

コル、ストレプトマイシンなどのように蛋白質合成の阻害剤が多く、しかも細菌のみに選択毒性を有するものが多い。これに反して制がん剤は DNA 合成の阻害か、RNA 合成の阻害を示すものも多く、しかも細菌にも効くような選択毒性の明らかでないものが多い。

マイトマイシン、プレオマイシンなどのように臨床的に優秀な制がん剤はその上、DNA 合成に効くよりもさらに低濃度で細胞分裂を抑制する作用を示すのが特徴である。

宿題シンポジウム

化学療法剤の体液中濃度とその意義

司会 大久保 滉
関西医大内科

本シンポジウムの意義

司会 大久保 滉

感染症に化学療法を行なうばあい、化学療法剤の選択は一般に起炎菌の感受性と化学療法剤の血中濃度を基準として行なわれる。血中濃度は化学療法剤の吸収の良否に左右されるものであるから、その点で一応の基準となるが、化学療法が成功するか否かは窮極のところ、病巣局所における化学療法剤の濃度と起炎菌の感受性との相互関係によると考えられる。その意味で、化学療法剤の組織内濃度を知ることが必要となるが、人体において組織内濃度を測定することは特別のばあいを除いて不可能に近い。組織内濃度に密接するものとして諸種体液中濃度の意義がある。

今回、このシンポジウムを企画した意図は、このような体液中濃度の意義を現段階において一応考えてみたいというところにある。

体液としては血液、尿、胆汁、滲出液をとりあげた。

血中濃度には既述のような吸収の良否を示すものとしての意義もあるが、また敗血症においてはもつと直接的に効果に直結していると考えられ、富岡氏が後者の観点から述べられる予定である。

尿中濃度、胆汁中濃度はそれぞれ原氏、藤本氏が話されるが、これらの濃度には薬理学的な意義（薬剤の排泄態度）と、今一つ、尿路、胆道の感染における局所濃度としての意義があると考えられ、本日は後者に重点がおかれる筈である。

滲出液中濃度は炎症局所の濃度ともつとも密接した意義を有するものと考えられ、由良氏がこれについて述べられる。

1) 血中濃度

富岡 一
慶大内科

細菌性心内膜炎では従来より血中濃度と原因菌の感受性との関係が治療上重視されているが、全てが治療経験に基づく報告で理論的解明を試みたものはみあたらない。そこで亜急性細菌性心内膜炎 (SBE) の主病変が細菌集簇を含む心内膜の疣ぜいにあることに着目して一定量の細菌数を含む均等化された血餅を人工的に作製し、血中濃度と治療効果との関係を試験管内成績から解析しようとした。一部はすでに報告してあるが、今回はその後の成績に臨床的検討を加えて報告する。

まず疣ぜい内への抗生剤の浸透の問題を検討してみるため、血餅内への抗生剤浸透状況をみてみた。その結果 0.5/3g の血餅内に抗生剤が浸透してピークに達するのに PC-G, CER, TC, EM などの各種抗生剤とともに 3 時間前後を要した。このことは一般の抗生剤の血中濃度の推移からみて、血中濃度を MIC に比し極めて高濃度に上げるか、最低血中濃度を一定濃度以上に維持しない限り、疣ぜい内の細菌に目的濃度を到達せしめえないか、あるいは到達せしめえても短時間の接触に終つてしまうことを示唆している。ここに改めて最低血中濃度の重要性が認識される。

ついで抗生剤を目的濃度に加えてある液体培地内に細菌を含む血餅をいれ、37°C の条件下で血餅内の菌量の推移を経時的にみてみた。まず MIC 相当濃度群についてみると殺菌性抗生剤とよばれる PC-G, SM, KM でも MIC 相当濃度では 12 時間までは菌量減少の傾向にあったが、その後やや増加の傾向がみられた。静菌性の TC, EM では終始生菌数の減少はみとめられなかつた。

そこでさらに MIC の 10 倍相当濃度を作用させて生菌数の推移をみると、PC-G, SM, KM などでは経時的に生菌数が減少した。しかし TC, EM では菌量の減少はみとめられなかつた。この成績より自然治癒の期待できない SBE では、いわゆる殺菌性抗生剤が重視されてしかるべきであると思われた。

