

Enduracidin の眼科的応用に関する研究

三国政吉・大石正夫・周田茂雄・今井正雄 高橋篤子・難波克彦  
新潟大学眼科教室

Enduracidin (以下 EDC) は 1964 年、柴田、水野らにより西宮市の土壌から分離された *Streptomyces fungicidicus* No. B 5477 の菌体から抽出された塩基性ポリペプチド型抗生剤である。本剤はグラム陽性菌に強い抗菌作用を有し、ブドウ球菌、特に耐性ブ菌に対しすぐれた感受性を示して各種抗生剤耐性菌と交叉耐性がなく、水溶液は pH 3.5~7.5 で室温にてきわめて安定であり、筋注後の血中濃度持続時間の長いなどの特徴を有する。

今回、私共は武田薬品 K.K. により本剤の提供を受け、この眼科的応用に関しての 2,3 の基礎的ならびに臨床実験を行なう機会を得たので、ここにそれらの成績を報告する。

I. 抗 菌 力

眼感染症の起炎菌のうち、おもなるもの 8 菌種、34 株に対する EDC の最小発育阻止濃度は表 1 に示すごとくである。

この成績から、本剤はグラム陽性菌に強い抗菌力を示し、ブ菌には 0.78~1.56 mcg/ml、肺炎球菌、レンサ球菌は 0.18 mcg/cc で強い感受性を示す菌株がみられる。

これを従来の抗生剤と比べると、本剤の抗菌作用はほ

表 1 最小発育阻止濃度

| 菌 種    | 株数 | mcg/ml        |              |              |                |              |
|--------|----|---------------|--------------|--------------|----------------|--------------|
|        |    | EDC           | TC           | CP           | EM             | MCI-PC       |
| K-W 菌  | 4  | 0.78          | 1~2          | 0.25<br>~0.5 | 2              | 5            |
| M-A 菌  | 7  | 1.56          | 0.5~1        | 0.5~2        | 1~4            | 1            |
| 肺炎球菌   | 8  | 0.18<br>~3.12 | 0.5<br>~1.56 | 2.5~4        | 0.01<br>~0.08  | 0.25~25      |
| ジフテリア菌 | 4  | 0.36<br>~0.78 | 0.31<br>~0.5 | 1<br>~1.25   | 0.01<br>~0.03  | 2.5          |
| 淋 菌    | 1  | 1.56          | 0.81         | 1            | 0.08           | 0.25         |
| レンサ球菌  | 4  | 0.18<br>~3.12 | 0.4<br>~0.63 | 3.1          | 0.005<br>~0.01 | 0.05~25      |
| ブドウ球菌  | 4  | 0.78<br>~1.56 | 0.3<br>~>50  | 2~10         | 0.04<br>~0.16  | 0.25<br>~2.5 |
| 緑 膿 菌  | 2  | >100          | 100          | 100~<br>>100 | >100           | >100         |

ぼ TC に類似していることがわかる。

II. ブドウ球菌感受性

1966 年度ならびに 1967 年度に眼化膿症より分離した *Staph. aur.* における EDC の感受性分布は図 1 に示すごとくである。

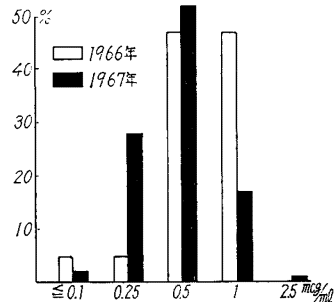
1966 年度の 42 株では  $\leq 0.1 \sim 1$  mcg/ml の範囲に分布し、0.5 mcg/ml, 1 mcg/ml に各 19 株 (45.2%) が占めている。1967 年度の 100 株においては  $\leq 0.1 \sim 2.5$  mcg/ml の感受性分布で、0.5 mcg/ml に 52 株 (52%) がみられる。EDC の耐性ブ菌は 1 株もみられず、ブ菌に対するすぐれた抗菌力を示すことがわかる。

同時に測定した他抗生剤の感受性分布と比較したものが表 2 である。これによれば PC をはじめとする他剤耐性菌にも EDC は好感受性を示し、かつ低濃度側に分布していることがわかる。

