

皮膚科領域の Amoxycillin

荒田次郎・谷奥喜平

岡山大学医学部皮膚科

(主任: 谷奥喜平教授)

Amoxycillin (以下 AMPC) は, ABPC の側鎖のベンゼン核に OH 基の導入された構造をもち, ABPC に類似した性質を有するが, 経口的に投与された時, 吸収が優れている半合成ペニシリンとして開発された。この薬剤について, 皮膚科領域において検討を行なったので, 以下に報告する。

方法

1. ブ菌に対する試験管内抗菌力: 膿皮症の病巣から最近分離された coagulase 陽性ブ菌21株をもちい, 化学療法学会標準法に従がい MIC を測定した。使用培地はニッスイ・ハートインフュージョン。

2. 血中濃度: 健康成人4名(男2, 女2, Volunteer)に AMPC は 250 mg, ABPC は 500 mg を朝食後30分に経口投与した。1週間間隔の cross-over とした。内服後1, 2, 4, 6, 8時間に採血し, 分離された血清をサンプルとした。測定方法は, *B. subtilis* ATCC 6633 を用いた薄層カップ法であつた。標準液は, pH 7.2, 0.1 M, Na-Na-リン酸緩衝液で調製された。

3. ラットにおける実験: 200g 前後の白色雄ラットに AMPC, ABPC の懸濁液をおのおのゾンデを用いて胃内に投与した。各グループ3~4匹ずつを用いた。投与後1, 2, 4, 6時間後にエーテル麻酔下に頸動脈を切断し採血, ただちに背皮を抜毛後採皮した。分離された血清は, 前記 Buffer で2倍に希釈しサンプルとした。皮膚は, 皮下組織を除去された後, -40°C に冷却されたプラスチック製組板にはりつけ, -30°C の冷凍室中にて, メスでけずり, 液体窒素をかけた後, 粉碎した。粉碎された皮膚は秤量後, 2倍量〔すなわち, 皮膚1(重量)に対し Buffer 2(容量)〕の前記 Buffer に懸濁し1時間放置した後, 遠沈して, 上清をサンプルとした。測定値は, もとの皮膚単位重量あたりに換算された。測定方法は2)と同じ。

4. 臨床的応用: 皮膚科的感染症に, AMPC 250 mg 1日3~4回, または, 500 mg 1日3回で投与した。対象疾患は, 癬3例, 癬腫症1例, 毛包炎1例, 集簇性瘡瘡1例, 感染粉瘤2例, 膿疱性細菌疹2例であつた。投与する前に既往歴に PCアレルギー のないことをたし

かめた。アトピー体質の患者には投与しなかつた。

結果

1. ブ菌に対する試験管内抗菌力: ≤ 0.05 mcg/ml 5株, 0.1 mcg/ml 5株, 0.2 mcg/ml 1株, 0.4 mcg/ml 1株, 0.8 mcg/ml 3株, 1.6 mcg/ml 3株, 3.2 mcg/ml 1株, 6.25 mcg/ml 0株, 12.5 mcg/ml 1株, 25 mcg/ml 1株, 50 mcg/ml 0株, ≥ 100 mcg/ml 0株であつた。

2. 血中濃度 (Table 1, Fig. 1, 2): 結果は, Table, Fig. に示すとおりである。AMPC, ABPC ともにピークは, 2~4時間である。1例(F)では, AMPC のほうが高い血中濃度を示し, ピークの値で比較すると AMPC 1.40 mcg/ml, ABPC 1.20 mcg/ml であつた。その他の3例では, ABPC 500 mg 内服が AMPC 250 mg 内服より高い血中濃度を示し, ピークの値で比較すると AMPC 1.60, 1.20, 1.56 に対し ABPC 2.20, 2.60, 2.20 であつた。F例, A例では, AMPC のピークが4時間目にあつた。F例は, ABPC のピークも4

Table 1 Blood levels after the oral cross-over administration of AMPC (250 mg) or ABPC (500 mg) to 4 normal volunteers (30 min. after the breakfast)

| | | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 |
|------|------|------|------|------|------|------|
| F ♂ | AMPC | 0.46 | 1.20 | 1.40 | 0.25 | 0.03 |
| | ABPC | 0.10 | 0.88 | 1.20 | 0.58 | 0.15 |
| T ♂ | AMPC | 0.08 | 1.60 | 0.80 | 0.34 | 0.04 |
| | ABPC | 0.88 | 2.20 | 1.60 | 0.71 | 0.16 |
| A ♀ | AMPC | 0.05 | 0.90 | 1.20 | 0.10 | 0.06 |
| | ABPC | 0.88 | 2.60 | 0.78 | 0.30 | 0.07 |
| O ♀ | AMPC | 0.86 | 1.56 | 0.84 | 0.23 | 0.05 |
| | ABPC | 0.29 | 2.20 | 1.40 | 0.55 | 0.10 |
| Mean | AMPC | 0.36 | 1.32 | 1.08 | 0.23 | 0.05 |
| | ABPC | 0.54 | 1.97 | 1.25 | 0.54 | 0.12 |

