

## Chloramphenicol の大腸内吸収に関する基礎的、臨床的研究 第3編

肝臓機能障害家兎における CM の大腸内吸収について

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)

Chloramphenicol (以下, CM と略記) は吸収後肝臓において不活性化されることは既に第 2 編で述べたところであるが, 本論においては四塩化炭素の前処置によつて肝機能障害を誘発した成熟, 幼若家兎を使用して CM 大腸内投与後の血中濃度の消長並びに諸種併用物質の影響について検索した成績について述べる。

既に黒田<sup>14)</sup>は健全成熟家兎肝乳剤並びにその上清は四塩化炭素の前処置によつて誘発された家兎肝からの同材料に比較して, 溶連菌に対する発育阻止性が強く, この現象は四塩化炭素処置による肝組織傷害によつて, 肝細胞の酵素活性が消失ないし低下するため CM の不活性化が誘発される結果からの現象であると考えられているが, 生体内において而も大腸内投与後の CM の吸収に肝機能傷害が如何に影響するかの報告はみられないところから本実験を行なつた。

肝臓機能障害処置として 2% 四塩化炭素オリーブ油 1.0 cc/kg を 3~4 日間の間隔で 5~10 回, 家兎の背部筋肉内に注射し, Bromsulphalein Test によつて, 明らかな肝機能障害の発生した成熟並びに幼若家兎を使用した。

## 実験方法

## (CM 大腸内投与法)

使用家兎並びに CM 大腸内投与法は, 第 1, 2 編と同様, 併用物質は次の 8 種類であり, 使用量は第 1 表に記載の如くである。

## 併用物質

生牛胆汁, 生豚胆汁, Glycochol 酸, Chol 酸, Chloral hydrate, Urethane, Glucosamine, ヘキサメタリン酸ソーダ。

## 実験成績

## (CM 単独投与の場合)

## 成熟家兎

3 匹の平均値からの成績であるが, 1 時間, 17.8, 3 時間, 9.6, 5 時間, 6.1, 7 時間, 3.9 mcg/ml となり, 健全成熟家兎に比較して, 1~7 時間目迄の血中濃度が

著しく高くなり, peak は約 4 倍になっている。

## 幼若家兎

2 匹の平均値であるが 1 時間, 33.4, 3 時間, 29.6, 5 時間, 25.2, 7 時間, 11.3 mcg/ml で, 成熟家兎と同様健全幼若家兎に比較して著しく血中濃度が上昇し, peak は約 5 倍になっている。

以下使用した各種併用物質は, 健全家兎に使用した場合いずれも CM の吸収を促進したものであるが, 肝臓機能障害家兎においてはいかなる影響を及ぼすかについて検討した。

## (生牛胆汁併用の場合)

## 成熟家兎

2 匹の平均値からみると, 1 時間, 30.8, 3 時間, 24.6, 5 時間, 17.1, 7 時間, 10.4 mcg/ml で, 健全家兎に比較して全般的に血中濃度が高くなり, 特に 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

1 時間, 40.4, 3 時間, 25.5, 5 時間, 24.6, 7 時間, 13.8 mcg/ml で成熟家兎と同様, 健全時に比較して高くなっているが, 1~5 時間目迄は差程の上昇を示さず, 7 時間目の濃度が健全時に比較して約 4 倍高くなっている点が特に異っている。

## (生豚胆汁の場合)

## 成熟家兎

7 時間目迄健全併用時よりも, 3~5 倍高い濃度が維持されている。

## 幼若家兎

1 時間, 34.0, 3 時間, 25.9, 5 時間, 25.2, 7 時間, 10.3 mcg/ml で, 健全時の 3~5 倍になっている。

## (Glycochol 酸併用の場合)

0.3 g/kg の Glycochol 酸併用時の成績であるが, 成熟家兎では 1 時間, 20.8, 3 時間, 14.9, 5 時間, 6.2, 7 時間, 3.3 mcg/ml となり, 1, 3 時間目が健全家兎に併用した時に比較して, 僅かに上昇しているに過ぎず, 幼若家兎においては, 健全時に比較して, むしろ低下し

