

簡易に行える抗生物質濃度測定法

本 堂 潤 ・ 馬 場 駿 吉 ・ 和 田 健 二
波 多 野 努 ・ 村 井 兼 孝 ・ 鈴 木 康 夫 *

臨床検査室レベルで簡便に実施し得る抗生物質体内濃度測定の方法を検討し、満されるべき条件について検討してみた。従来の抗生物質体内濃度測定の隘路は、測定の操作が複雑なことから、得られた測定値のばらつきが無視できない程度に大きいことなどにあったと考えられ、これらの点が解決されれば、週のはじめかあるいは週の終りに一定の数の培地シャーレと頻用する抗生物質の標準希釈系をいくつか作っておけば随時抗生物質の濃度測定を行うことが可能になると考えられる。

測定は生物学的定量法により、cup 法の変法である micro-pore 法によつて実施した。これは直径約 9 cm のディスポシャーレに寒天約 20 ml を入れて固まらせ、それに内容積 50 μ l となるような小孔 (pore) を穿つ方法で、寒天、試験菌は目的抗生物質に合わせて随時至適なものを選んでいく。

図 1 に AB-PC の標準液の濃度と阻止円径との関係を半対数グラフにより示した。直線化部分の式は Personal computer によつて求めた。体液濃度のうち、主に血中濃度を測定することとし、血清に分離したときと全血のままのときで測定値に差がでるか否かを検討した。このことは耳朶や足趾からしか検体を採取できない乳幼児や Poor risk の患者についても比較的容易に抗生物質の体内濃度測定が可能となることを意味する (図 1)。

表 1 は家兎に AB-PC の 50 mg/kg を筋注して、1 時間後に採取した血清と全血中の濃度を測定した結果である (表 1)。

この結果、若干のばらつきはあるものの血清の方が全血の場合より高値に出ることが明らかとなった。原因としては平板内を拡散する検体量が問題になると考えられ、家兎血液の Ht 値を測定したところ、約 40 %

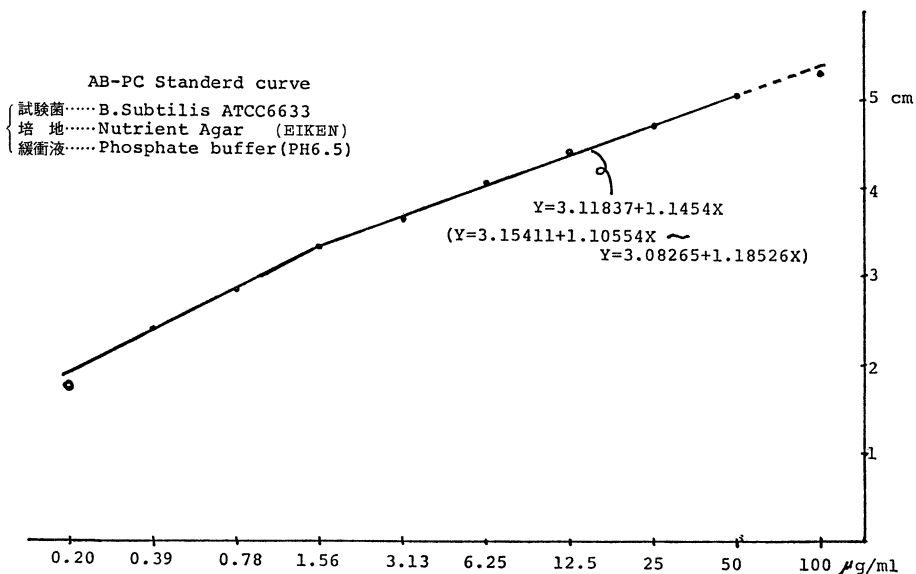


図 1

* 名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科

表1 血清ならびに全血中濃度 (家兎)

	測定値(μg/ml)		
	No. 1	No. 2	No. 3
血清	10.0	19.5	15.3
全血	10.4	15.0	9.4

<検体量>

Standard sample	0.05ml (緩衝液希釈)
血清	0.05 (緩衝液にて2倍希釈)
全血 (ad. sod. citrate)	0.05 (緩衝液にて2倍希釈)

(AB-PC 50 mg/kg 筋注後1時間)

表2 血清ならびに全血中濃度 (家兎)

	測定値(μg/ml)						
	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	No. 6	No. 7
血清	6.9	12.5	11.0	2.0	2.9	0.8	(-)
全血	8.9	11.9	10.3	2.0	3.1	0.8	(-)

<検体量>

Standard sample	0.03ml (緩衝液希釈)
血清	0.03 (緩衝液にて2倍希釈)
全血 (ad. sod. citrate)	0.03 (緩衝液にて2倍希釈)

AB-PC 50 mg/kg 筋注後
 (No. 1~No. 3 1時間
 No. 4, No. 5 2時間
 No. 6, No. 7 4時間)

表3 血清ならびに全血中濃度 (家兎)

	測定値(μg/ml)		
	No. 1	No. 2	No. 3
血清	103.6	69.6	126.5
全血	131.6	85.0	92.0
Ht管全血	151.9	67.1	117.3

(CEZ 50 mg/kg 筋注後30分)

であつたため pore 内に充たす検体量の比を血清：全血=0.6：1として検討した(表2)。

次に抗生物質の中でも蛋白結合率の比較的高いとされている CEZ について、血清、全血と Ht 管を用いて採取した全血の検体について同様の検討を試みた。

AB-PC standard curve
 micro-pore method
 B. subtilis ATCC 6633
 pH7.4 0.1M. phosphate buffer
 nutrient agar (EIKEN)

