

Chloramphenicol の大腸内吸収に関する基礎的、臨床的研究 第1編

各種併用物質の吸収に及ぼす影響並びに年令的差異について

谷 野 正 男

昭和医科大学小児科学教室 (主任 内村良二教授)

昭和医科大学薬理学教室 (主任 角尾 滋教授)

(昭和 35 年 10 月 31 日受付)

各種抗生剤の投与後の吸収は、注射並びに内服による場合は可成り良好であり、治療上には以上の各種投与方法が行なわれている現況であるが、大腸からの吸収も可能であることは、LOEWE¹⁾ 等による Penicillin 1 回 30~100 万単位注入時に人体において 14 例中 12 例に血中への移行の証明された報告等から明らかにされている。これに反し Tetracycline 系製剤 (Chlortetracycline, Oxytetracycline, Tetracycline) は殆んど吸収されず²⁾ ~⁴⁾, Tetracycline と同様広域抗生剤である Chloramphenicol (以後、CM と略記) は、小児、成人いずれに使用しても他の抗生剤に比較して高度に吸収される。細谷⁵⁾, LASSEN⁶⁾, BOROLOSSY⁷⁾ 等の報告があり、既に LASSEN⁶⁾ 等は百日咳に、BOROLOSSY⁷⁾ はチフス性疾患の治療に Chloramphenicol の注腸法を行なつて有意義な結果を報告している。

本学薬理学教室においては各種薬物の大腸内吸収に関する研究が行なわれ、家兎においては Penicillin 並びに Streptomycin は大腸から吸収され且各種物質の併用によつて吸収の促進される結果が角尾教授⁸⁾ 並びに武藤⁹⁾ によつて明らかにされ、Kanamycin も大腸から吸収されることが本学小児科教室¹⁰⁾ から又抗生剤とともに化学療法剤の代表とされる各種 Sulfa 剤も家兎大腸から良く吸収される結果が本学薬理学教室の各位から発表されている^{11~13)}。

一方、本学産婦人科教室西平¹²⁾ は家兎に Oleandomycin の内服並びに静注を行なつた際の血中、腔液、諸臓器濃度は Pro kg、同量を使用しても成熟家兎では幼若家兎より高く且持続時間も長く、又張¹⁸⁾ は Phenoxy-methyl Penicillin を内服させ、結果的にみて内服並びに静注時においては成熟家兎の吸収が幼若群より良好である成績を報告しており抗生剤の吸収には年令的差異のあることを明らかにしている。

私は CM 大腸内投与時における吸収態度の年令的差異並びに併用物質の吸収に及ぼす影響を成熟、幼若家兎を使用して血中並びに諸臓器内濃度の点から検討し、且 CM 吸収時不活性化作用¹⁴⁾ のあるとみなされている肝機能

を、四塩化炭素の処理によつて障害した成熟、幼若家兎の血中濃度を中心に測定する一方、CM 坐剤による小児急性感染症の治療実験を行ない一連の成果を収めることが出来たので次に報告したいと思う。

実験材料

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 g

実験に使用した CM 坐剤……注腸の場合は、以下性状を有する CM 坐剤を使用した。

(CM 坐剤の処方)

1 個中 CM 含有量 250.0 mg, 融点 37.5~38.0°C, 少量のカカオ、表面活性剤含有、内服に使用した CM は、CM 粉末 1.0 mg, 1,000 mcg 含有のものである。

実験方法

(薬剤注腸法)

試験家兎を固定器に脊臥し、微温湯に溶解した CM 坐剤 250.0 mg/kg を 10.0 ml の溶解液に含有するように調製し、灌腸器によつて徐々に肛門部より腸入し、該部を閉鎖して可及的注入液の流出を防いだ。

(採血時間)

注入後 30 分, 1, 3, 5, 7 時間目の 5 回並びに 1, 3, 5 時間目の 3 回行なつた 2 群がある。

(併用物質の種類)

生牛胆汁、加熱牛胆汁、豚胆汁、加熱豚胆汁、粗製胆汁、胆汁酸製剤の Desoxychol 酸、Taurochol 酸、Glykochol 酸、Chol 酸、その他 Chloral hydrate, Urethane, 尿素、Glucose、Glucosamine メタ燐酸ソーダ、Sprase 以上の 16 種類である。

(血中濃度測定法)

鳥居、川上教授等¹⁵⁾ の溶連菌 (COOK 株) を使用しての生物学的定量法に従つた。猶実験に際しては各群 2 匹の健常成熟及び幼若家兎を使用し、血中濃度の比較は各検査時間における成績の 2 匹の平均値をもつて行なつた。

