

6-Methylene oxytetracycline および 6-Demethylchlortetracycline の研究

加藤 康道・富沢 磨須美・小島 愛司

松本 義孝・田中 一志

北海道大学真下内科 (主任: 真下啓明教授)

(昭和 40 年 3 月 29 日受付)

はじめに

Tetracycline の新しい誘導体である 6-Methylene-oxytetracycline (Methacycline) (以下, MOTC と略記) および 6-Demethylchlortetracycline (DMCT) について以下の点を検討したので報告する。

I 血中濃度および尿中排泄量 (経口)

〔実験方法〕

6 例の健康な成年男子に MOTC, DMCT および glucosamine 加 TC (G-TC) のそれぞれ 300 mg (2Capsule) を Cross-over して経口投与した。

なお 1 剤投与後, 次の検査までには少なくとも 3 日間の間隔をおいた。3 剤共食後 1 時間目に投与し, 1, 2, 4, 6, 8 時間目に静脈血を採血し遠心分離した血清について溶連菌を試験菌とする重層法で抗生剤濃度を測定した。

また投与後 2, 4, 6, 8 時間ごとに採尿し尿量測定後その一部を生食で 10 倍に希釈し, 重層法により同様に濃度を測定し各時間ごとの排泄量をもとめた。

なお標準溶液は 100 mcg/ml から千倍希釈で 0.1 mcg/ml になるように生食で希釈して標準曲線を作製した。

〔実験成績〕 (Tab. 1, A, Fig. 1, 2, 3)

得られた血中濃度を, 6 例の平均値でみると MOTC では 4 時間目にピークに達し, その値は 2.8 mcg/ml で以後 6~8 時間目にも 2.0 mcg/ml 以上の濃度を保つ

ている。また 48 時間目には 0.6 mcg/ml 弱の濃度を示した。DMCT では 2~6 時間目まで 1.3~1.6 mcg/ml の濃度を保ち, 8 時間目に 1.9 mcg/ml のピークに達した。48 時間目にも 0.6 mcg/ml 弱の濃度を保っていた。

G-TC では 4 時間目に 1.2 mcg/ml のピークがあり, その間 1 mcg/ml 程度の濃度を持続した。

この値から 8 時間目までの血中濃度面積を求めると, MOTC では 16.6 mcg·hour, DMCT 11.7 mcg·hour, G-TC では 7.8 mcg·hour であり (Tab. 2), MOTC > DMCT > G-TC の順となる。要因分析による推計学的検討をおこなった結果, 血中濃度面積については 1% 以内の危険率で比較をおこなうことに有意性が認められた。また最高血中濃度についても 5% 以内の危険率で相互に比較をおこなうことに有意性がある。

また尿中排泄量の平均値は MOTC では 70.2 mg, DMCT では 45.0 mg, G-TC では 99.9 mg でもつとも多く, 回収率はそれぞれ投与量の 23.4%, 15.2% および 33.2% である。これらの値を推計学的に検討すると薬剤相互の比較は 1% 以内の危険率で有意性がある。

II 臨床例の血中濃度 (Tab. 1, B)

〔実験方法と結果〕

腎障害のない臨床例 2 例に MOTC および DMCT 300 mg を経口投与し I と同様に血中濃度と尿中排泄量を検討した。MOTC では 1 mcg/ml 前後の濃度を持続し, DMCT では 1~2 mcg/ml 程度をしめた。

Tab. 1 (A) Serum concentration and urinary recovery of tetracyclines following single oral administration of 300 mg (average of cross-over values in 6 healthy young adults)

	serum level (mcg/ml)						cumulative amount of urinary excretion (mg)				
	1	2	4	6	8	48	2	4	6	8	%
methacycline	<0.6	<1.4	2.8	2.6	2.1	<0.6	4.3	30.2	65.3	70.2	23.4
DMCT	<0.9	<1.3	1.4	1.6	1.9	<0.6	3.5	16.1	33.4	45.0	15.2
glucosamine TC	—	0.8	1.2	1.1	1.1	—	13.3	52.7	79.3	99.9	33.2

(B) Serum concentration and urinary excretion following single 300 mg oral dose in patients without renal failure.

methacycline	1.2	0.8	0.6	0.4	—	—	11.5				
DMCT	<1.0	2.5	2.0	1.4	1.0	—	7.4	21.0	28.9	30.0	

III ラット臓器による不活性化 (Tab. 3, Fig. 4)

[実験方法と結果]

Wistar 系ラットを放血致死させ、ただちに肝、腎、肺、筋肉をとり出して Slice とし、この各 1g と MOTC, DMCT, TC の各 100 mcg/ml 磷酸緩衝液 (pH 7.0) 5 ml に加え、37°C で incubate し、3 時間目まで各 1 時間ごとにその一部をとり出して冷却遠心し、重層法で力価を測定した。いずれの臓器においても多少の不活性化がみられるが、TC では MOTC および DMCT よりもやや力価の低下が少ない。

IV 金属イオンによる影響 (Tab. 4.)

