

II. Macrolide antibiotics の吸収・排泄・体内分布・代謝

1) 既知 macrolide antibiotics についての review

清水喜八郎

東京大学医学部第一内科

本シンポジウムにおける propionylmaridomycin に関する討論の前おきとして、既知 macrolide 抗生剤 (erythromycin, leucomycin, oleandomycin, spiramycin, josamycin, mydecamycin など) の吸収、排泄、体内分布、代謝について従来の知見を中心に、若干の成績を加えて、その特性と問題点について以下にのべる。

1) 吸収・排泄

上述の macrolide 剤の吸収、排泄の共通点としてあげられることは以下のとおりである。

血中濃度は一般に低い。

本シンポジウムで討論される propionylmaridomycin が経口投与であるので、上述の macrolide 剤の経口剤についてみると、1回の投与量 300~500 mg 塩基、成人に経口投与した場合、各薬剤毎に、かなりのバラツキがみられ、バラツキの大きいものでは10倍近くの差がみられたものもあつた。

統計をとつた平均値ではないが、文献的にみても、一般的には、最高血中濃度は 1 mcg/ml 以下のものが多い傾向がみられた。

本学会で私どもが報告したとおり、ある種の macrolide 剤では、アルコール抽出をおこなうと高い血中濃度がえられる。今後血中濃度についてはさらに検討を要する問題である。

尿中より活性物質としての回収率は、各 macrolide 剤とも比較的少なく、数%程度であり10%をこえる回収率のものは少ない。

胆汁内排泄は、一般に血中濃度に比してかなり高い濃度がえられる。このことは人の場合より動物実験において高い値がえられる。

2) 体内分布

Macrolide 抗生剤は血中濃度が低くても比較的よい感染防禦効果をしめすことが知られている。このことは、各 macrolide 剤の体内分布、とくに臓器親和性との関係は古くから議論されているが、各薬剤の特徴は、血中濃度に比して、臓器内濃度は高い値がえられる。そ

の成績は Table 1 のとおり、一般に、肺、脾、肝に高濃度に薬剤が移行する。

このなかでも、もつとも、バラツキがみられるのは、肝濃度であり、このことは、測定上に問題があることも事実である (Table 1)。

Table 1 各種マクロライド剤の臓器親和性

EM	肝>腎≒肺≒脾>血液 (ラット)
LM	肺>脾>肝≒腎≒血液 (ラット)
OM	脾>肺>肝≒腎>血液 (ラット)
	肝>脾>肺≒腎>血液 (ラット)
	腎>脾>肝≒肺>血液 (ウサギ)
SPM	肝>脾>肺≒腎>血液 (ラット)
Ac-SPM	脾>肺>腎>肝≒血液 (ラット)
	肺>腎≒脾>肝≒血液 (ウサギ)
JM	肺>脾>腎≒肝>血液 (ラット)
Mydecamycin	脾≒肺≒腎≒血液≒肝 (マウスラット)
	脾≒肺≒肝>腎≒血液 (マウスラット)

3) 代謝

以下、macrolide 抗生物質の代謝についてのべる。

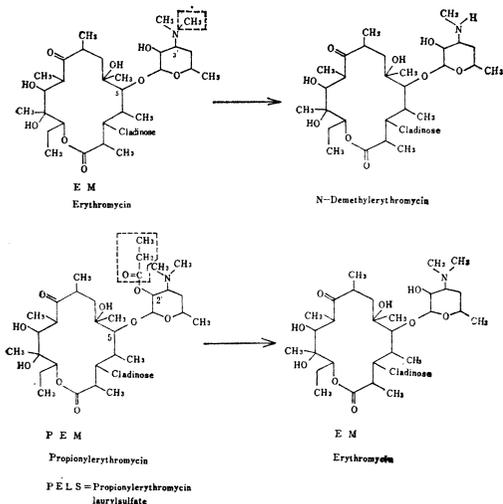
Erythromycin

Erythromycin は他の macrolide 剤と同様類似物質、ラクトン環中の OH 基の1つ少ない erythromycin B および cladinose の代りに mycarose のつく erythromycin C があるが、製品としては、erythromycin A がほとんどである。

各種製品のこれら3つの component の%をみた成績によると、各製品間にはほとんど差はなく、erythromycin A が大部分であることが知られている。したがって代謝は erythromycin A についてみることになる。

Erythromycin について知られている代謝は N-demethylation で、犬の胆汁でしらべられ、N-demethylerythromycin が検出され、また propionylerythromycin → erythromycin になることも報告されている (Fig. 1)。