かかる一面において PC-G について濃度差の生菌数への影響をみると MIC の 10 倍相当濃度にあたる 1u/ml から 1,000 倍の 100 u/ml までの間に生菌数の減少推移に差異はみられず、生菌数減少の目的だけからみれば MIC の 10 倍相当濃度で充分であると思われた。

しかし一定時間 PC-G と接触させてのち、ペニシリンナーゼを加えた液体培地に血餅をうつして培養をつづけ血餅内の細菌の増殖状況をみると、PC-G 濃度が増量す

るにつれ菌が増殖するまでの期間、すなわち recovery period(R. P.) が延長した。しかも作用時間を3時間から24時間に延長すると R. P. が3時間延長し、濃度の影響(10倍濃度で R. P. が3時間延長する)とともに PC-G の作用時間の影響が明らかにみとめられた。この成績は抗生剤の投与間隔に関連してくる治療上の1つの指標と考える。

以上の成績は主としてぶどう球菌を209Pを用いた短時日内の抗生剤の作用についての成績であるが、ついで PC-G 添加培地内に SBE 患者血中から分離した *sanguis* 2株, *mitis* 1株ならびに *faecalis* 2株を含めた血餅を用いて21日間の長期培養を試み検討してみた。なお液体培地には PPLO 培地(BBL)に馬血清20%, Y. E. 2.5%に加えたものを用いた。また接触させた PC-G 濃度は MIC ならびに MIC の2倍相当濃度と5~10倍相当濃度を最初と5日目の培地交換の際に接触させ、13日目の培地交換ではそれぞれの10倍濃度を接触させてみた。その結果 MIC ならびにその2倍相当濃度群では各例とも7日目までに菌の消失をみたものはなく、さらに10倍濃度にした2日目の14日目にはじめて一部の例で菌の消失をみた。しかし *faecalis* の2例では21日目までに完全な菌の消失をみとめえなかつた。しかるに最初から MIC の10倍相当濃度にした際には3日目までに *sanguis* の2例とも菌の消失をみた。ただし *faecalis* の2例では7日目にもなお菌の生存が確認され、*faecalis* の難治性の面がここにも伺われた。もとよりこの実験系には培地に加えた20%の馬血清による蛋白結合の問題や、雑菌混入を恐れて培地交換を2回しか行なわなかつたことによる PC-G 力価の低下の問題など、問題となる条件を含んでいるが、少なくとも PC-G 添加培地でも濃度によつては菌がかなり長期間生存しうることと、*faecalis* の場合には一般緑連菌より一層菌消失が容易でないことは示唆されていると思う。

いつぼう、これらの長期間培養を通じて血餅内に生存する菌の感受性をみとめると3日目材料からの分離株では感受性に变化はみとめられなかつた。しかし10倍濃度にした2日目の14日目材料、ならびに21日目からの分離株では2~4倍、ないしは8倍程度感受性が低下していた。すなわち最初の MIC が0.1 u/ml の *mitis* 株では0.39 u/ml, 0.2 u/ml の *sanguis* 株では0.39, 0.78 u/ml の MIC がえられ、6.25 u/ml の *faecalis* 2株も25~50 u/ml を示した。しかも多くは継代により MIC が旧に復したが、*sanguis* の2株では8代継代の時点でもひきつづき2~4倍の感受性低下をつづけていた。これらの成績は最初の治療の失敗が後日の治療を困難にすることを想定させる。

以上、血餅を用いた試験管内実験の概要にふれたが、ひるがえつて臨床成績より血中濃度と治療効果との関係を検討してみた。まず近年の SBE から分離された緑連菌群20株を STEEL & COUAN の分類に従がつて生物学的に別けると *Str. faecalis* の4株をのぞく16株中4株が *sanguis*, 3株が *mitis*, 同じく3株が *lactis*, 1株が *salivarius* で、残りの5株は同定不能であつた。そこでさらにこれら菌株の感受性成績をみると、緑連菌の PC-G に対する感受性は0.025~0.2 u/ml (AB-PC 0.025~0.39 mcg/ml, CER 0.025~0.2 mcg/ml, CET 0.1~0.78 mcg/ml, SM 3.13~2.5 mcg/ml, KM 25~100 mcg/ml, EM 0.013~0.1 mcg/ml, TC 0.2~3.13 mcg/ml, CP 0.78~6.25 mcg/ml) であつた。これをさらに菌種別にみると *sanguis* 株は PC-G, AB-PC でやや感受性が低いほうに、*lactis*, *salivarius* では感受性の高いほうにあつまる傾向がみられた。CER, CET でも同様の傾向が伺えたが、EM, TC, CP, SM, KM などではかかる傾向は全くみとめられなかつた。なお *faecalis* に対しては臨床上有効例の多い AB-PC が1.56~3.13 mcg/ml (PC-G 6.25 mcg/ml, CER 25 mcg/ml, CET 50~100 mcg/ml, SM 25~100 mcg/ml, KM 25~50 mcg/ml, EM 0.2~0.39 u/ml, TC 0.78~25 mcg/ml, CP 6.25 mcg/ml) と PC 系中もつともすぐれた抗菌力を示していた。

