ペニシリン療法に關する實驗的研究

第 1 篇 ペニシリン經口投與に關する研究

東京大學醫學部泌尿器科教室

(主任: 市川篤二教授)

醫學士

川

井

博

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE PENICILLIN TREATMENT

THE 1ST PART: STUDIES ON THE ORAL ADMINISTRATION OF PENICILLIN

Hiroshi Kawai

From the Urology Department, Medical Faculty, University of Tokyo

(Director: Prof. T. Ichikawa)

緒 言

ペニシリン(以下ペと略)の經口投與は 1941 年 Abraham¹⁾等により初めて試みられて以來幾多の貴重なる臨床的研究と製劑に對する工夫改良が加えられつゝ現在吾々が常用している緩衝ベ錠劑に迄進展して來たわけである。茲でペ經口投與の沿革について考えて見ると、ペが酸或はアルカリ、アルコール及び或種の酵素の存在下では速かにその力價を失う事は古くより知られていたが、1941年 Abraham 及び Fauley が初めてペの經口投與による臨床實驗でペが胃酸によつて速に破壊される事を暗示した。その後 1934 年 Rammelkampf 等によつて胃液、腸液、膽汁、唾液等に對するペの態度が示されて體液中では水素イオン濃度(pH) 4.0以上の胃酸ではその力價の低下は極めて少い事が指摘され、經口投與では先ず胃酸よりペを被覆する事の重要性が強調された。それ以來米國に於て 1945 年頃迄に各種各様の考按に基いてペの被覆法が研究發表され、經口投與法の一紀元を畫した感があつた。即ちその方法を列挙して見ると制酸劑としては重曹 (Abraham)¹⁾ 枸橼酸ソーダ (Charvey, György⁸⁾) 磷酸アルミニウム (Fanley¹¹⁾) 水酸化アルミニウム (Burck²⁰⁾, Finland¹²⁾, Rammelkampf²⁾) アルミニウムアミノ醋酸 (Kratze¹³⁾) 炭酸カルシウム (György¹⁰⁾)、油の懸濁劑として落花生油 (Mc Dermot⁶⁾) 綿實油 (Libby⁵⁾) 生卵 (Little²³⁾) ラノリンコハ油 (Schœmaker²⁷⁾) 更に之等を耐酸性のカプセルに包入して用いた者に Burck²⁰⁾, György⁹⁾, Cutting¹⁵⁾, Sidney²²⁾, Perlstein⁹⁾ 等の研究がある。以上の如くペの胃酸に對する被覆法が相次いで發表されたが、Free¹⁰⁾, Burck²¹⁾,

Finland¹²⁾, Stewart³⁴⁾, Cutting¹⁵⁾ 等の實驗から内服法によりペの血液中濃度を高くするためには胃酸に對する被覆を嚴重にするより寧ろ、胃腔の通過を速かにして腸管より吸収し易い形で與える事がより有效である事が強調された。そして遂に Alfred³¹⁾ 等により緩衝ベ錠の形式に改良されたわけである。

第 1 章 基礎的實驗

第 1 節

ペ溶液による胃酸酸度の變動

實驗方法

胃液の採取は Katsch-Kelk 氏法により十二指腸ゾンデにて採取し、その酸度は胃液皺襞濾紙にて吸引しつゝ濾過し、その濾液について東洋濾紙會社製の水素イオン濃度試験紙にて測定した。被檢者は吾々の外來を訪れた者の内、既往にも亦現在も胃腸疾患を訴えない健康な男子を選び、検査當日は朝食をとらずに來院せしめて午前中に檢索を施行した。ゾンデを介して注入したペ溶液は 5 萬單位の無定形ペと 5% のブドウ糖液に溶解せしめ、之に重曹を加え 100cc として注入した。注入後 10 分毎に胃液を 5 乃至 10cc 採取し、これについて水素イオン濃度を測定した。

實驗成績

4 名の男子について上記方法により試みた成績は次の表に示す通りで之を圖示すれば第 1 圖の通りである。

以上の實驗から次の事が考えられる。(1) 空腹時胃液の中和には少量の重曹で足りる事、pH 7.6 の溶液 100cc で 30 分迄は中性に近い濃度を持續せしめ得ること、(2) 健康成人の空腹時胃液を 1 g の重曹で中和したのではアルカリ度が高すぎる事。Ross³³⁾ (1947) 及び Adecock

第1表 空腹時胃腔にペニシリン溶液注入後の胃液水素イオン濃度の變動

患者 番號	年 齡	性	注入 前 胃液 酸度	ペニシリン溶液	水素 イオン 濃度	ペニシリン溶液注入後、胃液採取測定時間(分単位)										
						5分	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
1	25	♂	pH 4.2	無定形ペNa鹽 5萬 ブドー糖 5g 重曹 0.1g 蒸溜水 100cc	pH 7.4	7.4	7.4	7.4	7.2	4.8	3.8	3.4	3.4	3.6	4.4	4.4
2	32	♂	3.6			7.2	7.2	7.0	6.8	5.0	4.2	3.4	3.2	3.4	3.4	3.6
3	30	♂	4.0	無定形ペNa鹽 5萬 ブドー糖 5g 重曹 0.1g 蒸溜水 100cc	9.0	8.8	8.2	7.8	7.4	7.2	7.0	6.8	6.2	5.0	4.8	3.2
4	24	♂	3.8			8.4	8.0	7.8	7.6	6.8	6.4	5.0	5.2	4.4	4.0	3.0

第1圖 ペ溶液注入後の胃液酸度の變動

(1948)等は経口投與時に與えられる緩衝劑は血液中濃度に現われるべには餘り影響はないと云つてゐるが、この實驗から見れば極く少量の緩衝劑は必要と考えられる。

第2節

胃酸の中和に必要なアルカリ劑の量について

制酸劑の胃液分泌機轉に及ぼす影響については1905年の Brickel⁵²⁾の報告以來 Blondlot⁵³⁾, Sawitsch, Zeli-ony⁵⁴⁾, Babsky⁵⁵⁾, Rosenblatt⁵⁹⁾, Lönnqvist⁶⁰⁾ Boyd⁶¹⁾, 源⁵⁶⁾, 川島⁵⁰⁾, 高田⁵⁸⁾, 齋藤⁶²⁾等多數の業績を見るが、べの内服に際して用いる制酸劑の量は少量であり且べが胃腔を通過する間の短時間の中和を目的としているので、制酸劑の藥理學的效果による胃液分泌機轉に及ぼす影響については殆んど考慮する必要はないと考えられるので、こゝでは吾々が胃液を中和するにはどの程度のアルカリ劑が必要であるかを検討した。今日緩衝ベ錠中に用いられている制酸劑は重曹、枸橼酸ソーダ、炭酸カルシウム、煅性マグネシヤ、磷酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、安息香酸ソーダ其他種々あるが、私は代表的なものとして重曹、枸橼酸ソーダについて胃酸の中和試験を行つた。

實驗方法

健康男子の早朝空腹時胃液を出来るだけ多く採取し、

その水素イオン濃度を先ず測定し、次に小試験管に 1 cc 2 cc, 3 cc, 4 cc, 5 cc と分注し、之に各々 2% 及び 5% の重曹及び枸橼酸ソーダの溶液 0.1 cc より 0.5 cc 迄を階段的に重層し充分攪拌してから水素イオン濃度試験紙を以てその濃度を測定した。

實驗成績

(i) 2%重曹水による胃液の中和

採取胃液の pH 3.0 のものについて行つた實驗成績は第2表其の1に示す通りである。即ち胃液 1 cc に對し 2% 重曹水 0.1 cc より 0.5 cc 迄添加しての水素イオン濃度の變化は最上段に示す 7.0 より 8.0 に到る値である。換算値は之を 10 倍にして示したものである。これによれば pH 3.0 の胃液 50 cc を中和するに要する重曹量は 0.1 g の重曹で足りるわけである。この値は第1表で示した 0.1 g の重曹含有のペ水溶液注入時の初めの水素イオン濃度の値とよく一致している。

第2表 其の1 2%重曹水による胃液の中和

胃液 pH	添加重曹水				
	0.1cc	0.2	0.3	0.4	0.5
1 cc	pH 7.0	7.2	7.4	7.8	8.2
2	6.6	7.0	7.2	7.4	7.8
3	6.4	6.8	7.0	7.2	7.6
4	6.0	6.6	6.8	7.0	7.4
5	5.4	6.4	6.6	6.8	7.0

換算値

胃液 pH 3.0	含有重曹量 2%重曹水				
	0.02g	0.04	0.06	0.08	0.1
1 cc	2	3	4	5	
10cc	pH 7.6	7.2	7.4	7.8	8.2
20	6.6	7.0	7.2	7.4	7.8
30	6.4	6.8	7.0	7.2	7.6
40	6.0	6.6	6.8	7.0	7.4
50	5.4	6.4	6.6	6.8	7.0

