

## Amoxycillin にかんする基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・尾崎達郎・羽田 同・浅井俱和・川合道英・久保研二

大阪市立大学医学部第一内科

(主任：塩田憲三教授)

英国 Beecham 社研究所において開発された Amoxycillin ( $\alpha$ -amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin, 以下 AMPC と略す) は Ampicillin (以下 ABPC と略す) に近似した化学構造を有し, その *in vitro* の抗菌力は ABPC と同程度であるが<sup>1)2)</sup>, 消化管からの吸収性が ABPC よりすぐれ, 同一量の ABPC 経口投与時に比較して, より高い血中濃度を示すことが特長とされている<sup>3)4)</sup>。

以下, 本剤について, 臨床分離菌に対する抗菌力を ABPC と比較検討するとともに, 本剤の消化管からの吸収性を ABPC と比較し, さらに AMPC と ABPC の消化管からの吸収性に対する食事摂取の影響を検討する目的で, 両剤経口投与時の血清中濃度の推移ならびに尿中排泄量を空腹時投与時と食後投与時について測定比較し, あわせて, 内科系感染症に対する治療効果を検討したので, それらの成績を報告する。

## I 研究対象ならびに研究方法

## A 抗菌力

諸種の病巣から分離した *Staph. aureus* 36株, *E. coli* 49株に対する AMPC および ABPC の抗菌力を, 日本化学療法学会標準法<sup>5)</sup>により測定した。この方法により測定した *Staph. aureus* 209 PJC に対する AMPC と ABPC の抗菌力はともに 0.2 mcg/ml, *E. coli* NIHJC2 に対する MIC は両剤とも 6.25 mcg/ml を示した。

## B 吸収ならびに排泄

健康成人12名を対象とし, AMPC 250 mg および 500 mg, ABPC 500 mg を, それぞれ空腹時および朝食後に内服させた。すなわち, ①AMPC 250 mg 空腹時投与, ②AMPC 250 mg 食後投与, ③AMPC 500 mg 空腹時投与, ④AMPC 500 mg 食後投与, ⑤ABPC 500 mg 空腹時投与, ⑥ABPC 500 mg 食後投与, の6通りの場合の血清中濃度の推移, 尿中排泄量を cross over 法により比較した。

毎回の検査に際して, 前回に行なつた薬剤内服の影響を除くため, 6回の検査はそれぞれ1週間以上の間隔を置いて実施した。

空腹時投与に際して, 被検者には検査前日午後10時以

後の摂食, 摂水はいつさい禁止し, 午前9時に薬剤の内服を命じた。また食後投与の場合には, 食事摂取の影響を一定にするため, 空腹時同様, 検査前夜午後10時以後は絶食とし, 午前9時に一定の食事(トースト2枚, 半熟鶏卵1個, 牛乳200ml)を摂らせ, 食事終了後直ちに服薬を命じた。

薬剤の内服は, いずれの場合も150mlの冷水とともに服用させた。

薬剤内服2時間後の採血, 採尿まではいつさいの摂食, 摂水を禁止し, 2時間経過以後は自由とした。

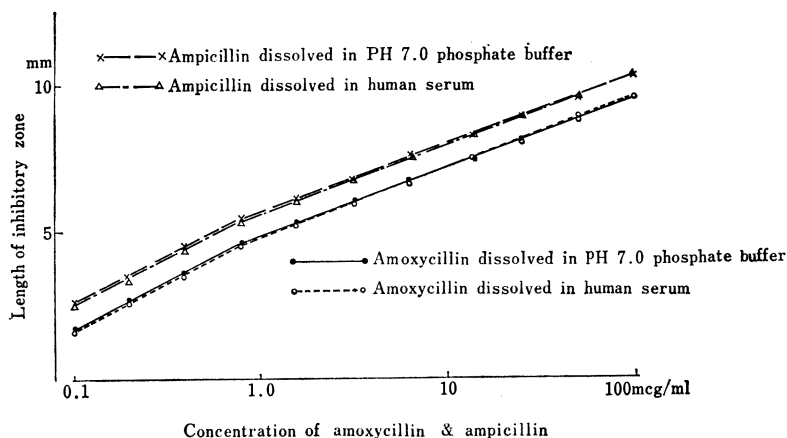
同一検査日に, すべての被検者に対して, 同一薬剤の同一投与量を, 同一方法により投与すれば, 測定条件による誤差が薬剤あるいはその投与方法によつて異なつた程度にはいり得る可能性があるので, 12名の被検者に対する上記6通りの薬剤投与形式の順序は, random に割りつけ, 検査を重ねることにより生じる測定誤差の影響の差を打消した。

また, 被検者が, 特定の薬剤投与形式に対して, 意識的に薬剤の吸収性に影響をもつような行為を行ない得ることを避け, いつばう, 測定実施者の測定値の読み取りに際して, 意識的影響のはいり得る余地を無くすために, 被検者ならびに測定実施者には投与薬剤を blind とし, 投与薬剤割付表は第3者が保管し, 毎回の測定に際しては, 発育阻止帯の読み取りだけを行ない, すべての実験終了後に, 投与薬剤割付表を開封し, 毎回の測定に際して同時に作成した標準曲線から濃度計算を行なつた。

抗生剤投与後, 30分, 1時間, 2時間, 4時間, 6時間および8時間目に採血し, 分離した血清について抗生剤濃度の測定を行ない, また, 投与後8時間まで, 2時間ごとに分割採尿し, 尿量および尿中抗生剤濃度を測定した。

抗生剤濃度の測定は重層法により行なつた。測定用培地に HIA (寒天濃度0.7%) を使用し検定菌として *B. subtilis*, PCI 219 を用いた場合の AMPC および ABPC の標準曲線は Fig. 1 のようで, ABPC に比して AMPC の同一濃度での発育阻止帯長はやや短い, 両薬剤とも pH 7.0 磷酸緩衝液希釈の場合と, ヒト血清希釈の場合の標準曲線の差はきわめて少ないので, 毎回の測定に際

Fig. 1 Standard curves for the bioassay of amoxycillin and ampicillin by superposition (tube) method



して、被検血清は希釈せずそのまま重層し、尿は pH7.0 磷酸緩衝液で20倍および40倍に希釈して重層し、いずれも、磷酸緩衝液希釈の標準曲線で抗生剤濃度の算出を行なった。

### C 臨床治療実験

急性咽喉炎1例、慢性気管支炎1例、細菌性肺炎1例、マイコプラズマ肺炎1例、肺化膿症1例、胆嚢炎1例、急性膀胱炎7例、計13例に AMPC を投与し、治療成績および副作用の検討を行なった。

