

小児科領域における Enduracidin の臨床的検討

藤井良知・市橋治雄・紺野昌俊・宇野 進・竹下尚徳 岡田一穂 八森 啓

東大分院小児科

武田薬品(株)により開発された塩基性 Peptide 型の新抗生物質 Enduracidin (以下 EDC と略記) について、小児科領域における応用に関して 2, 3 の検討を加えたので以下に報告する。

I. EDC に対するコアグラセ陽性「ブ」菌の感受性

当教室において、気道感染症患児から分離したコアグラセ陽性「ブ」菌 71 株について、EDC に対する感受性を測定し、他の抗生物質に対するそれと比較検討した。研究方法は平板希釈法で、武田薬品 例よりあらかじめ指定されたとおり、トリプトソイブイオン培地(栄研) (pH 7.3±0.1) で前培養したのち接種、菌量はその培養液を 100 倍に希釈、トリプトソイ寒天培地(栄研)

表1 コアグラセ陽性ブ菌の各種薬剤に対する感受性

各種抗 生剤	株数	最小発育阻止濃度 (mcg/ml)											
		0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	<100	
PC	74		45	2	22	2	2						1
TC	74			2	18	10	8	10	1			1	24
SM	74				2		39	6	14				13
KM	74				40	19	15						
EM	74		30	30	2		8				2		2
OM	74					67	3				2		2
LM	74				1	73							
CP	74						13	25	31	1	2		1
DMP	74					74							
CER	74	64	6	3	1								
EDC	71		71										

(pH 7.3±0.1) を用いて感受性を測定した。その結果表1に示すように、全株とも 0.4 mcg/ml において発育が阻止され高度の感受性を示した。

II. 血中濃度および尿中排泄量

実験方法

2例の乳児(生後4ヵ月 5ヵ月)と、2例の学童(7才・9才)計4例に早朝空腹時に EDC 各々 5 mg/kg 1回筋注し、その後時間を追って採血した。乳児2例については毛細管を用いて足底部より末梢血を採取したのち、藤井・紺野の微量定量法を用いて血中濃度を測定し、学童2例については静脈血を採取したのち、鳥居・川上の重層法を用いて血中濃度を測定した。使用菌株は何れの場合も *Streptococcus hemolyticus California* No. 1 株を使用した。

尿中排泄量は、血中濃度を測定した乳児2例の内1例、学童2例計3例について測定した。学童については時間を追って採尿しその時間の尿量を測定、乳児については採尿器にたまる自然排尿を待つてその時間までの尿量を測定し、全例ともその一部を生理食塩水で希釈、鳥居・川上の重層法で尿中抗生物質濃度を測定、各時間毎の尿中排泄量を求めた。この場合も検定菌は *Streptococcus hemolyticus Calif. No. 1* を使用した。

実験成績

血中濃度については乳児では表2に示すごとく1例が2時間後に、他の1例が6時間後にそれぞれ Peak を有し、各々 2.4 mcg/ml, 2.3 mcg/ml 値を示したが、その後漸次下降を続け 24 時間後にそれぞれ 0.5 mcg/ml, 0.3 mcg/ml の血中濃度を示した。学童では表3のごとく1例は4時間後に他の1例は6時間後にそれぞれ Peak

表2 乳児における EDC の血中濃度

各々 5 mg/kg 1回筋注、藤井・紺野の微量定量法、培地 pH 7.2, 使用菌株 *B-Strept. Calif. No. 1*

氏名	年齢 (M)	体重 (g)	使用量 (mg)	血中濃度 (mcg/ml)							
				1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	10時間	12時間	24時間
M.N.	4	4,940	25	0.90	2.40	2.10		1.90	1.80	1.60	0.50
M.S.	5	5,160	25		0.40	1.70	2.30	0.90	0.70	0.60	0.30
平	均			0.90	1.40	1.90	2.30	1.40	1.25	1.10	0.40

表3 学童における EDC の血中濃度
各々 5 mg/kg 1 回筋注, 鳥居・川上の重層法, 培地 pH 7.2, 使用菌株 β -*Strept. Calif.* No. 1

