

人における Amphotericin B の吸収排泄に関する研究

富 山 哲 雄

東京大学附属病院分院細菌血清検査室

沢 崎 博 次

関東通信病院呼吸器科

山 田 充 堂

伊豆通信病院内科

池 本 秀 雄

順天堂大学附属病院内科

(昭和 49 年 2 月 14 日受付)

Amphotericin B (以下, AMPH) は GOLD *et al.*¹⁾ によつて, *Streptomyces nodosus* のある株から分離抽出されたポリエン系抗生物質で, 深在性真菌症に奏効する薬剤として, あるいは広域スペクトル抗生剤の長期使用に起因し易い菌交代症の予防的薬剤として広く用いられているが, 人における吸収排泄の収支についてはデータに乏しい。とくに, 人に経口投与された場合における本剤の体液中および排泄物中への移行を経時的に確実に把握することは, 経口投与方法による効果の1つの基礎的裏づけとして不可欠と思われる。また, 経口投与されたこの薬剤の腸管内における安定性を知ることは, 腸管系真菌症に対して, 1つの治療指針を与えるであろう。

本論文においては, 先ず糞便について, 処理法, 抽出法, 定量法について検討をくわえ, 安定に回収できる方法を確立したうえで, 健康成人男子 8 人について, 経口 1 回投与を行ない, 体液および排泄物中への移行を経時的に測定して, その収支を明らかにし得た。また, AMPH の臨床的適応がもつとも多いと考えられる慢性呼吸疾患例として, 肺結核症および肺真菌症例をえら

び, これらの患者についても同様の投与を行ない, その収支および臨床検査所見等を得たので, ここに報告する。

実験材料

1. AMPH 標品

定量用標準品として Squibb Institute for Medical Research 製の参考標準 AMPH (Type I, 力価 980 mcg/mg), およびボランティア投与には標品として経口投与用錠剤 (Lot No. 2D 170) (以下, 錠剤), および同シロップ (Lot No. 2M 178) を用い, 1 錠中および 1ml 中にそれぞれ 100 mg 力価の本薬剤を含む。いずれも日本

Table 1 The composition of the assay medium

Mycological peptone (Oxoid)	7.5 g
Glucose	10.0 g
Yeast extract (Difco)	2.0 g
Beef extract (Difco)	1.0 g
Kanamycin	50.0 mg
Distilled water.....	1.0 L
	pH 6.5

Table 2 Summary of patients administrated amphotericin B

Name	Age	Sex	Weight	Dose (mg/kg)	Diagnosis	<i>Candida</i> in sputum	Chemotherapy
M. O.	26	M	50.4	Tablet, 20	Chr. Plm. Tbc.	+++	VM, INH, SA
I. K.	67	M	50.5	Tablet, 20	Chr. Plm. Tbc.	+++	SM, INH, SA
S. M.	49	M	42.0	Tablet, 24	Chr. Plm. Tbc. DM	+++	KM, RFP, EB
F. M.	59	F	50.5	Tablet, 20	Plm. Penic.	+	NYS
I. S.	67	F	42.5	Syrup, 24	Chr. Plm. Tbc.	+++	SM, INH, SA
N. I.	64	M	44.0	Syrup, 23	Chr. Plm. Tbc.	+++	SM, INH, SA
M. M.	34	F	50.0	Syrup, 20	Chr. Plm. Tbc.	+++	KM, RFP, EB

Chr. Plm. Tbc. : Chronic Pulmonary Tuberculosis

Plm. Penic. : Pulmonary Penicillosis

スタイブ株式会社から供与をうけた。

2. 定量用培地および検定菌株

検定菌株は、肺真菌症患者から分離して保存している *Candida albicans* Shibuya 株で、AMPH に対する定量範囲 0.01~0.2 mcg/ml で、安定して継代できる。前培養および定量用培地には、Table 1 に示す培地を用いた。

3. 被検者

被検者として健康男子ボランティア 8 人および患者 7 人を選んだ。

ボランティアは年令 19~30 才 (平均 22 才)、体重 50~84 kg (平均 62 kg) であった。これらのボランティアは既往に虫垂切除が 3 例、副鼻腔炎の手術、乾性胸膜炎 (9 年前) が各 1 例あつたのを除いて特別な疾患に罹患していない。理学的検査でも全例特別な所見はなく、また、尿の蛋白、糖、ウロビリノーゲン検査も正常であった。体温もすべて正常であった。