対象とした患者の年齢、性別、疾患名、合併症、起炎菌、AMPC 投与量は、Table 6 に示すとおりである。

AMPC 投与はいずれも1日量を4分割し、6時間ごとに経口投与した。

臨床効果の判定は、臨床症状の消失とともに起炎菌の消失をみたもの、あるいは起炎菌の追求が不可能な場合においても、AMPC 投与後症状が急速に消失し、AMPC 投与中止後も症状再燃をみないものを著効(++)とし、臨床症状が軽快しても起炎菌の消失せぬ場合、あるいは AMPC 投与中止後症状の再燃をきたした場合を有効(+)とし、臨床的にも細菌学的にも効果の認められない場合を無効(-)とした。

## II 成 績

### A 抗 菌 力

病巣分離菌の AMPC および ABPC に対する感受性分布は、Table 1 に示すとおりである。

*Staph. aureus* 34株中18株は12.5 mcg/ml 以下の AMPC により発育が阻止されるが、11株は100 mcg/ml 以上の耐性を示す。また、*E. coli* 23株中100 mcg/ml 以上の耐性を示したものは5株で、13株は12.5 mcg/ml 以下の AMPC で発育が阻止された。これらの菌の ABPC に対する感受性分布は、AMPC に対する感受性分布と大差を示さない。

同一菌株の AMPC と ABPC に対する感受性の相関は Fig. 2 に示すとおりで、両薬剤間に交叉耐性が認められた。

### B 吸収ならびに排泄

被検者12名における、①AMPC 250 mg 空腹時投与、②AMPC 250 mg 食後投与、③AMPC 500 mg 空腹時投与、④AMPC 500 mg 食後投与、⑤ABPC 500 mg 空腹時投与、⑥ABPC 500 mg 食後投与、各投与後の血清中濃度の推移ならびに尿中濃度と排泄量を、Table 2、Table 3 に示す。

Table 1 Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to amoxycillin and ampicillin

	Antibiotics	MIC (mcg/ml)											
		≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staph. aureus</i> (34 strains)	Amoxycillin		1	2	2	2	2	5	4	3	2		11
	Ampicillin		1	2	1	3	3	4	3	4	2	1	10
<i>E. coli</i> (23 strains)	Amoxycillin						1	7	5	4	1		5
	Ampicillin						2	6	4	5	1		5

Table 2 Serum antibiotic levels after a single oral administration of amoxycillin and ampicillin in healthy volunteers (mcg/ml)

Volunteer	Dosing* of antibiotics	Time after administration (hr.)					
		1/2	1	2	4	6	8
I	①	0.34	4.1	4.9	1.8	0.43	trace
	②	0	0	1.1	1.7	0.41	0.18
	③	0	4.5	5.4	3.4	1.2	trace
	④	0	1.0	5.7	2.9	1.1	0.3
	⑤	0	0.78	2.6	3.0	1.5	0.35
	⑥	0	trace	3.0	3.3	1.2	0.39
II	①	2.3	7.0	5.9	1.8	0.54	0.1
	②	trace	trace	4.3	2.3	0.7	0.23
	③	0.67	4.5	6.3	3.2	0.85	0.27
	④	0	0.39	5.8	2.2	0.81	0.32
	⑤	3.0	2.4	2.2	1.35	0.78	0.28
	⑥	0	0.19	1.5	4.9	1.6	0.58
III	①	trace	2.3	3.9	1.9	0.58	0.18
	②	0	0	trace	3.6	0.97	0.39
	③	0.15	0.2	9.7	5.0	0.81	0.25
	④	0	0	1.3	4.1	1.4	0.72
	⑤	1.3	2.0	0.67	0.6	0.43	0.12
	⑥	trace	0.12	1.7	1.9	0.99	0.37
IV	①	2.7	6.12	3.9	1.1	0.25	trace
	②	0	0	3.4	2.5	0.68	0.21
	③	1.37	5.4	8.6	5.8	1.2	0.4
	④	trace	3.2	12.2	2.7	1.3	0.54
	⑤	1.8	4.1	5.6	2.7	1.2	0.43
	⑥	0	2.3	4.2	1.75	0.6	0.34
V	①	1.1	1.6	2.7	1.4	0.18	trace
	②	0.95	2.3	3.1	0.9	0.32	0.1
	③	0.7	4.0	8.1	4.32	0.36	0.3
	④	0	0	2.9	7.0	1.8	0.61
	⑤	0.4	2.1	7.1	1.5	0.22	trace
	⑥	0.21	0.65	2.4	1.7	0.59	0.2
VI	①	4.1	5.2	3.3	0.65	0.18	trace
	②	trace	2.3	3.7	1.3	0.39	0.23
	③	0.9	3.1	9.5	2.3	0.56	0.23
	④	0.3	4.5	12.2	3.9	1.1	0.39
	⑤	3.3	7.0	9.2	1.9	0.5	0.1
	⑥	trace	3.4	5.0	1.6	0.54	trace
VII	①	2.0	5.9	3.5	1.2	0.28	trace
	②	0	0.17	2.25	1.89	0.7	trace
	③	2.9	4.3	5.8	1.6	0.5	0.1
	④	0	0.86	2.5	2.0	0.32	0.18
	⑤	0.18	0.37	0.45	1.35	0.78	0.16
	⑥	0.13	0.7	2.6	1.3	0.56	0.19

Volunteer	Dosing* of antibiotics	Time after administration (hr.)					
		1/2	1	2	4	6	8
VI	①	1.26	3.6	4.3	1.4	0.32	trace
	②	0	0.29	0.36	trace	trace	trace
	③	2.3	7.0	3.9	0.79	0.2	trace
	④	0	0.9	4.9	1.7	0.54	0.18
	⑤	1.65	2.4	3.8	1.35	0.27	0.1
	⑥	0	0.5	2.6	1.0	0.62	0.16
K	①	1.1	6.5	4.3	0.9	0.2	trace
	②	0	0.72	3.7	4.5	0.7	0.14
	③	0.79	1.8	8.3	2.0	0.38	0.23
	④	0	0.18	4.14	1.3	0.79	0
	⑤	0.73	2.3	4.5	1.5	0.3	0.11
	⑥	trace	0.96	2.8	0.95	0.69	0.17
X	①	2.2	4.5	2.8	0.52	0.13	trace
	②	0.54	2.5	3.1	1.5	0.38	trace
	③	1.3	6.5	9.0	2.3	0.58	0.18
	④	0.37	2.2	5.8	2.2	0.65	0.2
	⑤	trace	0.7	0.76	1.95	0.56	0.13
	⑥	0	trace	2.4	1.5	0.37	0.1
XI	①	1.4	5.2	3.3	1.0	0.3	trace
	②	0	1.26	4.7	1.5	0.17	0.2
	③	5.2	9.4	9.0	3.5	0.91	0.3
	④	0.25	6.7	9.2	4.5	1.1	0.45
	⑤	1.6	3.6	5.1	3.2	1.85	0.7
	⑥	0	1.6	4.0	2.1	0.92	0.62
XII	①	3.5	1.9	1.5	0.41	trace	0
	②	trace	0.16	1.7	1.2	0.25	trace
	③	2.8	4.2	3.2	1.2	0.29	trace
	④	0	8.1	9.7	1.3	0.41	0.1
	⑤	trace	—	6.3	1.9	0.29	trace
	⑥	1.9	2.5	2.6	1.9	0.44	0.14

