

Enduracidin に関する実験的ならびに臨床的研究

岩 沢 武 彦・木 戸 勉

札幌通信病院耳鼻咽喉科

I. 緒 言

耳鼻咽喉科領域の感染病巣からは、従来、黄色ブドウ球菌、溶血性レンサ球菌、肺炎双球菌などの一連のGram陽性球菌が、検出される場合が比較的多く、とりわけ、各種抗生剤に高度耐性化を示すブドウ球菌感染症は、化学療法上問題視されている。

今日、感染症治療対策の主眼は、病原菌が耐性ブドウ球菌とGram陰性桿菌、とくに、緑膿菌および真菌感染、そして、これらの混合感染に対する治療に集中しているのが現状である。

今後の化学療法剤の開発は、したがって、これら病原菌を撲滅し得る強力な抗菌作用と高い持続性の血中濃度を有し、しかも、耐性獲得の遅く、副作用の少ない狭域抗生物質の発見がもつとものぞましいといえよう。

新抗生物質 Enduracidin (EDC) は、水野、柴田ら(1964)により兵庫県西宮市の土壌から分離産生された *Streptomyces fungicidicus* No. B 5477 の菌体から抽出精製され、Gram陽性球菌に bacteriocidal 殺菌的に働く Poly peptide 系の narrow Spectrum Antibiotic として武田薬品研究陣が、新規に開発した本邦産の抗生物質である。

Enduracidin の化学的性状は、白色粉末で、溶解性はピリジン、DMF、稀塩酸に易溶、安定性は粉末は暗所で長期安定であり、水溶液は pH 3.5~7.5 で、長期間安定、40℃、72 hrs で、力価の低下変動が認められないほどの特性を有するといわれる。

本注射製剤は、1 Amp. 2 ml のうちに、Enduracidin 50 mg 力価を含有している。

今度、耳鼻咽喉科領域感染症に対して新抗生物質 Enduracidin を、局所的ならびに全身的に使用した結果、良好な治療効果をおさめたので、その臨床成績と、Enduracidin の抗菌力試験、吸収排泄および副作用などについて基礎的検討をも加えたので報告する。

なお、本論文の内容は、北大第2内科真下啓明教授主催の、第14回日本化学療法学会東日本支部総会(昭和42年10月7日)において、シンポジウム「Enduracidin について」のうちで、耳鼻咽喉科領域の臨床成績を担当発表した際の資料をまとめたものである。

II. 実験方法

新抗生物質 Enduracidin の抗菌力試験、吸収排泄および副作用に関する基礎的実験は、下記のごとき実験方法にしたがい検討を行なった。

1) 抗菌力試験：最近化膿性中耳炎耳漏中より分離同定した Coagulase 陽性ブドウ球菌20株および標準 *Staph. aureus* 209 P 株と緑膿菌6株を選択した。抗菌力測定は、平板寒天による2倍階段希釈法、すなわち、培地は Heart infusion agar を使用し、Enduracidin を始め各種抗生剤について、100 mcg/ml を最高濃度、0.19 mcg/ml を最低濃度とした。各菌種の Trypto-soy broth 18 時間増菌培養菌液の I 白金耳量を接種、37℃ 24 時間培養後、その菌の発育を完全に阻止する濃度を、いわゆる、最小発育阻止濃度 (Minimal inhibitory concentration) を求め、その数値を感受性と判定した。なお、Enduracidin の抗菌力試験の比較抗生剤として、Streptomycin (SM)、Kanamycin (KM)、Erythromycin (EM)、Oleandomycin (OM)、Tetracycline (TC)、Chloramphenicol (CP) および Cephaloridin (CER) などの、他の7種抗生剤についても、同時に、感受性を測定し、比較検討を行なった。

2) 血中濃度測定：健康成人3例と慢性副鼻腔炎手術患者3例計6例を被検対象として、Enduracidin 100 mg 1回筋注後 1/2, 1, 2, 4, 8, 12 時間に経時的に採血を行ない、溶連菌 (*S.*) 株を検定菌とした鳥居、川上氏重層法により生物学的に測定した。

3) 膿汁中移行度測定：慢性副鼻腔炎手術患者3例について、Enduracidin 100 mg 筋注 10 時間後、副鼻腔手術を行なった際、上顎洞内膿汁を採取し、血中濃度測定時に準じ、重層法により測定した。

4) 尿中排泄濃度測定：Enduracidin 100 mg 1回筋注後、2, 4, 8, 12 時間後に採血直後に排尿させたものを蓄尿し、これを10倍希釈して血中濃度測定時と同様重層法に準じ、尿中排泄濃度および尿中回収率を求めた。

5) 副作用：Enduracidin 投与に際し、臨床的副症状の発現の観察以外に、Enduracidin 筋注前後の血液生化学検査、ことに、肝機能、血清電解質および聴力検査所見におよぼす影響について検討を行なった。

表1 中耳炎耳漏より分離した Coagulase 陽性ブドウ球菌 20 株に対する EDC および各種抗生物質の最小発育阻止濃度

Organism	Minimal inhibitory concentration (MIC) (mcg/ml)							
	EDC	SM	KM	EM	OM	TC	CP	CER
<i>Staph. aureus</i> No. 1	1.56	>100	>100	100	>100	>100	>100	0.19<
No. 2	0.78	6.25	>100	0.19	25	25	12.5	0.19<
No. 3	0.78	>100	100	100	>100	100	50	0.78
No. 4	0.78	>100	>100	100	>100	>100	50	0.78
No. 5	0.19<	>100	>100	>100	>100	>100	>100	0.19<
No. 6	0.19<	3.13	1.56	>100	>100	0.39	100	0.19<
No. 7	0.19<	>100	3.13	>100	3.13	100	100	0.19<
No. 8	0.19<	3.16	1.58	0.19<	1.56	0.39	6.35	0.19<
No. 9	0.19<	>100	3.13	>100	>100	>100	6.35	0.19<
No. 10	0.19<	3.16	1.56	0.19<	3.13	0.39	6.35	0.19<
No. 11	0.19	>100	3.13	>100	>100	>100	6.35	1.56
No. 12	0.19	>100	6.25	>100	>100	>100	12.5	3.13
No. 13	0.19	>100	6.25	0.19<	1.56	>100	12.5	1.56
No. 14	0.19	100	3.13	>100	>100	100	12.5	0.19<
No. 15	0.39	3.13	3.13	0.19<	0.78	0.78	12.5	0.19<
No. 16	0.78	3.13	6.25	0.19<	0.78	1.56	6.25	0.19<
No. 17	0.19	100	3.13	0.19<	0.39	100	6.25	0.39
No. 18	1.56	>100	12.5	>100	100	>100	100	0.39
No. 19	0.78	>100	1.56	0.19<	0.78	100	12.5	0.19<
No. 20	0.19	>100	>100	>100	100	>100	100	0.39
<i>Staph. aureus</i> 209-P	0.19<	3.13	3.13	0.19<	1.56	0.19	6.35	0.19<

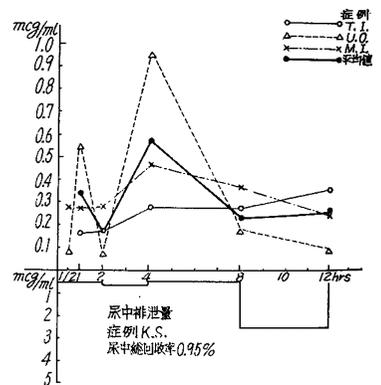
表2 Enduracidin の血中濃度 (100 mg i.m.) (健常成人)

