

産婦人科領域における合成ペニシリン Amoxycillin にかんする研究

張 南薫・深田守克・吉江正巳・蔵方宏昌・佐藤 勲・藤山武久

昭和大学医学部産婦人科学教室

国 井 勝 昭

国井産婦人科病院

ま え が き

Amoxycillin, α -Amino-*p*-Hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333) は, 1971年 LONG らによつて新しく合成された Semi-synthetic penicillin である¹⁾。本物質は Ampicillin に似た構造を持ち, 抗菌スペクトラムおよび抗菌力はほとんど Ampicillin と同様であるとされている^{2) 3) 4)}。しかし, Amoxycillin は Ampicillin より吸収が良く, 明らかに Ampicillin より高い血中濃度に達することが報ぜられている^{3) 5)}。われわれは, 経口用 Amoxycillin について産婦人科領域で検討を加えたので, 報告する。

実験方法

細菌に対する感受性測定試験は, 患者分離株を日本化学療法学会標準法によつて, 寒天平板希釈法により測定した。体液内濃度測定は, *Bacillus subtilis* PCI 219株

を検定菌とする寒天平板 Disc 法で, 標準曲線は pH 7.2 の磷酸緩衝液を使用した。

臨床試験は産婦人科感染症患者を対象とした。

感受性試験成績

Table 1 に示す成績は, 臨床分離株および一部保存株に対する感受性を Ampicillin と Amoxycillin につき比較したものである。すなわち, *Klebsiella* 4株, *E. coli* 6株, *Proteus* 2株, *Serratia* 2株, *Pseudomonas* 2株, *Staph. aureus* 12株, *Pneumococ.* 4株, *Strept. hemolyt.* 4株, *Enterococ.* 4株 合計40株に対する感受性試験成績である。表にみるとおり, Amoxycillin の抗菌力は, グラム陰性桿菌, 陽性球菌いづれに対してもほぼ同程度で差があまりない。*Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas* はいずれも 100 mcg/ml 以上であり, *E. coli*, *Proteus* は 6.25~50 mcg/ml, ブドウ球菌等のグラム

Table 1 Susceptibility of amoxycillin and ampicillin against pathogenic organisms

MIC (mcg/ml)		≥100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.20	0.10	0.05	0.025
		<i>Klebsiella</i>	Amoxycillin	4										
	ABPC	4												
<i>E. coli</i>	Amoxycillin					6								
	ABPC					3	3							
<i>Proteus</i>	Amoxycillin		1			1								
	ABPC			1		1								
<i>Serratia</i>	Amoxycillin	2												
	ABPC	1	1											
<i>Pseudomonas</i>	Amoxycillin	2												
	ABPC	2												
<i>Staph. aureus</i>	Amoxycillin	1									11			
	ABPC	1									6	4	1	
<i>Pneumococ.</i>	Amoxycillin													4
	ABPC													4
<i>Strept. hemolyt.</i>	Amoxycillin													4
	ABPC													4
<i>Enterococ.</i>	Amoxycillin								4					
	ABPC							4						

Table 2 Comparison of average serum levels of amoxycillin and ampicillin

Dose (mg)	Levels in serum (mcg/ml)					
	30 min.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.	8 hr.
Amoxycillin 250 mg	0	7.4	9.8	1.05	0.5	0
	0.021	0.76	0.9	0.73	0.46	0
	0.046	0.98	8.0	0.74	0.55	0
	5.2	9.2	13.0	5.80	1.55	0
average	1.32	4.59	7.93	2.08	0.77	0
Amoxycillin 125 mg	0.078	3.30	3.2	1.55	0	0
	2.0	3.60	2.7	1.50	0	0
	0.49	3.70	2.3	0.66	0	0
	2.2	4.00	2.55	1.90	0	0
average	1.19	3.65	2.69	1.40	0	0
ABPC 250 mg	0	0	2.5	0.44	0	0
	0	0	0.64	0.32	0	0
	0.58	5.2	7.8	1.45	0	0
	0.2	1.65	3.6	0.56	0	0
average	0.20	1.71	3.64	0.69	0	0

