

抗微生物剤の生体内動態に関する研究

—Acetyl-Spiramycin に関する検討—

北 本 治・深 谷 一 太

東大医科研内科 (主任: 北本 治教授)

(昭和 43 年 2 月 23 日受付)

1. ま え が き

Spiramycin(SPM) は 1954 年フランスにおいて開発された抗生剤で, Macrolide 系に属し現在ではひろく臨床的に使用されている。著者も SPM について基礎的臨床的諸検討を行なつて, その成績を報告し¹⁾, 血中濃度に比して臓器内濃度の上昇が良好で, とくに肺・肝濃度が高値に達することを認めた。その後 SPM をもととして, わが国においてアセチル化が成功し, Acetyl-SPM (AC-SPM) が生み出された。AC-SPM はその *in vitro* の抗菌力は SPM よりいくぶん低いが, 経口投与後の吸収が良好で, 体内にて脱アセチルして SPM となるため, 2 段階にわたつて抗菌力を発揮することが知られ, 血中濃度の上昇と維持において SPM を凌駕する長所を示し, 従がつて実験的感染症の治療成績がすぐれることが報ぜられた^{2,3)}。これらの点から臨床使用量が少量で済み, 1 日 800 mg~1.2 g が成人量とされている。

著者も本剤について, 従来より施行している方法にもとずき, 2, 3 の基礎的検討を行なつたのでその成績を報告する。

表 1 ブドウ球菌の SPM 及び AC-SPM に対する感受性

MIC	SPM	AC-SPM
0.8 mcg/ml	8 株	0 株
1.6	22	3
3.1	0	27
...		
>100	7	7
計	37	37

個々の株別の感受性値の比較

SPM	AC-SPM	株 数
0.8 mcg/ml	1.6 mcg/ml	3
1.6	3.1	22
0.8	3.1	5
>100	>100	7
計		37

2. 方法ならびに成績

1) ブドウ球菌の感受性検査

肉水寒天平板を用い, 倍数希釈法にて, ブイヨン 1 夜培養原液 1 白金耳塗抹により測定した成績は表 1 の如くであり, SPM に比して AC-SPM では平板 1 枚程度 MIC 値が大であつた。また MIC 100 mcg/ml 以上の SPM 耐性菌は AC-SPM に対しても等しく 100 mcg/ml 以上の耐性を示した。

2) 標準曲線の作製

ブドウ球菌 209 P を用いる重層法により作製した。希釈液を pH 7.2 M/15 磷酸緩衝液, 蒸留水, 馬血清としたときのそれぞれの曲線を SPM と比較しつつ示したものが図 1 である。血清にて希釈を行なうと, 阻止帯の延長を認め, pH 7.2 緩衝液がもつとも短い阻止帯を示した。

3) 赤血球吸着性

型の如く行なつた赤血球吸着性検査は図 2 の如くで, 赤血球濃度の濃いほうで, 作用後の薬剤の残存量が大きく, 吸着は弱いことを示した。

4) マウス肝臓による不活化

型の如くマウス肝ホモジネートを用いて, 不活化の無を検した成績は, 図 3 の如くで, 3 時間後においても力価の残存は実験開始時の 88~94% を示しており, 不活化は強くは起らないことが示された。

