

Cephalexin の直腸投与法に関する基礎的研究. I

直腸吸収について

新井俊彦・小松洋子・小松貞男

慶応義塾大学医学部微生物学教室

安田耕太郎

メディセル研究所

(昭和 53 年 7 月 14 日受付)

緒言

薬物の体内投与には、注射および経口投与が広く利用されている。しかし、注射は医療機関内においてだけ可能であるから、一般には経口投与にたよるを得なかった。しかし、経口投与法は、小児、とくに乳幼児への適用が時に困難であり、また、迅速吸収、短時間の作用を期待するときにはよいが、長時間にわたって吸収をおこなわせ、薬効の持続を期待するときには、カプセル内にさらに溶解性の異なるマイクロカプセルの混合物を入れるなど、かなりの難しい操作を必要とする。さらに抗生物質などの抗菌剤の経口投与では、腸管内の他の細菌叢への影響が強く、吸収の悪い薬剤では、細菌叢中で生体に有用な働きをする細菌の減少や、弱毒有害細菌の異常増加などの菌交代をおこして、そのための 2 次的障害がおこる可能性もある。

これらの経口剤の欠点を補う目的で、最近座剤の改良がめざましく、在来のものとはまったく異なるソフトカプセルが開発されている¹⁾。これは家庭において随時投与可能であり、乳幼児にも適用できる²⁾。また、薬剤とともに配合する基剤の種類によって吸収速度を調節することができ³⁾、薬剤の目的にかなった投与が可能である。さらに、抗菌剤の投与では、直腸にだけ局在させるのであるから、食物の消化・吸収、あるいはビタミンの合成などの盛んな小腸や大腸上部などに影響を与えることが少なく、腸管全体にわたって細菌叢を変えることもない。また、非吸収物は排便によって排泄されるので体内に残ることもない。

すでに、体内での薬効を期待する薬剤として、下熱、鎮痛剤などではソフトカプセル製剤が出はじめている。そこで、われわれは、現在最も医療に必要度の高い抗生物質について、直腸投与の可能性を検討することにした。今報では、抗生物質のなかで、安全性、利用度ともに最も高いセファロスポリン系薬剤について、座剤製剤設計のための基礎的研究の結果の一部を報告する。

材料および方法

使用薬剤：投与薬剤としては Cephalexin (CEX) を選んだ。経口投与剤としては、市販の CEX カプセル (パリトレックスカプセル：プリストル万有製薬株式会社)、軟カプセル座剤用基剤に加えるものとしては、100 メッシュに粒子サイズをそろえた CEX を用いた。この粉末および標準力価測定用 CEX 純末は、日本抗生物質医薬品基準にしたがって製造されたものを用いた。薬剤を直腸に投与するための吸収促進性座剤用基剤 (B-4) は、セスキオレイン酸ソルビタン (ニッコール SO-15, 日光ケミカル) 11.3 mg, ポリソルベート 80 (日本薬局方) 26.2 mg, 硬化油 7.5 mg, および中鎖脂肪酸トリグリセリド (ミグリオール 812) 705 mg を含んでおり、通常これに、CEX 末を 250 mg 加えて 1,000 mg として用いた。また、必要に応じて他の添加、配合剤をさらに追加した。これらの基剤にさらに添加する薬剤としては、p-propyl p-hydroxybenzoate, ethyl-p-hydroxybenzoate, benzethonium chloride, Colistin-methanesulfonate sodium (CL) (力価 12,500 単位/mg) (万有製薬株式会社) および Kanamycin sulfate (KM) (武田薬品工業株式会社) を用いた。

実験動物および実験法：(1) マウス。ICP 系マウスで病原菌非感染 (specific pathogen free, SPF) の雄、4 週令 (25~27 g) および無菌 (germ free, GF) の雄、6 週令 (20~23 g) (日本クレア株式会社) を用いた。これらは入荷の翌日に実験に供した。無菌マウスの取扱は、実験直前にコンテナを開き、クリーンベンチ内で無菌手術手技にしたがっておこなったが、とくに無菌飼育用アイソレーターは使用しなかった。薬剤の直腸投与後、経時的に 3 尾を 1 群として心臓から全採血して血清を分離し、それぞれのマウスからの血清は出来る限り別別に bioassay した。成績は、極端にはなれた値のものを除いて平均し、各時点の血中薬剤活性値とした。また、実験の都度、薬剤非投与群で血中に活性の検出され

