

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

扁桃あるいは上顎洞粘膜の濃度をそれぞれ測定した。

測定法： DOTC 群においては pH 4.5 の phosphate buffer を用い、bacillus cereus var micoïdes ATCC 11778 株を用い、AB-PC 群では pH 7.2 phosphate buffer を使用し、sartina lutea ATCC 9341 株により、両群ともに薄層カップ法により測定した。

実 験 成 績

DOTC 群： 1) 口蓋扁桃 摘出扁桃 7 例につき実験し、血清濃度および扁桃組織濃度の平均値はそれぞれ 3.2 mcg/ml, 0.28 mcg/ml であった。腺窩から分離菌の MIC は表 1 に示すようである。

表 1 DOTC 内服 2 時間後の血清および扁桃組織内濃度と起炎菌の MIC

症 例	濃 度 mcg/ml		起 炎 菌	MIC mcg/ml
	血清	扁桃		
1. K.M	5.2	0.65	Staph. aureus	0.4
2. K.O	3.0	0.08	Strep. (β)	0.2
3. K.Y	2.6	0.20	Strep. (α)	0.2
4. W.N	3.2	0.22	Staph. aureus	0.4
5. N.G	4.1	0.36	Strep. (β) Strep. (β)	0.2 0.2
6. M.R	2.3	0.20	Strep. (α)	0.1
7. S.M	2.0	0.25	Strep. (α)	0.2
平均	3.20	0.28		

表 2 DOTC 内服 2 時間の血清および上顎洞粘膜の組織内濃度と起炎菌の MIC

症 例	濃 度 mcg/ml		起 炎 菌	MIC mcg/ml
	血清	上顎洞 粘膜		
1. K.C	3.4	0.21	Staph. aureus	0.2
2. K.N	2.8	0.14	No growth	
3. A.K	4.1	0.33	Staph. aureus G. hemophilus	0.4 0.2
4. T.K	3.0	0.18	Staph. epidem. Diploc. pneum.	0.4 0.2
5. M.S	3.1	0.27	No growth	
6. T.H	2.0	0.24	Staph. aureus	0.2
平均	3.06	0.23		

2) 副鼻腔炎 実験例は 6 例で、投与 2 時間後の血清および上顎洞粘膜の濃度の平均値は、それぞれ 3.06 mcg/ml, 0.23 mcg/ml であった。分離菌の DOTC に対する MIC は表 2 に示すようである。

AB-PC 投与群： 1) 口蓋扁桃 摘出扁桃は 8 例で薬剤内服 2 時間後の血清および扁桃組織濃度の平均値はそれぞれ 2.21 mcg/ml, 0.15 mcg/ml であった。また投与前扁桃からの分離菌に対する MIC は表 3 に示すようである。

表 3 AB-PC 内服 2 時間後の血清および扁桃組織濃度と起炎菌の MIC

症 例	濃 度 mcg/ml		起 炎 菌	MIC mcg/ml
	血清	扁桃		
1. O.G	3.5	0.28	Staph. aureus	0.4
2. K.B	2.4	0.18	Strep. (β)	0.2
3. T.S	1.5	0.10		
4. K.M	2.4	0.22	Staph. aureus	0.4
5. A.D	1.8	0.15	Strep. (β)	0.2
6. H.T	2.2	0.12	Diploc. pneum	0.2
7. T.N	1.8	0.12	Strep. (α)	0.2
8. S.Y	2.1	0.16	Strep. (β)	0.4
平均	2.21	0.15		

表 4 AB-PC 内服 2 時間後の血清および上顎洞粘膜組織濃度と起炎菌の MIC

症 例	濃 度 mcg/ml		起 炎 菌	MIC mcg/ml
	血清	上顎洞 粘膜		
1. K.C	2.1	0.12	Staph. aureus	0.8
2. K.N	3.5	0.20	Diploc. pneum.	0.20
3. W.A	2.0	0.13	Staph. aureus G. hemophil.	0.42 0.20
4. T.H	1.6	0.10	No growth	
5. S.N	1.5	0.10	Staph. aureus	0.2
6. M.S	1.7	0.12	No growth	
7. T.T	2.1	0.13	G. hemophilus	0.4
8. K.Y	3.5	0.21	Staph. aureus	0.4
9. T.M	2.2	0.14	Staph. aureus Diploc. pneum.	0.4 0.2
10. M, S	1.8	0.1g (前頭洞)	No growth	
平均	2.20	0.13		

2) 副鼻腔炎 手術を行なった10例において2時間後の血清, 上顎洞粘膜濃度の平均値はそれぞれ 2.2 mcg/ml, 0.13 mcg/ml であつた. また薬剤投与前中鼻道から分離した細菌に対する MIC は表4に示すようである.

