

## Amoxycillin の基礎的ならびに臨床的研究

山作房之輔・武田 元・庭山昌俊・川島士郎・木下康民

新潟大学医学部第2内科

関根 理・薄田芳丸

信楽園病院

渡 部 信

県立津川病院内科

Amoxycillin は抗菌力、抗菌スペクトルが Amino-benzylpenicillin (ABPC) とほぼ等しく、内服時の吸収が ABPC より優れている利点を有している。

私どもは腎機能障害患者に内服させた際の血中濃度推移と各種感染症に対する治療効果について検討した。

## 腎機能障害患者に内服時の血中濃度推移

各種腎機能障害患者11名に早朝空腹時(午前7時内服, 8時朝食)に Amoxycillin 500mg を内服させ1, 2, 4, 6, 12時間後に採血して血中濃度を測定した。患者の5名は腎不全のため慢性血液透析中であるが, 検査は透析翌日の透析間歇期に行なった。血中濃度測定法は *B. subtilis* PCI 219株を検定菌とする宮村・金沢らの薄層cup法<sup>1)</sup>を用い, 検体の pH は6.5に補正し, 標準曲線は血清希釈標準液により作成した。

## 成 績

Table 1 ならびに Fig. 1 に示した。症例により吸収の遅速があるが, ピークは2時間, または4時間後のものが多く, 真のピークは2時間と4時間の間にあるものと考えられた。しかし, 腎不全例の中には6時間後にピークを認めるものもあつた(G, K例)。ピークの高さはクレアチニン・クリアランス (Ccr) が50 ml/min. 以上の3例では4.9~6.3 mcg/ml で, おおよそ5 mcg/ml 前

クを認めるものもあつた(G, K例)。ピークの高さはクレアチニン・クリアランス (Ccr) が50 ml/min. 以上の3例では4.9~6.3 mcg/ml で, おおよそ5 mcg/ml 前

Fig. 1 Blood levels of amoxycillin in the patients with impaired renal function

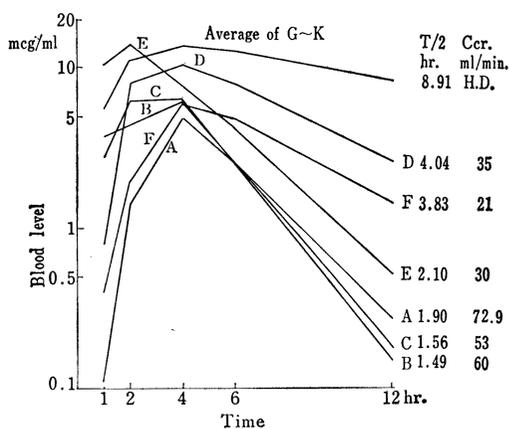


Table 1 Blood levels of amoxycillin in the patients with impaired renal function

	1° (mcg/ml)	2° (mcg/ml)	4° (mcg/ml)	6° (mcg/ml)	12° (mcg/ml)	T/2 (hr.)	Ccr (ml/min.)
A	0.11	1.4	4.9	2.55	0.27	1.90	72.9
B	3.7	4.4	6.1	2.5	0.15	1.49	60
C	2.7	6.2	6.3	2.55	0.18	1.56	53
D	0.81	8.0	10.5	7.8	2.7	4.04	35
E	10.5	14.0	7.4	4.2	0.52	2.10	30
F	0.41	1.95	5.9	4.8	1.45	3.83	21
G	6.8	10.3	9.6	11.1	5.9	6.58	H. D.
H	1.6	7.8	14.0	11.0	8.4	11.68	H. D.
I	8.5	15.5	13.3	11.2	8.0	10.61	H. D.
J	1.35	6.6	16.4	12.5	7.0	6.66	H. D.
K	9.0	15.5	15.3	19.0	12.0	9.05	H. D.
Average of G~K	5.45	11.14	13.72	12.96	8.26	8.91	

