

Aminobenzyl-Penicillin の基礎的臨牀的研究

藤本安男・後藤真清・東田二郎
 関西医大第一内科 (大久保 滉教授)

(昭和 42 年 10 月 14 日受付)

1. 緒 言

Aminobenzyl-Penicillin について、ラットを用いての各臓器内濃度の時間的推移、家兎に於ける胆汁内濃度と血中濃度を比較をした。また胆道系感染症患者に投与し、胆汁内濃度、摘出胆嚢内胆汁及び胆嚢壁内濃度について測定した。また主として胆道系感染症及び腎盂腎炎の患者に使用し、その血中濃度並びに臨牀効果を検討した。かかる基礎的臨牀的研究は従来他の諸種抗生物質について実施しているの、それらと同様の方法で実験し比較した。

以下、Aminobenzyl-Penicillin は AB-PC と略す。AB-PC の濃度測定は枯草菌 PCI 219 株を用いる帯培養法によつた。

2. 臓器内濃度

1) 実験方法

動物は体重約 150 g 前後のラットを用いた。先ず予備実験として、瀉血死させたラットの各臓器の生食水による 5 倍稀釈時に於ける AB-PC の力価に及ぼす影響をみた。最終濃度を 0.4 mcg/g 及び 4 mcg/g となるように調整した場合の実測の平均値 (3 回実施) は第 1 表のとおりで、ラットの 5 倍稀釈臓器エマルジョンによつて力価は低下しない。これは Penicillin G の場合の吾々の実験結果と同じである。

次に、ラット体重 g 当り 9 mcg の AB-PC を経口的或いは筋注によつて投与し、1/2, 1, 2, 4 時間後に瀉血致死させ、各臓器をとりだし生食水で 5 倍稀釈エマルジョンを作り、濃度を測定した。各群は 3 匹を以てした。

第 1 表 回収実験 (ラット)

臓器	理論値(実測値)	
	0.4	4.0
肝	0.43(0.32~0.6)	0.9(2.8~4.6)
脾	0.44(0.2~0.6)	4.0(3~4.8)
腎	0.43(0.25~0.62)	4.7(3.5~5.8)
肺	0.45(0.26~0.7)	3.7(2~5)
筋	0.48(0.26~0.62)	4.5(3.3~6.9)
脳	0.44(0.4~0.54)	3.6(2~5)
血液	0.5 (0.32~0.8)	3.9(2.4~4.8)

(mcg/g)

2) 実験結果

経口投与 (第 2 表, 第 1 図) では、肝臓が最も高濃度

第 2 表 臓器内濃度 9 mcg/g(経口)(ラット)

時	1/2	1	2	4
肝	12.6	4.7	1.8	0.2
脾	0.59	0.3	0.14	0.22
腎	3.43	3.1	1.5	2.3
肺	0.75	0.75	0.31	0.42
筋	0	0	0	0
脳	0	0	0	0
血液	0.78	0.57	0.17	÷

(mcg/g)

第 3 表 ラット臓器内濃度 9 mcg/g(筋注)

時	1/2	1	2	4
肝	7.9	5.4	1.65	0.08
脾	0.98	1.1	0.26	0.24
腎	13.8	5.0	0.88	0.55
肺	2.5	1.67	0.25	0.21
筋	0.95	2.95	0.34	0
脳	0	0	0	0
血液	1.2	2.48	1.49	0.01

(mcg/g)

第 1 図 AB-PC 臓器内濃度(ラット)

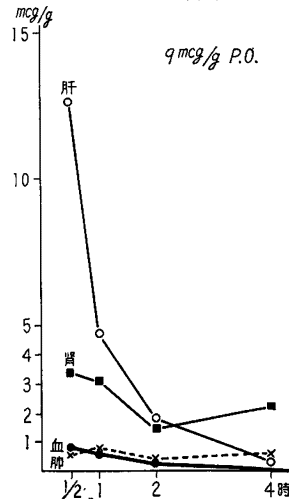


表2 図 AB-PC臓器内濃度(ラット)

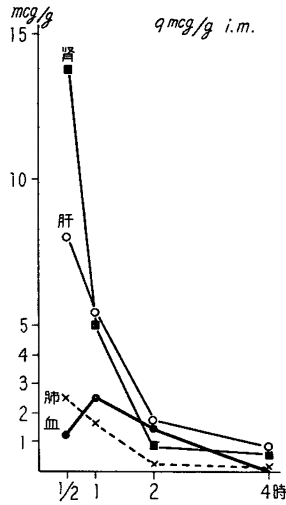


表3 図 AB-PC胆汁内排泄(兔)

