

## 各種抗生剤の組織内および病巣内分布に関する研究

買 手 哲 美

北海道大学医学部第2内科学教室

(主任 鳥居敏雄教授)

(昭和38年1月29日受付)

## I. 緒 言

現在多数の抗生物質が使用されているが、投与後の薬理学的な能率を知るための1つの指標として多くの場合、血中濃度およびその時間的経過が通常用いられている。そして一般に高い血中濃度の持続をしめすものが、組織内および病巣内濃度においても、すぐれているであろうと漠然と考えられている。しかし一方においては、血中濃度から組織内あるいは病巣内濃度を推定することが必ずしも可能でないということも多くの研究によつて指摘されている。

抗生剤の投与方法、投与量をきめるためには、組織内および炎症巣内濃度を問題にしなければならないのであるが、人体において測定できるものは、血液、尿、脳脊髄液、滲出液等の採取可能な体液のみである。従がつてこれらの問題を解決するためには、先づ動物実験を行ない、この結果を人の場合に適用する以外に方法がない。

そこで著者は、1) 抗生物質の種類により組織および炎症巣への分布が異なるか、2) 投与方法により差異がみられるか、3) 血中濃度と組織および炎症巣内濃度とは一般にどのような関係があるか、4) 静脈内投与した場合の血中濃度曲線から求めたいわゆる分布容積 (Distribution Volume) さ組織に移行する程度をあらわす組織移行係数としての薬理学的指標になるか、等の諸点について動物を用いて実験的検討を行なつたので、ここに報告する。

## II. 実験方法

## A 組織内および炎症巣内の抗生物質の測定法

1) 実験動物：体重 100g~150g の Wister 系ラットに抗生物質投与の1週間前にあらかじめ SELYE<sup>1)</sup>の方法により Granuloma Pouch (膿瘍) を作製した。すなわち背部を一部剃毛し、消毒したのち空気を約 15cc 注入、皮下気腫を作り、さらに気腫内部へ1%クロトン油を1cc 注入し膿瘍の形成をみたラットのみに種々の抗生物質を投与した。

2) 使用した抗生物質：

a) Penicillin 系

i) Penicillin-G Na (PC-G)

ii) Phenoxyethyl Penicillin K (PE-PC)

iii) 5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl Penicillin Na (MPI-PC)

b) Tetracycline HCl (TC)

c) Chloramphenicol monosuccinate (CM-suc)

d) Macrolide 系

i) Erythromycin propionate (EM-P)

ii) Propionyl erythromycin laurylsulfate (PELS)

iii) Oleandomycin (OM)

iv) Spiramycin (SPM)

3) 投与方法：ラットの単位体重に対して一定量になるように正確に力価を測定した各抗生物質を使用し、

a) 股静脈より静注する方法、但し水溶性の PC 系、TC、CM-suc、OM 等は蒸留水で溶解し、EM-P、PELS はプロピレングリコールに、SPM は少量のエチルアルコールにそれぞれ溶解して蒸留水で希釈した。b) 消化管からの吸収をよくするため、12時間絶食させたのちに食道内へ細いカテーテルを挿入して経口的に投与した。

4) 組織内濃度測定法

a) 動物の処理 静注または経口投与したのち一定時間後にラットの頸部を切断して充分放血し致死させ、すみやかに脳、肺、肝、脾、腎、小腸の一部、骨格筋の一部、および膿瘍壁を摘出し、表面の血管をできるだけとりのぞいた後生理的食塩水で血液をよく洗いおとした。

b) 試料作製法 摘出した各臓器を秤量したのち乳鉢でよく磨碎し、これに3倍または4倍量の pH 7.2 の磷酸緩衝生理的食塩水を加え乳剤を作り、その遠沈上清を測定試料とした。また血漿および滲出液は原則として希釈せず測定したが、滲出液の量の不足なものは上記緩衝液で3~5倍に希釈して測定した。凝血阻止剤としてはヘパリンを用いた。

c) 測定方法 一般に体液または組織内抗生物質濃度を生物学的に測定する場合、蛋白と抗生物質の結合により一部不活性化されることや、組織ホモジネート上清により非特異的な影響をうけることがあるので、各臓器ごとに標準希釈液を使用しなければならない。すなわち薬剤を投与していないラットの血漿滲出液および各臓器乳剤の遠沈上清液に既知力価の抗生物質を加えて希釈系列を作り、これより各臓器別の濃度標準曲線を作製した。

なお静注、経口投与ともに投与後 3~5 時点をとり、各時点 3 匹の測定値の平均値を求めた。また測定はすべて鳥居の重層法<sup>2)</sup>により、測定用試験菌には標準β溶血性連鎖球菌を使用した。

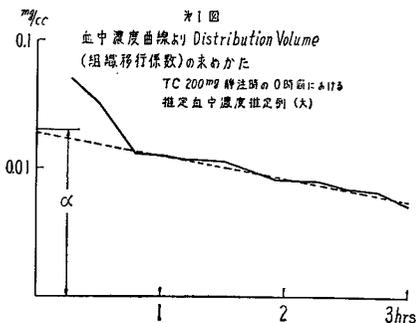
**B. 血中濃度からの分布容積(Distribution Volume)の求め方**