5) セロファン囊による透析

前述緩衝液および馬血清に対して行なつた 48 時間後の囊内外両液の濃度比較による血清蛋白結合率は, 図 4

図 1 AC-SPM, SPM 標準曲線

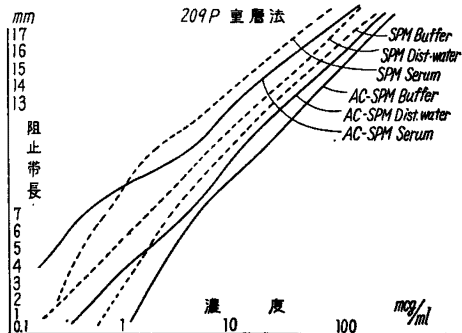


図2 Acetyl-Spiramycinの
赤血球吸着
(吸着後の残存量で示す)
A, B, C: 薬剤濃度段階

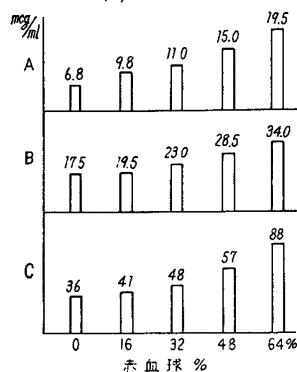


図3 Acetyl-Spiramycinの
肝臓による不活化

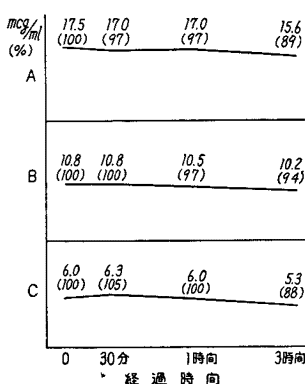


図4 Acetyl-Spiramycinの
セロファン膜による透析

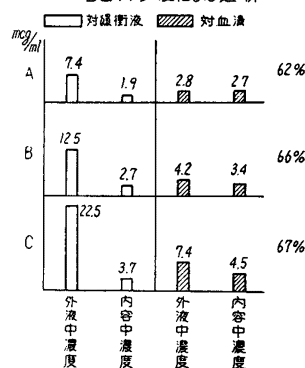


図5 AC-SPMとSPMの
マウス臓器内濃度の比較
500mg/kg 経口投与

	30分後	1時間後	3時間後	7時間後
肝	2.5 mg/g 2.4	33 40	87 67	12 5.7
脾	0 0	68 22	36 49	7 23
腎	0 0	29 8.7	21 29	7 8.5
肺	0 0	13.5 16	33 39	4.8 16
臓器内濃度	2.5 300	550 2200	58 165	
血液	0 0	1.1 mg/ml 0.32	4.5 0.9	0 0

図6 AC-SPMのマウス
臓器内濃度
25mg/kg 経口投与

	1時間後	2時間後	3時間後	4時間後
肝	0	0	12.5	11
脾	12 mg/g	12	0	0
腎	0	6	6	5.5
肺	7	9.5	10.5	11
臓器内濃度	13.5	235	44.5	0
血液	0	0	0	0

0: 検出不能

の如く 62~67% となった。

6) 臓器内濃度

マウス1群3匹に、AC-SPM または SPM 500 mg/kg を経口投与して、経時的に型の如く測定した成績は、SPM に換算して示すと図5の如くで、血中濃度ではAC-SPM のほうがピーク値が高く、かつ遅れるようであった。臓器への移行は大差を認めなかったが、わずかにAC-SPM のほうが良好な傾向を示した。そのピーク値は肝・脾・肺・腎の順であったが、肝の高値を除いて他の3者の間には大きな差をみとめなかった。

またマウスに AC-SPM 25 mg/kg の臨床使用相当量を経口投与して測定した成績を、AC-SPM を標準曲線において示すと、図6の如くで、血中濃度は検出しえなかったにも拘わらず、各臓器内濃度は 10 mg/g 前後に達し、有効域までの上昇を認めた。

3. 考 察

AC-SPM は SPM の誘導体であり、その抗菌スペク

トルは SPM と等しく、交叉耐性も完全であることは既報²⁻⁷⁾と同様であった。本剤の値は体液中上昇の良好のために、投与量を節減しうることにあるとい人もあるが、その根拠に乏しいとする報告もあり一定でない。著者の成績からみても、この程度の臓器内濃度の差が如何なる意義を有するかはなお検討を要しよう。また生体内で脱アセチルして SPM となり、薬効を発揮するため、吸収時に既に SPM の場合、一部が代謝過程に移つて有効性を失なっていることが考えられるのと異なり、投与量がすべて活性のまま吸収されて効率のよいことが関与しているとも考えられている。

