

新規マクロライド系抗生物質 TE-031の イヌ消化管収縮運動に対する作用 —副作用発現の可能性の検討—

伊藤 漸・高橋逸夫・根岸 健

群馬大学医療技術短期大学部

新規マクロライド化合物 TE-031(TE)をヒトに投与したときの、消化管で起こる副作用の可能性を推測するため、エリスロマイシンラクトビオン酸塩(EM)を対照薬剤とし、5頭のイヌを用いてTEの消化管収縮運動刺激作用を検討した。消化管収縮運動刺激作用は胃、小腸、大腸に慢性縫着したforce transducerによって調べた。血清中のTEおよびEM濃度はペーパーディスク法により測定し、また、血中 motilin 濃度は radioimmunoassay 法によって測定した。TE(0.1~3.0 mg/kg)とEM(0.1~6.0 mg/kg)は空腹期および食後に、静脈内および十二指腸内に投与した。

TEは静脈内あるいは十二指腸内投与により空腹期における interdigestive migrating contraction (IMC)に類似した一連の消化管収縮を示し、特に、食後投与では胃および十二指腸での収縮反応が強くなった。消化管に対するTEの反応は概してEMの反応に類似していた。しかし、胃収縮反応を惹起するTEの活性は平均で、空腹期におけるEM活性の24.0±5.1%、食後期におけるEM活性の18.1±3.4%であった。一方、TEの血清中濃度はEMのそれと比べ、同量を十二指腸内投与した場合、明らかに高かった(少なくとも2倍)。

消化管のTEに対する反応によって生じる副作用は、TEの収縮を引き起こす総平均比活性がEMの約20%と推定されることから、EMに比べ有意に低いものと考えられる。

われわれは先に Erythrocin(Erythromycin lactobionate, Abbott 社)のイヌ静脈内投与に際して認められた嘔心、嘔吐、腹痛等の消化管に対する副作用の実態は、Erythromycin のもつ強い消化管収縮運動刺激作用にもとづくものであることを報告した¹⁾。本研究は大正製薬(株)で新たに開発された Erythromycin の誘導体である TE-031につき、これを静脈内や十二指腸内に投与した際、どのような作用を発現するかについて Erythromycin を対照薬として比較検討したものである。

I. 実験材料および実験方法

実験犬の作成：健康な雑種成犬を5頭用いた。平均体重は11.3±0.8 kgであった。Nembutal 麻酔下に開腹し、われわれが開発、作製した force transducer²⁾(transducer)を胃体部、胃前庭部、十二指腸、空腸、小腸中央部、回腸にそれぞれの輪状筋の収縮がとれる方向に慢性縫着し、導線は側腹壁から引き出して両肩甲骨間の皮切開部から体外に取り出し、近傍皮膚に固定した。一方、十二指腸起始部にはシリコンチューブ(602-205, Dow Corning)を慢性留置し、薬剤の十二指腸内投与の経路として用いた。他端は側腹壁を経て両肩甲骨間の皮切部から体外に取り出して絹糸で固定した。閉腹後右前頸部切開で右外頸静脈を露出し、その一分枝からシリコンチ

ューブ(602-205, Dow Corning)を心臓近くまで挿入し、他端は皮膚に固定した。このチューブ内は生理食塩水で希釈したヘパリンで満たし、試料の静脈内投与および採血のルートとして用いた。手術後イヌには jacket protector を着用せしめ導線やシリコンチューブを保護した。イヌは術後実験用ケージに飼育し、毎日午後5時に Geines meal(乾燥重量で20 g/kg 体重、味の素ゼネラルフード社)を与え、水は自由に摂取させた。術後一週間目から、ポリグラフの増幅器(RM-6000, 日本光電)と transducer の導線を protector 内で接続し、全消化管の収縮運動の変化を常時記録し、消化管に典型的な interdigestive migrating contractions(IMC)³⁾が一定周期で発現することを確認してから実験を開始した。

実験方法：試料は TE-031(大正製薬；ロット840709-3)を等モルのラクトビオン酸溶液にて溶解したもの、および Erythromycin のラクトビオン酸塩(アボット社：ロット58275-AF)を用いた。これらの試料は生理食塩水で適当な濃度に希釈し、全量を5 ml とし、静脈内あるいは十二指腸内に投与し、3 ml の生理食塩水でチューブを flash した。試料の投与時期は空腹期と食後120分で、空腹期では IMC 終了10~15分後に行った。これら試料投与によって生じる消化管収縮運動に関してはその収縮力、頻度および持続時間を測定し、胃前庭部の収縮運動

に関しては積分計による量的解析を行った²⁾。一方、試料投与後の血中濃度を測定する目的で、試料投与前後に採血し、血中の Erythromycin および TE-031 の濃度を paper disk 法にて測定した³⁾。また、空腹期においては Erythromycin 投与後の血中 motilin 濃度も radioimmunoassay 法によって測定した⁴⁾。

II. 実験結果

1. 空腹期の反応

静脈内投与: Fig. 1-(a)は自然におきている IMC(図中左端)終了後の胃, 十二指腸の休止期に生理食塩水のみを静脈内に投与し, その作用が全くないことを示したものである。ここで Erythromycin(EM)を静脈内に投与すると0.1および0.3 mg/kgの投与でほぼIMCに匹敵する反応がみられ[Fig. 1-(b)(c)], 1.0および3.0 mg/kgではIMCより有意に大きな反応が見られた[Fig. 1-(d)(e)]。また, Fig. 1-(b)(c)(d)および(e)に示すとおり, 0.1 mg/kgでは胃の反応は約10分間, 0.3 mg/kgでは16分間持続し, 収縮反応の性状もIMCに酷似していた。他方, 1.0および3.0 mg/kgでは収縮反応自体IMCとは類似せず, また, 60分以上の長期にわたり反応が継続

した。

TE-031(TE)は0.1 mg/kg[Fig. 2-(a)]では収縮反応は胃で1回観察されるのみであったが, 0.3および1.0 mg/kgではIMC様の反応を示した[Fig. 2-(b)(c)]。TEのこのような反応量をEMと比較したところ(Table 1), TEのEMに対する活性比は3用量平均で $22.1 \pm 4.6\%$ であった。

十二指腸内投与: 十二指腸内投与ではEM 0.3, 1.0, 3.0 mg/kgでEMを同量静脈内投与したときにほぼ匹敵する反応を得た[Fig. 3-(a)(b)(c)]。0.3および1.0 mg/kg投与でIMC様の収縮運動を惹起したが, 投与から反応開始までの時間はそれぞれ8.3, 4.7, 2.1分と用量を増す毎に短縮した。3.0 mg/kgの投与では十二指腸および空腸の反応が特に長時間持続した。

一方, TEの十二指腸内投与による作用は静脈内投与と同様にEMに比して弱く, 誘発運動量から計算したEMに対する活性比はEMの3用量の平均で $26.5 \pm 5.2\%$ であった(Table 1)。Fig. 4-(a)はTE 0.3 mg/kg投与のものだがIMCより反応は小さく, 1.0 mg/kg[Fig. 4-(b)]で丁度IMCに匹敵するか, やや大きかった。3.0 mg/kgではEMの場合と同様, 十二指腸, 空腸に対する

Fig. 1 Contractile response of gastrointestinal tract to intravenous administration of saline and EM in interdigestive state in dogs