たほう、PC-G と SM あるいは KM の2剤混合時の標準曲線を鳥居の重層法で検討してみた。その結果、SM, KM のいずれを混合した際にも PC-G が低濃度の際には SM, KM の単独濃度の阻止帯の長さがみとめられ、PC-G 濃度がある程度増量すると相乗作用の結果とも考えられる僅かな移行地域を経て PC-G 単独濃度の阻止帯の長さに移行合致する傾向がたしかめられた。CER と SM でも同様の関係がみとめられた。したがつて SM, KM 1g 筋注投与6時間後の正常人の血中濃度がおよそ10 mcg/ml 前後にあることを参照すれば、SM, KM 併用時といえども SM, KM 投与6時間後になれば、PC-G 単独濃度の標準曲線より算定して1 u/ml, 出来れば2 u/ml 以上あれば、測定濃度だけ PC-G 濃度が含有されていると判定して誤りでないことが知られた。

そこで以上の実験定績にもつづいて SM 併用例も含めて PC-G 3時間投与中の SBE 患者の血中濃度を経過を追つて測定してみた。その結果 PC-G の50~60万単位投与(5検体)での最低血中濃度の平均は2.9 u/ml (30分後8.5 u/ml, 60分後8.5 u/ml, 2時間後5.8 u/ml), 100万単位投与(3検体)では4.3 u/ml (30分後12.7 u/ml, 60分後10 u/ml, 2時間後7.8 u/ml) であつた。

したがって先に示したように緑連菌の PC-G に対する感受性が最低でも 0.2 u/ml であった事から 3 時間毎投与の際には PC-G の 50~60 万単位で MIC の 10 倍以上の血中濃度が維持されると考えられ、事実 50~100 万単位 3 時間毎投与例での最低血清抗菌力は 10~ \geq 20 倍であった。しかるに診断確実な SBE について最低血清抗菌あるいは血中濃度と MIC との関係等と治療効果との関連をみると、当然先の実験結果よりおして効果が期待できると思われる血中濃度がえられながら効果不確実に終っている症例も経験された。すなわち 20 件中 11 件は有効であったが 9 例は効果不確実例であった。そこで効果不確実例についてさらに臨床的考察を加えてみると、効果不確実例は *sanguis* 例 2 件、*faecalis* 例 1 件心不全を伴う重症例 2 件のほか、ASLO 価が 100 単位以下で変動をみとめず、また遊走性関節炎などをみとめないに拘らず PSL が奏効したアレルギー体質の 4 件が含まれていた。

以上、要するに殺菌性抗生剤の血中濃度が原因菌の MIC の 10 倍以上を長期に持続することの必要性を実験的、臨床的に証明し、併せて治療効果に菌側の因子、宿主側の因子の影響の大きいことを明らかにした。

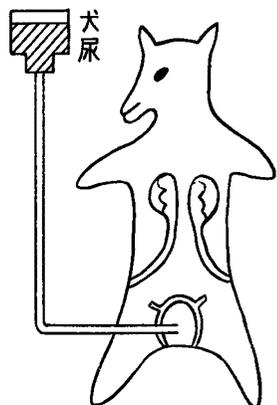
2) 尿 中 濃 度

原 信 二

神戸大泌尿器科

従来、尿中排泄の良い抗生物質は尿路感染症に対し、臨床効果は良好であると言われているが、実験的に解明しようとした報告は少ない。私はその点を明らかにする目的で、次のような実験を行なった。

