

## 産科領域における Amoxycillin の応用 —とくに胎盤通過性の問題を中心として—

薬師寺道明・高橋謙一

久留米大学医学部産婦人科学教室

(主任 加藤 俊教授)

### 緒 言

近年数多くの抗生物質が開発され臨床面に大きな貢献をもたらしていることは周知のとおりである。しかし、いつぼうでは臨床応用の普及に伴い投与量、投与方法などによりいわゆる医原性疾患ないし副現象が種々の形で出現し、とくに胎児に対する障害はわれわれ産科医にとつて大きな関心をもたれるところである。

今回、われわれは Ampicillin の側鎖のベンゼン核のバラ位に水酸基を導入した  $\alpha$ -amino-p-hydroxybenzylpenicillin (Amoxycillin) の提供をうけたので上述のような観点から主として妊産婦を対象として本剤の投与による母体血清および臍帯血、羊水中の濃度推移を測定し、若干の知見を得たので報告する。

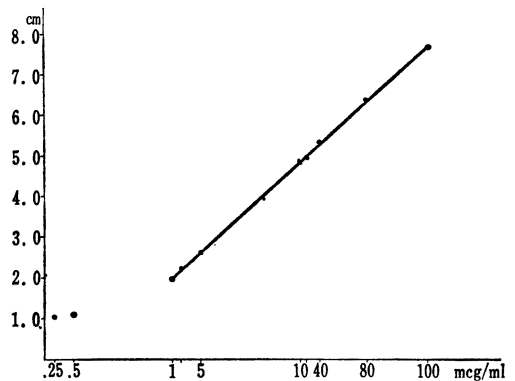
#### 1) 実験対象

投与対象は本学産科を陣痛発作または血性帯下を訴えて入院した妊娠39～43週のもの19例、および CPD と診断され帝切のために入院したもの3例、計22例の産婦を選んだ。なお、これらの症例は特記すべき合併症を認めていない。

#### 2) 実験方法

まず対照として健康非妊婦5例に Amoxycillin 500 mg 1回経口投与し、投与後時間的に採血を行ない血清中の濃度を測定した。陣痛発作または血性帯下を訴えて入院した産婦については、入院診察後 Amoxycillin 500 mg 1回経口投与を行ない、可能な限り経時的に母体血

Fig. 1 Amoxycillin standard curve  
(*Staph. aureus* 209 P Cup method)  
pH 7.4 Phosphate buffer



を採取し、また分娩直後には臍帯血を採取して濃度を測定した。羊水については、子宮口3～4指開大時破水を認めないものについて経陰的に採取し測定した。帝切例については空腹時、手術前に同様投与を行ない母体血採取を行なうとともに、術中の穿刺により羊水を採取し、また児娩出直後に臍帯血を採取してそれぞれ濃度を測定した。

測定方法は寒天平板カップ法により、検定菌は本学細菌学教室から提供を受けた *Staph. aureus* 209 P 株を用いてあらかじめ standard curve (pH 7.4 Phosphate buffer 使用) を設定した (Fig. 1)。

Table 1 Serum concentrations of amoxycillin in healthy, non-pregnant women  
(after a single 500 mg oral dose)

Name	Age	30 min.	60 min.	120 min.	240 min.	360 min.
R. T.	31	3.20	8.50	9.75	2.50	0.98
M. K.	36	4.00	8.00	9.05	2.80	0.64
Ma. K.	27	2.00	4.20	7.40	2.40	0.60
T. T.	44	1.60	5.30	9.95	1.90	0.82
Y. I.	41	1.20	4.80	8.50	2.30	0.60
Mean	concentration (mcg/ml)	2.40	6.16	8.93	2.38	0.73

Table 2 Serum concentrations of amoxycillin in the pregnant women  
(after a single 500 mg oral dose)

