

外科領域における Enduracidin の基礎的研究ならびに臨床使用成績

柴田清人・今津市郎 伊藤忠夫・水野貴男

名古屋市立大学第一外科学教室

(主任：柴田清人教授)

Streptomyces fungicidicus より産生される polypeptide 系の新抗生物質である Enduracidin (以下 EDC と略) が武田薬品研究所で開発され、今回この試供品をうる機会を得たので外科領域における EDC の基礎的研究ならびに臨床使用成績を検討し報告する。

I. 基礎的研究

1) 血中濃度

EDC の血中濃度は枯草菌 PCI 219 株を検定菌とした薄層カップ法および溶連菌 Cook 株を検定菌とした生物学的微量定量法 (以下 micromethod と略) により測定した。EDC 50 mg 1 回を成人に筋注した場合の血中濃度は図1のごとく cup 法と micromethod の両方で測定したが 24 時間値で cup 法がやや高値を示す以外大差は認められず micromethod の場合の平均値は 1 時間値 0.7 mcg/ml, 6~12 時間で peak に達し 12 時間値 1.8 mcg/ml, 24 時間でもなお 0.67 mcg/ml となっている。EDC 100 mg 1 回成人に筋注の場合には micromethod で図2のごとく平均 1~48 時間までは 1.2 mcg/ml 前

後の値を示し 96 時間でもなお 0.4 mcg/ml を維持し長時間持続性を認める。EDC 100 mg 1 日 1 回連続投与では 3 症例平均で血中濃度は 24 時間値 1.21 mcg/ml, 48 時間 1.88 mcg/ml, 72 時間で 1.93 mcg/ml と徐々に僅かながら上昇しやや蓄積効果がある (図3)。

3 才 (15.5 kg) の幼児に 20 mg 筋注時の血中濃度は図4のごとくほぼ成人の 100 mg 投与の場合と類似している。

2) 尿中排泄

血中濃度と同様 cup 法と micromethod で尿中排泄量を測定したが、cup 法に比し micromethod ではやや回収率が高い傾向であった。すなわち EDC 50 mg 筋注時の 24 時間尿中総排泄率は、cup 法で 1.8% (図5)。

図1 血中濃度 (成人) EDC 50 mg 筋注

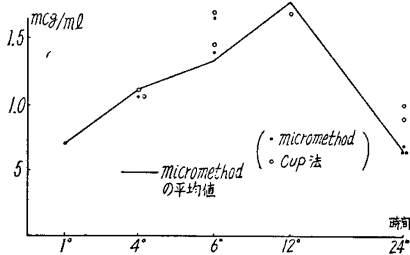


図2 血中濃度 (成人 5 例平均) EDC 100 mg 筋注

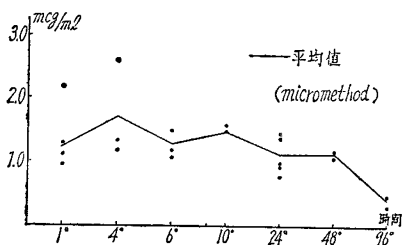


図3 血中濃度 (成人) EDC 100 mg 1 日 1 回連続投与 (micromethod)

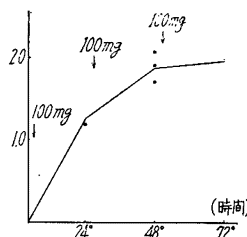


図4 血中濃度 3 才 15.5 kg EDC 20 mg 1 回筋注 (micromethod)

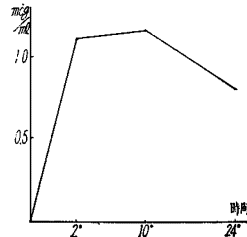


図5 尿中排泄量 EDC 50 mg 1 回筋注時 24 時間総排泄率 1.8% (cup 法)

