

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

みた。なお各検体の bioassay は、*Streptococcus hemolyticus* S-8 株を標示菌とする鳥居・川上氏の重層法もしくは *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を試験菌とする薄層カブ法により活性値の測定をおこなった。

Carbencillin (CB PC) は、broad spectrum の PC 剤として *Pseudomonas aeruginosa* を始めとするグラム陰性桿菌にも強い抗菌力を有するといわれる。CB PC 500 mg 筋注後の健康成人の血中濃度は、筋注30分後に 17.9 mcg/ml と急上昇がみられピークに達し、2時間後に 7.03 mcg/ml と減少し始め、さらに4時間後には 1.65 mcg/ml と著減し、筋注8時間後には 0.1 mcg/ml と痕跡程度となつた。なお慢性副鼻腔炎の血中濃度もほとんど同様な時間的消長傾向を示した。そのさいの CB PC の尿中排泄は、筋注6時間までにはほとんど尿中に排泄されており、8時間までの尿中回収率は57.2%となつた。また CB PC 5 g 静注後の血中濃度は、15分後に 224 mcg/ml と著しく高くピークに達し、30分後に 172 mcg/ml となり、1時間後には 115.3 mcg/ml と減少し始め、2時間後には 93.3 mcg/ml、4時間後には 62 mcg/ml と低く、静注6時間後には 22.7 mcg/ml と有効血中濃度を測定しえた。

Josamycin (JM) は、本邦産の macrolide 系に属する抗グラム陽性球菌性の抗生物質である。JM 800 mg 内服後の血中濃度は、1時間後に 1.7 mcg/ml と最高値となり、2時間後に 1.1 mcg/ml と減少し始め、4時間後に 0.4 mcg/ml と低く、内服6時間後に 0.04 mcg/ml と痕跡程度となつた。JM の尿中排泄は、4時間までにはほとんど尿中に排泄され、8時間までの尿中回収率は3.5%と少なかった。ラットに JM 40 mg/kg 筋注した場合、30分後に肺が 53.8 mcg/g ともつとも高く、ついで脾・腎・心・肝・血液 (0.9 mcg/ml) の順序となつた。JM 800 mg 内服2時間後の口蓋扁桃組織には 0.2 mcg/g、上顎洞粘膜組織に 0.5 mcg/g の移行活性値を測定しえた。JM の尿中排泄は、ほとんど4時間までには排泄され、8時間までの尿中回収率は3.5%の低率であつた。

Clindamycin (CLDM) は、Lincomycin の誘導体ですぐれた抗グラム陽性球菌性抗生物質である。CLDM 300 mg 内服後の血中濃度は、30分後に 1.86 mcg/ml となり、1時間後に 3.1 mcg/ml と最高値に達し、2時間後には 1.92 mcg/ml と減少し始め、4時間後には 1.24 mcg/ml、8時間後には 0.43

mcg/ml と低くなつたが、なお内服12時間後にも 0.3 mcg/ml の活性値がえられた。CLDM 300 mg 内服後の尿中排泄は、4~12時間までに多く排泄され、12時間までの尿中回収率は15.6%と少なかった。ラットに CLDM 20mg/kg 筋注30分後では、肺が 22.2 mcg/g ともつとも高く、ついで脾・肝・腎・心および血液 (2.9 mcg/ml) の順であつた。内服2時間後の口蓋扁桃には、5.1 mcg/g、下鼻甲介粘膜に 3.5 mcg/g、また上顎洞粘膜には 2.3 mcg/g の組織内活性値がえられた。

Lividomycin (LVDM) は、本邦産の aminoglycoside 系抗生物質で *Pseudomonas aeruginosa* にも抗菌力を有する。LVDM 500 mg 筋注後の血中濃度は、30分後に 19.7 mcg/ml となり、1時間後に 30.7 mcg/ml と急上昇がみられピークに達し、4時間後に 14.7 mcg/ml と低く、筋注6時間後に 9.8 mcg/ml と有効血中濃度が残存していた。家兔に LVDM 25 mg/kg 筋注した場合の各臓器内濃度は、1時間後に腎 (65 mcg/g) がもつとも高く、ついで肺・脾・腸・胃・外耳道・気管・舌・心・食道などの順であつた。LVDM 500 mg 筋注1時間後の口蓋扁桃には、4.5 mcg/g、また上顎洞粘膜には 2.9 mcg/ml の移行がみとめられた。

3',4'-Dideoxykanamycin B (DKB) は、Kanamycin B から誘導合成された new Kanamycin といわれ耐性ブドウ球菌や緑膿菌にも強力な抗菌力を発揮する新しい Aminoglycoside 系の抗生物質である。DKB 100 mg 筋注後の血中濃度は、30分後に 16 mcg/ml と最高値に達し、1時間後に 11 mcg/ml と減少し始め、2時間後に 7 mcg/ml となり、4時間後に 5.6 mcg/ml、6時間に 4.1 mcg/ml と低く、筋注8時間後にも 1.7 mcg/ml と血中活性値の残存がみられ、かつ慢性副鼻腔炎の場合もほとんど同様な時間的推移がみられた。

