

Enduracidin の基礎的および臨床的研究

—とくにその体内動態についての検討—

真下啓明 加藤康道・田中一志・松井克彦

北海道大学医学部第二内科

Streptomyces fungicidicus No. B 5477 からつくられた塩基性ポリペプチド型抗生物質 Enduracidin (EDC) について基礎的検討、とくにその体内動態についての検索をおこない、また臨床的検討をおこなった。その詳細は次のとおりである。

I. 病巣分離黄色ブドウ球菌に対する抗菌力

実験方法と結果

当院の各種疾患患者から分離したコアグラゼ陽性ブドウ球菌58株を用い、Heart-infusion 寒天培地 (pH 7.0) による平板希釈法で Tryptosoy Broth 24 時間培養菌液 1 白金耳を塗抹し 37°C 18 時間培養ののち判定した。抗生剤濃度系列は 100 mcg/ml から 2 倍希釈で 0.1 mcg/ml までである。

表1のように 1.6 mcg/ml で全株の 96% が、また 3.2 mcg/ml では 100% が阻止され、高度耐性株はみられなかった。各菌株の最小阻止濃度値の分布を正規分布とみなすと、全株の感受性平均値は 0.52 mcg/ml、標準偏差は 1.18 であり、菌株による MIC 値のバラツキは小さい。

II. EDC の体内濃度測定法

実験方法

重層法による体内濃度測定の可否を検討するため次の処方による培地を用い、buffered salt solution (BSS) pH 7.0 および血清により希釈系列を作製し、重層後 4°C 4 時間予備拡散させた場合と、しない場合につき阻止帯長の差をしらべた。

培地 . 1.3% 普通寒天培地 (pH 7.2) 100 ml

Table 1 Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to enduracidin (58 strains)

M.I.C. (mcg/ml)	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3
No. of strains inhibited	19	19	12	6	2	

Plate dilution method using heart infusion agar
mean: 0.52 mcg/ml standard deviation: 1.18

脱線維素血液 7 ml
10 倍希釈菌液 (溶連菌 S-8 株) 1 ml

実験結果

図1のように予備拡散をおこなわぬ場合には測定可能ではあるが阻止帯長は短縮し、標準直線の傾斜もゆるやかであるが、予備拡散をおこなうと阻止帯長の測定が容易となる。

この場合、最小測定濃度は 0.02~0.04 mcg/ml 程度となる。また血清により阻止帯はいずれの場合もやや短縮する。これから血清蛋白との結合率を概算すると 20~30% となる。以下の実験では血中濃度測定には血清を、尿その他の体液測定には BSS を用いて標準希釈系列を作製し、また胆汁濃度測定には胆汁を BSS で 10 倍に希釈して同様標準系列を作製した。

III. ヒトに筋注後の血中濃度と尿中排泄

実験方法と結果

腎障害のない臨床例 3 名に EDC を 100 mg 1 回筋注後 24 時間まで採血し、また蓄尿してその抗菌力を測定した。血液は血清を分離し、尿は BSS で 10 倍希釈して測定した。

表2のように血中濃度は投与後 24 時間まで平均 0.4~0.3 mcg/ml で、明らかなピークは認められない。また尿中排泄量も 24 時間までに平均 2.7 mg で投与量の 2.7% にすぎない。

Fig. 1 Effect of serum and preliminary diffusion on inhibition zone

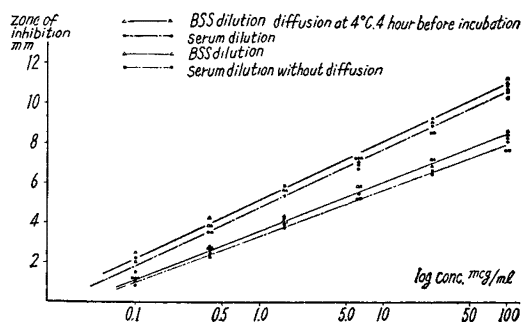


Table 2 Blood level and urinary excretion of enduracidin following single 100 mg intramuscular dose in patients without renal failure (mean of 3 patients)

blood level						
hrs	2	4	6	8	12	24
mean (mcg/ml)	0.26	0.39	0.35	0.32	0.35	0.30
range	0.4~0.14	0.76~0.15	0.4~0.32	0.4~0.26	0.46~0.26	0.46~0.18
urinary excretion in 24 hours				2.70 mg	2.7%	
				4.51~0.64		

