

Amoxycillin の産婦人科領域における臨床応用

古谷 博・松田静治・森操七郎・円野幹彦・小林徹夫

順天堂大学産婦人科学教室

近年各種合成 Penicillin の開発は目覚ましいが、新しい半合成 PC である Amoxycillin (α -amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin, BRL 2333) は英国ビーマ社研究所で開発された経口用 PC で、Ampicillin (ABPC) と同じく広範囲の抗菌スペクトルを有し、その構造は Ampicillin の benzene 核のバラ位に水酸基を導入したものである。本剤は安定な物質で、毒性が少なく、かつ吸収性に優れ、Ampicillin と同量の投与で血中濃度の高いことが指摘されており、また体内で抗菌力のある代謝物は認められず、尿中には 6 時間で約 60% が回収されるという。

今回われわれは協和醸酵から本剤の提供を受け、各種分離菌に対する感受性試験、投与後の吸収、体内移行などの基礎実験を試みるほか、産婦人科領域における臨床応用を行なう機会を得たので以下報告する。

基礎実験

1. 分離菌の感受性分布

産婦人科領域の各種感染症からの材料、すなわち子宮、膣および尿路、その他化膿巣由来の *E. coli* 22 株、*Streptococcus faecalis* 3 株、主として化膿巣から分離し

た *Staphylococcus aureus* 28 株について Amoxycillin (AMPC) の抗菌力を寒天平板希釈法により MIC を測定し、ABPC, CBPC および SBPC のそれと比較検討した。なお測定法は日本化学療法学会により定められた方法に準じて行なつた。

(a) グラム陰性桿菌

E. coli 22 株における Amoxycillin (AMPC) の MIC は 3.12~>100 mcg/ml に分布し、感受性の peak は 6.25 mcg/ml にあり、ABPC とほぼ同様の分布を示している (Table 1)。Fig. 1 は *E. coli* における本剤と ABPC との感受性相関を示したものである。なお *Proteus mirabilis* 5 株における MIC の分布は 1.56~>100 mcg/ml (1.56 mcg/ml 2 株, 3.12 mcg/ml 1 株, >100 mcg/ml 2 株) にあり、ABPC でも同様の結果が得られた。

(b) グラム陽性球菌

Staphylococcus aureus 28 株では本剤は 0.19~>100 mcg/ml の間に MIC が分布し、*Streptococcus faecalis* 3 株の MIC は 0.78~1.56 mcg/ml で、両菌種とも ABPC にはほぼ匹敵した阻止濃度が得られた (Table 1)。

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

Organisms	Drugs	MIC No. of strains	≤0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥100
			<i>E. coli</i>	Amoxycillin	22					4	10	5
	ABPC					1	5	9	4	1		2
	CBPC						9	6	4		1	2
	SBPC						9	4	5	1	1	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	Amoxycillin	28	1	4	2	2	4	6	2	3	1	3
	ABPC		3	3	1	2	3	7	3	2	1	3
	CBPC			3	4	3	2	5	5	2	1	3
	SBPC				2	5	3	8	5	1	1	3
<i>Streptococcus faecalis</i>	Amoxycillin	3			2	1						
	ABPC					3						
	CBPC										3	
	SBPC										3	

(mcg/ml)

