

Amoxycillin (α -Amino-*p*-Hydroxybenzyl Penicillin, BRL 2333) の小児における吸収排泄と臨床投与成績

南部春生・吉岡 一

北海道大学医学部小児科学教室

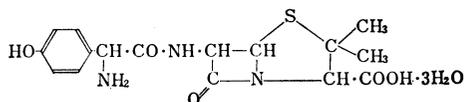
(主任：山田尚達教授)

は し が き

英国ビーチャム社研究所で開発された経口用ペニシリン Amoxycillin (α -Amino-*p*-Hydroxybenzyl Penicillin, BRL 2333) (Fig. 1) は Aminobenzyl Penicillin (以下 ABPC) と同じく、広範囲の抗菌スペクトルを有している。さらに本剤は吸収性にすぐれ、ABPC と同量の内服により約 2 倍の血中濃度が得られる¹⁾²⁾。

著者らは本剤の細粒製剤を小児科領域において使用し、以下の成績を得たので報告する。

Fig. 1 Structure of amoxycillin



実 験 成 績

I 血中および尿中濃度

(1) 対象と測定方法：Amoxycillin の血中および尿中濃度は指示菌として *Streptococcus pyogenes* S-8 を用い、FUJII-GROSSMAN 法³⁾により測定した。対象小児は 8 年、10 年および 13 年の男児 3 例で、いずれも早朝空腹時に 250 mg (kg 当り 5.56~8.33 mg) を経口投与し、その後 1, 2, 4 および 6 時間の血中濃度、2, 4, 6 および 8 時間後の尿中濃度を測定した。

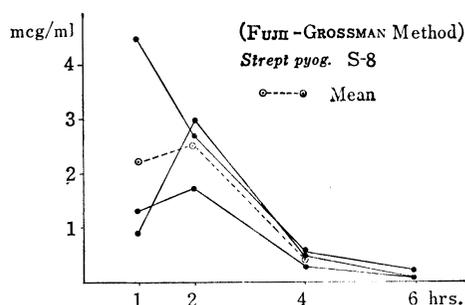
(2) 測定成績：血中濃度の推移は Fig. 2 のとおりで、投与後 1 時間ではそれぞれ 1.3, 4.5, 0.95 mcg/ml, 2 時間では 1.75, 2.75, 3.0 mcg/ml と上昇、4 時間では下降し 0.27, 0.60, 0.50 mcg/ml, 6 時間ではほとんど測定不能となつた。

尿中排泄は Table 1 のとおりで、8 時間までの総排泄量は投与量の 80.0, 54.9, 46.7% と高い値を示した。

II 臨床投与成績 (Table 2, 3)

(1) 投与対象：対象病児の年齢は 1.7 年から 13.8 年にわたる男児 11 例、女児 9 例の計 20 例で、その疾病は猩紅熱 9 例、急性扁桃炎 4 例、急性膀胱炎 4 例、急性大腸炎 2 例および前胸部膿瘍 1 例である。これらを起因菌別に

Fig. 2 Serum concentration of amoxycillin after oral administration in children (250 mg)



Case	Body weight	mcg/ml			
		1 hr	2	4	6
Y. O. 8y (♂)	30 kg	1.3	1.75	0.27	<0.05
S. I. 10y (♂)	35	4.5	2.75	0.60	0.18
Y. F. 13y (♂)	45	0.95	3.0	0.50	<0.05

みると、溶連菌 12 株、黄色ブ菌 1 株、白色ブ菌 1 株、大腸菌 5 株、*Citrobacter* 1 株である。

(2) 投与方法：症例 20 を除いて、ほとんどの症例について発病 1 両日に投薬を開始し、その投与量は kg あたり 12.5~25.0 mg の範囲で約 3~18 日間の投与を行なつた。薬剤は全て細粒状のままですぐに与え、単独内服を原則とし、その投与間隔は 1 日 3 回 (8 時間隔) とした。

判定の基準は疾病の性質、重症度により画一的なものとは決められないが、症状、局所所見、菌の排出状態、検査所見、投与日数等を指標とした。

(3) 投与成績：Table 3 に示すとおり、20 例中著効 8 例、有効 8 例、やや有効 1 例および無効 3 例で著効、有効を含めた有効率は 80.0% を示した。また起因菌別に効果を検討すると、溶連菌に対しては 12 株中著効 7、有効 4、やや有効 1 株とその効果は高く、黄色ブ菌 1 株に対しては無効、白色ブ菌には著効を示した。また大腸菌は 5 株