氏名	年齢 (才)	体重 (kg)	使用量 (mg)	血 中 濃 度 (mcg/ml)							
				1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	10時間	12時間	24時間
O.T.	9	25	125		3.00	5.40	1.60	0.90	0.55	0.45	0.30
S.T.	7	15	75		0.60	2.60	5.00	3.60	2.30	1.30	0.60
平 均					1.80	4.00	3.30	2.25	1.43	0.88	0.45

表4 乳児における EDC の尿中排泄量
各々 5 mg/kg 1 回筋注, 鳥居・川上の重層法, 培地 pH 7.2, 使用菌株 β -*Strept. Calif.* No. 1

氏名	年齢 (M)	体重 (g)	使用量 (mg)	尿中排泄量 (mg), () 内は排泄率 (%)							
				2時間	4時間	6時間	8時間	10時間	12時間	24時間	合計
M.N.	4	4,940	25	0.05 (0.17)	0.12 (0.46)	0.16 (0.64)		0.13 (0.48)		0.25 (1.00)	0.71 (2.75)

表5 学童における EDC の尿中排泄量
各々 5 mg/kg 1 回筋注, 鳥居・川上の重層法, 培地 pH 7.2, 使用菌株 β -*Strept. Calif.* No. 1

氏名	年齢 (才)	体重	使用量 (mg)	尿中排泄量 (mg), () 内は排泄率 (%)							
				2時間	4時間	6時間	8時間	10時間	12時間	24時間	合 計
O.T.	9	25	125	0.56 (0.44)	0.80 (0.64)	0.48 (0.38)	0.31 (0.25)	2.40 (1.92)		4.55 (3.63)	
S.T.	7	15	75	0.12 (0.16)	0.28 (0.37)	0.28 (0.37)	0.32 (0.43)	0.42 (0.56)	0.45 (0.61)		1.87 (2.50)
平 均				0.34 (0.30)	0.54 (0.51)	0.38 (0.37)	0.32 (0.34)	1.64 (1.55)		3.21 (3.07)	

表6 臨床診断別 Enduracidin の治療効果
(5~10 mg/kg/日・1日 1~2 回筋注)

臨床診断名	例数	有効	無効	分離病原細菌		備考
				ブ菌	その他	
急性咽頭炎	3	1	2	1		
急性扁桃炎	3	2	1	2*		
扁桃周囲膿瘍	1	0	1	1*		
頸部化膿性リンパ腺炎	1	0	1	1*		
急性気管支炎	4	2	2	2*		
肺炎	1	1	0	1		
膿胸	2	1	1	2*		
計	15	7	8	10****		

* 無効例各1例を示す 有効率 7/15=46.7%

を示し, その後漸減し, 24時間後には平均 0.45 mcg/ml の血中濃度を示す。

乳児と学童では, 血中濃度の Peak 値にやや差がみら

れ, Peak への到達時間が学童ではやや遅れる傾向がみられたが, 一般的に Peak はほぼ 5 mcg/ml 以下であり, その後の下降も遅く 24 時間後に 0.5 mcg/ml 前後の血中濃度を保存していた。

尿中排泄については表 4, 5 のごとく, 3 例平均 3% 前後にとどまっている。

III. 小児感染症に対する EDC の臨床使用成績

15 例の小児感染症の治療に EDC を使用した結果は表 6 のごとく有効 7 例, 無効 8 例で, 有効率は 46.7% であつた。判定には当教室で採用している小児感染症の治療判定基準に従つた。次に代表的症例を挙げる。

症例 1 ♀ 5 カ月

臨床診断: 膿胸, 有効例

1 カ月前から, 咳嗽, 発熱 39°C 前後あり。発熱はだいたい 1 日おきに夜半~朝にかけて出ていた。某医に CP 約 20 日間投与され, 治癒傾向なく入院 3 日前より

