

Enduracidin の産婦人科領域における検討
臨床効果と新生児における吸収、排泄

水野重光・松田静治 高田道夫 黒川徹男 佐野慎一
順天堂大学医学部産婦人科学教室

新抗生物質 Enduracidin は1964年武田薬工醸酵生産物研究所の水野、柴田らにより兵庫県西宮市の土壌から分離された *Streptomyces fungicidicus* No. B 5477 の菌体より抽出された塩基性ポリペプチド系抗生物質で、グラム陽性菌に対し強い抗菌作用を有するといわれる。今われわれは本剤を産婦人科領域で使用する機会を得たので感染症の臨床効果と併せて新生児における吸収、排泄の検討結果についても報告する。

I. グラム陽性球菌に対する感受性試験

教室保存株のうち *Staphylococcus aureus* (主として化膿巣由来) 21 株, *Streptococcus faecalis* (尿, 腔由来) 6 株

表 1 分離グラム陽性球菌の感受性分布

菌種	株数	MIC (mcg/ml)			
		0.39	0.78	1.56	3.12
<i>Staph. aureus</i>	21	19	2		
<i>Strept. faecalis</i>	6		1	5	

を用い, Enduracidin (EDC) に対する感受性試験を Heart infusion 寒天平板を用いた倍数稀釈法により施行し, 最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。成績は *Staph. aureus* に対する MIC は 0.39~0.78 mcg/ml にあり, *Strept. faecalis* では 0.78~1.56 mcg/ml の間に分布がみられた (表 1 参照)。

II. 臨床成績

臨床応用に用いた Enduracidin 塩酸塩の剤型は 2 ml 中に 50 mg 力価含有の筋注用製剤である。本剤を産褥乳腺炎 (2 例), バルトリン腺炎, 術後腹壁膿瘍, 卵管溜膿腫および尿路感染症等 7 例に使用した。投与量は 1 日量として 100 mg 投与した 3 例 (100 mg 1 回および 50 mg 2 回筋注), 200 mg 投与 1 例 (6 時間毎 4 回筋注) ならびに始めの数日間は 1 日 200 mg 投与 (100 mg 2 回筋注) 以後は 1 日 100 mg 投与を行なった 3 例と 3 種類の投与方法を試み, 投与日数は 4~8 日, EDC の総量は 400 mg~1,600 mg に及んでいる。起因菌を検出し得た症例は 4 例で, 内訳は *Staph. aureus* 3 例, *Staph.*

表 2 Enduracidin 使用成績

No.	氏名	年齢	臨床診断	起 因 菌	感 受 性	投 与 量			効果	副作用	備 考
						1 日量 mg	日数	総量 mg			
1	S. Y.	25	右産褥乳腺膿瘍	<i>Staph. aureus</i>	PC SM CP TC EM — — + + + KM CER LM AB-PC + + + +	200 100 (50×2)	5	900	+	—	chymotrypsin 併用, 穿刺排膿
2	T. M.	27	左産褥乳腺炎			100 (×1)	4	400	+	—	発赤, 腫脹, 硬結, 軽快
3	R. T.	28	バルトリン腺炎	<i>Staph. aureus</i> <i>Peptococcus</i>		100 (×1)	4	400	+	—	疼痛, 腫脹, 軽快
4	M. M.	43	腹壁膿瘍	<i>Staph. aureus</i>	PC SM CP TC EM — — + + + KM LM AB-PC + + —	200 (50×4)	8	1600	+	—	子宮筋腫術後, 切開排膿併用
5	I. K.	30	卵管溜膿腫			200 100 (50×2)	7	900	+	—	圧痛, 抵抗↓ 解熱, 膿縮少
6	M. I.	34	右炎症性付属器腫瘍	陰 性		200 100 (50×2)	5	800	—	—	穿刺併用
7	M. S.	45	膀胱炎	<i>Staph. aureus</i>	PC SM CP TC EM — + + + + KM CER LM AB-PC + + + —	100 (50×2)	4	400	+	—	尿, 沈渣所見 蛋(+), 赤(+) 白(+)