- 1) 実験動物 体重 8 kg~16 kg の成犬を用いた。
- 2) 使用した抗生物質
  - a) Penicillin-G Na
  - b) Tetracycline HCl
  - c) Chloramphenicol succinate
  - d) Dihydrostreptomycin
  - e) Erythromycin base
  - f) Oleandomycin
  - g) Leucomycin
- 3) 投与方法 上記各抗生物質を肘静脈から静注し、15 分間隔で 12 時点、3 時間までヘパリン採血して血漿を分離し、抗生剤濃度を重層法により測定した。
- 4) 組織移行係数の求め方(分布容積の概念を利用して) 抗生物質の静脈内注射を行ない、縦軸に血漿中濃度対数をとる、横軸に注射後の時間をとる血中濃度曲線をえがくと、注射後は急峻な曲線をしめすが一定時間後には定常状態となり、濃度対数に関して直線的経過をしめすようになる(第1図)。

この直線を延長して縦軸に交じわった点の読みが、0 時間における推定血漿中濃度  $\alpha$  (mg/ml) となる。一般に

$$\text{分布容積} = \frac{\text{投与量 (mg)}}{\alpha(\text{mg/ml}) \times \text{体重 (g)}}$$

としてある物質の体内における分布容積があらわされる<sup>3,4)</sup>。この計算によりある標識の物質を血管内に注入して定常状態になった場合、その血中濃度と同じ濃度をもった体液がどの程度の容積をしめすかという値がえられる。例えば Evans Blue を用いた場合には、特殊の場合をのぞいては血管外へ漏出しないので、この分布容積から循環血漿量が推定できる。しかし或る物質が或る組



織に大量にとられてしまうような場合には分布容積の値が、循環血漿量は勿論、細胞外液量などをはるかに突破し 1 ml/g 以上に達する場合も起りうる。

抗生物質の場合も後述のように 1 ml/g 以上になる場合がしばしばおこり、いわゆる分布容積の概念からはづれてしまう。

著者は分布容積の計算で与えられる値は、抗生物質については血液と組織の分配の程度をあらわす1つの指標、すなわち組織移行係数として、薬理学的な指標として用いることが可能と考えて実験を行なった。この係数の絶対値には生理学的な意味をつけ難いが、同様な方法で各抗生物質の血中より組織への平均的な移行を比較できる係数的な数値としては充分役立つものと考えた。