III. 血 中 濃 度

健康成人 (体重 49~61 kg) 3 例に、EDC 100 mg 1 回筋注した後の血中濃度を、枯草菌 PCI 219 を検定菌とする薄層平板カップ法により測定した。

図 1 ブドウ球菌感受性分布



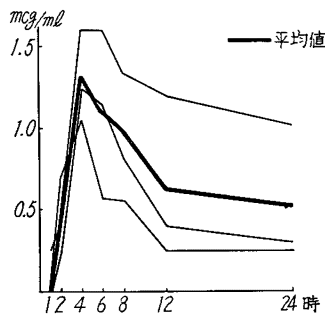
| 年度   | 株数  | MIC mcg/ml |            |              |              |          |
|------|-----|------------|------------|--------------|--------------|----------|
|      |     | $\leq 0.1$ | 0.25       | 0.5          | 1            | 2.5      |
| 1966 | 42  | 2<br>(4.8) | 2<br>(4.8) | 19<br>(45.2) | 10<br>(45.2) | 0        |
| 1967 | 100 | 2<br>(2)   | 28<br>(28) | 52<br>(52)   | 17<br>(17)   | 1<br>(1) |

( ) %

表2 1967年分離ブ菌100株の感受性分布

| MIC mcg/ml | ≤0.1 | 0.25 | 0.5 | 1  | 2.5 | 5  | 10 | 25 | 50 | 100 | >100 |
|------------|------|------|-----|----|-----|----|----|----|----|-----|------|
| EDC        | 2    | 28   | 52  | 17 | 1   |    |    |    |    |     |      |
| PC         | 15   | 1    | 2   | 1  | 6   | 13 | 18 | 13 | 11 | 10  | 10   |
| SM         |      |      |     |    | 14  | 39 | 31 | 5  | 2  | 1   | 8    |
| NM         |      | 2    | 13  | 48 | 34  | 2  |    |    | 1  |     |      |
| CP         |      |      |     |    | 1   | 25 | 54 | 3  | 10 | 7   |      |
| TC         |      | 10   | 38  | 30 | 1   | 1  |    | 3  | 4  | 2   | 11   |
| EM         | 1    |      | 57  | 34 |     |    | 2  | 1  | 1  | 1   | 3    |
| KM         |      |      |     | 25 | 55  | 15 | 2  |    | 1  | 2   |      |

図2 EDC 100 mg 1回筋注後血中濃度



| 症例 | 年齢 | 性 | 体重 kg | 時間    |      |      |      |      |      |      |  |
|----|----|---|-------|-------|------|------|------|------|------|------|--|
|    |    |   |       | 1     | 2    | 4    | 6    | 8    | 12   | 24   |  |
| 1  | 26 | ♀ | 49    | <0.25 | 0.25 | 1.25 | 1.14 | 0.94 | 0.40 | 0.30 |  |
| 2  | 52 | ♂ | 60    | <0.25 | 0.70 | 1.05 | 0.57 | 0.55 | 0.25 | 0.25 |  |
| 3  | 24 | ♂ | 61    | 0.25  | 0.42 | 1.6  | 1.6  | 1.34 | 1.2  | 1.02 |  |
| 平均 |    |   |       | <0.25 | 0.45 | 1.3  | 1.1  | 0.94 | 0.62 | 0.52 |  |

(mcg/ml)

図2のごとく、peakは3例共4時間後にあらわれ、1.05~1.6 mcg/mlで、24時間後も0.25~1.02 mcg/mlの濃度を示した。すなわち本剤筋注後の血中濃度は吸収が比較的遅くて、長時間持続することが知られた。

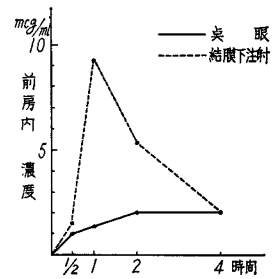
3例の平均値は、1時間<0.25 mcg/ml、2時間0.45 mcg/ml、4時間1.3 mcg/ml、6時間1.1 mcg/ml、8時間0.94 mcg/ml、12時間0.62 mcg/ml、24時間0.52 mcg/mlである。