Table 2 Results of amoxicillin treatment

No.	Case	Age	Sex	Infection	Pathogen	Administration		Progress		Response	Remarks	
						Daily dose	Days	Before treatment	After treatment			
1	F. H.	71	F	Cholecystitis	<i>E. coli</i> (ABPC resistant)	1 g	23	23 g Total dose	Epigastric discomfort Nausea Anorexia Tenderness in the rt. hypochondriac region Al-P 12.5 units SGPT 33 units	Improved (after treatment) Improved ( " ) Improved ( " ) Improved (after 4 days) 9.5 units (after 6 days) 14 units ( " )	Good	
2	S. I.	31	F	Cholecystitis		1 g	16	16 g	Temp. 38.2°C Pain in the rt. hypochondriac region Tenderness in the rt. hypochondriac region Anorexia White blood cell count 19,400 SGPT 175 units Al-P 34 units	Improved (after 3 days) Improved (after 6 days) Improved (after 9 days) Improved (after 6 days) 8,000 (after 10 days) 22 units (after 10 days) 15.5 units (after 10 days)	Good	
3	M. K.	65	M	Hepatic abscess	<i>E. coli</i> (ABPC sensitivity <sup>††</sup> )	2 g	15	28.5 g	Temp. 37.8°C Sense of oppression in the rt. hypochondriac region Liver: Palpable five fingers breadths Tenderness SGPT 318 units SGOT 321 units Al-P 56.1 units Serum total bilirubin 1.9 mg/dl	37.2°C (after treatment) Unchanged ( " ) Unchanged ( " ) Unchanged ( " ) 157 units ( " ) 135 units ( " ) 76.2 units ( " ) 2.6 mg/dl ( " )	Failed	Cured with CBPC 15 g/day following PA and CP therapy without success

4	M. Y.	38	F	Pneumonia		2 g	20	40 g	Coughing lt. Chest pain Chest X-ray : Density in lt. lower lung field White blood cell count 16,000 CRP : 4+	Improved (after 9 days) Improved (after 2 days) Improved (after 15 days) 5,700 (after 13 days) -(after 13 days)	Good	
5	S. A.	36	F	Asymptomatic bacteriuria (complicated by nephrotic syndrome)	<i>E. coli</i> (ABPC sensitivity++)	1 g	13	13 g	Urinalysis urine culture : >10 <sup>5</sup> /ml sediment : white blood cell 20~many/field	-(after 2 days)	Good	
6	A. W.	65	F	Asymptomatic bacteriuria (complicated by acute myelogenic leukemia)	<i>E. coli</i> (ABPC sensitivity++)	1 g	7	6.5 g	Urinalysis urine culture : >10 <sup>6</sup> /ml sediment : white blood cell many/field	-(after 3 days) 3~4/field (after 2 days)	Good	Diarrhea occurred after 6 days
7	T. S.	65	F	Relapse of chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i> (ABPC sensitivity++)	1 g	10	10 g	Urinary frequency Sense of incomplete emptying Urinalysis urine culture : >10 <sup>6</sup> /ml sediment white blood cell many/field	} Improved (after 8 days) 10 <sup>4</sup> /ml (after treatment) 5~8/field ( " )	Fair	
8	K. F.	57	M	Chronic pyelonephritis	<i>Str. faecalis</i> (ABPC sensitivity++)	2 g	18	17.5 g	Temp. 37.6°C Urinalysis urine culture : >10 <sup>6</sup> /ml sediment : red blood cell many/field white blood cell many/field	Improved (after 5 days) Improved (after 5 days) Unchanged 1~2/field (after 2 days)	Good	Ccr 32.5 ml/min.

後であつたが、Ccr が 30 ml/min. 台以下の 8 例では F 例を除く全例が 10 mcg/ml を越える高値を示した。

ピークから 12 時間後までの血中濃度を用い、最小 2 乗法により計算した血中濃度半減期 (T/2) は腎機能障害の軽度のおおよそ 1.5 時間程度、中等度ないし高度のものでは 2~4 時間であつたが、腎不全例では全例 6 時間を越え、平均 8.9 時間と著明に延長した。

#### 臨床成績

肝・胆道系感染症 3 例、肺炎 1 例、尿路感染症 4 例に Amoxycillin を使用した (Table 2)。1 日量は 1~2g である。

症例 1 は Amoxycillin 使用前日の十二指腸液から ABPC にディスク法で耐性の大腸菌が分離されたが、自、他覚症状の改善には有効であつた。症状改善後の十二指腸液検査は実施できなかつたが、最初の分離菌は胆汁内の起炎菌でなく、十二指腸内に存在した大腸菌による汚染の可能性が大きい。

症例 2 は Amoxycillin 開始時の症状が強く、翌日に十二指腸液検査を行ない、培養陰性で起炎菌を分離できなかつた。自、他覚所見は著明に改善し、有効であつた。