Table 3 Recovery rate of EDC from rat tissue homogenate

	blood	liver	kidney	lung	muscle	spleen
acetone* extraction (%)	100	110	101	120	125	105
BSS extraction	71	25	7.5	23	13	5.0

* duplicate

IV. ラットに筋注時の組織内濃度

1) 回収実験

実験方法と結果

Wistar 系ラットの各臓器組織 1g を磨碎し、BSS と EDC を加えて 5 倍稀釈し、最終 EDC 濃度 100 mcg/ml としたものの遠心上清を測定した。

また同様に磨碎した組織 1g に BSS 1 ml と EDC の 100 mcg/ml 溶液 1 ml を加え、さらにアセトン 3 ml を加えて振とう後 4°C に 24 時間放置したものの遠心上清 1 ml を減圧濃縮し最終的に 5 ml に BSS で補整したものを同様に重層法で測定した。後者の標準直線は EDC の標準稀釈系列各 1 ml を全く同様に処理したもので測定作製した。

なお、HCl により pH を 4.0 に低下して抽出する方法と pH 7.0 で抽出する方法では回収率に差がないのと、HCl を加えた場合最終的に pH を 7.0 に補整する操作が複雑なため、抽出時の pH は 7.0 としておこなった。

表 3 のように BSS による抽出法ではその回収率は血液をのぞききわめて低く 20~

10% にすぎない。しかしアセトン抽出法ではほぼ 100% を回収できる。この場合最終稀釈倍数は 30 倍となるが、図 2 のように標準系列は対数濃度に対して直線となり、しかも BSS 稀釈によるものとほぼ平行するので、アセトン抽出による力価の低下はおこらないと考える。

2) 本実験

実験方法と結果

各群 6~3 匹の Wistar 系ラットに EDC を 20 mg/kg 筋注し、2, 4, 6, 8, 24 時間後に放血致死させ、各組織をとり出して 2 分し、一方をアセトン抽出に、他方を BSS 抽出にあてた。

また 2, 4, 24 時間目に注射側の下肢の全筋肉を剔出し、アセトン抽出法で残存抗生剤の全量を測定した。

Fig. 2 Standard curve for acetone extraction

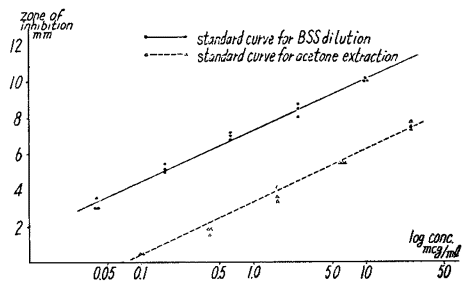


Table 4 Concentration of EDC in the rat tissue (20 mg/kg i.m.) (BSS extraction) mean of 6 rats

	plasma	liver	lung	kidney	muscle	muscle in inj. site*
2h.	2.5	0.48	0.58	0.4	0.38	9.0
4	2.3	0.75	2.7	0.32	0.33	25
6*	3.7	0.60	0.65	0.30	0.15	9.0
8*	3.2	0.30	0.65	0.45	0.20	4.0
24	2.8	0.52	1.60	2.60	0.28	2.5

