

## 尿路感染症にたいする Amoxycillin の検討

近藤捷嘉・天野正道・新島端夫

岡山大学医学部泌尿器科学教室

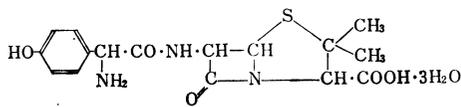
(主任：新島端夫教授)

新しい半合成 Penicillin である Amoxycillin (以下 AMPC と略す) を尿路感染症に使用したので、若干の基礎的実験結果とともにその臨床成績を報告する。また、これらの成績を Ampicillin (以下 ABPC と略す) のそれと比較した。

### I 薬 剤

Amoxycillin ( $\alpha$ -amino-*p*-hydroxybenzyl penicillin) は下記の構造式を有し、分子量 419.4、白色ないし淡黄白色の結晶性粉末である (Fig. 1)。また、ABPC と同じく酸に安定である<sup>1)</sup>。

Fig. 1 Structure of amoxycillin



### II 抗 菌 力

教室保存の臨床分離株について、AMPC、ABPC に対する抗菌力を化学療法学会標準法に従がい平板希釈法により測定した (Table 1)。まず、AMPC についてみると、*E. coli* 15株中10株が、*Proteus mirabilis* 20株中19株が 6.25 mcg/ml 以下に分布しており、強い抗菌

力を示している。しかし、*Proteus vulgaris* 9株、*Pseudomonas* 9株ではいずれも 100 mcg/ml 以上の耐性となつている。*Staphylococcus aureus* 6株では3株が 3.12 mcg/ml 以下に分布している。この成績を ABPC の抗菌力と比較すると<sup>2)</sup>、*Proteus mirabilis* で AMPC が1ないし2段階程度強い抗菌力を示している以外、ほぼ同様の成績である。

この成績から、AMPC はグラム陽性球菌および *E. coli*、*Proteus* 属の一部に臨床効果が期待できるものと考ええる。

### III 血中濃度および尿中排泄

健康成人1名に AMPC 500 mg を食後内服させ、内服後6時間目までの血中濃度の推移および尿中排泄を検討した。また、同一人において1週間後に ABPC 500 mg を食後内服させ、同様に血中濃度、尿中排泄を測定し、比較検討した。

測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を指示菌とした Cup method で行ない、標準曲線は pH 7.2 Phosphate buffer により作成した。また検体の希釈は同一 Buffer により行なつた。

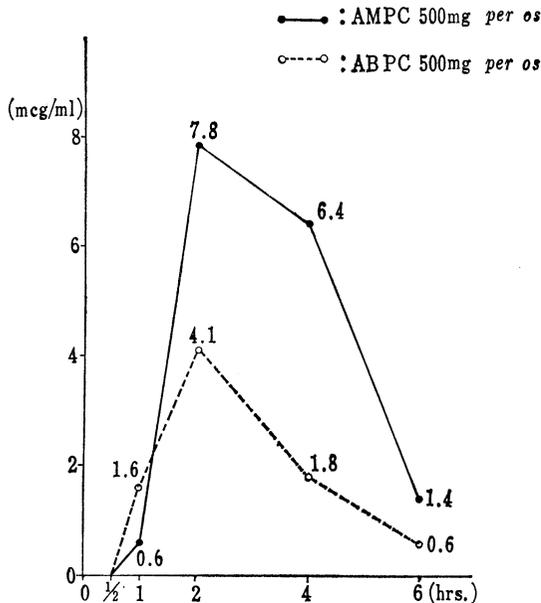
血中濃度についてみると、AMPC ではピークは内服後2時間目にあり、7.8 mcg/ml の濃度であつた。ABPC でもピークは2時間目であるが、その濃度は4.1

Table 1 MIC (mcg/ml) of AMPC and ABPC against organisms isolated from infected urine

Organisms	Antibiotics	No. of strains	≤0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥100
<i>E. coli</i>	AMPC	15				2	8	1			4
	ABPC	30			1	10	5	3	1		10
<i>Proteus mirabilis</i>	AMPC	20		1	14	4					1
	ABPC	10			1	2	3	3	1		
<i>Proteus vulgaris</i>	AMPC	9									9
	ABPC	10									10
<i>Pseudomonas</i>	AMPC	9									9
	ABPC	12									12
<i>Staph. aureus</i>	AMPC	6	1			2		3			
	ABPC	6	1	1	1	1				1	1