第1表 肝障害家兎 CM 大腸内投与後の吸収に及ぼす影響

| 家兎<br>No. | 体 重<br>(g) | 併 用 処 置                           | 血 中 濃 度 mcg/ml |      |      |      |      |      |      |      |
|-----------|------------|-----------------------------------|----------------|------|------|------|------|------|------|------|
|           |            |                                   | 1 時間           | 平均   | 3 時間 | 平均   | 5 時間 | 平均   | 7 時間 | 平均   |
| 101       | 2,400      | CM 単 独<br>(250.0 mg/kg)           | 21.5           | 17.8 | 14.0 | 9.6  | 10.0 | 6.1  | 6.2  | 3.9  |
| 102       | 2,200      |                                   | 15.0           |      | 8.4  |      | 4.45 |      | 2.4  |      |
| 103       | 2,300      |                                   | 17.0           | 6.3  | 3.9  | 3.0  |      |      |      |      |
| 104       | 600        |                                   | 38.2           | 26.8 | 17.9 | 12.3 |      |      |      |      |
| 105       | 550        |                                   | 28.6           | 33.4 | 29.6 | 25.2 | 11.3 |      |      |      |
| 106       | 2,700      | CM+生牛胆汁<br>(1.0 cc/kg)            | 29.6           | 30.8 | 19.8 | 24.6 | 18.0 | 17.1 | 9.3  | 10.4 |
| 107       | 2,900      |                                   | 32.1           |      | 29.4 |      | 16.2 |      | 11.4 |      |
| 108       | 750        |                                   | 39.4           | 22.3 | 20.1 | 16.4 |      |      |      |      |
| 109       | 620        |                                   | 41.3           | 40.4 | 25.5 | 24.6 | 13.8 |      |      |      |
| 110       | 2,260      | CM+生豚胆汁<br>(1.0 cc/kg)            | 19.6           | 22.9 | 18.2 | 17.3 | 9.8  | 10.1 | 8.6  | 9.1  |
| 111       | 2,400      |                                   | 26.2           |      | 16.4 |      | 10.4 |      | 9.6  |      |
| 112       | 580        |                                   | 29.8           | 22.3 | 20.2 | 11.6 |      |      |      |      |
| 113       | 670        |                                   | 38.2           | 34.0 | 25.9 | 25.2 | 10.3 |      |      |      |
| 114       | 2,100      | CM+Glycochol 酸<br>(0.3 g/kg)      | 22.3           | 20.8 | 18.6 | 14.9 | 8.2  | 6.2  | 4.6  | 3.3  |
| 115       | 2,000      |                                   | 19.3           |      | 11.2 |      | 4.1  |      | 2.0  |      |
| 116       | 620        |                                   | 29.6           | 24.7 | 18.2 | 10.3 |      |      |      |      |
| 117       | 680        |                                   | 30.0           | 24.8 | 25.4 | 17.1 | 9.5  |      |      |      |
| 118       | 2,800      | CM+Chol 酸<br>(0.3 g/kg)           | 17.4           | 16.8 | 11.1 | 10.3 | 7.6  | 6.4  | 3.8  | 2.9  |
| 119       | 2,500      |                                   | 16.2           |      | 9.4  |      | 5.2  |      | 1.9  |      |
| 120       | 560        |                                   | 20.1           | 22.3 | 10.3 | 11.6 |      |      |      |      |
| 121       | 620        |                                   | 30.2           | 25.2 | 26.0 | 14.5 | 10.2 |      |      |      |
| 122       | 2,780      | CM+Chloral hydrate<br>(0.5 cc/kg) | 29.3           | 30.3 | 21.2 | 24.8 | 19.3 | 18.7 | 12.3 | 12.1 |
| 123       | 2,600      |                                   | 31.2           |      | 28.3 |      | 20.1 |      | 11.9 |      |
| 124       | 620        |                                   | 29.3           | 28.4 | 27.3 | 19.8 |      |      |      |      |
| 125       | 580        |                                   | 39.3           | 34.3 | 30.5 | 28.8 | 20.6 |      |      |      |
| 126       | 2,420      | CM+Urethane<br>(1.0 cc/kg)        | 36.3           | 38.0 | 29.4 | 32.9 | 26.3 | 28.3 | 20.1 | 23.2 |
| 127       | 2,300      |                                   | 39.6           |      | 36.3 |      | 30.3 |      | 26.3 |      |
| 128       | 740        |                                   | 52.3           | 41.3 | 36.3 | 18.9 |      |      |      |      |
| 129       | 620        |                                   | 59.6           | 56.0 | 40.5 | 33.0 | 20.1 |      |      |      |
| 130       | 2,200      | CM+Glucosamine<br>(0.3 g/kg)      | 23.6           | 21.7 | 16.0 | 17.1 | 9.8  | 11.0 | 8.2  | 7.6  |
| 131       | 2,100      |                                   | 19.7           |      | 18.2 |      | 12.1 |      | 6.9  |      |
| 132       | 600        |                                   | 38.6           | 29.6 | 18.2 | 14.3 |      |      |      |      |
| 133       | 660        |                                   | 40.1           | 39.4 | 30.4 | 19.4 | 13.8 |      |      |      |
| 134       | 2,800      | CM+ヘキサメタ燐<br>酸ソーダ(0.3 g/kg)       | 24.3           | 22.2 | 19.6 | 15.5 | 9.3  | 10.0 | 7.0  | 6.6  |
| 135       | 2,650      |                                   | 20.1           |      | 11.3 |      | 10.6 |      | 6.2  |      |
| 136       | 560        |                                   | 39.6           | 37.6 | 29.3 | 14.2 |      |      |      |      |
| 137       | 620        |                                   | 31.2           | 35.4 | 33.5 | 23.4 | 11.4 |      |      |      |