表 7

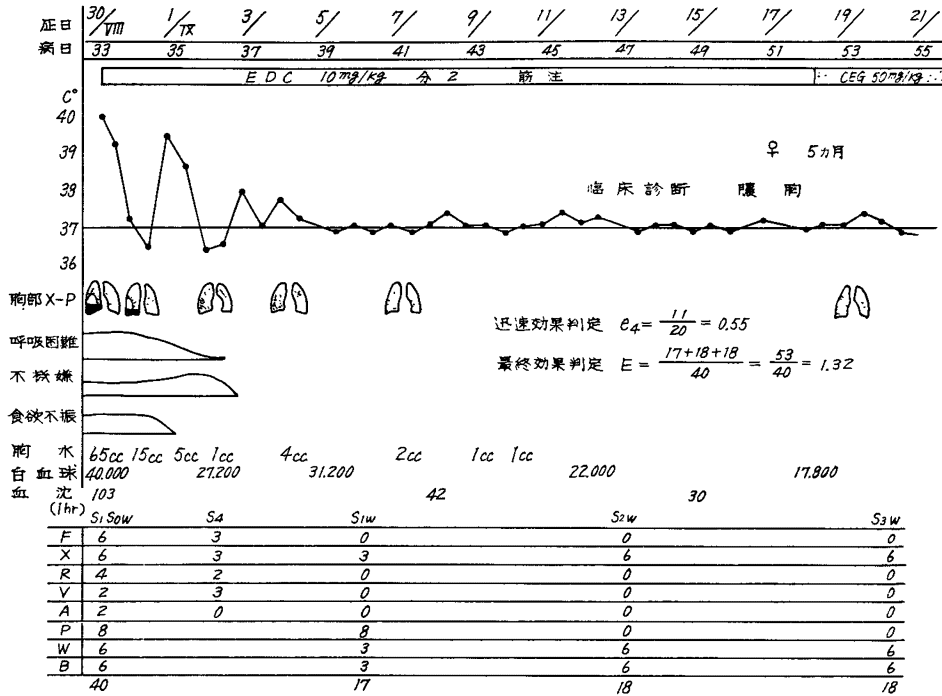


表 8 臨床診断・膿胸 (コアグラセ陽性黄色ブドウ球菌)

歴 日	30/VIII	31/VIII	1/IX	2/IX	4/IX	7/IX	9/IX	10/IX
治療病日	治療前	1日目	2日目	3日目	5日目	8日目	10日目	11日目
EDC 胸腔内洗浄	+	+	+	+	+	+	+	-
血中濃度		1.5 γ/ml (筋注2時 間後)						
胸腔内膿汁	65 cc	15 cc	5 cc	1 cc	4 cc	2 cc	1 cc	1 cc
膿汁内 EDC 濃度	0	0.6 γ/cc	1.0 γ/cc	1.8 γ/cc	3.0 γ/cc	1.0 γ/cc	/	/
培養成績	卍	卍	卍	卍	+	卍	-	卍
各種 抗生 物質 感受性	EDC ディスク	0.4	"	"	"	"	"	"
	PC	1.56	"	"	"	"	"	"
	SM	3.13	"	"	"	"	"	"
	TC	3.13	"	"	"	"	"	"
	CP	3.13	"	"	"	"	"	"
	KM	0.78	"	"	"	"	"	"
	EM	0.39	"	"	"	"	"	"
	LM	3.13	"	"	"	"	"	"
	DMP・PC	0.78	"	"	"	"	"	"
CER	0.04	"	"	"	"	"	"	
Phage 型	29/52/52A	"	"	"	"	"	"	"

呼吸困難を呈し当科を訪れた。

入院時所見・表7のごとく発熱 40℃, 呼吸困難, 食欲不振あり。白血球 4万, 血沈 1時間値 103, 2時間値 141, 聴打診上右胸下部に濁音および小水泡音を聴取

し、胸部X線上右下肺野に液貯留像を認め、胸腔穿刺により 65 cc の膿汁を採取、これより黄色ブドウ球菌を分離した。直ちに EDC 75 mg/日 (10 mg/kg) 分2筋注開始, 20日間使用, 同時に胸腔穿刺排膿を行ない、その後

