

実験的腎盂腎炎に対する Enduracidin の効果

百瀬俊郎・熊沢浄一・檜橋勝利 日高正昭

九州大学医学部泌尿器科

(百瀬俊郎教授)

I. はじめに

化学療法剤の開発はすばらしいものがあるが、それにもかかわらず、一般感染症の治癒率はあまり上昇していない。これは尿路感染症においても同様である。

尿路感染症の起炎菌としては、最近グラム陰性桿菌の出現頻度が高くなっている。しかしグラム陽性球菌系の感染症も消失したわけではない。この中には薬剤耐性球菌も多く認められる。最近ややもすると桿菌感染症に力を入れがちであるが、球菌感染もないがしろにすべきではない。

このたび、開発された新抗生物質 Enduracidin (以下 EDC と略す) は主として球菌系に効果があるとされている。われわれは家兎に球菌による実験的腎盂腎炎を作製し、本剤を投与してみた。その結果、興味ある所見を得たので報告する。

II. 実験方法

1) 標準曲線の作製

EDC 1000 γ /ml の液を磷酸緩衝液で稀釈し 8, 4, 2, 1, 0.5, 0.25 γ /ml の稀釈液を作製した。ついで、*B. subtilis* PCI 219 株の孢子懸濁液をハート・インフュージョン培地 100 ml 当り 0.3 ml に調整し平板培地となした。この培地を用い、カップ法にて阻止円を測定し、EDC の標準曲線を作製した。

2) 血中濃度の測定

2羽の健康成熟雄性家兎を用い、血中濃度の測定を行

なつた。体重は約 3 kg であり 2 mg/kg の EDC の筋注を行ない、カップ法にて行なつた。検定菌としては *B. subtilis* を、検定培地にはハート・インフュージョンを用い、筋注後 30 分, 1, 2, 4, 8, 12, 24 時間目に採血し、阻止円を測定した。その阻止円より先に作製した標準曲線を用いて濃度を読みとつた。

3) 実験的腎盂腎炎

体重約 3 kg の成熟雄性家兎 5羽を用い、腹膜外到達法にて両側尿管に達し、腎盂尿管移行部より約 2 cm 下方にて径 2 mm の副子をあて、同部を絹糸にて結紮し副子を抜去した。次で同結紮部より上方に、予め作製していた *Staphylococcus aureus* (209 P 株) の浮遊液を腎盂に向い注入した。菌量は $10^8 \sim 10^9$ 個とした。これにより、いわゆる上部尿路狭窄を有する腎感染を作製したこととなる(図1)。

本操作施行翌日より EDC (lot No. 06421 Z) の 2 mg/kg の筋注を7日間連続して行ない、8日目に屠殺した。3日目, 5日目, 屠殺度に採尿し桿菌の尿中菌数を表面塗抹法により⁹⁾測定した。また屠殺直後腎組織の一部をとり腎組織内菌数測定を行なつた。最後に腎の一部をとり組織学的検索を行なつた。

III. 結果

1) 標準曲線 図2に示すごとき曲線となつた。

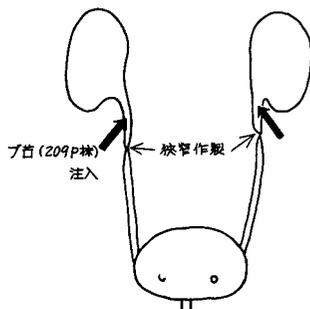
2) 血中濃度 図3に示すごとくであるが、最高血中濃度は 1.90 γ /ml, 1.20 γ /ml であつた。2例ともに通常化学療法剤においてみられるようなピークがなく12時間後にも 1.0 γ /ml 以上の血中濃度を示していた。

3) 実験的腎盂腎炎 3, 5, 8日目の尿中菌数の結果は表1に示すごとくであり、5日目までは全羽 10^5 /ml 以上の菌数を認めたが、8日目には1羽を除いて他の4例は 0/ml となつた。