* mean of 3 rats

Table 5 Concentration of EDC in the rat tissue (20 mg/kg i.m.) (acetone extraction) mean of 6 rats

	plasma †	liver	lung	kidney	spleen	muscle	muscle in inj. site	total of EDC* recovered from injected site
2h.	2.5	2.0	20	12.7	6.0	5.6	240	272 13%
4	2.3	1.3	15	14.5	4.6	3.1	302	732 30
6*	3.7	1.9	7.6	4.0	2.0	4.0	360	
8*	3.2	3.0	4.4	7.6	1.4	1.4	380	
24	2.8	9.8	19	38	8.5	1.3	206	560 21

* mean of 3 rats

† BSS extraction

表 4,5 のように BSS 抽出では組織内濃度は血中濃度の数分の 1 であるが、腎濃度は時間の経過とともに高まる傾向がある。注射部位には 10 mcg/ml 程度が証明された。しかし、アセトン抽出法では組織濃度は血中濃度より高く、時間の経過とともにいずれの組織でも次第に高まる傾向がありとくに腎濃度が高い。注射部位には 200~400 mcg/ml が証明され、24 時間後にも著明な低下はみられない。また注射部位に残存する EDC 量は投与量の 10~30% であった。

V. イヌに静注および筋注時の EDC の動態分析

実験方法

チオペンタール Na で麻酔した 3 匹の成犬に EDC を 5 mg/kg 静注し、8 時間目まで採血採尿し、さらに 1 週間後に同量を筋注して 6 時間目まで採血採尿して測定した。これらの値から静注、筋注時の血中濃度面積と尿中回収率をまとめ、さらに静注時の血中半減時間、分布容積と腎クリアランス値および各減少率をもとめた¹⁾。また投与量から血中に存在する概略の量と尿中に排泄された量を差引いた値を求め比較した。さらに筋注後 6 時間目の各組織を前項のように BSS とアセトンで抽出し、組織内濃度を求めた。

実験結果

i) 静注、筋注時の血中および尿中濃度、尿中排泄量を表 6 に示した。筋注では血中濃度、尿中排泄量ともいちじるしく低いが、静注では高く、また尿中回収率も投与量の 20% である。これから求めた血中濃度面積は静注時 40.6 mcg·hr、筋注時 5.6 mcg·hr でその比は 0.14 であり、また尿中回収率はそれぞれ 20%、1.9% でそ

Table 6 Cross-over study of the blood level of enduracidin following single 5 mg/kg intravenous and intramuscular administration in 3 dogs

blood level study								
	1/2	1	2	3	4	6	8 hrs.	
intravenous (mcg/ml)	22.3	13.1	5.4	4.4	2.2	1.1	0.9	
intramuscular	0.8	1.0	0.85	0.8	0.8	0.7		

urinary excretion study							
	1	2	3	4	6	8 hrs	recovery
intravenous (mcg/ml)	4.0	51	111	50	30	29	1.01 mg/kg (8 hrs.)
intramuscular	0.9	3.9	4.8	12.7	1.9		0.10 mg/kg (6 hrs.)

の比は 0.1 となり、血中濃度面積の比とはほぼ一致する。

ii) 静注時の血中半減期は平均 2.7 時間で、血中から除去される値は 3.3 ml/min/kg であり腎クリアランスは 0.67 ml/min/kg であった。この値から求めた減少率は血中からのそれ (Ks) は 0.27、腎からのそれ (Kr) は 0.05 でこの差 0.21 は腎以外の機序により代謝される率をあらわす(表 7)。

iii) さらに静注、筋注後 6 時間目に全血液中に含まれる EDC 量を血中濃度×推定血液量で概算し、尿中排泄量との和を求めて、この和を投与量から差引いた値を表 8 に示した。この値は組織中に含まれる量と代謝された量をあらわすが、筋注では投与量の 96.7%、静注では 83.7% で、この差 13% は筋注局所に残存している EDC の量をあらわすと考える。

iv) 筋注 6 時間目の組織濃度は表 9 のように BSS 抽出では血中濃度と同程度であるが、アセトン抽出では血中の 10~5 倍で、とくに注射部位には 300 mcg/ml 以上が証明された。

