

Aminobenzyl penicillin (Ampicillin) の新誘導体抗生 物質 Amoxycillin の整形外科領域における治療経験

近藤 茂

大阪医科大学整形外科

いとぐち

前報にも述べたように、Amoxycillin (alpha-amino-para-hydroxybenzyl penicillin) は、Ampicillin の誘導体であるが、後者に較べて、内服投与後の吸収が急速であるため、Ampicillin よりも、はるかに高い血中濃度が得られると報告されており、また著者も、これにかんして、若干の実験をヒトについて行ない、2, 3の興味ある成績を得た。

本発表においては、Amoxycillin の整形外科領域における感染症に対する臨床成績について、報告する。

症 例

本論文における症例は、骨関節系にかんする感染症22名の30病巣であり、その年齢別、性別分類は Table 1 に示したようである。またこれらの患者における30病巣は Table 2 に示したように、化膿性骨髄炎4病巣(於4症例)、褥創7病巣(於4症例)、化膿性関節炎2病巣(於2症例)、術後感染創17病巣(於12症例)であるが、術後感染の大部分は、開放性骨折の1次閉鎖後に生じたものである。

Table 1 Age and sex

Yrs.	m.	f.	Total
0—9	0	2	2
10—19	2	0	2
20—29	4	0	4
30—39	2	1	3
40—49	1	2	3
50—59	1	2	3
60—69	4	0	4
70—79	0	0	0
80—	0	1	1
Total	14	8	22 pts.

また、病巣からは、黄色ブドウ菌、グラム陰性桿菌を検出しているが、その各種抗生物質に対する感受性(ディスク法による)等の詳細にかんしては、Table 3 に記載したようである。

さらに、全症例において、Amoxycillin の投与前、投

与中、および投与後に、腎機能(尿蛋白、尿沈渣、BUN等)、肝機能(黄疸指数、GOT、GPT、血中アルカリ性フォスファターゼ等)、および血液所見(赤血球数、ヘモグロビン、白血球数等)を検討した。

Amoxycillin 投与量および期間

Table 4 に示したように、Amoxycillin の投与量は、1日量1g(250mg×4)を原則としているが、小児においては、1日量250mg(125mg×2)としたものもある。これは、小児患者の体重によつて、投与量を決定したのである。

また、Amoxycillin の投与期間は、最短3日から最長35日におよんでいる。

効果判定基準

すでに著者が、機会あるごとに述べているように、整形外科領域における化学療法の効果判定には、2, 3の困難な点が存在する。

その1は、感染菌の問題であり、とくに、慢性開放性病巣の場合には、常在菌の問題の他に、混合感染や、菌の交代現象、さらに耐性獲得等の問題が加わり、このため、抗生物質の効果判定上、重要な感染菌の決定が困難なことが多く、また、病巣から検出された菌の消長も、効果判定の材料として、絶対の価値を持つとは言い難いゆえである。

その2は、感染症をふくみ、骨関節疾患においては、整形外科的治療法が当を得ているか、否かにより、病巣の経過が大きく左右されることである。たとえば、化膿性骨髄炎においては死区骨や、腐骨の存在、褥創にては、回転ベッドの使用の有無、化膿性関節炎では、罹患関節の安静度、術後感染巣にては、感染異物(たとえば、骨接合用金属材料等)の存在が、大きく治療効果に影響をおよぼすことは、成書に記載されたとおりである。

ゆえに、著者は、感染菌の問題に対しては、いちおう、検出菌をもつて感染菌とみなし、その消長を検討した。また、整形外科的治療法にかんしては、Amoxycillin 投与前の治療法をなるべく、変更することなく、経過を観察している。

