

## 抗生物質の体内消長に関する基礎的研究 第3編

## 1, 2 抗生物質の体内分布に及ぼす 1, 2 肝臓薬の影響

中 川 辰 雄

広島大学医学部薬理学教室

(前主任：中塚正行教授\*)

(現主任：竹屋範英教授)

(昭和 46 年 12 月 6 日受付)

## I 緒 言

抗生物質の体内消長について、第1報<sup>1)</sup>では penicillin G 他 10 種類の同一量を同一経路から、健常マウスに適用した際の血中および臓器内濃度を検討し、最高値は penicillin 群などでは血中濃度が臓器内濃度よりもあきらかに高く、streptomycin 群ではさらにその傾向があきらかであったのに対し、tetracycline 群では血中濃度と臓器内濃度はほぼ同一程度であり、このような消長～分布は抗生物質の物理化学的性状ともつとも深い関係があるものと考えた。

つぎに、第2報<sup>2)</sup>では抗生物質の代謝の主臓器である肝臓に作用する薬物として四塩化炭素など肝臓毒の影響をうかがった。その結果、水溶性抗生物質 penicillin G および streptomycin の血清内および肝臓内濃度は増加したが、いつぼう、脂溶性抗生物質 tetracycline では血清内濃度は上昇するが、肝臓内濃度はむしろ減少した。したがって、このような肝臓毒による抗生物質の消長は肝臓における不活性化ないしは血流量の変化によるものと述べた。そこで、第3報では肝臓に作用する薬物のうち、肝臓薬として使用されている allithiamine, lipoic acid, l-methionine, glucuronic acid および aspartic acid など5種類の薬物を使用した。

ところで、allithiamine<sup>3-11)</sup>は焦性ブドウ酸および  $\alpha$ -ketoglutaric acid および  $\alpha$ -keto acid の酸化的脱炭酸、五炭糖磷酸に關与する transketorase および estrogene の不活性化に關与し、肝障害時には allithiamine の活性化および利用が障害され、欠乏は脂肪肝をきたすと報告されている。

つぎに、 $\alpha$ -lipoic acid<sup>10,13-27,48)</sup>は allithiamine と同じような route に作用するが、SH<sup>2)</sup> 基が重要な役割をもっている。臨床的には種々の肝疾患に応用され、血中焦性ブドウ酸を低下させ、自覚症状をすみやかに改善するばかりでなく、肝臓の組織損傷を抑制し、肝 glycogen を増加させるなどの報告がある。

Methionine<sup>12,13,19,26-30,47)</sup>は lecithine の合成に關与し、その欠乏により脂肪肝を生じ、活性 methyl 基を dimethylaminoethanol に供与して choline を生成する。そして、正常状態では phospholipid の turnover を増加しないが、肝障害の場合には増加すると述べられている。そして、脂肪肝が amino 酸の imbalance により引き起される点から注目されている。

つぎに、glucuronic acid<sup>10,16,25,31-40)</sup>は内因性のもものでは *o*-glucuronide および *N*-glucuronide 形成に役立ち、抱合解毒作用をしめすものであるが、外来性の場合には  $\beta$ -glucuronidase と *o*-型抱合に役立つとの考え方もある。Aspartic acid<sup>10,16,41-44)</sup>は TCA cycle および尿素 cycle の賦活が期待されている。

これらの薬物が肝臓薬として、臨床上どのような作用をしめすかの批判も既に 2, 3<sup>13,16,41,46)</sup>の人々によりなされているが、著者は抗生物質の肝における動態を中心に肝臓薬の作用をうかがうばかりでなく、肝臓薬の側からその効果を批判できるならば幸いとするものである。

## II 実験材料および実験方法

## 1. 実験材料

1) 供試動物：体重 17 g 前後の健常 dd 系雄性マウスを同一条件のもとに、5日間飼育したもの1群 5~10匹とし実験に用いた。なお、体重の測定は早朝飼料などを与える前に行なつた。

2) 供試薬物：抗生物質としては、前述の penicillin G (PC-G) (日本化薬)、streptomycin (SM) (明治製薬) および tetracycline (TC) (日本レダリー) ならびに強肝薬としては allithiamine (武田薬工)、lipoic acid (武田薬工)、l-methionine (田辺製薬)、glucuronic acid (中外製薬) および aspartic acid (田辺製薬)、また肝臓毒としては四塩化炭素をそれぞれ要にのぞみ生理食塩水に溶解して使用し、いずれの薬物も適用の都度調製した。

3) 抗菌価測定用材料：前述と同じである。

## 2. 実験方法

\* 広島大学名誉教授，長崎大学長

1) 薬物適用方法：抗生物質は背部皮下に注射し、肝臓薬は1日1回経口適用し、抗生物質と肝臓薬併用群では肝臓薬4日、10日および20日間連続適用後、抗生物質を皮下に適用した。なお、抗生物質適用後は水だけを自由に摂取させた。つぎに、四塩化炭素と肝臓薬との併用群では、四塩化炭素1ml/kgを経口適用後6hより、肝臓薬を1日1回2日間適用し、その後24h後に抗生物質を皮下に適用した。

2) 採血および臓器摘出方法：前述と全く同じである。

3) *In vitro*における実験：肝臓薬を2日および7日間適用したマウスの肝臓を摘出し、25%のhomogenateを作り、PC-G (10 u/ml), SM (10 mcg/ml) および TC (20 mcg/ml) を加え、37°C, 1h培養後の抗菌作用を測定した。なお、四塩化炭素と肝臓薬の併用群についても同様の実験を行なった。

4) 抗菌価測定方法：前述と全く同じ方法で行なった。

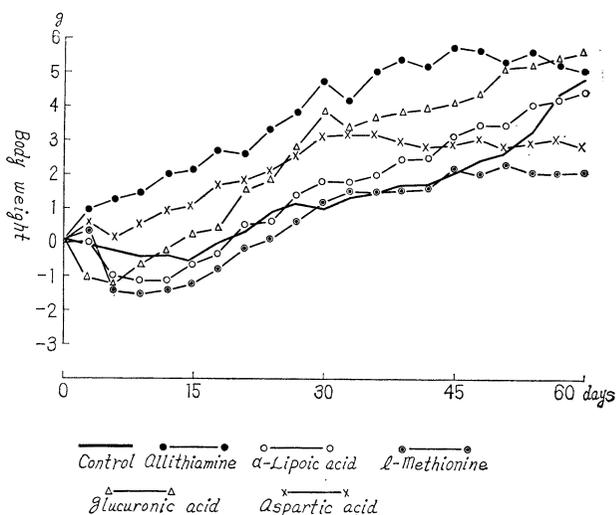
III 実験成績

予備実験

抗生物質の体内分布に及ぼす1, 2肝臓薬の影響を検討するに先立ち、体重、臓器重量および所見に及ぼす影響をうかがった。

Allithiamine—1 mg/kg, lipoic acid—1 mg/kg, l-methionine—200 mg/kg, glucuronic acid—500 mg/kg および aspartic acid—500 mg/kg を1日1回皮下に60日間連続適用した際の体重の消長は、図1に示すように、対照群では30日—1.2g および60日—4.8gと漸増した。これに対し allithiamine では漸次増加し、30日—4.7g および60日—5.3g, lipoic acid では適用後一過性に減少し、その後漸増し、30日—1.3g および

