

## エチオナマイド腸溶錠服用後の血清抗菌力と 各社腸溶錠のカプセル崩壊時間について

大 里 敏 雄

結核予防会結核研究所

受付 昭和 38 年 8 月 28 日

### 緒 言

エチオナマイド (1314 TH) が結核治療の場に登場してから日は浅いが, SM, PAS, INH と交叉耐性がなく<sup>1)~7)</sup>, かなり強力な抗結核菌作用を有するため<sup>1)8)~10)</sup> 漸次広く使用される傾向にある。とくに結核治療指針の改訂により, TH がいわゆる二次抗結核剤として採用されたのちの普及は急速である。

しかし TH の使用にさいして, 第一に問題となるのはその副作用である。とくに激しい胃症状のために投与の継続が不可能となるものも多い。胃症状は悪心, 嘔吐を主としたものであるが<sup>11)~18)</sup>, これを軽減するために坐薬にするとか, 腸溶被膜による coating が行なわれるようになった。TH の投与が長期にわたる場合は, 経口投与が望ましく, この意味から, 腸溶錠の投与により副作用が軽減できるならば, 治療がより容易となることが期待される。しかしその反面, 腸溶錠にすることによって, 薬剤の吸収状態, 血中濃度, ひいては抗結核剤としての治療効果に影響を及ぼすおそれはないであろうか。

TH の胃障害は中枢性のものであるという報告<sup>19)</sup> もみられるが, それならば, TH の吸収が少なくなること, つまり血中濃度があまり上昇しないことによつて, 副作用が軽減されたようにみえるのではないかという疑問が生ずる。このことは, 非常に重要なことであり, 薬剤投与の場合には常に考慮すべきことと思われるが, 実際にはこの点について解明された報告はほとんどないといつてよい。そこで TH 腸溶錠を投与した場合の血清抗菌力について検討を行ない, その結果 2 つの会社の腸溶錠内服後の抗菌力の間に著しい差がみられたので, つぎに 5 社の TH 腸溶錠のカプセルの溶解試験を行なつて, 崩壊までに要する時間を調査した。その結果も, 各社製剤間にかんがりの差を認めることができたのでここに報告す

る。

### 研究 I TH 腸溶錠内服後の血清抗菌力

実験対象: 実験の対象は, 5 人の健康人 (男子 4 人, 女子 1 人) で, 3 回の内服実験は同一の対象である。

### 実験方法

TH 腸溶錠は 1 錠 0.1g のもの 3 錠, 計 0.3g を朝食後に投与し, その後 2 時間, 4 時間, 6 時間, および 24 時間後に採血して血清を分離し, これについて抗菌力の測定を行なつた。また TH の胃障害軽減の実験のため, ソルビトール (多価アルコール) と称する製品 3g を同時に投与した実験を併わせ行なつた。

第 1 回実験: A 社の TH 腸溶錠 0.3g 投与 3 例。これにソルビトール 3g 併用 2 例。

第 2 回実験: B 社の TH 腸溶錠 0.3g を 5 例に投与。

第 3 回実験: A 社の TH 腸溶錠 0.3g ソルビトール 3g を 3 例に投与 (第 1 回実験で TH のみの例)。

2 例に A 社 TH 腸溶錠 0.3g 投与。

これらのうちで, ソルビトールを併用した目的は TH の胃障害を軽減するといわれている本薬剤を投与した場合に, TH の血清抗菌力に影響がないかどうかを検討するためである。

血清抗菌力の測定法:

抗菌力の測定のための培地は, 血清を加えないギルヒナー半流動寒天培地を用い, 菌株は継代後 10~14 日の H<sub>37</sub>R<sub>v</sub> を用いた。

その操作は次のごとくである。

まず, 滅菌した培地を 2cc ずつ滅菌小試験管に分注し, これに被検血清 2cc を加え, 十分に攪拌混合する。これから 2cc をとり, 次の 2cc の培地に加え, 同様に

Toshio OHSATO (The Research Institute, Japan Anti-Tuberculosis Association, Kiyose-machi, Kitatama-gun, Tokyo, Japan): A Study on the Specific Serum Anti-mycobacterial Activity after Oral Administration of Enteric Coating Ethionamide and the Comparison of Dissolution Time between Coating Capsule of Ethionamide Made by 5 Companies. —Kekkaku, 38 (13): 571~575, 1963.