**III. 実験成績**

**A. 組織内および炎症巣内抗生物質濃度**

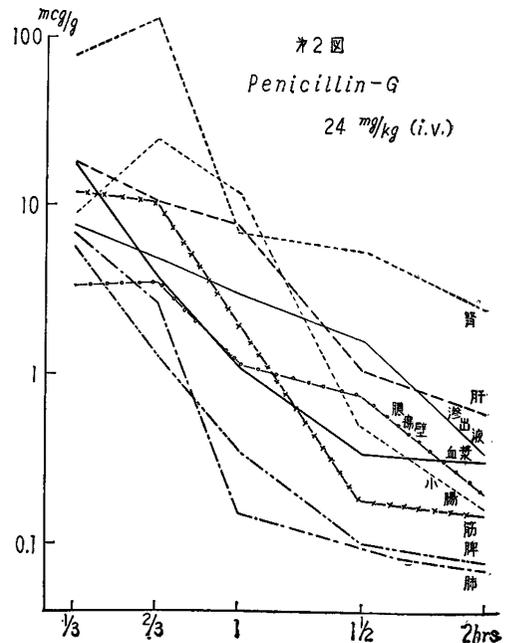
**1) Penicillin 系**

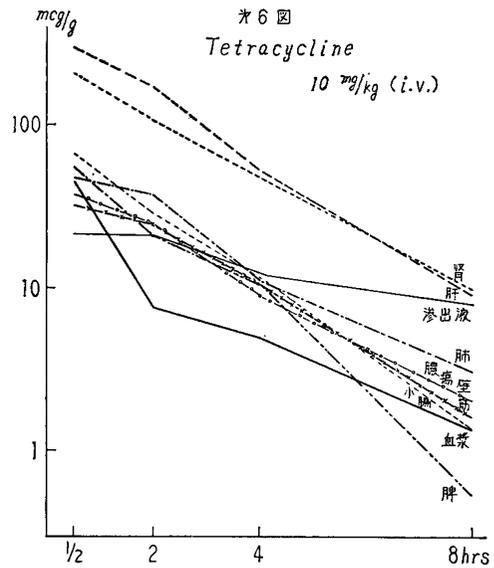
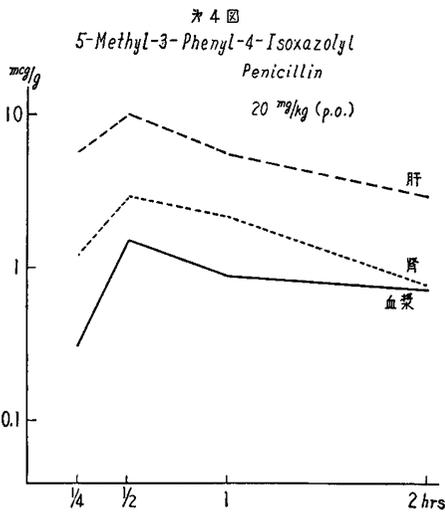
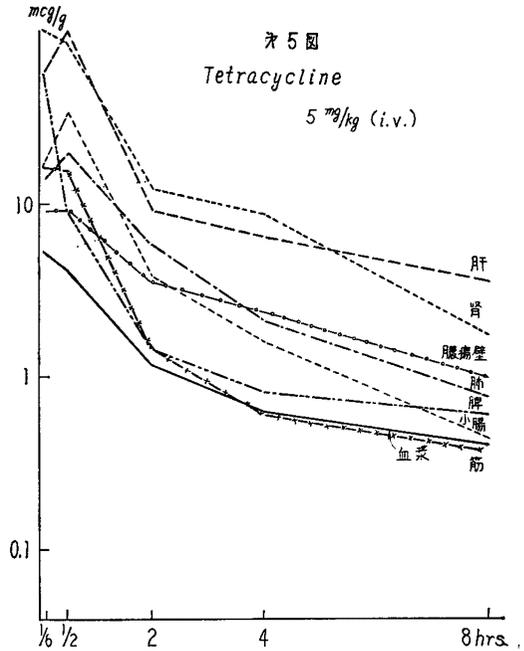
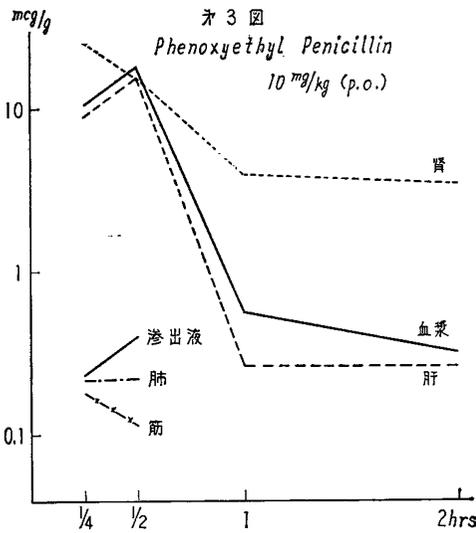
a) PC-G 24 mg/kg 静注では血漿および各臓器の濃度曲線は互にほぼ平行しながら急速に低下した。肝、腎は血漿中濃度よりはるかに高い濃度を示し、肺、脾はつねに血漿中濃度より低く、骨格筋、膿瘍壁は血漿中濃度に近い値をしめした。滲出液は膿瘍壁濃度より高い濃度を保っていた。脳には証明されなかつた(第2図)。

**濃度順序**

腎>>肝>小腸>血漿≡滲出液>膿瘍壁>肺≡脾

b) PC-PC 10 mg/kg 経口投与で腎に最も高く、血漿と肝はほぼ近い濃度で、かつ互に平行していたが、滲出液、肺、骨格筋では初期に低濃度を示したのみで他の臓





器ではこの方法での測定限界濃度 0.08 mcg/ml 以下であつた (第3図)。

濃度順序 腎>血漿>肝>滲出液>肺>筋

c) MPI-PC 20 mg/kg 経口投与では肝に高濃度に証明され、腎には血漿よりやや高い濃度で証明されたが、他の臓器では測定限界濃度 0.08 mcg/ml 以下であつた。腎より肝に高濃度に証明された点は PE-PC と異なつている。血漿中濃度は PE-PC の2倍量を与えても初期濃度は低かつた (第4図)。

濃度順序 肝>腎>血漿

2) Tetracycline

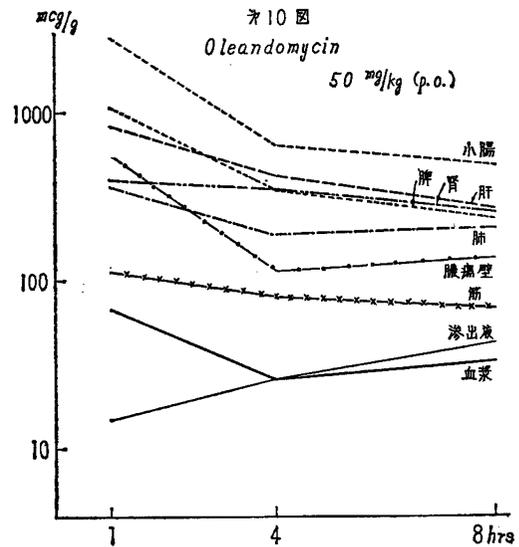
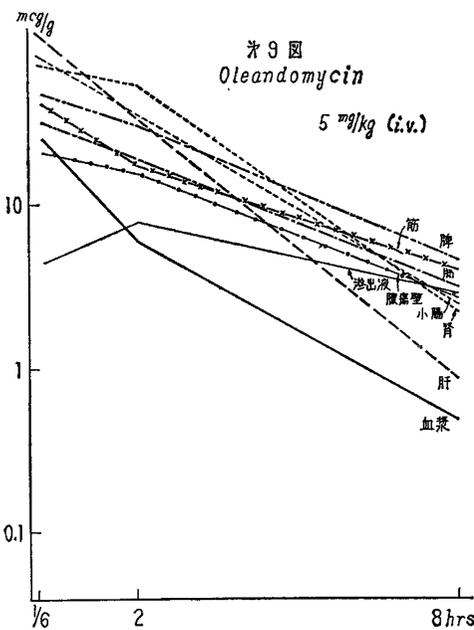
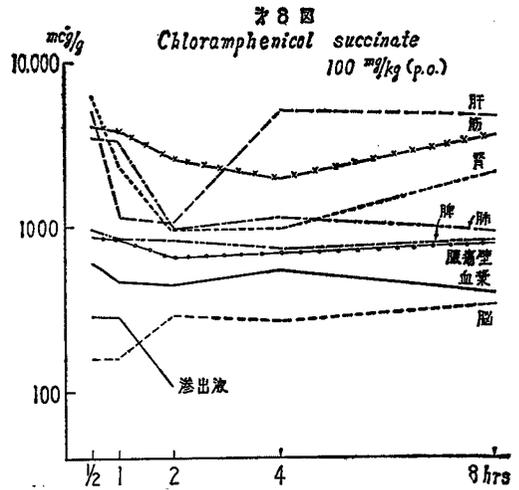
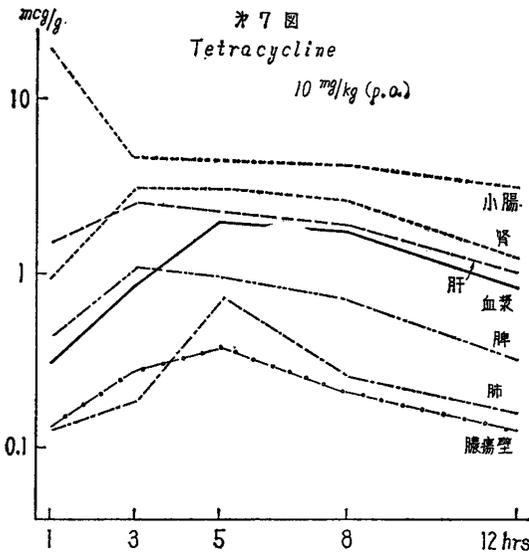
a) 5 mg/kg 静注例では各臓器内濃度は血漿中濃度とはほぼ平行しつつ低下した。腎は10分以内に、他臓器は30分までに最高濃度に達した。諸臓器中、腎と肝に

