

Tetracycline-guaiacolsulfonate に関する研究

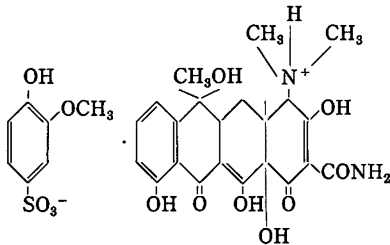
北本 治・深谷 一太
東大医科研内科 (主任: 北本 治教授)

(昭和 42 年 11 月 17 日受付)

1. ま え が き

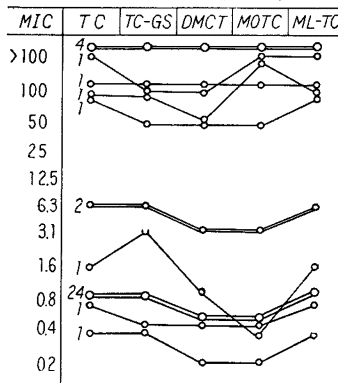
TC 誘導体には既に DMCT, ML-TC, MOTC など数種のもが登場し, 吸収の良好なことから, 投与量を節減しえ, 副作用の発現を少なくすることが可能になって来ている。今度スペインで研究せられた物質は, TC と guaiacolsulfonate との複合物であつて, 両者の共同作用としてとくに肺・気道疾患に対して効果的に働くものと紹介されている。このものの構造式は図 1 の如くで, 文献によれば急性慢性毒性とも低く, 耐薬性大であり, 投与後 2 時間で血中濃度は TC の 2 倍となり, 12 時間後においても活性を示すという。臨床的試用においても胃腸障害なく, 上気道の種々の感染症に有効であつたという。Guaiaciclina (Ferrer) とよばれ, 1錠中 TC 換算力価 125 mg を含有する如くつくられ, 2錠が現行 TC 1錠に相当し, 投与量の TC としての節減はない。私

図 1 TC guaiacolsulfonate



実験式: $C_{29}H_{32}O_{19}SN_2$
分子量: 648.62

図 2 黄色ブドウ球菌の TC 系抗生剤に対する感受性値 (mcg/ml)



共はこのものについて基礎的検討を行なつたので, その成績について報告する。なお本剤の略号を TC-GS とする。

2. 方法ならびに成績

a. 感受性検査

i. 黄色ブドウ球菌の感受性

肉水寒天平板を用い, プイヨン 1 夜培養原液を塗抹して倍数希釈法による感受性検査を型の如く行なつた成績は図 2 の如くで, 多くの菌株は TC-GS と TC とにほとんど同等の MIC 値を示した。他の TC 系抗生剤との比較では DMCT, MOTC の 2 者が平板 1 枚ぐらいすぐれているものが多かつた。

ii. グラム陰性桿菌の感受性

同様の方法で施行したグラム陰性桿菌類の感受性値は図 3 の如くで, TC-GS はほとんど TC と等しい MIC 値を示し, DMCT では平板 1 枚程度すぐれているものがかなりみられた。

iii. 制菌・殺菌作用

液体培地を用いて MIC 値測定後, 菌発育をみとめない試験管から, 1 白金耳を薬剤を含まない寒天平板に塗抹して, 1 夜培養後発育の有無を検査し, 殺菌作用の有無をみたところでは, 表 1 の如くブドウ球菌 209 P に

図 3 グラム陰性桿菌の TC-guaiacolsulfonate および TC 系剤に対する感受性値

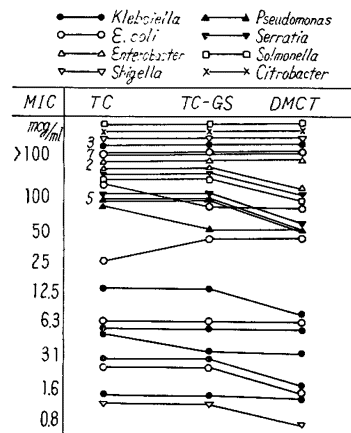


表 1 制菌・殺菌作用 (液体培養後・未発育試験管から平板塗抹)

			mcg/ml										
			200	100	50	25	12.5	6.3	3.1	1.6	0.8	0.4	1.2
TC-guaiacol-sulfonate	209 P	static	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
		cidal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	055	static	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
		cidal	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
TC	209 P	static	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
		cidal	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
	055	static	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
		cidal	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

