

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ラムを有している。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ラムを有し、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（化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

表1 Concentration of Fosfomycin-Natrium in Serum and Tissues  
(Half hour after i. v. administration)

Case	Age	Sex	Dose g	Serum level h	$\mu\text{g/ml}$	Tissue level $\mu\text{g/ml}$	
						palatine tonsilla	max. membrane
1 H. Y.	22	F	2	1/2	63.0	35.1	
2 M. K.	29	M	2		104.0	46.2	
3 K. T.	6 (25 kg)	M	1		105.0	45.2	
4 S. N.	26	M	1		86.0		28.1
			2		147.0		49.9
5 H. S.	27	M	2		178.0		92.8
6 M. G.	24	F	2		108.0		68.1

濃度：本剤1g静注30分後の洞粘膜濃度および血中濃度は28.1  $\mu\text{g/ml}$ , 86.0  $\mu\text{g/ml}$  で2g静注後30分の洞粘膜濃度の平均値(成人3人)と血中濃度の平均値はそれぞれ70.3  $\mu\text{g/ml}$ , 144.3  $\mu\text{g/ml}$  であつた(表1)。

臨床成績：成人においては本剤1日量1~3gの静注または点滴静注を行い、治療経過を観察した。耳鼻咽喉感染症11例(急性化膿性中耳炎4例, 慢性中耳炎1例, 副鼻腔炎1例, 腺窩性扁桃炎3例, 頸部淋巴腺炎1例)について治療を行い、著効7例, 有効3例, 無効1例の成績を得た。本剤の投与によつて血液・肝・腎などに副作用はみられなかつた。

## 2. Doxycycline (DOTC)

抗菌力DOTCの黄色ブドウ菌209P株に対する増殖阻止作用をBiophotometerにて記録した。本剤100mgを5%ブドウ糖20ccに溶解して静注し、採取した血清を10倍に稀釈し、菌は $10^5$ に相当するものを使用した。静注後30分, 1時間, 2時間の血清では、それぞれ10時間以上菌の増殖を抑制し、4時間後の血清では6時間, 6時間後の血清では4時間菌の増殖を抑制した。

血中濃度：DOTC静注後の血中濃度を測定した。(Bacill. micoides ATCC 11778株, 薄層カップ法)

DOTC 100mg静注した血中濃度の平均値(成人3人)は30分3.0  $\mu\text{g/ml}$ , 1時間2.2  $\mu\text{g/ml}$ , 2時間1.2  $\mu\text{g/ml}$ , 4時間0.8  $\mu\text{g/ml}$ , 6時間0.5  $\mu\text{g/ml}$  であつた。同様にDOTC 200mg静注した血中濃度の平均値はそれぞれ5.6, 3.6, 2.9, 1.2, 1.0  $\mu\text{g/ml}$  であつた。

組織濃度：成人3人についてDOTC 100mg静注1時間後の血清および扁桃組織濃度の平均値は、それぞれ2.4, 1.0  $\mu\text{g/ml}$  であつた。また成人2人について本剤200mg静注後の血清および扁桃の濃度の平均値は、それぞれ3.6, 1.6  $\mu\text{g/ml}$  であつた。また成人2人について、本剤100mg静注1時間後の血清および上顎洞粘膜濃度の平均値は、それぞれ2.6, 1.2  $\mu\text{g/ml}$  であつた(表2)。

臨床成績：成人においては、初日DOTC 200mgを5%ブドウ糖液40mlに溶解し、その後は毎日100mgを20mlのブドウ糖液に溶解して徐々に静注した。DOTCの静注投与によつて治療した症例は、22例(化膿性中耳炎11例, 副鼻腔炎3例, 鼻癆2例, 腺窩性扁桃炎3例, 扁桃周囲炎1例, 喉頭蓋蜂窠織炎1例, 頸部淋巴腺炎1例)で、著効14例, 有効5例, 無効1例で、発疹のため投与を中止した症例が1例にみられたが、そのほかには副作用はみられなかつた。

