

## Propionylmaridomycin に関する研究

## 第2報 人における臓器内濃度と代謝

原 耕平・加藤 泰孝・斉藤 厚  
 那須 勝・籠手田恒敏・金城 勇徳  
 伊勢 宏治・堤 恒雄・中富 昌夫

長崎大学医学部第二内科学教室

(主任教授 笈島四郎)

富田 正雄

長崎大学医学部第一外科学教室

古川 正人

長崎大学医学部第二外科学教室

既に第1報において propionylmaridomycin の試験管内抗菌力、動物における臓器内分布、臨床効果について述べた。私達は今回、とくに propionylmaridomycin の人における生体内代謝について詳しく検討を加えたので、臓器内の生物学的活性濃度と比較しながら、本編でその成績を述べることにする。

すなわち、propionylmaridomycin の人における血中濃度、尿中および胆汁中への排泄状況、肺内濃度についての成績を述べ、さらにこの代謝産物が血中、尿、胆汁、肺においてどのような形であらわれているかの成績を述べた後、肝障害時の代謝過程についても検討を加える。

## 実験方法

血中および臓器内濃度の測定法：健康成人男子（年齢24～42歳、体重48～84kg）16名について、本剤1000mgないし600mgを空腹時に1回内服させ、1/2、1、2、4、6時間後に肘静脈から採血を行なうとともに、採尿して血中濃度および尿中排泄状況の観察試料とした。胆汁内濃度の測定には、胆汁瘻作成患者に1000mgを投与し、血中濃度と比較のために、0～1/2、1/2～1、1～2、2～4、4～6時間間隔の胆汁を経時的に採取した。肺内濃度は肺腫瘍の疑いの患者に術前 propionylmaridomycin 1000mgを投与し、肺摘出時の時間を計るとともに、摘出肺の健常部を試料とした。

このようにして採取された試料で、いずれも第1報臓器内分布実験法および次項に述べる方法で、臓器内濃度と代謝産物の測定を行なつた。

代謝産物の測定法：Table 1 に示すように、血液、尿、

Table 1 Determination of metabolites in tissues

(I) Extraction and separation
(A) Serum, Urine, Bile
↓ Extraction with EtOAc at pH 8.0
EtOAc Ext.
↓ Concentrate and dissolve in 100~200 μl MeOH
TLC
Solvent CHCl <sub>3</sub> -MeOH-NH <sub>4</sub> OH
(B) Tissue
After extraction with acetone, it is the same method as (A)
(II) Bioautography
<i>Sarcina lutea</i>

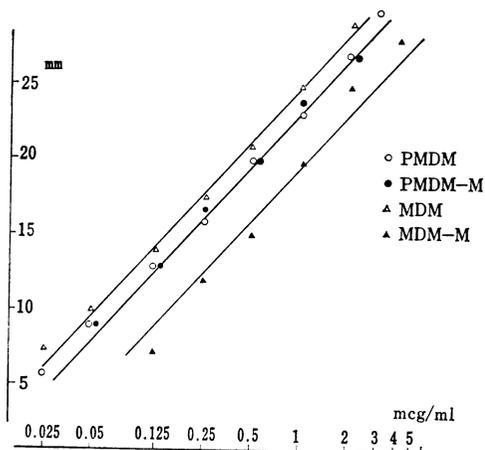
胆汁はリン酸塩緩衝液で pH 8.0 に調整したのち、酢酸エチルで抽出し減圧濃縮乾燥後に 100 ないし 200 μl のメタノールに溶かし、2 mcg 相当を含むこのメタノール溶液をシリカゲル薄層 (spotfilm) にスポットした。いづぼう、肺組織は 80% アセトンでホモジナイズし、アセトンを蒸発させてから塩酸で pH 4.0 に調整し、ヘキサンで脱脂し、以下、血液などと同じ操作を行なつた。展開液にはクロロホルム：メタノール：28%アンモニア水 (40：3：20) を用い、*Sarcina lutea* を検定菌として bioautography にかけて代謝産物の量を測定した。Rf 値の低い代謝産物の性質をしらべるには、Wako-Gel 10B で STAHL の方法により作製した薄層に硫酸で灰化を行なつて試料を得た。

標準サンプルとしては propionylmaridomycin を

PMDM とし、以下の各代謝産物は 4''-deacyl-propionylmaridomycin を PMDM-M, maridomycin を MDM, 4''-deacyl-maridomycin を MDM-M と略し

Fig. 1 Standard curves of propionylmaridomycin and its metabolites

Test org.: *Sarcina lutea*



て用いた。 *Sarcina lutea* に対する力価は MDM が最も高く、PMDM-M が最も低く、PMDM と PMDM-M はこの中間にあつたが、PMDM, PMDM-M の 2 者の間にはほとんど差を認めなかつた (Fig. 1)。各資料の代謝産物測定にあつては 3 点の標準をおき、濃度測定については、1, 10, 10<sup>2</sup> 倍の 3 点をとつて測定した。