EDC 10 mcg/ml の液を用いて膿汁の排液量より多少少なめの量で3回ずつ洗滌した。2日目から下熱傾向がみられ、4日目には 37°C 台に下降し、胸部 X-P、および呼吸困難、食慾不振などの臨床症状も改善されたが、胸腔内の膿汁の消失は遅く、表 8 に示すごとく膿汁内の「ブ」菌は、EDC 治療後 11 日目においてもなお認められた。試みに EDC による胸腔内洗滌を行なった際の胸腔内膿汁の EDC の濃度を測定したところ、最低 0.6 mcg/ml から、最高 3.0 mcg/ml の濃度が認められ、この濃度はこの起炎菌である「ブ」菌の EDC への MIC が 0.4 mcg/ml であることから考えると、臨床的には有効とはいえないもの、有効経過としては、やや緩慢なものがあった。当教室で行なっている膿胸の効果判定方法の内、迅速効果判定法では $e_7=0.55$ とかなりよい値を示したが、最終効果判定法では、 $E=1.32$ と、必ずしもよい値を示さなかつた。白血球の減少も著明な改善はみられず、20 日間で他の薬剤に切り換えられている。

症例 2 男 1 カ月 膿胸 無効例

咳嗽と発熱 38°C をもつて発症し、某医でカナマイシン投与するも 5 日目から発熱上昇し、当科へ入院した。白血球 4 万、血沈 65.96 で胸部 X 線上右肺野に膿胸を認め、穿刺液より *Staph. aur.* を分離した。この菌の EDC に対する感染性は 0.4 mcg/ml であつた。

EDC 10 mcg/kg/day を分 2 として筋注し、併せて穿

刺・排膿および EDC 100 mcg/ml による胸腔内洗滌を行なつたが、治療開始後 4 日目頃より、発熱の上昇、呼吸困難・不機嫌・食慾不振などの増強が認められ、白血球数・血沈値なども改善されず、使用後 9 日目でやむなく他剤に切り換え、無効と判定した。迅速効果判定法でも $e_7=1.31$ ときわめて悪い値を示した。

総使用例 15 例についてみると、急性咽頭炎の 3 例では 1 例が有効、急性扁桃炎の 3 例では 2 例が有効、扁桃周囲膿瘍および頸部化膿性リンパ腺炎の各 1 例では有効例はなく、急性気管支炎の 4 例では 2 例が有効、肺炎の 1 例は有効、膿胸の 2 例では上述したごとく、1 例は有効、1 例は無効の成績であつた。

分離された病原細菌別に臨床効果を検討すると、コアグラゼ陽性「ブ」菌が検出されたもの 10 例中 5 例が有効という成績を得た。

IV. 副作用

15 例の使用例について検討したが局所疼痛はあるがそれほど強いものではなく、硬結、壊死などはみられなかつた。

肝および腎機能に及ぼす影響については、表 10 に示すように、6 例について検査しているが、確実に使用中または使用後に GOT, GPT の異常上昇を認めたものが 2 例あり、その他に使用前の成績が不明であるが、使用

