Kanamycin の腸管内吸収に及ぼす諸種併用物質の影響について

李　文　遠
昭和医科大学薬理学教室（主任　角尾　滋教授）
昭和医科大学小児科学教室（主任　内村良二教授）

（昭和 35 年 12 月 17 日受付）

緒　言

Kanamycin（以下，KM と略記）は梅沢博士等によつて発見された純国産の *Streptomyces kanamyceticus* の作る新抗生物質であり[1]，グラム陽性菌並びに陰性菌に強い抗菌性を有し，此等各種疾患の治療に使用されている現況である。本剤の一般的に使用されている製剤は，硫酸塩（Kanamycin monosulfate）であり，筋注した場合には注射後短時間内に高血中濃度が得られ，これに平行して尿中にもよく排泄され（注射後24時間以内に約40～50.0％），又諸臓器，特に腎，肺，脾にもよく移行するが，肝への移行は低いことが明らかにされている[2),3)]。

内服した場合は Streptomycin と同様吸収は困難であり，竹内，梅沢等[3)]の家兎に 400.0 mg/kg 経口投与した場合の血中濃度は 5～10.0 mcg/ml であるという成績の報告があるが，今日迄大腸内投与後における吸収態度について検討した成績をみない。

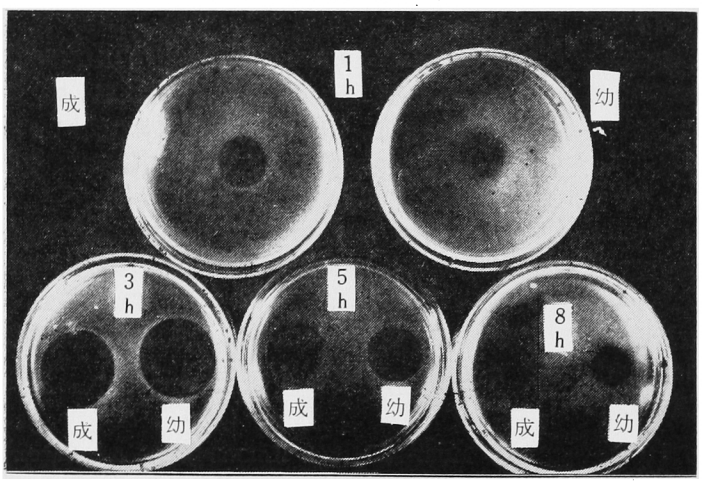


写真 1　Kanamycin 経口投与（250 mg/kg）家兎血液の枯草菌（PCI 株）に対する発育阻止状況（平板濾紙法）

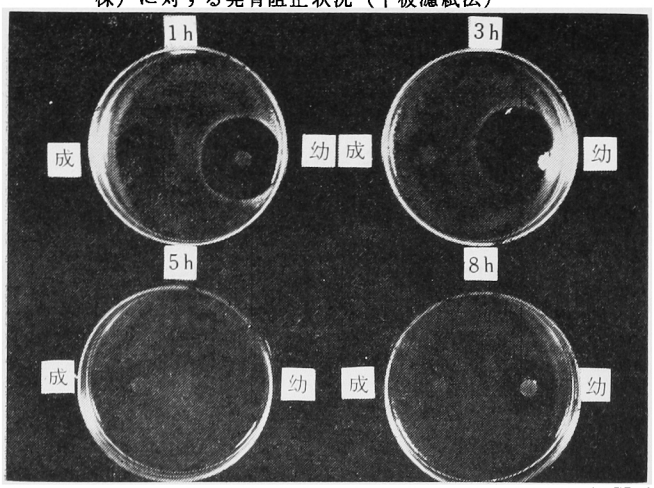


写真 2　Kanamycin 注腸（250 mg/kg）家兎血液の枯草菌（PCI 株）に対する発育阻止状況

既に本学薬理学教室においては，各種薬剤の大腸内吸収に関する研究の一環として，Penicillin[4)]，Streptomycin[5)]，Chloramphenicol[6)] 等の抗生物質と各種併用物質投与の吸収に及ぼす影響について研究し，一連の有意義な成果を報告してきたところである。

私は以上の各種抗生剤の吸収状況と比較する目的で，KM の家兎大腸内投与並びに経口投与を行ない，さらに KM の吸収に及ぼす各種併用物質の影響及び成熟，幼若2群の家兎を使用し，KM 吸収態度の年令的差異についても検討し，一連の成績を収めることが出来たので以下報告したいと思う。

実験 I　大腸内投与の場合

実験材料並びに方法

使用家兎…健常成熟家兎，体重 1.8～3.0 kg。
健常幼若家兎，体重 500～700 kg。

実験に使用した KM…内服，注腸いずれも注射用硫酸 KM 1.0 mg，702～705 mcg 含有のものである。

注腸法…試験家兎を固定器に背臥し，生理食塩水に KM を溶解し，10.0 ml 中に 250.0 mg/kg が含まれるようにし，灌腸器によつて徐々に肛門部より注入，以後肛門部を閉鎖して可及的注入液の流出を防いだ。

採血時間…投与後 1, 3, 5, 8 時間の4回。

併用物質の種類…生牛胆汁, 加熱牛胆汁, 生豚胆汁, 加熱豚胆汁, 粗製牛胆汁粉末, Chol 酸, Glycochol 酸, Desoxychol 酸, Taurochol 酸, Chloral hydrate, Urethane, Glucosamine, ヘキサメタ燐酸ソーダ, 尿素, 葡萄糖, Sprase, Mintal。

血中含有量測定法 (写真 1, 2)…枯草菌 (PCI 株) を使用しての平板濾紙法による生物学的定量法[7] に従がつた。測定に際しては各群2匹の健常成熟, 幼若家兎を使用し, 含有量の比較は各検査時間における成績の2匹の平均をもつて行なつた。

実 験 成 績

A. KM 単独大腸内投与の場合 (第1表)

成熟家兎では血中濃度の peak は1時間, 1.22 mcg/ml で, 3時間値もほぼ同様の血中濃度を示し, 以後低下して8時間目には 0.65 mcg/ml となつている。

幼若家兎では1時間値は 3.75 mcg/ml で peak を示し, 3時間目も1時間値に近く 3.15 mcg/ml で, 8 時間目においても 1.79 mcg/ml であり, 1~8 時間目における血中濃度は成熟家兎の約3倍になつている。

