

第 18 回 日本化学療法学会総会

日 時：昭和 45 年 6 月 5, 6, 7 日

会 場：岡山市民会館, 岡山県総合文化センター

会 長：谷 奥 喜 平 (岡山大学教授)

(会長講演)

薬剤の皮膚内代謝の臨床的意義

谷 奥 喜 平

岡山大学医学部皮膚科

我々は薬剤を患者に投与する時、医師とは one who pours drugs about which he knows little into a body about which he knows less (Voltaire) であるという謙虚な気持で投与すべきであり、また人体と動物との間は連続ではなく、この間には 1 種の断絶があるという臨床薬理学的な立場で薬剤治療を行なうべきであると主張した。例えば動物実験で PCA 抗体、沈降抗体を形成しないから、人体に全く安全だということは出来ない、すなわち atopy の人では atopic reagin を作る可能は十分に考えるべきである。以上のような臨床薬理学的なまた皮膚科医的な考え方の下に、Voltaire の a body about which he knows less という言葉の body, host に焦点を置いて、薬剤による日光皮膚炎の発生機序を考察することにした。なお、drugs about which he knows less の drugs についてはパネルディスカッション「薬剤、とくに抗菌剤の生体内代謝」でその一部が論じられる予定である。まず皮膚は organ であり、1) 皮膚独自の自律性の代謝がある。2) 肝・腎で営まれている代謝と同じ機構で行なわれる代謝がある。3) 以上の皮膚代謝は日光光線の影響を受ける。因みに皮膚の重量(約 10 kg)は肝の約 3 倍、体重の約 16% である。さらに薬剤を投与すると、生体内で代謝され、一般的には major metabolite は薬効に影響を与え、minor metabolite はアレルギー副作用の発生に関与する。しかし metabolite の organophilic specificity と physicochemic character のいかににより中毒等の副作用が現われることがある。薬剤 (haptent, haptide) による皮膚炎(日光皮膚炎を含む)の発生機序では、haptent は蛋白と親和性のある metabolite に変化すると考えている (MAYER, IPPEN, 谷奥)。いつばう蛋白質の lysin, cystin, cystein, arginine のアミノ酸と結合すると我々は考えている。とくに日光皮膚炎では皮膚内で haptent の metabolite と表皮蛋白質と結合には日光光線が影響を与え、この表皮蛋白質は担体特異性(carrier-protein specificity)があり、

この結果として交差反応があると信じているものである。例えば haptent としての sulfonamid(SA), chlorpromazine (CPZ) による日光皮膚炎では、皮膚内で日光光線により SA から P-hydrorylaminophenylsulfonamid (PHABSA) に、CPZ は phenothiazine 系物質か 7-hydroxy CPZ になることを実証した。化粧品皮膚炎でも原因として香料・殺菌剤と日光光線が関係するが、アレルギーとしては殺菌剤(ピチオール、ヘクサクロフェン、テトラクロサリチルアニリド)が haptent となり、皮膚内での metabolite が antigen となることも BARBER et HARBER 一派により実証されている。最後にチロク, Cyclamate(Cyclohexylsulfamate)による日光皮膚炎では、Cyclohexylsulfamate は腸内 flora により Cyclohexylamine となり、cyclohexylhydroxylamine, -NHOH (PABASA との関連に注目)になるのであろうとされている。この腸内 flora による代謝の可能性は、皮脂の内の triglycerid から skin flora, とくに Corynebacterium acnes の lipolytic enzyme により分解された遊離脂肪酸の刺激により尋常性瘡癩が発生すると REISNER ら, FREINKEL の学説から想定した。以上のような a body about which he knows less の Voltaire の言葉をもう一度噛み緊めたい。

(教育特別講演)

抗ウイルス化学療法

石 田 名 香 雄

東北大学細菌学教室

抗ウイルス剤に化学療法効果があるというためには臨床的な最終判定に待たねばならない。この際予防効果と治療効果とは別である。

N-Methylisatin β -thiosemicarbazone (IBT, マルボラン, メチサゾン) のヒトの痘瘡に対する化学予防効果はこの意味で確立されたものであり、天然痘が上陸した文明国で使用の意義を認める。ただし種痘後の各種合併症に対する治療効果は患者の免疫機構や合併症の種類などを充分考慮して使用量と使用法(例えば、 γ グロブリンの併用)の確立をいそぐ必要がある。種痘性湿疹でも壊疽性種痘疹でも早期に大量に使用すると治療的にも有効である。こういう薬剤は動物実験でも確実に有効であ

り、また分子生物学的に作用機作も確立されており、ウイルス病の化学療法の将来像に対する示唆は大きい。

第2に実用されている抗ウイルス剤は表層性角膜炎に対する 5-Iodo-2'-deoxyuridine (IDU, IUdR) の点眼ないし軟膏の使用がある。確実に奏功することは臨床的にすでに明らかな事実である。他方どうしてウイルス DNA の合成阻害があつて細胞 DNA の合成阻害が表面に出て来ないのか、ウイルス学的に説明をつけ得ない。しかしどのようにして IDU がウイルス DNA にとりこまれ、それが mRNA に「誤写」を起こさせて、異常なウイルス蛋白ができていくかは説明可能である。とどのつまり IDU が臨床効果をあらわす事実の説明には病理機構的なお仮説を導入せねばならない。

最後に抗ウイルス化学療法の本命は何といつても急性ウイルス性呼吸器感染症(広義のカゼ)である。Poly I:C のようなインターフェロン誘発剤, Amantadine, ABOB などの合成剤が使われているが、その作用機作に解明を加えながら今後の展望を試みたい。カゼに対して残された問題点はさらにすぐれた抗ウイルス剤の開発が第1であるが、免疫機構との相関に於いて既知の薬剤の臨床的使用法についてもさらに多くの工夫が必要であろう。

(宿題講演)

Staphylococcus epidermidis の病原性

三 橋 進

群馬大学微生物学教室

ヒトから分離されるブドウ球菌の中、*S. epidermidis* はヒトに対し病原性があるか否かについて、これまで色の議論が行なわれてきた。その原因はブドウ球菌の病原性を決定するに適当な動物がないことがその1つであった。耐性ブドウ球菌研究会が1961年から組織されヒト由来のブドウ球菌が多数送られてきたが、その中に予想外にコアグラゼ陰性株の多いことが注目されていた。

敗血症と診断されたヒトの血液の中から得られた *S. epidermidis* を集め、その細菌学的性状と、マウスに対する病原性を検討した。かつての研究からマウスを用いた場合、ブドウ球菌は腎、骨髄に多く停留することが解っていた。そこで今回もこの臓器内菌数を数えることによつて、臓器内定着性という尺度からみてこの菌の1つの病原性の示標とし得ることを知つた。*S. epidermidis* によるヒトの敗血症は多くその原発巣を決めることができなかつた。また症状は軽く、長期に亘るものが多く、今後この方面の臨床的観察からより詳細な *S. epidermidis* の病原性が明らかにされるものと思う。

(追加発言 1)

皮膚感染症における *Staphylococcus epidermidis* の意義

徳 田 安 章

信州大学皮膚科

Staphylococcus epidermidis (*Staphylo. albus*, Welch) が病原菌として注目されたのは土肥・粟田(明治37年)の白色ブ菌性膿痂疹を以てはじめとし、最近では毛嚢一致性膿疱および尋常性痤瘡等があげられている(野波ら)。白色ブ菌性膿痂疹については、現在までに30編に及ぶ原因菌探索の論文があるが、それらの傾向を概観すると、年とともに表皮ブ菌の比率が減少し、黄色ブ菌のそれが増加傾向を示し、最近ではほとんど黄色ブ菌で占められている。

演者は先づ文献的に原因菌として表皮ブ菌の推移を索検して、その変動が如何なる所以によるかを推測した。つぎに土肥の方法に則つて人工的に水疱性膿痂疹を作り、Phage型と水疱形成能、毒性、蛋白分解酵素形成能との関係を検索した。

つぎに黄色ブ菌と表皮ブ菌の混合感染の問題に論及する。

(追加発言 2)

Staphylococcus epidermidis の病原性について

五 島 応 安

九州大学皮膚科

Gram陽性、Catalase陽性球菌の分類は未だ決定をみていない。一般に使用されている *Staphylococcus epidermidis* の語が、はたして *Micrococcus* を除外したものでどうかは知らない。したがつて、ここでは Coagulase陰性球菌について論ずる。

皮膚病巣から分離された細菌の病原的意義を決定することは、それが黄色ブ菌のように、かなり病原性の明らかな場合においてさえ、難事であるが、弱毒菌または一般にその病原性について否定的な細菌の場合にはいつそう困難なこととなる。もちろん Koch の3原則的概念をあてはめることは出来ない。僅かに生態学的立場から、皮膚病巣と、そこに生息する細菌叢の構成についての検討を通してうかがい知ることが出来ると考える。

私は、主として小児皮膚細菌叢について、菌数の定量を基礎とした研究を行なつてきた。

Coagulase陰性球菌については BAIRD-PARKER の分

類に基づいた菌の種類と実数、およびそれらが細菌叢でしめる構成 % についての詳細な成績を有する。すなわち、顕著なものとして、小児の或る年齢層 (3~12 カ月) においては *Staphylococcus* 群は分離率ならびに細菌叢での構成 % において極めて小さな値をしめすにとまり *Micrococcus* 群がその年齢における小児皮膚の主な resistant flora をなす等の所見を得ている。