No.	Case	Sex	Age	Body weight	Serum level (mcg/ml)					
					1/2 h	1 h	2 hrs	4 hrs	8 hrs	12 hrs
1	U.O.	♀	24	58 kg	0.09	0.56	0.08	0.95	0.18	0.09
2	M.I.	♀	28	45	0.27	0.27	0.27	0.46	0.36	0.34
3	T.I.	♂	38	64	0.09	0.16	0.16	0.27	0.27	0.36
Mean					0.15	0.33	0.17	0.56	0.24	0.26

III. 実験成績

1) 抗菌力試験：表1に掲示したごとく、中耳炎耳漏中より分離した Coagulase 陽性ブドウ球菌に対する Enduracidin の抗菌力は、他抗生物質に比較してかなり抗菌作用が強力で、1.56 mcg/ml の抗菌力を示したものが2株(他の5~6種抗生物質に >100 mcg/ml)のみで、また、0.78 mcg/ml の感受性が1株であり、さらに、0.19 mcg/ml に感受性が6株みられ、0.19 mcg/ml 以下の MIC を示すものが6株であった。なお、標準 *Staph. aureus* 209 P 株には、0.19 mcg/ml 以下の MIC

図1 Enduracidin 100 mg 1回筋注後の血中濃度 (健常成人)



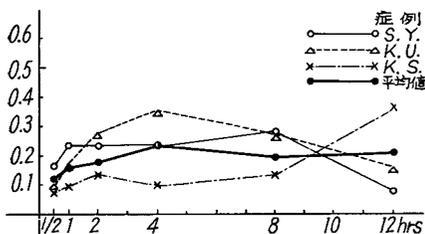
を示した。今回の測定成績では、耳漏中より分離した Coagulase 陽性ブドウ球菌20株は、

いずれも 1.56~0.19 mcg/ml と、0.19 mcg/ml に集中した感受性分布がみられたが、Enduracidin 耐性株はまったく認められなかつた。なお、Enduracidin は、他の抗生物質と交叉耐性がみられなかつた。さらに、Enduracidin は、Gram 陰性桿菌である緑膿菌6株に対して、いずれも 100 mcg/ml 以下では菌の発育が阻止されず、

表3 Enduracidin の血中濃度 (100 mg i.m.) (慢性副鼻腔炎手術例)

No.	Case	Sex	Age	Body weight	Serum level (mcg/ml)					
					1/2 h	1 h	2 hrs	4 hrs	8 hrs	12 hrs
1	S.Y.	♂	19	53.2 kg	0.16	0.22	0.22	0.22	0.27	0.09
2	K.U.	♀	28	42.8	0.09	0.16	0.27	0.34	0.27	0.16
3	K.S.	♂	29	62.1	0.08	0.09	0.12	0.09	0.12	0.36
Mean					0.11	0.16	0.17	0.22	0.19	0.20

図2 Enduracidin 100 mg 1 回筋注後の血中濃度 (慢性副鼻腔炎手術例)



明らかに Enduracidin に抗菌力は認められなかつた。

2) 血中濃度: 健常成人3例の血中濃度測定成績は、表2、図1に掲示したごとく、Enduracidin 100 mg 1 回筋注後の血中濃度は経時的にも比較的低値を示し、3例の平均値は、それぞれ30分後に0.15 mcg/mlで、1時間後0.33 mcg/ml、2時間後0.17 mcg/mlで、漸次、上昇傾向が認められ、Enduracidin の血中濃度の Peak は、4時間後に0.56 mcg/ml の最高値に達し、8時間後も0.24 mcg/ml を示した。さらに、12時間後にも0.26 mcg/ml の数値がみられ、血中濃度の消長は、きわめて緩徐持続的傾向をみせた。

また、慢性副鼻腔炎3例の血中濃度の測定値は、表3、図2に掲示したごとく、健常者の平均値とほぼ近似したが、それよりやや低値を示し、筋注30分値0.11 mcg/ml、1時間値0.16 mcg/ml、2時間値0.17 mcg/ml となり、4時間値0.22 mcg/ml で Peak に達し、緩やかな Curve をみせ、8時間値は0.19 mcg/ml、さらに、12時間値は0.20 mcg/ml の数値を示した。

3) 膿汁中移行度: 膿汁中移行度の測定成績は、En-

duracidin 100 mg 1 回筋注10時間後の上顎洞内膿汁中に、症例 S.Y. は0.35 mcg/ml、症例 K.U. は0.2 mcg/ml、症例 K.S. は0.2 mcg/ml で、対象3例の Enduracidin 膿汁中移行度の平均値は、0.25 mcg/ml の比較的低値を示したにすぎなかつた。

4) 尿中排泄: 尿中排泄量の測定成績は、表4に掲示したごとく、

Enduracidin 100 mg 1 回筋注後の成人3例の尿中排泄は非常に悪く、8~12 時間値では0.95~36 mcg/ml の間に認められ、また、尿中回収率もかなり低く、症例 K.M.、症例 K.S. の2例は、いずれも1% 以内の低値にとどまり、症例 K.U. は、9% 程度を示すにすぎなかつた。

5) 副作用: Enduracidin 筋注前後の血液生化学所見では、図3に掲示したごとく、とくに、Total Protein, A/G 比, Urea N, 図4に示したごとく、血清電解質 (Na, Ca, Cl, K), 図3, 5に示したごとく、肝機能 (Z.T.T., T.T.T., G.O.T., G.P.T., Cholesterol,) 検査所見では、病的変動値は認められなかつた。Enduracidin 筋注 (7~14 日) の聴力検査成績では、図6, 7に掲示したごとく、Rion 標準型オーージオメーターによる測定で、125~8000 サイクルの気導値が15 DB 以内で、正常値以内の変動を示したにすぎず、骨導値も正常であつた。

IV. 臨床成績

耳鼻咽喉科領域における数種の感染症に対して新抗生物質 Enduracidin を全身的ならびに局所的に投与した結果、臨床的にきわめて良好な治療成績をおさめたので、その臨床成績の概要と代表的な症例について記述する。

1) 投与対象: 表5に掲示したごとく、病巣の膿または分泌物中より起炎菌とは断定しがたいが、一応、Gram 陽性球菌を分離同定しえた急性化膿性中耳炎7例、慢性化膿性中耳炎5例、術後慢性性中耳炎5例、耳癬5例、急性腺窩性扁桃炎16例、急性副鼻腔炎2例6種疾患の

表4 Enduracidin の尿中濃度と尿中回収率 (100 mg i.m.)

