

Amoxycillin にかんする基礎的、臨床的研究

岸川基明・山本俊幸・岡田和彦

春日井将夫・花木英和・北浦三郎

名古屋市立大学医学部第一内科

緒 言

Amoxycillin (α -Amino-*p*-hydroxy-benzyl penicillin) は Ampicillin の改良剤であり、Ampicillin のベンゼン核のバラ位に水酸基を導入したもので、酸に安定で、経口投与が可能な半合成ペニシリンである。Amoxycillin の抗菌力は Ampicillin にくらべて大差がないが、吸収が良好で、Ampicillin と同量投与で約2倍の血中濃度が得られるとされている。

今回、われわれは Amoxycillin について基礎的ならびに臨床的研究を行なった結果について報告する。

抗 菌 力

抗菌力については本剤投与時の血清について標準株(黄色ブドウ球菌 209 P 株、寺島株および大腸菌 NIHJ 株、肺炎桿菌 ST 101 株、変形菌 OX-19 株、緑膿菌 KH 株、IAM 1095 株)に対する抗菌力を測定した。測定には 250 g 前後の雄性ウイスター系ラットを用い、Ampicillin および Amoxycillin をそれぞれ 30 mg/kg 経口投与し、投与1時間後に採血し、その血清をハートインフュージョン・プロスにて2倍から128倍まで希釈し、そのおののくに試験菌を接種し、37°C 18時間培養後、さらに逆培養して完全に菌の発育を認めない希釈倍数をもつて血清抗菌力とした。

その結果、黄色ブドウ球菌に対しては 209 P 株および寺島株ともに 128 倍希釈時において菌の発育を認めず、128倍以上の血清抗菌力を認めた。また、Ampicillin においても同様の成績であり、両者に差を認めなかつた。

大腸菌 NIHJ 株に対しては 8 倍、肺炎桿菌 ST 101 株および変形菌 OX-19 株に対しては 4 倍希釈で菌の発育を認めなかつたが、緑膿菌、KH 株、IAM 1095 株では 2 倍希釈時において菌の発育を認め、2 倍以下の成績であつた。これに対して、Ampicillin では大腸菌 NIHJ 株および肺炎桿菌 ST 101 株で 4 倍、変形菌 OX-19 株で 2 倍であり、緑膿菌 KH 株および IAM 1095 株に対して 2 倍以下の成績であつた。

以上、血清抗菌力では黄色ブドウ球菌 209 P 株、寺島株および肺炎桿菌 ST 101 株、緑膿菌 KH 株、IAM 1095 株に対しては Amoxycillin と Ampicillin の間に差を認めず、大腸菌 NIHJ 株および変形菌 OX-19 株では

Ampicillin に比して Amoxycillin が1段階優れた成績が得られたが、これは使用した血清中の薬剤濃度 (Amoxycillin 4.72 mcg/ml, Ampicillin 1.23 mcg/ml) が異なることから明らかな差とは考えられない。

血中および臓器内濃度 (Table 1)

Amoxycillin 経口投与時の血清中濃度および臓器内濃度を測定した。測定には体重 250 g 前後のウイスター系雄性ラット (1群5匹) を用い、本剤の水性懸濁液を 30 mg/kg 経口投与し、投与後 30分、1、2、4、6 時間にそれぞれエーテル麻酔下に開腹し、門脈および腹部大動脈から採血してそれぞれの血中濃度を比較した。臓器内濃度については各時間毎に肝、腎、肺組織 1g に滅菌生理的食塩水 4 ml を加えて磨碎後、遠心沈澱し、その上清について測定した。なお、濃度測定には *B. subtilis* PCI 219 を検定菌とする平板ディスク法を用い、標準曲線は pH 7.0 の磷酸緩衝液希釈によつて行ない、同時に行なつた Ampicillin の成績と比較検討した。

