

喀痰中における抗生物質濃度におよぼす各種喀痰融解剤の影響

大学院学生 三 瀬 貞 博

熊本大学医学部第一内科学教室

(指導 河盛 勇造教授)

(昭和 40 年 11 月 26 日受付)

第 1 章 緒 言

感染症に対する抗生物質療法は、長足の進歩を遂げ、個々の抗生物質については、その発見と同時に幾多の研究が行なわれているが、抗生物質の臨床応用に際しては、原因菌の決定、その薬剤感受性と共に病巣への薬剤到達の程度を知り、投与量及び投与方式に関する参考とされなければならない。この際、一般に、投与方法、血中濃度の高さ及びその時間的経過、あるいは尿中濃度、胆汁中濃度、臓器内濃度などが用いられているが、呼吸器感染症においては、さらに喀痰中濃度も抗生物質の効果判定に際して、1つの指標として重要であると考えられる²⁾。

私は、慣用されている Erythromycin, Chloramphenicol, Tetracycline, Phenoxyethyl penicillin の 4 抗生物質について、喀痰中濃度を測定し、更に、種々の喀痰融解剤が抗生物質喀痰中濃度に与える影響についても併せて検討した。

第 2 章 研究方法

1) 使用した抗生物質

- i) Erythromycin (EM と略記)
 - ii) Chloramphenicol (CP と略記)
 - iii) Tetracycline (TC と略記)
 - iv) Phenoxyethyl penicillin (PE-PC と略記)
- #### 2) 使用した喀痰融解剤
- i) Bromelain (BR と略記)
 - ii) Methycysteine hydrochloride (MC と略記)
 - iii) N-cyclohexy-N-methyl-(2-amino-3,5-dibromobenzyl)-ammonium chloride (AC と略記)
 - iv) Streptokinase-Streptodornase (SK-SD と略記)

3) 投与方法

i) 抗生物質

各抗生物質は全て経口投与で、EM 300 mg, CP 500 mg, TC 500 mg, PE-PC 400,000 u を早朝 7 時に 1 回投与し、投与後 1 時間から 4 時間まで蓄痰した喀痰を被検材料とした。血清は抗生物質投与 2 時間後に採血した。

ii) 喀痰融解剤

各喀痰融解剤は全て経口的に、BR 80 mg, MC 600

mg, AC 12 mg, SK 40,000 u, -SD 10,000 u を 1 日量とし、3~4 回に分けて投与した。これを単独に 1 週間持続投与した後に、各種抗生物質との併用投与を行なった。

4) 喀痰中抗生物質濃度測定方法

i) 喀痰処理

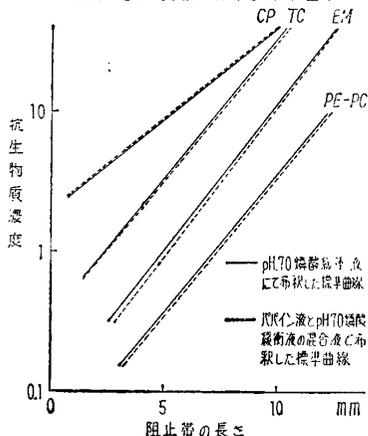
滅菌シャーレ中に蓄痰された喀痰から、3~5 cc を滅菌スピッツグラスにとり、10% の割合に 5% パパイン液を加え、充分攪拌した後、恒温槽中で 45°C 30 分間加温して喀痰をパパインで消化し、次いで沸とう湯中で 100°C 10 分間加熱してパパインの不活性化および殺菌を行なった。次いで遠心沈澱を行ない上清を測定試料とした。

ii) 測定方法

測定は鳥居氏の重層法³⁾を用い、試験菌は溶血性連鎖球菌 S₉ 株を使用した。抗生物質濃度を生物学的に測定する場合、喀痰処理過程に記したパパインによる消化および加熱処理で、抗生物質の力価の低下が考えられるので、次の予備実験を行なった。

各抗生物質について、pH 7.0 の磷酸緩衝液で稀釈系列を作り、これと比較するものとして、パパイン液および pH 7.0 磷酸緩衝液の混合液で同様の稀釈系列を作つて、喀痰処理と同過程をとつて加温、加熱し、各々標準曲線を作製した。結材は図 1 に示すごとく、ほとんど差がみられず、力価の低下は無視し得ることを証明し

図 1 予備実験における標準曲線



た。従つて本測定に際しては、各抗生物質を pH 7.0 の 磷酸緩衝液で稀釈して、標準曲線を作製した。

第3章 研究成果

1) 抗生物質単独投与時の喀痰中濃度

i) 投与後1時間から4時間までの蓄痰についての測定

当内科および関係3療養所に入院中の肺結核および気管支拡張症患者26例について測定した。EM, CP, TC, PE-PC各1回投与後の喀痰中濃度は表1に示した。各抗生物質についての26例の平均値は、EM 1.68 mcg/cc, CP 1.44 mcg/cc, TC 0.18 mcg/cc, PE-PC 0.74 u/ccで、EMにおいて高値を示しているが、図2にみられるごとく、EMでは0.8から2.5 mcg/ccの間に多くの症例がみられる。これに比して、他の抗生物質では全く証明されないものが多く、時に高濃度を示すものが2, 3みられるにすぎない。