Fig.1 Correlogram

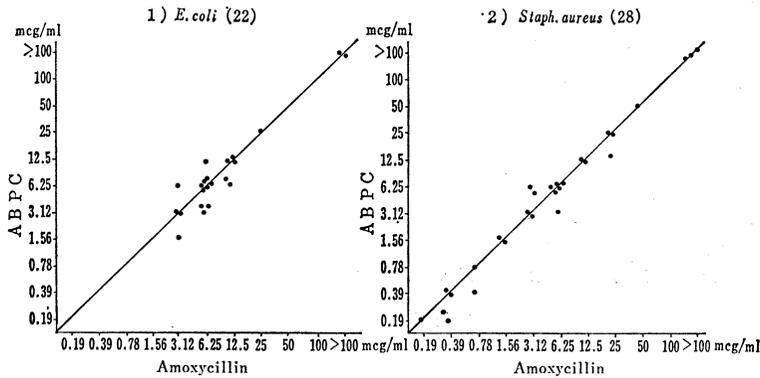


Fig.1 の *Staph. aureus* における相関図では ABPC との間に交叉耐性が認められる。

2. 血中濃度

成人 4 例に AMPC 250mg および 500mg を 1 回経口投与し、1, 2, 4 および 6 時間後に採血し、*Strep-*

tococcus haemolyticus S-8 株を検定菌とする重層法、Buffer 希釈 (pH 7.2) により血中濃度を測定した。成績は Fig.2 のとおりで、本剤の吸収は 250mg 投与群 (2 例) で平均値は 1 時間 3.8mcg/ml, 2 時間 4.3mcg/ml, その後は漸減し、4 時間値 1.8mcg/ml, 6 時間値は 0.9mcg/ml である。また 500mg 投与群 (2 例) でも平均値でみると 1 時間 6.8mcg/ml, 2 時間 9.5 mcg/ml, 4 時間 3.3mcg/ml, 6 時間 1.2mcg/ml の値が得られ、いずれの投与群でも peak は 2 時間である。

3. 臍帯血, 羊水への移行

本剤の臍帯血への移行を観察するため 6 例の産婦に分娩前 1 回 500mg を経口投与し、胎児娩出時の臍帯血, 羊水, 母体血を採取し、上記測定法により移行濃度を検討した。材料採取までの時間は投与後 50 分~3 時間 40 分までで、臍帯血移行の peak は 1~2 時間にみられ、母体血中のほぼ 1/3~1/4 の濃度移行が認められた。この間の羊水中濃度は 0.7~2.6mcg/ml で投与後 3 時間の濃度が高く、また時間の経過とともに臍帯血中より高濃度になる傾向がみられた。さらに本剤 250mg を 6 時間ご

Fig.2 Serum concentration of amoxycillin

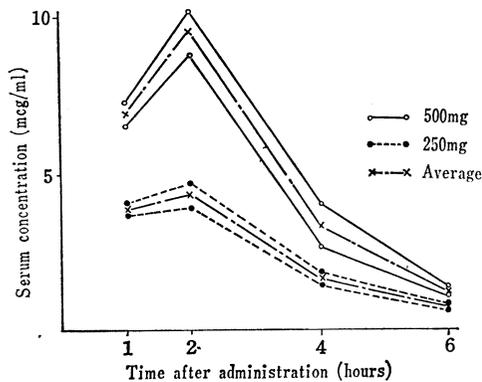
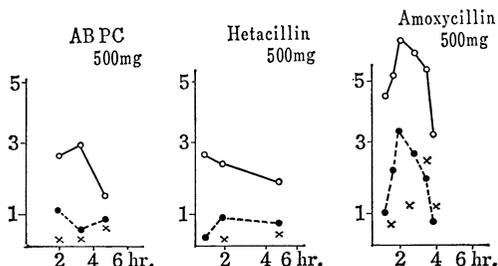


Table 2 Transfer of amoxycillin into umbilical cord blood and amniotic fluid

Case	Dose (oral)	Time	Maternal blood	Umbilical cord blood	Amniotic fluid
1	500 mg × 1	50 min.	4.6	1.2	
2		70	6.5	2.3	0.7
3		105	9.8	3.6	
4		140	8.3	2.7	1.4
5		180	6.2	2.1	2.6
6		220	3.4	0.9	1.25
7	250 mg × 4	260		1.1	1.6
8	250 mg × 3	170		1.7	2.8

(mcg/ml)

Fig. 3 Comparison of transfer into umbilical cord blood and amniotic fluid



○—○Maternal blood ●—●Umbilical cord blood ×Amniotic fluid

とに3~4回連続経口投与した場合、最終投与後2時間50分、4時間20分の採取例でいずれも羊水中濃度が臍帯血濃度を上回る成績が得られている (Table 2)。Fig. 3は Amoxycillin (500 mg), ABPC (500 mg), Heta-cillin (500 mg) の臍帯血、羊水移行を比較したものであるが、4時間以内では胎児および羊水への移行が本剤においてやや高い傾向が窺われる。

4. 婦人性器への移行

子宮筋腫および卵巣嚢腫の患者に本剤を術前250 mgずつ6時間ごとに4回投与し、術後別出臓器への移行を検討した。この場合、各臓器をホモゲナイズして、pH 7.2の Buffer で4倍希釈しその上清について測定した。成績は子宮壁、卵管壁へは僅かな濃度移行がみられ、卵巣嚢腫内容中には痕跡程度に証明された (Table 3)。

5. 乳汁内移行

正常褥婦の3例に500 mgを1回経口投与し、1, 2および6時間後の乳汁内濃度を測定したが、一般に他の合成 PC と同様移行濃度が低い結果を得た (Table 3)。

