

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

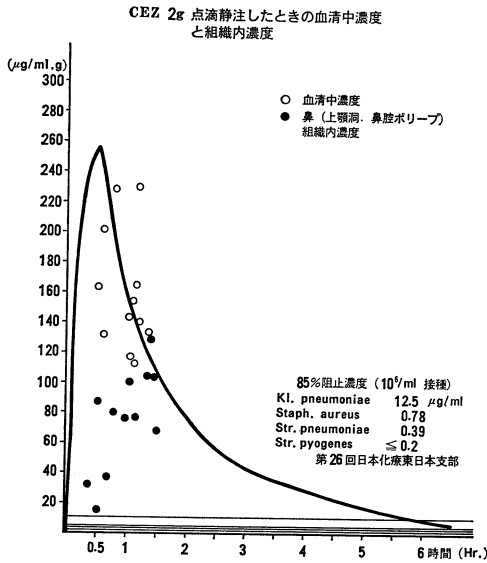


図 1

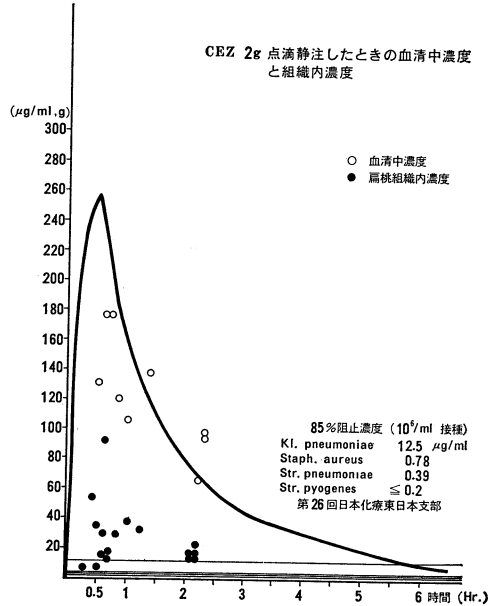


図 2

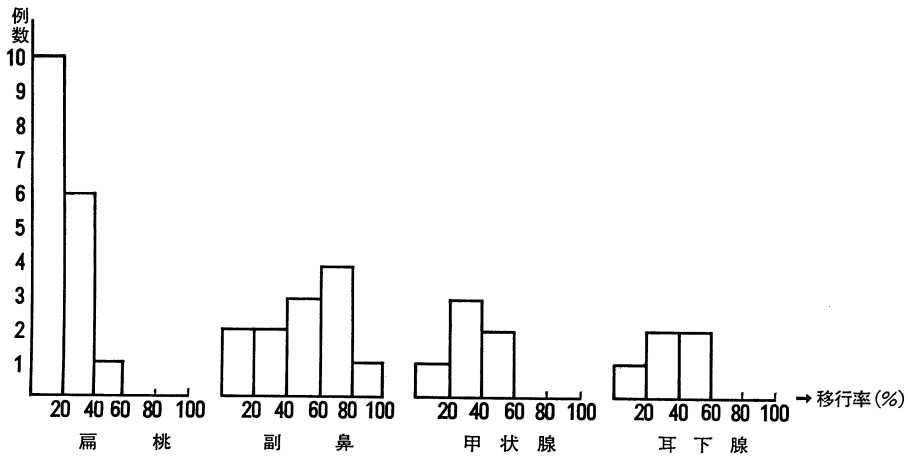


図 3 各組織での移行率分布ヒストグラム

結 果

上記4群の内では鼻副鼻腔組織内の濃度が最も高く(図1), 10例が70 µg/g 以上であり, 20 µg/g 以下のものは1例に過ぎなかった。甲状腺群と耳下腺群では大差なく, 大多数が20~60 µg/g の間に含まれていた。扁桃群の組織内濃度は最も低く(図2), 20 µg/g 以上を示したものは半数以下の8例に過ぎず, 7例が10~20 µg/g, 2例が10 µg/g 以下であった。

しかし, いずれの群においても, その組織内濃度は, 黄色ブ菌, 連鎖球菌の85%阻止濃度(図1, 2)以上であり, クレブシエラの80%阻止濃度(図1, 2)以下を示したものは, 扁桃群に2例(6.7 µg/g と5.4 µg/g), 耳下腺群の1例(3.0 µg/g)と甲状腺群の1例(5.8 µg/g)の4例のみであり, 術中の感染予防の目的はほぼ達成できたものと考えられる。

