

Tetracycline 磷酸塩混合物の十二指腸に於ける吸収及び血中濃度

中川圭一・藤田 進・中村久仁男

東京大学医学部附属病院分院内科 (主任 坂本秀雄教授)

(昭和 33 年 1 月 16 日 受付)

まえがき

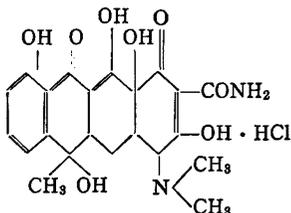
新しい抗生物質は次々に出現するが、その存在価値を主張出来るものは少数であり、従来のものにとつて代り得るものは稀である。最近の耐性菌の増加は抗生物質の乱用に起因し、更に強力な抗生物質を期待するところが大きい。最近使用されている最も優れた広領域抗生物質であるテトラサイクリンは使用量を一定以上増加するも血中濃度は並行的に増加せず、かえつて胃腸障害の出現を見ることがある。このためテトラサイクリン(以下、Tc)の注射剤の研究が行われたのであるが、局所反応が強いため、本来の内服剤で血中濃度の高く上昇する製剤の出現が期待されていた。はじめ Bristol 研究所に於て Tetracycline phosphate complex が発見され、Tetrex の商品名で製作された。この製品は従来のテトラサイクリン塩酸塩に比較し、同量使用の場合の特長をもっている。

- 1) 腸管よりの吸収がより確実で速かである。
- 2) 従つて血中への出現が早く、極めて高い血中濃度に達する。
- 3) 副作用が極めて少く、尙安定性がなく、有効血中濃度の持続が長い。
- 4) 生体内の全組織への移行が非常に良好である。特に髄液への移行量が大きい。

その後 Tc の磷酸化合物でなくとも単に混合物でも同様の効果がある事が明らかになり、Tc にヘキサ・メタ磷酸ソーダ (NaPO_3)₆ を混合した製品が作られるに至り之がブリストサイクリン-P (プリサイ-P) の略称で呼ばれている。我々はプリサイ-P の十二指腸に於ける吸収及び血中濃度に就いて些か検討したので報告する。

1. プリサイの組成及び性状

テトラサイクリンは次の化学構造式を有する。



4-Dimethylamino-1, 4, 4 a, 5, 5 a, 6, 11, 12a-octahydro-3, 6, 10, 12, 12 a-pentahydroxy-6-methyl-1, 11-dioxo-2-naphthacene-carboxamide hydrochloride

結晶塩酸テトラサイクリンは吸湿性の黄色結晶粉末であり、168~175°C で著明に脱色し、室温では 3.0~5.0 mg/ml まで水に溶解し、飽和液は pH 2.5~2.6 である。人工胃液中の溶解度は約 30 mg/ml で、磷酸混合物は pH 1.5~2.5 で室温で 3 日後に至るも力価は有意の減少がない。56°C で 30 日貯えるも生物学的活性は有意の減少なく 750~800 µg/mg であり、経口ではマウスで LD₅₀ 2, 500 mg/kg 以上である。本剤 1 カプセル中結晶塩酸テトラサイクリン 50 mg (力価) と 250 mg (力価) を含有し、メタ磷酸ナトリウムを各々 76 mg と 380 mg と含む。従来テトラサイクリンをアルミウム又はマグネシウム化合物からなる制酸剤と同時に服用すると消化管からの吸収が妨げられることが知られていた。それはアルミニウムやマグネシウムイオンが Tc と結合し、不溶性の化合物をつくるので吸収を悪くする。

又カルシウムや鉄イオンも同様に吸収を妨げるが、メタ磷酸ナトリウムがこれらのイオンと結合する事で Tc を化学的に保護し、消化管からの吸収がよくなり、速かに高い血中濃度に達し、組織内への移行をよくすると考えられる。

2. 実験方法

健康成人に就て、経口投与はコップ 1 杯の水と共に服用せしめ、確実に嚥下した事を確めた後 1, 2, 3, 6, 8 時間に採血し、使用菌株 NIHJ 大腸菌を使用し、川上培地で鳥居氏重層法で行つた。時に阻止帯前線を認める場合には阻止帯前線迄を測定した。

