

〔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

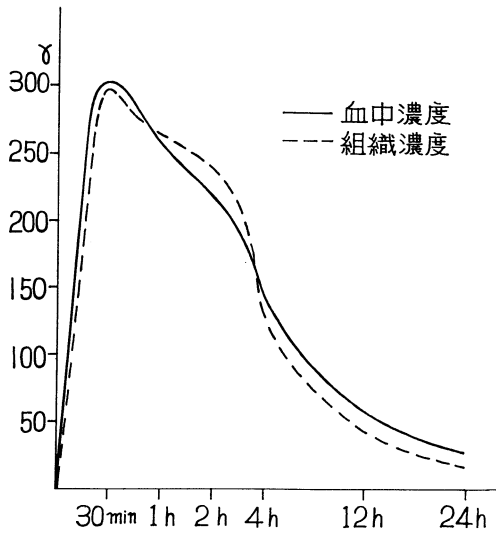


図 1 血中ならびに組織内濃度の経時的推移

考 按

我々が今迄に行つたところのサルファ剤投与後の血中濃度ならびに扁桃組織内濃度さらに、新たに考案したサルファ剤組織内結晶証明法を用いた扁桃組織内分布に関する一連の研究において、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無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、局所循環系の病変が高度であればある程、炎症性変化の存在する脈管外組織

への移行は高度であると述べてきた。すなわち、サルファ剤投与後扁桃についてサルファ剤の組織内濃度、組織内結晶出現の程度と炎症の程度との関係は表 2のごとくである。炎症が高度であれば組織内濃度ならびに、サルファ剤結晶出現の程度も高度であり、逆に、炎症の程度が軽度であれば組織内濃度ならびに結晶出現の程度も軽度である。

そこで、今回我々は家兎においてアルサス現象を惹起させ、局所循環系、特に毛細血管の変化を中心とする炎症組織において全身投与されたサルファ剤の組織内濃度と血中濃度の経時的推移を求めたのが図 1 のグラフのごとくであり、早期に血中ならびに組織内濃度とも最高となり、その値もほとんど変わらない。このことは血管壁の破綻、透過性の亢進などの現象により、血中のサルファ剤のほとんどが脈管外組織へ移行するためと考えられる。その後もなお血中サルファ剤は脈管外組織へ高濃度に移行するために、1~2 時間後にいたる迄は組織内でのサルファ剤蓄積が行われ、血中濃度を上まわる組織内濃度が得られるのであろう。このことは我々がサルファ剤の脈管外への移行は局所循環系の病変に基づいて行われているのだという考えを裏付けるものと言える。次に、4 時間後に血中濃度と組織内濃度が逆転し、その後 24 時間にいたる迄、そのまま殆んどパラレルな関係のまま減衰していくのであるが、このことは出血組織において出血に対する修復の機転が起り、血中より脈管外へのサルファ剤の移行が断たれ、さらに、局所に移行蓄積されたサルファ剤は逐次組織蛋白と結合し、フリーのサルファ剤とし

表 2

部位	上皮		腺窩		濾胞			濾胞結合組織		胚中心		結合組織		被膜		血管		囊腫形成	病変の程度	サルファ剤移行度 結晶/扁桃内濃度
	結合	細胞浸潤	貯溜物	拡張度	相癒合	崩壊	増大	増殖	増大	鬆疎化	増殖	境界不明	結合組織の増殖	瘢痕化	壁の変化	毛細血管の化	変			
1	-	±	-	-	±	-	-	-	+	-	-	+	±	-	-	±	+	-	軽度	軽度 / 4.98
2	±	+	+	-	±	+	±	+	±	+	+	+	+	-	-	±	+	-	軽度	軽度 / 8.13
3	±	+	+	±	+	+	+	±	-	+	+	-	+	-	+	+	±	±	中等度	中等度 / 23.28
4	+	+	+	-	+	±	+	±	+	+	±	+	+	+	-	+	+	+	中等度	中等度 / 27.84
5	++	+	+	+	+	+	+	++	++	±	++	+	+	+	++	++	-	-	高度	やや高度 / 37.41
6	-	+	+	+	±	++	++	+	+	±	++	+	+	+	-	+	+	-	やや高度	高度 / 44.28