図1. 1, 2肝臓薬適用マウスの体重の消長



60日—4.5gであり、対照群と同一傾向であつた。Methionine もほぼ α-lipoic acid と同一態度をしめしたが、60日後には2.1gの増加度であり、対照群よりも低値であつた。Glucuronic acid では適用後一過性に減少するが、その後急速に増加し、30日—3.8g および60日—5.8gであつた。Aspartic acid では体重は漸増し、30日—3.1gであるが、60日—2.9gであり、対照群よりもやや低値であつた。したがつて、マウスの体重の消長に対し、上述の肝臓薬は体重を増加させるか、または対照とほとんど同一程度であり、みとむべき影響を与えないものと考えられる。また、その間において行動、毛なみ、血管などにみとむべき変化はみられなかつた。

表1 1, 2肝臓薬適用マウスの臓器重量ならびに組織学的所見

(mg)

	Control	Allithiamin	α-Lipoic acid	l-Methionine	Glucuronic acid	Aspartic acid
Brain S. E	383 ± 36	393 ± 21	396 ± 26	371 ± 30	400 ± 81	362 ± 38
Kidney S. E	328 ± 27	330 ± 36	350 ± 44	277 ± 31	374 ± 37	381 ± 17
Spleen S. E	134 ± 18	183 ± 82	114 ± 46	162 ± 68	189 ± 164	327 ± 92
Lung S. E	207 ± 18.6	183 ± 31	218 ± 26	199 ± 33	220 ± 26	209 ± 13
Heart S. E.	134 ± 6.1	109 ± 20	120 ± 31	107 ± 18	118 ± 17	130 ± 14
S. E	1245 ± 221	1193 ± 118	995 ± 225	983 ± 138	1289 ± 18	1185 ± 208
Liver	Dilatation of intralobular vessels	—	—	+	+	+
	Cell infiltration	++	+	++	++	—
	Vacuolen	±	+	±	+	±

つぎに、60日後の臓器重量は、表1に示すように、脳他4種類の臓器重量はほとんど変化はなく、また、肝重量も増減はなかつた。

その際の肝臓組織所見を小葉血管の拡張、細胞浸潤および空胞変性を中心に検討したが、allithiamineでは細胞浸潤、lipoic acidでは細胞浸潤および空胞化、methionineでは小葉血管の拡張および細胞浸潤、glucuronic acidでは小葉血管の拡張、細胞浸潤および空胞化ならびに aspartic acidでは小葉血管の拡張が部分的にみとめられた。以上のことから、いわゆる肝臓薬として臨床応用されている薬物は動物の体重に対しては認むべき障害を与えないばかりでなく、むしろ増加するが、肝臓に対しても2カ月間連続適用しても上述のような所見をみとめるに過ぎなかつた。

以上のように、allithiamine他4種類の薬物のマウスに対する影響を体重の消長、臓器重量および所見を検討したが、ここで供試した適用量ではほとんど認むべき影響はないものと考えられるが、60日後には1,2の組織学的所見もみられたので、適用日数は以下の実験では最大20日間とした。

#### 本実験

#### 1. 健常動物における抗生物質の体内分布に及ぼす

##### 1, 2 肝臓薬の影響

##### a. Penicillin G の場合

Allithiamine他4種類の薬物を4~20日間適用マウスにおけるPC-G 200 mg/kgを皮下適用時の体内分布は、表2に示すように、0.5h値では血清内濃度は10

日—glucuronic acid および aspartic acid ならびに20日—allithiamine でほとんど変化がない他はそれぞれ低下した。

つぎに、肝臓内濃度は4, 10および20日間のいずれにおいてもあきらかに低下し、血清内濃度のその減少の度が25~65%であるのに対し、肝臓では50~92%であり、減少率があきらかに大であつた。また、血清内濃度に対する肝臓内濃度との比からみると、いずれの場合にも対照群にくらべあきらかに低下し、その度は11~88%であつた。したがって、PC-Gの体内分布に及ぼす影響は肝/血清>肝>血清の順となる。つぎに、このような影響を各薬物の適用日数毎にみると、減少の度がallithiamineでは血清内濃度は4日>10日>20日、肝臓内濃度は10日>20日>4日および肝/血清では20日>10日>4日の順に大となつた。 $\alpha$ -Lipoic acidの場合には血清内濃度は4日>20日>10日、肝臓内濃度は10日>4日>20日および肝/血清は10日>4日>20日の順に大となつた。l-Methionineでは血清内濃度は4日>10日>20日、肝臓内濃度は10日>4日>20日および肝/血清は20日>10日>4日の順に大となつた。Glucuronic acidでは血清内濃度は20日>10日、肝臓内濃度は20日>10日および肝/血清は10日>20日の順に大であり、ならびに aspartic acidでは血清内濃度は20日>10日、肝臓内濃度は10日>20日および肝/血清は10日>20日の順に大であつた。

以上のように、PC-Gの体内分布とくに血清および肝臓内濃度(0.5h値)とその比を中心に、1,2肝臓薬を

表2 健常マウスにおける Penicillin G の体内分布に及ぼす 1, 2 肝臓薬の影響  
(200 mg/kg SC—0.5 h 値)

		4 days			10 days			20 days		
		Serum (u/ml)	Liver (u/g)	L/S (%)	Serum (u/ml)	Liver (u/g)	L/S (%)	Serum (u/ml)	Liver (u/g)	L/S (%)
Control		79.80	39.05	49.18	79.80	39.18	49.18	79.80	39.05	49.18
	(%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Allithiamine 1 mg/kg		27.40	7.77	28.16	46.0	2.98	6.48	82.60	4.84	5.86
	(%)	34.34	19.9	57.26	57.64	7.63	13.18	103.51	12.39	11.92
$\alpha$ -Lipoic acid 1 mg/kg		28.50	5.26	18.46	47.10	4.57	9.7	33.70	7.27	21.57
	(%)	35.71	13.47	37.54	59.02	11.70	19.72	42.23	18.62	43.86
l-Methionine 200 mg/kg		14.40	6.30	43.75	45.30	5.85	12.91	56.30	6.86	12.18
	(%)	18.05	16.13	88.96	56.77	14.98	26.25	70.55	17.57	24.77
Glucuronic acid 500 mg/kg		—	—	—	77.66	13.26	17.07	35.92	6.46	17.98
	(%)	—	—	—	97.32	33.96	34.71	45.01	16.54	36.56
Aspartic acid 500 mg/kg		—	—	—	85.98	13.04	15.17	60.94	19.34	31.74
	(%)	—	—	—	107.74	33.39	30.85	76.37	49.53	64.54