実験 1 尿中に排泄される抗生物質はすべて腎由来のものであるかを検討するため、犬を用い、図に示すような手術操作(尿管皮膚吻合術、膀胱瘻)を施行し、抗生



物質投与後の尿管尿と膀胱尿を別々に採取し、抗生物質の量を測定した。

腎由来のものを 100 とすると、膀胱より排泄(むしろ分泌されると言つたほうが適當である)されるものが 0.7% と極めて少量ながら認められた。

実験 2 抗生物質を静脈内、腹腔内、膀胱内に注入し尿路のどの部分に多くの抗生物質が含まれるかを検討した。

投与後 4 時間の組織について frozen section を作り、Disc 法にて抗生物質濃度を比較検討した。

腎、膀胱、睪丸、前立腺の順に濃度差を認め、しかも静脈内投与の場合の組織内濃度が 1 番高く、次いで腹腔内投与、膀胱内注入の順であった。しかし膀胱内注入を行なった場合でも、粘膜層、筋肉層にも同程度の濃度を認めたことは組織への移行が良好であると、うかがえる。

実験 3 犬において膀胱内に菌培養液を入れたセロファンチューブを手術的に挿入、前記の手術操作を施行し、後抗生物質を投与し、抗生物質を含んだ尿が膀胱を通過する時、通過しない時の菌の消失状態、菌量の推移を経時的に観察した。

その結果は抗生物質を含んだ尿が膀胱を通過し、直接菌に作用した時には 4 時間で菌消失を認めたが、膀胱を通過せず直接菌に作用しない時には菌量の減少を認めたが、24 時間後においても菌の消失を認めなかつた。

実験 4 犬において予じめ実験的膀胱炎を作製し、前記の手術操作を施行し、後抗生物質を投与し、尿が膀胱を通過する時、通過しない時の膀胱炎の治癒状態を組織学的に検討した。

その結果、抗生物質を含んだ尿が直接膀胱を通過したものと、しないものとは肉眼的にも、組織学的にも明らかな差異を認めた。

上記の実験結果より、抗生物質の尿路に対する効果は、組織に移行する抗生物質濃度に左右されることはもちろんであるが、尿中に含まれる抗生物質の濃度も重要な因子であることを知った。

3) 胆 汁 中 濃 度

藤 本 安 男

関西医科大学第 1 内科

胆道系感染症の化学療法に際し、その成績を左右する因子は、原因菌種とその感受性、胆汁流出障害の有無等の外、最も基本的な問題は、炎症局所に抗生物質が充分到達するか否かである。今回、胆汁中濃度のみならず、胆嚢壁内濃度、胆嚢胆汁中濃度について、血中濃度との時間的相関関係をみながら、動物並びにヒトについて検

討した。対象とした抗生物質は、胆道感染症の原因菌種を考へて、CP, AB-PC, TC, CER, SM をとりあげた。

AB-PC

兎に静注した場合、血中濃度は急上昇ののち、急下降し、1時間目位からは以後徐々に低下してゆく。総胆管内胆汁濃度は、ピークでは、血中濃度の100倍近くに達し(平均)、胆嚢胆汁はさらに濃縮されて、平均100~200倍の濃度のピークとなる。しかし、そのピークは、胆管胆汁のそれより、当然ながら、おくれて出る。いつぼう、胆嚢壁濃度は、胆汁中濃度とは無関係で、だいたい血中濃度程度の濃度である。すなわち、胆嚢壁は、血行より移行するだけであろう。

ヒトの場合は、十二指腸ゾンデで、十二指腸胆汁を測定するに、血中濃度より高く、平均8.5倍の濃度であった。また手術時の材料による胆嚢壁及び胆嚢胆汁濃度を比較するに、壁中濃度は若干低い程度で、兎の実験にみるような著明な差はなく、案外高いと云える。同時に血中濃度も測定したが、多くは検出不能であった。

CP

兎に静注した場合、胆管胆汁は、血中濃度より若干高い濃度で推移するが、胆嚢胆汁及び胆嚢壁は、早期(30分)に血中濃度の平均5倍以上の高濃度となり、ついで下降するが再び2時間に上昇し、血中濃度の2倍になる。これは、胆嚢壁に血行より高濃度に移行し、それが胆嚢胆汁にも移行していると考えられ、さらに胆嚢による濃縮があり、2時間値の上昇となつてあらわれると考えられる。