症例 3 は肝表面にび慢性に微小嚢胞を有しており、細胆管炎から肝膿瘍に進展したものと推定されたが、十二指腸液培養ではディスク法で ABPC 感受性Ⅲの大腸菌が分離された。Amoxycillin 2g を 15 日間用いたが無効で、引続き Piromidic acid 2g 内服と CP succinate 2g 静注を併用したが、発熱はいつそう激しくなり、Carbenicillin (CBPC) 1 日 15g 療法により劇的に改善、治癒した。本例の肝組織所見から判断すると、難治症例で、使用量に限界のある内服剤の適応外と考えられた。

症例 4 は入院時の喀痰中から病原細菌が検出されず、Amoxycillin 使用 3 日目に *Klebsiella* が分離されたが、交代菌と考えられた。

症例 5, 6 はネフローゼ症候群、ならびに急性骨髄性白血病に合併した無症候性細菌尿で、起炎菌は両例ともディスク法で ABPC に感受性Ⅲの大腸菌であつた。1 日量 1g の内服で菌は消失し、抵抗性の減弱した症例に起こりやすい全身性感染症への進展を阻止し得た。なお、症例 6 では菌交代症と思われる 1 日 10 行以上の水様下痢が 6 日目から出現し、使用を終了したが、下痢の回復には終了後 5 日間を要した。

症例 7 は糖尿病を有する慢性腎盂腎炎の再発で、自覚的には下部尿路症状だけであつたが Amoxycillin 使用前の BUN は 46 mg/dl に上昇していた。起炎菌はディスク法で ABPC に感受性Ⅲの大腸菌であつたが、自覚症状は 8 日目によりやく完全に消失し、尿中大腸菌は菌

数の減少を認めたが除菌できず、尿沈渣中白血球数も完全には正常化せず、やや有効とした。しかし、終了時の BUN は 24 mg/dl に低下していた。

症例 8 はバンチ氏病として摘脾後に発熱が続き、高γグロブリン血症を伴い転院してきたもので、尿所見があり尿培養により腸球菌を有意に証明したが、尿路感染症状は認められなかつた。Ccr が正常の 1/3 であるため、腎組織内、ならびに尿中濃度が得難いと考え、1 日量を 2g とした。尿中白血球、腸球菌は消失し、発熱もいつたん平熱となり有効であつた。本例は遷延感染による間葉失調症候群と考えられ、糸球体炎の存在が推定されており、尿中赤血球は依然として持続している。

#### 考 察

Amoxycillin 内服時の最高血中濃度は同量の ABPC 内服時に比し、約 2 倍高く<sup>2)~4)</sup>、多数例について測定した外国文献の成績では 250 mg 内服時には平均 4.5<sup>5)~5.2<sup>3)</sup></sup> mcg/ml, 500 mg 内服時には平均 7.6<sup>3)4)</sup>, 8.3<sup>3)</sup>, 8.4<sup>6)</sup>, 10.5<sup>5)</sup>, 10.8<sup>2)</sup> mcg/ml などの成績が得られ、わが国では 14 機関で測定した 49 例の 500 mg 内服時の平均最高濃度は 7.25 mcg/ml<sup>7)</sup>, 7 機関で 33 例についての測定値平均は 6.06 mcg/ml<sup>7)</sup> である。血中濃度半減期は 61.3 分、ABPC の 60.3 分と等しく<sup>4)</sup>、500 mg 内服時の 6~8 時間までの尿中回収率は 60~79%<sup>3)4)6)</sup> で、それ以後の尿中排泄は微量である<sup>6)</sup>。以上の成績は Amoxycillin は内服時の吸収が非常に良好で、腎が排泄の主経路であり、すみやかに排泄されることを示している。

Amoxycillin の腎機能障害例における血中濃度推移についての詳細な報告はみられないが、本剤と同様な吸収、排泄様式を有する Cephalexin (CEX) について私ども<sup>8)9)</sup>、および KUNIN ら<sup>10)</sup>は腎不全例では腎機能正常例より最高血中濃度が約 2 倍高く、血中濃度半減期は数倍<sup>8)~10)</sup>から十数倍<sup>10)</sup>延長することを認めている。KUNIN ら<sup>10)</sup>は本剤に比して吸収の悪い ABPC 内服時には腎不全例の最高血中濃度は正常例の数倍から 10 倍の高さに上昇し、血中濃度半減期は数倍延長することを報告している。

