

Hippramine の家兎経口投与による尿中排泄量について

小笠原一夫・山田保雄・鈴木 豊・伊藤達雄

名古屋大学医学部細菌学教室

(昭和 42 年 11 月 17 日受付)

ま え が き

Methenamine は酸性溶液中でホルムアルデヒドを生じ、これが殺菌作用を演ずる。従がつて尿が酸性でないと十分に Methenamine は作用しない。

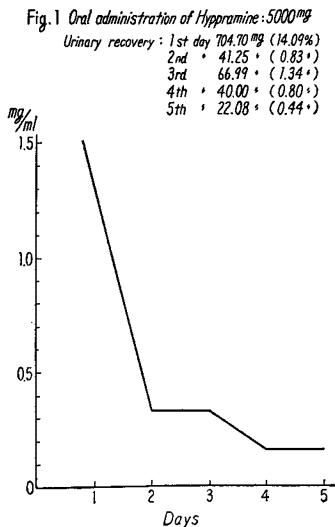
Hippramine (Methenamine hippurate) はその目的で作られた新尿路感染治療剤である。

Methenamine の経口または非経口投与による尿中排泄および体内分布に関する報告は数多く見られる。たとえば 1~5 g を投与すると 40 時間以内にその 32~82% が尿中に排泄せられるという¹⁾。

先に著者²⁾らは Hippramine の抗菌性につき報告した。本報ではその経口投与による家兎尿中排泄量についてのべる。

実験材料と実験方法

1. 使用薬剤: Hippramine 結晶を蒸留水に溶解使用。
2. 薬剤投与方法: 家兎を固定器に固定, ネラトン氏カテーテル 10 号を経口的に胃まで挿入し, 他端より注射器にて薬液を注入投与。
3. 家兎と採尿方法: 家兎は約体重 3 kg のを用い, 再度実験に供する時は 2 週間以上の間隔を保つた。飼料は日本クレア製固型飼料と野菜類を与えた。薬剤投与後は採尿家兎飼育箱中に飼育, 採尿した。
4. 尿中 Hippramine の定量: KNIGHT³⁾ らの方法



に準じ Methenamine 量を求めた。本法で得られる値は尿中 Methenamine 量と, 尿中ホルマリン量を Methenamine 量に換算した値の和である。この値を Hippramine 量に換算して示した。

実験結果

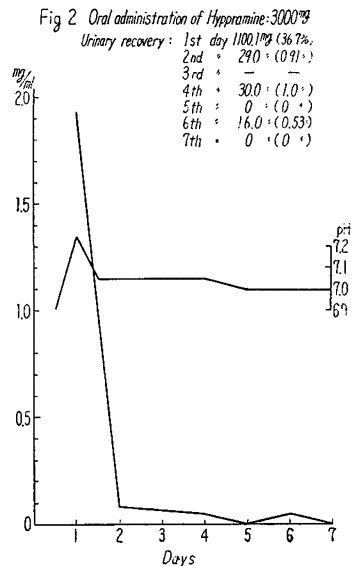
Hippramine 経口投与による家兎尿中排泄量。

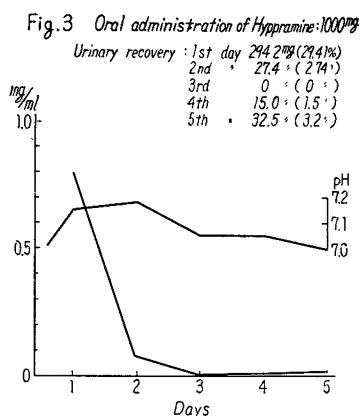
1) 5 g 投与の場合。薬剤投与後 5 日間の尿中排泄濃度とその回収率の変動を Fig. 1 に示した。1 日目の尿中濃度, 回収率はそれぞれ 1.62 mg/ml, 14.09% と最高を示し, 2 日以後両者の値は激減した。この 5 日間の回収率は総計 17.5%。