3時間蓄痰量と抗生物質濃度の関係は、図3に示すこ

とく、一定の関係はみられない。

喀痰の性状と抗生物質濃度の関係は、図4に示すごとく、膿性喀痰において高濃度のものが多く、特にEM,

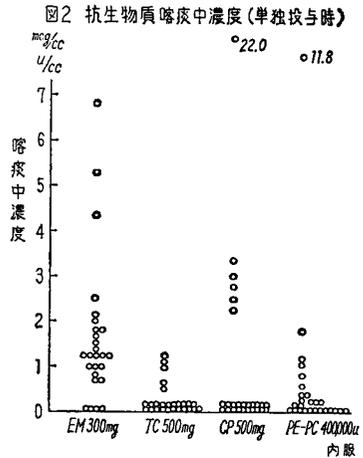


表1 抗生物質単独投与時の喀痰中濃度

症例	性	年齢	体重	病名又は肺結核病型	喀痰性状	3時間蓄痰量	EM 300mg 内服 (mcg/cc)	TC 500mg 内服 (mcg/cc)	CP 500mg 内服	PE-PC 400,000u 内服	
1	H. K.	♀	44	38	F	粘液性	15	1.25	0	2.3	0
2	S. U.	♂	45	55	C ₂ Kx ₁	粘液性	5	1.0	0	0	0
3	T. Y.	♂	38	41	C ₂	膿性	10	1.0	0	0	0.14
4	K. Y.	♀	43	39	C ₃ K ₂	膿性	15	1.0	0	0	0
5	Y. I.	♀	48	30	C ₃ Ky ₂	膿性	5	1.25	0	3.0	0.31
6	M. K.	♂	48	60	F	粘液性	5	1.25	0	0	0
7	K. S.	♀	28	52	F	粘液性	5	1.68	0	2.5	0.2
8	T. M.	♂	30	45	C ₂ Kx ₃	粘液性	10	1.25	0	3.4	0.28
9	Y. H.	♂	66	39	F	膿性	5	1.28	1.0	2.8	0.19
10	Y. H.	♂	38	38	F	膿性	5	1.25	0	0	0.24
11	K. U.	♂	46	31	F	膿性	3	4.4	0	0	0.42
12	S. M.	♂	49	37	C ₂ Ky ₁	膿性	20	2.0	0.7	0	0.56
13	M. Y.	♂	47	31	F	膿性	5	0.84	0	0	0
14	M. Y.	♂	63	32	C ₂	粘液性	15	0	0	0	0
15	M. N.	♂	59	47	C ₂	粘液性	10	2.5	0	0	0
16	K. M.	♂	39	45	C ₂ Kx ₃	膿性	10	2.1	1.1	22.0	0.4
17	T. M.	♂	37	46	C ₂ Kx ₁	粘液性	5	0	0	0	1.8
18	S. H.	♀	45	43	C ₂ K ₂	粘液性	10	0.8	0	0	0
19	N. S.	♂	35	41	C ₂	膿性	15	0	0	0	0
20	H. S.	♀	46	48	C ₂ K ₂	粘液性	5	1.8	0	0	0
21	Y. M.	♀	34	33	C ₂ Kc	粘液性	6	1.6	0	0	1.08
22	S. W.	♀	40	34	F	粘液性	10	0.94	0	0	0
23	H. H.	♀	50	37	C ₃ Kc	粘液性	15	0	0	0	1.12
24	S. H.	♂	57	54	D	粘液性	10	1.8	0	0	0.84
25	T. H.	♂	65	37	B ₃ Kc	膿性	10	5.8	0.66	0	11.8
26	H. N.	♀	26	50	気管支拡張症	膿性	20	6.8	1.25	0	0
						平均値	1.68	0.18	1.44	0.74	

表2(1) 抗生物質、血中濃度と喀痰中濃度の比較及び喀痰融解剤の影響 (EM)

症例	性別	年齢	体重 (kg)	病名 肺結核病型	咯痰性状	血中濃度 2時間後 mcg/cc	単独投与			BR			MC			AC			SK-SD (mcg/cc)			
							1時間後	2時間後	3時間後	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
1	H. Y.	♂	45	C ₂ Ky ₂	膿性	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.4
2	H. Y.	♀	42	B ₂ Kb ₈	粘液性	3.2	0.52	0.62	0.72	0.31	0.37	0.37	0.48	0.60	0.62	0	0	0	0	0	0.48	0
3	N. T.	♂	33	C ₂ Kx ₃	膿性	1.3	0.44	0.44	0.66	0	0.31	0.31	0.31	0.44	0.36	0.16	0.16	0	0	u	u	u
4	T. H.	♂	62	C ₁	粘液性	1.6	0	0.72	0.66	0.82			0.9	0.9	0.2	0.76	0.92			0.38	0.38	0.38
5	A. Y.	♀	48	C ₁ Kx ₁	膿性	1.2	0.55	0.62		0.75			1.45		0.42					0.5		0.5
6	Y. B.	♂	41	K ₂ Kz	膿性	1.0	0.4	0.58	0.74				0.52	0.9						0.34		0.34
7	K. H.	♂	54	C ₃ Kz	膿性	0.7	0	0	0	0	0.37	0	0.62	0.4	0.58	0	0	0	0	0	0	0
8	K. I.	♂	69	C ₂ Kz	膿性	4.6	0.46	1.25	1.8	0.42	1.25	1.25	0.94	1.0	1.4	0.56	0.72	1.15	1.15	3.0	1.15	1.15
9	T. H.	♂	49	C ₂ Kz	粘液性	1.6	0	0.8	1.25	0	0.44	1.25	1.6	3.8	0	0.43	0.66	0	0	0	0	0.62
10	I. M.	♂	63	C ₂ Kz	膿性	0.48	0	0	0	0.31	u	0.31	0.62	0.68	0.8	0.2	0.5	0.42				
11	T. K.	♂	35	C ₃ Kz	粘液性	4.0	0.74	0.44	0	0	0	0	2.1	2.1	0	0.86	1.0					
12	Y. M.	♂	62	C ₃ Kz	粘液性	4.8	0	0	0.5	0			1.0	1.5	2.4	0						
13	H. K.	♂	61	F	膿性	2.1	0.5	1.0		0.7	0	0			0	0.8	0					
14	T. K.	♂	61	B ₃	粘液性		1.0	0.7	0.6	4.0	0	0.62			0.96	0	0					
15	T. I.	♂	66	D ₁	粘液性	3.2	0	0.7	0.7	0	0.62	1.2			0.62	1.2	0.9					
16	S. M.	♀	35	慢性気管支炎	粘液性	2.8	0							0						5.4		5.4
17	S. T.	♀	35	慢性気管支炎	粘液性	1.4	0.8							1.7		1.4						
18	K. T.	♀	35	慢性気管支炎	膿性	5.0	1.1			0.62				2.2		8.0				0.76		0.76
19	T. Y.	♂	71	慢性気管支炎	粘液性	4.0	2.2							2.2		1.1				7.2		7.2
20	S. W.	♂	87	慢性気管支炎	膿性	3.0	1.4			1.0						1.7				12.0		12.0
21	Y. U.	♂	44	気管支拡張症	膿性	4.2	3.0			1.24	1.16	1.08	0.62	0.78	1.0	0.38	0.7	0.9	0.64	1.2	1.3	1.3
22	H. N.	♀	26	気管支拡張症	膿性	0.62	0						1.2	1.5	1.5	1.25			1.2	1.4	1.8	1.8

u : 測定不能

表2(2) 抗生物質中濃度と喀痰中濃度の比較及び喀痰融解剤の影響(CP)