表 9

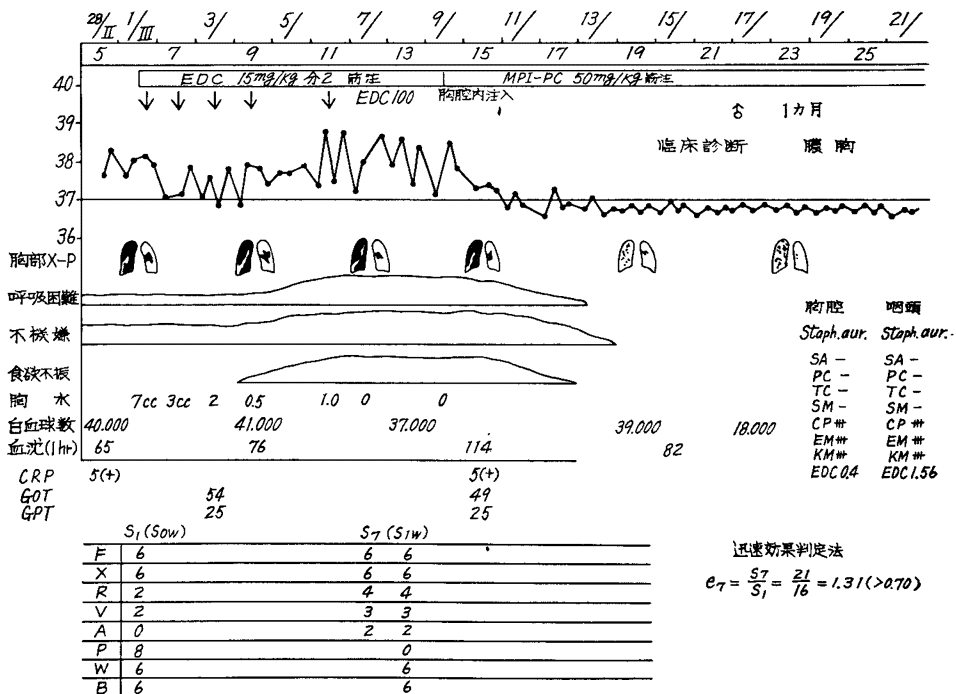


表10 Enduracidin 投与と肝・腎機能について

症 例 年令・性	投与量 (/kg/日) (全投与量)	肝 機 能				腎 機 能				その他
		投与期間 との関係	前	中	後	投与期間 との関係	前	中	後	
T.O. 1才9月 ♂	5 mg/kg/日×7日 (350 mg)	S-GOT S-GPT		4日目 26	2日目 15	血中 Urea-N 尿蛋白 尿比重		4日目 (-)	2日目 12 (-)	
N.N. 8月 ♂	5 mg/kg/日×14日 (560 mg)	S-GOT S-GPT	0日目 30 10	10日目 <u>107</u> <u>48</u>		血中 Urea-N 尿蛋白 尿比重	0日目 9 (-)	10日目 10 (-)	1.020	
M.K. 1才4月 ♂	10 mg/kg/日×5日 (450 mg)	S-GOT S-GPT		5日目 <u>76</u> <u>45</u>	3日目 25 17	血中 Urea-N 尿蛋白 尿比重				後1日目 T.T.T. <u>8</u> Z.T.T. <u>10</u>
R.A. 2月 ♀	10 mg/kg/日×3日 (240 mg)	S-GOT S-GPT	0日目 <u>59</u> <u>50</u>	2日目 <u>119</u> <u>126</u>	10日目 <u>87</u> <u>58</u>	血中 Urea-N 尿蛋白 尿比重	0日目 11			
M.N. 1月 ♂	5 mg/kg/日×9日 (180 mg)	S-GOT S-GPT		4日目 <u>54</u> 25	1日目 <u>49</u> 25	血中 Urea-N 尿蛋白 尿比重		4日目 6 (-)	1日目 6 (-)	後1日目 AIK. Phos. 25
Y.H. 5月 ♀	10 mg/kg/日×20日 (1,500 mg)	S-GOT S-GPT	0日目	10日目 <u>50</u> <u>40</u>	3日目 <u>55</u> <u>45</u>	Urea-N 尿蛋白 尿比重	0日目 12 (+)	10日目 (-)	3日目 (-)	後3日目 T.T.T. <u>8</u> Z.T.T. <u>10</u>

註：検査数値の下に 印あるものは異常値を示す

中または使用後に GOT, GPT が異常高値を示したものが3例あり、そのほかに TTT, ZTT が異常値を示したのも2例ある。

疾病との関係もあり、EDC との直接の関係は明確ではないが、いずれにしても EDC 使用后 10 日以降において正常値に復していることから考えると何らかの副作用はあつたものと推定される。

腎機能については、特に影響はみられなかつた。

V. 考 按

EDC は、コアグララーゼ陽性「ブ」菌に対してすぐれた感受性を示した。また、血中濃度は特異な像を示し、Peak は筋注後4ないし6時間にあり、また1日1回の筋注で血中濃度は24時間持続する。この現象はおそらく筋注後 EDC の血中への移行が遅いためであろうと推察され、その裏付けとしては尿中への排泄が比較的少な

いということからもうなずける。

もつとも、EDC が生体内で不活性化されるというような事実があるのならこの考えはあてはまらないであろう。しかしながら EDC のブドウ球菌への感染性からみると 5 mg/kg 1回筋注ほどの量は必要でないようにも思われ、2 mg/kg 程度でも有効な血中濃度は得られるとも思われる。しかし、私たちは 2 mg/kg では測定していないので、この点についての意見は保留したい。