著者のえた成績から AC-SPM と SPM を比較すると、抗菌力試験では諸報告の如く、ブドウ球菌はいくぶん AC-SPM に対して SPM より低い感受性を示した。赤血球吸着性は同等であったが、肝による不活化では SPM は3時間後 36~72% の残存とかなりの不活化をうけたのに比し、AC-SPM においては3時間後の力価

の残存量が大であつた。セロファン嚢透析では SPM は低い結合率であつたが、AC-SPM では 62~67% と高値を示した。臓器内濃度の比較では SPM 換算で示すと、いくぶん AC-SPM のほうが総体的に高いが、著るしい差はみとめられない成績であつた。次に臨床使用相当量の投与でも臓器内濃度は有効域に上昇しうることを知つた。これらを要するに、著者の検討の限られた範囲内で、AC-SPM は母体 SPM と比較して、諸報告に似て、一際目につくような著るしい差違はみとめられないが、臨床使用の価値はみとめうるということができよう。

4. 結 論

SPM よりの新誘導体 AC-SPM について、SPM と比較しつつ 2, 3 の基礎的検討を行なつて次の成績をえた。

1. ブドウ球菌の感受性検査では、AC-SPM 倍数希釈平板 1 枚程度低い感受性を示した。また SPM との間に交叉耐性を認めた。

2. 赤血球吸着性は SPM と類似して少なく、マウス肝による不活化は SPM よりうけにくく、セロファン嚢透析による血清蛋白結合率は SPM より大であつた。

3. 経口投与後のマウス臓器内濃度の比較では、SPM がいくぶん各臓器への移行は良好であつたが、著るしい

差違はみとめなかつた。肝濃度は AC-SPM がやや高値を示した。

文 献

- 1) 北本 治, 深谷一太: 抗微生物剤の生体内動態に関する研究——スピラマイシンについて——。Chemotherapy 11(2): 57~60, 1963
- 2) 高平汎志, 加藤博正, 杉山勲敬, 石井澄洋, 羽田友恒, 宇津慶三, 熊部 潔, 小島良平: AC-SPM に関する基礎的研究。J. Antibiotics, Ser. B 19(2): 95~100, 1966
- 3) 中沢昭三, 横田芳武, 南 亜夫, 三谷敬子, 吉岡修, 金沢和子, 瀬野幸子, 下山幹雄, 斎藤安正: 新しいスピラマイシン誘導体 AC-SPM に関する基礎的研究。ibid. 90~94, 1966
- 4) 藤本安男: AC-SPM の臓器内濃度ならびに吸収排泄について。ibid. 101~104, 1966
- 5) 清水喜八郎, 陣立恒夫, 島田 馨, 奥村有史: AC-SPM の基礎的臨床的研究。ibid. 19(6): 423~427, 1966
- 6) 中村 隆, 松本慶蔵, 斎藤順治: AC-SPM について。ibid. 428~431, 1966
- 7) 石井哲也, 島本 学, 横山吉宏, 平賀俊次, 岸明宏: 外科領域における AC-SPM の基礎および臨床成績。ibid. 432~437, 1966

STUDIES ON PHARMACOKINETICS OF ANTIMICROBIAL AGENTS

—Studies on Acetyl-Spiramycin—

OSAMU KITAMOTO & KAZUFUTO FUKAYA

The Department of Internal Medicine,
The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
(Director: Prof. O. KITAMOTO)

On a new spiramycin (SPM) derivative, acetyl-spiramycin (AC-SPM), several basic studies were performed in comparison with the parent substance SPM and the following results were obtained.

1. The sensitivity test of *Staphylococcus aureus* using two-fold dilution plates showed that AC-SPM has lower sensitivity by one plate than SPM in general and there was complete cross resistance between both SPMs.

2. The ability of adsorption of AC-SPM to red blood corpuscle was as low as SPM. The inactivation of AC-SPM by mouse liver homogenate was less than SPM, while the protein binding rate measured by cellophane bag dialysis was higher in AC-SPM.

3. The organ level following oral administration reached to the somewhat higher value in case of SPM in general.