Table 3 Comparison of urinary excretion of amoxycillin and ampicillin

Dose (mg)	Weight (kg)	0~2 hrs.	2~4 hrs.	4~6 hrs.	6~8 hrs.	Total	Urinary recovery %
Amoxycillin 250 mg	58	<u>30000mcg</u> 60 cc	<u>48000mcg</u> 60 cc	<u>63000mcg</u> 60 cc	<u>4590mcg</u> 90 cc	<u>145590mcg</u> 270 cc	58.2
	70	<u>52200</u> 90	<u>84000</u> 120	<u>21200</u> 80	<u>1140</u> 150	<u>158540</u> 440	63.4
	62	<u>63600</u> 120	<u>81200</u> 140	<u>6800</u> 100	<u>14000</u> 400	<u>165600</u> 760	66.2
	92	<u>25000</u> 45	<u>63650</u> 95	<u>18000</u> 100	<u>4672.5</u> 60	<u>111322.5</u> 300	44.5
average							58.1
Amoxycillin 125 mg	58	<u>5000</u> 50	<u>52000</u> 80	<u>3685</u> 55	/	<u>60685</u> 185	48.5
	70	<u>8050</u> 70	<u>10640</u> 140	<u>3150</u> 50		<u>21840</u> 260	17.5
	62	<u>4740</u> 60	<u>16450</u> 70	<u>3640</u> 70		<u>24830</u> 200	19.9
	92	<u>7600</u> 50	<u>21000</u> 100	<u>1650</u> 75		<u>30250</u> 225	24.2
average							27.5
ABPC 250 mg	58	<u>54900</u> 180	<u>49850</u> 190	<u>53000</u> 100	/	<u>157750</u> 470	63.1
	70	<u>20400</u> 60	<u>20250</u> 150	<u>18125</u> 125		<u>58775</u> 335	23.5
	62	<u>28300</u> 100	<u>33280</u> 150	<u>32500</u> 220		<u>94080</u> 470	37.6
	92	<u>9900</u> 90	<u>29000</u> 100	<u>23850</u> 90		<u>62750</u> 280	25.1
average							37.3

陽性球菌類はいずれも 0.20 mcg/ml 以下であつた。また、この成績から、Ampicillin と Amoxycillin の間には完全な交叉耐性のあることが判つた。

血中濃度

Table 2 に示す成績は、4 人の健康成人を対象として Cross over 法により、Amoxycillin 250 mg, 125 mg 1 回経口投与後および Ampicillin 250 mg 投与後の血中濃度を測定比較したものである。表にみるとおり、Dose response は認められ、Amoxycillin 250 mg のほうが 125 mg の場合よりも血中濃度は高く、持続も長いことが明らかである。

また、Ampicillin と比較して吸収が速く、125 mg 投与でも Ampicillin 250 mg より血中濃度は速く peak に達し、peak 値も高い。平均の peak 値は Amoxycillin 250 mg で 7.93 mcg/ml (2 時間)、125 mg で 3.65 mcg/ml (1 時間)、Ampicillin 250 mg で 3.64 mcg/ml (2 時間) である。平均値の血中濃度の消長を図示したのが Fig. 1 である。血中濃度の消長は、Amoxycillin 250 mg 投与が最も高く、Amoxycillin 125 mg 投与群と Ampicillin 250 mg はほぼ同程度の濃度ということが出来る。

尿中排泄

Table 3 に示す成績は、血中濃度と同時に測定した。同対象における Amoxycillin 250 mg, 125 mg, Ampicillin 125 mg 経口投与時の尿中排泄を Cross over 法により測定したものである。その 6 時間内尿中排泄率を図示したものが Fig. 2 である。尿中排泄動態はほぼ血中濃度の消長と一致しており、Amoxycillin 250 mg 投与群 55.7%、125 mg 投与群 27.5%、Ampicillin 250 mg 投与群 37.3% である。

臨床成績

臨床治験例 30 例のうちわけは Table 4, 5, 6 に示すとおり、膀胱炎 15 例、腎盂炎 1 例、流産後子宮内膜炎 1 例、淋菌性頸管炎・腔炎・外陰炎 1 例、乳腺炎 5 例、術創感染 4 例、子宮旁結合織炎 1 例、骨盤腹膜炎 2 例である。これらの症例から、ブドウ球菌 10 株、*E. coli* 11 株、*Klebsiella* 1 株、*Strept. viridans* 3 株、*Neisseria gonorrhoeae* 1 株、計 26 株の細菌が検出された。検出菌の ABPC に対する感受性は 22 株が感受性、4 株が耐性であつた。これに対する Amoxycillin の投与量は、膀胱炎は 1 回 250 mg、1 日 3 回計 750 mg を主とし、他の感染症は 1 回 250 mg、1 日 4 回 1000 mg を投与した。投与期間は 3~32 日におよび、平均投与日数、膀胱炎 7.2 日、性器感染症 11 日、平均投与量膀胱炎 6.25 g、その他の感染症 11.6 g である。この結果、膀胱炎 15 例中、著効 8 例、有効 6 例、無効 1 例、腎盂炎 1 例有効、子宮内膜炎 1 例有効、子宮旁結合織炎 1 例有効、淋菌性頸管炎 1 例