屠殺後の腎組織内菌数は表2に示すごとく5羽8腎に行なつたが 316/g, 36/g の菌数を認めた各1腎を除き他の6腎のは菌数 0/g であつた。

腎の組織学的検索は5羽8腎に行なつたが、表3に示すごとく結果であつた。そのうち、変化の著明であつた

図1 実験方法



No. III の左 (図 4) とあまり変化のなかつたもの1つ No. I の左 (図 5) の組織像を示す。

図 2 標準曲線

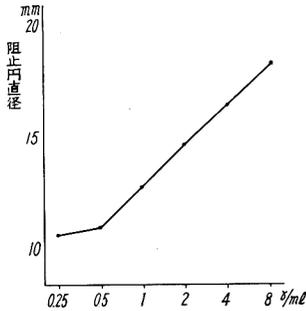


図 3 血中濃度 (家兎)

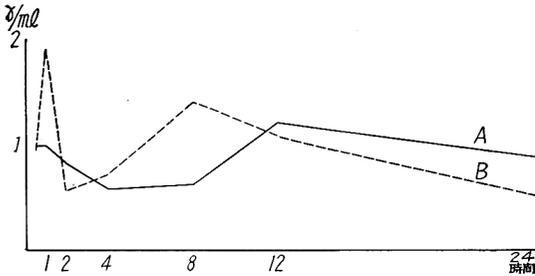


表 1 尿中菌細数 (/ml)

No.	3	5	8
I	>10 ⁵	>10 ⁵	0
II	>10 ⁵	>10 ⁵	0
III	>10 ⁵	>10 ⁵	>10 ⁵
IV	>10 ⁵	>10 ⁵	0
V	>10 ⁵	>10 ⁵	0

表 2 腎組織内菌数 (/g) (8日目屠殺)

No.	右	左
I		316
II	0	0
III	0	0
IV	36	0
V		0

表 3 腎組織所見

No.	右	左
I		皮質の一部に軽い細胞浸潤あり
II	腎盂粘膜下に軽い細胞浸潤あり	髓質に軽い細胞浸潤あり
III	皮質に軽度の細胞浸潤あり、腎盂粘膜下にも細胞浸潤を認む	髓質にも軽い細胞浸潤あるが腎盂粘膜下に著明な細胞浸潤を認む
IV	髓質にごく軽度の、腎盂粘膜下に軽度の細胞浸潤を認む	腎盂粘膜下に軽い細胞浸潤あり
V		腎盂粘膜下に軽い細胞浸潤あり

図 4 腎盂粘膜下の著明な円形細胞浸潤を認む (82×) No. III の左

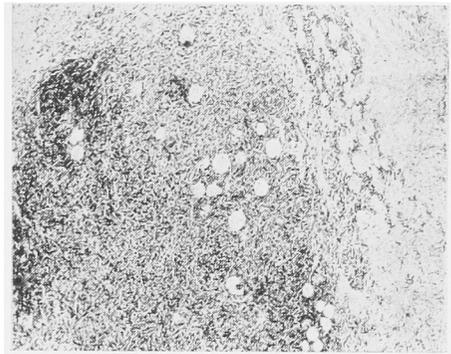
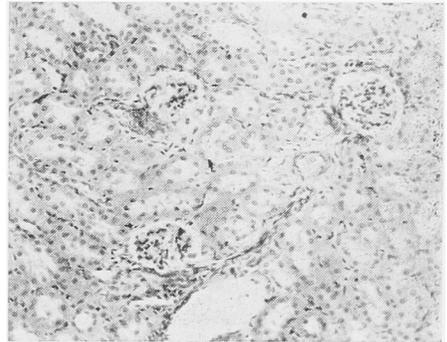


