

気道粘液溶解剤 NA 872(Ambroxol hydrochloride) 投与時における 抗生物質の血中・肺中変化について

松 前 昭 廣・豊 田 小 夜 子

北 里 研 究 所

(昭和 57 年 6 月 19 日受付)

マウスに NA 872(Ambroxol hydrochloride)を経口投与後抗生物質 ABPC, CER, TC, EM, KM, RFP を i. p. または oral で投与した。その血中および肺中濃度を経時的に測定したところ、抗生物質単独に比べ高い濃度を示し、残留時間が延長される傾向が認められた。また NA 872 投与時間との関係において、ほとんどの抗生物質については短時間後投与がより効果が大きいことが認められた。特に RFP にこの傾向は顕著に現われた。

呼吸器感染症の化学療法に際し、抗生物質と気道粘液溶解剤 Bromhexine(Bisolvon) の併用が臨床的に有効であるとの報告がある¹⁾。事実 Bromhexine を患者に 2 回投与した後、CET (Cephalothin), CER (Cephazolin), ABPC(Ampicillin) および OTC(Oxytetracycline) を投与して患者の喀痰内の抗生物質濃度を測定したところ、抗生物質単独投与時に比較して 2~4 倍高い濃度を示したことが報告されている²⁻⁶⁾。一方、Bromhexine の代謝経路研究中に数種の物質が単離され、その中で trans-4-[(2-amino-3,5-dibromobenzyl)amino] cyclohexanol hydrochloride(NA 872, Ambroxol hydrochloride)⁷⁾(Fig. 1) が、動物実験で良好な耐薬品性、気道粘液分泌促進作用および肺表面活性物質の分泌促進作用などを示すことが報告されている⁸⁻¹⁰⁾。NA 872 は、すでに西独で基礎ならびに臨床実験が進められ、喀痰喀出困難な疾患など臨床的に用いられている^{11,12)}。わが国においても、関¹³⁾、長野¹⁴⁾らにより、安全性のための臨床研究が行なわれた。われわれはマウスを用いて動物実験を行ない、その結果の一部は第 27 回化学療法学会(1979 年)において発表した¹⁵⁾。その後、ラットを使った動物実験で NA 872 と ABPC, EM, AMPC の各併用により、おのおの抗生物質単独よりも抗生物質の肺中レベルが増加することが報告された¹⁶⁾。さらに、われわれはマウスを用いた動物実験を行ない、より詳細な結果を得たので報告する。

I. 実験材料および方法

1) 使用薬剤

NA 872 は帝人薬株式会社から入手した。NA 872 の構造は Fig. 1 に示した。NA 872 の一定量を 0.1% Tween 80 水溶液に混入し、ミキサーで充分混和して溶

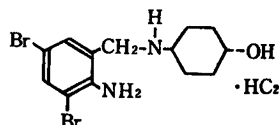
解し、0.2 ml 投与で 20 mg/kg になるように調整した。

抗生物質はいずれも市販品を用いた。力価検定には既知力価の標準品を用い、動物実験に際してはそれぞれの指定溶媒もしくは無菌水で溶解した。実験ごとに 1 バイアル表示力価に従って溶解して所要濃度とし、0.2 ml 中にそれぞれの薬剤が所定濃度含まれるように調整した。実験に使用した抗生物質と 1 回投与量は、ABPC 20 mg/kg, CER 20 mg/kg, KM(Kanamycin) 40 mg/kg, TC(Tetracycline) 40 mg/kg, EM(Erythromycin) 20 mg/kg および RFP(Rifampicin) 20 mg/kg である。

2) 投与方法および検体作製

NA 872 の調整液 0.2 ml を経口ゾンデで強制投与後、0, 30 分, 1, 2, 3 および 6 時間後に抗生物質を i. p. 投与した。これを 30 分, 1, 2 および 4 時間ごとに断頭によって殺し、血液から血清を分離した。抗生物質のうち RFP については oral 投与とした。放血後、開腹して取り出した肺を 0.85% 生理食塩水で数回洗浄して 3 匹分を 1 sample とした。この際、肺中に凝固血液の認められるものは除外した。重量を測定し、その 2 倍量の生理食塩水を加え、ガラス製ホモジナイザーで磨砕し、その上清を小試に採取した。なお、対照として 0.1% Tween 80 水溶液を所定通り与え、上記と同様に処理し