症例	性別	年齢	体重(kg)	病名又は肺結核病型	喀痰性状	血中濃度 2時間後 mcg/cc	単独投与			BR			MC			AC			SK-SP (mcg/cc)		
							1時 間後	2時 間後	3時 間後	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	♂	45	49	C ₂ Ky ₂	膿性	8.0	4.2	4.2	3.0	3.6	3.0	3.0	2.5	5.0	7.6	6.0	2.5	3.0			
2	♀	42	47	B ₂ Kb ₃	粘液性	7.2	0	0	0	u	0	2.5	1.25	5.0	0	0	0	0			
3	♂	33	48	C ₂ Kx ₃	膿性	8.0	2.9	0	2.8	2.4	u	3.2	3.2	2.9	7.6	7.6	2.9	0			
4	♂	62	66	C ₁	粘液性	7.2	0	0	0	0	u	2.5	3.2	u	u	3.2	u	0			
5	♀	48	44	C ₁ Kx ₁	膿性	6.6	0	0	0	u	u	0	0	1.9	u	1.9	u	0			
6	♂	41	44	C ₂ Kz	膿性	9.0	3.6	3.8	2.8	2.7	0	3.6	3.6	5.0	5.0	5.0	2.9	1.25			
7	♂	54	47	C ₂ Kz	膿性	9.4	0	0	0	1.5	0	4.2	4.2	3.4	u	3.4	4.5	3.0	1.3	1.6	
8	♂	69	38	C ₂ Kz	膿性	12.0	0	3.3	0	u	u	4.9	2.5	8.0	8.0	9.0	2.0	2.7	2.0		
9	♂	49	47	C ₂ Kz	粘液性	8.6	0	4.2	0	3.8	2.6	4.2	4.2	6.0	6.0	6.0	0	1.7	1.9		
10	♂	63	64	C ₂ Kz	膿性	8.6	0	0	3.2	5.0	1.8	5.0	5.0	3.2	5.0	2.9	0				
11	♂	35	48	C ₂ Kz	粘液性	9.2	4.8	2.6	2.4	4.2	1.15	0	0	0	0	0	0				
12	♂	62	47	C ₂ Kz	粘液性	10.0	3.4	5.8	3.2	1.8	0	4.8	5.2	2.5	0	2.5	0				
13	♂	61	40	F	膿性	10.1	4.6	2.6	1.4	2.6	1.25	0	0	0	0	0					
14	♂	61	41	B ₁	粘液性	11.5	0	2.0	0	0	0	0	0	0	0	0					
15	♂	66	49	D ₁	粘液性	8.0	3.4	5.4	2.3	4.0	0	0	0	0	0	0					
16	♀	82	35	慢性気管支炎	粘液性	15.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
17	♀	71	35	慢性気管支炎	粘液性	20.0	6.2	0	0	0	1.15	0	0	0	0	0					
18	♀	75	35	慢性気管支炎	膿性	15.0	5.0	0	0	0	0	3.4	3.4	5.6	5.6	4.0	0				
19	♂	71	44	慢性気管支炎	粘液性	15.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
20	♂	87	51	慢性気管支炎	膿性	15.0	1.7	0	0	3.0	0	0	0	0	0	0					
21	♂	44	54	気管支拡張症	膿性	37.0	15.8	14.0	9.8	0	5.0	1.25	1.8	1.5	0	0	0	0	0	0	
22	♀	26	50	気管支拡張症	膿性	10.5	0	0	0	0	0	4.6	4.2	3.2	0	0	0	0	0	0	

u:測定不能

表2(3) 抗生物質血中濃度と喀痰中濃度の比較及び喀痰融解剤の影響(TC)

症例	性別	年齢	体重(kg)	病名 肺結核病型	喀痰性状	血中濃度 2時間後 mcg/cc	単独投与			BR			MC			AC			SK-SD (mcg/cc)		
							1時 間後	2時 間後	3時 間後	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	H. Y.	♂	45	C ₂ Ky ₂	膿性	4.0	0.18	0.36	0.66	0.56	0	0	0	0.48	0	0.62	0.27	0.6			
2	H. Y.	♀	42	B ₂ Kb ₃	粘液性	2.7	0	0	0	0	0	0	10.0	0.98	0	0	0	0			
3	N. T.	♂	33	C ₂ Kx ₉	膿性	4.0	0	0	0.2	0.62	0	0	0.78	0	0	0.08	0	0			
4	T. H.	♂	62	C ₁	粘液性	4.0	0.16	0	0	u	u	0	0.16	0	0	0	0	0.13			
5	A. Y.	♀	48	C ₁ Kx ₁	膿性	4.0	0	0	0	0.31	0.25	0	0	0	0	0.13	0	0			
6	Y. B.	♂	41	C ₂ Kz	膿性	2.5	0	0	0	0.31	0	0	0.98	0	0	0.13	0	0			
7	K. H.	♂	54	C ₃ Kz	膿性	5.0	0.44	4.2	1.8	0.31	0	0.4	0	0.31	0	0.31	0.15	0.27			
8	K. I.	♂	69	C ₂ Kz	膿性	6.6	0	0	0	0.5	0.62	0.52	0.16	0.24	0.31	0.12	0.13	0.15			
9	T. H.	♂	49	C ₂ Kz	粘液性	4.0	0	0	0	0.31	u	0	0	0	0.78	0	0	0			
10	I. M.	♂	63	C ₂ Kz	膿性	2.5	0	2.8	0	0	0	0	0	0.34	0	0	0	0			
11	T. K.	♂	35	C ₃ Kz	粘液性	1.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
12	Y. M.	♂	62	C ₃ Kz	粘液性	2.1	0.09	0	0	0	0	0	0	0.31	0	0	0	0			
13	H. K.	♂	61	F	膿性	3.2	0	0	0	0	0	0.16	0	0	0	0	0	0			
14	T. K.	♂	61	B ₂	粘液性	2.4	0	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
15	T. I.	♂	66	D ₁	粘液性	2.4	0	0.1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
16	S. M.	♀	82	慢性気管支炎	粘液性	28.0	0	0	0	0	0	0	0.16	0	0	0	0	0			
17	S. T.	♀	71	慢性気管支炎	粘液性	42.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.31	0	0			
18	T. K.	♀	75	慢性気管支炎	膿性	36.0	0	0	0	0.36	0	0	0	0	0	0	0	0			
19	T. Y.	♂	71	慢性気管支炎	粘液性	48.0	0	0	0	0	0	0	3.6	0.31	0.31	0.31	0	0			
20	S. W.	♂	87	慢性気管支炎	膿性	42.0	0.54	0	0	0.31	0	0	0.42	0	0	0.48	0	0			
21	Y. U.	♂	44	気管支拡張症	膿性	8.0	2.2	0	0	0	0	0	u	0.32	0.31	0	0.31	0.31			
22	H. N.	♀	26	気管支拡張症	膿性	4.4	0	0	0	0	0	0	0.86	0	0	0	0	0			