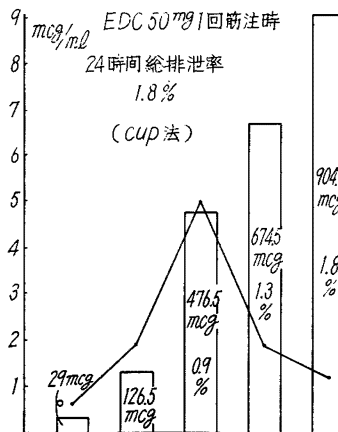


図6 尿中排泄量 EDC 100 mg 1回筋注時 (micromethod)

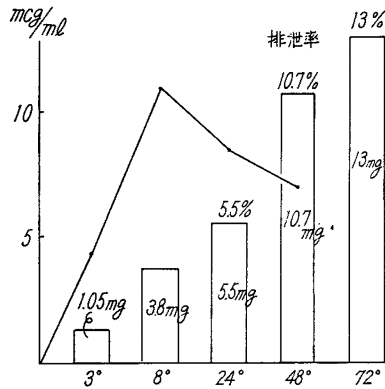
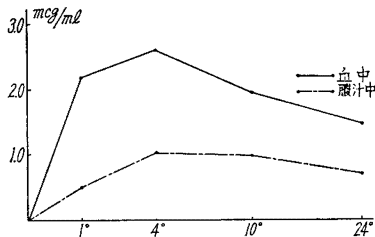


図7 胆汁中移行濃度 EDC 100 mg 1回筋注時 (肝破裂後腹壁瘻孔形成)



micromethod では 4.3~8.4% であり, EDC 100 mg 筋注時の 24 時間総排泄率は図6のごとく micromethod で 5.5% であつた。症例によつてかなりの差はあるが、いづれにしてもかなり低い排泄率で尿中よりの排泄は悪いと考えられる。

3) 胆汁中移行濃度

肝破裂後腹壁瘻孔形成患者に EDC 100 mg 筋注後の胆汁中移行濃度を測定すると図7のごとくほぼ血中濃度の 1/2 くらいの移行を認めた。

4) 動物実験

a) 血中濃度

家兎に EDC 10 mg/kg 静注した場合の血中濃度を micromethod で測定すると図8のごとく注射直後より徐々に下降し 24 時間でもなお 2~3 mcg/ml を維持し持続性がある。この際、注射後 1~2 時間で末梢循環障害をきたし家兎耳の冷感および血管攣縮を認めた。次に家兎に EDC 10 mg/kg を 1 回に筋注する場合と 2 分割に分けて筋注する場合の血中濃度の推移をみると図9のごとく micromethod では 2 分割筋注のほうが平均して血中濃度の軽度の上昇をみる。cup 法の場合でも同様な結果がみられたが 24 時間では両者ともほとんど同値を示している。

b) 胆汁中濃度

図10のごとく家兎に EDC 20 mcg/kg 筋注時の胆汁中移行濃度は血中濃度に比して低く平均してその約 1/10 程度であつた。なお測定は大久保式培養法によつて行なつた。Micromethod で測定した値では胆汁中移行は 4~6 時間頃にやや上昇する傾向にある 以外ほぼ前者と同様な値を示した。

c) 組織内濃度

組織内濃度はアセトン抽出による disk 法および単なる生食のみの抽出による micromethod の両者で測定した。アセトン抽出法では別出臓器を測定しその重量の 3 倍量の生食および 6 倍量のアセトンを加えて homogenize し 1 夜冷蔵庫に放置し検定菌として枯草菌 219 株を使用した disk 法で測定した。なお生食抽出の場合との比較の意味でアセトン抽出法を micromethod にも適用した。この場合にはアセトンが菌の発育に影響をおよぼすので十分にアセトンを追出し除去してから測定に供した。図11のごとく家兎に EDC 20 mg/kg 筋注後

図8 血中濃度(家兎) EDC 10mg/kg 1回静注 (micromethod)

