

視床下部—下垂体—副腎系におよぼす erythromycin の影響

堀 誠治¹⁾・佐藤 淳子²⁾・川村 将弘¹⁾¹⁾ 東京慈恵会医科大学薬理学講座第1*²⁾ DNA 医学研究所

(平成7年10月17日受付・平成7年11月17日受理)

今日、macrolide (ML) 薬は慢性呼吸器感染症の症状改善に効果を有することが知られているが、その作用機序はいまだ確定していない。ML 薬の血清 corticoid (Co) level におよぼす影響を検討した。Erythromycin (EM) をマウスの腹腔内に投与することにより、血中 Co の上昇が認められた。この上昇は、dexamethasone の前処理により消失した。また、josamycin では Co 上昇作用は弱かった。これらの成績より、EM は間脳—下垂体—副腎皮質系を介して Co を上昇させる可能性がしめされた。この、Co 上昇作用は、EM の慢性呼吸器感染症に対する効果の機序の一つであろうと考えられた。

Key words: erythromycin, macrolide, corticoid

近年、慢性呼吸器感染症に対する erythromycin (EM) の長期投与の有効性が示され、しばしば臨床の場で用いられている¹⁻⁴⁾。その機序は、菌側に対するものと、宿主側に対するものから検討されている。EM の菌に対する作用としては、菌の elastase 産生抑制⁵⁾、接着因子の低下⁶⁾などが報告されている。一方、宿主に対する作用としては、EM による interleukin 産生の阻害などの報告⁷⁻⁹⁾がなされている。また、EM は、薬物代謝酵素を阻害し、各種薬物の代謝を遅延させ体内濃度の上昇をきたすことが知られている¹⁰⁾。そのなかで、投与された methylprednisolone の代謝を遅らせ、血中濃度の上昇をきたすことも知られている¹¹⁾。しかし、EM をはじめとする macrolide (ML) 薬の視床下部—下垂体—副腎系におよぼす影響を検討したものはない。そこで、今回、我々は、EM の視床下部—下垂体—副腎系におよぼす影響をマウスを用いて検討した。

I. 材料および方法

EM, dexamethasone (DEX), corticosterone は Sigma Chemical Co. より、josamycin (JM) は和光純薬より購入した。さらに、mouse (ddY 系, 雄, 6 週齢) は、埼玉実験動物供給所より購入し、実験にさきだち 4 日間飼育した。餌および水分は自由摂取とし、薬物投与後は水分のみ自由摂取とした。

Mouse の腹腔内に EM (100 mg/kg) および生理的食塩水投与後、0.5, 1, 2, 3, 4 時間後に断頭・採血し、血清を分離し、Co を測定した。EM (10 mg/kg, 100 mg/kg), JM (100 mg/kg) および生理的食塩水を投与、1 時間後に断頭・採血、血清を分離し、Co を測定した。さらに DEX (10 mg/kg) を前投与し、2 時間後に EM (100 mg/kg) を mouse 腹腔内投与し、1 時間後に断頭・採血、血清 Co を測定した。

薬物は、ethanol に溶解、生理的食塩水で所定の濃度

になるように希釈 (ethanol の最終濃度は 10 % となるようにした) し、投与した。Control 群には、10 % ethanol を含む生理的食塩水を投与した。腹腔内注入量は 10 ml/kg とした。

血清 Co は corticosterone を standard とした硫酸蛍光法により測定した¹²⁾。

有意差検定は、Student の t-test により実施した。

II. 結果

EM (100 mg/kg) 腹腔内投与後の血清 Co の時間変化を Fig. 1 に示す。EM 投与後 1 時間で最高濃度に達し、3 時間後には生理的食塩水投与群と差を認めなくなった。そこで、以下の検討は薬物投与後 1 時間で実施することとした。血清 Co level は、EM (100 mg/kg) 投与群では control 群 (生理的食塩水投与群) に比し有意に上昇し、EM (10 mg/kg) 投与群では control 群に比し軽度上昇していた。しかし、JM (100 mg/kg) 投与群では血清 Co level は、軽度の上昇が認められたのみであった (Fig. 2)。さらに、この EM による Co 上昇の作用機序を推測するために、DEX 投与後 2 時間にて、EM (100 mg/kg) を投与し、血清 Co の変動を検討した。Fig. 2 に示すように、DEX 前投与により EM による血清 Co 上昇作用は認められなくなった。