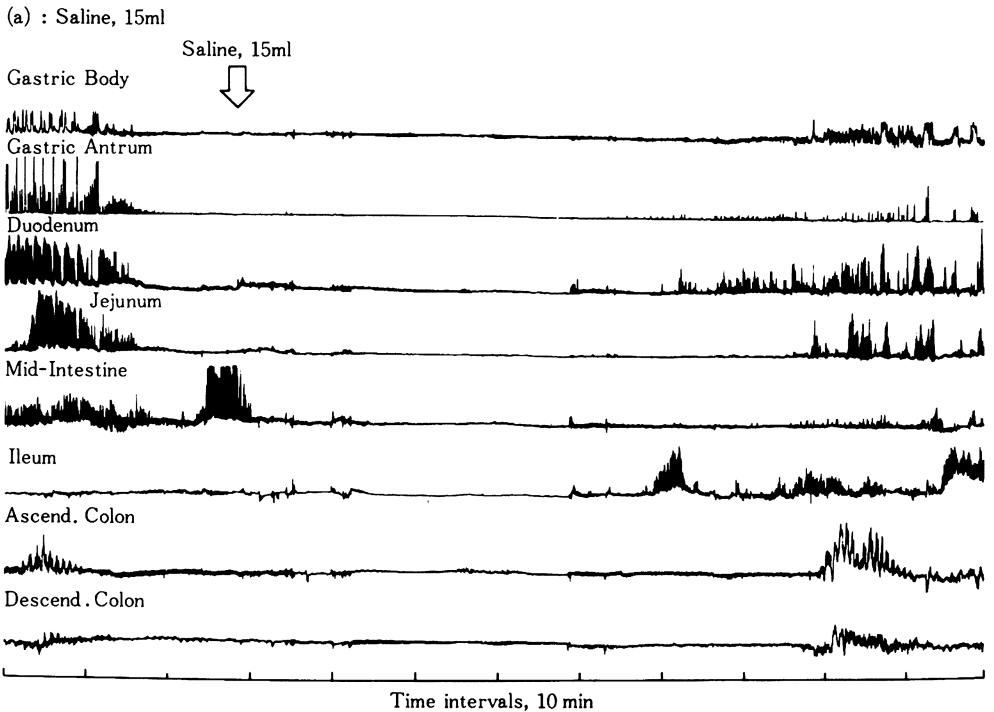
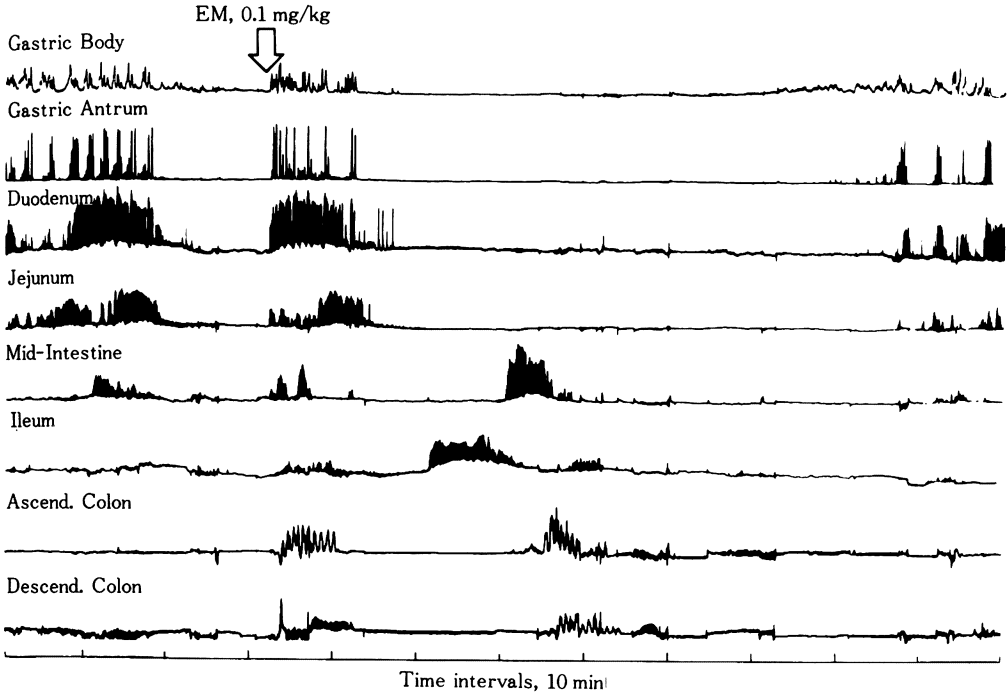


Fig. 1 Contractile response of gastrointestinal tract to intravenous administration of saline and EM in interdigestive state in dogs

(b) : EM, 0.1 mg/kg



(c) : EM, 0.3 mg/kg

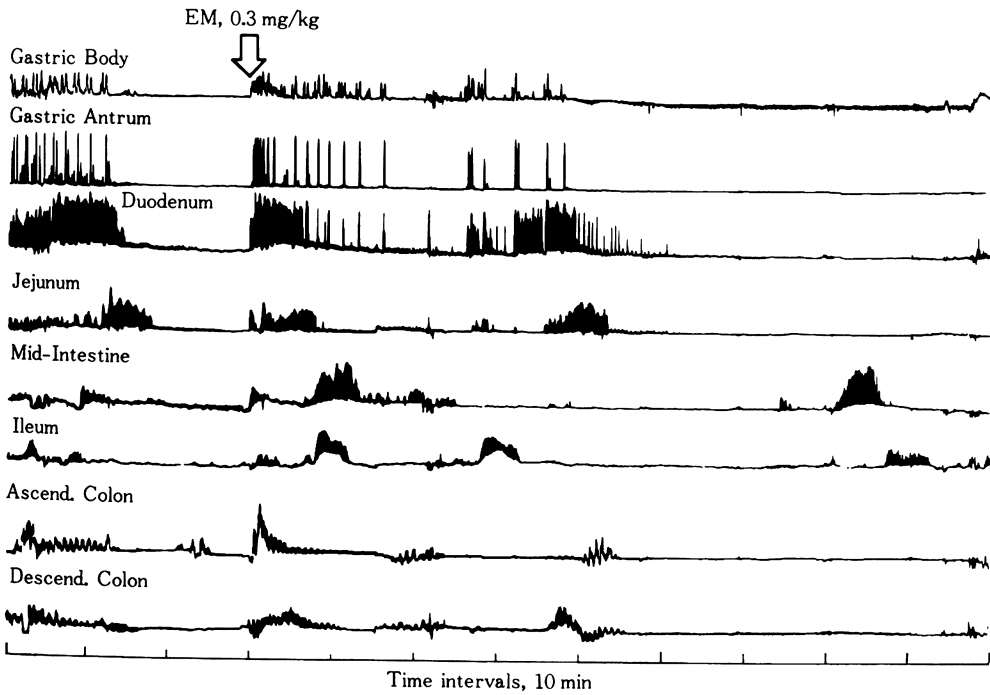
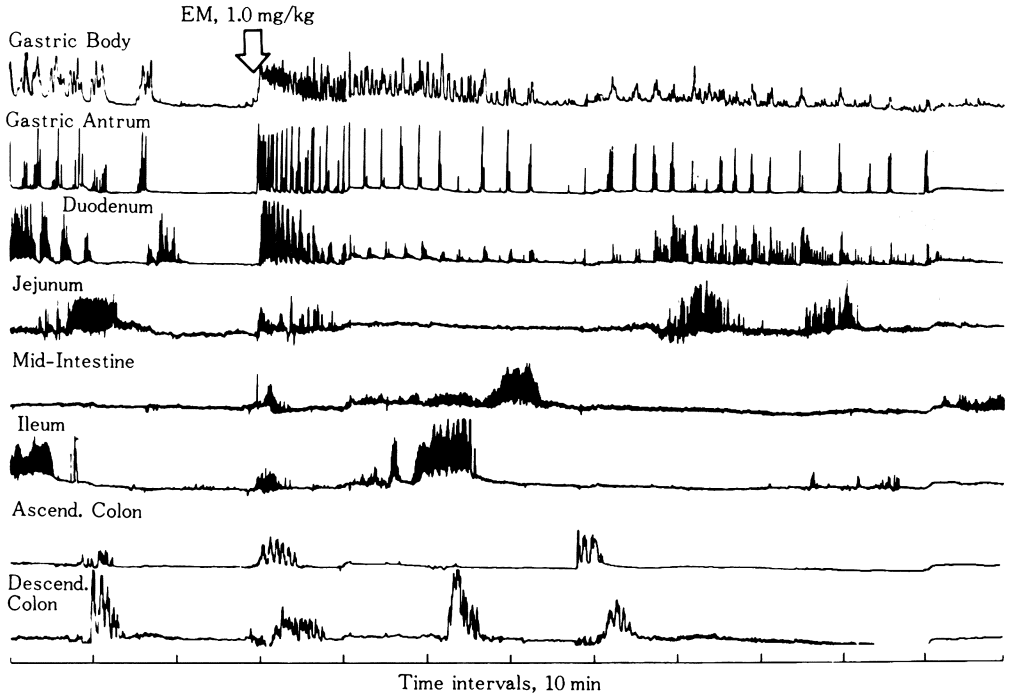


Fig. 1 Contractile response of gastrointestinal tract to intravenous administration of saline and EM in interdigestive state in dogs

