

Enduracidin にかんする研究

上田 泰・松本文夫・中村 昇 齊藤 篤 野田一雄

大森雅久・古屋千鶴子・中村喜典

東京慈恵会医科大学 上田内科

I. ま え が き

わが国で開発された Polypeptide 系新抗生剤 Enduracidin について、その抗菌力、吸収および排泄、赤血球吸着、臓器毒性（腎毒性）、臨床成績などの検討を行なった。

II. 実験方法ならびに成績

1. 細菌学的事項

1) 接種菌量による感受性の変動

Heart infusion (HI) 寒天培地 (pH 7.4) を用いた平板希釈法によつて *Staphylococcus aureus* 209 P 株に対する本剤の MIC を接種菌量 10^5 , 10^6 , 10^7 , 10^8 について測定した。なお 37°C 24 時間培養で判定した。

成績は表 1 のごとく、接種菌量の少ないものほど感受性は鋭敏で、MIC は菌量 $10^5 \sim 10^6$ では $<0.2 \sim 0.2$ mcg/ml であるのに対して $10^7 \sim 10^8$ ではそれぞれ 0.4 mcg/ml の値を示している。

2) pH および血清の抗菌力におよぼす影響

pH 5, 6, 7 および 8 に調整した HI 寒天培地あるいは馬血清を 10, 25, 50% の割合に添加した HI 寒天培養 (pH 7.4) を用い、本剤の *Staphylococcus aureus* 209 P 株 (接種菌量 10^8) に対する MIC を測定し、培地 pH および血清の本剤の抗菌力におよぼす影響を検討した。

成績は表 2 のごとく、pH 5, 6, 7 および 8 における本剤の MIC はすべて 0.4 mcg/ml であり、pH 5 ~ 8 の培地での検討では本剤の抗菌力に影響はみられなかった。また、血清添加によつても本剤の MIC に変動は認められず、Control、血清添加培地とも 0.4 mcg/ml の MIC が得られた。

3) 病原由来 Coagulase 陽性ブドウ球菌に対する本剤の感受性

本年度病原分離 Coagulase 陽性ブドウ球菌 25 株を対象に、これらブドウ球菌の 18 時間 Broth 培養菌液 1 白金耳 (内径 1 mm) を本剤含有 HI 寒天培地 (pH 7.4) に画線状に塗抹し、37°C 24 時間培養後、MIC を測定した。

成績は表 3 のごとく、これらブドウ球菌 25 株の本剤に対する感受性分布は 0.4 ~ 0.8 mcg/ml ときわめて狭い範囲にあり、Coagulase 陽性ブドウ球菌の本剤に対する感受性はかなり鋭敏である。

2. 吸収および排泄

健康成人 (3 例) および慢性腎不全患者 (2 例, GFR <30 ml/min) に本剤を 1 回 50 mg 筋注し、健康成人は 30 分, 1, 2, 4, 6, 12, 24 時間後に、慢性腎不全患者は 1, 6, 24, 48 時間後に採血して血中濃度を測定した。一方、健康成人に対して 0 ~ 2, 2 ~ 4, 4 ~ 6, 6 ~ 12, 12 ~ 24 時間の尿を採取して本剤の尿中濃度を測定し、尿中濃度に尿量に乗じて尿中排泄量を算定した。測定は PCI 219 株を検定菌とした鳥居川上重層法 (培地 pH 6.5) によつて行なつた。

成績は表 4 のごとく、健康成人の血中濃度は 3 例の平均値からみると投与後 30 分ないし 6 時間はほぼ同等すなわち、1.03 ~ 1.44 mcg/ml の値を示し、6 時間後より徐々に下降し、12 時間後で 0.65, 24 時間後でも 0.31 mcg/ml の血中濃度がえられた。

一方、慢性腎不全患者では Peak 時 (6 時間) の血中濃度は 0.76 ~ 0.96 mcg/ml であり、48 時間後もなお 0.68 ~ 0.76 mcg/ml の値を示し、投与後 48 時間までの観察ではほとんど血中濃度の下降は認められなかつた (図 1)。

健康成人における本剤の尿中排泄は表 5 のごとく、

表 1 Enduracidin の抗菌力におよぼす菌量の影響

菌 量	10^5	10^6	10^7	10^8
MIC (mcg/ml)	<0.2	0.2	0.4	0.4

Test strain: *Staphylococcus aureus* 209 P

Medium: Heart infusion agar (pH 7.4)

