

ゲンタマイシンの直腸吸収に対する非イオン性界面活性剤の影響 II

—実験動物の aging の影響—

戸谷 治雅・新免 友次・加藤 敬香

沢井製薬研究所生物研究室

山 崎 勝・鎌 田 皎

大阪大学薬学部薬剤学教室

(昭和 58 年 6 月 20 日受付)

Gentamicin の直腸における吸収を、血漿中濃度を指標とし、幼若犬、成犬、老齢犬について検討した。

Gentamicin 単独では幼若犬においてのみ、ある程度の吸収が見られたが、成犬、老齢犬では、ほとんど吸収は見られなかった。

界面活性剤を吸収促進剤として用いた場合、三者ともに血中濃度の上昇は見られたが、幼若犬において最も著しく、成犬、老齢犬の順であった。しかし、幼若犬では坐剤の漏出などが観察され、刺激に対し敏感であることを示唆した。

臨床時に注射でしか投与することのできない抗生物質を、他の経路で投与しようとする試みは多くの研究者によって報告されている¹⁻⁵⁾。特に直腸から薬物を吸収させようとする試みは数多く、実用化に最も近い投与方法であろうと考えられる。

先に我々は、抗生物質の直腸投与における基礎的な研究として、実験動物の種差について検討した結果、スクリーニング動物としては雑犬、ビーグル犬がもっとも適切であることを報告した⁶⁾。

今回は引きつづき、抗生物質の直腸吸収に対する実験動物(ビーグル犬)の年齢の影響について検討したので報告する。

I. 実験材料ならびに方法

1. 試薬

抗生物質は Gentamicin sulfate (以下 GM, 塩野義製薬), 界面活性剤は Polyoxyethylene (23) cetyl ether (日光ケミカル), サポニン (和光純薬)。

基剤は Witepsol H-15 (ダイナマイトノーベル社) を用いた。

2. 坐剤の調製

GM は 200 mesh 篩過したもの (0.074 mm) を用い、投与量は体重当り 10 mg/kg とした。界面活性剤は坐剤総重量に対し、重量パーセントで表わした。坐剤総重量は約 1 g とした。

3. 投与, 採血

幼若犬 (生後 2~4 か月), 成犬 (1~2 年), 老齢犬

(8~10 年) いずれもビーグル犬を使用し、坐剤投与前は 24 時間絶食, 自由摂水とした。

坐剤投与後, 経時的に頸静脈あるいは、前腕部静脈より採血した。

4. 定量

血漿中の GM の定量は、検定菌として、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いる微生物定量法によった。

II. 結 果

幼若犬, 成犬, 老齢犬に GM を 10 mg/kg 筋注, 直腸投与した時の時間-血中濃度曲線を Fig. 1 に示す。グラフに示すように成犬, 老齢犬は GM 単独では直腸投与

Fig. 1 Plasma concentration of GM after intramuscular (10 mg/kg) and rectal administration (10 mg/kg) in dogs. Each value is the mean $\pm$ S. E. M for 3~6 dogs.

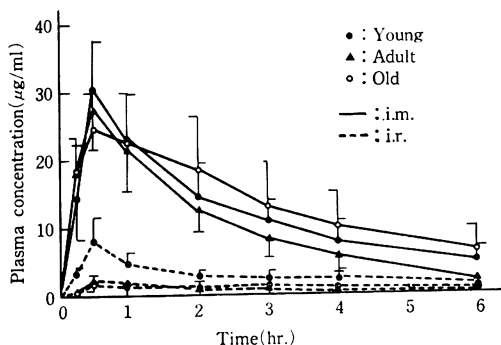
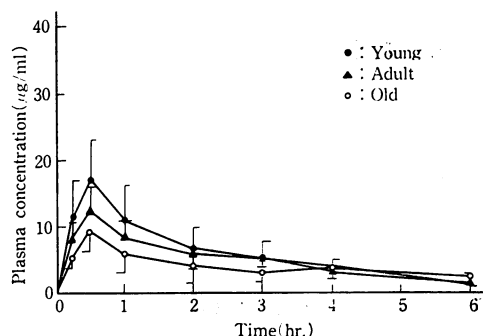


Fig.2 Plasma concentration of GM after rectal administration of suppository containing POE (23) cetyl ether 1 (w/w) % in dogs. Each value is the mean $\pm$ S. E. M for 3~5 dogs.