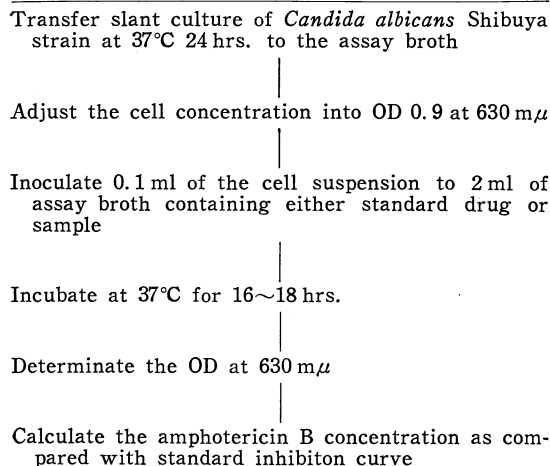
被検患者は Table 2 のとおりで、年令 26~67 才 (平均 52 才)、体重 42~50.5 kg (平均 47 kg) で、7 例のうち 6 例は慢性肺結核症であつて、人型結核菌の排菌が認められる他、喀痰中に多数の *Candida* が検出されている。この 6 例の結核症例には抗結核剤の投与がつけられている。他の 1 例は喀痰中から長期にわたり多数の *Penicillium* が分離培養され、肺ペニシリウム症と診断されている。

実験方法

1. AMPH の定量

定量法は Table 3 に示すとおりで、上記の *C. albicans* の株を用いる比濁法によつた。標準曲線の作成に当つては、先ず基準物質を dimethylsulfoxide (DMSO) で 1

Table 3 Assay procedures for amphotericin B concentrations



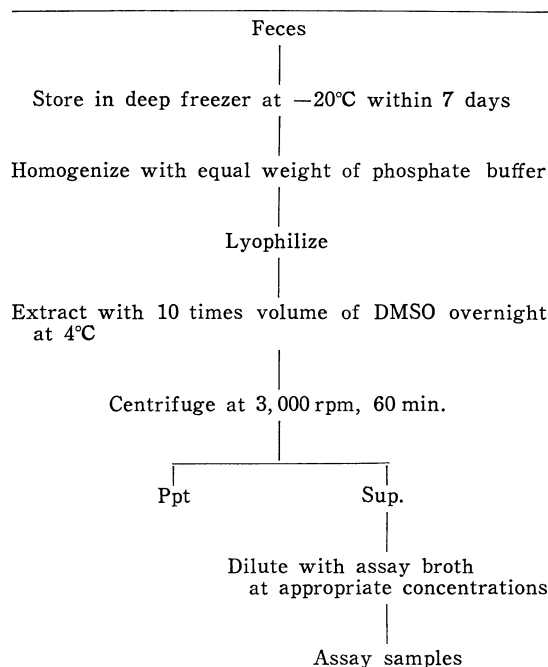
mg/ml の溶液とし、この原液から pH 6.4 のリン酸緩衝液 (以下、PB) で所定の濃度に希釈し、培地 2 ml に 0.2 ml 添加した。培養は同一のものに各 3 本の試験管を用いた、定量用の前培養は L 型試験管中で 6 時間 37°C で振盪培養し、一定濃度に調整した後、0.05 ml のドロップパーで 2 滴ずつ滴下分注して接種した。これらは恒温器中で 16~18 時間 37°C で培養した後、ホルマリンを加えて殺菌し、同一試験管を合わせてよく攪拌した後、日立 101 型分光光度計を用いて 630 mμ で比濁した。片対数方眼紙の縦軸に OD₆₃₀ を、横軸 (対数目盛) に薬剤濃度をそれぞれプロットし、標準曲線をえた。

試料は最適濃度に希釈して、0.2 ml 添加し、同一条件で以後の操作を行ない、比濁値から標準曲線上に読みとつた。

2. 糞便、尿、血液からの薬剤の抽出

糞便中薬剤の抽出法は、後にのべる比較検討の結果に基づいて、Table 4 のとおり、真空凍結乾燥試料についての DMSO 抽出法を行なつた。先ず、糞便は全便を排泄直後に -20°C フリーザー中に入れて凍結し、融解後、等量の PB に浮遊しブレンダーで十分にホモジナイズし、その 1 g を 5 ml 用バイアル瓶中で真空凍結乾燥を行なつた。これに 10 倍量の 100% DMSO を加え、よく混和攪拌し、強振盪してから冷蔵庫中で 1 夜抽出を行なつた。翌日、これを遠心管に移し、3,000 rpm, 60 分遠心して上清を採り、抽出試料原液とした。定量に当つて

Table 4 Preparation of feces samples



は、この原液の 10⁴ 希釈液をつくり、予備定量を行ない、最適用量を用いて本試験を行なった。対照として、各被検者の薬剤投与前日の糞便の同時処理抽出液の同一濃度のものを用いた。

