

## Aminobenzyl penicillin (Ampicillin) 誘導体 Amoxycillin のヒト血中、および骨髄内濃度にかんする臨床的研究

近藤 茂

大阪医科大学整形外科

### いとぐち

Amoxycillin は、プラハにおける第7回国際化学療法学会 (1971) で、ピーチャム研究所から発表された半合成広範囲ペニシリンであり、Fig. 1 にみられるように、Ampicillin と類似の構造を有しているが、alpha-Amino-p-hydroxybenzyl penicillin と名付けられているように、Ampicillin のベンゾール核のバラの位置に水酸基が存在していて、酸に安定であり、また、各種の溶媒に対する溶解度は Table 1 のとおりである。

Fig. 1 Molecular construction of amoxycillin

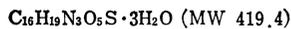
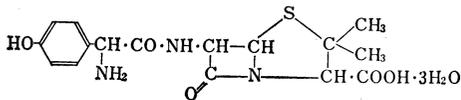


Table 1 Solubility of amoxycillin

Water	0.4 g/100 ml
Ethanol	0.1 g/100 ml
Methanol	0.6 g/100 ml
Ether	0.1 g/100 ml
Chloroform	
Acetone	

また、本抗生物質の抗菌スペクトラムは Table 2 のようであり、Ampicillin と大差は認められず、またペニシリン耐性菌に対しても効果は期待できないが、水酸基が上述の位置に存することにより、吸収性にすぐれており、したがって血中濃度の上昇もたかく、同一の内服量では、Ampicillin の2倍に達すると、SUTHERLAND<sup>1)</sup>ら<sup>2)</sup>により報告されている。

著者は、今回藤沢薬品からサンプルの提供をうけたので、本抗生物質の内服後における血中濃度、および骨髄内濃度をヒトにおいて検討した。

### 症 例

12名の volunteer において検討を行なった。いずれ

Table 2 Antibacterial spectrum of amoxycillin

Organism	MIC (mcg/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> NCTC 6571	0.1
<i>S. aureus</i> (Penicillinase-Producing strain) .....	250
Beta-hemolytic <i>streptococcus</i> .....	0.01
Alpha-hemolytic <i>streptococcus</i> .....	0.01
<i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	0.05
<i>S. faecalis</i> .....	1.25
<i>Bacillus anthracis</i> .....	0.25
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633 .....	0.25
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> .....	0.02
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> .....	0.02
<i>Listeria monocytogenes</i> NCTC 5348	0.1
<i>Sarcina lutea</i> NCTC 8340 .....	0.005
<i>Clostridium tetani</i> .....	0.05
<i>C. welchii</i> .....	0.05
<i>Brucella abortus</i> NCTC 8226.....	0.25
<i>B. melitensis</i> NCTC 8223 .....	0.1
<i>B. suis</i> NCTC 5061 .....	0.25
<i>Bordetella pertussis</i> .....	0.1
<i>Haemophilus influenzae</i> .....	0.25
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> .....	0.01
<i>N. meningitidis</i> .....	0.02
<i>Pasteurella septica</i> NCTC 948 .....	0.5
<i>Escherichia coli</i> NCTC 10418.....	5.0
<i>Salmonella typhi</i> .....	1.25
<i>Shigella sonnei</i> .....	2.5
<i>Klebsiella aerogenes</i> .....	250
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	>500
<i>Proteus mirabilis</i> .....	2.5
<i>P. morgani</i> .....	250
<i>P. rettgeri</i> .....	50
<i>P. vulgaris</i> .....	250
<i>Vibrio cholerae</i> NCTC 8021 .....	5.0

