

## 抗生剤の喀痰中および血中濃度の呼吸器感染症治療における 意義にかんする研究

深谷一太・早川道夫・北本 治  
東大医科研内科(主任:北本 治教授)

(昭和44年6月10日受付)

### I. ま え が き

抗生剤投与による感染症治療において、感染の場である炎症巣で働らく抗生剤の作用がその主役であることは充分考えられる。しかし、炎症巣における抗生剤の濃度を直接測定しえないので、血中濃度の測定が一般的に行なわれている。細菌感染の場が敗血症などのように、直接血流と関連しているときは問題は少ないが、他臓器においては充分な解明がなされておらず、呼吸器感染症を例にとれば喀痰中濃度か血中濃度かいずれが直接的に臨床効果を予測する有力な情報を示唆するかについての検討が行なわれていないようである。著者は慢性非結核性呼吸器感染症においてこの問題をとりあげ、血中濃度・喀痰中濃度両者を同時に測定してその成績から考察を試みたので、以下に報告する。

### II. 実験方法ならびに成績

#### 1. 臨床的検討

対象とした疾患は慢性気管支炎・気管支拡張症・感染性喘息・肺化膿症・肺癌に合併する感染などであつて、医科研附属病院ならびに浴風園病院その他における外来・入院患者双方をふくんでいる。抗生剤としてはCP, TC,

EM を選び使用量はとくに規定しなかつた。抗生剤投与中連日喀痰は24時間蓄痰にて量を測定し、その一部について濃度を測定した。すなわち、蛋白消化のためにTrypsin 10,000 H. U. M. を5mlの添付蒸留水にとかし、このものを0.5mlと喀痰2ml, 蒸留水1.5mlの3者を加え、喀痰を2倍希釈とし、45°C 30分間水浴に放置したのち沸騰水浴中に1分入れて滅菌除蛋白し、遠沈した上清を用いた。血中濃度は各分服用後約2時間の時点で採血して型のとおりの209Pを用いる重層法にて濃度を測定した。

表1はTC, 表2はCP投与例における抗生剤使用量, 連日測定のもの平均値で示した喀痰中濃度, 血中濃度, 喀痰量・性状, 喀痰中からの分離菌, 使用抗生剤に対するMIC, 臨床効果をまとめたものである。TCでは喀痰中濃度の測定可能なものが多かつたが, CPではほとんどの検体において測定不能であつた。また表3はEMおよびAB-PC投与例について同様の成績を示したものであり, EMでは全例において喀痰中濃度が測定可能であつた。

TCおよびEM投与例の2, 3について連日測定し

表 1

病名	抗生剤	量・使用 日数・方法	喀痰中濃度	血中濃度 (mcg/ml)	喀痰量・性状 (ml)	喀痰菌・MIC	臨床 効果
肺化膿症 慢・気	TC	1.0g×20日 経口	0.36~2.2(0.95)	6.5	5~10 膿	常在菌叢	不変
	TC	1.0g×7 "	不~19	4.1	13~8 "	"	有効
"	TC	1.5g×9 "	不~0.76(0.48)	1.7	20~30 膿→粘	"	有効
肺 Ca? 気・拡	TC	1.2g×20 (DMCT)	不~12(2.6)	0.42	10~20 粘	"	不変
	TC	1.0g×20 "	不~0.64(0.32)	(1.1 5.2)	10~20 "	" Candida	"
慢・気	TC	0.6g×7 (DMCT)	0.16	0.60	10~15 膿	* "	有効
	TC	" "	不能	2.6	5 粘	*Kleb. 6.3	"
"	TC	" "	0.17	1.75	5 "	* 常在菌叢	不変
"	TC	" "	0.1	0.91	10 "	*Kleb. 12.5	"
"	TC	" "	0.47	3.6	8 "	*Kleb. 3.1	"
"	TC	" "	0.53	1.6	15 膿	*Enterobacter >100	有効

