

Tetracycline-l-methylenelysine に関する基礎的検討

感受性および吸収排泄についてのアンケートによる成績

(第12回日本化学療法学会総会シンポジウム ML-TC) から

深 谷 一 太

東大伝研内科 (主任 北本 治教授)

(昭和 39 年 7 月 22 日受付)

I. ま え が き

Tetracycline-l-methylenelysine (ML-TC) は TC より誘導された物質で、溶解度が高く、腸管からの吸収がよく、血中濃度の上昇がすぐれていることが報ぜられている。1959 年 イタリアで開発されたが、今度我が国に導入されて種々の検討が加えられることとなった。著者は第12回日本化学療法学会総会の「シンポジウム ML-TC」を担当した際、全国各地の医療研究機関からのアンケートを依頼され、本剤の細菌に対する感受性ならびに吸収排泄について、TC と比較しつつ集計を行ない種類の知見を得た。第1表にアンケートに参加の研究機関名を列記し、御協力に深く感謝の意を捧げる。本論文および各図表に括弧を附して記入された数字は第1表の研究機関名をあらわすものとする。

なお各機関においてそれぞれ別個に原著として発表される成績を含むものであるが、全体を総合し展望するのも意味あることと考えて、以下に報告することとする。

II. 感 受 性

1. ぶどう球菌 (*Staphylococcus aureus*) に対する感受性

検査方法は寒天平板培地を用いたところが7カ所、液体培地 (ブイヨン) を用いたところが3カ所にみられ、希釈倍数も2倍希釈は共通していたがその数値に若干の相違がみられた。よつてこれらの点を幾らか修飾しつつ全株数を集計して検討を行なった。ML-TC と TC とを

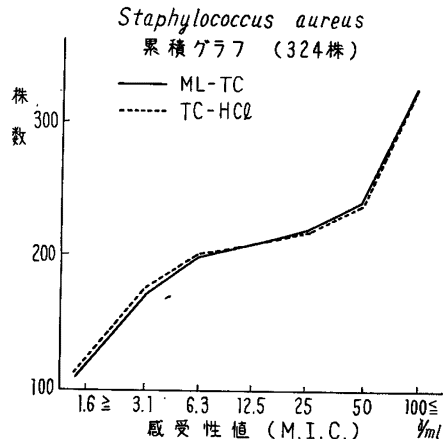
第1表 アンケートをいただいた研究機関 (順序不同)

1. 北大第二内科	11. 京都薬科大学
2. 慈大上田内科	12. 京府医大産婦人科
3. 慶大外科	13. 大阪医大泌尿器科
4. 順大産婦人科	14. 関西医大第一内科
5. 昭大産婦人科	15. 大阪市大第一内科
6. 昭大小児科	16. 大阪市大第二外科
7. 東京共済病院	17. 熊大第一内科
8. 東大分院小児科	18. 川崎市立病院
9. 新大眼科	19. 東大伝研内科
10. 名市大第一外科	

比較しつつ累積分布で示すと第1図の如く、324 株についての成績では、細部に若干の不一致はみられたが、先ず両者間に差はみられないようであつた。感受性と耐性の境を 12.5 と 25 mcg/ml の間にとると、耐性ぶどう球菌は大体 50 % と思われた。

(11)ではぶどう球菌 100 株を始め、各種の菌について ML-TC, TC とともに Pyrrolidinomethyl TC (PM-

第1図 ML-TCとTCとの菌感受性の比較

第2表 *Staph. aureus* 同一株における ML-TC と TC との感受性値の相違 (207 株)

A. 感受性菌と耐性菌にわかれる例

ML-TC	TC	株 数
100 mcg/ml	0.4 mcg/ml	3
30	0.4	1
100	6.3	1
0.4	55	1
6.3	50	1
12.5	50	3
12.5	25	2

B. 耐性菌例

感受性値不一致: 3株
(ML-TC...50mcg/ml)
(TC.....100mcg/ml)

