

亜急性細菌性心内膜炎における Amoxycillin の内服療法の検討

堀内信宏・林 敏明・朝長昭光・木谷崇和
重野芳輝・長沢達郎・広田正毅・中富昌夫
森 信興・那須 勝・斎藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第2内科

猿 渡 勝 彦

長崎大学中央検査部

(昭和53年3月23日受付)

1. 緒 言

亜急性細菌性心内膜炎(SBE)の原因菌としては、古今を問わず、また国内国外ともに *Streptococcus viridans* によるものが最も多く、その治療法も現在は既に確立された感がある。すなわち、Penicillin G (PCG) が first choice で、検出菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)の5~10倍の血中濃度を絶えず維持するような治療法が推奨されている¹⁻⁵⁾。

しかし臨床的にこれを用いる際には、長期にわたる頻回の注射は患者に与える苦痛が大きく、この点を考慮して種々の投与法が工夫されている。夜間にプロカインPCGを使用したり、結晶PCGの点滴静注と経口ペニシリン剤やアミノ配糖体系抗生剤などを併用したり、さらにはプロベネシッドとの併用など⁶⁾が考慮されている。しかし、その基礎となるものはPCGの筋注であって、長期投与における患者の苦痛は変わらない。

現在までペニシリン系抗生剤(以下PC系と略す)は、内服では血中濃度の上昇が悪いため上述の条件をみたくことはできないと考えられていた。しかし、Amoxycillin (AMPC) は内服で Ampicillin の2倍の血中濃度が得られることが特徴とされ^{7,8)}、内服による胃腸障害も少ないとされていることから、我々は本剤をSBEの治療に利用できないかと考えて検討を加えてみた。AMPCを用いた際とPCGの筋注または静注を行なった際との血中濃度の推移や検出菌に対するMICとの比較、さらには血清殺菌レベルの検討などから、AMPC1回1g(4cap.)、6時間おきの内服(1日4g、分4)は従来のPCGの筋注による治療とほぼ同等の効果をj得ることができると考えられたので、ここにその成績を報告する。

2. 対象症例ならびに実験方法

1) 対象症例

対象症例は最近経験した5例のSBE患者で、その臨床的概要と検出菌およびその抗生剤に対する感受性を

Table 1 に示した。症例は16~53才の女性4例、男性1例の計5例で、このうち4例に心弁膜症を有していた。5例中3例に *Streptococcus mitis* が、2例に *Streptococcus intermedius* ("*Peptostreptococcus*") が検出された。全例PCGを始めとするPC系抗生剤には3濃度ディスク法(栄研)で高感受性を有していた。

2) 血中濃度測定法

SBE患者については、PCG 240万単位点滴静注、PCG 60万単位1回筋注および連続筋注、AMPC 1g内服後の血中濃度を経時的に測定し、健康成人(26~39才、体重55~70kg)5例については、空腹時にAMPC 1g内服およびPCG 40万単位筋注後の血中濃度をcross over法にて経時的に測定した。測定方法は、*Sarcina lutea* を被験菌としたcup法で行なった。なお標準曲線の希釈液は人保存血清を用いた。

3) MIC測定法

日本化学療法学会標準法⁹⁾により測定し、使用培地は *Streptococcus mitis* は Trypticase soy agar を、*Streptococcus intermedius* は7%綿羊血液加TEP寒天培地を使用し、前者は好気性環境下で、後者は嫌気性環境下(アネロボックス)で37°C、18~24時間培養後判定した。接種菌量は10⁸/mlであった。

