

新分散剤エチルセルローズを加えた油性プロカイン ペニシリンについて

大阪市立医科大学外科学教室 (主任：白羽弥右衛門教授)

助手 川畑徳幸 助手 徳永照正 研究生 沢村俊幸

〔原稿受付 昭和29年8月9日〕

EXPERIMENTAL & CLINICAL STUDIES ON A PROCAINE PENICILLIN PREPARATION IN OIL WITH A NEW DISPERSE DRUG "ETHYLCELLULOSE."

by

NORIYUKI KAWABATA, TERUMASA TOKUNAGA & TOSHIYUKI SAWAMURA.

From the Surgical Institute of the Osaka City Medical School.

(Director : Prof. Dr. Y. SHIRAHARA.)

A new procaine Penicillin preparation in oil with 1% ethylcellulose as a substitute for 2% aluminium monostearate has been studied both experimentally and clinically.

Biopsy findings immediately after intramuscular administration of 0.5cc. of this preparation in rabbits showed such slight tissue reactions as leucocyte infiltration and insignificant degeneration of the muscle fibers. But 2-4 weeks later, the drug injected intra-muscularly has almost well been absorbed and a few fat drops among the muscle fibers were retained in the injected site after Sudan III fat stain.

Procaine Penicillin Preparation in oil with 1% ethylcellulose of 300,000 or 600 000 units administered intramuscularly in man showed effective serum level for 24-48 hours or more duration without untoward side effects, particularly allergic reaction.

The authors conclude that this new procaine Penicillin with ethylcellulose as disperse drug is available in practice as well as that with 2% aluminium monostearate.

まえがき

ペニシリンの筋肉内注射後、ペニシリン〔以下ペ〕の血中濃度を持長するために、種々の工夫が加えられ、その試製品は枚挙にいとまのないところであるが、今日蔓延性油性ペ製剤として代表的なものは油蠟ペと油性プロカイン・ペニシリン〔以下ブ・ペ〕の2つである。周知の如く油蠟ペは、落花生油に密蠟を混溶した

ものを溶媒として、これにベ・カリウム塩またはナトリウム塩を懸濁せしめたものであり、油性ブ・ペは、ゴマ油あるいは落花生油に一定の分散剤を混じ、これにさらにブ・ペを懸濁させたものである。前者は臨床応用に際して、血中への持長時間はかなり長いけれども、その濃度が一般に低いうらみがある。また注射局所における反応も比較的強く、時として無菌性膿瘍の発生をみる場合があるほか、低温では固くなつて使

〔本稿の要旨は昭和28年11月23日日本化学療法学会近畿支部第1回総会、昭和28年12月12日第48回大阪外科集談会ならびに昭和29年2月27日日本抗生物質学術協議会第25回臨牀部会において相ついで報告した。〕

用に不便である。従つてこの製剤は最近では殆んど用いられていない。これに反して後者は、投与後における血中濃度が油蠟べにおとらず高く、かつ長時間持長し、注射部位における局所刺激反応が極めて軽微である上に、常温でも流動性をしめし、臨床応用に際して甚だ便利である。この油性ブ・ペの中に加えられる分散剤としては、従来アルミニウム・モノステアレートが用いられ、2%の割合に加えられているが、このものは植物油とベ粒子との分離を防止するばかりでなく、油の防水性を増し、さらに生体内投与後におけるベの排泄を遅延せしめる性能をもつものといわれている。

エチルセルローズ〔以下エ・セ〕は $C_{12}H_{20}O_{16}$ 、 C_2H_5 の分子式をもち、従来のアルミニウム・モノステアレートと同様に、油の中では完全に溶解し、顕微鏡でもみとめられない。