最も高濃度に証明された。その他の臓器においても相互の濃度差はあまり大ではない。血漿中濃度が最も低かつた (第5図)。

濃度順序 腎>肝>脾>小腸>肺>腸筋壁>血漿

b) 10 mg/kg 静注例では、腎、肝で高濃度に証明されたことは前者と同様であり、他の器臓内濃度順序もほぼ同様であつた。滲出液の濃度低下は緩やかである (第6図)。

c) 10 mg/kg 経口投与例では、静注時に比較して血漿および各臓器内の濃度上昇はおそく、また低下も緩や



かである。小腸に最も高く証明されたのは、吸収されない TC<sup>5-7</sup>と考えられるが、腎、肝の濃度が高い傾向は静注例と同様であった。血漿中濃度が、脾、肺等より常に高い値を示していた(第7図)。

濃度順序 小腸>>腎>肝>血漿>脾>肺>臍腸壁  
3) Chloramphenicol monosuccinate

100 mg/kg 経口投与では各臓器に高濃度に証明され、肝、腎、骨格筋に特に高く、また血漿、臓器濃度曲線は互に平行しており投与後8時間までに減少傾向がみられなかつた。

脳に常に測定できたのは他の抗生剤にみられない点である(第8図)。

濃度順序

肝>骨格筋>腎>肺>脾=臍腸壁>血漿>脳>>滲出液

4) Macrolide 系

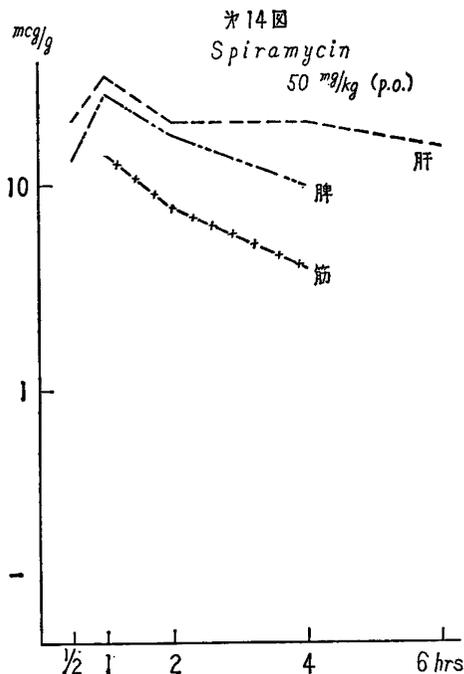
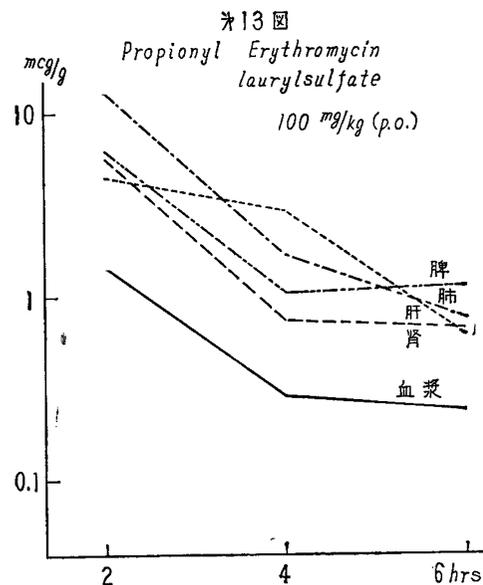
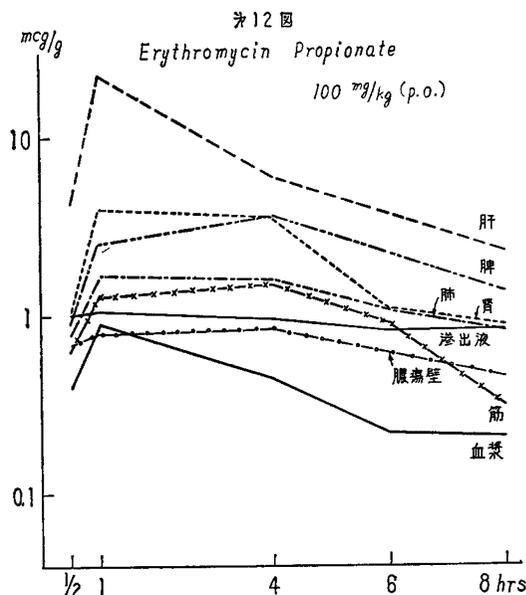
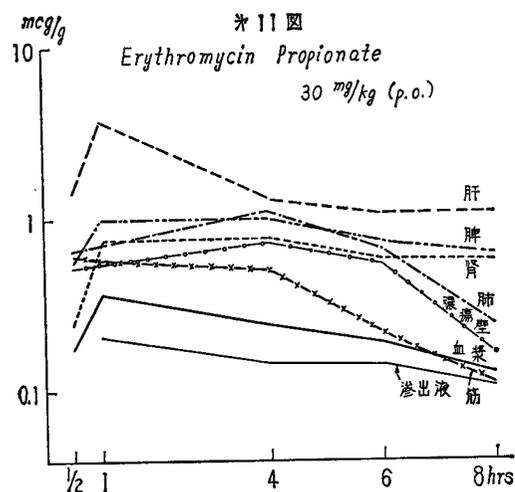
a) OM 5 mg/kg 静注例では血漿中濃度と諸臓器内濃度はほぼ平行しており、各臓器間の濃度差は比較的小さく臓器は何れも血漿中濃度より高い傾向を示した。