### 実験成績

1. 血中濃度とその代謝産物; 健康人における propionylmaridomycin 1000 mg および 600 mg 投与時の血中濃度の推移の成績を Table 2 に示し、算術平均の値を下段に画いて、これを Fig. 2 にプロットした。各個人間のバラツキは比較的大きく、終始測定不能 (血清中濃度 0.2 mcg/ml 以下) のものが 4 例あつた (但しこのうちの 3 例は体重が 80 kg 以上あつた)。平均値でみると血中濃度のピークは内服後 1 時間目にあり、その平均値は 0.75 mcg/ml であつた。600 mg 投与の場合もピークは 1 時間前後にあつた。1000 mg および 600 mg 投与の場合でも 4 時間目にはそのほとんどが測定不能であり、6 時間後には全例活性値としては見出し得な

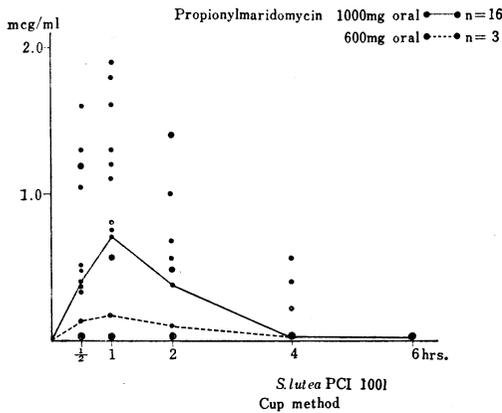
Table 2 Blood levels of PMDM in healthy male adults

PMDM 1,000 mg oral

(mcg/ml)

Hour		1/2	1	2	4	6
1	N. S. 28. 48	0	0.6	0.7	0.2	0
2	I. Y. 24. 65	0	0.4	0	0	0
3	S. A. 32. 50	0	0	0	0	0
4	F. T. 36. 62	0.5	0.8	0.5	0	0
5	K. Y. 34. 56	0	1.1	0.5	0	0
6	I. H. 34. 61	0	0	1.2	0.6	0
7	K. Y. 26. 65	0.5	0.8	0.5	0	0
8	Y. Y. 39. 64	0	1.5	0	0	0
9	Y. T. 35. 62	1.2	1.8	1.0	0	0
10	I. K. 34. 85	0	0	0	0	0
11	N. M. 31. 65	1.6	1.4	0	0	0
12	T. T. 31. 64	1.3	1.9	1.2	0	0
13	H. K. 42. 59	1.2	1.3	0	0	0
14	N. M. 41. 83	0	0	0	0	0
15	K. K. 32. 84	0	0	0	0	0
16	N. Y. 31. 58	0.4	0.4	0.5	0	0
Mean		0.42	0.75	0.38	0.05	0
PMDM 600 mg oral						
1	O. R. 31. 62	0.34	0.38	0	0	0
2	H. T. 31. 56	0	0	0.36	0	0
3	H. N. 26. 60	0	0	0	0	0
Mean		0.11	0.13	0.12	0	0

Fig. 2 Blood levels in healthy male adults



かった。

血中および尿中代謝産物の bioautogram の 1 例を Fig. 3 に示した。1 時間目にすでに PMDM は代謝されて認められず PMDM-M がわずかに認められたので、大部分は MDM, MDM-M および unknown metabolites であつた。2 時間目には MDM, MDM-M のみがわずかに認められた。血中における代謝産物の経時的

Fig. 3 Bioautogram of metabolites (Healthy adult)  
Propionylmaridomycin 1,000 mg oral (30Y ♂)

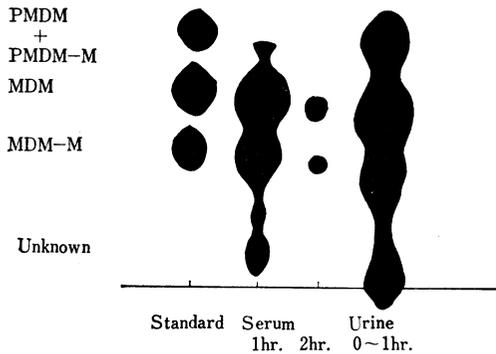


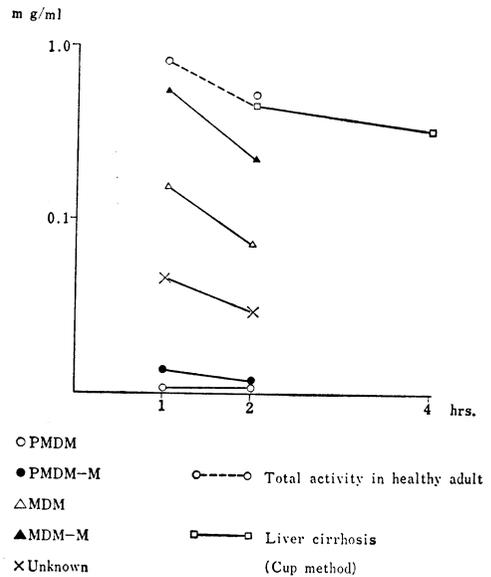
Table 3 Blood levels of proionylmaridomycin and its metabolites in healthy adults (Propionylmaridomycin 1,000 mg oral)