(ii) 10%重曹水による胃液の中和

第3表に示す如く採取胃液の pH 1.2 のものに對して

第3表 10%重曹水による胃液の中和
換 算 値

胃液 pH1.2 含有重曹量 10%重曹水	0.1g	0.2	0.3	0.4	0.5
	1 cc	2	3	4	5
10cc	pH7.4	7.8	8.0	8.2	8.4
20	6.8	7.4	7.8	8.0	8.2
30	4.4	6.8	7.6	8.0	8.0
40	2.4	6.0	6.8	7.4	7.6
50	2.0	4.2	6.4	7.0	7.4

10%重曹水を以て添加試験を行つた。

(實測値は省略して10倍した換算値表を掲げた)

この表より判ることは pH 1.2の強酸性の胃液でも中和に要する重曹量は比較的少く、胃液50ccならば 0.4 g の重曹で足りるわけである。然かも先に掲げた第1圖から判る如く一度中和された胃液が胃酸分泌により再び酸度を増すには1時間以上を要するのでべ内服時に必要な重曹量は0.1乃至0.3 g で充分と考えられる。

(iii) 2%枸橼酸ソーダ水による胃液の中和

枸橼酸ソーダは重曹よりもアルカリ性が弱い。第6表は pH 3.2の胃液に對する添加試験の換算値を示す。即ち pH 3.2の胃液50ccに對し0.1g の枸橼酸ソーダで pH は6.0である。

第6表 2%枸橼酸ソーダによる胃液の中和
換 算 値

胃液 pH3.2 含有枸橼酸 ソーダ量	0.02g	0.04	0.06	0.08	0.1
	1 cc	2	3	4	5
10cc	6.0	6.2	6.6	6.8	7.0
20	5.4	6.0	6.2	6.4	6.6
30	4.4	5.6	6.0	6.2	6.4
40	4.2	5.4	5.6	6.0	6.2
50	4.0	4.8	5.4	5.8	6.0

(iv) 10%枸橼酸ソーダによる胃液の中和

pH 2.8の胃液に對して添加試験を行つた成績の換算値を第4表に示した。

第4表 10%枸橼酸ソーダによる胃液の中和
換 算 値

胃液 pH2.8 含有枸橼酸 ソーダ量	0.1g	0.2	0.3	0.4	0.5
	1 cc	2	3	4	5
10cc	6.8	7.2	7.4	7.6	7.8
20	6.4	6.8	7.0	7.2	7.4
30	5.8	6.4	6.8	7.0	7.2
40	4.2	5.2	6.0	6.8	7.0
50	3.8	4.4	5.2	6.0	6.8

この表で判る通り pH2.8の胃液は 0.5g の枸橼酸ソーダで充分中和することが出来る。

第3節 緩衝ペ錠の胃液及び酸性液による 崩壊性について

ペ錠は胃内へ嚥下されると胃液十二指腸液の作用をうけて次第にその形は崩れ糊狀に變化し、胃運動に應じて十二指腸へ移行するわけであるが、當然ペ錠の血液中濃度はこの崩壊速度と密接な關係にあつて、崩壊速度の悪いもの程、その吸収も悪い事は想像される。ペ錠劑はペ粉末と共に加えられる制酸劑、乳糖、澱粉、アラビヤゴム、カルボオキシメチルセルローズ等の混合物を機械的壓力下に圓形錠劑として打出す事により、その硬度が決るわけであるが、錠劑の崩壊性は粘着劑の性質並に之を打出す機械的壓力の多寡によつて異なるわけである。

1949年 Kitchen⁵⁰⁾等は同一材料のプロカインペ錠について機械的壓力の變化による錠劑のペ血液中濃度を比較しているが、私は Kitchen 等の實驗とは無關係に邦製錠劑の胃液並に鹽酸性溶液による崩壊速度と吸収速度について考察して見た。

實驗方法

試験に供したペ錠劑の種類、處方、ペ含量は第5表に示した通りである。

(i) 崩壊速度：豫め試験管に採取せる胃液 (pH 1.2~2cc) 及び鹽酸溶液 (pH 1.2~2cc) にペ錠劑を投入し錠劑が糊狀に崩壊する迄5分間毎に試験管を10回軽く振盪しその終末時間を以て崩壊速度を示した。

(ii) 血中濃度の測定：本論文中的血中濃度の測定、及びペの濃度測定は凡て鳥居氏重曹法⁵¹⁾によつた。溶血性連鎖狀球菌は東大細菌學教室より分與をうけ、標準ペは豫研より分與された1677u/mg のものを使用した。

(iii) 崩壊速度と血中濃度：11種のペ錠劑について崩壊速度を測定してから、その内5分乃至10分に崩壊したもの3種及び崩壊に1時間半以上を要したもの2種について、夫々の20萬單位を早朝空腹時の成人に内服せしめて、その血中濃度を30分、1時間、2時間、3時間、4時間迄測定比較した。

實驗成績

上記の方法によつて11種の錠劑の崩壊性を試験した結果は(第5表参照)

(i) 崩壊速度：10分以内に崩壊したもの5種、20分乃至60分以内のもの4種、1時間半以上を要したもの2種であつた。

(ii) 崩壊速度と血中濃度

第5表 緩衝ペ錠の胃液並びに鹽酸性液に對する崩壊性

ベニシリンの種類	ペ錠の處方	1錠中 ベ含量	1錠中の 緩衝劑重量	pH1.2の胃液 鹽酸による崩 壊(糊狀化)時 間		pH3.0の 鹽酸10cc に溶解せ しめた時 の水素イ オン濃度	各錠剤内服時血中濃度の比較 u/cc					
				鹽酸 單位	胃液 分		内服量	30分	1時間	2時間	3時間	4時間
プロカイ ンベニシ リン	Proc. Pe 1030u/mg	10萬	0.46gr	5	5	6.0	20萬	0.07	0.22	0.18	0.16	0.10
	CaCO ₃ 67%							0.12	0.20	0.21	0.09	0.07
	Lactoce 16%											
結晶ベニ シリンG	Pe, G-K 1430u/mg	10萬	0.53	5	10	6.8	20萬	0.06	0.20	0.16	0.11	0.06
	CaCO ₃ 77%							0.08	0.23	0.17	0.07	0.02
アルミニ ウムベニ シリン	Al-Pe 800u/mg	10萬	0.44	5	10	6.8	20萬	0.14	0.20	0.09	0.00	0.00
	MgO 28.6%											
	CaCO ₃ 49.4%							0.02	0.20	0.12	0.09	0.01
同上	Starch 23.5%	10萬	0.43	90	90	6.4	20萬					
	1% C.M.C.											
	Al-Pe 800u/mg							0.00	0.00	0.10	0.09	0.02
同上	Sod. Bengerate 67%	10萬	0.27	120 以上	120 以上	6.0	20萬	0.00	0.05	0.15	0.08	0.04
	1% C.M.C.											
	Sod. Cit. 60%							0.00	0.00	0.00	0.08	0.04
結晶ベニ シリンG	Al-Pe 1200u/mg	3.5萬	0.46g 0.23 0.09	5	5	7.8						
	S.S. 70%											
	Sod. Cit. 60%											
アルミニ ウムベニ シリン	Pe, G-Ca 1430u/mg	5萬	0.49	60	40	6.8						
	CaCO ₃ 67%											
	MgO 33.7%											
同上	Al(OH) ₃ 13.5%	10萬	0.34	5	5	0.8						
	1% Arab. Gum.											
	Al-Pe 800u/mg											
同上	Sod. Cit. 32.6%	10萬	0.22	40	50	6.2						
	1% C.M.C.											
	Starch 34%											
同上	Al-Pe 1200u/mg	10萬	0.54	30	30	6.6						
	Sod. Benz. 78%											
	3% Arab. Gum.											
同上	Al-Pe 1100u/mg	25萬	0.38	25	30	6.2						
	Sod. Benz. 55%											
	3% Arab. Gum.											

