

## アンピシリンの扁桃内濃度に関する研究

—扁桃炎に対するアンピシリン経口投与量決定の指標として—

松本和彦・船井洋光・松坂宗太郎

東京大学医学部附属病院分院耳鼻咽喉科

(昭和56年7月25日受付)

著者らは、急性扁桃炎にアンピシリンを経口投与する際の投与量の指標を実験的に求める試みの一つとして、今回は本剤を静脈内に投与し、安定した血中濃度を得て、これをもとに経口投与時の simulation を行なおうと考えた。

対象：全麻下扁桃摘出例8例および健康成人4名。

方法：扁桃摘出では、手術に先立ち本剤 30 mg/kg 1回静注を5例、30 mg/kg 静注+30 mg/hr. 点滴静注を3例に行ない、経時的に採血と扁桃の分割摘出を行なった。すると、30 mg/kg 1回静注群の血中および扁桃内濃度の平均は、それぞれ5分値 196  $\mu$ g/ml, 7.8  $\mu$ g/g, 30分値 68.0  $\mu$ g/ml, 7.4  $\mu$ g/g, 60分値 36.0  $\mu$ g/ml, 1.0  $\mu$ g/g であり、両者の間には危険率 0.5% で相関関係を認めた。この数値から指数回帰曲線を求めると、血中濃度 =  $163.73 \times (0.9745)^t$ , 扁桃内濃度 =  $15.30 \times (0.9732)^t$ , ( $t$ : 時間) という式を得た。一方、健康成人4名に本剤顆粒 10 mg/kg を服用させた時の血中濃度の平均値は60分が最高で 7.1  $\mu$ g/ml, そして150分に第2のピーク 6.5  $\mu$ g/ml があり、3時間で 3.4  $\mu$ g/ml, 5時間で 1.5  $\mu$ g/ml と漸減した。

結果：先の方程式にこれらの値を代入し、この時の扁桃内濃度を計算した。その結果、本剤顆粒 10 mg/kg を経口投与した場合に 0.1  $\mu$ g/g 以上の扁桃内濃度を維持し得る時間は 4 $\frac{1}{4}$  時間、0.2  $\mu$ g/g では 4 時間、0.3  $\mu$ g/g では 3 時間、0.4  $\mu$ g/g では 2 $\frac{1}{4}$  時間となり、扁桃炎に対しアンピシリンを経口投与する際の投与量の一応のめやすが得られた。

急性扁桃炎はしばしばみられる感染症の一つである。その起炎菌として、レンサ球菌、肺炎球菌、ブドウ球菌などのグラム陽性球菌、インフルエンザ菌、肺炎桿菌などのグラム陰性桿菌があげられている。なかでも頻度の多いものはレンサ球菌、ブドウ球菌などのグラム陽性球菌であり、いずれもペニシリン系抗生物質に対して強い感受性を示すことからアンピシリンなどの殺菌性抗生物質の経口投与が第一選択とされている。そこで、これら諸菌による扁桃炎に対し、アンピシリンの経口投与量決定に関する何らかの基準を得るために、投与量と扁桃内濃度の関係を実測によって知ることを目的として次のような研究を行なった。

すなわち、全身麻酔下に扁桃摘出術を施行した症例を対象とし、術前に経口投与したアンピシリンの血中濃度および扁桃内濃度を術中経時的に測定した。ところが、経口投与例では血中濃度の上昇がきわめて悪いこと、扁桃内濃度もきわめて低く測定困難であること、さらに症例による差異が大きく、一定傾向が得難いことなどが判明したり。そこで、アンピシリンを静脈内に投与するこ

とによって安定した高い血中濃度が得られれば、扁桃内濃度も一定の傾向が得られると考えた。その結果から血中濃度と扁桃内濃度の関係を求め、これを経口投与の場合に応用しようと試みたので報告する次第である。

