

# ロイコマイシンの血中濃度並に臓器内分布について (第1報)

## 内服ロイコマイシンの血中濃度

金 森 弘 吉

北里研究所 (部長 秦藤樹博士)

(昭和 32 年 2 月 6 日 受付)

### ま え が き

化学療法剤の価値を論ずるに当つては、所謂 PAUL-EHRlich の治療指数、即ちその物質の最小有効量と最大耐量の比が問題となる事は衆知の事であるが、臨床効果を論ずる場合には、通常投与後の血中濃度によつてその物質の価値が判断されている。しかし乍ら単に血中濃度のみを以つてしてはその治療効果が証明出来ない場合が屢々ある。斯る場合には更に一步進めて感染組織内に於ける薬剤の濃度を調べてみると薬剤の効果が説明出来るであろう。

当研究室に於て発見された抗生物質ロイコマイシン<sup>1)</sup>、<sup>2)</sup> (以下 LM と略す) は、広くグラム陽性菌及び一部のグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示し、更にリケッチャ、大型ビールスに対しても有効であり、又その毒性は極めて少く、LD<sub>50</sub> はマウスの静脈注射で 450 mg/kg、経口投与で 2 g 以上/kg であり、而も副作用が少ないので治療薬として優秀な物質である。

如てペニシリンの如き薬でも注射によつて反復投与した場合には恐るべきショック症状の如き副作用の起る事があるので、之を最小限度に留めざるには内服による方法が望ましい。更に薬剤によつては、その錠剤技術が治療効果に影響を及ぼすことがある。

著者は今回 LM の臨床応用への基礎研究の一環として、動物を使用して LM を種々の形で経口的に投与してその血中濃度及び諸臓器内濃度を測定し、更に人体に適用した場合の成績とを比較検討して、LM の経口投与法が用いられるや否やを吟味した。この内臓器内濃度の成績は第 2 報に譲る。

### 材料及び実験方法

1) 実験に用いた試料は、LM-A 遊離塩基、アセチル型、酒石酸塩と LM-B 遊離塩基<sup>5)</sup> の 4 種類であつて、之等を各々経口的に用いた。

2) 実験動物としては、1.6~2.8 kg の家兎と 7.0~14.5 kg の成犬 (雑種) を用いた。又人体の場合には 20~30 才の健康男子を選んだ。

3) 可検血清は LM 投与後、時間的に採血し静置後遠心分離して血清を採取し、原液及び食塩水にて稀釈したものを用いた。

4) 力価測定法： LM の力価測定は従来 *Bacillus subtilis* PCI 219 菌を試験菌とするカップ法によつて行われている<sup>1)</sup>。又血中濃度の測定には主として *Streptococcus hemolyticus* (COOK 株) を試験菌とする重層法が応用されているが<sup>2)</sup>、著者の実験によれば、試験菌として *B. subtilis* PCI 219 菌を使用する前記方法は、血中及び臓器内に含まれる微量 LM の濃度測定には不適当なる事を認めたので、血清及び臓器の両試料の測定に適する以下に述べる方法を考案した。先づ試験菌としては、*Sarcina lutea* が LM に対して著しく感受性が高いので<sup>1), 2)</sup> 之を使用し、又 Paper disc 法が簡便で而も容易に大量の試料を測定することが出来るので之を改良して用いた。即ち菌液としては、普通寒天斜面に 37°C 2 日間培養した *S. lutea* をとり生理食塩水に浮遊し、Coleman 比色計で 6,500 Å の波長で 10% 透過率を示す濃度になる様に生理食塩水で稀釈したものを用いた。測定用培地の作り方は、ペプトン 0.5%、肉エキス 0.5%、イースト抽出液 0.05%、寒天 1.5% の組成を有する pH 8.0 の寒天培地を調製し、底の扁平なペトリ皿に 8 ml 宛注ぎ固めて薄層寒天平板を作つた。次に之を氷室に 1 時間以上保存した後使用した。一方東洋濾紙会社製濾紙 No. 26 H パルプ (直径 6 mm) を滅菌して可検液に浸し、前記寒天培地上に一定間隔に置き 37°C 1 夜培養すると境界の明瞭な阻止円を作る事が出来た。別に標準 LM 液にて作製した標準曲線から可検液の濃度を測定すると、0.01~0.03 mcg/ml の微量 LM が測定可能となる事を知り得たので、以下の実験は専ら本法によつて測定した。

