

## Amoxycillin の眼科領域における基礎的ならびに臨床的検討

三島恵一郎・津田寅雄・津田尚幸・中村晋作

松鶴嘉文・高久 功

長崎大学医学部眼科学教室

Amoxycillin は Ampicillin のベンゼン核のパラ位に水酸基を導入した新しい半合成の経口用ペニシリン剤で、抗菌スペクトルはペニシリナーゼ産生黄色ブドウ球菌を除くグラム陽性菌、*E. coli*, *Proteus mirabilis* などのグラム陰性桿菌に広域に抗菌力を有し、抗菌力は Ampicillin との間に差はないが、血中濃度が Ampicillin の約2倍に達することが特徴とされている。

そこで、Amoxycillin の眼科的応用について検討するため、Amoxycillin の血清内移行を調べ、それに伴う、房水内移行を検討してみた。さらに、外眼部感染症に対する臨床的応用を試みた。

## I 基礎実験

基礎実験として、Amoxycillin の家兎血清および房水内移行を検討し、さらにヒト血清内移行および房水内移行を検討した。

## 実験方法

## 1) Amoxycillin の家兎血清および房水内移行

約2.5kgの白色家兎に Amoxycillin 100 mg/kg, または 50 mg/kg を直接カプセルのまま経口投与し、投与後30分から6時間までの間に経時的に血液3ml, 房水0.1mlを採取し、同日、薄層平板カップ法を用いて、Amoxycillin の生物学的濃度測定を行なった。

検定菌は *Sarcina lutea* 609, 培地の pH 7.2 で標準液は phosphate buffer (pH 7.4) を用いて作成した。

## 2) Amoxycillin のヒト血清および房水内移行

成人の血清内移行は健康成人に Amoxycillin 250 mg, または 125 mg を1回投与し、その後、血液を経時的に採取した。

房水内移行の検査には白内障手術予定患者13名に Amoxycillin 125 mg, または 500 mg を術前に投与し、投与後30分より4時間までの間に血液5mlと手術にさいし、弁切開直後、流出した房水0.1mlを採取し、生物学的濃度測定を1)と同様の方法で行なった。

## 成績

1) Amoxycillin の家兎血清および房水内移行の成績は Table 1 に示した。

Amoxycillin 100 mg/kg 投与した場合の血清内濃度は2時間目に最高8 mcg/ml とピークを示し、その2時間後、すなわち投与後、4時間目に半減し、6時間目にも0.1 mcg/ml を示した。いつぼう、房水内濃度は4時間目で1.7 mcg/ml と最高濃度を示し、6時間目にも1.0 mcg/ml の濃度が得られた。

50 mg/kg の投与では Amoxycillin の血清内濃度は2時間目に2.8 mcg/ml でピークを示し、4時間目には1.0 mcg/ml であつた。いつぼう、房水内濃度は3時間目に0.6 mcg/ml と最高濃度を示し、4時間目にも0.3 mcg/ml を示した。

2) Amoxycillin のヒト血清および房水内濃度については Table 2, 3 にその成績を示した。

Amoxycillin のヒト血清中濃度については、健康成

Table 1 Concentration of amoxycillin in serum and aqueous humor in rabbits

Dosage	Distribution	Time					
		30 min.	1 hr.	2 hrs.	3 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
100 mg/kg P. O.	Serum	0.12 mcg/ml	2.4	8.0		4.0	0.1
	Aqueous humor	trace	trace	0.1		1.7	1.0
50 mg/kg P. O.	Serum	0.3	2.2	2.8	1.8	1.0	
	Aqueous humor	0.06	0.09	0.2	0.6	0.3	

Table 2 Concentration of amoxycillin in serum in healthy adults

Case	Time Dosage	30 min.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
		21 yrs. F 45 kg	250 mg	0.1 mcg/ml	0.6	5.2
40 yrs. M 57 kg	125 mg	0.08	0.6	2.0	0.6	