## I. 研究方法

研究対象：対象は昭和55年3月から7月までの間に東大分院耳鼻咽喉科で全身麻酔による扁桃摘出術を行なった症例8例(男2例, 女6例)であり、年齢分布は5歳から47歳までである。これらをアンピシリンの投与方法および投与量の違いにより2群に分けた。第1群は、全身麻酔後、手術に先立ち、本剤を30 mg/kg 静脈内投与した5症例であり、第2群は第1群と同じく、本剤 30 mg/kg を1回静注した後、直ちにこれに引続いて30 mg/kg を1時間かけて点滴静注し、合計60 mg/kg/hr の投与を行なった3例である。なお、アンピシリン経口投与後の血中濃度推移を測定するために、健康成人4人に対して空腹時にアンピシリンシロップ用顆粒 10 mg/kg を水 50 ml に溶解し経口投与した。これを経口投与群と仮称する (Table 1)。

Table 1 Age distribution of cases

Age (Yrs)	Intravenous		Peroral
	30 mg/kg	60 mg/kg	10 mg/kg
Under 10	1 (1)	2 (2)	0
11~20	1 (1)	1	0
21~30	1 (2)	0	3
31~40	1	0	0
41~50	1	0	1
Total	5 (4)	3 (2)	4

( ) Female

投与薬剤：実験群に対してはアンピシリン注射用剤を用い、経口投与群には anhydrous type のアンピシリン製剤であるアンピシリン顆粒剤を用いた。

測定方法：

1) サンプル採取；本剤の血中濃度測定には、本剤投与後5分から90分まで、5~10分間隔に静脈血採血を行なった。扁桃濃度の経時的測定には、経時的に一側扁桃を2~3個に分割しつつ摘出し、1症例につき4個以上のサンプルを得るようにした。分割摘出を採用した理由は、扁桃には数箇所からほぼ均一に動静脈が入り込んでおり、分割による各標本間の差異が少ないからである。血液サンプルは血清分離後凍結し、扁桃サンプルは摘出後直ちに冷凍して測定に供した。

2) 濃度測定；すべてのサンプルについて、本剤の血中濃度、扁桃内濃度の測定を武田薬品株式会社医薬研究所において行なった。血漿は人血漿、扁桃はリン酸緩衝液 (pH7.0) で希釈し、検定菌として *Bacillus subtilis* 6633 を用い、薄層カップ法で測定した。

II. 成績

注射症例群：投与量 30mg/kg 5例の血中濃度の時間的推移を Fig. 1 に示す。すなわち平均値の推移は、5分値が 196 μg/ml であり、以下10分 145 μg/ml, 20分 90 μg/ml, 30分 68 μg/ml, 40分 55 μg/ml, 50分 46 μg/ml, 60分 36 μg/ml, 70分 32 μg/ml, 80分 29 μg/ml であった。また、扁桃内濃度のそれは、5分 17.8 μg/g, 10分 12.2 μg/g, 15分 9.1 μg/g, 20分 10.4 μg/g, 25分 10.6 μg/g, 30分 7.4 μg/g, 35分 6.2 μg/g, 40分 4.9 μg/g, 45分 8.6 μg/g であった (Fig. 1)。

血中および扁桃内濃度の時間的推移について、これらの値を最小2乗法による指数関数にあてはめ、マイクロコンピュータで指数回帰方程式を求めたところ、血中濃度 = 163.73 × (0.9745)<sup>t</sup>, 扁桃内濃度 = 15.30 × (0.9732)<sup>t</sup> (t: 投与後時間) という式が得られた。この2つの方程式からわかることは、指数関数の底がきわめてよく一致

Fig. 1 Concentration change of ampicillin in serum and tonsil, as a function of time after injection. Mean of cases given by 30 mg/kg intravenously

