

ロイコマイシンの血中濃度並に臓器内分布について (第2報)

内服ロイコマイシンの臓器内濃度

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

第1報の成績から知られる如く、LMの血中濃度は投与量の割には低く又尿中排泄量も少ないので、著者はLM投与後、体内諸臓器に於けるLMの分布状態及び消長を調べる目的で臓器内濃度を測定した。

材料及び実験方法

- 1) 実験に用いたLM試料並に実験動物は第1報の場合と同じ。
- 2) 臓器内濃度測定に当つては、実験動物を放血屠殺し直ちに諸臓器を摘出して秤量後、小臓器はその全部に、

大臓器はその一定量に石英砂を加えて乳鉢内で磨碎し、生理食塩水で稀釈し遠心沈澱してその上清を用いた。胃腸の内容物は磨碎後稀釈して測定した。胆汁は5倍以上の稀釈濃度に於ては、その固有の抗菌力が認められなかつたので、胆汁中のLM測定には可検材料を特に10倍、100倍、1,000倍に稀釈して用いた。

実験成績

1) 経口投与法

LM遊離塩基は兎の場合には200mg/kgを1%澱粉浮游液として胃管で胃内に注入し、犬の場合には100

第1表 ロイコマイシンの臓器内分布

屠殺時間	2時間後		6時間後		1時間後		2時間後		6時間後	
	家兎	家兎	犬	犬	家兎	家兎	家兎	家兎	家兎	家兎
使用動物	家兎	家兎	犬	犬	家兎	家兎	家兎	家兎	家兎	家兎
投与方法	経口	経口	経口	経口	静脈内	経口	経口	経口	経口	経口
使用薬剤	LM free base	LM free base	LM free base	LM free base	LM tartrate	LM-B free base	LM-B free base	LM-B free base	LM-B free base	LM-B free base
投与量	200 mg/kg	200 mg/kg	100 mg/kg	100 mg/kg	100 mg/kg	100 mg/kg	100 mg/kg	100 mg/kg	100 mg/kg	100 mg/kg
力価	mcg/g	mcg/g	mcg/g	mcg/g	mcg/g	mcg/g	mcg/g	mcg/g	mcg/g	mcg/g
組織	mcg/g	mcg/g	mcg/g	mcg/g	mcg/g	mcg/g	mcg/g	mcg/g	mcg/g	mcg/g
肺 臓	6.58	0.76	9.10	12.20	32.31	12.31	1.38			
心 臓	12.05	0.46	11.3	0.62	13.70	3.80	1.05			
肝 臓	6.65	0.28	24.70	1.30	12.30	4.81	0.29			
腎 臓	63.90	0.41	13.75	10.80	46.30	11.68	0.78			
脾 臓	54.68	0	14.40	16.00	27.30	9.49	0.90			
胆 汁	308.75	88.00	171.25	100.00	145.00	694.33	139.70			
胃 壁	5.88	0.45	244.00	2.50	12.70	9.87	2.35			
小腸 上部	13.98	0.20	22.00	2.10	76.00	8.13	2.41			
小腸 下部	66.65	1.01	33.00	18.70	94.30	9.97	3.65			
大腸 上部	10.23	0.37	9.10	26.00	15.50	18.16	7.10			
大腸 下部	6.99	0.19	10.20	3		13.40	54.78			
胃 内容	46.30	19.40	4686.00			106.35	23.73			
尿	35.30	35.00		4.25	145.00	230.00	143.91			
生殖 器	2.11	0.1	9.25	0.67	17.00	2.82	0.29			
筋 肉	4.04	1.0	16.20	0.68		4.67	0			
脳	0	0	0.19	0.11		0	0			
脊 髓 液			3.60	0.57		6.53	0			
小腸 内容	90.00	3.71	59.00	19.75		62.23	2.73			
血 清	2.3	0	4.35	0.35	12.70	3.25	1.50			

