

Amoxycillin の眼科的応用のための基礎的および臨床的実験成績

大石正夫・高橋篁子・本山まり子

新潟大学医学部眼科学教室

緒 言

Amoxycillin (以下 AMPC) は、1963年、英国 Becham 社研究所で開発された新しい経口用 PC 剤である。本剤は Ampicillin (ABPC) の誘導体で、ABPC の側鎖のベンゼン核のパラ位に水酸基を導入したもので酸および熱に安定な白色粉末である。

抗菌スペクトラム、抗菌力は Ampicillin とほぼ同じであるが、その特徴は、経口投与により吸収性にすぐれ、Ampicillin と同量の内服により約2倍の血中濃度が得られ、食事の影響がないことである。

私どもはこのたび AMPC の眼科的応用のために基礎的ならびに臨床的実験を行なう機会を得たので、ここに報告したいと思う。

実験方法

(1) 供試菌は教室保存の眼感染症の主なる起炎菌、Koch-Weeks 菌4株、Morax-Axenfeld 菌7株、肺炎球菌8株、ジフテリー菌4株、淋菌1株、連鎖球菌4株、緑膿菌2株および *Staphylococcus aureus* 209 P 1株の31株である。その他、睫毛性眼瞼縁炎および麦粒腫患者から分離したコアグラゼ陽性ブドウ球菌40株も使用した。

(2) 供試剤は藤沢薬品工業 KK 提供の Amoxycillin、力価 808 mcg/mg である。

(3) 発育阻止濃度の測定は日本化学療法学会標準法によつた。

(4) 血中濃度および眼組織内濃度測定には、枯草菌 PCI 219 を用いる薄層カップ法により、検体の希釈は pH 6.8 の Phosphate buffer を用いた。なお標準曲線は同 Buffer によつて作製した。

実験成績

I 抗菌力

教室保存の眼感染症の主なる起炎菌 9 菌種、31株に対する本剤の最小発育阻止濃度は、グラム陽性菌、陰性菌ともに良い抗菌作用を示した。ただし緑膿菌に対しては感受性を示さなかつた (Table 1)。

これを従来の ABPC および PC G と比較すると、抗菌スペクトルは 3 剤ともほぼ類似していた。

II *Staphylococcus aureus* の感受性分布

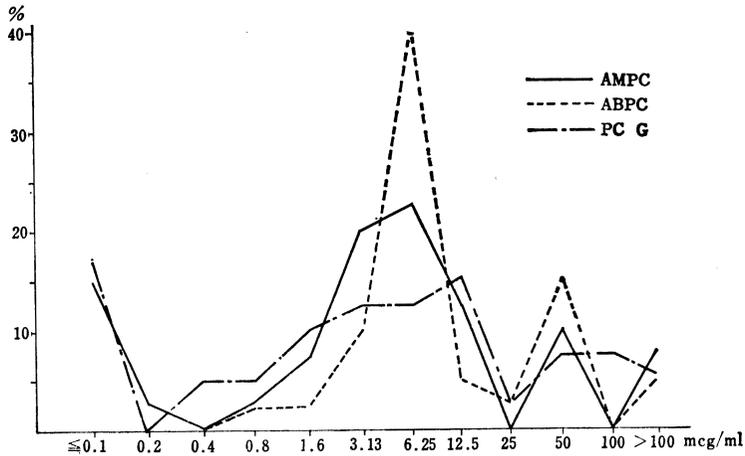
眼化膿症患者から分離した *Staph. aureus* 40株に対する AMPC の感受性は ≤ 0.1 mcg/ml ~ 100 mcg/ml の範囲に分布し、分布の山は 3.13 ~ 6.25 mcg/ml にあり 17株 (42.5%) がこれを占めていた。ABPC, PC G の