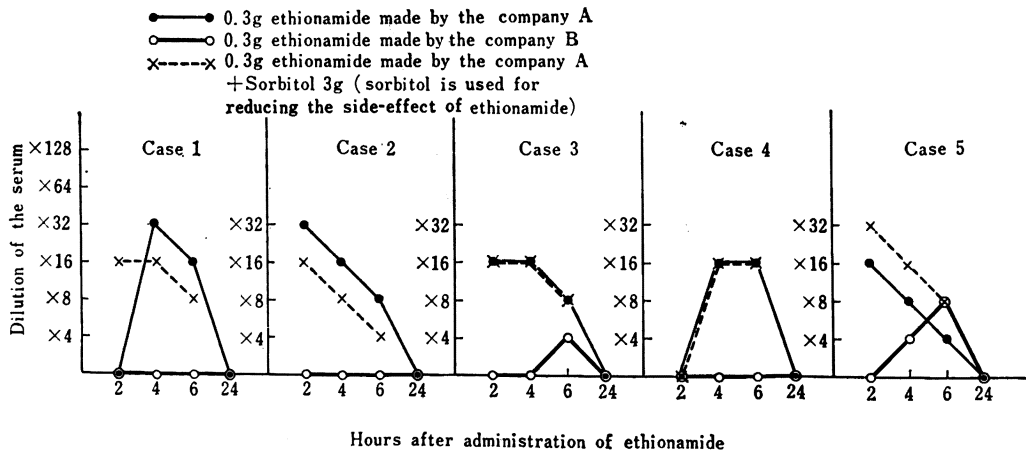
十分混合する。これからさらに2ccをとり次の培地に加える。この操作を反復して、2倍、4倍、8倍、16倍、32倍、64倍、128倍の被検血清希釈系列を作り、最後の128倍の試験管から2ccを捨てる。これらの希釈系列に菌を接種するわけであるが、2倍希釈のものは、含まれる血清が多量であるために、——たとえ普通の血清であつても——、菌の発育が認められないか、あるいはごく不良な発育しか認められない。そこで2倍の血清希釈を判定に加えることは適當ではない。また16倍以上の希釈では血清の濃度が菌の発育上不十分であるため、希釈血清と合わせて10~12%になるように、抗菌力のない他の血清を加える必要がある。このほかに各被検血

清ごとに、10%血清加カルヒナー半流動寒天培地2ccを対照とし、4倍~128倍の希釈と合わせ7本を1系列とし、これに1mg/mlの菌液0.1mlずつを接種し、37°Cに培養する。判定は10~14日に行なうが、原則として、対照培地に十程度の発育を認めたときに行なう。抗菌力の判定は菌の発育を全く認めなかつた最低の希釈倍数をもつて表現する方法をとつた。

成 績

以上の方法により、健康人5名で行なつた3回のTH腸溶錠の投与実験による血清抗菌力の成績は図1のごとくである。

Fig. 1. Specific Serum Anti-mycobacterial Activity after Administration of Enteric Coating Tablet of Ethionamide



すなわち、A社製品のみを投与した場合の血清抗菌力の最高は16~32倍を示し、その最高値を示した時間は2時間のもの4時間のある。

つぎに、ソルビトールの併用の場合をみると(A社のTH腸溶錠投与)、THのみの場合と同様の抗菌力のカーブを示すもの2例、低いもの1例、高いもの1例で、ソルビトールの影響は無視してよいと思われる。

これらの成績に比して、B社の腸溶錠を投与した場合の血清抗菌力をみると、図にみるように、わずかな抗菌力のみられたものが2例あつたが、他の3例では全く抗菌力を示さなかつた。

研究 II 各社 TH 腸溶錠の溶解実験

実験Iの成績からみて、A社とB社の腸溶錠の間には、血清抗菌力つまり薬剤の吸収状態に著明な差があることが明らかになつた。そこで、実際の治療を行なう場合に、各社製品のカプセル崩壊状態を検討しておく必要が生じた。そこで次のごとき実験を行なつた。