No.	Case	Sex	Age	Body weight	Urine level (mcg/ml)				Urine recoveries (mg)				Total	Recovery (%)
					0~2	2~4	4~8	8~12	0~2	2~4	4~8	8~12		
1	K.N.	♂	38	43 kg	1.2	1.2	0.46	0.95	90	174	223.1	199.5	686.6	0.6866
2	K.S.	♂	21	62.1	0.46	0.7	0.46	2.7	96.6	98	138	612	953.6	0.9536
3	K.U.	♀	28	42.8	0.56	1.3	1.2	36	168	156	756	7920	9000	9.0000

図3 EDCの血液生化学におよぼす影響

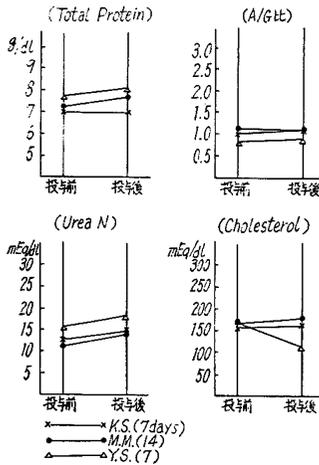


図4 EDCの血清電解質におよぼす影響

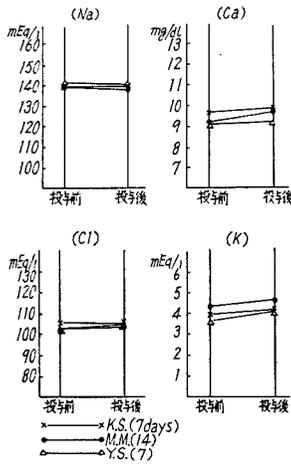


図5 EDCの肝機能におよぼす影響

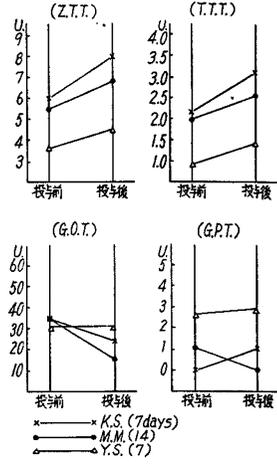


図6 Audiogram of M.M., ♀, 27 y Date 1967 No. 1

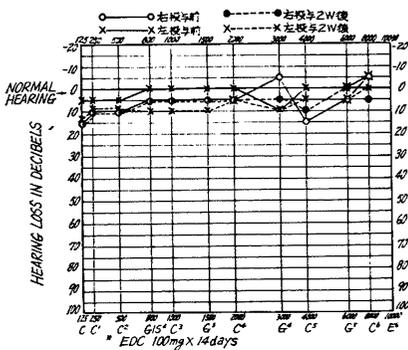
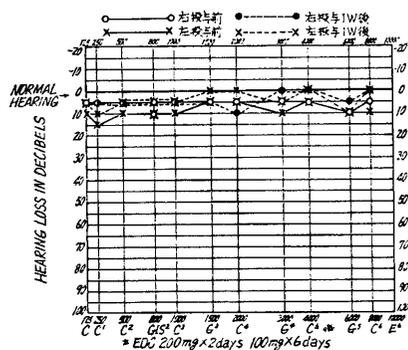


図7 Audiogram of T.S., ♂, 23 y Date 1967 No. 2



6才から51才までの総計40例(男子21例, 女子19例)をEnduracidinの投与対象として選択した。

2) 投与方法: Enduracidinを筋注群, 局所使用群および両者併用群の3群に分ち使用した。すなわち, 筋注群は, 成人1日1~2回100mg(2 Amp. 4mlずつ筋注)また, 小児は1日1回50mg(1 Amp. 2ml)筋注

表5 Enduracidin 投与対象

臨床診断	男	女	計
急性化膿性中耳炎	5	2	7
慢性化膿性中耳炎	3	2	5
術後慢性中耳炎	3	2	5
耳 瘻	1	4	5
急性腺窩性扁桃炎	9	7	16
急性副鼻腔炎	0	2	2
計	21	19	40例

した。局所使用群は, Enduracidin 5 mg/ml 溶解液を調製し, これを化膿性中耳炎1日1回0.5~1.0mlずつ点耳浴(一部経鼓膜的注入, 圧浴)を行ない, 中耳炎術後創には, 1日1回1.0~1.5mlずつ注入した。また, 筋注+点耳浴と筋注+鼻内ネブライザー噴霧(1.0ml)を行なった併用群について検討を行なった。

3) 臨床効果の判定基準: Enduracidinの臨床効果の判定は, 表6, 7に掲示したごとく, 一応, 便宜的に著効, 有効, やや有効および無効の4段階に分類を行ない, また, 急性と慢性疾患(慢性化膿性中耳炎, 術後慢性化膿性中耳炎)とに2区分して, 表記の基準にしたがい臨床効果の判定を行なった。

V. 治療成績

1) 急性化膿性中耳炎: 表8に掲示したごとく, 7例に対して, Enduracidin 50~100mg 1日1回筋注と外耳道を十分清拭後 Enduracidin 溶解液(5 mg/ml) 0.5~1.0mlを2~10回点耳浴と, 両者併用を2~10日

表6 臨床効果判定基準 (急性感染性疾患)

著効(卅) : EDC 投与5日以内に全身状態回復, 菌消失, 局所の発赤, 浮腫, 腫脹, 疼痛あるいは排膿などの病変が消退治癒したもの
 有効(卍) : 同様状態が10日以内に消失治癒したもの
 やや有効(+): EDC 投与10日以上治癒に日数を要したもの
 無効(-) : 治療開始後治癒傾向のまったく認められなかったもの

表7 治療効果判定基準(慢性中耳炎, 術後性中耳炎)

著効(卅) : EDC 局所使用後10日以内に耳漏消失, 菌陰性, 鼓室粘膜炎腫脹, 肉芽消退治癒したもの
 有効(+) : 同様状態が3週間以内に消失治癒したもの
 やや有効(+): EDC 投与3週以上治癒に日数を要したもの
 無効(-) : 治療開始後治癒傾向のまったく認められなかったもの

表8 その他の疾患の EDC 治療成績

No.	症例	年令	性別	臨床診断	分離菌	抗 生 剤 感 受 性										投 与 法			主症消失(日)	治癒日数	副作用	臨床効果	
						PC	SM	KM	EM	OM	LM	TC	CP	CER	1日量	回数	期間(日)	総量					
1	T.Y.	7	♂	急性化膿性中耳炎	<i>Staph. aureus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	卍	50mg	1	2	100mg	2	5	-	卍
2	U.S.	11	♀	"	"											耳浴	1	3		2	4	-	卍
3	Y.K.	41	♂	"	<i>Staph. albus</i>											100mg	1	2	200	4	9	-	卍
4	T.A.	6	♂	"	<i>Staph. aureus</i>	-	卍	卍	-	-	-	卍	卍	-		50	1	3	150	3	8	-	卍
5	S.S.	6	♀	"	"											50	1	3	150	3	5	-	卍
6	S.H.	32	♂	"	"	-	-	-	-	-	-	-	+	卍	耳浴	1	10		6	14	-	+	
7	S.S.	19	♂	"	<i>Staph. aureus</i> <i>Pseud. aerug.</i>	-	-	卍	-	-	卍	-	-	卍	100	1	4	400	?	?	-	-	
8	K.K.	29	♀	慢性化膿性中耳炎	<i>Staph. aureus</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	卍	耳浴	1	10		10	14	-	卍	
9	U.S.	21	♂	"	"	-	-	-	-	-	-	卍	-	卍	耳浴	1	9		8	12	-	卍	
10	T.S.	12	♂	"	<i>Staph. aureus</i> (<i>Pseud. aerug.</i>)	-	卍	-	-	-	-	-	-	-	耳浴	1	4		?	?	-	-	
11	Y.M.	23	♂	"	"	-	-	-	-	-	-	-	-	-	耳浴	1	3		?	?	-	-	
12	T.Y.	51	♀	"	<i>Staph. aureus</i> (<i>Pseud. aerug.</i>)	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	耳浴	1	12		14	16	-	卍	
13	C.A.	39	♂	術後性慢性中耳炎	<i>Staph. aureus</i>	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	注入	1	16		7	13	-	卍	
14	Y.N.	26	♀	"	"	-	-	-	-	-	-	-	+	卍	注入	1	18		9	14	-	卍	
15	M.O.	28	♀	"	"	-	-	-	-	-	-	-	+	卍	注入	1	26		?	?	-	-	
16	W.O.	31	♂	"	"	-	-	-	-	-	-	-	+	卍	注入	1	14		16	22	-	+	
17	H.O.	23	♂	"	<i>Staph. aureus</i> (<i>Pseud. aerug.</i>)	+	卍	-	卍	卍	卍	-	-	卍	注入	1	12		?	?	-	-	
18	M.K.	6	♀	耳 癩	<i>Staph. aureus</i>	-	卍	卍	-	-	-	-	+	卍	50	1	2	100	2	5	-	卍	
19	U.N.	15	♀	"	"										100	1	2	200	2	5	-	卍	
20	M.A.	38	♂	"	"	-	-	卍	-	-	-	-	卍	卍	100	1	3	300	3	5	-	卍	
21	K.S.	13	♀	"	"	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	50	1	5	250	7	12	-	+	
22	T.I.	6	♀	"	"	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	50	1	2	100	2	5	-	卍	
23	N.H.	22	♀	急性副鼻腔炎	"	卍	+	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	100mg	1	8	800	8	12	-	卍	
24	M.M.	27	♀	"	"	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	100mg	1	14	1.400	10	16	-	卍	