10分以内の短時間で崩壊するものの血中濃度はすべて30分で血中に證明され、1時間値が最も高く以後漸次減少するが、4時間迄は半数のものが有効濃度以上であつた。崩壊に長時間を要するものは30分にて尙血中に證明されず、最高値を示す時間は不定で血中濃度も低い。

第4節

胃液並に鹽酸性溶液による

ベの力價喪失率について

胃酸によるベの力價喪失については1941年 Abraham, Fauley 等により強調されたが、實際に種々の體液についてベの破壊を測定したのは1943年 Rammelkampf 及び Helm³⁾等の報告が初めての様である。彼等は人體の唾液、胃液、腸液、膽汁等がベの力價に如何なる影響を及ぼすかを研究し、唾液、腸液、膽汁等はベの力價には殆んど無關係である事を發表した。即ち彼等は人體より無

菌的に唾液、胃液、腸液、膽汁を採取し、之等を試験管内に入れて0.625u/cc になる如く標準ベを加え、5°C 及び37°C でその力價の喪失を調べた處、胃液以外にはベの力價は全く不變であつた、次いで胃液については酵素ペプシンの影響を検討したが、之もベの力價には無關係である事を知り、胃液中の遊離鹽酸がベの力價を喪失せる如きものと指摘した。彼等の示した成績によると胃液によつて37°C に於て pH 2.0の時は1時間で100%ベは破壊し、pH 4.0では1時間で50%、4時間で76%以後24時間で100%、又 pH 5.0の時は5時間迄は殆んど力價の喪失を認めず、24時間では70%の破壊率を示した。5°C に保存した場合には、pH 2.0胃液で1時間76%、2時間93.8%、以後24時間で100%、pH 4.0では殆んどベの破壊はなかつた。即ち彼等の結論では pH 4.0以下

では胃液によるべの破壊は急速であるが、pH 5.0 に於ては力價の喪失は極めて緩徐であると云つてゐる。この問題について本邦に於ては1950年上田等⁶⁾が發表しているが、胃液酸度が60(Jaepfer-Michaelis 等)以上になるとべの破壊率が著しく増加すると云つてゐる。

(i) 胃液による標準ベの力價喪失率

實驗方法

私は空腹時の患者から胃液を採取し之に既知濃度の標準ベを加え 37°C 孵卵器中に保存し1時間迄の力價喪失を調べた。採取した胃液の pH は1.2, 2.2, 3.0, 5.0 の4名の者を用いた。先ず之等を小試験管に各1cc宛分注し之に500u/ccの標準ベ2.5ccを加え、單位當りの濃度375uとして、之を37°C 孵卵器中に保存し、標準ベ注入後15分、30分、1時間、2時間と4回測定し、その破壊率を検討した。ベ濃度の測定は被檢液を10倍、50倍、100倍及び200倍に稀釋して測定し誤差を極力少くした。又私の採取した胃液中に酸以外にべを破壊する要素が存

在するのではないかと疑念から胃液を重曹にて中和し pH7.0乃至7.4とし之にも同様に標準ベを加えて357u/ccなる如くし37°C 孵卵器中に保存し對照としてその力價の喪失を測定した。

實驗成績

第6表に示した通り、pH 1.2の胃液では15分後に力價は357單位から90單位、即ち力價喪失率は76%、30分後には50單位~87%、1時間後には7.5單位~98%、2時間後には1單位~99.8%の破壊率を示した。pH 2.2の胃液では15分で52%、30分63%、1時間84%、2時間95.2%で、pH 3.0でも略と同様で15分47%、30分52%、1時間66%、2時間90%とやはり破壊は急速である。pH 5.0の時には15分11%、30分20%、1時間31%、2時間31%となり破壊はあつても對照と同程度で極めて少いことが判る。尙この關係を明瞭にするために圖示すれば第2圖の通りである。

第6表 胃液による標準ベニシリンの力價喪失率
(ベニシリン溶液 357u/cc) 37°C

	15分		30分		1時間		2時間	
	測定ベ單位	力價喪失率	測定ベ單位	力價喪失率	測定ベ單位	力價喪失率	測定ベ單位	力價喪失率
胃液 pH 1.2	90u/cc	76%	50u/cc	87%	7.5u/cc	98%	1.0u/cc	99.8%
對照中和 pH 7.4	320u/cc	11%	300u/cc	20%	300u/cc	20%	250u/cc	31%
胃液 pH 2.2	180u/cc	52%	140u/cc	63%	60u/cc	84%	18u/cc	95.2%
對照中和 pH 7.0	330u/cc	8%	310u/cc	14%	300u/cc	16%	260u/cc	31%
胃液 pH 3.0	200u/cc	47%	180u/cc	52%	168u/cc	66%	40u/cc	90%
對照中和 pH 7.2	290u/cc	19%	290u/cc	19%	280u/cc	22%	200u/cc	45%
胃液 pH 5.0	320u/cc	11%	300u/cc	20%	260u/cc	31%	250u/cc	31%
對照中和 pH 7.0	330u/cc	8%	320u/cc	11%	320u/cc	11%	300u/cc	20%

第2圖 胃液による標準ベニシリンの力價喪失率 (37°C)

(ii) 鹽酸々性溶液による緩衝ベ錠の力價喪失率について

實驗方法

第7表に示した8種のベ錠を pH 3.0の鹽酸々性溶液 10cc に投入し、37°C 孵卵器中で5分毎に攪拌震盪して、1時間毎に3時間迄の力價喪失を検討した。測定にあつては被檢液の1ccを5×10³、1×10⁴、5×10⁴、10×10⁴に稀釋して重層法により測定した。第7表に掲げた力價喪失率は各2箇の錠劑について行つて得た値の最高、最低の%を示した。

實驗成績

ベ錠を内服した際の血中濃度はその崩壊性とも密接に關連するが、その力價喪失も多分に崩壊性に左右される。第7表に掲げた成績を見るとプロカインベ及結晶ベGの錠劑は1時間目の力價喪失率平均45%であるが、その他のアルミニウムベは平均して17%である。これはアルミニウムベ錠が酸に對して崩壊性が少いためと思われる。

第7表 ベニシリン錠を酸性液に溶解せしめた時の水素イオン濃度並びに力價喪失率

ベニシリン錠處方	1錠中 ベニシ リン含 量	緩衝剤含有重量 (g)	各種酸性液に溶解せしめた 時の水素イオン濃度					鹽酸溶液 pH3.0~10cc に 溶解37°Cに放置せる時の力 價喪失%		
			胃液		鹽酸溶液			1時間	2時間	3時間
			pH1.2 2cc	pH1.2 2cc	pH1.2 10cc	pH1.2 20cc	pH3.0 10cc			
1 Procain Pe 1030u/mg CaCO ₃ 67% Lactose 16%	10萬	0.46g	pH 6.6	pH 6.6	pH 5.8	pH 5.4	pH 6.8	45%	50~60	50~60
2 Pe-G-Ca 1430u/mg CaCO ₃ 40.5% MgO 33.7% Al(OH) ₃ 13.5%	3.5萬	CaCO ₃ 0.46 MgO 0.23 Al(OH) ₃ 0.09	9.6	9.4	7.6	7.2	7.8	40~50	60~70	70~80
3 Aluminum-Pe 800u/mg CaCO ₃ 45.8% 3% Arab Gum	10萬	0.34	6.4	6.6	5.6	5.4	6.6	5	5~10	30~40
4 Al-Pe 800u/mg Sod-Cit 32.6% Starch 34% 1% C.M.C.	10萬	0.22	6.0	6.2	5.4	5.2	6.2	20~30	30	40~45
5 Al-Pe 800u/mg MgO 23.6% CaCO ₃ 49.7% Starch 23.5% 1% C.M.C.	10萬	MgO 0.2 CaCO ₂ 0.44	7.8	8.0	7.2	6.5	6.8~ 7.0	20~30	30~40	40~45
6 Al-Pe 1200u/mg Sod. Benz 78% 3% Arab. Gum.	10萬	0.54	5.8	6.2	5.4	5.0	6.6	10~20	23~45	40~45
7 Al-Pe 1100u/mg Sod. Benz 55% 3% Arab. Gum.	25萬	0.38	5.4	5.8	5.2	4.8	6.2	10	30	40~48
8 Al-Pe 800u/mg Sod. Beng 67% 1% C.M.C.	10萬	0.43	6.0	6.2	5.4	5.2	6.4	20~30	25~32	40~45

私の検査せる錠劑に於て(1)(2)のプロカイン及び結晶ベ
G錠が酸性液に對し5分乃至10分の崩壊性を示したに反
し、アルミニウムベ錠は平均して40分の崩壊性をもつて
いたためと考えられる。即ち1時間目迄の力價喪失率は
多分にこの崩壊性に左右されるが、崩壊を完了してから
の力價喪失はその溶解液の pH に左右されるのでこれは
殆同率の力價喪失を示している。この間の關係を圖示す
れば第3圖の通りである。崩壊を完了してからの溶液の

第3圖 ベニシリン錠を鹽酸溶液(pH3.0~10cc)
に溶解せしめて37°Cに放置せる時の力價喪失率

pHは何れの場合も6.0以上の水素イオン濃度を示して
いることは前項で述べた通りである。

アルミニウムベ錠6種について力價喪失率を見ると1
時間最低5%, 最高30%, 平均17.5%, 2時間最低5%
最高45%, 平均26%, 3時間最低30%, 最高48%平均
41.5%であつた。

第5節

緩衝ベバリウム錠, バリウム錠の空腹時 胃腸通過速度並にへの吸収について

内服されたべは胃酸の作用をうけてその力價を喪失す
るが、その率は胃液酸度の強弱と同時にその作用してい
る時間、即ちべが胃腔に滞留している時間にも左右され
る事は前述の諸實驗で明らかである。私はこの間の事情
を知る可く、市販の緩衝ベ錠と同形同大の緩衝ベバリ
ウム錠及びバリウム錠を作製して之を内服せしめ、レ線透
視並に撮影によりベバリウム錠の位置移行状態を追究す
ると共に、その血中濃度測定によりベ錠の胃腔通過とそ
の吸収の實態を検討した。

