

## 抗生剤の組織内局在性に関する検討

武田 一雄 • 中村 文昭  
安藤 千里 • 石井 宏典\*

### 緒 言

感染症の治療に際し、各種の化学療法剤が使用されているが、一般に化学療法剤の作用機序に関しては、抗菌力など原因菌に対する作用のほか、生体内における動態が重要と考えられ、とくに化学療法剤の治療効果という面からは、全身的に投与された薬剤の局所濃度ならびに局所分布が重要な要因をなすものであり、感染症の治療には常に重要視される場所である。かかる意味において、われわれはこれまでにサルファ剤の局在性について、ヒト扁桃、さらには正常家兎臓器ならびに炎症組織について検討してきた。

その結果、投与されたサルファ剤は末梢血を介して組織内へ移行するが、炎症を有しない正常組織へは移行せず、血流を介して腎より排泄される。したがって、正常組織内濃度といわれているものは、その多くが残留血液中の濃度ではないかと主張してきた。

一方炎症組織については、炎症が強ければ強いほど脈管外組織に移行する所見が観察されることから、炎症に伴う脈管系の病態に起因するものと考えられる。辻およびわれわれは、サルファ剤を臓器内で結晶化して、その局所分布を観察してきたが、この検索方法では細胞レベルでの検索は不可能なため、今回は抗生物質に抗原性の認められることを利用して抗体を作製し、蛍光抗体法を用いて抗生物質の臓器内局在性について検討し、いささかの知見を得たので報告する。

### 実験方法

1) 抗ペニシリン抗体の作製：正常家兎にペニシリンGをアジュバントと共に頻回、長期間にわたり筋注して、ペニシリンGに対する抗体を作製した。

2) 抗体の検索：(i) 間接血球凝集抑制反応で抗体価の上昇を確認した。(ii) 抗体の作られていることならびに、ペニシリンに対する抗体であることを証明するため、スライドガラス上で、④ ペニシリン、⑤ ペニシリン+抗ペニシリン血清、⑥ ペニシリン+抗

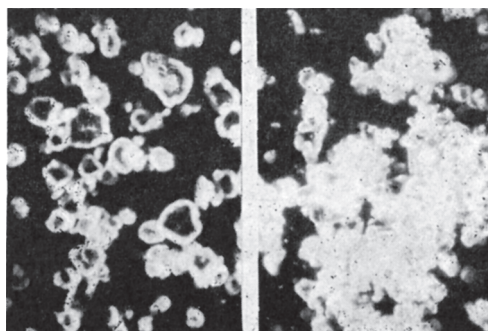


図 1

家兎  $\gamma$ -gl. ラベル血清、④ ペニシリン+抗ペニシリン血清+抗家兎  $\gamma$ -gl. ラベル血清の組合せを作り蛍光顕微鏡にて観察した(図1)。ペニシリンのみのもの(図1左)は、結晶周辺部のみ屈折による蛍光を発生しているが、④の組合せでは(図1右)、結晶が小さく、しかも凝集し、全体に蛍光を発生し、ペニシリンのみのものとはまったく異っており、これらのことから、作製した抗体はペニシリンに対する抗体であることを確認した。

3) 検索対象臓器ならびに臓器内検索方法：モルモットにペニシリンGを筋注し、約3時間後、肺・肝・腎を採取し、直ちに凍結法にて切片を作り、これに前記抗体を注加して蛍光抗体法の手技に従って観察した。なお対照としてはペニシリン非注射群モルモットの臓器を用いて同様の方法により検索した。

結果：対照肺では血管周囲、肺胞中隔などに自家蛍光を発生し、実験肺との鑑別が困難ではあるが、詳細に観察すると実験肺では、血管周囲のリンパ管、あるいは毛細血管内に強い蛍光を認めるところがある(図2)。

実験群の腎では細尿管内に著明な蛍光が見られるが(図3左)、今回の実験では糸球体内に蛍光を発生するのはほとんどない。しかしまれに(図3右)のごとく糸球体と考えられる部分に蛍光を発生するところがある。