III. 考察

近年、慢性呼吸器感染症の症状改善に EM が有効であることは良く知られている¹⁻⁴⁾。その機序は、細菌に対する作用と、宿主に対する作用とに大別されている。細菌に対する作用としては、特に *Pseudomonas aeruginosa* の pilli 産生の抑制、また菌の酵素産生を低下、biofilm の形成抑制などによる感染の成立・病原性の低下が指摘されている^{5-7, 13)}。一方、宿主に対する作用としては、interleukin 1, 2, 4 の産生能の増大、好中球

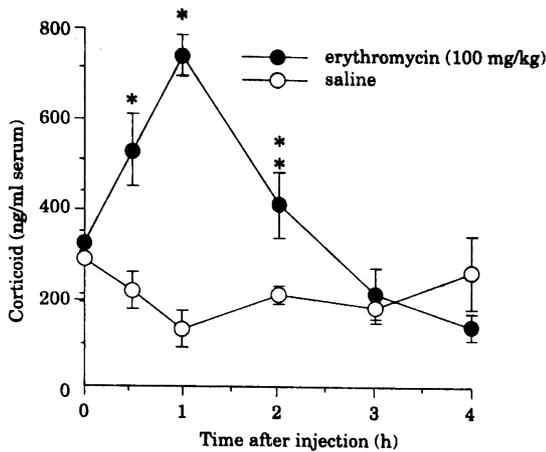


Fig. 1. Serum corticoid levels in mice after intraperitoneal injection of erythromycin. Corticoid were measured at the times indicated after intraperitoneal injection of erythromycin (100 mg/kg). Each value represents the mean \pm SD for three different mice. * $P < 0.01$ compared to the serum corticoid levels in saline-injected mice. ** $P < 0.05$ compared to the serum corticoid levels in saline-injected mice.

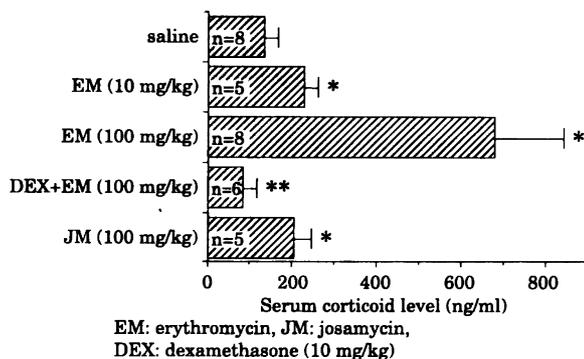


Fig. 2. Effect of macrolides on the serum corticoid levels in mice. Corticoid levels were measured 1 hour after intraperitoneal injection of the agents. The bars represent the means \pm SD for the number of mice shown in the bars. * $p < 0.01$ compared to the corticoid levels in saline-injected mice. ** $p < 0.01$ compared to the corticoid levels in erythromycin (100 mg/kg)-injected mice.

elastase の放出低下などが報告されており、主として EM による局所の炎症反応低下作用が指摘されている^{7-9, 14}。さらに、EM は、薬物代謝酵素を阻害することにより体外より投与された methylprednisolone をはじめとする種々の薬物の体内蓄積をきたす可能性のあることも指摘されている^{10, 11}。しかし、EM をはじめとする ML 薬の内因性 Co 産生におよぼす影響を増強した報告は見当たらない。そこで、我々は、ML 薬の血中 Co level におよぼす影響を mouse 腹腔投与により検討した。Fig. 2 に示すように、14 員環を有する EM

では、血中 Co level を上昇させたが、16 員環を有する JM ではその上昇効果は弱かった。この成績より、ML 薬のなかでも、14 員環を有するものが Co level を上昇させる作用が強い可能性が示された。

次に、この Co level の上昇が、EM による代謝阻害によるものか、または Co 産生調節系である視床下部—下垂体—副腎皮質系に作用し Co 産生を増強させているのかが問題となる。そこで、DEX にて前処理した mouse に EM 投与し、EM による Co 上昇におよぼす影響を検討した。Fig. 2 に示すように、DEX 前処理により EM による Co 上昇は完全に阻害された。DEX は、視床下部—下垂体—副腎皮質系に negative feedback control をかけ、Co 産生を抑制することが知られている¹⁶。DEX 前処理により EM による Co 上昇が消失したことより、EM による血中 Co 上昇は同薬の副腎皮質細胞に対する直接作用よりは、視床下部—下垂体を介したものと考えられる。また、EM の Co 上昇作用は、同薬の慢性呼吸器感染症に対する作用の一つの mechanism となりうる可能性が示唆された。