mg/kg をカプセルに入れて経口投与し、2時間及び6時間後に夫々放血屠殺して諸臓器内の LM 濃度を測定して、第1表を得た。即ち、投与後2時間に於ける成績によれば、兎の場合1% 澱粉浮遊液として胃内に注入した為か、胃内には比較的少く、小腸更に全身臓器に証明された。その内で最も特異な事は、胆汁中に著しく濃厚に証明された事である。これに反し尿中に証明された濃度は胆汁中に比較して著しく少く、犬の場合、投与後2時間では尚大量に胃及び胃内容中に証明され、一部は小腸及び全身に拡がっていた。この場合にも家兎の場合と同様に胆汁中に最も濃厚に証明出来た。他の諸臓器には略一様に証明されたが、脳に 0.19 mcg/ml、脊髄液中に 3.6 mcg/ml 証明された事は臨床に興味深い事である。

投与後6時間に測定したもので、兎に於ては既に大部分の臓器内に痕跡程度に証明出来たに過ぎなかつたが、相当量は尚胆汁中に、一部は尿中に証明出来た。犬の場合は、胃内に LM が長く停留していたにも拘らず、諸臓器内にはかなりの量が証明され、特に胆汁中に濃厚に又脊髄液中にも痕跡として証明された。

次に LM-B を前記同様な方法で兎に LM-A の 100 mg/kg 力価相当量を投与後、2時間及び6時間に於ける臓器内濃度を測定した結果も、第1表に示した。即ち、LM-B の諸臓器分布状態は LM-A に比較して著しい差異は認められなかつたが、6時間後に於ける臓器内濃度が A の場合に比較して稍々高い事は、B の血中残存時間が延長している事からも理解出来る。

以上の実験成績の中で特に注目すべき胆汁内濃度を血中濃度と比較してみた処、兎の場合、投与後2時間に於ては胆汁中濃度は血中濃度の 134 倍 (LM-A)、206 倍 (LM-B) を示し、6時間後に於ては 93 倍 (LM-B) を示した。犬の場合には投与後2時間に於ては、胆汁内濃度は血中濃度の 42 倍 (LM-A) を示し、6時間後に於ては 285 倍 (LM-A) と言う高い値を示した。

2) 静脈注射法

静脈注射法と経口投与方法の場合の臓器内濃度を比較する為に、兎に LM 酒石酸塩 100 mg/kg を生理食塩水に溶解して耳静脈内に注射し、1時間後に於ける諸臓器内濃度を測定した処、第1表に示した如く、経口投与の場合と較べて諸臓器内の LM 濃度は高い値を示した。又血中濃度は 25.0, 11.6, 1.6 mcg/ml、平均 12.7 mcg/ml で著しく高い濃度を示した。この場合にも胆汁中の濃度は他の諸臓器内濃度に比較すると高い値を示した。これを血中濃度と比較すると 10~15 倍に達している。しかし乍ら経口投与の場合の胆汁中濃度と血中濃度との比率に比較すれば著しく低い。胆汁に次いで小腸部に比較的多く証明出来た。

考 察

LM に類似の抗生物質としてはエリスロマイシン (EM と略す)⁶⁾、カルボマイシン (CaM と略す)⁷⁾、スピラマイシン (SpM と略す)⁸⁾ が報告されているが、之等の中で EM は著者の得た LM の成績よりも高い血中濃度を示し^{9,10,13)}、CaM は反対に LM より低い血中濃度を示し¹¹⁾、又 SpM は *in vitro* では活性が極めて低いが血中では高い濃度を示した如く⁸⁾、類似の抗生物質と言えども各々態度が異つている。又 EM, CaM 等は他の抗生剤、例えばクロラムフェニコール^{14,15)}、テトラサイクリン^{16,17)}等と比較すると、その示す血中濃度が低いのみならず、尿中排泄量も少く。本研究では之等の原因をも追求したのであるが、実験成績からみる様に、注目すべき事は LM が経口投与による胆汁中に血中の 40~200 倍の濃度で証明され、又静脈注射によつても胆汁中に血中の約 10 倍程度証明された事である。これは LM が腸管より吸収されて肝臓へ行き、最後にその大部分が胆汁内へ移行し、一部のみが血液から尿へ移行するものである事を示している。即ち、LM 投与後6時間迄の尿中排泄量は投与量の 1% 前後に過ぎない。尠で EM の 4 時間迄の排泄量は 4% であり¹⁸⁾、テトラサイクリンの 6 時間迄の排泄量は 6~15% と報告されている¹⁹⁾。さて血中濃度の最も低いとされている CaM を胆道障碍に因る黄疸患者に投与した場合には、然らざる患者に投与した場合の血中濃度の約 28 倍の高濃度を示した事が報告されているが²⁰⁾、この事は著者の実験成績と同一態度を示している様にみえる。従つて目下の処では、高い血中濃度を得る為には直接静脈内に LM を注射するか、胆汁からの排泄を阻止する方法を講じる事が望ましい。