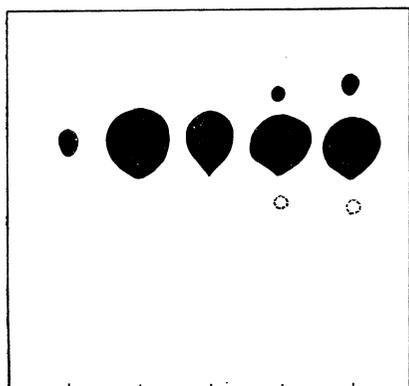
Fig. 1



いつぼう, *in vivo* における propionylerythromycin の代謝は erythromycin に簡単にならず, また脱メチルされにくいという古川の報告もみられる。Fig. 2 は erythromycin をラット肝ホモジネイトと 1 時間 incubate したあとの bioautogram およびラットに erythromycin 200 mg/kg 経口投与後 30 分および 2 時間後の肺より抽出したものの bioautogram である。

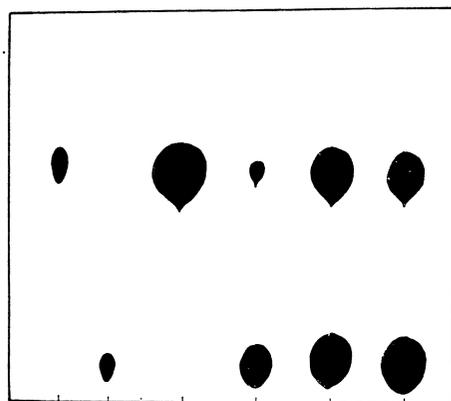
肺において, erythromycin より R_f の小さな spot がみられるが, これが N-demethylerythromycin の可

Fig. 2 Thin-layer chromatogram of erythromycin



EM 20mcg c. H₂SO₄ EM 20mcg c. H₂SO₄ *in vitro* 30' *in vivo* 2hrs. Rat lung
 Bioautogram (*S. lutea*)
 CHCl₃-MeOH-NH₄OH (40 : 3 : 20), Spotfilm (Tokyo kasei)

Fig. 3 Thin-layer chromatogram of erythromycin estolate



PELS EM 20mcg c. H₂SO₄ PELS 20mcg c. H₂SO₄ *in vitro* 30' *in vivo* 2 hrs. Rat lung
 Bioautogram (*S. lutea*)
 EtOAc-MeOH (1 : 1), Spotfilm (Tokyo kasei)

能性もあるが, 不明である。Fig. 3 は, erythromycin estolate の同様の bioautogram である。Erythromycin estolate が erythromycin に代謝されている (Fig. 2, 3)。

Kitasamycin

Kitasamycin は発見当初 A₁, A₂, B₁, B₂, B₃, B₄ の 6 成分の complex であつたが, 1961 年以降は, 抗菌活性のよわい B 群が除外され, A₁, A₃, A₄, A₅, A₆, A₇, A₈, A₉ の 8 成分がしられ, A₅ を主体とした製剤がつくられているという。したがつて, 1961 年以前の成分での血中濃度, 臓器濃度の成績は現在は参考にならない。

1961 年以降の成分についての血中濃度, 臓器濃度については, 石山らの報告を参考にされたい。

Acetylkitasamycin は, 血中濃度とはとくに関係がなく, むしろ味の問題において誘導体がえられたようであるが, このものについての代謝はほとんど知られてない。

Kitasamycin の代謝物についても, 不明の点が多く目下検討中であるが, mycarose の R₂ が -OH 基になつたもの, あるいは demycarosylkitasamycin, その他不明の代謝物などが推定されているが, これらも今後の検討を必要とするところである (Fig. 4)。

Erythromycin 同様本剤の肝ホモジネイトでの bioautogram, 肺での bioautogram をみると, Fig. 5 のとおり代謝物が多くみられていることがしられるが, その各々の解析について今後の検討にまちたい。