\* 抗生剤服用中の分離菌

表 2

病名	抗生剤	量・使用・方法 日数	喀痰中濃度 (mcg/ml)	血中濃度 (mcg/ml)	喀痰量・性状 (ml)	喀痰菌・MIC	臨床効果
慢・気	CP	1.5g × 11日 経口	全て不能	全て不能	15 粘	常在菌叢	不変
感・喘	CP	2.0g × 6 1.5g × 4 "	"	7.6 3.9	15→5 粘	"	有効
肺化	CP	1.0g × 9 "	"	18	25 膿	Kleb. 6.3 → Prot. 50	有効
慢・気	CP	1.0g × 9 "	"	2.3 5.8	18 粘	* 常在菌叢	有効
"	CP	1.0g × 7 "	4.6 mg/ml	不能 18	5 (膿 粘)	Staph. 1.6 → (-) 常在菌	有効
"	CP	1.0g × 7 "	全て不能	—	5 粘	常在菌叢	不変
気・拡	CP	1.0g × 20 "	"	不、不 2.0	10~30 粘	"	"

\* 抗生剤服用中の分離菌

表 3

病名	抗生剤	量・使用・方法 日数	喀痰中濃度	血中濃度 (mcg/ml)	喀痰量・性状 (ml)	喀痰菌・MIC	臨床効果
肺化	EM	1.2g × 8日 経口	0.81	20	20~25 膿	* 常在菌叢 Kleb. 25	不変
慢気	EM	1.2g × 12 "	1.2	0.22	5 粘	* Kleb. 25	有効
気・拡	EM	1.2g × 12 "	0.29	2.6	5~10 粘	* Citro Enterobacter "	25 やや有効
慢・気	AB-PC	1.5g × 7 "	0.1	9.5	15 膿	* Kleb. Staph. >100	100 有効
"	AB-PC	" "	不能	1.4	5 粘	* Kleb. Staph. >100	25 有効
"	AB-PC	" "	不能	0.12	10 粘	* Kleb. >100	有効
"	AB-PC	" "	4.0	1.9	5 膿	* Enterobacter >100	有効
"	AB-PC	" "	不能	1.9	15 粘	* Enterobacter >100	有効

\* 抗生剤服用中の分離菌

図 1

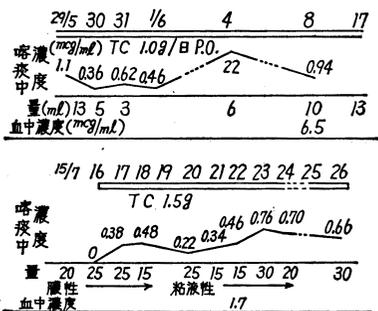
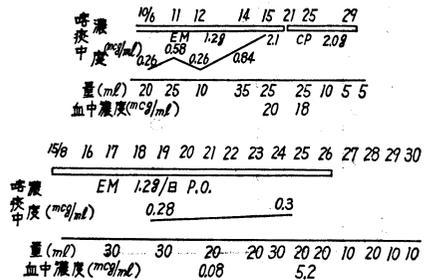


図 2



た個々の喀痰中濃度の推移を示すと、図 1、2 のとおり、ともに日による相違がかなり大であった。以上のすべて

の測定成績から測定不能を 0 とし、それぞれ抗生剤別に平均値を算出したものが表 4 である。CP では血中濃度のわりに喀痰中濃度が低く、TC、EM では血中濃度の約半分にあたる値が喀痰中濃度として測定されていることが示された。

図 3 は個々の症例についての平均的喀痰中濃度と当該抗生剤を用いたときの臨床効果との関連をみたもので、

表 4 抗生剤投与時の喀痰中・血中濃度 (平均値)

抗 生 剤	喀痰中濃度 (mcg/ml)	血 中 濃 度 (mcg/ml)
CP	0.65	5.2
TC	1.4	2.5
EM	0.76	1.8
AB-PC	0.82	3.0