(d) : EM, 1.0 mg/kg



(e) : EM, 3.0 mg/kg

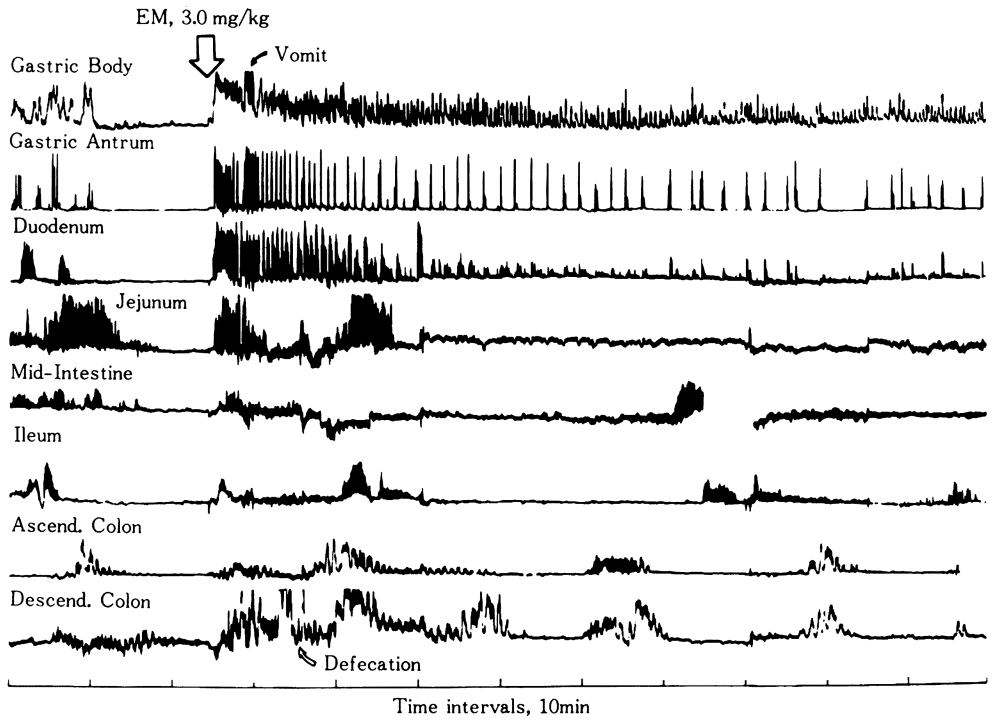
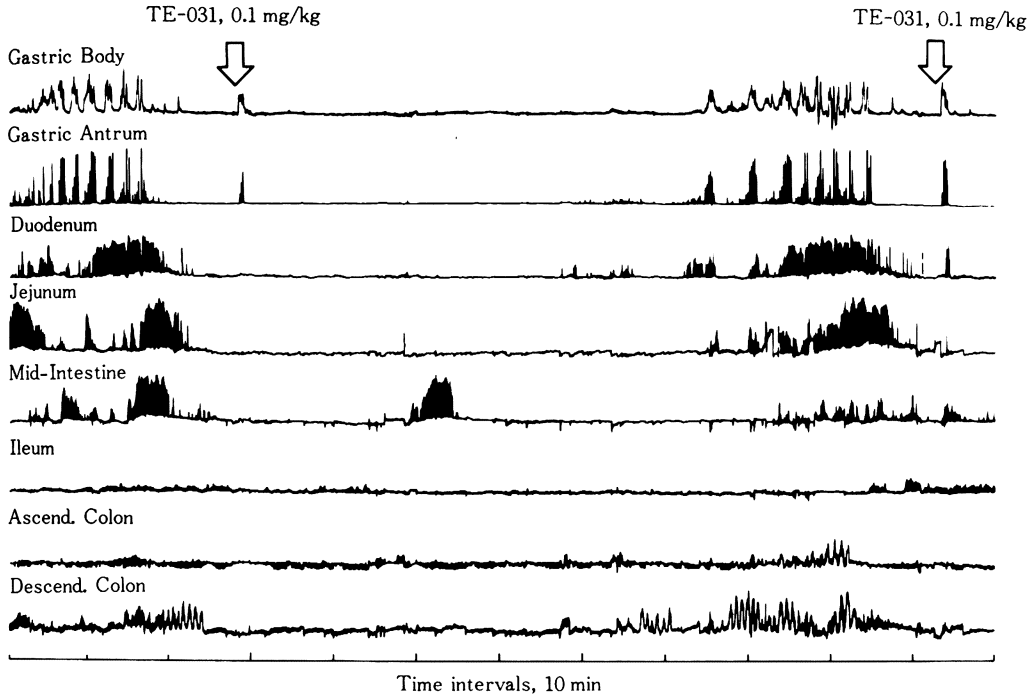
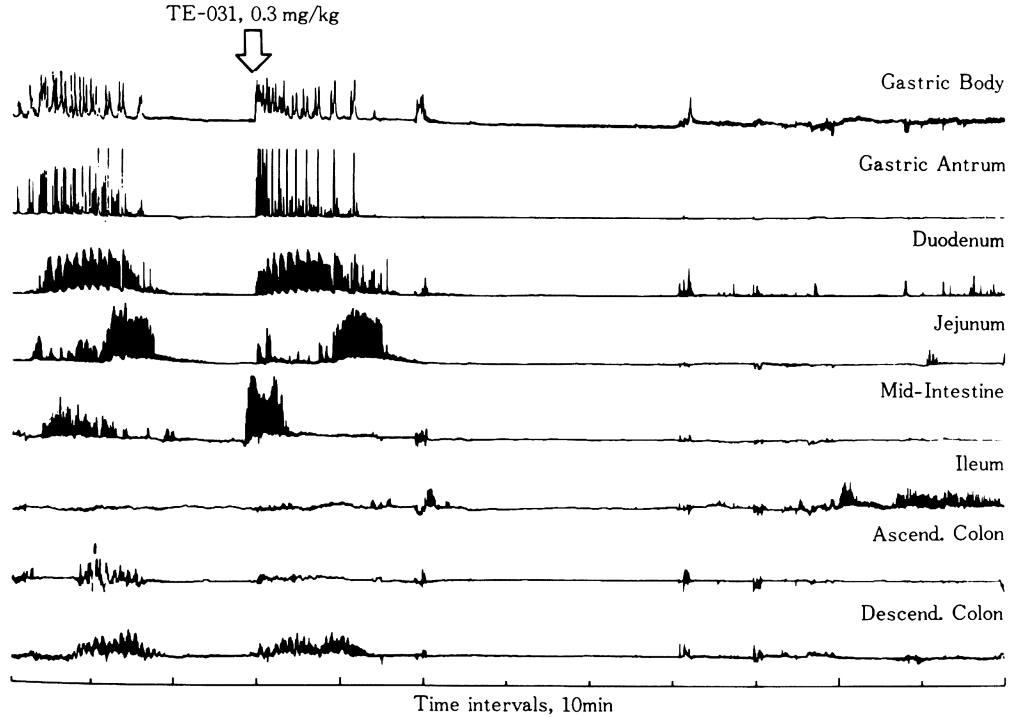


Fig. 2 Contractile response of gastrointestinal tract to intravenous administration of TE-031 in interdigestive state in dogs

(a) : TE-031, 0.1 mg/kg



(b) : TE-031, 0.3 mg/kg



作用が持続する傾向にあった[Fig. 4-(c)]。

2. 食後期の反応

静脈内投与：EMの静脈内投与では0.3 mg/kgでは胃前庭部，十二指腸に平均 9.3 ± 3.2 分間持続する収縮反応の増強が認められたが[Fig. 5-(a)]，1.0 mgでは胃に対する作用が著明となり，投与による影響は空腸にも平均 11.5 ± 3.6 分間に及んだ[Fig. 5-(b)]。3.0 mg/kgでは胃に対する反応よりは，十二指腸，空腸に対し一層著明な運動亢進が認められた。これら反応は用量依存的に増大した[Fig. 5-(c)]。しかし，この量では嘔気，嘔吐，下痢を含め，副作用は認めなかった。

他方，TEの作用も同様の傾向にあった。TE 0.3 mg/kgでは作用はなく，1.0 mg/kgでは胃に平均 8.3 ± 4.1 分，十二指腸で 6.4 ± 0.8 分間におよぶ運動亢進を認めた[Fig. 6-(a)]。3.0 mg/kgではその作用は一層著明であった[Fig. 6-(b)]。静脈内投与によるTEの収縮運動刺激作用は2用量の平均でEMの $25.4 \pm 3.2\%$ であった。

十二指腸内投与：十二指腸内投与でEMおよびTE両者共に著明な反応は認められなかった。すなわち，EMでは，1.0 mg/kg投与で作用がなく，3.0 mg/kg(Fig.