4~20 日適用群について検討したが、各薬物適用後には PC-G の血清内濃度および肝臓内濃度は対照群にくらべ低下し、とくに後者で著明であつた。したがつて、肝/血清比はあきらかに低下する。そして薬物間では allithiamine,  $\alpha$ -lipoic acid および l-methionine でその傾向が大であり、適用日数ではほぼ 10 日を peak として、その後は回復する傾向がみられた。

b. Streptomycin の場合

Allithiamine 他 4 種の薬物を 4~20 日適用した際の

SM 200 mg/kg 皮下適用マウスの体内分布 (0.5 h 値) は、表 3 にしめすように、対照群にくらべ、血清内濃度は allithiamine および  $\alpha$ -lipoic acid—20 日, glucuronic acid—10 日ではほとんど変化のない他はそれぞれ低下した。

つぎに、肝臓内濃度はいずれの群においても低下し、血清内の減少の度は 15~60% であるのに対し、肝臓では 20~79% であり、減少率があきらかに大であつた。また、血清内濃度に対する肝臓内濃度の比は allithiamine

表 3 健常マウスにおける Streptomycin の体内分布に及ぼす 1, 2 肝臓薬の影響  
(200 mg/kg SC—0.5 h 値)

		4 days			10 days			20 days		
		Serum (mcg/ml)	Liver (mcg/g)	L/S (%)	Serum (mcg/ml)	Liver (mcg/g)	L/S (%)	Serum (mcg/ml)	Liver (mcg/g)	L/S (%)
Control	(%)	99.63 100	5.19 100	5.21 100	99.63 100	5.19 100	5.21 100	99.63 100	5.19 100	5.21 100
Allithiamine 1 mg/kg	(%)	68.20 68.45	3.77 72.64	5.53 106.14	64.90 65.14	1.52 29.29	2.34 44.91	103.94 104.33	1.33 25.63	1.30 24.95
$\alpha$ -Lipoic acid 1 mg/kg	(%)	45.50 45.67	3.08 59.34	6.77 129.94	66.29 66.54	2.01 38.73	3.03 58.16	97.46 97.82	1.96 37.76	2.01 40.12
l-Methionine 200 mg/kg	(%)	39.90 40.05	1.14 21.97	2.86 54.89	61.88 62.11	2.11 40.66	3.41 65.45	84.53 84.84	1.49 28.71	1.76 33.78
Glucuronic acid 500 mg/kg	(%)	—	—	—	112.63 113.05	4.16 80.15	3.69 70.83	76.20 76.48	1.09 21.00	1.43 27.45
Aspartic acid 500 mg/kg	(%)	—	—	—	67.29 62.52	3.41 65.70	5.07 97.31	84.65 84.96	2.62 50.48	3.10 59.50

表 4 健常マウスにおける Tetracycline の体分分布に及ぼす 1, 2 肝臓の影響  
(100 mg/kg SC—0.5 h)

		2 days			10 days			20 days		
		Serum	Liver	L/S	Serum	Liver	L/S	Serum	Liver	L/S
Control		19.58	22.12	1.13	15.3	22.12	1.45	22.01	34.89	1.59
Allithiamine		38.62 197.23	41.89 189.38	1.08 95.38	21.3 139.22	16.74 75.68	0.79 54.48	22.8 103.59	48.62 139.35	2.13 133.96
$\alpha$ -Lipoic acid		27.4 139.93	40.84 184.68	1.49 131.86	15.4 100.65	12.58 56.87	0.82 56.55	18.5 84.05	52.03 149.13	2.81 176.73
l-Methionine		23.66 120.83	34.72 156.92	1.47 130.09	19.1 124.84	19.22 86.89	1.01 69.66	20.5 93.14	58.83 169.62	2.87 180.50
Glucuronic acid		—	—	—	18.9 123.53	21.5 97.20	1.14 78.62	23.6 107.22	41.28 118.31	1.75 110.06
Aspartic acid		—	—	—	27.1 177.12	26.5 119.80	0.98 67.59	21.9 99.5	67.95 184.75	3.10 194.97

および  $\alpha$ -lipoic acid—4 日ならびに aspartic acid—10 日ではほとんど変化がみられないのに対し、他の群では低下し、その度は 30~75% であり、PC-G の場合とやや態度が異なり、肝臓内濃度の低下がきらかであった。つぎに、このような影響を各薬物の適用日数毎にみると、減少の度が allithiamine では血清内濃度は 10 日 > 4 日 > 20 日、肝臓内濃度は 20 日 > 10 日 > 4 日および肝/血清では 20 日 > 10 日 > 4 日の順に大となった。 $\alpha$ -Lipoic acid では血清内濃度は 4 日 > 10 日 > 20 日、肝臓内濃度は 20 日 > 10 日 > 4 日および肝/血清では 20 日 > 10 日 > 4 日の順に大となった。l-Methionine では血清内濃度は 4 日 > 10 日 > 20 日、肝臓内濃度は 4 日 > 20 日 > 10 日および肝/血清では 20 日 > 4 日 > 10 日の順に大となった。Glucuronic acid では血清内濃度は 20 日 > 10 日、肝臓内濃度は 20 日 > 10 日および肝/血清も 20 日 > 10 日ならびに aspartic acid では血清内濃度は 10 日 > 20 日、肝臓内濃度は 20 日 > 10 日および肝/血清は 20 日 > 10 日の順に大であった。

以上のように、SM の体内分布とくに血清および肝臓内濃度 (0.5 h 値) とその比を中心に、1, 2 肝臓薬を 4~20 日間適用群について検討したが、血清内および肝臓内濃度は低下し、とくに後者の低下は肝臓薬の適用日数とともに増大の傾向があり、したがって、肝/血清比は適用日数の経過にしたがい低下の度がきらかとなり、PC-G とはやや態度が異なっていた。各薬物では aspartic acid を除き同一程度であるが、20 日を中心にとみると allithiamine, glucuronic acid および l-methionine で作用がきらかであった。

#### c. Tetracycline の場合

Allithiamine 他 4 種の薬物を 4~20 日間適用した際の、TC 100 mg/kg 皮下適用マウスの体内分布 (0.5 h 値) は、表 4 にしめすように、血清内濃度は  $\alpha$ -lipoic acid—10 日および 20 日および aspartic acid—20 日でほとんど変化がない他は増加した。つぎに、肝臓内濃度は  $\alpha$ -lipoic acid—10 日でむしろ減少する他は増加した。