喀痰：24 時間蓄痰の一部について測定

血清：1 回投与後 2 時間の時点で測定

図 3 喀痰中濃度と臨床効果

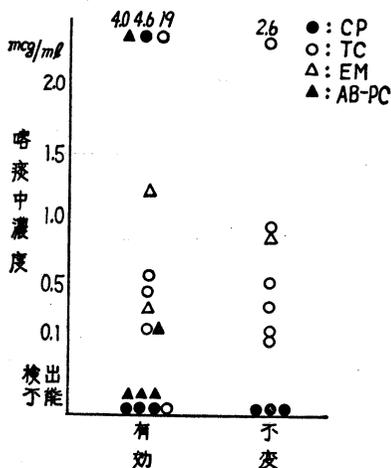
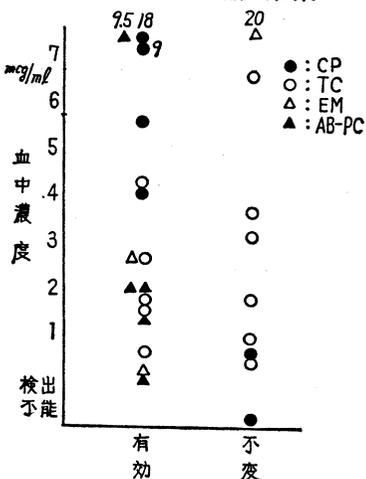


図 4 血中濃度と臨床効果



疾患の性質上有効とは喀痰量が減少し、一般臨床症状の好転をみたもの、不変とはみるべき臨床症状の変化のえられなかつたものを意味する。喀痰中濃度と臨床効果の間には明瞭な関係はみとめられないようであつた。図 4 は血中濃度との関連で、CP 例では血中濃度の高いものに有効例が多いようであつたが、他の薬剤では一定の傾向はなかつた。

図 5 喀痰中濃度と喀痰性状

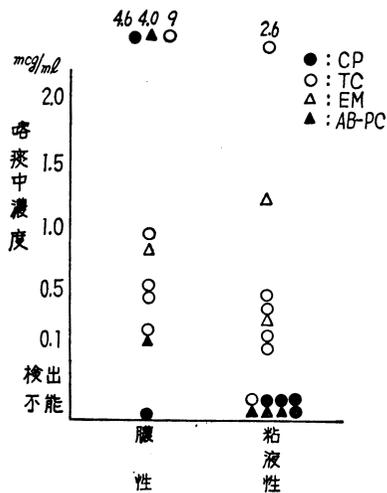


表 5 Trypsin の影響

抗生剤 A : 25 mcg/ml の濃度 (出発点)  
 B : 12.5 " " "  
 C : 6.3 " " "

Trypsin a : 500 H. U. M./ml  
 b : 250 " "  
 c : 0 対照

45°C 30 分→100°C 1 分→測定

抗 生 剤	CP (mcg/ml)	EM (mcg/ml)
A	a	27
	b	26
	c	27
B	a	13.0
	b	12.5
	c	12.5
C	a	6.4
	b	6.4
	c	6.3

図 5 は喀痰中濃度と喀痰性状の関連を示したもので一般に粘液性痰において低値を示す傾向がみとめられた。

なお表 5 は喀痰処理に用いた Trypsin が CP および EM 力価に影響をおよぼすかどうかを検討したもので、両者を所定の濃度に混合して 45°C 30 分おいたのち、100°C 近くに 1 分煮沸後に濃度を測定したが、全く力価の変動はみとめなかつた。

2. 基礎的検討

a. 無処置マウスにおける抗生剤血中および肺濃度  
 マウスに 1 群 3 匹ずつ各種抗生剤を経口・筋注・経鼻投与したときの血中および肺濃度を測定した。肺濃度は従来どおりに 5 倍希釈臓器ホモジネートを 1 分間沸騰水