ヒトの場合は、ゾンデによる胆汁は血中濃度前後で、平均1.25倍であった。手術例では胆嚢壁濃度は高く、胆嚢胆汁の平均4.8倍の濃度を示す。CPでは大体において、兎の成績とヒトの成績とはよく一致する。すなわち、胆嚢壁、胆嚢胆汁に血中濃度より数倍以上の高濃度となる。

OTC

TCの1つとしてOTCを用いた。兎の成績は、血中濃度、胆管内胆汁濃度、胆嚢胆汁中濃度、胆嚢壁濃度のすべてがほとんど同じ濃度である。ところがヒトの場合は、ゾンデによる胆汁及び手術による胆嚢胆汁は、血中濃度より若干高く、1.3~2倍の濃度であり、胆嚢壁は平均2.2倍である。

CER

兎においては、胆管胆汁及び胆嚢壁は、血中濃度前後であり、胆嚢胆汁は次第に濃縮され、血中濃度の2倍に達する。しかしヒトの手術例では、胆嚢壁及び胆嚢胆汁ともに血中濃度より低く、60~70%の濃度であった。

SM

SMは胆管内胆汁中には非常に低濃度で、血中濃度の1/10位であるが、胆嚢胆汁及び胆嚢壁は、1時間がピークで血中濃度と等しくなり、以降は下降してゆく。すなわち、胆嚢は胆汁とは無関係に血行よりの移行によるもので、それが胆嚢内胆汁に影響していると云える。

この関係はヒトの場合でも全く一致し、胆管胆汁は血中濃度の約1/15、胆嚢壁は約1/2、胆嚢胆汁は約2/3であった。

以上を要するに、胆道系に高濃度に集中するのは、AB-PCとCPであり、次いでOTC, CERの順で、SMは最も少い。これは、胆管内胆汁への排泄の順位と一致する結果となつたが胆道感染症に重要な意義を有するのは、胆嚢壁内濃度であり、これには血行を介しての移行を重視すべきである。

以上の動物及びヒトにおける胆嚢壁、胆嚢胆汁及び胆管胆汁中の抗生物質の濃度の相違と、臨床成績との関係は、臨床例数が少く比較困難であった。

4) 滲出液中濃度

由良二郎

名古屋市立大学柴田外科

各種外科的感染症における滲出液中抗生剤の濃度について検討した。臨床例及び家兎実験の皮下膿瘍の膿汁中濃度を見ると、抗生剤の種類により移行度が相異なる。一般にMacrolide系抗生剤は移行が良好である。また、その移行は炎症の時期により差異が著明で、炎症の早期には高く慢性化するほど低下する。また投与量が多いほど移行度が大きく、局所投与(創周囲)または炎症巣内投与が最も良好で除菌効果も著しい。しかし慢性化したものや大きい膿瘍腔を有するものでは菌陰性化には長時日を要し、しかも菌陰性となつても結局は外科的排膿が必要となつてくる。かかる意味から抗生剤の滲出液中濃度を高め炎症の消退、菌の消失を計るには抗生剤をなるべく早期に大量のone shot注射投与を行なうことが望ましい。

抗生剤の髄腔内移行をみると、Minocycline, Gentamicin, Chloramphenicolが比較的良好である。乳汁中へはCP及びmacrolide系抗生剤が良く移行する。

また滲出液中濃度を高める手段として私共は早くから蛋白融解酵素剤と抗生剤の併用が有用であることを強調して来た。この併用はもちろん炎症の消退を阻害している壊死組織の除去、炎症巣における体液性細胞性活性を高めることから有効であつて、著しく慢性化した病巣の治療、抗癌剤との併用による悪性腫瘍の治療にも有意義である。

腹膜炎の治療に対しては抗生剤の腹腔内投与、とくに P. V. P. の併用によつて高濃度の抗生剤を長時間持たせしめ、さらに副腎皮質ホルモンをも同時に混合投与することが有意義であることをのべたが、消化管に由来する各種外科的感染症ではグラム陰性桿菌、嫌気性菌等の混合感染例が多く、これに対し広域抗生剤を強力に投与すると緑膿菌その他の感受性に乏しい弱毒菌が優位を占めるに至り、時には菌交代症にまで発展する可能性がある点は留意しなければならない。