これらの成績と文献の考察から Coagulase 陰性球菌についての若干の私見を申し述べる。しいて結論の一部を記せば、resistant flora の分類上での S II, S V とみなされるものが、その病原性を強調する意味での *Staphylococcus epidermidis* といわれるべきものかと思う。

(追加発言)

再三の再発を繰り返えした *Staphylococcus epidermidis* による敗血症の 1 例

山作 房之輔
新潟大学木下内科

33 才の男子で生来健康であつたが昭和 44 年 12 月末から毎日 39°C に達する発熱を呈し、本年 1 月 9 日の静脈血培養により各種抗生剤に感受性の *Staph. epidermidis* を証明、TC 2 g/day 内服によりいつたん解熱したが、TC 使用中に 2 月中旬から再発熱し、3 月初めに化学療法を中断して血液培養により動静脈血から 2 回連続して TC の感受性の低下した *Staph. epidermidis* を証明、CEZ 4 g/day 筋注により解熱したが 4 月初旬に CEZ 使用中にも拘わらず 3 度発熱した。血液培養を行なうことなく MCI-PC 筋注により解熱、次いで RFM を併用し 5 月中旬に治療を終了したが、下旬から 4 度目の発熱があり、血液培養により *Staph. epidermidis* を証明し、MCI-PC、RFM を再度用い、解熱、治癒した。

全経過を通じて発熱以外の一般状態は極めて良好で、心音純、胸部 X 線像に異常なく、皮膚、耳鼻咽喉に化膿巣なく、歯も最初は歯科検査にて原発巣となる病巣はないとのことであつたが、4 回目の発熱時に歯痛を伴なつたので、治療をうけ、その後再発しなかつたので原発巣は歯と推定している。

[シンポジウム]

化学療法における局所療法と全身療法

司会 三国 政吉
新潟大学眼科

司会のことは

抗生物質は出現した当初には甚だ高価であつたため、主として経済的理由から少量で足りる局所療法が愛用

された傾きがあつた。しかし今日においては、このため局所療法が優先するという考え方はも早必要でなく、効果を第 1 に考うべきものと思う。

局所に用いるとすれば、それ相当の理由があつてのことで、局所療法の意義、利害得失、全身療法との比較等について、関係各科領域からそれぞれ解説してもらふ予定である。

外科領域

高橋 右一・大島 聰彦
日本大学石山外科

外科領域に於ける化学療法、局所療法と全身療法について、穿孔性腹膜炎を対象に、基礎的、臨床的に検討した。局所療法の基礎的実験として、3 羽 1 群の家兎に KM, SM, KDM, CER, SM+PC をそれぞれ 20 mg/kg 腹腔内注入し、その血中濃度および腹腔内濃度を測定した。KM は腹腔内注入 2 時間後の腹腔内濃度は、平均 610 mcg/ml、血中濃度 44.7 mcg/ml、SM、腹腔内平均 640 mcg/ml、血中 17.6 mcg/ml、KDM、腹腔内 300 mcg/ml、血中 42.3 mcg/ml、CER、腹腔内 760 mcg/ml、血中 42.0 mcg/ml、SM+PC、腹腔内 40.0 mcg/ml、血中 11.0 mcg/ml であつた。以上 5 剤の局所使用に於ける血中および腹腔内濃度は、各薬剤とも、2 時間値で、腹腔内濃度が血中濃度の数倍から数十倍の高濃度を示した。しかしその減少傾向は強く、6 時間後には、全身投与の場合の数倍程度の濃度となつた。血中濃度も全身投与とはほぼ同等の濃度が得られた。全身療法の基礎的実験として、3 羽 1 群の家兎に KM, SM, KDM, CER をそれぞれ 20 mg/kg 筋注し、その血中濃度と、同時に腹腔内貯留液濃度を測定した。KM は 30 分後に血中平均 66.7 mcg/ml、腹腔内は 1 時間後に平均 64.3 mcg/ml の最高値を示し、SM、30 分後に血中 38.7 mcg/ml、腹腔内 1 時間後に 30.0 mcg/ml、KDM、血中 30 分後に 44.3 mcg/ml、腹腔内 2 時間後に 37.3 mcg/ml、CER、血中 30 分後に 20.0 mcg/ml、腹腔内 1 時間後に 8.0 mcg/ml を示した。以上 4 剤の全身投与に於ける血中と腹腔内の移行濃度を比較すると、各剤とも、投与直後は血中濃度が腹腔内濃度より高い値を示すが、数時間後には腹腔内濃度のほうが高くなり、その減少傾向は類似したもので、全身投与では腹腔内貯留液に、血中濃度と同程度か、やや高い移行を確認した。臨床実験は、局所使用の目的で、腹膜炎を起こしていない患者の開腹手術時に、抗生剤 1.0 g を腹腔内注入し、経時的に血中移行濃度を測定し、後日 cross over させ、その血中濃度を測定した。KM は腹腔内注入で 30 分後に最高値を示し、平均 64.0 mcg/ml、筋注で、最高値が 1 時間後にあ

り、平均 78.0 mcg/ml, SM, 腹腔内 1 時間後 37.3 mcg/ml, 筋注 1 時間後 38.5 mcg/ml, KDM, 腹腔内 30 分後 38.9 mcg/ml, 筋注 30 分後 78.0 mcg/ml, CER, 腹腔内, 筋注共 30 分後 28.7, 26.4 mcg/ml と最高値に達した。臨床実験の局所使用と全身投与の血中濃度は, KM, KDM では全身投与のほうがやや高く, SM, CER は同程度の血中濃度を示した。臨床成績は急性穿孔性腹膜炎手術例, 計 101 例の臨床効果で, 1 次閉鎖或いはドレナージより 2 回以上腹腔内注入を行なつたほうが有効であつた。起炎菌は, *E. coli*, *Pseudomonas*, *Proteus* 等のグラム陰性菌が主で, その感受性成績からも腹腔内注入の有用性を認めた。穿孔性腹膜炎を伴つた手術では腹腔内使用は, 局所療法としても, 速やかに起炎菌の増殖を抑制するのに有効であり, 全身感染を防止する上にも有効で, 基礎および臨床実験, 臨床成績から, 局所療法の必要性を認めた。

整形外科領域

大戸 輝也

慈恵医大整形外科

整形外科領域における抗生物質の使用法は, 基本的には各科におけるものと同様であつて, 内服あるいは注射による全身投与が一般的である。しかし整形外科の特殊な使用法としての局所使用が行なわれることも稀ではない。以下, 整形外科領域における局所使用法について紹介する。

I) Spray による抗生物質の局所使用

耐性菌発現率の低いこと, 抗菌スペクトラムの広いことなどの点から KM の Spray を広く利用している。

1) 褥創・擦過創に対する効果

大部分が脊髄損傷に伴つた 17 例 21 個の褥創に KM Spray を使用した。その結果は 9 個が治癒し, 6 個は創が著明に縮小し, 分泌物は減少して有効であつた。有効率は 71.4% で, これは褥創が難治性であることを考慮すると非常にすぐれた成績である。無効例は 4 個にすぎなかつた。1 例は耳鳴を訴えたために使用を中止した。

擦過創に対しても全例早期に痂皮下治癒をみた。

2) 術後感染防止のための局所使用

術前の投与と, 局所使用の効果を見るために, 執刀前 30 分に KM 1g の筋注と創を閉ぢるときに創内に KM Spray を噴霧するのみで, その後抗生物質を投与せずに経過を観察した。症例は骨・筋・腱・関節・皮膚など各種整形外科的手術を含む 420 例である。術後の体温の変動, 白血球数・赤沈値の経過も順調であつた。術后感

染は 3 例にみられたが, これは 0.70% の低率であり, ほぼ感染防止の目的を達成することができた。

II) 骨関節結核に対する局所使用

1) 冷膿場内への注入

2) 担体廓清術後の注入

冷膿場内への注入は以前から広く行なわれていた方法で膿瘍を穿刺排膿後に SM または KM を週 2 回の筋注に代つて使用する方法である。また椎体廓清術 (Kastert 法) 後に病巣内へカテーテルによつて連日注入する方法である。これらの方法は骨関節結核患者が減少してきた現在では, 施行する機会は少なくなつてきている。

III) 慢性骨髓炎に対する局所使用

慢性骨髄炎に対する抗生物質の効果は急性のものに比し劣つている。とくに腐骨や限局性病巣を認めるものではその効果は多くは一時的あるいは無効である。この際は手術的方法が必要であり, なるべく完全に病巣を除去し, その後に Irrigation and Succsion を行ないながら抗生物質を局所使用する。24 例にこの方法を行なつて, 19 例 79.2% は順調な経過をとつた。家兎を用いて関節内注入の実験で, 静注用 TC の関節内へ沈澱物の貯留を認めた。このことから局所使用する抗生物質の種類は注意すべきものと思われる。さらに必要な濃度の問題, 局所の組織にたいする影響など解明されていない点が少ない。これらの点を今後検索することによつて安全かつ効果的な抗生物質の使用法の 1 つになるものと思われる。

