

抗生物質の体内停滞に及ぼす運動の影響

第1報 ペニシリンに就いて

大井安弘

大阪市立大学医学部小田内科

(指導：小田俊郎教授，塩田憲三助教授)

(昭和30年10月22日受付)

I. 緒言

1928年 A. FLEMING がペニシリン (以下 Pc と略す) を発見し，1940年 FLOREY 等によつて実用に供せられて以来，僅か15年足らずの間に，10指に余る抗生物質が世に紹介され，広く使用されるに到つている。抗生物質の使用が普及するに及び，自由に体を動かし，或は勤労に従事しながらこれを使用する場合も次第に多くなる状態である。私は抗生物質の治療効果に及ぼす運動の影響を明かにする為に，安静時と運動負荷時との抗生物質の呼取並に排出を比較したので，ここにその成績を報告する。

II. 実験方法

被検者は19歳から35歳の健康青年男女6人(男4人，女2人)で，あらかじめ排尿させ，その直後に，臥牀安静状態で5ccの滅菌蒸溜水に溶かした20万単位水溶性PcGカリウムを左上腕の筋肉内に注射する。同時に水300ccを飲用させて，直ちに自転車エルゴメーターを30分間踏ませる。Pc注射後30分(即ち運動負荷直後)，1時間，2時間及び4時間に採血採尿し，夫々に就いてPc濃度を測定した。運動負荷後は実験終了迄臥牀安静を保たせた。尚，対照として，同一人に同量のPcを与え，終始安静の状態の下に，同様方法で採血採尿し，その夫々に就いてPc濃度を測定した。採血は肘静脈から行い，採尿は規定時間に全量を排尿させ，その時の尿量をも測定した。実験終了迄食事も水も与えなかつた。又，女子はすべて月経時を避けて実験を行つた。

Pc濃度測定には重層法を用い，菌は枯草菌PCI219を使用した¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。

III. 実験成績

第1例 27歳男子，体重54kg

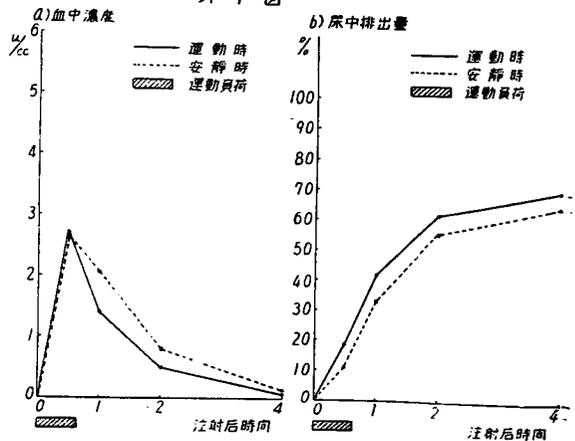
運動負荷時及び安静時に於ける各時間のPcの血中濃度(すべて血清として濃度を測定した)，尿中濃度及び尿中排出量，並に尿中排出量の注射総量に対する比率の成績を第1表に示した。尿中Pc量並に比率は累積度数を以て表してある。第1図はこれを図示したもので，第1図a)は運動負荷時及び安静時の血中濃度であり，b)は尿中排出量の注射総量に対する比率を累積度数として夫々

図示してある。実線は運動時，点線は安静時のものである。運動量は第1表左の「運動」の欄に附記した如く，2400.9mkg/30分で，第1図に於て運動した時間は横線

第1表

注射後時間		30分	1時間	2時間	4時間	
安静	血中濃度 u/cc	2.650	2.073	0.811	0.140	
	濃度 u/cc	304.01	304.01	405.34	85.75	
	量 cc	74	145	111	205	
	排出量	u	22449.6	44119.7	45055.1	17616.7
		%	11.22	22.06	22.53	8.81
	排出量	u	22449.6	66569.3	111624.4	129241.1
		%	11.22	33.28	55.81	64.62
	運動 2400.9 mkg/30分	血中濃度 u/cc	2.728	1.403	0.499	0.081
		濃度 u/cc	1403.10	2338.50	966.58	210.47
		量 cc	26.5	20	41.5	74
排出量		u	37260.1	46770.0	40066.3	15590.0
		%	18.63	23.39	20.03	7.79
排出量		u	37260.1	84030.1	124096.4	139686.4
		%	18.63	42.02	62.05	69.84

