

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

ている。

もちろん、そのなかには注射剤・内服剤の両方の剤型を有するものや、内服剤としては腸管からの吸収がまったくないために、消化管疾患以外は内服薬としての効果が期待できず、ためにわれわれが使用する場合には注射薬としてしか使用できないものまで種々雑多であり、“症状に応じた使い分け”を行つていることになっている。しかし、「その“症状に応じた使い分け”は主として個々の医師の主観に基づいてなされているのではないか?」「抗生物質個々にはそれぞれに最も適した使われ方があるのではないか?」さらには「われわれの領域ではどういった抗生物質が first choice として使用されたらよいのか?」などといったことを考えながら少しずつ仕事を進めていった。

仕事を進めていくにあたって、われわれは次のように考えることにした。すなわち「**erreger** たり得るものに対する MIC が小さい値であり、そのもののわれわれの領域組織への移行の高い薬剤を全身投与の first choice の薬剤として考える。」ということである。このことは薬剤の評価が MIC 中心から、血中濃度を主体としたものに移り、昨今では組織内濃度を中心としたものに論議が集つていることから肯れることと思う。そんなわけで、われわれは比較的使用されることの多そうな内服抗生剤を中心に、その上顎洞粘膜ならびに口蓋扁桃組織内濃度を、できるだけ精力的に検討してみた。

ヒト組織内濃度測定の際には、同時に採取した血清内濃度も併せて測定した。測定法は寒天平板 cup 法で、指示菌として *B. subtilis* ATCC 6633 を使用し、一平板当りの最終菌数は概そ 5×10^4 cell/ml である。各種抗生剤の standard curve は原沫の緩衝液希釈によつて得ており、検体を測定するたびごとに standard curve をひいてみた。さらにわれわれはここで、もう1つの実験を追加してみた。すなわち家兎の上顎洞粘膜ならびに扁桃組織内濃度を併せて検討してみたのがそれである。これは家兎に 50 mg/kg の割合いで強制的にカプセルのまま内服させ、約2時間後に頸動脈から全採血することによつて失血死させ、直ちに上顎洞粘膜(若干の鼻腔粘膜を含む)並びに口蓋扁桃を採取し、これに含まれる各抗生物質の濃度を測定したもので、測定法に若干の工夫を凝らしてある。すなわち家兎の上顎洞粘膜並びに口蓋扁桃は極めて量的に微量で、殊に口蓋扁桃はマッチの頭ぐらいしかなく、従来の抗生物質濃度測定法では disk 法

か、大久保氏オビ培養法がこれらの濃度測定に供し得る方法と考えられるが、何れも手技に熟練を要し、誰でもが容易にかゝる方法で測定を行えないかのごとき印象を受けていた。たまたま第20回化学療法学会西日本支部総会にて極めて参考になる演題に接し、早速応用してみた次第である。

すなわち免疫反応のうちのゲル内沈降反応をみるひとつである OUCHTER-LONY の手技と非常に近い方法法で、寒天の層は一層とし、厚さが 2 mm となるように計算して寒天量を決め、これに10%の割合いで菌液を混合させることとし、最終菌数が約 5 ± 10^4 cell/ml になるように調整した。この寒天平板に OUCHTER-LONY 法で行うように小さな孔 (pore) をあけ、この中に 5 ml 用 homogenizer (tissue grinder) で homogenize した検体をヘマトクリット管を用いて、注意深くほぼ一杯に充たし、同じように standard curve を作成してそれぞれの阻止円径を測定し、組織内濃度をよんだ。

しかしながら本法 (pore 法) では扁桃への移行が認められない例が少なからずあつた。また同じ検体を cup 法と pore 法の両法にかけてみた追加実験で必ずしも parallel でなく、cup 法では阻止円を証明できるのに pore 法ではそれを認め得なかつたという結果もあるため、今少し検討の余地があるように考えている。

抗生物質の測定はいずれの場合にも薬剤投与2時間後に手術手技を開始して当該組織を取りだすものとしており、採取までに若干の誤差があつたことは否めない。

今回は内服薬剤のみについての検討であり、すべてを尽したものではなく、また投与量にも差があるため家兎・ヒトによるデータの平均値(家兎では証明できたもののみ)を列挙して示す。

< I > 家兎の場合 (いずれも 50 mg/kg 投与)

(i) AB-PC: 血清中濃度 (3 例) 5.53 mcg/ml, 扁桃 (2 例) 0.39 mcg/g, 上顎洞粘膜 (3 例) 0.39 mcg/g.