Hour	1	2
PMDM	(-)	(-)
PMDM-M	(-)	(-)
MDM	0.14	0.07
MDM-M	0.48	0.21
Unknown metabolites	0.05	0.03

n=6 (mcg/ml)

推移を 6 例の平均値について Table 3, Fig. 4 に示した。これらの半減期をみると、MDM, MDM-M もほとんど同じ傾向を示しこれらは分解過程も均一で排泄もよいことを意味していると思われた。

Fig. 4 Blood levels of propionylmaridomycin and its metabolites following oral administration



2. 尿中排泄状況と代謝産物；尿中への排泄状況は各時間毎の回収量としてこれを Table 4, Fig. 5 に示した。血中濃度が測定できなかった例も尿中では全例測定可能であり、各人内服後 2~4 時間目の排泄量が最も多かつた。尿 1 ml 中の濃度は表示しなかつたが最高 150 mcg/ml を示し、1 例を除くと 6 時間目まで測定が可能で、血中濃度の高い例が尿中排泄量も多かつた。6 時間までの回収量は 0.5~19.7 mg であり、回収率でみると投与量の 0.1~2.0%, 平均 0.8% であつた。600 mg 1 回

Fig. 5 Excretion in urine (healthy adults) 1,000 mg oral

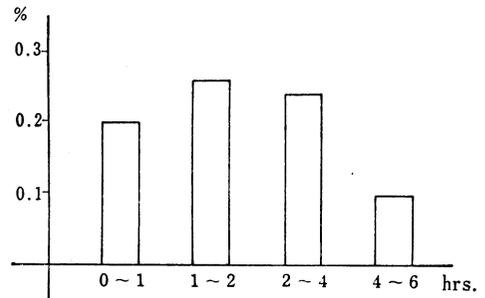


Table 4 Excretion in urine (healthy adults)

1000 mg oral								
Hour No.		0~1/2	1/2~1	1~2	2~4	4~6	Total	Excretion rate (%)
1	N. S.	0 mg	0.6 mg	2.0 mg	13.3 mg	3.8 mg	19.7 mg	2.0%
2	T. Y.	0	0.8	1.4	1.4	0.4	4.0	0.4
3	S. A.	0.1	0.5	1.3	0.6	0.3	2.8	0.3
4	F. T.	0.1	0.8	2.0	1.5	0.6	5.0	0.5
5	K. Y.	0	3.5	3.0	3.0	1.0	10.5	1.1
6	I. H.	0	0.2	4.4	1.4	1.5	7.5	0.8
7	K. Y.	0	0	6.5	3.0	0.5	10.0	1.0
8	Y. Y.	0.3	1.0	6.5	2.0	2.0	11.8	1.2
9	Y. T.	0.8	4.5	3.3	3.8	0.9	13.3	1.3
10	I. K.	1.0	4.5	4.5	0.7	2.2	12.9	1.3
11	N. M.	0.5	0.5	0.8	0.2	0.4	2.4	0.2
12	T. T.	0.6	8.0	4.0	3.5	0.6	16.7	0.7
13	H. K.	0.3	1.5	1.7	1.8	0.8	6.1	0.6
14	N. M.	0	0.1	0.1	0.7	0.4	1.3	0.1
15	K. K.	0	0.1	0.2	0.2	0	0.5	0.05
16	N. Y.	0.4	1.0	0.5	0.5	0.4	2.8	0.3
Mean		0.3	1.7	2.6	2.4	1.0	8.0	0.8

600 mg oral								
Hour No.		0~1/2	1/2~1	1~2	2~4	4~6	Total	Excretion rate (%)
1	O. R.	0.1	0.3	2.0	0.7	0.5	3.6	0.6
2	H. T.	0.2	0.3	0.3	0.3	0.2	1.3	0.2
3	H. N.	0.1	0.7	0.1	0.1	0.3	1.3	0.2
Mean		0.1	0.4	0.8	1.1	0.3	2.1	0.3

内服の場合は平均 0.3% であった。

尿における代謝過程の 1 例を Fig. 6 に示したが、最初は PMDM, PMDM-M, MDM, MDM-M および unknown metabolites が認められ、漸次 PMDM の消失をみた。この尿中 unknown metabolites は同時に併記した血中や胆汁中のそれと異なり、原点にあつてかつ単一物質のみかどうかは不明であった。これら尿中代謝産物の経時的推移を 9 例の平均で、Table 5, Fig. 7

