y. I. 24 y 65 kg</b>							
Volume (ml)	130	50	45	80	60	365	38.4%
Level (mcg/ml)	12	180	750	1570	370		
Average (mg)	1.6	9.0	33.8	125.6	22.2	192.2	
<b>2. S. N. 29 y 48 kg</b>							
Volume (ml)	22	24	45	216	74	381	35.3%
Level (mcg/ml)	1.5	170	1030	470	370		
Average (mg)	0.04	4.1	46.4	98.7	27.4	176.5	
<b>3. F. I. 29 y 78 kg</b>							
Volume (ml)	40	34	50	64	75	263	28.4%
Level (mcg/ml)	46	680	840	830	290		
Average (mg)	1.8	23.1	42.0	53.1	21.7	141.8	
<b>4. K. Y. 20 y 50 kg</b>							
Volume (ml)	24	20	50	110	90	294	40.5%
Level (mcg/ml)	0.3	780	1300	840	330		
Average (mg)	0.007	15.6	65.0	92.4	29.7	202.7	
<b>5. M. N. 32 y 56 kg</b>							
Volume (ml)	38	32	84	340	108	602	59.1%
Level (mcg/ml)	40	480	720	550	290		
Average (mg)	1.5	15.4	60.5	187.0	31.3	295.7	

Fig. 11 Concentration of amoxycillin and ampicillin in blood.  
5 healthy adult males (cross over)  
\* 4 cases

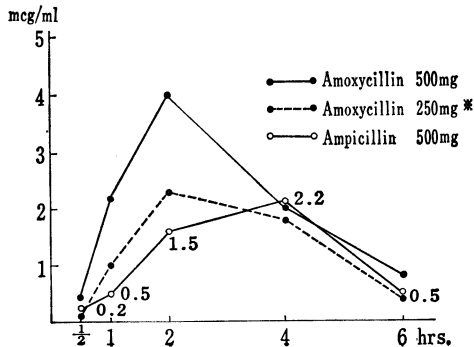


Fig. 12 Urinary excretion of amoxycillin and ampicillin. (cross over)  
average of 5 healthy adults

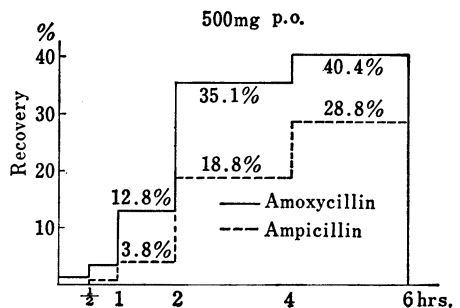


Table 9 Urinary recovery of ampicillin.  
5 healthy adult males, 500 mg, p. o.

1. Y. I. 24y 65kg							
Time (hr.)	0~1/2	~1	~2	~4	~6	Total	Recovery
Volume (ml)	98	68	84	220	126	596	25.0%
Level (mcg/ml)	trace	0.8	32	270	500		
Average (mg)	trace	0.05	2.7	59.4	63	125.1	
2. S. N. 29y 48kg							
Volume (ml)	52	25	48	164	60	349	35.3%
Level (mcg/ml)	trace	11	150	600	1180		
Average (mg)	trace	0.3	7.2	98.4	70.8	176.7	
3. F. I. 29y 78kg							
Volume (ml)	94	26	44	150	82	396	24.6%
Level (mcg/ml)	0.1	105	400	510	320		
Average (mg)	trace	2.7	17.6	76.5	26.2	123.1	
4. K. Y. 20y 50kg							
Volume (ml)	50	22	56	150	94	372	31.3%
Level (mcg/ml)	8.6	180	480	600	380		
Average (mg)	0.04	4.0	26.8	90	35.7	156.5	
5. M. N. 32y 56kg							
Volume (ml)	50	26	90	178	86	430	28.7%
Level (mcg/ml)	68	230	380	280	620		
Average (mg)	0.3	6.0	34.2	49.8	53.3	143.7	

値をとった。つぎに、ABPC 500 mg 内服後の尿中排泄状況を Table 9 に示した。ABPC もまた、2~4 時間後に尿中排泄の peak があり、6 時間までの回収率は平均 28.8% であった。前述の Amoxycillin 500 mg 内服時の各時間における各人の平均値と ABPC のそれと比較したものが Fig. 12 であるが、各時間とも 6 時間までは Amoxycillin の尿中排泄量が ABPC を上廻っており、本剤は吸収がすみやかで、かつ尿中排泄も ABPC に比して速いという結果であった。

