

新規マクロライド系抗生物質 TE-031の消化管運動および呼吸、心・循環器系に対する作用—エリスロマイシンとの比較

村松 信・土田勝晴・新井 巖・山崎隆三郎

金子勝義・相原弘和

大正製薬株式会社総合研究所

麻酔犬において、TE-031の0.3 mg/kg 十二指腸内投与は胃および空腸の自発性収縮運動に対し何ら作用を示さなかったが、1 mg/kg 以上において収縮運動亢進作用を示した。エリスロマイシン投与によっても同様な作用が認められ、TE-031の作用はエリスロマイシンと同等か弱いものであった。

麻酔犬において、TE-031の30 mg/kg 経口投与は、呼吸、心・循環器系に対し何ら作用を示さなかったが、100 mg/kg より降圧作用が認められた。心拍数および心電図は、TE-031の300 mg/kg 投与によっても何ら変化しなかったが、呼吸数は300 mg/kg 投与より若干増加した。エリスロマイシンの経口投与は300 mg/kg より降圧作用を示し、呼吸数は1000 mg/kg 投与により増加した。

これらのことより TE-031は消化管の運動に対しエリスロマイシンとほぼ同等な亢進作用を有し、呼吸、心・循環器系に対してはエリスロマイシンより若干強い作用を示すものと考えられた。

TE-031は、エリスロマイシンと同様、マクロライド系抗生物質の一つであるが、従来のマクロライド系抗生物質と異なり、胃酸による分解を受けることが非常に少ない新規抗生物質である。その構造はエリスロマイシンの6位の側鎖-OH基を-OCH₃で置換したものであり、化学名は(-)-(3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-4-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribohexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-12,13-dihydroxy-7-methoxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylohexopyranosyl]oxy]oxacyclopentadecane-2,10-dione である。

TE-031はエリスロマイシンに比較し、酸に対して安定のほか¹⁾、肺などへの組織移行性が高く²⁾、また尿中排泄率も高いため²⁾、呼吸器および尿路・生殖器感染症のほか種々領域における感染症に対する効果もきわめて高い薬物である³⁻⁹⁾。エリスロマイシンをはじめとするマクロライド系抗生物質は広く臨床に使用されている。しかし、副作用は少ないながら消化管運動作用に基づくと考えられる胃腸管機能異常をおこすことも報告されている^{10,11)}。また、ある種のマクロライド系抗生物質は動物実験において呼吸および心・循環器系に作用を示すことが報告されている¹⁵⁻¹⁹⁾。本実験においては消化管運動、呼吸および心・循環器系に対するTE-031の作用をエリスロマイシンと比較検討した。

I. 材料と方法

実験動物として雑系雌雄イヌを用いた。消化管運動の実験においては体重7~24kgのイヌを、呼吸、心・循

環器系の実験においては体重5.5~11.5kgのイヌを用いた。

1. 消化管運動に対する作用

イヌはペントバルビタール-Na(30mg/kg, i.v.)で麻酔後、ペリスタポンプ(JP-100-200V, FURUE SCIENCE)によりペントバルビタール-Na(4 mg/kg/hr)を静脈内に持続注入し、麻酔深度を一定に保った。イヌを背位に固定して開腹し、十二指腸下部(胃幽門部より10 cm程下位)を切開した。ここより幽門部および空腸にバルーンを挿入し、水を満たして、このバルーンの内圧変化を胃および空腸部の運動としてとらえた。実験開始時のバルーンの内圧は10~20 cmH₂Oとし、バルーンの内圧変化は圧トランスデューサー(LPU-0.1-350-0-II, 日本光電)を介して歪圧力用アンプ(AP-620G)に導き測定した。これと同時に、動脈圧および心拍数を熱書式記録計(WT-685G, 日本光電)に記録した。

2. 呼吸および心・循環器系に対する作用

イヌをペントバルビタール-Na(30mg/kg, i.v.)、必要に応じ追加投与にて麻酔し背位に固定した。血圧は右大腿動脈に逆行性に挿入したカニューレから圧トランスデューサー(MPU-0.5, 日本光電)を介して、歪圧力用アンプ(AP-620G, 日本光電)に導き、また心拍数は動脈波をトリガーパルスとして瞬時心拍計(AT-600G, 日本光電)により測定した。呼吸は気管内に挿入したカニューレを呼吸流量計(MFP-1T, 日本光電)を介して、歪圧力用アンプ(AP-620G, 日本光電)に導き測定した。心電図は第II誘導をポータブル心電計(MC-12, 日本光電)で記録した。記録には熱書式あるいはペン書き記録

計(WT-685G, WI-681G, 日本光電)を用いた。

使用薬物

ペントバルビタール-Na(Abbott), α -クロラロース(Sigma), ウレタン(和光純薬)およびエリスロマイシン(Sigma)を使用し, TE-031は大正製薬で合成したものをを用いた。

消化管運動に対する作用は, TE-031およびエリスロマイシンを5%アラビアゴムで懸濁して十二指腸内に投与して検討した。なお, 薬物の懸濁は使用直前に行い, 投与容量は5%アラビアゴム液1 ml/kg体重とした。また, エリスロマイシンおよびTE-031の投与量は0.3~10 mg/kgとした。

呼吸および心・循環器系に対する作用の検討では, TE-031およびエリスロマイシンを5%アラビアゴムで懸濁して経口投与した。薬物の懸濁は使用直前に行い, 投与容量は5%アラビアゴム液1 ml/kg体重でTE-031は10~300 mg/kgを, エリスロマイシンは300 mg/kg, 1 g/kgを投与した。