Table 3 Concentration of amoxycillin in serum and aqueous humor in the cases of cataract

No.	Name	Sex	Age	Weight	Oral dose	Time	Serum	Aqueous humor
1	K. H.	F	65	70 kg	125 mg	30 min.	0.15 mcg/ml	0.07 mcg/ml
2	S. T.	M	74	69	125	1 hr.	0.9	trace
3	T. M.	M	7	22	125	1	3.0	0.1
4	N. M.	M	75	68	125	3	2.1	0.1
5	S. T.	M	65	50	125	2	3.0	0.15
6	U. S.	M	56	45	125	3	3.2	0.3
7	S. M.	M	54	67	125	2	2.1	0.1
8	Y. M.	F	56	43	500	2	2.0	0.05
9	T. A.	F	76	43	500	2	10.0	1.0
10	T. T.	F	69	45	500	2	7.0	0.4
11	U. S.	F	72	37.5	500	3	10.0	0.1
12	T. A.	F	76	43	500	4	7.0	0.2
13	U. N.	F	68	48	500	4	6.0	0.2

人21才女に Amoxycillin 250 mg を1回投与した場合、2時間目に 5.2 mcg/ml の濃度を示し、その後、漸次減少し、6時間目には 0.8 mcg/ml を認めた。健康成人40才男に 125 mg を投与した場合も、2時間目にピークを示したが、最高濃度は 2.0 mcg/ml で、4時間目に 0.6 mcg/ml を示した。

白内障患者に Amoxycillin 125 mg または、500 mg を投与した場合の1回だけの血清中濃度では、500 mg 投与例で2時間または3時間目に 10 mcg/ml を示す例があつた。しかし、一般に体重の少ない例ほど血清中濃度は高く現れる傾向にあつた。

いづれ、房水内濃度については、500 mg 投与例で2時間目に 1.0 mcg/ml の濃度を示した1例があつたが、他は 0.4 mcg/ml 以下であり、500 mg 投与例が 125 mg 投与例より、房水内濃度も高いように思われたが、血清中濃度の差に比例するほどの差は認められなかつた。

## Ⅱ 臨床実験

麦粒腫 18 例、眼瞼縁炎 2 例、涙囊炎 2 例、計 22 例に Amoxycillin を経口投与した。投与量は成人では 1 日量 1500 mg~500 mg、小児では 750 mg~500 mg を 3 日間投与し、3 日後に効果判定を行なつた (Table 4)。

効果判定基準は麦粒腫に対しては徳田、葉田野の判定基準に従がい、すなわち、有効は硬結を残さないで治癒したもの、やや有効は硬結を残した治癒、無効は発赤、腫脹を残しているものとし、眼瞼縁炎、涙囊炎に対しては、有効は症状の著明な改善または治癒、やや有効は症状の改善は見られたが、未だ治療を要するもの、無効は症状の改善がなかつたもの、を判定基準とした。

