

Enduracidin の泌尿器科領域における使用経験

石神囊次・福田泰久 原 信二

神戸大学医学部 泌尿器科学教室

(主任 石神囊次教授)

I. 緒 言

Enduracidin は *Streptomyces fungicidicus* No. B 5477 により生産される抗生物質で、遊離体は、C.H.O.N.Cl の元素を含み、mp. 225~240°C の白色粉末でピリジン、ジメチルホルムアミド、希塩酸に易溶、メタノール、含水アルコール類、含水アセトン類ならびに HCO-50 と水の混液に可溶であるが、水、エタノール、ブタノール、アセトン、エーテル、酢酸エチル、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、石油エーテルなどには難溶ないし不溶である。

その水溶液は pH 3.5~7.5 の範囲では、熱時、冷時共にかなり長時間安定で 10°C 以下および pH 9 以上では不安定で熱時急速な抗菌力の低下を来す。

われわれはこのような性質を有する Enduracidin を武田薬品工業株式会社より提供をうけ泌尿器科領域における感染症に使用し、若干の知見をえたのでその成績を基礎的研究の成績と共に報告する。

II. 基礎的研究

1. 体液内濃度

測定方法は重層法を用いた。これを使用するにあたり、武田薬品工業 K.K. 案による重層法を検討した。測定法は、ブドウ糖 0.5%, 肉エキス 0.5%, ポリペプトン 1%, 食塩 0.3%, 粉末寒天 0.7%, pH 7.3 の培地を 1 kg/cm² 20 分殺菌後 70°C 附近に冷却し、別に殺菌した 1% NaNO₃ を 2%, 55°C に冷却したとき孢子懸濁液 (*Bacillus subtilis* PCI 219) を 0.2% に添加し、内

表1 試験管の大きさの阻止帯におよぼす影響

	内径	培地	サンブル	16 r/ml	阻止帯 (mm)				
					8	4	2	1	0.5
武田 研究所	9.5 mm	2.5 ml	0.5 ml	7.5	6.75	5.75	4.75	3.5	2.5
	4.5	0.5	0.2	8.0	6.75	5.75	5.0	4.0	3.0
神大泌尿科	9.5	2.5	0.5	7	6	4.75	3.75	2	0.5
	4.5	0.5	0.2	6.5	5	4.5	4	2	1

径 9.5 mm, 4.5 mm の試験管に 2.5 cc, 0.5 cc 分注、検体を 0.5 cc, 0.2 cc 重層し、33°C にて 18~20 時間培養後、阻止帯の長さを測定した。結果は表1のごとくであつた (表1)。その結果より、径 9.5 mm, 4.5 mm の試験管では大差を認めないため、4.5 mm の試験管を使用し、体液内濃度を測定した。

血中濃度

健康成人に Enduracidin 50 mg 筋肉内投与後、30

表2 Enduracidin 50 mg 筋注後の血中濃度

症例	時間	0.5	1	2	3	4	6	8	11	24
		1	0.92	2	2	0.89	0.89	0.92	2	0.92
2	0.7	0.54	0.58	0.8	0.85	0.58	0.92	2.0	0.98	

(mcg/ml)

図1 Enduracidin 50 mg 筋注後の血中濃度

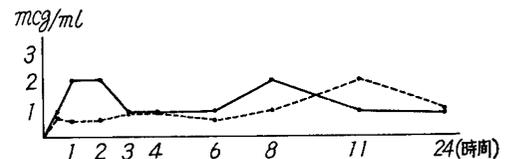


表3 Enduracidin 50 mg 筋注後の尿中濃度

症例	時間	0.5	1	2	4	6	8	総排泄量 (回収率)
		1	0 mcg/ml	0.62	0.88	1.8	2.1	2.5
2	0 mcg/ml	0	0.58	0.85	1.5	0.9	269.3 mcg (0.54%)	

図2 Enduracidin 50 mg 筋注後の尿中濃度

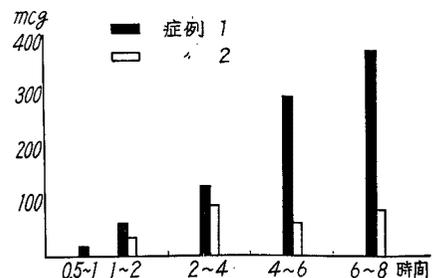


表4 単腎者における Enduracidin 連続投与時の血中濃度

時 間	EDC ↓ 50 mg	6	12	24	EDC ↓ 50 mg	30	36	48	EDC ↓ 50 mg	60	72
症例 1 63才 ♂		0.88 mcg/ml	0.8	0.9		0.78	1.6	0.78		0.74	0.76

