

泌尿器科領域における Amoxycillin (α -Amino-*p*-hydroxybenzyl penicillin) の基礎的・臨床的検討

樋口正士・江藤耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

はじめに

Amoxycillin は、英国 Beecham 研究所で開発され、Ampicillin のベンゼン核のパラ位に水酸基を導入したもので、経口投与で Ampicillin と同じく広範囲の抗菌スペクトルを有し、Ampicillin より吸収性がすぐれた新しい経口用ペニシリンである。

今回、藤沢薬品工業株式会社から好意を受け使用する機会を得たので、基礎的・臨床的検討を加えたので報告する。

基礎的検討

I 抗菌力

教室保存11株、尿路感染症患者分離株109株を用い、Amoxycillin の抗菌力を pH7.4 に修正した Brain heart infusion agar を使用した平板希釈法により測定した (Table 1, 2)。

保存株により検討してみると、Ampicillin と比較検討を加え、Amoxycillin は *Pseudomonas aeruginosa* を除く各菌に対し、同等および1管低目の MIC を観察した。ただし *Pseudomonas aeruginosa* は 500 mcg/ml と高値を示した。

また、尿路感染症を有する患者から分離した菌株に検討を加えた。*E. coli* 43株においては 6.25~12.5 mcg/ml にピークを有し、*Proteus mirabilis* 21株および *Proteus vulgaris* 18株においては 12.5~25 mcg/ml にピークを示した。また、グラム陽性球菌には、低濃度にて発育を阻止する好結果を得た。

Table 1 MIC in mcg/ml of amoxycillin (Conserved strains)

Organism	MIC (mcg/ml)	
	Amoxycillin	Ampicillin
<i>E. coli</i> K 12	6.25	6.25
<i>E. coli</i> B	3.125	3.125
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	500	50
<i>Proteus vulgaris</i> HX 19	6.25	6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3.125	6.25
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	3.125	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	1.56	1.56
<i>Streptococcus hemolyticus</i> O	1.56	1.56
<i>Sarcina lutea</i> PCI 1001	0.625	1.56
<i>Cryptococcus neoformans</i>	75	75
<i>Candida albicans</i>	75	75

II 血中濃度

a) 検定培地および培地 pH

Brain heart infusion agar, pH7.4

b) 検定菌

Bacillus subtilis ATCC 6633

c) 検定方法および結果

pH7.2 Brain heart infusion agar に継代培養した検定菌を4時間 pH7.2 肉汁ブイヨンに継代し、1500 rpm 5分間遠沈し、菌沈渣を pH7.4 1/10M phosphate buffer により10倍希釈後、45°C に溶解した pH7.4

Table 2 Minimum inhibitory concentration (MIC) of amoxycillin against clinical isolates of urinary tract infections

(mcg/ml)

Organism	0.325	0.625	1.56	3.25	6.25	12.5	25	50	75	100	500
<i>E. coli</i> (43 strains)	—	2	4	2	14	17	1	2	—	1	—
<i>Proteus mirabilis</i> (21)	—	—	—	—	5	4	9	2	—	1	—
<i>Proteus vulgaris</i> (18)	—	—	—	—	—	7	6	4	1	—	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (11)	—	—	—	—	—	3	—	1	2	4	1
<i>Staphylococcus aureus</i> (6)	1	3	1	1	—	—	—	—	—	—	—
<i>Staphylococcus albus</i> (4)	2	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Enterococcus</i> (6)	1	1	1	2	1	—	—	—	—	—	—

Brain heart infusion agar に接種した平板カップ法により測定した。

健康男子成人 3 名において、Amoxycillin 250 mg, Ampicillin 250 mg を食後内服、ついで、Amoxycillin 250 mg, Ampicillin 250 mg 内服時 150 ml の摂水をさせ cross over で血清中濃度を測定した。

結果は Table 3, Fig. 1 に示すとおり、Amoxycillin 250 mg 単独内服時 1 時間後 4.00 mcg/ml, 次いで 2 時間後に最高値 5.12 mcg/ml を示した。Ampicillin 250 mg 単独内服においては、最高値は 3.61 mcg/ml であり、Amoxycillin 単独投与よりも低値を示した。