Fig. 1 Blood levels after the oral cross-over administration of AMPC (250 mg) or ABPC (500 mg) to 4 normal volunteers (30 min. after the breakfast)

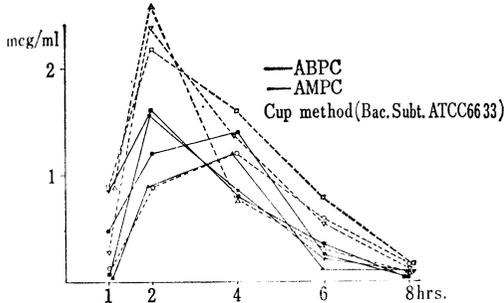
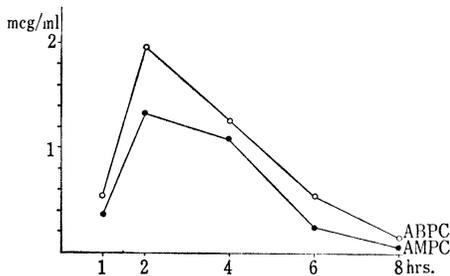


Fig. 2 Mean blood levels after the oral cross-over administration of AMPC (250 mg) or ABPC (500 mg) to 4 normal volunteers (30 min. after the breakfast)

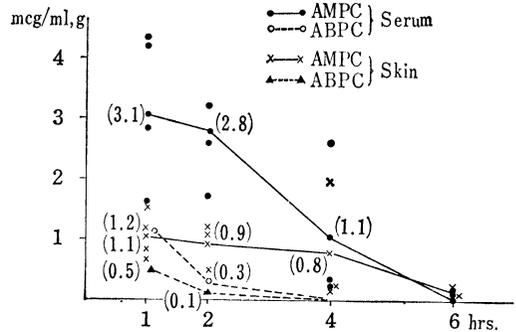


時間目にあつた。

3. ラットにおける実験 (Fig. 3) : Fig. に示されるような結果が得られた。皮膚, 血清ともに, AMPC が

ABPC より高い濃度を示し, かつ持続性が大きかつた。AMPC の皮膚内濃度は, 1, 2 時間は血清の約 1/3 であつたが, 4 時間目では, 血清濃度の約 4/5 となり, 6 時間目では, 血清とともに trace となつた。

Fig. 3 Experiments in rats : Blood and skin levels of AMPC and ABPC after the oral administration to rats at the dosis of 10 mg/rat



4. 臨床成績 : 著効 1 例, 有効 2 例, やや有効 5 例, 無効 2 例であつた。副作用としては, 1 例において, 投与 13 日目に浮腫性紅斑が全身に多発し投与中止した。

考 按

Staphylococcus aureus に対する MIC の分布は, 日本化学療法学会総会の全国集計の成績¹⁾とあわせ考えて, ABPC とほとんど同じで, 感受性株から耐性株までの間に広く分布している。

健康成人における血中濃度は, 4 例平均で, AMPC 250 mg 内服後 1 時間 0.36, 2 時間 1.32, 4 時間 1.08,

Table 2 Clinical trial of AMPC

| Case No. | Diagnosis | Dosis | Isolated bacteria | Sensitivity test by disc | Result | Side effect |
|----------|--------------------|---------------|----------------------|--------------------------|--------|-------------------------------------|
| 1. 66 M | Furuncle | 500×3×13 days | <i>Staph. aureus</i> | PC (++) ABPC (++) | (++) | none |
| 2. 37 M | Furuncle | 500×3×7 days | <i>Staph. aureus</i> | PC (-) ABPC (-) | (-) | none |
| 3. 62 M | Furuncle | 250×4×5 days | <i>Staph. aureus</i> | PC (+++) ABPC (+++) | (+++) | none |
| 4. 25 F | Furunculosis | 500×3×5 days | <i>Staph. aureus</i> | PC (-) ABPC (-) | (++) | none |
| 5. 63 M | Foliculitis | 250×3×7 days | <i>Staph. epid</i> | PC (+++) ABPC (+++) | (+) | none |
| 6. 22 M | Acne conglobata | 250×4×7 days | | | (-) | none |
| 7. 74 M | Infective cyst | 250×3×21 days | | | (+) | none |
| 8. 34 M | Infective cyst | 500×3×11 days | <i>Staph. epid</i> | PC (++) ABPC (+++) | (+) | none |
| 9. 27 F | Pustular bacterid* | 500×3×12 days | | | (+) | drug eruption (exsudative erythema) |
| 10. 31 F | Pustular bacterid* | 500×3×21 days | | | (+) | none |

* associated with chronic tonsillitis.

