

## 抗生物質療法における in vitro と in vivo との 差異について

岩 沢 武 彦\*

最近、感染症の治療に登場してきた2,3の新抗菌性物質に関して、その試験管内抗菌力、血中濃度、組織内移行分布と臨床効果との関連性を述べる。

まず現在抗結核剤として使用され、いまだ一般感染症用には認可されていない Rifampicin (RFP) であるが、本剤は化膿性中耳炎耳漏からの分離同定 Coagulase 陽性ブ菌60株に対し、 $\leq 0.19 \sim 3.13$  mcg/ml と極めて低い MIC を示し、緑膿菌には抗菌力をもたぬが、変形菌、大腸菌ではほとんど  $12.5 \sim 25$  mcg/ml あたりで発育を阻止する broad spectrum の抗菌性物質である。健康成人と慢性副鼻腔炎患者において RFP 300 mg 内服後の血中濃度の推移を比較すると、両者とも2時間後にはほぼ 3 mcg/ml のピークに達し、8時間後も 1 mcg/ml 以上の活性値が残存する。これは腸管から一部が再吸収される関係で、いわゆる long acting な性質を示すのであり、その推移は両者間に有意差はみられなかった。RFP 300 mg を内服させ、血中濃度のピーク時である2時間後に摘出した口蓋扁桃組織8例の平均は 1.69 mcg/g で、その際の血中濃度は 2.5 mcg/ml であった。また上顎洞粘膜組織6例平均で 0.73 mcg/g の活性値が得られ、同時点の血中濃度は 2.18 mcg/ml であった。従つて

上顎洞粘膜よりも口蓋扁桃への移行が良好であるという成績であった。実際の臨床では RFP を成人 1日450~600 mg、小児 1日 10 mg/kg の割合で3~4日に分服させた。さらに局所的には 5 mg/ml 溶液を調整し、1日1回 0.5~0.1 ml を約10分間耳浴した。表1は各種感染症46例の疾患別治療成績をまとめたもので、著効、有効合わせると91%の高い有効率となった。臨床効果と分離菌の MIC との関係は表2のごとくで、おおよそ 1.56 mcg/ml 以内では相関性のみとめられるが、2, 3 MIC 値が高いにもかかわらず、臨床効果は著効、有効のものがあつた。逆に MIC 値が低いのに無効例があるなど、in vitro と in vivo との成績の差異が生じたものもあつた。これを如何に分析解釈するか重要な問題である。

次は 3', 4'-dideoxykanamycin B (DKB) について述べたい。化膿性中耳炎耳漏から分離同定した coagulase 陽性ブ菌に対する DKB の MIC はすべて 1.56 mcg/ml ~  $\leq 0.19$  mcg/ml で、そのピークは 0.78 mcg/ml にあり、他のアミノ配糖体系のものに比しすぐれた抗菌力を示している。変形菌・大腸菌・肺炎桿菌などのグラム陰性桿菌群では 0.39 ~ 6.25 mcg/ml の MIC であり、また緑膿菌60株では 0.39

表1 Efficacy of Rifampicin by species of diseases

diagnosis \ efficacy	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
acute purulent otitis media	3	9	1		13
chronic purulent otitis media		4		3	7
furuncle of the ear or nose	6	2			8
acute lacunar tonsillitis	9	7			16
peritonsillar abscess		1			1
acute parotitis	1				1
Total	19	23	1	3	46 cases
	42 cases 91%				

\* 札幌通信病院耳鼻科

表2 Interrelation between MIC and the clinical response of Rifampicin

Clinical response	Excellent	○○○○×							××		
	Good	○○○○×	○●		○			×		○	
	Fair				●						
	Poor	○								△	
		≤0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100 mcg/ml

Minimal inhibitory concentration (MIC)  
 \* ○ Staph.aureus (18 strains)    △ Pseud.aeruginosa (1)  
 × Strept.hemolyticus (12)    ● Enterococcus (2)