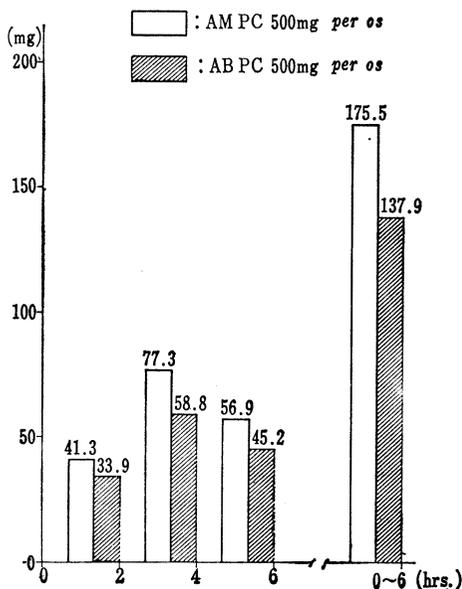
mcg/ml であり、AMPC の約 1/2 の濃度であった。また内服 6 時間目には AMPC 1.4 mcg/ml, ABPC 0.6 mcg/ml の濃度を示した (Fig. 2)。

Fig. 2 Serum levels of AMPC and ABPC



尿中排泄についてみると、AMPC では 6 時間までに 175.5 mg (回収率 85.1%)、ABPC では 137.9 mg (回収率 27.6%) の排泄を認めた。尿中への排泄についても AMPC のほうが多く認められた (Fig. 3)。

Fig. 3 Urinary recovery of AMPC and ABPC



#### IV 臨床成績

岡山大学医学部泌尿器科を訪れた尿路感染症 32 例を対象として AMPC の投与を行なった。年齢は 13 才から 82 才、男 20 例、女 12 例である。投与方法は 1 日量 750 mg (13 才小児例では 500 mg)、食後内服とし、急性疾患では 7 日間、慢性疾患では 14 日間連続投与を原則とした。

投与症例は一括して Table 2, 3 に示すが、急性膀胱炎 10 例、慢性膀胱炎 19 例、慢性腎盂腎炎 3 例、計 32 例である。急性膀胱炎はいずれも単純感染例であるが、慢性膀胱炎、慢性腎盂腎炎 22 例中 18 例は何らかの基礎疾患を有する複雑性感染例である。

AMPC 投与後の臨床効果の判定は、次の基準に従って行なった。

著効：臨床症状の消失、尿沈渣所見、特に白血球の消失、尿培養成績の陰転化、これら 3 条件を満たすもの。

有効：上記 3 条件のうち 2 つを満たすか、いずれにも著しい改善を認めたもの。

無効：上記以外のもの。

判定不能：副作用のため投与を中止したもの。

上述の判定基準による臨床効果をみると、急性膀胱炎 10 例中著効 2 例、有効 6 例、無効 2 例である。慢性膀胱炎では 19 例中著効 2 例、有効 8 例、無効 7 例、判定不能 2 例であり、慢性腎盂腎炎では 3 例中著効なく、有効 1 例、無効 2 例である。急性例 10 例中著効、有効 8 例 (有効率 80%)、慢性例 22 例中著効、有効 11 例 (有効率 50%) であり、かなりの臨床効果が認められた。

副作用は 32 例中 2 例に認められた。症例 18 (慢性膀胱炎) では内服 3 日目から胃腸症状強く、4 日目にて内服を中止した。症例 19 (慢性膀胱炎) では内服 3 日目から胃腸症状を訴えるとともに、下腹部から下肢にかけて発疹を認めたため、内服を中止した。2 症例とも内服の中止により、症状は軽快治癒した。他に、ショックなどのアレルギー症状を認めた例はない。

#### V 考 按

AMPC は ABPC とほぼ同様の抗菌力を示し、経口投与による腸管からの吸収は ABPC に比してさらに良好であるとされている。AMPC はわれわれの検討でも ABPC とほぼ同様の抗菌力を示し、さらに血中濃度は ABPC 内服時の約 2 倍の濃度を示した。また尿中への排泄も ABPC に比して良好な成績であった。