Fig. 6 Bioautogram of metabolites in serum, urine and bile

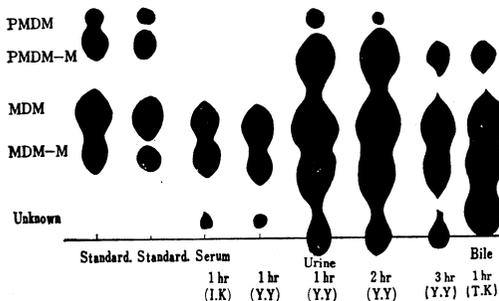
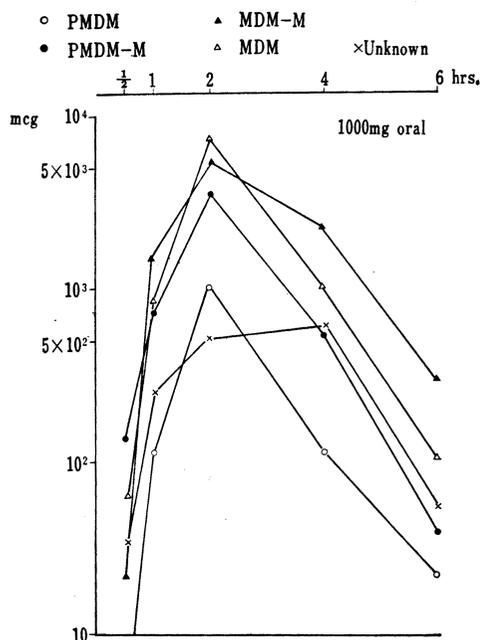


Table 5 Excretion of propionylmaridomycin and its metabolites in urine following oral administration of 1000 mg in healthy adult Total mcg (mcg/min.)

	1/2	1	2	4	6 (hrs)
PMDM	—	112 (3.7)	1055 (17.6)	117 (1.0)	12 (0.1)
PMDM-M	35 (1.2)	726 (24.2)	3459 (57.7)	558 (4.7)	4.0 (0.3)
MDM	66 (2.2)	836 (27.9)	7579 (126.3)	1063 (8.4)	107 (0.9)
MDM-M	21 (0.7)	1499 (50.0)	5782 (96.4)	2267 (18.9)	299 (2.5)
Unknown metabolite(s)	—	1.8 (0.6)	98 (1.6)	94 (0.8)	53 (0.4)
	34 (1.1)	245 (8.2)	521 (8.7)	612 (5.1)	55 (0.5)

に示した。PMDM, PMDM-M, MDM, MDM-M がいずれも 2 時間目に排泄のピークを示すのに対して、

Fig. 7 Excretion of propionylmaridomycin and its metabolites in urine (healthy adults)



unknown metabolites は4時間目へとピークがずれているが、ピーク時より後の減少カーブは他の代謝産物と同じ傾向を示した。このことは未知代謝産物自体の排泄は良好なものと考えてよい。

3. 胆汁中への排泄状況と代謝産物: propionylmaridomycin 1000 mg 投与後、胆汁瘻から、採取した胆汁への排泄状況を例示したのが Table 6 である。胆汁中への排泄は1~2時間の間にそのピークを示し、115 mcg/ml の値を示した。同一例での血中濃度のピークは1時間にあつて、その値が3.0 mcg/ml であつたのに較べると著しく高く、また6時間までの回収率は1.6%であつた。

代謝産物のパターンは Fig. 6 に血中および尿中のそれと対比させて記したが、すでに1時間目に PMDM は

なく PMDM-M, MDM, MDM-M と unknown metabolites からなつていた。胆汁中の unknown metabolites は尿中のそれと異なつて、MDM-M と原点との間に Rf 値をもつもので、むしろ血中のものと Rf 値が近かつた。胆汁中代謝産物の経時的推移を3例の平均で Fig. 8 に示し、その各例の値を Table 7 に示した。Fig. 8 での平均値では排泄のピークが2~4時間となつてはいるが、Table 7 で分るように、各症例によつて1~2時間にピークを示すものと、2~4時間にみられるものとあつた。unknown metabolites の量は、硫酸灰化による他代謝物間の比較ではかなりのスポット量が認められたが、生物学的に MDM-M 相当の力価として算定したので少なくとも見積っている危険性がある。既知の代謝

Fig. 8 Excretion of propionylmaridomycin and its metabolites in bile 1000mg oral (mcg/min.)

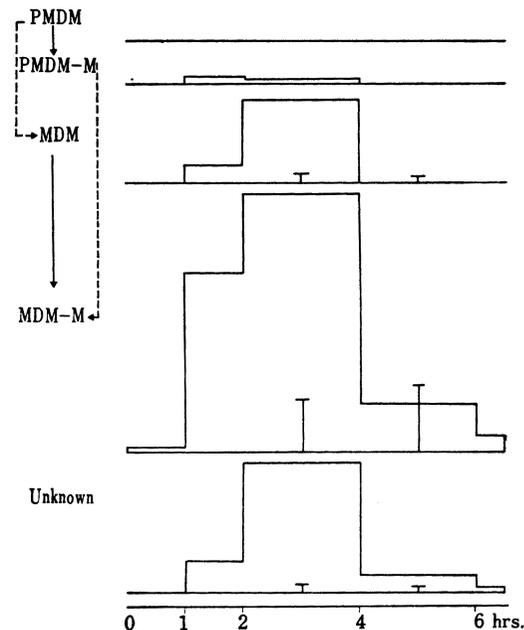


Table 6 Concentration of propionylmaridomycin in bile

1000 mg oral (56 Y, ♀)