\* ① : Amoxycillin 250 mg before meal      ② : Amoxycillin 250 mg after meal  
 ③ : Amoxycillin 500 mg before meal      ④ : Amoxycillin 500 mg after meal  
 ⑤ : Ampicillin 500 mg before meal      ⑥ : Ampicillin 500 mg after meal

Table 3 Urinary excretion after a single oral administration of amoxycillin and ampicillin in healthy volunteers

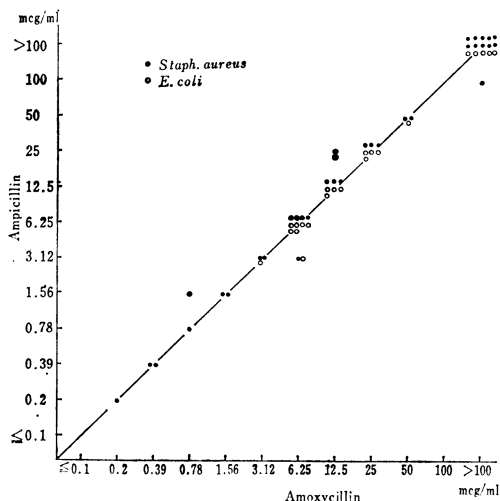
Volunteers	Dosing* of antibiotics	Time after administration (hr.)								
		0~2		2~4		4~6		6~8		0~8 (Total) mg
		mcg/ml	mg	mcg/ml	mg	mcg/ml	mg	mcg/ml	mg	
I	①	158	71.1	598	119.6	115	31.1	13.7	4.8	226.6
	②	97.2	13.6	302	102.7	173	46.7	44.6	8.0	171.0
	③	252	55.4	374	127.2	137	57.5	43.2	16.4	256.5
	④	374	41.1	533	202.5	194	93.1	75.6	18.1	354.8
	⑤	38	23.6	144	50.4	152	27.4	60	12.0	113.4
	⑥	92	7.4	300	81.0	88	26.4	62	10.5	125.3

Volunteers	Dosing* of antibiotics	Time after administration (hr.)								
		0~2		2~4		4~6		6~8		0~8 (Total) mg
		mcg/ml	mg	mcg/ml	mg	mcg/ml	mg	mcg/ml	mg	
II	①	119	41.7	158	36.3	67.7	8.8	18	6.9	93.7
	②	173	19.9	828	132.5	238	39.3	50.4	14.4	206.1
	③	723	86.8	118.8	95.0	454	49.9	75.6	15.9	247.6
	④	706	49.4	936	131.0	288	37.4	28.8	14.7	232.5
	⑤	500	75.0	432	51.8	440	39.6	94	16.0	182.4
	⑥	58	4.1	2000	150	240	21.6	50.8	19.8	195.5
III	①	166	26.6	302	30.2	173	12.1	28.8	5.3	74.2
	②	4.7	0.5	86.4	28.5	28.8	19.2	26.6	7.4	55.6
	③	864	130.5	792	281.2	374	69.2	43.2	18.1	499.0
	④	49.7	6.0	576	130.2	245	77.2	119	29.8	243.2
	⑤	480	69.6	216	62.6	144	21.6	136	9.5	163.3
	⑥	50	10.5	340	40.8	392	33.3	192	12.5	97.1
IV	①	511	25.6	346	34.6	115	8.1	51.8	5.2	73.5
	②	93.6	6.6	374	56.1	133	13.3	75.6	5.7	81.7
	③	166	28.2	533	58.6	173	26.0	26.6	6.7	119.5
	④	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	⑤	900	144.0	860	120.4	640	51.2	240	9.6	325.2
	⑥	640	96.0	860	150.5	336	45.2	118	15.3	307.0
V	①	310	49.6	302	57.4	86.4	10.8	7.9	1.5	119.3
	②	576	51.8	331	57.9	68.4	14.7	21.6	5.6	130.0
	③	310	26.4	418	50.2	166	29.9	28.8	8.4	114.9
	④	112	10.1	1008	121.0	230	42.6	43.2	16.4	190.1
	⑤	880	176.0	1600	232.0	200	26.0	25.6	4.9	438.9
	⑥	232	26.7	396	69.3	102	29.6	27.2	11.6	137.2
VI	①	1116	97.1	518	42.5	173	12.1	46.8	3.7	155.4
	②	439	79.0	677	121.9	223	32.3	51.8	6.0	239.2
	③	446	53.5	936	112.3	252	18.9	86.4	6.5	191.2
	④	317	42.8	—	—	166	20.8	64.8	6.5	—
	⑤	288	23.0	288	26.5	80	8.2	16.4	1.9	59.6
	⑥	600	84.0	880	118.8	296	34.0	76	7.2	244.0
VII	①	302	63.4	389	50.6	238	11.9	51.8	4.1	130.0
	②	176	16.7	533	64.0	238	10.7	—	—	—
	③	209	64.6	475	64.1	101	18.2	32.4	3.9	150.8
	④	112	15.7	475	66.5	166	29.1	59	5.3	116.6
	⑤	56	18.2	580	58.0	368	51.5	236	15.3	143.0
	⑥	164	45.9	260	93.6	288	36.0	108	10.8	186.3
VIII	①	259	54.4	806	40.3	194	15.5	29.5	5.3	115.5
	②	461	69.2	605	84.7	104	20.8	26.6	3.5	178.2
	③	310	108.5	389	46.7	79	10.3	19.4	2.5	168.0
	④	403	84.6	360	90.0	281	36.5	31	13.0	224.1
	⑤	140	49.0	256	64.0	50.0	10.0	—	—	—
	⑥	148	25.2	460	55.2	156	21.8	54	16.2	118.4
IX	①	475	95.0	187	59.8	42.5	10.6	10.8	4.3	169.7
	②	338	67.6	252	50.4	209	27.2	43.2	7.3	152.5
	③	47.5	11.9	605	187.6	187	46.8	53	10.6	256.9
	④	180	57.6	374	74.8	65	32.5	33	8.3	173.2
	⑤	352	132.0	500	102.5	112	22.4	12.8	6.8	263.7
	⑥	124	22.3	152	31.9	38.4	18.4	24	10.2	82.8