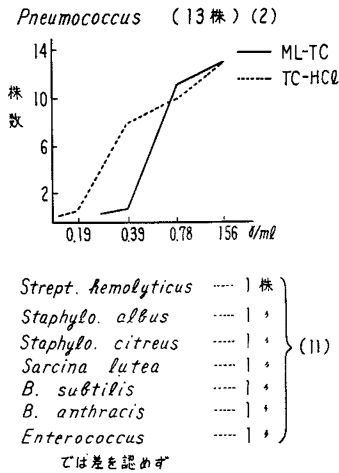
" 一致: 94株

C. 感受性菌例

感受性値不一致: 26株

" 一致: 72株

*2図 ML-TCとTCとの菌感受性の比較



TC) についても比較された実験があつたが、3者に同一の感受性が認められるという成績であつた。

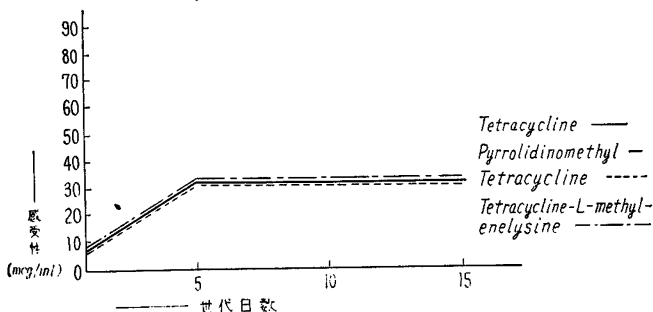
また同一の株について ML-TC と TC 両剤に対する感受性値の判つたもの 207 株についての検討では、第2表の如く、A, B, C とわけたとき、Aにあたる感受性菌と耐性菌にわかれる例が 12 株にみとめられたが、1つの研究機関に集中していた。Cの感受性菌の中での不一致はかなり多数に上つているが、ここにはあまり問題は無いと思われる。

2. 肺炎球菌その他のグラム陽性菌に対する感受性

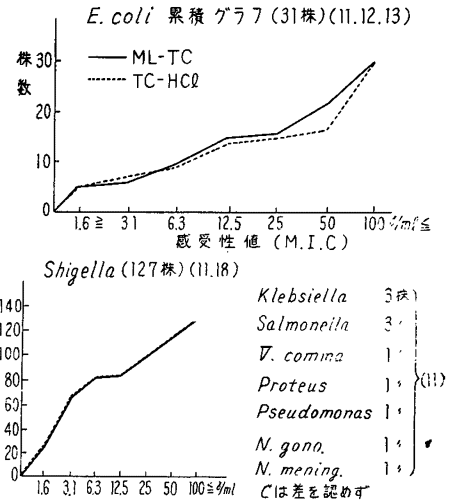
血液寒天平板培地を用いた *Pneumococcus* 13 株の成績は(2)より、第2図の如く示され、濃度の薄い方で ML-TC より TC-HCl の方が感受性が一段階高いようであつたが、実際臨床上に意味は附し難く思われる。その他のグラム陽性菌では1株宛であつたが全く差のない成績であつた。

3. *E. coli*, *Shigella* その他グラム陰性菌に対する感受性

寒天培地を用いた *E. coli* 31 株についての累積グラフは第3図の如くで、ML-TC 50 mcg/ml, TC 100 mcg/ml という値の株がいくらかまとまつてみられた外は大

*4図 Tetracycline 系薬剤に対する *Staphylococcus aureus* の耐性獲得状態 (11)

*3図 ML-TCとTCとの菌感受性の比較



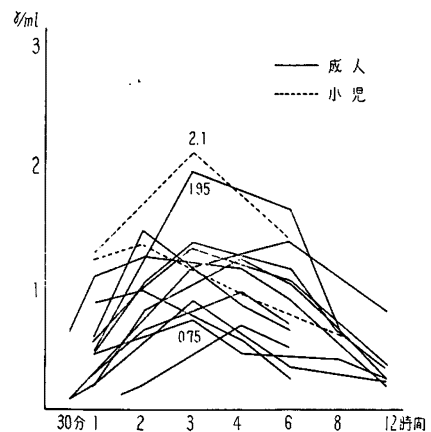
第3表 血中濃度測定法 (17 研究機関の内訳)

