

数種抗生物質と制酸剤の併用^{*1}藤田 昂, 照井聖比古^{*2}, 佐藤 征^{*3}, 小沢 光^{*4}弘前大学医学部付属病院薬剤部^{*2}, 弘前大学医学部
付属臨床検査技師学校^{*3}, 東北大学薬学部^{*4}Influence of Sodium Bicarbonate and Magnesium Oxide
on Absorption of Antibiotics^{*1}KO FUJITA, KIYOHICO TERUI^{*2}, SUSUMU SATO^{*3} and HIKARU OZAWA^{*4}Pharmacy, Hirosaki University Hospital^{*2}
School of Medical Technology, Hirosaki University^{*3}
Pharmaceutical Institute, Tohoku University^{*4}

In this experiment, the influence of sodium bicarbonate and magnesium oxide on the absorption of minocycline (MC), cephalexin (CEX), chloramphenicol (CP) and ampicillin (AB-PC) from the gastrointestinal tract after oral administration to humans and rabbits was investigated. Serum levels of the antibiotics were determined by thin layer horizontal diffusion method with *Sarcina lutea* PCI-1001 in the test on CP and *Bacillus subtilis* PCI-219 in others. The absorption of MC was apparently inhibited by the antacids administered simultaneously, but when MC was given 6 hours after the administration of the antacids, the decrease in the absorption was not seen. Even if CEX or CP was given simultaneously with the antacids, the absorption of the antibiotics was not inhibited at all, but the decrease in the absorption of AB-PC was apparently observed after the simultaneous administration of magnesium oxide.

はじめに

Tetracycline (以下TCと略)系抗生物質を内服させると、悪心、嘔吐、下痢などの消化管障害が発現することがあるので、健胃散 (以下MPと略)を併用することがしばしばある。

著者らが、昭和47年度の弘前大学病院の外来および入院調剤処方せん 121,593 枚について調査した結果、TC系抗生物質とMPの併用処方が 352 件あった¹⁾。TC系抗生物質とMPを同時に内服させると、前者が後者に含まれている制酸剤の構成元素、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Al^{3+} などをキレートして、消化管から吸収されにくい複合体を形成するため²⁾、および制酸剤がTC系抗生物質の溶解に影響をおよぼすために、その抗菌力が減弱することが知られている。

TC系抗生物質を内服させた場合に発現する胃腸症状は、主として消化管粘膜の直接刺激によるものと考えられている。そこで制酸剤との併用が胃腸症状の発現をどの程度抑えることができるかは疑問であるが、両者を併用する際のTC系抗生物質の吸収性に関して著者らは、ヒトに Tetracycline hydrochloride (以下 TC-HCl と略)とMPを3時間ごとに交互に内服させれば、TCの吸収が抑制されないことを認めた³⁾。しかし患者に3時間ごとに薬剤を服用させることは實際上無理である。

今回著者らは、TC-HClよりも血中半減期が長く、投与回数が少なくすむ Minocycline hydrochloride (以下 MC-HCl と略)と制酸剤の併用について検討し、さらにTC系抗生物質に抗菌スペクトルが比較的良好に似ている数種抗生物質の吸収におよぼす制酸剤の影響をも併せて検討した。

実験の部

1. 実験材料

1-1 使用薬剤

1) MC-HCl 顆粒とカプセル

*1 本報を薬物相互作用に関する研究(第VI報)とする。

*2,3 弘前市本町 53; 53, Honcho, Hirosaki-shi, Aomori, 036 Japan

*4 仙台市荒巻青葉山; Aobayama, Aramaki, Sendai-shi, 980 Japan

- 2) Cephalexin 原末 (以下 CEX と略)
- 3) 注射用 Ampicillin (以下 AB-PC と略)
- 4) Chloramphenicol 原末 (以下 CP と略)
- 5) Chloramphenicol palmitate 散 (以下 CP palmitate と略)
- 6) MP (健胃散)

本院の約束処方で、日局炭酸水素ナトリウム、日局重質酸化マグネシウム、センブリ散 (10倍散) を 7:2:1 の割合に混和、製したもの

- 7) 日局炭酸水素ナトリウム (以下 NaHCO_3 と略) および日局重質酸化マグネシウム (以下 MgO と略)