泌尿器科領域

原 信二・三田 俊彦

神戸大学泌尿器科

私達は尿路・性器の局所療法を検討するに当り, 次のような実験を行なつた。

1. 尿路・性器における抗生物質の移行

ヒト, 犬において正常膀胱粘膜, 炎症膀胱粘膜, さらにヒトにおいて正常精囊腺, 炎症精囊腺に抗生物質を局所投与した場合の体液への移行を検索した。

ヒト, 犬と同様に, 正常膀胱粘膜において抗生物質の移行は不良であるが, 膀胱に炎症がある場合, 抗生物質の移行は良好であつた。

精囊腺注入においても同様, 正常粘膜からの移行は悪いが, 炎症粘膜からの移行は良好であつた。

また局所投与した場合, C^{14} でラベルした CP を使用し, 抗生物質の移行経路を全身投与した場合と比較検討した。

膀胱局所投与した場合, 全身投与の場合と同じように腎髄質, 肝, 小腸への移行が見られたが, 全身投与 (静

注) した場合に比し、その量は極めて少なかった。

2) 抗生物質移行に伴う組織内の菌の消長

膀胱炎を惹起させた犬において、局所投与した場合と全身投与した場合は高瀬らが報告した Bioautography によつて比較検討した。抗生物質を投与しない無処置の膀胱粘膜においては著明な菌の生育が認められたが、局所投与した群、全身投与した群において、すでに4時間後において菌の生育の阻止が認められ、8時間後においては菌の生育はほとんど認められなかつた。

3) 抗生物質移行に伴う膀胱粘膜の修復

膀胱炎を惹起させた犬を抗生物質を投与しない群、抗生物質を膀胱内注入した群、全身投与した群に分けて膀胱組織の修復状態を HE 染色による病理組織について検索した。

膀胱内注入した群においては少なくとも16時間までは対照の無処置のものとは明らかな差異を認めなかつた。

4) 臨床効果

慢性膀胱炎 12 例、精囊腺炎 4 例に抗生物質を局所投与し臨床効果を観察した。その結果は膀胱炎 2 例と、精囊腺炎 2 例に効果を認めた。

まとめとして、抗生物質の局所療法は私の行なつた実験成績から考察すると、全身投与療法に決して劣らないすぐれた療法であると考え、実際臨床的に応用して見ると決して満足すべき結果を得ることは出来なかつた。

その原因として私達の症例のすべてが難治症例であつたこと、またそれらの症例の多くは膀胱組織の破壊が極めて高度であつたことがあげられる。

しかし尿路感染症の治療には局所療法の重要性はさほどないと考える。なぜならば尿路感染症において抗生物質を投与すれば、腎より大量の抗生物質が尿中に排泄されて局所療法同様の作用を発揮することであろう。以上のことから、尿路・性器の局所療法は対象症例がかなり限定されるのではないかと考える。

産婦人科領域

青 河 寛 次

神戸中央病院産婦人科

経腔投与が最も行なわれるのは、原虫ならびに真菌を主な起炎菌とする腔・外陰感染であり、その発生頻度は、外来感染症患者の 35.2% である。先ず、この腔・外陰感染の局所療法が、化学療法の進歩によりどのような変貌を来しているかを追求した。

これら原虫・真菌を主とする腔・外陰感染の化学療法は、1952 年ごろにはじまつた Nystatin, Trichomycin

など、一連の Polyne 系抗生物質の発見により、有力な局所療法が行なわれるようになり、次いで、その数年後に Ayamycin を母核とした Metronidazole の合成により原虫感染の全身療法が可能となり、Nitrimidazine, Tinidazole などの Nitroimidazole 誘導体が最近これにつづいた。このように、腔・外陰感染として局所療法が当初行なわれてきたが、化学療法の進歩により全身療法が可能となつた原虫感染と、ひきつづき局所療法のみが主に行なわれている真菌感染とを対比検討することは、局所療法の意義を明らかにする上でまことに興味あるところである。

いま、局所療法の年代推移を、患者の既往歴調査により 1956~60 年と 1966~70 年度とを比較すると、有力な全身投与の普及にかかわらず、原虫感染でも依然、局所療法が重要な投与経路としての位置を保っている。また、腔・外陰感染の化学療法につき実地臨床医の意識調査を行なつてみても、局所療法の必要性がひきつづき有力と考えられている。

このように局所療法の臨床意義があると考えられるのは、①全身投与が可能で有力な薬剤に乏しい場合、②局所療法が全身療法よりも優れた効果をえられる場合、③局所療法が投与方法として簡便な場合、④副作用などの回避に有利な場合、などがある。

全身療法が可能で有力な薬剤に乏しい場合における局所療法は、腔、外陰真菌症・非特異性腔炎でひろく行なわれているが、その投与効果はかなり優れており、前者の Trichomycin 投与例のように、感染症の病態によつては局所療法で充分有用なさいのある1つの証左である。このような局所療法の有効性は、単に投与局所における薬剤の崩解によるだけでなく、局所からの体内移行にもとづくものと考えらるべき場合がある。

全身療法よりも局所投与が優れた効果を示す場合における局所療法としては、Metronidazole の全身・局所併用効果をあげることができる。

また、副作用の回避を期待する投与方法としての経腔投与は、一般に良好な耐容性を示すものと考えられている。

経腔投与をめぐる問題点としては、種々のものがある。例えば、同系の薬剤でも局所投与における吸収性には大きな薬剤差がありうる。また、腔錠に含有する薬剤量の決め方も不明確な場合が多く、抗真菌性物質では $\times 10^4$ 前後の抗菌力値が大部分であるが、抗原虫物質では $0.002 \sim 10 \times 10^4$ 力値で薬剤間に大きなヒラキがある。さらに、局所集中性による早期の症状好転のため、かえつて、根治前に治療を中断するなど、不十分な局所投与がくりかえされる危険性には、注意が必要である。

これを要するに、化学療法における経腔投与は、腔・外陰感染に対し今日もなお最も有力な投与経路であることが上述所見から明らかである。化学療法の発展により、全身療法の普遍化と、局所療法の限局性とは、たしかに時代の推移である。しかし、局所療法による病巣集中性の臨床意義が、依然重視されるべきこともまた動かさぬ事実であり、ことに、特殊な感染症、特殊な条件下ではとりわけ有用である。ただし、局所投与には、それ自身おのずから限界があるので、そのさいには全身療法との併用が望まれる。

皮膚科領域

荒田次郎・徳丸伸之
岡山大学皮膚科

皮膚科領域における化学療法剤局所投与の際、検討すべき点として次のようなものがある。①当該抗生物質の *in vitro* の抗菌力、②対象皮膚感染症の原因菌の抗生物質感受性、③当該抗生物質の軟膏基剤中の力価の持続性、④局所投与抗生物質の皮膚内浸透性および分布、⑤局所投与抗生物質の皮膚タンパクとの結合、不活化、代謝、⑥皮膚の表在性感染と皮膚の損傷修復能力、⑦皮膚の感染予防としての、抗菌性物質の局所使用、⑧局所療法による経皮感作と交叉アレルギー。これらの項目のうち 2, 3 の問題に関して検討した。

i) 皮膚科領域において抗生物質の局所療法の対象になるのは表在性膿皮症であり、その原因菌の主体は黄色ブドウ菌である。同じ個体に多発性に発生した病巣から採取した菌の感受性は同じパターンを示している。局所用抗生物質の主なものの黄色ブドウ菌に対する抗菌力を検討してみると Coumermycin, Gentamicin, Fradiomycin, Mikamycin が優れている。臨床成績もこれらの抗菌力の優れているものほどよい成績を示すように思われる。

ii) Penicillin, Kanamycin をプラスチックベース、白色ワセリン、吸水軟膏、親水ワセリン、ペリダーム、親水軟膏、ソルベース、カーボワックス等の各種基剤に混入し、経時的に残存力価を測定した結果、親水軟膏は抗生物質の基剤としては不適当であり、ワセリン、プラスチックベースが無難なものといえる。

Gentamicin 軟膏を Tube 入りのまま力価の残存を検討したが、ひじょうに安定であった。

iii) 軟膏塗布局所の抗生物質の皮膚内濃度を、Gentamicin 軟膏またはクリームを用いて測つたが、正常皮膚にても一定の濃度が認められ、さらにクロトン油皮膚炎を起した場合には正常に比し約 2 倍の皮膚内濃度が認められた。皮膚表層において Barrier となつている角

層を除去した場合には正常に比し、濃度が約 2~3 倍になつている。Tetracycline 軟膏を塗布し、蛍光顕微鏡で Tetracycline の分布を観察すると、炎症部皮膚では正常部皮膚に比し、よりよく抗生物質が皮膚内に浸透する。この場合 Tetracycline は transepidermal にある一定の深さまで一様に浸透し、そこをこえると、より慢性に真皮内に拡散してゆき、毛嚢を通るものはより早く、より深く浸透する。

iv) Fradiomycin 含有軟膏等による経皮感作は度々認められ、貼布試験を行なつてみると Kanamycin, Paromomycin 等で陽性を示し、このような患者にはこれらの薬剤の投与は注意しなければならない。

耳鼻咽喉科領域

高須照男
名古屋市立大学耳鼻咽喉科

本シンポジウムの一環として、耳鼻咽喉科領域で最も発症頻度の高い慢性副鼻腔炎を取り上げて、下記数項目の検討から本症に対する局所療法の意義について、いささか興味ある知見をえたと思うので、その成績の概要について述べる。

研究項目：

- 1) 慢性副鼻腔炎の上顎洞内細菌叢
- 2) 検出菌の各種抗生剤に対する感受性
- 3) 上顎洞粘膜内細菌分布
- 4) 抗生剤の血中ならびに粘膜内移行度
- 5) 局所使用における薬剤の粘膜内浸透度
- 6) 局所療法の検討
- 7) 抗生剤の正常家兎上顎洞粘膜に及ぼす影響

