

Amoxycillin にかんする研究

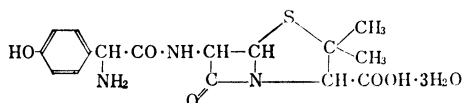
真下啓明・深谷一太・国井乙彦・鈴木 誠

東京大学医科学研究所内科

まえがき

Amoxycillin は BRL 2333 とよばれ、ピーチャム研究所で合成された新合成ペニシリンで、Ampicillin のベンゼン核の para の位置に OH 基を導入した物質で、その構造式は Fig.1 のようである。Ampicillin と同じく広域スペクトルを有しているが、交叉耐性が完全に存在する。また内服で吸収がよく、同量の内服で Ampicillin の 2 倍の血中濃度がえられるといわれる¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。本剤について行なった諸検討について報告する。

Fig. 1



I 方法ならびに成績

1) 感受性試験

臨床分離黄色ブドウ球菌、大腸菌などの Amoxycillin に対する感受性試験を、Ampicillin と比較しつつ、日本化学療法学会標準法にて施行した。その成績は

Table 1 Sensitivities of *Staphylococcus aureus* to amoxycillin and ampicillin

MIC (mcg/ml)	Amoxycillin	Ampicillin
>100	2	2
100	0	0
50	1	1
25	0	3
12.5	4	2
6.3	3	2
3.1	4	3
1.6	3	5
0.8	2	1
0.4	1	2
0.2	3*	2*
Total	23	23

* Including 209 P

Table 2 Sensitivities of *Enterobacteriaceae* to amoxycillin and ampicillin

MIC (mcg/ml)	Amoxycillin	Ampicillin
<i>E. coli</i>		
>100	4	3
100		1
25		2
12.5	4	3
6.3	3	2
total	11	11
<i>Enterobacter</i>		
>100	1	1
<i>Klebsiella</i>		
>100	1	2
100	1	

Table 1, 2 のようで、両者の間にはほとんど差をみとめず、耐性菌では両者に交叉を示した。

2) 体液濃度測定

溶連菌 S-8 株を用いる鳥居重層法によつた。標準曲線は pH 7.0 の M/15 磷酸緩衝液希釈にて作製した。

3) 家兎胆汁・尿・血中濃度

2羽の家兎において総胆管にカニューレを挿入し、また尿道から採尿しうるようにしておき、Amoxycillin 50 mg/kg を浮遊液として胃管にて直接胃内投与したのち、経時的に胆汁・尿・血液を採取してそれぞれの濃度を測定した。その成績は Fig 2, 3 のようである。それぞれのピーク値および両者の平均値をとり、また胆汁中濃度の血中濃度に対する比、尿中濃度の血中濃度に対する比をピーク値について示すと、Table 3 のようであり、胆汁中濃度は血中濃度とほぼ同高、尿中濃度は血中濃度の約90倍に達した。

4) マウス臓器内濃度

マウスに 300 mg/kg 経口投与後の臓器内濃度を、投与後15分、45分、2時間後に1群3匹のマウスを屠殺して型のような方法⁵⁾で検討した。その成績は Fig. 4 のようで、ピーク値は肝・腎・肺・脳の順であつた。教

Fig. 2 Bile, urine and serum level after oral administration of amoxycillin to a rabbit at dose of 50 mg/kg Rabbit No. 1

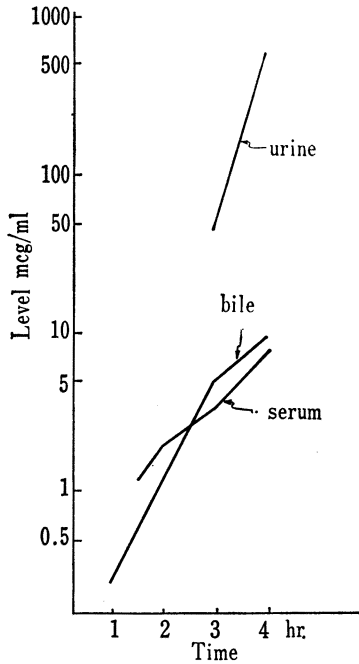


Fig. 3 Bile, urine and serum level after oral administration of amoxycillin to a rabbit at dose of 50 mg/kg Rabbit No. 2