7)で収縮力の増強を認めた。EM量を6.0 mg/kgに増加すると明らかな収縮力の増強が認められたが，Fig. 7の下段に示す通り，投与後平均 8.3 ± 0.6 分からいわゆるbradycastriaを示した。TEの十二指腸内投与では3.0 mg/kgまでしか投与しなかったが，その反応は小さかった。

食後期十二指腸内投与による活性比較は3.0 mg/kg投与時についてのみ行ったが，TEはEMの $12.3 \pm 1.0\%$ で，静脈内投与時の値を含めて平均するとTEの比活性は $18.1 \pm 3.4\%$ であった。

3. EMおよびTEの十二指腸内投与時におけるEM，TEおよびmotilinの血中濃度

Fig. 8は空腹期の胃における収縮運動の休止期に，EMおよびTEをそれぞれ3.0 mg/kg十二指腸内に投与し，適時採血して血中のEMおよびTEの濃度を測定した5頭のイヌの平均値である。投与後平均 2.5 ± 0.7 分後からそれぞれの血中濃度の上昇を認めたが，EMでは10分後，TEでは15分後に，それぞれ $2.38 \pm 0.54 \mu\text{g/ml}$ および $2.38 \pm 0.57 \mu\text{g/ml}$ の最高濃度に達した。しかし，図から明らかなように，投与40分後から両者の血中濃度

Fig. 2 Contractile response of gastrointestinal tract to intravenous administration of TE-031 in interdigestive state in dogs

(c) : TE-031, 1.0 mg/kg

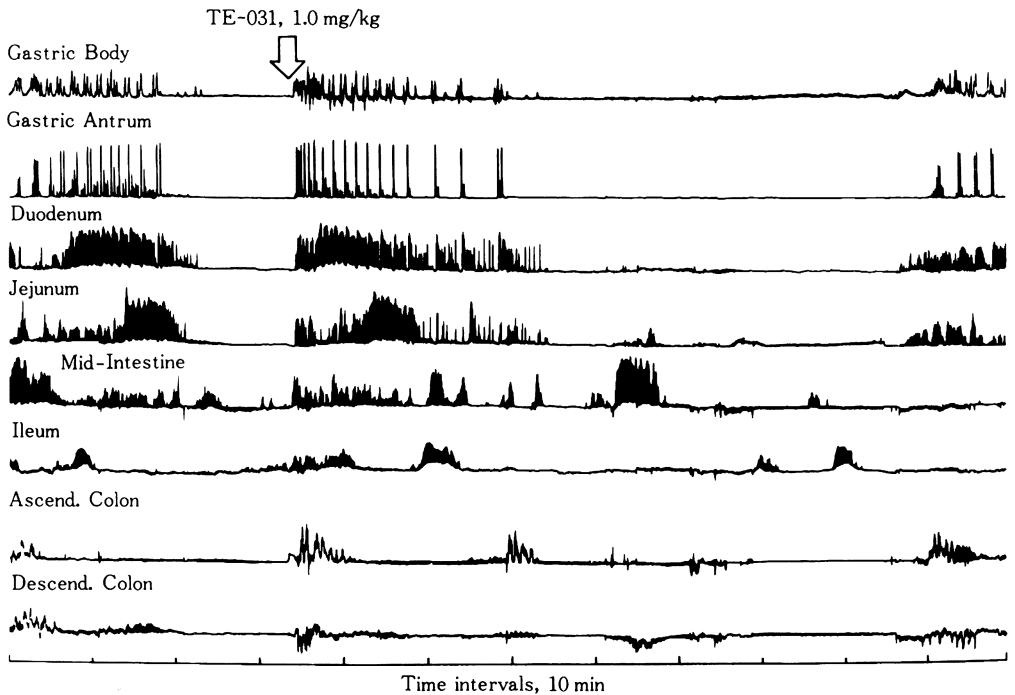
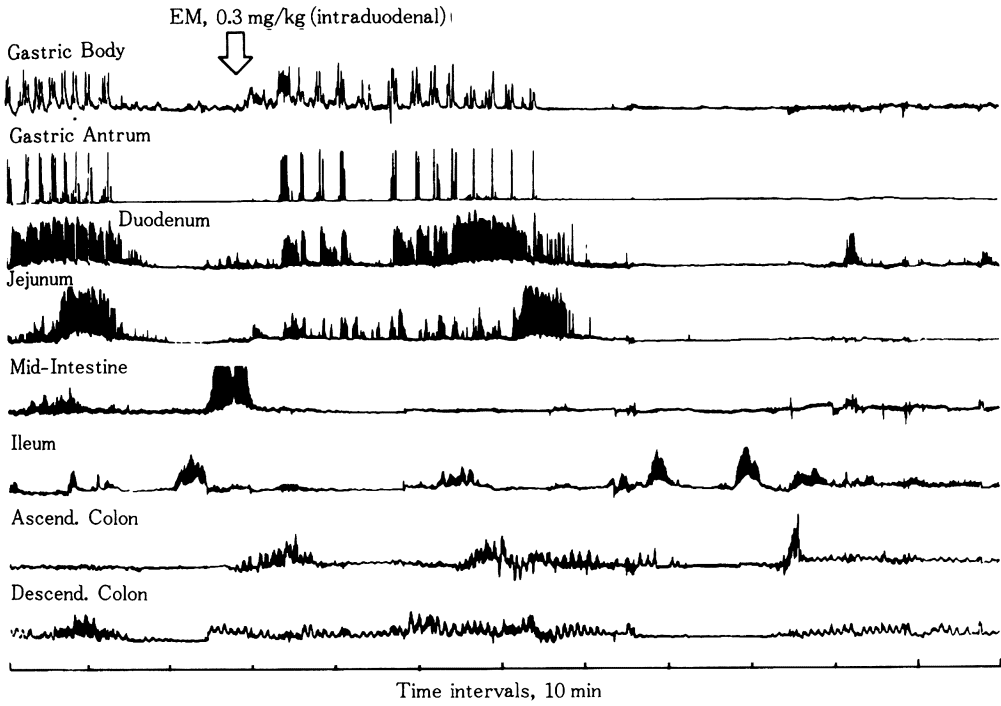
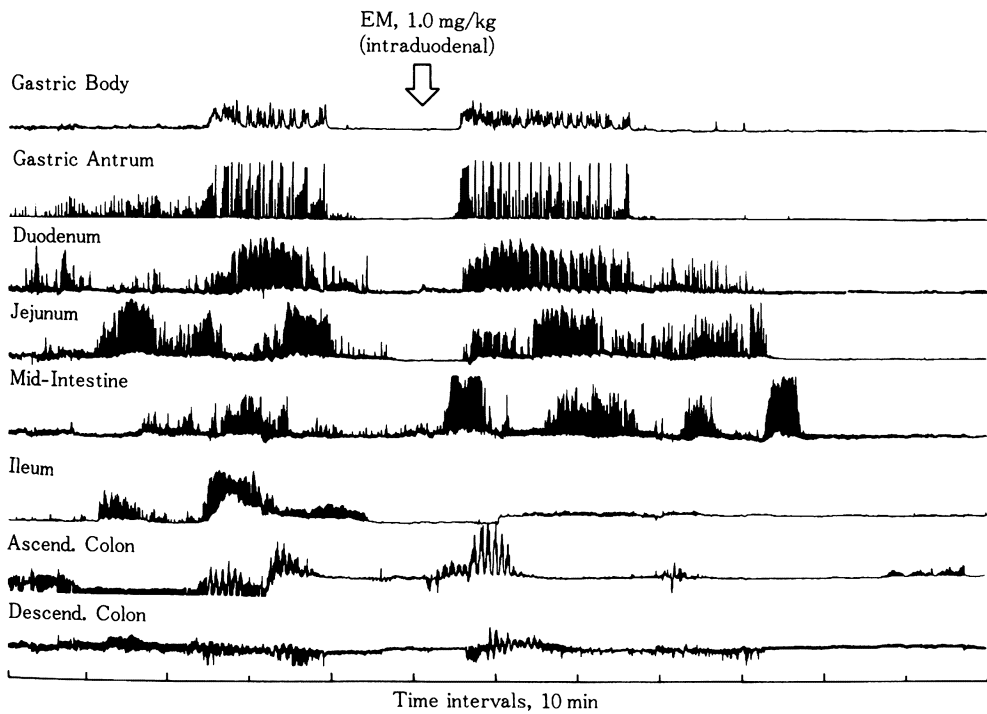


Fig. 3 Contractile response of gastrointestinal tract to intraduodenal instillation of EM in interdigestive state in dogs