臨床実験

Amoxycillin を産婦人科領域の臨床応用として骨盤

内感染症、外性器感染症、産褥乳腺炎および尿路感染症など計28例に使用した。投与方法は1日量1.0~2.0 gで1日4回に分け経口投与した。成績の一覧は Table 4, Table 5 に示すとおりである。

1. 骨盤内感染症

産褥子宮内感染、子宮付属器炎など5例に対し1日1.0~2.0 g, 4~5日間投与し、全例が有効であった。本症の効果判定基準は本剤投与により主要自他覚所見が3日以内に改善し、その後治癒した場合を有効と判定したものである。

症例1: 吸引分娩後の産褥子宮内感染で38°C台の発熱と下腹痛、悪露悪臭があり、子宮内から *Peptococcus* と *E. coli* が分離された。投与後2日後に解熱傾向を示し、悪露症状も改善された。

症例2: IUD 挿入婦人の子宮内感染例で38°C台の発熱と下腹痛を訴え入院した。本剤1日1.0 gを投与し、3日後解熱時に子宮内容除去を施行したが、その際の嫌気性菌 (*Peptococcus*) の菌数は初回培養時に比し、著明に減少し、子宮体部の圧痛も消失した。

症例3: 高熱、下腹痛を伴う感染流産例で子宮内から *E. coli*, *Bacteroides*, *Streptococcus faecalis* を分離した (血液培養は陰性)。本剤1日2.0 gで治療を開始したところ、3日後に解熱し、下腹痛や子宮体部圧痛などの局所所見も漸次軽快した。

症例4, 症例5: いずれも急性の子宮付属器炎で自覚症状 (発熱、下腹痛) および局所所見 (付属器の圧痛抵抗) の改善、消失が顕著であった (症例5では消炎剤を併用した)。以上のうち病巣から分離した *E. coli* の AMPC に対する MIC は3.12 mcg/ml, 12.5 mcg/ml であった。

2. 外性器感染症

拇指頭大に発赤腫脹したバルトリン腺炎では後に膿瘍

Table 3 Transition of amoxycillin into genital organs and milk

1) genital organs

Case	Dose	Total dose	Time (hours)	Serum concentration	Uterus	Uterine tube	Ovarian cystoma
1	Amoxycillin	1000 mg	4	3.4	0.9		
2	250 mg × 4	1000 mg	6	1.2		0.76	trace

(mcg/ml)

2) mother's milk

Dose	case	hr.		
		1	2	6
Amoxycillin 500 mg	1	0	trace	0
	2	0	trace	trace
	3	0	0.6	0.36

(mcg/ml)

Table 4 Clinical effect of amoxycillin (1)

Case	Name	Age	Diagnosis	Organisms	Dosage		Clinical course	Clinical response	Side effect	Remarks
					Daily dose	Total dose				
1	M. S.	28	Puerperal intrauterine infection	<i>Peptococcus</i> <i>E. coli</i>	2.0 g	8.0 g	Fever → ↗ Hypogastric pain → ↗ Lochia of offensive odor	+	-	
2	Y. I.	21	Intrauterine infection	<i>Peptococcus</i>	1.0	4.0	High fever, Hypogastric pain → ↗ Leukorrhoea of offensive odor → disappear	+	-	Evisceration of the uterus
3	O. T.	29	Infective abortion	<i>E. coli</i> <i>Bacteroides</i> <i>Str. faecalis</i>	2.0	10.0	High fever, Hypogastric pain → ↗ Leukorrhoea of offensive odor → ↗	+	-	
4	K. K.	28	Adnexitis	ut. <i>Staph. aureus</i> <i>Staph. epid.</i>	2.0	8.0	Fever, Hypogastric pain → ↗ Tenderness & spasm of adnexa	+	-	
5	S. S.	31	Adnexitis Endometritis		1.0	4.0	Fever, Hypogastric pain → ↗ Tenderness of uterus	+	Nausea Pyrosis	Used Dasein together with amoxycillin
6	Y. N.	33	Bartholinitis	<i>E. coli</i>	1.0	7.0	Redness & swelling of thumb's head-sized → Abscess → Section	-	-	
7	E. S.	24	Abscess of the vulva	<i>Staph. aureus</i>	1.0	3.0	Redness & swelling of thumb's head-sized → Abscess → Puncture, Section	+	-	
8	S. S.	30	Puerperal mastitis (left)		1.0	4.0	Redness, Swelling → ↗	+	-	
9	H. K.	26	Puerperal mastitis -Suppurative (left)	<i>Staph. aureus</i> (PC, TC)	1.0	4.0	Fever, Redness, Induration, Pain of breasts → Section	-	-	
10	Y. N.	23	Puerperal mastitis -Suppurative (left)	<i>Staph. aureus</i> (PC, SM, CP, TC)	1.0	4.0	Fever, Redness, Induration, Pain of breasts → Section	-	-	
11	T. Y.	28	Puerperal mastitis -Suppurative (right)	<i>Staph. aureus</i> (PC, TC, CP)	1.0	4.0	Fever, Redness, Induration, Pain of breasts → Section	-	-	