われわれは、従来分散剤としてこの様に重要な役割を果たして来たアルミニウム・モノステアレートに代つて、エ・セが油性ブ・ペの分散剤として果して適当であるか否かを検討した。すなわちこのエ・セをゴマ油に混じたもの及びこれにさらにブ・ペを加えたものを家兎の皮下ならびに筋肉内に注射して、そこにあらわれる局所反応の模様や吸収の状態を病理組織学的に検討するとともに、この新分散剤を用いた油性ブ・ペについて、その臨床成績をも検討し、またエ・セがアレルギー元性をもっているか否かを臨床患者について検討した。

動物実験

(新製剤の注射部位における病理組織学的検索)

方法：エ・セを1%の割合にゴマ油に混じたもの及びこれにさらにブ・ペGを加えて1cc当り30万単位力価のベを含有するように調製した製剤をそれぞれ0.5ccずつ、体重2kgないし3kgの成熟家兎の臀部皮下または腰筋内に注射した後、24時間、4日、7日、14日および28日目にそれぞれ注射部位の局所組織を剔出して病理組織学的に検討した。すなわちヘマトキシリン・エオジン重染色及びズダンⅢによる脂肪染色を施して局所の反応性変化及び製剤の吸収状態を追及した。

成績

皮下注射の場合：ベ含有の有無にかかわらず、エ・セ加ゴマ油を注射すると、24時間後、すでに注射された脂肪の周囲には細胞浸潤がみとめられ、4日ないし

7日を経過すると、この変化が最高となる。すなわち多形核白血球、円形細胞、偽好酸球、線維芽細胞や異物巨細胞などがみとめられる〔写真1〕。

2週後では皮下にお脂肪滴が残っており、その周囲に細胞浸潤がみられるが、他方結合組織の増殖もあらわれ、すでに癒着化の傾向がみられる〔写真2〕。

4週後でもなお脂肪滴が残留し、細胞浸潤が若干みられるが、はじめに遊出細胞のあつたところは大部分が線維芽細胞でしめられて、癒着形成の傾向が強くなっている〔写真3〕。

筋肉内注射の場合：注射後4日までの所見は皮下注射の場合と同様であつて、筋束間に著明な細胞浸潤をみとめるほか〔写真4、5〕筋線維が断裂し〔写真6〕、7日後のものではこの断裂部位に筋線維の増殖をみとめる〔写真7〕。

2週後でも筋束間になお著明な細胞浸潤が残っている〔写真8〕。

しかし4週を経過すると、皮下注射後の場合と同様筋束間でも癒着形成の傾向が強くなっている。しかし皮下注射の場合に比べて細胞浸潤ははるかによく吸収されている〔写真9〕。

ズダンⅢ染色を行い、脂肪を指標として注入物の吸収状態を検討すると、皮下注射の場合には4週後でもなお多量の脂肪滴がみられる〔写真10〕。また筋注の場合には2週後及び4週後でもともに微細な脂肪滴を筋束間にみとめるが、その量は極めて僅かである〔写真11、12〕。

以上の成績からエ・セ加ゴマ油及びこれにさらにブ・ペを加えたものを皮下に注射した場合には、割合に吸収されにくく、強い癒着形成を残すが、これを筋肉内に注射するときは比較的よく吸収されるものと考えられる。

臨床成績

(主として血中濃度について)

エ・セ加油性ブ・ペ(A) 30万単位及び60万単位を臨床患者の臀筋内に注射してその血中濃度を測定し、表1のような成績をえた。

従来油性ブ・ペの臨床応用に際しては、ブ・ペの粒子が小さい程その血中持長時間が遅延されるといわれているが、われわれが使用したブ・ペの粒子の大きさは 15μ 程度のものが50%以上含まれており、 50μ 以上のものは含まれていない。

血中濃度測定には鳥居氏らの重層法により、検定用

表1 エチルセルローズ加油性ブ・ベ(A)30万単位及び60万単位1回筋注後の血中濃度 (u/cc)