私の作製した錠劑は次の處方のものである。

A 型

バリウム錠

処方 { バリウム 400mg
炭酸カルシウム 100mg
可溶性澱粉 50mg

B 型

ベバリウム錠

処方 { 結晶ベ G-Ca 10萬單位
バリウム 300mg
可溶性澱粉 50mg
重 曹 50mg

之等の 2 種の錠劑の大きさは A 型は市販のベ錠よりも

僅に大形の圓形のものであるが、B 型は略々同形同大のものである。

ベバリウム錠の性状

この 2 種の錠劑の性状が市販のベ錠と比較して略々同様でなければならないので市販(日本化工製)の 10 萬單位ベ錠 6 種について行つた酸性液、胃液による崩壊性及び力價喪失率とこの錠劑のそれとを比較して見た。(第 8 表参照)

酸性液及び胃液に對する崩壊速度を見ると市販のものの 6 種の平均は 30 分であるのに對して A 型(バリウム錠)は

第 8 表 バリウム錠、ベバリウム錠の性状

	崩壊速度(分)		鹽酸々性液に溶解せる時の pH					鹽酸々性溶液 pH 3.0~10cc に溶解させ 37° に於ける力價喪失率		
	酸	胃 液	胃 液	鹽 酸 溶 液		pH 1.2	pH 3.0	1 時間	2 時間	3 時間
	pH 1.2 2 cc	pH 1.2 2 cc	pH 1.2 2 cc	pH 1.2 2 cc	pH 1.2 10cc	20cc	10cc			
市販ベ錠 10 萬單位 6 種平均	39 分	30 分	5.8~7.8	6.2~8.0	5.4~7.2	5.0~6.6	6.0~7.0	平均 23.3%	平均 31.6%	平均 43.3%
A 型ベ錠	10 分	10 分	6.0	6.4	5.0	4.2	6.8	/	/	/
B 型ベバ錠	20 分	20 分	7.8	7.8	7.2	6.4	7.2	平均 15%	平均 27.7%	平均 42.5%

10 分で B 型(ベバリウム錠)は 20 分を要し先ず普通の崩壊性を示すものと考えられる。鹽酸溶液 pH 3.0~10cc に溶解させた時の pH は、A 型は炭酸カルシウム 0.1g の含有で緩衝劑の量としては稍々少くその pH は 6.0、B 型では重曹 0.05g を含有しているため 7.2 の pH を示し

た。この鹽酸溶液による力價の喪失率は B 型に於て平均値 1 時間 15%、2 時間 27.7%、3 時間 42.5% でこれも市販のベ錠と略々同様と見做し得る。

次にベバリウム錠 20 萬單位を内服させた血中濃度を市販のベ錠のそれと比較して見た。(第 9 表)

第 9 表 ベバリウム錠の血中濃度及び市販ベ錠の血中濃度

	血 中 濃 度 u/cc				
	20 分	40 分	1 時間	2 時間	3 時間
市販ベ錠 10 萬單位					
Aluminum-Pe 800u/mg	0.26u/cc	0.62	0.50	0.48	0.20
Sod. Bengerate 60%	0.30	0.26	0.21	0.08	0.04
Starch 28%	0.24	0.25	0.16	0.09	0.00
1% C.M.C	0.10	0.15	0.20	0.13	0.08
平 均	0.22	0.32	0.27	0.19	0.08
B 型ベバリウム錠	0.25	0.30	0.38	0.12	0.06
平 均	0.22	0.34	0.37	0.23	0.04
平 均	0.23	0.32	0.375	0.17	0.05

以上の如く私の作製したベバリウム錠は市販の緩衝ベ錠と同一性状を有するものと考えて差支ない。

検査方法

この A、B 型錠劑内服に選んだ者は、消化管並に腎排泄機能に何等異常を認めない者のみである。之等の者に朝食をとらずに来院せしめて午前 9 時に錠劑内服を實施した。レ線の透視は錠劑を内服せしめて立位で之を行

い、先ず錠劑の食道落下を確かめてから胃部を觸診、錠劑の位置及び移行を確認しつつ仰臥位にして撮影を行つた。撮影の時間的間隔は 10 分、20 分、40 分、60 分、2 時間を目標にして行つた積りであるが、個體差によるバリウムの位置的關係から多少前後した場合もある。そしてバリウムは食道から胃腔に這入つて少時は明瞭に透視し得るが、崩壊が初まり小片に分散し出すと仲々透視にて

は位置を判定し難いが、本実験で撮影した写真は透視にてバリウムの位置を確認し得たもののみである。

レ線撮影実験成績

第1例, 26歳, 男子, 林某

この例に於てはA型のバリウム錠剤2個を内服せしめて正常空虚胃の錠剤通過時間を観察した、成書によれば健康空虚胃では固形物の小塊は遅くも1時間以内に胃腔を通り幽門を経て十二指腸へ移行し十二指腸は極めて速かに通過して空腸へ送られると云われる。この例に於ては写真(1)に見る如く10分では錠剤は既に一部崩壊しつつ第11肋骨の中間から斜右下方に帯状をなしてバリウム影像の流れを見、第2腰椎の中央より稍々左に於て終っている。このバリウム塊は胃體部に存在する。尚バリウム小片の一部は右第12肋骨の先端附近にも見られる。30分の写真(2)に於てはバリウムの主塊は既に幽門より十二指腸へ移行した處が見られる。1時間目では写真(3)に見る如く右第11肋骨の先端分に一塊をなし空腸を移動しつつある處がうかがわれる。この例から察せられる事はベ錠を内服した場合空腹時であるならば30分以内で既に小腸へ移行する事が判る。

第2例, 26歳, 男

無刺激性の水溶性物質は胃腔を極めて速かに通過して十二指腸へ移行すると云われる。私は先に5萬單位の水溶性ベを5%葡萄糖100ccに溶いて内服せしめた處、内服後7分にて既に相當高濃度に血液中に證明された事を報告したが、少量のバリウム溶液を内服させて胃腔の通過を観察した。即ちこの例では4gのバリウム粉末を50ccの水に溶いて空腹時に内服せしめた。写真(4)は内服後10分のもので、バリウムが胃體部幽門近くにあり、20分では既にバリウムが小腸絨毛に附着している事が判る。1時間では小塊をなして空腸を移行しつつある像を見る。第1例のバリウム錠剤と比較して見ると、溶液の場合には遙かに速に胃腔を通過する事が判る。

第3例, 44歳, 男子

この例に於てはA型2錠を同時に1gの重曹を水50ccと共に内服せしめた。写真(7)は内服後10分のものであるが、右第11肋骨附着部に殆んど原形に近い錠剤2錠が一塊をなして認められる。重曹と水50cc内服のため錠剤の胃内移動が早く且、胃酸と重曹によりCO₂の發生で胃内に相當のガスを認める。20分に於てもバリウム錠の位置は殆んど變化していない。私は先に重曹1gとベ5萬單位の水溶液100ccを胃内へ注入した時の胃液のpHについて述べたが、それによると10分乃至20分では胃液

のpHは8.2~7.8のアルカリ性を呈し、1時間で6.2~5.0で比較的酸性に傾いてくる。そして2時間で3.2~3.0となる。写真(9)の1時間目のものでは胃内に既にガスはなく、バリウムは多少その形を變えているが、幽門部に存在する。2時間目の写真(10)ではバリウムは更に寫真面にて上方且左方へ移動してなり幽門から十二指腸への移行がうかがわれる。本例に於て第1例第2例に比較してバリウム胃腔通過の遅延は(1)つには錠剤の崩壊性が悪く長く錠剤の形を保つて幽門部に存在したこと、(2)つには胃液を急にアルカリ性にしたために一時的に幽門輪の收縮を來したのではないかと考えられる事である。

第4例, 25歳, 男子, 宇野某

この例に於ては空腹時B型ベバリウム錠2個(20萬單位)を内服せしめてバリウムの移動とベ血中濃度を測定した。内服後20分では写真(11)に見る如く錠剤は既に數個の小片に崩壊して胃穹窿部及び胃體部に散在性に見られる。即ち錠剤は未だ全く胃腔内に存在しているが、20分の血中濃度は既に0.42u/ccと相當高い濃度を示している。これによつて見れば、ベ錠剤は胃腔内に入ると速に崩壊し、ベの一部は胃液と共に腸管へ移行して吸収が行われると考えられる。これを見てもベの崩壊性の良い方が血中への吸収のよい事がわかる。(写真12)1時間目では錠剤のバリウムは一塊となつて右第11肋骨上に認められ幽門より十二指腸へ移行を認める。この際の血中濃度は0.47u/ccであり、ベ錠剤の吸収はこの位置で最も盛に行われると考えられる。1時間半では(写真13)1時間の時の位置と餘り變つていないが、血中濃度は0.51u/ccで最高値を示している。2時間目では空腸を下降し第3腰椎右方に2箇のバリウム塊を明瞭に認める。この時期では既に大部分のベは吸収されてしまつていたので血中濃度はかなり減少して0.13u/ccとなつてゐる。