u:測定不能

表2(4) 抗生物質血中濃度と喀痰中濃度の比較及び喀痰融解剤の影響(PE-PC)

症例	性別	年齢	重病(kg)	肺結核病型	病名	咯痰性状	血中濃度 2時間後 u/cc			単独投与			BR			MC			AC			SK-SD (u/cc)			
							1時 間後	2時 間後	3時 間後	1時 間後	2時 間後	3時 間後	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
1	H. Y.	♂	45		C ₂ Kv ₂	膿性	4.2	0.36	0.56	0.9	0.12	0.38	0.46	u	u	u	u	u	u	u	u	u	1.5	1.25	
2	H. Y.	♀	42		B ₂ Kb ₃	粘液性	5.0	0	0	0	0.09	u	0	u	u	0	0	0.08	0	0	0	0	0	0	
3	N. T.	♂	33		C ₂ Kx ₃	膿性	3.8	0.26	0.2		0.24	0.1	0.4	0.31	u	u	u	0.25	u	u	u	0	0	0	
4	T. H.	♂	62		C ₁	粘液性					0.08				u	u	u	u	u	u	u	0	0		
5	A. Y.	♀	48		C ₁ Kx ₁	膿性	3.2	0.26	0		0.11				u	u	u	1.25	u	u	u	0	0	0	
6	Y. B.	♂	41		C ₂ Kz	膿性	3.0	0	0		0.09	0.23	0.16		u	u	u	0.16	0.15	0	u	1.25	0	1.25	
7	K. H.	♂	54		C ₃ Kz	膿性	3.0	0	0		0.32	0.16	0.12		u	u	u	0	u	u	u	1.25	0	0	
8	K. I.	♂	69		C ₂ Kz	膿性	4.2	0.16	0.14	0	0	0	0		u	u	0.1	u	u	0	0	0	0	0	
9	T. H.	♂	49		C ₂ Kz	粘液性	3.8	0.2	0	0	u	0	0		u	0.14	0.13	0.25	u	u	u	0	0	0	
10	I. M.	♂	63		C ₂ Kz	膿性	6.3	0.62	0.14	0	0.08	0			u	0.96	0.1	0.2	u	u	u	0	0	0	
11	T. K.	♂	35		C ₃ Kz	粘液性	5.0	0.1	0.2	0.2	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
12	Y. M.	♂	62		C ₃ Kz	粘液性	7.0	0.2	0.2		0.36				0	0	0.11	0	0	0.11	0.12				
13	H. K.	♂	61		F	膿性																			
14	T. K.	♂	61		B ₂	粘液性	2.5	2.3	0.1		7.6	0.24	0												
15	T. I.	♂	66		D ₁	粘液性	3.4	0	0	0	0.09	0.1	0.13												
16	S. M.	♀	82		慢性気管支炎	粘液性	2.8	0										2.4				0	0.09		
17	S. T.	♀	71		慢性気管支炎	粘液性												0				0.16	10.0		
18	T. K.	♀	75		慢性気管支炎	膿性	6.6	0			0							8.8				10.0	2.6		
19	T. Y.	♂	71		慢性気管支炎	粘液性	3.6	0.31														10.5	5.0		
20	S. W.	♂	87		慢性気管支炎	膿性	6.0	3.0			0.24														
21	Y. U.	♂	44		気管支拡張症	膿性	3.4	0.34	0.28		0.16	0	0.4					0	0	0	0	0	0.12	0.08	0
22	H. N.	♀	26		気管支拡張症	膿性	7.8	0			0.14	0	0					0	0	0	0	0.15	0.08	0	

u:測定不能

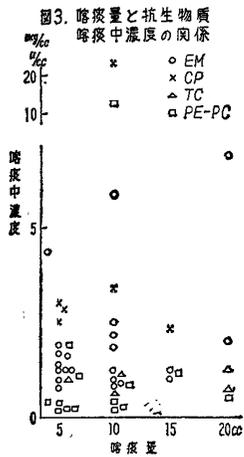


図3. 咯痰量と抗生物質
咯痰中濃度の関係

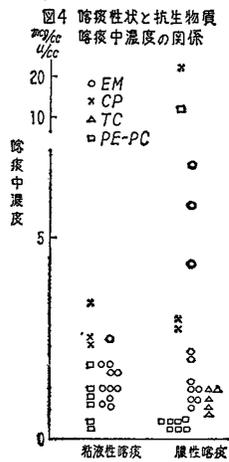


図4. 咯痰性状と抗生物質
咯痰中濃度の関係

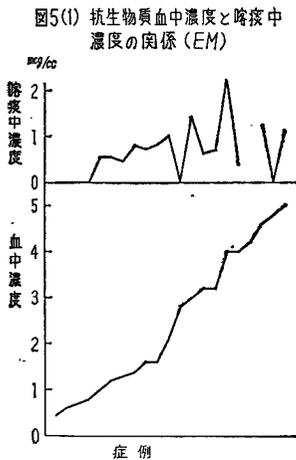


図5(1) 抗生物質血中濃度と咯痰中濃度の関係 (EM)