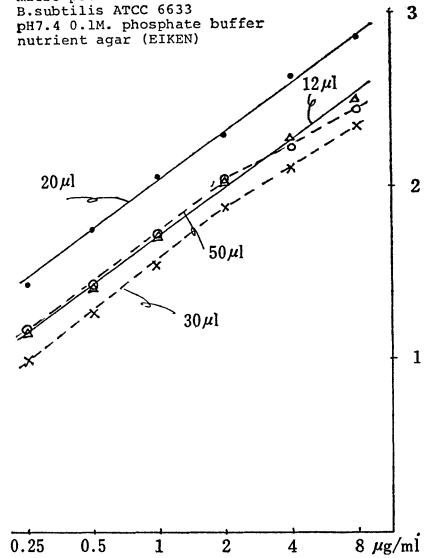


図 2

表4 全血中濃度 (家兎)

	測定値(μg/ml)							
	1時間後		2時間後		4時間後			
	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	No. 6	No. 7	
50μl	12.0	20.5	14.5	1.9	3.1	0.9	0.2	
20μl	13.2	20.7	14.8	1.9	3.2	1.0	0.2	

(AB-PC 50 mg/kg 筋注)

表5 血清中濃度 (ヒト) (μg/ml)

	A 群 (30分後)			B 群 (1時間)	
	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
50μl	19.3	13.7	8.8	15.9	6.4
20μl	19.4	14.1	8.9	15.9	6.5

(AB-PC 1 Gr, 筋注)

CEZ のごとく蛋白結合率の高い薬剤でも、血球吸着などによる誤差を余り心配しなくてよいという結果かと考えられた(表3)。

血液を耳朶や足蹠から採取するためには、Ht 管によるのが最も容易で確実な方法であるが、ここで要し

表 6 扁桃内濃度 (ヒト) ($\mu\text{g/g}$)

	A群 (30分後)			B群 (1時間)	
	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
50 μl	0.9	0.3	0.3	1.0	0.4
20 μl	1.0	0.2	0.3	1.0	0.5

(AB-PC 1 Gr, 筋注)

※ A群は中心附近を, B群は上極附近を測定

た 50 μl を採取するためには, 2~3本の Ht 管を用いなければ不可能で, いきおい操作上の miss につながる問題が出てきた。このため 1本の Ht 管で操作

が可能な量を調べるため寒天の量, 検体の量をいろいろ変えて検討を試みた (図 2)。

これを基に AB-Pc 50 mg/kg を筋注し, 全血の検体量を 50 μl , 20 μl として, 筋注後 1時間, 2時間ならびに 4時間の値を測定した (表 4)。

さらにこの結果を確かめるために AB-Pc 1 Gr. をヒト扁桃予定者に筋注し, 30分ならびに 1時間後に血液を採取し, 血清に分離して検体量を 50 μl , 20 μl として測定した (表 5)。

また, 組織内濃度を検討するため, 前出の筋注後 30分, 1時間に摘出された扁桃について, 超音波組織破砕機によつて破砕し, 冷却遠沈機にて遠沈した上清をとつて, 検体量を 50 μl , 20 μl として検討した (表 6)。

検体量を 20 μl または 12 μl としたときの値の再現性につき精度検定を行い reliable との結果を得た。

セファメジン点滴時の組織内濃度

三 好 豊 二 ・ 岸 本 誠 司 *
大 川 正 直 ・ 平 本 道 昭 **

はじめに

抗生剤が治効を発揮するためには, 有効濃度以上の薬剤が, 感染局所において病原菌と一定時間以上接する必要がある。換言すると, 感染局所で有効薬剤の組織内濃度が, 一定以上の値で一定時間保持されなければならない。

抗生剤の組織内濃度に関しては, すでに多くの報告が行われており, 血中濃度とは強い相関を有する事が判っている。しかし両者の比は, 抗生剤の種類や組織の種類によつて大いに異り, 1に近いものから 10% 以下のものまであり, 一定の値を示さない。また血中濃度も抗生剤の種類と投与方法によつて大いに異る。われわれは広く臨床に用いられているセファメジンの組織内濃度の測定を試み, また血中濃度も同時に測定し, 両者の比較を行った。

実験方法

検討した組織は, 咽頭・口蓋扁桃, 耳下腺, 甲状腺と鼻副鼻腔組織である。これら組織の剔出手術に先立ち, セファメジン 2 g を 100 cc の生食水に溶解し, 30分を掛けて点滴静注を行った。また, 組織が採取された時点で, 静脈血を採取し, 剔出時のセファメジン血中濃度を測定した。剔出した組織は測定誤差を少なくするためガーゼで丁寧に拭き, 表面の血液をできるだけ除いた後, ポリトーム・ホモジナイザーを用いてできるだけ細かく破砕し懸濁化した。濃度測定は, デイスク法を用いて生物学的測定法によつた。希釈液は, 組織内濃度測定のためには磷酸緩衝液を, 血清中濃度のためにはヒト血清を用いた。検定菌には枯草菌を用いている。検討した組織数は, 扁桃 17 例鼻副鼻腔組織 12 例, 甲状腺 6 例, 耳下腺 5 例であつた。

* 京都大学医学部耳鼻咽喉科

** 長浜日赤