Table 1 Antimicrobial spectrum

Organisms	No. of strain	AMPC	ABPC	PC G
Koch-Weeks bacillus	4	1.56	2.5	3~5
Morax-Axenfeld diplobacillus	7	0.005	0.001~0.025	2.5~5
<i>D. pneumoniae</i>	8	0.01~0.78	0.025~1	0.02~0.63
<i>C. diphtheriae</i>	4	0.04~0.39	0.1 ~0.25	0.16~0.31
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	0.01	0.01	0.02
<i>Strept. hemolyticus</i>	2	0.005~0.01	0.05	0.005
<i>Strept. viridans</i>	2	1.56~3.13	1.0	0.005
<i>Ps. aeruginosa</i>	2	>100	>100	>100
<i>Staph. aureus</i> 209 P	1	0.02	0.01	0.02

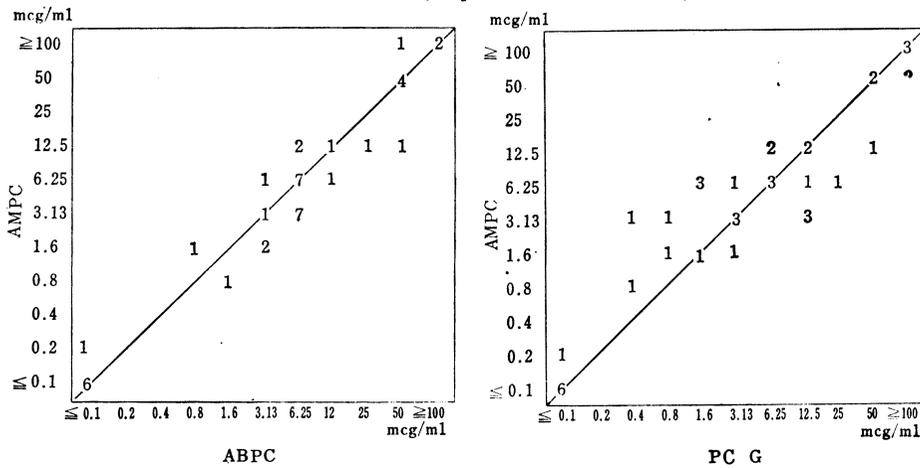
AMPC, ABPC : mcg/ml (Dept. Ophth.)
PC G : u/ml (Niigata Univ.)

Fig. 1 Sensitivity of *Staphylococcus aureus* (40 strains)



Antibiotics	() %											
	≤0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AMPC	6 (15.0)	1 (2.5)		1 (2.5)	3 (7.5)	8 (20.0)	9 (22.5)	5 (12.5)		4 (10.0)		3 (7.5)
ABPC	7 (17.5)			1 (2.5)	1 (2.5)	4 (10.0)	16 (40.0)	2 (5.0)	1 (2.5)	6 (15.0)		2 (5.0)
PC G	7 (17.5)		2 (5.0)	2 (5.0)	4 (10.0)	5 (12.5)	5 (12.5)	6 (15.0)	1 (2.5)	3 (7.5)	3 (7.5)	2 (5.0)

Fig. 2 Cross resistance (*Staph. aureus* 40 strains)



感受性分布と較べてみると、 ≤ 0.1 mcg/ml, 6.25 mcg/ml, 50 mcg/ml の 3 点に peak を有する非常に良く似た分布曲線を示した (Fig. 1)。

