

小児科領域における Amoxycillin の検討

西村忠史・小谷 泰・吉田亮三・浅谷泰規

大阪医科大学小児科学教室

広域性ペニシリン剤の使用は、近年とくに高く小児科領域でも各種細菌感染症に第1次選択剤として広く用いられている。

Amoxycillin は Ampicillin と同様に広域性の抗菌スペクトラムを有し、英国ビーチャム研究所で開発された経口用ペニシリンである。本剤はアンピシリンのベンゼン核のパラ位に水酸基のついたもので、酸に対する安定性を有している。とくに吸収の点で特徴があり、Ampicillin と同量の内服によつて、約2倍高い血中濃度がえられるといわれる。

今回われわれは、本剤に対する若干の基礎的検討と、その臨床使用を試みたのでその成績について述べる。

成 績

1) Amoxycillin の抗菌力

Coagulase 陽性ブドウ球菌、大腸菌に対する Amoxycillin 感受性を、日本化学療法学会の方法により heart infusion agar (pH 7.2) を用い、平板希釈法で実施した。なお同時に Ampicillin についても検討し、抗菌力を比較した。

(i) Coagulase 陽性ブドウ球菌に対する Amoxycillin 感受性

病巣由来 Coagulase 陽性ブドウ球菌28株の感受性分布は広く、感受性分布ピークは Ampicillin と同様 6.25 mcg/ml にあり、28株中21株が 6.25 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止された。感受性パターンは Amoxycillin, Ampicillin ほとんど同じであつた。

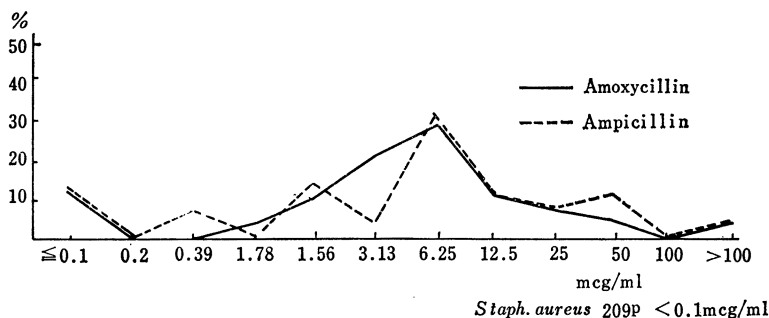
(ii) 大腸菌に対する Amoxycillin 感受性

病巣由来大腸菌20株の感受性分布ピークは 6.25 mcg/ml で Ampicillin では 3.13 mcg/ml にピークがみられたが感受性パターンは類似しており、20株中15株が 6.25 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止された。

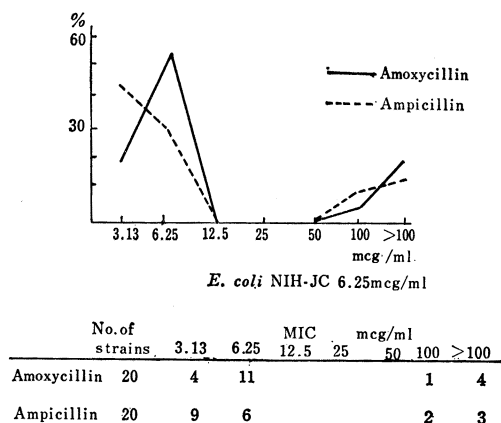
2) Amoxycillin の吸収、排泄

健康小児3例(6才, 8才, 12才)に Amoxycillin 細粒それぞれ 250 mg(14.7 mg/kg), 500 mg(16.1 mg/kg), 500 mg(12.8 mg/kg) を空腹時に1回内服させ、1, 2, 3, 6時間後に採血し、血中濃度を測定した。Ampicillin 細粒(Penbritin)を同じ条件にて投与、cross-over にて血中濃度の比較を行なつた。尿中排泄量は投与後、2, 4, 6時間に全尿を回収し測定、6時間の総排泄量と投与量の比をもつて排泄率を示した。なお濃度測定は *Strept. hemolyticus* California No.1 を試験菌として、重層法で行ない、Standardとして血中濃度測定には人血清希釈