尿については、5 ml を凍結乾燥し、1 ml の DMSO で抽出して原試料とした。

血液は採血後直ちに血清を分離し、そのまま、および凍結乾燥後 DMSO 抽出の両者を調製した。

3. 薬剤の投与

ボランティア 8 人は 2 群に分け、1 群に錠剤、他の 1 群にはシロップをそれぞれ 1 回投与した。いずれも体重 1 kg 当たり 35 mg になるように投与した。いつぼう、患者 7 人は 2 群に分け、4 人には錠剤、3 人にはシロップを 1 回投与した。いずれも 1 人当たり 1 g 投与したので、体重 1 kg 当たりの投与量は 20~24 mg である。

投与後、24 時間ごとに静脈血を採取すると共に、24 時間ごとの全尿、全便を集め、各容量および重量を測定した。

この間ボランティアはアルコール飲料、多量の水分、過脂肪食をさけた他は日常の食餌を摂り、また、過度の運動を行なわないようにした。被検患者についても平常どおりの食餌を摂らせ、特別な処置は行なわなかつた。

実験結果

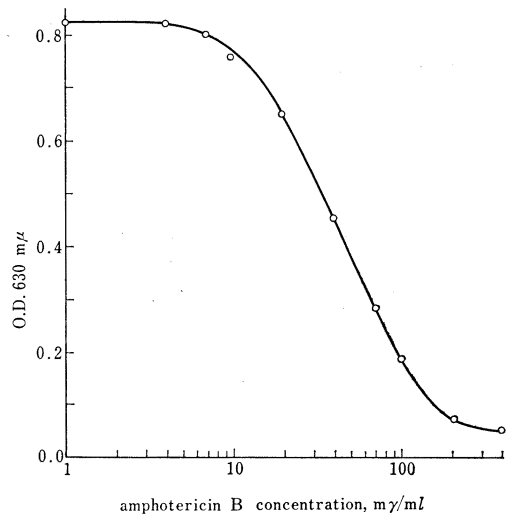
1. AMPH の発育阻害標準曲線

前述の方法による発育阻害標準曲線を Fig. 1 に示す。この図でみられるとおり、この検定菌株は薬剤 0.005 mcg/ml から発育阻害をうけはじめ、0.01~0.2 mcg/ml の間ではほぼ直線的な発育阻害がみられた。

2. 試料からの薬剤の抽出成績

まず、糞便中の AMPH の抽出法について検討を加えた。抽出法とそれによる回収結果を Table 5 に示す。ここに用いたコントロールは、正常糞便に、薬剤力価として 0.1% の割合に錠剤細粉を添加したものである。溶媒抽出に先立つて、試料中の水分の影響を考慮し、真空凍結乾燥処理の前処理と併用した後、50% および 100% DMSO で抽出した。いずれの条件でも、PB または 50%

Fig. 1 Standard growth inhibition curve for amphotericin B against *Candida albicans*



DMSO では痕跡的にしか抽出できず、回収はほとんど不可能であつた。100% DMSO 法は水分除去の有無にかかわらず、よく抽出することができ、とくに、凍結乾燥した時はわずかながら高い値を示し、75%の回収率をえた。

なお、凍結保存期間が 7 日以上にならないよう配慮したが、これは、凍結前と 7 日間凍結保存後で薬剤力価が全く不変であることを確かめたためである。

3. 血液および排泄物中の薬剤濃度

前述の条件で薬剤投与をうけたボランティアのうち、錠剤投与の場合の糞便中濃度を Table 6 および Fig. 2 に、シロップ投与の場合を Table 7 および Fig. 3 に示す。また、患者のうち、錠剤投与例の糞便中濃度を Table 8 に、シロップ投与例の濃度を Table 9 に示す。

まず、ボランティアでは、錠剤の形で投与した場合、内服後 1~2 日に最高 (3,880~8,240 mcg/g) の排出がみられ、大部分、すなわち 96~99% は 3 日以内に回収され、4 日目には全例微量の排泄だけとなつた。回収率は 1 例が 53% であつたが、他の 3 例は 73.78% と、投

Table 5 *In vitro* recoveries of amphotericin B in positive control feces by various extracting procedure

Lyophilization	Extracting solvent	Recovery rate (%)
No	M/15 PB pH 6.4	< 1.0
No	50% DMSO with PB	< 1.0
No	100% DMSO	72.6
Yes	50% DMSO with PB	< 1.0
Yes	100% DMSO	75.1

Table 6 Amphotericin B fecal concentrations in four volunteers following an oral administration of the tablets

Name ¹⁾	Dose ²⁾		Days after administration					Total AMPH ³⁾	Recovery rate ⁴⁾
			0	1	2	3	4		
I. W.	3.0g	Feces ^{a)}	150	60	180	200	50	1747.4	77.7
		AMPH ^{b)}		688	5280	3840	1200		
		Total ^{c)}		41.3	950.4	696.0	60.0		
T. M.	2.3g	Feces	140	210	70	150	270	915.1	53.0
		AMPH		3880	1140	104	18		
		Total		814.8	79.8	15.6	4.9		
H. M.	1.9g	Feces	100	60	80	170	160	1051.7	73.8
		AMPH		80	8240	2100	192		
		Total		4.8	659.2	357.0	30.7		
I. T.	2.3g	Feces	20	85	135	190	65	1358.5	78.8
		AMPH		208	4480	3600	800		
		Total		17.7	604.8	684.0	52.0		

1) : 19~30 years old, male.