オ1図



の時間の所に斜線で表した。以下すべてこれに準ずる。

先ず運動時の血中濃度曲線を見ると、注射後 30 分、即ち直運動後の血中濃度は 2.728 u/cc で、安静時の 2.650 u/cc に比して著明な差は見られぬが、1 時間以後では運動時の方が安静時より血中濃度は低下している。これと一致して尿中排出量は運動時の方がやや多くなっている。又第 1 表で明かな如く、安静時も運動時も尿中濃度と尿量とは互に逆関係を示す。以下の 5 例でも同じである。

第 2 例 20 歳 女子、体重 53.5 kg

第 2 表

注射後時間		30 分	1 時間	2 時間	4 時間	
静 臥 尿	血中濃度 u/cc	2.884	1.341	0.312	0.041	
	濃度 u/cc	350.78	576.83	205.79	31.96	
	量 cc	164	108	105	232	
	排出量	u	57527.1	62360.0	21670.1	4209.3
		%	28.76	31.18	10.84	2.10
	排出量	u	57527.1	119887.1	141557.2	145766.5
		%	28.76	59.94	70.78	72.88
	運動 2161.6 mkg/30 分	血中濃度 u/cc	2.962	1.933	0.592	0.080
		濃度 u/cc	2026.70	1247.20	1028.94	187.08
		量 cc	26.5	24.5	44	141
排出量		u	53785.5	30556.4	45211.0	26347.1
		%	26.89	15.28	22.61	13.17
排出量		u	53785.5	84341.9	129552.9	155900.0
		%	26.89	42.17	64.78	77.95

実験成績は第 2 表及び第 2 図に示してある。

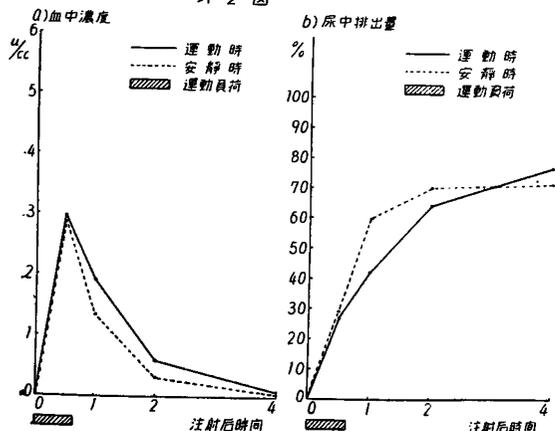
注射後 30 分の血中濃度は、安静時 2.884 u/cc、運動時 2.962 u/cc で、これ又著明な差は見られない。又本例では、1 時間以後の血中濃度は運動時の方がやや高い値を示し、4 時間目では両者殆ど一致している。尿中排出量は 2 時間迄は運動時の方が少ないが、4 時間目では多くなっている。

以上 2 例の運動量は比較的少なく、第 1 例 2400.9 mkg/30 分、第 2 例 2161.6 mkg/30 分で、運動時及び安静時の間に血中濃度及び尿中排出量共、著明な変動を認めない。