Volunteers	Dosing* of antibiotics	Time after administration (hr.)								0~8 (Total) mg
		0~2		2~4		4~6		6~8		
		mcg/ml	mg	mcg/ml	mg	mcg/ml	mg	mcg/ml	mg	
X	①	166	41.5	173	55.4	35.3	6.4	13.7	2.7	106.0
	②	288	49.0	619	80.5	194	19.4	57.6	5.8	154.7
	③	605	108.9	648	84.2	281	19.7	61.9	7.4	220.2
	④	454	56.8	1116	167.4	389	50.6	94	12.2	287.0
	⑤	48	10.6	352	77.4	372	44.6	64	6.4	139.0
	⑥	60	10.2	404	80.8	272	27.2	92	5.5	123.7
XI	①	374	74.8	259	77.7	122	10.4	65	3.3	166.2
	②	108	15.7	346	31.1	126	9.5	38.9	3.3	59.6
	③	1188	142.6	1152	121.0	526	34.2	75.6	8.3	306.1
	④	828	91.1	634	133.1	274	35.6	76	9.1	268.9
	⑤	140	25.2	840	130.2	840	163.8	256	26.9	346.1
	⑥	184	31.3	392	54.9	152	18.2	112	14.0	118.4
XII	①	245	42.9	274	30.1	42.5	3.4	12.2	1.22	77.6
	②	173	17.3	634	88.8	144	18.7	27.4	5.2	130.0
	③	180	63.0	389	40.8	—	—	14.4	3.6	—
	④	900	144.0	936	135.7	169	29.6	—	—	—
	⑤	620	93.0	720	97.2	228	23.9	23.2	4.6	218.7
	⑥	480	57.6	1920	172.8	760	57.0	110	8.3	295.7

\* ① : Amoxycillin 250 mg before meal      ② : Amoxycillin 250 mg after meal  
 ③ : Amoxycillin 500 mg before meal      ④ : Amoxycillin 500 mg after meal  
 ⑤ : Ampicillin 500 mg before meal      ⑥ : Ampicillin 500 mg after meal

Fig. 2 Comparison of antimicrobial activity of amoxycillin and ampicillin against clinically isolated bacteria

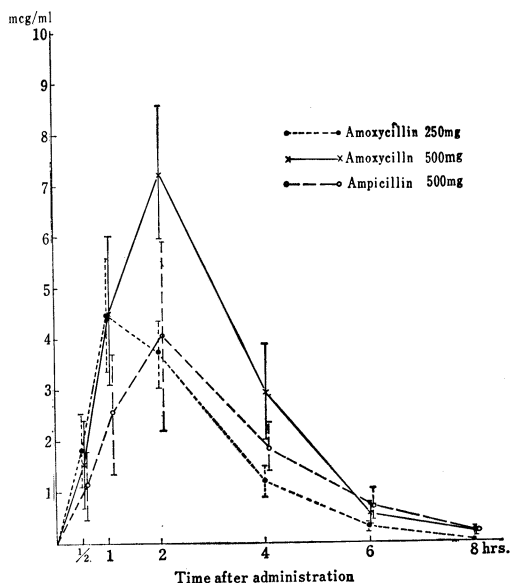


a) 血清中濃度の推移

6通りの薬剤投与における血清中濃度の推移の平均値とその95%信頼区間を、Table 4 に示す。

空腹時投与3群の血清中濃度の推移の比較は Fig. 3 に示すとおりで、それぞれの血清中濃度の peak は、AMPC 250 mg 投与では1時間後に認められ 4.49 mcg/ml であるが、AMPC 500 mg 投与の場合は、2時間後で

Fig. 3 Serum levels of amoxycillin and ampicillin orally administered in a cross over experiment to healthy fasting volunteers



7.23 mcg/ml, ABPC 500 mg 投与では2時間後で 4.02 mcg/ml を示した。

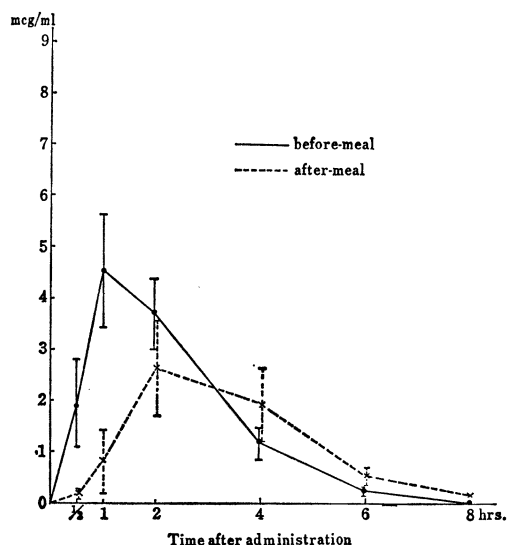
Table 4 Average values of serum antibiotic levels after a single oral administration of amoxycillin and ampicillin in healthy volunteers (mcg/ml)

Antibiotics	Dosis	Before or after meal	Time after administration (hr.)					
			1/2	1	2	4	6	8
Amoxycillin	250mg	before-meal	1.83 (1.09~2.57)	4.49 (3.38~5.60)	3.69 (3.00~4.38)	1.17 (0.86~1.48)	0.28 (0.18~0.38)	0.02 (0.01~0.05)
Amoxycillin	250mg	after-meal	0.12 (0.06~0.30)	0.81 (0.19~1.43)	2.62 (1.69~3.55)	1.91 (1.18~2.64)	0.52 (0.36~0.68)	0.14 (0.06~0.22)
Amoxycillin	500mg	before-meal	1.59 (0.69~2.42)	4.58 (3.12~6.04)	7.23 (5.87~8.59)	2.95 (2.01~3.89)	0.57 (0.35~0.79)	0.19 (0.11~0.27)
Amoxycillin	500mg	after-meal	0.07 (0.01~0.15)	2.47 (0.84~4.10)	6.36 (4.13~8.59)	2.98 (1.97~3.99)	0.94 (0.67~1.21)	0.33 (0.20~0.46)
Ampicillin	500mg	before-meal	1.16 (0.46~1.86)	2.52 (1.32~3.72)	4.02 (2.17~5.87)	1.86 (1.39~2.33)	0.72 (0.40~1.04)	0.20 (0.08~0.32)
Ampicillin	500mg	after-meal	0.19 (0.14~0.52)	1.08 (0.40~1.76)	2.90 (2.28~3.52)	1.99 (1.32~2.66)	0.76 (0.54~0.98)	0.27 (0.15~0.39)

( ): 95% confidence limits

空腹時に投与した場合と、食後に投与した場合の血清中濃度の推移の比較は、AMPC 250 mg の場合、Fig. 4 に示したとおりで、投与 2 時間後までは空腹時投与のほうが食後投与より高い血清中濃度を示し、peak の値は、空腹時投与の場合 1 時間で 4.49 mcg/ml であるのに反して、食後投与の場合は 2 時間後に存在して 2.62 mcg/ml を示す。4 時間以後は逆に食後投与のほうが高い濃