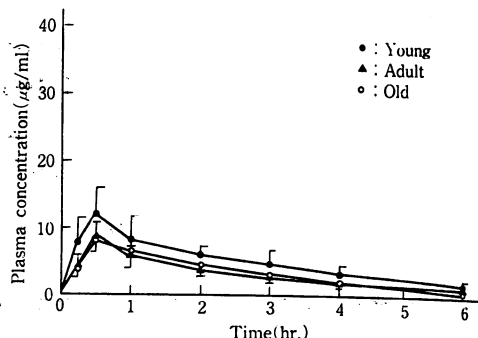


においてわずかしき吸収が見られないのに対し、幼若犬ではかなりの吸収が観察された。しかし幼若犬は、成犬、老犬に比し血中濃度のばらつきが大きく、成犬、老犬犬では実験中坐剤の漏れが1例も見られなかったのに対し、幼若犬では8例中2例に坐剤の漏出が見られた。

Fig.2 は非イオン性界面活性剤である POE (23) cetyl ether を基剤中に1% (w/w) 配合し、直腸投与した結果である。Table 1 にその Bioavailability parameter を示す。幼若犬、成犬、老犬犬ともに GM の吸収の増加が見られ、特に幼若犬においては筋注時の約 20 % の Bioavailability が得られた。

ここでは常法に従って Bioavailability (筋注比) を計算した。

Fig.3 Plasma concentration of GM after rectal administration of suppository containing saponin 1 (w/w) % in dogs. Each value is the mean $\pm$ S. E. M for 3~6 dogs.



$$\text{Bioavailability (\%)} = \frac{[\text{AUC}]_{0-6\text{hr}}^{\text{rectal}}}{[\text{AUC}]_{0-6\text{hr}}^{\text{im}}} \times 100$$

幼若犬に対し、成犬では $15.6 \pm 2.8\%$ 、老犬犬では $11.6 \pm 2.9\%$ と年齢の増加とともに、直腸からの吸収は減少した。しかしグラフに示した S. E. から明らかなように成犬、老犬犬において血中濃度パターンは幼若犬に比べ、より安定していることがわかる。

C_{max} は幼若犬において高く、成犬、老犬犬となるにつれて低くなるようであり、幼若犬の C_{max} は老犬犬の約 1.4 倍であった。

Fig.3, Table 2 はサポニンを吸収促進剤として用いた場合の GM の血中濃度パターンと Bioavailability parameter である。サポニンの場合さらに吸収促進効果

Table 1 Bioavailability of GM by rectal administration

		Bioavailability (%)		
		Young	Adult	Old
Intramuscular administration		100	100	100
Rectal administration	None	13.0 ± 4.6	5.2 ± 2.0	4.4 ± 1.5
	POE (23) cetyl ether	20.1 ± 7.0	15.6 ± 2.8	11.6 ± 2.9

Table 2 Bioavailability of GM by rectal administration

		Bioavailability (%)		
		Young	Adult	Old
Intramuscular administration		100	100	100
Rectal administration saponin		24.2 ± 9.7	25.0 ± 7.8	14.5 ± 4.3

が強く幼若犬と成犬で約 25% の Bioavailability を得た。しかし、坐剤の漏出が幼若犬で 8 例中 3 例 (37.5%), 成犬で 6 例中 1 例 (16.7%) 観察された。

III. 考 察

Aging と薬物吸収の関係について検討した報告は数多く見られる。一般的には、経口による薬物吸収は Aging によりかなり影響を受け⁷⁻⁹⁾、老化とともに減少する傾向にあるようである。これは老化に伴い腸管の運動機能の減退などの他に Mucosal surface area index が有意に減少すること¹⁰⁾や、血流量の減少が主な要因となっているようである。一方、乳幼児における薬物吸収についてもいくつかの報告はあるが、消化管機能や血管系などの未熟さにより、成人とはかなり異なること¹¹⁾が報告されている。

薬物の腸管から分泌 (exsorption) が実験動物の老化とともに減少することを、先に我々は報告¹²⁾したが、老化に伴う膜の透過性の変化も、薬物吸収の変化に及ぼす重要な要因であろう。これらの報告は大部分小腸からの吸収について検討したものであり、近年新しい投与経路として注目を浴びている直腸からの薬物吸収について Aging との関係を検討した報告は、ほとんどない。