	Hour	1/2	1	2	4	6	
		Serum (mcg/ml)	1.4	3.0	1.1	0.8	
Stone of common bile duct	Hour	0~1/2	1/2~1	1~2	2~4	4~6	
		Volume (ml)	16	18	36	74	60
Liver abscess	Concentration (mcg/ml)	0	8.0	115.0	105.0	70.5	
	Excretion (mg)	0	0.14	4.14	7.77	4.23	

Table 7 Concentration of propionylmaridomycin and its metabolites in bile  
1000 mg oral

Drug	Hour	mcg (mcg/min.)				
		0 ~ 1	1 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 12
PMDM		(-)	(+)	(-)	3.6 (0.03)	(-)
	/	/	1.848 (0.015)	18 (0.150)	3.44 (0.028)	/
	/	/	(-)	(-)	(-)	/
			0.616 (0.005)	6 (0.05)	1.146 (0.01)	
PMDM-M		(-)	22.499 (0.187)	9 (0.075)	24.99 (0.208)	(-)
	/	/	77.948 (0.649)	164 (1.366)	38.4 (0.320)	/
	/	/	234 (3.90)	462 (3.854)	(-)	/
			114.48 (1.858)	212 (1.76)	21.13 (0.176)	
MDM			45.0 (0.375)	14.40 (0.12)	5.79 (0.48)	79.97 (0.666)
			38.976 (0.324)	920 (7.66)	80 (0.666)	/
			918.0 (15.3)	10545.6 (87.9)	196.0 (1.633)	/
			333.9 (5.566)	3515 (29.29)	93.9 (0.782)	(0.222)
MDM-M		31.2 (1.04)	42.3 (3.525)	204 (1.7)	/	/
	/	/	574.36 (4.786)	8400 (70)	1400 (11.67)	/
	/	/	10440 (174.00)	24420 (203.5)	4600 (38.33)	1812.8
			3812.45 (63.54)	11008 (91.73)	2000 (16.6)	(5.04)
Unknown metabolites*			440.99 (3.67)	300 (2.5)	63.99 (10.533)	
			121.02 (1.008)	10000 (83.33)	280 (2.33)	
			1440 (24)	6105 (50.9)	1600 (13.33)	562.45
			667.33 (11.12)	5468.3 (45.569)	647.96 (5.399)	(1.56)

\* The value was calculated as the titer of MDM-M

過程と未知の代謝過程との違いは今後追求すべき問題であらう。

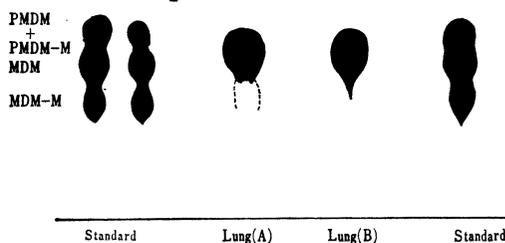
4. 肺内濃度と代謝産物; 肺腫瘍にて手術を行なう症例に術前に本剤を 1000 mg 経口投与し, 摘出肺(ほとんどが投与後 3~4 時間目に得られた)を試料として, その濃度と代謝産物を追求した。Table 8 にみられるように, 肺内における濃度が血中濃度より上回っていた症例もあり, 私達が第 1 報で述べた動物実験の成績と同様, 人体においても propionylmaridomycin の肺内への移行はかなりよいものと考えられた。

Table 8 Concentration of propionylmaridomycin in lung (mcg/ml)

Case	Age·Sex	Time untill extraction of lung after oral administration of 1000mg	Blood level	Concentration in lung
1	69 ♀	3 hrs.	0	0.6
2	62 ♂	4 hrs. 10 min.	0	0
3	46 ♂	3 hrs. 20 min.	0	0
4		2 hrs. 10 min.	0.5	0.5

Fig. 9 は肺内での代謝産物を分析した bioautogram である。これを見ると MDM が大部分を占めていて,

Fig. 9 Metabolites in lung  
3~4 hours following oral administration of 1000 mg



わずかに MDM-M かと思えるスポットを認めるのみであった。この代謝産物の経時の変化を人において追求することはできず, 代謝過程の詳細は不明であった。

5. 肝障害例の代謝; 肝障害例における血中, 尿中濃度と代謝過程を追求した成績は Table 9, 10 および Fig. 10 に示した。健康人における Table 2 の成績と対比してわかるように肝障害例では血中への出現および排泄の遅延を認めた。代謝産物を血中で追求することはできなかった(大量の採血を必要とするため)ので, 尿中の排泄状況から推測してみた。Table 10 および Fig. 10 に示されているように, 健康人に較べて PMDM→PMDM-M

