

## 小児における Enduracidin の吸収排泄と臨床効果についての検討

山田尚達 吉岡 一 児玉 進 西岡理吉

北海道大学医学部小児科学教室 (主任 山田尚達教授)

南 部 春 生

社会保険中の島中央病院小児科

板 垣 道 夫

滝川市立病院小児科

田 坂 芳 郎

北海道中央乳児院

## I. は し が き

Enduracidin (EDC) は *Streptomyces fungicidicus* の菌体から分離された新しい抗生物質で、ポリペプチド構造を持ち、おもにグラム陽性菌に抗菌作用を示し、生体からの排泄時間が遅いという特徴がある。私たちはこの抗生物質の小児における臨床応用について検討するため、2,3 の基礎的ならびに臨床的研究を行なった。

## II. 研究方法と成績

## A. ブドウ球菌に対する抗菌力

1) 昭和 41 年度に小児のブドウ球菌感染症から分離された、コアグラゼ陽性ブドウ球菌 48 株を用いた。抗菌力の測定方法は、ハートインフュージョン寒天を基礎培地とする平板希釈法<sup>1)</sup>、100 mcg/ml から 0.05 mcg/ml までの 2 倍階段希釈による 12 段階を用いた。塗抹に用いた菌液は普通ブイヨン 18 時間培養液である。

2) 結果は表 1 のようで、抗菌力は最少発育阻止濃度

(MIC) をもつて表現した。これらの株は、MPI-PC, CER 以外の抗生物質に対しては、高い耐性を示したが、EDC に対しては 0.4 mcg/ml 10 株、0.2 mcg/ml 38 株で、全株感受性であつた。MPI-PC, CER の両者も耐性株が認められないが、MPI-PC では 0.8 mcg/ml<sup>1</sup> に、CER は 1.6, 0.8, 0.4 の 3 つの濃度にそれぞれ株数が集中し、MIC では EDC が最も低かつた。

なお同様の方法で行なつた、*Staphylococcus aureus* var. 209 P に対する MIC は表 1 の右らんにあげたようである。

## B. EDC の臓器内濃度

1) 体重 250~300 g の成熟白ネズミ 3 匹に EDC を 10 mg/kg 注射し、12 時間後失血死させて、脳、肺、腎、肝、血清の濃度を測定した。臓器を 1 g とり、0.5 ml の生理食塩水を加えてホモジナイズし、のち 4 ml までメスアップし、アセトン 6 ml を加え、1 N 塩酸で pH を 3.0 に調整し、4℃ に 1 夜放置、翌日遠心して上清を用いた。

表 1 病院分離ブドウ球菌 48 株に対する各抗生物質の MIC (mcg/ml) 数字は株数

抗生物質	MIC (mcg/ml)											Staph. aur. var. 209 P に対する MIC
	≥100	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	0.8	0.4	0.2	0.1	
PC-G	40			1	5	2						<0.05
TC	41						1		4	2		0.05
CP		24		1	13	10						3.2
SM	28	7		4			9					>100
EM	37				1				2	8		0.05
KM	17	1	1		1		6	22				0.8
MPI-PC							1	39	6	2		0.05
CER						2	12	12	15	7		0.05
EDC									10	38		0.4

濃度測定方法は薄層寒天平板による沓紙ディスク法(水平拡散法)によつた。

培地は、ポリペプトン 0.5%、肉エキス 0.5%、食塩 3.0%、粉末寒天 1.2%、pH を 8.0 に調整後 1 kg/cm<sup>2</sup>、20 分加熱する。

試験菌株は *Bacillus subtilis* PCI 219 で、30℃ 7 日間培養で充分胞子を形成させたのち、凍結乾燥したものを、用時蒸留水で希釈して用いた(胞子数 5×10<sup>8</sup>/ml)。培地は使用当日調製し、滅菌後 60℃ に温度が低下したら胞子液を培地

表2 成熟白ネズミに EDC を 10 mg/kg 注射し 12 時間後の臓器濃度 (mcg/g)

	血清	肺	腎	肝	脳
ネズミ 2	—	60.0	12.5	5.0	0
ネズミ 3	1.7	32.0	17.0	12.5	17.0
ネズミ 4	1.25	12.5	42.0	9.0	9.0
		34.9	23.8	8.8	8.7

