

Enduracidin の血中ならびに眼内移行に関する実験的研究

生井 浩・鬼木信乃夫 漆島克人

九州大学眼科

I 緒 言

抗生物質の大部分は外国で開発されたものであるが、わが国において分離された数少ない抗生物質の1つとして Enduracidin (EDC) がある。その血中および眼内移行について基礎的研究を行なったので、ここにその結果を報告する。EDC は西宮市の土壌サンプルから分離された *Streptomyces fungicidicus* No. B 5477 の菌体から得た抗グラム陽性物質で、試験管内で葡萄球菌に対する完全発育阻止濃度は 1 mcg/ml とされている。

II 実験方法

実験には体重 2 kg の家兎 15 羽を選び、それを 3 群に分け 5 羽ずつとし、第 1 群では Enduracidin 2.5 mg/kg 1 回筋注、第 2 群では 5 mg/kg 1 回筋注、第 3 群では 4 mg/kg を 5 日間にわたり毎日筋注した。第 1 群および第 2 群では注射後 2, 4, 6, 8 時間後、第 3 群では 24 時間毎に計 5 回耳翼静脈から採血し、同時に眼房水 0.4 ml を採取した。かくして Enduracidin の血中濃度および眼房水濃度を経時的に測定した。

房水濃度の測定には Enduracidin 筋注 2 時間後に右眼の房水を、次いで 4 時間後に左眼の房水を採取し、さらに注射 6 時間後に再び右眼の房水を、8 時間後に左眼の房水を採取してそれぞれの薬剤濃度を測定した。その結果、両眼ともに第 1 回の房水採取 4 時間後、再び房水が採取されたことになり、初回採取のための影響も考えられるので、別の家兎の Enduracidin 筋注 6 時間後に右眼、8 時間後に左眼の房水を採取してそれぞれの Enduracidin 量を測定し、それらの値を参考とすることも行なった。

人体実験として正常健康人 5 人を選び、(平均体重 50 kg)、まず同一人に対して 1 mg/kg (=50 mg/2 ml) 1 回筋注、2 mg/kg (=100 mg/4 ml) 1 回筋注による実験を行ない、次で 1 mg/kg 5 日間連続筋注の実験を実施した。1 回筋注の際は、注射後 1, 2, 4, 6 および 24 時間目の 5 回にわたり採血し、5 日間連続投与の際には 24 時間毎の 5 回にわたり採血し、Enduracidin の血中濃度を経時的に測定した。

なお、これらの体液中の Enduracidin 量の測定には

生物学的測定法、すなわち鳥居・川上重層法を用い、検定菌としては枯草菌 PCI 219 を使用した。

III 実験成績および考按

(1) Enduracidin の血中濃度

正常家兎の血中濃度は、第 1 群すなわち 2.5 mg/kg 筋注の場合には、注射 4 時間後に最高値 2.67 mcg/ml を示し、第 2 群すなわち 5 mg/kg 筋注の場合には注射 2 時間後に最高値 2.91 mcg/ml を示し、両群とも経時的に血中濃度は減少したが、しかし注射 8 時間後もなお 1 mcg/ml 程度の値を維持した。従つて Enduracidin 筋注の際、その血中濃度の保持は良好で、2 倍量の投与によりその血中量も増していることが分つた(表 1 および図 1)。このことは本剤を開発した武田研究所の基礎実験の結果とも一致した。

次に、第 3 群すなわち 4 mg/kg 5 日間連続投与の場合には、注射後第 1 日目から完全発育阻止濃度 (1 mcg/

表 1 家兎における Enduracidin 筋注後の血清濃度 (mcg/ml)

投与量	血 清 濃 度			
	2 時間	4 時間	6 時間	8 時間
2.5 mg/kg	1.06~1.52 (1.34)	2.33~3.10 (2.67)	1.09~1.30 (1.32)	0.66~1.33 (1.09)
5 mg/kg	2.33~3.50 (2.91)	2.18~2.72 (2.50)	2.30~2.69 (2.50)	1.30~1.63 (1.50)

