

119 例中 24 例 20.1% に高音聴力損失をみた。KM 投与のみのものでは 164 例中 23 例 14% に聴力損失を来した。

KM 投与法と聴力損失発現率の関係をみると、連日投与した症例では 33.3%，週 2g で 10.3%，週 3g で 16.7%，混合法では 18.1%，70 例のうち 10 例 14.3% に聴力損失をみた。

以上を総括すると、SM 単独群 11.0%，KM 単独群 14%，SM と KM 併用群 20.1% に聴力損失をみている。

平衡障害と聴覚障害を起こした若干の症例をあげる。

第 1 例：51 才男子，腎不全があり腹膜灌流中に KM 10g 使用，難聴と歩行障害を来す。

第 2 例：45 才女子，子宮筋腫手術後，KM 18g，AKM 12g の注射を受けた後，歩行障害。

第 3 例：乳癌手術後 SM 40g で歩行障害。

第 4 例：粟粒結核（肺と腎）で KM 31g，SM 111g

使用後，耳鳴・めまい・歩行障害。

このうち第 1 例は平衡障害が残ったが，第 2 例，第 3 例の歩行障害は回復し，第 4 例も耳鳴によつて早期に聴器障害が診断され，SM 投与中止により難聴が予防されて職場に復帰することが出来た。

聴器障害を起こす要因としては，まず家族的要因が考えられる。虫垂炎で毎日 SM 1g 計 10g の使用で聴力障害を起こした症例も経験している。このような家族歴を知ることでも障害防止に大切である。年令的には乳幼児，老人，また腎機能障害などの場合，聴器障害発現率が高くなる。妊婦では胎児に移行し難聴を起こした報告もあり，これを裏付けるラットの実験もあるので気をつけたい。難聴の予防については，家族的素因の有無，全身状態，数回投与後の耳鳴の有無，腎障害の有無などに注意を払わねばならぬ。このような点を他科へも啓蒙する必要がある。

抗生剤（Cephalexin, Cephalothin）の扁桃組織内移行について

山崎 太朗・杉山 正夫・山本 馨*

1972年3月～11月までの76例の扁桃手術患者術前に CEX 500 mg を経口投与し，一定時間後に採血，直ちに局麻下に扁桃手術を施行した。また第1回採血時より1時間後に再採血した。摘出扁桃はホモジナイズし，血清と同様，*Sarcina lutea* を試験菌とし disc 法により生物学的定量法によつて移行濃度を測定した。薬剤投与後1時間手術開始群の体重kg当りの投与量と血中濃度を見ると，体重kg当り投与量の増加とともに血中濃度の増加傾向がみられた。扁桃組織内濃度を同様な見地からみると相関係数0.5で有意の差が出ている。従つて薬物濃度をみる場合は体重kg当りの投与量別に分ける必要があり，われわれは10 mg/kg 以下，11～20 mg/kg，21 mg/kg 以上の3群に分けて検討した。血中濃度の時間的推移をみると，各投与群とも1時間値が最高濃度となつており，ピークは体重kg当

りの投与量の増加とともに上昇する傾向にあつた。76例152扁桃について，扁桃組織内濃度の時間的推移をみると，各群とも投与後1時間手術開始時の濃度，すなわち投与後平均1時間20分の扁桃組織内濃度が最も高くなつており，そのピークは体重kg当りの投与量の増加とともに上昇しており，21～28 mg/kg 投与時は平均7.4 μg/g の濃度が得られた。また左右扁桃の濃度差はほとんどなかつた。

血中および扁桃組織内濃度の平均を両者同一グラフ上にみると，血中濃度とはほぼ並行して扁桃組織内濃度が時間的に推移している。

薬剤投与後，1時間手術開始群で採血を行つたもの計28例につき，血中および組織内濃度の関係をみると，全体では有意の相関関係が得られていないが，21～28 mg/kg の投与群のみは相関係数0.5で有意の相関関係