2) 3 g 投与の場合。薬剤投与後 7 日間の尿中排泄濃度, 回収率および尿中 pH の変動を Fig. 2 に示した。1 日目の尿中濃度, 回収率はそれぞれ 1.93 mg/ml, 36.7% と最高で, 2 日以後両者の値は激減。この間 5 日目に, いったん排泄量が零となつた。7 日間の回収率は総計 39.1%。

尿の pH は 1 日目は正常よりアルカリ側へ傾くも 2 日以後正常に回復する傾向にあつた。

3) 1 g 投与の場合。薬剤投与後 5 日間の尿中排泄濃度, 回収率, および尿 pH の変動を Fig. 3 に示した。1 日目の尿中濃度, 回収率はそれぞれ 0.73 mg/ml,





29.4%で最高、2日以後両者の値は激減。この間3日目に回収率零を示した。5日間の回収率は36.9%。

尿のpHは1, 2日両日正常よりアルカリ側へ傾くも以後正常に回復。

考 察

Hippramineはその構成成分たる馬尿酸自身の抗菌力に加え、その酸性化作用に基づくMethenamineよりのホルマリン形成促進作用により、その抗菌力を一段と高めることを目的として作られた薬剤である。従がつて尿中薬剤排泄量測定に当つては尿中ホルマリン量とHippramine量を区別して示すべきであり、両者の占める比率は尿のpHが関与する。しかるに現在のところ、両者を区別できる測定法に適当なものが見い出せず、また家兎尿は中性または微アルカリ性であるため本剤は主にHippramineの状態で存在するものと考えてよいと思われる。従がつて、もし仮りに*in vivo*における本剤の治療効果判定に家兎を用いるのは不適と考える。

家兎に経口投与された本剤の尿中排泄量の大部分は24時間以内の尿中に見られた。すなわち、その濃度は5g, 3g, 1g投与の場合それぞれ1.62 mg/ml, 1.93 mg/ml, 0.78 mg/mlをしめした。

これらの値は既に著者らが*in vitro*で求めた各種細菌最小発育阻止濃度²⁾より大である。

薬剤の尿中排泄が一度止まり後、再び極少量であるが排泄されるのが普通であつた。これは排泄の遅い家兎体内のある部位に分布せられた薬剤に基づく現象である。

結 論

1. Hippramineを家兎に1g, 3g, および5g経口投与すれば、24時間以内の尿中にその29.41%, 36.70% および14.09%がそれぞれ回収せられ、尿中濃度は0.78 mg/ml, 1.93 mg/ml および1.62 mg/mlと最高値を示し、なお2日以後数日に亘り低濃度ながら排泄が続いた。

2. 薬剤投与により1~2日目の尿のpHは正常(pH 6.9~7.0)よりアルカリ側へ傾くが、それ以後正常に戻る傾向にあつた。

終りに、薬剤を分与された大日本製薬株式会社に感謝する。

文 献

- 1) HANZLEK, P. S. & DE EDS, F. J. *Pharm.*, 19; 247, 1922
- 2) 小笠原一夫, 山田保雄, 鈴木 豊: *Chemotherapy* 15(2); 157, 1967
- 3) KNIGHT, *et al.*: *Antibiot. & Chemoth.* 2; 615, 1952

URINARY EXCRETION OF HIPPRAMINE AFTER ORAL ADMINISTRATION TO RABBIT

KAZUO OGASAWARA, YASUO YAMADA, YUTAKA SUZUKI & TATSUO ITO

Department of Bacteriology, Nagoya University School of Medicine

This paper described some experimental results of urinary excretion after oral administration of a new urinary tract antiseptic "Hippramine" to rabbit.

1) Following administration of drug, 1g, 3g and 5g to rabbit, weighing 3 kg (♂), the urinary recoveries were 29.40%, 36.70% and 19.09% within 24 hours respectively, and the urinary concentrations were 0.78 mg/ml, 1.93 mg/ml and 1.62 mg/ml respectively.

The urinary excretion continued in lower concentrations for several days.

2) Within 24~48 hours after administration of drug, the urinary pH inclined to alkali, and then returned to 7.0 afterwards.