実 験 方 法

カプセル崩壊実験に用いた腸溶錠は、A、B、C、D、Eの5社の製品である。

実験に使用した処理液は、日本薬局方<sup>19)</sup>による人工胃液、人工腸液と、種々の比率による両液の混合液である。すなわち

- (1) 人工胃液 pH 1.2 180分→人工腸液 pH 8.4。
- (2) 人工腸液 pH 8.4。
- (3) 人工胃液 1, 人工腸液 3の混合液 pH 7.2。
- (4) 人工胃液 1, 人工腸液 2の混合液 pH 6.6。
- (5) 人工胃液 1, 人工腸液 1の混合液 pH 6.4。
- (6) 人工胃液 2, 人工腸液 1の混合液 pH 4.8。
- (7) 人工胃液 pH 1.2。

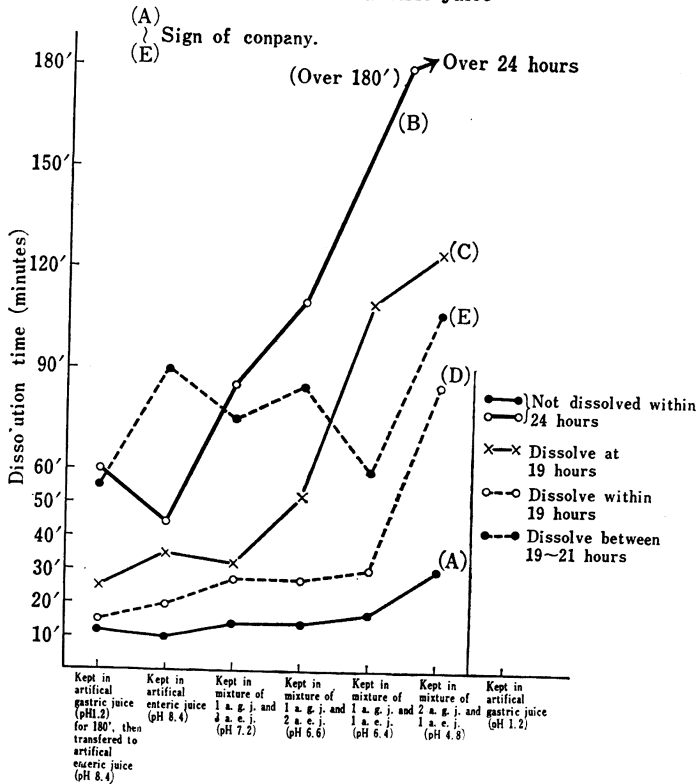
以上7種類の液を2ccずつ試験管に分注し、各液中における5社の腸溶錠のカプセル崩壊実験を行なつた。

錠剤を液中に投入後、孵卵室中にてできるだけ頻りに振盪し、カプセル崩壊までの時間を調べた。(1)液の装作は、人工胃液3時間後には各錠剤とも崩壊しないので、このときに錠剤を取り出し、さらに人工腸液中に投入して振盪し、その後崩壊までの時間を記録した。

## 成績

各社の腸溶錠のカプセル崩壊開始時間は、図2に示したごとくである。

Fig. 2. Dissolution Time of Enteric Coating Ethionamide in the Artificial Enteric and Gastric Juice



図のもつとも左の人工胃液→人工腸液の処置群では人工腸液に移したのち崩壊までの時間を示したものである。

図にみるように、実験Iの血清抗菌力測定に使用したA社とB社の製剤は、カプセル崩壊の時間に著しい差がある。すなわち人工胃液→人工腸液の群では人工腸液に投入後、A社製品は12分で崩壊が始まるのに対して、B社は60分で崩壊が始まった。他のC, D, Eの3社製品は、15分～55分の間に分布している。このように、各社製品間のばらつきの大きいことが明らかになった。