\* 大阪医科大学耳鼻咽喉科教室

実験群肝では肝細胞索間に強い螢光が見られる(図4)。なお对照肝、腎ではまったく螢光は認めない。

### 考 按

人体においてペニシリン投与時にショックを主体とする臨床症状を呈することは早くから認められており、その抗原性についても多くの研究があるが、なかでも A. JOSEPHSON は家兎にペニシリンをアジュバントと共に注射し、家兎にペニシリンに対する抗体の作られることを報告している。

この事実に着目して、われわれは前述の操作により抗ペニシリン血清を作り、螢光抗体法の手技を用いて、ペニシリンの臓器内局在性を検討し、その結果正常組織におけるペニシリンの局在性は、血管内ならびに隣接するリンパ管内などにあると考えられる。腎に見られる結果はペニシリン投与後の経過時間、あるいは吸収、排泄などに深い関係があると思われる。これらの変化はサルファ剤における結果とまったく同様であり、正常組織においては、抗生物質も血管内を循環し、腎より排泄されるのみで、細胞内への取り込みならびに細胞間への流出はないのではないかと推察される。

以上の事実から、現在広くいわれている抗生物質の組織内濃度の測定値は、血管内およびリンパ管内のものを含めたものであり、さらには単位組織容積当りの脈管系分布の多少が、いわゆる組織内濃度の値を左右すると考えられる。

今回は抗生物質のうちペニシリンの正常臓器内局在性についてその一端を報告したが、今後はこれを基礎として、ペニシリン以外の抗生物質と抗生物質投与後の時間的推移、炎症組織における局在性、さらには血管系の機能的変調をきたす疾患などについても、その局在性を検討する予定である。

〔質問〕岩沢(札幌通信): 1) PC-Gでの抗体価測定の時間は? 2) 局所組織内での抗菌活性化との関係はどうか。3) 螢光分布の状態と関連して血中濃度および組織内濃度は測定されたか。

〔応答〕石井(大阪医大): 1) 抗体作製にはきわめて長期間を必要とするので、その経過中に適宜抗体価の測定を行つている。2) モルモットにPCを筋注してから約3時間後における状態を検討した。3) 今回は血中濃度の測定は行っていない。

〔応答〕武田(大阪医大): 今回の発表は今後の実験の基礎実験であつて、抗菌活性については検討して

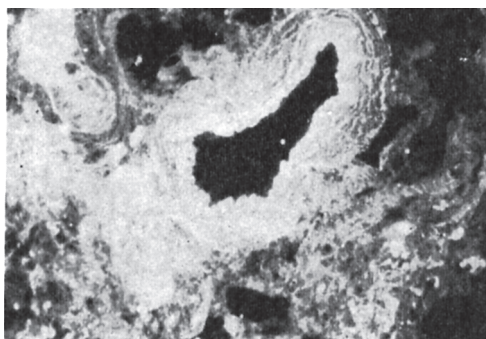


図 2

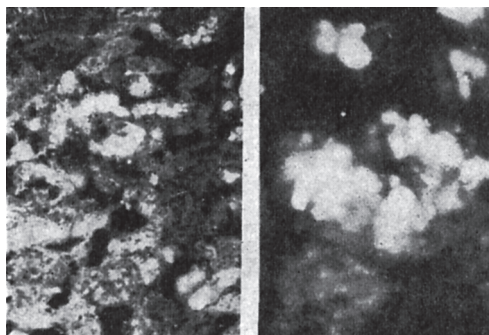


図 3

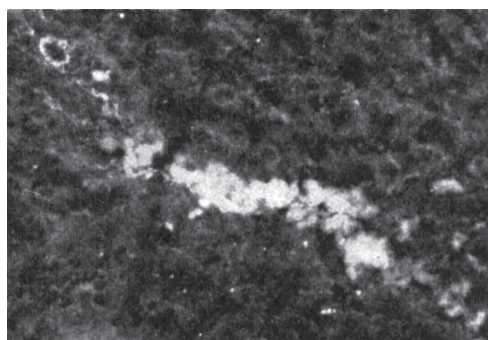


図 4

いないが、組織内分布したPCの抗菌活性については将来、細菌感染組織について時間的に細菌の消長との関連を観察することにより間接的ながら検討する予定である。

〔質問〕馬場(名市大): PC-G その他抗生物質はcarrierを結合しないと抗原性をもたぬとされているが、この実験で産生された抗体はどのような機序で出来たものと考えられるか。2) その抗体はどのような免疫グロブリンに属するものであつたか。