滲出液濃度は初期には血漿中濃度より低いが、2時間以降は、はるかに高濃度を維持した(第9図)。

濃度順序

肝>小腸=腎>脾>筋>臍腸壁>滲出液>血漿

b) OM 50 mg/kg 経口投与例では他の抗生剤の経口投与時と同様、血漿中および臓器内濃度の時間的経過は



緩慢であつた。

血漿と各臓器の濃度曲線は互に平行している。小腸に最も大で肝、腎、脾はそれぞれ近似的濃度を示し、また腸瘍壁は骨格筋より高濃度を維持していた。

静注例と異なり臓器内濃度は血漿中濃度よりはるかに高い値を維持している。滲出液は最初1時間までは血漿中濃度より低いが、時間の経過とともに次第に血漿より高くなる傾向がみられた(第10図)。

濃度順序 肝>腎>脾>腸瘍壁>筋>血漿>滲出液

c) EMP 30 mg/kg および 100 mg/kg 経口投与した例では、濃度の相違はあるが血漿および臓器内の態度は類似していた。諸臓器内濃度は血漿中濃度をはるかに上

まわつて高い濃度を示した。肝に最も高く証明され、脾においても腎よりも高濃度であつた。

滲出液は 30 mg/kg 投与例では血漿中濃度より低く、100 mg/kg 投与例では血漿より高濃度で持続した(第11図、第12図参照)。

濃度順序

肝>>脾>腎>肺>筋=腸瘍壁>血漿>滲出液

第1表 臓器内濃度の血漿中濃度に対する比  
(静注後2時間)

mg/kg	PCG 24	TC 5	TC 10	OM 5	OM 25
肝	2.0	7.2	5.5	5.6	4.9
腎	7.9	8.3	3.5	5.7	6.1
脾	0.2	1.2	0.7	5.3	5.2
肺	0.2	4.6	1.2	3.1	8.7
骨格筋	0.5	1.2	0.9	3.0	2.6
膿瘍壁	0.6	2.9	0.9	2.6	3.5
滲出液	1.1		0.7	1.5	0.7
小腸	0.4	3.1	0.9	9.1	2.7

d) PELS 100 mg/kg 経口投与例, EMP と最も異なる点は肝における濃度が肺, 脾より低いという点であった (第13図)。

濃度順序 肺>脾>肝>腎>血漿

e) SPM 経口投与例では肝, 脾, 筋にのみ高濃度に証明されたが, 血漿およびその他の臓器ではこの投与量では測定限界濃度 1.56 mcg/ml 以下であった。血液と臓器との濃度差の大きい抗生物質の1つと考えられる (第14図)。

以上の実験成績よりラットにおける各抗生物質投与後の血漿中濃度と諸臓器内濃度との関係を比較検討すると, 一般に Penicillin 系および Tetracycline にくらべて Macrolide 系抗生物質では血漿中濃度が低いにもかかわらず臓器内濃度が高い傾向がみられた。

試みに投与後約2時間目の血中濃度を1としたときの各臓器内濃度との比を求めてみると, 第1表および第2表に示すように PC 系, TC では肝, 腎でほとんどが1より大であるが他臓器では1より小さいものもかなり多い。これに反して OM, EM-P, SPM では滲出液の一部をのぞき臓器を通じてこの比が1より大きく, さらにこの傾向は, 経口投与の場合により著明にみられた。