図 4 耐性上昇試験

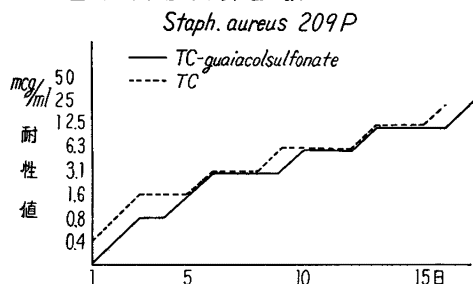
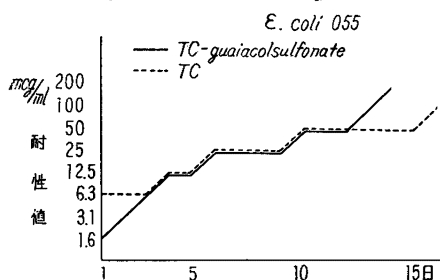


図 5 耐性上昇試験



おいては MIC 値と MBC 値 (minimal bactericidal concentration) はほぼ一致したのに比し、大腸菌 055 においては、MIC 値と MBC 値の差は 4~6 管におよんだ。TC と TC-GS との間には大差を認めなかつた。

iv. 耐性上昇試験

209 P および 055 を用いて型の如く行なつた成績では TC との間に差をみとめなかつた (図 4, 図 5)。

b. 赤血球吸着性

従来により、TC-GS の赤血球吸着性を検したところ、図 6 の如く赤血球濃度の濃いほうに、吸着作用終了後の遠沈上清中の抗生剤残存量が多く、吸着はあまり強くないことが示された。

c. 肝による不活化

マウス肝を用い、型の如く抗生剤の不活化を測定した

図 6 TC-guaiacolsulfonate 赤血球吸着 (吸着後の残存量で示す)

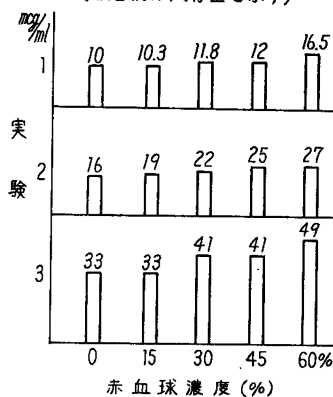
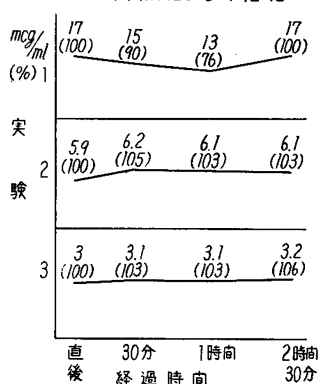


図 7 TC-guaiacolsulfonate マウス肝による不活化



成績は、図 7 の如くで、作用後 2 時間 30 分後においても、出発時とほとんど変らない抗生剤濃度を検出しており、不活化は全く認められなかつた。

d. セロファン嚢による透析

セロファン嚢透析による血清蛋白結合率を型の如く測定したところでは、表 2 の如く結合率の平均値は 26%

表2 セロファン透析による血清蛋白結合 (TC-GS) (48時間透析後の成績)

濃度段階	I	II	III
対緩衝液 外液中濃度 (mcg/ml)	8.7	19.0	30
対血清・外液中濃度 (mcg/ml)	7.0	12.5	23
結合率 (%)	19	34	23

結合率平均: 26%

表4 TC系諸剤の金属イオンによる不活化 (対照100%)

濃度 (%)	CaCl ₂ 溶液中の成績		
	対照 (%)	0.5 (%)	1 (%)
TC	100	48	30
TC-GS	100	37	29
DMCT	100	23	17
ML-TC	100	38	28
MOTC	100	50	40

表3 TC系諸剤の金属イオンによる不活化 (対照100%)

濃度 (%)	MgSO ₄ 溶液中の成績		
	対照 (%)	0.5 (%)	1 (%)
TC	100	61	34
TC-GS	100	60	38
DMCT	100	61	40
ML-TC	100	59	40
MOTC	100	71	45

表5 TC系諸剤の金属イオンによる不活化 (対照100%)