* 大阪市立大学耳鼻科

を示している。扁桃組織内濃度の血中濃度に対する割合を移行率として、それを体重kg当り投与量別してみると、kg当り投与量の増加とともに移行率の上昇している傾向がみられ、21~28 mg/kg 投与群では移行率は平均31%になった。

次に扁桃組織内濃度および移行率が個体によりかなりの差がみられるが、その個体差の要因を調べる目的で、扁桃重量、疾患別、手術時の出血の程度、組織像についてそれぞれの関係をみてみた。まず扁桃重量との関係についてみたが、組織内濃度、移行率共、有意の関係はなかった。これは換言すると扁桃の大きさは薬剤移行の個体差には関係ないと言える。疾患別として習慣性扁桃炎と扁桃肥大症を分けてみたが、有意の差はなく、扁桃摘出時、出血の比較的少なかつた群と比較的多かつた群とに分けてみたが、このような摘出時の操作による影響もみられなかつた。一部の case につき、扁桃を前頭断し、その片側の組織標本を作成して濃度との関係を調べた。今回は例数が少なかつたので確言は出来ないが、病変の強い方に薬剤移行が少ない傾向があると思われた。

CEX はほとんど生体内では変化を受けない抗生物質といわれるが、このような物質でも扁桃組織内濃度およびその移行率にかなりの個体差が生ずるので、その要因には簡単に結論づけられない多くの問題点が存在している様に思われた。

さらに薬剤が扁桃のどの部分に移行しているのかを検討するため次の実験を行なった。

薬剤として CET (2g 静注)、CEX (500 mg 経口投与) を使用し、摘出扁桃を 3mm 程度のスライスにし、スライドガラス法により、主としてリンパ球から成る single cell の部分と、主として結合織を多く含んでいると考えられる残渣の部分、それらの間を満たしていると考えられる無定形物質より成る可溶性の部分の3つの分画に分けた。そして、どの分画に抗生物質がよく移行しているかを測定した。なお扁桃の半分は、従来の方法でホモジナイズした。その結果は、細胞間を満たしている可溶性の部分にもつとも多く移行しており、次いで残渣の部分で、単離された細胞のな

かにはほとんど移行していない。他方、一般に抗生物質の組織内濃度を測定するときに用いられている方法、すなわち扁桃組織をホモジナイズし、遠心して得られる上清の中の薬物量よりも、われわれが調整している可溶性の分画の薬物量の方が多いことが判明した。これは CET、CEX の両方についていえるが、2g を静注する CET の方が投与量が多いせいとその傾向は一層明らかであった。

〔質問〕 間宮 敦 (名市大)：測定時の拡散時間をどのようにとつたか。

〔応答〕 山崎太郎 (阪市大)：われわれの方法はホモジナイズしたものを一夜 (18時間) 氷室で静置し、その上清をディスクで測定している。しかし培養前のディスクを乗せてからの氷室での拡散時間はとつていない。

〔追加〕 杉山正夫 (阪市大)：われわれは炎症を取扱っているのであるから、炎症組織への移行度、そこに感染している細菌との関係などを十分考慮に入れてこのような問題にとり組んでゆきたいと思う。

〔追加〕 岩沢武彦 (札幌通信)：経口剤の吸収排泄では生体宿主側の生理的機能条件 (肝機能、腎機能の状態) が大きな影響をおよぼす。また食前か食後かが吸収に影響を与える。その他、扁桃の場合、局所麻酔か全身麻酔かでも腸管吸収の差異が生ずる。さらに PC 系、Cephalosporin 系、Aminogluco-side 系、TC 系などの系統別に測定値が相違する。一方、測定条件、方法、たとえば、拡散時間のおき方なども問題となる。Aminogluco-side 系では氷室内で16時間~24時間程度の十分な拡散時間をとらないと培地上の阻止帯が大きく出ない。標準曲線をとる場合、buffer 希釈か血清希釈かでも異なり、また測定培地 pH が Aminogluco-side 系では pH 8 程度のアルカリ側で活性値が高くなり、酸性側に傾くと低くなる。逆に CEX では pH 5 の酸性側で大きな数値が出るので、各抗生物質の特性に応じた測定方法にしたがうべきであると思う。