[実験方法と実験結果]

MOTC, DMCT および TC の 1,000 mcg/ml, 500 mcg/ml および 100 mcg/ml 溶液各 1 ml にそれぞれ等濃度の CaCl₂, MgSO₄ 各 1 ml を加え、1 時間 37°C で incubate したのち上清濃度を重層培地で測定した(モル濃度に換算すると抗生剤:金属塩はおよそ 1:4 となる)。最終稀釈濃度はそれぞれ各抗生剤の 500, 250, 50 mcg/ml となり、これらは incubation によつてその力価はほぼ 1/2 またはそれ以下となる。

V 臨床成績 (Tab. 5)

[実験方法と実験成績]

本院に入院した 15 例の各種感染症の 8 例に MOTC, 7 例に DMCT を 1 日 600~1,200 mg を 1 日 3~4 回経口投与して 1~4 週間使用した。これらの内訳は呼吸器感染 10 例, 泌尿器感染 2 例, 胆道感染 2 例などである。

治療効果の判定は症例の選択によつて左右されるが、一般的に言えば急性感染症では著効をしめし、やや慢性化した肺化膿症などにおいても症状の軽快がみられ、一般全身状態の改善、下熱、細菌数の減少または消失、血沈渣と白血球数の正常化、レ線所見の改善をしめた。

Fig. 1 Serum concentrations and urinary excretion of MOTC following 300mg oral dose.

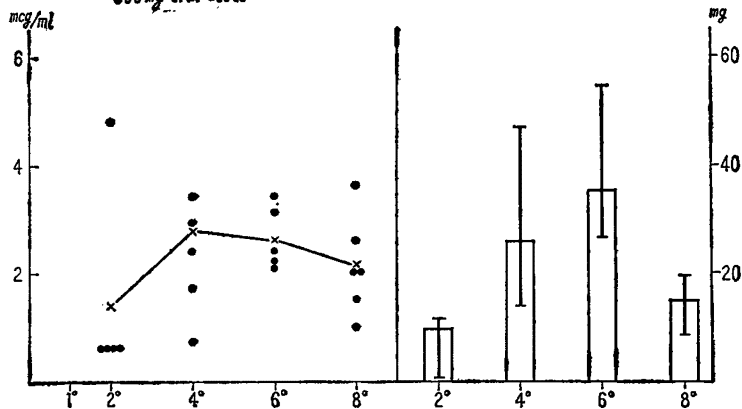


Fig. 2 Serum concentration and urinary excretion of DMCT following 300mg oral dose.

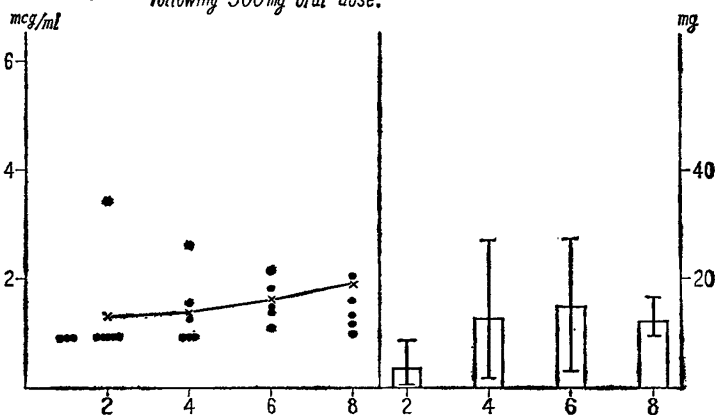
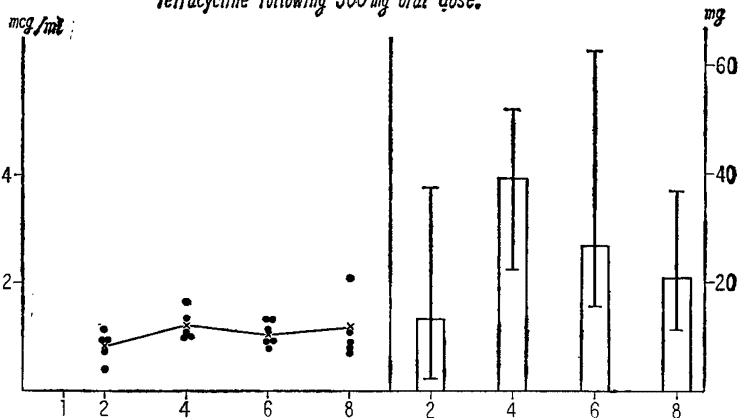


Fig. 3 Serum concentration and urinary excretion of glucosamine-tetracycline following 300mg oral dose.



