

新マクロライド系抗生物質 RU 28965の消化管収縮運動に対する作用・ 消化管に対する副作用の検討

伊藤 漸

群馬大学医療技術短期大学部

大村 智

北里研究所

RU 28965(RU)の意識下イヌ消化管収縮運動に対する作用を Erythromycin(EM)と比較し、消化管に対する副作用を検討した。

RUは静脈内及び十二指腸内に各々0.2, 0.6, 2.0 mg/kg及び0.6, 2.0, 6.0 mg/kgの3用量を投与し、EMはその反応性を比較し、ほぼ同一効果をうるようRUの半量ずつを用いた。一方、RU及びEM各々3.0 mg/kgを十二指腸内に投与し、血中濃度を測定した。また胃前庭部に対するRUとEMの収縮運動を計測し、RUのEMに対する比活性を求めた。その結果、空腹期では静脈内投与の場合、RU 0.6 mg/kg, EM 0.3 mg/kg, 十二指腸投与の場合、RU 2.0 mg/kg, EM 1.0 mg/kgではほぼ典型的な空腹期収縮が発現し、RUのEMに対する比活性は0.5であった。しかし静脈内投与の場合、EM 1.0 mg/kgあるいはRU 2.0 mg/kgで、また十二指腸内投与の場合、EM 3.0 mg/kgあるいはRU 6.0 mg/kgで反応も大きく、約10~30%に嘔吐がみられた。一方、食後期では静脈内投与の場合、EM 1.0 mg/kgあるいはRU 2.0 mg/kgで、また十二指腸投与の場合、EM 2.0 mg/kgあるいはRU 6.0 mg/kgで各々約10~30%に嘔吐がみられた。いずれの場合も、1/3量以下では副作用はまったく見られなかった。一方、RUの十二指腸内投与後の血中濃度はRUと同一量のEMを投与して比較した結果、EMに比し約3~5倍高く、12時間後でも2.54 μ g/mlとEMの14倍にも達したが、収縮運動は約4時間後に消滅した。

RUの持続的高血中濃度は臨床用量を低く設定でき、また1回内服量が2~3 mg/kgであれば、ヒトはイヌより本剤に対し感受性が低いので消化管収縮運動亢進に基づく嘔気、嘔吐あるいは下痢のような副作用発現の可能性は殆んどないものと考えられる。

RU 28965は Erythromycin A の9位のケトン=2-メトキシ-エトキシ-メチルオキシムで置換した14員環の Macrolide 系抗生物質である¹⁾(Fig. 1)。本剤には胃酸抵抗性や優れた吸収性等の特徴が認められているが²⁾、一般的に14員環 Macrolide 系抗生物質がもつ、消化管の収縮運動亢進に基づく副作用については検討されていない。本研究では、EMを対照薬としてRUの消化管運動に対する作用を意識下無拘束犬を用いて測定し、本剤の消化管における収縮運動に起因する副作用発現の可能性について検討した。

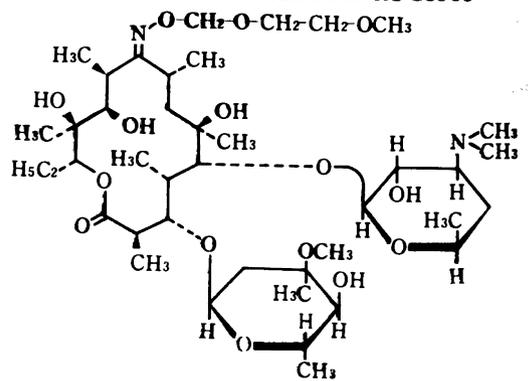
I. 材料と方法

1. 実験犬の作製

雑種成犬6頭(雄4頭、雌2頭)を用いた。平均体重は9.6 \pm 0.34 kgであった。Pentobarbital sodium(Nembutal, Abbott, Chicago)30 mg/kgの静脈内注射で全身麻酔し、われわれが開発した force transducer(以下 transducer

と略記)を消化管漿膜面に各々の輪状筋収縮が測定できる方向に絹糸を用いて慢性癒着した²⁾。Transducerの癒着部位は6頭中4頭は胃体部、胃前庭部、十二指腸、空

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965



腸、小腸、回腸及び大腸の上・中・下部の8-9箇所であり、薬剤の血中濃度測定用に用いた残る2頭では、胃、十二指腸、空腸の3箇所であった。

Transducerの導線は腹腔内から体外に取り出し、側胸壁皮下を通して背部から体外に取り出し、皮膚に固定した。一方、幽門輪から3 cm 肛側の十二指腸には十二指腸内投与用のシリコンチューブ(Silastic, 602-205, Dow Corning, Midland, Michigan, U.S.A.)を慢性留置し、他端は体外に取り出して皮膚に固定した。また同様のシリコンチューブを右外頸静脈から上大静脈内に慢性留置し、他端は栓をして頸部皮膚に固定し、静脈内への薬剤投与及び採血用として用いた。これら導線やチューブはイヌにジャケットを着用せしめて保護した。イヌは1日1回午後5時に一定量の飼料(Gaines meal, 20 g 乾燥重量/kg, 味の素・ゼネラルフード, 東京)を与えて飼育し、水は自由に与えた。

2. 消化管収縮運動の測定²⁾

Transducerからの導線は増幅器からのケーブル線とジャケット内で接続し、消化管各部の収縮運動を8チャンネルペン書きレコーダー(RJG-3008, 日本光電工業, 東京)に記録し、消化管各部における収縮運動の質的解析に用いた。他方、胃前庭部の収縮運動はその信号を積分計で量的解析した。イヌは実験用ケージ内で自由にさせた。

3. 薬剤の投与

薬剤はRU 28965(RU; 日本ルセル)及びErythromycin lactobionate(EM; 大日本製薬)を用いた。両薬剤は各々エタノールに溶かし(0.02 mg/ml)、これにRUの場合はラクトビオン酸の等量を加え、その後生理食塩液で希釈してから、各々の薬剤の力価当たりの各量を静脈内あるいは十二指腸内に約10秒間かけて投与した。投与後、5 mlの生理食塩液でflushした。消化管運動は摂食前後でその調節機構や収縮パターンが異なるので³⁾、薬剤投与も摂食前後に行った。即ち、食前空腹期では空腹期肛側伝播性収縮(以下IMCと略記)⁴⁾が胃で終了して10分後の休止期に行い、食後期は摂食2-3時間後に行った。静脈内投与ではEMは0.1, 0.3, 1.0 mg/kgであり、RUの投与量はこれらと同程度の反応を起こす量として各々0.2, 0.6, 2.0 mg/kgを選んだ。十二指腸内投与ではEMは0.3, 1.0, 3.0 mg/kgとし、RUは0.6, 2.0, 6.0 mg/kgとした。投与回数は1頭につき各用量3回とし、胃前庭部に対する運動量の平均値から2×2 parallel line assayを行って、RUのEMに対する比活性を求めた。なお、これら実験はイヌにtransducerの植込み術を行ってから約3週間後より開始し、約3ヵ間にわたり実験を行った。この間、イヌは健康で特記すべき病態は認め