2) : 35 mg of AMPH/kg body weight were given to each individual.

3) : Total amount of AMPH. (mg)

4) : Calculated based on 75% recovery *in vitro*.

a) : Total weight of feces. (g)

b) : Concentration of AMPH in feces. (mcg/g)

c) : Total weight of AMPH feces. (mg)

AMPH: Amphotericin B

Fig. 2 Amphotericin B fecal concentrations in 4 volunteers following an oral administration of the tablets

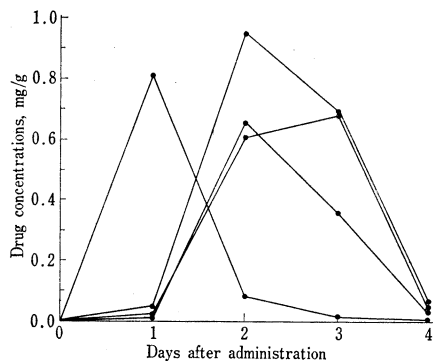


Fig. 3 Amphotericin B fecal concentrations in 4 volunteers following an oral administration of the syrup

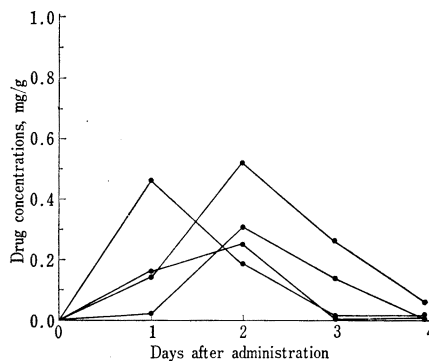


Table 7 Amphotericin B fecal concentrations in four volunteers following an oral administration of the syrup

Name ¹⁾	Dose ²⁾		Days after administration					Total AMPH ³⁾	Recovery rate ⁴⁾
			0	1	2	3	4		
O. T.	2.1	Feces ^{a)}	125	115	145	155	20	467.7	29.7
		AMPH ^{b)}		200	2120	880	44		
		Total ^{c)}		23.0	307.4	136.4	0.9		
N. K.	2.3	Feces	160	200	220	80	60	415.0	24.1
		AMPH		800	1140	64	—		
		Total		160.0	250.8	5.1	—		
S. R.	1.8	Feces	142	140	80	120	80	987.2	73.1
		AMPH		1040	6560	2160	720		
		Total		145.6	524.8	259.2	57.6		
T. K.	1.9	Feces	80	530	260	180	290	677.4	47.5
		AMPH		880	720	68	40		
		Total		466.4	187.2	12.2	11.6		

1) : 19~30 years old, male.

2) : 35 mg of AMPH/kg body weight were given to each individual.

3) : Total amount of AMPH. (mg)

4) : Calculated based on 75% recovery *in vitro*.

a) : Total weight of feces. (g)

b) : Concentration of AMPH in feces. (mcg/g)

c) : Total weight of AMPH in feces. (mg)

Table 8 Amphotericin B fecal concentrations in four patients following an oral administration of the tablet

Name	Dose (mg/kg)		Days after administration					Total AMPH(mg)	Recovery rate ¹⁾
			0	1	2	3	4		
F. M.	20	Feces ^{a)}	150	180	200	80	50	421.9	56.3
		AMPH ^{b)}		920	1280	4	0		
		Total ^{c)}		165.6	256	0.3	0		
M. O.	20	Feces	180	150	180	100	100	276.2	36.8
		AMPH		1680	58	138	0		
		Total		252	10.4	13.8			
I. K.	20	Feces	100	120	100	160	80	405.8	54.1
		AMPH		180	2280	880	192		
		Total		21.6	228.0	140.8	15.4		
S. M.	24	Feces	300	200	180	60	250	645.4	86.1
		AMPH		0	740	4120	1060		
		Total		0	133.2	247.2	265.0		

0 : Not detected, <4 mcg/g

1) : Calculated based on 75% recovery *in vitro*.

a) : Total weight of feces,(g)

b) : Concentration of AMPH in feces, (mcg/g)

c) : Total weight of AMPH in feces, (mg)

Table 9 Amphotericin B fecal concentrations in three patients following an oral administration of the syrup