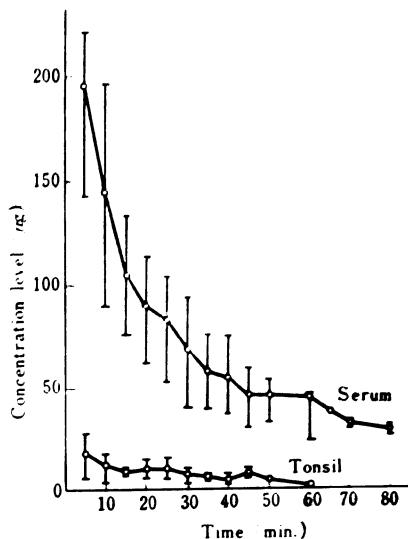
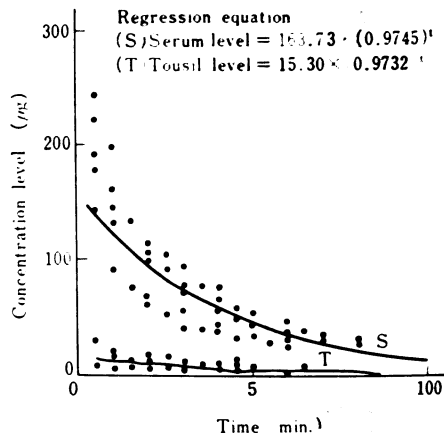


Fig. 2 Fitting curves computed from measured concentration of ABPC in serum and tonsil ABPC 30 mg/kg i.v. injection (3 cases)



しており、血中濃度と扁桃内濃度の係数比が時間に無関係に約 10.7 : 1 となっていることである。つまり、常に血中濃度の約 1/10.7 が扁桃内濃度となっていることになる (Fig. 2)。ところで、この2つの方程式について、その回帰係数の有意性を検定すると、いずれも危険率 0.5% で有意性を認めた。

次に 60mg/kg 投与3例の血中濃度の時間による推移を Fig. 3 に示す。すなわち3例の平均値をみると、5分

Fig. 3 Concentration change of ampicillin in serum and tonsil as a function of time. Mean of 3 cases

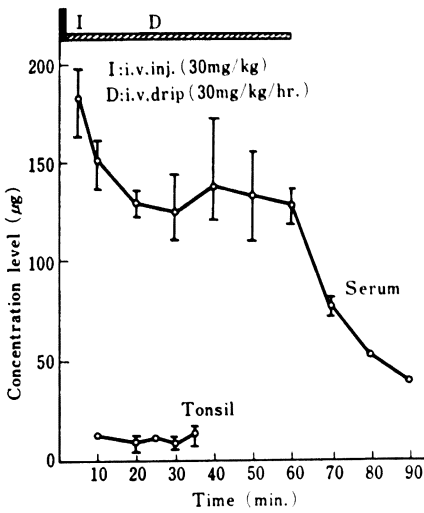
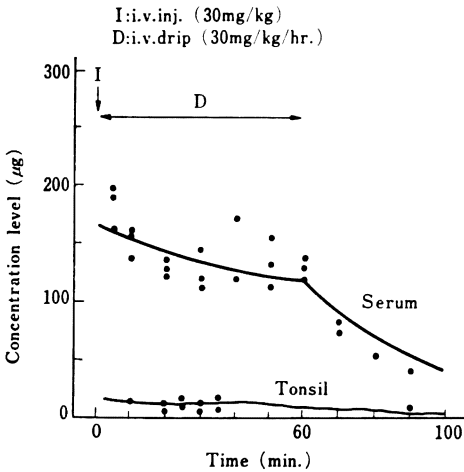


Fig. 4 Simulation curve obtained from the equations and measured levels plotted against time after injection



183 µg/ml, 10分 151 µg/ml, 20分 129 µg/ml, 30分 125 µg/ml, 40分 138 µg/ml, 50分 133 µg/ml, 60分 128 µg/ml であり, 点滴終了と同時に急減しており, 70分 77 µg/ml, 80分 53 µg/ml, 90分 40 µg/ml であった。また扁桃内濃度の平均値は 10分 12.8 µg/g, 20分 9.2 µg/g, 25分 11.5 µg/g, 30分 8.6 µg/g, 35分 13.5 µg/g であり, この場合も血中濃度と扁桃内濃度には, ほぼ一定の濃度勾配があることが推定された (Fig. 3)。