ないことを確かめた。(2)家兎。日本在来白色種家兎 (*Coccidium*-free) の4~6月令(体重 2.5~3.2 kg) (日本クレア株式会社)を用いた。これらは入荷後10日間隔離ケージで観察し、体重の増加など健康状態を確認後実験に供した。飼料はウサギ・モルモット飼育用 RC-4 (オリエンタル酵母工業株式会社)を1日約150g 与え、水は水道水を自動給水装置で与えた。実験には、前夜から禁食とし、体位固定ケージに移し、投薬後、経時的に耳静脈から採血し、血清を分離した。実験は常に3羽についておこない、血中薬剤活性の経時変化を各個体について求めた。そして、3羽中、中央の値を与えた個体の成績を代表値として成績の図に示した。

CEX の力価測定法：日本抗生物質医薬品基準⁴⁾にしたがって、円筒平板法によって、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を指示菌として bioassay によって力価を測定した。培地、標準液作成法その他は全て同基準に示された一般試験法の力価試験 I のとおりである。本法によるわれわれの CEX 濃度の検出限界は 0.7~1 $\mu\text{g/ml}$ であった。なお、配合剤として用いた KM および CL の本法による検出限界濃度は、それぞれ 1~2 $\mu\text{g/ml}$ および 150~200 $\mu\text{g/ml}$ (2,500 単位/ml) であった。

成 績

家兎への経口投与

パリトレックスカプセルを家兎に 100 mg/kg 体重で経口投与し、経時的に採血して血清を分離し、血中活性 CEX 濃度を bioassay によって測定した。Fig. 1 はその成績である。CEX の血中濃度は、投与1時間後に最高値に達し、2時間までは高い値を示したが、4時間後に

Fig. 1 Cephalalexin activities in blood serum of rabbit after oral administration of cephalalexin (100 mg/kg body weight)threshold of detection

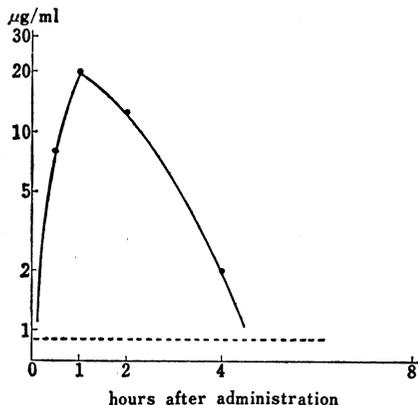
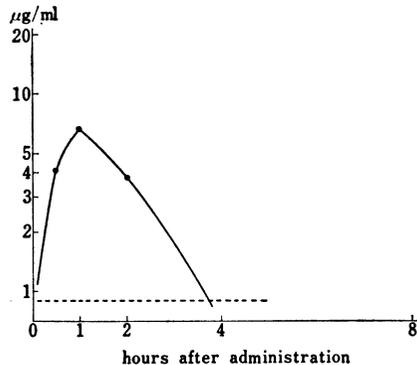


Fig. 2 Cephalalexin activities in blood serum of germ-free mice after rectal administration of cephalalexin (100 mg/kg body weight)threshold of detection



はかなり低下し、8時間では検出限界以下であった。

家兎への直腸投与

基剤に CEX (250 mg/ml) を加え、家兎に 50 および 100/kg 体重の割合で直腸投与して血中に出現する抗菌活性をしらべたが、まったく活性は検出されなかった。

マウスへの直腸投与

CEX (250 mg/ml) を含む基剤を SPF および GF マウスに 100 mg/kg 体重で直腸投与し、経時的に屠殺して全血を採取して、経時的血中抗菌活性をしらべた。その結果、SPF マウスでは家兎と同様にまったく血中に抗菌活性が検出されなかったが、GF マウスでは、投与30分後から抗菌活性が検出され、1時間でピークに達し、2時間後まで活性が検出されたが、4時間後では検出限界以下であった (Fig. 2)。