### 3. Rat 臓器内濃度

#### 実験方法

体重 150g 前後の Wistar 系 Rat 雄を用いた。投与量は 20 mg/kg とし、本剤を生食水に溶解してゾンデを用いて胃内投与を行なった。1 群を 3 匹として投与後 30 分、1, 2, 4 および 6 時間後に断頭屠殺し、血清を分離した。各臓器はいずれも前記磷酸緩衝液で 2 倍に希釈し、ホモ

Table 10 Amoxycillin concentration in various tissues. Rats 20 mg/kg p. o. (average of 3 animals)

Tissue	hrs.	(mcg/g tissue)				
		1/2	1	2	4	6
Lung	1.3	1.5	2.1	0.4	0.1	
Liver	3.5	6.4	9.6	2.5	0.9	
Kidney	5.2	12.4	12.2	5.5	1.6	
Serum (mcg/ml)	1.5	2.7	2.6	0.3	0.2	

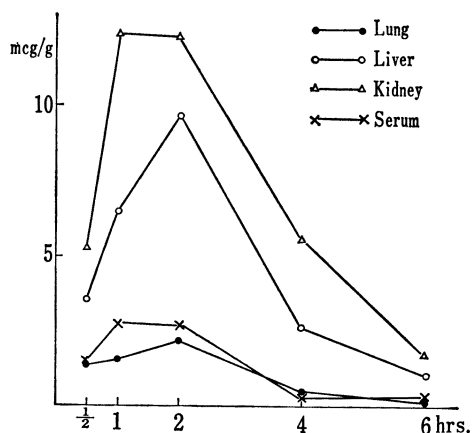
ジナイザーを用いて均等化した後、これをそのまま、またはさらに適当倍希釈したものについて前項 2 と同様の操作で本剤の活性値を測定した。

#### 実験成績

Rat 各 3 匹について経時的にその平均値を肺、肝、腎および血清の順に Table 10 に示した。これをグラフで



Fig. 13 Amoxycillin concentration in various tissues. rats 20 mg/kg p. o. (average of 3 animals)



表わしたのが Fig. 13 である。血清と腎では胃内投与後 1 時間目に最高値を示したが、肝および肺ではその peak は投与 2 時間目にあつた。本剤は腎にいずれの時間でも最も高濃度に認められ、血中濃度の 5～6 倍を示した。次いで肝が高値を示した。肺内濃度は血中濃度と同等かやや低い結果であつた。6 時間後もなおこれらの臓器から本剤の検出は可能であり、腎では 1.6 mcg/g、肝では 0.9 mcg/g、血清では 0.2 mcg/ml、肺では 0.1 mcg/g であつた。

#### 4. 臨床的検討

対象患者、投与方法、投与量および投与期間

前記アンケートに参加した症例 (ABPC との比較) を除いた呼吸器感染症患者 6 例である。診断は中葉症候群

を含む気管支肺炎で 2 例は基礎疾患として軽症の糖尿病を有するものであつた。年齢は 20 才から 81 才にわたり、男性 1 名、女性 5 名であつた。本剤の投与法は全例 1 日 4 回 (毎食後および就寝前)、投与量は 3 例に 1 日 1g、他の 3 例に 1 日 2g を使用し、投与期間は 7～20 日間であつた。

#### 効果判定

効果判定の基準は、胸部レントゲン写真上の陰影の消失状況、臨床症状、血沈、CRP 法等を参考とし総合的に判定して著効 (++)、有効 (++)、やや有効 (+)、無効 (-) とした。なお、起炎菌が判明したものは 1 例もなく、したがって起炎菌に対する効果判定はできなかつた。

#### 臨床成績

各症例の臨床成績の概要は Table 11 に示した。6 例のうち、著効 2 例、有効 1 例、やや有効 2 例、無効 1 例であつた。投与量が 1 日 1g のものはすべて著効または有効と判定される成績であつた。無効の 1 例は本剤 1 日 2g 13 日間使用したが、胸部レントゲン写真における陰影の増強と血沈、CRP および自覚症状の増悪を認め無効と判定した。また症例 1 は喀痰中に *Klebsiella aerogenes* を検出し、経過中本菌の消失は得られなかつたが、その他の所見はきわめて改善したので、本菌は本症の起炎菌とは考えられず、著効 (++) と判定した。