検 定 菌	
209 P.....6	
溶 連 菌...5 (COOK 株 3)	
1. 重 層 法.....14	<i>B. cereus</i> ...1
	PCI 219...1
	<i>E. coli</i> NIHJ...1
2. 帯 培 養 法.....2	枯 草 菌...2 (PCI 1219...1)
3. 薄層カップ法.....1	PCI 219

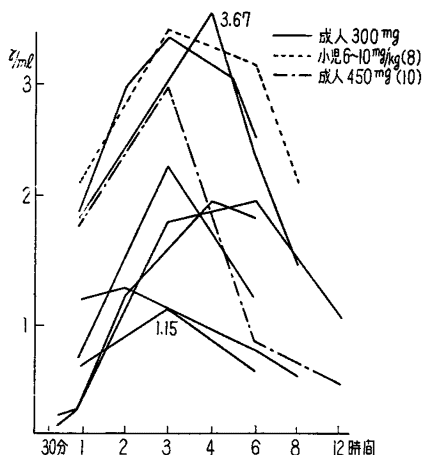
差のない成績と思われた。*Shigella* 127 株についてのグラフでは全く差違を認めなかつた。その他のグラム陰性菌に対する感受性にも両剤間に差はなかつた。なお *V. comma* についてはアルカリ性ペプトン水を用いて測定されている。

4. *Staphylococcus aureus* の試験管内耐性獲得

*5図 ML-TC 経口投与後の血中濃度 150mg/回投与



第6図 ML-TC 経口投与後の血中濃度
300 mg 1回投与



(11)よりの成績で第4図の如く、ML-TC、TCの外、PM-TCについても平行して継代培養されたが、その耐性獲得状態は全く同一であつた。

III. 吸収・排泄

1. 血中濃度測定

(i) 測定方法

17 研究機関の内訳をみると第3表の如く、重層法が多く採用されているが、検定に用いる菌はぶどう球菌 209 P. 溶連菌など多岐にわたっていた。

(ii) ML-TC 1回経口投与後の血中濃度

150 mg 力価 1回投与後の経過について、各研究機関毎の平均値を1本の線で示すと、第5図の如くなり、ピークの値は大体3時間後に 1.95 から 0.75 mcg/ml となり、かなり幅のある成績を示した。最高は小児例(体

第4表 ML-TC の尿中排泄量

1. 150 mg 経口投与後

6 時間内	16.5 %	(健康者 3 例平均)
8 "	17.0 %	(" 7 ")
8 "	16 %	(" 8 ")
12 "	41.4 %	(" 2 ")
24 "	12 %	(ヘルニア 1 例)
24 "	4.0 %	(肝障害 1 例)

2. 300 mg 経口投与後

6 時間内	12.9 %	(健康者 4 例平均)
8 "	7.7 %	(" 2 ")
	16.5 %	(" 4 ")
	10.6 %	(髄膜炎 1 例)

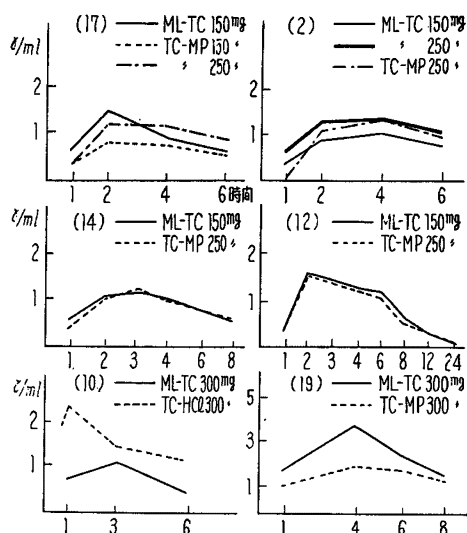
3. 7.5 mg 経口投与後 (小児)