なお ABPC, PC G との交叉耐性をみると両剤とも明らかに相関関係を示した (Fig. 2)。

Ⅲ 血中濃度

健康成人に AMPC 250 mg または 500 mg を早朝空腹時に経口投与し、血中濃度を測定した (Fig. 3, Table 2)。

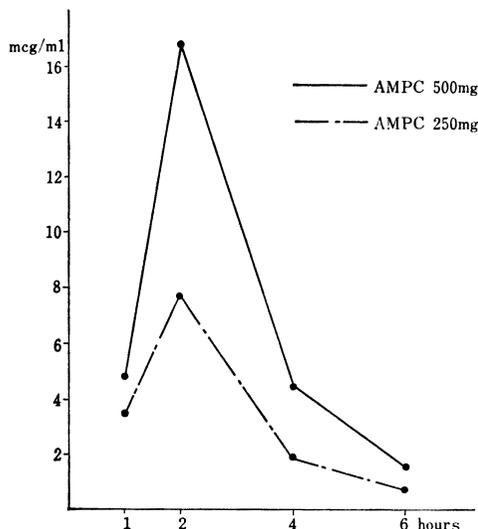
250 mg 投与群では 1 時間後 3.81 mcg/ml, 2 時間後 7.6 mcg/ml, 4 時間後 1.91 mcg/ml, 6 時間後 0.30

mcg/ml, 8時間後には測定不能であつた。

500 mg 投与群では1時間後4.7 mcg/ml, 2時間後16.3 mcg/mlに達し, 4時間後は4.9 mcg/ml, 6時間後1.58 mcg/ml, 8時間後も0.48 mcg/ml認められた。すなわち250 mg 投与群も500 mg 投与群もいずれも peak は内服後2時間目であつた。移行量は peak 時において500 mg 投与群のほうが250 mg 投与群よりも約2.1倍移行していた。

AMPC と ABPC 両剤をそれぞれ500 mg 経口投与し

Fig. 3 Serum concentration of amoxycillin (human)



て cross over にて血中濃度を比較してみると, ABPC では1時間後6.05 mcg/ml, 2時間後2.15 mcg/ml, 4時間後1.14 mcg/ml, 6時間後0.17 mcg/mlであつた。すなわち AMPC のほうが peak は少し遅れるが移行量は peak 時で約2.7倍の高濃度を示した (Fig. 4, Table 3)。

N 眼内移行

1) 前房内移行

2~3kgの白色成熟家兎に本剤を50 mg/kg 経口投与

Fig. 4 Serum concentration of amoxycillin and ampicillin (human, 500 mg)

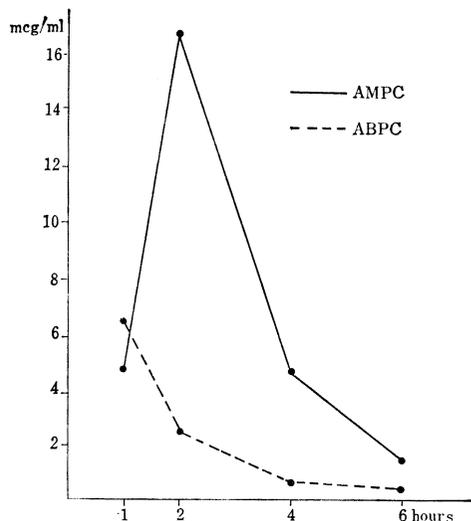


Table 2 Serum concentration of amoxycillin (mcg/ml)

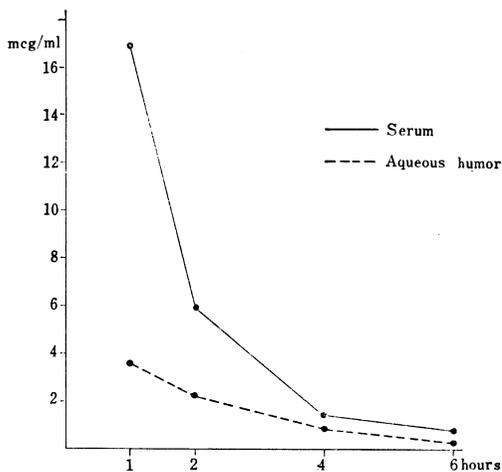
Dosis	Case	Age, Sex	Hours				
			1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.	8 hr.
250 mg	A · K	20y ♀	3.1	4.2	2.01	0.31	<0.1
	M · I	19y ♀	0.85	8.5	1.31	0.47	<0.1
	S · H	20y ♀	6.0	10.0	2.4	0.13	<0.1
	Average		3.31	7.6	1.91	0.30	<0.1
500 mg	M · K	20y ♀	6.0	17.0	6.0	2.60	0.75
	M · S	20y ♀	3.4	15.5	3.9	0.56	0.22
	Average		4.7	16.3	4.9	1.58	0.48

