

新合成ペニシリン製剤 Amoxycillin の血中濃度、 母児移行および臨床効果にかんする研究

播磨昌幸・田中新平・山田文夫

大阪市立大学医学部産科婦人科学教室

(主任：須川 信教授)

I 緒 言

Amoxycillin は1971年英国ビーチャム社研究所で開発された半合成ペニシリン剤で、アンピシリンのベンゼン核のパラ位に水酸基を導入したものであり、一般的性状はアンピシリンと類似するが本剤はことに吸収性にすぐれ、アンピシリンと同量の内服により約2倍の血中濃度を得る特長があるとされている。

われわれは今回 Amoxycillin の母児移行、連続投与時の血中濃度および排泄、また臨床効果を観察したので少数例ながらここにその成績を報告する。

II 健康人における連続服用時の血中濃度および尿中排泄について

健康成人女子4名について食事の中間に毎6時間ごと(1日4回)連続3日間に亘り Amoxycillin 250 mg (1カプセル) を経口投与した。そして第1日目は第1回服用後1, 2, 4, 6時間目、第2日は第1回服用後4~5時間、第3日は同じく5~6時間後に採血し、血中濃度の推移を検討した。検定菌は *B. subtilis* ATCC 6638 を用い、Disc 法によつた。

その結果、血中濃度の推移は Table 1 のようで、第1日の成績からみると1回内服時の血中濃度のピークは本実験では1ないし2時間にみられ、なお第2, 第3日目の成績を併せ考察すると、本剤連続投与による蓄積はみとめられないと考えられる。

Table 1 Drug concentration in serum (mcg/ml)

Date Case	1st day				2nd day	3rd day
	1h	2h	4h	6h	4h~5h	5h~6h
A	5.4	5.2	4.0	0.9	2.4	0.8
B	ND	5.6	3.2	0.9	1.8	0.3
C	3.5	3.6	3.0	0.5	1.0	0.5
D	2.3	2.2	1.9	0.3	1.5	0.6

なお、これら4例の6時間の尿中排泄は49.7%~59.8%であった。

III 母児移行について

妊娠2~3カ月で、優生保護法第14条4項経済的理由

により人工妊娠中絶術を施行する症例に本剤 250 mg を投与し、数時間後に人工妊娠中絶術を行ない、子宮内容物および母体血中の本剤の濃度を測定した。その成績は Table 2 に示すようで母血清中濃度は時間と共に減少傾向を示す。胎児側成分中の濃度との比率(%), すなわち母児移行率は投与後1時間30分ないし3時間30分では22.7~45.0%の値を示した。

Table 2 Drug concentration in maternal serum and fetal tissue (mcg/ml)

Case	Time after administration	Concentration		
		Maternal serum	Foetal tissue	Ratio
A	1.30 hr.	3.3	1.4	42.4%
B	2.20	2.2	0.5	22.7%
C	3.30	2.0	0.9	45.0%
D	4.30	1.3	ND	0%

また合併症のない妊娠末期の妊婦に本剤 250 mg を1回投与し、分娩時母体血清中および臍帯血中濃度を測定した結果は Table 3 のようで投与後2~3時間程度の範囲での母児移行率は33.3~56.4%であった。

Table 3 Drug concentration in maternal serum and cord blood. (mcg/ml)

Case	Time after administration	Concentration		
		Maternal serum	Cord blood	Ratio
A	2.00 hr.	0.6	0.2	33.3%
B	2.45	0.62	0.23	37.0%
C	3.10	0.62	0.35	56.4%
D	5.25	0.65	ND	0%

IV 臨床効果について

当教室外来を訪れた尿路感染症10例、軟組織感染症(頸管膈炎、バルトリン氏腺炎)4例の計14例について本剤 250 mg カプセルを1日4回(1日量計1g)連続7日間投与して細菌学的にその推移を検討した。

尿路感染症については Table 4 に、性器軟組織感染症については Table 5 にその結果を示している。前者に

Table 4 Clinical results (Cystitis)