表9 急性腺窩性扁桃炎のEDC治療成績

No.	症例	年令	性	分離菌	抗 生 剤 感 受 性										投 与 法			主 症 状 消 失 (日)	治 療 日 数	臨 床 効 果
					PC	SM	KM	EM	OM	IM	TC	CP	CER	1日量	回数	期間(日)	総量			
1	M.K.	39	♀	<i>Strep. hemolytic.</i>	-	卅	+	-	-	-	-	卅	+	100 mg	1	2	200 mg	2	4	卅
2	T.N.	21	♂	"	-	卅	+	-	-	-	卅	卅	卅	100	1	3	300	3	5	卅
3	F.N.	12	♀	"										50	1	2	100	2	4	卅
4	A.S.	33	♀	<i>Staph. aureus</i>	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	100	1	2	200	2	4	卅
5	Y.K.	34	♂	<i>Strep. hemolytic.</i>	-	卅	+	-	-	-	卅	卅	+	100	1	3	300	2	4	卅
6	S.Y.	6	♀	"										50	1	2	100	2	5	卅
7	K.H.	32	♀	"	-	+	+	-	-	-	卅	-	-	100	1	3	300	2	4	卅
8	T.S.	23	♂	"	卅	卅	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	100	2	2	900	3	5	卅
9	C.N.	6	♀	"	卅	卅	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	50	1	2	100	2	4	卅
10	S.O.	28	♀	"	卅	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	100	1	2	200	2	4	卅
11	Y.S.	31	♂	"	卅	-	-	卅	卅	卅	-	卅	卅	100	2	3	800	3	5	卅
12	T.N.	14	♂	"	卅	卅	-	卅	卅	卅	-	卅	卅	100	1	4	400	4	6	卅
13	T.S.	23	♂	"	卅	卅	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	100	2	2	1,000	5	8	卅
14	S.I.	24	♂	"	卅	卅	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	100	1	3	300	3	5	卅
15	S.M.	35	♂	<i>Staph. aureus</i>										100	1	2	200	2	5	卅
16	K.H.	34	♂	"	-	-	卅	卅	卅	卅	-	卅	卅	100	1	2	200	2	5	卅

間行なつた。有効例では、耳痛、耳漏、菌消失などの主症状は、2~6日で平均3日で軽快消失した。耳漏中より黄色ブドウ球菌5株、白色ブドウ球菌1株および黄色ブドウ球菌+緑膿菌混合感染1例を分離同定した。さらに、鼓膜の発赤、穿孔などは、4~14日間で、平均1週間で消退治癒した。しかし、少数例であるため筋注、局所および併用効果の差異は判別しえなかつた。本症の臨床効果は、著効3例、有効2例、やや有効1例および無効1例で、無効例は、耳漏中より黄色ブドウ球菌と緑膿菌の混合感染例であつた。

2) 慢性化膿性中耳炎：表8に掲示したごとく、5例に対して、Enduracidin 溶解液 0.5~1.0 ml を1日1回外耳道、鼓室内を十分清拭後点耳耳浴(圧浴)を3~12回行なつた。有効例では、耳漏、菌消失などの主症状は、8~14日で、平均11日で軽快消失した。耳漏中より黄色ブドウ球菌2株、黄色ブドウ球菌+緑膿菌の混合感染3例を抽出した。また、外耳道、鼓室乾燥し、肉芽消失などにより12~16日で、平均14日で治癒した。臨床効果は、有効3例、無効2例となつたが、無効例は、耳漏中より黄色ブドウ球菌と緑膿菌の混合感染例であつた。

3) 術後慢性中耳炎 表8に掲示したごとく、鼓室成形術、中耳根本手術を行なつた5例に対し、中耳術創を清拭後 Enduracidin 溶解液 1.0~1.5 ml を術創に対して、局所注入を12~16回行なつた。中耳術創分泌

物、菌消失などの主症状は、7~16日で、平均11日で軽快した。術創分泌物中より黄色ブドウ球菌4株、黄色ブドウ球菌+緑膿菌の混合感染例であつた。

4) 耳痛：表8に掲示したごとく、耳痛5例に対して、Enduracidin 50~100 mg 1日1回筋注を2~7日間行ない、耳痛、耳漏、菌消失などの主症状は、2~7日で、平均3日で軽快消失した。耳痛膿より黄色ブドウ球菌5株を分離した。臨床効果は、著効4例、やや有効1例であつた。

5) 急性腺窩性扁桃炎：表9に掲示したごとく、16例に対して、Enduracidin 1日1~2回 50~100 mg、2~8日間筋注を行ない、咽頭痛、膿栓子、菌消失などの主症状は、2~5日で、平均3日で軽快消失した。扁桃膿栓子より溶レン菌13株、黄色ブドウ球菌3株を分離同定した。咽頭痛、扁桃浮腫、発赤などは、4~8日で、平均5日で消失治癒した。臨床効果は、著効14例、有効2例であつた。

6) 急性副鼻腔炎：表8に掲示したごとく、2例に対して、Enduracidin 100 mg 1日1回、8~12日平均10日間筋注を行ない、同時に、Enduracidin 溶解液の鼻内ネブライザー噴霧を1日1回各12回行なつた。鼻疼痛、中鼻道排膿などの主症状は、8~10日平均9日で軽快消失した。中鼻道膿汁より黄色ブドウ球菌2株を分離した。また、膿性鼻漏、鼻粘膜発赤、レ線陰影などは、12~16日間で消退治癒した。臨床効果は、2例とも有効

表10 Enduracidin の疾患別臨床効果

臨床診断	臨床効果				計
	著効	有効	やや有効	無効	
急性化膿性中耳炎	3	2	1	1	7
慢性化膿性中耳炎		3		2	5
術後慢性中耳炎		2	1	2	5
耳 瘻	4		1		5
急性腺窩性扁桃炎	14	2			16
急性副鼻腔炎		2			
計	21	11	3	5	40例
	32例 (80%)				

