

Amoxycillin にかんする研究

上田 泰・松本文夫・斉藤 篤・嶋田甚五郎・小林千鶴子

大森雅久・柴 孝也・山路武久・三枝幹文

東京慈恵会医科大学上田内科

I はじめに

Amoxycillin (以下 AMPC と略) は構造上 Ampicillin (以下 ABPC と略) に類似した広域合成 penicillin 剤である。

AMPC の抗菌 spectrum および抗菌力は ABPC のそれに類似しているが、消化管からの吸収効率は良好で、同量使用では ABPC の約 2 倍の血中濃度がえられる点に特長がある。

ここでは、本剤の抗菌力、吸収・排泄などの基礎的事項ならびに臨床成績について、以下記述する。

II 実験方法

1. 抗菌力

病巣分離の *Staph. aureus*, *E. coli* および *Kleb. pneumoniae* それぞれ 50 株に対する AMPC の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準じて測定し、あわせて ABPC のそれと比較検討した。

2. 吸収・排泄・臓器内濃度

1) 血中濃度

健康成人に AMPC, ABPC の両剤を早朝空腹時、食後および連続経口使用した際の血中濃度を cross over にて測定するとともに、腎機能障害時における血中濃度の推移についても検討した。cross over に際しては原則として 3 日間以上の間隔をおき、薬剤は水約 150 ml とともに内服使用した。

血中濃度測定方法には、溶連菌 S-8 株を検定菌とした鳥居・川上重層法を用い、standard curve は pH 7.2 のリン酸緩衝液 (PBS) 希釈で求めた。

a) 早朝空腹時に内服した際の血中濃度

健康成人 4 例に AMPC 250 mg, 500 mg および ABPC 500 mg を cross over で早朝空腹時に 1 回内服使用し、それぞれ 1/2, 1, 2, 4, 6 時間後の血中濃度を測定した。

b) 食後に内服した際の血中濃度

前記の 4 例に AMPC 500 mg を、またそのうちの 2 例には ABPC 500 mg を食後 1 時間に 1 回内服使用し、1, 2, 4, 6 時間後の血中濃度を測定して、本剤の血中濃度におよぼす食事の影響を検討した。

c) 連続使用時の血中濃度

急性咽頭炎、急性腎盂腎炎患者各 1 例に、AMPC 500 mg を 1 日 3 回 (早朝空腹時、昼食 30 分後および夕食 1 時間または 3 時間後) 内服使用した際の血中濃度を経時的に測定し、連続使用時の血中濃度の推移を検討した。後者の 1 例では、さらに ABPC 500 mg を cross over し、同様に血中濃度を測定した。

d) 腎機能障害時の血中濃度

腎機能障害患者 (Ccr 20 ml/min.) 1 例に、AMPC, ABPC 500 mg を cross over で 1 回内服使用して、1, 2, 4, 6, 10, 12, 24 時間後の血中濃度を測定し、腎機能正常例のそれと比較した。

2) 尿中排泄

AMPC, ABPC おおの 500 mg 1 回内服使用時の血中濃度測定に際して、同時に 0~1 時間、1~2 時間、2~4 時間、4~6 時間の尿中濃度を測定し、この値に尿量を乗じて尿中排泄量を算出し、それぞれ内服 6 時間までの尿中回収率を求めた。

測定は血中濃度の場合と同様、溶連菌 S-8 株を用いた重層法により行なつたが、被検尿は pH 7.2 の PBS で 50 倍に希釈して測定に供した。

3) 臓器内濃度

体重 150 g 前後の Wistar 系 rat に、AMPC を 20 mg/kg 1 回経口投与した後、1/2, 1, 2, 4 時間にそれぞれ 3 匹ずつ断頭によつて虚血化した肺・肝・腎および脾の各臓器を剔出し、その一定量に 4 倍量の pH 7.2 PBS を加え、これを homogenizer で乳化し、その遠心上清を測定の試料とした。測定は溶連菌 S-8 株を用いた重層法によつたが、standard curve は pH 7.2 の PBS 希釈にて求めた。