文 献

- 1) 澤木政好, 三上理一郎, 三笠桂一, 国松幹和, 伊藤新作, 成田巨啓: 慢性下気道感染症における Erythromycin 長期化学療法 of の検討, 第 1 報, Amoxicillin との対比. 感染症誌 60: 37~44, 1986
- 2) 三笠桂一, 他: 慢性下気道感染症に対する Erythromycin 長期化学療法 of の検討—第 3 報: 投与期間 3 年以上の症例を中心に—. 感染症誌 66: 561~567, 1992
- 3) 三笠桂一, 他: 慢性気道感染症に対する Erythromycin 長期化学療法 of の検討—第 5 報—: 7 年以上の経過を観察しえた症例について. 感染症誌 66: 1390~1395, 1992
- 4) 澤木政好, 喜多英二, 三笠桂一: 慢性下気道感染症に対する 14 員環マクロライド剤長期投与療法. 化学療法の領域 10: 1274~1281, 1994
- 5) 増谷喬之, 他: Erythromycin による *Pseudomonas aeruginosa* の elastase 産生抑制作用について. 感染症誌 63: 1212~1214, 1989
- 6) 三笠桂一, 他: 細菌の細胞障害毒素産生と接着因子に及ぼす Erythromycin の作用について. 感染症誌 67: 648~653, 1993
- 7) 澤木政好, 三笠桂一: 慢性下気道感染症における erythromycin 長期投与法. 化学療法の領域 6: 257~265, 1990
- 8) Oishi K, Sonoda F, Kobayashi S, Iwagaki A, Nagatake T, Matsushima K, Matsumoto K: Role of Interleukin-8 (IL-8) and an Inhibitory Effect of Erythromycin on IL-8 Release in the Airways of Patients with Chronic Airway Diseases. Infect. Immun. 62: 4145~4152, 1994
- 9) 秋吉裕也, 本田順一, 中原 伸, 時澤史郎, 徳永尚登, 市川洋一郎, 大泉耕太郎: エリスロマイシンのヒト抹消血におけるサイトカイン mRNA 発現に対する影響びまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシンの作用機序に関する一考察. 感染症誌 68: 209~215,

- 1994
- 10) 越前宏俊: マクロライド系抗生物質 (エリスロマイシンなど) による代謝阻害. 治療 76: 2239~2244, 1994
- 11) 厚生省薬務局企画課: メチルプレドニゾロン→←エリスロマイシン. 医薬品相互作用ハンドブック (厚生省薬務局企画課監修), p. 216, 薬業時報社, 1992
- 12) Silver R H, Bush R D, Oslapas R: Practical procedure for estimation of corticosterone or cortisol. Clin. Chem. 4: 278~285, 1958
- 13) 武田博明, 太田見宏, 大垣憲隆: びまん性汎細気管支炎に対するマクロライド作用の基礎—特に菌に対する作用を中心に—. 化学療法の領域94: 1305~1312, 1994
- 14) 徐 光, 他: エリスロマイシンのマクロファージ機能に対する影響. 感染症誌 69: 590~595, 1995
- 15) 清水直容: 副腎皮質ホルモンとその作用, 内科学 [第4版]. 上田英雄, 武内重五郎, 阿部 裕ほか編, p. 1091~1094, 朝倉書店, 東京, 1989

Effect of erythromycin on hypothalamo-pituitary-adrenal system

Seiji Hori¹⁾, Junko Sato²⁾ and Masahiro Kawamura¹⁾

¹⁾ Department of Pharmacology (I) and ²⁾Institute of DNA Medicine, Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

Erythromycin has now been thoroughly demonstrated to have an excellent therapeutic effect in the patients with chronic lower respiratory infection. However, the mechanism of action of the drug remains controversial. We studied the effect of macrolides on endogenous corticoids in mice. Erythromycin (100 mg/kg, i. p.) significantly increased serum corticoid levels, but josamycin (100 mg/kg, i. p.) had little effect on them. The increase in the corticoid levels was completely suppressed by pretreatment with dexamethasone. These findings suggest that erythromycin increases corticoid levels through activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal system. This increase in corticoid levels may be one of the mechanisms of the clinical efficacy of erythromycin in chronic lower respiratory infections.