II. 結 果

1. 消化管運動に対する作用

TE-031の0.3 mg/kg 十二指腸内投与は空腸の自動性

収縮運動に対しほとんど作用を示さなかったが, 1 mg/kg以上において用量依存的な運動亢進作用を示した(Fig. 1~4)。胃の自動性収縮運動に対しては, TE-031の0.3および1.0 mg/kgは全く作用を示さなかったが, 3および10 mg/kgにおいて空腸の場合と同様, 運動亢進作用が認められた(Fig. 1~4)。TE-031の空腸および胃運動亢進作用は主に投与直後に強く認められ, その後徐々に減弱し, 3時間後にはほぼ投与前の状態にもどった(Fig. 1~4)。

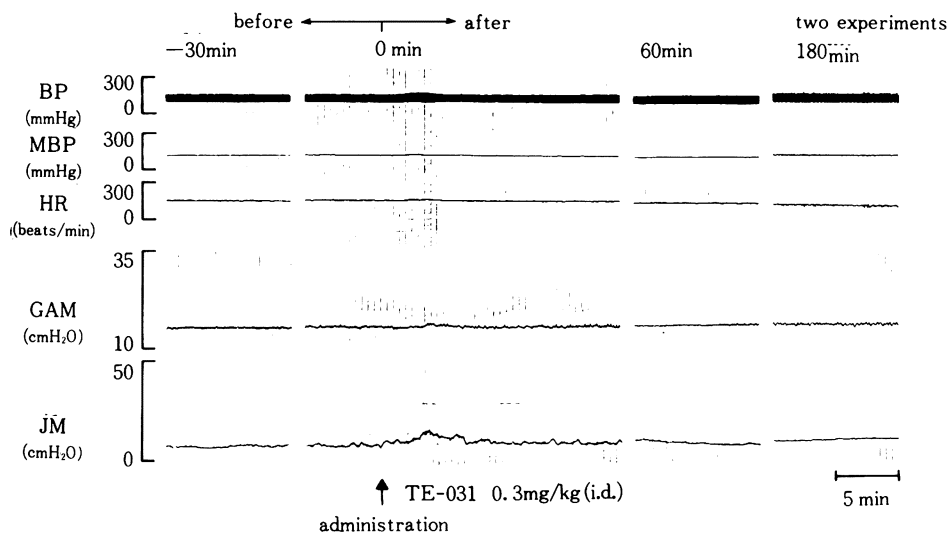
エリスロマイシンもTE-031と同様, 空腸および胃運動の亢進作用を示し, それぞれ0.3 mg/kg以上の十二指腸内投与により, 用量依存的な作用が認められた(Fig. 5~8)。この作用はTE-031に比較し若干強いものであった。

なお, TE-031およびエリスロマイシンの消化管運動測定中には, 血圧および心拍数の変動は全く認められなかった。

2. 呼吸および心・循環器系に対する作用

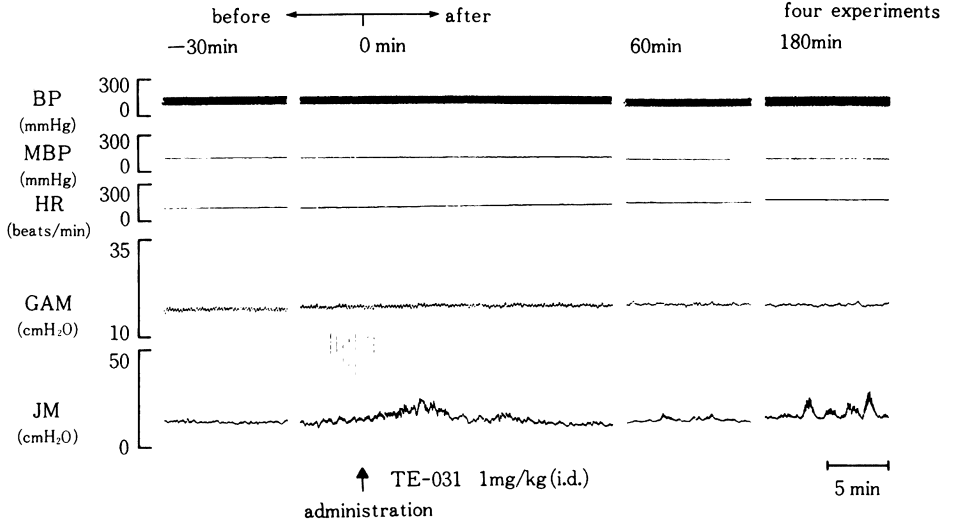
TE-031の10および30 mg/kgの経口投与は, 呼吸数, 血圧および心拍数に対して何ら作用を示さなかった(Fig. 9, 12)。しかし, TE-031の100および300 mg/kgにおいては用量依存的な降圧作用が認められた(Fig. 10)。

Fig. 1 Effect of intraduodenal administration of TE-031 (0.3 mg/kg) on spontaneous motility of stomach and jejunum in anesthetized dogs



