

外科領域における新抗生物質 Enduracidin の基礎および臨床成績

上村良一 石井哲也 島本 学・横山吉宏・岸 明宏・横山 隆

広島大学医学部外科学第一教室

(主任 上村良一教授)

緒 言

人体各所に常在し、創部化膿あるいは術後全身感染症の起炎菌となり得るブドウ球菌(以下ブ菌と略す)は、古くから外科臨床上非常に関心をもちたれていた細菌である。近年抗菌性抗生剤が多く発見されその使用が普及して同菌による感染発症の予防、および治療に大いに貢献をしたが、同時に現われたその多剤耐性化と耐性菌の著しい蔓延¹⁾²⁾³⁾とは臨床医家にとって診療上大きな悩みとなつている。

特に病原性の強い流行株として注目されている Phage 80, 81 型株では、現在常用されているサルファ剤(Sulf), Penicillin (PC), Tetracycline (TC), Streptomycin (SM), Erythromycin (EM) 等に対する3剤以上の多剤耐性株が著しく殖えており、これらの増加は薬剤による選択淘汰以外に、prophage による多剤耐性因子の導入があると報告されている。

従つて、今までの抗菌性抗生剤と交叉耐性をもたない新しい薬剤の開発が望まれている。

われわれが今回武田薬品工業 KK から供与を受けた Enduracidin (EDC) は 1964 年、同社醸酵生産物研究所が西宮市の土壌サンプルから分離した *Streptomyces fungicidicus* No. B 5477 の菌体成分から抽出したグラム陽性菌に優れた抗菌力をもつ新しい peptide 型抗生物質であり、われわれは前述の臨床上の観点から本抗生物質が外科領域におけるグラム陽性菌感染症治療の有力な武器となり得ると考え、実地臨床に試用したところ、期待した成績を得ることができたので報告する。

以下次のごとき略記号を用いる。

Oleandomycin (OLM), Leucomycin (LM), Novobiocin (NB), Chloramphenicol (CP), Kanamycin (KM), Colistin (CL), Phenoxypropylpenicillin (PP-PC), Dimethoxyphenyl penicillin (DMP-PC), Aminobenzyl penicillin (AB-PC), Sulfisoxazol (Sulf), Spiramycin (SPM), Acetyl-spiramycin (AC-SPM), Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Methylphenylisoxazolyl penicillin (MPI-PC), Methylchlorophenylisoxazolyl penicillin (MCI-PC), Ristocetin (RIST), Vancomycin

(VCM), Fradiomycin (FRM), Polymyxin B (PLB), Nystatin (NYS), Trichomycin (TRM), Amphotericin B (AMPB), Lincomycin (LCM), Aminosalicylic Acid (AMS), ブドウ球菌(ブ菌), Coagulase 産生能 (Coagl. ()) 最少発育阻止濃度 (MIC), Routine Test Dilution (R.T.D.)

I 基礎的実験の成績

1) 外科的病巣から分離した Coagl. (+)ブ菌の EDC および各種抗生物質感受性

i) 方法および材料

昭和 42 年 1 月から昭和 42 年 6 月に至る 6 カ月間に、外来および入院患者病巣から分離、同定した Coagl. (+)ブ菌 44 株について次のような方法で感受性検査を行なつた。

被検菌は *Staphylococcus Medium* No. 110 (ニッサン) 平板上で分離し、ブドウ球菌型別委員会の方法で家兎血清による Coagl. Test を施行した後、Coagl. (+)ブ菌のみを普通寒天高層培地に保存し、増菌培地はトリプトン-ヤブイオンを用いた。

感受性検査はハートインフュージョン寒天平板培地による平板希釈法により、24 時間 37°C にて増菌した菌液を約 2 cm の割線培養 37°C, 24 時間後その MIC を測定した。

培地の pH はいずれも 7.4 に調整した。

ii) 成績

成績は表に示すごとく EDC の MIC は全株 0.78 mcg/ml 以下で PC に準じて仮りに MIC を 3.12 mcg/ml におこなれば、耐性株は 0 で耐性率も 0 という非常に優秀な成績を示している。EDC 以外の抗生剤の耐性限界を表 1 の下に示す MIC をとつて表わすと、耐性率は PC 77.2%, SM 34.8%, TC 34.8%, EM 22.7%, CER 6.8%, OL 27.2%, DMP-PC 6.8%, KM 6.8% であつた。