以上, KM は大腸内投与によつて吸収され, 血中に明らかに移行するが, この際の吸収態度は成熟家兎に比較して, 幼若家兎の方が良好であるという結果が得られたことになる。

B. KM の大腸内吸収に及ぼす各種動物胆汁併用の影響 (第1表)

生並びに加熱 (100°C 30 分) 牛, 豚胆汁及び粗製牛胆汁粉末溶解液併用時の KM 血中濃度は, 以下の如くであつた。

1) 生牛胆汁 0.25 ml/kg 併用の場合

成熟家兎では 1~8 時間目迄血中濃度は単独注入時の値と大差なく, 幼若家兎においては 1~5 時間目迄著しく血中濃度は上昇し, peak は3時間目の 9.35 mcg/ml で, 単独注入時の約3倍である。

2) 生牛胆汁 1.0 ml/kg 併用の場合

成熟家兎の1時間値は 7.0 mcg/ml で著しく上昇し, 単独注入時の5倍強となり, 3時間目においては約3倍となつている。幼若家兎では各検査時間いずれも単独例の3倍以上の血中濃度で peak は3時間目の 11.06 mcg/ml で, 生牛胆汁 0.25 ml 併用時に比較して, 8 時間値 (6.75 mcg/ml) が著しく高い。

3) 加熱牛胆汁 1.0 ml/kg 併用の場合

成熟, 幼若家兎いずれも各検査時間における血中濃度は, 生牛胆汁の同量併用の成績に近似し, 成熟家兎の peak は1時間目の 7.43 mcg/ml, 幼若家兎の peak は3時間目の 11.36 mcg/ml である。

4) 生豚胆汁 0.25 ml/kg 併用の場合

成熟家兎においては生牛胆汁の同量併用時と同様, KM 単独注入時に比較して, いずれの検査時間においても血中濃度の上昇を認めず peak は 1 時間値の 1.54 mcg/ml である。

幼若家兎においても成熟家兎と同様の傾向で, peak は1時間目の 3.39 mcg/ml である。

5) 生豚胆汁 1.0 ml/kg 併用の場合

成熟家兎では 0.25 ml/kg 併用の場合と異なり, peak の1時間値は 2.95 mcg/ml で, 単独注入時の 2 倍に上昇し, 3, 5 時間目においても単独注入時に比較して高くなつている。

幼若家兎においても 1 時間値が著明に上昇し 51.6 mcg/ml で peak を示し, 3 時間目以後は単独注入時とほぼ同様な血中濃度を示した。

6) 加熱豚胆汁 1.0 ml/kg 併用の場合

成熟家兎では単独注入時に比較して, 1~8 時間目迄血中濃度は上昇し, peak は 1 時間目の 4.27 mcg/ml で, 3 時間目にも 3.05 mcg/ml と上昇を示しているが, この peak は加熱牛胆汁の同量併用時の値には及ばない。

幼若家兎においても単独注入時に比較して, 1 時間値は上昇し 6.76 mcg/ml となつているが, 以後 3~8 時間目は単独注入時と比較して大差をみない。

7) 粗製牛胆汁粉末 0.3 g/kg 併用の場合

成熟家兎では 1~5 時間目迄単独注入時に比較して約2倍の上昇を示し, peak は 1 時間目の 2.84 mcg/ml であるが, 幼若家兎においては 1~8 時間目迄単独注入時に比較し, 大差は認められない。

C. KM の大腸内吸収に及ぼす各種胆汁酸製剤併用の影響 (第1表)

1) Chol 酸 0.3 g/kg 併用の場合

成熟家兎の血中濃度は1時間, 4.07 mcg/ml と単独注入時に比較して, 明らかに高く以後8時間目迄上昇傾向がみられる。

幼若家兎では単独注入時に比較して, 1~8 時間目迄著変を認めず peak は1時間の 3.86 mcg/ml である。

2) Glycochol 酸 0.3 g/kg 併用の場合

成熟家兎の1時間値は 5.16 mcg/ml で著明な上昇を示し, 単独注入時の1時間値に比較して約4倍となり, 3, 5時間目は単独注入時の約2倍となつている。幼若家兎においても血中濃度は上昇傾向を辿り, peak は1時間目の 6.65 mcg/ml で, 5, 8 時間目においても単独注入時の約2倍の血中濃度を維持している。