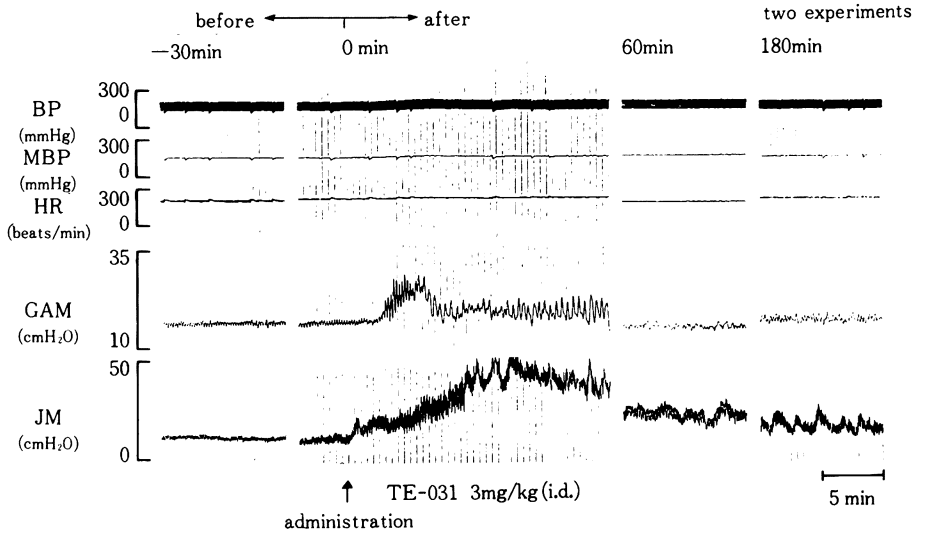
BP : blood pressure MBP : mean blood pressure HR : heart rate
GAM : gastric antrum motility JM : jejunum motility

Fig. 2 Effect of intraduodenal administration of TE-031 (1 mg/kg) on spontaneous motility of stomach and jejunum in anesthetized dogs



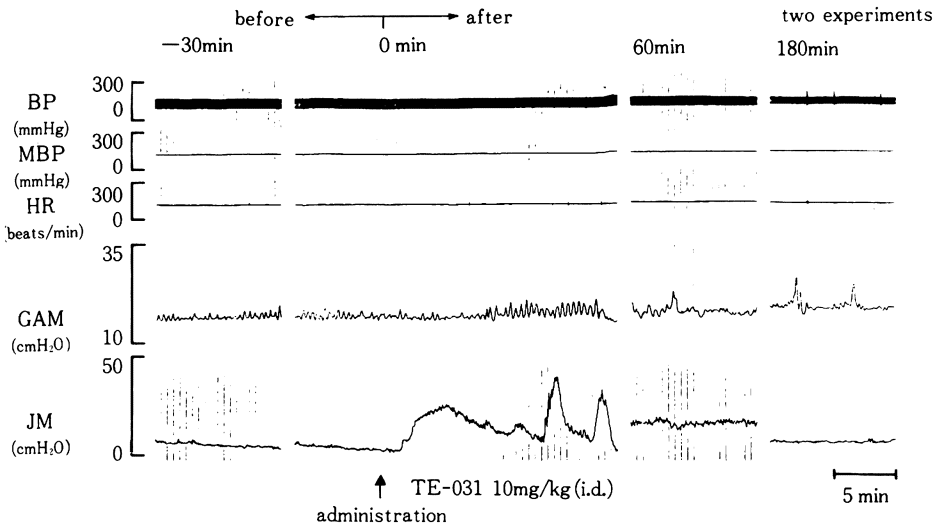
BP : blood pressure MBP : mean blood pressure HR : heart rate
GAM : gastric antrum motility JM : jejunum motility

Fig. 3 Effect of intraduodenal administration of TE-031 (0.3 mg/kg) on spontaneous motility of stomach and jejunum in anesthetized dogs



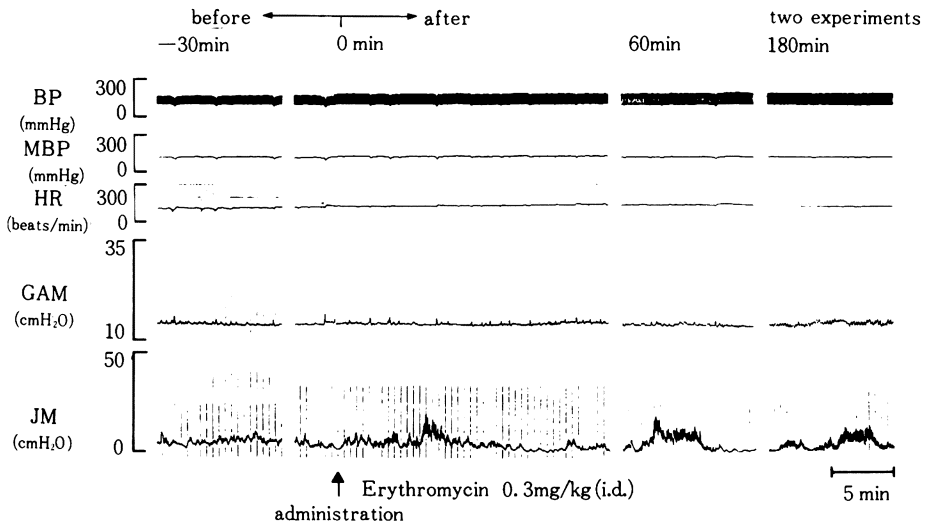
BP : blood pressure MBP : mean blood pressure HR : heart rate
GAM : gastric antrum motility JM : jejunum motility

Fig. 4 Effect of intraduodenal administration of TE-031 (10 mg/kg) on spontaneous motility of stomach and jejunum in anesthetized dogs



