

Enduracidin の基礎的臨床的研究

大久保滉・藤本安男 岡本緩子 東田二郎

関西医大第一内科

緒 言

武田薬工で開発された新抗生物質 Enduracidin について以下の実験を行なったのでその成績を報告する。

(1) 動物の血液、各臓器エマルジョンの Enduracidin の力価におよぼす影響

(2) 動物(ラット)に Enduracidin を筋注あるいは静注した場合の各臓器内濃度の時間的推移

(3) 家兎に Enduracidin を静注した場合の血中ならびに胆汁中濃度の測定

(4) 成人に投与した場合の血中濃度ならびに臨床使用成績

以下、Enduracidin は EDC と略記する。濃度の測定は枯草菌 PCI 219 株による帯培養法によつた。

I. ラット血液ならびに臓器エマルジョンによる影響

(a) ラット 5 倍稀釈全血の影響

ラットの全血を生食水で 5 倍に稀釈し、これに EDC を 2 mcg/ml および 8 mcg/ml になるように加え、これを生食水で稀釈した EDC をスタンダードとして測定した。

(b) 血清中濃度実測時、生食水 5 倍稀釈の影響

EDC を含有する全血を、そのまま血清を分離して、その血清について測定する場合と、全血を生食水で 5 倍に稀釈してから血清を分離(上清)して測定する場合の実測値の比較をした。

(c) ラット臓器エマルジョンによる影響

ラットの股動脈を切断して瀉血死させ、各臓器を取り出し、これに一定濃度の EDC を加えさらに生食水で 5 倍稀釈のエマルジョンとし、24 時間冷蔵庫に保存後、

表 1

理論値	8 mcg/ml	2 mcg/ml
実測値	4.7	1.9
	6.6	1.6
	6.2	1.8
	6.8	
平均値	6.1 (76%)	1.77 (88.5%)

その上清の濃度を測定し、エマルジョンからの回収率をみた。3 例の平均値を以てあらわしたのが表 3 である。

小 括

以上の実験結果より EDC は血球に相当吸着されるものと思われ原血清そのままでは EDC の回収率は悪いが、これを生食水で 5 倍に稀釈すると 7~80% の回収率がある。しかしラット臓器エマルジョンでは 5 倍に稀釈しても回収率は悪く、ことに肝、脾、腎、筋で著明に力価が低下する。

II. ラット臓器内濃度

体重 200 g 前後のラットに EDC を筋注あるいは尾静脈に静注し、経時的に股動脈切断による瀉血死させ、各臓器をとりだし、5 倍稀釈エマルジョンを作つて濃度を測定した。3 匹を以て 1 群とした。EDC は局所よりの吸収が悪く、かつ各臓器は 5 倍稀釈して測定するので、筋注は体重 kg 当り 1,000 mg の大量を投与した。静注は体重 kg 当り 30 mg を与えた(表 4, 5; 図 1, 2)。なお測定値は前述の回収実験による回収率によつて補正した。

小 括

筋注時の臓器内濃度は 2 時間目より 4 時間目のほうが全般に高値で、血液>肺>脾>腎、肝の順である。これは EDC が局所よりの吸収も、腎よりの排泄も早くな

表 2

原血清実測値 (mcg/ml)	生食水 5 倍 稀釈後上清 実測値 (mcg/ml)
4.9	13.0
5.8	12.5
6.3	13.0
8.6	20.0
10.0	18.5
12.5	30.0
27.5	57.5
37.0	147.5
65.0	92.5
平均値	19.7

表 3

理論値	2.0	8.0	
実測値	肝	0.58	2.3
	脾	0.87	1.9
	腎	0.87	2.0
	肺	1.29	3.3
	筋肉	0.51	2.1
	脳	0.72	3.8
血液	1.77	6.1	
(mcg/ml)			

表4 筋注時
(1,000 mg/kg 筋注)

	2時	4時
肝	3.2	4.0
脾	1.5	10.5
腎	3.5	9.3
肺	5.0	11.5
筋肉	0	0
脳	0	0
血液	13.0	15.5

(mcg/g)

表5 静注時
(30 mg/kg 静注)