表 2 Enduracidin の抗菌力におよぼす pH の影響

pH	5	6	7	8
MIC (mcg/ml)	0.4	0.4	0.4	0.4

Test strain: *Staphylococcus aureus* 209 P

Medium: Heart infusion agar (pH 5 ~ 8)

表 3 Sensitivity -coagulase positive staphylococci-
25 Strains

	MIC (mg/ml)									
	≤0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100 or more
EDC		10	15							
PC G	2	1	1	6	1	1	3	4	2	4
SM			5	4	7		1	1		7
TC	11	4					1		4	5
CP						17	6		2	
EM	4	8	7					6		
KM			2	22			1			
ABPC	2			3	6	3	4	4	3	
CET	25									
CER	9		10	4		2				
GM	25									

表 4 Enduracidin の血中濃度
Normal 50 mg 1× I.M. inj.

Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Serum levels (in hour)						
				1/2	1	2	4	6	12	24
1 FM	34	M	60	1.2mcg/ml	1.23	1.15	1.07	1.02	0.86	0.41
2 KN	32	M	65	0.86	1.14	1.17	1.08	1.0	0.47	0.21
3 MO	31	M	58	1.35	1.97	2.01	1.23	1.08	0.62	0.30
Mean				1.13	1.44	1.44	1.13	1.03	0.65	0.31 Half life 11.0

表 5 Enduracidin の尿中排泄
Normal 50 mg 1× I.M. inj.

Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Urine levels (in hour)					Total	Recovery %
				0~2	2~4	4~6	6~12	12~24		
1 FM	34	M	60	6.5 mcg/ml 215 mcg	7.3 360	11.6 650	0.7 172	0.3 145	1528	3.0
2 KN	32	M	65	2.0 106	2.6 103	8.5 510	0.5 116	0.3 126	961	1.9
3 MO	31	M	58	4.0 243	4.0 212	18.3 1226	0.38 143	0.23 111	2936	5.9

表 6 Enduracidin の臓器内濃度
Rat. B.W. 200 g, 10 mg/kg 1× I.M. inj.

	Time (hour)			
	1/2	1	2	4
Blood	3.21 mcg/ml	6.25	8.36	10.5
Lung	4.16 mcg/g	5.02	8.16	8.36
Liver	2.87	4.11	4.87	5.66
Kidney	—	3.95	3.19	11.4
Spleen	—	2.24	2.68	—

3例の最高濃度でさえ 18.3 mcg/ml であり、24時間までの尿中回収率も 1.9~5.9% と低率である。

3. 臓器内濃度

体重 200 g 前後の Wister 系 Rat に本剤を 10 mg/kg 1回筋注し、注射後 30分、1、2、4時間の血清、肺、肝、腎および脾内濃度を1群3匹とし測定した。なお、測定にあたっては諸臓器組織の乳化物を Acetone 処理し、本剤を抽出した後、PCI 219 株を用いた鳥居・川上重層法により臓器内濃度を測定した。

成績は表6のごとく、血清および諸臓器内濃度の Peak は 4 時間後にあり、腎および血清中濃度がかつとも高く、ついで肺、肝、脾の順である。

4. 赤血球吸着性

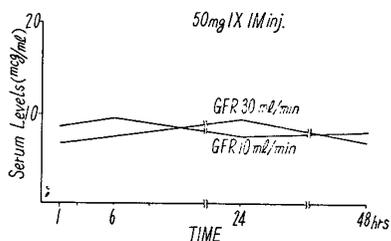
二重修酸塩加健康成人血液を遠心沈殿して血漿をのぞき、これを生理食塩水で数回洗滌、濃厚赤血球浮遊液をつくり、これに生理食塩水および本剤の生理食塩水溶液を添加して本剤の赤血球吸着を検討した。なお実験方法ならびに計算法は黒田の文献を参照した。

成績は表7のごとくで本剤の赤血球吸着率は 1.4~3.1 と高値を示し、かつ本剤の濃度が大であるほど、また赤血球濃度が小であるほど吸着率は高い。

5. 本剤の腎におよぼす影響

体重 200 g 前後の Wister 系 Rat を本剤 10、25、50 mg/kg 投与群および対照群の 4 群に分ち、1群6匹として本剤を1日1回連続 21 日間筋注 (大腿部左右交互) し、対照群には生食水

