

各種サルファ剤の血中ならびに扁桃内移行 および扁桃内分布に関する臨床的研究

辻 善 弘 ・ 武 田 一 雄
中 村 文 昭 ・ 石 井 宏 典*

緒 言

抗菌性物質の病巣における組織内分布が、感染症の治療効果を支配する要因として重要視されている。かかる観点から臨床的に最も手術数の多い扁桃予定患者に、従来より使用されているサルファ剤を投与し、扁桃摘出時の血中濃度、扁桃内移行率ならびに扁桃内分布に関する一連の研究をおこなったので報告する。

実験方法ならびに成績

5種のサルファ剤を無選択的に選び扁桃摘術後4時間にそれぞれ200mgを経口的に投与し、扁桃摘術直前の採血による血液と摘出扁桃を資料としBRATTON-MARSHALL法(津田氏変法)に従い、おのおの血中濃度ならびに扁桃内濃度を測定し血中濃度と扁桃内濃度とは危険率5%において有意の相関々係を認めた。また、かくして得られた各種サルファ剤の血中濃度と扁桃内濃度の平均値を算出し、血中濃度を100として扁桃内への移行率を求めた。

次に扁桃内分布の局在性を知るべく従来のサルファ剤組織内証明法を改良して新たに組織内においてサルファ剤を結晶として証明する方法を考案し検索した。

その結果、サルファ剤の結晶は試験管内・血管内・組織内において緑色～白色の角形結晶として認められた。

次に新たに考案したサルファ剤組織内結晶証明法を用いて組織内分布の検索を行った。なお予備実験では正常家兎にサルファ剤を静注し、腎臓・肝臓について検鏡した結果、サルファ剤結晶はおのおのの血管内腔および腎においては尿管・糸球体に認められたが細胞内ならびに細胞間隙には認められなかった。さらに灌流実験では非灌流側の尿管・糸球体にサルファ剤結晶を認めたが、灌流側ではほとんど認められなかった。ただし、いずれの場合においても細胞内および細胞間隙には結晶は認めなかった。この様に正常組織においては尿管外でのサルファ剤結晶は認められなかつ

た。そこで炎症組織においてはいかなる局在性を示すかという観点から次に、慢性扁桃炎あるいは習慣性扁桃炎患者にサルファ剤を経口投与し、摘出扁桃について検鏡した結果は、上皮結合組織、荒廃した濾胞内、濾胞間結合組織ならびに中隔結合組織の血管内腔、およびその周辺の結合組織内や腺窩内腔、および腺窩上皮直下においてサルファ剤扁桃内結晶を認めた。このような細小血管周囲の結合組織や腺窩の上皮結合組織に、サルファ剤結晶が認められることは正常な腎・肝においては認められなかつた所見であつた。

さらに血管系との関連をみるために、アルサス現象を惹起させ出血の始まつた時点で、サルファ剤を静注し対照例と共にサルファ剤結晶の分布を検索した。その結果、アルサス現象が局所免疫機転の血管障害に基づく表現であることから、アルサス現象陽性例では組織間隙および出血部にサルファ剤組織内結晶を多く認めた。一方、対照例ではほとんど認められなかつた。このことから慢性炎症性扁桃においては反復する炎症性機転にともなつて、局所的抗原抗体反応が反復することが考えられるため、サルファ剤の組織内分布もそのような組織アレルギー変化に従つて分布するのであると考え、慢性炎症性扁桃について病変の程度とサルファ剤組織内結晶形成の程度および扁桃内濃度の関連性を検索したところ、炎症の程度の高いものにおいては扁桃内濃度も高く、また扁桃組織内における結晶形成の程度も高度であつた。

結 論

以上の実験成績から、正常組織内へのサルファ剤移行は極めて少く、局所循環系の病変をとまつた炎症巣へのサルファ剤の移行が多く認められた。なお炎症性病変の高度な部位においてはサルファ剤結晶が多く認められたことにより、サルファ剤による感染症治療

* 大阪医科大学医学部耳鼻咽喉科学教室

の意義を知ることができるのではなからうか。

〔質問〕岩沢武彦（札幌通信）：1）増菌培地または試験培地中に sulfa 剤に対する拮抗物質が混入しているものもあるが、試験培地は何を使用されたか。2）得られた sulfa 剤の結晶型は生物学的活性度を有しているや否や。アセチル化された metabolite のようなものを含んではいないのか。3）この結晶型で組織内分布をみる方法は他の抗菌物質でも可能か。

〔応答〕辻 善弘（阪医大）：1）chemical assay（BRATON-MARSHALL 法）を使っているので培地は使用していない。2）活性型か否かは検定していない。硝酸を用いるので結合した蛋白は落ちていると思う。3）他の抗生物質では不可能かと思う。

〔質問〕秋吉正豊（東医歯大）：1）使用アルコールは何%のものか。2）固定時間は？ 3）切片の染色法は？。

〔応答〕辻 善弘（阪医大）：1）純アルコールを使用し、硝酸は2%である。2）硝酸とアルコールで

1日固定する。3）H. E. 染色である。

〔質問〕小宮山莊太郎（九大）：サルファ剤が炎症組織の細胞内に入っているのかどうか。抗癌剤は細胞内にとり込まれるが、抗生物質は細胞内にはいりにくくように考えられるのでおたずねする。

〔応答〕辻 善弘（阪医大）：この実験からは細胞内の分子レベルの討論は出来ない。

〔追加〕杉山正夫（阪市大）：扁桃の場合、抗生物質の移行は間質液に多く、リンパ球内への移行は少ない。

〔質問〕山本 馨（阪市大）：1）組織内の1つの結晶がどのくらいの抗菌力をもつものか。2）炎症の場で血管外への移行量が多いというメカニズムはどのように推定するか。

〔応答〕辻 善弘（阪医大）：1）結晶の量によって移行量を云々することはむづかしい。2）血管透過性の亢進あるいは血管壁の破綻によるのではないかと考えている。

2, 3 の内服抗生剤のヒトおよび家兎の上顎洞粘膜と口蓋扁桃組織への移行に関する若干の検討

波多野 努・本堂 潤・和田 健二*

Penicillin の発見にはじまる抗生物質の進歩は母核を中心とした半合成の技術が開発されるにおよんで眼を見張らせられるものがある。すなわち、AB-PC を起点として、耐性ブドウ球菌を攻撃する目的で開発された MCI-PC, MDI-PC, MPI-PC および MFI-PC, あるいは AB-PC と同じ量の服用によつて AB-PC の倍量の血中濃度が期待できると言われている AM-PC, さらには CB-PC, SB-PC などのように広範囲な spectrum を有し、gram 陰性の菌にも効果を示すものが登場してきており、一方では cephalosporin 系の開発が進み、既に CER, CET, CEX, CEP ならびに CED などが私達の前に姿を現わしている。

他方 macrolide も根強く、特に EM は各層になお

幅広い支持を得ている様子であり、CLDM は anaerobic bacteria にも有効な薬剤として注目されている。さらには long acting な TC として DOTC, MNC があり、最近では新しい Amino-glycoside 系の薬剤の開発も急なような印象を受けている。すなわち、vistamycin, lividmycin, DKB, BBK 8 ならびに tobramycin などといったところがそれである。あるものは開発の途中で毒性の故に陽の目を見なかつたり、あるものは安定性に問題があつて商品化されなかつたりといった状態で随分いくつかの段階での淘汰がなされたものと思うが、それにもかかわらず今も挙げたような多くの種類の抗生物質がわれわれの前にあつて選択を待っているのが現状ではないかと考え

* 名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室