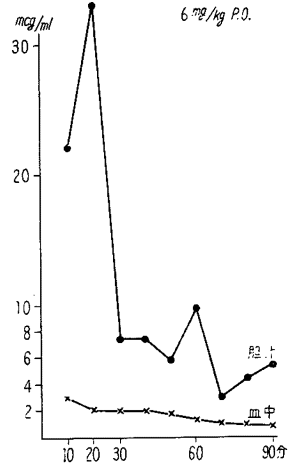
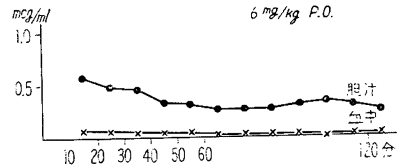


表4 図 AB-PC胆汁内排泄(兔)



であり、次いで腎、次いで血液、肺、脾の順である。筋注時には(第3表、第2図)、腎が最も高く次いで肝であり、以下、血液、肺、脾である。この結果は、経口時には各臓器の濃度比は、従来の半合成経口 Penicillin である MPI-Penicillin 或いは MCI-Penicillin と同じであるが、濃度は AB-PC が最も高い。筋注時は Penicillin G とよく似た傾向であるが、AB-PC のほうが低い長時間持続的である。

3. 胆汁内排泄 (家兎)

1) 実験方法

体重約 2 kg の家兎を開腹して総胆管にビニールチュー

ーブを挿入して胆汁を自然に流出せしめ、AB-PC をビニールチューブで経口に、或いは耳静脈に注射した。同時に血中濃度を経時的に測定した。実験の最後に、肝臓及び胆嚢をとり出し、肝臓内濃度、胆嚢壁内濃度及び胆嚢内胆汁中濃度も測定した。AB-PC は経口、静注共に 6 mg/kg を投与した。

2) 実験結果

経口、静注各々例 2 つずつ実施したが、共に個体差が大

第 4 表 胆汁内排泄(兎) 6 mg/kg(経口)

分	10	20	30	40	50	60	70	80	90
血中濃度 (mcg/ml)	3.0	2.0	2.0	2.0	1.8	1.3	1.0	0.88	0.8
胆汁中濃度 (mcg/ml)	22.0	33.0	7.5	7.5	5.8	9.8	3.0	4.4	5.4
胆汁量 (ml)	1.2	1.2	1.0	1.0	1.0	1.0	0.7	0.5	0.5
90 分		胆嚢中胆汁		210.0 mcg/ml					
"		胆嚢壁		0.85 mcg/g					
"		肝		0.5 mcg/g					

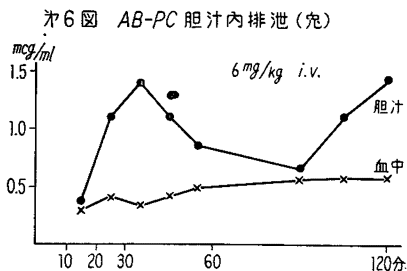
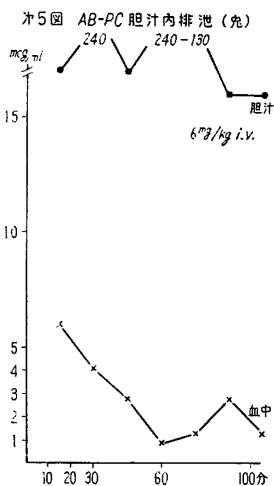
第 6 表 胆汁内排泄(兎) 6 mg/kg(静注)

分	15	30	45	60	75	90	105
血中濃度 (mcg/ml)	6.0	4.1	2.8	0.94	1.3	2.8	1.3
胆汁中濃度 (mcg/ml)	17.0	24.0	17.0	24.0	130.	16.	16.
胆汁量 (ml)	1.0	1.0	0.7	0.7	0.5	0.3	0.3
105 分		胆嚢胆汁		40 mcg/ml			
"		胆嚢壁		2.5 mcg/g			
"		肝		1.1 mcg/g			

第 5 表 胆汁内排泄(兎) 6 mg/kg(経口)

