

Roxithromycin の血清中 glucocorticoid におよぼす影響

佐藤 淳子・堀 誠治・川村 将弘

東京慈恵会医科大学薬理学講座第1*

(平成8年12月11日受付・平成9年1月29日受理)

Erythromycin (EM) をはじめとする macrolide (ML) 薬が、慢性気道炎症性疾患に有効であることはよく知られているが、その機序は確立していない。我々は、EM が mouse において、血清中 glucocorticoid (GC) を上昇させることを明らかとし、ML 薬の有用性の機序の1つとなる可能性を示した。今回、我々は、新しい ML 薬である roxithromycin (RXM) の mouse 血清中 GC におよぼす影響を検討した。RXM の腹腔内投与により、1時間を最高とする血清中 GC の上昇が認められ、その上昇作用は投与量依存的であった。また、RXM による血清中 GC の上昇は、dexamethasone の前処理により完全に抑制された。以上の成績より、RXM は、間脳-下垂体-副腎皮質系を介して血清中 GC を上昇させることが示唆され、さらに、この GC の上昇が、本薬の慢性気道炎症性疾患に対する有用性の機序の1つとなる可能性が示された。

Key words: roxithromycin, macrolides, glucocorticoid, dexamethasone

近年、びまん性汎細気管支炎をはじめとする慢性気道炎症性疾患に対し、macrolide (ML) 薬、特に erythromycin (EM) の有用性が報告されている¹⁻⁴⁾。その機序は、細菌学的な面^{5,6)}から、また、宿主の免疫学的な面⁷⁻¹⁰⁾から検討されているが、確立したものはない。我々は、EM が、mouse において、中枢性に血清中 glucocorticoid (GC) を上昇させることを示し、この上昇が、慢性気道炎症性疾患に対する有用性の機序の1つとなる可能性を示した¹¹⁾。この ML 薬の血清中 GC 上昇作用が、EM に固有の作用か否かが問題となる。そこで、新しく開発された14員環 ML 薬である roxithromycin (RXM) の血清中 GC レベルに及ぼす影響を検討した。

I. 材料および方法

1) 材料

RXM はエーザイ株式会社より供与された。Corticosterone は Sigma Chemical Co. (USA) より購入した。その他の試薬は、特級を用いた。

Mouse (ddY 系, 雄, 5週齢) は、埼玉実験動物供給所より購入した。

2) 方法

Mouse は、実験にさきだち、4～5日間飼育した。餌および水は自由摂取とし、薬物投与後は水分のみ自由摂取とした。Mouse腹腔内にRXMを投与後、後に示す時間で断頭・採血し、血清中GCを測定した。RXMはdimethyl sulfoxide (DMSO)に50, 25, 12.5, 5 mg/mlとなるように溶解し、mouseの体重10g当たり

0.02 mlを投与した。投与量は、それぞれ100, 50, 25 および10 mg/kgであった。

Controlには、同量のDMSOを投与し、RXM投与群と同様の測定を行った。

また、dexamethasone (DEX, 10 mg/kg)を前投与し、2時間後にRXM (100 mg/kg)を投与した。投与後1時間に断頭・採血し、血清中GCを測定した。

血清中GC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により行った。

II. 結 果

1) RXM の血清中 GC におよぼす影響

RXM (100 mg/kg) を mouse 腹腔内に投与した際の、血清中 GC の時間変化を Fig. 1 に示す。RXM 投与後、1時間を最高とする血清中 GC の上昇が認められ、6時間では control 群と差を認めなくなった。

RXM 投与後、1時間にて血清中 GC の最高濃度が得られたので、以下の検討は RXM 投与後 1 時間にて実施した。RXM は投与量依存的に血清中 GC を上昇させた (Fig. 2)。

2) RXM による血清中 GC 上昇におよぼす DEX の影響

DEX (10 mg/kg) 投与 2 時間後に RXM (100 mg/kg) を投与し、RXM による GC 上昇におよぼす DEX の影響を検討した。DEX の前処理により、RXM による GC 上昇は完全に抑制された (Fig. 3)。

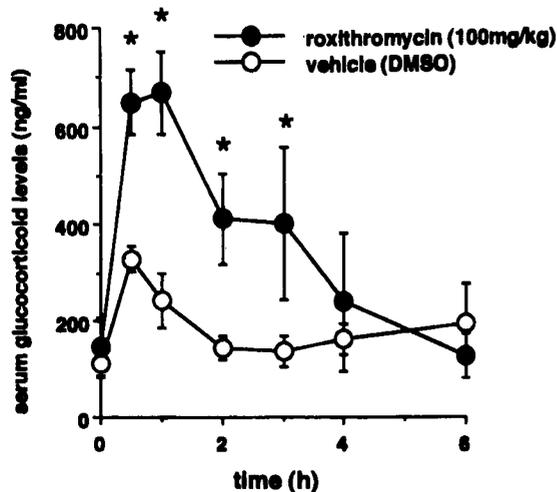


Fig. 1. Serum glucocorticoid levels after intraperitoneal injection of roxithromycin in mice. Glucocorticoid levels were determined at the times shown in the figure after intraperitoneal injection. Each value represents the mean \pm SD for 5 mice.