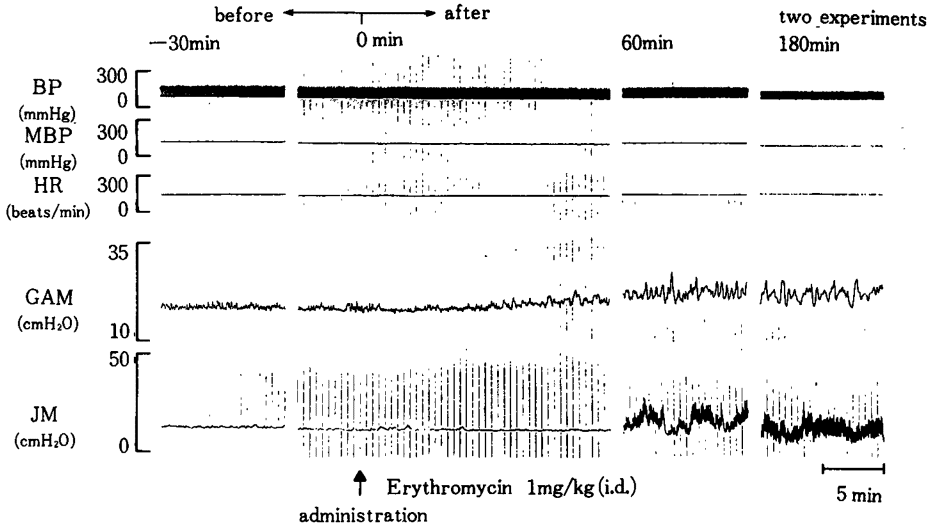
BP : blood pressure MBP : mean blood pressure HR : heart rate
GAM : gastric antrum motility JM : jejunum motility

Fig. 5 Effect of intraduodenal administration of erythromycin (0.3 mg/kg) on spontaneous motility of stomach and jejunum in anesthetized dogs



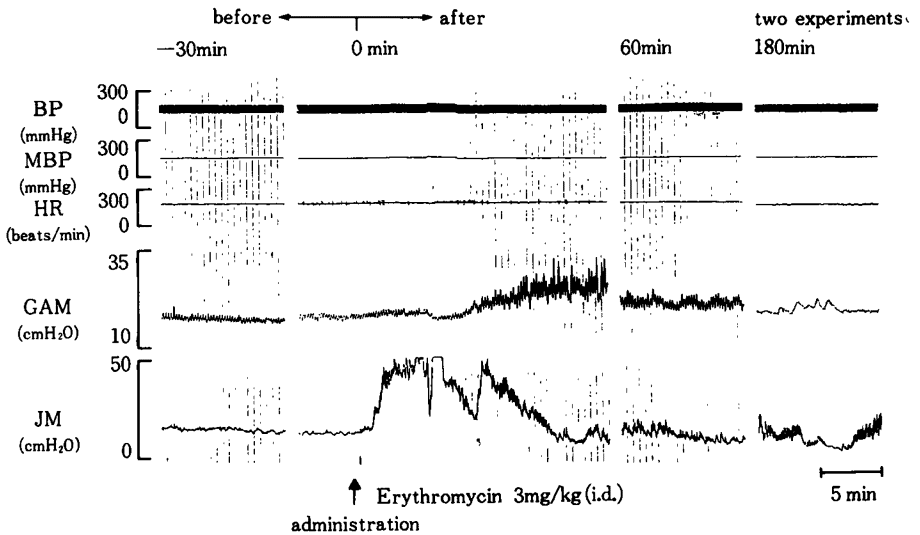
BP : blood pressure MBP : mean blood pressure HR : heart rate
GAM : gastric antrum motility JM : jejunum motility

Fig. 6 Effect of intraduodenal administration of erythromycin (1 mg/kg) on spontaneous motility of stomach and jejunum in anesthetized dogs



BP : blood pressure MBP : mean blood pressure HR : heart rate,
GAM : gastric antrum motility JM : jejunum motility

Fig. 7 Effect of intraduodenal administration of erythromycin (3 mg/kg) on spontaneous motility of stomach and jejunum in anesthetized dogs



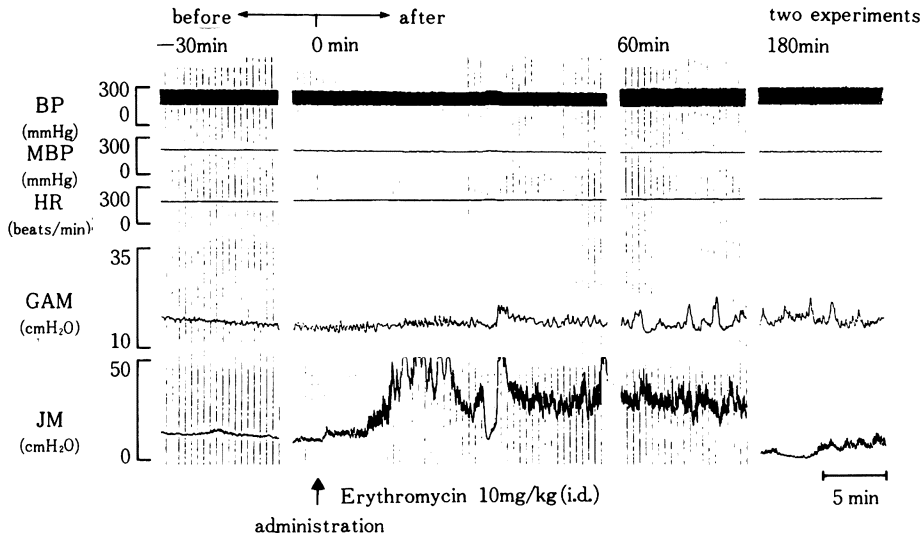
BP : blood pressure MBP : mean blood pressure HR : heart rate
GAM : gastric antrum motility JM : jejunum motility