我々は、抗生物質の直腸吸収について一連の基礎的な検討を行なっているが、今回は Aging との関係について検討した結果、2, 3 の知見を得たので報告する。

POE (23) cetyl ether は比較的毒性が低く、膜損傷作用も少ない界面活性剤として知られている。今回の実験では、POE (23) cetyl ether を吸収促進剤として用いた場合、幼若犬において成犬、老齢犬の約 1.4 倍の C_{max} を得た。成犬、老齢犬間には、有意な差は見られなかった。

Bioavailability (筋注比) も、幼若犬は 20% であり成犬、老齢犬に比べて良好な吸収が観察された。しかし、幼若犬の血中濃度パターンは、必ずしも安定しておらず、個々の例では C_{max} , t_{max} のばらつきが、かなり見られた。さらに幼若犬においては、6 例中 2 例 (33.3%) に坐剤の漏出があり、成犬、老齢犬では見られなかったことから、幼若犬は刺激に対し特別に感受性が高いのではないかと推察される。より膜刺激性の強いサポニンを吸収促進剤として用いた場合は、幼若犬と成犬において高い血中濃度が得られた。

POE (23) cetyl ether の場合、成犬、老齢犬の間に差は見られなかったが、サポニンを吸収促進剤とした場合は差が見られ、Bioavailability は成犬が老齢犬の約 1.8 倍であった。

幼若犬での坐剤の漏出率は POE (23) cetyl ether よりさらに高く、8 例中 3 例 (37.5%) であった。さらに

POE (23) cetyl ether では見られなかったが、サポニンでは成犬でも 6 例中 1 例 (16.7%) に坐剤の漏れが観察された。

このように、幼若犬、成犬、老齢犬の間に差が生じる理由について現在のところ明らかではない。

薬物の粘膜吸収は、吸収部位における血管の分布密度や血流速度が大きな因子であり、さらには、動物側の薬物排泄機能も最高血中濃度を支配する重要な因子である。

今回実験に用いた幼若犬、成犬、老齢犬間における直腸吸収の差がこのような因子により部分的には説明しうる。しかし Fig. 1 に示した筋注時における血中濃度グラフより、用いたビーグル犬では三者間に、Kinetic parameter において有意な差は見られず、このことから三者間の差を上記の因子のみでは説明はし難い。やはり三者間における直腸粘膜の界面活性剤に対する抵抗性の違いが主要な要因であろうと我々は現在考えている。即ち次の 2 点が重要であると考ええる。

- 1) 細胞膜の界面活性剤に対する抵抗性の違い
- 2) 細胞間隙の界面活性剤に対する抵抗性の違い

1) については老化とともに細胞膜の構成脂質の変化がよく知られており、コレステロールや過酸化脂質の増加が報告されている¹³⁻¹⁵⁾。人工膜などの実験から構成脂質をわずかに変えることにより薬物の透過性が大きく変化する¹⁶⁾ことはよく知られており、このことから老化に伴った膜構成成分の変化が今回の結果をもたらしたと考えうる。

一方、2) については、tight junction 部が主要な部位であり Ca^{2+} が細胞接着において重要な役割を果たしている¹⁷⁾ということはよく知られている。したがって老化に伴い tight junction 部における構造の変化、細胞接着の強度の変化が考えられる。

現在、我々はこれらの点をより明確にするため組織学的な検討や生化学的な分析を行っており、結果については将来報告する予定である。しかし今回の結果から特に幼若犬において界面活性剤により、GM の吸収が大幅に増加することは臨床においても乳幼児などに対しては、比較的作用の穏やかな界面活性剤で有効な血中濃度が期待できることを示唆している。しかし今回の実験でも観察されたように、幼若犬の GM の吸収は、ばらつきが多く、このことは、臨床に用いられた場合、副作用の発現なども考えられ慎重を要する。

文 献

- 1) TOITOU, E.; M. DONBROW & E. AZAY: New hydrophilic vehicle enabling rectal and vaginal absorption of insulin, heparin, phenolred