Name	Dose (mg/kg)		Days after administration					Total AMPH(mg)	Recovery rate ¹⁾
			0	1	2	3	4		
I. S.	24	Feces ^{a)}	80	50	100	50	30	133.0	17.7
		AMPH ^{b)}		36	1280	64	0		
		Total ^{c)}		1.8	128.0	3.2	0		
N. I.	23	Feces	10	20	100	100	70	489.6	65.3
		AMPH		0	0	4560	480		
		Total		0	0	456.0	33.6		
M. M.	20	Feces	120	200					
		AMPH		360					
		Total		72					

0 : Not detected, <4 mcg/g

1) : Calculated based on 75% recovery *in vitro*.

a) : Total weight of feces, (g)

b) : Concentration of AMPH in feces, (mcg/g)

c) : Total weight of AMPH in feces, (mg)

Table 10 Amphotericin B urine concentrations in eight volunteers following oral administration of either the tablets or syrup

Name	Dose ¹⁾		Days after administration			
			1	2	3	4
I. W.	Tablet 3.0	Urine ^{a)}	1280	1190	710	1260
		AMPH ^{b)}	—	—	—	—
T. M.	2.3	Urine	880	1050	750	810
		AMPH	0.11	—	—	—
H. M.	1.9	Urine	700	670	880	1060
		AMPH	—	—	—	—
I. T.	2.3	Urine	1570	750	1210	2860
		AMPH	—	—	—	—
D. T.	Syrup 2.1	Urine	950	810	700	780
		AMPH	—	—	—	—
N. K.	2.3	Urine	1400	750	800	600
		AMPH	0.10	—	—	—
S. R.	1.8	Urine	530	500	420	760
		AMPH	—	—	—	—
T. K.	1.9	Urine	1280	1290	960	1700
		AMPH	—	—	—	—

1) : 35 mg AMPH/kg body weight were given to each individual.

a) : Total volume of urine. (ml)

b) : Concentration of AMPH in urine. (mcg/ml)

—: not detected. <0.1 mcg/ml

与量の約 3/4 が糞便から回収された。

また、シロップの形で投与された 4 例については、錠剤の場合と同様に 1~2 日目に最高 (880~6,560 mcg/g) の値がみられ、また 3 日以内に大部分の排泄が終了したが、回収率にかなりの個人差がみられ、24~73% に分布した。

錠剤、シロップ両者の間には、その経時の変化および排泄比に特別の差異はみられず、各人ごとの最高値は 880~8,240 mcg/g と極めて高い濃度を示した。

これに反し、尿中には 8 例中 2 例にだけ第 1 日目尿にそれぞれ 0.096 mg, 0.14 mg が検出できただけで、検出限界を考慮に入れても、ひじょうに少量しか排出がみられなかつた。

また、血中濃度は 24 時間目から 24 時間ごとに採血した試料中には検出限界 (0.1 mcg/ml) をこえたものはなかつた。

患者例では、錠剤の形で投与した場合、4 例中 3 例では 1~3 日目に最高 (1,280~4,120 mcg/g) の排出がみられ、4 日目には 2 例で 0, 1 例で微量の排出

に止まつた。1 例だけは排出が 1 日遅れて、2~4 日目に大部分の薬剤が回収された。錠剤投与例では、いずれも回収は 4 日以内に行なわれ、回収率は 36.8~86.1% に分布し、若干の個人差がみられた。

シロップ投与例では 3 例のうち、1 例が生理障害のため、第 1 日目だけの糞便しか採取できなかつたため、総合的な結果は得られなかつたが、残り 2 例のうち 1 例は

Table 11 Amphotericin B serum concentrations in eight volunteers following an oral administration of either tablet or syrup.

Name	Dose ¹⁾	Days after administration			
		1	2	3	4
I. W.	Tablet 3.0	—	—	—	—
T. M.	2.3	—	—	—	—
H. M.	1.9	—	—	—	—
I. T.	2.3	—	—	—	—
D. T.	Syrup 2.1	—	—	—	—
N. K.	2.3	—	—	—	—
S. R.	1.8	—	—	—	—
T. K.	1.9	—	—	—	—

1) : 35 mg/kg of AMPH were given to each individual.

—: not detected.

Table 12 Amphotericin B urine concentrations in seven patients following oral administration of either the tablet or syrup.