1-2 被験者および実験動物

健康な男子および体重約 3 kg の白色ウサギを用いた。

2. 実験方法

2-1 薬剤の吸収実験

1) MC-HCl の吸収実験

3名の被験者に、それぞれ MC-HCl を 200mg, MP を 1 g 経口投与した。投与の方法は、同一人に対し、最初 MC-HCl を単独投与し、1週間後に MC-HCl と MP を同時に投与、さらに1週間後に MP を投与し、続いて、6時間後に MC-HCl を投与した。それぞれについて薬剤投与後 1, 2, 4 および 6 時間の MC-HCl の血中濃度を測定した。

ウサギを 5 羽用い、MC-HCl を 50mg/kg 投与した。投与の方法は、同一のウサギに対し、最初 MC-HCl を単独投与し、1週間後に MC-HCl と MP 100 mg/kg を、さらに1週間後 MC-HCl と NaHCO_3 70 mg/kg を、さらに1週間後に MC-HCl と MgO 20 mg/kg を、いずれも同時に投与し、それぞれについてヒトと同様に MC-HCl の血中濃度を測定した。MC-HCl と MgO の併用実験終了1週間後、最初 MP を投与、続いて6時間後に MC-HCl を投与し、1, 2 および 3 時間後の MC-HCl の血中濃度を測定した。

2) CEX および AB-PC の吸収実験

ウサギ 5 羽を用い、CEX および AB-PC をいずれも 50 mg/kg 投与した。投与の方法は、最初 CEX あるいは AB-PC を単独投与し、つぎに NaHCO_3 70 mg/kg および MgO 20 mg/kg との併用を MC の場合に準じて行った。

3) CP の吸収実験

4名の被験者に、それぞれ最初に CP 10 mg/kg あるいは CP-palmitate を CP として 10 mg/kg を単独投与し、1週間後に CP あるいは CP-palmitate のいずれかを MP 1 g と同時に投与し、それぞれについて、薬剤投与後 30, 60, 90 および 120 分の CP の血中濃度を測定し

た。

ウサギを 5 羽用い、最初 CP 100 mg/kg を単独投与し、つぎに NaHCO_3 70mg/kg および MgO 20 mg/kg との併用を MC-HCl の実験に準じて行い、CP の血中濃度を測定した。

2-2 薬剤の投与経路および薬液の調製

1) ヒト: MC-HCl は 100mg のカプセルを、CP は原末および palmitate 散 (1g 中 250mg 力価) を、および MP をいずれも経口投与した。

2) ウサギ: MC-HCl 顆粒, AB-PC および NaHCO_3 は蒸留水に溶解し、CEX, CP, MP および MgO は蒸留水に懸濁して胃ゾンデを用い、併用する場合にはそれぞれ別々に胃内に注入した。

なお、ヒトは薬剤服用12時間前より、ウサギは24時間前より実験が終了するまで絶食させたが、水は任意に摂取させた。

2-3 薬剤の血中濃度の測定方法

MC-HCl, AB-PC, CEX の測定には *Bacillus subtilis* PCI-219 を、CP の測定には *Sarcina lutea* PCI-1001 を検定菌として用い、薄層カップ法により測定した。培地は普通寒天培地 (Difco) を用い、拡散は 4° 、6時間行った。

標準曲線の作製は薬剤の各希釈系列の水溶液をつくり (ただし、CP の場合は 1% 磷酸緩衝液 pH 6.6 で希釈)、この各々 0.1 ml を正常ウサギ血清 1.9 ml に加え、混和後パラフィルムで密栓し、 37° フラン器内に 100 分間放置したのちカップに分注し、拡散後、 37° 、18時間培養し、発育阻止帯直径を計測し標準曲線を作製した。なお、ヒトは肘静脈より、ウサギは耳静脈より採血を行った。