以上の研究内容の成績を要約すると、先ず本症における洞内細菌叢の特徴は従来諸家の成績に比し、かなりグラム陰性桿菌や嫌気性菌の検出頻度が高く、しかも検出菌は一般に各種抗生剤 (PC-G, PE-PC, DMP-PC, SM, KM, CP, TC, EM, LM, OM) に対し、多剤耐性を示すものが多いばかりでなく最も検出頻度の高いブドウ菌は粘膜上皮下層深部に生棲しているものがほとんどで、これらは本症の化学療法に当り留意すべき細菌学的背景を提供しているものといえる。しかも CM, DMP-PC の全身投与 (経口、静注) による粘膜内移行度は極めて不良で有効濃度を確保させ難く、従来局所療法が広く用いられている所以でもあろう。

そこで局所療法に際して、使用薬剤は如何なる状態で粘膜内に浸透するのか、Electrophoresis の応用により粘膜内濃度を一層高めうる可能性があるのではなからうかと考え、第 2 塩化鉄、スルファミン、ペニシリンを示

標として、経時的に組織化学的ならびに定量的に比較検討した結果、非通電例に比し通電例に、比較的短時間、かつ粘膜の深部にまで多量の薬剤を浸透させることを明らかにし、本法を臨床的に応用し一層効果を挙げたのである。

しかし、他方 CP, KM の高濃度溶液(100 mg/ml, 400 mg/ml) を家兎の上顎洞内に注入し、その2週群と4週群の粘膜に及ぼす影響を組織学的に観察したところ、上皮細胞の軽度な多列化と杯状細胞の増生、上皮層に軽度の細胞浸潤がみられ、電顕レベルにおいては線毛の不規則化、脱落、断裂などのほか線毛細胞体内に著明な空胞形成や Mitochondria を始め小器官の不鮮明化、とくに4週群に autophagic vacuole の出現を認めたのである。

以上の知見からして慢性副鼻腔炎の化学療法に当つては、その細菌学的背景あるい抗生剤の粘膜内移行度からみて局所療法が合理的であつて、その際粘膜内濃度を一層高めるよう工夫することにより、臨床治療効果を向上させうる可能性もあるが、その反面高濃度の抗生剤は粘膜の機能上大切な役割を有する線毛細胞に障害を与える危険性のあることにも留意すべきである。

眼科領域

大石正夫・中枝武豊

新潟大学眼科

眼感染症における化学療法には、眼の構造上の特殊性にもとづいて従来局所療法と全身療法のそれぞれ単独投与、ならびに併用投与が行なわれている。

局所療法には、点眼、局所注射、イオントフォレーゼ、角膜浴などがある。全身療法は経口、筋注、静注が行なわれる。

両者それぞれに特徴をもっているが、一般に局所療法によれば眼内移行はすぐれて眼組織内濃度も大である。いつぼう局所の障害は局所療法のほうが大きい。その他手技の難易では全身療法は容易であるが局所療法は必ずしもそうではない。不感菌の迷入も局所療法のほうで多くみられる(桐沢)。

いずれの投与方法によるにしても、眼感染症に対する適切な治療効果を期待するためには、病巣組織内に有効濃度の薬剤を移行させることが最も大切である。

今回は主として眼内移行と治療効果との関係を中心に、全身療法と局所療法を比較してみたいと思う。

まず最初に、基礎的問題として日常最も賞用される点眼剤についての検討成績を述べる。

1. 点眼剤の安定性

点眼液中の薬剤の安定性は、溶液の温度、pH ならびに薬剤の解離度に影響される。

0.5% CER 点眼液の実験によれば、室温で pH アルカリ側で不安定となり、氷室(5°C) > 室温(20~25°C) > ふらん器(37°C) の順に低温度側で安定性が増すことが分かる。その他最近登場した化学療法剤の水溶液安定性について調べているが、一般に pH が低くなるに従つて安定性が増し、高温によつて薬剤が分解し易くて不安定になることが知られた。

2. 点眼による眼障害について

眼に抗生剤溶液を点眼した際の眼障害度を、家兎眼に1時間毎、5回点眼して結膜、角膜に対する影響について検討した。

0.5% CER 溶液ではほとんど異常が認められず、障害度はない。PL-B 溶液では1%液でかなり眼障害がつよくみられるが、0.5%液ではほとんど障害はない。このように薬剤の局所投与には至適濃度があるので、これに従つて局所療法を行なうことが肝要である。

3. 眼内移行と治療効果との関係

眼病巣を外眼部、眼球内部の2つの部分に分けて、それぞれ局所、全身投与による眼内への移行と治療効果について検討した。

外眼部化膿症として家兎に緑膿菌性角膜潰瘍を発症させ、これに GM を点眼、結膜下注射、角膜注射、筋注した。角膜注射により最もすぐれた効果がみられ、次いで結膜下注射で、筋注、点眼はこれらに劣るもので、これは各種投与方法による角膜組織内濃度に平行するものであつた。

次に眼球内部の化膿症として、家兎眼にブ菌性化膿性ブドウ膜炎を発症させ、これに PC-G を局所、全身投与別に投与して臨床効果をみた。筋注時が最もよく、次いで結膜下注射、点眼の順となり、この結果は正常眼における PC-G の前房内移行の順位と平行しないものであつた。このことは炎症眼における Barrier の態度が異なることによると考えられたので、正常眼と炎症眼における PC-G の投与方法別房水内移行を検討した。それによれば、筋注によつて炎症眼で、最も移行が良くなつて高い移行濃度を示すことが分かつた。

以上のように眼の治療効果は病巣部位別に薬剤の投与方法を考慮すべきであり、一般に外眼部の病巣には局所投与が主体となり、眼球内部には全身投与を重視すべきものとする。

〔追加発言〕 外科手術後の創化膿に対する術前・術中投与の効果について

加藤繁次(東京歯大外科)

腹部外科手術後の創化膿予防に関する化学療法剤の投

用法を一定の疾患で、一定の術者と助手による手術で創面菌の有無を検索した1,234例について、従来の術後化学療法剤全身投与方法と、創面局所注入洗滌のみの方法と、私達が昭和38年以来主張している加刀1時間前に筋注射し、創を閉じる前に創面局所に注入する方法とを、化学療法を全く施行しなかつた症例との間で比較検討を行なつてみた。非投与例では、その創化膿率は6.8%で、従来の術後投与のみの症例では8.6%であるのに比し、創を閉じる際に、創面局所に注入するのみの方法では、0.7%と著明に減少を示した。そこで創面菌陽性例507例の創面菌に最も感受性が高く、殺菌的薬剤であるカネンマイシン200mgを加刀1時間前に筋注射し、術中血中濃度を高くし、閉創時創面にやはり同様に感受性の高いゲンタマイシン40mgを注入洗滌する方法をとつたところ、0.7%の化膿率とやはり著明な減少を示した。しかし抗生剤の効果をみるには、創面の汚染しなかつた症例は当然除外すべきものであるから、創面菌陽性ののみを取り出して比較検討してみると、その化膿率は、非投与例は17.9%であるのに対し、術後投与のみにては、これよりやや減少し11.8%であり、創注入のみでは2.6%と著明に減少を示したが、術前術中投与では、1.0%と最も少ない結果を得た。これを創面菌陽性率からみると、術後投与例が63.3%の創面菌陽性率であるのに比し、術前術中投与例では18.5%と著明な減少を示し、創面菌減少にも役立ち、創面菌数の上でも、術後創化膿例や術後投与例では、創面菌数の多いものが高率をしめるのに比し、術前術中投与例では、逆に創面菌数の少ないものが多い結果を得て、菌数の減少にも有効であると思われる。各投与方法の創面菌に適正な薬剤の投与されたもののみについての比較でも同様の結果であることから、従来の術後投与は、期待するほどの効果がなく、適正な殺菌的薬剤の創面注入が有効で、それにもまして、私達の加刀1時間前筋注、閉創時創面注入法が最も有効である結果を得た。

有効な理由として、

- 1) 加刀1時間前、推定創面菌に対し感受性があり、殺菌的薬剤を筋注射することにより術中血中濃度を最高とし、創面ならびに腹腔内滲出液へ移行させ得ること。
- 2) 推定創面菌に対し、やはり感受性があり、殺菌的薬剤を注入洗滌し、創面菌の増加しない前に、注射等では問題にならない高濃度を直接細菌に接触させ、また術前筋注薬剤の血中濃度が下る頃に、これが吸収され、有効血中濃度を高く長く維持すること、が術前術中投与の有効な理由である。

〔追加発言〕

久保田健二（長崎大学産婦人科）

我々は子宮頸癌術後に頻発する尿路感染症に対して予防あるいは治療の目的で種々の薬剤の膀胱注入を行なつているが、その一部について検討を加えた。

ポリミキシン10mgを膀胱洗滌後等に1日6回注入した例では予防的に使用したものの半数にポリミキシン耐性の菌が出現し、いつばう治療の使用では感受性菌の場合は、いちおう全例に菌の消失を見るが、その後全てにほかの菌が交代して出現した。