4) 血清殺菌濃度測定法

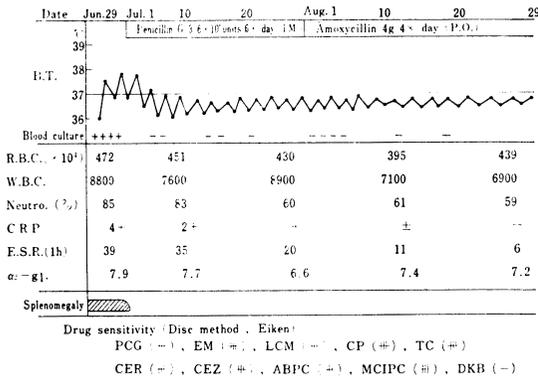
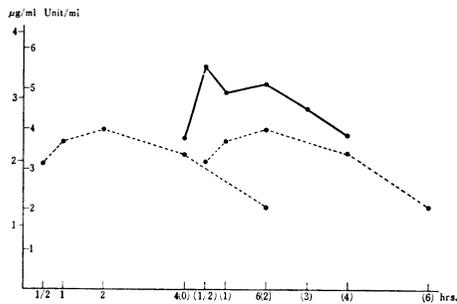
PCG 60万単位、40万単位筋注およびAMPC 1g内服後の最高血中濃度を呈した際の血清および投与6時間後の血清につき、*Streptococcus mitis* に対する殺菌濃度を測定した。血液寒天培地を使用し、血清希釈には人保存血清を用いた。接種菌量は10⁸/mlであった。

3. 成 績

1) 臨床例における検討

上記5症例のうち2症例について種々の検討を加えたので、以下症例を中心に述べる。

a. 症例1 (Fig.1): aortic insufficiency + mitral

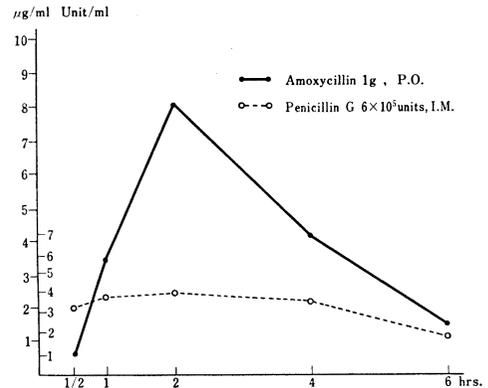
Fig.3 Case 4, M.H.,female, 37 years *Streptococcus intermedius* ("Peptostreptococcus")Fig.4 Serum concentration of penicillin G (6 × 10⁵ units) after intramuscular administration, 4-hourly Case 4, M.H.,female, 37 years

であったから、点滴開始から9時間は MIC を越える血中濃度が得られていたことになり、少なくとも3時間は MIC の 300 倍を越える血中濃度を維持していたことが判明した。

b. 症例 2 (Fig.3) : mitral insufficiency の基礎疾患を有した 37 才の女性。過労後に 38°C 台の弛張熱が出現し、動脈血培養にて連続 4 回 *Streptococcus intermedius* が検出された。PCG 1 回 60 万単位を 4 時間毎に 1 日 6 回、計 360 万単位の筋注を開始した。その後 AMPC 1 日 4g の分 4 内服に変更し、良好な経過をとり再発も認められなかった。

本症例の当初治療時の PCG 60 万単位 1 回筋注後の血中濃度は、筋注後 30 分 3.2 単位/ml, 1 時間 3.7, 2 時間 4.0, 4 時間 3.4, 6 時間 2.1 単位/ml の濃度を示した。これを理解しやすいように Fig.4 には、本症例の連続投与時の血中濃度の実測値を、1 回投与時の血中濃度と対比させて、各々実線と点線で同時に示した。連続投

Fig.5 Serum concentration of amoxycillin and penicillin G. Case 4, M.H.,female, 37 years



与時の血中濃度は筋注前 3.8 単位/ml, 筋注後 30 分 5.6, 1 時間 4.9, 2 時間 5.2, 3 時間 4.5, 4 時間 3.8 単位/ml であった。PCG の *Streptococcus intermedius* に対する MIC は 0.16 単位/ml で、治療中は 1 日中 MIC の 24~35 倍の高い血中濃度を維持していたことが判った。