3. 実験成績

1) 健康人の Tetracycline 血中濃度

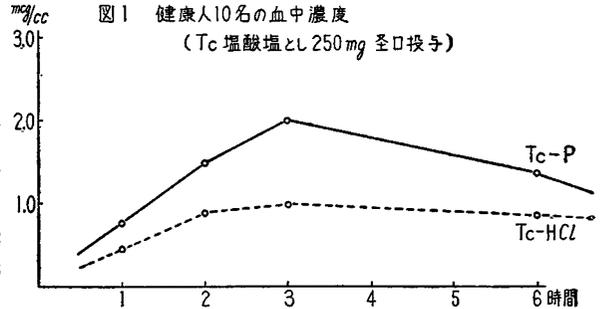
Tetracycline 塩酸塩とし 250 mg 力価の 1 カプセルを健康人 10 人に就いて同じ被験者に 6 日間の間隔をおいて Cross over を行つた。Tc-HCl は投与後 1, 2, 3, 6 時間で各々 0.33, 0.89, 1.09, 0.42 mcg/cc, Tc-P は 0.49, 1.45, 2.09, 1.33 mcg/cc と 1 時間では著しい差を認めないが、2 時間及び 3 時間では Tc-P が約 2 倍の高い血中濃度を示し、6 時間では 3 倍であつた。表 1 から判る通り、個人個人の血中濃度は動揺が著しく、血中濃度測定は種々の因子で影響をうけるから出来るだけ正確な数値を得るため、同一人について条件を同じくし薬剤を交互に投与して比較する方法、即ち Cross over study が必要とされる訳である。

表1を図に示すと、図2及び3の如く、peakが3時間目にあり、6時間に尚1.0mcg/cc以上の血中濃度を認める。

表1 人体に於ける Tetracycline の血中濃度
Tc-HCl Tc-P の同じ被検者に於ける Cross over
用量：1カプセル (Tetracycline 塩酸塩として
250mg 力価)

被検者	血清 1cc 当りの mcg 血中濃度の時間							
	1		2		3		6	
	HCl	PO ₄	HCl	PO ₄	HCl	PO ₄	HCl	PO ₄
	—	0.56	0.90	0.59	2.21	2.63	0.36	4.62
	0.37	0.92	0.91	3.02	0.83	4.35	0.27	1.43
	—	0.74	0.91	0.76	0.92	0.76	—	—
	0.37	—	1.00	0.93	0.38	0.93	—	—
	0.28	0.93	0.63	0.19	0.36	0.94	0.34	0.94
	0.50	0.76	0.90	3.82	0.90	5.21	1.00	2.13
	—	0.96	0.50	0.59	3.62	3.62	0.37	3.62
	0.92	—	0.37	0.93	0.37	1.48	—	0.58
	0.37	—	1.90	0.70	1.00	—	0.50	—
	0.50	—	0.63	0.93	0.38	0.93	1.38	—
平均	0.33	0.49	0.89	1.45	1.09	2.09	0.42	1.33

と 250 mg を投与し血中濃度を測定すると、図3の如く、我々の測定した8時間までには血中濃度の上に著しい差異を認めなかつた。この点臨床上使用する場合 250 mg 投与で充分効果のある事を示す。

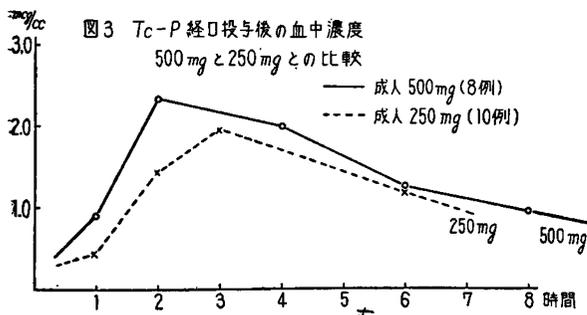
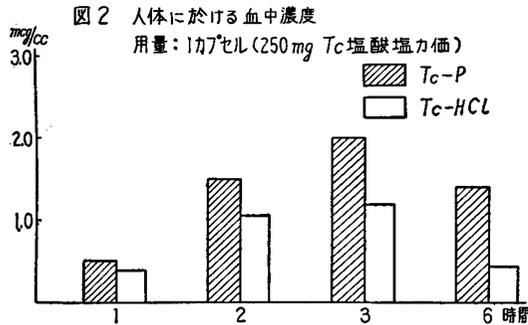