この場合膀胱内の薬液濃度は最も薄まった状態で50mcg/ml程度になり全身投与で得られる濃度よりやや濃い程度であつた。

そこでカナマイシンを1mg/ml以上と高濃度に注入してみたがやはり菌の消失は見られなかつた。

このように局所注入の臨床効果には問題があると考え、菌の消長が実際にはどのように変動しているかについて観察したところ、種々のタイプが見られた。

すなわち、1)感受性薬剤注入により菌消失後ほかの耐性菌が出現するもの、2)耐性薬剤注入で菌の消長に変化の見られなかつたもの、3)予防的に全身投与と局所注入を行なつたにも拘らず耐性菌が出現し、その後消失したもの、4)予防的に感受性薬剤の全身投与を併用し、併用中止後直ちに菌が出現し持続したもの、5)同様の経過で菌がいつたん出現しその後消失したもの、6)感受性薬剤注入により菌は消失したが、その後耐性菌が再三菌交代を起すもの、7)感受性薬剤注入に耐性薬剤の全身投与を併用し、再三短期間の菌交代をした後消失するもの、8)耐性薬剤注入に抗炎症剤の全身投与を併用して菌が消失したもの、9)併用の全身投与で混合感染を防止したが基礎感染菌は持続したもの。

以上のように局所療法時の菌の消長は極めて複雑で、局所注入の効果は臨床的に見た場合期待ほどでなく、また例え菌が消失して他の菌が出現するものが多く、膀胱洗滌ないしは注入という器械的操作による感染のチャンスに充分留意すべきで安易な局所療法はさけるべきと考える。

もちろん、症例によつて極めて高い薬剤濃度が要求される場合や、全身投与で副作用の懸念される場合には全身投与を併用したうえて試みられるべきと考える。

(パネルディスカッション)

薬剤、とくに抗菌剤の生体内代謝

司会 谷 奥 喜 平

岡山大学皮膚科

司会者の言葉

薬剤が生体に与えられると代謝されることは、サルブ

剤でそのアセチル化体やグルクロン酸抱合体が排泄されることで知られ、しかもこれら代謝物では抗菌性が低下することが証明されている。このようなことが抗生物質や他の薬剤にもあるであろうかを検討し、薬剤の効き方に対する宿主の側からの approach の試みとして、本パネルディスカッションを企画した。

薬の代謝と薬効

加藤 隆一

国立衛生試験所薬理部

最近、薬の効力や毒性の強さが生体内における薬の代謝と密接な関係にあることが明らかにされて来た。それゆえ、医薬品の安全性や有効性が問題視されるにつれて、医薬品開発における薬物代謝の研究が重要視されるようになった。

従来は医薬品は生体内で代謝をうけると薬効のない代謝物に変化するものと考えられていたが、最近に至り、代謝をうけることにより、始めて薬効を発現する薬のあること、また、薬効や毒性の増強する薬や、従来なかつた新しい薬効が出現する薬が存在することが明らかにされた。また、医薬品の効力や毒性の種差が、その薬の生体内代謝の種差に密接に関係していることから、医薬品開発過程における動物からヒトへの移行に関連して、薬の代謝研究が重要視されている。

いつぼう、数多くの薬の生体内代謝が、併用された他のいろいろの常用薬により阻害されること、さらに、いろいろな薬を1回または連続的に投与すると、肝ミクロゾームにおける薬物代謝酵素の活性が増加して、その薬および他のいろいろの薬の生体内代謝が著明に亢進することが明らかにされた。

これらの原因としては肝ミクロゾームの薬物代謝酵素の基質特異性がきわめて低く、脂溶性の薬のほとんどを代謝することが知られている。それゆえ、薬剤代謝酵素の阻害と誘導の問題はきわめて広範囲で、かつ複雑である。

抗菌剤については、スルホンアミド剤を除いては、一般に水溶性のものが多く、それゆえ多くの薬の大部分はそのまま尿中に排泄されるので、その生体内における代謝は、他の医薬品にくらべて、それほど重要ではなく、あまり研究されていない傾向があつた。しかし、他の多くの医薬品の研究の結果から、たとえ、代謝をうける割合が少ない場合でも、生体内代謝の薬の効力や毒性におよぼす影響は無視出来ないものであろう。さらに最近抗生物質の消化管吸収や血中濃度の持続が問題となり、分子修飾により、その脂溶性を高めようとする傾向

があるが、この場合にも、生体内代謝が第1に問題となつてこよう。抗生物質については、その抗菌力を指標とする生体内分布と化学定量の結果との関係を求める研究方法が常に大切であろう。

一般に薬は生体内で代謝をうける過程にあつて、不安定な中間体となるが、このものが、発がん、アレルギーを始め医薬品の毒性や副作用の原因となつていることが知られている。それゆえ、薬の有効性を高める問題と毒性や副作用との関連はきわめて複雑であり、今後これらの問題を医薬品の代謝研究との関連において捕えて行く姿勢こそは、医薬品の有効性と安全性のために欠かすことの出来ないものであろう。

抗菌剤代謝の臨床的研究(抗結核剤)

砂原 茂一

国立療養所東京病院

Rifampicin と INH を例にとつて抗菌剤代謝の臨床研究の筋道を考える。

1. 代謝研究には化学的定量法の開発がのぞましい

抗菌剤の場合は生物学的定量法が用いられていることが多いが代謝研究という立場からは化学的定量法の開発がのぞましい。RFP の血中濃度測定には血清 1 ml, H₂O 1 ml, phosphate buffer 1 ml を 3 ml amyralcohol で抽出し吸光度 335 m μ で測定。尿中全 RFP は尿 2 ml, phosphate buffer 1 ml を 2 ml isoamyl alcohol で抽出, 475 m μ で測定。遊離 RFP は尿 2 ml, phosphate buffer 1 ml を 1 ml benzene, 1 ml hexane で抽出, 475 m μ で測定。Desacetyl RFP (DARFP) は両者の差として算出。きわめて再現性の高い値がえられる。

2. 蛋白結合を考慮しなくてはならない

RFP はヒト血清の globulin 分割 (α, β) に結合するが albumin にはしない。INH は albumin に結合し、かついちじるしい個体差がある。

3. 代謝物を出きるだけ追及しなくてはならぬ

RFP の尿中代謝物としては DARFP のほか RFP と DARF のそれぞれの Quinone 体と 3-Formyl Rifamycin SV とを薄層 chromatography 上に確認しえた。このためには RFP と DARFP を分割してから展開する必要がある。この他にいくつかの未知代謝物が存在する。

4. 長期使用時の代謝パターンの追及が必要である

ことに抗結核剤は長期使用するから長期にわたる代謝研究が必要である。13 例に 1 月 1 回測定を計画的に行ない現在 3 月を終つた。血中濃度、尿中排泄量 (RFP, DARFP と) は 1 月目に著明に下がるがその後はほぼ

もちあいになる。

5. 吸収前の変化を考えねばならぬ

RFP を食後の唾液に混ぜると急速な酸化(Quinone 型化)がおこる(酸性)。薬剤の吸収前の変化ということも考えておかねばならぬ。

6. 個体差を考えなくてはならぬ

長期追及 13 例について日時の影響をこえた個体固有のパターンをみとめた。A 型を標準(9 例)とすると B 型は尿中排泄多峰性(3 例)、C 型は排泄量少なくかつ初期の山をつくらぬもの(1 例)。C 型は他にも 1 例みられた。血中濃度も A, B 型では最高 10 mcg/ml またはそれ以上であるが C 型では 2~3 mcg である(450 mg 負荷後)、INH については代謝型は遺伝形質であることはすでに確定され家族調査、集団遺伝学的調査によつて私達の遺伝仮説が証明された。

7. 人種差も追及されねばならぬ

INH については私達とアメリカ学者との共同研究などにより人種差の存在が疑えなくなった。長くアメリカに住んでいてもアメリカインジアンや日本人 2 世などは slow 遺伝子の頻度が低いのである。

スルファミン型薬剤の代謝

堤 貞 衛

国立多摩研

サルファ剤が比較的安全な薬剤として現用される 1 原因に、分子構造と抗菌機作との関係に論理的裏付けがしやすい点がある。今回はこれら物理化学的、管内細菌学的理論を割愛し、それで説明しがたい部分を列挙したい。(1)異化代謝:サルファ剤(SA)の N_4, N_1 位抱合は辛野、久島らの優れた研究が進み、イソメゾール、フェナゾール imino-NG に結実した。スルホン剤(SF)は N_1 位を考慮しないで良いが dimorphic change を考慮せねばならず、この場合やはり mono-mask 体が代謝物の主役を演じていた。 N_1 抱合研究には家兎より人が適しているが stable conjugates dose の場合、家兎では N_4 より N_1 の demask が優勢でこれら *in vivo* repository につき若干の検討を述べた。Mask の仕方で大いに異なるとはいえ SF の非対称性 mask は bis-demask を家兎、抗酸菌において起しやすい印象を受けた。当該細菌 intact cell による demask では、SA の N_4Ac より DDS の N_4Ac のほうが、また供試非抗酸菌よりも抗酸菌のほうが、さらに抗酸菌の中では Scoto-, Photo- より Nonphoto- のほうがそれぞれ活発な印象を受けた。Labile conjugates では当該 demask を証明していないが、菌体近辺でいわゆる surface tension