実 験 成 績

1. MC-HCl の吸収

ウサギに対する MC-HCl の投与量について検討し、50 mg/kg の経口投与により、この実験が可能であることを確かめた。ウサギに MC-HCl 50 mg/kg を単独に投与すると、MC-HCl の血中濃度は2時間後に平均 3.7 mcg/ml に達したが、これを MP 100 mg/kg と同時に投与した場合には、MC-HCl の吸収は明らかに阻害され、投与後6時間にわたって、その血中濃度は 1 mcg/ml 以下であった (Fig. 1)。

ウサギに MP を投与してから6時間後に MC-HCl を投与した場合には、MC-HCl 投与後3時間にわたって1時間ごとに MC の血中濃度を測定した結果から、MC の吸収は全く阻害されないことがみとめられた (Fig. 2)。

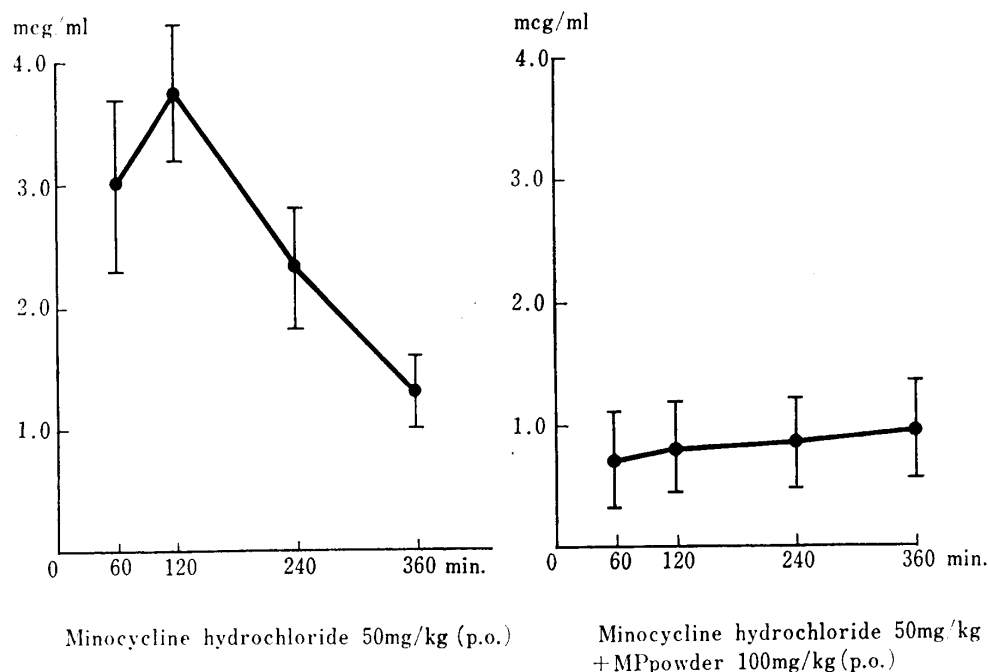


Fig. 1. Serum Concentration of Minocycline in Rabbit

MPの成分のうち制酸剤である NaHCO_3 および MgO がMCの吸収にいかなる影響を及ぼすかを検討した。ウ

サギに対する両者の投与量は、MPの投与量(100mg/kg)に対応させて、 NaHCO_3 は70 mg/kg、 MgO は20 mg/kgとした。

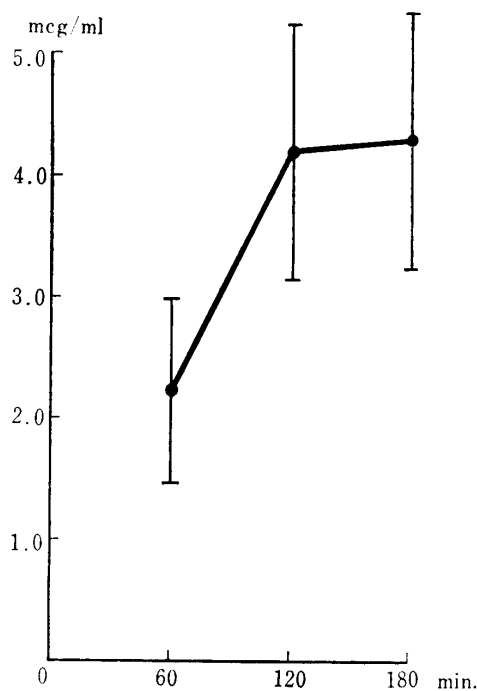


Fig. 2. Serum Concentration of Minocycline in Rabbit
Minocycline hydrochloride 50 mg/kg was taken 6 hours after MP powder 100 mg/kg (p.o.)