### 実験成績

#### 1) 動物の種類による比較

LM 投与に当つて兎の場合には、水に可溶の酒石酸塩は約 5 ml の生理食塩水に溶解し、又水に難溶の遊離塩、アセチル型、LM-B<sup>5)</sup> は 1% 澱粉液に浮遊し、之等を胃管によつて直接胃内に注入した。犬の場合には、粉末をオブラート又はカプセルに包むか錠剤の形で与えた。投与は朝食前空腹時を選び、投与後 30 分及び 1 時間次いで以後 1 時間毎に採血し 6~8 時間に及んだ。採血は兎では心臓より、犬では後肢静脈より採つた。血中濃

第1表 各種ロイコマイシンの動物に於ける血中濃度の比較

使用動物	家 兎			犬		
	LM free base	Acetyl-LM	LM tartrate	LM free base	Acetyl-LM	LM tartrate
投与量	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	100mg/kg	100mg/kg	100mg/kg
力価	mcg/ml	"	"	"	"	"
時間						
0.5	2.27	2.01	1.28	2.04	0	1.82
1	2.25	1.81	1.08	4.10	0.19	2.25
2	0.60	0.69	0.31	2.60	0.32	4.48
3	0.20	0.29	0.10	1.99	0.30	3.96
4	0.09	0.04	0.05	1.27	0.24	1.95
5	0	0.04	0.02	0.89	0.24	1.16
6	0	0.03	0.02	0.66	0.22	0.93

度はいずれも3例の平均値で示し、その成績は第1表に示した。即ち、兎では200 mg/kg 投与後の最高血中濃度は0.94~3.50 mcg/ml に達し、犬では100 mg/kg 投与後2.88~7.40 mcg/ml に達した。血中濃度は個体によつて差を認めたと、概ね投与後30分~2時間の間に最高値に達し、其後次第に減少し6~8時間後には証明出来なくなつた。兩種動物に於ける投与量と血中濃度との比は著しく異り、犬では兎の半量投与で同程度或はそれ以上の血中濃度を示した。よつて爾後の実験でのLM投与量は兎では200 mg/kg、犬では100 mg/kg とした。

## 2) LMの種類による比較

LM製品には目下の処、遊離塩基、アセチル型、酒石酸塩の3種類があるが、之等の力価を夫々遊離塩基と等力価に換算して、兎には200 mg/kg、犬には100 mg/kg を投与して、いずれの型のものが高い血中濃度を示し又血中に長く証明されるかを実験して、第1表の成績を得た。即ち、兎では10例中1例に全く血中に証明出来なかつたものがあつたが、他の例では3種類のLMは

第2表 経口投与によるロイコマイシンBの血中濃度

使用動物	家 兎	人	
	LM-B	LM-B	LM-A
投与量	200 mg/kg	400 mg/human	800 mg/human
力価	mcg/ml	"	"
時間			
0.5	4.28	0.28	0.43
1	4.96	0.80	0.85
2	4.27	0.54	0.45
3	3.24	0.32	0.18
4	1.70	0.13	0.13
5	0.83	0.07	0.09
6	0.42	0	0.07

いずれも血中に証明され、投与後30分~1時間で最高濃度0.94~3.50 mcg/ml に達し、2時間後には著しく低下し、4時間後には殆んど痕跡程度になつた。犬では遊離塩基及び酒石酸塩は最高濃度2.88~7.40 mcg/ml を示し、投与後1~2時間で最高濃度に達し6時間以上証明されたが、アセチルLMは最高0.32~0.62 mcg/ml 程度の低い濃度で証明されたに過ぎなかつた。従つてこの場合水溶性の酒石酸塩及び水に難溶性の遊離塩基は共にアセチル型に比較して高い濃度を示した。

さて、*Streptomyces kitasatoensis* を培養するとLM-Aの他にLM-B<sup>9)</sup>も生産される。LM-BはLM-Aに較べて酸に対して安定で結晶し易く、又抗菌スペクトルはLM-Aに似ているが、*in vitro*の抗菌力は*B. subtilis* 219にて測定した場合LM-Aを1,000 unit/mgとすると430 unit/mgであつて、Aの43%に過ぎない。今LM-BのLM-A 200 mg/kg 力価相当量を兎に、又人間にはLM-A 400 mg/human 力価相当量を投与した処、その血中濃度は意外に高く、兎では最高2.1~8.4 mcg/ml に達し、LM-Aの場合の2倍強を示し、人の場合では最高0.8 mcg/ml に達し、LM-A 800 mg/human を投与した時の最高血中濃度と略等しい値が得られた(表2)。