このような増加の度は血清では 7~97% および肝臓では 7~94% であり、肝臓での増加がきらかであった。また、血清内濃度に対する肝臓内濃度の比は、10 日適用群で減少した他は増加した。つぎに、このような影響を各薬物の適用日数毎にみると、増加の度は allithiamine では血清内濃度は 4 日 >

10 日 > 20 日、肝臓内濃度は 4 日 > 10 日 > 20 日および肝/血清では 20 日 > 4 日 > 10 日の順に大となった。 $\alpha$ -Lipoic acid では血清内濃度は 4 日 > 10 日 > 20 日、肝臓内濃度は 4 日 > 20 日 > 10 日および肝/血清比は 20 日 > 4 日 > 10 日の順に大であった。l-Methionine では血清内濃度は 4 日 > 10 日 > 20 日、肝臓内濃度は 20 日 > 4 日 > 10 日および肝/血清は 20 日 > 4 日 > 10 日の順に大であった。Glucuronic acid では血清内濃度、肝臓内濃度および肝/血清はそれぞれ 20 日 > 10 日であった。Aspartic acid では同様に血清内濃度、肝臓内濃度および肝/血清はそれぞれ 20 日 > 10 日であった。

以上のように、TC の体内分布とくに血清および肝臓内濃度 (0.5 h 値) とその比を中心に、1, 2 肝臓薬を 4~20 日間適用群について検討したが、各薬物適用後血清内濃度は増加し、肝臓内濃度も概して増加するが、その度は 4 日では両者ほぼ同一程度であり、20 日後には肝臓内濃度が増加し、肝/血清比は増加するが、10 日では肝臓内濃度はむしろ減少し、したがって肝/血清比は減少した。

このように、TC では PC-G や SM と態度が異なっている。各薬物では 10 日および 20 日のいずれもほぼ同一傾向であった。

### 3. 四塩化炭素障害マウスにおける肝臓薬の影響

#### A. *In vivo* における実験

##### a. Penicillin G の場合

四塩化炭素 1 ml/kg を適用後 allithiamine 1 mg/kg,  $\alpha$ -lipoic acid 200 mg/kg および l-methionine 200 mg/

表 5 四塩化炭素適用マウスにおける 1, 2 抗生物質の体内分布に及ぼす 1, 2 肝臓薬の影響 (0.5 h 値)

		Serum (ml, mg/kg)	Serum ( $\mu$ mcg/ ml)	Liver ( $\mu$ mcg/g)	Liver /Serum (%)
Penicillin G	Normal	—	36.2	8.450	13.3
	CCl <sub>4</sub>	1	48.4	12.077	35.1*
	" + Allithiamine	1	31.2*	15.170	48.6
	" + $\alpha$ -Lipoic acid	1	82.6	8.536*	10.8*
	" + l-Methionine	200	110.5	28.257	26.0
Streptomycin	Normal	—	138.1	3.732	3.2
	CCl <sub>4</sub>	1	116.0	12.895	9.4
	" + Allithiamine	1	109.3	22.802	20.3
	" + $\alpha$ -Lipoic acid	1	114.0	12.635	10.2
	" + l-Methionine	200	110.8	19.940	16.5
Tetracycline	Normal	—	35.5	39.69	116.4
	CCl <sub>4</sub>	1	33.5	19.05	60.8
	" + Allithiamine	1	34.3	19.61	62.7
	" + $\alpha$ -Lipoic acid	1	47.6	11.50	24.1
	" + l-Methionine	200	43.7	26.90*	51.5

kg を 1 日 1 回 2 日間適用後、PC-G 100 mg/kg を適用 0.5 h 後の血清内および肝臓内濃度および肝/血清の比は、表 5 にしめすように、血清内濃度は対照群—36.2 u/ml, 四塩化炭素—48.4 u/ml, allithiamine—31.2 u/ml,  $\alpha$ -lipoic acid—82.6 u/ml および l-methionine—110.5 u/ml であり、allithiamine を除き増加し、肝臓内濃度は対照群—8.45 u/g, 四塩化炭素—12.08 u/g, allithiamine—15.17 u/g,  $\alpha$ -lipoic acid—8.536 u/g および l-methionine—28.26 u/g であり、lipoic acid を除き増加した。つぎに、肝/血清比は対照群で 13.3%, 四塩化炭素—35.1%, allithiamine—48.6%,  $\alpha$ -lipoic acid—10.8% および l-methionine 26% であり、四塩化炭素, l-methionine および allithiamine では増加するが、 $\alpha$ -lipoic acid では減少した。

以上のように、PC-G の体内分布に対する四塩化炭素の影響に対し、allithiamine は血清内濃度、 $\alpha$ -lipoic acid は肝臓内濃度と肝/血清比および l-methionine は肝/血清比をそれぞれやや改善する傾向をみとめた。

#### b. Streptomycin の場合

PC-G の場合と同様に、四塩化炭素と allithiamine 他の併用時の SM 100 mg/kg 適用 0.5 h 後の血清内、肝臓内濃度および肝/血清比は、表 5 にしめすように、血清内濃度は対照群で 138.1 mcg/ml, 四塩化炭素—116.0 mcg/ml, allithiamine—109.3 mcg/ml,  $\alpha$ -lipoic acid—114.0 mcg/ml および l-methionine—110.8 mcg/ml であり、いずれも減少した。

肝臓内濃度は対照群—3.73 mcg/g, 四塩化炭素—12.9 mcg/g, allithiamine—22.8 mcg/g および  $\alpha$ -lipoic acid—12.64 mcg/g であり、いずれも増加した。つぎに、肝/血清比は対照群—3.2% に対し、四塩化炭素—9.4%, allithiamine—20.3%,  $\alpha$ -lipoic acid—10.2% および l-methionine—16.5% であり、あきらかに増加した。

以上のように、SM の体内分布に対する四塩化炭素の影響に対し、いずれも改善の傾向はみられなかつた。

#### c. Tetracycline の場合

上述の場合と同様に四塩化炭素と allithiamine 他の併用時の TC 100 mg/kg 適用 0.5 h 後の血清内および肝臓内濃度および肝/血清比は、表 5 にしめすように、血清内濃度は 35.5 mcg/ml, 四塩化炭素—33.5 mcg/ml, allithiamine—34.3 mcg/ml,  $\alpha$ -lipoic acid—47.6 mcg/ml および l-methionine—43.7 mcg/ml であり、 $\alpha$ -lipoic acid および l-methionine では増加した。

肝臓内濃度は対照群—39.69 mcg/g, 四塩化炭素—19.05 mcg/g, allithiamine—19.61 mcg/g,  $\alpha$ -lipoic acid—11.5 mcg/g および l-methionine—26.90 mcg/g であり減少した。