* $P < 0.01$ compared to the serum glucocorticoid levels in vehicle-injected mice.

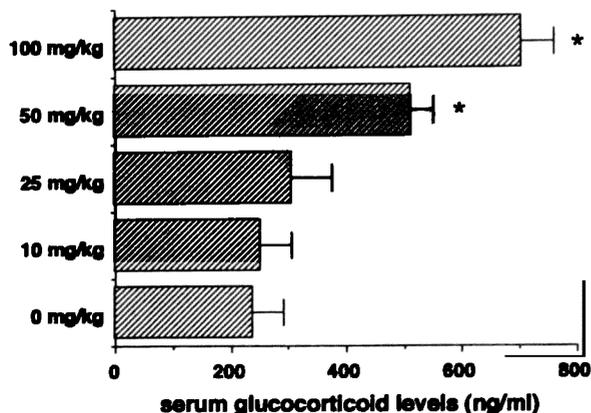


Fig. 2. Effect of roxithromycin on serum glucocorticoid levels in mice. Glucocorticoid levels were determined 1 hour after intraperitoneal injection. Each value represents the mean \pm SD for 5 mice.

* $P < 0.01$ compared to the glucocorticoid levels in vehicle-injected mice.

III. 考 察

近年、EMをはじめとするML薬が、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息など慢性気道炎症性疾患に有効であることはよく知られている¹⁻⁴⁾。その機序としては、抗菌作用以外のものが考えられている。細菌に対する作用としては、緑膿菌のelastaseなどの酵素産生抑制⁵⁾、biofilm形成の低下⁶⁾などの作用が報告されている。一方、宿主に対する作用としては、interleukin 8の産生抑制など局所の炎症反応に対する調節作用が報告^{7-10,14)}されている。しかし、その作用はいまだ確立していない。さらに、ML薬の非抗菌作用、特に抗炎症作用を、宿主の全身作用から検討したものはない。我々は、EMの内因性GCにおよぼす影響を検討し、EMが投与量

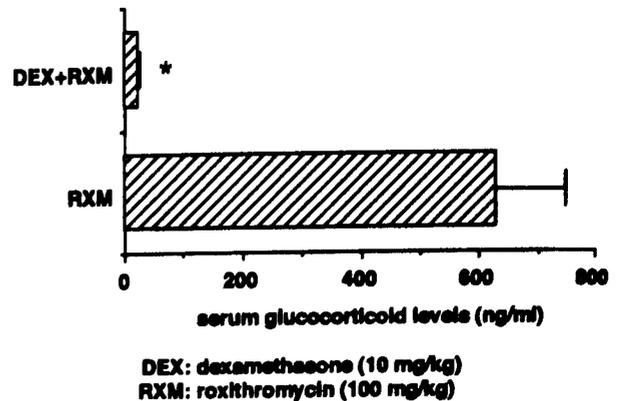


Fig. 3. Effect of dexamethasone on roxithromycin-induced corticoidogenesis. Dexamethasone (10 mg/kg) was injected intraperitoneally in mice 2 hours before the intraperitoneal injection of roxithromycin (100 mg/kg). Serum glucocorticoid levels were determined 1 hour after the administration of roxithromycin.

* $P < 0.01$ compared to the roxithromycin-injected mice.

依存的に血清中GCを上昇させることを報告し、この上昇がEMの有用性の機序となる可能性を示唆した¹³⁾。RXMは、最近開発された14員環を有し、EMと同様に慢性副鼻腔炎を中心として臨床効果の認められているML薬である¹⁴⁾。そこで、RXMが、EMと同様に、内因性GC上昇作用を有するか否かに興味を持たれる。そこで、今回、我々は、mouseを用いて、RXMの血清中GCにおよぼす影響を検討した。RXMの腹腔内投与により血清中GCの上昇が認められ、その上昇は投与量依存的であった。その上昇は投与後6時間でcontrolのlevelに復帰した。さきに報告したEMの血清中GC上昇作用は3時間でcontrolのlevelに復帰しており¹³⁾、RXMでは、EMに比しGC上昇持続時間が長いことが明らかとなった。この結果より、14員環を有するRXMは、血清中GC上昇作用を有することが明らかとなり、さらにその上昇作用時間がEMに比し長いことは、RXMの血中半減期¹⁵⁾(6.2時間)がEMのそれ¹⁷⁾(1.6時間)より長いことによると考えられる。

