

小児科領域における Enduracidin に関する検討

佐藤 肇・岡 秀中 沢 進

都立荏原病院小児科, 昭和大学小児科

伊藤 達也・国井 勝昭

昭和大学産婦人科

新井 蔵 吉

昭和大学中央研究検査所

Enduracidin (EDC) は *Streptomyces fungicidicus* No. B 5477 の菌体から抽出された純邦製 peptide 系抗生剤であり, その抗菌性はグラム陽性菌類に強力であり, 特に各種抗生剤耐性獲得菌に対しても強い抗菌性を発揮する特徴を有している。

今回本剤の筋注を主体とした小児科領域における一連の基礎的, 臨床的検討を行なうことができたので今日まで得られた成績について以下報告したいと思う。

I. 各種細菌類に対する MIC (表1)

Staphy. aureus を含む7種類の菌属に対する MIC を測定してみた。EDC の *Staphy.* に対する MIC は 0.4~0.78 mcg/ml 間に分布し大半 0.4 mcg/ml であつた。*Strept. haemoly.*, *Diplo. pneum.*, *Corynebact. diph.* に対する MIC も上記範囲内にあつた。また PC G, SM, TC, CP 間には感性の面で交叉耐性はみられなかつた。

以上の測定法には各々の細菌類に至適の普通寒天または血液平板寒天培地を使用, 劃線培養法によつて行なつた。

II. 血中濃度の消長 (表2)

幼児, 学童期の小児6例に1回 50.0 mg の EDC を筋注した場合の血中濃度の測定を溶連菌 Cook 株を標示菌とする1次元拡散, 重層法によつて測定した。Peak は3~8時間目にあつたが, 1, 12 時間目におい

ても菌性疾患に対しては充分治療可能で血中濃度の存在を証明することができた。

III. 尿中排泄 (表3)

2例の幼児に 50.0 mg 筋注, 8時間目までの尿中排

表1 各種細菌に対する MIC

被 検 菌	MIC mcg/ml								
	PC G	SM	TC	CP	EM	MCI-PC	CER	EDC	
<i>Staphy. aureus</i> (寒天平板)	6.25	3.12	12.5	3.12	0.2	0.4	0.4	0.4	
	3.12	25.0	12.5	12.5	<0.2	0.4	0.4	0.4	
	0.78	6.25	6.25	3.12	0.2	0.78	0.4	0.4	
	6.25	3.12	3.12	6.25	<0.2	0.78	0.78	0.4	
	12.5	25.0	<25.0	<6.25	0.2	0.4	0.4	0.78	
	3.12	12.5	25.0	<6.25	0.2	0.78	0.78	0.4	
	25.0	<25.0	<25.0	<6.25	<0.2	0.78	0.78	0.4	
	12.5	25.0	<25.0	3.12	0.2	0.78	0.4	0.4	
	1.56	12.5	12.5	6.25	0.2	0.4	0.4	0.4	
	25.0	<25.0	<25.0	6.25	6.25	0.78	0.4	0.78	
<i>Str. haemoly.</i>					0.4			0.2	
					0.2			0.4	
	<i>Str. faec.</i>					0.78			3.12
						3.12			3.12
	<i>D. pneum.</i>					0.78			6.25
						0.05			0.39
	<i>H. pert.</i>					0.1			0.39
						0.2			50.0
	<i>H. inf.</i>					0.78			50.0
		<i>Cory. diph.</i> (血液平板)					0.025		
					0.05			0.78	
					0.05			0.78	

泄量を測定してみたが、注射量の約 1/10 が活性の状態

で8時間目までの尿中に排泄された。この際の含有量の測定法も血中濃度の場合と同様である。

表2 Enduracidin 筋注後の小児血中濃度の消長

年 令, 性	体重 (kg)	1回の注射量 (mg)	血中濃度 mcg/ml			
			1時間	3	8	12
4年8ヵ月 ♀	18.4	50.0	2.61	4.45	3.23	2.12
5年1ヵ月 ♂	19.5		6.4	5.35	4.42	1.62
5年9ヵ月 ♀	19.8		1.98	2.43	3.9	2.82
6年11ヵ月 ♀	20.2		2.9	3.62	3.12	2.0
12年 ♀	37		1.86	2.24	2.26	—
14年 ♀	45		1.85	2.08	2.5	—