また、pHの低下に従って、A, B, C, Dの各社は、時間が延長しているが、E社のものは、不定の動揺を示している。

## 考案

THは抗結核剤としてすぐれた薬剤であり、試験管内では0.5～2 $\mu$ で結核菌の発育を完全に阻止する<sup>1)8)～10)</sup>。また臨床的にもSM, PAS, INHに耐性を有する例に対して、優秀な効果を示し、とくにKM, CS等との

併用により40～60%以上の菌陰性化率が報告されている<sup>14)～17)20)</sup>。しかしながら、従来の結核治療剤に比して高率の副作用がみられ、その大部分は胃障害であり<sup>11)～18)</sup>、堂野前<sup>14)</sup>によると77%と報告されている。その結果、

治療継続の不可能となるものも多く、Dissmannら<sup>17)</sup>は3週までに27%が治療を中止せざるをえなかつたと報告している。

そこで副作用を軽減するために、坐薬、あるいは腸溶錠の形として試みられ、また他の薬剤との併用も行なわれている。腸溶錠が市販されて以来、一般にはこの形で経口投与が行なわれるようになった。しかし、腸溶錠にしてもかなりの副作用があり、内藤ら<sup>15)</sup>の報告では45.6%が3ヵ月以内に治療を中止せざるをえなかつたと述べている。したがって、腸溶錠による副作用軽減もさらに研究の余地が残されていると思われる。

しかし一方では、腸溶錠という形にすることによって、THの吸収状態にあるいは血中濃度に影響することはないであろうかという問題がある。この点に関しては、Eule et al.<sup>21)</sup>はcoatingを行なつた場合には血中濃度が低いことを報告し、さらに小森ら<sup>22)</sup>は腸溶錠の投与による血中濃度は個人差が大きいと述べており、腸溶錠という形にすることによって、血中濃度が低下するおそれが十分にあるように思われる。この疑問はDye et al.<sup>23)</sup>によつて行なわれたspecific serum anti-mycobacterial ac-

tivity test (SSAT) による研究を行なうに当たつて現実の問題となつた。すなわち健康人5名についてTH投与による血清抗菌力を調べたところ、A社製品ではほぼ十分な抗菌力がみられたのに対し、B社製品では3例はなんらの抗菌力も示さず、2例にごくわずかな抗菌力を認めたにすぎなかつた。この結果からみて、腸溶錠では、THがほとんど血中に吸収されない場合があることが明らかになつたのである。

腸溶錠の性質として望ましいのは、胃の中では安定であり、腸に移行してのちはなるべく早く崩壊を起こすことであろう<sup>24)</sup>。さらに実験的には、はじめから腸液内で振盪した場合よりも、胃液処理後に腸液に移した場合のほうが腸液内での崩壊時間が短縮されることが望ましいと考えられる。この意味からすれば、図2に示したC社、D社製品の成績は望ましいカーブを示しているといえる。

腸溶錠の崩壊試験は、日本薬局方によつて規定されている<sup>25)</sup>。その規定によれば1分間に28～32往復で50～

60 mm の振幅を示す上下運動を行なう自動振盪器を用い、人工胃液で3時間処理後人工腸液に移し、1時間以内に崩壊物の残値を認めてはならぬとされている。著者の実験は手振りによる振盪であり、自動振盪器で行なつたものではないが、各社腸溶錠の崩壊時間を相対的に比較することはできる。その結果、人工胃液→人工腸液の群ではいずれも規定の1時間以内に崩壊が始まっているが、最短のA社の12分に対し、最長のB社は崩壊まで60分を要し、この間に5倍の開きがある。B社の製品を投与した場合に、血清の抗菌力はほとんど認められなかつたのは、崩壊試験の成績と併わせ考えると、当然の結果と考えられる。