ている結果である。

(Chol 酸併用の場合)

成熟家兎

1 時間, 16.8, 3 時間, 10.3, 5 時間, 6.4, 7 時間,

2.9 mcg/ml で健常家兎に比較して 3, 5 時間目の血中濃度が高くなっている。

幼若家兎

成熟家兎と同様に, 健常時に比較して各時間共に高値

を示し、3、5 時間目の値は 2~6 倍となっている。

(Chloral hydrate 併用の場合)

成熟家兎

0.5 cc/kg の Chloral hydrate 同時注入に際しては、1 時間、30.3、3 時間、24.8、5 時間、18.7、7 時間、12.1 mcg/ml で健常使用時に比較して全般的に高値となり、特に 5 時間目においては約 8 倍の血中濃度が維持されている。

幼若家兎

健常併用時に比較して、全般的に僅かに高くなっている程度であり、健常幼若家兎に併用した場合の成績と比較して大差をみない。

(Urethane 併用の場合)

成熟家兎

1.0 cc/kg 併用の場合、1 時間、38.0、3 時間、32.9、5 時間、28.3、7 時間、23.2 mcg/ml と全般的に高値となり、特に 3~5 時間目においては健常家兎の場合の 2~5 倍高くなっている。

幼若家兎

成熟家兎と同様各時間共に高濃度となり、1 時間、56.0、3 時間、40.5、5 時間、33.0、7 時間、20.1 mcg/ml で、本実験全般を通じ最も高い血中濃度がこの群に証明されている。

(Glucosamine 併用の場合)

成熟家兎

1 時間、21.7、3 時間、17.1、5 時間、11.0、7 時間、7.6 mcg/ml で、単独注入時に比較して 3~7 時間目が約 2 倍高くなっている。

幼若家兎

1 時間、39.4、3 時間、30.4、5 時間、19.4、7 時間、13.8 mcg/ml で、肝障害単独併用時と大差のない結果であるが、健常時に比較して約 3 倍高くなっている。

(ヘキサメタ燐酸ソーダ併用の場合)

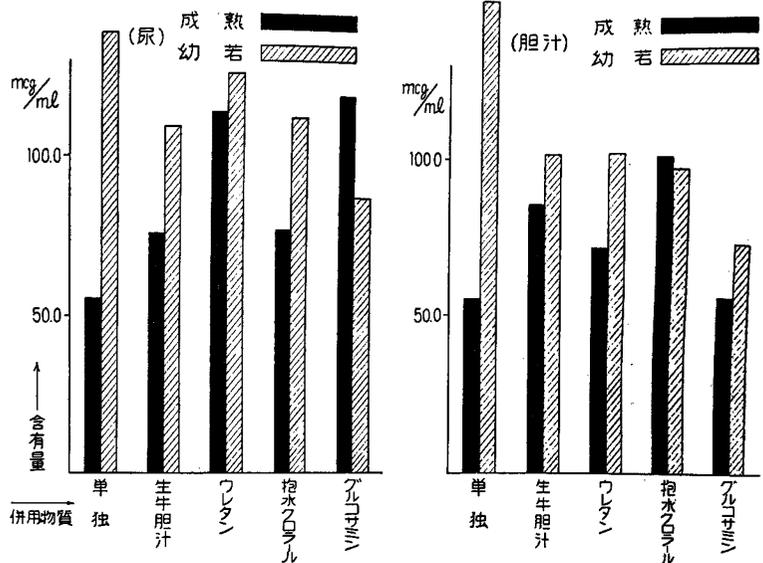
0.3 g/kg のヘキサメタ燐酸ソーダ併用、成熟家兎

1 時間、22.2、3 時間、15.5、5 時間、10.0、7 時間、6.6 mcg/ml で、健常併用時に比較して僅かながら全般的に高くなっているが、健常単独使用時に比較すると 2~15 倍高くなっている。