また、TE-031の300 mg/kgの投与により、10~100 mg/kgの用量では認められなかった呼吸数の増加が認められた(Fig.12, 13)。TE-031の10~300mg/kgの投与は、心電図に何ら作用を示さなかった(Fig.15)。

エリスロマイシンの300および1000 mg/kgの経口投与

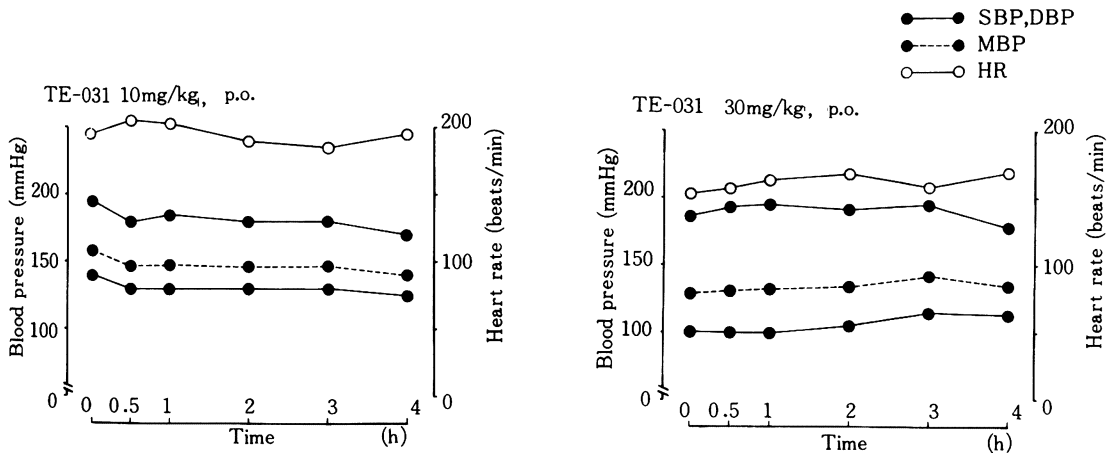
によっても、TE-031と同様な降圧作用が認められた(Fig.11)。また、エリスロマイシン1000 mg/kgの経口投与によっても、呼吸数は増加した(Fig.14)。心拍数および心電図に対し、エリスロマイシン300および1000 mg/kgの投与は、何ら作用を示さなかった(Fig.11, 15)。

Fig. 8 Effect of intraduodenal administration of erythromycin (10 mg/kg) on spontaneous motility of stomach and jejunum in anesthetized dogs



BP : blood pressure MBP : mean blood pressure HR : heart rate
 GAM : gastric antrum motility JM : jejunum motility

Fig. 9 Effect of oral administration of TE-031 (10 and 30 mg/kg) on blood pressure and heart rate in anesthetized dogs



SBP : systolic blood pressure DBP : diastolic blood pressure, MBP: mean blood pressure HR: heart rate

Ⅲ. 考 察

本実験より、TE-031は胃腸管に対し、運動亢進作用を有し、その作用はエリスロマイシンと同等かやや弱いものであることが示された。また、呼吸、心・循環器系に対しては、TE-031の経口投与で100 mg/kg から降圧作用が認められ、呼吸数、心拍数および心電図に対する作用用量に比べ、より低用量から作用発現が認められた。TE-031の300 mg/kg 投与では呼吸数が増加したが、心拍数および心電図には全く変化が認められなかった。

一方、エリスロマイシンについては、300 mg/kg の経口投与より降圧作用が認められ、1000 mg/kg においてはTE-031と同様、呼吸数の増加が認められた。これらのことから、TE-031は経口投与した場合、呼吸、心・循環器系に対しエリスロマイシンより若干強い作用を有するものと考えられた。

TE-031はエリスロマイシンに比較し胃内で非常に安定であり¹⁾、経口投与による *in vivo* 抗菌作用も4~45倍と強い²⁰⁻²²⁾。今回の結果を考え併せると、抗菌作用に対

する呼吸、心・循環器系への作用用量は、エリスロマイシンに比較し、TE-031の方が少ないものと考えられる。胃腸管運動に対しては、実験手技上経口投与実験は行えなかったが、呼吸、心・循環器系に対するより低用量で作用が発現するものと思われる。しかしながら、胃腸管運動に対してTE-031の作用はエリスロマイシンと同等か若干弱く、*in vivo* の抗菌作用はTE-031の方が強い²⁰⁻²²⁾ ことを考慮すると、TE-031薬効投与量における胃腸管運動亢進作用発現の可能性は、エリスロマイシンに比較し少ないものと考えられる。

以上より、TE-031はエリスロマイシンに比べ副作用の少ないより安全な薬物と考えられる。

文 献

- MORIMOTO, S ; Y. TAKAHASHI, Y. WATANABE & S. OMURA : Chemical modification of erythromycins. I. Synthesis and antibacterial activity of 6-0-methylerythromycins. A. J. Antibiot. 37 (2) : 187~

Fig. 10 Effect of oral administration of TE-031 (100 and 300 mg/kg) on blood pressure and heart rate in anesthetized dogs