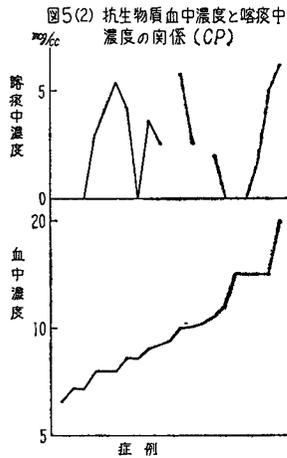


図5(2) 抗生物質血中濃度と咯痰中濃度の関係 (CP)

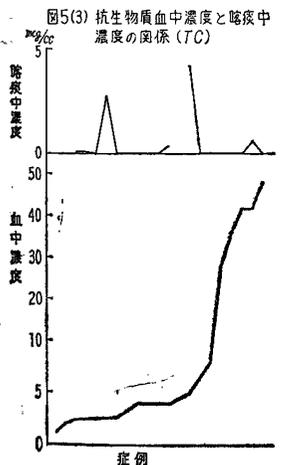


図5(3) 抗生物質血中濃度と咯痰中濃度の関係 (TC)

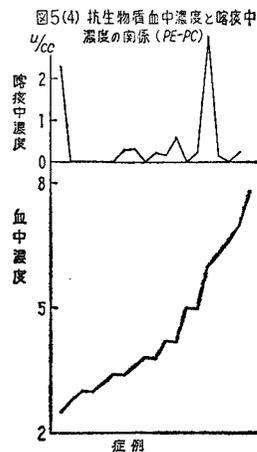


図5(4) 抗生物質血中濃度と咯痰中濃度の関係 (PE-PC)

TC において顕著にその傾向がみられる。症例 9 および症例 16 では、4 抗生物質全てを咯痰中に証明し得たが、ともに膿性咯痰であった。

ii) 血中濃度との比較および咯痰中濃度の時間的経

過

当内科および関係 4 施設に入院中の肺結核、慢性気管支炎および気管支拡張症患者 22 例について測定した。抗生剤単独投与時の血中濃度および咯痰中濃度の時間的経過は表 2 に示した。蓄痰は抗生物質投与後 1 時間から 2 時間まで、2 時間から 3 時間までおよび 3 時間から 4 時間までの 3 回とし、咯痰量の少ない症例については、1 時間から 4 時間までの 1 回とした。

血中濃度および咯痰中濃度の各時間における平均値は EM では血中濃度は 2.4 mcg/cc, 咯痰中濃度の 1 時間後は 0.44 mcg/cc, 2 時間後は 0.52 mcg/cc, 3 時間後は 0.59 mcg/cc となっており, CP では 11.8 mcg/cc, 1.35, 2.58, 1.37 mcg/cc, TC では 12.1 mcg/cc, 0.19, 0.58, 0.23 mcg/cc, PE-PC では 4.4 u/cc, 0.17, 0.28,

0.15 u/cc であつた。咯痰中濃度は血中濃度にくらべて一般に低く、平均値の上では、EM, CP は血中濃度の約 5 分の 1, TC では約 20 分の 1, PE-PC では約 15 分の 1 となっているが、個々の症例についてみると、血中濃度が低くても咯痰中濃度の高いものがみられており、逆に血中濃度が高くても低い咯痰濃度しかみられない症例もあつた。図 5 にみられるごとく、一定の相関関係はみられないようである。

咯痰中濃度の時間的経過については、図 6 に示すごとく、CP, TC, PE-PC では 2 時間後が最高で、1 時間後と 3 時間後はほぼ同値を示した。EM では 3 時間後が最高値を示した。

2) 各種咯痰融解剤と抗生物質の併用投与時における抗生物質咯痰中濃度

i) 単独投与との比較

前記の単独投与の 22 症例に、BR, MC, AC, SK-SD の 4 種の咯痰融解剤を投与し、投与 1 週間後から測定した咯痰中抗生剤濃度は表 2 に示したごとくであり、表 3 ではその平均値を記して、単独投与の場合と比較した。

EM では BR, MC, SK-SD を併用した場合に咯痰中濃度の上昇がみられた。CP では BR, MC, AC を併用した場合、TC では AC を併用した場合、PE-PC では BR, SK-SD を併用した場合に、やはり濃度の上昇がみられたが、そのほかの組合せでは、逆に濃度の低下がみられている。

単独投与では咯痰中濃度が 0 で、咯痰融解剤の併用投与で 2 mcg/cc または 2 u/cc 以上に上昇した症例を表 4 に示した。EM では 1 例もなく、CP では MC で 35.2%, AC で 25.0% の上昇例があり、BR, SK-SD でもわずかに上昇例があつた。TC では AC で

表3 抗生物質と喀痰融解剤の併用投与による喀痰中濃度（平均値）

		1 時 間 後	2 時 間 後	3 時 間 後			1 時 間 後	2 時 間 後	3 時 間 後
EM 300 mg 内 服	単 独	0.44	0.52	0.59	TC 500 mg 内 服	単 独	0.19	0.58	0.23
	BR	0.57	0.38	0.61		BR	0.13	0.08	0.09
	MC	0.73	1.06	0.16		MC	0.04	0	0.01
	AC	0.32	0.43	0.55		AC	0.91	0.18	0.26
	SK-SD	0.57	0.66	0.80		SK-SD	0.04	0.12	0.17
CP 500 mg 内 服	単 独	1.35	2.58	1.37	PE-PC 400,000 u 内 服	単 独	0.17	0.28	0.15
	BR	1.2	3.68	1.2		BR	0.67	0.10	0.15
	MC	3.66	2.5	2.7		MC	0.07	0.16	0.5
	AC	2.89	3.52	1.9		AC	0.02	0.01	0.02
	SK-SD	0.8	0.9	1.1		SK-SD	0.55	0.23	0.4