Fig. 4 Before-meal and after-meal serum levels of amoxycillin given orally at a dose of 250 mg in a cross-over experiment to healthy volunteers



度を示した。

AMPC 500 mg 投与の場合も Fig. 5 のように、投与後 2 時間までは空腹時投与のほうが高い値を示すが、peak 値はともに 2 時間後にあり、空腹時投与では 7.23 mcg/ml、食後投与では 6.36 mcg/ml である。投与 4 時間以後はわずかながら食後投与のほうが高い値を示した。

また、ABPC 500 mg 投与の場合は Fig. 6 のように、投与 2 時間後までは空腹時投与のほうがかなり高い値を示し、2 時間後にみられる peak 値は、空腹時投与では

Fig. 5 Before-meal and after-meal serum levels of amoxycillin orally administered at a dose of 500 mg in a cross-over experiment to healthy volunteers

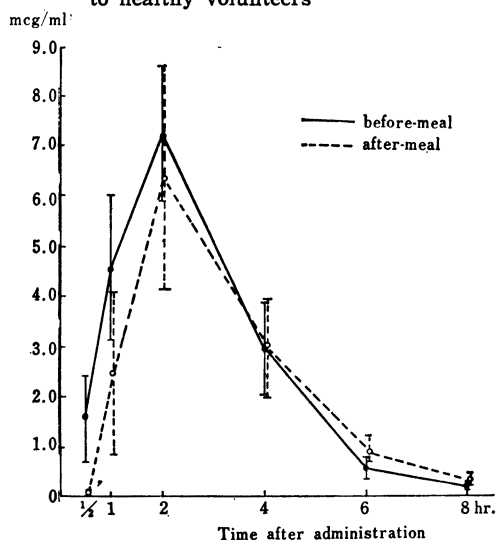
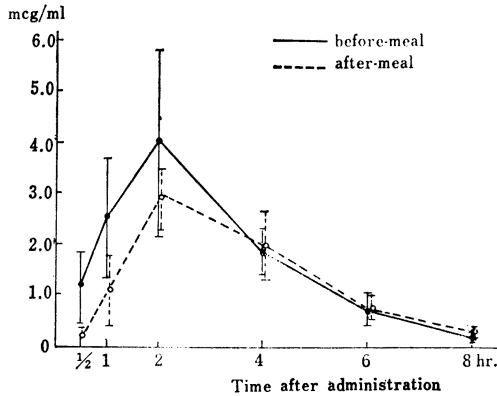


Fig. 6 Before-meal and after-meal serum levels of ampicillin given orally at a dose of 500 mg in a cross-over experiment to healthy volunteers



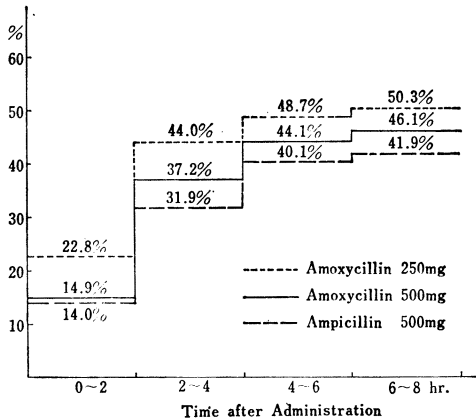
4.02 mcg/ml であるのに対して、食後投与では 2.90 mcg/ml とかなりの差を示した。投与 4 時間以後は、わずかながら食後投与のほうが高い値を示した。

b) 尿中排泄

6 通りの投与形式における尿中排泄量と尿中回収率の平均値とその95%信頼区間を、Table 5 に示す。

空腹時投与 3 群の累積尿中回収率の比較は Fig. 7 に示すとおりで、投与後初めの 2 時間内の回収率は AMPC 250 mg 投与群が 22.8%，AMPC 500 mg 投与群は 14.9%，ABPC 500 mg 投与群は 14.0% を示し、その後も AMPC 250 mg 投与群が最も高い回収率を、ABPC 投与群が最も低い回収率を示し、投与後 8 時間までの回収率は AMPC 250 mg 投与では 50.3%，AMPC 500 mg では 46.1%，ABPC 500 mg では 41.9% を示した。

Fig. 7 Urinary recovery of amoxycillin and ampicillin orally administered in a cross-over experiment to healthy fast-ing volunteers



空腹時投与と食後投与による尿中回収率の比較は、AMPC 250 mg 投与の場合 Fig. 8 に示すように、初めの 2 時間では空腹時投与 22.8% に対して食後投与では 13.6% と低い値を示すが、その後は両者はほぼ等しいか、逆に食後投与のほうがやや高い回収率を示し、投与後 8 時間までの回収率は空腹時投与時 50.3% に対して、食後投与時 55.0% を示した。

AMPC 500 mg 投与の場合、最初の 2 時間だけは空腹時投与 14.9% に対して食後投与時 11.1% とやや低いですが、他はすべて空腹時投与と食後投与との間の差は僅少で、8 時間内の回収率は空腹時投与時 46.1%，食後投与時 48.0% である (Fig. 9)。

また、ABPC 500 mg 投与では、最初の 2 時間内の回収率は空腹時投与時 14.0% に対して、食後投与時は 7.0% にすぎない。その後 8 時間までは、食後投与と空腹時投

Fig. 8 Before-meal and after-meal urinary recovery of amoxycillin orally administered at a dose of 250 mg in a cross-over experiment to healthy volunteers

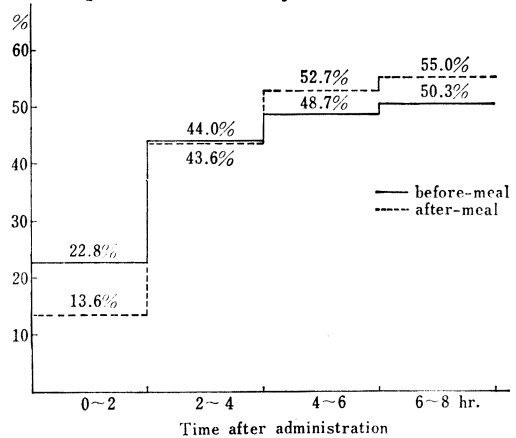


Fig. 9 Before-meal and after-meal urinary recovery of amoxycillin orally administered at a dose of 500 mg in a cross-over experiment to healthy volunteers