私どもの Amoxycillin 500 mg 内服時の血中濃度は、Ccr 40 ml/min. 以上の軽度、ないし中等度障害例の最高値は文献上の腎機能正常例の値とほぼ等しく、Ccr 35 ml/min. 以下の中等度ないし高度障害例の最高値はおおよそ正常例の 2~3 倍に上昇し、血中濃度半減期は全例文献上の腎機能正常例の計算値より 1.5 倍以上延長していたが、特に腎不全例では全例 6~10 倍の延長を認めた。以上の成績は ABPC よりも CEX の成績とよく一致しており、Amoxycillin の腎機能障害時の使用間隔は CEX と同じ間隔<sup>9)11)</sup>が適当と考えられる。

## 結 語

腎機能障害患者に Amoxycillin 500 mg 1 回内服時の血中濃度は Ccr 35 ml/min. 以下の中程度ないし高度障害例では腎からの排泄低下に基づく最高値の上昇と血中濃度半減期の延長が認められた。

肝・胆道系, ならびに尿路感染を主とする 8 例の臨床成績は有効 6 例, やや有効 1 例, 無効 1 例で, 副作用は 1 例に頻回な下痢を認めた。

## 文 献

- 1) 宮村定男ほか: Terramycin の cup 検定について. *J. Antibiotics* 4: 470~474, 1951
- 2) CROYDON, E. A. P. & R. SUTHERLAND:  $\alpha$ -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin, a new semisynthetic penicillin: Absorption and excretion in man. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1970: 427~430, 1971
- 3) NEU, H. C. & E. B. WINSHELL: Pharmacological studies of 6[D(-)  $\alpha$ -amino-*p*-hydroxyphenylacetamido] penicillanic acid in humans. *ibid.*: 423~426, 1971
- 4) GORDON, R. C.; C. REGAMEY & W. M. M. KIRBY: Comparative clinical pharmacology of amoxycillin and ampicillin administered orally. *ibid.* 1(6): 504~507, 1972
- 5) KOSMIDIS, J. *et al.*: Amoxycillin-pharmacology, bacteriology and clinical studies. *Brit. J. Clin. Pract.* 26: 341~346, 1972
- 6) LEIGH, D. A.: Diagnosis of urinary tract infections in general practice, and treatment with a new penicillin-amoxycillin. *Current Med. Research & Opinion* 1: 10~18, 1972
- 7) 松本文夫: Amoxycillin, 吸収・排泄・体内分布・代謝 第21回化療総会シンポジウム 1973, 札幌
- 8) 木下康民, 山作房之輔ほか: Cephalexin の基礎的ならびに臨床的研究. *Chemotherapy* 18: 961~967, 1970
- 9) YAMASAKU, F.; R. TSUCHIDA & Y. USUDA: A study of the kinetics of cephalosporins in renal impairment. *Postgrad. Med. J.* 46 (Suppl.): 57~59, 1970
- 10) KUNIN, C. M. & Z. FINKELBERG: Oral cephalixin and ampicillin: Antimicrobial activity, recovery in urine and persistence in blood of uremic patients. *Ann. Intern. Med.* 72: 349~356, 1970
- 11) 山作房之輔: セファロスポリン剤. *治療* 54: 23~28, 1972

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON AMOXYCILLIN

FUSANOSUKE YAMASAKU, HAJIMU TAKEDA, MASATOSHI NIWAYAMA,  
SHIRO KAWASHIMA, YASUTAMI KINOSHITA

Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine

OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA

Shinrakuen Hospital

and MAKOTO WATANABE

Department of Internal Medicine, Niigata Prefectural Hospital, of Tsugawa

Serum concentrations of amoxycillin after a single oral administration of 500 mg were kept at a high level in patients with severely impaired renal function. Peak serum levels were 10.5~19.0 mcg/ml in eight patients with creatinine clearance below 35 ml/min. except one case, and 4.9~6.3 mcg/ml in three patients with 53~73 ml/min.. Serum half lives of amoxycillin were 6.6~11.7 hours and 1.5~4.0 hours in the patients with renal failure and others.

In clinical observations of eight cases with infections of liver, bile duct, urinary tract and lung, the treatment with amoxycillin showed good results for 6 cases, fair for 1, poor for 1. As side effect, diarrhea was observed in one patient with urinary infection.