Name	Age	Week	30 min.	60 min.	120 min.	180 min.	240 min.	360 min.	420 min.
I. N. *	26	40	0.0	2.4		6.0			
T. A.	23	40		2.3	7.8	14.0	6.0		3.0
A. O. *	39	40	0.0	6.0	7.4				
N. K.	30	40		3.9	9.6	15.0	10.0		
E. H.	24	40						6.0	2.3
T. S.	25	39			7.0		10.4		
M. K.	31	40			4.4		9.6	4.8	
K. K.	24	41						3.5	
M. N.	21	43	2.3	3.5					
A. A.	28	41		3.8			9.5		
T. M. *	25	40	0.0		8.4				
T. S.	26	40	2.0			18.0			
M. S.	24	39	0.64	5.0					
Mean	concentration (mcg/ml)		0.82	3.84	7.43	13.25	9.1	4.77	2.65

\* Cesarean section

Table 3 Serum concentrations of amoxycillin in the umbilical blood  
(after a single 500 mg oral dose)

Name	Age	Week	60 min.	120 min.	180 min.	210 min.	240 min.	300 min.	360 min.	420 min.	480 min.	600 min.
I. N. *	26	40				9.0						
T. A.	23	40									0.73	
A. O. *	39	40			8.8							
N. K.	30	40					7.6					
E. H.	24	41								2.0		
T. S.	25	39					7.4					
M. K.	31	40							4.1			
A. A.	28	41										0.0
T. M. *	25	40		7.4								
M. H.	32	40						4.3				
M. O.	24	42	2.4									
T. S.	26	40			15.6							
K. K.	24	41							2.7			
K. T.	32	43						5.8				
M. A.	28	41										0.0
F. K.	33	39		5.8								
A. A.	29	40			12.8							
H. H.	26	44				12.4						
M. I.	29	41			15.6							
Y. I.	29	42				12.0						
Mean	concentration (mcg/ml)		2.4	6.6	13.2	11.1	7.5	5.05	3.4	2.0	0.73	0.0

\* Cesarean section

## 3) 実験成績

健康非妊婦5名による血清中濃度は前述のとおり同一人を連続採血し測定した。その結果は Table 1 に示すように投与30分後1.20~4.0 (平均2.40) mcg/ml, 1時間後4.20~8.50 (平均6.16) mcg/ml, 2時間後7.40~9.95 (平均8.93) mcg/ml, 4時間後1.90~2.80 (平均2.38) mcg/ml, 6時間後0.60~0.98 (平均0.72) mcg/ml であり投与2時間後に peak を認めた。

いつぼう, 妊娠39週から43週の母体血清中濃度の時間的推移については Table 2 のとおりで, 頻回にわたる血液の採取が困難で連続測定が不能であつたが, 投与1時間後2.3~6.0 (平均3.84) mcg/ml, 2時間後4.4~9.6 (平均7.43) mcg/ml, 3時間後6.0~18.0 (平均13.25) mcg/ml, 4時間後6.0~10.4 (平均9.1) mcg/ml, 6時間後3.5~6.0 (平均4.76) mcg/ml を示し投与3時間後に peak を認めるようである。なお, 帝切例3名だけにおける母体血清中濃度は投与30分後では測定不能, 1時間後平均4.2 mcg/ml, 2時間後平均7.9 mcg/ml を示し以後の時間については不明である。

次に臍帯血中濃度は Table 3 に示すとおりで, 投与1時間後2.4 mcg/ml, 2時間後5.8~7.4 (平均6.6)

mcg/ml, 3時間後8.8~15.6 (平均13.2) mcg/ml, 4時間後平均7.5 mcg/ml, 6時間後2.7~4.1 (平均3.4) mcg/ml を示し, 8時間後にもなお検出可能な症例を認めたが, 10時間後には測定不能であつた。しかし, これらの臍帯血採取は, 同一症例から時間を追つて採取したものではなく, また, 対照とした母体血清は個々の症例について測定したもので, 個々の症例すべての平均を比較することは例数不足もあり危険と思われるが, 娩出直後の母体血および臍帯血中濃度を測定し得たものについて

Table 4 Serum concentrations of amoxycillin in the pregnant women and umbilical blood