実験成績

1. CM 単独内服後の血中濃度 (第 1 表)

以後の大腸からの CM 吸収と比較する意味で健常成熟

第1表 家兎 CM 大腸内投与後の吸収に及ぼす影響

家 兎 No.	体 重 (g)	併 用 処 置	血 中 濃 度 mcg/ml									
			30 分	平均	1 時間	平均	3 時間	平均	5 時間	平均	7 時間	平均
1	2,450	(内服)	2.9	3.05	6.25	7.44	2.1	3.15	2.2	2.7	1.85	2.13
2	2,260	CM 単独	3.2		8.62		4.2		3.2		2.4	
3	620		7.0	7.1	5.0	4.65	1.8	2.7	1.0	0.5	—	—
4	600		7.2		4.3		3.6		—		—	
5	2,560	(注腸)	1.8	2.35	3.2	3.9	±	1.05	±	±	—	—
6	2,900	CM 単独	2.9		4.6		2.1		±		—	
7	550		2.3	2.95	4.7	4.33	6.6	6.1	3.2	2.2	—	—
8	560		3.6		3.95		5.6		1.2		1.0	
9	2,200	(注腸)			2.8	3.3	1.8	1.9	—	0.6	—	—
10	2,100	CM+牛胆汁0.25 cc			3.8		2.0		1.2		—	
11	550				5.7	4.8	3.8	3.25	2.2	2.05	—	—
12	600				3.9		2.7		1.9		1.0	
13	3,400	(注腸)			22.0	20.8	7.2	9.75	3.4	5.1	2.1	1.85
14	2,600	CM+牛胆汁1.0 cc			19.6		12.3		6.8		1.6	
15	615				35.0	36.6	28.0	23.7	19.5	18.45	3.95	3.28
16	570				38.2		19.3		17.4		2.6	
17	2,470	(注腸)			24.2	17.5	7.24	7.92	3.2	3.0	—	0.9
18	2,000	CM+加熱牛胆汁 1.0 cc			10.8		8.6		2.8		1.8	
19	630				28.3	32.6	18.9	27.05	17.2	18.5	3.2	4.7
20	680				36.8		35.2		19.8		6.2	
21	2,520	(注腸)			3.62	3.91	2.4	2.1	—	0.5	—	—
22	2,600	CM+豚胆汁0.25 cc			4.2		1.8		1.0		—	
23	715				13.2	9.95	6.2	5.5	2.2	2.0	—	—
24	600				6.7		4.8		1.8		—	
25	2,500	(注腸)			5.4	6.8	1.83	2.52	1.65	2.33	—	—
26	2,200	CM+豚胆汁1.0 cc			8.2		3.2		3.0		—	
27	720				9.6	10.4	2.2	5.2	2.4	4.4	1.6	2.2
28	540				11.2		8.2		6.4		2.8	
29	2,400				6.32	7.28	1.72	3.01	1.52	1.91	—	0.5
30	2,200	CM+加熱豚胆汁 1.0 cc			8.24		4.3		2.3		1.0	
31	620				12.52	16.66	2.53	9.42	2.0	2.6	1.2	1.6
32	600				20.8		16.3		3.2		2.0	
33	2,760				3.7	5.85	1.56	1.6	—	—	—	—
34	2,620	CM+粗製胆汁 0.3 g/kg			8.0		1.65		—		—	
35	650				14.6	21.8	12.3	15.4	9.2	10.9	—	—
36	470				29.0		18.5		12.7		—	
37	2,570				3.0	3.9	1.82	4.01	0.9	1.25	—	—
38	2,100	CM+Desoxychol酸 0.3 g/kg			4.8		6.2		1.6		—	
39	630				16.2	24.1	18.2	19.1	3.2	7.45	—	—
40	750				32.0		32.0		11.7		—	

並びに幼若家兎に 100.0 mcg/kg の CM 散をゴム管カテーテルによつて、直接胃内に送入し、その血中濃度の消長について検査した。

(成熟家兎)

30 分, 3.05, 1 時間, 7.44, 3 時間, 3.15, 5 時間, 2.70, 7 時間, 2.13 mcg/ml で Peak は 1 時間目にみられる。

(幼若家兎)

30 分, 7.10, 1 時間, 4.65, 3 時間, 2.70, 5 時間目では 1 匹のみ 1.0 mcg/ml, 他の 1 匹は測定不能, 7 時

間目になると 2 匹共に測定不能に終っている。

2. CM 単独大腸内投与後の血中濃度 (第 1 表)

(成熟家兎)

平均値は 30 分, 2.35, 1 時間, 3.90, 3 時間 1.05 mcg/ml, 5 時間, 痕跡陽性, 7 時間目陰性, Peak は 1 時間目にあり, 内服時の約 1/2 となつている。