表3 Efficacy of Dideoxykanamycin B by species of diseases

diagnosis \ efficacy	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
acute purulent otitis media	1	5		2	8
chronic purulent otitis media		2	7	4	13
furuncle of the ear		6			6
acute lacunar tonsillitis	5	9	1		15
peritonsillar abscess	1	1			2
Total	7      23		8	6	44 cases
	30 cases 75%				

表4 Interrelation between MIC and the clinical response of Dideoxykanamycin B

Clinical response	Excellent		○	×	×	○					
	Good		○○○	○○×	×△	○×					
	Fair		○○	○	△	×					
	Poor					○	○○		○		
		≤0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100 mcg/ml

Minimal inhibitory concentration (MIC)  
 \* ○ Staphylococcus aureus (19 strains)  
 × Streptococcus hemolyticus (7 strains)  
 △ Pseudomonas aeruginosa (2 strains)

～6.25 mcg/ml と感受性分布の幅は狭く、とくに 0.78, 1.56 mcg/ml に MIC 値の集中化がみられる。すなわち GM より 1, 2 段階すぐれた値を示している。DKB 100 mg を健康成人と慢性副鼻腔炎症例に筋注した時の血中濃度は、両者とも 30 分後に 15～16 mcg/ml のピークを示し、8 時間後にも 1.6～1.7 mcg/ml と血中に残存していて、両者間には有意差はない。DKB 100 mg 筋注 1 時間後、手術的に摘出したヒト口蓋扁桃組織への移行を 6 例についてみたが、3 例は阻止帯が得られず、平均値は 0.2 mcg/g となった。なお、同時点の血中濃度の 6 例平均値は 11 mcg/ml であった。また上顎洞粘膜組織 5 例の平均値は 0.4 mcg/g、その際の血中濃度は 11 mcg/ml であった。また咽頭扁桃 1 例は血中濃度 10 mcg/ml であったが、組織移行は測定不能であり、扁桃・上顎洞粘膜ともに比較的微量の移行しかみられなかった。各

種急性感染症には DKB 成人 100 mg, 小児 50 mg を筋注、慢性化膿性中耳炎に対しては 10 mg/ml の水溶液 0.5 ml 宛を耳浴した。表 3 はその成績で、著効、有効合わせて 75% の良好な治効率を得た。表 4 には分離菌の MIC と治療効果の関係を示したが、MIC 1.56 mcg/ml の緑膿菌を耳漏から分離した慢性化膿性中耳炎症例では 5 日間の耳浴で耳漏が停止し、菌培養陰性になった。Mydecamycin (MDM) は macrolide 系に属するものであるが、化膿性中耳炎耳漏から分離同定された Coagulase 陽性ブ菌 80 株に対する MIC は ≤0.19～12.5 mcg/ml と 50～≥100 mcg/ml の 2 峰性分布を示し、その感受性のピークは 1.56 mcg/ml にあり、SPM よりすぐれ、LM, JM とほぼ同等の抗菌力をもつ。溶連菌・肺炎球菌では ≤0.19～1.56 mcg/ml の極めて低い MIC であったが、他の一連のグラム陰性桿菌は 100 mcg/ml 以上であった。本剤の

表 5 Efficacy of Mydecamycin by species of diseases

diagnosis \ efficacy	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
acute purulent otitis media	2	5	2		9
furuncle of the ear or nose	4	6		1	11
acute parotitis		1			1
acute maxillary sinusitis				1	1
acute lacunar tonsillitis	3	11			14
peritonsillar abscess		1			1
Total	9	24	2	2	37 cases
	33 cases 89%				

表 6 Interrelation between MIC and the clinical response of Mydecamycin

Clinical response	MIC (mcg/ml)									
	<0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
Excellent		×× <sup>o</sup>		○○		○				
Good	××	×××	×	××	×○	×				○
Fair		××								
Poor				○		○			○	

Minimal inhibitory concentration (MIC)

\* ○ Staphylococcus aureus (13 strains)

× Streptococcus hemolyticus (16 strains)