時		間		年令・性	投與量	1°	3°	6°	12°	24°	48°
番号	患者	病名									
1	中村	痔瘻	28合	30万単位			0.25	0.33	0.18	0.14	0.02
2	藤井	リポイドグラノローマ	60早	ク	0.84	0.65	0.18	0.25	0.09	0.015	
3	沢崎	肺結核	35合	ク	1.25	2.00	0.98	0.27	0.24	0.13	
4	土井	結核性膿胸	20合	ク	1.40	1.00		0.30	0.07	0.05	
5	眞鍋	イレウヘ	43早	ク	0.25	0.45		0.22	0.50	0.20	
6	池田	直腸癌	40早	ク	0.75	2.30		0.48	0.23	0.10	
7	齊藤	肺結核	19早	ク	0.58	0.48		0.32	0.06	0.03	
8	藤田	腹部腫瘍	60早	ク	1.40	0.50		0.45	0.04	0.05	
9	石田	痔瘻	49合	60万単位	0.20	0.19		0.26	0.27	0.02	
10	佐竹	虫垂炎	45早	ク	0.80	0.48		1.50	0.31	0.10	
11	石田	痔瘻	49合	ク	0.50	0.44	0.19	0.23	0.17	0.08	
12	徳野	肺結核	27合	ク		1.50	0.98	0.27	0.10	0.05	
13	宮川	肺結核	38合	ク	1.40	0.85	0.50	0.36	0.31	0.03	

表2 エチルセルローズ加油性ブ・ベ(B) 30万単位筋注後血中濃度 (u/cc)

時		間		年令・性	1°	3°	12°	24°	48°
番号	患者	病名							
1	竹内	尖形コンデローマ	29早	1.28	0.52	0.33	0.33	0.27	
2	吉田	蜘蛛膜炎	50早	1.05	0.46	0.33	0.30	0.33	
3	田中	乳癌	57早	1.35	0.50	0.35	0.34	0.28	

菌として枯草菌K株を、また標準ベとしては1,551u/mgの力価をもつベ・Gカリウム塩を用いた。

本剤投与後、血中濃度のピークは1時間ないし3時間後にあらわれ、0.25—1.4u/ccに達したが、筋注12時間後では全例において0.1u/ccの血中濃度を証明し、24時間後では30万単位投与例8例中4例及び60万単位投与例5例のすべてに0.1u/cc以上を証明した。また48時間後でも、全例において血中ベを証明した上、4例では0.1u/cc以上であつた。

なおこの油性ブ・ベ(A)の組成中に、更に、多少分散剤としての作用をもつといわれるジベンゾールソルビットを加えたもの〔ブ・ベ(B)〕の臨床成績は表2のようである。すなわち筋注後のピークは1.05—1.72u/ccに達し、48時間後でも0.25—0.33u/ccが証明されて、ブ・ベ(A)の場合よりも多少高い血中濃度をしめした。われわれは48時間以後の血中濃度を測定しなかつたが、血中ベはなおかなり長時間持長するものと考えられる。

これらの製剤は常温で流動性をしめし、粘調度もさほど高くなく、これを注射筒に吸引する際にも不便を感じないし、長く放置しても分離することがない。注射局所の疼痛は極めて軽微であつて、硬結を残すものはみられなかつた。