Table 7 Clearances and rates of removal of enduracidin in the dog in 8 hours

	body weight kg	half-life hr.	clearance from serum kidney (ml/min/kg)		rate of removal from serum kidney (Ks) (Kr)		Ks-Kr
mean	15.2	2.7	3.26	0.67	0.27	0.054	0.22
range	22~11	3.5~2.2	4.2~2.7	0.9~0.4	0.32~0.20	0.07~0.04	0.27~0.16

cf in the dog = 4.3 ml/min/kg

Table 8 Distribution of EDC in the dog

	I	II	III	I-(II+III)	
route of adm.	dose	present in blood	excretion in urine		
i.v.	5mg/kg	2.4%	14.7	83.7	A
i.m.	〃	1.4	1.9	96.7	B

B-A = 13.0%

Table 9 Tissue concentration of EDC following 5 mg/kg intramuscular dose (6 hrs)

	liver	kidney	lung	spleen	muscle	muscle in inj. site
acetone extraction	7.0	12.3	3.9	3.9	13.8	330
BSS extraction	0.7	0.35	0.3	0.35	0.4	67
ratio	0.1	0.03	0.08	0.08	0.03	0.2

Table 10 Blood level, biliary and urinary excretion of enduracidin following 5 mg/kg dose in the dog

Intravenous study							
	1	2	3	4	5hr	recovery	%
blood level	22	10	7.0	3.0	2.6		
bile conc.	15.0	13.0	3.0	2.0		0.03 mg	0.04%
urine						3.51 mg	4.7%

Intramuscular study

	1	2	3	4	5hr	recovery	%
blood level	0.3	0.48	0.24	0.24	0.20		
bile conc.	0.6	1.5	2.0	3.0	1.0	0.02mg	0.03%
urine						0.70mg	1.2%

Table 11 Protein binding of enduracidin

origin of serum	method	per cent of serum	concentration of EDC (mcg/ml)		
			100	10	1.0
bovine	cellophane-bag dialysis*	50	10.6	4.8	24.7
		25	11.2	25.8	9.8
		12.5	4.1	23.2	7.0
bovine	ultracentrifugation	50	85.6	71.1	50
		25	89.3	75.8	

* duplicated, 4°C. 72 hours.

55,000 rpm (225,300 g) 6°C 4.5 hrs.

VI. イヌの胆汁中排泄

実験方法と結果

チオペンタール Na で麻酔したイヌを開腹後、胆のうを結紮して総胆管にポリエチレン管を挿入して、前項と同様に EDC を 5 mg/kg 筋注または静注し、経時的に血液、胆汁および尿を採取し、尿および胆汁は BSS で 10 倍稀釈して測定した。

表 10 のように各 1 例であるが、いずれも胆汁濃度は低く、回収率も低い。胆汁からのクリアランスは 0.001 ml/min/kg でほとんど無視できる値である。

VII. EDC の蛋白結合率および赤血球への吸着率

実験方法

i) ウン血清を用い、セロファン嚢透析法で 50, 25 および 12.5% 血清を内液とし、BSS を外液として 4°C 72 時間透析したのち、外液の残存 EDC 力価を測定した²⁾。外液中 EDC 濃度は 100, 10, および 1.0 mcg/

ml とした。

また 50%, 25% ウン血清に EDC を溶解後、6°C で 55,000 r.p.m. (225, 300 g) 4.5 時間超遠心し、上清の EDC 力価を測定した。この場合、上清の残存蛋白をしらべると、ズルフォサルチル酸法で弱陽性であった。

ii) BSS で洗滌した血球のヘマトクリット値を測定し 30, 20 および 10% 浮遊液をつくり EDC を 100, 10, 1.0 mcg/ml になるようにくわえて 37°C 1 時間放置後、上清の濃度を測定し型のように吸着率を求めた²⁾。対照として Erythromycin (EM) を同様に処理し、吸着率をもとめた。