2) 血中濃度

体重 58.5 kg の成人女性患者 1 名に EDC 200 mg を臂筋内に注射し、血中濃度を測定した。ただし、患者は左側頭部蜂窩織炎で入院中のもので肝機能検査その他に異常を認めていない。

表 1 病巣由来黄色ブ菌(44株)の各抗生剤感受性

抗生剤 MIC	EDC	比較他剤							
		PC	SM	TC	EM	CER	OL	DMP .PC	KM
≥100	0	15	12	11	9	1	9	2	2
50	0	2	2	4	0	0	1	1	1
25	0	3	1	0	1	2	0	0	0
12.5	0	5	0	4	0	2	2	2	1
6.25	0	2	3	1	0	4	0	0	1
3.13	0	7	3	5	0	5	11	5	8
1.56	0	2	16	18	0	2	20	26	14
0.78	39	2	6	1	9	2	1	8	12
0.39	5	3	0	1	15	8	0	0	0
0.19≤	0	3	0	0	10	18	0	0	0
計	44	44	43	44	44	44	44	44	44
耐性株	0	34	15	15	10	3	12	3	3
耐性率 (%)	0	77.2	34.8	34.8	22.7	6.8	27.2	6.8	6.8

注: 耐性限界

MIC u/ml mcg/ml	Sul, SM, TC, CP KM, DMP, CER	EM, LM NB	PC	OM
	25	3.12	3.12	6.25

図 1 EDC 血中濃度 31才♀ 58.5 kg 200 mg 筋注

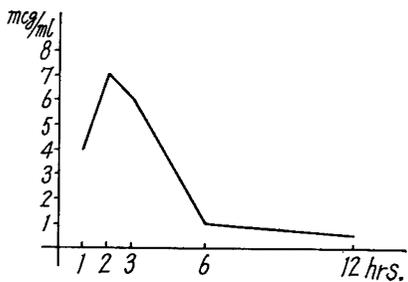


図 2 Phage 型別頻度の年次推移

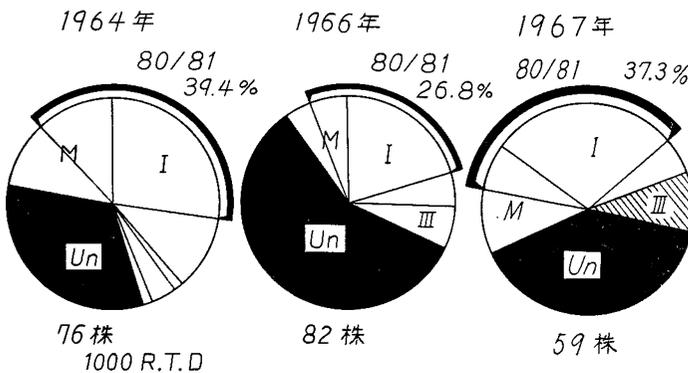
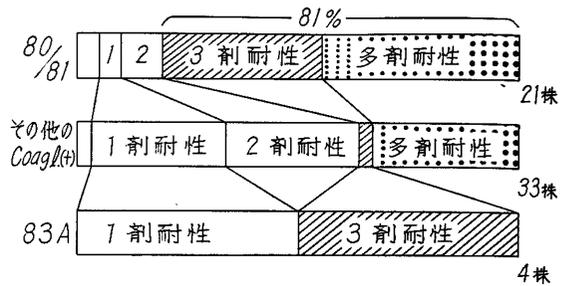


図 3 Phage 80/81, 83A, その他 Coagl.(+)ブ菌多剤耐性



指示菌として *B. subtilis* PCI 胞子懸濁液を用い宮村氏の薄層カップ法に準じて測定した。

その成績は図1のごとくで注射後1時間4 mcg/ml, 2時間7 mcg/ml, 3時間6 mcg/mlと上昇し, 2時間で最高値に達し3時間後もなお高濃度を維持しており, 6時間後1 mcg/ml, 12時間後においても0.5 mcg/mlを示し, 他の抗生剤にくらべて長時間比較的高い血中濃度を維持することができると思われる。しかし, この成績は腎障害の存在する場合, その投与には十分慎重でなければならないことを同時に示唆するものである。