Fig. 1 Distribution of susceptibility of *Staphylococcus aureus* to amoxycillin



| | No. of strains | MIC mcg/ml | | | | | | | | | | | |
|-------------|----------------|------------|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|
| | | ≤ 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| Amoxycillin | 28 | 3 | | | 1 | 3 | 6 | 8 | 3 | 2 | 1 | | 1 |
| Ampicillin | 28 | 3 | | 2 | | 4 | 1 | 9 | 3 | 2 | 3 | | 1 |

Fig. 2 Distribution of susceptibility of *E. coli* to amoxycillin

液を、尿中排泄量測定には1/15M 磷酸緩衝液 pH 7.2 を使用した。

次に Amoxycillin 細粒とカプセル投与時の吸収、排泄の比較検討は健康小児3例(8才2例, 11才1例), 急性腎炎患児(12才)について行なつた。細粒, カプセルとも空腹時に125mg 1回100ccの水で内服, crossover で実施した。内服後30分, 1, 2, 4時間に採血, 排泄量は内服後4時間までの全尿を回収して測定した。

測定法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を試験菌とし Disc 法で行なつた。

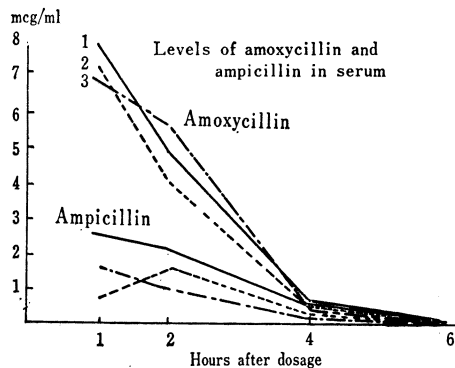
(i) Amoxycillin, Ampicillin 投与時の血中濃度ならびに尿中排泄

Amoxycillin 細粒投与時の血中濃度ピークは1時間後, それぞれ (No. 1, 2, 3) 8.0, 7.4, 7.0 mcg/ml, 平均7.5 mcg/ml, 2時間5.0, 4.0, 5.6 mcg/ml, 平均4.9 mcg/ml, 4時間0.6, 0.4, 0.38 mcg/ml, 平均0.46 mcg/ml, 6時間後には3例とも測定不能であつた。

また, Ampicillin 細粒投与時は, 1時間後それぞれ (No. 1, 2, 3) 2.5, 0.68, 1.5 mcg/ml, 平均1.56 mcg/ml, 2時間2.1, 1.5, 1.0 mcg/ml, 平均1.5 mcg/ml, 4時間0.54, 0.24, 0.18 mcg/ml, 平均0.32 mcg/ml, 6時間後は測定不能で, 血中濃度ピークは1時間後であつた。Amoxycillin, Ampicillin 投与時の濃度比較は, 投与1時間後で約5倍, 2時間後で約3倍, Amoxycillin が高値を示した。

また尿中排泄量は, Amoxycillin 細粒投与後6時間までそれぞれ (No. 1, 2, 3) 210.9, 191.8, 113.8 mg で, 排泄率42.2, 76.7, 22.8%, 平均47.2%, Ampicillin はそれぞれ (No. 2, 3) 200.1, 232.1 mg, 排泄率80.0, 46.4%, 平均63.4%で, 排泄率からはかえつて Ampicillin のほうがすぐれていた。

Fig. 3 Concentrations in serum and urine of children after oral administration of amoxycillin and ampicillin



| | | | | |
|-------|------|----|-------|------------|
| No. 1 | 12Y. | M. | 39kg | 12.8mg/kg. |
| No. 2 | 6Y. | F. | 17kg. | 14.7mg/kg. |
| No. 3 | 8Y. | F. | 31kg. | 16.1mg/kg. |

Urinary excretion:

| Case | Antibiotics | Hour after dosage | | | Total | Recovery |
|------|-------------|-------------------|-------|------|---------|----------|
| | | 2 | 4 | 6 | | |
| 1 | Amoxycillin | 125.8 | 84.0 | 1.1 | 210.9mg | 42.2% |
| 2 | Amoxycillin | 104.0 | 80.0 | 7.8 | 191.8mg | 76.7% |
| | Ampicillin | 58.5 | 135.0 | 6.6 | 200.1mg | 80.0% |
| 3 | Amoxycillin | 68.8 | 35.0 | 10.0 | 113.8mg | 22.8% |
| | Ampicillin | 130.0 | 100.0 | 2.1 | 232.1mg | 46.4% |