100 ml 当り 0.3 ml 加え、のち 9 cm のポリシャーレに 5 ml ずつ流し込め固める。

血清中濃度の測定は村田試験管による垂直拡散法によつた<sup>2)</sup>。培地はブドウ糖 0.5%、肉エキス 0.5%、ポリペプトン 1.0%、食塩 0.3%、粉末寒天 0.7%、pH 7.3 の培地を同様に加熱滅菌、70°C に冷却したときに 1% NaNO<sub>3</sub> 液を 2% 加え、55°C で孢子液を 0.2% 混じ、試験管に分注し固める。

平板では濾紙ディスクに資料をしみ込ませて乾燥したものを、試験管では血清をそのまま重層して、4°C に 1 夜おき、翌日孵卵器におさめて 24 時間培養、発育阻止帯を読む。

2) 結果：表 2 に示すとおりである。血清濃度は平均 1.5 mcg/ml であつたが、臓器濃度ははるかに高く、肺が 34.9 mcg/g で最も高く、腎 23.8、肝 8.8、脳

8.7 mcg/g の順であつた。いずれにしても、肝のほか腎にも高いが、脳にはほとんど移行せぬことが考えられる。

C. 小児に投与したときの血中濃度の消長

小児は体重 20~30 kg の健康小児で、EDC は筋注で 1 回投与し、その後 24 時間にわたつて、血中濃度を測定した。注射量は 2 mg/kg および 7 mg/kg である。測定方法は、前項と同方法である。

その結果は図 1 のようで、2 mg/kg のときは 0.2~0.4 mcg/ml の値を保ち、6 時間目にやや高目を示すのみで、著明な変動はなく、24 時間後にも測定可能であつた。7 mg/kg では 1/2 時間から測定でき、4~6 時間で最高値の 1.5 mcg/ml 前後の値となるが、血清濃度自体に大きな変動はなく、12~24 時間後にもなお 1 mcg/ml 前後の値を示すことが特徴的である。

同様小児に、1 日 100 mg 1 回 2 日間、ついで 50 mg 2 日間筋注したときの血中濃度は図 2 のようで、かなりのバラツキがみられるが、0.5~1.0 mcg/ml の値を示し、第 4 日目にはやや下降気味である。

D. 尿中排泄

体重 30 kg の小児 2 例に 200 mg を 1 回筋注し、そのための排泄状況をしらべた。測定法は濾紙拡散法である。その結果は表 3 に示すように、24 時間目までにそれぞれ注射量の 9.75% および 14.3% が排泄された。

図 1 7 mg/kg, 2 mg/kg 筋注後の血中濃度

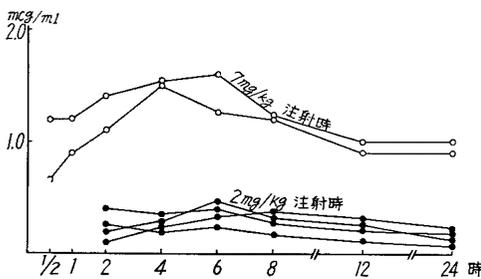


図 2 EDC 100 mg 2 日、50 mg 2 日連続筋注時の血中濃度

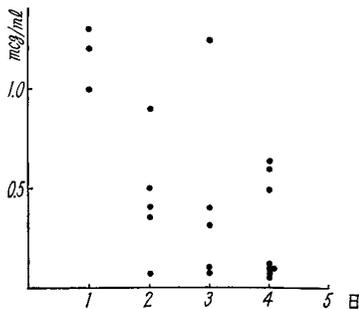


表 3 30 kg 小児に 200 mg 1 回注射後の尿中排泄

症例	排泄量 (mg)	注射後時間				
		~3	~5	~8	~12	~24
1	排泄量 (mg)	4.8	4.2	4.5	5.0	2.4
	累積百分率	2.4%	4.5%	6.3%	8.5%	9.75%
2	排泄量 (mg)	15.0	5.0	3.75	4.0	3.0
	累積百分率	7.5%	10.0%	11.8%	12.8%	14.3%