Name	Dose (mg/kg)		Days after administration				
			0	1	2	3	4
F. M.	Tablet, 20	Urine ^{a)}	1750	1600	1200	2000	2000
		AMPH ^{b)}	—	—	—	—	—
M. O.	Tablet, 20	Urine	1600	1200	2300	2400	2200
		AMPH	—	—	—	—	—
I. K.	Tablet, 20	Urine	1300	800	1000	1100	1000
		AMPH	—	—	—	—	—
S. M.	Tablet, 24	Urine	1500	1300	1300	1400	1100
		AMPH	—	—	—	—	—
I. S.	Syrup, 24	Urine	1500	1400	1300	1300	1200
		AMPH	—	—	—	—	—
N. I.	Syrup, 23	Urine	1300	2000	1800	2000	1900
		AMPH	—	—	—	—	—
M. M.	Syrup, 20	Urine	1350	1300	400		
		AMPH	—	—	—		

a) : Total volume of urine. (ml)

b) : Concentration of AMPH in urine. (mcg/ml)

—: not detected. <0.1 mcg/ml

第2日目に、他の1例は第3日目に最高の排出がみられ、以後急速に消失した。回収率は1例が17.7%、他の1例が65.3%であった。

また、尿中、血中には全例いずれの時間においても検出できなかった (Table 12, 13)。検出限界未満の濃度を考慮しても極めて微量しか吸収されていない。

4. 投与患者の副作用、理化学検査所見

被検患者の薬剤投与前および投与後における理化学的検査結果等を Table 14 に示す。表にみられるとおり、いずれの患者においても、血液所見、血液化学所見に有意の変化を示さなかつた。また、発熱、自覚症状、他覚症状にも特記すべきものはなかつた。

Table 13 Amphotericin B serum concentrations in seven patients following an oral administration of either tablet or syrup.

Name	Dose (mg/kg)	Days after administration				
		4 hrs.	1	2	3	4
M. O.	Tablet 20	—	—	—	—	—
I. K.	20	—	—	—	—	—
S. M.	20	—	—	—	—	—
F. M.	24	—	—	—	—	—
I. S.	Syrup 24	—	—	—	—	—
N. I.	23	—	—	—	—	—
M. M.	20	—	—	—	—	—

— : not detected, <0.1 mcg/ml

Table 14 Laboratory examination data of patients.

		F. M.		M. M.		N. I.		S. M.	
		pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.
Peripheral blood	RBC, 10 ⁴ /cu. mm.	400	383	425	432	335	386	438	381
	Hb, g/dl	13.0	13.4	12.2	12.4	10.4	12.2	11.6	12.0
	Ht, %	39.5	39.0	40.0	39.5	35.0	42.0	39.5	39.5
	Thr., 10 ⁴ /cu. mm.	10.2	10.8	10.6	11.6	22.0	10.4	10.2	10.4
	WBC, /cu. mm.	5500	6000	6800	5800	8100	7500	4500	5100
	St.	6	5	5	2	6	3	0	1
	Seg.	41	36	66	69	62	40	50	52
	Eos.	1	2	3	5	1	9	11	11
	Bas.	0	0	1	0	0	0	0	1
	Mo.	4	9	5	3	9	2	4	3
Ly.	48	48	20	21	22	46	35	22	
Chemical data	T. Prot., g/dl	7.0	6.5	6.8	6.6	6.8	7.1	8.6	8.4
	Bilirubin, mg/dl	0.8	0.8	0.3	0.6	0.8	0.4	0.8	0.6
	TTT	2.2	2.9	2.5	3.4	2.5	2.3	6.2	6.9
	Kunkel	3.0	4.4	6.5	11.0	17.2	5.5	8.8	16.2
	Al-phos.	3.3	2.6	4.6	5.5	6.9	4.8	10.4	8.6
	S-GOT	73	62	32	35	48	42	79	80
	S-GPT	23	18	29	26	36	38	45	39
Urinary Sugar	—	—	—	—	—	—	3+	3+	
Urinary Prot.	—	—	—	—	±	±	—	—	

ボランティアではシロップ投与例に1例軽度の軟便があつた他には特記すべき自覚症状はみられなかつた。

考 察

AMPH をふくむ血清の保存については、SEELIG⁴⁾ が -20°C で3週間安定であることを報告している。著者は糞便中で1週間全く安定に凍結保存が可能であり、保存法に問題がないことを確認した。

AMPH の定量法についてはFDA法²⁾およびこれに準拠したわが国の現行基準³⁾があるが、必ずしも高い精度で鋭敏に測定しがたい点があつた。ここに用いた *C. albicans* の株は他の菌株、他の *Candida* 属菌種およびその他の酵母様真菌株に比較して本剤に対する感受性が高く、上述の培地によれば常に安定した敏感な発育阻害曲線が得られ、分光光度計による比濁にあつても培地の色調による影響がみられなかつた。

ついで、本研究の中心課題である糞便中のAMPHの定量に関して、その抽出法について述べるならば、PLATT⁵⁾ は水で20%乳剤をつくつてから、乳剤の25倍という大量のDMSOによる抽出法をおこない、投与量の平均66%の回収率をえた、と報告している。