家兎への抗菌物質配合剤の直腸投与

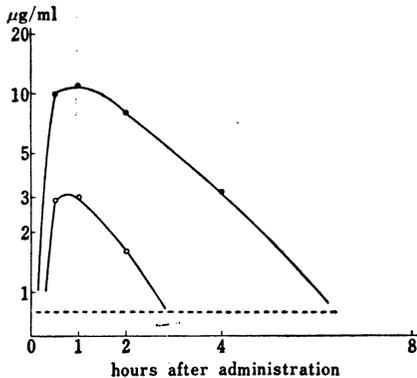
製剤に添加を認められている p-propyl-p-hydroxybenzoate 0.25 mg/ml および ethyl-p-hydroxybenzoate 0.3 mg/ml を配合した CEX を含む基剤 (CEX 250 mg/ml) を CEX 50 および 100 mg/kg 体重に家兎に直腸投与した。しかし、抗菌活性は血中にはまったく出現しなかった。そこで、benzethonium chloride を 1 mg/ml に配合した CEX を含む基剤で同様の実験をおこなったが、やはり血中にはまったく抗菌活性は回収されなかった。

家兎への抗生物質配合剤の直腸投与

腸管吸収のほとんどない抗生物質である CL と KM の⁵⁾ 配合を試みた。CL を 250 mg/ml に配合した CEX を含む基剤を CEX 50 mg/kg 体重で家兎に直腸投与したが、血中には抗菌活性は検出されなかった。一方、KM を 250 mg/ml に配合した CEX を含む基剤を CEX 50 mg/

Fig. 3 Cephalalexin activities in blood serum of rabbit after rectal administration of cephalalexin (50 mg/kg body weight) with kanamycin (50 mg/kg body weight) by the initial administration and after successive administration

—●—: the first administration, and
—○—: the fifth administration
.....threshold of detection



kg 体重に直腸投与したものは、投与後 30 分から 2 時間まで血中に高濃度の CEX 活性が検出され、活性は 4 時間後までも検出された (Fig. 3)。なお、CEX を含まない基剤に KM を 500 mg/ml に加え、KM 100 mg/kg 体重を家兎に直腸投与しても血中には KM 活性は検出されなかった。

KM の配合量と血中活性

CEX 投与量を 50 および 100 mg/kg 体重として、それぞれに配合する KM 量を CEX に対して力価比で 1/0.3/0.1 と変えて血中 CEX 濃度の経時変化を求めた。CEX 投与量 50 mg/kg 体重の成績を Fig. 4 に、100 mg/kg 体重での成績を Fig. 5 に示した。投与量 50 mg/kg 体重での血中 CEX 活性は、配合 KM 量が 1 のときに最も高く、0.3 でやや減少するが、0.1 ではほとんど検出されなかった。CEX 投与量 100 mg/kg 体重の群の成績もこれと同じ傾向で配合 KM 量が 1 と 0.3 のときは、ほとんど同じ血中活性が得られるが、0.1 では非常に低い活性しか得られなかった。これらの成績から、CEX の良好な血中濃度を得るための最少 KM 配合量は、15~30 mg/kg 体重であることがわかった。あるいは、KM が吸収されないことを考えると、これは約 100 mg/個体と考えるべきかもしれない。また、Fig. 1 と 4 の比較から、直腸投与によって得られる CEX の血中活性は経口投与に比して最高値はやや低いが、むしろ持続的に吸収がおこなわれる傾向を示し、全体としての CEX の血中への活性回収量では経口投与に遜色がないばかりか、や

Fig. 4 Cephalalexin activities in blood serum of rabbit after rectal administration of cephalalexin (50 mg/ml body weight) with various amounts of kanamycin doses of kanamycin added (mg/kg body weight)