MC-HCl 50mg/kg と NaHCO_3 70 mg/kg を同時に投与した場合には、MC-HCl の血中濃度は2時間後に平均2 mcg/ml、すなわち MC-HCl 単独投与の場合のほぼ $\frac{1}{2}$ のレベルに達したが、MC-HCl 50 mg/kg と MgO 20 mg/kg を同時に投与した場合には、MC-HCl の血中濃度は4時間後に平均0.7mcg/ml、すなわち MC-HC 単独投与の場合のほぼ $\frac{1}{2}$ のレベルに達したにすぎなかった (Fig. 3)。

健康なヒト3名の被験者に MC-HCl 200 mg を単独投与すると、その血中濃度は、2時間後に平均3.0 mcg/mlに達したが、これをMP 1g と同時に投与すると MC-HCl の吸収は明らかに阻害され、2時間後の血中濃度は平均1.7 mcg/ml であった。しかし、MP 1g を投与してから6時間後に MC-HCl 200 mg を投与し、その血中濃度を経時的に測定した結果、MC-HCl の吸収はほとんど阻害されないものと推定された (Fig. 4)。

2. TC系以外の抗生物質の吸収

TC系抗生物質と抗菌スペクトルが、比較的良好に似ているTC系以外の数種抗生物質の吸収に対して、制酸剤がいかなる影響をおよぼすかを、CEX, AB-PC およびCPについて、ウサギとヒトを用いて検討した。