第 3 表

注射後時間		30 分	1 時間	2 時間	4 時間	
静 臥 尿	血中濃度 u/cc	1.918	2.494	0.795	0.109	
	濃度 u/cc	151.22	685.96	366.37	107.57	
	量 cc	100	85	171	175	
	排出量	u	15122.0	58306.9	62671.8	21335.9
		%	7.56	29.15	31.34	15.67
	排出量	u	15122.0	73428.9	136100.7	167436.6
		%	7.56	36.71	68.05	83.72
	運動 3467.7 mkg/30 分	血中濃度 u/cc	5.612	2.105	0.514	0.106
		濃度 u/cc	2307.32	2572.32	576.83	62.36
		量 cc	21	35	80	241
排出量		u	48484.9	90110.2	46146.4	14966.4
		%	24.24	45.06	23.07	7.48
排出量		u	48484.9	138595.1	184741.5	199707.9
		%	24.24	69.30	92.37	99.85

第 2 図



第 3 例 35 歳 男子、体重 53 kg

実験成績は第 3 表及び第 3 図に示してある。

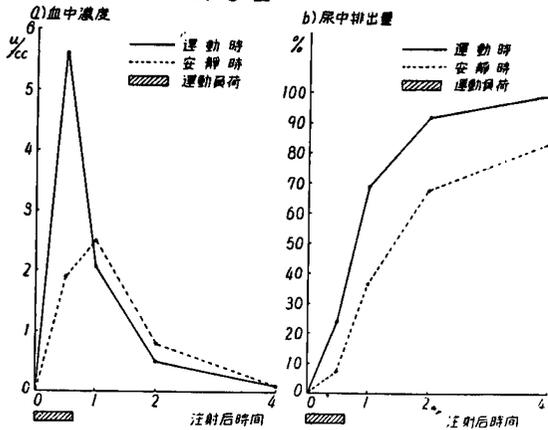
本例では注射後 30 分の血中濃度は、安静時 1.918 u/cc、運動時 5.612 u/cc で、著しく運動時に上昇しているが、その後急激に低下し、1 時間以後で安静時より低くなっている。又、尿中排出量も終始運動時に多くなっている。

第 4 例 19 歳 女子、体重 53 kg

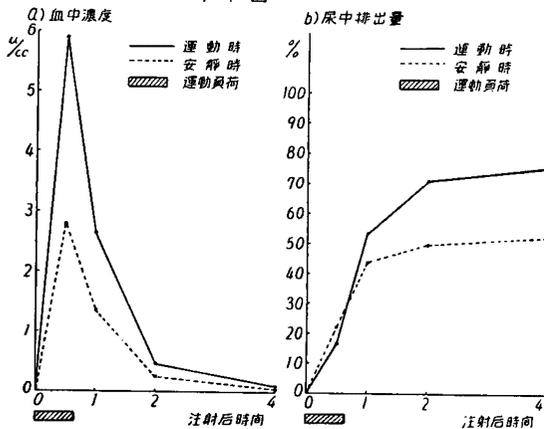
実験成績は第 4 表及び第 4 図に示してある。

注射後 30 分の血中濃度は、安静時 2.806 u/cc、運動時 5.924 u/cc で、著しく上昇している事第 3 例と同じであるが、本例はその後も運動時の方が血中濃度が高い。然し 30 分以後で急激に低下している事は第 3 例と同じである。尿中排出量は 1 時間以後