—●—: 50, —○—: 15, and —x—: 5,
.....threshold of detection

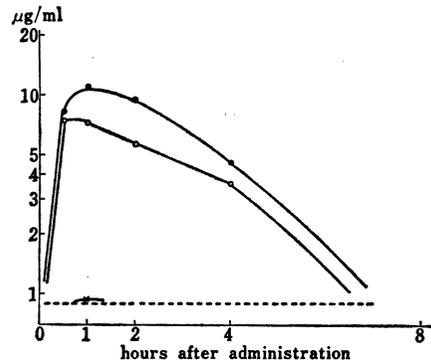
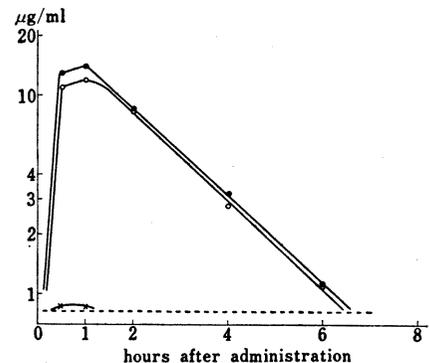


Fig. 5 Cephalalexin activities in blood serum of rabbit after rectal administration of cephalalexin (100 mg/kg body weight) with various amounts of kanamycin doses of kanamycin added (mg/kg body weight)

—●—: 100, —○—: 30, and —x—: 10
.....tereshold of detection



や多いと考えられる成績が得られた。

反復投与による KM 効果

CEX と KM を力価で 1 対 1 に配合した基剤を CEX 50 mg/kg 体重の割合で家兎に隔日に反復投与した。この結果、回を重ねるにつれて血中に検出される CEX 活性が低下する傾向がみられた。Fig. 3 に、初回投与の値と第 5 回目の投与時の値の成績を示した。

考 察

セファロスポリン系薬剤: CEX は経口剤として腸管で吸収され、優れた血中濃度を与える。しかし、CEX だけを含む基剤の直腸投与はまったく血中に CEX 活性を与えず、そのため、直腸では CEX を含む β -lactam 抗生物質の吸収が悪いのではないかと考えられている⁶⁾。事実、われわれの成績でも、CEX だけを含む基剤の直腸投与では、まったく、CEX 活性が血中に検出されなかった。しかし、大腸内の常在細菌として多数を占めるグラム陰性桿菌のほとんどは、セファロスポリン系薬剤を加水分解するセファロスポリナーゼを産生することが知られており⁷⁾、これらの細菌は投与される薬剤量よりはるかに多いことから、投与された薬剤がこれらの常在菌の酵素によって不活化されてしまう可能性も否定できない。そこで、腸管内にまったく常在細菌をもたない無菌マウスに直腸投与を試みた。その結果、このマウスでは血中にセファロスポリン活性が検出されることが明らかになった。したがって、通常の直腸投与で CEX 活性が血中に検出されないのは、直腸常在細菌の産生するセファロスポリナーゼによって CEX が加水分解で不活化されることによると結論できる。

そこで、添加が許可されている防腐剤および殺菌剤を添加し、それによる直腸内細菌の抑制を試みたが、許容量の添加では細菌が多いため効果はまったくみられなかった。そこで、腸管での吸収が悪く、直腸内で長く活性の続く抗生物質を添加することを考え、CL と KM を配合してみた。その結果、CL はセファロスポリナーゼを産生する細菌を充分に抑制できなかったが、KM 配合では常在細菌が抑制されて CEX は血中に活性のある型で吸収されることがわかった。

そこで、KM の配合量を変えて、血中の CEX 活性をしらべた。その結果、われわれの用いた条件の家兎の直腸内では、1 ml 以下の吸収促進性基剤投与という条件下で十分な CEX の吸収を可能にするには 100 mg 以上の KM の配合が必要であることがわかった。そして、200 mg 以上の配合条件での直腸の CEX 吸収能は、経口投与による、Gram 陰性桿菌のほとんど存在しない上部小腸での吸収と遜色のないものであることが明らかになった。すなわち、直腸における CEX の吸収は上部小腸における吸収とほとんど変わらないのである。ただ、KM の配合での問題は、反復投与によって KM の効果が低下することである。これは、反復投与によって KM 耐性菌が直腸内に増加し、KM の抗菌作用を弱めて、セファロスポリナーゼの少量の産生をゆるし、それが活性 CEX を不活化して減少させることによるのであろう。

