

む す び

耳鼻咽喉科領域の感染症 62 症例（錠剤投与例 35 例、細粒投与例 27 例）に対し BAPC を投与した結果次の結論を得た。

1. 62 例中著効率 53.2%，有効率 91.9%を得た。このうち錠剤投与例のみでは著効率 54.3%，有効率 91.4%，細粒投与例のみでは著効率 51.9%，有効率 92.6%であった。
2. 副作用としては軽度の軟便を 2 例に認めたのみであった。
3. 同種の製剤である AMPC と比較した結果ほぼ同等の治療成績を得た。

4. 以上の結果から BAPC は耳鼻咽喉科領域感染症に対するすぐれた薬剤の一つであると考えられる。

質 疑 応 答

岩沢（札幌通信） BAPC は、経口投与で腸管吸収が良好であり、自験例でも血中濃度の peak が ABPC の 2～3 倍に達したが、ヒト口蓋扁桃、上顎洞粘膜組織の移行は ABPC と変わりなく、実際の臨床投与では中等症以上では通常投与量より増量する必要がある（追加）。

アミノ配糖体抗生物質の家兎内耳液 移行濃度に関する研究

和田 健二・馬場 駿吉・本堂 潤
波多野 努・鈴木 康夫*

は じ め に

アミノ配糖体抗生物質の聴器毒性については既に広く知られている事実である。すなわち蝸牛あるいは前庭の有毛細胞を選択的に侵すことが、モルモットの病理組織学的検索¹⁾によつて明らかにされているとともに、種々の薬剤についてその毒性の比較がなされている²⁾³⁾。またカナマイシン（以下 KM と略す）についてはその内耳液移行に関する詳細な報告がなされ⁴⁾⁵⁾、KM の内耳液への移行経路や、内耳液内動態が明らかにされている。そこでわれわれは、KM の他にストレプトマイシン（以下 SM と略す）、ジベカシン（以下 DKB と略す）、それにアンピシリン（以下 AB-PC と略す）の内耳外リンパ液濃度を測定し、薬物間の聴器毒性の差の解明に資さんと考えた。

材 料 と 方 法

1. 使用薬剤
注射用硫酸カナマイシン（明治製薬）
注射用硫酸ストレプトマイシン（明治製薬）

注射用硫酸ジベカシン（明治製薬）

注射用アンピシリンナトリウム（富山化学工業）
およびそれぞれ力価検定ずみの純末を使用した。

2. 薬剤の投与方法

実験動物には体重 2～3.6 kg の白色家兎を使用し、KM, SM, DKB については内耳への移行が微量であろうと考え、通常の臨床投与量の 10 倍量を、また髄液への移行の比較的良いとされている AB-PC については 2.5 倍量を 1 側臀部に注射した（表 1）。

3. 検体の採取方法

検体は血中移行濃度がピークに達するであろうと思われる注射後 30 分に採取した。すなわち局所麻酔下

表 1 Administration method

KM	: 200 mg/kg i.m. after 30 minutes
SM	: 200 mg/kg i.m. after 30 minutes
DKB	: 20 mg/kg i.m. after 30 minutes
AB-PC	: 50 mg/kg i.m. after 30 minutes