## 3) 胃液の酸度による影響

### a) 賦形剤の影響

LM-AはpH 4.0以下の酸性に於ては力価の低下を来す事が知られているので<sup>9)</sup>、内服の場合胃酸によつて力価が低下するや否やを調べる必要がある。よつて遊離塩基を単にオブラートに包んで与えた場合と、1%澱粉溶液に浮遊したもの、オリーブ油に溶解したもの、カプセルに包んだもの等を投与した場合を比較した処、第3表に示す如く兎に於ては1%澱粉液に混じて投与後30分で既に血中濃度は最高に達し1時間後まで持続し以後急速に低下し4時間以後には証明出来なかつた。処がオリーブ油に溶すか、ゼラチンカプセルに入れて投与すると、澱粉浮遊液の場合に比して最高血中濃度は低いが6時間後にも尚証明出来た。又犬ではカプセル投与とオブラート投与を比較すると両者の間に特に著しい差異が認められず、いずれも血中に6時間迄証明出来た。又人の場合、投与量400 mg/human では血中濃度はいずれも著しく低く、投与後4時間迄証明出来たに過ぎなかつた。従つてカプセル、オブラート、ゼラチン錠の間では濃度差が認められなかつた。

第3表 各種の賦形剤によるロイコマイシン経口投与時の血中濃度の比較

賦形剤	1% 澱粉液	オリーブ油	カプセル	カプセル	オブラー	カプセル	オブラー	カプセル	オブラー	ゼラチン錠
使用動物	家 兎	"	"	犬	"	"	"	人	"	"
使用薬剤	LM free base	LM tartrate	LM tartrate	LM free base	LM free base	LM free base				
投与量	200mg/kg	200mg/kg	200mg/kg	100mg/kg	100mg/kg	100mg/kg	100mg/kg	400 mg/human	400 mg/human	400 mg/human
力価	mcg/ml	"	"	"	"	"	"	"	"	"
時間										
0.5	2.27	1.09	0	1.63	3.30	1.64	2.20	0.08	0.08	0.16
1	2.15	1.35	0.18	4.26	3.60	2.03	2.70	0.09	0.50	0.12
2	0.60	0.28	0.26	2.60	—	4.17	5.10	0.09	0.20	0.08
3	0.20	0.10	0.34	2.12	1.60	4.59	2.70	0.07	0.09	0.04
4	0.09	0.10	0.28	1.30	1.20	2.05	1.75	0.03	0	0.02
5	0	0.10	0.28	0.89	0.90	1.30	0.88	0	0	0
6	0	0.04	0.15	0.58	0.90	1.00	0.80	0	0	0

## b) 経口投与法と十二指腸内注入法の比較

兎を用いて開腹手術を施し、成るべく刺激を避ける為に胃腸間の結紮を施さずに十二指腸上部に直接注入する方法と、胃管によつて経口投与する方法によつて、LM 遊離塩基 200mg/kg を 1% 澱粉浮游液としたもの及び LM 酒石酸塩 100 mg/kg を生理食塩水溶液にしたものを投与して血中濃度を比較した処、第4表に示す如く、十二指腸内に直接投与した方が僅かに最高血中濃度が高く、且つ稍々長く血中に持続せしめる事が出来た。

第4表 ロイコマイシンの経口投与と十二指腸内注入による血中濃度の比較

投与法	経口	十二指腸内	経口	十二指腸内
使用動物	家 兎	"	"	"
使用薬剤	LM tartrate	LM tartrate	LM free base	LM free base
投与量	100mg/kg	100mg/kg	200mg/kg	200mg/kg
力価	mcg/ml	"	"	"
時間				
0.5	0.07	0.10	2.27	1.79
1	0.05	0.10	2.15	2.83
2	0.03	0.08	0.60	0.65
3	0	0.06	0.20	0.45
4	0	0	0.09	0.30
5	0	0	0	0.24
6	0	0	0	0.19

## c) 食事と内服投与の関係

前述の実験は兎、犬及び人間に於て予め絶食せしめて行つた実験であつたので LM の胃酸による影響が明かには認められなかつた。そこで次に LM 投与と食事との関係を調べた。澱粉を賦形剤としゼラチンで外部を包