この判定基準では有効22例中10例 (45%)、やや有効22例中8例 (37%)、無効22例中4例 (18%) であつた。

また、成人の場合 1000 mg、750 mg、500 mg の投与群の間に例数は少ないが差がないように思われた。

Table 4 Clinical results

Case	Age	Sex	Infection	Bacteriological examination	Daily dose	Duration	Response	Side effects
1	2	M	External hordeolum	Positive	250 mg × 2	3 days	Good	
2	41	F	External hordeolum	Negative	250 mg × 4	3 days	Fair	<b>Anorexia</b>
3	48	M	External hordeolum	Negative	250 mg × 4	3 days	Failed	
4	18	F	External hordeolum	N. D.	250 mg × 4	3 days	Good	
5	3	M	External hordeolum	<i>Staph. aureus</i>	250 mg × 3	3 days	Failed	
6	11	M	External hordeolum	Negative	250 mg × 3	3 days	Good	
7	5	M	External hordeolum	Negative	250 mg × 2	4 days	Good	
8	7	M	External hordeolum	$\beta$ - <i>Strept.</i>	125 mg × 4	3 days	Fair	
9	70	F	Internal hordeolum	Positive	250 mg × 4	3 days	Failed	
10	35	M	Internal hordeolum	Negative	250 mg × 4	3 days	Good	
11	20	F	Blepharitis marginalis	Negative	250 mg × 4	3 days	Fair	
12	47	F	Blepharitis marginalis	<i>Staph. aureus</i>	250 mg × 3	3 days	Good	
13	62	F	Acute dacryocystitis	Negative	250 mg × 3	5 days	Fair	
14	60	M	Hordeolum	Negative	250 mg × 3	3 days	Failed	Abdominal discomfort
15	48	F	False dacryocystitis	N. D.	250 mg × 4	3 days	Fair	
16	73	F	Hordeolum	Negative	250 mg × 3	3 days	Fair	
17	12	F	Hordeolum	Positive	125 mg × 4	3 days	Good	
18	58	F	External hordeolum	<i>Staphylococcus</i>	250 mg × 6	3 days	Fair	
19	35	M	External hordeolum	Negative	125 mg × 4	3 days	Good	
20	4	M	External hordeolum	<i>Staph. aureus</i>	125 mg × 3	3 days	Good	
21	37	M	External hordeolum	N. D.	125 mg × 4	3 days	Fair	
22	30	M	External hordeolum	N. D.	125 mg × 4	3 days	Good	

細菌検査は22例中18例に行なつた。また、細菌は結膜囊から分離したもので、膿点の穿刺は治癒を早めると思われたので、行なわなかつた。菌検出率は18例中8例(44%)で同定が行なわれた4例には *Staph. aureus* 3例、 $\beta$ -*Streptococcus* 1例が認められた。*Staph. aureus* 3例中1例はペニシリン耐性を有し、臨床的にも Amoxycillin 投与後3日目でも発赤腫脹が少し残っていたので無効とした。

副作用は症例2に食欲不振、症例14に腹部不快感が訴えられた。

### 考 察

Amoxycillin の内服後の血中濃度は高く、Ampicillin の約2倍に達することが知られている。われわれの実験においても Amoxycillin 250 mg, 1回経口投与で peak は2時間後にあり 5.2 mcg/ml の濃度を認め、報告されている ABPC の経口投与による血中濃度に較べて高い。

一般に経口ペニシリン剤の眼内移行は不良であるが、ABPC は他のペニシリン剤に比較し、房水内移行が良好である。すなわち、杉浦らは家兎に 125 mg/kg 経口投与し、0.39 mcg/ml を認め、徳田らは家兎に 250 mg 経口投与で1次房水では 0.15 mcg/ml 以下であつたが、2次房水では最高 3.4 mcg/ml の濃度を認めている。

大石らも ABPC 500 mg/kg 経口投与で 0.2~1.4 mcg/ml を認め、房水内移行は良好であると述べている。

Amoxycillin の場合も、われわれが家兎に 100 mg/kg 経口投与した時、最高 1.7 mcg/ml を認め、50 mg/kg 経口投与した時 0.6 mcg/ml を認め ABPC に較べほぼ類似した移行を示すことが考えられた。

人眼の房水内移行については、白内障患者に Amoxycillin 125 mg または 500 mg 経口投与し、術中、房水採取し検討したが、Amoxycillin 500 mg 1回経口投与で、2時間目に 1.0 mcg/ml の最高濃度を示した1例を認めた。他は 0.4~0.05 mcg/ml で、ABPC の経口投与に関し、三国らが眼疾患者に ABPC 750 mg を1回経口投与し、2時間目に 0.03~0.09 mcg/ml を得た