4) 臨床例の検討

内科系一般感染症のうち、呼吸器感染症 (咽頭炎、細菌性肺炎) 5 例および尿路感染症 (急性腎盂腎炎) 3 例の計 8 例に AMPC を使用した。使用量は 1 日 1.0~2.0 g である。なお臨床効果判定は呼吸器感染症では、自、他覚症状の消失、胸部 X 線所見の改善、白血球および赤沈値の正常化をもつて有効と判定し、とくに 72 時間以内にこれら所見の改善・消失を認めた場合には著効とし

た。尿路感染症（腎盂腎炎）では自覚症状ならびに細菌尿の消失，尿沈渣所見の改善あるいは正常化をもつて有効と判定し，1週間以内に細菌尿の消失，尿沈渣所見の正常化を認めた場合には著効と判定した。

Ⅲ 成 績

1. 抗菌力

病巣分離の *Staph. aureus*, *E. coli* および *Kleb. pneumoniae* に対する AMPC の MIC 分布は Table 1, 2, 3 のとおりで，*Staph. aureus* は50株中21株，*E. coli* は50株中44株が 12.5 mcg/ml 以下で発育を阻止されたが，*Kleb. pneumoniae* は50株中48株とその大部分が 100 mcg/ml 以上の耐性株であつた。この成績を ABPC のそれと比較すると，Fig. 1, 2, 3 のとおり，AMPC と ABPC との間には交叉性が存在し，両剤の抗菌力はほぼ同程度であつた。

2. 吸収・排泄・臓器内濃度

1) 血中濃度

a) 早朝空腹時に内服した際の血中濃度

健康成人 4 例に AMPC 250 mg, 500 mg および ABPC 500 mg を cross over で早朝空腹時に内服したときの

血中濃度は Fig. 4 のとおりである。

すなわち，AMPC 250 mg, 500 mg 内服した際の平均値は，それぞれ30分値 0.6, 1.2, 1時間値 1.7, 4.8, 2時間値 2.2, 7.2, 4時間値 1.0, 4.6, 6時間値 0.2, 0.8 mcg/ml で peak はともに2時間値にあつた。

また，ABPC 500 mg では，30分値 1.3, 1時間値 2.8, 2時間値 2.9, 4時間値 1.2, 6時間値 0.4 mcg/ml であり，同量内服使用した際の AMPC の血中濃度は ABPC のそれにくらべて，約2倍の高値を示した。

b) 食後に内服した際の血中濃度

前記の4例を対象に AMPC 500 mg を食後1時間に内服使用した際の血中濃度は Fig. 5 のとおり，平均値は1時間値 4.0, 2時間値 6.3, 4時間値 4.0, 6時間値 0.6 mcg/ml であつた。

また，健康成人 2 例に ABPC 500 mg を同様内服使用した際の血中濃度の平均値は Fig. 6 に示すとおり，30分値 0.2, 1時間値 1.4, 2時間値 0.8, 4時間値 0.1 mcg/ml で，6時間では trace であつた。AMPC, ABPC 両剤はともに，食後内服使用により血中濃度は各時間とも低下したが，AMPC においてはその程度は軽微

Table 1 Susceptibility of *Staph. aureus* against amoxycillin

50 strains

Penicillins	MIC (mcg/ml)												
	≤0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	200	400	≥800
Amoxycillin	7	5		2	3	2	2	2	1	7	3	9	7
Ampicillin	8	4		2	2	4	2	1	3	3	6	5	10
Carbenicillin	7	2		3	1	12	5	5	4	5	3	2	1
Sulbenicillin	7	5		2	3	2	2	2	1	7	3	9	7

Table 2 Susceptibility of *E. coli* against amoxycillin

50 strains

Penicillins	MIC (mcg/ml)										
	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	200	400	≥800
Amoxycillin	2		1	23	18						6
Ampicillin	3	1	12	25	3					1	5
Carbenicillin	2	1		23	16	2					6
Sulbenicillin	2		1	15	21	3	1	1	1		5

Table 3 Susceptibility of *Kleb. pneumoniae* against amoxycillin

50 strains

Penicillins	MIC (mcg/ml)					
	25	50	100	200	400	≥800
Amoxycillin		2	4	16	13	15
Ampicillin	2	5	10	9	9	15
Carbenicillin			3	3	16	28
Sulbenicillin			2	7	15	26