形成 (起炎菌 *E. coli*) へと進み, 本剤は無効であつたが, *Staph. aureus* による外陰膿瘍では穿刺療法との併用で局所所見は著明に改善され有効と判定した。

3. 産褥乳腺炎

4例の産褥乳腺炎に1日1.0g使用した。まず膿瘍形成に至らぬ急性乳腺炎には本剤は奏効したが, *Staph. aureus* による化膿性乳腺炎の3例はいずれも無効であつた (*Staph. aureus* の MIC は 6.25 mcg/ml 2株,

>100 mcg/ml 1株である) (Table 4)。

4. 尿路感染症

本剤を尿路感染症17例に使用した。対象は外来の急性膀胱炎および入院中の術後ならびに産褥の膀胱炎, 腎盂腎炎である。投与量は1日1.0gを原則とし, 一部の症例では2.0gを投与し, 治療日数は3~6日, 総量3.0~8.0gにおよんだ。起炎菌の内訳は *E. coli* 単独14例, *Klebsiella* 1例, *E. coli*+*Strept. faecalis* および *E. coli*

Table 5 Clinical effect of amoxycillin (2)

Case	Name	Age	Diagnosis	Organisms	Dosage			Clinical response	Side effect
					Daily dose	Days	Total dose		
1	Y. T.	27	Cystitis	<i>E. coli</i>	1.0 g	4	4.0 g	+	-
2	Y. M.	29	Cystitis	<i>E. coli</i>	1.0	4	4.0	+	-
3	M. U.	21	Cystitis	<i>Klebsiella</i>	1.0	3	3.0	-	-
4	M. M.	27	Cystitis	<i>E. coli</i>	1.0	4	4.0	-	Nausea Soft stool
5	S. O.	41	Pyelonephritis (post ope.)	<i>E. coli</i>	1.0	6	6.0	+	-
6	M. M.	22	Cystitis	<i>E. coli</i>	1.0	4	4.0	+	-
7	H. N.	21	Cystitis	<i>E. coli</i>	1.0	3	3.0	+	-
8	K. K.	29	Cystitis	<i>E. coli</i>	1.0	4	4.0	+ → Relapse	-
9	M. S.	33	Cystitis	<i>E. coli</i> <i>Str. faecalis</i>	1.0	4	4.0	+	-
10	T. S.	38	Cystitis	<i>E. coli</i>	1.0	3	3.0	+	-
11	H. Y.	24	Cystitis	<i>E. coli</i>	1.0	4	4.0	-	-
12	H. S.	58	Cystitis (Carcinoma colli)	<i>E. coli</i> <i>Proteus</i>	2.0	4	8.0	-	-
13	M. N.	25	Pyelonephritis (puerperal)	<i>E. coli</i>	2.0	4	8.0	+	-
14	Y. T.	22	Cystitis (puerperal)	<i>E. coli</i>	1.0	3	3.0	+	-
15	K. K.	27	Cystitis (puerperal)	<i>E. coli</i>	1.0	5	5.0	+	-
16	I. K.	29	Cystitis (puerperal)	<i>E. coli</i>	1.0	4	4.0	+	-
17	M. S.	26	Cystitis (puerperal)	<i>E. coli</i>	1.0	4	4.0	+	-

+*Proteus* 各1例である。臨床効果の判定は自覚症状の改善, 尿中細菌の消失, 尿沈渣所見をもとに下した。成績は有効13例, 無効4例の結果を得たが, 有効の1例は約10日後に再発した。無効例は *E. coli* による膀胱炎2例(本剤の MIC は 3.12 mcg/ml, 25 mcg/ml), *Klebsiella* によるものおよび子宮頸癌の放射線療法中に発生した症例(分離 *E. coli* は CP, TC, SM, KM 耐性で AMPC の MIC 12.5 mcg/ml) で, 各例とも投与4日後でも菌消失がみられなかった (Table 5)。