Table 3 Serum concentration of amoxycillin and ampicillin

(500 mg p. o. cross over)

Case	Age, Sex	Hours		1 hr.		2 hr.		4 hr.		6 hr.	
		Drugs		AMPC	ABPC	AMPC	ABPC	AMPC	ABPC	AMPC	ABPC
M · K	20y ♀			6.0	4.2	17	2.1	6.0	1.45	2.6	0.34
M · S	20y ♀			3.4	7.9	15.5	2.2	3.9	0.83	0.56	<0.1
Average				4.7	6.05	16.3	2.15	4.9	1.14	1.58	0.17

Fig. 5 Aqueous and serum level of amoxycillin (rabbits)



Tissues	Hours	mcg/ml			
		1	2	4	6
Aqueous humor		3.46	2.02	0.96	0.32
Serum		16.8	5.94	1.6	0.74
Aqueous humor/Serum		20.6%	34.0%	60.0%	43.2%

した際の前房内移行は Fig. 5 に示すとおりである (Fig. 5)。

すなわち 1 時間後 3.46 mcg/ml で peak に達し、2 時間後 2.02 mcg/ml、4 時間後 0.96 mcg/ml、6 時間後 0.32 mcg/ml 認められた。同時に採血して測定した血中濃度も peak はやはり 1 時間後で移行量は 16.8 mcg/ml、2 時間後 5.94 mcg/ml、4 時間後 1.6 mcg/ml、6 時間後は 0.74 mcg/ml であった。前房/血清比は 20.6~60.0% であった。

2) 眼組織内濃度

房水濃度の peak 時にあたる 1 時間後の眼組織内濃度は Fig. 6 に示した。眼瞼、球結膜、外眼筋などの前眼部組織に良好なる移行を認め、眼内部組織へも水晶体を除いてその他の組織へは良い移行を示した。

これを ABPC の眼内移行と比較するとほとんどの組織において、AMPC のほうが高濃度移行しており、前眼部組織では 1.09~2.4 倍の移行量であった。また前房水へは 2.5 倍、網脈絡膜へは 3.4 倍高濃度移行していた (Fig. 6)。

以上の基礎的検討成績から、AMPC は ABPC に類似の抗菌スペクトルと、*Staph. aureus* 感受性分布を示すものであるが、血中濃度および眼組織濃度では、明らかに ABPC の 2 倍、ないしそれ以上の高い値を示すことが知られたものであった。

これが臨床上、どのような効果となつてあらわれるかは興味あるところである。

以下、臨床成績について述べる。

V 臨床成績

効果判定基準については、病巣部位、病型および起炎菌により多少の相違はあるが、だいたい下記の基準に従がつた。

著効(++)：3 日以内に症状の著しい改善がみられ、

1 週以内に治癒状態に達したもの

有効(+): 3 日以内に症状の軽減がみられ、2 週以内に治癒したもの

やや有効(±): 症状の改善は有効の範疇に入るが化学療法以外の効果が加わつたと考えられるもの (例: 自然排膿)

無効(-): 症状の軽減がみられないもの、または症状の悪化したもの

症例は外麦粒腫 10 例、内麦粒腫 4 例、眼瞼膿瘍 1 例、急性涙囊炎 2 例、角膜浸潤 2 例、角膜潰瘍 3 例および眼窩蜂窩織炎 2 例の計 24 例である (Table 4, Table 5)。

Fig. 6 Ocular tissue concentration (50 mg/kg rabbits)

