

## Amoxycillin のヒト胆汁中排泄について

古沢悌二・久次武晴

九州大学第一外科

志村秀彦

福岡大学第一外科

坂口信昭

国家公務員共済組合連合会浜の町病院外科

下村藤平

同病院 検査部

## I はじめに

Amoxycillin ( $\alpha$ -amino- $\beta$ -hydroxybenzyl penicillin) は Ampicillin の benzene 核の para 位に水酸基が導入された構造を有し、Ampicillin に類似する広範囲の抗菌スペクトルを持つ新しい経口用ペニシリン剤である。本剤の特長は Ampicillin に比較して、消化管からの吸収性が良好で、同量の内服により血中濃度が約2倍とすぐれている点とされる<sup>1)2)</sup>。また、近年 Ampicillin は胆汁中移行がよい薬剤として、胆道感染症に対しても汎用されている。今回、著者らは Amoxycillin の胆汁中排泄を経時的に追求し、3例においては同時に血中濃度、尿中排泄を測定、また他の4例では Ampicillin との cross-over test を実施し、若干の知見を得たので報告する。

## II 研究方法

## 〔対象症例〕

胆石症で手術を行ない、総胆管ドレナージを実施した患者のうち、ドレーンからの胆汁排出の比較的良好な症例だけ8例を選んだ。なお、実験は手術の影響を避けるため術後1週間以上を経過した時期に行なった。うち、3例においては同時に血中濃度、尿中回収率を、さらに他の4例においては Ampicillin との cross-over により胆汁中排泄の比較試験を実施した。

## 〔試料採取法〕

胆汁はドレーンから自然流出する状態で採取した。朝食摂取後1時間後に Amoxycillin (あるいは Ampicillin) 1000 mg を内服し、1, 2, 3, 4, 6, 8時間後に、その各時点が中心になるよう胆汁を数 ml ずつ試験管に採り、直ちに冷蔵庫に保存、全試料の採取終了を待つなるべく早急に抗生物質濃度を測定した。

血中濃度は内服後30分、1, 2, 4時間値を測定した。

尿中回収率は内服後8時間内の尿を蓄尿し、その尿量、尿中濃度を測定して求めた。

## 〔抗生物質濃度測定〕

枯草菌 PCI 219 株 (藤沢薬品工業 KK 中央研究所提供) を試験菌とする薄層カップ法を用い、Standard には Amoxycillin (ないしは Ampicillin) 純末を使用した。希釈液は血中濃度では血清、胆汁中濃度では胆汁、尿中濃度では pH 6.0 リン酸 Buffer を使用した。

## III 成績

全8例における Amoxycillin 1000 mg 内服後の胆汁中濃度の経時変化は Table 1 に示すとおりであり、その平均値±標準偏差を図示すると Fig. 1 となる。標準偏差がかなり大きく、症例によつて相当のバラツキがあることがわかる。たとえば症例2または3のように最高濃度がそれぞれ 20.8, 44.0 mcg/ml と高値をとるものもあれば、いつぼう症例4, 5, 6, 7のように最高濃度が 1.7 mcg/ml ときわめて低いものもある。胆汁中レベルの経過としてはほぼ全例において1時間以内はほとんど

Fig. 1 Concentration of amoxycillin in bile after oral administration (1000 mg) (N=8)

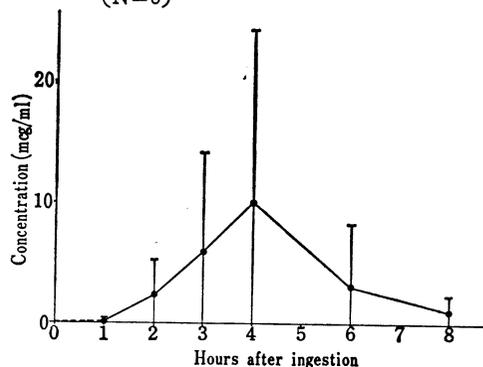


Table 1 Concentration of amoxycillin in bile after oral administration (1000 mg)