* 名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

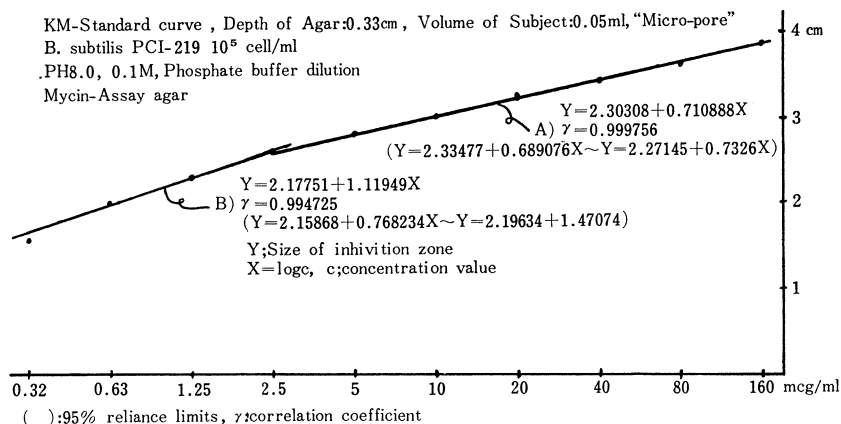


図 1

に家兎の両側頸動脈を切断し出血死せしめた後、左右とも外耳道後部に切開を加え広く側頭骨を露出し軟骨部外耳道を切断し外耳道後壁を削開して耳小骨を露出した。次いで前庭窓を明視下におきその部より 50 μ l 用マイクロシリンジで内耳外リンパ液を採取した。採取し得た量は両側で 20~40 μ l であり、これに 0.1M phosphate buffer を (KM, SM, DKB の場合は pH 8.0 を AB-PC の場合は pH 7.4 を) 加え、全量を 50 μ l として測定に供した。

血液は頸動脈を切断した際採取し、血清を分離した後、同 buffer にて 5 倍希釈して測定に供した。

髄液は家兎の後頭部を切開剥離し、大後頭孔より脳硬膜を穿刺採取し希釈せず測定に供した。

4. 測定方法

直径 9 cm のディスポーザブルシャーレ 1 枚あたりの寒天量が 21 ml、孔の直径 5 mm、検体量 50 μ l の micro-pore 法なる bioassay 法で測定した⁶⁾。KM, SM, DKB の場合は、試験菌に B. subtilis PCI-219 を、standard sample の希釈は pH 8.0, 0.1M phosphate buffer を使用し、培地に mycin assay agar (Difco) を用いた。AB-PC の場合は試験菌に B. subtilis ATCC 6633 を、standard sample の希釈に pH 7.4, 0.1 M phosphate buffer を用い、培地には nutrient agar (栄研) を使用した。各検体の測定は採取したその日に測定し、測定のとど新たな standard curve を作成した。

成 績

KM の standard curve のうちの 1 例を図 1 に示

す。濃度の対数 X と阻止円径の直径 Y との間の 1 次方程式 ($y = a + bx$) は、2.5 μ g/ml を境に 2 本の直線 A, B に分けた場合に良好な相関が得られた。なお X と Y の 2 次方程式 ($y = a + bx + cx^2$) とした場合はより優れた相関を示し、0.16~2.5 μ g/ml で $r = 0.999137$ であつた。() 内は得られた回帰直線の推計学的 95% 信頼限界を意味する。

KM 200 mg/kg 筋注 30 分後の値は、No. 1 の血液が contamination したと思われる例を除き、外リンパ液 1.28~4.31 μ g/ml、髄液 1.34~5.0 μ g/ml の KM 移行がみられた。No. 2 では、中耳炎に罹患しており、中耳分泌液から 25.3 μ g/ml の KM が検出された (表 2)。

表 2 Concentration of KM in Serum, Fluid of bony labyrinth and Liqueur.

No.	Serum	Fluid of bony labyrinth	Liquor
1	145.2 (99.1~236.3)	64.04 (51.08~85.50)	50.54 (38.45~71.63)
2	323.1 (315.2~331.6)		5.0 (4.73~5.26)
3	367.7 (357.4~379.0)	1.28 (1.10~1.38)	1.34 (1.21~1.62)
4	277.2 (261.3~297.9)	4.11 (4.10~4.12)	3.12 (3.08~3.16)
5	381.0 (349.2~423.5)	4.31 (4.30~4.33)	3.81 (3.78~3.84)

KM 200 mg/kg i. m. after 30 minutes

SM 200 mg/kg 筋注 30 分後の値は、外リンパ液 3.74~5.12 $\mu\text{g/ml}$ 、髄液 0.83~6.77 $\mu\text{g/ml}$ であつた (表 3)。

