

抗微生物剤の生体内動態に関する研究

—フタルタドンについて—

北本 治・深谷一太・本間久枝

東大伝研病院内科（主任 北本 治教授）

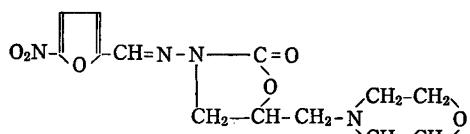
(昭和 36 年 9 月 20 日受付)

1. 緒 言

1939 年 DODD らにより開始されたニトロフランに関する研究より、種々のニトロフラン誘導体が提供された。これらニトロフラン系化合物は、抗生素とは作用機序を異にし、最近増加の一途を示している抗生素耐性菌に対しても感受性を有して居り、臨床的応用が期待されるところである。教室においてもさきにフタルタドンについて主に赤痢菌に対する態度について、抗生素と交叉耐性を有しない利点のあることなどを報告した¹⁾。

今回米国のイートン研究室において合成された新しいニトロフラン誘導体 “Altafur”（一般名 Furaltadone, フタルタドン）（以下、F とす）の提供をうけたので、種々の基礎的検討を加えるとともに、人体に投与した際の尿・便中濃度等を測定し、あわせて生体内動態について考察を加えたので報告する。抗菌力ならびに臨床的応用については別に記載したい。

第1表 Furaltadone (Altafur)

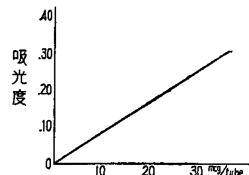


5-(4-Morpholinomethyl)-3-(5-nitro-2-furfurylideneamido) 2-oxazolidinone

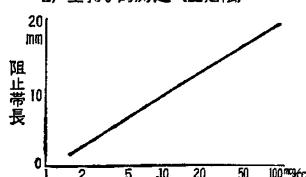
分子量 : 324.29

第1図 フタルタドン濃度測定用標準曲線

1) 化学的測定 (Buzzard による)



2) 生物学的測定 (重層法)



2. 実験方法

(1) F の濃度測定用標準曲線の作製

(a) 化学的測定

BUZARD ら²⁾の方法に従い、F を Phenylhydrazone に変え光電比色法によつた。標準曲線は 0~30 mcg/tube において略々直線となり使用可能であつた。

(b) 生物学的測定

ふどう球菌 209 P を被検菌とする川上氏重層法を用いた。大体 1~100 mcg/cc の間において測定可能であつた。両者の標準曲線を第1図に示す。

(2) F の赤血球吸着性

クエン酸加健康人血液より赤血球を取り出し、3回洗滌したのち、3,000 回転 15 分遠沈し、濃厚な赤血球生理食塩水浮遊液をつくり、希釈して種々の濃度のものを得る。一方 F の段階希釈液 A, B, C をつくつて、これに加えて組合せたのち室温に 30 分放置後、遠沈して上清中の F 濃度を生物学的に測定した³⁾。

(3) F のセロファン囊による透析

F の磷酸緩衝液溶液 (pH 7.8) をセロファン囊を用いて、健康人血清および磷酸緩衝液を内液として 48 時間透析した。内液および外液はそれぞれ 5 cc および 10 cc 宛とした。48 時間後、内液中の F 濃度を生物学的に測定した。

(4) F の肝臓による不活化

マウス数匹分の肝臓を胆嚢を除いてとり出し、血液を可及的除去して秤量し磷酸緩衝液 (pH 7.8) にて 10 倍相當に希釈し、ホモジナイズし、F の 3 段階の濃度溶液 A, B, C (それぞれ 10, 40, 90 mcg/cc) と合わせて 37°C のふるん器に置き、15 分、30 分、1 時間後にとり出し、沸騰水浴にて 3 分煮沸除蛋白し、3,000 回転 15 分間遠沈した上清を用い、生物学的に濃度を測定した。

(5) F の腎臓による不活化

(4) の場合と同様にして施行し、2 時間後まで観察した。

(6) F 大量経口投与時のマウス臓器内濃度の消長

健康マウス 15~20 g に、F が約 500 mg/kg になる如く、0.5 cc 宛 F 溶液を胃ゾンデにより直接胃内投与を行なつた。これは瀕死量である。投与 30 分、1 時間、3 時間後に、1 群 4 匹のマウスを断頭屠殺して各臓器を