図2の成績からみると、C社、D社の製品は治療に用いられると思われるが、E社のものはB社と同じような崩壊時間を示しており、十分な抗菌力の上昇が得られるかどうか疑問である。もちろん、同じ会社の製品であつてもロットによつて崩壊の時間はかなりばらつきを示すであろうし、服用する人体側の条件も種々であろうが、B社、E社の腸溶剤はカプセルの崩壊→吸収が順調に行なわれるかどうか、大きな疑問がある。胃液内での安定性は、A社、B社がもつともすぐれていたが、B社製品は安定性を考慮するあまり、腸液内での崩壊ももつとも長時間を要することになつたのかもしれない。またA社の製品は崩壊はもつとも早く、胃液内での安定性もすぐれているようである。しかし胃の中のpHの高い場合には、胃内でも比較的速やかに崩壊する可能性がある。とくに無酸症の場合や、腸液の胃中への逆流が起こっている場合には、胃の中で崩壊する場合もあると考えられる。したがつてこの場合には、胃症状が発現しやすくなるのではないかと思われる。したがつて腸溶錠投与による胃症状の検討は、少なくとも会社別に行なう必要がある。各pHにおける崩壊のカーブからみると、C社の製品はpH 6.6以下では明らかに時間が延長し、また胃液処理によつて腸液内での崩壊時間が短縮されており、これらの点からもつともすぐれているようである。しかし、この製品を投与した場合の血清内抗菌力については検討していないので結論は差し控える。

THの副作用を防ぐために製品化された腸溶錠が、THの吸収をさまたげることのあることを報告した。このことは、治療する立場としては重大な問題である。また、腸溶被膜は他の製剤にも用いられており、単にTHの問題のみにとどまらないであろう。

日本薬局方の崩壊試験の規定が何を根拠に決定せられたものかは不明であるが、実験的に1時間以内に崩壊すれば、薬剤の吸収状態は十分なのであろうか。本実験の成績からみると、薬剤の吸収の問題が十分に検討された結果であるとは考えにくい。抗菌剤は一定程度以上に血中濃度を上昇させることが必要であるが、現在の腸溶錠の

製品は、この面からの検討も行なわれる必要があり、とくに活性をもつた薬剤濃度の面から再検討が加えられるべきものと考えられる。

したがつて、各製薬会社の一そうの研究、努力が必要なることはもちろんであるが、THによる治療に当たつては、この点についての医師の注意が必要であらう。吸収しない薬剤をのまされている患者こそ最大の被害者である。副作用のなくなつたことが効果もなくなつたことになつては大変である。

## 結 論

TH腸溶錠3錠、0.3g投与による健康人の血清抗菌力の測定と、各社TH腸溶錠のカプセル崩壊試験を行ない次のごとき成績を得た。

1) 5例の健康人にA社のTH腸溶錠3錠を投与し、2、4、6、24時間後の4回にわたり血清抗菌力を測定した結果、2～4時間に最高を示し、16～32倍の稀釈血清によつて結核菌の発育を完全に阻止した。

2) 次にB社のTH腸溶錠3錠を同一対象に投与し、同様の測定を行なつた結果、3例はなんらの抗菌力も示さず、2例にわずかな抗菌力を認めたにすぎなかつた。

以上の成績から、製品によつてカプセルの崩壊に差があることを考え、人工胃液、人工腸液を用いて5社のTH腸溶錠のカプセルの崩壊時間を測定した。その結果、

3) 人工胃液で3時間振盪後、人工腸液中で振盪した場合のカプセル崩壊開始時間は、A社が12分、B社が60分で5倍の差を示した。

4) 各社TH腸溶錠のカプセル崩壊時間と血清抗菌力の成績を総合すると、B社、E社の製品は崩壊までの時間が長く、血液内に薬剤が吸収されることが少ないと考えられる。

以上の成績から、腸溶錠の使用に当たり、その選択を誤らぬことが必要と思われる。

付記：本実験に用いたTH腸溶錠は、昭和38年4月現在に入手した製品である。

御指導、御校閲いただいた岩崎竜郎所長に深く感謝致します。また実験に協力された高橋嬢に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Rist, N.: Bull. Inter. Union. Tbc., 28: 208, 1958.
- 2) Daddi, G. et al: Giorn. ital. tbc., 12: 1, 1959.
- 3) Nitti, V.: Arch. Tisiol., 14: 819, 1959.
- 4) 戸田忠雄他: 日結, 18: 862, 昭34.
- 5) 同上: 日胸, 19: 590, 昭35.
- 6) 北本治他: 日胸, 19: 758, 昭35.