濃度 (%)	明ばん溶液中の成績		
	対照 (%)	0.1 (%)	1 (%)
TC	100	31	16
TC-GS	100	30	12
DMCT	100	42	18
ML-TC	100	31	14
MOTC	100	48	22

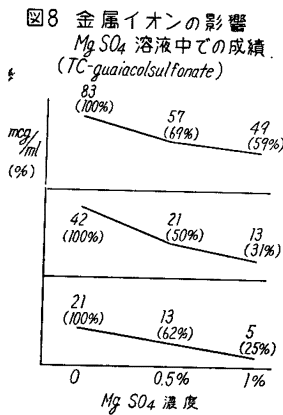


表6 TC-guaiacolsulfonate
マウス臓器内濃度
200mg/kg 経口投与
▨: TC-GS □: TC

	30分	1時間	3時間	4時間	6時間
肝	▨ 37 □ 14	▨ 24 □ 27	▨ 32 □ 16	▨ 5.0 □ 23	▨ 0.6 □ 0.6
脾	▨ 11.5 □ 6.2	▨ 9.4 □ 7.6	▨ 12 □ 3.6	▨ 0.8 □ 3.5	▨ 0 □ 0
腎	▨ 23 □ 9.3	▨ 24 □ 22	▨ 20 □ 9	▨ 2.7 □ 6.4	▨ 1.0 □ 2.0
肺	▨ 8 □ 7.3	▨ 6.9 □ 8.3	▨ 10 □ 4.3	▨ 0.9 □ 2.9	▨ 0.4 □ 0.6
臓内平均	—	340	1050	870	—
血清	▨ 6.3 □ 2.7	▨ 6.3 □ 5.1	▨ 1.9 □ 1.6	▨ 0.3 □ 1.3	▨ 0 □ 0

TCカ値に換算

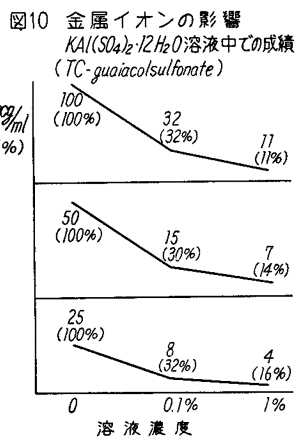
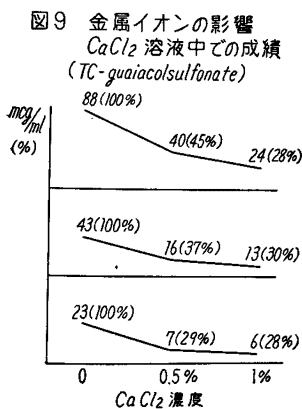
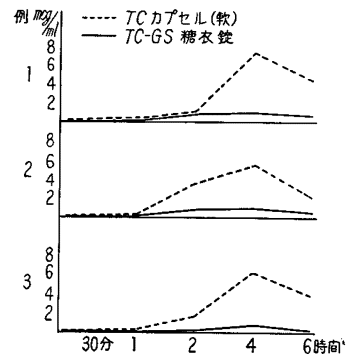


図11 TC-GSとTCとの
Cross over test (I)
血中濃度
500mg 1回経口投与



と、比較的低い値であった。

e. 金属イオンによる不活化

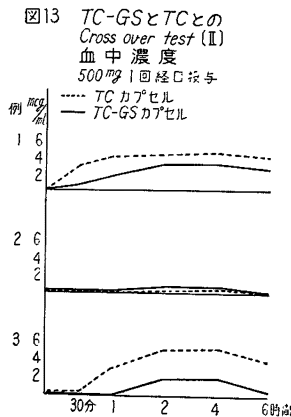
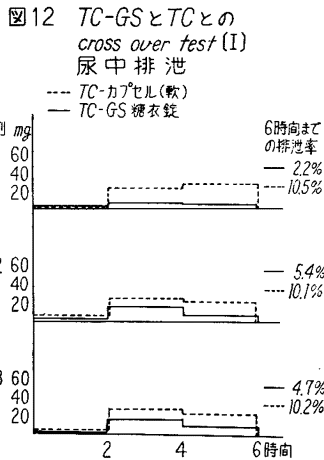
MgSO₄ 溶液との接触による力価の変動を3段階の濃度について観察すると、図8の如く MgSO₄ 溶液の濃度が大きくなるにつれて、力価の低下が大きく、Mg イオンによる不活化が起るものと考えられた。TC系諸剤について行なつた成績を列挙して比較すると、表3の如くなり、TC-GS ではほぼ同等の不活化をうけるようであった。