であつた。

7) 臨床的副作用：Enduracidin 筋注および局所的使用に際し、とくに、臨床的に副作用と考えられる症状の発現はまったく経験しなかつた。

以上の治療成績から臨床効果は、表 10 に掲示したごとく、Enduracidin の局所ならびに全身の投与 40 例について、検討した結果、著効、有効例を合算すると 32 例 80% の良好な治療成績をえた。なお、無効例のほとんどが、黄色ブドウ球菌と緑膿菌との混合感染を認めた症例であつた。

VI. 症 例

症例1 T.Y., ♂, 7歳。

主訴：右耳痛。

症状ならびに治療経過：2日前より風邪気味で、右耳痛および難聴を訴え来診した。耳鏡所見は、外耳道内に少量の膿性分泌物が貯溜し、右鼓膜は、中等度のびまん性発赤と後上部に水泡状膨隆が認められた。右急性化膿性中耳炎の臨床診断で、鼓膜切開を行ない粘膿性分泌物の流出がみられた。耳漏中よりの分離菌は、病原性 (Coagulase 陽性) ブドウ球菌を検出し、その薬剤感受性は、SX(-), PC(-), SM(-), KM(-), EM(-), OM(-), LM(-), TC(-), CP(+), CER(+) および EDC (0.19 mcg/ml) の結果をえた。外耳道を十分清拭後 Enduracidin 5 mg/ml 溶解液を約 0.5 ml 点耳後、ポリツェル氏ゴム球で、軽く圧迫し約 15 分間耳浴を行ない、Enduracidin 1日1回 50 mg を筋注した。治療開始2日目に耳漏軽快し、鼓膜膨隆消失したので、Enduracidin 筋注は中止した。Enduracidin 投与3日目で、耳漏、菌消失し、鼓膜穿孔はほとんど閉鎖したので、Enduracidin 溶解液による耳浴は中止した。治療開始5日目には、自覚症状まったく軽快し、外耳道内乾燥し、鼓膜の病的所見は消失治癒した。Enduracidin の総

使用量は、2日間 100 mg を筋注した。

副作用：Enduracidin 使用に際し、とくに、副症状の発現は認められなかつた。

臨床効果：著効(+)。

症例2 T.Y., ♀, 51歳, 主婦。

主訴：右耳漏。

症状ならびに治療経過：小児期より右膿性耳漏と難聴が続き、最近、風邪気味後耳漏が増量してきたので来診した。耳鏡所見は、右外耳道内に少量の膿性分泌物および膿性痂皮附着を認めた。右鼓膜緊張部前下部に小穿孔を認め、その周縁部は肉芽性で、残存鼓膜軽度内陥し、びまん性濁濁がみられた。レ線所見では、乳様蜂巣の発育抑制著明、骨破壞像を思わせる所見は認められなかつた。耳漏中より病原性ブドウ球菌を分離した。その薬剤感受性は、SX(-), PC(+), SM(+), KM(+), EM(+), OM(+), LM(+), TC(+), CP(+), CER(+ および EDC (0.78 mcg/ml) の結果をえた。右慢性化膿性中耳炎の臨床診断で、外耳道内膿性分泌物を十分清拭後 Enduracidin 溶解液約 1.0 ml 点耳後ポリツェル氏ゴム球にて、軽く鼓室内圧入を行ない、約 15 分間耳浴させた。本剤耳浴開始5日後より膿性耳漏減量した。治療開始10日後より耳漏少量となり、鼓膜の肉芽、小穿孔の閉鎖消退傾向が認められた。Enduracidin 溶解液耳浴14日目には、外耳道内乾燥、菌消失し、肉芽消失した。治療16日目には、外耳道乾燥し、鼓膜肉芽消退。鼓膜の小穿孔は閉鎖、治癒した。

副作用：Enduracidin 溶解液耳浴の際、とくに、副作用の発現は認められなかつた。

臨床効果：有効(+)。

症例3 Y.N., ♀, 25歳, 電話交換手。

主訴：左耳漏。

症状ならびに治療経過：小児期より左側耳より膿性耳漏流出し、難聴をともない、最近耳漏が増量してきたので来診し、左慢性化膿性中耳炎の臨床診断で、5月12日入院、鼓室成形術を行なつた。術後中耳手術腔にクロマイ、コリマイF点耳液などの使用により治療経過を観察していたが、膿性分泌物の増量と肉芽性、未上皮化部分を残した。外耳道後壁、乳突尖端部に膿性分泌物附着し、びらん肉芽状態を呈した。分泌物中より病原性ブドウ球菌を検出し、その薬剤感受性は、SX(-), PC(-), SM(-), KM(-), EM(-), OM(-), LM(-), TC(-), CP(+), CER(+) および EDC (0.39 mcg/ml) の結果をえた。1日1回ガーゼ交換時に中耳腔を十分清拭後 Enduracidin 溶解液約 1.5 ml を注入により滅菌ガーゼに浸漬充填した。本治療開始5日目より中耳腔の

膿性分泌物の減少、肉芽消退傾向が認められた。Enduracidin 局所注入 9 日目には、中耳腔挿入のタンポンガーゼが乾燥し、外耳道後壁および乳突尖端部附着の膿性分泌物、菌消失し、びらん部の上皮化傾向が認められた。治療開始 14 日目には、中耳手術腔まったく乾燥し、上皮化が終了し治癒した。

副作用：Enduracidin 中耳腔に局所注入によりとくに、臨床的副作用の発現は認められなかつた。

臨床効果：有効(+)。

症例4 M.K., ♀, 6歳。

主訴：右耳痛。

症状ならびに治療経過：約5日前より耳内疼痛現われ、外耳道腫脹し、膿性耳漏流出したので、某耳鼻科医で耳痛の診断で治療を受けていたが軽快せず来診した。耳局所所見は、右外耳道が中等度に膿性分泌物が貯溜し、外耳道入口部に発赤および腫脹が認められたが、鼓膜は異常なかつた。耳漏よりの分離菌は、病原性ブドウ球菌を検出し、その薬剤感受性は、SX(-), PC(-), SM(+), KM(+), EM(-), OM(-), LM(-), TC(-), CP(+), CER(+) および EDC (0.19 mcg/ml) の結果をえた。右耳痛の臨床診断で、外耳道内清拭後 Enduracidin 1日1回 100 mg 筋注した。治療開始2日後耳痛軽快し膿性耳漏流出減少し、外耳道腫脹も消退傾向を認めたので、Enduracidin 筋注は2日で中止した。治療3日目には、耳漏、菌消失した。治療開始5日目には、自覚症状消失軽快し、外耳道の発赤、腫脹が消退治癒した。Enduracidin の総使用量は、2日間 100 mg を筋注した。

副作用：とくに、臨床的副作用は認められなかつた。

臨床効果：著効(++)。

症例5 Y.S., ♂, 31歳, 公社員。

主訴：咽頭痛。

症状ならびに治療経過：約4日前より咽頭痛、嚥下痛、発赤(39°C)、悪寒および全身倦怠感で来診した。局所所見は、口蓋扁桃が浮腫性発赤著明、中等度肥大、膿栓子附着し、下顎部リンパ節は腫脹圧痛を認めた。扁桃膿栓子よりの分離菌は、 α -Hemolytic Strept. を検出し、その薬剤感受性は、SX(-), PC(-), SM(-), KM(-), EM(+), OM(+), LM(+), TC(-), CP(-), CER(+) および EDC (0.39 mcg/ml) の結果をえた。入院後咽頭所置と、Enduracidin 100 mg ずつ1日朝夕2回筋注し、また、ソーアミン 500 ml+アリナミン 10 mg +VC 200 mg 点滴静注を行なった。治療2日目に下熱、咽頭痛、嚥下痛軽快、3日目に扁桃膿栓子、菌消失し、全身状態回復したので、4日目より補液は中止し、Enduracidin 1日 100 mg 1回筋注にきり換えた。