Amoxycillin 250 mg, Ampicillin 250 mg 内服時 150 ml の摂水により、Amoxycillin 250 mg 内服にては 1 時間後に 5.23 mcg/ml と急速なる上昇を示し、2 時間後には最高値 5.79 mcg/ml を示すに至つた。いつぼう Ampicillin 250 mg 内服時は 2 時間後に最高値 3.09 mcg/ml を示した。

すなわち、内服時の摂水により Ampicillin に比較

し、Amoxycillin 投与が有意の上昇を認め興味ある結果を得た。

臨床的検討

当学および関連病院泌尿器科外来・入院患者 35 症例を対象とし、主として尿路感染症に応用した。

内訳は、男子 17 例、女子 18 例であり、年齢は 15~81 才である。上部尿路感染症において、単純性炎症として慢性腎盂腎炎 6 例、複雑性炎症として慢性腎盂腎炎 7 例、水腎症 1 例の計 14 例である。下部尿路感染症において、単純性炎症として急性膀胱炎 4 例、慢性膀胱炎 5 例、淋疾後性尿道炎 1 例、亀頭包皮炎症 1 例、複雑性炎症として慢性膀胱炎 8 例で、計 19 例である。感染予防症例において、腎外傷 1 例、特発性腎出血 1 例、計 2 例に応用した (Table 4)。

1 日投与量としては、4 群に分けて試みた。すなわち、500 mg 投与 4 例、1000 mg 投与 23 例、1500 mg 投与 7 例、2000 mg 投与 1 例であり、総投与量は 1500 mg~28000 mg であつた。

投与方法は、いずれも経口投与で、できるかぎり食後に内服させ、その後コップ 1~2 杯の水分を取るように

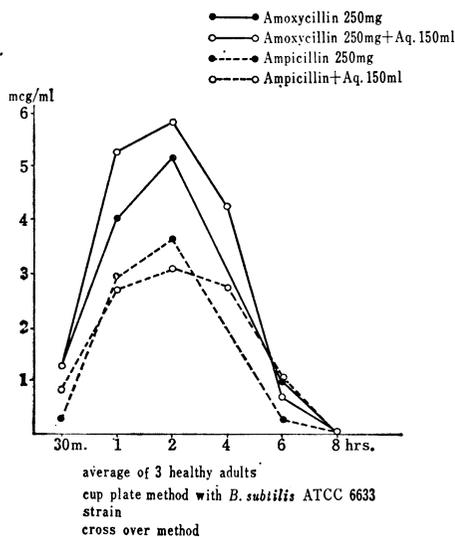
Table 3 Blood serum concentration of amoxycillin

(mcg/ml)

Prescription	30 min.	1	2	4	6	8 hrs.
Amoxycillin 250 mg	1.34	4.00	5.12	3.01	1.00	0.03
Amoxycillin 250 mg + Aq. 150 ml	1.26	5.23	5.79	4.21	0.69	0.04
Ampicillin 250 mg	0.26	2.89	3.61	2.00	0.27	0.02
Ampicillin 250 mg + Aq. 150 ml	0.08	2.67	3.09	2.71	1.02	trace

average of 3 healthy adults
cup plate method with *B. subtilis* ATCC 6633 strain
cross over method

Fig. 1 Blood serum concentration of amoxycillin



努めさせた。

効果判定法は、自覚的症狀および尿所見とくに尿中細菌消失・尿中白血球消失を認めたものを著効、自覚的症狀および尿所見のいずれかいつぼうの改善を認めたものを有効、両者ともに改善を認めなかつたものを無効として判定した。

各症例の検出菌の栄研 3 濃度ディスク法による薬剤感受性検査の結果は、Table 5 に示すとおりである。

検出菌別効果を観察すると、Table 7 に示すとおり、効果率は 50.0% であつた。

炎症別効果を観察すると、単純性炎症は 17 例中 13 例 (有効率 76.5%)、複雑性炎症 15 例中 5 例 (有効率 33.3%) であつた (Table 6)。