血中濃度についてみると、全血、門脈血いずれも投与後 30分にピークを認め、全血 6.32 ± 1.08 mcg/ml に比して門脈血では 19.6 ± 4.81 mcg/ml と著しく高く、以後経時的に漸減し、6時間後においても低濃度ではあるが測定可能であつた。Ampicillin においても同様に投与後 30分にピークを認めたが、その濃度はかなり低く、Amoxycillin の 1/2 ないし 1/3 程度であり、時間的推移についても 4 ないし 6 時間後には測定不能であつた。

臓器内濃度については、肝、腎が最も高く、次いで肺の順であつたが、肝および腎の間には著明な差はみられなかつた。Ampicillin においても肝が最も高く、次いで腎、肺の順であるが、その濃度は血中濃度と同様に著しく低濃度であり、Amoxycillin の 1/2 以下の値を示した。また、経時的にみても Ampicillin においては濃度低下がかなり速やかであるのに対して Amoxycillin ではその減少傾向が緩徐で、特に腎において明らかであつた。

胆汁中排泄 (Table 2)

胆汁中排泄については、MILLER や BRANER によつて考案された Liver perfusion-aeration apparatus の改良型を用いてラットの剔出肝灌流を行ない、灌流時の胆

Table 1 Serum and tissue concentrations of amoxycillin and ampicillin

Dosis; 30 mg/kg *per os*
Average of 5 Wistar rats \pm S. D.

Amoxycillin					
	1/2	1	2	4	6 hours
Serum (abdominal aorta)	6.32 \pm 1.08	4.72 \pm 0.97	1.9 \pm 0.27	0.46 \pm 0.28	0.1 \pm 0.03
Serum (portal vein)	19.6 \pm 4.81	10.1 \pm 2.77	3.48 \pm 0.94	0.81 \pm 0.49	0.17 \pm 0.06
Liver	38.0 \pm 6.8	32.2 \pm 4.9	10.8 \pm 2.8	3.0 \pm 0.9	1.58 \pm 0.56
Kidney	38.6 \pm 1.7	31.0 \pm 5.7	17.1 \pm 2.8	8.4 \pm 3.3	4.2 \pm 0.84
Lung	2.2 \pm 0.1	2.7 \pm 0.5	1.55 \pm 0.69	0.38 \pm 0.06	0.33 \pm 0.05
mcg/ml, mcg/w. w. g					
Ampicillin					
	1/2	1	2	4	6 hours
Serum (abdominal aorta)	2.44 \pm 0.57	1.23 \pm 0.28	0.41 \pm 0.36	0	0
Serum (portal vein)	10.5 \pm 2.17	3.0 \pm 0.99	1.13 \pm 0.79	0.02 \pm 0.02	0
Liver	16.4 \pm 2.8	7.3 \pm 1.4	4.2 \pm 0.3	0.13 \pm 0.12	0
Kidney	14.1 \pm 2.8	7.0 \pm 1.3	5.9 \pm 2.9	0.39 \pm 0.31	0.23 \pm 0.04
Lung	0.56 \pm 0.2	0.39 \pm 0.19	0.28 \pm 0.14	0.19 \pm 0.03	0.18 \pm 0.01
mcg/ml, mcg/w. w. g					

Method; Disc plate method

Test organism; *B. subtilis* PCI 219

汁中排泄量を測定した。灌流条件としては装置内温度は40°C~42°Cになるように調節し、灌流液圧は14 cm水柱、灌流液は生理的食塩水で1.2倍に希釈したSD系ラットのヘパリン処理血液150 mlを使用した。また、薬剤は肝灌流開始約30分前に灌流液中濃度が50 mcg/mlになるように調製使用した。肝ドナーは24時間絶食の250~300 gのウイスター系ラットを用い、平均灌流速度は2.78 ml/肝g/min. で、平均胆汁排泄量は0.08 ml/肝g/hr. であった。濃度測定は前項と同様の方法で行なった。

