

新抗生物質 Enduracidin に関する細菌学的研究 第2報

中沢昭三 小野尚子・瀬田律義・藤堂保幸・住広和子・長瀬和子

京都薬科大学 微生物学教室

本論文の要旨は、昭和42年12月2日広島で開催された第10回日本化学療法学会西日本支部総会において報告した。

I. はじめに

Enduracidin (EDC) は、兵庫県西宮市の土壌から分離された1放線菌 *Streptomyces fungicidicus* No. B 5477 の菌体より抽出された塩基性ポリペプチド型の抗生物質である。前報にて私どもの教室においては、EDCの抗菌スペクトラム、臨床分離菌に対する感受性、抗菌作用の型式、耐性獲得状態、併用効果、マウス実験的感染症に対する治療効果などの細菌学的研究を行ない、本物質が特にグラム陽性菌に有効な新しいタイプの抗生物質であることを報告したが、その後さらに、このEDCの大きな特徴の1つである生体内における抗菌活性の長期持続性に関して、家兎およびラットを用い、その体内分布すなわち血中濃度、臓器内濃度、尿中排泄量、ならびに注射局所濃度などの面より検討し、2,3の興味ある知見が得られたので、ここに報告する。

II. 実験方法

1. 血中濃度、尿中排泄量

体重2.5kg前後の家兎に、10mg/kgのEDCを皮下注射し、経時ごとに採血、採尿し、血清中、尿中濃度を *Bacillus subtilis* PCI 219 株胞子を検定菌として、普通ブイヨンを用いた常法の液体希釈法により、37℃24時間で測定した。

2. 臓器内濃度

体重200g前後のラット1群4匹に、10mg/kgのEDCを皮下注射し、経時ごとに各臓器を摘出し、また皮膚局所については、注射部位を中心に直径3cmの円形皮膚を切り取って、その各々を秤量し、生理食塩水一定量でホモジナイズした遠沈上清中の薬剤濃度を上記と同一方法で測定した。

III. 実験成績

1. 血中濃度、尿中排泄量

家兎血中濃度は、図1に示されるように3匹の家兎のうち、No.1は30分でピークに達して以後48時間ま

で持続し、No.2は3時間でピークになり以後24時間持続し、No.3は8時間でピークに達し、以後徐々に低下した。各々3匹とも、4日目においてもなお抗菌活性がみられたので、図2のごとく、さらに血中濃度の長期観察を行なった。すなわち第1日目をピークとして、以後徐々に減少したが、15日目においてもなお0.031mcg/mlというグラム陽性菌の一部に有効なMIC以上の値を示していた。

図3の尿中排泄量においては、血中濃度と同様に第1日目に高く、以後だらだらと持続し、15日目に至つて

図1. 家兎血中濃度

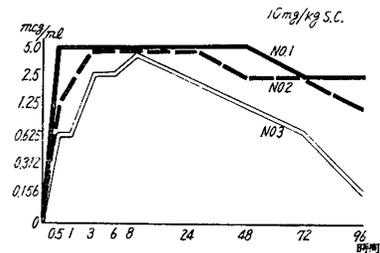


図2 家兎血中濃度の長期観察

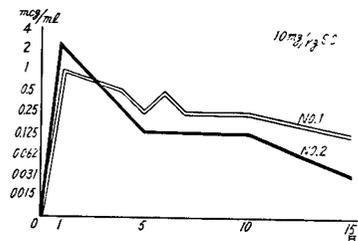


図3 家兎尿中排泄量 (10mg/kg)