3) Desoxychol 酸 0.3 g/kg 併用の場合

成熟家兎の peak は 1 時間目の 2.30 mcg/ml で,

第1表 Kanamycin と各種併用物質大腸内投与後の血中濃度

投与物質及び量	家兎 No.	体重 (g)	血中濃度 mcg/ml 1時間平均		3時間平均		5時間平均		8時間平均	
KM単独（成熟健常）	1	2,400	1.09	1.22	1.09	1.14	0.65	0.73	0.63	0.65
〃 〃	2	2,200	1.35		1.18		0.80		0.67	
KM単独（幼若健常）	3	600	4.20	3.75	3.30	3.15	2.60	2.42	2.23	1.79
〃 〃	4	500	3.29		3.00		2.23		1.35	
KM＋生牛胆汁	5	2,400	1.80	1.61	0.47	0.60	0.79	0.72	0.42	0.37
0.25 ml/kg	6	2,300	1.42		0.73		0.64		0.31	
	7	600	6.50	7.50	8.40	9.35	7.20	8.10	2.80	2.24
	8	580	8.50		10.30		9.00		1.67	
KM＋生牛胆汁	9	2,400	6.90	7.00	3.20	3.40	1.00	1.19	0.74	0.82
1.0 ml/kg	10	2,300	7.10		3.60		1.38		0.90	
	11	620	6.50	8.40	10.90	11.06	8.40	8.20	6.90	6.75
	12	550	10.30		11.22		8.00		6.60	
KM＋加熱牛胆汁	13	2,350	7.05	7.43	2.90	2.85	0.72	0.93	0.54	0.62
1.0 ml/kg	14	2,200	7.80		2.80		1.13		0.69	
	15	620	7.90	8.20	10.40	11.36	7.84	8.17	8.26	7.34
	16	610	8.50		12.32		8.50		6.42	
KM＋生豚胆汁	17	2,200	1.62	1.54	0.71	0.82	0.60	0.71	0.36	0.45
0.25 ml/kg	18	2,400	1.46		0.92		0.82		0.53	
	19	600	2.15	3.39	1.05	2.44	2.18	2.70	1.90	1.72
	20	620	4.63		3.83		3.21		1.53	
KM＋生豚胆汁	21	2,300	2.27	2.95	0.97	1.57	0.46	1.21	0.30	0.51
1.0 ml/kg	22	2,400	3.63		2.16		1.96		0.82	
	23	550	4.08	5.16	3.20	3.79	1.85	2.24	0.57	0.86
	24	600	6.23		4.38		2.63		1.14	
KM＋加熱豚胆汁	25	2,400	3.90	4.27	2.13	3.05	0.71	1.68	0.38	1.10
1.0 ml/kg	26	2,600	4.63		3.96		2.64		1.32	
	27	540	6.20	6.76	2.65	4.04	1.35	2.86	1.34	1.83
	28	600	7.32		5.43		4.36		2.32	
KM＋粗製牛胆汁粉末	29	2,200	3.22	2.84	2.43	2.13	1.82	1.78	0.62	0.72
0.3 g/kg	30	2,100	2.46		1.82		1.74		0.82	
	31	670	2.90	3.47	3.40	3.51	2.30	2.47	1.13	1.53
	32	600	4.03		3.62		2.63		1.93	
KM＋Chol 酸	33	2,400	4.30	4.07	1.19	2.06	1.20	1.51	0.81	0.97
0.3 g/kg	34	2,300	3.83		2.93		1.82		1.12	
	35	620	3.10	3.86	3.10	3.65	3.30	3.66	1.11	1.97
	36	730	4.62		4.20		4.01		2.83	
KM＋glycochol 酸	37	2,200	5.50	5.16	2.33	2.78	1.16	1.76	0.80	1.02
0.3 g/kg	38	2,400	4.80		3.23		2.36		1.23	
	39	540	5.10	6.65	4.10	4.71	4.00	4.42	2.85	2.66
	40	600	8.20		5.32		4.83		2.46	
KM＋Desoxychol 酸	41	2,300	2.13	2.30	1.96	1.92	1.82	1.78	0.64	0.84
0.3 g/kg	42	2,400	2.46		1.87		1.73		1.04	
	43	560	3.83	4.05	3.60	3.15	3.02	2.78	1.82	1.93
	44	600	4.26		2.70		2.54		2.03	
KM＋Teurochol 酸	45	2,500	2.06	2.35	1.84	1.89	1.62	1.22	0.56	0.52
0.3 g/kg	46	2,600	2.63		1.93		0.82		0.48	
	47	540	3.26	3.05	2.24	2.44	2.03	1.99	1.93	1.78
	48	520	2.84		2.63		1.94		1.63	

第2表 Kanamycin と各種併用物質大腸内投与後の血中濃度

投与物質及び量	家兎 No.	体重 (g)	血中濃度 mcg/ml 1時間平均		3時間平均		5時間平均		8時間平均	
KM 単独 (成熟健常)	1	2,400	1.09	1.22	1.09	1.14	0.65	0.73	0.63	0.65
〃 〃	2	2,200	1.35		1.18		0.80		0.67	
KM 単独 (幼若健常)	3	600	4.20	3.75	3.30	3.15	2.60	2.42	2.23	1.79
〃 〃	4	500	3.29		3.00		2.23		1.35	
KM+Chloral hydrate	49	2,400	4.70	4.66	1.13	1.73	0.49	1.09	0.60	0.76
0.5 ml/kg	50	2,300	4.62		2.32		1.68		0.92	
	51	600	6.70	7.66	5.80	6.82	5.72	6.08	2.43	2.84
	52	580	8.62		7.83		6.43		3.24	
KM+Urethane	53	2,400	10.0	7.90	7.00	6.10	6.70	4.65	5.80	3.70
1.0 g/kg	54	2.350	5.80		5.20		2.60		1.60	
	55	620	6.70	7.66	4.60	5.42	1.10	2.27	1.12	1.78
	56	650	8.62		6.23		3.43		2.43	
KM+Glucosamine	57	2,500	2.83	2.64	0.84	1.35	0.88	1.06	0.88	0.96
0.3 g/kg	58	2,600	2.44		1.86		1.23		1.04	
	59	600	5.50	5.87	2.85	3.05	1.56	1.99	1.01	1.62
	60	520	6.23		3.24		2.42		2.23	
KM+ヘキサメタ燐酸ソーダ	61	2,200	2.43	2.53	2.06	2.00	1.82	1.63	1.02	1.50
0.3 g/kg	62	2,500	2.62		1.93		1.43		1.98	
	63	540	3.25	3.74	1.05	1.74	2.12	2.07	1.19	1.51
	64	600	4.23		2.43		2.01		1.82	
KM+尿素	65	2,300	1.85	1.90	1.12	1.38	1.12	1.03	0.54	0.58
2.0 g/kg	66	2,100	1.94		1.63		0.93		0.62	
	67	540	3.49	3.91	4.00	3.91	3.40	3.17	2.40	2.21
	68	600	4.33		3.82		2.93		2.02	
KM+葡萄糖	69	2,400	1.70	1.78	1.22	1.51	1.92	1.60	1.50	1.72
1.0 g/kg	70	2,300	1.86		1.79		1.28		1.94	
	71	560	4.20	4.84	4.90	4.58	3.20	3.01	0.63	1.24
	72	620	5.48		4.26		2.82		1.84	
KM+Sprase	73	2,300	3.82	3.53	2.42	2.20	2.12	1.99	1.75	1.69
5,000 u/kg	74	2,450	3.24		1.98		1.86		1.63	
	75	550	4.26	4.75	4.60	4.23	3.00	2.71	0.46	0.75
	76	620	5.23		3.86		2.42		1.03	
KM+Mintal	77	2,100	5.00	4.91	4.70	4.37	2.30	2.68	1.82	2.07
30.0 mg/kg	78	2,400	4.82		4.03		3.06		2.32	
	79	520	8.03	7.95	7.83	7.98	6.84	5.84	4.32	3.41
	80	550	7.86		8.12		4.83		2.49	

以後5時間目迄単独注入時の血中濃度より高くなつているが，幼若家兎においては peak は 1 時間目の 4.05 mcg/ml で，以後8時間目迄単独注入時に比較して，各時間僅かに上昇しているに過ぎない。

4) Taurochol 酸 0.3 g/kg 併用の場合

成熟家兎では Desoxychol 酸併用時の成績に近似し，peak は 1 時間目の 2.35 mcg/ml で，以後5時間目迄単独注入時の血中濃度より高く，幼若家兎においては peak は1時間値の 3.05 mcg/ml であるが，各時間いずれも単独注入時の成績とほぼ同様の結果に終つている。