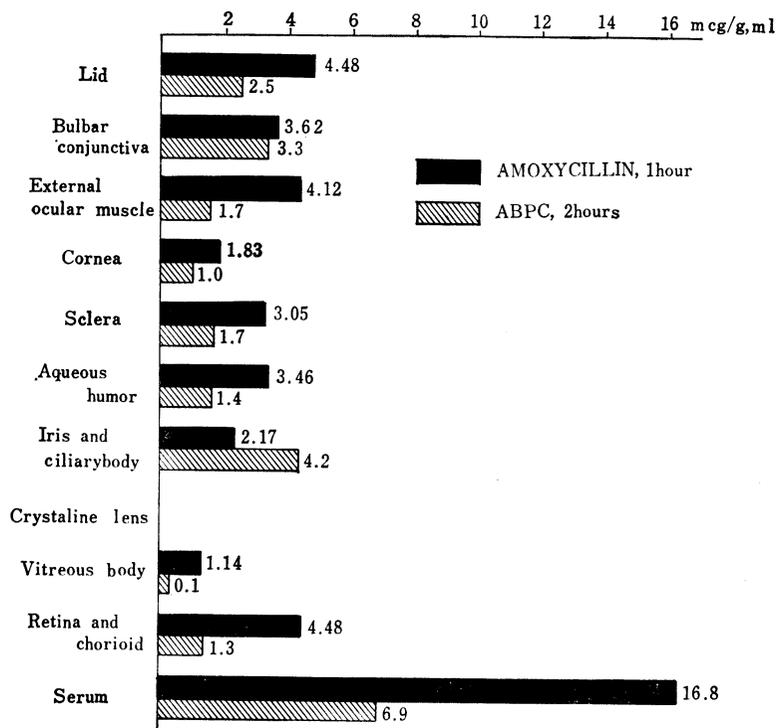


Table 4 Clinical effect of amoxycillin

(No. 1)

Case	Age, Sex	Clinical diagnosis	Organisms	Administration			Result	Side effect
				Dosis/day	Duration	Total		
1	48, ♀	right External hordeolum	<i>Staph. aureus</i>	mg 125×4	days 3	g 1.5	+	-
2	62, ♂	right "	"	250×4	5	5.0	+	"
3	22, ♀	right "	"	"	3	3.0	++	"
4	40, ♂	right "	"	125×4	4	2.0	-	"
5	46, ♂	left "	<i>Staph. aureus</i>	"	3	1.5	++	"
6	20, ♀	left "	"	"	3	1.5	++	"
7	36, ♂	left "	"	"	4	2.0	±	"
8	22, ♂	left "	"	"	3	1.5	++	"
9	34, ♀	left "	"	"	4	2.0	+	"
10	18, ♂	left "	"	"	4	2.0	+	"
11	25, ♂	right Internal hordeolum	<i>Staph. epiderm.</i>	"	3	1.5	+	diarrhoea
12	30, ♀	right "	"	"	3	1.5	+	-
13	42, ♂	left "	<i>Staph. aureus</i>	"	3	1.5	-	"
14	38, ♀	left "	"	"	3	1.5	+	"

Table 5 Clinical effect of amoxycillin

(No. 2)

Case	Age, Sex	Clinical diagnosis	Organisms	Administration			Result	Side effect
				Dosis/day	Duration	Total		
15	26, ♀	right Lid abscess	<i>Staph. aureus</i>	mg 500×4 250×4	days 4) 4)8	g 12.0	+	Dyspepsia
16	58, ♀	right Acute dacryocystitis	"	250×4	7	7.0	+	Anorexia
17	56, ♂	right "	"	"	7	7.0	+	-
18	28, ♀	right Corneal infiltration	<i>Staph. epiderm.</i>	"	5	5.0	+	"
19	17, ♂	left "	"	"	4	4.0	+	"
20	52, ♀	right Corneal ulcer	<i>Staph. aureus</i>	"	5	5.0	+	"
21	62, ♀	right "	<i>Staph. epiderm.</i>	"	5	5.0	++	"
22	48, ♀	right "	<i>Pneumococcus</i>	"	5	5.0	+	"
23	50, ♀	right Orbital phlegmon	<i>Staph. aureus</i>	500×4	7	14.0	+	"
24	18, ♀	right "	"	250×4	7	7.0	++	"