Case	Concentration (mcg/ml) of amoxycillin						Hours after ingestion
	1	2	3	4	6	8	
1. A. M., 59, M	0.7	0.5	1.2	3.4	0.8	0.5	
2. S. T., 49, M	0	8.2	20.4	20.8	16.4	3.4	
3. S. Y., 36, F	0.6	6.0	20.4	44.0	0.6	0	
4. T. Y., 36, M	0	0	0.9	1.5	0.9	0.9	
5. A. S., 20, M	0	0	0.5	1.1	1.4	0	
6. T. M., 35, M	0	0	1.2	1.7	1.5	0	
7. M. N., 48, M	0	0	0	1.5	1.2	0	
8. K. A., 77, M	0	2.8	2.8	7.0	2.8	2.8	
Mean±S. D.	0.1±0.3	2.2±3.0	5.9±8.2	10.1±14.2	3.2±5.0	1.0±1.3	

Table 2 Serum level of amoxycillin after oral administration (1000 mg) and its recovery rate in the urine for 8 hours

Case	Serum level (mcg/ml)				Recovery (%)
	0.5	1	2	4	
2. S. T.	4.0	5.0	4.4	3.8	53
3. S. Y.	0.8	1.6	9.8	0	21
4. T. Y.	0	0	8.6	5.0	64
Mean±S. D.	1.6±1.7	2.2±2.1	7.6±2.3	2.9±2.1	46±18

0に近く、最高濃度は内服後4時間値であつた。以後は漸減するが6時間に至つてもかなりのレベルを保ち、8時間後もなお排出が持続する例もあつた。

つぎに症例2, 3, 4の3例では同時に血中濃度の経時変化ならびに8時間内の尿中回収率を測定した (Table 2, Fig. 2)。血中濃度は内服後2時間で peak に達するが、4時間値もかなりのレベルを維持するようである。しかし、やはり症例間のバラツキは同様に大きい。

Fig. 2 Concentration of amoxycillin in serum and bile after oral administration (1000 mg) (N=3, Case #2, 3 and 4)

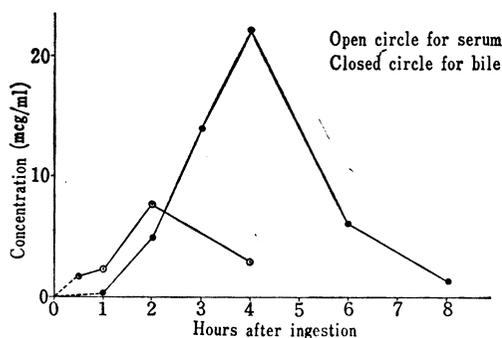


Fig. 2 にはさらに同一症例群の胆汁中濃度をも併示したが、血中濃度に較べ明らかに高レベルとなつている。胆汁中における peak の遅れは当然と思われる。

症例5, 6, 7, 8の4例では、さらに Ampicillin の同量内服による胆汁中排泄の cross-over test を試みた。Table 3 に Ampicillin による各例の値ならびに平均値を、Fig. 3 には同一症例群の Amoxycillin との

Fig. 3 Concentration of amoxycillin and ampicillin in bile after oral administration (1000 mg) (N=4, Case #5, 6, 7 and 8)

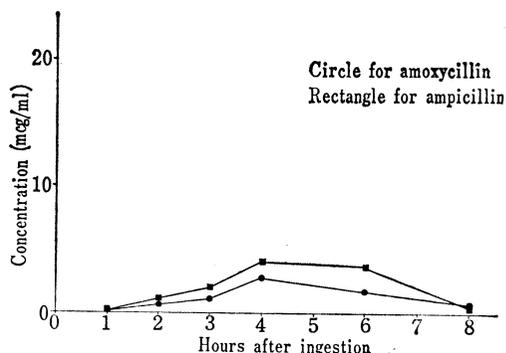


Table 3 Concentration of ampicillin in bile after oral administration (1000 mg)