Table 9 Blood level and excretion in urine in patient with liver cirrhosis  
Propionylmaridomycin 1000 mg oral (54 Y ♂)

Blood level (mcg/ml)							
hours	1/2	1	2	4	6		
Level	0	0	0.40	0.30	0.30		
Excretion in urine							
	~1/2	~1	~2	~4	~6	Total	Excretion rate 1.05%
Volume (ml)	35	25	75	185	95	415	
Level (mcg/ml)	0	80	42	21	15		
Total (mg)	0	2.0	3.2	3.9	1.4	10.5	

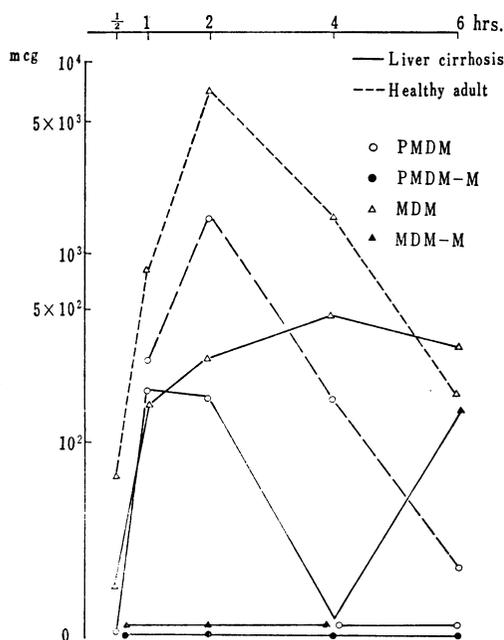
*S. lutea* PCI 1001 Cup plate method

Table 10 Excretion of propionylmaridomycin and its metabolites in urine in patient with liver cirrhosis

	Propionylmaridomycin 1000 mg oral				total mcg
	1/2	1	2	4	6 hrs.
PMDM	+	188 (6.267)	184 (3.067)	+	+
PMDM-M	+	+	+	+	+
MDM	18 (0.600)	181 (6.033)	281 (4.683)	487 (4.058)	340 (2.833)
MDM-M	-	-	-	-	162 (1.350)
Unknown	+	+	+	+	+

( ) : mcg/min.

Fig. 10 Excretion of metabolites in urine in comparison with liver cirrhosis and healthy adult



へ、また MDM→MDM-M への 4'' 位の脱アシル化が抑制されていると考えられる成績を得た。これを参考として血中濃度の遅延は MDM の停滞に基くものと考えられた。Fig. 8 中の実線は肝障害例の胆汁内の代謝産物の推移を示しているが、これからも MDM→MDM-M への分解遅延をあらわす成績を得た。

### 考 案

従来よりマクロライド系抗生物質は、肝、肺に移行度が高く、私達の行なつた rat における JM<sup>1)</sup>, mydecamycin<sup>2)</sup> や第 1 報における本剤の臓器内濃度の成績も肺、肝に極めて濃度が高いことを示した。動物体内の分布がそのまま人にも応用できるかどうかは異論も多く、その動物における代謝過程と関連して問題となる。私達はこのような観点から、人における臓器内濃度を参考にした上でその代謝産物を血液、尿、胆汁、肺を対象として分析してみた。

Propionylmaridomycin の人における血中濃度は、Table 2, Fig. 2 にみられるように極めて個体差が大きく、本剤 1000~600 mg 1 回投与にかかわらず、投与後 6 時間まで血中に測定可能濃度 (0.2 mcg/ml) に達しないものも 19 例中 5 例存在した。このことは本剤の投与量を検討する上にも参考とならう。しかし、1000 mg 投与

の場合、その平均値から見ると 1 時間目にピークがあつて、0.75 mcg/ml を示し、2 時間目に減少するが 4 時間目以降はほとんど血中から消失した。この傾向は 600 mg 投与の場合にもみられるが、概して本剤の血中濃度は低いと言つてよい。これに対し尿中、胆汁中にはかなりの濃度までの排泄がみられ、投与後いずれも 1~2~4 時間に排泄量が最も多く、最高値では胆汁で 115 mcg/ml、尿中に 150 mcg/ml などの値を示した。しかし、なお総投与量に対する回収率からみると、1000 mg 投与の場合、6 時間までで尿では 0.8%、胆汁では 1.6% となり、本剤も他のマクロライド系抗生物質と同様の特色を有すると思われた。各症例毎に検討してみると、やはり血中濃度の高い例に尿中および胆汁内濃度が高い傾向がみられた。