MOTC 使用例では著効 4 例, 有効 3 例, やや有効 1 例であり, DMCT 使用例は著効 3 例, 有効 3 例, やや有効 1 例であつた。

いわゆる副作用として悪心, 嘔吐, 腹痛, 軟便など胃腸障害が多く, 投与量が 1,200 mg の場合に著明で 600

Tab. 2 The areas under the curves of three tetracyclines and their urinary recoveries in 8 hours.

	MOTC	DMCT	glucosamine-TC
area under the curve (mcg·hour)	16.6	11.7	7.8
urinary recovery (mg)	70.2	45.0	99.9
ratio	4.3	3.7	12.9

Tab. 3 Inactivation of TC-HCl, MOTC and DMCT by rat tissues (mcg/ml, initial concentration of each antibiotic : 100 mcg/ml)

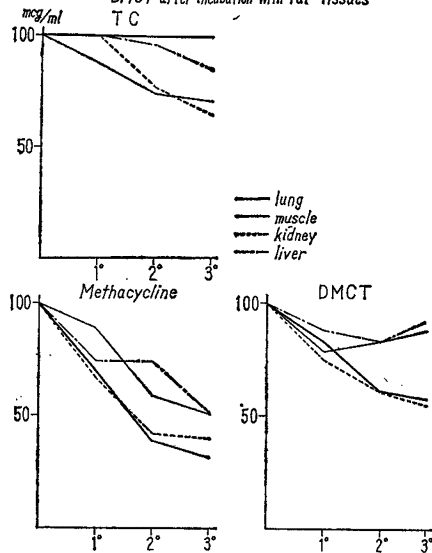
		1°	2°	3°
TC-HCl	liver	100	96	85
	kidney	100	77	65
	lung	100	100	100
	muscle	88	74	71
Methacycline	liver	74	74	51
	kidney	67	42	40
	lung	70	49	42
	muscle	89	59	51
DMCT	liver	88	83	92
	kidney	75	61	55
	lung	83	61	58
	muscle	79	83	88

Tab. 4 Inactivation of TC-HCl, MOTC and DMCT by magnesium and calcium ions after 1 hour incubation *in vitro*. (mcg/ml)

		500	250	50
TC-HCl	Mg ⁺⁺	260	145	34
	Ca ⁺⁺	200	140	42
Methacycline	Mg ⁺⁺	185	94	30
	Ca ⁺⁺	120	46	20
DMCT	Mg ⁺⁺	320	188	33
	Ca ⁺⁺	144	87	30

~900 mg 投与時には殆んど認められない。MOTC 使用群中 4 例 (900~1,200 mg 投与例), DMCT 7 例中 3 例 (900~1,200 mg 使用) と他の抗生物質にくらべてやや多いようであるが、いずれも投薬を中止するほどではなく、投与後自然に消失している。

Fig. 4 Changes of activities of TC, MOTC, and DMCT after incubation with rat tissues



考案と結語

これら TC 剤の抗菌力については、菌種、菌株によって多少の相違がある。しかし一般的にいえば MOTC のそれはほぼ DMCT とひとしく、また TC よりはややすぐれていると考えられる^{1,2)}。それゆえこれら TC 剤の血中濃度から細菌に対する抗菌力を比較する場合、著者らの成績からいうと MOTC が血中濃度面積がもつとも大きく、DMCT および glucosamine-TC はこれより小さいので、MOTC>DMCT>TC の順となる。

これら TC 剤の腸管からの吸収については、KUNIN[®] によると MOTC は血中濃度が TC よりも高いのにもかかわらず、吸収は TC に劣るのではないかという。この矛盾は恐らく 1 つには MOTC の蛋白結合率が TC よりもかなり大きいので^{4,5)}、その distribution volume が TC よりも小さい³⁾ことと、同様に腎臓からの排泄が少ないことによると考えられる。

各種の抗生剤を経口的に投与する場合、その腎臓からの排泄を相互に定量的に比較するためには、投与後一定時間内における血中濃度面積とその時間内の尿中排泄量との比を求め、この値を比較すればよいと考えられる。

これらの TC 剤投与後 8 時間までの血中濃度面積と尿中排泄量との比は、MOTC では 4.3、DMCT 3.7、TC 12.9 となり MOTC および DMCT では腎からの排泄が少ないことがわかる (Tab. 2)。このように腎からの MOTC と DMCT の活性型の排泄が少ないので、恐らくはこれらの TC 剤は腸管内さらには体内で不活性化をうける部分がかかなりあると考えられる。さきに著者らは

Tab. 5 Clinical effects of MOTC and DMCT.