Table 1 Urinary excretion of amoxycillin after oral administration in children (250 mg)

No.		Urinary excretion				
		2 hrs.	4	6	8	Total
1	Vol. (ml)	65	37	44	37	183
	Conc. (mcg/ml)	2,000	1,700	120	51.5	
	Recovery (mcg) (%)	130,000	62,900	5,280	1,905.5	200,085.5 (80.0)
2	Vol.	36	140	84	42	302
	Conc.	1,660	470	118	44	
	Recovery (%)	59,760	65,800	9,912	1,848	137,320 (54.9)
3	Vol.	60	65	50	78	253
	Conc.	1,050	680	116	48	
	Recovery (%)	63,000	44,200	5,800	3,744	116,744 (46.7)

中有効4，無効1株，*Citrobacter* には効果を示さなかつた。これらの症例の中で症例8，12および13について詳述する。

症例8 6年2カ月，女児 (Fig. 3)

発熱，咽頭痛，扁桃発赤，定型的猩紅熱発疹をもつて来院。来院時の白血球数13,900 (好中球78%)，咽頭培養で ABPC 感受性の A 群溶連菌を分離した。本例には Amoxycillin の 250 mg/day (kg 当り 12.5 mg) を経口投与し，2日目には完全に解熱し，他の症状も軽快，咽頭培養も菌陰性化した。7日間の投薬で中止したがその後5日目，14日目で再発なく，また菌の再燃もなく著効例とした。

症例12 4年3カ月，男児 (Fig. 4)

当初発熱，下肢痛および咽頭痛あり，腺窩性アンギーナ (A 群溶連菌) として本剤の 300 mg/day を投与し，翌日解熱傾向，その他の症状も一旦軽快したが，第7病日になり悪咳，発熱 38.5°C となり，右下肺野に異常陰影あり，咽頭培養では ABPC 感受性の A 群溶連菌および ABPC 耐性黄色ブ菌を分離したため，CER，KM に変更し症状の改善をみた無効例である。

症例13 7年3カ月，女児 (Fig. 5)

39°C 以上の発熱，頭痛，頸痛および右頸部リンパ腺腫脹，扁桃発赤のため発病3日目に来院，本剤の 500 mg/day を投与した。投与2日目から解熱し一般状態改善し，咽頭培養も菌陰性化した。リンパ腺腫脹の改善には6日間を要した有効例である。

Fig. 3 Case 8 S. Y. 6.2 y (♀) 21 kg Scarlet fever (case of excellent response)