肺内の濃度は血中濃度とほぼ同等かそれ以上を示し、第 1 報での動物実験成績を裏付ける成績が人においても得られた。

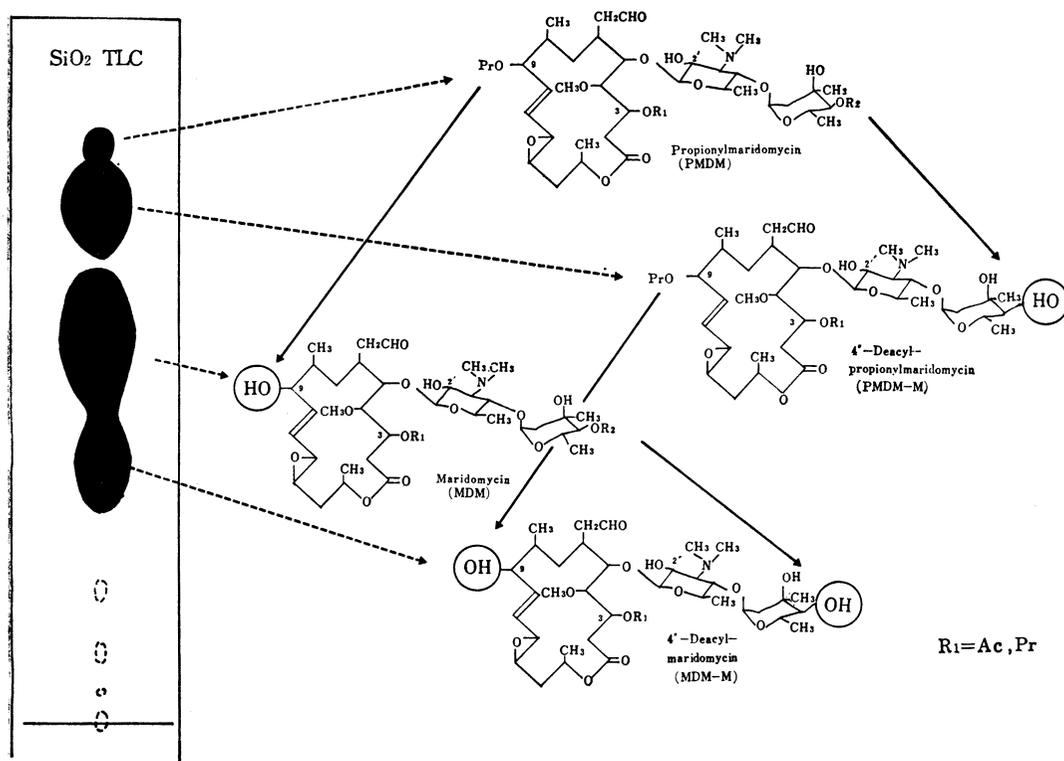
以上本剤の各臓器における分布の成績は、臨床的に胆道、泌尿器や呼吸器感染症の治療における効果の推測に役立つものと考えられるが、すでに第 1 報に述べたように、その感受性がグラム陽性菌に限られることから、これらの菌によつて惹起される可能性の大きい呼吸器感染症には、他の macrolide 系薬剤と同様かなりの意義が存在するものと思われた。

さて、従来の macrolide 系抗生物質においても、生体内の代謝を人体について詳しく追求した成績は少いが、私達は本剤を用いてその代謝の過程を追求した。すでに松沢<sup>3)</sup>が述べているように propionylmaridomycin の代謝は Fig. 11 に示すような過程が考えられ、propionylmaridomycin (PMDM) は脱アシル化され 4''-deacylpropionylmaridomycin (PMDM-M)、脱プロピオニル化されて maridomycin (MDM) となり、さらに脱アシル脱プロピオニル化されて 4''-deacyl-maridomycin (MDM-M) となる。現在の段階ではこれら以外の代謝産物についての詳細は不明であり、この中には私達の成績によると、生体内で少なくとも原点および原点と MDM-M との中間に Rf 値を有する大きな 2 つの代謝産物が含まれているようである。

血液中の代謝産物は PMDM-M, MDM, MDM-M および未知代謝産物が認められたが、その主体は MDM であつた。河盛<sup>4)</sup>の 57~59 歳の人で行なわれた成績では 2 時間目に PMDM や PMDM-M が血中に存在しているが、私達の成績はいずれも 30 歳代の人を対象にしていて PMDM は全く検出されなかつたので、あるいは何等かの因子に基づくもので、(その理由は不明であるが)、年齢的な差であろうかとも考えている。

松沢<sup>3)</sup>は、すでに種々の動物における本剤の代謝をし

Fig. 11 Metabolites of propionylmaridomycin



らべ、種差により代謝パターンが異なること、また rat においてはその血中の主代謝産物は PMDM-M であることを述べているが、人体における代謝産物の割合 (MDM が主体) は、これら動物のそれとはかなり異なっており、年齢によつても代謝パターンが幾分異なるであろうことを推測させた。

すでて Fig. 6 をみてわかるように尿中には PMDM, PMDM-M, MDM, MDM-M, 未知代謝物質など多量の代謝産物があらわれているが、PMDM は時間の推移とともに消失している。胆汁中にもほぼ同様の代謝産物が出現しているが、両者の大きな違いは未知代謝産物が異なっていることでこの差はこれらの代謝産物の構造上の解明によつて始めて意義づけられるものである。胆汁中に存在する未知代謝産物と血中のそれとが同じものであるとするなら、血中のものは腸肝循環の形であらわされたものとも推測される。