幼若家兎

1 時間、35.4、3 時間、33.5、5 時間、23.4、7 時間、11.4 mcg/ml で、健常併用時とほぼ同様の成績であるが、

第1図 家兎CM大腸内投与後の尿中及び胆汁の含有量の消長(各種物質併用時のPeak比較)



健常幼若家兎に単独使用した成績と比較した場合、各検査時間において約 2~6 倍の上昇を見ている。

総括並びに考按

CM は試験管内においても肝臓乳剤によつて不活性化され<sup>31,32)</sup>、四塩化炭素による肝機能障害誘発肝乳剤によつてはこの不活性化現象が低下されることは、既に明らかにされており<sup>14)</sup>、又一方 CM の腎クリアランスの値は他の抗生剤に比較して、非常に低い点からも、CM は吸収後生体内特に肝臓において高度に不活性化(ニトロ化合物)されるものと考えられている<sup>35)</sup>。

私は以上の CM 不活性化に大きな影響を及ぼすと思われる肝機能を四塩化炭素の連続注射によつて障害した成熟、幼若家兎の大腸内における CM の吸収状況を血中濃度の消長から検討し、CM 単独投与時においても成熟、幼若家兎いずれにおいても健常家兎に比較して、血中濃度の peak は著しく高くなり、前者では約 4 倍、後者では約 5 倍に迄上昇、且 3~5 時間目においても健常時に比較して全般的に高くなる傾向を認めることが出来た。

各種併用物質同時投与時における成熟家兎の血中濃度の peak は、Urethane、生牛胆汁、Chloral hydrate 併用時に高く、次いで生豚胆汁、ヘキサメタ燐酸ソーダ、Glucosamine、Glycochol 酸であり、Chol 酸併用時には上昇を認めていないが健常成熟家兎に同物質を併用した時の peak に比較して、いずれも高い値を示している。肝機能障害幼若家兎においても、Urethane 併用群の peak が最も高く、次は生牛胆汁併用となつているが、Glucosamine、ヘキサメタ燐酸ソーダ併用によつても著

しく peak は高くなり、健常時の 2~3 倍となつている。

Chloral hydrate では健常家兎と大差なく、生豚胆汁、Chol 酸、Glycochol 酸では健常時の 2 倍となつている。

以上成熟、幼若家兎いずれも四塩化炭素による肝機能障害時においては、CM の大腸からの吸収は良好となり、peak は約 4~7 倍に上昇、且健常時併用によつて著明な吸収の促進傾向を与えた Urethane, Chloral hydrate, 生牛、豚胆汁では単独使用時に比較して吸収が促進され、ヘキサメタリン酸ソーダ、Glucosamine, Glycochol 酸においても軽度ながら、同様の傾向がみられたが、Chol 酸ではこの種傾向がみられなかつた。幼若家兎においても成熟家兎とはほぼ同様の血中濃度の消長を示すが、一般的に peak は高くなり、特に Urethane, 生牛胆汁, Glucosamine, ヘキサメタリン酸ソーダ併用時に上昇傾向が著明で、いずれの併用物質を使用しても健常幼若家兎の成績に比較して、一般的に peak が高くなり又肝機能障害成熟家兎に併用した場合の血中濃度より、一般的に高くなる傾向が明らかにされた。

## 結 語

四塩化炭素の注射によつて肝機能の障害された成熟並びに幼若家兎における CM の大腸内吸収、及びこれに及ぼす併用物質の影響について検討し、次の結果を得た。

1) 肝機能障害成熟、幼若家兎の吸収は、健常時に比較して著しく良好となり、又成熟家兎より幼若家兎の方が、更にこの傾向が著明であつた。

2) 各種物質の CM との同時併用によつて、単独投与時に比較して CM の血中濃度が上昇し、成熟家兎では Urethane→生牛胆汁→Chloral hydrate→生豚胆汁→ヘキサメタリン酸ソーダ→Glucosamine→Glycochol 酸の順であり、幼若家兎では Urethane→生牛胆汁→Glucosamine→ヘキサメタリン酸ソーダ→Chloral hydrate→生豚胆汁→Chol 酸→Glycochol 酸の順であつた。

3) 肝機能障害時における大腸からの CM 吸収は、単独並びに各種物質併用によつても健常時と同様成熟家兎より幼若家兎の方が遙かに良好であつた。

(文献末尾)