図 5 皮質に軽度の円形細胞浸潤を認む (164×) No. I の左



IV. かんがえ

最近、尿路感染分離菌としてはグラム陰性桿菌、それも緑膿菌や変形菌を始めとする、いわゆる薬剤耐性グラム陰性桿菌の出現率が増加している。われわれもこのことについては、すでに詳しく報告しているが⁵⁾、その治療は容易なものではない。それに反比例して確かに球菌系の感染症は減少している。だが全く消失したわけではなく、薬剤耐性のものが多く認められている。すなわち、薬剤耐性の球菌感染症は相対的に増加しているとも考えられる。またグラム陰性桿菌との混合感染菌としてもかなり分離されている。要するに球菌性尿路感染症は余り増加してはいないが、なおざりにすべきものではないと考えられる。

結石や腫瘍などのいわゆる泌尿器科の合併症を有する腎盂腎炎、いいかえれば尿路通過障害を伴う腎盂腎炎を、われわれは多く経験している。それら合併症は除去されなければいけないが、いろいろな事情で直ちに除去できないこともありうる。化学療法のみで経過をみなくてはならないことも多い。

膀胱頸部、すなわち下部尿路通過障害を作製し各種細菌を膀胱内に注入しても、必ずしも上部尿路感染を惹起するものではなく、感作などの前処置が必要であることは檜橋⁶⁾が報告した。今回は上部尿路すなわち尿管の上部に狭窄を設け、ブ菌を注入してみた。このようにすれば腎感染を家兎に惹起せしめることは、すでに多くの人に認められているが日高¹⁾も同様の結果を報告した。

以上のことを参考にして、上部尿路通過障害を伴う腎感染を作製し EDC を投与することとした。

尿中菌数の推移をみた結果(表1)をみると、No. III のみ8日目すなわち屠殺時まで 10^5 /ml 以上の菌数をみたのみで、他は8日目には 0/ml となっている。尿中菌数測定が尿路感染診断に大きな価値を有するとされている^{2,8)}。この結果より EDC の有効率を出すとするならば 80% ということになる。しかし屠殺後の腎組織内菌数をみると(表2)、No. I と No. IV にかなり認められている。臓器内菌数あるいは膿瘍の大きさから抗生物質の効果を判定する方法は多くの報告がある^{3,4,7)}。尿中菌数 10^5 /ml 以上であった No. III は左右腎組織内菌数ともに 0/g であった。尿中菌数が必ずしも腎感染の正確な表示でなく、あくまでも補助診断の1つであること⁹⁾がこれからも判明する。

尿中菌数、腎組織内菌数両者を併せ考えると、EDC 投与により一応ブ菌の増殖は抑制され、感染の進行は停止したと考えても大きな誤りではない。

組織学的検索をみると(表3)尿中細菌が屠殺時まで 10^5 /ml 以上を認めていた No. III (図4)が最も変化が高度であり、腎盂粘膜下の高度の円形細胞浸潤が認められている。他は軽度の細胞浸潤が腎盂粘膜、腎盂、時に皮質に認められているのみである。

組織学的変化は約1週間の経過であるので急性であるのは当然だが、1例を除きあまり高度の変化を来していない。5羽ともに8日目屠殺時まで生存したことを考え合わせると、EDC が投与初期よりかなり効果を示したと考えられる。なお完全な水腎様変化を尿路狭窄により作製するには、かなりの長期間を要するとされている。ゆえに今回は組織学的に水腎様変化はあまりみられていない。

次に本剤の血中濃度の推移をみると、わずかに2羽に行なつたのみであるが、1羽にはピーク様のものが投与30分目にみられた。しかしそれも著明なものではなく、他の1例とともに12時間目まで 1.0γ /ml 以上の濃度を保ち、24時間目にもかなりの濃度を認めている(図3)。他の抗生物質とかなり異なつた推移を示してい