時 間	EDC ↓ 50 mg	4	10	22	EDC ↓ 50 mg	28	34	46	EDC ↓ 50 mg	58	70
症例 2 59才 ♂		3.1 mcg/ml	1.6	0.98		3.1	4.7	1.8		5.1	0.91

表5 単腎者における Enduracidin 連続投与時の尿中濃度

時 間	EDC ↓ 50 mg	6	12	24	EDC ↓ 50 mg	30	36	48	EDC ↓ 50 mg	60	72	総排泄量 回収率
症例 1 63才 ♂		0.79 mcg/ml 158 mcg	0.5 75	0.68 598.4		0.72 129.6	3.0 1260	1.0 1350		0.76 1026	8.7 11658	16255 mcg 10.8%

時 間	EDC ↓ 50 mg	4	10	22	EDC ↓ 50 mg	28	34	46	EDC ↓ 50 mg	58	70	総排泄量 回収率
症例 2 59才 ♂		0 mcg/ml 0 mcg	0.945 378	2.0 900		6.3 1512	2.5 1000	4.1 2460		0.94 579.4	1.42 667.4	7496.8 mcg 5%

図3 単腎者における Enduracidin 連続投与時の血中濃度

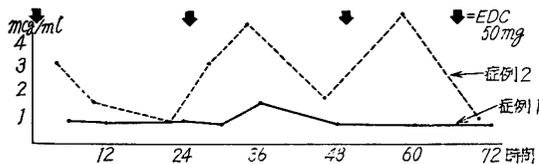
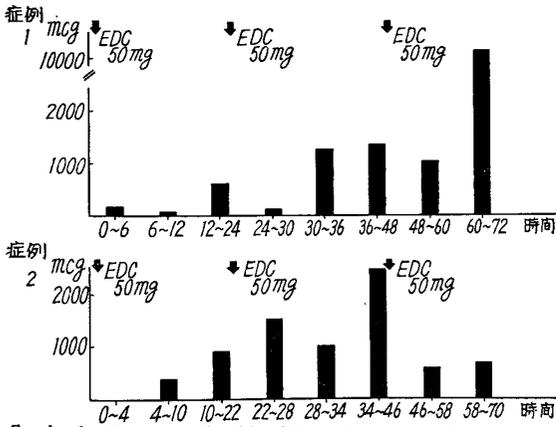


図4 単腎者における Enduracidin 連続投与時の尿中濃度



分, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 11, 24 時間の濃を上記の方法により測定した。結果は, 表2, 図1に示すごとくで、

血中濃度は, 両例共最高値 2 mcg/ml 認めたにすぎず, 24 時間後でも 0.9 mcg/ml 認めた(表2, 図1)。

尿中濃度

健康成人に Enduracidin 50 mg 筋肉内投与後 30 分, 1, 2, 4, 6, 8 時間の尿中濃度を血中濃度と同様な方法で測定した。

結果は, 表3, 図2のごとくで, 各排泄量は, 僅かで 8 時間の総排泄率は 1.75%, 0.54% にすぎなかつた(表3, 図2)。

単腎者における血中, 尿中濃度

腎腫瘍にて, 腎切除術施行患者の Enduracidin 投与後の血中, 尿中濃度を測定した。すなわち, 各例に Enduracidin 50 mg 3 日間連続投与し, その間の血中, 尿中濃度を継続的に検討した。測定方法は前記方法によつた。

i) 血中濃度

結果は, 表4, 図3に示すごとくである。

症例1 63才 男。左腎腫瘍にて腎切除後 19 日目より施行したもので, 施行前の P.S.P. は 15 分 28.5%, 30 分 41.7%, 120 分 67.1% であつた。1 日目は, 各測定時間内共 1 mcg/ml 以下で, 2 日目, すなわち 36 時間後に 1.6 mcg/ml を呈し, その後も 1 mcg/ml 以下であつた。