られなかった。

4. 抗生物質の血中濃度測定⁵⁾

EM及びRUの十二指腸内投与の前後で採血し、全血1 mlに対しヘパリン(Novo, Denmark)0.02 mlを加えて0℃で遠沈後、血漿を分離し-20℃で保存した。血漿中濃度は採血後1週間以内に測定した。測定は*B. subtilis* ATCC 6633を検定菌とする薄層カップ法にて行った。

II. 結 果

1. 空腹期投与

1) 静脈内投与

RU 0.2 mg/kgの投与では胃から空腸にかけてIMC様反応が出現したが全体にその反応は小さく、従って副作用もなかった。RU 0.6 mg/kg投与ではFig. 2に示すとおり、胃から空腸に典型的なIMCが発現し、これはほぼEM 0.3 mg/kg投与(Fig. 3)による反応に匹敵した。両者とも大腸に対しても収縮運動を惹起したが、9例中2-3例では反応しない場合もあった。RU 2.0 mg/kgの投与ではIMC様反応が約30分持続し、9例中2-3例では60分以上に及ぶものもあった(Table 1)。こうした反応はEM 1.0 mg/kg投与時にも同様に認められ、9例中5例ではIMC様収縮反応が60分以上持続した(Table 1)。こうした反応に伴い、RUでは9例中2例に、EMでは9例中1例に嘔吐を認めた。

一方、胃前庭部収縮運動量から計算したRUのEMに対する比活性は、EMを1.0とした場合0.41であった。

2) 十二指腸内投与

RU 0.6 mg/kg投与ではIMC様収縮運動が平均7 ± 1.9分後に出現した。この反応はEM 0.3 mg/kg投与時の反応よりやや大きかった(Table 2)。RU 2.0 mg/kg投与ではFig. 4に示すとおり、典型的なIMC様運動が出現した。その反応はEM 1.0 mg/kg投与時の反応(Fig. 5)に類似したが、9例中1例ではFig. 5に示すとおり、その反応が60分以上持続する場合があった。しかし両者とも副作用は認められなかった。EM 3.0 mg/kgならびにRU 6.0 mg/kg投与ではIMC様収縮が全例で60分以上持続した。持続時間は平均値で、EMの場合3.1 ± 0.1時間、RUの場合4.4 ± 0.2時間持続した。また、副作用としてRUでは嘔吐が9例中2例に、排便は9例中4例に認められ、EMでは嘔吐が9例中2例に、排便は9例中3例にみられた。

一方、胃前庭部に対する作用からその運動量による比活性を求めたところ、EMを1とした場合のRUの値は0.58であった。

2. 食後期投与

1) 静脈内投与

Fig. 2 Effect of i.v. instillation of RU 28965 (0.6 mg/kg) on interdigestive contractile activity in the GI tract of a conscious dog in the fasting state

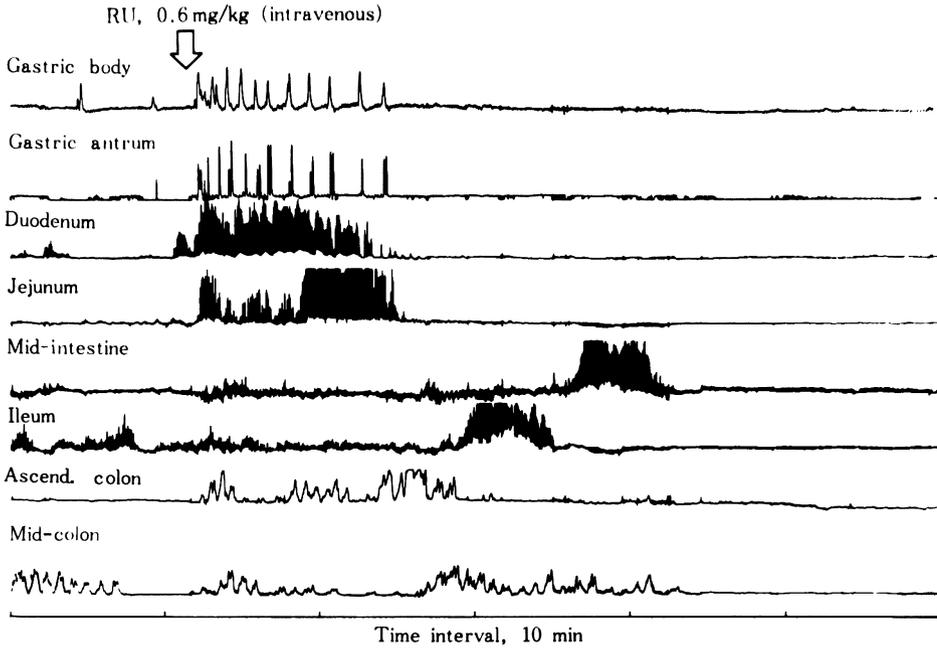


Fig. 3 Effect of i.v. instillation of EM (0.3 mg/kg) on interdigestive contractile activity in the GI tract of a conscious dog in the fasting state

