

表10 Laboratory findings

Case	Diagnosis		RBC*	Hb**	WBC	Ht***	GOT	GPT	Na****	K****	Cl****	Urea N****
10	Tonsillitis acuta	before	385	12.5	7400	36.0	11	3	141	4.2	106	16
		after	425	12.8	4800	37.0	13	4	141	4.0	103	10
11	Tonsillitis acuta	before	480	14.0	14600	43.0	15	9	141	4.0	103	11
		after	475	13.6	6500	40.0	22	17	143	4.7	102	12
14	Retroauricular abscess	before	500	14.1	6400	40.0	11	5	142	3.8	100	12
		after	460	13.3	7200	40.0	16	11	142	4.2	104	14
15	Retroauricular abscess	before	500	15.0	9600	45.0	18	11	142	3.8	101	12
		after	520	15.3	9600	46.0	42	32	140	4.1	103	12
19	Acute exacerbation of chronic otitis media	before	465	10.6	6000	31.0	20	20	140	4.2	104	10
		after	500	11.1	6800	34.0	33	30	137	4.2	104	9

\* ( $\times 10^4$ )    \*\* (g/dl)    \*\*\* (%)    \*\*\*\* (mEq/L)    \*\*\*\*\* (mg/dl)

〔質問〕高須(名市大): 肝機能の変動は推計学的に有意なのかどうか御教示下さい。

〔応答〕真柄(弘前大): GOTは20から33, 18から42, GPTは11から32と上昇しており, その後は外来患者であるため追求できなかったので何とも言えない。

〔追加〕岩沢(札幌通信): 只今の発表の肝機能(GOT, GPT)の成績では正常域値内の変動であるように思われる。

〔追加〕馬場(名市大): ホスホマイシン開発の研究会でも肝機能への影響が一部で問題になったが, 詳しく調査したところではあまり問題なさそうであるとの結論であった。しかし今後もこの点に一応注意を払

って使用することが必要ではなかろうか。

〔質問〕武田(大阪医大): 本研究会では会の性格上抗生剤単独の効果についてのみ論ぜられることが多いが, その効果については起炎菌の問題について host 側の条件が問題にされると同じく, 薬剤効果についても host 側の条件を側面的に変えるような例えば corticosteroid のようなものとの併用効果ということについても検討されるべきと考える。演者の場合, 細網肉腫症例について無効であった由であるが, その症例に steroid を併用されたかどうかうかがいたい。またその場合の効果はどうであったか。

〔応答〕真柄(弘前大): この症例にステロイドを投与したところ2日後に平熱になった。

## EM坐薬(125 mg)の血中濃度ならびに口蓋扁桃組織内濃度

本 堂 潤 • 馬 場 駿 吉  
和 田 健 二 • 波 多 野 努\*

新しい抗生物質の開発にはまつたく眼を見張らせる勢いがあり, 次々に我々の前に登場して, 選択に迷う

現状にあると思われる。かかる状況においては, 副鼻腔炎あるいは扁桃炎に対する化学療法上, 上顎洞粘膜

\* 名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

ならびに口蓋扁桃組織への移行の良好なもので、かつ起炎菌とみなされるものの MIC が低い薬剤を選択することが重要であると考えて、ここ数年一貫して上顎洞粘膜ならびに口蓋扁桃組織への抗生剤の移行について検討を続けてきた。その一部は第3回耳鼻咽喉科感染症研究会で報告したが、今回は「耳鼻咽喉科領域感染症における薬剤投与方法の検討」というテーマに従って「EM坐薬(125mg)の血中濃度ならびに口蓋扁桃組織濃度」について検討したので報告する。

昨今の大腿四頭筋拘縮症の問題は、そのような事態の起ることを予測することもできず、患児の感染症治療にのみ専心してきた我々にとつて、注射する部位が大腿と臀部の違いはあるとしても1つの大きな警鐘であることには変りはないと思われる。聞くところでは腎筋でも同じような変化が起り得るとされている。かかる状況で患児に服薬を拒否されたりすると、「注射は射ちたくない」「薬は服んでくれない」ということでは感染症治療に関してはまったくお手あげの状態に追い込まれる。

そこで、それに代るべきものとして Abott 社の好意で分与を受けた Erythrocin 坐薬(125mg)を検討してみたわけである。この坐薬は白色の肛門坐薬で基剤は植物性の油脂(大部分 triglyceride)と少量の wax から成り、融点 35~36.5°C で、クロロホル