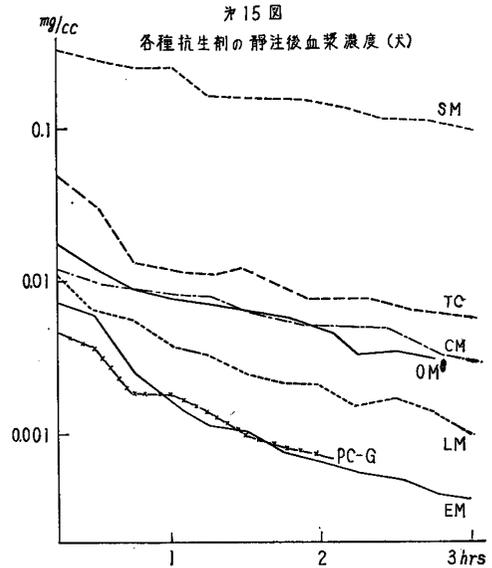
つぎに静注した場合の PC-G と OM について投与直

第2表 臓器内濃度の血漿中濃度に対する比  
(経口投与後2時間)

mg/kg	PE-PC 10	MPI-PC .20	TC 10	CM 100	OM 50	EMP 50	EPM 100
肝	0.8	4.4	2.9	2.4	16.0	5.3	12.6
腎	13.0	1.0	3.7	2.2	13.8	3.0	7.8
脾			1.9	1.9	13.2	4.3	7.8
肺			0.2	2.2	7.3	4.5	3.3
骨格筋			<0.15	6.1	3.2	2.1	3.4
膿瘍壁			0.3	1.6	4.2	3.0	1.2
滲出液			<0.15	0.7	1.0	0.6	2.0
脳				0.3			

第3表 臓器内濃度の消長  
(PC-G, OM 静注 15分後の各濃度を1として各時間毎の濃度比)

		1/4	1	2	8
血漿	PC	1	0.07	0.02	
	OM	1		0.24	0.02
肝	PC	1	0.46	0.04	
	OM	1		0.32	0.01
腎	PC	1	0.09	0.03	
	OM	1		0.42	0.03
肺	PC	1	0.09	0.01	
	OM	1		0.63	0.11
滲出液	PC	1	0.43	0.05	
	OM	1		1.80	0.65



後の各臓器内濃度の時間的経過をみるために 15 分後の値とその後の各時点の濃度比を求めると (第3表参照), PC-G では2時間目すでに 1/50~1/100 に濃度低下がみられるが, OM では低下速度がおそく, 2時間目でもこの比は 1/2~1/10 程度である。

以上のことより血漿中濃度と臓器内濃度との比の大きいもの, すなわち低い血漿中濃度にもかかわらず臓器内に高濃度に測定される抗生物質をこの比の大きいものから順に示すと, 静注例では Macrolide 系>TC>1.0>PC-G, 経口投与例では Macrolide 系>CM suc>TC>1.0>PC 系の順序となる。

第4表 各種抗生物質静注後の血中濃度より求めた犬における組織移行係数

	投与量 (mg)	$\alpha$ (mg/ml)	組織移行係数 (分布容積より)
TC	200	0.018	1.01
CM	250	0.0125	1.6
PC-G	9	0.0012	0.8
OM	200	0.015	1.1
LM	200	0.009	2.7
EM	80	0.0042	1.2
SM	300	0.3	0.3

(註)  $\alpha$ : 抗生剤投与後0時間における推定血中濃度値

$$\text{分布容積} = \frac{\text{投与量 (mg)}}{\alpha (\text{mg/ml}) \times \text{体重 (g)}}$$

#### B. 静注後の血中濃度曲線より組織移行を推定した成績

実験方法のIIのB4)に述べた考えで組織移行係数を分布容積の計算法によつて求めた。第15図はその時の各抗生剤の血漿濃度曲線であり、これより推定した各抗生剤の組織移行係数は第4表に示すとおりである。

この値はいづれも細胞外液量をはるかに上廻り、抗生剤は静注によりすみやかに、かなり多くの部分が組織に移行、あるいは固着されてしまうものと考えられる。

最も組織移行の少ないのはSMで、次いでPC-G、TCである。Macrolide系ではOMはあまり著明でないが、EM、LMで組織移行が著しい。CMもMacrolide系とはほぼ同様である。これは前述のラットの組織内濃度の結果とはほぼ一致している。

#### IV. 総括ならびに考按

各種抗生物質を用いてラットの組織内および炎症巣内濃度を測定、さらに犬の静注後の血中濃度曲線から組織移行を推定した。

抗生剤の組織内濃度に関しては、Penicillin系では小嶋<sup>8)</sup>、斉藤<sup>9)</sup>、SCHWARTZ<sup>10)</sup>、加藤<sup>11,12)</sup>等の報告があり、TCについてはSTPHENS<sup>13)</sup>、FINLAND<sup>14)</sup>、芝木<sup>15,32,38)</sup>等の報告があり、CMではGLAZKO<sup>16)</sup>、加藤<sup>17,18)</sup>等が、またMacrolide系ではCELMER<sup>19)</sup>、LEE<sup>20)</sup>、ENGLISH<sup>21)</sup>、島崎<sup>22)</sup>等の報告があるが、系統的に比較検討を加えた報告は藤本<sup>23)</sup>、鳥居<sup>24)</sup>等の小数のみである。