R. SUTHERLAND & G. N. ROLINSON<sup>1)</sup>

も20才代であり、性別は男7名、女5名である。

そもそも、抗生物質を内服させて、その体内濃度分布

をみるには、注射による投与に較べて多くの困難が伴う。すなわち、胃腔の通過時間、カプセルの溶解時間、消化管における吸収により、症例に個人差が生じやすい点である。

故に、著者はこの12名の volunteer において、あらかじめ、胃、十二指腸のレントゲン透視を行ない、造影剤の通過が正常なことを確認した。また、カプセルの溶解時間にかんしては、これら7名の volunteer から胃液を採取し、Amoxycillin のカプセルの溶解時間を36°C において測定したところ、平均3分15秒であり、これは藤沢薬品工業研究室が、人工胃液で行なつた実験成績とはほぼ一致している。

また、上述の症例は、いずれも、全身状態良好であり、心肺機能、肝機能、腎機能が正常であり、血液、および尿所見に異常のないものを対象としている。

#### 実験方法

上述の volunteer において、Amoxycillin を空腹時

に、内服投与し、その後、30分毎に、3時間にわたり、腸骨髄において、小宮式穿刺針によつて骨髄を採取し、同時に肺静脈から循環血を採血した。なお Amoxycillin の投与量は 500 mg を原則としている。

さて、このようにして得た材料を、カピラールチューブにて遠心分離し、その上澄について、枯草菌 PCI-219 を検定菌とする带状培養法 (大久保)<sup>26)</sup> によつて、Amoxycillin の濃度測定を行なつた。

また、標準 Amoxycillin 系列は、ヒト血清希釈によつて作製している。

#### 実験成績および考按

本実験の成績は、Table 3 および Fig 2, 3 に示したようである。

まず、血中濃度をみると、本実験成績に、いささかの不揃いがみられるが、これは Amoxycillin の胃内通過時間、および腸管からの吸収速度などの個体差によるものと考えられ、経口投与による抗生物質の血中濃度とし

Table 3 Amoxycillin concentrations in the blood and bone marrow

Case No.	Material	30 min.	60 min.	90 min.	120 min.	150 min.	180 min.
1.	blood marrow	2.2	7.0	8.8	12.2	8.0	7.5
		1.5	5.3	6.9	9.7	7.5	7.0
2.	blood marrow	—	7.2	8.0	11.9	7.9	7.0
		—	5.5	7.1	10.0	7.0	6.4
3.	blood marrow	2.0	6.9	7.5	12.5	9.3	7.6
		1.2	5.0	6.0	9.5	8.0	7.0
4.	blood marrow	0	0	2.4	7.5	10.2	11.0
		0	0	2.0	6.7	9.0	10.0
5.	blood marrow	2.3	—	7.2	12.0	7.8	7.0
		1.1	—	6.1	10.1	7.0	6.3
6.	blood marrow	0	2.1	7.2	11.9	8.1	—
		0	1.0	5.0	10.0	7.7	—
7.	blood marrow	2.2	7.1	8.2	12.1	7.7	6.9
		1.0	4.9	7.5	10.1	7.0	6.4
8.	blood marrow	1.7	5.5	6.4	7.7	6.6	5.6
		0.9	4.5	5.7	6.0	6.0	5.5
9.	blood marrow	2.0	—	4.7	7.0	5.4	3.8
		1.2	—	3.8	6.3	4.9	4.4
10.	blood marrow	2.0	4.7	5.1	7.4	5.9	5.0
		1.1	3.0	4.3	6.4	5.3	4.7
11.	blood marrow	1.8	3.8	5.0	7.0	5.5	4.2
		0.8	2.8	4.7	6.7	5.4	4.2
12.	blood marrow	2.1	3.0	4.9	6.8	5.0	4.1
		1.3	1.7	3.0	6.1	4.4	3.8
Mean	blood marrow	1.85	4.73	6.2	9.65	7.28	6.34
		0.92	3.37	5.17	8.1	6.6	5.95

After oral administration of 500 mg in fastings, the concentration unit being in mcg/ml

て、やむを得ないものであろう。

また、骨髓内濃度をみると、これにも、血中濃度と同じく、症例により、いささかの不揃いがみられるが、大体において血中濃度の増減と平行関係にあり、これについては後述することとする。

