

各種抗生物質の薬剤感受性と組織内移行濃度に関する検討

札幌通信病院耳鼻科 岩 沢 武 彦

慢性化膿性中耳炎耳漏の分離菌とその薬剤感受性に関する Parasite 側の問題と、抗生物質が生体内に投与された場合、これがいかに血中または各臓器組織内に移行分布するかという Host 側の問題をとり上げてみたい。

まず、慢性化膿性中耳炎耳漏の分離菌について当院1970年1年間の成績をみると緑膿菌とブドウ球菌が多く、とくに緑膿菌が臨床に注目される。1966年から1970年の5年間に耳漏から Coagulase 陽性ブドウ球菌が分離されたもの74例のうち57例はブ菌単独であるが、その他は E. coli, Proteus あるいは真菌との混合感染であった。また緑膿菌が分離された95例中、緑膿菌単独のものは34株であり、最も問題となる耐性ブドウ球菌との混合感染は95例中41例で半ばを占めている。また緑膿菌と Corynebacterium や真菌との混合も多い。中耳炎耳漏分離 Coagulase 陽性ブ菌60株について薬剤感受性を MIC でみると、PC-G は ≥ 100 mcg/ml から ≤ 0.19 mcg/ml にわたり広く分布するが、高度耐性化がみられる。AB-PC あるいは CB-P C などの broad spectrum の合成 PC 剤はブ菌にはあまり抗菌力が期待出来ない。しかし MFI-PC, MDI-PC という一連の isoxazolyl 系 PC 剤は強力な抗菌力を発揮している。Tetracycline, Chlortetracycline, Oxytetracycline, Methacycline, Demethyl chlortetracycline などの TC 系のものは 100 mcg/ml の高度耐性株が非常に多い。この系統のもので最近開発された Doxycycline は他の TC 系と同様2峰性の感受性パターンをとるが、抗菌力はよく、また Minocycline はとくにブドウ球菌に対し、MIC のピークが ≤ 0.19 mcg/ml と極めて低く、この系統のものでは最も強力な抗菌作用をもつことを知った。アミノ配糖体系のものでは KM, SM, Lividomycin, AKM, Vistamycin などがあるが、ブ菌には大きな期待は出来ない。しかし GM は例外でよい抗菌力をもっている。セファロスポリン系の CER, CET などはブ菌のほとんどのものを ≤ 0.19 mcg/ml で発育阻止する。最近開発された CEZ もこれらより

MIC が1段階低い程度である。経口剤の CEX はこれらより数稀釈段階抗菌力は落ち 6.25 mcg/ml に MIC の集中化がみられる。マクロライド系では LM, SPM, OL などは比較的高度耐性ブ菌が多いが、EM はまだ感受性株もかなり見受けられる。最近の本邦産の SF-837, JM は 1.56 mcg/ml に MIC のピークがみられている。次に緑膿菌についてみると、有効な薬剤は数少ない。やはり GM が 1.56 ~ 3.13 mcg/ml に MIC が集中し、現在市販されているものうちでは最もすぐれていると言えよう。既存の PL-B, CL や CB-PC, Lividomycin は 6.25 mcg/ml 程度に MIC をみる菌株もある。

Host 側の問題として生体内での抗生物質の血中ならびに組織内移行の面について述べたい。測定方法は一般には溶連菌 S-8 株を用いた鳥居-川上法に準ずるが、アミノ配糖体系の Lividomycin は B. subtilis ATCC 6633 株を用いた薄層カッブ法を採用した。

まず AB-P C 500 mg 筋注例での血中濃度のピークは30分後、10 mcg/ml 程度で、6時間後に痕跡となる。健康成人と副鼻窦炎症患者の場合を比較したが、有意の差はない。内服の unhydrous type の AB-PC 500 mg を内服させると2時間後に 5.13 mcg/ml の血中濃度のピークに達し、8時間後では 0.38 mcg/ml となる。また内服2時間後に採血と扁桃摘、アデノトミー、上顎洞粘膜摘出を行なったものについて検討すると口蓋扁桃で平均 0.31 mcg/g でその時の血清内濃度は 6 mcg/ml であり、上顎洞粘膜の場合、組織内に 0.2 mcg/g、血清内 6 mcg/ml、咽頭扁桃では組織内 0.3 mcg/g、血清内 5.2 mcg/ml であった。MFI-PC 500 mg 内服2時間後では扁桃 0.8 mcg/g、血清 1.6 mcg/ml、上顎洞粘膜では 0.78 mcg/g、血清 1.48 mcg/ml で大体、血清の半分程度の移行がみられる。CB-PC 500 mg 筋注1時間後の上顎洞粘膜には 1.2 mcg/g (血清濃度 10 mcg/ml) が認められたが、上顎洞内膿汁中には移行はみられなかった。CEZ 500 mg 筋注では1時間後の口蓋扁桃に 7.1 mcg/g で、同時刻の血清濃度 13.3 mcg/ml の半分程度の移行がみ