(幼若家兎)

平均値は 30 分, 2.95, 1 時間, 4.33, 3 時間, 6.10 mcg/ml で, 5 時間目においては成熟家兎の血中濃度は痕跡程度であつたが, 幼若家兎では平均 2.2 mcg/ml,

(単独並びに併用群)

家 兎 No.	体 重 (g)	併 用 処 置	血 中 濃 度 mcg/ml									
			30 分	平均	1 時間	平均	3 時間	平均	5 時間	平均	7 時間	平均
41 42 43 44	2,830 2,840 520 450	CM+Taurochol 酸 0.3 g/kg			3.8 5.9 11.0 22.6	4.85 26.8	4.8 1.65 22.5 13.3	3.23 17.9	2.0 — 18.5 12.9	1.0 15.7		
45 46 47 48	2,620 2,350 750 680	CM+Glycochol 酸 0.3 g/kg			20.5 16.3 17.5 5.6	18.4 11.55	17.0 12.0 11.6 20.2	14.5 15.8	9.0 3.2 2.1 4.2	6.1 3.15		
49 50 51 52	2,640 2,300 620 610	CM+Chol 酸 0.3 g/kg			14.2 19.85 27.2 18.4	17.03 22.8	4.7 11.2 10.4 9.8	7.95 10.1	1.65 3.24 1.56 3.24	2.45 2.4		
53 54 55 56	2,450 2,600 650 600	CM+ Chloral hydrate 0.5 cc/kg			30.0 22.8 20.0 50.0	26.4 35.0	27.3 11.2 32.3 46.3	19.25 39.3	1.9 4.9 21.6 28.3	3.4 24.95		
57 58 59 60	3,350 2,410 720 680	CM+Urethane 1.0 g/kg			28.5 15.6 29.5 69.8	22.05 49.65	15.0 18.0 35.0 33.5	16.5 34.25	4.9 6.8 42.0 25.0	5.85 33.5		
61 62 63 64	2,420 2,800 550 620	CM+尿素 2.0 g/kg			2.00 9.8 32.7 18.6	14.9 25.65	7.2 8.6 5.45 12.3	7.9 8.88	1.0 3.2 — 4.2	2.1 2.1		
65 66 67 68	2,430 2,200 700 680	CM+Glucose 1.0 g/kg			12.4 7.2 6.0 11.2	9.8 8.6	11.0 3.2 4.3 8.3	7.1 6.3	2.7 — 2.4 1.2	1.35 1.8		
69 70 71 72	2,680 2,500 500 520	CM+ Glucosamine 0.3 g/kg			19.5 17.6 13.0 9.2	18.55 11.1	7.4 11.2 13.12 11.2	9.3 12.16	1.78 3.2 4.7 7.8	2.49 6.25		
73 74 75 76	2,430 2,600 500 520	Sprase 5,000 u/kg			19.5 8.3 3.3 8.6	13.9 5.9	2.82 1.8 4.2 6.2	2.31 5.2	0.78 — 2.1 1.0	0.39 1.55		
77 78 79 80	2,100 2,000 700 650	ヘキサメタ 燐酸ソーダ 0.3 g/kg			11.3 8.9 19.6 16.2	10.1 17.9	3.0 4.2 6.9 8.2	3.6 7.55	— 1.2 4.2 3.8	0.6 4.0		

7時間目においては1匹は陰性であるが他の1匹には1.0 mcg/mlの含有量が証明された。すなわち健康家兎における注腸時においては30分～7時間目迄、幼若家兎の血中濃度が高い傾向がうかがわれた。

3. CMの大腸内吸収に及ぼす各種動物胆汁併用の血中濃度に及ぼす影響

以下の量の生並びに加熱(100°C30分)牛、豚胆汁及び粗製牛胆汁粉末、溶解液併用時のCM血中濃度は以下の如くであった。

(生牛胆汁併用の場合)

0.25 cc/kg の場合

生牛胆汁併用時における成熟家兎の血中濃度は1時間3.30, 3時間, 1.90, 5時間, 1匹陰性, 平均0.6 mcg/ml, 7時間目陰性, 幼若家兎では1時間4.80, 3時間3.25, 5時間, 2.05, 7時間1匹陰性, 平均0.5 mcg/mlで, 幼若家兎の血中濃度のPeakは成熟家兎より高く, 且長時間にわたり血中濃度の持続を証明することが出来たが, 単独牛胆汁を併用しない単独注腸時に比較して, 成熟, 幼若いずれも各時間の血中濃度において大差を見なかつた。