実験結果

i) ウン血清に対する結合率はセロファン嚢透析法では表 11 のように 26~4% の値を示す。また超遠心法ではやや高く、80~50% であつた。

ii) 赤血球吸着率は EDC ではバラツキがみられたが -1.0~1.0 の範囲内にある。対照とした EM では 1.9~1.0 の値を示した。EDC は EM にくらべ吸着率は低い (表 12)。

VIII. EDC の組織との結合および組織による不活性化

実験方法

i) セロファン嚢による透析法で、ラットの肝、腎、肺、脾および筋肉をホモジナイズしたものを嚢内容とし、EDC および EM の結合率をもとめた。透析は 4°C 72 時間おこない、各実験は duplicate した。

ii) Wistar 系ラットの肝スライスを BSS に浮遊させ、EDC を 10, 1.0 mcg/ml になるように加えて 37°C に放置し、2, 4, 24 時間後上清濃度を測定した。

実験結果

i) 表 13 のように EDC はいずれの組織に対しても 90% 以上の結合率を示した。EM では 30% 程度であ

Table 12 Adsorption of EDC and EM to the red blood cell

RBC	30%	20	10
EDC			
100 mcg/ml	1.0	-0.8	-0.3
10	1.0	0.2	0.1
1.0	0.9	0.3	-1.0
EM			
100	1.3	1.7	1.9
10	1.0	1.4	1.0
1.0	1.5		2.5

Table 13 Tissue binding of EDC and EM

	liver	kidney	lung	muscle	spleen
EDC	95.4%	94.1	98.8	95.8	95.0
EM	33.6	30.2	32.0	33.2	

mean of duplicated test
cellophane bag dialysis 4°C 72h

Table 14 Inactivation of enduracidin by the rat liver

EDC conc. (mcg/ml)	time of incubation			
	0	2	4	24 hrs
10	10.2	0.9	1.2	0.9
1.0	0.8	0.12	0.08	0.08

incubation at 37°C

つた。

ii) 表 14 のとおり、2 時間目には上清中の力価は約 1/10 に低下するが、以後 24 時間までそれ以上の力価低下は認められなかつた。

IX. 臨床例に対する EDC の効果

実験方法と結果

表 15 のように 10 例の各種感染症に EDC を 1 日 200~50 mg 分割投与してその効果をしらべた。内訳は肺感染症 8 例 (気管支拡張症 3 例, 肺化膿症 4 例, 急性肺炎 1 例) その他 2 例である。治療前可能なかぎり細菌学的検査を実施した。また治療効果の判定は細菌学的所見と他覚所見および諸検査成績を総合しておこなつた。

全例中有効 5 例, 軽快 1 例, 無効 4 例で, 細菌学的検査の結果不適合例と考えられる症例があつたが, 治療の結果有効であつた (M.T. 例, 49 才)。また適合例と考えられる症例でも無効のものがみられた (S.K. 例, 39 才)。

X. 考案と総括

以上 EDC につき主として基礎的実験をおこない、また臨床検討をくわえた。

EDC の黄色ブドウ球菌に対する抗菌力はすぐれており、全株の 90% 以上が 1.6 mcg/ml で阻止される。その感受性平均値は 0.58 mcg/ml で菌株間の感受性のバラツキは小さく、1960 年に当院で分離したブドウ球菌に対する EM あるいは Mikamycin に匹敵する³⁾。

EDC は経口では吸収されないため、筋注で使用されている。体液内 EDC 濃度の測定には *Bacillus subtilis* ³⁵CI 219 株を用いるカップ法がおこなわれている。これと重層法で測定可能か否かを溶連菌 S-8 株を用い 1.3%