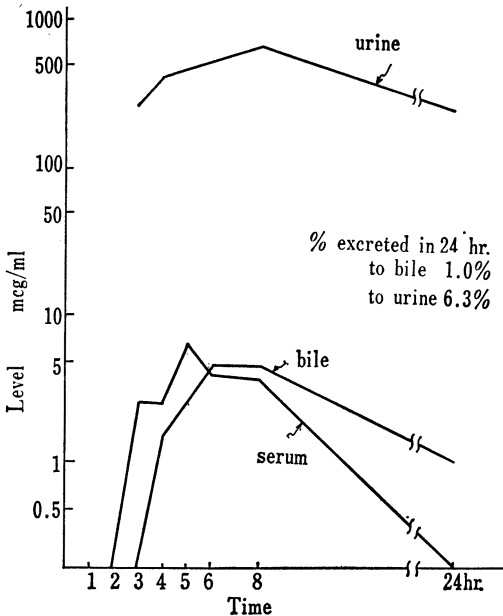


Table 3 Bile, urine and serum level of amoxycillin dosing to rabbits

	Rabbit		Mean
	No. 1	No. 2	
Peak level (mcg/ml)			
bile	9.3	4.6	7.0
urine	565	662	614
serum	7.4	6.4	6.9
Ratio			
bile/serum	1.3	0.7	1.0
urine/serum	76.4	103.4	89.9

Fig. 4 Organ level after oral administration of amoxycillin at dose of 300 mg/kg to mice

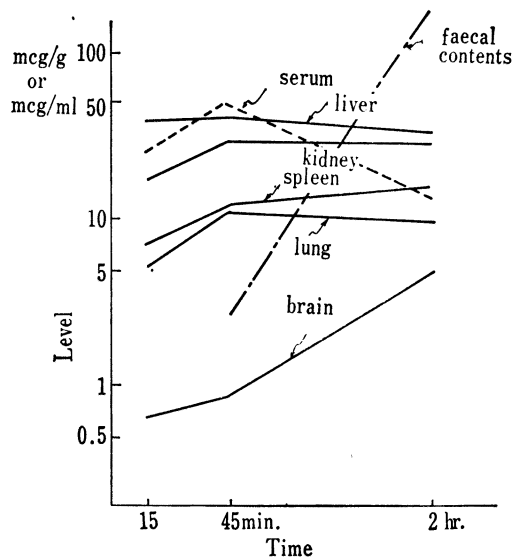


Table 4 Comparison of peak value after oral administration of amoxycillin and ampicillin Each given at 300 mg/kg to mice

Organ	Peak value (mcg/g or ml)		Ampicillin
	Amoxycillin	Ampicillin	Ampicillin
Liver	40	9.5	4.2
Spleen	15	4.2	3.6
Lung	11.5	8.0	1.4
Kidney	29	18.0	1.6
Serum	50	10.8	4.6

室⁵⁾の Ampicillin の同量投与の成績と比較すると Table 4 のようで、Amoxycillin 投与時の各臓器内濃度のピーク値は、Ampicillin 投与時のそれに比し、1.4~4.2 倍に達した。

マウス臓器ホモジネートとの混合による力価の残存率は Table 5 のようで、各臓器において力価の減少をみとめた。腸内容との混合で著しい力価減少をみとめたが、不活化酵素産生菌の存在を思わせた。

Table 5 Remaining rate after mixing mice organs with amoxycillin in 5 fold. Starting concentration : 21 mcg/ml

Organs	Remaining rate (%)
Liver	62
Spleen	48
Kidney	31
Lung	52
Brain	38
Serum	93
Faecal contents	3

5) 家兎尿・家兎およびラット胆汁の Bioautography さきの実験にてえられた家兎胆汁・尿について、醋酸エチル：メタノール：水=6：2：1 の溶媒系を用い、シリカゲル平板 (Kieselgel 60 F 254, Merck) にて薄層クロマトグラフィを行なつたのち、*Sarcina lutea* を試験菌として Bioautogram を作製した。標準物質は 100 mcg/ml のものを 1 μ l、尿では 10 倍希釈液を 1 μ l、胆汁ではピーク値を示したものについて 75 μ l をスポッ

トした。そのシエーマは Fig. 5 のようで、家兎尿では Amoxycillin と同じ Rf の阻止円だけを認めたのに対し、胆汁では異なつた Rf 値の小さな阻止円 1 つをみとめ、これは PC G の Rf 値と近い Rf 値であつた。胆汁のスポット量を 30 μ l とするとこのスポットは認められなくなつた。なお *in vitro* で家兎胆汁と Amoxycillin 200 mcg/ml を等量混合し、1 時間 37°C においたものでは Amoxycillin だけのみとめた。また無処置家兎肝臓の 5 倍希釈ホモジネートをつくり、Amoxycillin 200 mcg/ml と等量混合し、37°C 1 時間放置后、遠沈上清をスポットしたが、Amoxycillin と同じ Rf の阻止円だけのみとめた。Ampicillin についても同様に肝臓ホモジネートとの混合実験を行なつたが、同様に Ampicillin だけのみとめた。またラットの胆管にカニューレを挿入してのち、Amoxycillin 300 mg/kg を経口投与してえられた胆汁について同時に検討した。この場合は胆汁中濃度が高いことが知られているので、スポット量は 10 μ l 程度であつた。ラットでは Amoxycillin と同じ Rf の位置に阻止円を明瞭にみとめた。