Case	Age	Organism	ABPC sensitivity	Clinical results	Side effects
1 (T. J.)	27	<i>E. coli</i>	+++	+	-
2 (H. S.)	38	<i>Corynebact.</i> <i>Klebsiella</i>	+ +++	-	-
3 (S. Y.)	22	<i>E. coli</i>	+++	+	-
4 (I. C.)	58	<i>P. mirabilis</i>	+++	+	-
5 (I. J.)	29	<i>E. coli</i>	+++	+	-
6 (A. E.)	30	<i>E. coli</i>	+++	+	-
7 (O. C.)	36	<i>E. coli</i>	+++	+	-
8 (K. S.)	27	<i>E. coli</i>	+++	+	-
9 (O. R.)	20	<i>E. coli</i>	+++	+	-
10 (S. T.)	34	<i>E. coli</i>	+++	+	-

Table 5 Clinical results (Genital infection)

Case	Age	Diagnosis	Organism	ABPC sensitivity	Clinical results	Side effects
1 (Y. M.)	40	Cervicitis	<i>Corynebact.</i>	+++	+	-
2 (M. M.)	19	Bartholinitis	<i>Corynebact.</i>	+++	-	-
3 (O. S.)	52	Cervicitis	<i>Staphylococ.</i>	+++	+	-
4 (K. S.)	44	Vulvovaginitis	<i>Staphylococ.</i>	+++	+	-

については起炎菌は *E. coli* 8例, *P. mirabilis* 1例, *Corynebact.* および *Klebsiella* 1例でいずれも ABPC に感受性を認めた。この10例のうち *Corynebact.* および *Klebsiella* をみた1例は無効であったが他の全例に細菌学および臨床症状上の治療効果が認められた。また性器軟組織感染症については起炎菌は *Corynebact.* 2例, *Staphylococcus* 2例で、いずれも ABPC に感受性を認めた。このうちバルトリン氏腺炎の1例には無効であったが他の3例には有効で、両者を合計すると14例中有効例は12例であった。なお全例において認むべき副作用を招来しなかつた。

V 総括ならびに総論

Amoxycillin はその特徴の1つとしてアンピシリンより高い血中濃度を得るとされているが、われわれの小実験で250mg 1回内服ではピークは1ないし2時間であらわれ、血中濃度は平均4.1mcg/mlであり、諸家の報告に類似し、その血中濃度はやはりアンピシリンより高濃度にあると考えられた。

次に母児移行率をみることは、妊娠初期では胎児への影響を知る目安となり、後期では胎内感染の予防ないし

治療の目安となるなど臨床的意義が少なくないが、われわれの小実験で初期の母児移行率は1時間30分ないし3時間30分程度では約22~45%、また後期のそれは2~3時間以内では33~50%であることを知った。

次に臨床治療経験では ABPC 感受性 *E. coli* 8例、その他2例の膀胱炎10例中9例に、また、*Staphylococcus*, *Corynebact.* などによる性器感染症4例中3例に有効であった。またこれら14例中に何ら認むべき副作用を招来しなかつた。以上の知見からみて、Amoxycillin は臨床使用上好都合な薬剤と考えられる。

本稿の要旨は第21回日本化学療法学会に紙上発表した。

稿を終るにのぞみ、須川信教授の御校閲に深謝いたします。

参考文献

- 第21回日本化学療法学会シンポジウム Amoxycillin (昭48)
- SUTHERLAND, R. *et al.*: Brit. Med. J. 1: 13~16 1972

AMOXYCILLIN, ITS CONCENTRATION IN SERUM, FETO-MATERNAL CONCENTRATION RATIO AND CLINICAL EFFECTS

MASAYUKI HARIMA, SINPEI TANAKA and FUMIO YAMADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka City University, School of Medicine.

(Director : Prof. TADASI SUGAWA)

The drug concentration in serum attained maximum in 1~2 hours after the oral administration of 250 mg amoxycillin.

The highest concentration was about 4 mcg/ml. Urinary recovery within 6 hours was about 50%. The concentration ratio of the fetal tissue to the maternal blood was about 22~45% in early period and about 37~56% in late period of pregnancy.

Clinical results for 14 cases of uro-genital infections were effective in 12 cases and not effective in 2 cases.

The organisms determined were *E. coli* (8 cases), *Klebsiella* (2 cases) and *Staphylococcus* (2 cases), which were all sensitive to ABPC.

No remarkable side effects were observed in all cases.

The clinical efficacy of amoxycillin was confirmed from above mentioned results.