とり出し、附着した血液は滅菌生理食塩水で可及的洗い落し、秤量して磷酸緩衝液 (pH 7.8) にて 10 倍相当に希釈し、ホモジナイズしたのち煮沸除蛋白し、3,000 回転 15 分間遠沈した上清を用いて、2 種の方法で測定し、同時にプールした血清についても測定した。

(7) ヒトに F 経口投与時の尿中濃度、総排泄量、投与量に対する割合

ヒトに F 15~20 mg/kg/日を経口投与した時の尿中濃度、総排泄量等を 2 種の方法により測定した。

(8) (7) における値とフランチン (ニトロフランチントイン) 8~10 mg/kg/日経口投与時の値との比較

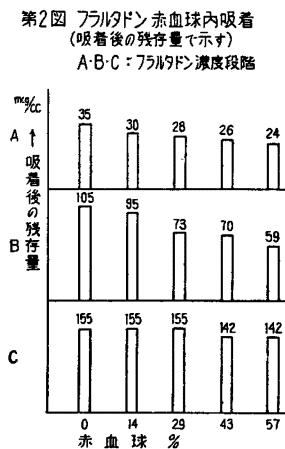
尿路疾患治療用ニトロフラン誘導体とされているフランチン (ニトロフランチントイン) について化学的方法により同様に測定して、F の場合と比較した。

(9) F 経口投与時の胆汁内濃度

普通の方法により胆汁を採取して生物学的に測定した。

(10) F 経口投与時の糞便内濃度

細菌性赤痢治療において、F 経口投与時糞便の一部を



第5図 フラルタドン
臟器内濃度の消長
マウスに約 500mg/kg 経口投与

	30 分後	1 時間後	3 時間後
肝	□ 11.3 mg/g 0	□ 4.6 0	□ 4.6 0
脾	0	0	0
肺	□ 131.2 0	□ 20.5 0	✓
腎	0	□ 3 0	0
偏 血 考 者 清	□ 25 0	□ 43 25.8	□ 18 22.3

凍結保存し、測定時室温にもどして秤量し、乳鉢にて 10 倍に蒸溜水にて希釈混和した。次に沸騰水浴にて約 20 分間煮沸滅菌し、遠沈上清について F 濃度を生物学的に測定した。

(11) F 経口投与時の血中濃度

(10) において F 200 mg 宛 6 時間間隔にて 1 日分 4 投与時、毎日一定時 (午前 10 時) 即ち投与後約 4 時間、次回投与前約 2 時間のところで採血して生物学的に測定した。