Fig. 5 Correlation between concentration in serum and tonsil

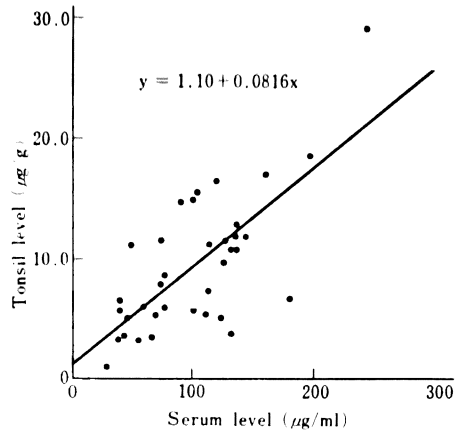
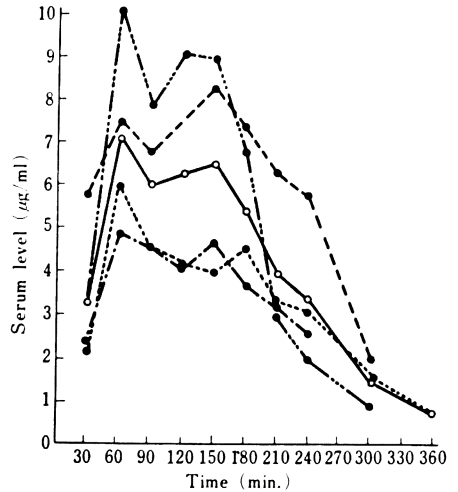


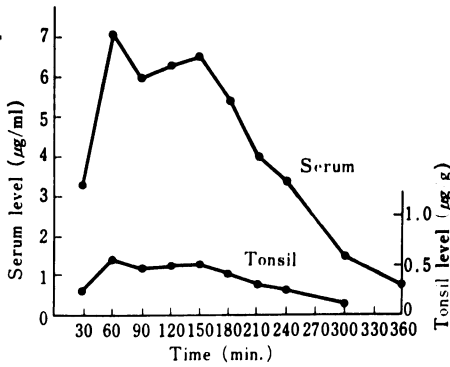
Fig. 6 Concentration change of ampicillin in serum as a function of time. Four healthy adult volunteers given by 10 mg/kg perorally. Solid line indicates the mean value



なお, 30 mg/kg 投与症例から得られた血中濃度推移と扁桃内濃度推移の2つの指数関数方程式をもとにして, 60 mg/kg 症例の濃度の simulation curve を作成すると, 実測で得られた値とよく一致した (Fig. 4)。

さらに, 全症例のデータを用い, 血中濃度と扁桃内濃度の相関関係を調べた。すなわち, 相関関係( $r$ )を求め, この有意性を自由度  $f_1=1, f_2=34$  の  $F$  分布を利用して検定したところ, 危険率0.5%でも相関関係を認め, その回帰直線方程式は  $y=1.1018+8.1593^{-2x}$  となった。この式から求めた血中濃度( $y$ )と扁桃内濃度( $x$ )との比は約 12.3 : 1 となり, 回帰曲線で求めた血中から扁桃への移行率と類似する値が出た (Fig. 5)。

Fig. 7 Calculated ampicillin concentration in tonsil based on the serum concentration of ampicillin administered orally by 10 mg/kg



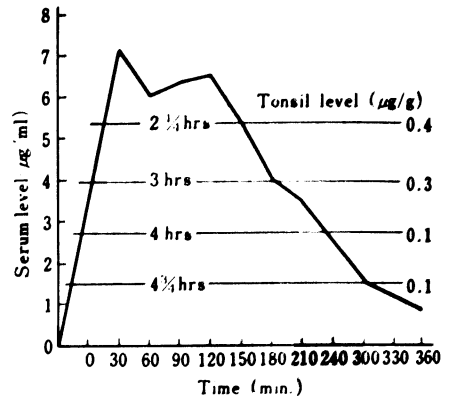
経口投与群：経口投与群4例の血中濃度の平均的推移をみると、30分 3.3 µg/ml, 60分 7.1 µg/ml, 90分 6.0 µg/ml, 120分 6.3 µg/ml, 150分 6.5 µg/ml, 180分 5.4 µg/ml, 210分 4.0 µg/ml, 240分 3.4 µg/ml として300分 1.5 µg/mlであった。すなわち Fig. 6 に示したように60分に第1のピークがあり、次いで150分に第2のピークをとる2峰性を示した (Fig. 6)。