Oleandomycin, triacetyloleandomycin

Oleandomycin およびその誘導体 triacetylolean-

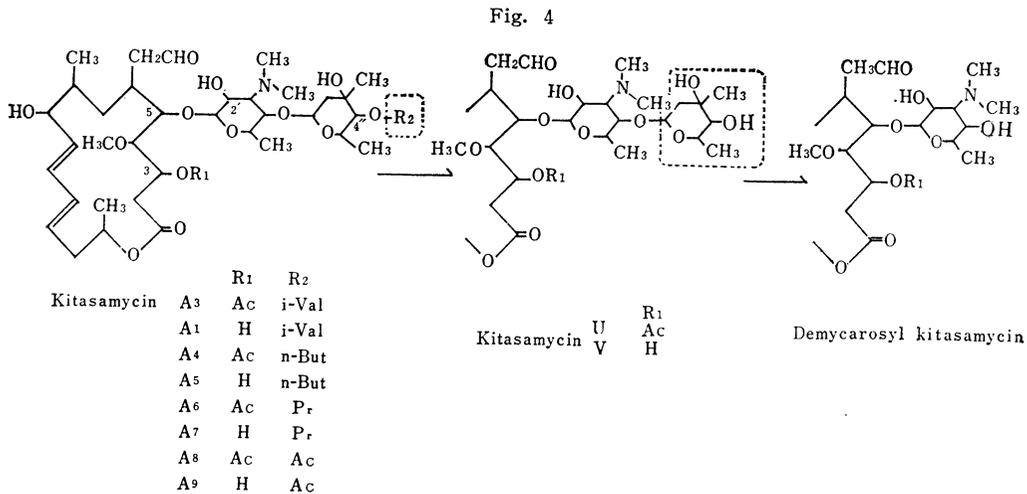
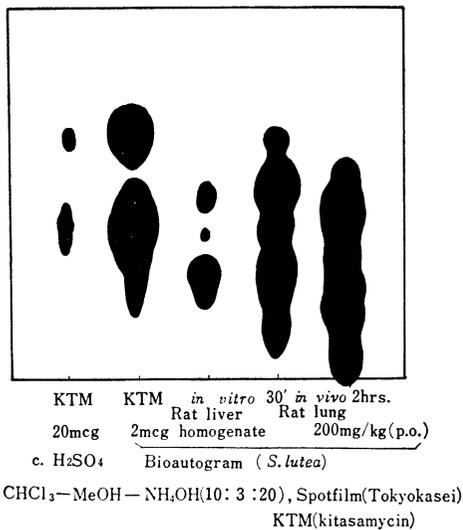


Fig. 5 Thin-layer chromatogram of kitasamycin



domycin はほぼ単一物質と考えられている。

Triacetyloleandomycin とラット肝ホモジネイトと incubate し、その bioautogram をみてみると (Fig. 7), OM のスポット以外に R_f の大きいもう1つのスポットがえられる。このものは、11-monoacetyloleandomycin であることが推定される。Triacetyloleandomycin をラットに投与した後の肺の bioautogram では triacetyloleandomycin と oleandomycin のスポットがえられる。

これらのことは、すでに CELMER らによつて報告さ

れており、代謝物は、11-monoacetyloleandomycin が多くみられ、その他に 2', 11-diacetyloleandomycin, 4'', 11-diacetyloleandomycin, 2'-monoacetyloleandomycin, 4''-monoacetyloleandomycin など代謝物がえられるという (Fig. 6, 7)。

Oleandomycin の N-demethylation についての報告はみられていない。

Spiramycin, acetylspiramycin

Spiramycin は、spiramycin I, II, III の3つの成分が50:25:25の割合に混つた complex である。

Acetylspiramycin は、spiramycin I の R₁, R₂ の diacetyl, spiramycin II の R₂ の monoacetyl, spiramycin III の R₂ の monoacetyl, R₁ の propionyl 体の complex である。ラット肝ホモジネイトと incubate すると、acetylspiramycin は spiramycin, さらに mycarose のはずれた neospiramycin になるといわれている。

各 spiramycin I, II, III の代謝過程が必ずしも明確でないで、その代謝物との関係、各 component の抗菌力、各 component の割合と bioautogram との関係など必ずしも明確ではなく、代謝物についての検討も充分ではなく今後の検討の望まれるところである (Fig. 8, 9)。

Spiramycin については、その常用量は、erythromycin, oleandomycin, kitasamycin などに比して 2g と多いが、このことは抗菌力、血中濃度の点から決められたのかもしれないが、acetyl 化したことにより 1g になつている。

従来の macrolide 剤の投与量の決め方についても必ずしも明確でない点があり、これらについても代謝面の解明とともに再検討が必要であるかもしれない。

Fig. 6

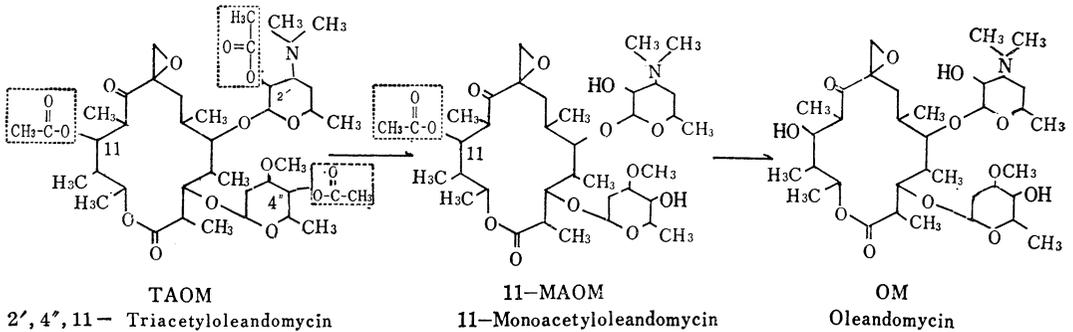
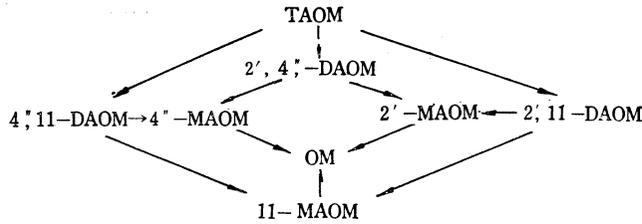
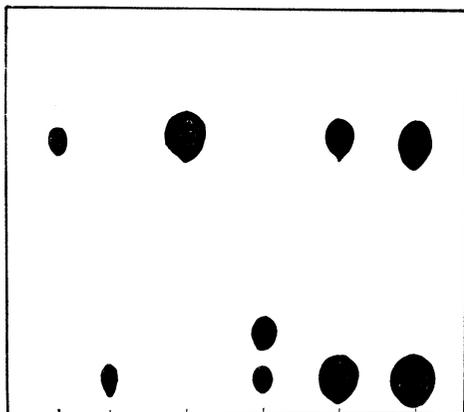