1.0 cc/kg の場合

成熟家兎では1時間, 20.80, 3時間, 9.75, 5時間, 5.1, 7時間, 1.85 mcg/ml で単独並びに生牛胆汁 0.25 cc/kg 併用時に比較して Peak は5倍以上となり, 血中濃度の非常に微量となる5~7時間目においても高い濃度が維持されている。

幼若家兎においては1時間, 36.60, 3時間, 23.70, 5時間, 18.45, 7時間, 3.28 mcg/ml で, 成熟家兎と同様単独並びに生牛胆汁 0.25 cc/kg 併用時に比較して各検査時間における血中濃度が著しく上昇し Peak は7倍以上になっている。

(加熱牛胆汁併用の場合)

成熟, 幼若家兎いずれも 1.0 cc/kg を併用した。

成熟家兎では1時間, 17.5, 3時間, 7.92, 5時間 3.07時間, 0.9 mcg/ml で, 生牛胆汁 1.0cc 併用時に比較して僅かながら血中濃度は低くなるが, 単独並びに生牛胆汁 0.25 cc/kg 併用時に比較して遙かに血中濃度は高くなり (Peak は約5倍), 持続期間も長くなっている。

幼若家兎では1時間, 32.6, 3時間, 27.05, 5時間, 18.50, 7時間, 4.7 mcg/ml で, 生牛胆汁 1.0 cc/kg 併用時と同様の高い血中濃度の消長を認めることが出来た。

(生豚胆汁併用の場合)

.25 cc/kg の場合

0.25 cc/kg 併用時の成熟家兎血中濃度は, 1時間, 3.91, 3時間, 2.1, 5時間, 0.5 mcg/ml, 7時間陰性, 幼若家兎では1時間, 9.95, 3時間, 5.50, 5時間, 2.0 mcg/ml, 7時間陰性で, 生牛胆汁 0.25 cc 併用時と同様血中濃度に大きな変化が見られない。

1.0 cc/kg の場合

成熟家兎では1時間平均 6.80, 3時間, 2.52, 5時間, 2.33 mcg/ml, 7時間陰性, 幼若家兎では1時間, 10.40, 3時間, 5.20, 5時間, 4.40, 7時間, 2.20 mcg/ml で単独注腸時に比較して Peak は成熟, 幼若共に3倍近くに上昇するが, 生牛胆汁 1.0 cc/kg 併用時に比較して血中濃度の上昇程度は遙かに低いことが明かにされた。

(加熱豚胆汁併用の場合)

1.0 cc/kg の場合

成熟家兎では1時間, 7.28, 3時間, 3.01, 5時間1.91, 7時間, 0.5 mcg/ml, 幼若家兎では1時間, 16.66, 3時間, 9.42, 5時間, 2.60, 7時間, 1.60 mcg/ml で生豚胆汁 1.0 cc/kg 併用時の血中濃度の成績とほぼ類似し, 単独注腸時に比較して成熟, 幼若いずれの血中濃度も高くなっている。

(粗製牛胆汁粉末併用の場合)

0.3 g/kg の粗製胆汁粉末を CM 溶解液に含有させて

注入した場合の血中濃度は, 成熟家兎では1時間, 5.85, 3時間, 1.60 mcg/ml, 5時間陰性となり, 1時間値が単独注入時に比較して高くなっているが, 以後は低下している。幼若家兎では1時間, 21.8, 3時間, 15.40, 5時間, 10.90 mcg/ml で, Peak は単独注入時の約5倍となり, 全般的にみて生牛胆汁 1.0 cc 併用時の血中濃度にほぼ類似した結果が得られたことになる。

4. CM 大腸内吸収に及ぼす各種胆汁酸併用の影響 (Taurochol 酸併用の場合)

0.3 g/kg 併用時においては, 成熟家兎では1時間, 4.85, 3時間, 3.23, 5時間目においては1匹測定不能, 平均 1.0 mcg/ml で単独注腸時に比較して Peak は僅かに高くなる程度に過ぎない。幼若家兎では1時間, 26.8, 3時間, 17.9, 5時間, 15.7 mcg/ml で成熟群に比較して各検査時間における血中濃度は著しく上昇し, 生牛胆汁 1.0 cc/kg 併用時の血中濃度に近似し Peak は単独使用時の6倍余になっている。

(Glycochol 酸併用の場合)

0.3 g/kg 併用時においては, 成熟家兎では1時間平均 18.40, 3時間, 14.50, 5時間, 6.10 mcg/ml で, 各検査時間いずれも単独注腸時に比較して血中濃度は高く, Peak は約5倍となり, 生牛胆汁 1.0 cc/kg 併用時の成績に近似している。幼若家兎では1時間, 11.55, 3時間 15.80, 5時間, 3.15 mcg/ml で, 単独注腸時に比較して Peak は3倍近く迄上昇しているが, 成熟家兎に比較してその上昇程度は低くなっている。