Name	Time	Pregnant women	Umbilical blood
T. M.	120 min.	8.4	7.4
T. S.	180 min.	18.0	15.6
N. K.	240 min.	10.0	7.6
T. S.	240 min.	10.4	7.4
M. K.	360 min.	4.8	4.1
E. H.	420 min.	2.3	2.0

(mcg/ml)

Table 5 Amoxycillin concentrations in the amniotic fluid (after a single 500 mg oral dose)

Name	Age	Week	60 min.	120 min.	180 min.	210 min.	240 min.	300 min.	360 min.	420 min.	480 min.	600 min.
I. N. *	26	40				3.9						
T. A.	23	40									6.2	
A. O. *	39	40			2.0							
N. K.	30	40					7.4					
E. H.	24	41								9.8		
T. S.	25	39					9.4					
M. K.	31	40							11.6			
A. A.	28	41										
T. M. *	25	40		0.91								
M. H.	32	40						9.64				
M. O.	24	42	0.0									
T. S.	26	40			2.8							
K. K.	24	41							10.0			
K. T.	32	43						7.86				
M. A.	28	41										2.9
F. K.	33	39		0.98								
A. A.	29	40			3.0							
H. H.	26	44				3.7						
M. I.	29	41			2.3							
Y. I.	29	42				3.4						
Mean			0.0	0.94	2.52	3.70	8.40	8.75	10.80	9.80	6.20	2.9

\* Cesarean section

を比較すると Table 4 に示すとおりであり、母体血中濃度が peak を示すと思われる 3 時間後における臍帯血中濃度は母体血の約 5/6 を示した。なお、帝切例 3 名の臍帯血中濃度は 2 時間後 7.4 mcg/ml, 3 時間後 8.8 mcg/ml, 3 時間 30 分後 9.0 mcg/ml であつた。

また羊水中濃度は Table 5 に示したが、投与 1 時間後では測定不能、2 時間前後で測定可能となり、以後漸増し 4～5 時間後には 7.4～9.64 mcg/ml を示し、6 時間後に平均 10.80 mcg/ml の最高値を示すようで、以後漸減していくが 10 時間後になお 2.9 mcg/ml を示す 1 例が認められた。

### 考 按

今回、Amoxycillin の治験の機会を得、健康非妊婦 5 名および陣痛発作または血性帯下を訴えた産婦、また CPD と診断された帝切前の妊婦計 22 名につき Amoxycillin 500 mg 1 回経口投与を行ない、それぞれの血清中濃度および臍帯血、羊水中濃度の時間的推移について若干の検討を行なつてみた。すなわち健康非妊婦血清中濃度についてみると、投与 2 時間後で最高値を示し、以後急激に減少する傾向があると思われる。これらを同系の ABPC 経口投与例の報告<sup>1-4)</sup>と比較すると、ABPC では投与 1～2 時間後に peak に達し、その濃度は 2.7～8.85 mcg/ml の範囲であり、AMPC 投与によるわれわれの実験成績では ABPC に比し血中移行率がやや高い傾向があるのではないかということが推察される。

次に、妊娠末期すなわち分娩前の母体血清中濃度はわれわれの若干の成績では、投与 1 時間後平均 3.84 mcg/ml, 2 時間後平均 7.43 mcg/ml, 3 時間後平均 13.25 mcg/ml, 4 時間後平均 9.1 mcg/ml, 6 時間後平均 4.76 mcg/ml で、投与後約 3 時間前後で peak を示すと思われた。これを健康非妊婦血中濃度と比較すると (Fig. 2), 投与 1～2 時間後では健康非妊婦に比し約 1/2～3/4 の低値で、3 時間後では逆に高い値を示し両者の推移に相違がみられ、また投与 4～6 時間後でも同様健康非妊婦に比し検出値が高値を示したが、われわれの実験範囲内では陣痛発作時であり、分娩時絶食などによる特殊な条件下にあつたため、上述のような成績が得られたとも考えられるので、さらに症例を重ねて検討する必要があることはいうまでもない。