表 3 S.Y. 25才 右産褥
乳腺膿瘍

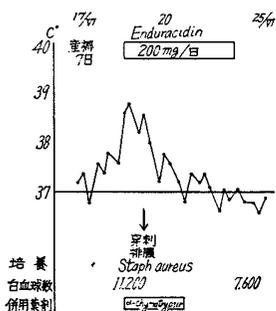
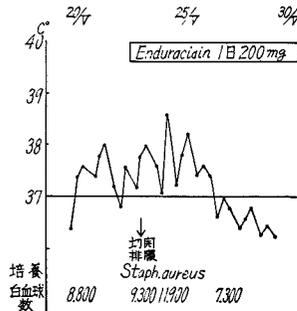


表 4 M.M. 43才 術後腹壁
膿瘍



aureus と嫌気性球菌 (peptococcus) の混在 1 例であつた。これらの治療成績を示すと表 2 のとおりで、有効 6 例、無効 1 例の結果を得た。有効例の平均投与日数は 5.3 日であり、Staph. aureus の検出された例はいずれも有効、このうち 3 例は耐性ブドウ球菌感染症であつた。以下おもな症例につき略述する。

症例 1 S.Y. 右産褥乳腺膿瘍

正常分娩後の産褥 9 日目より 38~39℃ の発熱、右乳房痛を訴え、右乳房の驚卵大発赤と硬結を認めた。白血球数 12,000 穿刺により膿汁吸引 (Staph. aureus 分離、PC-G, SM, TC 耐性) したので直ちに穿刺排膿を行なう一方、本剤 1 日 200 mg 筋注により治療を開始、4 日後解熱、局所々見も漸次軽快し、治癒に向つた。なお本例では抗炎症剤である α-Chymotrypsin を併用した (表 3)。

症例 4 M.M. 腹壁膿瘍

子宮筋腫術後 6 日目より発熱あり、術創に驚卵大の発赤を認めたため本剤 1 日 200 mg 投与を行なうほか切開排膿を試みた。以後の治療経過は順調で表 4 のような経過をとり治癒に向つた (EDC の総量は 1,600 mg)。なお起因 Staph. aureus は PC-G, SM に耐性を示した。

以上の症例のほか産褥乳腺炎、バルトリン腺炎の 2 例は 4 日の投与後自覚症状の消失と発赤、腫脹、硬結等の軽快を認め、尿路感染症例 (起因 Staph. aureus は PC-G, SM 耐性) にも著効が認められたほか菌検査の不能であつた卵管溜膿腫例も本剤 900 mg を投与した結果、発熱、下腹痛等の自覚症状は 4~5 日後に解熱ならびに軽度となり、右子宮附属器の圧痛、抵抗も消失ないし軽快し、腫瘤の縮少をみた。しかし右炎症性附属器腫瘍の症例 (培養陰性) は本剤使用によつても軽熱つづき下腹痛、局所々見などにも改善がみられず、無効であつた。

副作用としては注射部位の疼痛を全例が訴えたが、局所に高度の発赤、硬結をきたすものは認められなかつた。

III. 新生児における吸収と排泄

新生児に EDC を投与した場合の血中濃度を毛細 Ht 管使用した藤井、紺野の微量法を応用し測定した。対象に選んだ新生児は日令 3 日 (生後 3 日目) のもの、日令 5 日、20 日等計 6 例で、実験方法は検定菌として溶連菌 Cook 株、培地には Heart infusion 寒天培地 (馬血液を 10% の割に添加) を使用、重層培地は氷室に約 4 時間放置後、14 時間 37℃ で培養し判定した。始めに基礎実験で標準曲線は 0.12~125.0 mcg/ml まできれ

いな直線関係が得られることを確認した。

血中濃度：未熟児を除く日令 3 日の新生児 2 例 (体重 3,450 g, 2,910 g) に EDC 5 mg/kg の 1 回筋注を行ない、30 分、1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24 時間後に採血し血中濃度を測定したところ、Peak は 4~6 時間があり、2.6 mcg/ml の値を示し、12~18 時間値においてもやや濃度の上昇が認められた。24 時間後も投与後 30 分値とほぼ同程度の濃度が得られ、したがつて新生児にお

表 5 Enduracidin 新生児血中濃度

		mcg/ml (5 mg/kg 1 回筋注)								
No.	時間	1/2	1	2	4	6	8	12	18	24
1	日令 3 日	1.1	1.65	2.5	2.6	2.3	1.5	1.5	2.0	1.25
	日令 3 日	0.99	1.6	1.8	2.6	2.6	1.6	1.9	1.6	1.1