DKB 20 mg/kg 筋注 30 分後の値は、外リンパ液 0.09~0.17 $\mu\text{g/ml}$ 、髄液 0.04 $\mu\text{g/ml}$ であつた (表 4)。

AB-PC 50 mg/kg 筋注 30 分後の値は、外リンパ液 0.71~4.22 $\mu\text{g/ml}$ 、髄液 1.34~5.29 $\mu\text{g/ml}$ と比較的良好的な内耳移行を示した。No. 1 の中耳炎罹患家兎では、中耳分泌液より 0.99 $\mu\text{g/ml}$ の AB-PC 移行が認められた。

考 察

アミノ配糖体抗生物質の蝸牛障害は、ラセン器の外有毛細胞の消失として知られている¹⁾。その消失の拡大様式は、ほとんど常に第 1 回転最下端部における 3 列の外有毛細胞の消失として始まり、その部位より上方の回転へ向つて拡大する。そして抗生物質の耳毒性の差は、この蝸牛ラセン器における外有毛細胞の消失

分布、蓄積性が問題とならう。また KM, SM のモルモット鼓室内注入により見られるラセン器の障害様式は同一であるにもかかわらず、KM, SM を筋肉内投与し血行を介して内耳に達せしめると、KM はコルチ器を障害し、SM は前庭器を主に障害するという報告²⁾は、両者の内耳リンパ液動態の差に求められるのではないだろうか。しかし中島の報告⁴⁾⁷⁾によると、KM, SM の内耳外リンパ移行は、KM ではピークが筋注後 4 時間にあり、その後漸次減少してゆくが 24 時間後も残留し、SM でもピークは 2~4 時間にあり KM と同様蓄積傾向が認められている。われわれの今回の実験でも KM, SM の外リンパ液移行は、KM が 3 例平均 3.23 $\mu\text{g/ml}$ 、SM が 2 例平均 4.43 $\mu\text{g/ml}$ で、むしろ SM の方に高い移行がみられた。この点は今後の検討の余地が残されている (表 6)。

の範囲の拡がりの差に認められることが明らかにされている。今回測定した KM, SM, DKB はその類似した構造式よりみて内耳における薬剤の吸収、排泄、

表 3 Concentration of SM in Serum, Fluid of bony labyrinth and Liquor

No.	Serum	Fluid of bony labyrinth	Liquor
1	122.6 (85.9~186.3)	5.12 (4.63~5.75)	0.83 (0.79~0.86)
2	362.5 (322.4~439.3)	3.74 (3.16~4.24)	6.77 (6.51~7.14)

SM 200 mg/kg i. m. after 30 minutes

表 4 Concentration of DKB in Serum, Fluid of bony labyrinth and Liquor

No.	Serum	Fluid of bony labyrinth	Liquor
1	46.6 (44.1~51.1)	0.17 (0.0001~0.44)	
2	27.2 (17.7~51.4)	0.09 (0.072~0.097)	0.04 (0.032~0.039)

DKB 20 mg/kg i. m. after 30 minutes

表 5 Concentration of AB-PC in Serum, Fluid of bony labyrinth, Liquor, and Secretion of middle ear

No.	Serum	Fluid of bony labyrinth	Liquor	Secretion of middle ear
1	52.95 (48.10~60.24)	4.22 (3.64~4.72)		0.99 (0.85~1.12)
2	31.44 (27.29~41.84)	0.71 (0.33~1.05)		
3	30.51 (25.07~35.37)	1.85 (1.84~1.86)	5.29 (4.25~6.25)	
4	59.68 (54.78~63.63)	2.03 (2.01~2.04)	1.34 (1.29~1.39)	