II ブ菌の疫学的事項

1) 教室における Coagl.(+)ブ菌の Phage 型別頻度の推移

図2は1964年, 1966年, 1967年に患者病巣および病室環境内から分離された Coagl.(+)ブ菌の Phage 型別頻度の推移を示すが, Phage 80 および 81 に溶菌パターンをもつブ菌は1964年39.4%を占め, 1966年の82株では26.8%に減少したが, 1967年には再び37.3%へと増加している。

2) Phage 80/81, 83A 型ブ菌株とその他の Coagl.(+)ブ菌株の多剤耐性頻度

図3は Phage 80/81 に溶菌パターンをもつブ菌株と, 83A 型ブ菌株, その他の Coagl.(+)ブ菌株の多剤耐性頻度を比較したものであるが, 80/81 ブ菌株では3剤以上の多剤耐性株が81%を占めており, その他のブ菌株では36.3%にすぎなかった。しかも Phage 80/81 ブ菌株の抗生剤耐性の組合せは, PC, SM, TC の3剤を含む場合が最も多い。

この Phage 型を示すブ菌が特殊な抗生剤耐性パターンをもつことは三橋⁴⁾の prophage による PC, SM, TC, Sulf. 耐性因子の導入の実証と共に, 前述のごとく臨床分離ブ菌の中でも特に高頻度に分離される事実は⁵⁻⁹⁾,

図4 31才♀ 左側頸部広範蜂窩織炎

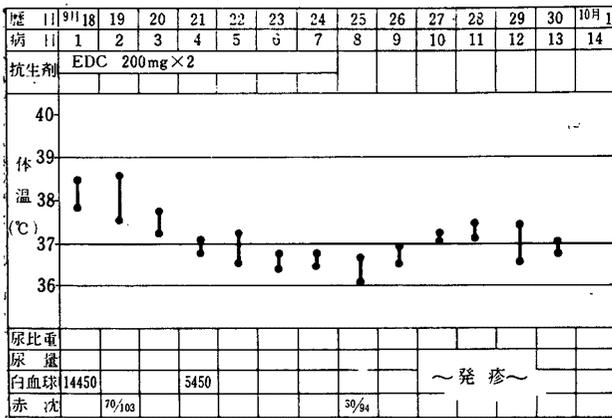
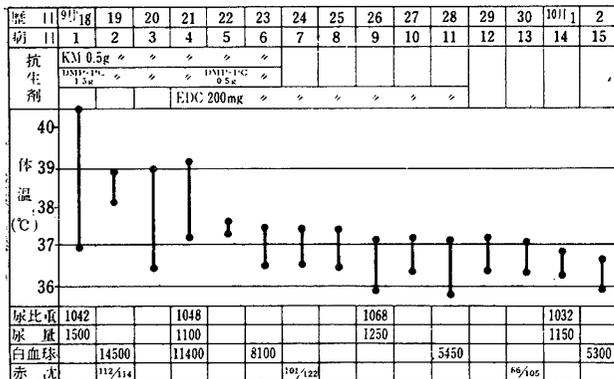


図5 46才♂ 糖尿病性下腿潰瘍



したところ次の日、第5日目より著明に下熱し、37°C前後となった。

白血球については、第1日 14,500、第3日 11,400、EDCを投与して第3日目、6病日には8,100となった。

尿量、尿比重については糖尿病の治療を入院してから始めて漸次減少している。

副作用はみなかった。経過は図5のごとくである。

症例3 37才 女性 左手蜂窩織炎。起炎菌：Coagl.(+)ブ菌。

TC系の薬剤を使用した時は症状は進行性であり、左腕全体の疼痛、腫脹がみられた。各所の膿疱からは膿が流出した。

TC 500 mgを入院3日目まで投与したが改善せず、4日目よりEDC 200 mgを投与し始め、症状の著明な改善をみた。

体温についてはEDC投与後4日目にはほぼ平熱となり、白血球については術後第2日 5,400、7日目 16,000、23日目 9,000となった。

副作用はみなかった。

症例5 2才 女児 鎖肛術後創感染。起炎菌：①大腸菌 ②Coagl.(+)ブ菌

手術後4日目に創感染をおこした。術後KM 0.4 g, TC 250 mgを投与していたが創感染をおこした4日目よりTCを中止し、EDC 200 mgとKM 0.4 gを併用投与した。