表4 喀痰融解剤の併用によつて 0 mcg/cc, u/cc から 2 mcg/cc, u/cc 以上に上昇した症例

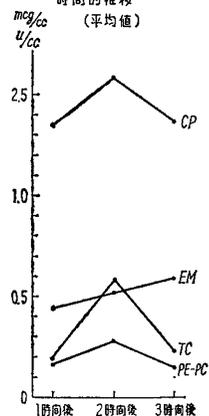
抗 生 質	EM 300 mg 内服			CP 500 mg 内服			TC 500 mg 内服			PE-PC 400,000u 内服		
	mcg/cc 0→2		Total	mcg/cc 0→2		Total	mcg/cc 0→2		Total	u/cc 0→2		Total
	No.	%		No.	%		No.	%		No.	%	
BR	0	0	18	1	5.5	18	0	0	17	0	0	16
MC	0	0	16	6	35.2	17	0	0	11	2	18.1	11
AC	0	0	19	5	25.0	20	3	15.0	20	1	6.6	15
SK-SD	0	0	15	1	6.2	16	1	6.6	15	2	15.3	13

表5 喀痰融解剤の併用によつて抗生物質濃度が上昇した症例

抗 生 質	EM 300 mg 内服			CP 500 mg 内服			TC 500 mg 内服			PE-PC 400,000u 内服		
	mcg/cc 2<	1 2	例数	mcg/cc 2<	1 2	例数	mcg/cc 2<	1 2	例数	u/cc 2<	1 2	例数
BR	5.5			11.1			0			6.2		
No.	1	1	18	2	2	18	0	0	17	1	0	16
MC	12.5			47.0			0			18.1		
No.	2	6	16	8	1	17	0	0	11	2	0	11
AC	5.2			40.0			15.0			6.6		
No.	1	2	19	8	3	20	3	0	20	1	0	15
SK-SD	20.0			6.2			6.6			23.0		
No.	3	3	15	1	0	16	1	0	15	3	2	13

15.0%, SK-SD で 6.6% の上昇例がみられた。PE-PC の場合は、MC で 18.1%, AC で 6.6%, SK-SD で 15.3% の上昇例が認められた。

図6 抗生物質喀痰中濃度の 時間的推移 (平均値)



単独投与でも喀痰中濃度はある程度認められているが、喀痰融解剤の併用でさらに濃度の上昇する例をあげると表5のごとくなる。

すなわち、単独投与に比較して 2 mcg/cc または 2 u/cc 以上上昇したものと、1~2 mcg/cc または 1~2 u/cc の上昇にとどまったものをあげると、TC を除いては全ての喀痰融解剤に上昇例がみられ、特に EM の場合は、MC, SK-SD に多く、CP では MC, AC で、TC では AC で、PE-PC では SK-SD で多く認められた。

4 種の喀痰融解剤の中で、喀痰中濃度を最高値にしたものを選んでみると表6のごとくなる。EM では SK-SD の併用で喀痰中濃度が最高値を示した例が多く、CP では AC に、TC では同じく AC に、PE-PC では SK-SD に最高値を示

表6 喀痰融解剤の併用によつて喀痰中濃度が最高値になつた症例

抗 生 質 喀痰融 解 剤	EM 300 mg 内服			CP 500 mg 内服			TC 500 mg 内服			PE-PC 400,000u 内服		
	最高値		Total	最高値		Total	最高値		Total	最高値		Total
	No.	%		No.	%		No.	%		No.	%	
BR	0	0	18	2	11.1	18	4	23.5	17	4	25.0	16
MC	2	12.5	16	4	23.5	17	3	27.2	11	4	36.3	11
AC	1	5.2	19	6	30.0	20	6	30.0	20	2	13.3	15
SK-SD	2	13.3	15	0	0	16	1	6.6	15	5	38.5	13

表7 喀痰性状と喀痰融解剤の関係

喀痰性状 融解剤	膿 性 喀 痰					粘 液 性 喀 痰				
	2< mcg/cc u/cc		1~2 mcg/cc u/cc		Total	2< mcg/cc u/cc		1~2 mcg/cc u/cc		Total
	No.	%	No.	%		No.	%	No.	%	
BR	2	4.7	2	4.7	42	2	7.3	1	3.7	27
MC	8	21.0	2	5.2	38	2	13.5	3	8.1	37
AC	6	21.4	4	14.2	28	6	21.4	4	14.2	28
SK-SD	4	10.2	4	10.2	39	3	14.2	0	0	21

表8 疾患別にみた喀痰融解剤の影響

疾 患 融解剤	肺 結 核					非結核性呼吸器疾患				
	2< mcg/cc u/cc		1~2 mcg/cc u/cc		Total	2< mcg/cc u/cc		1~2 mcg/cc u/cc		Total
	No.	%	No.	%		No.	%	No.	%	
BR	3	5.1	1	1.6	57	1	8.3	1	8.3	12
MC	5	13.1	3	7.8	38	4	22.2	0	0	18
AC	6	11.1	4	7.4	54	6	28.4	0	0	21
SK-SD	0	0	3	10.3	29	6	22.2	1	3.7	27

した例が多い。

ii) 喀痰性状と喀痰融解剤の関係

喀痰の性状によつて、喀痰融解剤の効果が異なることが考えられるので、喀痰中抗生剤濃度に関して、その効果を比較し表7に示した。BR, SK-SDは粘液性喀痰においてわずかに効果が優れており、MCは膿性喀痰において上昇例が多く、ACはいずれにおいても同率であった。

iii) 疾患別にみた喀痰融解剤の影響

肺結核患者喀痰と非結核性呼吸器疾患患者の喀痰について、喀痰融解剤の影響をみると表8に示すごとく、どの喀痰融解剤も非結核性呼吸器疾患、すなわち慢性気管

支炎、気管支拡張症において、喀痰中抗生剤濃度の上昇を多く示した。

第4章 総括ならびに考按

感染症の治療に際しては、抗生物質の選択についての色々の条件の中に、病巣への薬剤到達も1条件として加えられるべきで、肺感染症の場合にはその1つの指標として喀痰中薬剤濃度が考えられ、河盛²⁾もこの点を指摘している。しかし種々の薬剤について喀痰中濃度を測定した報告は少ない。