次に、このGC上昇作用が、副腎皮質細胞に直接作用し発現しているのか、代謝障害¹⁶⁾によるものか、また、間脳-下垂体系を介するものかが問題となる。そこで、DEX前処理したmouseにRXMを投与し、GCの変化を検討した。Fig. 3に示すように、DEX前処理により、RXMによる血清中GC上昇は完全に抑制された。DEXは、視床下部-下垂体系にnegative feedback controlをかけ、内因性のACTH(adrenocorticotrophic hormone)を抑制し、GC産生を抑制するものと考えられている¹⁹⁾。DEX処理によりRXMによるGC上昇が完全に抑制されたことから、本上昇はRXMの副腎皮質細胞に対する直接作用または代謝障害よりは、視床下部-下垂体系を介したものと考えられる。

以上の成績より, RXM は, 視床下部-下垂体-副腎皮質系を刺激して GC を上昇させることが示唆された。さらに, この GC 上昇作用が, 慢性気道炎症性疾患に対し RXM が有用となる機序の 1 つとなる可能性が示された。投与量・投与期間と臨床効果・GC 上昇作用との関連性をより明らかとするには, 今後の詳細なる検討を要する。

この論文は第 43 回日本化学療法学会東日本支部総会において, 編集委員会より学会誌に投稿するよう推薦を受けたものである。

文 献

- 1) 澤木政好, 三上理一郎, 三笠桂一, 他: 慢性下気道感染症における Erythromycin 長期化学療法の検討。第 1 報, Amoxicillin との対比。感染症誌 60: 37~44, 1986
- 2) 三笠桂一, 澤木政好, 古西 満, 他: 慢性下気道感染症に対する Erythromycin 長期化学療法の検討-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, 澤木政好, 喜多英二, 他: 慢性気道感染症に対する Erythromycin 長期化学療法の検討-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, 澤木政好, 三笠桂一, 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, 喜多英二, 澤木政好, 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 長期投与方法。化学療法の領域 6: 257~265, 1990
- 8) Oishi K, Sonoda F, Kobayashi S, et al.: 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, 他: エリスロマイシンのヒト末梢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) Tamaoki J, Nakata J, Tagaya E, et al.: Effects of roxithromycin and erythromycin on interleukin 8-induced neutrophil recruitment and goblet cell secretion in guinea pig tracheas. Antimicrob Agents Chemother 40: 1726~1728, 1996
- 11) 堀 誠治, 佐藤淳子, 川村将弘: 視床下部-下垂体-副腎系におよぼす erythromycin の影響。日化療会誌 44: 82~84, 1996
- 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, 藤田次郎, 根ヶ山清, 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) 洲崎春海: 気道炎症に対する 14 員環マクロライドの臨床効果と病態 1. 臨床効果③慢性副鼻腔炎(成人)。炎症・免疫とマクロライド(清水喜八郎, 木村 智監), p.96~103, 医療ジャーナル, 大阪, 1996
- 16) 日本医薬情報センター: ロキシスロマイシン, 医療薬日本医薬品集 1996 年 10 月版(日本医薬情報センター編), p.1621~1622, 薬業時報社, 東京, 1996
- 17) Pharmacokinetic data, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th Ed., (Hardman J G, Limbird L E, Molinoff P B, Ruddon R W, Gilman A G, ed.), p.1712~1792, McGraw-Hill, New York, 1996
- 18) 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
- 19) 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, 他編), p. 1091~1094, 朝倉書店, 東京, 1989

Effect of roxithromycin on serum glucocorticoid levels in mice

Junko Sato, Seiji Hori and Masahiro Kawamura

Department of Pharmacology (I), The Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-Shinbashi,
Minato-ku, Tokyo 105, Japan

Macrolides have been clearly demonstrated to have an excellent therapeutic effect in patients with chronic inflammatory diseases in lower respiratory tract. However, the mechanism remains controversial. We have reported that erythromycin increased serum glucocorticoid levels through the activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal cortex axis. Then, we studied the effect of roxithromycin, a new macrolide with a 14-membered lactone ring, on serum glucocorticoid levels in mice. Roxithromycin increased serum glucocorticoid levels in a dose-dependent manner, and this increase in the glucocorticoid levels was completely suppressed by the pretreatment with dexamethasone. These results suggest that roxithromycin increase endogenous glucocorticoid levels through the hypothalamo-pituitary-adrenal cortex axis. Roxithromycin might be effective for the treatment of chronic inflammatory diseases.