3. 成績

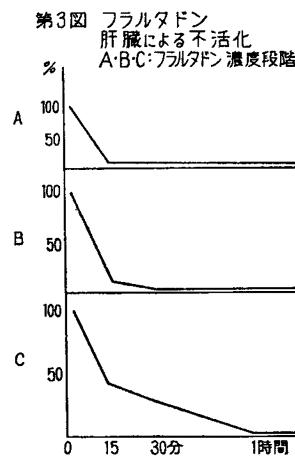
(1) F の赤血球吸着性

第2図に見られる如く、吸着後生理食塩水中に残つた量で示すと、赤血球濃度の高い方に残存量少く、吸着が起ることが認められた。

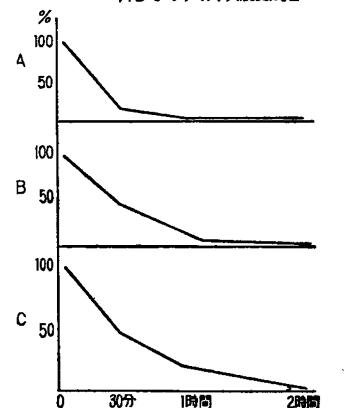
(2) F のセロファン袋による透析

第2表の如く健康人血清中の濃度は緩衝液中の濃度の約 3 倍に達するのを認め、相当量の移動が行われたことが示された。

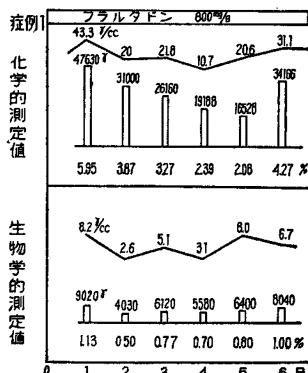
(3) F の肝臓による不活化



第4図 フラルタドン
腎臓による不活化
A-B-C: フラルタドン濃度段階



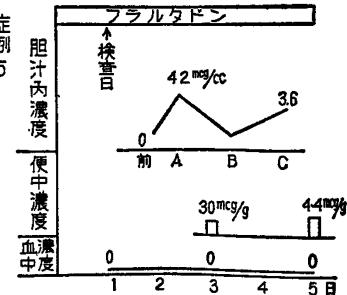
第6図 フラルタドン経口投与時の
尿中濃度・総排泄量・投与量に対する%
(15~20mg/kg/日)



第7図 フラルタドン経口投与時の
胆汁内濃度

(15~20 mg/kg/日)

生物学的測定値



第3図の如く、混和前の濃度を100%とすると、既に15分にて半分以下になることが示され、F濃度の高度に低下することが認められた。

(4) Fの腎臓による不活化

第4図の如く、30分で半減し、同様にかなりの不活化が認められた。

(5) F大量経口投与時のマウス臓器内濃度の消長

第5図に示される如く、かかる大量投与においても臓器内濃度は低く、化学的測定においては肺および肝においてFを測定し得たが、生物学的測定では各臓器に全く活性Fを証明し得なかつた。血清中にはしかし投与30分後にそれぞれ82.5, 69 mcg/ccを示した。

(6) ヒトにF経口投与時の尿中濃度、総排泄量、投与量に対する割合

第6図にその1例を示す。即ち化学的測定においては尿中濃度10~40 mcg/cc、総排泄量は16,000~47,000 mcgとなり、投与された量の2~6%が排泄されたことを示した。生物学的測定では尿中濃度は2.6~8.2 mcg/cc、総排泄量4,000~9,000 mcgであつて、投与量の約1%が活性型として排泄されたことを示した。

(7) (6)における値とフランダンチンとの比較

第3表の如く、F投与の症例2および3では排泄量は投与量のそれぞれ0.5~2.5%, 1.5~6.1%であるに比して、フランダンチン投与の症例4においては5.2~18.7%と高値を示した。

第2表 フラルタドンのセロファン袋による透析実験(48時間後の透析内液濃度)

内液種類	健康人血清	磷酸緩衝液	血清/緩衝液
A	9.2 mcg/cc	3.6 mcg/cc	2.6
B	26	8.0	3.3
C	50	17.5	2.9

第3表 フラルタドン経口投与時(15~20 mg/kg/日)の尿中濃度・総排泄量・投与量に対する%(附:フランダンチン(8~10 mg/kg/日)との比較)

投与開始後		1	2	3	4	5	6	7	8	日
症例2	尿中濃度	10.2 mcg/cc	12.5	23.7	17.4			19.2	20.7	
	総排泄量	4,092 mcg	15,000	19,000	11,310			16,320	20,660	
	%	0.51	1.87	2.37	1.41			2.04	2.58	
症例3	尿中濃度	30 mcg/cc	37.3	35	22.5	28.1		18.1	9.2	
	総排泄量	6,000	20,515	24,500	14,625	21,075		14,448	6,412	
	%	1.5	5.12	6.12	3.83	5.24		3.61	1.6	
症例4	尿中濃度		46.3 mcg/cc		43.6	76.4	53.8	77.2	73.5	
	総排泄量		20,835		21,800	45,840	32,280	57,863	55,125	
	%		5.21		7.26	11.5	10.7	14.5	18.7	

(8) F経口投与時の胆汁内濃度

F投与による胆汁内排泄は第7図の症例5にみられる如く低値であつた。

(9) F経口投与時の糞便内濃度

第8図にみられる如く、糞便内濃度は症例により、また同一症例でも日によって大差あり、0~50 mcg/gの間にあつた。測定法の精度の点から、極微量の検出は不能であつた。