() 内 5 羽平均値

図 1 血清濃度(家兎) 1 回投与(筋注)

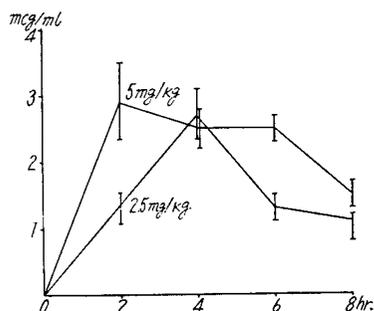
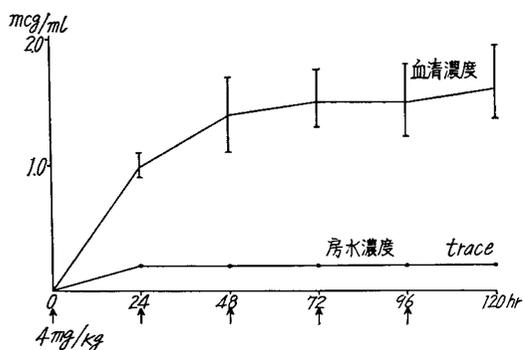


表 2 家兎における Enduracidin 連続投与後の血清濃度および眼房水濃度 (mcg/ml)

	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
血清濃度	0.91 ~1.10 (0.99)	1.11 ~1.70 (1.40)	1.30 ~1.76 (1.50)	1.22 ~1.81 (1.50)	1.36 ~1.94 (1.60)
眼房水濃度	trace	trace	trace	trace	trace

() 内 5 羽平均値

図 2 家兎における連続投与 (4 mg/kg, 1 回 5 日間)



ml) が得られ、その後徐々に血中濃度が上昇していき、蓄積効果が証明された (表 2 および図 2)。

人体における血中濃度は 1 mg/kg 筋注の場合も 2 mg/kg 筋注の場合もともに 1 時間後血中濃度がほぼ一定値 (0.38~0.41 mcg/ml) に達したが、しかしその後経時的な変化がみられず、どの時間における値も 0.40 mcg/ml 以下であり、2 倍量投与による血中濃度差が全く認められなかつた。このことは家兎にくらべて投与量が少なかつたためと思われる (表 3 および図 3, 4)。ただ京都府立医大産婦人科教室によつて出されたデータによると、10 mcg/ml 投与にて 1.7 mcg/ml 以上の移行を認めている。

次に 1 mg/kg 5 日間連続投与の場合には、注射後第 1 日目に血中濃度値が 0.30 mcg/ml であるが、その後徐々に上昇し、蓄積効果が認められた。しかし 5 日目に到つてもなお 0.40 mcg/ml 以下で発育阻止濃度 (1 mcg/ml) には達しなかつた (表 4 および図 5)。一方、京都府立医大産婦人科のデータでは 2 mg/kg 連続 4 日間投与にて蓄積効果が認められ、5 日目で 1.84 mcg/ml に達している。

以上の人体実験の結果からわかるように、人体では 2 mg/kg の投与量でも血中濃度が低く、完全発育阻止濃度を得ることができなかつた。家兎の実験データをそのまま人体にあてはめることはできないが、完全発育阻止

表 3 人体における Enduracidin 筋注後の血清濃度 (mcg/ml)

投与量	血清濃度				
	1時間	2時間	4時間	6時間	24時間
1mg/kg (50mg/ 2ml)	0.38 ~0.41 (0.40)	0.37 ~0.41 (0.38)	0.36 ~0.41 (0.39)	0.37 ~0.39 (0.38)	0.34 ~0.36 (0.35)
2mg/kg (100mg/ 4ml)	0.38 ~0.41 (0.39)	0.37 ~0.41 (0.38)	0.39 ~0.41 (0.40)	0.38 ~0.42 (0.39)	0.35 ~0.39 (0.37)