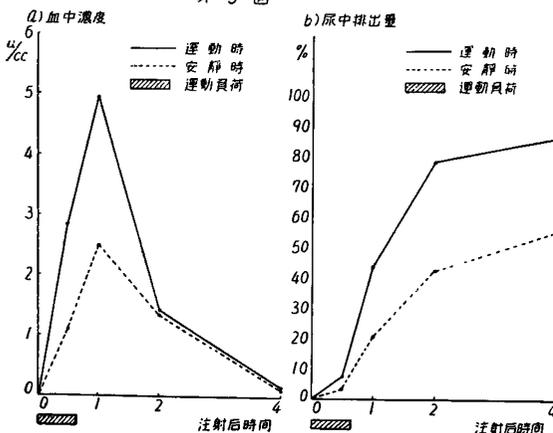
第 3 図



第 4 図



第 5 図



第 4 表

		注射後時間	30 分	1 時間	2 時間	4 時間	
静 安 臥 尿	血中濃度 u/cc		2.806	1.356	0.257	0.033	
	濃度 u/cc		982.17	280.62	67.82	17.93	
	量 cc		45	154	180	277	
	排出量	u		44275.6	43184.3	12160.2	4988.8
		%		22.14	21.59	6.08	2.49
	排出量	u		44275.6	87459.9	99620.1	104608.9
%			22.14	43.73	49.81	52.30	
運動 2890.2 mg/kg/30 分	血中濃度 u/cc		5.924	2.650	0.468	0.101	
	濃度 u/cc		2244.96	2260.55	143.43	29.62	
	量 cc		15	32.5	245	300	
	排出量	u		33674.4	73428.9	35077.5	8886.3
		%		16.84	36.71	17.54	4.44
	排出量	u		33674.4	107103.3	142180.8	151067.1
%			16.84	53.55	71.09	75.53	

第 5 表

		注射後時間	30 分	1 時間	2 時間	4 時間	
静 安 臥 尿	血中濃度 u/cc		1.11	2.48	0.84	0.12	
	濃度 u/cc		137.7	386.8	348.1	117.6	
	量 cc		50	88	127	220	
	排出量	u		6885	34038	44209	25872
		%		3.44	17.02	22.11	12.93
	排出量	u		6885	40923	85132	111004
%			3.44	20.46	42.57	55.50	
運動 4.391 mg/kg/30 分	血中濃度 u/cc		2.83	4.95	0.91	0.14	
	濃度 u/cc		603.3	2119.4	680.7	106.7	
	量 cc		24	36	102	146	
	排出量	u		14479	73298	69429	15580
		%		7.24	36.65	34.71	7.79
	排出量	u		14479	87777	157206	172786
%			7.24	43.89	78.60	86.39	

尚相当量体内に停留している為と思われる。

第 5 例 28 歳 男子, 体重 56 kg
実験成績は第 5 表及び第 5 図に示した。

で運動時の方が多くなっている。これは第 3 例では注射された大部分が尿中に排出されているに反し、本例では

本例も第3及び第4例と同じく、注射後30分の血中濃度は安静時1.11 u/cc、運動時2.83 u/cc、注射後1時間では安静時2.48 u/cc、運動時4.95 u/ccで、運動時に著しく上昇し、その後急激に低下している。又尿中排出量も、運動時に著しく増加している。

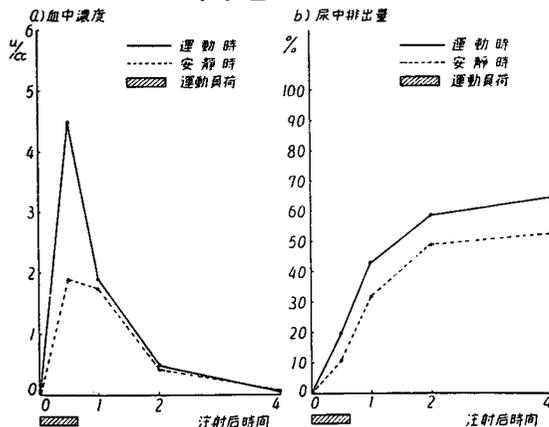
第6例 31歳 男子、体重 60 kg.

実験成績は第6表及び第6図に示してある。

第6表

注射後時間		30分	1時間	2時間	4時間	
静 安 臥 尿 臥	血中濃度 u/cc	1.92	1.76	0.43	0.06	
	濃度 u/cc	286.2	193.4	136.1	43.3	
	量 cc	75	221	250	158	
	排出量	u	21465	42741	34025	6841
		%	10.73	21.37	17.02	3.42
	排出量	u	21465	64206	98231	105072
		%	10.73	32.10	49.12	52.54
	運 動 6.508 mkg/30分 尿	血中濃度 u/cc	4.49	1.93	0.51	0.05
		濃度 u/cc	1856.4	3171.4	1206.7	216.6
		量 cc	21	15	26	52
排出量		u	38984	47571	31374	11261
		%	19.49	23.79	15.69	5.63
排出量		u	38984	86555	117929	129190
		%	19.49	43.28	58.97	64.60

