

抗微生物剤の生体内動態に関する研究

—Antibiophagine について—

北本 治・深谷 一太・友利 玄一

東大医科研内科(主任:北本 治教授)

(昭和 44 年 1 月 17 日受付)

1. ま え が き

ベルギーの ETS. SOPAR 社よりの記述によると、患者より分離した病原菌を、ある種の枯草菌とともに枯草菌培養液の中で同時に培養すると、病原菌からは bacteriophage がとれ、いつぼう枯草菌からは抗生物質がつくれ、これらの混合液が強力な殺菌作用を有することが判つたとされ、このものが Antibiphagine (AB-PH) なる名称で提供された。AB-PH は溶菌作用により強力な殺菌作用を示し、耐性菌をつくることなく、さらに人体の自然防禦作用を増すという。われわれは本物質につき、主として抗菌作用、感染実験および吸収排泄にかんする検討を行なつたので、その成績を報告する。

2. 研究方法および成績

a. 抗菌力試験

本物質は 20 ml アンプル入りの液体として提供されたので、そのものを原液とし滅菌蒸留水にて型のとおり希釈し、10 倍希釈から出発する肉水寒天平板法にて、各種細菌のブイヨン1夜培養原液1白金耳を塗抹して、発育阻止希釈倍数を測定した。その成績は表1のとおりで、*Staph. aureus* では 10 倍希釈で阻止されないものから 160 倍希釈でもなお阻止されるものまでの広範囲に分布した。諸種グラム陰性桿菌では多くのものは 10 倍希釈ですでに阻止されなかつたが、時に 160~320 倍希釈でもなお阻止されるものもみられ、種々であつた。

表2は AB-PH 最小発育阻止希釈倍数と、SM ディスク

表 1 Antibiphagine の最小発育阻止希釈倍数 (寒天平板法)

| 菌種 | 希釈 | >10× | 10 | 20 | 40 | 80 | 160 | 320 | 640 |
|----------------------|----|------|----|----|----|----|-----|-----|-----|
| <i>Staph. aureus</i> | | 10 | 2 | 13 | 7 | 4 | 1 | | |
| <i>Salmonella</i> | | 12 | 6 | 6 | 2 | | 2 | | |
| <i>Shigella</i> | | 6 | | | | | | 1 | |
| <i>E. coli</i> | | 6 | 1 | 1 | | 1 | | | |
| <i>Klebsiella</i> | | 2 | 1 | | | | 3 | 1 | |
| <i>Enterobacter</i> | | 4 | | | | 1 | 1 | 2 | |
| <i>Pseudomonas</i> | | 3 | | 1 | 1 | | 1 | | |
| <i>Proteus</i> | | | | 1 | 3 | 1 | | | |

ク感受性との相関を示したもので、種々の菌種の大多数の菌株において SM ディスクに阻止円を示さなかつたものでは、1 株を除いたすべてが AB-PH 10 希釈以下のところに集中しており、SM ディスク感受性以上のものでは、希釈倍数の大きいものが多かつた。SM に対する希釈法による MIC 値の測定を行なっていないが、充分両者の間に相関関係のあることが考えられる。なおディスクは 1 濃度ディスクを使用した。

液体培地 (ブイヨン) にて MIC 値を型のとおり測定後、発育をみとめなかつた試験管から 1 白金耳をとり、薬剤を含まない平板に塗抹して発育の有無を検し、最小殺菌的発育阻止濃度とした。その成績は表3のとおり、被検3株で制菌的・殺菌的 MIC 値は同じ数値を示した。きわめて殺菌的作用の強い物質であることがうかがわれた。