1) CEX の吸収 ウサギに CEX 50 mg/kg を単独投

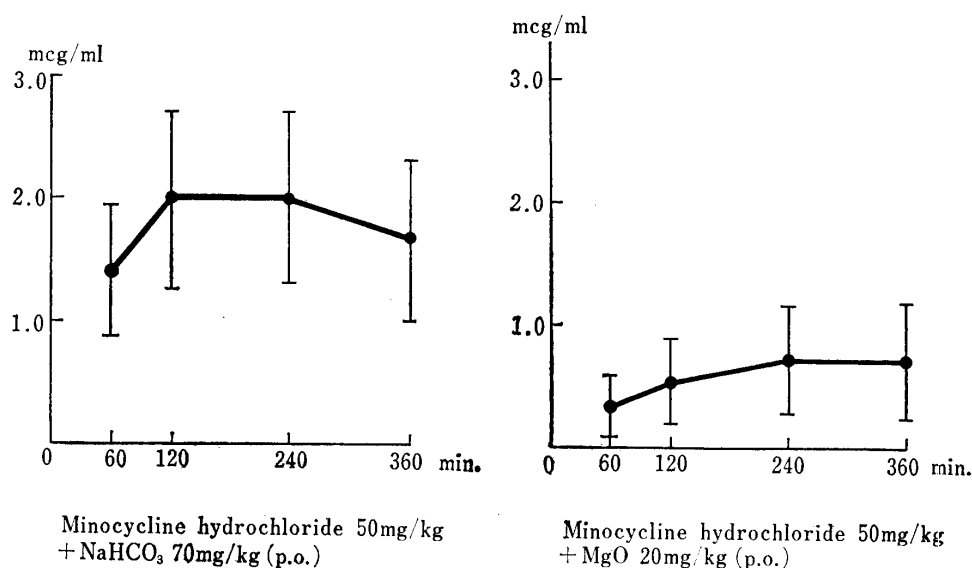


Fig. 3. Serum Concentration of Minocycline in Rabbit

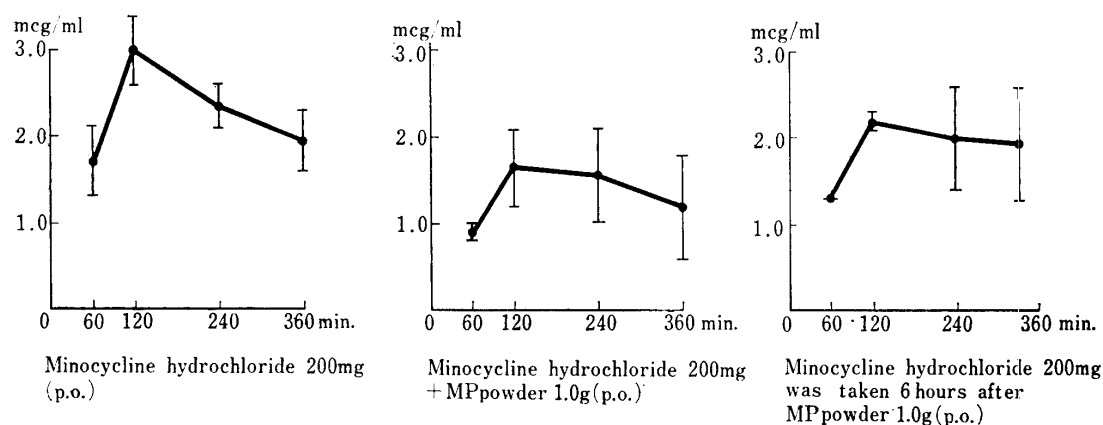


Fig. 4. Serum Concentration of Minocycline in Human

与した結果, 1時間後に血中濃度が平均 19.6 mcg/ml に達した。また CEX 50 mg/kg と MgO 20 mg/kg または NaHCO₃ 70 mg/kg を同時投与した結果, CEX の血中濃度は, Fig.5 に示すごとく経時変動を示し, その吸収はこれら制酸剤によってまったく阻害されなかった (Fig. 5)。

2) AB-PC の吸収 ウサギに AB-PC 50 mg/kg を単独投与した結果, その血中濃度は1時間後に 7.8 mcg/ml に達した。AB-PC 50 mg/kg と MgO 20 mg/kg を同時投与した結果, AB-PC の1時間後の血中濃度は平均 3.7 mcg/ml で, その吸収は明らかに阻害された。また AB-PC 50 mg/kg と NaHCO₃ 70 mg/kg を同時投与した結果, AB-PC の吸収はほとんど阻害されなかった (Fig. 6)。

3) CP の吸収 ウサギに CP 100 mg/kg を単独投与した結果, その血中濃度は1時間後に平均 11.9 mcg/ml

に達した。また CP 100 mg/kg と MgO 20 mg/kg あるいは NaHCO₃ 70 mg/kg を同時投与した結果, CP の吸収は阻害されなかった (Fig. 7)。

健康なヒト4名の被験者について, CP 10mg/kg を単独, あるいはMP 1g と同時投与した結果, 動物実験において得られた結果とほぼ同様な傾向がみとめられた (Fig. 8)。しかし CP palmitate (CP として 10 mg/kg) を単独, あるいは MP 1g と同時投与した結果, CP の場合と異なる傾向がみられ, CP palmitate の吸収は制酸剤によって阻害されることがわかった (Fig. 9)。

結論および考察

TC誘導体を用いた今回の実験によって, MC-HCl と MP を6時間ごとに交互に内服させると, MC-HCl の抗菌力がほとんど減弱しないことが確かめられ投与間隔も無理がなく, TC系抗生物質の内服には MC-HCl を用い