Fig. 1 Chemical structure of NA 872 (Ambroxol hydrochloride)



Trans-4-[(2-amino-3,5-dibromobenzyl)amino] cyclohexanol hydrochloride

た。各群は5匹を1群とし、同一実験を繰り返し、各群10匹以上となった時点で測定し、測定値の上下を除き単純計算して成績を求めた。殺処分、解剖、検体処理は15分以内に終了するようにし、直ちに検体は1~5℃に保存した。

3) 力価測定方法

日本抗生物質医薬品基準解説 1978¹⁷⁾の測定基準に従い、ABPCは *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を用い、培地 pH は pH 6.5 に調整した。RFP および CER は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用い、培地 pH は pH 6.5 とした。TC は *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P を用い、培地 pH は pH 6.5 とした。EM は *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P を用い、培地 pH は pH 8.0 とした。KM は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用い、培地 pH は pH 8.0 とした。測定用のプレートは全て、径 9 cm のフラットプレートを用い、これに菌液 2% または孢子液 1% を加えた培地を 5 ml 流入し、平板とし、直ちに検液 30 μ l を含有した直径 8 mm の東洋濾紙ディスクを5個置いた。このうち1個には、標準品基準のディスクを必ず含めた。検液の希釈にはすべて所定の buffer を用い、血清は 1 $\times$, 3 $\times$, 9 $\times$ とし、肺磨砕液は 3 $\times$, 9 $\times$, 15 $\times$ になるように希釈した。ディスクを置いたプレートは 4~5℃ に 12~20 時間保った後、8時間 37℃ に培養して生ずる阻止円を測定した。検定はすべて標準曲線法を用い、実験ごとに作図した。

II. 成 績

1) ABPC

ABPC 20 mg/kg を i. p. 投与した結果は Table 1 に示した。血中濃度については、単独群と NA 872 投与後 ABPC を投与した群との間に明確な関係は認められない。ただ、NA 872 投与 2 時間後に ABPC を投与したものは、他の時間に投与した群に比べ異常に血中濃度が高くなり、4 時間後でも高い血中濃度を保持していた。一方、肺中濃度は単独群に比べ NA 872 併用群の方がやや高い傾向が認められた。血中濃度と同様、NA 872 投与 2 時間後に ABPC を投与したものが高い肺中濃度を示した。同時投与したものは他の時間（血中 2 時間を除く）に投与した群に比べ、血中および肺中濃度とも長時間高い濃度を保持した。

2) CER

CER 20 mg/kg を i. p. 投与した結果は Table 2 に示した。単独群に比べ血中濃度、肺中濃度とも NA 872 併用群が高い CER 濃度を示した。NA 872 の投与時間との関係は NA 872 投与後短時間に CER を投与した順に高い肺中濃度を長時間保持する傾向を示した。NA

Table 1

Dose : ABPC 20 mg/kg(i. p), Ambroxol 20 mg/kg (oral)
Test organism : *S. luteus* ATCC 9341 (pH 6.5)
Time after administration (hr.)

NA 872	ABPC	0.5	1	2	4
6	6.7/7.4	3.7/3.8	0.37/2.5	0/0	
3	12.0/26	2.8/5.3	2.7/1.3	0/1.2	
2	4.0/1.2	8.8/38	15.5/2.6	1.55/1.3	
1	25/9.2	3.4/5.3	0.46/4.8	0/0	
0.5	8.2/8.5	3.8/4.6	3.2/1.8	0.21/0	
0	7.2/9.9	6.8/3.5	1.3/4.0	0.6/3.0	
Control	6.6/7.5	4.6/3.3	2.8/2.4	0/0	

Concentration (μ g/ml) in Blood Lung

Table 2

Dose : CER 20 mg/kg(i. p), Ambroxol 20 mg/kg (oral)
Test organism : *B. subtilis* ATCC 6633
Time after administration (hr.)