図 1 Enduracidin の血中濃度 (1 回投与) Chronic Renal Failure



を同様 21 日間連続投与した。

実験期間中は恒温室内の特殊 cage で Rat を飼育し、経口的に体重、尿量および尿滲透圧を測定した。また 21 日間投与後 BUN 値を測定し、さらに腎組織所見を光学顕微鏡法と Tetracycline の蛍光性を応用した腎障害検索法とを併用して、これら両面から検討した。なお、Tetracycline 蛍光性応用法では Oxytetracycline 2 mg/100 g を Rat の尾静脈から静注し、静注後 24 時間、屠殺によつて十分腎を虚血化した後、腎を剔出、凍結切片をつくり、蛍光顕微鏡下で腎尿細管組織の蛍光度を調べ、本剤の腎障害度を検索した。

表 7 Enduracidin の赤血球吸着率

EDC concentration	RBC %			
	8%	16	23	32
40 mcg/ml	3.1	2.4	2.3	2.2
23.8	2.8	1.9	1.8	1.4
8.5	1.6	1.5	1.4	1.5

図 2 Enduracidin 連続投与の尿量におよぼす影響 RATS

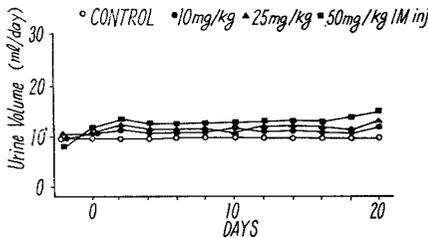


図 3 Enduracidin 連続投与の尿滲透圧におよぼす影響

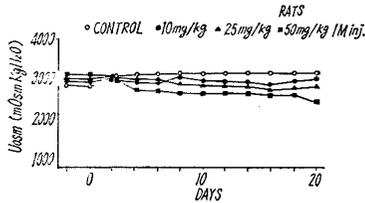
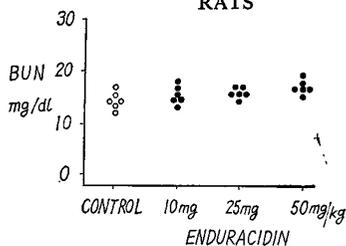


図 4 Enduracidin 連続投与の BUN におよぼす影響 RATS



成績：体重変動は対照群と本剤投与群との間に大差なく、有意の差は認められなかつた。尿量は図 2 のように本剤 25~50 mg/kg 投与群においてやや増加の傾向が認められたが、10 mcg/kg 投与群は対照群のそれと比較してほとんど差は認められなかつた。尿滲透圧は図 3 のごとくで、25~50 mg/kg 投与群で軽度の尿濃縮能の低下が認められたが、10 mg/kg 投与群では尿濃縮能障害はほとんどみられなかつた。本剤 21 日間連続投与後の BUN 値は図 4 のごとくで、各投与群と対照群との間に有意の差は認められなかつた。

以上の成績から Rat における検討では本剤の腎機能におよぼす影響は軽微であることが確認された。

一方、腎組織所見の検討では本剤 50 mg/kg 連続投与群では尿細管上皮の変性、空胞化、間質結合織の軽度増生が認められた。25 mg/kg 投与群ではさらに尿細管上皮および間質の反応は軽微であり、10 mg/kg 投与群ではほとんど腎組織に障害は認められなかつた。また Tetracycline の蛍光性を応用した腎組織障害度の検討では各投与群、就中 50 mg/kg の大量投与群でも尿細管上皮の障害は軽度であつた。

6. 臨床成績

本剤の臨床成績は表 8 のごとくであり、細菌性肺炎 1 例、急性咽喉炎 2 例に本剤を 1 日 100~200 mg 5~7 日間投与したところ、細菌性肺炎にのみ有効の結果がえられた。なお、細菌性肺炎の効果判定基準は点数方式によるわれわれの効果判定基準によつた。

副作用としては全例に注射局所の疼痛あるいは硬結を認めたが、本剤投与前後の尿所見、BUN 値、GOT、GPT 値は 3 例ともに変動しなかつた。

III. 考按ならびに結語

本剤の抗菌力、吸収・排泄、体内分布、赤血球吸着性、腎毒性および臨床成績からいくつかの本剤の特徴あるいは長所短所を知ることができた。

すなわち、抗菌力については本剤は Cram 陽性球菌

表 8 Enduracidin の臨床成績

Case	Age	Sex	Clinical diagnosis	Organism	Administration			Result	Side effect	
					Dose/day	Duration	Total			
1	M.A.	42	F	Bacterial pneumonia	<i>Pneumococcus, Strept. viridans</i>	200mg	7 days	1400mg	+	+
2	H.I.	23	F	Acute tonsillitis	<i>Staph. aureus</i>	100mg	5	500	-	+
3	H.F.	24	M	Acute tonsillitis	<i>Strept. viridans</i>	100mg	4	400	-	+