次に同一症例の AMPC 1g 経口投与時の血中濃度の推移をみると、内服後 30 分 0.6 µg/ml, 1 時間 3.4, 2 時間 8.1, 4 時間 4.2, 6 時間 1.4 µg/ml であった。すなわち、内服 2 時間目に最高血中濃度が得られ、内服後 1~4 時間目までは 3.4~8.1 µg/ml を維持していた。

以上の成績をあわせて、同一症例における AMPC 1g 内服時と PCG 60 万単位筋注時の血中濃度を Fig.5 に示した。AMPC の血中濃度を実線で、PCG のそれを点線で示した。なお単位と µg とのスケールは PCG 1592 単位を 1,000 µg として換算した。PCG の *Streptococcus intermedius* に対する MIC は 0.1 µg/ml であり、AMPC は 0.2 µg/ml であったが、PCG は全経過中 MIC 値の 13~25 倍、AMPC は 3~41 倍と両者とも全経過中 MIC よりはるかに高い血中濃度を維持していた。

2) 健康成人における AMPC および PCG の血中濃度の推移

健康成人 5 名を用いて cross over 法にて AMPC 1g 内服および PCG 40 万単位筋注時の血中濃度を測定した。PCG 40 万単位筋注時の血中濃度は Table 2 に示したが、その平均値は筋注後 30 分 4.1 単位/ml, 1 時間 2.7, 2 時間 1.3, 4 時間 0.42, 6 時間 0.07 単位/ml であった。同様に AMPC 1g 内服時の血中濃度は Table 3 に示したとおり、その平均値は内服後 30 分 3.0 µg/ml, 1 時間 7.3, 2 時間 7.8, 4 時間 4.2, 6 時間 1.0 µg/ml であった。これら PCG, AMPC 両者の結果を単位換算し

Table 2 Serum concentration of penicillin G (4×10^5 units, I.M.) (5 healthy adult males, cross over)

Case	Time	Unit/ml				
		1/2	1	2	4	6hrs.
No. 1, N. H., 30y, 70 kg		6.0	3.2	1.2	0.41	0.03
No. 2, H. T., 29y, 63 kg		4.2	2.7	0.92	0.14	0.03
No. 3, K. F., 39y, 65 kg		3.8	2.0	0.78	0.10	0
No. 4, K. M., 29y, 56 kg		3.4	2.7	1.2	0.62	0.12
No. 5, T. F., 26y, 55 kg		2.9	2.8	2.3	0.85	0.15
Average		4.1	2.7	1.3	0.42	0.07

(unit/ml)

Table 3 Serum concentration of amoxycillin (1g, p. o.) (5 healthy adult males, cross over)

Case	Time	$\mu\text{g/ml}$				
		1/2	1	2	4	6hrs.
No. 1, N. H., 30y, 70 kg		0.7	5.7	7.5	3.3	0.7
No. 2, H. T., 29y, 63 kg		6.5	10.0	5.2	2.3	0.7
No. 3, K. F., 39y, 65 kg		4.2	8.4	10.0	6.5	1.5
No. 4, K. M., 29y, 56 kg		1.9	8.6	9.3	2.4	1.1
No. 5, T. F., 26y, 55 kg		1.5	3.9	7.0	6.4	1.2
Average		3.0	7.3	7.8	4.2	1.0

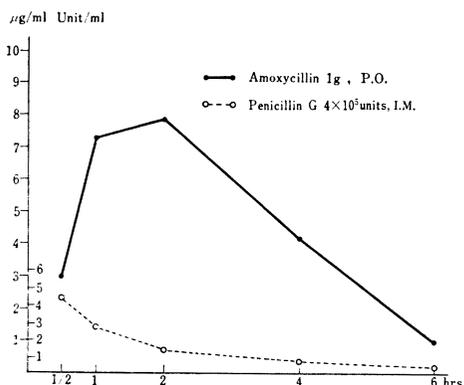
 $(\mu\text{g/ml})$

たスケールで同時に図示したのが Fig. 6 である。検出菌に対する両薬剤の MIC 値では、すでに述べたように PCG のほうが AMPC の約 2 倍の抗菌力を有する結果であったが、AMPC 1g 内服でも PCG 40 万単位筋注に劣らないほどの有効血中濃度が維持された。