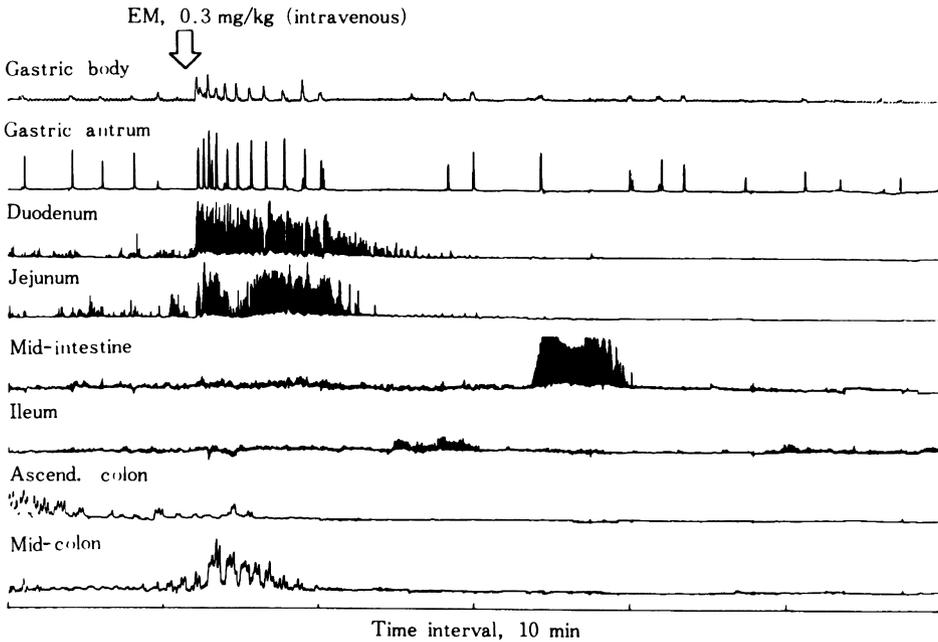


Table 1 Mean duration of contractions in the gastrointestinal tract induced by intravenous administration of RU 28965 or EM in the fasting state

Dog (Dose : mg/kg)	Mean time (min) \pm S.E. obtained from 3 observations in each of 3 dogs excluding cases (0) and (>60)							
	GB	GA	D	J	MI	I	AC	DC
EM (0.1)	9.2 \pm 1.8	9.2 \pm 1.8	15 \pm 2.8	11 \pm 3.3	0	0	9 \pm 0.0 (0:1/9)	9 \pm 0.7 (0:1/9)
EM (0.3)	21 \pm 5.5	21 \pm 5.5	21 \pm 5.1	17 \pm 8.4 (0:3/9)	0	0	9 \pm 0.3 (0:3/9)	13 \pm 1.4 (0:1/9)
EM (1.0)	23 \pm 7.1	23 \pm 7.1 (>60:5/9)	>60	17 \pm 4.0 (>60:3/9)	5 \pm 0.3 (0:3/9)	0	15 \pm 2.7	20 \pm 4.0
RU (0.2)	16 \pm 2.8	16 \pm 2.8	21 \pm 2.6	23 \pm 1.2 (0:1/9)	0	0	11 \pm 2.9 (0:1/9)	15 \pm 2.4 (0:1/9)
RU (0.6)	17 \pm 3.7	22 \pm 4.4	20 \pm 3.1 (>60:1/9)	12 \pm 2.2 (>60:2/9)	0	0	14 \pm 1.6 (0:2/9)	16 \pm 1.9 (0:2/9)
RU (2.0)	29 \pm 4.7 (>60:2/9)	29 \pm 4.7 (>60:2/9)	31 \pm 1.0 (>60:4/9)	33 \pm 0.8 (>60:2/9)	0	0	23 \pm 4.8	26 \pm 6.4

In parentheses, 0 means no effect and the fraction with a denominator of 9 denotes the number of cases in 9 observations ; >60 means that the contractions lasted over 60 min and the fraction with a denominator of 9 denotes cases with a duration of over 60 min in 9 observations.

GB : Gastric body, GA : Gastric antrum, D : Duodenum, J : Jejunum, MI : Mid-intestine, I : Ileum, AC : Ascending colon and DC : Descending colon.

Table 2 Mean duration of contractions in the gastrointestinal tract induced by intraduodenal instillation of RU 28965 or EM in the fasting state

Dog (Dose : mg/kg)	Latent time*	Mean time (min) \pm S.E. obtained from 3 observations in each of 3 dogs excluding cases (0) and (>60)							
		GB	GA	D	J	MI	I	AC	DC
EM (0.3)	9 \pm 1.1	15 \pm 3.4	15 \pm 3.4	18 \pm 2.7	13 \pm 3.8	0	0	16 \pm 4.0 (0:5/9)	22 \pm 3.5 (0:5/9)
EM (1.0)	5 \pm 0.8	22 \pm 5.4 (>60:1/9)	22 \pm 5.4 (>60:1/9)	29 \pm 5.8	0	0	0	14 \pm 2.9 (0:2/9)	14 \pm 2.9 (0:2/9)
EM (3.0)	3 \pm 0.3	>60	>60	>60	4.3 \pm 3.0 (>60:2/9)	0	0	24 \pm 5.9 (0:2/9)	28 \pm 5.3 (0:2/9)
RU (0.6)	7 \pm 1.9	30 \pm 5.7	30 \pm 5.7	30 \pm 4.7	44 \pm 17.3	0	0	10 \pm 1.9 (0:3/9)	15 \pm 1.9 (0:3/9)
RU (2.0)	5 \pm 2.4	43 \pm 5.6 (>60:2/9)	47 \pm 6.9 (>60:2/9)	48 \pm 6.1 (>60:2/9)	26 \pm 9.2 (>60:2/9)	0	0	23 \pm 3.2 (0:1/9)	18 \pm 2.9 (0:1/9)
RU (6.0)	3 \pm 0.2	>60	>60	>60	>60	0	0	39 \pm 1.0 (0:1/9)	45 \pm 0.5 (0:1/9)

In parentheses, 0 means no effect and the fraction with a denominator of 9 denotes the number of cases in 9 observations ; >60 means that the contractions lasted over 60 min and the fraction with a denominator of 9 denotes cases with a duration of over 60 min in 9 observations.

GB : Gastric body, GA : Gastric antrum, D : Duodenum, J : Jejunum, MI : Mid-intestine, I : Ileum, AC : Ascending colon and DC : Descending colon.

* : Time after administration when the first contraction appeared.