第5例, 29歳, 女子

この例もB型ベ錠2箇を内服せしめた。この場合に於ても内服後20分(写真15)でベ錠は稍々崩壊し、左側第10肋骨より第11~12肋骨間に互り帯状になつて胃體部に存在する。この時に既に血中濃度は0.28u/ccと相當高い。この例に於てもベ錠が胃體部で崩壊すると間もなく腸内でのベ吸収が行われている事が判る。(写真16)の40分の時を見ると稍々斜右下方に移動して第12肋骨附着部に一塊をなして存在し、未だ胃體部に存在する。然し血中濃度は相當高く0.41u/ccを示している。(写真17)1時間目では既に錠剤は殆んど崩壊してしまつて瀰漫性の稍々

内服後10分

30分

60分

第1例 A型錠剤2錠内服

内服後10分

20分

60分

第2例 4gのバリウム末を50ccの水にて内服

内服後10分

20分

1時間

2時間

第3例 A型錠剤2錠と同時に1瓦の重曹を水50ccにて内服

⑪
内服後20分
血中濃度 0.42u/cc

⑫
60分
0.47u/cc

⑬
1時間30分
0.51u/cc

⑭
2時間
0.13u/cc

第4例 B型錠剤2錠内服

⑮
内服後20分
血中濃度 0.28u/cc

⑯
40分
0.41u/cc

⑰
60分
0.52u/cc

⑱
2時間
0.25u/cc

第5例 B型錠剤2錠剤内服

⑲
内服後20分
血中濃度 0.22u/cc

⑳
40分
0.34u/cc

㉑
60分
0.22u/cc

㉒
2時間
0.09u/cc

第6例 食後3時間にB型錠剤2錠内服(第5例と同一患者)

薄い影像を第11~12肋間に認める。錠劑は尙胃中に存在するが、血中濃度は最高値0.52u/ccを示している。2時間目では既に空腸を相當移動して(寫眞18)に見る如く第3腰椎左方に一塊となつて存在する。この時の血中濃度は1時間値より半減して0.25u/ccとなつてゐる。この症例に於てはべ錠劑が尙胃内に存在する内に血中濃度が最高を示し、十二指腸から空腸へ移行する頃にはべは大部分吸収されてしまう事が判る。

第6例, 29歳, 女子, 菅沼某

本例は第5例と同一患者について食後3時間目にベバリウム錠2箇を内服せしめて錠劑の胃腔通過並に血中濃度について比較して見た。内服後20分では(寫眞19)に見る如く左第11肋骨上に略々錠劑の圓形のまゝ存在するのが見られる。錠劑の位置は胃穹窿部にある。寫眞では尙圓形の錠劑の形狀を認め得るが、實際には多少とも崩壊しべは腸管から吸収されているわけで血中濃度は0.22u/ccを示している。この患者の空腹時に内服せしめた場合より血中濃度は僅に低くなつてゐる。40分では(寫眞20)バリウムの位置は殆んど變らないが、錠劑は既に數箇の小片に崩壊している。血中濃度は0.34u/ccでこの場合の最高値を示しているが、空腹内服では1時間値が最高で0.52u/ccを示したのに比較すると稍々低い。1時間では(寫眞21)錠劑は更に崩壊してしまつて胃體部皺襞に半圓形狀をなしてバリウムが附着している。この程度に崩壊してしまえば既に大部分にべは吸収されてしまつてゐるわけで血中濃度も40分値より低く0.22u/ccとなる。2時間では一部は右側第11~12肋骨及左側第11肋骨で、第12胸椎と第1腰椎間の高さにバリウム像を見るが、之等は既に腸管へ移行しているものと考えられる。尙血中濃度は相當低下して0.09u/ccであつた。

第5例及び第6例は同一人であるが、第6例は朝食後3時間目の實驗のため胃中の酸度も尙高い事が考えられ、ためにべの破壊が強く又べの胃腔通過が悪いためにべの血中濃度も相當の差異を示している。

以上の實驗からべ錠劑の位置と血中濃度との關係について見るとべ錠劑は胃内に於て崩壊すると間もなくべは胃、十二指腸或は空腸から速に吸収されるものゝ如く、錠劑は尙胃内に存在していても血中には相當高くべが證明される。第4, 5, 6例について血中濃度の最高値と錠劑の位置を見ると、第4例では十二指腸部に於て最高値0.51u/cc、第5例では胃體部で0.52u/cc、第6例では胃穹窿部で0.34u/ccとなつてをり、バリウムが空腸へ移行する頃には既に血中濃度は下降している。即ちべは十

二指腸乃至空腸上部に於て大部分が吸収されてしまうと考えられる。

第2章 臨床實驗

第1節

水溶性べ内服時の血中濃度

べの經口投與では胃酸によるべの力價喪失を阻止する目的で前記せる如く色々なべの被覆法が研究されたが、胃酸に對する被覆を嚴重にすると反つて血中濃度は低く、寧ろべは腸管で吸収され易い型にして投與した方が血中濃度は高く、且べは十二指腸乃至空腸の上部で大部分が吸収されるので腸内細菌生産によるペニシリナーゼの作用は殆んど顧慮するにあたらぬ事がCutting¹⁵⁾, Stewark³⁴⁾等により強調された。腸管で最も吸収され易い投與法はFinland¹²⁾, H. Welch²⁴⁾ Stewart³⁴⁾等が行つたべを水溶液の形式で投與する方法である。即ちFinland等は6萬單位のべを生理的食鹽水に溶いて空腹時に内服せしめれば2乃至3萬單位のべ筋注時と同程度に高い血中濃度を得る事を報告した。又H. Welch等20ccのは生理的食鹽水に10萬單位のべを溶解し、之に更に30ccの水酸化アルミニウムを充分混和して之を4分して毎4時間内服せしめた處24時間は血中濃度0.03~0.19u/ccの間を持續せしめ得たと發表している。

私はStewart等が行つたと略々同様の方法でべ水溶液を被檢者に内服せしめてその血中濃度について検討した。

(a) 水溶性べ1回内服時の血中濃度

私は5萬單位の水溶性べを5%の葡萄糖液100ccに溶き、0.2gの重曹を加えてpH 8.0とし、之を空腹時、食後1時間、空腹時胃液全採取後の被檢者2名宛に内服せしめてその血中濃度を比較した。

先ず空腹時内服せしめた場合について考えて見ると、私の先の實驗に於て成人の空腹時胃液のpHは平均3.7であり、この程度の胃液酸度の者にpH 7.6のべ水溶液100ccを注入せる際には50分以上は胃液のpHは4.0以上を保持し又pH 9.0のべ水溶液の際には1時間半はpH 4.0以上を持續する事を確認したが、この2例の場合には胃酸によるべの力價喪失は極めて少く、大部分が吸収されたものと考えられる。この2例の血中濃度は第10表の如く10分で既に0.16及び0.09u/ccを示し、30分で最高値となり0.32及び0.38u/cc、1時間では0.24及び0.23u/ccと相當高い濃度を示している。2時間値は0.1及び0.10u/cc、3時間では既に有効血中濃度以下となつた。即ちこの2名は5萬單位の内服べが最大限に吸収利

第10表 水溶性ベ5 萬單位1 回内服時血中濃度

内服ベ液處方	内服條件	血 中 濃 度 u/cc				
		10分	30分	1時間	2時間	3時間
無定形ベNa鹽5 萬 砂糖 5 g 重曹 0.2g 水 100cc pH 8.0	空腹時	0.16u/cc	0.32	0.24	0.12	0.02
		0.09	0.38	0.23	0.19	0.00
	食後1時間	0.00	0.06	0.10	0.04	0.00
		0.00	0.11	0.14	0.06	0.02
	空腹時胃液 全採取後	0.00	0.12	0.18	0.02	0.00
		0.00	0.14	0.20	0.06	0.00

用された場合で30分で最高値となり2時間迄は0.1u/cc以上を示した。次に食後1時間及胃液全採取後に於ては胃液の分泌が極めて旺盛でその酸度は又高いので破壊率も相當高いと考えられる。食後1時間及び空腹時胃液全採取の場合では何れも10分で血中に證明されず、最高値は1時間で前者では0.1及び0.14u/cc、後者では