血中濃度から考え、1回量 5 mg/kg のような量は必要ないと思われたが、小児の急性感染症の場合、より確実な効果を期待する意味で 5 mg/kg の1日1回筋注、膿胸などのような重症感染症では、10 mg/kg/day の分2筋注を行なつて臨床効果を検討した。臨床効果は膿胸の2例に示したごとく、起炎菌は EDC に感受性があつたにもかかわらず、1例は無効、1例は有効であるけれども効果発現時期がおそいという特徴を有していた。こ

とに胸腔内の EDC 濃度が有効濃度を保っていたにもかかわらずその中の「ブ」菌が、死滅しないことは、臨床家にとっては理解に苦しむ現象であり、逆にいうと感受性がいかに良く、また有効血中濃度が保たれているとしても EDC の「ブ」菌感染症に対する治療効果は期待し難いことを意味している。

私たちは当初、EDC は Polypeptide 系抗生物質の多くにみられるように病巣内で、clonal selection が行なわれ、EDC 自然耐性菌のみが残存するものだと考えていたが、胸腔内膿汁内の「ブ」菌は、EDC の治療にもかかわらず感受性値の変動はなく、このことからみても EDC の「ブ」菌感染症への治療は期待しがたい。EDC を使用した小児の急性感染症 15 例中 10 例からはコアグラゼ陽性「ブ」菌が検出されており、内 5 例が無効という成績はこのことをさらに強く物語っているものと考えられる。

ちなみに、当教室で急性気道感染症に対し、サルファ剤を含む対症療法のみを行なった場合の有効率は従来の当教室で行なっている効果判定法によれば、30~40%前後であり、EDC の治療効果はややそれを上まわるに過ぎない。

一方、副作用についてみると、EDC 使用量は 5~10

mg/kg/day と多く、また重症感染症の際の疾病との関連もあるが、肝機能の GOT, GPT, TTT, ZTT に異常高値を示したものがあり、臨床使用に際しては、慎重を要するであろう。使用量の多いことから考えると、血中濃度のところで述べたごとく、2 mg/kg/day 程度の使用でもよいと考えられるが、当教室における大量使用による治療方法でも、有効成績を示さなかつたことから考えると、2 mg/kg/day ではなおさら治療効果は望み難い。また EDC の使用量がどの程度であれば肝障害を起さないかということについては、もつと慎重な動物実験がくり返されてよいと考える。

いずれにしても、耐性菌の多い「ブ」菌に対して優れた感受性値を示していることから考えると EDC は捨て難い抗生物質であることには間違いないことであり、肝に対する影響が少なく、より優れた臨床効果が得られるような製剤の出現が望まれる。

VI. 結 語

EDC の コアグラゼ陽性「ブ」菌に対する感受性を測定し、小児における血中濃度および尿中排泄の検討ならびに臨床使用成績についての考察を行なった。

CLINICAL STUDIES ON ENDURACIDIN IN THE FIELD OF PEDIATRICS

RYOCHI FUJII, HARUO ICHIHASHI, MASATOSHI KONNO, SUSUMU UNO,
NAONORI TAKESHITA, KAZUHO OKADA & KEI HACHIMORI
Department of Pediatrics, Tokyo University Branch Hospital

Basic and clinical studies were conducted on enduracidin (EDC), a new antibiotic in the field of pediatrics and the following results were obtained.

- 1) The minimal growth inhibiting concentration of EDC against 71 strains of coagulase positive *Staphylococci*, isolated from lesions, was 0.4 mcg/ml.
- 2) The blood concentration, 2-6 hours after a single intramuscular injection of 5 mg/kg in 2 infants and 2 children, was 2-5 mcg/ml and a level of 0.3-0.6 mcg/ml was still present after 24 hours.
- 3) The rate of recovery in the urine 24 hours after a single intramuscular injection of 5 mcg/kg in 1 infant and 2 children was 2.5-3.6%.
- 4) EDC was administered clinically in 15 children with *Staphylococcus* infection and was effective in 7 and ineffective in 8 cases.
- 5) The effect of EDC on the liver and kidney functions was examined in 6 cases and a rise in GOT and GPT was found in 5 cases. Further study, however, is required to determine whether this is a side effect of EDC.