(a) : EM, 0.3 mg/kg ·



(b) : EM, 1.0 mg/kg



は有意に相違し、120分以上TEが高濃度を示した。

これらの実験において、EMの血中濃度測定時に血中の motilin 濃度を測定したので併記する。すなわち、Fig. 9 は EM 1.0および3.0 mg/kg を十二指腸内に投与した時の血中 motilin 濃度の変動であり、十二指腸内に EM を投与すると、それにともなって motilin の放出が有意に上昇したことが判明した。一方、TE 3.0 mg/kg の十二指腸内投与でも血中 motilin 濃度は上昇したが、

それは EM 1.0 mg/kg の場合よりやや小さかった。

Ⅲ. 考 察

TE は14員環マクロライド化合物に属し、desosamine および cladinose という二つの糖側鎖をもつことから、基本的には EM と同様の化学構造を備えているといえる⁵⁾。従って、この新物質に消化管収縮刺激作用があることは十分予知されたが、本実験によってその作用は平

Fig. 3 Contractile response of gastrointestinal tract to intraduodenal instillation of EM in interdigestive state in dogs

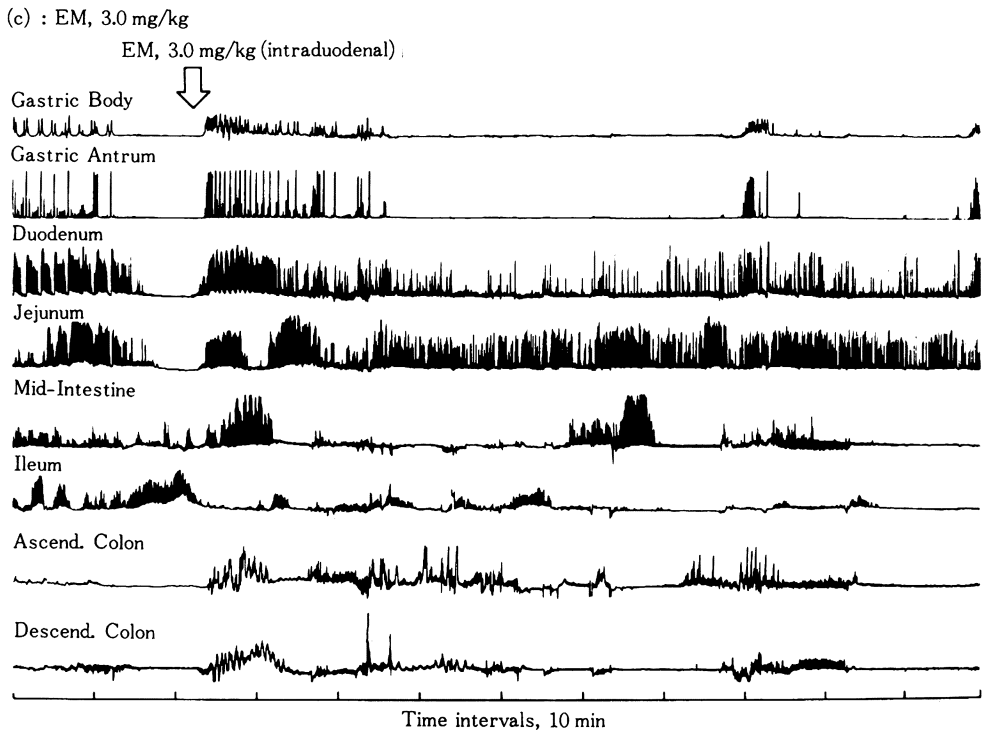


Table 1 Comparison of gastric contractile activity after administration of EM or TE-031 in interdigestive state

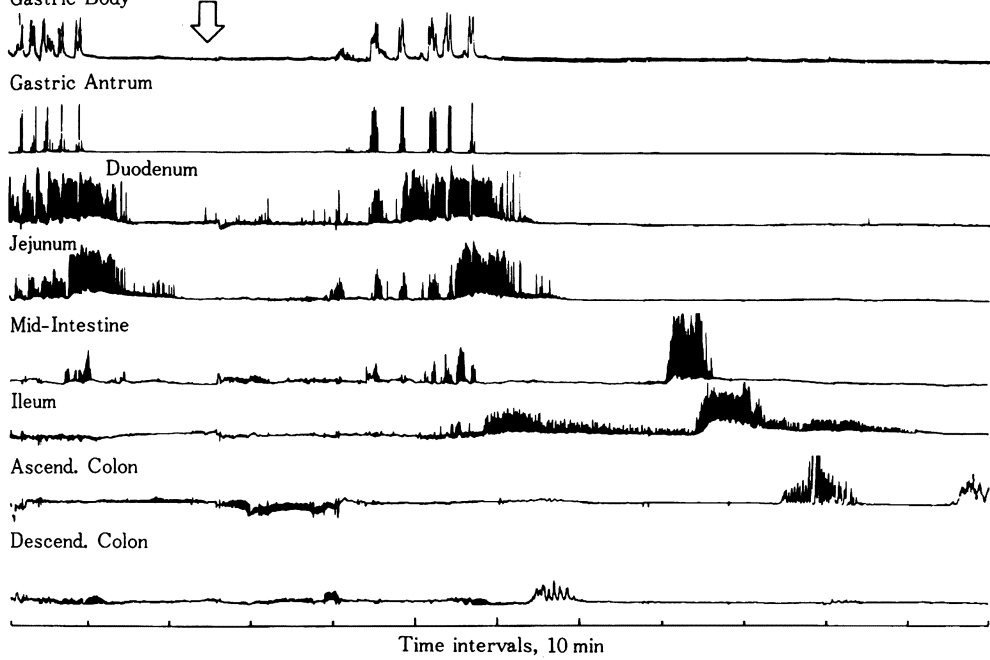
Dose (mg/kg)	Intravenous		Intraduodenal	
	EM	TE-031	EM	TE-031
0.1	115 ± 3.6*	8 ± 7.4*	18 ± 3.8*	—
0.3	160 ± 3.8	85 ± 11	68 ± 14	17 ± 9*
1.0	>200	130 ± 18	134 ± 8.5	79 ± 16
3.0	>200	>200	>200	180 ± 31

* : Potency of contraction compared with naturally occurring IMC (100)

Fig. 4 Contractile activity of gastrointestinal tract in response to intraduodenal instillation of TE-031 in interdigestive state in dogs

(a) : TE-031, 0.3 mg/kg

Gastric Body TE-031, 0.3 mg/kg (intraduodenal)



(b) : TE-031, 1.0 mg/kg

TE-031, 1.0 mg/kg (intraduodenal)

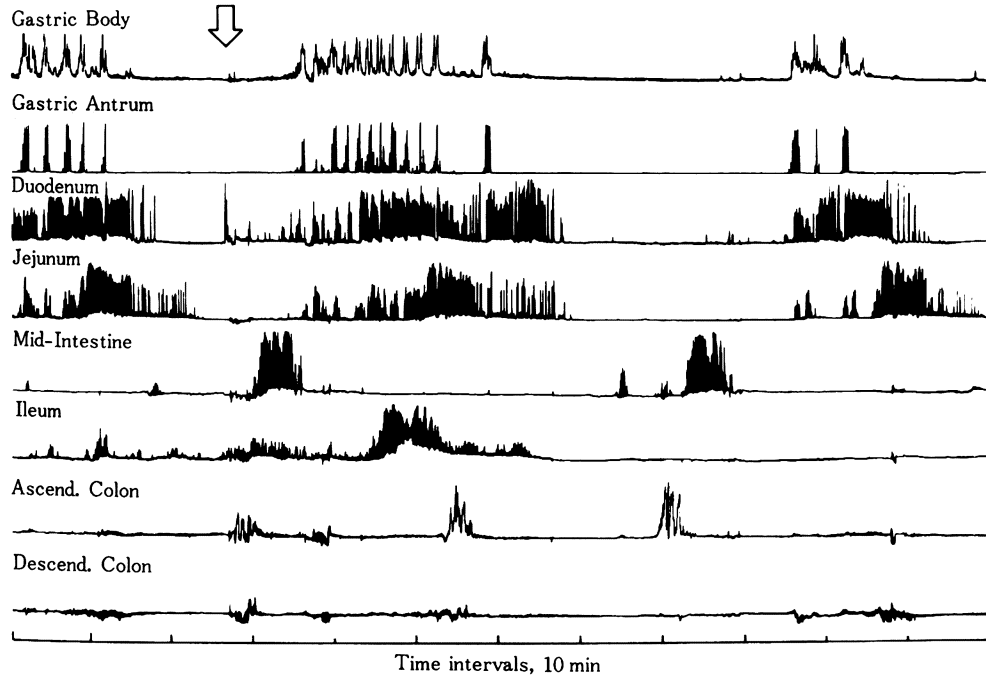


Fig. 4 Contractile activity of gastrointestinal tract in response to intraduodenal instillation of TE-031 in interdigestive state in dogs