theory に質的变化が重なり、菌体への吸着、滲透が宿主細胞による demask と相まつて強まり、効果発現機序の要因であるとした。なおこれら研究にカラーオートラジオグラフも概形浮彫に手段たりうることを述べた。(2)吸着性:Alb 以外への吸着性で G-, A-およびその中間(M)型に分類し、 $^{131}I-T_4$ に関する A/G 値が添加薬剤濃度で影響される様相を解析してその証拠となした。 N_4G は吸着性を減じ N_4Ac は増す傾向が見られ、DDS の場合 mono, di と Ac 化されるほど M から strict A 型になるような印象を受けた。これに菌体が添加されると、薬剤は媒質と菌体の各吸着性に相関支配されて菌体へ非特異的に吸着したので、組織内では薬剤は宿主細胞以上に菌に吸着しやすいたとした。(3)副作用:今回は DDS 療法時、特に生起しやすい性結節性紅斑(ENL)に自己免疫の亢進傾向を推定引例した。抗アゾ DSDG 卵白 Alb 家兎血清 IgG とアゾ DSDG 人 Alb 抗原間沈降反応へのハプテン抑制反応を 15 種 SF で調べ、当 IgG に aminodiphenyl sulfone 決定基があることを確認、ただし DOSG の分子内アゾ重合基への抗体を含むおそれを述べ、持続性 SA 中当重合の起りにくい薬剤により追試中である。ENL を含むらい反応相が結節らいいへ悪化または類上皮細胞反応を経て好転する要因に蛋白結合性ホルモンの末梢組織滲透が関与せぬかを(2)の結果から考察したが、ENL では末梢病変による酸化還元能低下由来の末梢ヨード平衡変調、その状態での feedback 効果の有無など複雑で考察に留る。むしろ喰菌組織球を通した RES 賦活効果を考えたい。(4)管内抗菌機作:葉酸合成拮抗阻害のほかに Schiff 塩基生成による阻害、とくに菌体内への取込阻害が重視されていくであろうことに言及するに留めた。

2, 3 抗生物質の生体内代謝について

真 下 啓 明

北海道大学第二内科

薬物の代謝は 1 つには薬効の面への影響、1 つには生体への負荷という意味で副作用との関連で重要であり、抗菌剤について言えば抗菌力への影響、血中濃度の意義などについて新しい考え方を要求することになる。以下教室で行われた 2, 3 の抗生物質の生体内代謝に関する結果について述べたい。

1. Thiophenicol

Chloramphenicol はヒトでは肝におけるグルクロン酸抱合による不活化が知られている。近縁な Thiophenicol の代謝を北大薬学部有田教室の協力をえて予想される代謝物を合成、その TLC による分離固定法を確立、

モルモット、およびウサギに Thiophenicol 投与後の胆汁および尿中代謝物を追及した。その結果モルモットでは胆汁、尿ともに Thiophenicol-glucuronide が大部分をしめ、Thiophenicol および Thiophenicol-base が証明された。これに反しウサギでは胆汁、尿ともに Thiophenicol 自体が大部分であり、その他 Thiophenicol-base, Thiophenicol glucuronide が証明された。両動物とも Methylsulfonylbenzaldehyde, Methylsulfonylbenzoic acid は証明しえなかつた。

2. Clindamycin

Wistar 系ラットに phenobarbital 前処置後 Clindamycin を投与すると一過性に血清抗菌力の増強がみられた。この本態は代謝物である N-demethyl-Clindamycin への転換促進によるものであることを証明した。Lincomycin についてはこの現象はみられない。

3. Erythromycin-propionate

Erythromycin 誘導体である本剤は第1次的には Erythromycin への脱エステル化は行なわれない。このことと肝障害性との関係も考慮するべきであろう。

抗生物質の生体内代謝と体液内濃度

清水喜八郎

東大第一内科

抗生物質の生体内代謝の、臨床的な影響として、1)は抗菌力と薬物との関係、2)は副作用との関係である。

1)のうち、とくに抗生物質の生体内代謝がその血中濃度、体液濃度、とくにその活性濃度におよぼす影響と代謝物に抗菌活性があり、その代謝物と母体の体内分布がことなる場合について、前者を Cephaloglycin を例に、後者は Rifampicin を例にとつてのべた。

Cephaloglycin

Cephaloglycin は、生体内においてほとんどが、Desacetylcephaloglycin に代謝される代謝物の Desacetylcephaloglycin の抗菌力は、*Sarcina lutea* PCI 1001 に対して母体と変りはないが、*Streptococcus hemolyticus* Cook, *Bacillus subtilis* に対しては弱くなる。

したがつて、*Sarcina lutea* を用いた場合は、desacetylcephaloglycin をふくめたものが測定可能であり、実際の値よりやや高めにでてくるし、*Bacillus subtilis*, *Streptococcus hemolyticus* では低濃度の desacetylcephaloglycin はひつかかつてこないのので、測定値は実際より低めの値がえられることになる。

このような場合に、母体と、代謝物の抗菌活性を分別して測ることが必要となつてくるが、この場合、*Sarcina lutea* と *Bacillus subtilis* を用い分別定量を試みたが、

この方法は必ずしも正確でなく、Chromatograph により分別定量法がもつとも適切な方法である。

このように活性濃度の測定値の背景には、代謝の影響がみられ、その測定値の意義および、測定方法の検討が必要である。

Rifampicin の場合も、Cephaloglycin の場合に比較的にており、その代謝物の主なものは、その Desacetyl 体で、母体に比し抗菌力は、*Sarcina lutea* を除き、低くなるので、測定方法上では、Desacetyl 体の割合が多い検査材料においては、前述の場合に比し程度は弱いと同じことがおこる。

もう1つは、この薬剤では母体と Desacetyl 体が生体内の動態、分布がことなることである。

Desacetyl 体のほうが肝への親和性が、母体よりつよく、胆汁中に Desacetyl 体として排泄されたものが、腸管から再吸収され、腸肝循環をなしている。このような分布のちがいを臨床的に応用することも可能となつてくる。¹⁴C Rifampicin を投与し、モルモット(この場合比較的ヒトに近い代謝をする)、とラットにおける本剤の生体内分布をも併せ検討し、モルモットにおけるほうが体内停留時間が長いことがしられたが、このことは生体内代謝と関係があるであろう。

以上、抗生物質の体液濃度測定値のあらわす意義を考える場合、薬剤の生体内代謝を考えなくてはならない例、測定方法のチェック、一定の基準の方法での測定の必要性を強調したい。また活性型のみでなく不活性を強調したい。また活性型のみでなく不活性化されたものの体内追求は、薬剤の生体内運命、安全性のうえから必要であることを附言する。

〔討論〕 加藤隆一(国立衛生試験所薬理)

抗菌剤もその吸収性や組織分布性が高まることや血中濃度の持続性がよくなるなどの点から、将来は次第に脂溶性の高い化合物になる傾向になるものと思う。それゆえ、抗菌剤の代謝研究はますます重大な意義をもつようになると思う。その際、やはり化学的な定量法と微生物学的な定量法を併用することが、抗菌剤の薬効を高め、副作用を防ぐために欠くことのできない条件となるものと思う。

〔追加〕 真下啓明(北大第二内科)

薬物の代謝を考えると、どんな形であることが理想か、代謝のすくないことがよいか、活性基が副作用の作用基と同じ部位なら早く解毒代謝されるほうがよいであろうし、今後の広範な研究が必要である。

〔討論〕 清水喜八郎(東大一内)

生体内で代謝されないで排泄されるようなものがあるかもしれない。また、生体内で炎症局所についてそこで

不安定な代謝物ができ、そのものがたかい抗菌活性をもつようなものであれば、あるいは抗菌活性、副作用の上でも理想的になるかもしれない。

〔しめくり〕 砂原 茂一 (国立療養所東京病院)

今までの抗菌剤の化学療法という臨床的にきくかきかないか、ただか起因菌に対する細菌学的なアプローチが主であったようであるが、副作用の問題が大きく社会問題になるということだけから考えても、もはやそれだけではすまない段階になったといつていい。昨年アメリカの National Academy of Sciences-National Research Council の Drug Research Board が Application of Metabolic Data to Drug Evaluation という長文の報告ないし勧告を出しているが、代謝研究から新しい有効で安全な薬をつくるというよりも我々臨床研究者としては日々新しく出る薬を臨床的に正しく用いるためにも今後代謝研究が促進されねばならないと考える。この機会にこのテーマをとりあげられた谷奥会長に感謝したい。

〔研究会報告〕

1. 1969年分離赤痢菌の薬剤耐性

薬剤耐性赤痢研究会

(会長 江崎 唯人)

鈴木 義雄, 丹治 汪, 横井 忠男, 平石 浩
勝 正孝, 星野 重二, 戸谷 徹造, 杉山 茂彦
内藤伝兵衛, 山本 琢三, 秋葉 亨, 善養寺 浩
高橋 武夫, 岡田正次郎, 木村 貞夫, 篠川 至
坂崎 利一, 北浦 敏行, 三橋 進, 乗木 秀夫
中谷林太郎, 斎藤 誠, 御簾納孝治郎, 今川 八東
高橋 良二, 加藤 貞治, 松原 義雄, 鶉飼新一郎
小川 順一, 富沢 功, 橋本 一

吾々は1965年以来、6大都市立病院を含む18施設の病院および衛生研究所において分離された赤痢菌について、Chloramphenicol (CP), Tetracycline (TC), Streptomycin (SM), Sulfanilamide (SA), Aminobenzyl penicillin (AB-PC), Kanamycin (KM), Paromomycin (PRM), Fradimycin (FRM), Colistin Methansulfonate (CL), Furatrizin (FT), Furazolidon (FZ), Nalidixic acid (NA), Cephaloridine (CER), Gentamicin (GNT) の14薬剤に対する赤痢菌の感受性について検討を加えて来た。今回は1969年に分離された880株について報告する。