Table 15 Clinical effect of enduracidin

name	age, sex	diagnosis	bacteriological findings	dose, day	effect	notes
K.K.	56 ♂	r. bronchiectasia	<i>α-Streptococ.</i> <i>Neisseria</i> <i>Hemophilus</i>	200mg 9	no effect	
J.I.	82 ♂	r. lung-abscess	<i>Pneumococ.</i> <i>α-Streptococ.</i>	200 19	good	
M.T.	49 ♀	bullae of l. lung	<i>Hemophilus</i> <i>α-Streptococ.</i> <i>Neisseria</i>	200 5	good	
S.S.	37 ♂	l. lung-abscess	<i>Pneumococ.</i>	200 10	good	
K.S.	39 ♂	furuncle of the face	<i>Staph. epider.</i>	50 10	good	
S.K.	39 ♂	acute pneumonia	<i>γ-Streptococ.</i> <i>Neisseria</i>	100 5	no effect	
S.O.	36 ♀	r. bronchiectasia	<i>Pneumococ.</i> <i>β-Streptococ.</i>	200 5	no effect	
K.H.	42 ♂	l. lung-abscess	no sputum	100 26	good	pain in injected site
S.O.	40 ♀	bronchiectasia	G+Cocci <i>Hemophilus?</i>	200 5	fair	
T.A.	31 ♀	suspicion of rheumatic fever	N.T.	100 200 7 15	no effect	

普通寒天培地 (pH 7.2) で検討すると、予備拡散をおこなわぬ場合阻止帯は測定可能ではあるが短縮する。予備拡散によつて阻止帯は延長し、測定が容易になる。阻止帯はまた血清により影響をうけやや短縮するので、血中濃度測定には血清で稀釈した標準系列を使用すべきである。

腎障害のない症例で 100 mg 1 回筋注すると血中では 0.5 mcg/ml 以下の濃度を 24 時間まで持続し、尿中排泄量もきわめて少い。報告によればヒトに 50~100 mg 筋注時の血中濃度は 1 mcg/ml を 24 時間まで持続する例が多い⁴⁾。投与量を 200 mg 以上に増加すれば血中濃度も上昇し 1.5~2 mcg/ml 程度になるといわれる。このことから、EDC の注射局所からの吸収不良、体液内での不活化などが考えられるので、次のように動物実験をおこなつた。

組織内濃度測定には通常生理食塩水または BSS による稀釈抽出法がおこなわれている。しかし EDC では血液をのぞきどの組織でも回収率がいちじるしく低い。これは組織との結合率が高いため通常の方法では遊離しがたいと考えるが、溶解度の高い溶媒、たとえば含水アセトンによる抽出法がおこなわれている。しかし重層法の場合阻止帯はアセトンにより影響をうけるので、抽出法

を変更し、第4項のように抽出操作をおこない測定すると、ほぼ100%を回収しうる。この場合抽出過程でpHを低下しなくとも抽出率には大差がない。この方法でラットの組織内濃度をしらべるといづれの組織も血中濃度と同程度かまたは高く、時間の経過と共に高まる傾向がみられた。とくに腎濃度は高い。また注射部位には24時後投与量の20%が残存しており、吸収の不良であることを示している。通常のBSSによる抽出法では組織内濃度は血中濃度の数分の1にすぎない。これはイヌでも同様であつた。このように組織濃度が高くとも含水アセトンで抽出しなければ遊離しないことはこの組織との結合が強いことを予想させる。

イヌにEDCを静注した場合、筋注にくらべて高い血中濃度を示し、また尿中排泄量も多い。尿中排泄率は血中濃度の函数と考えられるが、この場合静注筋注時とも排泄率は血中濃度面積にほぼ比例しており、このことから筋注時血中濃度の低いのは吸収不良によるものと考えられる。静注時の血中半減時間は2.7時間でKM, Gentamicinよりさらに長く⁵⁾、腎クリアランス値は0.7 ml/min/kgでイヌの糸球体濾過値のわずかに1/6にすぎない。また他の実験でもとめた胆汁クリアランス値も0.001 ml/min/kgで無視できる値である。このように腎および胆汁からの排泄率が低いと血中半減期が延長すると考える。さらに投与後6時間目に組織中に含まれるEDC量を概算すると、筋注では投与量の97%、静注では84%であり、この差13%は注射局所に残存するEDCの概略の量をあらわすと考える。もちろん6時間目の体内分布状態がいずれの場合も同一とみなしてのことである。この時間の組織濃度は投与量から逆算すると5 mcg/ml程度となるが、アセトン抽出法では4~10 mcg/mlの組織濃度を示しており、計算から求めた値と大略一致する。