() 内 5 人平均値

図 3 ヒトにおける血清濃度 50 mg/2 ml (1 mg/kg) 1 回投与 (筋注)

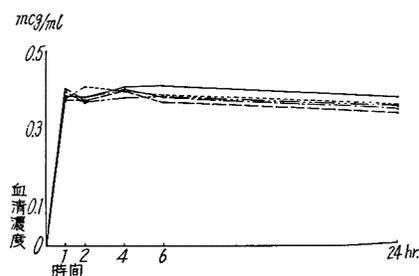
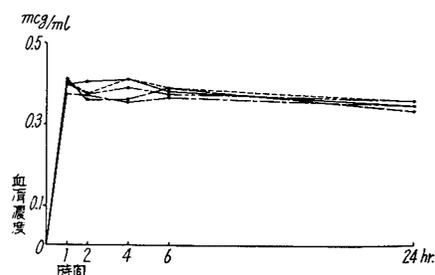


図 4 ヒトにおける血清濃度 100 mg/4 ml (2 mg/kg) 1 回投与 (筋注)



濃度 1.0 mcg/ml を得るためには、連続投与実験の成績から 4 mg/kg の投与量が必要だということになる。従つて現在試用中の注射液 25 mg/ml の含有量では、8 ml の筋注を必要とすることになり、これは実際問題として不可能であるので、1 ml 当りの含有量を増加する必要がある。

なお、筋注直後の局所痛は全く認めなかつたが、翌日硬結を来した例では、持続する痛みを来した。従つて注射実施後、局所を充分むむ必要がある。2 mg/kg の際には、体重 50 kg の人で本剤を 100 mcg/4 ml 注射することになり上腕部への筋注は無理であつた。

(2) Enduracidin の眼房水濃度

正常家兎の眼房水濃度については、第 1 群 2.5 mg/kg

表 4 人体における Enduracidin 連続投与後の血清濃度 (mcg/ml)

	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目
血清濃度	0.28 ~0.32 (0.30)	0.28 ~0.35 (0.31)	0.28 ~0.36 (0.32)	0.31 ~0.46 (0.37)	0.27 ~0.40 (0.36)

() 内 4 人平均値

図 5 ヒトにおける血清濃度 50 mg/2 ml (1 mg/kg) 5 日間連続投与 (筋注)

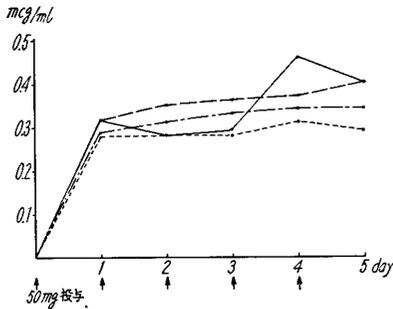
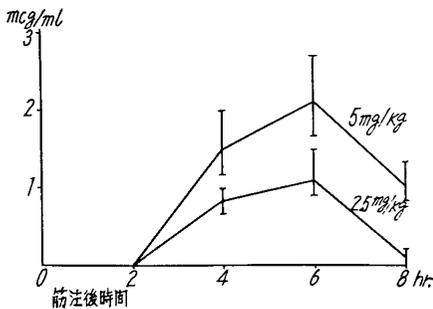


表 5 家兎における Enduracidin 筋注後の眼房水濃度 (mcg/ml)

投与量	眼 房 水 濃 度			
	2 時間	4 時間	6 時間	8 時間
2.5 mg/kg	0	0.66~1.00 (0.75)	0.91~1.50 (1.09)	trace
5 mg/kg	0	1.15~2.00 (1.49)	1.66~2.69 (2.09)	0.85~1.33 (1.00)

() 内 5 羽平均値

図 6 房水濃度 (家兎) 1 回投与 (筋注)