症例2 59才 男。右腎盂乳頭腫症にて右腎尿管全別、膀胱部分切除術の患者で、術後8日目より施行したもので、施行前 P.S.P. は 15 分 10%、30 分 15.2%、120 分 45.7% であった。Enduracidin 投与後4時間で 3.1 mcg/ml 認められ、28 時間、34 時間で、3.1、4.7 mcg/ml 認め、58 時間で、5.1 mcg/ml 認めている(表4、図3)。

ii) 尿中濃度

結果は、表5、図4に示すごとくである。

症例1では Enduracidin 筋注後次第に増加し、72 時間内の総排泄量は 16255 mcg、回収率は 10.8% であった。

症例2では、28~48 時間に比較的良好に排泄されており70 時間内の総排泄量は 7496.8 mcg、回収率は 5% であった。

III. 抗 菌 力

尿路感染を有する患者よりえられた Coagulase 陽性ブドウ球菌、*E. coli* に対する感受性試験を施行した。

検査方法

〔前培養培地の調製〕

トリプトソイブイオンの粉末培地 30 g を精製水 1,000 ml に加温溶解し、中試験管に 5 ml を分注して 120°C 1 kg/cm² で 15 分間滅菌する (pH 7.3±0.1)。

患者分離菌の1白金耳をトリプトソイブイオン培地に接種し 37°C 18 時間培養する。

〔薬剤溶液の調整〕

Enduracidin を 70% メタノールで 10 mg/ml に溶解後滅菌精製水で 1 mg/ml に希釈する。使用当日さらに 2 倍希釈を繰返して薬剤溶液とする。

〔感受性測定培地の調整〕

トリプトソイ寒天培地 40 g を精製水 1,000 ml に加温溶解後 120°C、1 kg/cm² で 15 分滅菌、次に薬剤溶液 1 ml に培地 9 ml を加え均一になるまでよく混合し平板とする。

〔菌液の接種〕

前培養菌液を直径 1~2 mm の白金耳で培地面に 2~3 cm の長さに塗抹する。

〔培養、判定〕

37°C、18 時間培養後判定する。

i) Coagulase 陽性ブ球菌に対して

同株 16 株の感受性試験は表6、図5に示すごとく 0.78 mcg/ml に 10 株とピークを有し、1.56 mcg/ml に 3 株、0.39 mcg/ml、3.12 mcg/ml、6.25 mcg/ml、25 mcg/ml に各 1 株であった。

ii) *E. coli* に対して

表6 Coagulase 陽性ブ球菌に対する感受性試験

	最小発育阻止濃度 (mcg/ml)								
	≥100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39
16株			1		1	1	3	10	1

図5 Coagulase 陽性ブ球菌に対する感受性試験

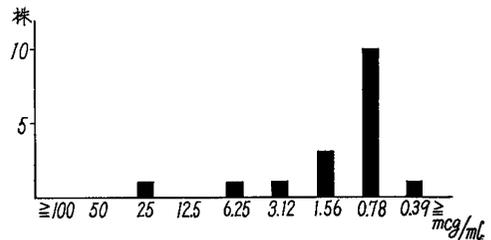
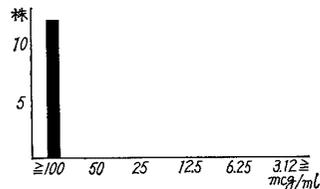


表7 *E. coli* に対する感受性試験

	最小発育阻止濃度 (mcg/ml) 別菌株数				
	≥100	50	25	12.5	6.25
12	12				

図6 *E. coli* に対する感受性試験



同株 12 株の感受性試験は表7、図6に示すごとく全例とも ≥100 mcg であった。

IV. 臨床使用成績

泌尿器科領域の感染症 22 例に使用した。疾患別症例は、表8のごとくで、男子例、女子7例で急性腎盂腎炎 2 例、急性膀胱炎 7 例、慢性膀胱炎 7 例、慢性前立腺炎 2 例、その他である(表8)。

投与方法は、1日 50~100 mg、1~2 回筋注投与を行ない、その前後に尿所見、尿培養を施行した。臨床効果の判定基準は、

- 1) 著効: 自覚症状および尿所見の消失したもの
- 2) 有効: 自覚症状あるいは尿所見のいずれか一方の消失したもの
- 3) 無効: 自覚症状および尿所見の消失がみられなかったもの

とした。

その結果は、表9に示すごとくで、著効8例、有効9

表8 Enduracidin 投与症例

疾患名	男	女	計
急性腎盂腎炎	1	1	2
急性膀胱炎	2	5	7
慢性腎盂腎炎	1	0	1
慢性膀胱炎	6	1	7
慢性前立腺炎	2	0	2
腎膵後瘻孔	1	0	1
尿道瘻	1	0	1
非淋菌性尿道炎	1	0	1
計	15	7	22