CaCl₂ 溶液について実験を行ない、Ca イオンによる不活化を観察した成績は図9の如くで、同様にかんりの力価の低下をみとめた。TC系諸剤についての比較では表4の如くで、本剤においても同程度の低下を示した。

KAl(SO₄)₂·12H₂O 溶液について、Al イオンによる不活化を観察した成績は、図10の如くで、同じく強い不活化をうけるようであった。TC系諸剤についての比較では、表5の如くで、同程度の低下であった。

f. TC-GS と TC との cross over test

健康成人3名について、TC-GS と TC とをそれぞれ TC 力価として 500mg 宛1回経口投与して血中濃度お



よび尿中排泄量を測定する実験を1週間間隔で cross over して行なつた。力価測定は TC に換算して表示した。

先ず市販の TC 軟カプセルと、スペインより提供された TC-GS 糖衣錠とについて実施したところ、その血中濃度値は図11の如くで、TC に比し遙かに低い値に止まつた。その6時間までの尿中排泄量ならびに排泄率は図12の如くで、血中濃度の低値に関連して同様に低値を示した。

このような成績であつたため、次に同じく別の健康成人3名について TC および TC-GS の原末を計量して同一のカプセルに入れ、条件をととのえてから内服せしめたときの血中濃度測定成績は図13の如くで、前回の成績に比し、いくぶん両者の差が少なくなつたような印象を与えたが、なお TC の優位は同様であつた。このときの尿中排泄量は図14の如くであり、前回に比してその差が縮まり、血中濃度値とちがつて、TC よりも排泄の良好な例もみられた。

g. 臓器内濃度

マウスに 200 mg/kg の TC-GS を経口投与して TC と比較したときの成績は表6の如くで、各臓器への移行は TC に比して同等が、いくぶん良好な場合もあり、血中濃度値もやや高値を示し、ヒトの場合と必ずしも一致した傾向を示さなかつた。ピーク値の高さの順序は肝>腎>脾>肺>血液となつた。TC-GS のほうがやや早期にピーク値に達し、低下も速やかであるとの印象をうけた。

h. 実験的感染症に対する治療効果

マウスの背部皮下に 10⁹ コのプロドウ球菌患者分離株を接種し。直ちに TC-GS または TC を1匹につき 2.5 mg 宛経口投与しておき、48 時間後に局所における膿瘍の大きさを計測して阻止効果を比較すると、表7の如く、対照群に比して大きい平均はかなり小さく、有効であ

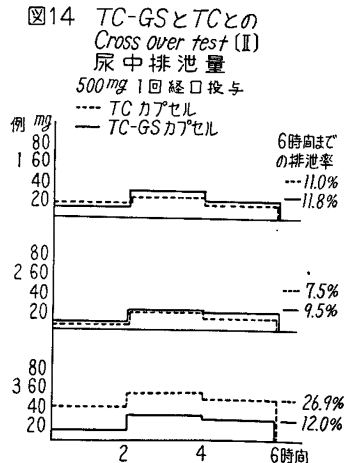


表7 マウスの実験的感染に対する TC-guaia-colsulfonate の治療効果
TC との比較 2.5 mg/マウス1回経口投与

	TC-GS			TC			
	膿瘍の大きさ (mm)	評点	平均	膿瘍の大きさ (mm)	評点	平均	
10 ⁹ コ ブ背部 ドウ皮 球下 菌接種	9×6	2.5	2.5	5×6	2.5	2.3	
	6×5	2.5		5×8	2.5		
	6×6	2.5		5×5	2		
	8×6	2.5		5×5	2		
	7×5	2.5		5×7	2.5		
	対照		14×9 16×11 13×11 15×12 13×16	3 4 3 3 4	3.4		
	10 ⁸ コ 同	4×3	2	2.0	4×4	2	2.1
		4×5	2		3×3	2	
		4×5	2		3×4	2	
		3×3	2		5×6	2.5	
4×4		2	2×5		2		
対照			5×8 6×7 5×5 8×6	2.5 2.5 2 2.5	2.4		
上							