Fig. 1 Correlation between amoxycillin and ampicillin

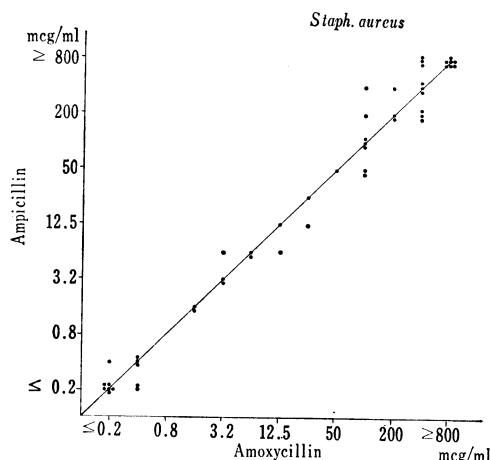


Fig. 2 Correlation between amoxycillin and ampicillin

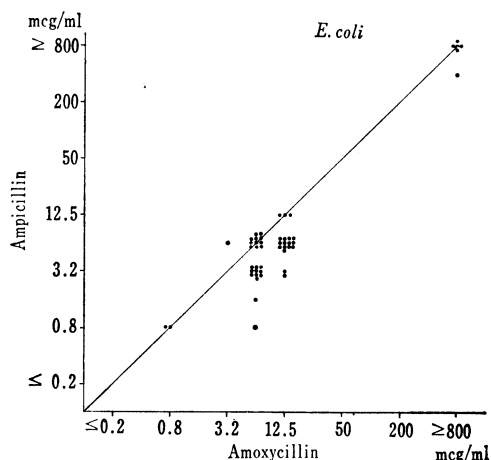


Fig. 3 Correlation between amoxycillin and ampicillin

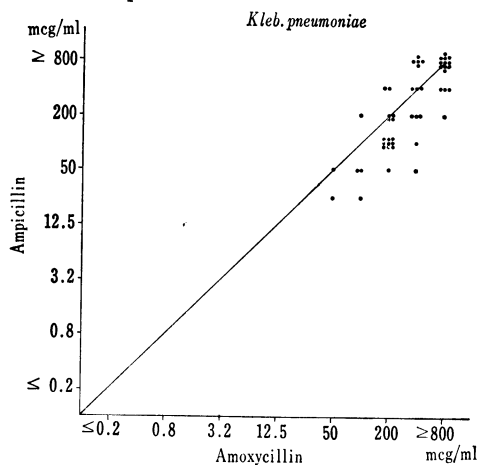


Fig. 4 Serum levels of amoxycillin

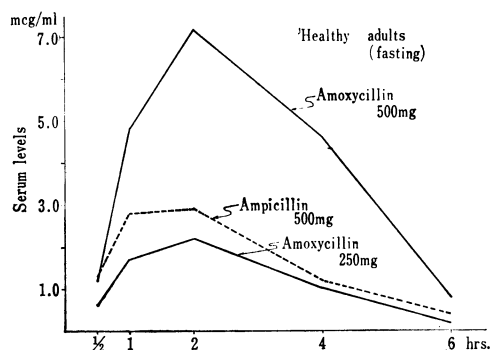


Fig. 5 Serum levels of amoxycillin

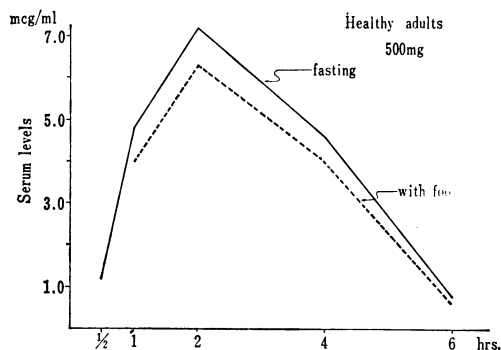
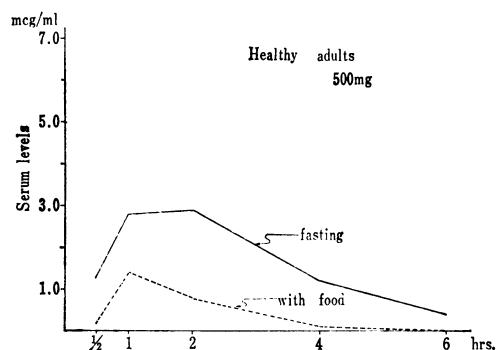