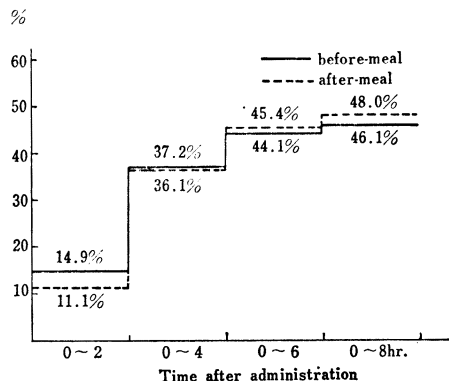




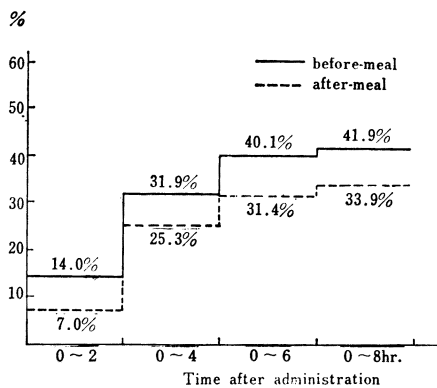
Table 5 Average values of urinary excretion after a single oral administration of amoxycillin and ampicillin in healthy volunteers

Antibiotics	Dosis	Before or after meal	Time after administration (hr.)											
			0~2		2~4		4~6		6~8		0~8 (Total)			
			mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%		
Amoxycillin	250 mg	before-meal	57.0	22.8 (17.0~28.6)	52.9	21.2 (15.0~27.3)	11.8	4.7 (3.0~6.4)	4.0	1.6 (1.2~2.0)	125.7	50.3 (38.9~61.6)		
Amoxycillin	250 mg	after-meal	33.9	13.6 (6.9~20.3)	74.9	30.0 (21.9~38.0)	22.7	9.1 (6.2~11.9)	6.0	2.4 (1.6~3.2)	137.5	55.0 (41.0~69.0)		
Amoxycillin	500 mg	before-meal	74.6	14.9 (8.9~20.8)	111.6	22.3 (12.9~31.7)	34.6	6.9 (4.4~9.4)	9.5	1.9 (1.2~2.6)	230.3	46.1 (31.5~60.6)		
Amoxycillin	500 mg	after-meal	55.6	11.1 (5.0~17.2)	125.2	25.0 (19.2~30.9)	46.4	9.3 (6.2~12.4)	12.7	2.5 (1.4~3.7)	239.9	48.0 (38.0~57.9)		
Ampicillin	500 mg	before-meal	69.9	14.0 (6.9~21.1)	89.4	17.9 (11.0~24.8)	40.9	8.2 (2.9~13.4)	9.5	1.9 (1.0~2.8)	209.7	41.9 (27.6~56.2)		
Ampicillin	500 mg	after-meal	35.1	7.0 (3.2~10.9)	91.6	18.3 (12.4~24.2)	30.7	6.1 (4.7~7.6)	11.9	2.4 (1.9~2.9)	169.3	33.9 (24.1~43.6)		

( ) : 95% confidence limits

との尿中回収率に大差を示さず、結局投与後8時間内の尿中回収率は空腹時投与時41.9%に対して、食後投与時は33.9%とかなり低値を示した (Fig. 10)。

Fig. 10 Before-meal and after-meal urinary recovery of ampicillin orally administered at a dose of 500 mg in a cross-over experiment to healthy volunteers



### C 臨床治療成績

AMPC 投与13例の治療成績を、Table 6 に一括表示する。

症例 1。約10日前から咳嗽、咽頭痛あり、サルファ剤投与を1週間受けたが軽快せず、咽頭発赤著明のため AMPC を投与し、症状は急速に改善した。

症例 2。約1年前から咳嗽、喀痰が持続し約10日前から喀痰膿性となり、喀痰から肺炎球菌と *Hemophilus* を分離した。AMPC 投与により、4~5日後には喀痰非膿性となり、咳嗽も軽快した。しかし AMPC 31日間投与継続によつても喀痰中の起炎菌の消失は得られなかつた。

症例 3。約1カ月前から全身倦怠、咳嗽を訴え、約2週間前から膿性喀痰増加、37~38.5°Cの発熱あり、約3日間某医で抗生剤投与を受けたが軽快せず、数日前から左胸痛を訴え出した。胸部レ線像で左下野にびまん性陰影を認め、白血球数11100、赤沈1時間値58mm、CRP(++)を示し、喀痰から肺炎球菌を分離した。AMPC 1日1g投与5日目には完全に解熱、それと平行して膿性喀痰、胸痛も消失し、1週間後には白血球数6500、赤沈値48mm、CRP(-)となり、2週間後には胸部異常陰影もほとんど消失した。しかし、この症例はTable 7に示したようにAMPC投与後GOT、GPTの上昇を認めたため、2週間で投与を中止した。

症例 4。約10日前から38°C内外の発熱、著明な咳嗽、少量の喀痰を訴え、Cephalexinの投与をうけたが軽快せず、胸部圧迫感、軽度の呼吸困難を訴えて受診した。胸部レ線像で左下野に中等度のびまん性陰影を認め、白血球数10400、赤沈1時間値118mm、CRP(++), 寒冷凝集反応128×陽性、喀痰から数種の菌を分離したが起炎

Table 6 Clinical results with amoxycillin

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Complication	Causative organism	Dosing of amoxycillin		Clinical effect	Side effect
						Daily dose (g)	Duration (days)		
1	59	f	Acute pharyngitis	Diabetes mellitus	?	1.0	7	++	-
2	20	f	Chr. bronchitis	-	<i>D. pneumoniae</i> <i>Hemophilus</i>	1.0	31	+	-
3	59	f	Pneumonia	Chr. hepatitis	<i>D. pneumoniae</i>	1.0	14	++	Elevation of GOT and GPT
4	35	f	"	-	<i>Mycoplasma</i> (?)	1.0	14	+	-
5	42	f	Lung abscess		<i>Hemophilus</i>	1.0	22	+	-
6	59	m	Cholecystitis	Cholelithiasis Cancer of gall bladder	<i>Klebsiella</i>	2.0	6.5	-	-
7	72	f	Acute cystitis	Renal dysfunction	<i>E. coli</i>	1.0	13	+	-
8	72	f	"	"	<i>E. coli</i>	1.0	18	+	-
9	21	f	"	Mitral stenosis	<i>E. coli</i>	1.0	7	-	-
10	71	f	"	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i>	0.5	25	++	-
11	27	f	"	Renal stone	<i>E. coli</i>	1.0	14	+	-
12	61	f	"	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i>	1.0	10	+	-
13	34	f	"	Nephrotic syndrom	<i>E. coli</i>	1.0	4	?	Rash

Table 7 Serum GOT and GPT, alkaline phosphatase, blood urea-N and protein in urine before and after administration of amoxicillin

Case No.	GOT		GPT		Alkaline phosphatase		BUN		Protein in urine	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
2	—	12	—	9	—	—	—	—	(—)	(—)
3	49	150	38	68	—	14.5	7	13	(±)	(—)
4	42	90	47	158	16.3	7.5	15	12	(+)	(—)
5	—	12	—	9	—	—	—	10.5	—	—
9	—	19	—	16	—	7.0	—	—	(—)	(±)
10	41	22	10	23	—	—	12.5	12.5	(±)	(—)