結 語

DOTC 投与2時間後の血清濃度の平均値は 3.1 mcg/ml で扁桃および上顎洞粘膜の組織濃度はそれぞれ 0.28, 0.23 mcg/ml であつた. AB-PC 投与群では投与2時間後の血清濃度の平均値は 2.2 mcg/ml で, 扁桃および上顎洞粘膜濃度の平均値はそれぞれ 0.15, 0.13 mcg/ml であつた (表5).

DOTC 投与群では血清濃度は 3.1 mcg/ml で, AB-PC 群に比し約 1.0 mcg/ml 高く, 組織濃度においても 0.1 mcg/ml 以上の濃度差がみられた.

表5 DOTC および AB-PC の血清および組織内濃度 (2時間後)

	症 例 数	血 清	扁 桃	上顎洞 粘 膜
DOTC	7 (扁桃炎)	3.2	0.28	0.23
	6 (上顎洞炎)	3.06		
AB-PC	8 (扁桃炎)	2.21	0.15	0.13
	10 (上顎洞炎)	2.20		

〔追加〕岩沢武彦 (札幌通信)

Doxycycline (DOTC) 200 mg 経口投与後の吸収, 分布および排泄に関しては strept. hemolyticus S8 株を標示菌とする鳥居・川上氏重層法で健康成人の血中濃度を測定した場合, 投与30分後に 0.21 mcg/ml, 1時間後に 0.83 mcg/ml 上昇し始め, 投与2時間後には 2.65 mcg/ml となり, 4時間後に 3.2 mcg/ml と血中濃度の最高値となつた. さらに8時間後にも 2.88 mcg/ml と持続し, 投与12時間後にも 1.23 mcg/ml であり, なお24時間後にも 0.8 mcg/ml と DOTC の血中活性値を測定しえた. また慢性副鼻腔炎の場合もほとんど同傾向を示し健康成人との血中濃度の有意差はみとめられなかつた.

DOTC の臓器組織内移行は, 健常 rat 20 mg/kg 筋注1時間後に腎, 肝が30分, 4時間後よりもつとも高く, ついで血清, 心, 肺, 脾の順序であつた. なお

DOTC 200 mg 経口投与6時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃組織に 0.47 mcg/g (血清 2.7 mcg/ml), 上顎洞粘膜組織に 0.66 mcg/g (血清 4.9 mcg/ml), 粘液鼻茸組織では活性値を測定しえなかつた. DOTC 100 mg 経口投与後の咽頭扁桃組織には 0.17 mcg/g (血清 2.7 mcg/ml) の移行がみとめられた.

なお DOTC 200 mg 経口投与6時間後におけるヒト口蓋および上顎洞粘膜の組織内分布は, 主として螢光法で粘膜上皮, 血管周囲および結合組織に TC の特異螢光の分布が観察された.

DOTC 200 mg 経口投与12時間までの尿中総排泄量は, 17.9 mg を算出し, その総回収率は9%の低値を示した.

Ampicillin 500 mg 筋注後の血中濃度は, 筋注30分後に 9.97 mcg/ml と急激に最高値に達し, なお1時間後も 8.3 mcg/ml と高かつたが, 2時間後より 3.6 mcg/ml と減少し始め, 4時間後に 0.66 mcg/ml となり, 6時間後には 0.11 mcg/ml と著しく消失した. 慢性副鼻腔炎の場合もほとんど同様な時間的消長傾向がみとめられた.

また ampicillin 500 mg 経口投与では, 投与30分後に 0.71 mcg/ml となり, 1時間後に 2.5 mcg/ml と上昇し始め, 投与2時間後に 3.9 mcg/ml と最高値に達したが, 4時間後に 1.2 mcg/ml と減少し始め, 投与6時間後に 0.11 mcg/ml と消失した.

なお ampicillin 500 mg の食前と食後投与の血中濃度の比較では, 食前の場合が食後投与に比べ血中濃度のピークが速く2時間後にみとめられ, しかもピーク値が高かつた.

ampicillin 500 mg 経口投与2時間後の組織内移行濃度は, 手術時に摘出したヒト口蓋扁桃組織に 0.31 mcg/g (血清 4.98 mcg/ml), 上顎洞粘膜組織に 0.23 mcg/g (血清 6.01 mcg/ml), 咽頭扁桃組織に 0.3 mcg/g (血清 5.2 mcg/ml) の移行がみとめられた.

ampicillin 500mg 経口投与後の尿中排泄は, だいたい投与6時間以内にはほとんど尿中に排泄されており, その尿中総回収率は 24.4% の結果がえられたので, doxycycline および ampicillin の血中濃度, 組織内移行および尿中排泄などの自験成績を追加した.

〔質問〕杉田麟也 (順大): 3日間の投与によつて, 大体平均した血中濃度が得られたかどうか.