さて、Amoxycillin の効果判定においては、上述の菌の消長の他に、白血球数、赤血球沈降速度等の検査室成

Table 2 Diagnosis of patients

Case No.	Name	Sex	Yrs.	Diagnosis
1	K. T.	f	5	Post-operative infection (after internal plating of tibia)
2	B. T.	f	32	Post-operative infection (after primary closure of open lower leg fracture)
3	O. G.	m	27	A) Post-operative infection (after primary closure of hand wound) B) Post-operative infection (after primary closure of finger amputation)
4	N. C.	m	66	A) Post-operative infection (after primary closure of contused wound at elbow joint) B) Post-operative infection (after primary closure of open fracture at lower leg)
5	T. M.	f	87	Post-operative infection (after primary closure of open fracture at lower leg)
6	H. H.	m	22	A) Post-operative infection (after primary closure of cut wound at shoulder) B) Post-operative infection (after primary closure of open fracture at upper arm)
7	D. S.	m	18	A) Post-operative infection (after primary closure of open fracture at lower leg) B) Post-operative infection (after primary closure of cut wound at wrist joint)
8	B. K.	m	24	Post-operative infection (after calcaneal tendon suture)
9	O. N.	m	24	A) Post-operative infection (after skin grafting for wound at thumb) B) Post-operative infection (after skin grafting for wound at index finger)
10	A. Y.	m	17	Post-operative infection (after primary closure of wound at foot)
11	T. T.	f	7	Post-operative infection (after primary closure of open fracture at lower leg)
12	E. B.	m	65	Post-operative infection (after open reduction of calcaneus)
13	N. F.	m	38	chronic suppurative osteomyelitis
14	O. J.	m	45	chronic suppurative osteomyelitis
15	R. E.	f	57	chronic suppurative osteomyelitis
16	N. N.	m	55	chronic suppurative osteomyelitis
17	C. I.	f	49	bed sores (three lesions, A. B. and C.)
18	M. E.	m	63	bed sores (two lesions, A. and B.)
19	T. K.	m	69	bed sore (one lesion)
20	O. H.	m	37	bed sore (one lesion)
21	W. N.	f	45	suppurative arthritis
22	T. A.	f	56	suppurative arthritis

績を参考とし、感染巣の臨床所見（発赤、腫脹、熱感、疼痛、機能障害、膿汁の所見等）および必要に応じてはレントゲン所見と、患者の愁訴の4条件を基準として、効果判定を行なった。

ここで、細菌学的検査成績、検査室成績、臨床所見（レントゲン所見を含む）、患者の愁訴の4条件のすべてが、消失、または著明に改善されたものを（+4）、3条件が消失、または著明に改善されたもの、ないし2条件が消失、または著明に改善され、他の2条件にも改善をみたものを（+3）とした。

また、1条件が消失、または著明に改善され、他の3条件も、ある程度の改善をみたもの、および2条件が、消失ないし著明な改善を示したが、他の条件に改善をみなかったもの、または、すべての4条件に改善をみたもの

のを（+2）とした。さらに、1条件だけ消失、または著明に改善されたが、他の3条件には改善をみなかったもの、2条件だけが、ある程度の改善を生じたが、他の2条件に改善を認められなかったもの、4条件のうち、3条件ないし1条件が、ある程度の改善を示したものを（+1）としすべての条件に改善がみられなかったものを（+0）とした。さらに以上の分類の中間に存し、いずれへもあてはまらぬ症例は、適宜改善の状態から判断して、いずれかの項目に分類した。

ここで、（+4）を著効、（+3）を有効、（+1）をやや有効、（+0）を無効としたが、上述したように、以上の分類に区分し難いものは、適当な条件を考慮して、効果判定を行なっている。たとえば、（+2）は、その程度によつて、有効、またはやや有効の判定を行ない、各項目

Table 3 Organisms detected in lesions and their sensibility

Case No.	Organism	PC G	SM	KM	TC	CP	EM	MCI	MDI	ABPC
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+	+++	+	+	++	++	+
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	+	+	++	+	+	+	-
3	A) <i>Staphylococcus aureus</i>	+	++	+++	++	+	+	++	+	+
	B) <i>Proteus vulgaris</i>	-	+	++	++	++	+	-	-	++
4	A) <i>Staphylococcus aureus</i>	+	-	++	++	++	+	++	++	++
	B) <i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	+	+	+	+	+	+	-
5	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	-	+	++	+	+	+	+	++
6	A) not detected	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	B) unknown	/	/	/	/	/	/	/	/	/
7	A) <i>Staphylococcus aureus</i>	+	-	+	+++	+	+	++	++	+
	B) <i>E. coli</i>	-	+	+	+	+	-	-	-	++
8	<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	+	++	+	+	++	++	-
9	A) <i>Staphylococcus aureus</i>	++	+	+	++	++	-	+	+	++
	B) <i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	++	+	+	-	++	+	+
10	Gram negative bacillus	-	-	+	++	++	-	-	-	+
11	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	-	+	++	++	-	++	++	+
12	<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	+	++	++	-	+	+	-
13	<i>Staphylococcus aureus</i>	++	-	+	++	++	-	++	+++	++
14	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+	++	++	-	++	++	+
	<i>Proteus vulgaris</i>	-	+	++	+	+	-	-	-	+
15	<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	+	+	+	-	-	-	+
16	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+	++	++	-	+	+	+++
17	A) <i>Staphylococcus aureus</i>	+	-	+	++	++	-	++	++	+
	B) <i>Staphylococcus aureus</i>	+	-	+	++	++	-	++	++	+
	<i>E. coli</i>	-	+	+	++	++	-	+	+	-
	C) <i>Staphylococcus aureus</i>	+	-	+	++	++	-	++	++	+
	<i>E. coli</i>	-	+	+	++	++	-	+	+	-
18	A) <i>Staphylococcus aureus</i>	+	-	-	++	++	-	+	++	++
	B) <i>Staphylococcus aureus</i>	+	-	-	++	++	-	+	++	++
	<i>Proteus vulgaris</i>	-	+	+	++	+	-	-	-	+++
19	<i>Proteus vulgaris</i>	-	-	+	++	++	-	-	-	++
20	<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	+	+	+	-	-	-	-
	Gram negative bacillus	-	+	++	+	+	-	-	-	+
21	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	-	+	+	++	-	-	-	+
22	<i>Staphylococcus aureus</i>	++	-	+	+++	+++	-	++	++	++