Case	Concentration (mcg/ml) of ampicillin						Hours after ingestion
	1	2	3	4	6	8	
5. A. S.	0	0	0.6	1.7	0.7	0	
6. T. M.	0	0.3	0.9	1.6	0.8	0	
7. M. N.	0	0	0.3	2.2	2.2	0	
8. K. A.	0.5	4.0	6.0	11.0	11.0	1.6	
Mean ± S. D.	0.1 ± 0.2	1.1 ± 1.7	2.0 ± 2.4	4.1 ± 4.0	3.7 ± 4.3	0.4 ± 0.2	

比較を示す。たまたま本症例群は Amoxycillin の胆汁中濃度が低値群に属した (Table 1 参照) が, Ampicillin も同様に低値を示している。Ampicillin がわずかに Amoxycillin よりも高い傾向にあるが大差はないといえる。

#### IV 考 接

Amoxycillin は Ampicillin に比較して, 腸管からの吸収が良好で, 同量の経口投与により血中濃度が約2倍に達するといわれる<sup>1-4)</sup>。また, 同一時間内の尿中回収率も前者が大きいという<sup>1, 4-7)</sup>。分子構造上の差異は benzene 核の para 位に水酸基が存在するだけである。水酸基は親水基であり, したがってその存在は親水性を増加させ腸管からの吸収, 尿中排泄を増大させるものと推定される。本研究では Amoxycillin 1000 mg 投与後の血中濃度は 8 例平均で peak は 2 時間値にあり, このことは他報告と軌を一にしているが, いくぶん低値であった。尿中回収率について諸家の報告にかなりのバラツキが見られるが, 著者らの 8 例でも 8 時間値で 21, 53, 64% と個人差が大きかった。

胆汁中排泄も個体により著しい差異があるようである。著者らの 8 例では, peak が 4 時間値にあることはほぼ全例に共通しているが, peak 値は 1.4 mcg/ml から 44.0 mcg/ml と著差がある。胆汁中濃度は血中濃度に依存することが考えられるので, この両者の関係を検討したところ, 症例 2 および 3 では相当よい相関性を認めたが, 症例 4 ではまったく認められなかった。肝における排泄 (分泌) 機能に障害ないしは差異があるのであろう。そこで肝機能検査成績との関連を検討したところ, 本症例群のように総胆管ドレナージを施行したものは程度の差はあれ, 何らかの肝障害を伴うものが多いが, その程度と Amoxycillin の胆汁中濃度には一定の相関性を見出しえなかった。Cephalexin の経口投与における胆汁中濃度においても類似のバラツキが認められ, 肝機能との関連性が論じられている<sup>8)</sup>。

胆汁への排泄に影響を及ぼす因子として, 他の胆汁成

分の共存があるはずである。肝機能の変化は, これら成分を変化させる可能性があり, また手術の影響なども考慮せねばならない。そこで著者らは術後 1 週間以上を経過した症例を対象としている。しかしながら, 胆管ドレナージ造設の際に通常併施される胆嚢摘出の胆汁成分に及ぼす影響<sup>9)</sup>, またドレナージからの胆汁の排出が partial drainage であつてもその程度に応じ, 胆汁成分の腸肝循環に変動を与え, 肝から分泌される胆汁成分の組成に変化をきたすこと<sup>10)</sup>などが報告されている。そこで測定対象のドレナージ量がある範囲内で一定なことが望ましい。実際にはこのような条件を満足する対象を揃えることは必ずしも容易とはいえない。

胆汁中排泄についてはラットにおいて 100 mg/kg の経口投与で最高 4 時間値 51.2 mcg/ml と, 本研究の成績と比肩しうる値が報告されている<sup>11)</sup>。家兎では血中濃度よりわずかに高い程度という<sup>12)</sup>。またヒトでは 8 例で最高濃度 (3~4 時間値) 1.25~3.5 mcg/ml が報告されている<sup>13)</sup>。