表 6 EM 投与時の血中および肺濃度

4週マウス使用

方 法	30分後	1時間	2時間	3時間
200 mg/kg 経口投与		0.1	0.5	不
		0.2	2.6	1.7
100 mg/kg 筋肉内注射	6.9	6.9	1.4	
	13	24	15	
50 mg/kg 鼻腔滴下		1.0	0.7	0.4
		6.2	1.4	不

上：血中濃度 (mcg/ml), 下：肺濃度 (mcg/g)

表 7 CP 投与時の血中および肺濃度

4週マウス使用

方 法	30分後	1時間	2時間	3時間
200 mg/kg 経口投与		22.5	17.4	7.0
		24	35	19
100 mg/kg 筋肉内注射	28	12.6	<5	
	<15	19	18	
50 mg/kg 鼻腔滴下		不	不	不
		不	15	<15

上：血中濃度 (mcg/ml), 下：肺濃度 (mcg/g)

表 8 TC 投与時の血中および肺濃度

4週マウス使用

方 法	30分後	1時間	2時間	3時間
200 mg/kg 経口投与		0.8	2.6	0.6
		1.8	2.6	1.6
100 mg/kg 筋肉内注射	11.4	5.7	6.6	
	13	6.1	11.3	
50 mg/kg 鼻腔滴下		2.3	3.0	1.7
		9.0	190	77

上：血中濃度 (mcg/ml), 下：肺濃度 (mcg/g)

表 9 KM 投与時の血中および肺濃度

4週マウス使用

方 法	30分後	1時間	2時間
100 mg/kg 筋肉内注射	288	129	13
	40	25	不
50 mg/kg 鼻腔滴下	45	54	21
	370	740	120

上：血中濃度 (mcg/ml), 下：肺濃度 (mcg/g)

浴に浸し、遠沈上清を用いて測定を行なった。表6はEMの成績を示すが、筋肉内注射がもつとも肺濃度を上

表 10 TC 投与時の血中および肺濃度

投与後2時間

	<i>Klebsiella</i> 経鼻 感染後24時間	無処置対照
200 mg/kg 経口投与	4.1	3.2
	8.3	7.2
100 mg/kg 筋肉内注射	29.4	21.3
	53	41
50 mg/kg 鼻腔滴下	3.6	3.2
	115	57

上：血中濃度 (mcg/ml), 下：肺濃度 (mcg/g)

表 11 KM 投与時の血中および肺濃度

投与後1時間

	<i>Klebsiella</i> 経鼻 感染後24時間	無処置対照
100 mg/kg 筋肉内注射	50	37
	23	18

上：血中濃度 (mcg/ml), 下：肺濃度 (mcg/g)

表 12 CP 投与時の血中および肺濃度

投与後2時間

	<i>Klebsiella</i> 経鼻 感染後24時間	無処置対照
200 mg/kg 経口投与	31.5	14.1
	81	43
100 mg/kg 筋肉内注射	不	不
	30(肺)	26(血)

上：血中濃度 (mcg/ml), 下：肺濃度 (mcg/g)

昇させ、次いで鼻腔滴下投与であつた。なお鼻腔滴下にはマウスをエーテルでかるく麻酔したのち、所定の抗生剤を5分の1注射針5滴(約0.05~0.06 ml となる)にふくむようにして直接鼻腔に滴下すると、吸引されるようによくとりこまれる。麻酔が適当でないとマウスは排除を試み、薬剤は注入されず、あふれることとなるから注意を要し、このようなマウスは実験から除外した。