第6図



血中濃度はやはり運動時に著しく上昇し、注射後30分で安静時1.92 u/cc、運動時4.49 u/cc、その後急激に低

下している。尿中排出量は運動時にやや増加している。

以上4例は、第1及び第2例に比して、血中濃度及び尿中排出量に著明な変動を認めているが、運動量が第3例3467.7 mkg/30分、第4例2890.2 mkg/30分、第5例4391 mkg/30分、及び第6例6508 mkg/30分で、第1及び第2例よりも多い為と思われる。

IV. 考 察

本実験に於ては、Pc筋注後の運動負荷がPcの吸収及び排出に及ぼす影響を観察した。

まず、Pc吸収に及ぼす運動の影響を見るに、Pcの筋肉内注射後の吸収は従来の実験により⁶⁾²⁴⁾、主として血行によるものとせられるが、本実験成績で見ると、安静時の血中濃度は注射後30分又は1時間で最高を示し、以後急速に低下している。これは野村⁶⁾、永井⁷⁾、福島等⁸⁾の報告と一致する。しかもその最高は2~3 u/ccで、血中濃度曲線は各例共ほぼ類似している。この事から、臥床安静時に於ける血行状態は各人で余り差が無く、従ってPcの吸収状態も余り個人差が無いと考えられる。運動時の血中濃度も安静時と同じく、やはり注射後30分又は1時間で最高を示し、以後急激に低下している。その最高濃度は、運動量の少かつた第1及び第2例では、安静時と大差の無い血中濃度曲線を示すが、運動量の多かつた第3~第6例では、血中濃度は安静時に較べると、初期に著しく高濃度を示している。これは運動によつて局所の血流量とリンパ流量増加を来すことによつて注射局所からの吸収が良好となり、従つて血中濃度が著しく上昇するものと解される。これは注射局所をマッサージして吸収を迅速ならしめると同じ理である。

次に運動がPcの排出に及ぼす影響を見るに、Pcの腎からの排出は糸球体及び細尿管の両方からなされるが、主として細尿管である¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾²³⁾とされている。且そのクリアランスはパラアミノ馬尿酸と同様腎血漿流量¹⁴⁾¹⁵⁾²⁵⁾に等しい。

運動すると腎血漿流量が低下することは、既にBAR-CLAY¹⁰⁾やCHAPMANN¹¹⁾¹²⁾の報告がある。即ち運動を続けている少く共30分間はその低下は進行性で、運動の強さと相関関係がある¹¹⁾。又中等度運動中では、腎血漿流量の低下は、運動開始後40~60分間は進行するが、これ以後はも早進行せず、且運動休止後1時間でほぼ安静時の値に恢復する¹²⁾という。運動することによつて尿量が減少する²²⁾のも1つはこの腎血漿流量の低下が関係するのであろう。

然し、腎機能が正常である限り、城⁹⁾、上田等¹³⁾によれば、尿中Pc排出は尿量の多寡に影響されないという。私の実験に於ても、運動量の少かつた第1及び第2例を除き、運動量の比較的少かつた第3~第6例では、運動

後1~2時間の血中濃度が著しく上昇している時期に於ては、尿量の著明な減少にも拘らず、Pc尿中排出量は安静時に比して遙に多く、それ以後血中濃度が低下して安静時のそれに近付いた頃からは、Pc尿中排出量も安静時のそれに近付いている。これは、PcクリアランスはPcの血中濃度が腎細尿管排泄極量以上に達すれば低下するが¹³⁾、それ以下の血中濃度では、血中濃度の上昇に比例して尿中排出量が増加する²⁵⁾²⁶⁾からである。即ち、私の実験に於て、運動によつて吸収が促進されてPcの血中濃度は著しく高まるが、それでもその濃度は上田¹³⁾等のいう腎細尿管排泄極量104~207.5 u/ccに較べると遙に低いから、運動による腎血漿流量低下があるに拘らず、血中Pcは濃縮された状態で自由に尿中に多量排出されるのである。

