Aminocyclohexylpenicillin の基礎的研究

河合 幹・服部 孝範・山田 祐敏・古賀賢三郎
加藤 常夫・吉川 義則

Experimental studies on aminocyclohexylpenicillin

Tsuyoshi KAWAI・Takanori HATTORI・Yutaka YAMADA
Kenzaburo KOGA・Tsuneo KATO・Yoshinori YOSHIKAWA

I. 結 言

Aminocyclohexylpenicillin (ACPC) は経口投与によ
って速やかに吸収され、グラム陽性菌およびグラム陰性
菌に有効であるといわれている。

私たちは ACPC 投与後の組織内移行と、口腔領域感
染症より分離した黄色ブドウ球菌に対する ACPC の感
受性について検討したので報告する。

II. 実験方法ならびに実験成績

1. 組織内移行について

1) 実験方法

体重25g前後のマウスに ACPC 50 mg/ml の液0.1ml
(200mcg/g) を経口投与し、30分、60分、120分、240分
後に頸部を切断して屠殺し、各時間ごとに屠殺したマウ
スの各組織を摘出計量し、これを乳鉢内で磨碎し、磷酸
緩衝液を加えて乳液様とし、薄層カップ法により乳液液
の力価検定を行い、組織グラム重量あたりの力価を算出
した。なお、マウスは一群を5匹とし、試験菌は八連菌
ATCC 9341で、培地はペプトン5.0g、酵母エキス3.0
g、肉エキス1.5g、ブドウ糖1.0g、粉末寒天20.0gに
蒸留水を1,000.0ml 加え、滅菌後の pH を 6.5~6.6に
なるようあらかじめ修正した。

2) 実験成績

ACPC 投与後の各時間における組織内濃度を表 1、図
1 に示す。各組織の最高濃度は、脳は 8.1 mcg/g、下顎
骨は 28.4 mcg/g、舌は 45.6 mcg/g、口蓋粘膜は 152.0
mcg/g、肺は44.8 mcg/g、心は28.5 mcg/g、肝は129.3
mcg/g、脾は 47.8mcg/g、腎は 298.4 mcg/g、大腿骨は

表 1 Aminocyclohexylpenicillin 投与後の組織内濃度

分	30	60	120	240
脳	2.8	8.1	2.7	1.4
下顎骨	17.2	28.4	10.2	6.5
舌	16.6	45.6	23.6	17.1
口蓋粘膜	46.6	152.0	28.5	32.6
肺	37.3	44.8	44.5	11.6
心	19.0	25.3	28.5	8.0
肝	105.2	125.9	129.3	54.9
脾	19.3	47.8	12.7	2.4
腎	62.1	298.4	109.0	25.9
大腿骨	16.9	19.5	12.0	8.0
血液	17.9	25.6	40.0	2.4

図 1 Aminocyclohexylpenicillin 投与後の組織内濃度

愛知学院大学歯学部第2口腔外科学教室 (主任: 河
合 幹教授)
2nd Department of Oro-Maxillo-Facial Surgery,
School of Dentistry, Aichi-Gakuin University
(Chief: Prof. Tsuyoshi Kawai)
受付日: 昭和52年2月5日

表 2 口腔領域感染症より分離した黄色ブドウ球菌35株の感受性分布

薬 剤	MIC (mcg/ml)											
	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>200
ACPC		2	6	5	1			7		2	6	6
ABPC	6	2	2	3	1	1	3	2	1	3	2	9

図 2 口腔領域感染症より分離した黄色ブドウ球菌 35株における ACPC と ABPC の MIC の相関

19.5 mcg/g, 血液は40.0 mcg/ml であった。

2. 口腔領域感染症より分離した黄色ブドウ球菌に対する感受性

1) 実験方法

口腔領域感染症より分離した, 黄色ブドウ球菌35株について ACPC に対する MIC を, 平板希釈法 (日本化学療法学会標準法) にて測定した。なお対照として, Aminobenzylpenicillin (ABPC) の MIC についても測定した。

2) 実験成績

ACPC は 35株中 2 株を 0.2 mcg/ml の濃度で, 6 株を 0.39 mcg/ml の濃度で, 5 株を 0.78 mcg/ml の濃度で, 1 株を 1.56 mcg/ml の濃度で, 7 株を 12.5 mcg/ml の濃度でそれぞれ発育を阻止する。ABPC と比較して 1 段階高い MIC で, ABPC との間に交叉耐性がみられる (表 2, 図 2)。

III. 総括ならびに考案

抗生物質投与後の組織内濃度の測定について, 私たちの教室では, 従来から25g 前後のマウスに抗生物質を 200 mcg/g 投与するのを原則としているので, ACPC も 200 mcg/g 経口投与した。