(ii) AM-PC: 血清中濃度 (3 例) 4.50 mcg/ml, 扁桃 (1 例) 0.45 mcg/g, 上顎洞粘膜 (3 例) 0.89 mcg/g.

(iii) MDI-PC: 血清中濃度 (3 例) 4.22 mcg/ml, 扁桃 (1 例) 5.76 mcg/g, 上顎洞粘膜 (3 例) 5.72 mcg/g.

(iv) CLDM: 血清中濃度 (3 例) 1.40 mcg/ml,

扁桃（2例）7.80 mcg/g, 上顎洞粘膜（3例）4.33 mcg/g.

(v) DOTC: 血清中濃度（3例）0.38 mcg/ml, 扁桃（3例）56.56 mcg/g, 上顎洞粘膜（3例）1.23 mcg/g.

<II>ヒトの場合

(i) AB-PC (250 mg): 血清中濃度（6例）1.59 mcg/ml, 扁桃（3例）0.33 mcg/g, 上顎洞粘膜（3例）0.51 mcg/g.

(ii) AM-PC (250 mg): 血清中濃度（5例）1.56 mcg/ml, 扁桃（3例）0.24 mcg/g, 上顎洞粘膜（2例）1.35 mcg/g.

(iii) MDI-PC (125 mg): 血清中濃度（13例）0.93 mcg/ml, 扁桃（11例）0.51 mcg/g, 上顎洞粘膜（2例）1.98 mcg/g.

(iv) CLDM (150 mg): 血清中濃度（9例）1.12 mcg/ml, 扁桃（7例）2.10 mcg/g, 上顎洞粘膜（2例）3.08 mcg/g.

(v) DOTC (200 mg): 血清中濃度（8例）0.83 mcg/ml, 扁桃（3例）1.17 mcg/g, 上顎洞粘膜（5例）0.75 mcg/g.

〔質問〕岩沢武彦（札幌通信）：1）今回の5種類の抗生物質はどのような目的で選択されたか。2）clindamycinはN-dimethyl clindamycinというmetaboliteが出来るが、これも含めての測定か。

〔応答〕波多野 努（名市大）：選択に特定の理由はない。2）それを含んだ測定値である。

〔質問〕栗田口省吾（弘大）：扁桃内濃度で目立つて高いものがあつたがDOTCでも高くなるか。

〔応答〕本堂 潤（名市大）：岩沢先生も言っておられるようにDOTCではhepato-intestinal circulationによつて組織内移行がよくなるのではないかと思う。

〔質問〕山本 馨（阪市大）：炎症の過程としての組織変化に抗生剤の性格、移行量などがどのように関与すると考えるか。

〔質問〕岩沢武彦（札幌通信）：炎症の治療には炎症反応に対する対策処置を抗生物質の除菌効果にプラスして考えねばならないと思うが如何。

〔応答〕馬場駿吉（名市大）：山本教授、岩沢先生のお考えのように、化学療法は今後、生体の防禦機構（免疫）や修復機構の面におよぼす影響のことも念頭において研究を進めてゆくべきであると思う。

Doxycycline と Aminobenzyl-Penicillin 投与後の 組織内濃度の検討

三辺武右衛門・村上 温子・小林 恵子*
徐 慶一郎・稲福 栄**

Doxycyclin (DOTC) は methacycline から化学的に誘導された広範囲抗生物質であり、また aminobenzyl penicillin (AB-PC) は合成された最初の広域性の PC である。両剤を経口投与し血中濃度ならびに扁桃および上顎洞粘膜内濃度を測定検討した。

実験方法

対象：扁桃手術患者ならびに副鼻腔炎手術患者について行つた。

投与方法：1）DOTC投与群 薬剤投与前口蓋扁桃腺窩および中鼻道の鼻漏から菌培養し、DOTCを初日200 mg（4 mg/kg 相当）を1回投与し、2日目以降1日100 mg（2 mg/kg）を2日間、総量400 mgを投与した。

2）AB-PC投与群 同様に投与前口蓋扁桃および中鼻道鼻漏から菌培養を行い、次いで1日1 g（25 mg/kg）を分け、3日間投与した。

両群とも最後の薬剤投与2時間後の血清および口蓋

* 関東通信病院耳鼻科

** 関東通信病院微生物学検査科