つたが、TC との比較ではほとんど差を認めなかつた。接種菌量を 10⁸ コとした場合も同様の成績であつた。

3. 考 察

本剤はスペインからの文献によれば、とくに肺気道疾患に有効であるとのことであつたが、私共の行なつた感受性検査、吸収・排泄の態度、実験的感染症に対する治療効果などからみると、TC と相似した態度と考えられ、積極的な根拠をうることはできなかつた。

Guaiacolsulfonate と TC との結合がどういう役割をしているか、結合の固さはどうか、体内で如何なる型式で離れるのかなどの点に問題があり、この解離が容易に起るものとすれば、TC とあまり相違しない成績がえられたとしても不思議ではなからう。

ただ臓器内濃度測定において、その臓器への移行は TC よりいくぶん優る印象もあり、ヒトの場合への類推は差控えたいが、いちおう検討を続けた。しかしヒト

の血中濃度の成績では cross over test の結果は TC に及ばなかつたところから、種属差に帰せられる差違かもしれない。また私共の経験で、前述の如く剤型の影響による吸収の良否がはつきりみられたことは注意を要する。また肺濃度についてはスペインの報告もあり注目されたが、TC と似た傾向を示して他臓器に比して低値であり、有意の差をもつとは見做しえなかつた。

私共の今回の検討の範囲で、その成績はスペインからの報告と符合しない点が多く、臨床応用も未だ行なわれておらず、その真価はさらに種々のデータの集積を待つて決められるべきであろう。

4. 結 論

TC と guaiacolsulfonate との複合物 (TC-GS) なる新物質について TC と比較しつつ検討を行ない、次の成績をえた。

1. 黄色ブドウ球菌および各種グラム陰性桿菌の感受性値は TC とほとんど同等であつた。

2. 制菌・殺菌作用の模様、赤血球吸着性、肝による不活化、セロファン囊による透析に対する態度はすべて TC と同様であつた。

3. 金属イオンによる不活化も TC と同様にうけることが、Mg, Ca, Al イオンについて示された。

4. TC との cross over test による血中濃度測定は、TC-GS 糖衣錠では吸収不良であつた。統一して作製されたカプセルで行なつたときは、血中濃度はやや低値であつたが、尿中排泄は TC を越すものもみられた。

5. マウス臓器内濃度の測定においては、わずかに TC を上廻る移行を示した。ピーク値の高さは肝>腎>脾>肺>血液の順であつた。

6. マウスのブドウ球菌背部皮下接種による実験的感染症に対する膿瘍阻止効果は、TC とほぼ同等の成績を取めた。

本論文の大意は第 14 回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した。

薬剤を提供された東菱薬品工業 K K に感謝する。

文 献

Guaiacyclina 文献集, Ferrer 社, バルセロナ, スペイン, 東菱薬品工業 K K 提供

STUDIES ON TETRACYCLINE-GUAIACOLSULFONATE

OSAMU KITAMOTO & KAZUFUTO FUKAYA

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

Summary

A new tetracycline derivative, tetracycline-guaiacolsulfonate, which has been manufactured in Spain (abbreviated as TC-GS) was investigated in comparison with tetracycline and the following results were obtained.

1. *Staphylococcus aureus* and several gram negative bacilli showed the same minimal inhibitory concentration value to both tetracyclines.

2. The pattern of bacteriostatic and-cidal action of TC-GS was similar to TC.

3. TC-GS showed little adsorption to red blood corpuscle, no inactivation by liver homogenate. The serum-protein binding rate was 26% by cellophane bag dialysis method.

4. TC-GS was inactivated by Mg, Ca and Al ions as in the same grade as TC.

5. When cross over test was performed using TC soft capsule and TC-GS enterocoating tablet, the latter was poorly absorbed. Even when the cross over test was tried using capsules specially prepared from standard antibiotic powder, blood concentration was yet lower in TC-GS, while urinary excretion level was higher in TC-GS occasionally.

6. At organ level determination in mice following oral administration, slightly higher peak level was obtained in TC-GS in each organ. Those of liver, kidney, spleen, lung and serum ranked in these order.

7. The inhibitory effect of TC-GS to abscess formation following *Staphylococcus* subcutaneous injection to mice was as good as TC.