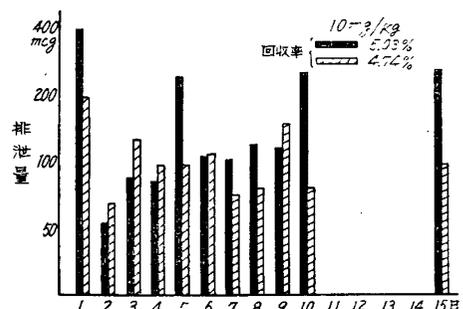


図4 血液、脾臓、肺臓への分布

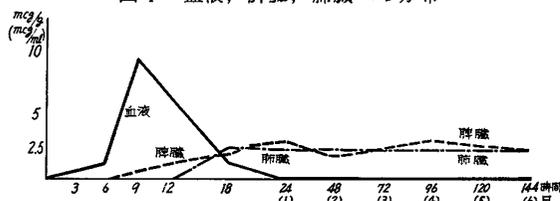


図5 血液、腎臓、肝臓、心臓への分布

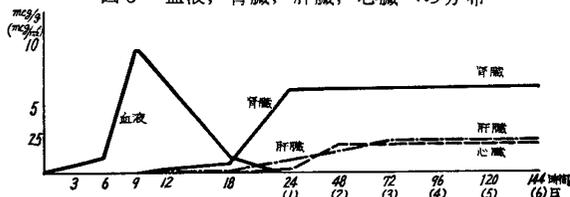
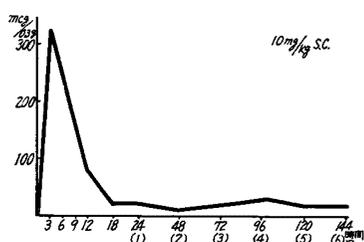


図6 皮膚局所への分布



もなお活性尿が排泄されていた。

2. 臓器内濃度

臓器内濃度は、図4、図5に示されるごとく血液（血清）においては投与後9時間目にピークとなり、以後家兎の場合と異なり急激に下降し、24時間後にはほとんど消失しているが、なおその後も極くわずかながら抗菌活性の持続が認められた。血中濃度の下降と前後して、脾臓、肝臓、腎臓、肺臓、心臓の各臓器に活性があらわれ、腎臓において特に高く分布した。各臓器は6日後においてもなおその有効濃度を維持した。なおこれらの臓器内濃度は、ブドウ球菌 (MIC 0.78 mcg/ml) や、溶血レンサ球菌 (0.045 mcg/ml)、肺炎球菌 (0.09 mcg/ml) の増殖を阻止するのに十分な濃度であった。次に、このようなEDCの各臓器における持続性の原因について検討するため、EDC注射局所の濃度を測定した。その成績は、図6に示されるように、皮膚局所においては、3時間後に 320 mcg/0.3g という著しく高い濃度を示し、18時間後に 20 mcg/0.3g で、以後6日目に至ってもなお、皮膚局所に高濃度で滞っていた。

IV. ま と め

臨床的に Enduracidin (EDC) 製剤 100 mg 成人に 1

回筋注した場合の血中濃度は、30分で、0.5~1.0 mcg/ml、6~8時間に至つて約 1.5 mcg/ml 前後のピークに達し、24時間でもなお 1 mcg/ml を維持し持続性が認められる。また 100 mg 1日1回連続注射では徐々に高い血中濃度となり蓄積的な傾向が認められる。排泄については、胆汁にもわずかに証明されるが、尿がおもな排泄経路でその排泄もきわめて徐々にあり、EDC 50 mcg 1回の筋注では24時間で約 17~19% が緩やかに排泄される。私どもの家兎血中濃度、尿中排泄量についても同様な傾向が認められ、10 mg/kg と臨床使用量の約 5 倍量用いたことや液体希釈法による微量測定のため 15 日間というかなり長期間の抗菌活性の測定ができ、本物質の特徴である持続性を十分観察することができた。

次に持続性の裏付け実験として、ラットによる注射局所濃度および体内各臓器分布に関する実験より注射局所の EDC は一般の抗生物質より緩やかに血中に移行する一方、蓄積も認められ3時間目がピークとなる。そして 18~24 時間まで減少を続けるが、それ以後は約 6 日間（これ以上観察せず）ほとんど同濃度の EDC が局所に滞留していることが認められ、また体内諸臓器についても血中濃度のピークが約 9 時間目であり、それ以後減少に移るとともに逆に徐々に各臓器中に EDC の蓄積が認められ、18~24 時間後には腎や肺、脾内、次で心、肝などのピークとなり、そのまま 6 日間ほとんど同程度の分布を維持されることが認められた。