Amoxycillinの胆汁中排泄量は4例の平均値でみると、最初の1時間で661 mcgが排泄され、次いで2時間目593 mcg、3時間目284 mcgであり、3時間の合計で1537 \pm 530 mcgが排泄された。Ampicillinにおいても5例の平均値で、最初の1時間に978 mcg、2時間目533 mcg、3時間目197 mcgで、3時間の合計は1709 \pm 237 mcgであった。3時間の合計値においては両者間に明らかな差を認めなかつたが、経時的推移でみるとAmpicillinでは最初の1時間に大量が排泄され、以後急速に排泄量は減少するが、Amoxycillinでは経時的な排泄量の差は少なかつた。このことは血中濃度の推移と一致する成績である。

Table 2 Biliary excretion of amoxycillin and ampicillin by perfusion technique of isolated rat liver

Amoxycillin				
No.	hours			Total (mcg)
	0~1	1~2	2~3 hours	
1	440	446	212	1098
2	1102	942	396	2440
3	547	486	209	1242
4	553	496	319	1368
mean \pm S. D.	661	593	284	1537 \pm 530
mean bile flow 0.08 ml/W. Liver g/hr.				
Ampicillin				
No.	hours			Total (mcg)
	0~1	1~2	2~3 hours	
1	902	626	154	1682
2	669	504	231	1404
3	1175	688	258	2121
4	1149	468	136	1753
5	996	381	208	1585
mean \pm S. D.	978	533	197	1709 \pm 237
mean bile flow 0.08 ml/W. Liver g/hr.				

Method; Disc plate method

Test organism; *B. subtilis* PCI 219

Table 3 Clinical response of amoxycillin

No.	Name	Sex	Age	Clinical diagnosis	Dose/day	Duration	Clinical response	Side effect
1	K. O.	M	59	Bronchopneumonia	1 g	11 days	+	GOT ↑ GPT ↑ Eosino. ↑
2	T. W.	M	68	"	"	14	+	-
3	H. O.	F	34	"	"	28	+	-
4	S. K.	F	49	Acute bronchitis	"	14	-	-
5	K. O.	M	50	Chronic bronchitis Bronchiectasis	"	21	-	-
6	K. M.	M	71	Chronic bronchitis Auricular fibrillation	"	14	+	-
7	J. J.	M	65	Lung cancer Mixed infection	"	6	?	-
8	Y. Y.	M	68	Lung cancer, Mixed infection, Hepatitis	"	7	?	-
9	T. I.	F	78	Lung cancer	2 g	21	?	-
10	Y. S.	M	45	Cholecystitis with cholelithiasis	1 g	11	+	-
11	N. T.	F	25	Acute pyelonephritis	"	37	+	-

臨床成績 (Table 3, 4)

呼吸器感染症を主とした内科的感染症に本剤を使用した結果について述べる。症例は25才から78才にわたる男性7例、女性4例の計11例であり、その内訳は気管支肺炎3例、急性気管支炎1例、慢性気管支炎2例、肺癌およびその混合感染3例、胆のう炎および急性腎盂腎炎の各1例である。投与量は症例9を除く全例1日4カプセル(1カプセル250mg含有)で、1回1カプセルを毎食後および就寝前に投与した。投与日数は6日から37日間であり、平均投与日数および投与量は18日間、18gである。臨床効果は自覚症状および他覚所見から総合的に判定した。その結果、有効6例、無効2例、不明3例であった。なお、症例7、症例8はいずれも肺癌に合併した混合感染であるが、基礎疾患が重篤であったため判定が不能であった。また、症例9は本剤投与中に喀痰細胞診により肺癌と診断されたため不明とした。

細菌学的には、本剤投与前の喀痰中から症例5において *Escherichia*、症例6において *Streptococcus viridans* を分離しているが、いずれも本剤投与後症例5では *Pseudomonas aeruginosa*、症例6では *Escherichia coli* へと菌交代を認めており、2例ともに細菌学的には無効

であった。

副作用としては症例1において本剤投与中(投与7日目の検査成績において)に好酸球増多13%および肝機能上S-GOT, S-GPTの悪化をみたが、本剤の投与中止後好酸球増多は持続したが、肝機能は正常化した。他の症例においては特記すべき副作用を認めなかった。