(ii) Amoxycillin 細粒, カプセル投与時の血中濃度ならびに尿中排泄

4例とも Amoxycillin 125mg 1回投与した。すなわち体重 kg 当り No. 1 : 5.6 mg, No. 2 : 4.9 mg, No. 3 : 4.1 mg, No. 4 : 4.6 mg となる。細粒の場合, 血中濃度ピークは30分, 1時間後ほとんど差なく30分平均4.8mcg/ml, 1時間4.9 mcg/ml, 2時間2.4 mcg/ml, 4時間0.41 mcg/ml であつた。

カプセル投与時は, 濃度ピークは1時間後で4.6 mcg/ml, 2時間2.1 mcg/ml, 4時間0.3 mcg/ml であり, 両剤を比較した場合30分後は細粒がやや高値を示したが, 以後同様の推移を示した。

No. 4 は急性腎炎急性期のため, 血中濃度は前3者に比し高く, また細粒, カプセルの濃度ピークは細粒30分~1時間後, カプセル1時間後にみられているが, 投与1時間までは細粒投与時のほうが高い。

尿中排泄量は, 投与後4時間までの全尿をまとめて測定したが, 細粒ではそれぞれ (No. 1, 2, 3) 48.5, 71.0, 72.6 mg, 排泄率は38.8, 56.8, 58.1%, 平均51.2%, カプセル投与時は, それぞれ96.6, 39.9, 57.6 mg, 排泄率77.3, 31.9, 46.1%, 平均51.8%で両剤の間にほとんど差はなかつた。

Fig. 4 Concentrations in blood of children after oral administration of amoxycillin

A. single dose of 125 mg of amoxycillin (cross over)

| No. | Name | Age | B.W. | Amoxycillin | Concentration in blood (mcg/ml) | | | |
|-----|------|-------|---------|-------------|---------------------------------|------|-----|---------|
| | | | | | 30' | 1 | 2 | 4 Hours |
| 1 | Y.M. | 8 Y. | 22kg. | G. | 6.8 | 6.4 | 2.6 | 0.64 |
| | | | | C. | 5.6 | 6.1 | 2.8 | 0.6 |
| 2 | S.T. | 8 Y. | 25.5kg. | G. | 2.7 | 3.4 | 2.4 | 0.2 |
| | | | | C. | 1.9 | 3.5 | 1.7 | 0.1 |
| 3 | S.S. | 11 Y. | 30kg. | G. | 5.0 | 5.0 | 2.3 | 0.4 |
| | | | | C. | 3.5 | 4.2 | 1.9 | 0.2 |
| * 4 | N.K. | 12 Y. | 27kg. | G. | 7.2 | 11.0 | 9.4 | 3.0 |
| | | | | C. | 2.5 | 9.2 | 9.8 | 3.0 |

G.: Granules C: Capsule

* Nephritis

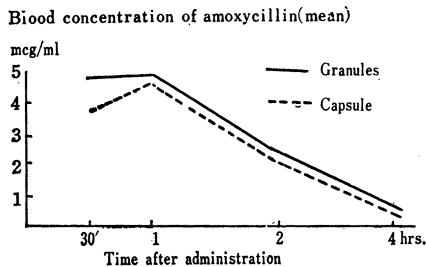


Table 1 Concentrations in urine of children after oral administration of amoxycillin

A single oral dose of 125 mg of amoxycillin

| No. | Name | Age | B. W. | Amoxycillin | Concentration 0-4 Hours (mg) | Recovery (%) |
|-----|-------|------|---------|-------------|------------------------------|--------------|
| 1 | Y. M. | 8 Y | 22 kg | G | 48.5 | 38.8 |
| | | | | C | 96.6 | 77.3 |
| 2 | S. T. | 8 Y | 25.5 kg | G | 71.0 | 56.8 |
| | | | | C | 39.9 | 31.9 |
| 3 | S. S. | 11 Y | 30 kg | G | 72.6 | 58.1 |
| | | | | C | 57.6 | 46.1 |