#### 副作用

本剤投与中の S-GOT, S-GPT, Alkalinephosphatase をはじめとして BUN, クレアチニン尿中蛋白等の諸検査を行なつたが、とくに変化なく、発疹、胃腸障害等も全例に認められなかつた。

Table 11 Effect of amoxycillin on respiratory infectious diseases

No.	Age	Sex	Dose	Diagnosis	Bacteria in sputum	ESR CRP	WBC (Neutro.***)	Side effect	Effect
1.	81	♀	1g×14*	Middle lobe synd.	<i>Klebsiella</i>	55**→27 6⊕→⊖	8700→3900 (65) (36)	(-)	(++)
2.	60	♀	1g×10	Bronchopneum. Diabetes mellitus	N. D.	51→10 6⊕→⊖	6700→4000 (64) (42)	(-)	(++)
3.	73	♂	1g×19	Lingual lobe synd. Diabetes mellitus	<i>α-Strept.</i> <i>Neisseria</i>	60→17 3⊕→⊖	7400→7200 (73) (78)	(-)	(++)
4.	63	♀	2g×20	Bronchopneum.	<i>α-Strept.</i> <i>Neisseria</i>	109→35 ⊖→?	4100→6800 (43) (50)	(-)	(+)
5.	20	♀	2g×13	Pneumonia	<i>α-Strept.</i> <i>Neisseria</i>	40→55 1⊕→2⊕	3800→3100 (50) (55)	(-)	(-)
6.	42	♀	2g×7	Bronchopneum.	<i>α-Strept.</i> <i>Neisseria</i>	17→? ⊕→1⊕	7300→6400 (64) (75)	(-)	(+)

\* day

\*\* per hour

\*\*\* percent

症 例

症例 1. 81才, 女性

臨床診断: 中葉症候群

主訴: 咳嗽, 発熱

現病歴: 入院の2~3日前から発熱(39°C)あり, 咳嗽, 咯痰を認めた。昭和48年4月13日長崎病院に肺炎の診断

にて入院した。胸部X線上右中葉に陰影を認めた。

経過と治療: Fig. 14 に示すように入院後直ちに Amoxycillin 1g を経口投与開始し2週間投与したが, 投与後4日目頃から咳嗽減少し咯痰も消失した。また1週間目には胸部陰影も著明に改善して, 以後良好な経過を取つた。