つぎに、肝/血清比は対照群—116.4%, 四塩化炭素—60.8%, allithiamine—62.7%,  $\alpha$ -lipoic acid—24.1% および l-methionine—51.5% であり、減少した。

以上のように、TC の体内分布に対する四塩化炭素の影響に対し、l-methionine は肝臓内濃度を改善する傾向をみとめた他はほとんど影響はなかつた。

### B. *In vitro* における実験

#### a. 肝臓薬単独の場合

肝臓薬 2 日および 7 日適用マウスの肝臓をとり出し、25% の homogenate を作り、*in vitro* における PC-G 他抗生物質の抗菌作用に対する影響を検討した。表 6 にしめすように、PC-G では対照群は 66% であるのに対し、2 日および 7 日で allithiamine を除き、いずれも抗菌作用の低下は著明でなく、SM の場合には対照群では 70% に対し、2 日では allithiamine および  $\alpha$ -lipoic acid では増加するのに対し、他では変化ないかむしろ減少した。7 日ではほぼ同一傾向であつた。TC では対照群で 50% であるのに対し、2 日ではそれぞれ 42.4~47.8% であり、やや低下するが、7 日では 54.2~61.8% とやや増加した。

以上のように、肝臓薬をあらかじめ適用したマウスの肝 homogenate は抗生物質の力価に対し著明な影響を与えないものと考えられる。

#### b. 四塩化炭素と肝臓薬との併用例

表 6 1, 2 抗生物質の生物学的活性に及ぼす肝臓の影響に対する 1, 2 肝臓薬の影響

(37°C—1 h incubate)

	days	Control	Allithiamine	$\alpha$ -Lipoic acid	l-Methionine	Glucuronic acid	Aspartic acid
Penicillin G	4	66.0	68.8	80.9	85	89.0	95.7
	7		68.6	79.2	80	92.2	89.4
Streptomycin	4	70.0	95.8	78.6	66.4	68.3	64.4
	7		98.3	79.8	69.7	67.2	71.2
Tetracycline	4	51.0	44.8	42.4	47.8	45.2	46.0
	7		61.2	58.8	61.8	56.4	54.2

表 7 1, 2 抗生物質の生物学的活性に及ぼす肝臓の影響に対する四塩化炭素と 1, 2 肝臓薬併用の影響  
(37°C—1 h incubate) (%)

	薬 物	肝 臓 (mg)						
		dose	60	120	180	240	300	
Penicillin G	Control		20.5	31.4	30.8	36.5	30.5	
	CCl <sub>4</sub>	1 ml/kg	24.6	28.9	29.0	21.5	25.5	
	Allithiamine	1 mg/kg	28.3	15.5	19.5	12.0	14.0	
	$\alpha$ -Lipoic acid	1 mg/kg	23.9	24.0	24.5	23.5	18.5	
	l-Methionine	1 mg/kg	11.4	11.0	16.0	10.5	14.0	
Streptomycin	Control		16.0	19.0	14.0	21.0	27.0	
	CCl <sub>4</sub>	1 ml/kg	0	0	1.7	0	0	
	" + Allithiamine	1 mg/kg	13.0	10.5	3.5	13.0	17.0	
	" + $\alpha$ -Lipoic acid	1 mg/kg	17.4	11.1	15.5	11.1	11.1	
	" + l-Methionine	1 mg/kg	0	1.0	0	0	5.0	
Tetracycline	Control		11.2	17.0	28.1	47.75	52.2	
	CCl <sub>4</sub>	1 ml/kg	34.4	35.75	39.5	46.5	62.85	
	Allithiamine	1 mg/kg	26.65	37.5	43.7	37.5	37.5	
	$\alpha$ -Lipoic acid	1 mg/kg	15.45	40.0	43.0	48.5	66.0	
	l-Methionine	1 mg/kg	54.5	40.9	51.2	61.1	49.9	

四塩化炭素 1 ml/kg を適用後 allithiamine 他を 2 日間併用した際のマウスの肝臓をとり出し、5% の homogenate を作り、肝生重量として 60~300 mg 添加した際の PC-G 他抗生物質の抗菌作用は、表 7 にしめすように、PC-G では対照群で 80~64% であるのに対し、四塩化炭素では 71.0~78.5%, allithiamine では 80.5~88%,  $\alpha$ -lipoic acid では 75.5~81.5% および methionine では 84~89.5% であり、不活性化は対照群でもつとも大であった。

SM では対照群で 73~86% であるのに対し、四塩化炭素では 98~107%, allithiamine では 83~96.5%,  $\alpha$ -lipoic acid では 82.6~89% および l-methionine では 95~102% であり、不活性化は低下した。

TC では対照群で 47.8~88.8% であるのに対し、四塩化炭素で 37.2~65.6%, allithiamine では 56.3~73.4%,  $\alpha$ -lipoic acid では 34~84.6% および l-methionine では 38.9~59.1% であり、不活性化増加の傾向がみられた。

以上のように、四塩化炭素と肝臓薬をあらかじめ適用したマウスの肝 homogenate (併用群) は抗生物質の力価に対し、PC-G および SM では対照群と四塩化炭素単独群との中間値をしめし、TC ではむしろ不活性化が増加した。

#### IV 小 括

第 1 報<sup>1)</sup> では抗生物質の体内分布を適用量および適用路を統一して行ない比較した。つづいて第 2 報では 1, 2 肝臓毒の影響を検討した。そこで第 3 報ではいわゆる肝

臓薬 (allithiamine,  $\alpha$ -lipoic acid, l-methionine, glucuronic acid および aspartic acid) といわれるものの 1, 2 を用い抗生物質の体内分布に及ぼす影響を検討し上述の成績を得た。

本実験を行なうに先立ち、allithiamine 他 4 種類の薬物 ( $\alpha$ -lipoic acid, l-methionine, glucuronic acid および aspartic acid) の単独作用をマウスの体重、臓器重量および臓器の組織学的所見について検討したところ、体重の消長では 15~45 日間投与群でも対照群と同一程度の増加もしくはさらに体重の増加が著明であるが、60 日後には、allithiamine および glucuronic acid を除きやや低下の傾向をしめした。その際、臓器重量に変化はないが、組織学的所見では軽度の細胞浸潤をみとめる場合ならびにあるものでは空胞変性などのみられるものもあつたが、その度は軽度であつた。

そこで、肝臓薬の適用日数を 4, 10 および 20 日間とした。

PC-G の場合、各肝臓薬適用群では対照群にくらべ、PC-G の血清内濃度および肝臓内濃度は減少し、また、肝/血清比はあきらかに減少した。その傾向は allithiamine,  $\alpha$ -lipoic acid および l-methionine で著明であり、また、10 日後が最大であるが、20 日後はむしろ回復した。