総括ならびに考案

既に述べたとおり、AmoxycillinはAmpicillinの改良剤であり、抗菌力においては大差がないといわれている。われわれの行なつた血清抗菌力からみると大腸菌NIHJ株および変形菌OX-19株に対してAmpicillinより1段階優る成績が得られた。このことは、抗菌力自体には差はないが、同時に行なつた血清中の薬剤濃度に差があつたため現われた現象にすぎないものと考えられる。また、黄色ブドウ球菌に対してはいずれも128倍以上であり、これもさらに希釈倍数を増せば、両者間に差が出る可能性もあるが、いずれにしてもこの1段階の差は明らかな差とは考えられない。

血中濃度については、人においてAmpicillin, Amoxycillinの同量を空腹時に投与した場合のAmoxycillinの血中濃度はAmpicillinの濃度の約2倍に達すると報

Table 4 Laboratory findings

No.	Duration days	Day of examin.	E.S.R. 1 hour	C.R.P.	W.B.C.	Haemogram				Urine protein	BUN	S-GOT	S-GPT
						Neut.	Stab.	Seg.	Eosino.				
1	11 days	Before	108		8000	68	22	46	4	—		36	41
		After 7 days	28	—	5000	47	9	38	13		14	78	69
		" 11 "										51	51
		" 14 "	14		7800	68	10	58	6	—		43	44
		" 36 "				52	10	42	8			32	22
2	14 days	Before	65	4+	12600	80	32	48	1	—	14	32	23
		After 2 days			9200	49	15	34	4				
		" 7 "	55										
		" 14 "		2+	7000	53	14	39	4	—	14	30	90
3	28 days	Before	83	—	7400	76	8	68	0	—	13	20	10
		After 5 days			5700								
		" 9 "			4900	72	8	64	0	—	18	13	10
		" 14 "	25										
		" 22 "	45							—	14	15	10
4	14 days	Before	20		5100	50	5	45	0	—		14	17
		After 14 days			4100	46	12	34	1	—		18	21
5	21 days	Before	25		5100	49	6	43	0	±	18	20	22
		After 19 days	30		4600	49	5	44	0	—		31	28
6	14 days	Before	62	3+	10500	81	26	55	2	±	12	18	16
		After 7 days			7200	59	17	42	4				
		" 28 "	56	3+						—		16	17
10	11 days	Before			10200	53	20	33	1	—	15	53	
		After 3 days										44	49
		" 7 "			6200							35	57
11	37 days	Before	64	6+	17000	83	31	52	0	+	11		
		After 7 days	87	2+	14700	82	13	69	0	+			
		" 14 "			11900	78	9	69	0	—	16	27	29
		" 23 "			10700	73	15	58	0	—			
		" 37 "	40	—	7600	63	8	55	1	—			
		" 67 "	8						—				

告されているが、われわれのラットの実験においても同様に Amoxycillin 投与時の動脈血、門脈血中濃度はいずれも Ampicillin 投与時の約2倍の値を示し、肝、腎、肺の臓器内濃度においても2倍以上の高濃度であった。このことは、Amoxycillin が Ampicillin に比して

腸管からの吸収がかなり良好であることを示唆する成績であると考えられる。

胆汁中排泄については、ラットについての実験で 100 mg/kg の経口投与時の胆汁中排泄率は Amoxycillin で 0.35%、Ampicillin で 1.0% であったと報告されてい

る。われわれの成績はラット剔出肝灌流という特殊な条件下におけるものであり、同一レベルで比較することは困難であるが、Amoxycillin 1587 ± 580 mcg, Ampicillin 1709 ± 237 mcg の胆汁中排泄を認め、理論値に対するパーセントでみると Amoxycillin 20.5%, Ampicillin 22.8%であり、明らかな差をみなかつた。