表 2 Antibiphagine 最小発育阻止希釈倍数と SM ディスク感受性との相関

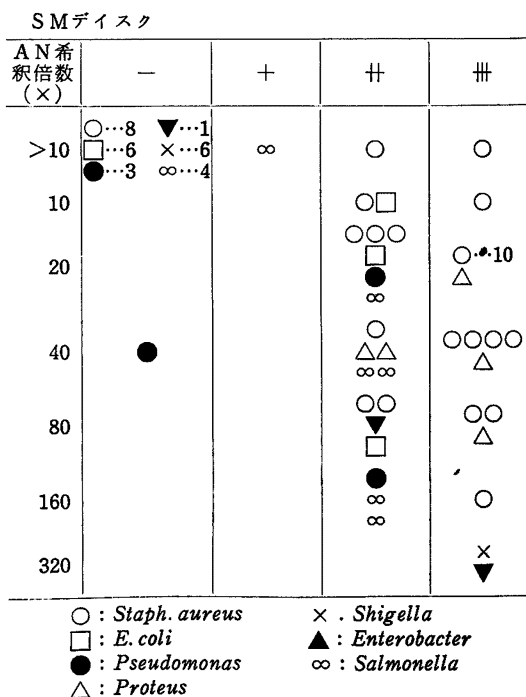


表 3 Antibiophagine の制菌・殺菌作用

+: 菌発育あり -: 菌発育なし
S: 制菌的 C: 殺菌的

| 菌種 | 希釈 | 濃度 | | | | | | | |
|------------------------------------|----|----|----|----|----|-----|------|------|-------|
| | | 原液 | 4× | 16 | 64 | 256 | 1024 | 4096 | 16384 |
| <i>B. cereus</i> | S | - | - | - | - | + | + | + | + |
| | C | - | - | - | - | - | - | - | - |
| <i>B. subtilis</i> PCI-219 | S | - | - | - | - | + | + | + | + |
| | C | - | - | - | - | - | - | - | - |
| <i>Staph.</i> <i>aur.</i> 209 P | S | - | - | - | - | + | + | + | + |
| | C | - | - | - | - | - | - | - | - |
| <i>Shigella</i> <i>fl.</i> 1 b | S | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | C | - | - | - | - | - | - | - | - |

表 4 マウスの黄色ブドウ球菌実験的皮下感染における Antibiophagine の効果

| 薬剤 | <i>Staph. aureus</i> 10 ⁹ 個 | | |
|---|--|-----|-----|
| | 膿瘍径 (mm) | 評点 | 平均 |
| Antibiophagine 0.2 ml/mouse i. m. | 7×7 | 2 | 2.3 |
| | 6×8 | 2.5 | |
| | 8×5 | 2.5 | |
| | 6×5 | 2 | |
| Antibiophagine 0.5 ml/mouse oral | 11×9 | 3 | 2.8 |
| | 13×8 | 3 | |
| | 9×6 | 2.5 | |
| SM 0.8 mg/mouse (40 mg/kg) i. m. | 6×5 | 2 | 2.5 |
| | 7×7 | 2 | |
| | 12×4 | 3 | |
| | 13×5 | 3 | |
| Control | 10×5 | 3 | 2.7 |
| | 6×6 | 2 | |
| | 14×6 | 3 | |

b. 感染実験

黄色ブドウ球菌のマウス実験的背部皮下感染において、マウス1匹につき AB-PH 原液 0.2 ml 筋注群、0.5 ml 経口投与群、SM 40 mg/kg 筋注群、対照群の群をつくり、膿瘍形成阻止効果を比較した。その成績は表4のとおりで、膿瘍の大きさの評点の平均値は 2.3, 2.8, 2.5, 2.7 となり、AB-PH 筋注群でいくぶん有効とも思われたが、経口投与群では対照群との間に差なく、効果をもとめえなかつた。

同様の実験を *Klebsiella* の実験的皮下感染について行なつた成績は表5のとおりで、AB-PH 筋注群ではやや有効と考えられる成績であつたが、経口投与群では全

表 5 マウスの *Klebsiella* 実験的皮下感染における Antibiophagine の効果

| 薬剤 | <i>Klebsiella</i> 10 ⁹ 個 | | |
|---|-------------------------------------|-----|-----|
| | 膿瘍径 (mm) | 評点 | 平均 |
| Antibiophagine 0.2 ml/mouse i. m. | 10×9 | 2.5 | 2.5 |
| | 4×7 | 2 | |
| | 11×10 | 3 | |
| Antibiophagine 0.5 ml/mouse oral | 12×11 | 3 | 3.0 |
| | 14×6 | 3 | |
| | 14×8 | 3 | |
| SM 0.8 mg/mouse (40 mg/kg) i. m. | 12×13 | 3 | 2.8 |
| | 10×7 | 2.5 | |
| | 10×8 | 3 | |
| Control | 10×11 | 3 | 3.0 |
| | 9×13 | 3 | |
| | 11×10 | 3 | |