表10 疾患別治療成績

	症例数	著効	有効	無効
急性腎盂腎炎	2	1	1	0
急性膀胱炎	7	6		1
慢性腎盂腎炎	1	0	1	0
慢性膀胱炎	7	0	5	2
慢性前立腺炎	2	0	2	0
腎膵後瘻孔	1	1	0	0
尿道瘻	1	0	0	1
非淋菌性尿道炎	1	0	0	1
計	22	8	9	5

例、無効5例、有効率77.3%であつた(表9)。

疾患別治療成績は、表10のごとく、急性疾患9例中、著効7例、有効1例、無効1例、有効率88.9%なる優秀な成績をえている。慢性疾患では、13例中、著効1例、有効8例、無効4例で、有効率69.2%で、特に慢性膀胱炎では、膀胱腫瘍、前立腺肥大症等の原因疾患の存在のため治療に悪影響をおよぼしている。

次に起因菌の消失の有無よりみれば表11のごとくで、*Staphylococcus epidermidis* 16例中13例に消失、3例に消失なく、*Staphylococcus aureus* 5例中、3例に消失2例に消失を認めなかつた。

投与方法、用量に関しては、表12のごとくで、著効例は、総量300~500mg、有効例250~1000mg、無効例200~500mgで、差は認められなかつた。

副作用

Enduracidin 使用症例。26例中(臨床例22例、血中、尿中測定例4例)注射部位の疼痛を訴えたもの3例、注射後10分で気分の悪くなつたもの1例で、疼痛の性質としては、注射後次第に同部位の疼痛増加し、30分~1時間で、最高に達するようである。

他覚的には、単腎者(血中、尿中測定者の症例1)で、表13のごとき結果をえた。なお、投与中、午前中は乏尿、夕方より、尿量の増加、排尿回数増加を訴えていた。

V. 考 按

Streptomyces fungicidicus No. B 5477 より産生される Enduracidin を *Staphylococcus epidermidis* および *aureus* を起因菌とする尿路感染症例に使用し、その成績を若干の基礎的研究成績と共に報告した。

健康成人2例に Enduracidin 50mg 筋注後の血中濃度は、2例共最高値が2mcg/mlで、24時間後でも0.9mcg/ml認め、これまでの各種抗生物質の血中濃度

表11 起因菌消失の有無

	消失有	消失無
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	13	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	2
菌名不明		1
計	16	6

表12 投与方法、用量

1日量	日数	総量	著効	有効	無効
100mg	5	500mg	2	3	1
100mg	4	400mg	2	1	1
50mg	7	350mg	2	0	1
50mg	4	200mg	1	0	1
50mg	6	300mg	1	0	0
50mg	5	250mg	0	1	0
50mg	8	400mg	0	0	1
50mg	10	500mg	0	1	0
100mg	6	600mg	0	1	0
100mg	7	700mg	0	1	0
100mg	10	1000mg	0	1	0

表13 肝、腎機能検査(単腎者の血、尿中濃度測定例の症例1)

	投与前	投与後
Al-P tase	14 KAU	24 KAU
GOT	33 KU	79 KU
血清蛋白	7.1 g/dl	8.1 g/dl
P.S.P.	15分 28.5% 30分 41.7% 120分 67.1%	15分 6.2% 30分 46% 120分 82.2%

と比較して、異なつた値を示し、体内に蓄積されると思われる。また、尿中濃度に関しても、各測定時間の排泄

投与量		投与後の 症状	投与後 尿所見	効果	副作用
1日量	日数				
50 mg ×2A	5	(-)	蛋白(-)赤(-) (+)菌(+)	有効	(-)
100 mg	4	(-)	(-)	著効	注射後10 分で気分 悪くなる
50 mg	4	(-)	(-)	〃	(-)
100 mg	5	(-)	(-)	〃	(-)
50 mg	7	(-)	(-)	〃	(-)
50 mg	7	(-)	(-)	〃	注射部位 の疼痛
100 mg	5	(-)	(-)	〃	注射部位 の疼痛
50 mg	6	(-)	(-)	〃	(-)
50 mg	4	排尿痛 軽度	白(+) 菌(+)	無効	(-)
50 mg ×2A	5	(-)	白(+) 菌(+) <i>E. coli</i> に	有効	(-)
50 mg	5	排尿痛 (+)	(-)	有効	(-)
50 mg	8	(+)	白(+) 菌(+)	無効	(-)
50 mg ×2A	6	(-)	蛋白(+) 菌(-)	有効	(-)
50 mg ×2A	5	(-)	白(+)	有効	(-)
50 mg	7	(+)	蛋白(+) 赤(+) 菌(-)	無効	(-)
50 mg ×2A	7	(-)	赤(+) 白(+)	有効	(-)
100 mg	4	(-)	蛋白(+) 赤(+) 菌(-)	有効	(-)
50 mg ×2A	4	(-)	(-)	著効	(-)
50 mg	10	(-)	分泌物 白(+) 菌(+)	有効	注射部位 の疼痛
100 mg	10	(-)	前立腺マッ サージュ後 白(-)	有効	(-)
50 mg ×2A	4	膿汁 (+)	分泌物 白(+) 菌(+)	無効	(-)
100 mg	5	膿汁 (+)	分泌物 白(+) 菌(+)	無効	(-)