て、定量で検出出来なくなるのではないかと考えられ、また逆に脈管外より血中への吸収が行われているのではないかと推測される。

次に、表1に示したごとく、血中より組織への移行率はサルファ剤投与後4時間にいたる迄は血中の80%以上が、特に1~2時間の間は100%以上の高濃度で組織へ移行し、24時間にいたるも、なお50%以上の組織への移行が得られ、炎症組織への高濃度の移行が認められた。このことはサルファ剤の組織内移行が細血管領域の急性炎症性循環障害により助長され、このように高濃度に移行したものであると考えるならば、感染症治療における薬物的効果に関して、その機転を裏付けるものではないだろうか。

なお扁桃においては、炎症性刺激による胚中枢の機能亢進により、血管漏出能が亢進するのでアルサス現象にみられるようなアレルギー性組織反応による血管障害に基因するだけでなく扁桃固有の病態生理学的機転が血中薬剤の組織内移行を持続的に、かつ、高度に促進するものと思われる。このことは、他部扁桃以外の組織における化膿性炎症に対する抗生剤、あるいはサルファ剤の効果が比較的緩慢なのに比べて、急性扁桃炎における抗生剤あるいは、サルファ剤の臨床的効果が、短時間にきわめて効果的に現われるという臨床的実験を裏付けるものではないだろうか。

〔質問〕 広戸（九大）： 1）惹起注射をしない部位のサルファ剤濃度を対照として検討したか。 2）表中の時間は惹起注射後の時間か。 3）大雑把に言えば、Arthus 現象惹起部位のサルファ剤濃度は血中濃度の

推移とほぼ同じと考えておいてよいか。

〔応答〕 辻（大阪医大）： 1）今回は対照をとっていない。 2）表中の時間は惹起注射後の時間である。 3）大雑把に言えばその通りで、Arthus 現象惹起部位のサルファ剤濃度と血中濃度の推移は30分後をピークとしてその後漸次減衰してゆく。ただし1~2時間の間においてはArthus 惹起部位のサルファ剤濃度が血中濃度を上廻っている。

〔質問〕 高須（名市大）： 1）組織内サルファ剤結晶の生成はサルファ剤の種類によつて差異があつたかどうか。 2）組織内結晶サルファ剤自体に活性があるかどうか。 3）結晶の生成と組織内 pH との関係はどうか。

〔応答〕 辻（大阪医大）： 1）試験管内において各種サルファ剤結晶の生成を行つたが顕微鏡下にてスルファジメトキシシンが極めて一定した結晶をつくり得るので組織内におけるサルファ剤結晶の生成はスルファジメトキシシンを用いた。 2）結晶生成の過程において、硝酸を使用するので蛋白と結合したサルファ剤は除去される。結晶となつたサルファ剤はフリーの形のサルファ剤と考えるので活性があると思われる。 3）今回は組織内 pH の測定はしていない。

〔質問〕 岩沢（札幌通信）： サルファ剤の組織内分布は結晶型で組織内の局在性、分布は観察されるか。

〔応答〕 辻（大阪医大）： 組織内においてサルファ剤を処理することによつて再結晶し得るので、結晶を指標として顕微鏡下でその概略的な局在性ならびに分布を推定しよう。ただし細胞レベルの局在性は観察し得ない。

各種抗生物質の吸収、臓器組織内移行 および排泄に関する基礎的研究

岩 沢 武 彦*

抗生物質の体内動態に関しては、生体内に薬物がとりこまれ薬効を現わす場合、その薬理学的性状により体内での吸収、代謝、分布、臓器組織内移行あるいは

排泄などの諸点にかなり相異がみられる。今回比較的最近開発された数種の抗生物質についてヒトおよび動物実験により前記の基礎的問題に関して検討を加えて

* 札幌通信病院耳鼻咽喉科