臍帯血中濃度については AMPC 投与後 3 時間で平均 13.2 mcg/ml の最高値を示し、その後減少を示すが、8 時間後にもなお少量の測定可能例を認めた。これを母体血中濃度と比較すると (Fig. 3), 臍帯血中濃度は母体血中濃度と平行した成績を示し、その濃度は臍帯血がやや低値を示す結果が得られた。しかし、一般に従来の抗生物質の臍帯血移行についての報告をみると、母体血中濃

Fig. 2 Mean concentrations of amoxycillin in the serum of non-pregnant and pregnant women (after a single 500 mg oral dose)

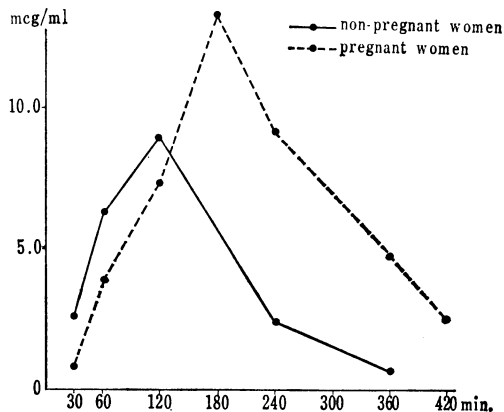
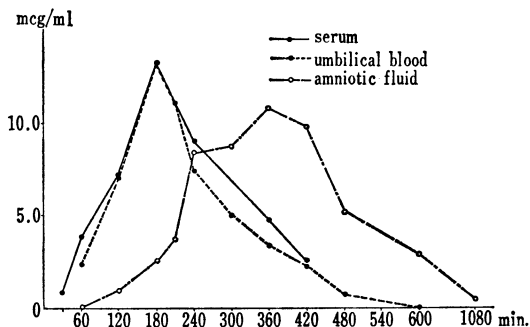


Fig. 3 Mean concentrations of amoxycillin in serum of pregnant women, umbilical blood, and amniotic fluid (after a single 500 mg oral dose)



度の約 1/3～1/6 の値が多いが<sup>8)</sup>, CBPC, SBPC などについてはやや高いようで約 1/2～2/3 の移行などの報告<sup>5-8, 10)</sup>がされている。われわれの成績からみると AMPC においても従来の抗生物質に比し胎盤通過性が良いのではないかと推察され、この点にかんしてはわれわれ産科医にとつても大きな関心もたれるので、さらに追加検討を行なつてみたいと考えている。

羊水中濃度について検討したわれわれの成績では投与 2 時間後にて測定可能となり以後漸増し、6 時間前後に最高値を示し以後漸減していくが、10 時間後にも測定可能な 1 例が認められ、かなり長時間にわたり羊水中に留まる可能性があることが推察された。

以上の成績から臍帯血、羊水中濃度の抗菌有効濃度の観点から考えた場合、上述のとおり臍帯血、羊水中では抗菌有効濃度を保つと思われ、産科的に分娩前の母体の発熱、早期破水、前期破水を認めた時、あるいは分娩前