### III. 考 察

1) 結果に述べたように、静脈内投与による1回投与時のアンピシリンの血中濃度は、 $y_s = 163.73 \times (0.9745)^t$  で示される。これをもとにして60分の点滴投与における推定値を求めたところ、実測値とはほぼ一致する結果を得た。つまり、この関数は血中濃度の時間的推移および血中濃度と扁桃内濃度の実態をよく表わすものであるとしてよい。そこで本剤を経口投与した場合の扁桃内濃度を予想するという本来の目的のために、経口投与群から得られた血中濃度の値と、先の指数回帰曲線方程式から得られた血中濃度と扁桃内濃度の比とから、本剤経口投与の際の扁桃内濃度の推測値を計算したところ、60分では0.56 µg/g, 150分 0.51 µg/g, 180分 0.42 µg/g, 240分 0.26 µg/g, 300分 0.11 µg/g と計算された (Fig. 7)。この値をもとにして、たとえば、本剤顆粒10mg/kgを経口投与した場合、ある扁桃内濃度を上まわるに必要な血中濃度がどの位の時間維持できるかということ計算して示したものが Fig. 8 である。たとえば、この投与量の場合、扁桃内濃度が 0.1 µg/g 以上を維持できる時間は4時間45分であり、0.2 µg/g を維持できる時間は4時間、以下 0.3 µg/g の場合は3時間、0.4 µg/g の場合は2時間15分という計算になった (Fig. 8)。

2) さて、今迄述べてきたように、アンピシリンを静

Fig. 8 The periods maintaining ampicillin concentration over 0.4, 0.3, 0.2, and 0.1 µg/g in the tonsil, assumed from the serum concentration level (Oral administration by 10 mg/kg)



脈内に投与して得られた血中濃度と扁桃内濃度の比を求め、健康成人が本剤を内服した場合の血中濃度から扁桃内濃度を予想することが可能となったことにより、扁桃炎の際にアンピシリンを経口投与する場合の一応の基準が得られるものと考えられる。そこで、この基準の信頼性はどの程度のものかを少し考えてみることにする。

一般にアンピシリンの経口投与の標準投与量は1日20~50mg/kgとされている。また、アンピシリンの中でも anhydrous type のものは trihydrate type のものに比べると吸収がよいといわれている<sup>2,4)</sup>。anhydrous type のアンピシリンを500mg 経口投与して得られる血中濃度は、投与後2時間にピークを認めるとは言うものの、その値には 2.87~9.1 µg/ml とかなりの差がみられる<sup>2,3,5-8)</sup>。

一方、本剤経口投与によって扁桃にどれほど移行するかという報告は極めて少ない。岩沢<sup>5)</sup>によれば、500mg 内服2時間後の扁桃内濃度は、12例の平均で0.31 µg/g であり、その際の血中濃度は4.98 µg/ml であったという。また、著者が全身麻酔下に anhydrous type のアンピシリンを10mg/kg 経口投与して、扁桃によって扁桃内濃度を測定した10例中9例は0.38 µg/g 以下であり、わずかに1例が3.0 µg/g を示したにすぎない<sup>1)</sup>。これらはいずれも投与後一定時間後の扁桃内濃度であって、経時的に濃度の推移を調べた文献は未だ見当たらない。しかし、経口投与の場合、通常の投与量では扁桃内濃度も1.0 µg/g 以下と低く、測定時の誤差も大きいこと、また、そもそも経口投与の場合、血中への移行は症例によって差が大きいため、なかなか正確な値が得にくいと

考えられる。

一般に薬剤の血中濃度および臓器内濃度を測定する場合、投与経路としては静脈内に投与した場合が最も安定しており、次いで筋肉内注射である。経口投与の場合は薬剤側の条件に加えて生体側の消化・吸収という複雑な条件が入るために安定度が悪くなる。今回の測定の場合にもアンピシリン 30mg/kg 静注した場合の血中濃度および扁桃内濃度の各症例の時間的推移を Fig. 1 に示したが、各症例とも似たような傾向を示した。また、この両者の濃度につき、時間を横軸に、濃度を縦軸にとり、one compartment model として回帰方程式を計算すると、前述のような式が得られ、いずれも実測値とよく一致し、推測の際にもこの計算式の有用性が示された(Fig. 2)。

anhydrous type のアンピシリン 10 mg/kg を空腹時に経口投与した 4 例の血中濃度の時間的推移値は、従来の諸家の報告が体重当りに正確に計算された投与量ではないので、比較することは難かしいが、成人に対して 500 mg を 1 回内服させて得られたデータに近い値である。つまり、この値は 10mg/kg 程度の内服によって得られる標準的な血中濃度といえよう。