3) 血清殺菌濃度

PCG 60 万単位と 40 万単位, AMPC 1g 投与後の最高血中濃度を呈した時の血清および投与 6 時間後の血清の *Streptococcus mitis* に対する殺菌濃度を血清希釈

Fig. 6 Serum concentration of amoxycillin and penicillin G. 5 healthy adult males, cross over



倍数で調べ、この成績を Table 4 に示した。PCG 60 万単位筋注後の最高血中濃度は 2 時間後にみられ、血清殺菌濃度は 16 倍、6 時間後のそれは 4 倍であった。PCG 40 万単位の場合は、筋注後 30 分に最高血中濃度がみられ、血清殺菌濃度は 2 倍、6 時間後は有効殺菌濃度は存在しなかった。AMPC 1g の場合は、内服後 2 時間に最高血中濃度がみられ、血清殺菌濃度は 16 倍、6 時間後のそれは 4 倍であった。

以上から、AMPC 1g 内服時の成績は、PCG 40 万単位筋注よりも血清殺菌濃度は高く、PCG 60 万単位にほぼ近い成績が得られた。

4. 考 按

SBE は自然治癒をみる事がなく、抗生剤の出現以前は本症がいかにか重篤な疾患であったかは FINLAND らの報告¹⁰⁾をみても理解できる。彼らの報告によると、Boston City Hospital における 1933~1965 年までの SBE の集計では、抗生剤登場前の 1933~1941 年までの本例 107 例中での生存は 2 例にすぎなかったとしてい

Table 4 Bactericidal activities of serum after administration of PCG or AMPC

	Serum concentration	Dilution of serum						
		1 ×	2 ×	4 ×	8 ×	16 ×	32 ×	64 ×
Penicillin G 6×10^5 units, i. m. after 2 hrs.	4.0 unit/ml (2.5 $\mu\text{g/ml}$)	+++	+++	+	+	+	—	—
" " after 6 hrs.	2.1 unit/ml (1.3 $\mu\text{g/ml}$)	++	+	+	—	—	—	—
Penicillin G 4×10^5 units, i. m. after 1/2 hrs.	4.2 unit/ml (2.6 $\mu\text{g/ml}$)	++	+	—	—	—	—	—
" " after 6 hrs.	0.03 unit/ml (0.02 $\mu\text{g/ml}$)	—	—	—	—	—	—	—
Amoxycillin 1g p. o. after 2 hrs.	8.1 $\mu\text{g/ml}$	+++	+++	++	+	±	—	—
" " after 6 hrs.	1.4 $\mu\text{g/ml}$	++	+	±	—	—	—	—

る。とくに *Streptococcus viridans* (本稿の症例では *Streptococcus mitis*) と *Staphylococcus albus* による SBEに限ってみると、ペニシリン登場前の生存率は0~2%であったものが、ペニシリン普及後の1947年以降は50~85%と大幅に増加している。池本¹¹⁾や我々⁵⁾の *Streptococcus viridans* による菌血症における成績をみても、最近はその予後は極めてよいものと言えよう。しかしペニシリン普及後においても、*Streptococcus viridans* 以外の起炎菌による菌血症の生存率は相変わらず低く、化学療法が発達している今日でも、なお重篤な疾患の1つと考えられる。