Fig. 4 Effect of i.d. instillation of RU 28965 (2.0 mg/kg) on interdigestive contractile activity in the GI tract of a conscious dog in the fasting state

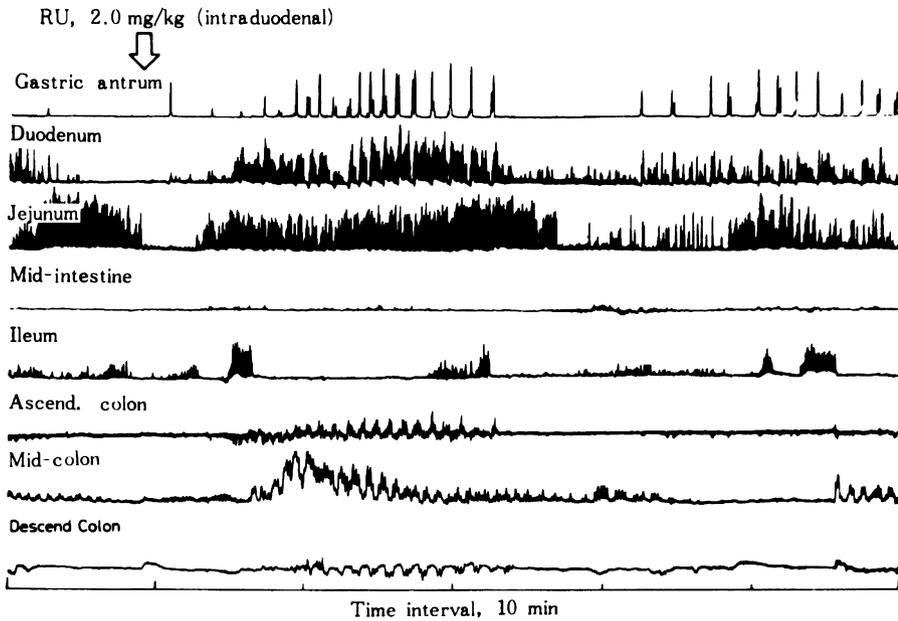
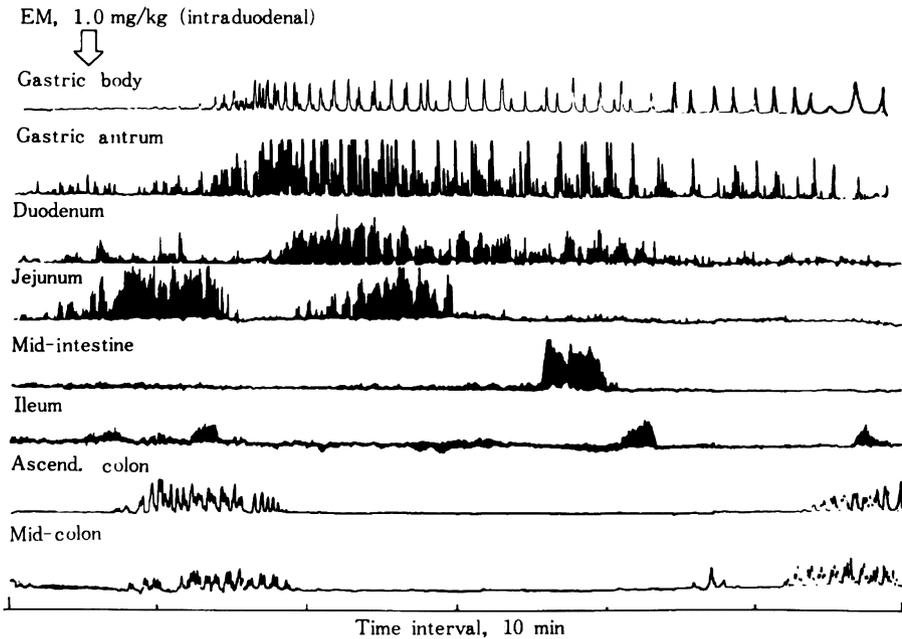


Fig. 5 Effect of i.d. instillation EM (1.0 mg/kg) on interdigestive contractile activity in the GI tract of a conscious dog in the fasting state



RU 0.2mg/kg や EM 0.1 mg/kg の投与では胃、十二指腸、空腸に10~15分間の収縮力の増大が認められた。大腸でも約半数で弱い収縮運動の亢進がみられたが、副作用は認められなかった(Table 3)。RU 0.6mg/kg 投与では主として胃前底部、十二指腸、空腸において収縮運動の亢進がみられ、大腸でも著明な収縮運動亢進を示した。十二指腸の運動亢進は9例中2例では60分以上持続した。同様の変化はRU 2.0mg/kg や EM 1.0mg/kg 投与時は、Fig. 6, 7に示すとおりいっそう著明となり、9例中3~5例では胃前底部の運動亢進が60分以上持続した(Table 3)。また大腸に対する作用も著明であった。

2) 十二指腸内投与

RU 0.6 mg/kg 及び EM 0.3 mg/kg の投与では消化管収縮運動に対して何ら作用が認められなかった。RU 2.0 mg/kg 投与では Fig. 8 に示すとおり、胃、十二指腸、空腸に収縮力の増大を伴う運動の亢進が認められ、胃前底部の反応は9例中2例で60分以上持続した(Table 4)。EM 1.0 mg/kg 投与では Fig. 9 に示したとおり、その反応は殆んど認められなかった例が9例中3例にあり(Table 4)、また大腸に対する反応も9例中5例に認められなかった。ところが、RU 6.0mg/kg あるいは EM 3.0 mg/kg 投与時には約3分後に著明な収縮運動の亢進が全例に認められ(Table 4)、大腸の収縮運動も全例で亢進した。それに伴い、RU では9例中3例で嘔吐、9例中5例で排便、EM では嘔吐、排便各々1例を認めた。

3. 血中濃度の変動と収縮運動

Fig. 10はRU及びEM 3.0 mg/kg を空腹期に十二指腸内に投与した場合の各々の血漿中濃度の推移を3頭の平均値±S. E. で示したものである。同一量の薬剤投与にもかかわらず、RUは常に有意に血漿中濃度が高く、両薬剤とも30分でピークに達し、RUでは $3.4 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ 、EMでは $1.3 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。その後、3時間後ではRUはEMの5.5倍、6時間後では6倍、12時間後では14倍、24時間後では12倍と高値であった。一方、こうした血中濃度と収縮運動を比較してみると Fig. 11に示すとおり、RU 3.0 mg/kg 投与時、血漿中濃度は4~6時間後にも充分高値であるが、胃、十二指腸の収縮運動はほぼ4時間後には停止した。またEM 3.0 mg/kg 投与時の収縮運動は最初の1~1.5時間の高値に対応し、その後はほぼ正常の空腹時の状態に戻った(Fig. 12)。

III. 考 察

14員環 macrolide 系抗生物質はEMの他に Oleandomycinにも消化管収縮運動を亢進せしめる作用のあることが知られている⁵⁾。この収縮運動亢進の機構については