表 6 Enduracidin 新生児血中濃度 (日令 3 日 5 mg/kg 1 回筋注)

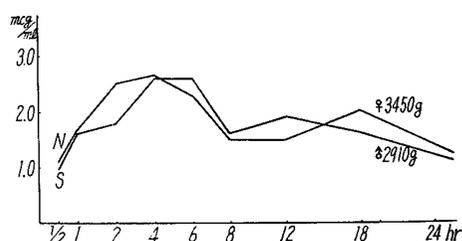


表 7 Enduracidin 新生児血中濃度 (5 mg/kg/24 hr 3 日間連続投与)

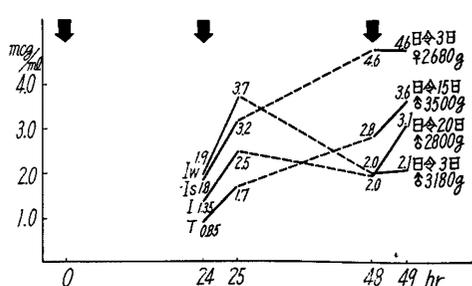
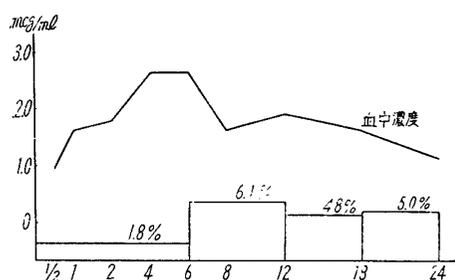


表 8 Enduracidin 5 mg/kg/24 hr 3 日間投与後検査成績

症 例	日 令	肝 機 能 検 査				尿 検 査				
		総ビリルビン (直接比)	GOT	GPT	Al. phosph.	蛋 白	糖	ウロビリ ン	ウロビリ ノゲン	沈 渣
I. ♂ 3180	3	5.3 (0.74)	25	12	12.0	—	—	—	N	異状所見 (+)
K. ♂ 3230	3	10.7 (1.03)	24	13	9.8	—	—	—	N	〃
T. ♂ 3500	15	4.8 (0.88)	25	9	13.8	—	—	—	N	〃
I. ♀ 2800	20	5.5 (0.37)	28	9	10.7	—	—	—	N	〃
S. ♀ 3660	23	1.47 (0.29)	28	15	21	—	—	—	N	〃

表 9 Enduracidin 新生児尿中排泄率 (日令 3 日 5 mg/kg 1 回筋注)



ける本剤の血中濃度は長く持続する傾向が認められた (表 5, 6 参照)。次に生後日数は異なるが、新生児 4 例に 1 日 5 mg/kg ずつ 3 日間連続投与を行ない、それぞれ血中濃度の消長を検索すると、2 回目投与後 24 時間値において明らかな濃度の蓄積傾向が認められ、さらに 3 回目投与後の 1 時間値は 2 回目投与後のそれに較べ上昇は緩徐ではあるが、以後上昇する可能性がうかがわれた (表 7 参照)。

投与後の副作用をみる目的で上記症例を含む 5 例 (日令 3 日, 3 日, 15 日, 20 日, 23 日) に 1 日 5 mg/kg ずつ 3 日間本剤を連続投与した後、肝機能検査を微量法により行ない検討した。すなわち Bilirubin は EVELYN MALLOY 法, GOT, GPT はライトマン-フランケル法, Al-phosphatase は KIND-KING 法により測定した結果、本剤投与後の肝機能には異常所見はみられず、尿検査においても変化は認められなかつた (表 8 参照)。赤血球数、白血球数や血液像にも異常をみていない。

尿中排泄: 血中濃度測定例の 1 例 (日令 3 日) に 5 mg/kg 1 回筋注し、尿中排泄率をしらべると、本剤の排泄は長時間にわたりみられ、24 時間までの排泄率は合計 17.7% と比較的高い値が得られた (表 9 参照)。