副作用として、自覚的には 1500 mg 内服後全身に薬疹をきたしたものを 1 例に認めた (症例 14)。しかしながら、投薬中止後特別の処置を施すことなく治癒した。また、他覚的所見として、血清中 GOT, GPT, BUN, creatinine を長期間投与した症例において投与後 4, 7,

Table 4 Clinical effect of amoxycillin

No.	Name	Age	Sex	Disease	Symptom	Complication
1	K. E.	26	m.	chronic pyelonephritis	fever, pain of micturition	
2	H. M.	41	m.	chronic cystitis	pain of micturition	
3	T. O.	18	f.	chronic pyelonephritis	fever, hematuria	stone of ureter
4	H. H.	17	m.	kidney bleeding	hematuria	
5	H. I.	25	f.	chronic cystitis	pain of micturition	pregnancy, 9 m.
6	Y. Y.	17	m.	rupture of kidney	hematuria	
7	M. S.	37	f.	chronic pyelonephritis	fever, pain of micturition	ptosis of kidney
8	T. O.	32	m.	balanitis	swell of penis	phymosis
9	E. S.	23	f.	acute cystitis	pain of micturition	
10	J. K.	24	f.	chronic pyelonephritis	pain of micturition	post-op. of kidney's stone
11	H. I.	30	m.	hydronephrosis	lumbago	post-op. kidney's Tbc.
12	K. T.	77	m.	chronic cystitis	frequent micturition	bladder tumor
13	T. O.	74	m.	chronic cystitis	pain of micturition	post-op. of prostate hyperplasia
14	H. Y.	66	m.	chronic cystitis	frequent micturition	post-op. of prostate hyperplasia
15	T. M.	15	m.	chronic cystitis	pain of micturition	
16	K. I.	74	m.	chronic cystitis	frequent micturition	post-op. of prostate hyperplasia
17	M. T.	70	m.	chronic cystitis	fever	post-op. of prostate hyperplasia
18	S. G.	54	f.	chronic pyelonephritis	pain of micturition	post-op. of kidney's stone
19	H. O.	68	m.	chronic cystitis	lumbago, fever	post-op. prostate hyperplasia
20	K. O.	40	f.	urethrocystitis rezidivans faeminae	pain of micturition	
21	S. K.	50	f.	acute cystitis	frequent micturition	
22	K. H.	20	m.	urethritis gonorrhoeica	pain of micturition	
23	Y. T.	62	m.	chronic cystitis	lumbago, fever	prostate hyperplasia
24	S. A.	81	m.	chronic cystitis	frequent micturition	bladder tumor, prostate cancer
25	T. Y.	48	f.	urethrocystitis rezidivans faeminae	rigor, fever	
26	K. E.	28	f.	acute cystitis	frequent micturition	
27	J. M.	28	f.	acute cystitis	pain of micturition	
28	H. F.	32	f.	chronic pyelonephritis	fever, pain of micturition	
29	G. H.	41	f.	chronic pyelonephritis	frequent micturition	
30	T. H.	27	f.	chronic pyelonephritis	lumbago, pain of micturition	
31	Y. K.	32	f.	chronic pyelonephritis	rigor, fever	ptosis of kidney
32	R. U.	40	m.	chronic pyelonephritis	lumbago	hydro-ureter, stone of ureter
33	S. T.	27	f.	chronic pyelonephritis	frequent micturition	
34	T. I.	38	f.	chronic pyelonephritis	rigor, fever	ptosis of kidney
35	H. J.	43	f.	chronic pyelonephritis	pain of micturition	