IV. 眼内移行

1) 動物実験

白色成熟家兔を用いてEDCの各種投与方法による眼内移行を検査した。測定は枯草菌PCI 219を用いる薄層平板カップ法により、成績は全て2,3羽, 4,6眼の平均値である。

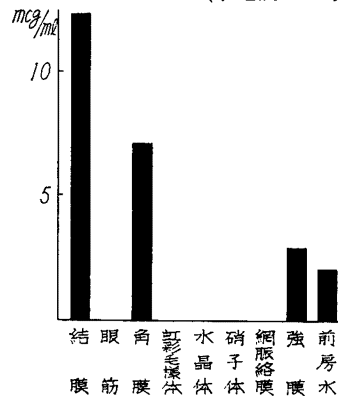
図3 EDC点眼、結膜下注射による眼内移行(家兔眼)



| 投与方法          | 1/2 | 1   | 2   | 4   |
|---------------|-----|-----|-----|-----|
| 1%液5分毎5回点眼    | 1.0 | 1.3 | 2.0 | 2.0 |
| 12.5 mg 結膜下注射 | 1.5 | 9.2 | 5.3 | 2.0 |

(新大, 眼科)

図4 EDC点眼(1%液)による眼組織内濃度(家兔眼 2時間値)



| 組織    | 濃度 mcg/g-ml | 組織   | 濃度 mcg/g-ml |
|-------|-------------|------|-------------|
| 結膜    | 12.7        | 硝子体  | trace       |
| 眼筋    | trace       | 網脈絡膜 | "           |
| 角膜    | 7.1         | 強膜   | 2.9         |
| 虹彩毛様体 | trace       | 前房水  | 2.0         |
| 水晶体   | "           |      |             |

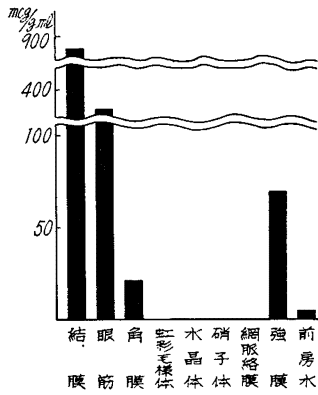
(新大, 眼科)

(1) 点眼, 結膜下注射

本剤注射液を生食水で稀釈して1%液を作製し、5分毎、5回家兔眼に点眼して前房内移行を調べた。

点眼1/2時間後では1.0 mcg/mlの前房内濃度を示し、以後経時的に増加して4時間後2.0 mcg/mlの移行量に達した。

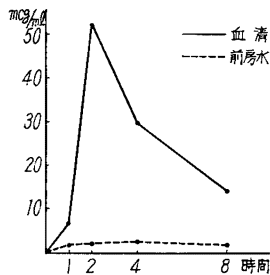
図5 EDC 結膜下注射 (12.5 mg) による眼組織内濃度 (家兎眼 1時間値)



| 組 織   | 濃 度<br>mcg/g·ml | 組 織     | 濃 度<br>mcg/g·ml |
|-------|-----------------|---------|-----------------|
| 結 膜   | 894.0           | 硝 子 体   | trace           |
| 眼 筋   | 382.0           | 網 脈 絡 膜 | "               |
| 角 膜   | 21.3            | 強 膜     | 71.7            |
| 虹彩毛様体 | trace           | 前 房 水   | 4.6             |
| 水 晶 体 | "               |         |                 |

(新大, 眼科)

図6 EDC 筋注 (50 mg/kg) による眼内移行 (家兎眼)



{ 5 mg/kg 筋注 } 前房水 : trace  
{ 10 mg/kg 筋注 }

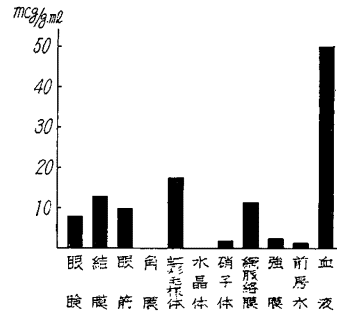
| 時間           | 1    | 2    | 4    | 8    |
|--------------|------|------|------|------|
| 前房水 (mcg/ml) | 1.4  | 1.5  | 1.8  | 1.5  |
| 血清 ( " )     | 6.5  | 52.0 | 29.5 | 14.0 |
| 房水/血清比 (%)   | 21.5 | 2.9  | 6.1  | 10.7 |