(Chol 酸併用の場合)

0.3 g/kg 併用時の成熟家兎の1時間平均 17.03, 3時間, 7.95, 5時間, 2.45 mcg/ml で, 単独注腸時に比較して Peak は約5倍となり Glycochol 酸併用時の成績に近似している。幼若家兎の平均値は1時間, 22.80, 3時間, 10.10, 5時間, 2.4 mcg/ml で Peak は単独注腸時の約5倍となり各検査時間における血中濃度は著しく上昇している。

(Desoxychol 酸併用の場合)

0.3 g/kg 併用時の成熟家兎平均値は, 1時間, 3.9, 3時間, 4.01, 5時間, 1.25 となっており, 1時間値が単独注腸時に比較して僅かに上昇している以外差程の変化は見られない。これに反し幼若家兎においては1時間 24.10, 3時間, 19.10, 5時間, 7.45 mcg/ml と著しい血中濃度の上昇を示し, Peak は単独使用時の約6倍となり, 生牛胆汁併用時の成績に近似している。

5. 各種薬剤併用の CM 吸収に及ぼす影響

(Chloral hydrate 併用の場合)

0.5 cc/kg 併用時の成熟家兎血中濃度平均は, 1時間, 26.40, 3時間, 19.25, 5時間, 3.40 mcg/ml, 幼若家兎

1時間, 35.0, 3時間, 39.30, 5時間, 24.95 mcg/mlで両群いずれも著明な血中濃度の上昇を示し, 特に1~3時間目迄この種傾向が強く, Peakは単独使用時の約8倍になつている。

(Urethane 併用の場合)

1.0 g/kgのUrethane併用時の血中濃度は, 成熟家兎1時間, 22.05, 3時間, 16.50, 5時間, 5.85といずれも著明な血中濃度の上昇を示し, 特に幼若家兎ではこの種傾向が著明であり, 1時間, 49.65, 3時間, 34.25, 5時間, 33.50 mcg/mlでPeakは単独注腸時の約10倍以上になつている。

(尿中併用の場合)

2.0 g/kgの尿素併用の場合においては, 成熟家兎1時間, 14.90, 3時間, 7.90, 5時間, 2.10 mcg/mlで, 1, 3時間目の上昇程度が著明であり, Peakは単独注腸時の約4倍となつている。幼若家兎では1時間, 25.65, 3時間, 8.88, 5時間, 2.10 mcg/mlで成熟家兎と同様上昇を示しPeakは単独使用時の約6倍となつているが, 5時間目においては単独使用時の同様の値に迄低下している。

(Glucose 併用の場合)

1.0 g/kgのGlucoseを併用した場合の血中濃度は成熟家兎1時間, 9.80, 3時間, 7.10, 5時間, 1.35であり, 幼若家兎1時間, 8.60, 3時間, 6.30, 5時間, 1.80 mcg/mlとなり, Peakは単独注腸時の約2倍に迄上昇している。

(Sprase 併用の場合)

Sprase 5,000単位/kg併用時の血中濃度は成熟家兎1時間, 13.90, 3時間, 2.31, 5時間, 0.39で1時間値のみ上昇を見ているが, 3時間以後は単独投与例と略同値になつた。幼若家兎では1時間, 5.90, 3時間, 5.2, 5時間, 1.55 mcg/mlで単独注腸時に比較して1時間値のみが僅かに上昇している以外差程の変化はみられない。

(Glucosamine 併用の場合)

抗結核剤(PAS, INA)並びに抗生剤(Streptomycin, Tetracycline)と併用した場合, これらの血中濃度を上昇せしめ, 既に本剤との併用製剤が発売されているが, 本剤をCMの注腸時に併用した場合の影響についての報告が見られないので, この点について0.3 g/kg glucosamine併用注腸時の吸収について検討し, 次の結果を得ることが出来た。

成熟家兎1時間, 18.55, 3時間, 9.30, 5時間, 2.49 mcg/mlでPeakは単独使用時の約5倍となり5時間目においても測定可能な血中濃度の持続を証明することが出来た。幼若家兎においては1時間, 11.10, 3時間, 12.16, 5時間, 6.25 mcg/mlで単独使用時の約3倍迄,

Peakは上昇し, 5時間目においても約3倍の血中濃度が維持されていることが明らかにされた。

(ヘキサメタリン酸ソーダ(NaPO_3)₆ 併用の場合)