(c) : TE-031, 3.0 mg/kg

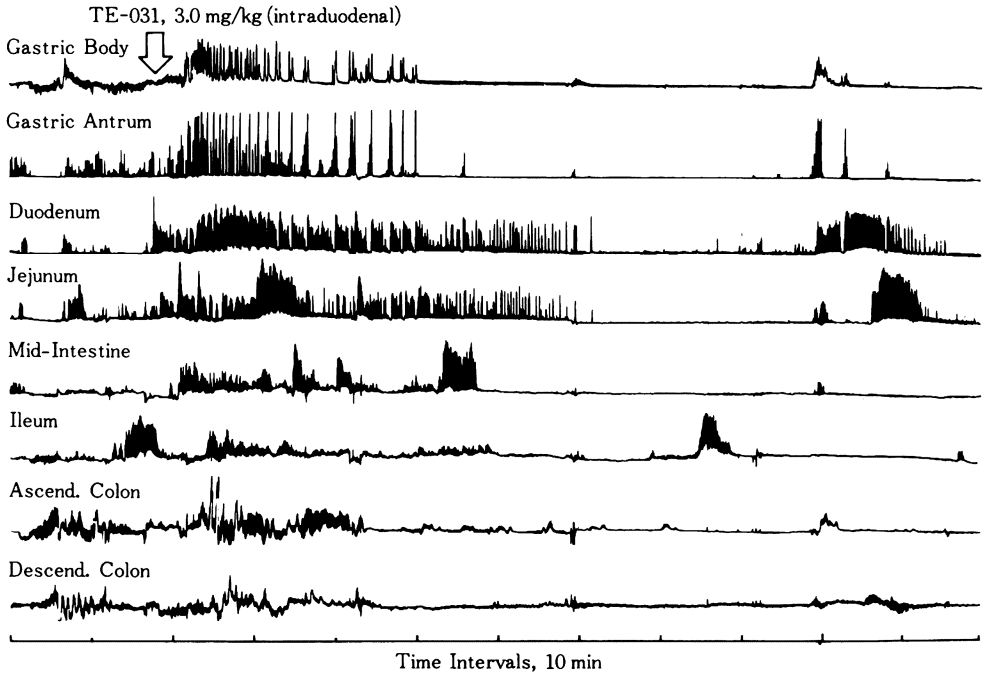


Fig. 5 Gastrointestinal contractile activity in response to intravenous administration of EM in digestive state in dogs

(a) : EM, 0.3 mg/kg

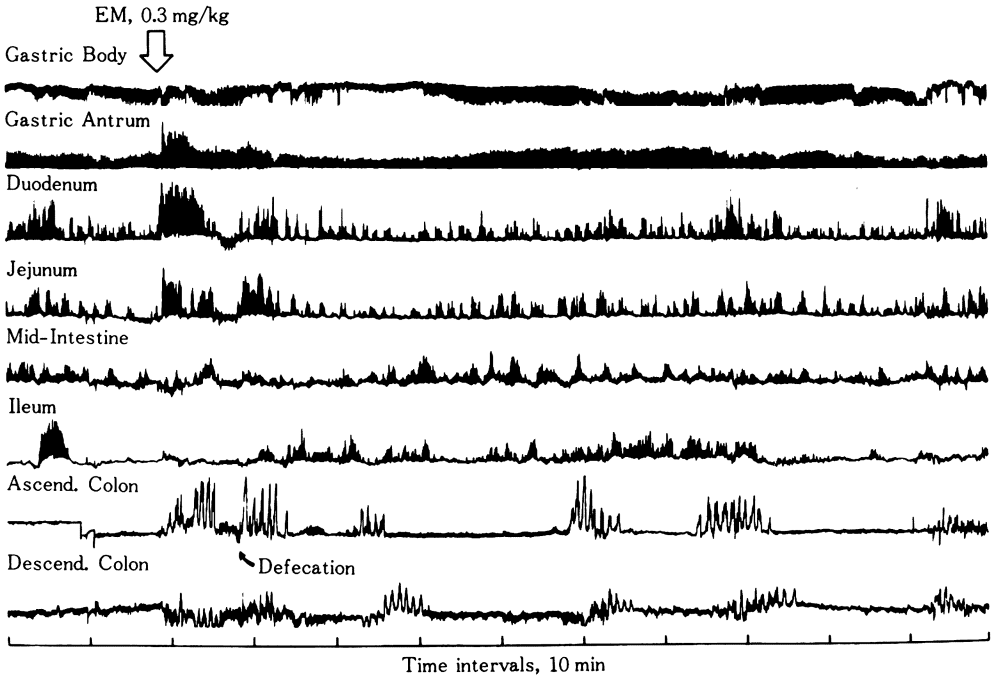
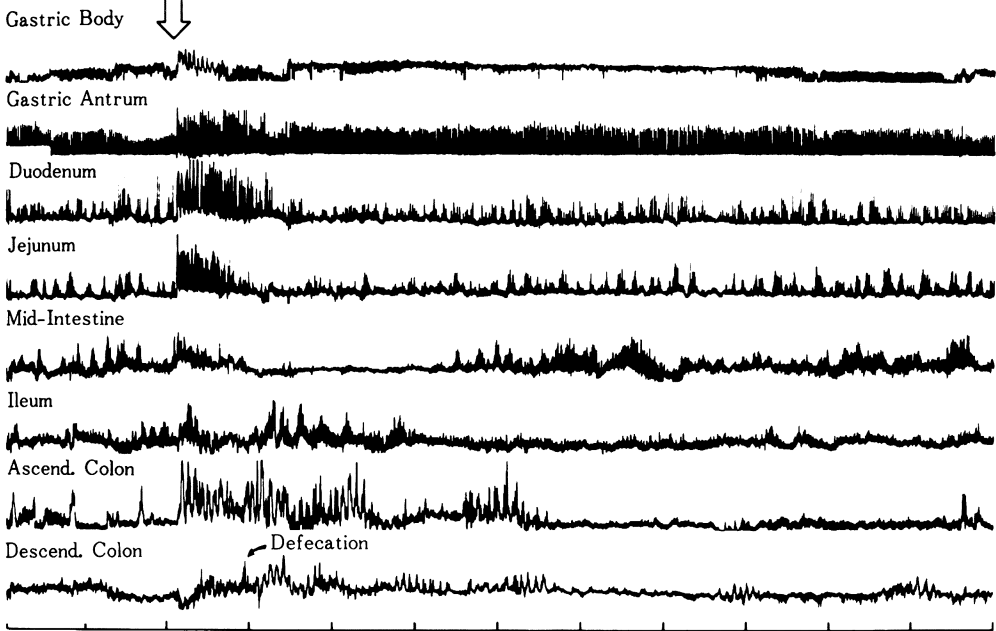


Fig. 5 Gastrointestinal contractile activity in response to intravenous administration of EM in digestive state in dogs