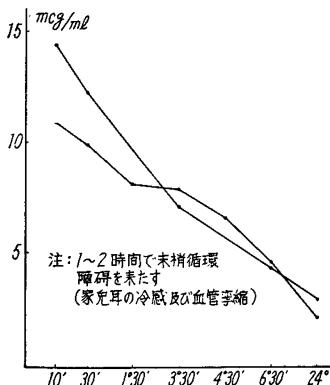


図9 血中濃度(家兎) EDC 10mg/kg (2分割筋注時, 1回筋注時) (micromethod)

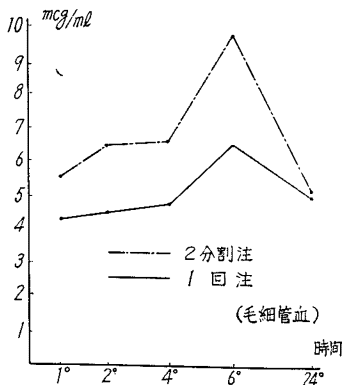


図10 胆汁中移行濃度(家兎: EDC 20 mg/kg 筋注) 6時間回収量 (1: 23.4 mcg, 2: 32.9 mcg)

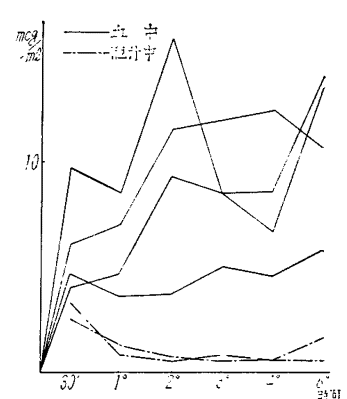


図11 組織内濃度 (家兎: EDC 20 mg/kg 筋注時)

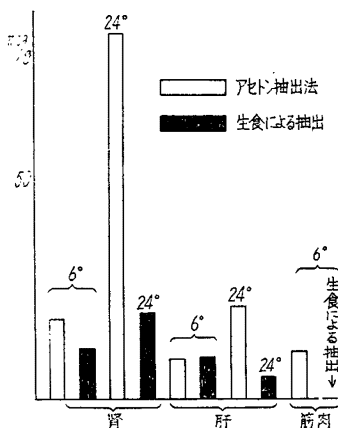
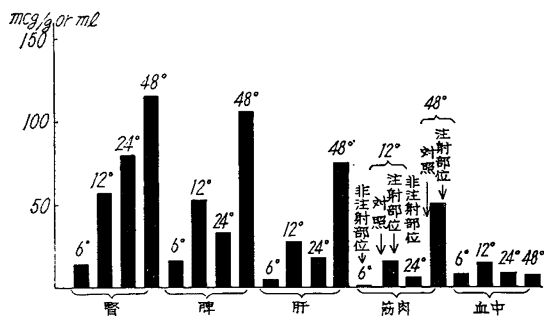
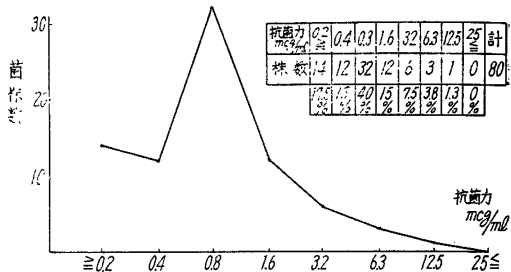


図12 組織内濃度 (家兎): EDC 20 mg/kg 筋注後 (アセトン抽出による disk 法)



の組織内濃度を micromethod において生食による抽出およびアセトン抽出法と比較してみるとアセトン抽出法では6時間で筋肉中にある程度証明されるが生食抽出では認められない。肝、腎は6時間値では著明な差は両者