目抗生剤であるが、coagulase 陽性ブドウ球菌に対する本剤の感受性分布は 0.4~0.8 mcg/ml で、かなり鋭敏な感受性を示している。ただし、この感受性は接種菌量の少ないときほど (10^6 以下) 鋭敏であり、菌量によって感受性にかなり変動がみられる。このことは本剤の感受性測定の際、十分注意すべき点である。一方、培地 pH あるいは血清の本剤の抗菌力におよぼす影響はきわめて少ない。したがってかなり安定の高い抗生剤と考えられる。

吸収・排泄については本剤測定の際、標準曲線を引くとかなり傾斜がゆるやかであるために、被検材料の阻止帯の読みとりがきわめて困難であつたが、われわれの測定成績では健康成人 50 mg 1 回筋注時の血中濃度の Peak は 4 時間にあり、1.5 mcg/ml 前後の値を示し、Peak 後の血中濃度の消長はきわめて緩徐である。筋注時の本剤の Half life は 11 時間で、24 時間においても 0.3 mcg/ml 前後の値が得られた。この成績は筋注によつては吸収されにくい Polypeptide 系薬剤としての本剤の特徴と見られる。

慢性腎不全患者の血中濃度 (50 mg 1 回筋注) は 48 時間後においても Peak 時のそれとほぼ同等であり、本剤と腎不全患者に投与する際は十分な配慮が必要である。

本剤の尿中への移行は低く、24 時間までの尿中回収率は 1.9~5.9% である。

本剤のラットにおける臓器内濃度は血中濃度と比較して同等あるいはそれ以下であり、本剤の臓器集中性には

特徴的傾向はないが、腎および肺への移行は比較的良好的である。

抗生剤の赤血球吸着性のいかんは赤血球が抗生剤の運搬体ないしは生体内貯留の場としての機能を有していると考えられることから抗生剤の体内分布、組織移行に重要な意義を有すると考える。本剤の赤血球吸着は前記のようにかなり高率であるので本剤の体内分布あるいは組織内移行は比較的よいものと解される。

本剤の腎毒性は本剤が Polypeptide 系抗生剤である以上、当然考慮すべき事項であるが、われわれがラットを対象に行なつた検討では、同系抗生剤の Colistin, Polymyxin B と比較してはるかに腎毒性は軽微であつて、人の常用投与量に近い量を連続 21 日間投与してもほとんど腎機能、腎組織には異常を認めない。ただし、本剤には体内蓄積傾向、腎集中性などがあるので腎障害患者では本剤の使用には十分な注意が必要である。

本剤の臨床成績は症例が少く、また臨床評価をするところまできていない。副作用は现阶段では注射局所の疼痛・硬結が主である。

文 献

- 1) 黒田善雄：抗生物質の体内活動機転にかんする研究。Chemotherapy, 6: 343, 1958
- 2) 上田泰ほか：抗生剤の腎毒性にかんする研究。第 15 回日本化学療法学会総会, 1967 発表
- 3) 上田泰ほか：Polymyxin B にかんする研究。第 14 回日本化学療法学会東日本支部総会, 1967 発表

A STUDY ON ENDURACIDIN

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, NOBORU NAKAMURA, ATSUSHI SAITO, KAZUO NODA,
MASAHISA OMORI, CHIZUKO FURUYA & YOSHINOBU NAKAMURA
Department of Medicine, Jikei University School of Medicine, Tokyo

1) The MIC of enduracidin against coagulase positive staphylococci (25 strains) from various infectious foci determined by the plate dilution method revealed below 0.8 mcg/ml in all strains and its activity was found to be neither influenced by the pH of culture media nor an addition of human serum.

2) The serum concentration of enduracidin studied in healthy adults ranged from 1 to 1.5 mcg/ml following an intramuscular injection in a dosage of 50 mg.

The rate of absorption of the drug was found to be quite slow with a half life of 11 hours.

In patients with chronic renal insufficiency the serum concentration of the drug were also determined with the value at 48 hours following the single intramuscular injection not significantly different from that of peak concentration, indicative of a marked retention of the drug in such condition.

The rate of urinary excretion of the drug appeared markedly low when studied in the healthy adults with its urinary recovery rate at 24 hours in the range of 1.9 to 5.3%.

3) In the experiment with the rats the organ concentration of the drug disclosed the highest in the kidneys followed by the lungs, liver and spleen respectively.

4) The nephrotoxicity of the drug were evaluated in rats by the daily intramuscular injection in a dosage of 10, 25 and 50 mg/kg for 3 weeks and its toxic effects were interpreted as relatively mild.