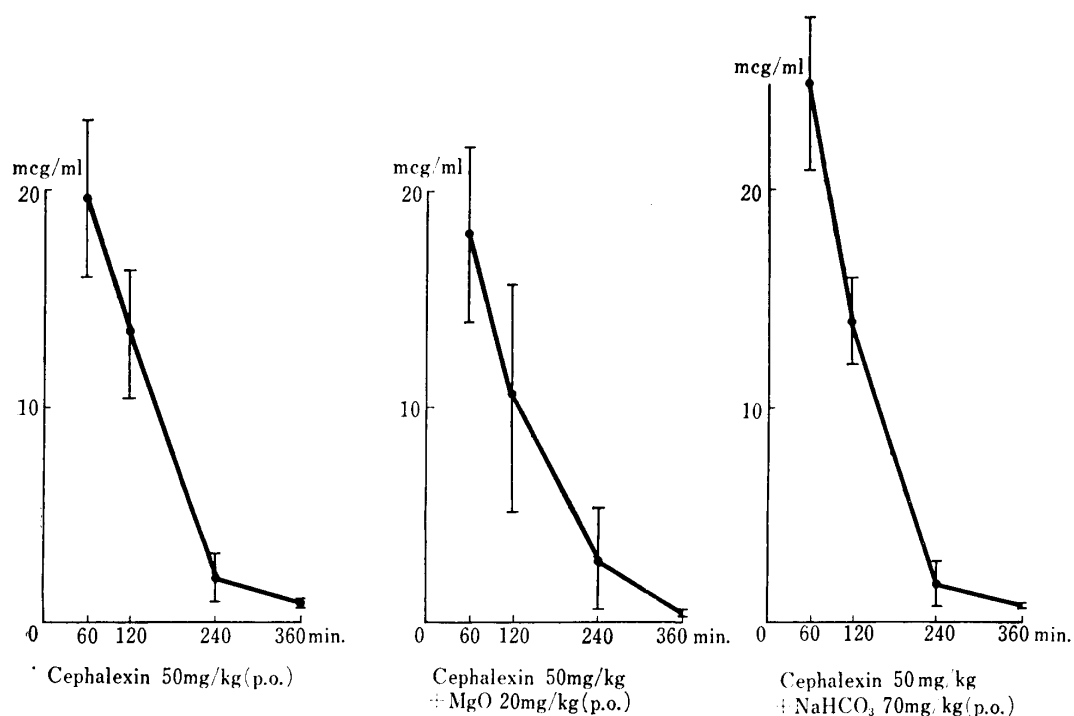


Fig. 5. Serum Concentration of Cephalexin in Rabbit

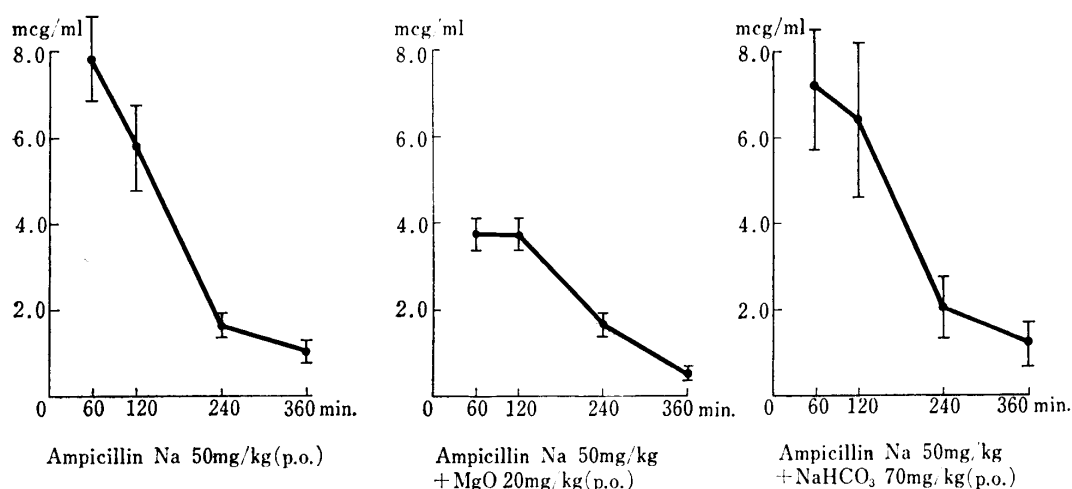


Fig. 6. Serum Concentration of Ampicillin in Rabbit

るのがよいと考えられた。しかし、TC系抗生物質の内服による胃腸症状発現の機構から、この投与方法により果たして副作用の発現をどの程度防止できるか疑問である。むしろTC系抗生物質単独投与の場合と同じ血中濃度を得るために、TC系抗生物質を増量してMPと同時に投与するのがよいようにも考えられるが、増量することによりTC系抗生物質の種々の副作用が発現しやすくなると思われる。そこで、著者らは、TC系抗生物質と抗菌スペクトルが比較的良好に似ているTC系以外の抗生物質、AB-PC、CEX、CPと制酸剤の併用について検討