Glucosamineと同様Tetracycline系製剤と併用した場合, 高血中濃度を賦与する性状のある本剤をCMの注腸時に併用した場合の血中濃度に及ぼす影響については報告がみられないので, この点について検討し, 次の成績を得ることが出来た。

本実験には, Glucosamineと同様0.3g/kgを併用した。成熟家兎の1時間値時10.10, 3時間, 3.60, 5時間0.6 mcg/ml, 幼若家兎1時間, 17.90, 3時間, 7.55, 5時間, 4.0 mcg/mlで1時間値は成熟, 幼若いずれも単独使用時の3倍近くとなり, CM注腸後の吸収に対しては本剤は促進的に作用することが明らかにされた。

総括並びに考察

CMの大腸からの吸収状態を年令的な差異を中心に, 健常成熟及び幼若家兎を使用し血中濃度の面から検討する一方, 各種併用物質計16種類のCM吸収に及ぼす影響についても検索し, 次の結果を得ることが出来た(第1, 2図)。

CMは内服によつて他の広域抗生剤に比較して, 良く吸収され, 成人に1.0g投与した場合最高血中濃度は, 14.0 mcg/ml以上にも到達するというWELCH等¹⁶⁾の報告もあるが, 成熟家兎では250.0 mg/kgの投与時Peakは1時間目, 幼若家兎では30分目にあるが, 成熟家兎では陽性である7時間目において著しく低下し, 痕跡又は陰性に終つている。すなわち, 以上の成績は西平¹⁷⁾のOleandomycin経口投与時におけるラット並びに家兎における血中濃度及び張¹⁸⁾のPhenoxymethyl Penicillin内服時における家兎の成績と同様CMの内服に際しても成熟家兎の吸収が幼若家兎に比較して, 優れている成績を示すものである。

内服及び注腸時の血中濃度を同一小児について検査した細谷⁵⁾の成績によると, CMは注腸の場合内服時血中濃度の33.7~90.6%吸収されることが明らかにされているが, 今回の実験によると成熟家兎では, Peakは1時間目にありその含有量は同量内服時の約1/2であるが, 3時間目になると著しく低下し, 5時間目においては痕跡, 7時間目においては陰性に終つているが, これに反し幼若家兎では同量の250.0 mg/kg投与によつてPeakに達する時間は成熟家兎よりやや遅れ3時間目にあるがその値は2倍近くになり5時間目においても2.2 mcg/mlが維持されている。以上の成績から見ると内服, 注腸後におけるCMの吸収態度には, 年令的に差異があり内服時においては成熟家兎が, 注腸時には幼若家兎の吸収が良好ということになる。なお成熟家兎におけるCM

の大腸からの吸収は Penicillin⁸⁾並びに Streptomycin⁹⁾ に比較して良好のようであるが, Sulfa 剤^{13, 14)} に比較して悪くなっている。

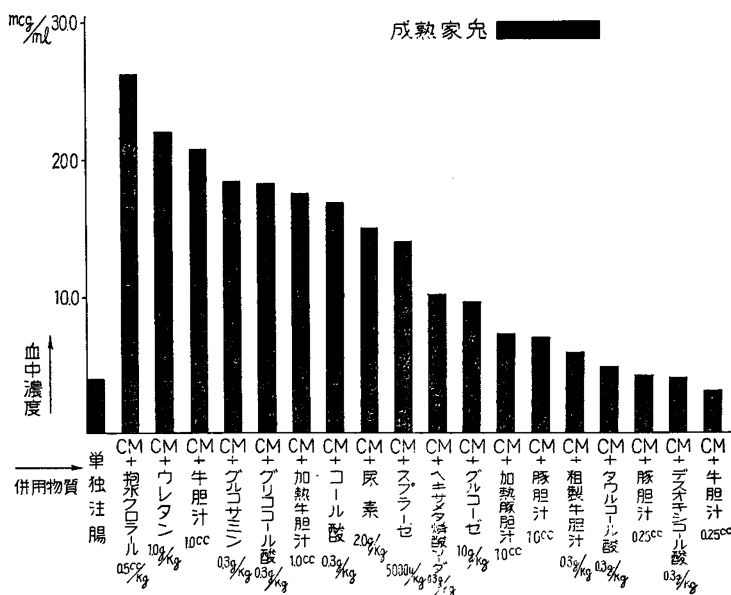
生牛胆汁 0.25 cc/kg 併用時においては成熟、幼若家兎いずれの血中濃度も単独注腸時とほぼ同様であるが、1.0 cc/kg 併用時には両群共に、血中濃度は著しく上昇し Peak は単独時の 5～6 倍となり、7 時間目においても両群共に測定可能な含有量が維持されている。