6時間 0.23, 8時間 0.05 mcg/ml で, ABPC 500 mg 内服後では, 1時間 0.54, 2時間 1.97, 4時間 1.25, 6時間 0.54, 8時間 0.12 mcg/ml で, AMPC 250 mg 内服の血中濃度は, ABPC 500 mg 内服の血中濃度と比較して, その時間的推移は類似したが, その濃度はおよばなかつた。ピークの値で, AMPC 1.32, ABPC 1.97となつた。これは, 諸家の空腹時の成績と比較して低い値となつている。その理由の可能性として, AMPCの吸収が予想より食事の影響を受け易いのではないかと考えられる。AMPCの吸収カーブで, 4人中2人のピークが4時間目にあることも, そのことを推察させる。出来るならば, AMPCの投与は, 空腹時に行なうのがよいと思われる。

ラットにおける実験では, AMPC, ABPCともに10 mg/ラットを経口的に投与して, 血清濃度, 皮膚内濃度を比較したが, いずれの濃度もAMPCがABPCより高く, 4時間目でABPCはtraceとなつたにも拘らず, AMPCは血清1.1 mcg/ml, 皮膚0.8 mcg/gを示した。動物実験では, AMPCがABPCより吸収が良く, 皮膚内濃度も高くなる事が確かめられた。

臨床成績では, *Staphylococcus aureus* による癩・癩腫症4例では4例中3例により成績が得られた。ディスクの成績のABPC(-)の症例2例中1例は無効であつたが, 1例には有効であつた。

Acne conglobata は, 純粋な意味の感染症ではなく, 生体側の因子の関与が大きく症例として適当でないが, *Staphylococcus* の関与もありうる膿瘍形成に対する抑制効果を見たが無効であつた。

Pustular bacterid の症例2例には, その病巣感染としての慢性扁桃炎に対する効果を期待し, 結果として, 皮膚への膿瘍形成の抑制を見た。いずれにも膿瘍形成の抑制効果が見られた。

副作用としては, 1例に浮腫性紅斑として薬疹が認められた。この症例には, PCアレルギーの既往はなく, 発疹の発現したのは, 内服13日目であつた。ABPCの薬疹発現率は高く, Boston collaborative drug surveillance program の調査²⁾では9%となつている。AMPCは構造的にABPCに近いが, 薬疹の発現率はそれだけでは推察できない。大久保のAMPCの全国統計¹⁾では2.56%となつているが, 本当の発現率は, 広く使用されてはじめてわかることである。今後の検討がまたれる。

ま と め

1. 病巣から分離した *Staphylococcus aureus* に対するMICの分布を見た。
2. 健康成人 (Volunteer) 4名にAMPC 250 mg, ABPC 500 mg, 朝食後30分内服でcross-over試験を行ない血中濃度を比較した。
3. ラットにおける実験で, AMPC, ABPC 10 mg/ラット 経口投与し, 血清・皮膚内濃度を見た。
4. 皮膚感染症10例に使用した。

文 献

- 1) 塩田憲三ほか: シンポジウム「Amoxycillin」, 第21回日本化学療法学会総会, 札幌, 1973
- 2) Collaborative study: Ampicillin rashes. Arch. Derm. 107: 74~76, 1973

USE OF AMOXYCILLIN IN DERMATOLOGY

JIRO ARATA and KIHEI TANIOKU

Department of Dermatology, Okayama University Medical School

(Director : Prof. KIHEI TANIOKU)

1. MIC s of AMPC against 21 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from skin infection were examined. MIC s varied from ≤ 0.05 to 25 mcg/ml, with 5 strains at ≤ 0.05 mcg/ml, 5 at 0.1, 1 at 0.2, 1 at 0.4, 3 at 0.8, 3 at 1.6, 1 at 3.2, 1 at 12, 5 and 1 at 25.

2. Cross-over study of blood concentration of AMPC and ABPC was done in 4 normal volunteers. The administration was done orally 30 minutes after the breakfast at the dosis of 250 mg of AMPC and 500 mg of ABPC. The mean values of blood levels reached to the peak in 2 hours both with AMPC and ABPC. The mean levels of ABPC administration at the dosis of 500 mg were higher than those of AMPC at the dosis of 250 mg.

3. Ten mg/rat of AMPC or ABPC were given orally to rats and the blood and skin levels of the drugs were studied. Both blood and skin showed higher concentration with AMPC than with ABPC.

4. AMPC was used clinically in 10 cases of skin infection. The result obtained was as follows : excellent 1, fine 2, slightly improved 5 and no improvement 2.