1 回筋注, 第 2 群 5 mg/kg 1 回筋注の 2 つの場合ともに, 注射 2 時間後には本剤は全く房水中に移行しておらず, 4 時間後に到つて始めて出現し, 6 時間後に最高値 (第 1 群 1.09 mcg/ml, 第 2 群 2.09 mcg/ml) を示した。しかし 8 時間後には痕跡ないしはなほだしい低値になつた。すなわち, 眼内移行は血中移行に比しかなり遅れ, しかも本剤が前房から急速に排泄されるので, この薬剤の房水中維持は余り良好とはいえない (表 5 および図 6)。

次に第 3 群 4 mg/kg 5 日間連続投与で例では, 本剤の眼内移行が悪いことが一層明らかとなつた (表 2 および図 2)。すなわち第 1 日目から第 5 日目まで, どの測定値も痕跡程度で, 蓄積効果も認められなかつた。これは第 1 群および第 2 群の実験結果からわかるように, 本剤が房水から急速に排出されるため, 1 日 1 回の筋注では眼内の移行は期待できず, 1 日に頻回 (4 回) 投与しなければならぬことになる。

IV 結 語

家兎および人体を用い Enduracidin 筋注の際の血中濃度および眼内移行量を経時的に検討した。血中濃度は家兎の場合, 2.5 mg/kg 1 回投与では 4 時間値 (2.67 mcg/ml) に, 5 mg/kg 1 回投与では 2 時間値 (2.91 mcg/ml) に最高値が得られ, 8 時間後にもなお移行が認められた。また 4 mg/kg 連続 5 日間投与の場合には, 第 1 日目から移行が認められ, その蓄積効果も認められ, 血中の持続が良好であつた。

しかし, 人体の場合には投与量が少なかつたためか, 1 mg/kg および 2 mg/kg 1 回投与の何れの場合も高値が得られず, どの時間における血中濃度の値も 0.40 mcg/ml 以下であつた。1 mg/kg 連続 5 日間投与の場合には蓄積効果は認められたが, 5 日目に到つてもなおわずか 0.40 mcg/ml 以下であつた。

すなわち, 完全発育阻止濃度を得るには現行の注射液 25 mg/ml では 8 ml も筋注せねばならない。従つて 1 ml 当りの含有量を増加すべきである。

家兎の場合, 眼内移行は血中移行に比してかなり遅れ, 2.5 mg/kg 投与の場合も, また 5 mg/kg の場合もともに 6 時間値が最高で, 注射 8 時間後に到ると痕跡程度となつた。4 mg/kg 5 日間連続投与の場合には, 本剤の房水中からの排出が早いいためか, どの値もみな痕跡程度の値を示したにすぎなかつた。

PENETRATION OF ENDURACIDIN INTO BLOOD AND AQUEOUS HUMOR

HIROSHI IKUI, SHINOBU ONIKI & KATSUTO URUSHIMA

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan

The experiments in rabbits and adults were made to assess the contents of enduracidin in the blood and the aqueous humor after intramuscular injection.

Four hours after injection of a single dose of 2.5 mg/kg and 2 hours after injection of a single dose of 5 mg/kg, the highest plasma levels in rabbits were 2.67 mcg/ml and 2.91 mcg/ml respectively. The daily levels in the blood in rabbits given in a daily dose of 4 mg/kg for 5 days showed gradual increase and finally reached 1.60 mcg/ml.

The effective blood level in adults was scarcely found after both injection of a single dose of 1 mg/kg and 2 mg/kg.

Eight hours after both injection of a single dose of 2.5 mg/kg and 5 mg/kg, the highest aqueous humor levels in rabbits were 1.09 mcg/ml and 2.09 mcg/ml respectively and declined rapidly. The daily variations in the aqueous humor in rabbits given in a daily dose of 4 mg/kg for 5 days were not assayed because of minimal intraocular penetration.