に分類した。

治療効果

以上のようにして得た、Amoxycillin の骨関節感染症30病巣に対する治療効果は、Table 4 に示したようであり、これを集計すると、著効7、有効10、やや有効6、無効7であった。

考 按

以上の臨床経験中、Amoxycillin が無効であった7症例について考按を加えてみたい。

症例2は、感染症候がつよく、3日間の Amoxycillin

の投与によつても、症候はまったく改善されなかつたもので、やむを得ず、4日目にセファゾリンとピスタマイシンの併用に切りかえたものである。創分泌液から、黄色ブドウ菌を証し、これが Penicillin G、および Ampicillin に耐性を有していたことからしても、本症例は、投与期間が短すぎたための無効例ではなく、菌の耐性が主要な原因をなしていたものと考えられる。

症例15も同じく無効例であるが、検出された黄色ブドウ菌が、Penicillin Gに耐性を有していたのが、やはり主因ではなかつたかと思われる。ただし、本症例の黄色ブ

Table 4 Dosage, duration, and clinical effect

Case No.	Dosage per day	Duration	Results
1	125 mg×2	7 days	good
2	250 mg×4	3 days	poor
3	250 mg×4	10 days	A) good B) fair
4	250 mg×4	14 days	A) excellent B) poor
5	250 mg×4	14 days	excellent
6	250 mg×4	7 days	A) excellent B) poor
7	250 mg×4	7 days	A) good B) good
8	250 mg×4	7 days	fair
9	250 mg×4	7 days	A) excellent B) excellent
10	250 mg×4	7 days	fair
11	125 mg×2	5 days	good
12	250 mg×4	7 days	fair
13	250 mg×4	28 days	excellent
14	250 mg×4	28 days	good
15	250 mg×4	10 days	poor
16	250 mg×4	28 days	good
17	250 mg×4	28 days	A) fair B) poor C) good
18	250 mg×4	35 days	A) good B) excellent
19	250 mg×4	35 days	fair
20	250 mg×4	14 days	poor
21	250 mg×4	3 days	poor
22	250 mg×4	10 days	good

球菌が、Ampicillin に感受性を有していた点は、いささか解釈に苦しむところであり、さらに詳細な検討を要すると考えられる。

症例17は、検出菌のうち、黄色ブドウ球菌は Penicillin G、および Ampicillin に対して感受性を有していたが、混合感染を生じていた大腸菌が、これらに対して耐性を有していたことから、Amoxycillin が無効であったことが説明し得る。

症例20も、同じく検出菌が Penicillin G、および Ampicillin に耐性を有していた。また、症例21は、検出された黄色ブドウ球菌が、Penicillin G、および Ampicillin ともに感受性を有していたが、Amoxycillin を投与しても、症状の軽減を見ず、敗血症様の症候を呈するに至ったので、関節の切開、排膿を行なったものである。

諸家の報告をみると、関節液内への抗生物質の移行濃

度は低いものとされているが、本症例でも、高い血中濃度にかかわらず、そのピーク時に、著者が関節に穿刺を行ない、関節内移行濃度を測定したところ、MIC を十分に上回る濃度を証明することはできなかった。

以上から、Amoxycillin は、著者が前報に発表したように、高い血中濃度が得られる抗生物質であるが、その治療効果を上げるには、その感染菌、とくに Penicillin G 感受性の検索、および著者が常にのべているように病巣内侵入性の検討¹⁻¹³⁾が、はなはだ重大な影響を持つと考えられる。

副作用

前述したように、本報告における症例にては、Amoxycillin 投与前、投与中、および投与後において、腎機能、肝機能、および血液所見を検査しているが、本抗生物質によると考えられる変化はまったくみられなかった。また、本抗生物質の副作用として、最も頻繁にみられると言う消化管障害と発疹も、35日投与2例、28日投与4例と言う症例があるにもかかわらず、まったく認められなかった。

まとめ

1) Ampicillin の新誘導体である Amoxycillin を、整形外科領域の感染症患者22名における30病巣に対して投与し、著効7、有効10、やや有効6、無効7なる成績を得た。