	1/2時	1時	3時
肝	11.5	50.0	4.8
脾	19.0	130.0	50.0
腎	40.5	215.0	18.0
肺	30.5	65.5	11.0
筋肉	2.4	5.0	0
脳	0	0	0
血液	39.5	132.5	18.0

(mcg/g)

高になるのが通例であるが、本剤では奇妙にも1時間値のほうが高く、全般的にも1時間値が最高である。そして臓器別には、腎>血液、脾>肺>肝>筋>脳の順になっている。

III. 家兎胆汁内濃度

家兎を開腹し、総胆管開口部よりビニルチューブを入れて胆汁を自由に流出せしめ、これに体重 kg 当り 3 mg の EDC を静注し、以後 10 分毎に血中ならびに胆汁中濃度を測定した。なお実験終了時、胆嚢内胆汁をとり測定した。

小 括

家兎を用いての胆汁内排泄実験では、EDC は胆汁中へは、血中濃度が低下するのに若干おくらせて胆汁中へあられ、次第に高濃度になって持続するが、排泄量は多くなく、血中濃度前後の濃度である。

IV. 臨 牀 使 用

第1例 34才 ♂

病名：肺化膿症

左上肺野に空洞を有する例で、菌は喀痰中に α -hemolytic *Streptococcus* を常に認め、これに *Micrococcus* あるいは *Staphylococcus epidermidis* を時々混じる。まず TC、次いで CER、EDC および Thiophenicol を使用した。本例では空洞があるので効果は一時的であつたが、いずれの抗生物質も有効で、一般状態が改善し手術によつて治癒した。EDC の効果は上述の抗生物質中もつと

第2例

分	15	30	40	55	70	85	100	115	125	135
血中濃度	26.0	7.2	9.8	8.6	7.5	5.7	5.5	5.5	5.4	5.3
胆汁中濃度	0	0	0	4.8	10.0	7.6	12.0	8.2	14.0	14.0

135 分胆嚢内胆汁 0 mcg/ml (mcg/ml)

第1例

分	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140
血中濃度	7.4	8.5	6.0	7.4	9.4	14.0	14.0	14.0	9.4	4.7	3.3	1.9	2.8	2.8
胆汁中濃度	0	0	3.5	4.3	2.6	3.5	3.3	3.4	3.5	3.5	3.5	2.8	2.8	2.6

140 分胆嚢内胆汁 46 mcg/ml (mcg/ml)

第3例

分	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150
血中濃度	16	13.8	22	14.4	14.6	10.4	9.4	6.8	9.8	11.8	10.4	9.8	8	6.8	6.4
胆汁中濃度	0	9.2	13.8	15.8	17.6	19.4	19.4	18	17.4	15.6	13.8	11.2	14	13	13.8

150 分胆嚢内胆汁 25 mcg/ml (mcg/ml)

図1 筋注時

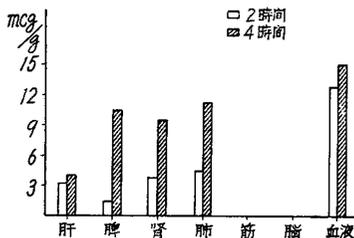
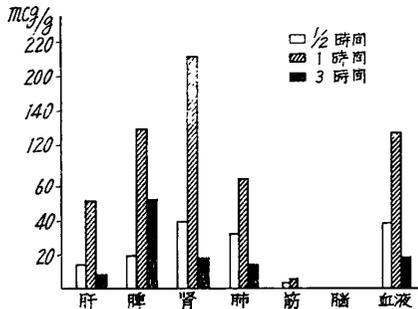


図2 静注時



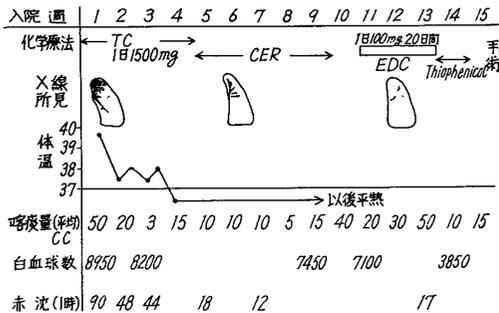
く、かつ大量を筋注したためと思われる。静注時は、通常の薬剤の一般的傾向として、注射直後の血中濃度が最