G: Granules C: Capsule

Recovery rate: G: 51.2%
(mean) C: 51.8%

臨床成績

気道感染症 11 例, すなわち扁桃炎 5 例, 咽頭炎 5 例, 咽頭・気管支炎 1 例に Amoxycillin を使用した。患児年齢は 2 才~11 才 1 カ月, 投与量は 1 日 300~750 mg (体重 kg 当り 18.3~33.3 mg) で, 1 日 4 回に分服, 1~8 日間投与した。なお剤形はカプセル 3 例, 細粒 8 例である。

効果判定は著者らの気道感染症効果判定基準により, 3 日までに主要症状の改善を認めたものを有効, 3 日経

過しても症状改善のないものを無効と判定した。

治療効果は 11 例中有効 9 例, 無効 2 例であった。

2, 3 の症例について臨床経過を述べる。

症例 1 扁桃炎 4 才 女児

来院 6 日前から発熱 40.0°C, 某医にて治療をうけていたが, 軽快せず, 食欲不振あるが咽頭痛, 咳嗽はなかつた。扁桃は腫大, 膿栓を認め, 発赤著明であった。

Amoxycillin 細粒 1 日 400 mg (28 mg/kg) 投与した。

同日夕方から解熱, 3 日後には膿栓も消失, 扁桃腫大, 発赤も軽減した。扁桃膿栓から *Staph. aureus* を検出, 3 日目の培養では陰性であった。

症例 2 扁桃炎, 腎炎 5 才 1 カ月 男児

来院前日から発熱, 咽頭痛, 血尿あり, 入院時咽頭発赤, 扁桃腫脹あり, Amoxycillin 細粒 1 日 400 mg (25 mg/kg) 投与した。しかし扁桃症状改善なく, 投与 4 日目には扁桃偽膜をみとめるようになった。7 日間投与を継続したが咽頭痛軽減せず, 偽膜も消失せぬため MCI-PC に変更, 治療させた。なお偽膜の培養では α -*Strept.* を検出した。

症例 5 扁桃炎 5 才 6 カ月 女児

2 日前から発熱 39.0°C, 咳嗽, 咽頭痛あり, 来院時 39.2°C, 腹痛も訴えた。扁桃発赤, 腫脹膿栓を認めた。Amoxycillin カプセル 1 日 375 mg (22 mg/kg) を投与

した。2 回目の服用後から全身に癢痒感を伴った粟粒大の発疹出現, ためにその後の服用を中止した。なお扁桃から β -*Strept.* を検出した。

症例 10 咽頭炎

11 才 1 カ月 女児

来院前日から発熱 39.0°C, 咽頭痛あり, 咽頭著明に発赤腫脹, Amoxycillin カプセル 750 mg (18.3 mg/kg) 投与, 翌日には解熱, 3 日目には咽頭発赤も軽度となった。なお咽頭痛は投与翌日には消失した。咽頭培養にて α -*Strept.* を検出したが, 3 日目には *Neisseria* を認めるだけであった。

副作用

症例 5 で 2 カプセル目の内服後, 全身に癢痒感を伴う発疹を生じ, 投与を中止した。

その他, 血液所見, BUN, 血清トランスアミナーゼ測定, 検尿を実施したが, とくに異常所見はみられなかつた。

考 按

Ampicillin が小児細菌性感染症に使用される頻度は,

Table 2 Clinical result

| No. | Patient | Age (yrs) | Sex | Diagnosis | Bacteria | Amoxycillin | | Clinical improvement (days) | Response | Side effect |
|-----|---------|-----------|-----|---------------------|-------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------------------|----------|-------------|
| | | | | | | Dosage (mg/day) | Duration (days) | | | |
| 1 | M. H. | 4.0 | F | Tonsillitis | <i>Staph. aureus</i> | 400 | 8 | 3 | cure | — |
| 2 | K. N. | 5.1 | M | Tonsillitis | α - <i>Strept.</i> | 400 | 7 | — | failure | — |
| 3 | J. T. | 5.3 | F | Tonsillitis | α - <i>Strept.</i> | 500 | 6 | 2 | cure | — |
| 4 | J. K. | 5.6 | M | Tonsillitis | α - <i>Strept.</i> | 500 | 5 | 3 | cure | — |
| 5 | M. N. | 5.6 | F | Tonsillitis | β - <i>Strept.</i> | *375 | 1 | — | failure | Eruption |
| 6 | I. K. | 2.0 | F | Pharyngitis | <i>Neisseria</i> | 300 | 5 | 3 | cure | — |
| 7 | M. H. | 4.3 | F | Pharyngitis | α - <i>Strept.</i> | 500 | 8 | 3 | cure | — |
| 8 | K. H. | 5.2 | M | Pharyngitis | α - <i>Strept.</i> <i>Micrococcus</i> | 450 | 6 | 3 | cure | — |
| 9 | M. M. | 8.1 | M | Pharyngitis | α - <i>Strept.</i> | *750 | 5 | 3 | cure | — |
| 10 | M. Y. | 11.1 | F | Pharyngitis | α - <i>Strept.</i> | *750 | 5 | 2 | cure | — |
| 11 | S. Y. | 4.2 | M | Pharyngo-bronchitis | β - <i>Strept.</i> | 420 | 4 | 3 | cure | — |