Antibiotics	Age	Sex	Diagnosis	Isolated microorganisms	Dose (mg/day)	Duration of dose (days)	Clinical results	Side effect
MOTC	30	♂	acute pneumonia	<i>α-Streptococcus</i>	1200	14	excellent	+
	39	♀	lung abscess	<i>α-Streptococcus neisseria</i>	600	9	good	-
	61	♂	lung abscess	<i>micrococcus</i>	900 1200	13	fair	+
	54	♀	acute pneumonia	<i>staph. aureus neisseria</i>	900	17	excellent	+
	65	♀	acute cystitis	<i>E. coli</i>	900	12	excellent	-
	25	♂	bronchopneumonia	<i>micrococcus</i>	900 1200	18	excellent	+
	35	♀	bronchopneumonia	<i>Pneumococcus? micrococcus</i>	900	14	good	-
	80	♀	cholecystitis	G (-) rod <i>candida alb.</i>	600	28	fair	-
DMCT	41	♀	bronchiectasis	<i>staph. aureus</i>	900 1200	16	fair	+
	17	♀	cholecystitis pancveatitis	<i>staph. aureus</i>	600	18	good	-
	18	♂	bronchopneumonia	<i>α-Streptococcus staph. epider.</i>	900	6	excellent	+
	16	♀	acute pyelitis	<i>proteus</i>	600	12	excellent	-
	58	♂	bronchitis	<i>micrococcus α-Streptococcus</i>	900	7	good	-
	50	♂	bronchopneumonia		900	7	good	-
	58	♂	frunculosis		900	7	excellent	+

犬を用いて活性型の TC の約半分が腎からの排泄以外の機作によつて血中から除去されることをたしかめた⁶⁾。

ラットの臓器スライスを用いての *in vitro* の検討では MOTC と DMCT がかなり不活性化され、TC はこれにくらべてやや軽度である。またウサギの臓器スライスを用いた場合も類似した結果をえている。

TC 剤の抗菌作用は、Ca⁺⁺ Mg⁺⁺ Al⁺⁺⁺ などの金属イオンまたはクエン酸などの有機の負イオンの存在で抑制をうける。TC 剤が腸管から吸収をうける場合、あるいは体液中においても同様の作用によつて抗菌力の低下をきたすことが考えられる。それで CaCl₂、MgSO₄ などの溶液と *in vitro* で1時間 incubate すると MOTC、DMCT、TC いずれもほぼ同程度の不活性化をうけ、残存力価はおよそ半分に低下する。

TC 剤についてはこのように体内で種々の non-renal の機作がはたらき、不活性化をうける部分はかなり大きいと考えられる。

しかしながら、これらの作用は Chloramphenicol の場合ほど著明ではないので、腎からの排泄率の低いことと相まつて、これらの TC 剤の血中濃度の持続は長く、ことに腎排泄の少ない MOTC や DMCT ではこの傾向が一層著明なのであると考えられる。

臨床効果については MOTC、DMCT とともに1日 600~1,200 mg 程度を経口的に使用したが、とくに新鮮な急性感染症においては 600~900 mg 投与で充分効果がある。またやや遷延化した複雑な感染症においても 600~900 mg 投与でかなりの効果をあげうるが、1,200 mg に増量した方がさらに充分な効果を期待できる。

DMCT および MOTC の欠点の1つとしては経口的に投与した場合にいづゆる副作用として胃腸管の刺激作用がやや強いことであり、FINLAND ら⁴⁾の統計では MOTC 使用の 12 例中嘔気 10、嘔吐 3、上腹部痛 6、その他 metallic taste を訴えたもの 5 で DMCT とともに著しく多い。著者らの例でも MOTC、DMCT とともに 1,200 mg 投与群全例に何らかの胃腸症状の訴えがあった。

以上、MOTC および DMCT について、血中濃度と尿中排泄量、ラット臓器による不活性化、金属イオンによる影響、および臨床効果を検討した。現在 TC の各種製剤および誘導体が種々使用されており、いずれも一長一短がある。MOTC、DMCT のように血中濃度の持続の長いものが TC にくらべて治療上すぐれているかどうかは、今後多数の臨症例を得てはじめて決定される問題であり、今後さらに臨床的検討をすすめる事が望まれる。

御校閲をたまわつた真下教授に深謝いたします。

文 献

- 1) CHANG, T. W. and WEINSTEIN, L.: *Antibiotics and Chemotherapy* 12: 676, 1962.
- 2) ENGLISH, A. R. *et al.*: unpublished data on 6-methylene oxytetracycline, a new tetracycline.
- 3) KUNIN, C. M.: unpublished data on comparative serum binding, distribution and excretion of tetracycline and a new analogue, methacycline.
- 4) REMINGTON, J. S. and FINLAND, M.: *Clin. Pharmac. & Therap.* 3: 284, 1962.
- 5) VONWITTENAU, M. S. *et al.*: *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 140~258, 1963.
- 6) 加藤ほか: 第 12 回日本化学療法学会総会にて発表。