(新大, 眼科)

12.5 mg 結膜下注射によれば1時間後で9.2 mcg/mlを示し、以後漸減して4時間後も2.0 mcg/mlの濃度を認めた(図3)。

次に同様、局所投与時の眼各部組織内濃度を測定し

図7 EDC 筋注 (50 mg/kg) による眼組織内濃度 (家兎眼 4時間値)



| 組 織   | 濃 度<br>mcg/g·ml | 組 織     | 濃 度<br>mcg/g·ml |
|-------|-----------------|---------|-----------------|
| 眼 瞼   | 7.9             | 硝 子 体   | 1.7             |
| 結 膜   | 13.1            | 網 脈 絡 膜 | 11.5            |
| 眼 筋   | 10.1            | 強 膜     | 2.4             |
| 角 膜   | trace           | 前 房 水   | 1.3             |
| 虹彩毛様体 | 17.6            | 血 液     | 50.0            |
| 水 晶 体 | trace           |         |                 |

(新大, 眼科)

た。

点眼して2時間後の成績は図4のごとくである。

結膜、角膜、強膜等、外眼部組織には移行を認めるが、眼内部組織では移行が証明されない。

結膜下注射後、1時間では、やはり前眼部組織のみに移行している(図5)。

(2) 筋注

次に家兎にEDCを筋注した際の前房内移行の状況について検査した。

5 mg/kg, 10 mg/kg 筋注によつて、前房水内への移行は証明できなかつた。50 mg/kg に増量して筋注した際の前房内移行は図6に示すごとくである。

すなわち、前房内には1時間後1.4 mcg/mlの移行濃度を認め、peakは4時間後にあられ1.8 mcg/mlに達し、8時間後も1.5 mcg/mlの濃度を示した。同時に測定した血清濃度との比をみるに、2.9~21.5%であるから、EDCの筋注時前房内移行はあまり良好とはいえない成績である。

同様、50 mg/kg 筋注4時間後の眼組織内濃度は図7に示すごとくである。

虹彩毛様体に最も高濃度に移行し、次いで結膜、網脈絡膜、眼筋、眼瞼の順である。すなわちEDC筋注によれば外眼部組織ならびに眼内部組織にもかなりよく移行することがわかる。

以上、家兎眼を用いる実験によれば、外眼部組織へは

結膜下注射によつて最も高濃度の移行が期待できる。次いで筋注がよく、点眼が最も劣る。眼内部組織への移行には 50 mg/kg 筋注時のみが期待でき、結膜下注射ならびに点眼では移行し難い成績が得られたものである。

## 2) 人眼における前房内移行

次に人に EDC を 50~200 mg 1 回筋注して 4 時間後の前房内移行について調べた成績は表 3 のごとくである。

すなわち前房水には 1.0~2.4 mcg/ml の移行濃度を証明した。

同時に測定した血清濃度との比は 50.0~66.6% であるから、前房内移行はかなり良好であるといえる。

これは前述の家兎眼における成績に比べ、すぐれた眼

表 3 人眼における EDC 筋注時の眼内移行 (mcg/ml)

| 症例 | 年齢・性 | 病名     | 投与量        | 時間 | 前房水 | 血清  |
|----|------|--------|------------|----|-----|-----|
| 1  | 8 ♀  | 外傷性白内障 | 50 mg 1 回  | 4  | 1.2 | 2.4 |
| 2  | 24 ♂ | 角膜ヘルペス | 100 mg 1 回 | 〃  | 1.0 | 2.0 |
| 3  | 33 ♂ | 球後視神経炎 | 100 mg 1 回 | 〃  | 1.0 | 1.5 |
| 4  | 41 ♂ | 硝子体混濁  | 200 mg 1 回 | 〃  | 2.4 | 4.6 |

(新大, 眼科)

内移行を示しているが、これら人眼の症例はすべて眼に炎症症状を伴っていたもので、このように臨床的に炎症眼に EDC を筋注する際には眼内移行が容易となることが知られたものである。