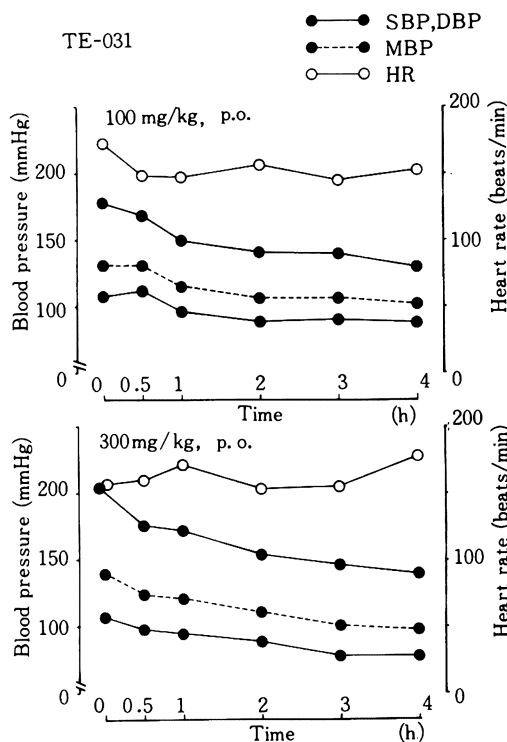


Fig. 11 Effect of oral administration of erythromycin (300 and 1000 mg/kg) on blood pressure and heart rate in anesthetized dogs

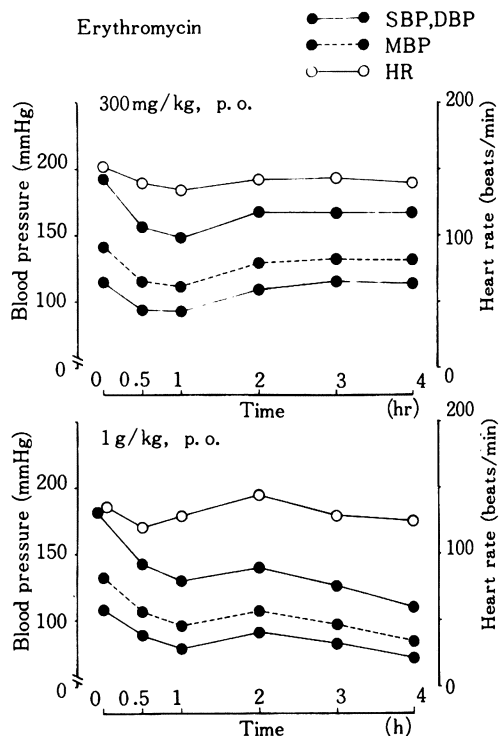


Fig. 12 Effect of TE-031 (10, 30 and 100 mg/kg, p.o.) on respiratory function in anesthetized dogs

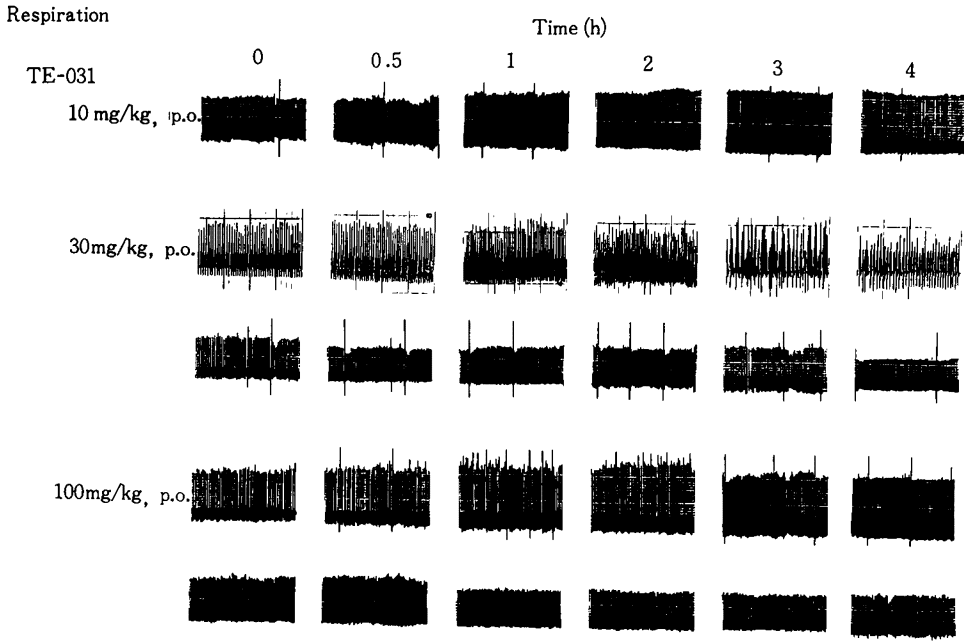


Fig. 13 Effect of TE-031 (300 mg/kg, p.o.) on respiratory function in anesthetized dogs