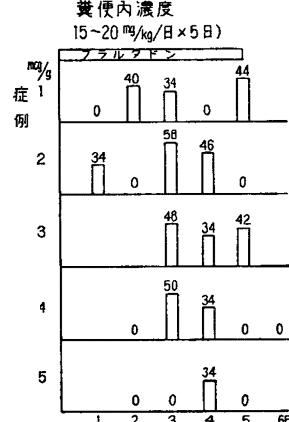
(10) F経口投与時の血中濃度

10例の細菌性赤痢の症例について行なつたところでは、本法においては血中にFを認めることができなかつた。

(11) 化学的測定値と生物学的測定値との比較

第4表に示す如く、マウス血清においては化学的測定値を100としたときの生物学的測定値は平均65.1となり、ヒトの尿においては前者を100とするとき後者の平均は23.1, 29.3, 29.0, 37.2をそれぞれ示したに止つた。ただ個々の検体においては、かなりのばらつきが認められた。

第8図 フラルタドン経口投与時の糞便内濃度



第4表 フラルタドンの化学的測定値と生物学的測定値との比較

検 体	化 学 的 測 定 値	生物 学 的 測 定 値*	〃 平 均
マウス 血 清	100	83.6	65.1
	"	60.0	
	"	51.7	
ヒ 糞 尿	症 例 1	18.9	23.1
		23.3	
		28.8	
		21.5	
	症 例 2	43.1	29.3
		16.8	
		33.3	
		22.2	
	症 例 3	8.2	29.0
		52.3	
		11.0	
		60.8	
	症 例 4	48.0	
		25.2	37.2
		0	
		62.9	
		50.4	
		46.8	
		26.3	
		0	

* 化学的測定値を 100 としたときの値

4. 考 察

フラルタドンは *in vitro* において抗菌力測定を行なうと、球菌の多くと桿菌の一部に広く感受性を有して居り、とくに抗生素耐性ぶどう球菌と赤痢菌にはすべて有効であるので、有用な薬剤と考えられる^{4,5)}。

F の使用は主として内服によつているが、常用量（成人 1 日 800 mg、即ち 15~20 mg/kg）投与によつては、有効血中濃度を得ることが難しいともいわれ^{6,7)}、尚検討を要すると思われるが、ここに種々の面から本剤を取り上げた。ぶどう球菌に対しては最少阻止濃度は 3~9 mcg/cc、れんさ球菌には 10~40 mcg/cc、サルモネラには 7~30 mcg/cc などとされているので⁴⁾、血中濃度においてこの辺の値を得ることが目標とされる。

しかるに McCABE⁸⁾ らによれば 200 mg 内服 2 時間後には血中濃度平均 3 mcg/cc であり、被検例の 60% は 0 であったといふ。著者の行なつた 200 mg 内服 4 時間後では 10 例すべて検出不能であり、大体一致して居り、全身性感染症に対する治療薬としての期待は乏しいと思わねばならない。

最近 Disc の成績の優秀性から、F が細菌類に対して非常に感受性の大きい薬剤として採り上げられるようであるが、上記の如き問題などがあつて、大いなる注意が必要であると唱えられている^{8,9,10)}。さらに本論文には触れないところであるが、F には毒性、とくに神経系に対するそれがかなりあることも観察され^{9,11)}、この点からも警戒を要すると思われる。

著者の実験において F は赤血球吸着性、血清蛋白との親和性ともに強く、肝・腎などの臓器における不活性化が著しいことが認められた。赤血球などがむしろ薬剤運搬体としての意義を有するとの議論もみられているが、一般的には、臨床的にみても、これらはあまり生体にとつて有利であるとは考えにくいようである。

著者の得た成績において、臨床的に効果の望み得るのは、細菌性赤痢に内服した時に認められた糞便中濃度くらいであつた。しかしこれとても毎常得られるとは限らないようであつたので、確定的なことは差控えたい。糞便中より検出される F については、腸管を吸収されないで通過したものがかなり含まれていると考えられる。胆汁中に排泄される量は著者の成績においてあまり多くないようであつたからである。