筋注5日目には、扁桃の発赤消退し、全身状態および扁桃局所所見好転治癒したので退院させた(図8)。Enduracidin の総使用量は、5日間で 800 mg 筋注した。退院時血液所見は、表11に掲示したごとく、入院時所見に比し、いちじるしく好転し、表12のごとく、血液生化学所見も投与前と比較し、病的数値を認めなかつた。

副作用・Enduracidin 筋注時、とくに副作用の発現は認められなかつた。

臨床効果：著効(++)。

症例6 M.M., ♀, 27歳, 電話交換手。

主訴：鼻部疼痛。

症状ならびに治療経過：約1週間前より風邪気味後、鼻根部鈍痛、膿性鼻漏流出および後鼻孔に少量の膿塊を認めた。レ線所見は、両側、ことに、右側上顎洞、筋骨

図8 症例 Y.S., ♂, 34 y Tonsillitis lacun. acuta

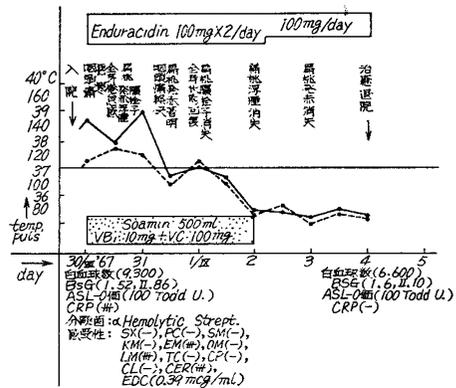


表11 症例 Y.S. 臨床血液検査所見の推移

検査項目	投与前	投与5日後
赤血球数	456 × 10 ⁴	467 × 10 ⁴
血色素	13.3 g/dl	14.1
色素係数	0.91	0.94
白血球数	9,300	6,600
血小板数	20.5 × 10 ⁴	36.5 × 10 ⁴
血液像 (%)		
St.	20	17
Seg.	50	32
Lym.	20	43
Mon.	8	7
Bas.	1	1
BSG	1.52, 1.86	6, 8
CRP	(+)	(-)
ASL-O 価	100 Todd	100

表12 症例 Y.S. 血液生化学検査所見

検査項目	投与前	投与5日後
Total Protein (g/dl)	7.9	8.1
A/G 比	0.95	0.89
Urea N	16	18
inorg. P (mg/dl)	4.4	3.5
Ca (mg/dl)	9.4	9.1
Cl (mEq/l)	105	105
Na (mEq/l)	141	140
K (mEq/l)	3.7	4.1
Z.T.T.	3.5	4.6
T.T.T.	0.9	1.4
G.O.T.	30	30
G.P.Y.	2.5	3
Cholesterol (mg/dl)	170	109

表14 症例 M.M. 血液生化学検査所見の推移

検査項目	投与前	投与1W後	投与2W後
Total Protein (g/dl)	7.4	7.6	7.4
A/G 比	1.24	1.24	1.21
Urea N	13	14	15
inorg. P (mg/dl)	3.5	3.9	3.5
Ca (mg/dl)	9.2	9.9	9.6
Cl (mEq/l)	103	104	106
Na (mEq/l)	140	139	136
K (mEq/l)	4.4	4.6	4.0
Z.T.T.	5.7	6.9	8.6
T.T.T.	2.0	2.5	3.7
G.O.T.	35	15	24
G.P.T.	1	0	10
Cholesterol (mg/dl)	162	170	154

表13 症例 M.M. 臨床血液検査所見の推移

検査項目	投与前	投与1W後	投与2W後
赤血球数	435×10 ⁴	421×10 ⁴	409×10 ⁴
血色素 g/dl	12.5	13.3	12.0
色素係数	0.86	0.98	0.91
白血球数	7,200	5,900	4,600
血小板数	26×10 ⁴	20×10 ⁴	19×10 ⁴
血液像 (%)			
St.	0	6	4
Seg.	61	40	44
Lym.	37	51	48
Mon.	1	2	2
Eos.	1	1	2
BSG	1.22, 1.45	15, 20	14, 18
CRP	(-)	(-)	(-)
ASL-O 価	125 Todd	166	166

鼻洞炎の臨床診断で、Enduracidin 1日1回100mg筋注と、Enduracidin 溶解液 0.5 ml で鼻内ネブライザー噴霧療法をあわせ行なった。治療開始4日目には、鼻根部疼痛軽快、Enduracidin 筋注10日目に中鼻道より排膿減少し、鼻粘膜の発赤も軽度となった。レ線所見では、上顎洞、篩骨洞陰影も消退傾向が認められた(図10)。鼻内ネブライザー噴霧は12日目で中止した。治療2週間後中鼻道よりの排膿が停止したので、Enduracidin 筋注を中止した。Enduracidin 筋注16日目には、自覚症状軽快、鼻腔内清浄となり、鼻粘膜の発赤も消失した。レ線所見では、上顎洞、篩骨洞陰影が消退し治癒した(図11)。Enduracidin の総使用量は、14日間1,400mgを筋注した。なお、Enduracidin 筋注前後の血液所見は、表13に掲示したごとく投与前に比し、著しく好転した。また、血液生化学所見は、表14に示したごとく、投与前に比較し、著変は認められなかった。

副作用：Enduracidin 筋注および鼻内ネブライザー噴霧に際し、副作用は認められなかった。

臨床効果：有効(+)。

洞に強度のびまん性陰影像がみられた(図9)。急性副

図9 投与前

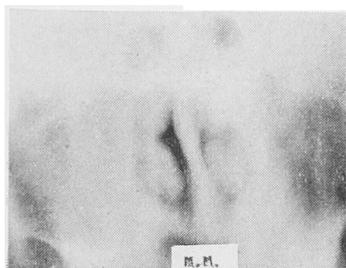


図10 投与10日後

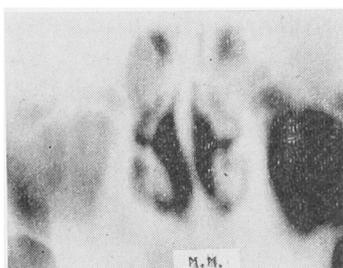


図11 投与16日後

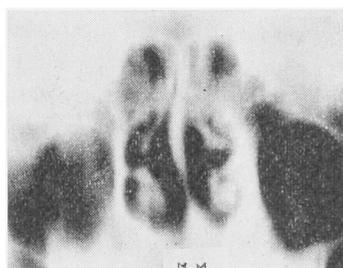
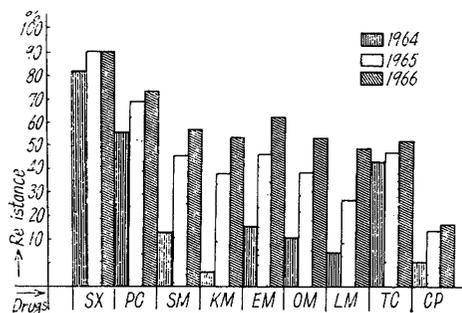


表15 病原性ブドウ球菌の薬剤耐性調査対象 (1964~1966)