NA 872	CER	0.5	1	2	4
6	24/19	13.5/19	1.5/3.6	0.85/0.95	
3	22/11.4	28/24	22/4.0	2.2/1.9	
2	26/13.5	5.0/5.0	4.0/3.9	0.86/0.85	
1	60/14.5	23.5/13.0	10.5/2.8	1.35/2.0	
0.5	30/12.5	5.2/6.8	1.7/3.0	1.25/2.5	
0	24.6/99	33.6/29.6	1.8/2.4	0.9/3.1	
Control	38/21.5	12.5/3.8	1.5/1.9	0.9/1.7	

Concentration (μ g/ml) in Blood Lung

Table 3

Dose : TC 40 mg/kg(i. p), Ambroxol 20 mg/kg (oral)
Test organism : *S. aureus* ATCC 6538 P(pH 6.5)
Time after administration (hr.)

NA 872	TC	0.5	1	2	4
6	31/47	21/32	10/21	6.0/7.4	
3	36/30	24.5/40	14/25.5	5.6/5.9	
2	40/37	30/35	21.5/28	7.2/9.8	
1	30/26	28/40	20/34	7.6/4.7	
0.5	31/33	28/65	18/38	9.8/12	
0	32.1/50	33/120	18.4/41	8.0/8.8	
Control	18/25	23/26	12.5/18	4.7/3.5	

Concentration (μ g/ml) in Blood Lung

872 投与3時間後に CER を投与したものの血中濃度が異常に高い値を示したがその原因は不明である。

3) TC

TC 40 mg/kg を i.p. 投与した結果は Table 3 に示した。単独群に比べ血中ならびに肺中濃度ともに NA 872 併用群が高い TC 濃度を示した。NA 872 の投与時間との関係は CER と同様、NA 872 投与後短時間に TC を投与した群が高い血中および肺中濃度を長時間保持する傾向を示した。

4) EM

EM 20 mg/kg を i.p. 投与した結果は Table 4 に示した。単独群に比べ血中ならびに肺中濃度ともに NA 872 併用群が高い EM 濃度を示した。抗生物質投与後短時間で排出されるためか、抗生物質投与後4時間後にはすべての群において血中ならびに肺中濃度ともに著しく低下し全く差が認められなくなった。

Table 4

Dose : EM 20 mg/kg (i.p.), Ambroxol 20 mg/kg (oral)

Test organism : *S. aureus* ATCC 6538 P (pH 8.0)
Time after administration (hr.)

EM	0.5	1	2	4
NA 872				
6	0.48/1.05	0.60/2.00	0.18/0.95	0.03/0.1
3	2.4/4.8	1.3/3.7	0.36/0.88	0.03/0
2	2.3/4.9	0.23/3.1	0.12/0.64	0/0
1	2.4/6.2	0.23/4.8	0.12/0.89	0.02/0
0.5	1.6/8.2	8.5/6.1	5.6/1.4	0.01/0
0	8.3/9.6	4.1/8.3	0.26/1.3	0.02/0.10
Control	1.4/1.7	0.65/2.7	0.03/0.78	0/0.05

Concentration ($\mu\text{g/ml}$) in $\frac{\text{Blood}}{\text{Lung}}$

5) KM

KM 40 mg/kg を i.p. 投与した結果は Table 5 に示した。血中濃度については単独群と NA 872 併用群とに明確な関係は認められなかった。肺中濃度については単独群に比べ NA 872 併用群が高い KM 濃度を長時間保持する傾向を示した。なお NA 872 の投与時間との関係は明確ではなかった。

6) RFP

RFP oral 投与後の血中濃度および肺中濃度を Table 6 に示した。血中濃度ならびに肺中濃度ともに単独群に比べ NA 872 併用群が高い RFP 濃度を示した。NA 872 の投与時間との関係は肺中濃度において極めて顕著に示され、NA 872 投与後短時間に RFP を投与した順に高い肺中濃度を長時間保持する傾向を示した。

III. 考 察

われわれはマウスを用いた動物実験を行ない、NA 872

Table 5

Dose : KM 40 mg/kg (i.p.), Ambroxol 20 mg/kg (oral)

Test organism : *B. subtilis* ATCC 6633 (pH 8.0)
Time after administration (hr.)