分	15	25	35	45	55	65	75	85	95	105	115	125
血中濃度 (mcg/ml)	0.13	0.09	0.06	0.06	0.08	0.05	0.04	0.03	0.05	÷	0.03	0.05
胆汁中濃度 (mcg/ml)	0.65	0.45	0.42	0.34	0.32	0.23	0.26	0.26	0.32	0.36	0.32	0.2
胆汁量 (ml)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5

125 分 胆嚢胆汁 0.7 mcg/ml
 " 胆嚢壁 証明せず
 " 肝 証明せず



第7表 胆汁内排泄(兔) 6 mg/kg(静注)

分	15	30	45	60	75	90	105	120
血中濃度 (mcg/ml)	0.33	0.39	0.33	0.39	0.48	0.55	0.58	0.58
胆汁中濃度 (mcg/ml)	0.36	1.1	1.4	1.1	0.84	0.65	1.1	1.4
胆汁量 (ml)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.0	1.0	1.0	1.0
	120分 胆嚢胆汁						0.65 mcg/ml	
	" 胆嚢壁						0.29 mcg/g	
	" 肝						0.44 mcg/g	

であるが、いずれにしても胆汁内濃度は血中濃度より遙かに高濃度である(第4表, 第3図, 第5表, 第4図, 第6表, 第5図, 第7表, 第6図)。

4. 人体投与時の血中濃度並びに胆道系濃度

1) 実験方法

成人に経口的に 500 mg を1回投与、筋注で 250 mg 或いは 500 mg を投与して経時的に採血した。また胆道系感染症及び胆石症に投与し、十二指腸ゾンデで胆汁を採取、または手術によって摘出した胆嚢について、胆嚢内胆汁及び胆嚢壁内濃度を測定した。

2) 実験結果

経口的に 500 mg 投与時の血中濃度は第8表の如く、

第8表 血中濃度 500 mg P.O.

時	1	2	4	6
1	1.0	3.3	1.8	0.27
2	1.8	4.0	1.2	0.2
3	0.8	2.8	1.0	0.4
4	3.2	4.5	0.8	0.2
平均	1.7	3.7	1.2	0.27

(mcg/ml)

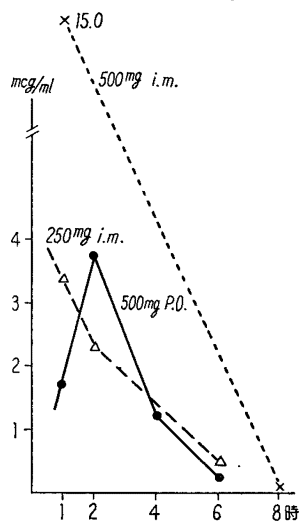
第9表 血中濃度

時	1	2	6
1	2.0	0.8	0.2
2	3.4	2.2	0.22
3	4.8	4.0	1.0
平均	3.4	2.3	0.47

(mcg/ml)

250 mg I. M. ↑
500 mg I. M. 1時 15.0 mcg/ml, 8時 0.15 mcg/ml

第7図 血中濃度



6時間まで充分有効濃度を保持している。また筋注時の血中濃度は第9表の如くである(第7図)。いずれにせよ充分高い血中濃度が得られている。

胆道系の濃度は第10表, 第11表の如くで、胆汁(十二指腸ゾンデによる)、胆嚢内胆汁及び胆嚢内濃度は、ほぼ充分な濃度を示している。ただ胆汁内濃度は血中濃度より高いが、家兔の成績ほど高い値ではなかつた。

5. 臨牀使用成績

1) 胆道系感染症6例に使用した(第12表)。

原因菌の確定が出来なかつたので効果の判定は臨牀効

第 12 表 胆 道 系 感 染 症

	年令	性	結石	菌	AB-PC	効果	副作用	併用剤
	27	♀	+	不能	500 mg I.M. × 1 1500 mg P.O. × 5	有効	—	ブスコパン
	22	♀	?	/	1500 mg P.O. × 4	有効	—	フェリクール
	58	♀	—	/	1500 mg P.O. × 7	有効	—	フェリクール
	41	♀	?	/	1500 mg P.O. × 7	?	—	ブスコパン, フェリクール
	36	♂	+	(-)	1500 mg P.O. × 22	やや有効	—	ストロカイン
	33	♀	—	/	1500 mg P.O. × 14	やや有効	—	フェリクール