今回は 10mg/kg 内服によって得られたデータを基準にして、経口投与の際の扁桃内濃度の simulation を行ない、有効時間したがって投与回数の基準を提唱したが、これはあくまでも経口投与量と血中濃度との間の dose dependence があることを前提として成り立つものである。大量投与の場合を想定して、基準となるべき経口投与量を増量した場合に同じ結果が得られるか否かは今後検討してゆくつもりである。さらに、今回の経口投与群は 20 歳代の健康な成人を対象としたが、この基準となるべき経口投与群の年齢による血中濃度の差異も考慮する必要がある。循環血液量と体重の比率、腎機能の問題等々、厳密には種々の問題が関与するのであるが、これらについても今後検討すべき問題の一つであると考える。

ところで、われわれが 10mg/kg を経口投与して得た血中濃度の時間的推移は、投与後 60 分に第 1 のピークがあり、150 分後に第 2 のピークをもつ 2 峰性を示した。これは今迄諸家の報告にみられない点である。この場合、一般的に考えれば当然ピークは 1 つだけになるのであろうが、著者らの場合は 4 例ともすべて 2 峰性を示した。その理由としては、経口投与された薬剤の血中への移行は種々の要因、たとえば、この場合、アンピシリン顆粒を溶解した溶液の量、つまり投与したシロップ剤の濃度と量の問題、胃腸管運動の問題、さらには腎の排泄機能の問題や体格の問題など種々の要因の影響を受け

るため薬剤は必ずしも一定速度で血中へ移行しているのではないということが考えられる。さらに従来はこの種のデータをとる場合に、概ね 60 分ごとに採血を行なっているデータが殆んどのものであるのに対し、著者らの場合は採血時間が 30 分ごとと短いためであるとも考えられる。試みにこのデータから 30 分、60 分、120 分、180 分値のみをとってみると、ピークは 60 分の 1 つになってしまう。いずれにせよ著者らの症例がすべて 2 峰性を示した真の理由は不明であるが、結果として経口投与された薬剤の血中への移行は、一定速度で行なわれるのではなく、種々の因子の影響を受けつつ複雑に行なわれていること<sup>9,10)</sup>が再確認された。

3) 扁桃炎の起炎菌としては、冒頭にも述べたように、レンサ球菌、ブドウ球菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌などの頻度が多いのであるが、これら諸菌のアンピシリンに対する MIC は、多くは 0.2  $\mu\text{g/ml}$  以下であると考えられる。また、急性炎症がある臓器へは抗生物質の移行率も当然上昇する。したがって、急性扁桃炎に際して現在一般に用いられているアンピシリンの投与方法、すなわち、成人に対し 1 回 500 mg、つまり 1 回約 10 mg/kg を 1 日 3~4 回経口投与した場合、Fig. 8 のグラフによれば、実際の臨床の場合においては一応の目的を達し得ると考えられる。起炎菌の MIC が高く大量投与を要する場合の dose response、および他の抗生物質の場合に、この simulation の式が適用され得るか否かについては今後検討を重ねてゆきたい。

#### IV. ま と め

扁桃炎に対して、アンピシリンを経口投与する場合の投与量算出の基準をつくるために、本剤を静脈内投与して得られた血中濃度のデータを基にして、経口投与の場合の血中濃度の予測を simulation した。その結果、アンピシリン 10mg/kg を経口投与すると、その血中濃度は投与後 60 分で 0.56  $\mu\text{g/ml}$ 、150 分で 0.51  $\mu\text{g/ml}$ 、180 分で 0.42  $\mu\text{g/ml}$ 、240 分で 0.26  $\mu\text{g/ml}$ 、300 分では 0.11  $\mu\text{g/ml}$  となり、この値からこの場合扁桃内濃度が 0.1  $\mu\text{g/g}$  以上を維持できる時間は 4 時間 45 分であり、以下 0.2  $\mu\text{g/g}$  では 4 時間、0.3  $\mu\text{g/g}$  では 3 時間、0.4  $\mu\text{g/ml}$  では 2 時間 15 分ということになり、扁桃炎に対してアンピシリンを経口投与する際の投与量の一応のめやすが実験的に得られた。