Fig. 1 Average serum levels of amoxycillin and ampicillin

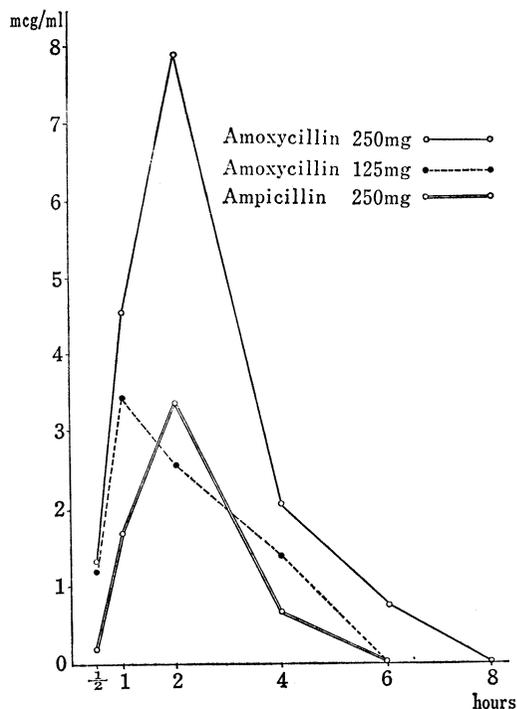


Fig. 2 Comparison of urinary excretion of amoxycillin and ampicillin

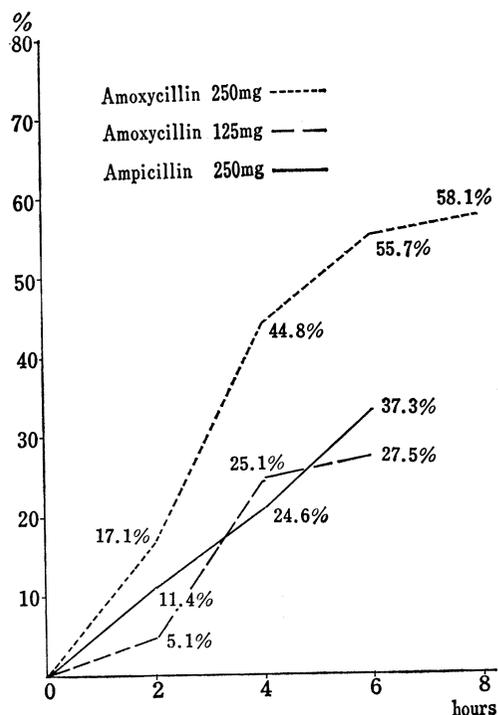


Table 4

No.	Age	Disease	Isolated organisms	Sensitivity	Dosis			Effect	Side effect	Remarks
					Daily dosis mg	Administra-tion days	Total dosis g			
1	47 y	Cystitis	<i>Klebsiella</i>	CER(+) SM(+) NA(##) CL(##) ABPC(##) TC(-) CP(-)	1000	23	23	Good	(-)	
2	46	Cystitis	<i>E. coli</i>	CP(+) CER(##) SM(+) KM(##) CL(##) NA(##) ABPC(##)	750	6	4.5	Excellent	-	
3	56	Cystitis	<i>E. coli</i>	TC(##) CP(##) SM(##) CER(##) ABPC(##) KM(##)	750	6	4.5	Good	-	
4	34	Cystitis	<i>Staph. aureus</i>	TC(##) CP(##) EM(##) CER(##) SM(##) KM(##) ABPC(##)	750	8	6	Good	-	
5	25	Cystitis	<i>E. coli</i>	CP(##) CER(##) SM(##) KM(##) NA(##) CL(##) ABPC(##)	750	7	3.15	Excellent	-	
6	23	Cystitis	<i>Strept. viridans</i>	CP(##) CER(##) EM(##) LM(##) CBPC(##) ABPC(##)	750	6	4.5	Excellent	-	
7	47	Cystitis	<i>E. coli</i>	CER(##) SM(+) KM(##) CBPC(##) CL(##) ABPC(##)	750	8	6	Excellent	-	
8	32	Cystitis	<i>E. coli</i>	TC(##) SM(+) KM(##) CER(##) CBPC(##) ABPC(##)	750	8	6	Good	-	Leuchlon 4 cap. ×4 days administered
9	28	Cystitis	<i>E. coli</i>	CER(+) KM(##) CBPC(+) NA(##) ABPC(##) CL(##)	750	5	3.75	Failed	-	
10	37	Cystitis	<i>Strept. viridans</i>	CP(##) EM(##) CM(##) CER(##) SM(+) ABPC(##) CBPC(##)	750	6	4.5	Excellent	-	