赤痢菌の施設別分離株数は、都立駒込病院42株、都立墨東病院85株、都立荏原病院95株、都立豊島病院

112株、横浜万治病院65株、名古屋東市民病院33株、市立京都病院93株、大阪桃山病院23株、神戸中央市民病院11株、都立衛研96株、神奈川衛研63株、栃木衛研46株、新潟衛研55株、札幌病院隔離病舎12株、埼玉衛研36株、大阪公衛研22株の計889株であつた。

1. 各薬剤耐性株分離頻度：CP耐性菌の分離は681株(76.6%)、TCは670株(75.3%)、SM703株(79.1%)、SA807株(90.9%)で以上の4剤に対する耐性菌が圧倒的に多く、次でNA耐性菌、AB-PC耐性菌、KM、FRM、PRMおよびCER耐性菌が分離されたが、いずれも数%の分離頻度に過ぎず、GNT、CL、FT、FZに対する耐性菌は分離されなかつた。なお各薬剤の耐性限界は従来の報告のとおりである。

2. TC、CP、SM、SA4剤についての薬剤耐性型：分離株の薬剤耐性型はTC、CP、SM、SAの4剤耐性型が相変らず高頻度の分離率を示し、889株中647株(72.8%)を占め、次でSA1剤耐性100株(11.2%)、感受性菌71株(8.0%)、CP、SM、SA30株(3.4%)、TC、SM、SAおよびSM、SAは共に11株(1.2%)で、他の耐性型を示すものは0.8%以下の分離頻度であつた。

3. 血清型の分布：分離された赤痢菌の血清型分布はゾンネ菌が大半を占め、663株(74.6%)の頻度で分離されている。次でフレキシネル2aが127株(14.3%)、3aが37株(4.1%)となり他の血清型については2.5%以下の分離率であつた。TC、CP、SM、SA4剤耐性菌に於ける血清型については、647株中571株(88.2%)がゾンネ菌であつた。

4. 4剤以外の耐性について：AB-PC耐性株は20株あり分離頻度は2.2%を示し、そのうち14株がゾンネ菌であつた。20株中17株は4剤耐性を伴ない、4剤耐性にCERを加えた5剤耐性を伴なうもの1株、TC、SM、SAおよびTC、SA、CERを伴なうものがそれぞれ1株分離され、AB-PC耐性値は100mcg/mlのもの7株、他は200mcg \leq であつた。なお細胞接触によるAB-PC耐性の伝達性は全株共に陽性であり、R因子による耐性であることを示した。

CER耐性菌は上記AB-PC耐性の2株にみられるが、血清型はゾンネで耐性値は12.5および25mcg/mlと低く、CERの伝達性は認められなかつた。

NA耐性菌は29株(3.2%)、血清型は全株共にゾンネ菌で、耐性値は25~100mcg/mlを示し、NA耐性の伝達株は1株もなかつた。

KM耐性株は8株(0.9%)であり、同時にPRM、FRM耐性を伴なつていた。これら3剤はaminocyclitol系薬剤であり交叉耐性を示すものと考えられる。耐性値

は KM 200 mcg/ml \leq , PRM 200 mcg/ml \leq を示し, FRM に於いては 25~200 mcg/ml \leq の値を示し, KM, PRM, FRM 共に耐性の伝達が認められた。薬剤耐性型は全株が 4 剤耐性を伴ない, また 8 株中 5 株はゾンネ菌であつた。

以上の結果を前年度と比較すると, 薬剤耐性菌, 薬剤耐性型, 血清型の分布等に於いて特記すべきものはなかつた。

2. 1967 年度及び 1968 年度分離ブドウ球菌の薬剤耐性ならびにフェージ型

耐性ブドウ球菌研究会

(会長 市川篤二)

演者 大島 洋

藤井 良知, 石原 恵三, 石山 俊次, 河盛 勇造
北本 治, 小酒井 望, 古屋 暁一, 真下 啓明
松本 慶蔵, 三橋 進, 水野 重光, 中村 正夫
清河 寛次, 柴田 清人, 清水喜八郎, 白羽弥右衛門
高安 久雄, 武田 盛雄, 谷奥 喜平, 徳臣晴比古
上田 泰, 梅沢 浜夫, 八木沢行正, 吉岡 一

ブドウ球菌の薬剤耐性は, 結核菌, 赤痢菌の場合と並んで, 多剤耐性という特徴で近年疫学的に最も重要な問題となつてきた。また病院ブドウ球菌という名が生ずるほど, 各病院で特徴ある耐性型, フェージ型の菌が流行することが少なくない。しかもブドウ球菌は carrier 根絶が難しく, 消毒薬に対する抵抗力も比較的強いなど, 疫学上, 臨床上多くの問題を提供している。

今回は 1967 年, 1968 年に上記班員の所在する病院で分離された菌 1,173 について, 以下の項目について報告する。なお, 本報告に際し, 実験方法はすべて Chemotherapy 14(1), 1, 1966 に報告した方法に従つた。

- ① 各種薬剤に対する耐性度
 - イ) 分離頻度
 - ロ) 耐性分布
- ② 4 剤(PC, TC, SM, CM) を中心とした耐性菌の分離頻度
 - イ) 4 剤と他の耐性菌との関係
- ③ フェージ型
 - イ) フェージ型の年次推移
 - ロ) フェージ型と 4 剤の関係
- ④ CER 耐性
 - イ) CER 耐性菌と他の薬剤との関係
 - ロ) CER 耐性菌のフェージ型

〔質問〕 中沢 昭三 (京都薬大)

新しくサルファ剤の耐性限界が 1.6 mcg/ml 以上と決

められているが, その測定培地, 測定法は如何, ミューラー・ヒントン培地での測定では 1.6 mcg/ml では感受性となるが。

〔答〕 紺野 昌俊 (東大分院)

SA に関しては, SA が出現した当時の感受性値がどの程度であるかははつきりと判つていない。第 1 次耐性ブドウ球菌研究会では 12.5 mcg/ml に耐性, 感性の限界をおいたが, 今回の調査ではすべての菌の MAC は 0.8 mcg/ml 以上を示していた。すなわち, SA にはすべて耐性で谷は 0.8 mcg/ml にあると考えられ, 測定上の誤差を考慮したときには 1.6 mcg/ml にあると考え, そのようにした。従がつて細菌遺伝学的にみたときと類似する多少の意義を有するが, 必ずしもはつきりとした耐性遺伝学的な分類でもなく, また臨床的にみた耐性, 感性とも多少異なる点があることをお断わりしたい。

3. 1967 年より 1968 年にかけて本邦各地より分離された coagulase 陽性ブドウ球菌の phage 型および各種薬剤に対する耐性について, 各施設別及び分離病巣別の検討

耐性ブドウ球菌研究会

(会長 市川篤二)

演者 藤井 良知

藤井 良知, 石原 恵三, 石山 俊次, 河盛 勇造
北本 治, 小酒井 望, 古屋 暁一, 真下 啓明
松本 慶蔵, 三橋 進, 水野 重光, 中村 正夫
清河 寛次, 柴田 清人, 清水喜八郎, 白羽弥右衛門
高安 久雄, 武田 盛雄, 谷奥 喜平, 徳臣晴比古
上田 泰, 梅沢 浜夫, 八木沢行正, 吉岡 一

1961~66 年の第 1 次と別の構想と規約で市川会長の下に結成された第 2 次耐性ブドウ球菌研究会の 1968 年度 (一部 67 年度を含む) の菌についての検索成績を述べる。

全国 14 施設から送られた coagulase 陽性ブドウ球菌は 840 株で, 分離病巣では閉鎖性膿汁 286 を最多として開放性膿汁, 咽頭, 喀痰などがこれにつく。内科小児科系に気道由来菌, 外科系に膿汁由来菌が優勢であることは第 1 次と同様である。SA 耐性は抽出標本についてしか行なわなかつたが従来どおりほとんどすべてが耐性菌であつた。また約 700 株について MAC 分布曲線を作製して, 15 種の抗生物質に対する耐性規準濃度をおのおの定め, それについてのみ測定を行ないそれ以上の MAC を示した菌数を一括して耐性菌数とした。

840 株の phage 型をみると従来成績とくらべて著明な差が気付かれた。すなわち I 群菌の劇的の減少, II,

Ⅲ, 混合, 雑群の減少, 型別不能型の著明な増加である。

施設別にはⅡ群菌が閉鎖性胆汁から, またⅢ群菌が気道由来に優位に認められる従来同様の傾向を示す施設があつた。しかし分離病巣別にもⅠ群菌の様な著明な減少と型別不能菌の増加があることは施設別にも全国的に同じ傾向が一樣に見られるだけにⅠ群を主とする phage typing に検討を加えると同時に phage 80/83 と型別不能菌の関係を追求する必要がある, また prophage typing を行なう必要もあるように考えられる。なお型別不能菌の増加は世界的な傾向である。

この phage 型の著明な変化が薬剤耐性パターンに影響を与えないですむわけではない。

注目すべき変化は 0 剤耐性菌の著増で 47.6% に達する。ただ施設によるバラツキは大きい。第 1 次では SA 耐性が導入されているので 0 剤, 1 剤耐性の合計がこれに相当するが 30.8% であつた。耐性基本型である SM, TC, PC 3 剤耐性が減少して, 感受性が良くなつた傾向がある一方, 逆に 7, 8, 9 剤耐性菌が増加し多いほうでは 15 剤耐性菌まで生じている。