8 時間内	9.8 %	(健康者? 3 例)
-------	-------	------------

4. 4 mg 筋注後 (小児)

8 時間内	15.0 %	(" ? 1 例)
-------	--------	------------

第7図 ML-TC と他の TC との Cross over
による経口投与後の血中濃度の比較



重 16, 22, 28 kg 3 例の平均 (6)) で、2.1 mcg/ml という値であつた。

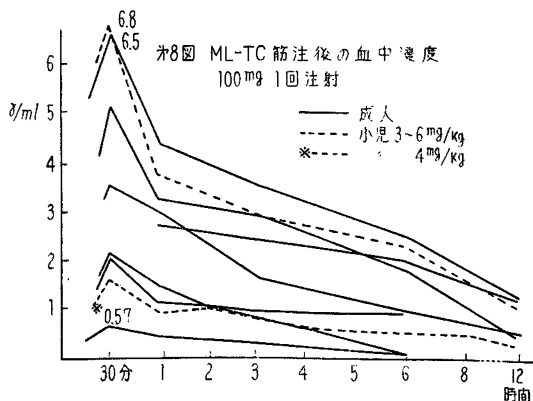
300 mg 力価 1回投与後の成績は、第6図にみられる如く、3.67 ないし 1.15 mcg/ml というピーク値のずれが認められた。150 mg 投与時の大体2倍近い値となつてゐる。450 mg 投与のものも一応書き込まれているが、必ずしも高くないようであつた。

(iii) ML-TC と TC の cross over による経口投与後の血中濃度の比較

第7図の如く、6 機関からの成績をそれぞれ図示すると、(14), (17), (12)からの成績から共通してみられる如く、大体、ML-TC 150 mg と TC-メタ燐酸塩 (M. P.) 250 mg 投与の成績が伯仲しているようであつた。(2)の成績では ML-TC、TC の同量が匹敵し、(10)の成績では TC-HCl が ML-TC を上廻っていた。

(iv) ML-TC 1回筋注後の血中濃度

100 mg 1回筋注後の血中濃度の推移は第8図の如くで、30 分後にピーク値があることは一致していたが、その値は 6.5 から 0.57 mcg/ml と大差を示していた。小



児の例でもあまり注射量の体重に対する割合は変らなかったのに、かなりのばらつきが認められた。

(v) ML-TC と他の TC との cross over による筋注後の血中濃度の比較

ML-TC と TC 塩酸塩, Oxy-TC, PM-TC などを比較した成績がみられたが、第9図の如く大体において差なく、(9)の成績では Oxy-TC を下廻り、経口投与時にみられたような一定の傾向、すなわち ML-TC の少量が TC の比較的大量に匹敵するという利点は筋注では認められないようであった。

(vi) ML-TC 剤型の比較

(12)からの成績は第10図の如く、粉末投与の方がカプセルのまま投与した時より高い血中濃度がえられた。このことは他の抗生剤についても検討を要するところであろう。

2. 尿中排泄量の測定

第4表の如く、投与量によつてわけて示すと研究機関の差が幾分現れているようであるが、大体の線は8時間でみて16~17%というところと思われる。なお(10)よりの肝障害の1例で著しく排泄量の少いことが示され注意を要するものと思われた。小児の例でも大人とあまり差はないようであり、筋注時の値も大差ないもののようであったが、少数例のため結論的なことは保留したい。

Cross over による ML-TC と TC との尿中排泄量の比較は、第5表の如く、ML-TC 150 mg 投与時には TC-メタ磷酸塩 250 mg にやや優る排泄率を示しているようである。しかし2.の 300 mg 投与の比較では差は明瞭でなかった。