加熱牛胆汁 1.0 cc 併用時においても生牛胆汁併用時と同様血中濃度は上昇傾向を辿り、特に幼若家兎に著明になつている。

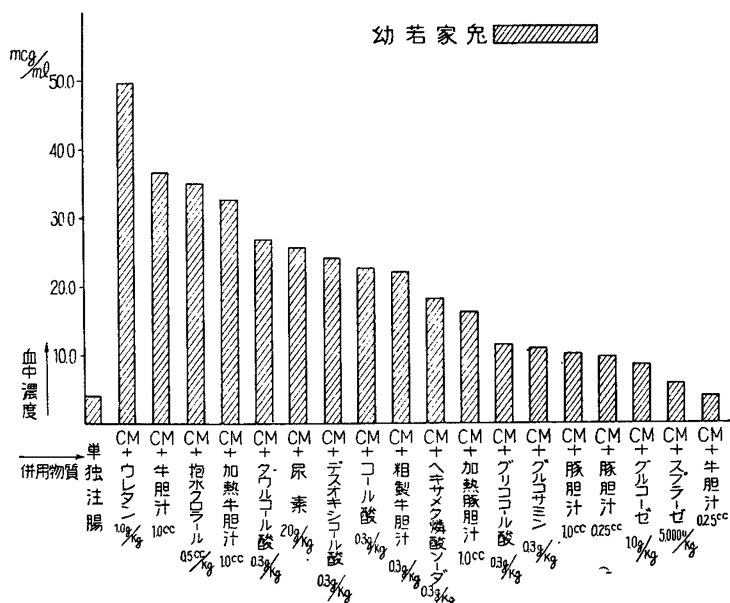
生豚胆汁 0.25 cc 併用時においては、両群共に差程の変化は無く生豚胆汁 1.0 cc、加熱豚胆汁 1.0 cc 併用時においては、単独注射時より遙かに Peak は上昇し、持続時間も高くなるが、加熱牛胆汁 1.0 cc 併用時に比較してその上昇程度は低くなっている。

粗製牛胆汁粉末 0.3 g/kg 併用時においては、成熟家兎の血中濃度は大差が見られず、幼若家兎でのみ著しく上昇し、Peak は約3倍余になっている。Penicillin 注射時においては生牛胆汁 0.25 cc 併用によつて、血中濃度は2~3時間目迄上昇し、0.5 cc 併用の場合は更に血中濃度は高くなるが、1.0 cc 併用の場合は0.5 cc の場合と大差が無く、生豚胆汁を使用しても同様の傾向があり、Streptomycin 注入時においても生牛胆汁 0.5, 1.0 cc の併用が明らかに吸収を促進する結果が報告されているが^{8,9)}、CM においても同様の傾向が観察されたわけである。各種 Sulfa 剤中 Thiasin, Acetylthiasin, Urocydal, Domian Syrup, Sulfaisoxazole, Sulfisomidine, Sulfanilbutylurea, Acetylsulfaisoxazole 等と生牛胆汁を併用した場合、吸収が軽度に促進されることを長島¹³⁾、山蔭¹²⁾が報告しており、土持¹¹⁾は Sulfanilamide, Sulfadiazine 等と併用した

第1図 家兔CM大腸内投与後の血中濃度(各種物質併用時のPeak比較)



第2図 家兎CM大腸内投与後の血中濃度(各種物質併用時のPeak比較)



場合、著明な吸収促進作用の見られることを報告しているが、その他の各種薬物と生牛、豚胆汁を併用した場合においても吸収の促進される現象が薬理学教室から多数報告されているところである。^{19)~21)}

各種胆汁酸製剤、Taurochol 酸、Glycochol 酸、Chol 酸、Desoxychol 酸、いずれも 0.3 g/kg 併用時においては、成熟家兎では Glycochol 酸、Chol 酸、併用時のみにおいて、生牛胆汁併用時とほぼ同程度に血液中濃度は

上昇する。Taurochol 酸, Desoxychol 酸では単独注腸時に比較して、僅かに上昇するに過ぎず、これに反し幼若家兎においては、いずれの胆汁酸製剤を使用しても血中濃度は著しく上昇し Peak は単独投与時の 3~6 倍となっている。即ち各種胆汁酸製剤を併用した場合、幼若家兎では成熟家兎に比較して全般的に吸収が促進される結果が明らかにされたわけである。