SM の場合 PC-G と同様に、対照群にくらべ、血清内濃度および肝臓内濃度は減少し、また、肝/血清比も減少したが、その傾向は肝臓薬適用日数の増加にしたがい著明となつた。この点は PC-G が 10 日を peak としてい

るのとやや態度を異にしており、allithiamine および l-methionine で著明である点は PC-G と同様であるが、glucuronic acid の作用が SM では著明であつた。

TC の場合、対照群にくらべ、血清内濃度および肝臓内濃度は増加し、肝/血清比の増加は 20 日が最大であつた。なお、各肝臓薬はほぼ同一傾向であつた。

以上の諸事実から、PC-G、SM および TC 単独適用群にくらべ、肝臓薬を適用した場合、PC-G、SM では血清内および肝臓内濃度は減少し、肝/血清比も減少した。また TC では血清内および肝臓内濃度は増加し、肝/血清比も増加した。したがつて、このような作用は第 2 報で述べた四塩化炭素などによる影響と全く相反するものであり、いつぼう、水溶性抗生物質と脂溶性抗生物質では態度が異なることがうかがわれた。

つづいて、四塩化炭素障害時の PC-G など抗生物質の体内分布に及ぼす肝臓薬の影響を検討した。四塩化炭素は 24 h 前に処置し、allithiamine などでは抗生物質適用 24 h 前に適用した。

PC-G では、血清内濃度は allithiamine の併用群、肝臓内濃度では  $\alpha$ -lipoic acid 併用群、肝/血清比では  $\alpha$ -lipoic acid および l-methionine でやや回復の傾向がみられた。

SM の場合には PC-G のそれと異なり、各肝臓薬併用群で回復の傾向がみられなかつた。

TC の場合も SM の場合と同様にほとんど回復傾向がみられず、肝臓内濃度が l-methionine で回復したに過ぎなかつた。したがつて、四塩化炭素障害に対し、PC-G を除き SM および TC の体内分布を中心に肝臓薬はほとんど影響を与えないものと考えられる。

つぎに、肝臓薬単独適用（4 および 7 日）マウスの肝臓をとり出し、25% の homogenate を作り、*in vitro* における PC-G、SM および TC の生物学的活性に対する影響を検討したところ、PC-G ではいずれも不活性化の増大はなく、むしろ不活性化が抑制されるものもあつた。

SM では allithiamine および  $\alpha$ -lipoic acid では不活性化が抑制されるが、その他のものでは同一程度かむしろ亢まつていた。

TC では概して不活性化が亢まる傾向がみられたが、その傾向は 4 日のほうが大であつた。

つづいて、四塩化炭素と肝臓薬併用マウスの肝 homogenate について同様に *in vitro* で検討した。PC-G では四塩化炭素により、不活性化がやや抑制されるが、allithiamine など併用群ではやや回復の傾向がみられた。SM では PC-G と同様に四塩化炭素により、不活性化は抑制され、肝臓薬の併用により、やや回復の傾向が

みられた。TC では四塩化炭素により、不活性化は亢まるが、肝臓薬の併用によりやや回復の傾向がみられ、その度は PC-G や SM のそれにくらべあきらかに軽度であつた。

このように、肝臓薬は *in vivo* における PC-G や SM の肝臓内濃度を減少し、肝臓毒と全く相反する作用をしめたにもかかわらず、肝臓薬を連用した動物の肝 homogenate の *in vitro* での PC-G や SM 不活性を低下させていた。

いつぼう、脂溶性抗生物質の肝臓内濃度を *in vivo* で亢め、肝臓毒のそれと相反する作用をしめし、また、肝臓薬を連用した動物の肝 homogenate の *in vitro* での TC の不活性化を亢める傾向を認めた。

したがつて、これらの諸事実から水溶性抗生物質と脂溶性抗生物質の肝における運命はその関与する代謝系が異なることがうかがわれる。すなわち、PC-G では allithiamine、 $\alpha$ -lipoic acid および l-methionine、SM では allithiamine、l-methionine および glucuronic acid ならびに TC では 5 種類の薬物がそれぞれ作用した。

また、四塩化炭素障害時には PC-G では  $\alpha$ -lipoic acid および l-methionine、TC では l-methionine でみられたに過ぎないことは水溶性抗生物質でも態度が異なることがうかがわれる。

ところで、水溶性抗生物質のうち PC-G は glutathione を含む peptide であり、いつぼう、streptomycin は amino 糖である点から考えると、その代謝に関与する酵素系も自らその範囲が限定される。しかしながら、allithiamine や l-methionine では 3 つの抗生物質の肝臓内不活性化を亢めることにより、薬物代謝に伴って起る反応、いわゆる特異的な代謝路以外の不偏的な代謝に作用するものであるが、障害肝での抗生物質不活性化能の変化は肝臓薬の適用によつても影響され難く、その際、 $\alpha$ -lipoic acid (PC-G) および l-methionine (PC-G, TC) では回復の傾向がみられた。

先に緒言で述べたように、肝臓薬の作用機序は肝における物質代謝とくにその中枢系の動態に対する概念の発達により次第にあきらかとなつた。すなわち、糖代謝、amino 酸～蛋白質代謝、脂質代謝、vitamin や hormone 代謝に対し、methionine などは外来性の場合、1 次的または 2 次的のいずれでも随伴的にそれぞれ関連性をもつことは、肝臓薬として期待される所以である。しかし、内因性の物質代謝としての作用と外来性の物質の作用は自ら異なるものである。言葉を変えて言うと、内因性の場合には自律的に必要量の保有が行なわれるのに対し、外来性の場合には必ずしもその調節がうまく行かない場

合が多く、高橋<sup>15,17,29)</sup>や田村ら<sup>19,49)</sup>の言うように、いくつかの肝障害をひき起すことは临床上遭遇する問題でもある。このように考えると、抗生物質の肝臓における運命に対し、肝臓薬といわれる薬物は直接的には内因性の場合と同じような代謝の活性化を期待することが出来る面もあろうが、しかし、これを連用した場合には、必ずしも適用回数の増加により活性化も累進的に充まることはなく、むしろ、ある一定期間を過ぎると減弱の傾向がみられることは、連用に対する薬効の低下を示唆するものとも考えられる。そして、障害肝では著明な回復能をしめさないことは、それぞれの肝臓に対する作用部位あるいは作用機序のからみ合いが行なわれないこと、さらには、障害の程度、範囲などもそれを説明する因子ともなるであろう。

このように考えて来ると、抗生物質が他の薬物と同じように肝臓で代謝され、その際、肝臓薬はそれを充め、しかもそれは抗生物質の化学構造と肝臓薬の作用点とが関係することが推測された。すなわち、そうした意味からはいわゆる肝臓薬とされている薬物は一義的には有効な物質と考えられる。他方、障害肝の場合は、1, 2を除いて著明な作用はなく、また連用した際にその peak がある点から考え、その選択および適用期間については慎重を要することが必要と考える。