3. 髄液内濃度

(9)よりの成績で少数例ではあるが、150 mg 投与後2時間で 0.12 mcg/ml という値が得られたに過ぎず、あまり期待しえないようである。

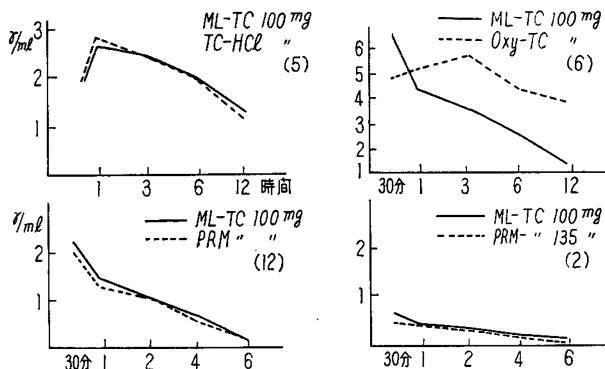
4. 母乳内濃度

(5)からのもので、150 mg 投与後6時間で 2.03 mcg/ml と上昇しており、血中濃度に匹敵した値に達していた。

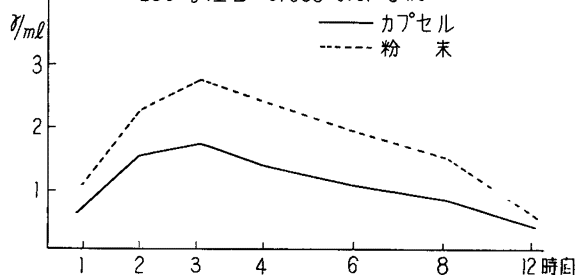
5. 臓器内濃度

動物実験において臓器内濃度を測定した成績を4つ図示する(第11図)。(6)と(19)のものは TC 塩酸塩、(14)のはメタ磷酸塩を用いて、ML-TC と比較しており、それぞれの実験によつて、動物種をはじめ種々の実験条

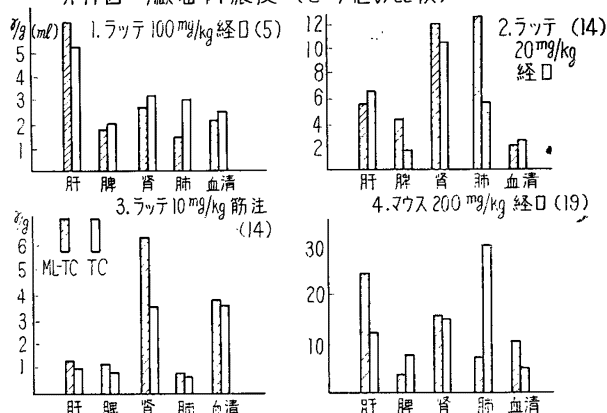
※9図 ML-TC と他の TC との cross over による筋注後の血中濃度の比較



※10図 ML-TC カプセルと粉末との比較 (12) 250 mg 経口 Cross over 5例



※11図 臓器内濃度 (ピーク値の比較)



件の相違がみられ、その成績にもかなりのばらつきがみられるようであった。が総体的には ML-TC の方が TC よりもピーク値が高いようであった。

III. 考 察

著者の担当した ML-TC の基礎的検討についてのアンケートの集計の結果から、ML-TC の TC に優る点の第1は、経口投与において ML-TC 150 mg 力価投与が TC 250 mg 投与にほぼ匹敵する程度の血中濃度の上昇が認められることであり、その他の点では先ず相等しい価値を有する抗生剤と思われる。上述の利点が臨床上加

第5表 ML-TC と TC との尿中排泄量の比較
(cross over)

1. ML-TC 150 mg 後 8時間内		TC-metaphos. 250 mg 後 8時間内
A	16 %	12.3 %
B	17.0 %	12.8 %
2. 同上 300 mg 後 8時間内		同上 300 mg 後 8時間内
A	7.7 %	9.8 %

髄液内濃度
ML-TC 150 mg 後 2時間

3例	<0.1 mcg/ml (眼疾患あり)
1例	0.12 " (")