Fig. 6 Serum levels of ampicillin



であり、本剤が ABPC より食事の影響を受けにくい傾向にある事実を認めた。

c) 連続使用時の血中濃度

急性咽頭炎症例 (40才, 男性) に AMPC 500mg を 1日3回, 早朝空腹時, 昼食後80分および夕食後3時間以内に内服使用した際の血中濃度の推移は Fig. 7 のとおりである。早朝空腹時の服用では1時間後に peak 値 5.44 mcg/ml に達したが, 食後服用により peak までの時間は遅れ, その値も 3.85 mcg/ml と低値を示し, 前項でのべたように食事による影響がみられたが, 3回だけの連続使用では蓄積傾向はまったく認められなかった。

Fig. 7 Serum levels of amoxycillin

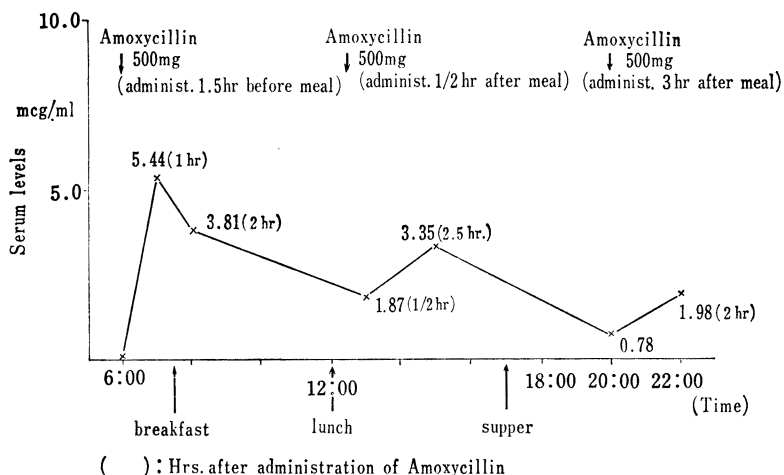


Fig. 8 Serum and urine levels of amoxycillin and ampicillin

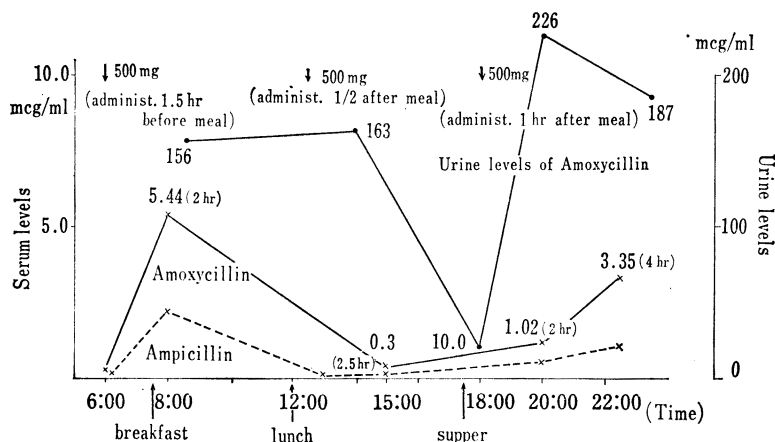


Fig. 9 Serum levels of amoxycillin

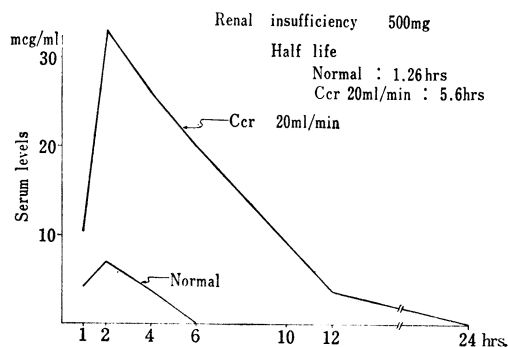
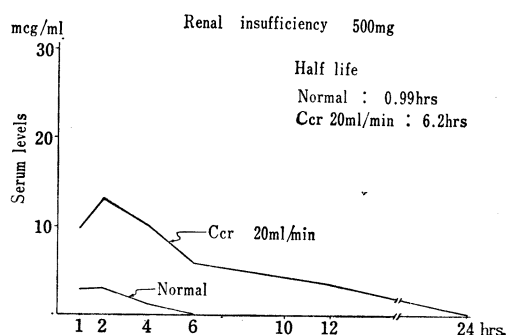


Fig. 10 Serum levels of ampicillin



さらに, creatinine clearance (Ccr) 98 ml/min. の急性腎盂腎炎症例 (27才, 女性) に AMPC, ABPC

500 mg を cross over で内服使用した際の血中濃度は Fig. 8 に示したとおりで, 同量使用した際の AMPC の