3) 食事による血中濃度の変化

健康成人3名に朝食前後各々30分に Tc-P 250mg を7日間の間隔をおき経口投与し、血中濃度を測定すると、表2の如く、1, 2, 3, 6時間で朝食前投与の場合は0.56, 0.96, 0.87, 0.52mcg/ccで朝食後投与の場合は0.13, 0.51, 0.54, 0.32mcg/ccと朝食前投与は最初の1時間で約4倍、2, 3, 6時間でも尚約1.5倍の高い血中濃度を示したことは、臨床上使用する場合空腹時投与

表2 食事による血中濃度の変化(Tc-P250mg)

被検者	朝食前投与 血中濃度の時間				朝食後30分投与 血中濃度の時間			
	1	2	3	6	1	2	3	6
	—	0.93	0.93	—	—	0.56	0.56	—
	0.92	1.19	0.94	0.94	—	0.38	0.56	0.40
	0.74	0.76	0.76	0.62	0.38	0.60	0.47	0.57
平均	0.5	0.96	0.87	0.52	0.13	0.51	0.54	0.37



2) Tetracycline 磷酸塩混合物投与後の血中濃度

健康成人を8名と10名の2群に分け Tc-P 500mg

する事の必要性を明らかにした。

4) 力価の日次変化

健康成人9名に Tc-P 250mg を投与し、血中濃度を測定し、残った血漿を-23°CのIce stockerで直ちに氷結1週間放置し、再び測定すると表3に示す如く試験測定日1, 2, 3, 6時間の血中濃度は0.44, 1.48, 2.29, 1.46mcg/ccのものが1週後は0.25, 0.97, 1.31, 0.64mcg/ccと力価の低下を認め、約42%の低下であつた。結果を図5に示した。

普通冷蔵庫(+50°C)に放置後測定したものは我々の使用しているものが共用のため頻回に開放される事によるためか大部分は測定し得なかつた。この点測定は幾多の報告者の述べている如く採血後直ちに血漿分

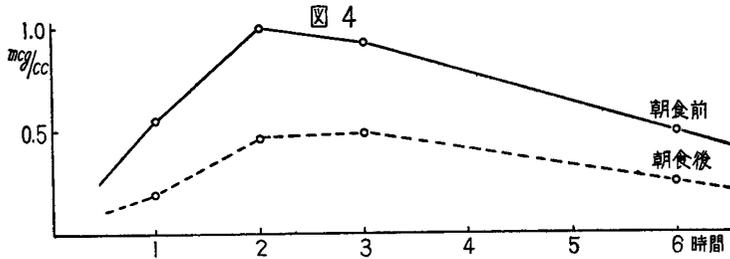
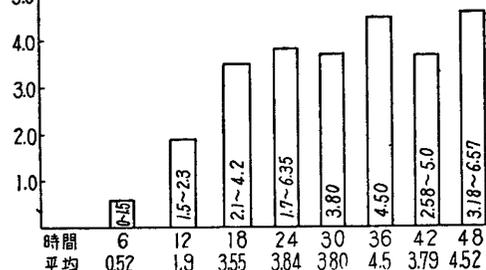


表3 力価の日次変化 (Tc-P 250 mg)

被検者	試験測定日				-23°C放置7日後			
	1	2	3	6	1	2	3	6
	—	0.76	0.56	0.50	—	0.73	—	—
	—	0.93	0.93	0.56	—	0.93	0.92	0.52
	—	0.93	0.93	0.73	—	0.56	0.56	0.50
	0.74	0.76	0.76	—	0.46	0.56	0.46	—
	0.76	3.82	5.21	2.13	0.52	3.22	2.06	0.46
	—	0.93	1.48	0.58	—	0.54	1.02	0.32
	0.96	0.59	3.62	3.62	0.46	0.56	3.60	1.64
	0.56	0.59	2.63	4.62	0.46	0.46	2.32	1.48
	0.92	3.02	4.35	1.43	—	1.18	0.72	0.92
平均	0.44	1.48	2.29	1.46	0.25	0.97	1.31	0.64