追 加 発 言

抗生物質の臍帯血中濃度測定の意味

青河寛次（神戸中央病院産婦人科）

妊娠個体に投与した抗生物質が、胎児側にどのような移行態度を示すかどうかは、臍帯血中濃度測定から推知できるわけであり、従がつて、臍帯血中濃度は胎児血中濃度である点にその臨床意義がみとめられるものである。そして、臍帯血中濃度測定により、

1) 胎児・新生児感染の化学療法効果の根拠を明らかにでき、また

2) 胎児 新生児に対する薬剤の毒性を指定する上にも必要である。

抗生物質の胎盤通過機序は、物理的な拡散によるものとふつう考えられているが、しかし拡散を支配する因子はこの場合かなり多様であり、また、ヒトにおける成績は単に1回限りしか測定できぬきらいがあるので、今回は主に、動物における測定成績につき述べる。

まず、妊娠犬に KDM を投与し同一個体につき連続的に臍帯血中濃度を測定した。KDM の臍帯血中濃度は、その Peak time が母体よりもやや遅れ、その高さは 1/3 相当であつた。

次に、妊娠犬に KDM を同様投与して臍帯動脈血と静脈血を連続的に分別測定した。母体血に比し臍帯血への移行の Peak time は同様遅延したが、しかし、投与初期の臍帯血中濃度は、母体血に比し動脈血が 66%、静脈血が 34% で、両者間に明らかな差を呈した。従がつて、臍帯血中濃度の Peak time のズレは胎盤通過性が関与し、臍帯動脈血と静脈血の差は胎児臓器への分布した薬剤濃度を示すものと考えられる。

そこで、臍帯血中濃度と胎児臓器内分布との相関性を家兎に CER 投与して追求した。胎児臓器内分布は、腎>血清>肝>肺>子宮>脳の順であり、この順位は、母家兎及び非妊家兎と同様傾向を示した。しかし、家兎の血中濃度は、非妊>妊娠>胎児の順であり、この血中濃度の差が非妊・妊娠・胎児の臓器内分布の程度差にあらわれていると推察される。

第4に、連続投与時の胎児における薬剤蓄積の有無を

検討した。CER 7日間連続投与犬では、臍帯血中濃度は対照の母体血及び1日投与時の臍帯濃度に比し、薬剤蓄積の可能性を示唆する知見をえた。

最後に、重症妊娠中毒症婦人の臍帯血中濃度を追求したところ、投与初期には正常婦人と同様であるが、投与6時間以降には特徴のある所見を呈する症例があつた。すなわち、母体血と臍帯血のいずれも血中濃度が高い場合、並びに、母体血は低いのに臍帯血が高い場合の2つのパターンであり、前者は母体の腎排泄の遅延によるものであり、後者は胎盤通過性が関与するものと想定されるところである。

宿題シンポジウム討論

司会者 大久保

各演者間で一口ずつ質疑応答して頂きたい。

富岡 一（慶大内科）

バラツキが多いがこの点について藤本先生が由良先生にお答え願いたい。

由良二郎（名古屋市大外科）

バラツキが多いことは事実で、同じ家兎で、同じ方法で行なつてもバラツキが見られるが臨床的にも炎症の時期その他さまざまなことによりバラツキがある。いちおう今まで新しい抗生剤が出る毎にしらべたものをまとめて発表した。

原 信二（神戸大学泌尿器科）

新しい抗生剤が出る毎に、血中、尿中、臓器内濃度が問題にされ発表されるが、もつとよい方法はないか。

藤本安男（関西医大内科）

その前におことわり申さねばならぬが、さきのスライドの中に示した濃度スケールは、例えば血中を①とすれば胆汁中を②というふうにして現わしてある。測定値にどれ位のバラツキがあるかは由良先生も申されたようであるが、とくに投与開始早期にバラツキが多い。原先生の質問にはむづかしく答えにくい。

原 信二

正常組織と病的組織はちがうので、それをもつと量的に簡単に臨床的に応用できる方法はないものか。血中濃度をも含めて、と申したのであるが。

司会者

たしかに正常組織とか健者の血中濃度をはかつているが病的組織では異なるので実際的にはむづかしい。

藤 本

動物では案外、正常組織と似た成績であるが。

由 良

胆嚢炎でもいろいろあり、胆嚢炎の胆汁中濃度は滲出液濃度に近いものであると思う。濃度面、効果面より手術適応について、どんな時に手術すべきか。