(∴ 50 mg×2A は 50 mg 1日2回注射)

量は僅かで、われわれの測定した2例の8時間の排泄率は1.75%、0.54%にすぎなかつたが長時間の測定により次第に排泄率は上昇するのではないと思われる。

腎腫瘍にて腎別出術後の単腎症例に3日間 Enduracidin 50 mg 連続投与し、その血中、尿中濃度を測定したところ、1例は血中濃度は36時間後に1.6 mcg/mlと最高になり、他の各測定時間の値はすべて1 mcg/ml以下であつた。尿中濃度は、次第に増加し、60~72時間に11658 mcg 排泄され72時間の総排泄量は16255 mcgで回収率は10.8%であつた。他の1例は投与後4時間で血中濃度は3.1 mcg/mlの高値を示し、その後も高値を示し、58時間目には5.1 mcg/mlを示していた。尿中濃度は28~48時間に比較的良好に排泄され70時間の総排泄量は、7496 mcgで回収率は5%であつた。これらのことより、Enduracidinは、投与直後には、その作用はあまり発揮しないが、時間経過や連続投与により、血中、尿中濃度の増加により次第に作用を発揮すると推察される。

抗菌力に関しては、Coagulase 陽性球菌16株中、MIC 0.78 mcg/mlに10株とピークを有しており、すぐれた抗菌力を *Staphylococcus* に有しているが、*E. coli* 12株に対しては、全例 MIC \geq 100 mcg/ml であることは、グラム陰性桿菌には無効であるといえる。

臨床使用成績では、22例の症例に使用し、著効8例、有効9例、無効5例、有効率77.3%で、特に急性疾患では、88.9%なる優秀な成績をえている。

使用量は、1日50~100 mg 4~10日間の投与が望ましいと思われた。

副作用は、26例中、注射部位の疼痛を訴えたもの3例、不快感1例であつたが、検査した1例に肝機能低下のあつたことが注目される。

VI. 結 語

Enduracidinの血中、尿中濃度は、低濃度で、長時間経過し、抗菌力に関しては、Coagulase 陽性球菌にすぐれた成績を示し、臨床的には、77.3%の有効率をこえ、球菌感染症に有効な薬剤であることを認めた。

参考文献

Enduracidin 文献集による。

CLINICAL USE OF ENDURACIDIN IN THE FIELD OF UROLOGY

JOJI ISHIGAMI, YASUHISA FUKUDA & SHINJI HARA

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

(Director: J. ISHIGAMI)

Enduracidin was administered to patients with various urinary tract infection and observations on clinical effects as well as basic experiments were performed.

1) Blood concentration and urinary excretion rate.

With 50 mg of intramuscular injection, the blood concentration was low for many hours. The urinary excretion rate after 50 mg intramuscular injection was 1.75% in case 1 and 0.54% in case 2 in 8 hours.

In patients after nephrectomy, same results were obtained.

2) Antibacterial effects.

Sensitivity of Staphylococci and *E. coli* against enduracidin was measured.

The sensitive levels of concentration of enduracidin were seen in low concentration areas for Staphylococci tested, whereas the sensitive levels of concentration of *E. coli* were found in very high concentration areas.

3) Clinical effects.

Among 22 cases (21 cases of Staphylococci infection, 1 case of other coccal infection), given enduracidin including 2 cases of acute pyelonephritis, 7 acute cystitis, 1 chronic pyelonephritis, 7 chronic cystitis, 1 chronic prostatitis, 1 fistula after nephrectomy, 1 urethral fistula and 1 urethritis nongonorrhoea, remarkable effect, good effect and no effect were seen in 8, 9 and 5 cases respectively, making 77.3% effectiveness showing a distinguished result.

4) Side effects.

Pain was observed in 3 cases. In one case unpleasant feeling was observed.