著者の行なつた各抗生剤の組織内分布についての成績は諸報告と定性的には、ほぼ一致していた。この種の研究は動物の個体差、生物学的な微量測定による誤差の大きさを考えると定量的な精確な結論をだしがたい場合が多いのが欠点である。しかし著者の得た成績および今まで発表された多くの報告<sup>8-24)</sup>をもとにして次のようにまとめることができると考える。

#### A. 各抗生物質の臓器内分布の特徴

一般に各抗生剤を通じ血漿中濃度と各臓器内濃度の時間的経過は、対数濃度曲線で見ると、ほぼ平行する傾向がみられた。かつ各臓器のうちで常に高濃度を示したのは腎と肝であつた。腎が各臓器中最高濃度であつた抗生剤はPC系とTCであつた。また肝が最高濃度を示したのはMacrolide系の大部分の抗生剤とCM-sucおよびMPI-PCであつた。

この傾向は投与方法、投与量を変えても著しいちがいはみられなかつた。

腎において高濃度であるのは、生体における主排泄器官であることより首肯される。また肝に高濃度に証明されるのは肝細胞にとらえられるほかに、肝内胆汁への分泌のためと考えられ、とくにMacrolide系が胆汁に排泄され易いとの報告<sup>22,25)</sup>とよく一致している。脳に対しては各抗生剤とも移行し難いが例外的にCM monosuccinateのみが証明された。脳に低濃度であるのは他臓器に比較して血管が粗であり、更に血液、脳脊髄液障壁の存在により、抗生剤の移行がおくれるか、極めて低濃度のため測定限界以下となり証明されないものと考えられる。

加藤<sup>17)</sup>等によるとラットにCMおよびCM monosuccinateを静注して、活性型CMの組織内分布をみると、CM monosuccinate静注の場合はいづれの組織においてもCM静注より高濃度に証明され、ことに脳組織ではCM静注の場合には証明されないが、CM monosuccinateでは証明されている。

著者の実験での経口投与でも、おそらくCM monosuccinateのまま吸収されるために脳内にも証明されるのではないかと考えられる。また腸腸壁と骨格筋は各抗生剤ともほぼ同程度の濃度値を示したが、OM、EMPおよびTCの経口投与例では腸腸壁の方が骨格筋より常に高い濃度を維持した。

#### B. 投与方法および投与量による差異

静注した場合は一般に初期の臓器内濃度は高いが、血漿中濃度の急速な低下とともに、やはりすみやかに低下する。

経口投与では臓器への分布は静注の場合よりかなりおくれるが、臓器内濃度の低下速度が緩慢であるため、1~2時間後には臓器内濃度は静注時より明らかに高くなる。

例えばTC 10 mg/kgを静注した場合と経口投与した場合について比較すると、静注例では各臓器ともに30分以内ですでに最高濃度に達しているが、経口例ではこの時間が3~5時間を要している。しかし臓器内に長く滞留する傾向がみられ、これにくらべ静注時の濃度低下

は急速である。

投与量を変えた場合についてみると、例えば EMP 30 mg/kg と 100 mg/kg の経口投与例や TC の 5 mg/kg と 10 mg/kg の静注例にみるとおり、相互の濃度差はあつても濃度曲線はかなり類似した傾向を示していた。

### C. 炎症巣内への分布

膿瘍壁では静注および経口投与ともにはぼ骨格筋に近い濃度を示した抗生剤が多かつたが、Macrolide 系の OM の経口例と TC のみが膿瘍壁に高濃度に測定された。炎症反応の時期等にも関係することもあると考えられるので、この結果だけでは炎症巣にこれら抗生剤が選択的に移行し易いかどうかをきめることができない。

滲出液においては、抗生剤の種類や投与方法によつてそれぞれ異なつた結果が得られた。PC 系では PC-G の静注例では滲出液中濃度は初期には血漿中濃度より低い、時間の経過とともに次第に血漿中濃度に近づき 1 時間目以後では、これより高濃度を保つていた。このような傾向は TC の静注時にもみられたが、CM monosuccinate では常に血漿中濃度より低く且つ急速に低下していた。

Macrolide 系では静注および経口投与した場合、ともに血漿中よりおくれで濃度上昇をみるが血漿中濃度が低下した 2~4 時間目以後にも、はるかに血漿中より高濃度を維持しており、ことに OM, EMP にこの傾向が強くみられた。これらの結果は島崎<sup>26)</sup>の犬の実験的肋膜炎における抗生剤の移行状態とかなり一致している<sup>27)</sup>。

### D. 血漿中濃度と臓器内濃度との関係

抗生剤が生体内に投与された場合、その体内分布の形式は各抗生剤によつて著しい差がある。従来考えられていたように、血中濃度が高いものが臓器内濃度が必ずしも高いとはかぎらず、Macrolide 系では BENAZET<sup>28,29)</sup>等の報告にあるように著者の実験でも血漿中濃度より、はるかに高い臓器内濃度が証明された。

従がつて現在血中濃度から臓器内濃度を推定しようという場合、抗生剤別、臓器別に考え、時には投与方法も考慮に入れて、しかも定性的にしか可能でないという段階である。また動物差ということも今後さらに検討しなければならぬであろう。

### E. 静注後の血中濃度曲線と組織移行との関係

前述の III B の成績のように抗生剤静注後における血漿中濃度曲線（対数濃度）より計算される分布容積をもつて抗生剤の血中から組織への移行の程度をあらわす指標となる係数と考え、犬における静注実験から得た各抗生剤の移行係数を比較した。この大きさの順序とラッテにおける組織内濃度の結果は、大体において一致していると考えられる。その順序は LM>EM>CM>OM>