図 3 EDC 100 mg 2 日、50 mg 2 日連続筋注時の尿中濃度

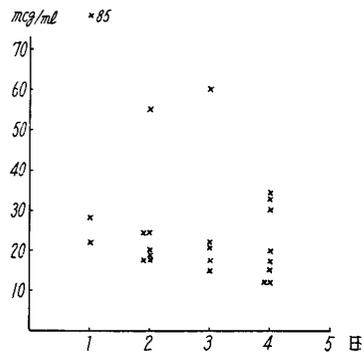


表4 臨床投与成績

No.	症例	年齢	性	病名	投与法	細菌	尿所見	効果
1	滝-736	8	♀	溶連菌感染症	100 mg×4, 50 mg×2	溶連菌	(±) - (-)	やや有効
2	滝-1251	6	♂	腺窩性アングーナ	100 mg×3, 50 mg×2		Suffo(-)	有効
3	滝-1560	7	♂	"	同上		(-)	有効
4	滝-493	6	♂	"	同上		(-)	著効
5	滝-1474	5	♀	"	同上		(-)	有効
6	滝-442	8	♂	"	同上		(-)	やや有効
7	滝-1093	8	♀	"	同上		(±) - (-)	やや有効
8	滝-2822	1	♂	伝染性膿痂疹	50 mg×4	「コ」(+) ブ菌	(-)	やや有効
9	滝-2943	9	♂	"	100 mg×4	コ(+) ブ菌	(-)	有効
10	滝-2835	1	♂	"	50 mg×3	コ(+) ブ菌	(-)	有効
11	滝-2750	13	♂	"	100 mg×5	コ(+) ブ菌	(-)	有効
12	42-714	8	♂	化膿性扁桃腺炎	100 mg×2, 50 mg×1	G(+)	(-)	やや有効
13	42-2678	11	♀	"	100 mg×2, 50 mg×1	G(+)	(±) - (-)	有効
14	42-5439	11M	♂	頭部膿痂疹	50 mg×7	G(+)	(-)	著効
15	42-1626	5	♂	化膿性扁桃腺炎	100 mg×1, 50 mg×3	G(+)	(-)	有効
16	42-6892	10	♂	急性胆ノウ症	100 mg×2, 50 mg×5	G(-)	(-)	無効
17	42-6580	6M	♀	化膿性扁桃腺炎	50 mg×2	G(+)	(-)	有効
18	42-6977	10	♀	"	100 mg×1, 50 mg×2	G(+)	(+) - (-)	やや有効
19	42-4771	3	♂	"	100 mg×2	G(+)	(-)	有効
20	42-6960	9M	♀	扁桃腺炎	50 mg×3	G(+)	(-)	有効

著効……2例 有効……11例 やや有効……6例 無効……1例

排泄は一般に緩慢ではあるが、最初の12時間以内に多い。

前項と同様に100 mg 2日, 50 mg 2日連日筋注時の尿中濃度は図3のように、中には、2,3高値を示すものもあるが、おおむね10~30 mcg/mlの値を保つものようである。第3, 第4日目にやや下降の傾向のあるのは注射量の減少のためと思われた。

#### E. 臨床投与成績

おもにグラム陽性菌によると思われた小児の急性感染症20例に投与した成績は表4のようである。効果判定の規準は、著効とは投与開始の翌日すでに症状と検査所見の速やかな改善をみたもの、有効とは第3日目に症状と検査所見の改善ないし消失を明らかにみとめたもの、やや有効はそれ以外で有効と考えられたものとした。

著効および有効は13例で、やや有効例を除外すると有効率は65%であった。全く無効なものは1例だけであったが、この例(第16例)は細菌検索でグラム陰性菌が分離された。

治療中、特記すべき副作用は認められなかった。尿所見で、途中蛋白陽性または疑陽性のものが4例あったが治療続行しながら全例陰性化した。尿沈渣に異常はなく、尿素窒素値の上昇も認めなかった。

#### III. 考 案

以上の結果からみると、EDCは吸収排泄が非常に緩慢であり、また、血中濃度の上昇も低いが、その持続が長い。これに較べると臓器の濃度はかなり高くなるようで、この抗生物質は組織細胞との結合力が強いものようである。とくに、肺、腎などでは組織中の濃度が高いこと、また、ブドウ球菌に対する抗菌力が非常にすぐれている点などからみると他の抗生物質に耐性のブドウ球菌性肺炎などををはじめ、敗血症などにも大いに期待が持てるであろう。ただ脳では濃度の低いところをみると、多くの抗生物質同様、blood brain barrierは通過しないと思われる。

尿中濃度はかなり高くなるから、グラム陽性菌性の尿路感染には用いられるであろう。

臨床的に投与した結果は有効率が 65% で、良好な結果であった。とくに伝染性の膿痂疹、扁桃炎などに有効であった。しかし、グラム陰性菌の感染症には理論的に無効であるから、適応症を充分に考えて投与しないと所期の効果をえられぬであろう。血中濃度の消長や尿中排泄からみると小児の投与量は 1 日量として 3~5 mg/kg がよいように思われる。