尿中濃度においては、化学的測定値は菌に対する最少阻止濃度を上廻つてゐることが多かつたが、生物学的測定値からみると、かなり低値に止り、尿路感染症に用いた際の効果は疑わしいと思われる。

著者の実験に示された肝および腎における強い F の活性濃度減少は、組織における F の何らかの原因による不活性化を示唆し、F の瀕死量におよぶ大量を経口投与したマウスにおいて臓器内濃度が活性型として全く認められなかつたことや、ヒトに経口投与したときの尿中排泄量が活性型としてたかだか 1% の極少量に過ぎなかつた事実と符合している。臓器への移行はしかし實際には或程度は起つてゐるであろうから、全く作用をおよばさないということはあり得ないであろう。

なお化学的測定値と生物学的測定値には、つねにかなりの差違があり、前者に比して後者は、検体によつて異なるが 30~60% 止りであつた。このことは血中および尿中において存在する F の一部は抗菌力を持たない型であることを示唆し、尚将来の検討を要する。体液中濃度を論ずるにあたつては、むしろ活性型を生物学的に測定した方が、しかも被検菌を病原性が問題となつてゐる菌として実施する方が、臨床の実際に合うものと考えられる。この 2 種の測定法の利害得失については、最近サルファ剤において注目され、問題となつてゐるところである。

種々考察し來つたところより、著者は McCABE らの

報する如く、Fは薬用量の経口投与療法によつては、最初報告された程には臨床効果が期待し難いであろうことを認めざるを得ない。今回種々の検討の結果、細菌性赤痢に対する内服療法はさておき、血中ないし臓器内濃度上昇を必要とする全身感染症には、Fの経口投与は力弱いと判断したい。

5. 結 論

- 1) フラルタドン(F)の濃度測定用標準曲線をBU-ZARDの法による化学的測定と、ぶどう球菌209Pを被検菌とする重層法による生物学的測定とによつてそれぞれ作製した。
- 2) Fには赤血球吸着の起ることを認めた。
- 3) Fは透析により血清に親和性のあることを認めた。
- 4) Fはマウス肝臓および腎臓によつて強く不活性化された。
- 5) Fの約500mg/kgにおよぶ瀕死量をマウスに経口投与しても、臓器内に活性Fを全く認め得なかつた。
- 6) ヒトに15~20mg/kg経口投与時の尿中濃度、総排泄量、投与量に対する排泄量の割合などについて検討したところ、僅少量が認められるに止り、抗菌力を期待し難かつた。
- 7) 6)において胆汁内濃度も低値であつた。
- 8) 6)において糞便内濃度を測定すると症例により、また同一症例でも日により大差があつたが、大体赤痢菌

に対する抗菌力を上廻る値が得られた。

- 9) 6)において200mg投与4時間後の血中濃度測定では、10例すべてにFを検出することが出来なかつた。
- 10) Fの化学的測定値と生物学的測定値の間には差違があり、常に前者の方が高値を示した。

本論文の要旨は第9回日本化学療法学会総会において発表された。

文 献

- 1) 川島 明ら: 日本臨床, 19(1): 192~196, 1961.
- 2) BUZARD, J. A. *et al.* : Antibio. & Chemo. 6(12): 702~707, 1956.
- 3) 黒田善雄: Chemotherapy, 6(6), 343~360, 1958.
- 4) KEFAUVER, D. F. *et al.* : Antibio. Annual 81~87, 1958/1959.
- 5) MANN, P. H. : Antibio. & Chemo. 10(2): 93~94, 1960.
- 6) McCABE, W. R. *et al.* : New Engl. J. Med. 263(19): 927~934, 1960.
- 7) New & Nonofficial drugs: J. A. M. A. 172(17): 1932~1933, 1960.
- 8) Editorials: New Engl. J. Med. 263(19): 975, 1960.
- 9) MAST, W. H. : ibid, 963, 1960.
- 10) Leading articles: Brit. Med. J. 1: 264~265, 1961.
- 11) LOFTUS, L. R. *et al.* : J. A. M. A. 173(4): 362~363, 1960.