このようにEDCは投与後その大きい部分が血管外にあると考えられるが透析法でEDCと組織エマルジョンとの結合率をみると、いづれの組織でも90%以上の値を示した。組織濃度の高いといわれるEMでは30%程度である。EDCが組織のどの部分に結合するかは今後の検討にまたねばならないが、単に細胞表面への吸着のみではないと考える。蛋白結合率についても、血清蛋白を用い透析法と超遠心法で検討したが、前者では20%程度であつたが後者では高い結合率を示した。このように透析法で結合率が低いのはEDCのセロファン膜透過性の問題ではないかと考え、透析時間を72時間に延長し、内外液のEDC濃度を測定したが、大差はなかつた。報告によるとEDC投与時のヒト血液を血清および全血を溶血させたものについて抗菌力をみると、いづれ

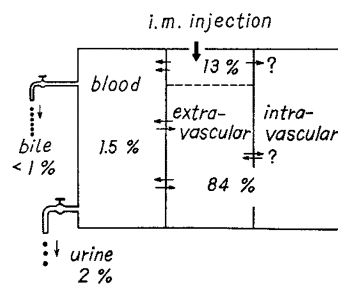
も差をみとめないとのことであり⁶⁾、著者らも同様の成績をえている。

さらにEDCの不活性化については、ラット肝スライスによる不活化実験で最初上清濃度は1/10に低下したが、以後は全く変化しなかつた。最初の低下は組織とEDCの結合によりおこると考える。その理由としてはこの濃度低下の割合はBSS抽出による回収実験の場合の回収率約10%と同一である。このように組織濃度が高くとも、組織に結合し、含水アセトンでなければ抽出できない部分が臨床治療上はたして意味があるか否か疑問である。恐らくBSSで抽出できる部分が実際上意味をもっていると考えられる。このように組織との親和性の高い抗生剤としてはNovobiocin, Macrolide諸剤があるが、NBでは酢酸エチルを用いなければ抽出率がきわめて低い⁷⁾。NBは副作用とくにアレルギー性副作用および肝障害発生率が高いことが知られており、組織蛋白との結合率が高いことと関連があるか否か興味ある問題である。堀内ら⁸⁾によるとEDCはウサギに対し強い抗原性をもち、またこの抗体の結合基はEDCの抗菌力と密接な関係があると推定しているが、組織との結合率がいちじるしく高いこととあわせ考えると、きわめて興味がある。

以上を総括すると、EDCは筋注時注射部位からの吸収が不良であり、また組織との結合率が高く親和性が大きいと考えられ、このため組織内濃度は高く、血中のEDCも再び組織に結合する可能性が大きい。また腎および胆汁からの排泄率もいちじるしく低く、とくに胆汁への排泄は無視できる。さらに体内での不活性もすくない。これが筋注時低い血中濃度を長時間持続する理由である。図3にイヌに筋注した場合の動態を模式的に示した。

呼吸器感染症を主体とした10例の各種感染症にEDCを投与し有効5/10、軽快1/10、無効4/10の成績をえた。症例の選択に問題があるが、著効例がすくなく、全体的な印象からいうと全身投与ではPC-Gなどにくら

Fig. 3 Absorption and fate of EDC in the dog (6 hours after dose)