Fig. 7 Thin-layer chromatogram of triacetyloleandomycin



TAOM 20mcg OM 20mcg TAOM 2mcg TAOM *in vitro* 30' OM *in vivo* 2hrs.
 Rat liver Rat lung
 homogenate 200mg/kg (p.o.)

c.H₂SO₄ Bioautogram (*S. lutea*)
 Benzene-Acetone (1:5), Spotfilm (Tokyo kasei)

Josamycin, mydecamycin

比較的新しい josamycin, mydecamycin については代謝の検討がおこなわれている。

Josamycin については、大菌らの報告があり、その代謝物について *in vitro*, *in vivo* の実験がおこなわれ

ている。その後、さらにくわしい検討がつけられている。

Mydecamycin についても、mycarose の propionyl 基のはずれたものと、mycarose の propionyl 基がはずれ、ラクトン環の14位が OH 基になったものと2つの代謝物が見つけれられており、肝ホモジェネイトとの incubate では前者、生体内で後者の代謝物が見られるという。

む す び

以上、各 macrolide 剤の代謝について従来の知見を中心にして述べ、その問題点についてふれた。

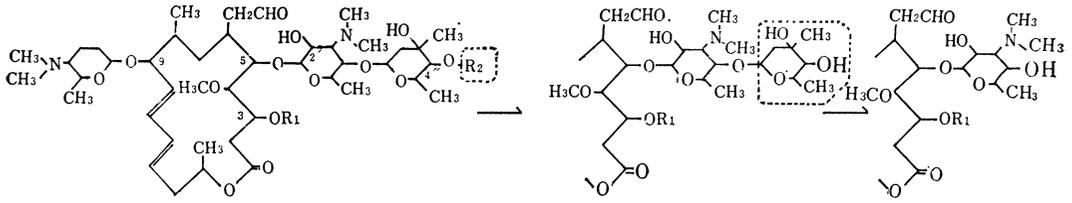
一般に macrolide 剤は肝において代謝をうけ、その代謝物が生体内において有効性をしめすことが多い。

したがって、原物質の *in vitro* における抗菌力の強さのみをもつて臨床評価することは若干の問題がある。

つまり、代謝物の抗菌活性がおちないものが、薬効をあげるうえには有利であるといえよう。したがって macrolide 剤の評価をするにあたっては代謝の成績はきわめて大切であり、propionylmaridomycin についても同様のことがいえよう。

代謝物と薬効、さらには代謝と関連しての投与量の問題などきわめて重要な問題が考えられる。

Fig. 8



AcSPM

Acetyl spiramycin

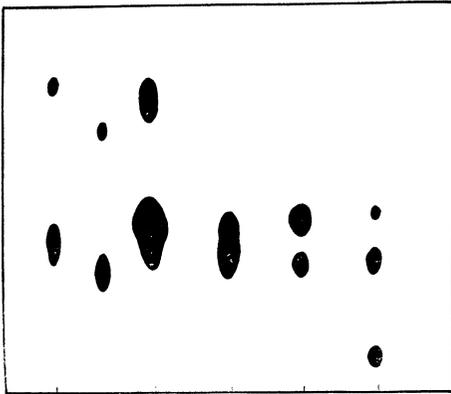
R ₁	R ₂
H	Ac
Ac	Ac
Pr	Ac

SPM

Spiramycin

Neospiramycin

Fig. 9 Thin-layer chromatogram of acetylspiramycin



AcSPM 20mcg
SPM 20mcg
AcSPM 2mcg
in vitro
Rat liver homogenate
30' *in vivo*
Rat lung
2hrs.
200mg/kg(p.o.)
c.H₂SO₄

Bioautogram(*S. lutea*)

EtOAc-MeOH(1 : 1) Spotfilm(Tokyo kasei)