いずれにしても、CEX は薬剤として用いることは可

能であると結論できる。ただ、CEX は直腸内の細菌の産生するセファロスポリナーゼによって不活化されるから、座薬投与を可能にするためには、それらを殺菌または静菌するか、あるいは、セファロスポリナーゼの活性を中和する薬剤を配合しなければならない。さらに考えれば、配合される薬剤は、腸管内で長時間効果をあらわすために吸収されないものがよく、また、耐性菌を選択しないものでなければならない。なぜなら、抗生物質の投与は反復投与とならざるを得ないから、反復投与による耐性菌の増加は配合剤の効果の低下をもたらし、その結果、活性 CEX の減少をもたらすことになるからである。したがって、最も望ましい配合剤は、抗菌活性がなく、腸管吸収がないセファロスポリナーゼの強力な阻止剤であろう。目下この目的にかなう薬剤を検討中である。

結 論

経口セファロスポリン剤: CEX は座剤として投与することも可能である。すなわち、CEX の直腸吸収は経口投与による上部小腸での吸収と遜色がない。しかし、Gram 陰性桿菌のほとんど無い小腸とは異なり、直腸ではセファロスポリナーゼを産生する Gram 陰性桿菌が多いから、座薬製剤には、これらの細菌を抑えるか、その産生するセファロスポリナーゼ活性を中和する薬剤の配合が必要となる。おそらく、最も優れた配合剤は、抗菌活性がなく、腸管で吸収されないセファロスポリナーゼの強力な阻止剤であろう。

文 献

- 1) 山本知己, 飯田美佐枝, 畑中純, 阿保義種, 安田耕太郎, 本郷功: Regular-Gelatin のウサギ直腸内連続投与による局所刺激性試験。医薬品研究 9: 525~529, 1978
- 2) 三宅捷太, 池侑秀, 西野明子, 松山秀介: 小児科領域におけるフェノール座剤の使用経験。小児科診療 40: 347~352, 1977
- 3) 岩本多喜男, 戸張芳照, 石谷良一, 安田耕太郎: 直腸投与による ¹⁴C-ibuprofen (IP) の吸収, 分布および排泄について。応用薬理 14: 397~401, 1977
- 4) 厚生省薬務局監修: 日本抗生物質基準解説, 7. 医薬品各条: セファレキシン 481~482, 9. 一般試験, 力価試験法 I, 525~529, 1971, 薬事時報社
- 5) 上田泰, 清水喜八郎編: 化学療法ハンドブック, Colistin 214~215, Kanamycin 234~235, 1975, 永井書店
- 6) 村上照夫, 岡森和彦, 水口洋子, 山崎勝, 矢田登, 鎌田皎, 北尾和彦, 戸谷治雅: Ampicillin, Amoxycillin の Enamine 誘導体の直腸吸収について。日本薬学会第 98 年会講演要旨集, 162, 1978
- 7) 山岸三郎, 沢井哲夫: グラム陰性菌の β -lactamase について。日本細菌学雑誌 30: 615~629, 1975

STUDIES FOR THE RECTAL ADMINISTRATION OF CEPHALEXIN. I

RECTAL ABSORPTION

TOSHIHIKO ARAI, YOKO KOMATSU, SADA0 KOMATSU

Department of Microbiology, Keio University School of Medicine

and KOTARO YASUDA

Medisel Institute, Ltd.

An orally administrable cephalosporin ; Cephalexin could also be administrable through rectum as rectal capsule. That is, absorption of cephalexin through rectum turned out to be as high as that through small intestine. But, there are large amounts of Cephalosporinase-producing Gram-negative bacteria in rectum in contrast of the few Gram-negative rods in small intestine. Therefore, rectal capsule should contain not only cephalexin but also the drugs which inhibit the functions of these bacteria, or neutralize the Caphalosprinase activity produced by these bacteria. The most excellent additive drugs which allow the best rectal absorption of cephalexin could be Cephalosporinase inhibitors which have no antibacterial activity and are not absorbed through intestine.