胆汁中排泄における Ampicillin との比較試験では著者らの 4 例においても Amoxycillin がわずかに低値を示すようであるが大差はない。他の報告<sup>13)14)</sup>もほぼ同様の成績を示している。Amoxycillin は Ampicillin に比し, その分子構造上同一血中濃度ならば胆汁中移行が若干低率である可能性をもつであろうが, 経口投与の際吸収がよく血中濃度が高くなるので, ほぼ等しい胆汁中濃度が得られたものと思われる。以上の成績ならびに考察からして, Ampicillin 近似の広範囲抗菌スペクトルを持つ Amoxycillin は胆道感染症に対しても Ampicillin 同様に有用な薬剤といえることができよう。以下, 2, 3 の臨床例を附記する。

〔臨床例 1〕 T. N. 39 才, 男 肝内結石・胆管炎

17 才頃から時に発熱を伴う右季肋部痛, 上腹部痛があつた。33 才で胆石症の疑いで胆嚢摘出を受けた。その後も同様の症状が続き黄疸の出現をみることもあつた。34 才に開腹の結果, 肝内結石の存在が確認された。今回初診

時黄疸あり(指数50), 肝内胆管外瘻造設を行なう。術後次第に解熱したが, 16日目に軽度の発熱をきたしたため Amoxycillin 2g/日の投与を行ない, 翌日は解熱し, 以後5日間投与を続けたが発熱はまったくきたさなかつた。

〔臨床例2〕U. K. 80才, 男 再発性胆管結石・胆管炎 59才の時胆嚢結石・胆道内回虫迷入で胆嚢摘出を受けた。以後再発性胆管結石で2度, 総胆管載石術を, また胃癌で胃切除を受けている。今回は上記診断で総胆管載石・同ドレナージを行なった。術後時々胆管炎によると推定される発熱発作を反復した。術後第56日再び発熱あり, Amoxycillin 2g/日の投与を5日間行なった。投与開始2日目39°Cを越す発熱をみたが, その後次第に下降し, 5日目にはまったく平熱となつた。

〔臨床例3〕U. I. 47才, 男 胆石症・十二指腸潰瘍穿孔・汎発性腹膜炎

数年前から時々上腹部痛があつた。初診10日前から上腹部痛, 悪心, 嘔吐があり, 5日前から疼痛増強し, 腹満, 血便をきたす。救急的に腹腔ドレナージを行なう。約3週後空置的胃切除, 胆嚢摘出を施行, 漸次快方に向つたが, 時に発熱, 上腹部痛をきたした。第2回手術後第24日体温上昇の傾向があり, Amoxycillin 1g/日を使用し, 3日目いつたん解熱するかに見えたが, 5日目再び発熱をきたしたので投薬を中止した。

### V 結 論

1. 総胆管ドレナージを施行した胆石症8例に Amoxycillin 1000mgを経口投与し, 胆汁中排泄を経時的に測定した。最高濃度は4時間値で1.1~44.0 mcg/mlで平均10.1±14.2 mcg/mlであつた。なお, 肝機能との相関は見出しえなかつた。

2. Amoxycillin の血中濃度ならびに8時間尿中回収率を3例に併示した。最高濃度は2時間値で4.4~9.8 mcg/ml, 平均7.6±2.3 mcg/mlであつた。うち2例では胆汁中濃度とよく相関し, それは血清中濃度の数倍に達した。他の1例では相関は認められない。

3. Amoxycillin の胆汁中排泄については, Ampicillin との cross-over test を4例に実施し, 両薬剤は近似する胆汁中濃度を示した。

4. したがって抗菌スペクトルとあわせ, Amoxycillin は Ampicillin と同様, 胆道感染症に対して有用な抗生物質といえる。

### 文 献

1. NEU, H. C. & E. B. WINSHELL: Pharmacological studies of 6 [D(-)  $\alpha$ -amino-*p*-hydro-

xyphenylacetamido] penicillanic acid in humans. Antimicrob. Agents & Chemotherapy-1970: 423~426, 1971