病名 年度	急性化膿性 中耳炎	慢性化膿性 中耳炎	耳瘻	慢 性 上 顎 洞 炎	鼻 瘻	急性膿瘍性 扁桃炎	扁桃腺 腫瘍	計 (%)
1964	15(31)	19(20)	27(3)	14(59)	3(0)		2(3)	80(40.8)
1965	20(24)	24(16)	40(5)	12(104)	11(0)	4(11)	1(2)	112(40.9)
1966	30(16)	32(18)	24(8)	4(85)	1(0)	14(60)	1(8)	106(35.2)

* 各病名下段 () 内の数字は他の検出菌を示す

表16 病原性ブドウ球菌の薬剤耐性の年次の推移 (1964~1966)



VII. 総括ならびに考按

近年、感染症に対する化学療法は、Penicillin を始めとする多数の抗生物質が相ついで登場し、感染病巣からの分離菌の種類にもかなり、変動がみられ、したがって、感染病像も複雑化を呈し、臨床医は、その治療抗生剤の選択使用に難渋させられているのが現状である。

現今、抗生物質研究開発の動向は、既述したごとく、耐性ブドウ球菌、緑膿菌、あるいは真菌感染に対して、強力な抗菌力を有する新たな抗生物質の出現が期待されており、とくに、一般感染症の原因菌のうちでも耐性ブドウ球菌感染症の治療対策が重視されている。

著者の耐性ブドウ球菌の調査成績では、表15に掲示したごとく、耳鼻咽喉科領域感染病巣から分離した病原性 (Coagulase 陽性) ブドウ球菌について、1964年(80株)、1965年(112株)、1966年(106株)の3カ年間にわたる9種類の化学療法剤の薬剤耐性の年次の推移の検討で、表16に示したごとく、高度耐性を示すSX、PC、TCの3剤は、3カ年に著明な変化は認められなかつた。1964年度に比し、1965年、1966年の両年度にいたりSM、KMのGlucoside系2剤に急激な耐性上昇がめだち、さらに、EM、OM、LMのMacrolide系3剤も同様耐性上昇が著しく、また、CPもわずかながら耐性化の傾向が認められている。著しい耐性上昇の傾向は、とくに、化膿性中耳炎耳漏からの分離ブドウ球菌の場合にははなはだしく、今後の本症に対する化学

療法は憂慮すべきものがある。

新抗生物質 Enduracidin の発見は、かかる既存化学療法剤の耐性化の著しいなかで、Gram 陽性球菌、とりわけ、耐性ブドウ球菌感染症に対する、いわゆる適合抗生剤の1つとして感染症治療上きわめて注目されつつある。

今回、第14回日本化学療法学会東日本支部総会の席上、とくに、全国的規模で、Enduracidin がシンポジウムとしてとりあげられ、各研究機関の基礎的ならびに臨床の成績が、アンケートを含め一括検討発表され、本抗生剤の有用性が評価された。

著者は、本シンポジウムにおいて、耳鼻咽喉科領域の臨床成績を分担したが、新抗生物質 Enduracidin が、わが耳鼻咽喉科領域感染症に有効な抗生剤として臨床的応用価値のたかいことを報告した。

Enduracidin の抗菌力に関しては、化膿性中耳炎の耳漏中より分離保存の Coagulase 陽性ブドウ球菌 20株および標準 *Staph. aureus* 209 P 株について、抗菌力を検討した結果、Enduracidin は 1.56~<0.19 mcg/ml 以内に感受性 Pattern がみられたが、1.56 mcg/ml に MIC を示した2株は、他の比較抗生剤の5~6種類に多剤耐性 (>100 mcg/ml) 株であつた。

今回、抗菌力試験では、平板寒天稀釈法で、Enduracidin の抗菌力を他の7種の抗生剤と比較検討したが、Enduracidin は Cephalaridin よりやや抗菌力が劣るが、その他、SM、KM、EM、OM、TC、CPなどの6種抗生剤に比し、抗菌力は遙かに強く、多剤耐性ブドウ球菌に対して、強力な抗菌力を発揮し、しかも、他抗生剤と交叉耐性が認められないことは本抗生剤の卓越した特徴の1つとして銘記したい。

しかし、Enduracidin の抗菌 Spectrum は、保存緑膿菌6株について抗菌力を調べたが、いずれも >100 mcg/ml の耐性を示し、Gram 陰性桿菌にはまったく抗菌力を有さなかつた。

本抗生剤は、*in vitro* での抗菌効果の結果から Gram 陽性球菌、とりわけ、耐性ブドウ球菌を分離した感染症に対して既存の抗生剤よりもかなり強力な抗菌効果が期

待しえるものと考えられる。

Enduracidin の血中濃度は、100 mg 1 回筋注後の経時的追跡で、健康成人 3 例の平均値が、他の抗生剤投与の場合と異なり、その血中濃度は、一般に低く、その Peak が筋注 4 時間後において、0.56 mcg/ml に達し、以後 8 時間後から漸減し始め、なお、12 時間後も 0.26 mcg/ml の数値を示し、血中濃度の消長は、きわめて緩徐持続性であることが特徴的といえる。

また、慢性副鼻腔炎 3 例の平均値は、最高値が筋注 4 時間後に 0.22 mcg/ml に達し、健康成人とほぼ近似した数値を示したが、それよりやや低値であった。

Enduracidin は、血中濃度の消長から抗生剤の注射剤としての使命である速効性という点で、多少欠陥を有するが、反面、血中濃度を長時間維持しえる特性は注目に値しよう。また、本剤の吸収に関して、同量を分割筋注することにより吸収は促進されるという報告もあるので検討を要する。

Enduracidin の膿汁中移行度は、慢性副鼻腔炎手術 3 例について検討した結果、Enduracidin 100 mg 1 回筋注 10 時間後の上顎洞膿汁中移行度が 0.2~0.35 mcg/ml で、3 例の平均値が 0.25 mcg/ml となり、血中濃度の最高値である 4 時間値 0.56 mcg/ml の 1/2 以下の低値であった。ただ、膿汁中移行度測定の対象が、慢性上顎洞炎の陳旧性貯溜膿汁である点は、新鮮な急性炎の膿汁の場合と相違し、かならずしも好適な検査資料といえないが、他の外科領域の報告と近似しており、本剤の膿汁中移行度は血中濃度に比較し、一般に低いとみなしてよからう。

Enduracidin の尿中排泄は、100 mg 筋注後 3 例の尿中濃度が非常に低く 8~12 時間値で、0.95~36 mcg/ml で、尿中回収率もかなり悪く、2 例は 1% 以内、1 例が 9% を示すにすぎなかつた。Enduracidin の筋注後の尿中排泄が非常に悪いことは、組織内に長時間著積するという現象が、ひいては、副作用発現と結びつく危惧をいだけせ、本抗生剤のもつとも難点として指摘されよう。

この吸収排泄の問題に関しては、今日まで各分野で論議され、注射された本剤が、果していかなる箇所まで停滞しているかが問題であり、注射部位（筋肉内）の定着、さらに、臓器への吸着、組織、ことに、赤血球への吸着、結合などが推測され、本剤の排泄不良な点は、吸収の問題とあわせて、今後、早急に究明改良されるべき箇所であろう。

副作用に関しては、Enduracidin 筋注前後の血液生化学所見、ことに、血清電解質および肝機能検査所見に対

する障害値は認められなかつた。また、聴力検査所見では、正常値以内の変動で、聴力に影響をおよぼさないことが判明した。しかし、副作用の問題は、生体内の蓄積作用を認める点から、本剤を長期間、大量使用する場合は、とくに、肝、腎機能あるいは聴神経障害などの発現を念頭に、さらに慎重に検討を行なうべきはいうまでもない。