表3 Enduracidin 筋注後の小児尿中排泄量

年 令, 性	体重 (kg)	1回の筋注量 (mg)	尿 中 排 泄		
			~3時間	3~8	8時間まで計
4年8ヵ月 ♀	18.4	50	2,400 mcg/ml	3,060 mcg/ml	5,460 mcg/ml
5年1ヵ月 ♂	19.5	50	4,500 mcg/ml	1,030 mcg/ml	5,530 mcg/ml

表4 Enduracidin 連続注射, 小児, 肝, 腎機能, 血液におよぼす影響

年令, 性病名	EDC 注射	肝 機 能 検 査		腎 機 能 検 査		血 液 検 査	
		前	注射終了3日目	前	注射終了3日目	前	注射終了3日目
3年2ヵ月 ♂ (13.0 kg) 猩紅熱	1回 50.0 mg 1日1回, 7日間 計 350 mg	(Meuleng.) 6.9	6.5	(P.S.P) 15分 36% 120分 72%	15分 38% 120分 75%	(R) 460×10 ⁵ (Hb) 11.2 mg/dl	435×10 ⁵ 11.4 mg/dl
		(Al-phospht.) 6.7	11.0	(R-N) 23 mg/dl	28 mg/dl	(THB) 18×10 ⁵	19×10 ⁵
		(B.S.P.) 45分 1.5	1.6	(U-N) 21 mg/dl	22 mg/dl	(W) 7,600	7,300
		(T.T.T.) 4.0	4.6				
		(G.O.T.) 26	37				
		(G.P.T.) 12	14.4				
		(Chorest.) 156	160				
7ヵ月 ♂ (7.9 kg) ブ菌性膿胸	1回 25.0 mg 1日1~2回 40日間 計 1,750 mg	(投与30日目) (Meuleng) 6.2	(投与中止後 10日目) 4.2	(投与30日目) (R-N) 25 mg/dl	(投与中止後 10日目) 19 mg/dl	(投与30日目) (R) 326×10 ⁵ (Hb) 9.0 g/dl	(投与中止後 10日目) (R) 375×10 ⁵ (Hb) 10.2 g/dl
		(Al-phospht.) 20.0	18.0	(U-N) 26 mg/dl	27 mg/dl	(W) 15,600	(W) 11,200
		(B.S.P.) 1.5	1.5				
		(T.T.T.) 4.2	4.0				
		(G.O.T.) 21	28				
		(G.P.T.) 21	24				

IV. 連続筋注時の小児, 肝, 腎機能, 血液諸性状におよぼす影響 (表4)

3年2ヵ月 ♂には 50.0 mg 7日間, 7ヵ月 ♂のブ菌性膿胸の症例には 25.0 mg 1日 1~2回 40日間, 計 1,750 mg 筋注した場合の注射開始時, 注射終了後における各種肝, 腎機能, 血液所見におよぼす影響について検査してみたが, 表中の成績に明かなごとく特記すべき障害所見は認められなかつた。また 40日間の連続筋注によつても注射部位の硬結等もみられなかつた。

