

扁桃組織における CEX の移行, および CEX 作用時の菌発育に関する 2・3 の知見

山崎 太朗・杉山 正夫・山本 馨*

1) CEX の扁桃組織内移行と Acid Phosphatase および LAP との関係

我々は抗生剤 CEX の扁桃組織内移行に関して, その時間的推移, 血中濃度との関係, 移行率などについて検索したが, 扁桃組織内への CEX の移行率は個体によりかなりの差が見られた¹⁾. その個体差については種々の因子が考えられるが, その因子の1つとして局所扁桃組織の炎症の程度との関係についての検討を試みた.

急性炎症時には lysosome が開裂し, 種々の酵素が release される²⁾. acid phosphatase は lysosome enzyme の標識酵素の1つである. 従つてこの酵素量を炎症の強弱を測る1つの指標と想定し, 炎症の強弱と薬剤移行との関係を調べた. 20例の小児扁桃摘出術施行患者に CEX 500 mg を術前投与し, 摘出した扁桃

桃ホモジネートの薬剤濃度測定と acid phosphatase 量測定を行つた. 結果は, 扁桃 acid phosphatase 量は各々の個体において, また同一個体の左右扁桃の間にもかなり差が見られたが, CEX 扁桃組織内移行率との間には有意の相関関係は得られなかつた(図1).

ところで, 一般に消炎酵素剤といわれているものには蛋白分解酵素が多いが, これらの酵素剤は消炎作用とは別に抗生物質と併用すると抗生物質の炎症局所での移行量が増加するといわれている³⁾⁴⁾. そこで, 扁桃組織内に生理的に存在する peptidase の量の個体差が抗生物質の移行量と関係するか否かをみるために peptidase として LAP を選び, 扁桃ホモジネートに存在する LAP 量を測定し, CEX 移行率と比較した. なお LAP 測定検体の扁桃ホモジネートは薬剤移行お

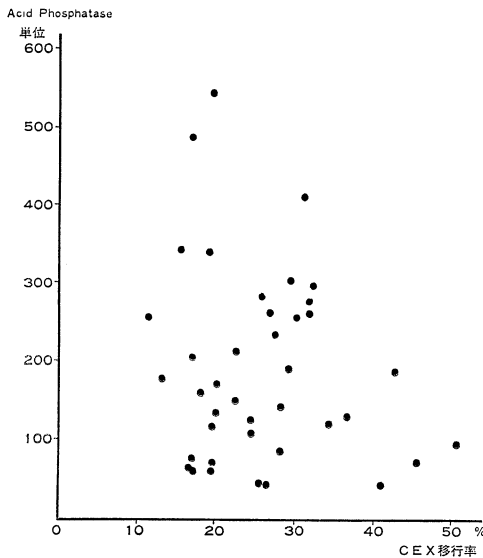


図1 CEX 移行率と Acid Phosphatase 量
相関係数-0.16 (-)

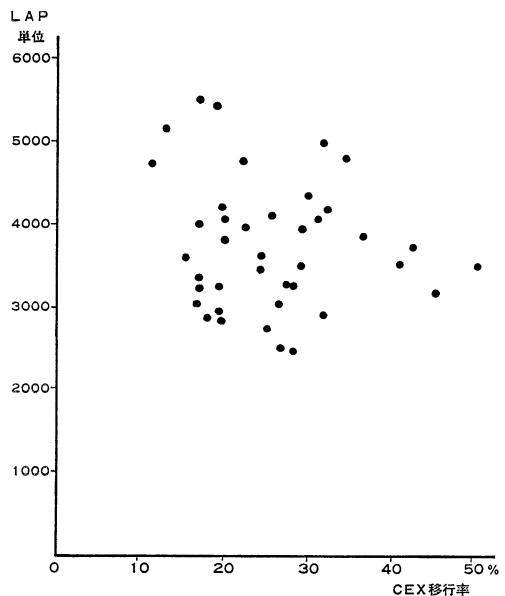
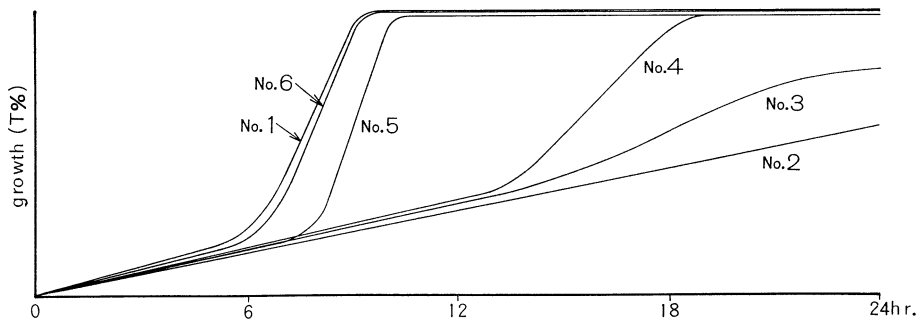