表7は同様の実験をCPについて行なつたもので、経口投与がよい成績を示し、鼻腔滴下はかなり劣る成績であつた。表8はTCについての成績で、このときは鼻腔滴下は著るしく高い肺濃度を示し、経口・筋注をはるかに凌駕する成績であつた。しかし血中濃度でみると筋注時が最高値を示した。表9はKMの筋注と鼻腔滴下を比較したもので、TCと同様に血中濃度は筋注時が高く、肺濃度は鼻腔滴下時が著るしく高いことが知られた。

b. 肺感染マウスにおける抗生剤血中および肺濃度

表10は *Klebsiella* のブイヨン1夜培養液を5分の

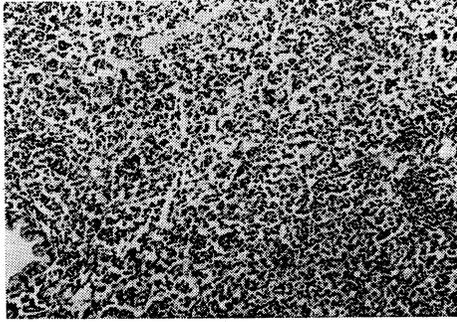


図6

1注射針にて5滴ずつ、菌数として  $10^{10-11}/\text{ml}$  のもの  $0.05 \text{ ml}$  として  $10^{9-9}$  の order となるが、この量を抗生剤投与時と同時に軽麻酔下に経鼻感染させてから 24 時間後に、TC を所定量各ルートから投与して 2 時間後に屠殺して血中および肺濃度を測定したもので、その濃度のパターンは無処置群と感染群で変わらず、全般に感染群では肺濃度が高値を示した。

表 11 は KM 投与時のもので、表 12 は CP 投与時のものであるが、いずれにおいても感染群のほうが肺濃度が高値を示すことがみとめられた。

図 6 は上記の *Klebsiella* 感染後約 20 時間で検索した肺組織所見であるが、炎症像をみとめ小膿瘍と周囲の細胞浸潤を示している。

c. マウスの *Klebsiella* 経鼻感染と肺菌数の推移

TC に対する MIC 値  $6.3 \text{ mcg/ml}$  の患者分離 *Klebsiella* の  $10^9$  コをマウスに経鼻感染させ、直ちに 1 群 4 匹のマウスに TC を経鼻・筋注・経口と 3 種のルートから b. 実験とそれぞれ同量を投与した群と、無処置群とについて一定時間後にマウスを屠殺して肺をとり出し、 $5 \text{ ml}$  の滅菌水を加えてホモジナイズし、10 倍希釈から出発して数段階の希釈を行ない、各々の  $0.1 \text{ ml}$  を平板にひろげて菌数計算した平均値を図示すると、図 7 のとおりである。すなわち、筋注・経鼻・経口投与の順に良好であり、表 8 の成績と対比すると、血中濃度値の高くえられた投与法の順序とだいたい一致する成績であった。

図 8 は同様の *Klebsiella* 感染マウスに、KM の経鼻滴下と筋注群とを比較したものであるが、KM に対する MIC 値が  $25 \text{ mcg/ml}$  とやや感受性が低かったためか無処置群との差があまり明瞭にあらわれなかつた。強いていえば、いくぶん経鼻滴下が優っていたという印象であった。表 9 の成績と比較すると、血中濃度の値と逆であったが、低いほうの経鼻滴下でも、MIC 値を超えていたためやや意味付けは困難であった。