AB-PC 50 mg/kg i. m. after 30 minutes

表 6 Comparison of tissue concentration between KM, SM, DKB and AB-PC

	Serum	Fluid of bony labyrinth	Liquor	Fluid	
				Serum	Liquor
KM	298.84 ± 85.03 (n = 5)	3.23 ± 1.38 (n = 3)	3.32 ± 1.33 (n = 4)	0.010	0.97
SM	242.5 ± 119.95 (n = 2)	4.43 ± 0.69 (n = 2)	3.80 ± 2.97 (n = 2)	0.018	1.17
DKB	36.9 ± 9.70 (n = 2)	0.13 ± 0.04 (n = 2)	0.04 (n = 1)	0.004	3.25
AB-PC	43.7 ± 12.90 (n = 4)	2.20 ± 1.27 (n = 4)	3.32 ± 1.98 (n = 2)	0.050	0.66

n: no. of subject

DKBの外リンパ液移行は2例平均で0.13 µg/mlとわずかであった。投与量がKM, SMの10分の1量と、わずかであった事も原因と考えられるが、リンパ液対血清の比が3者の間で最も低く、このことからDKBは内耳へ移行しにくい薬剤であることが想像される。

髄液移行が比較的良好なAB-PCの場合は、外リンパ液4例平均2.2 µg/mlと良好な移行を示した。AB-PCの内耳蓄積性の有無については、無しとする報告もなされているが⁷⁾、少なくともピーク値ではアミノ配糖体抗生物質に劣らず高い値が予想され、このことよりアミノ配糖体抗生物質の蝸牛障害は特異的なものであり、その構造上に問題がある事は、十分考えられる。

結 語

アミノ配糖体抗生物質の聴器毒性の差を研究する目的で、KM, SM, DKB それに対照として AB-PC を使用し、家兎の血液、外リンパ液、髄液中への移行を Bioassay 法により測定し次の結果を得た。

1. KM 200 mg/kg 筋注 30 分後で血清中に 299 µg/ml, 外リンパ液中に 3.23 µg/ml, 髄液中に 3.32 µg/ml の KM 移行が認められた。
2. SM 200 mg/kg 筋注 30 分後で血清中に 243 µg/ml, 外リンパ液中に 4.43 µg/ml, 髄液中に 3.80 µg/ml の SM 移行が認められた。
3. DKB 20 mg/kg 筋注 30 分後で血清中に 36.9 µg/ml, 外リンパ液中に 0.13 µg/ml, 髄液中に 0.04 µg/ml の DKB 移行が認められた。

4. AB-PC 50 mg/kg 筋注 30 分後で血清中に 43.7 µg/ml, 外リンパ液中に 2.20 µg/ml, 髄液中に 3.32 µg/ml の AB-PC 移行が認められた。

5. 以上の成績より外リンパ液対血清比は、AB-PC > SM > KM > DKB の順となり、このことからアミノ配糖体抗生物質の聴器毒性はその構造上に問題があることが十分考えられる。

文 献

- 1) 秋吉正豊他：耳毒性抗生物質によるコルチ器有毛細胞の障害の拡がりかた。Audiology Japan, 14: 530-541, 1971.
- 2) 豊田弥八郎：アミノ配糖体系抗生物質による内耳障害様式に関する実験的研究。耳鼻臨床 67: 481-494, 1974.
- 3) 鈴木安恒他：Aminodeoxykanamycin と Kanamycin の聴器毒性の比較に関する実験的研究。Chemotherapy 17: 1871-1874, 1969.
- 4) 中島礼士他：カナマイシンの内耳液移行に関する実験的研究。日耳鼻 72: 748-751, 1969.
- 5) 中島礼士他：ビタミンB投与下のカナマイシン内耳移行に関する実験的研究。Audiology Japan, 14: 519-523, 1971.
- 6) 和田健二：抗生物質の組織移行濃度測定に関する基礎的研究—とくに耳鼻咽喉移領域の微量検体における検討—。名市大医誌 29: 491-511, 1979.
- 7) 中島礼士他：抗生物質の内耳移行に関する実験的研究。日耳鼻 74 (増2): 356-357, 1971.