さて、以上の Amoxycillin 濃度の時間経過との関係をみると、血中濃度、骨髓内濃度ともに、投与後2時間

値にピークがあり、のち、徐々に下降するが、その減少は、血中濃度のほうがすみやかであり、このため、時間経過とともに、両者の間には、次第に接近する傾向がみられた。

ついで、Amoxycillin の骨髓内濃度の、血中濃度に対する比をみると、Table 4 のようになり、上述の傾

Fig. 2 Blood levels of amoxycillin after oral administration (500 mg) in fastings

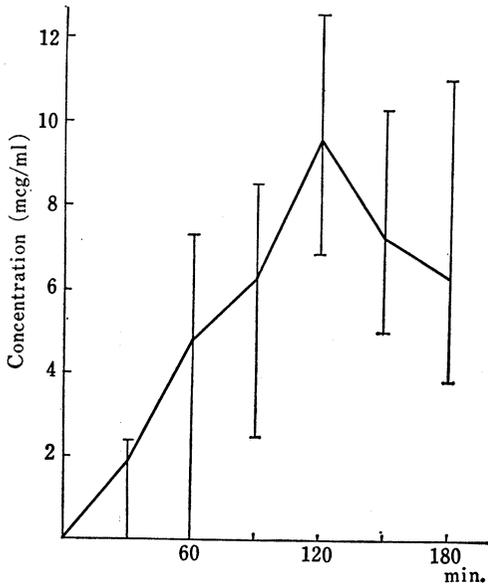


Fig. 3 Amoxycillin concentrations in the bone marrow after oral administration (500 mg) in fastings

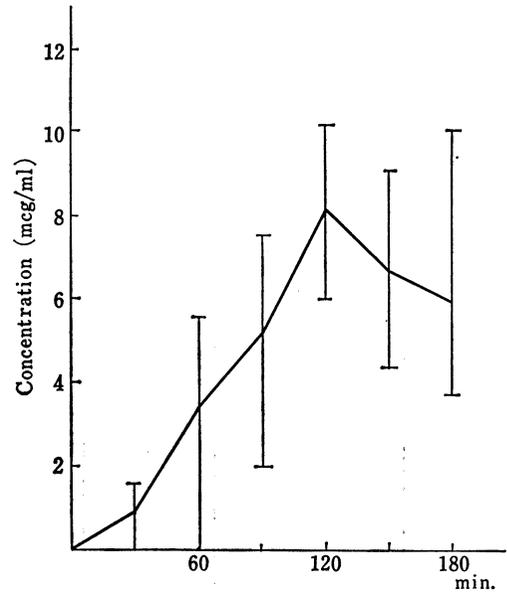


Table 4 The ratio of amoxycillin concentrations in the blood and bone marrow

Case No.	30 min.	60 min.	90 min.	120 min.	150 min.	180 min.
1.	0.68	0.76	0.78	0.79	0.94	0.93
2.	—	0.76	0.89	0.92	0.88	0.91
3.	0.6	0.72	0.8	0.76	0.86	0.92
4.	—	—	0.83	0.9	0.88	0.92
5.	0.48	—	0.85	0.84	0.8	0.9
6.	—	0.48	0.7	0.84	0.95	—
7.	0.45	0.69	0.91	0.83	0.91	0.93
8.	0.53	0.82	0.89	0.79	0.91	0.98
9.	0.6	—	0.81	0.9	0.91	1.16
10.	0.55	0.64	0.84	0.86	0.9	0.94
11.	0.44	0.74	0.94	0.96	0.98	1.0
12.	0.62	0.57	0.61	0.89	0.88	0.93
Mean	0.5	0.69	0.83	0.84	0.9	0.93

向がさらに明らかであることがわかる。

以上から, Amoxycillin の血中濃度は, すでに報告されているとおり, Ampicillin の血中濃度に較べて, 同一の dosage を投与する場合では, はるかに高いことが判明した。また骨髄内移行濃度にかんしてはさらに興味ある知見が得られた。