以上の諸実験より、筋注された EDC はほとんど大半は徐々に吸収され血中に移行、血中濃度のピークは一般の抗生物質よりはるかに遅れ数時間後となりその後徐々に減少に移るとともに各種臓器内に分布、長期間にわたつてその蓄積が認められる。また排泄についてはほとんど尿中より徐々に排泄され長期間持続する。なお注射局所には一部の EDC が同様、長期間蓄積され、これが臨床的な副作用としての局所の硬結に関連するものと思われる。

なお一方、EDC の抗原性に関して大きな関心が寄せられているが、これらの成績とどのような関係があるのかという問題についても、今後研究を進める必要があるだろう。

参考文献

- 1) 東出栄治, 波多野和徳, 柴田元雄, 中沢鴻一: 新抗生物質 Enduracidin の研究. I. Enduracidin 生産菌 *Streptomyces fungicidicus* No. B 5477. 第 153 回日本抗生物質学術協議会(東大伝研) 1967. 1.27
- 2) 浅井満子, 室井正之, 杉田紀夫, 川島寛, 水明公明, 三宅彰: 新抗生物質 Enduracidin の研究. II.

- Enduracidin の分離・精製とその理化学的性状。同会
- 3) 土屋統司, 近藤正熙, 大石登喜子, 山崎俊幸, 横谷肇: 新抗生物質 Enduracidin の研究. III. Enduracidin の生物学的性状。同会
- 4) 土屋統司, 近藤正熙, 大石登喜子, 善養寺浩, 大久保暢夫, 五島聡智子: 新抗生物質 Enduracidin の研究. IV. Enduracidin の病原細菌に対する抗菌作用。第 40 回日本細菌学会総会 (名古屋) 講演要旨, 1967.3.31
- 5) Enduracidin 東西合同研究会要旨 1967.6.1 (名古屋)
- 6) 第 14 回日本化学療法学会. 東日本支部総会, および第 16 回日本伝染病学会東日本地方会総会合同学会 (札幌) 講演要旨
- 7) 中沢昭三, 中崎睦子, 小野尚子. 横田芳武, 金森政人: 新抗生物質 Enduracidin に関する細菌学的研究。Chemotherapy (投稿中)

BACTERIOLOGICAL STUDIES ON ENDURACIDIN, A NEW ANTIBIOTIC SUBSTANCE

SHOZO NAKAZAWA, HISAKO ONO, RITSUYOSHI SEDA, YASUYUKI TODO,
KAZUO SUMIHIRO & KAZUKO NAGASE

Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy

The studies on the absorption, excretion and distribution to organs of enduracidin (EDC) were conducted with rabbits and rats by dilution method. The following results were obtained:

1) The maximum blood level was obtained in rabbits 0.5—8 hours after a single subcutaneous administration of 10 mg/kg of EDC, and its concentration in 15th day after administration was still 0.031 mcg/ml.

2) The total urinary recovery for 15 days after a single subcutaneous administration of 10 mg/kg of EDC was 4.74—5.03% in rabbits.

3) It was demonstrated by saline extraction that EDC was transferred to spleen, liver, kidney, lung and heart after subcutaneous administration of 10 mg/kg of EDC in rats and its concentration in the organs after 6 days was still enough to inhibit the growth of *Staphylococci*, *Strept. hemolyticus*, *Diplo. pneumoniae*.

4) Skin concentration was determined with rats administered 10 mg/kg of EDC subcutaneously. The value after 3 hours and 6 days was 320 mcg/0.3 g and 20 mcg/0.3 g, respectively.

From these results, low blood concentration and urinary excretion may be considered to be due to slow diffusion from the injected site.