図13 EDC のブ菌に対する抗菌力



の間に認められなかつたが24時間値ではアセトン抽出法に較べて生食抽出の場合は著しく低値を示しており、肝では逆に6時間値よりも24時間値は低くなつている。家兎に EDC 20 mg/kg 1回筋注後の組織内移行をアセトン抽出法による disk 法で測定すると図 12 のごとくその濃度分布は 24 時間で腎、脾、肝、筋肉の順位を示し時間の経過と共に腎、脾、肝では徐々に濃度は上昇し蓄積の傾向にある。筋肉内濃度は一般に低値を示すが注射部位の筋肉内濃度は長時間高濃度を維持している。

5) 感受性検査

外科病巣より分離せる教室保存の病原性ブ菌 80 株の感受性検査を寒天平板稀釈法で測定するとその抗菌力は 0.8 mcg/ml に peak を示し全体の 40% を占め、1.6 mcg/ml 以下では約 90% を占めるきわめて良好な成績であつた (図 13)。

II. 臨床使用成績

臨床的には表 1 (その 1~3) のごとく瘰癧、筋炎術後創感染、蜂窩織炎、淋巴腺炎、火傷化膿創、感染性粉瘤、骨髄炎、術後創哆開の 2 次縫合 (感染予防) 等 24

表 1 EDC 臨床使用成績

(その 1)

症例	年齢	性	疾患名	投与法		臨床経過	効果	副作用	備考
				1日量	1日数				
1	24	♀	感染性褥創	50 mg × 1 回	3	膿汁減少	有効	(一)	
2	60	♂	糖尿病性脱疽	50 mg × 1 回	5	膿汁悪臭減少	有効	(一)	グラム陽性球菌 SM, PC, TC 耐性以外感受性あり
3	21	♂	右拇指瘰癧	50 mg × 1 回	3	発赤, 腫脹, 軽快	有効	(一)	
4	66	♂	直腸癌術後創	50 mg × 1 回	3	不変	無効	(一)	大腸菌: CP, KM (卅) 以外耐性
5	55	♀	急性化膿性淋巴腺炎	50 mg × 1 回	3	腫脹疼痛軽快	有効	(一)	
6	52	♂	食道癌術後創感染	100 mg × 1 回	18	膿汁減少 肉芽形成良好	有効	(一)	黄色ブ菌 PC, CL 耐性以外感受性あり
7	20	♂	左臀部急性化膿性筋炎	100 mg × 1 回	7	3 日目下熱疼痛, 腫脹, 消退, 白血球減少	著効	(一)	白血球 1120 → 7800
8	27	♂	右下腿骨膜炎	100 mg × 1 回	8	3 日目膿汁 → 漿液性 4 日目下熱減少	有効	(一)	黄色ブ菌 CP, TC 耐性以外感受性あり, EDC (卅)

表1 EDC 臨床使用成績

(その2)

症例	年令	性	疾患名	投与法		臨床経過	効果	副作用	備考	
				1日量	回数					
9	61	♀	右腋窩淋巴腺炎	100 mg	1回	4	発赤, 腫脹増大	無効	(-)	切開 (+) 黄色ブ菌 CER, KM, EDC (+) 以外耐性
10	40	♂	右耳下部感染性アテローム	100 mg	1回	2	局所痛のため中止	不明	局所痛	
11	57	♀	火傷創面化膿	100 mg	1回	4	3日目膿汁著減 肉芽形成良好	著効	局所痛	黄色ブ菌 PC, EM (-) 以外感受性あり
				50 mg	1回	5				
12	38	♂	火傷創面化膿	50 mg	1回	7	膿汁減少, 痂皮形成	有効	(-)	ブ菌 PC, SM 耐性 以外感受性あり EDC (卅)
13	27	♀	血栓性動脈炎	100 mg	1回	5	下熱, 右下肢疼痛減少	有効	(-)	僧帽弁狭窄症 合併
14	25	♂	穿孔性腹膜炎	100 mg	1回	7	弛張熱変らず 粘稠膿性分泌不変	無効	(-)	菌培養陰性 KM 併用
15	3	♀	縦隔洞炎	50 mg	1回	5	膿汁排泄不変	無効	(-)	緑膿菌, 変形菌 EDC (-)
16	67	♂	左臀部感染性アテローム	100 mg	1回	3	発赤, 腫脹疼痛不変	無効	(-)	菌培養せず 切開 (+)