0.18及び0.20u/ccを示し空腹時の場合より低い、2時間値も空腹時の約半分で3時間でやはり有效濃度以下であつた。

(b) 水溶性ベ連続内服時の血中濃度について

次に水溶性ベ4 萬單位を連続内服せしめた時の血中濃度は第11表の通りである。

第11表 水溶性ベ5 萬單位連續内服時血中濃度

内服ベ液處方	患者 番 號	内 服 方 法			食事との 關 係	血 中 濃 度 u/cc								
		内服 間隔	内服 回數	内服 ベ量		10分	30分	1時間	2時間	3時間	4時間	5時間	6時間	7時間
無定形ベNa鹽5 萬 葡萄糖 5 g 重曹 0.1g 水 100cc pH 7.6	1	1時間	6回	30萬	空腹時	0.17	0.32	0.12	0.34	0.24	0.28	0.32	0.25	0.31
	2	1	6	30	同上	0.02	0.58	0.25	0.58	0.33	0.45	0.25	0.41	0.32
	3	1	6	40	同上	0.41	0.36	0.23	0.37	／	0.48	0.46	0.52	0.56
	平 均					0.20	0.42	0.20	0.43	0.28	0.40	0.34	0.39	0.39
	4	1	8	40	食後2時間	0.08	0.10	0.06	0.19	0.09	0.21	0.24	0.31	0.32
	5	1	8	40	食後1時間	0.00	0.00	0.00	0.00	0.06	0.25	0.27	0.26	0.25
	6	2	3	15	食後3時間	0.12	0.16	0.12	／	0.03	0.13	0.08	0.25	0.10
	7	2	3	15	食後2時間	0.00	0.00	0.11	0.08	0.04	0.11	0.06	0.18	0.08
	8	1	6	30	空腹時	0.06	0.42	0.18	0.58	0.36	0.41	0.36	0.46	0.44
	9	1	6	30	同上	0.04	0.35	0.22	0.49	0.38	0.42	0.44	0.43	0.38
無定形ベNa鹽5 萬 葡萄糖 5 g 重曹 0.2g 水 100cc pH 8.0	10	1	6	30	同上	／	0.32	0.18	／	0.40	／	0.31	0.43	0.38
	11	1	6	30	同上	0.10	0.31	0.12	0.48	／	0.33	0.46	0.34	0.32
	平 均					0.066	0.35	0.175	0.51	0.38	0.38	0.39	0.41	0.38

患者番號1より3迄の者には5%の葡萄糖溶液に5 萬單位のベ及び重曹0.1gを加えて空腹時に内服せしめたのであるが、血中濃度は相當高い濃度の持続を示している。

その平均血中濃度は10分0.20u/cc、30分0.42u/cc、1時間0.20u/cc、1時間30分0.43u/cc、2時間0.28u/cc、3時間0.40u/cc、4時間0.34 u/cc、5時間0.39 u/cc、6時間0.39u/cc で内服後10分より6時間迄は最低0.2 u/cc より最高0.43u/ccの間の濃度を示している。

患者番號5の者には同様にしてベ溶液を内服せしめたのであるが、食後1時間目であつたためかベの吸収は極めて悪く1時間30分迄は血中に證明されず2時間に到つて漸く0.06u/ccとなつてゐる。以後は0.25～0.27u/ccと大體正常の吸収率を示している。患者番號4では食後2時間目にベ溶液の内服を開始した者で10分0.08u/cc、

30分0.10u/cc、1時間0.06u/ccと第1回目の内服では空腹時に比して相當低いが、第2回目以後は1時間30分0.19u/cc、2時間0.09u/cc、3時間0.21u/cc、4時間0.24u/cc等と吸収率もよくなつてゐる。

次に番號6及び7の者では同一ベ溶液を2時間毎に内服せしめたのであるが、2時間目毎に相當低い値にはなるが、有效濃度以上であり、内服回數と共に血中濃度も漸々上昇している。患者8から12番の者はベ溶液中の重曹量を0.2gに増加して溶液のpHを8.0として内服せしめたのであるが、この程度のpHの増加では血中濃度は重曹0.1gの場合と殆んど變化は認められなかつた。

第2節

ベ錠剤内服時の血中濃度と
食事との關係について

私は前述の諸實驗によつて内服ベの血中濃度を左右する諸要素について種々検討を加えたが、内服する錠剤の

種類を一定にすればその血中濃度を左右するものは内服者の胃酸濃度と胃腔の錠剤通過状態の如何であるが、これは専ら内服被検者の胃が空虚であるか否か、即ち被検者が食事をしてからベ錠を内服する迄にどのくらいの時間を経過しているかによる問題である。尚この関係は内服剤の条件が錠剤よりも更に一定であるベ水溶液に於ても明らかであつた。

私はベ錠剤を内服するには食後どの程度の時間経過後にするのが適當であるかを検討して見た。

實驗方法

試験に用いたベ錠剤はアルミニウムベを枸橼酸ソーダにて緩衝し、賦型劑として可溶性澱粉及び1% C. M. C. を加えたもので1錠中10萬單位含有のものである。

被検者は3組に分けて1組は食後2時間以内のもの、2組は2時間から3時間以内のもの、3組は3時間以上経過している者に分けた。各組3名宛の健康男子にベ錠10萬及び20萬單位を内服せしめて30分、1時間以後4時間迄の血中濃度を測定して見た。

實驗成績

先ず20萬單位1回内服時の血中濃度を見ると(第12表参照)第1組の1〜3迄の者は食後2時間以内に錠剤を

第12表 ベ錠20萬單位内服時の血中濃度

組數及び患者番號	食事との關係	血 中 濃 度 u/cc				
		30分	1時間	2時間	3時間	4時間
①	食後1時間	0.00	0.04	0.09	0.06	0.04
	1時30分	0.00	0.11	0.10	0.08	0.04
	同 上	0.00	0.07	0.08	0.10	0.03
	平 均	0.00	0.07	0.09	0.08	0.036
②	2時間	0.09	0.08	0.06	0.02	0.02
	2時30分	0.02	0.09	0.13	0.08	0.04
	同 上	0.00	0.21	0.12	0.09	0.04
	平 均	0.03	0.12	0.10	0.06	0.033
③	3時間	0.14	0.20	0.09	0.05	0.04
	4時間	0.11	0.19	0.13	0.08	0.07
	4時30分	0.09	0.20	0.21	0.04	0.04
	平 均	0.113	0.19	0.14	0.056	0.05

内服したもので血中濃度は何れも30分にて證明されない。3名の平均値は1時間0.07u/cc、2時間0.09u/cc、3時間0.08u/cc、4時間0.038u/ccとなり、0.1u/cc以下の低い濃度を持續している。第2組の4〜6迄の者は食後2時間から3時間迄の間に内服した者で、その血中濃度の平均値は30分0.03u/cc、1時間0.12u/cc、2時間0.10u/cc、3時間0.06u/cc、4時間0.033u/ccであつた。30分では3名中1名のみ有効濃度(0.03u/cc)以上であつた。

平均値の最高は1時間であるが、2時間で最高を示し

た者は3名中2名であつた。

第3組の7〜9番迄の者は食後3時間以後の者で胃腔は空虚であつたと考えられる。然し食後に於ては尚胃液酸度は相當高いものと考えられる。この3名では血中濃度は30分平均値0.113u/cc、1時間0.19u/cc、2時間0.14u/ccで2時間迄の平均値は夫れも0.1u/cc以上を示している。3時間では平均0.056u/cc、4時間0.05u/ccで尙有効濃度以上であつた。

次に10萬單位1回内服時の血中濃度を見ると(第13表参照)第1組の者では30分ではやはり3名中2名は血中

第13表 ベ錠10萬單位内服時の血中濃度

食事との關係		血 中 濃 度 u/cc				
		30分	1時間	2時間	3時間	4時間
①	食後1時間	0.00	0.07	0.03	0.00	0.00
	同 上	0.02	0.07	0.05	0.02	0.00
	1時30分	0.00	0.08	0.06	0.03	0.00
	平 均	0.006	0.073	0.046	0.016	0.00
②	食後2時間	0.07	0.13	0.02	0.00	0.00
	同 上	0.00	0.00	0.05	0.08	0.02
	同 上	0.03	0.09	0.06	0.04	0.02
	平 均	0.033	0.073	0.043	0.04	0.013
③	食後3時間	0.00	0.06	0.12	0.04	0.04
	同 上	0.20	0.10	0.06	0.02	0.00
	同 上	0.08	0.08	0.06	0.03	0.00
	平 均	0.093	0.08	0.08	0.03	0.013

に證明されず、1名は0.02u/ccで有効濃度以下であつた。以後1時間値が最高で0.073u/cc、2時間で0.046u/cc、3時間以後は有効濃度以下となつた。第2組では30分の平均値0.033u/ccで以後4時間迄は平均して有効濃度以上となつた。第3組では30分値は相當高く、平均値0.093u/ccで最高を示し、以後1時間及び2時間値は0.083u/cc、3時間迄は0.03u/ccで有効濃度であつた。

以上の實驗から見るならば食後2時間以後に興えると30分の平均値は夫れも有効濃度以上であり、有効濃度の持續も10萬單位では3時間、20萬單位では4時間迄は持續する。この點からベ錠剤の内服は食後2時間以後が適當と考えられる。

第3節

ベ錠剤連續内服時の血中濃度

ベ錠剤の内服に際しての問題はその内服量と内服間隔を如何にす可きかと云うことである。前述した如くベ内服時の血中濃度は各個人の生理的條件に影響される事が多いので、有効血中濃度を期待するには充分餘裕を見てベを内服せしめる事が必要である。