Fig. 14 Case 1. 81y. Female. Middle lobe syndrome

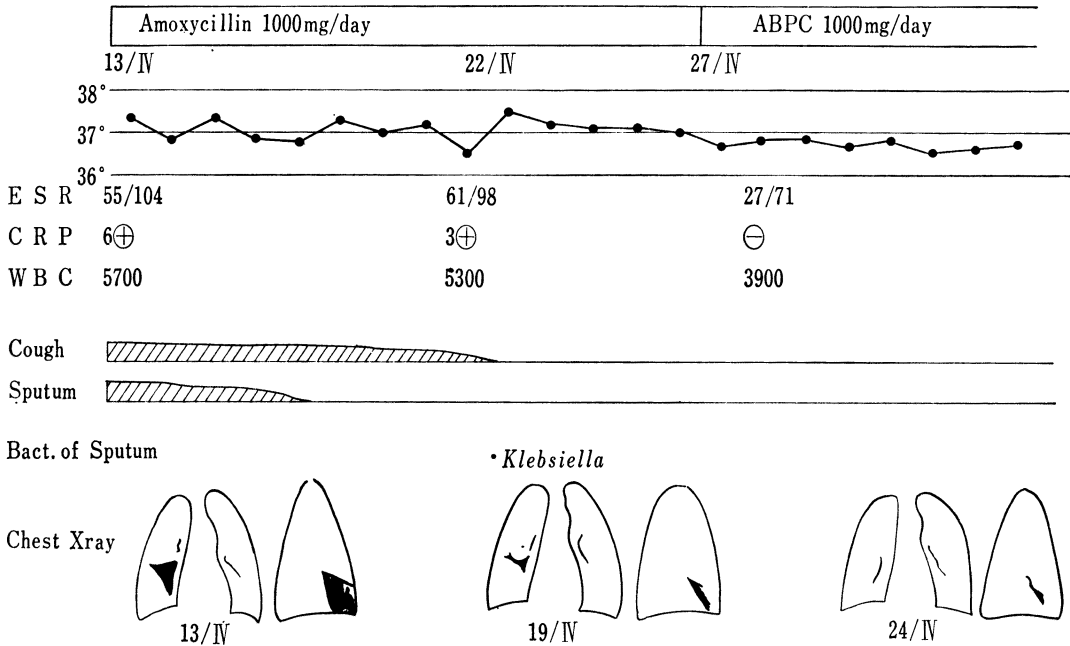
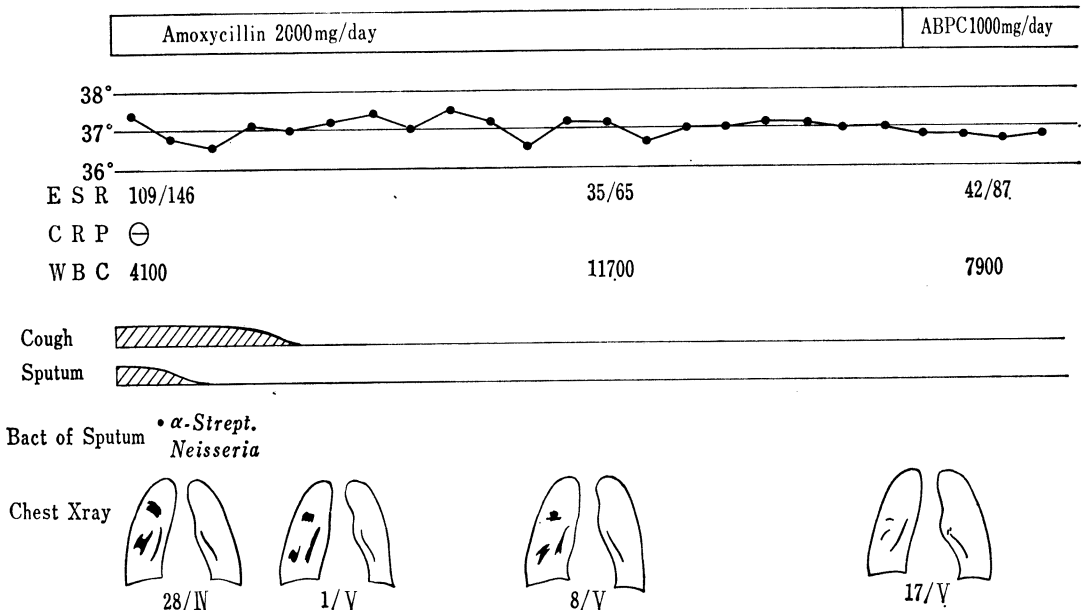


Fig. 15 Case 4. 63y. Female. Bronchopneumonia



症例 4. 63才, 女性

臨床診断: 気管支肺炎

主訴: 咳嗽, 喀痰, 発熱

現病歴: 昭和48年4月1日から旅行, 5日目に咽頭痛, 悪寒戦慄あり, 同時に咳嗽, 喀痰があつた。某医にて治療を受けていたが, 改善せず, 肺炎の診断にて48年4月26日市立長崎病院へ入院した。入院時咳嗽, 喀痰を認めた。胸部X線上下右中肺野に陰影を認めた。

直ちに Amoxycillin 2g の経口投与を開始し, Fig. 15 に示すように20日間投与した。咳嗽, 喀痰はそれぞれ第4日, 第2日で消失したが, 経過からみて有効(+)と判定した。

### 考 察

Amoxycillin の抗菌力は, 保存菌, 臨床分離菌ともに ABPC とまったく同等であつたが, これはすでに SUTHERLAND<sup>1)</sup>により1970年に報告されている成績と同様であつた。すなわち, *Klebsiella* をはじめとする VP 陽性の腸内細菌および Indol 陽性の *Proteus* 群 (*Proteus vulgaris*, *Morganella*, *Reitterella*), *Providencia*, さらに *Pseudomonas aeruginosa* にはその多くのものに抗菌力を示さなかつた。しかし, グラム陽性球菌にはすぐれた抗菌力を有し, とくに多剤耐性の *Enterococcus* には ABPC と同様に低濃度で全株の発育を抑制した。*Haemophilus influenzae* に対する本剤の抗菌力は調べなかつたが, ABPC は良好な抗菌力を示すことをすでに報告し<sup>4)</sup>, 本剤も当然すぐれた抗菌力を有すると考えられる<sup>1)</sup>。