Fig. 11 Urinary excretion of amoxycillin

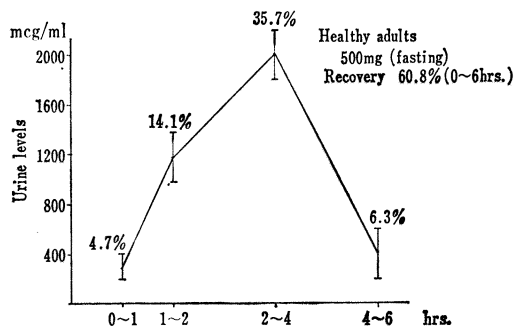
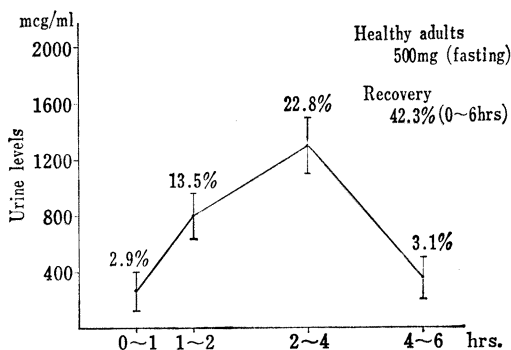


Fig. 12 Urinary excretion of ampicillin



血中濃度推移は ABPC のそれに比し、つねに高値であつたが、本症例では食事による影響はかなり認められた。

d) 腎機能障害時の血中濃度

Ccr 20 ml/min. の慢性腎不全患者に AMPC, ABPC それぞれ 500 mg を 1 回経口使用した際の血中濃度は Fig. 9, 10 のとおり、AMPC の peak 値は ABPC のその約 2.5 倍にも達したが、half life はそれぞれ 5.6 時間、6.2 時間と健康成人の half life にくらべてほぼ同程度の延長を示した。

2) 尿中排泄

健康成人 4 例を対象に AMPC, ABPC それぞれ 500 mg を cross over で内服使用した際の尿中排泄は Fig. 11, 12 に示すとおり、内服 6 時間までの平均尿中回収率は AMPC 60.8%, ABPC 42.3% であり、0~1 時間、1~2 時間、2~4 時間、4~6 時間の各時間帯での尿中回収率も AMPC において高率であつた。

3) 臓器内濃度

Rat における AMPC の臓器内濃度は Fig. 13 のとおりで、肝内濃度がもつとも高く、ついで腎、血清、脾、肺の順で、ABPC のそれ (Fig. 14) と類似した pattern を示したが、いずれの臓器内濃度も AMPC は ABPC に較べて高値であつた。さらに臓器内濃度対血中濃度の