2) Amoxycillin の無効例を検討し、本抗生物質の投与にさいしては、感染菌の決定、とくに感染菌が Penicillin G、および Ampicillin に対する耐性を検索する必要があること、および、本抗生物質の病巣内移行濃度についての検討を要する点を述べた。

3) 本抗生物質の副作用については、著者の経験した範囲では、35日にわたる長期投与群においても、消化管障害、発疹をみず、また、肝機能、腎機能、血液所見についても、障害をみなかった。

謝辞

本研究の機会を与えられた大阪医科大学 有原康次教授、および貴重な症例を提供していただいた丹後中央病院 安井完二博士に、心からの感謝の意を呈します。

本稿の要旨は第21回日本化学療法学会総会シンポジウムにて発表した（於札幌、1973年6月）。

参考文献

- 1) KONDO SHIGERU; HIDEYASU ASO & TAKESHI NISHIMURA: Experimental and clinical studies on the distribution of antibiotic concentration in the bone marrow (Part 1). Bull. Osaka Med. Sch. 14(1): 33~51, 1968
- 2) KONDO SHIGERU: An experimental study on the

- prophylactic treatment for suppurative infection in the case of open fracture. 16th Biennial Congress, International College of Surgeons, in Tokyo, 7, 1968
- 3) KONDO SHIGERU : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 1). Bull. Osaka Med. Sch. 15(2) : 114~126, 1969
 - 3) KONDO SHIGERU : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 2). Bull. Osaka Med. Sch. 15(2) : 127~136, 1969.
 - 4) KONDO SHIGERU : The concentration of antibiotic drugs in the bone marrow and in the fracture hematoma. An experimental study on the primary closure of compound fractures. Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy, University of Tokyo Press, Tokyo: 864~870, 1970
 - 5) KONDO SHIGERU : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 3). Bull. Osaka Med. Sch. 17(1) : 60~64, 1971
 - 6) KONDO SHIGERU : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 4). Bull. Osaka Med. Sch. 18 (1) : 74~97, 1972
 - 7) KONDO SHIGERU : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 5). Bull. Osaka Med. Sch. 18(1) : 98~114, 1972
 - 8) KONDO SHIGERU : Antibiotic concentrations in bone and joint infections. Formal Lecture at the Orthopaedic Society of New York Medical College, New York, Nov. 3, 1971
 - 9) KONDO SHIGERU ; MASASHI MARUMO, KATSU TAKEDA, SACHIO KOJIMA & IKUO KUNISHIMA : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 6). Bull. Osaka Med. Sch. 18(2) : 159~189, 1972
 - 10) KONDO SHIGERU ; MASASHI MARUMO, SACHIO KOJIMA, KATSUO TAKEDA & IKUO KUNISHIMA : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 7). Bull. Osaka Med. Sch. 18(2) : 190~202, 1972
 - 11) KONDO SHIGERU ; MASASHI MARUMO, KATSUO TAKEDA, SACHIO KOJIMA & IKUO KUNISHIMA : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 8). Bull. Osaka Med. Sch. 18(2) : 203~207, 1972
 - 12) KONDO SHIGERU ; MASASHI MARUMO, KATSUO TAKEDA, SACHIO KOJIMA & IKUO KUNISHIMA : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 9). Bull. Osaka Med. Sch. 19(1) : under preparation.
 - 13) KONDO SHIGERU ; MASASHI MARUMO, KATSUO TAKEDA, SACHIO KOJIMA & IKUO KUNISHIMA : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 10). Bull. Osaka Med. Sch. 19(1) : under preparation.

A CLINICAL STUDY ON AMOXYCILLIN THERAPY IN THE ORTHOPAEDIC INFECTIONS

SHIGERU KONDO

Department of Orthopaedic Surgery, Osaka Medical College

Amoxycillin was given to twenty-two patients with bone and joint infections, whose ages and sex were demonstrated in Table 1 and the lesions were shown in Table 2. These lesions were thirty in all, and four were chronic osteomyelitis, seven were bed sores, two were suppurative arthritis, and seventeen were post-operative infections. As for the post-operative infections, most of them occurred after primary closure of compound fractures.

The organisms detected in these lesions were shown in Table 3, and most of them were *Staphylococcus aureus* and others were gram negative bacilli such as *Proteus vulgaris*, *E. coli*, etc. The sensibility of these organisms to various antibiotics, such as PC G, SM, KM, TC, CP, EM, MCI, MDI, and ABPC were also demonstrated in Table 3.

Table 4 shows the dosage and the administered period of amoxycillin. The therapeutic results were also indicated in this Table; they were excellent in seven, good in ten, fair in eight, and poor in five lesions.

Discussion was made about the clinical results of amoxycillin, and the author believes that sensibility of the infected organisms and the antibiotic concentrations penetrated into the lesions are the most important factors in these therapeutic results.