V. 治療成績 (表5)

小児急性感染症 11種類, 31例を抗生剤としては本剤の筋注を主体として治療し, その後の経過について臨床的検討を行なつてみた。

EDC の各症例についての使用法は別表に略記しておいたものもあり, また代表症例の経過熱型中に記載しておいたものもある。

表5 Enduracidin 筋注による小児感染症治療成績

No.	年 令	性	病 名	EDC 筋 注 法					症状経過, 起因菌その他	副作用	臨床効果
				1回 (mg)	1日の 投与	1日量 (mg)	投与 日数	使用 総量			
1)	1年1ヵ月	♀	急性扁桃炎	50	1	50	2	100	39.4℃, プ菌(卅), 2日目平温	—	卅
2)	1年6ヵ月	♀		25	1	25	3	75	38.6℃, プ菌(+), 溶連菌(+), 2日目平温	—	卅
3)	3年10ヵ月	♂		50	1	50	1	50	38.3℃, 2日目平温	—	卅
4)	5年2ヵ月	♂		50	1	50	2	100	39.2℃, プ菌(+), 2日目平温	—	卅
5)	8年6ヵ月	♂		50	1	50	2	100	37.8℃, 2日目平温	—	卅
6)	1年6ヵ月	♀	腺窩性扁桃炎	25	1	25	3	75	38.0℃, プ菌(卅), 3日目平温	—	卅
7)	1年8ヵ月	♂		50	1	50	2	100	38.6℃, 3日目平温	—	卅
8)	2年4ヵ月	♂		50	1	50	3	150	38~39.0℃, プ菌(+), Viridans(+), 4日目平温	—	?
9)	3年6ヵ月	♂		50	1	50	2	100	38.8℃, 溶連菌(+), 2日目平温	—	卅
10)	3年9ヵ月	♀		50	1	50	4	200	38~39.0℃, 使用中下熱傾向なし	—	—
11)	4年4ヵ月	♀		50	1	50	2	100	39.2℃, プ菌(+), 溶連菌(+), 2日目平温	—	卅
12)	7年2ヵ月	♂		50	1	50	2	100	38.4℃, 2日目平温	—	卅
13)	8年3ヵ月	♂		50	1	50	3	150	38.9℃, 3日目平温	—	卅
14)	10年2ヵ月	♀		50	1	50	2	100	37.9℃, 溶連菌(+), 2日目平温	—	卅
15)	4年4ヵ月	♂	気管支炎	50	1	50	4	200	39.0℃, 3日目平温, 4日目胸部所見好転	—	卅
16)	5年6ヵ月	♀	50	1	50	5	250	38.4℃, 略同上	—	卅	
17)	1年6ヵ月	♀	顔面瘤	50	1	50	7	350	プ菌(卅), 拇指頭大瘻, 好転不明	—	—
18)	3年2ヵ月	♀		50	1	50	6	300	同上	—	—
19)	2年	♂	右大腿部瘻膿瘍	50	1	50	4	200	38.0℃, 膿瘍 24×28 cm, プ菌(卅), 3日目排膿後好転	—	+
20)	4年8ヵ月	♂	腎部膿瘍 疹膿瘍	50	1	30	3	150	プ菌(卅), 3日目軽快	—	+
21)	3年2ヵ月	♂	耳根部淋 巴腺炎	50	1	50	8	400	成人拇指頭大腫脹, 5日目約1/3に縮小	—	+
22)	6ヵ月	♀	気管支肺炎	25	2	50	5	250	2日目平温, 4日目より胸部所見好転	—	+
23)	4年2ヵ月	♂		50	1	50	4	200	3日目より咳嗽, 喘鳴減少, 5日目胸部ラ音消失	—	+
24)	4年4ヵ月	♂		50	1	50	8	400	3日目より咳嗽減少, 6日目胸部所見ほとんど消失	—	+
25)	4年5ヵ月	♀		50	2	100	6	600	別表参照, 7日目ラ音消失	—	+
26)	4年6ヵ月	♂		50	1	50	6	300	別表参照, 5日目ラ音消失	—	+
27)	4年7ヵ月	♀		25	2	50	6	300	10日目好転	—	?
28)	7ヵ月	♀		ブ菌性膿胸	25	1~2	25~50	40	1,750	別表参照	—
29)	1年5ヵ月	♀	急性, 齒 齦, 骨膜 炎(ブ菌 性)	25	2	50	6	300	3日目局処所見好転	—	+
30)	3年2ヵ月	♂	猩紅熱	50	1	50	7	350	4日目平温となり, 溶連菌消失	—	+
31)	2年11ヵ月	♂	左下腿部 丹毒	50	1~2	50~ 100	8	650	3日目平温, 4日目局処所見著しく好転	—	卅

