

## Penicillin 系薬剤 (Amoxycillin) と溶菌酵素 (lysozyme) との併用効果について —臨床ならびに基礎的研究—

増谷 衛・板倉英子・小川秀興

順天堂大学医学部皮膚科学教室

(主任：宮崎寛明教授)

幾多の抗生物質が開発され消えて行つた中で Penicillin 系の薬剤は今日なお有力なものの1つとして、われわれ臨床家の間で頻用されている。Penicillin 自体は決して、抗菌スペクトラムの広いものとはいえず、また実施上、副作用がとり立てて少ないというものでもない。それらの欠点を補うため、いくつかの半合成ペニシリンが開発されてきた。抗菌域を広げたという意味では、Ampicillin (ABPC) はきわめて有効なものといえよう。Amoxycillin はこの Ampicillin と同じく、広範囲の抗菌スペクトラムを持つ<sup>1, 2)</sup> 経口用半合成ペニシリンで、Ampicillin のベンゼン核のパラ位に水酸基を導入したものである。

性状は Ampicillin に酷似するが、吸収性において優れ、同量の内服で約2倍の血中濃度を示す<sup>3, 4)</sup> など更に改良されたペニシリン系の新しい薬剤といえよう。

今回、われわれは本剤の皮膚科領域感染症への適用を試みたので、その臨床結果を報告したい。また、*Staph. aureus* において、その菌壁の peptide glycan 結合を特異的に切断する酵素として知られている lysozyme との併用殺菌効果を *in vitro* で検索し、きわめて興味のある知見を得たので併せて報告する。

### 対象ならびに方法

Amoxycillin (BRL 2383) は、英国 Beecham 社研究所で開発されたもので、協和醸酵工業 K.K. から提供を受けたものを用いた。

Lysozyme は、臨床治験には Neuzym (塩化リゾチーム・エーザイ) 筋注用を、試験管内実験には生化学工業 K.K. のものを用いた。

#### 1. 臨床治験

適応対象：順天堂大学皮膚科外来を受診した皮膚感染症例中適当と思われるもの、17例を選んだ。

内訳は、癬および癬腫症7例、慢性膿皮症2例、皮膚潰瘍・伝染性膿痂疹・膿疱疹・アレルギー性小血管炎2次感染例、各1例に治療の目的で用いた。その他、扁平母斑2例、腋臭症・癬痕性脱毛症、各1例には術後2次

感染予防の目的で用いた。

年齢は2~42才、性別は男性6名、女性11名であった。

方法：症例により1日投与量0.5~2.0g、投与日数3~11日、投与総量1.5~22g、投与間隔6~12時間を適宜選んだ。なお、17症例中15例には単独投与、他2例には特にリゾチームとの併用投与を行なった。

#### 2. 試験管内実験 (殺菌効果判定)

被検菌：*Staph. aureus* 209 P 株

実験方法：0.5% NaCl-nutrient broth (Difco) で overnight 低速振とう培養させた被検菌を Hank's balanced solns (H. S) にて適当な希釈を行ない、1.0 ml を被検管に加える。Lysozyme, H. S, Amoxycillin を適宜これに加え全量を2.0 ml とする (*Staph. aureus*; final conc. 約2000 cell counts/ml)。

以上のようにして作成した反応液を37°C、低速振とう培養 (10~15回/min.) し、単位時間ごとに0.1 ml ピペットアウトし、nutrient agar 培地上に散布する。37°C、18 hrs. 静置培養後、菌数計算を行なった。

### 結 果

#### 1. 臨床治験

結果を Table 1 に総括する。

投与症例17例中、有効~やや有効としたもの15例、無効としたもの2例であった。無効例2例中1例は癬腫症例で1g/1日分4の投与4日目で多形滲出性紅斑様の薬疹をきたしたものである。

他1例は細菌培養により *Pseudomonas* を検出し、また感受性テストでも ABPC (-) と判定された例であった。なお症例12~15までの感染予防の目的で用いた例は、術後8~4日間で使用を打ち切り、のちに2次感染を発生しないことをもって有効と判定した。

症例16, 17については Amoxycillin と Neuzym との併用を行なったもので、2例とも Neuzym との併用によつて著しい症状の改善を認めた (Fig. 1, 2)。