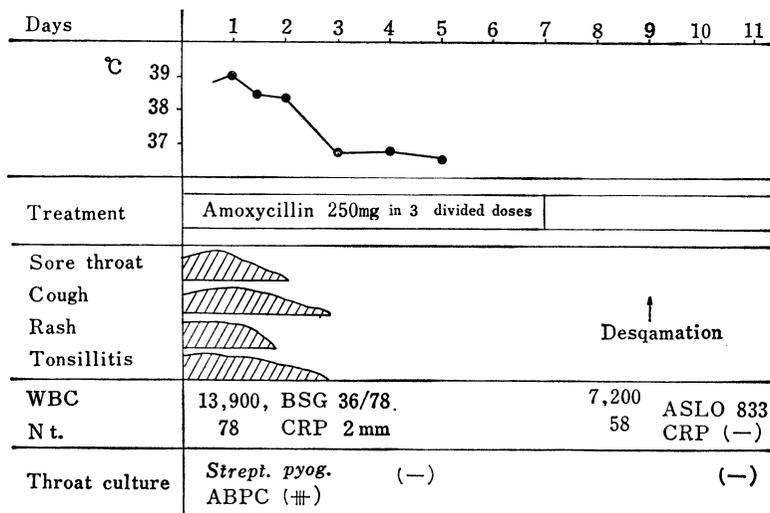


Table 2 Clinical and laboratory reports of 20 cases with amoxycillin treatment

Case No.	Sex	Age year, month	Body weight	Clinical diagnosis	Main symptoms	Causative organism	Dosis given	
							mg/day	days
1	F	3 8	14 kg	Scarlet fever Acute bronchitis	Rash of the trunk, sore throat, fever and cough	<i>Streptococcus pyogenes</i>	200 mg	6
2	F	3 3	14	Scarlet fever	Epistaxis, cough, fever, sore throat, rash of the trunk	<i>Streptococcus pyogenes</i>	250	5
3	F	5 11	19	Scarlet fever	Fever, sore throat and rash of the trunk	<i>Streptococcus pyogenes</i>	300	6
4	F	2 3	12.5	Scarlet fever	Fever, cough, rash of the trunk and anorexia	<i>Streptococcus pyogenes</i>	250	9
5	M	5 9	18	Scarlet fever	Fever, sore throat and rash of the trunk	<i>Streptococcus pyogenes</i>	300	6
6	M	3 8	19	Scarlet fever	Fever, sore throat, rash of the trunk and beefy red tonsils and pharynx	<i>Streptococcus pyogenes</i>	300	9
7	M	6 8	22	Scarlet fever	Fever, sore throat, rash of the trunk and lymphadenitis of the neck	<i>Streptococcus pyogenes</i>	400	12
8	F	6 2	21	Scarlet fever	Cough with vomiting, fever, sore throat and rash of the trunk	<i>Streptococcus pyogenes</i>	250	7
9	F	4 10	17	Scarlet fever	Fever, rash of the trunk. Alleviation of fever without medication on the 4th day. Continuing beefy red pharynx	<i>Streptococcus pyogenes</i>	350	8
10	F	3 11	15	Acute tonsillitis	Explosive cough, fever, tonsillitis with punctiform exudate	<i>Streptococcus pyogenes</i>	250	12
11	M	6 3	19.7	Lacunar tonsillitis (Acute cystitis)	Fever, pain on swallowing, followed by pollakisuria and dysuria	<i>Streptococcus pyogenes</i> (<i>E. coli</i>)	300	6
12	M	4 3	18	Lacunar tonsillitis Bronchopneumonia	Fever, limb pain, pain on swallowing, cough and anorexia	<i>Strept. pyog.</i> <i>Staph. aureus</i>	300	7
13	F	7 3	25	Acute tonsillitis Cervical lymphadenitis	Fever, reddening of tonsils and lymph node swelling	<i>Streptococcus pyogenes</i>	500	18
14	M	7 4	25	Acute cystitis	Urinary frequency, dysuria and fever	<i>Citrobacter</i> Sensitive to SM and KM	500	4
15	F	2 11	15	Acute cystitis	Fever, urinary frequency and dysuria	<i>E. coli</i> more than 10 ⁵ /ml	250	8
16	M	4 10	20	Acute cystitis	Low grade fever, urinary urgency, dysuria and unpleasant sensation in the lower abdomen	<i>E. coli</i>	250	15
17	M	13 8	40	Acute cystitis	Fever, urinary frequency, dysuria, nausea and lower abdominal pain	<i>E. coli</i>	500	3
18	M	1 7	11.5	Acute enteritis	Watery mucous stool, vomiting with tenesmus, palpable colonic spasm (Darmstrang)	<i>E. coli</i>	250	5
19	M	5 2	18	Acute enteritis	Abdominal pain, mucous stool, and palpable colonic spasm (Darmstrang)	<i>E. coli</i>	300	7
20	M	3 3	18	Abscess on the chest wall	Since 4 days abscess formation with tenderness	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	250	5

(SM : streptomycin, KM : kanamycin)

Table 2 (cont'd)