Fig. 13 Tissue concentration of amoxycillin in rat

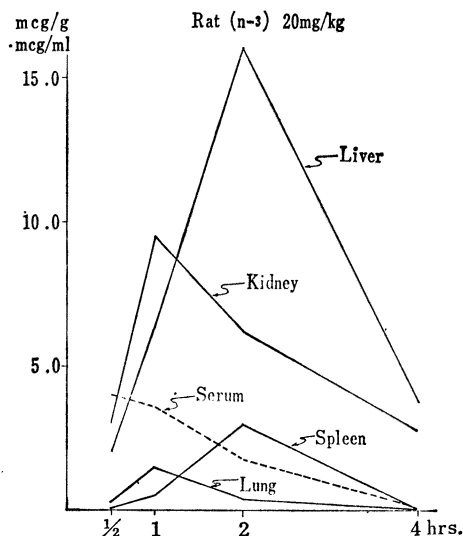
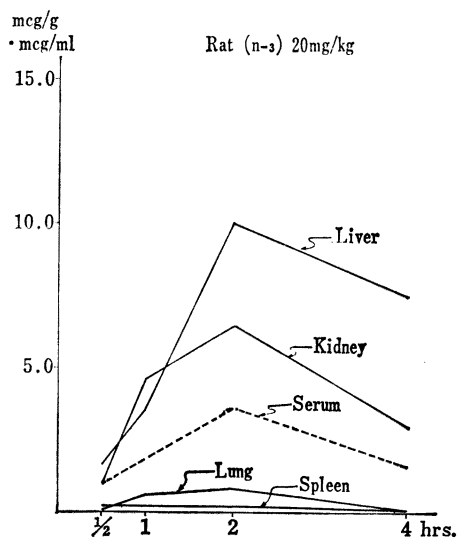


Fig. 14 Tissue concentration of ampicillin in rat



比を求めて AMPC の臓器移行度を検討すると、肝では血中濃度の約 4 倍、腎では約 2 倍であり、ABPC のそれとはほぼ等しい成績がえられた。これらの事実から AMPC の高い臓器内濃度は良好な腸管からの吸収によるものであらうことが示唆された。

3. 臨床成績

内科系感染症に対する AMPC の臨床成績は Table 4 に示すとおりである。

1) 呼吸器感染症

Table 4 Clinical results of amoxycillin

Case	Age	Sex	Clinical diagnosis	Organisms	Amoxycillin MIC(mcg/ml)	Administration Dose Duration	Result	Side effect
K. T	40	F	Acute pharyngitis (diabetes mellitus)	<i>Strept. homolyt.</i>	0.39	2.0 g 10 days	++	—
H. M	49	M	Bacterial pneumonia (mitral stenosis)	normal flora		2.0 11	+	—
H. S	56	F	" (diabetes mellitus)	<i>Staph. aureus</i>		1.0 17	++	—
C. T	47	F	" "	<i>Staph. aureus</i>		2.0 12	+	Eruption
Y. I	61	M	(chr. bronchitis)	<i>Strept. hemolyt.</i>		2.0 9	—	Eruption
M. Y	32	F	Acute pyelonephritis (cerebral apoplexy)	<i>E. coli</i>	12.5	2.0 11	+	—
A. T	55	F	" (cerebral apoplexy)	<i>E. coli</i>	6.3	2.0 15	±	—
J. N	27	F	"	<i>E. coli</i>	6.3	2.0 10	++	—

急性咽喉炎1例および細菌性肺炎4例に本剤を1日1.0~2.0g, 9~17日間使用し, 4例に有効, 1例に無効の結果を得た。

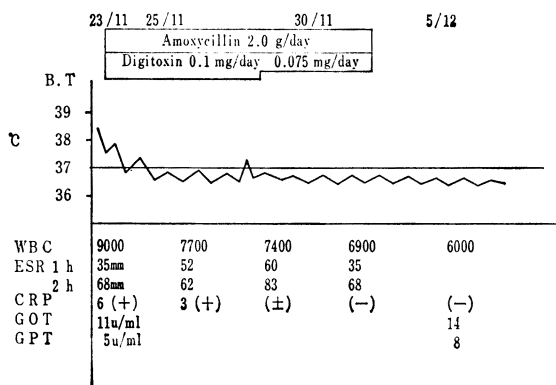
無効の1例は慢性気管支炎に合併した細菌性肺炎で, 本剤を1日2.0g 使用したところ, 使用4日目に痒疹性発疹(四肢)が生じ, 背部, 顔面などにもひろがるとともに喀痰中から *Klebsiella* を検出するようになったため他剤に変更した症例である。