べて多少力不足の感があるように思われた。

EDC が特異な体内動態を示すこと、また動物に対して抗原性の高いことなどをあわせて考えると、臨床的に広く使用されるためにはさらに検討を要すると考えられる。

結 語

EDC の基礎的および臨床的検討をおこない、とくに動物において吸収、排泄、体内動態を論じた。ブドウ球菌に対し抗菌力はすぐれているが、その血中濃度は低く、特異な体内動態を示すので、この臨床使用には今後さらに検討を要すると考える。

文 献

- 1) 加藤康道, 富沢磨須美, 千秋隆, 小島愛司, 松本義孝, 桜庭喬匠: 肝疾患および腎疾患における抗

生物質療法(1). *Chemotherapy* 12(6): 469~470, 1964

- 2) 黒田善雄: 抗生物質の体内活動機転に関する研究. *Chemotherapy* 6(6): 343~360, 1958
- 3) 鳥居敏雄, 加藤康道, 芝木秀俊, ほか: 耐性ブドウ球菌の研究. *最新医学* 16(10): 2792~2799, 1961
- 4) 真下啓明, 加藤康道: Enduracidin の吸収・排泄・代謝. 第14回日本化学療法学会東部総会シンポジウム(II), 1967
- 5) 千秋隆: 腎障害時における各種抗生物質の体内動態に関する研究. *Chemotherapy* 掲載予定
- 6) 徳臣晴比古, 田中修示, 富杉正太. 未発表
- 7) 加藤康道, 芝木秀俊, 買手哲美, 島崎日出基, 中山一朗, 斎藤玲, 千葉孝, 富沢磨須美: Novobiocin および Chloramphenicol の生体内代謝に関する研究. *Chemotherapy* 8(4): 350~353, 1960
- 8) 堀内淑彦, 渥美剛: エンジュラサイジンの抗原性の検討. *Chemotherapy* 16(4): 521~522, 1968

CLINICO-LABORATORY STUDY ON A NEW ANTIBIOTIC, ENDURACIDIN WITH SPECIAL REFERENCE ON THE PHARMACODYNAMIC OF THE ANTIBIOTIC

KEIMEI MASHIMO, YASUMICHI KATO, KAZUSHI TANAKA
& KATSUHIKO MATSUI

Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine

This paper concerns the clinico-laboratory evaluation on a new peptide antibiotic, enduracidin, as follows:

1) Susceptibility test to 58 strains of *Staphylococcus aureus* with plate dilution method indicates excellent antibacterial activity of the substance (0.4 mcg/ml of M. I. C. for the most of strains).

2) In absorption and excretion study in human subjects, low but prolonged blood level and poor urinary excretion were observed following 100 mg intramuscular administration.

3) In tissue level study in the rats following 20 mg/kg i.m. dose, low tissue concentration was maintained throughout observation with BSS extraction, whereas higher level was observed with acetone extraction. The antibiotic recovered from injected site 24 hours after injection was calculated as 20% of the dose.

4) In absorption and urinary excretion study in the dog, higher blood level and greater urinary output were found in intravenous administration as compared to intramuscular dose.

Its half-life (2.7 hours) was longer than kanamycin, and renal clearance was about one-sixth of GFR.

Estimated amount of the antibiotic in extravascular space 6 hours after i.m. and i.v. administration were calculated as 97% and 84% of the dose respectively. The difference may be due to the amount of antibiotic remained in injected site.

5) Serum protein binding study was carried out using cellophane bag dialysis and ultracentrifugation. Dialysis study showed low binding rate, whereas higher rate was observed by ultracentrifugation.

There was little adsorption with the red blood cell.

6) In *in vitro* inactivation study by the rat liver no practical loss of antibacterial activity was found.

The data above mentioned seems to indicate that low but prolonged blood level of the substance results from poor absorption, strong affinity to but slower degradation by the tissue and poor excretion to urine and bile.

7) Clinical observation in 10 cases with various infections treated with daily 100~200 mg dose showed 5 good, one fair and 4 poor results. There was no side-effect with the exception of one case with pain in injected sites.