5. 臨床成績の総括

以上を総括すると, 尿路感染症の有効率は76.5%, 子宮内感染, 子宮付属器炎には今回の実験では全例有効, 外生殖器感染, 産褥乳腺炎の有効率はそれぞれ50%, 25%となり, 全体として28例中20例, 71.4%に本剤の効果が認められた (Table 6)。

Table 6 Summary of clinical effect

Diagnosis	No. of cases	Effectiveness
Urinary tract infection	17	13 (76.5%)
Intrauterine infection	3	3 (100%)
Adnexitis	2	2 (100%)
External genital infection	2	1 (50%)
Puerperal mastitis	4	1 (25%)
Total	28	20 (71.4%)

6. 副作用

経口投与による副作用として2例に悪心, 胸やけ, 軟便が認められたが, 投与を中止した例はなく, アレルギー一症状も経験していない。また一部の症例で投与前後の

肝機能 (SGOT, SGPT), 腎機能 (BUN, 尿蛋白ほか) を検討したが, 特に異常所見を認めなかった。

ま と め

われわれは Amoxycillin にかんする基礎的検討を試みるほか産婦人科領域における臨床応用を行ない次の知見を得た。

1) 最近の臨床分離菌の AMPC 感受性を測定した結果, *E. coli* では MIC 6.25 mcg/ml に感受性の peak を有し, 大部分が 3.12~12.5 mcg/ml の間に分布するほか, *Staph. aureus* では 0.19~>100 mcg/ml, *Strept. faecalis* では 0.78~1.56 mcg/ml の間に感受性分布を示し, ABPC とほぼ同様の抗菌力が得られた。

2) 本剤の吸収は比較的良好で投与2時間後に血中濃度の peak が得られ (500 mg 9.5 mcg/ml, 250 mg 4.3 mcg/ml), 胎児側移行も臍帯血中に母体血の 1/3~1/4 程度の濃度移行が認められ, かつ羊水中への移行も概して良好である。

3) 本剤の性器 (子宮, 卵管) 内移行を証明できたが, 乳汁内移行は他の合成 PC 同様一般に低い。

4) 臨床応用として骨盤内感染症, 外生殖器感染症, 産褥乳腺炎, 尿路感染症など計28例に使用し, 20例に有効で, 有効率は71.4%である。

文 献

- 1) SUTHERLAND, R., *et al.*: Antimicrobial Agents & Chemotherapy—1970: 411~415, 1971
- 2) SUTHERLAND, R., *et al.*: Brit. Med. J. 3: 13~16, 1972
- 3) NEU, H. C., *et al.*: Antimicrobial Agents & Chemotherapy—1970: 407~410, 1971
- 4) ACRED, P., *et al.*: *ibid.* 416~422, 1971
- 5) NEU, H. C., *et al.*: *ibid.* 423~426, 1971
- 6) CROYDON, E. A. P., *et al.*: *ibid.* 427~430, 1971
- 7) GORDON, R. C., *et al.*: Antimicrobial Agents & Chemotherapy 1: (6), 504~507, 1972

CLINICAL APPLICATION OF AMOXYCILLIN IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

HIROSHI FURUYA, SEIJI MATSUDA, SOSHICHIRO MORI, MIKIHICO TANNO
and TETSUO KOBAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University

Clinical application of amoxycillin in the field of obstetrics and gynecology was done as well as fundamental examination of the drug, and the following finding was obtained.

1) As the result of determining AMPC sensitivity of recently isolated strains, the sensitivity peaks of *E. coli*, *Staph. aureus* and *Strept. faecalis* were seen at MIC 6.25 mcg/ml, 0.19~>100 mcg/ml and 0.78~1.56 mcg/ml respectively. Most of *E. coli* showed the peaks at 3.12~12.5 mcg/ml. Therefore it can be said that antibacterial activity similar to that of ABPC was recognized.

2) The absorption of the drug is relatively favourable as the peak of blood level (500 mg 9.5 mcg/ml, 250 mg 4.3 mcg/ml) was obtained 2 hours after the administration. As for fetal transfer, umbilical cord blood level reached 1/3~1/4 of maternal blood level. The transfer into amniotic fluid was also generally favourable.

3) The transfer of the drug into genital organs (uterus, oviduct) was confirmed. However the transfer into milk is low in common with other synthetic penicillins.

4) The drug was clinically applied to total 28 cases including infectious diseases in pelvis, external genitalia and urinary tract and puerpural mastitis. It was effective in 20 cases and effectiveness ratio was 71.4%.