ム、エチルエーテルには容易に溶けるが水には難溶である。

これを口蓋扁桃全摘除術施行予定の6才から12才までの患児8名に対し、術前2時間に2個(=250mg)を直腸内に1回投与して、術直後に採血して得た血液の血中濃度とあわせて摘出扁桃の組織内濃度を測定した。測定の方法は *B. subtilis* ATCC-6633 を被検菌とする寒天平板 cup 法で、使用寒天は Difco 普通寒天、組織抽出ならびに標準曲線作成のための原末の希釈には pH 7.4, 0.1 M phosphate buffer を用いた(表1)。このようにして測定して得られた成績を表2に示す。8例の平均値は血清中濃度 0.37 mcg/ml, 扁桃組織内濃度 0.78 mcg/g であった。以上我々が検討して得た成績であるが、この値の吟味として次のことを当つてみる必要があるのではないかと考えた。

その1は内服で投与した場合と比較してどうかという問題で、このため内服投与した場合の血清中濃度ならびに口蓋扁桃内濃度を測定してみた。Erythrocin cap. (100 mg) を 3 cap. (=300 mg) 術前2時間に服用させて得た成績を表3に示した。血清中濃度4例の平均は 0.33 mcg/ml であり、扁桃組織内濃度のうち測定できたものの3例平均は 0.64 mcg/g であった。

表1 Distribution of EM suppository to the oto-rhino-laryngological field (children)

method: agar plate cup method
test organism: <i>B. subtilis</i> ATCC-6633 (ca. $5 \times 10^4$ cells/ml)
buffer: pH 7.4, 0.1 M phosphate buffer
diffusion: 4°C 24 hr.
incubation: 37°C 16 hr.

表2 Tissue level and serum level of EM suppository in children  
2 hr. after administration *per ani*

name	age	sex	dose mg	serum mcg/ml	tonsil mcg/g
1) K. W.	8	♂	250	0.3	0.72
2) H. Y.	12	♂	"	0.23	0.69
3) M. M.	10	♂	"	0.6	0.69
4) S. S.	10	♀	"	0.3	0.84
5) H. K.	6	♂	"	0.3	0.9
6) T. S.	9	♂	"	0.32	0.9
7) M. K.	7	♂	"	0.4	0.9
8) M. Y.	9	♂	"	0.5	0.6

これを先の値と比較してみると、直腸内投与のときに得られた値とそんなに違わないばかりかむしろ直腸内投与のときの方がよい値が得られていることが分ると思う。

その2は MIC との関係で、血清中ならびに扁桃組織内の EM の濃度はどうなのかという点で、我々の教室保存の病巣分離株 (101 株) に対する EM の MIC を表 4 に示してみる。ここに得られた数値は Fosfomycin の MIC を求めたときにとつた菌接種ブイヨン 1000 倍希釈法によつているため従来の MIC 値より幾分良好な値となつているようではあるが、多くの施設での意見では今後は MIC 測定の方法がこういうものになる側向が強いようであり、値も従来の方法によつて得られたものとそんなに違うものではないとされている。そこで、急性感染症と関係が深いと看做される *Staph. aur.* 31 株についてみると  $\leq 0.19$

mcg/ml のものが 19 株あり、約 2/3 のものが先に得られた組織濃度で治療の目的を果せそうだと見える。

その3は坐薬の場合も内服のときと同じように血中濃度の peak を投与後 2 時間としてよいかどうかという点と、dose response が期待できるかどうかという点である。これらについては検討していないので我々は意見を持たない。なお我々が 2 時間値で測定したのは内服したときのもとの成績を比較するとき都合がよいと考えてのことである。これらの点について青河<sup>1)</sup>らは成人婦人 5 例の 250 mg 挿入の平均値として 1~2 時間値を  $0.3 \pm 0.077$  mcg/ml,  $0.24 \pm 0.077$  mcg/ml とし、4 時間値を  $0.45 \pm 0.077$  mcg/ml と報告しており、Abott 社のデーターでは小児 10 例の 125 mg 挿入の平均では 1 時間値が peak でその値は 1.76 mcg/ml と示されている。従つて、これらの点については更に検討を要すものと考えている。

表 3 Tissue level and serum level of EM cap. in children after 2 hr. administration per os

name	age	sex	dose mg	serum mcg/ml	tonsil mcg/g
1) S.M.	12	♀	300	0.58	0.96
2) Y.N.	6	♂	"	0.44	0.49
3) T.A.	8	♂	"	0.16	—
4) Y.N.	7	♂	"	0.16	0.49