血中濃度は1日400~600 mg 経口投与では測定不能で、1000 mg 投与の健康成人3例平均では内服30分後に0.27 mcg/ml, 1時間後に1.63 mcg/mlでピークとなり、2時間後1.1 mcg/ml, 4時間後0.67 mcg/ml, 6時間後痕跡程度、8時間後全く測定不能であった。なお慢性副鼻腔炎症例での検討でも同様な傾向を示した。1 g 内服1時間後の口蓋扁桃組織内濃度3例平均は0.3 mcg/g, この時の血中濃度1.9 mcg/mlであったが、上顎洞粘膜内濃度は3例について測定したが、痕跡程度もしくは測定不能の状態、その時の血中濃度は1.7 mcg/mlであった。本剤1日0.8~1.6 gを4~16日間投与した臨床成績は表5に示すごとく著効、有効合算すると89%の好成績を得た。表6は分離菌のMICと効果との関係で、ほとんどがよく相関していたが、少数例にin vitroとin vivoの成績とが相違する場合もみられた。

以上の3剤では大部分がin vitroとin vivoの成績が合致する傾向にあるが、生体側の条件、病原菌および薬剤の3者の複雑な因子が関与することにより不一致例が一部に生じてくるものと推測される。すなわち生体宿主側の諸条件としては老齢、乳幼児、妊産婦、結核、糖尿病、悪性腫瘍罹患、腎・肝機能低下、食事、麻酔などが吸収、代謝、病巣での抗菌活性化、排泄などに影響すると考えられ、また体内における薬剤の代謝産物が抗菌活性を現わす場合もある。従って生体内での薬剤の作用過程を精細に追跡することがin vitroでの成績を臨床効果の面に再現性をもたせることになる。さらに病原菌の立場からは、その種類、毒力の差、MIC値が問題になるが、測定時の培地の種類、pH、接種菌量、培養時間が数値を左右することになる。また細菌の耐性獲得あるいは菌交代現象にも注意が必要である。

## 慢性化膿性中耳炎におけるCephalexinの治療経験

安藤 一郎・市川 銀一郎・河村 正三\*

慢性化膿性中耳炎22例に対しCephalexinを使用した経験を報告する。これら症例は長期間にわたって慢性化膿性中耳炎の診断のもとに治療を受けていたもの、初診時そのように診断されたもの、手術の既往のあるものを含み、年令的には18~58才の男子14例、女子8例である。投与方法は1日量1 g 7日間経口投与したが経過によつてその後さらに1週間1日1.5 gに増量して投与を継続した。その間、抗ヒスタミン剤の併用は認められたが、局所への抗生物質・ステロイド剤の投与は行わなかった。細菌学的検査ではグラム陽性球菌が混合感染のかたちでかならず含まれていた。22例中7例が他剤に切替えたが、その7例はすべてに緑膿菌が検出された。今回の症例では真菌はみられなかった。最近の一般的傾向としては連鎖球菌の減少、黄色ブドウ球菌の増加、グラム陰性桿菌の増加傾向が目立つ。

臨床成績はCEX投与1週間後で8例約36%に耳漏の停止を認めた。2週間持続投与して耳漏が停止したものを含めると12例約55%で、少なくとも耳漏に関してはCEXは効果があつたと判定した。1例に発疹をみて中止し他剤に切替えたものがあるが、一応耳漏は停止していた。この発疹の出た症例はCephaloridineの皮内テストが行われているが、陰性であつた。結局、CEX投与による保存的治療で症状が軽快ないし消失したものは17例約77%に当り、全く効果なく手術をすすめたもの5例約23%であつた。そのうち実際に手術を行ったものは2例である。

本剤は広範囲スペクトラムの経口セファロsporin剤として慢性化膿性中耳炎にも有用な薬剤と考えられたが、CB-PC, SB-PCなどのように緑膿菌・変形菌にも有効な誘導体の開発がのぞまれる。

\* 順天堂大学耳鼻科