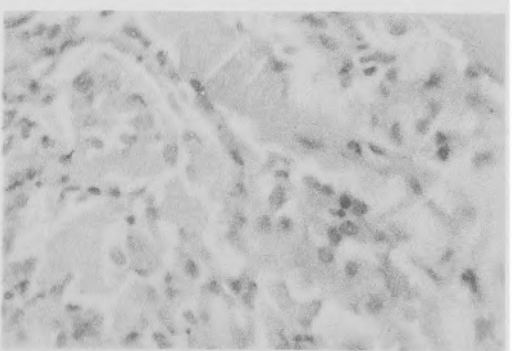
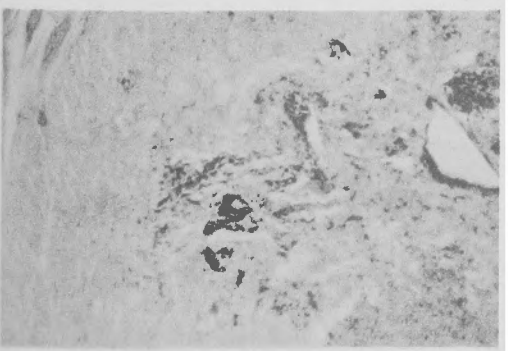
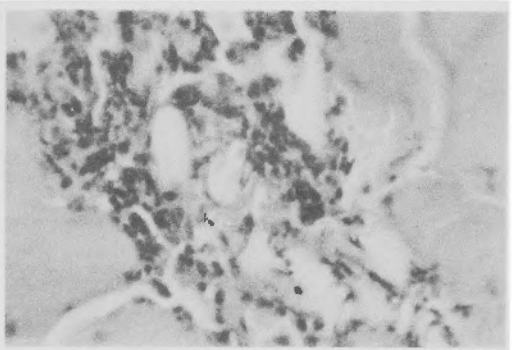
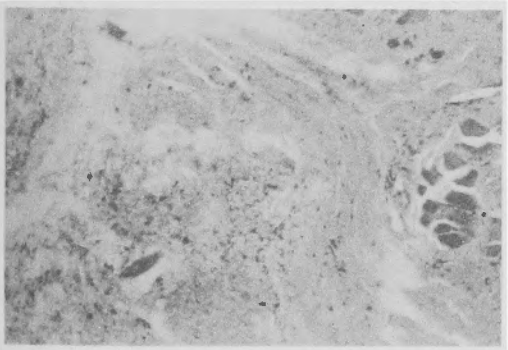
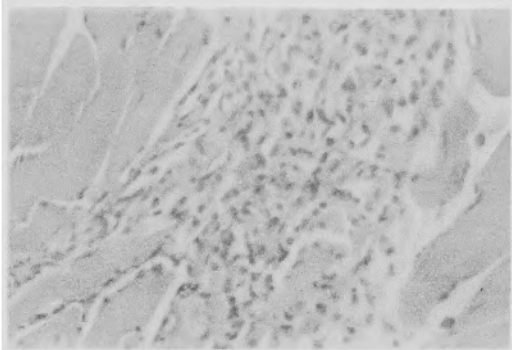
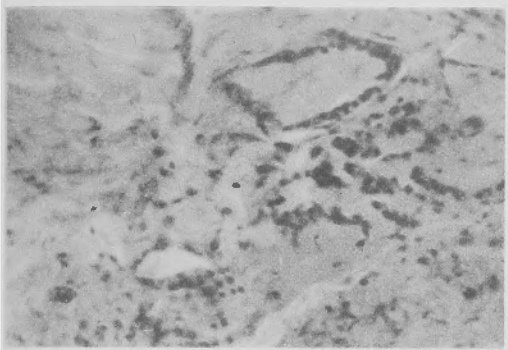
従つてエ・セを分散剤とした油性ブ・ベは従来のアルミニウムモノステアレートを用いたものに比べて少しも遜色ないばかりではなく、むしろこれにまさるものとも考えられる。