(b) : EM, 1.0 mg/kg
EM, 1.0 mg/kg



(c) : EM, 3.0 mg/kg
EM, 3.0 mg/kg

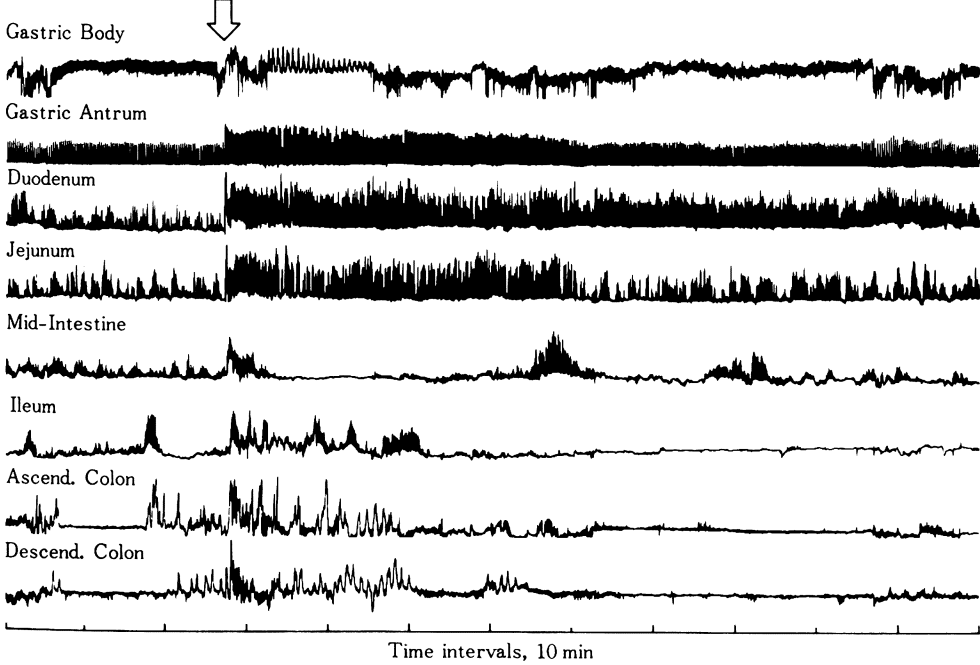
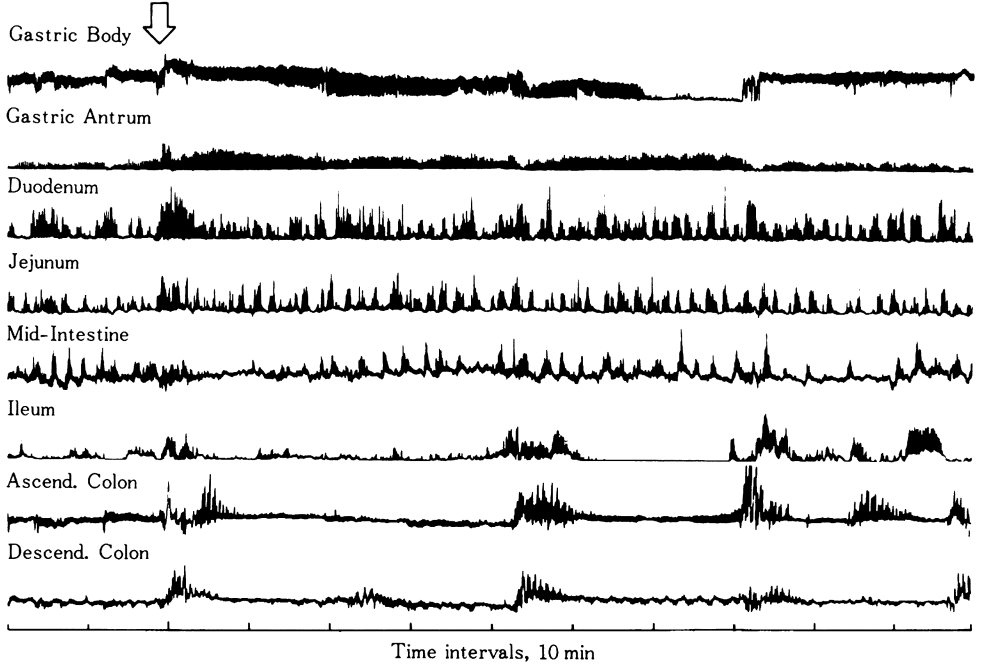


Fig. 6 Gastrointestinal contractile activity in response to intravenous administration of TE-031 in digestive state in dogs

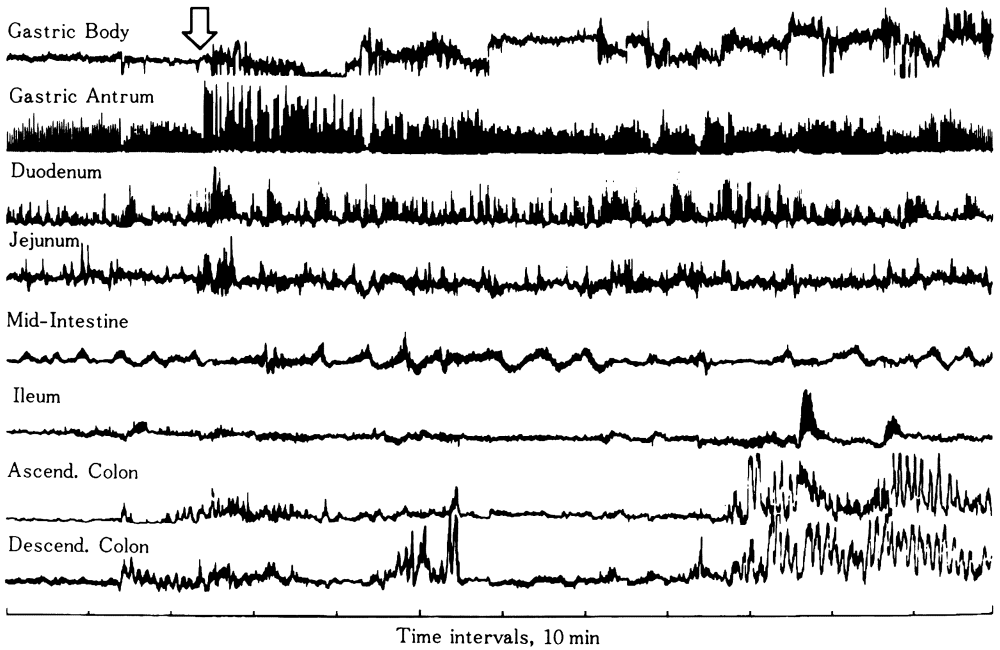
(a) : TE-031, 1.0 mg/kg

TE-031, 1.0 mg/kg (intravenous)



(b) : TE-031, 3.0 mg/kg

TE-031, 3.0 mg/kg



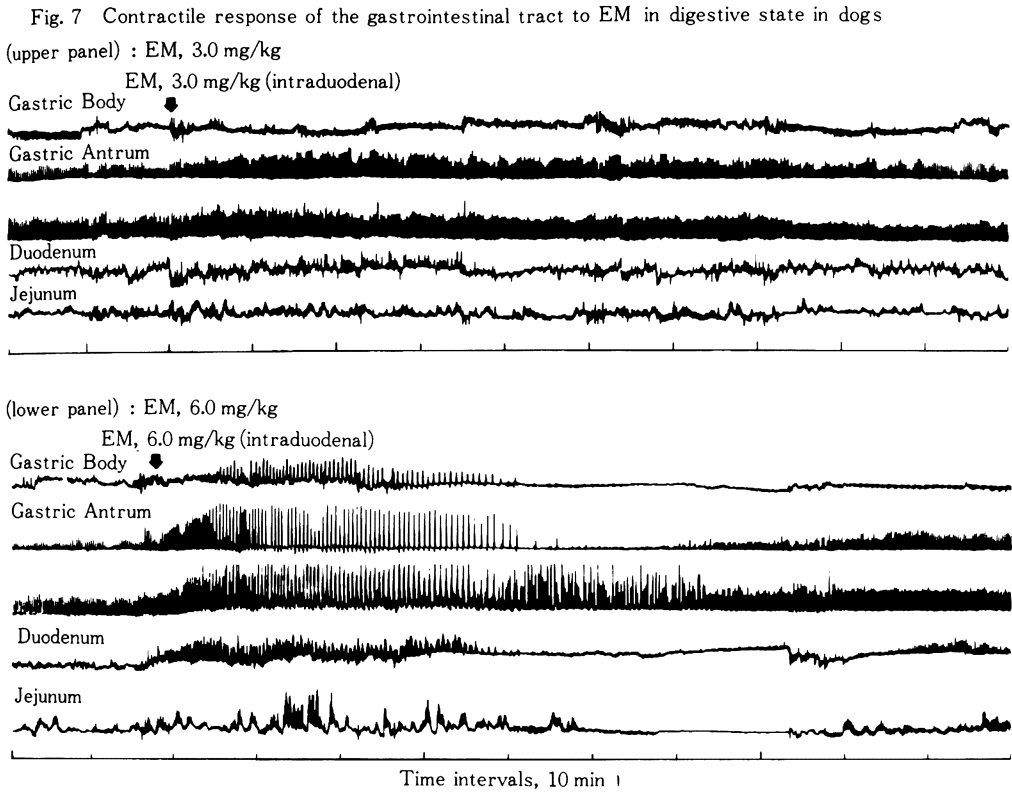


Fig. 8 Changes in plasma concentration of TE-031 and EM after intraduodenal instillation of 3.0mg/kg of TE-031 or EM in interdigestive state in dogs