D. 各種薬剤併用の KM 吸収に及ぼす影響 (第2表)

1) Chloral hydrate 0.5 ml/hg 併用の場合

成熟家兎の peak は1時間目の 4.66 mcg/ml で，単独注入時の約4倍，3時間目以後は著しく低下するが，なお単独の場合より僅かに高い。幼若家兎では 1～8 時間迄単独注入時の約2倍で，peak は 1 時間目の 7.66 mcg/ml である。

2) Urethane 1.0 g/kg 併用の場合

成熟家兎の peak 1 時間，7.90 mcg/ml は，本実験中の成熟家兎の血中濃度において最も高い値であり，3～8

時間目においても高い値がみられる。

幼若家兎では peak は1時間目の 7.66 mcg/ml，3時間目以後は左程の上昇を示さず，5，8 時間目においては単独注入時の成績に近似している。

3) Glucosamine 0.3 g/kg 併用の場合

成熟家兎では1時間値が単独注入時の約 2 倍の 2.64 mcg/ml，幼若家兎においても 1 時間値は単独注入時に比較して明らかに上昇するが (5.87 mcg/ml)，3 時間目以後においては単独注入時と大差を認めない。

4) ヘキサメタ燐酸ソーダ 0.3 g/kg 併用の場合

成熟家兎では 1～8 時間を通じ単独注入時の約2倍の値で，peak は 1 時間目の 2.53 mcg/ml である。幼若家兎では大差をみない。

5) 尿素 2.0 g/kg 併用の場合

成熟家兎では 1～5 時間目迄単独注入時に比較して，血中濃度は僅かに高くなり peak は1時間値の 1.90 mcg/ml である。幼若家兎では 1～8 時間目迄単独注入時に比較して，血中濃度の上昇はみられず peak は1時間値の 3.91 mcg/ml である。

6) 葡萄糖 1.0 g/kg 併用の場合

成熟家兎では単独注入時に比較して，1～8 時間目迄僅かな血中濃度の上昇を示すに過ぎず，peak は 1 時間目の 1.78 mcg/ml である。幼若家兎においても成熟家兎とほぼ同様の傾向がみられ，1～5 時間目迄単独注入時に比較して血中濃度は高く，peak は1時間目の 4.84 mcg/ml となつている。

7) Sprase 5,000 u/kg 併用の場合

成熟家兎の peak は1時間目の 3.53 mcg/ml で，単独注入時の peak の約3倍となり，以後8時間目迄約2倍の上昇を示している。

幼若家兎においては peak は1時間目の 4.75 mcg/ml で，3時間目も 4.23 mcg/ml と単独注入時に比較して明らかに上昇しているが，5，8 時間目においては，この傾向はなくなつている。

8) Mintal 30.0 mg/kg 併用の場合

成熟家兎の血中濃度は 1～8 時間目迄単独注入時の 3～4 倍に上昇し，peak は1時間目の 4.91 mcg/ml である。

幼若家兎においても約2倍以上の値となり，peak は 3 時間目の 7.98 mcg/ml となつている。

実験 II 経口投与の場合

大腸内投与の場合と比較する目的で，KM を経口投与し，同様に各種物質の併用をも試みた。

実験材料並びに方法

使用した成熟，幼若家兎並びに採血時間，血中濃度の測定法は大腸内投与時と同様である。経口投与法は KM 250.0 mg/kg を 10.0 ml の生理食塩水に含有されるように溶解，ネラトンカテーテルによつて，直接胃内に注入した。

併用物質としては生牛胆汁，生豚胆汁，粗製牛胆汁粉末，Glycochol 酸，Taurochol 酸，Glucosamine，ヘキサメタ燐酸ソーダ，葡萄糖，Urethane の9種類であり，各併用群いずれも2匹の家兎を使用，血中濃度の比較は各検査時間における2匹の平均値をもつて行なつた。

実験成績

A. KM 単独経口投与の場合 (第3表)

成熟家兎では 1～8 時間目迄左程の変化のない血中濃度が持続し，2.10～3.13 mcg/ml であり，幼若家兎では peak は 1 時間目の 2.09 mcg/ml であつたが，以後 3～8 時間目の血中濃度は 1.27～1.74 mcg/ml であり，同時間の成熟家兎の血中濃度に比較して，いずれも低く成熟家兎の血中濃度は，幼若のそれより高い傾向を示している。

B. 各種動物胆汁併用の影響 (第3表)

1) 生牛胆汁 1.0 ml/kg 併用の場合

成熟家兎では1時間目から単独投与時に比較して，可成り高い血中濃度が得られ (3.79 mcg/ml)，peak は 3 時間値の 4.98 mcg/ml であるが，5 時間目以後は単独投与時よりむしろ低下している。幼若家兎では成熟家兎と同様1時間目から単独投与時に比較して，血中濃度は高く (3.41 mcg/ml)，peak は3時間値の 3.63 mcg/ml，5 時間値は 1.81 mcg/ml で単独時より僅かに高くなつている。

以上，成熟，幼若家兎いずれも 1.0 ml/kg の生牛胆汁併用によつて，1，3 時間目の血中濃度は著しく上昇するが，成熟家兎にこの傾向が強い結果が得られた。

2) 生豚胆汁 1.0 ml/kg 併用の場合

成熟家兎では生牛胆汁の同量併用時の血中濃度に類似した成績であり，1，3 時間目の値は単独時より高く，peak は3時間値の 3.72 mcg/ml で5時間目以後は単独時よりむしろ低下している。幼若家兎でも生牛胆汁の同量併用時と同様の血中濃度を示しているが，peak の 3 時間値は 4.56 mcg/ml で，生牛胆汁 1.0 ml/kg 併用時よりむしろ高く，5 時間値の 2.68 mcg/ml は単独投与時の 1.57 mcg/ml より高くなつている。

以上，成熟，幼若家兎いずれも 1.0 ml/kg の生牛並びに豚胆汁の併用によつて単独使用時に比較して，1，3 時間目の血中濃度は著しく上昇する結果が得られたことになる。