著者の添加回収実験では、50%のDMSO抽出は全く不適當で、100% DMSOによる抽出が必須であつた。この添加回収の成績は、実際に経口投与排出された糞便についても同様であつて、50% DMSO抽出法の定量値は100% DMSO抽出法による定量値の常に1%以下であつた。岩田等⁶⁾はウサギ臓器内のAMPHの回収が50% DMSOではほぼ完全である、と報告しており、糞便中からの抽出とは全く異なつた動態を示している。このことは糞便中に排出されたAMPHが真の意味でのsolubleな状態ではなく、BARTNER *et al.*⁷⁾ が報告しているように、desoxycholateの存在下でのコロイド状分散の状態で存在するためかもしれない。

なお、ここで用いた抽出剤DMSOは検定菌株に対し発育阻害作用を示したので、その阻害と薬剤濃度との関係をしらべたところ、0.6%までは全く阻害がみられず、本実験について何ら影響をおよぼしていないことを確認した。

いずれにしろ、AMPHは糞便中にほとんど力価の損失なく安定な形で排出され、その濃度は極めて高値であり、酵母様真菌等に対しては殺菌的效果を示すであろうことが予想される。この高値は1回の投与でも2~3日間持続し、その後急速に減少した。

次に、患者例でしかも抗結核剤の投与をうけている被検患者の糞便中AMPHの排出をみると、健康者にくらべ個人差が若干みられ、排出量および排出日数が多少ふれている。すなわち、健康人では24~73%が糞便中か

ら回収されたのに対し、患者例では17~86%と多少幅の広い範囲にわたつて回収されている。しかしこれだけの症例では、このふれが、とくに有意のものであるかどうかは判断としない。いずれにしろ、このような慢性呼吸器疾患例の場合にも健康者同様に安定な形で糞便中に排出され、その濃度は最高1,280~4,560 mcg/gとひじょうに高濃度に達している。

以上の糞便中への排出実験を文献的にみると、PLATT⁵⁾ が報告している28~111%の回収率というデータがあるが、今回の実験結果はこれとほぼ一致し、日本人についても同様の傾向を示している。

次に、人に経口投与された場合の、血中、尿中濃度については、PAGANO⁸⁾ は1日8g投与で血中検出不能、尿中0.1~0.3 mcg/ml、MARTIN *et al.*⁹⁾ は4g投与で血中検出不能、FORSTER *et al.*¹⁰⁾ は10g投与でも血中0.01~0.02 mcg/ml、尿中0.01~0.02 mcg/ml、LITTMAN *et al.*¹¹⁾ は血中検出不能、岩田等¹²⁾ は1g投与で血中最高値0.12~0.19 mcg/ml、24時間後でも最小発育阻止濃度をうまわまる水準を維持した、と報告している。今回の著者のデータは尿中濃度については従来の報告とほぼ同様、また、血中濃度については岩田等の報告を除けば、これらの報告と同様であつた。

このような血中の低濃度にもかかわらず、LEHAN *et al.*¹³⁾、LYNCH *et al.*¹⁴⁾、DUNN *et al.*¹⁵⁾ は経口投与でも奏効した症例を報告しており、その効果に対する評価は区々である。また、MICに達しない検出限界未満においても全く効果なしとしない可能性も考えれば、いちがいにこの問題を議論するわけにもいかないかもしれない。

以上を要するに、成人に投与された本薬剤は、健康者でも慢性呼吸器疾患例でもひじょうに安定に糞便中に排出され、腸管系真菌症にすぐれた効果を示すであろうことが示された。

このことは、HALDE *et al.*¹⁶⁾ による腸管内 *Candida* に対する顕著な治療成績の報告によつてもうなづけよう。

要 約

成人男子ボランティア8人に35 mg/kg体重、慢性肺結核症および肺真菌症患者7人に20~24 mg/kgのAMPHをそれぞれ錠剤、またはシロップの形で1回経口投与し、次の結果を得た。

1) 糞便中には健康者で投与量の24~78%、患者例で17~86%の薬剤が回収された。その濃度はひじょうに高く、健康者で880~8,240 mcg/g、患者例で1,280~4,560 mcg/gで、1~3日間にわたつて維持されたが、4日目には急速に減少し、ほとんど消失した。

2) 全例を通じて、尿中には一部の例に痕跡的に薬剤が証明されただけで、血中には検出できなかつた。

3) ボランティア、患者ともに見るべき副作用はなかつた。

本研究にあたり、AMPH 標品の分与をうけた日本スクイブ株式会社に感謝する。また、定量実験にあたって東京大学分院細菌血清検査室 世一美和子、小山久子両氏に、患者試料の採取等について伊豆通信病院検査科 山田幸男氏に協力をいただいたことを感謝する。