DKB 100 mg 筋注1時間後に手術時に摘出した口蓋扁桃では、0.4 mcg/g の組織内活性値がえられ、また上顎洞粘膜に 0.4 mcg/g の組織内移行がみとめられた。*Bacillus subtilis* 培養後の培地上に両組織片を載せ、24時間培養後に組織片周縁に菌発育阻止帯の形成像を biophotography で観察しえた。

Cefazoline (CEZ) は、本邦産の Cephalosporin C 系の耐性ブドウ球菌、グラム陰性菌にも強い抗菌力を示す broad spectrum の抗生物質である。

CEZ 500 mg 筋注後の血中濃度の推移は、30分後

に 11.9 mcg/ml と比較的高く、1 時間後に 13.5 mcg/ml とピークに達し、2 時間後には 8.6 mcg/ml と減少傾向がみられ、6 時間後には 1.5 mcg/ml と低く、筋注 8 時間後には 0.4 mcg/ml と著しく消失した。CEZ 250 mg 筋注の場合、500 mg 筋注の約 1/2 程度の濃度であった。なお急性腺窩性扁桃炎症例では、初回 CEZ 1 g 筋注 30 分後に 30 mcg/ml と高値でピークとなり、1 時間後に 19 mcg/ml、4 時間後に 10.5 mcg/ml と減少したが、8 時間後に再度 CEZ 500 mg 筋注 2 時間後に 18 mcg/ml と血中濃度の再上昇がみとめられた。CEZ 500 mg 筋注 1 時間後に摘出したヒト口蓋扁桃は、7.1 mcg/g の活性値がえられ、また咽頭扁桃に 6 mcg/g、上顎洞粘膜には 3.3 mcg/g の組織内移行がみとめられた。CEZ 500 mg 筋注後の尿中排泄は、6 時間までのうちにほとんど排泄され、8 時間までの尿中回収率は 98.4% の高率であった。

生体内における抗生物質のとりこみの度合は、使用薬剤の性状の相異・投与方法・年齢・食事・腎・肝・腸管機能・その他の諸因子の影響により差異が生じてくる。

今回実験に供した CB PC、LVDM、DKB および CEZ は、いずれも注射剤で吸収が速かであり生体内で代謝されることなく、30 分から 1 時間以内にピークに達し高い有効血中濃度がえられるが、しかし、腎排泄機能などの影響も受け易く、4 時間から 6 時間後には血中からの消失はまぬがれない。CBPC 5 g 静注の比較的大量投与の場合では、きわめて短時間でピークとなり著しく高い血中濃度に達するので起炎菌が CB PC に感受性を示す場合、重症感染症に対しては適当な治療法といえるが、わが科領域ではその適応範囲は比較的狭いといつてよからう。他方経口剤は、とうぜん注射剤に比べ、腸管から吸収されるためピークに達する時間も遅く、しかも腸管壁での酵素作用と生体内での代謝を受け易い。JM は、門脈血を介して肺に多くとりこまれ、血中への流入が少なく活性値が低くなる傾向にあるが、CLDM はきわめて腸管からの吸収

が良好であり、比較的短時間のうちに有効血中濃度がえられることは強い抗菌力とともに興味深い。

動物実験での臓器組織内移行については、ラットで JM、CLDM 筋注の場合、血液に比べ肺内濃度が著しく高いのが特徴であり、下気道感染症に対してはきわめて有効であるが、脾・肝・腎・心などの各臓器組織への移行が少ない。しかし LVDM 筋注家兎では、他の aminoglucoside 系と同様に腎内濃度をもつとも高く、肺・脾・外耳道・気管・舌・食道などにもかなり移行する。また手術例のヒト口蓋扁桃・咽頭扁桃および上顎洞粘膜組織では、JM、DKB の組織内活性値は低かつたが、しかし、CLDM、LVDM および CEZ はかなり組織内移行の良好な薬剤であり、とくに口蓋扁桃・咽頭扁桃・上顎洞粘膜組織の順で移行率が高く、各薬剤の臓器集中性の特異さがうかがえた。

各薬剤の尿中排泄に関しては、各薬剤の現わす特性により体外排泄の経路が相異しており、CB PC、CEZ などはほとんどが 4 時間ないし 6 時間以内に高率に腎から尿中に排泄され、JM、CLDM などはむしろ尿中回収率はきわめて低く、ほとんどが胆汁中に排泄される傾向がみとめられる。

〔質問〕高須（名市大）：組織内濃度の成績で抗生剤によりかなり差異のあるのは如何ように解釈したらよいか。

〔応答〕岩沢（札幌通信）：組織移行濃度は、抗生物質の各系統、種類別の性格、性状によりことなるようであるし、たとえば JM は肺・脾などに血清より高く移行するし、LVDM、DKB などのアミノ配糖体系では腎に高値を示すようである。

〔質問〕小宮山（九大）：血清は薬剤の細菌への作用に対し、いかなる働きをしているか。

〔応答〕岩沢（札幌通信）：血清濃度測定の目的は、現在抗生物質の生体内へのとり込み、すなわち薬剤の吸収のめやすとすべきである。生体内における血清の防禦機構については他に問題があるようである。