3) 粗製牛胆汁粉末 0.3 g/kg 併用の場合

成熟家兎では peak は1時間値の 2.93 mcg/ml であり，単独使用の同時同値に比較して，僅かに高くなつて

第3表 Kanamycin と各種併用物質経口投与後の血中濃度

投与物質及び量	家兎 No.	体重 (g)	血中濃度 mcg/ml 1時間平均	3時間平均	5時間平均	8時間平均
KM 単独 (成熟健常)	81	2,400	1.82 } 2.15	3.74 } 2.69	3.68 } 3.13	2.72 } 2.10
〃 〃	82	2,200	2.48 }	1.64 }	2.58 }	1.48 }
KM 単独 (幼若健常)	83	600	1.46 } 2.09	2.19 } 1.74	2.03 } 1.57	0.86 } 1.27
〃 〃	84	500	2.72 }	1.28 }	1.10 }	1.68 }
KM+生牛胆汁	85	2,650	4.26 } 3.79	5.12 } 4.98	2.24 } 2.68	1.08 } 1.59
1.0 ml/kg	86	1,900	3.31 }	4.83 }	3.12 }	2.10 }
	87	480	4.00 } 3.41	3.16 } 3.63	2.00 } 1.81	1.06 } 1.14
	88	560	2.82 }	4.10 }	1.62 }	1.21 }
KM+生豚胆汁	89	2,300	3.61 } 3.27	4.24 } 3.72	3.10 } 2.96	2.00 } 1.62
1.0 ml/kg	90	2,100	2.92 }	3.20 }	2.82 }	1.23 }
	91	620	4.03 } 3.10	5.12 } 4.56	2.26 } 2.68	1.06 } 1.03
	92	470	2.16 }	4.00 }	3.09 }	1.00 }
KM+粗製牛胆汁粉末	93	2,100	1.62 } 2.93	2.06 } 2.00	2.12 } 2.25	1.32 } 1.12
0.3 g/kg	94	2,050	4.24 }	1.93 }	2.37 }	0.92 }
	95	490	3.21 } 2.06	1.32 } 2.09	2.20 } 1.64	1.00 } 1.01
	96	600	0.00 }	2.86 }	1.08 }	1.02 }
KM+Glycochol 酸	97	1,800	3.00 } 2.04	3.62 } 3.04	1.82 } 1.93	0.96 } 0.98
0.3 g/kg	98	1,960	1.08 }	2.46 }	2.04 }	1.00 }
	99	620	2.73 } 2.28	1.24 } 1.83	1.62 } 1.27	0.72 } 1.02
	100	580	1.83 }	2.41 }	0.91 }	1.32 }
KM+Taurochol 酸	101	2,600	2.92 } 2.97	4.16 } 3.24	3.62 } 3.32	2.26 } 1.54
0.3 g/kg	102	2,900	3.01 }	2.32 }	3.01 }	0.82 }
	103	680	1.93 } 1.42	3.12 } 2.63	0.82 } 1.72	1.20 } 1.13
	104	510	0.90 }	2.13 }	2.61 }	1.06 }
KM+Glucosamine	105	2,750	2.21 } 3.07	6.21 } 6.01	1.62 } 2.43	1.00 } 1.71
0.3 g/kg	106	2,100	3.92 }	5.81 }	3.24 }	2.41 }
	107	750	5.24 } 4.13	7.62 } 7.12	3.61 } 8.87	3.08 } 2.16
	108	600	3.02 }	6.61 }	4.13 }	1.24 }
KM+ヘキサメタ燐酸ソーダ	109	2,250	6.21 } 5.42	5.61 } 4.77	4.21 } 3.65	2.03 } 2.01
0.3 g/kg	110	1,800	4.62 }	3.92 }	3.08 }	1.98 }
	111	450	7.23 } 6.21	4.16 } 3.08	2.42 } 2.37	2.00 } 1.54
	112	620	5.18 }	2.00 }	2.31 }	1.08 }
KM+葡萄糖	113	2,600	2.00 } 1.41	1.30 } 1.71	1.00 } 0.91	±
1.0 g/kg	114	2,300	0.82 }	2.12 }	0.82 }	—
	115	560	1.62 } 1.97	2.00 } 1.91	2.08 } 1.50	1.00
	116	600	2.32 }	1.82 }	0.92 }	±
KM+Urethane	117	1,900	1.62 } 2.11	2.42 } 2.82	2.01 } 1.42	1.82
2.0 g/kg	118	1,750	2.60 }	3.21 }	0.82 }	—
	119	450	1.23 } 1.70	2.31 } 1.62	1.43	0.86
	120	700	2.16 }	0.92 }	±	—

いるが，以後はむしろ低下している。幼若家兎は3時間値の 2.09 mcg/ml，5 時間値の 1.64 mcg/ml が単独使用時に比較して，僅かに高くなつているが，1，8 時間値はむしろ僅かに低くなつており，粗製牛胆汁粉末 0.3 g/kg の併用では成熟，幼若家兎いずれにおいても KM の吸収は殆んど促進されない。

C. 胆汁酸製剤併用の影響（第3表）

1) Glycochol 酸 0.3 g/kg 併用の場合

成熟家兎では peak は3時間値の 3.04 mcg/ml で単独使用時に比較して，僅かに上昇している以外，1，5，8 時間値はむしろ低下している。幼若家兎の 1～8 時間値は 1.02～2.28 mcg/ml であり，単独使用時と大差をみない。

2) Taurochol 酸 0.3 g/kg 併用の場合

成熟家兎では peak は3時間値の 3.24 mcg/ml で1時間 (2.97 mcg/ml), 5 時間 (3.32 mcg/ml) とも単独使用時に比較して, 高くなつている。幼若家兎では peak の3時間値 2.63 mcg/ml が, 単独使用時間値に比較して僅かに上昇している以外大差を認めない。

以上, 胆汁酸製剤中 Glycochol 酸, Taurochol 酸, 0.3 g/kg 併用時の吸収促進作用は, 成熟, 幼若家兎いずれも3時間目に現われるが, 他の時間においては明らかではない。