症例 H. M. 49才, 男性, 細菌性肺炎, 僧帽弁口狭窄兼閉鎖不全 (Fig. 15)

悪寒・戦慄と 39.8℃ の発熱をもつて発症したが, 次第に咳嗽, 喀痰, 呼吸困難を伴うようになったため当科に入院した。

入院時, 口唇・四肢に cyanosis を認め, 胸部聴診上右肺上〜中野に湿性ラ音を聴取し, 胸部X線所見でも同

Fig. 15 H. M. 49 Y Male, Bacterial pneumonia (MSI)



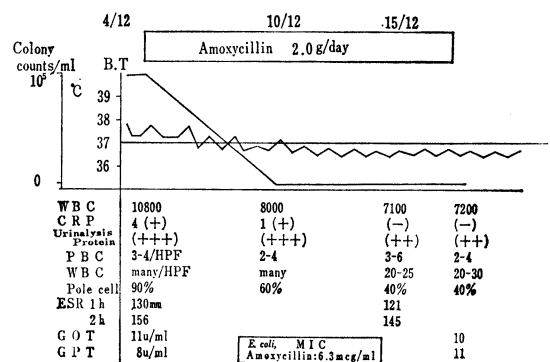
部に異常陰影を認めた。僧帽弁膜症に合併した細菌性肺炎の診断のもとに, AMPC を1日2.0g 使用したところ, 本剤使用3日目には平熱化し, これよりやや遅れて湿性ラ音の減少〜消失, 胸部異常陰影の消退が認められ, 本剤の有効であつた症例である。

2) 腎盂腎炎

急性腎盂腎炎3例を対象に AMPC を1日2.0g, 10~15日間使用したところ, 全例に有効〜やや有効の結果を得た。

分離菌種はすべて *E. coli* であり, その MIC は6.25~12.5 mcg/ml に分布していた。本剤の使用により細菌尿の消失と尿沈渣所見の改善〜正常化を認めたが, A. T. 例では尿沈渣所見の改善に10日以上を要したためにやや有効と判定した (Fig. 16)。

Fig. 16 A. T. 55 Y Female, Acute pyelonephritis (Diabetes mellitus, CVA)



4. 副作用

副作用としては、8例中2例に発疹を認めた。

1例は本剤使用5日目から軀幹を中心に痒痒感を伴わない粟粒大の発疹が出現したが、本剤使用継続中に消失した。

他の1例は本剤使用4日目に胸部、四肢などに痒痒性発疹（丘疹、蕁麻疹様）が出現、使用継続により発疹の増強、拡大がみられたため本剤の使用を中止したところ、発疹は徐々に消失した。

これら2例の皮膚症状以外には、本剤使用による副作用は特に認められなかった。

Ⅳ 考按ならびに結語

1. 抗菌力

Amoxycillin は Ampicillin 類似の新広域合成 penicillin 剤である。

SUTHERLAND ら¹⁾によると抗菌 spectrum および抗菌力は Ampicillin にほぼ等しく、penicillinase 産生の *Staph. aureus*, *Klebsiella* にはほとんど抗菌力を示さないとされている。

私達の *Staph. aureus*, *E. coli* および *Klebsiella* の感受性成績でも同様の成績がえられた。

2. 吸収・排泄・臓器内濃度

1) 血中濃度

本剤は、腸管からの吸収が良好なため、同量の Ampicillin 内服にくらべて、約2倍の血中濃度がえられ、さらに本剤の血中濃度は食後内服でも Ampicillin より影響を受けにくいことなどがその特長としてあげられている²⁾³⁾。

著者らの健康成人4例についての成績でも Amoxycillin の血中濃度は同量内服した Ampicillin の約2倍の高値を示した。

本剤を食後に経口使用した際の血中濃度の peak は、空腹時のそれに比較して、やや低値を示したが、この傾向は Ampicillin よりは軽微であつた。また1日3回の経口使用では血中濃度の蓄積傾向は認められなかった。

以上の成績から Amoxycillin を使用する際には、血中濃度の点からは空腹時内服がもつとも望ましいと考えられるが、経口使用による消化器症状には留意する必要がある。さらに、腎機能障害患者に使用する場合は血中濃度の peak は高く、half life も延長してくるので、