Case No.	Clinical course	Date of examination	Biochemical findings			Hematological findings			Urine		Response	
			GOT	GPT	BUN	RBC*	Hb	WBC	Prot.	Smear	Clinical	Bacteriological
1	No fever next day. On the 2nd day disappearance of local symptoms. No growth of <i>Strep.</i>	Feb. 20, '73 Feb. 25, '73	15 26	8 13	10.0 12.5	459 483	13.8 12.5	4,900 6,800	N** ±	N** N	Excellent	Satisfactory
2	Afebrile next day. On the 3rd day disappearance of local symptoms, no growth of <i>Strep.</i>	Feb. 20, '73 Feb. 25, '73				502 498	13.6 14.0	13,200 8,700			Excellent	Satisfactory
3	Afebrile 2nd day of treatment, improvement of local symptoms. No growth of <i>Strep.</i>	Mar. 12, '73 Mar. 19, '73	16 25	6 13	15.0 12.5	399 486	11.5 14.5	6,900 5,200	N N	N N	Excellent	Satisfactory
4	No fever next day. On the 3rd day tonsils cleared up, no growth of <i>Strep.</i>	Jan. 29, '73 Feb. 6, '73				397 420	12.6 13.0	9,400 10,100			Excellent	Satisfactory
5	No fever next day. On the 2nd day of treatment no growth of <i>Strep.</i> , but growth of <i>Staph. aureus</i> .	Apr. 12, '73 Apr. 18, '73				491 430	13.8 13.0	21,100 8,200	N N	N N	Good	Satisfactory. Over growth of <i>Staph. aureus</i>
6	No fever next day. Since 2nd day no growth of <i>Strep.</i>	Mar. 10, '73 Mar. 18, '73	25 20	20 15	10.5 10.0	405 418	13.0 12.3	10,000 9,900	+ N	N N	Excellent	Satisfactory
7	Fever subsided on the 4th day of treatment. Lymph nodes not palpable on the 6th day.	Mar. 12, '73 Mar. 23, '73	23 20	18 15	15.0 10.0	450 473	13.4 14.0	12,900 6,800	± N	N N	Slightly improved	Satisfactory
8	Afebrile on the 2nd day, improved tonsillar findings and no growth of <i>Strep.</i>	Feb. 14, '73 Feb. 23, '73				480 475	14.5 13.8	13,900 8,700	± N	N N	Excellent	Satisfactory
9	On the 3rd day of treatment negative throat culture.	Feb. 5, '73 Feb. 12, '73	25 38	15 20	15.0 12.5	540 492	16.5 15.5	9,200 7,600	N N	N N	Good	Satisfactory
10	On the 2nd day afebrile. 3rd day improvement of tonsillar finding and negative culture.	Feb. 6, '73 Feb. 17, '73	23 20	18 10	12.5 15.0	494 482	13.8 12.5	8,400 8,700	N N	N N	Good	Satisfactory
11	On the 2nd day afebrile. 3rd day no pharyngeal finding. Urine findings improved gradually.	Apr. 12, '73 Apr. 17, '73	23 36	10 13	10.5 12.5	419 400	12.3 12.5	11,000 8,700	+ N	wbc (+++) N	Excellent	Satisfactory

12	Next day afebrile and improved tonsillar findings. On the 5th day <i>Strep.</i> and <i>S. aureus</i> were positive on pharyngeal swab. Cough, fever and chest pain appeared.	Feb. 5, '73	18	10	13.0	468	13.2	13,200	±	N	Failure	Failure Over growth of changed organ-ism
13	Next day afebrile. On the 6th day no palpable lymph nodes.	Feb. 13, '73	23	20	12.5	450	12.5	16,000	N	N	Good	Satisfactory
14	No clinical response up to 4th day. Fever continued. Treatment changed with KM.	Feb. 8, '73	16	8	15.0	483	13.8	8,200	N	N	Good	Satisfactory
15	Since 4th day decreased bacterial count in urine, with clinical improvement.	Feb. 25, '73	23	20	12.5	462	14.5	8,300	N	N	Failure	Failure
16	Since 3rd day of treatment symptoms improved.	Jan. 29, '73	32	10	12.0	502	15.3	12,400	N	wbc 16-18	Failure	Failure
17	Next day afebrile. But no improvement of urinary findings. Change of treatment.	Feb. 1, '73	46	19	12.5	512	15.3	10,300	±	N	Good	Fair
18	Abdominal findings improved next day.	Mar. 24, '73				483	13.4	11,200	±	N	Good	Fair
19	On the 3rd day abdominal findings and stool improved.	Apr. 1, '73				468	14.0	8,700	N	N	Good	Fair
20	On the 2nd day spontaneous drainage of abscess.	Jan. 29, '73				474	13.0	4,700	++	wbc (###)	Good	Fair
		Feb. 2, '73				487	13.8	8,400	N	N	Good	Fair
		Mar. 14, '73				479	15.6	16,000	±	wbc (###)	Failure	Failure
		Mar. 16, '73				460	15.5	17,200	++	wbc (###)	Failure	Failure
		Jan. 26				438	12.3	4,500	N	N	Good	Failure
		Jan. 30				505	13.4	6,100	N	N	Good	Failure
		Feb. 8, '73				474	12.3	6,100			Good	Satisfactory
		Feb. 14, '73				460	13.0	8,200			Good	Satisfactory
		Jan. 29, '73				411	13.0	10,200			Excellent	Satisfactory
		Feb. 2, '73				430	13.5	8,700			Excellent	Satisfactory