処で、第1に経口投与によつて LM の血中濃度が低い場合でも臓器内には比較的濃厚に LM が証明された事、第2に人間で血中に LM が証明出来なかつた例でも尿中には、血中に証明出来た例に劣らぬ LM 量が排泄されていた事、第3に血中に LM がもはや証明出来なくなつても尚臓器内にはかなりの量の LM が残留していた等の成績から考えると、血中濃度の低いと言う事はさまで問題になくともよいのではないかと思われる。

次に LM 投与量の増加は必然的に血中濃度の上昇をもたすが、投与量の増加率に比し血中濃度の上昇率は EM²¹⁾ より稍々高い事を知り得た。従つて、より高い血中濃度を必要とする時は使用量を増せば、より効果的に目的を達する事が出来る筈である。

次に EM^{22,23)} に於ても認められている事であるが、LM 投与後の血中濃度は、投与 LM の種類によつて異なるが、更に動物の種類及び個体差がかなりある事が認められた。即ち、第1に犬と兎では、LM アセチル型、

遊離塩及び酒石酸塩に対する血中濃度が異つていた事、第2に同一製剤を与えた場合に、犬の100 mg/kg 投与は兎の200 mg/kg 投与よりも血中濃度が高かつた事、第3に兎、犬及び人に於て適当量の LM 投与に拘らず、その血中に LM を証明出来なかつた例があつた事等である。尙同一製剤を与えた場合の血中濃度は犬と兎を比較すると、犬の方が人間により近い成績を示していた。

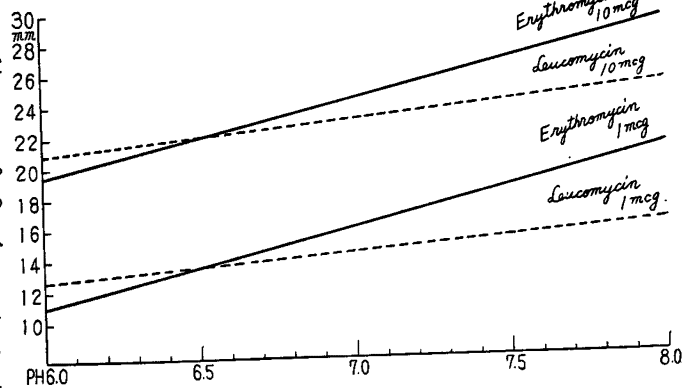
人に経口投与した場合、血中濃度と食事との関係を見ると、食前30分投与が最も低く、食事と同時に投与が最も高い濃度を示した。これは LM が胃酸によつて影響を受けた為と思われる。処で本実験に使用した賦形剤、例えばオブラート、カプセル、澱粉液、オリーブ油、ゼラチン錠等は、単に投与を便利にする為にとつた手段であるから、胃酸による不活性化を防ぐ為には EM^{12,24)} でとられているが如き特別の enteric coating を施す必要がある。