遺憾ながら, 著者は, Ampicillin の経口投与時の骨髄内濃度移行にかんする実験成績を持たない。しかし, Table 4 に示した Amoxycillin の骨髄内濃度と, 血中濃度の比率をみると, 本抗生物質は, Penicillin G における著者の実験成績<sup>3, 4)</sup> と対比すると, すぐれた移行率を有していると考えられる。

さて, 化学療法を感染症に対して施行する場合には, 感染菌の種類, 感受性の検討など, 抗生物質の治療効果を左右する因子が多い。しかし, さらに重要であるのは, 罹患組織内への, すなわち, 感染菌の存在するところへの抗生物質の移行性という条件であろう。

著者は, この条件にかんし, 骨関節感染症の治療成績を向上させるため, 骨組織, 特に骨髄, および骨髄血腫内への抗生物質の移行について, 幾多の動物実験と臨床研究<sup>3~25)</sup> を行なっているが, 今回, 新抗生物質の alpha-Amino-p-hydroxybenzylpenicillin について, 興味ある成績を得たので発表する次第である。

#### ま と め

1) Aminobenzylpenicillin の新誘導体である alpha-Amino-para-hydroxy-benzylpenicillin を, 12名の volunteer に経口投与し, 投与後, 30分毎に血中濃度と, 骨髄内移行濃度の測定を行なつた。

2) 血中濃度, 骨髄内濃度ともに, 投与後2時間値にピークを有していた。

血中濃度は, Aminobenzylpenicillin (Ampicillin) よりも高く, また, 骨髄内移行濃度は, Benzylpenicillin (Penicillin G) よりも高かつた。

3) 以上の実験の臨床意義について, 若干の考按を加えた。

#### 謝 辞

本研究の機会を与えられた大阪医科大学 有原康次教授, および本研究に協力をいただいた丹後中央病院 安井完二博士に, 心からの感謝の意を表します。

本稿の要旨は第21回日本化学療法学会総会シンポジウム (於札幌, 1973年6月) にて発表した。

#### 参 考 文 献

1) SUTHERLAND, R. & G. N. ROLINSON:  $\alpha$ -Amino-p-hydroxybenzylpenicillin (BRL2333), a new semisynthetic penicillin: *In vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* -1970: 411~415,

1971

- 2) SUTHERLAND, R. & E. A. P. CROYDON:  $\alpha$ -Amino-p-hydroxybenzylpenicillin (BRL2333), a new semisynthetic penicillin: Absorption and excretion in man. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* -1970: 427~430, 1971
- 3) 麻生英保, 近藤茂, 永野潜, 永山宗徳: 各種抗生物質の骨髄内濃度分布に関する実験的, 及び臨床的研究。中部整災誌 10(3): 788~790, 1967
- 4) 近藤茂, 中村満次郎, 麻生英保, 今里滋男, 仲谷正: 抗生物質の骨折部血腫内移行に関する実験的研究 (第1報)。中部整災誌 11(3): 691~693, 1968
- 5) 近藤茂, 中村満次郎, 今里滋男: 抗生物質の骨折部血腫内移行に関する実験的研究 (第3報)。日整会誌 43(10): 974~975, 1969
- 6) 近藤茂: 抗生物質の濃度分布を中心とする開放性骨折の化学療法について (第1報)。日整会誌 44(4): 313~319, 1970
- 7) 近藤茂: 抗生物質の濃度分布を中心とする開放性骨折の化学療法について (第2報)。中部整災誌 12(5): 1282~1288, 1969
- 8) 近藤茂: 骨関節感染症の化学療法に対する 2, 3 の私見。整形外科 21(3): 204, 1970
- 9) 近藤茂: 骨折部血腫内における化学療法剤の濃度分布に関する研究。Chemotherapy 18(2): 213~214, 1970
- 10) 近藤茂, 丸茂仁: 骨折部血腫内に注入された抗生物質の消長に関する実験的研究 (第2報)。日整会誌 44(9): 788~789, 1970
- 11) 近藤茂, 丸茂仁: 抗生物質の濃度分布を中心とする開放性骨折の化学療法について (第3報)。中部整災誌 13(4): 543~546, 1970
- 12) 近藤茂: 抗生物質の濃度分布を中心とする開放性骨折の化学療法について (第4報)。Chemotherapy 20(1): 138~140, 1972
- 13) 近藤茂: 抗生物質の濃度分布を中心とする開放性骨折の化学療法について (第5報)。Chemotherapy 20(1): 141~145, 1972
- 14) 近藤茂: 抗生物質の濃度分布を中心とする開放性骨折の化学療法について (第6報)。Chemotherapy 20(1): 146~149, 1972
- 15) 近藤茂: 抗生物質の濃度分布を中心とする開放性骨折の化学療法について (第7報)。Jap. J. Antibiotics 24(2): 68~70, 1971
- 16) 近藤茂: 抗生物質の濃度分布を中心とする開放性骨折の化学療法について (第8報)。Jap. J. Anti-