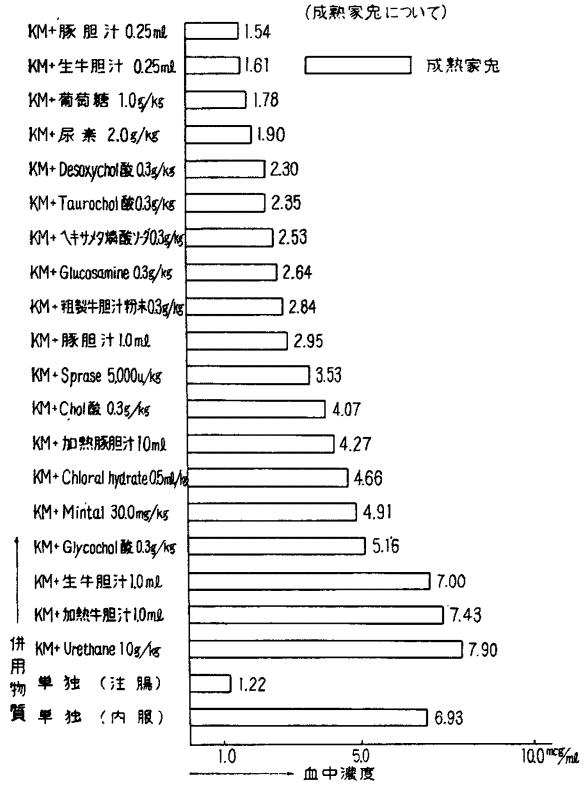
D. 各種薬剤併用の KM 吸収に及ぼす影響(第3表)

1) Glucosamine 0.3 g/kg 併用の場合

成熟家兎では peak は3時間目の 6.01 mcg/ml で, 単独使用時の約 2.5 倍となり, 1 時間値も 3.07 mcg/ml で高くなつているが, 5, 8 時間値はむしろ低くなつている。幼若家兎では peak は3時間値の 7.12 mcg/ml で, 単独使用時の約4倍に上昇し, 成熟家兎の peak にまさり, 1, 5 時間値も単独使用時の 2～3 倍に高くなつている。

2) ヘキサメタ燐酸ソーダ 0.3 g/kg 併用の場合

第1図 Kanamycin 各種併用物質大腸内投与後の血中濃度peak比較



成熟家兎では peak は1時間値の 5.42 mcg/ml で, 3時間値は 4.77 mcg/ml と夫々単独使用時の約2倍に上昇しているが, 5, 8 時間値には大差を認めない。幼若家兎では peak は1時間値の 6.21 mcg/ml で, 単独注入時の約3倍, 3時間値は 3.08 mcg/ml で約2倍に上昇, 5, 8 時間値も単独注入時より高くなつている。

3) 葡萄糖 1.0 g/kg 併用の場合

成熟家兎では peak は3時間値の 1.71 mcg/ml で, 1 時間, 1.41 mcg/ml, 5 時間, 0.91 mcg/ml はいずれも単独使用の同時間値に比較して低下しており, 8 時間値も1匹痕跡, 1匹陰性で血中濃度の持続時間も短縮された感がある。幼若家兎は 1～5 時間目迄は単独使用時の血中濃度と大差なく, 8時間目1匹痕跡, 他は 1.0 mcg/ml で成熟家兎と同様血中濃度の持続時間が短縮されている。

4) Urethane 2.0 g/kg 併用の場合

成熟家兎では 1～5 時間目迄単独使用時に比較して大差なく, 8 時間目1匹陰性となり, 血中濃度持続時間の短縮傾向がみられる。

幼若家兎では peak は 1 時間目の 1.70 mcg/ml で単独使用時の 2.09 mcg/ml より低く, 3, 5 時間目においても同様に単独使用時より低くなつており, 8 時間目1匹陰性で成熟家兎と同様血中濃度持続時間の短縮傾向がみられる。

総括

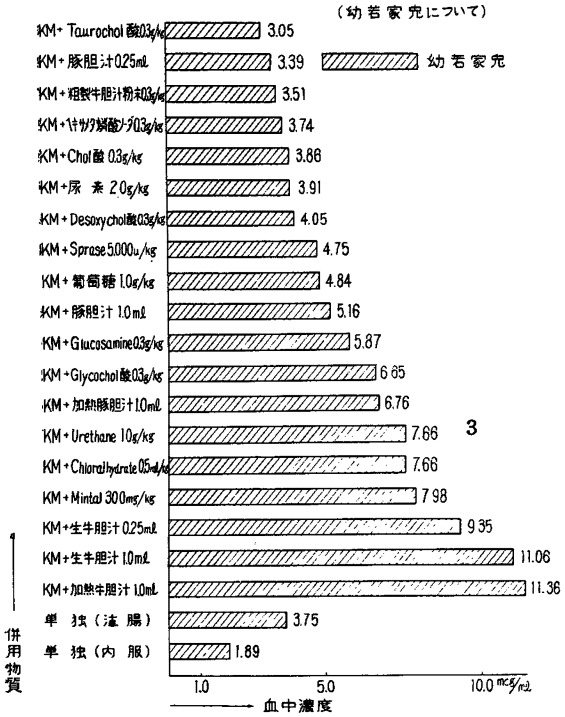
KM の消化管内吸収とこれについての動物の年令差の影響を検討する目的で, 成熟, 幼若家兎を使用し KM 単独注腸及び経口投与を行ない, 次いで, 両者に各種物質の併用を試み, KM の消化管内吸収に如何に影響するかを追求し, 次の結果を得た (第1, 2, 3 図)。

KM 注腸時においては成熟健常家兎では, 内服時に比較して各検査時間の血中濃度は低く, 健常幼若家兎では逆に内服時より高い血中濃度の持続を証明した。

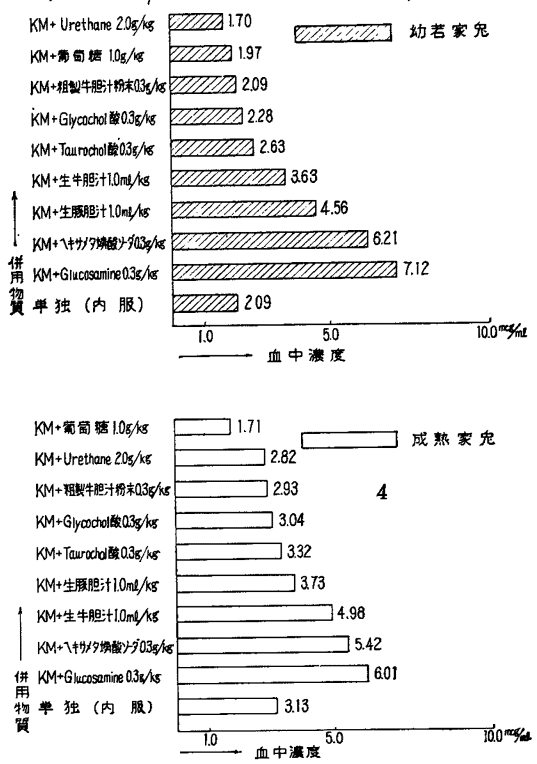
経口投与時においては成熟健常家兎の血中濃度は1～8時間を通じほぼ同値を維持し, 幼若家兎では成熟家兎に比較して各時間いずれも低値であつた。