## 3. Cephadrine

耳鼻感染症から分離した黄色ブドウ菌20株のCEDに対する感受性のピークは3.12  $\mu\text{g/ml}$  にみられた。

血中濃度：その測定には枯草菌ATCC 6633を検定菌とし、薄層カップ法により行つた。CED 500mg静注後の血中濃度は15分32  $\mu\text{g/ml}$ , 30分10.5  $\mu\text{g/ml}$ , 1時間6.3  $\mu\text{g/ml}$ , 2時間3.5  $\mu\text{g/ml}$ , 4時間1.8  $\mu\text{g/ml}$  で、そのピークは15分後にみられた。

組織濃度：CED 500mg静注1時間後の血中濃度と口蓋扁桃組織濃度の平均値(成人3人)はそれぞれ7.3  $\mu\text{g/ml}$ , 2.0  $\mu\text{g/ml}$  であつた。また成人2例について同様に静注1時間後の血中濃度と上顎洞粘膜の

表2 Concentration of Doxycycline in Serum and Tissues  
(One hour after i. v. injection)

Case	Age	Sex	Dose mg	Serum level $\mu\text{g/ml}$	Tissue level $\mu\text{g/ml}$	
					palatine tonsilla	max. membrane
1 K. T.	25	F	100	3.2	1.6	
2 S. F.	23	M	100	2.3	0.9	
3 K. N.	20	M	100	1.6	0.6	
4 O. A.	25	F	100	2.6	1.0	
				Average 2.4	1.0	
5 S. K.	22	F	200	4.0	1.8	
6 F. K.	20	M	200	3.2	1.4	
				Average 3.6	1.6	
7 S. G.	28	M	100	3.0		1.3
8 Y. G.	22	F	100	2.3		1.1
				Average 2.6		1.2

濃度の平均値はそれぞれ  $6.6 \mu\text{g/ml}$ ,  $1.7 \mu\text{g/ml}$  であつた。

臨床成績： 成人においては1日量 CED0.5~2g を生食水 20~40 ml に溶解し、静注または点滴静注を行つた。治療症例は10例（慢性中耳炎2例、耳癬および面疔各々1例、腺窩性扁桃炎4例、口腔底蜂窠織炎1例、頸部蜂窠織炎1例）で、著効8例、有効1例、無効1例の成績であつた。特に副作用はみられなかつた。

要約： FOM-Na の静注では血中濃度も組織内濃度も高いことが認められた。これら3種類の抗生物質は化学的に異なるものであるが、静注投与によつてみるべき治療成績を収めた。静脈投与は緩徐に行う注意が必要であり、臨床的には静脈投与は重症症例に、また経口投与と併用して血中濃度を高め治療を促進する点から有意義と考えられる。

〔質問〕武田（大阪医大）： 薬剤濃度について serum level, tissue level という表現が演者の場合のみならずよく用いられるが、ことに扁桃の場合、扁桃の組織条件が炎症過程またはその程度の差異によりさらに胚中心よりの濾出機能をも含めて平均単一的ではないと考えられるので、安易に組織濃度として血中濃度と対比的に表現してよいか問題があると考えられる。演者はこの点に関してどのように考えておられるか。

〔応答〕三辺（関東通信）： 一般的には血液を十分に清拭した扁桃実質組織をホモジエナイズして測定している。

〔追加〕馬場（名市大）：（武田教授に）現在各施設で行われている方法は扁桃実質組織を 1g とり homogenize してその extract について測定する方法である。しかし今後さらに組織の各分画に対する抗生剤の分布状況までも検討することが必要と思われる。いずれにしても本研究会でそのような測定規準を検討することが必要である。

〔質問〕岩沢（札幌通信）： FOM の biassay には標準曲線作製の場合、純末は Na 塩かアンモニウム塩のいずれを測定に使用されたか。buffer 液は何をご使用か。その際の pH は。