尚、運動によつて発汗を来すが、Pcは汗に排出されない⁶⁾から、発汗の影響は考慮する必要がない。

V. 総 括

健康青年男女6人に就いて、安静臥床時と、自転車エルゴメーターによる運動負荷時とのPcの吸収及び排出状態を比較検索して、次の結果を得た。

(1) 安静臥床時の血中濃度曲線及び尿中排出量曲線は、共にほぼ類似している。

(2) 運動時に於ては、負荷の強度であつた4例では血中濃度並に尿中排出量が著明に増加しているが、負荷の比較的少かつた2例ではその変動は余り甚しくない。

(3) 以上から、Pc注射後の強度の運動は、Pcの吸収を促進する反面、その排出をも促進するものと思われる。

稿を終るに際し、御懇篤な御指導御校閲を賜つた小田教授、塩田助教授、並に御協力御援助を頂いた本学公衆衛生学教室 内科学教室諸兄及び本学附属厚生学院学生諸嬢に深謝する。

本論文の要旨は昭和29年11月27日の日本化学療法学会近畿支部第2回総会で発表した。

文 献

- 1) 鳥居, 他 : J. Penicillin 1 (5): 281, 昭22.
- 2) 鳥居, 他 : J. Antibiotics 3 (8): 526, 昭25.
- 3) 清水 : 基礎と臨牀 2 (5): 171, 昭24.
- 4) 玉川, 他 : J. Antibiotics 2 (11): 774, 昭24.
- 5) 石山 : J. Antibiotics 3 (11): 738, 昭25.
- 6) 野村 : J. Penicillin 1 (7): 427, 昭23.
名古屋医学雑誌 61(2-3): 59, 昭22.
- 7) 永井 : 日本小児科学会雑誌 55 (6): 275, 昭26.
- 8) 福島, 他 : 日本医事新報 1304号, 763, 昭24.
- 9) 城 : 抗菌物質研究 2 (4): 355, 昭24.
- 10) BARCLAY, J., *et al.* J. Physiol. 104 : 14, 1945~46.
- 11) CHAPMANN, C., *et al.* J. Clin. Invest. 27: 639, Sept. 1948.
- 12) C. B. CHAPMANN, *et al.* Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 69 : 170, Oct. 1948.
- 13) 上田, 他 : 日本化学療法学会雑誌 1 (2): 47, 昭28.
- 14) 大島, 他 : 日本臨牀 9 (7): 575, 昭26.
- 15) 上田, 他 : J. Antibiotics. 4 (10): 646, 昭26.
- 16) 浅野, 他 : 科学試験研究報告集録医学編(昭28) 17.
- 17) 上田, 他 : 成医学雑誌 64 (3): 172, 昭25.
- 18) 森 : 総合医学 6 (19): 1031, 昭24.
- 19) 上田, 他 : 日本内科学会雑誌 37 (9~10): 171, 昭24.
- 20) 上田, 他 : 臨牀内科小児科 3 (9): 373, 昭23.
- 21) 浅野, 他 : J. Antibiotics 3 (14): 932, 昭25.
- 22) 村上 : 日本生理学雑誌 15 (4): 52, 昭28.
- 23) 野塚, 他 : 学術月報別冊資料 32, 昭28.
- 24) 石山 : 学術月報別冊資料 32号, 55, 昭28.
- 25) H. EAGLE., *et al.* J. Clin. Invest. 26 : 903, Sept. 1947.
- 26) 伊崎 : 日本泌尿器科学会雑誌 38 (4): 65, 昭22.