われわれが一般に尿路感染症に対して投与する ABPC は 1 日 1.5 g であり、上記の成績から考えて、今回の検討では AMPC 750 mg (1 日量) の投与を行なった。また、その臨床効果を ABPC のそれと比較するため、臨床効果の判定基準も同一のものとした。AMPC と ABPC の臨床効果を比較してみると (Table 4)<sup>2)</sup>、急

Table 2 Clinical cases (acute cystitis)

No.	Age	Sex	Diagnosis	Urinary finding before treatment			AMPC dose (mg) & days	Urinary finding after treatment		Response	Side effect
				Sediment	Organisms Colony count	Disc to ABPC		Sediment	Organisms Colony count		
1	61	F	Acute cystitis	pro.* WBC bac.	± ++ +	<i>E. coli</i> >10 <sup>6</sup>	(++)	pro. WBC bac.	- - -	excellent	-
2	13	M	"	pro. WBC bac.	++ ++ +	<i>Staphylococcus</i> 4 × 10 <sup>4</sup>	(+)	pro. WBC bac.	- - -	excellent	-
3	58	F	"	pro. WBC bac.	++ ++ +	<i>Proteus</i> 10 <sup>5</sup>	(+)	pro. WBC bac.	± + -	fair	-
4	30	F	"	pro. WBC bac.	± ++ +	<i>E. coli</i> >10 <sup>6</sup>	(+)	pro. WBC bac.	± - -	fair	-
5	32	F	"	pro. WBC bac.	++ + ±	<i>Streptococcus</i> 10 <sup>1</sup>	(+)	pro. WBC bac.	- - -	fair	-
6	62	M	"	pro. WBC bac.	± ++ +	<i>Enterococcus</i> 10 <sup>1</sup>	(+)	pro. WBC bac.	± + -	fair	-
7	22	F	"	pro. WBC bac.	+ + +	<i>E. coli</i> 10 <sup>1</sup>	(+)	pro. WBC bac.	- ± -	fair	-
8	22	F	"	pro. WBC bac.	± + ++	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	(-)	pro. WBC bac.	± - +	fair	-
9	40	F	"	pro. WBC bac.	± ++ +	<i>Klebsiella</i> 7 × 10 <sup>4</sup>	(-)	pro. WBC bac.	± + ++	poor	-
10	20	M	"	pro. WBC bac.	± + +	<i>E. coli</i> >10 <sup>6</sup>	(-)	pro. WBC bac.	- + +	poor	-

\* pro. : protein

Table 3 Clinical cases (chronic cystitis and pyelonephritis)

No.	Age	Sex	Diagnosis (underlying disease)	Urinary finding before treatment			AMPC dose (mg) & days	Urinary finding after treatment		Response	Side effect
				Sediment	Organisms Colony count	Disc to ABPC		Sediment	Organisms Colony count		
1	70	F	Chronic cystitis	pro.* WBC bac.	- + +	(++)	750×14	pro. WBC bac.	± - -	excellent	-
2	59	M	" (BPH post- operative)	pro. WBC bac.	± + +	(+)	750×14	pro. WBC bac.	± - -	excellent	-
3	34	F	" (movable kidney)	pro. WBC bac.	- + ±	(++)	750×7	pro. WBC bac.	- - ±	fair	-
4	24	M	" (urethral injury)	pro. WBC bac.	± + ±	(-)	750×7	pro. WBC bac.	- - -	fair	-
5	42	F	"	pro. WBC bac.	- + ++	(++)	750×14	pro. WBC bac.	- - -	fair	-
6	47	F	"	pro. WBC bac.	- + -		750×7	pro. WBC bac.	± - -	fair	-
7	82	M	" (prostatic cancer)	pro. WBC bac.	± + +	(++)	750×14	pro. WBC bac.	+ - -	fair	-
8	66	M	" (BPH)	pro. WBC bac.	± + ±	(++)	750×14	pro. WBC bac.	± - -	fair	-
9	76	M	" (BPH)	pro. WBC bac.	++ ++ +	(++)	750×14	pro. WBC bac.	± ± -	fair	-
10	35	M	" (urethral stricture)	pro. WBC bac.	+ ++ -		750×7	pro. WBC bac.	± ± -	fair	-