## V 結 言

抗生物質の体内消長に及ぼす allithiamine,  $\alpha$ -lipoic acid, l-methionine および glucuronic acid の肝臓薬の影響を検討し、つぎの結論を得た。

1) PC-G の体内消長に対し、allithiamine,  $\alpha$ -lipoic acid および l-methionine は血清内濃度、肝臓内濃度および肝/血清比を減少し、10 日後が最高であり、20 日後にはむしろ回復した。

2) SM の体内消長に対し、allithiamine, l-methionine および glucuronic acid は血清内濃度、肝臓内濃度および肝/血清比を減少し、肝臓薬適用回数の増加にしたがい著明となった。

3) TC の体内消長に対し、allithiamine,  $\alpha$ -lipoic acid, l-methionine および glucuronic acid は血清内濃度、肝臓内濃度および肝/血清比は増加し、肝臓薬の適用回数の増加にしたがいあきらかとなった。

4) 四塩化炭素障害時には概して著明な作用はみられないが、PC-G では allithiamine および  $\alpha$ -lipoic acid, TC では l-methionine でやや回復の傾向がみとめられた。

5) *In vitro* の肝における抗生物質の活性に対し allithiamine など肝臓薬は PC-G および SM では不活性化が低下するのに対し、TC では不活性化が充まった。

6) 四塩化炭素と肝臓薬は肝 homogenate による抗生物質の不活性化に対し PC-G および SM では、四塩化炭素により低下し肝臓薬でやや回復の傾向がみられ、TC では四塩化炭素により充まるが、肝臓薬によりやや回復の傾向がみられた。

以上の諸事実から、抗生物質の体内消長に対し、肝臓薬は PC-G および SM の肝臓内代謝を充め、TC の肝臓内保有を充めるが、四塩化炭素障害時の不活性化に対しやや回復の傾向をみとめる場合もあるが、著明な影響を与えなかつた。

(稿を終るに臨み、御懇篤な御指導および御校閲を賜わった恩師 中塚教授ならびに御懇切なる御助言を頂いた荒谷助教授に衷心より感謝の意を表します。)

## 引 用 文 献

- 1) 中川辰雄：1, 2 抗生物質の体内消長に関する基礎的研究，第 1 編，1, 2 抗生物質の体内分布について。Chemotherapy 20 : 496~511, 1972
- 2) 中川辰雄：1, 2 抗生物質の体内消長に関する基礎的研究，第 2 編，1, 2 抗生物質の体内分布に及ぼす 1, 2 肝臓毒の影響について。Chemotherapy 20 : 512~519, 1972
- 3) 荒蒔義知，小林忠之，吉野厚次：Thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide の生物学的活性。ビタミン 16 : 240~254, 1959
- 4) 松川泰三，万木庄次郎，川崎 式，荒蒔義知，鈴置二郎：Allithiamine 及びその同族体に関する研究。武田年報 12 : 1~61, 1952
- 5) 万木庄次郎，伏見富吉：Allithiamine 同族体の合成，その 8。
- 6) 鈴置二郎，吉野厚次，川島 実：Thiamine の作用効果。ビタミン 16 : 249~254, 1954
- 7) 荒蒔義知，石川一郎，梶原 彊，石館 基：Thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide の慢性毒性。ビタミン 16 : 245~249, 1954
- 8) 田添浩一：ニンニク属植物の栄養学的価値に関する研究 (XXXI) アリチアミンの急性青酸中毒にたいする効果について。ビタミン 20 : 97~101, 1960
- 9) 田添浩一：ニンニク属植物の栄養学的価値に関する研究 (XXXII) マウス肝ロダネーゼ作用測定方法の検討。ビタミン 20 : 102~104, 1960
- 10) 田添浩一：ニンニク属植物の栄養学的価値に関する研究 (XXXIII) アリチアミンその他各種ビタミンのマウス肝ロダネーゼに及ぼす影響。ビタミン 20 : 105~111, 1960
- 11) 田添浩一：ニンニク属植物の栄養学的価値に関する研究 (XXXIV) ニンニクおよびその関連硫黄化合物がマウス肝ロダネーゼに及ぼす影響。ビタミン 20 : 112~122, 1960
- 12) 村上不二雄，田添浩一：ニンニク属植物の栄養学的価値に関する研究 (XXXV) 急性青酸中毒時の肝組織呼吸におよぼすアミンその他ビタミンの影響。ビタミン 20 : 123~125, 1960