した。

ある種のペニシリンの経口投与における吸収は、同時に投与された制酸剤によって阻害されることがすでに報告されている⁴⁾。ウサギを用いた著者らの実験では、AB-PCの吸収は、NaHCO₃を同時に投与してもほとんど影響されなかった。しかしMgOを同時に投与した場合には比較的大きく阻害された。またCEXについては、これをウサギに制酸剤と同時に投与しても、その吸収は全く阻害されなかった。CPではヒトおよびウサギに制酸剤と同時に投与しても、その吸収はまったく阻害

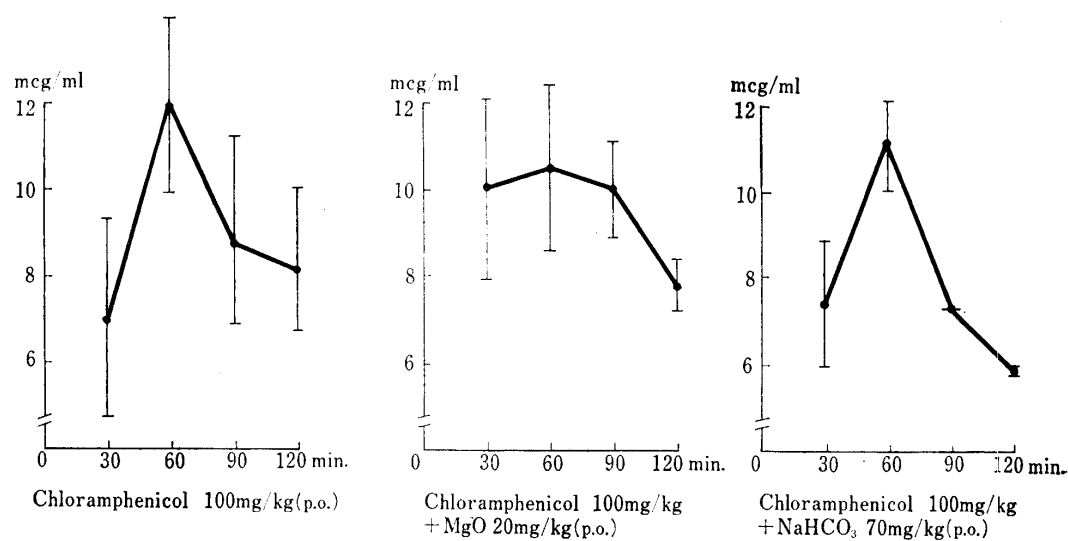


Fig. 7. Serum Concentration of Chloramphenicol in Rabbit

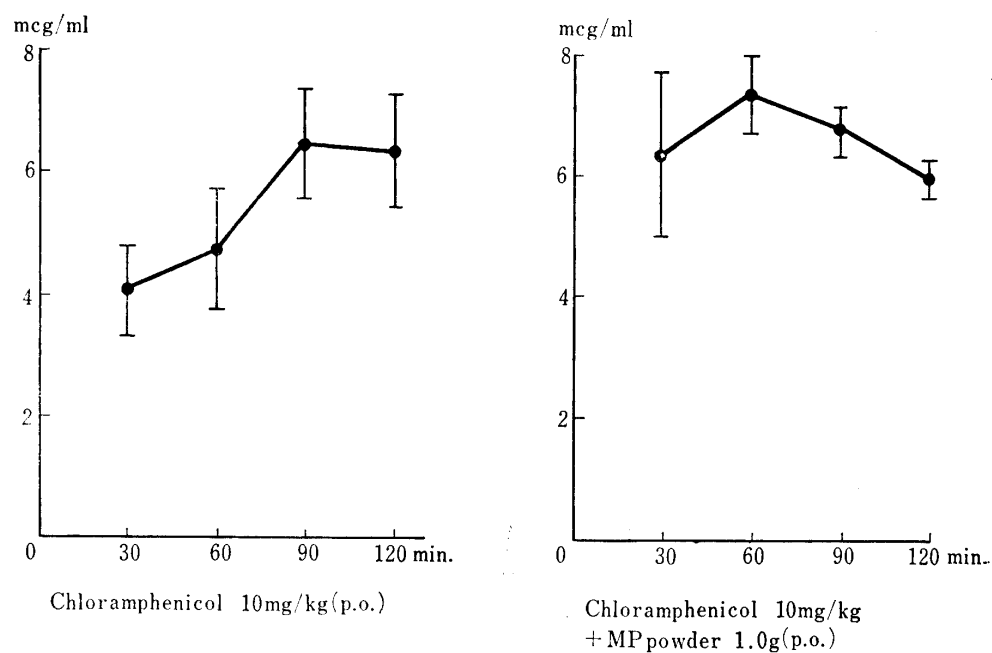


Fig. 8. Serum Concentration of Chloramphenicol in Human

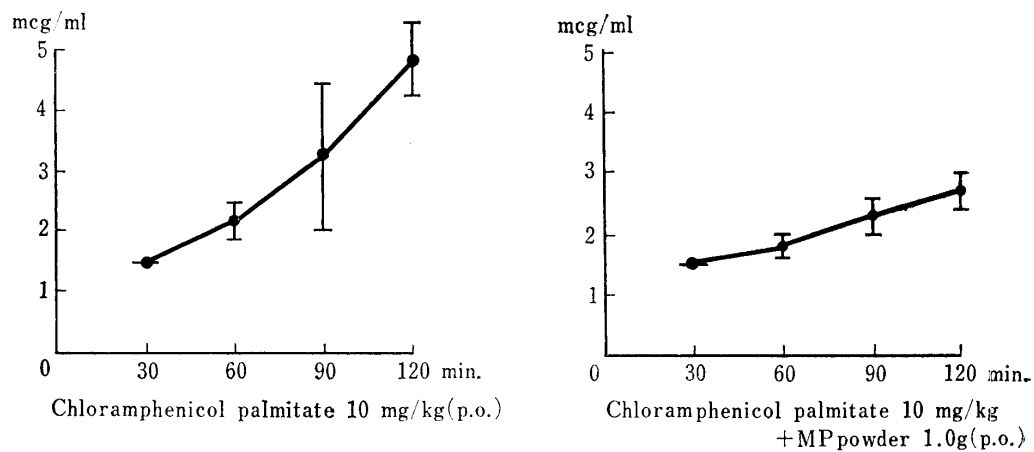


Fig. 9. Serum Concentration of Chloramphenicol in Human

されず、ヒトの実験からはむしろ促進される傾向さえうかがわれた。ヒトに CP palmitate を MP と同時に投与した場合には、その吸収が明らかに阻害されたが、これは free type と ester type のちがいによるものであろうか。この点については今後検討したい。