母乳内濃度
ML-TC 150 mg 後 (2例)

1 時間	3	6	8
0	1.08	2.03	0

何なる意義を有するかは、早急には決め難いところであるが、多くの臨床成績が別に発表されるであろうから、種々検討されることであろう。

感受性測定方法が各研究機関によつて、希釈濃度のとり方、使用培地などについてまちまちであることは、前から指摘されていたところであるが、アンケート集計という仕事において特にその方法の統一規制の必要が感ぜられる。耐性ぶどう球菌研究班(班長 市川篤二東大名誉教授)においては、寒天平板培地を用い 100 mcg/ml から出発して2倍希釈で行なうことが決められているが適切な方法ではなからうかと思われる。この班においては TC に対する感受性と耐性の境界を感受性値(菌発育をみない最小発育阻止濃度) 12.5 mcg/ml と 25 mcg/ml の間においているので、これに従つて分類した。

体液濃度測定における測定法、検定菌の相違はしばらくおくとして、その成績にみられるかなりのばらつきの原因は、使用培地 pH、標準曲線を作製する際に薬剤希釈に用いる溶液の種類、pH、などにあるのではなからうかと推測される。測定する体液そのもので希釈して標準曲線を作製すれば、一般に体液の有する非特異的な種々の薬剤に対する阻止ないし不活化作用のために、検査時の阻止帯長は短く現われ、従つて被検液中の薬剤濃度を高く判読する結果となり、溜水などのあまり作用を及ぼさない溶液にて薬剤を希釈すれば、低く読取ることとなる。アンケートにおいてはかかる点への配慮が不可能で

あつて、一律に集計を試みたために、差が広がつたとも考えられる。

Cross over テストの成績によると、経口投与では ML-TC が TC にまさる吸収のよさを示し、150 mg の ML-TC 内服時には 250 mg の TC 内服に匹敵する血中濃度がえられているが、筋注時には 100 mg ML-TC と同量の他の TC 剤との間にはあまり明白な差がみられないようであり、ML-TC の優秀性は専ら経口投与時にみられるようであつた。このことは腸管内での溶解度が高く、このため腸管からの吸収のよいことがその特長とされている本剤にあつては当然のことであろう。

臓器内濃度の測定においても ML-TC は TC に比して一般に高値を認め得たが、動物種・投与量などの問題もあり、その差には必ずしもすぐに臨床の意味を附し難からう。

胆汁内濃度については、アンケートによる成績が1例も得られなかつたが、著者の成績では血中濃度の半分位の値を得るに止つた。ただ臨床成績の集計では胆道感染症には本剤はかなり秀れた治療成績を示しており、測定時間、測定条件などによつて実際の濃度上昇が計測されず、見掛け上低い値に止つているのかも知れない。

IV. 結 論

全国各地の研究機関(19カ所)からの TC-1-methylenelysine (ML-TC) のアンケートによる感受性・吸収・排泄などの検討の集計から次の成績を得た。

- 1) ML-TC と TC とは各種細菌に対する感受性に殆んど差をみなかつた。
- 2) ML-TC 150 mg 力価内服後には TC 250 mg 内服後と匹敵する血中濃度上昇を認めた。
- 3) 一般に血中濃度測定値にはかなりのばらつきが認められるようであつたが、測定方法に因があると思われる。
- 4) ML-TC 150 mg 経口投与後の尿中排泄量は TC 250 mg 投与時のそれをやや上廻つた。
- 5) ML-TC 筋注時には、血中濃度値に他の TC 剤との間に明瞭な差はないようであつた。
- 6) 動物実験における臓器内濃度測定でも ML-TC は TC を上廻る値をうるが多かつた。

本論文の内容は第12回日本化学療法学会総会シンポジウムにおいて発表した。この機会を与えられた会長 桐沢長徳教授をはじめ関係各位に深く感謝する。

薬剤を提供された日本抗生物質学術協議会および藤沢薬品工業 KK に感謝する。