図 9 はマウスに *Pseudomonas* の同量経鼻感染を起させて GM (Gentamicin) 経鼻滴下と筋注群を比較したも

図7 マウスの *Klebsiella* 経鼻感染と TC 投与後の肺菌数

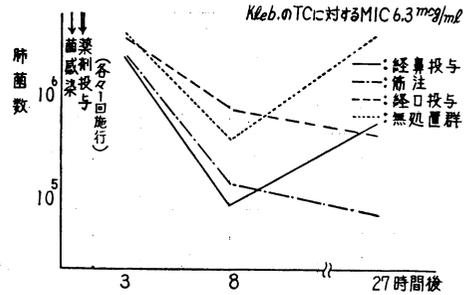


図8 マウスの *Klebsiella* 経鼻感染と KM 投与後の肺菌数

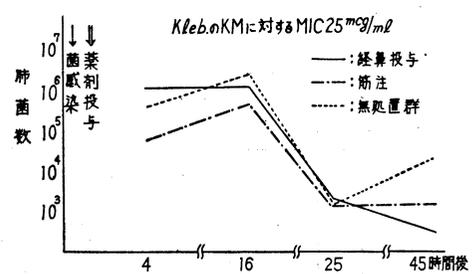
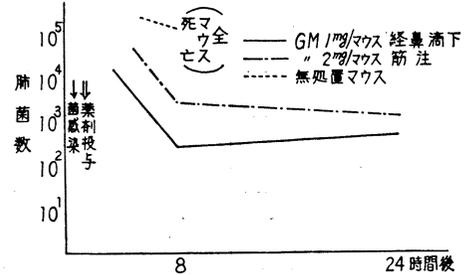


図9 マウスの *Pseudomonas* 経鼻感染と GM 投与後の肺菌数



ので、無処置マウスは全例死亡したのに比し、両群とも生残した。両群の間にはとくに効果の差はないようであった。

III. 考 察

従来、臨床的検討のほうでは、CP の痰液中濃度がほとんど測定不能である例が多かつた。これは CP 測定法に技術上の問題があることも考えられ検討を要すると思われるが、CP は私共の成績でも諸組織による不活化が著るしいことが知られており、喀痰として喀出されたものを検体としている関係上、時間の経過とともに力価が低下してきていることも想定されよう。私共の喀痰中濃度の成績を三瀬<sup>9)</sup>博士の成績と比較すると、検体採取法・測定法などの相違もあつて一概にはいえないが、私共のほうでは CP で低く、TC で高いようであつた。

また私共が既に報告した<sup>2)</sup>成績によると、慢性非結核

性呼吸器感染症における各抗生剤別の臨床効果の集計でみると、CP で有効例 19 例中 7 例 (31%)、TC で 13 例中 9 例 (69%)、EM で 4 例中 4 例 (100%)、PC で 8 例中 4 例 (50%) となり、一般に TC のほうが CP より有効例が多くなっており、喀痰中濃度との関連が想定される。戸塚教授<sup>3)</sup>の成績によると CP では有効例 24 例中 8 例 (33%)、TC で 20 例中 11 例 (55%)、EM で 20 例中 15 例 (75%) と同様の傾向がみとめられている。一般に呼吸器感染の起炎菌はこれら 3 剤~4 剤にひとしく好感受性を示すことが多いことから考えると、抗生剤の側に治療成績を左右する因子が存在すると考えてもよさそうに思われる。すなわち、喀痰中濃度の低いこと、臨床効果の振わないことが CP において合わせ認められることから、この両者に関連を付けうるかが問題となろう。しかし、今回の喀痰中濃度を測定した CP 投与例で、CP が検出不能であったものでも、かなりの例において有効例がみとめられており、事柄は必ずしも簡単ではないようである。

慢性呼吸器感染症の急性増悪に関与するとされる *Pneumococcus*, *Hemophilus* ではその MIC 値は TC, CP, EM に対して 1.6~0.2 mcg/ml といわれ (*Hemophilus* の EM に対する場合を除き)、耐性に関してはあまり問題はないと考えられるが、喀痰中濃度は一般に低く、MIC のレベルに達しない場合も多いことが知られた。血中濃度からみると、同等から数倍の高値がえられるようであった。喀痰は粘膜の炎症により、分泌亢進を来して産生される物質であり、抗生剤は毛細血管から浸出して粘膜細胞内に出、さらに分泌物中に混じて気道、すなわち喀痰中に検出される量が問題となる。喀痰の主成分は粘膜の表層細胞からの分泌物であるとすれば、毛細血管との関連は必ずしも密接ではないことも考えられよう。測定される喀痰中濃度が血中濃度に比してかなり低いのは、測定方法にも問題はあろうが、抗生剤の浸出の与える割合が少いことを想定させる。また、実際病原体が侵襲している部位が細胞内にも及んでいるとすれば、ここでは抗生剤濃度は喀痰中濃度として測定される濃度より高く、むしろ血中濃度に近いものであることが推測され、その場合の効果の主役はほぼ血中濃度値の抗生剤とみなしえよう。