## V. 臨床成績

最後に臨床成績について述べる。

症例は表 4 に示す 22 例である。

これらに対し、EDC を成人には 50 mg, 1 日 1~2 日筋注した。

外麦粒腫は 9 例で、大部分 *Staph. aur.* によるものである。

EDC を 1 回 25~100 mg, 1 日 1~2 回筋注により、9 例中 7 例は 4~6 日までに化膿巣は吸収されて治癒している。

内麦粒腫は 4 例ある。*Staph. aur.* を証明したもので、1 日 50~100 mg, 1 日 1 回筋注で 4 例中 3 例に有効に作用している。

眼瞼膿瘍には 25~100 mg 1 日 1~2 回筋注で、4 例中 3 例に発熱、白血球増多等、全身症状は改善され、化膿巣も吸収されている。

表 4 EDC 臨床成績

| 症例 | 氏名 | 年齢 | 性 | 病名    | 起炎菌                | 投与量        | 投与日数 | 総量    | 効果 | 副作用 |
|----|----|----|---|-------|--------------------|------------|------|-------|----|-----|
| 1  |    | 18 | ♂ | 右外麦粒腫 | <i>Staph. aur.</i> | 100 mg × 1 | 5    | 0.5 g | +  | —   |
| 2  |    | 21 | ♂ | 左 〃   | 〃                  | 100 × 1    | 5    | 0.5   | +  | 注射痛 |
| 3  |    | 12 | ♂ | 右 〃   | 〃                  | 50 × 2     | 4    | 0.4   | +  | —   |
| 4  |    | 10 | ♂ | 右 〃   | 〃                  | 50 × 2     | 5    | 0.5   | —  | 〃   |
| 5  |    | 1  | ♂ | 両 〃   | 〃                  | 25 × 2     | 6    | 0.3   | +  | 〃   |
| 6  |    | 8  | ♀ | 右 〃   | 〃                  | 50 × 1     | 4    | 0.2   | +  | 〃   |
| 7  |    | 32 | ♀ | 右 〃   | 〃                  | 100 × 1    | 7    | 0.7   | —  | 注射痛 |
| 8  |    | 13 | ♂ | 左 〃   | 〃                  | 100 × 1    | 6    | 0.6   | +  | —   |
| 9  |    | 39 | ♀ | 左 〃   | 〃                  | 100 × 1    | 6    | 0.6   | +  | 〃   |
| 10 |    | 5  | ♀ | 左内麦粒腫 | 〃                  | 50 × 1     | 10   | 0.5   | —  | 〃   |
| 11 |    | 50 | ♀ | 右 〃   | 〃                  | 100 × 1    | 5    | 0.5   | +  | 注射痛 |
| 12 |    | 24 | ♂ | 左 〃   | <i>Staph. aur.</i> | 100 × 1    | 6    | 0.6   | +  | —   |
| 13 |    | 22 | ♂ | 右 〃   | 〃                  | 100 × 1    | 6    | 0.6   | +  | 〃   |
| 14 |    | 8  | ♂ | 左眼瞼膿瘍 | <i>Staph. aur.</i> | 50 × 2     | 7    | 0.7   | +  | 〃   |
| 15 |    | 2  | ♂ | 右 〃   | 〃                  | 25 × 2     | 3    | 0.15  | +  | 〃   |
| 16 |    | 42 | ♀ | 右 〃   | 〃                  | 100 × 1    | 7    | 0.7   | —  | 〃   |
| 17 |    | 34 | ♀ | 左 〃   | <i>Staph. aur.</i> | 100 × 1    | 7    | 0.7   | +  | 注射痛 |
| 18 |    | 58 | ♀ | 左眼窩膿瘍 | 〃                  | 100 × 1    | 7    | 0.7   | +  | —   |
| 19 |    | 52 | ♀ | 右角膜潰瘍 | 〃                  | 100 × 1    | 5    | 0.5   | +  | 〃   |
| 20 |    | 57 | ♀ | 左 〃   | <i>Pneumococc.</i> | 100 × 1    | 7    | 0.7   | +  | 〃   |
| 21 |    | 52 | ♀ | 右 〃   | 〃                  | 100 × 1    | 6    | 0.6   | +  | 〃   |
| 22 |    | 30 | ♂ | 左 〃   | 〃                  | 50 × 2     | 10   | 1.0   | —  | 〃   |