血清中濃度についてはすでに十分な測定がなされて

おり、基準となる濃度曲線が得られており(図1, 2), 本実験と同一条件では、濃度は点滴中急速に上昇し、点滴終了時ほぼ $260 \mu\text{g/ml}$ のピーク値に達し、以後指数関数的に減少、6時間後約 $10 \mu\text{g/ml}$ になる事が知られている。本実験で採取した血清も、2~3の例外を除いて、ほぼこの曲線に近い値を示した。

組織内濃度と血中濃度の関係を見ると、当然の事ながら、組織内濃度の方が血清濃度よりも常に低く、その比は最高 85.5% より、最低 1.1% とばらつきが多く、一定の値を示さなかつた。しかし組織によつて組織内移行率が異り、扁桃群で最も低値を示し過半数の 10 例が 20% 以下であり、1 例のみが 40% 以上の移行を示した。甲状腺群と耳下腺群とは大差なく、ほとんどが 20%~60% の間に存在していた。鼻副鼻腔群では組織内移行が良好であり、12 例中 7 例が 50% 以上であつた(図3)。しかし組織内濃度は、その時の血中濃度との相関が高く、血中濃度は先に述べたごとく点滴終了後指数関数的に減少するので、組織内濃度もまた、時間的変動が大なものと考えられる。そこで時間的経過を見ると、点滴終了後 10 分以内の群では 13 例中 8 例が 20% 以下の移行率を示し、20~40% が 3 例であつた。11~30 分群は 4 例で、内 2 例が 20~40% で最も多く、そのピークがやや高い方に移動した。31~60 分群では分布はさらに高い方に移り、11 例中 4 例が 60~80% でピークを示し、40~60% が 2 例、20~40% が 3 例あつた。61 分以後群では、12 例中 5 例が 20~40% でピークを示し、20% 以下が 4 例、40~60% が 3 例とゆう分布を示した。すなわち最も移行率の高かつた時間帯は、点滴後 31~60 分の間であつた。しかしこの時間帯に組織採取されたのは、手術の性質上、鼻副鼻腔群が多く含まれる影響も考えられた。事実 11 例中 6 例が鼻副鼻腔群であるが、いずれも鼻副鼻腔群中でも移行率の高い方からの 6 例であり、同群内でも、この時間帯で移行率が高かつた。

以上症例数が少いため、決定的な結論は出し難く、また、組織内移行に関しては、抗生剤の種類、投与方法、組織採取時間に大きく左右されるので、従来の報告との比較は困難であるが、セファメジンにおいては、組織内移行は鼻副鼻腔組織で最も高く、甲状腺・耳下腺がこれに次ぎ、扁桃で最も低かつた。また組織内濃度のピークは、血清濃度のピークに比し遅れて生じるので、両者の比は点滴終了後 31~60 分で最も高い値を示した。

質 疑 応 答

和田(名市大) 抗生物質の扁桃、副鼻腔粘膜への移行に関してわれわれの教室でも、種々の薬剤について行いましたが、扁桃移行については先生の所の成績と同様血清の 20% 以下がほとんどでしたが、上顎粘膜についても血清の 20% 以下という成績がほとんどで先生の成績に比べて低かつたようで、何か hemogenize の方法が違うのでしょうか。ちなみに当教室では組織を -70°C に凍結させ、カッターでスライスおよび細切れにし、buffer を加え超音波ふんさい器で磨滅後、 4°C 1 万回転の遠沈の上その上澄をとつております。

三好(京大) 測定は藤沢の中央研究所で行っておりますので、確かな事はわかりませんが、血液の混入の可能性について尋ねて見たいと思つております。

波多野(名市大) 20 mg/kg 筋注時に経時的变化をみ、血清ならびに扁桃移行濃度とも 1 時間にピーク値をみた。血清値のピークと扁桃値のピークがずれているように思うが。

三好 今迄の報告はすべて血清濃度のピークと組織内濃度のピークとは一致するとなつております。私共の例では例数が少いので確かな事は申せませんが、組織濃度のピークが少し遅れておるように出ました。

栗山(独協医大) ホモジナイズの際用いる器具によつてデータに相異が認められます(追加)。