との報告に比較すると Amoxycillin の経口投与後の人眼における房水内濃度は ABPC よりすぐれている。

外眼感染症に対しては 82% の有効率が示され、また1日 1000 mg, 750 mg, 500 mg の投与群の間に有効率に差が認められない点は、大石らが述べているように眼科の軽症感染症に対しては1日 500 mg 投与でこと足りるように思われる。

### 結 論

Amoxycillin の眼科領域における応用について実験した結果は次のようである。

1. 家兎に Amoxycillin 100 mg/kg および 50 mg/kg 経口投与した時の血中濃度は2時間目に peak があり、8 mcg/ml, 2.8 mcg/ml であつた。房水内濃度は 100 mg/kg 投与例は4時間目に最高 1.7 mcg/ml, 50 mg/kg 投与例では2時間目に最高 0.6 mcg/ml を認めた。
2. 成人に Amoxycillin 250 mg, 125 mg 経口投与した場合、血中濃度は2時間目に peak があり、最高 5.2 mcg/ml, 2.0 mcg/ml を認めた。
3. 白内障患者の術前に Amoxycillin 500 mg, 125 mg を経口投与した場合、500 mg 投与例で、2時間目に房水内濃度 1.0 mcg/ml を1例において認めたが、他は 0.4 mcg/ml 以下であつた。
4. 麦粒腫18例、眼瞼縁炎2例、涙囊炎2例、計22例に Amoxycillin 1500~500 mg 投与し、有効10例、やや有効8例、無効4例で、やや有効を含めた有効率は82%であつた。
5. 副作用は食欲不振、腹部不快感の2例を認めたが、重篤なものはなかつた。

### 文 献

1. 三国政吉ほか：J. Antibiotics 15 : 393, 1962
2. 杉浦清治ほか：J. Antibiotics 15 : 408, 1962
3. 徳田久弥ほか：J. Antibiotics 16 : 73, 1963
4. 大石正夫ほか：J. Antibiotics 18 : 205, 1965
5. 大石正夫ほか：眼臨65 : 1097, 1971
6. RECORDS, R. E. & P. P. ELISS : Am. J. Ophthalm. 64 : 135, 1967

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON AMOXYCILLIN IN OPHTHALMIC FIELD

KEIICHIRO MISHIMA, TORAO TSUDA, NAOYUKI TSUDA, SHINSAKU NAKAMURA,  
YOSHIFUMI MATSUU and ISAO TAKAKU

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Nagasaki University

Transfer of oral penicillins to the eye is generally low, but as compared with other penicillins, higher level is attained in aqueous humor by ABPC. Amoxicillin, a new semi-synthetic penicillin which is comparable to ABPC in antibacterial spectrum and *in vitro* activity, but yields higher concentration in the blood after equivalent oral doses, was studied in the field of ophthalmology, the results obtained are as follows.

1) Peaks of blood concentration after oral administration of 100 mg/kg and 50 mg/kg in rabbits were attained in 2 hours and were 8 mcg/ml and 2.8 mcg/ml respectively. As for the concentration of amoxicillin in aqueous humor, the maximum of 1.7 mcg/ml was reached after 4 hours and 0.6 mcg/ml after 3 hours respectively with 100 mg/kg and 50 mg/kg.

2) Peak of blood concentration after oral administration of 250 mg and 125 mg in adults was attained in 2 hours. The maximum was 5.2 mcg/ml.

3) Amoxicillin was administered orally to patients with cataract at doses of 500 mg and 125 mg prior to operation. Concentration in aqueous humor of 1.0 mcg/ml was obtained after 2 hours in one case given 500 mg/kg, but in others it was less than 0.4 mcg/ml.

4) Amoxicillin was administered to 22 patients including 18 cases of hordeolum, 2 cases of blepharitis, and 2 cases of dacryocystitis and the following result was obtained: effective 10 cases, slightly effective 8 cases and ineffective 4 cases. Effectiveness rate was 82% including slightly effective cases.

5) Each one case of anorexia and abdominal discomfort was observed, but no serious side effects were encountered.