- 7) 篠原研三 他：日胸，20：243，昭36。  
 8) Rist, N. et al.: Ame. Rev. tbc., 79:1, 1959.  
 9) 岡捨己 他：日胸，21：92，昭37。  
 10) 豊原希一 他：結核，38：235，昭38。  
 11) Brouet, G. et al.: Ame. Rev. tbc., 79:6, 1959.  
 12) Somner, A.R.: Brit. Med. J., No. 5120:486, 1959.  
 13) Daddi, G. et al.: Ame. Rev. resp. d., 81:303, 1960.  
 14) 堂野前維摩郷 他 (日本結核化学療法研究会)：日本医事新報，1934：27，昭36。  
 15) 内藤益一 他：日胸，20：665，昭36。  
 16) 岡治道 他 (厚生省療研)：日本医事新報，1997：3，昭37。  
 17) Dissmann, E. et al.: Tbk-arzt, 16:505, 1962.  
 18) 加藤威司 他：通信医学，15—5:375，昭38。  
 19) 日本薬局方：第7改正：第一部解説書 (日本公定書協会)，B106，昭36。  
 20) Daddi, G. et al.: Ame. Rev. resp. d., 82:280, 1960.  
 21) Eule, H. et al.: Tbk-arzt, 15:806, 1961.  
 22) 小森宗次郎 他：日胸，21：785，昭37。  
 23) Dye, W.E. et al.: Trans. 21st Resear. conf., 293, 1962.  
 24) 日本薬局法：19) 同，B108，昭36。  
 25) " : " , B104, 昭36。

**A Study on the Specific Serum Anti-mycobacterial Activity after per Oral Adminitration of Enteric Coating Ethionamide and the Comparison of Dissolution Time between Coating Capsule of Ethionamide Made by 5 Companies.**

Enteric coating tablet has been used extensively in order to reduce the gastric disturbance caused by ethionamide. The author measured the specific anti-mycobacterial activity of enteric coating ethionamide made by 2 companies, A and B. Three tablets (1 tablet contains 0.1g ethionamide) of enteric coating ethionamide made by the company A was administered per orally to 5 healthy persons, and the SSAT value was measured at 2, 4, 6 and 24 hours after administration. The same experiment was conducted on the same persons by using enteric coating ethionamide made by the company B. As shown in Fig. 1, the maximal SSAT value of ethionamide made by the company A was 16 to 32, while in the case of tablet made by the company B, slight anti-mycobacterial activity was observed in 2 cases, and the remaining 3 cases showed no activity. The fact shows that marked difference is found in the SSAT value of enteric coating ethionamide made by different companies.

The author made further analysis on the dissolution time of enteric coating ethionamide made by 5 companies, A, B, C, D and E. The following 7 solutions were added to ethionamide tablets made

by the 5 companies, and they were kept in the incubator and were shaken during the experiment.

- 1) kept in artificial gastric juice (pH 1.2) for 3 hours, then in artificial enteric juice (pH 8.4)
- 2) kept in artificial enteric juice
- 3) kept in mixture of 1 a.g.j. and 3 a.e.j. (pH 7.2)
- 4) kept in mixture of 1 a.g.j. and 2 a.e.j. (pH 6.6)
- 5) kept in mixture of 1 a.g.j. and 1 a.e.j. (pH 6.4)
- 6) kept in mixture of 2 a.g.j. and 1 a.e.j. (pH 4.8)
- 7) kept in artificial gastric juice (pH 1.2)

Dissolution time was measured for each tablet, and the results were shown in Fig. 2.

Ethionamide tablet was not dissolved in artificial gastric juice, and after transferred to artificial enteric juice, tablets began to dissolve. Dissolution time was different by the tablets made by the different companies, 12 minutes in the case of tablet made by the company A and 60 minutes in the case of tablet made by the company B.

The above mentioned results suggest that sufficient ethionamide concentration in blood serum will not be obtained by the use of tablets made by the company B and E. When the enteric coating tablet of ethionamide is administered, dissoluble tablet must be selected, and preferably, SSAT must be conducted after administration of enteric coating ethionamide.