11	78	M	" (prostatic cancer)	pro. WBC bac.	- ++ +	<i>E. coli</i> $2 \times 10^5$	(-)	$750 \times 14$	pro. WBC bac.	- + -	<i>Staphylococcus</i> $10^5$	poor	-
12	56	M	" (bladder cancer)	pro. WBC bac.	- + +	<i>E. coli</i> $2 \times 10^2$	(-)	$750 \times 14$	pro. WBC bac.	- + -	<i>E. coli</i> $4 \times 10^2$	poor	-
13	68	M	" (bladder cancer)	pro. WBC bac.	+ ++ +	<i>Pseudomonas</i> $4 \times 10^5$	(-)	$750 \times 14$	pro. WBC bac.	+ + +	<i>Pseudomonas</i> $10^5$	poor	-
14	80	M	" (BPH post- operative)	pro. WBC bac.	- + +	<i>E. coli</i> $10^5$	(-)	$750 \times 14$	pro. WBC bac.	$\pm$ $\pm$ -	<i>Cloaca</i> $8 \times 10^2$	poor	-
15	68	M	" (BPH)	pro. WBC bac.	$\pm$ + +	<i>E. coli</i> $5 \times 10^5$	(-)	$750 \times 14$	pro. WBC bac.	$\pm$ + +	<i>Proteus</i> $> 10^5$	poor	-
16	65	F	"	pro. WBC bac.	+ + +	<i>Proteus</i> $5 \times 10^3$	(+)	$750 \times 14$	pro. WBC bac.	+ + +	<i>E. coli</i> $10^5$	poor	-
17	72	M	" (BPH post- operative)	pro. WBC bac.	$\pm$ ++ +	<i>Proteus</i> $3 \times 10^5$	(-)	$750 \times 14$	pro. WBC bac.	- + +	<i>Proteus</i> $10^5$	poor	-
18	71	M	" (BPH)	pro. WBC bac.	- + -	-		$750 \times 4$				dropout	G-I symptom
19	78	M	" (bladder cancer)	pro. WBC bac.	+ + -	-		$750 \times 3$	pro. WBC bac.	++ + -		dropout	G-I symptom skin eruption
20	58	M	Chronic pyelonephritis (lt. renal calculi)	pro. WBC bac.	- + +	<i>Staphylococcus</i> $7 \times 10^2$	(++)	$750 \times 14$	pro. WBC bac.	- $\pm$ -	-	fair	-
21	38	M	" (bil. renal calculi)	pro. WBC bac.	$\pm$ + +	<i>Klebsiella</i> $10^5$	(-)	$750 \times 14$	pro. WBC bac.	+ ++ +	<i>Klebsiella</i> $10^5$	poor	-
22	25	M	" (bil. renal calculi)	pro. WBC bac.	++ + +	<i>Pseudomonas</i> $3 \times 10^4$	(-)	$750 \times 14$	pro. WBC bac.	++ ++ +	<i>Pseudomonas</i> $10^5$	poor	-

\* pro. : protein

Table 4 Clinical effect of AMPC and ABPC

	AMPC		ABPC	
	Excellent & fair / Total	Effectiveness (%)	Excellent & fair / Total	Effectiveness (%)
Acute cystitis	8/10	80.0	18/26	69.2
Chronic cystitis & pyelonephritis	11/22	50.0	1/6	16.7
Total	19/32	59.4	19/32	59.4

性群では AMPC 10例中8例が著効, 有効 (有効率80%), ABPC 26例中18例が著効, 有効 (有効率69.2%) である。また全症例についてみると AMPC では有効率59.4%, また ABPC でも有効率59.4%と同率である。AMPC, ABPC 投与群とも個々の症例に差異があり, また症例数も少なく断定的な結論は下せないが, 少なくとも今回の対象群では AMPC は ABPC の1/2の投与量で ABPC に匹敵する臨床効果が得られたものと考えられる。次に副作用について考えてみると, AMPC 投与群では32例中2例に副作用を認め, 1例では胃腸症状, 発疹, 他の1例では胃腸症状を訴え投与を中止している。ABPC 投与群では32例中1例に胃腸症状を認め投与を中止している。副作用の出現頻度もほぼ同程度と考えられる。

AMPC を投与した尿路感染症32例のうち, 投与前尿中から分離しえた菌株は28株である (Table 5)。*E. coli* が最も多く12株, ついで *Enterococcus* 4株, *Proteus* 属3株, *Staphylococcus* 3株などである。これら分離菌と臨床効果の相関をみると, *E. coli* 12株中著効2株, 有効5株, 無効5株であるが, 他のグラム陰性桿菌では無効例が多くみられる。しかし, グラム陽性球菌ではす