KM は諸氏の実験成績によると Streptomycin と同様, 腸管内からの吸収は不良である抗生物質とされ[3], 又 Dihydrostreptomycin の大腸内投与を行なつた武藤[6]の成績によると (1 回 200 mg 注入), 成熟健常家兎血中濃度の peak は 30 分～1 時間目にあり, 0.45～0.96 mcg/ml で, 6 時間目には痕跡陽性となることを報告しているが, 今回の KM 使用量は以上の用量の 2.5 倍であることを考慮すると,

第2図 Kanamycin 各種併用物質大腸内投与後の血中濃度 peak 比較
（幼若家兎について）



第3図 Kanamycin と各種併用物質経口投与時の血中濃度 peak 比較



Dihydrostreptmycin と略々類似した吸収態度を示したことになるかと思う。

抗生物質の投与法と吸収態度について検討した私等協同研究者は，内服時においては成熟動物の血中並びに諸臓器内濃度は，幼若動物のそれよりも高くなることを Chloramphenicol[6], Oleandomycin[8], Penicillin[9], Sulfa 剤[10]について証明しており，又一方注腸時においては，以上の成績とは逆に幼若家兎の血中諸臓器，胆汁，尿中濃度の高くなることは最近谷野[17]が Chloramphenicol を使用して証明した所であり，KM の場合も内服及び注腸時の吸収態度に Chloramphenicol 使用時と類似の傾向の見られることが，今回の実験から明らかになつたわけである。

各種動物胆汁併用注腸時の KM 吸収は，まず生牛胆汁 0.25 ml/kg 併用時においては，成熟家兎では血中濃度の上昇を示さず，幼若家兎の血中濃度は著明に上昇し peak は単独注入時の約3倍となり 1～8 時間目迄，2～4 倍の値を示す。1.0 ml 併用時においては，成熟家兎においても peak は著しく上昇，単独注入時の約6倍となり，幼若家兎においても peak は3倍以上に上昇しており Chloramphenicol, Streptomycin 等と生牛胆汁 1.0 ml 併用時の成績に類似している。内服時に生牛胆汁と併用の場合においても成熟，幼若いずれも peak は単独時に比較して高くなるが，その程度は注腸併用時に比較して，遙かに低い結果であつた。

山蔭[11]は各種 Sulfa 剤と 1.0 ml/kg の生牛胆汁の同時内服を行なつた場合の家兎血中濃度は，単独投与時に比較して，その程度の低いことを報告している。

加熱牛胆汁併用注腸時においても生牛胆汁併用時とほぼ同様に peak は上昇し，幼若家兎では 1～8 時間目迄著明な血中濃度の上昇をみている。

生豚胆汁 0.25 ml 併用時においては，成熟，幼若いずれも血中濃度の上昇は見られず，1.0 ml 併用によつて，成熟，幼若の peak は約2倍に上昇する。

加熱豚胆汁 1.0 ml 併用によつても，ほぼ同様の成績であつた。この点 Chloramphenicol 使用時の成績に類

似している。

粗製牛胆汁粉末 0.3 g/kg 併用の場合は成熟家兎の血中濃度が 1～5 時間目迄，単独注入時の 2 倍に上昇するが，幼若家兎では単独注入時の 2 倍に上昇するが，幼若家兎では単独注入時とほぼ同値を示し，内服時の併用においても単独時に比較して上昇を認めない。

生牛胆汁と Penicillin[4]，Streptomycin[5]，Chloramphenicol[6]，各種 Sulfa 剤[11),12)]，INAH[13)] と同時注腸の場合，明らかに吸収の促進する結果が教室の各位によつて，確められているが，KM を使用しても，同様の結果が得られたことになり，特にこの傾向は幼若家兎に著明であつたが，内服時の併用においては，この種吸収促進の程度は注腸時に比較して一般に軽度であつた。

Chloramphenicol と粗製牛胆汁粉末併用の注腸時においては，幼若家兎の血中濃度はかなり上昇することを谷野は報告しているが，KM においてはこの種傾向は明らかでなかつた。

各種胆汁酸併用注腸の場合 Chol 酸，Glycochol 酸では 0.3 g/kg 併用時に成熟家兎の peak は単独注入時の 3～4 倍に上昇し，幼若家兎では上昇の程度は低く，Desoxychol 酸，Taurochol 酸併用時においても成熟家兎の血中濃度は僅かながら上昇する程度であり，幼若家兎ではこの種傾向は明らかでなく，この点著明な血中濃度の上昇を示した。Chloramphenicol[6)] 同時注腸時の成績に比較して異なつている。

Glycochol 酸，Taurochol 酸同時内服によつては，成熟，幼若家兎いずれの血中濃度にも著変を認めなかつた。

山蔭[11)]は Taurochol 酸は Sulfaisoxazole, Sulfisomidine, Sulfanilylbutylurea の経口並びに注腸時に吸収を促進させ，Glycochol 酸には経口，注腸時ともに吸収抑制作用のあることを報告しているが，KM 内服時の吸収に対しては無影響であつた。

Chloral hydrate 0.5 ml/kg の併用注腸によつて成熟幼若家兎いずれの KM 血中濃度も上昇し，peak は成熟家兎では約 4 倍，幼若家兎では約 2 倍となり，この点各種 Penicillin[4)]，Streptomycin[5)]，Chloramphenicol[6)]，Sulfa 剤[11),12)]と併用時の成績と一致している。

Urethane の併用によつても Chloral hydrate と同様著しい KM 血中濃度の上昇がみられ，この点武藤の Streptomycin との併用時に比較して，その吸収促進程度が著明のようであり，Chloramphenicol と併用した場合の成績に類似している。同時内服によつては成熟，幼若いずれの血中濃度も上昇を示さなかつた。

Tetracycline[14～17)]，INAH，PAS[18)] 等と内服併用した場合に血中濃度を高め Chloramphenicol との併用注腸によつても同様の傾向の現われる Glucosamine，ヘキサメタ燐酸ソーダと KM の同時注腸の場合は，成熟，幼若いずれも軽度の血中濃度の上昇をみたに過ぎなかつたが，同時内服によつては，著しい血中濃度の上昇を示し，peak は成熟家兎では約 2 倍，幼若家兎では約 3 倍となり，KM の内服後の吸収に対して以上の両製剤は著明に，促進的に作用することが明らかになつた。