表1 EDC 臨床使用成績

(その3)

症例	年令	性	疾患名	投与法		臨床経過	効果	副作用	備考	
				1日量	回数					
17	29	♀	虫垂炎術後創感染	100 mg	1回	4	膿汁分泌減少 2次縫合治癒	有効	局所痛	創切開, ブ菌 PC, TC, EM, CP (-) 以外感受性 EDC (卅)
				50 mg	1回	2				
18	60	♂	左大腿部リンパ腺炎	100 mg	1回	7	3日目発赤自発痛消失 5日目腫脹軽快	有効	(一)	穿刺で菌証明せず WR (-)
				50 mg	1回	5				
19	23	♂	右上臍挫創感染	100 mg	1回	7	3日目膿汁減少 腫脹軽快	有効	(一)	創切開, ブ菌 PC, EM, SM (-) CP, KM, CER, EDC (卅)
20	54	♂	胆嚢炎	100 mg	1回	5	下熱, 胆汁混濁→清明	著効	(一)	胆汁中溶連菌, (<i>Strept. fecalis?</i>) SM, KM 耐性 以外感受性
21	22	♂	下顎部骨髓炎	100 mg	1回	5	3日目膿汁減少→漿液性	有効	(一)	溶連菌: PC, LM 耐性 以外感受性あり
22	32	♂	第3中手骨々髄炎	50 mg	1回	5	膿汁分泌減少, 疼痛軽快	有効	(一)	
23	22	♂	左下腿 Brodie 骨膿瘍	100 mg	1回	14	膿汁減少し瘻孔閉鎖	著効	(一)	EBATEIN 氏病合併 ブ菌: KM, CER 感受性 以外耐性
				50 mg	1回	7				
24	63	♀	右下腿血栓静脈炎	100 mg	1回	7	発赤腫脹軽快	有効	(一)	ブ菌: PC, KM, SM 耐性 他感受性あり EDC (卅)

例に使用し, 著効4例, 有効14例, 無効5例, 不明1例, 有効率78%と比較的良好な成績を収めた。投与方法は筋注1日100mg1回が過半数を占め, ついで1日50mg1回である。投与期間は大多数が1週間以内で最高は18日間である。局所投与は火傷創面化膿, 淋巴腺炎, 骨髓炎, 創感染予防等6例に使用し, この中で筋注との併用が4例, 局所投与のみが2例を占め全例において有効であった。局所投与量は全例1回50mgを使

用した。副作用としては局所痛が3例みられた以外, 肝, 腎障害やショック症状等は認められなかった。なお無効症例の5例中2例はEDCに感受性を示さないグラム陰性桿菌であった。次に著効, 有効例を2, 3挙げると,

症例1 54才女子 胆石症術後胆道感染 胆石症術後の総輸胆管にT字管を挿入せる患者で図14に示すごとく術後感染予防に CER, AB-PC 投与するも術後9日目

図14 胆石症術後胆道感染 54才♀ 胆汁中溶連菌 (*Streptococcus fecalis*?) SM, KM (-) 以外感受性あり EDC(卅)