* Capsule

Table 3 Sensitivity of bacteria isolated from lesions

| No. | Patient | Bacteria | Sensitivities (Disc) |
|-----|---------|---------------------------|----------------------------------------------------------|
| 1 | M. H. | <i>Staph. aureus</i> | ABPC(+), PC G(+), SM(++), KM(+), TC(++), CP(++), EM(++) |
| 2 | K. N. | α - <i>Strept.</i> | ABPC(+), PC G(+), SM(-), KM(-), TC(++), CP(++), EM(++) |
| 3 | J. T. | α - <i>Strept.</i> | ABPC(-), PC G(-), SM(-), KM(-), TC(++), CP(++), EM(-) |
| 4 | J. K. | α - <i>Strept.</i> | |
| 5 | M. N. | β - <i>Strept.</i> | ABPC(++), PC G(++), SM(++), KM(-), TC(+), CP(+), EM(-) |
| 6 | I. K. | <i>Neisseria</i> | |
| 7 | M. H. | α - <i>Strept.</i> | ABPC(++), PC G(++), SM(+), KM(+), TC(++), CP(++), EM(++) |
| 8 | K. H. | α - <i>Strept.</i> | ABPC(++), PC G(++), SM(+), KM(+), TC(+), CP(-), EM(++) |
| 9 | M. N. | α - <i>Strept.</i> | ABPC(-), PC G(-), SM(+), KM(+), TC(++), CP(-), EM(-) |
| 10 | M. Y. | α - <i>Strept.</i> | ABPC(++), PC G(++), SM(+), KM(-), TC(++), CP(++), EM(++) |
| 11 | S. S. | β - <i>Strept.</i> | ABPC(++), PC G(++), SM(+), KM(+), TC(+), CP(++), EM(++) |

Table 4 Laboratory findings

| No. | Blood picture | | | | | | BUN (g/dl) | | Transaminase | | | | Albuminuria | |
|-----|---------------|------|-----------------------|-----|-------|------|------------|------|--------------|----|----------|----|-------------|---|
| | Hb (g/dl) | | RBC ($\times 10^4$) | | WBC | | | | GOT (u.) | | GPT (u.) | | | |
| | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | | |
| 1 | 11.4 | 12.5 | 428 | 443 | 6100 | 6400 | | | | | | | - | - |
| 2 | 12.3 | 12.3 | 504 | 466 | 6500 | 5900 | | | | 14 | | 5 | ++ | + |
| 3 | 12.6 | 12.9 | 434 | 436 | 11900 | 5500 | | | 27 | 30 | 17 | 18 | - | - |
| 4 | 12.4 | 11.7 | 450 | 428 | 11700 | 7900 | 18.3 | | 37 | 36 | 29 | 26 | - | - |
| 5 | 12.1 | — | 439 | — | 18000 | — | | | 43 | — | 34 | — | + | - |
| 6 | 12.0 | 12.6 | 419 | 454 | 8100 | 6000 | 9.0 | | 30 | 30 | 23 | 24 | - | - |
| 7 | 12.5 | 13.7 | 460 | 519 | 14700 | 6300 | | | | | | | - | - |
| 8 | 12.1 | 12.4 | 426 | 430 | 7400 | 5600 | 12.8 | 12.5 | 23 | 29 | 22 | 14 | - | - |
| 9 | 13.9 | 12.8 | 470 | 450 | 8000 | 6300 | 8.0 | 13.0 | 19 | 30 | 15 | 25 | - | - |
| 10 | 12.8 | 12.5 | 418 | 440 | 11800 | 4200 | 14.0 | 11.1 | 21 | 21 | 12 | 9 | - | - |
| 11 | 13.1 | 12.5 | 471 | 450 | 8300 | 8200 | | | 29 | 33 | 25 | 20 | - | - |