図6 Tc-Pの蓄積作用(毎6時間250 mg) 健康成人5例

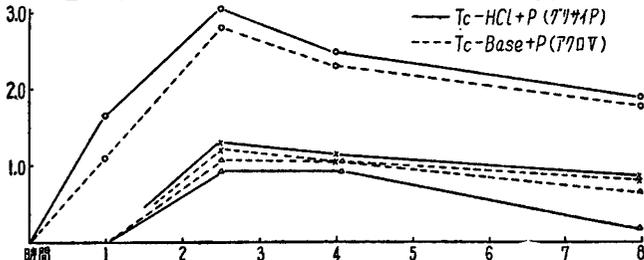


離し, Ice stocker (-23°C) で氷結, 採血日に測定する事が大切である。

5) Tetracycline 磷酸塩混合物の蓄積作用

健康成人5名に毎6時間 250 mg を投与し, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48時間と2日間6時間毎採血中

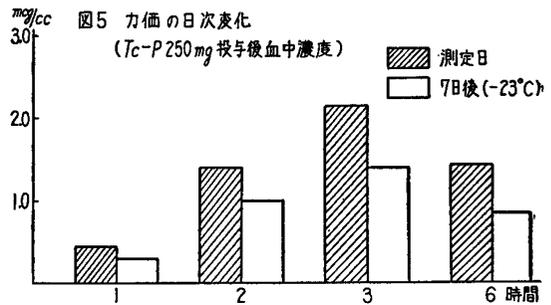
図7 Tc塩酸塩+P及びTc塩基+Pの血中濃度(健康成人3例のCross over)



濃度を見ると各々平均 0.52, 1.9, 3.55, 3.84, 3.80, 4.5, 3.79, 4.52 mcg/cc と蓄積作用の極めて著しい事を認めた。殊に 18 時間以後は 3 mcg/cc の高い血中濃度を見ることは他の抗生物質に見られない利点である(図6)。

6) Tc 塩酸塩磷酸混合物と Tc 塩基磷酸混合物の血中濃度比較

Tc-HCl+P と Tc-Base+P の血中濃度, 即ちブライサイ-P (万有) とアクロ-V (武田) とを健康成人3名に同量でCross overを行うと, 図7の如く, 両者の間には著しい血中濃度の差異を認めなかつた。尚アクロ-Vの



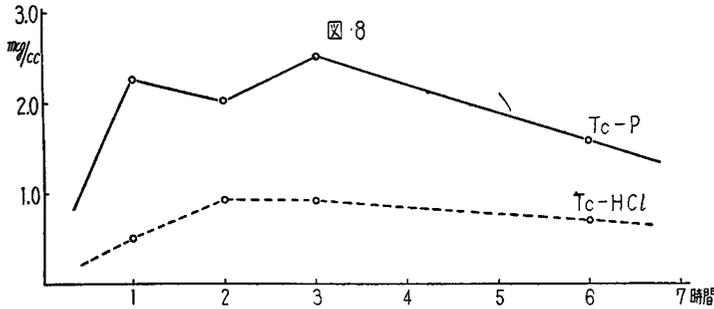
含む磷酸ナトリウム量はブライサイと同量であり, 従つてテトラサイクリンは塩酸塩でも塩基でも血中濃度の上に影響がないといえる。

7) 犬に於ける十二指腸内注入による血中濃度

体重 16.5 kg と 11.8 kg の 2 匹の犬を用い 7 日間の間隔で 250 mg 投与で Cross over を行つた。方法は犬をエーテル麻酔の下に固定し, 開腹後胃, 十二指腸間をクレンメで約 30 分止め, 直接十二指腸内へ薬剤を注入した。表4に示す通り, 明らかに Tc-P は高い血中濃度を示し, 最初の1時間約5倍, 2, 3, 6時間にも尚2倍の高い血中濃度を見る事は本剤が腸管で極めて迅速に確実に吸収されるといえよう。

表4 犬に於ける十二指腸内注入による血中濃度 (Cross over 250 mg) 血中濃度の時間

犬	1		2		3		6	
	HCl	PO ₄						
16.5kg	—	0.73	0.91	1.28	0.91	1.5	1.0	0.75
11.8kg	0.94	3.62	0.94	2.86	0.94	2.84	0.73	2.86
平均	0.47	2.18	0.93	2.07	0.93	2.62	0.86	1.81