Table 5

No.	Age	Disease	Isolated organisms	Sensitivity	Dosis			Effect	Side effect	Remarks
					Daily dosis mg	Administra- tion days	Total dosis g			
11	43 y	Cystitis	<i>Strept. viridans</i>	TC(##) CP(##) EM(##) LM(##) CER(##) SM(##) ABPC(##) CBPC(##)	1000	6	6	Good	-	
12	25	Cystitis	<i>E. coli</i>	CP(+) CER(##) SM(##) KA(##) CL(##) NA(##) ABPC(##)	1000	8	8	Excellent	-	
13	42	Cystitis	<i>Staph. aureus</i>	TC(##) CP(##) EM(##) LM(##) CER(##) SM(##) KM(##) ABPC(##)	750	3	2.25	Excellent	-	
14	24	Cystitis	<i>E. coli</i>	SM(+) TC(-) CP(-) KM(+) CL(+) NA(+) ABPC(##) CER(##)	1000	4	4	Excellent	-	
15	25	Cystitis	<i>E. coli</i>	SM(+) KM(##) TC(-) CP(+) CL(##) ST(-) ABPC(##) CER(##)	1000	4	8	Good	-	
16	24	Pyelitis	<i>Staph. aureus</i>	PCG(+) SM(+) KM(##) TC(-) CP(+) EM(+) ABPC(##) LM(##) LCM(##)	1000	4	5	Good	-	
17	23	Endometritis post abortus	negative		1000	6	6	Good	-	
18	30	Endocervitis et vaginitis gonorrhoeae	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	PC(##) ABPC(##) EM(##) CP(##) TC(##) LM(##) LCM(##)	1000	14	14	Good	-	
19	22	Mastitis	<i>Staph. albus</i>	TC(##) CP(##) EM(##) LM(##) CER(##) KM(##) ABPC(##)	750	8	6	Good	-	
20	28	Mastitis	<i>Staph. aureus</i>	CP(##) EM(##) LM(##) CER(##) SM(##) KM(##) ABPC(##)	1000	13	13	Fair	-	

Table 6

No.	Age	Disease	Isolated organisms	Sensitivity	Dosis			Effect	Side effect	Remarks
					Daily dosis mg	Administ- ration days days	Total dosis g			
21	21	Mastitis	<i>Staph. aureus</i>	TC(##) CP(##) EM(+) CER(##) SM(##) KM(-) ABPC(+)GM(##)	1000	14	14	Good	-	Kimotab combinated
22	24	Mastitis	<i>Staph. aureus</i>	TC(-) CP(##) EM(##) CER(+) SM(##) KM(+) ABPC(+) MPIP(##)	1000	5	5	Good	-	
23	28	Mastitis			1000	3	3	Excellent	-	
24	37	Abscess Wound infection	<i>E. coli</i>	TC(##) CP(##) EM(+) CER(##) SM(-) KM(##) ABPC(##) MPIP(-)	1000	32	32	Good	-	
25	38	Op. Wound infection	negative		1000	10	10	Failed	-	
26	20	Abscess (Vaginal wall)	<i>Staph. aureus</i>	TC(##) CP(##) EM(##) CER(##) SM(##) KM(##) ABPC(##) MPIP(##)	1000	16	16	Good	-	
27	45	Op. Wound infection	<i>E. coli</i>	TC(-) CP(-) CER(-) SM(+) KM(-) GM(##) ABPC(-)	1000	15	15	Failed	-	
28	47	Parametritis	<i>Staph. aureus</i>	TC(##) CP(-) EM(-) CER(+) SM(-) KM(-) ABPC(##) MPIP(##)	1000	20	20	Good	-	
29	40	Pelvic peritonitis	<i>Staph. aureus</i>	TC(##) CP(+) EM(##) CER(##) SM(##) KM(-) ABPC(+) MPIP(##)	1000	5	5	Good	-	
30	41	Pelvic peritonitis	negative		1000	10	10	Good	-	Dasen • Riripen combinated