A : before antibiotic treatment B : after antibiotic treatment

近年とくに高く、第1選択薬剤としての役割もきわめて大きい。AmoxycillinがAmpicillinの半量で臨床効果を上げうるならば、幼児児を扱う小児科領域では投与量の点からも有利である。

実際にAmoxycillinとAmpicillinの抗菌力は、著者らのcoagulase陽性ブドウ球菌、大腸菌の成績からもほとんど変わらない。

吸収、排泄の面からはAmpicillinと比較した場合、同量投与時の血中濃度は2~3倍、とくに濃度ピーク値では5倍近く高く現れた。ただ排泄率は症例が少ないがAmoxycillinがやや劣つた。

また細粒とカプセル投与時の吸収、排泄をしらべたが、細粒の場合はカプセルの場合より投与直後の血中濃度はたかく、濃度ピークの出現時間は細粒の場合が早い傾向にある。しかし排泄率はほとんど変わらない。この点からも細粒の場合もカプセルと変らぬ吸収、排泄がみられ、実際の使用には問題はないと考えられる。

臨床検討では症例は軽、中等症ではあつたが11例中9例有効の成績をえた。

以上の点を考えた場合、Ampicillinの半量投与で、その効果にはかなりの期待がもてる。

症例が少ないため今後検討を続けたい。小児気道、とくに上気道感染症の場合1日20~30 mg/kgの投与量が現在では適当であろう。

結 語

Amoxycillinの基礎的、臨床的検討を行ない、とくに感受性、吸収、排泄についてはAmpicillinと比較し、

臨床成績と併せ、本剤の特性の実際上の利点と使用量についても言及した。

本論文の要旨は第21回日本化学療法学会総会にて発表した。

文 献

- 1) SUTHERLAND, R.; E. A. P. CROYDON & G. N. ROLINSON: Amoxycillin: A new semisynthetic penicillin. *British Med. J.* 3: 13~16, 1972
- 2) NEU, H. C. & E. B. WINSHELL: *In vitro* antimicrobial activity of 6[D(-) α -amino-*p*-hydroxyphenylacetamido] penicillanic acid, a new semisynthetic penicillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* —1970: 407~410, 1971
- 3) SUTHERLAND, R. & G. N. ROLINSON: α -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new semisynthetic penicillin; *In vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 411~415, 1971
- 4) BODEY, G. P. & J. NANCE: Amoxicillin: *In vitro* and pharmacological studies. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1: 358~362, 1972
- 5) GORDON, R. C.; C. REGARMEY & W. M. M. KIRBY: Comparative clinical pharmacology of amoxicillin and ampicillin administered orally. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1: 504~507, 1972
- 6) Amoxycillin シンポジウム抄録集, 第21回日本化学療法学会総会, 1973

THE LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF AMOXYCILLIN IN PEDIATRIC FIELD

TADAFUMI NISHIMURA, YASUSHI KOTANI, RYOZO YOSHIDA and YASUNORI ASATANI

Department of Pediatrics, Osaka Medical College

The authors carried out the laboratory and clinical studies of amoxycillin. The results were as follows :

The sensitivity was determined by the plate dilution method with 28 strains of Coagulase-positive *Staphylococci* and 20 strains of *E. coli*.

The growth of 75% of the 28 strains of *Staphylococci* and 75% of the 20 strains of *E. coli* was inhibited at the concentrations of less than 6.25 mcg/ml. The activity of amoxycillin was similar to that of ampicillin against Coagulase-positive *Staphylococci* and *E. coli*.

The absorption and excretion of amoxycillin were compared with those of ampicillin in cross-over studies. The subjects were given orally a single dose of 250 mg and 500 mg.

The serum concentrations obtained with amoxycillin were about 3 times higher than those with ampicillin.

The urinary excretion of amoxycillin was slightly lower than that of ampicillin. In comparison of the serum concentrations of amoxycillin granules and capsules, the peak was reached 30 minutes and one hour after administration, respectively. The serum concentrations of the granules were very similar to those of the capsules.

Amoxycillin was effective in 9 of 11 patients with respiratory infections.

No side effects were observed in any patients except eruption in one.