ACPC 投与後の組織内濃度は脳, 下顎骨, 舌, 口蓋粘膜, 肺, 脾, 腎, 大腿骨は60分で, 心, 肝, 血液は 120 分で最高濃度に達している。

真下ら³⁾はラットに ACPC 100 mg/kg 経口投与後, 上田ら²⁾はラットに ACPC 20 mg/kg 経口投与後, 大久保ら³⁾はラットに ACPC 9 mg/kg 経口投与後, 各組織内濃度が30分で最高濃度に達すると報告している。石山ら⁴⁾はラットに ACPC 100 mg/kg 経口投与後, 新島ら⁵⁾はラットに ACPC 100 mg/kg 経口投与後, 各組織内濃度が60分で最高濃度に達すると報告している。このように ACPC の投与量の相違, 検定法の相違はあっても, ACPC 投与後 30分, 60分で組織内濃度が最高濃度に達しており, このことは ACPC が経口投与にもかかわらず, 組織への移行の速いことを推測させる。

抗生物質経口投与後の組織内濃度について, 私たちは Cephalixin (CEX)⁶⁾, Pivampicillin (PVPC)⁷⁾について ACPC とまったく同様の実験を行って報告しているが, ACPC と CEX は60分で組織内濃度が最高濃度に達しており, 両者の組織内移行速度はほぼ同様と考えられるが, PVPC は15分, 30分で最高濃度に達しており, ACPC は PVPC よりやや移行速度が遅いと推定される。組織内への移行濃度では, CEX 200 mcg/g 経口投与では肺, 肝, 腎からは CEX が検出可能であったが, 下顎骨, 舌からは検出できず, 400 mcg/g 経口投与で検出したのに比べると, ACPC の組織内への移行率は高いといえる。PVPC と比較すると ACPC はほぼ同様な組織内への移行率である。

上田ら²⁾は, 内科領域の病巣から分離した黄色ブドウ球菌45株の ACPC に対する感受性のうち, 0.8 ~ 12.5 mcg/ml が12株で, ABPC と比較するとほぼ同様の傾向にあり, ABPC との間に交叉耐性が認められると報告している。大久保ら³⁾は, 内科領域の病巣から分離した黄色ブドウ球菌49株の ACPC に対する感受性のうち, 0.8 ~ 12.5 mcg/ml が 19 株で, ABPC と比較すると 2 ~ 3 段階高い MIC で, ABPC との間に交叉耐性が認められると報告している。石山ら⁴⁾は, 外科領域の病巣から分離した黄色ブドウ球菌63株の ACPC に対する感受性のうち, 0.8 ~ 12.5 mcg/ml が39株で, ABPC と比較するとほぼ同様の傾向にあり, ABPC との間に交叉耐性が認められると報告している。新島ら⁵⁾は, 泌尿器科領域の病巣から分離した黄色ブドウ球菌19株の ACPC に

対する感受性のうち、 $0.8 \sim 12.5 \text{ mcg/ml}$ が15株で、ABPCと比較すると2段階高いMICで、ABPCとの間に交叉耐性がみられると報告している。

私たちの成績では、口腔領域感染症より分離した黄色ブドウ球菌35株のうち、 $0.20 \sim 12.5 \text{ mcg/ml}$ が21株で、ABPCより1段階高いMICであり、ABPCとの間に交叉耐性がみられ、従来の報告とはほぼ一致した成績であった。臨床使用にあたり、この点を考慮して使用すべきである。

IV. 結 論

1) ACPCをマウスに 200 mcg/g 経口投与後の組織内濃度は、腎、口蓋粘膜、肝、脾、舌、肺、血液、心、下顎骨、大腿骨、脳の順であった。

2) 口腔領域感染症より分離した黄色ブドウ球菌35株に対するACPCのMICは、 $0.20 \sim 12.5 \text{ mcg/ml}$ が21株で、ABPCとの間に交叉耐性がみられた。

本論文の要旨は昭和49年4月、第28回日本口腔科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 真下啓明, 他: Aminocyclohexylpenicillinの基礎的臨床的研究, Jap J Antibiotics, 23: 42, 1970.
- 2) 上田 泰, 他: Aminocyclohexyl Penicillin (Cyclacillin) にかんする研究, Jap J Antibiotics, 23: 48, 1970.
- 3) 大久保 晃, 他: Aminocyclohexyl Penicillinの基礎的・臨床的研究, Jap J Antibiotics, 23: 60, 1970.
- 4) 石山俊次, 他: 外科におけるAminocyclohexyl-Penicillin (AC-PC), Jap J Antibiotics, 23: 76, 1970.
- 5) 新島端夫, 他: AC-PCの基礎と臨床, 西日本泌尿器科, 32: 103, 1970.
- 6) 河合 幹, 他: Cephalixinの基礎的研究, 日口科誌, 21: 123, 1972.
- 7) 河合 幹, 他: Pivampicillin投与後の組織内濃度について, 日本化学療法学会雑誌, 22: 397, 1974.