*RBC.....×10³

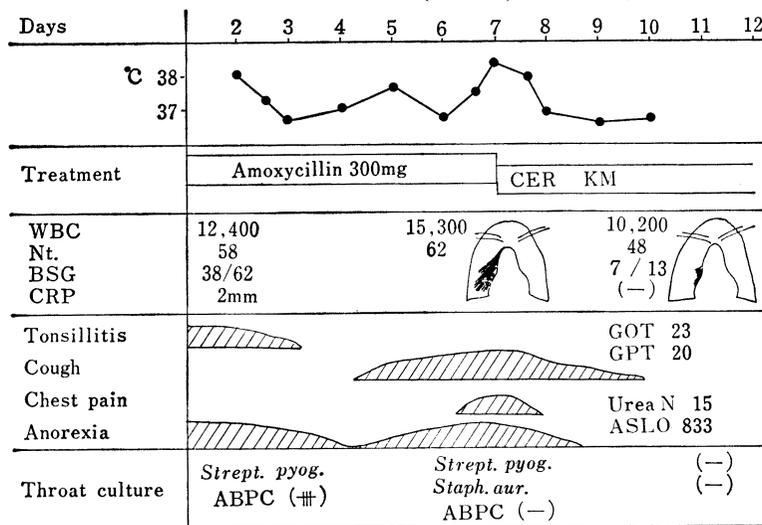
**N.....Negative

Table 3 Summary of clinical and bacteriological evaluation of 20 cases with amoxycillin treatment

	No. of cases	Excellent	Good	Slight improvement	Failure
Clinical diagnosis					
Streptococcal infection					
Scarlet fever	9	6	2	1	
Tonsillitis follicularis	2	1	1		
Tonsillitis follicularis with lymphadenitis	1		1		
Tonsillitis follicularis with bronchopneumonia	1				1
Abscess on the chest wall	1	1			
Acute cystitis	4		2		2
Acute enteritis	2		2		
Bacteriological diagnosis					
<i>Strept. pyog.</i>	12	7	4	1	
<i>Staph. aur.</i>	1				1
<i>Staph. epidermidis</i>	1	1			
<i>E. coli</i>	5		4		1
<i>Citrobacter</i>	1				1
Total	20	8	8	1	3

* Number of cases with excellent or good response was 16 among 20 patients (80.0%).

Fig. 4 Case 12 O. T. 4.3 y (♂) 18 kg Tonsillitis follicularis → Bronchopneumonia (Failure) (resistant organism)



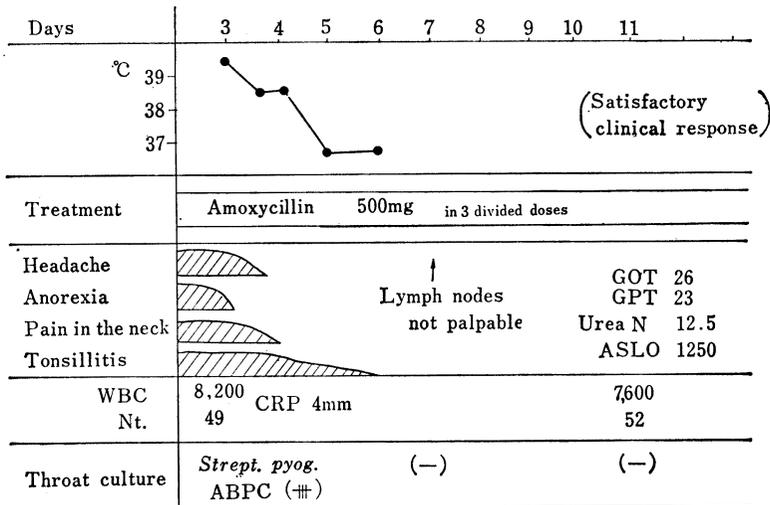
CER : cephaloridin
KM : kanamycin
ABPC : ampicillin