耐性基準濃度に僅かな変更があるので第 1 次, 第 2 次の結果を厳密には比較出来ないが, 基準が変わらない薬剤もあり, また基準に修正を加えて推察してみると PC 耐性の今回 33.7% は減少傾向にあり SM, TC も軽度とその傾向をます。しかし EM が 9.7% から 23.3% に著明に増加したのをはじめ LM, OM, SP, LCM も 20% 前後に上昇している。CP, KM も上昇がみられるが, いつぼう GM, NB, CER, ペニシリナーゼ耐性 PC 数はまだ耐性菌の出現頻度は低い。班員構成が変つた影響をさけるために, 施設・病巣・菌数等に大差のない東京地方だけをとり出して逐年変動をみているが, 基本的には全国的にみられた変化と同じ現象が観察されている。ただし中央検査式材料による施設の多剤耐性数, 耐性度はいづれも著明な特徴があり今後の分析が必要とされよう。

〔質問〕 中 沢 昭 三 (京都薬大)

薬剤の抗菌力測定には日本化学療法学会感受性測定法 (MIC 測定法) が定められ私もこれに従がつている。しかし, いつぼう耐性研究班では MAC を使用されており, 班外の私も研究者は大へん困つているが。

〔答〕 藤 井 良 知 (東大分院)

第 1 次以来 10 年間の成績との比較の必要もあつて MAC をとりつづける不便をかかしているが, 臨床側の要望が強く, 改善について検討の結果, 第 2 次研究会としては臨床的に使用された抗生剤については MIC, MAC の両者を測定して返送することとなつた。

4. 妊婦, 新生児, 未熟児及び乳児に対する Cephalosporin-C 製剤の適正使用量に関する検討

母子化学療法研究会 (会長 真柄正直)

演者 西村 忠史

張 南薫, 藤井 良知, 藤森 速水, 船津維一郎
市橋 保雄, 国分 義行, 九嶋 勝司, 松田 正二
水野 重光, 中沢 進, 西村 忠史, 柴田 清人
徳田 源一, 八木沢行正, 吉岡 一 (ABC 順)

グラム陰性, 陽性菌感染の機会の多い未熟児, 新生児では, 耐性菌の少ない Cephalosporin-C 系薬剤を使用することが多い。しかし肝・腎機能の未熟な新生児, 未熟児では, 本剤の生体内代謝は必ずしも成人と同じとは言えない。本研究会では未熟児, 新生児を中心に CER, CET を使用した際の血中濃度, 尿中排泄率をしらべ, さらに母体に投与した時の胎児に及ぼす影響を主に胎児臓器内濃度から推察し, また胎盤, 乳汁からの新生児への移行について検討した。この成績に基づいて, 未熟児, 新生児, 乳児に対する CER, CET の適正使用量, 方法を報告した。

なお濃度測定は溶連菌を用い, 微量法, 重層法で実施した。未熟児における CER 吸収を CER 25 mg/kg 筋注した場合の血中濃度でみると濃度ピークは生後日数の若い (1~10 日) ものでは 1 時間後, 17~28 日のものでは 30 分で, 半減期も生後日数の若いものほど延長している。いつぼう, 学童では半減期はより短くなる。

未熟児, 新生児では学童に較べ血中濃度低下は緩徐で, とくに未熟児では 6 時間までは新生児より高い血中濃度を維持している。なお学童では 12 時間でほとんど血中に証明されないが, 未熟児, 新生児ではそれぞれ 1.0~2.5 mcg/ml, 1.08 mcg/ml を示している。しかし CER は未熟児 (5~10 日), 新生児 (4~7 日) とともに血中濃度ピークは筋注後 30 分で, 半減期も 1 時間 30 分と等しく, 血中濃度はともに急速に低下して 8 時間後にはほとんど血中に証明されない。これは成人の場合とほとんど同じである。しかしながら CER を新生児に 25 mg, 50 mg/kg 連続筋注したが蓄積傾向はほとんど認められず, 乳児でも同様であつた。CER の尿中排泄率を 12.5~25 mg/kg 1 回筋注して検討すると, 未熟児 (5~7 日), 新生児 (10 日) では 12 時間までにそれぞれ 29.1%, 25% で, 乳児 61.6%, 成人 62.3% に劣つた。しかし未熟児でも生後 17~25 日になると 6 時間までは乳児, 成人に劣つたが, 12 時間では 58.5% と前 2 者との間に差はみられない。CET の排泄はよく, 新生児でも成人

に較べ排泄率は劣っていない。CER の経胎盤移行を母血清、臍帯血清でみると、母血清では筋注 30~60 分後に最高濃度に達し、以後急速に低下するが、臍帯血清では 90~120 分で最高となり、3 時間以後は母血清を上回る。羊水には筋注 1 時間で CER 測定可能となり、6 時間に最高となる。悪露にも筋注後 6 時間でも有効濃度が証明され、産褥子宮内感染症治療にも有効と考えられた。母乳移行については CER, CET 1.0 g を母体に筋注した場合、移行度は極めてよいが、母乳を通しての新生児への移行は全くみられない。胎児臓器移行は CER では腎>肺>肝>心、CET では腎>肝>肺>心>脳の順であり長期連続投与や腎障害のある妊婦には CP に較べれば軽度ではあるが蓄積を考え留意する必要がある。既に Cephalosporin-C 系薬剤が小児細菌性感染症において、すぐれた治療効果を上げていることは言うまでもないが、以上の成績に基づいて未熟児、新生児に対する CER, CET の適正使用量ならびに方法は下記のように行なう。

	未熟児・新生児	乳児・幼児・学童
Cephaloridine	25~30 mg (60 mg)/kg/日 分 2~3 筋注	30~50 mg (100 mg)/kg/日 分 2~4 筋注
	重症例では 60~100 mg/kg/日 まで増量、尿蛋白に注意	
Cephalothin	50 mg/kg/日 分 3~4 筋注	

5. 妊婦・新生児・未熟児及び乳児に対する Penicillin 製剤の適正使用量に関する検討

母子化学療法研究会 (会長 真柄正直)

演者 松田 静治

張 南薫, 藤井 良知, 藤森 速水, 船津維一郎
市橋 保雄, 国分 義行, 九嶋 勝司, 松田 正二
水野 重光, 中沢 進, 西村 忠史, 柴田 清人
徳田 源一, 八木沢行正, 吉岡 一 (ABC 順)

Penicillin 製剤の中でも、Penicillinase 耐性合成 Penicillin および Aminobenzyl-Penicillin 等が、新生児や未熟児の感染症に使用されるようになって来た。中でも上記両剤の合剤が新生児や未熟児の感染症が、グラム陽性・陰性いずれの菌によつても起こり得ることや、重篤な経過をとり易いことから使用される機会が多くなって来た。

しかし、これらの新しい Penicillin 製剤が、新生児や未熟児の体内でいかなる代謝経路をとるのか、適正使用量はどの程度の量であるのかということについては不

明なことが多い。ことに合剤として使用する際には、その代謝の過程は不明なことが多い。今までに判っていることは、これらの Penicillin 製剤のあるものについては、血中濃度の半減期が延長すること、またある製剤では血中ビリルビンの蛋白結合との間に競合があるということなどである。

以上のような理由から、研究会では、各種 Penicillin 製剤をとり上げ、合剤をも含めて、各種製剤の新生児・未熟児における血中濃度および尿中排泄率を測定し、併せて妊婦に投与した際の胎児への影響、胎盤および乳汁を通じての新生児への移行、副作用の有無等についてしらべたものを報告する。多くの製剤では血中濃度の半減期は延長し、尿中排泄量も少なくなっている。

〔新薬シンポジウム 1〕

ナフシリン (Nafcillin)

司会 藤井 良知 (東大分院小児科)

細菌学的見地から

順天堂大臨床病理 小酒井 望

昭和 45 年 1 月 31 日の Nafcillin 研究会に於いて発表された各研究機関の成績と、私どもの研究成績から、本抗生物質の抗菌力を中心として細菌学的諸成績を総括した。

まず黄色ブドウ球菌の本剤に対する感受性は、12 施設 672 株の検査成績によると、1.2% に >100 mcg/ml のものが認められたが、残る 98.8% はすべて 6.25 mcg/ml で発育を阻止され、大半は 0.39 mcg/ml 以下であつた。これら NF-PC に高度感性の菌株の中には、PC-G、その他常用抗生物質に耐性の株も多数含まれている。MCI-PC, MPI-PC と MIC 値をくらべると、測定誤差範囲内ではほぼ等しいといえる。

Staph. epidermidis も黄色ブドウ球菌とほぼ同様の感受性を示した。

溶血レンサ球菌 78 株の感受性は 0.39~0.025 mcg/ml で、MCI-PC よりも MIC 値は多少小さいようであつたが、PC-G にくらべると PC-G は 0.1~≤0.006 mcg/ml で、MIC 値は劣っていた (順大)。

肺炎球菌、リン菌、ジフテリア菌も NF-PC に感性であるが、その MIC 値は PC-G にくらべると大きく、その抗菌力は劣つていると考えられる (新大眼科)。なお大腸菌、*Klebsiella*, *Proteus*, *Morganella*, *Rettingerella* の腸内細菌は、計 131 株検査したが、すべて >100 mcg/ml の高耐性であつた (大阪市大第一内科、順大)。

嫌気性菌では、グラム陽性球菌 8 株はすべて 6.25