Bacteria	Daily dose and duration of treatment	Secondary reaction	Effect
(-)	1000 mg, 10 days	—	good
<i>E. coli</i> , >10 ⁵	1500 mg, 7	—	remarkable
<i>Proteus mirabilis</i> , 10 ³	1000 mg, 7	—	ineffective
(-)	1000 mg, 7	—	good
<i>E. coli</i> , >10 ⁵	1000 mg, 5	—	remarkable
(-)	1000 mg, 5	—	good
<i>E. coli</i> , >10 ⁵	2000 mg, 5	—	ineffective
<i>E. coli</i> ,	1000 mg, 7	—	remarkable
<i>E. coli</i> 10 ⁴	1500 mg, 7	—	ineffective
<i>Proteus mirabilis</i> , 10 ⁵	1000 mg, 9	—	ineffective
<i>Proteus vulgaris</i> , >10 ⁵	1500 mg, 14	—	ineffective
<i>E. coli</i>	1000 mg, 5	—	good
<i>E. coli</i>	1000 mg, 4	—	ineffective
<i>E. coli</i>	500 mg, 3	eczematid	drop out
<i>E. coli</i> >10 ⁵	500 mg, 12	—	good
<i>Klebsiella</i>	1000 mg, 9	—	good
<i>E. coli</i>	500 mg, 4	—	ineffective
<i>E. coli</i>	1000 mg, 7	—	good
<i>Proteus vulgaris</i>	1500 mg, 7	—	ineffective
<i>Staphylococcus aureus</i>	1000 mg, 9	—	good
<i>E. coli</i>	1000 mg, 3	—	remarkable
<i>Staphylococcus aureus</i>	500 mg, 7	—	ineffective
<i>E. coli</i>	1000 mg, 28	—	ineffective
<i>E. coli</i> , >10 ⁵	1000 mg, 12	—	good
<i>E. coli</i> , 10 ⁵	1000 mg, 7	—	good
<i>E. coli</i> , 10 ²	1000 mg, 7	—	ineffective
<i>Proteus mirabilis</i>	1000 mg, 7	—	good
<i>Proteus mirabilis</i>	1500 mg, 8	—	ineffective
<i>E. coli</i> , 10 ⁶	1000 mg, 7	—	good
<i>Klebsiella</i> , 10 ⁵	1000 mg, 9	—	good
<i>Proteus mirabilis</i> , 10 ⁷	1500 mg, 8	—	ineffective
<i>Proteus vulgaris</i> , >10 ⁴	1500 mg, 14	—	ineffective
<i>E. coli</i> , >10 ⁵	1000 mg, 6	—	good
<i>E. coli</i>	1000 mg, 8	—	good
<i>E. coli</i> , >10 ⁵	1000 mg, 13	—	good

Table 6 Clinical effect of amoxycillin on UTI

upper urinary tract infection
simple inflammation 5/6
complicated inflammation 2/7(drop out 1 case)
under urinary tract infection
simple inflammation 8/11
complicated inflammation 3/8
prevent infection's cases 2/2

10, 14日目に検査を行なつたが、著変は見られなかつた (Fig. 2 a, b)。

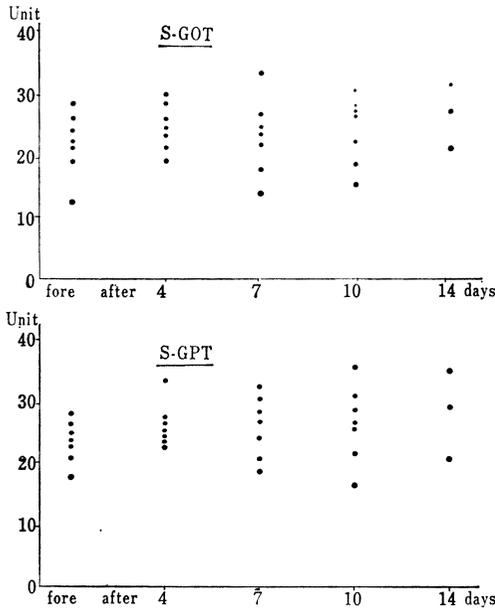
結 語

新経口用ペニシリンである Amoxycillin について基礎的・臨床的検討を加えた。

1. 抗 菌 力

教室保存11株・尿路感染症分離株109株を用い、Amoxycillin の抗菌力を Ampicillin と比較し、*Pseudo-*

Fig. 2-a Side effect of amoxycillin



monas aeruginosa を除く各菌株に対し、同等および1管低目の MIC を呈した。また、患者分離株において、グラム陰性菌、陽性球菌は低濃度にて発育を阻止し得た。