不明であるが、われわれの最近の研究によると、14員環 macrolide 系抗生物質の基本骨格に密接に関連を持つ性質に基づくものと思われる⁶⁾。こうした作用により、もし14員環 macrolide 系抗生剤が大量に投与された場合には、EMの静脈内投与に認められるような臨床上の副作用、即ち、嘔気、嘔吐、腹痛が出現することが考えられる。

RUは胃頭に述べたように、14員環のラクトン環に desosamine と cladinose が並列にグリコシド結合しており、消化管収縮運動刺激作用をもつ化学構造を有している。われわれはこの点に着目し、本剤のイヌに対する消化管収縮運動刺激作用を検討したところ、空腹期と食後期とはその比活性に若干の差はあったものの、EMと同等の刺激作用はRUのほぼ2倍量で起こり、RUの比活性はおおむねEMの1/2と結論出来た。

一方、EMに対する消化管収縮刺激の感受性はすでに報告したとおりイヌとヒトでは異なり、イヌでは典型的なIMCを惹起するEMの量は0.1 mg/kg・hrの20分間静脈内持続投与である⁷⁾のに比し、ヒトでは同一薬剤では1.0 mg/kg・hrの15~20分間投与により発現した⁸⁾。それ故、静脈内持続投与でもイヌの結果の約10倍量で正常のIMCを発現することになり、副作用の発現量はさらにそれより大きいと考えられる。

本剤の特徴は Fig. 10及び11で示したとおり、極めて長時間に亘る血漿中濃度の高値であり、このことは臨床用量を低くすることが可能である。事実、臨床用量は150 mgを1日2回服用とされており¹⁾、1回量は約2 mg/kgとなり今回のイヌでの用量より少ない。これらのことを総合すると、本剤の服用によるヒトにおける消化管運動亢進に基づく副作用の発現は嘔気、嘔吐あるいは下痢に関しては極めて少ないものと判断してよい。

最後に血中濃度と収縮運動の関係については、特に Fig. 11に示したとおり、RU投与後の血中濃度をみると5~6時間後も1~2時間後の血中濃度とそれ程変化していないにもかかわらず、収縮運動は4時間以降停止している。RUは十二指腸内投与により急速に血中に移行しているが、このイヌの血中濃度推移は他の動物種と比べ高値を示し、また血中半減期も長い¹⁾。従って臨床的には消化管に対する影響も更に少ないものと考えられる。また、今回の測定は bioassay 法によったため代謝物の分析は行っていないが、ヒトによる検討結果では本剤を300 mg経口投与した時、投与4時間後の血漿では bioautogram 上抗菌活性をもつ極くわずかの free oxime 体が検出されるのみで、代謝物として出現すると考えられる monodemethyl 体や didemethyl 体は検出されていない¹⁾。これらのことを考えあわせると、本剤の消化管収

Table 3 Mean duration of contractions in the gastrointestinal tract induced by intravenous administration of RU 28965 or EM during the digestive state

Drug (Dose : mg/kg)	Dog	Mean time (min) \pm S.E. obtained from 3 observations in each of 3 dogs excluding cases, (0) and (>60)							
		GB	GA	D	J	MI	I	AC	DC
EM (0.1)		0	12 \pm 1.9 (0:3/9)	10 \pm 2.5 (0:3/9)	6 \pm 6 (0:3/9)	0	0	12 \pm 1.0 (0:5/9)	11 \pm 0.5 (0:5/9)
EM (0.3)		14 \pm 3.1 (>60:1/9)	30 \pm 5.0 (>60:3/9)	15 \pm 4.0	8 \pm 1.3	0	0	10 \pm 1.3 (0:1/9)	12 \pm 1.9 (0:1/9)
EM (1.0)		15 \pm 1.0	10 \pm 0.0 (>60:5/9)	10 \pm 0.7 (>60:2/9)	13 \pm 1.1 (>60:2/9)	0	0	18 \pm 5.1 (0:1/9)	21 \pm 4.1 (0:1/9)
RU (0.2)		0	11 \pm 2.3 (0:2/9)	15 \pm 1.9 (0:2/9)	10 \pm 0.0 (0:2/9)	0	0	13 \pm 1.3 (0:2/9)	13 \pm 1.8 (0:2/9)
RU (0.6)		15 \pm 1.5 (0:4/9)	27 \pm 9.0 (>60:2/9)	24 \pm 6.8 (>60:2/9)	14 \pm 2.4	0	0	14 \pm 1.7	17 \pm 4.2
RU (2.0)		18 \pm 7.4 (0:4/9)	22 \pm 5.6 (>60:3/9)	16 \pm 3.1 (>60:3/9)	12 \pm 1.6 (0:2/9)	0	0	16 \pm 2.3	22 \pm 3.2

In parentheses, 0 means no effect and the fraction with a denominator of 9 denotes the number of cases in 9 observations; >60 means that the contractions lasted over 60 min and the fraction with a denominator of 9 denotes cases with a duration of over 60 min in 9 observations.

GB : Gastric body, GA : Gastric antrum, D : Duodenum, J : Jejunum, MI : Mid-intestine, I : Ileum.
AC : Ascending colon and DC : Descending colon.

Fig. 6 Effect of i.v. instillation of RU 28965 (2.0 mg/kg) on interdigestive contractile activity in the GI tract of a conscious dog in the digestive state