術後8日目より肉芽形成が良好となり膿汁も消失した。

副作用はみなかった。

症例6 38才 男性 右膝窩部膿瘍。起炎菌：Coagl.(+)ブ菌。

右膝窩部に発赤、腫脹、疼痛を来し歩行困難となり当科へ入院。EDC 150 mg×2を2日間投与したところ、腫脹、疼痛は2日目から軽減し、4日目から平熱となり10日目全治退院した。全経過を通じ副作用はみなかった。

症例7 57才 男性 陰部、腎部蜂窩織炎。起炎菌：Coagl.(+)ブ菌

腎部、陰部に散在性に膿疱を認め、同部の発赤、腫脹が高度であった。

EDC 100 mg×2を単独投与後4日目から下熱し発赤、腫脹も軽減し投与後8日目全治し、白血球数は投与前 10,100、第8日目 3,800となる。副作用は認めなかった。

症例8 38才 女性 食道癌術後Pneumonitis。起炎菌：Coagl.(+)ブ菌。

左肺上葉に円形陰影をみとめ、喀痰増量し37.5°Cの発熱が持続した。なお細胞診にて癌細胞を認めずCoagl.(+)ブ菌を多数認めたので上記診断のもとに「リンコシン」600 mg, EDC 200 mgの併用投与した。しかし、咳嗽、喀痰は減量せずEDC 200 mg単独長期投与したところ10日頃より喀痰量が減少し臨床症状も軽快した。

白血球数は第1日 6,800、第11日 4,600、第22日 5,800とあまり変動はなかった。

副作用は認めていない。

副作用

われわれが経験したEDC投与例8例についての副作用は、前述のごとく、1例を除いては認むべき副作用はなかった。この1例は本剤投与中止後、蕁麻疹様の発疹を来したが、本剤に起因するかどうかは不明である。

本剤の腎、肝機能に対する影響をみるために、尿量、尿比重および肝機能検査(GOT, GPT)を投与前と6日間投与した後に実施した。その結果は表3に一括する。尿量については、糖尿病患者に尿量減少をみたが、これ

表 3 EDC の 副 作 用

症 例			投 与 量		副 作 用 の 検 討													
No.	年 令	体 重 kg	量/日	投 与 量 mg	ア レ ル ギ ー	注 射 部 位			血 液 像	尿 所 見	肝 機 能						聴 力	総 合 判 定
						疼 痛	発 赤	硬 結			GOT		GPT		Al-Ph			
											前	後	前	後	前	後		
1	31	48	200mg×2	3,600	(±)?	-	-	-	OB	OB	6	23	7	18	14	12	不変	副作用 無し
2	46	61	100mg×2	1,600	-	-	-	-	〃	〃	70	23	60	40	17	/	〃	〃
3	37	50	100mg×2	1,600	-	-	-	-	〃	〃	35	38	34	35	18	20	〃	〃
4	3ヵ月	5.6	50mg×2	1,500	-	-	-	-	〃	〃	280	115	190	71	50	46	〃	〃
5	2	9	100mg×2	1,600	-	-	-	-	〃	〃	/	/	/	/	/	/	〃	〃
6	38	63	150mg×2	3,000	-	-	-	-	〃	〃	/	/	/	/	/	/	〃	〃
7	57	41	100mg×2	1,600	-	-	-	-	〃	〃	/	/	/	/	/	/	〃	〃
8	38	41	200mg×1	5,600	-	-	-	-	〃	〃	30	30	30	30	10	12	〃	〃

は、原疾患に起因するものと思われるので除外すると、他の症例には異常をみなかつた。また肝機能検査では、投与前後の GOT, GPT 値の変動は正常範囲内にあり、特に悪化したものはなかつた。

結 語

1) 昭和 42 年 1 月より 6 ヶ月間に患者病巣より得た Coagl.(+) ブ菌 44 株につき本剤の MIC を調べたが全例、0.78 mcg/ml 以下であり、他の抗生剤にくらべて良好な成績を示した。

2) 本剤の血中濃度を体重 58.5 kg の成人女性患者の腎筋内に 200 mg 筋注により調べた。その結果 1 時間 4 mcg/ml, 2 時間 7 mcg/ml, 3 時間 6 mcg/ml であり、2 時間で最高値に達し、かつ高血中濃度がみられた。また 6 時間 1 mcg/ml, 12 時間 0.5 mcg/ml であり長時間比較的高い血中濃度が維持されることが証明された。