Enduracidin 投与による臨床成績は、一応、病巣より Gram 陽性球菌を分離した耳鼻咽喉科領域感染症の代表的な 6 種疾患 40 例に対して、Enduracidin 1 日 1~2 回、50~200 mg 筋注と、Enduracidin 5 mg/ml 溶解液の局所的使用および両者併用を行ない臨床効果を検討した結果、対象 40 例のうち、著効 21 例、有効 11 例、やや有効 3 例および無効 5 例となり、著効、有効例を合算すると、その有効率は 32 例 80% の好成績をおさめた。

急性化膿性中耳炎 7 例では、Enduracidin 筋注あるいは Enduracidin 5 mg/ml 溶解液の点耳浴と筋注を行なつたが、比較的早期に耳漏、菌消失し、耳内所見の好転が認められた。無効例は、黄色ブドウ球菌と緑膿菌との混合感染例であった。また、慢性化膿性中耳炎 5 例および術後慢性中耳炎 5 例では、Enduracidin 溶解液による点耳浴と局所注入を行なつたが、無効 4 例は黄色ブドウ球菌と緑膿菌の混合感染 3 例と高度耐性ブドウ球菌感染例であった。

耳漏中よりの分離菌は、化膿性中耳炎の場合、局所でないし全身的に各種抗生剤を比較的高濃度、大量、しかも、長期間投与する関係上、高度耐性株が多く見出され、かつ、菌交代現象を招く場合が少くない。

前述した Enduracidin の抗菌力試験の結果から Gram 陽性球菌を検出した化膿性中耳炎の治療には、本剤の 5 mg/ml 溶解液を筋注以外に点耳浴あるいは注入法などにより局所的に応用すれば、かなり良好な臨床成績が期待しうるものと思われる。著者らは、化膿性中耳炎に対する本剤の局所的应用に関して、ひき続き症例を増すとともに Enduracidin 溶解液の安定性、配合剤などについて検討中であり、後日、あらためて詳細な成績を報告したい。

その他、溶血性レンサ球菌、黄色ブドウ球菌を検出した急性腺窩性扁桃炎 16 例は、いずれも筋注で有効であり、黄色ブドウ球菌を分離した 5 例も同様筋注で、比較的早期に自覚的所見の軽快をえて有効であった。また、急性副鼻腔炎 2 例は、膿汁より黄色ブドウ球菌を検出し、Enduracidin 筋注と同溶解液の鼻内ネブライザー噴霧療法により良好な治療効果をおさめた。

Enduracidin の局所的応用は、筋注以外に既述した点耳耳浴、局所注入とともに、本剤の鼻内ネブライザー噴霧は局所治療剤として試みるべき良法と思われる。

臨床的副作用：使用対象 40 例において、Enduracidin 筋注および局所的使用に際して、とくに臨床的に副作用と考えられる症状の発現はまったく認められていない。

総じて、Enduracidin の臨床的応用は、at random な投与法を避け、あくまでも抗 Gram 陽性球菌性抗生物質として、Enduracidin に感受性を有する Gram 陽性球菌感染症に対して、選択的投与を行なうべきであり、本治験例の結果が示すごとく、本剤の全身的投与を行なうとともに、局所的投与がかなり臨床効果をたかめうるものと考ええる。

結 論

新抗生物質 Enduracidin に関して、抗菌力試験、吸収排泄、副作用および臨床成績などを検討した結果、下記のごとき結論をえた。

1) 抗菌力試験：Coagulase 陽性ブドウ球菌 20 株、標準 209 P 株に対する抗菌力は、 $1.56 \sim < 0.19$ mcg/ml 以内に感受性 Pattern がみられ、CER より抗菌力がやや劣るが、他既存抗生剤より遙かに強力で、他抗生剤との交叉耐性が認められなかつた。また、緑膿菌 6 株に対しては、100 mcg/ml で阻止されなかつた。

2) 血中濃度：Enduracidin 100 mg 1 回筋注後の健康成人 3 例の平均値は、Peak が 4 時間値 0.56 mcg/ml で、12 時間後も 0.26 mcg/ml を示した。また、慢性副鼻腔炎 3 例の平均値は、4 時間値 0.22 mcg/ml で、そ

の消長は緩徐持続的であつた。

3) 膿汁中移行度は、慢性副鼻腔炎手術 3 例の平均値が、Enduracidin 100 mg 筋注 10 時間後 0.25 mcg/ml で、血中濃度の 1/2 以下であつた。

4) 尿中排泄：Enduracidin 筋注後の尿中濃度は、非常に悪く、8~12 時間値で、0.95~36 mcg/ml で、尿中回収率は、かなり低く、2 例は 1% 以下、1 例は 9% にすぎなかつた。

5) 副作用：血液生化学、とくに、血清電解質、肝機能検査所見および聴力検査所見には何ら影響をおよぼさなかつた。

6) 臨床成績：急性化膿性中耳炎 7 例、慢性化膿性中耳炎 5 例、術後慢性中耳炎 5 例、耳癬 5 例、急性腺窩性扁桃炎 16 例、急性副鼻腔炎 2 例、計 40 例に筋注および局所的に使用した結果、著効 21 例、有効 11 例、やや有効 3 例および無効 5 例で有効率は 32 例 80% となつた。臨床的副作用の発現は認められなかつた。

終稿にのぞみ、本研究に終始ご助言ご援助をいただいた北大第 2 内科 真下啓明教授ならびに同教室員各位に深く感謝いたします。

参考文献

- 1) 岩沢武彦：慢性中耳炎の起炎菌ならびに薬剤感受性試験成績。耳鼻と臨床 8(3)：214, 1962
- 2) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域の病原性ブドウ球菌の薬剤耐性に関する知見。耳鼻咽喉科 38(8)：875, 1966
- 3) シンポジウム Enduracidin について。第 14 回日本化学療法学会東日本支部総会, 1967

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON ENDURACIDIN

TAKEHIKO IWASAWA & TSUTOMU KIDO

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Telecommunication Hospital

Abstract

We have recently obtained the result described below through the experimental and clinical studies on new antibiotic.

1) The minimum inhibitory concentration of enduracidin was measured by agar plate dilution method. Enduracidin inhibited *Staphylococcus aureus* 21 strains (including standard 209P strain) with $1.56 \sim < 0.19$ mcg/ml. Enduracidin showed higher sensitivity than other antibiotics, and also cross resistance was not recognized. Enduracidin, however, could not inhibit with 100 mcg/ml against 6 strains of *Pseudomonas aeruginosa*.

2) The level of blood concentration of enduracidin was determined by the average of 3 cases for adult. The maximal level reached 0.56 mcg/ml 4 hours after injection, as the result measured by single dose of intramuscular injection of 100 mg. And blood level still maintained 0.26 mcg/ml 12 hours after injection.

3) The pus concentration showed 0.25 mcg/ml 10 hours after intramuscular injection of 100 mg in the operation of maxillary sinusitis.

4) Urinary excretion concentration was determined by the average of 3 cases for adult. The urine concentration showed 0.95–36 mcg/ml between 8 and 12 hours after injection 100 mg. Urinary recovery rate showed extremely low average, 1–9%.

5) By intramuscular injection (50–100 mg) or local application (5 mg/ml solution) on 40 cases in 6 types of infections in otorhinolaryngologic field, enduracidin produced a good result of 80% (32 cases).

6) Enduracidin showed no side effect at all, by intramuscular injection and local application.