KM	0.5	1	2	4
NA 872				
6	76/18	16.5/9.0	4.8/0.96	0.30/0.92
3	23/10	22.5/9.6	4.5/0.63	0.37/0.65
2	125/33	67/12	6.8/1.9	0.15/0.76
1	25/4.5	30/3.2	8.8/1.7	0.45/0.98
0.5	63/12.5	29/3.0	10.5/1.45	0.48/0.84
0	126/58.3	16.9/20	3.0/1.3	0.6/0.9
Control	18/19.5	48/2.35	6.0/0.88	0/0.65

Concentration ($\mu\text{g/ml}$) in $\frac{\text{Blood}}{\text{Lung}}$

Table 6

Dose : RFP 20 mg/kg (oral), Ambroxol 20 mg/kg (oral)

Test organism : *B. subtilis* ATCC 6633 (pH 6.5)

Time after administration (hr.)

RFP	1	2	4	8	12	24
NA 872						
6	8.4/14	6.8/13	2.2/3.8	1.3/2.0	0.50/1.0	0.52/0.40
3	8.4/7.0	6.0/6.4	2.7/5.6	0.98/1.6	0.42/1.0	0.60/0.76
1	4.3/8.0	5.0/18	2.4/3.2	1.6/1.8	0.48/1.2	0.50/1.0
0.5	12/12	13.5/10	7.0/4.8	3.0/3.0	2.8/2.45	0.22/1.4
0	2.9/17.6	10.4/6.2	3.3/4.2	2.2/5.8	3.3/2.5	1.9/2.9
Control	4.6/10	10/3.4	2.2/1.7	0.9/1.4	0.8/0.84	0.37/0.85

Concentration ($\mu\text{g/ml}$) in $\frac{\text{Blood}}{\text{Lung}}$

の併用により抗生物質の血中および肺中濃度が高まるという結果の一部を発表した。その後、J. C. M. WIEMEYER はラットを用いた動物実験において、作用機序は不明であるが、Ambroxol と抗生物質 ABPC, EM, AMPC (Amoxycillin) との各併用によって、それらの抗生物質単独より肺中濃度がそれぞれ 23%, 27%, 27% 高くなるというわれわれと同じような結果を報告した¹⁶⁾。さらに詳細に検討した結果、われわれはマウスによる実験で、NA 872 の投与により抗生物質 ABPC, CER, TC, EM, KM, RFP のほとんどの血中ならびに肺中濃度が高まり、残留時間が延長される傾向を示した。いずれの濃度でも気管支または肺に炎症を生ずるような細菌に充分有効な濃度を保持するものと考えられた。さらに NA 872 の投与時間との関係においてはほとんどの抗生物質について短時間後投与が効果が大きい傾向を示した。特に RFP の場合この傾向が顕著であり同時投与で極めて高い肺中濃度を示し、残留時間もかなり延長された。今岡らによると、肺結核患者に NA 872 併用投与した場合 RFP 単独よりも血中、尿中ならびに喀痰中の RFP 濃度が有意に増加することが認められた¹⁸⁾。これらのことは NA 872 が去痰剤としての気道分泌促進効果のほか、直接腸および肺に到達し細胞膜に作用し活性化をもたらす、腸管および気道での RFP の transportation を助長していることを示すと考えられる。