総 括

近年化学療法の広汎な普及につれ臨床各科で最も重要な問題の 1 つとして耐性菌感染症に対する治療対策があ

げられている。なかでも耐性ブドウ球菌感染に有効な薬剤の開発は目覚ましいものがあり、合成 PC はじめ多くの新製剤が登場した。EDC は本邦で登場したポリペプチド系抗生物質として特徴を有するが、抗菌スペクトラムの上ではグラム陽性菌にのみ有効で、グラム陰性の球菌ならびに桿菌に対しては無効とされている。われわれの成績では *Staphylococcus aureus* に対する MIC は 0.39~0.78 mcg/ml, *Streptococcus faecalis* に対するそれは 0.78~1.56 mcg/ml であるが、シンポジウムにおける中沢の報告によると *Staphylococcus* で 0.78~1.56 mcg/ml, *Streptococcus hemolyticus* 0.045 mcg/ml, *Diplococcus pneumoniae* 0.09 mcg/ml, *Corynebacterium diphtheriae* 1.56 mcg/ml, 有胞子の嫌気性桿菌 (*Clostridium tetani*, *Cl. welchii*) で 0.39~0.78 mcg/ml の感受性が認められるという。また既知薬剤耐性ブドウ球菌にも本剤が交叉耐性を示さないとの報告もみられるほか *in vitro* の耐性獲得状態では他のペプチド系抗生物質同様にその耐性化は遅いとされる。

臨床効果についてはわれわれは産褥乳腺炎、術創化膿、卵管溜膿腫、バルトリン腺炎および尿路感染症等 7 例に使用し、6 例有効の成績を収め、うち 3 例は耐性ブドウ球菌感染症であつた。しかしまだ症例が少ないため効果の結論についてはなお慎重を期すべきで投与方法の問題とともに今後の検討にまつところである。また臓器毒性についても特に肝、腎、聴器に対する影響が予想されるので、妊婦、肝腎機能低下患者等には使用量、期間等に考慮が払われるべきは当然である。

EDC の吸収、体内分布、排泄に関しては成人例の血中濃度の測定など、現在検討中であるが、始めにわれわれは本剤の新生児における吸収、排泄から実験を行なつた。普通抗生物質の排泄は腎がおもな経路であるため、腎機能の未熟な新生児、未熟児では少量投与でも有効濃度が長く保たれ、時には過量投与による危険性も考えられる。したがって新生児に対する Optimal dosis の検討はきわめて重要である。しかし従来適当な血中濃度の測定法がなく、この点の解明が十分でなかつたが、藤井、

紺野による微量法の開発で比較的容易に薬剤の使用量を検討することが可能になった。われわれも本法を利用し、新生児の血中濃度を測定し、5 mg/kg 投与で 4~6 時間後に Peak が出現し、その後長時間にわたりかなりの活性型濃度が維持されること、一方、1日 5 mg/kg ずつ 3 日間連続投与時も漸次濃度の蓄積傾向が認められるなど EDC の特徴について指摘したが、今後新生児、未熟児の常用量に関しては適当な分割投与等なお一層検討を加える必要があろう。

む す び

新抗生物質 Enduracidin について基礎的臨床的実験

を行ない *Staphylococcus*, *Streptococcus* に対する抗菌力を立証するほか新生児における吸収、排泄状態を観察検討した。臨床応用として産婦人科感染症の 7 例に使用、6 例有効の成績を得、耐性菌感染症に対する効果も認めることができた。したがって本剤は抗菌スペクトラムの特徴を生かせば応用価値のある薬剤ということができるが、投与量、方法等なお検討の余地が残されている。

本論文の要旨は昭和 42 年 10 月第 14 回日本化学療法学会東日本支部総会、第 16 回日本伝染学会東日本地方会総会合同学会で発表した。

STUDIES ON ENDURACIDIN (EDC) IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY. CLINICAL EXPERIENCE AND ABSORPTION, EXCRETION IN INFANTS

SHIGEMITSU MIZUNO, SEIJI MATSUDA, MICHIO TAKADA,
TETSUO KUROKAWA & SHIN-ICHI SANO

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Juntendo University

Summary

The antibacterial activity of a new polypeptide antibiotic enduracidin against *Staphylococcus* and *Streptococcus* was excellent.

The peak level in blood concentration following an intramuscular injection of 5 mg/kg in infants was 2.6 mcg/ml and determinable highly even at 24 hours after injection.

Excretion of EDC into urine was good.

Seven cases of various infection including 3 cases of resistant staphylococcal infection in obstetrics and gynecology were treated by daily dosis 100-200 mg of EDC.

Six patients were cured.