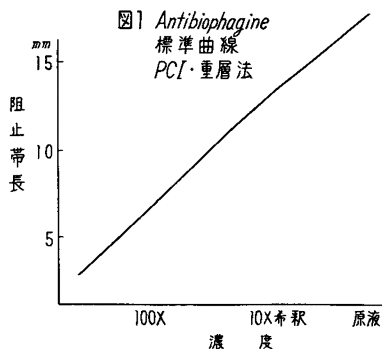
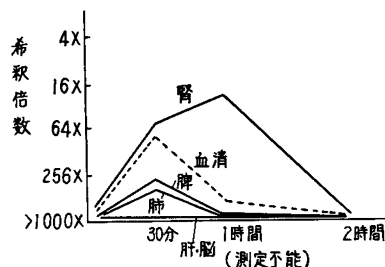


図2 Antibiophagine マウスに0.4ml筋注時の臓器内濃度



く対照との間に差をみとめなかつた。

c. 吸収排泄

体液濃度測定用標準曲線は、PCI-219 株を試験菌とする重層法により、磷酸緩衝液希釈にて作製した。図1のとおりで、だいたい100倍希釈相当濃度まで測定可能であつた。

AB-PH 原液 0.4 ml を1群3匹のマウスに筋注して、

表 6 Antibiophagine 経口投与時のマウス体内分布 (1匹に原液 1ml ずつ投与)

| | 30分後 | 1時間後 | 2時間後 | | 30分後 | 1時間後 | 2時間後 |
|---|------|------|------|-----|------|------|------|
| 肝 | 0 | 0 | 0 | 肺 | 0 | 0 | 0 |
| 脾 | 0 | 0 | 0 | 血清 | 0 | 0 | 0 |
| 腎 | 0 | 0 | 0 | 腸内容 | — | 8×* | 1.5× |

0: 検出不能

*: 原液の 8× 希釈と等しい阻止帯長を示す

図3 Antibiophagine をヒトに筋注時の濃度 4ml 1回筋注 (Lot. NO.876)

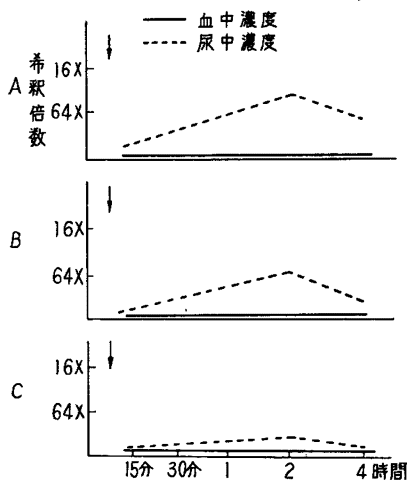
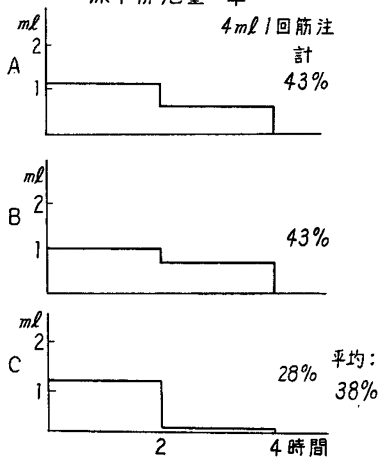
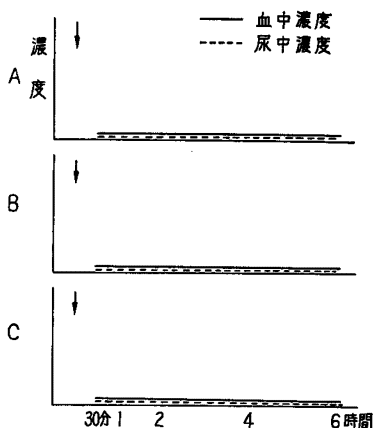


図4 Antibiophagine 筋注時の尿中排泄量・率



30分, 1, 2 時間後に検索した臓器内濃度は図 2 のとおりで, 各濃度を阻止帯長相当の希釈倍数であらわした。ピーク値は 30 分~1 時間にあり, 高さは腎>血清>脾>肺の順となり, 肝および脳では測定不能であつた。

図5 Antibiophagine をヒトに経口投与時の濃度 20ml 1回経口投与



同じく本剤原液 1ml を各マウスに経口投与したときの臓器内濃度は表 6 のとおり, 腸内容においてのみ 8~1.5 倍希釈相当のかなりの高濃度を認めたに止まり, 血清・各臓器すべてにおいて検出不能であつた。