TC>PC>SM であつた。

SPITZY<sup>30)</sup>の人における実験で計算した値では、絶対値は異なるが順序は TC>OM>EM>PC>SM>>Novobiocin<sup>31)</sup>であつた。

TC, OM では順序が異なつているが、Macrolide 系抗生物質が PC, SM より組織移行が大であるという点では一致している。このことは静注直後に急速に血中より組織に移行または固着される程度の概略の指標になると考えられるが、根本的には各抗生剤濃度を如何に正確に測定するか、また抗生剤の血球への吸着をも考慮する必要があり、血中濃度曲線を如何に分析するかについて未だ多くの問題が残されている。

## V. 結 論

以上種々抗生物質についてラッテおよび犬を用いて血漿中濃度と諸臓器内、炎症巣内濃度との関係、体内動態などについて比較検討を試みた。

A) 一般に臓器内濃度対血漿中濃度の比は、静脈内投与よりも経口投与の場合のほうが大である。

B) 一般に肝および腎は血液より高濃度を維持し、特に Macrolide 系の経口投与において著しい。またその他の臓器においても Macrolide 系は臓器内濃度対血漿中濃度の比は他の抗生物質にくらべて大である。

C) 臓器内濃度および血漿中濃度の時間的経過はほぼ平行する。

Macrolide 系では特に滲出液内に停滞する傾向がある。

D) 諸臓器内濃度と血漿中濃度の相対的關係は、抗生物質の種類、投与方法、投与後の時間によつて、それぞれ異なるので血漿中濃度より各臓器内濃度を推定することは一般に不可能である。

E) 犬における各抗生物質の静注後の血漿中濃度対数曲線から計算された組織移行係数とラッテにおける組織内分布の特徴は、定性的にはほぼ一致する。

摺筆するにあたり、終始御懇篤なる御指導ならびに御校閲を載いた鳥居教授に深謝するとともに、堀内、加藤両博士、化学療法グループの諸氏に深甚の謝意を表す。

## 文 献

- 1) SELYE, H.: Fourth Annual Report on Stress. 535, 1954.
- 2) 鳥居敏雄, 他: J. Penicillin 1 (5): 281~289, 1948.
- 3) DOST, F.H.: Der. Blutspiegel. Leipzig. Thiem, 1953.
- 4) DOST, F.H. et al.: Schweiz, med. 82: 1310, 1952.
- 5) ALBERT, T.A.: Nature, 172: 201, 1953.
- 6) 坂口武一, 他: Chemotherapy 4: 41, 1956.

- 7) 山作房之輔 : J. Antibiotics 11 : 284, 1958.
- 8) 小嶋碩夫, 他 : J. Antibiotics 4(2) : 131, 1950.
- 9) 斉藤達郎, 他 : J. Antibiotics 4(9) : 537, 1951.
- 10) SCHWARTZ, B. S. *et al.*: Am. J. Med. Sci. 219 : 1950.
- 11) 加藤康道, 他 : Chemotherapy 4 (2) : 99, 1959.
- 12) BRANDL, E. Wien. Med. Wschr, 103 : 33, Aug. 1953.
- 13) STEPHENS, C. R.: J. Am. Chem. Soc. 78 : 4158, 1956.
- 14) FINLAND, M. *et al.*: J. Am. Med. Ass. 154 (7) : 561, 1954.
- 15) 芝木秀俊, 他 : J. Antibiotics, Ser. B. 8 (4) : 207, 1960.
- 16) GLAZKO, A. J. *et al.*: Antibiotics Annual 1957/58, 792.
- 17) 加藤康道, 他 : Chemotherapy 8 (4) : 350, 1960.
- 18) MCCRUMB, F. R. *et al.*: Antibiotics Annual 1957/58, 837, 1958.
- 19) CELMER, W. D. *et al.*: Antibiotics Annual, 1957/58, 476, 1958.
- 20) LEE, C. C. *et al.*: Antibiotics & Chemoth. 3(9) : 920, 1953.
- 21) ELGLISH, A. R. *et al.*: Antibiotics & Chemoth. 8 (8) : 424, 1958.
- 22) 島崎日出基, 他 : 臨床内科小児科, 16 (3) 319, 1961.
- 23) 藤本安男 : J. Antibiotics, Ser. B 4 (6) 272, 1956.
- 24) 鳥居敏雄 日本内科学会雑誌 49 (8) : 908, 1960.
- 25) 加藤康道, 他 : 臨床内科小児科 14 : 179, 1959.
- 26) 島崎日出基 : Chemotherapy 11(4) : 267, 1963.
- 27) 島山正己 : Chemotherapy 8 (2) : 176, 1960.
- 28) BENAZET, F. *et al.*: Antibiotics Annual. 1958/59, 211, 1959.
- 29) FINLAND, M. : Gior, di Microbiologia 2 : 371, 1956.
- 30) SPITZY, K. H. *et al.*: Antibiotics Annual. 1957/58, 996, 1958.
- 31) TOSEPH, G. L. *et al.*: Antibiotic Med. 2 (4) : 233, 1956.
- 32) SIMONS, H. J. *et al.*: Antibiotic Med. 2 (4) : 201, 1956.
- 33) CONOVER, L. H. *et al.*: J. Am. Chem. Soc. 75 : 4622, 1953.