- and gentamicin. J. Pharm. Pharmacol. 30 : 662~663, 1978
- 2) RUBINSTEIN, A.; E. RUBINSTEIN, E. TOITOU & M. DONBROW : Increase of the intestinal absorption of gentamicin and amikacin by a non-ionic surfactant. Antimicrob. Agents. Chemother. 19 : 696~699, 1981
- 3) MURANISHI, S.; N. MURANUSHI & H. SEZAKI : Improvement of absolute bioavailability of normally poorly absorbed drugs. Inducement of the intestinal absorption of streptomycin and gentamicin by lipid-bile salt mixed micelles in rat and rabbit. Int. J. Pharm. 2 : 101~111, 1979.
- 4) MORGAN, J. R. & K. E. WILLIAMS : Preparation and properties of liposome-associated gentamicin. Antimicrob. Agents. Chemother. 17 : 544~548, 1980
- 5) HIRAI, S.; T. YASHIKI, T. MATSUZAWA & H. MIMA : Absorption of drugs from the nasal mucosa of rat. Int. J. Pharm. 7 : 317~325, 1981
- 6) 戸谷治雅, 陸 寿一, 加藤敬香, 杉本治良, 山崎勝, 鎌田 皎 : セフクロチンおよびゲンタマイシンの直腸吸収に及ぼす非イオン性界面活性剤の影響。Chemotherapy 31 (6) : 634~638, 1983
- 7) JUSKO, W. J.; G. LEVY & S. J. YAFFE : Effect of age on intestinal absorption of riboflavin in humans. J. Pharm. Sci. 59 : 487~490, 1970
- 8) HOLLANDER, D. & D. MORGAN : Aging : Its Influence on vitamin A intestinal absorption *in vivo* by the rat. Exp. Geront. 14 : 301~305, 1979
- 9) WEINER, V. R.; R. MATKOWETZ, R. LAUE und W. HARTIG : Euterales resorption in hohen Lebensalter. Z. Alternsforsch, 33(6) : 473~477, 1978.
- 10) WENTER, D.; V. DOBRE & S. OERIU : Cystein S absorption is old rats. Exp. Geront. 6 : 367~371, 1971 ; WARREN, P. M. : Age changes in small intestinal mucosa. Lancet 849 : 14~17, 1978
- 11) 吉岡 一, 小林 登, 松田一郎編 : 小児薬物治療, II c 新生児の薬物治療 (吉岡 一)。36~43 頁, 南江堂, 1982
- 12) TOYA, H.; S. TAKASE, Y. OKUBO & Y. KATO : Exp. Geront. in press
- 13) TAPPEL, A. L. : Free-radical lipid peroxidation damage and its inhibition by vitamin E and selenium. Fed. Proc. 24 : 73~78, 1965
- 14) HARMAN, D. : Atherosclerosis, by pothesis concerning the initiating steps in pathogenesis. J. Gerontol. 16 : 199~202, 1957
- 15) HEGNEN, D. & D. PLATT : Effect of essential phospholipids on the properties of ATPase of isolated rat liver plasma membrane of young and old animals. Mech. Ageing Dev. 4 : 191~200, 1975
- 16) SANTO, Y. & D. F. SILBERT : Selective effects of Membrane sterol repletion on surface function thymidine and 3-o-methyl-D-glucose transport in a sterol auxotroph. J. Biol. Chem. 245 : 1102~1107, 1979
- 17) URUSHIHARA, H.; H. S. OZAKI & M. TAKEICHI : Immunological detection of cell surface components related with aggregation of chinese hamster and chick embryonic cells. Develop. Biol. 70 : 206~216, 1979

STUDY OF THE RECTAL ABSORPTION OF ANTIBIOTICS II

HARUMASA TOYA, TOMOJI SHINMEN and YOSHIKO KATO

Research Laboratory, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.,

MASARU YAMAZAKI and AKIRA KAMADA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

The effects of non-ionic surfactants on the rectal absorption of GM were investigated in young (2~4 months), adult (1~2 years) and old dogs (8~10 years).

In young dogs, bioavailability of $20.1 \pm 7.0\%$ was obtained by the coadministration of POE (23) cetyl ether, as compared with $11.6 \pm 2.9\%$ in old dogs.

When saponin was used as absorption promoter, bioavailability of $24.2 \pm 9.7\%$ and $25.0 \pm 7.8\%$ were obtained in young and adult dogs, although $14.5 \pm 4.3\%$ in old dogs.

From these results, it may be concluded that the barrier at the rectal mucosa of young is leakier than that of old.