られた。また上顎洞粘膜では 3.3 mcg/g の値が得られている。Rifampicin 300 mg 内服 2 時間後の成績は口蓋扁桃 1.7 mcg/g (血清内 2.5 mcg/ml) で移行率は良好で、上顎洞粘膜でも 0.73 mcg/g (血清内 2.18 mcg/g) の移行を認めている。DOTC 200 mg 内服の場合の血清内濃度は 4 時間後に 3.2 mcg/ml のピークを示し、12 時間後にも 1.23 mcg/ml とかなり高く、24 時間後も 0.8 mcg/ml と測定可能で long acting の TC 剤の特性がうかがわれる。血清内濃度のピークより更に 2 時間遅く組織を抽出した場合の口蓋扁桃組織には 0.47 mcg/g (血清内 2.7 mcg/ml) の活性値がみられた。同じく最新の long acting TC 系薬剤である Minocycline 200 mg を経口投与した場合、6 時間後の口蓋扁桃で 3.5 mcg/g (血清内 0.94 mcg/ml) の移行がみられ、血清内濃度を遙かに上廻る成績であった。また咽頭扁桃でも 4.9 mcg/g (血清内 1.25 mcg/ml) と移行率は極めてよく、上顎洞粘膜で 2.2 mcg/g (血清内 1.3 mcg/ml) の移行をみた。Minocycline 200 mg 経口投与後 6 時間目の上顎洞粘膜を蛍光法で観察すると、小血管周囲や粘膜上皮下、間質結合織などにもかなり強い特異蛍光がみられた。Lividomycin 500 mg 筋注では 1 時間後に 30 mcg/ml の高いピークに達し、6 時間後も 9 mcg/ml の値が測定された。同様筋注 1 時間後に抽出した口蓋扁桃組織内濃度は 4.5 mcg/g であり、その時点の血清濃度は 30.7 mcg/ml、また上顎洞粘膜では 2.9 mcg/g (血清内濃度 30 mcg/ml) という高い値が得られた。

以上の実験成績を総合すると、血中にはかなり高い活性値がえられるが、一般に耳鼻咽喉科領域の各組織内には血清濃度の $\frac{1}{5} \sim \frac{1}{10}$ という低い移行を示すものが大部分である。しかし最近では組織内移行濃度が血清内濃度を明らかに上廻るような吸収分布の良好な抗生物質が相ついで開発され、臨床に応用されるようになって来た点、注目に値する。ただ、ここで述べた

成績のみでは感染症にかかる Host 側の問題を言い尽せるものではなく、生体内での薬物の代謝機構や免疫機構など複雑な諸問題がとり残されており、今後更に Host 側と Parasite 側の問題、更に Drug のいわゆる H. P. D. 3 者の関係を詳細に検討してゆきたい所存である。

〔質問〕高須照男 (名市大) : Minocycline の組織内移行がよいのはどのような機序によると考えられるか。

〔応答〕岩沢武彦 (札幌通信) : TC 系薬剤の場合、いわゆる hepatointestinal circulation により体内にとどまり各組織内に蓄積されてくる可能性があり、さらに Minocycline は脂溶性が高いので組織内に移行しやすいのではないかと考える。

〔追加〕山本 馨 (阪市大) : 抗生物質の組織内濃度が高い、低いということだけで扁桃の炎症が治りやすく、副鼻腔の炎症が治りにくいということを説明し得ることは出来ない。移行量が十分でも治らないものがあるのはなぜかということは今後も追究する必要がある。

〔応答〕岩沢武彦 (札幌通信) : 慢性副鼻腔炎の治療は単に細菌感染の立場から、抗生物質療法のみ依存するという考え自体が誤りであることは当然であるが、局所組織内いかに薬剤を十分に到達させるか、また移行した薬剤の力を局所でいかに十分発揮させるかということはお現在でも重要な課題と考える。

〔質問〕三辺武右衛門 (関東通信) : Gentamicin は in vitro では強力な抗菌力をもつが、臨床的に使用してなかなかスカツとした効果が得られない場合があるが如何。

〔応答〕岩沢武彦 (札幌通信) : そのような経験はたしかにある。やはり Host-Parasite-Drug Relationship に難しい問題点があると思う。