MAY³⁾らは半合成 Penicillin である Ampicillin で慢性気管支炎を治療した際に、27例について Ampicillin 喀痰中濃度を測定しているが、それによると、喀痰中濃度は血中濃度及び喀痰量とは一定の相関関係はなく、喀痰性状との関係に重要な点を見出している。即ち、喀痰が膿性の場合には喀痰中濃度は高く、粘液性の場合には低いことを指摘し、云いかえれば感染が軽快していくにつれて喀痰中濃度の低下がみられたとしている。私の成績でも、膿性喀痰で高濃度のものが多く、特にEM, TCでこの傾向が強かった。血中濃度との関係も同様で、相関関係がみられず、MAYらの指摘することく薬剤が喀痰中に排泄される過程は、単なる拡散ではなく、もつと能動的なものと考えられる。

買手⁴⁾は抗生剤の臓器内濃度をラッテを用いて検討し、血漿中濃度の高いものが必ずしも臓器内濃度が高いとはかぎらないことを指摘し、肺組織内濃

度に関しては、高濃度の順に抗生物質を挙げると、CP>EM>TC>PE-PC>TCとなることを述べているが、私の喀痰中濃度の成績では、EM>CP>PE-PC>TCの順ないしは、CP>EM>TC>PE-PCの順になっており、いづれもEM, CPが高濃度である点は、臨床投与に際して考慮されてもよいと思われる。

喀痰中抗生剤濃度の時間的経過については、西川⁵⁾が Kanamycin, Penicillin (以下、PCと略記)、Oxytetracycline について検討した成績を報告しているが、それによると、Kanamycin 1g 筋肉内注射後の喀痰中濃度は1時間後が平均 9.6 mcg/cc、2時間後が最高で平均 25.1 mcg/ccでその後は減少している。PC 200,000 u

筋肉内注射後の喀痰中濃度は1時間後が平均 0.8 u/cc で最高値を示し、3時間後は平均 0.03 u/cc となつている。また Oxytetracycline 250 mg 静脈内注射後の喀痰中濃度は、やはり1時間後が最高で平均 13.1 mcg/cc となつており、以後は漸減している。私の場合、CP, TC, PE-PC では2時間後が最高値を示し、1時間後と3時間後は、ほぼ同値を示した。EM では3時間後が最高値を示しており、抗生剤及び投与方法を異にしてはいるが、経口投与では濃度の上昇が遅れる様に思われる。

酵素剤を臨床的に応用することは、以前から盛んに行なわれており、近年比較的純粋な酵素製剤が新しい分野に利用され、その有用性が認識される様になつた。蛋白分解酵素は、炎症や浮腫を主症状とする疾患に効果があると云われており、MARK⁶⁾ は結核性胸膜炎にも有効であることを報告している。また COHEN⁷⁾ ら、BEILER⁹⁾ らによると、蛋白分解酵素は組織の透過性をたかめることによつて浮腫を抑制し、炎症を緩解すると報告している。

BR はハワイ産パイナップル *Ananas comosus var. cayenne* の茎汁から抽出された蛋白分解酵素で、DIDI-SHEIM⁹⁾ らは fibrinogenolytic な作用は弱く、fibrinolytic な作用が強いことを認めており、MOSS¹⁰⁾ らは犬について、脊髄液への PC の浸達に及ぼす BR の影響を検討し、PC 単独の場合より、BR と PC の併用の場合が、脊髄液中の PC 濃度が高かつたと報告している。

NEUBAUER¹¹⁾ によると、炎症及び浮腫を主症状とする種々の疾患に、PC, CP, EM などの抗生物質と BR を併用投与し、症状の軽快、入院期間の短縮などの著しい効果を収めたと報告し、抗生物質を適用する場合には酵素剤を併用すべきことを強調している。

PALMER¹²⁾ らは慢性気管支炎患者に MC を投与し、咳嗽、喀痰の減少が著明であつたことを認め、MANN¹³⁾ らも同じく慢性気管支炎患者に使用した経験から、抗生剤との併用投与が有効であると述べている。

AC はアルカロイド Vasicine を基礎として開発されたベンチルアミン系に属すると化合物で、ENGELHORN¹⁴⁾ らによると優れた祛痰作用と共に、粘液融解作用があることが報告されている。

SK 及び SD は共に β 溶血性連鎖球菌から産生される物質で、SK は人血清中のオィグロブリンの有する線維素溶解物質を賦活する触媒であり、SD はリボ核酸分解酵素である。柴田¹⁵⁾ らは、SK-SD の膿汁固形物融解作用、血液凝固防止作用、血餅融解作用を証明し、さらに PC の滲透性抗菌力に及ぼす影響を重層法を用いて検討し、SK-SD の併用で著しい抗菌力の増大を認めたと報告している。MILLER¹⁶⁾ らは各種感染症に、TILLET¹⁷⁾ ら

は胸膜炎に SK-SD を使用し、血液凝固防止作用及び線維性滲出物の溶解作用により臨床効果が優れていることを報告している。

今まで述べたごとく、BR, MC, AC, SK-SD の臨床方面への応用が優れた効果をもたらすことは、種々の研究により明らかであるが、抗生物質との併用、特に喀痰中濃度に与える影響に関しては報告は殆んどみられないので、私は肺感染症の治療に際して抗生剤との併用で相乗的に働くか、または拮抗するかについて、喀痰中薬剤濃度の面から検討した。