6) 臨床成績

10 例の外来患者に使用した成績を Table 6 にまとめて示す。表皮ブドウ球菌による腎盂腎炎では、Amoxycillin に対する原因菌の MIC 値が 0.8 mcg/ml であつて、臨床的に有効であり、中間尿培養で *Klebsiella* を $>10^5$ /ml みとめ、その MIC 値が >100 mcg/ml であつた 1 例には当然無効であつた。その他、原因菌不明の急性大腸炎 5 例全例に有効であつた。溶連菌による扁桃炎 1 例にはゆつくりと奏効した印象であつた。また慢性気管支炎の急性増悪例では、喀痰培養で常在菌叢だけを

Fig. 5 Bioautogram of various samples

Solvent : EtOAc : MeOH : H₂O = 6 : 2 : 1

Test strain : *Sarcina lutea*

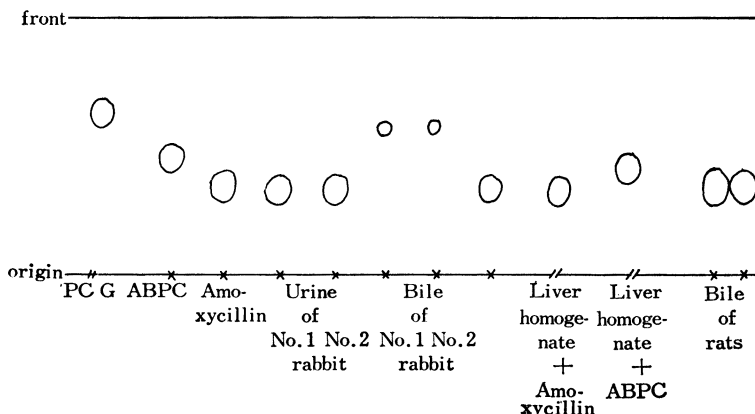


Table 6 Clinical results of amoxycillin

Cases	Diagnosis		Organism isolated	Dosage & period of amoxycillin	Clinical course	Side effects
Y. T. 30 y.	♀	Tonsillitis	<i>Str. hemolyticus</i>	Daily 1 g 17 days	Fair	None
R. O. 81	♂	Chr. bronchitis	Normal flora	1 g 14	Fair	None
H. I. 45	♀	Pyelonephritis	<i>Klebsiella</i> >10 ⁵ /ml	1 g 7	Poor	None
K. H. 27	♂	Colitis	Normal flora	1 g 3	Good	None
M. M. 26	♂	Colitis	Normal flora	1 g 5	Good	None
K. N. 13	♂	Colitis	Normal flora	1 g 2	Good	None
E. F. 18	♂	Rheumatic fever		0.75 g 7	Not clear	None
T. T. 60	♀	Colitis	Normal flora	1 g 4	Good	None
M. E. 48	♀	Colitis	Normal flora	1 g 3	Good	Exanthema
K. K. 59	♀	Pyelonephritis	<i>Staph. epider.</i> 10 ⁵ /ml	1 g 10	Good	None

みとめた例であつたが、有効とされた。1例では一過性の麻疹様発疹が両前腕にみられ、内服後2、3日でみとめられたが、3日間投与終了後やがて消退した。その他に副作用をみとめなかつた。

II 考 察

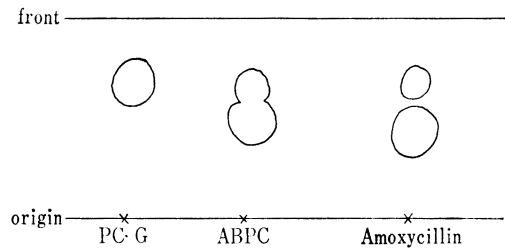
私共の成績からみると、家兎胆汁中濃度が血中濃度のレベルまでの上昇に止まり、比較的低値を示したが、これは動物種の問題が先ず考えられるところであり、ヒトではもつと高い胆汁中濃度が期待しうるのかもしれない。家兎胆汁では Bioautogram 上、原物質と異なつた位置に阻止円がみとめられた。Amoxycillin については抗菌活性を有する代謝物は検出されないことがヒト尿の検索で報告^{2),3)}されている。