24例中起炎菌を検出できたものは15例でその菌種は11例が *Staph. aureus*, その他 *Staph. epidermidis* 3例, *Pneumococcus* 1例であった。臨床に用いた AMPC には, 1カプセル 125 mg および 250 mg の2種類がある。上記眼化膿症に対して本剤を 125 mg カプセル 1日4回, 0.5 g または 250 mg カプセル 1日4回 1.0 g を原則として投与した。重篤例には 1回 250 mg, 2カプセル, 500 mg を 1日4回計 2.0 g 内服させたものもある。

投与日数は 3~8日にわたり, 投与総量は 1.5 g~14 g である。

外麦粒腫10例中8例には 1日 0.5 g 内服が行なわれ, 3~4日投与で化膿巣はすみやかに吸収, 治癒の傾向がみられている。のこり2例には 1日 1.0 g を投与し, 1例に著効, 他の1例に有効であった。

内麦粒腫はすべて 1日 0.5 g 投与により, それぞれ化膿炎症巣の消滅がみられた。

眼瞼膿瘍の症例は, 右上眼瞼の発赤, 腫脹が高度で瞼裂の狭小を来し, 眼痛が著しい。一部膿点からの穿刺培養で *Staph. aureus* を証明した。本菌は ABPC に高感受性である。

最初 AMPC を 1回 500 mg, 1日4回計 2.0 g 内服させると, 化膿巣は一部自潰, 排膿がみられた後縮少し, 4日までに瞼腫脹は減少, 瞼裂も自開可能となつた。5日以後には AMPC を 1回 250 mg, 1日4回に半減して

Table 6 Clinical effects of amoxycillin

Clinical diagnosis	No. of cases	Results			
		++	+	±	-
External hordeolum	10	4	4	1	1
Internal hordeolum	4		3		1
Lid abscess	1		1		
Acute dacryocystitis	2		2		
Corneal infiltration	2		2		
Corneal ulcer	3	1	2		
Orbital phlegmon	2	1	1		
Total	24	6	15	1	2

4日間投与により, 眼瞼の化膿巣はほとんど消失して, 治癒している。

急性涙囊炎で, *Staph. aureus* を検出した1例および菌検出不能の1例には, 1日 1.0 g を投与し, 7日間に 7.0 g を使用して涙囊部皮膚の発赤, 腫脹は軽減して, 症状の改善がみられた。

角膜浸潤は, 1例の結膜囊内の培養で, *Staph. epidermidis* を認めている。本剤 1日 1.0 g, 4回分服の全身投与に, 眼局所には Flavitan 点眼を併用し, 2例とも約7日までには角膜の浸潤巣は消失して有効であった。

角膜潰瘍の症例は、それぞれ潰瘍部の擦過物から *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis* および *Pneumococcus* を検出している。眼局所にアトロピン点眼、0.5% ABPC 水液の点眼を行ない、AMPC 1日1.0gを投与して、いずれも5日間に5.0gを内服して潰瘍は角膜溷濁をのこして消失、治癒している。

眼窩蜂窩織炎の症例は、2例とも眼窩切開により排出された膿から *Staph. aureus* を培養しえたものであつた。1例には本剤を1日2.0g、他の1例は1日1.0gを投与して経過をみると、7日間に、14g、7gを内服させて、眼窩蜂窩織炎は著しく改善された。