SBEの原因菌は古今を問わず *Streptococcus viridans* が最も多く(50~70%)^{1)~5), 20)}, *Staphylococcus, enterococcus* がこれに続いている。この *Streptococcus viridans* の薬剤感受性は、最近でもペニシリン系をはじめとする諸抗生剤に高感受性であることから¹²⁾, その治療法も従来と余り変りはない。*Streptococcus viridans* が検出された場合には、従来から PCG の大量使用が first choice とされていて¹³⁾, その使用に関しては、PCG 筋注の投与間隔と血中最低濃度との関連を理論的に述べた1950年のEAGLEの報告¹⁴⁾が現在なお参考にされている。自然治癒がないことから、その治療は抗生剤の殺菌力の程度に依存され、最低血中濃度とMICとの関連が治療上必要であろうとされている。MICの2倍程度の濃度では中途からの菌の再増殖がみられる¹⁵⁾ことから、長谷川ら^{12), 16)~18)}や古屋⁶⁾は抗生剤の最低血中濃度を分離株のMICの6~10倍以上に保つような治療法を推奨している。我々は従来のPCG治療に代りうる抗生剤として、AMPCにつき検討を加えたわけであるが、AMPCの *Streptococcus mitis* に対するMICは0.2 µg/mlであり、本剤1g内服後30分から6時間までの血中濃度は1.0~7.8 µg/mlで、MICの5~約40倍という高い有効血中濃度が得られた。

血中濃度とMICの関係を論じる際、最近では、MICよりも血清殺菌濃度(BCL)との関係を重視する傾向にある。BLOUNT¹⁹⁾は、抗生剤投与後の患者血清の10倍希釈液が検出菌に殺菌力を持つような投与法を推奨している。我々もAMPC1g内服時のBCLをPCGのそれと比較検討した。AMPC1gの場合、内服後6時間までは4~16倍の殺菌濃度が得られ、これは、PCG40万単位筋注よりも殺菌濃度は高く、60万単位のそれに近い成績であった。これらの事実から、AMPC1回1g6時間おき、すなわち1日4g分4の内服で、従来のPCG療法に代りうる十分な臨床効果が期待できると思われた。

Streptococcus intermedius は従来 *Peptostreptococcus* に分類されていた菌であるが、乳酸を産生するこ

とにより、BERGEY'S Manual 第8版²¹⁾では *Peptostreptococcus* から除外され、*Streptococcus* の中に位置づけられようとしているが、現在のところ、その分類学的位置づけは広く認められてはいない。本稿では本菌を *Streptococcus* として分類し *Streptococcus intermedius* として報告した。

5. 結 論

我々は亜急性細菌性心内膜炎に対する従来のPCG治療に代りうる抗生剤として、AMPCにつき検討した。AMPCの *Streptococcus mitis* に対するMICは0.2 µg/mlであり、本剤1g内服後30分から6時間までの血中濃度は1.0~7.8 µg/mlで、MICの5~約40倍という高い有効血中濃度が得られた。AMPC1g内服時の血清殺菌濃度をPCGのそれと比較したところ、6時間までに4~16倍の殺菌濃度が得られ、これはPCG40万単位筋注よりも殺菌濃度は高く、60万単位のそれに近い成績であった。これらの事実から、AMPC1日4g分4の内服で、従来のPCG療法に代りうる十分な臨床効果が期待できると思われた。

文 献

- 1) 真下啓明：近年における細菌性心内膜炎および敗血症の推移と変貌。診断と治療 59：1813~1819, 1971
- 2) 富岡 一, 内田 博：原因菌の変遷—敗血症—。モダンメディア 19：210~216, 1973
- 3) 富岡 一：感染症における原因菌の変遷。慶応医学 50：496~505, 1973
- 4) CHERUBIN, C. E. & H. U. NEU: Infective endocarditis at the Presbyterian Hospital New York City from 1938~1967. Amer. J. Med. 51: 83~96, 1971
- 5) 原 耕平, 斎藤 厚：抗生物質の選び方と使い方—実地医家のために—。南江堂, 東京・京都, 1974
- 6) 古屋 暁一：敗血症—SBEを含む—。内科 29：231~235, 1972
- 7) 原 耕平, 斎藤 厚, 中富昌夫, 岩永正明, 那須勝, 猿渡勝彦, 林 愛, 餅田親子: Amoxycillin にかんする基礎的研究ならびに呼吸器感染症への応用。Chemotherapy 21: 1522~1533, 1973
- 8) 原 耕平, 那須 勝：細菌感染症と化学療法剤。現代医療 8：11~18, 1976
- 9) 石山俊次, 上田 泰, 桑原章吾, 小酒井望, 古屋 暁一, 紺野昌俊, 藤井良知：最小発育阻止濃度測定法の標準化について。Chemotherapy 16：98, 1968
- 10) FINLAND, M. & M. W. BARNES: Changing etiology of bacterial endocarditis in the antibacterial era. Ann. Int. Med. 72: 341~348, 1970
- 11) 池本秀雄, 中沢信八, 山内英士, 小酒井望：敗血症・菌血症。最新医学 22: 2320~2330, 1967