異なつた薄層平板を用い、Amoxycillin 投与家兎胆汁についてスポット量を20 μ lとして TLC を行ない、同様の操作で Bioautogram を作製した成績⁶⁾によると、Amoxycillin 以外の活性物質はみとめられなかつた。無処置家兎肝のホモジネートとの混合実験でも、Amoxycillin だけをみとめたに止まり他の活性物質は認められなかつた。また問題の阻止円は PC G の Rf 値よりやや小さい Rf 値を示し、大量の胆汁をスポットしたために、上昇が不十分であつたため、かような現象を呈したと考えれば、PC G であることも考えられる。胆汁排泄のさいに、Amoxycillin に比して、Amoxycillin 中に微量にふくまれる PC G が選択的に胆汁中に現われて組成の変動を来したことが想定される。

家兎胆汁のスポット量を減じて60、45 μ lとしても同様の抗菌スポットをみとめたが、30 μ lでは認められなかつた。

Amoxycillin, Ampicillin の100 mcg/mlを5 μ lスポットして同一溶媒系で、PC G とともに TLC を行ない、Bioautogram をつくと、両者とも PC G と

Fig. 6



Rf 値の一致した抗菌スポットをみとめることができた (Fig. 6)。従がつて両者とも PC G がふくまれていることを裏付ける所見と考えられる。

なお、検定菌 *Sarcina lutea* の Amoxycillin と PC G に対する MIC 値を治療標準法で比較したが、両者とも 0.0007 mcg/ml で差をみとめなかつた。従がつて感受性の差による影響はないものと考えられた。

また血中濃度・臓器内濃度が Ampicillin を上廻ることの臨床上の意義はさらに検討される価値があろう。

III 結 論

新抗生物質 Amoxycillin について2、3の検討を行ない、その結果を述べる。

1. 臨床分離黄色ブドウ球菌、大腸菌などの Amoxycillin に対する感受性値は Ampicillin のそれと同等であり、交叉耐性が完全に存在した。

2. 家兎に経口投与後の胆汁中濃度は血中濃度と同程度、尿中濃度は血中濃度の約90倍に上昇した。

3. マウスに経口投与時の各臓器内濃度は Ampicillin の同量投与時の1.4ないし4.2倍に達した。

4. 家兎に経口投与後の胆汁、尿、*in vitro* での無処置家兎胆汁・肝ホモジネートとの混合物などについて Bioautogram を行ない、その成績を考察した。

5. 臨床的に種々なる感染症10例に使用し、8例有効であった。1例に一過性の発疹をみとめた外、副作用はみられなかった。

References

1. SUTHERLAND, R. & G. N. ROLINSON : α -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new semisynthetic penicillin : *in vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* -1970 : 411~415, 1971
2. ACRED, P.; P. A. HUNTER, L. MIZEN & G. N. ROLINSON : α -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new broad-spectrum semisynthetic penicillin : *in vivo* evaluation. *ibid.* 416~422, 1971
3. SUTHERLAND, R.; E. A. P. CROYDON & G. N. ROLINSON : Amoxycillin : A new semi-synthetic penicillin. *Brit. Med. J.* 3 : 13~16, 1972
4. BODEY, G. P. & J. NANCE : Amoxycillin : *in vitro* and pharmacological studies. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1 (4) : 358~362, 1972
5. 北本治・深谷一太 : 抗微生物剤の生体内動態に関する研究, ABPC および PPPC について。 *J. Antibiotics, Ser. B* 16(2) : 109~112, 1963
6. 藤沢薬品中央研究所 : 私信

STUDIES ON AMOXYCILLIN

KEIMEI MASHIMO, KAZUFUTO FUKAYA, OTOHIKO KUNII and MAKOTO SUZUKI

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

Summary

On amoxycillin, a new derivative of ampicillin, several investigations were performed and the following results were obtained.

1. The sensitivities of amoxycillin against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and some *Enterobacteriaceae* were similar to those of ampicillin.
2. The biliary level following oral administration of amoxycillin to rabbits was equal to that of serum, whereas the urinary level reached about 90 times higher than that of serum.
3. Each organ level following oral administration of amoxycillin to mice was found 1.4 to 4.2 times higher than that of the same dose administration of ampicillin.
4. Bioautograms of bile and urine of rabbits given amoxycillin and the mixture of amoxycillin with bile or liver homogenate of untreated rabbit *in vitro* were investigated, and the results were discussed.
5. Clinically amoxycillin was administered to ten patients with various kinds of infectious diseases, and good effects were obtained in eight of them. Except that exanthema was noticed in one case, there were no side effects in any other cases.