質 疑 応 答

大山(鹿犬) アミノ配糖体抗生物質の内耳移行

は、外リンパ液へのそれが、内リンパ液に比して、優れているとの報告があり、先生の報告成績に背馳してはいますが、これについての御意見を聞かせ下さい。

和田 (名市大) 今回の実験では末だ内耳リンパ液を、内、外リンパ液に分けて測定するには到っておりません。今後さらに検討を加えたいと考えております。

栗山 (独協医大) (1) ウサギの内耳はかなり小さ

く、ネコを用いられるともつと fluid の採取が楽なように思います。

(2) 測定法は Bio-assay でしたか。

和田 Bio-assay で測定しました。

馬場 (名市大) 測定法については精度が高く、再現性に秀れていると思われるので向後さらに検討を加えたい。

耳鼻咽喉科領域感染症に対する パニマイシン静注使用の検討

嘉川 須美二・原口 申一・大野 郁夫
橋本 真実・前山 拓夫・大山 勝*

3'-4'-Dideoxykanamicin B (以下 DKB) は、耐性菌の耐性機構解明に基づいて得られた抗生物質で、緑膿菌および耐性菌に対してきわめて有効な新しいアミノグリコシド系薬剤として知られている。われわれは今回耳鼻咽喉科領域感染症に対して、本剤の点滴静注法による投与を試み、その薬効ならびに特にその副作用を検討する機会を得たので報告する。

治療対象は1978年5月から8月までに鹿児島大学医学部附属病院耳鼻咽喉科に入院加療した症例で、男性9名、女性5名の計14名。対象疾患は、耳疾患3例、鼻疾患1例、口腔咽頭疾患9例、食道疾患1例である。投与方法は、原則として、通常成人1日量100mgを1回もしくは2回に分けて点滴静注した。投与期間は6日～28日、総投与量は350mg～5600mgであった。薬剤の治療効果判定は、3日以内に自覚的、他覚的症狀の改善をみたものを著効、5日以内に改善をみたものを有効、10日以内に改善をみたものをやや有効とし、10日以上投与にもかかわらず治療傾向がみられなかったものを無効とした。

治療成績：耳疾患は慢性中耳炎の3例で、いずれも以前 AB-PC, CET などの長期間投与を受け効果のみられなかったものである。分離菌は、proteus 1例、Staphylococcus 1例、Gram 陰性桿菌としか

判明しなかったもの1例で、本剤に対する薬剤感受性テストでは全例が(++)以上で、治療成績は著効、有効、やや有効各1例ずつであった。口腔咽頭疾患9例のうち、急性扁桃炎、扁桃周囲膿瘍の扁桃群の場合、分離菌は不明1例を除き、Pseudomonas ならびに Streptococcus と Staphylococcus の混合感染例で本剤に対する感受性テストは2例が(+++)で、効果も著効1例、有効2例であった。重症口内炎の2例の群では口腔粘膜からの分離菌は Klebsiella と Proteus, Proteus と Streptococcus のそれぞれ混合感染例で、感受性テストはともに(+++)を示し、有効例であった。術後創部感染症2例の群では、Pseudomonas と Proteus, Pseudomonas と Staphylococcus の混合感染がみられ、2例とも有効であった。その他の疾患では慢性副鼻腔炎、食道蜂窩織炎各1例に使用し、いずれも有効であった。

以上の治療対象の中で菌検索ができた症例について、検出菌と治療成績の点で総括すると、元来耳鼻咽喉科領域は生体における外界からの侵入門戸という解剖学的特殊性により混合感染を7例に認めている。菌種別にみると、Pseudomonas が3例で、その中著効1例、有効2例、Proteus は6例で有効4例、Staphylococcus は4例で有効3例、Klebsiella は2例

* 鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室