人の肺内の代謝物質はほとんどが MDM で占められていた。動物実験において bioassay と radioactivity の差が肺では極めて少ないことを松沢<sup>3)</sup>は述べているが、この差が認められなかつたのは単一代謝産物で占め

られていたためとも考えられ、このような現象は人の肺でも行なわれている可能性がある。本剤の肺への移行が良好なことと代謝産物の特異性とは興味のもたれるところであるが、肺の代謝産物の経時的な追求は行なえずその意義は不明であつた。

肝障害時の代謝産物の割合からみて、肝障害時には 4'' 位の脱アシル化を抑制する代謝過程がとられるであろう。肝やその他の臓器で 4'' 位の脱アシル化と 9 位の脱プロピオニール化との間に選択性があるかどうかは今後の問題として検討する必要がある。

今後はさらに少くとも 2 つ以上は存在すると思われる unknown metabolites の分析を行なつて、その代謝過程と抗菌性の解明を行なうことが必要であろう。unknown metabolites として生体内に留まるこれら物質の毒性も検討すべきであるが、幸い私達の成績ではこれら未知代謝産物の排泄は良好であると考えられた。

## 結 語

Propionylmaridomycin の人における臓器内分布と代謝過程を追求し、次のような結果を得た。

1) Propionylmaridomycin 1000 mg 投与後の血中濃度はバラツキが大きい、ピークは1時間前後にあり、平均0.75 mcg/mlを示した。血中の代謝産物をみると、propionylmaridomycin はすでに分解され、maridomycin, 4''-deacylmaridomycin および未知代謝産物が存在したが、その主体は maridomycin と思われた。

2) 本剤 1000 mg 投与後6時間の尿中回収率は0.8%であり、2~4時間に排泄のピークがみとめられた。尿中にも胆汁中にも未知代謝産物が認められたが、これらは互いに異なる物質であつた。

3) 本剤 1000 mg 投与時の肺内濃度は血中のそれと同等かそれ以上であつた。なおその代謝産物は maridomycin のみであつた。

4) 肝障害例では本剤の血中からの消失の延長が認められ、maridomycin がその主要素で、代謝過程におい

て脱アシル化の抑制があると考えられた。

5) 未知代謝産物は一般に排泄は良好であつた。

## 文 献

- 1) 原 耕平, 那須 勝, 斉藤 厚, 井上和義, 猿渡勝彦, 林 愛, 餅田親子: Macrolide 系抗生剤 Josamycin に関する基礎的検討。臨床と研究48(5): 235~245, 1971
- 2) 原 耕平, 斉藤 厚, 那須 勝, 猿渡勝彦, 林 愛, 餅田親子: マクロライド系新抗生剤 SF-837 に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 投稿中。
- 3) 松沢 兌: 第20回日本化学療法学会総会シンポジウム。1972。大阪市。
- 4) 河盛勇造: 私信による。

## STUDIES ON PROPIONYLMARIDOMYCIN, A NEW MACROLIDE ANTIBIOTIC. II THE CONCENTRATION AND METABOLISM OF PROPIONYLMARIDOMYCIN IN MAN

KOHEI HARA, YASUTAKA KATOH, ATSUSHI SAITO, MASARU NASU, TSUNETOSHI KOTEDA, KOJI ISE, YUTOKU KINJO, TSUNEO TSUTSUMI and MASAO NAKATOMI  
The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

MASAO TOMITA and MASATO FURUKAWA

The Department of Surgery, Nagasaki University School of Medicine

Following a single oral administration of 1000 mg propionylmaridomycin the blood level reached peak at one hour and then was diminished until 4 hours. The average value of blood peak level was 0.7 mcg/ml. The administered propionylmaridomycin was metabolized completely and maridomycin, 4''-deacyl-maridomycin and unknown metabolites were observed. In the viewpoint of the antimicrobial-activity, however, propionylmaridomycin acted as a form of maridomycin. Urinary recovery was 0.8% in 6 hours after administration and urine contained 4''-deacyl-propionylmaridomycin, maridomycin, 4''-deacyl-maridomycin, unknown metabolites and trace of propionylmaridomycin.

The biliary level was predominantly higher than the blood level. In the bile, 4''-deacyl-propionylmaridomycin, maridomycin, 4''-deacyl-maridomycin and unknown metabolites were revealed. These unknown metabolites in blood, urine and bile had each different R<sub>f</sub> value on TLC. The unknown metabolites in blood were readily excreted into urine.

In the lung tissues the antibacterial activity was observed even if the blood antibacterial activity was not observed, and only maridomycin was observed as a metabolite of propionylmaridomycin. In the patient with liver cirrhosis the blood antibacterial activity was observed more prolonged than in normal persons. It seemed that the deacylation of 4'' was inhibited and so maridomycin was accumulated.