- 12) 長谷川弥人, 富岡 一, 小林芳夫, 内田 博: 敗血症, 亜急性細菌性心内膜炎。内科 35: 1345~1354, 1975
- 13) WILLIAMS, T. W.; J. VIROSLAV & V. KNIGHT: Management of bacterial endocarditis—1970, Amer. J. Cardiol. 26: 186~191, 1970
- 14) EAGLE, H.: The bactericidal action of penicillin *in vivo*. Ann. Int. Med. 33: 544~571, 1950
- 15) 長谷川弥人, 富岡 一: 細菌性心内膜炎の治療。臨床と研究 45: 1478~1484, 1968
- 16) 長谷川弥人, 富岡 一: 細菌性心内膜炎。内科 27: 1076~1081, 1971
- 17) 長谷川弥人: 細菌性心内膜炎の治療。Medicina 10: 1562~1563, 1973
- 18) 長谷川弥人, 富岡 一: 敗血症と亜急性細菌性心内膜炎。内科 25: 1148~1151, 1970
- 19) BLOUNT, J. G.: Bacterial endocarditis. Amer. J. Med. 38: 909~922, 1965
- 20) 那須 勝, 堤 恒雄, 堀内信宏, 中富富夫, 広田正毅, 森 信興, 斎藤 厚, 原 耕平: 菌血症48症例の検討。感染症学雑誌 50: 323~328, 1976
- 21) ROGOSA, M.: Genus II. *Peptostreptococcus*. BERGEY'S Manual of Determinative Bacteriology 8th ed. (BUCHANAN, R. E. & GIBBONS, N. E.), The Williams & Wilkins, 522~525, 1974

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON AMOXICILLIN IN THE TREATMENT OF SUBACUTE BACTERIAL ENDOCARDITIS

NOBUHIRO HORIUCHI, TOSHIAKI HAYASHI, AKIMITSU TOMONAGA, TAKAKAZU KIYA,
YOSHITERU SHIGENO, TATSURO NAGASAWA, MASAKI HIROTA, MASAO NAKATOMI,
NOBUOKI MORI, MASARU NASU, ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

KATSUHIKO SAWATARI

The Clinical Laboratory of Nagasaki University Hospital

Comparative studies between amoxycillin (AMPC) and penicillin G (PCG) were carried out in order to clarify whether AMPC can take place of PCG in the chemotherapy of subacute bacterial endocarditis (SBE).

The results were as follows:

1) The minimal inhibitory concentration (MIC) of AMPC against *Streptococcus mitis* isolated was $0.2 \mu\text{g/ml}$. Serum levels of AMPC from 30 minutes until 6 hours after oral administration to 5 healthy adult volunteers at the dose of 1 ranged from $1.0 \mu\text{g/ml}$ to $7.8 \mu\text{g/ml}$ on the average, which were 5 to 40 times higher than MIC of AMPC against *S. mitis*.

2) The serum bactericidal activities after oral administration of AMPC at the dose of 1 to a patient with SBE were compared with those of PCG after intramuscular injection at the dose of 400,000 or 600,000 units. Reciprocal titer of bactericidal activities of AMPC against *S. mitis* was 4 to 60 times and it was higher than those titers after 400,000 units PCG injection, being almost same as those of 600,000 units injection.

From the above mentioned results, it is considered to be useful to give AMPC orally at the dose of 1g 6 hourly in a day to patients with SBE instead of PCG injection.