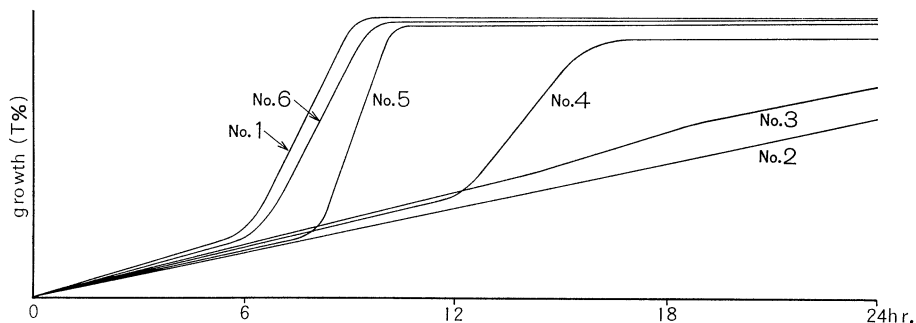
図2 CEX 移行率と LAP 量
相関係数-0.16 (-)

* 大阪市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室



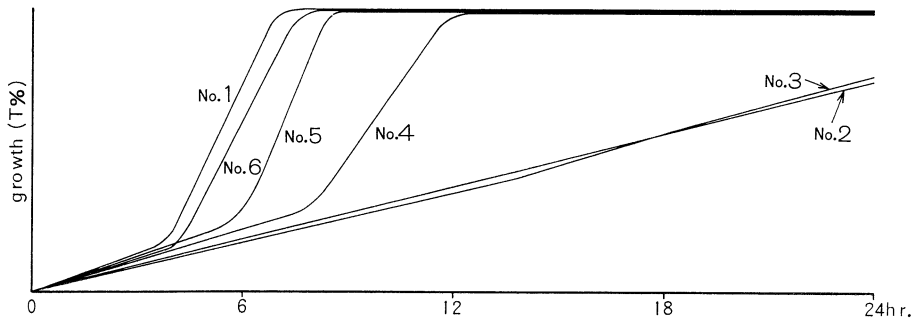
| Material | Organismus | Cell No. | CEX ($\mu\text{g/ml}$) | Organismus |
|---------------|-----------------------|----------|--------------------------|------------------------|
| Tonsillar | | 1 | 0 | Staph. aureus (+) |
| Supernatant : | Staph. aureus (+) | 2 | 125 | (-) |
| | α -Strept. (+) | 3 | 25 | Neisseria (+) |
| | Neisseria (++) | 4 | 5 | Neisseria (+) |
| Tonsillar | | 5 | 1 | Staph. epidermidis (+) |
| Sediment : | Staph. aureus (+) | 6 | 0.2 | Staph. aureus (+) |
| | α -Strept. (+) | | | |
| | Neisseria (++) | | | |

図 3 Case I Growth Curve of Organismus in Tonsillar Supernatant



| Material | | Cell No. | CEX ($\mu\text{g/ml}$) | Organismus |
|---------------|-------------------|----------|--------------------------|--|
| Tonsillar | | 1 | 0 | Staph. aureus (++) |
| Supernatant : | Staph. aureus (+) | 2 | 125 | (-) |
| | | 3 | 25 | Neisseria (+) |
| | | 4 | 5 | Neisseria (+) |
| Tonsillar | | 5 | 1 | {Neisseria (+) α -Strept. (+)} |
| Sediment : | Staph. aureus (+) | 6 | 0.2 | Staph. aureus (+) |

図 4 Case II Growth Curve of Organismus in Tonsillar Supernatant



| Material | Organismus | Cell No. | CEX ($\mu\text{g/ml}$) | Organismus |
|-------------------------|-----------------------|----------|--------------------------|-----------------------|
| Tonsillar | | 1 | 0 | Staph. aureus (卅) |
| Supernatant : | Staph. aureus (卅) | 2 | 125 | (-) |
| | Neisseria (+) | 3 | 25 | Neisseria (卅) |
| | β -Strept. (+) | 4 | 5 | Neisseria (+) |
| | α -Strept. (+) | | | α -Strept. (卅) |
| Tonsillar Sediment : | Staph. aureus (卅) | 5 | 1 | Neisseria (卅) |
| | α -Strept. (+) | 6 | 0.2 | α -Strept. (+) |
| | | | | Staph. aureus (+) |
| | | | | Staph. aureus (卅) |

図 5 Case III Growth Curve of Organismus in Tonsillar Supernatant

よび acid phosphatase 測定と同一の個体から調整したものである。結果は、扁桃 LAP 量は個体差が少なく、また CEX 移行率との間に有意の相関関係はみられなかつた (図 2)。

2) 扁桃組織内細菌の菌発育に対する CEX の影響

扁桃へ移行した CEX が、その組織内細菌叢にどのような影響を与えているかを *in vitro* で観察する目的で、扁桃ホモジネート上清に各種濃度の CEX を添加した brain heart infusion を加え、biophotometer で 24 時間培養し、その growth curve を観察し、また培養前後の菌の同定を同時に行つた。