本剤の最も特徴とするところは, 内服後の血中濃度が ABPC と比し約2倍に上昇するという点であろう<sup>2)</sup>。健康成人男子5名の cross over により, 本剤と ABPC の血中濃度, 尿中排泄状況を検討したが, 本剤 250mg 内服の場合と ABPC 500mg 内服時と血中濃度の peak はほぼ等しかつた。また, peak に要する時間も本剤のほうが2時間, ABPC 4時間であり, 本剤 500mg 内服時も含め, 早期に血中濃度の上昇が認められた。しかし, 6時間後は, いずれも 1.0 mcg/ml 以下の濃度を示し, 本剤が長く血中に停滞する傾向は認められなかつた。尿中排泄状況では, 内服後6時間までの成績では本剤の回収率がすぐれており, 本剤は ABPC に比し吸収がすみやかであり, また腎からの排泄も良好であるという成績であつた。

Rat 臓器内濃度は, 腎, 肝に高濃度に移行したが, この成績は ABPC についての臓器内濃度の傾向<sup>5)</sup>とまったく同様であり, 本剤は抗菌力についても臓器内分布についても ABPC と同様のパターンを示すが, 吸収が良好であることは, 感染症治療において大いなる利点と考

えられる。さらに, ACRED<sup>6)</sup>のマウスを用いた実験では, 種々の細菌感染モデルにおいて Amoxycillin と ABPC の等量の皮下注射を試み, 血中濃度は両者等しかつたが治療効果は前者がきわめてすぐれた成績をおさめたことから, 本剤は内服の場合吸収がすぐれているだけではなく, *in vivo* において ABPC よりもすぐれた治療効果をあげる何らかの因子が存在すると述べている。

臨床的検討では, 比較的急性期の呼吸器感染症について本剤の治療を試み, 6例中5例にほぼ満足すべき結果を得, 少数例ではあつたが忌むべき副作用は認めなかつた。とくに基礎疾患を有しない通常の細菌性肺炎に対しては, 現在では多くの抗生剤の出現によつてその治療は比較的容易であり, 問題は少ない。近年, 最もその治療に苦慮する呼吸器感染症は, 重篤な基礎疾患に続発するものと, 年余の経過を有する慢性閉塞性肺炎疾患に併発するものであろう。とくに後者では, 慢性気管支炎における *Haemophilus influenzae* の関与が重要視されている。このような場合は ABPC の治療が最もすぐれていることが一般に知られているが, Amoxycillin もそれ以上の効果を上げることが当然予想される。

MAY<sup>7)</sup>は *H. influenzae* を主体とする慢性気管支炎患者に, 本剤 500mg を6時間おきに投与し(1日量2g), ABPC 1g 6時間毎(1日4g)投与例との比較検討を行なつて良好な成績を得ているが, その際本剤は ABPC と同様に  $\beta$ -lactamase によつて破壊されること<sup>1)</sup>を述べ, 喀痰中に penicillinase 産生菌が存在していれば, 本剤の喀痰中濃度はきわめて低いことを報告している。すなわち, penicillinase 産生菌が存在しない喀痰では本剤の喀痰内濃度は 0.2 mcg/ml (44件平均)であり, penicillinase 産生菌が存在するものではきわめて低く, 0.01 mcg/ml (38件平均)にしかすぎないという。この現象にかんしては, 著者らも検討を試み, *Staphylococcus aureus* と *Klebsiella* の多くのものが, ABPC を不活化する現象を認めた<sup>8)</sup>。このことは, 本剤による治療において, 真の起炎菌と関係なくとも, penicillinase 産生菌が喀痰中に存在すると, 本剤に感受性の起炎菌に対しても無効となることが考えられ, 著者らは未だこのような症例には遭遇してはいないが, 今後さらに検討されるべき事項と思われる。