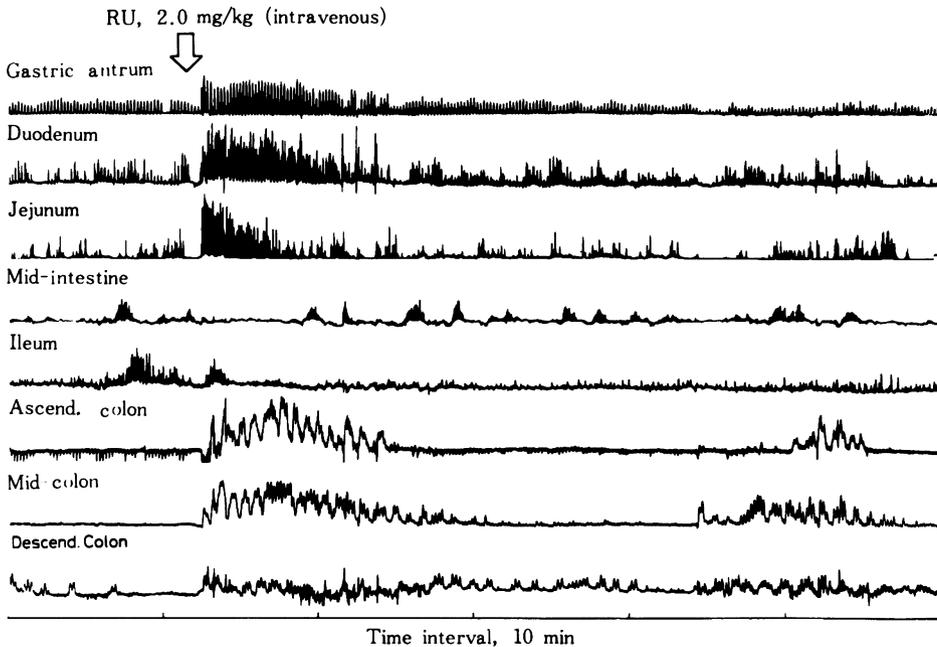


Fig. 7 Effect of i.v. instillation of EM (1.0 mg/kg) on interdigestive contractile activity in the GI tract of a conscious dog in the digestive state

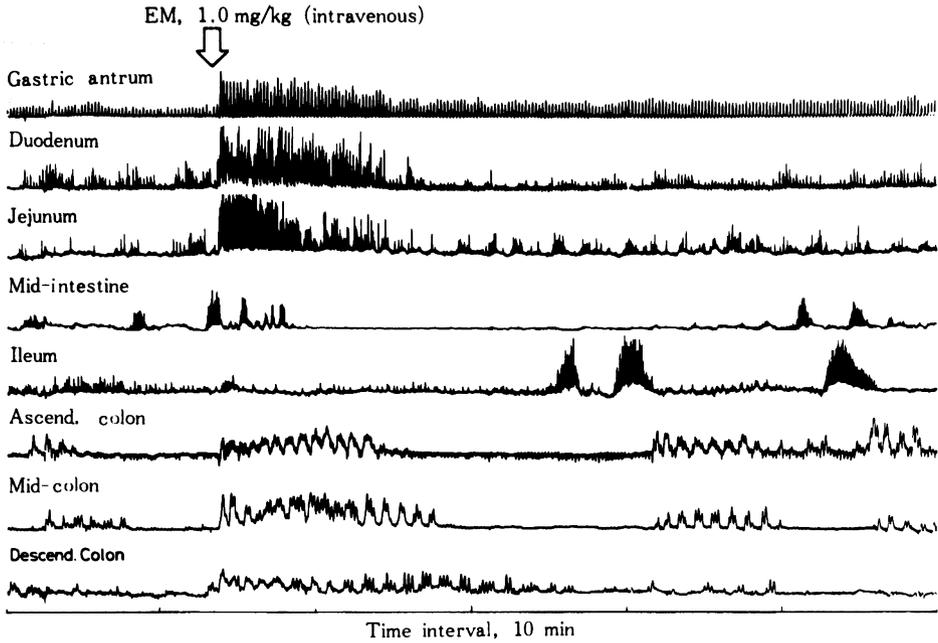


Fig. 8 Effect of i.d. instillation of RU 28965 (2.0 mg/kg) on interdigestive contractile activity in the GI tract of a conscious dog in the digestive state

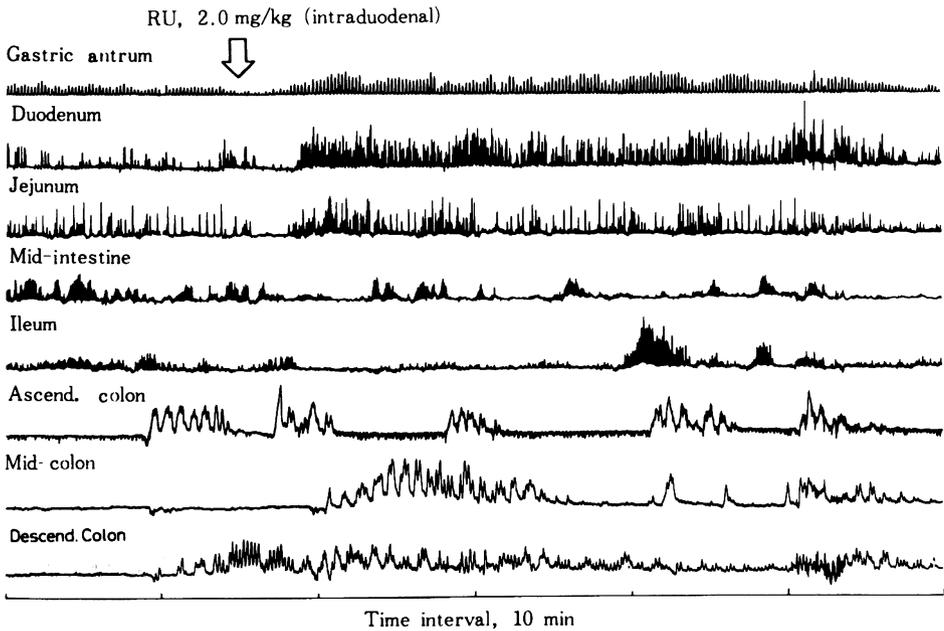


Table 4 Mean duration of contractions in the gastrointestinal tract induced by intraduodenal instillation of RU 28965 or EM during the digestive state

Drug (Dose: mg/kg)	Dog	Mean time (min) ± S.E. obtained from 3 observations in each of 3 dogs excluding cases (0) and (>60)								
		Latent time*	GB	GA	D	J	MI	I	AC	DC
EM (0.3)			0	0	0	0	0	0	0	0
EM (1.0)		6 ± 1.3	0	33 ± 7.3 (0:3/9)	37 ± 1.4 (0:3/9)	0	0	0	17 ± 5.9 (0:5/9)	19 ± 5.9 (0:5/9)
EM (3.0)		3 ± 0.2	0	>60	>60	>60	0	0	22 ± 7.5	29 ± 6.8
RU (0.6)			0	0	0	0	0	0	0	0
RU (2.0)		7 ± 1.9	0	49 ± 1.7 (>60:2/9)	47 ± 3.3 (>60:3/9)	47 ± 3.0 (>60:1/9)	0	0	18 ± 1.7	19 ± 2.0
RU (6.0)		2.5 ± 0.6	0	>60	>60	41 ± 4.0	0	0	32 ± 3.9	32 ± 2.9

In parentheses, 0 means no effect and the fraction with a denominator of 9 denotes the number of cases in 9 observations ; >60 means that the contractions lasted over 60 min and the fraction with a denominator of 9 denotes cases with a duration of over 60 min in 9 observations.