犬に於て LM 経口投与後2時間で既に脳及び脊髄液中に証明され、更に6時間後に於ても痕跡程度ではあるが証明された事は、脳脊髄部の感染症に対しても有効であろう事を物語っている。

次に LM-B の力価は *in vitro* で LM-A の 1,000 mcg mg に対し 430 mcg/kg に過ぎないが、之を経口投与後の血中濃度は LM-A と略等しい。これは LM-B が LM-A に較べて酸に対して安定である事の外に、生体内で構造が變つて LM-A と同じ活性を示す為であろう。従つて力価の点では LM-B は LM-A と同様に使用出来る筈であるが、マウスに対する毒性 (LD₅₀) は静脈注射で、LM-A の 450 mg/kg に対して 280 mg/kg で、約2倍以上の毒性があるので、臨床効果の点から言うならば、LM-B は LM-A に劣る事になる。この事は EM A, B²⁵⁾ CaM A, B²⁶⁾ の場合と似た関係にある。

最後に LM と EM の効果を比較してみよう。LM は現在尚純粹の結晶として得られていないので、EM の結晶と同一重量で効果を比較する事は無理であるが、今仮りに現在得られている最純と思われる LM 塩基と EM の結晶の同一重量を以つて *in vitro* に於ける Activity を比較すると、図1の如く、培地の pH が 6.0 では LM は EM より阻止円の直径が大きく、pH 6.5 附近では両者略等しく、pH 7.0 では EM の方が若干大きく、pH 8.0 では EM の方がかなり大きくなる。即ち酸性側では LM の方が活性が強く、アルカリ側では EM の方が強い。処で現在用いられている測定方法は pH 8.0 附近の培地を使用して測定するので、同一重量を以つて阻止円を比較すれば、EM の方が LM に較べて高い値が得

附圖1 ロイコマイシンとエリスロマイシンの pH による力価の比較



られている。しかし生体内の病巣部位に於ける pH は中性よりも酸性に傾いている場合が多いので、臨床効果と言う点に関しては、LM は EM に劣ると言う事は考えられない。

総 括

- 1) LM を家兎、犬に経口投与して2時間及び6時間後の臓器内濃度を測定した。
- 2) LM は各臓器に一樣に証明されたが、胆汁中に高濃度に排泄された事は特異である。又一部の LM は脳及び脊髄液中にも証明出来た。
- 3) 血中濃度の場合と同様に、犬は家兎の半量投与によつて略同濃度の LM が臓器に於て証明された。
- 4) 経口投与後6時間に於ても尚かなりの濃度に LM が臓器内に証明された。
- 5) LM 経口投与によつて、血中には殆んど証明出来ない場合でも、臓器内には相当量証明された事は、胆汁中に多量に証明された事及び LM が酸性側に於て作用が大である事等と併せ考えると、血中濃度のみを以つて LM の効果を速断する事は出来ない。

拙筆に臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた秦藤樹部長並に慶大医学部 牛場教授の御校閲に対し衷心より感謝の意を表し、併せて佐野敬元、松前昭広の両氏の御協力に深甚なる謝意を表す。尙本研究に用いたロイコマイシンを提供下さつた東洋醸造株式会社に謝意を表す。

文 献

- 1) HATA, T., Y. SANO, N. OHKI, Y. YOKOYAMA, A. MATSUMAE & S. ITŌ: Leucomycin, a new antibiotic. J. Antibiotics, Ser. A, 6: 87~89, 1953
- 2) HATA, T., Y. SANO, Y. YOKOYAMA, S. ITŌ, S. OKAZAKI, K. TAKANO, H. ITŌ, Y. OWADA, Y. SAITO & M. SOEKAWA: Studies on leucomycin, III. Experimental treatment in