3) 本剤を 8 例の臨床例に投与した結果、8 例全例に有効であつた。

4) 本剤投与例の中、1 例に尿量減少を認めたが、これは原疾患（糖尿病）に起因するものと思われ、その他の症例には異常を認めなかつた。また投与中止後 1 例に蕁麻疹様発疹を認めたが、本剤の副作用かどうか不明である。

肝機能検査成績では、全例肝機能障害を認めなかつた。

5) 以上の結果より *in vitro* では低濃度にて Coagl.(+) ブ菌の発育を阻止し、しかも筋肉内注射にて有効血中濃度を長時間持続でき、しかも臨床例にて有効であ

り、認むべき副作用のない点からみて、Coagl.(+) ブ菌に対して、卓抜せる効果を有する薬剤であると判定する。

参 考 文 献

- 1) 上村良一：化学療法の耐性問題に就いて。広島医学 9 (34): 1171~1177, 1961
- 2) 上村良一, 石井哲也, 島本学：新生児, 乳児外科における術後ブドウ球菌感染防止について。治療 46(8): 1442~1450, 1964
- 3) WILLIAMS, R.E.O., M.P. JOVONS, R.A. SHOOTER, C.J.W. HUNTER, J.A. GIRLING, J.D. GRIFFITHS & G.W. TAYLOR; Nasal staphylococci and sepsis in hospital patients. Brit. Med. J. 1959-2 (5153): 658~662, 1959
- 4) 三橋進：薬剤耐性伝達の機構。総合臨床, 16(10): 2044~2051, 1967
- 5) 上村良一, 石井哲也：化膿疾患に対する化学療法の実際。外科治療, 8(3): 1~9 1963
- 6) UEMURA, R. & T. ISHII: Preventive procedure against staphylococcal infection in our surgical wards. J. International Coll. Surg. 43 (4): 397~405, 1965
- 7) 石井哲也 外科領域における病院内薬剤耐性ブドウ球菌交叉感染防止に関する研究。第 1 篇, 病院内ブドウ球菌の疫学的検索。Chemotherapy 13(4): 283~299, 1965
- 8) 石井哲也：外科領域における病院内薬剤耐性ブドウ球菌交叉感染防止に関する研究。第 2 篇, 病院内ブドウ球菌叢の成立について。Chemotherapy 13(5): 373~386, 1965
- 9) 石井哲也：外科領域における病院内薬剤耐性ブド

ウ球菌交叉感染防止に関する研究。第3篇。病院
内ブドウ球菌交叉感染防止策の実施。Chemothe-

rapy 13(5): 387~402, 1965

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON A NEW ANTIBIOTIC, ENDURACIDIN IN THE FIELD OF SURGERY

RYOICHI UEMURA, TETSUYA ISHII, MANABU SHIMAMOTO, YOSHIHIRO YOKOYAMA,
AKIHIRO KISHI & TAKASHI YOKOYAMA

The First Department of Surgery, School of Medicine, Hiroshima University
(Director Prof. RYOICHI UEMURA)

Enduracidin, a new antibiotic, was examined and the following results obtained.

- 1) The MIC of enduracidin was less than 0.78 mcg/ml in 44 strains of coag. positive *Staphylococci* isolated from lesions of surgical cases in a period of 6 months from Jan. 1967.
- 2) The blood concentration was determined after intramuscular injection into the gluteal muscle of a female weighing 58.5 kg and values of 4 mcg/ml at 1 hour, 7 mcg/ml at 2 hours, 6 mcg/ml at 3 hours, 1 mcg/ml at 6 hours and 0.5 mcg/ml at 12 hours were obtained. The results suggest that a fairly high blood level is maintained over a considerable length of time.
- 3) Administration in 8 clinical cases resulted in a satisfactory effect in all the 8 cases.
- 4) A slight decrease in urinary volume occurred in 1 of the cases but this is attributable to an underlying diabetes mellitus and no other side effects were found. An urticarial rash occurred after termination of the agent but it could not be definitely determined that the agent was the cause. The liver function was not affected in any of the cases.
- 5) From the suppression of growth of coag. positive *Staphylococci* with low concentrations *in vitro*, the prolonged effective blood concentration following intramuscular injection, the high efficacy in clinical cases and the low incidence of side effects it is considered that enduracidin is a highly effective substance against coag. positive *Staphylococci*.