菌を断定し得なかつた。AMPC投与5日後には発熱は完全に消失し、1週間後の白血球数7900、赤沈値120mm、CRP(+)寒冷凝集反応512×陽性、2週間後には胸部異常陰影はほとんど完全に消失し、赤沈値86mm、CRP(—)、寒冷凝集反応256×陽性を示した。本症例も、Table 7に記載のようにGOT、GPTの上昇を認めたが、AMPC投与前からアルカリ性フォスファターゼの高値を認めたため、はたしてAMPC投与によるものか否かは疑問である。なお本例は寒冷凝集反応の上昇からみて、起炎菌はマイコプラズマの可能性が大である。

症例5。約2カ月前から悪寒、発熱、左胸痛、咳嗽、喀痰あり、胸部左上野に陰影を認めLincomycin、Streptomycin、ABPCなどの投与をうけたが、膿性時に血性喀痰が持続した症例であるが、胸部左上野に空洞を伴った滲潤性陰影を認め、白血球数10200、赤沈1時間値44mm、喀痰から*Hemophilus*を分離した。AMPC投与1週間後には喀痰減少、10日後には少量の粘性性痰を喀出するだけとなり、3週後には喀痰完全に消失、赤沈値10mm、白血球数6600、レ線像で空洞周囲の滲潤像は消失した。

症例6。6年前から胆石症による右季肋部仙痛発作を反復していた患者であるが、約10日前から39.0~39.5°Cの発熱、白血球数25300、赤沈1時間値69mm、B胆汁は採取不能、A、C胆汁から*Klebsiella*を分離した。AMPC1日2gの投与を行なつたが症状改善せず、6.5日で投与中止した。本症例はその後手術に際して、胆のう炎、胆石症の他に、胆のう癌の存在を認めた。

症例7。腎結核にて右腎摘出約40年後、腎不全をきたし入院加療中突然39°Cの発熱、頻尿を訴え、尿沈渣白血球は1視野80~90、尿中大腸菌10<sup>6</sup>/ml以上。AMPC投与2日後には解熱、尿所見も急速に改善、尿中大腸菌も消失した。

症例8。症例7と同一患者であるが、上記のように軽快後1週間で再び同様の症状出現、再びAMPCを投与した。まったく同様の経過で諸症状の改善をみたが、AM-

PC投与18日目の尿培養で*E. coli*に代わつて*Proteus*と*Klebsiella*を分離したため、AMPC投与を中止した。

症例9。僧帽弁狭窄症にて入院中、突然41°Cの発熱、下腹部痛、排尿痛を訴え、尿中白血球1視野120~150、*E. coli*10<sup>6</sup>/ml以上、赤沈1時間値64mmを示した。AMPC投与後の解熱はかなり緩慢で、5日目に初めて平熱となり、自覚症状も徐々に改善したが、尿所見の改善はわずかで、尿中*E. coli*も残存し、無効と判定した。

症例10。約10日前から頻尿を訴え、尿所見から急性膀胱炎と診断した。AMPC投与により自覚症状は急速に消失、尿中*E. coli*も消失した。

症例11。排尿痛、残尿感、頻尿を約1週間前から訴えた。尿中*E. coli*10<sup>6</sup>/ml以上。AMPC投与により、3日目から自覚症状は軽快したが、尿沈渣所見の改善はやや遅延した。ただし尿中*E. coli*は消失した。

症例12。頻尿を主訴とし、尿中白血球1視野40内外、尿中*E. coli*10<sup>6</sup>/ml以上。AMPC投与3日目から自覚症状消失し、尿沈渣所見も改善した。尿中*E. coli*は10<sup>6</sup>/ml以下に減少したが消失はみながつた。

症例13。ネフローゼ症候群治療中、頻尿、排尿痛、軽度の発熱を訴え、尿沈渣白血球1視野200~300、尿中*E. coli*10<sup>6</sup>/ml以上。AMPC投与により自覚症状はやや改善し始めたが、投与3日目から発疹を生じたため、AMPC投与を中止した。

#### D 副作用

症例13において、AMPC1日1g投与3日目から、両眼周囲の掻痒を伴った発赤が出現、翌日には前胸部、四肢に発疹を認めるようになったため、AMPC投与を中止した。中止2日後に発疹は消褪した。なお本症例は過去に薬剤アレルギーの既往は有していなかつた。

AMPC投与に際して、肝機能、腎機能のチェックをした症例の検査成績を、Table 7に示す。症例3および4においてAMPC投与中、GOT、GPTの軽度の上昇を認めたが、症例4はAMPC投与前からAlk. Phos-

phatase の高値を認めるため、Transaminase の上昇がはたして AMPC によるものか否かははなはだ疑問である。また症例 3 も症状の軽快固定した状態の慢性肝炎を合併していた患者であり、GOT, GPT の上昇が出現しやすかつた状態にあつたと考えられる。

以上のほか、全例内服に伴う消化管障害を訴えず、その他特に副作用は認められなかつた。

#### IV 総括ならびに考察

病巣分離ブドウ球菌34株ならびに大腸菌23株に対する Amoxycillin の抗菌力を Ampicillin の抗菌力と比較した結果、*in vitro* の抗菌力の面では、Amoxycillin は Ampicillin と大差を示さないことを認めた。また両薬剤間に交叉耐性の存在を認めた。

AMPC と ABPC の消化管からの吸収性を比較し、さらに両薬剤の消化管からの吸収性に対する食事摂取の影響を検討する目的で、12名の健康成人を対象として、cross over 法により、AMPC 250 mg および 500 mg, ABPC 500 mg の経口投与を空腹時および食後に行ない、血清中濃度の推移ならびに尿中排泄量を比較した結果、空腹時投与時の血清中濃度の peak は、AMPC 250 mg 投与時は 4.49 mcg/ml, AMPC 500 mg 投与時は 7.23 mcg/ml, ABPC 500 mg 投与時は 4.02 mcg/ml を示し Amoxycillin のほうが、同一量の Ampicillin 投与時の約 1.8 倍高い血清中濃度を示し、半量の AMPC が ABPC とほぼ同程度の血清中濃度を示すことを認めた。食後投与時の血清中濃度の peak は、AMPC 250 mg 投与時は 2.62 mcg/ml, AMPC 500 mg 投与時は 6.36 mcg/ml, ABPC 500 mg 投与時は 2.90 mcg/ml で、ABPC では食事摂取により血清中濃度上昇の抑制が著明に認められたが、AMPC では、食後投与時、吸収はやや遅れるものの、血清中濃度の peak 値には、大きな影響がみられない。

8時間内の尿中回収率は、空腹時投与の場合、ABPC 500 mg 投与時 41.9% であるのに反し、AMPC 250 mg 投与時は 50.3%, 500 mg 投与時は 46.1% とやや高い値を示す。また、食後投与の場合には、ABPC では 33.9% に低下するが、AMPC では 250 mg 投与時は 55.0%, 500 mg 投与時は 48.0% と低下はみられない。