臨床的には呼吸器感染症を主とする軽症ないし中等症の内科的感染症に使用し、そのうち3例は肺癌および肺癌に合併した混合感染症例であり、基礎疾患が重篤であったため効果判定が行なえなかつたが、残りの8例においては6例が有効、2例が無効であつた。症例数が少ないためこれだけの成績で結論は出せないが、中等症以下の症例に対して使用し得る薬剤であると考ええる。

しかし、われわれが使用した11症例のうち1例に本剤によると考えられる好酸球増多、肝機能異常が出現し、肝機能異常は投与中止後正常化した。好酸球増多は持続した。このことは本剤がペニシリン系薬剤であり、当然アレルギー反応の出現が考えられる薬剤であることから、本剤投与に際しては十分に留意する必要があると考える。

ま と め

以上、われわれは Amoxycillin について基礎的、臨床的に検討を加え、下記の結果を得た。

1) 黄色ブドウ球菌、グラム陰性桿菌(大腸菌、肺炎桿菌、変形菌、緑膿菌)の標準株に対する血清抗菌力は Ampicillin との間に大きな差を認めなかつた。

2) ラットにおける経口投与時の血中および臓器内濃度は、Ampicillin に比して2倍ないしそれ以上の高濃度を示した。

3) ラット剔出肝灌流時の胆汁中排泄は排泄総量において Ampicillin との間に明らかな差をみなかつた。経

時的な排泄量の推移では血中濃度の推移と類似する成績を得た。

4) 臨床的には呼吸器感染症を主とする中等症以下の内科的感染症11例に使用し、有効6例、無効2例、不明3例の成績であつた。

副作用としては1例に好酸球増多、肝機能異常を認めた。

参 考 文 献

- 1) SUTHERLAND, R. & G. N. ROLINSON: α -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new semisynthetic penicillin: *In vitro* evaluation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*—1970: 411~415, 1971
- 2) ACRED, P. *et al.*: α -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new broad-spectrum semisynthetic penicillin: *In vivo* evaluation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*—1970: 416~422, 1971
- 3) NEU, H. C. & E. B. WINSHELL: Pharmacological studies of 6 [D (-) α -amino-*p*-hydroxyphenylacetamido] penicillanic acid in humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*—1970: 423~426, 1971
- 4) CROYDON, E. A. P. & R. SUTHERLAND: α -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new semisynthetic penicillin: Absorption and excretion in man. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*—1970: 427~430, 1971
- 5) SUTHERLAND, R. *et al.*: Amoxycillin: A new semi-synthetic penicillin. *British Medical Journal* 3: 13~16, 1972

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON AMOXYCILLIN

MOTOAKI KISHIKAWA, TOSHIYUKI YAMAMOTO, KAZUHIKO OKADA,
MASAO KASUGAI, HIDEKAZU HANAKI and SABURO KITaura

The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University, School of Medicine

Abstract

The laboratory and clinical studies have been carried out on amoxycillin, a new semisynthetic penicillin, an improved drug of ampicillin, developed by Beecham Research Laboratories, Great Britain, and the following results were obtained.

1) No remarkable difference was noticed between the antibacterial activity in serum of amoxycillin and that of ampicillin against the standard of strains *Staphylococcus aureus*, Gram-negative bacilli (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* and *Pseudomonas aeruginosa*).

2) The concentration of amoxycillin in blood and organs after it was administered orally to rats, exhibited twofold or more compared with that of ampicillin.

3) As to the excretion of amoxycillin in bile at the perfusion of extirpated liver of rat, no distinct difference was observed between that of ampicillin in a viewpoint of the total amount of excretion. The transition of excretion amount following time elapsed, was similar to that of blood concentration.

4) Amoxycillin was applied clinically to 11 cases of internal infections at a grade slighter than middle, consisting mostly of respiratory apparatus infection, and the results obtained were effective in 6 cases, ineffective in 2 cases and undecided in 3 cases.

From the above results, the indications of amoxycillin should be looked for in the infections at slighter than middle grade, and a serious consideration must be given to the side effect, especially allergic reaction. The investigation should be pursued sufficiently on the dose and dosing method of amoxycillin.