んだ LM 内服錠 (1錠中 LM 遊離塩基 100 mg 含有) 8錠/human, 即ち 800 mg/human を 3 群の健康成人 (1群2名宛, 体重 50~60 kg) に投与した。第1群は食前 30 分, 第2群は食事と同時に, 第3群は食後 30 分に服用せしめた。この際の食事はジャムパン 300 g と牛乳 180 cc であつた。錠剤服用後 30 分, 1 時間及び以後 1 時間毎に 6 時間迄採血して血中濃度を測定した処, 第5表に示す如く, 食前 30 分に投与した例では血中濃度が最も低く, 最高値 0.55, 0.69 mcg/ml, 平均 0.55 mcg/ml に過ぎなかつた。食事と同時に投与した例では, 最高値 1.65, 1.80 mcg/ml, 平均 1.73 mcg/ml に達し, 6 時間後にも尚証明出来た。次に食後 30 分に投与した例では最高値 0.38, 1.50 mcg/ml, 平均 0.84 mcg/

第5表 ロイコマイシン経口投与と食事と血中濃度との関係

投与時間	食前 30 分	食事と同時に	食後 30 分
投与対象	人	"	"
投与薬剤	LM 内服錠	"	"
投与量 (1人当り)	8錠(800mg)	"	"
力価	mcg/ml	"	"
時間			
0.5	0.24	0.95	0.62
1	0.55	1.73	0.84
2	0.38	1.36	0.46
3	0.33	0.45	0.20
4	0.13	0.18	0.10
5	0.08	0.13	0.04
6	0.04	0.09	0
投与後 6 時間迄の尿中排泄総量	5145	15330	11440

ml であつたが6時間後には証明出来なかつた。今食事と同時に食後30分投与例の平均最高濃度も食前投与例の平均最高濃度と比較すると、食事と同時に食後30分例では1.5倍であつた。又本実験に於て血中濃度測定と同時に6時間迄に排泄された尿中LM量を測定した処、第5表に示す如く、食事と同時に尿中排泄量が矢張り最高であつた。以上の成績はLMが直接胃酸に触れてその活性の一部が失われた事を暗示するものであろう。又牛乳パン等によつて胃液の酸度が低下するか或は緩和されるとLMの活性があまり失われずに吸収された事を示すものと思われる。

#### 4) 投与量と血中濃度の関係

1群2名宛の健康青年を選び、前記同様のLM内服錠を次の如く投与した。即ち、1人当り8錠(800mg)、

第6表 ロイコマイシンの経口投与量と血中濃度との関係

投与量 (1人当り)	8錠(800mg)	6錠(600mg)	4錠(400mg)
投与薬剤	LM内服錠	"	"
投与対象	人	"	"
投与時間	早朝空腹時	"	"
力価 時間	mcg/ml	"	"
0.5	0.43	0.03	0
1	0.54	0.20	0.06
2	0.45	0.19	0.12
3	0.18	0.28	0.09
4	0.13	0.11	0.03
5	0.09	0.07	0
6	0.07	0.04	0
投与後6時間 迄の尿中 排泄総量	6265	1995	4500

6錠(600mg)、4錠(400mg)投与群に分ち、夫々空腹時に与えて爾後の血中濃度を測定した。その結果は第6表に示す如く、最高血中濃度は8錠群の0.62、0.85mcg/ml、平均0.54mcg/ml、6錠群の0.40、0.44mcg/ml、平均0.28mcg/ml、4錠群の0.13、0.13mcg/ml、平均0.12mcg/mlであつて、之等相互の平均最高濃度比は4.5:2.3:1となつた。因みに3群に於ける投与量の比は2:1.5:1であつた。又血中残存時間も濃度が高い程延長していた。以上の成績からみれば、投与量200mg/human宛の増加は血中有効濃度としては倍数或はそれ以上の増加を示したことになる。

#### 総括

1) 現在得られている4種のLMの製品を家兎、犬、人間に種々の条件によつて経口投与してその血中濃度を調べた。

2) LMの血中濃度はLMの種類によつて差異がある。LM遊離塩基、LM酒石酸塩は、犬に於てはアセチルLMより血中濃度が高いが、家兎では略等しい。

3) 動物としては家兎と犬を比較した場合、犬では家兎の1/2量で同程度或はそれ以上の血中濃度が得られた。

4) LMを経口投与すると、血中濃度は投与後30分~2時間で最高に達し、4~6時間で血中から証明出来なくなつた。又最高血中濃度はさして高くない。

5) 血中濃度は投与量の大小によつて左右される外に個体による影響が大きい。

6) LM経口投与に際しては、胃酸によつて一部活性を失うので胃酸に対する考慮が必要である。

7) LM-Bは*in vitro*の力価はLM-Aの43%に過ぎないが、*in vivo*ではLM-Aと同様の力価を示すことが証明された。

(考案及び文献は第2報参照)