なお、喀痰中濃度測定時、ときに著るしく高い値がえられたが、これは薬剤服用のさいの口腔内残留などが考えられ、いちおう除外した。喀痰の性状が膿性であるものはやや粘液性のものより高値を示す傾向がみられたが、後者は前者より毛細血管の乏しい部位から由来するのではなからうかと思われる。

私共はかつてグラム陰性桿菌を対象とした抗生剤療法

は、グラム陽性球菌を対象としたときに比して、適合・不適合(感受性に合っているかどうかにより区別される)と臨床的に有効か無効かという成績との一致率が低いことを知った<sup>2)</sup>が、今回の症例中 *Klebsiella* を多数喀痰中にみとめ、MIC 値が血中濃度にもおよばないと思われるのに、表 3 の AB-PC 投与例などにみられるように、臨床症状の改善をみた例が少なからずみられたことは注目すべきである。

動物実験の面から考察すると、EM および CP のように水に難溶性の抗生剤では、TC および KM のように水に易溶性のものに比し、鼻腔滴下後の血中・肺濃度ともに比較的low値であったことは、西川博士<sup>4)</sup>の報告に気管内注入で水溶性抗生剤をとりあげ高い喀痰中濃度を証明しているのと軌を一にしている。

肺感染症を起させたマウスの肺濃度は無処置肺より高値を示すことは、私共<sup>5)</sup>も以前インフルエンザ感染マウスで肺の炎症部と非炎症部を別々にとり出して KM 濃度を測定し、前者で高濃度をうることを報告したが、*Klebsiella* 感染後でもほぼ同様の傾向を、KM のみならず、TC, EM, CP など多くの抗生剤投与においてみとめ、普遍的なものと思われた。毛細血管のうづつが原因と思われるが、合目的なことといえよう。

マウスに肺感染を起させ、TC を投与するとき筋注群がもつとも肺菌数が少なかったが、投与菌の TC に対する MIC 値を超えたのは経鼻投与後の肺濃度を最高とし、筋注時の血中・肺濃度などであることからみると、むしろ筋注時の血中濃度が MIC の 2 倍程度であつても、きわめて高値に達した経鼻投与時の肺濃度よりもまさった効果をあげたとも解釈され、気道側からよりも血管側からの抗生剤の働きのほうが肺菌数の減少に役立つともいえよう。しかし経鼻投与群で血中濃度が MIC 値に達しなくても、明らかに無処置群との間に差があり、効果をみとめたことは気道側から働いた抗生剤の賜ものとも考えられよう。

KM で行なつた実験では MIC 値が 25 mcg/ml であり、筋注・経鼻投与の両者とも血中濃度がこれを越えているため、明らかな差が出なかつたと思われる。肺濃度は経鼻投与では筋注時の 100~200 倍に達したのに、菌数減少効果はあまり大差なく、この点からみて肺濃度の役割に問題が残されている。ヒトの例で喀痰中濃度を測定するのと、動物で肺濃度を測定するのでは多少意味付けが異なるのは当然であつて、とくに経鼻投与時のそれは比較に困難を感ずる。動物に経口ないし筋注時の肺濃度の数値はすべて血中濃度に依存した型で表現されるようであり、マクロライド系抗生剤などで肺濃度が高るか高値に達する抗生剤を選んでさらに検討することが必

要であろう。

#### IV. 結 論

抗生剤の局所濃度および血中濃度が感染症治療に占める意義について、慢性非結核性呼吸器感染症における抗生剤療法を選んで検討し、また 2, 3 の動物実験を行ない、次の結果をえた。