#### 2. 試験管内実験 (殺菌効果判定)

Table 1 Clinical effect of amoxycillin

Case No.	Age	Sex	Disease	Organism	Sensitivity										Amoxycillin dosage		Response	Side effect	Remarks				
					PC-G	SM	KM	TC	CP	EM	MCI	MDI	IAB	PC-PC	Interval Days	Total dose							
1	3	F	Skin ulcer	<i>Pseudo-</i> <i>monas</i>		+	-									GM	CL	6 hr.	3	3 g	poor	-	
2	23	M	Furunculosis															6 hr.	7	7 g	good	-	
3	19	M	Chronic pyoderma	<i>Staph. epid.</i> <i>Staph. aureus</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			6 hr.	5	5 g	good	-	
4	23	M	Chronic pyoderma	<i>Staph. epid.</i>	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+			6 hr.	3	3 g	fair	-	
5		F	Allergic angitis															6 hr.	7	7 g	fair	-	A. S. O. 960
6	19	M	Furunculosis	<i>Staph. epid.</i>	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+			6 hr.	4	4 g	poor	erythema exprofluviis	W. B. C. 9, 000
7	35	F	Furuncle															6 hr.	3	3 g	good	-	
8	6	F	Furuncle															8 hr.	4	3 g	good	-	
9	3	F	Furuncle															8 hr.	4	4 g	good	-	
10	2	F	Infectious impetigo															12 hr.	3	1.5 g	good	-	
11	32	M	Furunculosis															8 hr.	6	4.5 g	fair	-	
12	23	F	Globular nevus															8 hr.	3	2.25 g	good	-	
13	19	F	Osmidrosis axillae															6 hr.	4	4 g	good	-	
14	21	F	Pseudopelade															6 hr.	3	3 g	good	-	
15	23	F	Globular nevus															6 hr.	3	3 g	good	-	
16	42	M	Pustular eruption	<i>Staph. epid.</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			6 hr.	11	22 g	good	-	Urine protein <20 W. B. C. 9, 600
17	31	F	Furunculosis	<i>Staph. aureus</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			6 hr.	10	7.5 g	good	-	SLE (underlying disease)

Amoxycillin treatment

With Iysozyme

Fig.1 Case 16 42 y. ♂ Pustular eruption

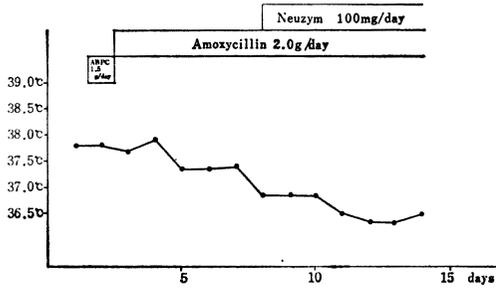


Fig.3 Bactericidal activity of amoxycillin

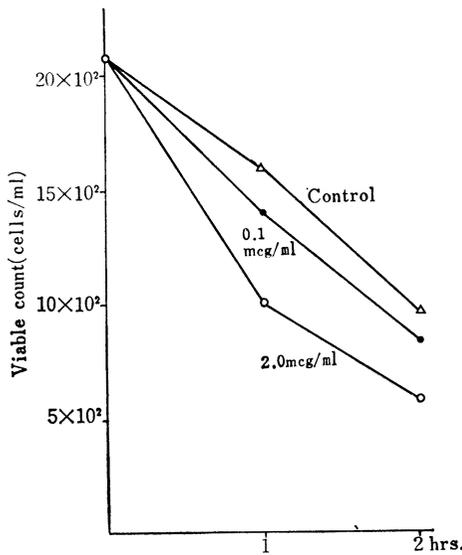


Fig.5 Bactericidal activity of amoxycillin plus lysozyme

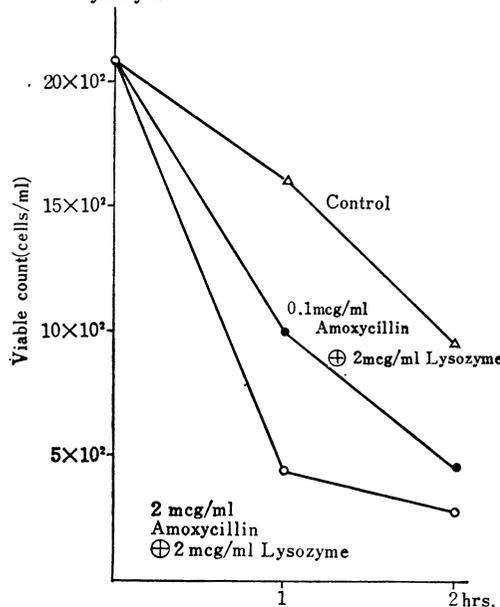


Fig.2 Case 17 31 y. ♀ Furunculosis (SLE)

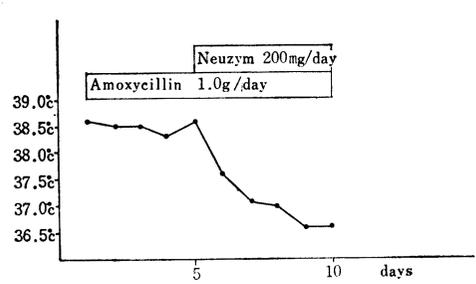
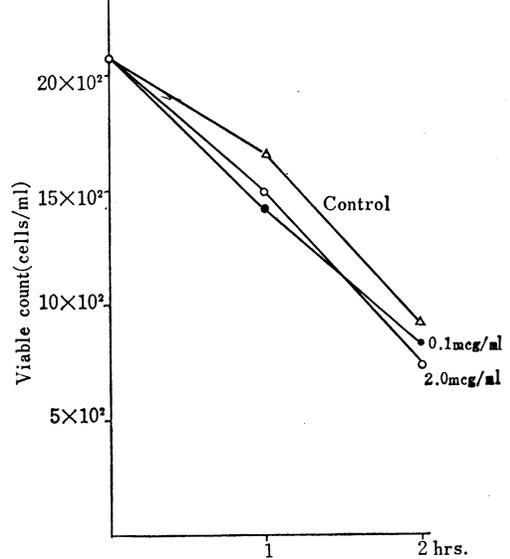