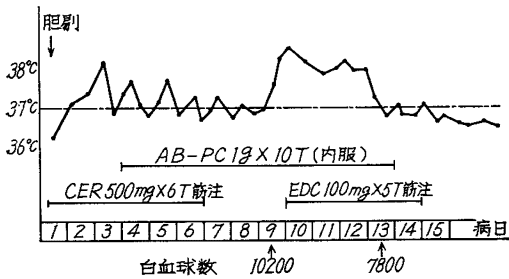
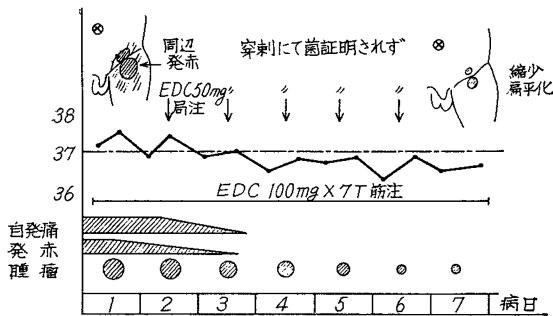


図15 左大腿、鼠径部リンパ腺炎 60才♂



頃より胆汁混濁、体温上昇、白血球増多等を来しEDC 100 mg 1日1回筋注5日間使用のところ3日目には下熱、胆汁は澄明となつた。なお胆汁中に溶連菌? (実際にははつきりした菌の同定はしていないが恐らく *Streptococcus fecalis* と考えられる) を証明し、SM, KM 以外の抗生剤にすべて感受性を示した。

症例2 60才 男子 左大腿、鼠径リンパ腺炎 来院1週間前より左大腿および鼠径部にリンパ腺の腫大を来し徐々に増大し鶏卵大になり周辺の発赤および疼痛を訴え来院す。図15のごとく EDC 100 mg 1日1回筋注を開始しさらに2日目より局所へ EDC 50 mg 1日1回5日間注入のところ、3日目には自発痛も発赤も消失し7日目頃には腫瘍は著明に縮少し扁平化した。なお穿刺では膿汁は証明されず。ワッサーマン反応も陰性であつた。

症例3 29才 女子 虫垂炎術後創感染 虫垂炎術後6日目局所創部の圧痛および発赤を証明し抜糸のところ血性状やや膿性を帯びた排出液を認め創は哆開した。それで EDC 100 mg 1日1回筋注し、局所は良く洗滌し EDC 50 mg を浸したガーゼを当て、3日目には浸出液も漿液性できれいになり肉芽組織も良好になつたので創面を2次縫合し局所へ EDC 50 mg 注入した。

経過は良好で再感染もなく完全に創部は癒合した。な

お浸出液から黄色ブ菌を検出し、PC-G, TC, EM, CP に耐性を示していた。

症例4 22才 男子 左下腿 Brodie 骨膿瘍, EBSTEIN 氏病で入院。4日目頃より以前から存在せる左下腿の Brodie 骨膿瘍が再燃し瘻孔より濃厚な膿汁分泌をみるようになった。それで EDC 100 mg 1日1回筋注と同時に局所の瘻孔より EDC 50 mg を洗滌後注入を試みたところ膿汁も漸次減少し7日目にはほとんど膿汁分泌もなくなり瘻孔も10日目頃閉鎖した。

なお前回の炎症時には種々抗生剤を使用して約1カ月の治療日数を要したという。また膿汁より黄色ブ菌を証明し KM, CER 感受性以外すべて耐性であつた。

III. 総括および考按

EDC の基礎的な吸収、排泄の面についての検討では血中濃度は長時間一定濃度を維持し持続性があるという特徴を有するがその濃度は比較的low値を示し連続投与ではやや蓄積効果があること、尿中排泄率は24時間回収率で1.8~8.4% とかなりlow値を示し腎よりの排泄が少いこと、また家兎の実験では同量の EDC 1回筋注と2分割筋注の両者の比較では後者の場合がやや血中濃度が上昇すること、などより吸収が遅くて排泄が少く蓄積効果があるのではないかと推定された。そこで家兎において EDC の組織内移行濃度の推移をみるとアセトン抽出法と生食による抽出とではかなりの差があるがアセトン抽出法では時間と共に各臓器内に徐々に蓄積される傾向を認め、注射部位の筋肉内には長時間高濃度に証明され、EDC の吸収性の遷延、蓄積効果は実証し得たと考えられた。しかし生食で抽出した場合には筋肉中(注射部位を含めて)に証明されず、アセトン抽出法に較べて臓器内濃度は低く蓄積効果は認められないことより EDC は組織内に良く吸着されやすく(特に筋肉組織では)、不活性化するのはないかと考えられた。すなわちアセトン抽出法ではアセトンによつて吸着されていたものが解離してきたと解釈していいかも知れない。もしそうであるとする果してアセトン抽出によるこの濃度が生体内において活性型としてすべて働くかどうかは疑問のあるところである。また組織内に時間の経過と共に徐々に蓄積されてくることおよび血中濃度に持続性があることなどから、たとえ組織と強く吸着して、不活性化されたとしても血中濃度がある濃度以下になると可逆性に再び少しずつ解離してくるのではないかと考えられる。いずれにせよ今後この点に関してもう少し検討する必要がある。