文 献

- 1) BÜRGI, H.: First clinical tests of Bisolvon—A mucolytic preparation. Schweiz. Med. Wschr. 95: 274, 1965
- 2) BÜRGI, H. et al: Observation on Problems Accompanying Antibiotic Treatment in Bronchitis with Recurrent Infection. Arzneimittel Forsch. 19: 776~777, 1969
- 3) BACH, H. et al: The effects of bromhexine on oxytetracycline penetrance into sputum. S. A. Med. Jou. 46: 1512, 1972
- 4) 羽田 同, 他: 抗生剤単独並びにビソルボン併用時の喀痰内抗生剤濃度に関する研究。薬物療法 8 (2): 2079~2084, 1975
- 5) INGOLD, A. et al: The Influence of Bromhexine on the levels of Ampicillin and OTC in Sputum. Brit. J. Dis. Chest. 65: 243~246, 1971

- 6) 松本慶蔵: 呼吸器感染症。内科 29(2): 205~214, 1972
- 7) JAUCH, R. et al: Ambroxol, Untersuchungen zum Stoffwechsel beim Menschen und zum quantitativen Nachweis in biologischen Proben. Arzneimittel Forschung. 28(1): Heft 5 a, 904~911, 1978
- 8) PUSCHMANN, S. et al: Pharmakologische Untersuchungen des Bromhexin Metaboliten Ambroxol. Arzneimittel Forschung. 28(1): Heft 5 a, 889~898, 1978
- 9) CURTI, P. C. et al: Die Wirkung von NA 872 von NA 872 auf den durch Ultraschall-Aerosol Veränderten alveolären. Arztl. Forsch. 26: 203~206, 1972
- 10) LORENZ, U. et al: Fetal pulmonary surfactant induction by Bromhexine metabolite VIII, Amer. J. Obst. Gynec. 119: 1126~1128, 1974
- 11) WIEMANN, K. J. & K. NIEMEYER: Klinische Ergebnisse bei Behandlung der chronisch obstruktiven Bronchitis mit Ambroxol im Vergleich zu Bromhexin. Arzneimittel Forschung. 28(1): Heft 5 a, 918~921, 1978
- 12) CURTI P. C. & H. D. RENOVANZ: Therapeutische Studie mit Ambroxol bei chronisch bronchopulmonalen Erkrankungen. Arzneimittel Forschung. 28(1): Heft 5 a, 922~925, 1978
- 13) 関 隆: trans-4-(2-amino-3,5-dibromobenzylamino) cyclohexanol hydrochloride (NA 872-Cl) の臨床薬理学的研究。臨床薬理 8: 25~31, 1976
- 14) 長野 準, 他: 気道粘液溶解剤 NA 872 の第二相試験および同剤の慢性呼吸器疾患に対する効果。薬理と治療 8: 4831, 1980
- 15) 松前昭廣, 他: 気道粘液溶解剤 NA 872 投与時の抗生物質肺中濃度の変化について。第 27 回日本化学療法学会 110, 1979
- 16) WIEMEYER, J. C. M.: Influence of Ambroxol on the Bronchopulmonary Level of Antibiotics. Arzneimittel Forschung. 31(1): 6, 974~976, 1981
- 17) 厚生省薬務局: 日本抗生物質, 薬業時報社(東京), 1978
- 18) 今岡 誠, 他: 化学療法における去痰剤併用効果について。第 23 回日本化学療法学会西日本支部総会 47, 1981

BLOOD AND LUNG LEVELS OF ANTIBIOTICS AFTER
ADMINISTRATION OF A SECRETOLYTIC SUBSTANCE NA 872
(AMBROXOL HYDROCHLORIDE)

AKIHIRO MATSUMAE and SAYOKO TOYODA
Kitasato Institute

After NA 872(ambroxol hydrochloride) was orally administered to mice, antibiotics such as ABPC, CER, TC, EM, KM and RFP were administered to them(i. p. or p. o.). Their concentrations in blood and lung were measured with the passage of time. As the results it was recognized that the concentrations tended to be higher and their durations lengthened in comparison with the controls. Moreover, larger effects were observed in case almost antibiotics were administered at shorter time after the administration of NA 872. Especially remarkable this tendency was in case of RFP.