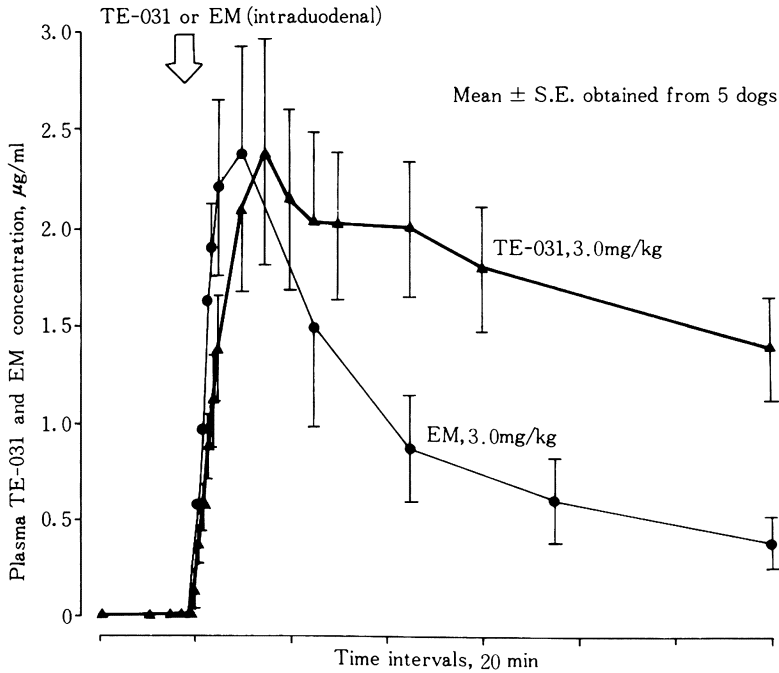
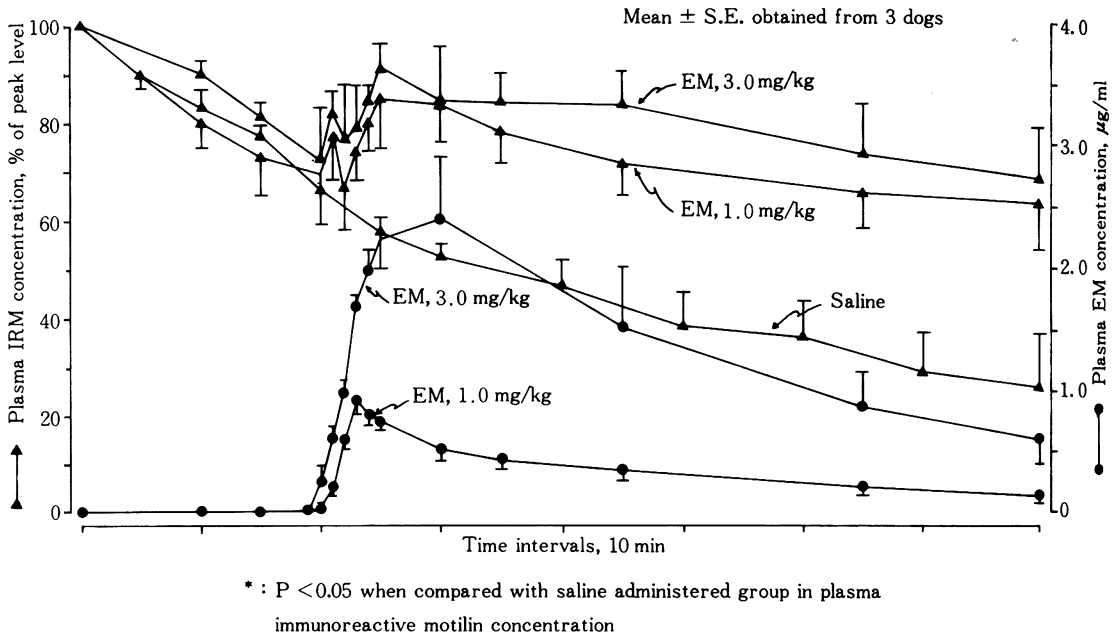


Fig. 9 Changes in plasma concentration of EM and immunoreactive motilin concentration in response to intraduodenal instillation of 1.0 and 3.0 mg/kg of EM in interdigestive state in dogs



均して EM の約20%程度であることが判明した。このことは EM が副作用を現わす量の約5倍量まで投与しても副作用の点では EM 程度ということになる。一方、十二指腸内に投与された TE の血中への移行の状況を見ると、投与後30分までは EM と同様の血中濃度で推移するが、40分以後では有意に高濃度を示し、ほぼ EM の2倍の濃度を保っている。

以上の所見から、EM と TE の抗菌活性に差がなければ、TE は高濃度持続能と副作用発現の推定用量の低い点から、EM と比較し副作用発現に大きな改善が期待される。特に、TE を食後に経口投与した場合には3.0 mg/kg では収縮運動刺激作用がないので、少なくともイヌでは Fig. 7 で示した通り、6.0 mg/kg 投与でも殆ど副作用の原因になる反応はおこらないと推定する。

なお、EM および TE ともに、これらを静脈内⁹⁾、十二指腸内に投与すると収縮運動亢進作用をもつ motilin の放出が促進されることが判明した。現在、マクロライド化合物の胃腸管平滑筋の収縮刺激作用がいかなる機序によりひきおこされるかは不明な点が多いが、少なくとも血中 motilin 濃度の上昇がこれに一役かっていることは否定出来ない。

文 献

- 1) ITOH, Z., SUZUKI, T., NAKAYA, M., INOUE, M. and MITSUHASHI, S. : Gastrointestinal motor-stimulating activity of macrolide antibiotics and analysis of their side effects of the canine gut. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 26 : 863~869, 1984
- 2) ITOH, Z., HONDA, R., TAKEUCHI, S., AIZAWA, I. and TAKAYANAGI, R. : An extraluminal force transducer for recording contractile activity of the gastrointestinal smooth muscle in conscious dogs : Its construction and implantation. *Gastroent. Jpn.* 12 : 275~283, 1977
- 3) ITOH, Z., AIZAWA, I., TAKEUCHI, S. and TAKAYANAGI, R. : Diurnal changes in gastric motor activity in conscious dogs. *Am. J. Dig. Dis.* 22 : 117~124, 1977
- 4) ITOH, Z., TAKEUCHI, S., AIZAWA, I., MORI, K., TAMINATO, T., SEINO, Y., IMURA, H. and YANAIHARA, N. : Changes in plasma motilin concentration and gastrointestinal contractile activity in conscious dogs. *Am. J. Dig. Dis.* 23 : 929~935, 1978

- 5) ITOH, Z., SUZUKI, T., NAKAYA, M., INOUE, M., ARAI, H. and WAKABAYASHI, K. : Structure-activity relation among macrolide antibiotics in initiation of interdigestive migrating contractions in the canine gastrointestinal tract. *Am. J. physiol.* 248 : G 320 ~325, 1985
- 6) ITOH, Z., SUZUKI, T., NAKAYA, M., INOUE, M., ARAI, H. and WAKABAYASHI, K. : Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in the dog. *Am. J. Physiol.* 274 : G 688 ~ 694, 1984

EFFECT OF TE-031 ON GASTROINTESTINAL CONTRACTILE ACTIVITY IN THE DOG :
ANALYSIS OF POSSIBLE OCCURRENCE OF SIDE-EFFECTS
ON GASTROINTESTINAL TRACT

ZEN ITOH, ITSUO TAKAHASHI and KEN NEGISHI

GI Laboratories, College of Medical Technology, Gunma University, Gunma

To anticipate possible side-effects of TE-031(TE), a new macrolide antibiotic, in the human gastrointestinal tract, its effect on gastrointestinal contractile activity was studied in 5 dogs with erythromycin lactobionate(EM) as control compound. Contractile activity in the stomach and small and large intestine was monitored by means of chronically implanted force transducers. Plasma TE and EM concentrations were estimated by paper disk technique and plasma immunoreactive concentration was measured by a radioimmunoassay for motilin developed in our laboratories. TE(0.1~3.0 mg/kg) and EM(0.1~6.0 mg/kg) were administered intravenously and intra-duodenally during the digestive and interdigestive states. TE induced a series of contractions similar to interdigestive migrating contractions, and increased contractile force in stomach and duodenum when given during digestion.

Overall response of the gastrointestinal tract to TE and EM was quite similar, though mean activity of TE in inducing stomach contractions was $24.0 \pm 5.1\%$ of EM during the interdigestive and $18.1 \pm 3.4\%$ of EM during the digestive state. On the other hand, plasma TE concentration was significantly higher (at least 2-fold) than that of EM when the same dose was given intra-duodenally. The therapeutic dose of TE could therefore be reduced to half that of EM.

We conclude that TE-related side-effects in the human gastrointestinal tract may be significantly less than those of EM, since the total mean relative potency of TE in inducing contractions is estimated at c. 20% of EM and the therapeutic dose of TE is only about half that of EM due to elevated plasma concentrations over a long period of time.