- animals with leucomycin. *J. Antibiotics*, Ser. A, 6: 163~171, 1953
- 3) SANO, Y., T. HOSHI & T. HATA: Studies on leucomycin, IV. Comparison of leucomycin with erythromycin and carbomycin. *J. Antibiotics*. Ser. A, 7: 88~92, 1954
 - 4) SANO, Y.: Studies on leucomycin, V. Purification and chemical properties. *J. Antibiotics*, Ser. A, 7: 93~97, 1954
 - 5) SANO, Y.: Isolation of a second crystalline antibiotic from *Streptomyces kitasatoensis*. *J. Antibiotics*, Ser. A, 9: 202~206, 1956
 - 6) MCGUIRE, J. M., *et al.*: Ilotycin, a new antibiotic. *Antibiot. & Chemoth.* 2: 281~283, 1952
 - 7) TANNER, F. W., *et al.*: Some properties of magnamycin, a new antibiotic. *Antibiot. & Chemoth.* 2: 441~443, 1952
 - 8) PINNERT-SINDICO, S., *et al.*: A new antibiotic, spiramycin. *Antibiot. Ann.* 1954/55: 724~727
 - 9) ANDERSON, R. C., *et al.*: Toxicity and distribution of ilotycin. *J. Am. Pharm. Ass. Sci. ed.* 41: 555~558, 1952
 - 10) KIRBY, W. M. M., *et al.*: Erythromycin serum concentration following administration in acid-resistant tablets. *Antibiot. & Chemoth.* 3: 473~477, 1953
 - 11) ENGLISH, ARTHUR, R., *et al.*: Magnamycin, preliminary studies on absorption and excretion after single dose. *Antibiot. & Chemoth.* 3: 307~313, 1953
 - 12) JOSSELYN, L. E., *et al.*: Absorption of erythromycin, III. Various pharmaceutical forms. *Antibiot. Ann.* 1954/55: 279~282
 - 13) SMITH, J. W., *et al.*: Absorption following oral administration of erythromycin. *J. A. M. A.* 151: 805~810, 1953
 - 14) LEY, H. L., *et al.*: Administration of chloromycetin to normal human subjects. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 68: 9~12, 1948
 - 15) GRUHZIT, O. M., *et al.*: Chloramphenicol (chloromycetin), an antibiotic pharmacological and pathological studies in animals. *J. Clin. Invest.* 28: 943~952, 1949
 - 16) MANN, CHARLS, H., *et al.*: A study of tetracycline serum concentrations, laboratory and clinical observation. *Antibiot. Ann.* 1954/55: 637~654
 - 17) MAYNARD, AUBRE de L., *et al.*: Observation on the absorption, diffusion and excretion of tetracycline hydrochloride. *Antibiot. Ann.* 1954/55: 655~658
 - 18) LOPEZ-BELIO, M., *et al.*: Intrapleural, intravenous and oral administration of erythromycin. *Antibiot. Ann.* 1954/55: 295~311
 - 19) DICKISON, H. L., *et al.*: Tetracycline: Further studies on the maintenance of blood levels. *Antibiot. Ann.* 1955/56: 349~353
 - 20) BRAINERD, HENRY, D., *et al.*: Study on the clinical pharmacology of carbomycin. *Antibiot. Ann.* 1955/56: 349~353
 - 21) GRIFFITH, R. S.: Blood levels and clinical results with erythromycin. *Antibiot. Ann.* 1954/55: 269~278
 - 22) VAN HALSEMA, G., *et al.*: The importance of using more one animals species for blood level determination. *Antibiot. Ann.* 1955/56: 418~421
 - 23) LEE, C. C., *et al.*: Site of absorption of erythromycin in rats. *Antibiot. & Chemoth.* 3: 926~930, 1954
 - 24) JOSSELYN, L. E. & J. C. SYLVESTER: Absorption of erythromycin. *Antibiot. & Chemoth.* 3: 63~66, 1953
 - 25) SYLVESTER, J. C. & L. E. JOSSELYN: Absorption of erythromycin, IV, Erythromycin B. *Antibiot. Ann.* 1954/55: 283~285
 - 26) WHITAKER, JAMES C., *et al.*: Studies on the absorption, distribution, and excretion of carbomycin B. *Antibiot. Ann.* 1953/54: 527~530