GB : Gastric body, GA : Gastric antrum, D : Duodenum, J : Jejunum, MI : Mid-intestine, I : Ileum, AC : Ascending colon and DC : Descending colon.

* : Time after administration when the first contraction appeared.

Fig. 9 Effect of i.d. instillation of EM (1.0 mg/kg) on interdigestive contractive activity in the GI tract of a conscious dog in the digestive state

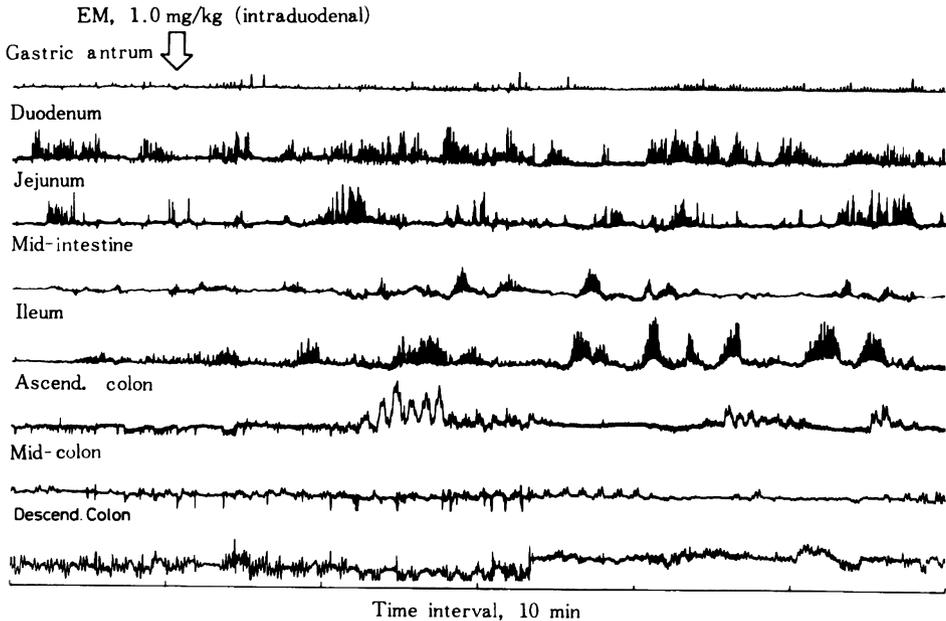


Fig. 10 Changes in plasma RU 28965 and EM concentration (mean \pm S.E.) after i.d. administration in 3 dogs

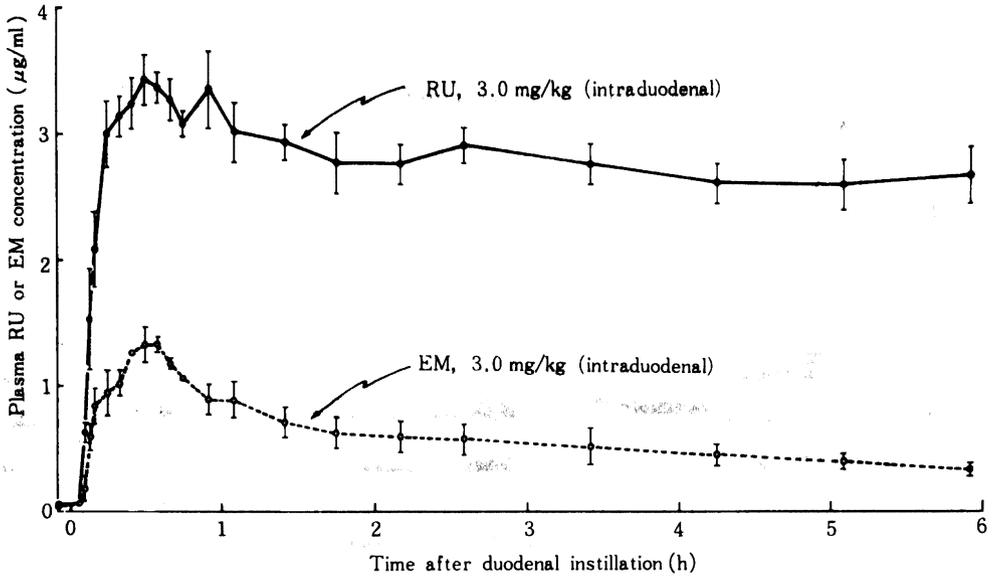


Fig. 11 Changes in plasma RU 28965 concentration and gastroduodenal contractile activity after i.d. administration in a dog