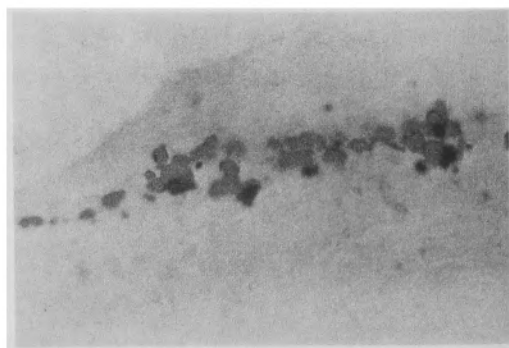
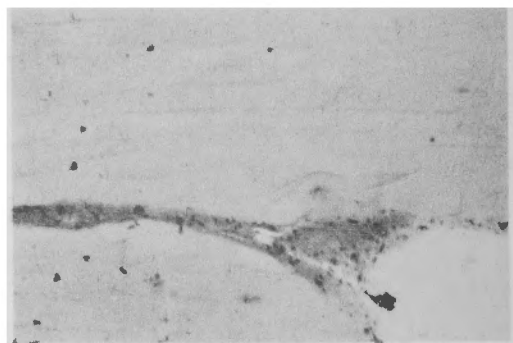
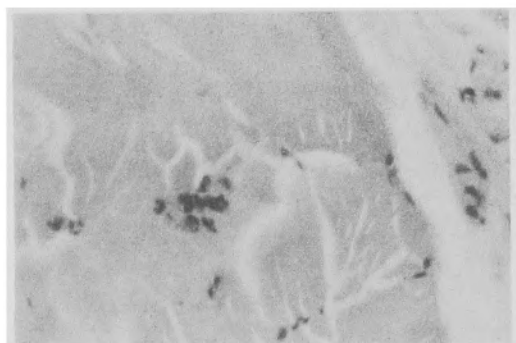
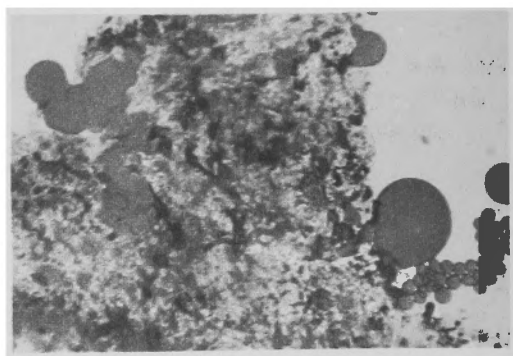
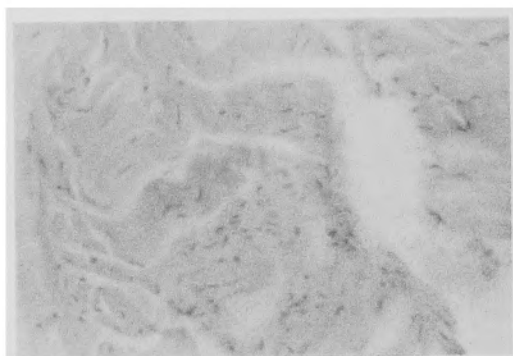
エチルセルローズのアレルギー元性についての検討

べ療法が普及するに従つて、最近べ製剤の投与によつておこる種々のアレルギー性症状が注目されるようになった。われわれはエ・セが新分散剤としての適否を検討するにあたり、そのアレルギー元性についても若干の検討を加えた。

方法：実験方法として貼布試験と乱切試験とを実施した。すなわち貼布試験にはネル布を2cm平方に截断し、これに1%エ・セ加ゴマ油を均等に塗布したものを上腕伸側に貼布して15分、30分、60分、24時間及び48時間後に、局所反応としては、貼布局所における発赤、硬結、水泡、潰瘍などができるものを陽性とし、全身症状としては体温上昇、異和感、発疹などのしてはのあらわれるものをも陽性と判定した。

乱切試験はランセットで上腕伸側の皮膚に乱切を加えて、これに検体をすりこみ、貼布試験の場合と同様15分、30分、60分、24時間、48時間後に局所に発赤、





硬結、潰瘍などの発生をみるものを陽性とした。

成績：1) 第1群：エ・セを以前に投与されたことのない患者10例について貼布試験と乱切試験とを行つたところ、全例において、貼布試験では貼布直後は勿論、24時間においても自覚的にも他覚的にも何らの変化をみとめなかつた。48時間後、10例中1例が局所の熱感を訴え、他の1例が局所に搔痒感を訴えたものがある。しかし全身的には全例において24時間、48時間後ともに自、他覚的所見はすべて陰性であつた。

乱切試験でも実施直後より24時間及び48時間後にいたるまで局所には自、他覚的に陽性と考えられる所見をみず、また全身的には24時間後までに発疹や異和感を訴えたものはないが、48時間後に全身の熱感を訴えたものが10例中2例あつた。