- biotics 24(2) : 71~75, 1971
- 17) 近藤茂 : 抗生物質の濃度分布を中心とする開放性骨折の化学療法について (第 9 報)。Jap. J. Antibiotics 24(2) : 76~79, 1971.
- 18) 近藤茂 : 骨関節感染症, 特に開放性損傷時における化学療法について (第 1 報)。中部整災誌 14(3) : 424~433, 1971
- 19) 近藤茂 : 骨関節感染症, 特に開放性損傷時における化学療法について (第 2 報)。中部整災誌 14(3) : 434~446, 1971
- 20) 近藤茂 : 骨関節感染症, 特に開放性損傷時における化学療法について (第 3 報)。中部整災誌 14(3) : 447~457, 1971
- 21) 近藤茂, 丸茂仁, 武田勝雄, 小島幸雄 : 抗生物質のヒト骨髓内, および骨髓血腫内移行濃度について (第 1 報)。中部整災誌 14(5, 6) : 821~827, 1971
- 22) 近藤茂 : 整形外科領域における化学療法に関する実験的研究 (その 1)。Chemotherapy 20(3) : 443~446, 1972
- 23) 近藤茂 : 整形外科領域における化学療法に関する実験的研究 (その 2)。Chemotherapy 20(3) : 447~450, 1972
- 24) 近藤茂 : 整形外科領域における化学療法に関する実験的研究 (その 3)。Chemotherapy 20(3) : 451~453, 1972
- 25) 近藤茂, 丸茂仁, 武田勝雄, 小島幸雄, 国島郁男 : アミノグリコシッド系抗生物質のヒト骨髓内, および骨損傷部血腫内移行濃度について。中部整災誌 15(4) : 85~874, 1972
- 26) 大久保泥, 古川牧一 : 抗菌性物質の一新定量法 "band culture method" に就いて。J. Antibiotics 3 : 741~743, 1950

## A CLINICAL STUDY ON DISTRIBUTION OF AMOXYCILLIN CONCENTRATIONS INTO THE HUMAN BLOOD AND BONE MARROW

SHIGERU KONDO

Department of Orthopaedic Surgery, Osaka Medical College

Amoxycillin, the molecular constructure of which was shown in Fig. 1, the solubility in Table 1, and the antibacterial spectrum in Table 2, was administered orally to twelve volunteers. The dosage was 500 mg and after the administration, the blood levels and the concentrations distributed into the bone marrow were assayed by band culture method (OKUBO).

The experimental results are demonstrated in Table 3, Fig. 2, and Fig. 3. The blood levels were much higher than those of ampicillin.

As for the ratio of the concentrations in the blood and bone marrow, the experimental results are indicated in Table 4; this shows that the ratio increases in the course of time after the administration.