尿素 2.0 g/kg 注腸時においては，成熟，幼若家兎の KM 血中濃度の peak は，僅かに上昇する以外著変を認めない。

葡萄糖 1.0 g 併用時においては，成熟家兎の血中濃度には著変はみられず，幼若家兎では 1～3 時間目迄軽度の血中濃度の上昇をみている。武藤[5)]は Dihydrostreptomycin と葡萄糖の同時注入を行ない，成熟家兎の血中濃度について検査し，著変の無かつたことを報告しているが，KM によつても同様の結果が得られたことになる。葡萄糖との同時内服によつては，成熟，幼若いずれの血中濃度にも著変を認めない。

Sprase 5,000 u/kg の同時注腸は，成熟，幼若いずれの場合も KM の血中濃度を僅かに高め，Mintal (Penthobarbital) の併用の場合は，著明に血中濃度は上昇し，peak は成熟，幼若いずれも単独注腸時の 4 倍を示した。

張[8)]は Mintal 30 mg/kg 静注によつて，麻酔状態におかれた家兎に phenoxymethyl penicillin を経口投与し，西平[7)]は同様の麻酔状態にあるラットに Oleandomycin を経口投与して，夫々の血中並びに諸臓器内濃度は，健常時に比較して低値であつたことを報告しているが，KM との同時注腸時においては，他の催眠剤 Urethane，Chloral hydrate 併用時と同様全く逆に吸収の促進されることが明らかにされたわけである。

結　論

1. KM の単独投与の場合注腸においては，幼若家兎の吸収が成熟家兎より良好であり，内服に際しては逆に成熟家兎の吸収が良好である。

2. 生牛胆汁の KM 吸収促進作用は，成熟家兎注腸時においては，0.25 ml/kg では明らかでなく 1.0 ml/kg で著明となり，幼若家兎では0.25 ml/kg，1.0 ml/kg いずれにおいても著明である。

3. 加熱牛胆汁 1.0 ml/kg の併用によつても成熟，幼若いずれの吸収も促進されるが，特に幼若家兎において，この傾向は著明である。

4. 生豚胆汁 0.25 ml/kg の同時注腸によつては，成熟，幼若家兎いずれの吸収促進作用も明らかでなく，生並びに加熱豚胆汁 1.0 ml/kg 併用によつて，両群間に著明な吸収促進作用が現われるが，特に幼若家兎にこの

傾向は著明であつた。内服時においても生牛，豚胆汁 1.0 ml/kg の併用により吸収促進作用がみられる。

5. 粗製牛胆汁粉末の KM 吸収促進作用は，内服，注腸いずれにおいても成熟，幼若共に軽度である。

6. Chol 酸の併用 KM 注腸時において，軽度の KM 吸収増加が見られる。

7. Glycochol 酸は KM の吸収を成熟，幼若共に促進し，内服時においてはこの傾向は明らかでない。

8. Desoxychol 酸は KM の吸収を軽度に促進する。

9. Taurochol 酸は注腸時並びに内服時共に KM の吸収に対しては，軽度の促進作用を示す。

10. Chloral hydrate, Urethane いずれも KM 注腸時の吸収に際して，著明に促進的に作用するが，内服に際してはこの種傾向はみられない。

11. Glucosamine は KM の大腸内吸収を促進し，特に幼若家兎では著しく，内服時においても同様の傾向を示す。

12. ヘキサメタ燐酸ソーダは，KM の大腸内吸収を軽度に促進するが，内服時においては更にこの傾向は著明である。

13. 尿素，葡萄糖の KM 注腸並びに内服時における吸収促進作用は明らかでない。

14. Sprase は KM の大腸内吸収を軽度に促進し，Mintal は著明に促進する。

以上，要するに KM の消化管内吸収は，注腸に際しては加熱牛，豚胆汁，生牛，豚胆汁，Glycochol 酸，Chol 酸，Mintal, Chloral hydrate, Urethane によつてかなり著明に，ヘキサメタ燐酸ソーダ，Glucosamine，尿素，葡萄糖等の併用によつては軽度に促進され，内服時においては Glucosamine，ヘキサメタ燐酸ソーダによつて著明，又生牛，豚胆汁では軽度に促進され，牛胆汁粉末，Urethane，葡萄糖併用によつては促進作用は明らかでない。又 Pro kg 同量の KM 内服に際しては，成熟家兎の血中濃度は幼若家兎に比較して高く，注腸時においては逆に幼若家兎の血中濃度が高くなる傾向があり，併用物質による吸収促進時においても同様の関係が認められた。

（内村教授，角尾教授，中沢講師の御指導，御校閲並びに小児科教室 岩田学士の御協力に感謝する。本論文の概要は昭和 34 年 4 月，第 32 回日本伝染病学会総会において報告した）。

文　献

1) UMEZAWA, H., *et al.* : J. Antibiotics, Ser. A 10, 181, 1957
2) TAKEUCHI, T., *et al.* : J. Antibiotics, Ser. A 10, 107, 1957
3) MAEDA, K., *et al.* : J. Antibiotics, Ser. A 10, 228, 1957
4) 角尾　滋・他：昭和医学会雑誌，11：3，13，昭 26 年
5) MUTO, T. Jap. J. Pharmacol. 4, 83～91, 1955
6) 谷野正男：Chemotherapy，投稿中
7) 三沢敬義・沖中重雄：臨床検査の実際，1956，7. 25 医学書院
8) 西平守正：昭和医学会雑誌，19：No. 11，1～28, 1960
9) 張　南薫：J. Antibiotics, Ser. B 12, 1～16, 1960
10) 内村良二・他：小児科診療，22 (4)，80～84, 1959
11) 山蔭一象：日本薬理学雑誌，55 巻：4 号，846～876, 1959
12) 長島秀光：日本薬理学雑誌，55 巻：5 号，991～1013, 1959
13) MUTO, T. . Jap. J. Pharmacol. Vol. 5, No. 1, 27～41, 1955
14) 藤井良知，他・内科，1，175，昭 34 年
15) PROGOT, A., *et al.* : Antib. Med. & Clin, Therap. 4 (5), 287, 1957
16) WELCH, H., *et al.* : Antib. Med. & Clin. Therap. 4(5), 293, 1957
17) WELCH, H., *et al.* : Antib. Med. & Clin. Therap. 4(7), 414, 1957
18) 和知　勤・他：呼吸器診療，14 巻：3 号，171，昭 34 年