表中にある臨床効果の判定は急性症の場合に限って以下のごとくに行なつてみた。

(臨床効果の判定基準)

- ⊕ (著効) …… EDC 筋注後3~4 日以内に主症状ほとんど消失
- ⊕ (有効) …… EDC 筋注後5~6 日以内に主症状ほとんど消失

イ) 急性呼吸器感染症

急性扁桃炎 5 例, 腺窩性扁桃腺炎 9 例, 急性気管支炎 2 例, 急性気管支肺炎 6 例, 計 21 例であり, 各種扁桃炎では咽頭培養によつて溶血性黄色ブ菌の証明された症例が 6 例, 溶連菌単独またはブ菌との混合感染 4 例であつたが, 14 例中 12 例は結果的とみて EDC の筋注によく反応を示した。

気管支炎の 2 例, 気管支肺炎の 6 例にも著効を示した (表 6, 7)。

使用量は, 乳, 幼児, 学童すべて 1 回 25~50.0 mg (大半 50.0 mg) 1 日 1~2 回, 注射日数は 1~8 日間であつた。

気管支肺炎では注射開始後 1~2 日目に平温となり, 3~4 日目から胸部所見の好転がみられた。

ロ) ブ菌性膿胸 (7 月, 男)

右側ブ菌性膿胸, 膿汁から分離したブ菌の各種抗生剤に対する感性態度は以下のごとくであつた。

PC G MPI-PC SM KM TC
(-) (⊕) (⊕) (⊕) (+)

CP EM CER Sulf
(⊕) (⊕) (⊕) (-)

入院後 4 日間は Cepheliridine 500 mg (分 2) 5 日目より EDC 25 mg 1 日 2 回, 30 日間連続筋注。入院 5 日目排膿約 50 cc 10 日目頃より呼吸困難ほとんど消失。20 日目平熱となり, その後胸部所見も徐々に軽快, EDC も 25 mg 1 日 1 回とし 10 日間筋注, 使用期間計 40 日, 以後の再発の傾向なし。入院 80 日目に退院, 今回の使用例中本症例は EDC を最も長期かつ大量に使用した症例であつたが, 注射局処 (主として大腿部, 臂部) および血液, 肝機能におよぼす障害所見は認められなかつた。

ハ) 急性歯齦骨膜炎 (1 年 5 月 女)

来院 2~3 日来 38~38.8℃ の弛張熱持続, 右側下歯齦部全体的に発赤, 腫脹, 圧痛著明, 該部よりの膿汁より溶血性黄色ブ菌純培養状に証明, 該菌の各種抗生剤に

表 6 気管支肺炎 (3 年 5 月 女)

暦日	16/Ⅷ	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
病日	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
使用抗生剤		Enduracidin 100mg (分 2)									
R	P	T									
80	190	41.5									
80	180	41.0									
70	170	40.5									
70	160	40.0									
60	150	39.5									
60	140	39.0									
50	130	38.5									
50	120	38.0									
40	110	37.5									
40	100	37.0									
30	90	36.5									
30	80	36.0									
20	70	35.5									
20	60	35.0									
尿比重											
尿量											
尿											
白血球数		8,900									
備考											

表 7 気管支肺炎 (4 年 6 月 男)

暦日	7/Ⅶ	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
病日	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
使用抗生剤		Enduracidin 50mg 1 日 1 回									
R	P	T									
80	190	41.5									
80	180	41.0									
70	170	40.5									
70	160	40.0									
60	150	39.5									
60	140	39.0									
50	130	38.5									
50	120	38.0									
40	110	37.5									
40	100	37.0									
30	90	36.5									
30	80	36.0									
20	70	35.5									
20	60	35.0									
尿比重											
尿量											
尿											
白血球数		16,800									
備考											

に対する感性態度は以下のごとくであつた。

PC G SM TC CP EM CER Sulf
(+) (⊕) (⊕) (⊕) (⊕) (⊕) (⊕) (-)