その他 EDC の体液中濃度として膿汁中濃度および胆汁中濃度は血中濃度よりもlow値を示しそれぞれ約 1/2,

約 1/10 であつた。EDC のブ菌に対する感受性成績では 1.6 mcg/ml 以下の抗菌力を約 90% が占め、CER に匹敵するきわめて良好な結果であつた。臨床使用成績は主として表在性感染に使用し有効率 78% と比較的良好的成績であり、ことに局所投与症例では症例は少ないが全例とも有効が認められ、EDC の吸収・拡散性に何らかの関連性があると思われる。なお無効症例 5 例中 2 例

は EDC に感受性を示めさないグラム陰性桿菌感染症であつた。副作用としては注射部位の局所痛が 2, 3 みられた以外重篤なものは認められなかつた。以上 EDC の吸収性および感受性の面から考えてその投与方法と症例の選択など今後さらに改善すれば治療効果は向上することであろう。

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON ENDURACIDIN IN SURGERY

KIYOTO SHIBATA, ICHIRO IMAZU, TADAO ITO & TAKAO MIZUNO

Department of Surgery, Medical School, Nagoya City University

(Director: KIYOTO SHIBATA)

On a new antibiotic substance, enduracidin, derived from *Streptomyces fungicidicus*, several basic experiments and clinical studies were performed in our clinic and the results were as follows.

1) Serum levels: The serum levels of enduracidin after a single dose of 100 mg intramuscularly exhibited their peak at 6 to 8 hours, the value being about 1.5 mcg/ml. The serum levels were determinable even after 24 hours as high as about 1.0 mcg/ml.

2) Urinary excretions: 24 hours urinary excretion of enduracidin after 50 mg intramuscular administration were 1.8% of the administered dosis.

3) Migration into the pus: Pus level from patient operated upon his liver rupture after a single dose of 100 mg intramuscularly was about 1/2 of serum level.

4) Migration into the bile: Animal experiments with rabbits, 2.5 to 3.0 kg of body weight, were made by intramuscular injection of 20 mg/kg. The concentration of enduracidin in the bile average about 1/10 serum level.

5) Organ level (determined by acetone-extraction method): The organ levels of rabbit following intramuscular injection of 20 mg per kilogram of body weight were found in kidney, spleen, liver, and muscle at 24 hours in order of higher concentration and gradually tended to increase in course of time respectively. The concentration in the muscles was generally low or not detectable, however concentration at the site of intramuscular injection kept longer period higher level than muscles elsewhere.

6) Sensitivity of organisms clinically isolated: On Staphylococcal strains (80 strains) the peak sensitivity was observed at 0.8 mcg/ml in 40% of all strains. MIC not higher than 1.6 mcg/ml was recognized on 90% of all strains.

7) Results of clinical application: Enduracidin was found effective in 18 of 24 cases of surgical infection and ineffective in 5, uncertain in 1. The ineffective 2 cases were found in Gram-negative bacterial infections. A few side effects such as local pain were noted, but no disturbance of the renal or hepatic functions was found.