2. 血 中 濃 度

Amoxycillin 250 mg, Ampicillin 250 mg 単独食後内服および各薬剤に 150 ml の摂水をさせた後の血清中濃度を測定した。

Amoxycillin 単独投与よりも、内服後摂水させるほうが血清中濃度は高値を示した。

3. 臨 床 成 績

単純性炎症76.5%, 複雑性炎症33.3%の有効率を示した。

副作用としては、薬疹を1例に認めただけで、他覚的には著変は見いだし得なかつた。

Fig. 2-b Side effect of amoxycillin

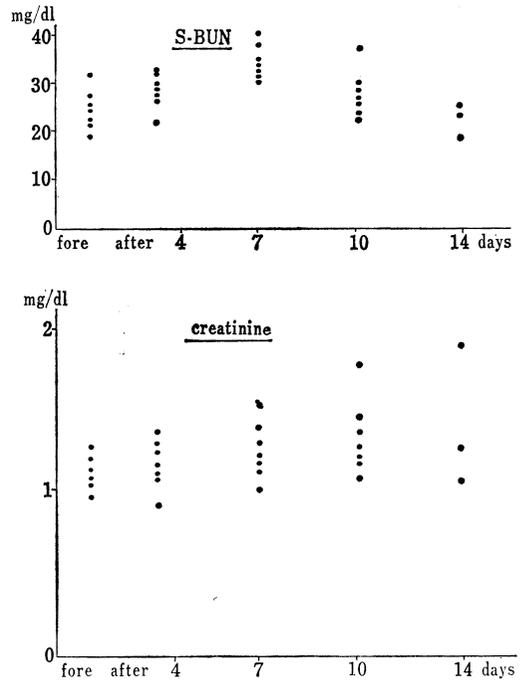


Table 7 Clinical effect of amoxycillin (classified by causal organism)

Organism	Cases	Remarkable	Good	Ineffective	Drop out
<i>E. coli</i>	20	4	8	7	1
<i>Proteus mirabilis</i>	5	—	1	4	—
<i>Proteus vulgaris</i>	3	—	—	3	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	—	2	—	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	—	1	1	—

文 献

1. BRL 2333 文献集：藤沢薬品・協和醸酵編

2. 重松俊・樋口正士：尿路感染症の化学療法。臨と研 47(7)：1541, 1970

LABORATORY AND CLINICAL INVESTIGATION OF AMOXYCILLIN
(α -AMINO-*p*-HYDROXYBENZYL PENICILLIN)
IN THE FIELD OF UROLOGY

MASASHI HIGUCHI and KOSAKU ETO

Department of Urology, Kurume University School of Medicine

Abstract

Laboratory and clinical investigations were performed on a new penicillin for oral dose, amoxycillin.

1. Antibacterial activity

Antibacterial activity of amoxycillin was compared with that of ampicillin on 11 strains preserved in our Department and 109 strains isolated from urinary tract infections, and the MIC was presented to be equal or 1 tube lower. As to the strains isolated from patients, both gram-negative and -positive bacteria were inhibited the growth at a lower concentration of the drug.

2. Blood serum concentration

Blood serum concentration was measured after 250 mg of amoxycillin or 250 mg of ampicillin were administered orally singly after a meal and after 150 ml of water were drunk after the administration. The blood serum concentration was higher when the water was drunk after an oral administration of amoxycillin than when the antibiotic was administered singly.

3. Clinical result

Effective ratio demonstrated 76.5% in simple inflammation and 33.3% in complicated inflammation respectively with amoxycillin. As for the side effect of the antibiotic, no remarkable change was found objectively, except a drug rash was noticed only in 1 case.