表8 黄色ブ菌性右側膿胸 (7カ月 男)

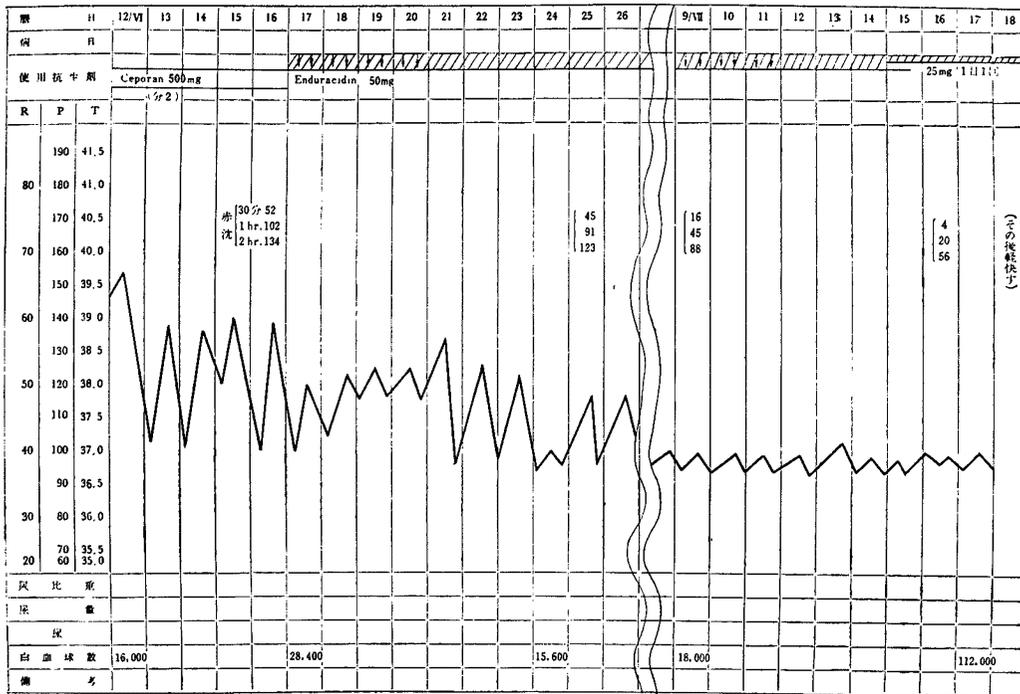
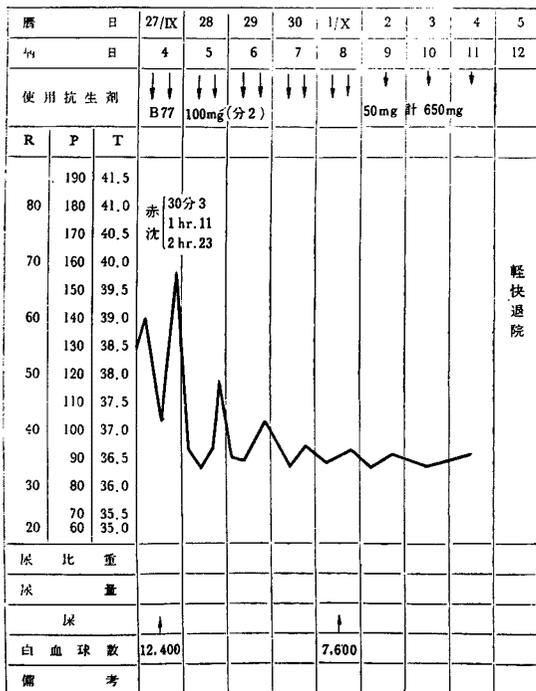


表9 右下腿部丹毒 (2年11カ月 男)



左口唇から頬部にかけて浮腫状、腫脹著明以上の状態の下に EDC 注射開始、1回25 mg 1日2回、6日間筋注、治療開始後2日目解熱、3日目より頬部腫脹減退5日目略治。

二) 左側下腿部丹毒 (2年11カ月、男)