Table 5 Correlation of isolated organisms and clinical effects

Response / Organisms	Excellent	Fair	Poor	Total
<i>E. coli</i>	2	5	5	12
<i>Proteus</i> sp.		1	2	3
<i>Klebsiella</i>			2	2
<i>Pseudomonas</i>			2	2
<i>Cloaca</i>		1		1
<i>Enterococcus</i>	1	3		4
<i>Staphylococcus</i>	1	2		3
<i>Streptococcus</i>		1		1
Total	4	13	11	28

Table 6 Correlation between disc sensitivity of organisms to ABPC and clinical effects

Response / Disc to ABPC	Excellent	Fair	Poor	Total
+++	1	2		3
++	2	9	1	12
+	1			1
-		2	10	12
Total	4	13	11	28

べて著効, 有効となっており, 前述の抗菌力の成績とはほぼ一致している。

つぎにこれら分離菌の ABPC に対する感受性の成績と臨床効果を比較すると (Table 6), 感受性 (++) 以上の15株中14株が著効, 有効と判定されている。感受性 (++) で臨床的に無効と判定した症例は *Proteus* 属による慢性膀胱炎例で *E. coli* に菌交代した症例である。感受性 (-) の12株中10株が臨床的にも無効と判定されており, 今回の検討では臨床効果と ABPC に対する感受性が比較的よく一致していた。

## VI 結 語

臨床から分離したグラム陽性球菌, グラム陰性桿菌に対する AMPC の抗菌力を検討した。*Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Proteus mirabilis* に強い抗菌力を示し, ABPC とほぼ同様の成績であった。

健康成人1名に AMPC 500 mg を内服させその血中濃度および尿中排泄量を測定した。また同一人に ABPC 500 mg を内服させ, 血中濃度および尿中排泄量を AMPC と比較した。血中濃度では AMPC は ABPC の約2倍であり, 尿中排泄量も AMPC に多く認められた。

尿路感染症32例に AMPC を投与し, 著効4例, 有効15例, 無効11例, 判定不能2例, 有効率59.4%の結果を得た。臨床効果について AMPC 投与例 (750 mg/日) と ABPC 投与例 (1.5 g/日) とを比較したが, は

ば同様の成績であつた。これらの結果は AMPC が ABPC と同じく急性単純性尿路感染症に有用であり、しかも ABPC の半量の投与でも充分臨床効果が得られることを示唆するものと考える。

副作用は32例中2例(胃腸症状, 発疹)を認め、投与を中止した。しかし、他に特に重大なショックなどのアレルギー症状は認めていない。

#### 参 考 文 献

- 1) BRL 2333: 藤沢薬品工業株式会社, 協和醸酵工業株式会社
- 2) 近藤捷嘉, 天野正道: 尿路感染症に対する Ampicillin (Saicillin) の使用経験。西日泌尿 34: 441~445, 1972

## STUDIES ON AMOXYCILLIN IN URINARY TRACT INFECTIONS

KATSUYOSHI KONDO, MASAMICHI AMANO and TADAO NIJIMA

Department of Urology, Okayama University Medical School

(Director: Prof. T. NIJIMA)

1) Minimal inhibitory concentration of amoxycillin (AMPC) was determined on 59 strains isolated from urinary tract infections by the plate dilution method. Most strains of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis* were inhibited at the concentration of 6.25 mcg/ml or less and all of *Proteus vulgaris* and *Pseudomonas* were resistant to 100 mcg/ml of AMPC.

2) In a case with normal renal function, the blood level reached to the maximum (7.8 mcg/ml) in 2 hours after administration of AMPC 500 mg *per os*. In the same case, the blood level reached to the maximum (4.1 mcg/ml) in 2 hours after administration of ampicillin (ABPC) 500 mg *per os*. The maximum blood level of AMPC was about two times as that of ABPC.

3) The urinary recovery rate was 35.1% during 6 hours after administration of AMPC. The urinary recovery rate of ABPC was 27.6% during the same period.

4) Thirty-two cases with urinary tract infections were treated with AMPC, and excellent or fair effects were obtained in 19 cases. These results were similar to those of ABPC.

5) Side effects were observed in 2 cases of this series; one was skin eruption and gastrointestinal symptom and the other was gastrointestinal symptom.