- 13) 藤原元典, 松井清夫, 田添浩一: ロダナーゼに対する各種ビタミンの影響。ビタミン 13: 73, 1957
- 14) 藤原元典, 田添浩一, 村上不二雄: ビタミン B<sub>1</sub> 新誘導体のチアン中毒に対する効果。ビタミン 14: 927, 1958
- 15) 高橋暁正: 「アリチアミン=SH 阻害剤」仮説の提唱。日本医事新報 2424: 25~30, 1970
- 16) 高橋暁正, 榎本浩昌: 肝臓薬。62~105, 臨床薬理学大系 15 巻
- 17) 高橋暁正, 榎本浩昌: 肝臓治療剤の臨床的根拠, 臨床試験成績の検討。臨床 2935~2941, 1962
- 18) 伊藤文雄, 大河内寿一: 解毒能を中心とした肝機能。日本臨床 23: 210~215, 1965
- 19) 奥田邦雄: 肝臓と均衡栄養, いわゆる肝臓薬の乱用に対する警告と nutritional imbalance。日本医事新報 1952: 23~28, 1961
- 20) 高橋暁正: 「強肝保健薬」批判の根拠。日本医事新報 2085: 22~29, 1964
- 21) 溝口輝彦, 野本 拓: リポ酸並びにその誘導体の臨床と基礎。診療 18: 1685~1697, 1965
- 22) REED, L. J.: Lipoic acid. The enzymes (BOYER, P. D. *et al.* ed.) III. 195~223, 1960
- 23) 和田正久, 平泉源夫, 繁田幸男: Thioctic acid の臨床。総合臨床 7: 71, 1953
- 24) 大島康夫, 笠原 明, 柴田 丸, 舞木紀子: リポ酸誘導体に関する研究, 4-(dl- $\alpha$ -Lipamido) butyric acid (LABA)。薬学雑誌 85: 463~468, 1965
- 25) 高橋忠雄: Orotic acid, 脂肪肝に対する各種 nucleotide の影響。肝臓 4: 178~179, 1963
- 26) 鎌田武信: 肝障害時におけるウラシルヌクレオチド代謝に関する研究。肝臓 4: 250~255, 1963
- 27) HERBERT, E., POTTER, V. R. & HECHT, L. I.: Nucleotide metabolism. VII. The incorporation of radioactivity from orotic acid-6-Cl<sub>4</sub> into ribonucleic acid in cell-free systems from rat liver. J. B. C. 225: 659~674, 1957
- 28) OLIVER, I. T. & BLUMER, W. C.: Metabolism of nucleic acids during liver maturation in the neonatal rat. Biochem. J., 91: 559~564, 1964
- 29) ALBANSE, A. A., HOLT, L. E., BRUMBACK, J. E., KAJDI, C. N., FRANKSTON, J. E. & WANGERIN, D. M.: Nitrogen balance in experimental human deficiencies of methionine and cystine. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 12: 18~20, 1943
- 30) WEBSTER, L. T. Jr., & GABUZDA, G. J.: Effect on portal blood ammonium concentration of administering methionine to patients with hepatic cirrhosis. J. Lab. & Clin. Med. 50: 426~431, 1957
- 31) CAYER, D. & CORNATZER, W. E.: The use of lipotropic factors in the treatment of liver disease. Gastroenterology 20: 385~402, 1952
- 32) CORNATZER, W. E. & CAYER, D.: The effects of lipotropic factors on phospholipid turnover in the plasma of patients with cirrhosis of the liver, as indicated by radioactive phosphorus. L. Clin. Invest. 29: 542~551, 1950
- 33) 赤木良彰: 総胆管結紮ウサギの肝, 腎, 心病変に及ぼすグロンサン, BAL 投与の影響並びに両腎摘出の影響, 第1編, 総胆管結紮ウサギの肝, 腎, 心病変に及ぼすクロサン投与の影響。神戸医科大学紀要 23: 123~127, 1961
- 34) BURNS, J. J. & EVANS, C.: The synthesis of l-ascorbic acid in the rat from d-glucuronolactone and l-glucuronolactone. J. Biol. Chem. 223: 897~905, 1956
- 35) HAROWITZ, H. H. & KING, C. G.: Glucuronic acid as a precursor of ascorbic acid in the albino rat. J. Biol. Chem. 205: 815~821, 1953
- 36) ISSELBACHER, K. J. & MCCARTHY, E. A.: Effect of carbon tetrachloride upon glucuronide formation by guinea pig liver. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 103: 819~822, 1960
- 37) STOREY, I. D. E. & DUTTON, G. J.: Uridine compound in glucuronic acid metabolism. 2. The isolation and structure of uridine-diphosphate glucuronic acid. Biochem. J. 59: 279~289, 1955
- 38) DUTTON, G. L.: Foetal and gastrointestinal glucuronide synthesis. Biochem. J. 69: 39 p. 1958
- 39) STEVENSON, I. H. & DUTTON, G. J.: Mechanism of glucuronide synthesis in skin. Biochem. J. 77: 19 p. 1960
- 40) DUTTON, G. J. & STOREY, I. D. E.: Uridine compounds in glucuronic acid metabolism. 1. The formation of glucuronides in liver suspensions. Biochem. J. 57: 275~283, 1954
- 41) HOLLMANN, S. & TOUSTER, O.: Alterations in tissue levels of uridine diphosphate glucose dehydrogenase, uridine diphosphate glucuronic acid pyrophosphatase and glucuronyl transferase induced by substances influencing the production of ascorbic acid. Biochimica et Biophysica Acta 62: 338~352, 1962
- 42) DUTTON, G. J.: Comparison of glucuronide synthesis in developing mammalian and avian liver. Ann. N. Y. Acad. Science 111: 259~273, 1963
- 43) 田村豊幸: 「強肝保健薬批判の根拠」を読んで。日本医事新報 2095: 22~25, 1964
- 44) 中村治雄: コレステロールの生合成に及ぼすアスパラギン酸塩の作用。肝臓 4: 190~191, 1963
- 45) WRIGHT, J. D. & ENGLERT, E.: Influence of certain basic compounds on conversion of mevalonic acid to cholesterol by liver homogenates. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 104: 648~656, 1960
- 46) CLARK, H. T., JOHNSON, T. R. & ROBINSON, R.: The chemistry of penicillin. Princeton Univ.

- Press. 1094, 1949
- 47) CANTONI, G. L. & DURELL, J.: Activation of methionine for transemethylation. 11. The methionine-activating enzyme: studies on the mechanism of the reaction. J. B. C. 225: 1033~1049, 1957
- 48) HÉBERT, E., POTTER VON R. & HECHT, L. I.: Nucleotide metabolism. VII. The incorporation of radioactivity from orotic acid-6-Cl<sup>4</sup> into ribonucleic acid cell-free systems from rat liver. J. B. C. 225: 659~674, 1957

## FUNDAMENTAL STUDIES ON THE DISTRIBUTION OF ANTIBIOTICS. PART 3. EFFECTS OF SOME HEPATIC TONICS ON THE DISTRIBUTION OF SEVERAL ANTIBIOTICS

TATSUO NAKAGAWA

Department of Pharmacology, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima

(Former director: Prof. MASAYUKI NAKATSUKA\*)

(Director: Prof. NORIHIDE TAKEYA)

Effects of allithiamine,  $\alpha$ -lipoic acid, l-methionine and glucuronic acid on distribution of antibiotics were investigated.

Administration of allithiamine,  $\alpha$ -lipoic acid and l-methionine reduced the blood and liver levels of penicillin G, and the ratio of its level in liver to that in blood. These effects were apparent after continued administration of the hepatic tonics for 10 days and recovered after 20 days.

The blood and liver levels of streptomycin and the ratio of its level in liver to that in blood were increased by administration of allithiamine, l-methionine and glucuronic acid. These effects became obvious with increase in the number of their administration.

The blood and liver levels of tetracycline and the ratio of its level in liver to that in blood were also increased by administration of allithiamine,  $\alpha$ -lipoic acid, l-methionine and glucuronic acid. These effects were apparent with increase in the number of their administration.

Although hepatic tonics produced little effect on the distribution of antibiotics in the damaged liver by carbon tetrachloride, the effect of carbon tetrachloride on distribution of penicillin G was slightly antagonized by administration of allithiamine and  $\alpha$ -lipoic acid, and that of tetracycline was also slightly diminished by administration of l-methionine.

The hepatic tonics attenuated the antibacterial inactivation of penicillin G and streptomycin by liver homogenate *in vitro*. On the other hand, the inactivation of tetracycline was augmented. The antibacterial inactivation of penicillin G and streptomycin by liver homogenate was decreased by addition of carbon tetrachloride, while that of tetracycline was augmented. However, these effects tended to be attenuated by addition of the hepatic tonics.

---

\* Present address: Professor Emeritus of Hiroshima University and President of Nagasaki University, Nagasaki.