第14表に掲げた血中濃度表は患者を4組に分けて次の様にベ錠を内服せしめた。患者は何れも朝食後2時間経

第14表 ベ錠剤連続内服時血中濃度

	1 回内服量	内服間隔	血 中 濃 度 u/cc						
			30分	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	30分	1 時間
① 1 2 3	10 萬	2 時間	0.20	0.05	0.03			0.13	0.12
			0.09	0.13	0.09			0.25	0.21
			0.09	0.15	0.13			0.15	0.16
			平 均	0.126	0.11	0.083		0.176	0.163
		3 時間	0.21	0.22	0.03	0.00		0.16	0.18
② 4 5 6	10 萬	3 時間	0.07	0.13	0.04	0.00		0.09	0.14
			0.10	0.12	0.08	0.04		0.08	0.12
		3 時間	0.123	0.156	0.05	0.013		0.11	0.146
③ 7 8 9	20 萬	3 時間	0.21	0.33	0.28	0.09		0.11	0.28
			0.08	0.26	0.20	0.15		0.08	0.22
			0.30	0.21	0.08	0.04		0.09	0.22
		3 時間	0.196	0.263	0.186	0.093		0.09	0.24
④ 10 11 12	20 萬	4 時間	0.11	0.19	0.23	0.09	0.07	0.12	0.11
			0.02	0.09	0.13	0.10	0.04	0.08	0.14
			0.25	0.20	0.18	0.11	0.02	0.20	0.34
		4 時間	0.126	0.16	0.18	0.10	0.043	0.136	0.196

過してからベ内服を実施した。

第1組(1～3) 10萬單位毎2時間に

第2組(4～6) 10萬單位毎3時間に

第3組(7～9) 20萬單位毎3時間に

第4組(10～12) 20萬單位毎4時間に

以上の如く4組に分けてベ内服を行つた血中濃度並に平均値は上表の通りである。

先ず第1組(1～3)の10萬單位毎2時間に内服せしめた血中濃度を見ると内服後30分、1時間、2時間、第2回目内服後30分、1時間と何れも有効濃度以上を示している。平均値を見ると30分、0.126u/cc、1時間0.11u/cc、2時間0.083u/cc、2回目30分0.176u/cc、1時間0.163u/ccで第1回目より2回目の方が高く加重効果が見られ、平均血中濃度は比較的高い。

その血中濃度を図示すれば第4圖の通りである。

第4圖

第2組の10萬單位を毎3時間に内服せしめた3例では30分から2時間迄は夫れも有効濃度以上であつたが、4時間目には3例中2例は血中に證明されなかつた。第2回目内服後30分、1時間値は有効濃度以上であつた。平均値を見ると30分0.123u/cc、1時間0.156u/cc、2時間0.053u/cc、3時間0.013u/cc、第2回目内服後30分0.11u/cc、1時間0.146u/ccで3時間目のみ有効濃度以下となつた。

第5圖

又この場合には第2回目にはべの加重効果は特に認められなかつた。

以上の第1、2組の實驗から知り得る事は10萬單位ベ錠の内服では毎2時間に内服すれば血中濃度も相當高く且つ血中に加重効果を期待出来るのでこの方法が適當と考えられる。

第3組(7～9)は20萬單位を毎3時間に内服したものであるが、第1回内服から第2回目の1時間値迄何れも有効濃度以上で平均値も相當高い。30分値0.196u/cc、1時間値0.263u/ccで最高値となり2時間値0.186u/cc、

3時間値0.093u/cc, 第2回目の30分値0.09u/cc, 1時間値0.24u/ccであつた。

この例から見れば20萬單位毎3時間内服ならば相當高い濃度の持続が可能であると考えられる。(第6圖参照)

第 6 圖

次に第4組の20萬單位毎4時間の内服では第1回目の内服後4時間迄に有効濃度以下を示したものは12例の4時間目が0.02u/ccで唯1例であつた。

平均値を見ると30分0.126u/cc, 1時間0.16u/cc, 2時間値0.18u/cc, 3時間値0.10u/cc, 4時間値0.043u/ccで4時間目は相當低くなつてゐるが、尙有効濃度以上にある。第2回目30分値0.136u/cc, 1時間値0.196u/ccであつた。即ち20萬單位の内服では毎4時間の内服でも0.03u/cc以上の血中濃度を持続可能と考えられる。(第7圖参照)

第 7 圖

然し長時間の投與でその間に食事をとる事等を考へて充分血中濃度に餘裕を見るならば毎3時間の投與が最良と考へる。

以上の實驗から考へるとベ錠劑の血中濃度は食事から内服迄の時間的経過に影響される事が大きく、食後1時間半以内の内服では30分値に血中に證明される事は殆ん

どなく、又血中濃度は空腹時程高く出る。食後2時間以後の内服では何れも30分値で有效濃度以上を示す事から考へれば、ベ錠の内服は空腹時又は食後2時間以後が適當である。又ベ錠劑の内服間隔は10萬單位内服であるならば毎2時間、20萬單位内服であるならば毎3時間の内服で有效血中濃度0.03u/cc以上を持続せしめる事が出来る。

第3章 考按並に總括

ベ内服に際して吾々の最大の關心事の一つはペが胃酸によつてどの程度の力價を喪失するか、そして如何にしたならばペの血中濃度を高くし得るか云う事である。

茲に先ずベ溶液内服時にペがどの程度破壊されるか考へて見ると、前記した第1章第4節の實驗に於て標準ペの胃酸による力價喪失について検討した通り、ペはpH 3.0以下の胃液では短時間に急速な破壊を示したが、pH 5.0の場合にはペの力價喪失は極めて少い事を知つた。そして胃液を中和した際には標準ペの力價喪失は15分平均1.2%、30分平均16%、1時間平均17.2%、2時間平均31.7%であつた。ベ溶液として私が用いたものは重曹が0.1乃至0.2g加えてあつて空腹時胃液を30分は中和し得るものであつた。又ベ溶液の胃腔通過はバリウム溶液内服のレ線寫眞より考へて20分以内には完全に腸管へ移行している。以上の事實を綜合して考へれば内服ベ溶液が胃液を中和しつつ胃腔を通過するに15分を要するとして、その間にうける破壊は11.2%と云ふ事になる。然しながらベ溶液の一部は内服と同時に速に胃腔を通り十二指腸へ移行していると考えられるので實際にはこの値以下となる。

次にベ錠劑について考へて見ると、錠劑の場合にはこの事情が極めて複雑となる。何となれば錠劑の胃酸に對する力價喪失はその崩壊性(硬度)と關連するからである。私の先に行つた實驗では6種のアルミニウムベ錠の酸による崩壊時間平均40分のものについて、pH 3.0の鹽酸溶液10ccによる力價喪失率は平均1時間17.5%、2時間26%であつた。そして錠劑の胃腔通過は相當に個人差の認められる事はレ線寫眞で明らかである。然し普通には空腹時であるならば30分から1時間で胃腔は通過する事は第1章第5節の1例、4例に示す通りである。若しベ錠が1時間で胃腔を通過するとするならば上記6種の緩衝アベの胃酸による破壊は1時間5乃至30%、平均17.5%と云えるわけである。然るにベ錠劑に於てもペバリウム實驗で明かな如く崩壊と同時に腸管からの吸収が

あるので実際にはこの値以下となるわけである。

次に内服ベの血中濃度について見ると、水溶性ベと錠剤のベの血中濃度では第10表及び第12表から一見して明かな如く、水溶性ベ5萬單位と錠剤20萬單位とは血中最高濃度は略々同一の値を示し、且つこの値を示す時間は空腹時の場合前者は30分、後者は1時間である。この事から容易に想像される事は血中濃度を高くするにはベを胃腔を通過し易く、且つ吸収され易い型で投與する事である。この點で吾々が日常使用する錠剤は内服用としては理想に近い。更にベ錠剤内服時血中濃度を左右する因子について考えると

- (i) 内服ベ錠剤の單位P
- (ii) 血中に吸収されるベ總量 PB
- (iii) ベ錠剤の胃中停留時間T
- (iv) ベ錠の單位時間の崩壊率A
- (v) 胃酸によるベ錠の力價喪失率B
- (vi) 腸管のベ吸収率C

とすればPとPBの間には次の比例関係がある。

即ち血中に吸収されるベ量PBは、ベ錠剤の單位時間の崩壊率f(A)、及び腸管のベ吸収率f(C)に比例し、ベ錠の胃中停留時間f(T)及び胃酸による力價喪失率f(B)に反比例する。

$$PB = K \frac{f(A) \cdot f(C)}{f(T) \cdot f(B)} \cdot P \quad K \text{ 比例常數}$$

茲でf(T)は水溶性ベの時最小であり、f(B)は緩衝剤で胃液を中和する事により小さくする事が出来る。f(C)は個人差はあるが空腹時に大となる。この関係を最も満足させるものは空腹時に適量の緩衝剤を含有するベ溶液を内服すればPBは最も大となり、錠剤の場合であるならば空腹時に緩衝ベを内服し、且つ、錠剤の胃内での崩壊性のよいものを内服する事である。