〔応答〕三辺武右衛門 (関東通信): バラツキの少ない値が出たのが, 3日間投与したことによるのかど

うかは何とも言えない。

〔質問〕岩沢武彦（札幌通信）：私の経験では AB-PC は食直後の経口投与で血中濃度のピーク値が食前投与の場合に比べて低く、またピークの時間的遅れを

みたが、AB-PC および DOTC について食事の影響を調べられたか。

〔応答〕三辺武右衛門（関東通信）：手術の関係で、ほとんど食事はとらせていない。

各種抗生物質の吸収、体内分布ならびに排泄に関する研究

岩 沢 武 彦*

薬理学的性状の相異なる各種抗生物質の体液内濃度と臓器組織内濃度との相関性を bioassay により検討をおこなった。

Penicillin 系の flucloxacillin 500 mg 内服後の血中濃度は、30分後に 1.16 mcg/ml、2時間後に 1.72 mcg/ml と最高値に達し、8時間後に 0.23 mcg/ml と減少した。尿中排泄は、6時間までに多く、8時間までの尿中総回収率は 29.8% であつた。500 mg 内服 2 時間後のヒト口蓋扁桃に 0.78 mcg/g（血清 1.64 mcg/ml）、上顎洞粘膜組織に 0.78 mcg/g（血清 1.48 mcg/ml）の移行がみられた。carbenicillin 500 mg 筋注後の血中濃度は、30分後に 17.9 mcg/ml とピークとなり、4時間後は 1.7 mcg/ml と減少し、8時間後に 0.1 mcg/ml と消失した。尿中排泄は、4時間までに多く、8時間までの尿中総回収率は 57.2% であつた。CB PC 500 mg 筋注 1 時間後の上顎洞粘膜組織に 1.2 mcg/g（血清 10.2 mcg/ml）の活性値を測定した。pivampicillin 250 mg 内服後の血中濃度は、30分後に 2.1 mcg/ml、1時間後に 3.4 mcg/ml と最高値に達し、6時間後に 0.6 mcg/ml と維持され、ampicillin の 2 倍程度であつた。500 mg 内服 2 時間後の口蓋扁桃に 2.5 mcg/g（血清 12.7 mcg/ml）、咽頭扁桃に 2.5 mcg/g（血清 11 mcg/ml）、上顎洞粘膜に 1.5 mcg/g（血清 10.7 mcg/ml）の組織内移行がみられた。

Cephalosporin C の cefazolin 500 mg 筋注後の血中濃度は、30分後に 11.9 mcg/ml、1時間後に 13.5 mcg/ml とピークとなり、8時間後に 0.4 mcg/ml と消失した。尿中排泄は、6時間までに多く、8時間までの尿中総回収率は 73.6% であつた。500 mg 筋注

1 時間後の口蓋扁桃に 7.1 mcg/g（血清 13.3 mcg/ml）、咽頭扁桃に 6 mcg/g（血清 15 mcg/ml）、上顎洞粘膜に 3.3 mcg/g（血清 11.7 mcg/ml）の活性値がえられた。cephapirin 500 mg 筋注後の血中濃度は、30分後に 5.4 mcg/ml と最高値となり、6時間後に 0.12 mcg/ml と著減した。1 g 筋注 1 時間後の口蓋扁桃に 1.03 mcg/g（血清 18.1 mcg/ml）の移行がみられた。なお同摘出組織の bioautography で組織周縁に明らかに菌発育阻止帯像を観察した。

Tetracycline 系の minocycline 200 mg 内服後の血中濃度は、30分後に 0.74 mcg/ml、2時間後に 1.8 mcg/ml とピークとなり、12時間後に 0.82 mcg/ml、なお 24 時間後にも 0.69 mcg/ml と持続していた。尿中排泄は、きわめて少なく、12時間までの尿中総回収率は 5.3% の低率であつた。200 mg 内服 6 時間後の口蓋扁桃に 3.4 mcg/g（血清 0.9 mcg/ml）、咽頭扁桃に 4.9 mcg/g（血清 1.25 mcg/ml）、上顎洞粘膜に 2.21 mcg/g（血清 1.31 mcg/ml）の移行がみられ、MINO の特異螢光が血管壁周囲、結合織、粘膜上皮下組織に分布観察された。

Macrolide 系の josamycin 800 mg 内服後の血中濃度は、1 時間に 0.04 mcg/ml と著減した。尿中排泄は、4 時間までに多く、8 時間までの尿中総回収率は 3.5% の低率であつた。40 mg/kg 筋注 30 分後のラツテ臓器内濃度は、2 時間値より肺、脾が高く、ついで腎、肝、心の順序であつた。800 mg 内服 2 時間後の口蓋扁桃は 0.2 mcg/g（血清 1.1 mcg/ml）、上顎洞粘膜に 0.5 mcg/g（血清 0.85 mcg/ml）で低値であつた。midecamycin 1 g 内服後の血中濃度は、30 分後に 0.27 mcg/ml、1 時間 に 1.03 mcg/ml

* 札幌通信病院耳鼻咽喉科