表 4 MIC of EM with 101 st. isolated from oto-rhino-laryngological field. (mcg/ml)

	$\leq 0.19$	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
<i>Staph. aur.</i> FDA 209 P	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>E. coli</i> NIH-JC 2	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM-1095	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
<i>Proteus vulgaris</i> MB-838	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—
<i>Staph. aur.</i>	19	—	—	—	1	—	—	—	—	11
<i>Staph. epid.</i>	14	—	—	—	—	—	—	—	1	5
<i>Pseudomonas</i> species	—	—	—	1	—	—	—	—	3	17
<i>Proteus</i> species	—	—	—	—	—	—	—	6	—	9
<i>Providencia</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—
<i>E. coli</i>	—	—	—	—	—	—	—	2	2	—
<i>Klebsiella</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2
<i>Citrobacter</i>	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—

以上昨今の大腿四頭筋拘縮症の問題をみると、我々は内服とか注射といった従来の方法に加えて直腸内投与の方法も真剣に考えてみる時期にきていると考える。

なお稿を終るにあたって資料提供に便宜をはかってくださった Abott 社橋本一樹氏に厚く御礼を申しあげます。

#### 文 献

- 1) 青河寛次他：抗生物質の経直腸投与に関する研究。  
*Chemotherapy* 18 (6)：917-921, 1970.

〔質問〕栗田口（弘前大）：坐薬挿入時の問題点、挿入したものが十分に吸収されるかどうかの点につきお伺いしたい。

〔応答〕本堂（名市大）：肛門へ挿入することへの抵抗はあると思われるが、解熱剤などで肛門内に挿入して使用するものが比較的ひろく用いられているので慣れれば使用される機会も多くなるのではないかと考える。挿入直後に排便があれば吸収は期待出来ないが、それに気をつければ充分吸収されるものと考えているし、発表したごとく、血中濃度ならびに組織内濃度が証明されたことに意をつよくしている。

〔質問〕杉山（大阪市大）：坐薬で投与の場合、投与後2時間で測定されていますが、その根拠は経口投与で2時間後に peak が来るからか。

〔応答〕本堂（名市大）：経口投与時の最高血中濃度を示す時間は2時間後とする報告が多く、それを参考にした。

## Fosfomycin, Doxycycline および Cephadrine の静脈投与による基礎的ならびに臨床的検討

三辺武右衛門・村上 温子・小林 恵子\*

徐 慶一郎・稲 福 栄\*\*

Fosfomycin (FOM と略記) は細菌細胞壁合成の初期段階を阻害する広域性のスペクトルを有している。FOM-Na は水に可溶で静注によつて投与される。Doxycycline (DOTC) は Methacycline から化学的に誘導された抗生物質で、TC に比し抗菌力が強く組織移行度も高く、血中濃度が比較的長時間維持される特長を有している。また Cephadrine (CED) はセファロスポリン系の抗生物質で広域性の抗菌スペクトルを有し、その作用は殺菌的である。

われわれは FOM-Na, DOTC および CED の3抗生物質を静注投与により臨床に応用し、また若干の基礎的検討を行ったので、これらの成績について報告する。

### 1. Fosfomycin

血中濃度および組織内濃度 FOM-Na の体液内濃度

の測定には、Nutrient Agar (Difco) を使用し、検定菌には *Proteus sp.* (MB 838) を用い、カップ法によつて測定した (治療体液内濃度測定小委員会法)。FOM-Na 1g 静注後の血中濃度の平均値 (成人3人) は15分 141.0 $\mu$ g/ml, 30分 97.0 $\mu$ g/ml, 1時間 50.5 $\mu$ g/ml, 3時間 11.5 $\mu$ g/ml, 6時間 2.0 $\mu$ g/ml であつた。また2g 静注後の血中濃度の平均値 (成人4人) は15分 194.2 $\mu$ g/ml, 30分 128.5 $\mu$ g/ml, 1時間 74.9 $\mu$ g/ml, 3時間 36.8 $\mu$ g/ml, 6時間 9.7 $\mu$ g/ml であつた。

口蓋扁桃組織濃度：6才の男児に1g 静注30分後の口蓋扁桃および血中濃度はそれぞれ 45.2 $\mu$ g/ml, 105.0 $\mu$ g/ml であつた。また成人2名において2g 静注30分後の口蓋扁桃濃度と血中濃度は、それぞれ 42.5 $\mu$ g/ml, 83.5 $\mu$ g/ml であつた。上顎洞粘膜組織

\* 関東通信病院耳鼻科

\*\* " 微生物検査科