に頻りに子宮内検査が施行されたとき、および子宮腔部、頸部に細菌感染の可能性が認められるときなどの臨床応用に有効性が考えられよう。

#### ま と め

AMPC 500 mg 1 回経口投与により健康非妊婦血清中濃度および分娩前母体血清、臍帯血、羊水中濃度を測定した結果、次のような若干の成績を得た。

1) 健康非妊婦血清中濃度は投与 2 時間後 8.93 mcg/ml の最高値を示し、以後急激に減少し 6 時間後では 0.72 mcg/ml を示した。

2) 分娩前の妊産婦の血清中濃度は 3 時間前後で最高値を示し、6 時間後にも 4.76 mcg/ml の値を示し健康非妊婦に比しやや高値であつた。

3) 臍帯血中濃度は母体血中濃度と平行し、その値は母体血中濃度に比しやや低値であつた。

4) 羊水中濃度は 6 時間後に最高 10.8 mcg/ml を示し以後漸減するが、10 時間後にも測定可能例を認めた。

#### 参 考 文 献

- 1) 石神襄次, 福田泰久, 斉藤 博, 長浜通正: Amino-benzylpenicillin (Penbritin) の泌尿器科領域への応用。Chemotherapy 16(5): 694~698, 1968
- 2) 柴田清人, 加藤剛美, 斉藤道夫: Aminobenzylpenicillin (Penbritin) の外科領域における使用経験。Chemotherapy 16(5): 699~701, 1968
- 3) 藤本安男, 後藤真清, 東田二郎: Aminobenzylpenicillin の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 16(5): 702~706, 1968
- 4) 塩田憲三, 三木文雄, 東 朋嗣, 他: Aminobenzylpenicillin にかんする基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 16(5): 712~716, 1968
- 5) 張 南薫, 国井勝昭, 伊藤達也, 他: 産婦人科領域における Carbenicillin の臨床的検討。Chemotherapy 17(7): 1260~1263, 1969
- 6) 青河寛次, 奥村次郎: Carbenicillin に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 17(7): 1264~1271, 1969
- 7) 高瀬善次郎, 水谷一弥, 松下道雄, 他: 産婦人科領域における Carbenicillin の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 17(7): 1249~1251, 1969
- 8) 高瀬善次郎: 産婦人科領域における Sulfobenzylpenicillin (SBPC) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 19(8): 1019~1022, 1971
- 9) 名出頼男, 鈴木恵三, 長久保一郎, 大越正秋: Sulfobenzylpenicillin の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 19(8): 1023~1025, 1971
- 10) 水野重光, 松田静治, 森操七郎, 佐野慎一: 産婦人科領域における Sulfobenzylpenicillin の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 19(8): 1009~1014, 1971
- 11) SUTHERLAND, R.; E. A. P. CROYDON & G. N. ROLINSON: Amoxycillin: A new semi-synthetic penicillin. British Medical Journal 3: 13~16, 1972
- 12) ACRED, P.; PAMELA A. HUNTER, LINDA MIZEN & G. N. ROLINSON:  $\alpha$ -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new broad-spectrum semisynthetic penicillin: *in vivo* evaluation. Antimicrobial Agents and Chemotherapy-1970: 416~422, 1971
- 13) NEU, H. C. & E. B. WINSHELL: Pharmacological studies of 6[D(-)  $\alpha$ -amino-*p*-hydroxyphenylacetamido] penicillanic acid in humans. Antimicrobial Agents and Chemotherapy-1970: 423~426, 1971
- 14) CROYDON E. A. P. & R. SUTHERLAND:  $\alpha$ -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new semisynthetic penicillin: Absorption and excretion in man. Antimicrobial Agents and Chemotherapy-1970: 427~430, 1971
- 15) GORDON, R. C.; C. REGAMEY & W. M. M. KIRBY: Comparative clinical pharmacology of amoxicillin and ampicillin administered orally. Antimicrobial Agents and Chemotherapy-1971: 504~507, 1972

STUDY ON AMOXYCILLIN IN THE OBSTETRIC FIELD  
—FROM THE VIEWPOINT OF PLACENTAL TRANSFER—

MICHIAKI YAKUSHIJI and KENICHI TAKAHASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kurume University School of Medicine

(Director Prof. T.KATO)

The therapeutic effects of an antibiotic drug, amoxycillin, in the obstetric field have been investigated especially from the view-point of concentrations in blood of pregnant women, umbilical serum, and the amniotic fluid. The results obtained are as follows.

- 1) High concentrations of amoxycillin were found in the serum of healthy, non-pregnant women after a single oral administration. The mean peak concentration of 8.93 mcg/ml was found 2 hrs. after administration and declined to a concentration of 0.72 mcg/ml 6 hrs. after administration.
- 2) In the pregnant women, the amoxycillin concentrations in serum were considerably higher than the non-pregnant women. The mean peak concentrations 13.25 mcg/ml were found 3 hrs. after administration, and the concentration 6hrs. after administration 4.76 mcg/ml.
- 3) The amoxycillin concentrations in umbilical blood were similar to those in maternal blood serum.
- 4) In the amniotic fluid, the mean peak concentrations 10.8 mcg/ml were found 6 hr. after administration, and the concentration 10 hrs. after administration 2.9 mcg/ml.