も劣った。副作用はなく、EDC 使用前後の肝機能および血液検査には著変を認めなかった。

EDC は1日 100 mg を 20 日間使用した(図3)。

EDC	使用前	後
黄疸指数	7	5
Z.T.T.	10	16
Co.R.	R ₃	R ₃
Cd.R.	R ₆	R ₆
アルカリフォ スファターゼ	4	4
G.O.T.	15	24
G.P.T.	9	30

図 3

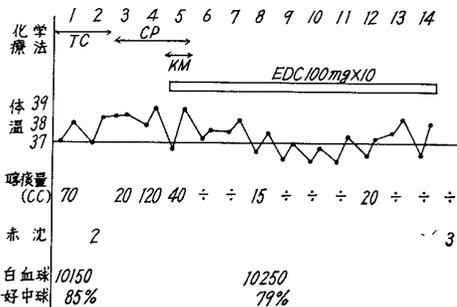


第2例 55才 ♀

病名・肺化膿症

EDC 1日 100 mg を 10 日間使用した。咯痰量は次第に減量したが、9日目より再増加した。体温も咯痰量に比例して上下した。EDC の本例に対する効果は十分でないが、前に使用した KM, CER, Luekomycin より勝っていた。とくに副作用はなかった。

図 4



第3例 38才 ♂

病名：肺結核，気管支喘息，混合感染喀血と呼吸困難で入院し，開放性結核で，SM と EDC を併用したが呼吸困難，喀痰量変わらずさらに Sigmamycin 併用しても改善せず，体温は 37~38.5℃ を上下し，喀血止らず死亡した。EDC は 1日 100 mg を 14 日間使用したが効果は認められずに終わった。副作用はなかった。本剤は効果の判定に不適な症例であった。

血中濃度：成人に 50 mg を 1 回筋注したばあいの血中濃度は表のごとく，一般に低濃度が持続する傾向が強い(測定法：帯培養法)。

例	筋注後時間							
	1°	2°	3°	4°	6°	8°	10°	24°
I	0	0		0	0	0	0.17	0.11
II	0	0		0.25	0.35	0.9	1.2	0.25
III	0	0		0.14	0.45	0	0	0
IV	0.3	0.48						
V	0.63	0.55	0.29					
VI	1.1	1.67	1.0					

(mcg/ml)

V. 結 語

(1) EDC は血球に吸着されるが，稀釈によって遊離してくる。しかし臓器のエマルジョンでは 5 倍稀釈でも回収率は悪く，ことに肝，脾，腎，筋のエマルジョンで強く影響される。

(2) ラットに大量筋注した場合の臓器内濃度は，血液，肺が高く，腎，脾がこれにつぎ，肝は最低であり筋肉，脳には証明できなかった。

ラットに静注した場合は，腎が最高で，血液，肺，脾，肝の順となり，筋肉は最低となる。脳には証明できなかった。

(3) 家兎に EDC を静注して，血中濃度と胆汁中濃度を比較すると，胆汁中濃度は低く，血中濃度前後である。

(4) ヒトに筋注すると低濃度に長く持続する血中濃度を示す。

3 例の呼吸器感染症に使用し，2 例にやや有効であった。1日 100 mg を 10~20 日使用し，副作用はなかった。

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON ENDURACIDIN

HIROSHI OKUBO, YASUO FUJIMOTO, YURUKO OKAMOTO & JIRO TSUKADA

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical School, Osaka

- 1) Enduracidin (EDC) seems to be absorbed by blood cells and released from them by dilution with the physiologic saline solution. The recovery rate of EDC from the five fold diluted emulsions of rat organs is very poor, especially from those of liver, spleen, kidney and muscle.
- 2) Assay of EDC in rat organs after intramuscular injection revealed that the antibiotic is distributed in the blood and the lung in the highest concentration, followed by the kidney and the spleen, while, after intravenous injection, the kidney shows the highest activity. The concentration in the liver was very low, and that in the brain was not detectable.
- 3) The biliary excretion of EDC in rabbits after intravenous injection was found to be rather poor. The concentration in the bile was almost similar as that in the blood.
- 4) Humans treated with EDC intramuscularly showed low, but long enduring blood levels. Three cases of respiratory infection were treated with EDC (100 mg daily, 10-20 days): The treatment was effective in two of them. No untoward reaction was found.