すなわち、AMPC は ABPC に比較して消化管から遙かによく吸収され、かつ、食事摂取の影響が僅少であり、内服剤として ABPC よりすぐれた性質をもつことを認めた。

急性咽頭炎 1 例、慢性気管支炎 1 例、肺炎 2 例、肺化膿症 1 例、胆のう炎 1 例、急性膀胱炎 7 例、計 13 例に AMPC 1 日 0.5~2g を経口投与し、著効 3 例、有効 7 例、無効 2 例、効果判定不能 1 例の成績を得た。無効例

のうち、症例 6 は胆のう癌を有し、かつ、起炎菌が AMPC に感受性を示さない *Klebsiella* であるため無効は当然の結果と考えられる。症例 9 は僧帽弁狭窄症を有しているが代償されており、特に AMPC 無効の原因は認められなかつた。また著効を得られなかつた症例の多くは、何らかの基礎疾患を有する患者である。

以上得られた臨床症例は少数でもあり、ABPC と効果と比較することは不可能である。

副作用として、1 例に投与 3 日目に発疹をきたし、翌日投与を中止した。他のペニシリン同様、本剤についても、投与に際してアレルギー反応の発生には充分注意を払う必要がある。この他、1 例に一過性のトランスアミナーゼの上昇を認めた他、特記すべき副作用は認められなかつた。

#### V む す び

AMPC について基礎的ならびに臨床的検討を行ない、以下の成績を得た。

- 1) 試験管内抗菌力は ABPC とほぼ同様であり、ABPC との間に交叉耐性が存在する。
- 2) AMPC は ABPC に比して消化管からの吸収性にすぐれ、吸収に対する食事摂取の影響はきわめて少ない。
- 3) 消化管からの吸収性の向上に伴つて、尿中排泄量も ABPC より高値を示す。
- 4) 13 例の内科系感染症に投与し、著効 3 例、有効 7 例、無効 2 例、効果判定不能 1 例の成績を得た。副作用として、発疹、トランスアミナーゼの上昇が各 1 例認められた。

#### 文 献

- 1) NEU HAROLD C. & ELAINE B. WINSHELL: *In vitro* antimicrobial activity of 6 [D(-) $\alpha$ -amino-*p*-hydroxyphenylacetamido] penicilloic acid, a new semisynthetic penicillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*—1970: 407~410.
- 2) SUTHERLAND, R. & G. N. ROLINSON:  $\alpha$ -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new semisynthetic penicillin: *In vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*—1970: 411~415.
- 3) ACRED, P.; PAMELA A. HUNTER, LINDA MISEN & G. N. ROLINSON:  $\alpha$ -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new broad-spectrum semisynthetic penicillin: *In vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*—1970: 416~422.
- 4) CROYDON, E. A. P. & R. SUTHERLAND:  $\alpha$ -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new semisynthetic penicillin: Absorption and

---

excretion in man. Antimicrob. Agents & Chemother. 1970 : 427~430.

5) 最小発育阻止濃度測定法 : Chemotherapy 16 : 98, 1968

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON AMOXYCILLIN

FUMIO MIKI, TATSUO OZAKI, MEGURU HADA,  
TOMOKAZU ASAI, MICHIHIDE KAWAI and KENJI KUBO

Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School

(Director : Prof. KENZO SHIOTA)

## Abstract

Amoxycillin( $\alpha$ -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin) is a new semisynthetic antibiotic developed by Beecham Research Laboratories, Great Britain. Its *in vitro* antibacterial activity and its absorption from digestive tract after the oral administration to humans, were investigated in comparison with ampicillin, and the treatment effect was investigated on several kinds of infections. The results obtained are as follows.

1) Antibacterial activity : The amoxycillin sensitivity was measured on 34 strains of *Staphylococcus* isolated from lesions, and 14 strains exhibited the MIC of less than 6.25 mcg/ml, while there existed 11 resistant strains of more than 100 mcg/ml. As to *Escherichia coli*, 17 out of 23 strains were inhibited the growth by 3.12~25 mcg/ml of amoxycillin, though 5 strains were resistant at more than 100 mcg/ml. This antibacterial activity of amoxycillin was almost the same degree as that of ampicillin which was measured simultaneously, and a cross resistance was observed between two drugs.

2) Absorption and excretion : Amoxycillin (250 mg and 500 mg) and ampicillin (500 mg) were administered orally at an empty stomach and after meal to 12 healthy adults, and the transition of blood concentration and the excretory amount in urine were compared by a cross over method. As the results, a peak of blood concentration after administered at an empty stomach, demonstrated 4.49 mcg/ml with 250 mg of amoxycillin, 7.23 mcg/ml with 500 mg of amoxycillin, and 4.02 mcg/ml with 500 mg of ampicillin. That is, amoxycillin showed the blood concentration of 1.8 fold higher than that of ampicillin with the same dose, and thus amoxycillin may show almost the same blood level with a half dose of ampicillin. As for the peak of blood concentration after meal, it was 2.62 mcg/ml with 250 mg of amoxycillin, 6.36 mcg/ml with 500 mg of amoxycillin, and 2.90 mcg/ml with 500 mg of ampicillin, and thus the blood concentration was suppressed remarkably by intake of meal with ampicillin, whereas the peak value of blood concentration was not remarkably influenced by intake of meal with amoxycillin, though the absorption was a little delayed there.

As to the recovery ratio in urine within 8 hours, when the drug was administered at an empty stomach, it was 41.9% with 500 mg of ampicillin, while 50.3% with 250 mg of amoxycillin and 46.1% with 500 mg of the same drug, showing thus slightly higher values with amoxycillin. On the other hand, when the drug was administered after meal, the ratio lowered to 33.9% with ampicillin, while 55.0% with 250 mg of amoxycillin, and 48.0% with 500 mg of the same drug, exhibiting thus no fall.

That is to say, amoxycillin is absorbed from digestive tract far better than ampicillin, and the effect of meal intake is more slight as well.

3) Clinical result : Amoxycillin was administered orally at a dose of 0.5~2 g per day to 1 case of acute pharyngitis, 1 case of chronic bronchitis, 1 case of bacterial pneumonia, 1 case of primary atypical pneumonia, 1 case of pulmonary purulent inflammation, 1 case of cholecystitis and 7 cases of acute cystitis, totalling 13 cases. The results obtained were remarkably effective in 3 cases, effective in 7 cases, ineffective in 2 cases, and undecided in 1 case.

As to the side effect with amoxycillin, no remarkable one was observed, except 1 case in which the administration was interrupted due to an eruption 4 days after the beginning of administration, and another 1 case in which a temporary rise of transaminase was noticed after 2 weeks of administration.