以上、全24例中、著効6例、有効15例、やや有効1例および無効2例の成績で、著効、有効あわせて21例、有効率87.5%である (Table 6)。

副作用としては、3例に胃腸障害がみられたが、投薬を中止するほどでなく、その他の重篤なアレルギー反応は1例にもみられなかつた。

AMPC は、ABPC に較べて、より高い血中濃度がえられることから、これが実際臨床上的ような利点としてあらわれたかについて、私どもの臨床成績からみると、麦粒腫のような軽症例には、1日0.5gの投与量で十分に効果が感じられたが、それ以外の眼化膿症には、1日1.0~2.0gを必要とするものようであつた。

投与量については、さらに症例をまして検討する必要がある。

いずれにしても、AMPCは従来のABPC適応のグラム陽性、陰性菌眼感染症に投与して有用な、新しい抗生剤の1つであると考えられた。

む す び

AMPCの眼科的応用のために行なつた基礎的ならびに臨床的実験の成績は、下記のものであつた。

1) 本剤の最小発育阻止濃度は、Koch-Weeks 菌1.56 mcg/ml, Morax-Axenfeld 菌0.005 mcg/ml, *D. pneumoniae* 0.01~0.78 mcg/ml, *C. diphtheriae* 0.04~0.39 mcg/ml, *N. gonorrhoeae* 0.01 mcg/ml, *Strept. hemolyticus* 0.005~0.01 mcg/ml, *Strept. viridans* 1.56~3.13 mcg/ml, *Ps. aeruginosa* >100 mcg/mlであり、従来のABPC、PCGと比較すると、その抗菌力はほとんど同程度であつた。

2) 眼感染症患者から分離したブドウ球菌40株に対す

る感受性分布は ≤ 0.1 mcg/ml, 3.13~6.25 mcg/ml, 50 mcg/mlの3点にpeakを有するABPC、PCGと非常に類似した分布曲線を示した。また、ABPC、PCGとの交叉耐性をみると明らかな相関関係を認めた。

3) 健康成人に本剤を250 mgまたは500 mg経口投与した場合の血中濃度は、いずれもpeakは2時間後であつた。

その移行量は250 mg投与群では、1時間後3.31 mcg/ml, 2時間後7.6 mcg/ml, 4時間後1.91 mcg/ml, 6時間後0.30 mcg/mlで、500 mg投与群では、1時間後4.7 mcg/ml, 2時間後16.3 mcg/ml, 4時間後4.9 mcg/ml, 6時間後1.58 mcg/ml, 8時間後0.48 mcg/mlで、ABPCと比較するとpeak時において約2.7倍の移行量であつた。

4) 白色成熟家兎眼に50 mg/kg経口投与後の前房内移行は、1時間後3.46 mcg/ml, 2時間後2.02 mcg/ml, 4時間後0.96 mcg/ml, 6時間後0.32 mcg/mlで前房/血清比は20.6%~60.0%であつた。

前房濃度のpeakにあたる1時間後の眼組織内移行は、前眼部、眼内部ともに良好な移行を認め、従来のABPCと比較すると約2~3倍の移行量であつた。

5) 臨床成績を外麦粒腫10例、内麦粒腫4例、眼瞼膿瘍1例、急性涙嚢炎2例、角膜浸潤2例、角膜潰瘍3例、眼窩蜂窩織炎2例について検討した。投与量は500 mg~2g/日、投与日数は3~8日、投与総量は1.5g~14gで著効6例、有効15例、やや有効1例、無効2例で著効、有効あわせて21例(87.5%)であつた。

6) 副作用として下痢1例、消化不良1例、食欲不振1例が認められた。副作用の出現率は12.5%であつた。

擱筆に臨み、岩田教授のご校閲を感謝し、貴重な供試剤の提供をうけた藤沢薬品工業株式会社、協和醸酵工業株式会社に厚くお礼を申し上げます。

文 献

- 1) 大石正夫, 田中幹人, 林日出人: Aminobenzyl penicillin (Viccillin) の眼科的応用. J. Antibiotics, Ser. B 18(3): 205, 1965
- 2) 大石正夫, 今井正雄, 高橋篤子, 滝沢元: Saicillin (Ampicillin) の眼科的応用. 眼科臨床医報 65: 1097, 昭46