第 10 表 胆汁内排泄(人体) 十二指腸ゾンデによる

	血中濃度(時)	胆汁内濃度
Cholecystopathy 500 mg P.O.	1.8 (5°30')	4.3 (A胆汁)
	0.27 (6°00')	9.5 (B //)
	— (6°30')	1.7 (C //)
Gallenstein cholecystitis 250 mg I.M.	2.0 (1°00')	0 (胆汁液)
	0.8 (2°00')	0 (//) (0.06~0.1) (5°00'~6°00')
Cholecystopathy 250 mg I.M.	3.4 (1°00')	3.0 (A胆汁)
	2.2 (2°00')	5.2 (B //)

(mcg/ml)

第 11 表 (人体)

	胆嚢壁濃度	胆汁中濃度	血中濃度
Gallenstein 1日 1500 mg P.O.	1.1	0.73	—
Cholecystitis 1日 2000 mg P.O.	0.5	2.0	—
Gallenstein 500 mg I.M.	1.74	3.2	15.0

(mcg/ml)

果によつたが、3例有効、2例やや有効と判定した。

2) 腎盂腎炎7例に使用した(第13表)。

原因菌は尿の定量培養によつて診断したが、7例中2例は無効であつたが、原因菌の大腸菌が共に耐性であつたためであろう。5例は有効で治癒した。

臨牀的には、1日1,500~2,000 mgを主として内服させ、4日~25日連用させたが、副作用は1例も認めなかつた。

6. 結 語

1) AB-PCはラットの臓器エマルジョンで力価の低

第 13 表 腎 盂 腎 炎

年令	性	菌	AB-PC	効果	副作用
56	♀	<i>E. coli</i> 耐性/	1500 mg P.O. × 7	無効	—
32	♀	<i>E. coli</i> 耐性/	2000 mg P.O. × 25	無効?	—
21	♀	<i>St. epid.</i>	1500 mg P.O. × 12	有効	—
22	♀	<i>E. coli</i>	1500 mg P.O. × 14	有効	—
23	♀	<i>E. coli</i>	1500 mg P.O. × 17	有効	—
37	♂	<i>E. coli</i> <i>Staphy.</i>	1500 mg P.O. × 10	有効	—
22	♀	<i>Alk. fecalis</i>	1500 mg P.O. × 18	やや有効?	—

下はない。ラットに経口投与時は肝、腎、血、肺、脾の順、筋注時は腎、肝、血、肺、脾の順に高い臓器内濃度を示し、共に他の Penicillin 剤にくらべて高い傾向にある。

2) 家兎における胆汁内濃度は、経口、静注共に、血中濃度より遙かに高く、Penicillin G よりも胆汁中に高濃度に排泄される。

3) 人体に投与した場合も、胆汁、胆嚢壁内、胆嚢内胆汁中に高濃度に認められる。

4) 人体投与時の血中濃度を測定し、500 mg 経口投与、250 mg 或いは 500 mg 筋注で高い血中濃度の得られることを認めた。

5) 6例の胆道系感染症、7例の腎盂腎炎に AB-PC を使用し有効で、1例も副作用はなかつた。

文 献

- 1) 藤本安男: J. Antibiotics, Ser. B, Vol. 9, No. 6, p. 272, 1956
- 2) 大久保滉: Chemotherapy, Vol. 10, No. 6, p. 385, 1962
- 3) 大久保滉: Chemotherapy, Vol. 12, Suppl., p. 36, 1964

STUDIES ON PENBRITIN (AMPICILLIN)

YASUO FUJIMOTO, MASUMI GOTO & JIRO TSUKADA
Internal Medicine, Kansai Medical School (Prof. A. OKUBO)

A clinical and experimental evaluation was made on penbritin (ampicillin). The results obtained were as followings.

- 1) In rat, ampicillin is well absorbed and achieves high tissue level after both oral and intramuscular administration.
- 2) Bile level of ampicillin in rabbit is higher than that of PC-G, and exceeds blood level of ampicillin.
- 3) In man, ampicillin levels in bile, gallbladder wall and blood are excellent.
- 4) Ampicillin was administered to 13 patients with cholecystitis, cholelithiasis or pyelonephritis and showed excellent therapeutic effect.