1. 抗生剤の喀痰中濃度・血中濃度を各症例について測定したところ、CP では喀痰中濃度の測定不能の場合が多かったが、TC, EM では血中濃度の半分程度の値が喀痰中から検出された。

2. 喀痰中濃度および血中濃度と臨床効果との関連は必ずしも明瞭でなかつた。喀痰中濃度は膿性痰では粘液性痰より一般に高値を示した。

3. マウスに抗生剤を経口・筋注・経鼻投与したときの血中および肺濃度を測定したところ、水に難溶の CP, EM では経鼻滴下時の肺濃度が低く、水溶性の TC, KM ではきわめて高い肺濃度をみとめた。

4. マウスに *Klebsiella* 経鼻感染後に各種ルートよりの抗生剤治療により肺菌数の消長を観察すると、TC では筋注・経鼻・経口の順に菌数減少効果が大であった。KM では筋注・経鼻投与の両群を比較したときには明瞭な差はえられなかつた。

5. 本領域感染症における化学療法の効果は血中濃度の測定により、MIC 値との関連においてかなりの程度まで予測しうるものと考えられた。

本論文の要旨は第 14 回日本化学療法学会東日本支部総会、第 16 回日本伝染病学会東日本地方会総会合同学会シンポジウム（於札幌）において発表された。

症例を提供され、便宜を与えられた浴風園病院長 関増爾博士ほか関係者に感謝する。

#### 文 献

- 1) 三瀬貞博：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。Chemotherapy 14(5)：381~391, 1966
- 2) 北本 治・深谷一太・早川道夫・吉田文香・金子康男：薬剤感受性とその臨床効果との関連性についての検討、非結核性呼吸器感染症において。Chemotherapy 13(6)：448~451, 1965
- 3) 戸塚忠政・小俣 隆・高須邦夫・勝又昭司：肺化膿症の診断と治療。総合臨床 11(3)：475~484, 1962
- 4) 西川雅美：気管内注入療法に関する研究。日本胸部疾患学会雑誌 2(5,6)：331~351, 1965
- 5) 北本 治・深谷一太・橋田 晃・川島 明・本間久枝：抗微生物剤の生体内動態に関する研究、カナマイシンについて。J. Antibiotics, Ser. B 15(1)：1~6, 1962

## STUDIES ON THE SIGNIFICANCE OF BLOOD AND SPUTUM LEVELS OF ANTIBIOTICS IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

KAZUFUTO FUKAYA, MICHIO HAYAKAWA and OSAMU KITAMOTO

The Department of Internal Medicine, The Institute of Medical Science,  
The University of Tokyo (Director : Prof. O. KITAMOTO)

#### Summary

Studies on the above subject were performed in patients with chronic non-tuberculous respiratory tract infections, and further some experimental studies were carried out.

1. The simultaneous determinations of antibiotic level in sputa and sera revealed that chloramphenicol (CP) was not detected from sputa in most cases, but in fairly many cases tetracycline (TC) and erythromycin (EM) were found out from sputa in half of serum level.

2. There was no definite relation between sputum or serum level and clinical effect. Pus-like sputum showed higher antibiotic level than mucous one in general.

3. The serum and pulmonary levels were measured following oral, intramuscular and nasal administrations of some antibiotics to mice. CP and EM difficult to be solved showed pulmonary level, while in TC and KM which are easy soluble antibiotics lung level reached very high.

4. Number of bacilli in mice lungs has been calculated serially following nasal inoculation of *Klebsiella* and successive various kinds of antibiotic administration to compare the reducing effect of bacilli in lungs among each method in some antibiotics. In case of TC the effect ranked in order of intramuscular, nasal and oral routes. In case of KM there was no clear difference between intramuscular and nasal administrations.

5. In these respiratory infections, it seems to be the fact that the effect of antibiotic treatment would be expected by serum level determination in relation to the value of minimal inhibitory concentration of causative microorganisms to pertaining antibiotic.