本論文の要旨は第 27 回日本化学療法学会東日本支部総会(於盛岡)において発表した。

#### 文 献

- 1) 松本和彦: Ciclacillin, Ampicillin の血中濃度および扁桃内濃度にかんする臨床的研究。J. J. of

- Antibiotics 32 : 1196~1202, 1979
- 2) 原 信二, 三田俊彦: Solcillin の吸収・排泄。新薬と臨床 18 : 1602~1604, 1969
  - 3) 岡本優子: Aminobenzyl-Penicillin の血中濃度および尿中排泄について—anhydrous type と trihydrate type の比較—。日本臨床 28 : 167~170, 1970
  - 4) POOL, J. W.: Physicochemical factors influencing the absorption of the anhydrous and trihydrate forms of Am-Ampicillin. Curr. Therap. Res. 10 : 292~303, 1968
  - 5) 岩沢武彦: Aminobenzyl Penicillin の試験管内抗菌力, 血中濃度, 尿中排泄ならびに組織内移行に関する研究—とくに anhydrous type を中心として—。Ampicillin の吸収・排泄, 武田薬品 1970
  - 6) QUINN, E. L.; F. COX, D. JONES & L. ZARINS: Clinical experience with parenteral Ampicillin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, 1964
  - 7) 塩田憲三, 三木文雄, 東 朋嗣, 岩崎 响, 赤尾満, 尾崎達郎, 杉山浩士: Aminobenzyl-Penicillin にかんする基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 16 : 712~716, 1968
  - 8) 渡辺一功, 泉 昭, 池本秀雄: Ampicillin, Amoxicillin, Cyclacillin の血中濃度および尿排泄について。新薬と臨床 24 : 1019~1024, 1975
  - 9) 伊藤 元: 経口投与と薬の吸収。薬局 22 : 943~951, 1971
  - 10) 宮崎勝己: 医薬品製剤の消化管吸収。薬局 28 : 1087~1093, 1977

## A STUDY ON AMPICILLIN CONCENTRATIONS IN THE TONSIL

KAZUHIKO MATSUMOTO, M. D., HIROAKI FUNAI, M. D. and SOTARO FUNASAKA, M. D.

Department of Otolaryngology, Tokyo University Branch Hospital, Tokyo, Japan

The concentrations of a ampicillin in serum and the tonsil after administration were investigated in order to study the definit per oral dosis of ampicillin against tonsillitis. Eight patients underwent tonsillectomy and four healthy adult volunteers were submitted to this study. A dosis of 30 mg/kg of ampicillin was given intravenously in the five out of eight patients and the concentrations in serum and the tonsil were measured as a function of time after injection. Fitting curve were computed from measured concentrations of ampicillin in serum and the tonsil. The regression equation is as follows:

$$\text{Serum concentrations} = 163.73 \times (0.9745)^t$$

$$\text{Tonsil concentrations} = 15.30 \times (0.9732)^t \quad (t : \text{time})$$

Average serum concentration of ampicillin after oral administration of 10 mg/kg were also studied on four healthy volunteers. The data on the serum concentrations of ampicillin after oral administration were substituted for the regression equations, and concentrations in the tonsil in the internal use were calculated. These results indicated that ampicillin concentration in the tonsil over 0.1  $\mu\text{g/g}$  was maintained for about  $4\frac{3}{4}$  hrs, 0.2  $\mu\text{g/g}$  was 4 hrs, 0.3  $\mu\text{g/g}$  was 3 hrs and 4.0  $\mu\text{g/g}$  was  $2\frac{1}{4}$  hrs. Based on these results, we propose the standard of dosis of ampicillin for internal use against tonsillitis.