〔応答〕三辺（関東通信）： Na 塩を使用した。本剤の血清濃度、組織濃度の測定は化学療法学会小委員会法によつている。

〔質問〕松川（市立川崎）： 新しい薬剤の臨床治験を行い、その結果を報告する場合、副作用ならびに治療効果判定は出来るだけ厳密に行うことが望ましい。当科領域の場合、各感染症の治療効果を客観的なデータで示すことが困難な場合が多い。多くの施設の臨床治験の成績を報告、比較検討する場合、従来は各施設が厳密に統一された判定規準で行っていないようなので、そのため成績がばらつく可能性がある。そのため当科領域の各種感染症に対する薬剤の効果判定規準を決定して、それをスタンダードとして各施設が治験を行い成績を発表。比較検討することが望ましいと考えられるか如何。

〔応答〕三辺（関東通信）： 私は投与6日以内に治癒したものを著効、治癒に6日以上投与を要したも

のや軽快したものを有効、無効の3段階に分けて行っている。馬場先生の意見は如何。

〔応答〕馬場（名市大）：本研究会内にも効果判定規準検討の小委員会を設置して検討したい。

〔質問〕粟田口（弘前大）：臨床上で静脈注射の適

応基準は如何ですか。

〔応答〕三辺（関東通信）：日常には静脈投与は重症患者、とくに経口不能の症例などに使用し、また治療の初期に経口投与と併用して血中濃度を高めるよう使用している。

## 耳真菌症 (Otomycosis) の新しい治療法について

小宮山 荘太郎・林 田 邦彦・広 戸 幾一郎\*

### 緒 言

Otomycosis は一般に外耳道糸状菌症と呼ばれているが、山下は外耳道の深部の浅在性真菌性疾患を総称すると述べている。治療法については古来より種々の薬剤が用いられて来た。日常臨床では昇汞アルコール・サルチル酸アルコールなどが用いられているが刺激が強く患者に疼痛や灼熱感を覚えさせる。特に鼓膜穿孔を伴っているときは薬剤が中耳腔に入り激痛を与える。このため山下は種々の薬剤を試験したのち、フェニール酢酸水銀を賞用している。実際私達も最近まで otomycosis の症例には、フェニール酢酸水銀を用い良好な成績を得ていた。しかるに最近では重金属による公害がクローズアップされるにおよび、この優秀な薬剤も製造および使用が制限されて来ている現状である。

そこで私達はフェニール酢酸水銀に代る治療法をさがしていたがほぼ満足すべき方法を考案したのでここに報告する。

### 治 療 方 法

G. MEDOFF らは1972年、rifampicin が高濃度では, histoplasma capulatum の yeast phase において、その成育およびRNA合成を阻止する作用をもつが、極くうすい濃度の amphotericin B がこの作用を potentiate することを発見した。この作用は実験してみると、chloramphenicol, tetracycline などの薬剤も同様に amphotericin B で potentiate されることが判明した。

私達はこの原理を応用し次のような otomycosis 治療方法を考案した。

使用薬剤 1) 10~50  $\mu\text{g/ml}$  の濃度の amphotericin B.

2) 0.5% chloramphenicol 点耳液 (三共KK).

1), 2) の薬剤溶液を等量に1日1~2回, 3~7日間耳浴療法を行う。amphotericin B は水溶液にすると非常に不安定なため使用直前に溶解しなくてはならない。そこで実際の治療では、耳用綿棒に附着する程度の amphotericin B を5ml の蒸留水に溶解することとしている。

### 症 例

この治療法を行つたのは5症例であるが、すべて完治している。そのうち代表的1症例をここにあげる。

症例 35才男 医師

主訴：両耳搔痒感・耳痛

診断：Otomycosis

現病歴：初診の約6カ月前より両耳搔痒感を生じ、耳かきやピンで搔いていたが、耳垢が非常に多かつた。その後時に耳痛を覚え耳漏をみるようになり、某耳鼻科で外耳炎と診断され約3カ月間治療を受けたが症状は改善せず次第に頭重感を訴えるようになった。

現症：初診時両外耳道は厚い痂皮でおおわれ外耳道および鼓膜は発赤していた。分泌物を細菌同定検査に提出し真菌が証明された。この真菌に対し次のような検査を行つた。chloramphenicol および bleomy-

\* 九州大学医学部耳鼻咽喉科学教室