以上の如く第1群では全例において過敏性即時反応は勿論アレルギー性反応と考えられる所見は発現しなかつた。

2) 第2群：9例の患者の臀筋内に1%エ・セ加ゴマ油1ccずつを注射し、24時間、48時間及び1週間後検索しても、局所ならびに全身症状を全く示さなかつたものに対して、最後の検診日、貼布試験及び乱切試験を行つたところ、貼布試験では24時間以内に反応症状をあらわしたものはなく、48時間後に自覚的に頭痛を訴えたものが9例中3例、熱感を訴えたものが3例あつた。しかし全身の発疹や異和感を訴えたものは1例もない。

乱切試験でも反応はすべて陰性であつた。

これらの患者について検体を注射した後2週目にさらに貼布試験と乱切試験とを繰返し試みたが、この場合も全例陰性の成績であつた。

3) 第3群：2ヶ月以前にエ・セ加油性ブ・ベ30万単位及び60万単位を臀筋内に注射された患者7名について、1週間毎に2回上記皮膚試験を実施したが、両回とも全例において陰性の成績であつた。

以上の成績から検体を注射して1週後に皮膚試験を行うと、軽い頭痛や熱感を訴えたものがあるが、これのみをもつてアレルギー性反応と考えてよいかどうかは甚だ疑わしい。

また検体注射後2週以上を経過したものでは、皮膚試験がすべて陰性であつた。すなわち比較的大量のエ

・セ加ゴマ油を人体に注射しても、そのみによつては生体にほとんど悪影響を残さないことが確められたわけである。

考 察 と 結 論

遷延性ペ製剤として最初に発表されたのは油蠟ペであるが、この中に含まれている密蠟は注射部位における硬結や膿瘍形成の原因となり、またアレルギー性反応を惹起しうることが懸念されている。しかし2%アルミウム・モノステアレートを加えた油性ブ・ベは油蠟ペに比べて血中への持長時間が長く、かつその濃度の変動が比較的渺い上に、注射部位の局所反応はるかに軽微である。この局所反応については、鈴木氏が油蠟ペを家兎に注射して、病理組織学的検討を行つてゐるが、今回のわれわれの結果と比べて甚だ興味深い。すなわちわれわれの成績では、エ・セ加ゴマ油を筋肉内に注射すると、その後約1週間は注入物を中心として小出血斑や細胞浸潤が著明にみとめられるが、2週後になると断裂された筋線維の再生がみとめられ細胞浸潤は次第に吸収される。また他方線維芽細胞が増殖して組織修復の像が顕著になつて来る。すなわち異物刺激反応ないしその修復の過程は、鈴木氏が密蠟を用いた場合と殆んど同様な傾向を示したが、組織の破壊状況や刺激による反応はわれわれの場合の方がはるかに軽微である。

ブ・ベは水に難溶であつて、現今、遷延性ペの中核をなすものであるが、これをゴマ油に懸濁しさらに新分散剤エ・セ、あるいはさらにジベンゾールソルビットを加えると、血中へ濃度が著しく高かつて遷延されて、しかもなんら不快な副作用をあらわさない。従つてこれは従来の油蠟ペや油性ブ・ベなどにおとらない油性ブ・ベであることが立証されたわけである。

主 要 文 献

- 1) 鈴木正：J. Antibiotics 2, A 38, 昭24.
- 2) 鈴木正：J. Antibiotics 2, A 51, 昭24.
- 3) 中川圭一：J. Antibiotics 2, A 57, 昭24.
- 4) 鳥居，川上：J. Antibiotics 1, 4, 232, 昭22.
- 5) Watson：Brit. M. J. 1, 601, 1948.
- 6) 鈴木正：外科，11, 2, 昭24.
- 7) 塩田憲三：J. Chemotherapy 2, 1, 昭29.
- 8) 増田強三：新薬と臨牀，3, 5, 昭29.