Fig.4 Bactericidal activity of lysozyme



結果を Fig.3, 4, 5 に掲げる。

Amoxycillin は単独で 0.1 mcg/ml の濃度、短期間反応で明らかに殺菌効果が判定できる。また、Neuzym の単独では 2.0 mcg/ml の濃度で著明な殺菌効果は認められなかつた (Fig.3, 4)。

Amoxycillin と Neuzym を同時に反応させると著明な効果が認められた (Fig.5)。

考 按

Amoxycillin は Ampicillin と同様、従来の Penicillin 系抗生物質と異なり、きわめて広い抗菌スペクトラムを示す<sup>1, 2)</sup>。著者らは使用にあたって、全例に細菌培養を行なつた訳ではないが、結果はきわめて有効であつた。無効例のうち 1 例は *Pseudomonas* 感染によるもので、*Pseudomonas* は Amoxycillin 500 mcg/ml でも MIC に達しないとの報告<sup>4)</sup>もあり、注意を要する。

薬疹と思われるもの 1 例を経験したが、投与を中止することにより障害を残さず速やかに回復した。一般の Penicillin 系薬剤と同様、Amoxycillin も細菌細胞壁を構成する amino-peptide の cross linking を阻害する

ものと思われる<sup>5, 6)</sup>。

Lysozyme は同じく細菌細胞壁の基本構造たるべき peptide glycan の Nアセチルムラミン酸と Nアセチルグルコサミン間の  $\beta$ -1-4 結合を特異的に加水分解する酵素として知られる。しかし、本酵素は試験管内で多くの病原性細菌を単独では切断しないとされており、*Staph. aureus* に対してもその作用はきわめて微弱であるとされている。著者らの成績からも同じようなことがいえ、0.1 mcg/ml, 2.0 mcg/ml では僅かな殺菌効果を示すが、何故か濃度をさらに上げると、むしろ増殖する方向を示す。

試験管内併用実験では Amoxycillin の殺菌作用は明らかに lysozyme 添加により促進されている。このことは、おそらく Amoxycillin により peptide glycan 間を cross linking する amino peptide が合成阻害をうけ細胞壁が稀薄になった *Staph. aureus* に対し、lysozyme が直接侵達し peptide glycan 間の結合を切断させたためと思われるが、詳細は明らかでない。症例 16, 17 は共に Neuzym 併用により明らかにその臨床症状の軽快をみた。今後、各種抗生物質と酵素との併用療法はさらに検討されるべきものと思われる。

## 文 献

1. ROLINSON, G. N. & S. STEVENS : Microbiological studies on a new broad-spectrum penicillin, Penbritin. Brit. Med. J. 2 : 191~196, 1961
2. SUTHERLAND, R. & G. N. ROLINSON :  $\alpha$ -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new semisynthetic penicillin : *In vitro* evaluation. Antimicrob. Agents & Chemoth.—1970 : 411~415, 1971
3. ACRED, P.; P. A. HUNTER, L. MIZEN & G. N. ROLINSON :  $\alpha$ -Amino-*p*-hydroxybenzyl penicillin (BRL 2333), a new broad-spectrum semisynthetic penicillin : *In vivo* evaluation. Antimicrob. Agents & Chemoth.—1970 : 416~422, 1971
4. NEU, H. C. & E. B. WINSHELL : Pharmacological studies of 6 [D(-) $\alpha$ -amino-*p*-hydroxyphenylacetamide] penicillanic acid in humans. Antimicrob. Agents & Chemoth.—1970 : 423~426, 1971
5. IZAKI, K.; M. MATSUHASHI & J. L. STROMINGER : Proc. Natl. Acad. Sci. 55 : 656, 1966
6. SIEWERT, G. & J. L. STROMINGER : Proc. Natl. Acad. Sci. 57 : 767, 1967

## ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF AMOXYCILLIN, A NEW SEMI-SYNTHETIC PENICILLIN, *IN VIVO* AND *IN VITRO*

MAMORU MASUTANI, HIDEKO ITAKURA and HIDEOKI OGAWA  
Department of Dermatology, Juntendo University

Antimicrobial activity of new semi-synthetic penicillin, amoxycillin was examined *in vivo* and *in vitro*. It was effective in 15 cases out of 17 infectious patients. In one of two ineffective cases *Pseudomonas* was detected and in the other toxicosis was found.

*In vitro* examination, the bactericidal activity of amoxycillin against *Staph. aureus* was stimulated by the use of lysozyme.