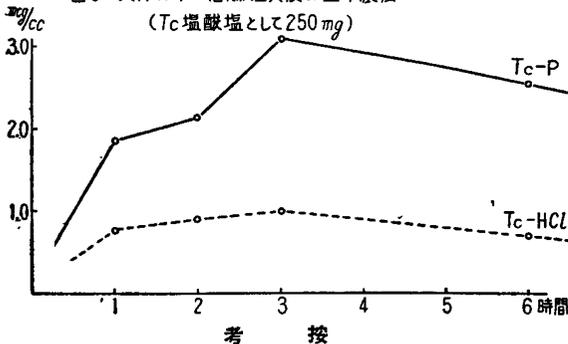
8) 十二指腸直接注入後の血中濃度

Tc 塩酸塩とし 250 mg を十二指腸ゾンデを用い、Tc-HCl 4名、Tc-P 3名の異なる被験者に注入後の血中濃度を1, 2, 3, 6時間に測定すると前者は平均 0.55, 0.85, 1.10, 0.65 mcg/ccで、後者は 1.73, 2.21, 3.19, 2.65 mcg/cc と経口投与時に比し高い血中濃度を示し、Tc-p は Tc-HCl の約3倍であった。この点に於ける実験同様の結果を認めた(表5, 図9)。

表5 十二指腸へ注入後の血中濃度 (Tc 塩酸塩とし 250 mg)

被検者	血中濃度の時間			
	1	2	3	6
Tc-HCl	0.56	0.93	0.56	—
	0.73	0.73	0.56	0.56
	0.93	1.23	1.36	1.20
	—	0.50	1.92	1.00
平均	0.55	0.85	1.10	0.68
Tc-P	2.30	3.62	3.62	2.30
	1.86	0.93	1.48	1.18
	1.02	3.86	1.48	1.82
平均	1.73	2.21	3.19	2.65

図9- 人体の十二指腸注入後の血中濃度 (Tc塩酸塩とし250mg)



Tetrex は胃腸管より吸収され、主として腎臓から排泄されるが、CRONK は12名に Tetrex と Tc 塩酸塩の 250 mg 等価量を投与し、24時間の尿中 Tc 排泄量を測

定し、Tetrex の平均 102.5 mg に対し対照では 58.0 mg に過ぎず、Tetrex がより完全に吸収されることを示すとしている。又 BUNN の131例の成績は Tc 250 mg 力価の Tetrex 内服後最初の1時間以内に 0.66 mcg/cc 以上の血中濃度を示すものは70%であるが、Tc 塩酸塩では僅かに45%に過ぎず Tetrex が

吸収が早いという。血中濃度も BUNN, CRONK 等の30例 250 mg 投与後 1, 3, 4, 8, 24時間の平均血中濃度は 0.90, 2.09, 1.61, 1.11, 0.20 mcg/cc であるに対し、Tc 塩酸塩 111例は 0.59, 1.20, 不検 0.97, 0.21 mcg/cc で最初の3時間は Tetrex の方が約2倍近い血中濃度を有し、8時間以後では両者間に差がないと述べている。藤井等も Tetrex は Tc 塩酸塩に比し血中への出現が早く血中濃度は4~5時間までより高い値を示す様であるが、最大値は 500 mg 内服で 2.6 mcg/cc 程度で Tc よりも甚だ高い値を示すとは言えないといっている。更に WELCH, WRIGHT 及び KIRSHAUM は Tc-HCl, Tc-Base, Tc 混合物の3者を30人に投与し表6の如く Tc 混合物は Tc-Base 及び Tc-HCl より

表6 250 mg 投与後30人の平均血中濃度 (WELCH, H., et al.,)

薬 剤	2時間	3時間	6時間	排泄量 (mg)
Tc-HCl	1.013 (0.222~2.478)	0.830 (0.204~2.400)	0.598 (0.162~2.340)	256
平均 mcg/cc				
Tc-Base	1.224 (0.228~2.808)	1.005 (0.360~2.190)	0.710 (0.162~1.500)	255
平均 mcg/cc				
Mixture	1.539 (0.240~3.330)	1.278 (0.300~2.400)	0.969 (0.342~1.740)	242.5
平均 mcg/cc				