(4) 臨床検査成績 (Table 2) : 各症例について Amoxycillin 使用前後の尿所見, 末梢血液所見, GOT, GPT, Urea N, 赤沈および CRP 等を検査したが, いずれも疾病の状態を窺わず変化を認めた以外に, 特に本剤の影

響と思われる変化を示さなかつた。

(5) 副作用 : 本剤による治療期間中全例に特記すべき副作用なく, また内服を拒否した症例はなかつた。

Fig. 5 Case 13 K.K. 7.3 y (♀) 25 kg Tonsillitis follicularis with lymphadenitis of the neck



総括および考案

今回行なつた血中、尿中濃度測定は ABPC との比較実験を行なつていないため、すでに報告のあるような ABPC と同量投与により 2 倍の吸収を確認出来なかつたが、Fig. 2 のとおり、1 ないし 2 時間で有効最高値を示し、以後漸減し 6 時間で測定不能となることから、生体防禦機構⁴⁾も考慮すれば、小児科領域では 8 時間隔投与が必要であろう。kg 当り 12.5~25.0 mg と ABPC 投与量の 1/2 量を投与量として行なつた臨床投与成績の結果をみると、この量で十分な抗菌作用を示し 80.0% の有効率を得たことは本剤の吸収性の良さを示したものと評価した。

他の抗生剤においても同様であるが、投与中の菌交代には充分留意すべきで、症例 12 にみたような (A 群溶連菌による急性扁桃炎から A 群溶連菌 + 黄色ブ菌による気管支肺炎) 無効症例は良い教訓となつた。

副作用と思われる症状、検査所見の変動は認められなかつたが、他のペニシリン同様のアレルギー症状、胃腸、肝、腎症状には充分注意して投薬がなされるべきことは論をまたない。

結 語

Amoxycillin を小児に経口投与し、以下の結果を得た。

(1) kg 当り 5.56~8.33 mg (一律 250 mg) を早朝空腹時に経口投与した後の血中濃度は 1~2 時間でピーク (1.75~4.5 mcg/ml) となり、6 時間では測定不能であつた。

(2) 投与 8 時間までの尿中総排泄量は投与量の 46.7~80.0% の高い値を示した。

(3) 臨床投与の結果、各種感染症 20 例中 16 例 (80.0%) の有効例を経験したが、なかでも溶連菌による気道感染症、大腸菌感染症に対する効果が高かつた。

(4) 治療期間中、特記すべき副作用は認められなかつたが、1 例に菌交代症を認めたことは、今後の本剤使用上、充分な注意を払うべきである。

擧筆にあたり、山田尚達教授のご校閲に深謝する。なお本剤を提供された協和醸酵工業 KK に感謝する。

Reference

- 1) NEU, HAROLD C. & ELAINE B. WINSHELL: Pharmacological studies of 6 [D (-) α -amino-*p*-hydroxyphenylacetamido]penicillanic acid in humans. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* -1970: 423~426, 1971
- 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, 1971
- 3) FUJII, R.; M. GOSSMAN & W. TICKNO: Method for determination of concentration of antibiotics in serum for application in clinical pediatrics. *Pediatrics* 28: 662~669, 1961
- 4) EAGLE, H. *et al.*: The bactericidal action of PC *in vivo*. *Ann. Intern. Med.* 33: 544~571, 1950

STUDIES ON AMOXYCILLIN IN PEDIATRIC FIELD

HARUO NAMBU and HAJIME YOSHIOKA

Department of Pediatrics, Hokkaido University, School of Medicine, Hokkaido

Amoxycillin (α -amino-*p*-hydroxybenzyl penicillin) is a new semi-synthetic penicillin with a broad spectrum of antibacterial activity similar to that of ampicillin.

From the fundamental and clinical studies on amoxycillin in the pediatric field, the following results were obtained.

1) In three children, the highest blood level after single oral dose of amoxycillin of 250 mg averaged 2.52 mcg/ml in two hours after administration, and the blood level in 6 hours after administration was 0.06 mcg/ml. Cumulative urinary excretion in three cases was 80.0%, 59.4% and 46.7% of the given dose in 8 hours after administration, respectively.

2) Amoxycillin was administered to 20 children with various bacterial infections and found to be effective in 16 cases of them.

3) No particular side effects were observed.