本剤の副作用防止のうえからも腎機能の程度に応じた使用量、使用間隔などが配慮されるべきである。

2) 尿中排泄

Amoxycillin の尿中排泄は良好で、500 mg 経口使用時6時間までの尿中回収率は60.8%で、Ampicillin 42.3%の約1.5倍であつた。

3) 臓器内濃度

本剤の臓器内移行は肝・腎において高く、ついで脾、肺の順であつた。この傾向は Ampicillin のそれに類似しているが、各臓器ともより高値を示した。さらに臓器内濃度対血中濃度の比を求めて本剤の臓器移行度を検討すると、Ampicillin のそれとほぼ等しく、肝では血中濃度の約4倍、腎で約2倍であつた。このことから Amoxycillin の高い臓器内濃度は良好な腸管からの吸収によるものと理解され、血液から臓器への移行率には両薬剤間で差のないことが示唆された。

3. 臨床成績

呼吸器感染症5例、尿路感染症3例の計8例に本剤を1日1.0~2.0 g 使用し、6例に有効の結果を得た。

副作用としては、8例中2例に発疹を認めた。1例は継続使用中に発疹は軽快、消失したが、他の1例は継続使用により増悪傾向を示し、使用中止によつてはじめて軽快治癒した。

本剤も Ampicillin と同様、発疹の出現には注意を要する。

なお、現在までのところ発疹以外には重大な副作用は認められていない。

文 献

1. SUTHERLAND, R. & G. N. ROLINSON: α -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new semisynthetic penicillin: *in vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1970: 411~415
2. CROYDON, E. A. P. & R. SUTHERLAND: α -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new semisynthetic penicillin: absorption and excretion in man. *Ibid.*: 427~430
3. NEU, H. C. & E. B. WINSHELL: Pharmacological studies of 6 [D(-) α -amino-*p*-hydroxyphenylacetamide] penicillanic acid in humans. *Ibid.*: 423~426

C

STUDIES ON AMOXYCILLIN

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA,
CHIZUKO KOBAYASHI, MASAHISA OHMORI, TAKAYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI
and MIKIFUMI SAEGUSA

Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

Abstract

Laboratory and clinical investigations were performed on amoxycillin, a new synthetic penicillin similar to ampicillin, and the results were obtained as follows.

1) Antibacterial activity

Antibacterial activity of amoxycillin was investigated on each 50 strains of *Staph. aureus*, *E.coli* and *Klebsiella*. The growth was inhibited at less than 12.5 mcg/ml in 21 strains (42%) of *Staph. aureus* and 44 strains (88%) of *E.coli*, while almost all strains of *Klebsiella* were resistant at more than 100 mcg/ml.

2) Absorption, excretion and concentration in organs

a) Blood concentration

Peak of blood concentration was 2.2 mcg/ml and 7.2 mcg/ml respectively on 2nd hour after 250 mg or 500 mg of amoxycillin were administered once orally to healthy adults. When 500 mg of ampicillin were cross overed to the same cases, the peak of blood concentration was 2.9 mcg/ml on 2nd hour, indicating thus the peak of blood concentration of amoxycillin is almost twofold higher than that of ampicillin when the same dose was administered.

When amoxycillin was administered orally after meal, the peak of blood concentration lowered somewhat than in the case of the administration at an empty stomach, though the influence of meal was more slight than with ampicillin.

In the cases of renal function disorder, the half life time of blood concentration who prolonged remarkably with amoxycillin, and this tendency was observed too with ampicillin.

b) Excretion in urine

Amoxycillin was administered orally at a dose of 500 mg, and the excretory ratio in urine was about 60% within 6 hours, indicating thus a higher value compared to 42% with ampicillin.

c) Concentration in organs

Concentration in organs was measured with amoxycillin in rats, and the value was the highest in liver, lowering in order in kidney, spleen and lung.

3) Clinical results

Amoxycillin was administered at a dose of 1~2 g per day for 9~17 days to 8 cases in total consisting of 5 cases of respiratory organs infection and 3 cases of urinary tract infection, and the effectiveness was obtained in 6 cases.

No serious side effect was noticed so far except 2 cases of eruption.