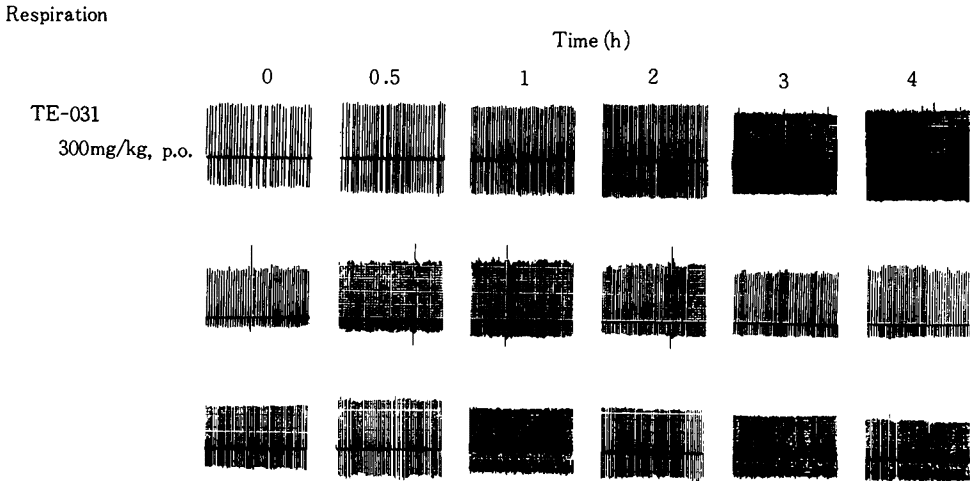


Fig. 14 Effect of erythromycin (300 and 1000 mg/kg, p.o.) on respiratory function in anesthetized dogs

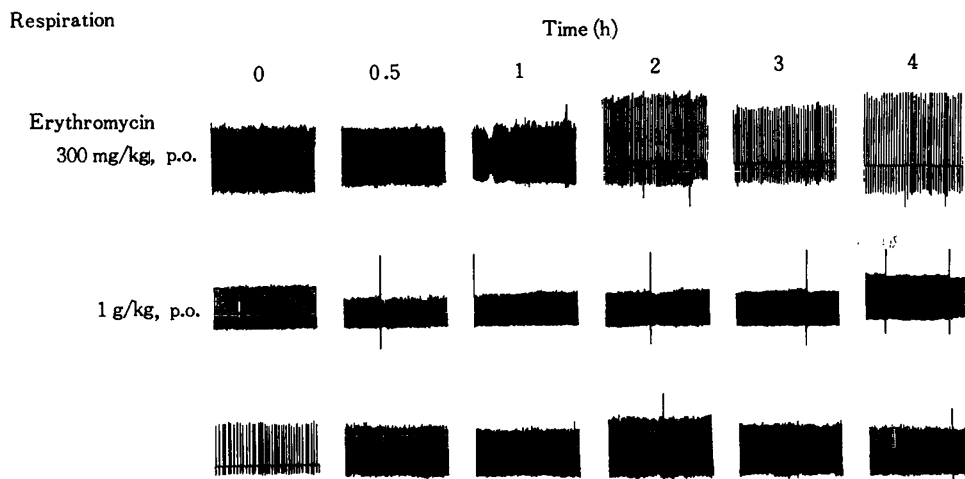
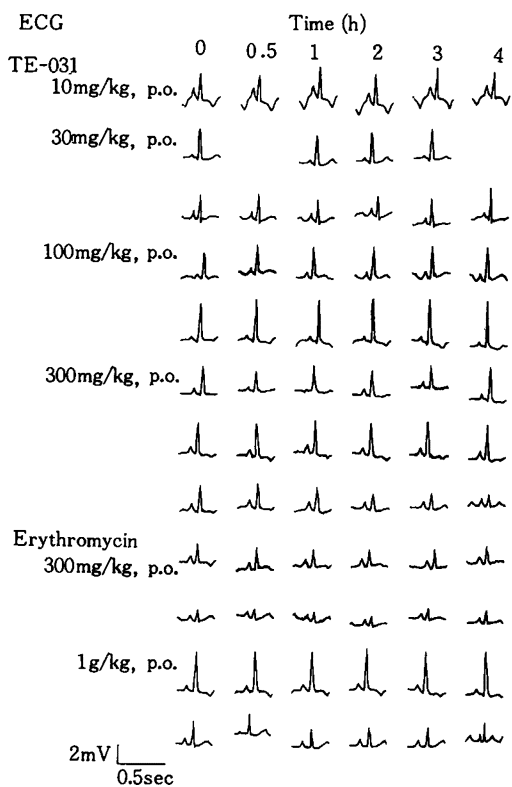


Fig. 15 Effect of oral administration of TE-031 and erythromycin on electrocardiogram in anesthetized dogs



189, 1984

- 2) 吉富幸代, 吉田英生, 河野喜郎, 亀井慶子, 諏訪俊男: 新規マクロライド系抗生物質 TE-031の体内動態(1) エリスロマイシンとの比較. 日本薬学会, 107年会, 京都, 1987
- 3) 武田博明, 神谷 浩, 高村研二, 小林宏行: 呼吸器感染症における TE-031の臨床的検討. 第35回日本化学療法学会新薬シンポジウム抄録 p. 80, 1987
- 4) 熊本悦明, 他(12施設及び関連施設): 男子尿道炎・女子子宮頸管炎に対する TE-031の臨床的検討. 第35回日本化学療法学会新薬シンポジウム抄録 p. 91, 1987
- 5) 征矢野 薫, 馬場駿吉, 森 慶人, 鈴木賢二, 島田純一郎, 稲垣光昭, 小林武弘: 耳鼻咽喉科領域における TE-031の基礎的ならびに臨床的検討. 第35回日本化学療法学会新薬シンポジウム抄録 p. 103, 1987
- 6) 池田政身, 廣谷由佳里, 山本康生, 玉木宏幸, 荒田次郎: 皮膚科領域における TE-031の基礎と臨床. 第35回日本化学療法学会新薬シンポジウム抄録 p. 109, 1987
- 7) 中山一誠 他(7施設及び関連施設): 外科領域における皮膚・軟部組織感染症に対する臨床的検討 新エリスロマイシン誘導体 TE-031に関して. 第35回日本化学療法学会新薬シンポジウム抄録 p. 111, 1987