2. 塩田憲三他: シンボジウム II. Ampicillin 類似新抗生物質一血中濃度上昇の有意性 2, 松本文夫: Amoxycillin の吸収・排泄・体内分布・代謝。第21回日本化学療法学会総会, 1973
3. CROYDON, E. A. P. & R. SUTHERLAND:  $\alpha$ -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL2333), a new semisynthetic penicillin: Absorption and excretion in man. Antimicrob. Agents & Chemotherapy-1970: 427~430, 1971
4. 西田 実他: Amoxycillin の吸収排泄, 代謝に関する研究。第21回日本化学療法学会総会, 1973
5. 清水喜八郎・国井乙彦: Amoxycillin, Pivampicillin の基礎的, 臨床的研究。同 1973
6. 原 耕平他: Amoxycillin にかんする基礎的, 臨床的研究。同 1973
7. 石山俊次他: 外科における Amoxycillin の吸収排泄代謝および臨床研究。同 1973
8. 坂口信昭・下村藤平: Cephalexin (CEX) の胆汁中排泄について。Chemotherapy 20: 595~597, 1972
9. SHAFFER, E. A. *et al.*: Bile composition at and after surgery in normal persons and patients with gallstones. New Engl. J. Med. 287: 1317~1322, 1972
10. DOWLING, R. H. *et al.*: Biliary lipid secretion and bile composition after acute and chronic interruption of the enterohepatic circulation in the rhesus monkey. J. Clin. Invest. 50: 1917~1926, 1971
11. ACRED, P. *et al.*:  $\alpha$ -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL2333), a new broad-spectrum semisynthetic penicillin: *in vivo* evaluation. Antimicrob. Agents & Chemotherapy-1970: 416~422, 1971
12. 真下啓明他: Amoxycillin にかんする研究。第21回日本化学療法学会総会, 1973
13. 石井哲也他: 外科領域における Amoxycillin の基礎的臨床的検討。同 1973
14. 柴田清人他: 外科領域における Amoxycillin の基礎的臨床的検討。同 1973

## BILIARY EXCRETION OF AMOXYCILLIN IN MAN

TEIJI FURUSAWA, TAKEHARU HISATSUGU

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyushu University

HIDEHIKO SHIMURA

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Fukuoka University

NOBUAKI SAKAGUCHI and TOHEI SHIMOMURA

Hamanomachi Hospital, Fukuoka

The biliary excretion of amoxycillin was studied in 8 patients with common bile duct drainage for cholelithiasis. The concentration of the drug in bile was determined by the cup method using *B. subtilis* PCI-219. After single oral administration of 1,000 mg of amoxycillin an average biliary level was  $0.1 \pm 0.3$ ,  $2.2 \pm 3.0$ ,  $5.9 \pm 8.2$ ,  $10.1 \pm 14.2$ ,  $3.2 \pm 5.0$  and  $1.0 \pm 1.3$  mcg/ml at 1, 2, 3, 4, 6, and 8 hours, respectively. The highest individual peak was 44 mcg/ml and the lowest 1.4 mcg/ml. No significant correlation between the biliary excretion and liver functions was found.

The serum level of amoxycillin was measured in 3 patients. An average peak was  $7.6 \pm 2.3$  mcg/ml at 2 hours after administration. In two of these cases the biliary excretion was significantly correlated to the serum level.

Recovery rate of this drug in urine within 8 hours was  $46 \pm 18\%$  (N=3).

A cross-over test for biliary excretion of amoxycillin and ampicillin was done in 4 cases and almost the same results for biliary level of both drugs were obtained.

It was, therefore, concluded that amoxycillin must be as useful for biliary infections as ampicillin. A clinical application of amoxycillin to some cases with biliary inflammatory disease was presented.