有効、乳腺炎5例中著効1例有効3例、やや有効1例、術創感染4例中2例有効、2例無効、骨盤腹膜炎2例有効の臨床効果で、総計、有効26例、やや有効1例、無効3例の結果を得た。副作用として特に認むべきものはなかつた (Table 4, 5, 6)。

考 按

われわれの成績を考察すると、Amoxycillinの抗菌スペクトルならびに試験管内抗菌力はAmpicillinとほぼ同等であることを明らかにした。このことは、既にSUTHERLANDらをはじめいくつかの報告²⁾³⁾⁴⁾に認められているが、われわれの成績もこれとほとんど一致している。

本物質の最大の特徴は、吸収の良好なこととされ、従がつて、血中濃度の上昇が認められている⁵⁾⁶⁾⁷⁾。また、食餌の摂取に影響されないことも認められており、临床上、有意なことと考えられる。われわれの成績はCross over法により、これらの吸収態度をAmpicillinと比較検討したものであるが、明らかにAmpicillinよりも吸収が良好であり、吸収は速やかで、速くpeakに達し、peak levelは同量で、2倍に近い値が得られ、血中持続時間も長いことが認められた。同様に、尿中排泄もAmpicillinより高いことを認めた。

この特徴は直ちに臨床的に有意な結果を導き出し得るかどうかが問題となるところであるが、動物実験による感染治療成績では、この有意性は認められており⁸⁾、臨床的にも認められている⁹⁾。

われわれの産婦人科領域における感染症治療成績は、86%の有効率を認めたが、比較的治療し易い膀胱炎に対しては、1日750mgの投与量で良い結果を得ており、乳腺炎、骨盤内感染症および術創感染のような、比較的治療し難い症例に対しても、平均投与日数11日という成績で、これは吸収の良好であるという特徴が反映しているものと考えられる。

すなわち、Amoxycillinの性質は、合成ペニシリンの中で、1つの進歩をもたらしたもので、Ampicillinに

勝る臨床効果を期待し得るものと考ええる。

む す び

新しい合成ペニシリン、Amoxycillinについて、産婦人科領域で検討を行ない、以下の結果を得た。

産婦人科臨床例から分離した細菌に対する抗菌力はAmpicillinとほとんど差がないことを認めた。吸収は明らかにAmpicillinより良好であり、Ampicillinの約2倍の血中濃度を得ることができた。排泄もまたAmpicillinより良好であつた。

産婦人科領域の感染症に対し、1日750~1000mgの投与量で、86%の有効率を認め、副作用はなかつた。

以上の成績から、産婦人の感染症に対する臨床価値を認めた。

文 献

- 1) LONG, A. A. W.; J. H. C. NAYLER, H. SMITH, T. TAYLAR & N. WARD: J. of the Chemical Society, Section C p. 1920, 1971
- 2) NEU, H. C. & E. B. WINSHELL: Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 407, 1970
- 3) NEU, H. C. & E. B. WINSHELL: Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 423, 1970
- 4) SUTHERLAND, R. & G. N. ROLINSON: Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 411, 1970.
- 5) CROYDON, E. A. P. & SUTHERLAND, R.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 427, 1970
- 6) SUTHERLAND, R.; E. A. P. CROYDON & G. N. ROLINSON: British Medical J.: 13~16, 1972
- 7) GORDON, R. C.; C. REGAMEY & W. M. M. KIRBY: Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 504~507, 1972
- 8) ACRED, P.; P. A. HUNTER, L. MIZEN & G. N. ROLINSON: Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 416~422, 1970
- 9) MAY, J. R. & A. INGOLD: Brit. J. Dis. Chest. 66: 185~191, 1972

STUDIES ON AMOXYCILLIN IN THE FIELD OF
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

NANKUN CHO, MORIYOSHI FUKADA, MASAMI YOSHIYE,
HIROMASA KURAKATA, ISAO SATO and TAKEHISA FUJIYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University School of Medicine

KATSUAKI KUNII

Kunii Hospital

Clinical pharmacology and clinical evaluation were made on amoxycillin, a new semisynthetic penicillin, in the field of obstetrics and gynecology.

The results presented here show that the antibacterial spectrum and susceptibility of amoxycillin are similar to those of ampicillin.

Amoxycillin is evidently well absorbed and produces serum concentrations twice as high as ampicillin. The urinary excretion of amoxycillin is significantly higher than that of ampicillin.

The drug was rated 86% effective in cases of gyneco-obstetrical infections with daily dose of 750~1000 mg. No side effects were recognized.

Amoxycillin was judged clinically significant in obstetrical and gynecological infections from all the results described above.