### おわりに

新しい合成ペニシリンである Amoxycillin について基礎的, 臨床的検討を行ない, 次の結果を得た。

1) Amoxycillin の抗菌力は, 比較して行なつた ABPC のそれとほとんど等しく, 両者にはかなりの相関関係が認められた。

2) 健康成人男子についての本剤と ABPC の血中濃

度、尿中排泄状況では、本剤は消化管からの吸収がすみやかで、ABPCの半量でこれと同等の血中濃度が得られ、そのpeakに至る時間は、本剤を内服2時間後であり、ABPCは4時間後であった。尿中排泄は、血中濃度を反映して早期に排泄され、500mg内服の場合6時間までの回収率は本剤では40.4%、ABPCでは28.8%であった。

3) Rat臓器内濃度では、すでに報告したABPCの場合と同様、腎、肝に高濃度に分布し、肺内濃度は血中濃度よりも低濃度であった。

4) 臨床的応用は、呼吸器感染症6例について検討したが、5例にほぼ満足すべき成績を得、とくに副作用は認めなかつた。

#### 文 献

- 1) SUTHERLAND, R.; E. A. P. CROYDON & G. N. ROLINSON: Flucloxacillin, a new isoxazolyl penicillin, compared with oxacillin, cloxacillin, and dicloxacillin. *Brit. Med. J.* 4: 455~460, 1970
- 2) CROYDON, E. A. P. & R. SUTHERLAND:  $\alpha$ -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new semisynthetic penicillin: Absorption and excretion in man. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 10: 427~430, 1970
- 3) 石山俊次, 上田泰, 桑原章吾, 小酒井望, 古屋暁一, 紺野昌俊, 藤井良知: 最小発育阻止濃度測定法の標準化について。 *Chemotherapy* 16(1): 98, 1968
- 4) 齊藤厚, 餅田親子, 猿渡勝彦, 林愛, 原耕平, 那須勝: 上気道から分離された *Haemophilus* 属の検討。第19回日本化学療法学会総会, 講演, 昭46.11.12(於東京)
- 5) 高平好美, 齊藤厚, 加来正敏, 原耕平, 井上和義, 猿渡勝彦: Cephalexin の基礎的検討および呼吸器感染症への応用—Aminobenzyl-PC との比較成績について。 *Chemotherapy* 18(8): 1038~1045, 1970
- 6) ACRED, P.; P. A. HUNTER, L. MIZEN, & G. N. ROLINSON:  $\alpha$ -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), A new broad-spectrum semisynthetic penicillin: *In vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 10: 416~422, 1970
- 7) MAY, J. R. & A. INGOLD: Amoxycillin in the treatment of chronic nontuberculous bronchial infections. *Brit. J. Dis. Chest* 66: 185~191, 1972
- 8) 原耕平, 齊藤厚, 那須勝, 中富昌夫, 提恒雄, 岩永正明, 伊勢宏治: 呼吸器感染症における抗生剤大量療法と喀痰中濃度測定の意義に関する研究。第21回日本化学療法学会総会講演, 昭48.6.21(於札幌)

BASIC STUDY ON AMOXYCILLIN  
AND ITS APPLICATION TO PULMONARY INFECTIOUS DISEASES

KOHEI HARA, ATSUSHI SAITO, MASARU NASU, KATSUHIKO  
SARUWATARI, AI HAYSHI and OYAKO MOCHIDA  
Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University,  
School of Medicine, Nagasaki, Japan

Amoxycillin, a new synthetic penicillin, was studied in the basic and clinical point of view, and the followings were revealed.

1. The susceptibility of various strains of microorganisms to amoxycillin was about the same as that to ampicillin.
2. Amoxycillin is absorbed easily from the intestine, and the equal concentration to ampicillin in blood was seen after giving a half dose of ampicillin. The peak of amoxycillin concentration in blood was seen in 2 hours after administration, and that of ampicillin was in 4 hours. Urinary excretion was rich in amount, and the drug was detected in the urine soon after giving orally. The recovery rate of amoxycillin in the urine 6 hours after 500 mg single oral administration was 40.4%, while that of ampicillin was 28.8%.
3. The concentrations of amoxycillin in the various tissues of rats resembled to those of ampicillin which was reported already, *i. e.* high concentration was seen in the kidneys and the liver, while the concentration in the lungs was lower than in the serum.
4. In the therapeutic point of view, 6 cases with pulmonary infectious diseases were treated with amoxycillin; and the results were satisfactory in 5 cases. No adverse reaction was seen.