〔応答〕石井（大阪医大）：PCのみでは抗体価の上昇は恐らく無理であろうと考え、アジュバントを共

に用いて筋注した。2）抗体は多分 IgG 分画に存在すると思われるが、今回は検索していない。

## 慢性中耳炎の細菌叢

### 上咽頭の細菌叢との関係について

杉田 麟也 ・ 河村 正三  
市川 銀一郎 ・ 後藤 重雄\*

#### 緒 言

慢性化膿性中耳炎のうち、中・下鼓室型といわれるものは、鼻・副鼻腔および上咽頭炎などとの関係が深く、中耳のみならず上気道の治療をも併用することが好ましいと考えられている。

このように、中耳腔と上気道の関係が重視されているが、両者の間には細菌学的にどの程度関係があるの

であろうか。われわれは、この度、慢性中耳炎患者における耳漏と上咽頭との細菌叢について若干の知見を得たので報告する。

#### 対象ならびに方法

92例の慢性化膿性中耳炎で、初診時、経外耳道的に滅菌綿棒で耳漏を、また上咽頭からは、経口腔的に、綿棒の先端を約45°曲げ耳管附近から菌を採取した。

細菌の培養、同定、化学療法剤感受性検査は当院中央検査室にて実施した。使用培地は、BTB, BA, Chocolate, phenylethyl, Liver Veal, GAM, TGC, GAM 半流動培地で、48時間まで培養した。

#### 結 果

耳および上咽頭から検出された菌の特徴は次のごとくである。すなわち、①黄色色および表皮ブドウ球菌は耳漏および上咽頭からよく検出される。②緑膿菌、プロテウス菌、プロピオンシヤは耳漏からの検出率に比べ上咽頭からのそれはかなり低い。③ヘモフィルス属は中耳腔からはほとんど検出されないが、上咽頭から多量に検出される。

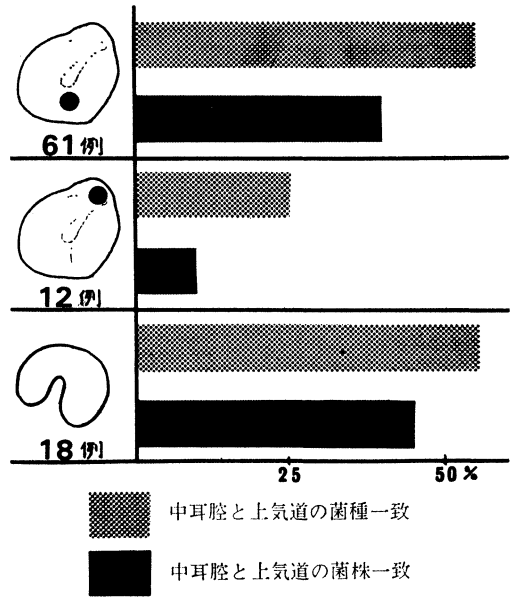


図 1

鼓膜穿孔部位により、図の上段から緊張部型、弛緩部型、術後再感染型に分類し、中耳腔と上気道の菌の関係を示した。緊張部型と術後再感染型で菌の一致が多く、上気道の影響を強くうけていることがわかる。

このような傾向をもとにして、同一症例で中耳腔と上咽頭から検出される菌の一致率を検討した。

中耳腔と上咽頭から検出された菌の中に、同じ菌種が含まれていた症例は、92症例中の53%であった。

\* 順天堂大学耳鼻咽喉科学教室