表7 文献上の血中 Tc濃度と Tc-HCl の体液濃度 血清

DOWLING	経口 毎6時間 0.5 g	0.5~1 mcg/cc (2~3時間)
	経口 毎6時間 0.25 g	4 mcg/cc(3~4日) 2~4 mcg/cc(5日)
胆汁	ANDRIOLA 経口 毎6時間 0.5 g	7.4 mcg/cc(最高)
	ZASLOW, et al. 経口 0.5 g (術前)	0.78~200 mcg/cc (15人中5人不検出)
	PULASKI 静注 0.1, 0.25, 0.5 g (術前)	1.25~200 mcg/cc
前立腺液	BORSKI, et al. 静注 0.5 g	0.156~1.25 mcg/cc
髄液	SHMARTZER, et al. 経口 25~35mcg/kg 毎6時間	0.31~1.25 mcg/cc
	MILBERG et al. 経口 毎6時間 0.5 g	0.6 mcg/cc

も高い血中濃度を有すると結論している。又文献上に見られる血中の Tc 濃度と Tc-HCl の体液濃度を見ると極めてよく組織体液へ移行する事が認められる(表7)。従つて Tetrex の利点が腸管内で Tc が不溶性のアルカリ金属塩を作り利用されなくなるのを磷酸塩が阻止するのだとすれば磷酸混合物で充分である訳であり、我々の成績もその事実を裏書きするような満足すべき結果を得ている。

本剤の副作用については極めて稀であるが KAPLAN 等は 113 人の呼吸器及び尿路感染症に Tc-P を用い 5 例に副作用を認め、嘔吐、軽度嘔気、胃不快感、軽度下痢各 1 例に見た。これらの副作用は一時的で治療は継続され、1 日 500 mg 2 回投与のものばかりであつた。他の 1 例は 1 日 4 回 500 mg 投与の第 2 日目に腸運動亢進をみたものであり、1 日 250 mg 4 回のものには副作用はなかつた。CRONK の 131 例、KATZ の 4 例、は副作用なく、REIN は 18 例中 3 例に軽い腹痛あるいは悪心をみたという。即ち Tetracycline の副作用が一般に 7% あると言われるのに対し、更に少いといえる。この点迅速、而も確実に高い血中濃度の保持、副作用の稀少、更に臨床効果の著しい事は Tc-P の優秀性を示すものといえよう。

む す び

我々は Tetracycline 磷酸混合物、即ちブリサイ P (万有) を用い、各種の点から血中濃度を検討し、次の結論を得た。

1) 健康成人 10 人の Cross over で明らかに Tc-P が Tc-HCl よりも血中濃度が高く、しかも長く持続する事を認めた。

2) Tc-P 500 mg と 250 mg を投与した場合の血中濃度は著しい差を認めず、250 mg で充分臨床上有意の血中濃度を有する。

3) 食事による血中濃度の変化は食事前投与が食事後投与より高く、投与は空腹時に行うべきである。

4) Tc の力価は日次により変化するため血中濃度の測定は採血後直ちに行うがよい。

5) Tc-P は著しい血中蓄積作用を有し、毎 6 時間毎 250 mg 投与では 18 時間以後は 3 mcg/cc 以上を保持する点は他の抗生物質にも見られぬ利点である。

6) ブリサイ-P とアхро-V の間には、即ち Tc 塩酸塩磷酸混合物と Tc 塩基磷酸混合物の間に血中濃度の著しい差がない。

7) 十二指腸内直接注入後の血中濃度は動物実験及び健康成人で明らかに Tc-P は Tc-HCl よりも吸収が迅速であり、且つ高い血中濃度を有し、経口投与の場合よりも高かつた。この点本剤の腸管からの吸収の妥当性を裏付けるものである。

本実験に種々の御協力を得た当院小児科 市橋博士に謝意を表し、薬剤提供をうけた万有製薬株式会社の厚意に感謝する。尙本論文の一部は化学療法学会第 4 回東日本学会総会で発表した。

文 献

- 1) PRIGOT, A., *et al.* : A. M. & C. T. 4 (5), 287, 1957
- 2) WELCH, H., *et al.* A. M. & C. T. 4 (5), 293, 1957
- 3) REIN, C. R., *et al.* A. M. & C. T. 4 (7), 422, 1957
- 4) WELCH, H., *et al.* : A. M. & C. T. 4 (7), 414, 1957
- 5) PULSKI, E. T., *et al.* : A. M. & C. T. 4(7), 408, 1957
- 6) KAPLAN, M. A., *et al.* A. M. & C. T. 4 (2), 99, 1957
- 7) PUTNAM, L. E. A. M. & C. T. 4 (8), 470, 1957
- 8) 藤井良知, 外 : 医人 6 (3), 1, 1957