副作用は認めるべきものがなかつたが、わずかながら蛋白尿を伴った症例が 4 例あつた。これは熱性蛋白尿と区別できず、結論的なことはもちろんいえないが、今後充分に検討せねばならぬ点であろう。

一般に抗生物質の作用が持続的であることは、長所でもあるが、欠点も伴いやすい。特にこの抗生物質は臓器結合性が強いと思われるから、組織細胞に対する障害性について今後充分監視を続ける必要がある。また、構造上ポリペプチドとして、人体に抗原性を示す可能性もあるから、アレルギー反応についても警戒を要しよう。

#### IV. 結 論

1) Enduracidin の病院分離のブドウ球菌 48 株についての MIC は 10 株が 0.4, 38 株が 0.2 mcg/ml であつた。これらの株のほとんどが EM, TC, PC-G などに対して 100 mcg/ml 以上の耐性を示すところから、EDC はいわゆる耐性ブドウ球菌に対してすぐれた効果を

を有するものと思われる。

2) 小児に 2 mg/kg 筋注した後の血中濃度は、0.2~0.5 mcg/ml の平坦な経過をとり、ピークを示さず 24 時間後まで持続する。7 mg/kg 注射後は 4~6 時間で最高値の 1.5 mcg/ml に達し、のち 1.0 mcg/ml 前後が持続する。尿中排泄は、7 mg/kg 注射時、24 時間で約 10% であつた。

3) 成熟白ネズミに 10 mg/kg 注射し、12 時間後の臓器濃度を測定すると、肺 34.9, 腎 23.8, 肝 8.8, 脳 8.7 mcg/g の順で、臓器への結合が高いようであつた。

4) 化膿性扁桃炎、膿痂疹など、細菌検査でグラム陽性菌の検出された患児に 1 日 50~100 mg を投与し、20 例中著効 2 例、有効 11 例、やや有効 6 例、無効 1 例の結果で、有効率 65% であつた。

5) 4~5 日の連続投与中土程度の蛋白尿が 4 例に認められたが投与を継続するうち消失した。この意義は不明である。

尿沈渣には全例異常なく、血中尿素窒素の上昇も認められなかつた。

#### 文 献

- 1) 吉岡一：希釈平板法による感受性試験のさいの菌液接種法の迅速化について。臨床小児医学 13(5) 318, 昭 40
- 3) 村上蓊助：抗生物質の測定法。臨床検査 2(11) 643, 昭 33

## ENDURACIDIN IN THE PEDIATRIC PRACTICE

NAOMICHI YAMADA, HAJIME YOSHIOKA, SUSUMU KODAMA & RIKICHI NISHIOKA

Department of Pediatrics (Director: Prof. N. YAMADA), Hokkaido University

School of Medicine

HARUO NAMBU

Nakanoshima Chuo Hospital, Sapporo

MICHIO ITAGAKI

Takikawa City Hospital

and YOSHIO TASAHA

Hokkaido Central Baby Home

The minimum inhibitory concentrations of enduracidin (EDC) against 48 strains of *Staphylococcus aureus*, most of which were highly resistant to G-penicillin, tetracycline, chloramphenicol or erythromycin, were 0.2 mcg/ml in 38 strains and 0.4 mcg/ml in 10 strains. The pathogenic staphylococci appeared to be highly susceptible to this antibiotic.

Antibiotic activity was detectable in the blood of patients within 30-60 minutes after intramuscular injection of EDC, reached a low peak at 6-8 hours, and declined very slowly. A considerable concentration was still found at 24 hours. Injection of 2 mg and 7 mg per kg body weight gave peak serum

levels of 0.4 and 1.5 mcg/ml at 6-8 hours. At 24 hours they were 0.2 and 1.0 mcg/ml respectively. About 10% of the drug was recovered in urine within 24 hours.

Twenty children with acute infections caused by Gram-positive cocci were treated for 3 to 7 days with intramuscular injections of daily dosis of 50 to 100 mg, according to their body weight. A prompt improvement of laboratory data and clinical signs occurred in 13 patients (65%). No untoward side effects were observed except a transient, slight proteinuria in 4 patients, which was indistinguishable from febrile albuminuria. No abnormality of the urine sediment or no elevation of the blood NPN was observed during the course of treatment.