眼窩膿瘍は *Staph. aur.* によるもので、EDC 100 mg 1日1回筋注して、眼窩内分泌物は3日目著明に減少し、7日までに完全に消失して著効した。

角膜潰瘍は4例で、うち2例には角膜潰瘍部の擦過物より *Staph. aur.*, *Pneumococcus* を証明している。EDCの1%液を1日4回点眼して、100 mg 1日1回筋注により、潰瘍部の菌は5日までに陰性となり、7日目には、潰瘍は軽度の角膜濁濁をのこして消失治癒した。

全22例中、有効例は17例で有効率77.3%である。

副作用として、筋注時に疼痛を訴えたものが4例みられたがいずれも発赤、硬結をのこすことなく、注射を経続できた。

その他アレルギー反応等、重篤なものは1例にもみられなかつた。

以上、EDCはグラム陽性菌にすぐれた抗菌力を有し、殊に他剤耐性ブ菌に有効で、血中濃度の持続が長く、眼内移行では、炎症眼にて良好な移行が期待できるもので、実際にブ菌ならびに肺炎球菌性眼化膿症に対して、筋注して良好な臨床効果が認められたものである。本剤

は眼科領域において、ブ菌、特に他剤耐性ブ菌感染症にきわめて有用な抗生剤の1つとなるものと考えられる。

### む す び

以上、EDCを眼科的に応用するに際して、基礎的ならびに臨床実験して得られた成績を要約すれば、下のごとくなる。

1) 本剤は、眼化膿症の起炎菌に対し、グラム陽性菌にすぐれた抗菌力を有する。

2) ブ菌、特に他剤耐性ブ菌に好感受性を示す。

3) 本剤100 mg 1回筋注後の血中濃度は4時間後にpeakに達し、24時間も移行濃度を証明できた。

4) EDCの点眼ならびに結膜下注射により前眼部組織のみ移行を認めた。筋注によつては眼内部組織にも移行した。炎症眼では筋注による眼内移行の良好となる傾向がうかがわれた。

5) 種々の眼化膿症22例に対し、EDC筋注により良好な臨床効果が得られた。

6) 筋注時、一時疼痛を訴えるものがみられたほか、重篤な副作用は1例にも経験されなかつた。

## OPHTHALMIC USE OF ENDURACIDIN

MASAKICHI MIKUNI, MASAO OISHI, SHIGEO SUDA, MASAO IMAI & TAKAKO TAKAHASHI

Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine

(Director: Prof. M. MIKUNI)

### Summary

Bacterial and clinical studies for ophthalmic use of enduracidin (EDC) were performed and the results summarized as follows.

1) Minimum growth inhibitory concentration of EDC was 0.78 mcg/ml for K-W bacillus, 1.56 mcg/ml for M-A bacillus, 0.18~3.12 mcg/ml for *Pneumococcus*, 0.36~0.78 mcg/ml for *C. diphtheriae*, 1.56 mcg/ml for *Gonococcus*, 0.18~3.12 mcg/ml for *Streptococcus*, 0.78~1.56 mcg/ml for *Staphylococcus* and >100 mcg/ml for *Pyocyanus*.

2) The distribution of the sensitivity for 100 strains of *Staph. aur.* isolated in 1967 was in the range of  $\leq 0.1$ ~2.5 mcg/ml, and majority of them (52 strains, 52%) was in 0.5 mcg/ml.

3) The concentration in the blood by intramuscular injection of a single dose 100 mg reached the highest after 4 hours and maintained measurably until 24 hours.

4) After instillation, or subconjunctival injection of EDC, the concentration was found in the tissue of the outer parts of the rabbit eye. After the intramuscular injection of EDC in a dose of 50 mg/kg, the concentration was recognized both in the outer and inner parts of the eye.

5) Intramuscular injection of 25~100 mg EDC once or twice daily revealed excellent effects on 10 cases out of 13 hordeolums caused by *Staphylococcus*, 3 cases of 4 lid abscess, 1 case of orbital phlegmone, and 2 cases of 4 corneal ulcers caused *Staphylococcus* and *Pneumococcus*.

6) Side effects: Some of patients complained slight pain on injection but any other severe side effects were not noticed.