- 8) 大石正夫, 坂上富士男, 大桃明子, 田沢 博: 眼感染症に対する TE-031 の基礎的, 臨床的検討。第35回日本化学療法学会新薬シンポジウム抄録 p. 113, 1987
- 9) 佐々木次郎, 植松正孝, 坂本春生, 森島 丘, 金子明寛: TE-031 の口腔外科領域における使用成績。第35回日本化学療法学会新薬シンポジウム抄録 p. 117, 1987
- 10) AUSTIN, K. L. ; L. E. MATHER, C. R. PHILPOT, & P. J. McDONALD : Intersubject and dose-related variability after intravenous administration of erythromycin. Br. J. Clin. Pharmacol. 10 : 273 ~ 279, 1980
- 11) BLENK, H. ; B. BLENK, G. JAHNEKE, K. SIMM, B. V. LECKE & D. LAFRANIER : Erythromycin infusions for treatment of infections in the ear, nose, and throat region. J. Int. Med. Res. 8(Suppl. 2) : 41 ~ 46, 1980
- 12) KUDER, H. V : Propionyl erythromycin. A review of 20,525 case reports for side effect date. Clin. Pharmacol. Ther. 1 : 604~609, 1960
- 13) MARLIN, G. E. ; P. J. THOMPSON, C. R. JENKINS, K. R. BURGESS & D. A. J. LAFRANIER : Study of serum levels, venous irritation and gastrointestinal side effects with intravenous erythromycin lactobionate in patients with bronchopulmonary infection. Hum. Toxicol. 2 : 593~605, 1983
- 14) ITOH, Z. ; T. SUZUKI, M. NAKAYA, M. INOUE, & S. MITSUHASHI : Gastrointestinal motor- stimulating activity of macrolide antibiotics and analysis of their side effects on the canine gut. Antimicrob. Agents Chemother. 26 : 863~869, 1984
- 15) 栗秋 要, 野崎順久, 井田 旭, 加賀美莊一, 小谷吉春: Josamycin の研究 VII. 薬理学的検討。Jpn. J. Antibiot. 22 : 232~241, 1969
- 16) 関 政子, 江頭 享, 高島 朔, 荒原唯守, 豊島良枝, 河原慶昌, 渡久地芳枝, 中野満里子: 新抗生剤 Josamycin の薬理作用 第1報 Josamycin および2.3マクロライド系抗生剤の循環器系に対する作用の比較。Chemotherapy 17 : 580~589, 1969
- 17) 荒谷春恵, 山中康光, 大西黎子, 河野静子, Josamycin に関する薬理学的研究 Chemotherapy 17 : 597~603, 1969
- 18) 荒谷春恵, 山中康光, 大西黎子, 建石英樹: Acetyl spiramycin に関する薬理学的研究 J. Antibiotics. Ser. B19, 379~382, 1966
- 19) 柴田健介, 中野 潮, 野口 優, 宗宮義典, 篠田芳樹, 大野宏士, 高柳法康: 新 macrolide 系抗生物質, TMS-19-Q の一般薬理作用 Chemotherapy 32S-6 : 117~136, 1984
- 20) 長手尊俊, 杉田和彦, 沼田和生, 宮地純子, 森川悦子, 大村貞文: 新エリスロマイシン誘導体 TE-031 の抗菌作用について。第35回日本化学療法学会新薬シンポジウム抄録 p. 75, 1987
- 21) 小野武夫, 沼田和生, 井上松久, 三橋 進: TE-031 の *in vivo* および *in vitro* 抗菌力について。第35回日本化学療法学会新薬シンポジウム抄録 p. 71, 1987
- 22) 藪内英子, 甲畑俊郎, 池戸正成: モルモット実験的 *Legionella* 感染症に対する TE-031 の治療効果。第35回日本化学療法学会新薬シンポジウム抄録 p. 74, 1987

EFFECTS OF TE-031(A-56268) ON GASTROINTESTINAL, RESPIRATORY AND CARDIOVASCULAR SYSTEMS

— Comparison with the effects of erythromycin —

MAKOTO MURAMATSU, KATSU HARU TSUCHIDA, IWAO ARAI, RYUZABURO YAMAZAKI,
KATSUYOSHI KANEKO and HIRONAKA AIHARA
Research Center, Taisho Pharmaceutical Co. Ltd., Saitama

1. Intraduodenal administration of TE-031(A-56268) in a dose of 0.3 mg/kg had no significant effect on the spontaneous motility of the stomach and jejunum in anesthetized dogs. It increased spontaneous motility, however, with doses of more 1 mg/kg. Similar changes in spontaneous motility were observed after intraduodenal administration of erythromycin.

2. Oral administration of TE-031 in a dose of 30 mg/kg had no effect on respiratory function, blood pressure, heart rate and electrocardiogram (ECG). In a dose of 100 mg/kg, it decreased blood pressure without affecting heart rate or ECG. Respiratory rate was slightly increased by oral administration at 300 mg/kg, but was not influenced by smaller doses. Oral administration of erythromycin also decreased blood pressure at 300 and 1000 mg/kg. Respiratory rate was increased by oral erythromycin at 100 mg/kg.

These results suggest that the effect of TE-031 on gastrointestinal motility was almost the same as with erythromycin; but on the respiratory and cardiovascular systems its effect was slightly stronger than that of erythromycin.