CEX 濃度は 125, 25, 5, 1, 0.2, 0 $\mu\text{g/ml}$ とし、3 例にこの実験を行い以下の結果を得た (図 3, 4, 5)。CEX 125 $\mu\text{g/ml}$ の時、3 例共にどの菌も増殖しなかつた。control と CEX 量が最も少ない 0.2 $\mu\text{g/ml}$ では、培養前検出されていた Staph. aureus が検出された。CEX 量がその間の 25, 5 および 1 $\mu\text{g/ml}$ では、Staph. aureus 以外の菌が残つたり、また最初の sample で検出されなかつた菌が検出された。このような現象は CEX 感受性の強い Staph.

aureus に代る菌交代現象が生じたためと思われる。殊に、最初の sample で検出されなかつた菌が検出されたことは、最初の sample では菌量が非常に少ないために検出されなかつた菌を増殖させたのではないかと考えられる。これらの結果から、感染症の治療に投与前の検出菌とその感受性検査のみに頼つた薬剤投与が、適当でない場合も起こることを示唆していると思われる。

文 献

- 1) 山崎太朗・杉山正夫・山本 馨：抗生剤 (Cephalexin, Cephalothin) の扁桃組織内移行について。日扁桃誌 13 : 38, 1974.
- 2) 高野達哉：炎症と組織機能—ライゾゾーム—。綜合臨床 22 : 2291, 1973.
- 3) 小林 稔・高見寿夫・寺口和女：蛋白分解酵素剤の抗生剤との併用効果。臨床と研究 49 : 3433, 1972.
- 4) 藤谷哲造他：慢性副鼻腔炎上顎洞粘膜内への抗生物質浸透性におよぼす蛋白分解酵素の影響。耳鼻臨床 66 : 557, 1973.
- 5) 杉山正夫・山崎太朗・山本 馨：抗生物質の組織内有効濃度について (菌の発育曲線による解析の試み)。耳鼻 21 : 511, 1975.

〔質問〕馬場（名市大）：菌交代症の実験に使用された *Staph. aureus*, *Neisseria* の MIC は測定されたか。

〔応答〕山崎（大阪市大）：検出菌の CEX 感受性はすべて卍，すなわち MIC 9 mcg/ml 以下であつた。しかし、個々の菌の MIC の正確な値については調べていない。ただし、培養後 CEX 濃度別の検出菌からも、*Neisseria* の方が MIC が高いと考えられる。

〔質問〕岩沢（札幌通信）：CEX 投与における扁桃の acid phosphatase 濃度を検討されているが、血清の蛋白結合率との相関を観察されているか。

〔応答〕山崎（大阪市大）：この実験では bioassay の時の標準曲線作製希釈液に、燐酸緩衝液を用いているので free type すなわち、活性型の CEX を測定している。ただし acid phosphatase と血清蛋白結合率という面ではみていない。

サルファ剤投与後の血中ならびに炎症組織内濃度の推移について

辻 善 弘 • 武 田 一 雄
中 村 文 昭 • 石 井 宏 典*

目 的

化学療法剤の治療効果に関しては生体側に全身的に投与された薬剤の局所移行濃度ならびに局在的分布が重要な要因をなすものであり、感染症の治療に際して常に重要視される場所である。我々がすでに報告したごとく投与されたサルファ剤は末梢血を介して各種組織を循環するが局所循環系の病変のない組織では脈管外組織への移行を思わせる所見はほとんど認められず、また局所循環系の病変が高度であればあるほど炎症性変化の存在する脈管外組織にサルファ剤は高濃度に移行しており、サルファ剤組織内結晶の存在も高度であつたということより化学療法剤の治療効果に関して炎症組織における薬剤の局所濃度の推移を知ることが、血中濃度や局所移行濃度、さらに局在的分布を知ると同様に重要な要因をなすものであると考えている。そこで今回我々は家兎を用い、アルサス現象を惹起させ局所循環系の病変を有する炎症組織において、サルファ剤の組織内濃度と血中濃度の経時的推移について研究を行い若干の知見を得たので報告する。

実 験 方 法

正常家兎を用い、結晶卵白アルブミンで週3回の割

で8回感作を行い、1週間後腹部に6カ所惹起注射を行つて約7時間後、アルサス現象による皮下出血が6カ所にはほぼ等しく発生したところで、耳静脈よりスルファジメトキシシン 1000 mg を注射し、30分、1時間、2時間、4時間、12時間、24時間と経時的に血液および、出血部組織片を採取し、それぞれのサルファ剤濃度を Bratton-Marschal 法（津田氏変法）に従い測定した。なお、この際組織片は表面を十分に清拭し血液を出来るだけ除去した後、ホモジナイズした。

実 験 成 績

表1 血中サルファ剤濃度を100とした組織への移行率

| | Organ | Blood | |
|--------|-----------------|-----------------|--------|
| 30 min | 298.80 γ | 304.76 γ | 98 % |
| 1 h | 268.22 | 261.20 | 102.6% |
| 2 h | 240.98 | 223.82 | 107.6% |
| 4 h | 125.64 | 148.99 | 84.3% |
| 12 h | 38.76 | 57.99 | 66.9% |
| 24 h | 14.28 | 26.58 | 53.7% |

* 大阪医科大学耳鼻咽喉科学教室