文 献

- 1) GOLD, W., STOUT, H. A., PAGANO, J. F. & DONOVIC, R.: Amphotericin A and B, antifungal antibiotics produced by a streptomycete. I. *In vitro* studies. *Antibiotics Annual* 1955~1956 : 579
- 2) FDA Regulation. Part 148, Antibiotic drugs, 148 b. Amphotericin, Amendment published in *Federal Register* 1956 : 30 F. R. 15211
- 3) 厚生省, 抗生物質製剤基準 497~503, 1962
- 4) SEELIG, M. S.: Amphotericin B, stability in frozen serum. *Squibb message*, 1966
- 5) PLATT, T. B.: Amphotericin B activity in the feces of subjects receiving mystecilin F capsules. *Squibb message*, 1967
- 6) 岩田和夫, 長井辰男: Amphotericin B 体液中濃度測定に関する研究, 第1報, 改良法の提案とそれによる経口投与ウサギ血清および臓器内濃度測定成績。 *Chemotherapy* 18 : 277, 1970
- 7) BARTNER, E., ZINNES, H., MOE, R. A. & KULESZA, J. S.: Studies on a new solubilized preparation of amphotericin B. *Antibiotic Annual* 1957~1958, 53
- 8) PAGANO, J. F.: Amphotericin B blood level study in human subjects. *Squibb message*, 1958
- 9) MARTIN, W. J., NICHOLS, D. R., SVIEN, H. J. & ULRICH, J. A.: Cryptococcosis. *Arch. Inter. Med.* 104 : 4, 1959
- 10) FORSTER, T. C. & SURREY, A.: Microbiological determination of amphotericin B after oral administration. *Squibb message*.
- 11) LITTMAN, M. L., HOROWITZ, P. L. & SWADEY, J. G.: Coccidiomycosis and its treatment with amphotericin B. *Amer. J. Med.* 24 : 568, 1958
- 12) 岩田和夫, 長井辰男, 山本 浩, 岩田嘉行, 浅岡健, 池本秀雄: Amphotericin B 体液中濃度測定法に関する研究, 第2報, 改良法によるヒト血清濃度測定成績。 *Chemotherapy* 18 : 285, 1970
- 13) LEHAN, P. H., FURCOLOW, M. L., BRASHER, C. A. & LARSH, H. W.: Therapeutic trials with the new antifungal agents. *Antibiotic Annual* 1956~1957, 467.
- 14) LYNCH, H. J. Jr., FURCOLOW, M. L., YATES, J. L., TOSH, F. E. & LARSH, H. W.: Toxicity and absorption studies in humans of newer antifungal agents. *Antimicrobial Annual* 551, 1960
- 15) DUNN, Y. O., MCMILLEN, S. & CORNBLETT, T.: Oral amphotericin B therapy in blastomycosis. *Arch. Derm.* 88 : 75, 1963
- 16) HALDE, C., WRIGHT, E. T., POLLARD, W. H., NEWCOMER, V. D. & STERNBERG, T. H.: The effect of amphotericin B upon the yeast flora of the gastrointestinal tract of man. *Antibiotics Annual* 1956~1957, 123

ABSORPTION AND EXCRETION OF AMPHOTERICIN B IN VOLUNTEERS AND PATIENTS AFTER ORAL ADMINISTRATIONS

TETSUO TOMIYAMA

University of Tokyo Branch Hospital, Tokyo, Japan

HIROTSUGU SAWASAKI

Kanto Teishin Hospital, Tokyo, Japan

MICHITAKA YAMADA

Izu Teishin Hospital, Shizuoka, Japan

HIDEO IKEMOTO

Juntendo University Hospital, Tokyo, Japan

An attempt was made to study absorption and excretion of amphotericin B in healthy male adult volunteers and patients with chronic pulmonary diseases such as tuberculosis or mycosis following a single oral administration in the form of tablet and syrup.

For determination of amphotericin B concentration in body fluid and feces, the turbidity method was employed by using *Candida albicans* Shibuya strain with sensitivity ranging from 0.01 to 0.2 mcg/ml. Fecal samples for determination were prepared by homogenizing the feces collected during every 24 hours by the addition of phosphate buffer of pH 6.2. Thereafter, the samples were lyophilized and then extracted overnight by adding 100% dimethylsulfoxide. *In vitro* recovery rate of amphotericin B from positive control was 75%.

In the above volunteers and patients, antifungal activity of amphotericin B failed to be traced in serum samples during the course of experiment following a single oral administration at a dose of 35 mg/kg body weight. No traces of the activity were detected except in two of fifteen urine samples collected during the first 24 hours after the administration.

During the four-day period following the administration of amphotericin B to the volunteers and patients, the rate of recovery in feces reached 28%~78% and 15%~86% respectively. It was learned, however, that the excretion takes place mostly within the first three days following the administration. These results seem to give an evidence to the clinical efficacy of amphotericin B in suppressing an overgrowth of *Candida* and other yeasts in the gastrointestinal tract and subsequent infections.

During the study, no side reaction was noticed whatsoever could be attributable to the drug or necessiated discontinuation of administration.