以上の結果から、TC系抗生物質の内服による胃腸症状の発現を防止するためには、MC-HCl など投与間隔が長いものを用いるのがよいと考えられるが、TC系抗生物質の内服によって胃腸症状が強く発現する患者には、TC系と抗菌スペクトルがよく似たもので、かつMPによって吸収が阻害されないTC系以外の抗生物質を選択するのがよいと考えられる。

なお、MPの成分のうち制酸剤であるMgOおよびNaHCO₃が、MCの吸収にいかなる影響をおよぼすかをウサギを用いて検討したところ、MC-HClの吸収はNaHCO₃よりもMgOによって大きく阻害され、pHの変動よりもむしろキレート形成によって大きく阻害され

るものと推定された。

謝辞 本研究は文部省昭和50年度科学研究補助金（試験研究）によるものであり、文部省ならびに関係各位に厚く謝意を表します。

文 献

- 1) 藤田 昂他：薬物相互作用に関する研究，IV 感染症治療剤に関する処方調査，病院薬学，1 (3)，138～140 (1975)。
- 2) M. E. Shils : Some metabolic aspects of tetracycline, Clin. Pharmacol. Therap., 3, 321 (1962)。
- 3) 藤田 昂他：薬物相互作用に関する研究，V Tetracycline 系抗生物質と健胃薬との併用に関する研究，病院薬学，1 (3)，141～144 (1975)。
- 4) E. A. Hartshorn : Hand Book of Drug Interactions, 1973 (D. E. Francke, Editor and Publisher), p.36.