LABORATORY AND CLINICAL EXPERIMENTS FOR OPHTHALMIC APPLICATION OF AMOXYCILLIN

MASAO OHISHI, TAKAKO TAKAHASHI and MARIKO MOTOYAMA

Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine

Abstract

The laboratory and clinical experiments were performed on amoxycillin (abbr. AMPC) to apply the drug in ophthalmological field, and the results were obtained as follows.

1) The minimum inhibitory concentration of AMPC was 1.56 mcg/ml against Koch-Weeks bacillus, 0.005 mcg/ml against Morax-Axenfeld bacillus, 0.01~0.78 mcg/ml against *D. pneumoniae*, 0.04~0.39 mcg/ml against *C. diphtheriae*, 0.01 mcg/ml against *N. gonorrhoeae*, 0.005~0.01 mcg/ml against *Strept. hemolyticus*, 1.56~3.13 mcg/ml against *Strept. viridans*, >100 mcg/ml against *Ps. aeruginosa* and 0.02 mcg/ml against *Staph. aureus* 209 P. These values mean that the antibacterial activity of AMPC is nearly equal to that of ABPC or PC G.

2) The AMPC sensitivity was examined on 40 strains of *Staph. aureus* isolated from the patients of eye infection, and it distributed with 3 peaks, ≤ 0.1 mcg/ml, 3.13~6.25 mcg/ml and 50 mcg/ml, distribution curve being quite similar to that of ABPC or PC G.

A clear relationship was observed on the cross resistance between AMPC and ABPC or PC G.

3) AMPC was administered orally at a dose of 250 mg or 500 mg to healthy adults, and the blood concentration reached the peak after 2 hours.

In the group administered 250 mg AMPC, the transferred amounts were 3.31 mcg/ml after 1 hour, 7.6 mcg/ml after 2 hours, 1.91 mcg/ml after 4 hours and 0.30 mcg/ml after 6 hours, whereas, in the group of 500 mg, 4.7 mcg/ml after 1 hour, 16.3 mcg/ml after 2 hours, 4.9 mcg/ml after 4 hours, 1.58 mcg/ml after 6 hours and 0.48 mcg/ml after 8 hours. These amounts at a peak was 2.7 times higher than those with ABPC.

4) Ocular penetration was examined. AMPC was administered orally at a dose of 50 mg/kg to mature white rabbits, and the amounts transferred in aqueous humor were 3.46 mcg/ml after 1 hour, 2.02 mcg/ml after 2 hours, 0.96 mcg/ml after 4 hours and 0.32 mcg/ml after 6 hours. The ratio of aqueous humor to serum was 20.6%~60.0%.

One hour after the administration of AMPC, corresponding to the peak of aqueous humor level, the ocular tissue concentrations were excellent both in outer parts and inner parts of the eyes, proving 2~3 times higher than those with ABPC.

5) The clinical results were investigated with AMPC on 10 cases of external hordeolum, 4 cases of internal hordeolum, 1 case of eyelid abscess, 2 cases of acute dacryocystitis, 2 cases of corneal infiltration, 3 cases of corneal ulcer and 2 cases of orbital phlegmon.

The dose was 500 mg~2g daily for 3~8 days, the total being 1.5~14g. The results obtained were remarkably effective in 6 cases, effective in 15 cases, slightly effective in 1 case and ineffective in 2 cases. The effective cases (remarkably effective plus effective) counted thus 21 (87.5%).

6) As to the side effect with AMPC, there observed 1 case of diarrhoea, 1 case of dyspepsia and 1 case of anorexia.

The ratio of side effect was 12.5%.