来院3日前より左側下腿部全般に発赤、腫脹、圧痛を伴う。入院前日より39~40°C、悪寒あり、局処の発赤、腫脹は益々増悪傾向をたどり、一部に水泡を形成、内容の培養によつて溶連菌を純培養状に証明。該菌の感性成績は以下のごとくであつた。

PC G SM KM TC
 (卅) (-) (-) (卅)
 CP EM CER Sulf
 (+) (卅) (卅) (-)

EDC 1回 50 mg 1日2回、5日間、以後1日1回3日間計8日間に 650 mg 筋注、注射開始後3日目より局処の疼痛、発赤、腫脹軽減、4日目平温となり、6日目発赤、腫脹ほぼ消失(臨床効果、著効)。

ホ) 猩紅熱 (3年2カ月 男)

1回 50 mg (1日) 7日間筋注、4日目平温、咽頭養により溶連菌陰転(著効例)。

へ) 各種化膿性疾患

癰、膿瘍、淋腺炎等計5例、内3例からは起因

菌としてブ菌が証明されている。

1回 50 mg (1日) 3~8日間筋注, 5例中3例は明かに臨床的効果が認められた。

総 括

新邦製 polypeptide 系抗生剤 Enduracidin を使用しての基礎的, 臨床的検討を行ない以下の成績を収めることができた。

1) 最近患者から分離した溶血性黄色ブ菌, 溶連菌, 肺炎菌, ジフテリア菌に対する本剤の MIC は大半 0.4 mcg/ml 前後にあり, 他種抗生剤との間に交叉耐性はみられなかつた。

2) 幼児, 学童期の小児に1回 50 mg 筋注した場合の血中濃度は12時間目まで測定可能であり, また治療可能な濃度であつた。

3) 注射後8時間目までの尿中には投与量の約 1/10

が活性の状態で排泄された。

4) 乳児, 幼児に1日 50 mg の連続筋注を行なつても注射局処, 肝, 腎機能には格別の悪影響をおよぼさなかつた。

5) 小児期の急性感染症 11種類, 31例を抗生剤としては本剤のみを使用し, その臨床効果を検討した結果, 約 70% に明かな本剤によると思われる好影響を認めることができた。

特に他種抗生剤耐性ブ菌性疾患, 溶連菌性疾患に有効である印象が得られた。

今回使用法は乳児, 学童いずれも1回 25~50 mg, 1日 1~2回の連続筋注であつたが, いずれの使用症例についても特記すべき副作用には遭遇したかつた。

(以上の要旨は昭和 42 年 10 月 7 日 第 14 回日本化学療法学会, 東日本支部総会(札幌)において報告した)

STUDIES ON ENDURACIDIN (EDC) IN PEDIATRICS

SUSUMU NAKAZAWA, SHU OKA & HAJIME SATO

Department of Pediatrics, Tokyo Ebara Municipal Hospital and
School of Medicine, Showa University

KATSUAKI KUNII & TATSUYA ITO

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Showa University
ZOKICHI ARAI

Department of Central Clinical Laboratories, School of Medicine, Showa University

Our basic and clinical studies on a new polypeptide antibiotic enduracidin have led to the following results.

1) The minimal inhibitory concentration (MIC) of EDC against *Staph. aureus*, *Strept. hemolyticus*, *D. pneumoniae* and *C. diphtheriae* recently isolated from patients was about 0.4 mcg/ml and no cross resistance with other antibiotics was found.

2) The blood concentration after an intramuscular injection of 50 mg EDC in infants and children was determinable until 12 hours and it was effective clinically.

3) The drug was excreted in urine 10% until 8 hours after the injection.

4) In infants, no abnormal changes were observed at the site of injection, liver and renal function test a daily single injection of 50 mg for a long time was given intramuscularly.

5) It was effective in 26 out of 31 cases of acute infection.

We observed this drug was especially effective against *Staph. aureus* and *Strept. hemolyticus* resistant to other antibiotics.

No particular side effects were detected in infants and children after a daily single injection of 25-50 mg EDC.