Chloral hydrate 併用時においては、各種 Sulfa 剤の吸収は著明に促進され、Penicillin, Streptomycin の吸収も促進されることが明らかにされているが^{8,9)}、CM においても両群共に著しく血中濃度は上昇し、特に 2, 3 時間目にこの種傾向が強く現われている。Urethane は各種併用薬物中 Streptomycin⁹⁾、Penicillin⁸⁾ の吸収を著明に促進し Sulfa 剤においてはその成績は区々のようであるが^{11,12,13)}、CM と 1.0 g/kg 併用した場合、著明な血中 CM 濃度の上昇を来し特に幼若家兎では、この種傾向が強く、Peak は単独使用の約 10 倍になっている。

尿素 2.0 g/kg の併用においても、両群共に血中濃度の上昇が認められ、特に 1 時間目にこの種傾向が強く、Glucose 1.0 g/kg, Sprase 5,000 単位/kg 併用によつては、両群に軽度の血中濃度の上昇を見たに過ぎない。この種傾向は Streptomycin⁹⁾、Penicillin⁸⁾ と併用した場合においても同様であり、Sulfa 剤においては反対の傾向を示すことがあるようである^{11,12,13)}。

Glucosamine (D-グルコサミン塩酸塩) はイソニコチンサン、ヒドラゼッド、PAS, Tetracycline 等と内服併用を行なった場合、血中濃度を高め^{22,23,24,25)}その効果を維持するところから、血中濃度維持剤として既に臨床的にも使用されているが、CM と 0.3 g/kg 併用することによつて大腸内吸収時にも成熟幼若家兎いずれにおいても明らかに血中濃度を高め、その程度は生牛胆汁 1.0 cc/kg 併用時よりも高くなっている。

Tetracycline と併用することによつて、Glucosamine と同様内服時の血中濃度を高め^{25,26,27,28)}、有効濃度を延長する作用のある、ヘキサメタリン酸ソーダも既に Tetracycline との混合剤並びに化合物として販売され、広く一般臨床家に使用されているが、中川等²⁹⁾の犬の実験によると内服のみならず、十二指腸内の直接注入によつても Tetracycline HCl に比較して吸収が迅速であり、且血中濃度も経口投与時に比較して高くなることが明らかにされているが、大腸からの吸収態度についてはふれていない。

私の成績によると、CM と併用した場合 (0.3 g/kg) 大腸内投与によつても明らかに吸収が促進され、且その持続時間も長く、Glucosamine 併用時と同様の傾向の得られることを証明出来た。即ち Glucosamine 並びにヘキサメタリン酸ソーダと CM の同時併用大腸内投与によつて著明な CM 吸収の促進現象が明らかにされたことは治療面においても此後活用されるに価値ある成績を提供したことになるかと思われる。

結 語

内服並びに大腸内投与における CM の吸収態度を健常成熟 (1,800~3,000 g) 及び幼若家兎 (500~700 g) を使用して、血中濃度の消長の点から検討する一方、各種物質 16 種類併用の CM 吸収に及ぼす影響についても検討し次の結果を得た。

1) 経口投与時の血中濃度の Peak は、成熟家兎の方が幼若家兎より高く、又長時間測定可能な血中濃度が持続する。

2) CM 大腸内投与に際しては、経口投与時と反対に幼若家兎の Peak が高く、且血中濃度の持続時間も長い。

3) 生並びに加熱牛、豚胆汁 1.0 cc/kg 及び粗製牛胆汁粉末 0.3 g/kg の併用によつて、成熟、幼若家兎共に単独投与時に比較して、血中濃度は上昇するが 0.25 cc/kg 併用時には、この種傾向は明らかでない。

4) 各種胆汁酸製剤の併用によつても単独投与時に比較して、血中濃度は明らかに上昇し、成熟家兎ではその程度は、Glykochol 酸→Chol 酸→Taurochol 酸→Desoxychol 酸の順であり、幼若家兎では Taurochol 酸→Desoxychol 酸→Chol 酸の順である。Chloral hydrate, Urethane 併用時には、成熟、幼若家兎いずれも著明に血中濃度は上昇し、尿素、Glucose, Sprase の場合にも明らかに血中濃度の上昇がみられた。

5) ヘキサメタリン酸ソーダ、Glucosamine, 0.3 g/kg の併用によつても、著明な血中濃度の上昇が見られ Peak は成熟、幼若家兎いずれも単独投与時の約 3~4 倍であつた。

以上 CM の内服並びに大腸内投与時における吸収態度には、家兎を使用した場合年令的に差異がみられ、経口投与時においては、成熟家兎の吸収が幼若家兎より良く大腸内投与時においてはほぼ逆の関係になり、又各種物質と併用し、大腸内に投与して吸収を促進させた場合においても、幼若家兎の吸収は成熟家兎より全般的に良好である。

(文献末尾)