る。

ブ菌に対する最小発育阻止濃度は約 $0.78 \sim 1.0 \gamma$ /ml とされている¹⁰⁾が、これより考えて本剤の 2 mg/kg の1日1回投与は充分、その目的を達していると思われる。尿中排泄率の測定を行なっていないので速断はできないが、連続投与を行なえば蓄積傾向を示すのではないかと考えられる。特に腎機能が障害されているものに使用するとその傾向はさらに強くなるのではないかと考えられる。

以上のことをまとめてみると、家兎のブ菌性実験的腎盂腎炎には EDC がかなり有効であつたと要約することができ、長時間かなりの血中濃度を保つことから、腎不全時の投与に関しては、今後なお一層の慎重な検討が必要と思われる。

V. ま と め

1. 家兎を用い上部尿路狭窄によるブ菌性実験的腎盂腎炎を作製し、EDC 1日 2 mg/kg を連続7日間投与し8日目に屠殺した。
2. 病理組織像は1例を除きごく軽度であつた。
3. 尿中菌数は全羽5日目まで 10^5 /ml 以上であつたが8日目には組織変化の高度であつた1羽のみ 10^5 /ml 以上であり他は 0/ml であつた。
4. 腎組織内菌数は5羽8腎中2腎に認められ、他の6腎は 0/g であつた。
5. 以上より家兎のブ菌性実験的腎盂腎炎には EDC がかなり有効であつたと考えられる。
6. EDC の血中濃度は著明なピークを示さず、長時間同程度の濃度を示す腎不全時の蓄積傾向については今後の慎重な検討が望まれる。

Enduracidin を提供して頂いた武田薬品に対し感謝する。

本論文の要旨は第14回日本化学療法学会東日本支部総会で報告した。

参 考 文 献

- 1) 日高正昭・他：第15回日本化学療法学会総会
- 2) KASS E.H.: Tr. A. Am. Physicians 69: 56, 1956.
- 3) 松本卓司: Chemotherapy 11: 312, 1963.
- 4) McCUNE R. et al.: J. Immunol. 85:447, 1960.
- 5) 百瀬俊郎・他：皮と泌 29: 827, 1967.
- 6) 檜橋勝利: 日泌尿会誌 58: No. 11, 1967.
- 7) SHILO, M.: Brit. J. Exp. Pathy. 45: 187, 1964.
- 8) 占部慎二: 日泌尿会誌 57: 236, 1966.
- 9) 占部慎二: 日泌尿会誌 57: 250, 1966.
- 10) B-77 に関する参考資料: 武田薬品, 1967.

THE EFFECT OF ENDURACIDIN IN EXPERIMENTAL PYELONEPHRITIS

TOSHIRO MOMOSE, JOICHI KUMAZAWA, KATSUTOSHI NARAHASHI & MASAOKI HIDAKA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

(Director: Prof. T. MOMOSE)

Basic studies were carried out on enduracidin (EDC), a new antibiotic, in the field of urology and the following observed.

- 1) The blood concentration reached a maximum of 1.9 mcg/ml following a single intramuscular injection of 2 mg/kg of EDC in healthy, mature, male rabbits weighing *ca.* 3 kg and a level of over 1.0 mcg/ml was still present after 12 hours.
- 2) Experimental pyelonephritis was produced in rabbits by inoculation with *Staph. aureus* and EDC then administered intramuscularly in a dose of 2 mg/kg/day for 7 days from the day after infection. The bacterial count in urine was followed during treatment and on the 8 th day, the animals were sacrificed and the bacterial count and histological changes in the kidney examined.
- 3) The bacterial count in the urine was over 10^8 /ml up to the 5 th day of treatment with EDC in all 5 animals but on the 8 th day, no bacteria could be found in the urine except in one case.
- 4) Eight kidneys of 5 animals were examined and a bacterial count of 316/g and 36/g was obtained in 2 kidneys but was zero in the remaining 6 kidneys.
- 5) A prominent histological change was found in only 1 of the 8 kidneys examined. The changes in the others were mild.