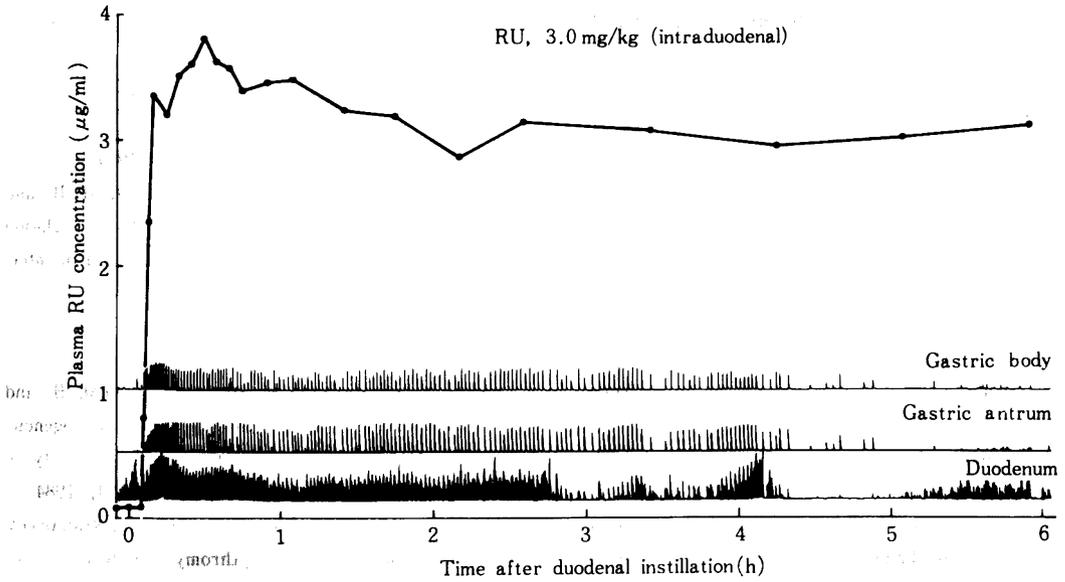
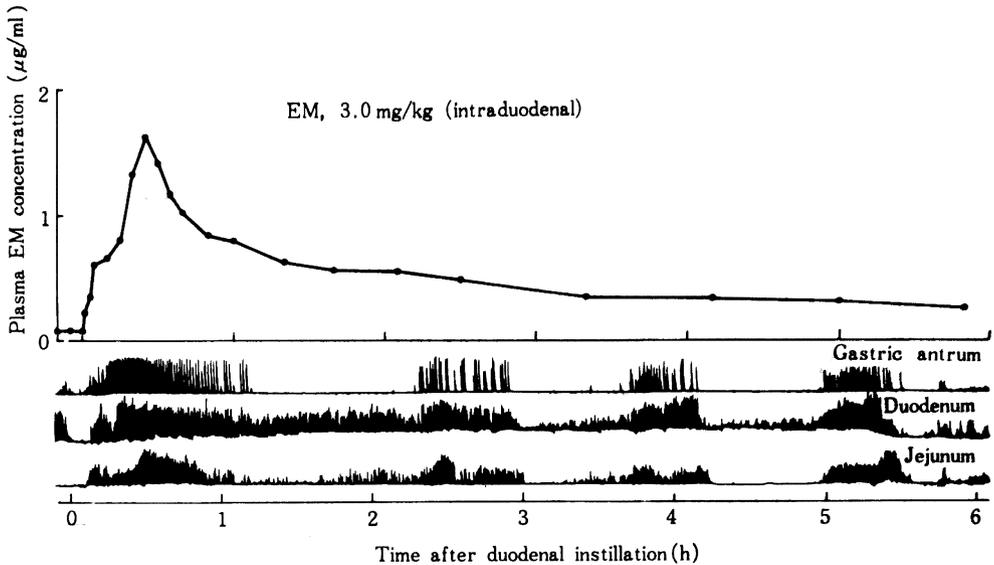


Fig.12 Changes in plasma EM concentration and gastroduodenal contractile activity after i. d. administration in a dog



縮運動刺激作用は構造・活性相関上興味ある点であるが、収縮運動刺激作用と代謝物を含む本剤の血中濃度との間に相関性がない時期があるのかもしれない。あるいは、高濃度にもかかわらず収縮運動が自然停止するのは平滑筋の側に問題があることも推定される。

本剤の消化管収縮運動刺激作用はEMの約1/2であり、また臨床用量の低減が可能であることから、臨床適応量では消化管収縮運動の亢進に基づく副作用は殆んど出現しないものと推定される。

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウムⅣ。RU 28965, 盛岡, 1978
- 2) ITOH, Z., TAKEUCHI, S., AIZAWA, I. and TAKAYANAGI, R. : Characteristic motor activity of the gastrointestinal tract in fasted conscious dogs measured by implanted force transducers. *Am. J. Dig. Dis.* 23 : 229~238, 1978
- 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) SZURSZEWski, J. H. : A migrating electric complex of the canine small intestine. *Am. J. Physiol.* 217 : 1757~1763, 1969
- 5) ITOH, Z., SUZUKI, T., NAKAYA, M., INOUE, M. and MITSUHASHI, S. : Gastrointestinal motor-stimulating activity of macrolide antibiotics and analysis of their side effects on the canine gut. *Antimicrob. Agents Chemother.* 26 : 863~869, 1984
- 6) ITOH, Z., SUZUKI, T., NAKAYA, 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 : G320~325, 1985
- 7) ITOH, Z., NAKAYA, M., SUZUKI, T., ARAI, H. and WAKABAYASHI, K. : Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in the dog. *Am. J. Physiol.* 274 : G688~694, 1984
- 8) TOMOMASA, T., KUROUME, T., ARAI, H., WAKABAYASHI, K. and ITOH, Z. : Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract. *Dig. Dis. Sci.* 31 : 157~161, 1986

EFFECT OF RU 28965, A NEW MACROLIDE ANTIBIOTIC, ON GASTROINTESTINAL CONTRACTILE ACTIVITY : SIDE-EFFECTS IN THE DIGESTIVE TRACT

ZEN ITOH

Gastroenterological Laboratories, College of Medical Technology, Gunma University

SATOSHI OMURA

Kitasato Institute

We studied the effect of RU 28965(RU) on gastrointestinal contractile activity in conscious dogs with force transducers chronically implanted using erythromycin lactobionate(EM) as a reference material.

RU was given intravenously in doses of 0.2, 0.6 and 2.0 mg/kg and intraduodenally in doses of 0.6, 2.0 and 6.0 mg/kg. EM was given intravenously and intraduodenally in half these doses. The study was carried out in both the digestive and fasting states. The plasma RU and EM concentrations were measured after administration of 3.0 mg/kg intraduodenally. The ratio of potency of RU to that of EM was calculated from their motor stimulating activity on the gastric antrum. We found that typical interdigestive migrating contractions were induced by intravenous injection of 0.6 mg/kg of RU and 0.3 mg/kg of EM and by intraduodenal administration of 2.0 mg/kg of RU and 1.0 mg/kg of EM. Consequently, the relative potency of RU to EM was found to be about 0.5. Intravenous injection of 1.0 mg/kg of EM and 2.0 mg/kg of RU and also intraduodenal administration of 3.0 mg/kg of EM and 6.0 mg/kg of RU in the fasting state induced long periods of intense activity in the gastrointestinal tract, resulting in nausea and vomiting in about 10~30% of the experiments. When the same experiments were carried out with the same doses in the digestive state, nausea and vomiting were also induced in 10~30% of the experiments. But when the doses of both antibiotics were reduced to one-third in each case, there were no adverse effects. The plasma RU concentration after intraduodenal administration was 3~5 times that of EM during the initial 5 hours. Even at 12h after administration, the plasma concentration of RU was 2.54 $\mu\text{g/ml}$, about 14 times that of EM.

In conclusion, the high plasma concentration and long-lasting activity of RU enables us to keep the therapeutic dose low. If an oral dose of 2~3 mg/kg is given, there should be no side-effects such as vomiting and diarrhea due to stimulation of gastrointestinal contractile activity, since sensitivity to macrolide antibiotics in humans is much lower than in dogs.