健康成人 3 名に AB-PH 原液 4ml 1 回筋注後の血中および尿中濃度は図 3 のとおりで, 血中濃度は 3 例とも検出不能であつたが, 尿中濃度としては 64 倍希釈相当の値が検出された。図 4 はこのさいの尿中排泄量・排泄率を尿量から算出したときの概算値を示し, 注射後 4 時間までで平均 38% が排泄された。

図 5 は同じ健康成人 3 名に原液 20ml を 1 回経口投与したときの血中尿中濃度であるが, 6 時間後まで観察して, 全く測定不能であつた。

3. 考 察

AB-PH の組成については未知の部分が多く, その製法も安定したものではなく, lot による差も多いと思われる点など, その抗生剤としての存在にはなお疑問を残すと考えられる。さらに特殊抗体を形成するという記載に対しては全く未知という外はない。しかし彼の地では幾多の臨床例に使用して, 広範囲の感染症に対して奏効したと述べている。

とにかく, われわれの成績から本物質の抗菌作用をみると, 各種細菌のうちには感受性を有すると思われるものもみられるが, かなり感受性の低い菌も多く, SM との耐性の交叉も想定され, 劃期的な威力を有するとは考えにくいような印象であつた。いつばう, 吸収排泄の動態からみると, 筋注時の臓器内分布では SM・KM 系の抗生剤と相似のパターンを示したが, ヒトに対する筋注時の血中濃度の低いことから SM などにはまさると思われず, また経口投与によつては先ず吸収されないであ

ろうことから、腸管感染症以外には経口投与では用いえないことを示している。マウスの臓器内分布で腎濃度にはみるべきものがあり、ヒトの筋注時、血中濃度は検出不能でも尿中濃度が測定可能な値まで上昇していることから、いちおう尿路感染症に適応があることが示唆される。

海外文献にあるとおり、たしかに殺菌的作用の強い物質であることは、われわれの成績からも考えられるが、全体の成績からみて、本剤の評価は現段階ではまだあまり高いものとはいえないと考えられる。

4. 結 論

ベルギーにて開発された新抗菌物質 Antibiophagine (AB-PH) について 2, 3 の基礎的検討を行ない、次の成績をえた。

1. 各種細菌の抗菌力は菌株によりまちまちであり、原液の 10 倍希釈にて阻止されないものから、320 倍希

釈にても阻止されるものもみられた。

2. 各細菌の抗菌力と SM ディスク感受性の間には相関関係があるようであった。

3. AB-PH は殺菌的作用の強い物質であると思われた。

4. マウスの実験的ブドウ球菌または *Klebsiella* 皮下感染に対して、AB-PH 筋注はいくぶんの効果を示した。

5. 本剤筋注時のマウス臓器内分布のピーク値は腎、血清、脾、肺の順であった。

6. 本剤 4 ml をヒトに筋注時、血中濃度測定は不能であったが、尿中には検出しえ、4 時間までの排泄率は平均 38% であった。経口投与時には両者とも測定不能であった。

本論文の要は第 16 回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した。

STUDIES ON PHARMACOKINETICS OF ANTIMICROBIAL AGENTS ON ANTIBIOPHAGINE

OSAMU KITAMOTO, KAZUFUTO FUKAYA & GEN-ICHI TOMORI

The Department of Internal Medicine, The Institute of Medical Science,

The University of Tokyo

(Director : Prof. O. KITAMOTO)

Summary

On a new antimicrobial agent, antibiophagine (abbreviated as AB-PH hereafter) which had been introduced from Belgium, some experimental studies were carried out and the results obtained were as follows.

1. The antibacterial activities of AB-PH to various microorganisms depended upon the strains tested, ranging from no inhibition at 10-fold dilution plate to obvious inhibition at the concentration as low as 320-fold dilution.

2. There seemed to be a correlation between the antibacterial activity of each strain and the result of streptomycin sensitivity disc.

3. AB-PH was considered to have intensive bactericidal action.

4. The intramuscular injection of AB-PH to mice infected subcutaneously by *Staphylococcus aureus* or *Klebsiella* isolated from clinical specimens resulted in some inhibitory effect for abscess formation.

5. The peak values of tissue level following intramuscular injection to mice ranked in order of kidney, serum, spleen and lung at the time of 30 minutes or 1 hour.

6. Serum levels were unmeasurable after intramuscular injection of 4 ml of AB-PH to 3 volunteers, however, urinary levels attained detectable ones, showing mean excretory rate of 38% by 4 hours. On the case of oral administration, both of serum and urine levels were undetectable.