實際問題としてはベ錠剤の崩壊性は試験管内で10乃至20分のものが適當と考えられる。

次にベの吸収に關する問題はStewart³⁴⁾等は小腸上部で吸収が行われると云い、Henry²¹⁾等は胃粘膜からも多少は吸収されると云っている。中村、藤井⁶⁹⁾等は家兎に於て胃からも吸収される事を示しているが、ベは大部分小腸で吸収されてしまうので腸内細菌叢は殆んど關係がない事を示している。私のベバリウム實驗に於ても錠剤が胃から十二指腸あたりにある時にベの血中濃度は最高を示し、既に空腸に到る頃には血中濃度は下降しベは小腸上部で大部分吸収されてしまう事を示している。

現在用いている錠剤では大腸に到つて吸収されるものは極めて少く、ベニシリナーゼによるベの破壊は殆んど心配はないのではないかと考えられる。

以上私は内服ベの破壊、吸収の機作について多少の實驗的研究を試みたが、ベは吸収され易い形と條件を與えれば相當高く血中濃度に現われる事を知つた。ベ内服も大量に實施出来る様になつた今日では、大量投與によつて経口ベの臨床的應用分野は更に擴大され、その利用價値も増々大きくなる事を期待している。

第4章 結 論

私はベ水溶液、ベ錠剤、ベバリウム錠剤の試験管内及び内服實驗によつて次の事を知つた。

(1) ベ錠剤の試験管内の崩壊性が胃液、酸性液に對して5分乃至10分のものは血中に速かに且つ高くベが證明されるが、1時間以上を要するものは血中濃度も低く且つ不定である。

(2) 標準ベ(375u/cc)の胃液(pH 3.0以下)による力價の喪失率は37°Cにて30分迄に50%以上、1時間66%以上、2時間で90%以上であり、pH 5.0では30分20%、1時間及び2時間31%であつた。

(3) アルミニウムベ錠6種についてpH 3.0の鹽酸溶液10ccによる力價喪失率は平均して1時間17.5%、2時間26%、3時間41.5%であつた。

(4) ベバリウム錠剤の最高血中濃度と錠剤の位置的關係を見ると、錠剤が胃内或は十二指腸に存する時に血中に最高濃度を示し、空腸を移行する頃には血中濃度は最高濃度の半分以下となつてゐる。

(5) 5萬單位のベ水溶液100ccを重曹0.2gに緩衝したものを内服した場合、空腹時の者が最も血中濃度が高く、10分で既に血中に證明され、30分値が最高で0.23~0.24u/ccを示し、3時間では有效濃度以下となつた。食後1時間目に内服した者では10分で血中に證明されず最高値は1時間目で0.10乃至0.14u/ccで3時間目には痕跡的となつた。

(6) ベ錠剤は空腹時又は食後2時間以上經過してから内服するのが適當である。

(7) ベ錠剤の内服間隔は20萬單位で毎3時間の内服で有效血中濃度を持續せしめ得る。

擧筆するに當り、終始變らず御懇篤なる御指導と御激勵を賜わり、本稿を御校閲下された恩師市川教授に滿腔の感謝を捧げる。

文 獻

- 1) Abraham, E.P. et al.: Further observations on penicillin. 1941(Lancet 2:177, 1941).
- 2) Rammelkamp, C.H. and Keefer, C.S.: J. Clin. Invest., **29**, 425, 1943.
- 3) Rauemelkamp, C.H. and Hdelm, J.O.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **54**, 324, 1943.
- 4) Free, A.H. et al.: Science, **100**, 431, 1944.
- 5) Libby, R.L. et al.: Science, **101**, 178, 1945.
- 6) Mc Dermott, W. et al.: Science, **101**, 228, 1945.
- 7) Charney, J. et al.: Science, **101**, 251, 1945.
- 8) Perstein, D. et al.: Science, **102**, 66, 1945.
- 9) György, P. et al.: J.A.M.A., **127**, 139, 1945.
- 10) György, P. et al.: J.A.M.A., **127**, 639, 1945.
- 11) Bunn, P.A. et al.: J.A.M.A., **129**, 320, 1945.
- 12) Finland, M.M. et al.: J.A.M.A., **129**, 315, 1945.
- 13) Kratze et al.: Science, **101**, 618, 1945.
- 14) Romansky. M.J. et. al.: New. England J. Med., **233**, 577, 1945.
- 15) W.C. Cutting, et al.: J.A.M.A., **129**, 425, 1945.
- 16) Lapenta, R.G. et al.: J.A.M.A., **128**, 168, 1945.
- 17) Free, A.H. et al.: J. Lab. & Clin Med., **30**, 738, 1945.
- 18) Alfred Cohn et al.: Am. J. Syph. Gonor. & Ven. Dis., **29**, 334, 1945.
- 19) Bohls, S.W. and Cock E.B.M.: Texas State; J. Med., **41**, 342, 1945.
- 20) Burck, F.G. et al.: J.A.M.A., **128**, 83, 1945.
- 21) Henry, W. et al.: J.A.M.A., **128**, 845, 1945.
- 22) Sidney, R. et al.: JA.M.A., **129**, 327, 1945.
- 23) Little, C.H. et al.: Lancet 1:203, 1945.
- 24) Mc Dermott, W., et al.: J. Clin. Invest., **25**, 190, 1946.
- 25) Cohn A. et al.: Am. J. Syph. Gonor. & Ven. Dis., **30**, 485, 1946.
- 26) Bushby, S.R. et al.: Lamet., **251**, 783, 1946.
- 27) L.D. Seager et al.: J. Urol, **56**, 594, 1946.
- 28) Manson, M. et al.: Am. J. Syph. Gonor. & Ven. Dis., **30**, 586, 1946.
- 29) Robert. H. et al.: Am. J. Med. Sci., **212**, 6, 1946.
- 30) S.W. Behls et al.: J. Ven. Dis. Inform., **27**, 4, 1946.
- 31) Alfred, Cohn. et al.: Am.J.Syph. Gonor. & Ven. Dis. **30**, 5, 1949.
- 32) William, S.H. et al.: Am. J. Med. Sci., **213**, 5, 1947.
- 33) Ross, S. et al.: New. England J. Med., **236**, 817, 1947.
- 34) Stewart and May: Lancet, 2:857, 1947.
- 35) Starkey, M. et al.: Canad. M.A.J., **59**, 47, 1948.
- 36) Thomas, E.W. et al.: J.A.M.A., **137**, 1517, 1948.
- 37) Cohan, S.Q., et al.: Am. J. Dis. Child, **75**, 15, 1948.
- 38) Adcock, J.D. et al.: Univ. Hosp. Bull., **14**, 114, 1948.
- 39) Robinson, J.M. et al.: J. Michigan M. Soc., **48**, 217, 1949.
- 40) Burk, M.S. et al.: Bull. Johns Hopkins Hosp., **84**, 24, 1949.
- 41) Friedman. M. et al.: South. M.J., **42**, 507, 1949.
- 42) Cohr, A. et al.: Am. J. Syph. Gonor. & Ven. Dis., **33**, 27, 1949.
- 43) Robinson, J. M.: J. Michigan M. Soc., **48**, 337, 1949.
- 44) Campell, W.H. et al.: Am.J.Syph. onor. & Ven. Dis., **33**, 437, 1949.
- 45) Eagle, H. et al.: J.A.M.A., **140**, 940, 1949.
- 46) Keefer, C.S.: Am. J. Med., **7**, 216, 1949.
- 47) Robinson, R.C.U.: Am. J. Syph. Gonor. & Ven. Dis., **34**, 187, 1950.
- 48) Adolph, J., et al.: Am. J. Syph. Gonor. & Ven. Dis., **35**, 60, 1950.
- 49) Horne, G.O., et al.: Brit. J. Ven. Dis., **26**, 23, 1950.
- 50) D.K. Kitchen et al.: J. Invest. Dermat., **12**, 149, 1949.
- 51) Philip, B.J. et al.: Am. J. Syph. Gonor. & Ven. Dis., **35**, 83, 1951.
- 52) Bickel, A.: 'Berl. Klin. Wschr., **42**, 869, 1905.
- 53) Blondlot, N.: Russisch. Zit. nach Bakkin. 15:1928.
- 54) Sawitsch, W. & Zeliony, C.: Pflüger's Arch. d. Physiol., **15**, 128, 1913.
- 55) Babsky, E.: A.ch. Verdgs.krht., **44**, 182, 1928.
- 56) 源夢眠: 日本内科學會雜誌, **13**, 260, 大14.
- 57) 川島好敏: 日本消化器病學會雜誌, **21**, 269, 大11.
- 58) 高田千秋: 實驗消化器病學, **7**, 1471, 昭7.
- 59) Rosenblatt, H.: Biochem. Zschr., **4**, 500, 1606.
- 60) Lönnqvist, B.: Skand. Arch. Physiol., **18**, 194, 1906.
- 61) Boyd, T.E.: Am. J. Physiol., **68**, 121, 1924.
- 62) 齋藤精一郎: 岡山醫學會雜誌, **399**, 201, 大12.
- 63) 鳥居其他: J. Antibioticus, **3**, 14, 1950.
- 64) 上田其他: J. Antibioticus, **3**, 535, 1950.
- 65) 中村其他: 第5回東西合同臨床部會, 1951.
- 66) 大森其他: 性病, 3479, 昭24.