表3にみられるごとく、平均値の上では、EM の場合 BR, MC, SK-SD の併用で単独投与にくらべて喀痰中濃度の上昇がみられており、CP では BR, MC, AC の併用で上昇し、TC では AC の併用の場合に、PE-PC では BR, SK-SD を併用した場合に上昇がみられていた。また他の組合せにおいても表5に示されるごとく、個々の症例については上昇したものはみられる。即ち、EM と AC, CP と SK-SD, TC と SK-SD, PE-PC と MC, AC の組合せでも 2 mcg/cc, 2 u/cc ないしはそれ以上の上昇を示したものがあり、これらの組合せは不適当であるとは言えない様である。ただ TC の場合には BR, MC で上昇を示した症例は1例も認められなかつた。喀痰中濃度が喀痰融解剤の併用によつて上昇した例の中から0から 2 mcg/cc 又は 2 u/cc 以上になつた例をとつてみると、表4のごとく、EM においては1例もみられず、CP の場合には MC, AC で 35.2%, 25.0% と多く証明され、TC, PE-PC にも僅かに認められた。EM においてかかる症例が1例もみられないのは、もともと 0 mcg/cc の症例が少く、単独投与でかなり高濃度を認めていることによるものと考えられる。CP では単独投与でも喀痰中に高濃度に証明され、喀痰融解剤の併用によつて、更に濃度上昇をきたした例が多いので、EM と共に肺感染症の治療に際しては、有利な薬剤と思われる。TC, PE-PC は単独投与で喀痰中濃度が低く、喀痰融解剤の併用によつても上昇の程度が少い様であるが、中には高濃度を示した例もあるので、症例を選んで使用するならば、喀痰中濃度に関するかぎり効果はあるものと思われる。

抗生物質と喀痰融解剤の併用によつて、喀痰中濃度が最高になつた例をとつてみると、表6に示される様に EM と SK-SD, CP と AC, TC と AC, PE-PC と SK-SD の組合せに多くみられているが、他の組合せにも最高値を示した例はあるので、一概には断定出来ない。

喀痰中濃度に関するかぎりでは、どの抗生物質とどの喀痰融解剤の組合せが、優れていると断定は出来ず、また必ず併用した方がよいとは言いがたないが、或る程度の

臨床的効果の期待出来る例があると考える。

喀痰融解剤はそれぞれ作用機序を異にしており、喀痰性状との関係は差があるものと考えられる。表7では喀痰性状により濃度上昇の違いをみたものであるが、ACでは膿性、粘液性いづれの喀痰においても、同率に効果を示しており、MCは膿性喀痰において効果がある様に思われる。ACは酵素的作用よりは、むしろ祛痰作用、気管支拡張作用に優れており、いづれの喀痰でも同率に効果を認めたことは、この作用によるものと考えられる。MCは膿性喀痰において効果的であるが、cysteineが、損傷部組織に集積され易いことと考え合せて理解されるものと思う。BR、SK-SDは共に蛋白融解酵素であり、膿性及び粘液性喀痰のいづれにも効果があるものと考えられるが、僅かに粘液性喀痰において喀痰中濃度が上昇した例が多かった。しかしこれは殆んど差がないと考えるべきと思う。

疾患別に喀痰融解剤の影響をみると、慢性気管支炎、気管支拡張症など非結核性呼吸器疾患で効果が大きい様であり、肺組織に病巣がある場合よりも気管支に病巣の大半を占める疾患で効果的に働くことが考えられる。

今さらに症例を増し、他の抗生物質についても、又投与方法などを変えて検討する必要があるが、呼吸器の非結核性感染症に対する抗生物質療法の効果増強およびその予測に、このような喀痰中濃度の観察並びに喀痰融解剤併用の臨床的意義は、無視出来ないものと考える。

第5章 摘 要

1) パパインによる喀痰の消化ならびに鳥居氏の重層法により、抗生物質喀痰中濃度を測定しうることを確かめ、EM, CP, TC, PE-PC について喀痰中濃度を測定し、喀痰融解剤による影響も合せて検討した。

2) 抗生物質喀痰中濃度は血中濃度とは相関関係はなく、膿性喀痰において高濃度のものがみられた。

3) 4抗生物質の中で、EM, CP が喀痰中に高濃度に証明された。

4) 投与後3時間まで測定した結果では、TC, CP, PE-PC では2時間後がもつとも高値で、EM では3時間後が最高値を示した。

5) 喀痰融解剤の併用で、喀痰中濃度が上昇した例が証明された。

6) 喀痰融解剤は、膿性喀痰、粘液性喀痰いづれにおいても喀痰中濃度の上昇をきたしたが、個々の抗生物質と喀痰融解剤の組合せにより、その頻度に多少の差があった。

7) 一般に喀痰融解剤による喀痰中濃度上昇は、肺結核よりも慢性気管支炎、気管支拡張症においてより多く認められた。

(本論文の要旨は第7回日本化学療法学会西日本支部総会および第5回日本胸部疾患学会総会において発表した。)

稿を終るにあたり、終始御懇切なる御指導ならびに御校閲を賜った恩師 河盛勇造教授に謝意を表します。

文 献

- 1) 鳥居敏雄, 他. J. Penicillin 1(5): 281, 1948.
- 2) 河盛勇造, 他. 総合臨牀 14, 229, 1965.
- 3) MAY, J. R., *et al.*: Lancet i, 929, 1965.
- 4) 買手哲美: Chemotherapy 11, 4, 257, 1963.
- 5) 西川雅美 日本胸部疾患学会雑誌 2, 331, 1965.
- 6) MARK, L.: Disease of the chest 21, 259, 1952.
- 7) COHEN, H., *et al.*: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 88, 517, 1955.
- 8) BEILER, J. M., *et al.*: Federation Proc. 15, 217, 1956.
- 9) DIDISHEIM, P., *et al.*: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 93, 10, 1956.
- 10) MOSS, J. N., *et al.*: Arch. int. Pharmacodyn. 145, 166, 1963.
- 11) NEUBAUER, R. A.: Exper. Med. Surg. 19, 143, 1961.
- 12) PALMER, K. N. V., *et al.*: Brit. Med. J. 1, 280, 1962.
- 13) MANN, B., *et al.*: Brit. J. Dis. Chest. 57, 192, 1963.
- 14) ENGELHORN, R., *et al.*: Arzneimittelforschung 13, 474, 1963.
- 15) 柴田清人, 他: 日本臨床 10, 21, 1952.
- 16) MILLER, J. M., *et al.*: J. A. M. A. 145, 620, 1951.
- 17) TILLET, W. S., *et al.*: J. of Clinic. Invest. 28, 173, 1949.